

**Síntesis y evaluación biológica de
nuevos flavonoides y biflavonoides**

**Trabajo presentado por Gabriel Segrera
para aspirar al título de Doctor en Química**

Síntesis y evaluación biológica de nuevos flavonoides y biflavonoides

**Trabajo presentado por Gabriel Sagrera
para aspirar al título de Doctor en Química**

Tribunal

Dr. David González

Dr. Fernando Ferreira

Dra. Albertina Moglioni

Dra. Gloria Serra

Dr. Gustavo Seoane
(Director de Tesis)

**Departamento de Química Orgánica
Facultad de Química
Universidad de la República**

Julio de 2011

INDICE GENERAL

1	ANTECEDENTES	1
1.1	ESTRUCTURA GENERAL Y NOMENCLATURA DE FLAVONOIDES	2
1.2	GENERALIDADES DE FLAVONOIDES Y BIFLAVONOIDES	7
1.2.1	ESTADO NATURAL Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE FLAVONOIDES	7
1.2.1.1	Estado natural y abundancia	7
1.2.1.2	Funciones en plantas	9
1.2.1.3	Actividad biológica en animales	11
1.2.1.4	Otros usos	19
1.2.2	FLAVONOIDES C-ALQUILADOS	19
1.2.3	BIFLAVONOIDES	23
1.2.3.1	Biosíntesis de flavonoides	23
1.2.3.2	Estado natural	25
1.2.3.3	Actividad biológica de biflavonoides	26
1.3	ASPECTOS GENERALES DE LA SÍNTESIS DE FLAVONOIDES Y BIFLAVONOIDES	27
1.3.1	SÍNTESIS DE 2'-HIDROXICALCONAS	29
1.3.1.1	Por medio de una desconexión tipo 1	29
1.3.1.1.1	Por condensación aldólica	29
1.3.1.1.2	Por condensación de 2-cloro-2'-hidroxiacetofenonas	34
1.3.1.2	Por medio de una desconexión tipo 3	34
1.3.1.2.1	Método de Casiraghi <i>et al.</i>	34
1.3.1.2.2	Por rearreglo de cinamatos de fenilo	35
1.3.1.3	Por medio de una desconexión tipo 4	35
1.3.1.3.1	Por reacción de Heck	35
1.3.2	SÍNTESIS DE FLAVANONAS	37
1.3.2.1	Por interconversión de flavonoides	37
1.3.2.1.1	A partir de 2'-hidroxicalconas	37
1.3.2.1.2	A partir de 4-hidroxiflavanos	39
1.3.2.2	Utilizando precursores no flavonoides	39
1.3.2.2.1	Síntesis de Dauzonne <i>et al.</i>	39
1.3.2.2.2	Reacción de benzaldehídos con 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-propano-1,3-dionas	40

1.3.2.2.3	A partir de (3-bromo-1-fenilprop-2-inil)aril éteres	41
1.3.2.3	Síntesis directas	41
1.3.2.3.1	A partir de 2'-hidroxiacetofenonas y benzaldehídos polihidroxilados	41
1.3.2.3.2	A partir de fenoles y ácidos cinámicos	42
1.3.2.4	Mecanismo y efecto de los sustituyentes en la velocidad de ciclación	43
1.3.2.5	Aspectos estereoquímicos	44
1.3.3	SINTESIS DE FLAVONAS	45
1.3.3.1	Por interconversión de flavonoides	45
1.3.3.1.1	Métodos que implican el uso de halógenos como oxidantes	45
1.3.3.1.2	Uso de otros oxidantes	48
1.3.3.1.3	Por deshidrogenación catalítica	49
1.3.3.1.4	Otros métodos	49
1.3.3.2	Utilizando precursores no flavonoides	49
1.3.3.2.1	Método de Baker-Venkataraman	49
1.3.3.2.2	Método de Simonis	50
1.3.3.2.3	Por medio de una reacción de Wittig	50
1.3.3.2.4	Métodos que involucran cetonas acetilénicas	51
1.3.3.2.4.1	Ciclación de cetonas acetilénicas	51
1.3.3.2.4.2	Hidrólisis de cetonas acetilénicas	51
1.3.3.2.4.3	Por reacción en tándem Sonogashira-Michael	51
1.3.3.3	Síntesis directas	52
1.3.3.3.1	Condensación de Allan Robinson	52
1.3.3.3.2	Condensación de ácidos fenilpropiónicos con fenoles	52
1.3.4	SINTESIS DE FLAVONOLES	53
1.3.4.1	Por interconversión de flavonoides	53
1.3.4.1.1	A partir de 2'-hidroxichalconas	53
1.3.4.1.2	A partir de α -metoxi o α -benciloxi-2'-hidroxichalconas	54
1.3.4.1.3	A partir de flavanonas	54
1.3.4.1.4	A partir de flavonas	55
1.3.4.1.5	A partir de auronas	55
1.3.4.2	Síntesis directas	55
1.3.4.2.1	Método de Allan-Robinson	55
1.3.5	SINTESIS DE FLAVANOLES	56
1.3.5.1	Por interconversión de flavonoides	56
1.3.5.1.1	A partir de 2'-hidroxichalconas	56
1.3.5.1.2	A partir de flavanonas	57
1.3.5.2	Utilizando precursores diferentes de flavonoides	58
1.3.5.2.1	Método de Jew <i>et al.</i>	58

1.3.6	SINTESIS DE BIFLAVONOIDES	59
1.3.6.1	Síntesis de bichalconas y ciclacion posterior	59
1.3.6.2	Acoplamiento de dos unidades de flavonoide	60
1.3.6.2.1	Acoplamiento por reacciones de Ullmann o Suzuki	60
1.3.6.2.2	Acoplamiento oxidativo de flavanonas y flavonas	61
1.3.6.2.3	Acoplamiento reductivo	62
1.3.6.3	A partir de biflavonoides ya existentes	63
1.3.6.3.1	Rearreglo de Wessely-Moser	63
1.3.6.3.2	Por hidrogenación o deshidrogenación	63
1.3.7	SÍNTESIS DE FLAVONOIDES C-BENCILADOS	64
1.3.7.1	C-bencilación directa de un flavonoide	64
1.3.7.2	C-bencilación de precursores adecuados y posterior preparación del flavonoide	64
1.3.7.2.1	Condensación aldólica entre una 2'-hidroxichalcona C-bencilada y un benzaldehído	64
1.3.7.2.2	Reacción entre un fenol y un ácido cinámico	65
1.3.7.3	Síntesis de compuestos relacionados	65
1.3.8	SINTESIS DE 4-HIDROXIFLAVANOS (FLAVAN-4-OLES)	66
1.3.9	SINTESIS DE FLAVONOIDES UTILIZANDO MICROONDAS	68
2	OBJETIVOS Y METODOS	72
2.1	OBJETIVOS GENERALES	73
2.2	OBJETIVOS PARTICULARES	73
2.2.1	Síntesis de flavonoides simples y evaluación biológica preliminar	73
2.2.2	Síntesis de biflavonoides y evaluación biológica preliminar	73
2.2.3	Uso de metodologías "no tradicionales" aplicadas a la síntesis de flavonoides	73
2.3	METODOLOGIA	75
3	RESULTADOS Y DISCUSION	76
3.1	SINTESIS DE 2'-HIDROXICHALCONAS	77
3.1.1	OPTIMIZACION DE LA REACCION DE OBTENCION DE 2'-HIDROXICHALCONAS	77
3.1.1.1	Grupo protector metilo	77
3.1.1.2	Grupo protector sililo	81
3.1.1.3	Grupo protector acetato	82

3.1.1.4	Grupo protector bencilo	82
3.1.1.5	Grupo protector tetrahidropiraniolo	84
3.1.1.6	Grupo protector benzoato	86
3.1.1.7	Síntesis sin utilizar grupos protectores	86
3.1.2	PREPARACION DE DIFERENTES 2'-HIDROXICALCONAS	89
3.1.2.1	Preparación de diversos productos intermedios o precursores	89
3.1.2.2	Síntesis de 2'-hidroxichalconas	96
3.2	SINTESIS DE FLAVANONAS	99
3.2.1	OPTIMIZACION DE LA REACCION DE OBTENCION DE FLAVANONAS	99
3.2.1.1	A partir de 2'-hidroxichalconas	99
3.2.1.1.1	Grupo protector metilo	99
3.2.1.1.2	Grupo protector bencilo	103
3.2.1.2	Síntesis directas	103
3.2.1.2.1	A partir de 2'-hidroxiacetofenonas y benzaldehídos	103
3.2.1.2.1.1	Grupo protector acetato	103
3.2.1.2.1.2	Síntesis sin utilizar grupos protectores	104
3.2.1.2.2	A partir de fenoles y ácidos cinámicos	105
3.2.1.3	Síntesis de flavanonas utilizando microondas	105
3.2.2	PREPARACION DE DIFERENTES FLAVANONAS	107
3.3	SINTESIS DE FLAVONAS	110
3.3.1	OPTIMIZACION DE LA REACCION DE OBTENCION DE FLAVONAS	110
3.3.1.1	A partir de 2'-hidroxichalconas	110
3.3.1.1.1	Grupo protector metilo	110
3.3.1.1.2	Grupo protector bencilo	112
3.3.1.2	Método de Baker-Venkataraman	113
3.3.2	PREPARACION DE DIFERENTES FLAVONAS	114
3.4	SINTESIS DE FLAVONOLES	115
3.4.1	OPTIMIZACION DE LA OBTENCION DE FLAVONOLES	115
3.4.1.1	A partir de 2'-hidroxichalconas	115
3.4.1.2	A partir de flavanonas	116
3.4.1.3	A partir de flavonas	116

3.5	SINTESIS DE FLAVANOLES	117
3.5.1	OPTIMIZACION DE LA OBTENCION DE FLAVANOLES	117
3.5.1.1	A partir de 2'-hidroxichalconas	117
3.6	SINTESIS DE BIFLAVONOIDES	119
3.6.1	BIFLAVONOIDES UNIDOS EN EL ANILLO B EN POSICION 3',3'''	119
3.6.1.1	Grupo protector metilo	119
3.6.1.1.1	Sintesis de 2',2'''-dihidroxi-4,4',4'',4''',6',6'''-hexametoxi-3,3'' bichalcona, 168	119
3.6.1.1.2	Sintesis de hexametil-3',3'''-binaringenina, 174	124
3.6.1.1.3	Sintesis de la biflavona 9 (3',3'''-biapigenina)	125
3.6.1.1.3.1	Utilizando DMSO / I ₂	125
3.6.1.1.3.2	Por el método de Baker-Venkataraman	125
3.6.1.1.4	Sintesis de 3, 5, 7, 4', 3'', 5'', 7'', 4'''-octahidroxi-3',3'''-biflavona, 11	127
3.6.1.2	Grupo protector bencilo	127
3.6.1.2.1	Sintesis de 2',2'''-dihidroxi-4,4',4'',4''',6',6'''-hexabenciloxi-3,3''-bichalcona, 189	127
3.6.1.2.1.1	Por medio de una reacción de Ullmann	128
3.6.1.2.1.2	Por medio de una reacción de Suzuki	130
3.6.1.2.1.3	A partir de 5,5'-diformal-2,2'-dimetoxibifenilo, 167	134
3.6.1.2.2	Sintesis de 3',3'''-binaringenina, 8	135
3.6.1.2.3	Sintesis de biflavonoides sin OH en posición 5	135
3.6.1.2.4	Síntesis de 3',3'''-biapigenina, 9 , a partir de la bichalcona 189 .	136
3.6.1.2.5	Síntesis de bisdihidrochalconas	137
3.6.1.3	Grupo protector tetrahidropiranilo	137
3.6.2	BIFLAVONOIDES UNIDOS EN EL ANILLO B EN POSICION 2',2'''	139
3.6.2.1	A partir de 2'-hidroxichalconas	139
3.6.2.2	Por el método de Baker-Venkataraman	140
3.6.3	BIFLAVONOIDES UNIDOS EN EL ANILLO A	141
3.6.3.1	Iodación de chalconas	141
3.6.3.2	Condensación aldólica entre un dímero tipo AA' y un aldehído	142
3.6.4	BIFLAVONOIDES UNIDOS EN EL ANILLO C	145
3.6.4.1	Síntesis de 3,3''-biflavonas	145
3.7	FLAVONOIDES C-BENCILADOS	146
3.8	ACTIVIDAD BIOLOGICA	155
3.8.1	ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE FLAVONOIDES	158

3.8.2	ACTIVIDAD CITOTOXICA DE CHALCONAS, FLAVANONAS Y FLAVONAS	162
3.8.3	ACTIVIDAD ANTIFUNGICA DE BIFLAVONOIDES	165
4	CONCLUSIONES	171
5	PARTE EXPERIMENTAL	180
	Método general 1. Síntesis de 2'-hidroxichalconas	181
	Método general 2. Síntesis de 2'-hidroxichalconas	182
	2a. Síntesis de tetrahidropiraniléteres	182
	2b. Síntesis de 2'-hidroxi-tetrahidropiraniloxichalconas	182
	2c. Desprotección de 2'-hidroxi-tetrahidropiraniloxichalconas	182
	Método general 3. Síntesis de flavanonas utilizando AcOH glacial	182
	Método general 4. Síntesis de flavanonas por calentamiento con microondas	183
	Método general 5. Síntesis de flavonas.	183
	Método general 6. Síntesis de flavonoles.	183
	Método general 7. Desprotección de metoxilos en metilfeniléteres	183
	Método general 8. Hidrogenación de benciloxichalconas y benciloxiflavanonas	183
	Método general 9. Síntesis de alquilfeniléteres	184
	Método general 10. Síntesis de ioduros de arilo	184
	Método general 11. Síntesis de biarilos por reacción de Ullmann	184
	Método general 12. Síntesis de flavonas por el método de Baker-Venkataraman	184
	12a. Síntesis de ésteres de 2'-hidroxiacetofenonas.	184
	12b. Rearreglo de Baker-Venkataraman: obtención de 1,3-diaril-1,3-dicetonas.	184
	12c. Ciclación ácida de 1,3-diaril-1,3-dicetonas.	185
	Método general 13. Acetilación de fenoles	185
	Método general 14. Síntesis de 2'-hidroxiacetofenonas por rearreglo de Fries	185
	2',4-dihidroxichalcona, 1	185
	4'-hidroxiflavanona, 2	185
	4'-hidroxiflavona, 3	186
	cis-4'-hidroxiflavanol, 4a	186
	trans-4'-hidroxiflavanol, 4b	187
	4'-hidroxiflavanol, 5	187
	2',4-dihidroxi-dihidrochalcona, 6	188
	2', 2''', 4, 4', 4'', 4''', 6', 6'''-octahidroxi-3,3'''-chalcona, 7	188
	(±) 5, 7, 4', 5'', 7'', 4'''- hexahidroxi-3',3'''-biflavanona (3',3'''-binaringenina), 8	188
	5, 7, 4', 5'', 7'', 4'''- hexahidroxi-3',3'''-biflavona (biapigenina), 9	189
	3, 5, 7, 4', 3'', 5'', 7'', 4'''-octahidroxi-3',3'''-biflavona, 11	189
	2', 2''', 4, 4', 4'', 4''', 6', 6'''-octahidroxi-3,3'''-dihidrobichalcona, 12	190
	2'-hidroxi-4-metoxichalcona, 16	190
	4'-metoxiflavanona, 17	191

3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-1-(2-hidroxifenil)-1-propanona, 18	191
1,5-bis(2-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)-1,5-pentanodiona, 19	192
4-benciloxibenzaldehído, 25	192
4-hidroxi-4-[4-(benciloxifenil)]- 2-butanona, 26	192
(E)-4-[4-(benciloxi)fenil]-3-buten-2-ona, 27	193
2'-hidroxi-4-benciloxichalcona, 28	193
1- (2-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)-1-propanol, 29	193
2'-hidroxi-4-benciloxidihidrochalcona, 30	194
4-tetrahidropiraniloxibenzaldehído, 31	194
2'-hidroxi-4-tetrahidropiraniloxichalcona, 32	195
1,5-bis(2-hidroxifenil)-3-(4-hidroxifenil)-1,5-pentanodiona, 38	195
3-metoxi-4-benciloxibenzaldehído, 47	195
3-benciloxi-4-metoxibenzaldehído, 48	196
2-benciloxibenzaldehído, 49	196
4- <i>n</i> -butiloxibenzaldehído, 50	196
4- <i>n</i> -hexiloxibenzaldehído, 51	196
4- <i>n</i> -noniloxibenzaldehído, 52	196
2'-hidroxi-4'-benciloxiacetofenona, 54	197
2'-hidroxi-4'- <i>n</i> -butiloxiacetofenona, 55	197
2'-hidroxi-4'-tetrahidropiraniloxiacetofenona, 56	197
2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona (brevifolina), 57	198
2'-hidroxi-4',6'-dibenciloxiacetofenona, 58	198
2',4',6'-trihidroxiacetofenona (floroacetofenona), 59	198
1,3,5-trimetoxibenceno (tri- <i>O</i> -metilfloroglucinol), 61	199
2',4',6'-trimetoxiacetofenona (tri- <i>O</i> -metilfloroacetofenona), 62	199
2',4',6'-trimetoxi-3-metilacetofenona, 65	200
tri- <i>O</i> -bencilfloroglucinol, (1,3,5-tribenciloxibenceno), 66	201
<i>C</i> -bencilfloroglucinol (1-bencil-2,4,6-trihidroxibenceno), 68	201
di- <i>O</i> -bencilfloroglucinol, (1-hidroxi-3,5-dibenciloxibenceno), 69	201
2'-hidroxi-4',6'-diacetoxiacetofenona (di- <i>O</i> -acetilfloroacetofenona), 70	201
tri- <i>O</i> -acetilfloroglucinol (1,3,5-triacetoxibenceno), 71	201
1,3,5- trihidroxi-2,4,6-triacetilbenceno, 72	202
di- <i>O</i> -acetilfloroglucinol, 73	202
<i>O</i> -acetilfloroglucinol, 74	202
2'-hidroxichalcona, 77	202
3,4-dimetoxi-2'-hidroxichalcona, 78	203
2'-hidroxi-4,4',6'-trimetoxichalcona, 79	203
2'-hidroxi-3,4,4',6'-tetrametoxichalcona, 80	203
2'-hidroxi-2,5-dimetoxichalcona, 81	204
2'-hidroxi-3,4-metilendioxichalcona, 82	204
2'-hidroxi-4- <i>n</i> -hexiloxichalcona, 83	204

2'-hidroxi-4- <i>n</i> -noniloxichalcona, 84	205
2'-hidroxi-4,4'-di- <i>n</i> -butiloxichalcona, 85	205
2'-hidroxi-2-bromochalcona, 86	206
2'-hidroxi-2-bromo-4',6'-dimetoxichalcona, 87	206
2'-hidroxi-2-nitrochalcona, 88	207
2'-hidroxi-3-nitrochalcona, 89	207
2'-hidroxi-4-nitrochalcona, 90	207
2'-hidroxi-4-dimetilaminochalcona, 91	208
2'-hidroxi-4'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)chalcona, 92	208
2'-hidroxi-4',4'-di-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)chalcona, 93	208
2'-hidroxi-4'-benciloxichalcona, 94	208
2'-hidroxi-4,4'-dibenciloxichalcona, 95	209
2'-hidroxi-4-benciloxi-3-metoxichalcona, 96	209
2'-hidroxi-3-benciloxi-4-metoxichalcona, 97	210
2'-hidroxi-2-benciloxichalcona, 98	210
2'-hidroxi-4',6'-dibenciloxichalcona, 99	210
2'-hidroxi-4,4',6'-tribenciloxichalcona, 100	210
2'-hidroxi-2-bromo-4'-benciloxichalcona, 101	211
2'-hidroxi-3-iodo-4-benciloxichalcona, 102	211
2'-hidroxi-4,4'-dibenciloxi-3-iodochalcona, 103	212
2'-hidroxi-4, 4',6'-tribenciloxi-3-iodochalcona, 104	212
(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-1-(2-hidroxifenil)-5-fenil-2,4-pentadien-1-ona, 105	213
3-(2-bromofenil)-1,5-bis-(2-hidroxifenil)-1,5-pentanodiona, 108	213
2',4'-dihidroxichalcona, 109	213
2', 4', 4- trihidroxichalcona, 110	214
4'-metoxiflavona, 111	214
3-[3-(2-hidroxifenil)-3-oxo-1-(4-metoxifenil)propil]-4-metoxiflavanona, 112	214
(±) 2,4- <i>cis</i> -4'-metoxi-flavan-4-ol, 113	215
4'-metoxi-flav-3-eno, 114	215
(±) 2,4- <i>cis</i> -4,4'-dihidroxiflavano, 115	216
4'-benciloxiflavanona, 116	216
7-hidroxi-4-fenildihidrocumarina, 121	216
flavanona, 122	217
4'-nitroflavanona, 123	217
4'-dimetilaminoflavanona, 124	217
3',4'-dimetoxiflavanona, 125	217
3',4'-metilendioxi-flavanona, 126	218
5,7,3',4'-tetrametoxiflavanona, 127	218
5,7,4'-trimetoxiflavanona, 128	218
2',5'-dimetoxiflavanona, 129	219
7,4'-dibutiloxiflavanona, 130	219

2'-bromoflavanona, 131	220
4'- <i>n</i> -hexiloxiflavanona, 132	220
4'- <i>n</i> -noniloxiflavanona, 133	221
5,7-dimetoxi-2'-bromoflavanona, 134	221
7-benciloxiflavanona, 135	222
2'-benciloxiflavanona, 136	222
7- hidroxiflavanona, 137	223
2'-hidroxiflavanona, 138	223
5,7-dibenciloxiflavanona, 139	223
5,7,4'-tribenciloxiflavanona, 140	224
7-benciloxi-5-hidroxiflavanona, 141	223
5-hidroxi-7,4'-dibenciloxiflavanona, 142	224
5,7-dihidroxiflavanona (pinocebrina), 143	224
5,7,4'-trihidroxiflavanona (naringenina), 144	224
3-iodo-4'-metoxiflavona, 145	225
4'-benciloxiflavona, 146	225
3-iodo-4'-benciloxiflavona, 147	225
6-iodo-4'-benciloxiflavona, 148	225
6,8-diiodo-4'-benciloxiflavona, 149	226
2'-hidroxi-4-metoxidibenzoilmetano, 152	226
flavona, 153	226
3',4'-dimetoxiflavona, 154	226
5,7,4'-trimetoxiflavona, 155	227
5,7,3',4'-tetrametoxiflavona, 156	227
4'-dimetilaminoflavona, 157	227
4'-nitroflavona, 158	227
2'-bromoflavona, 159	228
4'-metoxiflavanol, 160	228
3,3,4'-trimetoxiflavanona, 162	228
3,4'-dimetoxiflavanol, 163	228
cis-3-hidroxi-4,4,4'-trimetoxiflavano, 164	229
cis- 4'-metoxiflavanol, 165	229
trans- 4'-metoxiflavanol, 166	229
5,5'-diformil-2,2'-dimetoxibifenilo (6,6'- dimetoxibifenil - 3,3'- dicarbaldehído), 167	229
2',2'''-dihidroxi-4,4',4'',4''',6',6'''-hexametoxi-3,3'' bichalcona, 168	230
3-iodoanisaldehído, 169	230
2,4-diiodoanisol, 170	231
5, 7, 4', 5'', 7'', 4'''- hexametoxi-3',3''' biflavanona, 174	231
5, 7, 4', 5'', 7'', 4'''- hexametoxi-3',3''' biflavona, 176	232
4-metoxibenzoato de metilo, 178	232
3-iodo-4-metoxibenzoato de metilo, 179	232

2,2'-dimetoxi-5,5'-bifenildicarboxilato de dimetilo, 180	233
ácido 3-iodoanísico, 183	233
3-iodoanisato de 2-acetil-3,5-dimetoxifenilo, 185	233
3, 3''-dihidroxi- 5, 7, 4', 5'', 7'', 4'''-hexametoxi-3',3'''-biflavona, 187	233
5,5'-diformil-2,2'-dibenciloxibifenilo, 188	233
2',2'''-dihidroxi-4,4',4'',4''',6',6'''-hexabenciloxi-3,3''-bichalcona, 189	234
3-iodo-4-hidroxibenzaldehído, 190	234
3-iodo-4-benciloxibenzaldehído, 192	235
3,5-diiodo-4-hidroxibenzaldehído, 193	235
3-bromo-4-hidroxibenzaldehído, 194	235
3-bromo-4-benciloxibenzaldehído, 195	235
3,5-dibromo- 4-hidroxibenzaldehído, 199	235
ácido 3-bromo-4-hidroxibenzoico, 200	236
2-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenoxi]-etanol, 202	236
3-bromo-4-metoxibenzaldehído, 203	236
ácido 3-bromoanísico (ácido 3-bromo-4-metoxibenzoico), 204	236
3-bromo-4-metoxibenzoato de metilo, 205	237
3-bromo-4-metoxibencilalcohol, 206	237
5,5'-diformil-2,2'-dihidroxibifenilo, 207	237
5, 5'', 7, 7'', 4', 4'''-hexabenciloxi - 3',3'''-biflavanona, 208	238
5, 5''-dihidroxi- 7, 7'', 4', 4'''- tetrabenciloxi - 3',3'''-biflavanona, 209	238
2', 2'''- dihidroxi- 4,4',4'',4'''-tetrabenciloxi-3,3''-dichalcona, 210	238
7,7'',4',4'''-tetrabenciloxi - 3',3'''-biflavanona, 211	239
7,7'',4',4'''-tetrahidroxi - 3',3'''-biflavanona, 212	239
5, 5'', 7, 7'', 4', 4'''-hexabenciloxi-3',3'''-biflavona, 213	240
2', 2'''- dihidroxi- 4,4',4'',4'''-tetrabenciloxi-3,3''-dihidrochalcona, 214	240
2'-hidroxi-4',6'-ditetrahidropiraniloxiacetofenona, 215	240
5,5'-diformil-2,2'-ditetrahidropiraniloxibifenilo, 216	241
2', 2'''- dihidroxi- 4, 4', 4'', 4''', 6', 6'''-hexapiraniloxi-3,3''-bichalcona, 217	241
2', 2'''- dihidroxi- 4, 4''-dipiraniloxi-3,3''-bichalcona, 218	241
2', 2'''- dihidroxi- 4, 4', 4'', 4'''-tetrapiraniloxi-3,3''-bichalcona, 219	242
2', 2''', 4, 4''- tetrahidroxi- 3,3''-bichalcona, 220	242
2', 2''', 4, 4', 4'', 4'''-hexahidroxi-3,3''-bichalcona, 221	242
2,2'-diformilbifenilo, 222	243
éster dimetilico del ácido [1,1'-bifenil]-2,2'-dicarboxílico, 228	243
[1,1'-bifenil]-2,2'-dimetanol, 229	243
2',2'''-dihidroxi-4',4'''-dibenciloxi-2,2''-bichalcona, 230	243
7,7''-dibenciloxi-2',2'''-diflavanona, 231	244
7,7''-dihidroxi-2',2'''-diflavanona, 232	244
2-iodobenzoato de 2-acetilfenilo, 234	245
2-hidroxi-2'-iododibenzoilmetano, 235	245

2'-iodoflavona, 236	246
2',2'''-biflavona, 237	246
2'-hidroxi-5'-iodo-4-metoxichalcona, 238	246
2'-hidroxi-3'-iodo-4-metoxichalcona, 239	247
2'-hidroxi-3,3',5'-triiodo-4-metoxichalcona, 240	247
3-iodo-4-metoxiflavanona, 241	247
2'-hidroxi- α,β -diiodo-4-metoxi-dihidrochalcona, 242	248
2'-hidroxi-3'-iodoacetofenona, 245	248
2'-hidroxi-5'-iodoacetofenona, 246	248
2'-benciloxiacetofenona, 247	248
2'-benciloxi 5'-iodoacetofenona, 248	248
3,3'-diacetil-4,4'-dihidroxi-1,1'-bifenilo, 249	248
4,4'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, 256	249
4,4'-dihidroxi-1,1'-bifenilo, 257	249
4,4'-diacetoxi-1,1'-bifenilo, 258	249
bencilfeniléter, 259	249
2',2'''-dihidroxi-4,4''-dimetoxi-5',5'''-dichalcona, 263	250
4',4'''-dimetoxi-6,6''-diflavona, 264	250
4',4'''-dihidroxi-6,6''-diflavona, 265	250
3-iodoflavona, 266	251
3-iodo-3',4'-dimetoxiflavona, 267	251
4',4'''-dimetoxi-3,3''-biflavona, 268	251
3,3''-biflavona, 269	252
3', 3''', 4',4'''-dimetoxi-3,3''-biflavona, 270	252
Procedimiento para la optimización de la reacción 28 \rightarrow 271 + 272	252
Método general 15. Rearreglo de 2'-hidroxibenciloxichalconas y bencilfeniléteres	252
3'-bencil-4'-hidroxiflavanona, 271	253
3-bencil-2',4'-dihidroxi-chalcona, 272	253
trifluoroacetato de bencilo, 273	254
2-bencilfenol, 274	254
4-bencilfenol, 275	254
di-O-bencilresorcinol, 276	254
O-bencilresorcinol, 277	254
4,6-dibencilresorcinol, 278	254
2,4-dibencilresorcinol, 279	254
4-bencilresorcinol, 280	254
2-bencilresorcinol, 281	254
5-bencil-4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído, 282	255
2-bencil-3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído, 283	255
6-bencil-3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído, 284	255
3-bencil-2-hidroxi-benzaldehído, 285	255

5-bencil-2-hidroxibenzaldehído, 286	255
3-bencil-4-hidroxibenzaldehído, 287	255
5'-bencil-4'-hidroxi-3'-metoxiflavanona, 292	256
2'-bencil-3'-hidroxi-4'-metoxiflavanona, 293	256
6'-bencil-3'-hidroxi-4'-metoxiflavanona, 294	257
6,8-dibencil-5,7-dihidroxiflavanona, 296	257
3'-bencil-7-benciloxi-4'-hidroxiflavanona, 297	257
7,4'-dibenciloxiflavanona, 298	258
8-bencil-5,7-dihidroxiflavanona, 299	258
6-bencil-5,7-dihidroxiflavanona, 300	259
4'-benciloxi-3'-iodoflavanona, 301	259
4'-hidroxi-3'-iodoflavanona, 302	259
2',4-dihidroxi-3-iodochalcona, 303	260
3'-iodo-7,4'-dibenciloxiflavanona, 304	260
2',4-dihidroxi-3-iodo-4'-benciloxichalcona, 305	261
3'-bencil-2',4'-dihidroxichalcona, 306	261
5'-bencil-2',4'-dihidroxichalcona, 307	262
3-bencil-2,2'-dihidroxichalcona, 308	262
2-benciloxibencilalcohol (2-benciloxifenilmetanol), 309	263
bromuro de 2-benciloxibencilo (BOBBr), 310	263
2'-hidroxi-4',6'-di-(2-benciloxibencil)acetofenona, 311	263
2'-hidroxi-4',6'- di-(2-benciloxibenciloxi)chalcona, 312	264
7-(2-benciloxibencil)-5-hidroxiflavanona, 313	264
8-(2-benciloxibencil)-5,7-dihidroxiflavanona, 314	265
6-(2-benciloxibencil)-5,7-dihidroxiflavanona, 315	265
5,7-dihidroxi-8-(2-hidroxibencil)flavanona (chamanetina), 316	265
chalcona, 318	266
4-tetrahidropiraniloxichalcona, 341	266
4-hidroxichalcona, 319	266
Determinación de la actividad antimicrobiana	267
Determinacion de la actividad anticancerigena	267
Determinacion de la actividad antifungica	268
Estudios de rayos X	268
6 ANEXOS	271
A ESPECTROSCOPIA	272
A.1 ESPECTROSCOPIA DE ¹ H-RMN	273
A.2 ESPECTROSCOPIA DE ¹³ C-RMN	294
A.3 ESPECTROMETRIA DE MASAS	300

B	ESPECTROS SELECCIONADOS	316
	Espectro de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto 1	317
	Espectro de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto 2	318
	Espectro de ^1H -RMN del compuesto 4a (ampliación)	319
	Espectro de ^1H -RMN del compuesto 4b (ampliación)	320
	Espectro de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto 11	321
	Espectro de ^1H -RMN del compuesto 12 y ampliación	322
	Espectro de ^1H -RMN (ampliación) y ^{13}C -RMN del compuesto 12	323
	Espectro de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto 16	324
	Espectro de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto 17	325
	Espectro de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto 83	326
	Espectro de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto 84	327
	Espectro de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto 85	328
	Espectro de ^1H -RMN y ampliación del compuesto 86	329
	Espectro de ^1H -RMN y ampliación del compuesto 108	330
	Espectro de ^1H -RMN (ampliación) y ^{13}C -RMN del compuesto 108	331
	Espectro de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto 111	332
	Espectro de ^1H -RMN (ampliación) y ^{13}C -RMN del compuesto 113	333
	Espectro de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto 130	334
	Espectro de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto 131	335
	Espectro de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto 132	336
	Espectro de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto 133	337
	Espectro de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto 134	338
	Espectro de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto 167	339
	Espectro de ^1H -RMN y ampliación del compuesto 168	340
	Espectro de ^1H -RMN (ampliación) y HMQC del compuesto 168	341
	Espectro de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto 189	342
	Espectro de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto 210	343
	Espectro de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto 211	344
	Espectro de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto 230	345
	Espectro de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto 232	346
	Espectro de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto 238	347
	Espectro de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto 239	348
	Espectro de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto 241	349
	Espectro de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto 242	350
	Espectro de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto 271	351
	Espectro de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto 272	352
	Espectro de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto 297	353
	Espectro de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto 299	354
	Espectro de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto 307	355
	Espectro de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto 308	356

Espectro de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del compuesto 316	357
Espectro de masas del compuesto 1	358
Espectro de masas del compuesto 2	358
Espectro de masas del compuesto 6	358
Espectro de masas del compuesto 7	359
Espectro de masas del compuesto 11	359
Espectro de masas del compuesto 16	359
Espectro de masas del compuesto 17	360
Espectro de masas del compuesto 114	360
Espectro de masas del compuesto 130	360
Espectro de masas del compuesto 131	361
Espectro de masas del compuesto 132	361
Espectro de masas del compuesto 133	361
Espectro de masas del compuesto 134	362
Espectro de masas del compuesto 271	362
Espectro de masas del compuesto 116	362
7	
REFERENCIAS	363
APENDICE	412
AGRADECIMIENTOS	413

INDICE DE FIGURAS

Figura 1	Esqueletos básicos de flavonoides, isoflavonoides y neoflavonoides	2
Figura 2	Estructuras, nomenclatura y numeración de algunos flavonoides	3
Figura 3	Estructuras y nomenclatura de algunos isoflavonoides	4
Figura 4	Estructuras y nomenclatura de algunos neoflavonoides	4
Figura 5	Estructuras y nomenclatura de algunos análogos de flavonoides	4
Figura 6	Unidades de flavonoide comúnmente encontradas en biflavonoides	5
Figura 7	Algunos biflavonoides que poseen unión BB	5
Figura 8	Algunos biflavonoides que poseen unión AA o AB	6
Figura 9	Ejemplos de proantocianidinas	6
Figura 10	Otros flavonoides “diméricos”	6
Figura 11	Origen biosintético de los flavonoides	7
Figura 12	Diferentes estructuras de las antocianidinas en función del pH	9
Figura 13	Algunos flavonoides C-prenilados representativos	20
Figura 14	C-bencilflavonoides representativos	21
Figura 15	Estructura de la zantrina Z1 y C-bencilflavonoides estructuralmente relacionados	22
Figura 16	Algunos C-metilflavonoides importantes	22
Figura 17	Generación de radicales de naringeninchalcona	23
Figura 18	Algunos biflavonoides naturales representativos	24
Figura 19	Biflavonoides y 3-arilflavonoides aislados de las briofitas	25
Figura 20	Situaciones a resolver en la síntesis de flavonoides o biflavonoides polihidroxilados	27
Figura 21	Esquema general de obtención de diferentes tipos de flavonoides partiendo de 2'-hidroxichalconas	28
Figura 22	Esquema retrosintético de una 2'-hidroxichalcona	29
Figura 23	Esquema general de síntesis de 2'-hidroxichalconas por condensación aldólica	30
Figura 24	Reacción de isomerización entre 2'-hidroxichalconas y flavanonas	30
Figura 25	Estrategia de síntesis de chalconas polihidroxiladas por condensación aldólica	31
Figura 26	Método de Kuhn y Staab para la síntesis de análogos de 2'-hidroxichalconas	34
Figura 27	Método de Casiraghi <i>et al.</i> para la síntesis de 2'-hidroxichalconas	35
Figura 28	Síntesis de 2'-hidroxichalconas por medio de una reacción de Heck	36
Figura 29	Isomerización de chalconas por luz ultravioleta	36
Figura 30	Estrategia de síntesis de hidroxiflavanonas a partir de 2'-hidroxichalconas	37
Figura 31	Desprotección parcial de grupos metilo o bencilo 6' en chalconas	38
Figura 32	Síntesis de flavanonas por oxidación de flavan-4-oles	39
Figura 33	Método de Dauzonne <i>et al.</i> para la síntesis de flavanonas	40
Figura 34	Síntesis de flavanonas a partir de benzaldehídos y 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodionas	41
Figura 35	Síntesis de flavanonas a partir de 3-bromo-1-fenilprop-2-inil-aril éteres	41

Figura 36	Síntesis de espiroflavanonas	42
Figura 37	Síntesis de flavanonas a partir de fenoles y ácido cinámico	42
Figura 38	Efectos de diferentes sustituyentes en la velocidad de ciclación de 2'-hidroxichalconas	43
Figura 39	Importancia de la presencia de los grupos OH en posición 6' de las 2'-hidroxichalconas	43
Figura 40	Conformación del anillo C de flavanonas	44
Figura 41	Estrategia de síntesis de hidroxiflavonas a partir de 2'-hidroxichalconas	45
Figura 42	Síntesis de flavonas utilizando halógenos	46
Figura 43	Conformación preferida de las 3-haloflavanonas	46
Figura 44	Método de Kostanecki para la obtención de flavonas	47
Figura 45	Síntesis de flavonas utilizando I ₂ / Py	47
Figura 46	Sistema DMSO / I ₂	48
Figura 47	Síntesis y desprotección de flavonas a partir de 2'-hidroxi-benciloxichalconas utilizando el sistema DMSO / I ₂	48
Figura 48	Debencilación de benciloxiflavonas utilizando el sistema DMSO / I ₂	48
Figura 49	Método de Baker-Venkataraman para la síntesis de flavonas	49
Figura 50	Método de Simonis para la síntesis de flavonas	50
Figura 51	Síntesis de flavonas por medio de una reacción de Wittig	50
Figura 52	Síntesis de flavonas por ciclación de cetonas acetilénicas	51
Figura 53	Método de Obrecht para la síntesis de flavonas	51
Figura 54	Síntesis de flavonas por acoplamiento carbonilativo entre 2-iodofenoles y arilacetilenos terminales	52
Figura 55	Método de Allan-Robinson para la síntesis de flavonas	52
Figura 56	Síntesis de flavonas a partir de ácidos fenilpropiónicos	52
Figura 57	Formación de flavonoles y auronas a partir de 2'-hidroxichalconas	53
Figura 58	Formación de flavonoles y auronas a partir de 3-alcoxi-2'-hidroxichalconas	54
Figura 59	Método de Kostanecki para la síntesis de flavonoles	54
Figura 60	Síntesis de flavonoles a partir de flavonas	55
Figura 61	Método de Auwers para la síntesis de flavonoles	55
Figura 62	Método de Allan-Robinson para la síntesis de flavonoles	55
Figura 63	Estereoisómeros posibles de los flavonoles	56
Figura 64	Síntesis de flavonoles por la reacción de Rasoda	57
Figura 65	Síntesis de flavonoles por tratamiento de 2'-hidroxichalconas con IBD	57
Figura 66	Método de Jew <i>et al.</i> para la síntesis enantioselectiva de flavonoles	58
Figura 67	Síntesis del tetrametiléter de la cupressuflavona por condensación aldólica de un dímero de 2'-hidroxiacetofenona con <i>p</i> -anisaldehído y posterior ciclación	59
Figura 68	Síntesis de Nakazawa de amentoflavona y cupressuflavona	60
Figura 69	Síntesis de Zembower y Zhang de robustaflavona	61
Figura 70	Acoplamiento oxidativo de 2'-hidroxichalconas con I ₂ en metanol alcalino	62
Figura 71	Rearreglo de Wessely-Moser de 5-hidroxiflavonas	63
Figura 72	Síntesis de chamanetina por C-bencilación directa de pinocembrina	64

Figura 73	Síntesis de uvaretina por el método de Jain <i>et al.</i>	65
Figura 74	Método de Kostanecki para la síntesis de cromonas	65
Figura 75	Obtención de 4-hidroxiflanos por reducción de flavanonas	66
Figura 76	Diferentes conformaciones de los 4-hidroxiflanos	66
Figura 77	Estereoquímica de la reducción de flavanonas con NaBH ₄	67
Figura 78	Síntesis de 4-metoxiflanos	67
Figura 79	Síntesis de flavonas a partir de dibenzoilmetanos	69
Figura 80	Síntesis de tioflavonoides a partir de flavonas	69
Figura 81	Síntesis de 2-aril-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolonas	70
Figura 82	Síntesis de derivados de isoflav-3-enos	70
Figura 83	Síntesis de chalconas utilizando microondas	70
Figura 84	Diferentes productos formados por irradiación de 2'-hidroxichalconas con microondas en presencia de DBU / Na ₂ SO ₄	71
Figura 85	Compuestos utilizados como modelo para la optimización de la síntesis de diversos flavonoides	74
Figura 86	Tipos de biflavonoides cuya síntesis se propone	74
Figura 87	Ejemplos de biflavonoides del tipo BB-3',3'''	75
Figura 88	Estructura probable del complejo formado entre el BBr ₃ y la chalcona 16	80
Figura 89	Condensación directa de hidroxiacetofenonas e hidroxibenzaldehídos	88
Figura 90	Estructura de los compuestos 105 y 108	98
Figura 91	Otros productos obtenidos en la ciclación oxidativa de 28 con DMSO	113
Figura 92	Tautómeros de 1-(2'-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)-1,3-propanodiona	114
Figura 93	Contribución al HOMO de C ₆ y C ₈ para los compuestos 137 y 143	153
Figura 94	Compuestos preparados para estudios de actividad biológica	155
Figura 95	Actividad antimicrobiana frente a <i>S. aureus</i> de algunos flavonoides	160
Figura 96	Actividad antimicrobiana frente a <i>S. aureus</i> de los compuestos obtenidos por variación en el estado de oxidación del anillo C de la chalcona 16	160
Figura 97	Biflavonoides cuya actividad antifúngica fue determinada	165
Figura 98	Biflavonoides que resultaron activos y sus correspondientes monómeros	167
Figura 99	Patrones de sustitución del anillo A de los compuestos sintetizados	273
Figura 100	Rango de valores de δ y J correspondientes a 2'-hidroxichalconas no sustituidas en el anillo A	274
Figura 101	Rango de valores de δ y J correspondientes a flavanonas no sustituidas en el anillo A	275
Figura 102	Rango de valores de δ y J correspondientes a flavonas no sustituidas en el anillo A	275
Figura 103	Rango de valores de δ y J correspondientes a 2'-hidroxichalconas-4',6'-disustituidas	276
Figura 104	Rango de valores de δ y J correspondientes a flavanonas 5,7-disustituidas	277
Figura 105	Rango de valores de δ y J correspondientes a flavonas 5,7-disustituidas	277
Figura 106	Rango de valores de δ y J correspondientes a 2'-hidroxichalconas-4'-sustituidas y flavanonas 7-sustituidas	278
Figura 107	Patrones de sustitución del anillo B de los compuestos sintetizados	279
Figura 108	Rango de valores de δ correspondientes a 2'-hidroxichalconas,	279

	flavanonas y flavonas con el anillo B no sustituido	
Figura 109	Rango de valores de δ correspondientes a 2'-hidroxichalconas, flavanonas y flavonas con el anillo B sustituido en posición 4	280
Figura 110	Rango de valores de δ y J correspondientes a las 2'-hidroxichalconas 3,4-disustituidas	281
Figura 111	Rango de valores de δ y J correspondientes a las 2'-hidroxichalconas 2-sustituidas	281
Figura 112	Rangos típicos de δ y J para el fragmento C3 de diferentes flavanonas sintetizadas	284
Figura 113	Diagrama ORTEP de 2'-bromoflavanona, 131 , mostrando los átomos diferentes a H y sus elipsoides de desplazamiento a un nivel de 50% de probabilidad	285
Figura 114	Conformación del anillo C de la flavanona 131	286
Figura 115	Diagrama PLATON que muestra la conformación del anillo C de la flavanona 131	286
Figura 116	Valores de δ y J del fragmento C ₃ de 4'-hidroxiflavanol <i>cis</i> (4a) y <i>trans</i> (4b)	287
Figura 117	Valores de J y δ del anillo C del <i>cis</i> -4-hidroxi-4'-metoxiflavano, 113	288
Figura 118	Enlace de hidrógeno en 2'-hidroxichalconas	290
Figura 119	Conformaciones de las 2'-hidroxichalconas	291
Figura 120	Estudios de NOE sobre la chalcona 86	291
Figura 121	Designación de los protones correspondientes a diferentes productos secundarios	293
Figura 122	Desplazamientos químicos de ¹³ C-RMN de 2'-hidroxichalcona, flavanona y flavona sin sustituyentes	294
Figura 123	Desplazamientos químicos observados de ¹³ C-RMN del anillo A de chalconas con diferentes patrones de sustitución	295
Figura 124	Desplazamientos químicos observados de ¹³ C-RMN del anillo A de flavanonas con diferentes patrones de sustitución	296
Figura 125	Desplazamientos químicos observados de ¹³ C-RMN del anillo A de flavonas con diferentes patrones de sustitución	297
Figura 126	Desplazamientos químicos de ¹³ C-RMN del anillo B de 2'-hidroxichalconas con diferentes patrones de sustitución	298
Figura 127	Rupturas en el anillo C de los flavonoides cíclicos	300
Figura 128	Fragmentación tipo B-C de la 4'-metoxiflavanona, 17	301
Figura 129	Fragmentación tipo retro-Diels-Alder (RDA 1) de la 4'-metoxiflavanona	302
Figura 130	Fragmentación tipo retro-Diels-Alder (RDA 2) de 4'-metoxiflavanona, 17	303
Figura 131	Ruptura a ambos lados del carbonilo de 2'-hidroxi-4-metoxichalcona, 16	303
Figura 132	Fragmentación de 2'-hidroxi-4',4,6-trimetoxichalcona, 80	304
Figura 133	Fragmentación de 4'- <i>n</i> -hexiloxiflavanona, 132	305
Figura 134	Fragmentación de 2'-bromoflavanona, 131	306
Figura 135	Fragmentaciones de la flavona 153 que involucran un mecanismo tipo RDA-1 (fragmentación tipo 1,3)	307
Figura 136	Fragmentaciones de la flavona que involucran un mecanismo tipo RDA - 2 (fragmentación tipo 0,4)	308
Figura 137	Algunas fragmentaciones de la flavona que involucran mecanismos diferentes a RDA	308
Figura 138	Fragmentaciones de 4'-hidroxiflavanol, 5 , que involucran un mecanismo RDA-1	309

Figura 139	Fragmentaciones de 4'-hidroxiflavonol, 5 , que involucran un mecanismo RDA-2 (ruptura 0,2)	310
Figura 140	Algunas fragmentaciones de 4'-hidroxiflavonol, 5 , que involucran mecanismos diferentes a RDA	310
Figura 141	Fragmentaciones de 2',4'-dihydroxidihydrochalcona, 6	311
Figura 142	Fragmentaciones de 3',3'''-binaringenina, 8	312
Figura 143	Fragmentaciones de la 3',3'''-biapigenina, 9	313
Figura 144	Fragmentaciones del biflavonol 11	314
Figura 145	Fragmentaciones de la bisdihydrochalcona 12	315

INDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1	Estrategia sintética para la obtención de 2',4-dihidroxichalcona, 1	77
Esquema 2	Obtención de 2'-hidroxi-4-metoxichalcona, 16	78
Esquema 3	Desprotección de 2'-hidroxi-4-metoxichalcona, 16	80
Esquema 4	Intentos de síntesis de 2'-hidroxi-4- <i>t</i> -butildimetilsililoxichalcona, 22	81
Esquema 5	Intentos de síntesis de 2'-hidroxi-4-acetoxichalcona, 24	82
Esquema 6	Síntesis de <i>p</i> -benciloxibenzaldehído, 25	83
Esquema 7	Síntesis de 2'-hidroxi-4-benciloxichalcona, 28	83
Esquema 8	Desprotección de 2'-hidroxi-4-benciloxichalcona, 28	84
Esquema 9	Uso del grupo protector tetrahidropiraniolo en la síntesis de 2',4-dihidroxichalcona, 1	85
Esquema 10	Productos formados por hidrólisis de dihidropirano	85
Esquema 11	Intento de síntesis de 2'-hidroxi-4-benzoiloxichalcona, 37	86
Esquema 12	Intentos de síntesis directa de 2',4-dihidroxichalcona, 1	86
Esquema 13	Intentos de preparación de chalconas sin usar grupos protectores	87
Esquema 14	Síntesis de diferentes precursores protegidos (benzaldehídos y 2'-hidroxiacetofenonas)	89
Esquema 15	Métodos reportados para la síntesis de 2-hidroxi-4,6-dimetoxiacetofenona, 57	90
Esquema 16	Síntesis de brevifolina, 57	90
Esquema 17	Intento de síntesis de 58 por una secuencia similar a la del Esquema 16	93
Esquema 18	Síntesis de 2'-hidroxi-4', 6'-dibenciloxiacetofenona, 58	94
Esquema 19	Rearreglo de Fries de tri- <i>O</i> -acetilfloroglucinol, 71	95
Esquema 20	Síntesis de 2'-hidroxichalconas	96
Esquema 21	Desprotección de las tetrahidropiraniloxichalconas 32 , 92 y 93	98
Esquema 22	Estrategia sintética para la obtención de 4'-hidroxiflavanona, 2	99
Esquema 23	Obtención de 4'-metoxiflavanona, 17	99
Esquema 24	Desprotección de 4'-metoxiflavanona, 17	101
Esquema 25	Obtención de 4'-hidroxiflavanona a partir de 4'-metoxiflavanona	102
Esquema 26	Síntesis y desprotección de 4'-benciloxiflavanona	103
Esquema 27	Intento de preparación de 4'-acetoxiflavanona	104
Esquema 28	Reacción entre 2'-hidroxichalcona y 4-hidroxibenzaldehído en presencia de H ₃ BO ₃	104
Esquema 29	Síntesis de dihidrocoumarinas	105
Esquema 30	Flavanonas obtenidas a partir de 2'-hidroxichalconas	107
Esquema 31	Síntesis de hidroxiflavanonas	109
Esquema 32	Obtención de flavanonas polihidroxiladas	109
Esquema 33	Estrategia sintética para la obtención de 4'-hidroxiflavona, 3	110
Esquema 34	Síntesis y desprotección de 4'-metoxiflavona	110
Esquema 35	Síntesis de 4'-metoxiflavona utilizando DMSO - I ₂	111
Esquema 36	Síntesis de 4'-hidroxiflavona utilizando DMSO - I ₂	112
Esquema 37	Síntesis de 4'-metoxiflavona, 111 , por el método de Baker-Venkataraman	113

Esquema 38	Flavonas obtenidas a partir de 2'-hidroxichalconas	114
Esquema 39	Síntesis de 4'-metoxiflavonol, 160	115
Esquema 40	Intento de síntesis de 4'-metoxiflavonol, 160 , por reacción con nitrito de metilo	116
Esquema 41	Síntesis de 4'-metoxiflavonol por tratamiento con IBD	117
Esquema 42	Síntesis de los 4'-hidroxiflavanoles <i>cis</i> , 4a y <i>trans</i> , 4b	118
Esquema 43	Secuencia sintética propuesta para la síntesis de biflavonoides del tipo BB (3',3''')	119
Esquema 44	Síntesis propuesta de la bichalcona 168	120
Esquema 45	Síntesis propuesta del dialdehído 167	120
Esquema 46	Síntesis de 3-iodoanisaldehído	121
Esquema 47	Mecanismo probable de formación de 2,4-diiodoanisol	122
Esquema 48	Síntesis de 5,5'-diformil-2,2'-dimetoxibifenilo, 167	122
Esquema 49	Síntesis del 3-iodoanisaldehído y condensación de Ullmann	123
Esquema 50	Síntesis de la bichalcona metilada 168	123
Esquema 51	Intentos de desprotección de la bichalcona 168 con $\text{BF}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$	124
Esquema 52	Síntesis de hexametilbinaringenina, 174	124
Esquema 53	Síntesis de 3',3'''-biapigenina, 9	125
Esquema 54	Intentos de síntesis de 9 por el método de Baker-Venkataraman (Opción 1)	126
Esquema 55	Intentos de síntesis de 9 por el método de Baker-Venkataraman (Opción 2)	126
Esquema 56	Síntesis del biflavonol 11	127
Esquema 57	Síntesis propuesta para la bichalcona 189	127
Esquema 58	Síntesis del dialdehído bencilado, 188 , por el método de Ullmann	128
Esquema 59	Iodación directa de 4-hidroxibenzaldehído	129
Esquema 60	Bencilación de 3-iodo-4-hidroxibenzaldehído	129
Esquema 61	Obtención de 5,5'-diformil-2,2'-dibenciloxibifenilo, 188	130
Esquema 62	Secuencia propuesta para la síntesis del dialdehído bencilado 188 , utilizando una reacción de acoplamiento de Suzuki	130
Esquema 63	Bromación directa de 4-hidroxibenzaldehído, 13	131
Esquema 64	Protección de 4-hidroxibenzaldehído con etilenglicol	132
Esquema 65	Intentos de obtención de 3-bromo-4-hidroxibenzaldehído	133
Esquema 66	Síntesis de 3-bromo-4-hidroxibenzaldehído, 194	133
Esquema 67	Síntesis del dioxolano de 3-bromo-4-benciloxibenzaldehído, 196	133
Esquema 68	Síntesis de 5,5'-diformil-2,2'-dibenciloxibifenilo, 188	134
Esquema 69	Síntesis de la bichalcona bencilada 189	134
Esquema 70	Síntesis de 3',3'''- binaringenina, 8	135
Esquema 71	Síntesis de biflavonoides sin OH en 5	136
Esquema 72	Síntesis de 3',3'''-biapigenina a partir de la bichalcona bencilada 189	136
Esquema 73	Síntesis de la bisdihidrochalcona 12	137
Esquema 74	Síntesis de la bichalcona 7	137
Esquema 75	Síntesis de la bichalconas 220 y 221 (análogos estructurales de 7)	138
Esquema 77	Síntesis de 2,2'-diformilbifenilo, 224	139

Esquema 78	Síntesis de biflavonoides del tipo BB (2',2''')	140
Esquema 79	Síntesis de 2',2'''-biflavona, 239 , por el método de Baker-Venkataraman	140
Esquema 80	Iodación directa de 4'-metoxi-2'-hidroxichalcona, 16	141
Esquema 81	Intento de obtención de bichalconas unidas en el anillo A	142
Esquema 82	Síntesis del dímero 249 por condensación de 248	143
Esquema 83	Síntesis del dímero 249	144
Esquema 84	Síntesis de 4',4'''-dihidroxi-6,6''-biflavona, 265	145
Esquema 85	Síntesis de 3,3''-biflavonas 268-270	145
Esquema 86	Reacción de 2'-hidroxi-4-benciloxichalcona, 28 , con TFA	146
Esquema 87	Rearreglo de bencilfeniléter 259 en TFA / CHCl ₃	147
Esquema 88	Mecanismo propuesto para el rearreglo de BPE en TFA / CHCl ₃	148
Esquema 89	Rearreglo de benciloxi-2'-hidroxichalconas	150
Esquema 90	Separación e identificación de las flavanonas como 2'-hidroxichalconas	152
Esquema 91	Síntesis de chamanetina, 316	154
Esquema 92	Síntesis de los compuestos 318, 319, 330, 335 y 339	156
Esquema 93	Síntesis de flavonoides modelo 1-6	172
Esquema 94	Biflavonoides tipo BB con unión 3',3'''' que fueron sintetizados en este trabajo (ejemplos representativos)	175
Esquema 95	Otros biflavonoides que fueron sintetizados en este trabajo (ejemplos representativos)	176
Esquema 96	C-bencilflavonoides preparados en este trabajo	177
Esquema 97	Condiciones optimizadas para la obtención de flavonoides polihidroxilados	412

INDICE DE TABLAS

Tabla 1	Obtención de 2'-hidroxi-4-metoxichalcona, 16 , por condensación aldólica	78
Tabla 2	Desprotección de 2'-hidroxi-4-metoxichalcona, 16	80
Tabla 3	Síntesis de <i>p</i> -benciloxibenzaldehído, 25	83
Tabla 4	Condiciones básicas utilizadas para la síntesis directa de 1	87
Tabla 5	Chalconas cuya obtención por condensación aldólica fue imposible	88
Tabla 6	Metilación de floroglucinol, 60	92
Tabla 7	Demetilación de trimetilfloroacetofenona, 62	93
Tabla 8	Bencilación de floroacetofenona, 59	94
Tabla 9	Rearreglo de Fries de tri- <i>O</i> -acetilfloroglucinol, 71	95
Tabla 10	Diferentes chalconas obtenidas por condensación aldólica	97
Tabla 11	Condiciones utilizadas en la ciclación de 2'-hidroxi-4-metoxichalcona	100
Tabla 12	Desprotección de 4'-metoxiflavanona	101
Tabla 13	Condiciones utilizadas en la reducción de 4'-metoxiflavanona con NaBH ₄	102
Tabla 14	Condiciones utilizadas en la síntesis directa de 4'-hidroxiflavanona, 2	104
Tabla 15	Relación flavanona/chalcona (17/16) en la ciclación con métodos convencionales	106
Tabla 16	Cocientes flavanona/chalcona (17/16) en la ciclación de chalcona modelo 16 , usando diferentes soportes minerales	106
Tabla 17	Cocientes flavanona/chalcona (17/16) en la ciclación de chalcona modelo, 16 , usando diferentes catalizadores y sílica gel como soporte mineral	107
Tabla 18	Flavonas obtenidas por irradiación con microondas	108
Tabla 19	Ciclación oxidativa de 2'-hidroxi-4-metoxichalcona, 16	111
Tabla 20	Condiciones utilizadas en la síntesis de 4'-metoxiflavona utilizando DMSO - I ₂	111
Tabla 21	Condiciones usadas en la ciclación oxidativa de 2'-hidroxi-4-benciloxichalcona, 28	112
Tabla 22	Resultados obtenidos por distintos métodos para la síntesis de 4'-hidroxiflavona, 3	114
Tabla 23	Flavonas obtenidas a partir de 2'-hidroxichalconas	115
Tabla 24	Condiciones utilizadas en la síntesis de 3-iodoanisalaldehído, 169	121
Tabla 25	Condiciones utilizadas en la reacción de Ullman con 3-iodoanisalaldehído	122
Tabla 26	Iodación directa de 4-hidroxibenzaldehído	129
Tabla 27	Obtención de 5,5'-diformal-2,2'-dibenciloxibifenilo, 188 , por condensación de Ullmann	130
Tabla 28	Obtención de 3-bromo-4-hidroxibenzaldehído, 194 , por bromación de 4-hidroxibenzaldehído	131
Tabla 29	Obtención del derivado de Grignard o aril-litio del dioxolano de 3-bromo-4-benciloxibenzaldehído, 197	134
Tabla 30	Iodación directa de 2'-metoxi-4-metoxichalcona, 16	142
Tabla 31	Distribución de productos obtenidos por tratamiento de la chalcona 28 con TFA / CHCl ₃	146
Tabla 32	Distribución de productos obtenidos por tratamiento de 259 con TFA / CHCl ₃	148
Tabla 33	<i>orto</i> -Bencilfenoles obtenidos por rearreglo de bencilfeniléteres	149

Tabla 34	<i>orto</i> -bencilhidroxiflavanonas y <i>orto</i> -bencilhidroxichalconas obtenidas por rearreglo de 2'-hidroxibenciloxichalconas	150
Tabla 35	Actividades antimicrobianas de diferentes flavonoides sintetizados	158
Tabla 36	Concentración inhibitoria mínima de compuestos seleccionados	161
Tabla 37	Citotoxicidad de flavonoides hacia líneas celulares tumorales	162
Tabla 38	IC50 de chalconas seleccionadas	164
Tabla 39	Actividad antifúngica de biflavonoides contra 7 cepas de hongos patógenos, determinada por el método Bioautográfico de Difusión en Agar	166
Tabla 40	Concentración inhibitoria mínima (CIM, µg/mL) de biflavonoides y sus correspondientes monómeros	168
Tabla 41	Condiciones utilizadas en la síntesis de algunos tipos flavonoides y análogos	173
Tabla 42	Flavonoides y compuestos relacionados preparados en este trabajo	177
Tabla 43.	Distancias de enlace intramoleculares (Å) de la flavanona 131	268
Tabla 44.	Angulos de enlace de la flavanona 131	269
Tabla 45.	Angulos de torsión de la flavanona 131	270
Tabla 46	Valores de desplazamientos químicos de H _β , H _α , <i>J</i> y Δδ/ <i>J</i> de algunas 2'-hidroxichalconas (CDCl ₃ , 400 MHz)	283
Tabla 47	Valores de desplazamientos químicos de 2'-OH de 2'-hidroxichalconas (CDCl ₃ , 400 MHz, 30 °C)	289
Tabla 48.	Desplazamientos químicos del fragmento C ₃ de 2'-hidroxichalconas	299

GLOSARIO

AcOEt	acetato de etilo
T.A.	temperatura ambiente
THF	tetrahidrofurano
<i>p</i> -TsOH	ácido <i>paratoluensulfónico</i>
DHP	dihidropirano
THP	tetrahidropiranilo
AcOH	ácido acético
TFA	ácido trifluoroacético
CC	cromatografía en columna
TLC	cromatografía en placa fina
DMSO	dimetilsulfóxido
IBD	diacetato de iodobenceno
DMAP	<i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
Py	piridina
TBS	<i>tert</i> -butildimetilsilil
<i>J</i>	constante de acoplamiento
Bn	bencilo
BOB	benciloxibencilo
PhCOCl	cloruro de benzoílo
Ac ₂ O	anhídrido acético
MeONO	nitrito de metilo
PDC	dicromato de piridinio
DMF	dimetilformamida

1. ANTECEDENTES

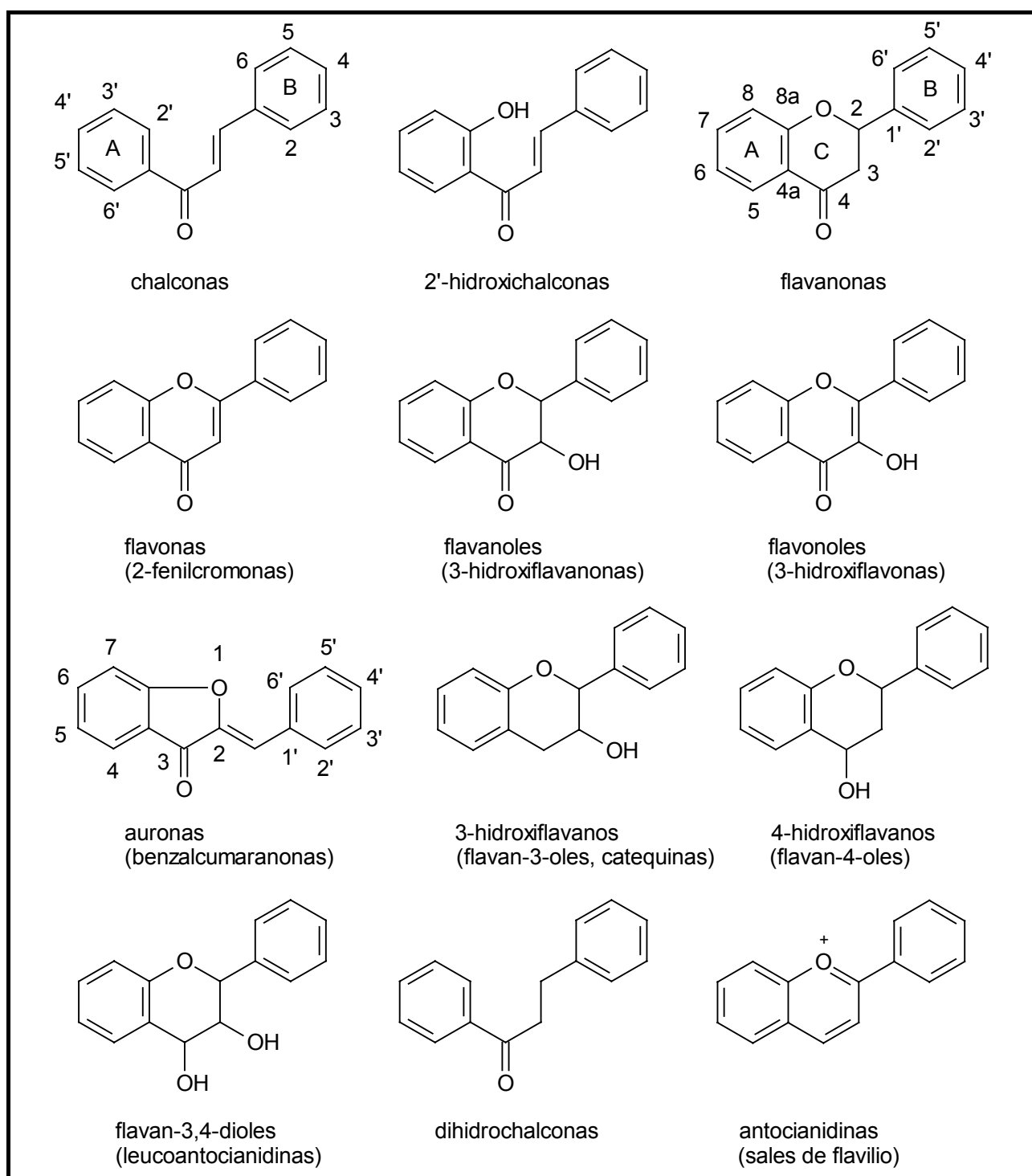


Figura 2. Estructuras, nomenclatura y numeración de algunos flavonoides

Los isoflavonoides poseen un anillo aromático en posición 2 e incluyen compuestos como las isoflavonas e isoflavanonas (Figura 3). Ejemplos de neoflavonoides son las 4-fenilcumarinas y los 4-fenil-3-cromenos y se nombran como derivados del 2*H*-1-benzopirano (Figura 4). Existen además compuestos estructuralmente relacionados, algunos de los cuales no poseen la estructura C₆-C₃-C₆ (Figura 5). Los pterocarpanos y cumestanos son derivados policíclicos de los isoflavan-4-oles y 3-fenil-4-hidroxicumarinas, respectivamente. Las cinamilidenacetofenonas y las sorbofenonas poseen una extensión viníloga del doble enlace de chalconas. Otros ejemplos son las espiroflavanonas, rotenoides y homoisoflavanonas.

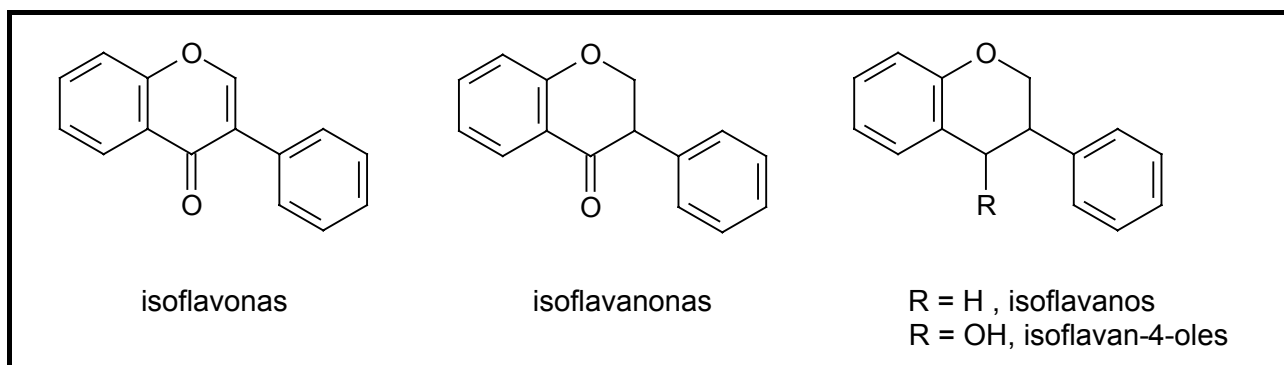


Figura 3. Estructuras y nomenclatura de algunos isoflavonoides

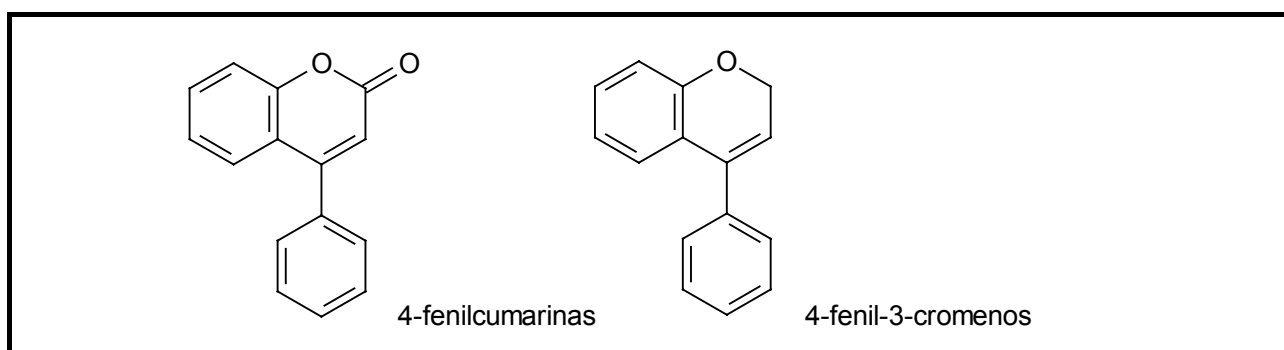


Figura 4. Estructuras y nomenclatura de algunos neoflavonoides

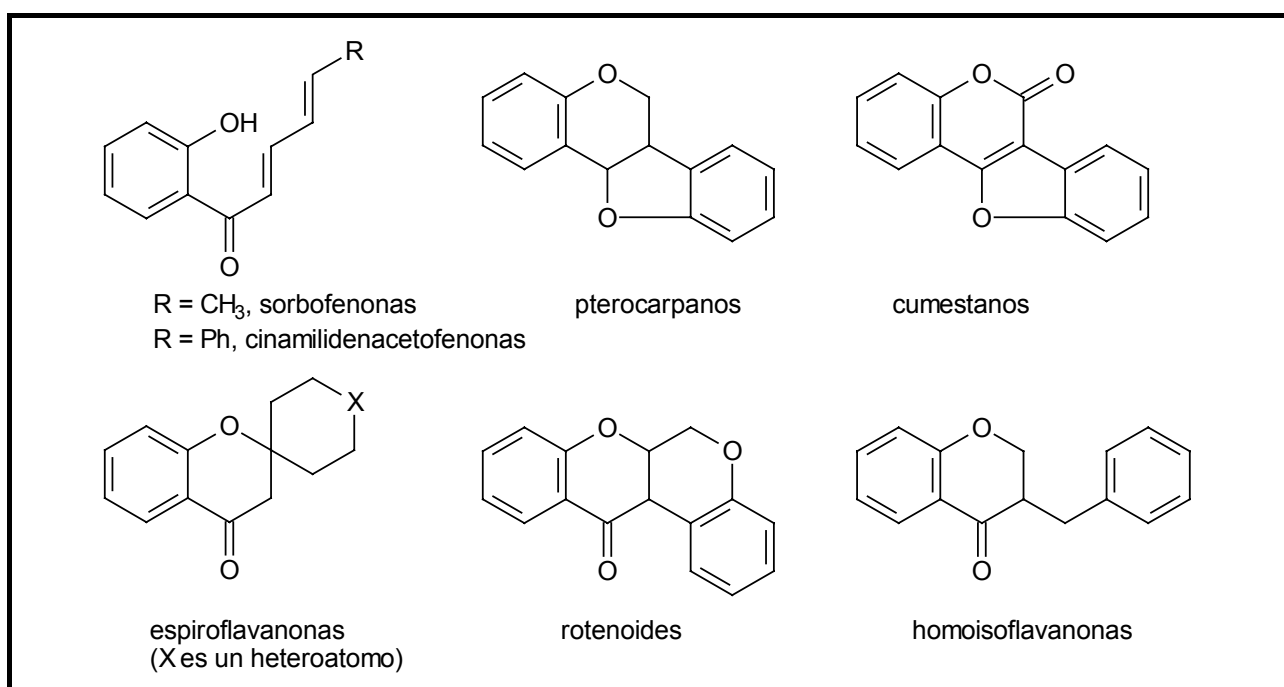


Figura 5. Estructuras y nomenclatura de algunos análogos de flavonoides

Existen además flavonoides oligoméricos, como los biflavonoides y las proantocianidinas. Los biflavonoides son dímeros de flavonoides que poseen una función carbonilo en C₄ (o sea chalconas, flavanonas, flavonas, flavanoles, flavonoles, auronas e isoflavonas) y difieren en el patrón de oxigenación de sus monómeros, nivel de oxidación del fragmento C₃ y enlace interflavonilo.¹⁻⁴ El patrón de sustitución más común es el 5,7,4'-trihidroxi y entonces los

monómeros más comunes son apigenina (5,7,4'-trihidroxi-flavona), naringenina (5,7,4'-trihidroxi-flavanona) y aromadendrina (5,7,4'-trihidroxi-flavanol) (Figura 6). La unión interflavonilo puede involucrar el anillo A (posiciones 5, 6, 7 u 8), el anillo B (posiciones 2', 3', 4', 5' o 6') o el anillo C (posiciones 2 o 3),⁵ ya sea por enlace C-C o C-O-C; en raras ocasiones un puente metilénico une los dos anillos (C-CH₂-C). Se generan así distintos subtipos de biflavonoides (AA, BB, AB, CC, etc.), que pueden estar unidos a su vez por enlaces C-C o C-O-C.

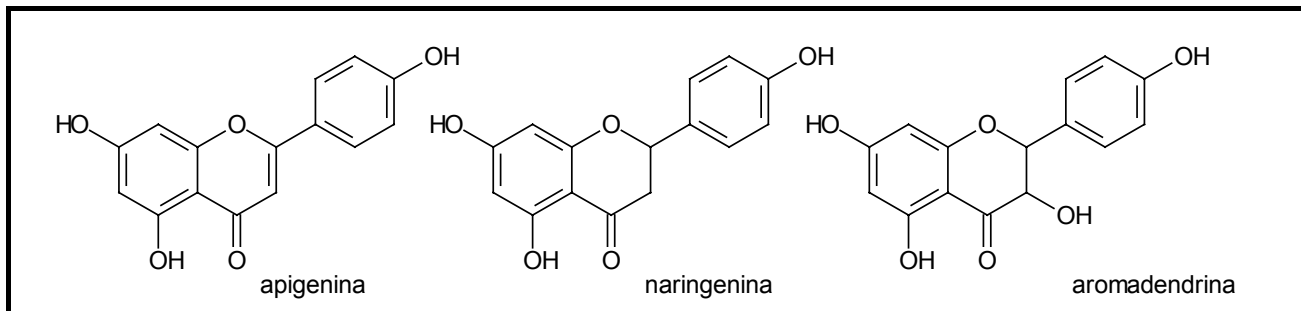


Figura 6. Unidades de flavonoide comúnmente encontradas en biflavonoides

La nomenclatura de los biflavonoides se realiza considerando el esqueleto básico de cada una de las partes y las posiciones de unión del enlace biflavonilo y de los sustituyentes, o también a partir del nombre trivial de cada una de las partes unidas. Por ejemplo, la unión de dos unidades de apigenina en posición 3', (unión BB) genera 3',3'''-biapigenina, que también se puede llamar 5,7,4',5'',7'',4'''-hexahidroxi-3',3'''-biflavona. Si una de las partes es una unidad de naringenina, el compuesto es naringeninapigenina (2,3-dihidro-3',3'''-biapigenina). Si el biflavonoide posee nombre trivial, sus derivados se pueden nombrar en base a éste. Estos ejemplos de biflavonoides tipo BB con unión 3',3''' se muestran en la Figura 7.⁶⁻⁸

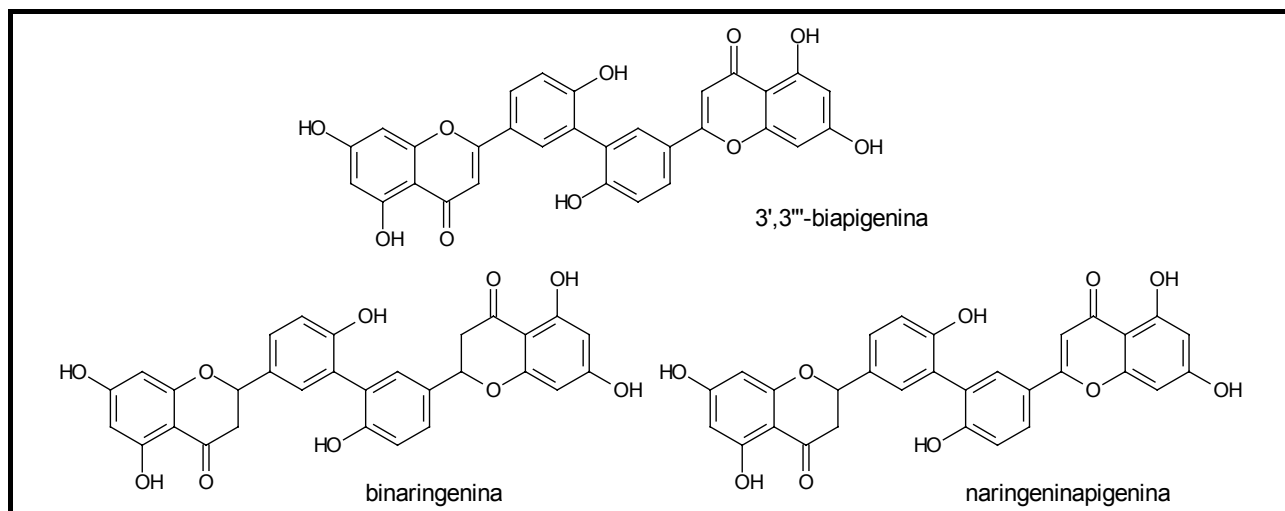


Figura 7. Algunos biflavonoides que poseen unión BB

Ejemplos de flavonoides con uniones AA o AB se muestran en la Figura 8. Estos son: rhuschalcona V (4,2',4',4'',2''',4'''-hexahidroxi-3,5'''-dihidrochalcona-chalcona) y rhuschalcona VI (4,2',4',4'',2''',4'''-hexahidroxi-3,5'''-bichalcona) que poseen unión AB; rhuschalcona II (2',4',4'',2''',4'''-pentahidroxi-4-O-5'''-bichalcona), que posee unión AB por puente C-O-C y rhuschalcona IV (4,2',4'',2'''-tetrahidroxi-4'''-metoxi-4'-O-5'''-bichalcona) que posee unión AA por puente C-O-C.^{9,10}

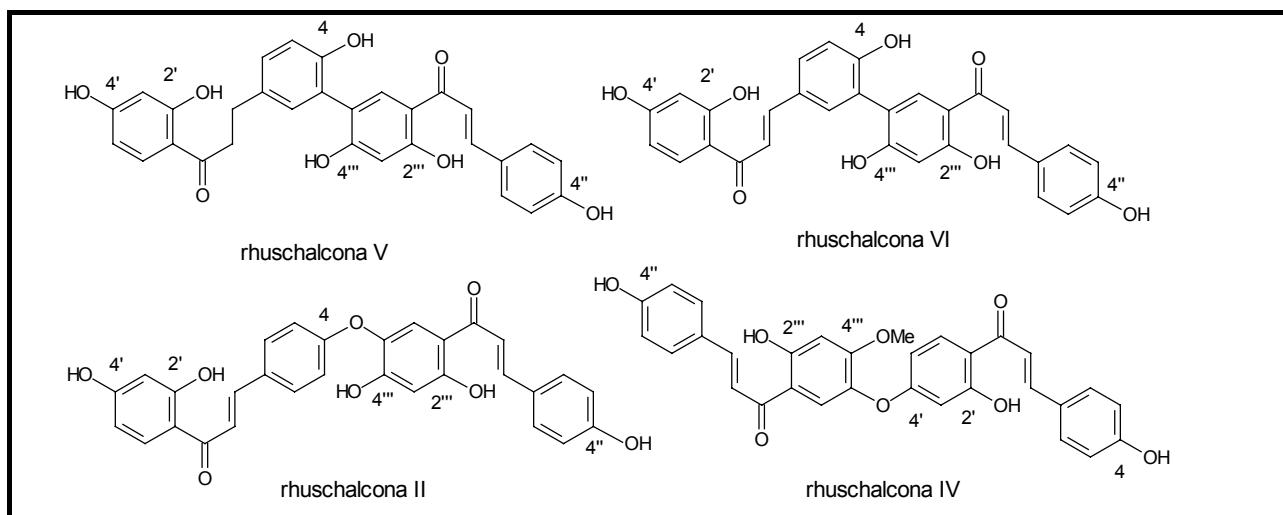


Figura 8. Algunos biflavonoides que poseen unión AA o AB.

Las proantocianidinas son oligómeros de flavanos. Están constituidos por dos o más unidades de flavan-3-oles (catequinas), 3,4-dihydroxiflavanos o 2,3,4-trihydroxiflavanos, unidos por un enlace interflavonilo C-C o C-O-C.¹¹⁻¹⁹ Esta denominación se debe a que en muchos casos, el tratamiento con HCl diluido forma los monómeros correspondientes y/o antocianidinas. Los más comunes involucran una unión C₄ (anillo C) → C₆/C₈ (anillo D) o bien C₄-O-C₄ (Figura 9).

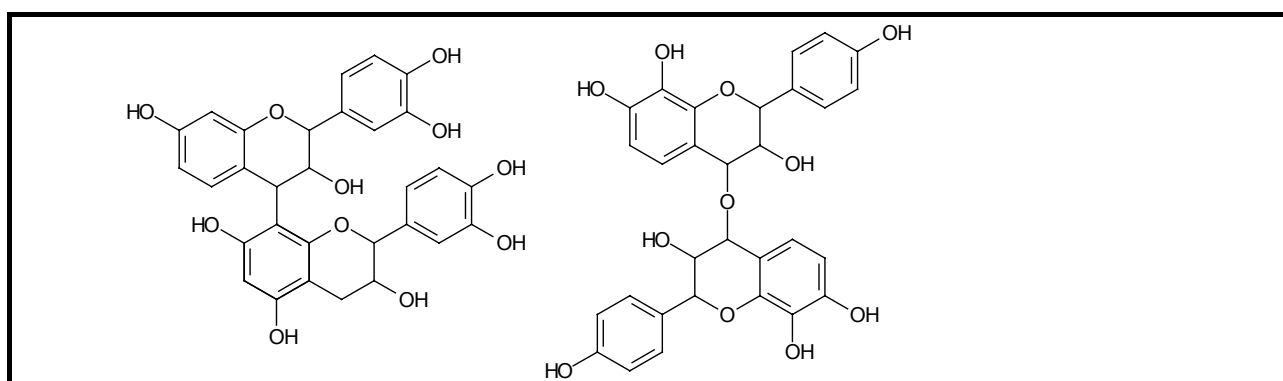


Figura 9. Ejemplos de proantocianidinas

Sin embargo, los límites entre biflavonoides y proantocianidinas son en cierta forma arbitrarios dado que se han descubierto un cierto número de dímeros mixtos (por ejemplo con una unidad de flavan-3-ol y otra de flavanol) y no-proantocianidinas, que comprende a flavan-3-oles acoplados oxidativamente.¹¹ También existen otros flavonoides “diméricos” u oligoméricos que no se ajustan a las denominaciones anteriores, como las teaflavinas^{20,21} y dracorrubina (Figura 10).²²

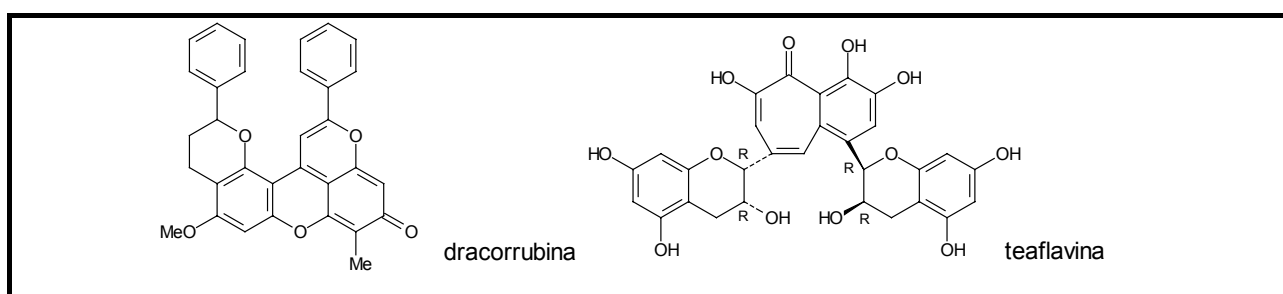


Figura 10. Otros flavonoides “diméricos”

1.2 GENERALIDADES DE FLAVONOIDES Y BIFLAVONOIDES

1.2.1 ESTADO NATURAL Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE FLAVONOIDES

Los flavonoides se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza, principalmente en el reino vegetal y su gama de actividades biológicas es muy grande. Son uno de los grupos más amplios y diversos de metabolitos secundarios de las plantas e importantes desde un punto de vista estructural y funcional. Muchos flavonoides naturales y sintéticos poseen algún tipo de actividad biológica en animales y el hombre, o son utilizados en la industria.

1.2.1.1 Estado natural y abundancia

Probablemente la primera descripción de los flavonoides corresponde a Robert Boyle, quien en 1664 estudió el efecto de los ácidos y bases en los pigmentos de las plantas.²³ Los flavonoides se encuentran dispersos en el reino vegetal y aparecen en casi todas las plantas terrestres (superiores e inferiores) y también en algunas algas.³ Al año 2000 se conocían más de 8,000 compuestos individuales.²⁴

Los flavonoides se forman biogénicamente a partir de una unidad C₆ derivada de malonato y una parte C₆-C₃ de fenilpropanoide derivada del ácido shikímico para dar inicialmente las chalconas. El par isomérico chalcona-flavanona luego sufre una serie de transformaciones (oxidaciones, rearrreglos, alquilaciones, acilaciones y glicosilaciones), que dan lugar a los diferentes tipos de flavonoides conocidos (Figura 11).³

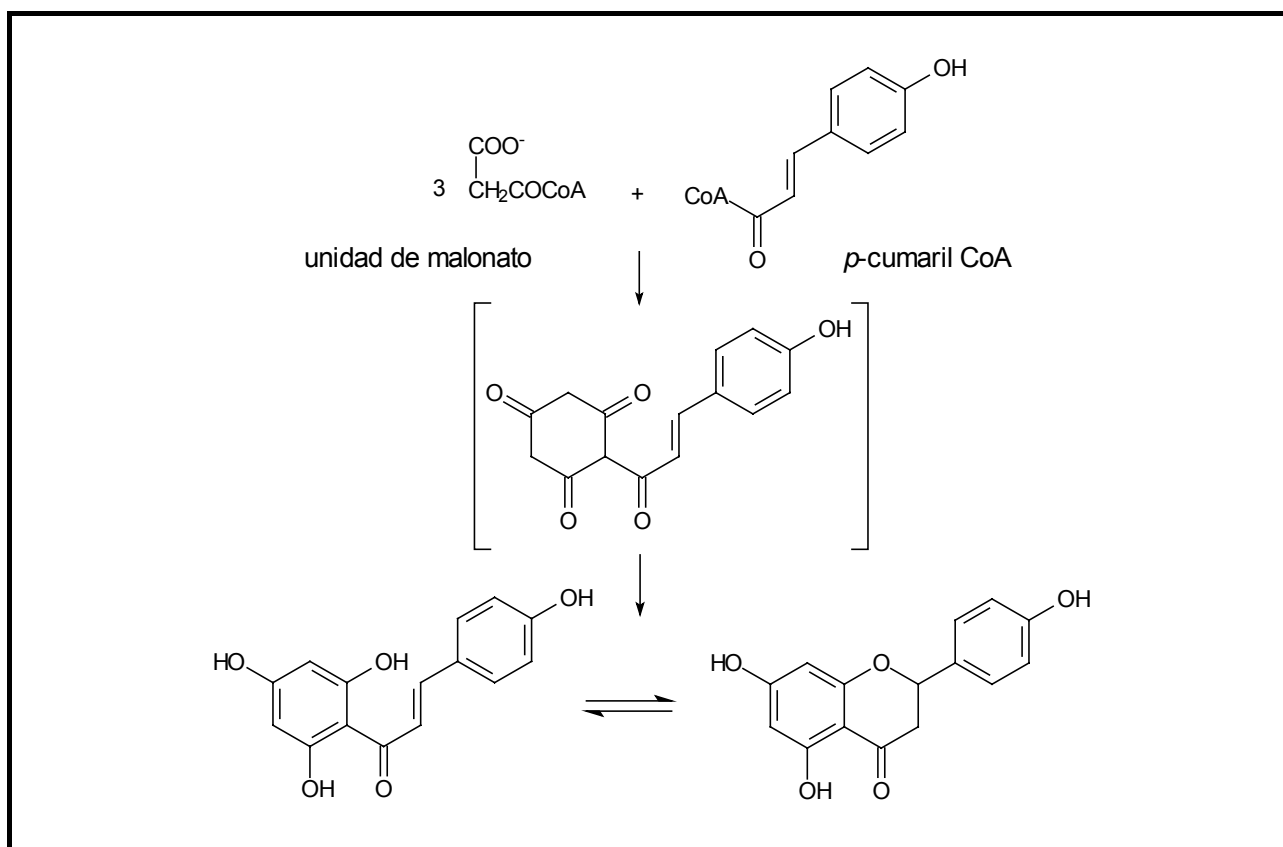


Figura 11. Origen biosintético de los flavonoides

Aparecen como derivados hidroxilados, metoxilados o glicosilados (o sus combinaciones) del esqueleto básico de difenilpropano. En las plantas también existen ácidos fenólicos que muchas veces se encuentran esterificando a los flavonoides.

En una planta particular pueden aparecer en cualquier órgano pero en general están concentrados en hojas y flores, y algunos de ellos contribuyen a los colores brillantes (azul, escarlata y naranja) en hojas, flores y frutas.²⁵ En general, las hojas, flores, frutas y otros tejidos contienen glicósidos, los tejidos leñosos agliconas y las semillas pueden contener ambos.

Los alimentos comunes contienen una variedad de flavonoides y otros compuestos fenólicos cuya concentración oscila desde trazas hasta varios gramos por kilogramo de peso fresco.²⁶ Los flavonoides se encuentran en una gran variedad de plantas comestibles: existen en diferentes frutas y partes vegetales, y además en semillas, frutos secos, granos, cereales y especias. Muchas bebidas consumidas comúnmente como el vino (particularmente vino tinto), té y en menores cantidades cerveza y café²⁶⁻³⁰ son ricas en ácidos fenólicos y flavonoides y hacen una contribución importante a la ingesta de polifenoles de la dieta. Otra fuente de flavonoides son las diferentes plantas medicinales y fitomedicinas consumidas habitualmente.

El jugo de frutas de los cítricos se caracteriza por su alto contenido de flavonoides y otros fenilpropanoides.³¹⁻³³ En los cítricos aparecen cuatro tipos de flavonoides (flavanonas, flavonas, flavonoles y antocianinas), ya sea en su forma libre o como glicósidos y han sido identificados más de 60 flavonoides individuales.^{34,35} Las más abundantes son las flavanonas (naringina, naringenina, eriodictiol, neoeriocitrina, hesperidina, y hesperetina), sin embargo, las flavonas polimetoxiladas (heptametoxiflavona, nobiletina, quercetogetina, escutellareina, sinensetina y tangeretina) y los flavonoles poseen mayor actividad biológica, aún cuando se encuentran en concentraciones mucho menores.³⁴ Neodiosmina (5,7,3'-trihidroxi-4'-metoxiflavona 7-β-neo-hesperidósido) se ha identificado en *Citrus aurantium* (naranja amarga).^{31,32,35-38} En los cítricos, las antocianinas sólo aparecen en las naranjas rojas; el color rojo de la cáscara y pulpa de estas naranjas se debe a la presencia de estos pigmentos, principalmente 3-glucósido de cianidina.^{33,39,40}

Las flavonas apigenina y luteolina son comunes en granos de cereales y hierbas aromáticas (perejil, romero, tomillo). Los flavonoles quercetina y kaempferol predominan en vegetales y frutas, encontrados principalmente en la piel de éstas.

Las isoflavonas (dadzeína, genisteína) se encuentran en legumbres, incluyendo poroto de soja, semillas de girasol, brotes de alfalfa y trébol.⁴¹

Los flavan-3-oles (catequinas, y sus ésteres (galatos) están ampliamente distribuidos en plantas, y son muy abundantes en hojas de té, de donde se han aislado, por ejemplo, la (+)-catequina, (-)-epicatequina y (-)-epigallocatequina.²⁸

Las proantocianidinas se encuentran en manzanas, uvas, bayas, y granos de sorgo y cebada.^{42,43}

Los flavan-4-oles (4-hidroxiflanos), 4-metoxiflanos, e isoflavan-4-oles, son escasos en la naturaleza.⁴⁴

Las antocianinas son glicósidos de las antocianidinas. Están formadas por una molécula de antocianidina (aglicona) y una molécula de un azúcar unidos por un enlace glicosídico. Las antocianidinas más importantes son pelargonidina, delfinidina, cianidina, petunidina, peonidina y malvidina. Los azúcares más frecuentemente encontrados son glucosa y ramnosa. En los vegetales y alimentos estos compuestos aparecen en la forma de antocianinas (glicósidos). Las agliconas libres (antocianidinas) pueden aparecer en los alimentos como componentes traza por reacciones de degradación. Las antocianinas son las responsables de los colores de las flores y frutas. Las antocianinas y antocianidinas difieren de los otros flavonoides naturales por su rango de colores, que se debe a su habilidad para formar diferentes estructuras resonantes por variación del pH.^{45,46} Estos compuestos existen en fase acuosa como una mezcla de 4 especies, las concentraciones de las cuales dependen del pH. A pH 1-3 el catión flavilio es rojo, a pH 4-5 la pseudo-base carbinol generada es incolora y a pH 7-8 la base quinoidal formada es azul-púrpura, que puede convertirse en una estructura del tipo chalcona, como se muestra en la Figura 12. Estas variaciones explican por qué las flores de una misma especie pueden variar su color dependiendo de las condiciones de pH del terreno, como en las hortensias.

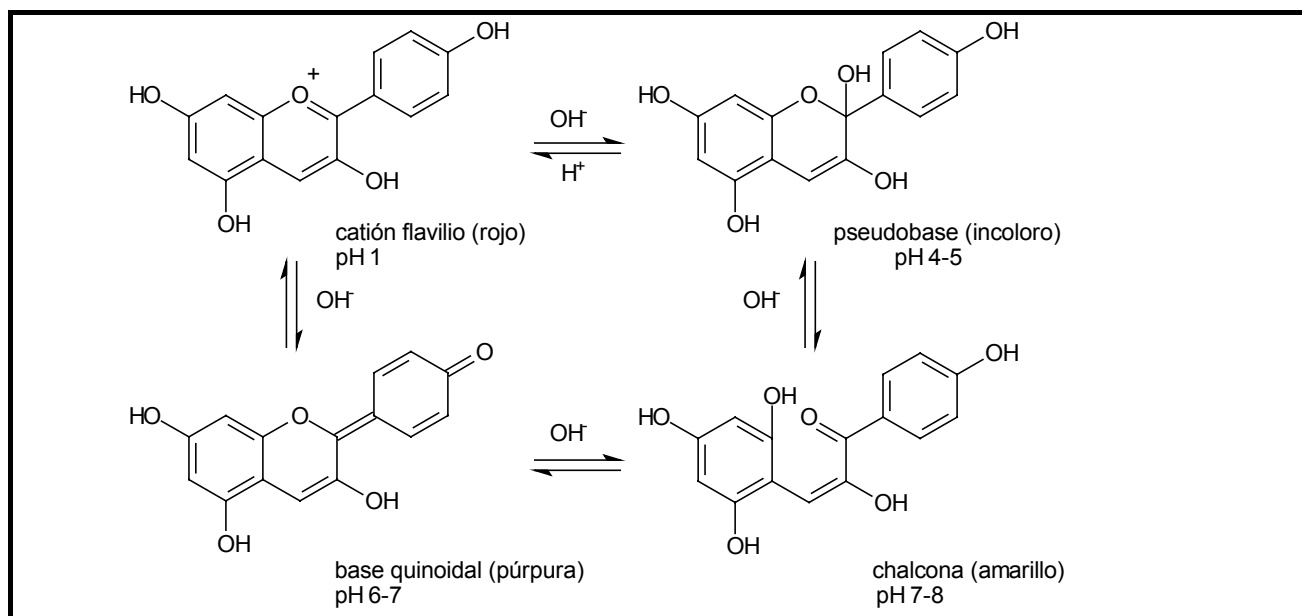


Figura 12. Diferentes estructuras de las antocianidinas en función del pH.

Las antocianinas existen en muchos componentes de la dieta humana. Muchos alimentos, especialmente uvas y vino tinto, contienen grandes cantidades de antocianinas⁴⁵⁻⁴⁸ en forma de sales de flavilio. Las principales antocianinas presentes en vino son 3-glucósidos de malvidina y en menor cantidad, 3-glucósidos de delphinidina, cianidina, petunidina y peonidina.⁴⁹

Epicatequina y catequina son los flavonoides monoméricos más importantes del chocolate.⁴⁹⁻⁵²

Las chalconas son abundantes en diferentes plantas comestibles, frutas, especias, té y alimentos a base de soja.⁵³ Por ejemplo, la 2',4,4'-trihidroxichalcona (isoliquiritigenina) y su isómero 4',7'-dihidroxiflavanona (liquiritigenina) pueden ser aisladas de todas las leguminosas; asimismo la licochalcona-A fue encontrada en la raíz de regaliz (orozuz).⁵⁴⁻⁵⁶

1.2.1.2 Funciones en plantas

Los flavonoides juegan diferentes roles en la ecología de las plantas: actúan como antioxidantes, antimicrobianos, fotorreceptores, protectores UV, atrayentes visuales, atrayentes o repelentes químicos e inductores de la nodulación de bacterias fijadoras de nitrógeno.

* Función antimicrobiana

Una de las propiedades más importantes de los flavonoides es la de proveer a las plantas defensa contra infecciones virales⁵⁷⁻⁵⁹ o fúngicas.^{60,61} Por ejemplo la nobiletina es el principal agente fungistático en naranjas.^{62,63} En este sentido, a veces pueden aparecer como fitoalexinas (se sintetizan en respuesta a infecciones fúngicas o virales).⁶⁴⁻⁶⁷ Pisatina es un pterocarpanoide producido por la arveja (*Pisum sativum*) en respuesta a la infección por hongos.⁶⁸⁻⁷⁰ De forma similar, el poroto (semilla de *Phaseolus vulgaris*) forma phaseolina y phaseolidina.⁵⁷⁻⁵⁹ Algunos hongos pueden degradar las fitoalexinas, por ejemplo *Fusarium solani*, y *Nectria haematococca* (ambos hongos patógenos de la arveja) metabolizan (demetilan) la pisatina,^{67,71} dando un producto que es menos tóxico que la pisatina para muchos microorganismos. Por otra parte, otros hongos forman sustancias que inhiben la producción de fitoalexinas.⁷²

* Atracción de animales polinizadores

Debido a sus colores atrayentes muchos flavonoides pueden actuar como señales visuales, haciendo las flores y hojas atractivas a los insectos (y en menor grado aves) polinizadores. Además de las antocianinas (rojas y azules) y las chalconas y auronas (amarillas), la mayoría de

los flavonoides absorben luz entre 240-370 nm, una región ultravioleta también visible para muchos polinizadores.³

* Función como atrayentes o repelentes químicos.

Los flavonoides juegan un rol importante en la relación de las plantas con el entorno y en particular con los animales que se alimentan de esas plantas. Se ha descrito la relación causa-efecto entre la ingestión de flavonoides y el comportamiento de ciertos animales.⁷³ Los insectos monofágicos son químicamente atraídos a ciertas plantas por uno o más compuestos, algunos volátiles y otros que determinan la palatabilidad. Por ejemplo, en el caso del gusano de seda, la isoquercetina es la principal responsable de su interacción con el árbol de morera.

Además de ser atrayentes para algunos animales, los flavonoides también pueden repeler o ser tóxicos para otros. Por ejemplo, rutina e isoquercitrina, inhiben el crecimiento larvario en algunas frutas⁷⁴ y plantas de tabaco.⁷⁵

Debido a su astringencia, las catequinas y otros flavanoles representan una defensa contra insectos dañinos para las plantas. Algunos flavonoides estimulan la alimentación de ciertos insectos,⁷⁶ mientras que otros confieren cierta resistencia a las plantas contra ataque de insectos.⁶⁶ En forma similar algunos flavonoides y taninos, protegen a las plantas de los herbívoros que se alimentan de ellas, generando sabores amargos o texturas desagradables.

* Atracción de animales dispersores de semillas.

Algunos flavonoides confieren colores a los frutos y los hacen más apetecibles a los herbívoros y aves que se alimentan de ellos, cumpliendo así una función de dispersión de las semillas.

* Atracción de presas

Las plantas carnívoras, como *Drosera* y *Dionaea*, poseen antocianinas en sus flores y hojas,^{77,78} que cumplen una función de atracción de los insectos que les sirven de alimento.

* Función como fotorreceptores

Los flavonoides actúan como catalizadores en la fase lumínica de la fotosíntesis y como reguladores de los canales de hierro involucrados en fosforilación.²⁴ También funcionan como copigmentos ejerciendo un efecto de copigmentación en las características de absorción de cianidinas.^{79,80}

* Función protectora

También son protectores del stress oxidativo, atrapando las especies reactivas de oxígeno (ERO) producidas durante el transporte electrónico durante la fotosíntesis. Debido a su capacidad de absorber las radiaciones UV del sol, los flavonoides protegen a las plantas del daño causado por éstas y además atrapan las ERO generadas por la radiación UV.⁸¹

* Inducción de nodulación en bacterias fijadoras de nitrógeno.

El paso inicial en la simbiosis rizobios-legumbres es la secreción de flavonoides por estas plantas, lo que conduce a la expresión de genes de la nodulación en rizobios. Se ha observado que isoflavonas encontradas en exudados de soja (daidzeína y genisteína) inducen la nodulación de *Bradyrhizobium japonicum*.^{82,83}

1.2.1.3 Actividad biológica en animales

Los flavonoides poseen una gran variedad de actividades biológicas,⁸⁴ entre ellas antioxidantes, antimicrobianas (antibacterianas, antifúngicas, antivirales, antiplasmodiales), anticancerígenas (antitumorales, quimiopreventivas, citotóxicas), antialérgicas, analgésicas, antiinflamatorias, hipotensoras, vasodilatadoras, gastroprotectoras, antidiabéticas, efectos en la fragilidad capilar e inhibidoras de agregación plaquetaria.

Al igual que en otros tipos de compuestos naturales, las bioactividades de los flavonoides dependen de la naturaleza, número y posición de los sustituyentes en el esqueleto de flavonoide.^{85,86} En muchos casos, su actividad biológica está relacionada con la presencia de grupos hidroxilo libres; por ejemplo la actividad antioxidante aumenta con el número de estos grupos.²⁴

Está ampliamente aceptado que las frutas y vegetales poseen muchas propiedades saludables. Normalmente, las personas que consumen grandes cantidades de frutas y vegetales tienen un estilo de vida saludable, que puede ser un factor importante de su resistencia contra enfermedades crónicas. Se especula que el suplemento de fenoles antioxidantes (en particular flavonoides) a través del consumo diario de alimentos que los contengan puede proveer de protección adicional contra la oxidación *in vivo* de biomoléculas de las células y a este respecto existen estudios *in vitro* y en animales. Existen suficientes evidencias epidemiológicas que revelan una asociación entre aquellos individuos que poseen una dieta rica en frutas y vegetales frescos y diversos beneficios para la salud: contribuyen a la prevención de procesos degenerativos, particularmente disminuyendo la incidencia y mortalidad de cáncer y enfermedades cardio- y cerebrovasculares.^{27,87-91} Las frutas y vegetales ingeridos juegan este rol preventivo, debido a una variedad de constituyentes: vitaminas, minerales, fibras, y otros compuestos. En general se asume que los constituyentes de la dieta que contribuyen a estos efectos protectores son los nutrientes antioxidantes (tocoferoles, vitamina C, β -caroteno y otros carotenoides), aunque trabajos más recientes indican el rol adicional y a veces superior de los compuestos polifenólicos de las plantas superiores (fenoles, ácidos fenólicos, flavonoides, taninos y lignanos).^{92,93} Estos compuestos polifenólicos pueden actuar como antioxidantes o por otros mecanismos contribuyendo a la acción anticarcinogénica o cardioprotectiva.^{94,95} Los flavonoides son componentes importantes en la dieta humana, a pesar de que se consideran generalmente como no nutrientes. De hecho, el nivel de ingesta de los flavonoides de la dieta es considerablemente más alto que el de vitamina C (70 mg/día), vitamina E (7-10 mg/día), y carotenoides (β -caroteno, 2-3 mg/día). La ingesta de flavonoides oscila entre 50 y 800 mg/día, dependiendo del consumo de vegetales y frutas, y de algunas bebidas como vino tinto, té y cerveza. En particular, vino tinto y té contienen altos niveles (aproximadamente 200 mg por vaso de vino tinto o taza de té) de fenoles totales. Por ejemplo, en las infusiones de té negro, se ha encontrado quercetina (10-25 mg/L), kaempferol (7-17 mg/L), y miricetina (2-5 mg/L), siendo los niveles del té verde comparables a los del té negro. Las concentraciones de flavonoides en cervezas, café y vino blanco son generalmente menores a 1 mg/L.^{92,96} Se ha reportado que dietas deficientes en flavonoides producen cambios patológicos en ratas, los cuales se revierten al administrar alimentos que los contengan.⁹⁷

* Actividad antioxidante

La oxidación representa una parte esencial de la vida aeróbica y de nuestro metabolismo, dado que el oxígeno es el último aceptor en el flujo de electrones que produce energía en la forma de ATP. Sin embargo, los problemas pueden surgir cuando el flujo de electrones se torna desacoplado (transferencia de electrones desapareados), generando radicales libres oxigenados, conocidos como especies reactivas de oxígeno (ERO). Ejemplos de éstos son: superóxido ($O_2^{\cdot-}$), peróxido (ROO^{\cdot}), alcóxido (RO^{\cdot}), hidroxilo (HO^{\cdot}) y óxido nítrico (NO^{\cdot}). Es aceptado que las ERO juegan diferentes roles *in vivo*. Algunos son positivos y están relacionados con la producción de energía, fagocitosis, regulación del crecimiento celular, señalización intercelular y síntesis de compuestos biológicamente importantes. Sin embargo, las ERO pueden ser muy dañinas, pues pueden interactuar con los sistemas biológicos en una forma claramente citotóxica (atacando lípidos en las membranas celulares, proteínas en los tejidos o enzimas, carbohidratos y ADN),

fenómeno conocido como “stress oxidativo”. A la acción citotóxica agresiva de estos radicales libres debe agregarse la capacidad mutagénica y carcinogénica, por su habilidad de alterar el material genético. Este daño oxidativo es considerado como causante del envejecimiento y diversas enfermedades degenerativas (enfermedad cardíaca, cataratas, disfunción cognitiva, cáncer). Es entonces muy importante la investigación de los mecanismos por los cuales los radicales libres son bloqueados o atrapados. Los humanos han evolucionado con sistemas antioxidantes que brindan cierta protección contra estos radicales libres. Estos sistemas incluyen algunos antioxidantes producidos en el cuerpo (endógenos) y otros obtenidos de la dieta (exógenos). Dentro de los sistemas antioxidantes endógenos se encuentran los sistemas de defensa y los sistemas de reparación. El primero incluye: a) defensas enzimáticas, tal como peroxidasa, catalasa, y superóxido dismutasa, que metabolizan el superóxido, peróxido de hidrógeno y lipoperóxidos, impidiendo la formación del radical HO[•] tóxico y b) defensas no enzimáticas, por ejemplo glutatión, péptidos que contienen histidina, las proteínas transferrina y ferritina, ácido dihidrolipoico, CoQ10 reducida, melatonina, y tiol proteínas del plasma. El sistema antioxidante del cuerpo posee antioxidantes de reparación capaces de reparar el daño (basados en proteasas, lipasas, transferasas, y enzimas reparadoras del ADN). Debido a la eficiencia incompleta de nuestros sistemas endógenos de defensa y reparación y la abundancia de algunas situaciones fisiopatológicas (humo de cigarrillo, contaminantes del aire, radiación UV, dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados, inflamación, etc), en donde se producen ERO en exceso; y en tiempo y lugar incorrectos, se necesitan antioxidantes presentes en la dieta para disminuir los efectos acumulativos del daño oxidativo. Con respecto a esto, los compuestos fenólicos, en particular los flavonoides, poseen importante actividad antioxidante hacia estos radicales libres, hecho ampliamente reportado.^{26,35,48,51,98-106} La capacidad de los flavonoides de actuar como antioxidantes *in vitro* ha sido sujeto de varios estudios y se han establecido relaciones estructura-actividad antioxidante.^{95,107} Los flavonoides poseen actividad contra los diferentes radicales libres, en las etapas de iniciación (capturando electrones libres), propagación o terminación (atrapando diferentes radicales libres) de las correspondientes cadenas.¹⁰⁸ Los flavonoides polihidroxilados tienen la capacidad de capturar electrones libres, generando radicales aril-oxi, los cuales se encuentran muy estabilizados por resonancia. La capacidad antioxidante de estos compuestos depende del número y arreglo de los grupos OH y la extensión de la conjugación, y también la presencia de sustituyentes dadores o aceptores de electrones en el anillo. De acuerdo a estudios de formación y descomposición del radical aril-oxi inicialmente formado, tres rasgos estructurales son importantes para determinar la capacidad como atrapadores de radicales libres: a) la estructura *orto*-dihidroxi (catecol) en el anillo B, que confiere gran estabilidad a los radicales aril-oxi, b) el sistema carbonilo α,β -insaturado, responsable de la deslocalización de electrones del anillo B, c) la presencia de OH en posiciones 3 y 5. Una de las actividades antioxidantes más importantes es evitar la peroxidación lipídica.¹⁰¹ Considerando un esquema global de autooxidación de los ácidos grasos poliinsaturados, existen diferentes etapas en las cuales los flavonoides pueden actuar como antioxidantes; en este sentido poseen actividad antiradical (OH[•], O₂^{•-}), actividad antilipoperoxidante (R[•], ROO[•], RO[•]), actividad antioxígeno (O₂, ¹O₂) y actividad como quelante de metales. De esta forma, poseen la capacidad de modificar la síntesis de eicosanoides (con respuestas anti-prostanoide y anti-inflamatoria), de prevenir la agregación plaquetaria (efectos antitrombóticos) y de proteger a las lipoproteínas de baja densidad de la oxidación (prevención de la placa de ateroma). Relacionados con la actividad antioxidante, poseen efectos terapéuticos en un elevado número de patologías (cardiopatía isquémica, aterosclerosis, cáncer). Se ha sugerido que las propiedades relacionadas con la salud del consumo de ciertos alimentos se basan en la actividad antioxidante de sus polifenoles,^{35,94} en particular los flavonoides que poseen propiedades antioxidantes contra la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) humanas.^{29,104,109-121} La capacidad antioxidante de los polifenoles y flavonoides contenidos en estos alimentos ha sido evaluada *in vitro* utilizando sistemas que generan diferentes radicales libres, por ejemplo sistemas que generan O₂^{•-}, HO[•], y radicales lipídicos.^{99,119,122-139} En este sentido se han efectuado estudios de la capacidad antioxidante de distintos flavonoides en gran variedad de vegetales: cítricos (flavonas y antocianinas),^{32,33,35,40,119,140-142} vinos tintos (antocianinas),^{29,46,112,113,121,122,126,143-145} té (catequinas),^{30,146-150} chocolate (epicatequina),^{50,52,151-153} cocoa,¹⁵⁴ diferentes bayas como la zarzaparrilla negra¹⁴¹ y arándanos (antocianinas),¹⁵⁵ extractos

de *Ginkgo biloba*,¹²¹ porotos (antocianinas),¹²⁵ legumbres (isoflavonas y sus metabolitos),¹⁵⁶ café¹⁵⁷ y otros.^{106,158-160} La actividad antioxidante *in vivo* de los flavonoides está menos documentada, probablemente debido al conocimiento limitado del metabolismo en humanos.¹⁶¹ La mayoría de los flavonoides ingeridos se metabolizan a diversos ácidos fenólicos, algunos de los cuales conservan una actividad antiradicalaria.

* Propiedades anticarcinogénicas

Los flavonoides pueden actuar en todas las etapas del proceso de carcinogénesis: a) iniciación o daño al ADN (efecto antimutagénico y quimiopreventivo), b) promoción o crecimiento del tumor (efecto antitumoral), c) proliferación o invasión (efecto antiproliferativo). Ejercen estos efectos debido a sus propiedades antioxidantes y por su habilidad para absorber luz UV, por inhibición de ciertas enzimas, por su actividad citotóxica o por inducción de la apoptosis.

Debido a la absorción de luz UV, los flavonoides pueden proteger el ADN del daño causado por estas radiaciones. El efecto es una de las funciones fisiológicas atribuidas a los flavonoides en el reino vegetal,⁸¹ y puede generalizarse a células animales, incluidas las de mamíferos. Se ha indicado que la ingesta de flavonoides^{87,88,92,162-165} y otros polifenoles (resveratrol)^{162,166} en la dieta disminuye el riesgo de desarrollo de cáncer (son potenciales agentes quimiopreventivos) y que aún una gran ingesta de flavonoides en la dieta es segura y no se encuentra asociada con ningún efecto adverso en la salud.^{87,163,164} Además de su eficacia como quimiopreventivos, pueden ser usados en tratamientos combinados reduciendo la dosis y la toxicidad sistémica asociada de agentes quimioterápicos.^{167,168} Se han realizado estudios *in vivo* de la inhibición de tumores inducidos experimentalmente con diversos flavonoides.^{165,169,170}

Las chalconas exhiben efectos quimiopreventivos, antitumorales y antiproliferativos. Licochalcona-A, encontrada en la raíz de regaliz (orozuz), ha sido asociada a una gran cantidad de efectos anticancerígenos.^{55,171-175} Ciertas 4-dimetilaminochalconas son útiles en control de crecimiento de tumores.¹⁷⁶ Otras chalconas inhiben la proliferación de varios tipos de células tumorales humanas.¹⁷⁷⁻¹⁸⁰ Por ejemplo, buteína tiene un efecto antiproliferativo importante en células de adenocarcinoma de colon humano.¹⁸⁰ Isoliquiritigenina inhibe tumores de piel¹⁸¹ y metástasis pulmonares de carcinoma renal¹⁸² en ratones. Además, estudios *in vitro* muestran que isoliquiritigenina induce directamente la apoptosis en diferentes tipos de células de cáncer como próstata¹⁸³, pulmón¹⁸⁴, gástricas¹⁸⁵, células de hepatoma¹⁸⁶ y melanoma.¹⁸⁷ También, estudios *in vitro* muestran que diversas chalconas inhiben la proliferación de células de cáncer de próstata induciendo la apoptosis y bloqueando la progresión del ciclo celular.¹⁸⁸⁻¹⁹² Ciertas chalconas inhiben la carcinogénesis inducida por benzo[a]pireno y *N*-metil-*N*-nitrosourea.¹⁶⁵

En cuanto a los derivados, se ha reportado la actividad citotóxica de derivados de ácidos carboxílicos de chalconas pero son igualmente tóxicos para células normales y malignas. Recientemente, se ha visto que ciertos derivados de ácido borónico de chalconas (con $-B(OH)_2$ o $-OCH_2B(OH)_2$ como sustituyentes) poseen mayor actividad antitumoral hacia las células mamarias cancerosas comparadas con células normales que otras chalconas conocidas.^{193,194} Otros análogos de las chalconas, las sorbofenonas (Figura 5), también poseen actividad anticancerígena, por ejemplo, 5'-formil-2'-hidroxi-4'-metoxi-(*E*, *E*)-sorbofenona (Figura 26) aislado del hongo *Scytalidium album* posee alta citotoxicidad.¹⁹⁵ Algunas bases de Mannich de las chalconas poseen actividades anticancerígenas y citotóxicas.^{196,197}

Se ha reportado la acción antiproliferativa de diversas flavonas (principalmente nitroflavonas) contra diferentes líneas celulares.^{198,199}, y también su actividad citotóxica^{164,198,200-203} y antitumoral.²⁰⁴

Diversos flavonoles poseen actividad anticancerígena en flavonoles (eupatina y eupatoretina).^{170,205-207} La ingestión de quercetina en dietas experimentales disminuye la incidencia de tumores inducidos artificialmente por diversas sustancias (azoximetano,¹⁶⁹ 20-metilcolantreno¹⁷⁰) en animales de experimentación. Tetra-*O*-metilescutelareína es un agente citotóxico hacia diferentes cepas de células de carcinoma.^{205,206}

También se ha reportado actividad anticancerígena en 4-hidroxi- y 4-metoxiflavanos.^{44,208} Los *cis*- y *trans*-4',7'-dihidroxi-isoflavan-4-oles, identificados como metabolitos de la daidzeína, son

potentes inhibidores del crecimiento de células de cáncer de próstata.²⁰⁹

Una estrategia prometedora en la terapia del cáncer es el uso de TRAIL (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand), que es una proteína que funciona como ligando e induce la apoptosis, por interacción con los receptores de muerte (death receptors; DR4 y DR5). TRAIL mata muchos tipos de cáncer *in vitro* e *in vivo*, con pocos o ningún efecto tóxico en las células normales y esta propiedad lo hace útil como agente anticancerígeno.^{210,211} No sólo TRAIL humano recombinante, sino también anticuerpos agonistas para los receptores TRAIL han sido desarrollados como agentes anti-cáncer.^{212,213} A pesar de que TRAIL es un agente anti-cáncer prometedor, algunas células cancerosas son resistentes a este tratamiento.²¹⁴ Estudios recientes intentan subsanar este problema. Por ejemplo, células de cáncer de colon (HT29) son resistentes a TRAIL, pero el agregado de isoliquiritigenina elimina esta resistencia.²¹⁵ Buteína sensibiliza células de leucemia humanas a la apoptosis inducida por TRAIL.²¹⁶ Por otra parte, se ha reportado que diversas chalconas aumentan el grado de la apoptosis mediada por TRAIL en células de cáncer de prostata (LNCaP).¹⁷¹

Se ha descrito la inhibición de diversas enzimas (quinasas, aromatasas, topoisomerasas)²¹⁷⁻²²² por flavonoides. Una opción para el tratamiento del cáncer de mama en las mujeres menopáusicas son los inhibidores de la aromatasas,²²³⁻²²⁶ entre los que se encuentran varios flavonoides. La aromatasas es una enzima cuya función es aromatizar los andrógenos produciendo estrógenos. Durante la vida fértil, son los ovarios los que vierten estrógenos a la sangre, pero esa función cesa por completo después de la menopausia. A partir de ese momento, las glándulas suprarrenales segregan pequeñas cantidades de andrógenos los cuales se convierten en estrógenos por medio de la aromatasas. Se ha reportado una relación entre los estrógenos y la velocidad de crecimiento de diversos cánceres de mama. También se ha reportado la inhibición de la 17 β -hidroxisteroide oxidoreductasa por flavonoides en células cancerosas de mama y próstata.²²⁷

* Efectos cardiovasculares

Algunos flavonoides tienen efectos en las células de las paredes de los vasos, sobre las plaquetas y leucocitos, en la coagulación sanguínea, reología de la sangre y trombosis. Por tanto, muestran un efecto protector y terapéutico en enfermedades coronarias.

En 1936, Szent-Gyorgyi observó que ciertas condiciones patológicas caracterizadas por fragilidad y permeabilidad aumentada de las paredes capilares y sangrado pueden ser curadas por extractos de limón y otros citrus.^{209,228,229} Por este motivo consideró que los flavonoides poseían actividad de vitamina y los denominó vitamina P. A pesar de que posteriormente se abandonó esta designación de vitamina, continúa usándose el término bioflavonoides para designar flavonoides con actividad biológica.²³⁰

Quercetina y el resveratrol (compuesto polifenólico bis-bibencílico) bloquean la agregación plaquetaria en la síntesis de eicosanoides²³¹ e inhiben la angiogénesis *in vitro*.¹⁶⁶ Diversos flavonoides se utilizan en el tratamiento de la insuficiencia venosa.²³² Algunas flavonas metoxiladas (nobiletina, tangeretina) actúan como inhibidores de la agregación plaquetaria en grado similar al ácido acetilsalicílico.

Existe evidencia que la oxidación de LDL por radicales libres juega un papel importante en la aterogénesis. Ensayos *in vitro*, demuestran que los flavonoides inhiben la oxidación de LDL y reducen la tendencia a la trombosis. La ingesta de flavonoides en la dieta ha sido inversamente asociada con la muerte por infarto de miocardio y otras enfermedades cardíacas.^{87,88,91,233} Algunos metabolitos de isoflavonas también poseen funciones cardioprotectoras.²³⁴

* Actividad hormonal

Las isoflavonas son estructuralmente similares a los estilbestroles y tienen actividad estrogénica similar,²³⁵ por ejemplo genisteína, aislada de la planta de trébol (*Trifolium subterraneum*),^{73,236-238} y dadzeína.²³⁹⁻²⁴¹

* Actividades sobre el tracto gastrointestinal

Diversos flavonoides presentes en frutas (galangina, miricetina, kaempferol y quercetina) actúan como antidiarreicos.²⁴² Se han atribuido propiedades medicinales al extracto soluble en agua de las frutas del cardo mariano (*Silybum marianum*). Los componentes activos son silibina, silidianina y silicristina, tres flavanol-lignan denominados colectivamente como silimarina, que resultan de la condensación de una molécula de taxifolina con alcohol coniferílico.²⁴³ Silimarina posee actividad antihepatotóxica y es una de las pocas drogas no-inmunosupresoras disponible para el tratamiento de enfermedades del hígado, especialmente cirrosis ocasionada por el alcohol. Posee un efecto estabilizador de la membrana plasmática, previniendo la acción de diversos tóxicos hepáticos, y también actividad regeneradora de las células, promoviendo la síntesis proteica y de ARN-ribosomal.

Liquiritina (7,4'-dihydroxiflavanona 4'-glucósido) aislada de *Glycyrrhizae radix* no posee efectos espasmolíticos, sin embargo su aglicona y la chalcona correspondiente posee actividad similar a la papaverina. Luteolina y sus derivados son también agentes antiespasmódicos.

* Actividades antiinflamatoria antialérgica, y analgésica

La actividad de los flavonoides como antiinflamatorios y antialérgicos está bien documentada.^{53,97,228,229,243,244} La actividad antiinflamatoria se puede lograr con sustancias que inhiben la secreción de enzima lisosomal, la cual causa liberación de ácido araquidónico de las membranas, o bien que inhiben alguna de las siguientes enzimas: 5-lipoxigenasa, ciclooxigenasa o fosfolipasa A₂. La inhibición de liberación de ácido araquidónico en las células inflamadas produce menor cantidad de sustrato para los caminos de la ciclooxigenasa y lipoxigenasa, y por tanto menor cantidad de endoperóxidos, prostaglandinas, prostaciclina, y tromboxanos por una parte y ácidos hidroperoxi e hidroxieicosatrienoico y leucotrienos por la otra. Con esto ocurre una disminución en la liberación de histamina, la cual actúa en la primera etapa del proceso inflamatorio. Estudios realizados en flavonoides de *Citrus*^{245,246} muestran una actividad antiinflamatoria dependiente de la dosis de hesperidina, diosmina, y otros flavonoides y su influencia en el metabolismo de ácido araquidónico y liberación de histamina. La diosmina es un potente agente protector contra desordenes inflamatorios, reduce la formación de edema e inhibe la síntesis de prostaglandinas E₂ y F₂ y tromboxano B₂.

Muchos derivados del catecol, como el ácido nordihidroguaiarético, quercetina y ácido cafeico, han sido reportados como inhibidores de la 5-lipoxigenasa. Algunas 3,4-dihydroxichalconas con anillo B tipo catecol son inhibidores más fuertes que los derivados antedichos e inhiben fuertemente la peroxidación de lípidos en microsomas de hígado de rata.

Otra actividad de los flavonoides relacionada con la liberación de histamina es la actividad antialérgica. La quercetina y hesperidina poseen un efecto inhibitorio de la liberación de histamina de los mastocitos. Las 3,4-dihydroxichalconas 2',5'-disustituidas con OH u OR exhiben inhibición óptima de la ciclooxigenasa.^{247,248} La 2',5'-dimetoxi-3,4-dihydroxichalcona inhibe la ciclooxigenasa en el mismo grado que el ácido flufenámico. Los inhibidores de la 5-lipoxigenasa pueden servir para tratar enfermedades inflamatorias de la piel, como psoriasis y dermatitis de contacto. Algunos flavonoides son inhibidores de la 5-lipoxigenasa e inhiben el edema de oído de ratón inducido por ácido araquidónico²⁴⁸ en mayor grado que la fenidona.²⁴⁹ Las 3,4-dihydroxichalconas se metabolizan rápida y extensivamente luego de administración sistémica, lo que sugiere que pueden ser utilizadas como agentes antiinflamatorios tópicos no tóxicos.

* Actividad antimicrobiana

El desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos contra diferentes microorganismos patógenos es importante pues las enfermedades infecciosas son todavía una causa importante de muerte. El uso indiscriminado de drogas antimicrobianas ha conducido, en años recientes, a la aparición de microorganismos que son resistentes a diferentes antibióticos.²⁵⁰ Por ejemplo, diferentes cepas de *Staphylococcus aureus* han desarrollado resistencia a antibióticos beta-lactámicos como las

penicilinas (metecilina y otros) y cefalosporinas. Estas cepas resistentes son denominadas en conjunto como MRSA (methicillin-resistant *S. aureus*) para diferenciarlas de las cepas sensibles MSSA (methicillin-sensitive *S. aureus*). Por este motivo, se han utilizado otros antibióticos como vancomicina y sus derivados contra infecciones causadas por MRSA. Sin embargo, también ha aparecido resistencia contra este antibiótico (vancomycin-resistant *S. aureus*, VRSA).²⁵¹⁻²⁵³ MRSA es el responsable de diferentes infecciones difíciles de tratar en humanos, ya sea en hospitales o en la comunidad y representa un gran problema terapéutico. Se ha reportado que el número estimado de infecciones por MRSA en hospitales de los Estados Unidos creció de 127,000 en 1999 a 278,000 en 2005, mientras que, al mismo tiempo, el número de muertes anual aumentó de 11,000 a más de 17,000.²⁵⁴ Como consecuencia, las industrias farmacéuticas buscan activamente nuevos agentes antimicrobianos a partir de diferentes fuentes.

Se ha reportado que diferentes flavonoides (no sólo los flavonoides naturales, sino también sintéticos) poseen actividad antibacteriana,^{53,255-264} antiviral^{53,265-272} y antifúngica.^{53,62,258,273-287} También se ha reportado su actividad contra protozoarios, (acción antimalárica, antileishmánica y antitripanosómica).^{53,288-291}

En un estudio reciente, Sivakumar *et al.* reportan la actividad antibacteriana de un grupo de 48 chalconas sustituidas con diversos grupos (OH, OMe, NO₂, SO₂Me) frente a bacterias Gram-positivas y Gram-negativas (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi* y *Enterobacter aerogenes*) y la relación entre estructura y actividad.²⁹² Estos autores presentan las siguientes conclusiones: a) el tamaño, polarizabilidad, relación de grupos dadores/grupos aceptores y naturaleza hidrofílica de la molécula y la hidrofobicidad de la superficie de la célula bacteriana determinan la actividad frente a bacterias, b) considerando este grupo de microorganismos, la hidrofobicidad sigue este orden: *S. aureus* > *B. subtilis* > *E. aerogenes* ≈ *E. coli* > *P. vulgaris* > *S. typhi* c) las chalconas actúan mejor contra organismos más hidrofóbicos d) es importante el balance hidrofílico / lipofílico de la molécula. Los compuestos con log P entre 1.5 y 3 son más activos que el resto, lo que indica que moléculas hidrofílicas son más activas que las hidrofóbicas. Los compuestos más activos poseen un sustituyente -SO₂CH₃ en el anillo A, lo que aumenta su solubilidad en agua e) en el caso particular de *S. aureus*, las chalconas actúan dañando la pared celular de la bacteria.

Ansari *et al.* han realizado un tamizado de 120 chalconas con respecto a su actividad antibacteriana contra seis cepas bacterianas: tres Gram-positivas (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* y *Micrococcus leuteus*) y tres Gram-negativas (*Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes* y *Salmonella setubal*) y encontraron que las chalconas son activas frente a *S. aureus* y *B. subtilis*, y, muy débilmente activas frente a *E. coli*, pero inactivas frente a los otros microorganismos.²⁹³

En particular, algunos flavonoides presentan actividad contra diferentes cepas de *Staphylococcus aureus* (MRSA y MSSA). Se ha visto que apigenina, luteolina y otros flavonoides son selectivamente tóxicos contra MRSA y MSSA²⁶⁰ y elevan la susceptibilidad hacia antibióticos β-lactámicos contra MRSA.²⁶¹ 6,7-dihidroxi-flavona tiene un efecto antibacteriano débil frente a MRSA por sí misma, pero a concentraciones menores que la concentración inhibitoria mínima (CIM), aumenta sinérgicamente la susceptibilidad de diferentes cepas MRSA y MSSA hacia antibióticos β-lactámicos desde a 8 a 32.800 veces.²⁶²

Recientemente, Alcaraz *et al.* han reportado que ciertos flavonoides tienen actividad contra cepas MRSA y establecieron relaciones estructura-actividad.²⁶⁴ En este trabajo se indica que el grupo carbonilo es parte de la región bioactiva que induce la actividad anti-MRSA en los flavonoides y que la introducción de grupos 2'-OH en chalconas o 5 en flavanonas y flavonas aumentan la actividad, en tanto que los grupos OMe producen el efecto inverso. Estos autores sugieren que la chalcona no sustituida y también 2'-hidroxichalcona, 2',4'-dihidroxichalcona y 2',4'-dihidroxichalcona podrían ser agentes terapéuticos prometedores contra infecciones causadas por MRSA.

Diversas 3'-hidroxichalconas cuyo anillo B es aromático o heteroaromático poseen actividad antibacteriana contra *Bordetella bronchiseptica* (patógeno respiratorio Gram-negativo que infecta un rango amplio de animales y al hombre).²⁶³

Los flavonoides pueden presentar sinergismo.^{257,259} En un estudio se utilizaron distintas combinaciones de flavonoides contra diferentes bacterias y se encontró un mayor efecto contra *E. coli* que contra *S. aureus*.²⁵⁷ Este hecho se debe a la existencia de porinas en la membrana externa de las bacterias Gram negativo. En este caso, un compuesto actúa bloqueando las cargas de los aminoácidos en las porinas y facilita el pasaje del otro compuesto por difusión dentro de la célula bacteriana.

La actividad antiviral de los flavonoides es bien conocida y existe una importante relación estructura-actividad que influencia fuertemente la actividad.²⁶⁵ Desde la identificación del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) como la causa del SIDA,^{266,267} la búsqueda de tratamientos efectivos y seguros para la infección por HIV ha sido uno de los objetivos más importantes. Investigaciones en el proceso molecular del HIV condujo a la identificación de un número de objetivos macromoleculares para el diseño de drogas, como las enzimas transcriptasa reversa HIV-1 (HIV-1 RT), las enzimas proteasa e integrasa, y proteínas regulatorias. La HIV-1 RT es una enzima esencial en la replicación del HIV-1, y cataliza la conversión del ARN en ADN. Esta función de polimerasa de ADN dependiente de ARN de la HIV-RT no tiene un análogo en las células de mamíferos y por tanto es un objetivo adecuado para un agente quimioterápico.²⁶⁸ Diversos flavonoides poseen actividad inhibitoria contra HIV-1 RT, por ejemplo flavonas (crisina, baicaleína), flavonoles (quercetina, kaempferol, quercetagina) y glicósidos de acacetina y kaempferol.²⁶⁹⁻²⁷²

Con respecto a la actividad antifúngica de flavonoides, se ha reportado un gran número de trabajos, incluyendo diferentes hongos, estructura de flavonoide y método de determinación de la bioactividad. Dado que muchas de las drogas comercialmente disponibles tienen efectos secundarios indeseables, no son efectivos contra hongos nuevos o reemergentes o desarrollan una rápida resistencia,²⁹⁴ es necesario el estudio de una nueva generación de antifúngicos, que evite estas desventajas.²⁹⁴ La búsqueda está orientada a encontrar nuevas drogas antifúngicas que ataquen selectivamente al hongo sin inhibir ningún sistema bioquímico del huésped. Dado que las células de los hongos, a diferencia de las de los mamíferos poseen una pared celular, su inhibición de la biosíntesis de polímeros que constituyen la pared celular representa un modo ideal para la acción de las drogas antifúngicas.²⁹⁵⁻²⁹⁷

Considerando un mismo grupo de flavonoides (por ejemplo chalconas, flavanonas, etc.) se ha reportado diferentes estudios de relación estructura actividad, a veces con características opuestas.

Por ejemplo, en un estudio reciente, Zacchino *et al.* reportan la actividad antifúngica de chalconas y compuestos relacionados contra un panel de hongos patógenos humanos²⁷⁴ y la influencia de cambios estructurales sobre ella. Encontraron que ninguno de los compuestos analizados fueron activos contra levaduras (*C. albicans*, *Saccharomyces cerevisiae* o *Cryptococcus neoformans*) ni contra hongos filamentosos (*Aspergillus niger*, *A. fumigatus* o *A. flavus*) pero mostraron fuerte actividad antifúngica contra dermatofitos (*Microsporum canis*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Epidermophyton floccosum*). Algunos de estos compuestos mostraron fuertes actividades antifúngicas comparables a las de anfotericina B y ketoconazol.

Encontraron que son necesarios dos requerimientos para la actividad antifúngica: la presencia de un sistema α,β -conjugado y un alto grado de coplanaridad entre los anillos A y B y la parte C₃. En este sentido, un análisis electrónico indica que los átomos de carbono C _{β} y carbonílico son áreas deficientes de electrones y de esta forma los sitios más susceptibles hacia un posible ataque nucleofílico de la enzima o receptor. El aumento o disminución de la actividad antifúngica de chalconas cuando poseen grupos aceptores o dadores de electrones, respectivamente, están de acuerdo con estos estudios electrónicos. Un estudio conformacional asistido por computadora²⁷⁴ y

resultados de rayos-X²⁹⁸ indican que en la chalcona no sustituida, las formas planas (aquellas con $\Phi \approx 0^\circ$ o $\Phi \approx 180^\circ$, y $\Theta \approx 0^\circ$ o $\Theta \approx 180^\circ$) están favorecidas en comparación con las otras conformaciones.

Estos autores reportan las siguientes relaciones estructura actividad:

- La presencia de grupos dadores de electrones (-OCH₃, -CH₃ o -NMe₂) o grupos aceptores de electrones (-NO₂) en posición 4 causa una disminución o aumento de la actividad antifúngica, respectivamente comparada con la chalcona.
- La presencia de grupos voluminosos en posición 2 causa una disminución de actividad comparada con la chalcona no sustituida y con una chalcona sustituida con el mismo sustituyente en posición 4 porque estos grupos introducen un efecto estérico importante y sugieren una estructura no plana. Por ejemplo, 2-nitrochalcona tiene menor actividad antifúngica que chalcona no sustituida y 4-nitrochalcona. Por otra parte, cuando se agrega un OMe en C₂ de 3-metoxichalcona y 4-metoxichalcona, la actividad no cambia significativamente. En este caso, el grupo metoxi posee una gran flexibilidad molecular y puede adoptar un ordenamiento espacial adecuado sin perder la planaridad.
- La introducción de un grupo aceptor de electrones en posición 4' del anillo A no introduce cambios claros en el efecto antifúngico. Comparado con 2,4-diclorochalcona, la presencia de sustituyentes adicionales en posición *orto* en el anillo A, que afecta también la planaridad conducen a una pérdida total de actividad en 2,2',4,4'-tetraclorochalcona
- Anillo B heterocíclico: Comparando con la chalcona no sustituida, el cambio del anillo B de benceno a naftaleno o quinolina torna a los compuestos inactivos, mientras que el compuesto con furano poseen actividad moderada.
- Compuestos obtenidos por adición conjugada de malonato de dietilo o malononitrilo a una chalcona no poseen actividad.

En forma consistente, otro estudio reporta la síntesis de 48 chalconas y su actividad antifúngica *in vitro* contra *Aspergillus flavus*, *Fusarium proliferatum*, *Aspergillus niger* y *Candida tropicalis*. Los compuestos más activos contra las cuatro especies de hongos poseen grupos electron atrayentes en posición 4.²⁷⁵

Sin embargo, otro grupo de referencias indica que la presencia de grupos OH (principalmente en C₂, C₄, C_{2'} y C_{4'}) es importante para la actividad. Considerando una serie de especies de *Candida*, se ha observado que la presencia de un grupo 2-OH mejora la actividad antifúngica.²⁷⁶ En este caso, a una misma concentración, 2-hidroxichalcona y 2,5-dihidroxichalcona inhiben el crecimiento de la mayoría de las cepas, la chalcona no sustituida es menos activa (frente a un menor número de cepas), y otras chalconas sin grupo 2'-OH (2'-hidroxichalcona, 2', 4'-dihidroxichalcona, 2'-hidroxi-2-metoxichalcona y 2-cloro-2'-hidroxichalcona) presentan actividad muy baja o nula. En forma similar, Tsuchiya *et al.* reportan que, entre diferentes chalconas, 2,4,2'-trihidroxi-5'-metilchalcona muestra la mayor actividad anti-*Candida*.²⁷⁷ Otros ejemplos de chalconas polihidroxiladas con actividad antifúngica se citan a continuación. 2',4',4'-trihidroxi-3'-[3"-metilbut-3"-enil]chalcona es activa contra *Candida albicans* y *Cryptococcus neoformans*.²⁹⁹ 2',4'-dihidroxichalcona, 2',4'-dihidroxi-3'-metoxichalcona son activas contra *Phomopsis longicolla* y *Colletotrichum truncatum*.²⁷⁸ 2',4'-dihidroxi-6'-methoxy-3',5'-dimetilchalcona y 2',4'-dihidroxi-6'-metoxi-5'-metil-chalcona (aurentiacina A) son activos frente a *Cladosporium cucumerinum*.²⁷⁹ Algunas chalconas 3'-geraniladas con grupos OH en 2',4' y 4 son activas contra *Cladosporium cladosporioides*.²⁸⁰

La actividad antifúngica de flavanonas también depende de diversos factores. Se ha indicado que, comparando una serie de chalconas y sus correspondientes flavanonas, las flavanonas son menos activas o inactivas.²⁷⁹ Este hecho podría deberse a la pérdida del doble enlace conjugado y es consistente con lo reportado por Zacchino *et al.* (como se indicó en el punto e) anterior). Por otra parte, se ha reportado que diversas flavanonas son activas cuando la relación sustituyentes apolares/sustituyentes polares es alta; o sea, una alta polaridad dada por grupos OH reduce la actividad. Por ejemplo, la flavanona no sustituida es activa contra diferentes especies de *Aspergillus* mientras que las flavanonas hidroxiladas naringenina y hesperetina (5,7,3'-trihidroxi-4-

metoxiflavanona) poseen sólo una baja actividad.²⁸¹ De la misma forma, flavanonas sustituidas sólo en el anillo A poseen mayor actividad que aquellas sustituidas en ambos anillos.²⁸² Por el contrario, se ha reportado la actividad de diversas flavanonas sustituidas con grupos polares (OH, NO₂). Por ejemplo, 7-hidroxi-flavanona es activa frente a diferentes hongos^{278,285}; 6,7-dihidroxi-flavanona es activa frente a *Alternaria solani* y *Curvularia lunata*²⁸⁵ y naringenina²⁸⁶ es activa contra *Cladosporium cladosporioides* y *C. sphaerospermum*. También se ha reportado la actividad de diversas nitroflavanonas.^{283,284}

Al igual que las flavanonas, se ha reportado que las flavonas son activas cuando la relación sustituyentes apolares/sustituyentes polares es alta pero también existen ejemplos que indican lo contrario. La flavona no sustituida es activa contra diferentes especies de *Aspergillus* mientras que 7-hidroxi-flavona solo posee una débil actividad.²⁸¹ 5,6,7,8,3',4'-hexametoxiflavona (nobiletina) y 5,4'-dihidroxi-6,7,8,3'-tetrametoxiflavona son fungistáticos contra *Deuterophoma tracheiphila*.^{62,287}

* Actividad antidiabética

Algunos flavonoides son inhibidores de la aldosa reductasa, enzima que convierte la glucosa en sorbitol.³⁰⁰ En los diabéticos, la hiperglicemia conduce a un exceso de sorbitol, el cual es dañino para las células, produciendo complicaciones como retinopatía, nefropatía o neuropatía. Los inhibidores de la aldosa reductasa impiden la acumulación del sorbitol y, con esto, previenen o retardan estas complicaciones.

1.2.1.4 Otros usos

Los flavonoides tienen aplicaciones en estabilización de los alimentos debido a su habilidad para proteger contra la peroxidación de alimentos sensibles al oxígeno.

Otras propiedades no relacionadas con la capacidad antioxidante involucran su capacidad para modificar el sabor y/o aroma de diferentes compuestos y preparaciones usadas en la industria de alimentos y cosméticos. Algunos poseen un sabor muy agrio o amargo, otros no poseen sabor, otros actúan como inhibidores del sabor amargo y finalmente otros, como las dihidrochalconas, son extremadamente dulces.

El patrón de glicósidos de flavanonas o bien el patrón de flavonas polimetoxiladas (heptametoxiflavona, nobiletina, quercetogetina, escutelareina, sinensetina, tangeretina) es una forma muy eficiente para detectar falsificaciones en jugo de naranja (*Citrus sinensis*).^{142,301} Además, el patrón de flavonoides es importante en estudios quimiotaconómicos, en particular flavonas polimetoxiladas en especies de cítricos.³⁰²

Algunos flavonoides de los citrus pueden usarse directamente como repelentes o toxinas o pueden ser usados en programas de mejora de plantas para obtener cosechas más resistentes. Algunas chalconas se utilizan como molusquicidas.³⁰³

Las dihidrochalconas de naringina, neohesperidina y otras dihidrochalconas sintéticas son utilizadas comercialmente como edulcorantes.³⁰⁴ La naringina se obtiene en grandes cantidades como producto secundario del procesamiento de los citrus, y a partir de ésta se puede obtener su correspondiente dihidrochalcona. Neohesperidin-dihidrochalcona es 10 veces más dulce que naringin-dihidrochalcona y 1000-2000 veces más dulce que la sacarosa.³⁰⁴⁻³⁰⁶ Neodiosmina se utiliza para reducir el sabor amargo de jugos cítricos, café y el retrogusto de preparaciones que contienen edulcorantes sintéticos.³⁰⁷

Se ha indicado que la propiedad fungicida de los flavonoides contribuye a la durabilidad de la madera aserrada.³

1.2.2 FLAVONOIDES C-ALQUILADOS

Dentro de los posibles sustituyentes presentes en el esqueleto de flavonoide se encuentran los grupos alquilo. Los flavonoides prenilados poseen una cadena lateral prenilo, geranilo o lavandulilo directamente unida al núcleo aromático, aparecen en diferentes plantas medicinales, y muestran muchas propiedades biológicas interesantes.³⁰⁸⁻³¹⁸ Se ha reportado que la presencia de

un grupo C-prenilo o C-geranilo aumenta las bioactividades correspondientes, probablemente debido a un aumento de la lipofilia (mayor afinidad hacia las membranas biológicas y una mayor interacción con las proteínas) manteniendo las propiedades correspondientes a los grupos fenólicos libres.^{308,319} Ejemplos representativos son soforaflavanona A y bonanniona A, dos flavanonas geraniladas con propiedades antibacterianas aisladas de *Sophora tomentosa* y *Bonannia greasa*, respectivamente,³²⁰⁻³²² junto con macarangina, un geranilflavonol aislado de *Macaranga vedeliana*³¹⁰ (Figura 13). Se han encontrado flavonas preniladas bioactivas en *Cannabis sativa*.³¹⁵

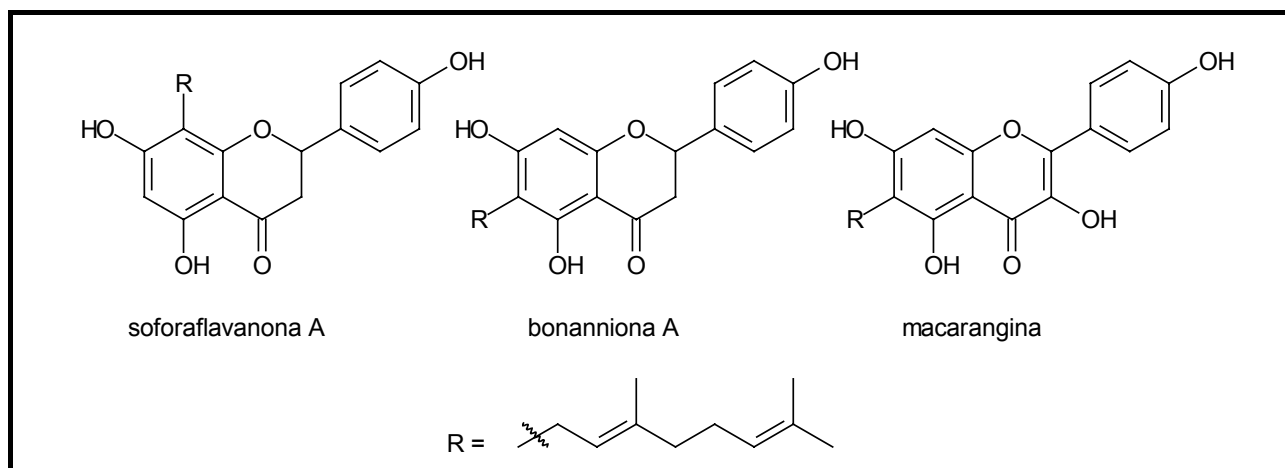


Figura 13. Algunos flavonoides C-prenilados representativos.

Estrechamente emparentados con los flavonoides C-prenilados se encuentran los C-bencilados. Este tipo de compuestos se tornó importante con el descubrimiento de uvarentina (una *o*-hidroxibencilhidrochalcona) en *Uvaria acuminata*³²³ y de chamanetina e isochamanetina (dos *o*-hidroxibencilflavanonas isómeras) en *U. chamae*³²⁴ por dos grupos independientes en 1976 (Figura 14). Otras flavanonas C-benciladas (dichamanetina, 5-metilchamanetina, 5-metildichamanetina y uvarinol) y dihidrochalconas C-benciladas (isouvarentina y diuvarentina) han sido encontradas como constituyentes de *U. chamae*, *U. acuminata*, *U. ferruginea* y *U. angolensis*.³²³⁻³²⁵ Como se indicó anteriormente, las flavanonas y dihidrochalconas se encuentran ampliamente distribuidas en las plantas superiores, pero las C-bencilflavanonas y C-bencilhidrochalconas son raras y su presencia parece estar limitada principalmente al género *Uvaria*.³²⁶⁻³³¹

Algunas de estas *o*-hidroxibencilflavanonas y dihidrochalconas (en particular chamanetina e isochamanetina) mostraron actividad *in vivo* contra leucemia linfocítica P-388 en ratón e *in vitro* contra células derivadas de carcinoma humano de la nasofaringe, y también mostraron fuerte actividad antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* y *Mycobacterium smegmatis* comparable al sulfato de estreptomycin.^{324,332,333}

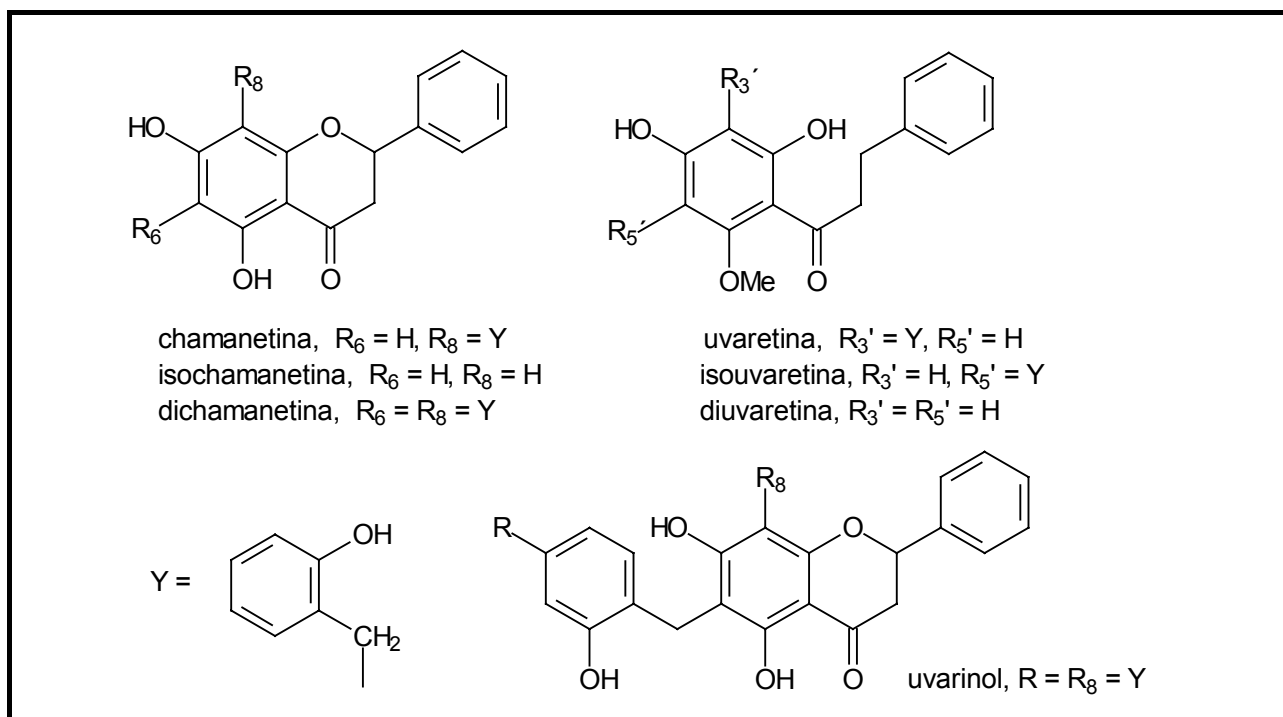


Figura 14. C-bencilflavonoides representativos

La emergencia de cepas bacterianas que son resistentes a las drogas comunes ha renovado el esfuerzo para descubrir nuevos métodos de combate de las enfermedades infecciosas.³³⁴ Un nuevo objetivo prometedor es la FtsZ, una proteína esencial para la división celular en las células procariotas de las bacterias, que puede ser considerada como el homólogo ancestral de las tubulinas de los eucariotas.³³⁵ En este proceso de citoquinesis bacteriana, los monómeros de FtsZ se polimerizan para formar el anillo Z, que se ensambla y posteriormente conduce a la septación y formación de células hijas.³³⁵⁻³³⁹

La FtsZ es una proteína con actividad GTPasa. La FtsZ purificada se polimeriza en protofilamentos dinámicos en la presencia de GTP; y el ensamblaje del polímero va acompañado con hidrólisis de GTP. La FtsZ consume GTP durante el ensamblaje del anillo Z, en forma similar a lo que ocurre con su análogo eucariótico (tubulina) durante la mitosis. Por este motivo, la FtsZ es susceptible de inactivación por compuestos que interfieren con la actividad GTPasa de esta proteína. Estudios recientes demuestran que varios compuestos inhiben la actividad GTPasa de la FtsZ, interrumpen la formación del anillo Z y causan la muerte bacteriana.^{340,341} En un estudio reciente³⁴² se realizó un tamizado para identificar moléculas pequeñas que inhiban la actividad GTPasa dependiente del ensamblaje de la FtsZ y se obtuvieron resultados positivos para zantrina Z1 y otras zantrinas. Las zantrinas son compuestos polifenólicos que inhiben la FtsZ ya sea por desestabilización de los protofilamentos de FtsZ o aumentando la asociación de estos filamentos. Estas dos clases de inhibidores de FtsZ recuerdan a las drogas antitubulina colchicina y taxol, respectivamente. Las zantrinas perturban el ensamblaje del anillo de FtsZ de *E. coli* y son letales para una variedad de bacterias *in vitro*, indicando que los antagonistas de FtsZ pueden servir como líderes para el desarrollo de nuevos agentes antibacterianos de amplio espectro.

Dichamametina y 2''-hidroxi-5''-bencilisouvarinol-B, aislados de *U. chamae* y *Xilopia africana* respectivamente, poseen estructuras similares a la zantrina Z1 (Figura 15). Ambos compuestos son potentes inhibidores de la actividad GTPasa de la FtsZ y muestran valores de concentración inhibitoria mínima (CIM) comparables a los de zantrina Z1 cuando se evalúan frente a una variedad de cepas bacterianas.^{324,342-344} Estos compuestos muestran un alto nivel de actividad contra bacterias Gram-positivas (e.g. *S. aureus*, *B. subtilis*) y estos valores de CIM son comparables a aquellos de antibióticos clínicamente relevantes. La similitud estructural entre zantrina Z1, dichamametina y 2''-hidroxi-5''-bencilisouvarinol-B sugiere que tienen actividad antimicrobiana por inhibición de actividad GTPasa de FtsZ.

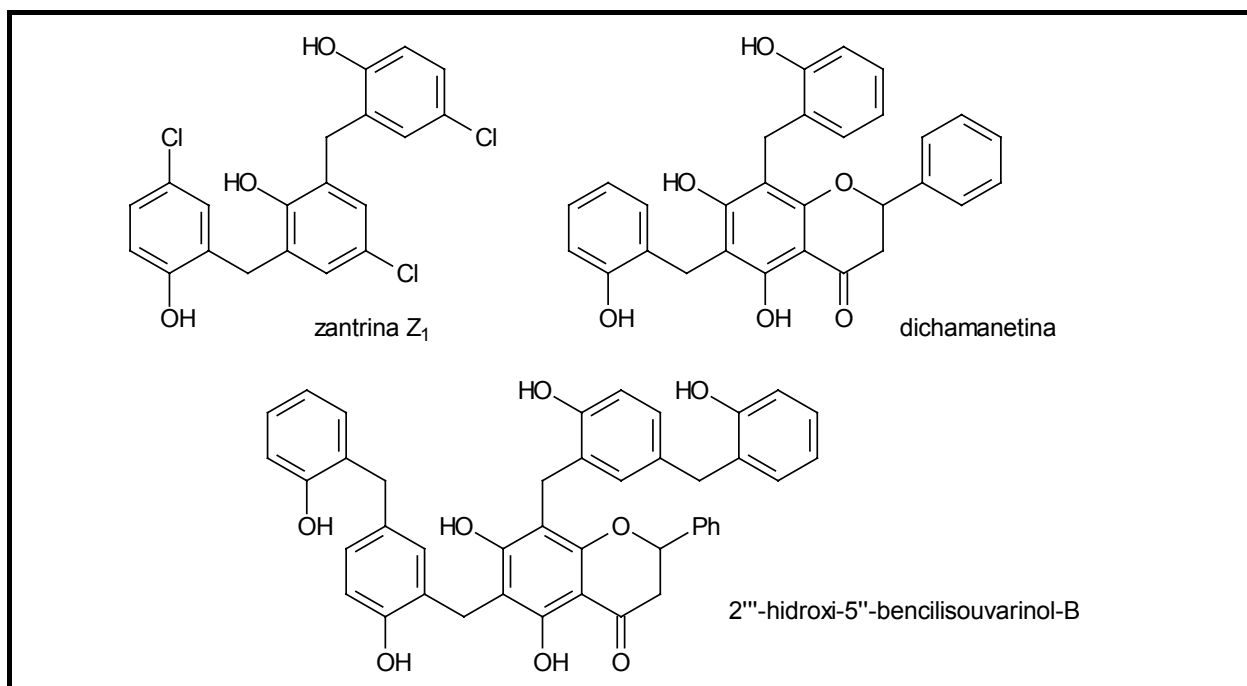


Figura 15. Estructura de la zantrina Z₁ y C-bencilflavonoides estructuralmente relacionados

También existen flavonoides C-metilados. Por ejemplo, criptostrobina (8-C-metilpinocembrina), strobopinina (6-C-metilpinocembrina), strobocrisina (6-C-metilcrisina) y strobobanksina (6-C-metil-3,5,7-trihidroxiflavanona), fueron aisladas de *Pinus strobus* (Figura 16).³⁴⁵ Estos compuestos poseen también diversas propiedades biológicas interesantes. A modo de ejemplo, recientemente se ha reportado las propiedades anti-*Mycobacterium tuberculosis* de la criptostrobina, strobopinina, 6,8-dimetilpinocembrina y 2',4'-dihidroxi-3',5'-di-C-metil-6'-metoxichalcona, las cuales fueron aisladas de la guavira o guabiroba (fruto comestible de *Campomanesia adamantium* (Myrtaceae)).³⁴⁶

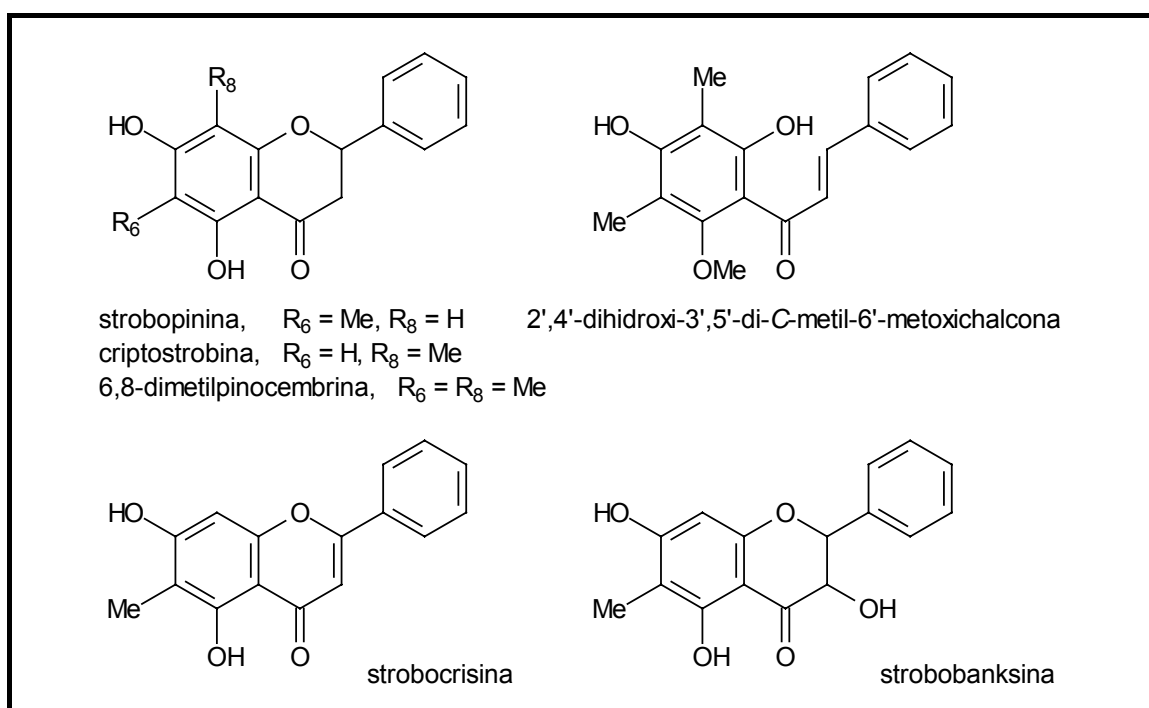


Figura 16. Algunos C-metilflavonoides importantes

1.2.3 BIFLAVONOIDES

El primer biflavonoide fue aislado en 1929 por Furukawa del *Ginkgo biloba* L. como un pigmento amarillo y luego fue llamado ginkgetina.³⁴⁷⁻³⁵¹ Desde entonces se han aislado más de 100 biflavonoides y se han reportado las actividades biológicas de algunos de ellos.³⁵²

1.2.3.1 Biosíntesis de biflavonoides

Está ampliamente aceptado que muchos compuestos naturales se biosintetizan por acoplamiento oxidativo de especies radicales libres derivadas de sustratos fenólicos. En particular, se ha sugerido que esta ruta está involucrada en la formación de biflavonoides.

Se cree que todos los biflavonoides naturales se producen *in vivo* por formación de radicales libres de moléculas de flavonoides y posterior acoplamiento por alguno de siguientes mecanismos: a) acoplamiento oxidativo de dos unidades de chalcona para dar una bichalcona, seguido por modificación de la cadena C₃ o bien mediante acoplamiento oxidativo de flavonas o flavanonas o, b) ataque electrofílico de alguno de los radicales anteriores sobre una molécula de flavonoide con anillo A tipo floroglucinol. Este segundo mecanismo fue planteado por Baker *et al.*³⁵³ para explicar la dimerización oxidativa de dos moléculas de apigenina y da cuenta del hecho que muchos biflavonoides naturales poseen la unión 6 u 8. Por ejemplo, si se sustrae un electrón del anión C₄ de la naringeninchalcona, se forma un radical Ra, el cual se encuentra estabilizado por resonancia (estructuras Rb y Rc). En forma similar, la sustracción de un electrón del anión C_{4'} genera un radical Rd. En este caso el electrón desapareado también se deslocaliza por resonancia (estructuras Re y Rf) (Figura 17).

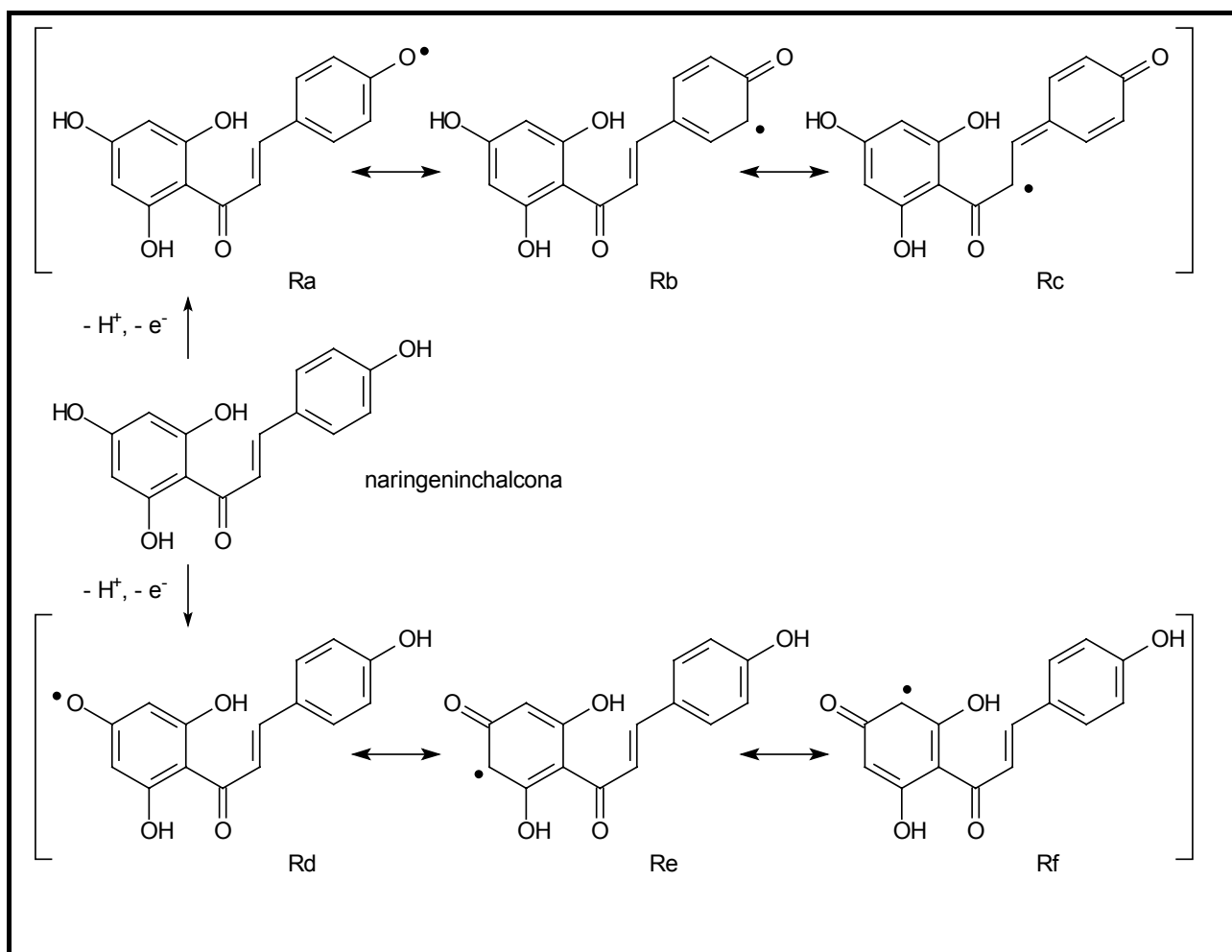


Figura 17. Generación de radicales de naringeninchalcona

Por acoplamiento de dos de los radicales mostrados se pueden formar los diferentes grupos de biflavonoides naturales. A continuación se indican los compuestos representativos (en general biflavonas) de cada grupo: Ra + Rb \rightarrow ochnaflavona; Ra + Re \rightarrow hinokiflavona; Rb + Rd \rightarrow amentoflavona; Rb + Re \rightarrow robustaflavona; Rc + Rd \rightarrow biflavonoides de *Garcinia*; Rd + Rd \rightarrow cupressuflavona y agatisflavona; Rb + Rb \rightarrow 3',3''-binaringenina; Rc + Rc \rightarrow chamaejasmina. En la Figura 18 se indican las fórmulas de compuestos representativos de cada grupo.

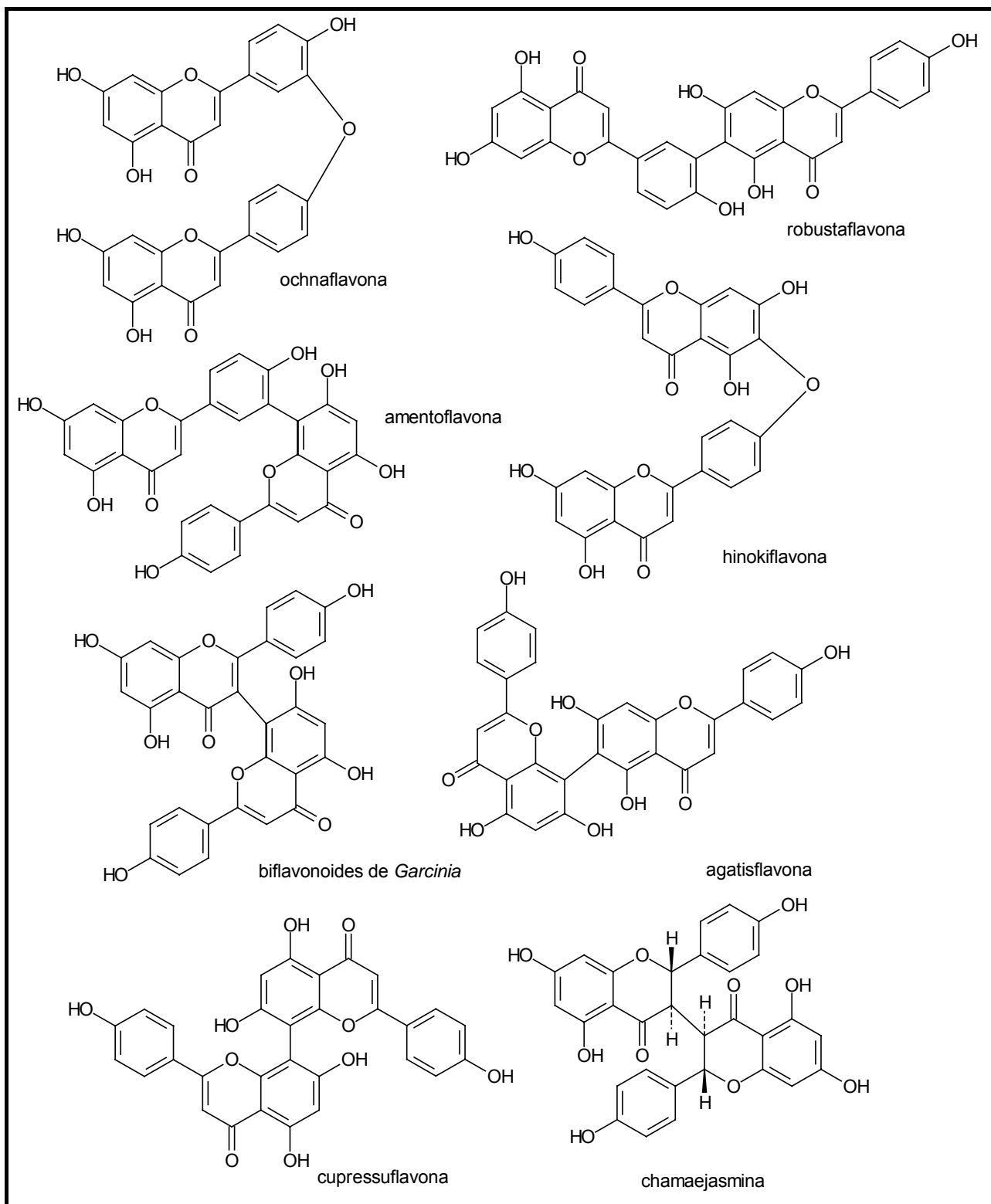


Figura 18. Algunos biflavonoides naturales representativos

1.2.3.2 Estado natural

La mayoría de los biflavonoides naturales contienen un enlace interflavonilo entre el anillo B de un flavonoide y el anillo A de otro (tipo AB), o entre dos anillos A (tipo AA), y están ampliamente distribuidos en las fanerógamas (*Spermatophyta*, plantas con semilla). Por ejemplo, en las angiospermas, los siguientes biflavonoides fueron aislados de *Rhus succedanea* (zumaque, Anacardiaceae) y *Garcinia multiflora* (Guttiferae): amentoflavona ([I-8,II-3']-biapigenina), agatisflavona ([I-6,II-8]-biapigenina), robustaflavona, ([I-6, II-3']- biapigenina), hinokiflavona ([I-6-O-II-4']-biapigenina), volkensiflavona (naringenina-[I-3, II-8]-apigenina), morelloflavona (naringenina-[I-3,II-8]-luteolina), rhusflavanona ([I-6,II-8]-binaringenina) y succedaneaflavanona ([I-6, II-6]-binaringenina). Por otra parte cupressuflavona ([I-8, II-8]-biapigenina) y robustaflavona fueron aislados de diferentes especies de gimnospermas.

La unión BB es menos común. En las gimnospermas, los biflavonoides BB son escasos, se han encontrado por ejemplo en *Pseudotsuga menziesii* (abeto de Douglas; *Pinaceae*).³⁵⁴ Este tipo de biflavonoides se pueden encontrar en briofitas (hepáticas, antoceros y musgos) y pteridofitas (helechos). Aunque la mayoría de los biflavonoides aislados de las briofitas son del tipo AB, algunas especies contienen compuestos de tipo BB. Por ejemplo, 3',3'''-binaringenina y 2,3-dihidro-3',3'''-biapigenina (naringeninapigenina), (Figura 7) fueron aisladas de *Homalothecium lutescens*.³⁵⁵ La existencia de estos últimos compuestos sugiere que 3',3'''-biapigenina (Figura 7) puede ser también una sustancia natural. 3',3'''-Binaringenina también fue aislada de algunas especies de *Pilotrichella*.^{8,356} *Hypnum cupressiforme* es uno de los musgos más comunes en Europa Central. De esta especie se han aislado diversos biflavonoides de tipo BB que poseen una unidad de aromadendrina y una segunda unidad de aromadendrina, naringenina, o kaempferol (hipnogenoles) y también 3'-fenilflavonoides, Figura 19.^{6,7} Recientemente, Zhao y Jiang aislaron 3',3'''-binaringenina y su 5-monometiléter, thuidinina (4',4''',5'',7,7''-pentahidroxi-5-metoxi-3',3'''-biflavanona) de *Thuidium kanedae*.³⁵⁷ El género *Selaginella* es rico en biflavonoides³⁵⁸⁻³⁶⁴ y algunos de los miembros de este género se usan extensivamente en medicina tradicional China.^{363,365,366} En particular, 3',3'''-binaringenina también fue aislada de *S.chrysocaulos*.³⁶⁷

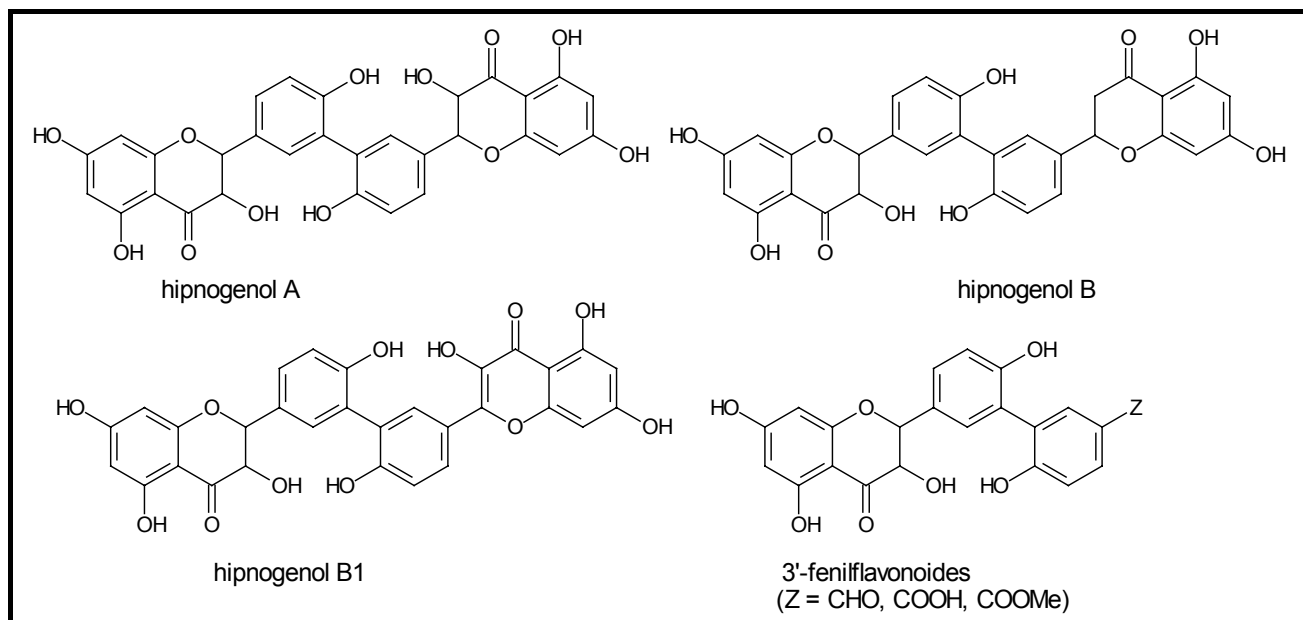


Figura 19. Biflavonoides y 3-ariiflavonoides aislados de las briofitas

La unión 3,3' y 2,2'' en flavonoides es poco común. Chamaejasmina,³⁶⁸ una biflavanona con unión 3,3'', fue aislada por primera vez en 1979 de *Stellera chamaejasme* (planta medicinal china conocida como langdu), y se identificó como un dímero de la naringenina en C₃ (racemato simétrico con simetría C-2). Otras biflavanonas naturales fueron aisladas posteriormente de *Stellera chamaejasme*, por ejemplo los estereoisómeros de chamaejasmina

(isochamaejasmina,^{368,369} y otros isómeros,³⁷⁰ sus correspondientes éteres o glicósidos³⁷¹ y otros compuestos relacionados^{370,372}). Se ha reportado que las biflavonas no sustituidas (2',2'''-biflavona y 3',3'''-biflavona) son también compuestos naturales.^{373,374}

1.2.3.3 Actividad biológica de biflavonoides

Se ha reportado recientemente que la clase de los biflavonoides representa una biblioteca de moléculas con una gran diversidad estructural (ca. 20.000 compuestos), que permanece sin ser totalmente estudiada, dado que muchos de esos compuestos no han sido todavía encontrados en estado natural, no han sido sintetizados o bien sus propiedades biológicas no han sido descritas.³⁵² Existe un renovado interés en el estudio de las actividades biológicas de los biflavonoides dado que la biblioteca teórica de estos compuestos posee un rango amplio de posibilidades conformacionales y configuracionales y la capacidad de establecer diversos enlaces de hidrógeno e interacciones hidrofóbicas y esto sugiere una alta probabilidad de poseer actividades biológicas interesantes.³⁵² Es importante destacar que no sólo los biflavonoides naturales, sino los sintéticos poseen diversas actividades.³⁷⁵⁻³⁷⁹ Kim *et al.* reportan³⁷⁷ que sólo han habido unos pocos intentos de sintetizar una biblioteca de biflavonoides. En este sentido, Chen *et al.*, han preparado una biblioteca de este tipo de compuestos y han demostrado que la actividad antiinflamatoria depende de la posición del enlace C-C.³⁸⁰

Los biflavonoides poseen diversas actividades biológicas, entre ellas antibacteriana,^{6,7} antiviral,^{6,7,381-383} antifúngica,^{376,384-388} antioxidante,^{389,390} antitumoral,^{3,361,383,389-394} antiplasmodial,³⁹⁵ antialérgica, anti-inflamatoria,^{375-377,379,396} hepatoprotectora,³⁹⁷⁻³⁹⁹ vasodilatadora,⁴⁰⁰⁻⁴⁰⁵ e hipotensora.^{200,402-405}

Ejemplos de actividades biológicas de biflavonoides se indican a continuación. Hinokiflavona, kayaflavona, bilobetina, lophirona A, ácido lophiraico y sotetsuflavona inhiben la expresión de genes de los virus de Epstein-Barr (causante de la mononucleosis aguda infecciosa).³⁸³ Robustaflavona, hinokiflavona y moreloflavona tienen actividad contra el HIV³⁸² y la ginkgetina contra el virus del herpes.³⁸¹ Diversos biflavonoides (moreloflavona, volkensiflavona, fugugelina, 4'-metilrobustaflavona, 7,4'-dimetil-2'',3''-dihidrorobustaflavona, lofirona y ácido lofiraico) suprimen significativamente el crecimiento de diferentes líneas celulares tumorales.^{3,361,381,383,391,393} Hinokiflavona exhibe citotoxicidad contra células epidermoides de carcinoma de boca³⁹⁴ e inhibición de la interleukina-1.³⁹² Ginkgetina posee actividades de vasodilatación periférica, anti-bradikinina, y antiespasmódica.^{381,402-405} Agatisflavona y kolaviron (mezcla de biflavanonas aisladas de *Garcinia kola*) exhiben actividad hepatoprotectora.³⁹⁷⁻³⁹⁹ Kolaviron tiene además efectos hipoglicémicos y actividad inhibidora de la aldosa reductasa.^{406,407} Algunos biflavonoides son antimaláricos potentes *in vitro* contra cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes a la cloroquina,³⁹⁵ otros poseen actividad antichagásica o leishmanicida.³⁹⁵ Los biflavonoides 3,3'' tienen un rango amplio de actividades biológicas: antivirales, antibacterianas, antifúngicos, antiinflamatoria, antimaláricos, actividad antitumoral, o inhibidores de la aldosa reductasa.³⁶⁸⁻³⁷² Considerando las propiedades como antifúngicos, se ha visto que la amentoflavona,^{384,386,408-410} isocriptomerina,³⁸⁷ ginkgetina,⁴¹¹ bilobetina,⁴¹¹ y ciertos derivados de la chamaejasmina^{388,412} poseen acción antifúngica.

En ocasiones la actividad biológica de los biflavonoides es superior a la de sus correspondientes monómeros.³⁷⁶⁻³⁷⁸ Se ha reportado que la dimerización de flavonoides puede resultar en un importante aumento de la fungitoxicidad. Este es el caso de las lupinalbisonas A y B (dos dímeros de 2'-hidroxigenisteína aislados de *Lupinus albus*).^{376,413} Estos compuestos son considerados como post-inhibitinas⁴¹⁴ ya que se producen a partir de precursores menos fungitóxicos, en plantas agredidas biológica y/o mecánicamente. En la serie de las biflavonas, se ha reportado que ciertos dímeros de apigenina (6,6''-bigenkwanina; tetradimetoxibigenkwanina; amentoflavona y 7,7''-dimetoxiagastisflavona)³⁸⁵ son inactivos contra *A. flavus*, pero inhiben la producción de aflatoxinas B₁ y B₂ de este hongo. Los cuatro compuestos presentan actividad similar, por lo que no está relacionada con la posición del enlace interflavonilo. Estos biflavonoides son más activos con respecto a la inhibición de producción de aflatoxinas que sus correspondientes flavonoides monoméricos.^{415,416} Contrariamente a lo indicado en el trabajo anterior, se ha reportado una fuerte actividad antifúngica de amentoflavona contra *A. flavus*.³⁸⁶

1.3 ASPECTOS GENERALES DE LA SÍNTESIS DE FLAVONOIDES Y BIFLAVONOIDES

Si bien los flavonoides se obtienen por lo general de sus fuentes naturales como polifenoles libres, la mayoría de las síntesis descritas involucran la obtención de compuestos cuyos grupos fenólicos se encuentran protegidos, siendo la desprotección final difícil en muchos casos.^{1,2,4}

En la síntesis de flavonoides y biflavonoides polihidroxilados aparecen los siguientes problemas o situaciones a resolver que están interrelacionados (Figura 20) :

- 1) Obtención de los OH fenólicos libres
- 2) Obtención del patrón de sustitución deseado de los anillos A y B (esto es, la sustitución con diferentes grupos funcionales)
- 3) Obtención del estado de oxidación deseado del anillo C.
- 4) Creación del enlace C-C biarilo (en biflavonoides)

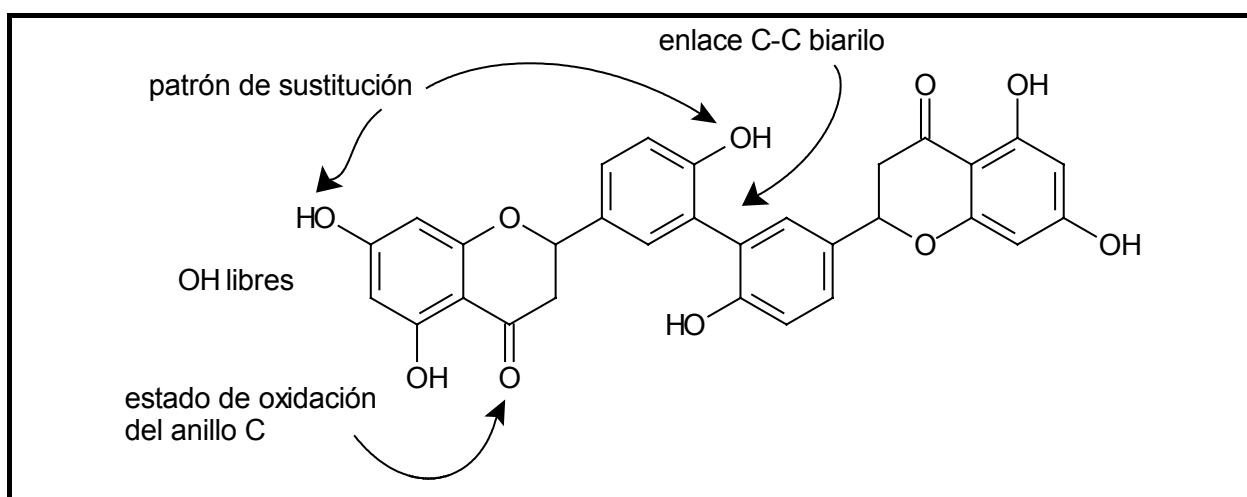


Figura 20. Situaciones a resolver en la síntesis de flavonoides o biflavonoides polihidroxilados

Existen diferentes métodos de síntesis de flavonoides que se pueden agrupar en:

- a) Interconversión de flavonoides (2'-hidroxichalconas u otros)
- b) Uso de otros intermedios diferentes de flavonoides
- c) Síntesis directas (en este punto se incluyen síntesis que se realizan por una única reacción sencilla a partir de los precursores correspondientes)

Los diferentes métodos poseen distintos requerimientos en cuanto a incompatibilidades de grupos funcionales presentes en los anillos A, B o C.

El método más conocido y utilizado implica el uso de 2'-hidroxichalconas como intermedios a partir de los cuales se pueden obtener los otros tipos de flavonoides como muestra la Figura 21.

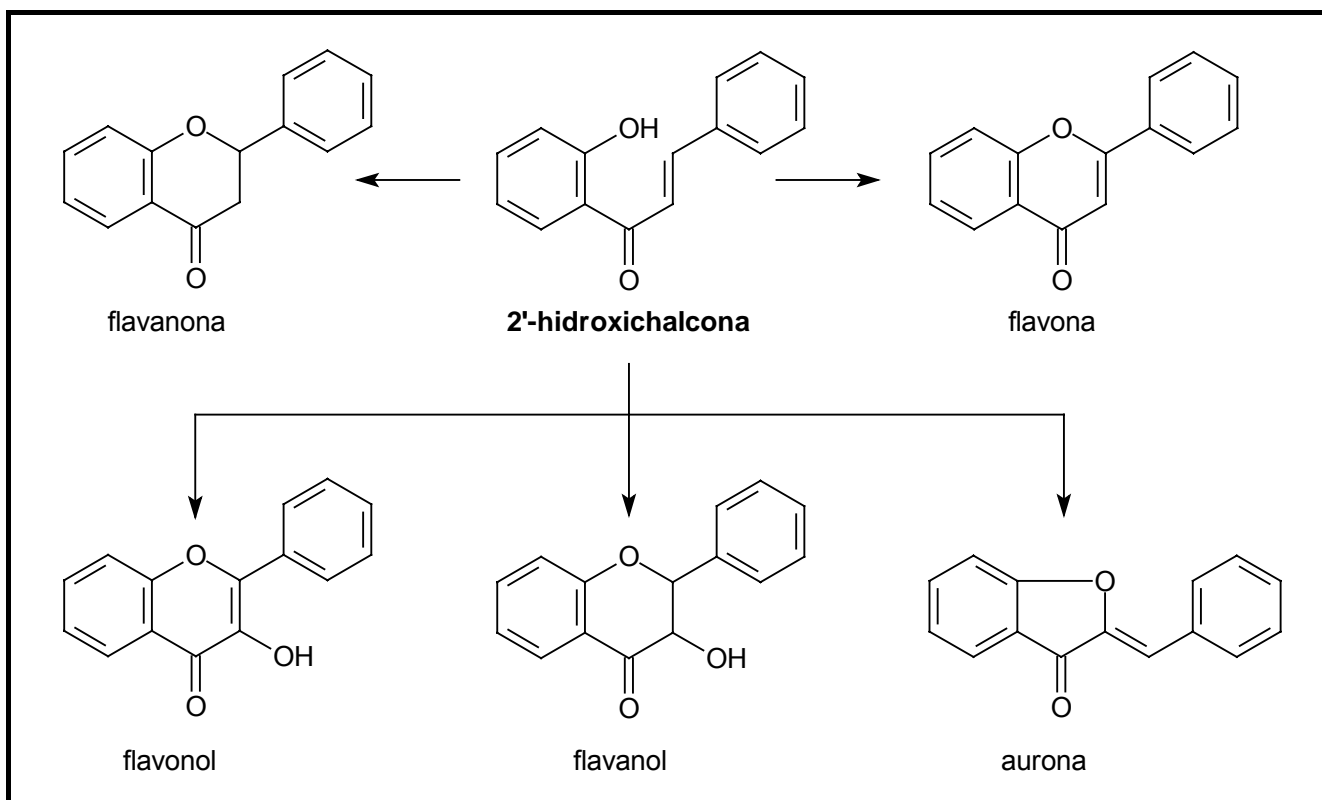


Figura 21. Esquema general de obtención de diferentes tipos de flavonoides partiendo de 2'-hidroxichalconas

En los puntos 1.3.1 a 1.3.9 se incluyen algunos métodos de síntesis de las distintas familias de flavonoides

1.3.1 SINTESIS DE 2'-HIDROXICALCONAS

El análisis retrosintético de la estructura base de 2'-hidroxichalcona muestra 4 desconexiones posibles, como se indica en la Figura 22.

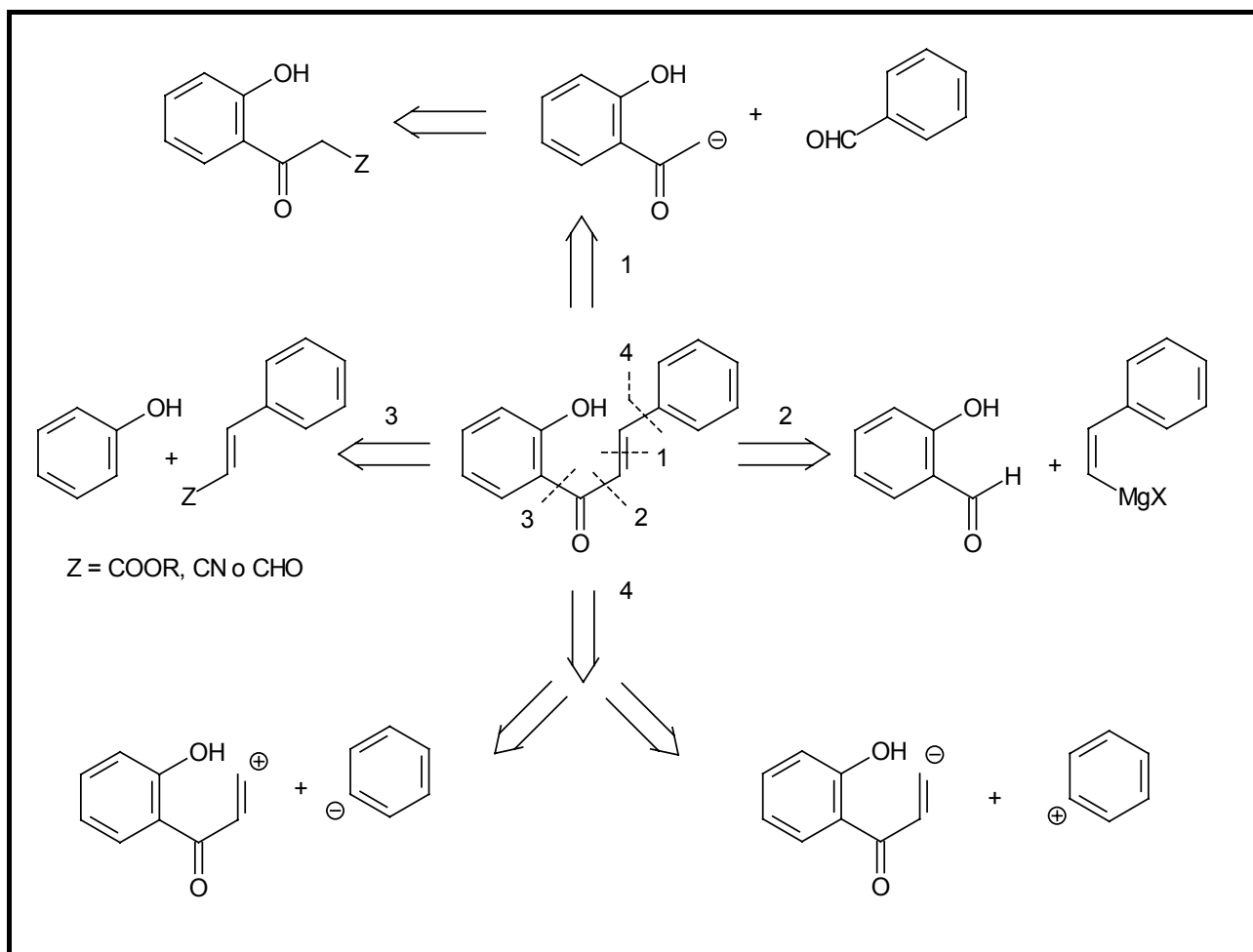


Figura 22. Esquema retrosintético de una 2'-hidroxichalcona

Como se indicó, la síntesis de los distintos flavonoides muchas veces involucra a las 2'-hidroxichalconas como intermedios. La síntesis de chalconas simples por lo general es una reacción sencilla que no ofrece dificultades, sin embargo, la preparación de chalconas polihidroxiladas no siempre es fácil.

Se han descrito diferentes métodos para la síntesis de 2'-hidroxichalconas, algunos de los cuales se describen a continuación, considerando las opciones de desconexión indicadas en la Figura 22.

1.3.1.1 Por medio de una desconexión tipo 1.

1.3.1.1.1 Por condensación aldólica (reacción de Claisen-Schmidt) a partir de 2'-hidroxiacetofenonas y aldehídos aromáticos

Es el método de obtención tradicional e implica la condensación de una 2-hidroxiacetofenona (unidad C_6C_2) con un aldehído aromático (unidad C_6C_1), Figura 23.

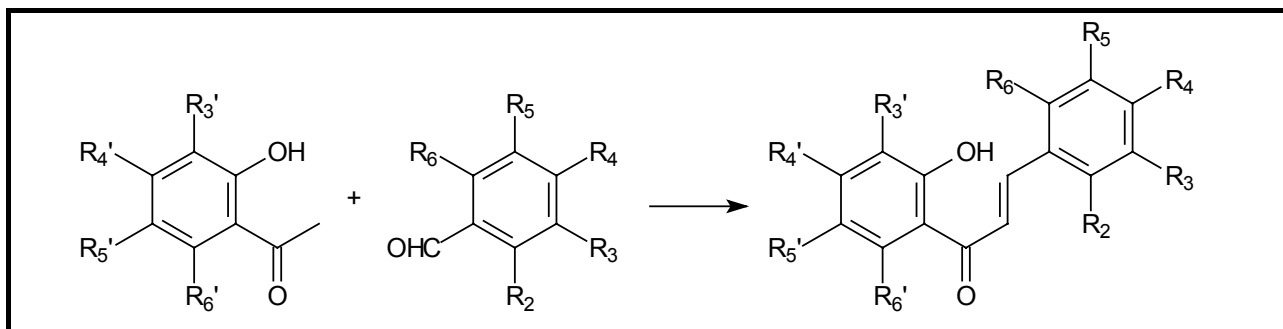


Figura 23. Esquema general de síntesis de 2'-hidroxichalconas por condensación aldólica

Las 2'-hidroxiacetofenonas necesarias para la reacción se preparan a partir de diversos fenoles por acilación (reacción de Friedel-Crafts o Hoesch) o bien por rearreglo de Fries de sus acetatos. Se pueden introducir grupos OH adicionales por oxidación con HNO_3 seguido de reducción con ditionito o bien nitración, reducción a amina y luego formación de fenol vía sal de diazonio. También se puede realizar una reacción de hidroxilación en *para* a un grupo OH ya presente en la molécula usando el método de Elbs (oxidación con persulfato)⁴¹⁷ o bien utilizando dimetildioxirano.^{418,419}

Las condiciones de condensación aldólica entre aldehídos aromáticos y cetonas se encuentran ampliamente referenciadas. Se han usado catalizadores ácidos o básicos con resultados variables.⁴²⁰⁻⁴²³

Las 2'-hidroxichalconas y flavanonas son compuestos isómeros y se interconvierten fácilmente entre sí; medios ácidos favorecen la formación de flavanona y medios básicos la formación de chalcona (Figura 24).

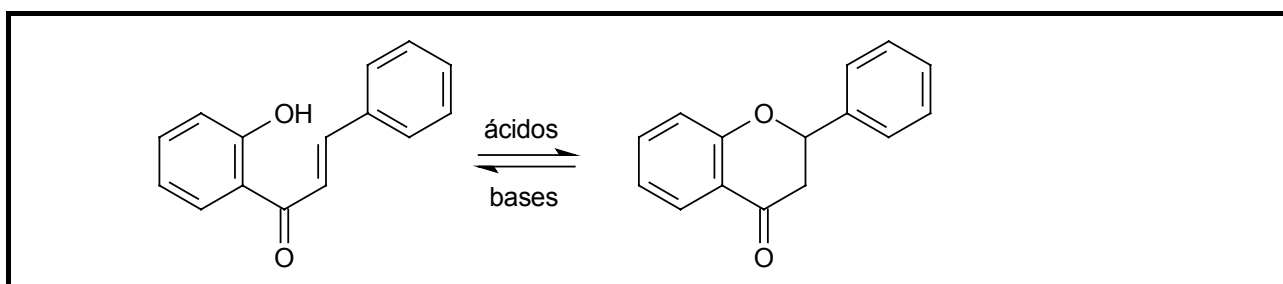


Figura 24. Reacción de isomerización entre 2'-hidroxichalconas y flavanonas

Por este motivo, la condensación aldólica para obtener 2'-hidroxichalconas por lo general se realiza en condiciones básicas. El uso de condiciones ácidas puede conducir a mezclas chalcona/flavanona o en algunos casos solamente a flavanonas. A pesar de que se han usado diversos catalizadores ácidos para la condensación de cetonas y aldehídos, (AlCl_3 , BF_3 , HF, HCl, H_2SO_4 , y ácidos orgánicos), su aplicación a la síntesis de chalconas no es adecuada.

Para la síntesis de 2'-hidroxichalconas por condensación aldólica se han descrito diversas condiciones básicas.^{284,424-449} Dentro de éstas, el uso de hidróxidos alcalinos (NaOH, KOH) en solución alcohólica (EtOH o MeOH absolutos) o hidroalcohólica se ha descrito abundantemente incluso hasta la actualidad, utilizando diferentes temperaturas y tiempos de reacción, con rendimientos variables.^{247,284,344,423-425,427,429-434,439,441,449,450} También se han descrito métodos que involucran otras bases (NaH,⁴⁴⁶ $\text{Ba}(\text{OH})_2$ anhidro^{436,437} o $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$,²⁴⁸ EtONa,⁴³⁸ MgO ^{451,452} y KF ⁴⁴³), otros disolventes (DMSO,^{436,437} DMF,⁴³⁹ THF anhidro⁴⁴⁶), por calentamiento con microondas,^{440,442,444,447} tratamiento con ultrasonido⁴⁵³ y métodos que no utilizan disolventes.⁴⁵⁴ Se ha reportado que el resultado de la reacción de condensación aldólica depende de diferentes factores experimentales: medio de reacción (presencia o no de disolvente), pH, temperatura y relación molar entre ambos reactivos y entre los reactivos y la base utilizados.⁴⁵⁵ En la mayoría de los casos reportados en la literatura se indica que en la síntesis de polihidroxichalconas por

condensación aldólica, todos los grupos hidroxilos fenólicos de los precursores (acetofenonas y benzaldehídos), y también otros grupos ácidos que pudieran existir, (exceptuando los grupos 2'-OH) deben encontrarse protegidos, de lo contrario la reacción da muy bajos rendimientos o simplemente no ocurre. Esto lógicamente implica usar un grupo protector que resista las condiciones de condensación aldólica y que luego sea fácil de remover en una etapa final de desprotección. En muchas ocasiones, la desprotección final es difícil pues se necesitan aplicar condiciones drásticas, el trabajo de manipulación es laborioso y se obtienen resultados muy pobres. Como se muestra en la Figura 25, la síntesis involucra una secuencia de tres pasos: protección de los precursores-condensación aldólica-desprotección (pasos a-b-c). Otra posibilidad consiste en realizar la condensación aldólica directa, sin utilizar grupos protectores (paso d).

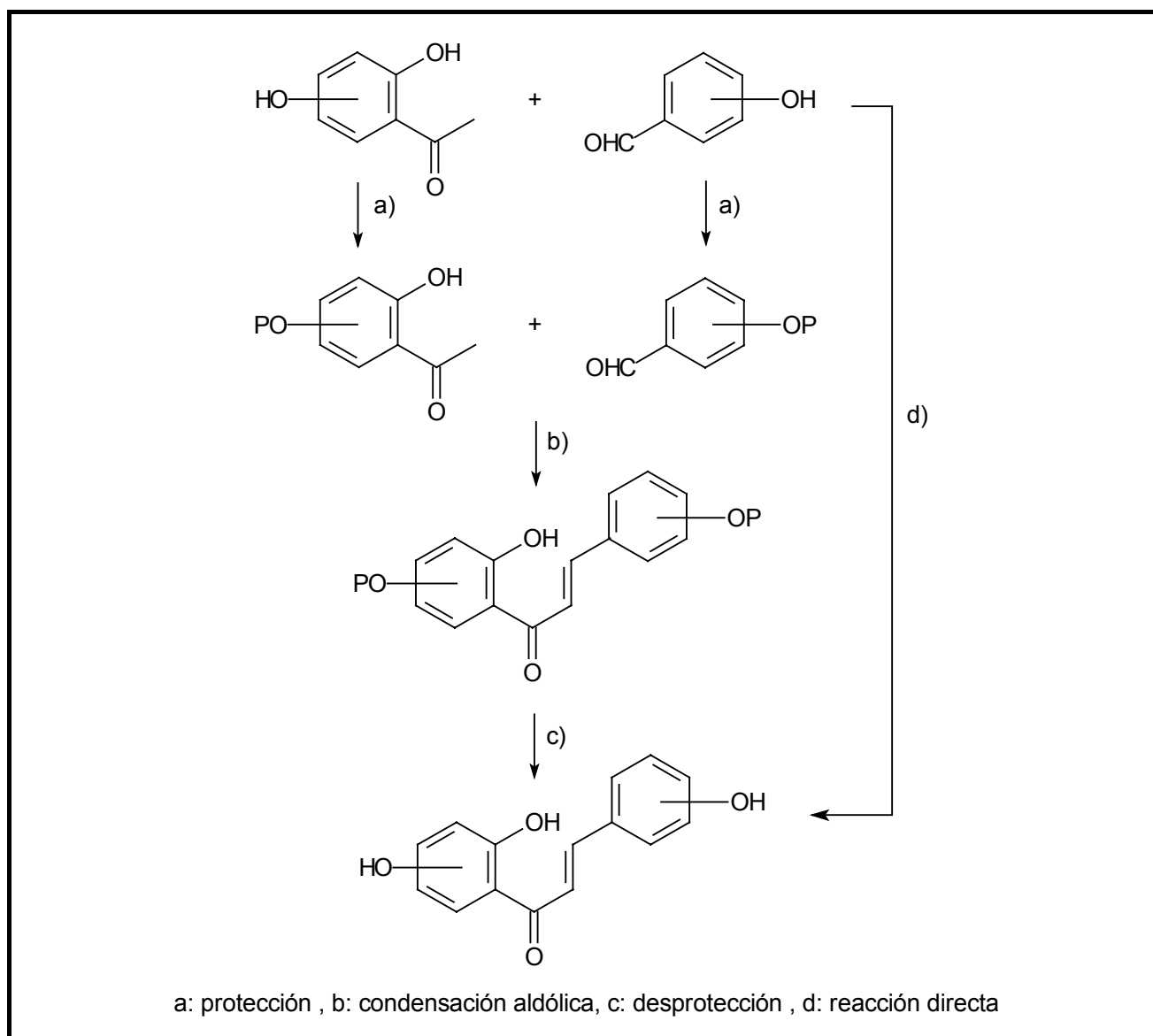


Figura 25. Estrategia de síntesis de chalconas polihidroxiladas por condensación aldólica (P= grupo protector) (por simplicidad se muestran sólo dos grupos OH)

Como se verá en las secciones siguientes, también se utilizan grupos protectores para efectuar la conversión de 2'-hidroxichalconas en otros flavonoides; los cuales finalmente se someten a una desprotección. Se han descrito diversos grupos protectores con este fin: éteres de metilo, sililo, tetrahidropiraniolo, bencilo y metoximetilo y ésteres (acetatos y benzoatos).

El grupo protector más ampliamente utilizado en la química de flavonoides es el metilo, el cual

resiste las condiciones básicas utilizadas en la condensación aldólica y también las usadas en la ciclación o ciclación oxidativa de éstas.^{284,423-447,449,452} El grupo bencilo ha sido empleado como protector de grupos OH por su facilidad de preparación y remoción y su estabilidad química bajo diversas condiciones de reacción.

Para realizar la síntesis de los éteres de metilo y bencilo necesarios se han reportado diversos métodos, la mayoría de los cuales involucra el tratamiento de un fenol con un haluro o sulfato de alquilo y una base (hidróxidos alcalinos, K_2CO_3 , NaH, MeONa), en un disolvente polar (acetona, DMF, MeOH, EtOH, THF, DMSO).^{291,456-466} Es importante tener en cuenta que un fenol debe ser visto como un nucleófilo ambidentado y por tanto la reacción de alquilación puede ocurrir no sólo sobre el oxígeno fenólico (O-alquilación) sino también sobre un carbono aromático (C-alquilación). Tal como reportan Kornblum y Lurie,⁴⁶⁷ varios factores influyen en el resultado de la reacción (O vs. C- alquilación), siendo el más importante la heterogeneidad del medio. Según indican estos autores, una reacción verdaderamente heterogénea da un 100% de C-alquilación y una reacción verdaderamente homogénea da un 100% de O-alquilación. Se pueden obtener conversiones cuantitativas a éteres (O-alquilación) si la reacción se lleva a cabo en solución. En la práctica, cuando una reacción se realiza con el fenóxido presente como una fase sólida, por lo general se observa C-alquilación y O-alquilación. El uso de un gran volumen de un disolvente polar disuelve el fenóxido y favorece la O-alquilación, obteniéndose altos rendimientos de los éteres. El resultado de la reacción también depende de la naturaleza del fenol.⁴⁶⁷ Si la reacción se realiza en solución, los fenoles monohídricos por lo general dan O-alquilación, mientras que fenoles polihídricos, como los derivados del floroglucinol, dan un cierto porcentaje de C-alquilación.^{468,469} En un estudio realizado recientemente, Breslow *et al.*⁴⁶² proponen mecanismos y explicaciones para las alquilaciones competitivas sobre carbono y sobre oxígeno que difieren a las propuestas por otros. Estos autores reportan que la alquilación de fenoles en medio básico acuoso produce mezclas de productos C- y O-alquilados, sin embargo, no se observa C-alquilación en disolventes orgánicos comunes como etanol, DMSO y THF.

Entre los reactivos más ampliamente utilizados para realizar la desprotección de éteres metílicos se encuentra el BBr_3 , el cual da excelentes rendimientos con una variedad de estructuras,⁴⁷⁰⁻⁴⁷⁷ incluyendo distintos tipos de flavonoides. En este sentido se ha aplicado a la desprotección de chalconas,¹⁰ flavanonas,³²⁰ flavonas,^{478,479} isoflavonas,⁴⁸⁰ y flavonoles.⁴¹⁹ Las condiciones de reacción dependen del caso en particular. Se ha reportado que la reacción se realiza en CH_2Cl_2 o $CHCl_3$ a temperatura ambiente o reflujo con tiempos variables (de 30 minutos hasta 72 horas) utilizando una relación molar BBr_3 / grupo OMe entre 1:1 y 5:1.^{10,320,419,478-480} Los grupos metoxilos en posición *orto* a un grupo carbonilo (por ejemplo en posición 5 de flavonas) se desprotegen más fácil y rápidamente que otros. El $AlCl_3$ también es un reactivo de aplicación general,⁴⁷⁰ y en particular se ha aplicado a la desprotección de grupos metoxilos en chalconas,^{481,482} flavanonas⁴⁸²⁻⁴⁸⁴ y flavonas.⁴⁸⁵⁻⁴⁸⁷ El $BF_3 \cdot Me_2S$ ha sido usado para la desprotección de grupos metilo y bencilo en tioflavononas y tioanálogos de chalconas (2'-hidroxifenil-fenilvinilsulfonas).^{488,489}

En el caso de la desprotección de metoxichalconas, en ocasiones se forman mezclas de chalconas y flavanonas desprotegidas. Por ejemplo, el tratamiento de 4-hidroxi-2',4'-dimetoxichalcona con EtSNa en DMF a reflujo forma una mezcla de chalconas parcial y totalmente desprotegidas y sus correspondientes flavanonas.⁴⁹⁰

Para la debencilación aromática se han descrito diversos métodos: a) hidrogenólisis catalítica (tratamiento con H_2 en presencia de Pd-C⁴⁹¹⁻⁴⁹⁴ o Ni Raney^{483,491,495} o bien con formiato de amonio⁴⁹⁶), b) tratamiento con ácidos (CF_3COOH ,⁴⁹⁷⁻⁴⁹⁹ HCl concentrado en EtOH a reflujo⁵⁰⁰ o ácidos sulfónicos en soportes poliméricos⁵⁰¹) o ácidos de Lewis ($AlCl_3$ en presencia de N,N-dimetilanilina,⁵⁰² $BF_3 \cdot Et_2O$,⁵⁰²⁻⁵⁰⁴ $BF_3 \cdot Me_2S$ ⁵⁰³), c) otros métodos.⁵⁰⁵⁻⁵⁰⁸ Con respecto a la hidrogenación catalítica, se ha reportado que es posible realizar la ruptura del éter bencílico en presencia de una olefina aislada,⁵⁰⁹ y el grado de selectividad depende de factores como el patrón de sustitución y el impedimento estérico. Por otra parte, se obtuvo buena selectividad por hidrogenólisis de un grupo bencilo en presencia de una olefina trisustituida conjugada a un éster.⁵¹⁰ En el caso del TFA, se ha reportado la conversión de 2'-hidroxibenciloxichalconas en las correspondientes hidroxiflavanonas por ciclación y debencilación simultánea.^{488,489} El sistema $AlCl_3$ – NMA rompe éteres de bencilo, metilo y alilo⁵¹¹ y también algunos tipos de ésteres.⁵¹² Diversos grupos funcionales como benzoatos, feniltio y dobles enlaces olefínicos no se afectan.⁵¹¹

En cuanto al grupo protector tetrahidropiraniolo, los OH fenólicos se tratan con dihidropirano (3,4-dihidro-2H-pirano, DHP) con el cual reaccionan rápidamente para dar éteres de tetrahidropiraniolo (acetales cíclicos). Se ha descrito la tetrahidropiraniolación de alcoholes y fenoles utilizando una gran variedad de catalizadores y condiciones.^{456,513-531}

Estos acetales son estables en condiciones básicas, y luego el grupo protector es fácilmente removido en condiciones ácidas suaves. Este grupo protector ha sido aplicado con éxito a la síntesis de 2'-hidroxichalconas por Sogawa *et al.*²⁴⁸ y otros autores.^{532,533} Presenta ventajas prácticas frente a otros grupos protectores, como ser: 1) los éteres de tetrahidropiraniolo se preparan fácilmente por tratamiento de los fenoles correspondientes con DHP en presencia de distintos catalizadores suaves; 2) la reacción es suficientemente limpia como para que la condensación aldólica siguiente no requiera la purificación de los compuestos protegidos;²⁴⁸ 3) la desprotección del grupo THP se realiza en condiciones suaves (*p*-TsOH en MeOH), dando altos rendimientos de los productos desprotegidos. Este hecho constituye una ventaja importante frente al uso de otros grupos protectores. Por ejemplo, los éteres bencilícos y de metoximetilo de los grupos fenólicos deben ser purificados antes de la condensación.^{344,534}

En el caso del grupo protector metoximetilo, la desprotección se debe realizar con HCl/ MeOH a 100 °C obteniéndose bajos rendimientos de la chalcona desprotegida. Por lo general se forman mezclas de chalconas y flavanonas desprotegidas, en muchos casos, incluso, con mayor porcentaje de flavanona que de chalcona.^{429,535,536}

Un punto importante en la síntesis de las 2'-hidroxichalconas es la presencia del OH en posición 2' de la acetofenona, que se encuentra formando un enlace de hidrógeno intramolecular con el grupo carbonilo. Este OH libre en particular, tiene 3 características importantes:

- 1) Es necesario que quede libre para la posterior ciclación a flavanonas
- 2) Puede quedar desprotegido selectivamente
- 3) No impide la reacción de condensación aldólica.

En las reacciones de protección se pueden proteger todos los OH libres excepto el 2'-OH, pues es más resistente a la protección que los otros OH de las *orto*-hidroxiacetofenonas y *orto*-hidroxichalconas. De hecho, en general no es posible realizar la protección del 2'-OH aún usando excesos de reactivo y largos tiempos de reacción. Existen varias referencias que ilustran este punto. Por ejemplo, la metilación selectiva de 2,6-dihidroxiacetofenona usando Mel en presencia de K₂CO₃ en acetona a reflujo conduce a 2-hidroxi-6-metoxiacetofenona en un 98%.⁵³⁷ De la misma forma, 2',4'-dihidroxiacetofenona, en presencia de un gran exceso de Mel en las condiciones anteriores conduce a la 2'-hidroxi-4'-metoxiacetofenona en altos rendimientos.⁵²⁹

El tratamiento de 2',4',6'-trihidroxiacetofenona con CH₃OCH₂Cl en presencia de iPr₂NEt en THF conduce a la formación del derivado 4',6'-diprottegido.³⁴⁴ Además, los grupos 2'-OH en las 2'-hidroxichalconas no reaccionan con CH₂N₂ bajo condiciones normales aún luego de tiempos prolongados.⁵²⁹

Sólo en casos especiales se observa reacción de este grupo 2'-OH. 2',6'-Dihidroxiacetofenona, al ser tratada con un gran exceso de dihidropirano en dioxano en presencia de trazas de *p*-TsOH por 5 días a temperatura ambiente conduce sólo a un 6% de 2',6'-ditetrahidropiranioloxiacetofenona.⁵²⁹

Esto sugiere que el grupo 2'-OTHP de la cetona monoprottegida fuerza al grupo acetilo a rotar fuera del plano del anillo, debilitando el enlace de hidrógeno con el OH remanente en grado suficiente como para ser protegido. Si se deseara proteger el 2'-OH, una estrategia sería convertir la cetona en hemiacetal, por tratamiento con 2-mercaptoetanol y BF₃.Et₂O.⁵²⁹ Para la síntesis de 2'-hidroxichalconas es entonces una ventaja poder obtener fácilmente las 2'-hidroxiacetofenonas con el grupo 2'-OH libre.

La información referente a la síntesis de chalconas sin utilizar grupos protectores es contradictoria. Existe un cierto número de reportes que indican la posibilidad de realizar la condensación aldólica partiendo de los precursores no protegidos.^{427,430,445,448-452,538-549}

Se ha descrito la síntesis de la 2',4',4'-trihidroxichalcona por condensación de resacetofenona con 4-hidroxibenzaldehído en presencia de un exceso de KOH (disolución acuosa) a 100 °C,^{546,547} y la

síntesis de 2',5',4-trihidroxichalcona por condensación de 4-hidroxibenzaldehído y 2',5'-dihidroxiacetofenona en presencia de un exceso de KOH en disolución acuosa, ya sea a temperatura ambiente por siete días⁵⁴⁸ o bien por calentamiento a 100 °C por 2 horas.⁵⁴⁶ En algunos casos se han reportado buenos resultados realizando la reacción de condensación aldólica a 0°C. Por ejemplo Adityachaudhury *et al.*,⁴⁵⁰ reportan la síntesis de la 2',4'-dihidroxi-5'-metoxichalcona a partir de 2',4'-dihidroxi-5'-metoxiacetofenona y benzaldehído a 0-5 °C por 8 días. Recientemente se ha reportado la síntesis directa con MgO nanocristalino en presencia de tolueno en un 100 % de conversión.⁴⁵¹ Por el contrario, otros autores indican que en estas condiciones la reacción de condensación aldólica transcurre con rendimientos muy bajos o nulos.^{248,546,550-553} Por ejemplo, se ha reportado que la síntesis de 2',6',4-trihidroxichalcona por condensación de 2',6'-dihidroxiacetofenona y 4-hidroxibenzaldehído en presencia de NaOH⁵⁵² o KOH^{553,554} a temperatura ambiente conduce a rendimientos muy bajos mientras que en presencia de un exceso de KOH a 100 °C se forman polímeros.⁵⁴⁶ En forma similar la síntesis de 3,4-dihidroxichalcona por condensación de acetofenona y 3,4-dihidroxibenzaldehído conduce a sólo un 10 % de rendimiento.²⁴⁸

Finalmente, cabe mencionar que en algunos casos se pueden obtener las 2'-hidroxichalconas a partir de sus flavanonas isómeras por tratamiento con KOH alcohólico y precipitación en frío con ácido diluido. Este método se aplica cuando no existe un OH libre en posición 5' de la flavanona o bien se encuentra protegido (ver Figura 39).^{1,2,4}

1.3.1.1.2 Por condensación con 2-cloro-2'-hidroxiacetofenonas

Se ha descrito la condensación entre 2-cloro-2'-hidroxiacetofenonas (preparadas por reacción de Hoesch⁵⁵⁵) y aldehídos para dar sorbofenonas (análogos de chalconas).^{195,556} Un ejemplo de este procedimiento se ilustra en la Figura 26, en la síntesis de 5'-formil-2'-hidroxi-4'-metoxi-(*E,E*)-sorbofenona.

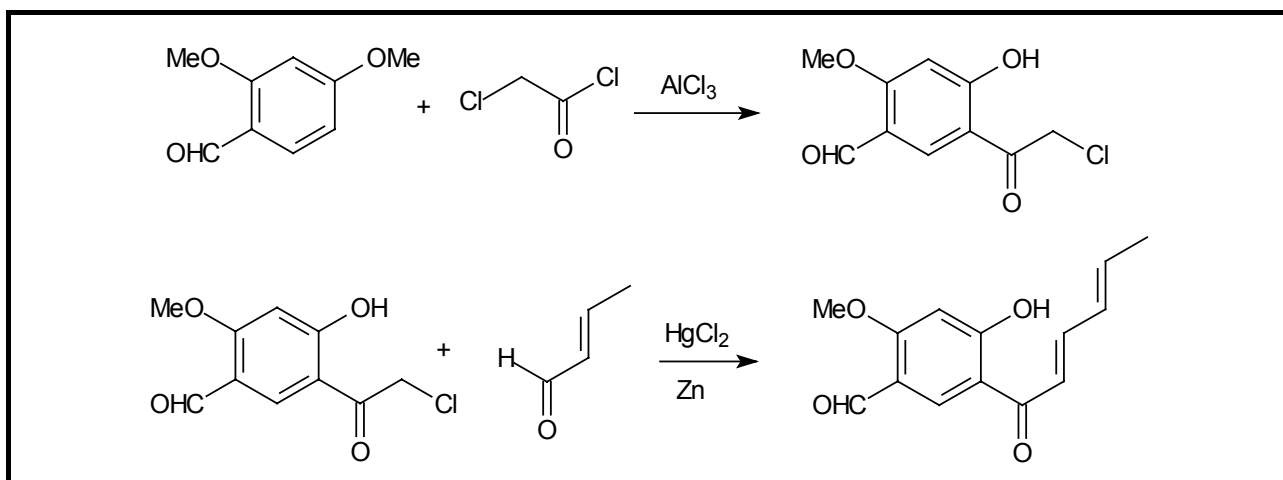


Figura 26. Método de Kuhn y Staab para la síntesis de análogos de 2'-hidroxichalconas

1.3.1.2 Por medio de una desconexión tipo 3

1.3.1.2.1 Método de Casiraghi *et al.*⁵⁵⁷

El método involucra la reacción regioquímicamente controlada entre sales de bromomagnesio de fenoles con cinamaldehídos en un medio apolar aprótico (tolueno) y en presencia de una base (trioctilamina). La estrategia implica el ataque inicial regioespecífico de cinamaldehído sobre la posición C-orto de la sal de bromomagnesio del fenol (preparada a partir de bromuro de etilmagnesio y fenol), dando un carbinol intermedio (Figura 27). La clave del ataque regioespecífico del aldehído sobre la posición orto del fenolato de Mg es la fuerte interacción entre los reactivos para dar un complejo molecular. Esto tiene dos efectos: activación de reactivo y

sustrato y orientación de los reactivos de forma que el ataque del aldehído está dirigido preferencialmente en la posición *orto* del anillo fenólico.

En la segunda etapa se da una deshidrogenación del carbinol por un segundo mol de aldehído (transferencia de hidruro tipo Oppenauer) produciendo cuantitativamente la chalcona y alcohol cinamílico (Figura 27). Este método conduce a las chalconas en buenos rendimientos con excelente selectividad y parece ser de aplicabilidad general con respecto a fenoles mono y dihidricos y cinamaldehydos.

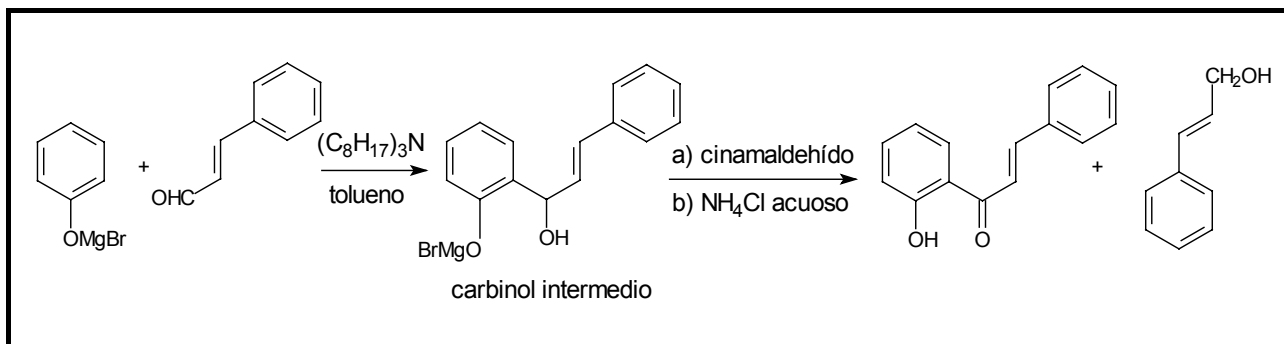


Figura 27. Método de Casiraghi *et al.* para la síntesis de 2'-hidroxichalconas

1.3.1.2.2 Por rearreglo de cinamatos de fenilo

Esta reacción, análoga a la obtención de 2'-hidroxiacetofenonas a partir de acetatos de fenilo, da bajos rendimientos y poca selectividad.^{558,559}

1.3.1.3 Por medio de una desconexión tipo 4

1.3.1.3.1 Por reacción de Heck

En este método, el paso clave involucra el acoplamiento de una arilvinilcetona con un ioduro de arilo mediante una reacción de Heck, en presencia de $Pd(OAc)_2$ y PPh_3 en CH_3CN / Et_3N (Figura 28).⁴⁹⁰

A su vez, las cetonas α,β -insaturadas se sintetizan en dos etapas: a) reacción de Friedel–Crafts sobre el dimetil éter del resorcinol usando cloruro de β -bromopropionilo como agente acilante y $TiCl_4$ como ácido de Lewis, b) deshidrohalogenación del producto intermedio con DBU en benceno⁴⁹⁰ o por otros métodos.^{560,561} La reacción de Heck se debe realizar con los OH protegidos en forma de éteres metílicos o acetatos. La remoción posterior del grupo acetilo se realiza agregando una cantidad catalítica de metóxido de sodio en THF–MeOH anhidro bajo atmósfera inerte. Por otra parte, la demetilación se logra por calentamiento con etanotiolato de sodio en DMF a reflujo, para dar una mezcla de chalconas y flavanonas parcial y totalmente desprotegidas.⁴⁹⁰

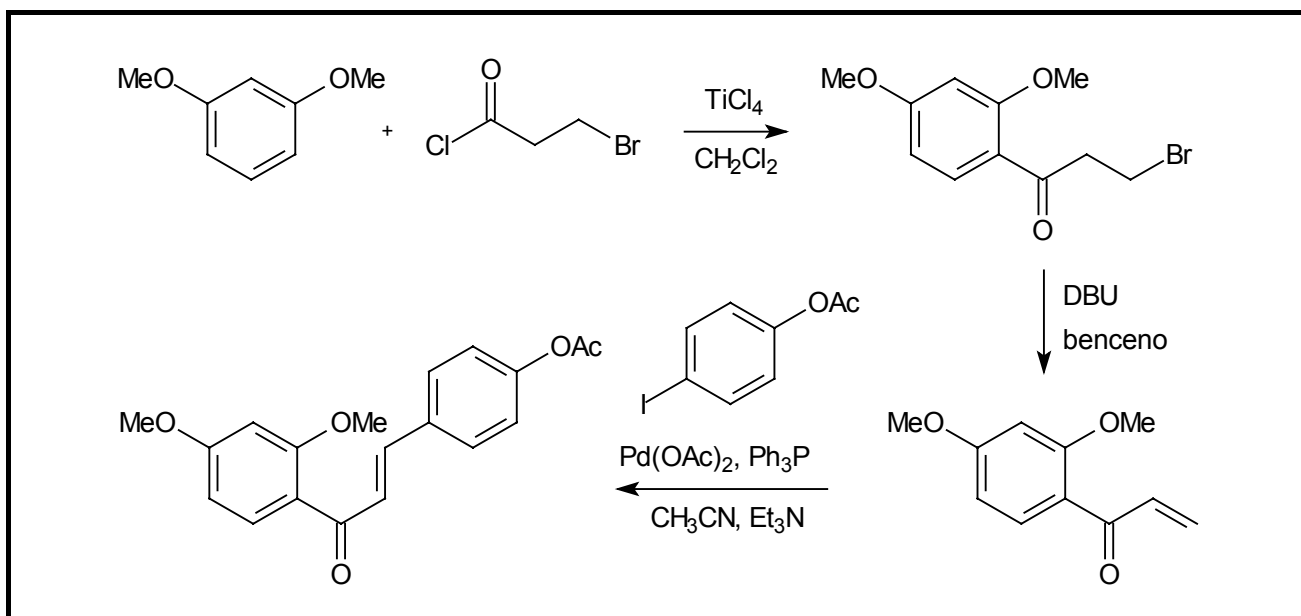


Figura 28. Síntesis de 2'-hidroxichalconas por medio de una reacción de Heck

En la síntesis de chalconas por cualquiera de los métodos vistos antes, se producen siempre los isómeros *trans*. Estudios de IR y RMN, indican la presencia de un enlace de hidrógeno intramolecular entre los grupos 2'-OH y carbonilo. La chalconas *trans* se pueden convertir en sus isómeros *cis* por irradiación con luz ultravioleta (Figura 29).^{562,563}

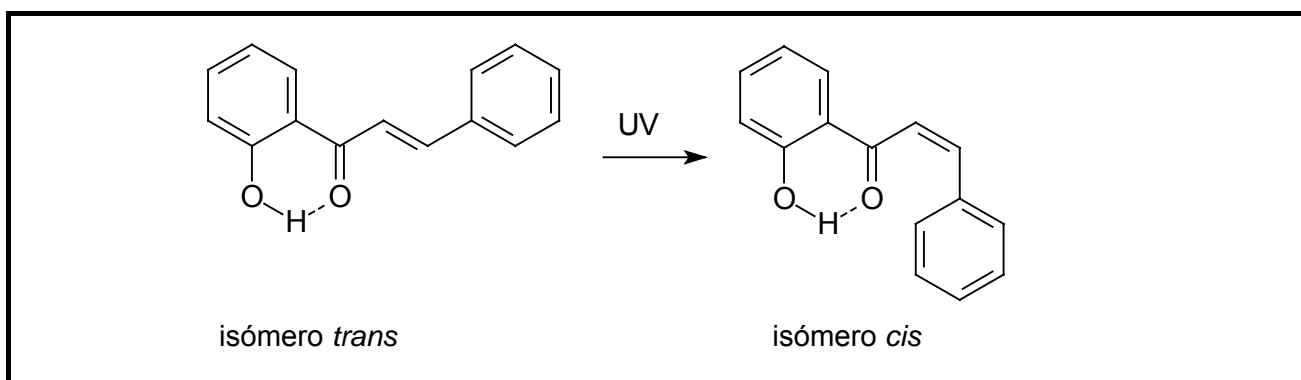


Figura 29. Isomerización de chalconas por luz ultravioleta

1.3.2 SINTESIS DE FLAVANONAS

Existen 3 formas generales para realizar la síntesis de flavanonas: a partir de 2'-hidroxichalconas u otros flavonoides, utilizando precursores no flavonoides o por síntesis directas.

1.3.2.1 Por interconversión de flavonoides

1.3.2.1.1 A partir de 2'-hidroxichalconas

El método más usado para la síntesis de flavanonas involucra la ciclación de 2'-hidroxichalconas vía una adición 1,4 tipo Michael, intramolecular, al sistema carbonílico α,β -insaturado (Figura 30). Dependiendo del grupo protector P y las condiciones usadas es posible realizar la transformación de una chalcona protegida en una flavanona desprotegida directamente o bien a través de una flavanona intermedia protegida.

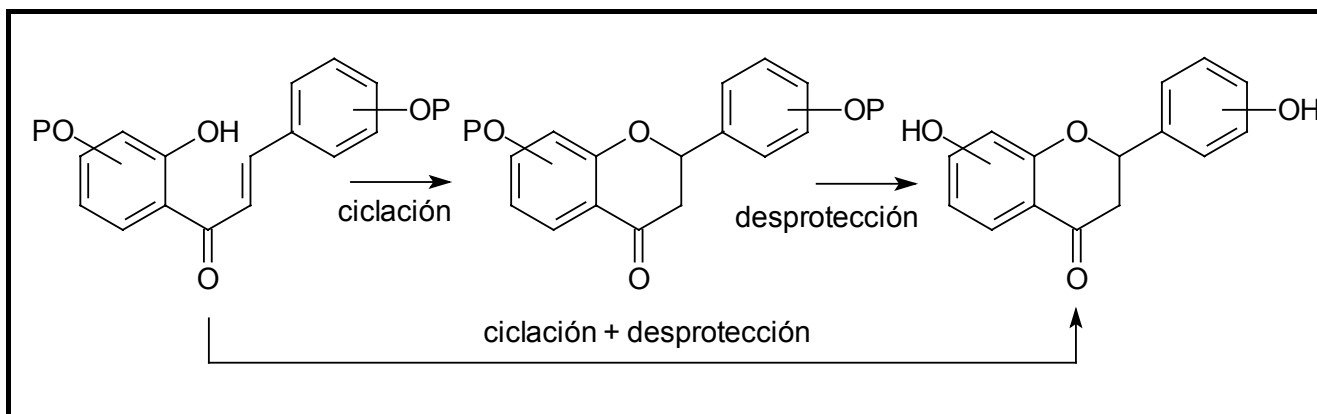


Figura 30. Estrategia de síntesis de hidroxiflavanonas a partir de 2'-hidroxichalconas (P es un grupo protector)

La conversión de 2'-hidroxichalconas en flavanonas nunca es completa y en general conduce a una mezcla de equilibrio entre ambos compuestos.^{344,564,565} En muchos casos aún cuando se logra una alta selectividad del producto deseado (flavanona), la reacción es muy lenta, se necesitan altas temperaturas de reacción y se tienen bajos grados de conversión y por tanto sólo se obtienen rendimientos moderados.

Si bien se puede realizar la ciclación con chalconas con OH libres, dado que la obtención de estas chalconas suele ser difícil, conviene hacer la ciclación sobre la chalcona protegida y luego realizar la desprotección de la flavanona. Esta isomerización puede hacerse en presencia de ácidos, bases, calor, luz, catalizadores heterogéneos, complejos de cobalto (II) y bases de Schiff y otros, ya sea en medios homogéneos o heterogéneos, utilizando o no disolventes, según se indica a continuación.

a) ácidos

Para la ciclación de las 2'-hidroxichalconas se han reportado diferentes condiciones ácidas, entre ellas calentamiento a reflujo con ácidos concentrados (HCl^{566,567} o H₃PO₄⁵⁶⁸⁻⁵⁷¹) o bien en solución alcohólica con HCl,^{423,466,567,572-579} H₂SO₄^{483,576} o H₃PO₄⁵⁸⁰ o hidroalcohólica con HCl.^{423,466,578,581}

En el caso de chalconas con grupos OBn y OMe en posición 6', el tratamiento ácido muchas veces da lugar a una debencilación o demetilación parcial de este grupo (Figura 31).⁵⁸²

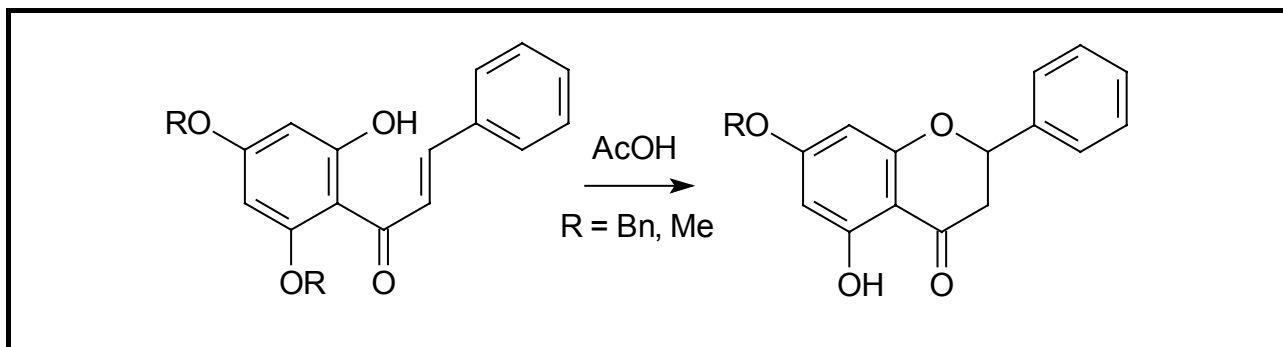


Figura 31. Desprotección parcial de grupos metilo o bencilo 6' en chalconas

b) bases

El uso de condiciones básicas en la ciclación ha sido reportado en diversos estudios. En este sentido se han utilizado, entre otros, hidróxidos alcalinos en solución acuosa^{564,583,584} AcONa/MeOH,³⁴⁴ NaOH/H₂O en presencia de aminoácidos o sales de amonio cuaternario,⁵⁸⁴ y piridina.⁵⁸⁴

c) calor

Se ha reportado la ciclación por calentamiento por métodos tradicionales y utilizando microondas (ver 1.3.8), incluso en ausencia de disolventes. Las 2'-hidroxichalconas o sus flavanonas correspondientes, si se calientan por separado a altas temperaturas (≈ 200 °C) bajo atmósfera inerte se isomerizan mutuamente.⁵⁶⁵ Por otra parte, diferentes 2'-hidroxi-4', 6'-dimetilchalconas sufren una ciclación en estado sólido cuando se agitan finamente pulverizadas, a 50-60 °C (temperatura significativamente menor que el punto de fusión de los reactivos o productos), por 7-20 días, dando rendimientos del orden del 70%.⁵⁸⁵ Probablemente es importante la reacción en las regiones de defectos cristalinos porque se necesita considerable relajación en la conformación molecular de la chalcona en el cristal antes de que pueda ocurrir la ciclación.

d) luz

La luz induce transferencia de electrones desapareados (SET; single electrón transfer) en diferentes sustancias y ha sido implicada en el primer paso de la fotosíntesis. Las reacciones de transferencia de electrones fotoinducida han cobrado cierto interés en química orgánica. En este sentido, se ha reportado una transformación biomimética de chalconas a flavanonas, flavonas o 3-metoxiflavonas utilizando 9,10-dicianoantraceno como aceptor de electrones, en metanol, y bajo atmósfera inerte, por irradiación a 405 nm, con rendimientos del orden del 50 % en el primer caso.⁵⁸⁶ También se realizó por irradiación en benceno a 405 nm. En otro trabajo, diversas 2'-hidroxichalconas sufren fotociclación a sus correspondientes flavanonas por irradiación con luz visible, con bajos rendimientos, en disolventes polares apróticos. Los disolventes hidroxílicos, que perjudican la formación del enlace de H cíclico intramolecular retardan la fotorreacción. Los rendimientos son independientes de la intensidad de la luz pero dependen fuertemente de la longitud de onda de la irradiación.¹⁹⁵

e) catalizadores heterogéneos

Desde el punto de vista industrial, existen muchos problemas con el uso de condiciones homogéneas como la recuperación del catalizador y la disposición de los residuos. La industria favorece procesos catalíticos inducidos por catalizadores heterogéneos sobre procesos homogéneos en vista de la facilidad de manejo, work-up simple y regenerabilidad. En este sentido es que se han usado zeolitas,⁵⁸⁷ hidrotalcitas,⁵⁸⁸ hidroxiapatita,⁵⁸⁹ sílica,^{590,591} KF/fosfato natural,⁴⁴³ y MgO (recientemente disponible en forma comercial en diferentes tamaños de partícula).⁵⁹²⁻⁵⁹⁷

f) complejos de cobalto y bases de Schiff

Cuando se utiliza un complejo de cobalto(II) y bases de Schiff (BS) (Co^{II} (BS)), en presencia de oxígeno, se forman *in situ* complejos de Co^{III} (BS) (OH), que actúan como base. Los complejos Co^{II} (BS), en metanol y en presencia de atmósfera de oxígeno, catalizan la interconversión de 2'-hidroxichalconas en las correspondientes flavanonas, y también la reacción inversa. Dado que se obtienen los mismos resultados con Co^{III} (BS) (OH) bajo atmósfera de nitrógeno y no ocurre reacción con Co^{II} (BS) bajo atmósfera de nitrógeno, se concluye que las especies activas de la reacción resultan ser Co^{III} (BS) (OH), formadas *in situ*.⁵⁹⁸

g) otros

También se han obtenido flavanonas por electrólisis de 2'-hidroxichalconas⁵⁹⁹ o tratando éstas con $\text{NiCl}_2 / \text{Zn} / \text{KI}$.⁶⁰⁰

1.3.2.1.2 A partir de 4-hidroxiflavanos (flavan-4-oles)

Los flavan-4-oles (α y β), no sustituidos en posición 5 se oxidan a flavanonas por tratamiento con $\text{DMSO}/\text{Ac}_2\text{O}$ a TA por 24 h. Un grupo metoxilo en 5 impide estéricamente la oxidación. El sistema CrO_3/Py también ha sido utilizado con este fin (Figura 32).⁶⁰¹ Dado que por lo general los flavan-4-oles se obtienen a partir de las correspondientes flavanonas (ver sección 1.3.8, Figura 75), el procedimiento no es práctico desde el punto de vista sintético.

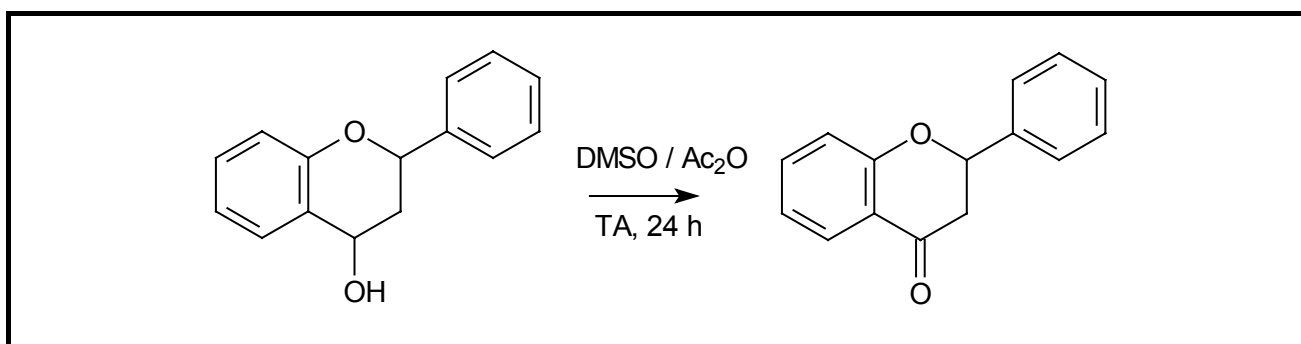


Figura 32. Síntesis de flavanonas por oxidación de flavan-4-oles

1.3.2.2 Utilizando precursores no flavonoides

También existen métodos que involucran precursores distintos de chalconas, sin embargo, han recibido escaso interés debido a que estos precursores son más difíciles de obtener que las correspondientes chalconas

1.3.2.2.1. Síntesis de Dauzonne *et al.*

Consta de 4 pasos como se indica en la Figura 33.

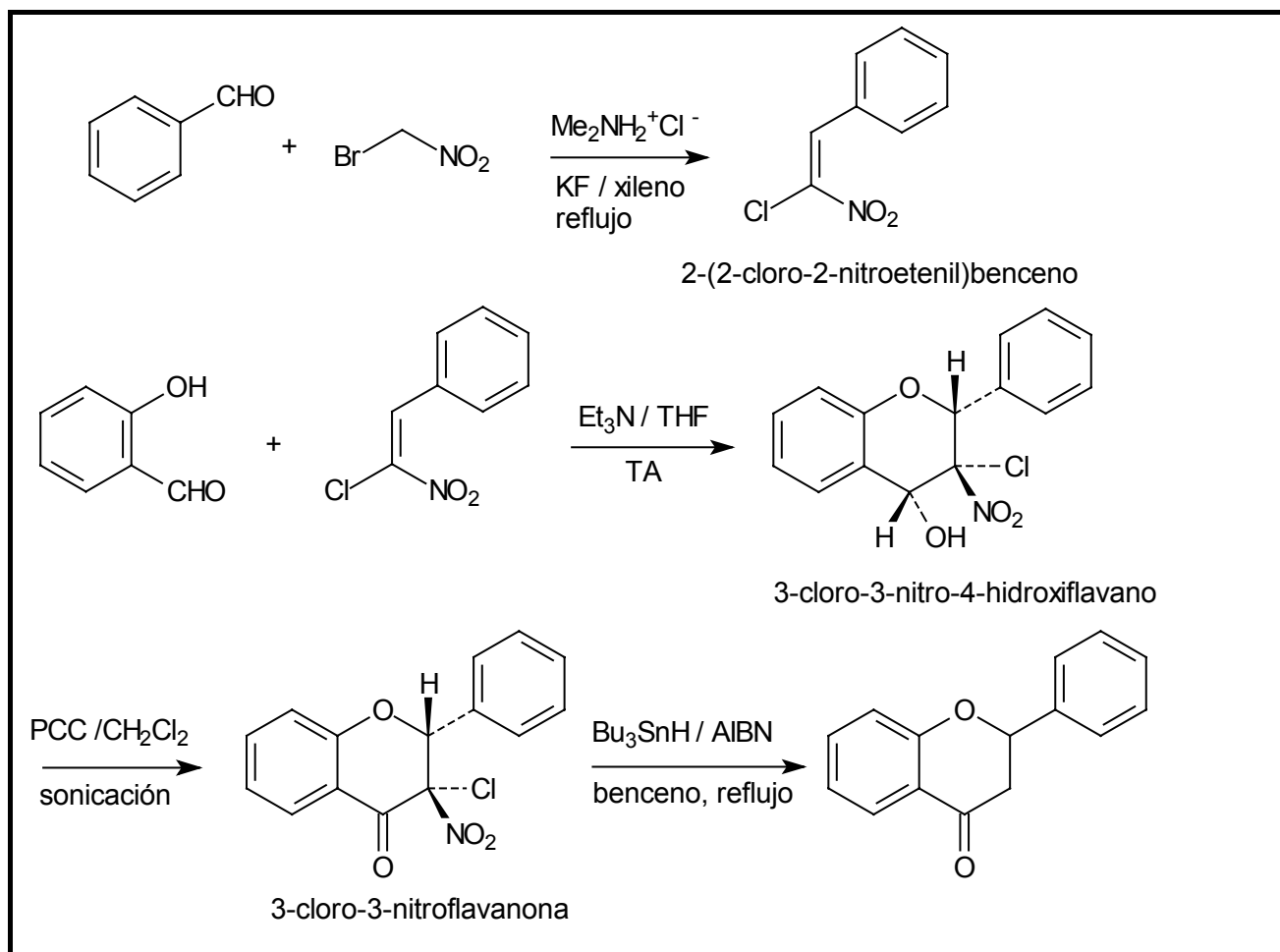


Figura 33. Método de Dauzonne *et al.* para la síntesis de flavanonas

En una primera etapa se preparan 2-cloro-2-nitroetenilbencenos, por reacción entre benzaldehído y bromonitrometano, en presencia de $\text{Me}_2\text{NH}_2^+\text{Cl}^-$ y KF en xileno a reflujo.⁶⁰² Por tratamiento con 2-hidroxibenzaldehídos, en presencia de trietilamina en THF a temperatura ambiente, los 2-cloro-2-nitroetenilbencenos se convierten estereoselectivamente en 3-cloro-3-nitro-4-hidroxi flavanos,⁶⁰³ los cuales poseen configuración relativa (2*R*, 3*R*, 4*R*). Estos compuestos se oxidan a los correspondientes las 3-cloro-3-nitroflavanonas por sonicación en PCC/ CH_2Cl_2 , con configuración relativa (2*R*, 3*R*).⁶⁰⁴ Finalmente, las 3-cloro-3-nitroflavanonas se transforman en las correspondientes flavanonas por tratamiento con Bu_3SnH / AIBN.⁶⁰⁵ Está reportado que el Bu_3SnH (hidruro de tributilestaño) sirve para reemplazar halógenos alifáticos o grupos nitro alifáticos por átomos de H en un proceso radicalario iniciado por AIBN (2,2'-azobisisobutironitrilo). En este caso, ambos grupos (Cl y NO_2) se quitan en un solo paso. Esta reducción es compatible con gran número de sustituyentes excepto con grupos nitro aromáticos. Si bien se ha reportado que los grupos nitro aromáticos se recuperan incambiados en presencia de TBTH/AIBN, el tratamiento de las 3-cloro-3-nitroflavanonas con grupos nitro en los anillos A o B produce mezclas complejas. Este método también ha encontrado utilidad para la síntesis de 3-aminoflavanonas. Para esto, los intermedios anteriores se tratan con 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno (DBU) dando 3-nitroflavanonas por eliminación de HCl, las cuales, por reducción conducen a las 3-aminoflavanonas.

1.3.2.2.2 Reacción de benzaldehídos con 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-propano-1,3-dionas

Las 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodionas reaccionan con benzaldehído en presencia de morfolina en etanol formando flavanonas. En la reacción se forman 2'-hidroxichalconas, las que en las condiciones de reacción ciclan espontáneamente, como muestra la Figura 34.⁶⁰⁶ La reacción

no es muy útil ya que las 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodionas se preparan como intermediarios en la síntesis de flavonas por el método de Baker-Venkataraman (ver 1.3.3).

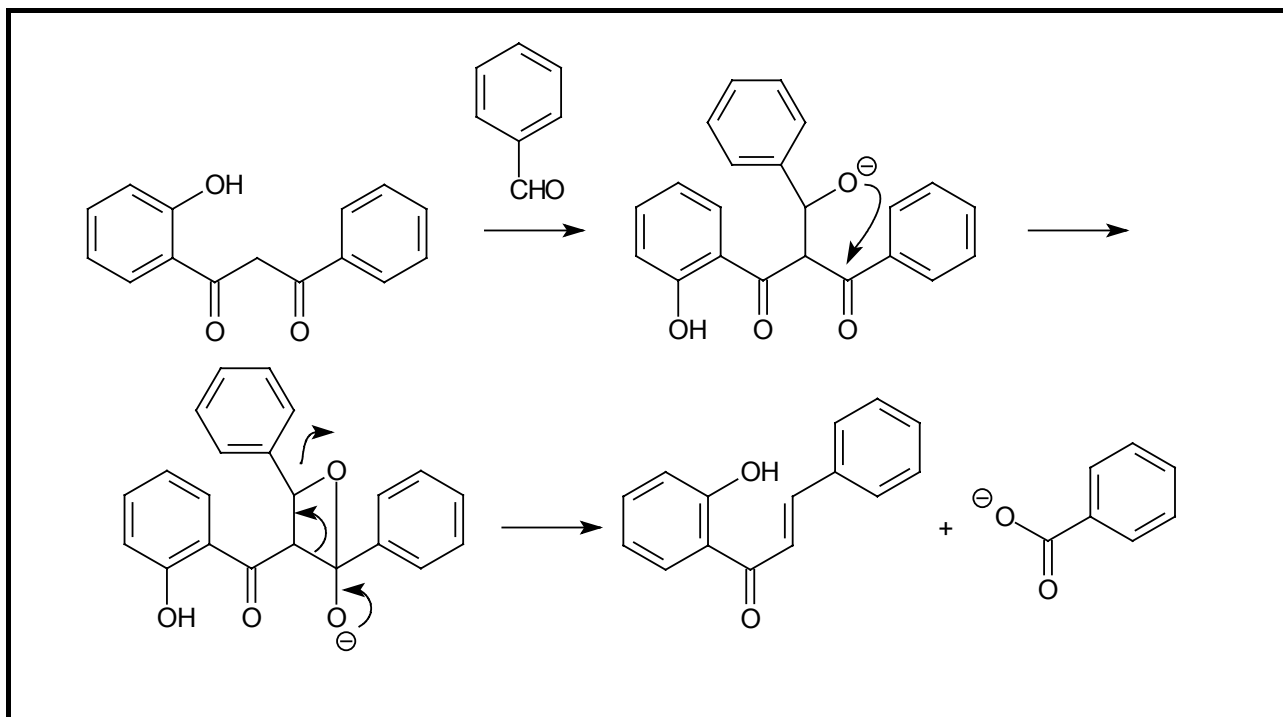


Figura 34. Síntesis de flavanonas a partir de benzaldehídos y 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodionas

1.3.2.2.3 A partir de (3-bromo-1-fenil-2-prop-1-il)aril éteres, por tratamiento con trifluoroacetato de Hg(II).⁶⁰⁷ (Figura 35)

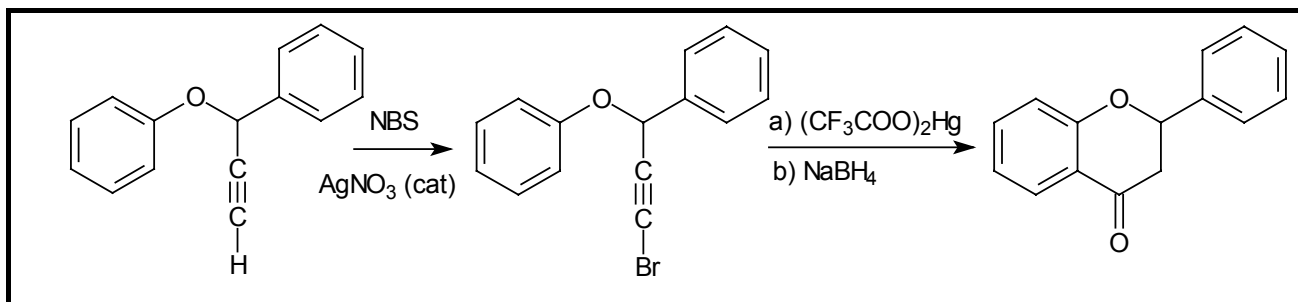


Figura 35. Síntesis de flavanonas a partir de (3-bromo-1-fenilprop-2-inil)aril éteres

1.3.2.3 Síntesis directas

1.3.2.3.1 A partir de 2'-hidroxiacetofenonas y benzaldehídos polihidroxilados

Las síntesis directas se realizan en presencia de distintos catalizadores, como se indica a continuación.

a) ácido bórico

Se pueden obtener flavanonas polihidroxiladas a partir de di- y trihidroxiacetofenonas con mono- y dihidroxi-benzaldehídos en presencia de ácido bórico en estado sólido o con solventes. En este caso es importante la solubilidad del ácido bórico y la eficiencia de la eliminación del agua. Se obtienen rendimientos bajos (20-30 %).⁶⁰⁸

b) L-prolina

Está reportado que L-prolina se puede utilizar como organocatalizador para reacciones aldólicas.^{300,609-613} En particular se ha aplicado en la síntesis directa de flavanonas a partir de 2-hidroxiacetofenonas y benzaldehídos en un paso, utilizando DMF como disolvente.³⁰⁰ También se ha aplicado a la obtención de espiroflavanonas por reacción de 2-hidroxiacetofenonas con cetonas cíclicas (Figura 36). En el caso de benzaldehídos se obtienen mezclas de chalconas y flavanonas (relación flavanona/chalcona 6/4 a 8/2, y con un resultado combinado de 60-73 %), en el caso de cetonas se obtienen sólo flavanonas espirocíclicas (80 - 96%). También se ha sugerido el uso de líquidos iónicos para este fin.⁶¹⁴

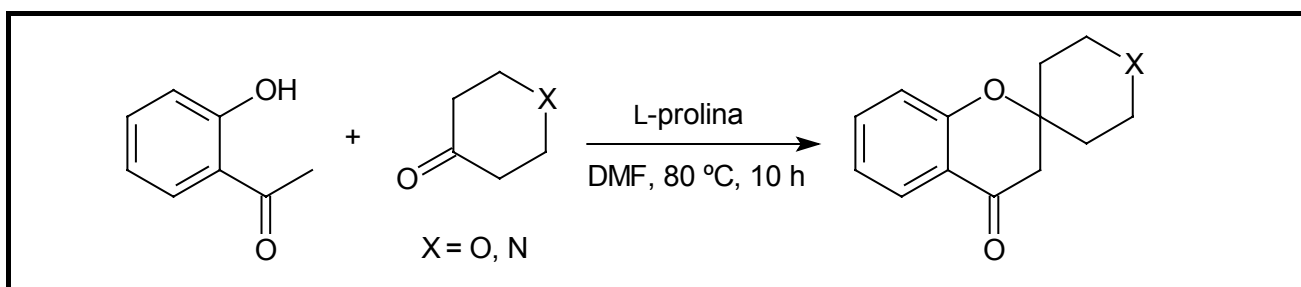


Figura 36. Síntesis de espiroflavanonas

c) MgO nanocrystalino

Recientemente se ha reportado la síntesis directa de flavanonas en un paso, con alta selectividad y alto grado de conversión utilizando diversos tipos de cristales de MgO, en condiciones suaves.⁴⁵² Todos ellos catalizan la condensación aldólica seguida de ciclación para dar flavanonas en rendimientos moderados a buenos siendo el más activo MgO nanocrystalino (aerogel), que posee la mayor superficie activa. El catalizador es reciclable y se puede reutilizar por calentamiento bajo corriente de N₂. El MgO nanocrystalino tiene alta densidad de grupos OH de Bronsted activos y otros sitios activos, con su forma y tamaño de partícula definidos, y grupos OH accesibles muestra la mayor actividad en la síntesis de flavanonas.

1.3.2.3.2 A partir de fenoles y ácidos cinámicos

Se ha reportado la síntesis directa de 7-hidroxi flavanona partiendo de resorcinol y ácido cinámico, en presencia de P₂O₅ / H₃PO₄ (Figura 37)

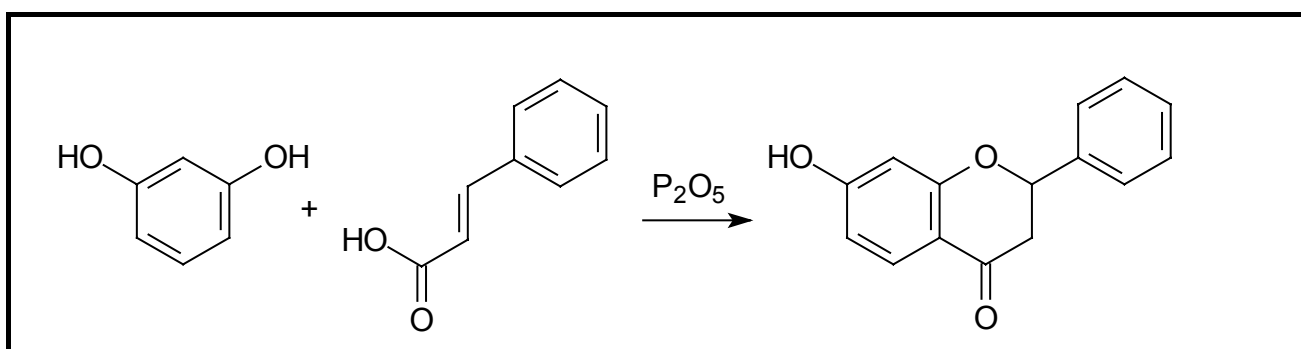


Figura 37. Síntesis de flavanonas a partir de fenoles y ácido cinámico

También se puede preparar primero un éster del fenol y luego realizar la ciclación. Por ejemplo, cinamoilfloroglucinol cicliza por calentamiento a su correspondiente flavanona (pinocembrina).⁶¹⁵

1.3.2.4 Mecanismo y efecto de los sustituyentes en la velocidad de ciclación

Furlong *et al.* realizaron un estudio referente a la ciclación de chalconas a flavanonas en medio alcalino por métodos cinéticos y espectroscópicos.⁴⁴⁸ Los resultados de ambos métodos son consistentes con la existencia de chalconas en la conformación *trans-s-cis* e indican un mecanismo que involucra un ataque ácido a la forma ionizada de las 2'-hidroxichalconas, rotación a través del enlace C=O -C α y ciclación a la flavanona.

El efecto de los sustituyentes influye en forma muy importante en la velocidad de ciclación⁶¹⁶ (Figura 38) : a) La presencia de un grupo en posición 6' de la chalcona acelera la ciclación debido a enlace de hidrógeno intramolecular que polariza el sistema enona;⁵⁹⁸ b) la presencia de grupos dadores de electrones (por ejemplo OH libres) en posiciones 4' o 4 de la chalcona, disminuyen la velocidad de ciclación nucleofílica intramolecular por efecto de resonancia (grupos aceptores de electrones en las mismas posiciones causan un efecto opuesto); c) la presencia de grupos dadores o aceptores de electrones en posición 2 enlentecen la reacción.

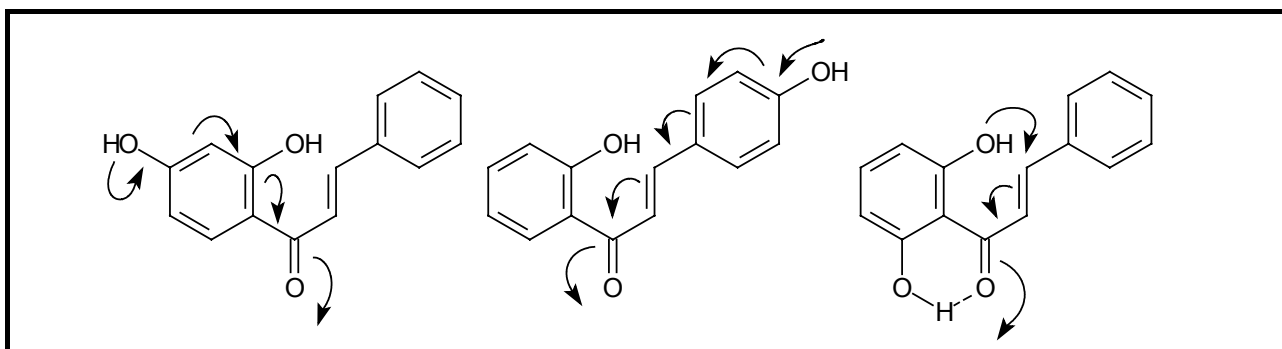


Figura 38 Efectos de diferentes sustituyentes en la velocidad de ciclación de 2'-hidroxichalconas

En algunos casos la ciclación se da en forma espontánea, simplemente ajustando el pH de la solución.⁶¹⁷ La importancia del 6'-OH de las chalconas se demuestra comparando el comportamiento de flavanonas que poseen este OH y otras que no. En el caso de naringenina y hesperetina, las flavanonas son muy estables y las chalconas correspondientes no pueden aislarse en forma libre. En cambio, si no existe este 6'-OH, en general se produce una mezcla en equilibrio, por ejemplo es el caso de butina - buteína y liquiritigenina - isoliquiritigenina (Figura 39).

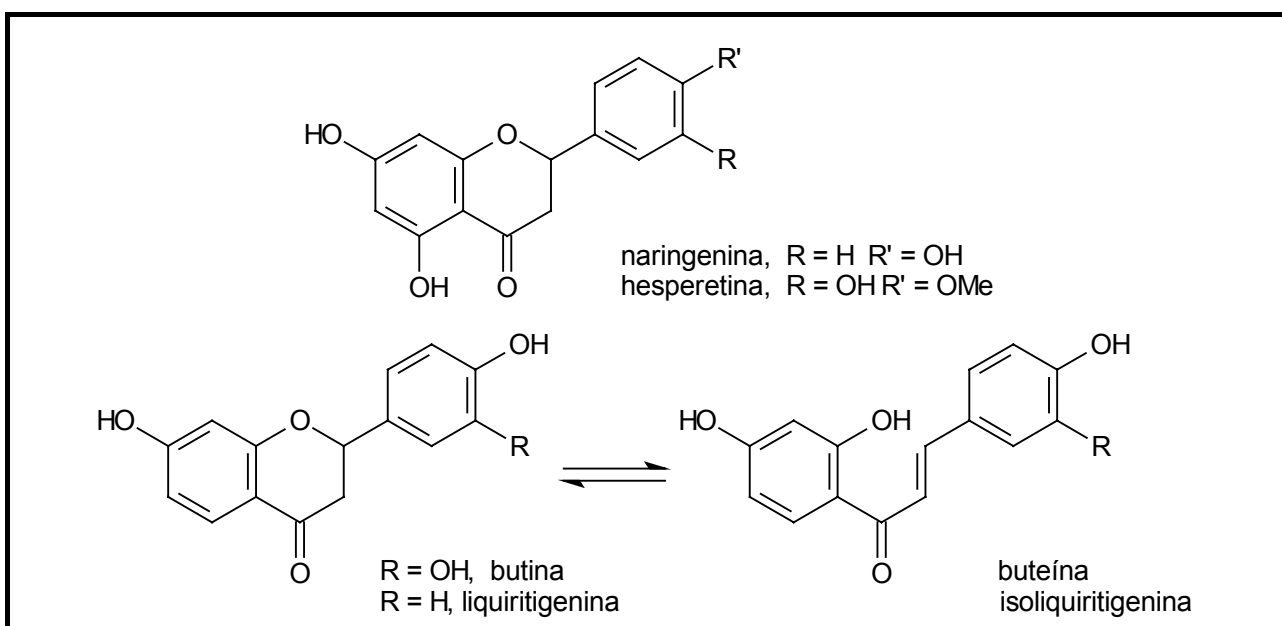


Figura 39. Importancia de la presencia de los grupos OH en posición 6' de las 2'-hidroxichalconas

En la ciclación de chalcona a flavanona utilizando DBU y MW, sustituyentes dadores de electrones (metoxilo y metilo) enlentecen la ciclación y esta influencia es mas pronunciada en sustitución del anillo A.⁶¹⁸ En la síntesis directa con MgO nanocrystalino, si el benzaldehído o 2'-hidroxiacetofenona tienen grupos aceptores de electrones en posición 4 la conversión a flavanona es mayor que cuando tienen grupos dadores. Además cuando el benzaldehído fue sustituido con un grupo dador o aceptor en posición 2 la formación de la flavanona es menos eficiente.⁴⁵²

1.3.2.5 Aspectos estereoquímicos

El anillo C de las flavanonas no es plano, sino que aparece en forma de semisilla (Figura 40).

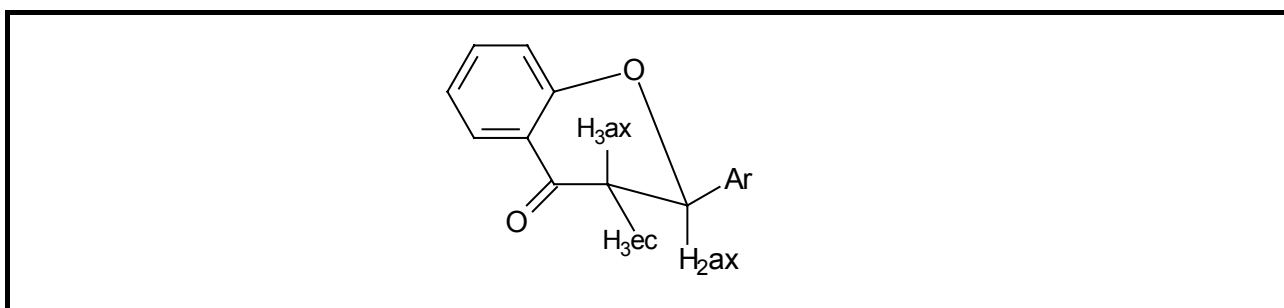


Figura 40. Conformación del anillo C de flavanonas

Las flavanonas aisladas de fuentes naturales son ópticamente activas y en general aparecen en forma enantioméricamente pura. Por ejemplo pinocembrina, farrerol, estrobopina y dihidrowogonina todas presentan configuración absoluta S en C-2 y muestran levorotación.⁶¹⁹ La configuración absoluta se puede determinar por degradación química, dicroísmo circular o dispersión rotatoria óptica.⁶²⁰⁻⁶²²

En la biosíntesis de flavonoides naturales la ciclación asimétrica de 2'-hidroxichalconas a flavanonas es un paso catalizado por enzimas, pero el uso de catalizadores comunes presenta dificultades. En la ciclación de chalconas, se genera un C quiral, (C-2), y se obtiene una mezcla de enantiómeros 2S + 2R. Se han descrito algunos métodos enantioselectivos de síntesis de flavanonas.^{619,623,624}

Entre ellos, Ramadas *et al.*, describen el siguiente método para obtener (-)-(2S)-flavanonas: a) reducción de (±)-flavanonas racémicas con NaBH₄ para obtener (±)-*cis*-flavan-4-oles racémicos,⁶²⁵⁻⁶²⁸ b) acilación enantioselectiva de estos flavan-4-oles racémicos con lipasa de *Candida cylindracea* (CCL) para dar (-)-(2R, 4R)-4-acetoxiflanos y (+)-(2S, 4S)-flavan-4-oles (resolución cinética) y c) estos últimos se separan y luego se oxidan con MnO₂ para dar las correspondientes (-)-(2S)-flavanonas.

También se ha reportado la síntesis asimétrica de flavanonas utilizando ácido alcanforsulfónico (ácido de Bronsted quiral) y algunos alcaloides de quinina (bases de Bronsted); en algunos casos se obtienen altos grados de conversión y de exceso enantiomérico.⁶²⁴

1.3.3 SINTESIS DE FLAVONAS

Al igual que en el caso de las flavanonas, existen tres formas generales para realizar la síntesis de flavonas: a partir de 2'-hidroxichalconas u otros flavonoides, utilizando precursores no flavonoides o por síntesis directas.

1.3.3.1 Por interconversión de flavonoides

Se realiza por ciclación oxidativa de 2'-hidroxichalconas o deshidrogenación de flavanonas. Dado que la presencia de grupos OH libres en general es incompatible con el uso de agentes oxidantes, todos los OH fenólicos, excepto el 2', deben encontrarse protegidos, ya que se ha reportado que los OH fenólicos con enlace de H resisten la oxidación.⁶²⁹ Por tanto, la estrategia para obtener hidroxiflavonas consiste en partir de una chalcona o flavanona protegida, realizar la ciclación y finalmente remover el grupo protector, como se muestra en la Figura 41. Dependiendo del grupo protector P y las condiciones usadas es posible realizar la transformación de una chalcona protegida en una flavona desprotegida directamente o bien a través de una flavona intermedia protegida. Ya que las flavonas poseen carácter aromático, por lo general se utiliza el grupo metilo como protector sin inconvenientes. La desprotección final se realiza en condiciones usuales (BBr_3 / CH_2Cl_2) dando altos rendimientos en esta última etapa. También se ha reportado el uso del grupo bencilo, el cual se remueve finalmente por hidrogenólisis. Al respecto existen estudios de desprotecciones selectivas en flavonas, utilizando diferentes grupos protectores.⁶³⁰

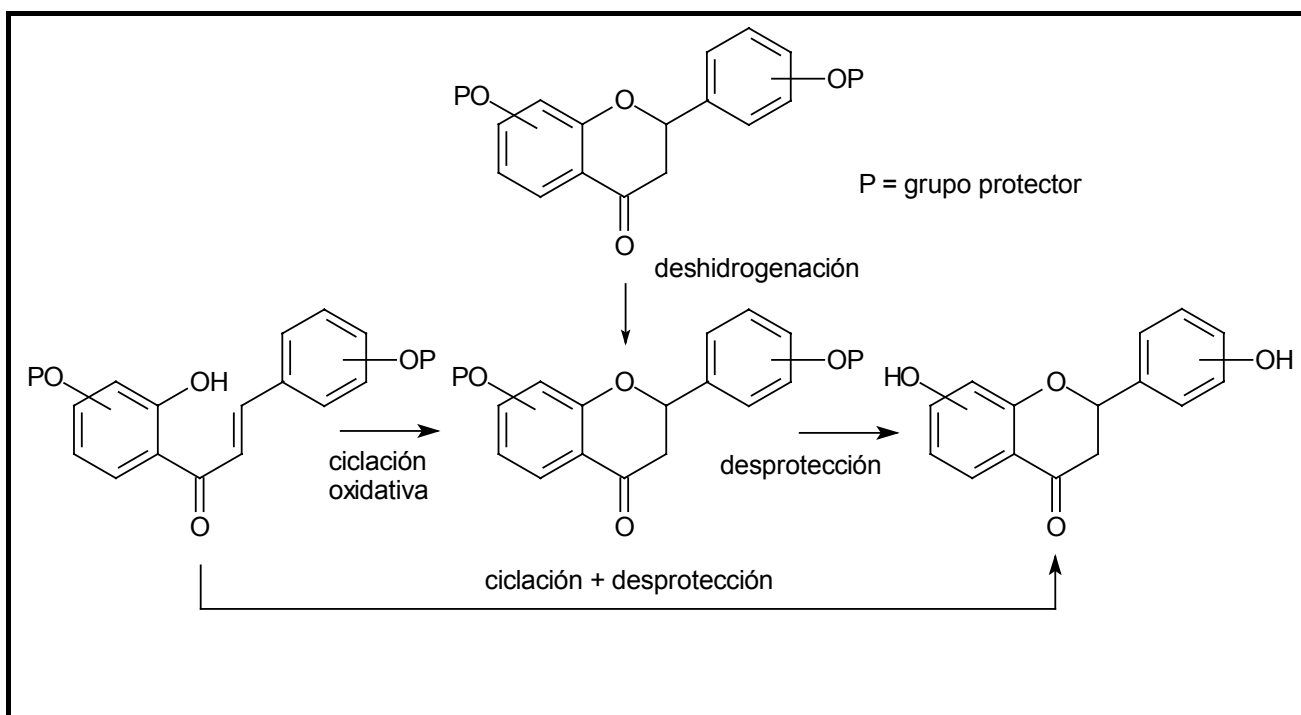


Figura 41. Estrategia de síntesis de hidroxiflavonas a partir de 2'-hidroxichalconas

1.3.3.1.1 Métodos que implican el uso de halógenos como oxidantes

La obtención de flavonas por halogenación de flavanonas implica la formación de intermedios *cis*-3-haloflavanonas, los cuales luego se dehidrohalogenan dando flavonas (Figura 42).

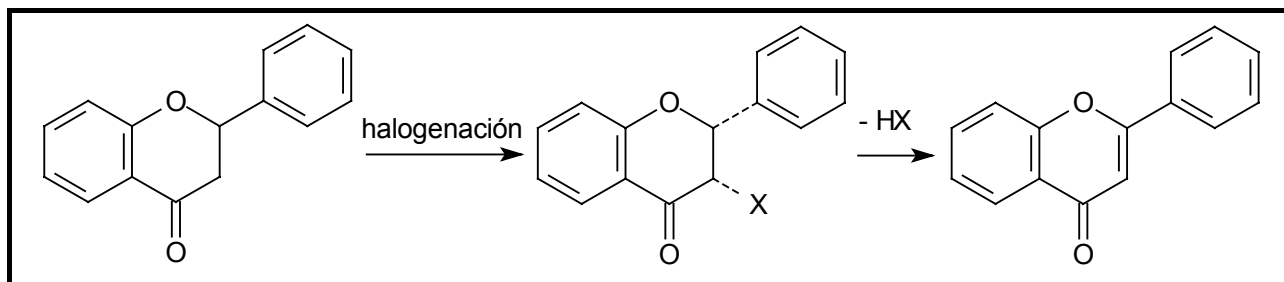


Figura 42. Síntesis de flavonas utilizando halógenos.

Si el halógeno es bromo, la primera etapa se realiza por tratamiento con Br_2 / UV o NBS / peróxido de benzoílo. En este caso el intermedio formado es estable (se puede aislar) y luego se elimina HBr con bases. Por otra parte, si el halógeno es yodo, la primera etapa se realiza por tratamiento con I_2 / CH_3COONa , I_2 / CH_3COOH , I_2 / Py o DMSO / I_2 , la 3-iodoflavanona por lo general es inestable y pierde HI espontáneamente. En cualquiera de los casos, la deshidrohalogenación se facilita por la conformación preferida de la 3-haloflavanona, donde los átomos de halógeno y H_2 se encuentran orientados en posición *trans*-diaxial, como muestra la Figura 43.

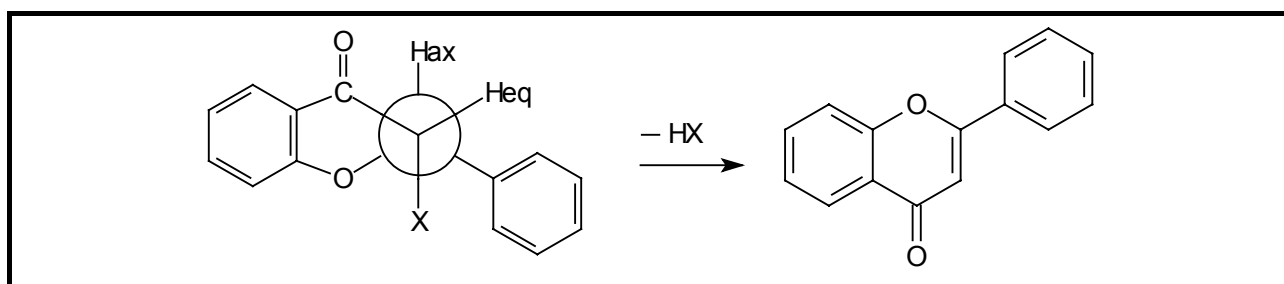


Figura 43. Conformación preferida de las 3-haloflavanonas

Dado que, como antes se indicó, la isomerización 2'-hidroxichalcona \leftrightarrow flavanona es una reacción fácil, aquí se incluyen también ejemplos de la obtención de flavonas a partir de 2'-hidroxichalconas.

El tratamiento de 2'-hidroxichalconas con Br_2 conduce al producto de adición de una molécula de bromo sobre el doble enlace de chalcona (dibromochalcona). El método original de Kostanecki involucra un tratamiento del dibromuro con KOH alcohólica, pero no es un método general. Se obtienen además auronas (benzalcumaranonas), principalmente si el anillo B está sustituido (Figura 44). Para evitar estos problemas, se realiza un calentamiento a reflujo con MeOH para dar una α -bromo- β -metoxichalcona, la cual da la flavona por ciclación térmica.⁶³⁰⁻⁶³³

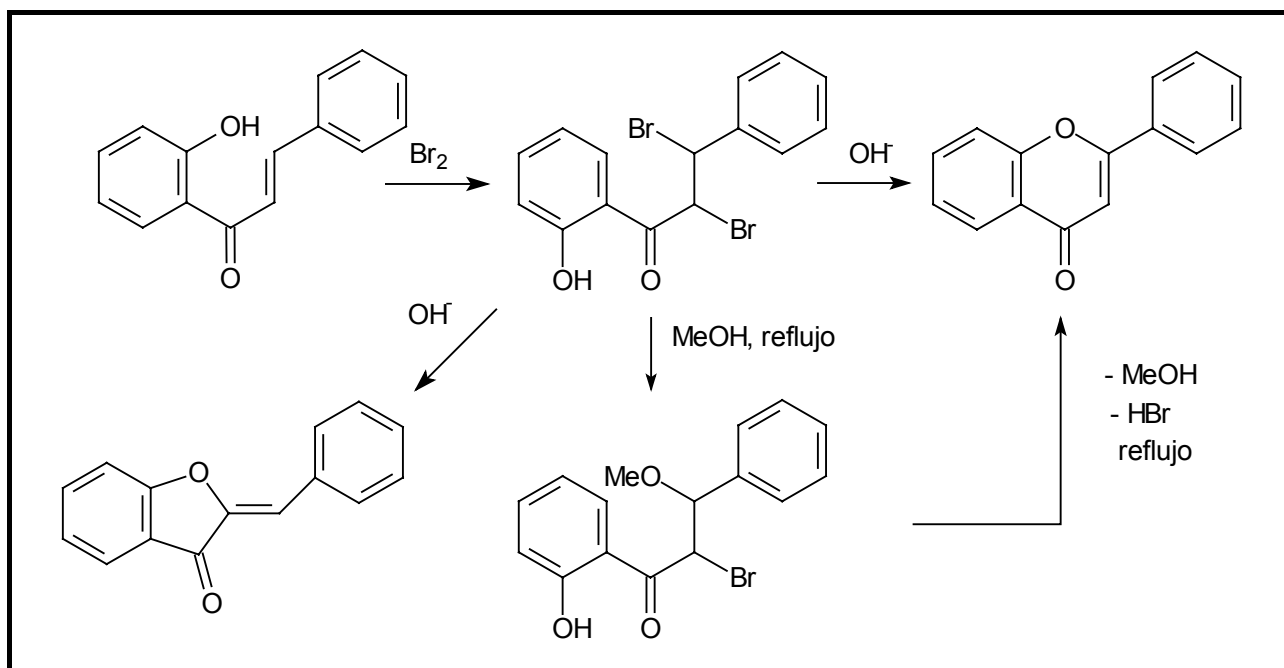


Figura 44. Método de Kostanecki para la obtención de flavonas

Se han descrito también métodos que implican el tratamiento con un mol de NBS / peróxido de benzoilo en CCl_4 .⁶³⁴

En el caso del yodo, la presencia de OH libres no perjudica la reacción. Originalmente se utilizó AcONa en EtOH, pero esto tiene desventajas porque el medio es débilmente alcalino y ocurren reacciones secundarias debido a la facilidad de apertura del anillo de flavanona en medios básicos, yodación en posiciones aromáticas y reacción con el etanol.⁶³⁵ Para evitar estos problemas se ha reportado que es más conveniente utilizar AcOH glacial⁶³⁶ o AcOH glacial / AcOK para eliminar el HI.⁶³⁷ Mas recientemente se ha descrito el uso de I_2 / Py. En caso de chalconas con grupos metilo en 5', este sistema puede ocasionar demetilación de este grupo. Por ejemplo, 2'-hidroxi-4,4',6'-trimetoxichalcona produce 5-hidroxi-7,4'-dimetoxiflavona por demetilación parcial del 5'-OMe (Figura 45).⁴¹⁸ En todos estos casos, se debe utilizar un mol de yodo por cada mol de chalcona o flavanona.

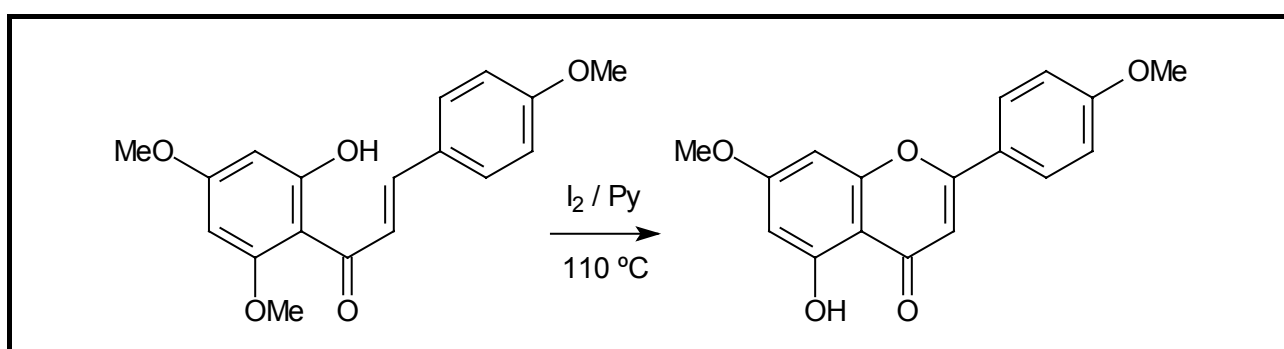


Figura 45. Síntesis de flavonas utilizando I_2 / Py

La oxidación de 2'-hidroxichalconas con un sistema DMSO / I_2 ha sido usada exitosamente en varios casos.^{168,638} En forma similar se ha aplicado un sistema DMSO / I_2 / H_2SO_4 a la transformación de flavanonas en flavonas.⁶³⁹

El mecanismo involucra una isomerización a flavanona, iodación en C_3 y posterior deshidrohalogenación para dar una flavona. En este sistema, el yodo se utiliza como catalizador, pues se regenera continuamente por reacción entre HI y DMSO, (Figura 46).

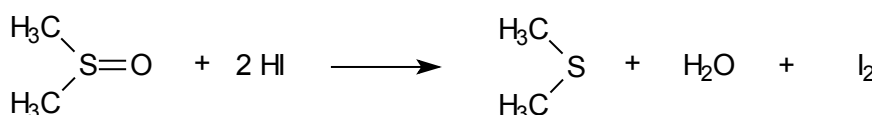


Figura 46. Sistema DMSO / I₂

Cuando se utiliza bencilo como grupo protector, se pueden obtener flavonas benciladas o bien hidroxiflavonas (debenciladas) dependiendo del tiempo de reacción: un calentamiento por tiempos cortos da lugar a la flavona protegida; si se continúa el calentamiento se da la desprotección (Figura 47).

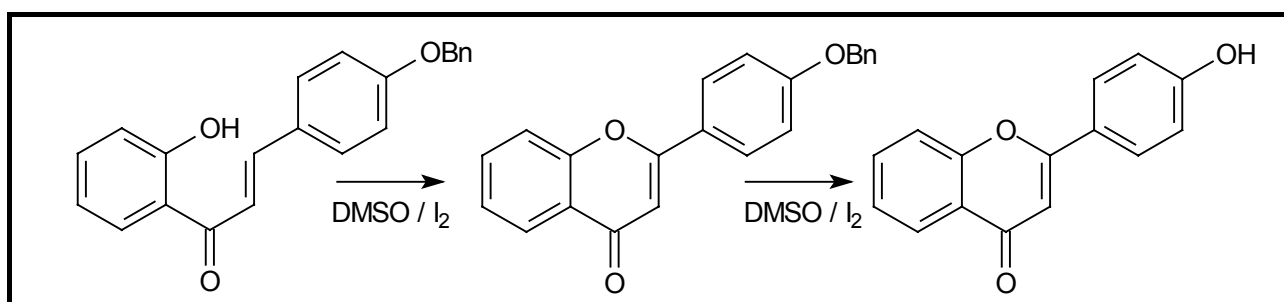


Figura 47 Síntesis y desprotección de flavonas a partir de 2'-hidroxi-benciloxichalconas utilizando el sistema DMSO / I₂

La debencilación se debe a la acción del HI que se forma en cantidades catalíticas durante las etapas de ciclación. El HI forma ioduro de bencilo, el cual, luego se es oxidado por DMSO a benzaldehído, genera otra molécula de HI que continúa el proceso de debencilación (Figura 48).⁶⁴⁰

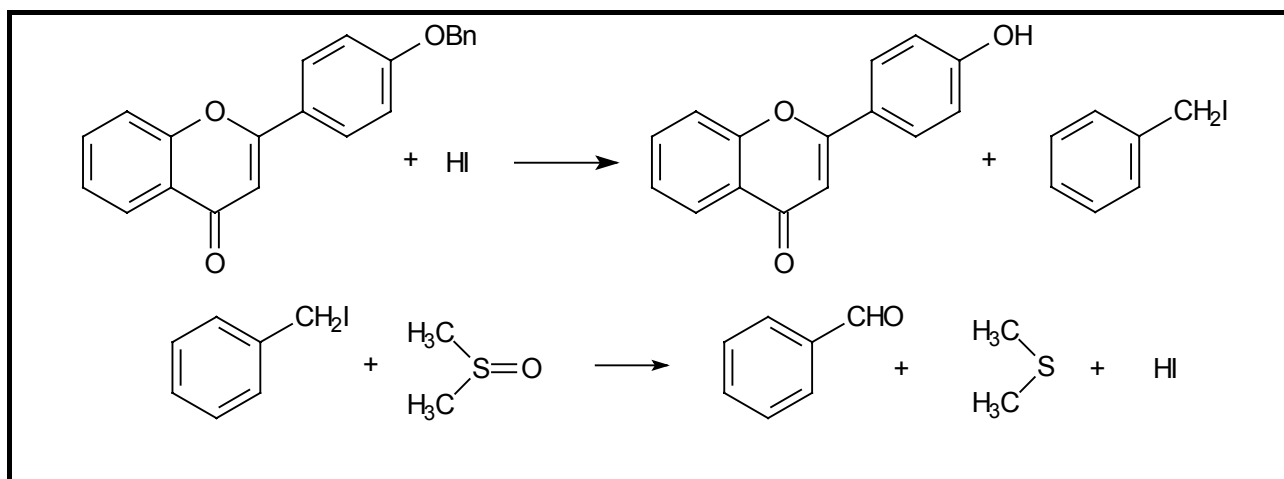


Figura 48. Debencilación de benciloxiflavonas utilizando el sistema DMSO / I₂

1.3.3.1.2 Uso de otros oxidantes

La deshidrogenación de 2'-hidroxichalconas con SeO₂ se efectúa generalmente por calentamiento en alcohol amílico, este procedimiento también se puede aplicar a flavanonas.^{558,641,642} Si existen grupos OH libres puede usarse Ac₂O como solvente para realizar la protección de estos por acetilación.^{534,643-646} También se pueden utilizar otros oxidantes con este fin como TI (OAc)₃⁶⁴⁷ o reactivos de iodo hipervalente.

1.3.3.1.3 Por deshidrogenación catalítica

Se ha descrito la obtención de flavonas por deshidrogenación catalítica de 2'-hidroxicalconas, por calentamiento de 2'-hidroxicalconas en presencia de Pd/C a vacío.⁶⁴⁸

1.3.3.1.4 Otros métodos

Se ha descrito la deshidrogenación de flavanonas con diferentes oxidantes, sin embargo, dado que las flavanonas en general se obtienen de las correspondientes chalconas, este procedimiento no es práctico a menos de que se disponga de la flavanona a partir de fuentes naturales.^{639,647,649-660}

1.3.3.2 Utilizando precursores no flavonoides

1.3.3.2.1 Método de Baker-Venkataraman (BV)

Involucra 3 etapas, como se muestra en la Figura 49.

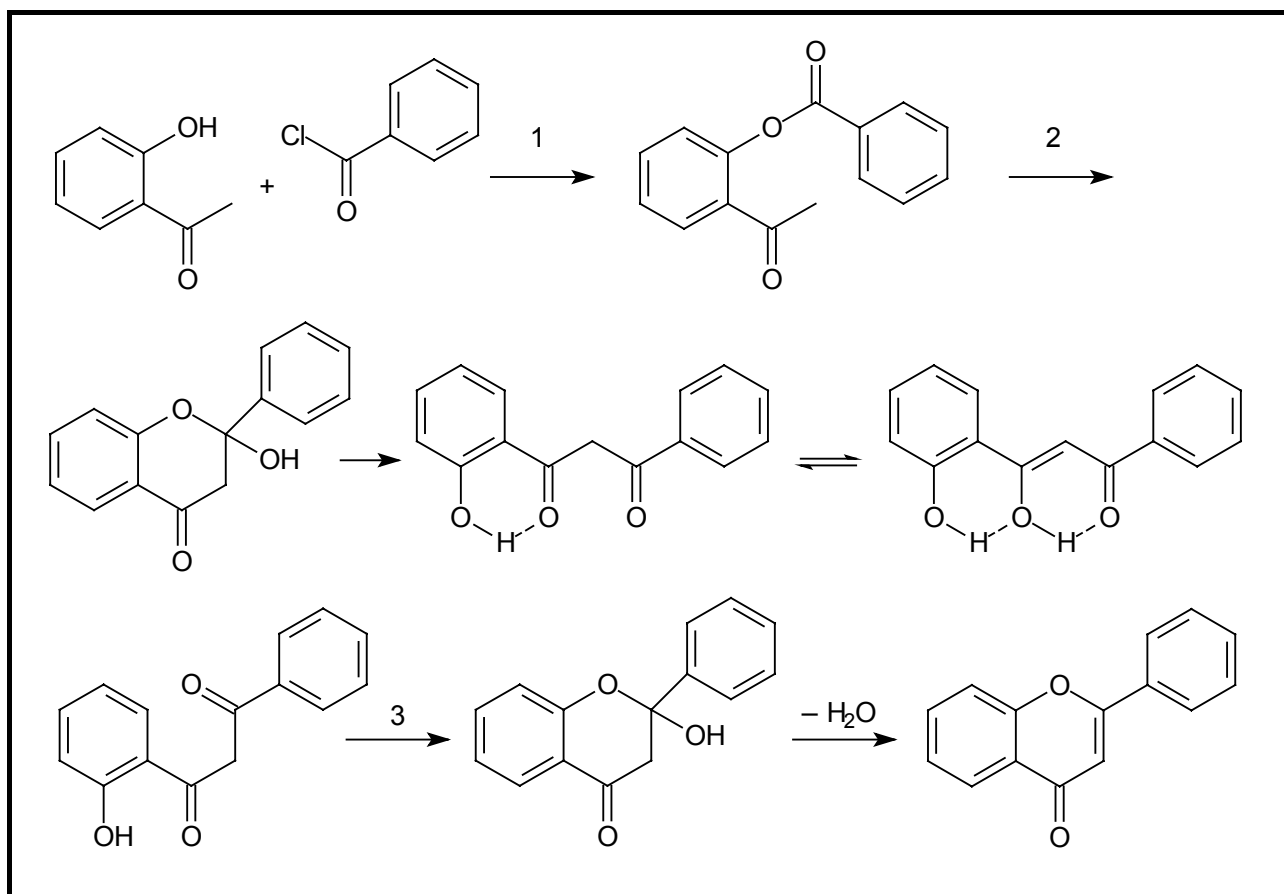


Figura 49. Método de Baker-Venkataraman para la síntesis de flavonas

Primero se hace reaccionar una 2'-hidroxiacetofenona con un cloruro de ácido en presencia de una base para formar un éster (*o*-aroilacetofenona). Posteriormente, se somete este éster a condiciones básicas (KOH / piridina o NaH), para formar un intermedio tipo 2-hidroxi-flavanona que se rearregla a una 1,3-dicetona (derivado de *o*-hidroxidibenzoilmetano). En estas condiciones la β -dicetona se aísla como producto principal; la estructura es estable por formación de un quelato entre el OH y el grupo ceto enolizado.⁶⁶¹ Existen diversos estudios de RMN referentes al tautomerismo cetoenólico de derivados de *o*-hidroxidibenzoilmetano.^{636,661}

En una tercera etapa, el *o*-hidroxidibenzoilmetano, en presencia de medios ácidos (EtOH / H₂SO₄, AcOH glacial / AcONa anhidro), o en ocasiones por un calentamiento a vacío conduce a la flavona.^{534,662-664} Aquí, el medio ácido rompe el enlace de hidrógeno y permite la formación del confórmero requerido para la ciclación a 2-hidroxi flavanona. En esta, el 2-OH protonado es un buen grupo saliente y se elimina dando la flavona. La presencia de un intermedio de tipo 2-hidroxi flavanona se demuestra porque en algunos casos se puede aislar como compuesto estable. Estas 2-hidroxi flavanonas aisladas, si son tratadas en forma separada en medio ácido, pueden sufrir deshidratación a flavonas.^{665,666} Existen reportes de síntesis del tipo BV en menos pasos. Las β-dicetonas se pueden preparar directamente por tratamiento de una 2'-hidroxiacetofenona con cloruro de aroílo y 2.2 equivalentes de t-BuOK.⁶⁶⁷ Por otra parte, las 5'-hidroxi flavonas se pueden preparar en un paso por tratamiento de una 2',6'-dihidroxiacetofenona con un cloruro de aroílo, por calentamiento con K₂CO₃ / acetona.⁶⁶⁸ En este caso, la presencia de un OH extra hace que el intermedio dicetona se encuentre directamente en equilibrio con el anión de la 2-hidroxi flavanona. Cuando la mezcla de reacción se trata con agua, se forma la 2-hidroxi flavanona la que finalmente pierde una molécula de agua. Recientemente se ha descrito una síntesis que parece ser de aplicabilidad general, en un paso a partir de 2'-hidroxiacetofenonas utilizando 3 equivalentes de cloruro de aroílo y K₂CO₃/acetona (1% p/p de agua).⁶⁶⁹

1.3.3.2.2 Método de Simonis

Es una variante del método anterior. Como muestra la Figura 50, se preparan flavonas a partir de fenoles y β-cetoésteres, en presencia de P₂O₅, POCl₃, H₂SO₄ o simplemente por fusión de los reactivos.⁶⁷⁰⁻⁶⁷⁷ Como productos secundarios se pueden formar cumarinas (reacción de Pechmann).

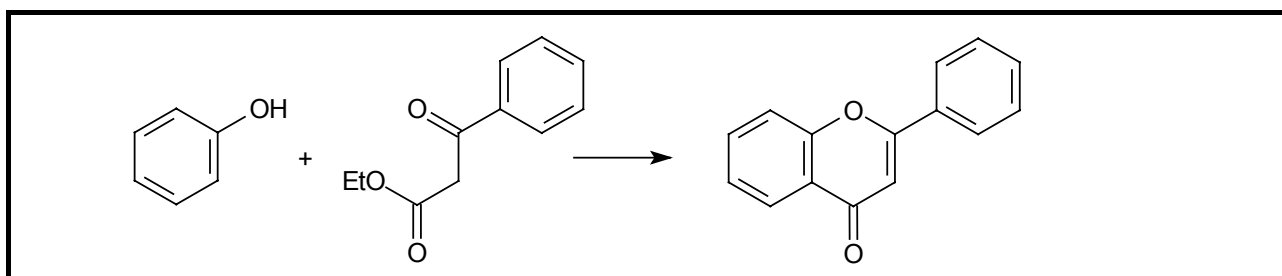


Figura 50. Método de Simonis para la síntesis de flavonas

1.3.3.2.3 Por medio de una reacción de Wittig

Otro método consiste en la reacción entre una 2'-hidroxi-2-bromoacetofenona con trifetilfosfina y base para dar un fosforano que, al ser tratado con cloruro de benzoilo forma un éster intermedio, el cual sufre una reacción de Wittig intramolecular para formar una flavona (Figura 51).^{678,679}

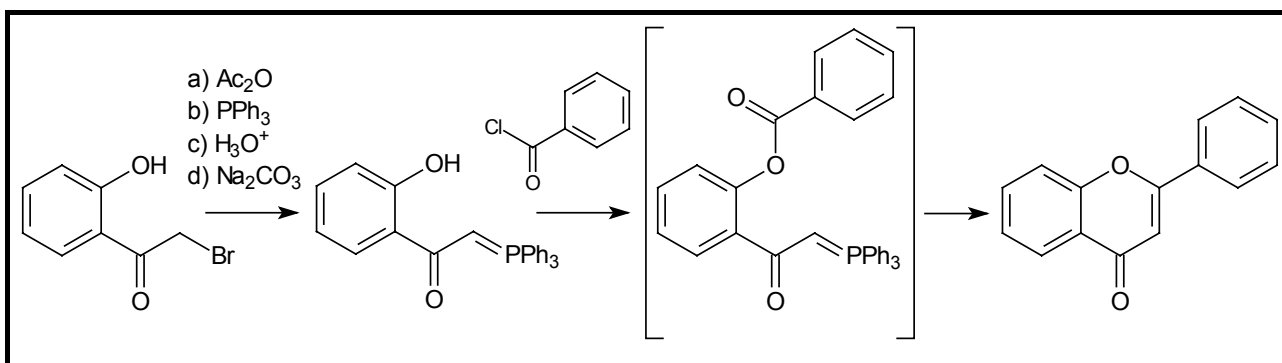


Figura 51. Síntesis de flavonas por medio de una reacción de Wittig

1.3.3.2.4 Métodos que involucran cetonas acetilénicas

1.3.3.2.4.1 Ciclación de cetonas acetilénicas

El tratamiento de salicilaldehídos con sales de bromomagnesio de fenilacetilenos conduce a alcoholes intermedios, los cuales por oxidación forman cetonas acetilénicas. Éstas, por una ciclación tipo Michael catalizada por ácidos, conducen a las flavonas (Figura 52).^{680,681}

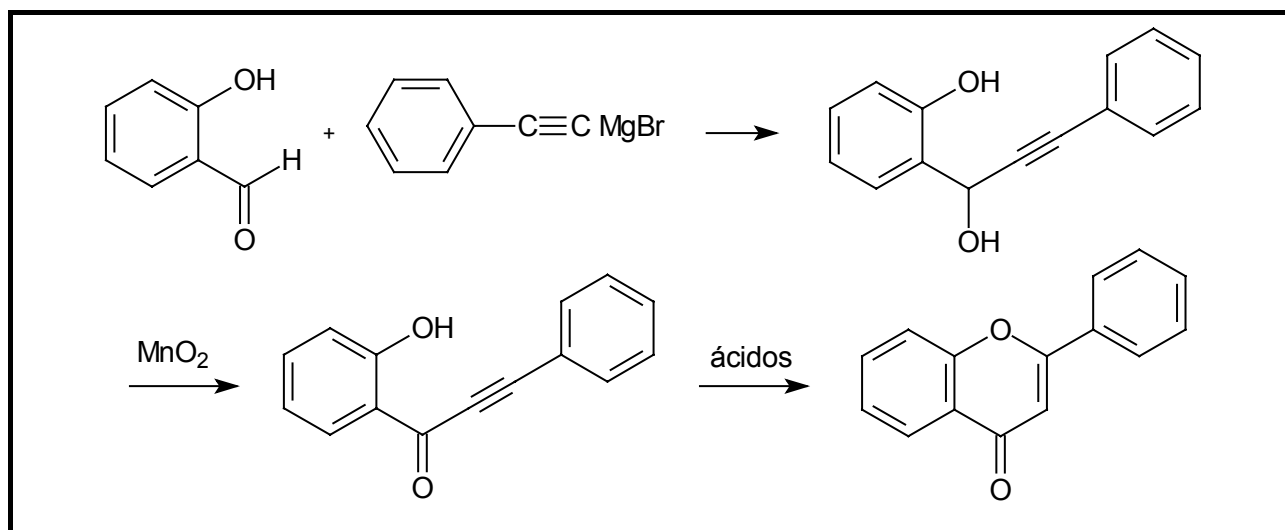


Figura 52. Síntesis de flavonas por ciclación de cetonas acetilénicas

1.3.3.2.4.2 Hidrólisis de cetonas acetilénicas

Obrecht ha realizado la síntesis de flavonas por hidrólisis de ciertas cetonas acetilénicas (Figura 53).⁶⁸²

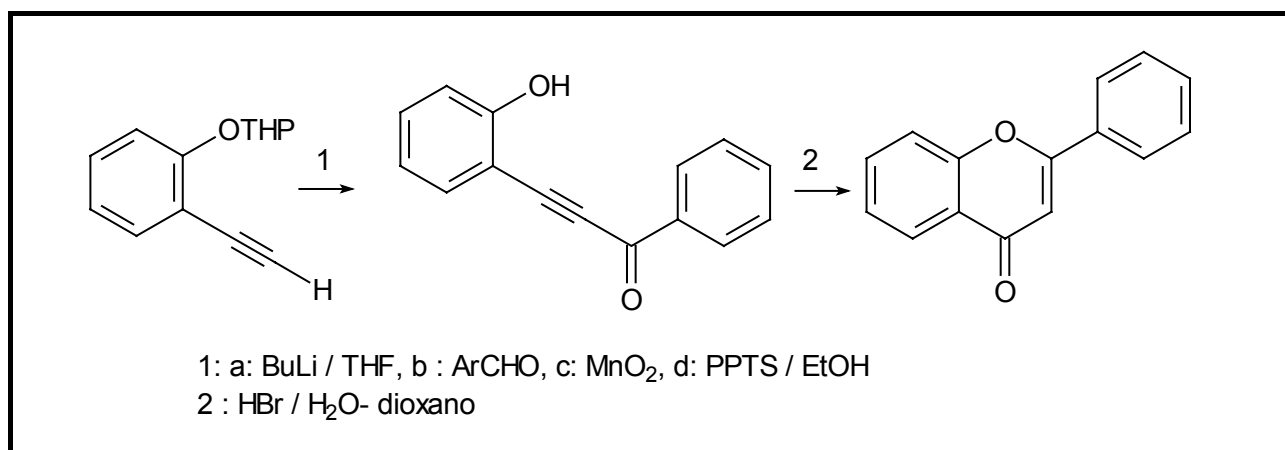


Figura 53. Método de Obrecht para la síntesis de flavonas

1.3.3.2.4.3 Reacción en tándem Sonogashira-Michael

La reacción de Sonogashira consiste en el acoplamiento carbonilativo entre alquinos terminales y ioduros de arilo, en presencia de catalizadores de paladio y una base para formar alquínilcetonas. Si el ioduro de arilo inicial posee un grupo *orto*-hidroxi (2-iodofenoles), la alquínilcetona no se aísla, si no que ocurre una ciclación intramolecular tipo Michael para formar flavonas. La reacción ha sido reportada en diferentes condiciones (presión de CO , catalizadores de paladio y

disolventes). La reacción puede ser regioespecífica o bien formar mezclas de flavonas y auronas en distintos rendimientos, dependiendo de los sustituyentes en ambos reactivos⁶⁸³⁻⁶⁸⁵ (Figura 54).

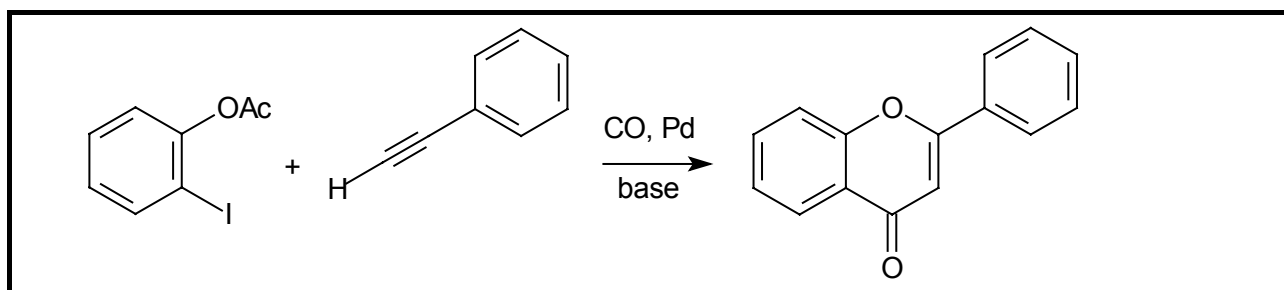


Figura 54. Síntesis de flavonas por acoplamiento carbonilativo entre 2-iodofenoles y arilacetilenos terminales

1.3.3.3 Síntesis directas

1.3.3.3.1 Condensación de Allan Robinson

Implica la condensación en un solo paso de una 2'-hidroxiacetofenona con el anhídrido de un ácido aromático en presencia de la sal de sodio del mismo ácido o en presencia de un catalizador básico (Py, TEA), (Figura 55).^{686,687} La reacción transcurre a través de la formación de o-aroilacetofenonas y o-hidroxidibenzoilmetanos los cuales no se aíslan.⁶⁸⁶⁻⁶⁹¹ Si durante la acilación de Allan-Robinson ocurre una demetilación parcial, se acompaña por isomerización del anillo.⁶⁹²

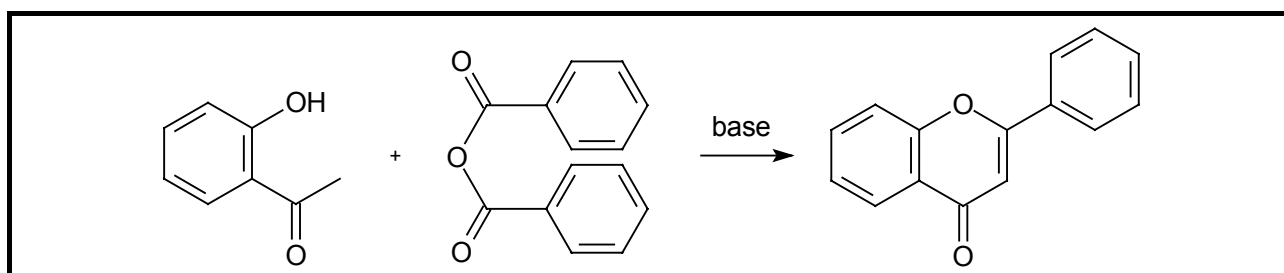


Figura 55. Método de Allan-Robinson para la síntesis de flavonas

1.3.3.3.2 Condensación de ácidos fenilpropiónicos con fenoles

La reacción se realiza en una sola etapa y puede implicar la formación de una cetona acetilénica como intermedio (Figura 56).⁶⁹³⁻⁶⁹⁵

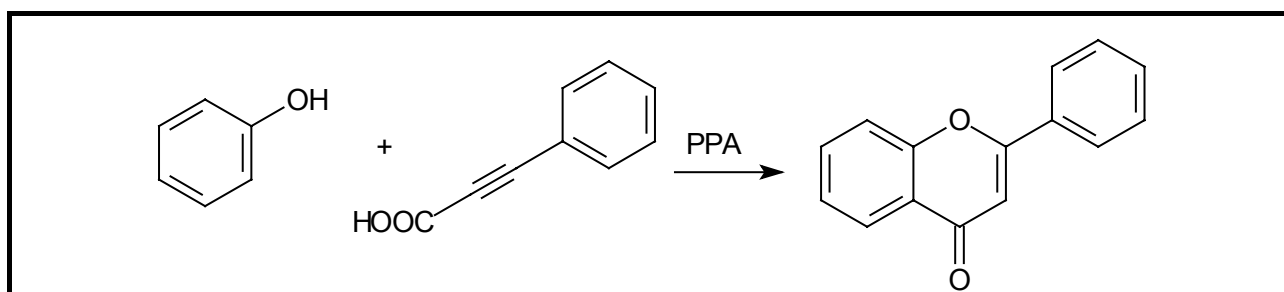


Figura 56. Síntesis de flavonas a partir de ácidos fenilpropiónicos

Algunos de los métodos antes descritos han sido aplicados a la síntesis de análogos de flavonas (2-estirilcromonas).⁶³⁸

1.3.4 SINTESIS DE FLAVONOLES

1.3.4.1 Por interconversión de flavonoides

1.3.4.1.1 A partir de 2'-hidroxichalconas

Estos métodos involucran la formación de epóxidos de 2'-hidroxichalconas como intermediarios de reacción. El epóxido de 2'-hidroxichalcona ha sido sintetizado por oxidación directa con perácidos,⁶⁴² sin embargo, este método no es de aplicabilidad general para la síntesis de epóxidos de otras 2'-hidroxichalconas.⁵²⁹

Para realizar epoxidación del doble enlace deficiente de electrones de las chalconas se deben utilizar reactivos como H_2O_2 en medio alcalino⁶⁹⁶⁻⁷⁰² (reacción de Algar-Flynn-Oyamada; AFO) o dimetildioxirano (DMD).^{418,419} El tratamiento de 2'-hidroxichalconas con estos reactivos, conduce a epóxidos de 2'-hidroxichalcona, los cuales no se aíslan. A continuación el OH en posición 2' de la chalcona puede atacar competitivamente las posiciones α o β del epóxido: el ataque en α conduce a un hidrato de aurona, (2-(α -hidroxibencil)cumaran-3-ona), el cual por deshidratación forma una aurona, (benzalcumaranona) y el ataque en β conduce a un flavanol *trans* (2,3-dihidroflavonol), el cual luego se deshidrogena a flavonol con el oxidante presente en el medio⁷⁰³⁻⁷⁰⁵ (Figura 57).

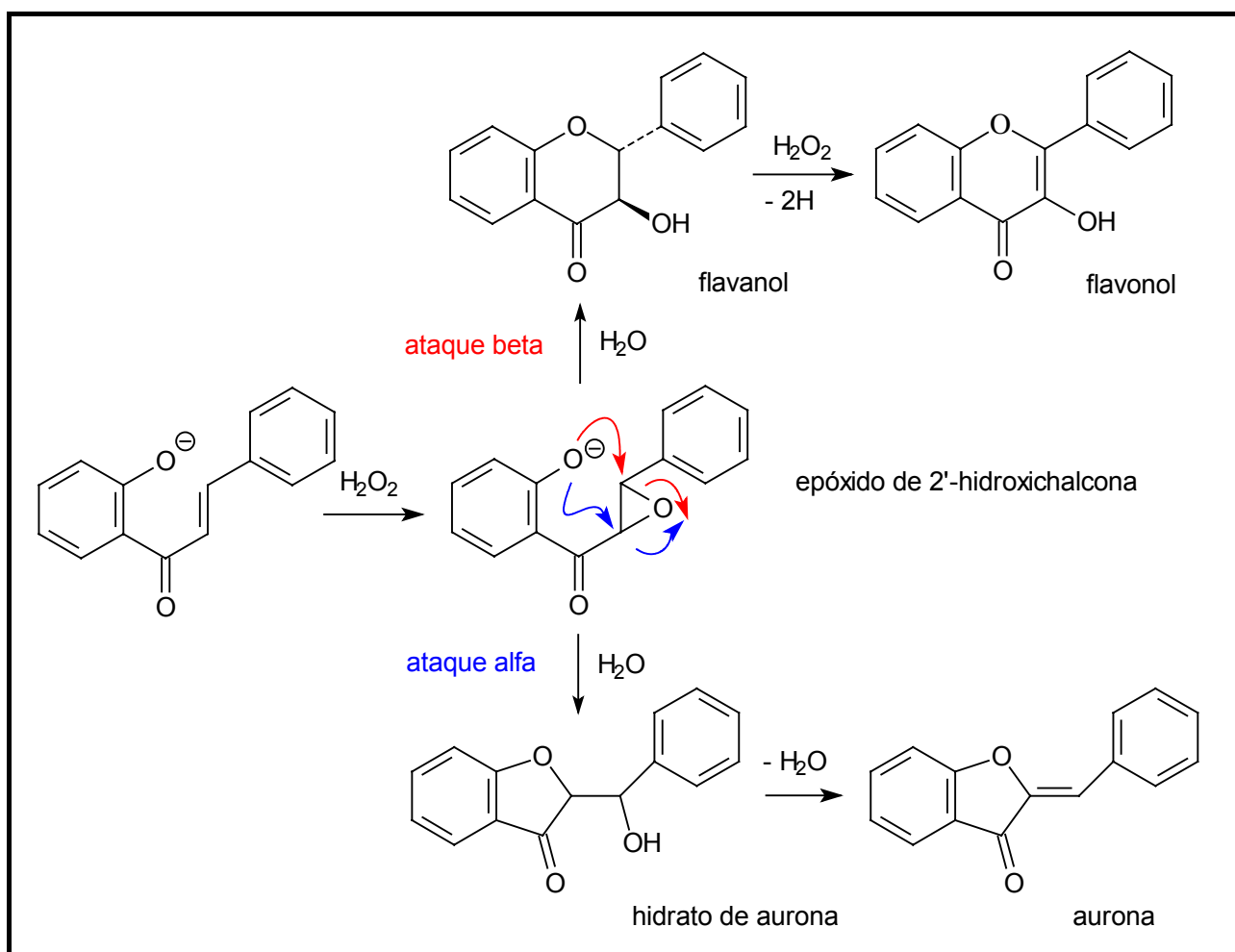


Figura 57. Formación de flavonoles y auronas a partir de 2'-hidroxichalconas

El resultado de la reacción dependerá del patrón de sustitución de la chalcona y de las condiciones de la reacción: se pueden obtener los productos antes indicados, u otros productos secundarios como auronoles (2-bencil-2-hidroxi-dihydrobenzofuran-3-onas) y ácidos 2-aryl-benzofuran-3-carboxílicos. Por ejemplo, las chalconas con un OH en posiciones 2 o 4 y sin grupos

6'-OMe forman flavonoles, pero las chalconas sin OH en 2 o 4 y con 6'-OMe dan mezclas de flavonoles y auronas.⁷⁰⁶ Por otra parte, una baja temperatura favorece la formación de auronas y alta temperatura la formación de flavonoles.^{466,577,707-714} En ocasiones los flavonoles intermedios se pueden aislar si la reacción se hace en frío.⁷¹⁵ Para la obtención de flavonoles, los mejores rendimientos se obtienen por tratamiento de las polihidroxicalconas totalmente protegidas (excepto lógicamente el OH en posición 2') por 15 minutos con una solución de 5-30% de H₂O₂ y 10-20% de NaOH, a 20 - 40 °C.⁷¹⁶

Los epóxidos de 2'-hidroxichalconas también han sido propuestos como intermedios en la síntesis de flavonoles a partir de 2'-hidroxichalconas con NBS (reacción de Rasoda)⁷¹⁷⁻⁷²⁵ (ver sección 1.3.5), en la síntesis de auronas a partir de dibromuros de chalconas (reacción de Emilewicz - von Kostanecki),^{706,726,727} y en la conversión biosintética de 2'-hidroxichalconas en flavonoles y auronas,⁴⁶⁸ aunque posteriormente esto ha sido confirmado sólo en el segundo caso.⁷²⁸

1.3.4.1.2 A partir de α -metoxi o α -benciloxi-2'-hidroxichalconas

Es una variante del método anterior. Las α -metoxi o α -benciloxiacetofenonas se preparan por acilación de los correspondientes fenoles (método de Hoesch). La condensación aldólica de éstas con un aldehído adecuado conduce a α -metoxi o α -benciloxi-2'-hidroxichalconas las cuales se someten a una ciclación oxidativa para dar una 3-metoxi o 3-benciloxiflavona el cual finalmente se desprotege para dar un flavonol (Figura 58). Este procedimiento ha sido sugerido para evitar la formación de auronas, sin embargo aquí también el resultado depende de diversos factores. Por ejemplo, la oxidación de la 2'-hidroxi- α -metoxichalcona conduce al correspondiente flavonol, mientras que si existe un grupo OCH₃ en posición 6', el producto principal es una 2-(α -hidroxibencil)-2-metoxicumaran-3-ona.^{698,713}

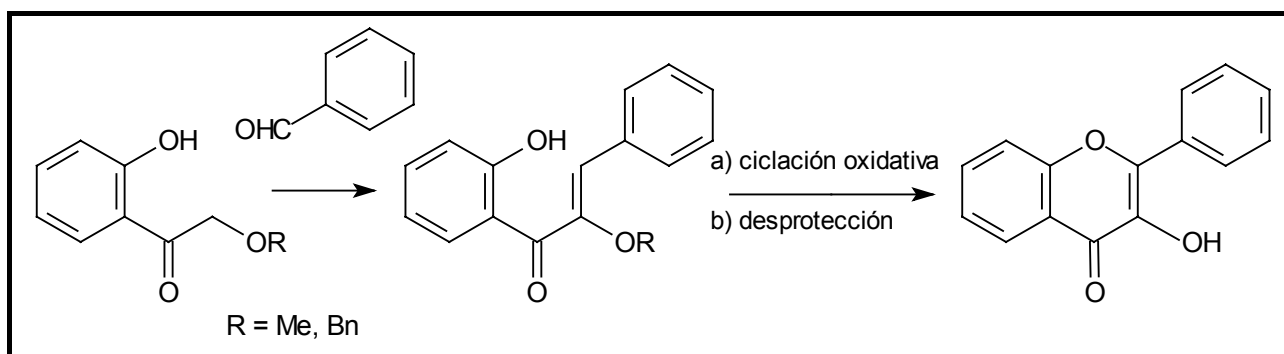


Figura 58 Formación de flavonoles y auronas a partir de 3-alcoxi-2'-hidroxichalconas

1.3.4.1.3 A partir de flavanonas (método de Kostanecki)

Consiste en la formación de flavonoles por tratamiento de flavanonas con nitrito de alquilo para formar una oxima en posición α a carbonilo y posterior hidrólisis.⁷²⁹⁻⁷³⁵ La reacción también se puede hacer en un solo paso.^{736,737}

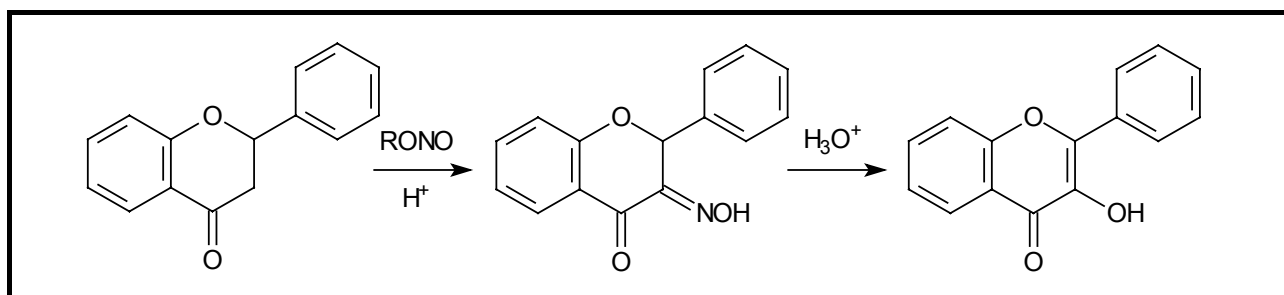


Figura 59. Método de Kostanecki para la síntesis de flavonoles.

1.3.4.1.4 A partir de flavonas

Como muestra la Figura 60, el tratamiento de flavonas con el sistema IBD-KOH-MeOH produce dimetilacetales de 2-metoxi-3-hidroxi-flavonas, los cuales por hidrólisis forman flavonoles.⁷³⁸⁻⁷⁴⁹ También se han descrito métodos con dimetildioxirano.

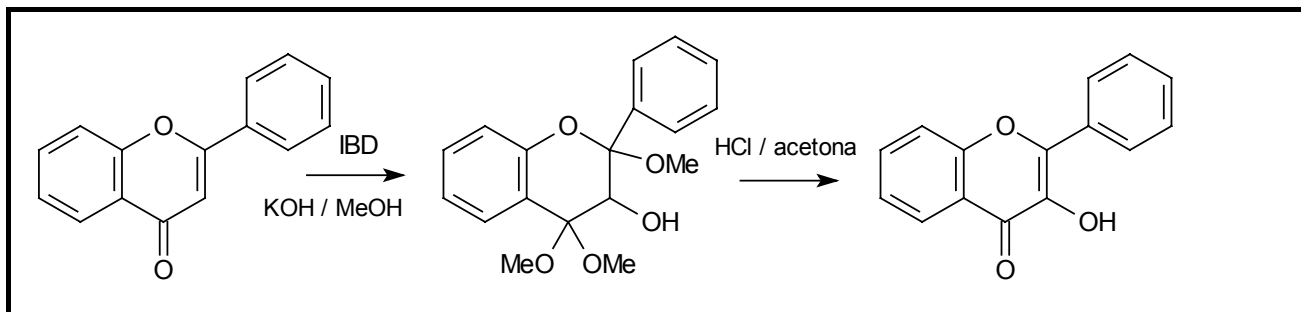


Figura 60. Síntesis de flavonoles a partir de flavonas

1.3.4.1.5 A partir de auronas

La reacción de Auwers implica una expansión del núcleo de cumaranona a flavonol por tratamiento de auronas con bromo para dar 2-bromo-2-(α -bromobencil)cumaranonas y luego tratamiento de éstas con álcali alcohólico.⁷⁵⁰⁻⁷⁵⁷ Otra forma es tratar directamente las auronas con H_2O_2 en medio básico.^{758,759}

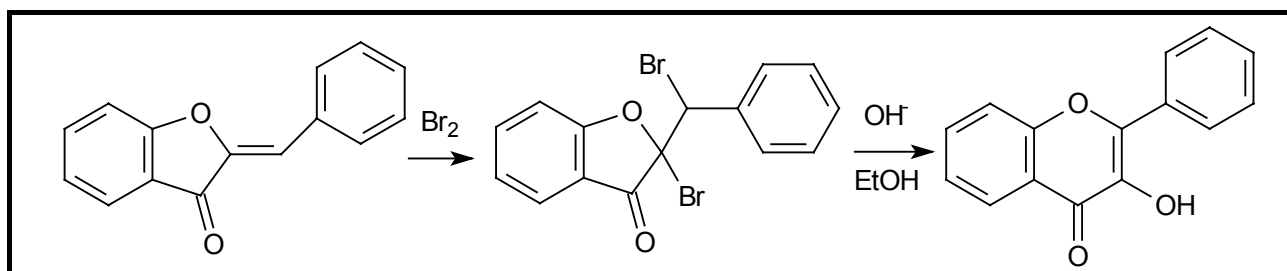


Figura 61. Método de Auwers para la síntesis de flavonoles

1.3.4.2 Síntesis directas

1.3.4.2.1 Método de Allan-Robinson

En una variante de la reacción de Allan-Robinson, un α -metoxi o α -benciloxiacetofenona se convierte en una 3-metoxi o 3-benciloxiflavona la cual por desprotección conduce a un flavonol (Figura 62).⁴⁹⁴

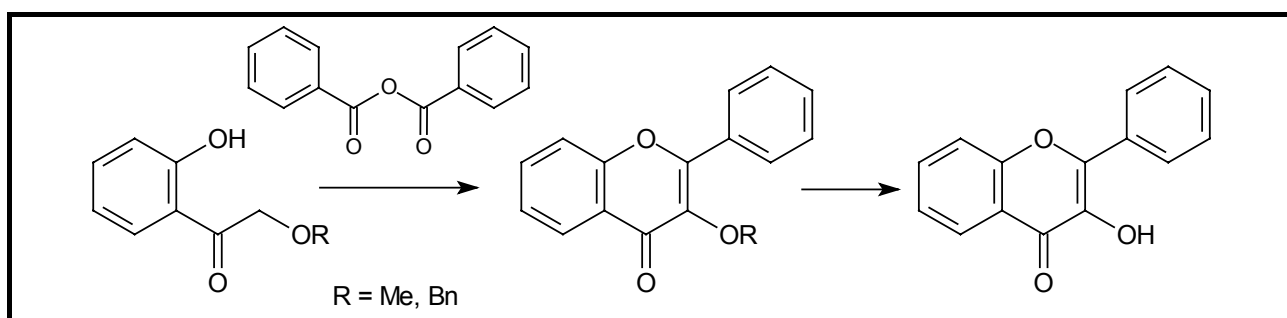


Figura 62. Método de Allan-Robinson para la síntesis de flavonoles

1.3.5 SINTESIS DE FLAVANOLES

La síntesis de flavanoles es más dificultosa que la de los compuestos antes descritos (1.3.1 a 1.3.4) debido a problemas químicos y estereoquímicos. En los flavanoles, existen dos carbonos quirales, y por tanto 4 estereoisómeros, como se muestra en la Figura 63. Las mezclas racémicas se acostumbra a designar como (\pm) -2,3 *cis* y (\pm) -2,3 *trans*. En la mayoría de los flavanoles naturales, las configuraciones absolutas son 2*R*, 3*R*.⁷⁶⁰ Los flavanoles se pueden obtener a partir de otros flavonoides (2'-hidroxichalconas o flavanonas) o bien utilizando métodos que utilizan precursores diferentes a flavonoides.

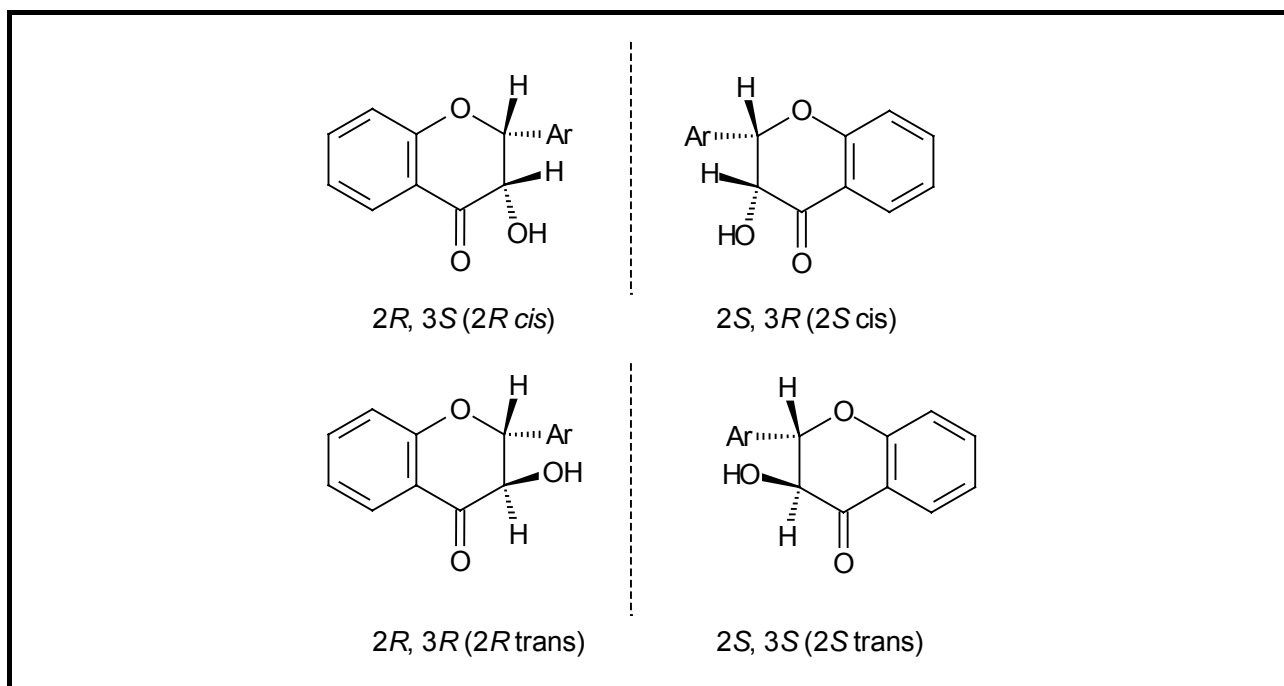


Figura 63. Estereoisómeros posibles de los flavanoles

1.3.5.1 Por interconversión de flavonoides

1.3.5.1.1 A partir de 2'-hidroxichalconas

Como se indicó en la sección 1.3.4 el tratamiento de 2'-hidroxichalconas con H_2O_2 en medio alcalino, conduce en algunos casos a la formación de flavanoles *trans*,⁷¹⁵ sin embargo no es un método general. Un método más adecuado consiste en la epoxidación con DMDO y posterior ciclación catalizada por bases.⁷⁰⁵

Se ha descrito una versión enantioselectiva de esta reacción. La epoxidación de chalconas con H_2O_2 en presencia de poli- α -aminoácidos conduce a oxiranos quirales en rendimientos ópticos de moderados a altos. La apertura posterior del epóxido con fenilmetanotiol catalizada por ácidos de Lewis y posterior ciclación conduce a los flavanoles *cis* y *trans* con rendimientos y excesos enantioméricos moderados a altos.^{761,762}

Otra forma es por medio de la reacción de Rasoda,⁷¹⁷⁻⁷²⁵ que consiste en tratar una 2'-hidroxichalcona con NBS para dar una bromohidrina (α -bromo- β -hidroxi-dihidrochalcona), la que por tratamiento con AcOK forma el correspondiente flavanol (Figura 64). Esta reacción por lo general da bajos rendimientos debido a la posibilidad de formación de productos secundarios (α -bromochalconas y dibromuros en la primera etapa y 3-bromoflavanonas y auronas en la segunda). Existen algunos reportes de síntesis enantioselectiva de derivados de 3-hidroxi-flavanonas por epoxidación catalítica asimétrica pero la estereoselectividad es baja.^{762,763}

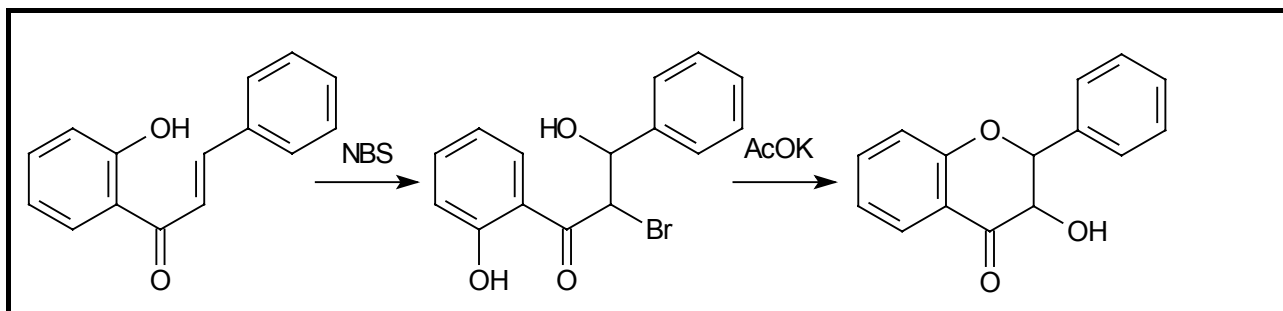


Figura 64. Síntesis de flavanoles por la reacción de Rasoda

1.3.5.1.2 A partir de flavanonas

Si bien se han reportado diferentes métodos de α -hidroxilación de cetonas (por ejemplo tratamiento de enolatos con complejos de peróxidos de molibdeno⁷⁶⁴⁻⁷⁶⁷ o 2-sulfoniloxaziridinas,^{768,769} tratamiento de enaminas de cetonas con oxígeno molecular, tratamiento de sililenoéteres de cetonas con MCPBA^{770,771}), no todos son aplicables a la síntesis de flavanoles. Diversos reactivos de iodo hipervalente como yodobenceno, ácido *o*-iodosobenzoico o diacetato de iodobenceno (IBD) han sido aplicados con éxito a la α -hidroxilación de flavanonas.⁷⁴⁷⁻⁷⁴⁹ La oxidación de cetonas enolizables con IBD (diacetato de iodobenceno) en KOH/MeOH conduce a la formación de α -hidroxidimetilacetales. En particular, el tratamiento de una 2'-hidroxichalcona o flavanona con IBD-KOH-MeOH conduce a un dimetilacetal de *cis*-3-hidroxiflavanona, como se indica en la Figura 65. Esta reacción es regio y estereoespecífica. La hidrólisis del acetal con HCl concentrado en acetona conduce al flavanol *trans*, en cambio el tratamiento con ácido acético acuoso conduce al isómero *cis*. Estos últimos no se obtienen fácilmente por métodos comunes.⁷⁴⁰ Este método para obtener flavanoles es bastante general, pero existen excepciones. En algunos casos, los reactivos de iodo hipervalente causan formación de flavonas.⁷⁷²

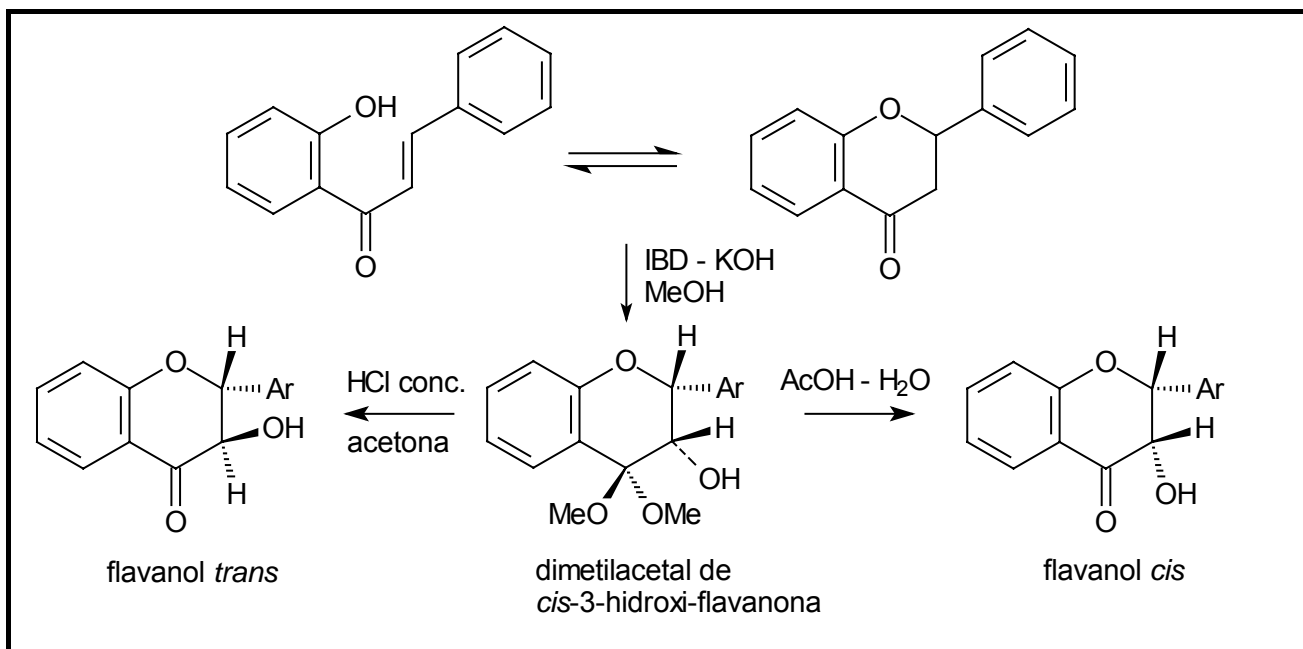


Figura 65. Síntesis de flavanoles por tratamiento de 2'-hidroxichalconas con IBD

1.3.5.2 Utilizando precursores diferentes a flavonoides

1.3.5.2.1 Método de Jew *et al.*

Recientemente se ha descrito un método altamente enantioselectivo (99% ee) para obtener (2*R*, 3*R*)-3-hidroxi-3-flavononas.⁷⁶⁰ La síntesis involucra varias etapas, que se muestran en la Figura 66 y cuyos detalles se indican a continuación: 1) Obtención de un α,β -dihidroxi- α,β -aldehído quiral por dihidroxilación asimétrica de un cinamato de metilo, seguido de una transformación $\text{COOMe} \rightarrow \text{CHO}$. La dihidroxilación asimétrica se realiza utilizando AD-mix- α ⁷⁷³ y se obtienen los correspondientes dioles con alta pureza enantiomérica (configuración 2*R*, 3*S*). Luego de proteger los grupos OH de C₂ y C₃ como éteres de metoximetilo, se realiza la reducción con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H). 2) Preparación de un compuesto de aril-litio por intercambio de bromo o hidrogeno por litio. En esta etapa se deben proteger los OH fenólicos como derivados de 2-metoximetilo. 3) Adición del compuesto de aril-litio al α,β -dihidroxi- α,β -aldehído para obtener un alcohol secundario, el cual se oxida a cetona con N-óxido de N-metil-morfolina y perrutenato de tetrapropilamonio (NMO/TPAP). 4) Ciclación por medio de una reacción de Mitsunobu intramolecular, por tratamiento del compuesto anterior con Ph_3P y azodicarboxilato de dietilo (DEAD).⁷⁷⁴⁻⁷⁷⁶ Por medio de este procedimiento se obtienen flavanoles con configuración 2*R*, y relación *anti* entre H₂ y H₃, concordante con una constante de acoplamiento $J_{2,3} = 11.5 \text{ Hz}$; y con el mecanismo tipo S_{N}^2 de la reacción de Mitsunobu.

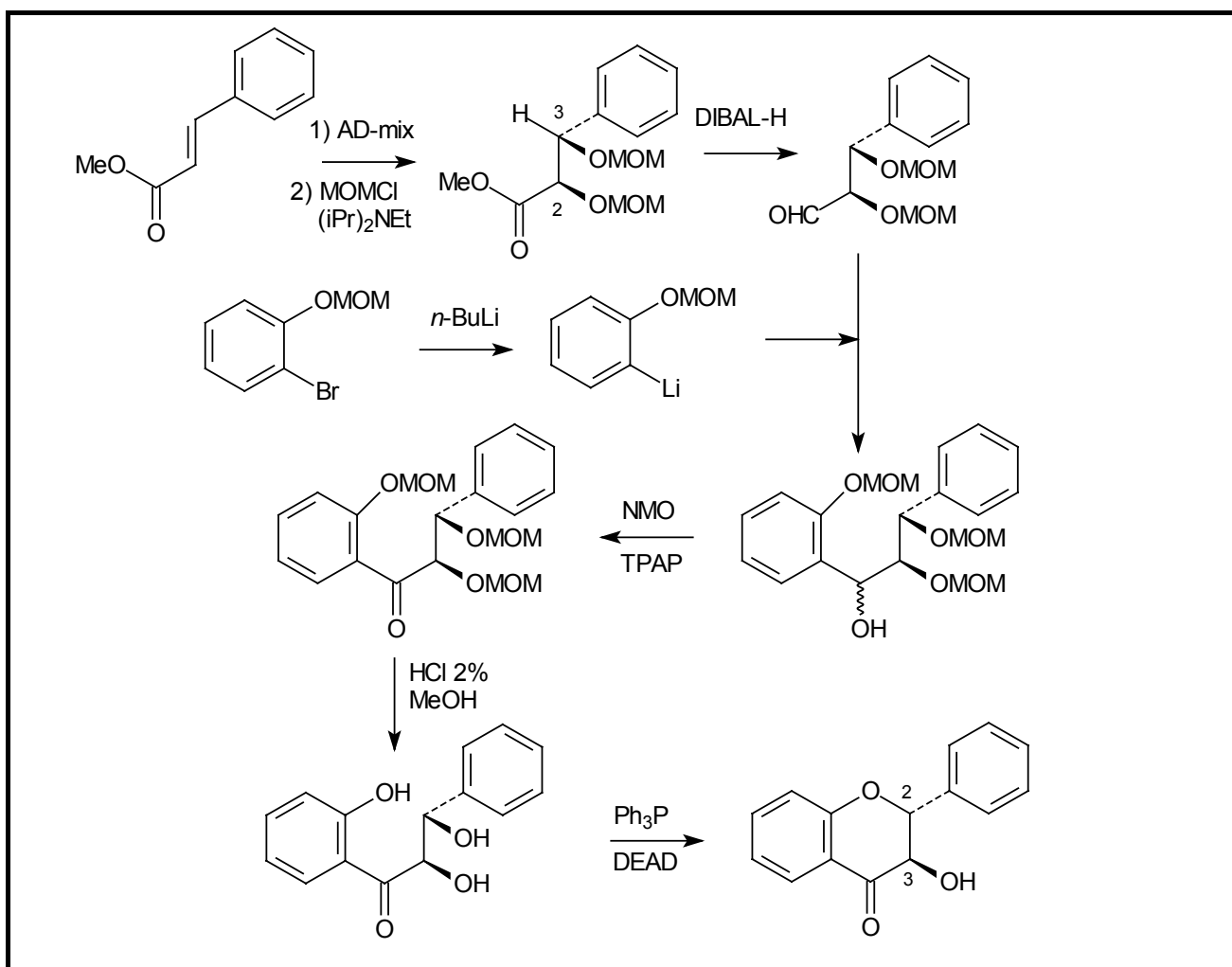


Figura 66. Método de Jew *et al.* para la síntesis enantioselectiva de flavanoles.

1.3.6 SINTESIS DE BIFLAVONOIDES

La síntesis de biflavonoides involucra la formación de enlaces C-C o C-O-C y se puede realizar por los métodos que se describen en esta sección, los que mayoritariamente han sido aplicados a la síntesis de flavonas.⁷⁷⁴⁻⁷⁷⁷ La síntesis de biflavonoides introduce problemas de estereoquímica cuando sus monómeros poseen carbonos quirales (flavonas, flavanoles, etc.) y también en algunos casos de rotación restringida en alrededor del C-C biarílico.

1.3.6.1 Síntesis de bichalconas y ciclación posterior

Implica la síntesis de bifenilos sustituidos adecuados (dímeros de o-hidroxiacetofenonas de benzaldehídos) seguida de condensación aldólica y ciclación del fragmento C₃. La formación de los dímeros se realiza por medio de reacciones de Ullmann⁷⁷⁸⁻⁷⁸¹ o Suzuki. Este método ha sido aplicado por varios autores,⁷⁸²⁻⁷⁸⁵ un ejemplo representativo es la síntesis del tetrametiléter de la cupressuflavona (Figura 67).

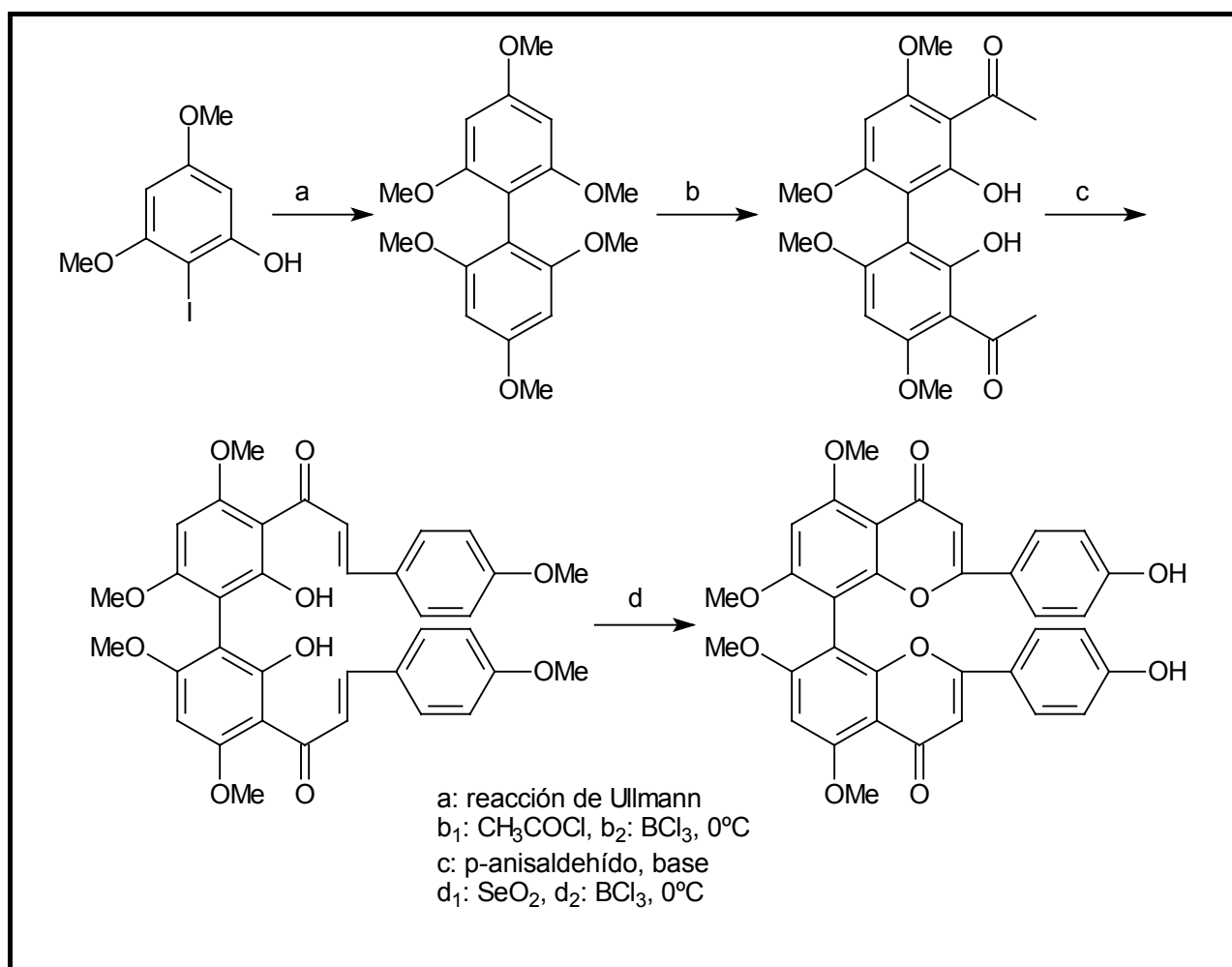


Figura 67. Síntesis del tetrametiléter de la cupressuflavona por condensación aldólica de un dímero de 2'-hidroxiacetofenona con *p*-anisaldehído y posterior ciclación.

1.3.6.2. Acoplamiento de dos unidades de flavonoide

1.3.6.2.1 Acoplamiento por reacciones de Ullmann o Suzuki

Este método por lo general ha sido descrito a la síntesis de biflavonas por acoplamiento de iodoflavonas. La condensación de Ullmann de 3'-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona y 8-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona (preparadas por el método de Baker-Venkataraman) en presencia de cobre (sin disolvente) forma el hexametiléter de cupressuflavona (unión 8,8'') y hexametiléter de 3',3'''-biapigenina como subproducto. Si la reacción se realiza con DMF el curso de la reacción cambia totalmente y se obtiene hexametil-amentoflavona (tetrametiléter de ginkgetina; unión 8,3') (Figura 68). 3',3'''-Biapigenina fue obtenida en bajo rendimiento por reacción de Ullmann de 3'-iodo-4',5,7-trimetoxiflavona y posterior desprotección.

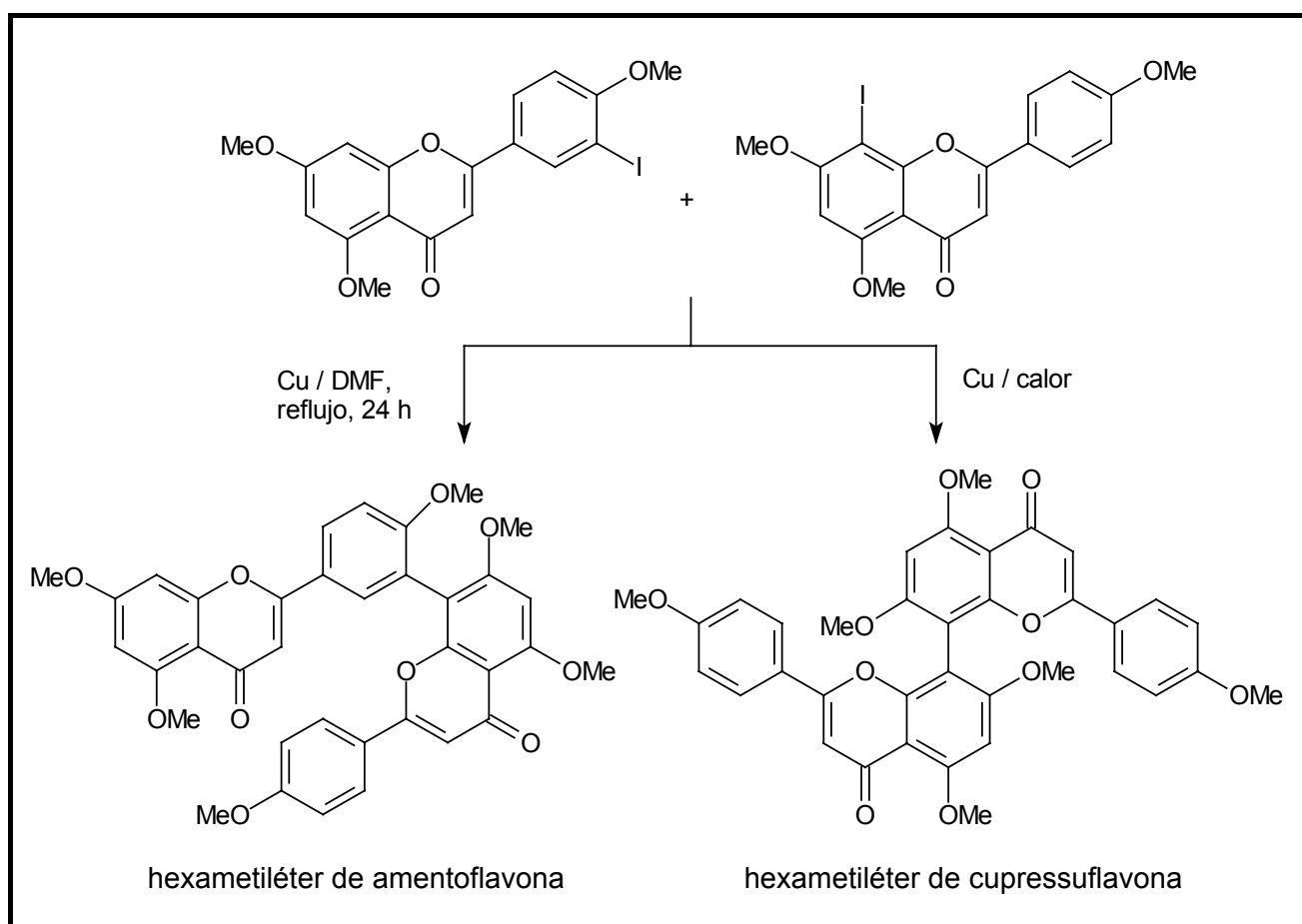


Figura 68. Síntesis de Nakazawa de amentoflavona y cupressuflavona

Robustaflavona ([I-6, II-3']-biapigenina) se ha preparado por una reacción de Suzuki entre 6-iodo-trimetilapigenina y un derivado de ácido borónico de 3'-iodotrimetilapigenina para dar el derivado hexametilado,^{479,786,787} el cual finalmente se desprotege (Figura 69). En este caso, la desprotección se efectúa utilizando 2 moles de BBr_3 por cada metoxilo presente y calentamiento a refluxo por 8 horas, para dar un 30% del producto desprotegido.

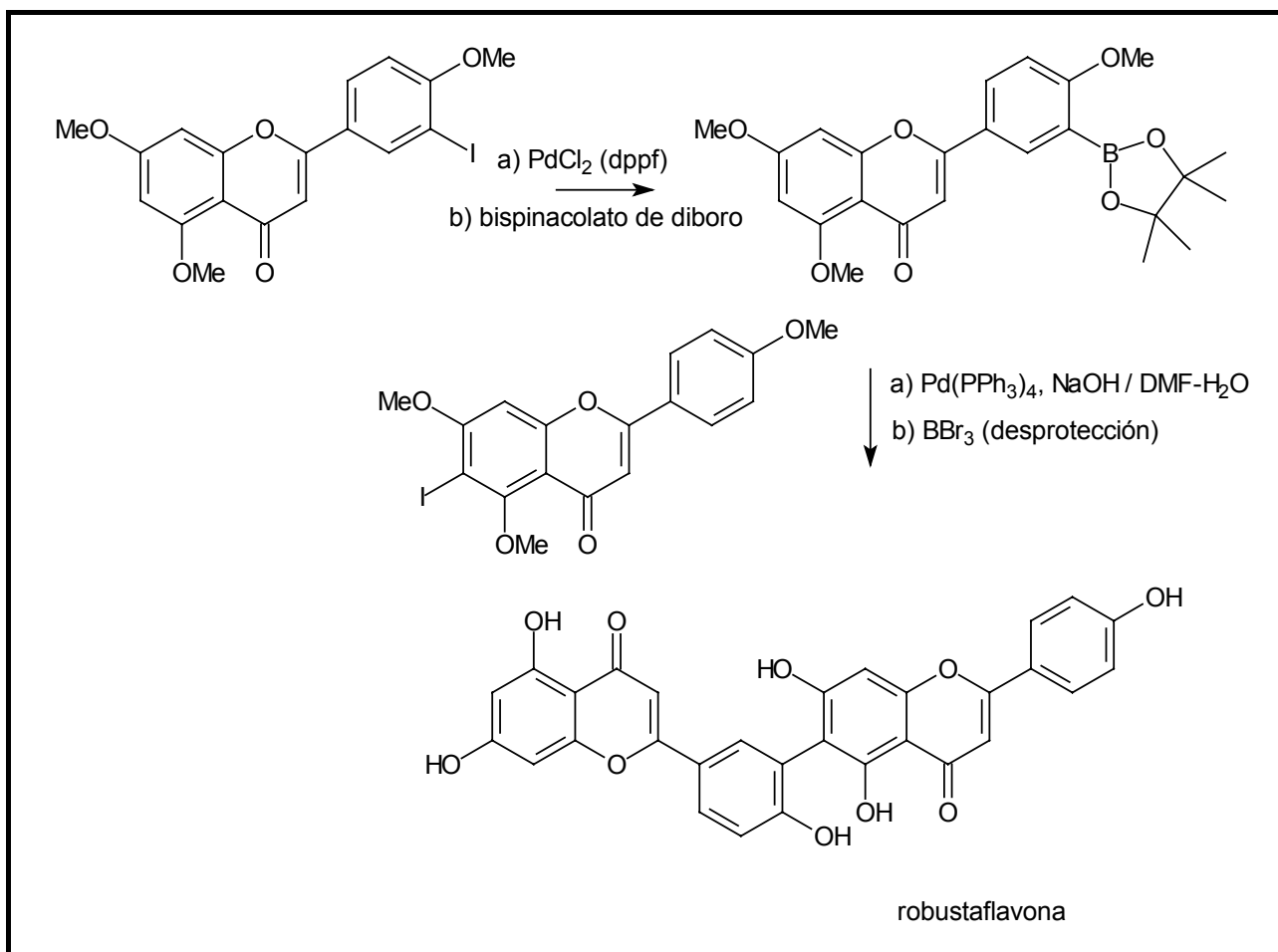


Figura 69. Síntesis de Zembower y Zhang de robustaflavona

En forma similar se han preparado derivados de amentoflavona por acoplamiento entre ácidos 8-flavona-borónicos y 3'-iodoflavonas. Por medio de este procedimiento también se prepararon diversas 3'-arilflavonas.⁷⁸⁷

Se han realizado muchos intentos para la síntesis de biflavonoides unidos en 3,3'', con resultados negativos o con bajos rendimientos. El método más utilizado consiste en la preparación de 3-iodoflavonas (utilizando un sistema I_2 / nitrato de cerio y amonio) y posterior reacción de Ullmann para dar las 3,3''-biflavonas.⁷⁸⁸ Otra aproximación involucra una 1,4-bis-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-butano-1,4-diona como intermedio clave. La condensación entre este intermedio con anisaldehído en presencia de ácido bórico forma una α,α' -bichalcona la que por ciclación genera diversas 3,3''-biflavonas.^{789,790}

1.3.6.2.2 Acoplamiento oxidativo de flavanonas y flavonas

Como se indicó en la sección 1.2.6, la biosíntesis de biflavonoides se realiza por acoplamiento oxidativo de flavonoides hidroxilados (apigenina, naringenin-chalcona, etc.). La biotransformación de diversas chalconas con peroxidasa vegetales conduce a la formación de 3,3''-biflavanonas como mezcla de isómeros (racematos y formas meso).³⁰⁸ El acoplamiento oxidativo de la apigenina usando ferricianuro de potasio como oxidante en medio alcalino acuoso (Na_2CO_3 en agua desgasada) bajo atmósfera de N_2 , a temperatura ambiente, conduce a una mezcla de 3,3'' y 3,3' biapigenina.⁷⁹¹ Se ha descrito también la dimerización oxidativa de naringenina y otras flavanonas. La oxidación de triacetato de naringenina con reactivo de Fenton forma 3-hidroxi-4',7'-diacetilnaringenina y un dímero del anterior (tetraacetato de 3,3''-binaringenina), el cual por deshidrogenación y posterior desprotección forma 3,3''-biapigenina.⁷⁹² La oxidación de diferentes derivados de flavanonas con SeO_2 en dioxano acuoso conduce a la formación de las

correspondientes flavanonas, flavonas y 3',3'''-biflavanonas y biflavonas. En este sentido se ha descrito la reacción sobre oximas (4-oximinoflavanos),⁷⁹³⁻⁷⁹⁵ hidrazonas⁷⁹⁶ o fenilhidrazonas de flavanonas.⁷⁹⁷ A pesar de que el acoplamiento oxidativo de enolatos de cetona es conocido, el método no se puede aplicar a la síntesis de 3,3''-biflavanonas por la labilidad de flavanonas bajo condiciones ácidas o básicas. Brackenina (una α , α' -bisdihidrochalcona) fue preparada por acoplamiento oxidativo de 2',4,4'-trimetoxidihidrochalcona en DMF en presencia de LDA (litio diisopropilamida) y CuCl.⁷⁹⁸⁻⁸⁰⁰ De los trabajos antes indicados reportan la formación de derivados de 3,3''-biflavonas pero no hay evidencias espectroscópicas que las confirmen.^{792,796,797}

Diversos intentos para mimetizar la dimerización de chalconas y flavanonas conducen a la formación de auronas o flavonas. El ferricianuro de potasio es un oxidante recomendado para el acoplamiento oxidativo de fenoles pero no es práctico en el caso de chalconas. Se ha reportado el acoplamiento oxidativo de 2'-hidroxichalconas con I₂ en metanol alcalino.⁸⁰¹ Para evitar la posible isomerización chalcona-flavanona la reacción se hace en medio alcalino. Además es útil porque, como se indicó anteriormente, los OH fenólicos con enlace de H resisten la oxidación.⁶²⁹ De esta forma, se ha transformado 2'-hidroxi-4,4',6'-trimetoxichalcona y 2'-hidroxi-4,4'-dimetoxichalcona en sus correspondientes dímeros (Figura 70).⁸⁰¹

1.3.6.2.3 Acoplamiento reductivo

Se ha descrito la dimerización reductiva (química, fotoquímica o electroquímica) de diversas flavonas y flavanonas. Las 2,2''-biflavanonas se pueden obtener por electrólisis⁸⁰² (acoplamiento reductivo) de flavonas. En la reacción se obtienen 2,2''-biflavanonas en forma meso y racémica (producto de dimerización) y flavanonas (productos de reducción) y los rendimientos dependen de la naturaleza de los electrodos, electrolitos y temperatura de la reacción.

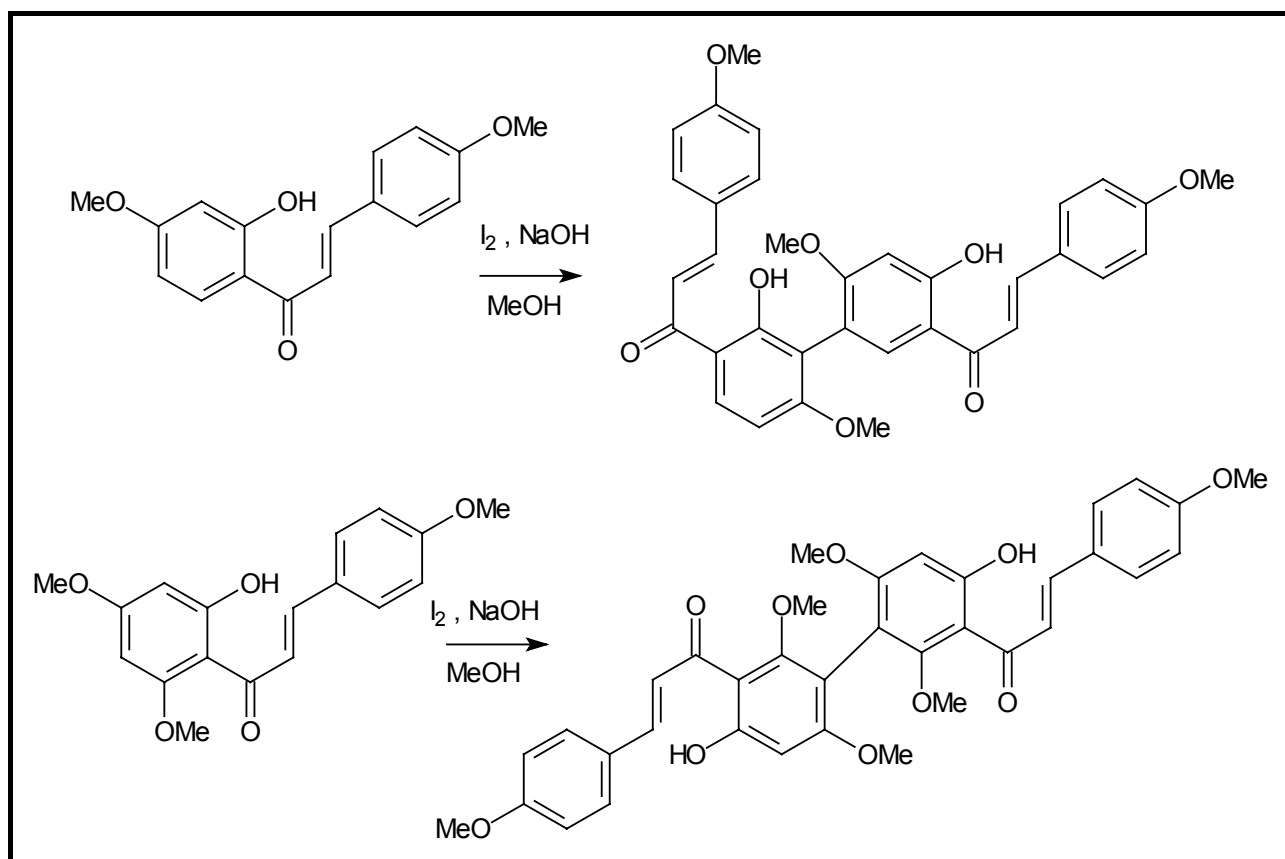


Figura 70. Acoplamiento oxidativo de 2'-hidroxichalconas con I₂ en metanol alcalino.

La síntesis también se puede realizar por vía fotoquímica.⁸⁰³ En este caso, la fotólisis de flavonas con aminas dadoras de electrones (triethylamina o 2-(*N,N*-dimetilamino)etanol en diversos solventes conduce a resultados similares a los del caso anterior y los rendimientos dependen del cociente sustrato/amina, tipo de amina y fuente de irradiación. Recientemente se ha estudiado la dimerización reductiva de 3-haloflavonoides utilizando lantánidos como agentes reductores. Se encontró que los mejores resultados se obtienen utilizando derivados de 3-iodoflavanonas y lantano metálico. Utilizando esta metodología, se realizó la síntesis de *d,l*-chamaejasmina por dimerización reductiva de 3-iodonaringenina con lantano metálico en THF a reflujo seguido de demetilación.⁷⁸⁸ Los derivados 3 halogenados de flavanonas se preparan por tratamiento con $\text{SeO}_2 / \text{I}_2$ en CH_3CN a reflujo, *N*-iodosuccinimida en CCl_4 a reflujo o CuBr en $\text{AcOEt}/\text{CHCl}_3$ dando una mezcla de isómeros *cis* y *trans*.

1.3.6.3 A partir de biflavonoides ya existentes

1.3.6.3.1 Rearreglo de Wessely-Moser

El rearreglo de Wessely-Moser (WM) consiste en la interconversión de un flavonoide 5,8-disustituido en uno 5,6-disustituido catalizada por ácidos, usualmente HI o HBr acuosos o en Ac_2O a ebullición (Figura 71).^{692,736,737,777} El anillo C sufre una apertura en medio ácido dando una dicetona seguida de reciclación con cualquiera de los dos OH-orto, dando una mezcla de equilibrio de los dos posibles patrones de sustitución,³⁵² de tal forma que el átomo de O heterocíclico del reactivo (O-1) se convierte en el OH-5 del producto final y viceversa, en consecuencia, las posiciones 6 y 8 del producto se intercambian. Trabajos más recientes indican que la reacción depende de la estabilidad de un catión flavilio derivado de la cromona sustituida en C_8 .⁸⁰⁴ La distribución de productos en la mezcla de reacción refleja la estabilidad termodinámica de éstos.

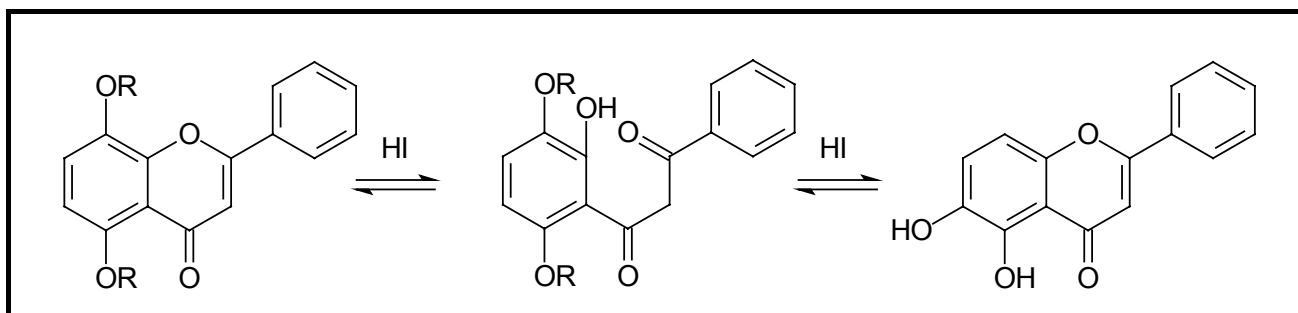


Figura 71. Rearreglo de Wessely-Moser de 5-hidroxi flavonas

La reacción ocurre con diversos flavonoides (flavonas, flavanonas, flavonoles, isoflavonas) y también con otros compuestos (cromonas, xantonas y furanocromonas). Un ejemplo de la reacción de WM aplicado a biflavonoides es la interconversión de pentametiléter de [1-4'-O-II-8]-biapigenina⁸⁰⁵ en [1-4'-O-II-8]-biapigenina (hinokiflavona). El hexametiléter de cupressuflavona o el hexametiléter de agatisflavona, ambos ópticamente activos, al ser tratados por separado con Ac_2O -HI sufren un rearreglo de Wessely-Moser, dando en ambos casos una mezcla de cupressuflavona y agatisflavona ambos compuestos ópticamente inactivos.^{806,807} La desprotección del hexametiléter de robustaflavona con HBr o HI acuosos o HBr anhidro en AcOH no conduce a la robustaflavona sino a la amentoflavona por este rearreglo.

1.3.6.3.2 Por hidrogenación o deshidrogenación

La deshidrogenación de polihidroxi flavanonas se puede realizar por diversos procedimientos, ya descritos en la sección 1.3.3. 3',3'''-Biapigenina se ha obtenido por deshidrogenación de naringeninapigenina con iodo (aislada de *Homalothecium lutescens*).³⁵⁵ Se han obtenido 3,3'''-biflavanonas por hidrogenación de las correspondientes biflavonas.⁷⁸⁹

1.3.7 SINTESIS DE FLAVONOIDES C-BENCILADOS

Existen dos formas generales para la preparación de flavonoides C-bencilados (o sea con grupos bencilo directamente unidos al núcleo aromático): por C-bencilación directa de un flavonoide o por C-bencilación de precursores adecuados y posterior preparación del esqueleto de flavonoide. En cualquiera de los casos, la introducción de grupos bencilo en un anillo aromático presupone problemas de selectividad. La literatura sobre la síntesis de este tipo de flavonoides es escasa; a continuación se presentan algunos ejemplos. En esta sección también se describe la preparación de compuestos relacionados.

1.3.7.1 C-bencilación directa de un flavonoide

La C-bencilación directa usualmente da bajos rendimientos y requiere el uso de flavonoide hidroxilado (o sea con los grupos hidroxilo libres), el cual muchas veces es difícil de obtener. Por ejemplo, la C-bencilación de pinocembrina (5,7-dihidroxi-2'-metoxidihidrochalcona) usando *o*-hidroxibencilalcohol y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ produce dos productos monobencilados (chamanetina e isochamanetina) y un producto dibencilado (dichamanetina), con rendimientos muy bajos (del orden del 2%) (Figura 72).³³³ En un trabajo reciente, Uргаonkar *et al.*³⁴⁴ reportan la síntesis de dichamanetina utilizando los mismos reactivos en presencia de ZnCl_2 en dioxano a reflujo, con 59% de rendimiento. La flavanona necesaria para estas reacciones (pinocembrina) puede ser obtenida de fuentes naturales o bien ser sintetizada a partir de floroglucinol y cloruro de cinamoilo, con rendimientos moderados⁸⁰⁸ o por medio de una secuencia condensación aldólica-ciclación.³⁴⁴

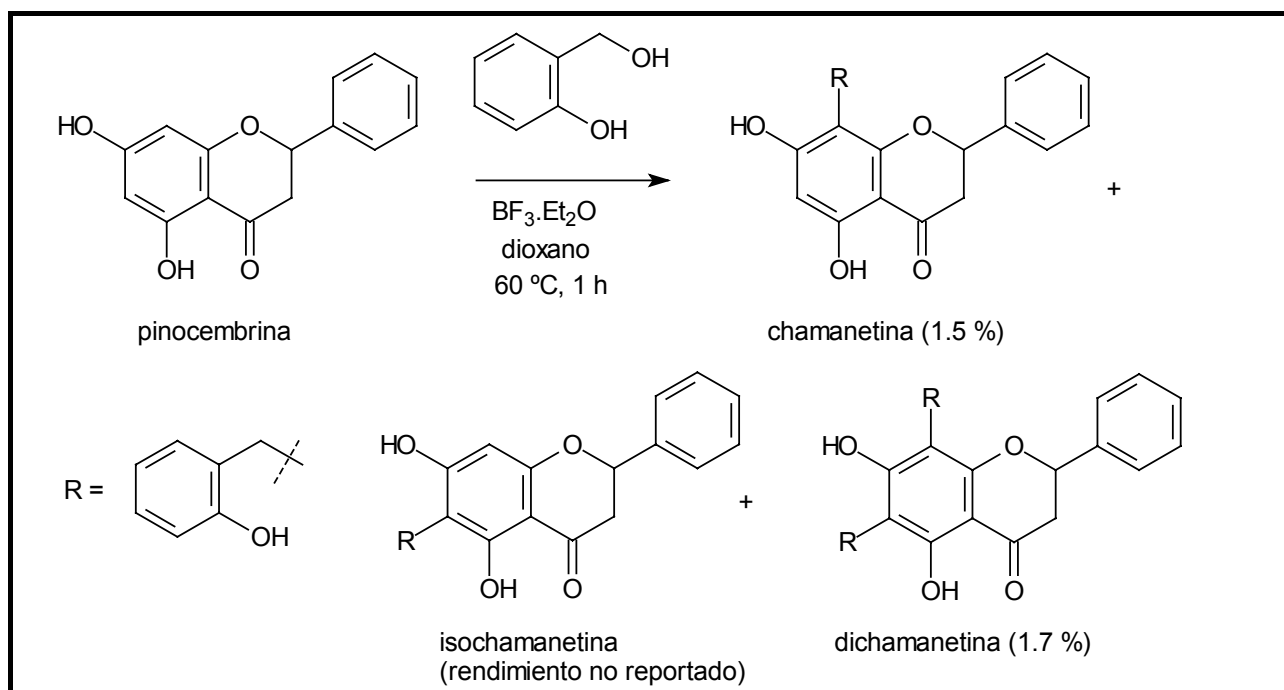


Figura 72. Síntesis de chamanetina por C-bencilación directa de pinocembrina.

1.3.7.2 C-bencilación de precursores adecuados y posterior preparación del flavonoide.

1.3.7.2.1 Condensación aldólica entre una 2'-hidroxiacetofenona C-bencilada y un benzaldehído

Uvaretina, (5'-C-(*o*-hidroxibencil)-4',6'-dihidroxi-2'-metoxidihidrochalcona), fue preparada por una secuencia de cuatro pasos (Figura 73).⁸⁰⁹ En una primera etapa se realiza la C-bencilación de 2-O-metilfloroacetofenona con 2-benciloxibencilalcohol en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ para dar 5-C-(*o*-

benciloxibencil)-4,6-dihidroxi-2-metoxiacetofenona, en bajo rendimiento (7%). En la reacción se forma además un 14 % de su isómero en C-3. Luego de realizar la protección del 4-OH como éter bencilico, se realiza la condensación aldólica con benzaldehído. Finalmente, se obtiene uvaretina por hidrogenación catalítica. El rendimiento global de esta síntesis es del 2%. Esta estrategia ha sido aplicada también a la obtención de flavonoides C-prenilados.³²⁰

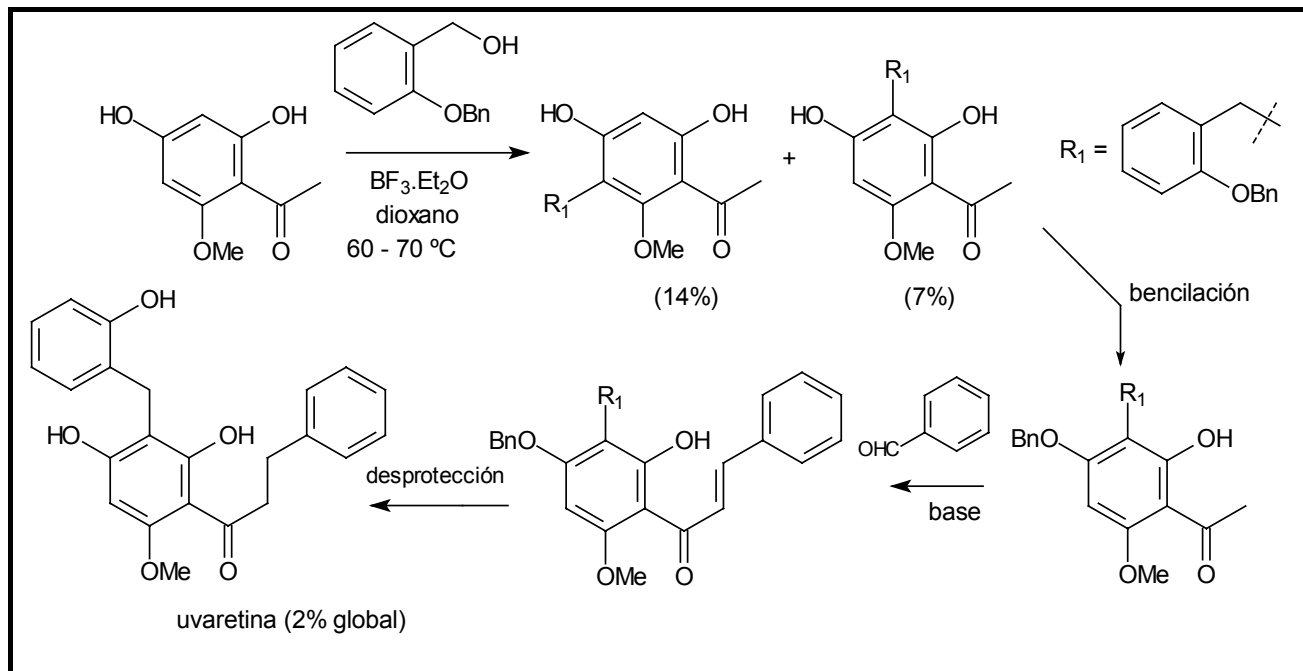


Figura 73. Síntesis de uvaretina por el método de Jain et al.⁸⁰⁹

1.3.7.2.2 Reacción entre un fenol y un ácido cinámico

Se ha reportado la síntesis de 5'-bencil-2',4'-dihidroxichalcona a partir de ácido cinámico y bencilresorcinol.⁸¹⁰

1.3.7.3 Síntesis de compuestos relacionados

Otros compuestos C-bencilados relacionados con los anteriores son las 3-bencil-2-metilcromonas, que se obtienen por reacción de Kostanecki (acilación de una 2'-hidroxidihidrochalcona con Ac_2O / AcONa , seguido de ciclación del correspondiente acetato), como muestra la Figura 74.⁸¹¹⁻⁸¹⁴ Esta reacción se ha usado principalmente para la caracterización de 2'-hidroxidihidrochalconas.^{815,816}

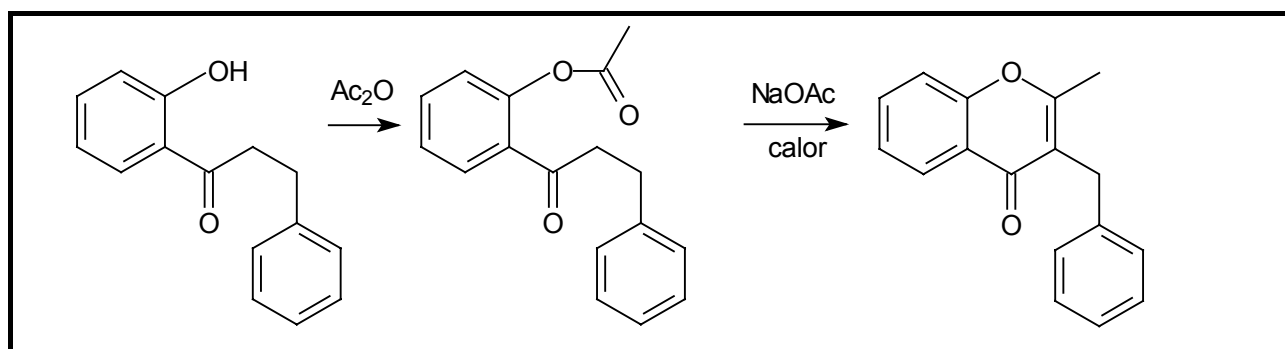


Figura 74. Método de Kostanecki para la síntesis de cromonas

1.3.8 SINTESIS DE 4-HIDROXIFLAVANOS (FLAVAN-4-OLES)

Los flavan-4-oles se obtienen generalmente por reducción de flavanonas con NaBH_4 . En la reacción se producen además pequeñas cantidades de los correspondientes 3-flavenos (Figura 75). La formación de estos últimos ocurre luego de acidulación de la mezcla de reacción y evaporación, por deshidratación intramolecular de los flavan-4-oles.²⁰⁸

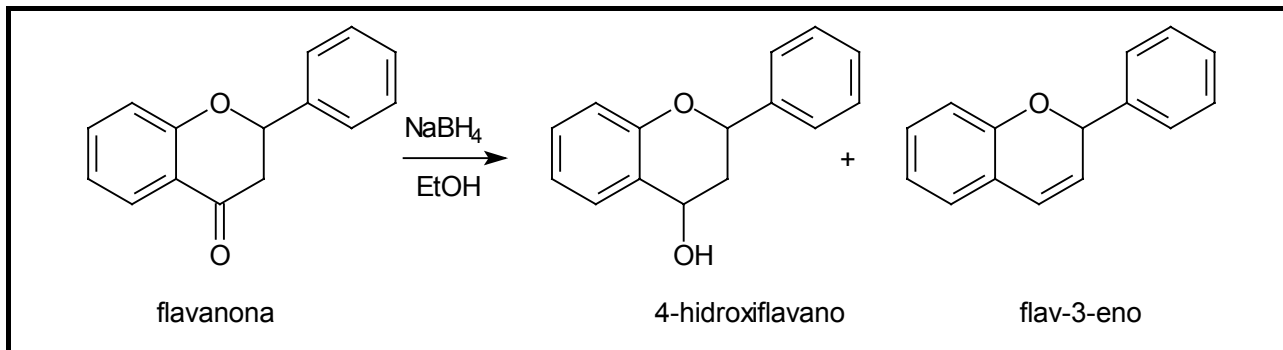


Figura 75. Obtención de 4-hidroxiflavanos por reducción de flavanonas

En los flavan-4-oles, el anillo C no es plano y puede adoptar una conformación semisilla (a) o sofá (b), como muestra la Figura 76. El arilo en posición 3 se encuentra presente en posición ecuatorial (al igual que las flavanonas de las cuales derivan), pero el 4-OH puede estar en posición ecuatorial (isómero *cis*) o axial (isómero *trans*).

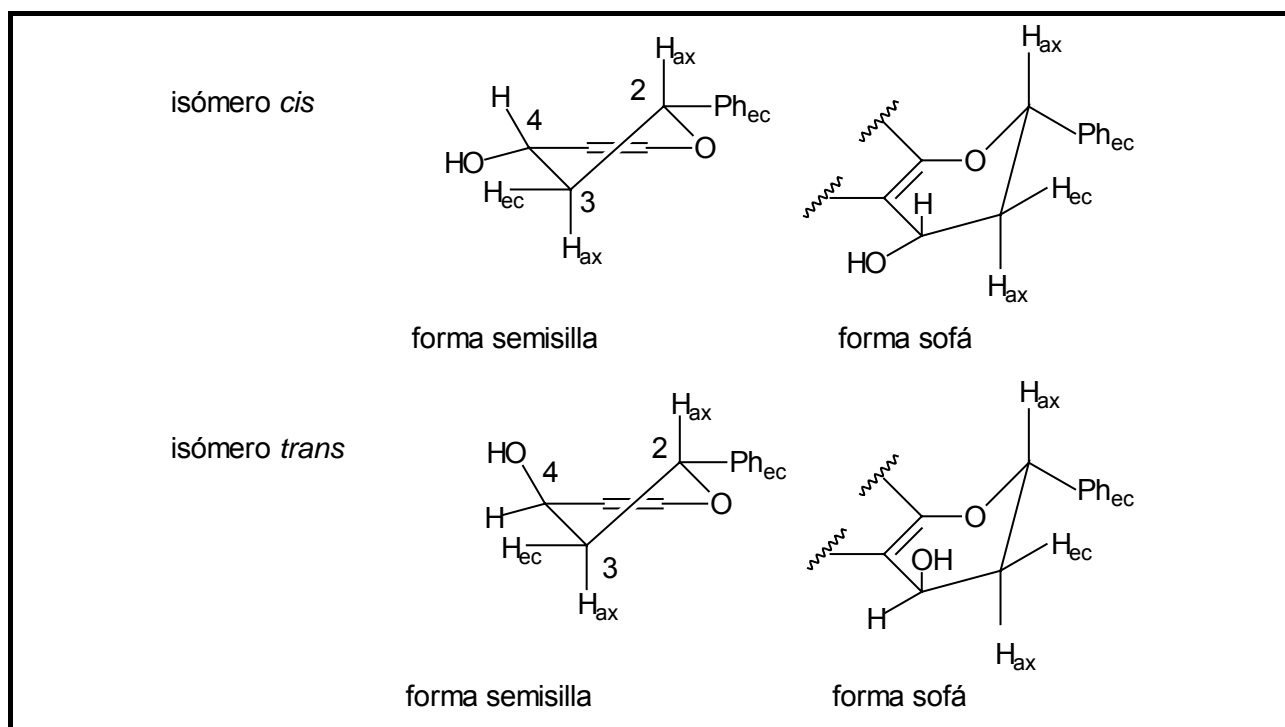


Figura 76. Diferentes conformaciones de los 4-hidroxiflavanos

Si la reducción se realiza sobre una flavanona racémica ($2R + 2S$), en principio se pueden obtener cuatro compuestos estereoisoméricos: dos isómeros *cis* (mezcla racémica $2R, 4R + 2S, 4S$) y dos isómeros *trans* (mezcla racémica $2R, 4S + 2S, 4R$) (Figura 77).

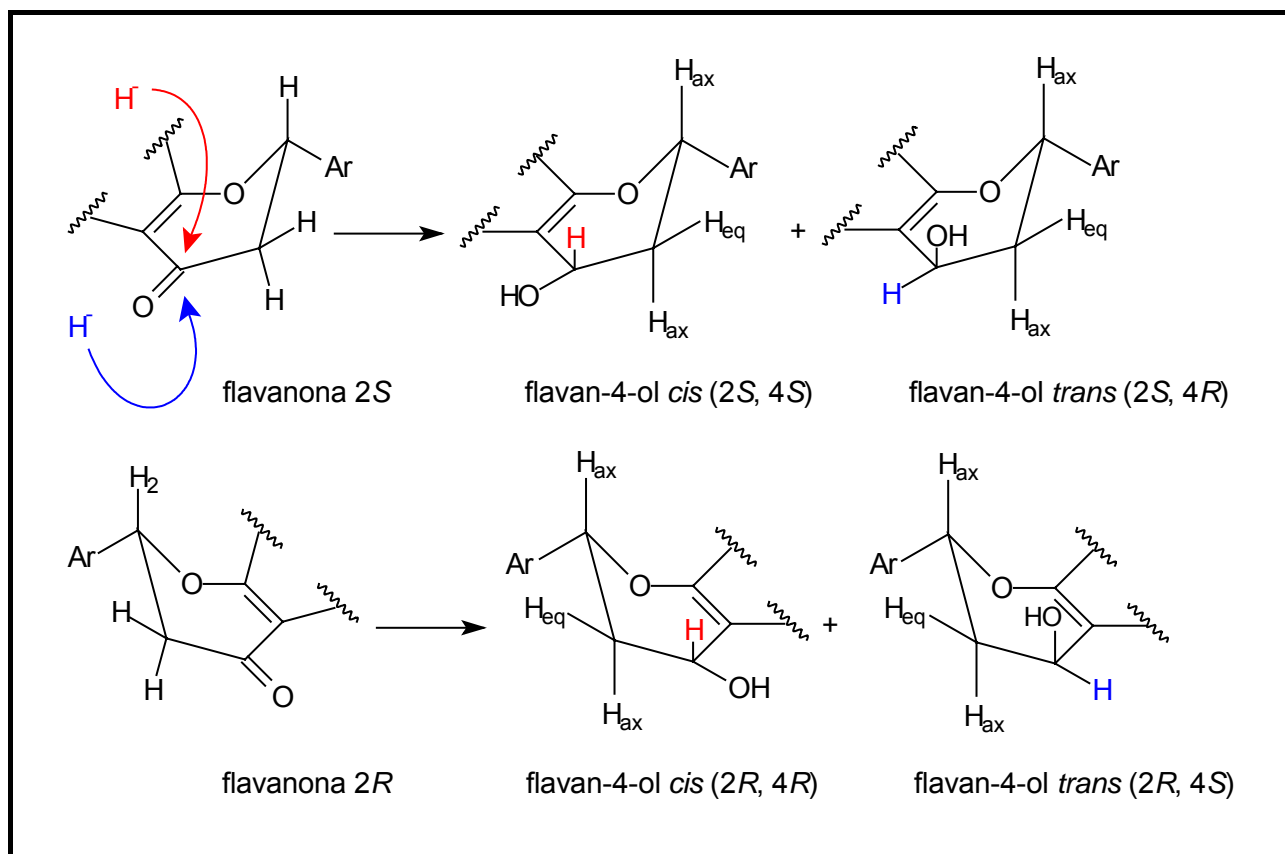


Figura 77. Estereoquímica de la reducción de flavanonas con NaBH_4

Si no existen sustituyentes en posición 5, la reacción de reducción es estereoselectiva, porque el ataque de hidruro ocurre 100 % por el lado opuesto del grupo arilo (ecuatorial), obteniéndose el isómero *cis*. En cambio, la presencia de un OMe-5 crea un impedimento estérico disminuyendo la discriminación facial del grupo fenilo y se forman los dos isómeros, *cis* y *trans*.²⁰⁸ Por ejemplo, la reducción con NaBH_4 de la flavanona conduce a 2,4-*cis*-flavan-4-ol como único producto de la reacción. En forma similar, la reducción de 7-hidroxi-flavanona y 7-metoxi-flavanona es estereoselectiva porque conduce a los correspondientes 2,4-*cis*-flavan-4-oles.²⁰⁸ Por otra parte, la reducción de 5-metoxi-flavanona conduce a una mezcla de 2,4-*cis*-5-metoxi-flavan-4-ol y 2,4-*trans*-5-metoxi-flavan-4-ol en una relación *cis:trans* = 70:30. De la misma forma, la reducción de 5,7-dimetoxi-flavanona conduce a una mezcla de isómeros en relación *cis:trans* = 75:25.²⁰⁸

Los flav-3-enos se pueden obtener también en una sola etapa por reducción con NaBH_4 de 2'-hidroxichalconas.⁸¹⁷ Los derivados metilados (4-metoxi-flavanos) se pueden obtener por tratamiento de flavan-4-oles con metanol y HCl (Figura 78). La reacción involucra una inversión de la configuración, por una reacción S_N^2 catalizada por ácido en donde el MeOH actúa como nucleófilo. Por ejemplo, 2,4-*cis*-7-hidroxi-flavan-4-ol por acción del MeOH / HCl conduce a 2,4-*trans*-7-hidroxi-4-metoxi-flavano.

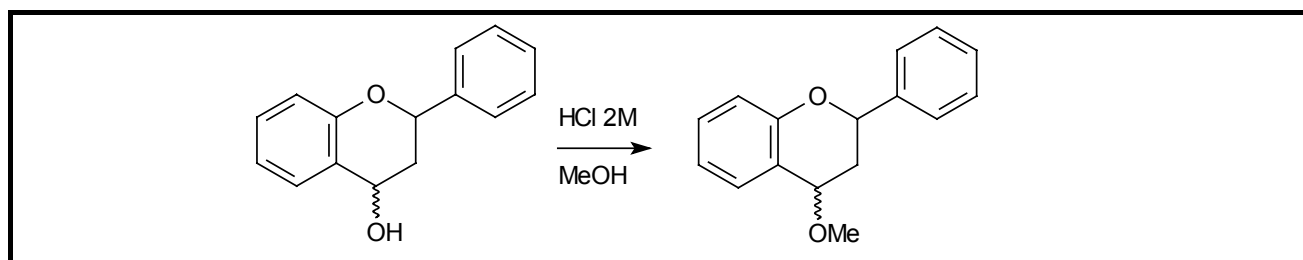


Figura 78. Síntesis de 4-metoxi-flavanos

1.3.9 SINTESIS DE FLAVONOIDES UTILIZANDO MICROONDAS

La aplicación de las microondas en química se utilizó inicialmente hacia fines de los años 70 en química inorgánica y en 1986 en química orgánica⁸¹⁸ y se ha convertido en una técnica útil para síntesis orgánica e interconversiones de grupos funcionales.⁸¹⁹⁻⁸²⁹

Existe abundante bibliografía acerca de la teoría del calentamiento por microondas.^{830,831} A continuación se indican algunos aspectos importantes. El desarrollo de la tecnología de microondas para química orgánica ha sido lento, comparado por ejemplo, con el de la química combinatoria y computacional. Este desarrollo lento ha sido atribuido a falta de control y reproducibilidad, aspectos de seguridad y bajo grado de entendimiento de las bases del calentamiento dieléctrico por microondas. En los 70 se mejora la construcción del generador de microondas (el magnetrón) y con esto disminuyen los precios de los aparatos de microondas domésticos. El diseño del recinto de calentamiento, que es crucial para las características de calentamiento, no fue mejorado hasta fines de los 80. En los 90 el número de publicaciones en síntesis orgánica aumenta por la disponibilidad de equipos comerciales diseñados para este fin. Tradicionalmente las síntesis orgánicas se realizan por calentamiento usando equipos de transferencia de calor convencionales (baños de aceite, o arena, mantas). Estas técnicas de calentamiento son lentas y se puede desarrollar un gradiente de temperatura en la muestra, y un sobrecalentamiento local puede producir descomposición de reactivos o productos. En contraste, en el calentamiento por microondas, la energía se genera en una fuente y se introduce en el reactor químico, el cual se encuentra alejado de la fuente. La radiación de microondas pasa a través de las paredes del recipiente (vidrio borosilicato, cuarzo o teflón) y calienta sólo los reactivos y disolventes y no el recipiente de reacción en si mismo. Si el aparato esta bien diseñado, el aumento de temperatura será uniforme a través de la muestra, lo que disminuye la formación de productos secundarios o descomposición. En sistemas a presión, se puede aumentar rápidamente la temperatura por encima del punto de ebullición del disolvente usado. Al igual que otras radiaciones electromagnéticas, las microondas pueden dividirse en un campo eléctrico y uno magnético. El componente eléctrico es el responsable del calentamiento dieléctrico que se hace por dos mecanismos: polarización dipolar y conducción. Considerando el mecanismo de polarización dipolar, para que una sustancia (reactivo, disolvente o soporte sólido) pueda absorber energía de microondas y convertirla en calor, ésta debe tener un momento dipolar. Desde que se comenzó a usar en síntesis orgánica existe la discusión acerca de que es lo que realmente altera el resultado de la síntesis, ya sea un efecto del calor generado por la irradiación o bien un efecto específico del calentamiento por microondas. Hoy día se piensa que en la mayoría de los casos, los aumentos de velocidad observados cuando se irradia una sustancia polar se deben a un efecto puramente térmico debido al alto calentamiento instantáneo de las sustancias por encima de la temperatura de toda la masa irradiada. Para lograr un calentamiento uniforme y reproducible, las reacciones deben ser hechas en cavidades cuidadosamente diseñadas y recipientes adecuados (en cuanto a volumen y geometría) y tener control de la temperatura. Un aspecto importante a considerar son los llamados "modos". Cuando las microondas entran en una cavidad, son reflejadas por las paredes. La reflexión de las ondas genera un patrón estacionario tridimensional de ondas estacionarias en la cavidad, llamados modos. En un microondas doméstico hay 3 a 6 modos diferentes, que intentan dar un patrón de calentamiento uniforme para diferentes alimentos. Si bien puede ser una buena solución para el caso de los alimentos, la técnica de multimodo genera un patrón de campo con áreas de alto y bajo fuerza de campo, generando puntos fríos y calientes. En estos equipos, cuando se calientan pequeñas cargas; la eficacia del calentamiento varía drásticamente en distintas posiciones de éstas. Las dimensiones de la cavidad deben ser precisas para obtener el mejor balance de modos. Una desviación de solo 2 mm en una cavidad de 300 X 300 X 200 mm cambia mucho el patrón de campo en la cavidad. Por otra parte, una pequeña carga situada en una posición fija en dos cavidades del mismo tipo puede experimentar condiciones muy diferentes. Actualmente los magnetrones para hogar están optimizados para dar una alta potencia en períodos cortos. Para manejar el "stress" de una operación con el aparato vacío, los magnetrones están intencionalmente diseñados para disminuir su potencia cuando están calientes: con una pequeña carga en un microondas de multimodo, la potencia disminuye hasta un 25% luego de 3 minutos de uso, y con esto hay una nueva fuente de

variabilidad. Además, los magnetrones están optimizados para dar una gran eficiencia para ensayos con cargas de 1000 g y operan en forma mucho menos confiable para cargas pequeñas. Para síntesis orgánica se deberían usar aparatos monomodo, que deben poseer cavidades bien diseñadas para evitar formación de puntos fríos y calientes y un patrón de calentamiento bien definido y uniforme para cargas pequeñas. De esta forma se pueden obtener mayores fuerza de campo y por tanto se calienta más rápido y se logran resultados predecibles y reproducibles.

Las síntesis utilizando microondas poseen varias ventajas comparadas con el calentamiento clásico, algunas de las cuales son importantes en la industria: 1) no utilizan o utilizan poco disolvente (y por tanto reducen la polución) 2) las velocidades de reacción son mayores, con lo que se acortan notablemente los tiempos de reacción, muchas veces de horas a minutos 3) facilidad de manipulación (work-up) 4) reduce las reacciones secundarias, aumenta los rendimientos y mejora la reproducibilidad 5) poseen bajos costos y son amigables desde el punto de vista ecológico ya que ahorran tiempo, energía, disolvente y los soportes sólidos se reciclan.

Los experimentos iniciales involucraban reacciones en disolventes muy polares (DMSO, DMF) y recipientes sellados. En estos casos, el aumento de velocidad era debido al sobrecalentamiento rápido del disolvente. Las reacciones también se pueden realizar en otros disolventes (CH_2Cl_2 , EtOH) o bien se utilizan cristales líquidos.⁸²² En muchos casos se realizan sin disolvente, o sea que se irradian los reactivos puros o preabsorbidos en un soporte mineral, con o sin catalizador. En estas reacciones sin disolvente, la temperatura global es relativamente baja, a pesar de que se pueden alcanzar altas temperaturas localizadas durante la irradiación. Los soportes minerales utilizados poseen diferentes grados de absorción de las microondas. Se han utilizados sustancias no absorbentes (Na_2SO_4 o CaCO_3),⁶¹⁸ medianamente absorbentes (sílica, alúmina o arcillas) o fuertemente absorbentes (grafito). Los primeros trabajos en síntesis orgánica fueron realizados en aparatos domésticos, a veces con ciertas modificaciones.⁸³² Dado que con estos aparatos es más difícil controlar los diferentes parámetros y presentan problemas de seguridad, la tendencia actual es sustituirlos por aparatos especialmente destinados a este fin. Sin embargo, dado su bajo costo, aún existen trabajos que usan microondas domésticos, principalmente usando soportes sólidos, lo que permite trabajar en recipientes abiertos con cierta seguridad.⁸³³ Algunos ejemplos de la aplicación en la química de flavonoides y análogos se citan a continuación. Por ejemplo, ha sido aplicado a la síntesis de flavonas por una ciclación-deshidratación de *o*-hidroxi-dibenzoilmetanos en arcillas (Figura 79), y a la síntesis de tioflavonoides por tratamiento de flavonoides con reactivo de Lawesson (2,4-bis(*p*-metoxifenil)-1,3-ditio-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro) (Figura 80).

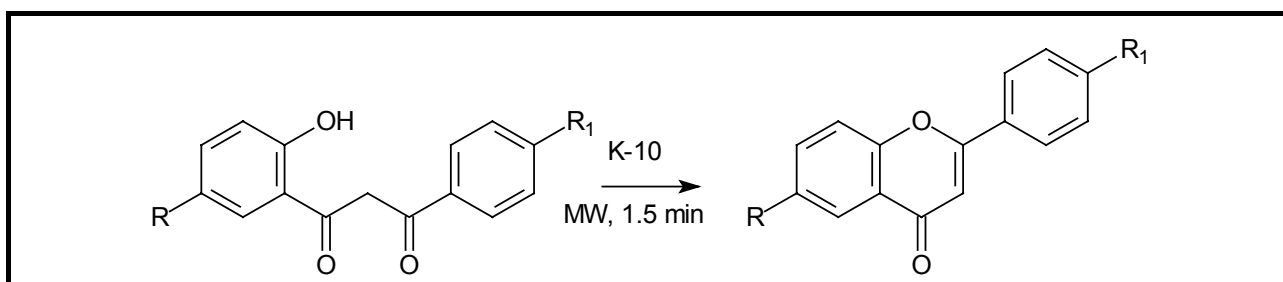


Figura 79. Síntesis de flavonas a partir de dibenzoilmetanos

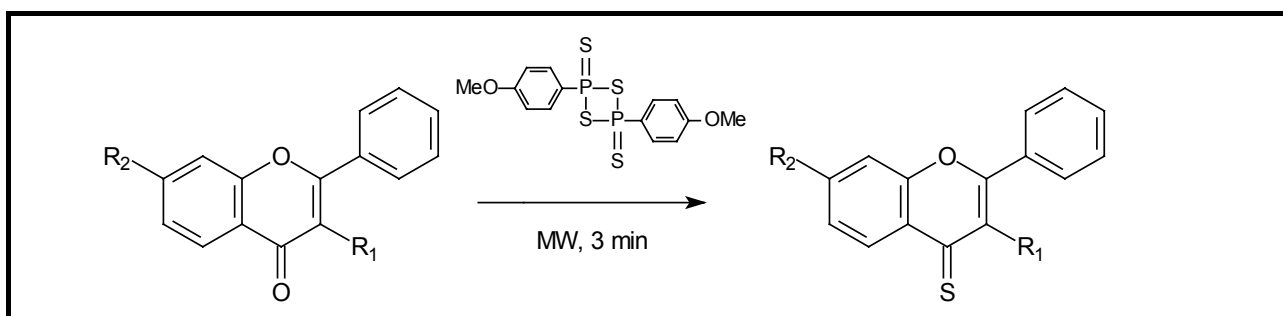


Figura 80. Síntesis de tioflavonoides a partir de flavonas

Se ha descrito también la ciclación inducida por microondas de análogos de nitrógeno de 2'-hidroxichalconas (2'-aminochalconas) a 2-aril-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolonas en montmorillonita K-10⁸²⁹ (Figura 81) y la síntesis de derivados de flavonoides (isoflav-3-enos 2-amino sustituidos)⁸²⁷ (Figura 82). Recientemente se ha reportado la síntesis de diversas 3'-hidroxichalconas cuyo anillo B es aromático o heteroaromático por condensación aldólica en presencia de una cantidad catalítica de NaOH y calentamiento con microondas (Figura 83).²⁶³

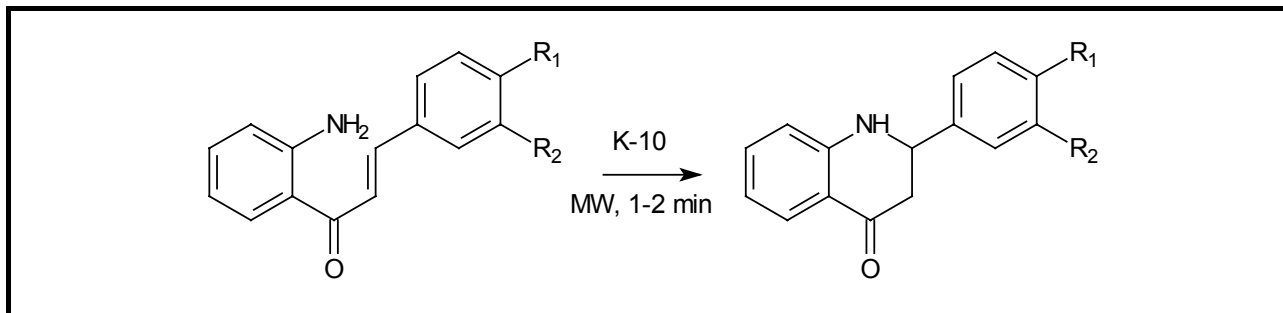


Figura 81. Síntesis de 2-aril-1,2,3,4-tetrahidro-4-quinolonas

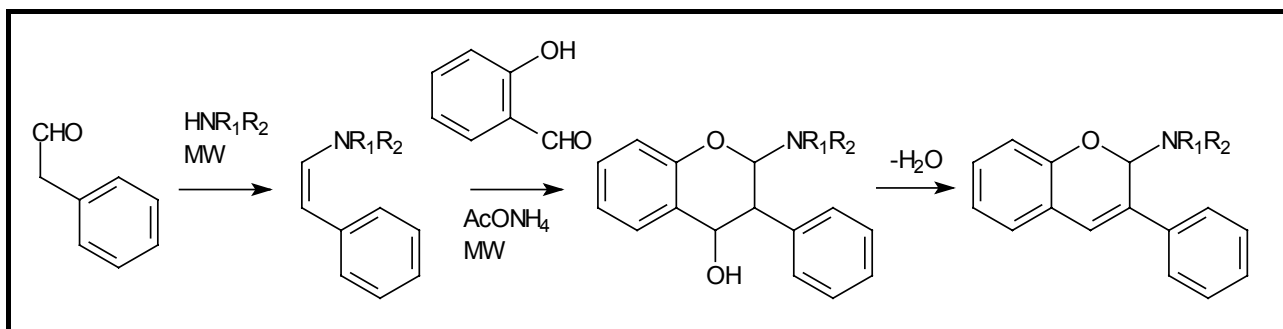


Figura 82. Síntesis de derivados de isoflav-3-enos

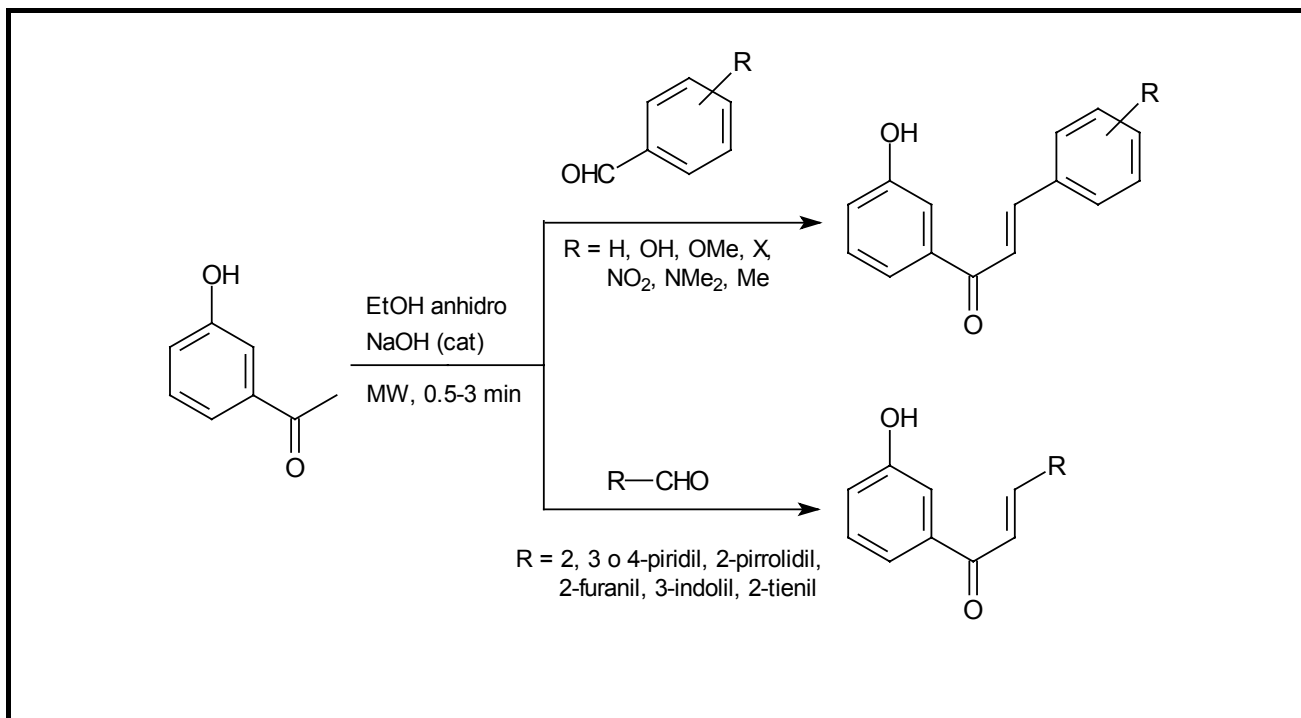


Figura 83. Síntesis de chalconas utilizando microondas

Diversos estudios acerca de la ciclación inducida por microondas de 2'-hidroxichalconas en diferentes soportes (sílicagel, montmorillonita K-10 y materiales no absorbentes como Na_2SO_4 o CaCO_3) indican que en la reacción se forman mezclas de equilibrio de flavanona y chalcona. No hay diferencia entre el cociente flavanona/chalcona obtenido por la ciclación térmica o inducida por microondas, la única ventaja es que por microondas el período de reacción es más corto.⁵⁹¹

El uso de aditivos ácidos o básicos como ácido tartárico, N-bencil-1-feniletilamina o DABCO no cambia el cociente flavanona/chalcona. Sin embargo, la irradiación de chalconas, en presencia de Na_2SO_4 como soporte y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, una base fuerte) como aditivo resulta en la formación de dímeros y trímeros de chalconas.⁶¹⁸ Como muestra la Figura 84, en primera instancia ocurre una ciclación de chalcona a flavanona. En presencia de la base, se genera un carbanión de flavanona en C-3, el cual ataca vía adición de Michael al sistema α,β -insaturado de la chalcona original, formando un dímero. Este dímero forma un carbanión en α , el cual ataca una segunda molécula de chalcona (adición de Michael), formando un intermedio el cual finalmente sufre una adición intramolecular.

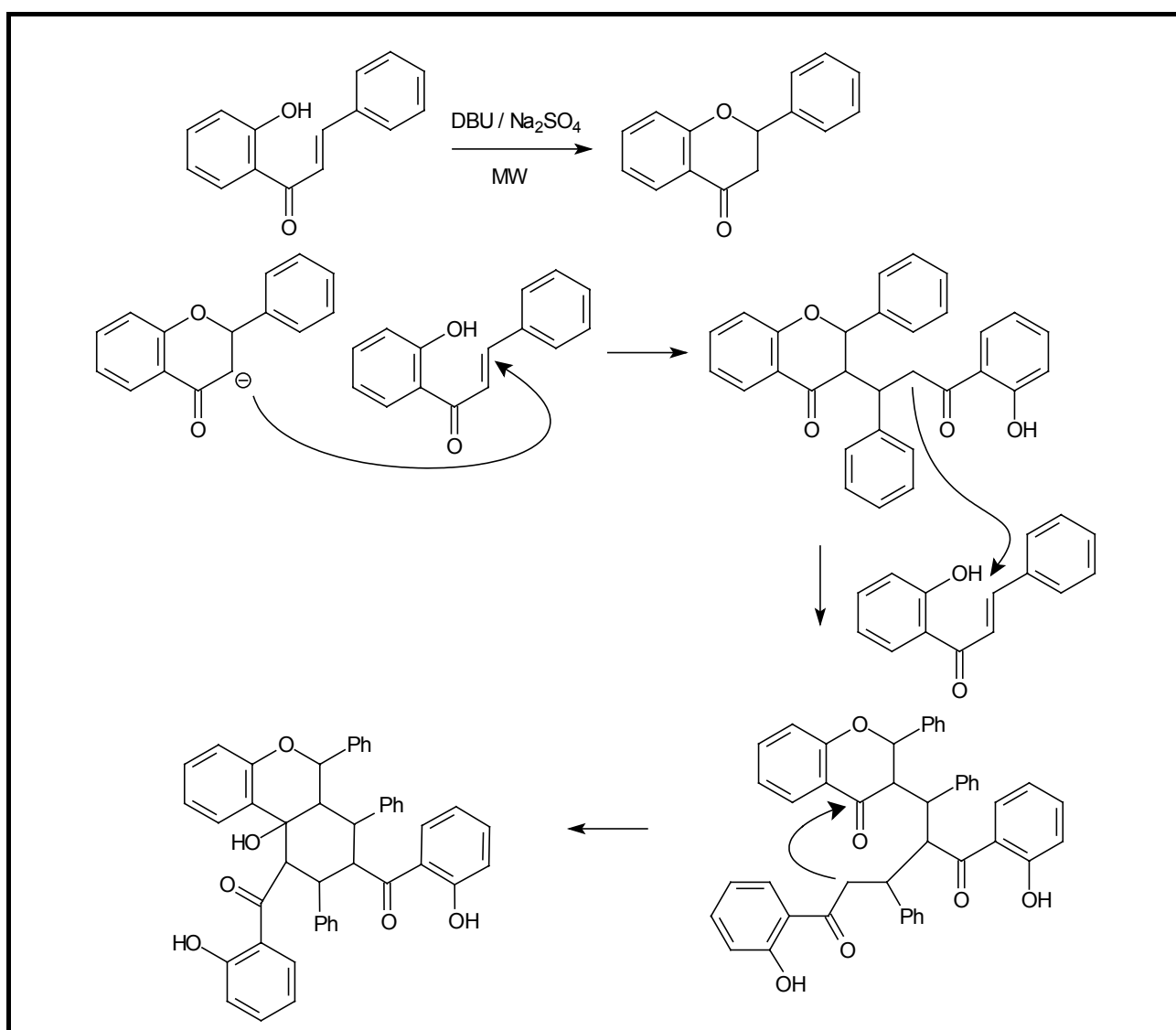


Figura 84. Diferentes productos formados por irradiación de 2'-hidroxichalconas con microondas en presencia de DBU / Na_2SO_4

2. OBJETIVOS Y METODOS

2 OBJETIVOS Y METODOS

2.1 OBJETIVOS GENERALES

Preparación de flavonoides monoméricos (simples) y diméricos (biflavonoides) y evaluación preliminar de su actividad biológica.

2.2 OBJETIVOS PARTICULARES

2.2.1 Síntesis de flavonoides simples y evaluación biológica preliminar

a) Optimización de la síntesis de una serie de flavonoides simples, como 2',4-dihidroxicalcona, **1**, y compuestos relacionados estructuralmente por variaciones en el fragmento C₃: 4'-hidroxiflavanona, **2**, 4'-hidroxiflavona, **3**, 4'-hidroxiflavanol, **4**, 4'-hidroxiflavanol, **5**, y 2',4-dihidroxi-dihidroxicalcona, **6** (Figura 85). Estos compuestos se utilizarán como modelo de reacción ya que poseen un solo grupo hidroxilo extra al núcleo base, (o sea en el anillo B) lo que facilita su preparación.

b) Síntesis de flavonoides con diferentes estados de oxidación del fragmento C₃, diferentes sustituyentes (OH, OR (R = alquilo, bencilo, etc.), halógenos, C-bencilo, NO₂, NMe₂) y diferentes patrones de sustitución. En particular se intentará la síntesis de chamanetina, dado su interesante actividad biológica.

c) Estudio de la actividad antimicrobiana y quimiopreventiva de algunos de estos compuestos.

2.2.2 Síntesis de biflavonoides y evaluación biológica preliminar

a) Se plantea la síntesis de una pequeña biblioteca de biflavonoides con diferentes tipos de unión interflavonilo y diferentes patrones de sustitución. En este sentido se plantea la síntesis de biflavonoides con el fragmento C₃ cerrado, del tipo BB-3',3"', BB-2',2"', AA-6,6" y CC-3,3"', y sus correspondientes isómeros de cadena abierta (chalconas), Figura 86.⁵ A modo de ejemplo, dentro de los biflavonoides del tipo BB-3',3"' se prepararán los dímeros polihidroxilados **7-12** (Figura 87).

b) Estudio de la actividad antimicrobiana de algunos de estos compuestos y sus correspondientes monómeros.

2.2.3 Uso de metodologías "no tradicionales" aplicadas a la síntesis de flavonoides

Dado que se ha reportado que la síntesis de flavanonas involucra largos tiempos de reacción con rendimientos moderados, se plantea la síntesis de estos compuestos utilizando calentamiento con microondas.

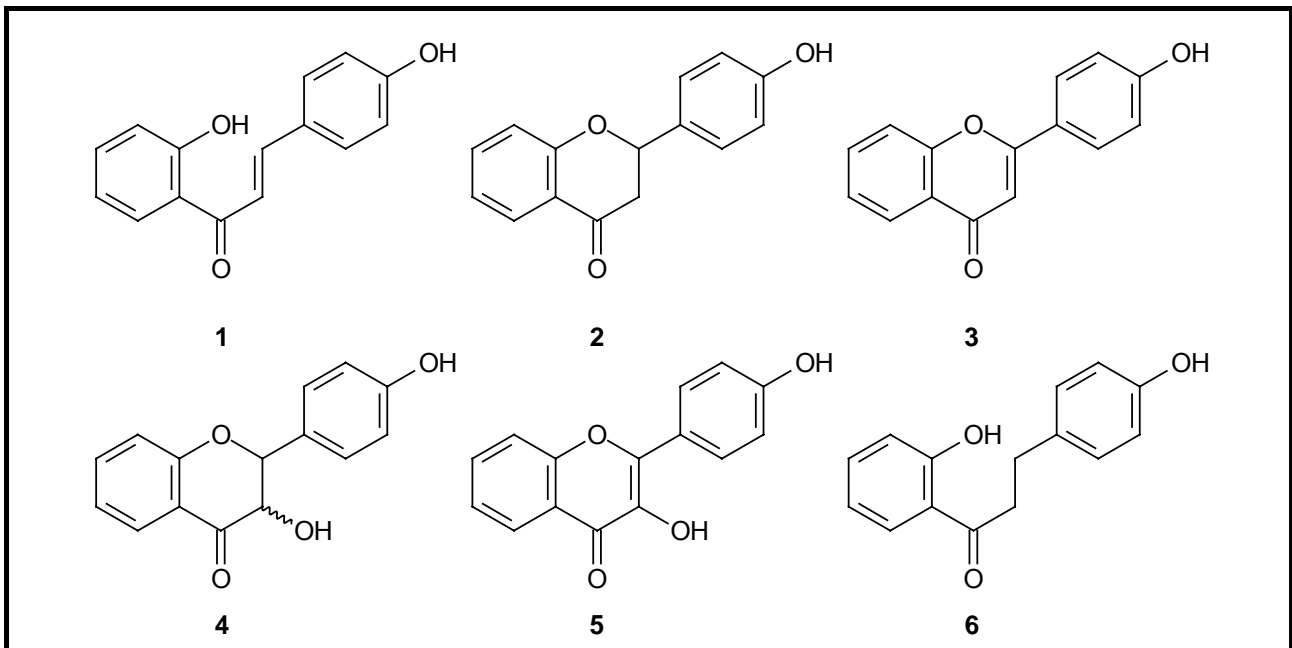


Figura 85. Compuestos utilizados como modelo para la optimización de la síntesis de diversos flavonoides

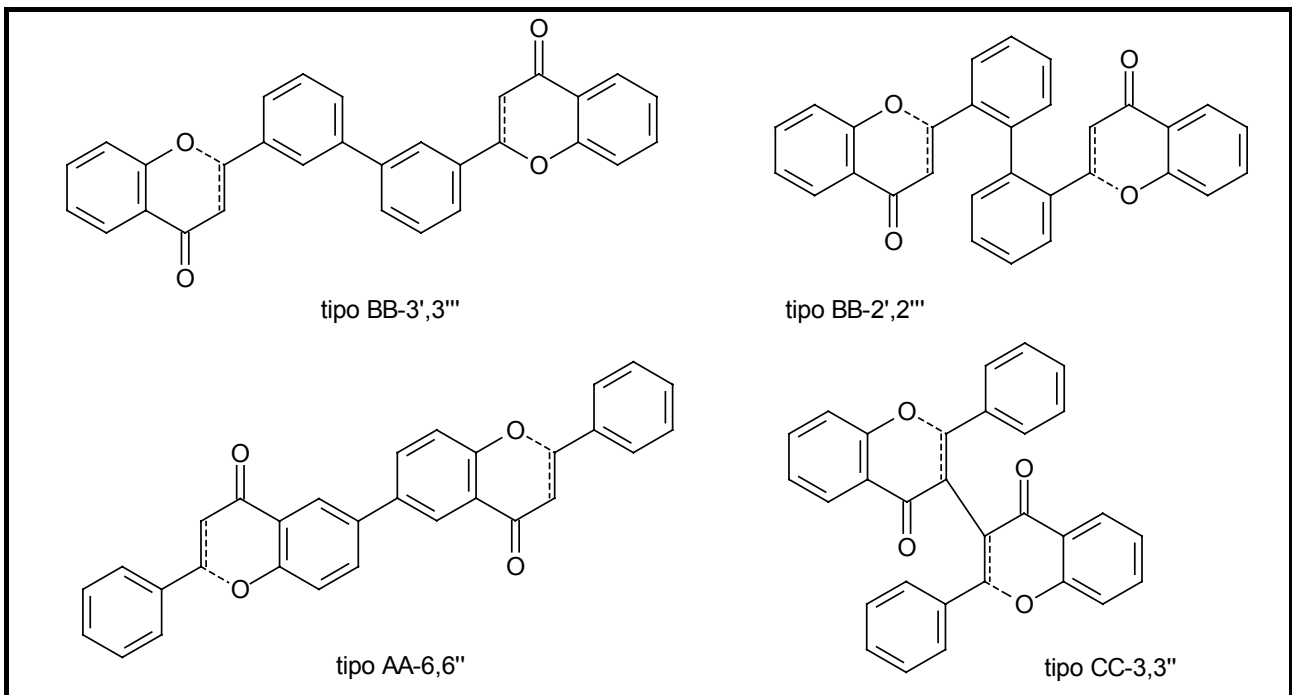


Figura 86. Tipos de biflavonoides cuya síntesis se propone

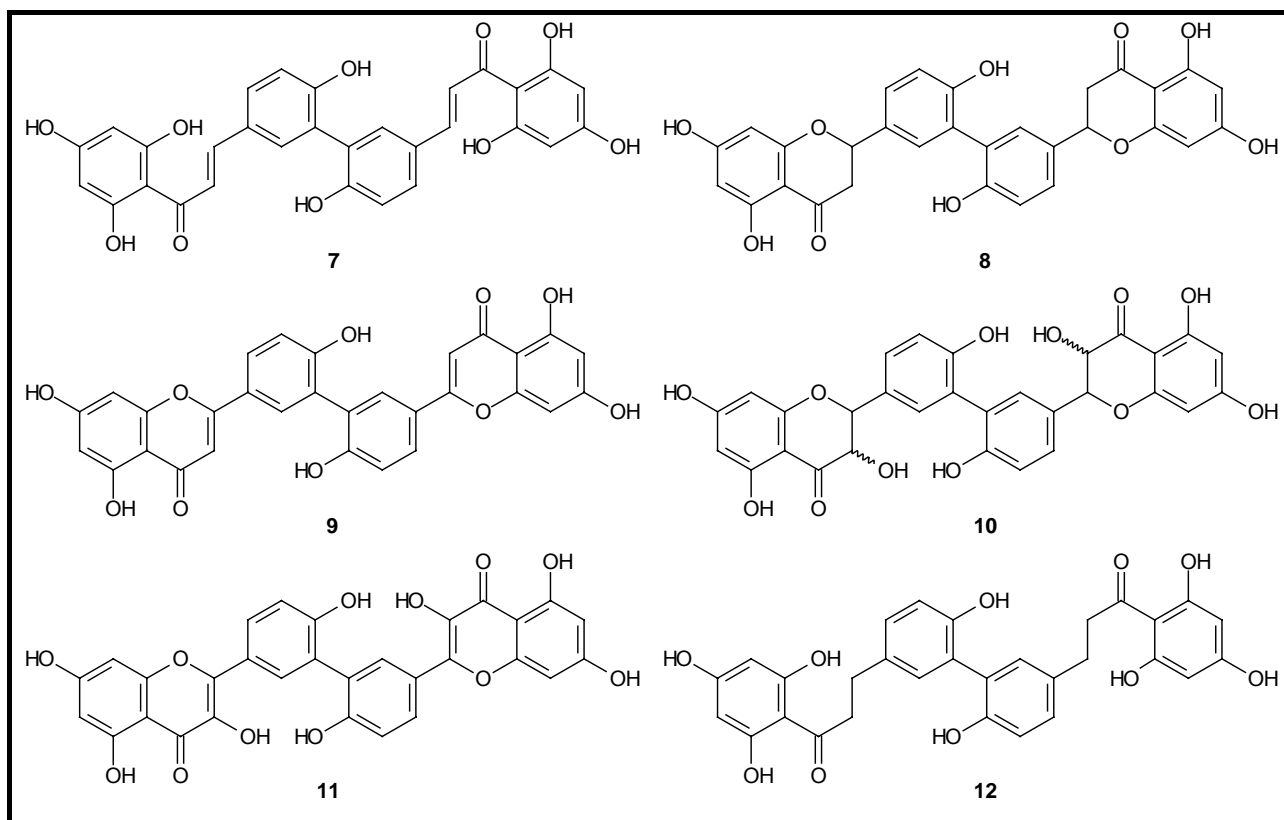


Figura 87. Ejemplos de biflavonoides del tipo BB-3',3''

2.3 METODOLOGIA

Las 2'-hidroxichalconas se prepararán por condensación aldólica de los correspondientes precursores. Los otros flavonoides se obtendrán directamente a partir de éstas (por ciclación o ciclación oxidativa), por interconversión de otros flavonoides preparados a partir de éstas, o bien por otros métodos (síntesis de Baker-Venkataraman en el caso de flavonas, condensación de fenoles y ácidos cinámicos en el caso de flavanonas). Los biflavonoides del tipo AA o BB se prepararán por medio de la siguiente secuencia: síntesis de los dialdehídos precursores por medio de reacciones de Ullmann o Suzuki, condensación aldólica con 2'-hidroxiacetofenonas adecuadas para dar dichalconas intermedias e interconversión de éstas. Los biflavonoides del tipo CC-3,3'' se prepararán por condensación de Ullmann de las 3-iodoflavonas adecuadas. En ambos casos se aplicarán las condiciones de reacción previamente optimizadas con los compuestos modelo. Se realizará la evaluación de compuestos seleccionados como antimicrobianos (Laboratorio de Microbiología) y como antifúngicos (Laboratorio de Farmacognosia), ambos de la Facultad de Química, Montevideo, Uruguay. La evaluación como anticancerígenos se realizará en el Centro de Investigaciones en Farmacobiología Aplicada (CIFA), Universidad de Navarra, Pamplona, España.

3. RESULTADOS Y DISCUSION

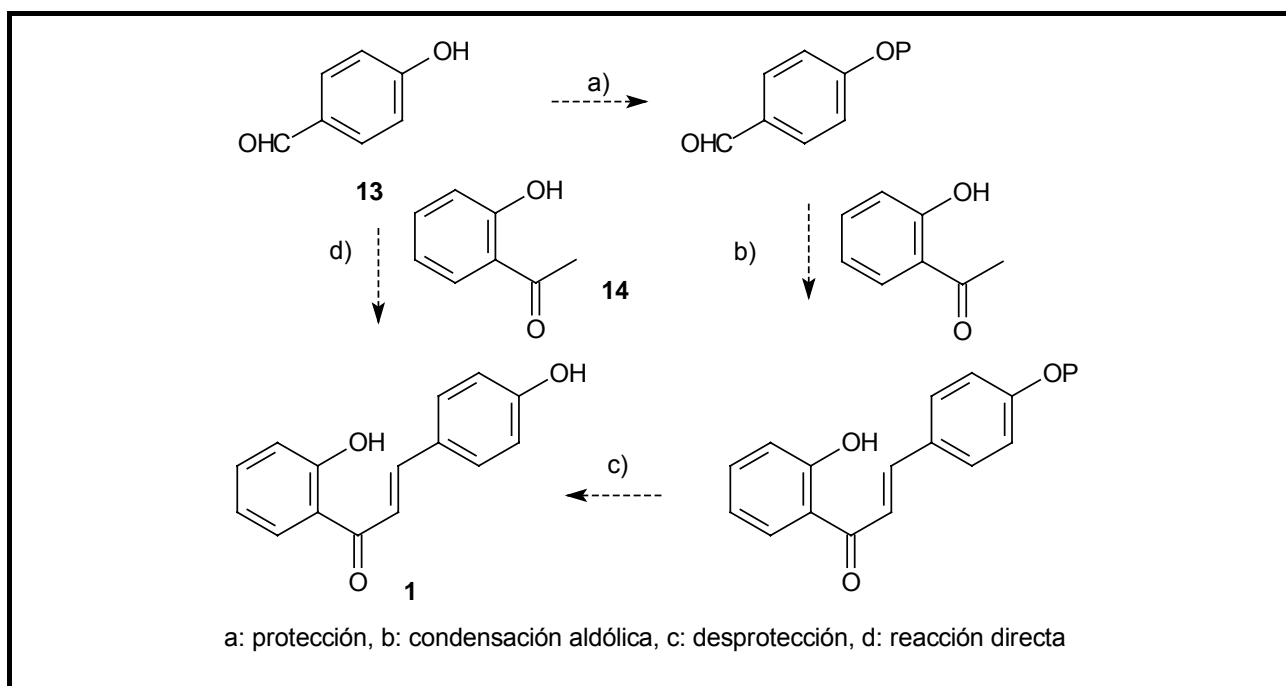
3 RESULTADOS Y DISCUSION

Excepto que se indique de otra forma, los compuestos obtenidos fueron purificados cromatográficamente y caracterizados espectroscópicamente por $^1\text{H-RMN}$, $^{13}\text{C-RMN}$ y EM. En todos los casos el seguimiento de las reacciones se realizó por TLC. La discusión de la caracterización espectroscópica se realiza en el anexo A.

3.1 SINTESIS DE 2'-HIDROXICHALCONAS

3.1.1 OPTIMIZACION DE LA REACCION DE OBTENCION DE 2'-HIDROXICHALCONAS

La síntesis de 2'-hidroxichalconas se optimizó utilizando como compuesto modelo la 2',4-dihidroxichalcona, **1**. La obtención de **1** se intentó a partir de reactivos fácilmente asequibles, **13** y **14**, por medio de una secuencia protección - condensación aldólica - desprotección (a, b, c) utilizando diferentes grupos protectores P, a saber: éteres (de metilo, bencilo, sililo y tetrahidropirani) y ésteres (acetato y benzoato) (Esquema 1). También se intentó por condensación directa (d) (sin utilizar grupo protector).

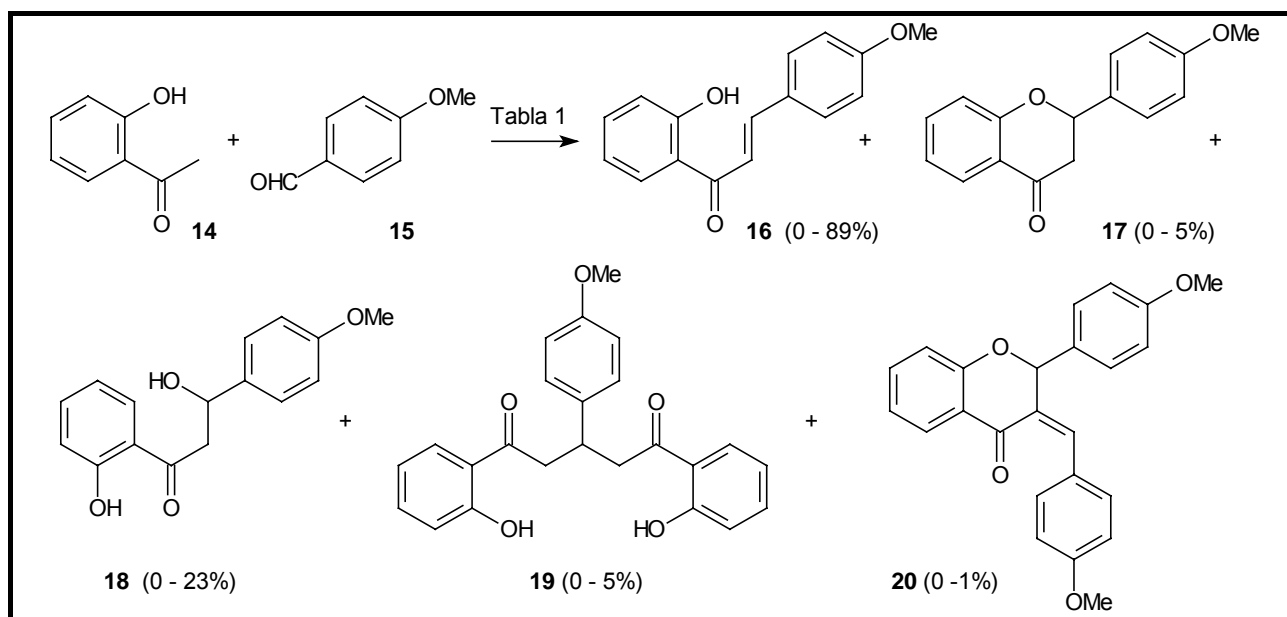


Esquema 1. Estrategia sintética para la obtención de 2',4-dihidroxichalcona, **1**

3.1.1.1 Grupo protector metilo

La síntesis de **16** se realizó por condensación aldólica entre 2'-hidroxiacetofenona, **14**, y anisaldehído, **15**, utilizando diversas condiciones de reacción (base y temperatura) (Esquema 2, Tabla 1). En todos los casos se utilizó una relación equimolar entre los reactivos^{445,834} y una relación base : **14** = 2.1 : 1.⁸³⁴ Además del producto de interés se formaron, según las condiciones utilizadas, 4'-metoxiflavanona, **17**, 1-(2-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)-3-hidroxi-1-propanona, **18** (producto de adición aldólica), 1,5-bis-(2-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)-1,5-pentanodiona, **19**, (resultante de una reacción de adición de Michael de una segunda molécula de **14** sobre **16**) y la 3-arylidenflavanona **20**. El uso de una solución hidroalcohólica de NaOH a temperatura ambiente^{424-426,445,448,449} condujo a un 65% de **16** (entrada 1). El seguimiento de la reacción (TLC) muestra que al agregar exactamente un mol de base por cada mol de 2'-hidroxiacetofenona sólo se observa una reacción ácido-base, formando el fenóxido correspondiente. Sólo luego de agregar

un exceso de base se observa avance de la reacción. Inicialmente se forma el producto de adición **18**, el cual posteriormente se deshidrata espontáneamente *in situ* al correspondiente compuesto carbonílico conjugado (chalcona). En un experimento separado, la reacción se realizó en estas mismas condiciones a 0 °C, siendo **18** el producto mayoritario luego de 24 h (en este caso la mezcla de reacción no fue separada).



Esquema 2. Obtención de 2'-hidroxi-4-metoxichalcona, **16**

Entrada	Condiciones ^a	Productos (%)				
		16	17	18	19	20
1	NaOH / EtOH-H ₂ O 1:1 v/v, T.A., 16 h	65	5	- ^b	-	-
2	NaOH / EtOH absoluto, T.A., 16 h	76	Trazas	-	-	-
3	NaOH / EtOH absoluto, reflujo, 6 h	10 ^c	-	-	-	-
4	NaH / THF anhidro, T.A., 16 h	89	Trazas	-	-	-
5	K ₂ CO ₃ / THF anhidro, reflujo, 6 h	7	-	23	5	1
6	Piperidina, T.A., 24 h	No hay reacción				
7	AcONa / EtOH absoluto, T.A., 24 h	No hay reacción				

^a: en todos los casos se utilizó una relación **14** : **15** = 1:1 y una relación base : **14** = 2.1 : 1 (excepto en el caso de la entrada 6, donde se utilizó piperidina como disolvente)

^b: el seguimiento de la reacción se hizo por TLC y muestra que si la reacción se realiza a 0 °C, el producto principal luego de 24 h es **18**

^c: se formó una mezcla compleja, de la cual se aisló sólo un 10% de **16**, no recuperándose los reactivos de partida.

Tabla 1. Obtención de 2'-hidroxi-4-metoxichalcona, **16**, por condensación aldólica.

Se ha reportado un método simple para la síntesis de chalconas que consiste en tratar una solución de los reactivos en EtOH absoluto con una cantidad catalítica de NaOH.⁸³⁵ Los autores indican que desde el punto de vista de manipulación, el método es superior a otros dado que el producto (chalcona) cristaliza a medida que se forma y no requiere purificación posterior.

Sin embargo, el método está indicado sólo para productos que son cristalinos y no poseen grupos fenólicos o ácidos libres, por lo que no es aplicable a nuestro caso.

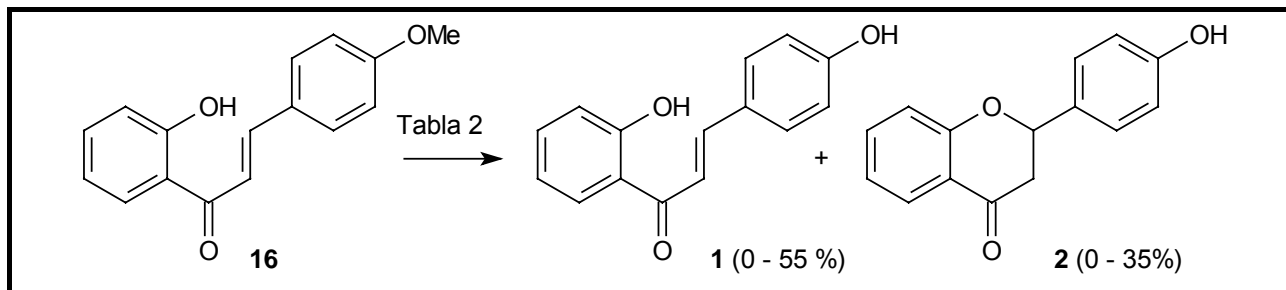
El uso de EtOH absoluto a temperatura ambiente^{427,429-431} mejoró ligeramente el rendimiento (entrada 2), pero por calentamiento a reflujo^{432,433} se produjo una mezcla compleja de la cual se aisló sólo un 10% de **16**, no recuperándose los reactivos de partida (entrada 3). El tratamiento con NaH en tetrahidrofurano a temperatura ambiente^{446,834} produjo mayores rendimientos de **16**, probablemente porque la etapa de formación del fenóxido de **14** es irreversible (se desprende H₂) y las reacciones son más limpias, formándose sólo trazas de la flavanona **17**. Se ha reportado que incluso en medios básicos, la condensación aldólica puede formar mezclas de chalconas y flavanonas.^{452,594,836}

El uso de bases débiles no fue efectivo (entradas 5 a 7). La piperidina ha sido reportada como un catalizador suave en numerosas reacciones de condensación aldólica.⁸³⁷⁻⁸⁴² En particular, se pueden citar la síntesis de 2'-hidroxichalconas,^{435,842} síntesis de homoisoflavonoides por reacción de benzaldehídos con cromonas (en posición α al carbonilo)⁸⁴⁰ y la síntesis de piranochalconas a partir de 7-hidroxi-8-acetilcumarinas y benzaldehídos.⁸⁴¹ Sin embargo, intentos de realizar la condensación aldólica en presencia de esta base fueron negativos, recuperándose los reactivos de partida. Un resultado similar se obtuvo por tratamiento con AcONa en EtOH absoluto.⁸⁴² El tratamiento con K₂CO₃⁸⁴³ condujo a un 23% del compuesto de adición aldólica **18**. No se observó la formación del aducto de Michael **19** ni de la arilidenflavanona **20** en cantidades apreciables en ninguna de las condiciones ensayadas (en todos los casos en presencia de disolvente). Es interesante mencionar que, en la síntesis de chalconas en disolución no se ha reportado la formación de aductos como **19** en cantidades significativas.^{844,845} Sin embargo, en algunos casos, como en la reacción entre la acetofenona y 2-piridinacarboxaldehído o 2-quinolinacarboxaldehído en medio básico (NaOH hidroalcohólico), aún utilizando cantidades equimolares de los reactivos, se forma sólo el aducto de Michael correspondiente, debido a que el átomo de nitrógeno en posición 2 facilita la adición conjugada.⁸⁴⁶⁻⁸⁴⁸ En estos casos, las chalconas correspondientes se pueden obtener en altos rendimientos agregando piridina al medio de reacción. Los aductos de Michael se pueden formar en cantidades apreciables cuando la reacción de condensación aldólica se realiza sin disolvente,⁴⁵⁴ por reacción entre una 2'-hidroxiacetofenona y una 2'-hidroxichalcona en medio básico,^{849,850} o bien utilizando dos moles de 2'-hidroxiacetofenona y uno de benzaldehído en líquidos iónicos.^{846,851,852} Se ha reportado que compuestos como **20** se forman por condensación aldólica en presencia de un exceso de aldehído.^{726,853}

Dado que todos los compuestos (**16-19**) presentan el mismo patrón de sustitución en el anillo A, se observan espectros de ¹H-RMN similares para estos anillos. Lo mismo es válido para los anillos B. El fragmento C₃ de los compuestos **16-19** presenta características distintivas en los espectros de ¹H y ¹³C-RMN. De acuerdo a lo esperado, la formación de **16** es estereoselectiva; formándose solamente el isómero *E*. Esto se confirma por el valor de la constante de acoplamiento entre los protones olefínicos (H _{α} y H _{β}), $J_{\alpha,\beta} = 15.5$ Hz, que corresponde a una estereoquímica *trans*. El espectro de masa de **17** es muy similar al de **16** dado que ambos compuestos se isomerizan parcialmente en el espectrómetro de masas. Por este motivo, el espectro de masas de cualquiera de estos compuestos muestra una superposición de los picos característicos de ambos. El espectro de ¹H-RMN de **18** muestra un sistema ABX⁸⁵⁴⁻⁸⁵⁷ correspondiente al fragmento C₃: aparece un doblete de dobletes a 5.30 ppm (H₃, $J_{3,2a} = 7.0$, $J_{3,2b} = 5.2$ Hz), y un multiplete en el entorno de 3.3 ppm (dos dobletes de dobletes superpuestos, correspondientes a H_{2a} y H_{2b}). Se observa además un singulete nítido a 12.97 ppm que corresponde al 2'-OH y un singulete ancho a 3.65 ppm correspondiente al 3-OH. El espectro de ¹³C-RMN muestra tres señales a 191.9, 47.3 y 70.3 ppm correspondientes respectivamente al carbonilo, CH₂ (C _{α}) y CHOH (C _{β}).

Se ha reportado que en estado puro cristalino, las β -hidroxicetonas de tipo **18** son muy estables frente a medios ácidos fuertes; por ejemplo resisten la deshidratación en AcOH a reflujo conteniendo una cantidad catalítica de H₂SO₄ o bien en H₃PO₄ / etanol a reflujo. Sin embargo cuando se someten a condiciones básicas, pierden agua, formando el correspondiente compuesto carbonílico α,β -insaturado. La estabilidad frente a medios ácidos se debe al fuerte enlace de hidrógeno intramolecular entre los grupos 2'-OH y carbonilo e intermolecular entre los grupos 2-OH, que inhiben la deshidratación catalizada por ácidos. El primer paso bajo condiciones básicas es la ruptura de estos enlaces inter e intramoleculares.⁴⁵⁵ El compuesto **19** es simétrico y no posee centros quirales. Sin embargo, el C₃ es un centro proquiral (ver anexo A), por lo que los protones metilénicos son químicamente no equivalentes (diastereotópicos).⁸⁵⁸ El espectro de ¹H-

RMN de **19** muestra un multiplete centrado en 3.58 ppm (dos dobletes de dobletes superpuestos) correspondiente a los H metilénicos y un multiplete a 4.00 ppm correspondiente al H metínico. La arilidenflavanona **20** se obtiene con configuración *trans* siendo sus datos espectroscópicos consistentes con los reportados.⁸⁵⁹ Para la desprotección del grupo metilo de **16** se utilizaron diferentes condiciones (Esquema 3, Tabla 2).



Esquema 3. Desprotección de 2'-hidroxi-4-metoxichalcona, **16**

Entrada	Condiciones	Productos (%)	
		1	2
1	BBr_3 / CH_2Cl_2 anhidro, T.A., 2 h ^{470,471}	No hay reacción	
2	BBr_3 / tolueno anhidro, reflujo, 12 h ^{470,471}	No hay reacción	
3	AlCl_3 , 100 °C, 1 h ^{470,471}	Descomposición	
4	AlCl_3 / benceno anhidro, reflujo, 6 h ^{470,471}	30 ^a	
5	$\text{BF}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ / CH_2Cl_2 anhidro, T.A., 2 h ^{488,489}	55 ^b	35

^a: se recuperó 25% de **16**, ^b: se recuperó 3% de **16**

Tabla 2. Desprotección de 2'-hidroxi-4-metoxichalcona, **16**

La desprotección de **16** utilizando BBr_3 (en una relación molar BBr_3 : **16** = 2 : 1), a temperatura ambiente o a reflujo no fue eficaz (entradas 1 y 2). En ambos casos se formó un precipitado color rojo naranja luego del agregado del primer mol de BBr_3 por lo que se decidió utilizar 2 moles. El tratamiento de estos precipitados con HCl diluido regeneró el reactivo de partida (color amarillo). Se supone que se formó un complejo por coordinación del átomo de boro del BBr_3 y los átomos de oxígeno de los grupos carbonilo y 2'-OH de la chalcona (Figura 88). Esto es razonable porque se ha reportado que el ácido bórico⁸⁶⁰ o sus derivados (BF_3 ,⁸⁶¹ $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ^{862,863}) forma complejos con diferentes flavonoides (chalconas, flavonas, flavonoles). En particular, se ha reportado que el tratamiento de 2'-hidroxichalcona con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ en tolueno a reflujo forma complejos como el indicado en la figura 88.⁸⁶⁴ El mismo complejo se obtiene por tratamiento de 2'-hidroxiacetofenona y benzaldehído con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ en Ac_2O a reflujo. Estos complejos en general son poco solubles, aun en disolventes polares.⁸⁶⁰ En forma análoga, 2'-hidroxi-4'-metoxiacetofenona forma un precipitado cristalino de estructura desconocida al ser tratada con BF_3 .⁵²⁹ En particular, el ácido bórico reacciona específicamente con diversos flavonoides, produciendo un corrimiento batocrómico del λ_{max} (base del método espectrofotométrico para la detección de flavonoides).⁸⁶⁵

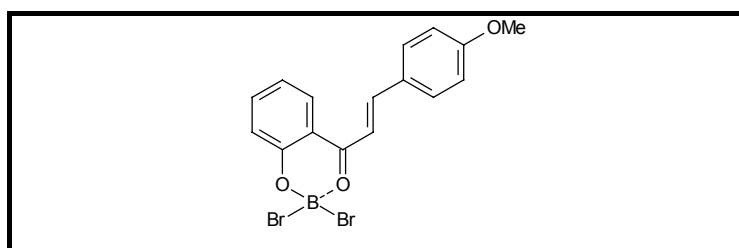
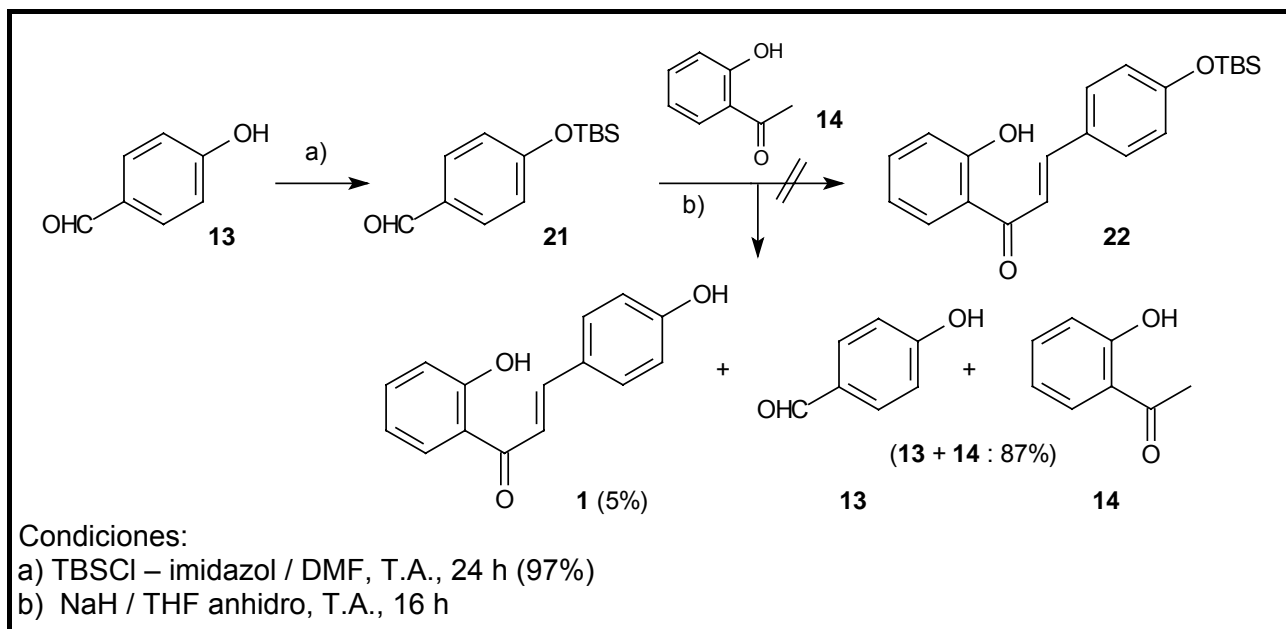


Figura 88. Estructura probable del complejo formado entre el BBr_3 y la chalcona **16**

El tratamiento de **16** con AlCl_3 en benceno a reflujo condujo a una mezcla de la cual se aisló un 30% de dihidroxichalcona, **1**, recuperándose 25% del material de partida (entrada 4), formándose además otros tres productos cuya estructura no fue posible determinar. Con el uso de $\text{BF}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente (entrada 5) se logró una desprotección casi cuantitativa, aislándose un 55% de **7** y 35% de **8** (rendimiento combinado: 90%), recuperándose sólo un 3% de reactivo de partida. En vista de estos resultados, se concluye que, dentro de las condiciones ensayadas en la Tabla 1, el mejor método para realizar la condensación aldólica consiste en el uso de NaH como base a temperatura ambiente en THF (entrada 4). Sin embargo, dado que la desprotección del grupo metilo transcurrió, en el mejor de los casos, con rendimientos moderados (55%) (Tabla 2, entrada 5), el rendimiento global para la obtención de **1** en las dos etapas fue del 49%. Con el objeto de mejorar el rendimiento de obtención de **1** se decidió utilizar otros grupos protectores.

3.1.1.2 Grupo protector sililo

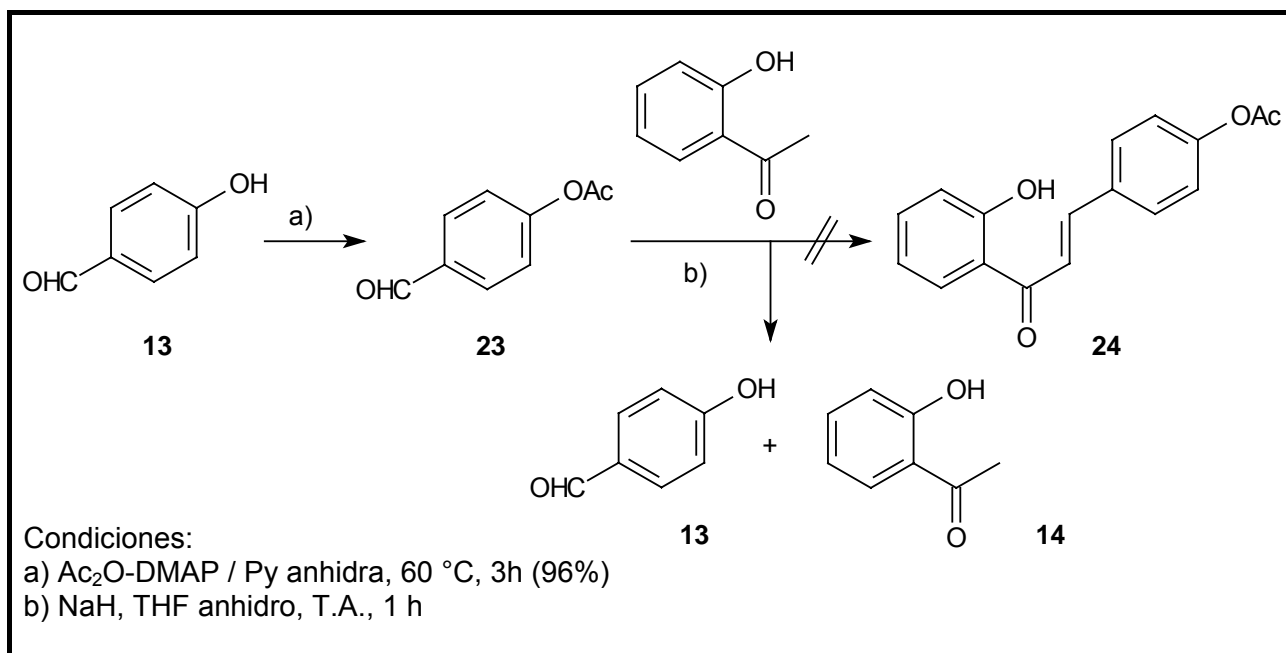
Se ha reportado que la reactividad de los éteres fenólicos de sililo frente a diversas condiciones básicas (entre ellas NaH y reactivos de alquil-litio) es baja.⁸⁶⁶⁻⁸⁷⁰ La protección de hidroxilos fenólicos se puede realizar por tratamiento del fenol correspondiente con cloruro de trimetilsililo o de *t*-butildimetilsililo en diferentes condiciones.^{456,866,867,869,871-876} El método más ventajoso consiste en el uso de imidazol como catalizador y DMF como disolvente.^{456,869,873,876} Por medio de este método se pueden convertir diversos alcoholes y fenoles en los correspondientes éteres de dimetil *t*-butilsililo en condiciones suaves con altos rendimientos. El tratamiento de *p*-hidroxibenzaldehído con cloruro de *t*-butildimetilsililo en DMF a temperatura ambiente en presencia de imidazol formó el correspondiente éter de sililo **21** en un 97% de rendimiento. Sin embargo, el tratamiento de este último con NaH y 2'-hidroxiacetofenona, **14**, en THF a temperatura ambiente con el objeto de obtener la sililoxichalcona **22**, condujo a una mezcla de la cual se aislaron principalmente productos de desililación (Esquema 4). La reacción con *n*-BuLi en hexanos a temperatura ambiente^{877,878} formó una mezcla compleja de difícil separación, de la cual se aisló un 2% de **1** en forma impura, no detectándose **22**.



Esquema 4. Intentos de síntesis de 2'-hidroxi-4-t-butildimetilsililoxichalcona, **22**

3.1.1.3 Grupo protector acetato

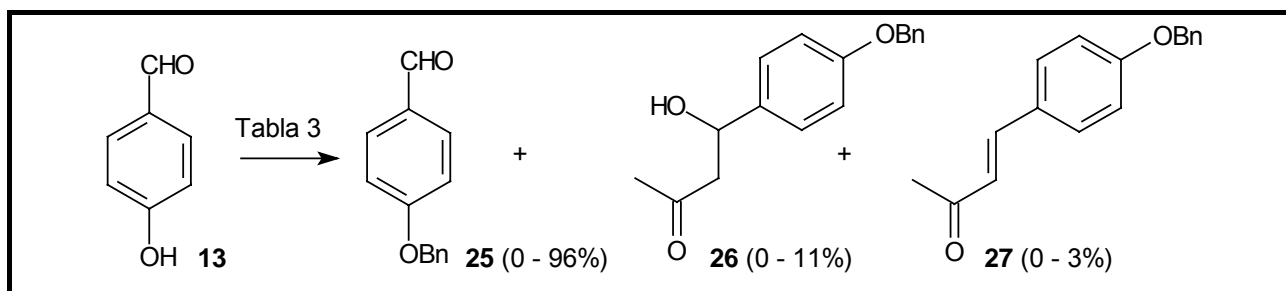
Se intentó el uso de este grupo protector dada su facilidad de remoción,^{491,879-881} en particular aplicada a flavonoides.^{490,882-884} El tratamiento de *p*-hidroxibenzaldehído **13** con Ac₂O / Py en presencia de DMAP a 60°C⁸⁸⁵⁻⁸⁹⁵ condujo al correspondiente acetato **23** en un 96% de rendimiento. Sin embargo, el tratamiento de este último con **14** y NaH /THF a temperatura ambiente sólo produjo la desprotección del acetato, recuperándose una mezcla de *p*-hidroxibenzaldehído y 2'-hidroxiacetofenona (Esquema 5).



Esquema 5. Intentos de síntesis de 2'-hidroxi-4-acetoxichalcona, **24**

3.1.1.4 Grupo protector bencilo

La síntesis de *p*-benciloxibenzaldehído **25** se realizó por bencilación de *p*-hidroxibenzaldehído con cloruro de bencilo en diferentes condiciones, como se indica en Esquema 6 y Tabla 3. La bencilación con NaH en THF a reflujo⁴⁶⁰ dio bajo rendimiento de **25** (entrada 1). Diversos autores han reportado la bencilación de *p*-hidroxibenzaldehído con cloruro o bromuro de bencilo, utilizando K₂CO₃ en acetona como disolvente a reflujo con altos rendimientos (82 - 97%).^{291,459,896-900} La bencilación se realizó entonces en acetona y K₂CO₃, por calentamiento a reflujo por 48 horas y condujo a **25** en buen rendimiento (entrada 2). Se formaron además, pequeñas cantidades de 4-hidroxi-4-(4-benciloxifenil)-2-butanona, **26**, junto con 4-benciloxifenil-3-buten-2-ona, **27**, por adición y condensación aldólica de **25** con la acetona usada como disolvente. La constante de acoplamiento entre los protones olefínicos de **27** es $J = 16.2$ Hz, indicando una estereoquímica *trans*. El seguimiento de la reacción se realizó por TLC y muestra que sólo luego de que el OH fenólico se protege en forma de éter bencilico, el grupo CHO puede reaccionar con la acetona utilizada como disolvente para dar los productos de adición y condensación antedichos. Esta observación es consistente con el hecho que, para obtener chalconas por condensación aldólica, es necesario realizar la protección de todos los grupos fenólicos de los reactivos involucrados, como se verá más adelante (sección 3.1.1.7).


Esquema 6. Síntesis de *p*-benciloxibenzaldehído, **25**

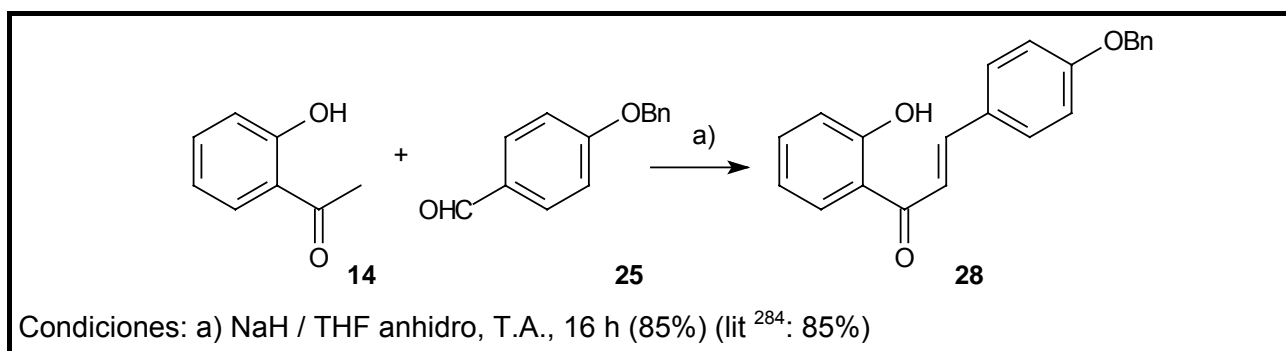
Entrada	Condiciones ^a	Productos (%)		
		25	26	27
1	BnCl - NaH / THF anhidro, reflujo, 24 h	< 10	-	-
2	BnCl - K ₂ CO ₃ / acetona anhidra, reflujo, 48 h	78	11	3
3	BnCl - KOH / DMSO, 100 °C, 1 h	Descomposición		
4	BnCl - K ₂ CO ₃ / DMF, reflujo, 6 h	96	-	-

^a : en todos los casos se utilizó una relación BnCl : **13** = 1.1 : 1

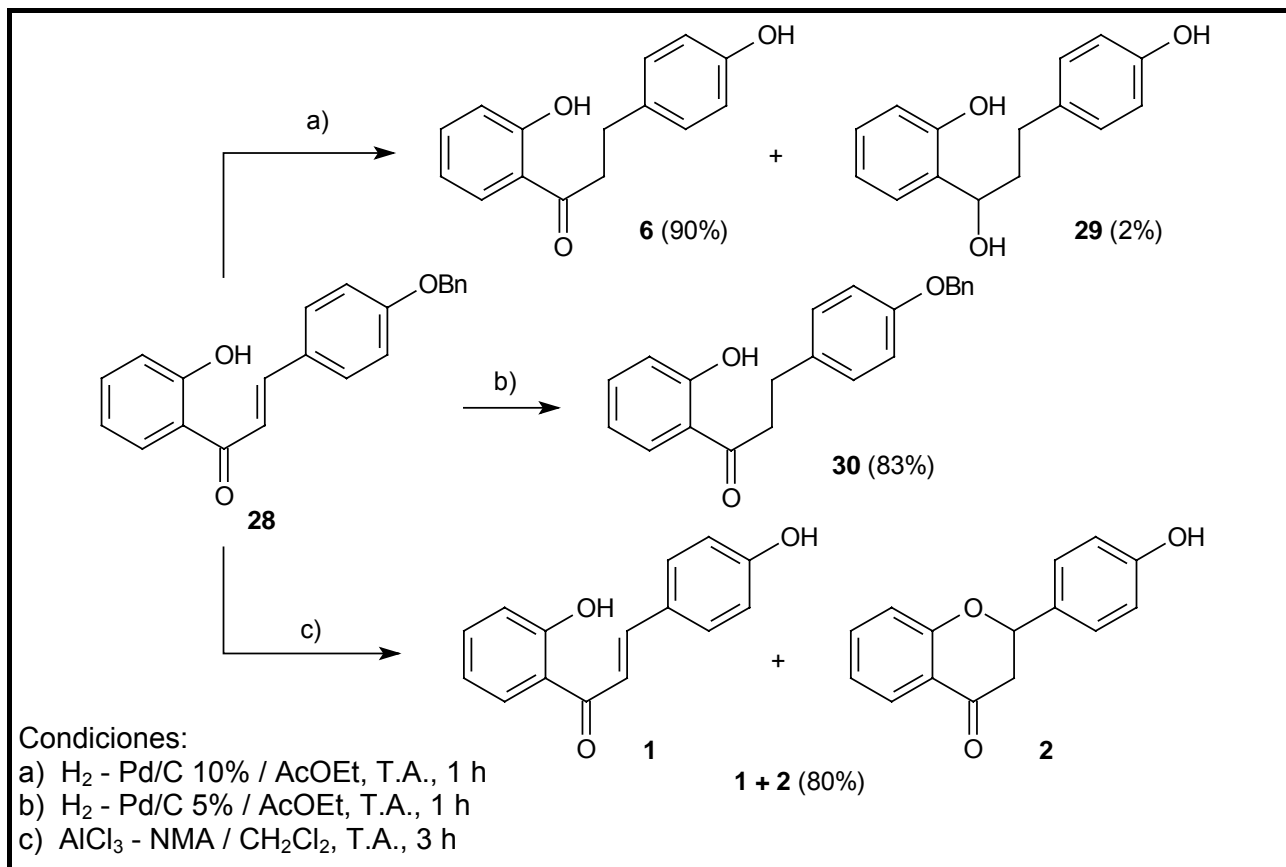
Tabla 3. Síntesis de *p*-benciloxibenzaldehído, **25**.

Si bien la reacción de condensación no es sorprendente, las referencias antes citadas^{459,896-900} no la indicaban en estas condiciones. Se ha reportado la formación de 1-fenil-1-buten-3-onas por condensación de benzaldehídos con acetona utilizando NaOH acuoso a temperatura ambiente,⁹⁰¹ pero no con K₂CO₃ en acetona a reflujo. Dado que la separación de la mezcla resultó dificultosa (los compuestos **25** - **27** poseen R_f similares) se decidió utilizar disolventes que no puedan reaccionar con el aldehído en las condiciones utilizadas. En primera instancia se decidió utilizar DMSO, ya que se ha reportado que en la oxidación de alcoholes bencílicos a aldehídos en DMSO como disolvente, la oxidación se “detiene” en el estado de oxidación del aldehído.⁹⁰² En particular, se reporta la síntesis de **25** por tratamiento de 4-benciloxibencilalcohol con catalizadores de Pd en DMSO-H₂O a 80°C y 30 bar.⁹⁰² Sin embargo, en nuestro caso el uso de DMSO a 100 °C en presencia de KOH^{462,463,496} (entrada 3), produjo una descomposición total, posiblemente por oxidación de **13**. La mejor opción consistió en usar DMF como disolvente en presencia de K₂CO₃,^{457,458,461} con lo que el rendimiento mejoró mucho en tiempos de reflujo más cortos, y la reacción fue más limpia, obteniéndose exclusivamente el aldehído bencilado **25**.

La condensación aldólica de 4-benciloxibenzaldehído con 2'-hidroxiacetofenona, realizada en las condiciones antes indicadas (NaH / THF, TA, 16 h), produjo 2'-hidroxi-4-benciloxichalcona, **28**, en buen rendimiento, comparable a lo reportado en la literatura (Esquema 7).


Esquema 7. Síntesis de 2'-hidroxi-4-benciloxichalcona, **28**

Como se indicó en la sección 1.3.1.1.1, la aplicación de $\text{BF}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ a la desprotección de tioanálogos de metoxichalconas y benciloxichalconas fue realizada con éxito por Konieczny *et al.*^{488,489} Sin embargo, en vista de resultados obtenidos en la Tabla 2 (se formó un porcentaje apreciable de flavanona), este método no se intentó en este caso. Se decidió realizar la desprotección de **28** por hidrogenación catalítica y con AlCl_3 -*N,N*-dimetilaniлина (NMA) (Esquema 8).



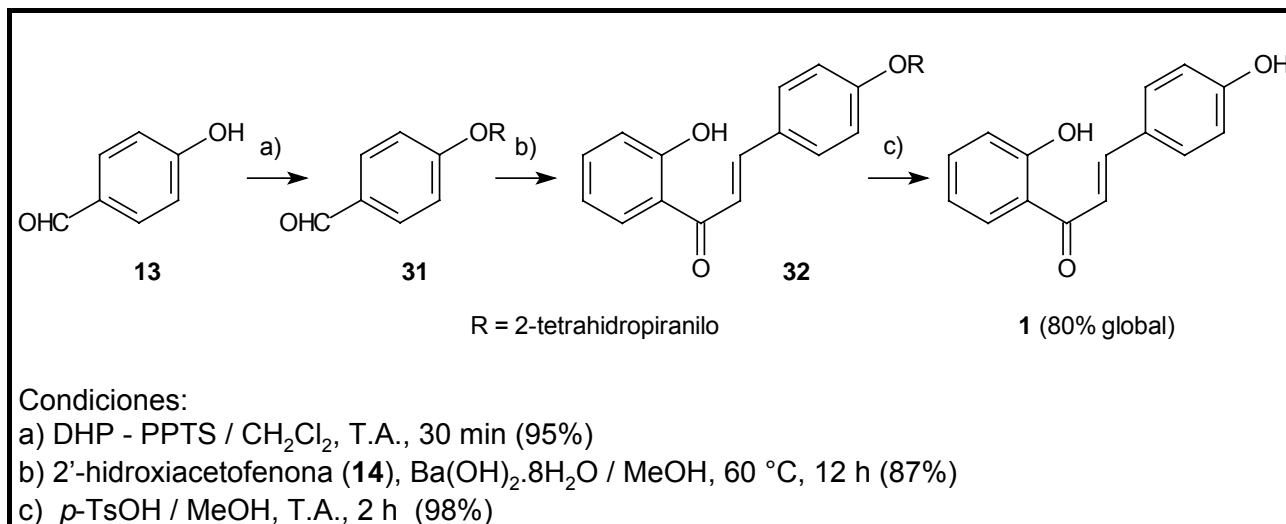
Esquema 8. Desprotección de 2'-hidroxi-4-benciloxichalcona, **28**

La hidrogenación a temperatura ambiente con Pd-C al 10% en AcOEt⁴⁹¹ produjo una reacción de debencilación y reducción del doble enlace, obteniéndose un 90% de 2',4'-dihidroxi-4-hidrochalcona, **6**, y un bajo porcentaje de 1-(2-hidroxifenil)-3-(4-hidroxifenil)-1-propanol, **29**, por reducción del grupo carbonilo a alcohol. El uso de Pd-C al 5%, en las mismas condiciones, produjo un 83% de 2'-hidroxi-4-benciloxidihidrochalcona, **30**, por hidrogenación del doble enlace conjugado a carbonilo. Por último, el tratamiento de **28** con un exceso de AlCl_3 en presencia de NMA en CH_2Cl_2 anhidro a temperatura ambiente^{488,489} condujo a una mezcla de **1** + **2**, con un rendimiento combinado del 80%, recuperándose un 5% del reactivo de partida.

3.1.1.5 Grupo protector tetrahidropiraniilo

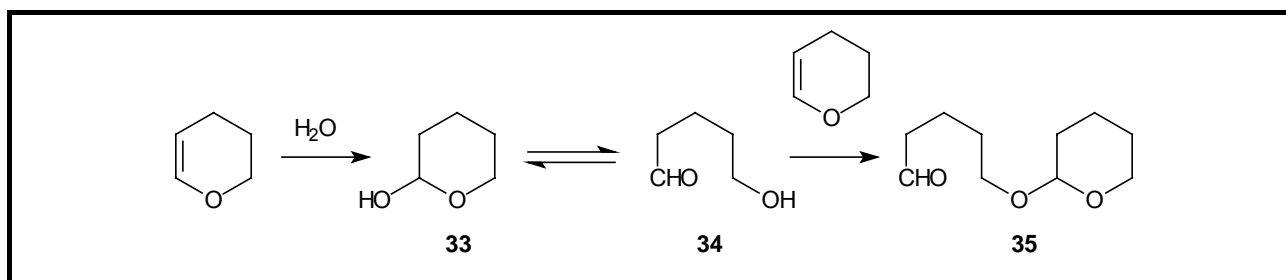
El tratamiento de 4-hidroxibenzaldehído **13** con dihidropirano (DHP) en presencia de *p*-toluenosulfonato de piridinio (PPTS)⁴⁵⁶ (ya sea preparado previamente o bien *in situ* por mezclado de las cantidades correspondientes de piridina anhidra y *p*-TsOH recristalizado)⁹⁰³ condujo al correspondiente éter de tetrahidropiraniilo **31** en un 95% de rendimiento (Esquema 9). La condensación aldólica con 2'-hidroxiacetofenona en presencia de $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ en MeOH²⁴⁸ formó la 2'-hidroxi-4-tetrahidropiraniiloxichalcona, **32**, en alto rendimiento (87%). Finalmente el grupo protector se removió casi cuantitativamente agitando con *p*-TsOH en MeOH (98%),²⁴⁸ para

dar la 2',4-dihidroxicalcona, **1**, en un rendimiento global para las 3 etapas de 80% (rendimiento global reportado: 41%⁵³³). La reacción de protección se realizó a temperatura ambiente en CH₂Cl₂. El análisis por TLC muestra que la reacción se completa a los 30 minutos, y en este punto la suspensión inicial se transforma en una disolución límpida. A diferencia de lo indicado por Sogawa *et al.*²⁴⁸ no se realizó la protección del grupo 2'-OH de la 2'-hidroxiacetofenona y se purificaron cromatográficamente los productos intermedios **31** y **32**, siendo caracterizados espectroscópicamente.



Esquema 9. Uso del grupo protector tetrahidropiranilo en la síntesis de 2',4- dihidroxicalcona, **1**

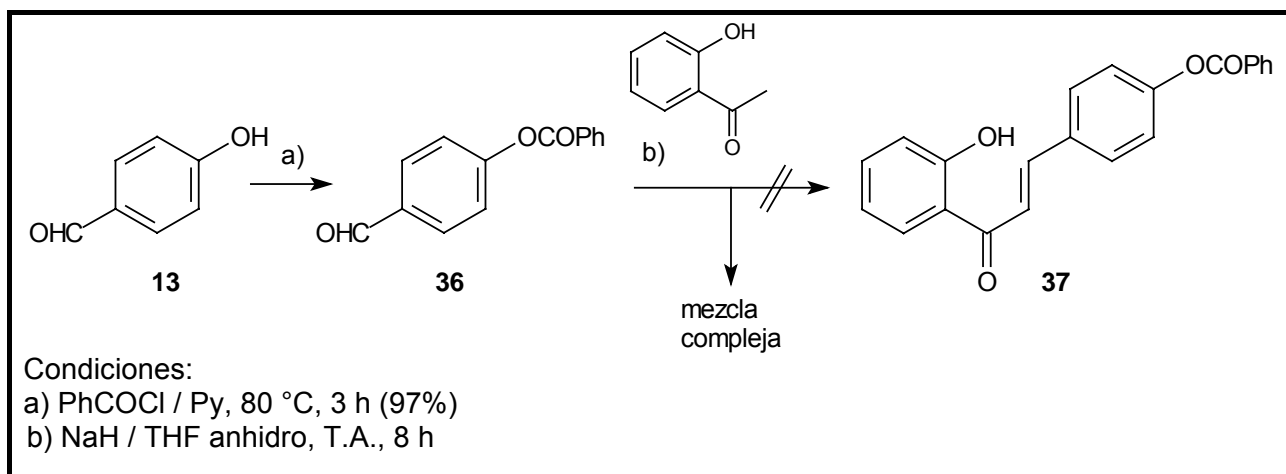
En un experimento previo, se realizó la síntesis de **32** sin purificar previamente el compuesto **31**. En este caso, se formaron, además de **32**, una serie de productos secundarios que dificultaron su purificación. La mezcla fue separada cromatográficamente, aislándose sólo un 64% de **32** en forma de aceite. Se aislaron además, los siguientes productos: tetrahidro-2H-piran-2-ol (valerolactol), **33**, 5-hidroxipentanal (valeraldehído), **34**, y 5-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi]pentanal, **35**. (Esquema 10). Estos compuestos fueron aislados y caracterizados por espectroscopía de ¹H y ¹³C-RMN, siendo los datos espectroscópicos coincidentes con los indicados en la literatura.^{904,905} Esto se explica porque el dihidropirano que impurifica al compuesto **31** sufre hidrólisis (el medio de reacción contiene agua aportada por el Ba(OH)₂·8H₂O), dando inicialmente el piranol **33** (forma cerrada), el cual se encuentra en equilibrio con el 5-hidroxipentanal **34** (forma abierta). Dado que el 2,3-dihidropirano es el producto de deshidratación de un hemiacetal, es razonable que en presencia de agua ocurra una hidratación (adición de una molécula de agua al doble enlace) formando el piranol **33**, hecho que se encuentra ampliamente referenciado.^{514,519,527,906-911} Posteriormente, una segunda molécula de 5-hidroxipentanal, **34**, ataca al DHP dando el 5-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi]pentanal, **35**. Por este motivo se consideró adecuado realizar la purificación de **31** antes de realizar la condensación aldólica.



Esquema 10. Productos formados por hidrólisis de dihidropirano

3.1.1.6 Grupo protector benzoato

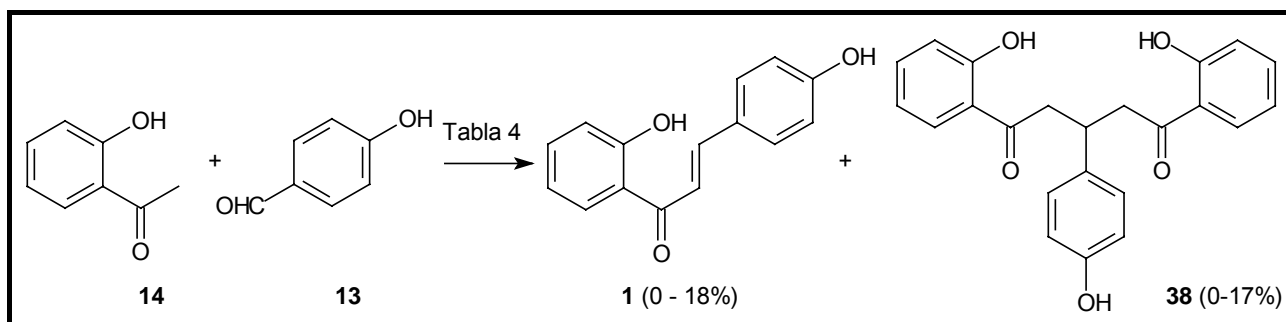
Se ha reportado el uso de este grupo protector en la síntesis de chalconas considerando que es más estable que el acetato frente al NaH y otras bases.^{456,484} El tratamiento de *p*-hidroxibenzaldehído con cloruro de benzoilo en piridina anhidra,^{912,913} produjo un 97% de 4-benzoiloxibenzaldehído, **36**. Sin embargo, los intentos de realizar la condensación aldólica con 2'-hidroxiacetofenona en presencia de NaH en THF anhidro (Tabla 1, entrada 4) con el objeto de obtener la chalcona **37**,^{446,914} condujeron a la formación de una mezcla compleja (Esquema 11).



Esquema 11. Intento de síntesis de 2'-hidroxi-4-benzoiloxichalcona, **37**

3.1.1.7 Síntesis sin utilizar grupos protectores

Como se indicó en 1.3.1, la información referente a la síntesis de chalconas sin utilizar grupos protectores es contradictoria ya que un cierto número de reportes que indican la posibilidad de realizar la condensación aldólica partiendo de los precursores no protegidos en tanto que otros indican que en estas condiciones la reacción de condensación aldólica transcurre con rendimientos muy bajos o nulos. En particular, recientemente se ha descrito la síntesis de 2',4-dihidroxi-chalcona, **1**, partiendo de **13** y **14** en condiciones básicas con rendimientos del 31-85%.^{427,430,448} En vista de esto, se intentó la síntesis directa de **1**, utilizando las condiciones reportadas para dicho compuesto en particular^{427,430,448} y para otras hidroxichalconas^{445,446,454,539,546,843,845,915} (Esquema 12, Tabla 4). Se utilizó una relación base : **14** = 3.3, excepto para las entradas 2, 9, 10 y 11 donde se utilizó un exceso de base. En todos los casos se obtuvieron rendimientos muy pobres o nulos. En ciertas condiciones se formaron además, pequeñas cantidades de 1,5-bis-(2-hidroxifenil)-3-(4-hidroxifenil)-1,5-pentanodiona, **38**.



Esquema 12. Intentos de síntesis directa de 2',4-dihidroxi-chalcona, **1**

Entrada	Condiciones	Productos (%)	
		1	38
1	NaOH / EtOH-H ₂ O 1:1 v/v, T.A., 24 h ⁴⁴⁸	no hay reacción ^a	
2	NaOH (10 eq.) / EtOH-H ₂ O 1:1 v/v, 60°C, 24 h ⁵³⁹	no hay reacción ^a	
3	KOH/EtOH, T.A., 24 h ^{427,430}	no hay reacción ^a	
4	KOH 50% p/v (10 eq.), reflujo, 8 h ⁵⁴⁶	no hay reacción ^a	
5	NaH / THF anhidro, T.A., 16 h ⁴⁴⁶	no hay reacción ^a	
6	NaH / THF anhidro, reflujo, 12 h ⁴⁴⁶	no hay reacción ^a	
7	Na / THF anhidro, reflujo, 12 h ⁴⁴⁶	10	4
8	EtONa / EtOH absoluto, reflujo, 12 h ⁴⁴⁵	10	6
9	EtONa / tolueno anhidro, reflujo, 12 h ⁴⁴⁵	8	3
10	K ₂ CO ₃ / 120 °C, 3 h ⁸⁴³ (sin disolvente)	5	17
11	bórax / 120 °C, 12 h ⁹¹⁵ (sin disolvente)	18	--
12	NaOH / 120 °C, 3 h ^{454,845} (sin disolvente)	Trazas ^a	--

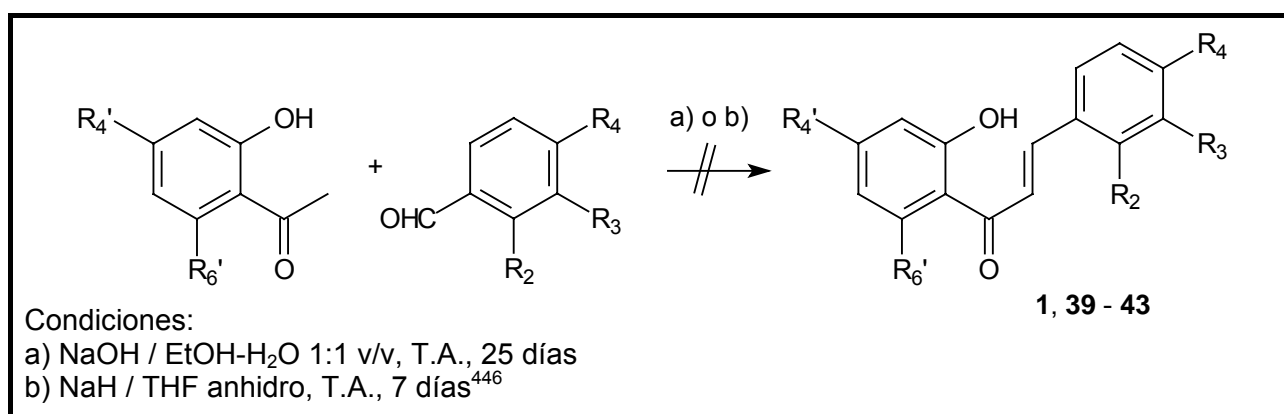
^a : se recuperan los reactivos

Tabla 4. Condiciones básicas utilizadas para la síntesis directa de **1**.

Se ha reportado que, al menos en algunos casos, la reacción de condensación aldólica transcurre más eficientemente utilizando NaOH sólido sin disolvente que en solución.^{454,845} Esto sería debido a que la deshidratación del aldol inicialmente formado transcurre más fácilmente en ausencia de disolvente, ya que en este caso existe una mayor concentración de reactivos. Sin embargo, en nuestro caso, el calentamiento de una mezcla de **13** + **14** en presencia de NaOH a 120 °C no condujo al resultado esperado pues sólo se formaron trazas de **1**, recuperándose los reactivos.

La formación de aductos como **38** no es inesperada; por ejemplo se ha reportado que en la síntesis de la 2',5',4-trihidroxichalcona por condensación de 4-hidroxibenzaldehído y 2',5'-dihidroxiacetofenona por calentamiento a 100 °C en presencia de KOH por 2 horas, conduce a una mezcla de chalcona y su aducto correspondiente en relación aproximada 2.5 :1.⁵⁴⁶

A los efectos de determinar si este comportamiento es general, se intentó también la síntesis de 2'-hidroxichalconas con OH libres en otras posiciones (Esquema 13, Tabla 5). Se utilizó una relación base : **14** = 1.1 x (1 + número total de OH libres), con resultados negativos en todos los casos. En conclusión, la presencia de grupos OH libres (excepto el 2'-OH de la acetofenona) en cualquier posición (tanto de la acetofenona como del aldehído) dificulta la reacción de condensación aldólica, y en el mejor de los casos se obtuvo sólo un 18% de **1**.



Esquema 13. Intentos de preparación de chalconas sin usar grupos protectores

Entrada	R ₄ '	R ₆ '	R ₂	R ₃	R ₄	producto
1	H	H	H	H	OH	1
2	OMe	OMe	H	H	OH	39
3	OH	OH	H	H	OMe	40
4	OH	OH	H	H	OH	41
5	OMe	OMe	H	OMe	OH	42
6	H	H	OH	H	H	43

Tabla 5. Chalconas cuya obtención por condensación aldólica fue imposible

Cuando los precursores tienen OH libres la condensación aldólica se ve dificultada por diferentes razones (Figura 89):

1) Con respecto al aldehído precursor. En el caso de 2- o 4-hidroxibenzaldehído, en medio alcalino se forman iones de estructura quinonoide (I) que disminuyen la electrofilia del grupo carbonilo. Se ha reportado además que en la síntesis de 5,3',5'-trihidroxi-7-metoxiflavanona usando 3,5-dihidroxibenzaldehído en condiciones alcalinas, la única reacción observada es la reacción de Cannizzaro del aldehído.⁵⁵⁰

2) Con respecto a la acetofenona precursora. En una reacción de condensación aldólica, el primer paso es una etapa de desprotonación del CH₃ adyacente a carbonilo. Factores que disminuyen la densidad de carga positiva del grupo carbonilo, hacen menos ácidos a estos protones, por ejemplo, la presencia de un OH en posición 4' causa este efecto. En este caso, el primer equivalente de base causa la deprotonación del 4'-OH, formando un fenóxido (estructura II). El ataque del segundo equivalente de base daría lugar a la formación del carbanión correspondiente (estructura III). Esta reacción se encuentra altamente desfavorecida.

En el caso de grupos OH en posición 2' (2'-hidroxiacetofenona), al agregar el primer equivalente de base el enlace de H se rompe (estructura IV) y se puede formar un complejo con el metal utilizado (por ejemplo Na⁺) (estructura V); un segundo equivalente de base quita un protón del CH₃ para dar el carbanión correspondiente (estructura VI). De esta forma, los grupos 2'-OH libres no impiden la reacción de condensación aldólica.

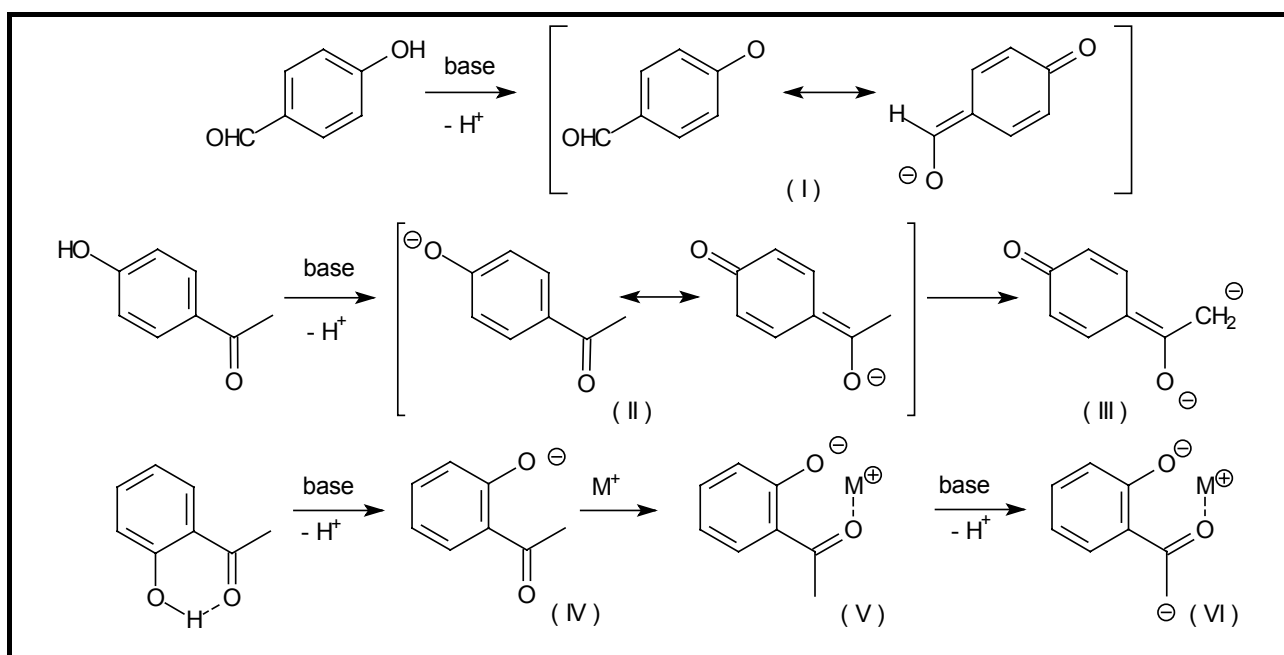
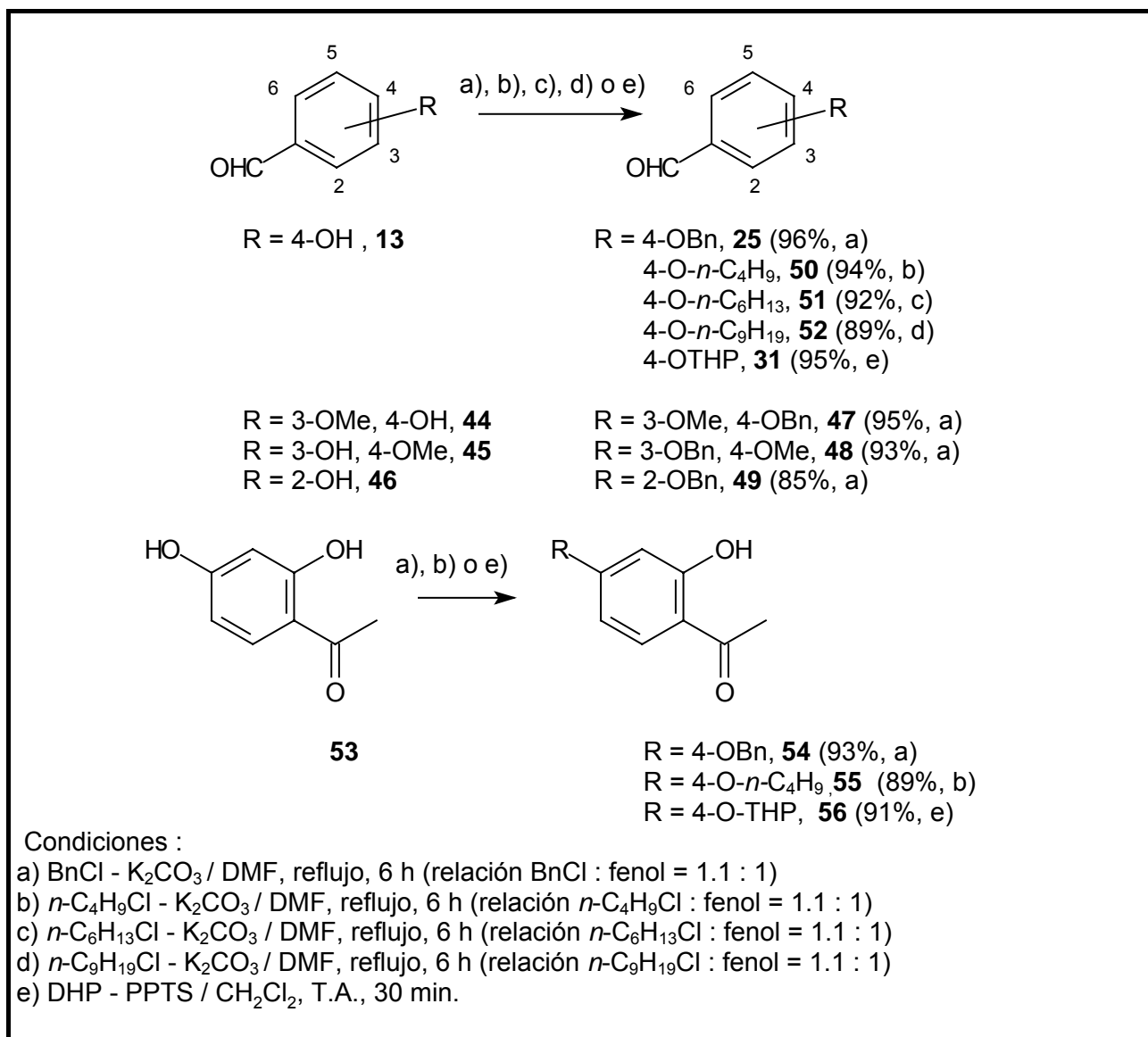


Figura 89. Condensación directa de hidroxiacetofenonas e hidroxibenzaldehídos

3.1.2 PREPARACION DE DIFERENTES 2'-HIDROXICHALCONAS

3.1.2.1 Preparación de diversos productos intermedios o precursores

Se prepararon diferentes aldehídos y 2'-hidroxiacetofenonas protegidos, usando las mejores condiciones halladas, como se indica en el Esquema 14. Los éteres de bencilo se prepararon por calentamiento con BnCl / K₂CO₃ en DMF a reflujo de los correspondientes fenoles libres. En forma análoga se prepararon los éteres de *n*-butilo, *n*-hexilo y *n*-nonilo, utilizando el agente alquilante adecuado. Los éteres de tetrahidropiraniolo se prepararon por tratamiento de los correspondientes fenoles libres con dihidropirano y *p*-TsOH / Py en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente.



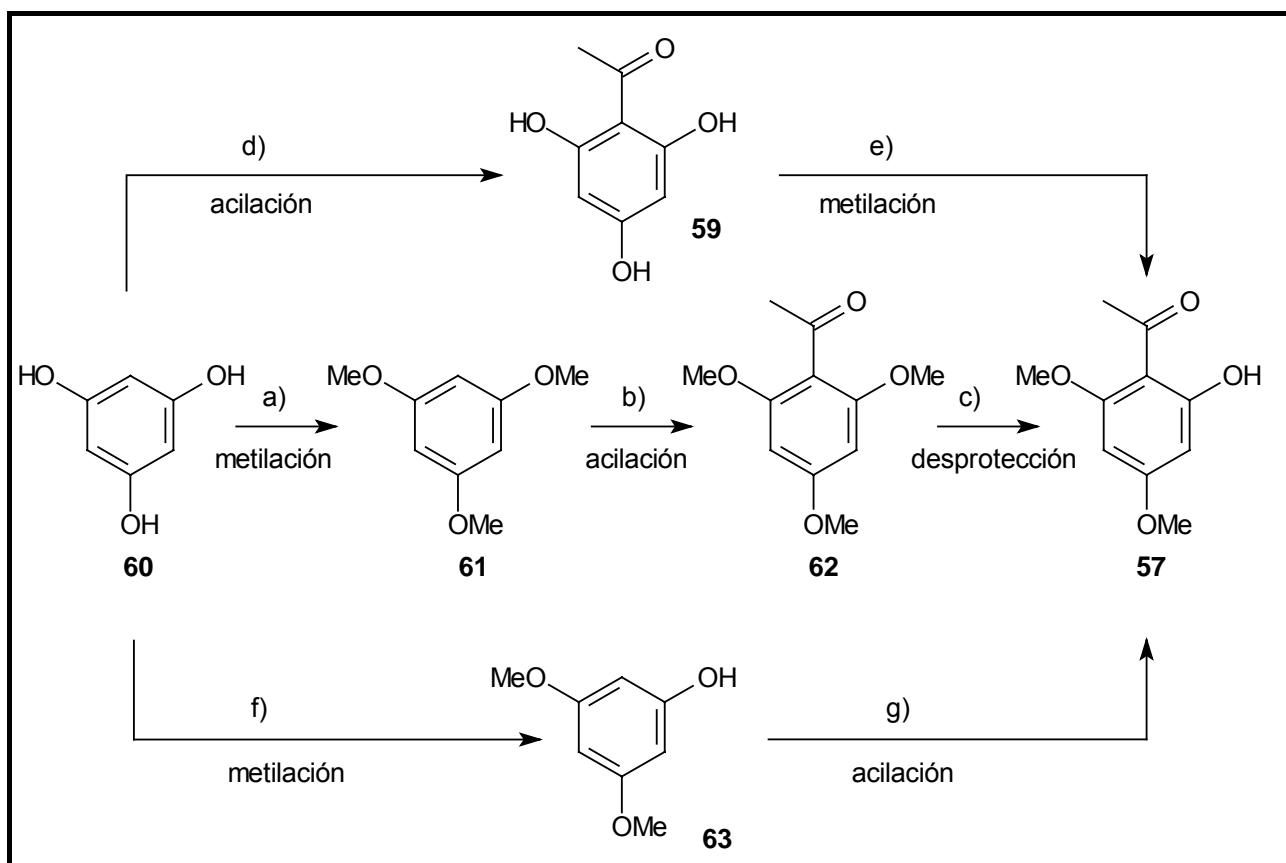
Esquema 14. Síntesis de diferentes precursores protegidos (benzaldehídos y 2'-hidroxiacetofenonas)

La síntesis de 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona (brevifolina), **57**, y 2'-hidroxi-4,6-dibenciloxiacetofenona, **58**, presentó un mayor grado de dificultad.

* Preparación de brevifolina, **57**.

En la bibliografía se describen tres métodos para preparar brevifolina a partir de floroglucinol, **60** (Esquema 15):

- 1) Por formación de 1,3,5-trimetoxibenceno (tri-O-metilfloroglucinol), **61**, conversión de este a 2,4,6-tri-O-metilfloroacetofenona, **62**, seguido de desprotección selectiva del grupo metilo en posición 2' para formar **57** (secuencia a- b- c)
- 2) Por preparación de floroacetofenona, **59**, y dimetilación en posiciones 4 y 6 (secuencia d- e)
- 3) Por preparación de O-dimetilfloroglucinol, **63**, y posterior acilación (secuencia f- g).



Esquema 15. Métodos reportados para la síntesis de 2-hidroxi-4,6-dimetoxiacetofenona, **57**

Un análisis de los métodos muestra lo siguiente:

Método 1:

a) Metilación. En la metilación de floroglucinol y compuestos relacionados, el resultado de la reacción (naturaleza de los productos y sus porcentajes) varía con cambios mínimos en las condiciones experimentales (disolvente, concentración, temperatura y pH⁹¹⁶⁻⁹¹⁸). Por ejemplo, se ha reportado la obtención del trimetilfloroglucinol en altos rendimientos a partir de floroglucinol, con Me₂SO₄ o MeI en medio básico y disolventes polares, utilizando métodos de calentamiento tradicionales^{916,919-924} o microondas.⁹²⁴ Algo similar ocurre cuando se realiza la metilación con Me₂SO₄ o MeI en solución etérea. En este caso, además del producto mayoritario (trimetilfloroglucinol) se obtiene mono y dimetiléter de floroglucinol.⁹¹⁷ Por el contrario, cuando se trata floroglucinol con MeI - KOH en H₂O a pH neutro y temperaturas inferiores a 100 °C, se obtienen pentametil y hexametilfloroglucinol.⁹¹⁸ La metilación también se puede realizar con metanol en presencia de H₂SO₄⁹²⁵ u otros catalizadores ácidos.⁹²⁶

b) Acilación. Trimetilfloroacetofenona **62** se puede preparar por acilación de trimetilfloroglucinol con AcCl o Ac₂O en presencia de H₂SO₄ concentrado⁹¹⁹ o ácidos de Lewis,^{921,924,927} en ocasiones por calentamiento con microondas.⁹²⁴ Otra opción consiste en la síntesis por medio de una reacción de Hoesch. En este caso, se trata trimetilfloroglucinol con MeCN en éter anhidro en presencia de ZnCl₂ y HCl gas.^{928,929} La reacción se realiza en tres días porque la mezcla de reacción debe saturarse dos veces con HCl gas.⁹³⁰ La primera etapa involucra la formación del electrófilo activo^{930,931} (nitrilo protonado o complejo nitrilo-ácido de Lewis) que conduce a la sal de iminio de trimetilfloroacetofenona, **64**,^{928,929} la cual en ocasiones se puede aislar como su correspondiente imina. Posteriormente, la sal **64** se somete a una hidrólisis ácida para dar trimetilfloroacetofenona. Otra opción consiste en el tratamiento de trimetilfloroglucinol con MeCN, en presencia de CF₃SO₃H en H₂O.⁹³²

c) Desprotección. La facilidad de desproteger selectivamente el grupo 2'-OH se debe a la formación de enlace de H intramolecular entre este grupo y el C=O en el producto **57**. Esta reacción de desprotección se puede realizar con reactivos comunes como AlCl₃^{470,471} o BBr₃.⁴¹⁹ Se ha reportado que el AlCl₃ causa una ruptura selectiva adyacente a un grupo aldehído o cetona sin afectar otros grupos OMe presentes en la molécula.^{470,471} Esta reacción se puede llevar a cabo sin disolvente o bien en benceno o nitrobenzono⁹³³ (en clorobenceno se forma una mezcla de brevifolina, **57**, productos monometilados en 4 y 6 y floroacetofenona, **59**⁹³³).

Método 2:

d) Acilación. La síntesis de floroacetofenona se realiza por acilación de floroglucinol en condiciones semejantes a la acilación de **61** (MeCN en éter anhidro en presencia de ZnCl₂ y HCl⁹³⁴⁻⁹³⁶ o MeCN / CF₃SO₃H⁹³² para dar una sal de iminio que luego se hidroliza, o bien usando Ac₂O con BF₃·Et₂O).⁹³⁷

e) Metilación. La metilación directa de floroacetofenona se ha reportado en diferentes oportunidades, con resultados variables, de acuerdo a las condiciones usadas (temperatura, número de moles de base). Por ejemplo, el tratamiento de floroacetofenona con MeI o Me₂SO₄, y K₂CO₃ en acetona, conduce a la formación de trimetilfloroacetofenona en altos rendimientos^{935,937-943} o bien a mezclas de brevifolina y productos O-monometilados en posiciones 4' y 6'.^{936,944} En otros trabajos se ha reportado C-metilación. Por ejemplo, por tratamiento con el sistema MeI - K₂CO₃ / acetona se forma 2'-hidroxi-3'-metil-4',6'-dimetoxiacetofenona,^{945,946} y con MeI - KOH / MeOH los siguientes productos: 3',5'-dimetilfloroacetofenona, 3'-metilfloroacetofenona, 2'-hidroxi-3'-metil-4',6'-dimetoxiacetofenona, 5-acetil-1,1,3,3-tetrametil-4-ciclohexen-4-ol-2,6-diona y 5-acetil-1,3,3-trimetil-4-ciclohexen-4-ol-2,6-diona.⁹⁴⁷

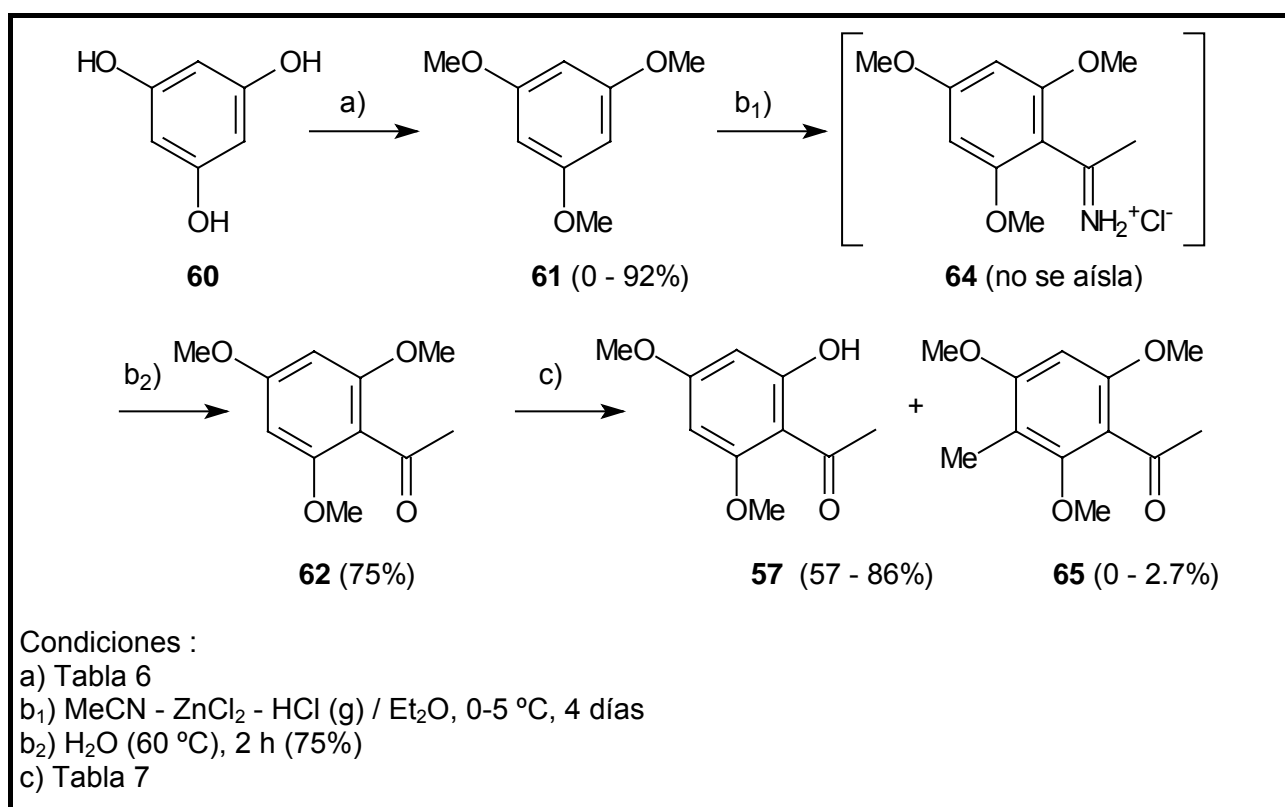
Método 3:

Este método, si bien tiene una etapa menos de síntesis, posee dos desventajas: a) la preparación de O-dimetilfloroglucinol, **63**, reportada por metilación directa con MeOH en medio ácido, transcurre con bajos rendimientos (< 50%).⁹⁴⁸⁻⁹⁵⁰ Alternativamente, **63** se puede obtener por demetilación de trimetilfloroglucinol con BCl₃, o 2-(dietilamino)etanotiol,⁹⁵¹⁻⁹⁵⁵ pero esta reacción también tiene bajos rendimientos y además agrega una etapa más a la secuencia. La acilación de **63** se puede realizar con MeCN - ZnCl₂ - HCl /éter,⁹⁵⁶ Ac₂O - BF₃^{957,958} o AcCl - BCl₃.⁹⁵⁹ Alternativamente, se puede aplicar la siguiente secuencia: primero se realiza una benzoilación de floroacetofenona en condiciones controladas para dar una mezcla de 2-O- y 4-O-benzoilfloroacetofenona. Luego metilación del isómero 2-O- para dar 2-benzoiloxi-4,6-dimetoxiacetofenona y finalmente hidrólisis del grupo benzoilo en posición 2'.⁹⁵⁶

En vista de estos antecedentes se decidió realizar la síntesis de brevifolina, **57**, mediante la secuencia a- b- c del Esquema 15 (ver Esquema 16). En una primera etapa se intentó la síntesis de trimetilfloroglucinol (1,3,5-trimetoxibenceno), **61**, por metilación exhaustiva de floroglucinol, en diversas condiciones (Tabla 6). Se obtuvieron altos rendimientos de **61** utilizando Me₂SO₄ / K₂CO₃ en acetona^{916,921-923} (entrada 4). En estas condiciones no se observó la formación de productos C-metilados, pero se formaron trazas de diacetona alcohol y óxido de mesitilo. A continuación se realizó una acilación de **61**, por tratamiento con CH₃CN en solución de éter anhidro saturado de HCl (g) y en presencia de un ácido de Lewis (ZnCl₂).⁹⁵⁶ En la reacción se formó la sal de iminio **64**,

que no se aisló, sino que fue sometida a una hidrólisis a temperatura controlada (60°C) formando una mezcla de la cual se aisló un 75% de trimetilfloroacetofenona (2,4,6-trimetoxiacetofenona), **62**. Cuando se realizó la hidrólisis a temperatura de ebullición, se regeneró cuantitativamente trimetilfloroglucinol. En este caso ocurrió una reacción de desacetilación; esto es razonable pues la hidrólisis se realizó en un medio muy ácido. Un examen posterior de la literatura muestra que esta reacción de desacetilación no ha sido reportada para este compuesto en particular pero sí en casos similares. Por ejemplo, 2,4,6-trimetilfloroacetofenona al ser tratada con SnCl₄ en ClCH₂CH₂Cl a 0°C da un 90% de trimetilfloroglucinol,⁹⁶⁰ mientras que 2,4,6-trimetoxibenzaldehído al ser tratado con Sc(CF₃SO₃)₃ en MeOH sufre una deformilación rápida dando trimetilfloroglucinol y formiato de metilo.⁹⁶¹

Finalmente, **62** se demetiló selectivamente en posición *orto* al grupo acetilo para dar brevifolina, **57** (Tabla 7). El calentamiento de **62** con AlCl₃ (sin disolvente) condujo a un rendimiento aceptable de **57**, no recuperándose el material de partida. El tratamiento con AlCl₃ utilizando benceno como disolvente mejoró sensiblemente el rendimiento, recuperándose trazas del reactivo sin reaccionar y se formó además un bajo porcentaje de 2,4,6-trimetoxi-3-metilacetofenona, **65**.⁹⁶² Considerando las condiciones óptimas para cada una de las etapas el rendimiento global fue del 59%. (a: 92% (Tabla 6, entrada 4); b: 75%, c: 86% (Tabla 7, entrada 2).



Esquema 16. Síntesis de brevifolina, **57**

Entrada	Condiciones	Rendimiento de 61
1	Me ₂ SO ₄ - KOH / MeOH, reflujo 24 h ⁹²⁰	11%
2	Me ₂ SO ₄ / NaOH 10%, reflujo 12 h ⁹¹⁶	Trazas
3	Me ₂ SO ₄ - MeOH / H ₂ SO ₄ , reflujo 12 h ⁹²⁵	No hay reacción
4	Me ₂ SO ₄ - K ₂ CO ₃ / acetona, reflujo 48 h ^{916,921-923}	92%

Tabla 6. Metilación de floroglucinol, **60**.

Entrada	Condiciones	Productos (%)
1	AlCl_3 , 100 °C, 3 h ^{470,471}	57 (57%)
2	AlCl_3 / benceno anhidro, reflujo 8 h ^{470,471}	57 (86%), 62 (1.5%), 65 (2.7%)

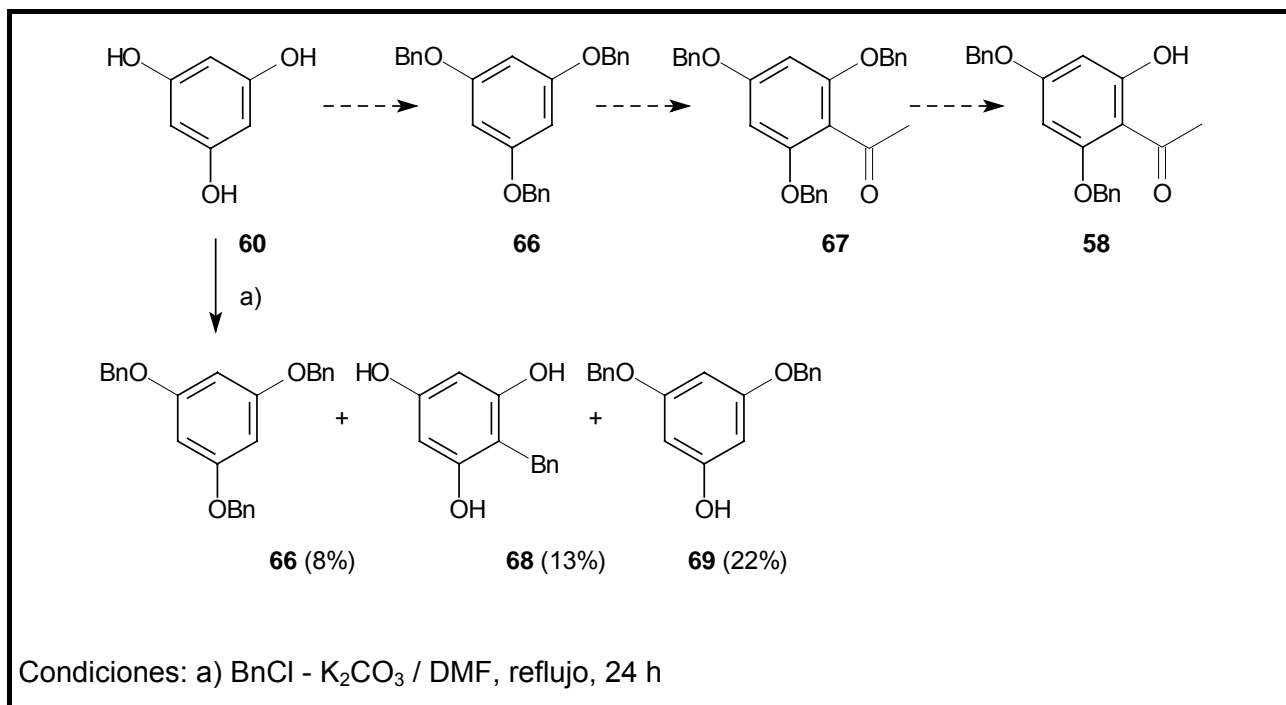
Tabla 7. Demetilación de trimetilfloroacetofenona, **62**

* Preparación de 2'-hidroxi-4',6'-dibenciloxiacetofenona (4,6-di-O-bencilfloroacetofenona), **58**.

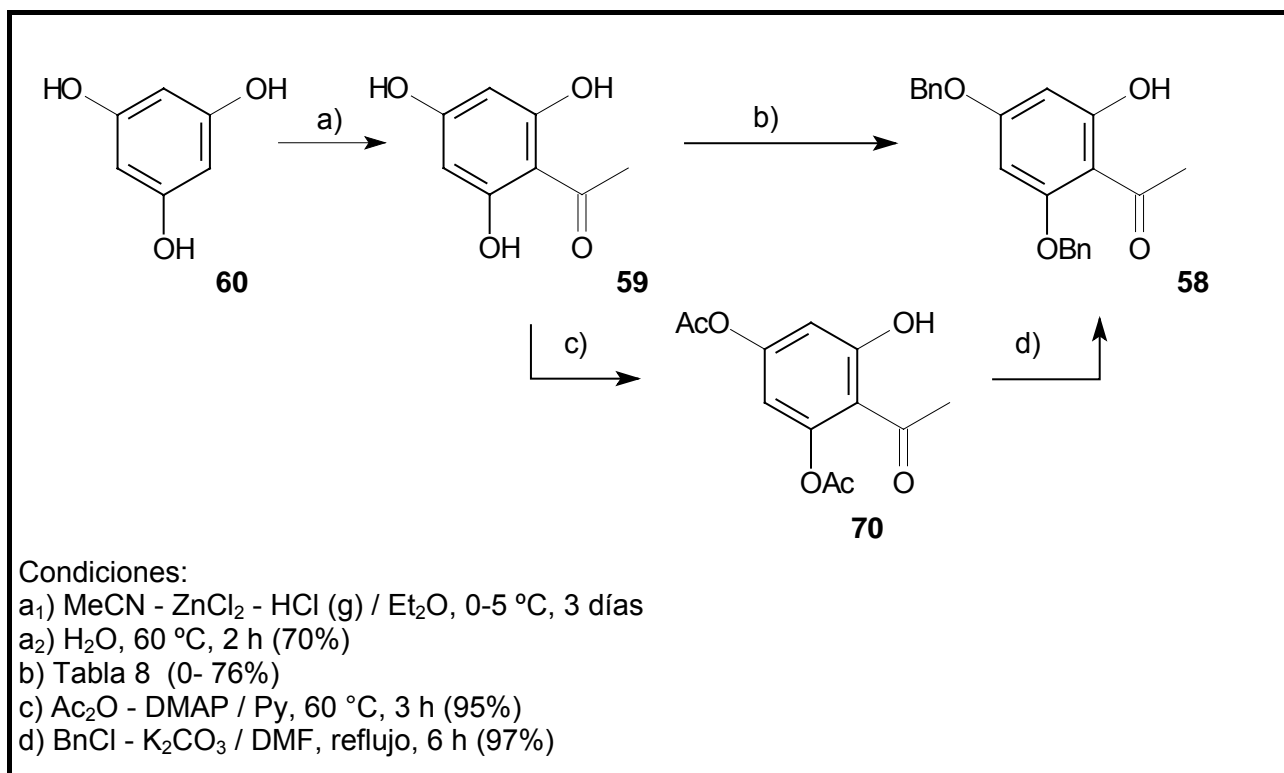
Se intentó la obtención de **58** por medio de una secuencia sintética análoga a la descrita anteriormente para la síntesis de brevifolina, o sea, preparación de tri-O-bencilfloroglucinol, acilación y posterior debencilación selectiva, dado que se ha reportado que esta última etapa se puede realizar por tratamiento con ácidos de Lewis⁹⁶³ (Esquema 17).

La síntesis de un compuesto tan simple como tribencilfloroglucinol, **66**, fue reportada por primera vez en 1900,⁹⁶⁴ pero en realidad es una mezcla de varios componentes como otros autores indican posteriormente. Por ejemplo, Deme reporta en 1976 la "primera" síntesis de **66** por bencilación de floroglucinol anhidro con BnCl - NaH en DMSO, pero incluso en estas condiciones se forma C-bencil-tri-O-bencilfloroglucinol (2,4,6-tribenciloxidifenilmetano) como producto secundario.⁹⁶⁵ Dado que la bencilación de 4-hidroxibenzaldehído fue realizada con éxito utilizando BnCl - K_2CO_3 en DMF a reflujo (Tabla 3), se decidió intentar la preparación de tri-O-bencilfloroglucinol usando estas condiciones. Sin embargo, la bencilación del floroglucinol utilizando un gran volumen de DMF condujo a una mezcla compleja de difícil separación, formada por productos C- y O- bencilados, entre ellos tri-O-bencilfloroglucinol, **66**, C-bencilfloroglucinol, **68**, y O-bencilfloroglucinol, **69** (Esquema 17). De esta mezcla sólo se pudieron aislar bajos porcentajes de los compuestos **66**, **68** y **69**, los cuales fueron caracterizados espectroscópicamente.

Entonces se intentó la obtención de **58** por bencilación de floroacetofenona, **59**. (Esquema 18, Tabla 8)



Esquema 17. Intento de síntesis de **58** por una secuencia similar a la del Esquema 16



Esquema 18. Síntesis de 2'-hidroxi-4', 6'-dibenciloxiacetofenona, **58**

Entrada	Condición	Productos
1	BnCl - KOH -MgCl ₂ / DMSO, reflujo, 1h ⁹⁶⁵	Descomposición
2	BnCl - K ₂ CO ₃ / acetona, reflujo, 48 h ⁹³⁴	58 (56%)
3	BnCl -K ₂ CO ₃ / DMF, reflujo, 3 h ⁹⁶⁶⁻⁹⁶⁸	58 (76%)

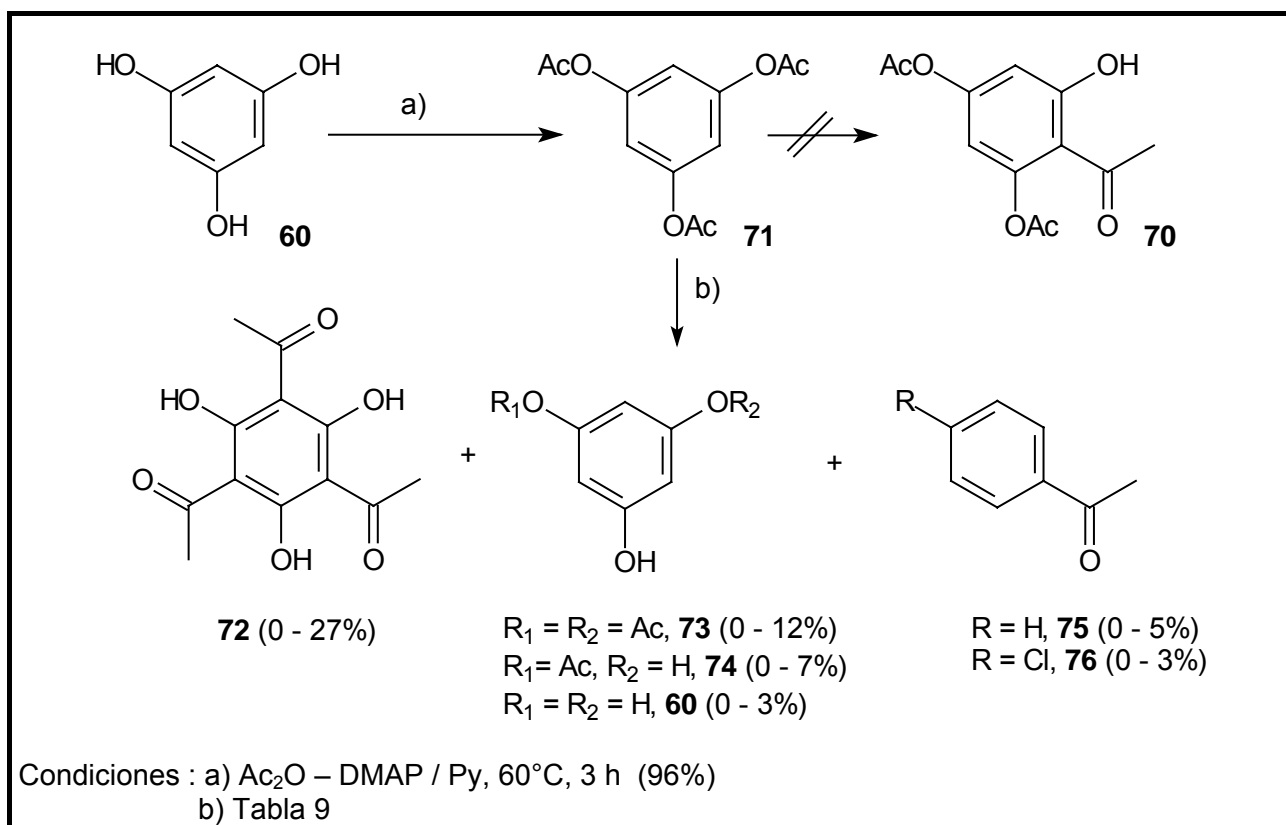
Tabla 8. Bencilación de floroacetofenona, **59**

En primer término se preparó floroacetofenona por medio de una reacción similar a la utilizada en la síntesis de brevifolina, **57** (por acilación de florglucinol, con CH₃CN en solución de éter anhidro saturado con HCl (g) y en presencia de un ácido de Lewis (ZnCl₂) para formar una sal de iminio, la cual no se aisló sino que se sometió a una hidrólisis a 60 °C).⁹³⁴⁻⁹³⁶ Posteriormente se intentó la bencilación de floroacetofenona (Tabla 8). Se ha reportado que esta reacción de bencilación se puede realizar con cloruro de bencilo en diversas condiciones^{842,934,943,965-972} o con *p*-toluensulfonato de bencilo.⁹⁷³ Se intentó la síntesis utilizando algunas de estas condiciones (Tabla 8). El uso de DMSO como disolvente⁹⁶⁵ en presencia de KOH y MgCl₂ condujo a una descomposición total (entrada 1).

El calentamiento a reflujo por 48 horas en acetona y K₂CO₃⁹³⁴ condujo a un 56% de 2'-hidroxi-4', 6'-dibenciloxiacetofenona, **58** (entrada 2). El rendimiento mejoró apreciablemente (76%) cuando se usó DMF como disolvente,⁹⁶⁶⁻⁹⁶⁸ probablemente debido a su mayor punto de ebullición y su mayor polaridad⁴⁶⁷ (entrada 3). En estas últimas dos condiciones, la purificación de **58** fue tediosa pues se formaron mezclas de difícil separación, conteniendo productos probablemente mono y di-O-bencilados y también C-bencilados, los cuales no fueron caracterizados. Debido a esto, se buscó otra alternativa sintética consistente en obtener 2'-hidroxi-4',6'-diacetoxiacetofenona, **70**, para su posterior conversión al producto dibencilado (pasos c→ d).⁹⁶³ El diacetato **70** se preparó con alto rendimiento, por acetilación de floroacetofenona en condiciones usuales (Ac₂O – DMAP / Py) y posteriormente se realizó su conversión a **58**. Con esto se evitó la formación de productos

indeseados de C-bencilación y aun cuando se realizó en dos etapas, el rendimiento global **59**→**70**→**58** fue mayor (92%), pues ambas reacciones son limpias y la segunda etapa fue casi cuantitativa.

Por otra parte, también se decidió intentar la preparación del diacetato **70** por rearrreglo de Fries^{974,975} de tri-O-acetilfloroglucinol, **71**. Esta reacción se intentó en diversas condiciones (Esquema 19, Tabla 9). Se produjeron, según el caso, 1,3,5-trihidroxi-2,4,6-triacetilbenzene, **72**, (por rearrreglo de los tres grupos acetilo) y productos de hidrólisis (floroglucinol, diacetato **73** y monoacetato **74**). Además se formaron pequeñas cantidades de compuestos derivados de reacciones de transferencia de un grupo acetilo desde el triacetato **71** al disolvente. Así, con benceno como disolvente se formó acetofenona, **75**, con clorobenceno se formó 4-cloroacetofenona, **76**, mientras que en nitrobenzene la transferencia no tuvo lugar. Dado que este método no condujo al compuesto deseado **70** en ninguna de las condiciones ensayadas, no se prosiguió con su estudio.



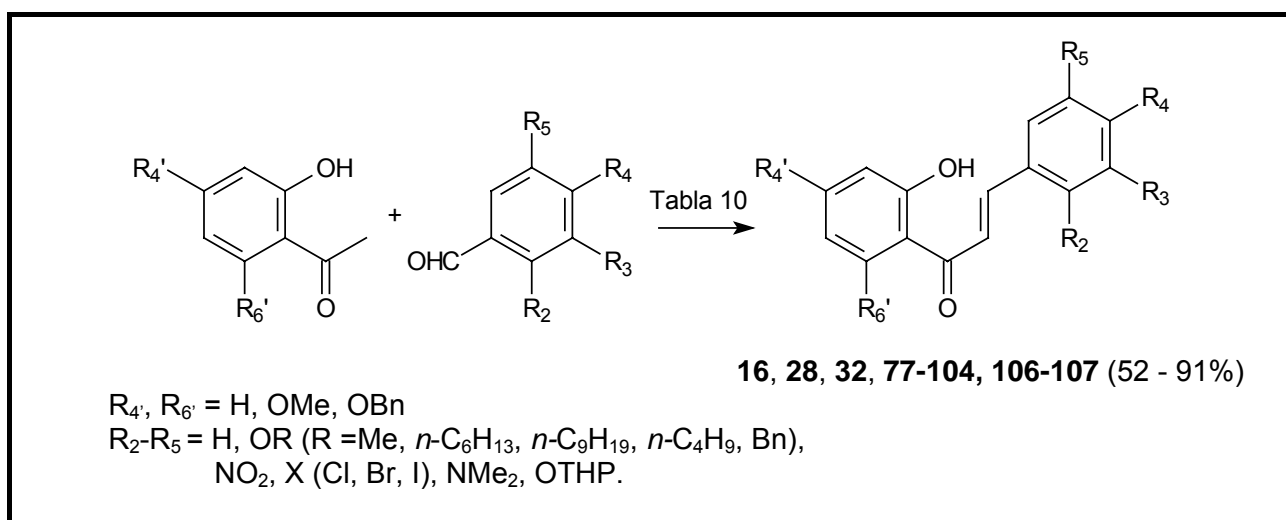
Esquema 19. Rearreglo de Fries de tri-O-acetilfloroglucinol, **71**.

Entrada	Condiciones	Productos (%)					
		72	73	74	75	76	60
1	AlCl_3 / benceno anhidro, reflujo, 2.5 h ⁹⁷⁶⁻⁹⁷⁹	13			5		
2	ZnCl_2 / benceno anhidro, reflujo, 2.5 h ⁹⁷⁶⁻⁹⁷⁹		No hay reacción				
3	AlCl_3 , 200°C , 2 h ⁹⁷⁶⁻⁹⁷⁹	19	10	5			
4	AlCl_3 / THF anhidro, reflujo, 72 h ⁹⁷⁶⁻⁹⁷⁹	15	12	5		3	
5	AlCl_3 / nitrobenzene, reflujo, 24 h ^{466,980,981}	27					
6	AlCl_3 / clorobenceno, reflujo, 72 h ^{980,981}	22				3	

Tabla 9. Rearreglo de Fries de tri-O-acetilfloroglucinol, **71**.

3.1.2.2 Síntesis de 2'-hidroxichalconas

Se realizó la preparación de diferentes 2'-hidroxichalconas por condensación aldólica entre precursores adecuados (Esquema 20, Tabla 10). A tales efectos, se utilizaron precursores comercialmente disponibles (entradas 1, 2, 3, 6, 7, 11, 13-16 y 32-34) o preparados según lo descrito en los Esquemas 14, 16 y 18 (entradas 4, 5, 8-10, 12 y 17-28). La preparación de 3-iodo-4-benciloxibenzaldehído, **192**, necesario para la preparación de los compuestos **102** – **104** (entradas 29 – 31), se describe en el Esquema 58. El análogo **105** (Figura 90) fue obtenido a partir de 2'-hidroxiacetofenona y cinamaldehído. Se utilizó NaH en THF a temperatura ambiente para los compuestos que no poseen grupos fenólicos libres o cuyos grupos fenólicos se encuentran protegidos como éteres de alquilo o bencilo, y Ba(OH)₂·8H₂O en MeOH a 60 °C para los compuestos cuyos grupos fenólicos se encuentran protegidos como éteres de tetrahidropiraniolo.

**Esquema 20.** Síntesis de 2'-hidroxichalconas

En la mayoría de los casos indicados en la Tabla 10, la reacción de condensación aldólica fue limpia, obteniéndose mezclas del producto esperado en alto rendimiento y reactivos sin reaccionar, salvo en el caso de la entrada 11 en que se formó además un 12% de 1,5-bis-(2-hidroxifenil)-3-(2-bromofenil)-1,5-pentanodiona, **108**. En este caso, el átomo de bromo en posición 2 probablemente facilite la adición conjugada.⁸⁴⁶⁻⁸⁴⁸ Los compuestos **16, 28, 32, 86, 88, 89** y **98** (entradas 2, 11, 13, 14, 17, 20 y 25) fueron purificados cromatográficamente. Los restantes compuestos fueron obtenidos por concentración de los extractos orgánicos y posterior cristalización y poseen un grado de pureza adecuado para la mayoría de los fines. Todos los compuestos indicados en la Tabla 10 son sólidos cristalinos y fueron obtenidos con buenos rendimientos (52-91% de producto aislado), valores que se comparan favorablemente con los reportados. De acuerdo a lo esperado, la presencia de grupos nitro (aceptores de electrones) en el benzaldehído, aumentó la velocidad de condensación aldólica (entradas 13-15). En estos casos, el tiempo óptimo de reacción fue 1 hora a temperatura ambiente. Los rendimientos más bajos corresponden a las nitrochalconas **88** y **89**, en estos casos se formó además un porcentaje apreciable de las nitroflavononas correspondientes, siendo difícil su separación cromatográfica. A mayores tiempos de reacción se formaron otros productos secundarios cuya composición no fue posible determinar. Por el contrario la presencia del grupo dimetilamino (dador de electrones) en el benzaldehído, causó una disminución de la velocidad de condensación aldólica, obteniéndose sólo un 72% luego de 24 horas de reacción (entrada 16).

Entrada	Condición	Compuesto	R ₄ '	R ₆ '	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Rendimiento (%)
1	a	77	H	H	H	H	H	H	91 (lit: 24-90) ^{436,437,443,449,587,594}
2	a	16	H	H	H	H	OMe	H	89 (lit: 33-85) ^{425,426,435,436,449}
3	a	78	H	H	H	OMe	OMe	H	88 (lit: 67) ^{982,983}
4	a	79	OMe	OMe	H	H	OMe	H	90 (lit: 32-88) ^{436,801,941,984-988}
5	a	80	OMe	OMe	H	OMe	OMe	H	87 (lit: 65) ⁴³⁶
6	a	81	H	H	OMe	H	H	OMe	88 (lit: 69) ⁴⁴⁷
7	a	82	H	H	H	- O-CH ₂ -O-	H	H	81 (lit: 70) ⁴²⁶
8	a	83	H	H	H	H	O- <i>n</i> C ₆ H ₁₃	H	85
9	a	84	H	H	H	H	O- <i>n</i> C ₉ H ₁₉	H	87
10	a	85	O- <i>n</i> C ₄ H ₉	H	H	H	O- <i>n</i> C ₄ H ₉	H	88
11	a	86	H	H	Br	H	H	H	80 **
12	a	87	OMe	OMe	Br	H	H	H	84
13	b	88	H	H	NO ₂	H	H	H	52 (lit : 24) ⁸³⁴
14	b	89	H	H	H	NO ₂	H	H	64 (lit : 57) ⁴³⁷
15	b	90	H	H	H	H	NO ₂	H	73 (lit : 40) ⁴³⁷
16	c	91	H	H	H	H	NMe ₂	H	72 (lit: 70) ⁴²⁷
17	d	32	H	H	H	H	OTHP	H	87
18	d	92	THPO	H	H	H	H	H	88
19	d	93	THPO	H	H	H	OTHP	H	85 (lit: 81) ⁵³²
20	a	28	H	H	H	H	OBn	H	85 (lit: 85) ²⁸⁴
21	a	94	OBn	H	H	H	H	H	90
22	a	95	OBn	H	H	H	OBn	H	82 (lit: 41) ⁹⁸⁹
23	a	96	H	H	H	OMe	OBn	H	84
24	a	97	H	H	H	OBn	OMe	H	85
25	c	98	H	H	OBn	H	H	H	69 (lit: 80) ⁹⁹⁰
26	a	99	OBn	OBn	H	H	H	H	87
27	a	100	OBn	OBn	H	H	OBn	H	86
28	a	101	OBn	H	Br	H	H	H	72
29	a	102	H	H	H	I	OBn	H	82
30	a	103	OBn	H	H	I	OBn	H	77
31	a	104	OBn	OBn	H	I	OBn	H	80
32	a	105 *							84 (lit: 85) ⁹⁹¹
33	a	106	H	H	H	H	Cl	H	84 (lit: 65) ⁹⁹²
34	a	107	H	H	H	H	Br	H	80 (lit: 67) ⁹⁸²

Condiciones: a) NaH / THF anhidro, T.A., 16 h⁴⁴⁶, b) NaH / THF anhidro, T.A., 1 h⁴⁴⁶, c) NaH / THF anhidro, T.A., 24 h⁴⁴⁶, d) Ba(OH)₂·8H₂O / MeOH, 60 °C, 12 h²⁴⁸

* Obtenido por condensación aldólica entre 2'-hidroxiacetofenona y cinamaldehído (Figura 90)

** Se formó además un 12% de 1,5-bis-(2-hidroxifenil)-3-(2-bromofenil)-1,5-pentanodiona, **108** (Figura 90).

Tabla 10. Diferentes chalconas obtenidas por condensación aldólica

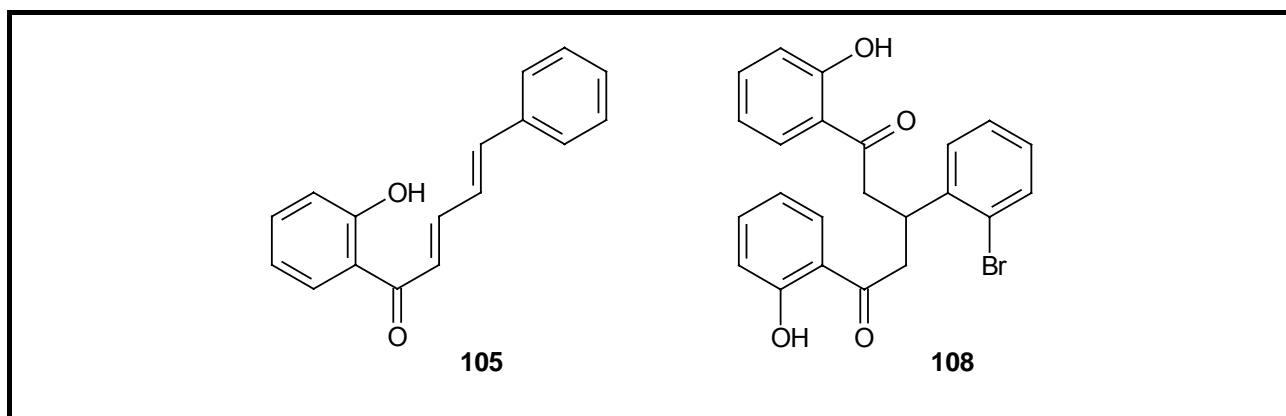
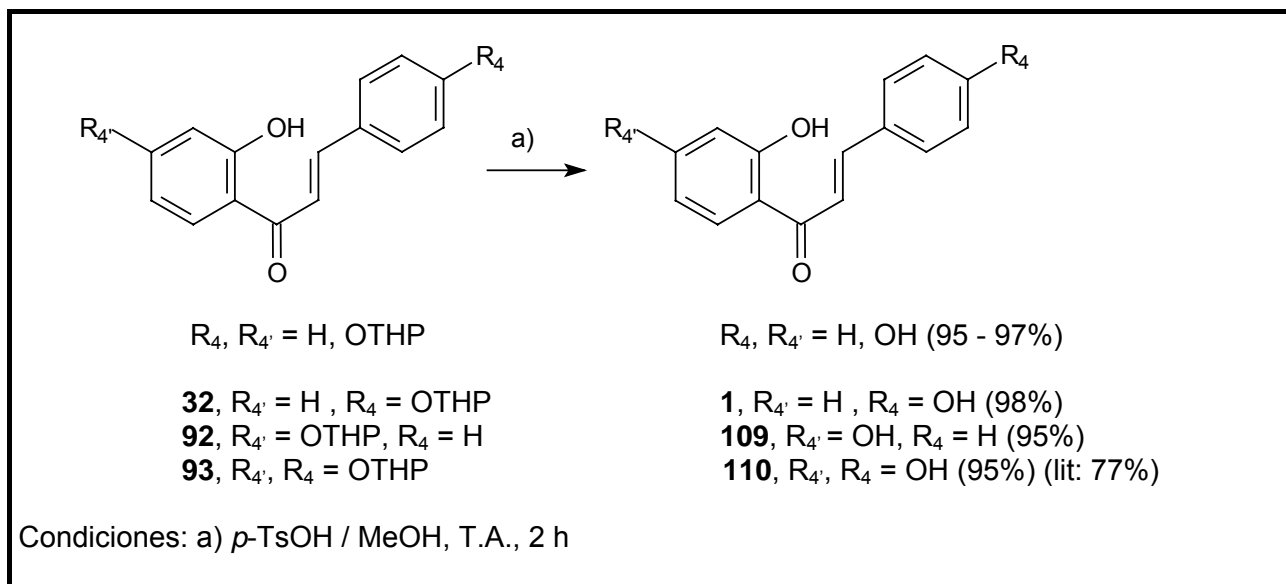


Figura 90. Estructura de los compuestos **105** y **108**

Posteriormente se realizó la desprotección de las tetrahidropiraniloxichalconas **32**, **92** y **93** utilizando *p*-TsOH en MeOH (Esquema 21).



Esquema 21. Desprotección de las tetrahidropiraniloxichalconas **32**, **92** y **93**

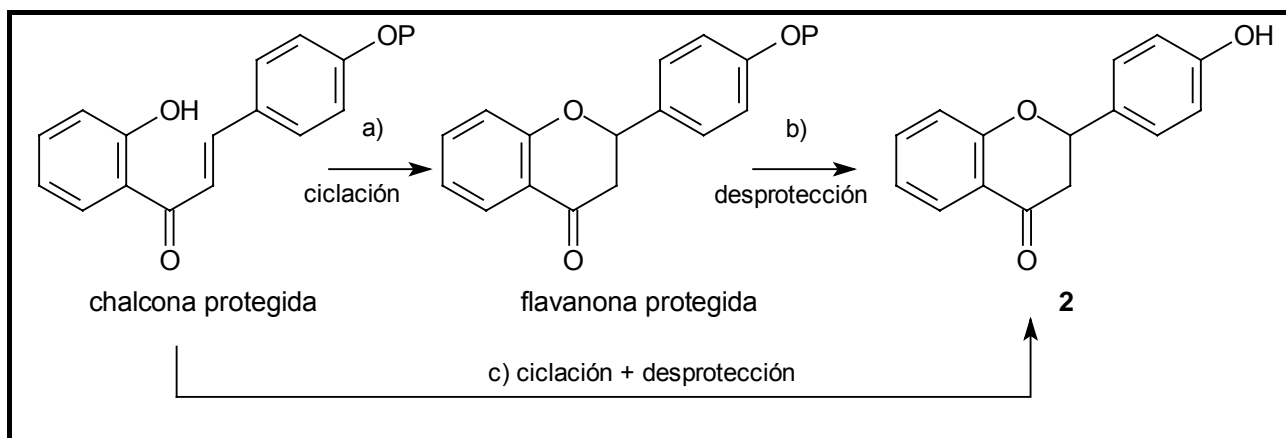
3.2 SINTESIS DE FLAVANONAS

3.2.1 OPTIMIZACION DE LA OBTENCION DE FLAVANONAS

La síntesis de flavanonas se optimizó utilizando como compuesto modelo 4'-hidroxiflavanona, **2**.

3.2.1.1 A partir de 2'-hidroxichalconas

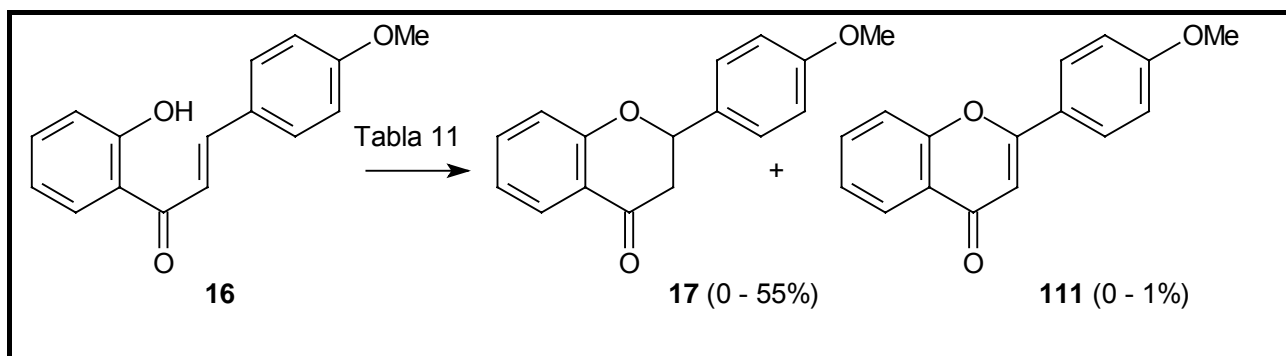
La obtención de la flavanona desprotegida **2** se intentó a partir de una 2'-hidroxichalcona protegida en posición 4 (anillo B) ya sea por medio de una secuencia ciclación - desprotección (a, b), que involucra la formación de una flavanona protegida intermedia o bien, directamente, por medio de una reacción simultánea de ciclación + desprotección (c) (Esquema 22).



Esquema 22. Estrategia sintética para la obtención de 4'-hidroxiflavanona, **2**

3.2.1.1.1 Grupo protector metilo

La reacción de ciclación de 2'-hidroxi-4-metoxichalcona, **16**, a 4'-metoxiflavanona, **17**, se optimizó utilizando diversas condiciones, tal como se muestra en el Esquema 23, Tabla 11.



Esquema 23. Obtención de 4'-metoxiflavanona, **17**.

Entrada	Condiciones	Productos (%)	
		17	111
1	NaOH 20%, 60 °C , 8 h ⁵⁸³	Reacción retroaldólica	
2	NaOH / EtOH absoluto, reflujo, 8 h ⁵⁸³	Descomposición	
3	HCl cc / EtOH, reflujo, 24 h ^{546,572-576}	No reacciona	
4	HCl (g) anhidro/ Et ₂ O anhidro, T.A., 48 h	No reacciona	
5	HCl (g) anhidro - ZnCl ₂ / Et ₂ O anhidro, T.A., 48 h	No reacciona	
6	H ₂ SO ₄ / EtOH absoluto (5:95 v/v), reflujo, 72 h ⁵⁷⁶	53 ^a	1
7	H ₃ PO ₄ / EtOH absoluto (5:95 v/v), reflujo, 72 h ⁵⁸⁰	53 ^a	1
8	AcOH glacial / reflujo, 72 h, atmósfera inerte	55 ^a	0
9	BF ₃ ·Et ₂ O / tolueno anhidro, reflujo, 24 h	No reacciona	

^a estos valores corresponden a los porcentajes de producto **17** aislado por cromatografía en columna utilizando como eluyente hexanos : AcOEt = 8 : 2 v/v

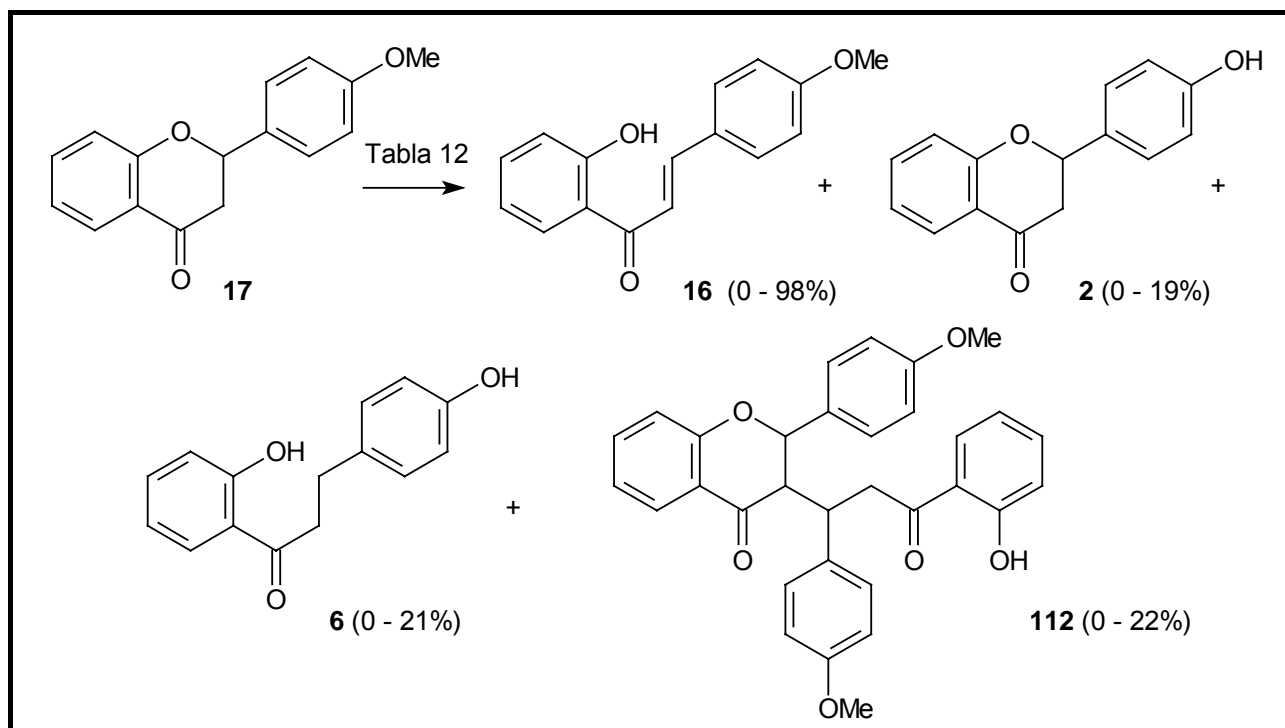
Tabla 11. Condiciones utilizadas en la ciclación de 2'-hidroxi-4-metoxichalcona.

Dado que en la preparación de 2'-hidroxi-4-metoxichalcona, **16**, en condiciones básicas se formaron pequeñas cantidades de 4'-metoxiflavanona, **17**, (Tabla 1) y que estas condiciones han sido reportadas en casos similares,^{423,449,583,584} se decidió intentar la preparación de **17** de esta forma. Sin embargo, estas condiciones no fueron apropiadas para este caso particular (ocurrió descomposición o reacción retroaldólica) (entradas 1 y 2).

La ciclación catalizada por ácido fue efectiva calentando a reflujo 2'-hidroxi-4-metoxichalcona, **16**, en ácido acético glacial, y también en etanol absoluto en presencia de un catalizador ácido como H₂SO₄ o H₃PO₄ (entradas 6 a 8). En estos casos luego de 72 h se obtuvo una mezcla formada exclusivamente por la chalcona **16** y la flavanona **17**. Esta mezcla fue separada por cromatografía en columna (sílica gel, utilizando como eluyente una mezcla de hexanos : AcOEt = 8 : 2 v/v), obteniéndose rendimientos moderados de **17** (53 - 55%).⁹⁹³ En la reacción se formaron también trazas de 4'-metoxiflavona, **111**, por oxidación (deshidrogenación) de **17**, que no dificultaron la purificación (entradas 6 y 7). Este problema se evitó realizando la reacción bajo atmósfera de nitrógeno (entrada 8).

La ciclación en presencia de HCl en diversas condiciones no fue efectiva (entradas 3 a 5). En el caso de utilizar BF₃·Et₂O en tolueno a reflujo (entrada 9), se formó un sólido de color amarillo, insoluble en el medio de reacción. Análisis por TLC de este sólido disuelto en AcOEt mostró que si bien posee un R_f diferente del reactivo de partida **16**, el mismo fue regenerado por agitación vigorosa con HCl diluído. Se supone que se formó un complejo muy estable entre el BF₃ y los grupos carbonilo y 2'-OH de la chalcona **16**, de estructura similar al descrito en la Figura 88, lo que impidió la ciclación.

Para la desprotección del grupo metilo de 4'-metoxiflavanona se utilizaron las condiciones indicadas en el Esquema 24, Tabla 12.


Esquema 24. Desprotección de 4'-metoxiflavanona, **17**

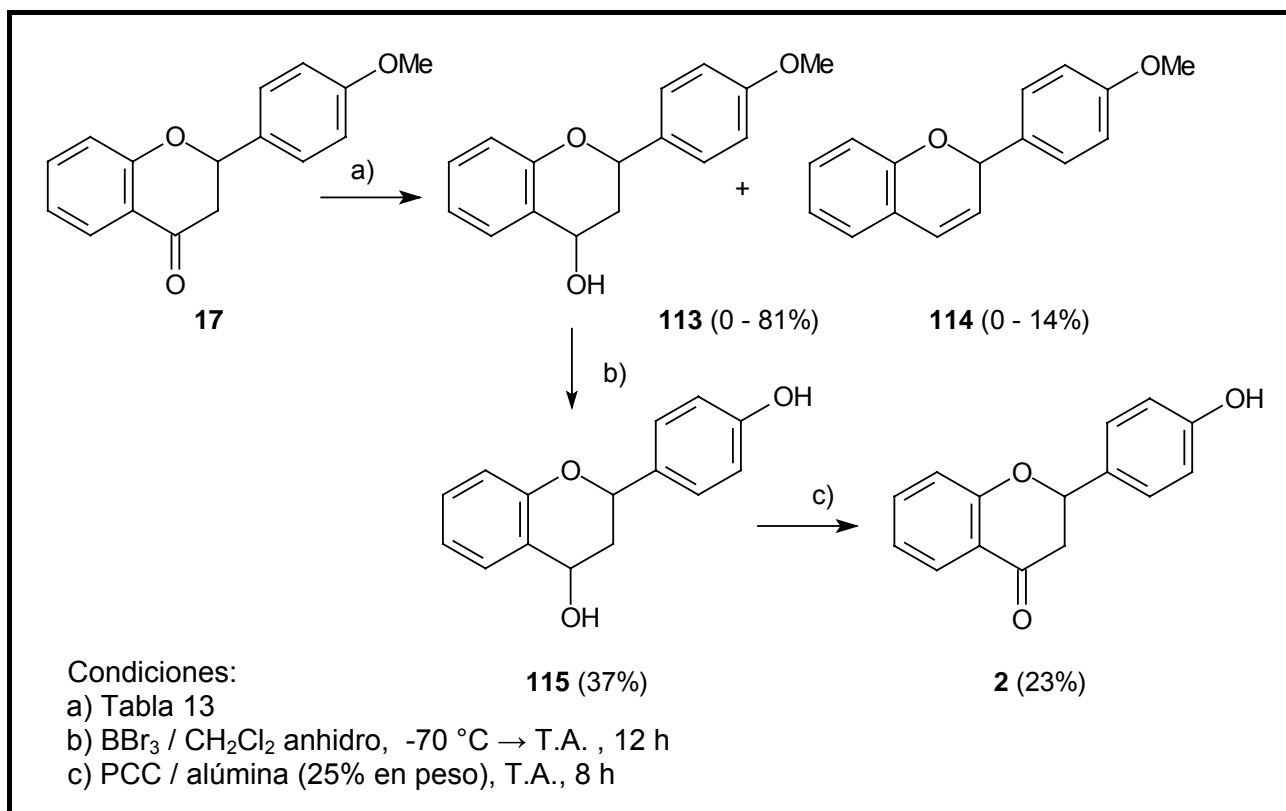
Entrada	Condiciones	Productos (%)			
		16	2	6	112
1	BBr_3 / CH_2Cl_2 anhidro, $-70\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{T.A.}$, 1 h	No hay reacción			
2	BBr_3 / CH_2Cl_2 anhidro, T.A., 2 h	98	-	1	-
3	BBr_3 / CH_2Cl_2 anhidro, $-10\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h	57	-	1	22
4	HI 57% / AcOH glacial, reflujo, 45 min ⁹⁹⁴	9	19	21	-
5	LiI / picolina, reflujo, 48 h	Formación de mezclas de 16 + 17			
6	AlCl_3 / benceno anhidro, reflujo, 8 h	Descomposición			

Tabla 12. Desprotección de 4'-metoxiflavanona.

La desprotección con BBr_3 en CH_2Cl_2 anhidro se intentó en diferentes condiciones (temperatura y tiempo de reacción) usando una relación molar BBr_3 : **17** = 2 : 1 pero en ningún caso se obtuvo el producto deseado (4'-hidroxiflavanona **2**). El tratamiento con este reactivo en condiciones usuales (agregado a $-70\text{ }^\circ\text{C}$ y luego agitación a temperatura ambiente por 1 h, entrada 1), no fue efectivo, recuperándose el reactivo de partida. La reacción a temperatura ambiente por 2 h produjo la apertura del anillo C, formando casi cuantitativamente la chalcona **16**. Esto se puede explicar considerando que en el medio ácido hay un equilibrio entre **17** y **16** que se desplaza a **16** por formación de un complejo entre el BBr_3 y el carbonilo y 2'-OH de la 2'-hidroxichalcona, como el indicado en Figura 88. Cuando la reacción se realizó a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ / $-15\text{ }^\circ\text{C}$ se produjo además una cantidad apreciable del dímero **112**. Un resultado algo mejor se obtuvo con HI ⁹⁹⁴ pero aquí también se formó un porcentaje considerable de dihidrochalcona **6**, recuperándose un 15% de reactivo **17**. Se ha reportado la desprotección de 2-metoxinaftaleno por tratamiento con LiI anhidro en colidina (calentamiento a reflujo por 10 h).⁹⁹⁵ En este caso, el tratamiento de **17** con LiI anhidro en picolina anhidra (calentamiento a reflujo por 2 días), no dió la reacción esperada, sólo produjo mezclas de chalcona y flavanona. Un calentamiento más prolongado (7 días) sólo logró la

formación de un bajo porcentaje de 4'-metoxiflavona, **111**. El tratamiento con AlCl_3 ⁴⁸²⁻⁴⁸⁴ causó una descomposición total (entrada 6).

En vista de estos resultados se decidió realizar la desprotección utilizando un método que evitara la complejación del BBr_3 con el carbonilo. Para esto se intentó una secuencia de 3 pasos (Esquema 25) que involucró la reducción del grupo carbonilo de la flavanona **17** para obtener el flavanol **113**, desprotección del grupo metoxilo en posición 4' para dar **115** y finalmente reoxidación del grupo alcohol en C_4 .



Esquema 25. Obtención de 4'-hidroxiflavanona a partir de 4'-metoxiflavanona

La reducción de 4'-metoxiflavanona en diferentes condiciones,⁴⁸³ (Tabla 13) condujo a la formación de 4-hidroxi-4'-metoxiflavano, **113**, y 4'-metoxi-flaveno, **114**. Se ha reportado²⁰⁸ que la formación de estos flavenos ocurre luego de acidulación de la mezcla de reacción y evaporación, por deshidratación intramolecular de los flavan-4-oles, sin embargo en nuestro caso se formó durante el transcurso de la reacción.

Entrada	Condiciones	Productos (%)	
		113	114
1	NaBH_4 (0.5 mol)/ EtOH, T.A., 1.5 h	58	14
2	NaBH_4 (0.5 mol)/ EtOH, $-15\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h	No hay reacción	
3	NaBH_4 (1 mol)/EtOH, 0°C , 8 h	81	14
4	NaBH_3CN (1 mol)/ THF- AcOH- H_2O (pH = 3-4), T.A., 4 días	Trazas	--

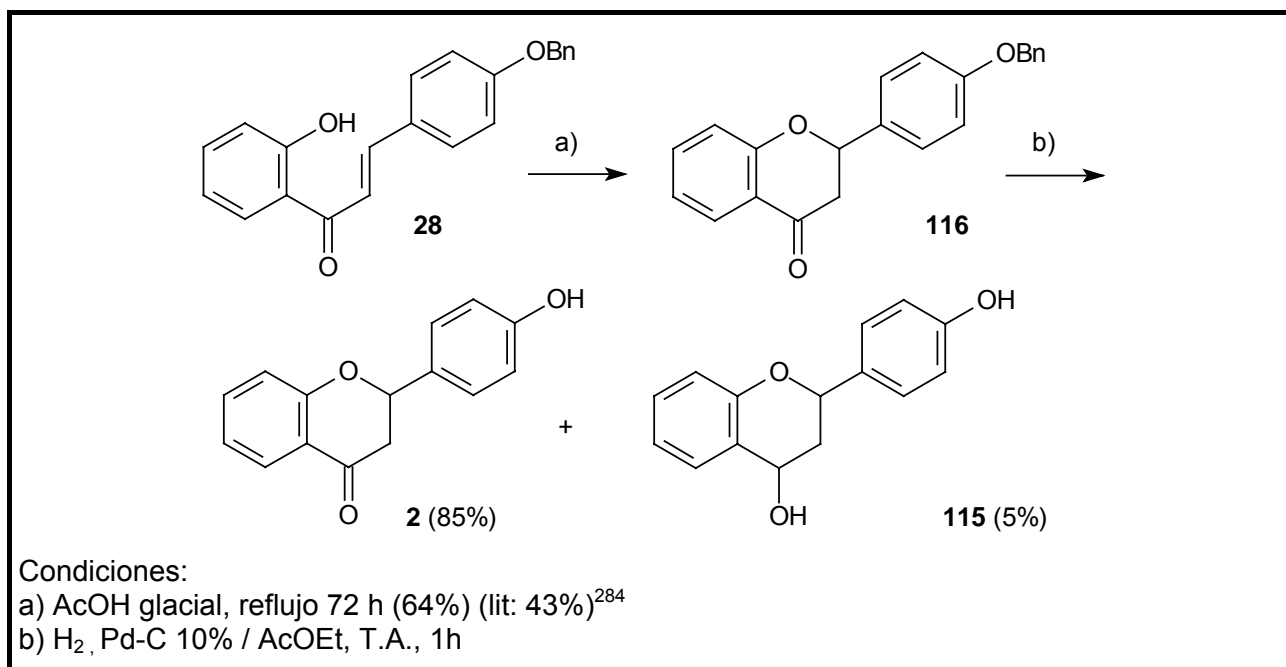
Tabla 13. Condiciones utilizadas en la reducción de 4'-metoxiflavanona con NaBH_4

El tratamiento con NaBH_3CN en una mezcla de THF-AcOH- H_2O (pH = 3-4) a T.A. por 4 días condujo sólo a trazas del flavano **113**. Por calentamiento subsiguiente a $50\text{ }^\circ\text{C}$ por 3 días no se

observaron cambios. En la reducción sólo se observó la formación del isómero *cis*, hecho concordante con la literatura (ver sección 1.3.8). La determinación de la estereoquímica de **113** se realizó en base a los valores de δ y J , en particular las J vecinales (ver anexo A). Los valores observados son: $J_{2,3ax} = 11.6$, $J_{2,3ec} = 1.8$, $J_{3ax,3ec} = 13.1$, $J_{3ec,4} = 6.3$, $J_{3ax,4} = 10.5$ Hz. En base a estos valores se confirma que el anillo C de **113** no es plano y puede adoptar una conformación semisilla o sofá; en ambas el grupo arilo en posición 2 se encuentra presente en posición ecuatorial (ver sección 1.3.8). El tratamiento de **113** con un exceso de BBr_3 condujo a **115**, el cual fue sometido a oxidación con PCC al 25% en alúmina, dando un 23% de la 4'-hidroxiflavanona, **2**. Considerando las condiciones óptimas para la etapa a), el rendimiento global $17 \rightarrow 2$ fue de sólo un 7%, por este motivo se decidió continuar con otro grupo protector.

3.2.1.1.2 Grupo protector bencilo

La ciclación de 2'-hidroxi-4-benciloxichalcona, **28**, por calentamiento a reflujo en AcOH glacial condujo a 4'-benciloxiflavanona, **116**. Su hidrogenación catalítica a temperatura ambiente en presencia de Pd/C al 10% ⁴⁸³ condujo a la formación de 4'-hidroxiflavanona, **2**, y 4,4'-dihidroxiflavano, **115** (Esquema 26).



Esquema 26. Síntesis y desprotección de 4'-benciloxiflavanona

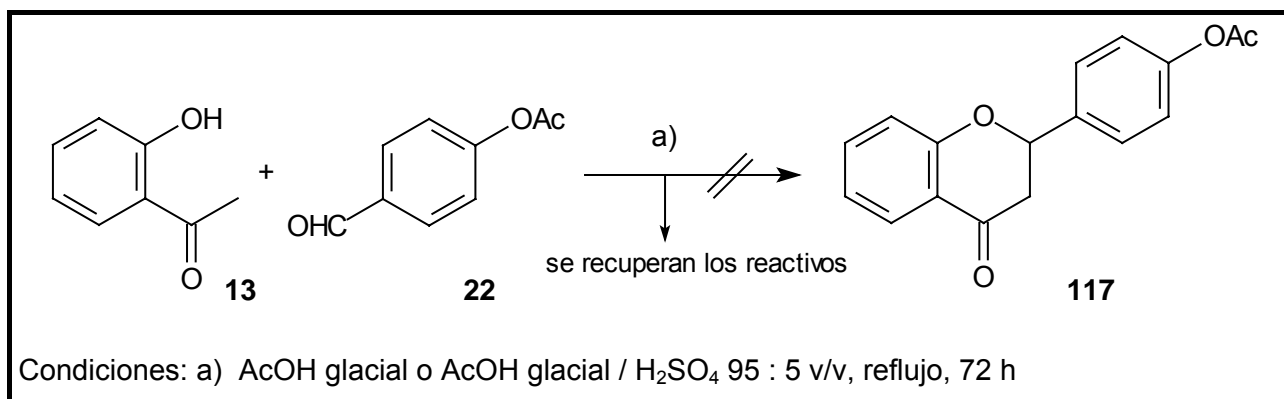
El tratamiento de **28** con TFA / $CHCl_3$ 1:4 v/v a reflujo (recomendado para la conversión de 2'-hidroxibenciloxichalconas en las correspondientes hidroxiflavanonas por ciclación y debencilación simultánea),^{488,489} produjo una mezcla de **2** y otros dos productos de estructura no esperada por rearrreglo del grupo bencilo (esto se discutirá en la sección 3.7).

3.2.1.2 Síntesis directas

3.2.1.2.1 A partir de 2'-hidroxiacetofenonas y benzaldehídos

3.2.1.2.1.1 Grupo protector acetato

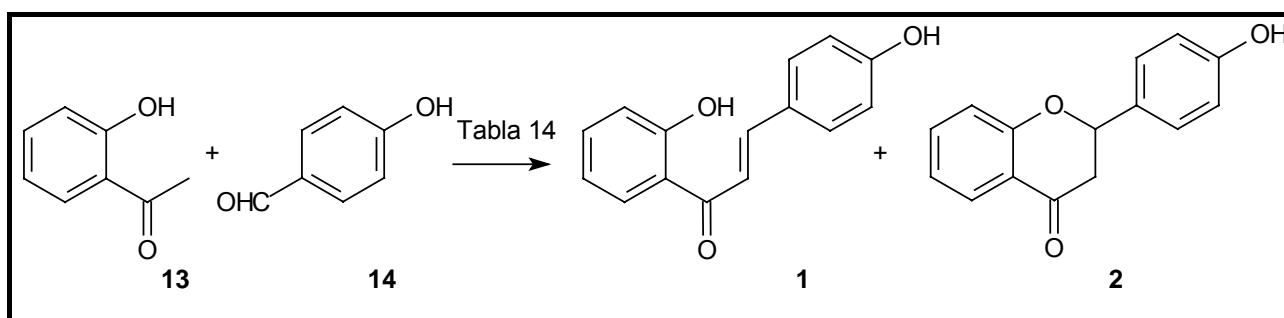
Se intentó la obtención de 4'-acetoxiflavanona por tratamiento del acetato de *p*-hidroxibenzaldehído con 2'-hidroxiacetofenona en AcOH glacial o AcOH glacial / H_2SO_4 95:5 v/v a reflujo, pero en ambos casos no hubo reacción, se recuperaron los reactivos (Esquema 27)



Esquema 27. Intento de preparación de 4'-acetoxiflavanona

3.2.1.2.1.2 Síntesis sin utilizar grupos protectores

Chan *et al.*⁶⁰⁸ han reportado la obtención de flavanonas polihidroxiadas a partir de di- y trihidroxiacetofenonas con mono y dihidroxiacetofenonas en presencia de ácido bórico, con rendimientos bajos (22-33%), siendo muy importante la solubilidad del ácido bórico y la eficiencia de eliminación de agua. La reacción entre 2'-hidroxiacetofenona, **13**, y *p*-hidroxiacetofenona, **14**, en presencia de ácido bórico se realizó bajo diferentes condiciones, como se indica en la Tabla 17, obteniéndose en todos los casos mezclas de los reactivos y el par isomérico chalcona / flavanona (**1** / **2**) (Esquema 28)



Esquema 28. Reacción entre 2'-hidroxichalcona y 4-hidroxiacetofenona en presencia de H₃BO₃

Entrada	Condiciones	Distribución de productos (relación 13 : 14 : 1 : 2) ^a
1	H ₃ BO ₃ (0.1 eq) / AcOH, reflujo, 72 h	0.8 : 0.9 : 1.0 : 2.9 ^b
2	H ₃ BO ₃ (0.1 eq.) / xilenos-etoxietanol 1:1, reflujo, 24 h	1.1 : 1.2 : 0.8 : 0.7
3	H ₃ BO ₃ (0.1 eq.) / xilenos, reflujo, 24 h	1.0 : 1.0 : 0.5 : 0.5
4	H ₃ BO ₃ (0.1 eq.) / etoxietanol (BaO) ^c , reflujo 24 h	1.0 : 1.0 : 1.0 : 1.0
5	H ₃ BO ₃ (0.1 eq.), 100 °C, 12 h	1.0 : 1.0 : 0.1 : 0.1

^a Determinada por análisis de los espectros de ¹H-RMN de los crudos de reacción

^b Rendimientos de productos aislados : **2** (39%), **1** (10%), **117** (1%).

^c Se utilizó BaO contenido en un embudo con equalizador intercalado entre el balón y el refrigerante

Tabla 14. Condiciones utilizadas en la síntesis directa de 4'-hidroxiflavanona, **2**.

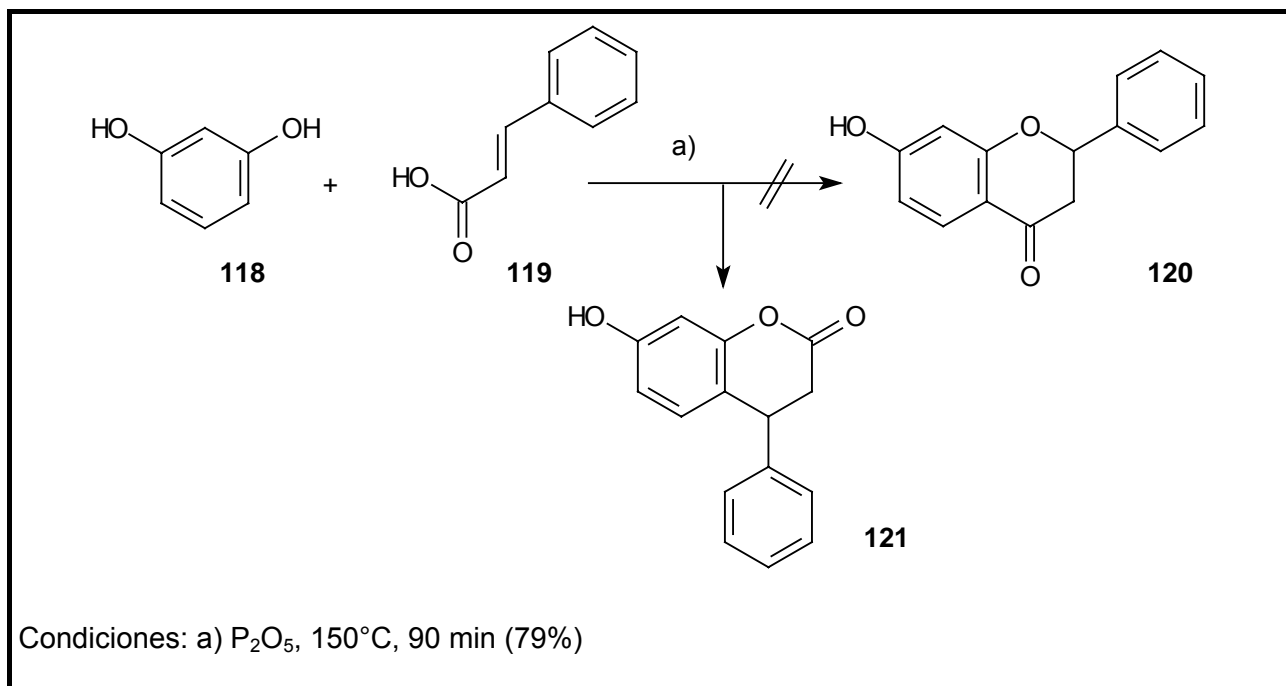
En todos los casos se usó una relación molar **13** : **14** : $\text{H}_3\text{BO}_3 = 1 : 1 : 0.1$ y se determinó la composición final por análisis de ^1H -RMN de los crudos de reacción. La mejor conversión se logró utilizando AcOH a reflujo (entrada 1). Utilizando una mezcla de disolventes similar a la utilizada por Chan (xilenos-etoxietanol, entrada 2) esta conversión fue algo menor. Sin embargo, mejoró ligeramente utilizando solamente 2-etoxietanol y colocando BaO en un embudo con ecualizador intercalado entre el balón y el refrigerante (comparar entrada 4 con entrada 2). La reacción en xilenos o sin utilizar disolvente no fue eficaz (entradas 3 y 5).

Si bien se forma la flavanona **2** directamente, la mezcla de reacción es de difícil separación dada la similitud de los R_f de **1**, **2** y **14** en diferentes mezclas de disolventes. En las condiciones de la entrada 1, la mezcla de reacción se separó cromatográficamente obteniéndose un rendimiento del 39% para **2** junto con 1% de la flavanona acetilada, **117**, por reacción con el disolvente.

Por lo tanto, resultó más conveniente la preparación de **2** a través de la chalcona bencilada **28** seguida de debencilación (Esquemas 6, 7 y 26), obteniéndose un rendimiento global **13** \rightarrow **2** algo superior (45%).

3.2.1.2.2 A partir de fenoles y ácidos cinámicos

Se ha reportado la obtención de flavanonas hidroxiladas en el anillo A por tratamiento de fenoles (resorcinol, floroglucinol) con ácidos cinámicos en medios ácidos.⁹⁹⁶⁻⁹⁹⁸ Sin embargo, el tratamiento de una mezcla de resorcinol, **118**, y ácido cinámico, **119**, con P_2O_5 con el objeto de obtener 7-hidroxiflavanona, **120**, no fue eficaz pues condujo a la formación de la 4-fenildihidrocumarina **121** (Esquema 29). Un examen posterior de la bibliografía indica que en estas condiciones se pueden formar diversas 4-fenil-dihidrocumarinas.⁹⁹⁹⁻¹⁰⁰⁴



Esquema 29. Síntesis de dihidrocumarinas

3.2.1.3 Síntesis de flavanonas utilizando microondas

En vista de las limitaciones de los métodos existentes, se estudió la síntesis de flavanonas a partir de 2'-hidroxichalconas utilizando como modelo la reacción de ciclación **16** \rightarrow **17** y microondas como fuente de energía. Primero se reexaminaron los métodos convencionales de calentamiento (térmicos), ampliando el conjunto de parámetros. (Tabla 15).¹⁰⁰⁵

Entrada	Condición	Relación 17/16				Rendimiento de 17 (%) ^a
		24 h	48 h	72 h	96 h	
1	AcOH glacial, reflujo	2.30	2.62	2.66	2.66	69.0
2	TFA /CHCl ₃ , 1:4 v/v, reflujo	4.00	4.35	4.65	4.63	78.1
3	sílica gel-tolueno, reflujo	0.59	0.80	1.12	1.11	50.1
4	sílica gel, 100°C	0.40	0.72	1.00	0.95	47.5
5	Chalcona 16 pura, 100 °C	0.0	--	--	0.29	^b
6	TFA 30% / sílica gel, 50 °C	--	--	4.30	--	^b

^a estos valores corresponden a los porcentajes de producto **17** aislado por cromatografía en columna utilizando una mezcla hexanos : CH₂Cl₂ : AcOEt = 5 : 5 : 1 v/v como eluente luego de 96 h de reacción

^b no determinado

Tabla 15. Relación flavanona/chalcona (**17/16**) en la ciclación con métodos convencionales

En todas las condiciones ensayadas, la conversión máxima se alcanzó aproximadamente a 72 horas, aun cuando el cociente final flavanona/chalcona fue bastante diferente. El uso de ácido trifluoroacético (TFA) en CHCl₃ a reflujo casi duplicó la conversión con respecto a AcOH glacial a reflujo (entradas 1 y 2). A continuación se estudió el efecto del calentamiento con microondas. A tal efecto se utilizó un horno de microondas doméstico y se estudiaron diferentes soportes sólidos y catalizadores. Luego de cierta experimentación, se concluyó que el mejor procedimiento para la irradiación es el indicado a continuación. Las mezclas de reacción se calientan sucesivamente por 3 minutos seguidos por un intervalo de enfriamiento de 5 minutos entre irradiaciones. El método está diseñado para evitar el sobrecalentamiento de los reactivos, de acuerdo a Varma *et al.*⁸²⁷ porque el horno de microondas doméstico no modificado no posee los atributos especiales de los reactores comerciales en términos de potencia y control de temperatura. Dado que se usó un horno estándar, se realizó un experimento para estudiar la homogeneidad del campo con que se irradia. Para esto, la irradiación se lleva a cabo colocando la muestra en un tubo de ensayo en posición vertical. Se tomaron 3 muestras de un tubo de reacción en cada corrida a diferentes alturas de la columna de sólido (arriba, en el medio y en el fondo). Los cocientes flavanona/chalcona mostraron sólo un 5% de variación, indicando una homogeneidad de campo aceptable. En todos los casos, los cocientes flavanona/chalcona (**17/16**) se determinaron mediante análisis por RMN (Tablas 15, 16, 17 y 18 y experimentos de homogeneidad de campo). Excepto cuando se establece de otra forma, las mezclas de reacción contienen sólo flavanona y chalcona sin reaccionar. Las Tablas 16 y 17 muestran que la conversión máxima se alcanza entre 6 y 9 minutos, aún cuando el cociente **17/16** es muy variable.

Entrada	soporte mineral	cociente 17/16			
		3 min	6 min	9 min	12 min
1	sílica gel	0.05	0.2	0.35	0.37
2	montmorillonita K-10	0.0	0.1	0.25	0.25
3	alúmina neutra	mezclas complejas	--	--	--
4	alúmina ácida	mezclas complejas	--	--	--
5	alúmina básica	mezclas complejas	--	--	--

Tabla 16 Cocientes flavanona/chalcona (**17/16**) en la ciclación de chalcona modelo **16**, usando diferentes soportes minerales

Entrada	catalizador	cociente 17/16			
		3 min	6 min	9 min	12 min
1	sílica gel	0.05	0.20	0.35	0.37
2	AcOH 30% ^a	1.23	1.80	2.55	2.53 ^b
3	TFA 30% ^a	2.54	3.75	4.75	3.80 ^b
4	<i>p</i> -TsOH 30% ^a	0.16 ^b	--	--	--

^a 30% está referido a porcentaje p/p sobre sílica gel.

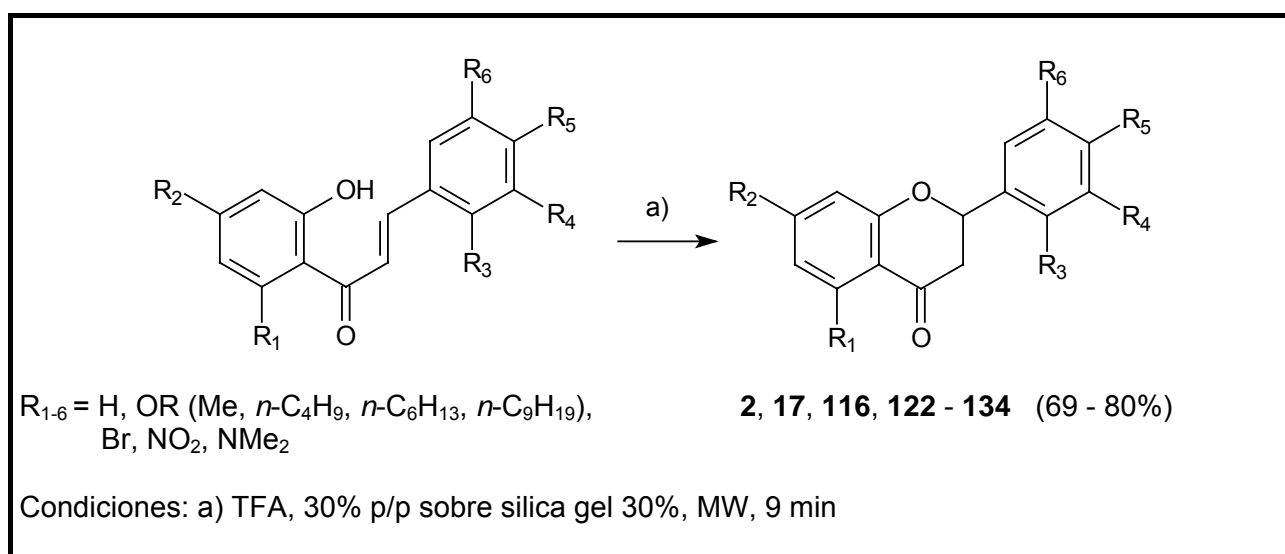
^b ocurre algo de descomposición

Tabla 17. Cocientes flavanona/chalcona (17/16) en la ciclación de chalcona modelo, 16, usando diferentes catalizadores y sílica gel como soporte mineral.

Considerando el soporte mineral, sólo sílica gel y montmorillonita K-10 dieron una conversión limpia a flavanonas mientras que todos los tipos de alúmina usados (neutra, ácida o básica) formaron mezclas complejas de chalcona, flavanona, flavona y productos de reacción retroaldólica luego de la irradiación. Montmorillonita K-10 fue menos efectiva que sílica gel en catalizar la ciclación, produciendo cocientes flavanona/chalcona menores. Luego de elegir sílica gel como soporte mineral, se probaron diferentes catalizadores ácidos (Tabla 17). Inspección de los datos muestra que la conversión aumenta con la acidez del catalizador usado. Como se observa, el uso de TFA resulta en altos cocientes flavanona/chalcona luego de sólo 3 minutos de irradiación, ocurriendo algo de descomposición a 12 minutos. De estos resultados se concluye que el mejor método es por irradiación de la chalcona con TFA 30% sobre sílica gel por 3 periodos de 3 minutos. Dado que se obtuvo casi el mismo cociente flavanona/chalcona a 72 horas por métodos clásicos (Tabla 15) y a 9 minutos usando calentamiento por microondas (Tabla 17), se concluye que hay una aceleración de la velocidad de reacción del orden de 500 veces. Esta técnica entonces, reduce considerablemente los largos tiempos de reacción encontrados en las síntesis tradicionales de flavanonas, con muy buenos rendimientos.

3.2.2 PREPARACION DE DIFERENTES FLAVANONAS

Utilizando las condiciones óptimas de calentamiento por microondas descritas anteriormente se preparó un cierto número de flavanonas (Esquema 30, Tabla 18).



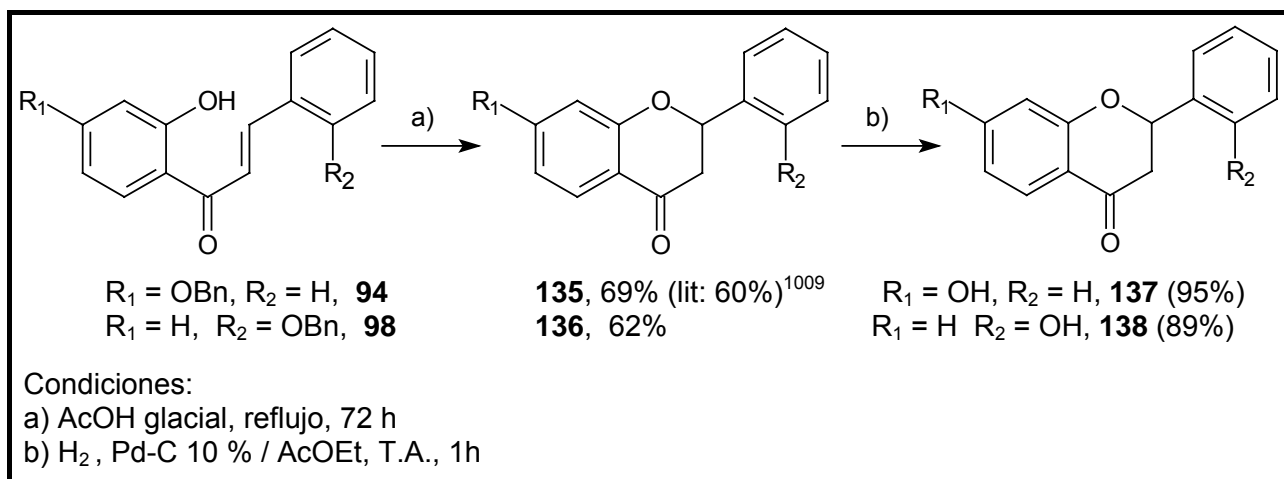
Esquema 30. Flavanonas obtenidas a partir de 2'-hidroxichalconas

Entrada	compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	flavanona/ chalcona	rendimiento (%)
1	122	H	H	H	H	H	H	5.36	80 (lit: 70-75) ^{449,1006}
2	17	H	H	H	H	OMe	H	4.78	78 (lit: 20-75) ^{449,1007}
3	2	H	H	H	H	OH	H	4.72	77
4	123	H	H	H	H	NO ₂	H	4.26	76 (lit: 38) ²⁸⁴
5	124	H	H	H	H	NMe ₂	H	3.70	69
6	125	H	H	H	OMe	OMe	H	4.70	78 (lit: 78) ¹⁰⁰⁸
7	126	H	H	H	-OCH ₂ O-		H	4.70	77 (lit: 80) ¹⁰⁰⁸
8	127	OMe	OMe	H	OMe	OMe	H	4.62	73 (lit: 82) ⁹⁸⁷
9	128	OMe	OMe	H	H	OMe	H	4.60	75 (lit:10- 80) ^{987,1007}
10	129	H	H	OMe	H	H	OMe	4.65	73
11	116	H	H	H	H	OBn	H	^a	
12	130	H	<i>n</i> -OC ₄ H ₉	H	H	<i>n</i> -OC ₄ H ₉	H	4.62	76
13	131	H	H	Br	H	H	H	4.68	76
14	132	H	H	H	H	<i>n</i> -OC ₆ H ₁₃	H	4.64	77
15	133	H	H	H	H	<i>n</i> -OC ₉ H ₁₉	H	4.67	75
16	134	OMe	OMe	Br	H	H	H	4.61	76

^a : a 3 minutos se observa una mezcla de **116**, **2** y chalcona de partida **28** en una relación **116** : **2** : **28** = 2.7:1:1. A mayores tiempos de reacción se formó una mezcla que posiblemente contiene productos resultantes del rearrreglo del grupo bencilo (ver sección 3.7).

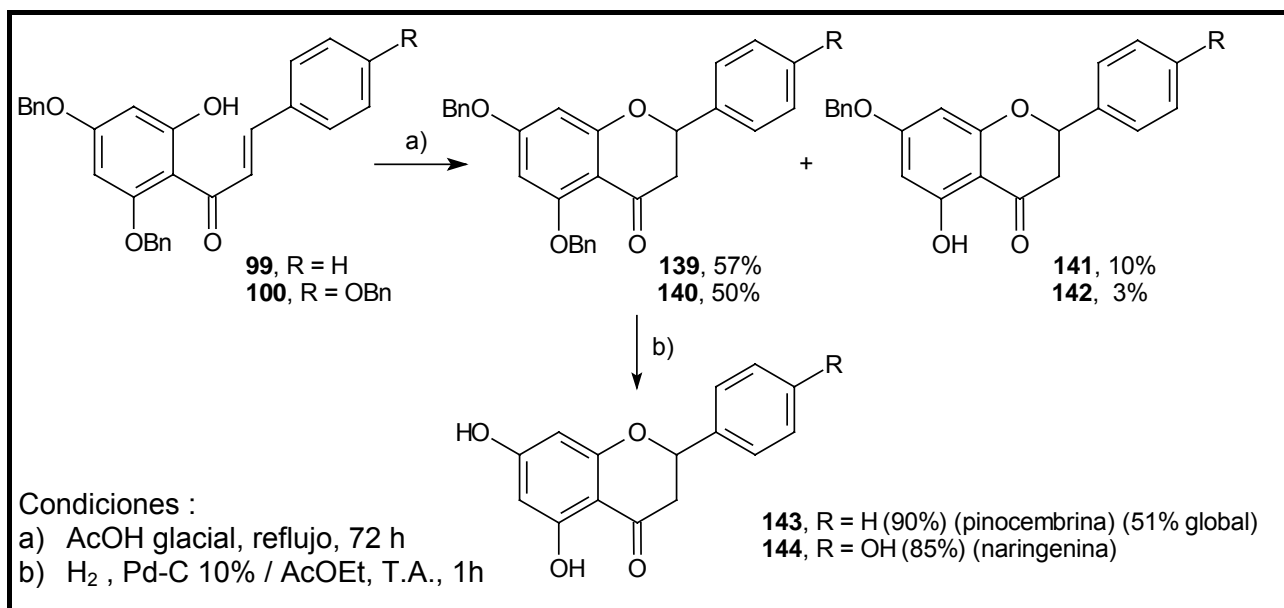
Tabla 18 Flavanonas obtenidas por irradiación con microondas

El método es aplicable a chalconas conteniendo diversos sustituyentes, OH, OR (R = metil, *n*-butil, *n*-hexil, *n*-nonil), Br, NO₂ y NMe₂. En todos los casos se observan altos cocientes flavanona/chalcona y altos rendimientos de producto aislado, los cuales se comparan favorablemente con los obtenidos por los métodos clásicos. La reacción es muy limpia y no se observan productos secundarios, salvo en el caso de 2'-hidroxi-4-benciloxichalcona, **28** (Entrada 11), donde a 3 minutos se observa una mezcla de 4-benciloxiflavanona, **116** (producto deseado), 4-hidroxiflavanona, **2**, (producto desprotegido) y chalcona sin reaccionar en una relación **116** : **2** : **28** = 2.7 : 1 : 1. A mayores tiempos de reacción se forma una mezcla, que no fue separada en este punto y posiblemente contenga productos resultantes del rearrreglo del grupo bencilo (ver sección 3.7). En vista de esta limitación se prepararon las hidroxiflavanonas **137**, **138**, **143** y **144** por ciclación de benciloxichalconas con AcOH y posterior hidrogenólisis (método indicado en 3.2.1.1.2, Esquemas 31 y 32).



Esquema 31: Síntesis de hidroxiflavanonas

La obtención de las flavanonas polihidroxiadas (pinocembrina y naringenina) se realizó utilizando similares condiciones (Esquema 32). La ciclación de 2'-hidroxi-4',6'-dibenciloxichalcona, **99**, con AcOH a reflujo por 72 horas, condujo a una mezcla de 5,7-dibenciloxiflavanona, **139**, y 5-hidroxi-7-benciloxiflavanona **141**. La hidrogenación catalítica de **139** condujo a 5,7-dihidroxi-flavanona **143** (pinocembrina) en alto rendimiento. En forma similar, la ciclación de 2'-hidroxi-4,4',6'-tribenciloxichalcona **100** condujo a una mezcla de 5,7,4'-tribenciloxiflavanona **140** y 5-hidroxi-7,4'-dibenciloxiflavanona, **142**. La hidrogenación catalítica de **140** condujo a 5,7,4'-trihidroxi-flavanona (naringenina) **144**.



Esquema 32. Obtención de flavanonas polihidroxiadas

Se ha reportado que el tratamiento de **99** con HCl - AcOH - H_2O conduce directamente a la pinocembrina **143**, sin embargo esta reacción no fue intentada en vista de los resultados negativos obtenidos en la Tabla 11. La formación de las flavanonas 5-desbenciladas **141** y **142** se explica por la formación de un enlace de H intramolecular entre el carbonilo y el 5-OH. A mayores tiempos de reacción aumenta el porcentaje de estos productos 5-desprotegidos, lo que permite obtener estos compuestos en rendimientos adecuados (ver sección 3.7). En la reacción se forma también acetato de bencilo, por reacción entre el catión bencilo y el AcOH; el cual fue caracterizado por ^1H y ^{13}C -RMN.

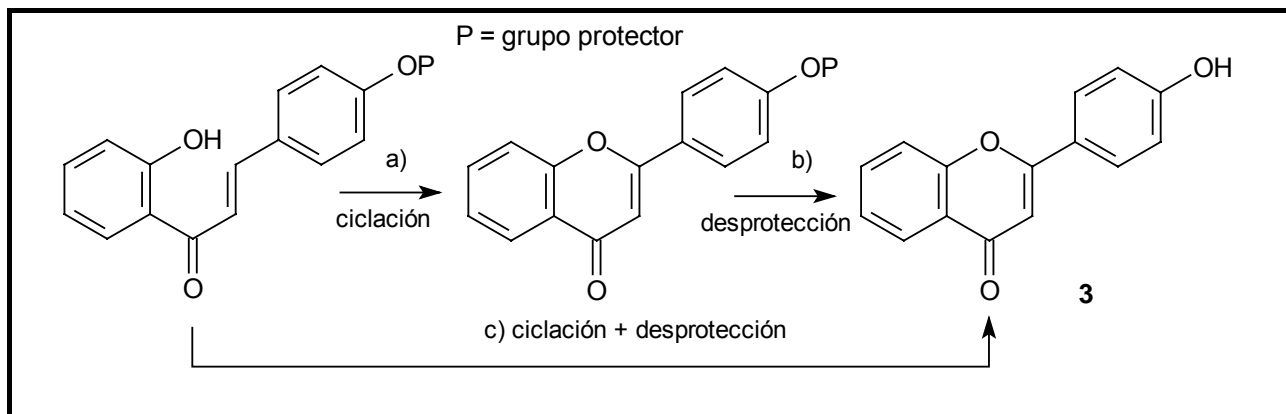
3.3 SINTESIS DE FLAVONAS

3.3.1 OPTIMIZACION DE LA OBTENCION DE FLAVONAS

Se estudian diferentes métodos enfocados a la obtención de 4'-hidroxiflavona.

3.3.1.1 A partir de 2'-hidroxichalconas (ciclación oxidativa)

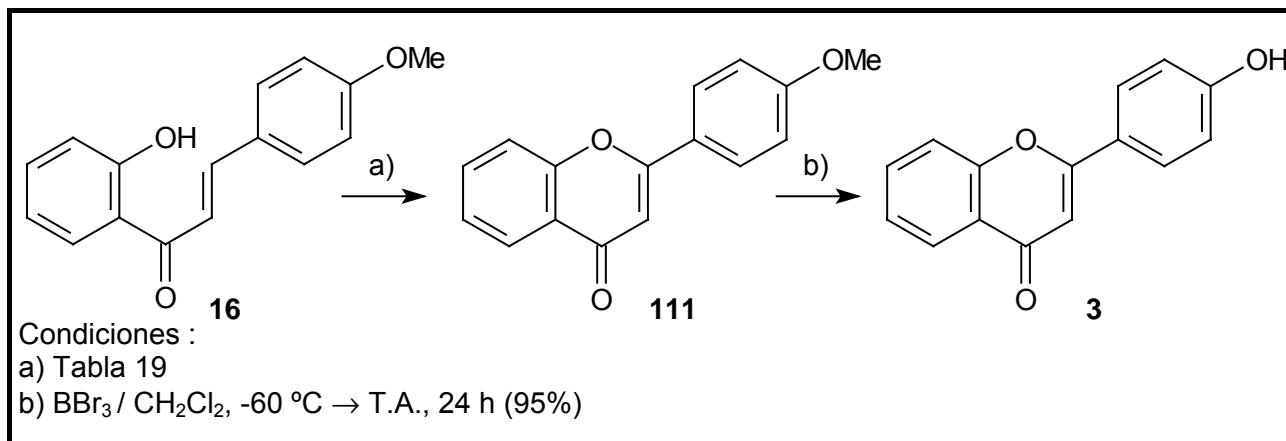
En forma análoga a la preparación de flavanonas, dependiendo del grupo protector P usado, la transformación de una chalcona protegida en la flavona desprotegida **3**, se puede realizar directamente o bien a través de una flavona protegida intermedia (Esquema 33).



Esquema 33. Estrategia sintética para la obtención de 4'-hidroxiflavona, **3**

3.3.1.1.1 Grupo protector metilo

La deshidrogenación de la chalcona **16** con SeO_2 (Esquema 34) se realizó en las condiciones indicadas en la Tabla 19. El método clásico (calentamiento a reflujo en alcohol amílico)^{466,577,643,1010,1011} condujo a la flavona **111** en rendimientos adecuados, sin embargo el workup es difícil por la formación de productos secundarios (mezcla de difícil separación) y por las características propias del disolvente. El uso de disolventes miscibles con agua como AcOH y etilenglicol mejora los rendimientos y facilita el work-up. Se ha reportado que la desprotección del grupo metilo de metoxiflavonas se puede realizar por tratamiento con BBr_3 .^{466,494,577,643,1010,1011} A diferencia del caso de las flavanonas, el enlace éter de las flavonas ($\text{C}_{8a}\text{-O}_1\text{-C}_2$) pertenece a un sistema aromático y de esta forma es estable por tratamiento con BBr_3 . El tratamiento de **111** con BBr_3 condujo a la flavona desprotegida **3** en alto rendimiento.

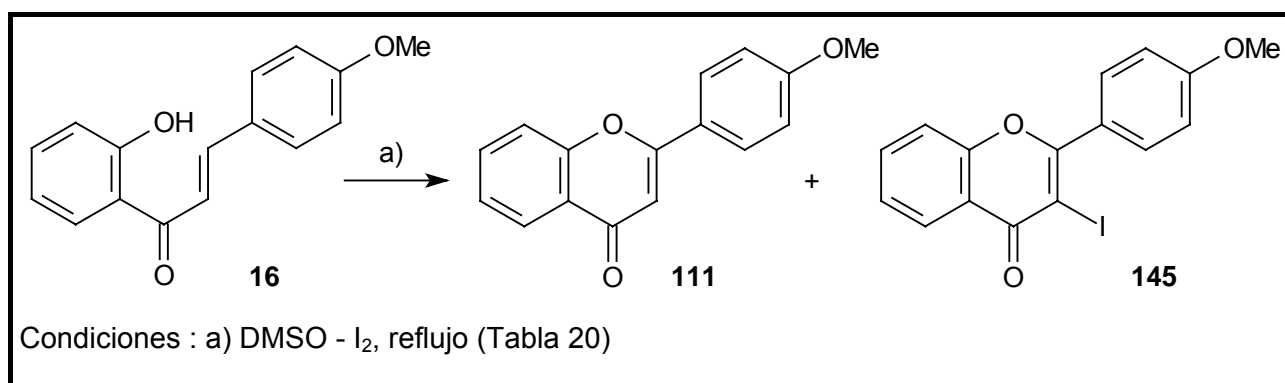


Esquema 34. Síntesis y desprotección de 4'-metoxiflavona

Entrada	Condiciones	Rendimiento de 111 (%)
1	SeO ₂ / <i>n</i> -AmOH (Peb = 137 °C), reflujo, 6 h	75
2	SeO ₂ / AcOH glacial (Peb = 118 °C), reflujo, 6 h	85
3	SeO ₂ / etilenglicol (Peb = 198 °C), reflujo, 6 h	83

Tabla 19. Ciclación oxidativa de 2'-hidroxi-4-metoxichalcona, **16**.

Cuando se usa DMSO en presencia de I₂ como agente oxidante¹⁶⁸ se obtienen flavonas o 3-iodoflavonas dependiendo de la relación I₂ : chalcona (Esquema 35, Tabla 20). El uso de iodo en condiciones catalíticas produce una conversión cuantitativa de **16** en **111** a los 60 minutos de reflujo, obteniéndose un 96% de producto aislado. En cambio, si se utiliza iodo en cantidad equimolecular, se observa que a t = 0 ha desaparecido el reactivo **16**, y que la mezcla de reacción está constituida exclusivamente por la flavona **111** y la 3-iodoflavona **145** en una relación **111:145** = 1: 0.05. El calentamiento subsiguiente causa que la relación **111:145** disminuya, por iodación del anillo C de **111**, siendo esta relación 1:0.36 luego de 1 hora de reflujo. A diferencia de lo reportado,¹ sólo se obtienen trazas de productos de iodación aromática en los anillos A y B.



Esquema 35. Síntesis de 4'-metoxiflavona utilizando DMSO - I₂

Entrada	chalcona : I ₂	Tiempo de reflujo (min.)	Relación 16 : 111 : 145 ^a
1	100:1	0	0.08 : 1 : 0
		15	0.05 : 1 : 0
		30	0.03 : 1 : 0
		60	0 : 1 : 0
2	1:1	0	0 : 1 : 0.05
		15	0 : 1 : 0.20
		30	0 : 1 : 0.33
		60	0 : 1 : 0.36

^a determinada por análisis de ¹H-RMN del crudo de reacción

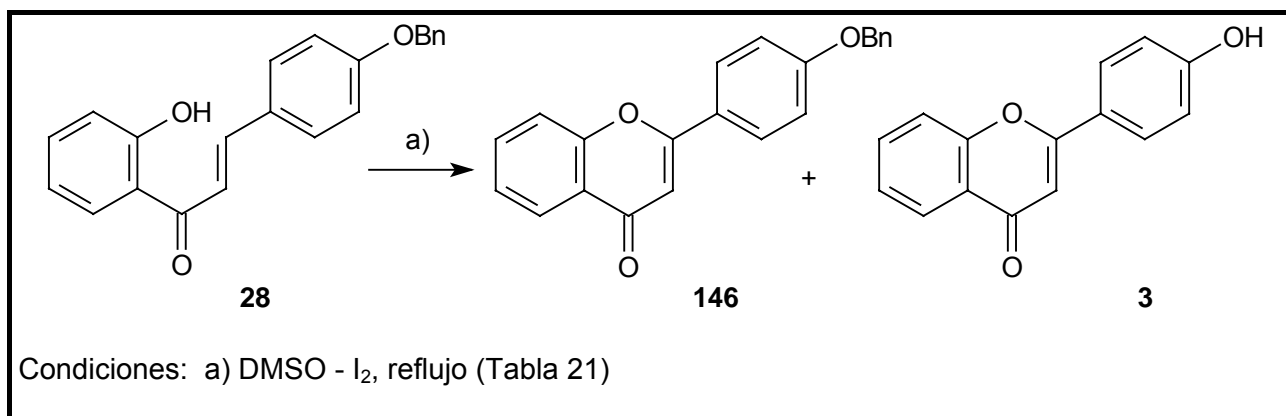
Tabla 20: Condiciones utilizadas en la síntesis de 4'-metoxiflavona utilizando DMSO - I₂

El grado de avance de la reacción se determina por análisis de ¹H-RMN del crudo de reacción.¹⁰¹² La conversión **16** → **111** se estudia por la desaparición del sistema AB correspondiente a H_α / H_β de la chalcona y la aparición de un singulete nítido a aproximadamente 6.8 ppm correspondiente al H₃ de la flavona. La conversión **111** → **145** se estudia por la desaparición del

singlete a 6.8 ppm y la relación de integración entre los metoxilos. Dado que **111** y **145** poseen Rf muy similares, su separación cromatográfica posee cierta dificultad, por tanto se concluye que la mejor condición para la obtención de **111** consiste en uso de iodo en condiciones catalíticas y 60 minutos de reflujo.

3.3.1.1.2 Grupo protector bencilo

Cuando se usa bencilo como grupo protector se puede obtener la flavona **146** o la 4'-hidroxiflavona, **3**, dependiendo de la relación chalcona : I₂ y del tiempo de reacción (Esquema 36, Tabla 21).^{638,640} Utilizando una relación catalítica (cociente chalcona : I₂ = 100 : 1) a reflujo por 30 minutos se obtiene un 83% de 4'-benciloxiflavona, **146**. Si se utiliza una relación estequiométrica, se observa a los 30 minutos de reacción un alto grado de conversión a 4'-hidroxiflavona, **3**. Sin embargo, también se forma aproximadamente un 5% de productos de iodación aromática **147** - **149** (Figura 91) los cuales dificultan la purificación de **3**. Utilizando una relación chalcona : I₂ = 100 : 5 se logra un buen rendimiento de **3** (80% aislado) luego de 120 minutos de reflujo. Los compuestos **148** y **149** fueron caracterizados solo por ¹H-RMN y EM.



Esquema 36. Síntesis de 4'-hidroxiflavona utilizando DMSO - I₂

Entrada	chalcona : I ₂	Tiempo de reflujo (min)	Relación 28 : 146 : 3 ^a
1	100 : 1	15	0.1 : 1 : 0
		30	0.03 : 1 : 0
		60	0 : 1 : 0.1
		120	0 : 1 : 0.13
2	1 : 1	30	0 : 0.25 : 1 ^b
		0	0.1 : 1.0 : 0
3	100 : 5	30	0 : 1.0 : 0.8
		60	0 : 0.4 : 1.0
		120	0 : 0.2 : 1.0

^a determinado por análisis de ¹H-RMN del crudo de reacción

^b se forman además trazas de productos de iodación

Tabla 21 : Condiciones usadas en la ciclación oxidativa de 2'-hidroxi-4-benciloxichalcona, **28**.

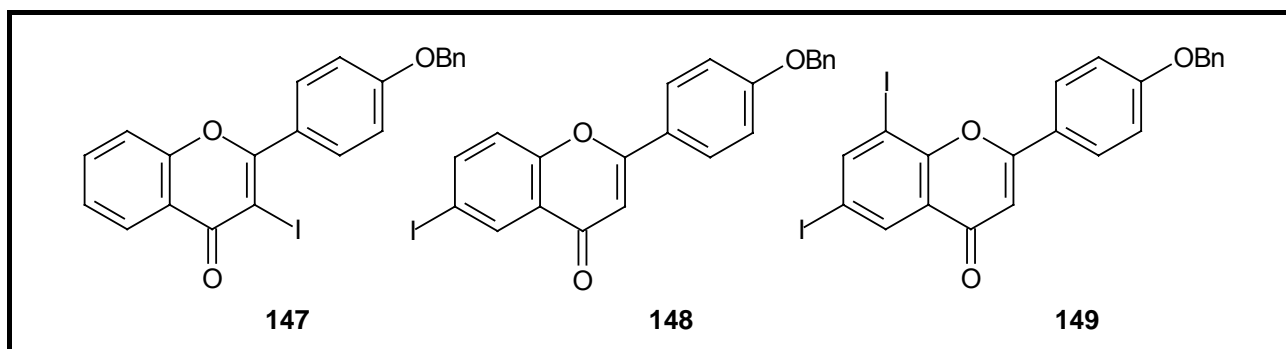
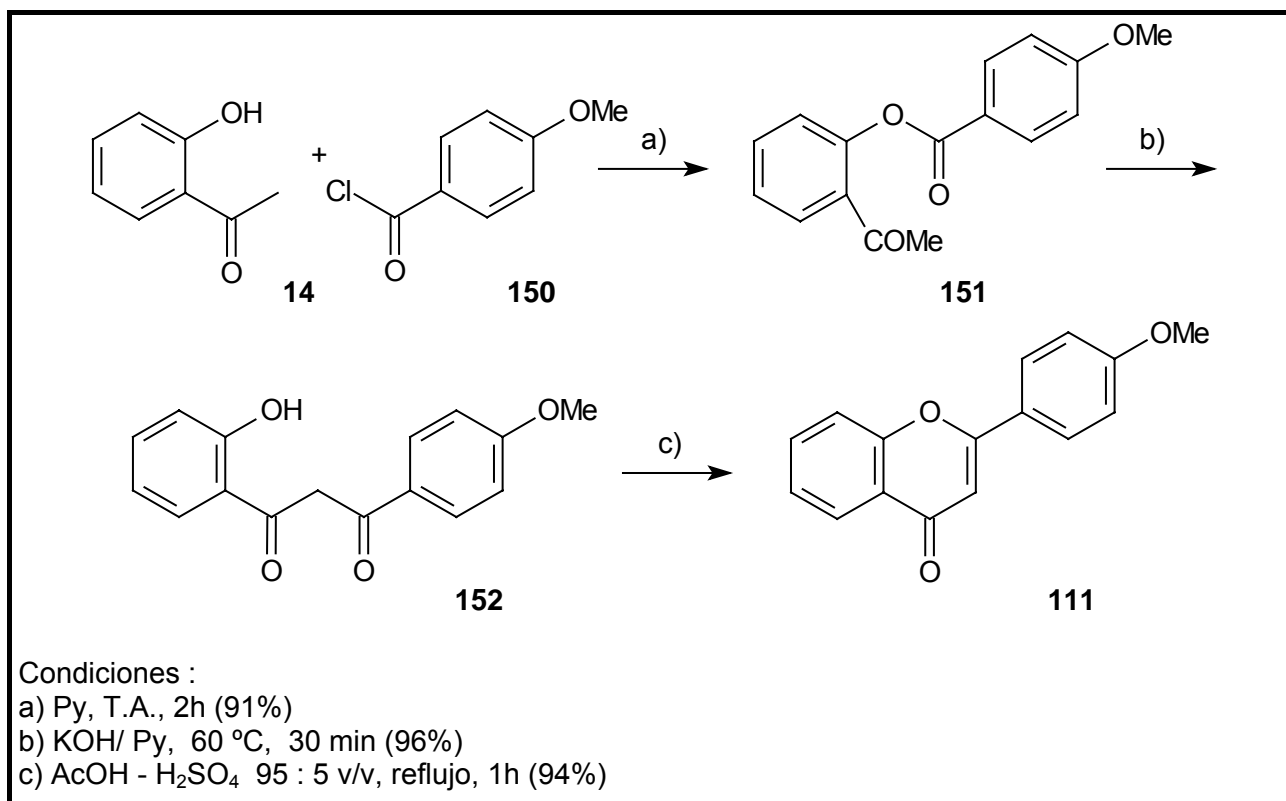


Figura 91. Otros productos obtenidos en la ciclación oxidativa de **28** con DMSO.

3.3.1.2 Método de Baker-Venkataraman

El tratamiento de 2'-hidroxiacetofenona con el cloruro de ácido **150** condujo al éster **151**, el cual se rearregló en condiciones básicas a la β -dicetona **152** (rearreglo de Baker-Venkataraman). Finalmente, la ciclación ácida de **152** condujo a la flavona **111** (Esquema 37).^{662,868,1013-1016}

La 1,3-diaril-1,3-dicetona **152** presenta un equilibrio tautomérico en disolución de CDCl_3 y las dos formas ceto (a) y enol (b) se observan en los espectros de ^1H y de ^{13}C -RMN. El espectro de ^1H -RMN evidencia la presencia de dos tautómeros: diceto (**152a**) y enol (**152b**) en relación aproximada 1 : 1.7 a 30 °C (Figura 92). Se observan dos señales a 4.66 ppm (H-2 de la forma ceto) y 6.65 ppm (H-2 de la forma enol). Además, aparecen un singlete nítido en el entorno de 15 ppm (CH-C=O enólico) y dos singletes en el entorno de 12 ppm (2'-OH fenólico de ambas formas). De acuerdo a lo esperado, predomina la forma enol por formación de un enlace de H intramolecular. El espectro de ^{13}C -RMN muestra las señales características de C_2 , que aparecen a 53 ppm (ceto) y 97 ppm (enol).



Esquema 37. Síntesis de 4'-metoxiflavona, **111**, por el método de Baker-Venkataraman

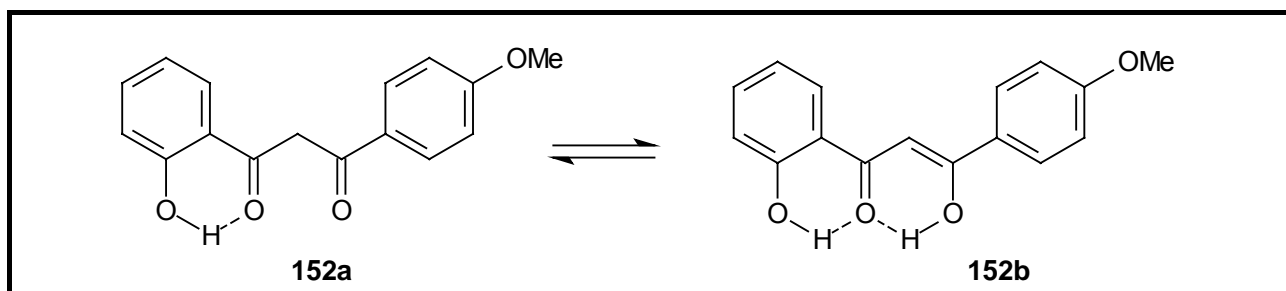


Figura 92. Tautómeros de 1-(2'-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)-1,3-propanodiona

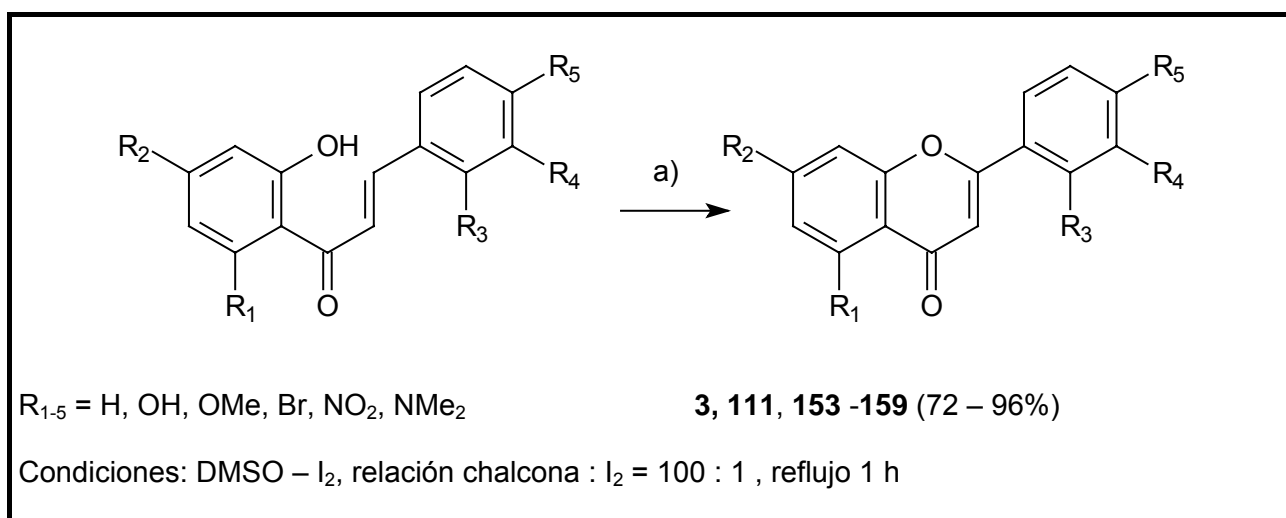
En la Tabla 22 se muestran los resultados obtenidos por los distintos métodos utilizados para la síntesis de 4'-hidroxiflavona, **3**, a partir de 2'-hidroxiacetofenona, **14**, indicando el rendimiento global, los materiales de partida y el número de pasos de las secuencias sintéticas. Todos los métodos utilizados condujeron a la flavona **3** en rendimientos adecuados. El uso del DMSO como agente oxidante y iodo en cantidades catalíticas es un método excelente para la síntesis de flavonas dado que produce conversiones casi cuantitativas de estas últimas a partir de las correspondientes 2'-hidroxichalconas. En el caso del grupo bencilo, la formación de flavona y la deprotección final puede realizarse en un solo paso, sin embargo el rendimiento global de **3** fue algo menor. El método de Baker-Venkataraman, si bien posee un paso más de síntesis, condujo a un rendimiento comparable a la entrada 2.

Entrada	Método	Grupo protector	Materiales de partida	Nº pasos	Rend. Global de 3 (%)
1	SeO ₂	Me	14 + 15	3	70
2	DMSO / I ₂	Me	14 + 15	3	81
3	DMSO / I ₂	Bn	14 + 25	2	68
4	Baker-Venk.	Me	14 + 150	4	79

Tabla 22. Resultados obtenidos por distintos métodos para la síntesis de 4'-hidroxiflavona, **3**.

3.3.2 PREPARACION DE DIFERENTES FLAVONAS

Utilizando el sistema I₂ – DMSO se prepararon algunas flavonas a partir de 2'-hidroxichalconas (Esquema 38, Tabla 23).



Esquema 38. Flavonas obtenidas a partir de 2'-hidroxichalconas.

Entrada	Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Rendimiento (%)
1	111	H	H	H	H	OMe	96
2	153	H	H	H	H	H	95
3	154	H	H	H	OMe	OMe	92
4	155	OMe	OMe	H	H	OMe	92
5	156	OMe	OMe	H	OMe	OMe	91
6	157	H	H	H	H	NMe ₂	85
7	158	H	H	H	H	NO ₂	78
8	159	H	H	Br	H	H	83
9	3	H	H	H	H	OH	72

Tabla 23. Flavonas obtenidas a partir de 2'-hidroxichalconas.

El método es aplicable a chalconas conteniendo diversos sustituyentes: OH, OMe, Br, NO₂ y NMe₂. La reacción es muy limpia y no se observan productos secundarios. En todos los casos se obtienen altos rendimientos de producto aislado. Se ha reportado que el sistema DMSO / I₂ también es aplicable a chalconas con grupos hidroxilo.^{466,639} En nuestro caso, usando 2',4'-dihidroxichalcona, **1**, sólo se obtuvo un 72% de **3**, probablemente por oxidación del grupo fenólico en posición 4.

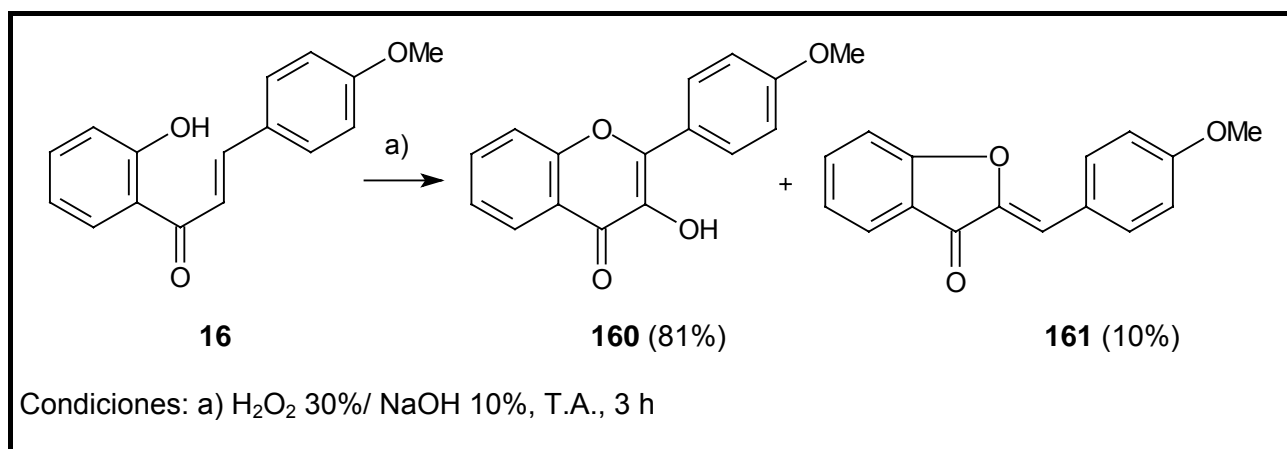
3.4 SINTESIS DE FLAVONOLES

3.4.1 OPTIMIZACION DE LA OBTENCION DE FLAVONOLES

Se estudian diferentes métodos enfocados a la obtención de 4'-hidroxiflavonol, **5**

3.4.1.1 A partir de 2'-hidroxichalconas

El tratamiento de 2'-hidroxi-4-metoxichalcona, **16**, con H₂O₂ en medio alcalino a temperatura ambiente,^{577,696,698-701,707,708,710-715} condujo a la formación de una mezcla de 4'-metoxiflavonol, **160**, y 4'-metoxiaurona, **161** (Esquema 39). Si bien el rendimiento de la reacción fue bueno, la purificación de **160** resultó dificultosa, por lo que se decidió estudiar otro método.

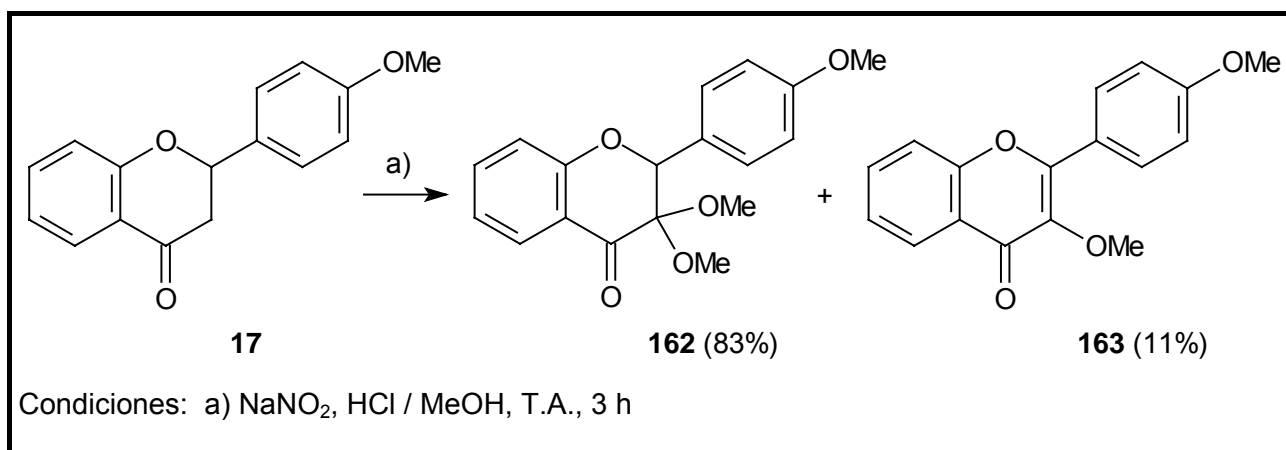


Esquema 39. Síntesis de 4'-metoxiflavonol, **160**

El espectro de $^1\text{H-RMN}$ de **160** presenta un aspecto similar al de la flavona **111**, con las siguientes diferencias: a) no aparece la señal correspondiente a H_3 , en su lugar aparece un singulete ancho alrededor de 9.6 ppm correspondiente al OH-3 , b) la señal correspondiente a $\text{H}_2 + \text{H}_6$ de **160** aparece desapantallada con respecto a la de **111**, debido a efectos estéricos producto de la sustitución en C_3 . Los datos espectroscópicos de **161** son concordantes con los reportados.⁴²⁷

3.4.1.2 A partir de flavanonas

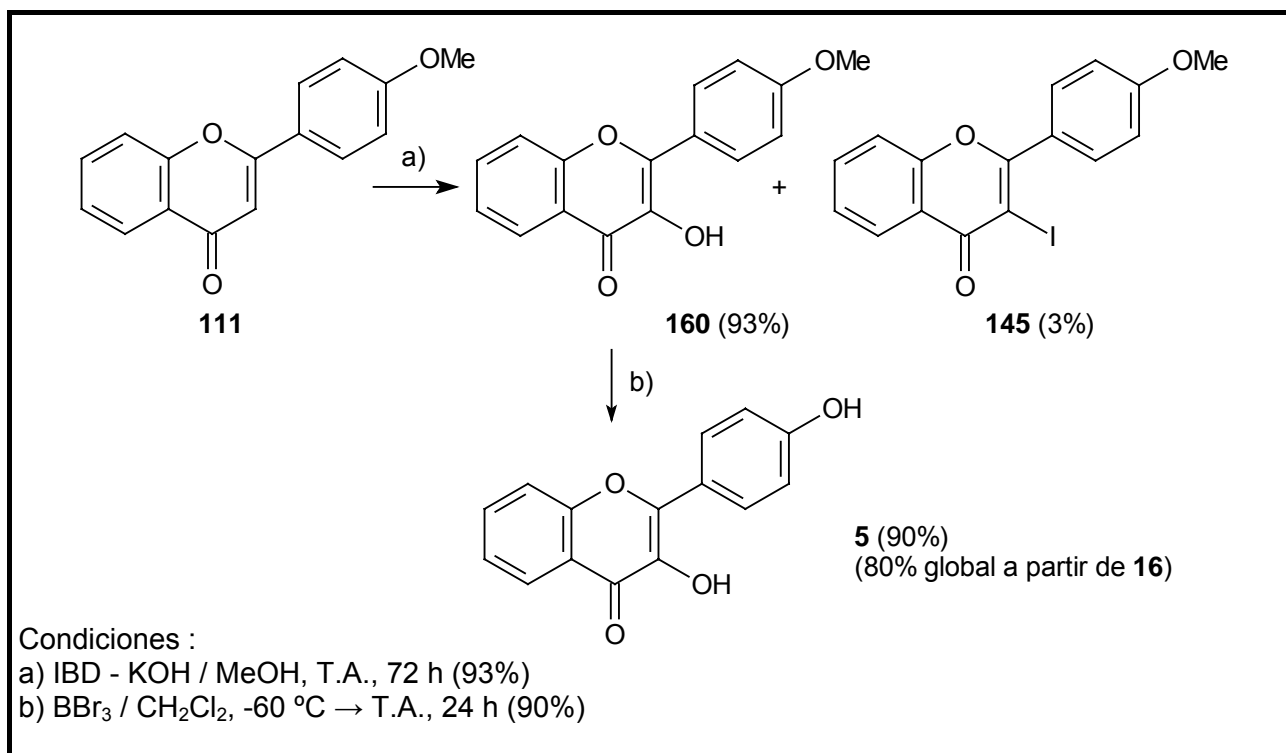
Se ha reportado la posibilidad de obtener flavonoles por tratamiento de flavanonas con nitritos de alquilo en medio ácido.^{736,737} Sin embargo, en nuestro caso el tratamiento de 4'-metoxiflavanona, **17**, con MeONO (generado *in situ*) en una disolución de MeOH ácida^{736,737} no condujo a la formación de **160** sino que se formó una mezcla de los compuestos **162** y **163** (Esquema 40). El seguimiento de la reacción se realizó por TLC y muestra que a mayores tiempos de reacción el compuesto **162** continúa transformándose en **163**. Si bien se podría realizar la desprotección de **163** para obtener el producto deseado se optó por intentar otro método. Se presume que en el medio de reacción se forma el compuesto C-nitroso intermedio, que se isomeriza a la forma oxima, la cual es atacada por el MeOH para dar el acetal **162**, el que, por pérdida de una molécula de MeOH , forma el flavonol **163**. Un estudio posterior de la bibliografía indica que el compuesto **162** se podría convertir en **5** por tratamiento con HBr .¹⁰¹⁷



Esquema 40. Intento de síntesis de 4'-metoxiflavonol, **160**, por reacción con nitrito de metilo.

3.4.1.3 A partir de flavonas

El tratamiento de 4'-metoxiflavona, **111**, con IBD condujo a 4'-metoxiflavonol, **160**, en altos rendimientos. En la reacción también se forma un pequeño porcentaje de **145** por iodación en el anillo C (Esquema 41). La desprotección de **160** con BBr_3 formó el 4'-hidroxiflavonol, **5**. De esta forma se realizó la síntesis de **5** en tres etapas a partir de la chalcona **16**, con un rendimiento global del 80%.



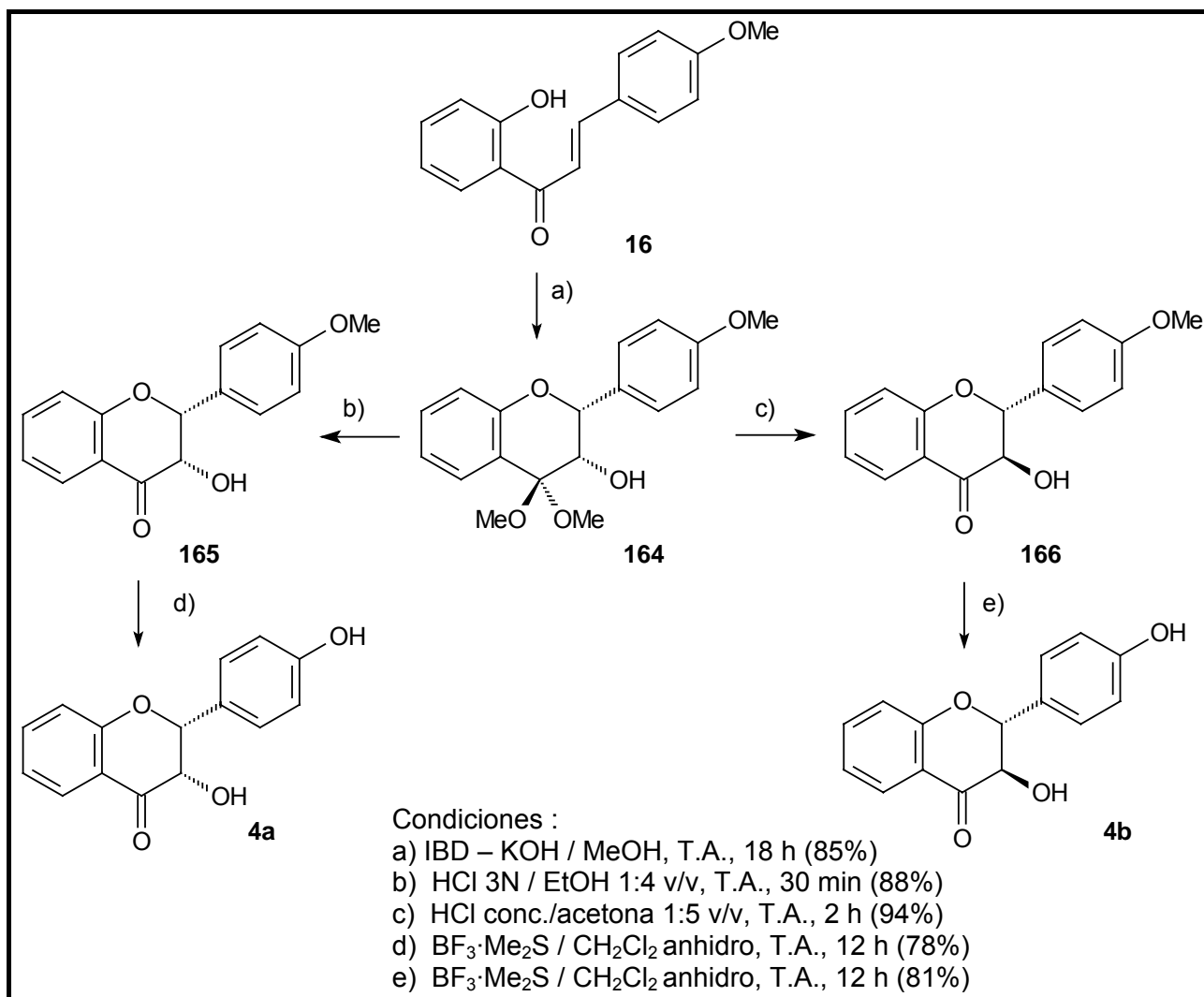
Esquema 41. Síntesis de 4'-metoxiflavonol por tratamiento con IBD

3.5 SINTESIS DE FLAVANOLES

3.5.1 OPTIMIZACION DE LA OBTENCION DE FLAVANOLES

3.5.1.1 A partir de 2'-hidroxichalconas

El tratamiento de 2'-hidroxi-4-metoxichalcona, **16**, con diacetato de iodobenceno (IBD) en solución metanólica de KOH condujo al dimetilacetal de *cis*-3-hidroxi-flavanona, **164**. La hidrólisis de **164** con HCl 3N / etanol (1:4 v/v) condujo al isómero *cis*, **165**, en tanto que el tratamiento con HCl concentrado / acetona (1:5 v/v), condujo al flavanol *trans*, **166**.^{742,743,749,1018} Finalmente, la desprotección de éstos con BF₃·Me₂S,^{488,489} condujo a los isómeros **4a** y **4b** en altos rendimientos (Esquema 42).



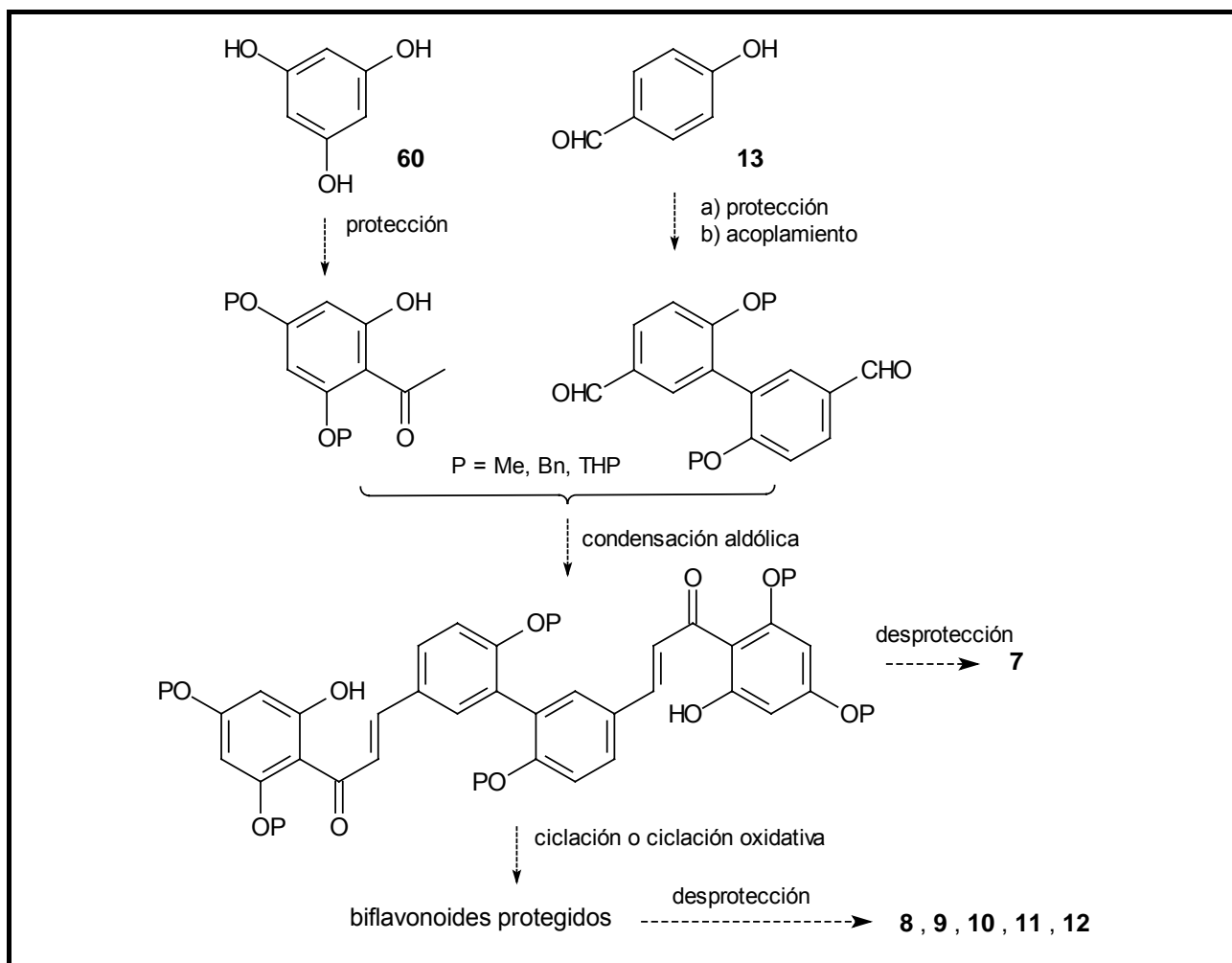
Esquema 42. Síntesis de los 4'-hidroxiflavanoles *cis*, **4a** y *trans*, **4b**

El espectro de ¹H-RMN de **164** muestra la presencia de 2 dobletes, a 5.75 y 4.94 ppm ($J = 5.9$ Hz) correspondientes a H₂ y H₃, respectivamente (H₂ se encuentra en posición axial, H₃ en posición ecuatorial y el valor de J_{23} es consistente con la estereoquímica *cis* y con la disposición H₂-axial, H₃-ecuatorial). Aparecen además, dos singuletes a 3.75 ppm (3H) y 3.48 ppm (6H) correspondientes respectivamente al grupo OMe en 4' (3H) y a los OMe en 4 (6H) y una señal a 3.95 ppm correspondiente al OH. La determinación de la estereoquímica de **4a** y **4b** se realizó en base a los valores de desplazamiento químico de H₂ y H₃ y las constantes de acoplamiento vecinal entre H₂ y H₃ (J_{23}). El *cis*-4'-hidroxiflavanol, **4a**, muestra un doblete a 5.75 ppm correspondiente a H₂ y un doblete de dobletes a 4.93 ppm, correspondiente a H₃. La constante de acoplamiento observada entre H₂ y H₃ ($J_{23} = 5.9$ Hz) es consistente con la estereoquímica *cis*. Se observa además un doblete a 3.40 ppm correspondiente al OH ($J_{OH, 3} = 3.3$ Hz). El agregado de D₂O causa un desacoplamiento entre el H₃ y el OH. De esta forma H₂ y H₃ aparecen como dos dobletes ($J_{23} = 5.8$ Hz) mientras que el OH aparece como un singulete ancho a 3.5 ppm. El *trans*-4'-hidroxiflavanol, **4b**, también muestra un acoplamiento entre H₃ y OH. En este caso H₂ aparece como un doblete a 5.09 ppm y H₃ como un doblete de dobletes a 4.64 ppm. La constante de acoplamiento observada entre H₂ y H₃ ($J_{23} = 12.4$ Hz) es consistente con la estereoquímica *trans*. Se observa además un doblete a 3.63 ppm correspondiente al OH ($J_{OH, 3} = 1.9$ Hz). El agregado de D₂O causa la desaparición de la señal del OH y la señal de H₃ aparece como un doblete ($J_{32} = 12.4$ Hz).

3.6 SINTESIS DE BIFLAVONOIDES

3.6.1 BIFLAVONOIDES UNIDOS EN EL ANILLO B EN POSICION 3',3'''

Para la síntesis de biflavonoides unidos en el anillo B en posición 3', 3''' (**7 - 12**, Figura 87) se propone la secuencia indicada en el Esquema 43. La unión de los anillos B se realizará previamente a la preparación del flavonoide, mediante acoplamientos de tipo Ullmann o Suzuki sobre aldehídos precusores. Los dialdehídos resultantes serán condensados con hidroxiacetofenonas convenientemente protegidas para dar 3,3''-bichalconas, que serán sometidas a reacciones de ciclación o ciclación oxidativa en las condiciones optimizadas para los compuestos modelo **1-6**. Una desprotección posterior dará los biflavonoides **7-12**. También se intentará la síntesis de la biapigenina, **9**, por el método de Baker-Venkataraman.

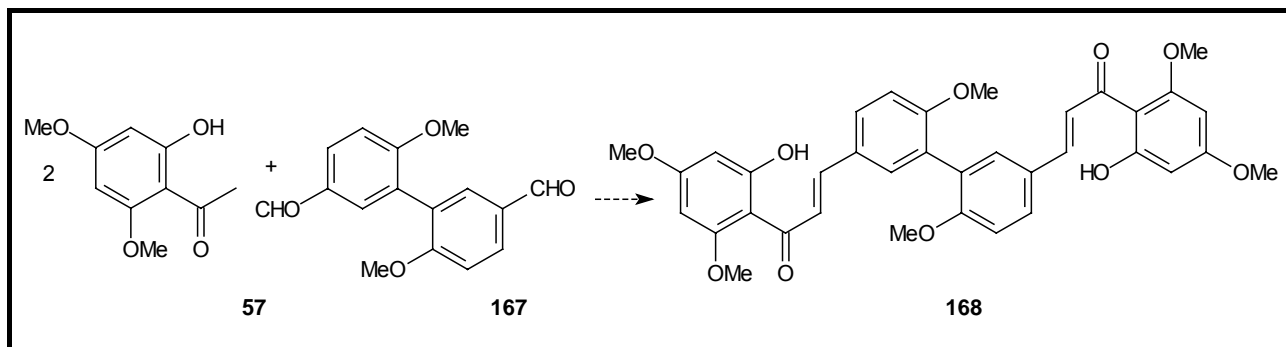


Esquema 43. Secuencia sintética propuesta para la síntesis de biflavonoides del tipo BB (3',3''')

3.6.1.1 Grupo protector metilo

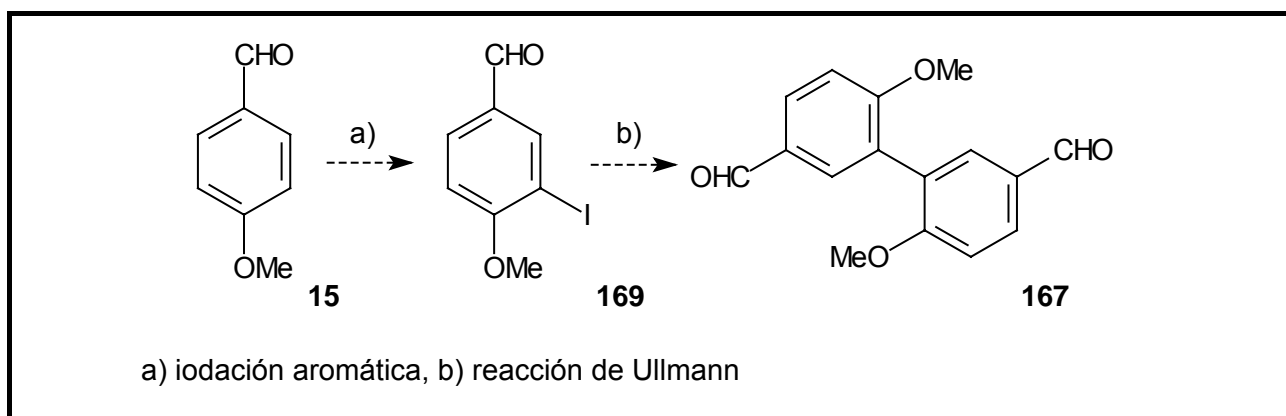
 3.6.1.1.1 Síntesis de 2',2'''-dihidroxi-4,4',4''',6',6'''-hexametoxi-3,3'' bichalcona, **168**.

Se intentó la síntesis de la bichalcona **168**, mediante condensación aldólica de 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona (brevifolina), **57**, con 5,5'-diformil-2,2'-dimetoxibifenilo, **167**, (Esquema 44).



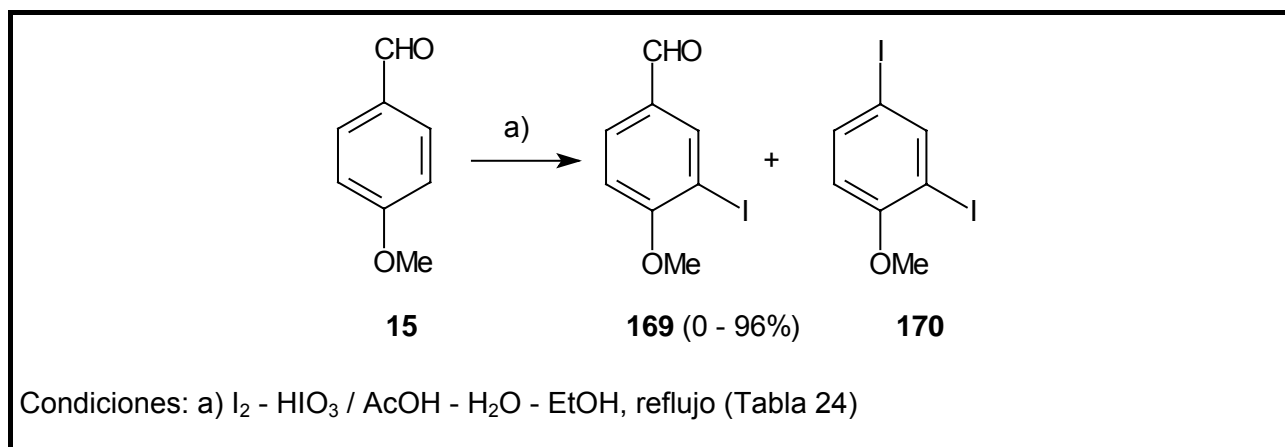
Esquema 44. Síntesis propuesta de la bichalcona **168**.

La preparación de **57** fue descrita en la sección 3.1.2.1. Se propuso la síntesis del dialdehído metilado **167** a partir de *p*-anisaldehído, **15**, en 2 etapas: iodación de *p*-anisaldehído para dar 3-iodoanisaldehído, **169**, y posterior reacción de acoplamiento de Ullmann (Esquema 45).



Esquema 45. Síntesis propuesta del dialdehído **167**.

Para la iodación directa de compuestos aromáticos se utilizan reactivos que involucran una fuente de I^+ u otro electrófilo de iodo como especies reactivas, y en este sentido existen 3 opciones: iodo elemental (I_2), dadores de I^+ o ioduros. El más utilizado es el iodo elemental (I_2), sin embargo, dada su baja electrofilia (el iodo es el menos reactivo de los halógenos hacia S_EAr), en general la reacción de iodación con I_2 elemental sólo ocurre con buenos rendimientos sobre sistemas aromáticos activados (fenoles, aminas).¹⁰¹⁹ Para realizar la iodación sobre compuestos aromáticos que no están activados, se necesitan agentes oxidantes que cumplan las funciones de convertir al iodo en un mejor electrófilo y oxidar el HI liberado, que de otra forma podría reducir el ArI formado, regenerando I_2 u otro electrófilo de iodo. En este sentido se han utilizado una gran variedad de oxidantes como HNO_3 ,^{1020,1021} HIO_3 ,^{551,1022} KIO_3 ,^{551,1022} HIO_4 ,¹⁰²³ periodatos de K o Na,¹⁰²⁴ ácido peracético,¹⁰²⁵⁻¹⁰²⁸ hipocloritos,¹⁰²⁹ Ag_2SO_4 ,^{1030,1031} compuestos de Hg(II)^{1032,1033} y otros.¹⁰³⁴⁻¹⁰³⁹ También se han usado diversos compuestos como fuente de I^+ : ICl ,¹⁰⁴⁰⁻¹⁰⁴⁴ NIS ,^{1045,1046} I_2O_5 ,¹⁰⁴⁷ y IF_5 .¹⁰⁴⁸ Entre los casos que utilizan ioduros se han reportado los sistemas I_2 - KI en Me_2NH ,^{1049,1050} $NaIO_4$ - KI - NaCl¹⁰⁵¹ (que genera ICl in situ) y otros.¹⁰⁵²⁻¹⁰⁵⁵ Muchos de estos reactivos son de difícil preparación, costosos o involucran metales tóxicos, y en este sentido se ha recomendado el uso de sistemas que sólo contengan iodo (o sea oxidantes como HIO_3 o HIO_4 o sus sales y fuentes de iodo como I_2 o ioduros).¹⁰⁵¹ En particular, la síntesis de 3-iodoanisaldehído está reportada con rendimientos bajos (< 60%).¹⁰⁵⁶⁻¹⁰⁵⁸ Considerando los aspectos antedichos y dado que en la reacción de S_EAr se forma I^- , se decidió preparar **169** utilizando el sistema I_2 / HIO_3 de forma de regenerar I_2 mediante el HIO_3 presente en el medio. La reacción se optimizó utilizando diversas condiciones (Esquema 46, Tabla 24).

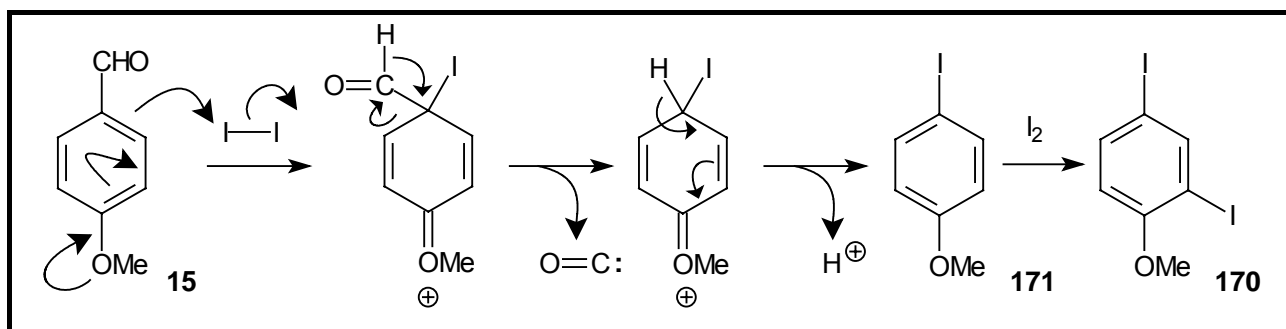

Esquema 46. Síntesis de 3-iodoanisaldehído

entrada	Relación I ₂ : HIO ₃ : 15	relación AcOH : H ₂ O : EtOH (v/v)	t (h)	rendimiento (%) ^a
1	10 : 0 : 1	25 : 0 : 0 ^c	168	0
2	0.6 : 1 : 1	0 : 100 : 0 ^c	5	31
3	0.6 : 1 : 1	0 : 75 : 5 ^c	5	42
4	0.6 : 1 : 1	50 : 50 : 0 ^d	3	56
5	0.6 : 1 : 1	50 : 20 : 10 ^d	3	67
6	0.6 : 1 : 1	60 : 15 : 2 ^d	3	69
7	0.6 : 1 : 1	50 : 15 : 3 ^d	3	88
8	0.6 : 1 : 1	50 : 15 : 5 ^d	3	96 ^b

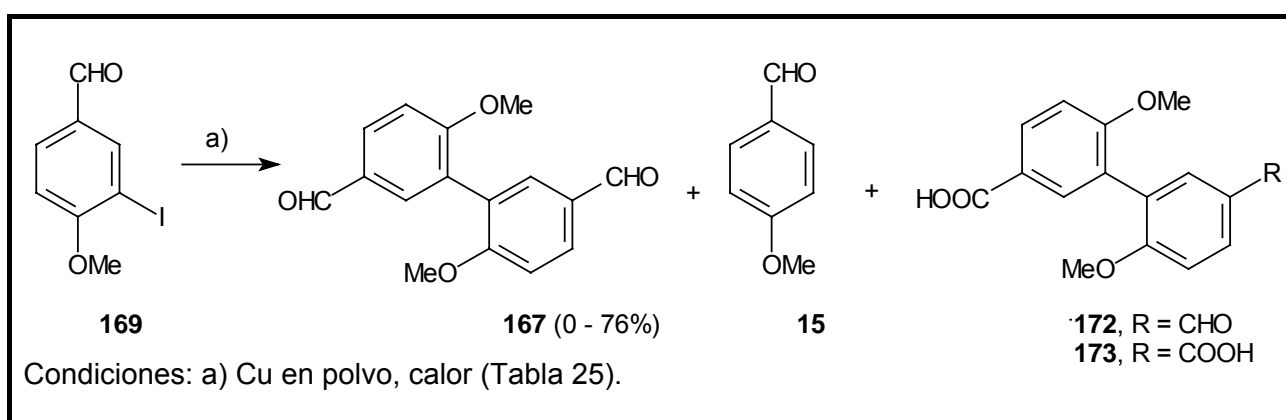
^a : crudo de reacción (> 95% puro); ^b : producto purificado (se aísla además un 2% de 2,4-diiodoanisol, **170**); ^c : medio heterogéneo; ^d : medio homogéneo

Tabla 24. Condiciones utilizadas en la síntesis de 3-iodoanisaldehído, **169**

El rendimiento de la reacción depende de si se realiza en fase homogénea o heterogénea (lo cual depende de la mezcla de disolventes utilizada) y del uso o no de HIO₃. La reacción en ausencia de HIO₃ no ocurre, aun en presencia de gran exceso de yodo y tiempos de reflujo prolongados (entrada 1). En el resto de los casos se usó una relación de fuente de yodo : oxidante : sustrato (o sea I₂ : HIO₃ : anisalaldehído) = 0.6 : 1 : 1. Cuando la reacción se realizó en un medio homogéneo (entradas 4-8) dio mejores resultados que en un medio heterogéneo (entradas 2 y 3). El mejor rendimiento se obtuvo utilizando una mezcla de AcOH - H₂O - EtOH en relación 10 : 3 : 1 v/v (entrada 8). Esta mezcla de disolventes es óptima para disolver todas las sustancias a la temperatura de ebullición. El uso del EtOH mejora el rendimiento porque evita que el I₂ sublime y condense en el refrigerante. En los casos en que no se utilizó EtOH se debe retornar periódicamente al balón el I₂ condensado en el refrigerante. Manteniendo otros factores constantes, el porcentaje de EtOH creciente en la mezcla de disolventes aumenta el rendimiento. El producto obtenido es suficientemente puro como para usar sin purificar en la etapa siguiente. En el caso particular de la entrada 8, el crudo de reacción fue separado cromatográficamente aislándose 96% de 3-iodoanisaldehído, **169**, y 2% de 2,4-diiodoanisol, **170**. Este producto probablemente se forma por medio de una reacción que involucra un mecanismo de tipo S_EAr en *ipso*, con pérdida de C=O. (Esquema 47).


Esquema 47. Mecanismo probable de formación de 2,4-diiodoanisol

La obtención del dialdehído **167** se realizó por medio de una reacción de acoplamiento de Ullmann.^{780,781,1058,1059} Para esto se trató 3-iodoanisaldehído en presencia de cobre en polvo en diferentes condiciones (Esquema 48, Tabla 25).


Esquema 48. Síntesis de 5,5'-diformil-2,2'-dimetoxibifenilo, **167**.

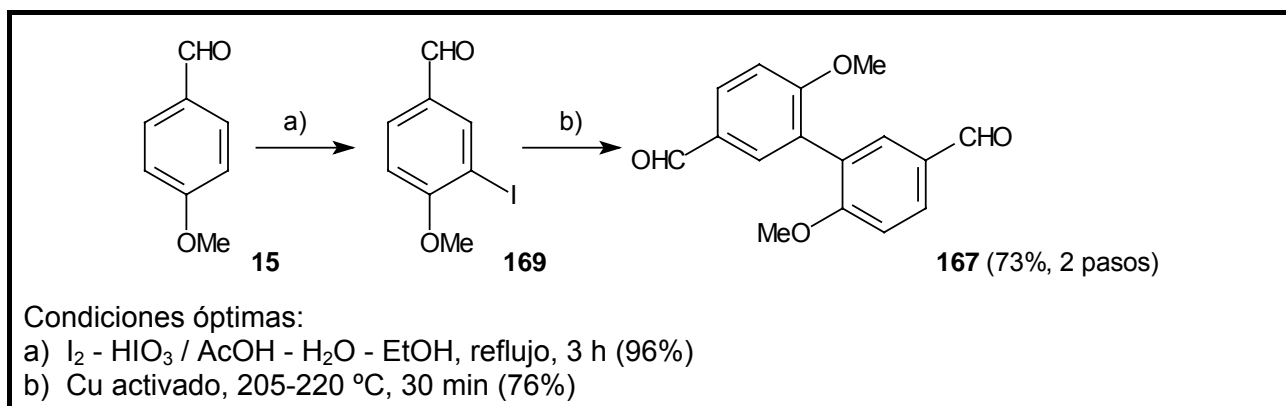
Entrada	Condición	Rend de 167 (% aislado)
1	Cu, 205-220 °C, 30 min ^{780,781,1058}	65 ^a
2	Cu activado, 205-220 °C, 30 min ^{1058,1060}	76
3	Cu / xileno, reflujo, 6 h ^{780,781}	trazas
4	Cu / anisol, reflujo, 6 h ^{780,781}	trazas
5	Cu / DMF, reflujo, 6 h ^{780,781}	mezcla compleja
6	Cu , ultrasonido, 12 h ¹⁰⁶¹⁻¹⁰⁷⁵	no hay reacción

^a : se aíslan además los siguientes productos: **15** (8%), **172** (2%), y **173** (1%), recuperándose 13% de **169**.

Tabla 25. Condiciones utilizadas en la reacción de Ullman con 3-iodoanisaldehído.

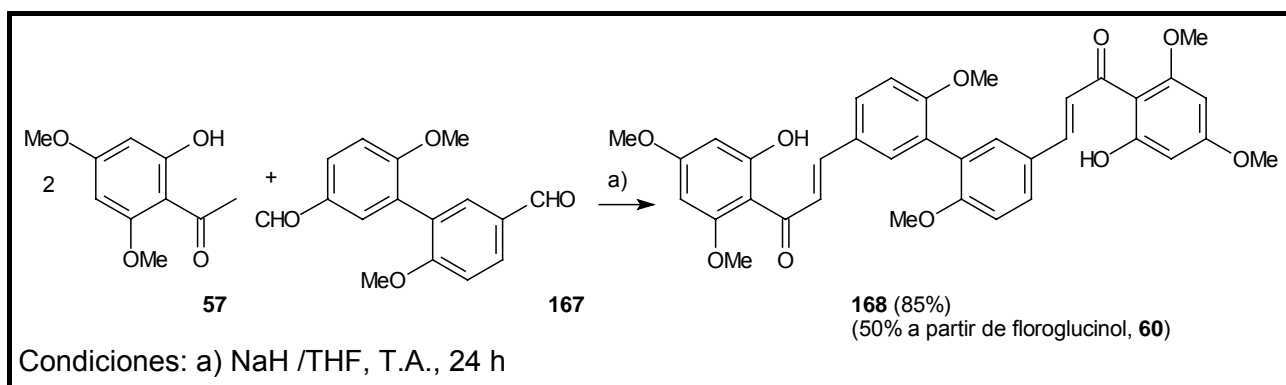
El calentamiento de **169** con cobre en polvo a altas temperaturas (Tabla 25, entrada 1), condujo a una mezcla de reacción que fue separada para dar 65% de dialdehído **167**, 8% de anisaldehído, 2% del aldehído-ácido **172** y 1% del diácido **173**, recuperándose 13% de reactivo. La activación del cobre según técnica de Kleiderer y Adams¹⁰⁶⁰ da mejores resultados, obteniéndose un 76% de **167** (entrada 2). El uso de disolventes como xileno y anisol condujo sólo a trazas del producto deseado (entradas 3 y 4). Se ha reportado que el uso de DMF es beneficioso pues "limpia" la superficie del cobre,^{780,781} aumentando el rendimiento. Sin embargo, en este caso sólo condujo a la formación de mezclas complejas (entrada 5). El uso de ultrasonido aplicado a reacciones de acoplamiento de Ullmann se encuentra ampliamente reportado,¹⁰⁶¹⁻¹⁰⁷⁵ produciendo en algunos

casos aumentos de 10 a 50 veces en las velocidades de reacción. Sin embargo, el tratamiento de una mezcla de 3-iodoanisaldehído y cobre en polvo con ultrasonido (entrada 6) no produjo resultados satisfactorios. Utilizando las condiciones óptimas antedichas, se obtuvo el dialdehído **167** con un rendimiento global del 73% a partir del anisaldehído (Esquema 49).



Esquema 49. Síntesis del 3-iodoanisaldehído y condensación de Ullmann

Al disponer del dialdehído **167**, la síntesis de la bichalcona **168** (2',2'''-dihidroxi-4,4',4'',4''',6',6'''-hexametoxi-3,3'' bichalcona) se realizó por condensación aldólica con brevifolina **57** en NaH / THF según condiciones indicadas en 3.1.1.1 (Tabla 1, entrada 4) obteniéndose un 85% de rendimiento. Considerando que el rendimiento de obtención de brevifolina, **57**, a partir del floroglucinol fue del 59%, el rendimiento global fue de 50% a partir de floroglucinol, Esquema 50.

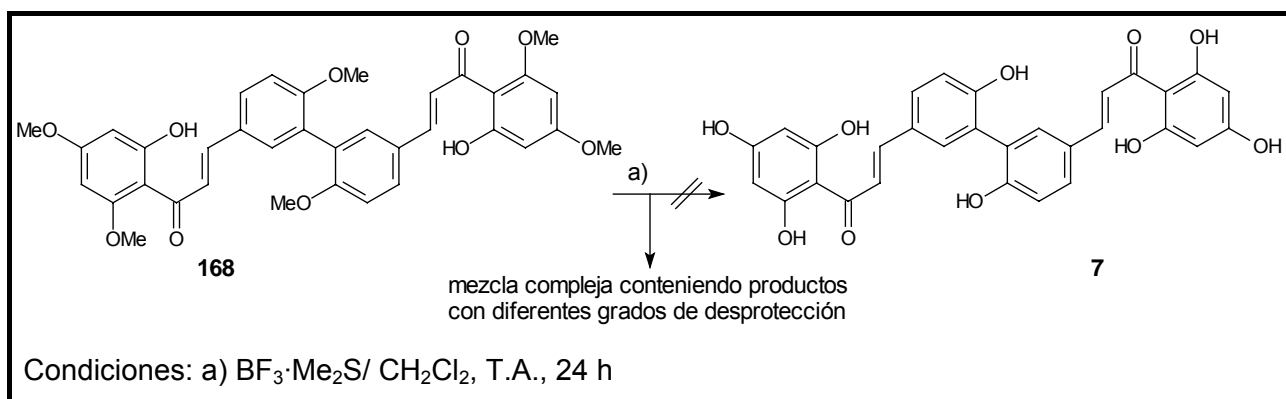


Esquema 50. Síntesis de la bichalcona metilada **168**

El producto fue purificado y caracterizado espectroscópicamente. El espectro de 1H -RMN de **168** a 400 MHz en disolución de $CDCl_3$ a temperatura ambiente es característico de una 2'-hidroxichalcona, mostrando distintos sistemas de espín claramente separados: a) un singulete nítido a 14.34 ppm correspondiente al 2'-OH, b) los H olefínicos aparecen como dos dobletes a 7.83 ppm (H_β) y 7.79 ppm (H_α), y se encuentran acoplados entre sí con una constante de acoplamiento de $J_{\alpha\beta} = 15.3$ Hz, constituyendo un sistema AB fuertemente acoplado ($\Delta\delta/J = 1.0$), y c) un sistema AB correspondiente a los protones del anillo A tipo floroglucinol y d) un sistema AMX correspondiente a los anillos B 1,3,4 trisustituídos (similar al que presenta **167**). Como todos los biflavonoides preparados en esta sección (3.6.1) poseen el mismo patrón de sustitución en los anillos A y B, los sistemas de espín c) y d) aparecen en el espectro de 1H -RMN de todos ellos.

En el espectro realizado en $CDCl_3$ a 100 MHz los protones α y β aparecen como un sistema de espín casi A_2 (aparecen como un singulete ligeramente ancho a 7.82 ppm que integra 2H, no observándose los picos exteriores). El agregado de un disolvente deuterado con alta anisotropía magnética como benceno- d_6 ¹⁰⁷⁶ (se usó una mezcla de $CDCl_3$ / benceno- d_6 en relación 3 :1 v/v)

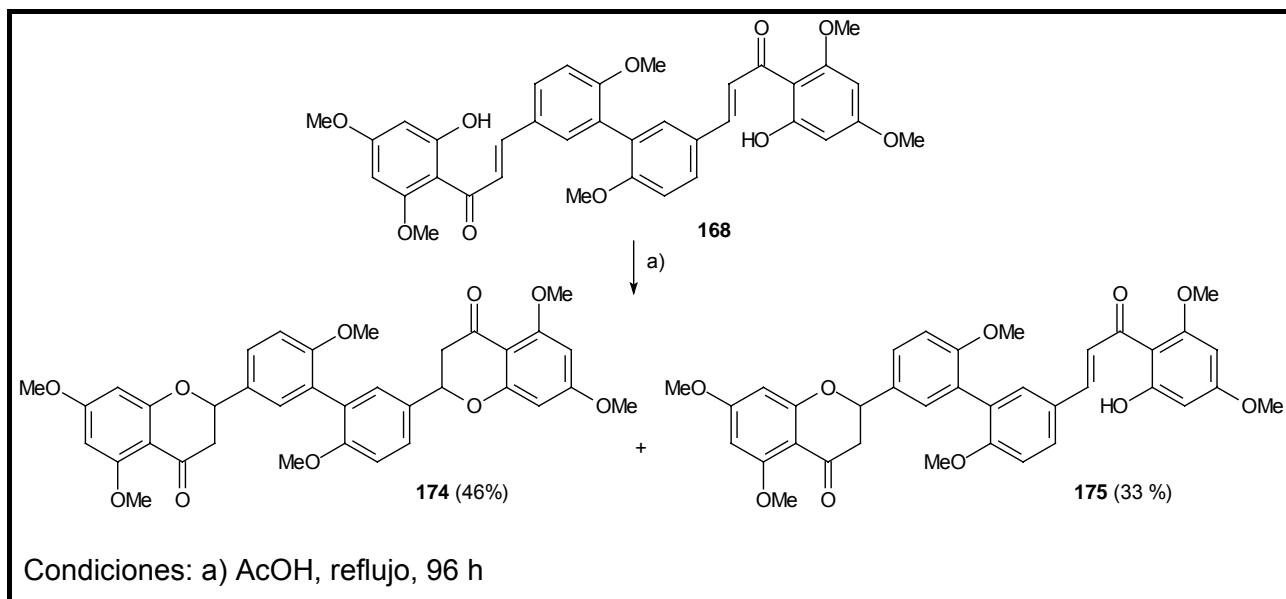
transforma la señal en un sistema AB fuertemente acoplado, en forma similar a lo observado en el espectro realizado a 400 MHz. Este hecho también fue observado en los espectros de $^1\text{H-RMN}$ de chalconas simples con anillo A derivado del floroglucinol, compuestos **79** y **80**. La molécula presenta un centro de simetría (punto medio del enlace $\text{C}_{3'}$ - $\text{C}_{3''}$) y, dado que el anillo B se encuentra monosustituido en posiciones *orto* con grupos pequeños, se espera que exista libre rotación en torno a este enlace. El espectro de $^1\text{H-RMN}$ confirma este hecho pues presenta un solo conjunto de sistemas de espín (de otra forma, las señales aparecerían duplicadas). Experimentos a baja temperatura en CDCl_3 (hasta $-30\text{ }^\circ\text{C}$) no causan ningún cambio en el aspecto del espectro de $^1\text{H-RMN}$, confirmando este hecho. El espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ muestra 18 señales. Intentos de desprotección de **168** con $\text{BF}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ en condiciones antes indicadas (3.1.1.1) condujeron a una mezcla de difícil separación, de la cual se separaron fracciones conteniendo productos con diferentes grados de desprotección, pero no fue posible obtener la bichalcona **7** (Esquema 51).



Esquema 51. Intentos de desprotección de la bichalcona **168** con $\text{BF}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$

3.6.1.1.2 Síntesis de hexametil-3',3'''-binaringenina, **174**.

Siguiendo las condiciones de la Tabla 11 (entrada 8), el calentamiento de la bichalcona **168** en AcOH a reflujo por 96 h condujo a una mezcla de la diflavanona **174** y del dímero chalcona-flavanona **175** (Esquema 52).



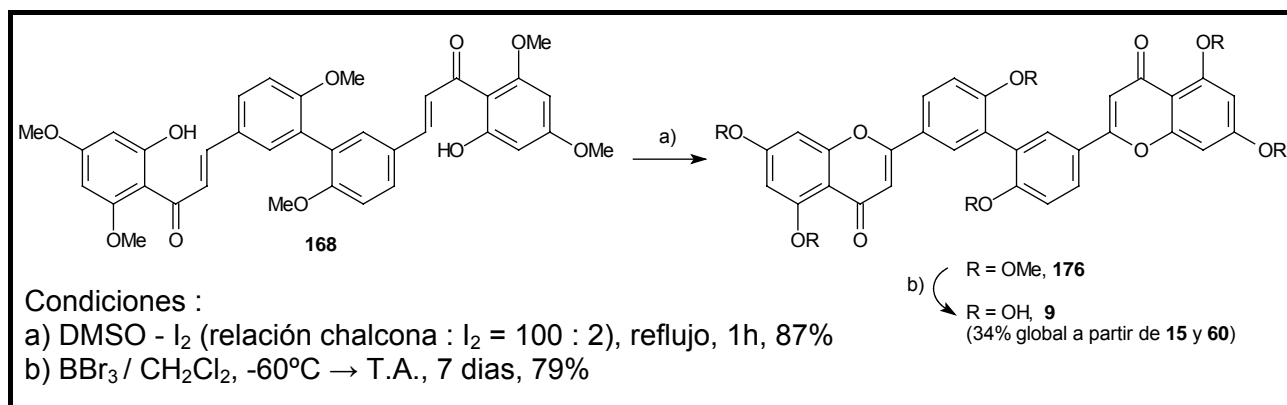
Esquema 52. Síntesis de hexametilbinaringenina, **174**

Luego de la separación cromatográfica se obtiene 46% de la biflavanona **174**, 33% del producto monociclado **175** y se recupera 15% de bichalcona sin reaccionar. El espectro de $^1\text{H-RMN}$ de la diflavanona **174** muestra diversos sistemas de espín aislados. Se observa un sistema ABX típico del anillo C de las flavanonas (tres dobletes de dobletes, correspondientes a los protones $\text{H}_2 - \text{H}_{3\text{ax}}$ - $\text{H}_{3\text{ec}}$). Se observa además un sistema ABX correspondiente al anillo B y un sistema AB correspondiente al anillo A, de características similares al observado en la bichalcona **168**. Los espectros de $^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$ indican que la molécula es simétrica, por razones similares a las expuestas para **168**. Los espectros de **175** indican que se trata del producto de monociclación, o sea un dímero chalcona-flavanona. El espectro de $^1\text{H-RMN}$ muestra una superposición de los sistemas de espín descritos para **168** y **174**. El espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ muestra que las señales de carbono de los anillos A y B aparecen duplicadas, con desplazamientos químicos muy similares. El rendimiento de obtención de **174** pudo ser mejorado usando irradiación por microondas en las condiciones indicadas en la sección 3.2.2 (Esquema 30), conduciendo a un 68% de dicho compuesto.

3.6.1.1.3 Síntesis de biflavona **9** (3',3'''- biapigenina)

3.6.1.1.3.1 Utilizando DMSO / I_2

Cuando se trató la bichalcona **168** con DMSO a reflujo en presencia de una cantidad catalítica de yodo (relación bichalcona : I_2 = 100 : 2), se obtuvo la biflavona **176**, la cual se desprotegió con BBr_3 para dar 3',3'''-biapigenina, **9**, Esquema 53. El rendimiento global de la síntesis de biapigenina, **9**, a partir de reactivos fácilmente asequibles (anisaldehído, **15**, y floroglucinol, **60**) fue del 34%. Si bien este valor es aceptable, se decidió realizar la síntesis de **9** por el método de Baker-Venkataraman (Esquemas 54 y 55) y también aplicando el sistema DMSO - I_2 en bichalconas benciladas (Esquema 72).



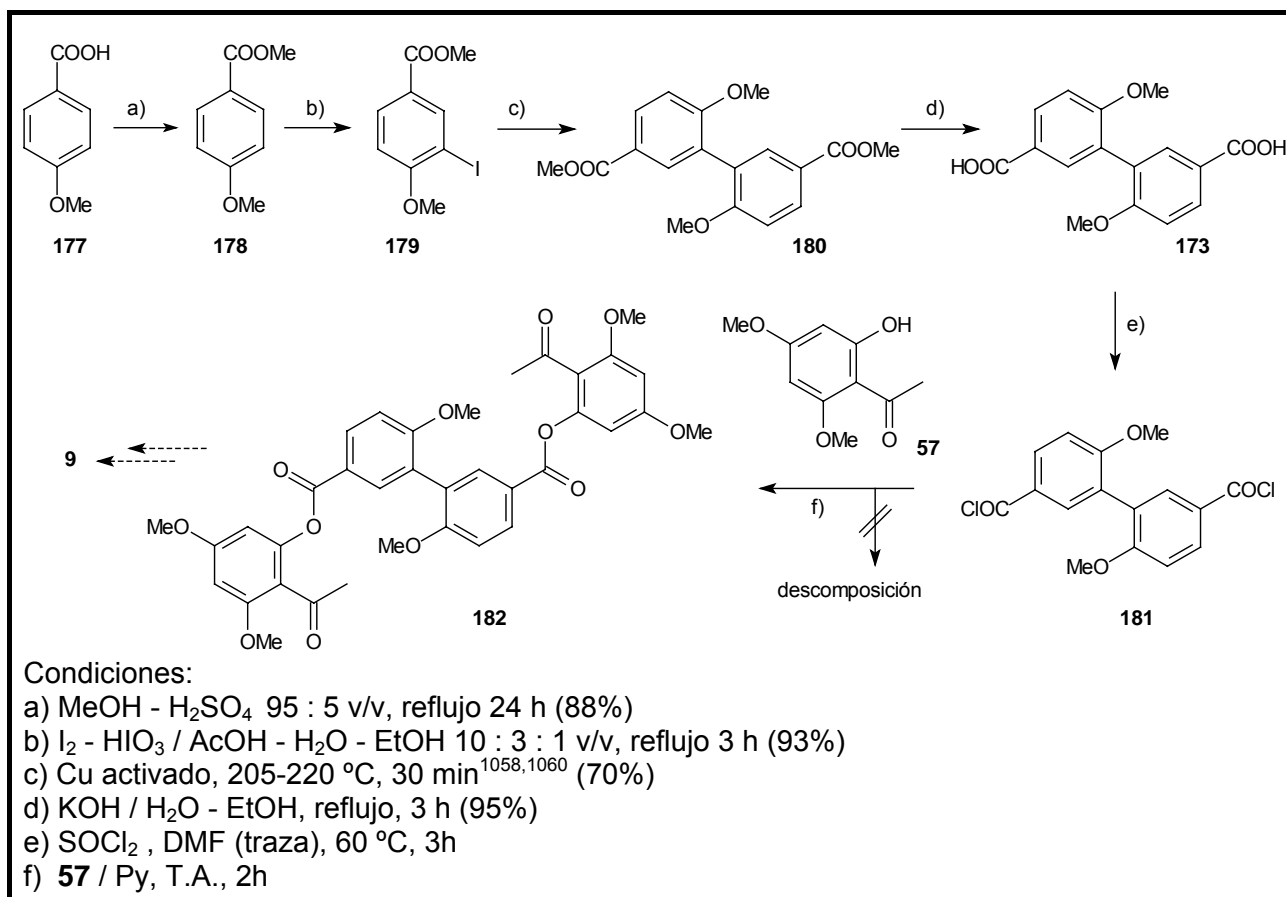
Esquema 53. Síntesis de 3',3'''-biapigenina, **9**.

3.6.1.1.3.2 Por el método de Baker-Venkataraman

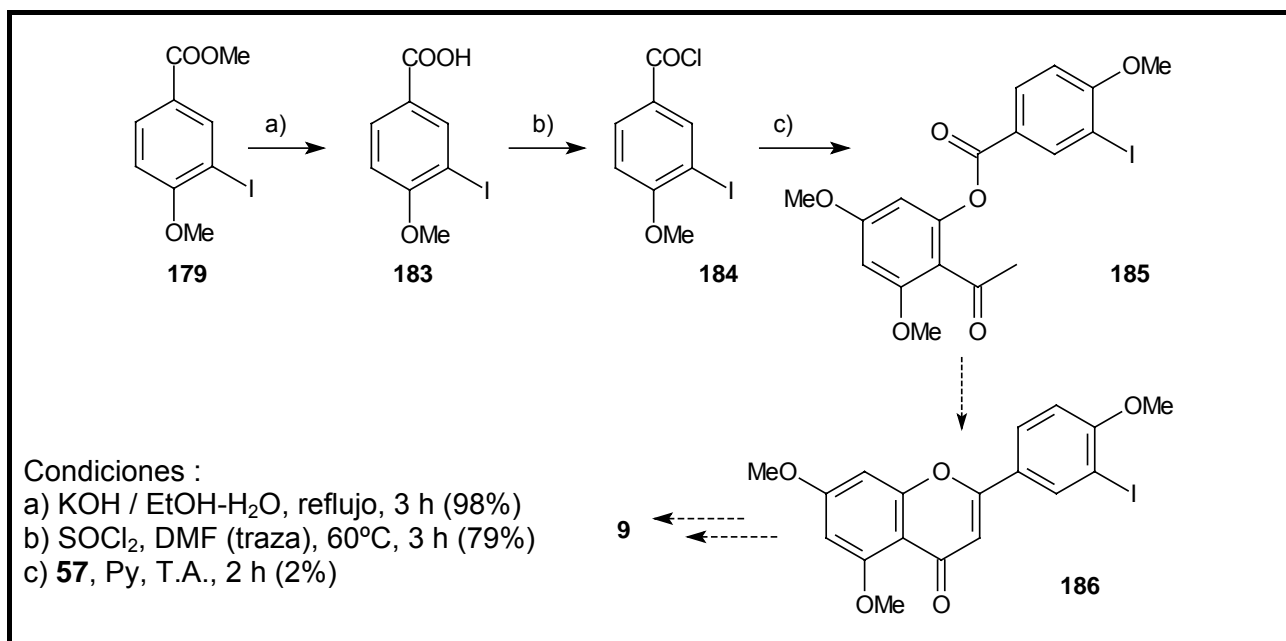
Los intentos de síntesis de biapigenina por este método, con el objetivo de mejorar el rendimiento, no fueron exitosos. Una forma consistió en utilizar como intermedio clave el dicloruro de ácido **181** (Esquema 54). Este compuesto se preparó a partir del ácido anísico, **177**, por una secuencia de 5 pasos, que involucra esterificación del ácido *p*-anísico, iodación aromática en C_3 , reacción de Ullmann para dar el diéster **180**, hidrólisis al diácido **173** y conversión al dicloruro **181**.

La reacción de iodación aromática se realizó según condiciones ensayadas anteriormente para la síntesis del dialdehído **167**. Se obtiene un 93% del iodoéster **179** y se forma además un pequeño porcentaje de 2,4-diiodoanisol, **170**, que se detecta por un pico de $m/e = 360$ en el espectro de masa del producto crudo. La condensación de Ullmann de **179** y su posterior hidrólisis permitieron obtener el diácido **173** con buen rendimiento, el cual fue tratado con SOCl_2 para dar el dicloruro de ácido. El dicloruro **181** fue utilizado sin purificar. El tratamiento de **181** con brevifolina, **57**, condujo

a una descomposición total, por lo que se ensayó otra alternativa de síntesis. La ruta alternativa forma primero los ésteres monoméricos para luego ciclar a una iodoflavona y dimerizarla al final (Esquema 55). Lamentablemente, el éster intermedio **185** fue obtenido en sólo 2% de rendimiento, por lo que no se continuó con esta ruta.



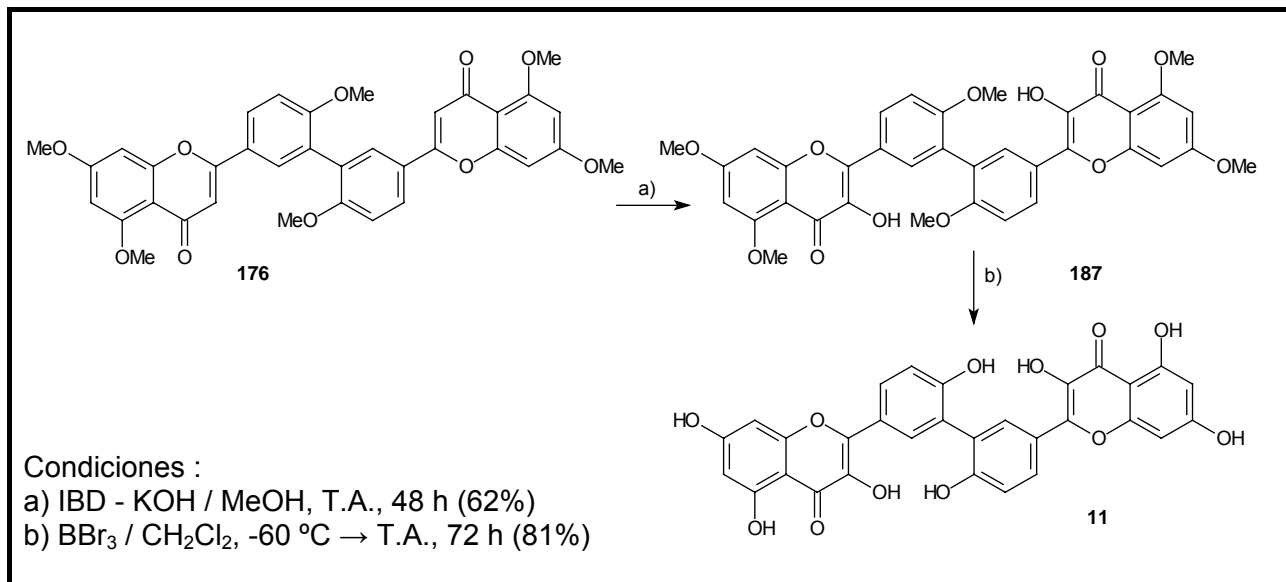
Esquema 54. Intentos de síntesis de **9** por el método de Baker-Venkataraman (Opción 1)



Esquema 55. Intentos de síntesis de **9** por el método de Baker-Venkataraman (Opción 2)

3.6.1.1.4 Síntesis de 3,5,7,4',3'',5'',7'',4'''-octahidroxi-3',3'''-biflavona, **11**.

El tratamiento de la biflavona **176** con IBD en las condiciones indicadas en 3.4.1.3 condujo al biflavonol hexametilado **187**, el cual se desprotegió con BBr_3 formando el biflavonol **11** (Esquema 56).

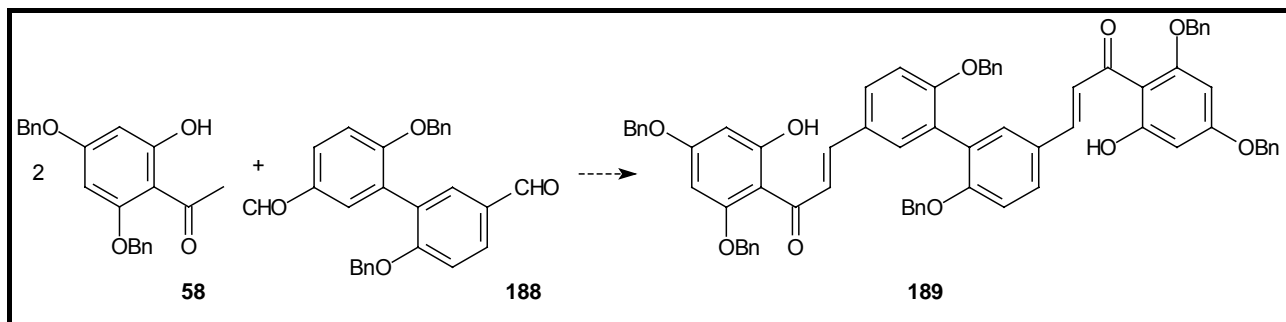

Esquema 56. Síntesis del biflavonol **11**

La solubilidad del biflavonol polihidroxiado **11** en acetona- d_6 a temperatura ambiente es suficiente como para realizar un experimento de $^1\text{H-RMN}$, pero los H hidroxílicos se intercambian rápidamente dando señales muy anchas o que incluso se pierden en la línea de base. El uso de $\text{DMSO-}d_6$ (más viscoso) permite observar 4 singuletes, siendo particularmente nítidos los que corresponden al 5'-OH que aparece a 12.45 ppm (por formación de un enlace de H intramolecular) y el 3'-OH que aparece a 8.27 ppm.¹⁰⁷⁶ Se observan además los patrones característicos para los anillos A y B de **168**. En el espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ se observan las señales características de un anillo C tipo flavonol: C_2 (146.5 ppm); C_3 (136.8 ppm) y C_4 (176.6 ppm), valores concordantes con los de la literatura.⁸⁶⁴

3.6.1.2 Grupo protector bencilo

 3.6.1.2.1 Síntesis de 2',2'''-dihidroxi-4,4',4'',4''',6',6'''-hexabenciloxi-3,3'''-bichalcona, **189**.

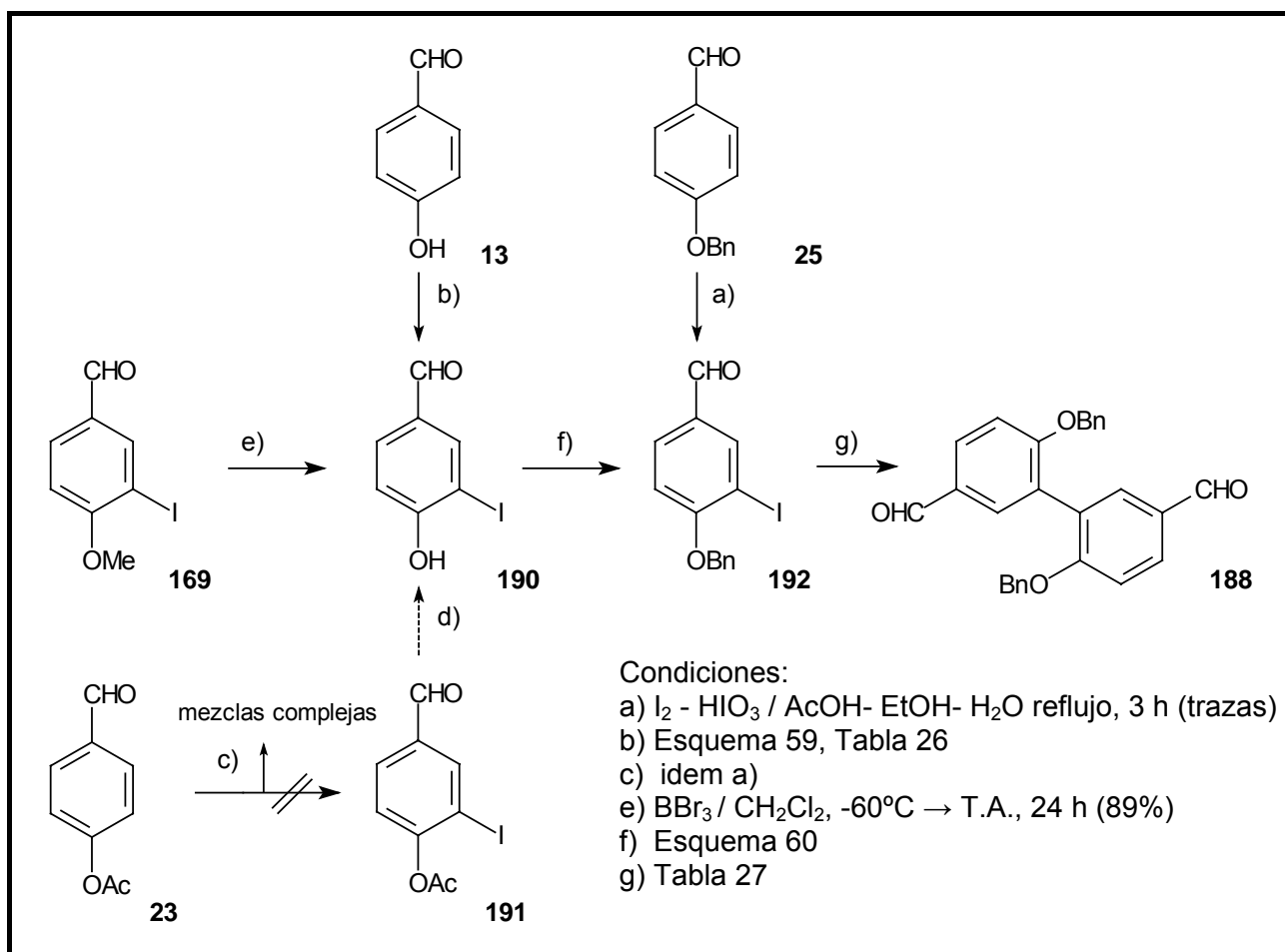
Se intentó la síntesis de la bichalcona **189** por condensación aldólica de 2'-hidroxi-4',6'-dibenciloxiacetofenona, **58**, y el dialdehído bencilado **188** (Esquema 57).


Esquema 57. Síntesis propuesta para la bichalcona **189**

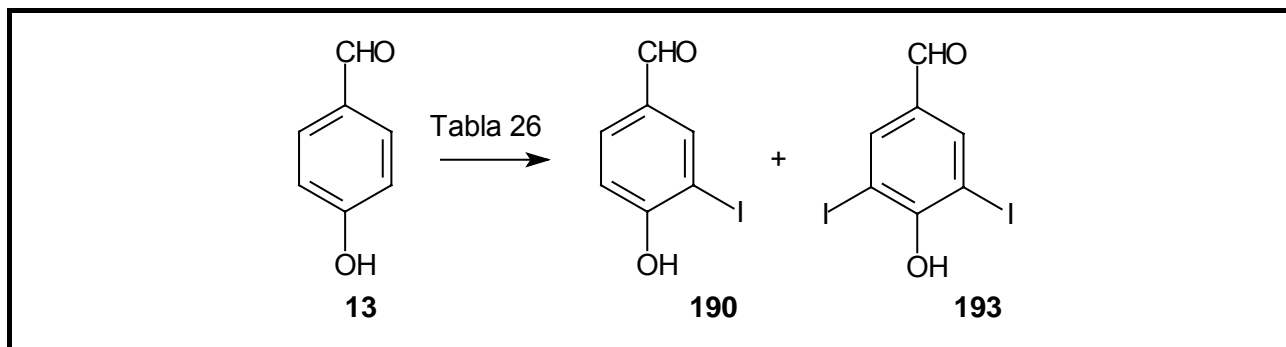
La síntesis de 2'-hidroxi-4',6'-dibenciloxiacetofenona, **58**, fue descrita en el Esquema 18. La preparación del dialdehído bencilado **188**, se intentó utilizando reacciones de acoplamiento de Ullmann y de Suzuki como se indica a continuación.

3.6.1.2.1.1 Por medio de una reacción de Ullmann

Para la obtención de **188** fue necesaria la preparación de 3-iodo-4-benciloxibenzaldehído, **192** (Esquema 58). La iodación de 4-benciloxibenzaldehído, **25**, en condiciones antes descritas para la síntesis de 3-iodoanisaldehído, sólo produjo trazas de 3-iodo-4-benciloxibenzaldehído, **192**, probablemente por iodación del grupo bencilo. Se intentó entonces invertir el orden de las reacciones, o sea realizar primero la iodación directa de 4-hidroxibenzaldehído (paso b), y luego la bencilación (paso f). Se ha reportado la síntesis del 3-iodo-4-hidroxibenzaldehído, **190**, mediante iodación aromática de 4-hidroxibenzaldehído por tratamiento con ICl en AcOH-CH₂Cl₂ a temperatura ambiente,¹⁰⁴⁰ con I₂ - KI en Me₂NH,^{1049,1050} con NaIO₄ - KI - NaCl,¹⁰⁵¹ con dicloriodato de 1-bencil-4-aza-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano sin disolvente¹⁰⁵⁴ y con dicloriodato de tetrametilamonio.^{1054,1077} Sin embargo, la iodación de 4-hidroxibenzaldehído en las condiciones ensayadas (Esquema 58 reacción b; Esquema 59, Tabla 26) condujo en el mejor de los casos (entradas 3 y 4), a mezclas de difícil separación formadas por reactivo sin reaccionar, 3-iodo-4-hidroxibenzaldehído, **190** y 3,5-diiodo-4-hidroxibenzaldehído, **193**. En el caso de la entrada 3, la mezcla fue separada cromatográficamente, obteniéndose 29% de **190** y 43% de **193**. La iodación de **23** con el objeto de obtener 3-iodo-4-acetoxibenzaldehído, **191**, y posterior desprotección del grupo acetato para dar **190**, produjo una mezcla compleja.



Esquema 58. Síntesis del dialdehído bencilado, **188**, por el método de Ullmann


Esquema 59. Iodación directa de 4-hidroxibenzaldehído

entrada	condición	relación 13 : 190 : 193 ^a
1	I ₂ - KI / Me ₂ NH, T.A., 24 h ^b	no reacciona
2	I ₂ - HIO ₃ / AcOH - EtOH - H ₂ O (10:3:1 v/v), T.A., 24 h ^c	trazas de 190 y 193
3	I ₂ - HIO ₃ / AcOH - EtOH - H ₂ O (10:3:1 v/v), reflujo, 3 h ^c	0.4 : 1 : 1.4
4	I ₂ - HIO ₃ / AcOH - EtOH - H ₂ O (10:3:1 v/v), 60 °C, 30 min ^c	1.3 : 1 : 0.75

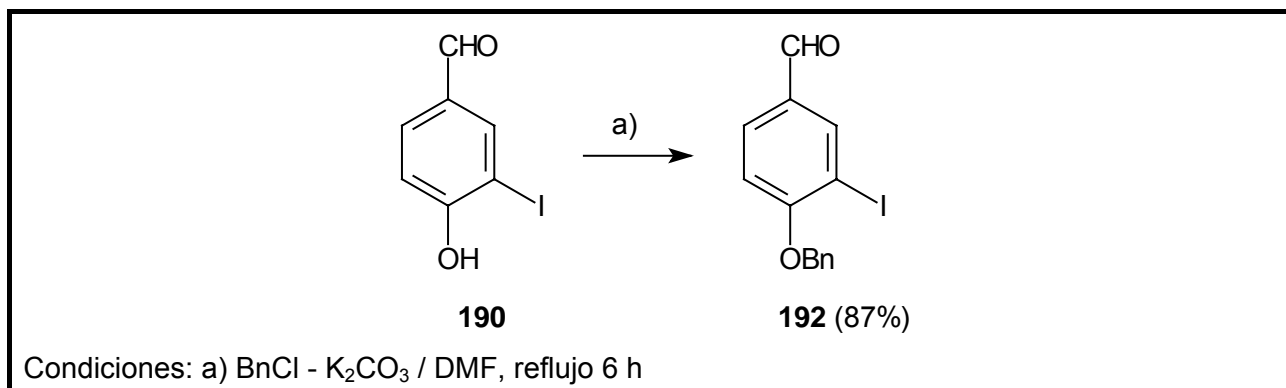
^a: determinada por análisis del espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción

^b: se utilizó una relación I₂ : **13** = 0.6 : 1

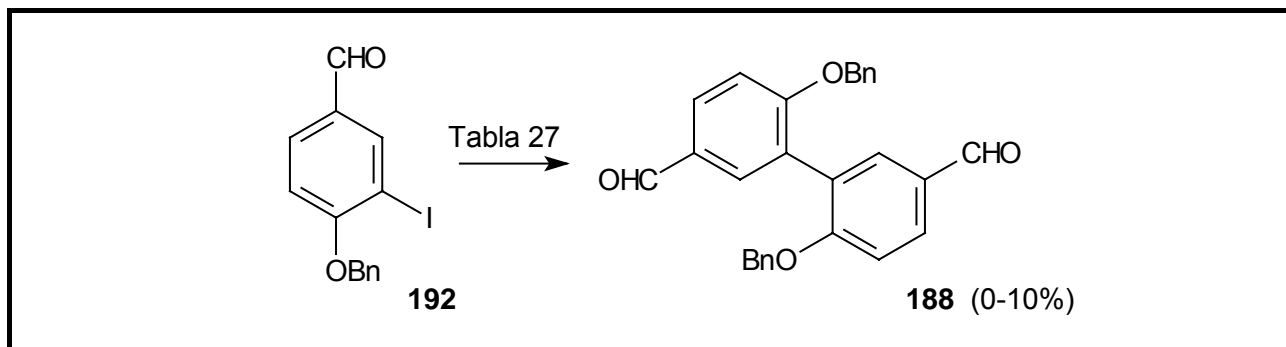
^c: se utilizó una relación I₂ : HIO₃ : **13** = 0.6 : 1 : 1

Tabla 26. Iodación directa de 4-hidroxibenzaldehído

La obtención de **192** se pudo realizar con un rendimiento aceptable a partir de 3-iodoanisalaldehído (Esquema 58, secuencia e, f). La desprotección de 3-iodoanisalaldehído con BBr₃ condujo a 3-iodo-4-hidroxibenzaldehído, **190**, en un 89% de rendimiento. La bencilación de **190**, realizada en DMF, condujo a un 87% de **192** (Esquema 60).


Esquema 60. Bencilación de 3-iodo-4-hidroxibenzaldehído.

Finalmente se realizó la condensación de Ullmann del 4-benciloxi-3-iodo-benzaldehído, **192** (Esquema 61, Tabla 27). Tal como se indica, el calentamiento de **192** en presencia de cobre en polvo común, no da reacción. El uso de cobre en polvo activado condujo a una mezcla de difícil separación en la cual **188** : **192** = 0.35 (determinada por análisis del espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción), aislándose sólo un 10% del dialdehído bencilado **188**.



Esquema 61. Obtención de 5,5'-diformal-2,2'-dibenciloxibifenilo, **188**.

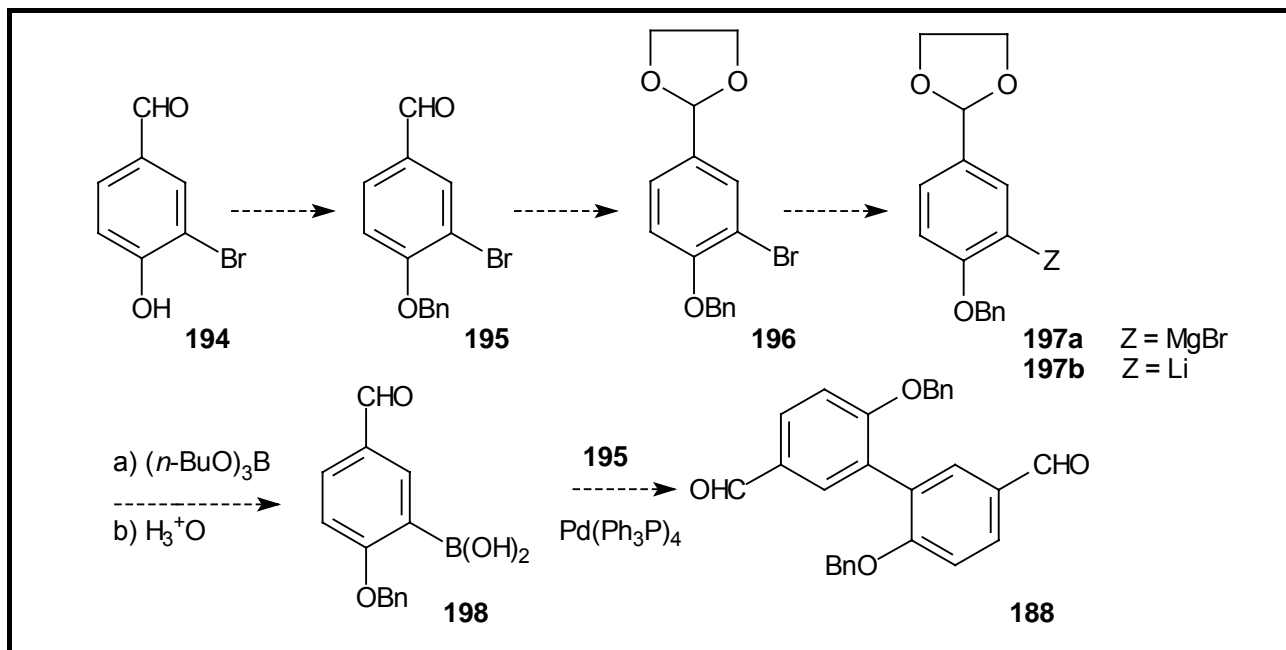
entrada	condición	resultado
1	Cu, 200-210°C, 40 min ^{780,781,1059}	no hay reacción
2	Cu activado, 200-210°C, 60 min ^{780,781,1059,1060}	relación 188 : 192 = 0.35 : 1 ^a

^a: determinada por análisis del espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción

Tabla 27. Obtención de 5,5'-diformal-2,2'-dibenciloxibifenilo, **188**, por condensación de Ullmann

3.6.1.2.1.2 Por medio de una reacción de Suzuki

Alternativamente, se intentó obtener el dialdehído bencilado **188** por medio de la secuencia indicada en el Esquema 62. La misma involucraría las siguientes etapas: a) obtención del 3-bromo-4-hidroxibenzaldehído, **194**, b) protección del grupo 4-OH, c) protección del grupo aldehído de **195** como acetal **196**, d) preparación de un derivado de Grignard **197a**,¹⁰⁷⁸⁻¹⁰⁸² o de aril-litio, **197b**,¹⁰⁸³⁻¹⁰⁸⁵ e) formación del ácido borónico correspondiente, **198**,^{1081,1086,1087} f) reacción de acoplamiento de Suzuki⁷⁸⁶ entre el ácido borónico **198** y el bromoaldehído **195**.



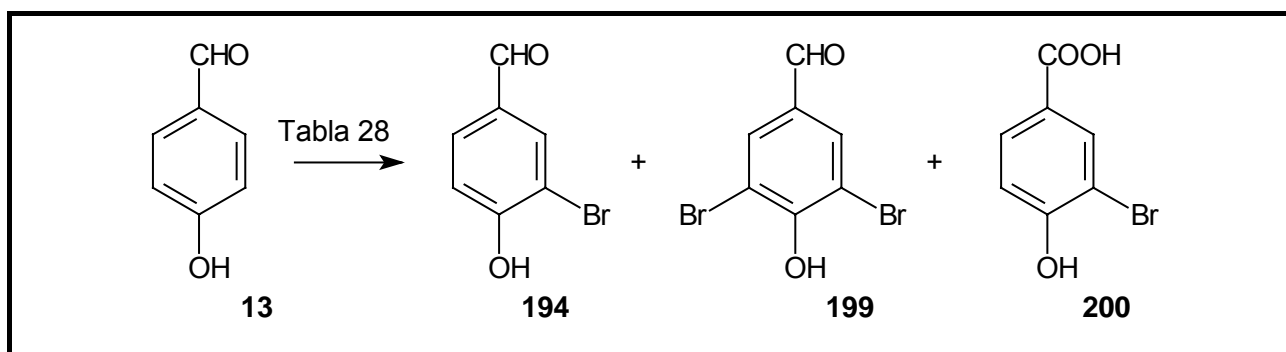
Esquema 62. Secuencia propuesta para la síntesis del dialdehído bencilado **188**, utilizando una reacción de acoplamiento de Suzuki.

Para la preparación de 3-bromo-4-hidroxibenzaldehído, **194**, se intentaron las siguientes alternativas:

- bromación directa de 4-hidroxibenzaldehído
- bromación de anisaldehído y posterior desprotección
- bromación de ácido anísico y reducción

a) bromación directa de 4-hidroxibenzaldehído

Se ha reportado la obtención de 3-bromo-4-hidroxibenzaldehído por bromación directa de 4-hidroxibenzaldehído, **13**, con Br₂ elemental en diversos disolventes,¹⁰⁸⁸⁻¹⁰⁹² con IBr,¹⁰⁹³ y otros reactivos.¹⁰⁹⁴⁻¹⁰⁹⁶ Se realizó la bromación directa bajo diferentes condiciones (cantidad relativa de Br₂, disolvente, temperatura y presencia o no de iodo) (Esquema 63, Tabla 28). El uso de Br₂ en relación estequiométrica a temperatura ambiente condujo a la formación de mezclas de difícil separación formadas por un alto porcentaje de reactivo sin reaccionar, 3-bromo-4-hidroxibenzaldehído, **194**, 3,5-dibromo-4-hidroxibenzaldehído, **199**, y ácido 3-bromo-4-hidroxibenzoico, **200**, (entradas 1 y 2). En el caso de la entrada 1, la mezcla de reacción fue separada cromatográficamente, aislándose 19% de **194**, 4% de **199** y 22% de **200**. Con el uso de IBr (preparado de acuerdo a procedimiento reportado)¹⁰⁹³ (entradas 3 y 4) en relación IBr : **13** = 0.5 : 1, no se forma ácido **200**, pero de todas formas el porcentaje de **194** en la mezcla de reacción es bajo.



Esquema 63. Bromación directa de 4-hidroxibenzaldehído, **13**.

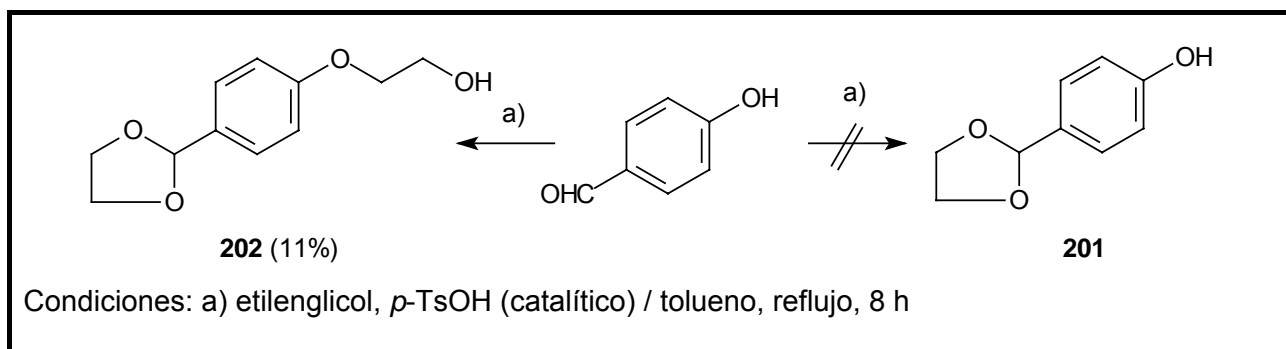
entrada	relación molar Br ₂ : I ₂ : 13	disolvente	temp (°C)	t (min)	relación 13 : 194 : 199 : 200 ^a
1	1 : 0 : 1	CCl ₄	T.A.	45	1.6 : 1 : 0.2 : 1.2 ^b
2	1 : 0 : 1	AcOH	T.A.	65	1.67 : 1 : 0.2 : 0.67
3	0.5 : 0.5 : 1	CCl ₄	-20	60	1.75 : 1 : 0.25 : 0
4	0.5 : 0.5 : 1	CH ₂ Cl ₂	-20	60	1.5 : 1 : 0.2 : 0

^a: determinada por análisis de ¹H-RMN del crudo de reacción

^b: en este caso se aisló un 19% de **194**

Tabla 28. Obtención de 3-bromo-4-hidroxibenzaldehído, **194**, por bromación de 4-hidroxibenzaldehído.

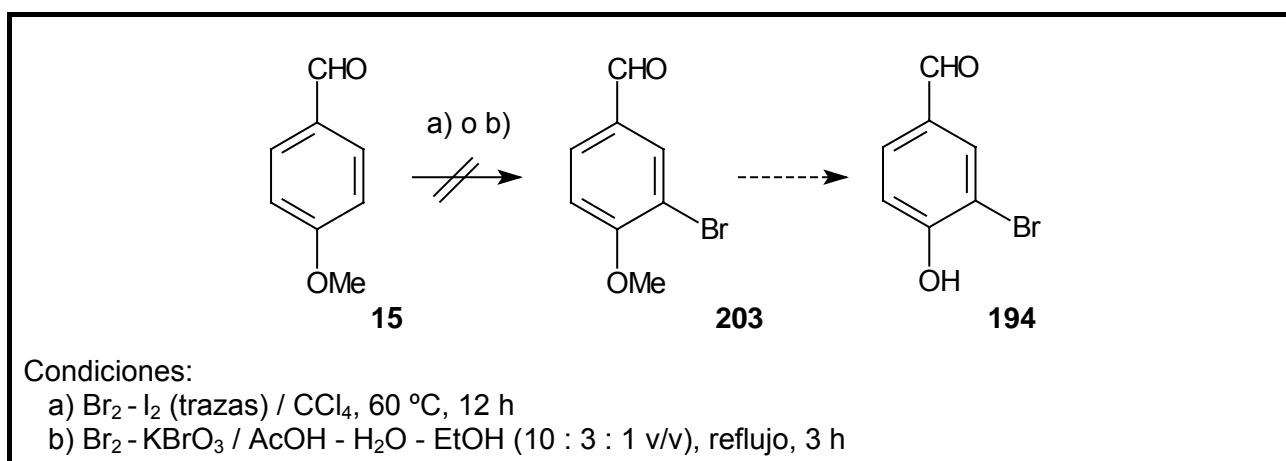
Intentos de realizar la protección del grupo aldehído con etilenglicol (en presencia de cantidades catalíticas de *p*-TsOH, en tolueno a reflujo), con el objeto de evitar la oxidación a COOH en la etapa de bromación, condujeron a una polimerización masiva, aislándose sólo 11% de 2-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenoxi]-etanol, **202** (Esquema 64).



Esquema 64. Protección de 4-hidroxibenzaldehído con etilenglicol.

b) bromación del anisaldehído

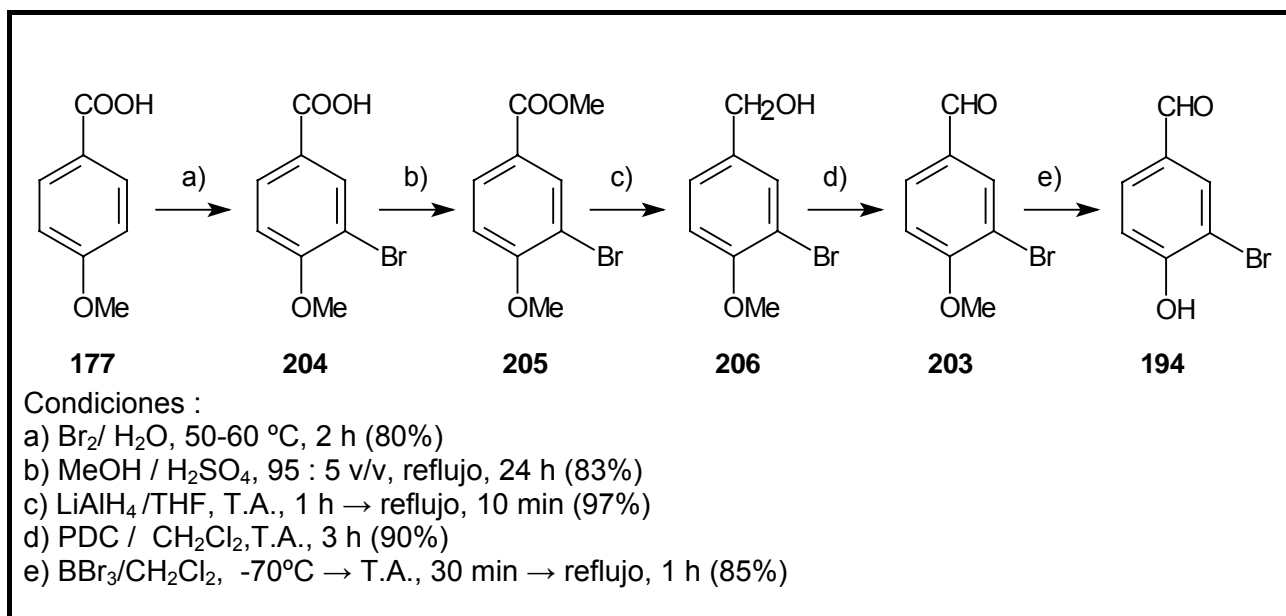
Se intentó la obtención de **194** por bromación de *p*-anisaldehído para dar 3-bromoanisaldehído, y posterior desprotección de éste. El tratamiento de *p*-anisaldehído con Br_2/CCl_4 a 60 °C en presencia de trazas de iodo,^{872,1097} o bien por calentamiento a reflujo con un sistema $\text{Br}_2 - \text{KBrO}_3$ ^{1098,1099} en una mezcla de $\text{AcOH} - \text{H}_2\text{O} - \text{EtOH}$ (condiciones análogas a las utilizadas en la obtención de 3-iodoanisaldehído) no produjo reacción (Esquema 65).



Esquema 65. Intentos de obtención de 3-bromo-4-hidroxibenzaldehído

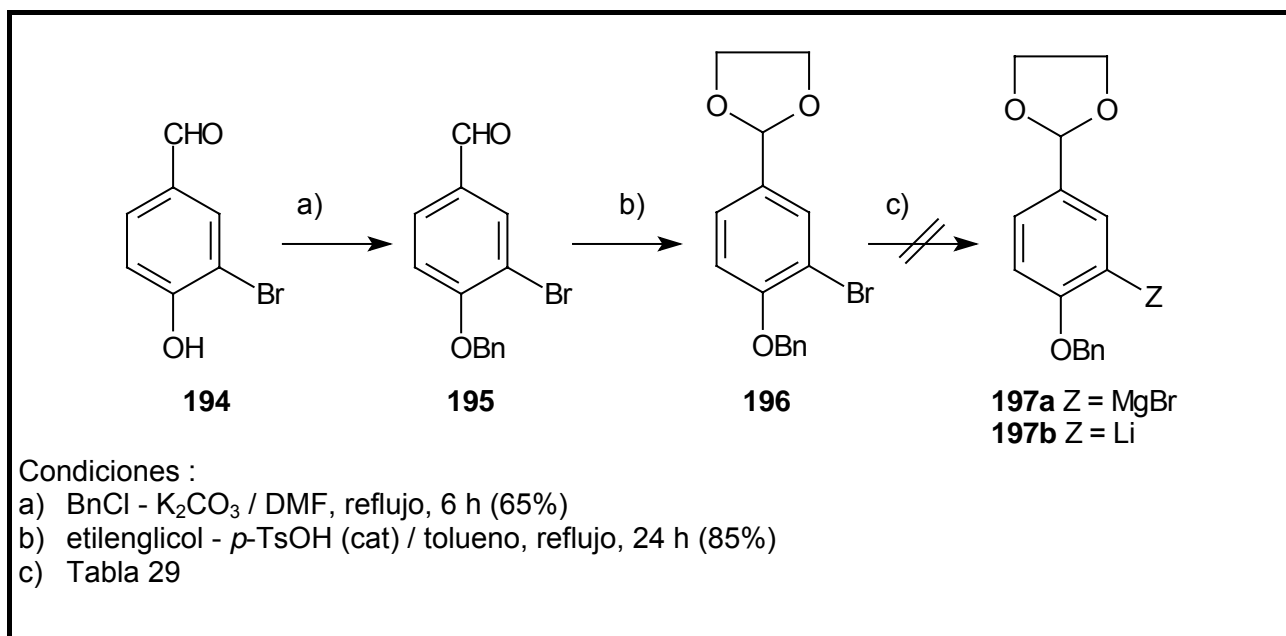
c) bromación del ácido anísico

Dado que el Br_2 causa oxidación del grupo aldehído, se preparó 3-bromo-4-hidroxibenzaldehído **194** a partir de ácido anísico mediante la secuencia indicada en el Esquema 66. La secuencia implica 5 etapas: bromación de ácido *p*-anísico en medio acuoso, formación del éster metílico, transformación del grupo éster a aldehído por reducción a alcohol y reoxidación a aldehído, y finalmente desprotección del grupo metilo en posición 4, obteniéndose **194** con un rendimiento global de 51%.



Esquema 66. Síntesis de 3-bromo-4-hidroxibenzaldehído, **194**,

La bencilación de 3-bromo-4-hidroxibenzaldehído, **194**, en las condiciones antes descritas para la síntesis de **192** (Esquema 60), condujo a un 65% de **195**. El tratamiento de **195** con etilenglicol en tolueno a reflujo, en presencia de cantidades catalíticas de ácido *p*-toluensulfónico, condujo al dioxolano **196** en un 85% de rendimiento (Esquema 67). Sin embargo, los intentos de obtener los reactivos de Grignard o de aril-litio, **197**, por intercambio halógeno-metal a bajas temperaturas fueron negativos, recuperándose el compuesto **196** incambiado (Tabla 29).



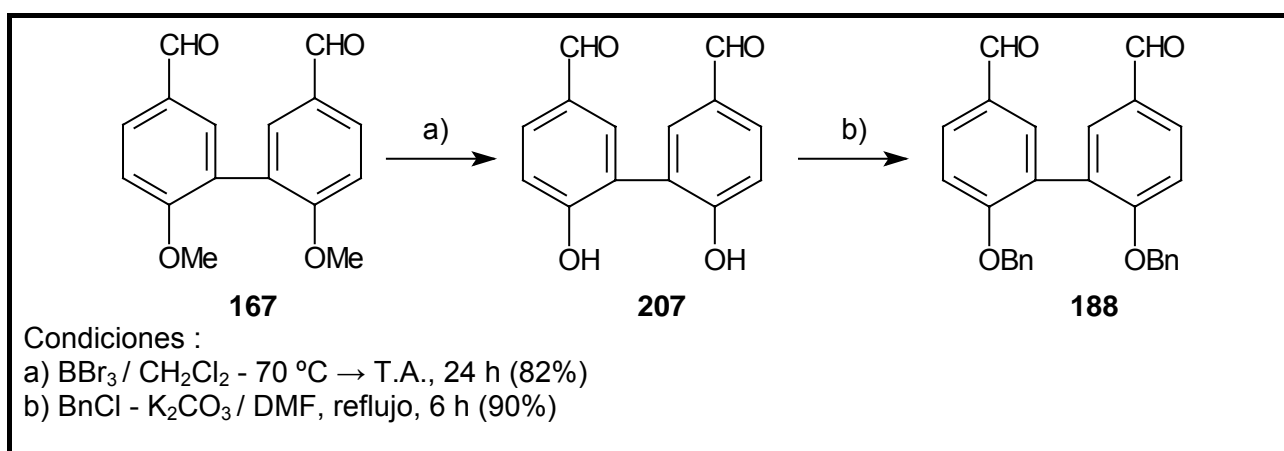
Esquema 67. Síntesis del dioxolano de 3-bromo-4-benciloxibenzaldehído, **196**.

Entrada	Condición	Resultado
1	Mg / éter, T.A., 24 h ^{456,872,873}	No hay reacción
2	Mg / éter, reflujo, 8 h ^{456,872,873}	No hay reacción
3	Mg / THF anhidro, reflujo, 8 h ^{874,875}	No hay reacción
4	<i>n</i> -BuLi (1.6 M en hexanos) / THF, -70 °C, 6 h → T.A., 12 h	No hay reacción

Tabla 29. Obtención del derivado de Grignard o aril-litio del dioxolano de 3-bromo-4-benciloxibenzaldehído, **197**.

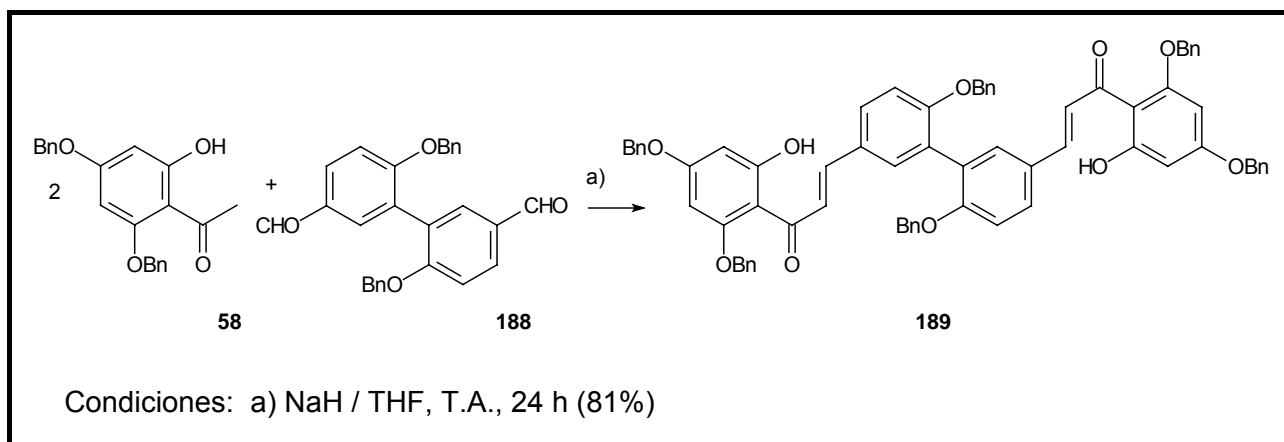
3.6.1.2.1.3 A partir de 5,5'-diformil-2,2'-dimetoxibifenilo, **167**.

En vista de los pobres resultados obtenidos por los métodos anteriores se realizó la conversión del dialdehído metilado **167** en dialdehído bencilado **188**, mediante demetilación y posterior bencilación, con un rendimiento global del 73%.



Esquema 68. Síntesis de 5,5'-diformil-2,2'-dibenciloxibifenilo, **188**.

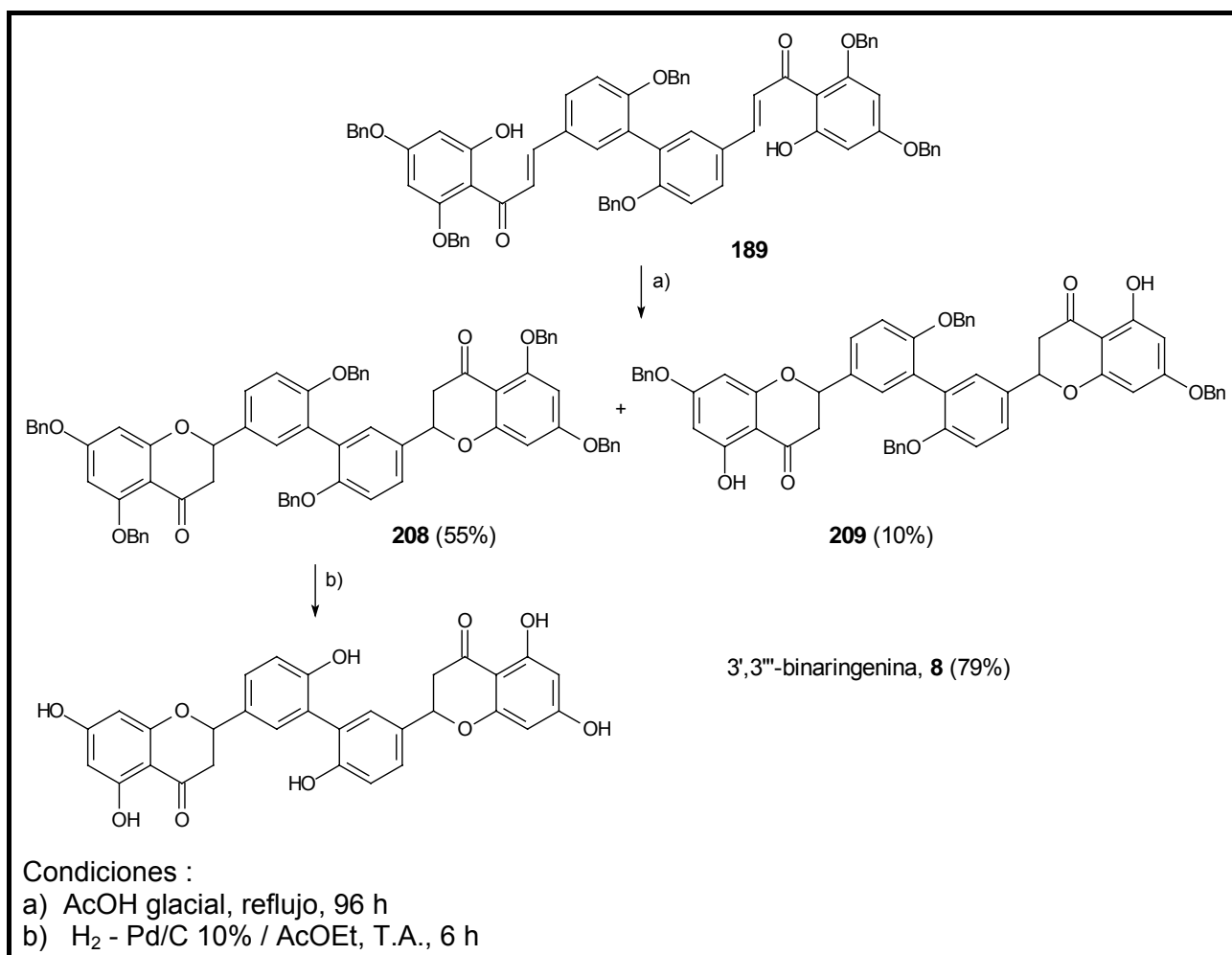
Contando con el dialdehído **188**, se procedió a la síntesis de la bichalcona bencilada **189**, mediante condensación aldólica con 2'-hidroxi-4',6'-dibenciloxiacetofenona, **58**, (Esquema 69) en las condiciones antes indicadas en 3.1.1.1 (Tabla 1, entrada 4).



Esquema 69. Síntesis de la bichalcona bencilada **189**.

3.6.1.2.2 Síntesis de 3',3'''- binaringenina, **8**.

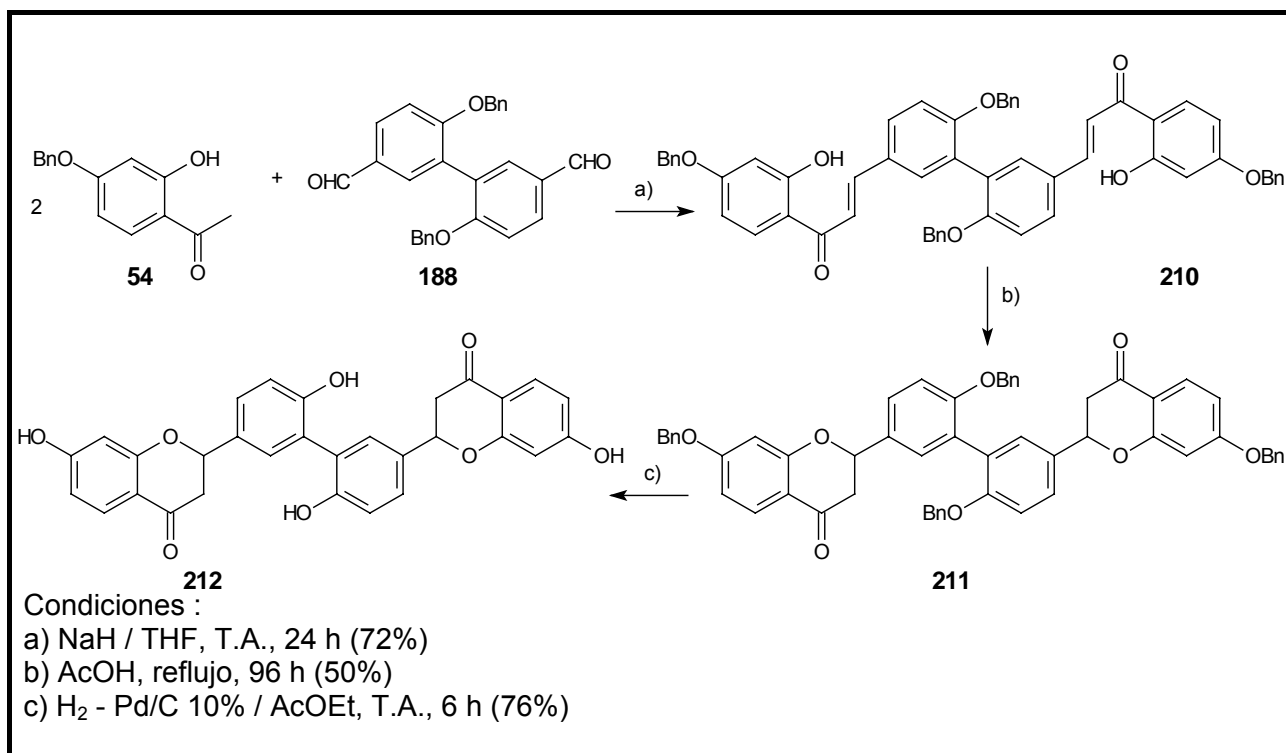
El calentamiento de la bichalcona **189** en AcOH glacial a reflujo conduce a una mezcla separable de la biflavanona hexabencilada **208** y la biflavanona 5-desbencilada **209** (Esquema 70). Esta desbencilación en posición 5 ya fue observada en la síntesis de naringenina y pinocembrina (Esquema 32). La hidrogenación de **208** condujo a la 3',3'''-binaringenina, **8**, con buen rendimiento. Los datos espectroscópicos de **8** son concordantes con los reportados.³⁵⁷ Los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN de **8** muestran un solo conjunto de señales. El compuesto posee el mismo patrón de sustitución que la bichalcona **168**, y por tanto se supone que también posee libre rotación alrededor del enlace $\text{C}_{3'} - \text{C}_{3''}$.



Esquema 70. Síntesis de 3',3'''- binaringenina, **8**.

3.6.1.2.3 Síntesis de biflavonoides sin OH en posición 5

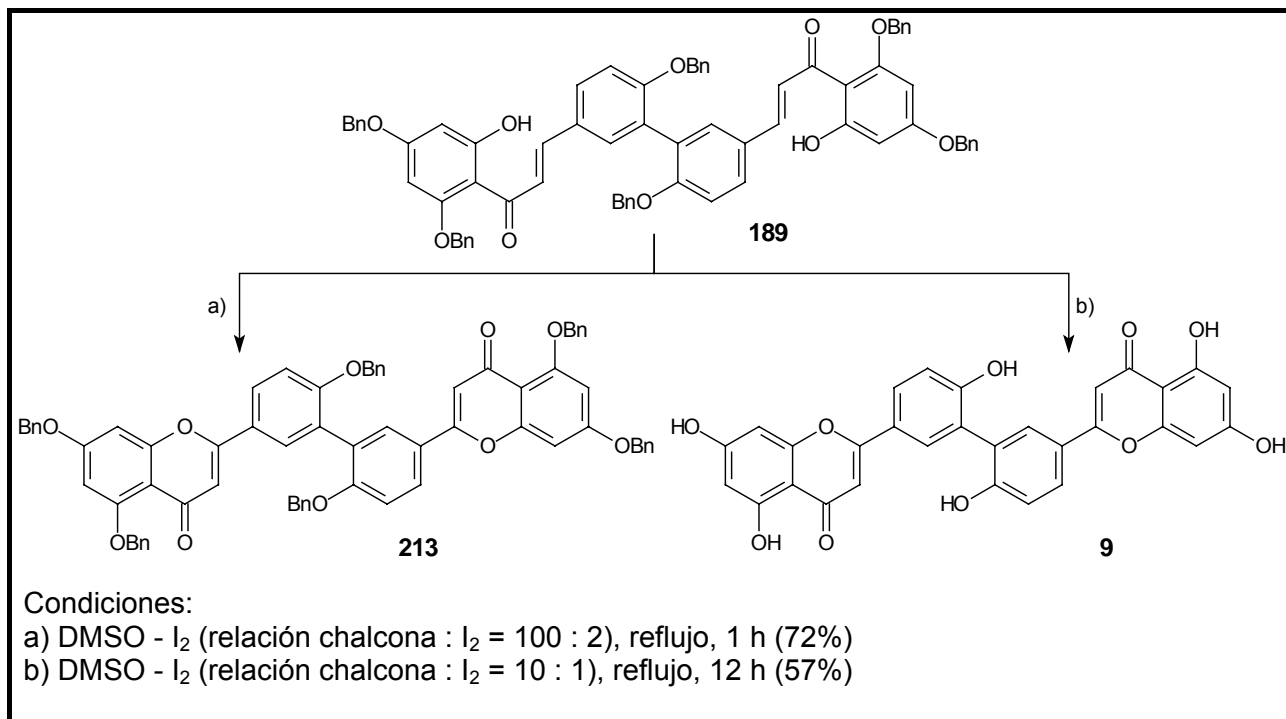
Aprovechando la metodología estudiada se preparó el análogo de la 3',3'''-binaringenina, **212**. La condensación aldólica entre 2'-hidroxi-4'-benciloxiacetofenona, **54**, y 5,5'-diformil-2,2'-dibenciloxibifenilo, **188**, formó la bichalcona bencilada **210**. La ciclación con AcOH condujo a la biflavanona correspondiente, **211**, la cual por desbencilación posterior formó la biflavanona **212** (Esquema 71).



Esquema 71. Síntesis de biflavonoides sin OH en 5.

3.6.1.2.4 Síntesis de 3',3'''- biapigenina, **9**, a partir de la bichalcona **189**.

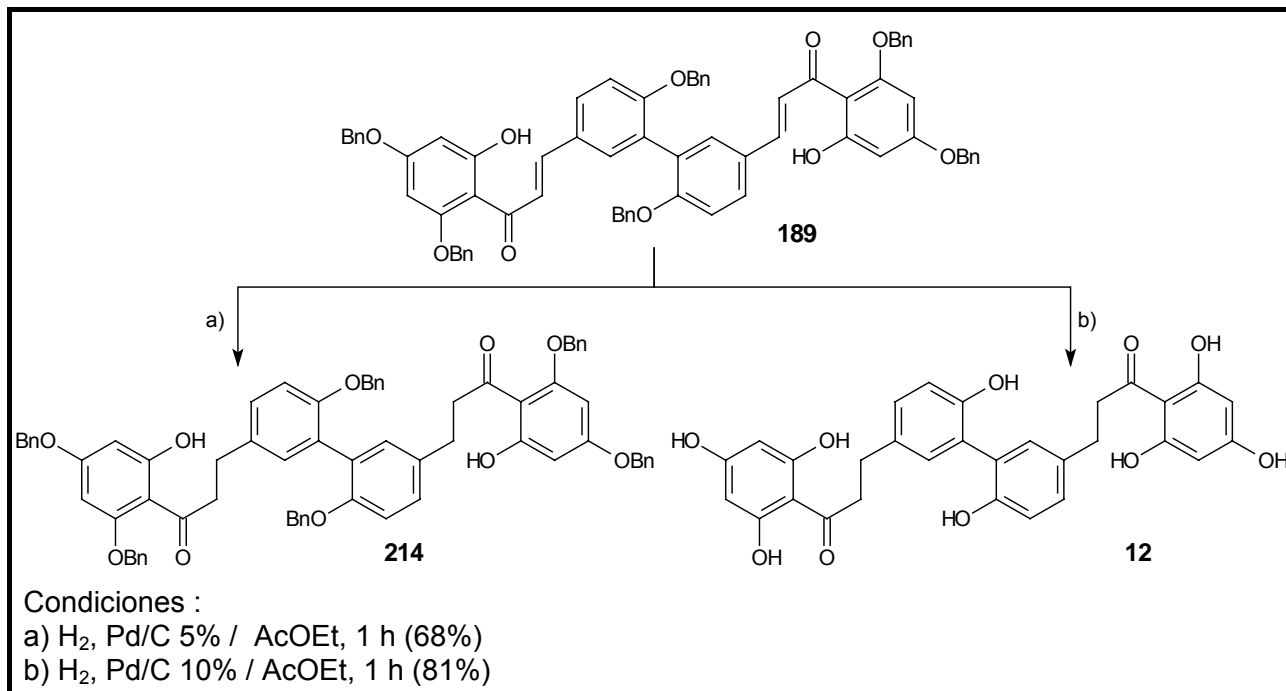
La ciclación oxidativa de la bichalcona bencilada **189** con el sistema DMSO / I₂ condujo a la biflavona bencilada **213**, o a la biapigenina, **9**, de acuerdo a las condiciones utilizadas, previamente estudiadas en 3.3.1.1.2. (Esquema 72).



Esquema 72. Síntesis de 3',3'''-biapigenina a partir de la bichalcona bencilada **189**.

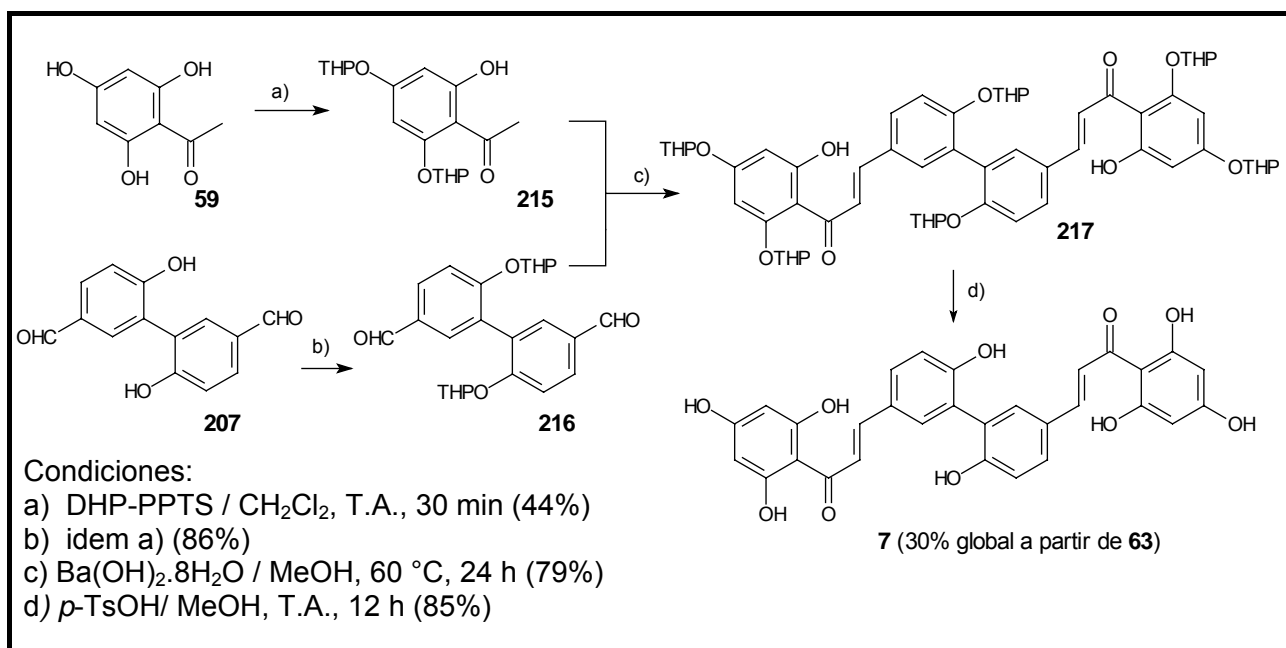
3.6.1.2.5. Síntesis de bisdihidrochalconas

El tratamiento de **189** con H₂ (1 atm) y Pd/C al 5% produjo la bis-dihidrochalcona bencilada **214** por reducción del doble enlace α-β. Si se trata con H₂ (1 atm) y Pd/C al 10% se produce a desprotección total formando la bis-dihidrochalcona **12** (Esquema 73).

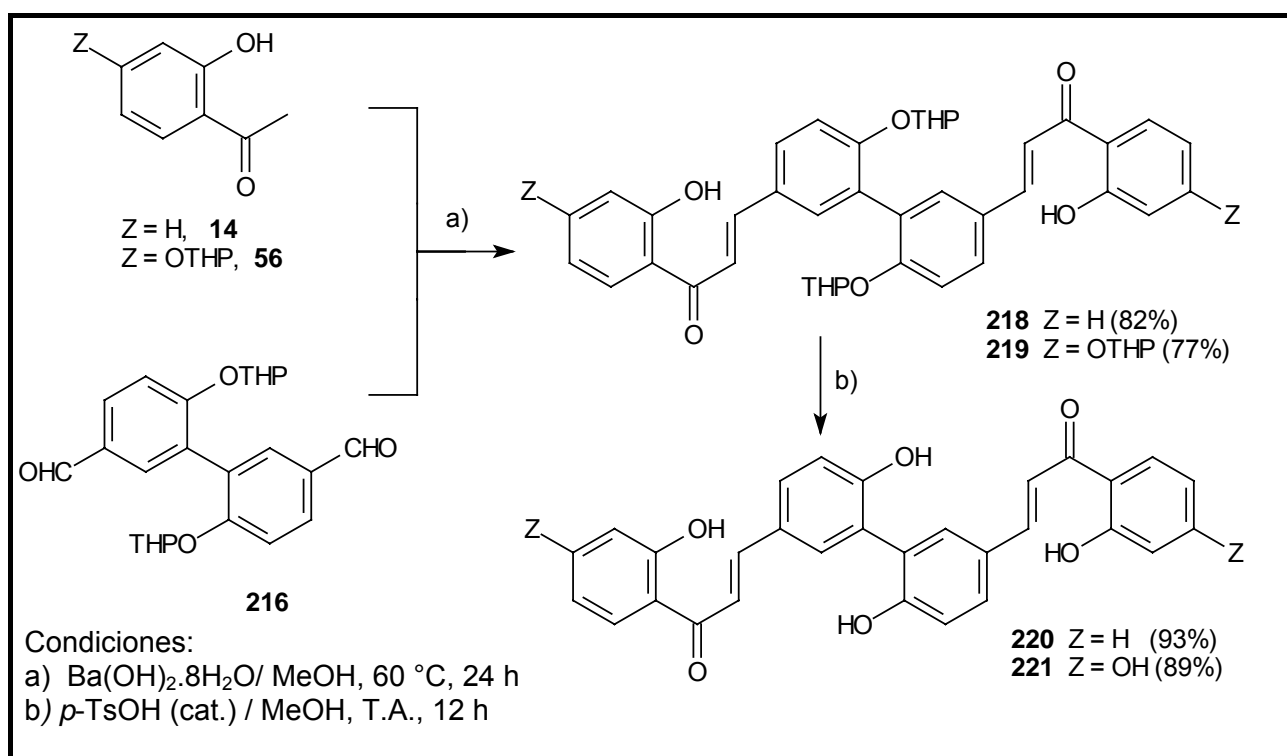

Esquema 73 Síntesis de la bisdihidrochalcona **12**

3.6.1.3 Grupo protector tetrahidropiranilo

La síntesis de la bichalcona **7**, se realizó con el grupo protector tetrahidropiranilo, utilizando condiciones estudiadas en el compuesto modelo **32**, sección 3.1.1.5 (Esquema 74).


Esquema 74. Síntesis de la bichalcona **7**

Para esto fue necesaria la preparación de los precursores protegidos como éteres de tetrahidropiraniolo, **215** y **216**. Utilizando las condiciones indicadas en 3.1.1.5 se realizó la protección del dialdehído **207**, obteniéndose un 85% de **216**. En la formación de los éteres de tetrahidropiraniolo, se genera un nuevo centro asimétrico, y entonces aquellas moléculas que contengan un carbono quiral o bien que permitan la introducción de más de un grupo THP (por ejemplo difenoles, como **216**), conducirán a la formación de éteres diastereoméricos. Esto fue primeramente reportado en 1957 por Stern *et al.* en la síntesis de éteres de THP de difenoles simples como la hidroquinona.¹¹⁰⁰ En forma similar a lo que ocurre en el ejemplo clásico del ácido tartárico, aquí habría dos diastereómeros: meso y racémico. En los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN de **216** se observa una duplicación de las señales debido a este hecho. El tratamiento de floracetofenona **59** con 3,4-dihidro-2H-pirano según condiciones utilizadas anteriormente, condujo a una mezcla de difícil separación compuesta por productos C- y O-tetrahidropiranilados, de la cual se obtuvo sólo un 44% de 2'-hidroxi-4',6'-bis(tetrahidropiraniloxi)acetofenona **215**. El bajo rendimiento de esta reacción de obtención de **215** por formación de otros productos de C-tetrahidropiranilación, es concordante con lo reportado.⁵²⁹ El espectro de ¹H-RMN de **215** también muestra duplicación de las señales correspondientes al anillo de THP.⁵²⁹ La condensación aldólica entre estos derivados **215** y **216**, se realizó en presencia de Ba(OH)₂·8H₂O y condujo a la bichalcona protegida **217** en forma de aceite. El producto **217** fue analizado sólo por ¹H-RMN y muestra también duplicación de señales. Finalmente, se efectuó la desprotección con *p*-TsOH / MeOH dando una mezcla de difícil separación, de la cual se aisló un 85% de la bichalcona **7** (Esquema 74). El rendimiento global de esta secuencia fue de sólo 30% a partir de **59**, debido al bajo rendimiento de formación de **215**. Utilizando una secuencia sintética similar, se prepararon las bichalconas análogas **220** y **221** (Esquema 75).



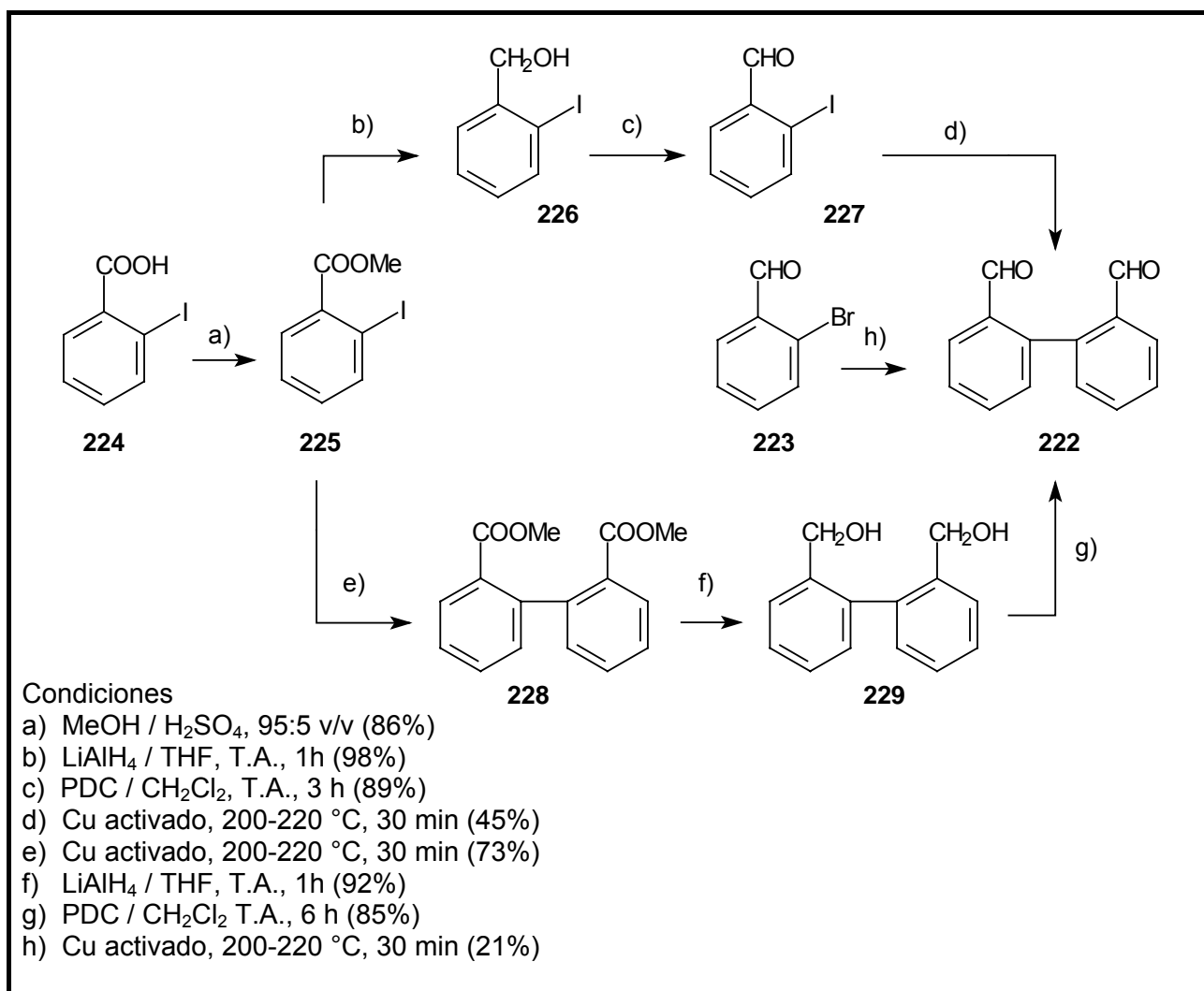
Esquema 75. Síntesis de la bichalconas **220** y **221** (análogos estructurales de **7**).

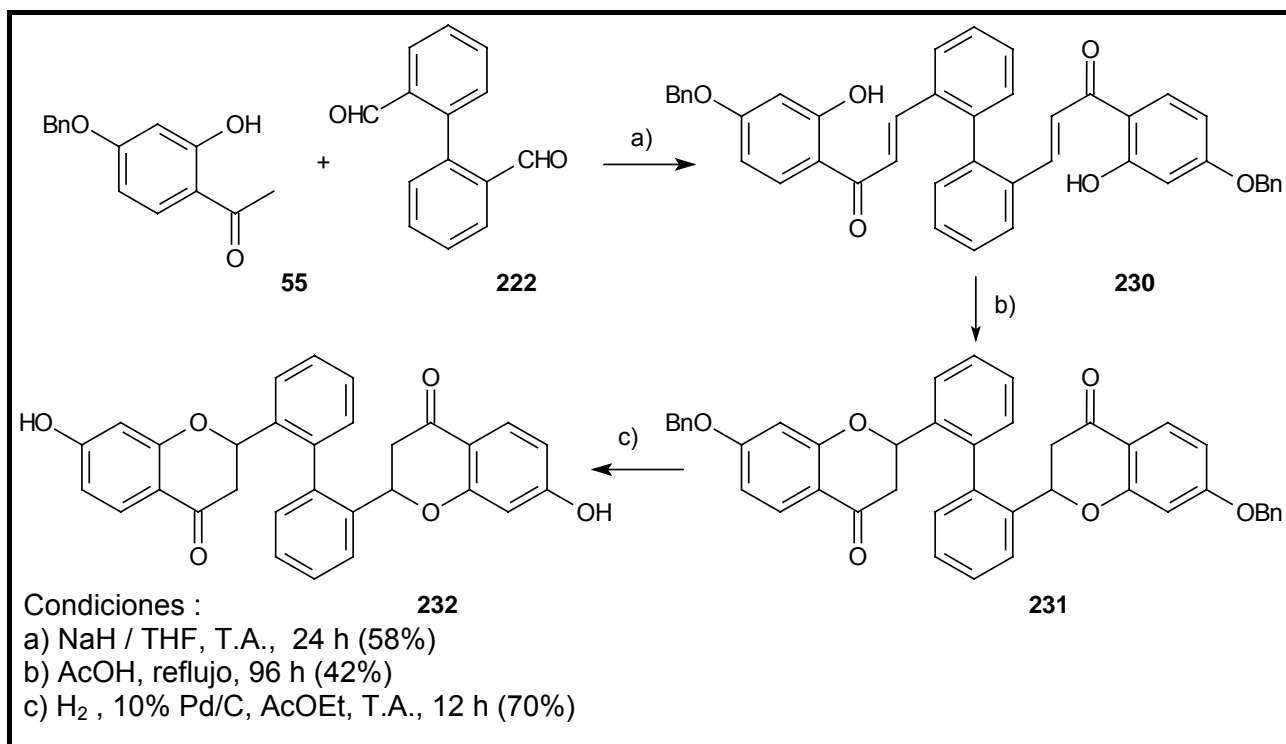
Las chalconas protegidas **218** y **219** fueron caracterizadas sólo por ¹H-RMN y muestran duplicación de señales. En particular, en el espectro de ¹H-RMN de la 2', 2'''-dihidroxi-4, 4'''-bis(tetrahidropiraniloxi)-3,3'''-bichalcona, **218**, aparecen duplicadas las señales del 2'-OH (dos singuletes muy cercanos) y de los H de la parte bifenilo (H₆ y H_{6'} aparecen como dos dobletes de dobletes superpuestos, dando la apariencia de dos tripletes mientras que H₅ y H_{5'} aparecen como dos dobletes superpuestos, dando la apariencia de un doblete de dobletes).

3.6.2 BIFLAVONOIDES UNIDOS EN EL ANILLO B EN POSICION 2',2''

3.6.2.1 A partir de 2'-hidroxichalconas

Para la preparación de este tipo de flavonoides se necesitó preparar el intermedio clave 2,2'-diformilbifenilo, **222**. Se usaron 3 rutas alternativas, según el esquema 77. La condensación de Ullmann de 2-bromobenzaldehído, **223**, produjo una mezcla compleja de difícil separación, de la cual se aisló sólo un 21% de **222** (Esquema 77, reacción h). Dado que se ha reportado que la condensación de Ullmann en general funciona mejor con ioduros de arilo que con sus correspondientes bromuros^{780,781} y que, en particular, se obtuvo **222** a partir de 2-iodobenzaldehído, **227**, por este medio en 70% de rendimiento,¹¹⁰¹ se intentó prepararlo de esta forma. Con este fin, **227** fue obtenido con buen rendimiento a partir del ácido **224** por esterificación, reducción del éter y posterior oxidación del grupo alcohol a aldehído. Sin embargo, la condensación de **227** condujo a una mezcla de **222**, benzaldehído, reactivo sin reaccionar y otros productos (probablemente productos de oxidación), de la cual se aisló un 45% de **222**. El rendimiento global de la secuencia a-b-c-d fue del 38%. Otra alternativa consistió en utilizar la secuencia a-e-f-g; en este caso la reacción de Ullmann del iodoéster **225** para formar el diéster **228** fue más limpia y dio mayor rendimiento que la correspondiente reacción de Ullmann del iodoaldehído **227**, obteniéndose el dialdehído **222** con un 50% de rendimiento global a partir de ácido 2-iodobenzoico, **224**. El dialdehído **222** fue usado para preparar los biflavonoides **230** - **232** como se indica en el Esquema 78.

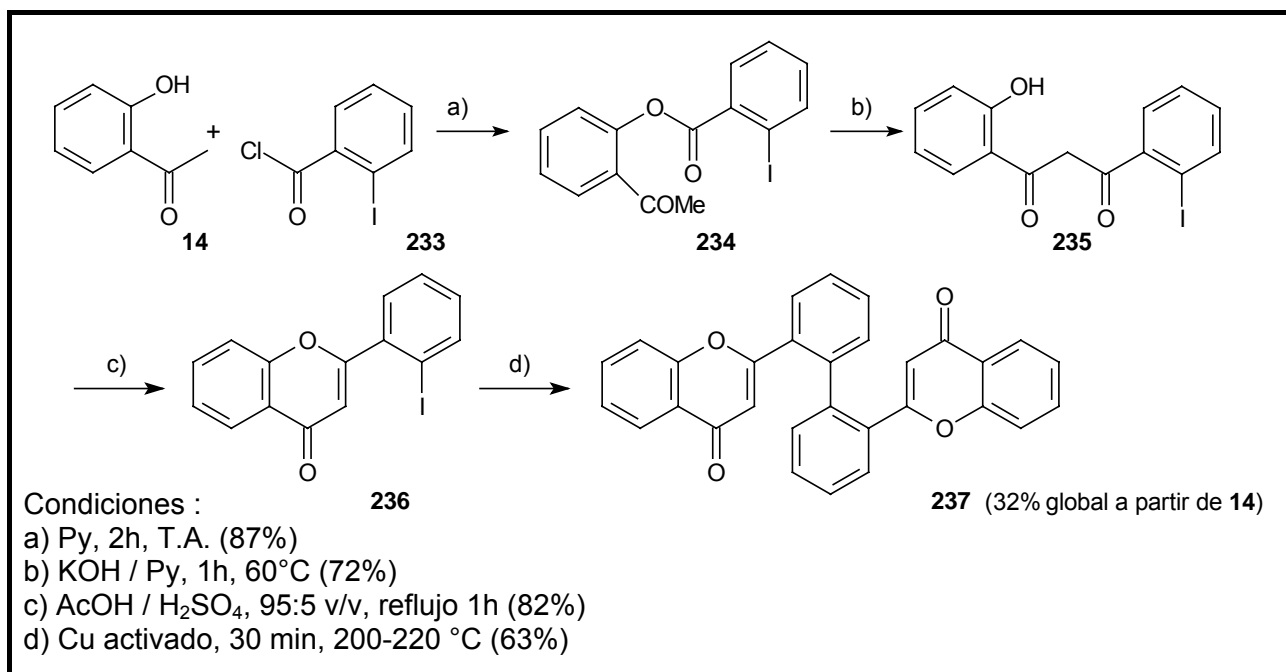

 Esquema 77. Síntesis de 2,2'-diformilbifenilo, **224**.



Esquema 78. Síntesis de biflavonoides del tipo BB (2',2''')

3.6.2.2 Por el método de Baker-Venkataraman

La 2',2'''-biflavona **237** fue obtenida en rendimiento aceptable (32% global) por medio de la secuencia indicada en el Esquema 79. Mediante reacción entre **14** y el cloruro de ácido **233** (obtenido a partir del ácido 2-iodobenzoico en 97%), se formó el éster correspondiente, **234**, el cual por rearreglo en medio básico formó la β-dicetona **235**. La ciclación en AcOH / H₂SO₄ formó la 2'-iodoflavona **236**, que por reacción de Ullmann condujo a **237**.



Esquema 79. Síntesis de 2',2'''-biflavona, **239**, por el método de Baker-Venkataraman

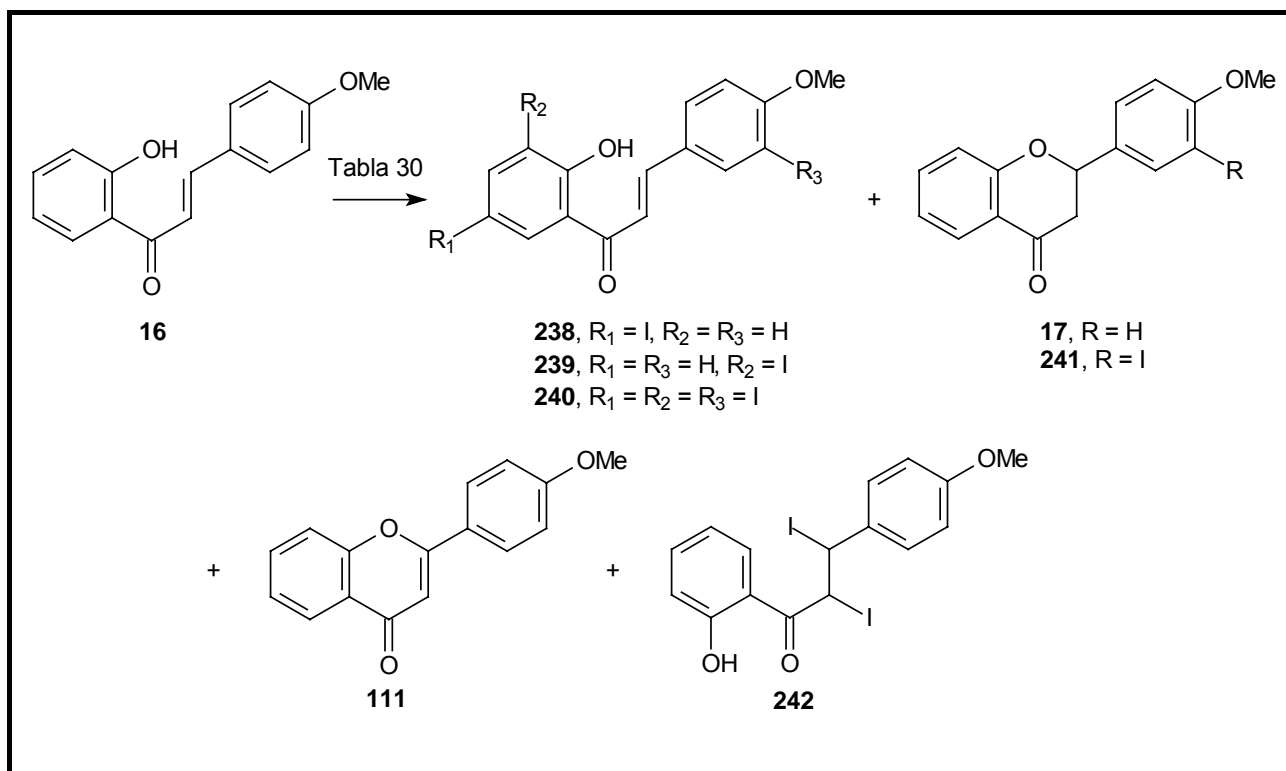
3.6.3 BIFLAVONOIDES UNIDOS EN EL ANILLO A

Para la síntesis de biflavonoides del tipo AA se intentan dos rutas:

- 1) iodación directa de chalconas y posterior acople por reacción de Ullmann;
- 2) condensación aldólica entre un dímero de tipo AA y un aldehído adecuado

3.6.3.1 Iodación de chalconas.

Se ha reportado que la iodación de 2'-hidroxichalconas introduce el yodo en las posiciones 3' o 5', con buenos rendimientos, sin reacción del doble enlace. Sin embargo, en nuestro caso la iodación directa de 2'-hidroxi-4-metoxichalcona, **16**, condujo a la formación de una serie de productos por iodación del anillo A en posiciones 3' o 5' (*orto* y *para* al OH libre), del anillo B en posición 3 (*orto* al OMe), adición de una molécula de I₂ al doble enlace y ciclación a flavanona y flavona, dependiendo de las condiciones usadas (Esquema 80, Tabla 30). El tratamiento de **16** con HIO₃ - I₂ (relación molar I₂ : **16** = 1 : 1), a temperatura de ebullición, condujo a una mezcla de la cual se aislaron los productos **240**, **241** y **242** en rendimientos bajos (entrada 1). El uso de una relación molar I₂ : **16** = 0.5 : 1, a temperatura moderada, condujo a productos iodados exclusivamente en el anillo A, **238** y **239**, en rendimientos aceptables, formando sólo trazas de los productos **241** y **242** (entrada 3). En ausencia de HIO₃ sólo se forma una mezcla de reactivo sin reaccionar, **16**, y las correspondientes flavanona, **17**, y flavona, **111** en relación 6:3:1. El producto **242** se caracteriza por la presencia de dos dobles a δ 5.53 y 5.34 ppm ($J = 8.5$ Hz) en el espectro de ¹H-RMN correspondientes al fragmento -CHI-CHI-.



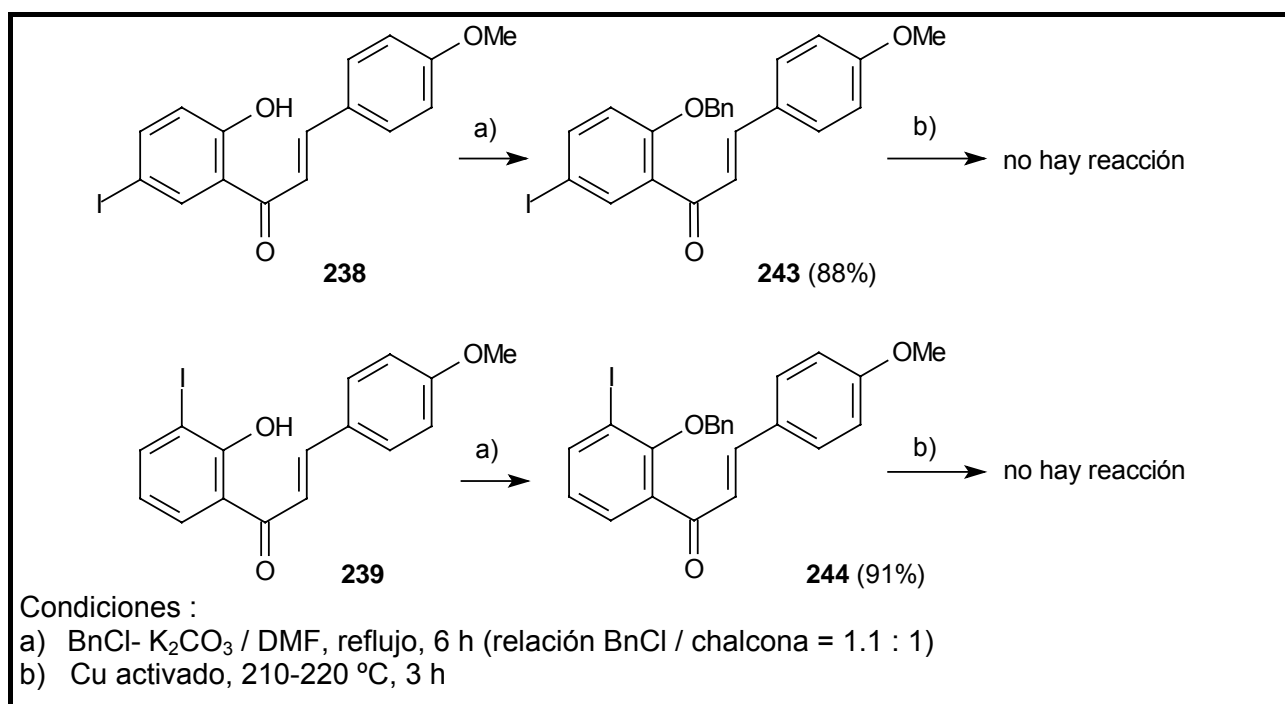
Esquema 80. Iodación directa de 4'-metoxi-2'-hidroxichalcona, **16**.

Entrada	relación 16 : I_2 : HIO_3	Condiciones	Distribución de productos
1	1 : 1 : 1	AcOH - H_2O - EtOH (10 : 3 : 1 v/v), reflujo, 90 min.	238 (3%), 239 (3%), 17 (5%), 241 (23%), 240 (20%), 242 (38%)
2	1 : 0.5 : 1	AcOH - H_2O - EtOH (10 : 3 : 1 v/v), reflujo, 90 min.	238 : 239 : 241 : 242 ~ 1 : 1 : 1 : 1 ^a
3	1 : 0.5 : 1	AcOH - H_2O - EtOH (10 : 3 : 1 v/v), 50 - 60 °C, 1 h	238 (45%), 239 (40%), (241 , 242 : trazas)
4	1 : 0.5 : 0	EtOH, reflujo, 6 h.	16 : 17 : 111 = 6 : 3 : 1 ^a

^a: determinada por análisis de 1H -RMN del crudo de reacción.

Tabla 30. Iodación directa de 2'-metoxi-4-metoxichalcona, **16**.

El tratamiento de las chalconas **238** y **239** con cloruro de bencilo formó las correspondientes chalconas protegidas en posición 2', **243** y **244**. Sin embargo, la reacción de Ullmann de estas chalconas protegidas, con el objeto de obtener los dímeros (3',3'' y 5',5''), no dio resultado (Esquema 81).



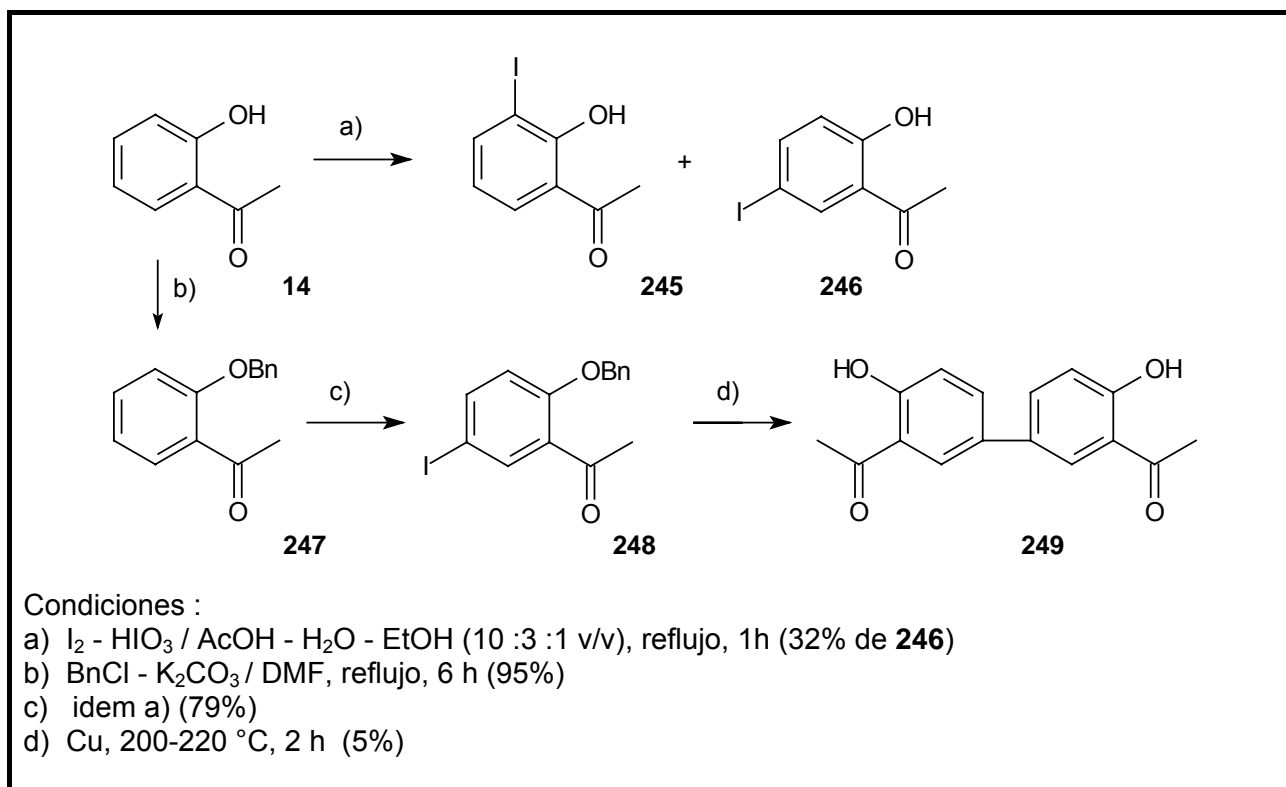
Esquema 81. Intento de obtención de bichalconas unidas en el anillo A.

3.6.3.2 Condensación aldólica entre un dímero de tipo AA y un aldehído adecuado

Se estudió la preparación de bichalconas del tipo AA (5',5''). Para la síntesis de biflavonoides unidos en posición 5' se preparó el dímero de la 2'-hidroxiacetofenona en esta posición, **249** (Esquemas 82 y 83). La iodación directa de 2'-hidroxiacetofenona, **14**,¹¹⁰² condujo a una mezcla de difícil separación formada por reactivo sin reaccionar y los productos de monoiodación en posiciones 3' y 5' en relación **14** : **245** : **246** = 2 : 3 : 5, aislándose un 32% de **246**, Esquema 82. Para evitar el problema de la baja regioselectividad se usó el éter bencilico **247**, que tiene mayores requerimientos estéricos y protege las posiciones *orto* al grupo benciloxi. La estrategia dio buenos resultados, obteniéndose únicamente el producto iodado **248** en 79%. Sin embargo, la condensación de Ullmann de **248** condujo a una mezcla compleja, de la cual sólo se pudo aislar

un 5% del dímero **249**.

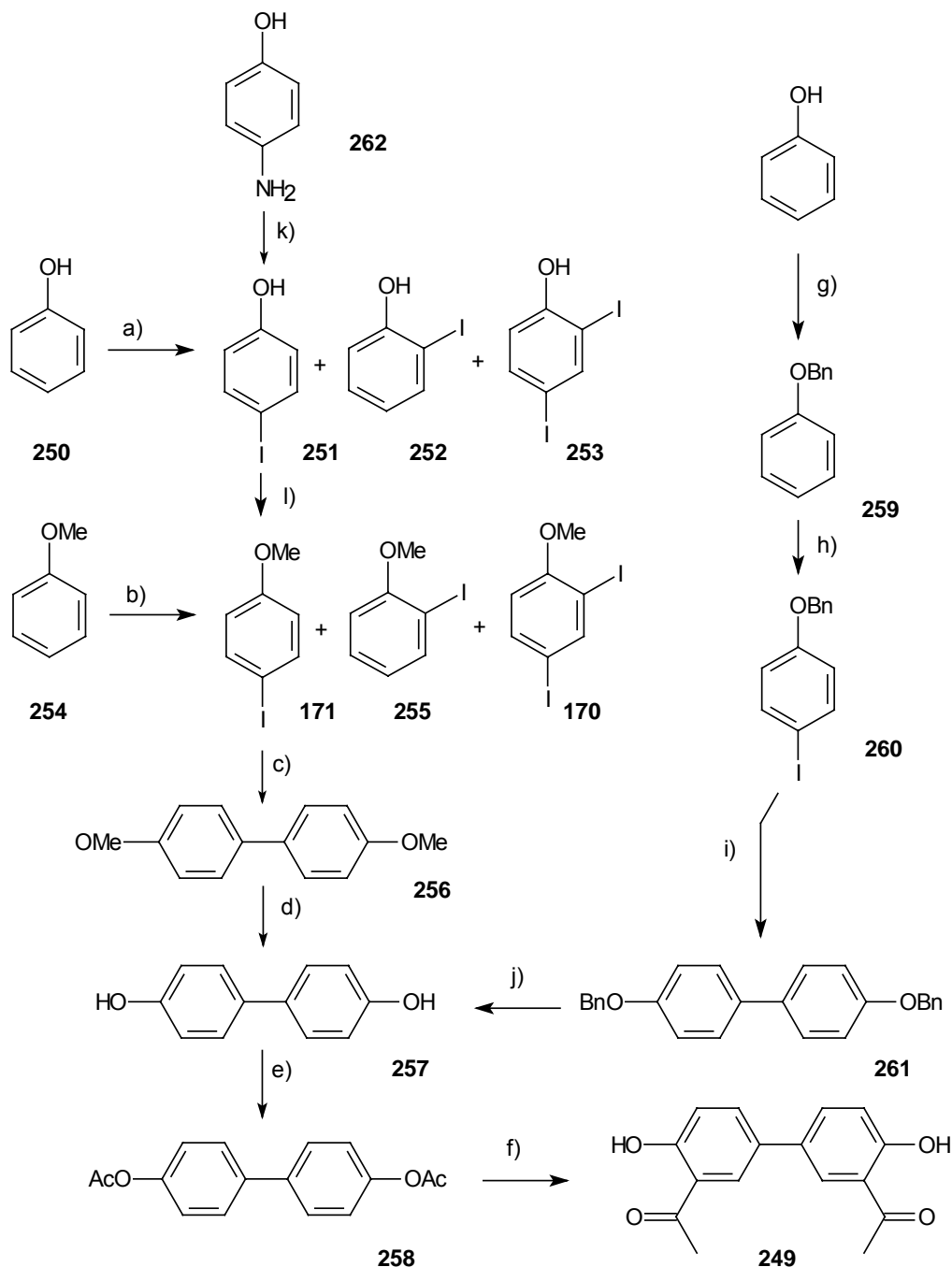
Considerando que la condensación de Ullmann del 4-iodofenilmetiléter, **171**, para dar el bifenilo **256** ocurre con rendimientos aceptables,^{780,781} se intentó la preparación del dímero **249** usando el ioduro **171**, por medio de la secuencia c-d-e-f; Esquema 83. El tratamiento de fenol con iodo en una solución de NaHCO₃ (método descrito para la preparación de 4-iodoanilina)¹¹⁰³ condujo a una mezcla formada por los iodofenoles **251**, **252** y **253** (Esquema 83, reacción a). Si bien el 4-iodofenol fue el producto mayoritario (relación **251** : (**252** + **253**) ≈ 8 : 2, determinada por análisis del espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción), su purificación fue imposible y se aislaron sólo trazas de 4-iodoanisol en forma pura.



Esquema 82. Síntesis del dímero **249** por condensación de **248**.

La iodación directa de anisol con iodo elemental en presencia de diacetato de iodobenceno (la cual ha sido reportada con altos rendimientos)^{1104,1105} condujo a una mezcla de iodoanisoles (**171** + **255** + **170**), la cual no fue separada, reacción b. Se intentó entonces la síntesis utilizando el grupo protector bencilo, más voluminoso, secuencia g-h-i-j. En este caso la iodación del bencilfeniléter, **259**, condujo al iodofenilbenciléter **260**, en alto rendimiento. La condensación de Ullmann de **260** condujo al dímero **261** en bajo rendimiento. El compuesto **261** fue hidrogenado en condiciones usuales formando el 4,4'-dihidroxibifenilo, **257**.

Con el fin de mejorar el rendimiento de obtención de **257** se decidió realizar su preparación a partir de 4-aminofenol, **262**, secuencia k-l-c-d-e-f, esquema 83. La diazotación de 4-aminofenol condujo a 4-iodofenol, **251**, el cual fue sometido a una metilación formando 4-iodoanisol, **171**. Este último se sometió entonces a una reacción de Ullmann formando el diéter **256** en 85% de rendimiento. La desprotección con BBr₃ produjo el difenol **257** en 90% de rendimiento. La acetilación de este último formó el correspondiente diacetato, el cual, por tratamiento con AlCl₃ en clorobenceno, sufrió un rearrreglo de Fries doble, dando el dímero **249**. El rendimiento global de la secuencia k-l-c-d-e-f es de 42%.

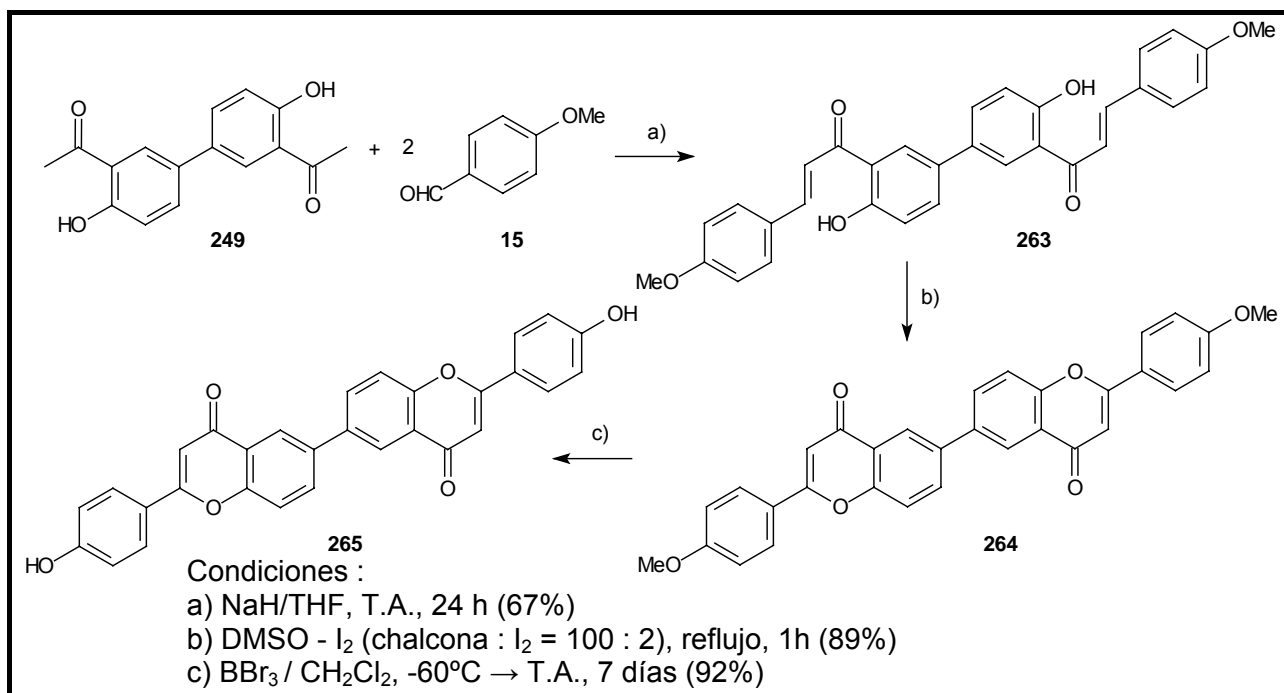


Condiciones:

a) I_2 - $NaHCO_3$ / H_2O , T.A., 30 min; b) I_2 - IBD / EtOH, T.A., 1 h; c) Cu, 200-220 °C, 2 h (85%); d) BBr_3 / CH_2Cl_2 , -60 °C → T.A., 6 h (90%); e) Ac_2O - DMAP / Py, 60 °C, 3h (97%); f) $AlCl_3$ / clorobenceno, reflujo 8h (72%); g) BnCl - K_2CO_3 / DMF, reflujo 6 h (97%); h) I_2 - HIO_3 / AcOH - H_2O - EtOH, reflujo 30 min (84%); i) Cu, 200-220 °C, 1 h (17%); j) H_2 , Pd/C 10 % / AcOEt, T.A., 2 h (91%); k₁) $NaNO_2$ - HCl / H_2O , 0-5°C , k₂) KI / H_2O (79%); l) Me_2SO_4 - K_2CO_3 / acetona, reflujo, 24 h (98%)

Esquema 83. Síntesis del dímero 249.

La condensación aldólica entre el dímero 249 y anisaldehído, 15, formó la 2',2'''-dihidroxi-4,4'''-dimetoxi-5',5'''-bichalcona, 263 (Esquema 84). A partir de ésta se obtuvo la biflavona correspondiente, 264, la cual fue desprotegida para dar 265. El rendimiento global para las 3 etapas es de 55%.

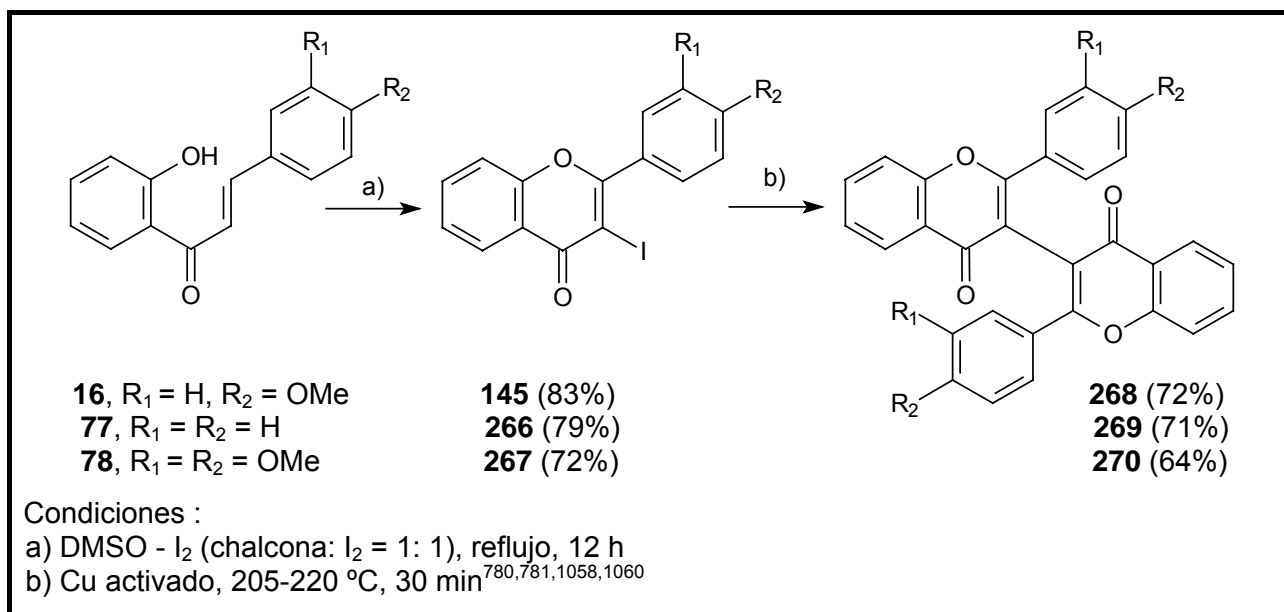


Esquema 84. Síntesis de 4',4'''-dihidroxi-6,6''-biflavona, **265**

3.6.4 BIFLAVONOIDES UNIDOS EN EL ANILLO C

3.6.4.1 Síntesis de 3,3''-biflavonas

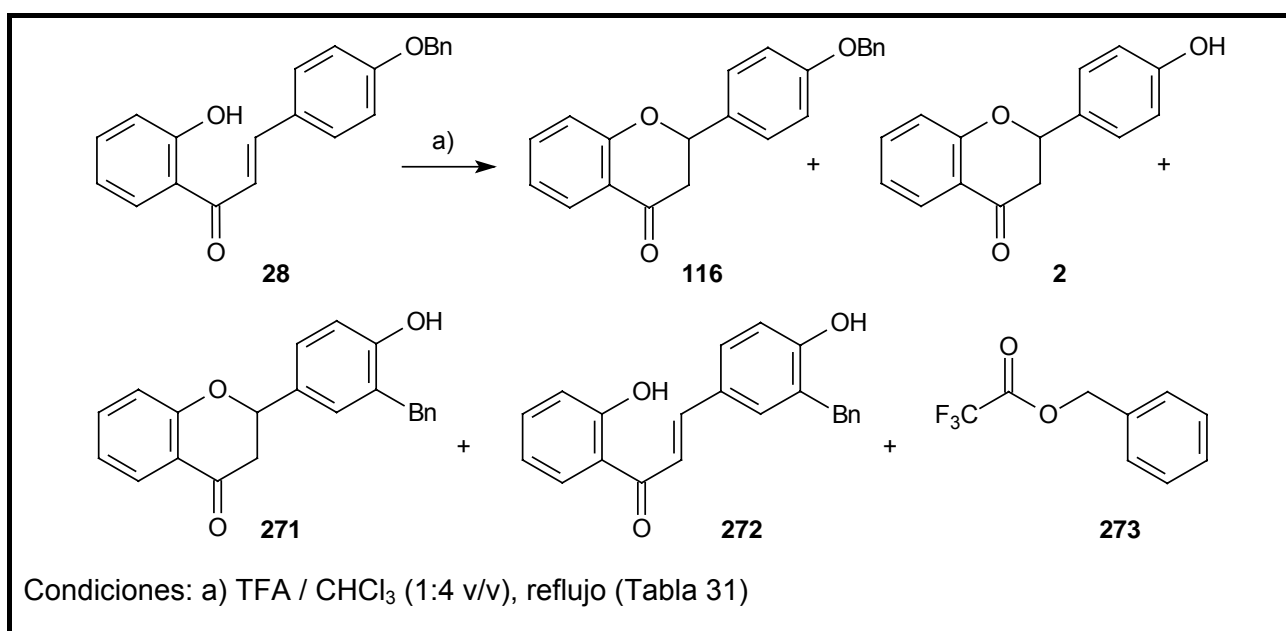
Continuando con nuestro objetivo de preparar diferentes tipos de biflavonoides se decidió realizar la síntesis de 3,3''-biflavonas mediante condensación de Ullmann de 3-iodoflavonas. Dado que en la reacción de ciclación de la chalcona **16** con el sistema oxidante DMSO - I₂ (relación **16** : I₂ = 1 : 1), se formó una cantidad apreciable de la iodoflavona **145**, se intentó optimizar la obtención de este compuesto. En estas condiciones el tratamiento de **16** a reflujo por 12 h condujo a un 83% de **145**. La condensación de Ullmann de **145** condujo a la biflavona **268** con buen rendimiento. Utilizando las mismas condiciones se prepararon las biflavonas **269** y **270**, Esquema 85.



Esquema 85. Síntesis de 3,3''-biflavonas **268-270**.

3.7 FLAVONOIDES C - BENCILADOS

Durante el tratamiento de 2'-hidroxi-4-benciloxichalcona, **28**, con ácido trifluoroacético (TFA) en cloroformo a reflujo por 24 horas, con la finalidad de obtener 4'-hidroxiflavanona, **2**, por ciclación y desprotección simultánea, de acuerdo al procedimiento reportado por Konieczny *et al.* para análogos estructurales de 2'-hidroxichalconas,^{488,489,1106} se obtuvo una mezcla de 4'-benciloxiflavanona, **116**, 4'-hidroxiflavanona, **2**, chalcona sin reaccionar, **28**, y una pequeña cantidad de dos compuestos de estructura no esperada: **271** (3'-bencil-4'-hidroxiflavanona) y **272** (2'-hidroxi-3-bencil-4-hidroxichalcona), Esquema 86. La reacción fue monitoreada por TLC. La distribución de los productos se expresa como relación **28** : **116** : **2** : **271** : **272** y se determina por análisis de ¹H-RMN sobre alícuotas tomadas a intervalos de 24 horas del crudo de reacción, Tabla 31.



Esquema 86. Reacción de 2'-hidroxi-4-benciloxichalcona, **28**, con TFA.

Entrada ^a	Tiempo de reflujo (h)	Relación 28 : 116 : 2 : 271 : 272 ^{b,c}
1	24	10 : 20 : 60 : 10 : ≈ 0
2	48	0 : 30 : 50 : 20 : ≈ 0
3	72	0 : 10 : 20 : 65 : 5
4	96	0 : 0 : 0 : 95 : 5

^a: condiciones : TFA/CHCl₃ (1:4 v/v), reflujo

^b: determinada por análisis de ¹H-RMN del crudo de reacción.

^c: también se forma trifluoroacetato de bencilo, que no se incluye en esta relación

Tabla 31. Distribución de productos obtenidos por tratamiento de la chalcona **28** con TFA / CHCl₃.

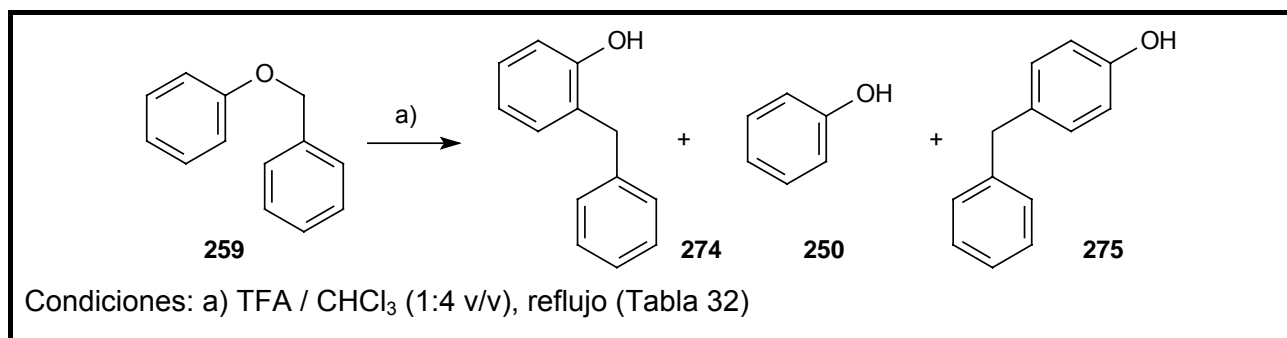
Luego de 24 h de reacción, la 4'-hidroxiflavanona, **2**, (producto esperado) fue el producto mayoritario, pero los intentos para completar la reacción usando mayores tiempos de reacción condujeron a la desaparición de **2** y formación de los productos **271** y **272**. Luego de 96 h de reacción, la mezcla de reacción esta formada casi exclusivamente por los productos **271** y **272** en una relación **271** : **272** = 95 : 5. Esta mezcla fue separada cromatográficamente obteniéndose un 90% de **271** y 3% de **272**. En la reacción se formó además trifluoroacetato de bencilo, **273**, que completa el balance de masa. Este fue aislado e identificado por ¹H y ¹³C-RMN, en particular por

el singulete (CH_2) a 5.35 ppm en el espectro de ^1H -RMN y las siguientes señales en el espectro de ^{13}C -RMN: un singulete a 69.9 ppm (CH_2), un cuarteto centrado a 115 ppm ($^1J_{\text{C-F}} = 283 \text{ Hz}$, CF_3) y un cuarteto centrado a 157.7 ppm ($^2J_{\text{C-F}} = 42 \text{ Hz}$, C=O).¹¹⁰⁷ El espectro de ^1H -RMN de **28**, **116** y **2** muestra un sistema $\text{AA}'\text{XX}'$ característico de un núcleo bencénico *para*-sustituido (anillo B). En **28** y **116** se observa además la señal correspondiente al CH_2 del grupo benciloxi (singulete de 2H a δ 5.1 ppm). Comparando los espectros de ^1H -RMN de **271** y **272** con los de **116** y **2**, se observa claramente que desaparece el sistema $\text{AA}'\text{XX}'$ del anillo B y aparece un sistema ABX, mientras que el singulete de 2H se desplaza a δ menores (desde $\approx 5.1 \text{ ppm}$ ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}$) a $\delta \approx 4.1 \text{ ppm}$ ($\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{Ar}$). Estos hechos indican claramente que el grupo bencilo migra desde una posición 4-O a una posición 3-C, y se introduce en posición *orto* respecto al OH que ahora queda libre.

La asignación de estas estructuras se reafirma por espectrometría de masas. En el compuesto **116**, la relación pico base/pico de bencilo es de 10/1 mientras que en **271** dicha relación es de 1/3, lo que sugiere que en este último caso el grupo bencilo se encuentra unido directamente a carbono. El compuesto **271** también se obtuvo calentando a reflujo 4'-benciloxiflavanona, **116**, en las mismas condiciones descritas anteriormente (i.e. TFA / CHCl_3 , 96 h). La ocurrencia del rearrreglo puede explicar la formación de productos secundarios observados durante la reacción de **28** con TFA, utilizando como soporte sólido sílica-gel y calentamiento en microondas (ver Tabla 18, entrada 11), los cuales en ese momento no fueron analizados. En ese caso, por calentamiento por más de 3 minutos ya se forman productos rearrreglados.

Un examen de la literatura al respecto indica que el rearrreglo de benciloxichalconas a *orto*-bencil hidroxiflavanonas no se encuentra descrito, así como tampoco los flavonoides C-bencilados **271** y **272**. Este rearrreglo ha sido descrito para diversos éteres bencílicos de fenoles, pero no para flavonoides. Por ejemplo, el *o*-bencilfenol puede ser obtenido como único producto por un rearrreglo de bencilfeniléter (BPE) en montmorillonita.¹¹⁰⁸ También se describe el rearrreglo del bencil-4-toliléter a 2-bencil-4-metilfenol en SbCl_3 líquido.¹¹⁰⁹ Tarbell *et al.*¹¹¹⁰ reportan que cuando el BPE se trata con AlBr_3 en clorobenceno, ocurre una reacción inicial muy rápida que forma 40% fenol, 55% *o*-bencilfenol y dos compuestos clorados por reacción con el disolvente. Luego de esto, el *o*-bencilfenol es convertido lentamente en fenol por transferencia del grupo bencilo al disolvente. Estos autores proponen que el mecanismo es un proceso intramolecular porque no se detecta *p*-bencilfenol en la mezcla de reacción. Muy interesante es el caso de la *O*-benciltirosina. El primer reporte corresponde a Iselin,¹¹¹¹ quien obtuvo la 3-benciltirosina en un 5% por hidrólisis de la *O*-benciltirosina con HCl 6M a $110 \text{ }^\circ\text{C}$ por 18 h. En un estudio posterior,¹¹¹² Erickson y Merrifield describen que el tratamiento de este compuesto con TFA al 50% en CH_2Cl_2 a T.A. produce 56% de tirosina desprotegida y 44% de 3-benciltirosina (producto rearrreglado). Recientemente se ha realizado un estudio de la desbencilación vs. rearrreglo en diferentes éteres bencílicos.⁵⁰¹

A fin de determinar el valor preparativo de esta reacción, se decidió reexaminar el rearrreglo del BPE usando TFA en las condiciones antes indicadas (Esquema 87, Tabla 32). El tratamiento de BPE, **259**, con TFA en CHCl_3 a reflujo condujo a mezclas de *o*-bencilfenol, **274**, *p*-bencilfenol, **275**, y fenol, **250** (formado por desprotección). Como se muestra en la Tabla 32, y en forma similar a lo visto en la Tabla 31, el porcentaje de productos rearrreglados aumenta con el tiempo. Luego de 96 h de calentamiento, la mezcla de reacción está formada sólo por los productos **274** y **275** en una relación 90/10, lo que corresponde a 85% de **274** y 5% de **275** (rendimiento de producto aislado).



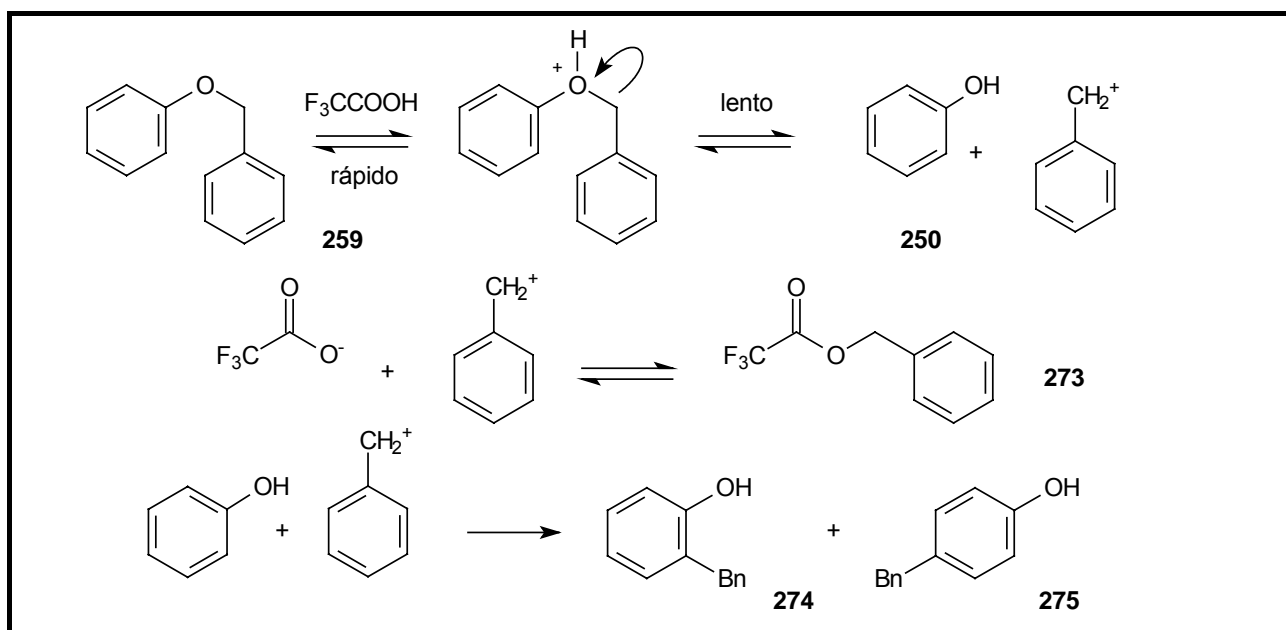
Esquema 87. Rearreglo de bencilfeniléter **259** en TFA / CHCl_3

Entrada	Tiempo de reflujo (h)	Relación 259 : 274 : 250 : 275 ^a
1	24	20 : 10 : 70 : ≈ 0
2	48	0 : 40 : 55 : 5
3	72	0 : 75 : 17 : 8
4	96	0 : 90 : 0 : 10

^a: determinada por análisis de ¹H-RMN del crudo de reacción

Tabla 32. Distribución de productos obtenidos por tratamiento de **259** con TFA / CHCl₃

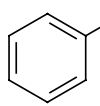
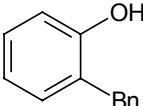
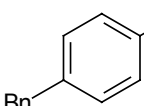
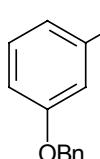
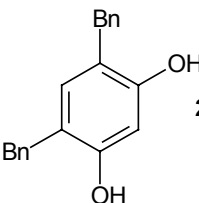
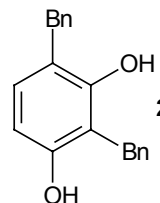
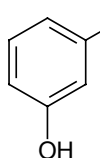
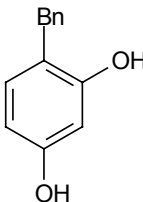
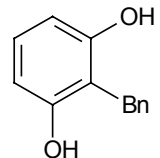
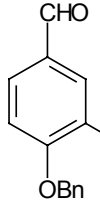
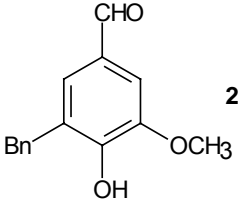
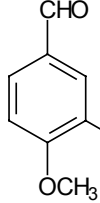
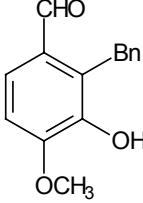
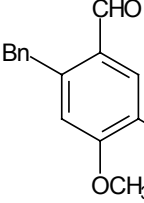
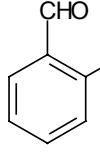
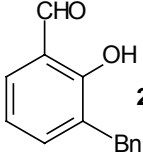
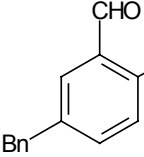
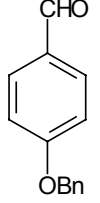
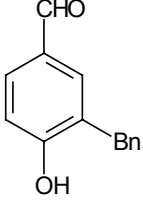
Dado que la cantidad de productos rearrreglados (**274** + **275**) aumenta con el tiempo, se forma algo de *p*-bencilfenol **275**, y que se detectó trifluoroacetato de bencilo en la mezcla de reacción, se propone que el mecanismo involucra una secuencia desbencilación-rebencilación (Esquema 88). En la primera etapa del mecanismo propuesto, el BPE se protona por el TFA y forma un derivado O-protonado, el que posteriormente se disocia para formar fenol libre y un catión bencilo. Luego, el catión bencilo puede reaccionar con el trifluoroacetato para formar un éster (reacción reversible) o puede ser atacado por el fenol libre (via S_EAr) para formar *o*- y *p*-bencilfenol. Este mecanismo está de acuerdo con los propuestos por Petchmanee⁵⁰¹ y otros autores.^{1112,1113} El TFA es un disolvente polar que puede solvatar efectivamente el catión bencilo y estabilizarlo a través de la formación reversible de trifluoroacetato de bencilo, de esta forma no actúa como atrapador de cationes bencilo. Finalmente, el fenol libre ataca a este catión bencilo via S_EAr para formar *o*- y *p*-bencilfenol en una relación 90/10.



Esquema 88. Mecanismo propuesto para el rearrreglo de BPE en TFA / CHCl₃.

En vista del buen rendimiento de *o*-bencilfenol, **274**, obtenido en esta reacción, se decidió estudiar el comportamiento de otros bencilfeniléteres simples, tratando de utilizar este rearrreglo para la preparación *o*-bencilhidroxiflavonoides (Tabla 33). En todos los casos el rearrreglo ocurre con altos rendimientos y la selectividad *orto:para* fue 8 : 1 o mejor, excepto para el éter **49** donde el cociente disminuye a 3 : 1, quizás debido al impedimento estérico aumentado del isómero *orto*. El rearrreglo es compatible con la presencia de grupos CHO y OH libres. El procedimiento es una alternativa útil para la síntesis de *orto*-C-bencilfenoles respecto a la bencilación de Friedel-Crafts o C-bencilación en condiciones heterogéneas,¹¹¹⁴⁻¹¹¹⁶ ya que muchas veces estos métodos dan bajos

rendimientos. En nuestro caso, cuando se intentó obtener *o*-bencilfenol, **274**, por reacción de fenol y alcohol bencílico en presencia de AlCl_3 en hexanos se obtuvo una mezcla compleja de fenoles mono y di-*C*-bencilados. Por otra parte tampoco tuvo éxito la síntesis de 3-bencil-4-hidroxibenzaldehído, **287**, por reacción entre 4-hidroxibenzaldehído y alcohol bencílico o cloruro de bencilo en presencia de AlCl_3 . Por tanto, este método es una alternativa interesante para la síntesis de *orto*-*C*-bencilfenoles en lugar de los métodos descritos.

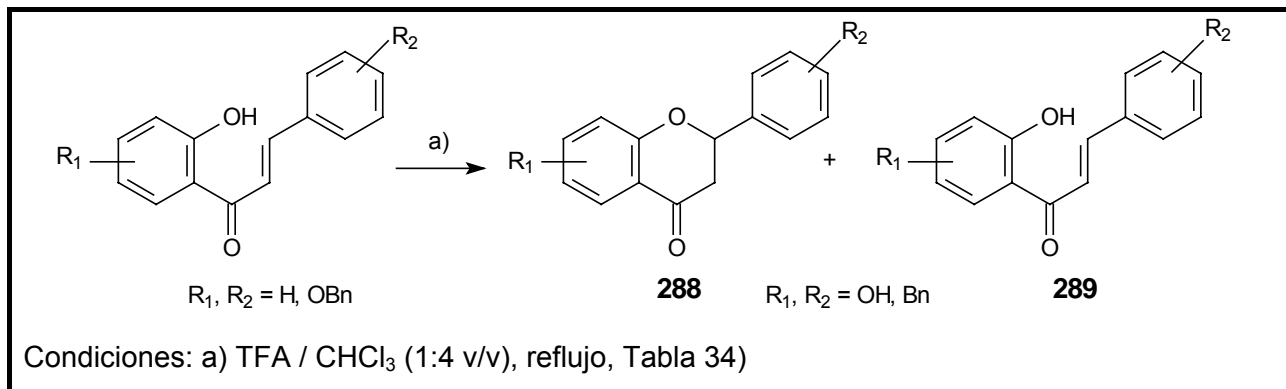
Entrada ^a	Reactivo	Productos (% de producto aislado)	
1	 259	 274 (85)	 275 (5)
2	 276^b	 278 (83)	 279 (1)
3	 277^b	 280 (80)	 281 (10)
4	 47	 282 (91)	
5	 48	 283 (60)	 284 (20)
6	 49	 285 (78)	 286 (9)
7	 25	 287 (89)	

^a: condiciones : TFA/ CHCl_3 (1:4 v/v), reflujo, 96 h

^b: preparados por tratamiento de resorcinol con BnCl en las condiciones indicadas en la Tabla 8

Tabla 33. *orto*-Bencilfenoles obtenidos por rearreglo de bencilfeniléteres

En vista de las limitaciones de los métodos existentes para preparar *C*-bencilflavonoides y el buen rendimiento de *o*-bencilfenol obtenido con este rearrreglo, se decidió utilizar esta reacción para la síntesis de *o*-bencilhidroxiflavonoides. Para esto se someten diversas benciloxichalconas a las mismas condiciones utilizadas en el rearrreglo de la 2'-hidroxi-4-benciloxichalcona, **28** (calentamiento a reflujo por 96 h en TFA/CHCl₃, 1:4 v/v, Esquema 89, Tabla 34).

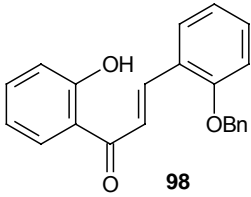
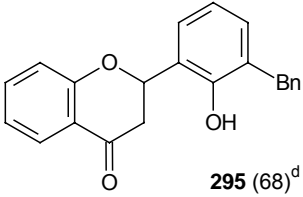
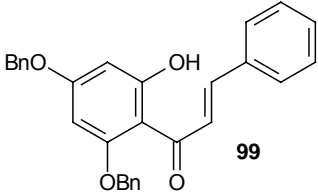
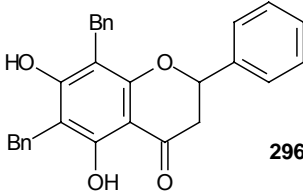
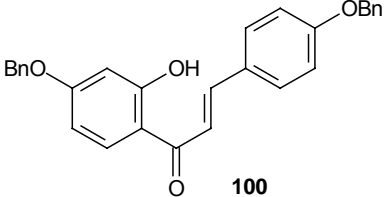
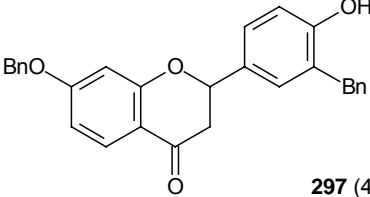
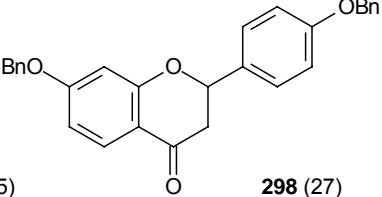
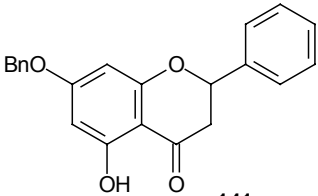
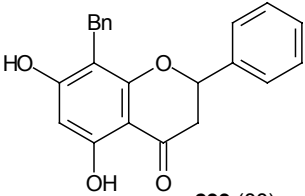
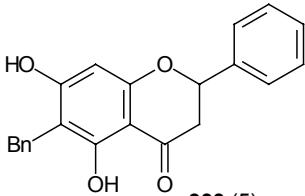
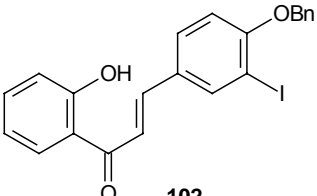
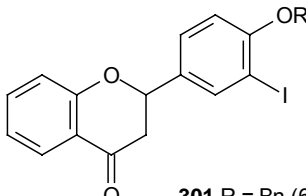
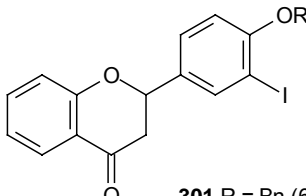
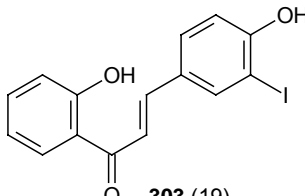
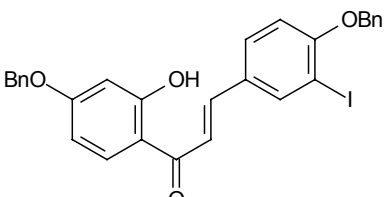
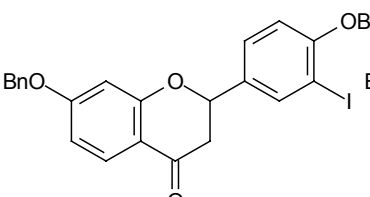
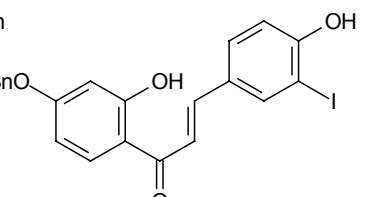


Esquema 89. Rearreglo de benciloxi-2'-hidroxichalconas

Entrada ^a	Reactivo	Productos (% de producto aislado)	
1			
	28	271 (90)	272 (3)
2			
	94	290 (80)^{c,d} (8:1 por ¹ H-RMN)	291
3			
	96	292 (77)	
4			
	97	293 (58)	294 (17)

^{a,b}: condiciones: TFA/CHCl₃ (1:4 v/v), reflujo, ^a: 96 h, ^b: 48 h, ^c: rendimiento combinado, ^d: aislado como los isómeros abiertos (Esquema 90)

Tabla 34. *orto*-bencilhidroxiflavanonas y *orto*-bencilhidroxichalconas obtenidas por rearrreglo de 2'-hidroxibenciloxichalconas.

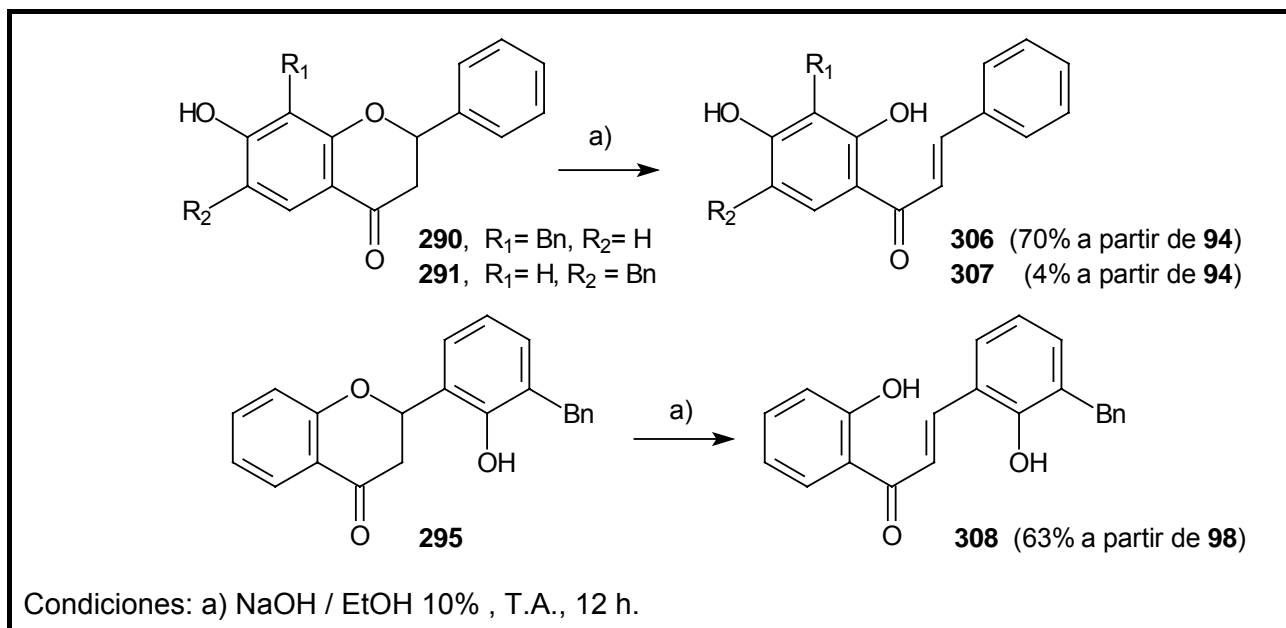
Entrada	Reactivo	Productos (% de producto aislado)
5		 295 (68) ^d
6		 296 (72)
7 ^b		 297 (45)  298 (27)
8		 299 (88)  300 (5)
9		 301 R = Bn (63)  302 R = H (8)  303 (19)
10 ^b		 304 (32)  305 (15)

^{a,b}: condiciones: TFA/CHCl₃ (1:4 v/v), reflujo, ^a: 96 h, ^b: 48 h, ^c: rendimiento combinado, ^d: aislado como isómero abierto **308** (Esquema 90)

Tabla 34 (continuación). *orto*-bencilhidroxiflavanonas y *orto*-bencilhidroxichalconas obtenidas por rearreglo de 2'-hidroxibenciloxichalconas.

El tratamiento de 4'-benciloxi-2'-hidroxichalcona, **94**, en estas condiciones (entrada 2) condujo a una mezcla inseparable de 8-bencil-7-hidroxiflavanona, **290**, y 6-bencil-7-hidroxiflavanona, **291**, en una relación 8 : 1 (determinada por ¹H-RMN), la que fue tratada con una solución etanólica de NaOH para dar una mezcla separable de los correspondientes isómeros abiertos **306** y **307** (2'-hidroxichalconas), Esquema 90. Para **98** (entrada 5), aún cuando el análisis de ¹H-RMN de la

mezcla de reacción mostró que la flavanona **295** fue el único producto presente, ésta no pudo ser aislada en forma pura. Como en el caso anterior, fue identificada como la correspondiente 2'-hidroxichalcona **308**, por tratamiento básico, Esquema 90.



Esquema 90. Separación e identificación de las flavanonas como 2'-hidroxichalconas

En concordancia con lo observado para benciléteres más simples, la Tabla muestra que el rearreglo es altamente selectivo formando el isómero *orto* en forma exclusiva (entradas 3 y 5) o mayoritaria (*orto:para* 3:1, entrada 4). En la entrada 4, la selectividad disminuye por la dificultad de formar un anillo 1,2,3,4-tetrasustituido. La presencia de dos grupos bencilos en el anillo A condujo a un doble rearreglo, formando un anillo A hexasustituido con buen rendimiento (entrada 6). Luego de 48 h, la reacción de la chalcona dibencilada **100** condujo a un 45% de **297**. El rearreglo ocurre más rápido en el anillo B que en el anillo A, permitiendo la preparación de productos rearreglados exclusivamente en el anillo B, entrada 7. Es interesante observar que la presencia de un átomo de yodo en el anillo B, impide que el rearreglo tenga lugar. En este sentido, las 2'-hidroxi-3-iodo-4-benciloxichalconas **102** y **104** formaron sólo productos de ciclación (3'-iodo-4'-benciloxiflavanonas **301** y **304**) y desprotección (**302**, **303** y **305**) (entradas 9 y 10). Considerando la entrada 6, donde el rearreglo tuvo lugar en un anillo que posee impedimento estérico, el efecto del yodo podría explicarse por una combinación de efectos estéricos y electrónicos (dada su naturaleza débilmente desactivante). En relación a la regioselectividad en el anillo A, cuando existen dos posiciones *orto* disponibles (C_6 y C_8), el rearreglo es altamente selectivo para la posición C_8 (entradas 2 y 8). La entrada 2 muestra que la formación del compuesto **290** es favorecida, aunque presente un patrón de sustitución más estéricamente demandante (contiene 4 sustituyentes adyacentes) que el del compuesto **291**.

Puede obtenerse una idea de la regioselectividad de la reacción mediante la estimación de los coeficientes de contribución de los átomos al orbital molecular de frontera correspondiente. Teniendo en cuenta que los datos de la Tabla 31 sugieren que primero ocurre el cierre del anillo, seguido por migración del grupo bencilo, se consideraron las flavanonas **137** y **143** (y no las chalconas) como las estructuras que sufren un ataque electrofílico durante la bencilación. En estos compuestos, aquellos átomos que contribuyan más al HOMO serán las posiciones de sustitución más favorables, atacando al catión bencilo. Cálculos preliminares usando métodos semiempíricos (Hamiltoniano PM3) condujeron a las estructuras optimizadas **137** y **143** y se calculó la contribución al HOMO. Para el compuesto **143**, el átomo que más contribuye a la formación del HOMO mencionado es C_8 , lo que indica que ésta es la posición preferida para el ataque al catión bencilo, sin embargo, los datos calculados para **137** indican una tendencia opuesta (Figura 93). Desafortunadamente los valores obtenidos no fueron consistentes con

nuestros resultados experimentales, ya que para ambas estructuras encontramos una buena selectividad para la sustitución en C₈ (entradas 2 y 8).

Asimismo, los datos espectroscópicos apoyan estos resultados pues se ha reportado que los desplazamientos químicos de ¹³C-RMN de una variedad de compuestos se correlaciona en forma lineal con la densidad electrónica^{1117,1118} y hemos observado que los compuestos **137** y **143** muestran las señales de C₆ a campos menores que las señales de C₈ indicando que hay una mayor densidad electrónica en C₈. Estos datos observados son concordantes con los reportados para diversas flavanonas 7-sustituidas, como la liquiritigenina (7,4'-dihydroxiflavanona)¹¹¹⁹⁻¹¹²¹ y butina (7,3',4'-trihydroxiflavanona)¹¹²⁰⁻¹¹²² y flavanonas 5,7-disustituidas como el eriodictiol (5,7,3',4'-tetrahydroxiflavanona),¹¹²⁰ naringenina, **144**,^{1119,1123} y pinocembrina, **143**.¹¹²³

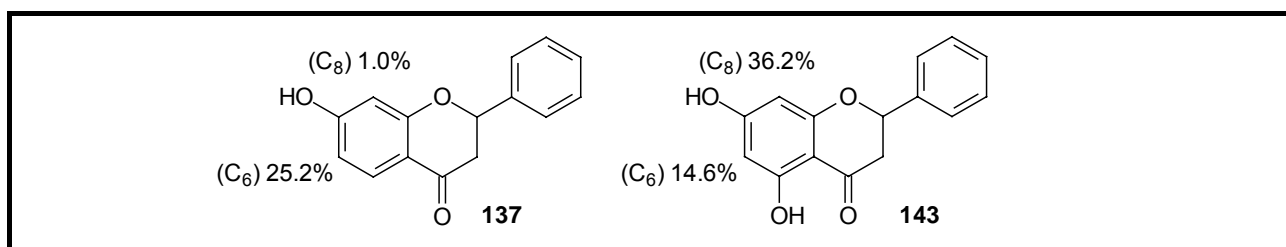


Figura 93. Contribución al HOMO de C₆ y C₈ para los compuestos **137** y **143**.

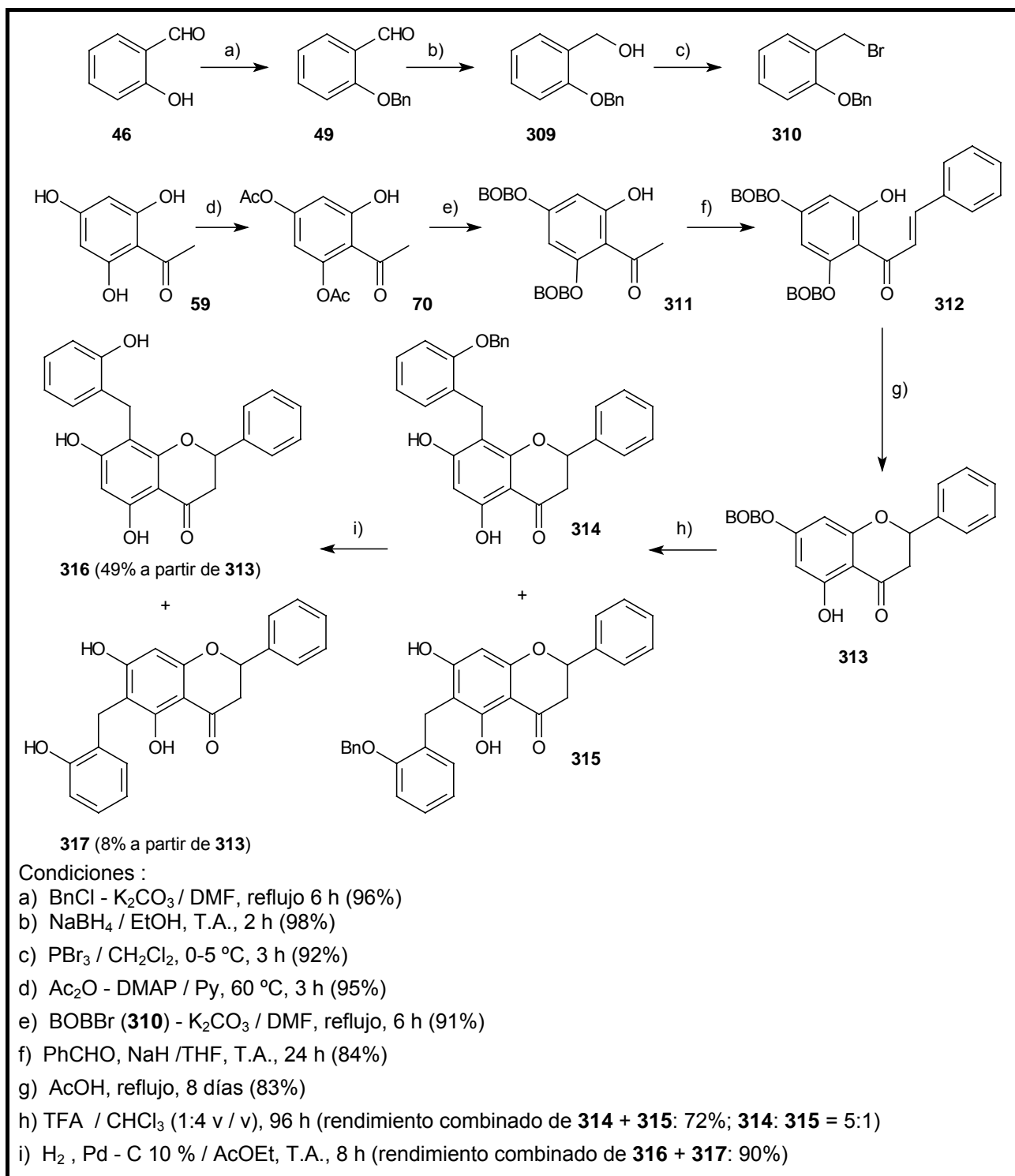
Es interesante el hecho de que el rearrreglo ácido no ocurre si la reacción se realiza en AcOH glacial. Por ejemplo, el calentamiento a reflujo de 5,7-dibenciloxichalcona, **99**, en AcOH por 8 días condujo solamente al producto desprotegido, 5-hidroxi-7-benciloxiflavanona, **141**, en un 86%, sin trazas de productos rearrreglados. En forma similar, en estas condiciones la benciloxichalcona **28** sólo se cicla a la flavanona **116**.

Por el contrario, el uso de un ácido más fuerte que el TFA acelera notablemente el rearrreglo. En este sentido, el calentamiento de **28** con ácido metanosulfónico (MsOH) en cloroformo a reflujo condujo a una transformación cuantitativa **28** → **271** luego de sólo 40 horas de reflujo. La estabilidad de la base conjugada de estos tres ácidos aumenta en el orden AcO⁻ < CF₃COO⁻ < MsO⁻. A mayor estabilidad de la base conjugada, menos se desplaza el equilibrio de formación del éster bencilico y por tanto existirá mayor concentración de cationes bencilo, con lo que se acelera la formación de productos rearrreglados (Esquema 88).

Se aplicó este método para la síntesis de chamanetina (Esquema 91). Con este fin, se preparó en primer término bromuro de benciloxibencilo, **310**, a partir de salicilaldehído, **46**, por medio de una secuencia de bencilación, reducción y bromación (a-b-c, Esquema 91). A continuación se preparó 2'-hidroxi-4',6'-bis[(2-benciloxi)benciloxi]acetofenona, **311**, por acetilación de floroacetofenona, **59**, y tratamiento del correspondiente acetato, **70**, con el bromuro **310**. El paso intermedio de acetilación se realizó con el fin de evitar la formación de productos C-bencilados, como se indicó en el Esquema 18. Al disponer de la acetofenona **311** se preparó la chalcona **312** por condensación aldólica con benzaldehído. Luego, se obtuvo la 5-hidroxi-7-(2-benciloxibencil)flavanona, **313**, a partir de **312** con buenos rendimientos. El tratamiento de **313** con TFA en CHCl₃ a reflujo por 96 h produjo una mezcla de seis compuestos que se separó cromatográficamente en dos fracciones: una mezcla de **314** y **315** (rendimiento combinado 72%, relación 5 : 1 por ¹H-RMN) y una mezcla de cuatro productos (rendimiento combinado 20%). Esta mezcla no fue analizada y probablemente este constituida por productos derivados del rearrreglo del grupo bencilo correspondiente al grupo protector. Luego de este tiempo de reacción no se observa flavanona **313**. La mezcla de **314** y **315** fue finalmente hidrogenada, obteniéndose una mezcla de **316** + **317** (rendimiento de la reacción de hidrogenación: 90%). De esta mezcla se aisló finalmente chamanetina, **316**, (49% a partir de **313**, 30% global a partir de **59**), e isochamanetina, **317** (8% a partir de **313**). El espectro de ¹H-RMN de **316** muestra un singulete a δ 11.97 ppm (5-OH), un singulete (1H) a 6.08 ppm (H₆), un sistema ABX característico del anillo C de la flavanona (H₂-H_{3ax}-H_{3eq}) y un singulete de 2H a δ 3.84 ppm (C_{Ar}-CH₂-C_{Ar}). Completan el espectro, un multiplete (5H) correspondiente al anillo B y un sistema ABCD correspondiente al núcleo 2-hidroxibencilo.³³³ Los valores observados de **316** son concordantes con los reportados.¹¹²³ El espectro de ¹³C-RMN muestra las siguiente señales, que permiten diferenciarlo de su isómero

317: C₆ (reportado: 96.80, observado: 96.47), C₈ (reportado: 107.20, observado: 106.69) y las señales características del fragmento C₃: C=O (196.05), C₂ (79.75), C₃ (43.41).

En resumen, el método involucra 3 pasos: 1) protección de los hidroxilos de 2'-hidroxiacetofenonas y/o benzaldehídos como éteres bencílicos; 2) condensación aldólica de los éteres bencílicos para obtener 2'-hidroxi-benciloxichalconas; 3) tratamiento de éstas con TFA a reflujo en CHCl₃, involucrando una ciclación a flavanona y rearreglo del grupo bencilo desde O hasta C. Este rearreglo resulta ser un método conveniente para la síntesis de flavanonas C-benciladas (*orto*-bencil-hidroxi-flavanonas) comenzando con materiales fácilmente asequibles.



Esquema 91. Síntesis de chamanetina, **316**

3.8 ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Se realizó un estudio de la actividad antibacteriana, antifúngica y citotóxica de algunos de los flavonoides preparados en las secciones anteriores. A tales efectos, y para completar los estudios, fue necesario preparar los compuestos **318-339** (Figura 94). De estos, los compuestos **318, 319, 330, 335** y **339** fueron preparados según se indica en el Esquema 92, en tanto que los compuestos restantes fueron preparados por Cabrera *et al.* en un trabajo publicado recientemente.¹¹²⁴

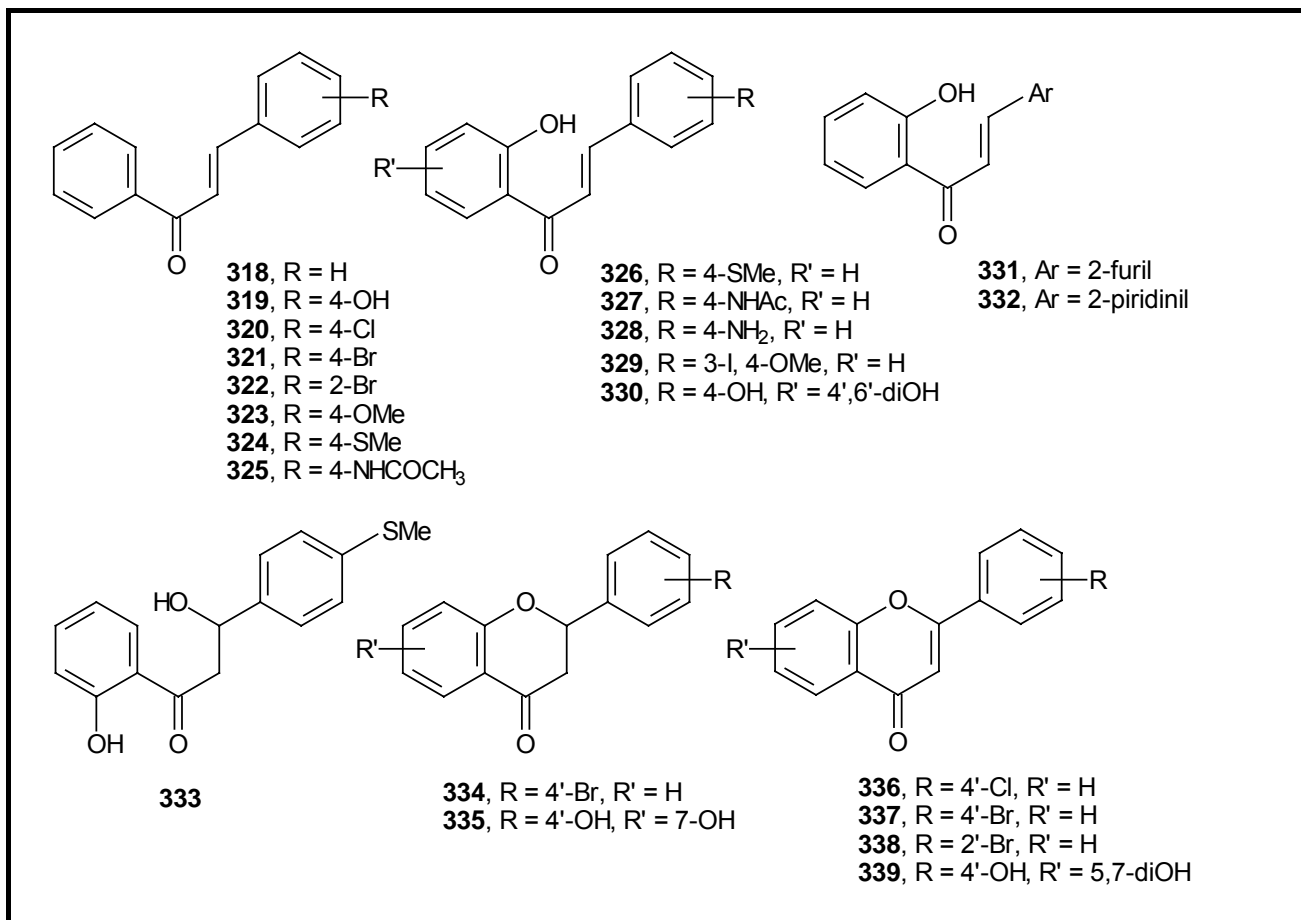
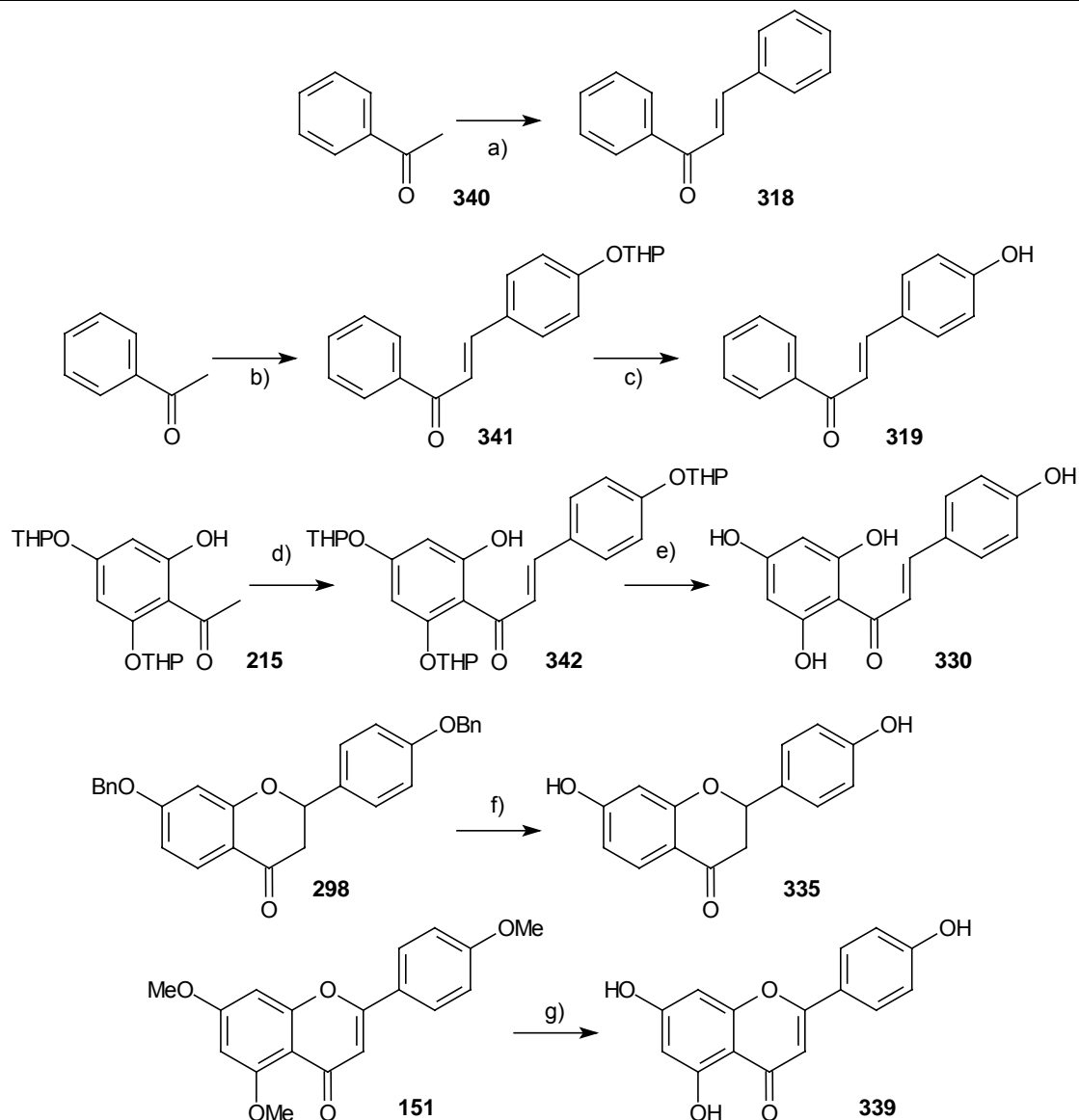


Figura 94. Compuestos preparados para estudios de actividad biológica.



Condiciones:

- a) PhCHO - NaH / THF anhidro, T.A., 16 h (85%)
 b) **31** - Ba(OH)₂·8H₂O / MeOH, 60°C, 12 h (89%)
 c) *p*-TsOH / MeOH, T.A., 2 h (96%)
 d) **31** - Ba(OH)₂·8H₂O / MeOH, 60°C, 12 h (85%)
 e) *p*-TsOH / MeOH, T.A., 2 h (75%)
 f) H₂ - Pd/C 10% / AcOEt, 1 h (80%)
 g) BBr₃ / CH₂Cl₂, -60 °C → T.A., 24 h (92%)

Esquema 92. Síntesis de los compuestos **318**, **319**, **330**, **335** y **339**

Se determinó la actividad de flavonoides seleccionados contra un panel representativo de bacterias (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*) y hongos (*Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus oryzae*, *Fusarium solani*, *Rhizopus stolonifer*), elegidos en función de sus actividades biológicas, según se indica a continuación.

Como fue mencionado en la sección de antecedentes, diferentes cepas de *Staphylococcus aureus* han desarrollado resistencia a antibióticos beta-lactámicos y son reponsables de diferentes infecciones difíciles de tratar en humanos. Recientemente se ha publicado un estudio con el objeto de investigar la prevalencia y epidemiología de microorganismos patógenos causantes de infecciones en el torrente sanguíneo. De 12,781 organismos estudiados, los agentes más importantes son *Escherichia coli* (21.7%), *Staphylococcus aureus* (14.9%) y *Pseudomonas aeruginosa* (7.0%).¹¹²⁵ Asimismo, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* son las bacterias predominantes causantes de la otitis media.¹¹²⁶

Los hongos patógenos a humanos más comunes son especies de *Candida* y *Aspergillus*.^{1127,1128} La mortalidad y morbilidad de las infecciones causadas por ellos han aumentado, especialmente en pacientes hospitalizados e inmunodeprimidos. *Aspergillus niger* puede causar aspergilosis, que produce diferentes efectos pulmonares. La aspergilosis invasiva es una causa importante de mortalidad en pacientes en estado crítico e inmunodeprimidos.¹¹²⁹ *C. neoformans* es considerado un hongo oportunista e infecciones causadas por esta especie son raras en pacientes que poseen su sistema inmune funcionando correctamente. *C. neoformans* causa principalmente infecciones pulmonares y también meningitis fúngica, especialmente como una infección secundaria en pacientes con SIDA. *Aspergillus oryzae* se utiliza en cocina japonesa, y fermenta la soja para producir salsa de soja y el arroz para producir sake. *Fusarium solani* es un patógeno de plantas y puede causar diferentes infecciones: superficiales (queratitis, onicomicosis), localizadas (endoftalmitis, sinusitis) y diseminadas.¹¹³⁰ *Rhizopus stolonifer* (+), el hongo del pan, es uno de los hongos más comunes del mundo. Muchas frutas y vegetales son susceptibles a este patógeno y causa enfermedades de post-cosecha en ellos.

3.8.1 ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE FLAVONOIDES

La determinación de la actividad antimicrobiana fue realizada por la Sra. Silvana Alborés en el Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Química.

Se determinaron las actividades de 41 compuestos (37 flavonoides y 4 biflavonoides) contra los siguientes microorganismos: *Escherichia coli* ATCC 8739, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Candida albicans* ATCC 10231 y *Aspergillus niger* ATCC 16404. Se utilizó un método de difusión en agar usando placas de TLC como reservorios¹¹³¹ con gentamicina y nistatina como controles positivos para bacterias y hongos, respectivamente.

Entrada	compuesto	Anillo A	Anillo B	Ca	Sa	Pa	An	Ec
2'-hidroxichalconas								
1	16^a	H	4-OMe	+	-	-	-	-
2	77^a	H	H	+	-	-	+	-
3	78^b	H	3,4-diOMe	-	+	-	-	-
4	79^a	4',6'-diOMe	4-OMe	-	-	+	-	-
5	81^a	H	2,5-diOMe	-	-	+	-	-
6	82^a	H	3,4-OCH ₂ O-	-	-	-	-	-
7	83^a	H	4-OnC ₆ H ₁₃	-	-	-	-	-
8	84^a	H	4-OnC ₉ H ₁₉	-	-	-	-	-
9	85^a	4'-OnC ₄ H ₉	4-OnC ₄ H ₉	-	-	-	-	-
10	86^a	H	2-Br	-	-	-	-	-
11	87^a	4',6'-diOMe	2-Br	-	-	-	-	-
12	90^a	H	4-NO ₂	-	-	-	-	-
13	91^a	H	4-NMe ₂	-	+	-	+	-
14	28^a	H	4-OBn	-	-	-	-	-
15	94^a	4'-OBn	H	+	-	-	-	-
16	95^a	4'-OBn	4-OBn	-	-	-	-	-
17	96^a	H	3-OMe, 4-OBn	+	-	-	-	-
18	97^a	H	3-OBn, 4-OMe	+	-	-	-	-
19	104^a	4',6'-diOBn	3-I, 4-OBn	-	-	-	-	-
20	32^a	H	4-OTHP	-	-	-	-	-
21	1^a	H	4-OH	+	+	+	+	-
22	240^a	5'-I	4-OMe	-	-	nd	nd	nd
23	241^a	3'-I	4-OMe	-	+	nd	nd	nd
chalconas								
24	318^b	H	H	+	-	-	+	-
25	319^b	H	4-OH	+	+	-	-	-
flavanonas								
26	122^a	H	H	+	-	-	-	-
27	134^a	5,7-diOMe	2'-Br	+	+	+	+	-
28	123^b	H	4'-NO ₂	-	+	-	-	-
29	116^a	H	4'-OBn	+	-	nd	nd	nd
30	138^a	H	2'-OH	+	+	+	+	nd
31	17^a	H	4'-OMe	-	-	nd	nd	nd

^a: 10 µg/punto sembrado, ^b: 40 µg/punto sembrado. CP : control positivo (gentamicina para bacterias, nistatina para hongos). +: presenta actividad, -: no presenta actividad, nd: no determinado.

Ec: *Escherichia coli* ATCC 8739; Pa: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027; Sa: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538; Ca: *Candida albicans* ATCC 10231; y An : *Aspergillus niger* ATCC 16404.

Tabla 35. Actividades antimicrobianas de diferentes flavonoides sintetizados

Entrada	compuesto	Anillo A	Anillo B	Ca	Sa	Pa	An	Ec
flavonas								
32	111^a	H	4'-OMe	-	-	nd	nd	nd
flavonoles								
33	163^a	H	4'-OMe	-	-	nd	nd	nd
4-hidroxiflavanos								
34	113^a	H	4'-OMe	-	-	nd	nd	nd
acetales								
35	165^a	H	4'-OMe	-	-	-	-	-
36	166^a	H	4'-OMe	-	-	-	-	-
otros								
37	108^a			-	-	+	-	-
biflavonoides								
38	8^a			+	+	+	+	-
39	11^a			-	+	+	-	-
40	208^a			-	-	-	-	-
41	209^a			-	-	-	-	-
	CP			+	+	+	+	+

^a: 10 µg/punto sembrado, ^b: 40 µg/punto sembrado. CP : control positivo (gentamicina para bacterias, nistatina para hongos). +: presenta actividad, -: no presenta actividad, nd: no determinado.

Ec: *Escherichia coli* ATCC 8739; Pa: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027; Sa: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538; Ca: *Candida albicans* ATCC 10231; y An : *Aspergillus niger* ATCC 16404.

Tabla 35 (continuación). Actividades antimicrobianas de diferentes flavonoides sintetizados

Se detectó una actividad interesante contra microorganismos Gram-positivos, principalmente contra *S. aureus* (Tabla 35).

Con respecto a *S. aureus* se observan las siguientes relaciones estructura-actividad.

1) La presencia de un grupo OH que no se encuentre involucrado en la formación de un enlace de H intramolecular es importante para la actividad. En este sentido, un 4-OH en chalconas brinda actividad, mientras que un 2'-OH no. Por ejemplo, 4-hidroxichalcona **319**, mostró actividad con 40 µg mientras que no lo hizo la chalcona sin sustituir, **318**. En forma similar, 2',4-dihidroxichalcona, **1**, mostró actividad a 10 µg mientras que 2'-hidroxichalcona, **77**, y 2'-hidroxi-4-metoxichalcona, **16**, no presentaron actividad a 10 µg (Figura 95). Esto indicaría que la presencia de un grupo 2'-OH (que se encuentra formando un enlace de hidrógeno intramolecular) no brinda actividad. De esta forma, la protección como éter metílico le quita actividad y lo mismo se observa para otros grupos protectores de cadena más larga o voluminosos (butilo, **85**, hexilo, **83**, nonilo, **84**, THP, **32**, bencilo, **28**). Aún cuando el grupo protector THP se remueve "fácilmente" en las condiciones de la síntesis, la chalcona **32** resultó inactiva, indicando que no se desprotege en las condiciones del ensayo. Una excepción a este punto es 2'-hidroxi-3,4-dimetoxichalcona **78** que presentó actividad a 40 µg.

En forma similar, en los biflavonoides **8** y **11**, la presencia de grupos OH libres es importante para la actividad. Por ejemplo, a 10 µg, los compuestos binaringenina, **8** y el biflavonol **11**, fueron activos, mientras que el compuesto **208**, que posee todos sus OH protegidos, resultó ser inactivo. La biflavanona **209** resultó inactiva a pesar de poseer 2 grupos OH, debido a que en este caso estos OH están involucrados en la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular.

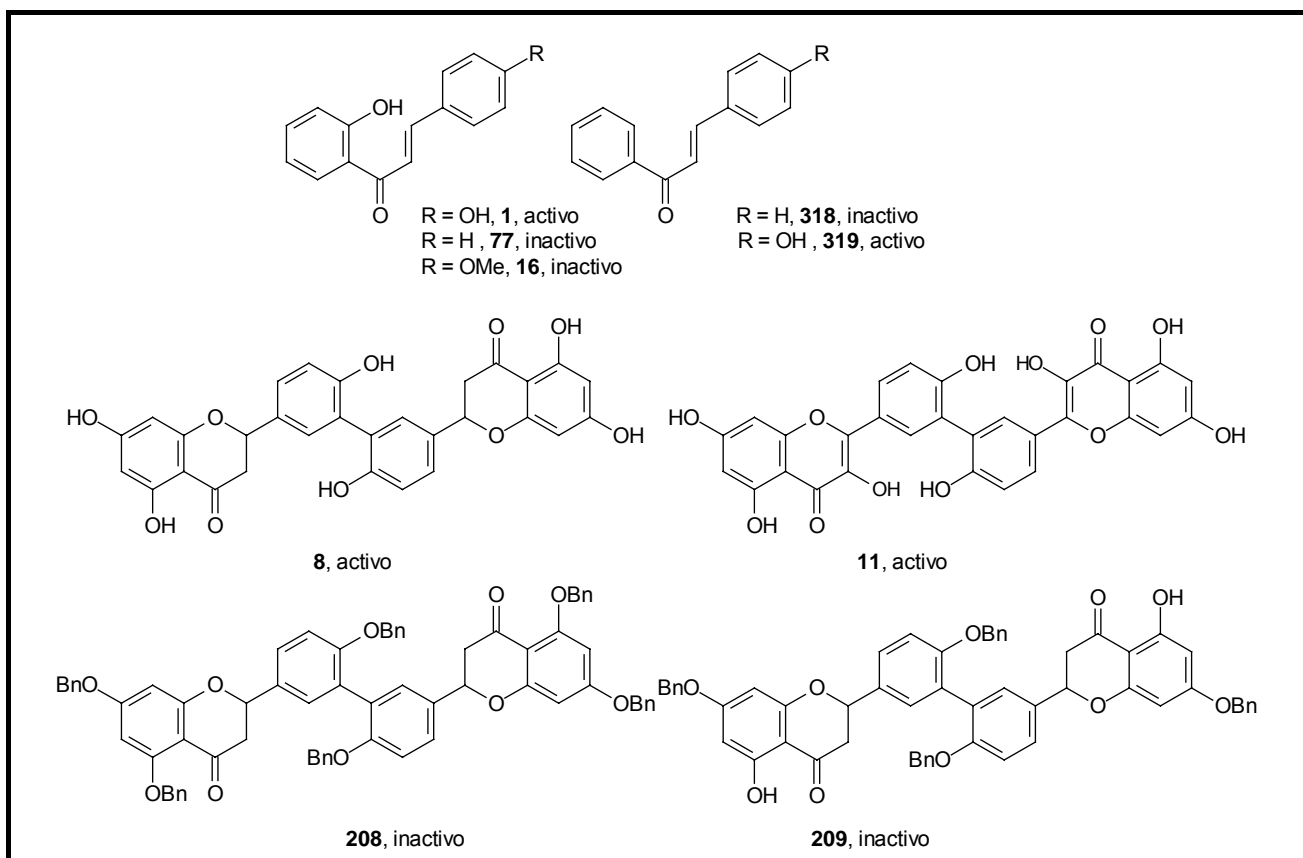


Figura 95. Actividad antimicrobiana frente a *S. aureus* de algunos flavonoides

2) Los cambios en el estado de oxidación del fragmento C₃ no afectan la actividad. Todos los productos obtenidos por transformación del anillo C de la chalcona **16** (por ciclación o ciclación oxidativa, **17**, **111**, **113**, **165**, **166**) resultaron inactivos (Figura 96).

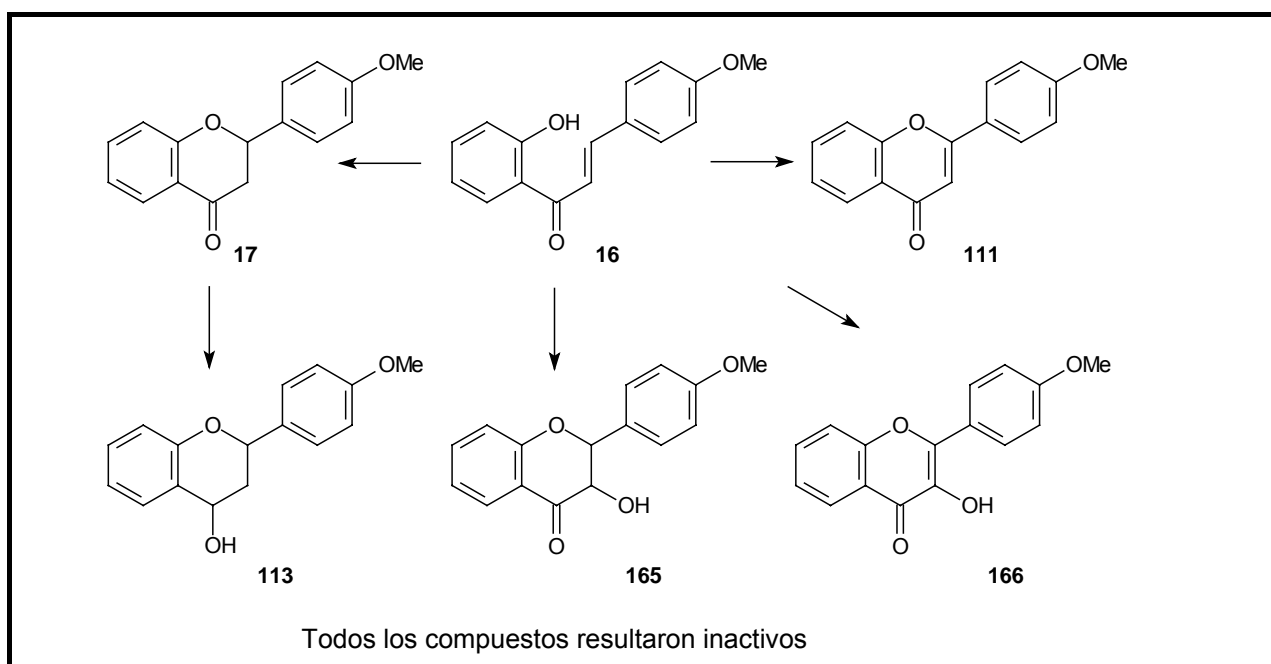


Figura 96. Actividad antimicrobiana frente a *S. aureus* de los compuestos obtenidos por variación en el estado de oxidación del anillo C de la chalcona **16**

3) En general, la presencia de otros grupos (Br, I, NO₂, NMe₂) no brinda actividad frente a *S. aureus*. Excepciones a este punto son: a) 2'-hidroxi-4-dimetilaminochalcona, **91**, fue activa a 10 µg y 2'-hidroxi-3'-iodo-4-metoxichalcona, **241**, presentó actividad a 10 µg, mientras que su isómero 5'-iodo, **242**, no; b) 5,7-dimetoxi-2'-bromoflavanona **134** presentó actividad a 10 µg, mientras que su isómero abierto, 2-bromo-2'-hidroxi-4',6'-dimetoxichalcona, **87**, fue inactivo; c) 4'-nitroflavanona fue activa a 40 µg.

4) En la serie de las flavanonas, **134** presentó actividad a 10 µg y 4-nitroflavanona, **123**, a 40 µg. Es interesante observar que, a 10 µg, 5,7-dimetoxi-2'-bromoflavanona **134** presentó actividad, mientras que ni su isómero abierto, 4',6'-dimetoxi-2'-hidroxi-2-bromochalcona, **87**, ni 2'-hidroxi-2-bromochalcona, **86**, presentaron actividad.

Estos resultados son parcialmente concordantes con aquellos reportados por Sivakumar,²⁹² Ansari,²⁹³ y Alcaraz²⁶⁴ en el sentido de que la introducción de grupos OH en diferentes posiciones (excepto 2'-OH en chalconas o 5-OH en flavanonas) aumenta la actividad de los flavonoides contra *S. aureus*, mientras que los grupos OR producen el efecto inverso.²⁶⁴

También se detectó actividad frente a hongos, principalmente *C. albicans*. Por ejemplo, en la serie de chalconas y 2'-hidroxichalconas, presentaron actividad algunos compuestos no sustituidos (**77** y **319**), algunos compuestos sustituidos con grupos polares (**1** y **321**) y también con grupos apolares (**16**, **94**, **96** y **97**). En la serie de las flavanonas ocurre algo similar. Presentaron actividad la flavanona no sustituida, **122**, compuestos sustituidos con grupos polares (**138** y **8**) y con grupos apolares (**116** y **134**) En este caso no se pudieron establecer relaciones estructura-actividad.

Se determinó la concentración inhibitoria mínima (CIM) de los compuestos más activos por la técnica de microdilución (Tabla 36). El compuesto **1** es el más prometedor y muestra una actividad antimicrobiana contra cuatro microorganismos (CIM = 1.2-2.5 µmol/mL). La flavanona **138** y binaringenina, **8**, mostraron actividad contra *Candida* and *Aspergillus* (CIM = 0.5- 0.8 µmol/mL). Por otra parte, los compuestos **8** y **11** también mostraron una modesta actividad contra *S.aureus* y *Pseudomonas*.

Entrada	Compuesto	CIM (µmol/mL)			
		Ca	Sa	Pa	An
1	1	2.5	2.5	1.2	2.5
2	138	0.8	10	20	0.8
3	134	> 13.7	> 13.7	> 13.7	nd
4	8	0.5	4.6	9.2	0.4
5	11	nd	4.4	8.8	nd

CIM: Concentración inhibitoria mínima en µmol/mL ; nd : no determinado.

Ec: *Escherichia coli* ATCC 8739; Pa: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027; Sa: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538; Ca: *Candida albicans* ATCC 10231; y An : *Aspergillus niger* ATCC 16404.

Tabla 36. Concentración inhibitoria mínima de compuestos seleccionados

3.8.2 ACTIVIDAD CITOTOXICA DE CHALCONAS, FLAVANONAS Y FLAVONAS

La determinación de la actividad anticancerígena fue realizada por el Sr. Mauricio Cabrera en Centro de Investigaciones en Farmacobiología Aplicada (CIFA), Universidad de Navarra, Pamplona, España. Se evaluó la actividad citotóxica *in vitro* de algunos de los compuestos sintetizados (chalconas, flavanonas y flavonas) sobre líneas celulares tumorales de humanos, a saber: células de carcinoma de riñón TK-10, de adenocarcinoma mamario MCF-7 (estrógeno receptor-positivo) y de adenocarcinoma de colon HT-29. Se determinó el porcentaje de supervivencia de 53 compuestos (Tabla 37) y se evaluó la concentración inhibitoria de crecimiento (IC50; concentración que produce un 50% de efecto inhibitorio) para los derivados más interesantes contra estas tres líneas y contra células de riñón humano normales HK-2 (Tabla 38).

Entrada	Anillo A	Anillo B	Compuesto	Porcentaje de supervivencia ^a		
				TK-10	MCF-7	HT-29
chalconas						
1	H	H	318	2	19	5
2	H	4-Cl	320	2	56	9
3	H	4-Br	321	90	44	28
4	H	2-Br	322	2	32	26
5	H	4-OMe	323	2	30	2
6	H	4-SMe	324	0	47	46
7	H	4-NHCOCH ₃	325	5	24	3
2'-hidroxichalconas						
8	H	H	77	0	3	14
9	H	4-NO ₂	90	34	43	94
10	H	2-NO ₂	88	100	100	100
11	H	4-Cl	106	3	41	25
12	H	4-Br	107	60	43	71
13	H	2-Br	86	3	100	0
14	H	4-OBn	28	64	56	59
15	H	4-OH	1	5	3	9
16	H	4-O- <i>n</i> C ₆ H ₁₃	83	62	76	97
17	H	4-O- <i>n</i> C ₉ H ₁₉	84	77	86	98
18	H	4-OMe	16	4	10	97
19	H	4-SMe	326	91	75	76
20	H	NMe ₂	91	76	87	65
21	H	4-NHAc	327	89	79	87
22	H	4-NH ₂	328	91	43	98
23	H	3,4-diOMe	78	2	1	70
24	H	2,5-diOMe	81	56	45	92

^a : Los resultados son los promedios de dos experimentos diferentes con una desviación estándar menor que 10% en todos los casos.

^b : no estudiado

Tabla 37. Citotoxicidad de flavonoides hacia líneas celulares tumorales

Entrada	Anillo A	Anillo B	Compuesto	Porcentaje de supervivencia ^a		
				TK-10	MCF-7	HT-29
2'-hidroxichalconas (continuación)						
25	H	3-OMe, 4-OBn	96	90	97	100
26	H	3-OBn, 4-OMe	97	100	100	100
27	H	3,4 -O-CH ₂ -O-	82	50	79	69
28	H	3-I, 4-OMe	329	41	96	92
29	H	3-I, 4-OBn	102	78	81	100
30	4',6'-diOMe	2-Br	87	53	82	87
31	4',6'-diOMe	4-OMe	79	71	60	nd
32	4',6'-diOMe	3,4-diOMe	80	100	89	nd
33	4'-OBn	H	94	72	74	99
34	4'-OBn	2-Br	101	65	74	80
35	4'-OBn	4-OBn	95	92	100	100
36	4'-O- <i>n</i> C ₄ H ₉	4-O- <i>n</i> C ₄ H ₉	85	79	81	99
análogos						
37	H	2-cinamil	105	100	84	nd
38	H	2-furil	312	48	60	40
39	H	2-piridinil	332	1	4	15
dihidrochalconas						
40	H	4-OBn	30	95	89	100
aductos						
41	--	--	334	100	90	100
flavanonas						
42	H	H	122	79	54	69
43	H	4'-Br	334	16	26	61
44	H	2'-Br	131	54	12	44
45	H	4'-OBn	116	78	76	69
46	H	4'-OMe	17	36	2	100
47	H	3',4'-diOMe	125	69	81	68
48	H	3,4-O-CH ₂ -O-	126	100	100	100
flavonas						
49	H	H	153	87	57	90
50	H	4'-Cl	336	74	100	100
51	H	4'-Br	337	94	73	100
52	H	2'-Br	338	69	36	61
53	H	4'-OMe	111	82	100	100

^a : Los resultados son los promedios de dos experimentos diferentes con una desviación estandar menor que 10% en todos los casos.

nd : no determinado

Tabla 37 (continuación). Citotoxicidad de flavonoides hacia líneas celulares tumorales.

Entrada	Compuesto	IC50 ^{a,b} (μM)			
		TK-10	MCF-7	HT-29	HK-2
1	318	42.0	63.0	70.0	30.5
2	323	53.0	90.0	54.0	23.2
3	77	79.0	78.0	85.0	24.4
4	106	nd	nd	45.0	nd
5	16	67.0	nd	nd	23.7
6	78	90.0	95.0	nd	nd
7	332	12.2	6.7	13.8	7.9
8	107	nd	nd	nd	33.8
9	82	nd	nd	nd	11.6
10	337	nd	nd	nd	48.0

^a IC50 es la concentración que produce un 50% de efecto inhibitorio.

^b Los resultados son los promedios de dos experimentos diferentes con una desviación estandar menor que 10% en todos los casos.

nd : no determinado

Tabla 38. IC50 de chalconas seleccionadas

En general, no se observa selectividad de la citotoxicidad entre las diferentes líneas celulares. Catorce de los compuestos analizados fueron muy citotóxicos contra al menos dos de las líneas celulares estudiadas (compuestos **318**, **320**, **322-325**, **77**, **106**, **86**, **1**, **16**, **78**, **332** y **17**) y se observa una clara dependencia entre la estructura y la actividad.

1) Las chalconas resultaron más citotóxicas que las flavanonas y flavonas.

En general, en una serie con los mismos sustituyentes, la actividad disminuye en el orden: chalconas > flavanonas > flavonas. Por ejemplo comparar las actividades de los compuestos no sustituidos: **1** y **77** (chalconas) **122** (flavanona) y **153** (flavona) y las actividades de los compuestos sustituidos en el anillo B con 4-OMe: **323** y **16** (chalconas), **17** (flavanona) y **111** (flavona).

2) Las actividades de las flavanonas pueden resultar de la transformación metabólica en las correspondientes hidroxichalconas aunque en algunos la flavanona posee mayor actividad que la correspondiente chalcona. Comparar las actividades de la chalcona **107** y la flavanona **334**.

3) Con respecto a las chalconas, las siguientes características influyen en la actividad.:

a) el sistema enona conjugado es importante para la actividad: por ejemplo el aldol **333** es inactivo mientras que la chalcona relacionada **324** es muy activa frente a TK-10. Por otra parte la dihidrochalcona **30** es menos activa que su correspondiente chalcona **28**.

b) Una conjugación extra no aumenta, sino que disminuye marcadamente la actividad (comparar **77** con **105**)

c) La sustitución con grupos bencilo en el anillo A causa pérdida de actividad, compárese las actividades de **77** con **94** y también de **324** y **86** con **87** y **101**

d) El aumento de volumen de los sustituyentes causa una disminución de la actividad.

Por ejemplo, el cambio de Cl por Br causa una disminución de la actividad (comparar **106** con **107**), el cambio de OMe por OBn disminuye la actividad (comparar **16** con **28**), y la introducción de un iodo disminuye mucho más la actividad (comparar **16** con **329**) y (**28** con **102**).

e) la presencia de grupos OH libres en posición 4 del anillo B es importante para la actividad (esto se observa comparando las actividades de **1** con la de **16** y **28**, siendo **1** el más activo de los tres).

3.8.3 ACTIVIDAD ANTIFUNGICA DE BIFLAVONOIDES

La determinación de la actividad antifúngica fue realizada por la Sra. Ana Bertucci, en el Laboratorio de Farmacognosia y Productos Naturales, de la Facultad de Química. Se determinó la actividad antifúngica de biflavonoides seleccionados y sus correspondientes monómeros contra un panel de hongos, que incluye *Candida albicans* (ATCC 90028), *Candida parapsilosis* (ATCC 22019), *Cryptococcus neoformans* (ATCC 14116), *Aspergillus niger* (ATCC 16404), *Aspergillus oryzae* (ATCC 10124), *Fusarium solani* (ATCC 36031) y *Rhizopus stolonifer* (+) (ATCC 6227b). Los biflavonoides seleccionados son todos estructuras simétricas e incluyen diferentes estados de oxidación del fragmento C₃, patrones de sustitución y sitios de unión del enlace interflavonilo (Figura 97).

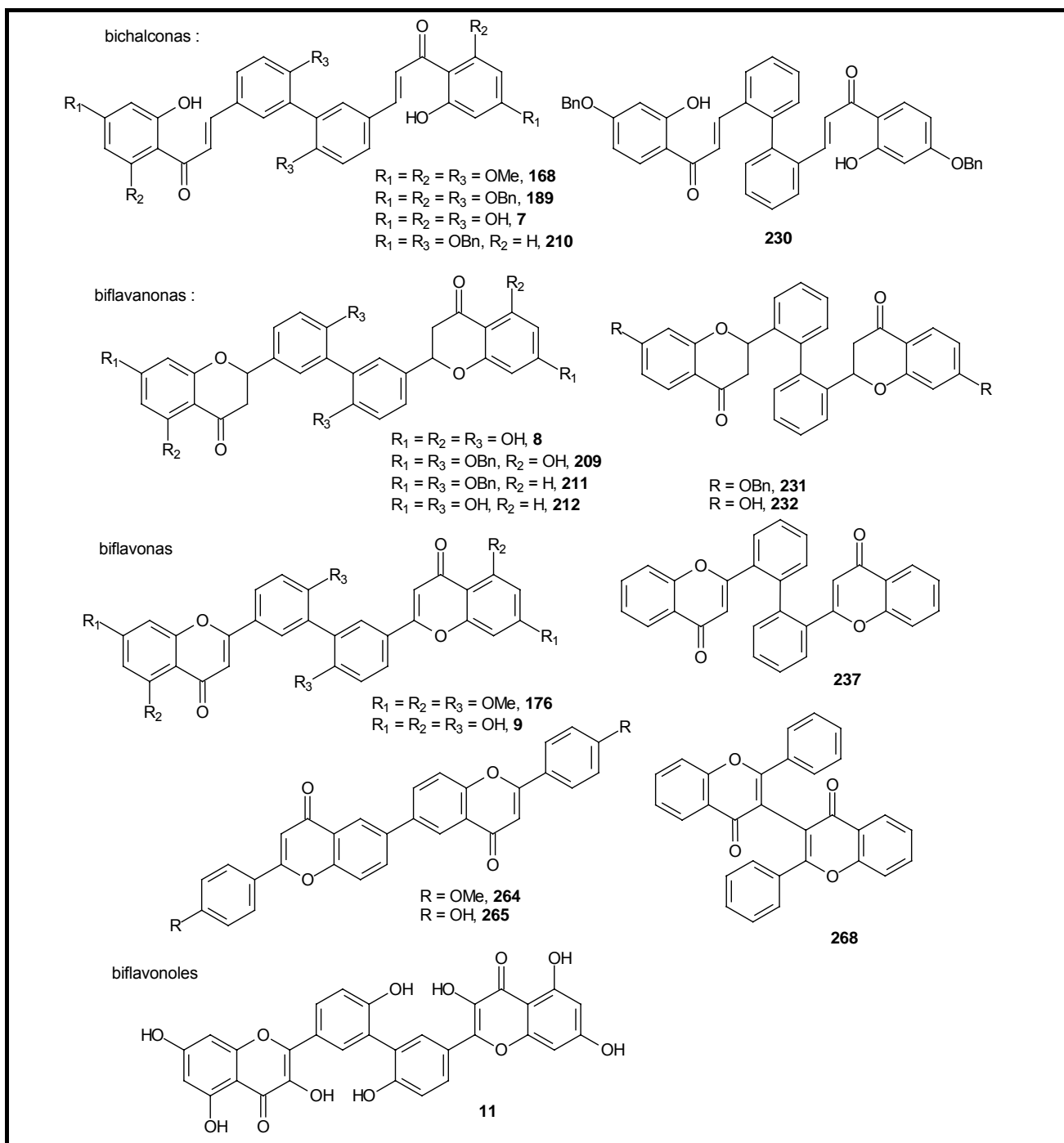


Figura 97. Biflavonoides cuya actividad antifúngica fue determinada.

Se realizó un tamizado primario para determinar la actividad frente al panel de hongos (Tabla 39) y posteriormente se determinó la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) de los compuestos activos y sus correspondientes monómeros (Figura 98, Tabla 40).

Entrada	sitio de unión	anillo A	anillo B	compuesto	Ca	Cp	Cn	An	Ao	Fs	Rs
2',2'''-dihidroxibichalconas											
1	3,3''	4',6'-diOH	4-OH	7	+	-	+	-	-	-	+
2	3,3''	4',6'-diOMe	4-OMe	168	-	-	-	+	-	-	-
3	3,3''	4',6'-diOBn	4-OBn	189	-	-	-	-	-	-	-
4	3,3''	4'-OBn	4-OBn	210	-	-	+	-	-	-	-
5	2,2''	4'-OBn	H	230	-	-	+	+	-	-	-
biflavanonas											
6	3',3'''	5,7-diOH	4-OH	8	-	-	-	-	-	-	-
7	3',3'''	5-OH, 7-OBn	4-OBn	209	+	-	-	-	-	-	-
8	3',3'''	7-OBn	4-OBn	211	-	-	-	-	-	-	-
9	3',3'''	7-OH	4-OH	212	-	-	-	+	-	-	-
10	2', 2'''	7-OBn	H	231	-	-	-	-	-	-	-
11	2', 2'''	7-OH	H	232	-	-	-	-	-	-	-
biflavyonas											
12	3',3'''	5,7-diOH	4'-OH	9	-	-	-	+	-	-	-
13	3',3'''	5,7-diOMe	4'-OMe	176	-	-	-	+	-	-	-
15	2', 2'''	H	H	237	-	-	-	+	-	-	+
16	6,6''	H	4'-OMe	264	-	-	-	-	-	-	-
16	6,6''	H	4'-OH	265	-	+	-	-	-	-	-
17	3,3''	H	H	268	-	-	+	-	-	-	+
biflavyonoles											
18	3',3'''	5,7-diOH	4-OH	11	-	-	-	-	-	-	-
Controles											
					Anfotericina B	+	+	+	+	+	+
					acetona	-	-	-	-	-	-

Ca: *Candida albicans* (ATCC 90028), Cp: *Candida parapsilosis* (ATCC 22019), Cn: *Cryptococcus neoformans* (ATCC 14116), An: *Aspergillus niger* (ATCC 16404), Ao: *Aspergillus oryzae* (ATCC 10124), Fs: *Fusarium solani* (ATCC 36031), Rs: *Rhizopus stolonifer* (+) (ATCC 6227b).

Tabla 39. Actividad antifúngica de biflavonoides contra 7 cepas de hongos patógenos, determinada por el método Bioautográfico de Difusión en Agar

El tamizado primario se realizó utilizando un método Bioautográfico de Difusión en Agar, e indica que ninguno de los compuestos resultó activo contra *Aspergillus oryzae* (ATCC 10124), ni contra *Fusarium solani* (ATCC 36031), y por este motivo estas cepas no fueron considerados en los estudios posteriores. Luego, el subgrupo de compuestos activos se usó en un tamizado cuantitativo por microdilución para comparar la actividad antifúngica de los biflavonoides con la de los correspondientes monómeros. Se determinó la CIM de los compuestos **7, 9, 168, 176, 209, 212, 230, 237, 265 y 268** y se comparó con la de sus respectivos monómeros (Tabla 40). No se

Entrada	sitio de unión	anillo A	anillo B	compuesto	Ca	Cp	Cn	An	Rs
2',2'''-dihidroxi-bichalconas									
1	3,3''	4',6'-diOH	4-OH	7	0.8	nd	0.013	nd	0.2
				330	>0.8	nd	0.4	nd	0.8
2	3,3''	4',6'-diOMe	4-OMe	168	nd	nd	nd	0.013	nd
				79	nd	nd	nd	>0.8	nd
3	2,2''	4'-OBn	H	230	nd	nd	>0.8	>0.8	nd
				94	nd	nd	>0.8	0.1	nd
biflavanonas									
4	3',3'''	5-OH, 7-OBn	4-OBn	209	>0.8	nd	nd	nd	nd
				142	>0.8	nd	nd	nd	nd
5	3',3'''	7-OH	4-OH	212	nd	nd	nd	0.2	nd
				335	nd	nd	nd	>0.8	nd
biflavonas									
6	3',3'''	5,7-diOH	4'-OH	9	nd	nd	nd	0.1	nd
				339	nd	nd	nd	0.006	nd
7	3',3'''	5,7-diOMe	4'-OMe	176	nd	nd	nd	0.4	nd
				155	nd	nd	nd	>0.8	nd
8	2', 2'''	H	H	237	nd	nd	nd	>0.8	0.8
				153	nd	nd	nd	0.8	0.1
9	6,6''	H	4'-OH	265	nd	0.4	nd	nd	nd
				3	nd	0.2	nd	nd	nd
10	3,3''	H	H	268	nd	0.4	>0.8	nd	>0.8
				153	nd	0.2	0.1	nd	0.1

nd: no determinado por ser inactivo en el ensayo cualitativo

Ca: *Candida albicans* (ATCC 90028), Cp: *Candida parapsilosis* (ATCC 22019), Cn: *Cryptococcus neoformans* (ATCC 14116), An: *Aspergillus niger* (ATCC 16404), Ao: *Aspergillus oryzae* (ATCC 10124), Fs: *Fusarium solani* (ATCC 36031), Rs: *Rhizopus stolonifer* (+) (ATCC 6227b).

Tabla 40. Concentración inhibitoria mínima (CIM, $\mu\text{mol/mL}$) de biflavonoides y sus correspondientes monómeros

Las actividades antifúngicas (valores de CIM) son típicas para una variedad de flavonoides descritos en la literatura.¹¹³² A pesar del número reducido de los compuestos ensayados, las siguientes tendencias generales surgen de la inspección de las Tablas 39 y 40.

a) Considerando el microorganismo usado

Las cepas usadas muestran diferente susceptibilidad hacia monómeros o dímeros, pero no se puede determinar una tendencia general (o sea, mayor susceptibilidad hacia los monómeros o hacia los dímeros) para ningún microorganismo usado. La cepa más susceptible usada fue *Aspergillus niger*, y la mayoría de los biflavonoides que mostraron actividad en el tamizado cualitativo fueron activos contra este microorganismo. Inversamente, es interesante observar que ninguno de los compuestos estudiados fue activo contra *Aspergillus oryzae*. La mitad de los biflavonoides cuya CIM fue determinada (cinco de diez) fueron activos contra sólo uno de las 5 cepas del panel, y esta cepa fue *Aspergillus niger* en cuatro casos.

b) Considerando el enlace interflavonilo:

El grupo más importante de compuestos ensayados lo constituyen los biflavonoides del tipo BB, contando con once compuestos unidos en la posición 3 (compuestos **7 - 9, 11, 168, 176, 189, 209 - 212**) y cuatro compuestos unidos en la posición 2 (compuestos **230 - 232, 237**). Dos de los cuatro biflavonoides unidos en 2,2' y siete del otro grupo fueron activos al menos contra un microorganismo del panel (Tabla 39)

La actividad de los biflavonoides con el enlace 2',2''' fue pobre y menor que la de los correspondientes monómeros (Tabla 40).

Por otra parte, algunos de los miembros del grupo unidos a través de la posición 3 mostraron una actividad interesante, mayor que la de los correspondientes monómeros (compuestos **7, 168, 176 y 212**).

El único biflavonoide del tipo CC, **268**, fue uno de los dos compuestos que mostró actividad contra tres cepas en el tamizado cualitativo, aún cuando los valores de CIM resultaron bajos. El correspondiente monómero mostró una actividad similar o superior (Tabla 40).

Considerando los dos compuestos del tipo AA estudiados, sólo uno mostró una leve actividad contra *Candida parapsilosis*, **265**, comparable a la del correspondiente monómero.

c) Considerando el fragmento C₃, se estudiaron cinco 2',2'''-dihidroxibichalconas, seis biflavanonas, seis biflavonas y un biflavonol.

Todas las bichalconas ensayadas son activas al menos contra un hongo, excepto **189**, una bichalcona hexabenciloxi-sustituida, que resultó inactiva contra todos los microorganismos del panel.

Esta observación es consistente lo reportado recientemente por Zacchino *et al.* con respecto a la actividad antifúngica de diversas chalconas.²⁷⁴ Como se indicó anteriormente (ver antecedentes) son necesarios dos requerimientos para la actividad antifúngica: la presencia de un sistema α , β -conjugado y un alto grado de coplanaridad entre los anillos A o B y el fragmento C₃. La presencia de grupos dadores de electrones en 4' aumenta la planaridad favoreciendo la deslocalización de electrones,¹¹³³ mientras que la sustitución en 6' disminuye la planaridad por un efecto estérico.⁸³⁴

Por lo tanto, la presencia de un grupo benciloxi voluminoso en 6' puede ser responsable por la pérdida de actividad antifúngica de **189**.

Además, la planaridad puede estar relacionada con la fuerza del enlace de hidrógeno del protón 2'-OH, que está involucrado en un enlace de hidrógeno intramolecular con el grupo C=O.

Para este sistema, se ha reportado que la magnitud del desplazamiento químico del 2'-OH es directamente proporcional a la fuerza del enlace de hidrógeno,^{1134,1135} de forma que una comparación de los desplazamientos químicos de 2'-OH en diferentes 2'-hidroxichalconas puede dar una indicación de la planaridad del sistemas a través de la fuerza del enlace de hidrógeno.

En nuestro caso (usando CDCl₃ como disolvente) observamos los 2'-OH como singuletes nítidos para los compuestos **7** y **168**, a $\delta > 14$ ppm, mientras que el correspondiente protón en **189** aparece como un singulete ancho a $\delta < 14$ ppm, indicando un menor grado de coplanaridad, lo que resulta en la pérdida de actividad antifúngica. Además del posible debilitamiento del enlace de hidrógeno, no se puede excluir la existencia de otros efectos causados por la presencia de seis grupos benciloxi.

Todas las biflavanonas resultaron inactivas, excepto por **209** y **212** que fueron activas sólo contra un microorganismo (Tabla 39). La débil actividad antifúngica de estos compuestos puede ser explicada por la ausencia de un doble enlace en el fragmento C₃. Esta observación es consistente con el hecho de que, compuestos obtenidos por adición conjugada de malonato de dietilo o malononitrilo a una chalcona fueron inactivas.⁷⁷ Por otra parte, fue reportada una leve actividad de 7-hidroxiflavanona contra diferentes hongos.²⁷⁸ Sin embargo, su correspondiente dímero, la biflavanona **232**, no mostró actividad (Tabla 39).

Todas las biflavonas estudiadas resultaron activas al menos contra un hongo, excepto **264** (Tabla 39).

El biflavonol **11** resultó inactivo contra el panel completo. Esta observación es consistente con el hecho de que flavonoles monoméricos como 3-hidroxiflavona y quercetina son inactivos o sólo levemente activos contra diferentes hongos.²⁸¹

d) Considerando los valores de CIM (Tabla 40), las bichalconas (entradas 1-3) dieron los valores más bajos de CIM y por lo general fueron más activas que los correspondientes monómeros (compuestos **7**, **168**, excepción: **230**). Por otra parte, las biflavonas (entradas 6-10) muestran una tendencia opuesta, siendo los monómeros más activos que los dímeros (compuestos **237** y **265**, **268**, excepción: **176**). Para las biflavanonas, entradas 4 y 5, no se puede establecer ninguna tendencia. Los biflavonoides testeados que resultaron más activos fueron las dos bichalconas **7** y **168**. Ambas son del tipo BB y poseen el mismo patrón de sustitución 4, 4', 6' (en **7**, sustituido con OH y en **168** sustituido con OMe). Ambas mostraron diferentes perfiles de actividad: mientras **7** fue activa contra *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* y *Rhizopus stolonifer* (+), **168** fue activa contra *Aspergillus niger*. Ambas bichalconas resultaron más activas que sus correspondientes monómeros.

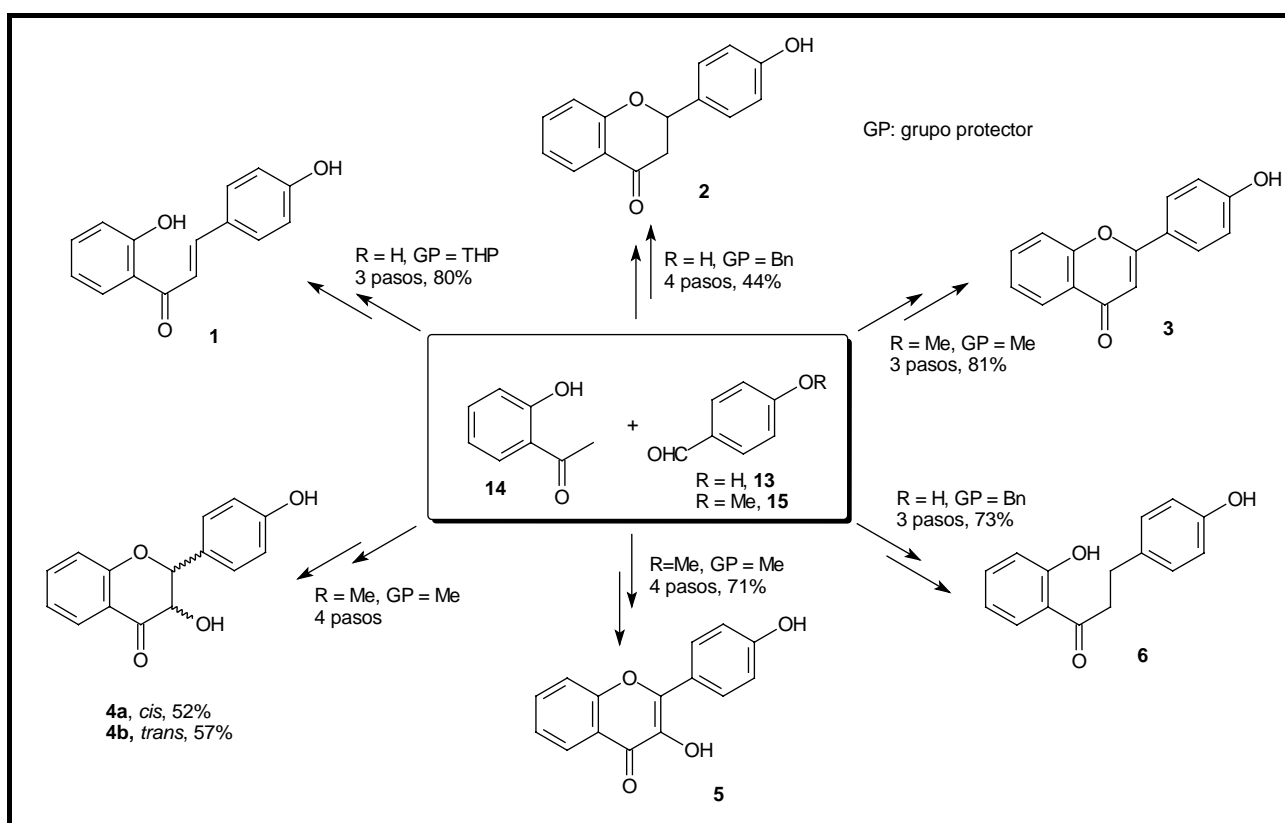
4. CONCLUSIONES

4. CONCLUSIONES

El plan de trabajo presenta objetivos sintéticos y de evaluación biológica, que fueron cumplidos según se indica a continuación.

A) Síntesis de flavonoides

i) Se optimizó la obtención de flavonoides utilizando como modelo de reacción los compuestos hidroxilados **1-6**, a partir de reactivos fácilmente asequibles, en rendimientos moderados a buenos (Esquema 93).



Esquema 93. Síntesis de flavonoides modelo **1-6**.

ii) Se utilizaron estas condiciones optimizadas para obtener flavonoides y biflavonoides partiendo de reactivos fácilmente asequibles, principalmente 2'-hidroxiacetofenona, **14**, resacetofenona, **53**, floroglucinol, **60**, anisaldehído, **15**, y 4-hidroxibenzaldehído, **13**.

En la Tabla 41 se indican las condiciones utilizadas para la síntesis de los principales tipos de flavonoides y análogos.

Se realizó la síntesis de una biblioteca de biflavonoides que incluye diferentes estados de oxidación en el fragmento C₃, diferentes tipos de unión interflavonilo y diferentes patrones de sustitución, indicada en los Esquemas 94 y 95.

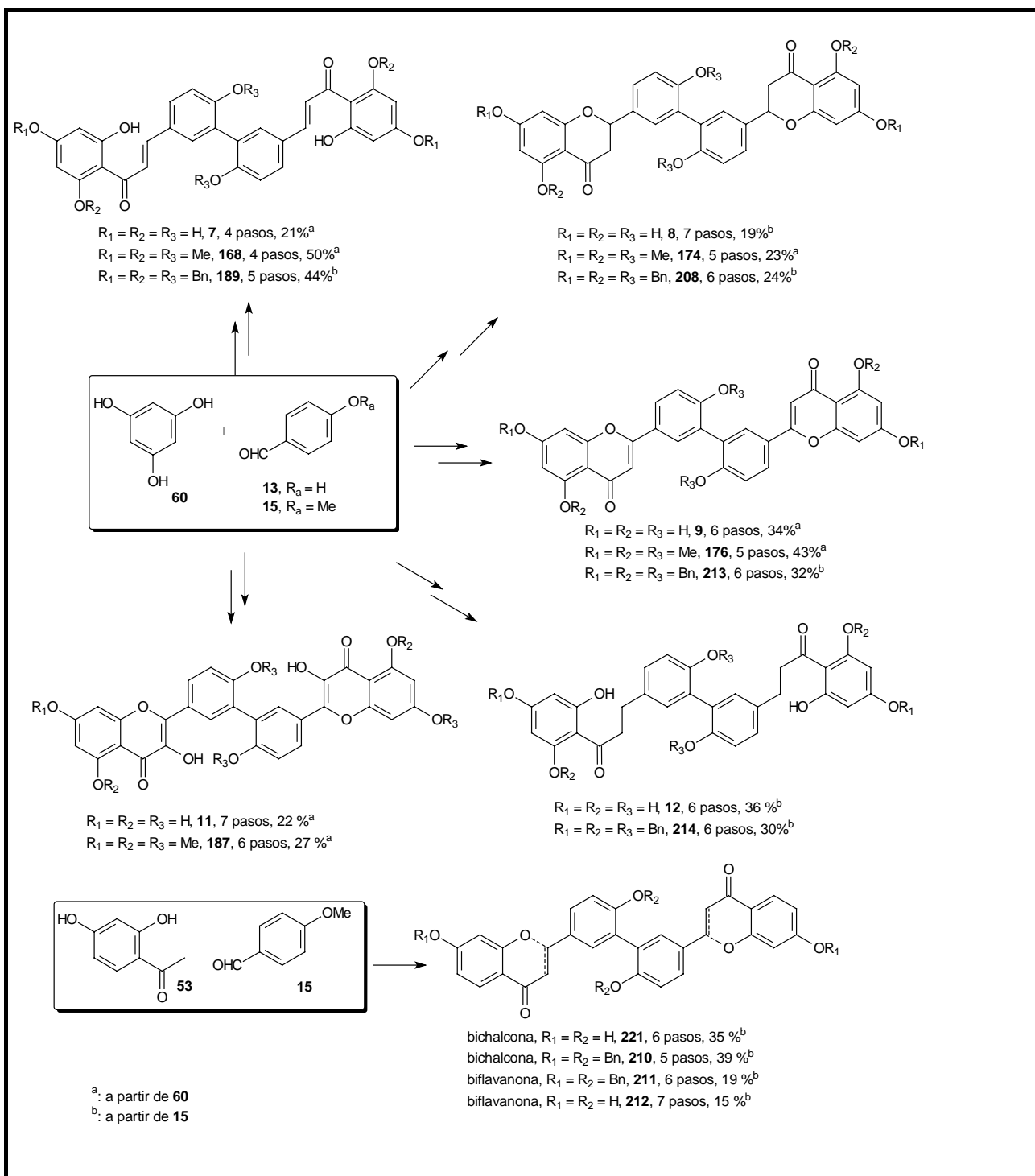
tipo de flavonoide	materiales de partida	etapas		condiciones y rendimientos
2'-hidroxichalconas				
Sin OH libres o protegidos como éteres de alquilo o bencilo	hidroxibenzaldehídos + hidroxiacetofenonas (GP = R, Bn)	2	formación de éter de alquilo o bencilo (excepto el 2'-OH)	RX-K ₂ CO ₃ / DMF, reflujo, 6h, (R = alquilo, bencilo). 85-96% (9 comp.: 25, 50-52, 47-49, 54-55)
			condensación aldólica	Los compuestos 57 y 58 se preparan en 3 pasos a partir de 60 (59 y 64%, resp., ver Esq 16 y 18) NaH/THF, T.A, 16h, ^a 69-91% ^b (32 comp.: 16, 28, 77-91, 94-107, 312).
Con OH libres	hidroxibenzaldehídos + hidroxiacetofenonas (GP = THP)	3	formación de éter de THP (excepto el 2'-OH)	DHP-PPTS/ CH ₂ Cl ₂ , T.A., 30 min. 91-95% (2 comp.: 31 y 56)
			condensación aldólica	Ba(OH) ₂ ·8H ₂ O / MeOH, 60 °C, 12 h. 85-88% (4 comp.: 32, 92, 93, 342)
			desprotección	<i>p</i> -TsOH / MeOH, T.A., 2 h 95-98%, (4 comp.: 1, 109, 110, 330)
flavanonas				
Sin OH libres o protegidos como éteres de alquilo	2'-hidroxichalconas (GP = R)	1	ciclación	TFA / silica gel 30% p/p, MW, 9 min., 69 - 80% (16 comp.: 2, 17, 122 - 134)
Con OH libres	2'-hidroxichalconas (GP = Bn)	2	ciclación	AcOH glacial, reflujo, 72 h, 50-69% (7 comp.: 116, 135, 136, 139-142) ^c
			ciclación	AcOH glacial, reflujo, 8 días, 83-89% (2 comp.: 141, 313)
			desprotección	H ₂ , Pd-C 10 % / AcOEt, T.A., 1h. 85-95% (6 comp.: 2, 137, 138, 143, 144, 335)
flavonas				
Sin OH libres o protegidos como éteres de metilo	2'-hidroxichalconas (GP = Me)	1	ciclación oxidativa	DMSO-I ₂ , relación chalcona : I ₂ = 100 : 1, reflujo 1h ^d , 83-96% ^e (10 comp.: 3, 111, 146, 153-159)
Con OH libres	2'-hidroxichalconas (GP = Me)	2	ciclación oxidativa	Ver fila anterior
			desprotección	BBr ₃ / CH ₂ Cl ₂ , T.A., 24h, 92-95% (2 comp.: 3 y 339)
2'-hidroxi-dihidrochalconas				
Con OH protegidos como éteres de bencilo	2'-hidroxichalconas (GP = Bn)	1	desprotección	H ₂ , Pd-C 5 % / AcOEt, T.A., 1h. 83% (1 comp.: 30)
Con OH libres	2'-hidroxichalconas (GP = Bn)	1	desprotección	H ₂ , Pd-C 10 % / AcOEt, T.A., 1h. 90% (1 comp.: 6)
otras	2'-hidroxichalconas (GP = Me)	1	iodación	I ₂ -HIO ₃ / AcOH-H ₂ O-EtOH, reflujo, 90 min. 38% (1 comp.: 242)

^a: excepto **88-90**: 1h; **91** y **98** : 24 h; ^b: excepto **88**: 52% y **89**: 64%; ^c: excepto **141** y **142** que se obtienen como productos secundarios (3-10%); ^d: excepto **146**: 30 min; ^e:excepto **3** : 72%

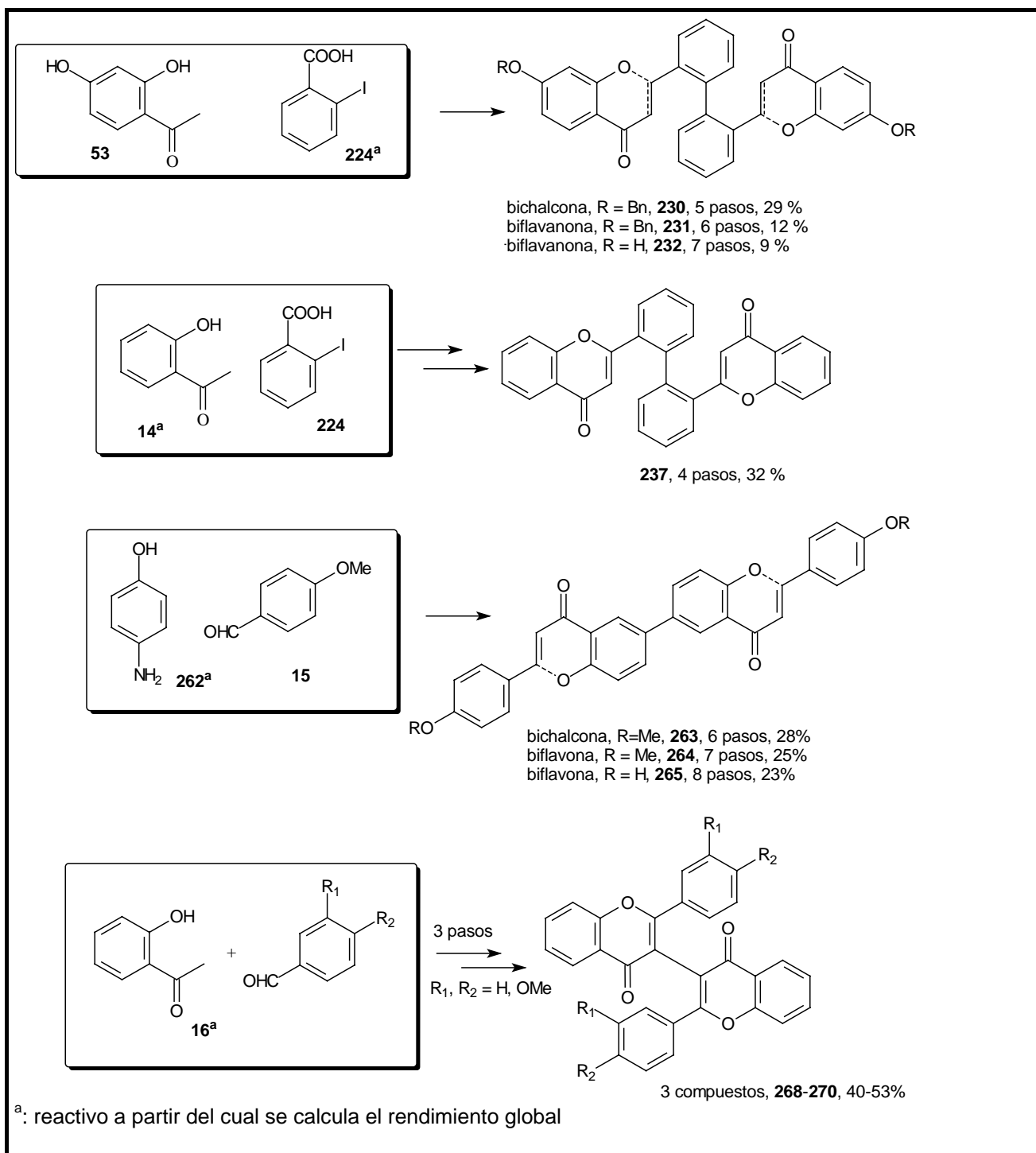
Tabla 41. Condiciones utilizadas en la síntesis de algunos tipos de flavonoides y análogos

tipo de flavonoide	materiales de partida	etapas	condiciones y rendimientos	
flavonoles				
Con OH libres protegidos como éteres de metilo	2'-hidroxichalconas (GP = Me)	1	ciclación oxidativa	IBD-KOH / MeOH, T.A., 72 h. 93% (1 comp.: 160)
Con OH libres	2'-hidroxichalconas (GP = Me)	2	ciclación oxidativa	Ver fila anterior
			desprotección	BBr ₃ /CH ₂ Cl ₂ , -60°C→T.A., 24 h, 90% (1 comp.: 5)
flavanoles				
Con OH libres protegidos como éteres de metilo	2'-hidroxichalconas (GP = Me)	2	formación de acetal	IBD-KOH / MeOH, T.A., 18 h, 85% (1 comp.: 164)
			hidrólisis del acetal	HCl 3N/EtOH, T.A., 30 min, 88% (1 comp.: 165); HCl conc./acetona, T.A., 2h, 94% (1 comp.: 166)
Con OH libres	2'-hidroxichalconas (GP = Me)	3	formación e hidrólisis de acetal	Ver filas anteriores
			desprotección	BF ₃ .Me ₂ S/CH ₂ Cl ₂ , T.A., 12h, 78-81% (2 comp.: 4a y 4b)
3-iodoflavonas				
Sin OH libres o protegidos como éteres de metilo	2'-hidroxichalconas (GP = Me)	1	ciclación oxidativa	DMSO-I ₂ , relación chalcona : I ₂ = 1 : 1, reflujo 12h, 72-83% (3 comp.: 145 , 266 , 267)
cis-flavan-4-oles				
Con OH protegidos como éteres de metilo	flavanonas (GP = Me)	1	reducción de >C=O	NaBH ₄ /EtOH, 0°C, 8 h, 81%, Tabla 13 (1 comp.: 113)
Con OH libres	flavanonas (GP = Me)	2	reducción de >C=O	Ver fila anterior
			desprotección	BBr ₃ /CH ₂ Cl ₂ , -70°C→T.A., 12 h, 35% (1 comp.: 115)
otros productos relacionados				
flav-3-enos	flavanonas (GP = Me)	1		1 comp.: 114 (14%, Tabla 13)
auronas	2'-hidroxichalconas (GP = Me)	1		1 comp.: 161 (10%, Esquema 39)
4-fenildihidrocumarinas	fenoles + ácidos cinámicos	1		1 comp.: 121 (79%, Esquema 29)
1,3,5-triaril-1,5-pentanodionas		1		3 comp.: 19 (5%, Tabla 1), 38 (17%, Tabla 4) y 108 (12%, Tabla 10)
1,3-diaril-3-hidroxi-1-propanonas		1		1 comp.: 18 (23%, Tabla 1)

Tabla 41 (continuación). Condiciones utilizadas en la síntesis de algunos tipos flavonoides y análogos

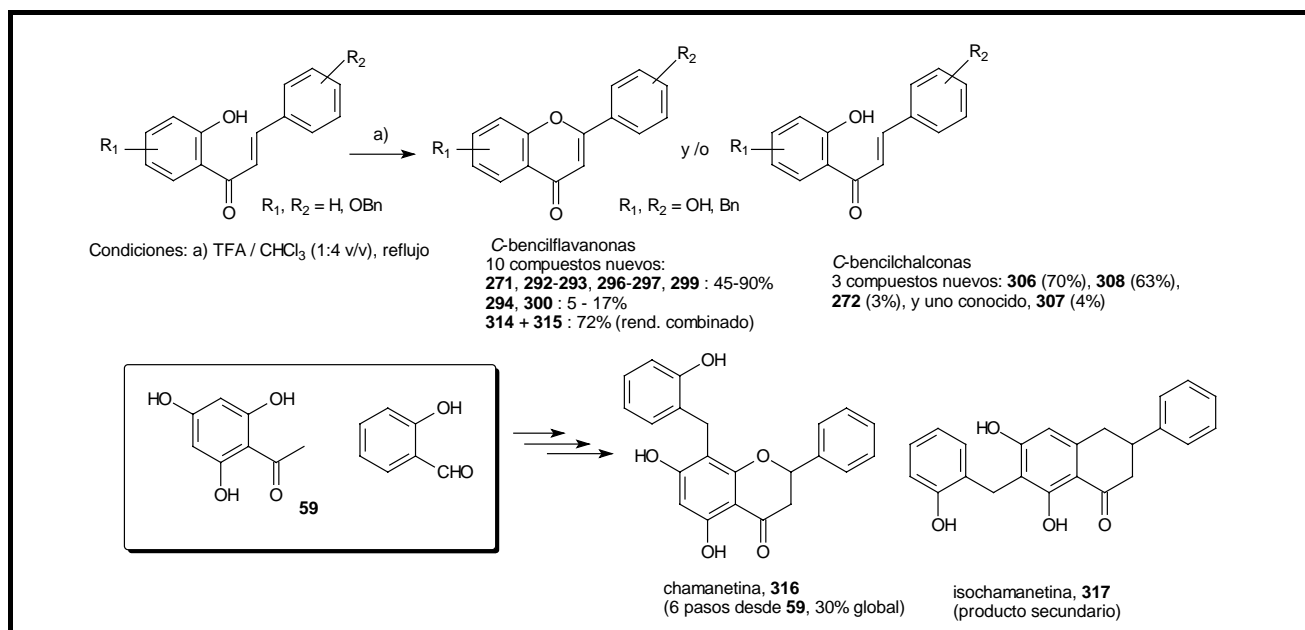


Esquema 94. Biflavonoides tipo BB con unión 3',3''' que fueron sintetizados en este trabajo (ejemplos representativos)



Esquema 95. Otros biflavonoides que fueron sintetizados en este trabajo (ejemplos representativos)

iii) Se utilizó una reacción no reportada previamente en flavonoides, el rearrreglo de benciloxichalconas en medio ácido, para preparar nuevos flavonoides C-bencilados (Esquema 96). También se obtuvo el compuesto natural chamanetina, **316**, por medio de una secuencia de 6 pasos partiendo de floroacetofenona, **59**, y salicilaldehído con un rendimiento global de 30%.



Esquema 96. C-bencilflavonoides preparados en este trabajo

Considerando los diferentes métodos, se prepararon 45 chalconas (33 conocidas y 12 nuevas), 32 flavanonas (23 conocidas y 10 nuevas), 11 flavonas (conocidas), 33 biflavonoides (27 nuevos y 6 conocidos) y 16 flavonoides C-bencilados (13 nuevos y 3 conocidos), mas otros compuestos (Tabla 42).

tipo	método de obtención	compuestos conocidos	compuestos nuevos
chalconas	condensación aldólica ^a	16, 28, 77 - 82, 86, 88 - 91, 94 -100, 105-107	83, 84, 85, 87, 101 - 104, 312
	condensación aldólica ^b	32, 92, 93, 342	
	desprotección de tetrahidropiraniloxichalconas ^c	1, 109, 110, 330	
	iodación ^d	238, 239	240
	rearrreglo ácido ^e		303, 305
flavanonas	ciclación ^f	116, 135, 136, 139 - 142	313
	desprotección de benciloxiflavanonas ^g	2, 137, 138, 143, 144, 335	
	ciclación ^h	17, 122 - 128	129 - 134
	iodación ^d	241	
	rearrreglo ácido ^e	298	301, 302, 304
C-bencilchalconas	rearrreglo ácido ^e	307	272, 306, 308
C-bencilflavanonas	rearrreglo ácido ^e	316, 317	271, 292 - 294, 296, 297, 299, 300, 314, 315

Condiciones: ^a: NaH/THF, T.A.; ^b: Ba(OH)₂.8H₂O / MeOH; ^c: *p*-TsOH/ MeOH; ^d: HIO₃-I₂ / AcOH- H₂O- EtOH; ^e: TFA / CHCl₃, reflujo; ^f: AcOH, reflujo; ^g: hidrogenación catalítica; ^h: TFA / sílica-gel, MW; ⁱ: BBr₃/CH₂Cl₂; ^j: I₂- DMSO; ^k: Cu activado, alta temperatura; ^l: IBD-KOH / MeOH, T.A.; ^m: HCl EtOH o HCl conc./acetona; ⁿ: BF₃.Me₂S/CH₂Cl₂, T.A.; ^o: NaBH₄/EtOH, 0°C

Tabla 42. Flavonoides y compuestos relacionados preparados en este trabajo

tipo	método de obtención	compuestos conocidos	compuestos nuevos
flavonas	desprotección de metoxiflavonas ⁱ	3, 339	
	ciclación oxidativa ^j	111, 146, 153 - 159	
biflavonoides	reacción de Ullmann ^k	8, 9, 176, 237, 268, 269	7, 11, 12, 168, 174, 175, 187, 189, 208-214, 217-221 230 - 232, 263 - 265, 270
2'-hidroxi-dihidrochalconas	desprotección de benciloxichalconas ^g	6	30
	iodación ^d		242
flavonoles	ciclación oxidativa ^l	160	
	desprotección de metoxiflavonoles ⁱ	5	
flavanoles	hidrólisis de acetales de flavanonas ^m	165- 166	
	desprotección de metoxiflavanoles ⁿ	4a-4b	
3-iodoflavonas	ciclación oxidativa ^j	145, 266	267
<i>cis</i> -flavan-4-oles	reducción de >C=O de flavanonas ^o	113	
	desprotección de metoxiflavan-4-oles ⁱ	115	
acetales de flavanonas	ciclacion oxidativa ^l	164	
flav-3-enos	Tabla 13	114	
auronas	Esquema 39	161	
4-fenildihidrocumarinas	Esquema 29	121	
1,3,5-triaril-1,5-pentanodionas	Tablas 1, 4 y 10	38 y 108	19
Otros	Tabla 1, Esq. 8, Esq. 24, Esq. 40	18, 20, 29, 112, 163	162
total		98	67

Condiciones: ^a: NaH/THF, T.A.; ^b: Ba(OH)₂·8H₂O / MeOH; ^c: *p*-TsOH/ MeOH; ^d: HIO₃-I₂ / AcOH- H₂O- EtOH; ^e: TFA / CHCl₃, reflujo; ^f: AcOH, reflujo; ^g: hidrogenación catalítica; ^h: TFA / sílica-gel, MW; ⁱ: BBr₃/CH₂Cl₂; ^j: I₂- DMSO; ^k: Cu activado, alta temperatura; ^l: IBD-KOH / MeOH, T.A.; ^m: HCl EtOH o HCl conc./acetona; ⁿ: BF₃·Me₂S/CH₂Cl₂, T.A.; ^o: NaBH₄/EtOH, 0°C

Tabla 42 (continuación). Flavonoides y compuestos relacionados preparados en este trabajo

B) Evaluación biológica

Grupos representativos de flavonoides fueron evaluados en su actividad antimicrobiana y citotóxica en otros laboratorios. En particular se ensayó su actividad antimicrobiana usando algunas bacterias y hongos patógenos a humanos, así como su citotoxicidad contra 3 líneas celulares tumorales humanas.

Se evaluaron 41 compuestos como antimicrobianos (37 flavonoides y 4 biflavonoides) contra *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* y *Aspergillus niger* siendo los compuestos **1**, **8** y **138** los más activos frente a *S. aureus*. Considerando el grupo entero de flavonoides, *S. aureus* y *C. albicans* resultaron ser los

microorganismos más susceptibles. La presencia de un OH libre, que no se encuentre en posición 2' es importante para la actividad de chalconas contra *S. aureus*. Sin embargo, para *C. albicans*, no se pudieron establecer relaciones estructura-actividad. De los compuestos ensayados, 2',4-dihidroxicalcona, **1**, es el más prometedor, y muestra actividad antimicrobiana contra 4 de los 5 microorganismos del panel con CIMs del orden de 1.2–2.5 $\mu\text{mol/mL}$.

Se evaluaron 18 biflavonoides contra un panel de 5 hongos. Entre éstos, 10 resultaron activos contra diferentes cepas y se determinó la CIM de ellos y la de sus correspondientes monómeros. Las bichalconas resultaron ser los compuestos más activos frente a diferentes hongos patógenos de humanos. En el caso particular de las 3,3''-bichalconas **4**, **4'**, **4''**, **6**, **6''**, **6'''**-hexasustituidas, **7** y **168**, la actividad de los dímeros resultó ser mayor que la de los correspondientes monómeros. Por el contrario, la dimerización de la flavona no sustituida **153**, dando **237** y **268** conduce a una reducción en la actividad antifúngica.

Se evaluaron 53 compuestos contra 3 líneas celulares tumorales de humanos siendo 14 de los compuestos analizados muy citotóxicos contra al menos dos de las líneas celulares estudiadas (compuestos **318**, **320**, **322-325**, **77**, **106**, **86**, **1**, **16**, **78**, **332** y **17**)

C) Resumen

* Dada la variedad de métodos reportados para la síntesis de diversos tipos de flavonoides, se realizó una optimización de los mismos tendiente a la obtención eficiente de biflavonoides. De esta forma, partiendo de reactivos fácilmente asequibles y usando reacciones simples como la condensación aldólica o un acople de Ullmann, se prepararon más de 30 biflavonoides con diferentes tipos de unión interflavonilo y estados de oxidación del fragmento C₃. Dependiendo del tipo de unión interflavonilo (AA, BB o CC), el acople de Ullmann más eficiente es sobre un intermedio previo a la condensación aldólica (tipos AA y BB) o sobre el monómero obtenido por condensación aldólica (tipo CC).

* Considerando el pequeño volumen de datos disponibles en la literatura sobre la actividad antifúngica de biflavonoides, el estudio de esta actividad para 18 compuestos es un aporte interesante. Es de destacar que la actividad antifúngica de los biflavonoides más activos (bichalconas) es mayor que la de los monómeros correspondientes.

* El uso preparativo de una migración bencílica en chalconas permitió la preparación de 13 flavonoides C-bencilados nuevos, junto con la síntesis de la flavanona natural chamanetina en 30% global, constituyéndose en una síntesis eficiente de este compuesto citotóxico.

* Los resultados de esta tesis han sido publicados en parte en las siguientes revistas:

- 1) Sagrera, G.; Bertucci, A.; Vazquez, A.; Seoane, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 3060-3073
- 2) Sagrera, G.; Seoane, G. *Synthesis* **2010**, 2776-2786.
- 3) Sagrera, G.; Seoane, G. *Synthesis* **2009**, 4190-4202.
- 4) Cabrera, M., Simoens, M., Falchi, G., Lavaggi, M. L., Piro, O. E., Castellano, E. E.; Vidal, A., Azqueta, A., Monge, A., Lopez de Cerain, A.; Sagrera, G.; Seoane, G.; Cerecetto, H.; Gonzalez, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3356-3367.
- 5) Sagrera, G.; Seoane, G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 851-856.
- 6) Sagrera, G.; Lopez, G.; Pandolfi, E.; Seoane, G.; Eicher, T. *Inf. Tecnol.* **1998**, *9*, 11-17.
- 7) Sagrera, G.; Alborés, S.; Cerdeiras, M.P.; Seoane, G.
Antimicrobial activities of natural and synthetic flavonoids and biflavonoids.
Trabajo enviado para su evaluación a la revista *Chemistry and Biodiversity*

5. PARTE EXPERIMENTAL

Todos los reactivos provienen de fuentes comerciales y se utilizan sin purificar, excepto que se indique de otra forma. Los siguientes disolventes se secan y se destilan antes de su uso, como se indica a continuación. AcOEt y hexanos se secan con MgSO₄ y se destilan. THF y éter etílico se tratan con CaH₂ para eliminar peróxidos, se secan por calentamiento a reflujo sobre Na (usando benzofenona como indicador) hasta persistencia de color azul y luego se destilan. CH₂Cl₂ y acetonitrilo se secan por calentamiento a reflujo sobre P₂O₅ y luego se destilan.¹¹³⁶ Acetona se trata con KMnO₄ a reflujo hasta persistencia de color violeta, se filtra, se seca por calentamiento a reflujo sobre K₂CO₃ anhidro y luego se destila.¹¹³⁷ Piridina se seca por calentamiento a reflujo sobre KOH anhidro y luego se destila.¹¹³⁷ EtOH anhidro se obtiene a partir de EtOH absoluto comercial por tratamiento con Mg – I₂ y destilación.¹¹³⁷ Benceno se seca por destilación azeotrópica, descartando la primera fracción. Cu se activa por tratamiento con yodo según técnica de Kleiderer y Adams.¹⁰⁶⁰ Acido *p*-toluensulfónico se obtiene por recristalización de benceno y secado a 100°C a vacío.¹¹³⁶ Todas las reacciones fueron monitoreadas por TLC usando placas de poliéster recubiertas con Alugram Sil G/UV₂₅₄ usando diferentes sistemas de disolventes. Los productos se purifican mediante cromatografía en columna (CC) sobre sílica gel (Merck, 60–230 mesh), usando hexanos como eluyente inicial, seguido de un gradiente de disolventes adecuado. Los espectros de ¹H- y ¹³C-RMN se registran a 30°C en un espectrómetro Bruker DPX-400, a 400 MHz y 100 MHz, respectivamente. En el caso de los espectros de ¹H-RMN se utiliza TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos vienen dados en partes por millón (ppm) referidos al TMS y las constantes de acoplamiento (*J*) vienen dadas en hercios (Hz). En el caso de los espectros de ¹³C-RMN realizados en CDCl₃ el pico central del triplete de CDCl₃ se asigna como 77.00 ppm. Las asignaciones de H y C se realizan en base a experimentos de 2D-RMN (¹H, ¹H-COSY, ¹H, ¹³C-HMQC y ¹H, ¹³C-HMBC) y vienen dadas de acuerdo a la numeración mostrada en la figura 2. La numeración de las dihidrochalconas es similar a la indicada para las chalconas. La numeración de los flavonoides con el fragmento C₃ formando un anillo de 6 miembros es similar a la indicada para las flavanonas. Las auronas tienen su propio sistema de numeración. Los espectros de masa fueron registrados en un espectrómetro Shimadzu GC-MS QP 1100 EX a 70 eV. Los espectros de HRMS fueron registrados en un espectrómetro AutoSpecQ a 70 eV (IE, modo positivo). Los puntos de fusión fueron determinados usando un aparato de tubo capilar Gallenkamp y no son corregidos. Los análisis elementales fueron obtenidos a partir de muestras secadas a vacío sobre P₂O₅ a 3-4 mm Hg por 24 h a T.A. y se determinan en un analizador Fisons EA1108 CHNS-O.

Excepto que se indique expresamente, los siguientes métodos son de aplicabilidad general.

Método general 1. Síntesis de 2'-hidroxichalconas (adaptado de un procedimiento reportado por Stout).⁴⁴⁶

Este procedimiento es aplicable a compuestos que no poseen grupos fenólicos libres o cuyos grupos fenólicos se encuentran protegidos como éteres de metilo o bencilo.

A una solución de la correspondiente 2'-hidroxiacetofenona (10 mmol) en THF anhidro (25 mL), se agrega, en porciones, bajo atmósfera de N₂ y con agitación vigorosa, NaH (1 de dispersión en aceite mineral al 60%, 25 mmol). Se agita a T.A. hasta que cesa el desprendimiento de H₂. Se agrega entonces, desde un embudo con ecualizador, una solución del benzaldehído correspondiente (10 mmol) en THF anhidro (25 mL), gota a gota, durante 15 minutos a la suspensión contenida en el balón. Se agita a T.A. por 16 h, excepto que se indique de otra forma.^a Luego de este tiempo se vuelca cuidadosamente sobre una mezcla agua-hielo (100 mL) con el fin de destruir el exceso de NaH, y se agita hasta que cese el desprendimiento de H₂. Se acidula con HCl 25% y se extrae con AcOEt (3 X 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua hasta neutralidad (3 x 50 mL), con solución saturada de NaCl (50 mL) y se secan con MgSO₄ anhidro. La solución se calienta a 40 °C y se evapora el disolvente a presión reducida hasta llegar a un tercio del volumen original. Se deja llegar a T.A. y se coloca en refrigerador (0°C) por 12 h. Los cristales formados se filtran en Büchner y se colocan en un desecador. El producto obtenido es suficientemente puro para la mayoría de los fines y se utiliza directamente para la preparación

de las muestras para ^1H -RMN, ^{13}C -RMN y EM.^{b,c} Las muestras para análisis elemental se obtienen por purificación mediante CC.

^a: En la mayoría de los casos el tiempo de reacción es 16 h. En el caso de chalconas derivadas de nitrobenzaldehídos (compuestos **88-90**), la reacción es más rápida y se realiza en 1 h; en otros casos (por ejemplo, compuestos **91** y **98**) fue necesario un tiempo de reacción de 24 h.

^b: En algunos casos se realiza directamente la purificación por CC (compuestos **16**, **28**, **32**, **86**, **88**, **89**, **92**, **93** y **98**).

^c: A partir de las aguas madres se puede recuperar una cantidad adicional de producto. Para esto se evapora el disolvente a presión reducida y el producto se purifica mediante CC.

Método general 2. Síntesis de 2'-hidroxichalconas (adaptada de un procedimiento reportado por Sogawa).²⁴⁸

Este procedimiento es aplicable a compuestos que cuyos grupos fenólicos se encuentran protegidos como éteres de tetrahidropiraniolo.

2a. Síntesis de tetrahidropiranioléteres

A una suspensión del correspondiente fenol (0.1 mol) en CH_2Cl_2 anhidro (100 mL), se agregan, bajo atmósfera de N_2 y con agitación vigorosa, *p*-TsOH anhidro (0.86 g, 0.005 mol) y piridina anhidra (recientemente destilada sobre KOH) (0.40 ml, 0.39 g, 0.005 mol). A continuación se agrega 3,4-dihidro- α -pirano (DHP, 10.5 g, 0.125 mol, 11.4 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se agita a T.A. por 30 minutos, luego de lo cual se obtiene una solución límpida. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se disuelve en AcOEt (500 mL). La capa orgánica se lava con agua hasta neutralidad (3 x 100 mL), con solución saturada de NaCl (100 mL) y se seca con MgSO_4 anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y el producto se purifica mediante CC.

2b. Síntesis de 2'-hidroxi-tetrahidropiranioloxichalconas

A una solución de la correspondiente 2'-hidroxiacetofenona (10 mmol) y benzaldehído (10 mmol) en MeOH absoluto (25 mL), se agrega, bajo atmósfera de N_2 y con agitación vigorosa, $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (3.2 g, 10 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 60 °C por 12 h. Luego de este tiempo la mezcla se neutraliza con HCl 10% y se extrae con AcOEt (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua hasta neutralidad (3 x 50 mL), con solución saturada de NaCl (50 mL) y se secan con MgSO_4 anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y el producto se purifica mediante CC.

2c. Desprotección de 2'-hidroxi-tetrahidropiranioloxichalconas

A una solución de la correspondiente 2'-hidroxitetrahidropiranioloxichalcona (1 mmol) en MeOH absoluto (20 mL), se agrega *p*-TsOH anhidro (10 mg, 0.058 mmol). La mezcla de reacción se agita por 2 h a T.A. y luego el disolvente se evapora a presión reducida. Luego de esto, se agrega agua (50 mL) y la mezcla se extrae con AcOEt (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua hasta neutralidad (3 x 50 mL), con solución saturada de NaCl (50 mL) y se secan con MgSO_4 anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y el producto se purifica mediante CC.

Método general 3. Síntesis de flavanonas utilizando AcOH glacial como disolvente.

Una solución de la 2'-hidroxichalcona correspondiente (1 mmol) en AcOH glacial (15 mL) se calienta a reflujo por 72 h, excepto que se indique de otra forma. Se deja enfriar la mezcla y se agrega agua (100 mL). Se extrae con AcOEt (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua hasta neutralidad (3 x 50 mL), con solución saturada de NaCl (50 mL) y se secan

con MgSO_4 anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida. Se agrega ciclohexano (10 mL) y se evapora el disolvente a presión reducida. El producto se purifica mediante CC.

Método general 4. Síntesis de flavanonas por medio de calentamiento con microondas

Este procedimiento es aplicable a compuestos que no contengan grupos benciloxi.

A una solución de la 2'-hidroxichalcona correspondiente (0.1 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (5 mL), se agregan TFA (0.2 mL, 0.307 g, 2.69 mmol) y sílica gel (1 g). Se evapora el disolvente a presión reducida y el polvo se coloca en un tubo de ensayo tapado, pero no herméticamente. El tubo se coloca verticalmente en el centro de un horno de microondas al lado de un vial con hielo (20 g), y se irradia por 3 períodos sucesivos de 3 minutos seguido cada uno de un período de enfriamiento de 5 minutos. Luego de que finaliza la irradiación, la mezcla de reacción se agita con AcOEt (3 x 15 mL), y se filtra. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua hasta neutralidad, con solución saturada de NaCl y se secan con MgSO_4 anhidro. El producto se purifica mediante CC.

Método general 5. Síntesis de flavonas. (adaptada de un procedimiento reportado por Song *et al.*¹⁶⁸)

A una solución de la correspondiente 2'-hidroxichalcona (1 mmol) en DMSO (10 mL), se agrega yodo (2.5 mg, 0.01 mmol). La mezcla de reacción se coloca en un baño de arena precalentado a 190 °C. Se calienta a reflujo por 1 h, excepto que se indique de otra forma. Luego de este tiempo, se agrega agua (50 mL) y la mezcla se extrae con AcOEt (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con NaHSO_3 al 10% (50 mL), con agua hasta neutralidad (3 x 50 mL), con solución saturada de NaCl (50 mL) y se secan con MgSO_4 anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y el producto se purifica mediante CC.

Método general 6. Síntesis de flavonoles.

A una solución de la correspondiente flavona (1 mmol) en MeOH (15 mL), se agrega una solución de KOH (170 mg, 3 mmol) en MeOH (15 mL) a T.A. y con agitación. Luego de esto, se agrega diacetato de iodobenceno (IBD) (350 mg, 1.1 mmol) en 4 porciones (10 minutos). La mezcla de reacción se agita a T.A. por 72 h. Luego de este tiempo se agrega agua (50 mL) y la mezcla se extrae con AcOEt (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua hasta neutralidad (3 x 50 mL), con solución saturada de NaCl (50 mL) y se secan con MgSO_4 anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y el producto se purifica mediante CC.

Método general 7. Desprotección de metoxilos en metilfeniléteres

El correspondiente metilfeniléter (1 mmol) se disuelve en CH_2Cl_2 anhidro (15 mL) bajo atmósfera de N_2 . La solución se enfría a -60 °C y se agrega BBr_3 (3 mmol por cada metoxilo presente; 3 mL de una solución 1M en CH_2Cl_2), gota a gota desde un ecualizador. La mezcla de reacción se agita a T.A. por 24 h, excepto que se indique de otra forma. Luego de esto, la mezcla se vuelca cuidadosamente sobre hielo-agua (50 mL) y se extrae con AcOEt (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua hasta neutralidad (3 x 50 mL), con solución saturada de NaCl (50 mL) y se secan con MgSO_4 anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y el producto se purifica mediante CC.

Método general 8. Hidrogenación de 2'-hidroxi-benciloxichalconas y benciloxiflavanonas

A una solución de la correspondiente benciloxichalcona o benciloxiflavanona (1 mmol) en AcOEt (50 mL), se agrega Pd - C 10% (50 mg) y la mezcla se hidrogena a 1 atm. por 1 h., excepto que se indique de otra forma, con agitación vigorosa. La mezcla se filtra y se lava con AcOEt (3 x 50 mL). El disolvente se evapora a presión reducida y el producto se purifica por CC.

Método general 9. Síntesis de alquilfeniléteres

A una solución del correspondiente fenol (0.01 mol) en DMF anhidra (15 mL), se agregan, bajo atmósfera de N₂, el correspondiente halogenuro de alquilo (0.011 mol por grupo OH) y K₂CO₃ (1.52 g, 0.011 mol por grupo OH). La suspensión se agita vigorosamente y se calienta a reflujo por 6 h. Se agrega agua fría (100 mL) y la mezcla se agita hasta que todo el carbonato se disuelva. La solución se acidula a pH 1 con HCl conc. y se agita hasta que cesa el desprendimiento de CO₂. Se extrae con AcOEt (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua hasta neutralidad (3 x 100 mL), con solución saturada de NaCl (100 mL) y se secan con MgSO₄ anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y el producto se purifica mediante CC.

Método general 10. Síntesis de ioduros de arilo

A una solución del correspondiente hidrocarburo aromático, (0.1 mol) en una mezcla de AcOH (250 mL), H₂O (75 mL) y EtOH (25 mL) se agregan I₂ (15.24 g, 0.06 mol) y HIO₃ (17.6 g, 0.1 mol). La mezcla se calienta a reflujo por 3 h, excepto que se indique de otra forma. Se deja enfriar, se agrega H₂O hasta precipitación total, y se filtra en Büchner. El sólido se disuelve en AcOEt (150 mL) y se agita con una solución saturada de Na₂SO₃ (50 mL) hasta decoloración. La capa orgánica se lava con agua hasta neutralidad (3 x 50 mL), con solución saturada de NaCl (50 mL) y se seca con MgSO₄ anhidro. El disolvente se evapora a presión reducida. Se evapora el disolvente a presión reducida y el producto se purifica mediante CC.

Método general 11. Síntesis de biarilos por reacción de Ullmann

A una solución del correspondiente ioduro de arilo (0.01 mol) en AcOEt (50 mL) se agrega Cu activado¹⁰⁶⁰ (2.5 g, 0.04 moles) y se evapora el disolvente a presión reducida.^a Se conecta un refrigerante y la mezcla se calienta por 30 minutos a 205-220 °C, bajo atmósfera de N₂, con agitación intensa. Se deja enfriar la mezcla bajo atmósfera de N₂. Se agrega AcOEt (100 mL) y se agita vigorosamente a T.A. bajo corriente de N₂, hasta obtener una fina suspensión. La suspensión se filtra por placa filtrante y se lava con AcOEt en porciones (total 250 mL) hasta que las aguas madres indiquen ausencia del biarilo. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se purifica mediante CC.

^a: Esta etapa tiene como finalidad realizar una mezcla íntima entre los reactivos y es ventajosa frente a realizar el mezclado en un mortero.

Método general 12. Síntesis de flavonas por el método de Baker-Venkataraman**12a. Síntesis de ésteres de 2'-hidroxiacetofenonas.**

A una solución de la correspondiente 2'-hidroxiacetofenona (10 mmol) y cloruro de ácido (10 mmol) en piridina anhidra (15 mL), se agita a T.A. por 2 h. Luego de este tiempo la mezcla se neutraliza con HCl 10% y se extrae con AcOEt (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua hasta neutralidad (3 x 50 mL), con solución saturada de NaCl (50 mL) y se secan con MgSO₄ anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y el producto se purifica mediante CC.

12b. Rearreglo de Baker-Venkataraman: obtención de 1,3-diaril-1,3-dicetonas.

A una solución del correspondiente éster de 2'-hidroxiacetofenona (1 mmol) en piridina anhidra (15 mL) se agrega KOH (850 mg, 15 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 60 °C por 30 minutos. Luego de este tiempo la mezcla se neutraliza con HCl 10% y se extrae con AcOEt (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua hasta neutralidad (3 x 50 mL), con solución saturada de NaCl (50 mL) y se secan con MgSO₄ anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y el producto se purifica mediante CC.

12c. Ciclación ácida de 1,3-diaril-1,3-dicetonas.

Una solución de la correspondiente 1,3-diaril-1,3-dicetona (1 mmol) en AcOH - H₂SO₄ (10 mL; 95:5 v/v), se calienta a reflujo por 1h. Luego de este tiempo la mezcla se vuelca sobre agua (100 mL) y se extrae con AcOEt (3 X 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua hasta neutralidad (3 x 50 mL), con solución saturada de NaCl (50 mL) y se secan con MgSO₄ anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida. Se agrega ciclohexano (10mL) y se evapora el disolvente a presión reducida. El producto se purifica mediante CC.

Método general 13. Acetilación de fenoles

A una solución del fenol correspondiente (1 mmol) en piridina anhidra (5 mL) se agrega Ac₂O recientemente destilado (130 mg, 1.25 mmol por grupo OH) y *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP, 10 mg). La mezcla se agita y se calienta a 60°C por 3 h. Se deja enfriar, se agrega H₂O (50 mL) y se agita durante 15 min. para destruir el exceso de Ac₂O. Se extrae con AcOEt (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua hasta neutralidad (3 x 30 mL), con solución saturada de NaCl (30 mL) y se secan con MgSO₄ anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y el producto se purifica mediante CC.

Método general 14. Síntesis de 2'-hidroxiacetofenonas por rearreglo de Fries

A una solución del acetato de fenilo correspondiente (10 mmol) en clorobenceno (25 mL) se agrega AlCl₃ (4.0 g, 30 mmol) y la mezcla se calienta a reflujo por 8 h bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación vigorosa. Se agrega HCl al 25% gota a gota hasta disolución del precipitado de Al(OH)₃ y se extrae con AcOEt (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua hasta neutralidad (3 x 50 mL), con solución saturada de NaCl (50 mL) y se secan con MgSO₄ anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y el producto se purifica mediante CC.

2',4-dihidroxichalcona, 1

Se obtiene de acuerdo al método general 2c, a partir de **32** (324 mg, 1 mmol). Se purifica por CC (hexanos→ AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 235 mg (98%).

sólido amarillo

PF: 165.5-167 °C (lit⁴⁴⁹: 164 °C)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 12.90 (1H, s, OH), 7.92 (1H, dd, *J*_{6'5'} = 8.0, *J*_{6'4'} = 1.6, H_{6'}), 7.89 (1H, d, *J*_{β α} = 15.0, H_β); 7.61-7.57 (2H, m, H₂ + H₆); 7.53 (1H, d, *J*_{α β} = 15.4, H_α), 7.49 (1H, ddd, *J*_{4'3'} = 8.4, *J*_{4'5'} = 7.2, *J*_{4'6'} = 1.6, H_{4'}), 7.02 (1H, dd, *J*_{3'4'} = 8.4, *J*_{3'5'} = 1.1, H_{3'}), 6.94 (1H, ddd, *J*_{5'6'} = 8.0, *J*_{5'4'} = 7.2, *J*_{5'3'} = 1.1, H_{5'}), 6.91-6.88 (2H, m, H₃ + H₅), 5.44 (1H, s, OH).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 193.8 (C=O), 163.6 (C_{2'}), 158.3 (C₄), 145.3 (C_β), 136.2 (C_{4'}), 130.8 (C₂ + C₆), 129.5 (C_{6'}), 127.6 (C₁), 120.1 (C_{1'}), 118.8 (C_{5'}), 118.6 (C_{3'}), 117.8 (C_α), 116.1 (C₃ + C₅).

EM (IE, 70 eV): *m/z* (%) = 241 (15.7, M⁺ +1), 240 (97.1, M⁺), 239 (92.1, M⁺ -1), 223 (21.4), 147 (51.0), 121 (100.0), 120 (73.8), 119 (16.8), 107 (29.3), 94 (12.7), 93 (14.5), 91 (19.8), 65 (36.5), 63 (10.0).

4'-hidroxiflavanona, 2

Se obtiene de acuerdo al método general 8, a partir de **116** (165 mg, 0.5 mmol). Se purifica por CC (hexanos→ AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 102 mg (85%).

sólido blanco amarillento

PF: 190-192 °C (lit.¹⁰⁷⁶ 192-193 °C)

^1H -RMN (MeOD / CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.88 (1H, dd, $J_{56} = 7.8$, $J_{57} = 1.6$, H_5), 7.53 (1H, ddd, $J_{78} \approx J_{76} = 7.8$, $J_{75} = 1.7$, H_7), 7.36 - 7.32 (2H, m, $\text{H}_2' + \text{H}_6'$), 7.08 - 7.03 (2H, m, $\text{H}_6 + \text{H}_8$), 6.90-6.85 (2H, m, $\text{H}_3' + \text{H}_5'$), 5.43 (1H, dd, $J_{2\text{ax},3\text{ax}} = 13.2$, $J_{2\text{ax},3\text{ec}} = 2.8$, H_2), 4.23 (1H, s, OH, intercambiable con D_2O), 3.14 (1H, dd, $J_{3\text{ax},3\text{ec}} = 16.9$, $J_{3\text{ax},2\text{ax}} = 13.2$, $\text{H}_{3\text{ax}}$), 2.84 (1H, dd, $J_{3\text{ec},3\text{ax}} = 16.9$, $J_{3\text{ec},2\text{ax}} = 2.9$, $\text{H}_{3\text{ec}}$)

^{13}C -RMN (MeOD/ CDCl_3 , 100 MHz) : δ = 193.9 (C=O), 162.3 ($\text{C}_{8\text{a}}$), 157.9 (C_4'), 136.7 (C_7), 130.0 (C_1'), 128.1 ($\text{C}_2' + \text{C}_6'$), 127.0 (C_5), 121.7 (C_6), 121.0 ($\text{C}_{4\text{a}}$), 118.4 (C_8), 115.7 ($\text{C}_3' + \text{C}_5'$), 79.9 (C_2), 44.5 (C_3).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 241 (2.4, $\text{M}^+ + 1$), 240 (67.3, M^+), 239 (59.6, $\text{M}^+ - 1$), 207 (38.3), 149 (41.2), 147 (14.3), 121 (100.0), 120 (86.8), 119 (17.7), 105 (10.0), 92 (19.0), 91 (26.1), 71 (14.2), 69 (19.3), 65 (14.0), 60 (12.7), 57 (55.1), 56 (10.3), 55 (34.0), 45 (32.0), 44 (45.1), 43 (67.5), 41 (41.7), 40 (63.0)

4'-hidroxiflavona, **3**

Se obtiene de acuerdo al método general 7, a partir de **111** (252 mg, 1 mmol). Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt/hexanos 1/1). Rendimiento: 226 mg (95%).

sólido blanquecino.

PF 269-271 °C (lit:¹¹³⁸ 270-271 °C)

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 10.45 (1H, s, OH), 8.13 (1H, dd, $J_{56} = 7.9$, $J_{57} = 1.4$, H_5), 7.95-7.92 (2H, m, $\text{H}_2' + \text{H}_6'$), 7.73 (1H, ddd, $J_{78} = 8.4$, $J_{76} = 7.1$, $J_{75} = 1.4$, H_7), 7.65 (1H, dd, $J_{87} = 8.4$, $J_{86} = 1.1$, H_8), 7.43 (1H, ddd, $J_{65} = 7.9$, $J_{67} = 7.0$, $J_{68} = 1.1$, H_6), 6.95-6.90 (2H, m, $\text{H}_3' + \text{H}_5'$), 6.82 (1H, s, H_3)

^{13}C -RMN (CDCl_3 / MeOD, 100 MHz) : δ = 177.0 (C=O), 162.9 (C_2), 160.8 (C_4'), 155.8 ($\text{C}_{8\text{a}}$), 133.0 (C_7), 127.7 ($\text{C}_2' + \text{C}_6'$), 125.2 (C_5), 125.0 (C_6), 123.6 ($\text{C}_{4\text{a}}$), 122.0 (C_1'), 118.0 (C_8), 115.8 ($\text{C}_3' + \text{C}_5'$), 105.6 (C_3).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 239 (16.7, M^+), 238 (100.0, M^+), 237 (42.9, $\text{M}^+ - 1$), 210 (16.8), 121 (62.2), 120 (13.5), 118 (30.6), 105 (14.8), 92 (14.1), 63 (11.3).

cis-4'-hidroxiflavanol, **4a**⁷⁴⁶

El *cis*-flavanol **165** (135 mg, 0.5 mmol) se disuelve en CH_2Cl_2 anhidro (15 mL) bajo atmósfera de N_2 . La solución se enfría a -60 °C y se agrega $\text{BF}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (0.26 mL, 325 mg, 2.5 mmol) gota a gota desde un ecualizador. La mezcla de reacción se agita a T.A. por 12 h. Luego de esto, la mezcla se vuelca cuidadosamente sobre hielo-agua (50 mL) y se extrae con AcOEt (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua hasta neutralidad (3 x 50 mL), con solución saturada de NaCl (50 mL) y se secan con MgSO_4 anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y el producto se purifica mediante CC (hexanos \rightarrow AcOEt/hexanos 1/1). Rendimiento: 100 mg (78%).

sólido blanco

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8.01 (1H, s. ancho, 4'-OH), 7.82 (1H, dd, $J_{56} = 8.1$, $J_{57} = 1.6$, H_5), 7.51 (1H, ddd, $J_{76} = 7.2$, $J_{78} = 8.5$, $J_{75} = 1.7$, H_7), 7.27 - 7.25 (2H, m, $\text{H}_2' + \text{H}_6'$), 7.04 - 6.98 (2H, m, $\text{H}_6 + \text{H}_8$), 6.80- 6.78 ($\text{H}_3' + \text{H}_5'$), 5.75 (1H, d, $J_{23} = 5.9$, H_2), 4.93 (1H, dd, $J_{32} = 5.9$, $J_{3,\text{OH}} = 3.2$, H_3), 3.40 (1H, d, $J_{\text{OH}, 3} = 3.3$, OH). El agregado de D_2O causa la desaparición de la señal de 4'-OH. Además causa el desacoplamiento del 3-OH, con lo que su señal aparece como un singulete ancho a 3.5 ppm y H_3 como un doblete ($\delta = 4.96$, $J_{32} = 5.9$)

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 193.0 (C=O), 164.3 (C_{8a}), 158.3 (C_4'), 138.5 (C_7), 128.3 ($\text{C}_2' + \text{C}_6'$), 126.9 (C_5), 126.8 (C_1'), 122.7 (C_6), 120.9 (C_8), 118.7 (C_{4a}), 116.0 ($\text{C}_3' + \text{C}_5'$), 81.2 (C_2), 73.4 (C_3)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 257 (38.6, $\text{M}^+ + 1$), 256 (M^+ , 56.4), 255 ($\text{M}^+ - 1$, 28.1), 163 (17.4, ruptura BC), 149 (28.2, $^{12}\text{A}^+$), 136 (11.3, $^{13}\text{B}^+$), 121 (100.0), 107 (21.4, $\text{HOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2^+$), 93 (10.8, $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^+$)

***trans*-4'-hidroxiflavanol, 4b**^{1139,1140}

El *trans*-flavanol **166** (135 mg, 0.5 mmol) se disuelve en CH_2Cl_2 anhidro (15 mL) bajo atmósfera de N_2 . La solución se enfría a $-60\text{ }^\circ\text{C}$ y se agrega $\text{BF}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (0.26 mL, 325 mg, 2.5 mmol) gota a gota desde un ecualizador. La mezcla de reacción se agita a T.A. por 12 h. Luego de esto, la mezcla se vuelca cuidadosamente sobre hielo-agua (50 mL) y se extrae con AcOEt (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua hasta neutralidad (3 x 50 mL), con solución saturada de NaCl (50 mL) y se secan con MgSO_4 anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y el producto se purifica mediante CC(hexanos \rightarrow AcOEt/hexanos 1/1). Rendimiento: 103 mg (81%).

sólido blanco

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8.28 (1H, s, ancho, 4'-OH), 7.92 (1H, dd, $J_{56} = 7.8$, $J_{57} = 1.5$, H_5), 7.55 (1H, ddd, $J_{78} = 8.6$, $J_{76} = 7.0$, $J_{75} = 1.6$, H_7), 7.52-7.50 (2H, m, $\text{H}_2' + \text{H}_6'$), 7.10 (1H, t, $J = 7.5$, H_6), 7.04 (1H, d, $J = 8.4$, H_8), 7.01-6.99 (2H, m, $\text{H}_3' + \text{H}_5'$), 5.09 (1H, d, $J_{23} = 12.4$, H_2), 4.64 (1H, dd, $J_{32} = 12.4$, $J_{3,\text{OH}} = 1.8$, H_3), 3.63 (1H, d, $J_{\text{OH},3} = 1.9$, 3-OH). El agregado de D_2O causa la desaparición de las señales de 4'-OH y 3-OH y la señal de H_3 aparece como un doblete ($\delta = 4.64$, $J_{32} = 12.4$).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 196.9 (C=O), 167.7 (C_{8a}), 159.2 (C_4'), 133.7 (C_7), 129.0 ($\text{C}_2' + \text{C}_6'$), 127.6 (C_5), 127.0 (C_1'), 123.6 (C_6), 117.6 (C_8), 119.0 (C_{4a}), 116.8 ($\text{C}_3' + \text{C}_5'$), 84.8 (C_2), 72.1 (C_3)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 257 (25.3, $\text{M}^+ + 1$), 256 (M^+ , 47.4), 255 ($\text{M}^+ - 1$, 19.2), 163 (12.3, ruptura BC), 149 (21.0, $^{12}\text{A}^+$), 136 (10.4, ^{13}B), 121 (100.0), 107 (15.2, $\text{HOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2^+$), 93 (7.4, $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^+$)

4'-hidroxiflavanol, 5

Se obtiene de acuerdo al método general 7, a partir de **160** (268 mg, 1 mmol). Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt). Rendimiento: 229 mg (90%).

sólido blanco

PF: 272.5 -274.5 $^\circ\text{C}$ (lit¹¹⁴¹: 278 $^\circ\text{C}$)

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 9.57 (1H, s, 3-OH), 8.72 (1H, s, 4'-OH), 8.45-8.21 (2H, m, $\text{H}_2' + \text{H}_6'$), 8.17-8.07 (1H, m, H_5), 7.78 - 7.70 (1H, m, H_7), 7.68 (1H, d, $J_{87} = 8.2$, H_8), 7.40 (1H, dd, $J_{67} = 7.8$, $J_{65} = 7.0$, H_6), 6.92-6.88 (2H, m, $\text{H}_3' + \text{H}_5'$).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 173.2 (C=O), 159.8 (C_4'), 154.0 (C_{8a}), 145.8 (C_2), 138.0 (C_3), 133.9 (C_7), 130.5 ($\text{C}_2' + \text{C}_6'$), 124.9, 124.7 (C_5 , C_6), 122.6 (C_1'), 121.0 (C_{4a}), 117.9 (C_{8a}), 114.8 ($\text{C}_3' + \text{C}_5'$)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 255 (26.4, $\text{M}^+ + 1$), 254 (100.0, M^+), 253 (15.8, $\text{M}^+ - 1$), 237 (12.0, $\text{M}^+ + 1 - \text{H}_2\text{O}$), 227 (9.4, $\text{M}^+ + 1 - \text{CO}$), 209 (3.0, $\text{M}^+ + 1 - \text{H}_2\text{O} - \text{CO}$), 199 (15.4, $\text{M}^+ + 1 - 2\text{CO}$), 181 (1.8, $\text{M}^+ + 1 - \text{H}_2\text{O} - 2\text{CO}$), 133 (44.0, $^{0,2}\text{A}^+$ y ($^{1,3}\text{B}^+ - 1$)), 121 (87.3, $^{1,3}\text{A}^+$ y $^{0,2}\text{B}^+$), 120 (17.8, $^{1,3}\text{A}^+ - 1$), 105 (11.4, $^{0,2}\text{A}^+ - \text{CO}$), 93 (5.4, $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^+$), 92 (11.2), 65 (11.7, C_5H_5^+).

2',4-dihidroxidihidrochalcona, 6

Se obtiene de acuerdo al método general 8, a partir de **28** (165 mg, 0.5 mmol). Se purifica por CC (hexanos→ AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 109 mg (90%)

sólido blanco.

PF: 106-107.5 °C (lit¹⁰⁷⁶: 106 °C)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 12.33 (1H, s, OH), 7.73 (1H, dd, $J_{6'5'} = 8.0$, $J_{6'4'} = 1.4$, H_{6'}), 7.44 (1H, ddd, $J_{4'3'} = 8.4$, $J_{4'5'} = 7.2$, $J_{4'6'} = 1.5$, H_{4'}), 7.12 - 7.06 (2H, m, H₂ + H₆), 6.97 (1H, dd, $J_{3'4'} = 8.4$, $J_{3'5'} = 0.9$, H_{3'}), 6.87 (1H, ddd, $J_{5'6'} = 8.0$, $J_{5'4'} = 7.2$, $J_{5'3'} = 1.0$, H_{5'}), 6.79 - 6.73 (2H, m, H₃ + H₅), 3.29 - 3.25 (2H, m, CH_{2α}), 3.00 - 2.97 (2H, m, CH_{2β})

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 205.7 (C=O), 162.4 (C_{2'}), 154.1 (C₄), 136.3 (C_{4'}), 132.7 (C₁), 129.9 (C_{6'}), 129.5 (C₂ + C₆), 119.3 (C_{1'}), 119.0 (C_{5'}), 118.5 (C_{3'}), 115.4 (C₃ + C₅), 40.3 (C_α), 29.3 (C_β).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 244 (0.9, M⁺ + 2), 243 (7.3, M⁺ + 1), 242 (41.8, M⁺), 241 (1.5, M⁺ - 1), 224 (26.0, M⁺ - H₂O), 223 (29.2, M⁺ - H₂O - 1), 149 (1.6, C₆H₄(OH)CH₂CH₂CO⁺) 121 (100.0, C₆H₄(OH)CO⁺ y C₆H₄(OH)CH₂CH₂⁺), 120 (14.5), 107 (83.9, C₆H₄(OH)CH₂⁺), 94 (3.8), 93 (11.0, C₆H₅O⁺), 79 (1.8, C₅H₅CH₂⁺), 78 (2.6), 77 (13.7, C₆H₅⁺), 65 (14.2, C₅H₅⁺), 43 (1.2, CH₃-CO⁺)

2', 2''', 4, 4', 4'', 4''', 6', 6'''-octahidroxi-3,3'''-bichalcona, 7

Se obtiene de acuerdo al método general 7, a partir de **217** (52 mg, 0.05 mmol) y *p*-TsOH (1.5 mg, 0.0087 mmol) por agitación a TA por 12 h. Se purifica por CC (hexanos→ AcOEt/MeOH 1/1). Rendimiento: 23 mg (85%).

sólido amarillo

PF: 133-136 °C

¹H-RMN (CDCl₃ / acetona-*d*₆, 400 MHz): δ = 13.99 (1H, s, 2'-OH), 7.81 (1H, d, $J_{βα} = 15.3$, H_β), 7.70 (1H, d, $J_{αβ} = 15.3$, H_α), 7.64 (1H, dd, $J_{65} = 8.6$, $J_{62} = 2.2$, H₆), 7.52 (1H, d, $J_{26} = 2.2$, H₂), 6.78 (1H, d, $J_{56} = 8.6$, H₅), 5.95 (2H, s, H_{3'} + H_{5'}).

¹³C-RMN (CDCl₃/ acetona-*d*₆, 100 MHz): δ = 191.9 (C=O), 167.9, 164.5 (C_{2'}, C_{4'}, C_{6'}), 159.3 (C₄), 151.8 (C₁), 143.0 (C_β), 131.6 (C₂), 128.6, 127.9 (C₃, C₅), 127.2 (C₆), 125.2 (C_α), 105.6 (C_{1'}), 94.3 (C_{3'} + C₅).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 544 (10.6, M⁺+2), 543 (18.4, M⁺+1), 542 (78.0, M⁺), 541 (32.0, M⁺-1), 524 (15.3, M⁺-H₂O), 515 (19.4, M⁺+H-CO), 391 (12.0, ^{0,2}B⁺ y ^{1,3}B⁺), 390 (100.0, ^{1,3}B⁺ - 1), 377 (39.4), 364 (9.8), 271 (10.5, M⁺/2), 179 (16.5), 153 (44.2, ^{1,3}A⁺), 125 (13.0, C₆H₃(OH)₂O⁺), 108 (7.5, ^{0,4}A⁺), 42 (2.6, ^{2,4}B⁺; O=C=CH₂)

Análisis elemental : C₃₀H₂₂O₁₀ teórico : C 66.42, H 4.09

hallado : C 66.21, H 3.85

(±) 5, 7, 4', 5'', 7'', 4'''- hexahidroxi-3',3'''-biflavanona (3',3'''-binaringenina), 8

Se obtiene de acuerdo al método general 3, a partir de **208** (108 mg, 0.1 mmol); en este caso se agita a T.A. por 6 h. Se purifica por CC (hexanos→ AcOEt/MeOH 1/1). Rendimiento: 43 mg (79%).

sólido blanco amarillento

PF: 235- 238 °C (desc.) (lit³⁵⁷: 241-243 °C, correspondiente al isómero R,R).

[α]_D²⁰ = 0 (c 0.1, CH₃OH)

$^1\text{H-RMN}$ (acetona- d_6 , 400 MHz): δ = 12.16 (1H, s, 5-OH), 8.06 (1H, s, 7-OH o 4'-OH), 8.02 (1H, s, 7-OH o 4'-OH), 7.03 (1H, s, $\text{H}_{2'}$), 6.87 - 6.85 (2H, m, $\text{H}_{5'}$ + $\text{H}_{6'}$), 5.96 (1H, d, $J_{86} = 2.1$, H_8), 5.94 (1H, d, $J_{68} = 2.1$, H_6), 5.40 (1H, dd, $J_{2,3ax} = 12.6$, $J_{2,3ec} = 3.1$ H_2), 3.13 (1H, dd, $J_{3ax,3ec} = 17.1$, $J_{3ax,2} = 12.6$, H_{3ax}), 2.73 (1H, dd, $J_{3ec,3ax} = 17.1$, $J_{3ec,2} = 3.1$ H_{3ec}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 196.7 (C=O), 166.9 (C_7), 163.8 (C_5), 162.8 (C_{8a}), 155.4 (C_4'), 130.1 (C_2), 129.5 (C_1'), 127.1 (C_6'), 126.0 (C_3'), 115.2 (C_5'), 102.1 (C_{4a}), 96.3 (C_6), 95.4 (C_8), 78.8 (C_2'), 42.4 (C_3').

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 544 (13.4, $\text{M}^+ + 2$), 543 (23.8, $\text{M}^+ + 1$), 542 (75.3, M^+), 541 (54.0, $\text{M}^+ - 1$), 524 (11.2, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 515 (26.6, $\text{M}^+ + \text{H} - \text{CO}$), 391 (16.7, $^{0,2}\text{B}^+$ y $^{1,3}\text{B}^+ + 1$), 390 (100.0, $^{1,3}\text{B}^+$), 377 (47.3), 364 (10.4), 271 (9.8, $\text{M}^+ / 2$), 179 (13.2), 153 (48.4, $^{1,3}\text{A}^+$), 125 (11.2, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2\text{O}^+$), 108 (8.4, $^{0,4}\text{A}^+$), 42 (2.0, $^{2,4}\text{B}^+$; $\text{O}=\text{C}=\text{CH}_2$)

Análisis elemental : $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{O}_{10}$ teórico : C 66.42, H 4.09
hallado : C 66.74, H 4.28

5, 7, 4', 5'', 7'', 4'''-hexahidroxi-3',3'''-biflavona (biapigenina), 9

Se obtiene de acuerdo al método general 7, a partir de **176** (62 mg, 0.1 mmol) y BBr_3 (1.8 mL de una solución 1M en CH_2Cl_2 , 1.8 mmol), se agita a T.A. por 7 días. Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt/MeOH 1/1). Rendimiento: 43 mg (79%).

sólido blanquecino.

PF: 269-270 °C

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ = 12.44 (1H, s, 5-OH), 8.75- 7.90 (2H, s. ancho, 7-OH + 4'-OH), 6.90- 6.82 (3H, m, $\text{H}_{2'}$ + $\text{H}_{5'}$ + $\text{H}_{6'}$), 5.95- 5.93 (2H, m, H_6 + H_8).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 182.0 (C=O), 163.7 (C_7), 163.2 (C_2), 161.8 (C_5), 158.2 (C_4'), 157.4 (C_{8a}), 129.5 (C_2'), 127.3 (C_6'), 125.7 (C_3'), 121.1 (C_1'), 116.2 (C_5'), 103.7 (C_{4a}), 103.2 (C_3), 98.1 (C_6), 94.0 (C_8)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 540 (11.0, $\text{M}^+ + 2$), 539 (33.2, $\text{M}^+ + 1$), 538 (100.0, M^+), 537 (24.8, $\text{M}^+ - 1$), 521 (9.4, $\text{M}^+ + 1 - \text{H}_2\text{O}$), 520 (15.4, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 511 (38.6, $\text{M}^+ + 1 - \text{CO}$), 497 (10.3, $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_2\text{O}$), 493 (11.3, $\text{M}^+ + 1 - \text{H}_2\text{O} - \text{CO}$), 389 (15.7, $^{0,2}\text{B}^+$), 387 (29.7, $^{1,3}\text{B}^+ + 1$), 386 (5.3, $^{1,3}\text{B}^+$), 269 (12.0, $\text{M}^+ / 2$), 153 (6.0, $^{1,3}\text{A}^+$), 152 (54.2, $^{1,3}\text{A}^+ - 1$), 125 (12.0, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2\text{O}^+$), 108 (4.3, $^{0,4}\text{A}^+$), 42 (1.3, $^{2,4}\text{B}^+$, $\text{O}=\text{C}=\text{CH}_2$).

Análisis elemental : $\text{C}_{30}\text{H}_{18}\text{O}_{10}$ teórico : C 66.92, H 3.37
hallado : C 67.24, H 3.20

3, 5, 7, 4', 3'', 5'', 7'', 4'''-octahidroxi-3',3'''-biflavona, 11

Se obtiene de acuerdo al método general 7, a partir de **187** (65 mg, 0.1 mmol), BBr_3 (1.8 mmol) y se agita a T.A. por 72 h. Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt/MeOH 1/1). Rendimiento: 46 mg (81%).

sólido blanquecino.

PF: 234 - 236.5 °C

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ = 12.45 (1H, s, 5-OH), 10.73 (1H, s, OH), 9.53 (1H, s, OH), 8.27 (1H, s, OH-3), 7.67 (1H, d, $J_{2'6'} = 2.2$, $\text{H}_{2'}$), 7.53 (1H, d, $J_{6'5'} = 8.5$, $J_{6'2'} = 2.2$, $\text{H}_{6'}$), 6.88 (1H, d, $J_{5'6'} = 8.5$, $\text{H}_{5'}$), 6.39 (1H, d, $J_{86} = 2.0$, H_8), 6.17 (1H, d, $J_{68} = 2.0$, H_6).

^{13}C -RMN (acetona- d_6 , 100 MHz): δ = 176.6 (C=O), 165.0 (C_{8a}), 162.4 ($\text{C}_4 + \text{C}_7$), 157.8 (C_5), 148.4 (C_2), 145.8 (C_1), 136.8 (C_3), 132.8 (C_3), 130.5 (C_2), 126.2, 125.8 (C_5 , C_6), 104.2 (C_{4a}), 99.2 (C_6), 94.5 (C_8).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 572 (10.3, $\text{M}^+ + 2$), 571 (28.6, $\text{M}^+ + 1$), 570 (100.0, M^+), 569 (33.4, $\text{M}^+ - 1$), 553 (11.4, $\text{M}^+ + \text{H} - \text{H}_2\text{O}$), 552 (14.8, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 543 (64.6, $\text{M}^+ + \text{H} - \text{CO}$), 525 (19.5, $\text{M}^+ - 1 - \text{H}_2\text{O} - \text{CO}$), 515 (34.1, $\text{M}^+ + \text{H} - 2\text{CO}$), 431 (12.4, $\text{M}^+ + \text{H} - 2\text{CO} - \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_2$), 417 (19.0, $^{1,3}\text{B}^+ - 2\text{H}$), 405 (17.6, $^{0,2}\text{B}^+$), 285 (15.6, $\text{M}^+ / 2$), 165 (73.5, $^{0,2}\text{A}^+$), 153 (79.6, $^{1,3}\text{A}^+$), 152 (23.4, $^{1,3}\text{A}^+ - 1$), 137 (16.9, $^{0,2}\text{A}^+ - \text{CO}$).

Análisis elemental : $\text{C}_{30}\text{H}_{18}\text{O}_{12}$ teórico: C 63.16, H 3.18
hallado: C 63.02, H 3.27

2', 2'', 4,4',4'',4''', 6',6'''-octahidroxi-3,3''-bidihidrobichalcona, 12

Se obtiene de acuerdo al método general 8, a partir de **189** (108 mg, 0.1 mmol). Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt / MeOH 1/1). Rendimiento: 44 mg (81%).

sólido blanquecino.
PF: 155.5 -158 °C

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 13.95 (1H, s, 2'-OH), 6.75 (1H, d, $J_{65} = 8.2$, H_6), 6.69 (1H, s, ancho, H_2), 6.41 (1H, d, $J_{56} = 8.1$, H_5), 6.17 (1H, d, $J_{5'3'} = 1.8$, $\text{H}_{5'}$), 6.09 (1H, d, $J_{3'5'} = 1.8$, $\text{H}_{3'}$), 3.23 (2H, t, $J_{\alpha\beta} = 7.8$, $\text{CH}_{2\alpha}$), 2.81 (2H, t, $J_{\beta\alpha} = 7.7$, $\text{CH}_{2\beta}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 204.5 (C=O), 167.6 (C_6), 164.9 (C_4), 161.8 (C_2), 148.9 (C_4), 135.4 (C_1), 135.0 (C_2), 127.34 (C_3), 127.30 (C_6), 115.6 (C_5), 106.1 (C_1), 94.9 (C_5), 92.4 (C_3), 45.9 ($\text{CH}_{2\alpha}$), 29.8 ($\text{CH}_{2\beta}$).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 548 (3.2, $\text{M}^+ + 2$), 547 (11.4, $\text{M}^+ + 1$), 546 (22.0, M^+), 545 (3.7, $\text{M}^+ - 1$), 528 (18.3, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 527 (20.0, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{H}$), 421 (2.3), 393 (76.4), 379 (43.8), 273 (8.2, $\text{M}^+ / 2$), 210 (10.1), 153 (100.0, $\text{C}_6\text{H}_2(\text{OH})_3\text{CO}^+$), 152 (38.4, $(\text{C}_6\text{H}_2(\text{OH})_3\text{CO} - 1)^+$), 125 (8.3, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2\text{O}^+$), 97 (5.6, $\text{C}_5\text{H}_3(\text{OH})_2^+$), 42 (2.4, $\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$)

Análisis elemental : $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{O}_{10}$ teórico : C 65.93, H 4.79
hallado : C 66.25, H 5.03

2'-hidroxi-4-metoxichalcona, 16

Se obtiene de acuerdo al método general 1, a partir de **14** (1.36 g, 10 mmol) y **15** (1.36 g, 10 mmol). Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 2.26 g (89%)

sólido amarillo.
PF: 83-84 °C (lit⁹⁸² : 83-85 °C)

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 12.92 (1H, s, 2'-OH), 7.90 (1H, dd, $J_{6'5'} = 8.0$, $J_{6'4'} = 1.4$, H_6), 7.89 (1H, d, $J_{\beta\alpha} = 15.5$, H_β), 7.63 - 7.57 (2H, m, $\text{H}_2 + \text{H}_6$), 7.52 (1H, d, $J_{\alpha\beta} = 15.4$, H_α), 7.47 (1H, ddd, $J_{4'5'} = 7.2$, $J_{5'6'} = 8.4$, $J_{4'6'} = 1.5$, $\text{H}_{4'}$), 7.01 (1H, dd, $J_{3'4'} = 8.4$, $J_{3'5'} = 0.8$, $\text{H}_{3'}$), 6.88 - 6.96 (3H, m, $\text{H}_3 + \text{H}_5 + \text{H}_{5'}$), 3.85 (s, 3H, OMe).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 193.6 (C=O), 163.5 (C_2), 162.0 (C_4), 145.3 (C_β), 136.1 (C_4), 130.5 ($\text{C}_2 + \text{C}_6$), 129.5 (C_6), 127.3 (C_1), 120.1 (C_1), 118.7 (C_5), 118.5 (C_3), 117.6 (C_α), 114.5 ($\text{C}_3 + \text{C}_5$), 55.4 (OMe).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 256 (1.2, $M^+ + 2$), 255 (11.9, $M^+ + 1$), 254 (73.2, M^+), 253 (64.4, $M^+ - 1$), 239 (7.1, $M^+ - CH_3$), 237 (11.6, $M^+ + 1 - H_2O$), 223 (6.0, $M^+ + 1 - H_2O - CH_3$), 165 (5.8), 161 (11.7, $CH_3OC_6H_4CH=CHCO^+$), 147 (16.4, ruptura BC), 135 (10.5, $^{1,3}B^+$), 134 (100.0, $^{1,3}B^+$), 133 (10.6, $^{1,3}B^+ - 1$), 121 (50.3, $C_6H_4(OH)CO^+$ y $CH_3OC_6H_4CH_2^+$), 120 (3.6), 119 (10.9, $C_5H_5CH=CHCO^+$), 118 (6.7), 108 (14.8, ruptura BC), 93 (7.1, $C_6H_5O^+$), 91 (4.5, $C_5H_5CH=CH_2^+$), 90 (5.2), 89 (7.1), 79 (1.7), 77 (6.4, $C_6H_5^+$), 76 (2.6), 65 (12.7, $C_5H_5^+$), 63 (5.4).

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) = 2870, 1635 (C=O), 1610, 1560, 1500.

4'-metoxiflavanona, 17

Se obtiene de acuerdo al método general 2a, a partir de **16** (254 mg, 1 mmol). Se purifica por CC (hexanos/ CH_2Cl_2 / AcOEt 5/5/1). Rendimiento: 198 mg (78%)

sólido amarillo pálido

PF: 88.3- 89.8 °C (lit: 85 °C,⁶¹⁹ 91-92 °C¹¹⁴²)

1H -RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7.93 (1H, dd, $J_{5,6} = 7.7$, $J_{5,7} = 1.8$, H_5), 7.50 (1H, ddd, $J_{7,6} \sim J_{7,8} = 7.8$, $J_{7,5} = 1.7$, H_7), 7.44-7.37 (2H, m, $H_2 + H_6$), 7.06- 7.02 (2H, m $H_6 + H_8$), 6.98-6.95 (2H, m, $H_3 + H_5$), 5.43 (1H, dd, $J_{2,3ax} = 13.3$, $J_{2,3ec} = 2.7$, H_2), 3.83 (3H, s, OMe), 3.10 (1H, dd, $J_{3ax,3ec} = 16.8$, $J_{2,3ax} = 13.3$, H_{3ax}), 2.86 (1H, dd, $J_{3ax,3ec} = 16.8$, $J_{2,3ec} = 2.6$, H_{3ec})

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ = 192.2 (C=O), 161.6 (C_{8a}), 160.0 ($C_{4'}$), 136.1 (C_7), 130.8 ($C_{1'}$), 127.7 ($C_{3'}$ + C_5), 127.0 (C_5), 121.5 (C_6), 120.9 (C_{4a}), 118.1 (C_8), 114.2 ($C_{2'}$ + C_6'), 79.4 (C_2), 55.4 (OMe), 44.5 (C_3)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 256 (0.5, $M^+ + 2$), 255 (5.9, $M^+ + 1$), 254 (40.0, M^+) 253 (36.2, $M^+ - 1$), 239 (4.0, $M^+ - CH_3$), 237 (7.5, $M^+ + 1 - H_2O$), 223 (3.4, $M^+ + 1 - H_2O - CH_3$), 211 (3.5), 165 (4.6), 161 (7.9, $CH_3OC_6H_4CH=CHCO^+$), 147 (11.0, ruptura BC), 135 (11.3, $^{1,3}B^+$), 134 (100.0, $^{1,3}B^+$), 133 (10.5, $^{1,3}B^+ - 1$), 122 (5.0), 121 (50.2, $C_6H_4(OH)CO^+$ y $CH_3OC_6H_4CH_2^+$), 120 (5.2), 119 (14.8, $C_5H_5CH=CHCO^+$), 118 (7.7), 108 (20.6, ruptura BC), 106 (1.0), 93 (12.3, $C_6H_5O^+$), 92 (10.9), 91 (11.3, $C_5H_5CH=CH_2^+$), 90 (12.7), 89 (17.1), 79 (4.7, $C_5H_5CH_2^+$), 77 (16.8, $C_6H_5^+$), 76 (7.1), 65 (31.4, $C_5H_5^+$), 64 (11.7), 63 (16.9), 43 (1.7), 41 (3.1).

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) = 1680 (C=O), 1590, 1500

3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-1-(2-hidroxifenil)-1-propanona, 18¹¹⁴³

(2'-hidroxi-4-metoxi- β -hidroxidihidrochalcona)

1H -RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 12.97 (1H, s, OH), 7.85 (1H, dd, $J_{6'5'} = 7.9$, $J_{6'4'} = 1.1$, $H_{6'}$), 7.65 - 7.53 (2H, m, $H_2 + H_6$), 7.30 (1H, ddd, $J_{4'5'} = 7.0$, $J_{4'3'} = 8.1$, $J_{4'6'} = 1.3$, $H_{4'}$), 7.13 - 6.92 (4H, m, $H_3 + H_5 + H_{3'} + H_{5'}$), 5.28 (1H, dd, $J_{\beta,\alpha1} = 7.2$, $J_{\beta,\alpha2} = 4.9$, H_β), 3.65 (1H, s. ancho, OH), 3.36-3.32 (2H, m, $H_{\alpha1} + H_{\alpha2}$), 3.83 (s, 3H, OMe).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ = 191.9 (C=O), 164.5 ($C_{2'}$), 160.0 ($C_{4'}$), 136.2 ($C_{6'} + C_{1'}$), 133.0 ($C_{4'}$), 131.5 ($C_2 + C_6$), 121.3, 121.2, 119.6 ($C_{1'}$, $C_{3'}$, $C_{5'}$), 114.0 ($C_3 + C_5$), 70.3 (C_β), 55.8 (OMe), 47.3 (C_α).

La asignación de las señales de 1H y ^{13}C -RMN se realiza considerando la numeración correspondiente a una dihidrochalcona.

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 274 (4.5, $M^+ + 2$), 273 (15.4, $M^+ + 1$), 272 (M^+ , 25.1), 254 (50.2, $M^+ - H_2O$), 253 (38.4, $M^+ - H_2O - 1$), 239 (2.4, $M^+ - H_2O - CH_3$), 147 (11.0, ruptura BC), 135 (10.5, $^{1,3}B^+$),

134 (100.0, $^{1,3}\text{B}$), 121 (21.4, $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CO}^+$ y $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$), 108 (8.6, ruptura BC), 93 (4.3, $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^+$).

1,5-bis(2-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)-1,5-pentanodiona, 19

sólido blanco

PF: 117-119 °C (lit^{852,1144} : 114.5-118.6 °C)

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 12.22 (2H, s, OH), 7.88–7.85 (2H, m, $\text{H}_2 + \text{H}_6$), 7.87 (2H, dd, $J_{6'5'} = 8.1$, $J_{6'4'} = 1.6$, H_6'), 7.65–7.63 (2H, m, $\text{H}_3 + \text{H}_5$), 7.49–7.46 (2H, m, H_4'), 6.99–6.91 (4H, m, H_3'), 4.05–3.95 (1H, m, $-\text{CH}(\text{CH}_2)_2$), 3.65 (s, 3H, OCH_3), 3.60–3.56 (4H, m, CH_2).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 197.9 ($\text{C}=\text{O}$), 162.9 (C_2'), 160.0 (C_4), 137.9 (C_6'), 134.1, 133.0 (C_1 , C_4'), 130.2 ($\text{C}_2 + \text{C}_6$), 121.3, 120.0, 118.7 (C_1' , C_3' , C_5'), 117.2 ($\text{C}_3 + \text{C}_5$), 56.0 (OMe), 49.0 (CH_2), 41.2 (CH).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 392 (2.3, $\text{M}^+ + 2$), 391 (23.8, $\text{M}^+ + 1$), 390 (58.4, M^+), 254 (79.4, $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{COCH}_3$), 147 (33.6, ruptura BC), 121 (100.0, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OHCO}^+$), 93 (12.4, $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^+$), 65 (11.2, C_5H_5^+).

Análisis elemental : $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_5$ teórico : C 73.83, H 5.68
hallado : C 74.14, H 5.55

4-benciloxibenzaldehído, 25

Se prepara de acuerdo al método general 9, a partir de **13** (12.2 g, 0.1 mol) y BnCl (13.9 g, 0.11 mol). Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 20.3 g (96%).

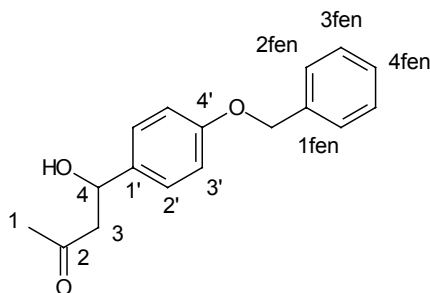
sólido blanco

PF: 71-73 °C (lit: 71-72 °C)^{1145,1146}

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 9.88 (1H, s, CHO), 7.85–7.81 (2H, m, $\text{H}_2 + \text{H}_6$), 7.44–7.33 (5H, m, fenilo), 7.09–7.06 (2H, m, $\text{H}_3 + \text{H}_5$), 5.15 (2H, s, CH_2).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 191.1 (CHO), 164.2 (C_4), 136.4 ($\text{C}_{1\text{fenilo}}$), 132.4 ($\text{C}_2 + \text{C}_6$), 130.6 (C_1), 129.1 ($(\text{C}_2 + \text{C}_6)_{\text{fenilo}}$), 128.7 ($\text{C}_{4\text{fenilo}}$), 127.9 ($(\text{C}_3 + \text{C}_5)_{\text{fenilo}}$), 115.6 ($\text{C}_3 + \text{C}_5$), 70.7 (CH_2).

4-hidroxi-4-[4-(benciloxifenil)]- 2-butanona, 26¹¹⁴⁷



sólido blanco

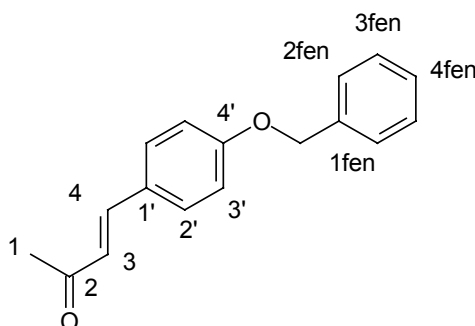
PF: 95-97 °C.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.44 - 7.31 (5H, m, fenilo), 7.30 - 7.24 (2H, m, $\text{H}_2 + \text{H}_6$), 6.96 - 6.92 (2H, m, $\text{H}_3' + \text{H}_5'$), 5.08 (1H, dd, $J_{4,3a} = 9.1$, $J_{4,3b} = 3.5$, H_4), 5.04 (1H, s, CH_2), 3.23 (1H, s, OH), 2.86 (1H, dd, $J_{3a,3b} = 17.3$, $J_{3a,4} = 9.2$, H_{3a}), 2.76 (1H, dd, $J_{3b,3a} = 17.3$, $J_{3b,4} = 3.3$, H_{3b}), 2.16 (3H, s, CH_3).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 209.4$ (C=O), 158.8 (C_4), 137.4, 135.7 ($\text{C}_{1\text{fenilo}}$, $\text{C}_{1'}$), 129.1, 128.4, 127.8, 127.4 ($\text{C}_{2'}$, $\text{C}_{6'}$, (C_2 - C_4) $_{\text{fenilo}}$), 115.3 (C_3 + C_5), 70.5 (Ar- CH_2 -O), 69.9 (CHOH), 52.4 (CH_2 -CO-), 31.1 (CH_3).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 270 (2.6, M^+), 252 (3.6, $\text{M}^+ - 18$), 91 (100.0, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$), 65 (9.8, C_5H_5^+), 43 (7.8, $\text{CH}_3\text{-CO}^+$).

(E)-4-[4-(benciloxi)fenil]-3-buten-2-ona, **27**⁹⁰¹



sólido amarillo
PF: 72 - 73.5 °C

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.50$ -7.31 (8H, m, fenilo + H_4 + $\text{H}_{2'}$ + $\text{H}_{6'}$), 7.00- 6.97 (2H, m, $\text{H}_{3'}$ + H_5'), 6.60 (1H, d, $J_{34} = 16.2$, H_3), 5.10 (2H, s, CH_2), 2.35 (3H, s, CH_3).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 198.1$ (C=O), 159.2 (C_4), 144.0 (C_β), 136.4 ($\text{C}_{1\text{fenilo}}$), 129.8 (C_2 + C_6), 128.0 ((C_2 + C_6) $_{\text{fenilo}}$), 127.4 ($\text{C}_{4\text{fenilo}}$), 126.9 ((C_3 + C_5) $_{\text{fenilo}}$), 126.7 (C_1), 126.3 (C_α), 114.3 (C_3 + C_5), 70.3 (CH_2), 27.1 (CH_3)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 253 (2.0, $\text{M}^+ + 1$), 252 (10.6, M^+), 91 (100.0, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$), 65 (7.6, C_5H_5^+).

2'-hidroxi-4-benciloxichalcona, **28**

Se obtiene de acuerdo al método general 1 a partir de **14** (1.36 g, 10 mmol) y **25** (2.12 g, 10 mmol). Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 2.8 g (85%)

Sólido amarillo.
PF: 110-111.5 °C (lit: 112-113 °C)^{1148,1149}

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 12.90$ (1H, s, 2'-OH), 7.90 (1H, dd, $J_{6'5'} = 7.8$, $J_{6'4'} = 1.4$, $\text{H}_{6'}$), 7.89 (1H, d, $J_{\beta\alpha} = 15.7$, H_β), 7.64 - 7.61 (2H, m, H_2 + H_6), 7.53 (1H, d, $J_{\alpha\beta} = 15.4$, H_α), 7.48 (1H, ddd, $J_{4'5'} = 7.3$, $J_{4'3'} = 8.3$, $J_{4'6'} = 1.6$, $\text{H}_{4'}$), 7.15 - 7.34 (5H, m, fenilo), 7.04 - 7.01 (3H, m, H_3 + H_5 + $\text{H}_{3'}$), 6.93 (1H, ddd, $J_{5'6'} = 8.1$, $J_{5'4'} = 7.1$, $J_{5'3'} = 1.0$, $\text{H}_{5'}$), 5.12 (2H, s, CH_2).

1- (2-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)-1-propanol, **29**

sólido blanco.
PF: 154-157 °C

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 12.67$ (1H, s, OH), 7.28 (1H, d, $J_{6'5'} = 7.1$, $\text{H}_{6'}$), 7.10 - 7.05 (2H, m, H_2 + H_6), 7.01 (1H, d, $J_{4'3'} = 7.9$, $J_{4'5'} = 7.7$, $\text{H}_{4'}$), 6.79 (1H, dd, $J_{5'6'} = 7.1$, $J_{5'4'} = 7.7$, $\text{H}_{5'}$), 6.75 - 6.70

(2H, m, H₃ + H₅), 6.65 (1H, d, $J_{3'4'} = 8.2$, H_{3'}), 5.02 - 4.78 (1H, m, CHOH), 3.76 - 3.54 (2H, m, CH_{2α}), 3.21 - 3.02 (2H, m, CH_{2β})

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 155.2 (C_{2'}), 154.0 (C₄), 133.4 (C₁), 130.0 (C₂ + C₆), 128.6 (C_{4'}), 128.4 (C_{6'}), 127.6 (C_{1'}), 119.3 (C_{5'}), 115.2 (C_{3'}), 115.0 (C₃ + C₅), 66.1 (CHOH), 37.2 (C_α), 34.3 (C_β).

La asignación de las señales de ¹H y ¹³C-RMN se realiza considerando la numeración correspondiente a una dihidrochalcona.

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 244 (13.4, M⁺), 243 (1.5, M⁺ - 1), 226 (34.5, M⁺ - H₂O), 149 (2.4, C₆H₄(OH)CH₂CH₂CO⁺) 121 (100.0, C₆H₄(OH)CO⁺ y C₆H₄(OH)CH₂CH₂⁺), 107 (33.2, C₆H₄(OH)CH₂⁺), 93 (14.5, C₆H₅O⁺), 77 (10.2, C₆H₅⁺), 65 (11.2, C₅H₅⁺).

Análisis elemental : C₁₅H₁₆O₃ teórico : C 73.75, H 6.60
hallado : C 73.48, H 5.82

2'-hidroxi-4-benciloxidihidrochalcona, 30

(1-(2-hidroxifenil)-3-(4-benciloxifenil)-1-propanona)

sólido blanco.

PF: 78- 80.5 °C

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 12.28 (1H, s, 2'-OH), 7.72 (1H, dd, $J_{6'4'} = 1.5$, $J_{6'5'} = 8.0$, H_{6'}), 7.46 - 7.34 (5H, m, fenilo), 7.32 - 7.28 (1H, m, H_{4'}), 7.18 - 7.10 (2H, m, H₂ + H₆), 6.96 (1H, d, $J_{3'4'} = 8.4$, H_{3'}), 6.92 - 6.89 (2H, m, H₃ + H₅), 6.85 (1H, ddd, $J_{5'3'} = 1.1$, $J_{5'4'} = 7.1$, $J_{5'6'} = 8.1$, H_{5'}), 5.03 (2H, s, O-CH₂-Ar), 3.27 (2H, t, $J_{αβ} = 7.6$, CH_{2α}), 3.00 (2H, t, $J_{βγ} = 7.6$, CH_{2β})

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 205.5 (C=O), 162.5 (C_{2'}), 157.4 (C₄), 137.1 (C₁fenilo), 136.3 (C_{4'}), 133.0 (C₁), 129.8 (C_{6'}), 129.3 (C₂ + C₆), 128.6 (C₂ + C₆)fenilo), 127.9 (C₄fenilo), 127.4 (C₃ + C₅)fenilo), 119.3 (C_{1'}), 118.9 (C_{5'}), 118.6 (C_{3'}), 115.0 (C₃ + C₅), 70.1 (O-CH₂-Ar), 40.2 (CH_{2α}), 29.2 (CH_{2β}).

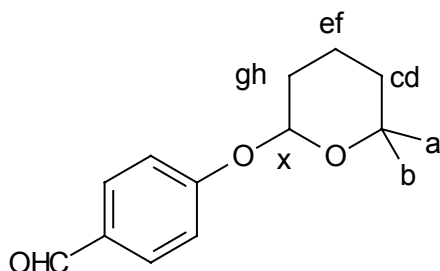
EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 334 (0.5, M⁺ + 2), 333 (2.7, M⁺ + 1), 332 (11.9, M⁺), 241 (0.2, M⁺ - C₆H₅CH₂⁺), 121 (13.1, C₆H₄(OH)CO⁺ y C₆H₄(OH)CH₂CH₂⁺), 107 (1.7, C₆H₄(OH)CH₂⁺), 93 (2.9, C₆H₅O⁺), 92 (8.7), 91 (100.0, C₆H₅CH₂⁺), 77 (2.2, C₆H₅⁺), 65 (11.0, C₅H₅⁺).

Análisis elemental : C₂₂H₂₀O₃ teórico : C 79.50, H 6.06
hallado : C 79.60, H 5.90

4-tetrahidropiraniloxibenzaldehído, 31^{546,1150}

Se obtiene de acuerdo al método general 2a, a partir de **13** (12.2 g, 0.1 mol) y DHP (10.5 g, 0.125 mol, 11.4 mL). Se purifica por CC (hexanos→ AcOEt/hexanos 1/9). Rendimiento: 19.6 g (95%)

Las asignaciones de H y C del residuo tetrahidropiranilo se realizan según el siguiente esquema:



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 9.87$ (1H, s, CHO), 7.82 - 7.80 (2H, m, $\text{H}_2 + \text{H}_6$), 7.16 - 7.14 (2H, m, $\text{H}_3 + \text{H}_5$), 5.52 (1H, t, $J = 3.0$, H_x), 3.86 - 3.80 (1H, m, H_a o H_b), 3.64 - 3.60 (1H, m, H_a o H_b), 2.02 - 1.99 (1H, H_c o H_d), 1.89 - 1.86 (2H, m, $\text{H}_g + \text{H}_h$), 1.72 - 1.58 (3H, m, $\text{H}_e + \text{H}_f + (\text{H}_c$ o $\text{H}_d)$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 190.6$ (C=O), 162.0 (C_4), 131.6 ($\text{C}_2 + \text{C}_6$), 130.3 (C_1), 116.3 ($\text{C}_3 + \text{C}_5$), 96.0 (C_x), 61.8 (C_{ab}), 29.9 (C_{gh}), 24.8 (C_{cd}), 18.2 (C_{ef}).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 206 (1.1, M^+), 122 (27.0), 121 (38.4, $\text{OHC-C}_6\text{H}_4\text{O}^+$), 93 (12.9, $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^+$), 85 (100.0, $\text{C}_5\text{H}_9\text{O}^+$), 84 (16.7), 77 (3.0, C_6H_5^+), 67 (19.1), 65 (17.1, C_5H_5^+), 57 (20.3), 43 (17.1), 41 (20.5).

2'-hidroxi-4-tetrahidropiraniloxichalcona, **32**¹¹⁵¹

Se obtiene de acuerdo al método general 2b a partir de **14** (1.36 g, 10 mmol) y **31** (2.06 g, 10 mmol). Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt/ CH_2Cl_2 / hexanos 1:5:5). Rendimiento: 2.82 g (87%)

Sólido amarillo.
PF: 107-109 °C

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 12.90$ (1H, s, 2'-OH), 7.91 (1H, dd, $J_{6'5'} = 8.0$, $J_{6'4'} = 1.6$, $\text{H}_{6'}$), 7.90 (1H, d, $J_{\beta\alpha} = 15.4$, H_β), 7.62 - 7.59 (2H, m, $\text{H}_2 + \text{H}_6$), 7.54 (1H, d, $J_{\alpha\beta} = 15.4$, H_α), 7.48 (1H, ddd, $J_{4'3'} = 8.3$, $J_{4'5'} = 7.2$, $J_{4'6'} = 1.6$, $\text{H}_{4'}$), 7.11 - 7.08 (2H, m, $\text{H}_3 + \text{H}_5$), 7.02 (1H, dd, $J_{3'4'} = 8.4$, $J_{3'5'} = 1.0$, $\text{H}_{3'}$), 6.93 (1H, ddd, $J_{5'6'} = 8.2$, $J_{5'4'} = 7.1$, $J_{5'3'} = 1.1$, $\text{H}_{5'}$), 5.50 (1H, t, $J = 3.1$, H_x), 3.91 - 3.85 (1H, m, H_a o H_b), 3.65 - 3.60 (1H, m, H_a o H_b), 2.07 - 1.90 (1H, m, H_e o H_f), 1.90 - 1.86 (2H, m, $\text{H}_g + \text{H}_h$), 1.73 - 1.60 (3H, m, $\text{H}_c + \text{H}_d + \text{H}_e$ o H_f).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 193.7$ (C=O), 163.6 ($\text{C}_{2'}$), 159.6 (C_4), 145.4 (C_β), 136.1 ($\text{C}_{4'}$), 130.4 ($\text{C}_2 + \text{C}_6$), 129.5 ($\text{C}_{6'}$), 128.1 (C_1), 120.2 ($\text{C}_{5'}$), 118.7 ($\text{C}_{3'}$), 118.6 (C_α), 117.9 ($\text{C}_{1'}$), 116.9 ($\text{C}_3 + \text{C}_5$), 96.2 (C_x), 62.1 (C_{ab}), 30.2 (C_{gh}), 25.1 (C_{cd}), 18.6 (C_{ef}).

1,5-bis(2-hidroxifenil)-3-(4-hidroxifenil)-1,5-pentanodiona, **38**¹¹⁴⁴

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 12.25$ (2H, s, OH), 7.87-7.83 (2H, m, $\text{H}_2 + \text{H}_6$), 7.88 (2H, dd, $J_{6'5'} = 8.1$, $J_{6'4'} = 1.5$, $\text{H}_{6'}$), 7.60-7.55 (2H, m, $\text{H}_3 + \text{H}_5$), 7.48-7.46 (2H, m, $\text{H}_{4'}$), 6.98-6.91 (4H, m, $\text{H}_{3'}$), 4.00-3.95 (1H, m, $-\text{CH}(\text{CH}_2)_2$), 3.59-3.54 (4H, m, CH_2).

3-metoxi-4-benciloxibenzaldehído, **47**¹¹⁵²

Se prepara de acuerdo al método general 9, a partir de **44** (1.52 g, 10 mmol) y BnCl (1.39 g, 1,1 mmol). Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 2.30 g (95%)

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 9.82$ (1H, s, CHO), 7.44-7.30 (7H, m, $\text{H}_2 + \text{H}_6 + \text{fenilo}$), 6.98 (1H, d, $J_{56} = 8.2$, H_5), 5.23 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 3.93 (s, 3H, OCH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 190.7$ (CHO), 153.6 (C_4), 150.1 (C_3), 136.0 ($\text{C}_{1\text{fenilo}}$), 130.3 (C_1), 128.6 ($\text{C}_{4\text{fenilo}}$), 128.1 ($(\text{C}_2 + \text{C}_6)_{\text{fenilo}}$), 127.1 ($(\text{C}_3 + \text{C}_5)_{\text{fenilo}}$), 126.4 (C_6), 112.4 (C_5), 109.5 (C_2), 70.8 (CH_2), 56.0 (CH_3)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 243 (1.8, $\text{M}^+ + 1$), 242 (9.5, M^+), 92 (8.3), 91 (100.0, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$), 65 (7.2, C_5H_5^+).

3-benciloxi-4-metoxibenzaldehído, 48^{1152,1153}

Se prepara de acuerdo al método general 9, a partir de **45** (1.52 g, 10 mmol) y BnCl (1.39 g, 1,1 mmol). Se purifica por CC (hexanos→ AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 2.25 g (93%)

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 9.82 (1H, s, CHO), 7.47-7.12 (7H, m, H₂ + H₆ + fenilo), 6.98 (1H, d, J₅₆ = 8.2, H₅), 5.19 (2H, s, CH₂-Ar), 3.95 (s, 3H, OCH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 191.5 (CHO), 155.9 (C₄), 149.6 (C₃), 137.1 (C₁fenilo), 130.8 (C₁), 129.4, 128.9, 128.3, 127.6 (C₆ + (C₂ - C₆)_{fenilo}), 112.4, 111.6 (C₃, C₅), 71.7 (CH₂), 57.0 (CH₃)

2-benciloxibenzaldehído, 49

Se prepara de acuerdo al método general 9, a partir de **46** (1.22 g, 10 mmol) y BnCl (1.39 g, 1,1 mmol). Se purifica por CC (hexanos→ AcOEt/hexanos 1/9). Rendimiento 1.80 g (85%)

sólido incoloro

PF: 45-49 °C (lit: 47-48 °C)⁸⁰⁹

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 9.92 (1H, s, CHO), 6.82 -7.35 (9H, m, ArH), 4.97 (2H, s, O-CH₂)

4-*n*-butiloxibenzaldehído, 50¹¹⁵⁴

Se prepara de acuerdo al método general 9, a partir de **13** (1.22 g, 10 mmol) y *n*-C₄H₉Br (1.51 g, 11 mmol). Se purifica por CC (hexanos→ AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 1.66 g (94%)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 9.86 (1H, s, CHO), 7.82-7.79 (2H, m, H₂ + H₆), 6.98-6.96 (2H, m, H₃ + H₅), 4.02 (2H, t, O-CH₂, J = 6.5), 1.82 - 1.75 (2H, m, O-CH₂-CH₂), 1.52-1.45 (2H, m, CH₂-CH₃), 0.99-0.96 (3H, m, CH₃).

4-*n*-hexiloxibenzaldehído, 51¹¹⁵⁵

Se prepara de acuerdo al método general 9, a partir de **13** (1.22 g, 10 mmol) y *n*-C₆H₁₃Cl (1.32 g, 11 mmol). Se purifica por CC (hexanos→ AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 1.89 g (92%)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 9.86 (1H, s, CHO), 7.82-7.79 (2H, m, H₂ + H₆), 6.99-6.96 (2H, m, H₃ + H₅), 4.02 (2H, t, O-CH₂, J = 6.6), 1.83 - 1.76 (2H, m, O-CH₂-CH₂), 1.49-1.42 (2H, m, O-CH₂-CH₂-CH₂), 1.36 - 1.31 (4H, m, CH₂-CH₂-CH₃), 0.92-0.89 (3H, m, CH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 190.7 (CHO), 164.3 (C₄), 131.9 (C₂ + C₆), 129.8 (C₁), 114.8 (C₃ + C₅), 68.5 (O-CH₂), 31.5 (CH₂-CH₂-CH₃), 29.0 (O-CH₂-CH₂), 25.6 (O-CH₂-CH₂-CH₂), 22.6 (CH₂-CH₃), 14.0 (CH₃).

4-*n*-noniloxibenzaldehído, 52¹¹⁵⁶

Se prepara de acuerdo al método general 9, a partir de **13** (1.22 g, 10 mmol) y *n*-C₉H₁₉Cl (1.78 g, 11 mmol). Se purifica por CC (hexanos→ AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 2.20 g (89%)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 9.87 (1H, s, CHO), 7.83-7.80 (2H, m, H₂ + H₆), 6.99-6.97 (2H, m, H₃ + H₅), 4.03 (2H, t, J = 6.6, O-CH₂), 1.84 - 1.77 (2H, m, O-CH₂-CH₂), 1.48-1.43 (2H, m, O-CH₂-CH₂-CH₂), 1.43 - 1.20 (10H, m, (CH₂)₅-CH₃), 0.90-0.87 (3H, m, CH₃).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 190.7 (CHO), 164.3 (C_4), 132.0 ($\text{C}_2 + \text{C}_6$), 129.8 (C_1), 114.8 ($\text{C}_3 + \text{C}_5$), 68.5 (O-CH₂), 31.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 29.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 29.4 (O-CH₂-CH₂-CH₂- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 29.2 (O-CH₂- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 29.1 (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 26.0 (O-CH₂-CH₂- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 22.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$), 14.1 (CH_3).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 250 (1.5, $\text{M}^+ + 2$), 249 (12.5, $\text{M}^+ + 1$), 248 (64.4, M^+), 123 (100.0), 122 (83.6), 121 (64.9, $\text{OHC-C}_6\text{H}_4\text{O}^+$), 97 (10.0), 85 (16.7, $\text{C}_6\text{H}_{13}^+$), 84 (10.1), 71 (29.2, $\text{C}_5\text{H}_{11}^+$), 70 (16.5), 69 (13.2), 65 (9.9, C_5H_5^+), 57 (31.8, C_4H_9^+), 56 (14.9), 55 (26.7), 43 (48.2, C_3H_7^+), 41 (25.8).

2'-hidroxi-4'-benciloxiacetofenona, **54**¹¹⁵⁷

Se prepara de acuerdo al método general 9, a partir de **53** (1.52 g, 10 mmol) y BnCl (1.39 g, 11 mmol). Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 2.25 g (93%)

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 12.70 (1H, s, 2'-OH), 7.63 (1H, d, $J_{6'5'} = 8.2$, $J_{6'4'} = 0.9$, $\text{H}_{6'}$), 7.42 - 7.32 (5H, m, fenilo), 6.53 - 6.50 (2H, m, $\text{H}_{3'} + \text{H}_{5'}$), 5.09 (2H, s, CH_2), 2.55 (3H, s, CO-CH₃)

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 202.5 (C=O), 165.2 ($\text{C}_{2'} + \text{C}_{4'}$), 135.9 ($\text{C}_{1\text{fenilo}}$), 132.3 ($\text{C}_{6'}$), 128.7 ($(\text{C}_3 + \text{C}_5)_{\text{fenilo}}$), 128.3 ($\text{C}_{4\text{fenilo}}$), 127.5 ($(\text{C}_2 + \text{C}_6)_{\text{fenilo}}$), 114.1 ($\text{C}_{1'}$), 108.1 ($\text{C}_{5'}$), 101.9 ($\text{C}_{3'}$), 70.2 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 26.2 (CH_3)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 243 (7.6, $\text{M}^+ + 1$), 242 (45.6, M^+), 227 (3.8, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 123 (1.2, $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5^+ - \text{CO}$), 108 (2.0, $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5^+ - \text{CO} - \text{CH}_3$), 105 (1.2), 92 (8.5), 91 (100.0, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$), 90 (1.1), 89 (1.9), 77 (1.5), 65 (6.7, C_5H_5^+), 63 (1.8), 51 (1.4), 43 (1.8, CH_3CO^+).

2'-hidroxi-4'-*n*-butiloxiacetofenona, **55**¹¹⁵⁸

Se prepara de acuerdo al método general 9, a partir de **53** (1.52 g, 10 mmol) y *n*-C₄H₉Br (1.50 g, 11 mmol). Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 1.85 g (89%)

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 12.71 (1H, s, 2'-OH), 7.58 (1H, d, $J_{6'5'} = 8.8$, $\text{H}_{6'}$), 6.40 (1H, dd, $J_{5'6'} = 8.8$, $J_{5'3'} = 2.4$, $\text{H}_{5'}$), 6.38 (1H, d, $J_{3'5'} = 2.2$, $\text{H}_{3'}$), 3.97 (2H, t, $J = 6.5$, OCH₂), 2.52 (3H, s, CO-CH₃), 1.85-1.72 (2H, m, O-CH₂-CH₂), 1.52-1.43 (2H, m, CH₂-CH₃), 0.97 (3H, t, $J = 7.4$, CH₂-CH₃)

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 202.3 (C=O), 165.6, 165.1 ($\text{C}_{2'}$, $\text{C}_{4'}$), 132.1 ($\text{C}_{6'}$), 113.6 ($\text{C}_{1'}$), 107.8 ($\text{C}_{5'}$), 101.2 ($\text{C}_{3'}$), 67.9 (O- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 30.9 (O-CH₂- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 25.9 (CO- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 19.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$), 13.6 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$)

2'-hidroxi-4'-tetrahidropiraniloxiacetofenona, **56**¹¹⁵⁹

Se prepara de acuerdo al método general 2a, a partir de **53** (1.52 g, 10 mmol) y DHP (1.05 g, 12.5 mmol). Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 2.15 g (91%)

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 12.59 (1H, s, 2'-OH), 7.63 (1H, d, $J_{6'5'} = 8.9$, $\text{H}_{6'}$), 6.61 (1H, d, $J_{3'4'} = 2.4$, $\text{H}_{3'}$), 6.56 (1H, dd, $J_{5'6'} = 8.9$, $J_{5'3'} = 2.4$, $\text{H}_{5'}$), 5.48 (1H, t, $J = 3.1$, H_x), 3.81-3.87 (1H, m, H_a o H_b), 3.60-3.65 (1H, m, H_a o H_b), 2.55 (3H, s, COCH₃), 2.04-1.88 (1H, m, H_c o H_d), 1.84-1.87 (2H, m, $\text{H}_g + \text{H}_h$), 1.63-1.71 (3H, m, $\text{H}_e + \text{H}_f + (\text{H}_c \text{ o } \text{H}_d)$).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 202.6 (C=O), 164.9 ($\text{C}_{2'}$), 163.6 ($\text{C}_{4'}$), 132.2 ($\text{C}_{6'}$), 114.6 ($\text{C}_{1'}$), 108.4 ($\text{C}_{5'}$), 104.0 ($\text{C}_{3'}$), 96.1 (C_x), 62.1 (C_{ab}), 30.0 (C_{gh}), 26.2 (CH_3), 25.0 (C_{cd}), 18.5 (C_{ef}).

2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona (brevifolina), 57

A una solución de trimetilfloroacetofenona, **62** (5.00 g, 23.8 mmol) en benceno anhidro (125 mL) se agrega AlCl_3 (5.00 g, 37.5 mmoles). La mezcla se agita vigorosamente y se calienta a reflujo por 8 horas, bajo atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se deja enfriar y se agrega agua (100 mL). Se agrega HCl al 25%, gota a gota, hasta disolver el precipitado de $\text{Al}(\text{OH})_3$ formado y se extrae con AcOEt (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua hasta neutralidad (3 x 50 mL), con solución saturada de NaCl (50 mL) y se seca con MgSO_4 anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y el producto se purifica mediante CC (hexanos \rightarrow AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 4.0 g (86%).

sólido blanco

PF: 79.6 - 81.5 °C (lit: 80-81 °C,⁹⁸⁸ 79-80 °C)⁴⁷⁹

^1H -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 13.90 (1H, s, 2'-OH), 6.08 (1H, d, $J_{5'3'} = 2.0$, $\text{H}_{5'}$), 5.94 (1H, d, $J_{3'5'} = 2.0$, $\text{H}_{3'}$), 3.88 (3H, s, MeO), 3.85 (3H, s, MeO), 2.63 (3H, s, CH_3CO).

EM (IE, 20 eV): m/z (%) = 197 (3.3, $\text{M}^+ + 1$), 196 (31.5, M^+), 182 (10.2, $\text{M}^+ + 1 - \text{CH}_3$), 181 (100.0, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 166 (6.9, $\text{M}^+ - 2\text{CH}_3$), 138 (6.2, $\text{M}^+ - 2\text{CH}_3 - \text{CO}$), 95 (6.0, $\text{M}^+ - 2\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{CH}_3\text{CO}$), 43 (5.5, CH_3CO^+).

IR (KBr): ν (cm^{-1}) = 1550-1590 (ancho), 1420, 1380, 1360, 1320, 1255, 1195, 1145, 1100, 1070, 1040, 1020, 955, 930, 890, 830, 800, 740, 710, 685, 655.

2'-hidroxi-4',6'-dibenciloxiacetofenona, 58

(4,6-di-O-bencilfloroacetofenona)

Se prepara a partir del método general 9, utilizando en este caso el diacetato **70** (252 mg, 1 mmol) y BnCl (277 mg, 2.2 mmol). Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 337 mg (97%).

sólido blanco

PF: 104-107 °C (lit:¹¹⁶⁰ 108-109 °C)

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 13.99 (1H, s, 2'-OH), 7.40 – 7.31 (10H, m, fenilo x 2), 6.16 (1H, d, $J_{3'5'} = 2.3$ $\text{H}_{3'}$), 6.09 (1H, d, $J_{5'3'} = 2.3$, $\text{H}_{5'}$), 5.06 (2H, s, CH_2), 5.05 (2H, s, CH_2), 2.55 (3H, s, CH_3)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 349 (1.6, $\text{M}^+ + 1$), 348 (6.7, M^+), 347 (1.0, $\text{M}^+ - 1$), 92 (7.6), 91 (100.0, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$), 65 (7.6, C_5H_5^+).

2',4',6'-trihidroxiacetofenona (floroacetofenona) 59

En un balón de 500 ml de tres bocas, con termómetro y entrada y salida de gas, se coloca floroglucinol anhidro (25.20 g, 0.20 mol), CH_3CN anhidro (16.40 g, 20.9 mL, 0.40 mol), éter anhidro (100 mL) y ZnCl_2 anhidro (5.00 g, 0.037 mol). En la salida se coloca un tubo con CaCl_2 . Se pasa una corriente de HCl (g) seco por 2 horas, agitando vigorosamente y manteniendo la temperatura a 0-5 °C. Se coloca el balón en un refrigerador por 3 días y luego se pasa de nuevo HCl (g) seco por la mezcla naranja pálido por 2 horas más. Se coloca nuevamente en un refrigerador por 3 días. Se decanta el éter y el sólido se lava por decantación con éter anhidro (2 x 25 mL). Se agrega cuidadosamente y en porciones (exotérmico!) agua fría (200 mL) al balón, hasta que no desprenda más HCl. Se transfiere la suspensión a un Erlenmeyer de 2 L, se agrega agua (300 mL) y se calienta por 4 horas a no más de 60 °C. La solución resultante se neutraliza con solución saturada de NaHCO_3 y se extrae con AcOEt (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de NaCl (100 mL) y se seca con MgSO_4 . Se evapora el disolvente a presión reducida y el producto se coloca en un desecador a vacío con KOH, obteniéndose 4.0 g

(producto puro por TLC). Las capas acuosas resultantes del tratamiento con NaHCO_3 y NaCl se colocan en un balon de 2 L, se agrega AcOEt (750 mL) y se realiza una extracción continua por 72 horas. Se separa la capa orgánica, se seca con MgSO_4 anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El producto se coloca en un desecador a vacío con KOH , obteniéndose 15.3 g (producto puro por TLC). Se puede recuperar una cantidad adicional de producto de la siguiente forma: las capas etéreas (sobrenadantes de la reacción y de lavado por decantación) se colocan en un balón y se evapora el eter a presión reducida. El residuo se disuelve en AcOEt (500 mL) y se coloca en un balon de 2L. Se agregan las capas acuosas resultantes de la extracción continua anterior. Se realiza una extracción continua por 72 h. Se separa la capa orgánica y se evapora el solvente a presión reducida. El sólido obtenido consiste en una mezcla de floroacetofenona y floroglucinol, se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt /hexanos 1/1). El producto se coloca en un desecador a vacío con KOH , obteniéndose 4.4 g (producto puro por TLC). El rendimiento combinado asciende a 23.7 g (70%) (lit:¹¹³⁷ 85%).

Sólido blanco-amarillento
PF: 215-218 °C (lit:¹¹³⁷ :217-219 °C)

1,3,5-trimetoxibenceno (tri-O-metilfloroglucinol), 61

A una solución de floroglucinol anhidro^a (23.00 g, 0.18 moles) en acetona anhidra (600 mL) se agrega, bajo atmósfera de N_2 , y agitando vigorosamente, K_2CO_3 anhidro (65.00 g, 0.47 mol). A la suspensión se le agrega sulfato de dimetilo (45.00 mL, 59.85 g, 0.475 mol), gota a gota, desde un embudo con equalizador durante un periodo de media hora. Se calienta a reflujo por 24 h. A continuación se agregan otros 45.00 mL de sulfato de dimetilo y 10.00 g de K_2CO_3 . En este punto se debe controlar el pH, el cual debe ser básico y se calienta a reflujo por 24 h más. La suspensión se concentra a un tercio de su volumen, se agrega KOH al 20% (300 mL) y se calienta a reflujo durante 4 h para destruir el exceso de sulfato de dimetilo. Se deja enfriar y se neutraliza cuidadosamente con HCl al 25%. Se extrae con AcOEt (3 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua hasta neutralidad (3 x 300 mL), con solución saturada de NaCl (300 mL) y se seca con MgSO_4 anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y el producto se purifica mediante CC (sílica gel, hexanos \rightarrow AcOEt / hexanos 2:8). Rendimiento: 28.2 g (92%).

^a: El floroglucinol disponible comercialmente es un dihidrato. Previo a su uso se debe colocar en pistola de secado, a vacío y en presencia de P_2O_5 , a no mas de 70 °C hasta peso constante. El método reportado¹¹³⁷ conduce a carbonización parcial

sólido blanco.
PF: 50-52 °C (lit :^{920,1161} 52-53 °C)

¹H-RMN (CDCl_3 , 100 MHz) : δ = 6.02 (3H, s, ArH), 3.75 (9H, s, MeO).

EM (IE, 20 eV): m/z (%) = 169 (7.9, $\text{M}^+ + 1$), 168 (100.0, M^+), 167 (17.4, $\text{M}^+ - 1$), 153 (7.2, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 139 (96.2), 138 (7.5, $\text{M}^+ - 2\text{CH}_3$), 137 (7.2), 125 (18.9, $\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{CO}$), 124 (11.7, $\text{M}^+ + 1 - 3\text{CH}_3$), 109 (26.8), 108 (10.9), 95 (14.0), 93 (5.7, $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^+$), 79 (10.6), 78 (13.6).

IR (fundido) : ν (cm^{-1}) = 2940, 1600, 1478, 1425, 1205, 1150, 1067, 820, 680.

Análisis elemental : $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3$ teórico : C 64.27, H 7.19
hallado : C 64.25, H 7.14

2',4',6'-trimetoxiacetofenona (tri-O-metilfloroacetofenona), 62 (adaptada de un procedimiento reportado por Vogel).¹¹³⁷

En un balón de 500 ml de tres bocas, con termómetro y entrada y salida de gas, se coloca trimetilfloroglucinol (33.60 g, 0.20 moles), acetonitrilo anhidro (16.40 g, 20.90 mL, 0.40 moles), eter anhidro (100 mL) y ZnCl_2 anhidro (5.00 g, 0.037 moles). En la salida se coloca un tubo con CaCl_2 .

Se pasa una corriente de HCl (g) seco^a por 2 h, agitando vigorosamente la suspensión y manteniendo la temperatura a 0-5 °C. Se deja en refrigerador por 24 h y luego se pasa de nuevo HCl (g) seco por la mezcla naranja pálido por 2 h más. Se coloca el balón en el refrigerador por 3 días. Se decanta el éter y el sólido formado (clorhidrato de ketimina) se lava por decantación con éter anhidro (2 x 100 mL)^b. Se agrega cuidadosamente (exotérmico!) y en porciones H₂O fría (300 mL) al balón, hasta que no desprenda más HCl. Se transfiere la suspensión a un Erlenmeyer de 2 L, se agregan 700 ml de H₂O y se calienta por 2 h a no más de 60 °C.^c La solución resultante se neutraliza con solución saturada de NaHCO₃ y se extrae con AcOEt (3 x 750 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con una pequeña cantidad de solución saturada de NaCl (200 mL) y se seca con MgSO₄ anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y el producto se purifica mediante CC (sílica gel, hexanos → AcOEt / hexanos 2: 8). Rendimiento: 23.1 g (55%). Se puede recuperar mayor cantidad de producto de la siguiente forma: las capas etereas (sobrenadante de la reacción y del lavado por decantación) se colocan en un balón y se evapora el éter a presión reducida. El residuo se disuelve en AcOEt (500 mL) y se coloca en un balón de 2L. Se agregan las capas acuosas de resultantes del tratamiento con NaHCO₃ y NaCl^d. Se realiza una extracción continua por 72 h. Se separa la capa orgánica y se evapora el disolvente a presión reducida. El sólido obtenido se purifica por CC, obteniéndose 8.4 g (20%). Por medio de este tratamiento, el rendimiento combinado asciende a 75%.

^a: HCl (g) se obtiene a partir de H₂SO₄ conc. y HCl conc.¹¹³⁷

^b: Por medio de esta extracción con éter anhidro se separa el trimetoxifloroglucinol que haya quedado sin reaccionar del clorhidrato de ketimina (insoluble en éter).

^c: Este calentamiento tiene como finalidad destruir la sal y formar la cetona correspondiente. Un calentamiento a mayor temperatura provoca la desacetilación del producto, formándose trimetilfloroglucinol (ver pág. 88-89).

^d: El producto es muy soluble en agua.

sólido blanco

PF: 93.5 - 95 °C. (lit.¹¹⁶² aprox. 100 °C)

¹H-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) = 6.13 (2H, s, ArH), 3.83 (3H, s, OMe), 3.81 (6H, s, OMe), 2.46 (3H, s, CH₃CO).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 212 (0.2, M⁺ + 2), 211 (1.8, M⁺ + 1), 210 (14.9, M⁺), (0.2, M⁺ - 1), 196 (11.0, M⁺ - CH₃), 195 (100.0, M⁺ - 1 - CH₃), 180 (12.8), 152 (7.9), 137 (8.8), 69 (5.1), 43 (8.0, CH₃CO⁺).

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 3380, 3020, 3000, 2960, 2940, 2840, 1690, 1610, 1585, 1465, 1440, 1405, 1350, 1340, 1250, 1230, 1210, 1190, 1155, 1130, 1045, 1030, 1000, 960, 945, 915, 810, 740, 710, 680, 635.

2',4',6'-trimetoxi-3'-metilacetofenona, 65

Sólido blanco

PF: 47-49 °C (lit.¹¹⁶³ 44-45 °C)

¹H-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) = 6.26 (s, 1H, H₅), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.68 (s, 3H, OMe), 2.46 (s, 3H, CH₃CO), 2.04 (s, 3H, Me).

EM (IE, 20 eV): m/z (%) = 225 (2.8, M⁺ + 1), 224 (18.3, M⁺), 223 (1.4, M⁺ - 1), 211 (1.7), 210 (12.6, M⁺ - CH₃), 209 (100.0, M⁺ - 1 - CH₃), 207 (5.0), 194 (6.9, M⁺ - 2CH₃), 151 (5.8, M⁺ - 2CH₃ - CH₃CO), 137 (6.1), 136 (9.0, M⁺ - 3CH₃ - CH₃CO), 40 (5.6).

Bencilacion del floroglucinol

Se realiza de acuerdo al procedimiento general 9. En este caso, a una solución de floroglucinol anhidro (1.26 g, 0.01 mol) en DMF anhidra (50 mL) se agregan, bajo atmósfera de N₂, BnCl (4.16 g, 0.033 mmol) y K₂CO₃ (4.56 g, 0.033 mmol). La suspensión se agita vigorosamente y se calienta a reflujo por 24 h. La mezcla se separa por CC (hexanos → AcOEt/ hexanos 2/8). Se obtienen 315 mg de tri-*O*-bencilfloroglucinol, **66** (8%), 280 mg de *C*-bencilfloroglucinol, **68** (13%) y 670 mg de di-*O*-bencilfloroglucinol, **69** (22%).

tri-*O*-bencilfloroglucinol, (1,3,5-tribenciloxibenceno), 66

aceite (lit: 96-97 °C)⁹⁶⁵

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.32- 7.15 (15H, m, fenilo x 3), 6.25 (3H, s, ArH), 5.16 (6H, s, CH₂)

EM (IE, 20 eV): m/z (%) = 396 (4.6, M⁺), 91 (100.0, Bn⁺)

***C*-bencilfloroglucinol (1-bencil-2,4,6-trihidroxibenceno), 68**

aceite (lit: 153-154 °C)¹¹⁶⁴

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.29 - 7.16 (5H, m, fenilo), 5.96 (2H, s, ArH), 4.84 (3H, s, ancho, OH), 3.96 (2H, s, CH₂).

IE (IE, 20 eV): m/z (%) = 216 (100.0, M⁺), 91 (9.4, Bn⁺)

di-*O*-bencilfloroglucinol, (1-hidroxi-3,5-dibenciloxibenceno), 69

aceite (lit : 92-94 °C)^{1165,1166}

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.39-7.25 (10 H, m, fenilos), 6.22 (1H, t, *J* = 2.1, H₂), 6.12 (2H, d, *J* = 2.1, H₄ + H₆), 4.98 (4H, s, CH₂).

EM (IE, 20 eV): m/z (%) = 306 (13.1, M⁺), 91 (100.0, Bn⁺)

2'-hidroxi-4',6'-diacetoxiacetofenona (di-*O*-acetilfloroacetofenona), 70

Se prepara de acuerdo al método general 13, a partir de floroacetofenona anhidra (168 mg, 1 mmol). El producto se purifica mediante CC (hexanos → AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 240 mg (95%).

sólido blanco

PF: 79 – 81 °C (lit : 82-83 °C)¹¹⁶⁷

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 12.94 (1H, s, 2'-OH), 6.69 (1H, d, *J*_{3'5'} = 2.3, H_{3'}), 6.52 (1H, d, *J*_{5'3'} = 2.3, H_{5'}), 2.61 (3H, s, OMe), 2.38 (3H, s, OMe), 2.30 (3H, s, OMe)

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 202.7 (Ar-COCH₃), 168.6 (CH₃-COO), 168.4 (CH₃-COO), 165.4 (C_{2'}), 156.0, 152.5 (C_{4'}, C_{6'}), 112.6 (C_{1'}), 109.3 (C_{5'}), 108.6 (C_{3'}), 32.4 (CH₃COAr), 21.9 (CH₃COO), 21.5 (CH₃COO).

tri-*O*-acetilfloroglucinol (1,3,5-triacetoxibenceno), 71¹¹⁶⁸

sólido blanco

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 6.84$ (3H, s, ArH), 2.26 (9H, s, CH_3)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 252 (3.1, M^+), 210 (15.0, $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CO}$), 169 (3.0), 168 (33.2, $\text{M}^+ - 2\text{CH}_3\text{CO}$), 127 (6.8), 126 (100.0, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_3$), 97 (3.2, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_3 - 1 - \text{CO}$), 69 (3.1, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_3 - 1 - 2\text{CO}$), 43 (69.7, CH_3CO^+).

1,3,5- trihidroxi-2,4,6-triacetilbenceno, 72

sólido blanco

PF: 156- 157.5 °C (lit: 154°C)⁶⁵⁸

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 13.66$ (3H, s, OH), 2.75 (9H, s, CH_3)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 253 (10.2, $\text{M}^+ + 1$), 252 (75.1, M^+), 238 (12.4), 237 (100.0, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 220 (5.3), 219 (43.5), 201 (10.2), 177 (9.4), 151 (5.1), 69 (11.3), 67 (21.2), 43 (66.8).

di-O-acetilfloroglucinol, 73¹¹⁶⁹

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 6.86$ (1H, s. ancho, OH), 6.45-6.44 (3H, m, ArH), 2.28 (6H, s, CH_3)

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 170.1$ (C=O), 157.8 (C_5), 151.9 ($\text{C}_1 + \text{C}_3$), 107.5 ($\text{C}_2 + \text{C}_4 + \text{C}_6$), 21.5 (CH_3)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 211 (10.0, $\text{M}^+ + 1$), 210 (72.2, M^+), 196 (11.4), 195 (100.0, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 168 (8.1), 167 (72.2, $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CO}$), 153 (6.2), 149 (5.6), 126 (1.4, $\text{M}^+ - 2(\text{CH}_3\text{CO})$), 90 (5.8), 69 (19.0, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_3 - 1 - 2\text{CO}$), 67 (22.9), 53 (6.5), 43 (43.9, CH_3CO^+).

O-acetilfloroglucinol, 74¹¹⁷⁰

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.34$ (2H, s, OH), 6.16 (1H, t, $J = 2.0$, H_4), 6.13 (2H, d, $J = 2.0$, $\text{H}_2 + \text{H}_6$), 2.27 (3H, s, CH_3)

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 170.6$ (C=O), 158.1 ($\text{C}_3 + \text{C}_5$), 152.5 (C_1), 101.9 ($\text{C}_2 + \text{C}_4 + \text{C}_6$), 26.5 (CH_3)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 153 (9.0), 139 (32.1, $\text{M}^+ - \text{CO}$), 125 (8.7, $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CO}$), 111 (13.4), 105 (23.5), 83 (21.2), 69 (38.0), 57 (42.0), 44 (100.0)

2'-hidroxichalcona, 77

Se obtiene de acuerdo al método general 1, a partir de **14** (1.36 g, 10 mmol) y benzaldehído (1.06 g, 10 mmol). Rendimiento: 2.03 g (91%).

sólido amarillo

PF: 84 - 85.5 °C (lit :81-83 °C)⁸³⁴

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 12.78$ (1H, s, 2'-OH), 7.92 (1H, d, $J_{\beta\alpha} = 15.4$, H_β), 7.92 (1H, dd, $J_{6'5'} = 8.1$, $J_{6'4'} = 1.4$, $\text{H}_{6'}$), 7.66 (1H, d, $J_{\alpha\beta} = 15.5$, H_α), 7.67 - 7.64 (2H, m, $\text{H}_2 + \text{H}_6$), 7.50 (1H, ddd, $J_{4'3'} = 8.4$, $J_{4'5'} = 7.0$, $J_{4'6'} = 1.5$, $\text{H}_{4'}$), 7.46 - 7.40 (3H, m, $\text{H}_3 + \text{H}_4 + \text{H}_5$), 7.03 (1H, dd, $J_{3'4'} = 8.4$, $J_{3'5'} = 0.7$, $\text{H}_{3'}$), 6.94 (1H, ddd, $J_{5'6'} = 8.0$, $J_{5'4'} = 7.2$, $J_{5'3'} = 0.8$, $\text{H}_{5'}$)

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 193.6$ (C=O), 163.6 ($\text{C}_{2'}$), 145.4 (C_β), 136.4 ($\text{C}_{4'}$), 134.6 (C_1), 130.9 (C_4), 129.6 ($\text{C}_{6'}$), 129.0 ($\text{C}_2 + \text{C}_6$), 128.6 ($\text{C}_3 + \text{C}_5$), 120.2 (C_α), 120.0 ($\text{C}_{1'}$), 118.8 ($\text{C}_{5'}$), 118.6 ($\text{C}_{3'}$).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 226 (1.5, M⁺ + 2), 225 (12.7, M⁺ + 1), 224 (83.3, M⁺), 223 (100.0, M⁺ - 1), 207 (14.2), 147 (85.5, ruptura BC), 131 (12.8), 121 (37.4, ^{1,3}A⁺), 120 (49.7), 104 (20.7, ^{1,3}B), 103 (32.2), 93 (13.1, C₆H₅O⁺), 92 (16.7), 77 (32.1), 65 (23.2, C₅H₅⁺), 63 (9.4), 51 (12.9), 43 (5.2, CH₃CO⁺).

3,4-dimetoxi-2'-hidroxichalcona, 78^{982,983}

Se obtiene de acuerdo al método general 1, a partir de **14** (136 mg, 1 mmol) y 3,4-dimetoxibenzaldehído (166 mg, 1 mmol). Rendimiento: 250 mg (88%).

sólido amarillo

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 12.91 (1H, s, 2'-OH), 7.91 (1H, dd, J_{6'5'} = 8.1, J_{6'4'} = 1.4, H_{6'}), 7.86 (1H, d, J_{βα} = 15.4, H_β), 7.50 (1H, d, J_{αβ} = 15.4, H_α), 7.47 (1H, ddd, J_{4'3'} = 8.5, J_{4'5'} = 7.0, J_{4'6'} = 1.5, H_{4'}), 7.25 (1H, dd, J₆₅ = 8.3, J₆₂ = 1.9, H₆), 7.15 (1H, d, J₂₆ = 1.9, H₂), 7.01 (1H, dd, J_{3'4'} = 8.4, J_{3'5'} = 0.7, H_{3'}), 6.92 (1H, ddd, J_{5'4'} = 7.1, J_{5'6'} = 8.1, J_{5'3'} = 1.0, H_{5'}), 6.89 (1H, d, J₅₆ = 8.2, H₅), 3.95 (3H, s, OMe), 3.92 (3H, s, OMe).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 193.5 (C=O), 163.5 (C_{2'}), 151.8 (C₄), 149.3 (C₃), 145.6 (C_β), 136.1 (C_{4'}), 129.5 (C_{6'}), 127.6 (C₁), 123.5 (C₆), 120.0 (C_{1'}), 118.6 (C_{5'}), 118.5 (C_{3'}), 117.7 (C_α), 111.2 (C₅), 110.4 (C₂), 55.9 (OMe x 2)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 286 (2.5, M⁺ + 2), 285 (18.4, M⁺ + 1), 284 (100.0, M⁺), 283 (49.0, M⁺ - 1), 269 (14.9), 267 (14.9), 253 (19.1), 165 (13.4), 164 (87.3), 152 (11.8), 151 (77.2), 149 (24.4), 147 (22.5), 138 (13.1), 121 (24.6), 93 (10.8), 77 (12.8), 65 (19.3).

2'-hidroxi-4,4',6'-trimetoxichalcona, 79^{801,988}

Se obtiene de acuerdo al método general 1, a partir de **57** (196 mg, 1 mmol) y **15** (136 mg, 1 mmol). Rendimiento: 282 mg (90%).

sólido amarillo

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 14.39 (1H, s, 2'-OH), 7.80 (1H, d, J_{αβ} = 15.6, H_α), 7.76 (1H, d, J_{βα} = 16.0, H_β), 7.56-7.52 (2H, m, H₂ + H₆), 6.88-6.94 (2H, m, H₃ + H₅), 6.09 (1H, d, J_{3'5'} = 2.4, H_{3'}), 5.94 (1H, d, J_{5'3'} = 2.4, H_{5'}), 3.90 (3H, s, OMe), 3.83 (3H, s, OMe), 3.81 (3H, s, OMe).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 192.5 (C=O), 168.3 (C_{2'}), 166.0 (C_{4'}), 162.4 (C_{6'}), 161.3 (C₄), 142.4 (C_β), 130.0 (C₂ + C₆), 128.3 (C₁), 125.1 (C_α), 114.3 (C₃ + C₅), 106.3 (C_{1'}), 93.8 (C_{3'}), 91.2 (C_{5'}), 55.8 (OMe), 55.5 (OMe), 55.3 (OMe).

2'-hidroxi-3,4,4',6'-tetrametoxichalcona, 80⁴³⁶

Se obtiene de acuerdo al método general 1, a partir de **57** (196 mg, 1 mmol) y 3,4-dimetoxibenzaldehído (166 mg, 1 mmol). Rendimiento: 300 mg (87%).

sólido amarillo

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 14.37 (1H, s, 2'-OH), 7.80 (1H, d, J_{αβ} = 15.5, H_α), 7.75 (1H, d, J_{βα} = 15.5, H_β), 7.21 (1H, dd, J₆₅ = 8.4, J₆₂ = 2.0, H₆), 7.12 (1H, d, J₂₆ = 2.0, H₂), 6.89 (1H, d, J₅₆ = 8.3, H₅), 6.10 (1H, d, J_{5'3'} = 2.4, H_{5'}), 5.96 (1H, d, J_{3'5'} = 2.5, H_{3'}), 3.93, 3.92, 3.91, 3.83 (3H, s, OMe X 4)

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 192.4 (C=O), 168.4 (C_6), 166.0 (C_4), 162.4 (C_2), 151.1 (C_3 o C_4), 149.2 (C_3 o C_4), 142.6 (C_β), 128.6 (C_1), 125.5 (C_α), 122.6 (C_6), 111.2 (C_5), 110.6 (C_2), 106.4 (C_1), 93.9 (C_5), 91.3 (C_3), 56.0, 55.9, 55.8, 55.5 (OMe X 4).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 346 (2.1, $\text{M}^+ + 2$), 345 (13.8, $\text{M}^+ + 1$), 344 (67.4, M^+), 343 (42.6, $\text{M}^+ - 1$), 330 (1.0, $\text{M}^+ + 1 - \text{CH}_3$), 329 (4.7, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 328 (4.0, $\text{M}^+ + 1 - \text{H}_2\text{O}$), 327 (10.5, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 316 (6.6, $\text{M}^+ - \text{CO}$), 207 (31.6, $\text{C}_6\text{H}_2(\text{OMe})_2(\text{OH})\text{COC}\equiv\text{CH} + 1$), 191 (6.2, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OMe})_2\text{CH}=\text{CHCO}^+$), 181 (18.5, $\text{C}_6\text{H}_2(\text{OMe})_2\text{OHCO}^+$), 165 (10.0, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OMe})_2\text{-CO}^+$), 164 (58.9), 153 (2.0, $\text{C}_6\text{H}_2(\text{OMe})_2\text{O}^+$), 152 (14.8), 151 (100.0, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OMe})_2\text{CH}_2^+$), 149 (14.9), 138 (11.8, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OMe})_2^+$), 93 (2.0, $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^+$), 76 (2.9, C_6H_4^+), 65 (3.5, C_5H_5^+), 43 (2.9, CH_3CO^+).

2'-hidroxi-2,5-dimetoxichalcona, **81**⁴⁴⁷

Se obtiene de acuerdo al método general 1, a partir de **14** (136 mg, 1 mmol) y 2,5-dimetoxibenzaldehído (166 mg, 1 mmol). Rendimiento: 250 mg (88%).

sólido amarillo

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 12.89 (1H, s, 2'-OH), 8.18 (1H, d, $J_{\beta\alpha} = 15.6$, H_β), 7.91 (1H, dd, $J_{6'5'} = 8.1$, $J_{6'4'} = 1.5$, $\text{H}_{6'}$), 7.74 (1H, d, $J_{\alpha\beta} = 15.6$, H_α), 7.48 (1H, ddd, $J_{4'3'} = 8.3$, $J_{4'5'} = 7.3$, $J_{4'6'} = 1.6$, $\text{H}_{4'}$), 7.16 (1H, d, $J = 3.0$, H_6), 7.02 (1H, dd, $J_{3'4'} = 8.4$, $J_{3'5'} = 1.0$, $\text{H}_{3'}$), 6.97 - 6.87 (3H, m, $\text{H}_3 + \text{H}_4 + \text{H}_5$), 3.89 (3H, s, OMe), 3.82 (3H, s, OMe).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 194.2 (C=O), 163.6 ($\text{C}_{2'}$), 153.6, 153.57 (C_2 , C_5), 140.9 (C_β), 136.1 (C_4), 129.7 (C_6), 124.2 (C_1), 121.1 (C_α), 120.2 (C_5), 118.7 (C_1), 118.5 (C_3), 117.6 (C_4), 114.2 (C_6), 112.6 (C_3), 56.1 (OCH₃), 55.9 (OCH₃).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 286 (0.9, $\text{M}^+ + 2$), 285 (5.0, $\text{M}^+ + 1$), 284 (26.7, M^+), 283 (3.1, $\text{M}^+ - 1$), 269 (1.9, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 254 (18.3), 253 (100.0, $\text{M}^+ - 2\text{CH}_3 - 1$), 164 (4.7, ^{13}B), 151 (3.0, $\text{C}_6\text{H}_5(\text{OMe})_2\text{CH}_2^+$), 147 (5.4, ruptura BC), 138 (2.2, ruptura BC), 121 (13.7, $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CO}^+$), 93 (3.0, $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^+$), 65 (3.4, C_5H_5^+).

2'-hidroxi-3,4-metilendioxicalcona, **82**⁴²⁶

Se obtiene de acuerdo al método general 1, a partir de **14** (136 mg, 1 mmol) y 3,4-metilendioxicobenzaldehído (150 mg, 1 mmol). Rendimiento: 217 mg (81%).

sólido amarillo

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 12.86 (1H, s, 2'-OH), 7.89 (1H, dd, $J_{6'5'} = 8.1$, $J_{6'4'} = 1.4$, $\text{H}_{6'}$), 7.83 (1H, d, $J_{\beta\alpha} = 15.3$, H_β), 7.47 (1H, d, $J_{\alpha\beta} = 15.3$, H_α), 7.48 (1H, ddd, $J_{4'3'} = 8.5$, $J_{4'5'} = 7.0$, $J_{4'6'} = 1.5$, $\text{H}_{4'}$), 7.17 (1H, d, $J_{26} = 1.6$, H_2), 7.14 (1H, dd, $J_{65} = 8.0$, $J_{62} = 1.6$, H_6), 7.01 (1H, dd, $J_{3'4'} = 8.48$, $J_{3'5'} = 0.9$, $\text{H}_{3'}$), 6.93 (1H, ddd, $J_{5'4'} = 7.4$, $J_{5'6'} = 7.8$, $J_{5'3'} = 1.1$, $\text{H}_{5'}$), 6.85 (1H, d, $J_{56} = 8.0$, H_5), 6.03 (2H, s, OCH₂).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 193.9 (C=O), 164.0 ($\text{C}_{2'}$), 150.7 (C_4), 148.9 (C_3), 145.7 (C_β), 136.6 (C_4), 129.9 (C_6), 127.5 (C_1), 126.1 (C_6), 120.5 (C_1), 119.2 (C_5), 119.0 (C_3), 118.5 (C_α), 109.1 (C_5), 107.2 (C_2), 102.1 (CH₂).

2'-hidroxi-4-*n*-hexiloxicalcona, **83**

Se obtiene de acuerdo al método general 1, a partir de **14** (136 mg, 1 mmol) y **51** (206 mg, 1 mmol). Rendimiento: 275 mg (85%). Se obtiene una muestra para análisis elemental por purificación mediante CC (hexanos \rightarrow AcOEt/hexanos 2/8).

sólido amarillo.
PF: 88-90 °C

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 12.93 (1H, s, 2'-OH), 7.91 (1H, dd, $J_{6'5'} = 8.0$, $J_{6'4'} = 1.5$; H_{6'}), 7.89 (1H, d, $J_{\beta\alpha} = 15.4$, H_β); 7.62-7.55 (2H, m, H₂ + H₆); 7.52 (1H, d, $J_{\alpha\beta} = 15.4$, H_α); 7.47 (1H, ddd, $J_{4'3'} = 8.6$; $J_{4'5'} = 7.0$, $J_{4'6'} = 1.5$, H_{4'}), 7.01 (1H, dd, $J_{3'4'} = 8.4$, $J_{3'5'} = 0.8$; H_{3'}), 6.96-6.87 (3H, m, H_{5'} + H₃ + H₅), 4.00 (2H, t, $J = 6.6$, OCH₂), 1.81-1.78 (2H, m, O-CH₂-CH₂-CH₂), 1.47-1.45 (2H, m, O-CH₂-CH₂-CH₂), 1.36-1.33 (4H, m, CH₂-CH₂-CH₃), 0.93-0.89 (3H, m, CH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 193.7 (C=O), 163.6 (C_{2'}), 161.7 (C₄), 145.5 (C_β), 136.1 (C_{4'}), 130.6 (C₂ + C₆), 129.5 (C_{6'}), 127.2 (C₁), 120.2 (C_{1'}), 118.7, 118.6 (C_{3'}, C_{5'}), 117.5 (C_α), 115.1 (C₃ + C₅), 68.3 (O-CH₂), 31.6 (CH₂-CH₂-CH₃), 29.1 (O-CH₂-CH₂), 25.7 (O-CH₂-CH₂-CH₂), 22.6 (CH₂-CH₃), 14.0 (CH₃).

Análisis elemental : C₂₁H₂₄O₃ teórico : C 77.7, H 7.5
hallado : C 78.0, H 7.8

2'-hidroxi-4-*n*-noniloxichalcona, 84

Se obtiene de acuerdo al método general 1a, a partir de **14** (136 mg, 1 mmol) y **52** (248 mg, 1 mmol). Rendimiento: 318 mg (87%). Se obtiene una muestra para análisis elemental por purificación mediante CC (hexanos→ AcOEt/hexanos 2/8).

sólido amarillo.
PF: 75-77 °C

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 12.93 (1H, s, 2'-OH), 7.91 – 7.87 (2H, m, H_{6'} + H_β); 7.64-7.55 (2H, m, H₂ + H₆); 7.52 (1H, d, $J_{\alpha\beta} = 15.4$, H_α); 7.47 (1H, ddd, $J_{4'3'} = 8.5$; $J_{4'5'} = 7.1$, $J_{4'6'} = 1.4$, H_{4'}), 7.01 (1H, d, $J_{3'4'} = 8.4$; H_{3'}), 6.97-6.87 (3H, m, H_{3'} + H₃ + H₅), 4.00 (2H, t, $J = 6.6$, OCH₂), 1.83-1.76 (2H, m, O-CH₂-CH₂), 1.48 -1.42 (2H, m, O-CH₂-CH₂-CH₂), 1.40-1.22 (10H, m, (CH₂)₅-CH₃), 0.89 (3H, t, $J = 6.7$, CH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 193.7 (C=O), 163.6 (C_{2'}), 161.7 (C₄), 145.5 (C_β), 136.1 (C_{4'}), 130.6 (C₂ + C₆), 129.5 (C_{6'}), 127.2 (C₁), 120.2 (C_{1'}), 118.7, 118.6 (C_{3'}, C_{5'}), 117.5 (C_α), 115.1 (C₃ + C₅), 68.3 (O-CH₂), 31.9 (CH₂-CH₂-CH₃), 29.5 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.2 (O-CH₂-CH₂), 26.0 (O-CH₂-CH₂-CH₂), 22.7 (CH₂-CH₃), 14.1 (CH₃).

EM (IE) m/z (%) = 368 (4.5, M⁺ + 2), 367 (23.7, M⁺ + 1), 366 (95.4, M⁺), 365 (66.1, M⁺ -1), 246 (13.1), 240 (27.9), 239 (84.5), 238 (17.6), 233 (34.0), 223 (27.9), 211 (12.9), 165 (21.2), 147 (54.2), 146 (10.1), 121 (81.1), 120 (92.6), 119 (14.0), 118 (11.0), 107 (39.7), 94 (19.9), 93 (13.5), 92 (12.7), 91 (14.3), 71 (11.1), 65 (30.1), 57 (28.0), 55 (35.5), 43 (100.0), 42 (10.0), 41 (79.6).

Análisis elemental : C₂₄H₃₀O₃ teórico : C 78.7, H 8.3
hallado : C 78.9, H 8.5

2'-hidroxi-4,4'-di-*n*-butiloxichalcona, 85

Se obtiene de acuerdo al método general 1, a partir de **55** (208 mg, 1 mmol) y **50** (178 mg, 1 mmol). Rendimiento: 324 mg (88%). Se obtiene una muestra para análisis elemental por purificación mediante CC (hexanos→ AcOEt/hexanos 2/8).

sólido amarillo.
PF: 82-84 °C

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 13.52$ (1H, s, 2'-OH), 7.85 (1H, d, $J_{\beta\alpha} = 15.4$, H_β), 7.81 (1H, d, $J_{6'5'} = 8.6$, $\text{H}_{6'}$), 7.63 – 7.55 (2H, m, $\text{H}_2 + \text{H}_6$), 7.44 (1H, d, $J_{\alpha\beta} = 15.4$, H_α), 6.96 – 6.88 (2H, m, $\text{H}_3 + \text{H}_5$), 6.48 – 6.44 (2H, m, $\text{H}_{3'} + \text{H}_{5'}$), 4.01 (4H, t, $J = 6.4$, $\text{OCH}_2 \times 2$), 1.82 – 1.75 (4H, m, $\text{OCH}_2\text{-CH}_2 \times 2$), 1.54 -1.46 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_3 \times 2$), 0.99 (3H, t, $J = 7.4$, CH_3), 0.98 (3H, t, $J = 7.4$, CH_3)

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 191.8$ (C=O), 166.6 ($\text{C}_{2'}$), 165.7 ($\text{C}_{4'}$), 161.4 (C_4), 144.2 (C_β), 131.1 ($\text{C}_{6'}$), 131.3 ($\text{C}_2 + \text{C}_6$), 127.4 (C_1), 117.8 (C_α), 115.0 ($\text{C}_3 + \text{C}_5$), 114.0 ($\text{C}_{1'}$), 108.0 ($\text{C}_{5'}$), 101.6 ($\text{C}_{3'}$), 68.1 (O- CH_2), 67.9 (O- CH_2), 31.2 (O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 31.0 (O- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 19.20 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 19.16 ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 13.79 (CH_3), 13.75 (CH_3).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 370 (4.2, $\text{M}^+ + 2$), 369 (23.3, $\text{M}^+ + 1$), 368 (93.8, M^+), 367 (61.7, $\text{M}^+ - 1$), 311 (25.1), 255 (20.6), 227 (14.1), 219 (20.1), 181 (14.3), 176 (35.7), 164 (13.6), 163 (100.0), 147 (15.3), 137 (50.3), 121 (11.7), 120 (79.4), 119 (14.7), 107 (33.2), 94 (10.4), 91 (15.0), 57 (34.1), 55 (17.9), 41 (89.5).

Análisis elemental : $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_4$ teórico : C 75.0, H 7.7
hallado : C 74.8, H 7.6

2'-hidroxi-2-bromochalcona, **86**^{452,1171}

Se obtiene de acuerdo al método general 1, a partir de **14** (136 mg, 1 mmol) y 2-bromobenzaldehído (185 mg, 1 mmol). Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 242 mg (80%).

sólido amarillo.
PF: 89.5 - 93 °C

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 12.68$ (1H, s, 2'-OH), 8.25 (1H, d, $J_{\beta\alpha} = 15.5$, H_β), 7.90 (1H, dd, $J_{6'5'} = 8.1$, $J_{6'4'} = 1.5$, $\text{H}_{6'}$), 7.74 (1H, dd, $J_{65} = 7.8$, $J_{64} = 1.6$, H_6), 7.65 (1H, dd, $J_{34} = 8.0$, $J_{35} = 1.1$, H_3), 7.58 (1H, d, $J_{\alpha\beta} = 15.5$, H_α), 7.50 (1H, ddd, $J_{4'3'} = 8.3$, $J_{4'5'} = 7.3$, $J_{4'6'} = 1.6$, $\text{H}_{4'}$), 7.37 (1H, pst, $J_{56} \approx J_{54} = 7.4$, H_5), 7.27 (1H, ddd, $J_{43} = 7.8$, $J_{45} = 7.5$, $J_{46} = 1.7$, H_4), 7.03 (1H, dd, $J_{3'4'} = 8.4$, $J_{3'5'} = 1.0$, $\text{H}_{3'}$), 6.94 (1H, ddd, $J_{5'6'} = 7.9$, $J_{5'4'} = 7.3$, $J_{5'3'} = 1.1$, $\text{H}_{5'}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 193.5$ (C=O), 163.7 ($\text{C}_{2'}$), 143.7 (C_β), 136.6 ($\text{C}_{4'}$), 134.8 (C_1), 133.7 (C_3), 131.6 (C_4), 129.8 ($\text{C}_{6'}$), 128.0, 127.8 (C_5 , C_6), 126.1 (C_2), 123.1 (C_α), 119.9 ($\text{C}_{1'}$), 118.9 ($\text{C}_{5'}$), 118.7 ($\text{C}_{3'}$).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 305 (2.4, $^{81}\text{M}^+ + 1$), 304 (9.6, $^{81}\text{M}^+$), 303 (7.1, $^{81}\text{M}^+ - 1 + ^{79}\text{M}^+ + 1$), 302 (10.0, $^{79}\text{M}^+$), 301 (5.8, $^{79}\text{M}^+ - 1$), 224 (18.7), 223 (100.0, $\text{M}^+ - \text{Br}$), 147 (40.1, ruptura BC), 121 (23.4, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OHCO}^+$), 102 (18.9), 93 (9.1, $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^+$), 65 (17.0, C_5H_5^+), 41 (2.4, $\text{CH}=\text{C}=\text{O}^+$)

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) = 3400, 1644, 1584, 1487, 752.

2'-hidroxi-2-bromo-4',6'-dimetoxichalcona, **87**

Se obtiene de acuerdo al método general 1, a partir de **57** (196 mg, 1 mmol) y 2-bromobenzaldehído (185 mg, 1 mmol). Rendimiento: 305 mg (84%). Se obtiene una muestra para análisis elemental por purificación mediante CC (hexanos \rightarrow AcOEt/hexanos 2/8).

sólido amarillo.
PF: 146-147 °C

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 14.17$ (1H, s, 2'-OH), 8.10 (1H, d, $J_{\beta\alpha} = 15.5$, H_β), 7.81 (1H, d, $J_{\alpha\beta} = 15.5$, H_α), 7.67 (1H, dd, $J_{65} = 7.8$, $J_{64} = 1.6$, H_6), 7.62 (1H, dd, $J_{34} = 8.0$; $J_{35} = 1.1$, H_3), 7.34 (1H,

pst, $J_{56} \approx J_{54} = 7.4$, H₅), 7.22 (1H, ddd, $J_{43} = 7.8$, $J_{45} = 7.5$, $J_{46} = 1.6$, H₄), 6.11 (1H, d, $J_{5'3'} = 2.4$, H_{5'}), 5.96 (1H, d, $J_{3'5'} = 2.4$, H_{3'}), 3.90 (3H, s, OMe), 3.84 (3H, s, OMe)

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 192.2$ (C=O), 168.5 (C_{6'}), 166.4 (C_{4'}), 162.5 (C_{2'}), 140.4 (C _{β}), 135.7 (C₁), 133.5 (C₃), 130.8 (C₄), 130.2 (C _{α}), 127.9, 127.6 (C₅, C₆), 125.8 (C₂), 106.4 (C_{1'}), 93.9 (C_{5'}), 91.3 (C_{3'}), 55.9 (OMe), 55.6 (OMe).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 366 (1.0), 365 (6.3), 364 (32.8), 363 (22.0), 362 (33.2), 361 (17.0), 347 (4.6), 284 (13.8), 283 (70.3), 267 (10.7), 208 (13.2), 207 (100.0), 206 (20.1), 192 (5.0), 182 (5.8), 181 (35.0), 180 (10.2), 166 (6.2), 165 (4.0), 152 (6.7), 138 (5.9), 136 (6.6), 102 (15.3), 101 (6.7), 95 (6.2), 75 (6.3), 69 (9.4).

Análisis elemental : C₁₇H₁₅BrO₄ teórico : C 56.2, H 4.2
hallado : C 55.9, H 3.9

2'-hidroxi-2-nitrochalcona, **88**⁸³⁴

Se obtiene de acuerdo al método general 1, a partir de **14** (136 mg, 1 mmol) y 2-nitrobenzaldehído (151 mg, 1 mmol), agitando a T.A. por 1 hora. Se purifica por CC (hexanos→ AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 140 mg (52%).

sólido amarillo-marrón

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 12.60$ (1H, s, 2'-OH), 8.27 (1H, d, $J_{\alpha\beta} = 14.9$, H _{β}), 8.26 (1H, dd, $J_{34} = 8.5$, $J_{35} = 1.7$, H₃), 8.17 (1H, d, $J_{65} = 8.7$, H₆), 8.12 (1H, dd, $J_{6'5'} = 8.1$, $J_{6'4'} = 1.1$, H_{6'}), 8.01 (1H, d, $J_{\beta\alpha} = 15.3$, H _{α}), 7.85 (1H, ddd, $J_{43} = 8.4$, $J_{45} = 7.7$, $J_{46} = 0.9$, H₄), 7.75 (1H, ddd, $J_{56} = 8.4$, $J_{54} = 7.1$, $J_{53} = 1.3$, H₅), 7.60 (1H, ddd, $J_{4'3'} = 8.3$, $J_{4'5'} = 7.3$, $J_{4'6'} = 1.6$, H_{4'}), 7.06 - 6.95 (2H, m, H_{3'+5'}).

2'-hidroxi-3-nitrochalcona, **89**⁴³⁷

Se obtiene de acuerdo al método general 1, a partir de **14** (136 mg, 1 mmol) y 3-nitrobenzaldehído (151 mg, 1 mmol), agitando a T.A. por 1 hora. Se purifica por CC (hexanos→ AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 172 mg (64%).

sólido amarillo-marrón

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 12.58$ (1H, s, 2'-OH), 8.37-8.25 (2H, m, H₂ + H₄ + H₆), 7.89 (1H, d, $J_{\beta\alpha} = 15.4$, H _{β}), 7.88 (1H, dd, $J_{6'5'} = 8.0$, $J_{6'4'} = 1.5$; H_{6'}), 7.80-7.78 (1H, m, H₆), 7.72 (1H, d, $J_{\alpha\beta} = 15.4$, H _{α}), 7.50 (1H, ddd, $J_{4'3'} = 8.4$, $J_{4'5'} = 7.3$, $J_{4'6'} = 1.4$, H_{4'}), 7.00 (1H, dd, $J_{3'4'} = 8.4$, $J_{3'5'} = 1.0$, H_{3'}), 6.9 (1H, ddd, $J_{5'6'} = 8.0$, $J_{5'4'} = 7.4$, $J_{5'3'} = 1.0$, H_{5'}).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 271 (1.3, M⁺ + 2), 270 (9.0, M⁺ + 1), 269 (56.1, M⁺), 268 (45.7, M⁺ - 1), 252 (10.2), 148 (11.3), 147 (100.0), 121 (48.4), 120 (27.4), 102 (14.5), 93 (12.1), 65 (18.1).

2'-hidroxi-4-nitrochalcona, **90**⁴³⁷

Se obtiene de acuerdo al método general 1, a partir de **14** (136 mg, 1 mmol) y 4-nitrobenzaldehído (151 mg, 1 mmol), agitando a T.A. por 1 hora. Rendimiento: 196 mg (73%).

sólido amarillo

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 12.55$ (1H, s, 2'-OH), 8.31-8.28 (2H, m, H₃ + H₅), 7.92 (1H, d, $J_{\beta\alpha} = 15.5$, H _{β}), 7.91 (1H, dd, $J_{6'5'} = 8.0$, $J_{6'4'} = 1.5$; H_{6'}), 7.82-7.80 (2H, m, H₂ + H₆), 7.75 (1H, d, $J_{\alpha\beta} =$

15.5, H_α), 7.54 (1H, ddd, $J_{4'3'} = 8.4$, $J_{4'5'} = 7.3$, $J_{4'6'} = 1.5$, H_{4'}), 7.06 (1H, dd, $J_{3'4'} = 8.4$, $J_{3'5'} = 1.0$; H_{3'}), 6.97 (1H, ddd, $J_{5'6'} = 8.0$, $J_{5'4'} = 7.3$, $J_{5'3'} = 1.0$, H_{5'}).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 193.0$ (C=O), 163.8 (C_{2'}), 149.0 (C₄), 142.1 (C_β), 140.7 (C₁), 137.0 (C_{4'}), 129.6 (C_{6'}), 129.1 (C₂ + C₆), 124.3 (C₃ + C₅), 124.2 (C_α), 119.8 (C_{1'}), 119.1 (C_{5'}), 118.9 (C_{3'}).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 271 (1.2, M⁺ + 2), 270 (9.6, M⁺ + 1), 269 (58.7, M⁺), 268 (61.6, M⁺ - 1), 252 (15.8), 222 (15.3), 148 (10.0), 147 (100.0), 121 (48.1), 120 (31.6), 102 (13.1), 93 (15.7), 92 (10.9), 65 (23.6).

2'-hidroxi-4-dimetilaminochalcona, **91**⁴²⁷

Se obtiene de acuerdo al método general 1, a partir de **14** (136 mg, 1 mmol) y *N,N*-dimetilaminobenzaldehído (149 mg, 1 mmol), agitando a T.A. por 24 horas. Rendimiento: 192 mg (72%).

sólido rojo intenso

PF: 169-170 (lit: 172 °C)¹¹⁷²

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 13.17$ (1H, s, 2'-OH), 7.91 (1H, dd, $J_{6'5'} = 8.1$, $J_{6'4'} = 1.5$, H_{6'}), 7.90 (1H, d, $J_{\beta\alpha} = 15.2$, H_β), 7.58 – 7.55 (2H, m, H₂ + H₆), 7.45 (1H, ddd, $J_{4'3'} = 8.3$, $J_{4'5'} = 7.3$, $J_{4'6'} = 1.7$, H_{4'}), 7.44 (1H, d, $J_{\alpha\beta} = 15.2$, H_α), 7.00 (1H, dd, $J_{3'4'} = 8.4$, $J_{3'5'} = 1.0$, H_{3'}), 6.91 (1H, ddd, $J_{5'6'} = 8.1$, $J_{5'4'} = 7.0$, $J_{5'3'} = 1.1$, H_{5'}), 6.71 – 6.68 (2H, m, H₃ + H₅), 3.05 (6H, s, NMe₂)

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 193.5$ (C=O), 163.5 (C_{2'}), 152.3 (C₄), 146.5 (C_β), 135.6 (C_{4'}), 130.8 (C₂ + C₆), 129.3 (C_{6'}), 122.4 (C₁), 120.4 (C_{1'}), 118.53, 118.46 (C_{3'}, C_{5'}), 114.4 (C_α), 111.8 (C₃ + C₅), 40.0 (OMe).

2'-hidroxi-4'-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)chalcona, **92**

Se obtiene de acuerdo al método general 2b, a partir de **56** (236 mg, 1 mmol) y benzaldehído (106 mg, 1 mmol). Se purifica por CC (hexanos → AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 285 mg (88%).

2'-hidroxi-4',4-di-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)chalcona, **93**⁵³²

Se obtiene de acuerdo al método general 2b, a partir de **56** (236 mg, 1 mmol) y **31** (206 mg, 1 mmol). Se purifica por CC (hexanos → AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 360 mg (85%).

sólido amarillo

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 13.34$ (1H, s, 2'-OH), 7.86 (1H, d, $J_{\beta\alpha} = 14.9$, H_β), 7.83 (1H, d, $J_{6'5'} = 8.7$, H_{6'}), 7.61 – 7.59 (2H, m, H₂ + H₆), 7.47 (1H, d, $J_{\alpha\beta} = 15.4$, H_α), 7.10 – 7.08 (2H, m, H₃ + H₅), 6.67 (1H, d, $J_{3'5'} = 2.4$, H_{3'}), 6.51 (1H, dd, $J_{5'6'} = 8.9$, $J_{5'3'} = 2.4$, H_{5'})

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 192.1$ (C=O), 166.2 (C_{2'}), 163.5 (C_{4'}), 159.3 (C₄), 144.3 (C_β), 131.1 (C_{6'}), 130.2 (C₂ + C₆), 128.3 (C₁), 118.2 (C_α), 116.8 (C₃ + C₅), 114.9 (C_{1'}), 108.4 (C_{5'}), 104.3 (C_{3'}), 96.22 (C_x), 96.17 (C_x), 62.2 (C_{ab}), 62.0 (C_{ab}), 30.2 (C_{gh}), 30.0 (C_{gh}), 25.1 (C_{cd}), 25.0 (C_{cd}), 18.58 (C_{ef}), 18.53 (C_{ef}).

2'-hidroxi-4'-benciloxichalcona, **94**^{534,1173}

Se obtiene de acuerdo al método general 1, a partir de **54** (242 mg, 1 mmol) y benzaldehído (106 mg, 1 mmol). Rendimiento: 297 mg (90%).

sólido amarillo

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 13.38 (1H, s, 2'-OH), 7.88 (1H, d, $J_{\beta\alpha}$ = 15.5, H_β), 7.83 (1H, d, $J_{6'5'}$ = 9.7, $\text{H}_{6'}$), 7.65 - 7.63 (2H, m, $\text{H}_2 + \text{H}_6$), 7.57 (1H, d, $J_{\alpha\beta}$ = 15.5, H_α), 7.43 - 7.34 (8H, m, fenilo + $\text{H}_3 + \text{H}_4 + \text{H}_5$), 6.57 - 6.55 (2H, m, $\text{H}_{3'} + \text{H}_{5'}$), 5.10 (s, 2H, CH_2).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 191.9 (C=O), 166.6 ($\text{C}_{4'}$), 165.3 ($\text{C}_{2'}$), 144.4 (C_β), 135.9 ($\text{C}_{1\text{fenilo}}$), 134.8 (C_1), 131.3 ($\text{C}_{6'}$), 130.6 (C_4), 129.0 ($\text{C}_2 + \text{C}_6$), 128.7 ($(\text{C}_3 + \text{C}_5)_{\text{fenilo}}$), 128.5 ($\text{C}_3 + \text{C}_5$), 128.3 ($\text{C}_{4\text{fenilo}}$), 127.5 ($(\text{C}_2 + \text{C}_6)_{\text{fenilo}}$), 120.4 (C_α), 114.3 ($\text{C}_{1'}$), 108.2 ($\text{C}_{5'}$), 102.2 ($\text{C}_{3'}$), 70.3 (CH_2).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 332 (1.4, $\text{M}^+ + 2$), 331 (8.0, $\text{M}^+ + 1$), 330 (33.3, M^+), 329 (8.5, $\text{M}^+ - 1$), 239 (3.9, $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$), 91 (100.0, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$), 65 (4.9, C_5H_5^+).

2'-hidroxi-4,4'-dibenciloxichalcona, **95**⁹⁸⁹

Se obtiene de acuerdo al método general 1, a partir de **54** (242 mg, 1 mmol) y **25** (212 mg, 1 mmol). Rendimiento: 357 mg (82%).

sólido amarillo

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 13.49 (1H, s, 2'-OH), 7.85 (1H, d, $J_{\alpha\beta}$ = 15.1, H_β), 7.82 (1H, dd, $J_{6'5'}$ = 8.7, $J_{6'3'}$ = 0.7, $\text{H}_{6'}$), 7.62 - 7.57 (2H, m, $\text{H}_2 + \text{H}_6$), 7.46 - 7.32 (11H, m, fenilo x 2 + H_α), 7.04 - 6.97 (2H, m, $\text{H}_3 + \text{H}_5$), 6.56 - 6.53 (2H, m, $\text{H}_{3'} + \text{H}_{5'}$), 5.11 (2H, s, CH_2), 5.10 (2H, s, CH_2).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 191.9 (C=O), 166.5 ($\text{C}_{2'}$), 165.1 ($\text{C}_{4'}$), 161.0 (C_4), 144.2 (C_β), 136.4 ($\text{C}_{1\text{fenilo}}$), 136.0 ($\text{C}_{1\text{fenilo}}$), 131.2 ($\text{C}_{6'}$), 130.3 ($\text{C}_2 + \text{C}_6$), 128.69, 128.67, 128.3, 128.2, 127.8, 127.54, 127.45 ($(\text{C}_2 - \text{C}_6)_{\text{fenilo}} + \text{C}_1$), 118.0 (C_α), 115.4 ($\text{C}_3 + \text{C}_5$), 114.4 ($\text{C}_{1'}$), 108.1, 102.1 ($\text{C}_{3'}$, $\text{C}_{5'}$), 70.24 (CH_2), 70.16 (CH_2).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 438 (0.8, $\text{M}^+ + 2$), 437 (4.1, $\text{M}^+ + 1$), 436 (12.9, M^+), 435 (1.3, $\text{M}^+ - 1$), 147 (4.9, ruptura BC), 91 (100.0, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$), 65 (3.8, C_5H_5^+).

2'-hidroxi-4-benciloxi-3-metoxichalcona, **96**¹¹⁷⁴

Se obtiene de acuerdo al método general 1, a partir de **14** (136 mg, 1 mmol) y 3-metoxi-4-benciloxibenzaldehído (242 mg, 1 mmol). Rendimiento: 302 mg (84%).

sólido amarillo

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 12.91 (1H, s, 2'-OH), 7.90 (1H, dd, $J_{6'5'}$ = 8.1, $J_{6'4'}$ = 1.4, $\text{H}_{6'}$), 7.85 (1H, d, $J_{\beta\alpha}$ = 15.4, H_β), 7.51 - 7.29 (7H, m, $\text{H}_\alpha + \text{fenilo} + \text{H}_{4'}$), 7.19 - 7.17 (2H, m, $\text{H}_2 + \text{H}_6$), 7.18 (1H, dd, $J_{3'4'}$ = 8.9, $J_{3'5'}$ = 0.9, $\text{H}_{3'}$), 6.93 - 6.89 (2H, m, $\text{H}_5 + \text{H}_{5'}$), 5.19 (2H, s, CH_2), 3.94 (3H, s, OCH_3)

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 193.5 (C=O), 163.5 ($\text{C}_{2'}$), 151.0 (C_4), 149.8 (C_3), 145.5 (C_β), 136.4 ($\text{C}_{1\text{fenilo}}$), 136.1 ($\text{C}_{4'}$), 129.5 ($\text{C}_{6'}$), 128.6 ($(\text{C}_3 + \text{C}_5)_{\text{fenilo}}$), 128.0, 127.9 ($\text{C}_{4\text{fenilo}}$, C_1), 127.2 ($(\text{C}_2 + \text{C}_6)_{\text{fenilo}}$), 123.2 (C_6), 120.1 ($\text{C}_{1'}$), 118.7, 118.5 ($\text{C}_{3'}$, $\text{C}_{5'}$), 117.9 (C_α), 113.5 (C_5), 111.1 (C_2), 70.8 (CH_2), 56.1 (CH_3).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 362 (1.3, $\text{M}^+ + 2$), 361 (7.8, $\text{M}^+ + 1$), 360 (28.5, M^+), 359 (1.2, $\text{M}^+ - 1$), 269 (12.6, $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$), 240 (12.3, $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+ - \text{OCH}_3 + 2$), 93 (10.6, $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^+$), 92 (39.4), 91 (100.0, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$), 89 (14.1), 77 (13.5), 76 (5.5, C_6H_4^+), 65 (62.5, C_5H_5^+), 63 (17.0), 51 (19.9).

2'-hidroxi-3-benciloxi-4-metoxichalcona, 97¹¹⁷⁵

Se obtiene de acuerdo al método general 1, a partir de **14** (136 mg, 1 mmol) y 4-metoxi-3-benciloxibenzaldehído (242 mg, 1 mmol). Rendimiento: 306 mg (85%).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 12.89 (1H, s, 2'-OH), 7.85 (1H, dd, $J_{6'5'} = 8.1$, $J_{6'4'} = 1.2$, H_{6'}), 7.81 (1H, d, $J_{\beta\alpha} = 15.4$, H _{β}), 7.49 - 7.31 (7H, H _{α} + fenilo + H_{4'}), 7.25 (1H, dd, $J_{65} = 8.3$, $J_{62} = 1.9$, H₆), 7.20 (1H, d, $J_{26} = 1.8$, H₂), 7.01 (1H, dd, $J_{3'4'} = 8.4$, $J_{3'5'} = 0.9$, H_{3'}), 6.95 - 6.90 (2H, m, H₅ + H_{5'}), 5.20 (2H, s, CH₂), 3.93 (3H, s, CH₃)

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 193.5 (C=O), 163.5 (C_{2'}), 152.6 (C₄), 148.45 (C₃), 145.44 (C _{β}), 136.8 (C_{4'}), 136.1 (C_{1fenilo}), 129.5 (C_{6'}), 128.6 (C₁), 128.1 (C_{4fenilo}), 127.5 (C₂ + C₆)_{fenilo}, 127.4 (C₃ + C₅)_{fenilo}, 123.9 (C₆), 120.1 (C_{5'}), 118.7 (C_{3'}), 118.6 (C _{α}), 117.9 (C_{1'}), 113.5 (C₂), 111.7 (C₅), 71.4 (CH₂), 56.0 (CH₃)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 362 (0.8, M⁺ + 2), 361 (4.3, M⁺ + 1), 360 (16.0, M⁺), 342 (1.4, M⁺ - H₂O), 269 (8.0, M⁺ - C₆H₅CH₂⁺), 241 (1.5), 240 (2.7, M⁺ - C₆H₅CH₂⁺ - OCH₃ + 2), 147 (3.1, ruptura BC), 121 (7.1, ^{1,3}A⁺), 93 (2.3 C₆H₅O⁺), 91 (100.0, C₆H₅CH₂⁺), 65 (8.1 C₅H₅⁺).

2'-hidroxi-2-benciloxichalcona, 98¹¹⁷⁶

Se obtiene de acuerdo al método general 1, a partir de **14** (136 mg, 1 mmol) y 2-benciloxibenzaldehído (212 mg), agitando a T.A. por 24 horas. Se purifica por CC (hexanos→ AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 228 (69%).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 12.95 (1H, s, 2'-OH), 8.06 (1H, d, $J_{\beta\alpha} = 15.6$, H _{β}), 7.89 (1H, d, $J_{\alpha\beta} = 15.6$, H _{α}), 7.56 - 7.33 (9H, m, fenilo + H₄ + H₆ + H_{4'} + H_{6'}), 7.03 - 6.95 (3H, m, H₃ + H_{3'} + H₅), 6.72 (1H, pst, $J = 7.6$), 5.14 (2H, s, CH₂).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 194.4 (C=O), 163.5 (C_{2'}), 158.6 (C₂), 141.7 (C _{β}), 136.2 (C_{1fenilo}), 135.9 (C_{4'}), 132.2 (C₄), 131.9 (C_{6'}), 129.7 ((C₃ + C₅)_{fenilo}), 128.8 (C_{4fenilo}), 128.3 (C₆), 128.1 ((C₂ + C₆)_{fenilo}), 123.7 (C₁), 121.9 (C _{α}), 121.1 (C₅), 120.2 (C_{5'}), 118.6 (C_{1'}), 118.3 (C_{3'}), 112.4 (C₃), 70.7 (CH₂).

2'-hidroxi-4',6'-dibenciloxichalcona, 99¹¹⁷⁷

Se obtiene de acuerdo al método general 1, a partir de **57** (196 mg, 1 mmol) y benzaldehído (106 mg). Rendimiento: 247 mg (87%).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 13.99 (1H, s, OH), 7.88 (1H, d, $J_{\beta\alpha} = 15.6$, H _{β}), 7.70 (1H, d, $J_{\alpha\beta} = 15.6$, H _{α}), 7.50 - 7.34 (10 H, m, fenilo x 2), 7.30 - 7.06 (5H, m, H₂ - H₆), 6.22 (1H, d, $J_{5'3'} = 2.3$, H_{5'}), 6.17 (1H, d, $J_{3'5'} = 2.3$, H_{3'}), 5.10 (2H, s, CH₂), 5.06 (2H, s, CH₂).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 192.7 (C=O), 168.8 (C_{2'}), 165.3 (C_{4'}), 161.8 (C_{6'}), 142.7 (C _{β}), 135.9 (C_{1fenilo}), 135.4 (C_{1fenilo}), 135.3 (C₁), 129.8, 128.9, 128.7, 128.66, 128.63, 128.60, 128.4 (C₄, C₂ - C₆, (C₂ - C₆)_{fenilo}), 127.5 (C _{α}), 106.4 (C_{1'}), 95.1 (C_{5'}), 92.6 (C_{3'}), 71.5 (CH₂), 70.3 (CH₂)

2'-hidroxi-4,4',6'-tribenciloxichalcona, 100¹¹⁷⁸⁻¹¹⁸⁰

Se obtiene de acuerdo al método general 1, a partir de **57** (196 mg, 1 mmol) y **25** (212 mg, 1 mmol). Rendimiento: 335 mg (86%).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 13.97 (1H, s, 2'-OH), 7.78 (1H, d, $J_{\beta\alpha} = 15.5$, H _{β}), 7.69 (1H, d, $J_{\alpha\beta} = 15.5$, H _{α}), 7.50 - 7.28 (15 H, m, fenilo x 3), 7.02 - 6.97 (2H, m, H₂ + H₆), 6.79 - 6.72 (2H, m, H₃ +

H₅), 6.21 (1H, d, $J_{3'5'} = 2.3$, H_{3'}), 6.16 (1H, d, $J_{5'3'} = 2.3$, H_{5'}), 5.10 (2H, s, CH₂), 5.08 (2H, s, CH₂), 5.06 (2H, s, CH₂).

2'-hidroxi-2-bromo-4'-benciloxichalcona, 101

Se obtiene de acuerdo al método general 1, a partir de **54** (242 mg, 1 mmol) y 2-bromobenzaldehído (185 mg, 1 mmol). Rendimiento: 294 mg (72%). Se obtiene una muestra para análisis elemental por purificación mediante CC (hexanos→ AcOEt/hexanos 2/8).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 13.27$ (1H, s, 2'-OH), 8.15 (1H, d, $J_{\beta\alpha} = 15.5$, H _{β}), 7.83 (1H, d, $J_{6'5'} = 8.8$, $J_{6'3'} = 0.8$, H_{6'}), 7.78 (1H, dd, $J_{65} = 7.8$, $J_{64} = 1.6$, H₆), 7.65 (1H, dd, $J_{34} = 8.1$, $J_{35} = 1.2$, H₃), 7.57 (1H, d, $J_{\alpha\beta} = 15.5$, H _{α}), 7.45 – 7.22 (7H, m, fenilo + H₄ + H₅), 6.57- 6.55 (2H, m, H_{3'} + H_{5'}), 5.10 (s, 2H, CH₂).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 192.1$ (C=O), 165.6, 165.2 (C_{2'}, C_{4'}), 144.3 (C _{β}), 135.6 134.4 (C₁, C_{1fenilo}), 133.1, 131.9, (C_{6'}, C₃), 128.9, 128.3, 128.0, 127.7, 127.3 (C₄, C₆, (C₂-C₆)_{fenilo}), 126.1, (C _{α} + C₅), 120.3 (C₂), 114.1 (C_{1'}), 108.2 (C_{5'}), 102.1 (C_{3'}), 70.7 (CH₂)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 411 (3.1, ⁸¹M⁺ + 1), 410 (10.1, ⁸¹M⁺), 409 (8.2, ⁸¹M⁺ - 1 + ⁷⁹M⁺ + 1), 408 (12.0, ⁷⁹M⁺), 407 (6.1, ⁷⁹M⁺ - 1), 329 (58.4, M⁺ - Br), 91 (100.0, C₆H₅CH₂⁺), 65 (11.0, C₅H₅⁺), 42 (1.8, CH₂=C=O⁺)

Análisis elemental : C₂₂H₁₇BrO₃ teórico : C 64.56, H 4.19
hallado : C 64.69, H 4.38

2'-hidroxi-3-iodo-4'-benciloxichalcona, 102

Se obtiene de acuerdo al método general 1, a partir de **14** (136 mg, 1 mmol) y **192** (338 mg, 1 mmol). Rendimiento: 374 mg (82%). Se obtiene una muestra para análisis elemental por purificación mediante CC (hexanos→ AcOEt/hexanos 2/8).

sólido amarillo
PF: 77- 81 °C

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 12.80$ (1H, s, 2'-OH), 8.16 (1H, d, $J_{26} = 2.1$, H₂), 7.92 (1H, dd, $J_{6'5'} = 8.1$, $J_{6'4'} = 1.50$, H_{6'}), 7.79 (1H, d, $J_{\beta\alpha} = 15.4$, H _{β}), 7.72 (1H, d, $J_{\beta\alpha} = 15.3$, H _{α}), 7.56 (1H, dd, $J_{65} = 8.6$, $J_{64} = 2.1$, H₆), 7.52 – 7.34 (m, 6H, H_{4'} + fenilo), 7.03 (1H, dd, $J_{3'4'} = 8.4$, $J_{3'5'} = 0.9$, H_{3'}), 6.95 (1H, ddd, $J_{5'6'} = 8.1$, $J_{5'4'} = 7.1$, $J_{5'3'} = 1.1$, H_{5'}), 6.89 (1H, d, $J_{56} = 8.5$, H₅), 5.22 (2H, s, CH₂).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 192.6$ (C=O), 163.6 (C_{2'}), 151.6 (C₄), 143.5 (C _{β}), 139.2 (C₂), 136.3 (C_{4'}), 135.9 (C_{1fenilo}), 130.9 (C₆), 129.6 (C_{6'}), 129.1 (C₁), 128.7 ((C₃ + C₅)_{fenilo}), 128.2 (C_{4fenilo}), 127.0 ((C₂ + C₆)_{fenilo}), 118.9 (C_{5'}), 118.8 (C _{α}), 118.6 (C_{3'}), 114.0 (C_{1'}), 112.4 (C₅), 87.5 (C₃), 71.1 (CH₂)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 458 (1.1, M⁺ + 2), 457 (3.1, M⁺ + 1), 456 (13.0, M⁺), 365 (7.9, M⁺ - C₆H₅CH₂⁺), 238 (6.3, M⁺ - C₆H₅CH₂⁺ - I), 246 (11.8, ¹³B), 219 (4.9, C₆H₄IO⁺), 147 (13.8, ruptura BC), 121 (10.6, C₆H₄(OH)CO⁺), 91 (100.0, C₆H₅CH₂⁺)

Análisis elemental : C₂₂H₁₇IO₃ teórico : C 57.91, H 3.76
hallado : C 57.60, H 3.51

2'-hidroxi-4,4'-dibenciloxi-3-iodochalcona, 103

Se obtiene de acuerdo al método general 1, a partir de **54** (242 mg, 1 mmol) y **192** (338 mg, 1 mmol). Rendimiento: 433 mg (77%). Se obtiene una muestra para análisis elemental por purificación mediante CC (hexanos→ AcOEt/hexanos 2/8).

sólido amarillo
PF: 95- 97.5 °C

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 13.39 (1H, s, 2'-OH), 8.14 (1H, d, $J_{26} = 2.0$, H₂), 7.83 (1H, d, $J_{6'5'} = 8.6$, H_{6'}), 7.75 (1H, d, $J_{\beta\alpha} = 15.4$, H_β), 8.48 (1H, dd, $J_{65} = 8.5$, $J_{62} = 2.0$), 7.50 – 7.34 (11H, m, fenilo x 2 + H_α), 6.87 (1H, d, $J_{56} = 8.5$, H₅), 6.58 – 6.55 (2H, m, H_{3'} + H_{5'}), 5.24 (2H, s, CH₂), 5.12 (2H, s, CH₂).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 191.9 (C=O), 166.2, 165.7 (C_{2'}, C_{4'}), 158.0 (C₄), 146.8 (C_β), 136.2 (C₂), 135.9, 135.3 (C_{1fenilo} x 2), 131.2 (C_{6'}), 128.69, 128.68, 128.31, 128.29, 127.58, 127.57 ((C₂ - C₆)_{fenilo} x 2), 120.6 (C_α), 113.9 (C_{1'}), 108.8 (C_{5'}), 102.9 (C_{3'}), 86.4 (C₃), 71.3 (CH₂), 70.1 (CH₂).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 564 (1.7, M⁺ + 2), 563 (2.9, M⁺ + 1), 562 (14.1, M⁺), 380 (10.1, M⁺ - 2 C₆H₅CH₂⁺), 253 (6.3, M⁺ - 2 C₆H₅CH₂⁺ - I), 246 (13.6, ^{1,3}B), 219 (7.8, C₆H₄I⁺), 163 (14.1, ruptura BC), 137 (16.9, C₆H₃(OH)₂CO⁺), 91 (100.0, C₆H₅CH₂⁺)

Análisis elemental : C₂₉H₂₃I₂O₄ teórico : C 61.93, H 4.12
hallado : C 62.14, H 3.97

2'-hidroxi-4, 4',6'-tribenciloxi-3-iodochalcona, 104

Se obtiene de acuerdo al método general 1, a partir de **58** (348 mg, 1 mmol) y **192** (338 mg, 1 mmol). Rendimiento: 412 mg (80%). Se obtiene una muestra para análisis elemental por purificación mediante CC (hexanos→ AcOEt/hexanos 2/8).

sólido amarillo
PF: 109- 112 °C

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 14.39 (1H, s, 2'-OH), 7.75 (1H, d, $J_{26} = 2.1$, H₂), 7.70 (1H, d, $J_{\beta\alpha} = 15.5$, H_β), 7.56 (1H, d, $J_{\alpha\beta} = 15.5$, H_α), 7.49 - 7.30 (15H, m, fenilo x 3), 6.90 (1H, dd, $J_{65} = 8.6$, $J_{62} = 2.1$, H₆), 6.59 (1H, $J_{56} = 8.6$, H₅), 6.21 (1H, d, $J_{5'3'} = 2.3$, H_{5'}), 6.16 (1H, d, $J_{3'5'} = 2.3$, H_{3'}), 5.17 (2H, s, CH₂), 5.08 (2H, s, CH₂), 5.04 (2H, s, CH₂).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 192.4 (C=O), 168.5 (C_{4'}), 165.2 (C_{2'}), 161.6 (C_{6'}), 158.4 (C₄), 140.7 (C_β), 139.9, 136.1, 135.9, 135.4, 130.4, 129.3, 128.9, 128.71, 128.66, 128.61, 128.35, 128.27, 128.1, 127.6, 126.9, 126.6 (C₂, C₆, C_α, (C₁-C₆)_{fenilo} x 3), 112.4 (C₅), 106.5 (C_{1'}), 95.1 (C_{5'}), 92.7 (C_{3'}), 86.9 (C₃), 71.4 (CH₂), 71.0 (CH₂), 70.3 (CH₂).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 670 (1.2, M⁺ + 2), 669 (2.3, M⁺ + 1), 668 (13.2, M⁺), 395 (8.9, M⁺ - 3 C₆H₅CH₂⁺), 268 (5.4, M⁺ - 3 C₆H₅CH₂⁺ - I), 246 (15.8, ^{1,3}B), 219 (6.3, C₆H₄I⁺), 179 (12.0, ruptura BC), 153 (13.9, C₆H₂(OH)₃CO⁺), 91 (100.0, C₆H₅CH₂⁺)

Análisis elemental : C₃₆H₂₉I₂O₅ teórico : C 64.68, H 4.37
hallado : C 64.89, H 4.05

(2E,4E)-1-(2-hidroxifenil)-5-fenil-2,4-pentadien-1-ona, 105

Se obtiene de acuerdo al método general 1, a partir de **14** (136 mg, 1 mmol) y cinamaldehído (132 mg, 1 mmol). Rendimiento: 210 mg (84%) Se obtiene una muestra para análisis elemental por purificación mediante CC (hexanos → AcOEt/hexanos 2/8).

sólido amarillo

PF: 149- 150 °C (lit: 150-152 °C)⁹⁹¹

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 12.86 (1H, s, 2'-OH), 7.84 (1H, dd, $J_{6'5'} = 8.1$, $J_{6'4'} = 1.4$, H_{6'}), 7.71 (1H, ddd, $J_{\beta\alpha} = 14.7$, $J_{\beta\gamma} = 7.8$, $J_{\beta\delta} = 2.5$, H_β), 7.52 - 7.45 (3H, m, H_{4'} + H₂ + H₆), 7.40 - 7.32 (H₃ + H₄ + H₅), 7.21 (1H, $J = 14.7$, H_α), 7.06 - 7.04 (2H, m, H_γ + H_δ), 7.01 (1H, dd, $J_{3'4'} = 8.3$, $J_{3'5'} = 0.9$, H_{3'}), 6.92 (1H, ddd, $J_{5'6'} = 8.1$, $J_{5'4'} = 7.1$, $J_{5'3'} = 1.0$, H_{5'})

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 193.7 (C=O), 163.6 (C_{2'}), 145.5 (C_β), 142.9 (C_δ), 136.2 (C_{4'}), 136.0 (C₁), 129.59 (C_{6'}), 129.47 (C₃ + C₅), 128.9 (C₄), 127.4 (C₂ + C₆), 126.7 (C_γ), 123.5 (C_α), 120.0 (C_{1'}), 118.8 (C_{5'}), 118.6 (C_{3'}).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 252 (0.8, M⁺ +2), 251 (18.7, M⁺ +1), 250 (100.0, M⁺), 249 (32.7, M⁺ -1), 173 (21.5), 147 (11.8), 131 (13.6), 130 (16.6), 129 (27.8), 128 (36.4), 127 (15.0), 121 (37.5), 115 (17.1), 93 (10.5), 91 (14.3), 77 (14.0), 65 (18.9).

Análisis elemental : C₁₇H₁₄O₂ teórico : C 81.6, H 5.6

hallado : C 81.3, H 5.3

3-(2-bromofenil)-1,5-bis-(2-hidroxifenil)-1,5-pentanodiona, 108⁸⁵²

sólido blanco

PF: 133-136 °C (lit: 158.4-160.4 °C)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 12.08 (2H, s, 2'-OH), 7.83 (2H, dd, $J_{6'5'} = 8.07$, $J_{6'4'} = 1.56$, H_{6'}), 7.57 (1H, dd, $J_{65} = 7.99$, $J_{64} = 1.18$, H₆), 7.46 (2H, ddd, $J_{4'3'} = 8.30$, $J_{4'5'} = 7.31$, $J_{4'6'} = 1.57$; H_{4'}), 7.30 (1H, dd, $J_{34} = 7.80$, $J_{35} = 1.77$, H₃), 7.25 (1H, ddd, $J_{56} = 8.07$, $J_{54} = 6.89$, $J_{53} = 1.17$; H₅), 7.08 (1H, ddd, $J_{43} = 8.48$; $J_{45} = 6.68$; $J_{46} = 1.8$, H₄), 6.96 (1H, dd, $J_{3'4'} = 8.41$, $J_{3'5'} = 0.98$, H_{3'}), 6.89 (2H, ddd, $J_{5'6'} = 8.16$, $J_{5'4'} = 7.61$, $J_{5'3'} = 1.08$, H_{5'}), 4.55 (1H, q, $J_{xa} = J_{xb} = 6.95$, H_x), 3.53 (2H, dd, $J_{ab} = 16.79$, $J_{ax} = 7.20$, H_a), 3.46 (2H, dd, $J_{ab} = 16.79$, $J_{bx} = 6.73$, H_b)

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 204.1 (C=O), 162.5 (C_{2'}), 141.7 (C₁), 136.6 (C_{4'}), 133.6 (C₆), 129.9 (C_{6'}), 128.4 (C₄), 128.0, 127.8 (C₃, C₅), 124.4, 119.4 (C_{1'}, C₂), 119.0 (C_{5'}), 118.6 (C_{3'}), 42.7 (CH₂), 36.0 (CH)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 441 (0.8, ⁸¹M⁺ +1), 440 (3.1, ⁸¹M⁺), 439 (1.2, ⁸¹M⁺ -1 + ⁷⁹M⁺ + 1), 438 (3.1, ⁷⁹M⁺), 306 (9.6), 305 (60.0, ⁸¹M⁺ + 1 - C₆H₄(OH)COCH₃), 304 (15.4, ⁸¹M⁺ - C₆H₄(OH)COCH₃), 303 (60.6, (⁸¹M⁺ -1 - C₆H₄(OH)COCH₃) + (⁷⁹M⁺ + 1 - C₆H₄(OH)COCH₃)), 224 (6.0, M⁺ + 1 - C₆H₄(OH)COCH₃ -Br), 223 (33.9, M⁺ - C₆H₄(OH)COCH₃ - Br), 147 (3.7, ruptura BC), 121 (100.0, C₆H₄OHCO⁺), 93 (14.1, C₆H₅O⁺), 65 (23.0, C₅H₅⁺).

2',4'-dihidroxichalcona, 109^{429,1181-1185}

Se obtiene de acuerdo al método general 2c, a partir de **92** (162 mg, 0.5 mmol). Se purifica por CC (hexanos → AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 114 mg (95%)

sólido amarillo

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 13.33 (1H, s, 2'-OH), 7.88 (1H, d, $J_{\beta\alpha}$ = 15.5, H_β), 7.83 (1H, d, $J_{6'5'}$ = 8.7, $J_{6'4'}$ = 0.7, $\text{H}_{6'}$), 7.65-7.63 (2H, m, $\text{H}_2 + \text{H}_6$), 7.56 (1H, d, $J_{\alpha\beta}$ = 15.5, H_α), 7.43 – 7.41 (3H, m, $\text{H}_3 + \text{H}_4 + \text{H}_5$), 6.45- 6.42 (2H, m, $\text{H}_3' + \text{H}_5'$), 5.75 (1H, s, 4'-OH)

^{13}C RMN (CDCl_3) : δ = 192.0 (C=O), 166.5 ($\text{C}_{4'}$), 162.7 ($\text{C}_{2'}$), 144.7 (C_β), 134.8 (C_1), 132.0 ($\text{C}_{6'}$), 130.7 (C_4), 129.0 ($\text{C}_3 + \text{C}_5$), 128.6 ($\text{C}_2 + \text{C}_6$), 120.3 (C_α), 114.6 ($\text{C}_{1'}$), 107.8 (C_5), 103.8 (C_3')

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 242 (2.2, $\text{M}^+ + 2$), 241 (15.4, $\text{M}^+ + 1$), 240 (90.5, M^+), 239 (90.0, $\text{M}^+ - 1$), 223 (12.1, $\text{M}^+ + 1 - \text{H}_2\text{O}$), 212 (5.4, $\text{M}^+ - \text{CO}$), 165 (11.6), 164 (11.6), 163 (100.0, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2\text{CO}-\text{C}\equiv\text{CH} + 1$), 162 (15.6), 137 (53.1, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2\text{CO}^+$), 136 (26.9), 108 (11.7, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2^+$), 104 (12.4), 103 (25.1), 102 (11.0), 81 (12.9, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2^+ - \text{CO}$), 77 (27.1, C_6H_5^+), 69 (10.2).

2', 4', 4'- trihidroxichalcona, **110**¹¹⁸⁶

Se obtiene de acuerdo al método general 7, a partir de **93** (212 mg , 0.5 mmol). Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt/hexanos 1/1). Rendimiento: 122 mg (95%)

sólido amarillo

^1H -RMN (acetona- d_6 , 400 MHz): δ = 7.97 (1H, d, $J_{6'5'}$ = 8.9, $\text{H}_{6'}$), 7.79 (1H, d, $J_{\beta\alpha}$ = 15.4, H_β), 7.63-7.60 (2H, m, $\text{H}_2 + \text{H}_6$), 7.59 (1H, d, $J_{\alpha\beta}$ = 15.4, H_α), 6.86 - 6.83 (2H, m, $\text{H}_3 + \text{H}_5$), 6.41 (1H, dd, $J_{5'6'}$ = 8.9, $J_{5'3'}$ = 2.4, $\text{H}_{5'}$), 6.25 (1H, d, $J_{3'5'}$ = 2.4, $\text{H}_{3'}$)

^{13}C -RMN (acetona- d_6 , 100 MHz) : δ = 192.8 (C=O), 167.4, 167.2 ($\text{C}_{2'}$, $\text{C}_{4'}$), 161.5 (C_4), 145.4 (C_β), 133.1 ($\text{C}_{6'}$), 132.0 ($\text{C}_2 + \text{C}_6$), 128.0 (C_1), 118.3 (C_α), 116.9 ($\text{C}_3 + \text{C}_5$), 114.5 ($\text{C}_{1'}$), 109.6 (C_5), 104.0 (C_3')

4'-metoxiflavona, **111**

Se prepara de acuerdo al método general 5 a partir de **16** (254 mg, 1 mmol). Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 242 mg (96%)

Cristales blancoamarillentos.

PF: 158–159 °C (lit: 157-158 °C¹¹⁸⁷, 159-161 °C¹¹⁸⁸)

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8.22 (1H, dd, J_{56} = 7.9, J_{57} = 1.6, H_5), 7.89- 7.85 (2H, m, $\text{H}_2' + \text{H}_6'$), 7.67 (1H, ddd, J_{78} = 8.4, J_{76} = 7.2, J_{75} = 1.7, H_7), 7.53 (1H, d, J_{87} = 8.2, H_8), 7.39 (1H, ddd, $J_{65} \approx J_{67} = 7.5$, $J_{68} = 0.8$, H_6), 7.03- 6.99 (2H, m, $\text{H}_3' + \text{H}_5'$), 6.75 (1H, s, H_3), 3.88 (3H, s, OMe)

^{13}C -RMN (CDCl_3) : δ = 178.3 (C=O), 163.4 ($\text{C}_{4'}$), 162.4 ($\text{C}_{2'}$), 156.2 (C_{8a}), 133.5 (C_7), 127.9 ($\text{C}_{2'}$ + $\text{C}_{6'}$), 125.6 (C_6), 125.0 (C_5), 124.0 (C_{4a}), 123.9 ($\text{C}_{1'}$), 117.9 (C_8), 114.4 ($\text{C}_{3'}$ + C_5'), 106.2 (C_3), 55.4 (OMe).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 254 (2.0, $\text{M}^+ + 2$), 253 (17.4, $\text{M}^+ + 1$), 252 (100.0, M^+), 251 (32.1, $\text{M}^+ - 1$), 132 (71.8), 117 (14.6), 89 (12.9).

3-[3-(2-hidroxifenil)-3-oxo-1-(4-metoxifenil)propil]-4-metoxiflavanona, **112**

Cristales blancos.

PF: 150–152 °C

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 12.02 (1H, s, 2'-OH), 7.82-6.75 (16H, m, Ar-H), 5.27 (1H, d, J_{23} = 10.9, H_2), 4.05-4.00 (1H, m, $\text{CO}-\text{CH}_{2\alpha}-\text{CH}_\beta$), 3.70-3.45 (2H, m, $\text{CO}-\text{CH}_{2\alpha}-\text{CH}_\beta$), 3.47 (1H, dd, J_{32} = 10.7, $J_{3,\beta}$ = 2.8, H_3), 3.84 (3H, s, OMe), 3.83 (3H, s, OMe)

^{13}C -RMN (CDCl_3) : δ = 204.1 (C=O), 194.6 ($-\underline{\text{C}}\text{O}-\text{CH}_{2\alpha}-\text{CH}_\beta$), 162.7, 160.4, 159.4, 157.0, 139.6, 138.0, 134.3, 132.0, 131.4, 131.3, 128.7, 126.4, 121.0, 120.8, 120.5, 119.3, 118.7, 118.3, 117.4, 113.0, (Ar-H), 79.5 (C_2), 55.1 (OMe), 53.0 (C_3), 50.8 (OMe), 42.4 ($-\text{CO}-\text{CH}_{2\alpha}-\underline{\text{C}}\text{H}_\beta$), 41.8 ($-\text{CO}-\underline{\text{C}}\text{H}_{2\alpha}-\text{CH}_\beta$)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 508 (3.0, M^+), 254 (10.4, fragmento *retro*-Michael), 121 (100)

Análisis elemental : $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{O}_6$ teórico : C 75.58, H 5.55
hallado : C 75.71, H 5.32

Reduccion de (\pm)-4'-metoxiflavanona, 17, con NaBH_4

A una solución de 4'-metoxiflavanona, 17, (508 mg, 2 mmol) en EtOH absoluto (40 mL) a 0 °C, se agrega NaBH_4 (80 mg, 2.1 mmol). La suspensión se agita a 0°C por 8 h. La mezcla de reacción se vuelca sobre H_2O (100 mL) y se agita hasta que cesa el desprendimiento de H_2 . Se neutraliza cuidadosamente con una solución de HCl al 10%. Se extrae con AcOEt (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua hasta neutralidad, con solución saturada de NaCl (50 mL) y se secan con MgSO_4 anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y el producto se purifica mediante CC (hexanos \rightarrow AcOEt / hexanos 2:8). Se obtienen 415 mg de 2,4-*cis*-4'-metoxiflavan-4-ol (81%) y 67 mg de 4'-metoxiflav-3-eno (14%).

(\pm) 2,4-*cis*-4'-metoxiflavan-4-ol, 113^{619,1189}

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.51 (1H, dd, $J_{56} = 7.7$, $J_{57} = 1.1$, H_5), 7.38 - 7.35 (2H, m, $\text{H}_2 + \text{H}_6$), 7.19 (1H, ddd, $J_{78} = 8.0$, $J_{76} = 7.5$, $J_{75} = 1.1$, H_7), 6.97 (1H, ddd, $J_{67} = 7.4$, $J_{65} = 7.5$, $J_{68} = 1.1$), 6.95 - 6.91 (2H, m, $\text{H}_3 + \text{H}_5$), 6.87 (1H, dd, $J_{87} = 8.2$, $J_{86} = 1.0$, H_8), 5.12 (1H, dd, $J_{2,3\text{ax}} = 11.6$, $J_{2,3\text{ec}} = 1.8$, H_2), 5.09-5.07 (1H, m, H_4), 3.82 (3H, s, OMe), 2.49 (1H, ddd, $J_{3\text{ec},3\text{ax}} = 13.1$, $J_{3\text{ec},4} = 6.3$, $J_{3\text{ec},2} = 1.9$, $\text{H}_{3\text{ec}}$), 2.15 (1H, ddd, $J_{3\text{ax},3\text{ec}} = 13.1$, $J_{3\text{ax},2} = 11.6$, $J_{3\text{ax},4} = 10.5$, $\text{H}_{3\text{ax}}$), 1.60 (1H, s, OH)

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 160.0 ($\text{C}_{4'}$), 155.0 (C_8), 133.0 ($\text{C}_{1'}$), 129.5 (C_7), 127.9 ($\text{C}_{2'} + \text{C}_{6'}$), 127.3 (C_5), 126.1 ($\text{C}_{4\text{a}}$), 121.3 (C_6), 117.1 (C_8), 114.5 ($\text{C}_{3'} + \text{C}_{5'}$), 76.9 (C_2), 66.3 (C_4), 55.7 (OMe), 40.3 (C_3)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 258 (0.2, $\text{M}^+ + 2$), 257 (1.7, $\text{M}^+ + 1$), 256 (9.7, M^+), 238 (15.2, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 237 (12.9), 135 (15.1, $^{1,3}\text{B}^+$), 134 (100.0, $^{1,3}\text{B}$), 121 (28.6, $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CO}^+$), 119 (19.4), 91 (13.8), 65 (11.0, C_5H_5^+).

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) = 3221, 1619, 1596

4'-metoxiflav-3-eno, 114¹¹⁹⁰

Aceite (PF: lit: 123 °C)¹¹⁹¹

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 6.72-7.48 (8 H, m, $\text{H}_5 - \text{H}_8 + \text{H}_2 - \text{H}_6$), 6.52 (1H, dd, $J_{4,3} = 9.0$, $J_{4,2} = 0.5$, H_4), 5.90 (1H, dd, $J_{2,3} = 3.0$, $J_{2,4} = 0.5$, H_2), 5.69 (1H, dd, $J_{3,4} = 9.1$, $J_{3,2} = 3.3$, H_3), 3.76 (3H, s, OMe)

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 161.2 (C_7), 153.4 ($\text{C}_{8\text{a}}$), 141.1 ($\text{C}_{1'}$), 128.2 ($\text{C}_{3'} + \text{C}_{5'}$), 128.0 ($\text{C}_{4'}$), 126.9 (C_5), 127.0 ($\text{C}_{2'} + \text{C}_{6'}$), 123.5 (C_4), 122.0 (C_3), 114.3 ($\text{C}_{4\text{a}}$), 106.9 (C_6), 101.7 (C_8), 77.2 (C_2), 55.2 (OCH_3)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 240 (1.5, $\text{M}^+ + 2$), 239 (12.9, $\text{M}^+ + 1$), 238 (83.7, M^+), 237 (100.0, $\text{M}^+ - 1$), 223 (18.0, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 207 (21.7), 194 (11.2), 165 (14.3), 131 (24.0), 44 (11.5), 40 (26.9).

(±) 2,4-cis-4,4'-dihidroxi flavano, 115¹⁰⁷⁶

Se obtiene de acuerdo al método general 7, a partir de **113** (430 mg, 1.68 mmol), una solución 1M de BBr₃ en CH₂Cl₂ (17 mL, 17 mmol) y la mezcla se agita a T.A. por 12 h. Se purifica mediante CC (hexanos → AcOEt / hexanos 2/8). Rendimiento 159 mg (37%)

¹H-RMN (CDCl₃-acetona-*d*₆, 400 MHz): δ = 7.45 (1H, d, *J*₅₆ = 6.10, H₅), 7.23 - 7.17 (2H, m, H_{2'} + H_{6'}), 7.04 (1H, st, *J* = 7.70, H₇), 6.83 (1H, *J*₆₅ = 7.60, H₆), 6.80 - 6.78 (2H, m, H_{3'} + H_{5'}), 6.70 (1H, d, *J*₈₇ = 8.16, H₈), 5.03 - 4.99 (2H, m, H₂ + H₄), 2.38 - 2.33 (1H, m, H_{3ax}), 2.11 - 2.02 (1H, m, H_{3ec}).

¹³C-RMN (CDCl₃-acetona-*d*₆, 100 MHz): δ = 156.5 (C_{4'}), 154.2 (C_{8a}), 131.5 (C_{1'}), 127.9 (C₇), 127.1 (C_{2'} + C_{6'}), 126.6 (C₅), 126.0 (C_{4a}), 119.9 (C₆), 115.8 (C₈), 114.9 (C_{3'} + C_{5'}), 76.4 (C₂), 64.9 (C₄), 39.2 (C₃).

EM (IE, 70 eV): *m/z* (%) = 243 (1.7, M⁺ + 1), 242 (10.3, M⁺), 224 (25.2), 223 (18.3), 121 (43.1), 120 (100.0), 119 (22.9), 107 (15.1), 91 (22.0), 77 (14.5), 65 (20.5).

4'-benciloxiflavanona, 116

Se prepara de acuerdo al procedimiento general 3 a partir de **28** (330 mg, 1 mmol). Se purifica por CC (hexanos → AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento 211 mg (64%)

sólido amarillo pálido.

PF: 85-87 °C¹¹²⁴

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.92 (1H, dd, *J*₅₆ = 7.8, *J*₅₇ = 1.5, H₅), 7.49 (1H, ddd, *J*₇₈ ≈ *J*₇₆ = 7.8, *J*₇₅ = 1.7, H₇), 7.44 - 7.37 (6H, m, H_{2'} + H_{6'} + (H₂ + H₆ + H₃ + H₅)_{fenilo}), 7.34 - 7.30 (1H, m, H_{4fenilo}), 7.06 - 6.99 (4H, m, H₆ + H₈ + H_{3'} + H_{5'}), 5.42 (1H, dd, *J*_{2,3ax} = 13.2, *J*_{2,3ec} = 2.7, H₂), 5.03 (2H, s, CH₂), 3.10 (1H, dd, *J*_{3ax,3ec} = 16.8, *J*_{3ax,2} = 13.3, H_{3ax}), 2.86 (1H, dd, *J*_{3ec,3ax} = 16.8, *J*_{3ec,2} = 2.9, H_{3ec})

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 192.2 (C=O), 161.6 (C_{4'}), 159.2 (C_{8a}), 136.8 (C_{1fenilo}), 136.1 (C₇), 131.1 (C_{1'}), 128.6 (C_{2'} + C_{6'}), 128.1, 127.7, 127.4, 127.1 (C₂ - C₆)_{fenilo} + C₅), 121.5 (C_{4a}), 121.0 (C₆), 118.1 (C₈), 115.2 (C_{3'} + C_{5'}), 79.3 (C₂), 70.1 (CH₂), 44.5 (C₃).

7-hidroxi-4-fenildihidro cumarina, 121¹⁰⁰⁴

(3,4-dihidro-7-hidroxi-4-fenil-2H-1-benzopirano-2-ona; umbeliferona)

A una mezcla de resorcinol (110 mg, 1 mmol) y ácido *trans*-cinámico (148 mg, 1 mmol) se agrega P₂O₅ (1.42 g, 10 mmol). La mezcla se calienta a 150° C por 90 min. Se deja enfriar, se agrega agua (25 mL) y se calienta a 50 °C hasta que se disuelva el sólido formado. Se deja llegar a T.A. y se coloca en refrigerador (0°C) por 12 h. Los cristales formados se filtran en Büchner y se colocan en un desecador. Rendimiento: 190 mg (79%)

sólido blanco

PF: 141.5 - 143.5 (lit.⁹⁹⁹ 142-143 °C)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.32 - 7.09 (5H, m, fenilo), 6.76 (1H, d, *J*₅₆ = 8.4, H₅), 6.67 (1H, d, *J*₈₆ = 2.4, H₈), 6.57 (1H, dd, *J*₆₅ = 8.3, *J*₆₈ = 2.4, H₆), 4.22 (1H, dd, *J*_{4,3a} = 6.2, *J*_{4,3b} = 7.7, H₄), 3.01 (1H, dd, *J*_{3a,3b} = 15.9, *J*_{3a,4} = 6.2, H_{3a}), 2.95 (1H, dd, *J*_{3b,3a} = 15.9, *J*_{3b,4} = 7.7, H_{3b})

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 167.6 (C=O), 156.5 (C₇), 151.9 (C_{8a}), 140.6 (C_{1'}), 128.7 (C_{4'}), 127.6 (C₅), 127.3 (C_{3'} + C_{5'}), 127.1 (C_{2'} + C_{6'}), 117.0 (C_{4a}), 112.1 (C₆), 104.1 (C₈), 39.7 (C₄), 37.1 (C₃).

flavanona, 122

Se prepara de acuerdo al procedimiento general 4 a partir de **77** (22.5 mg, 0.1 mmol). Se purifica por CC (hexanos → AcOEt/hexanos 1/9). Rendimiento: 18 mg (80%).

sólido amarillo pálido.

PF: 76-77 °C (lit: 74-76,⁸⁵⁹ 76-78 °C)¹⁰⁷⁶

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.93 (1H, dd, $J_{56} = 8.0$, $J_{57} = 1.8$, H₅), 7.55 - 7.38, 6H, H_{2'} - H_{6'} + H₇), 7.07 - 7.04 (2H, m, H₆ + H₈), 5.48 (1H, dd, $J_{2,3ax} = 13.3$, $J_{2,3ec} = 2.9$, H₂), 3.09 (1H, dd, $J_{3ax,3ec} = 16.9$, $J_{3ax,2} = 13.3$, H_{3ax}), 2.89 (1H, dd, $J_{3ec,3ax} = 16.9$, $J_{3ec,2} = 3.0$ H_{3ec})

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 192.9 (C=O), 161.6 (C_{8a}), 138.8 (C_{1'}), 136.2 (C₇), 128.9, 128.8 (C_{3'}, C_{4'}, C_{5'}), 127.1 (C₅), 126.2 (C_{2'} + C_{6'}), 121.6 (C₆), 121.0 (C_{4a}), 118.1 (C₈), 79.6 (C₂), 44.7 (C₃).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 226 (1.2, M⁺ + 2), 225 (12.9, M⁺ + 1), 224 (84.2, M⁺), 223 (69.1, M⁺ - 1), 147 (51.4), 121 (19.0), 120 (100.0), 104 (41.8), 103 (18.9), 92 (39.6), 78 (11.2), 77 (14.0), 64 (12.1), 63 (11.9).

4'-nitroflavanona, 123

Se prepara de acuerdo al procedimiento general 4 a partir de **90** (27 mg, 0.1 mmol). Se purifica por CC (hexanos → AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 20.5 mg (76%).

sólido amarillento

PF: 159-161 °C (lit:⁶⁵¹ 161-163 °C)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.33-8.17 (2H, m, H_{3'} + H_{5'}), 7.95 (1H, dd, $J_{56} = 8.1$, $J_{57} = 1.7$, H₅), 7.72 - 7.63 (2H, m, H_{2'} + H_{6'}), 7.57 - 7.47 (1H, m, H₇), 7.13 - 7.05 (2H, m, H₆ + H₈), 5.61 (1H, dd, $J_{2,3ax} = 12.2$, $J_{2,3ec} = 3.8$, H₂), 3.03 (1H, dd, $J_{3ax,3ec} = 16.8$, $J_{3ax,2} = 12.3$, H_{3ax}), 2.95 (1H, dd, $J_{3ec,3ax} = 16.8$, $J_{3ec,2} = 3.8$, H_{3ec})

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 190.5 (C=O), 160.9 (C_{8a}), 148.0 (C_{4'}), 145.8 (C_{1'}), 136.9 (C₇), 127.6 (C₅), 127.2 (C_{2'} + C_{6'}), 124.5 (C_{3'} + C_{5'}), 122.6 (C₆), 120.9 (C_{4a}), 118.4 (C₈), 78.7 (C₂), 45.0 (C₃)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 270 (7.2, M⁺ + 1), 269 (42.1, M⁺), 268 (26.13, M⁺ - 1), 167 (27.5), 150 (12.2), 149 (100.0), 147 (28.1), 121 (12.4), 120 (62.5), 92 (24.4).

4'-dimetilaminoflavanona, 124

Se prepara de acuerdo al procedimiento general 4 a partir de **91** (26.5 mg, 0.1 mmol). Se purifica por CC (hexanos → AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 18.5 mg (69%).

sólido rojo.

PF: 125-126.5 °C (lit: 124 °C)⁴⁴⁹

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.97 (1H, dd, $J_{56} = 7.8$, $J_{57} = 1.5$, H₅), 7.58 - 7.51 (3H, m, H₇ + H_{2'} + H_{6'}), 7.32 - 7.22 (2H, m, H_{3'} + H_{5'}), 7.15 - 7.05 (2H, m, H₆ + H₈), 5.54 (1H, dd, $J_{2,3ax} = 13.1$, $J_{2,3ec} = 2.9$, H₂), 3.32 (6H, s, CH₃), 3.09 - 2.96 (2H, m, H_{3ax} + H_{3ec})

3',4'-dimetoxiflavanona 125¹¹⁴³

Se prepara de acuerdo al procedimiento general 4 a partir de **81** (28.5 mg, 0.1 mmol). Se purifica por CC (hexanos → AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 22.5 mg (78%).

sólido amarillo pálido

PF: 123.5- 124.8 °C (lit: 123-124°C)¹¹⁴³

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.93 (1H, dd, $J_{56} = 7.8$, $J_{57} = 1.5$, H₅), 7.60 (1H, dd, $J_{78} = 8.3$, $J_{76} = 7.3$, $J_{75} = 1.6$), 7.00 - 6.95 (3H, m, H₆ + H₈ + H_{2'}), 6.90 (1H, dd, $J_{5'6'} = 8.1$, $J_{5'7'} = 1.4$, H_{5'}), 6.82 (1H, d, $J_{6'5'} = 8.1$, H_{6'}), 5.36 (1H, dd, $J_{2,3ax} = 13.3$, $J_{2,3ec} = 2.9$, H₂), 3.92, 3.86 (3H, s, OMe X 2), 3.02 (1H, dd, $J_{3ax,3ec} = 16.9$, $J_{3ax,2} = 13.3$, H_{3ax}), 2.85 (1H, dd, $J_{3ec,3ax} = 16.9$, $J_{3ec,2} = 2.9$, H_{3ec})

3',4'-metilendioxi flavanona, 126

Se prepara de acuerdo al procedimiento general 4 a partir de **82** (27 mg, 0.1 mmol). Se purifica por CC (hexanos → AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 21 mg (77%).

sólido amarillo pálido

PF: 124.5- 126 °C (lit: 125-126°C)¹¹⁹²

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.92 (1H, dd, $J_{56} = 7.7$, $J_{57} = 1.3$, H₅), 7.59 (1H, dd, $J_{78} = 8.2$, $J_{76} = 7.3$, $J_{75} = 1.7$), 7.05 - 6.96 (3H, m, H₆ + H₈ + H_{2'}), 6.92 (1H, dd, $J_{5'6'} = 8.0$, $J_{5'7'} = 1.4$, H_{5'}), 6.84 (1H, d, $J_{6'5'} = 8.0$, H_{6'}), 5.99 (2H, s, CH₂), 5.38 (1H, dd, $J_{2,3ax} = 13.2$, $J_{2,3ec} = 2.8$, H₂), 3.06 (1H, dd, $J_{3ax,3ec} = 16.8$, $J_{3ax,2} = 13.2$, H_{3ax}), 2.85 (1H, dd, $J_{3ec,3ax} = 16.8$, $J_{3ec,2} = 2.9$, H_{3ec})

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 191.9 (C=O), 161.5 (C_{8a}), 148.1, 148.0 (C_{3'} + C_{4'}), 136.2 (C₇), 132.6 (C_{1'}), 127.5 (C₅), 121.6 (C_{4a}), 120.9, 120.0 (C₆, C_{6'}), 118.1 (C₈), 108.4, 106.8 (C_{5'}, C_{2'}), 101.3 (CH₂), 79.5 (C₂), 44.6 (C₃)

5,7,3',4'-tetrametoxi flavanona, 127

Se prepara de acuerdo al procedimiento general 4 a partir de **80** (34 mg, 0.1 mmol). Se purifica por CC (hexanos → AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 25 mg (73%).

sólido amarillo pálido

PF: 159.5-160.5 (lit: 159-160°C)⁹⁸⁷

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.00 - 6.90 (2H, m, H_{2'} + H_{5'}), 6.80 (1H, d, $J_{6'5'} = 8.2$, H_{6'}), 6.17 (1H, d, $J_{86} = 2.2$, H₈), 6.11 (1H, d, $J_{68} = 2.2$, H₆), 5.33 (1H, dd, $J_{2,3ax} = 13.0$, $J_{2,3ec} = 2.9$, H₂), 3.90 (3H, s, OMe), 3.88 (3H, s, OMe), 3.84 (3H, s, OMe), 3.82 (3H, s, OMe), 3.02 (1H, dd, $J_{3ax,3ec} = 16.6$, $J_{3ax,2} = 13.0$, H_{3ax}), 2.86 (1H, dd, $J_{3ec,3ax} = 16.6$, $J_{3ec,2} = 3.0$, H_{3ec}).

5,7,4'-trimetoxi flavanona, 128

Se prepara de acuerdo al procedimiento general 4 a partir de **79** (31.5 mg, 0.1 mmol). Se purifica por CC (hexanos → AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 23.5 mg (75%).

sólido amarillo pálido

PF: 118.5 - 120 °C (lit : 120-121 °C)⁹⁸⁷

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.43 - 7.35 (2H, m, H_{2'} + H_{6'}), 7.00 - 6.90 (2H, m, H_{3'} + H_{5'}), 6.15 (1H, d, $J_{86} = 2.3$, H₈), 6.10 (1H, d, $J_{68} = 2.3$, H₆), 5.36 (1H, dd, $J_{2,3ax} = 13.1$, $J_{2,3ec} = 2.8$, H₂), 3.90 (3H, s, OMe), 3.84 (3H, s, OMe), 3.82 (3H, s, OMe), 3.04 (1H, dd, $J_{3ax,3ec} = 16.5$, $J_{3ax,2} = 13.1$, H_{3ax}), 2.77 (1H, dd, $J_{3ec,3ax} = 16.5$, $J_{3ec,2} = 3.0$, H_{3ec}).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 189.4 (C=O), 166.0 (C_{8a}), 165.1 (C_5), 162.3 (C_7), 160.0 (C_4'), 130.9 (C_1'), 127.7 (C_2 , C_6'), 114.2 (C_3' , C_5'), 106.1 (C_{4a}), 93.6 (C_8), 93.1 (C_6), 79.0 (C_2), 56.1 (OMe), 55.6 (OMe), 55.4 (OMe), 45.4 (C_3).

2',5'-dimetoxiflavanona, 129

Se prepara de acuerdo al procedimiento general 4 a partir de **81** (28.5 mg, 0.1 mmol). Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 21 mg (73%).

Sólido amarillo pálido

PF: 131.5- 133.5 °C

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.94 (1H, dd, J_{56} = 7.8, J_{57} = 1.6 Hz), 7.50 (1H, ddd, J_{78} = 8.3, J_{76} = 7.2, J_{75} = 1.7, Hz), 7.22 (1H, s ancho, $\text{H}_{3'}$, $\text{H}_{4'}$ o $\text{H}_{5'}$), 7.07 (1H, d, J_{87} = 8.3, Hz), 7.05 (1H, ddd, J_{67} = 7.0, J_{65} = 7.9, J_{68} = 0.9, Hz), 6.80 (2H, s. ancho, $\text{H}_{3'}$, $\text{H}_{4'}$ o $\text{H}_{5'}$), 5.82 (1H, dd, $J_{2,3ax}$ = 12.9 $J_{2,3ec}$ = 3.22 Hz), 3.84 (3H, s, OMe), 3.82 (3H, s, OMe), 2.98 (1H, dd, $J_{3ec,3ax}$ = 16.9, $J_{3ec,2}$ = 3.3 Hz), 2.88 (1H, dd, $J_{3ax,3ec}$ = 16.9, $J_{3ax,2}$ = 12.9, Hz).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 192.5 (C=O), 161.9 (C_{8a}), 153.9 ($\text{C}_{5'}$ o $\text{C}_{2'}$), 149.9 ($\text{C}_{5'}$ o $\text{C}_{2'}$), 136.0 (C_7), 128.6 (C_{4a} o C_1'), 127.1 (C_5), 121.5 (C_6 o C_8), 121.1 (C_{4a} o C_1'), 118.1 (C_6 o C_8), 113.7, 112.7, 111.6 (C_3' , C_4' , C_6'), 74.7 (C_2), 55.9 (OMe), 55.8 (OMe), 43.8 (C_3).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 285 (17.9, $\text{M}^+ + 1$), 284 (55.3, M^+), 283 (31.4, $\text{M}^+ - 1$), 164 (100.0), 147 (17.4), 138 (15.0), 121 (56.3)

Análisis elemental : $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_4$ teórico : C 71.82, H 5.67
hallado : C 71.77, H 5.80

7,4'-di-*n*-butiloxiflavanona, 130

Se prepara de acuerdo al procedimiento general 4 a partir de **85** (33.5 mg, 0.1 mmol). Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 25.5 mg (76%).

sólido amarillo pálido

PF: 86-88 °C.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.87 (1H, d, J_{56} = 8.8, Hz), 7.42-7.39 (2H, m, H_2 + H_6'), 6.98-6.95 (2H, m, H_3' + H_5'), 6.61 (1H, dd, J_{65} = 8.8, J_{68} = 2.4, Hz), 6.48 (1H, d, J_{86} = 2.3, Hz), 5.42 (1H, dd, $J_{2,3ax}$ = 13.2 $J_{2,3ec}$ = 2.8 Hz), 4.01 (2H, t, J = 6.5, $-\text{OCH}_2-$), 4.00 (2H, t, J = 6.5, $-\text{OCH}_2-$), 3.06 (1H, dd, $J_{3ax,3ec}$ = 16.8, $J_{3ax,2}$ = 13.2, Hz), 2.81 (1H, dd, $J_{3ec,3ax}$ = 16.8, $J_{3ec,2}$ = 2.9 Hz), 1.81-1.77 (4H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ + $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 1.53-1.49 (4H, m, CH_3-CH_2- + CH_3-CH_2-), 1.02-0.97 (6H, m, CH_3 + CH_3).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 190.9 (C=O), 165.8 (C_{8a}), 163.6 (C_7), 159.6 (C_4'), 130.7 (C_1'), 128.7 (C_5), 127.7 (C_2' + C_6'), 114.8 (C_3' + C_5'), 114.6 (C_{4a}), 110.6 (C_6), 101.3 (C_8), 79.7 (C_2), 68.2 ($-\text{OCH}_2$), 67.8 ($-\text{OCH}_2$), 44.1 (C_3), 31.3 ($-\text{OCH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$), 31.0 ($-\text{OCH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$), 19.2 ($\text{CH}_3-\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 19.1 ($\text{CH}_3-\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 13.8 (CH_3), 13.7 (CH_3).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 370 (3.4, $\text{M}^+ + 2$), 369 (23.1, $\text{M}^+ + 1$), 368 (100.0, M^+), 367 (61.4, $\text{M}^+ - 1$), 311 (21.5), 255 (15.7), 219 (18.8), 176 (31.0), 164 (10.6), 163 (78.7), 147 (10.5), 137 (34.6), 120 (65.9), 119 (16.8), 107 (27.0), 57 (11.3), 41 (23.2).

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) = 1684, 1609, 1515.

Análisis elemental : $C_{23}H_{28}O_4$ teórico : C 75.00, H 7.61
hallado : C 74.91, H 7.66

2'-bromoflavanona, 131

Se prepara de acuerdo al procedimiento general 4 a partir de **86** (30 mg, 0.1 mmol). Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 23 mg (76%).

sólido amarillo palido
P.F : 141-144 °C.

1H -RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7.96 (1H, dd, J_{56} = 7.8, J_{57} = 1.7, H_5), 7.75 (1H, dd, $J_{6'5'}$ = 7.8, $J_{6'4'}$ = 1.5, H_6'), 7.60 (1H, dd, $J_{3'4'}$ = 7.0, $J_{3'5'}$ = 0.9, H_3'), 7.53 (1H, ddd, J_{78} = 7.8, J_{76} = 7.6, J_{75} = 1.7, H_7), 7.44 (1H, ddd, $J_{5'6'}$ = 7.8, $J_{5'4'}$ = 7.7, $J_{5'3'}$ = 0.9, H_5'), 7.24 (1H, ddd, $J_{4'3'}$ = 7.7, $J_{4'5'}$ = 7.7, $J_{4'6'}$ = 1.7, H_4'), 7.10-7.05 (2H, m, H_6 + H_8), 5.83 (1H, dd, $J_{2,3ax}$ = 13.5, $J_{2,3ec}$ = 2.7 H_2), 3.06 (1H, dd, $J_{3ec,3ax}$ = 16.9, $J_{3ec,2}$ = 2.8, H_{3ec}), 2.86 (1H, dd, $J_{3ax,3ec}$ = 16.9, $J_{3ax,2}$ = 13.5 H_{3ax})

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ = 191.4 (C=O), 161.5 (C_{8a}), 138.4 ($C_{1'}$), 136.2 (C_7), 133.0 ($C_{3'}$), 129.9 (C_4'), 128.0 ($C_{5'}$), 127.5 ($C_{6'}$), 127.2 (C_5), 121.8 (C_6), 121.5 ($C_{2'}$ o C_{4a}), 121.0 ($C_{2'}$ o C_{4a}), 118.1 (C_8), 78.8 (C_2), 43.6 (C_3).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 305 (2.5, $^{81}M^+ + 1$), 304 (15.1, $^{81}M^+$), 303 (10.6, $^{81}M^+ - 1 + ^{79}M^+ + 1$), 302 (15.7, $^{79}M^+$), 301 (8.4, $^{79}M^+ - 1$), 224 (16.2), 223 (100.0, $M^+ - Br$), 222 (12.4), 221 (1.9), 211 (1.8), 209 (2.0), 184 (1.1), 183 (2.1), 182 (1.6), 147 (41.3, ruptura BC), 121 (23.2, $C_6H_4OHCO^+$), 120 (14.5), 102 (17.6), 93 (8.2, $C_6H_5O^+$), 65 (15.4, $C_5H_5^+$).

IR (KBr) ν (cm^{-1}) = 1694, 1606, 1474.

Análisis elemental : $C_{15}H_{11}O_2Br$ teórico : C 59.40, H 3.63.
hallado : C 59.61, H 3.96.

4'-*n*-hexiloxiflavanona, 132

Se prepara de acuerdo al procedimiento general 4 a partir de **83** (31 mg, 0.1 mmol). Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 24 mg (77%).

sólido amarillo pálido
P.F: 77-79 °C.

1H -RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7.93 (1H, dd, J_{56} = 7.2, J_{57} = 1.7, H_5), 7.49 (1H, ddd, J_{78} = 7.9, J_{76} = 7.5, J_{75} = 1.6; H_7), 7.45-7.35 (2H, m, $H_{2'}$ + H_6'), 7.08 - 7.01 (2H, m, H_6 + H_8), 6.98 - 6.90 (2H, m, $H_{3'}$ + H_5'), 5.42 (1H, dd, $J_{2,3ax}$ = 13.3 $J_{2,3ec}$ = 2.7, H_2), 3.98 (2H, t, J = 6.6, $-OCH_2-$), 3.10 (1H, dd, $J_{3ax,3ec}$ = 16.8, $J_{3ax,2}$ = 13.3, H_{3ax}), 2.86 (1H, dd, $J_{3ec,3ax}$ = 16.8, $J_{3ec,2}$ = 2.8, H_{3ec}), 1.83- 1.75 (2H, m, $-OCH_2-CH_2-$), 1.51-1.41 (2H, m, $-OCH_2-CH_2-CH_2-$), 1.40-1.23 (4H, m, $-CH_2-CH_2-CH_3$), 0.95-0.80 (3H, m, CH_3).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ = 192.2 (C=O), 161.7 (C_{8a}), 159.6 (C_4'), 136.1 (C_7), 130.6 ($C_{1'}$), 127.7 ($C_{2'}$ + C_6'), 127.0 (C_5), 121.5 (C_6), 120.9 (C_{4a}), 118.1 (C_8), 114.8 ($C_{3'}$ + $C_{5'}$), 79.4 (C_2), 68.2 ($-OCH_2-$), 44.5 (C_3), 31.6 ($-O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$), 29.1 ($-OCH_2-CH_2-$), 25.7 ($-O-CH_2-CH_2-CH_2-$), 22.6 ($-CH_2-CH_3$), 14.0 (CH_3).

EM (IE) m/z (%) = 326 (4.1, $M^+ + 2$), 325 (24.2, $M^+ + 1$), 324 (100.0, M^+), 323 (66.1, $M^+ - 1$), 307 (10.0, $M^+ - H_2O + 1$), 240 (26.7), 239 (88.2, $M^+ - C_6H_{13}$), 223 (30.6, $M^+ - C_6H_{13}O$), 205 (6.2, $C_6H_{13}OC_6H_4CO^+$), 204 (18.7, $^{1,3}B^+$), 191 (34.5, $C_5H_{11}OC_6H_4CO^+$), 178 (4.1, $C_6H_{13}OC_6H_4^+ + 1$), 165 (17.7), 163 (2.6, $C_5H_{11}OC_6H_4^+ - 1$), 149 (3.2, $C_4H_9OC_6H_4^+$), 148 (6.8, $C_2H_5OC_6H_4CO^+ - 1$), 147 (60.4,

ruptura BC), 146 (12.0), 135 (4.1, C₃H₇OC₆H₄⁺), 133 (4.1, ^{1,3}B⁺ - C₅H₁₁), 121 (91.6, C₆H₅OHCO⁺ (^{1,3}A⁺) + C₂H₅OC₆H₄⁺), 120 (96.3, HOC₆H₄CO⁺), 119 (22.6, ^{1,3}B⁺ - C₆H₁₃), 118 (11.7), 107 (37.7, ruptura BC = CH₃OC₆H₄⁺), 101 (3.6, C₆H₁₃O⁺), 97 (14.7), 95 (10.1), 94 (19.0), 93 (15.9, C₆H₅O⁺), 92 (11.9), 91 (14.8, C₅H₄-CH=CH₂⁺), 85 (9.1, C₆H₁₃⁺), 83 (14.7), 81 (10.5), 76 (5.9, C₆H₄⁺), 71 (11.7, C₅H₁₁⁺), 69 (20.8, C₅H₉⁺), 65 (20.7, C₅H₅⁺), 57 (24.0, C₄H₉⁺), 55 (27.6, C₄H₇⁺), 43 (52.1, C₃H₇⁺), 42 (7.7), 41 (31.4, CH₂=C=O).

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 1692, 1608, 1514.

Análisis elemental : C₂₁H₂₄O₃ teórico : C 77.77, H 7.41
hallado : C 77.37, H 7.11

4'-*n*-noniloxiflavanona, 133

Se prepara de acuerdo al procedimiento general 4 a partir de **84** (27.5 mg, 0.1 mmol). Se purifica por CC (hexanos → AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 25.5 mg (75%).

sólido amarillo pálido
P.F.: 75-78 °C.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.93 (1H, dd, J_{56} = 7.7, J_{57} = 1.7, H₅), 7.50 (1H, ddd, J_{78} = 7.8, J_{76} = 7.7, J_{75} = 1.7 ; H₇), 7.42 – 7.34 (2H, m, H₂ + H₆), 7.06 – 6.99 (2H, m, H₆ + H₈), 6.96 – 6.90 (2H, m, H₃ + H₅), 5.43 (1H, dd, $J_{2,3ax}$ = 13.3, $J_{2,3ec}$ = 2.7, H₂), 3.97 (2H, t, J = 6.5, -OCH₂-), 3.11 (1H, dd, $J_{3ax,3ec}$ = 16.8, $J_{3ax,2}$ = 13.3, H_{3ax}), 2.86 (1H, dd, $J_{3ec,3ax}$ = 16.8, $J_{3ec,2}$ = 2.8 H_{3ec}), 1.82- 1.75 (2H, m, -OCH₂-CH₂-), 1.46-1.42 (2H, m, -OCH₂-CH₂-CH₂-), 1.28-1.24 (10 H, m, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 0.90-0.87 (3H, m, CH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 192.2 (C=O), 161.6 (C_{8a}), 159.6 (C₄), 136.1 (C₇), 130.5 (C₁'), 127.7 (C₂' + C₆'), 127.0 (C₅), 121.5 (C₆), 121.0 (C_{4a}), 118.1 (C₈), 114.8 (C₃' + C₅'), 79.4 (C₂), 68.2 (-OCH₂-), 44.5 (C₃), 31.9 (-CH₂-CH₂-CH₃), 29.7 (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 29.5 (-OCH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), 29.4 (-OCH₂-CH₂-), 29.2 (-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 26.0 (-OCH₂-CH₂-CH₂-), 22.7 (-CH₂-CH₃), 14.1 (CH₃).

EM (IE) m/z (%) = 368 (5.3, M⁺ + 2), 367 (26.7, M⁺ + 1), 366 (100.0, M⁺), 365 (67.9, M⁺ - 1), 349 (9.1, M⁺ - H₂O + 1), 247 (2.9, C₆H₁₉OC₆H₄CO⁺), 246 (11.7, ^{1,3}B⁺), 240 (25.1), 239 (72.9, M⁺ - C₉H₁₉), 238 (12.3), 233 (25.1, C₅H₁₁OC₆H₄CO⁺), 223 (23.1, M⁺ - C₉H₁₉O), 220 (1.4, C₆H₁₃OC₆H₄⁺ + 1), 205 (1.8, C₅H₁₁OC₆H₄⁺ - 1), 148 (4.6, C₂H₅OC₆H₄CO⁺ - 1), 147 (42.0, ruptura BC), 133 (2.6, ^{1,3}B⁺ - C₈H₁₇), 121 (66.1, C₆H₅OHCO⁺ (^{1,3}A⁺) + C₂H₅OC₆H₄⁺), 120 (69.6, HOC₆H₄CO⁺), 119 (20.4, ^{1,3}B⁺ - C₉H₁₉), 107 (32.0, ruptura BC = CH₃OC₆H₄⁺), 101 (1.8, C₆H₁₃O⁺), 94 (13.1), 93 (7.5, C₆H₅O⁺), 92 (7.3), 91 (7.6, C₅H₄-CH=CH₂⁺), 85 (4.2, C₆H₁₃⁺), 76 (2.5, C₆H₄⁺), 71 (7.3, C₅H₁₁⁺), 69 (5.5, C₅H₉⁺), 65 (11.6, C₅H₅⁺), 57 (13.2, C₄H₉⁺), 55 (15.1, C₄H₇⁺), 43 (35.4, C₃H₇⁺), 41 (23.9, CH₂=C=O).

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 1694, 1605, 1489.

Análisis elemental : C₂₄H₃₀O₃ teórico : C 78.68, H 8.20
hallado : C 78.74, H 8.28

5,7-dimetoxi-2'-bromoflavanona, 134

Se prepara de acuerdo al procedimiento general 4 a partir de **87** (36 mg, 0.1 mmol). Se purifica por CC (hexanos → AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 27.5 mg (76%).

sólido amarillo pálido
PF: 157-159 °C.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.68 (1H, dd, $J_{6'5'} = 7.8$, $J_{6'4'} = 1.5$, $\text{H}_{6'}$), 7.58 (1H, dd, $J_{3'4'} = 8.0$, $J_{3'5'} = 1.0$, $\text{H}_{3'}$), 7.41 (1H, ddd, $J_{5'6'} = 7.8$, $J_{5'4'} = 7.6$, $J_{5'3'} = 1.0$, $\text{H}_{5'}$), 7.22 (1H, ddd, $J_{4'3'} = 7.8$, $J_{4'5'} = 7.5$, $J_{4'6'} = 1.6$, $\text{H}_{4'}$), 6.17 (1H, d, $J_{68} = 2.3$, H_6), 6.12 (1H, d, $J_{86} = 2.2$, H_8), 5.76 (1H, dd, $J_{2,3\text{ax}} = 13.2$, $J_{2,3\text{ec}} = 2.9$, H_2), 3.91 (3H, s, OMe), 3.83 (3H, s, OMe), 2.96 (1H, dd, $J_{3\text{ec},3\text{ax}} = 16.7$, $J_{3\text{ec},2} = 3.0$, $\text{H}_{3\text{ec}}$), 2.80 ($J_{3\text{ax},3\text{ec}} = 16.6$, $J_{3\text{ax},2} = 13.2$, $\text{H}_{3\text{ax}}$)

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 188.6 (C=O), 166.0 ($\text{C}_{8\text{a}}$), 165.0 (C_5), 162.4 (C_7), 138.3 ($\text{C}_{1'}$), 133.0 ($\text{C}_{3'}$), 129.8 ($\text{C}_{4'}$), 127.9 ($\text{C}_{5'}$), 127.4 ($\text{C}_{6'}$), 121.6 ($\text{C}_{2'}$), 106.1 ($\text{C}_{4\text{a}}$), 93.6 (C_8), 93.4 (C_6), 78.4 (C_2), 56.1 (OMe), 55.6 (OMe), 44.5 (C_3).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 365 (4.2), 364 (21.2), 363 (14.5), 362 (21.2), 361 (10.8), 284 (12.8), 283 (70.3), 267 (10.2), 208 (13.5), 207 (100.0), 181 (39.6), 152 (10.7), 138 (10.9), 137 (10.8), 102 (31.6), 101 (17.5), 95 (16.0), 75 (18.5), 69 (25.3), 63 (10.0).

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) = 1674, 1608, 1489.

Análisis elemental : $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{Br}$ teórico : C 56.20, H 4.13
hallado : C 56.14, H 4.81

7-benciloxiflavanona, 135¹⁰⁰⁹

Se prepara de acuerdo al procedimiento general 3 a partir de **94** (330 mg, 1 mmol). Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 228 mg (69%).

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.88 (1H, d, $J_{56} = 8.8$, H_5), 7.52-7.25 (10H, m, fenilo + (H_2 - $\text{H}_{6'}$)), 6.69 (1H, dd, $J_{65} = 8.8$, $J_{68} = 2.4$, H_6), 6.57 (1H, d, $J_{86} = 2.4$, H_8), 5.46 (1H, dd, $J_{2,3\text{ax}} = 13.2$, $J_{2,3\text{ec}} = 2.9$, H_2), 5.09 (2H, s, CH_2), 3.03 (1H, dd, $J_{3\text{ax},3\text{ec}} = 16.9$, $J_{3\text{ax},2} = 13.2$, $\text{H}_{3\text{ax}}$), 2.83 (1H, dd, $J_{3\text{ec},3\text{ax}} = 16.9$, $J_{3\text{ec},2} = 3.0$, $\text{H}_{3\text{ec}}$)

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 190.5 (C=O), 165.3 ($\text{C}_{8\text{a}}$), 163.5 (C_7), 138.8 ($\text{C}_{1'}$), 135.9 ($\text{C}_{1\text{fenilo}}$), 130.6, 128.8, 128.74, 128.69, 128.5, 128.3, 127.4, 126.2 (C_5 , ($\text{C}_{2'}$ - $\text{C}_{6'}$), (C_2 - C_6)_{fenilo}), 115.1 ($\text{C}_{4\text{a}}$), 110.8 (C_6), 102.0 (C_8), 80.0 (C_2), 70.3 (CH_2), 44.1 (C_3).

2'-benciloxiflavanona, 136

Se prepara de acuerdo al procedimiento general 3 a partir de **98** (330 mg, 1 mmol). Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 205 mg (62%).

sólido amarillo pálido

PF: 66-67.5 °C (lit: 68-69 °C)¹¹⁷⁶

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.93 (1H, dd, $J_{56} = 7.8$, $J_{57} = 1.7$, H_5), 7.64 (1H, dd, $J_{6'5'} = 7.6$, $J_{6'4'} = 1.4$, $\text{H}_{6'}$), 7.49 (1H, ddd, $J_{78} = 8.3$, $J_{76} = 7.2$, $J_{75} = 1.7$, H_7), 7.37 - 7.28 (6H, m, fenilo + $\text{H}_{4'}$), 7.08 - 7.01 ($\text{H}_6 + \text{H}_8 + \text{H}_{3'}$ o $\text{H}_{5'}$), 6.97 (1H, d, $J = 8.2$, $\text{H}_{3'}$ o $\text{H}_{5'}$), 5.92 (1H, dd, $J_{2,3\text{ax}} = 10.5$, $J_{2,3\text{ec}} = 5.7$, H_2), 5.13 (1H, d, $J_{\text{ab}} = 12.0$, $\text{CH}_{2\text{a}}$), 5.09 (1H, d, $J_{\text{ba}} = 12.0$, $\text{CH}_{2\text{b}}$), 2.99 (1H, dd, $J_{3\text{ec},3\text{ax}} = 17.0$, $J_{3\text{ec},2} = 5.6$, $\text{H}_{3\text{ec}}$), 2.96 (1H, dd, $J_{3\text{ax},3\text{ec}} = 16.9$, $J_{3\text{ax},2} = 10.7$, $\text{H}_{3\text{ax}}$)

^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 192.4 (C=O), 162.0 ($\text{C}_{8\text{a}}$), 155.0 ($\text{C}_{2'}$), 136.6 ($\text{C}_{1\text{fenilo}}$), 135.9 (C_7), 129.4, 128.6, 128.0, 127.8, 127.1, 127.0, 126.6, 121.4, 121.2, 121.0 (C_1 , C_5 , C_6 , $\text{C}_{4\text{a}}$, $\text{C}_{4'}$ - $\text{C}_{6'}$, $\text{C}_{1'}$, ((C_2 - C_6)_{fenilo}), 118.1 (C_8), 112.0 ($\text{C}_{3'}$), 74.7 (C_2), 70.2 (CH_2), 43.7 (C_3).

7- hidroxiflavanona, 137

Se prepara de acuerdo al procedimiento general 8 a partir de **135** (165 mg, 0.5 mmol), agitando a T.A. por 2 h. Se purifica por CC (hexanos → AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 114 mg (95%).

PF: 186.5-188.2 °C, lit: (189-190 °C)^{1193,1194} (194-197 °C)⁴²⁹

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.87 (1H, d, $J_{56} = 9.0$, H₅), 7.50-7.38 (5H, m, H_{2'} - H_{6'}), 6.57 (1H, dd, $J_{65} = 9.0$, $J_{68} = 2.0$, H₆), 6.46 (1H, d, $J_{86} = 2.0$, H₈), 5.97 (1H, s. ancho, 7-OH), 5.45 (1H, dd, $J_{2,3ax} = 13.3$, $J_{2,3ec} = 2.8$, H₂), 3.06 (1H, dd, $J_{3ax,3ec} = 16.8$, $J_{3ax,2} = 13.3$, H_{3ax}), 2.85 (1H, dd, $J_{3ec,3ax} = 16.8$, $J_{3ec,2} = 2.8$ H_{3ec}),

2'-hidroxiflavanona, 138

Se prepara de acuerdo al procedimiento general 8 a partir de **136** (33 mg, 0.1 mmol), agitando a T.A. por 2 h. Se purifica por CC (hexanos → AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 21.5 mg (89%).

sólido amarillo pálido

PF: 200-205 °C (desc). (lit : 170 °C⁴²⁹, 212 °C⁴⁴⁹)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.98 (1H, ddd, $J_{56} = 8.0$, $J_{57} = 2.1$, $J_{58} = 0.5$, H₅), 7.54 (1H, ddd, $J_{78} = 8.5$, $J_{76} = 7.0$, $J_{75} = 2.1$, H₇), 7.33 (1H, dd, $J_{6'5'} = 7.5$, $J_{6'4'} = 1.5$, H_{6'}), 7.24 (1H, ddd, $J_{4'5'} = 8.5$, $J_{4'3'} = 8.0$, $J_{4'6'} = 1.5$, H_{4'}), 7.10 (1H, ddd, $J_{65} = 8.0$, $J_{67} = 7.0$, $J_{68} = 0.9$, H₆), 7.07 (1H, ddd, $J_{87} = 8.5$, $J_{86} = 0.9$, $J_{85} = 0.5$, H₈), 6.95 (1H, ddd, $J_{5'4'} = 8.5$, $J_{5'6'} = 7.5$, $J_{5'3'} = 0.9$, H_{5'}), 6.92 (1H, dd, $J_{3'4'} = 8.0$, $J_{3'5'} = 0.9$, H_{3'}), 5.99 (1H, br, 2-OH), 5.76 (1H, dd, $J_{2,3ax} = 13.0$, $J_{2,3ec} = 3.2$, H₂), 3.13 (1H, dd, $J_{3ax,3ec} = 16.9$, $J_{3ax,2} = 13.0$, H_{3ax}), 3.00 (1H, dd, $J_{3ec,3ax} = 16.9$, $J_{3ec,2} = 3.2$, H_{3ec}),

5,7-dibenciloxiflavanona, 139¹¹⁷⁷

Se prepara de acuerdo al procedimiento general 3, a partir de 2'-hidroxi-4',6'-dibenciloxichalcona, **99** (436 mg, 1 mmol). La mezcla se separa por CC (hexanos → CH₂Cl₂-hexanos 1:1). Rendimiento: 248 mg (57%).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.58 – 7.27 (15H, m, fenilo x 2 + H_{2'} - H_{6'}), 6.25 (1H, d, $J_{86} = 2.2$, H₈), 6.23 (1H, d, $J_{68} = 2.2$, H₆), 5.42 (1H, $J_{2,3ax} = 13.1$, $J_{2,3ec} = 2.8$, H₂), 5.15 (2H, s, CH₂), 5.04 (2H, s, CH₂), 3.04 (1H, dd, $J_{3ax,3ec} = 16.5$, $J_{3ax,2} = 13.2$, H_{3ax}), 2.81 (1H, dd, $J_{3ec,3ax} = 16.6$, $J_{3ec,2} = 2.9$, H_{3ec})

7-benciloxi-5-hidroxiflavanona, 141

Se prepara de acuerdo al procedimiento general 3, a partir de 2'-hidroxi-4',6'-dibenciloxichalcona, **99** (436 mg, 1 mmol), en este caso calentando a reflujo por 8 días. Se purifica por CC (hexanos → CH₂Cl₂-hexanos 1:1). Rendimiento: 297 mg (86%).

sólido amarillo pálido

PF: 68 - 70 °C (lit : 67 °C)¹¹⁹⁵

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 11.99 (1H, s, 5-OH), 7.46 -7.25 (10H, m, fenilo + H_{2'} -H_{6'}), 6.15 (1H, d, $J_{86} = 2.3$, H₈), 6.13 (1H, d, $J_{68} = 2.3$, H₆), 5.41 (1H, dd, $J_{2ax,3ax} = 12.9$, $J_{2ax,3ec} = 3.1$, H₂), 5.07 (2H, s, CH₂), 3.08 (1H, dd, $J_{3ax,3ec} = 17.2$, $J_{3ax,2ax} = 12.9$, H_{3ax}), 2.82 (1H, dd, $J_{3ec,3ax} = 17.2$, $J_{3ec,2ax} = 3.1$, H_{3ec})

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz) : δ = 188.8 (C=O), 164.9 (C₇), 164.9 (C₅), 161.1 (C_{8a}), 138.8 (C_{1fenilo}), 136.4 (C_{1'}), 135.8 (C_{1fenilo}), 128.8 (C_{3'} + C_{4'} + C₅), 128.3 ((C₃ + C₅)_{fenilo}), 127.9 (C_{4fenilo}), 127.83 ((C₃ +

C_5)_{fenilo}), 127.81 ($C_{4fenilo}$), 127.2 ($(C_2 + C_6)_{fenilo}$), 126.1 ($(C_2 + C_6)_{fenilo}$), 125.9 ($C_{2'} + C_{6'}$), 106.5 (C_{4a}), 95.2 (C_6), 94.8 (C_8), 79.3 (C_2), 70.4 (CH_2-O), 70.3 (CH_2-O), 45.7 (C_3).

5,7,4'-tribenciloxiflavanona, 140 y 5-hidroxi-7,4'-dibenciloxiflavanona, 142

De acuerdo al procedimiento general 3, se trata la chalcona **100** (542 mg, 1 mmol). La mezcla se separa por CC (hexanos \rightarrow CH_2Cl_2 -hexanos 1:1). Se obtienen 271 mg de **140** (50%) y 14 mg de **142** (3%).

5,7,4'-tribenciloxiflavanona, 140¹¹⁷⁷

¹H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7.59 - 7.55 (2H, m, $H_{2'}$ + $H_{6'}$), 7.44 - 7.27 (15H, m, fenilo x 3), 7.03 - 7.00 (2H, m, $H_{3'}$ + $H_{5'}$), 6.23 (1H, d, $J_{86} = 2.4$, H_8), 6.22 (1H, d, $J_{68} = 2.2$, H_6), 5.36 (1H, dd, $J_{2,3ax} = 13.1$, $J_{2,3ec} = 2.8$, H_2), 5.15 (2H, s, CH_2), 5.09 (2H, s, CH_2), 5.03 (2H, s, CH_2), 3.05 (1H, dd, $J_{3ax,3ec} = 16.5$, $J_{3ax,2} = 13.2$, H_{3ax}), 2.77 (1H, dd, $J_{3ec,3ax} = 16.5$, $J_{3ec,2} = 2.9$, H_{3ec})

5-hidroxi-7,4'-dibenciloxiflavanona, 142¹¹⁹⁶

¹H-RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 12.00 (1H, s, 5-OH), 7.45 - 7.27 (12H, m, fenilo x 2 + $H_{2'}$ + $H_{6'}$), 7.04 - 6.95 (2H, m, $H_{3'}$ + $H_{5'}$), 6.17 (1H, d, $J_{86} = 2.3$, H_8), 6.12 (1H, d, $J_{68} = 2.3$, H_6), 5.37 (1H, $J_{2,3ax} = 12.9$, $J_{2,3ec} = 2.9$, H_2), 5.09 (2H, s, CH_2), 5.07 (2H, s, CH_2), 3.09 (1H, dd, $J_{3ax,3ec} = 17.1$, $J_{3ax,2} = 13.0$, H_{3ax}), 2.79 (1H, dd, $J_{3ec,3ax} = 17.1$, $J_{3ec,2} = 3.0$, H_{3ec})

5,7-dihidroxi-7,4'-dibenciloxiflavanona (pinocembrina), 143

Se prepara de acuerdo al procedimiento general 8 a partir de **139** (218 mg, 0.5 mmol). Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 115 mg (90%).

sólido blanco

PF: 191-193 °C (lit: 189-192 °C)¹¹⁹⁷

¹H-RMN (acetona- d_6 / $CDCl_3$, 400 MHz): δ = 12.32 (1H, s, 5-OH), 9.45 (1H, s. ancho, 7-OH), 7.55-7.40 (5H, m, $H_{2'}$ - $H_{6'}$), 5.98 (1H, d, $J_{86} = 2.0$), 5.96 (1H, d, $J_{68} = 2.0$, H_6), 5.50 (1H, dd, $J_{2,3ax} = 13.6$, $J_{2,3ec} = 3.0$, H_2), 3.11 (1H, dd, $J_{3ax,3ec} = 16.5$, $J_{3ax,2} = 13.7$, H_{3ax}), 2.83 (1H, dd, $J_{3ec,3ax} = 16.5$, $J_{3ec,2} = 3.0$, H_{3ec})

¹³C-RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ = 198.1 (C=O), 166.9 (C_7), 165.8 (C_5), 164.0 (C_{8a}), 139.3 ($C_{1'}$), 129.9 ($C_{3'}$), 129.1 (C_4), 126.9 (C_2), 103.0 (C_{4a}), 96.7 (C_6), 95.5 (C_8), 80.0 (C_2), 43.5 (C_3).

EM (IE) m/z (%) = 256 (100.0, M^+), 238 (14.2, $M^+ - H_2O$), 228 (4.3, $M^+ - CO$), 179 (85.6, ruptura BC), 152 (92.4, $^{1,3}A$), 124 (58.9, $C_6H_3(OH)_2O^+$), 104 (27.4, $^{1,3}B$), 103 (33.2), 96 (24.1, $C_6H_3(OH)_2O^+ - CO$), 91 (9.4, $C_5H_4=CHCH_2^+$), 78 (43.6), 77 (40.4, $C_6H_5^+$), 69 (33.7).

5,7,4'-trihidroxi-7,4'-dibenciloxiflavanona (naringenina), 144

Se prepara de acuerdo al procedimiento general 6 a partir de **140** (271 mg, 0.5 mmol). Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 115 mg (85%).

sólido blanco

PF: 247-249 °C (lit 250-251 °C)¹¹⁹⁸

¹H-RMN (acetona- d_6 , 400 MHz): δ = 12.17 (1H, s, 5-OH'), 9.58 (1H, s, OH), 8.50 (1H, s, OH), 7.45 - 7.29 (2H, m, $H_{2'}$ + $H_{6'}$), 6.94 - 6.79 (2H, m, $H_{3'}$ + $H_{5'}$), 5.96 (1H, d, $J_{86} = 2.2$, H_8), 5.95 (1H, d, $J_{68} = 2.1$, H_6), 5.46 (1H, dd, $J_{2,3ax} = 12.9$, $J_{2,3ec} = 3.0$, H_2), 3.18 (1H, dd, $J_{3ax,3ec} = 17.1$, $J_{3ax,2} = 12.8$, H_{3ax}), 2.74 (1H, dd, $J_{3ec,3ax} = 17.1$, $J_{3ec,2} = 3.1$, H_{3ec}).

3-iodo-4'-metoxiflavona, 145

Se prepara de acuerdo al método general 5, a partir de **16** (254 mg, 1 mmol), iodo (254 mg, 1 mmol) y se calienta a reflujo por 12h. Se purifica por CC (hexanos → AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 314 mg (83%).

sólido amarillo pálido

PF: 147.5 - 149 °C (lit: 149-151 °C)¹¹⁹⁹

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.27 (1H, dd, $J_{56} = 8.0$, $J_{57} = 1.5$, H₅), 7.82- 7.78 (2H, m, H₂' + H₆'), 7.70 (1H, ddd, $J_{78} = 8.4$, $J_{76} = 7.2$, $J_{75} = 1.6$, H₇), 7.49-7.42 (2H, m, H₆ + H₈), 7.05-7.01 (2H, m, H₃' + H₅'), 3.90 (3H, s, OMe)

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 174.6 (C=O), 164.3 (C₂), 161.7 (C₁'), 155.8 (C_{8a}), 134.0 (C₇), 131.3 (C₂' + C₆'), 127.2 (C₄'), 126.7 (C₅), 125.7 (C₆), 120.0 (C_{4a}), 117.5 (C₈), 113.6 (C₃' + C₅'), 87.6 (C₃), 55.5 (OMe).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 379 (17.2), 378 (100.0, M⁺), 258 (50.1), 251 (22.5, M⁺ - I), 243 (14.9), 195 (11.1), 152 (13.9), 125 (9.1).

4'-benciloxiflavona, 146¹²⁰⁰

Se prepara de acuerdo al método general 5, a partir de **28** (330 mg, 1 mmol) y se calienta a reflujo por 30 min. Se purifica por CC (hexanos → AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 272 mg (83%).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.23 (1H, dd, $J_{56} = 7.8$, $J_{57} = 1.6$, H₅), 7.90- 7.87 (2H, m, H₂' + H₆'), 7.68 (1H, ddd, $J_{78} = 8.4$, $J_{76} = 7.2$, $J_{75} = 1.7$, H₇), 7.55 (1H, d, $J_{87} = 8.1$, H₈), 7.46 - 7.35 (6H, m, fenilo + H₆), 7.13- 7.09 (2H, m, H₃' + H₅'), 6.75 (1H, s, H₃), 5.16 (2H, s, CH₂)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 330 (0.7, M⁺ + 2), 329 (4.6, M⁺ + 1), 328 (18.7, M⁺), 327 (0.1, M⁺ - 1), 92 (10.1), 91 (100.0, C₆H₅CH₂⁺), 65 (5.2, C₅H₅⁺).

3-iodo-4'-benciloxiflavona, 147

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.28 (1H, dd, $J_{56} = 8.0$, $J_{57} = 1.57$, H₅), 7.82- 7.79 (2H, m, H₂' + H₆'), 7.70 (1H, ddd, $J_{78} = 8.4$, $J_{76} = 7.15$, $J_{75} = 1.7$, H₇), 7.94 (1H, d, $J_{87} = 7.9$, H₈), 7.45 - 7.36 (6H, m, fenilo + H₆), 7.13- 7.09 (2H, m, H₃' + H₅'), 5.16 (2H, s, CH₂)

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 174.3 (C=O), 164.2 (C₂), 161.8 (C₁'), 155.6 (C_{8a}), 137.2 (C₁'fenilo), 133.7 (C₇), 133.5 (C₂' + C₆'), 128.7, 127.6, 127.3, 127.2 (C₂ - C₆)_{fenilo} + C₄', 126.1 (C₅), 125.8 (C₆), 119.5 (C_{4a}), 117.0 (C₈), 113.1 (C₃' + C₅'), 88.1 (C₃), 70.1 (CH₂)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 455 (5.1, M⁺ + 1), 454 (20.6, M⁺), 453 (4.6, M⁺ - 1), 92 (9.0), 91 (100.0, C₆H₅CH₂⁺).

Análisis elemental : C₂₂H₁₅IO₃ teórico : C 58.17, H 3.33
hallado : C 58.40, H 3.00.

6-iodo-4'-benciloxiflavona, 148

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.55 (1H, d, $J_{57} = 2.0$, H₅), 8.15 (1H, dd, $J_{78} = 8.2$, $J_{75} = 2.0$, H₇), 7.90- 7.87 (2H, m, H₂' + H₆'), 7.46 - 7.35 (7H, m, fenilo + H₆ + H₈), 7.13- 7.09 (2H, m, H₃' + H₅'), 6.74 (1H, s, H₃), 5.15 (2H, s, CH₂)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 454 (25.4, M⁺), 453 (3.9, M⁺ -1), 91 (100.0, C₆H₅CH₂⁺).

6,8-diiodo-4'-benciloxiflavona, 149

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.49 (1H, d, J₅₇ = 2.0, H₅), 8.38 (1H, d, J₇₅ = 2.0, H₇), 7.82- 7.79 (2H, m, H_{2'} + H_{6'}), 7.45 - 7.39 (5H, m, fenilo), 7.13- 7.09 (2H, m, H_{3'} + H_{5'}), 6.76 (1H, s, H₃), 5.16 (2H, s, CH₂)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 581 (3.4, M⁺ + 1), 580 (14.7, M⁺), 579 (3.3, M⁺ -1), 454 (19.5), 92 (8.0), 91 (100.0, C₆H₅CH₂⁺)

2'-hidroxi-4-metoxidibenzoilmetano, 152

Se prepara de acuerdo al metodo general 12b, a partir de **151** (270 mg, 1 mmol). Se purifica por CC (hexanos → AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 259 mg (96%)

El producto se obtiene como mezcla de 1-(2'-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)-1,3-propanodiona (forma ceto), **152a** y (Z)-3-hidroxi-1-(2'-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)-2-propen-1-ona (forma enol), **152b**.

Polvo amarillo limón

PF: 112-114 (lit: 110-111 °C¹¹⁸⁸, 114 °C¹⁰¹³)

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 14.99 (1H, s, OH-enólico), 12.33 (1H, s, 2'-OH), 12.15 (1H, s, 2'-OH), 7.94-7.82 (2H, m, H₂ + H₆), 7.79-7.74 (1H, m, H_{6'}), 7.64- 7.32 (1H, m, H_{4'}), 6.98- 6.95 (3H, m, H₃ + H₅ + H_{5'}), 6.88-6.80 (1H, m, H_{3'}), 6.65 (1H, s, CH-C=O), 4.66 (2H, s, CH₂), 3.88 (3H, s, OMe).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 271 (3.5, M⁺ + 1), 270 (19.6, M⁺), 135 (100.0, C₆H₄(OH)CO⁺ + CH₃OC₆H₄CO⁺), 121 (10.4, C₆H₄(OH)CO⁺), 77 (10.1).

flavona, 153^{1201,1202}

Se prepara de acuerdo al método general 5 a partir de **77** (224 mg, 1 mmol). Se purifica por CC (hexanos → AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 211 mg (95%)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.33 (1H, m, H₅), 8.05-7.88 (2H, m, H_{2'} + H_{6'}), 7.72 (1H, ddd, J₇₈ = 8.2, J₇₆ = 7.0, J₇₅ = 1.6, H₇), 7.60 (1H, dd, J₈₇ = 8.3, J₈₆ = 1.1, H₈), 7.55-7.40 (2H, m, H_{3'} + H_{5'}), 7.38 (1H, ddd, J₆₅ = 7.8, J₆₇ = 7.1, J₆₈ = 1.0, H₆), 6.98 (1H, s, H₃)

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 177.2 (C=O), 164.7 (C₂), 155.2 (C_{8a}), 134.3 (C₇), 131.5 (C_{4'}), 131.5 (C_{1'}), 128.8 (C_{3'} + C_{5'}), 126.4 (C_{2'} + C_{6'}), 125.1 (C₆), 124.6 (C₅), 123.9 (C_{4a}), 118.5 (C₈), 107.0 (C₃)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 224 (1.6, M⁺ + 2), 223 (16.4, M⁺ + 1), 222 (100.0, M⁺), 221 (34.8, M⁺ -1), 195 (5.6, M⁺ + H -CO), 194 (36.2, M⁺ - CO), 165 (9.8), 139 (2.0, C₁₁H₇⁺), 129 (2.1, ^{1,4}B⁺), 121 (6.0, ^{1,3}A⁺), 120 (67.1, ^{1,3}A⁺ - 1), 102 (10.1, ^{1,3}B), 97 (13.6), 93 (2.9, C₆H₅O⁺), 92 (35.3), 82 (12.9), 65 (2.2, C₅H₅⁺), 64 (13.3), 63 (12.8).

3',4'-dimetoxiflavona, 154^{524,1203}

Se prepara de acuerdo al método general 5 a partir de **78** (284 mg, 1 mmol). Se purifica por CC (hexanos → AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 259 mg (92%)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.27 (1H, dd, J₅₆ = 8.1, J₅₇ = 1.5, H₅), 7.63 (1H, ddd, J₇₈ = 8.4, J₇₆ = 7.1, J₇₅ = 1.5, H₇), 7.59- 7.57 (2H, m, H₈ + H_{6'}), 7.45 (1H, d, J_{26'} = 2.4, H₂), 7.37 (1H, ddd, J₆₅ =

8.1, $J_{67} = 7.0$, $J_{68} = 1.1$, H₆), 6.98 (1H, d, $J_{5'6'} = 8.4$, H_{5'}), 6.79 (1H, s, H₃), 4.00 (3H, s, OMe), 3.98 (3H, s, OMe)

¹³C-RMN (CDCl₃) : $\delta = 178.2$ (C=O), 163.2 (C₂), 155.5 (C_{8a}), 149.2 (C_{3'}), 145.9 (C_{4'}), 133.4 (C₇), 125.8 (C₅), 125.0 (C₆), 124.0 (C_{4a}), 121.1 (C_{1'}), 119.9 (C_{5'}), 117.9 (C₈), 111.0 (C_{2'}), 109.0 (C_{6'}), 106.8 (C₃), 56.03 (OMe), 55.96 (OMe)

5,7,4'-trimetoxiflavona, 155^{1204,1205}

Se prepara de acuerdo al método general 5 a partir de **79** (314 mg, 1 mmol). Se purifica por CC (hexanos → AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 287 mg (92%)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 8.21$ - 8.03 (2H, m, H_{2'} + H_{6'}), 7.14- 7.11 (2H, m, H_{3'} + H_{5'}), 6.87 (1H, s, H₃), 6.70 (1H, d, $J_{86} = 2.1$, H₈), 6.55 (1H, d, $J_{68} = 2.2$, H₆), 3.87 (3H, s, OMe), 3.83 (3H, s, OMe), 3.81 (3H, s, OMe).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 177.0$ (C=O), 163.4 (C₂), 162.6 (C_{4'}), 162.2 (C₇), 159.9 (C_{8a}), 159.1 (C₅), 128.0 (C_{2'} + C_{6'}), 122.9 (C_{1'}), 112.6 (C_{3'} + C_{5'}), 109.0 (C₃), 106.0 (C_{4a}), 96.8 (C₆), 95.6 (C₈), 56.9 (OMe), 55.2 (OMe), 55.0 (OMe)

5,7,3',4'-tetrametoxiflavona, 156^{1205,1206}

Se prepara de acuerdo al método general 5 a partir de **80** (344 mg, 1 mmol). Se purifica por CC (hexanos → AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 311 mg (91%)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7.52$ (1H, dd, $J_{6'5'} = 8.8$, $J_{6'2'} = 2.0$, H_{6'}), 7.28 (1H, d, $J_{2'6'} = 2.1$, H_{2'}), 6.97 (1H, d, $J_{5'6'} = 8.8$, H_{5'}), 6.61 (1H, s, H₃), 6.56 (1H, d, $J_{86} = 2.0$, H₈), 6.35 (1H, d, $J_{68} = 2.0$, H₆), 3.98 (3H, s, OMe), 3.97 (3H, s, OMe), 3.96 (6H, s, OMe x 2)

¹³C-RMN (CDCl₃) : $\delta = 177.8$ (C=O), 163.9 (C₇), 160.95 (C₂), 160.88 (C₅), 160.2 (C_{8a}), 151.8 (C_{4'}), 149.8 (C_{3'}), 124.2 (C_{1'}), 119.6 (C_{5'}), 111.0 (C_{6'}), 109.0 (C₃), 108.6 (C_{2'}), 105.6 (C_{4a}), 96.2 (C₆), 93.3 (C₈), 56.63, 56.58, 56.3, 55.4 (OMe x 4).

4'-dimetilaminoflavona, 157⁷⁷²

Se prepara de acuerdo al método general 5 a partir de **91** (267 mg, 1 mmol). Se purifica por CC (hexanos → AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 225 mg (85%)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7.86$ -7.80 (3H, m, H_{2'} + H_{6'} + H₅), 7.61 (1H, m, H₇), 7.33-7.31 (1H, m, H₈), 7.19 (1H, m, H₆), 6.92 (1H, s, H₃), 6.76-6.74 (2H, m, H_{3'} + H_{5'}), 3.07 (6H, s, CH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃) : $\delta = 177.1$ (C=O), 162.5 (C₂), 155.1 (C_{8a}), 152.0 (C_{4'}), 133.0 (C₇), 126.8 (C_{2'} + C_{6'}), 125.0 (C₅), 124.8 (C₆), 123.3 (C_{4a}), 118.0 (C₈), 116.3 (C_{1'}), 112.0 (C_{3'} + C_{5'}), 106.0 (C₃), 41.0 (Me)

4'-nitroflavona, 158¹²⁰⁷

Se prepara de acuerdo al método general 5 a partir de **90** (269 mg, 1 mmol). Se purifica por CC (hexanos → AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 208 mg (78%)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 8.33-8.65 (2H, m, H_{3'} + H_{5'}), 8.27 (1H, dd, $J_{56} = 7.9$, $J_{57} = 1.5$, H₅), 7.83 (1H, ddd, $J_{78} = 8.4$, $J_{76} = 7.2$, $J_{75} = 1.5$, H₇), 7.75-7.80 (2H, m, H_{2'} + H_{6'}), 7.33 (1H, dd, $J_{87} = 8.3$, $J_{86} = 1.0$; H₈), 7.25 (1H, ddd, $J_{65} = 8.0$, $J_{67} = 7.2$, $J_{68} = 1.0$, H₆), 6.85 (1H, s, H₃).

^{13}C -RMN (CDCl_3) : δ = 178.2 (C=O), 163.0 (C_2), 156.4 (C_{8a}), 149.3 (C_4'), 135.1 (C_1'), 134.9 (C_7), 129.0 ($\text{C}_2' + \text{C}_6'$), 125.7 (C_6), 125.6 (C_5), 124.10 (C_{4a}), 124.06 ($\text{C}_3' + \text{C}_5'$), 118.9 (C_8), 106.1 (C_3)

2'-bromoflavona, 159

Se prepara de acuerdo al método general 5 a partir de **86** (303 mg, 1 mmol). Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 250 mg (83%)

sólido beige

PF 119.5- 122.5 °C (lit : 127-128 °C)¹²⁰⁸

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8.25 (1H, dd, $J_{56} = 8.0$, $J_{57} = 1.4$, H_5), 8.01 (1H, dd, $J_{6'5'} = 7.8$, $J_{6'4'} = 1.6$, H_6'), 7.91 (1H, ddd, $J_{78} = 8.3$, $J_{76} = 7.2$, $J_{75} = 1.6$, H_7), 7.87 (1H, dd, $J_{3'4'} = 8.0$, $J_{3'5'} = 1.1$, H_3'), 7.78 (1H, ddd, $J_{65} = 8.0$, $J_{67} = 7.2$, $J_{68} = 1.0$, H_6), 7.62 (1H, pst, $J_{5'6'} \approx J_{5'4'} = 7.4$, H_5'), 7.53 (1H, ddd, $J_{4'3'} = 7.9$, $J_{4'5'} = 7.5$, $J_{4'6'} = 1.6$, H_4'), 7.39 (1H, dd, $J_{87} = 8.3$, $J_{86} = 1.0$, H_8), 6.90 (1H, s, H_3).

^{13}C -RMN (CDCl_3) : δ = 179.0 (C=O), 164.0 (C_2), 157.0 (C_{8a}), 134.7 (C_1'), 134.0 (C_7), 132.4 (C_3'), 129.4 (C_4'), 127.9 (C_6'), 127.0 (C_5'), 125.7 (C_5), 125.3 (C_6), 123.9 (C_{4a}), 119.0 (C_2'), 118.1 (C_8), 108.0 (C_3)

Análisis elemental : $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{BrO}_2$ teórico : C 59.8, H 3.0
hallado : C 59.9, H 2.9

4'-metoxiflavonol, 160¹¹⁵⁰

Se prepara de acuerdo al método general 6 a partir de **111** (252 mg, 1 mmol). Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 249 mg (93%).

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 9.51 (1H, s, 3-OH), 8.25-8.20 (2H, m, $\text{H}_2' + \text{H}_6'$), 8.12 (1H, dd, $J_{56} = 8.1$, $J_{57} = 1.5$, H_5), 7.98 (1H, ddd, $J_{65} = 8.1$, $J_{67} = 6.7$, $J_{68} = 1.3$), 7.80-7.75 (2H, m, $\text{H}_7 + \text{H}_8$), 7.18-7.10 (2H, m, $\text{H}_3' + \text{H}_5'$), 3.86 (3H, s, OMe).

3,3,4'-trimetoxiflavanona, 162

sólido blanco

PF: 82.0-84.5 °C

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.95 (1H, dd, $J_{5,6} = 7.8$, $J_{5,7} = 1.7$, H_5), 7.56 (1H, ddd, $J_{7,6} \sim J_{7,8} = 7.8$, $J_{7,5} = 1.7$, H_7), 7.47-7.32 (2H, m, $\text{H}_2' + \text{H}_6'$), 7.00 - 6.91 (4H, m, $\text{H}_6 + \text{H}_8 + \text{H}_3' + \text{H}_5'$), 5.20 (1H, s, H_2), 3.86, (3H, s, OMe), 3.85 (3H, s, OMe), 3.83 (3H, s, OMe).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 191.0 (C=O), 158.4, 156.5 (C_{8a} , C_4'), 135.9 (C_7), 128.0 ($\text{C}_2' + \text{C}_6'$), 126.0, 122.5 (C_5 , C_6), 121.8 (C_1'), 118.5, 117.8 (C_{4a} , C_8), 114.0 ($\text{C}_3' + \text{C}_5'$), 101.2 (C_3), 76.3 (C_2), 55.0 (OMe), 52.5 (OMe x 2)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 314 (21.4, M^+), 282 (100.0, $\text{M}^+ - \text{MeOH}$)

Análisis elemental : $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_5$ teórico : C 68.78, H 5.77
hallado : C 69.02, H 5.62

3,4'-dimetoxiflavonol, 163¹²⁰⁹

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8.25 (3H, m, $\text{H}_2' + \text{H}_6' + \text{H}_5$), 7.67-7.52 (2H, m, $\text{H}_7 + \text{H}_8$), 7.37 (1H, dd, $J_{67} = 7.7$; $J_{65} = 7.0$, H_6), 6.90-6.80 (2H, m, $\text{H}_3' + \text{H}_5'$), 3.91 (3H, s, OMe), 3.87 (3H, s, OMe)

cis-3-hidroxi-4,4,4'-trimetoxiflavano, 164^{740,772,1210}

A una solución de 2'-hidroxichalcona, **16** (254 mg, 1 mmol) en MeOH (25 mL) se agregan KOH (70 mg, 1.25 mmol) y diacetato de iodobenceno (IBD, 400 mg, 1.25 mmol). La mezcla de reacción se agita a T.A. por 18 h. Luego de este tiempo la mezcla se neutraliza con HCl 10% y se extrae con AcOEt (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua hasta neutralidad (3 x 50 mL), con solución saturada de NaCl (50 mL) y se secan con MgSO₄ anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y el producto se purifica mediante CC (hexanos→ AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 268 mg (85%).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.82 (1H, dd, J_{56} = 7.9, J_{57} = 1.5, H₅), 7.54-7.50 (1H, m, H₇), 7.28-7.26 (2H, m, H_{2'} + H_{6'}), 7.04 (1H, dd, J_{87} = 8.2, J_{86} = 1.0, H₈), 7.02-6.95 (1H, m, H₆), 6.81-6.79 (2H, m, H_{3'} + H_{5'}), 5.75 (1H, d, J_{23} = 5.9, H₂), 4.93 (1H, dd, J_{32} = 5.9, J_{3-OH} = 1.1, H₃), 3.95 (1H, d, $J_{OH,3}$ = 1.0, OH), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.48 (6H, s, OMe x 2)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 316 (1.5, M⁺), 270 (13.9, M⁺ - Me - OMe), 267 (7.1), 256 (7.6), 255 (4.9, M⁺ - 2Me - OMe), 241 (21.3), 167 (71.9), 166 (21.7), 165 (21.8), 151 (13.7), 150 (42.8), 135 (15.9), 134 (21.8), 133 (15.4), 121 (100.0), 77 (19.6).

cis- 4'-metoxiflavanol, 165^{762,1140}

A una solución del acetal **164** (316 mg, 1 mmol) en EtOH (20 mL) se le agrega HCl 3N (5 mL). La mezcla de reacción se agita a T.A. por 30 minutos. Luego de este tiempo la mezcla se vuelca sobre agua (100 mL) y se extrae con AcOEt (3 X 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua hasta neutralidad (3 x 50 mL), con solución saturada de NaCl (50 mL) y se secan con MgSO₄ anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y el producto se purifica mediante CC (hexanos→ AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 237 mg (88%).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 272 (2.9, M⁺ + 2), 271 (18.1, M⁺ + 1), 270 (100.0, M⁺), 269 (62.5, M⁺ -1), 268 (4.7, M⁺ -2), 134 (19.3).

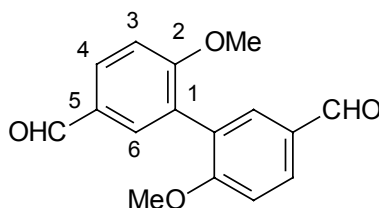
trans- 4'-metoxiflavanol, 166^{740,1140}

A una solución del acetal **164** (316 mg, 1 mmol) en acetona (25 mL) se le agrega HCl concentrado (5 mL). La mezcla de reacción se agita a T.A. por 2 h. Luego de este tiempo la mezcla se vuelca sobre agua (100 mL) y se extrae con AcOEt (3 X 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua hasta neutralidad (3 x 50 mL), con solución saturada de NaCl (50 mL) y se secan con MgSO₄ anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y el producto se purifica mediante CC (hexanos→ AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 253 mg (94%)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 272 (2.4, M⁺ + 2), 271 (16.8, M⁺ + 1), 270 (100.0, M⁺), 269 (63.4, M⁺ -1), 211 (10.3), 184 (11.7), 183 (10.3), 139 (14.3), 134 (16.9), 63 (10.8).

5,5'-diformal-2,2'-dimetoxibifenilo, 167

Se prepara de acuerdo al método general 11, a partir de 3-iodoanisaldehído, **169** (10.0 g, 0.038 moles) y Cu activado (10.0 g, 0.158 moles). El producto se purifica mediante CC (hexanos → AcOEt/hexanos 1:1). Rendimiento: 3.9 g (76%).



sólido amarillo pálido.

PF 134-137 °C (lit: 134-136°C)¹⁰⁵⁸

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 9.92 (1H, s, CHO), 7.92 (1H, dd, $J_{43} = 8.5$, $J_{46} = 2.1$, H₄), 7.78 (1H, d, $J_{64} = 2.1$, H₆), 7.09 (1H, d, $J_{34} = 8.6$, H₃), 3.86 (3H, s, OCH₃)

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 190.7 (CHO), 162.0 (C₂), 133.0 (C₆), 131.9 (C₄), 129.6 (C₅), 127.1 (C₁), 110.9 (C₃), 55.9 (OMe).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 272 (4.2, M⁺ + 2), 271 (31.0, M⁺ + 1), 270 (100.0, M⁺), 269 (75.8, M⁺ - 1), 239 (6.8, M⁺ - 1 - 2CH₃), 223 (12.6), 211 (13.3), 184 (14.5), 183 (12.9), 155 (10.1), 139 (13.0), 134 (16.0).

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 1685, 1595, 1505

2',2'''-dihidroxi-4,4',4'',4''',6',6'''-hexametoxi-3,3'' bichalcona, 168

Se prepara de acuerdo al procedimiento general 1a, a partir de **57** (420 mg, 2.14 mmol), **167** (270 mg, 1 mmol) y NaH (dispersión al 60%, 200 mg, 5 mmol). En este caso se agita por 24 h y la extracción se realiza con CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). Rendimiento: 530 mg (85%). Se obtiene una muestra para análisis elemental por purificación mediante CC (hexanos → AcOEt / CH₂Cl₂ / hexanos 1:5:5)

sólido amarillo.

PF: 178.3 - 182.2 °C

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 14.34 (1H, s, 2'-OH), 7.83 (1H, d, $J_{\beta\alpha} = 15.3$, H_β), 7.79 (1H, d, $J_{\alpha\beta} = 15.3$, H_α), 7.62 (1H, dd, $J_{65} = 8.6$, $J_{62} = 2.3$, H₆), 7.53 (1H, d, $J_{26} = 2.2$, H₂), 7.01 (1H, d, $J_{56} = 8.6$, H₅), 6.10 (1H, d, $J_{3'5'} = 2.4$, H_{3'}), 5.94 (1H, d, $J_{5'3'} = 2.4$, H_{5'}), 3.87 (3H, s, OMe), 3.83 (6H, s, OMe).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 192.6 (C=O), 168.3, 166.1, 162.5 (C_{2'}, C_{4'}, C_{6'}), 158.9 (C₄), 152.0 (C₁), 142.4 (C_β), 131.5 (C₂), 129.9 (C₆), 128.2, 127.7 (C₅, C₃), 125.5 (C_α), 106.5 (C_{1'}), 93.9 (C_{5'}), 91.3 (C_{3'}), 55.92 (OMe), 55.88 (OMe), 55.6 (OMe).

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 2930, 1630, 1595, 1580, 1565, 1490.

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 628 (3.0, M⁺ + 2), 627 (13.0, M⁺ + 1), 626 (34.9, M⁺), 625 (15.9, M⁺ - 1), 612 (9.8), 611 (25.0, M⁺ - CH₃), 595 (7.6, M⁺ - OMe), 447 (8.0), 446 (23.4, ^{1,3}B⁺), 445 (53.3, ^{1,3}B⁺ - 1), 433 (17.6), 432 (8.6), 431 (4.6), 418 (5.0), 417 (6.5), 313 (1.6, M⁺/2), 267 (5.5), 266 (24.0, M⁺/2 - 1 - H₂O - CO), 255 (3.2), 254 (8.3), 253 (42.7, M⁺/2 + 1 - H₂O - CO - CH₃), 225 (6.2), 208 (9.2), 207 (54.7, ruptura BC), 195 (5.7), 193 (5.1), 192 (5.1), 182 (10.6), 181 (100.0, ^{1,3}A⁺), 180 (10.3), 167 (8.1), 166 (10.4, C₆H₃(OH)₃COCH₃ - 2H), 165 (6.4, C₆H₃(OH)₃COCH₃ - 2H - CO), 152 (11.1), 151 (6.4), 138 (9.2), 137 (17.7, ^{0,4}A⁺ + 1), 95 (9.3, C₅H₅(OH)₂ - 2H), 81 (5.5), 79 (5.4, C₅H₅-CH₂⁺), 69 (6.8), 53 (5.9).

HRMS (IE positivo, 70 eV): m/z calc. para C₃₆H₃₄O₁₀: 626.2152; hallado 626.2130

3-iodoanisaldehído, 169

Se prepara de acuerdo al método general 10. En un balon de 2 L, se colocan *p*-anisaldehído (54.5 g, 0.40 mol), I₂ (60.0 g, 0.24 mol) y HIO₃ (70.0 g, 0.40 moles) y una mezcla de AcOH (1L), H₂O (300 mL) y EtOH (100 mL). La mezcla se calienta a reflujo por 3 h. Se deja enfriar, se agrega H₂O hasta precipitación total, y se filtra en Büchner. El sólido se disuelve en AcOEt (500 mL) y se agita con una solución saturada de Na₂SO₃ (50 mL) hasta decoloración. La capa orgánica se lava con agua hasta neutralidad (3 x 150 mL), con solución saturada de NaCl (150 mL) y se seca con

MgSO₄ anhidro. El disolvente se evapora a presión reducida. El sólido así obtenido se coloca en un desecador con KOH. El producto crudo es suficientemente puro para la mayoría de los fines. Se purifica mediante CC (hexanos → AcOEt / hexanos 2/8). Rendimiento: 100.6 g (96%).

sólido amarillo pálido.

PF: 103-105 °C (lit.¹²¹¹ 104.5-106.5 °C)

¹H-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 9.82 (s, 1H, CHO), 8.31 (1H, *J*₂₆ = 2, H₂), 7.87 (dd, 1H, *J*₆₅ = 8, *J*₆₂ = 2, H₆), 6.93 (d, 1H, *J*₅₆ = 8, H₅), 3.96 (s, 3H, MeO).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 189.1 (CHO), 163.0 (C₄), 141.0 (C₂), 132.0 (C₆), 131.2 (C₁), 110.5 (C₅), 86.5 (C₃), 56.9 (OMe).

EM (IE, 70 eV): *m/z* (%) = 264 (M⁺ + 2, 0.7), 263 (M⁺ + 1, 7.6), 262 (M⁺, 78.7), 261 (M⁺ - 1, 62.1), 135 (3.4, M⁺ - I), 128 (15.0), 127 (20.1, I), 119 (44.1), 106 (14.1), 105 (45.7), 104 (34.5), 92 (63.7), 91 (22.7), 78 (37.4), 77 (95.4), 76 (82.2), 75 (42.5), 74 (46.8), 73 (12.4), 69 (10.9), 64 (48.6), 63 (100.0), 62 (53.9), 61 (24.1), 53 (22.2), 51 (43.5), 50 (65.3).

IR (KBr) : ν (cm⁻¹) = 1670, 1590, 1485 cm⁻¹

2,4-diiodoanisol, 170

sólido incoloro

PF: 33-34 °C (lit: 50 °C, ¹²¹² 72°C¹²¹³).

¹H-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 8.05 (1H, d, *J*₃₅ = 2, H₃), 7.59 (1H, dd, *J*₅₆ = 8, *J*₅₃ = 2, H₅), 6.58 (1H, d, *J*₆₅ = 8, H₆), 3.93 (3H, s, OMe).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 158.3 (C₁), 146.7 (C₃), 138.3 (C₅), 112.9 (C₆), 87.5 (C₂), 83.3 (C₄), 56.5 (OMe).

EM (IE, 70 eV): *m/z* (%) = 360 (100.0, M⁺), 345 (31.9, M⁺ - CH₃), 218 (20.3, M⁺ - CH₃ - I), 76 (11.4), 63 (29.1), 43 (11.6).

5, 7, 4', 5'', 7'', 4''' - hexametoxi-3',3''' biflavanona, 174

Se prepara de acuerdo a la técnica general 3, a partir de bichalcona **168** (1.0 g, 1.6 mmol). En este caso se calienta a reflujo por 96 h y se extrae con CH₂Cl₂. La mezcla se separa por CC (hexanos → AcOEt / CH₂Cl₂ / hexanos 1:5:5). Rendimiento: 460 mg (46%). Se obtiene además 330 mg del dímero **175** (33%), recuperándose 150 mg de chalcona **168**.

sólido amarillo pálido.

PF: 185- 186.5 °C.

[α]_D²³ = 0 (c 0.3, CH₃OH)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.52 (1H, dd, *J*₆₅ = 8.6, *J*₆₂ = 2.2, H₆), 7.45 (1H, d, *J*₂₆ = 2.2, H₂), 7.12 (1H, d, *J*₅₆ = 8.6, H₅), 6.15 (1H, d, *J*₈₆ = 2.3, H₈), 6.10 (1H, d, *J*₆₈ = 2.3, H₆), 5.41 (1H, dd, *J*_{2,3ax} = 13.0, *J*_{2,3ec} = 2.9, H₂), 3.91 (6H, s, OMe), 3.82 (3H, s, OMe), 3.12 (1H, dd, *J*_{3ax,3ec} = 16.0, *J*_{3ax,2} = 13.0, H_{3ax}), 2.79 (1H, dd, *J*_{3ec,3ax} = 16.0, *J*_{3ec,2} = 3.0 H_{3ec}).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 196.3 (C=O), 161.8 (C_{8a}), 160.9, 160.1 (C₅, C₇), 157.9 (C₄), 133.3 (C₁), 128.3 (C₂ + C₃), 125.1 (C₆), 112.1 (C₅), 110.2 (C_{4a}), 98.1, 95.6 (C₆, C₈), 77.6 (C₂'), 42.9 (C₃'), 56.1 (3H, s, OMe), 55.9 (3H, s, OMe), 55.8 (3H, s, OMe).

EM (IE, 70 eV) : m/z (%) = 626 (M^+ , 1.5), 446 (7.6, $^{1,3}B^+$), 445 (43.4, $^{1,3}B$), 433 (2.4), 266 (14.3, $M^+/2 + 1 - H_2O - CO$), 253 (44.3, $M^+/2 + 1 - H_2O - CO - 2CH_3$), 207 (59.5, ruptura BC), 181 (100.0, $^{1,3}A^+$), 44 (23.4), 43 (24.9), 42 (28.1, $O=C=CH_2$).

HRMS (IE, 70 eV): m/z calc. para $C_{36}H_{34}O_{10}$: 626.2152; hallado 626.2143

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) = 1690, 1600, 1495.

5, 7, 4', 5'', 7'', 4''' - hexametoxi-3',3''' biflavona, 176

Se prepara de acuerdo al método general 3, a partir de la bichalcona **168** (313 mg, 0.5 mmol), I_2 (2.5 mg, 0.01 mmol). Se purifica por CC (hexanos \rightarrow hexanos / CH_2Cl_2 / AcOEt 1:5:5). Rendimiento: 270 mg (87%)

Sólido blanco

PF: 348-349.6 °C (lit: 354 °C)¹²¹⁴

1H -RMN (acetona- d_6 , 400 MHz): δ = 7.90 (1H, dd, $J_{6'5'} = 8.7$, $J_{6'2'} = 2.3$, $H_{6'}$), 7.80 (1H, d, $J_{2'6'} = 2.2$, $H_{2'}$), 7.10 (1H, d, $J_{5'6'} = 8.8$, $H_{5'}$), 6.67 (1H, s, H_3), 6.56 (1H, d, $J_{68} = 2.1$, H_6), 6.37 (1H, d, $J_{86} = 2.1$, H_8), 3.95 (3H, s, OMe), 3.88 (3H, s, OMe), 3.86 (3H, s, OMe)

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ = 176.5 (C=O), 164.0 (C_2), 162.1 ($C_{4'}$), 161.0 ($C_7 + C_{8a}$), 157.9 (C_5), 144.8 ($C_{1'}$), 129.5 ($C_{2'}$), 129.1 ($C_{6'}$), 126.2 ($C_{3'} + C_{5'}$), 112.9 (C_{4a}), 112.2 (C_8), 104.0 (C_3), 94.3 (C_6), 56.0, 55.8, 55.7 (OMe x 3)

MS (EI, 70 eV) : m/z (%) = 623 (29.6, $M^+ + 1$), 622 (59.9, M^+), 621 (7.4, $M^+ - 1$), 608 (29.6), 607 (100.0, $M^+ - CH_3$), 310 (5.6, ($M^+/2 - 1$), 302 (16.7), 296 (23.5), 126 (8.0, $C_6H_3(OH)_3^+$), 97 (7.4, $C_6H_3(OH)_3 - 1 - CO$), 43 (8.0, CH_3CO^+).

Análisis elemental : $C_{36}H_{30}O_{10}$ teórico : C 69.45; H, 4.86
hallado : C, 69.68; H, 4.55

4-metoxibenzoato de metilo, 178¹²¹⁵

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 167 (4.2, $M^+ + 1$), 166 (36.2, M^+), 165 (2.2, $M^+ - 1$), 136 (9.5), 135 (100.0, $M^+ - 1 - 2CH_3$), 107 (11.9), 92 (13.5), 77 (18.3).

3-iodo-4-metoxibenzoato de metilo, 179

Se prepara de acuerdo al método general 10, a partir de **178** (16.6 g, 0.1 mol). Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 27.1 g (93%)

sólido blanco-amarillento

PF: 96 - 98 °C (lit: 94-95 °C)¹²¹⁶

1H -RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 8.43 (1H, d, $J_{26} = 2.1$, H_2), 8.07 (1H, dd, $J_{65} = 8.6$, $J_{62} = 2.1$, H_6), 7.12 (1H, dd, $J_{56} = 8.6$, H_5), 4.02 (3H, s, OMe).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 293 (9.2, $M^+ + 1$), 292 (94.1, M^+), 291 (1.5, $M^+ - 1$), 278 (4.2, $M^+ + 1 - CH_3$), 262 (8.8), 261 (100.0, $M^+ - OCH_3$), 127 (2.4, I^+), 119 (11.6), 76 (14.3), 63 (18.3).

2,2'-dimetoxi-5,5'-bifenildicarboxilato de dimetilo, 180

Se prepara de acuerdo al método general 11, a partir de **179** (2.92 g, 10 mmol) y Cu activado (2.54 g, 40 mmol). Se purifica por CC (hexanos → AcOEt/ hexanos 2/8). Rendimiento: 1.15 g (70%).

sólido blanco.

PF: 171-174 °C (lit: 173 °C)¹²¹⁷

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 332 (3.2, M⁺ + 2), 331 (20.5, M⁺ + 1), 330 (100.0, M⁺), 300 (17.7, M⁺ - 2CH₃), 299 (93.1), 135 (9.0), 134 (43.6).

ácido 3-iodoanísico, 183¹²¹⁸

sólido blanco-amarillento

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.53 (1H, d, J₂₆ = 2.0, H₂), 8.09 (1H, dd, J₆₅ = 8.6, J₆₂ = 2.0, H₆), 6.87 (1H, d, J₅₆ = 8.7, H₅).

3-iodoanisato de 2-acetil-3,5-dimetoxifenilo, 185¹²¹⁴

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.47 (1H, d, J₂₆ = 2.1, H₂), 8.12 (1H, dd, J₆₅ = 8.7, J₆₂ = 2.0, H₆), 7.18 (1H, dd, J₅₆ = 8.7, H₅), 6.62 (1H, d, J_{6'4'} = 6.6, H_{6'}), 6.51 (1H, d, J_{4'6'} = 6.5, H_{4'}), 4.03 (3H, s, OMe), 3.94 (3H, s, OMe), 3.89 (3H, s, OMe).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 458 (0.3, M⁺ + 2), 457 (2.0, M⁺ + 1), 456 (10.4, M⁺), 262 (8.9), 261 (100.0), 127 (0.4, I⁺).

3, 3''-dihidroxi- 5, 7, 4', 5'', 7'', 4'''-hexametoxi-3',3'''-biflavona, 187

Se prepara de acuerdo al procedimiento general 6, a partir de **176** (125 mg, 0.2 mmol), KOH (1.2 mmol) e IBD (0.44 mmol), y se agita a T.A. por 48h. Se purifica por CC (hexanos → AcOEt). Rendimiento: 81 mg (62%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.11 (1H, s, 3-OH), 7.69 (1H, d, J_{2'6'} = 2.2, H_{2'}), 7.51 (1H, d, J_{6'5'} = 8.4, J_{6'2'} = 2.2, H_{6'}), 6.90 (1H, d, J_{5'6'} = 8.4, H_{5'}), 6.42 (1H, d, J₈₆ = 2.1, H₈), 6.19 (1H, d, J₆₈ = 2.1, H₆), 3.89 (s, 3H, OMe), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.84 (s, 3H, OMe).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 177.1 (C=O), 165.3 (C_{8a}), 162.8 (C_{4'} + C₇), 158.2 (C₅), 148.2 (C₂), 145.2 (C_{1'}), 136.9 (C₃), 132.9 (C_{3'}), 130.7 (C₂), 126.7, 126.2 (C_{5'}, C_{6'}), 104.3 (C_{4a}), 99.8 (C₆), 95.1 (C₈), 56.1, 55.9, 55.6 (OMe x 3)

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 656 (9.2, M⁺ + 2), 655 (15.4, M⁺ + 1), 654 (100.0, M⁺), 570 (43.4)

Análisis elemental : C₃₆H₃₀O₁₂ teórico : C 66.05; H, 4.62
hallado : C, 66.32; H, 4.80

5,5'-diformil-2,2'-dibenciloxibifenilo, 188

Se prepara de acuerdo al método general 9, a partir de **207** (242 mg, 1 mmol) y BnCl (277 mg, 2.2 mmol). Se purifica por CC (hexanos→ AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 380 mg (90%).

sólido blanco

PF: 103-106 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 9.92$ (1H, s, CHO), 7.89-7.87 (2H, m, $\text{H}_4 + \text{H}_6$), 7.25 -7.14 (5H, m, fenilo), 7.10 (1H, d, $J_{34} = 8.2$, H_3), 5.10 (2H, s, CH_2).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 190.6$ (CHO), 161.1 (C_2), 136.1 ($\text{C}_{1\text{fenilo}}$), 133.1 (C_6), 131.8 (C_4), 129.8 (C_5), 128.5, 127.88, 127.81, ($\text{C}_2\text{-C}_6$)_{fenilo}), 126.5 (C_1), 112.3 (C_3), 70.4 (CH_2)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 422 (8.4, M^+), 332 (5.3, $\text{M}^+ - \text{Bn}$), 242 (13.5, $\text{M}^+ - 2\text{Bn}$), 241 (9.4), 91 (Bn^+ , 100.0)

2',2'''-dihidroxi-4,4',4'',4''',6',6'''-hexabenciloxi-3,3''-bichalcona, 189

Se prepara mediante el procedimiento general 1, a partir de **58** (696 mg, 2 mmol), **188** (422 mg, 1 mmol) y NaH (5 mmol). En este caso se agita por 24 h y la extracción se realiza con CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). Rendimiento: 875 mg (81%). Se obtiene una muestra para análisis elemental por purificación mediante CC (hexanos \rightarrow AcOEt / CH_2Cl_2 / hexanos 1:5:5)

sólido amarillo.
PF: 133.5-136.0 °C

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 13.99$ (1H, s, 2'-OH), 7.80 (1H, d, $J_{\beta\alpha} = 15.6$, H_β), 7.75 (1H, d, $J_{\alpha\beta} = 15.6$, H_α), 7.44-6.95 (17 H, m, fenilos x 3 + $\text{H}_2 + \text{H}_6$), 6.78 (1H, d, $J_{56} = 8.6$, H_5), 6.23 (1H, d, $J_{5'3'} = 2.3$, $\text{H}_{5'}$), 6.15 (1H, d, $J_{3'5'} = 2.3$, $\text{H}_{3'}$), 5.10 (2H, s, CH_2), 5.01 (2H, s, CH_2), 5.00 (2H, s, CH_2).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 192.6$ (C=O), 168.6 (C_4'), 165.1 (C_2'), 161.7 (C_6'), 157.9 (C_4), 149.8 (C_1), 142.9 (C_β), 136.9, 135.9, 135.4 ($\text{C}_{1\text{fenilo}} \times 3$), 132.0 (C_2), 129.5, 128.71, 128.68, 128.4, 128.3, 128.14, 128.11, 128.0, 127.6, ($\text{C}_2\text{-C}_6$)_{fenilo} x 3 + C_3), 126.5, 125.4 (C_5 , C_6 , C_α), 106.6 ($\text{C}_{1'}$), 95.1 (C_5'), 92.6 (C_3'), 71.3 (CH_2), 70.3 (CH_2), 70.2 (CH_2)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 628 (7.8, $\text{M}^+ - 5\text{Bn}$), 538 (12.3, $\text{M}^+ - 6\text{Bn}$), 537 (2.8, $\text{M}^+ - 6\text{Bn} - 1$), 520 (5.0, $\text{M}^+ - 6\text{Bn} - \text{H}_2\text{O}$), 511 (3.6, $\text{M}^+ + 1 - 6\text{Bn} - \text{CO}$), 269 (5.1, ($\text{M}^+ - 6\text{Bn}$)/2), 152 (21.2, $^{1,3}\text{A}$), 125 (5.6, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2\text{O}^+$), 91 (100.0, $\text{Bn} = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$), 43 (2.1, CH_3CO^+).

Análisis elemental : $\text{C}_{72}\text{H}_{58}\text{O}_{10}$ teórico : C 79.85 H 5.36
hallado : C 80.14 H 5.15

IR (KBr) : ν (cm^{-1}) = 3856, 3676, 1618, 1578, 1554, 1341, 1269, 1205, 1167, 1130, 1103, 1026, 984, 910, 818, 735, 696.

3-iodo-4-hidroxibenzaldehído, 190

Se prepara de acuerdo al metodo general 7 a partir de **169** (262 mg, 1 mmol). Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 221 mg (89%).

sólido amarillo pálido.
PF: 112.5 -114 °C (lit: 113-115 °C)^{1219,1220}

$^1\text{H-RMN}$ (acetona- d_6 , 400 MHz): $\delta = 10.14$ (1H, s. ancho, OH), 9.82 (1H, s, CHO), 8.28 (1H, d, $J_{26} = 1.9$, H_2), 7.81 (1H, dd, $J_{65} = 8.3$, $J_{62} = 1.9$, H_6), 7.12 (1H, d, $J_{56} = 8.3$, H_5).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 249 (7.9, $\text{M}^+ + 1$), 248 (100.0, M^+), 247 (91.4, $\text{M}^+ - 1$), 219 (13.3), 127 (3.6, I^+), 92 (17.2), 65 (11.7), 64 (10.9), 63 (15.8), 53 (10.9).

3-iodo-4-benciloxibenzaldehído, 192¹²²¹

Se prepara de acuerdo al procedimiento general 9 a partir de **190** (248 mg, 1 mmol) y BnCl (139 mg, 1.1 mmol). Se purifica por CC (hexanos → AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 294 mg (87%).

sólido amarillo pálido.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 9.80 (1H, s, CHO), 8.32 (1H, d, J_{26} = 1.9, H₂), 7.80 (1H, dd, J_{65} = 8.5, J_{62} = 1.9, H₆), 7.48 -7.32 (5H, m, fenilo), 6.94 (1H, d, J_{56} = 8.5, H₅), 5.24 (2H, s, CH₂).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 189.2 (C=O), 161.8 (C₄), 141.1 (C₂), 135.42 (C_{1'}), 131.5 (C₁), 128.7, 128.6, 128.2, 126.9 (C₆, C_{2'}, C_{3'}, C_{4'}), 112.0 (C₅), 87.1 (C₃), 71.1 (CH₂)

3,5-diiodo-4-hidroxibenzaldehído, 193¹²²²

sólido amarillo pálido.

¹H-RMN (acetona-*d*₆, 400 MHz): δ = 9.82 (1H, s, CHO), 8.30 (2H, s, H₂ + H₆), 2.96 (1H, s, OH)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 375 (8.0, M⁺ + 1), 374 (100.0, M⁺), 373 (54.6, M⁺ - 1), 129 (14.3), 127 (5.1, I⁺), 111 (10.7), 97 (19.1), 85 (20.3), 83 (21.0), 73 (38.7), 71 (32.1), 70 (10.3), 69 (28.3), 63 (15.1), 62 (11.8), 61 (15.8), 60 (38.1), 57 (56.4), 56 (11.7), 55 (37.1), 44 (19.1), 43 (60.6), 41 (32.2).

3-bromo-4-hidroxibenzaldehído, 194¹⁰⁸⁹

Se prepara de acuerdo al procedimiento general 7 a partir de **203** (215 mg, 1 mmol). Se agita a temperatura ambiente por 30 min y luego se calienta a reflujo por 1h. Se purifica por CC (hexanos → AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 171 mg (85%).

sólido blanco

¹H-RMN (acetona-*d*₆, 400 MHz) : δ = 10.07 (1H, s. ancho, OH), 9.85 (1H, s, CHO), 8.06 (1H, d, J_{26} = 2.0, H₂), 7.79 (1H, dd, J_{65} = 8.3, J_{62} = 2.0, H₆), 7.19 (1H, d, J_{56} = 8.3, H₅).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 203 (5.1, M⁺ + 2), 202 (62.4, M⁺ + 1), 201 (100.0, M⁺), 200 (63.8, M⁺ - 1), 199 (92.3, M⁺ - 2), 173 (16.7), 171 (16.9), 143 (10.0), 92 (14.3), 64 (11.7), 63 (23.2), 62 (11.0), 53 (11.3), 40 (10.4).

3-bromo-4-benciloxibenzaldehído, 195⁹⁹²

Se prepara de acuerdo al método general 7 a partir de **194** (1 mmol) y BnCl (139 mg, 1.1 mmol). Se purifica por CC (hexanos → AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 189 mg (65 %).

sólido blanco.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 9.83 (1H, s, CHO), 8.34 (1H, d, J_{26} = 1.9, H₂), 7.79 (1H, dd, J_{65} = 8.5, J_{62} = 1.9, H₆), 7.51 -7.33 (5H, m, fenilo), 6.91 (1H, d, J_{56} = 8.5, H₅), 5.26 (2H, s, CH₂).

3,5-dibromo-4-hidroxibenzaldehído, 199¹²²³

sólido blanco

^1H -RMN (acetona- d_6 , 400 MHz): δ = 9.84 (1H, s, CHO), 8.06 (2H, s, $\text{H}_2 + \text{H}_6$), 2.89 (1H, s. ancho, OH)

^{13}C -RMN (acetona- d_6 , 100 MHz): δ = 188.7 (CHO), 156.1 (C_4), 134.0, 131.7 (C_1, C_2), 111.6 (C_3).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 283 (2.6), 282 (33.1), 281 (51.6), 280 (68.2, M^+), 279 (100.0), 278 (33.8), 277 (51.1), 253 (5.3), 251 (10.2), 249 (5.3), 223 (5.1), 172 (7.5), 170 (7.6), 143 (5.2), 91 (7.1), 90 (5.4), 63 (20.2), 62 (17.0), 61 (10.0), 53 (6.7).

ácido 3-bromo-4-hidroxibenzoico, **200**¹⁰⁹⁴

sólido blanco

^1H -RMN (acetona- d_6 , 400 MHz): δ = 9.72 (1H, s. ancho, COOH), 8.15 (1H, d, $J_{26} = 2.0$; H_2), 7.88 (1H, dd, $J_{65} = 8.5$, $J_{62} = 2.0$, H_6), 7.10 (1H, d, $J_{56} = 8.5$, H_5)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 219 (9.7, $\text{M}^+ + 2$), 218 (97.8, $\text{M}^+ + 1$), 217 (8.3, M^+), 216 (100.0, $\text{M}^+ - 1$), 202 (10.3), 201 (92.2), 200 (10.5), 199 (90.1), 173 (16.1), 171 (16.0), 145 (9.8), 143 (10.8), 121 (6.7), 119 (8.4), 95 (8.8), 94 (8.3), 92 (17.3), 91 (9.7), 81 (7.1), 65 (6.3), 64 (11.6), 63 (28.1), 62 (17.0), 61 (13.5), 53 (18.6), 51 (8.0), 50 (5.9), 45 (13.4), 44 (8.7), 43 (32.3), 40 (24.7)

2-[4-(1,3-dioxolan-2-il)fenoxi]-etanol, **202**¹²²⁴

sólido blanco.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.92-7.89 (2H, m, $\text{H}_2 + \text{H}_6$), 6.93-6.90 (2H, m, $\text{H}_3 + \text{H}_5$), 6.25 (1H, s, C-H acetalico), 4.39-4.37 (2H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$), 3.99 (1H, s. ancho, OH), 3.81-3.79 (2H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$), 3.66-3.59 (4H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ del acetal)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 166 (1.1), 165 (9.9), 138 (20.2), 122 (8.0), 121 (100.0), 93 (12.0), 89 (5.8), 88 (10.6), 65 (12.6), 45 (22.6), 44 (17.9).

3-bromo-4-metoxibenzaldehído, **203**¹²²⁵

A una solución de **206** (1.08 g, 5 mmol) en CH_2Cl_2 (25 mL) se le agrega PDC (3.76 g, 10 mmol) y se agita a T.A. por 3 h. La mezcla se filtra y se lava el sólido con CH_2Cl_2 (25 mL). El disolvente se evapora a presión reducida y el producto se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt/ hexanos 1/9). Rendimiento: 0.96 g (90%).

sólido blanco.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 9.84, (1H, s, CHO), 8.08 (1H, d, $J_{26} = 2.0$, H_2), 7.82 (1H, dd, $J_{65} = 8.5$, $J_{62} = 2.0$, H_6), 7.01 (1H, d, $J_{56} = 8.5$, H_5), 3.99 (3H, s, OMe).

ácido 3-bromoanísico (ácido 3-bromo-4-metoxibenzoico), **204**¹²²⁶

A una suspensión de **177** (15.2 g, 0.1 mol) en agua (250 mL) se le agrega bromo (8 g, 0.1 mol), gota a gota, agitando vigorosamente y manteniendo la temperatura a 50-60°C. La suspensión se agita 2 h a esta temperatura. Se agrega H_2O hasta precipitación total y se filtra el sólido formado en Büchner. El sólido se disuelve en AcOEt (150 mL) y se agita con una solución saturada de Na_2SO_3 (50 mL) hasta decoloración. La capa orgánica se lava con agua hasta neutralidad (3 x 50 mL), con solución saturada de NaCl (50 mL) y se seca con MgSO_4 anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y el producto se purifica mediante CC (hexanos \rightarrow AcOEt/ hexanos 1/9). Rendimiento: 18.5 g (80%)

sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (acetona- d_6 , 400 MHz): δ = 9.90 (1H, s, COOH), 8.18 (1H, d, J_{26} = 2.0, H₂), 8.02 (1H, dd, J_{65} = 8.6, J_{62} = 2.1, H₆), 7.20 (1H, d, J_{56} = 8.6, H₅), 4.00 (3H, s, OCH₃)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 233 (9.5), 232 (98.5), 231 (9.5), 230 (100.0), 217 (8.8), 215 (46.2), 213 (40.8), 189 (5.5), 187 (7.9), 161 (11.6), 159 (11.8), 152 (14.8), 135 (16.9), 119 (8.2), 108 (9.8), 92 (5.1), 78 (6.4), 77 (8.2), 76 (7.1), 75 (8.9), 74 (9.2), 65 (10.1), 64 (5.0), 63 (24.2), 62 (11.2), 61 (5.3), 53 (6.0), 51 (9.0), 50 (9.3).

3-bromo-4-metoxibenzoato de metilo, **205**¹²²⁷

Una solución de **204** (2.31 g, 0.01 mol) en 25 ml de una mezcla metanol absoluto-acido sulfúrico 95:5 v/v se calienta a reflujo por 24 h. Se agrega H₂O (100 mL) y se extrae con AcOEt (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua hasta neutralidad (3 x 50 mL), con solución saturada de NaCl (50 mL) y se secan con MgSO₄ anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida. El producto se purifica mediante CC (hexanos → AcOEt/ hexanos 1/9). Rendimiento: 2.03 g (83%)

sólido blanco

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.25 (1H, d, J_{26} = 2.1, H₂), 8.00 (1H, dd, J_{65} = 8.6, J_{62} = 2.1, H₆), 6.93 (1H, d, J_{56} = 8.6, H₅), 3.97 (3H, s, COOMe), 3.91 (3H, s, OMe)

3-bromo-4-metoxibencilalcohol, **206**¹²²⁸

A una solución de **205** (245 mg, 1 mmol) en THF (25 ml) se le agrega LiAlH₄ (190 mg, 5 mmol), agitando a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno. La suspensión se agita a temperatura ambiente por 1 h y luego se calienta a reflujo por 10 min. Luego de este tiempo se vuelca cuidadosamente sobre una mezcla agua-hielo (100 mL) con el fin de destruir el exceso de NaH, y se agita hasta que cese el desprendimiento de H₂. Se extrae con AcOEt (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua hasta neutralidad (3 x 50 mL), con solución saturada de NaCl (50 mL) y se secan con MgSO₄ anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida. El producto se purifica mediante CC (hexanos → AcOEt/ hexanos 2/8). Rendimiento: 239 mg (97%)

sólido blanco

$^1\text{H-RMN}$ (acetona- d_6 , 400 MHz): δ = 7.55 (1H, d, J_{26} = 1.9, H₂), 7.30 (1H, dd, J_{65} = 8.4, J_{62} = 1.9, H₆), 7.03 (1H, d, J_{56} = 8.4, H₅), 3.87 (3H, s, OMe), 4.55 (2H, s, CH₂)

5,5'-diformil-2,2'-dihidroxibifenilo, **207**¹²²⁹

Se prepara mediante el procedimiento general 7, a partir de **167** (2.70 g, 10 mmol), BBr₃ (60 mmol). Se purifica por CC (hexanos → AcOEt / hexanos 1:1). Rendimiento: 1.98 g (82%).

Sólido amarillento.

PF: 141-143 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ = 9.93 (1H, s, CHO), 7.87 (1H, d, J_{64} = 2.1, H₆), 7.83 (1H, dd, J_{43} = 8.3, J_{46} = 2.1, H₄), 7.17 (1H, d, J_{34} = 8.3, H₃), 2.82 (1H, s. ancho, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, 100 MHz): δ = 190.1 (CHO), 166.4 (C₂), 132.2 (C₆), 132.0 (C₄), 129.3 (C₅), 126.2 (C₁), 109.6 (C₃).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 243 (17.5), 242 (100.0), 241 (41.5), 225 (19.8), 241 (5.6), 225 (19.8), 224 (5.6), 223 (5.7), 213 (14.3), 185 (15.4), 169 (14.1), 167 (7.6), 157 (8.8), 139 (12.6), 129 (7.6), 128 (15.2), 127 (10.2), 120 (17.9), 97 (7.3), 77 (6.5), 64 (5.0), 63 (8.5), 51 (8.6).

Análisis elemental : C₁₄H₁₀O₄ teórico : C 69.42, H 4.16
hallado : C 69.21, H 4.35

5, 5'', 7, 7'', 4', 4'''-hexabenciloxi - 3',3'''-biflavanona, 208, y 5, 5''-dihidroxi-7, 7'', 4', 4'''-tetrabenciloxi - 3',3'''-biflavanona, 209.

De acuerdo al método general 3, la bichalcona, **189** (541 mg, 0.5 mmol) se calienta a reflujo por 96 h. La mezcla se separa por CC (hexanos → AcOEt / CH₂Cl₂ / hexanos 1:5:5). Rendimientos : **208** : 297 mg (55%) y **209** : 55 mg (10%).

5, 5'', 7, 7'', 4', 4'''-hexabenciloxi - 3',3'''-biflavanona, 208

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.58-7.30 (15 H, m, fenilo x 3), 7.07 (1H, s. ancho, H_{5'}), 6.96 (2H, s. ancho, H_{2'} + H_{6'}), 6.23 (1H, d, J₆₈ = 2.0, H₆), 6.22 (1H, d, J₈₆ = 2.1, H₈), 5.31 (1H, dd, J_{2ax,3ax} = 13.2, J_{2ax,3ec} = 2.7, H₂), 5.19 (2H, s, CH₂), 5.18 (2H, s, CH₂), 5.16 (2H, s, CH₂), 2.98 (1H, dd, J_{3ax,3ec} = 16.5, J_{3ax,2a} = 13.2, H_{3ax}), 2.73 (1H, dd, J_{3ec,3ax} = 16.5, J_{3ec,2ax} = 2.8, H_{3ec})

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 188.9 (C=O), 164.9 (C₇), 161.1 (C₅ + C_{8a}), 149.2 (C_{4'}), 137.1, 136.4, 135.8, 131.9 (C_{1fenilo} x 3 + C_{1'}), 128.7, 128.56, 128.51, 128.3, 127.90, 127.85, 127.6, 127.5, 127.4, 127.3 (C_{2'}, C_{3'}, (C₂ - C₆)_{fenilo} x 3), 119.6 (C_{6'}), 115.0 (C_{5'}), 113.5 (C_{4a}), 95.2 (C₆), 94.8 (C₈), 79.1 (C₂), 71.6 (CH₂), 71.3 (CH₂), 70.5 (CH₂), 45.6 (C₃).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 627 (9.4, M⁺ - 5Bn), 536 (14.2, M⁺ - 6Bn), 152 (26.2), 91 (100.0, Bn⁺).

Análisis elemental : C₇₂H₅₈O₁₀ teórico : C, 79.83, H, 5.40
hallado : C, 79.51, H, 5.63

5, 5''-dihidroxi-7, 7'', 4', 4'''- tetrabenciloxi - 3',3'''-biflavanona, 209

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 13.98 (1H, s, 5-OH), 7.45-7.29 (10H, m, fenilo x 2), 7.04 (1H, s. ancho, H_{5'}), 6.97- 6.93 (2H, m, H_{2'} + H_{6'}), 6.15 (1H, d, J₆₈ = 2.3, H₆), 6.10 (1H, d, J₈₆ = 2.3, H₈), 5.30 (1H, dd, J_{2,3ax} = 12.8 J_{2,3ec} = 3.0, H₂), 5.18 (2H, s, CH₂), 5.08 (2H, s, CH₂), 3.01 (1H, dd, J_{3ax,3ec} = 17.2, J_{3ax,2} = 12.9, H_{3ax}), 2.74 (1H, dd, J_{3ec,3ax} = 17.2, J_{3ec,2} = 3.1 H_{3ec})

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 195.9 (C=O), 167.0 (C₇), 164.1 (C_{8a}), 162.8 (C₅), 149.6 (C_{4'}), 137.1, 137.0, 135.8 (C_{1fenilos} + C_{1'}), 131.5 (C_{2'} + C_{3'}), 128.7, 128.5, 128.3, 127.94, 127.88, 127.4, 127.2 ((C₂ - C₆)_{fenilos} + C_{6'}), 113.5 (C_{5'}), 103.3 (C_{4a}), 96.0 (C₈), 95.0 (C_{6'}), 79.0 (C₂), 71.6 (CH₂), 71.3 (CH₂), 43.2 (C₃)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 627 (6.3, M⁺ - 3Bn), 536 (11.1, M⁺ - 4Bn), 91 (100.0, Bn⁺).

Análisis elemental : C₅₈H₄₆O₁₀ teórico : C 77.15, H 5.13
hallado : C 77.43, H 5.38.

2', 2'''- dihidroxi- 4,4',4'',4'''-tetrabenciloxi-3,3''-dichalcona, 210

Se prepara de acuerdo al método general 1a, a partir de **54** (484 mg, 2 mmol) y **188** (422 mg, 1 mmol), agitando a T.A. por 24 h. Rendimiento: 626 mg (72%). Se obtiene una muestra para análisis elemental por purificación mediante CC (hexanos → AcOEt / CH₂Cl₂ / hexanos 1:5:5).

sólido amarillo
PF: 143-144.5 °C

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 13.45 (1H, s, 2'-OH), 7.78 (1H, d, $J_{6'5'} = 8.0$, H_{6'}), 7.77 (1H, d, $J_{\beta\alpha} = 15.5$, H_β), 7.48-7.29 (11 H, m, fenilo x 2 + H_α*), 7.22 (1H, d, $J_{26} = 1.8$, H₂), 7.19 (1H, dd, $J_{65} = 8.3$, $J_{62} = 1.7$, H₆), 6.95 (1H, d, $J_{56} = 8.3$, H₅), 6.57-6.55 (2H, m, H_{3'} + H_{5'}), 5.21 (2H, s, CH₂), 5.11 (2H, s, CH₂). *: H_α aparece como un doblete superpuesto a la señal correspondiente a los fenilos como un doblete a 7.33 ppm ($J_{\alpha\beta} = 15.3$ Hz).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 191.8 (C=O), 166.6, 165.2 (C_{2'}, C_{4'}), 161.0 (C₄), 151.6 (C₁), 144.3 (C_β), 137.0, 136.7, 135.9, 131.1, 128.7, 128.6, 128.3, 128.0, 127.5, 127.4, 127.2 (C_{6'} + C₂ + C₃ + C₅ + (C₁-C₆)_{fenilo}), 123.6 (C₆), 118.4 (C_α), 114.4 (C_{1'}), 108.1, 102.1, (C_{3'}, C_{5'}), 71.7 (CH₂), 71.0 (CH₂).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 690 (15.2, M⁺ - 2Bn), 600 (8.7, M⁺ - 3Bn), 510 (30.1, M⁺ - 4Bn), 91 (100.0, Bn⁺)

Análisis elemental : C₅₈H₄₆O₈ teórico : C 79.98 H 5.32
hallado : C 80.09 H 5.12

7,7'',4',4'''-tetrabenciloxi - 3',3'''-biflavanona, 211

Se prepara de acuerdo al método general 3, a partir de **210** (435 mg, 0.5 mmol), y calentamiento a reflujo por 96 h. Se purifica por CC (hexanos → AcOEt / CH₂Cl₂ / hexanos 1:5:5). Rendimiento: 217 mg (50%)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.86 (1H, d, $J_{56} = 8.8$, H₅), 7.48-7.24 (10 H, m, fenilo x 2), 7.07 (1H, m, H_{5'}), 6.96 (2H, m, H_{2'} + H_{6'}), 6.68 (1H, dd, $J_{65} = 8.8$, $J_{68} = 2.3$, H₆), 6.53 (1H, d, $J_{86} = 2.3$, H₈), 5.33 (1H, dd, $J_{2,3ax} = 13.1$, $J_{2,3ec} = 2.8$, H₂), 5.17 (2H, s, CH₂), 5.08 (2H, s, CH₂), 2.96 (1H, dd, $J_{3ax, 3ec} = 16.8$, $J_{3ax, 2} = 13.1$, H_{3ax}), 2.74 (1H, dd, $J_{3ec, 3ax} = 16.9$, $J_{3ec, 2} = 2.9$, H_{3ec})

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 190.6 (C=O), 165.2 (C_{8a}), 163.4 (C₇), 149.5 (C_{4'}), 137.1, 137.0, 135.9, ((C₁fenilo) x 2 + C_{1'}), 131.9 (C_{3'}), 128.8, 128.7, 128.5, 128.3, 128.0, 127.9, 127.8, 127.5, 127.4 (C_{2'} + C_{6'} + C₅ + (C₂₋₆)_{fenilo} x 2), 115.0 (C_{4a}), 113.5 (C₅), 110.8 (C₆), 101.9 (C₈), 79.8 (C₂), 71.5 (CH₂), 71.3 (CH₂), 44.1 (C₃)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 690 (13.0, M⁺ - 2Bn), 600 (7.8, M⁺ - 3Bn), 510 (25.3, M⁺ - 4Bn), 91 (100.0, Bn⁺)

Análisis elemental : C₅₈H₄₆O₈ teórico : C 79.98 H 5.32
hallado : C 79.65 H 5.21

7,7'',4',4'''-tetrahidroxi - 3',3'''-biflavanona, 212

Se prepara de acuerdo al método general 8, a partir de **211** (87 mg, 0.1 mmol), agitando a T.A. por 6 h. Se purifica por CC (hexanos → AcOEt). Rendimiento: 39 mg (76%).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.85 (1H, d, $J_{56} = 8.8$, H₅), 7.06 (1H, s. ancho, H_{5'}), 6.95 (2H, s. ancho, H_{2'} + H_{6'}), 6.67 (1H, dd, $J_{65} = 8.7$, $J_{68} = 2.3$, H₆), 6.52 (1H, d, $J_{86} = 2.3$, H₈), 5.33 (1H, dd, $J_{2,3ax} = 13.0$, $J_{2,3ec} = 2.8$, H₂), 2.96 (1H, dd, $J_{3ax, 3ec} = 16.8$, $J_{3ax, 2} = 13.0$, H_{3ax}), 2.74 (1H, dd, $J_{3ec, 3ax} = 16.8$, $J_{3ec, 2} = 2.9$, H_{3ec}).

¹³C-RMN (acetona-d₆, 100 MHz): δ = 190.4 (C=O), 161.7, 161.3 (C_{8a}, C₇), 155.6 (C_{4'}), 135.0 (C_{1'}), 131.1 (C_{2'}), 128.7 (C₅), 124.8 (C_{3'} + C_{6'}), 118.0 (C_{5'}), 116.0 (C_{4a}), 113.9 (C₆), 99.1 (C₈), 76.6 (C₂), 44.7 (C₃)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 511 (17.4, M⁺ + 1), 510 (100.0, M⁺), 509 (56.3, M⁺ - 1), 492 (47.9, M⁺ - 18), 255.8 (7.1, M⁺ / 2)

Análisis elemental : C₃₀H₂₂O₈ teórico : C 70.58 H 4.34
hallado : C 70.25 H 4.23

5, 5'', 7, 7'', 4', 4'''-hexabenciloxi-3',3'''-biflavona, 213

Se obtiene de acuerdo al método general 5, a partir de la bichalcona **189** (54 mg, 0.05 mmol). Se purifica por CC (hexanos → AcOEt / hexanos 1:1). Rendimiento: 39 mg (72 %)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.48-7.25 (17H, m, fenilo x 3 + H_{2'} + H_{6'}), 7.00 (1H, d, J_{5'6'} = 8.5, H_{5'}), 6.51 (1H, d, J = 2.2, H₆ o H₈), 6.48 (1H, s, H₃), 6.43 (1H, d, J = 2.1, H₆ o H₈), 5.24 (2H, s, CH₂), 5.23 (2H, s, CH₂), 5.13 (2H, s, CH₂)

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 178.4 (C=O), 164.5, 163.8, 162.2 (C₇, C₂, C_{4'}), 157.6, 157.3 (C_{8a}, C₅), 149.0 (C_{1'}), 136.7, 136.4, 135.8 (C₁fenilo x 3), 128.7, 128.63, 128.62, 128.3, 128.1, 127.44, 127.38, 127.2 (C_{2'} + C_{6'} + C_{5'} + (C₂ - C₆)fenilo x 3), 124.2 (C_{3'}), 113.0 (C_{4a}), 104.7 (C₃), 98.8, 93.5 (C₆, C₈), 71.7, 71.0, 70.4 (CH₂ x 3).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 718 (5.1, M⁺ - 4Bn), 628 (10.1, M⁺ - 5Bn), 538 (30.9, M⁺ - 6Bn), 91 (100.0, Bn⁺)

Análisis elemental : C₇₂H₅₄O₁₀ teórico : C 80.15 H 5.01
hallado : C 80.46 H 4.85

2', 2'''-dihidroxi-4,4',4'',4'''-tetrabenciloxi-3,3''-dihidrochalcona, 214

Se obtiene de acuerdo al método general 8, a partir de **189** (10.8 mg, 0.01 mmol). Se purifica por CC (hexanos → AcOEt / CH₂Cl₂ / hexanos 1:5:5). Rendimiento: 7.4 mg (68 %)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 13.95 (1H, s, 2'-OH), 7.45 - 7.23 (10H, m, fenilo x 2), 6.75 - 6.71 (2H, m, H₂ + H₆), 6.46 - 6.36 (1H, m, H₅), 6.17 (1H, d, J_{5'3'} = 2.0, H_{5'}), 6.09 (1H, d, J_{3'5'} = 2.0, H_{3'}), 5.05 (2H, s, CH₂), 5.04 (2H, s, CH₂), 5.00 (2H, s, CH₂), 3.23 (2H, t, J_{αβ} = 7.8, CH_{2α}), 2.81 (2H, t, J_{βα} = 7.7, CH_{2β})

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 204.5 (C=O), 167.6 (C_{6'}), 164.9 (C_{4'}), 161.8 (C_{2'}), 148.9 (C₄), 137.7, 137.4, 135.9, 135.4, 135.0 (C₁fenilo x 2 + C_{1'} + C_{2'}), 128.7, 128.6, 128.43, 128.40, 128.3, 128.0, 127.7, 127.6, 127.34, 127.29 ((C₂ - C₆)fenilo x 2 + C₃ + C₅), 115.6 (C₅), 106.1 (C_{1'}), 94.9 (C_{5'}), 92.4 (C_{3'}), 71.7 (CH₂), 71.3 (CH₂), 71.2 (CH₂), 45.9 (CH_{2α}), 29.8 (CH_{2β})

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 636 (3.2, M⁺ - 5Bn), 546 (15.3, M⁺ - 6Bn), 91 (100.0, Bn⁺)

Análisis elemental : C₇₂H₆₂O₁₀ teórico : C 79.54 H 5.75
hallado : C 79.33 H 5.92

2'-hidroxi-4',6'-ditetrahidropiraniloxiacetofenona, 215⁵²⁹

Se prepara de acuerdo al método general 2a, a partir de floroacetofenona, **63**, (1.68 g, 0.01 mol) y DHP (2.1 g, 0.025 mol). Se purifica por CC (hexanos → AcOEt / hexanos 1:9). Rendimiento: 1.48 g (44%).

5,5'-diformil-2,2'-ditetrahidropiraniioxibifenilo, 216

Se prepara de acuerdo al método general 2a, a partir del dialdehído **207** (242 mg, 1 mmol) y DHP (0.21 g, 2.5 mmol). Se purifica por CC (hexanos → AcOEt / hexanos 1:9). Rendimiento: 352 mg (86%).

Aceite.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 9.93$ (1H, s, CHO), 9.92 (1H, s, CHO), 7.922 (1H, dd, $J_{45} = 8.6$, $J_{42} = 2.2$, H_4)^a, 7.920 (1H, dd, $J_{4'5'} = 8.6$, $J_{4'2'} = 2.2$, H_4')^a, 7.78 (1H, d, $J_{24} = 2.2$, H_2)^b, 7.77 (1H, d, $J_{2'4'} = 2.2$, H_2')^b, 7.09 (1H, d, $J_{54} = 8.6$, H_5)^c, 7.08 (1H, d, $J_{5'4'} = 8.6$, H_5')^c, 5.52-5.45 (2H, m, $\text{H}_x \times 2$), 4.25-3.85 (2H, m, (H_a o H_b) $\times 2$), 3.70-3.64 (2H, m, (H_a o H_b) $\times 2$), 2.11-1.55 (12H, m, ($\text{H}_c + \text{H}_d + \text{H}_e + \text{H}_f + \text{H}_g + \text{H}_h$) $\times 2$). Las señales $a \leftrightarrow a'$, $b \leftrightarrow b'$ y $c \leftrightarrow c'$ son intercambiables.

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 192.8$ (CHO), 161.8, 161.7 (C_6 , C_6'), 133.32, 133.31 (C_2 , C_2'), 131.88, 131.87 (C_4 , C_4'), 129.6, 129.5 (C_3 , C_3'), 126.8 126.7 (C_1 , C_1'), 111.2, 111.1 (C_5 , C_5'), 96.4 (C_x), 62.3 (C_{ab}), 30.0 (C_{gh}), 25.2 (C_{cd}), 18.4 (C_{ef}).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 411 ($\text{M}^+ + 1$, 11.3), 410 (M^+ , 34.2), 240 (55.3)

2', 2'''-dihidroxi-4, 4', 4'', 4''', 6', 6'''-hexapiranioxi-3,3''-bichalcona, 217

Se prepara de acuerdo al método general 2b a partir de **215** (67 mg, 0.2 mmol) y **216** (41 mg, 0.1 mmol), 60 °C y 24 h de reacción. Se purifica por CC (hexanos → AcOEt / hexanos 2:8). Rendimiento: 82.6 mg (79%).

Aceite amarillo

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 12.90 (1H, s, 2'-OH o 2'''-OH), 12.89 (1H, s, 2'-OH o 2'''-OH), 7.82 (2H, d, $J_{\beta\alpha} = 15.4$, $\text{H}_\beta \times 2$), 7.73 (d, 2H, $J_{\alpha\beta} = 15.4$, $\text{H}_\alpha \times 2$), 7.64 (1H, dd, $J_{65} = 8.6$, $J_{62} = 2.2$, H_6)^a, 7.63 (1H, dd, $J_{6'5'} = 8.6$, $J_{6'2'} = 2.2$, H_6')^a, 7.520 (1H, d, $J_{26} = 2.2$, H_2)^b, 7.517 (1H, d, $J_{2'6'} = 2.2$, H_2')^b, 6.78 (1H, d, $J_{56} = 8.6$, H_5)^c, 6.77 (1H, d, $J_{5'6'} = 8.6$, H_5')^c, 5.97-5.92 (4H, m, $\text{H}_3' + \text{H}_5' + \text{H}_3''' + \text{H}_5'''$), 5.58-5.45 (6H, m, $\text{H}_x \times 6$), 4.22-3.85 (6H, m, (H_a o H_b) $\times 6$), 3.75-3.50 (6H, m, (H_a o H_b) $\times 6$), 2.60 – 1.40 (36H, m, ($\text{H}_c + \text{H}_d + \text{H}_e + \text{H}_f + \text{H}_g + \text{H}_h$) $\times 6$). Las señales $a \leftrightarrow a'$, $b \leftrightarrow b'$ and $c \leftrightarrow c'$ son intercambiables.

2', 2'''-dihidroxi-4, 4''-dipiranioxi-3,3''-bichalcona, 218

Se obtiene de acuerdo al método general 2b, a partir de **14** (27 mg, 0.2 mmol) y **216** (41 mg, 0.1 mmol) y 24 h de reacción. Se purifica por CC (hexanos → AcOEt / CH_2Cl_2 / hexanos 1:5:5). Rendimiento: 53 mg (82 %).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 12.891$ (1H, s, 2'-OH o 2'''-OH), 12.887 (1H, s, 2'-OH o 2'''-OH), 7.91 (2H, dd, $J_{6'5'} = J_{6'''5'''} = 8.1$, $J_{6'4'} = J_{6'''4'''} = 1.6$, $\text{H}_6' + \text{H}_6'''$), 7.86 (2H, d, $J_{\beta\alpha} = 15.4$, $\text{H}_\beta \times 2$), 7.51 (2H, d, $J_{\alpha\beta} = 15.4$, $\text{H}_\alpha \times 2$), 7.50-7.45 (4H, m, $\text{H}_4' + \text{H}_4''' + \text{H}_2 + \text{H}_2''$), 7.29 (1H, dd, $J_{65} = 8.4$, $J_{64} = 2.2$, H_6)^a, 7.28 (1H, dd, $J_{6'5'} = 8.4$, $J_{6'4'} = 2.2$, H_6')^a, 7.19 (1H, d, $J_{56} = 8.4$, H_5)^b, 7.17 (1H, d, $J_{5'6'} = 8.4$, H_5')^b, 7.01 (2H, dd, $J_{3'4'} = J_{3''4''} = 8.4$, $J_{3'5'} = J_{3''5''} = 1.0$, $\text{H}_3' + \text{H}_3''$), 6.93 (2H, ddd, $J_{5'6'} = J_{5''6''} = 8.2$, $J_{5'4'} = J_{5''4''} = 7.0$, $J_{5'3'} = J_{5''3''} = 1.1$, $\text{H}_5' + \text{H}_5''$), 5.54-5.48 (2H, m, $\text{H}_x \times 2$), 4.05-3.91 (2H, m, (H_a o H_b) $\times 2$), 3.67-3.61 (2H, m, (H_a o H_b) $\times 2$), 2.03 – 1.62 (12H, m, ($\text{H}_c + \text{H}_d + \text{H}_e + \text{H}_f + \text{H}_g + \text{H}_h$) $\times 2$). ^a: las señales de H_6 y H_6' son intercambiables; ^b: las señales de H_5 y H_5' son intercambiables.

2', 2'''- dihidroxi- 4, 4', 4'', 4'''-tetrapiraniloxi-3,3''-bichalcona, 219

Se obtiene de acuerdo al método general 2b, a partir de **56** (440 mg, 0.2 mmol) y **216** (41 mg, 0.1 mmol) y 24 h de reacción. Se purifica por CC (hexanos → AcOEt / CH₂Cl₂ / hexanos 1:5:5). Rendimiento: 63 mg (77 %).

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 13.34 – 13.32 (1H, m, 2'-OH), 7.825 (1H, d, $J_{6'5'} = 8.8$, H_{6'}), 7.816 (1H, d, $J_{\beta\alpha} = 15.7$, H_β), 7.45 – 7.41 (2H, m, H_α + H₂), 7.28-7.25 (1H, m, H₆), 7.18 - 7.16 (1H, m, H₅), 6.66 (1H, d, $J_{3'5'} = 2.4$, H_{3'}), 6.59 (1H, dd, $J_{5'6'} = 8.9$, $J_{5'3'} = 2.4$, H_{5'}), 5.56 - 5.48 (1H, m, H_X), 4.05 - 3.83 (1H, m, H_a o H_b), 3.67-3.61 (1H, m, H_a o H_b), 1.95 – 1.63 (6, m, (H_c + H_d + H_e + H_f + H_g + H_h)).

2', 2''', 4, 4''- tetrahidroxi- 3,3''-bichalcona, 220

Se obtiene de acuerdo al método general 2c, a partir de **218** (65 mg, 0.1 mmol), agitando la mezcla de reacción por 12 h. Se purifica por CC (hexanos → AcOEt / hexanos 1:1). Rendimiento: 44.5 mg (93 %).

¹H-RMN (CDCl₃ / acetona-*d*₆ / D₂O, 400 MHz): δ = 8.00 (1H, dd, $J_{6'5'} = 8.3$, $J_{6'4'} = 1.6$, H_{6'}), 7.80 (1H, d, $J_{\beta\alpha} = 15.3$, H_β), 7.55 (1H, d, $J_{\alpha\beta} = 15.3$, H_α), 7.49 (1H, ddd, $J_{4'3'} = 8.3$, $J_{4'5'} = 7.3$, $J_{4'6'} = 1.6$, H_{4'}), 7.21 (1H, d, $J_{26} = 2.1$, H₂), 7.11 (1H, dd, $J_{65} = 8.2$, $J_{62} = 2.1$, H₆), 6.98 - 6.94 (2H, m, H_{3'} + H_{5'}), 6.85 (1H, d, $J_{56} = 8.1$, H₅) (El espectro en CDCl₃/acetona-*d*₆ muestra un pico de 2'-OH a 13.0 ppm y otro ancho de 4-OH que impide la integración de los H aromáticos, por eso se agrega D₂O)

¹³C-RMN (CDCl₃, acetona-*d*₆, 100 MHz): δ = 194.5 (C=O), 164.0 (C_{2'}), 163.2 (C₄), 149.2 (C₁), 146.8 (C_β), 136.3 (C_{4'}), 130.1 (C₂ + C₃), 127.2 (C_{6'}), 123.2 (C₅), 120.6 (C₆), 119.3 (C_{5'}), 118.3 (C_α), 117.2 (C_{3'}), 115.8 (C_{1'})

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 480 (10.1, M⁺ +2), 479 (25.8, M⁺ +1), 478 (61.7, M⁺), 477 (48.5, M⁺ -1), 147 (14.6), 121 (100.0), 120 (66.4), 119 (13.8)

Análisis elemental : C₃₀H₂₂O₆ teórico : C 75.30 H 4.63
hallado : C 75.11 H 4.80

2', 2''', 4, 4', 4'', 4'''-hexahidroxi-3,3''-bichalcona, 221

Se obtiene de acuerdo al método general 2c, a partir de **219** (82 mg, 0.1 mmol), agitando la mezcla de reacción por 12 h. Se purifica por CC (hexanos → AcOEt). Rendimiento: 45.5 mg (89 %).

sólido amarillo
PF: 134-136 °C

¹H-RMN (acetona-*d*₆, 400 MHz): δ = 7.99 (1H, d, $J_{6'5'} = 8.8$, H_{6'}), 7.77 (1H, d, $J_{\beta\alpha} = 15.3$, H_β), 7.65-7.61 (2H, m, H₂ + H₆), 7.55 (1H, d, $J_{\alpha\beta} = 15.3$, H_α), 6.88 - 6.80 (2H, m, H₃ + H₅), 6.33 (1H, dd, $J_{5'6'} = 8.8$, $J_{5'3'} = 2.3$, H_{5'}), 6.28 (1H, d, $J_{3'5'} = 2.3$, H_{3'})

¹³C-RMN (acetona-*d*₆, 100 MHz): δ = 191.9 (C=O), 167.0, 166.8 (C_{2'}, C_{4'}), 160.5 (C₄), 150.9 (C₁), 145.0 (C_β), 133.4 (C_{6'}), 131.8, 131.7 (C₂, C₃), 126.9 (C₅), 125.0 (C₆), 119.5 (C_α), 113.5 (C_{1'}), 108.4 (C_{5'}), 103.6 (C_{3'})

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 512 (9.5, M⁺ +2), 511 (13.2, M⁺ +1), 510 (100.0, M⁺), 509 (33.2, M⁺ -1), 492 (11.3, M⁺ -18)

Análisis elemental : C₃₀H₂₂O₈ teórico : C 70.58 H 4.34
hallado : C 70.33 H 4.49

2,2'-diformilbifenilo, **222**

A una solución de **229** (1.07 g, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (25 mL) se le agrega PDC (3.76 g, 10 mmol) y se agita a TA por 6 h. La mezcla se filtra y se lava el sólido formado con CH₂Cl₂ (25 mL). El disolvente se evapora a presión reducida y el producto se purifica por CC (hexanos → AcOEt/ hexanos 1/9). Rendimiento: 890 mg (85%).

Sólido blanco. PF: 57-59 °C (lit : 62 °C)¹²³⁰

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 9.80 (1H, s, CHO), 7.99 (1H, d, J₃₄ = 7.8, H₃), 7.70- 7.55 (2H, m, H₄ + H₅), 7.29 (1H, d, J₆₅ = 7.6, H₆).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 206.5 (CHO), 141.0 (C₅), 135.4, 133.9 (C₁, C₂), 132.1 (C₆), 128.8 (C₃ + C₄)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 210 (11, M⁺), 181 (100, M⁺ - CHO), 152 (45, M⁺ - 2CHO), 126 (11), 76 (24).

éster dimetilico del ácido [1,1'-bifenil]-2,2'-dicarboxílico, **228**¹²³¹

Se prepara de acuerdo al método general 11, a partir de **225** (2.62 g, 10 mmol) y Cu activado (2.54 g, 40 mmol). Se purifica por CC (hexanos → AcOEt/ hexanos 2/8). Rendimiento: 0.99 g (73%)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.00 (1H, dd, J₃₄ = 7.8, J₃₅ = 1.2, H₃), 7.53 (1H, dt, J₅₆ = J₅₄ = 7.5, J₅₃ = 1.4, H₅), 7.42 (1H, dt, J₄₅ = J₄₃ = 7.6, J₄₆ = 1.2, H₄), 7.20 (1H, dd, J₆₅ = 7.6, J₆₄ = 1.0, H₆), 3.61 (3H, s, OMe).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 167.4 (C=O), 143.2 (C₁), 131.4 (C₃), 130.2 (C₅), 129.8 (C₄), 129.4 (C₂), 127.1 (C₆), 51.7 (CH₃)

[1,1'-bifenil]-2,2'-dimetanol, **229**¹²³² (1,2-bencenodimetanol)

A una solución de **228** (254 mg, 1 mmol) en THF (25 ml) se le agrega LiAlH₄ (380 mg, 10 mmol), agitando a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno. La suspensión se agita a temperatura ambiente por 1 h. Luego de este tiempo se vuelca cuidadosamente sobre una mezcla agua-hielo (100 mL) con el fin de destruir el exceso de NaH, y se agita hasta que cese el desprendimiento de H₂. Se extrae con AcOEt (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua hasta neutralidad (3 x 50 mL), con solución saturada de NaCl (50 mL) y se secan con MgSO₄ anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida. El producto se purifica mediante CC (hexanos → AcOEt/ hexanos 1/1). Rendimiento: 197 mg (92%)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.35-7.28 (4H, s, ArH), 4.63 (4H, s, CH₂ x 2), 3.30 (2H, s, ancho, OH x 2)

2',2'''-dihidroxi-4',4'''-dibenciloxi-2,2'''-bichalcona, **230**

Se obtiene de acuerdo al método general 1, a partir de **55** (484 mg, 2 mmol) y **222** (210 mg, 1 mmol). Se agita a T.A. por 24 h. Rendimiento: 382 mg (58%). Se obtiene una muestra para análisis elemental por purificación mediante CC (hexanos → AcOEt / CH₂Cl₂ / hexanos 1:5:5).

sólido amarillo
PF: 129.0- 130.5 °C

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 13.28$ (1H, s, 2'-OH), 8.21 (1H, d, $J_{\beta\alpha} = 15.4$, H_β), 7.81 (1H, d, $J_{6'5'} = 8.0$, $\text{H}_{6'}$), 7.72 (1H, dd, $J_{65} = 7.8$, $J_{64} = 1.4$, H_6), 7.64 (1H, dd, $J_{34} = 8.0$, $J_{35} = 1.0$, H_3), 7.49 (1H, d, $J_{\alpha\beta} = 15.4$, H_α), 7.44 - 7.32 (6 H, m, fenilo + H_5), 7.25 (1H, ddd, $J_{43} = 8.0$, $J_{45} = 7.3$, $J_{46} = 1.6$, H_4), 6.57 - 6.54 (2H, m, $\text{H}_{3'} + \text{H}_{5'}$), 5.11 (2H, s, CH_2)

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 191.5$ (C=O), 166.7 ($\text{C}_{4'}$), 165.5 ($\text{C}_{2'}$), 150.0 (C_2), 142.7 (C_1), 135.8 (C_β), 135.0 ($\text{C}_{1\text{fenilo}}$), 133.6 (C_4), 131.4 (C_6), 128.7 ($\text{C}_{6'}$), 128.3, 128.0, 127.7, 127.5, 126.0 ($\text{C}_3 + \text{C}_5 + (\text{C}_2 - \text{C}_6)_{\text{fenilo}}$), 123.3 (C_α), 114.2 ($\text{C}_{1'}$), 108.3 (C_5), 102.2 ($\text{C}_{3'}$), 70.3 (CH_2)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 658 (26.2, M^+), 568 (15.4, $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$), 478 (2.4, $\text{M}^+ - 2\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$), 91 (100.0, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$).

Análisis elemental : $\text{C}_{44}\text{H}_{34}\text{O}_6$ teórico : C 80.23 H 5.20
hallado : C 80.41 H 5.11

7,7''-dibenciloxi-2',2'''-diflavanona, 231

Se obtiene de acuerdo al método general 2, a partir de **230** (329 mg, 0.5 mmol) y calentamiento a reflujo por 96 h. Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt / CH_2Cl_2 / hexanos 1:5:5). Rendimiento: 138 mg (42%).

sólido blanco.
PF: 118-120 °C

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.85$ (1H, d, $J_{56} = 8.7$, H_5), 7.79-7.60 (2H, m, $\text{H}_{3'} + \text{H}_{6'}$), 7.45 - 7.31 (6 H, m, fenilo + H_5), 7.28 (1H, ddd, $J_{4'5'} = 7.2$, $J_{4'3'} = 7.9$, $J_{4'6'} = 1.6$, $\text{H}_{4'}$), 6.60 (1H, dd, $J_{65} = 8.7$, $J_{68} = 2.3$, H_6), 6.45 (1H, d, $J_{86} = 2.3$, H_8), 5.44 (1H, dd, $J_{2,3\text{ax}} = 13.2$, $J_{2,3\text{ec}} = 2.9$, H_2), 5.13 (2H, s, CH_2), 3.04 (1H, dd, $J_{3\text{ax},3\text{ec}} = 16.8$, $J_{3\text{ax},2} = 13.2$, $\text{H}_{3\text{ax}}$), 2.83 (1H, dd, $J_{3\text{ec},3\text{ax}} = 16.8$, $J_{3\text{ec},2} = 2.9$, $\text{H}_{3\text{ec}}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 190.2$ (C=O), 164.6 (C_7), 163.9 (C_{8a}), 148.2 ($\text{C}_{2'}$), 140.3 ($\text{C}_{1'}$), 136.1 ($\text{C}_{1\text{fenilo}}$), 131.0 ($\text{C}_{3'}$), 129.3, 128.6, 128.3, 128.1, 128.0, 127.5, 127.1, ($\text{C}_{4'} + \text{C}_5 + \text{C}_{6'} + \text{C}_5 + ((\text{C}_2 - \text{C}_6)_{\text{fenilo}}$), 116.2 (C_{4a}), 107.4 (C_6), 100.3 (C_8), 78.3 (C_2), 70.0 (CH_2), 44.1 (C_3)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 658 (21.2, M^+), 568 (10.1, $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$), 91 (100.0, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$).

Análisis elemental : $\text{C}_{44}\text{H}_{34}\text{O}_6$ teórico : C 80.23 H 5.20
hallado : C 80.05 H 5.35

7,7''-dihidroxi-2',2'''-diflavanona, 232

Se obtiene de acuerdo al método general 8, a partir de **231** (132 mg, 0.2 mmol) y agitación por 12 h a T.A. Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt / hexanos 1:1). Rendimiento: 67 mg (70 %).

Sólido blanco.
PF: 135-136.5 °C

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.83$ (1H, d, $J_{56} = 8.7$, H_5), 7.50-7.30 (4H, m, $\text{H}_{3'} + \text{H}_{4'} + \text{H}_5 + \text{H}_{6'}$), 6.53 (1H, dd, $J_{65} = 8.7$, $J_{68} = 2.3$, H_6), 6.40 (1H, d, $J_{86} = 2.3$, H_8), 5.43 (1H, dd, $J_{2,3\text{ax}} = 13.2$, $J_{2,3\text{ec}} = 3.0$, H_2), 3.03 (1H, dd, $J_{3\text{ax},3\text{ec}} = 16.8$, $J_{3\text{ax},2} = 13.2$, $\text{H}_{3\text{ax}}$), 2.83 (1H, dd, $J_{3\text{ec},3\text{ax}} = 16.8$, $J_{3\text{ec},2} = 3.0$, $\text{H}_{3\text{ec}}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 190.3 (C=O), 166.7 (C_7), 162.9 (C_{8a}), 148.5 (C_2), 142.5 (C_1), 131.4 (C_3), 128.2, 128.0, 127.6, 127.2 (C_4 , C_5 , C_6 , C_5), 117.1 (C_{4a}), 107.4 (C_6), 101.0 (C_8), 77.9 (C_2), 44.3 (C_3)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 659 (25.7, $\text{M}^+ + 1$), 658 (100.0, M^+), 657 (58.4, $\text{M}^+ - 1$), 137 (33.2), 136 (10.0), 121 (10.1), 129 (63.8).

Análisis elemental : $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{O}_6$ teórico : C 75.30 H 4.63
hallado : C 75.58 H 4.38

2-iodobenzoato de 2-acetilfenilo, **234**¹²³³

Se prepara de acuerdo al método general 12a, a partir de **14** (1.36 g, 10 mmol) y **233** (2.66 g, 10 mmol). Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 3.18 g (87%)

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8.18 (1H, dd, $J_1 = 7.8$, $J_2 = 1.7$), 8.07 (1H, dd, $J_1 = 8.0$, $J_2 = 1.1$), 7.87 (1H, dd, $J_1 = 7.8$, $J_2 = 1.6$), 7.61 (1H, ddd, $J_1 = 7.8$, $J_2 = 7.7$, $J_3 = 1.7$), 7.52 (1H, ddd, $J_1 = 7.62$, $J_2 = 7.59$, $J_3 = 1.1$), 7.39 (1H, ddd, $J_1 = 7.61$, $J_2 = 7.60$, $J_3 = 1.1$), 7.31 (1H, dd, $J_1 = 8.1$, $J_2 = 1.1$), 7.24 (1H, ddd, $J_1 = 7.8$, $J_2 = 7.8$, $J_3 = 1.7$), 7.59 (3H, s, CH_3).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 197.4 (CO-CH_3), 164.7 (COO), 148.9 (C_2), 141.4 (C_3), 133.9, 133.4, 133.2 (C_1 , C_4 , C_6), 131.7, 130.9, 130.3 (C_4 , C_1 , C_6), 128.1 (C_4), 126.3 (C_5), 123.8 (C_3), 94.6 (C_2), 29.3 (CH_3)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 367 (0.8, $\text{M}^+ + 1$), 366 (4.8, M^+), 232 (7.8), 231 (100.0, $\text{C}_6\text{H}_4\text{ICO}^+$), 203 (15.1, $\text{C}_6\text{H}_4\text{I}^+$), 104 (5.5), 76 (19.3), 50 (6.5), 43 (5.2)

2-hidroxi-2'-iododibenzoilmetano, **235**

Se prepara de acuerdo al método general 12b, a partir de **234** (1.83 g, 5 mmol), y se calienta a 60 °C por 1 h. Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 1.32 g (72%).

El producto se obtiene como mezcla de 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona **235a** y (2Z)-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-3-(2-iodofenil)-2-propen-1-ona, **235b** en relación 1:18

sólido amarillo
PF: 138-141 °C

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 367 (3.6, $\text{M}^+ + 1$), 366 (22.8, M^+), 365 (0.5), 240 (14.2), 239 (82.2), 232 (7.8), 231 (100.0), 203 (17.3), 121 (45.3), 120 (5.6), 105 (10.6), 93 (8.5), 92 (5.0), 89 (5.3), 77 (12.8), 76 (17.1), 69 (7.0), 65 (14.7), 63 (6.4), 51 (6.1), 50 (7.3).

Análisis elemental : $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{O}_3$ teórico : C 49.20 H 3.03
hallado : C 49.47.H 2.83

Datos correspondientes a **235b**:

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 14.24 (1 H, s, OH-enol), 11.97 (1H, s, 2'-OH), 7.97 (1H, d, $J = 8.0$), 7.70 (1H, d, $J = 8.1$), 7.54-7.52 (1H, m), 7.42-7.49 (4H, m), 7.15 (1H, t, $J = 7.6$), 7.00 (1H, d, $J = 8.3$), 6.90 (1H, t, $J = 7.5$), 6.57 (1H, s, C=C-H enólico)

El espectro de ^1H RMN muestra además las siguientes señales, correspondientes a **235a** : 11.83 (0.056 H, s, 2'-OH) y 4.64 (0.11H, s, $\text{CO-CH}_2\text{-CO}$) y las señales correspondientes a los H aromáticos aparecen superpuestas a las de **235b**. La integración está referida a **235b**.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 195.9 (C=O), 179.6 (=C-OH), 162.7 (C_2), 140.6 (C_1), 136.2 (C_3), 132.5 (C_4), 131.7 (C_4), 129.7 (C_6), 129.2 (C_6), 128.8 (C_5), 128.2 (C_5), 119.2 (C_3), 118.9 (C_1), 97.8 (C_2), 94.1 (-CH=)

2'-iodoflavona, **236**¹²³⁴

Se prepara de acuerdo al método general 12c, a partir de **235** (1.1 g, 3 mmol). Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 0.86 g (82%).

sólido beige

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8.29 (1H, dd, $J_1 = 8.0$, $J_2 = 1.6$), 8.03 (1H, d, $J = 7.9$), 7.74 (1H, ddd, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 7.2$, $J_3 = 1.7$), 7.57-7.46 (4H, m), 7.23 (1H, ddd, $J_1 = 7.6$, $J_2 = 7.5$, $J_3 = 2.1$), 6.57 (1H, s, H_3).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 177.0 (C=O), 166.0 (C_2), 156.5 (C_{8a}), 140.4 (C_3), 137.9 (C_1), 134.0 (C_7), 131.8 (C_4), 130.4 (C_5), 128.3 (C_6), 125.8 (C_5), 125.4 (C_6), 123.8 (C_{4a}), 118.2 (C_8), 112.4 (C_3), 95.2 (C_2)

2',2'''-biflavona, **237**

Se prepara de acuerdo al método general 11, a partir de **236** (348 mg, 1 mmol). Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt/hexanos 1/9). Rendimiento: 139 mg (63%)

sólido blanco.

PF: 231-233 °C (lit : 230-1 °C)³⁷³

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8.12 (1H, dd, $J_{56} = 7.9$, $J_{57} = 1.4$, H_5), 7.73-7.77 (6H, m, ($\text{H}_6 - \text{H}_8$) + ($\text{H}_4 - \text{H}_6$)), 6.75 (1H, d, $J_{3'4'} = 8.4$, H_3), 6.12 (1H, s, H_3).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 444 (5.5, $\text{M}^+ + 2$), 443 (30.3, $\text{M}^+ + 1$), 442 (100.0, M^+), 441 (60.5, $\text{M}^+ - 1$), 426 (8.2), 425 (23.6), 424 (8.5, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 413 (10.2), 365 (15.9), 337 (9.3), 323 (9.3), 322 (43.6), 321 (79.5), 305 (13.4), 297 (26.2), 293 (14.0), 292 (17.1), 277 (14.3), 265 (11.4), 263 (13.0), 221 (9.8, $\text{M}^+/2$), 202 (29.5), 201 (13.2), 200 (15.5), 176 (6.1), 121 (41.1, $^{1,3}\text{A}^+$), 92 (16.3, $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^+$).

Iodación de 2'-hidroxi-4-metoxichalcona

De acuerdo al método general 10, se trata **16** (254 mg, 1 mmol) con iodo (254 mg, 1 mmol) y HIO_3 (176 mg, 1 mmol) y se calienta a reflujo por 90 min. La mezcla se separa por CC (hexanos \rightarrow AcOEt/hexanos 2/8). Se obtienen los siguientes productos : **238** (12 mg, 3%), **239** (12 mg, 3%), **17** (13 mg, 5%), **241** (87 mg, 23%), **240** (126 mg, 20%) y **242** (193 mg, 38%)

2'-hidroxi-5'-iodo-4-metoxichalcona, **238**

sólido amarillo

PF: 178-180 °C (lit : 175 °C)¹²³⁵

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 12.88 (1H, s, 2'-OH), 8.16 (1H, d, $J_{6'5'} = 2.1$, H_6), 7.92 (1H, d, $J_{\beta\alpha} = 15.4$, H_β), 7.71 (1H, dd, $J_{4'3'} = 8.8$, $J_{4'6'} = 2.1$, H_4), 7.67-7.62 (2H, m, $\text{H}_2 + \text{H}_6$), 7.42 (1H, d, $J_{\alpha\beta} = 15.3$, H_α), 7.01-6.94 (2H, m, $\text{H}_3 + \text{H}_5$), 6.81 (1H, d, $J_{3'4'} = 8.8$, H_3), 3.88 (3H, s, OMe)

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 192.5 (C=O), 163.1 (C_2), 162.4 (C_4), 146.4 (C_4), 144.3 (C_β), 137.8 (C_6), 130.8 ($\text{C}_2 + \text{C}_6$), 127.1 (C_1), 122.3 (C_1), 121.0 (C_α), 116.9 (C_3), 114.6 ($\text{C}_3 + \text{C}_5$), 79.6 (C_5), 55.5 (OMe)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 381 (10.2, M⁺ + 1), 380 (100.0, M⁺), 254 (M⁺ - I, 23.2), 127 (9.4, I)

Análisis elemental : C₁₆H₁₄I₃O₃ teórico : C 50.55 H 3.45
hallado : C 50.72 H 3.28

2'-hidroxi-3'-iodo-4-metoxichalcona, 239

sólido amarillo.

PF: 153- 154 °C (lit : 152.0-152.5 °C)³⁷⁴

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 13.92 (1H, s, 2'-OH), 7.98-7.92 (3H, m, H_β + H_{6'} + H_{4'}), 7.66- 7.58 (2H, m, H₂ + H₆), 7.52 (1H, d, J_{αβ} = 15.4, H_α), 7.00-6.93 (2H, m, H₃ + H₅), 6.74 (1H, t, J_{5'4'} = J_{5'6'} = 7.8, H_{5'}), 3.88 (3H, s, OMe).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 191.4 (C=O), 160.0 (C₄ + C_{2'}), 146.4 (C_{4'}), 145.4 (C_β), 130.7 (C_{6'}), 129.7 (C₂ + C₆), 120.4 (C₁ + C_{5'}), 127.0 (C_α), 116.8 (C_{1'}), 114.6 (C₃ + C₅), 86.9 (C_{3'}), 55.5 (OMe).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 381 (14.2, M⁺ + 1), 380 (100.0, M⁺), 254 (M⁺ - I, 17.9), 127 (6.7, I)

2'-hidroxi-3,3',5'-triiodo-4-metoxichalcona, 240

sólido amarillo

PF: 97.5- 100 °C

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 13.79 (1H, s, 2'-OH), 8.23 (1H, d, J_{4'6'} = 2.0, H_{4'}), 8.16-8.14 (2H, m, H₂ + H_{6'}), 7.86 (1H, d, J_{βα} = 15.3, H_β), 7.62 (1H, dd, J₆₅ = 8.5, J₆₂ = 2.1, H₆), 7.39 (1H, d, J_{αβ} = 15.3, H_α), 6.87 (1H, d, J₅₆ = 8.5, H₅), 3.96 (3H, s, OMe)

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 191.8 (C=O), 162.0 (C_{2'}), 160.7 (C₄), 152.4 (C_{4'}), 145.7 (C_β), 139.5 (C₂), 138.0 (C_{6'}), 131.5 (C_{6'}), 128.9 (C₁), 121.7 (C_{1'}), 117.2 (C_α), 110.9 (C₅), 88.0 (C_{3'} o C_{5'}), 86.9 (C₃), 80.2 (C_{3'} o C_{5'}), 56.6 (OMe)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 633 (13.2, M⁺ + 1), 632 (100.0, M⁺), 254 (M⁺ - 3I, 16.2), 127 (7.4, I)

Análisis elemental : C₁₆H₁₁I₃O₃ teórico : C 30.41 H 1.75
hallado : C 30.50 H 2.01

3-iodo-4-metoxiflavanona, 241

sólido blancoamarillento.

PF: 162-163 °C (lit. : 160 °C)¹²³⁶

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.93 (1H, dd, J₅₆ = 7.6, J₅₇ = 1.6, H₅), 7.92 (1H, d, J_{2'6'} = 2.2, H_{2'}), 7.51 (1H, ddd, J₇₈ = 8.3, J₇₆ = 7.2, J₇₅ = 1.7, H₇), 7.41 (1H, dd, J_{6'5'} = 8.5, J_{6'2'} = 2.1, H_{6'}), 7.09-7.01 (2H, m, H₆ + H₈), 6.86 (1H, d, J_{5'6'} = 8.4, H_{5'}), 5.39 (1H, dd, J_{2ax,3ax} = 13.3, J_{2ax,3ec} = 2.8, H₂), 3.91 (3H, s, OMe), 3.06 (1H, dd, J_{3ax,3ec} = 16.8, J_{3ax,2ax} = 13.3, H_{3ax}), 2.86 (1H, dd, J_{3ec,3ax} = 16.8, J_{3ec,2ax} = 2.9, H_{3ec})

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 191.7 (C=O), 161.4 (C_{4'}), 158.5 (C_{8a}), 139.5 (C_{2'}), 137.6 (C₇), 132.9 (C_{1'}), 127.6 (C_{6'}), 127.1 (C₅), 121.7 (C_{4a}), 120.9 (C₆), 118.1 (C₈), 110.8 (C₅), 86.3 (C_{3'}), 78.4 (C₂), 56.5 (OMe), 44.5 (C₃)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 381 (11.6, M⁺ + 1), 380 (100.0, M⁺), 254 (M⁺ - I, 13.2), 127 (3.7, I)

Análisis elemental : $C_{16}H_{13}IO_3$ teórico : C 50.55 H 3.45
hallado : C 50.72 H 3.68

2'-hidroxi- α,β -diiodo- 4-metoxi-dihidrochalcona, 242

Sólido amarillento

PF: 95- 97 °C

1H -RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 11.86 (1H, s, 2'-OH), 7.76 (1H, dd, $J_{6'5'} = 8.1$, $J_{6'4'} = 1.1$, $H_{6'}$), 7.50 (1H, ddd, $J_{4'3'} \approx J_{4'5'} = 7.8$, $J_{4'6'} = 1.3$, $H_{4'}$), 7.42-7.38 (2H, m, $H_2 + H_6$), 7.01 (1H, d, $J_{3'4'} = 8.3$, $H_{3'}$), 6.95-6.88 (3H, m, $H_3 + H_5 + H_5'$), 5.53 (1H, d, $J_{\alpha\beta} = 8.5$, H_α), 5.34 (1H, d, $J_{\beta\alpha} = 8.5$, H_β), 3.82 (3H, s, OMe)

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ = 204.3 (C=O), 158.2 ($C_{2'}$), 157.0 (C_4), 132.8 ($C_{6'}$), 131.3 ($C_{4'}$), 130.4 (C_1), 122.1 ($C_2 + C_6$), 119.4 ($C_{5'}$), 116.6 ($C_{1'}$), 115.4 ($C_{3'}$), 111.2 ($C_3 + C_5$), 56.0 (OMe), 36.2 (C_α), 31.4 (C_β).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 509 (5.4, $M^+ + 1$), 508 (33.6, M^+), 507 (14.8, $M^+ - 1$), 127 (8.8, I), 121 (100.0, $C_6H_4(OH)CO^+$)

Análisis elemental : $C_{16}H_{14}I_2O_3$ teórico : C 37.82 H 2.78
hallado : C 37.60 H 2.66

2'-hidroxi-3'-iodoacetofenona, 245^{1237,1238}

1H -RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 12.32 (1H, s, 2'-OH), 8.00 (1H, dd, $J_{6'5'} = 8.0$, $J_{6'4'} = 2.3$, $H_{6'}$), 7.74 (1H, dd, $J_{4'5'} = 7.4$, $J_{4'6'} = 2.3$, $H_{4'}$), 6.81 (1H, dd, $J_{5'4'} = 7.4$, $J_{5'6'} = 8.0$, $H_{5'}$), 2.46 (3H, s, CH_3)

2'-hidroxi-5'-iodoacetofenona, 246¹²³⁹

1H -RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 12.66 (1H, s, 2'-OH), 8.02 (1H, d, $J_{6'4'} = 2.4$, $H_{6'}$), 7.72 (1H, dd, $J_{4'3'} = 8.7$, $J_{4'6'} = 2.4$, $H_{4'}$), 6.80 (1H, d, $J_{3'4'} = 8.7$, $H_{3'}$), 2.54 (3H, s, CH_3)

2'-benciloxiacetofenona, 247^{1240,1241}

Se prepara de acuerdo al método general 9, a partir de 14 (1.36 g, 0.01 mol) y $BnCl$ (1.39 g, 0.011 mol). Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt/hexanos 1/9). Rendimiento : 2.15 g (95%)

1H -RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 7.74 (1H, dd, $J_{6'5'} = 7.6$, $J_{6'4'} = 1.7$, $H_{6'}$), 7.44- 7.32 (6H, m, fenilo + H_4), 7.02-6.98 (2H, m, $H_{3'} + H_{5'}$), 5.16 (2H, s, CH_2), 2.59 (3H, s, CH_3).

2'-benciloxi 5'-iodoacetofenona, 248¹²³⁹

Se prepara de acuerdo al método general 10, a partir de 247 (226 mg, 1 mmol). Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento : 278 mg (79%)

1H -RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 8.00 (1H, d, $J_{6'4'} = 2.4$, $H_{6'}$), 7.69 (1H, dd, $J_{4'3'} = 8.7$, $J_{4'6'} = 2.4$, $H_{4'}$), 7.40-7.34 (5H, m, fenilo), 6.79 (1H, d, $J_{3'4'} = 8.7$, $H_{3'}$), 5.14 (2H, s, CH_2), 2.56 (3H, s, CH_3)

3,3'-diacetil-4,4'-dihidroxi-1,1'-bifenilo, 249¹²⁴⁰⁻¹²⁴³

Se prepara de acuerdo al método general 14, a partir de 258 (2.7 g, 10 mmol). El producto se purifica mediante CC (hexanos \rightarrow AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 1.94 g (72%)

sólido blanco

PF: 211-213 °C (lit: 215 °C)¹²⁴⁴

¹H-RMN (acetona-*d*₆, 400 MHz): δ = 12.28 (1H, s, OH), 8.19 (1H, s, $J_{26} = 2.3$, H₂), 7.87 (1H, dd, $J_{65} = 8.6$, $J_{62} = 2.3$, H₆), 7.04 (1H, d, $J_{56} = 8.7$, H₅), 2.79 (3H, s, OMe).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 204.0 (C=O), 161.9 (C₄), 135.2 (C₆), 131.5 (C₁), 129.6 (C₂), 118.8 (C₅), 109.0 (C₃), 26.6 (CH₃)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 271 (18, M⁺ + 1), 270 (100, M⁺), 256 (15, M⁺ + 1 - CH₃), 255 (89, M⁺ - CH₃), 227 (6, M⁺ - CH₃CO), 209 (9, M⁺ - CH₃CO - H₂O), 207 (22), 152 (11), 128 (10), 127 (11), 120 (15), 77 (10).

4,4'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, 256

Se prepara de acuerdo al método general 11, a partir de **171** (234 mg, 1 mmol), calentando a 200-220 °C por 2 h. Se purifica por CC (hexanos → AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 182 mg (85%)

sólido blanco.

PF: 177- 180 °C (lit: 177-179 °C)¹²⁴⁵

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.49 – 7.45 (2H, m, H₂ + H₆), 6.97- 6.93 (2H, m, H₃ + H₅), 3.84 (3H, m, OMe)

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 158.7 (C₄), 133.5 (C₁), 127.7 (C₂ + C₆), 114.2 (C₃ + C₅), 55.3 (OMe)

4,4'-dihidroxi-1,1'-bifenilo, 257¹²⁴⁶

Se prepara de acuerdo al método general 7, a partir de **256** (214 mg, 1 mmol), agitando a T.A. por 6 h. Se purifica por CC (hexanos → AcOEt/hexanos 1/1). Rendimiento: 167 mg (90%)

¹H-RMN (acetona-*d*₆, 400 MHz): δ = 8.25 (1H, s, OH), 7.43 – 7.39 (2H, m, H₂ + H₆), 6.90-6.81 (2H, m, H₃ + H₅)

¹³C-RMN (acetona-*d*₆, 100 MHz): δ = 156.8 (C₄), 132.9 (C₁), 127.7 (C₂ + C₆), 115.9 (C₃ + C₅)

4,4'-diacetoxi-1,1'-bifenilo, 258¹²⁴⁷

Se prepara de acuerdo al método general 13, a partir de **257** (186, 1 mmol) en piridina anhidra (5 mL) y Ac₂O recientemente destilado (510 mg, 5 mmol). Se purifica por CC (hexanos → AcOEt/hexanos 1/1). Rendimiento: 262 mg (97%)

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.59-7.56 (2H, s, H₂ + H₆), 7.19 – 7.17 (2H, s, H₃ + H₅), 2.30 (3H, s, OMe)

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 169.4 (C=O), 150.1 (C₄), 138.0 (C₁), 128.0 (C₂ + C₆), 121.8 (C₃ + C₅), 20.9 (CH₃)

bencilfeniléter, 259¹²⁴⁸

Se prepara de acuerdo al procedimiento general 9 a partir de fenol, **250** (940 mg, 10 mmol). Se purifica por CC (hexanos → AcOEt / hexanos 1:9). Rendimiento: 1.82 g (97%).

2',2'''-dihidroxi-4,4''-dimetoxi-5',5'''-dichalcona, 263

Se prepara de acuerdo al método general 1, a partir de **249** (135 mg, 0.5 mmol) y **15** (136 mg, 1 mmol). Se agita a T.A. por 24 h. Rendimiento: 169 mg (67%). Se obtiene una muestra para análisis elemental por purificación mediante CC (hexanos → AcOEt / CH₂Cl₂ / hexanos 1:5:5).

Sólido amarillo
PF: 131-132.5 °C

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 12.85 (1H, s, 2'-OH), 8.25 (1H, d, $J_{6'4'} = 2.2$, H_{6'}), 7.80 (1H, dd, $J_{4'3'} = 8.7$, $J_{4'6'} = 2.2$, H_{4'}), 7.74 (1H, d, $J_{\beta\alpha} = 15.5$, H_β), 7.68 - 7.59 (2H, m, H₂ + H₆), 7.52 (1H, d, $J_{\alpha\beta} = 15.5$, H_α), 7.13 (1H, d, $J_{3'4'} = 8.7$, H_{3'}), 6.94 - 6.81 (2H, m, H₃ + H₅), 3.89 (s, 3H, OMe).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 193.5 (C=O), 161.9, 161.8 (C_{2'}, C₄), 145.8, 145.5, 145.2 (C_β, C_{4'}, C₅), 131.0 (C_{6'}), 130.9 (C₂ + C₆), 127.1 (C₁), 119.1 (C_{3'}), 119.3 (C_{1'}), 117.1 (C_α), 114.8 (C₃ + C₅), 55.9 (OMe).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 507 (15.0, M⁺ + 1), 506 (83.1, M⁺), 134 (100.0), 161 (13.2), 147 (17.8), 119 (10.1), 121 (52.3)

Análisis elemental : C₃₂H₂₆O₆ teórico : C 75.88 H 5.17
hallado : C 75.59 H 5.31

4',4'''-dimetoxi-6,6''-diflavona, 264

Se prepara de acuerdo al método general 5, a partir de **263** (152 mg, 0.3 mmol). Se purifica por CC (hexanos→ AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 134 mg (89%)

Sólido blanco-amarillo
PF: 310 °C (desc) (lit: 315-320 °C)^{373,374}

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.35 (1H, d, $J_{57} = 2.1$, H₅), 7.92- 7.86 (2H, m, H_{2'} + H_{6'}), 7.75 (1H, dd, $J_{78} = 8.7$, $J_{75} = 2.1$, H₇), 7.28 (1H, d, $J_{87} = 8.6$, H₈), 7.08- 7.01 (2H, m, H_{3'} + H_{5'}), 6.71 (1H, s, H₃), 3.88 (3H, s, OMe)

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 178.2 (C=O), 162.7 (C_{4'}), 162.0 (C₂), 159.4 (C_{8a}), 149.0 (C₆), 145.2 (C₇), 128.3 (C_{2'} + C_{6'}), 125.3 (C₅), 124.5 (C_{1'}), 123.5 (C_{4a}), 117.0 (C₈), 114.0 (C_{3'} + C_{5'}), 106.8 (C₃), 55.9 (OMe).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 503 (13.8, M⁺ + 1), 502 (100.0, M⁺), 501 (34.5, M⁺ - 1), 251 (5.6, M⁺ / 2)

Análisis elemental : C₃₂H₂₂O₆ teórico : C 76.48 H 4.41
hallado : C 76.25 H 4.69

4',4'''-dihidroxi-6,6''-diflavona, 265

Se prepara de acuerdo al método general 8, a partir de **264** (50 mg, 0.1 mmol). Se agita a T.A. por 7 días. Se purifica por CC (hexanos→ AcOEt/hexanos 1/1). Rendimiento: 43 mg (92%).

Sólido blanquecino
PF: 265-267 °C

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 9.88 (1H, s, OH), 8.34 (1H, d, J_{57} = 2.2, H_5), 7.90- 7.85 (2H, m, H_2 + H_6), 7.76 (1H, dd, J_{78} = 8.6, J_{75} = 2.2, H_7), 7.27 (1H, d, J_{87} = 8.6, H_8), 6.98 - 7.03 (2H, m, H_3 + H_5), 6.70 (1H, s, H_3).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 177.9 (C=O), 162.5, 162.1 (C_4 , C_2), 160.7 (C_{8a}), 149.0 (C_6), 144.9 (C_7), 127.8 (C_2 + C_6), 126.1 (C_5), 125.0 (C_1), 121.5 (C_{4a}), 117.5 (C_8), 113.1 (C_3 + C_5), 106.2 (C_3).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 476 (11.4, M^+ + 2), 475 (23.0, M^+ + 1), 474 (100.1, M^+), 474 (50.3, M^+ - 1), 120 (17.4).

Análisis elemental : $\text{C}_{30}\text{H}_{18}\text{O}_6$ teórico : C 75.94 H 3.82
hallado : C 76.15 H 3.49

3-iodoflavona, 266

Se prepara de acuerdo al método general 5, a partir de **77** (224 mg, 1 mmol), iodo (254 mg, 1 mmol) y se calienta a reflujo por 12 h. Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 276 mg (79%).

solido amarillo

PF: 129-131 °C (lit: 127-130°C)^{1199,1249}

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8.28 (1H, dd, J_{56} = 8.0, J_{57} = 1.6, H_5), 7.72 (1H, ddd, J_{78} = 8.3, J_{76} = 7.1, J_{75} = 1.6, H_7), 7.60-7.57 (2H, m, H_6 + H_8), 7.56-7.42 (m, 5H, H_2 - H_6)

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 174.8 (C=O), 164.0 (C_2), 155.9 (C_{8a}), 135.4 (C_7), 134.5 (C_4), 131.4 (C_1), 129.9 (C_3 + C_5), 128.4 (C_2 + C_6), 127.2 (C_6), 125.9 (C_5), 120.3 (C_{4a}), 117.9 (C_8), 88.4 (C_3).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 348 (53.0, M^+), 221 (16.1, M^+ - 127), 135 (100).

3-iodo-3',4'-dimetoxiflavona, 267

Se prepara de acuerdo al método general 5, a partir de **78** (284 mg, 1 mmol), iodo (254 mg, 1 mmol) y se calienta a reflujo por 12 h. Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 295 mg (72%).

sólido amarillo

PF: 153-155 °C (lit: 152-154°C)¹²⁵⁰

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8.28 (1H, dd, J_{56} = 8.0, J_{57} = 1.4, H_5), 7.69 (1H, ddd, J_{78} = 8.5, J_{76} = 7.0, J_{75} = 1.4, H_7), 7.60-7.57 (4H, m, H_6 + H_8 + H_2 + H_6), 6.99 (1H, d, $J_{5'6'}$ = 8.2, H_5), 3.98 (3H, s, OMe), 3.96 (3H, s, OMe).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 174.6 (C=O), 163.8 (C_2), 155.2 (C_{8a}), 151.6 (C_3), 148.4 (C_4), 134.0 (C_7), 127.2, 125.5, 123.0, 119.7 (C_6 , C_1 , C_5 , C_{4a}), 117.8, 117.6 (C_6 , C_8), 110.0, 107.3 (C_2 , C_5), 87.6 (C_3), 56.8 (OMe), 56.5 (OMe).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 408 (100.0, M^+), 283 (58.2, M^+ - 127)

4',4''-dimetoxi-3,3''-biflavona, 268^{788,796,1251}

Se prepara de acuerdo al método general 11, a partir de **145** (38 mg, 0.1 mmol). Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 18.5 mg (72%)

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8.28 (1H, dd, J_{56} = 8.0, J_{57} = 1.1, H_5), 7.67 (ddd, J_{78} = 8.6, J_{76} = 7.0, J_{75} = 1.3, H_7), 7.48-7.37 (2H, m, H_6 + H_8), 7.31-7.17 (2H, m, H_2 + H_6), 6.77-6.69 (2H, m, H_3 + H_5), 3.78 (3H, s, OMe)

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 175.6, 170.1 (C_2 , $\text{C}=\text{O}$), 164.1 (C_4), 156.1 (C_{8a}), 133.5 (C_7), 129.6 (C_2 + C_6), 127.1 (C_5), 126.5 (C_6), 125.0, 122.7, 122.6 (C_{4a} , C_1 , C_3), 117.9 (C_8), 113.6 (C_3 + C_5), 55.3 (OMe)

3,3''-biflavona, 269

Se prepara de acuerdo al método general 11, a partir de **266** (35 mg, 0.1 mmol). Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 16 mg (71%)

sólido blanco

PF: 282-284 °C (lit: 285-7 °C)^{373,374}

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8.30 (1H, dd, J_{56} = 8.1, J_{57} = 1.4, H_5), 7.69-7.58 (3H, m, H_6 + H_8 + H_7), 7.58-7.44 (m, 5H, H_2 - H_6)

3', 3''', 4', 4'''-tetrametoxi-3,3''-biflavona, 270

Se prepara de acuerdo al método general 11, a partir de **267** (41 mg, 0.1 mmol). Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt/hexanos 2/8). Rendimiento: 18 mg (64%)

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8.30 (1H, dd, J_{56} = 8.0, J_{57} = 1.5, H_5), 7.70 (1H, ddd, J_{78} = 8.6, J_{76} = 7.1, J_{75} = 1.5, H_7), 7.63-7.58 (4H, m, H_6 + H_8 + H_2 + H_6), 7.02 (1H, d, J_{56} = 8.2, H_5), 3.97 (3H, s, OMe), 3.95 (3H, s, OMe).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 175.8 ($\text{C}=\text{O}$), 173.6 (C_2), 155.4 (C_{8a}), 150.3 (C_3), 146.4 (C_4), 134.1 (C_7), 126.7, 126.4, 125.0, 123.8, 123.0 (C_6 , C_1 , C_5 , C_{4a} , C_3), 119.4, 119.2 (C_6 , C_8), 110.7, 109.2 (C_2 , C_5), 56.9 (OMe), 56.7 (OMe).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 564 (3.8, M^+ + 2), 563 (27.2, M^+ + 1), 562 (100.0, M^+), 561 (57.4, M^+ - 1), 544 (11.4, M^+ - H_2O), 281 (10.0, $\text{M}^+/2$), 121 (47.2, $^{1,3}\text{A}^+$), 92 (17.4, $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^+$)

Análisis elemental : $\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{O}_8$ teórico : C 72.59 H 4.66
hallado : C 72.25 H 4.92

Procedimiento para la optimización de la reacción 28 \rightarrow 271 + 272

A una solución de 2'-hidroxi-4-benciloxichalcona, **28**, (330 mg, 1 mmol) en CHCl_3 anhidro (8 mL), se agrega TFA (2 mL) y la mezcla se calienta a reflujo. La reacción se monitorea por TLC. Luego de 24, 48, 72 y 96 horas se toma una alícuota de la solución con una pipeta Pasteur y se vierte en H_2O (2 mL). Cada alícuota se extrae con AcOEt (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua hasta neutralidad, con solución saturada de NaCl y se secan con MgSO_4 anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y el cociente **28** : **116** : **2** : **271** : **272** se determina por $^1\text{H-RMN}$.

Método general 15. Rearreglo de 2'-hidroxibenciloxichalconas y bencilfeniléteres.

A una solución de la correspondiente 2'-hidroxibenciloxichalcona o bencilfeniléter, (1 mmol) en CHCl_3 anhidro (8 mL), se agrega TFA (2 mL) y la mezcla se calienta a reflujo por 96 h bajo atmósfera de N_2 . Luego de este tiempo se agrega H_2O (25 mL) y la mezcla se extrae con AcOEt (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua hasta neutralidad (3 x 25 mL),

solución saturada de NaCl (25 mL), se separan y se secan con MgSO₄. Se evapora el disolvente a presión reducida y la mezcla se separa por CC.

3'-bencil-4'-hidroxiflavanona, 271 y 3-bencil-2',4-dihidroxichalcona, 272

Se preparan de acuerdo al procedimiento general 15 a partir de **28** (330 mg, 1 mmol). Se purifica por CC (hexanos → AcOEt / CH₂Cl₂ / hexanos 1:5:5). Rendimientos : **271** (297 mg, 90%) ; **272** (10 mg, 3%)

3'-bencil-4'-hidroxiflavanona, 271

sólido amarillo pálido.

PF: 120-121 °C

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.92 (1H, dd, $J_{56} = 7.8$, $J_{57} = 1.5$, H₅), 7.49 (1H, ddd, $J_{78} = 8.3$, $J_{76} = 7.2$, $J_{75} = 1.7$, H₇), 7.32 - 7.28 (2H, m, H_{2'} + H_{6'}), 7.26-7.20 (5H, m, fenilo), 7.06-7.01 (2H, m, H₆ + H₈), 6.85 (1H, d, $J_{5'6'} = 8.1$, H_{5'}), 5.38 (1H, dd, $J_{2ax,3ax} = 13.3$, $J_{2ax,3ec} = 2.7$, H₂), 4.99 (1H, s, OH, intercambiable con D₂O), 4.03 (2H, s, CH₂-Ar), 3.08 (1H, dd, $J_{3ax,3ec} = 16.8$, $J_{3ax,2} = 13.3$, H_{3ax}), 2.84 (1H, dd, $J_{3ec,3ax} = 16.8$, $J_{3ec,2} = 2.8$, H_{3ec}).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 192.3 (C=O), 161.7 (C_{8a}), 154.3 (C_{4'}), 139.4 (C_{1fenilo}), 136.2 (C₇), 131.1 (C_{3'}), 129.2, 128.73, 128.69, 127.5, 127.0, 126.5, 126.0, ((C₂ - C₆)_{fenilo}, C_{2'}, C₅, C_{1'}, C_{4a}, C_{6'}), 121.5, 118.1 (C₆, C₈), 116.1 (C_{5'}), 79.4 (C₂), 44.5 (C₃), 36.4 (CH₂)

EM (IE): m/z (%) = 332 (3.3, M⁺ + 2), 331 (22.4, M⁺ + 1), 330 (100.0, M⁺), 329 (57.4, M⁺ - 1), 328 (1.2, M⁺ - 2), 314 (3.6), 313 (13.8, M⁺ + 1 - H₂O), 312 (1.5, M⁺ - H₂O), 240 (3.4, M⁺ + 1 - C₆H₅CH₂⁺), 239 (17.8, M⁺ - C₆H₅CH₂⁺), 223 (1.8, M⁺ - C₆H₅CH₂⁺ - H₂O + 2), 211 (6.3, ^{1,3}B⁺), 210 (31.3, ^{1,3}B), 209 (5.9), 197 (29.2), 184 (5.4), 183 (2.1, ruptura BC), 165 (9.1), 147 (11.6, ruptura BC), 132 (16.6), 131 (5.9), 121 (32.1, ^{1,3}A⁺), 104 (5.6), 92 (5.0), 91 (9.3, C₆H₅CH₂⁺)

Análisis elemental : C₂₂H₁₈O₃ teórico : C 79.98, H 5.49
hallado : C 79.94, H 5.54

3-bencil-2',4-dihidroxichalcona, 272

sólido amarillo.

PF: 115 – 117 °C

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 12.91 (1H, s, 2'-OH), 7.90 (1H, dd, $J_{6'5'} = 8.1$, $J_{6'4'} = 1.4$, H_{6'}), 7.85 (1H, d, $J_{\beta\alpha} = 15.4$, H_β), 7.49 (1H, d, $J_{\alpha\beta} = 15.4$, H_α), 7.49 - 7.29 (6H, m, fenilo + H_{4'}), 7.19 - 7.17 (2H, m, H₂ + H₆), 7.18 (1H, d, $J_{3'4'} = 8.9$, H_{3'}), 6.93 - 6.89 (2H, m, H₅ + H_{5'}), 4.09 (2H, s, CH₂).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 193.5 (C=O), 163.5 (C_{2'}), 151.0 (C₄), 149.8 (C_{1fenilo}), 145.5 (C_β), 136.4 (C_{4'}), 136.1 (C₁), 129.5 (C_{6'}), 128.6 ((C₃ + C₅)_{fenilo}), 128.0 (C₂), 127.9 (C₃), 127.2 ((C₂ + C₆)_{fenilo}), 123.2 (C_{4fenilo}), 120.1 (C₆), 118.7 (C_{5'}), 118.5 (C_{3'}), 117.9 (C_α), 113.5 (C₅), 111.1 (C_{1'}), 36.1 (CH₂).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 332 (3.8, M⁺ + 2), 331 (24.5, M⁺ + 1), 330 (100.0, M⁺), 329 (56.8, M⁺ - 1), 313 (12.7), 239 (17.8), 211 (6.3), 210 (30.5), 209 (5.4), 197 (25.7), 184 (5.4), 165 (8.2), 147 (10.5), 132 (13.6), 131 (5.2), 121 (28.7), 92 (7.3), 91 (30.5), 59 (5.5).

Análisis elemental : C₂₂H₁₈O₃ teórico : C 79.98, H 5.49
hallado : C 80.13, H, 5.08

trifluoroacetato de bencilo, 273¹¹⁰⁷

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.41-7.37 (5H, m, fenilo), 5.35 (2H, m, CH₂)

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 157.4 (C=O, q, ²J_{C-F} = 42.2), 133.3 (s, C₁), 129.2 (s), 128.9 (s), 128.6 (s) (C₂-C₆), 114.6 (q, ¹J_{C-F} = 283.9, CF₃), 69.6 (s, CH₂)

2-bencilfenol, 274 y 4-bencilfenol, 275

Se preparan de acuerdo al procedimiento general 15 a partir de **259** (184 mg, 1 mmol). Se purifica por CC (hexanos → AcOEt / hexanos 1:9). Rendimientos : **274** (156 mg, 85%) ; **275** (9 mg, 5%)

2-bencilfenol, 274^{1252,1253}

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.30-7.00 (7H, m, H₃ + H₅ + fenilo), 6.85-6.78 (1H, m, H₂ o H₄), 6.70-6.65 (1H, m, H₂ o H₄), 4.95 (1H, s, ancho, OH), 4.01 (2H, s, CH₂)

4-bencilfenol, 275^{1252,1253}

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.22-7.03 (5H, m, fenilo), 7.00-6.95 (2H, m, H₃ + H₅), 6.70-6.65 (2H, m, H₂ + H₆), 4.33 (1H, s, OH), 3.87 (2H, s, CH₂)

di-O-bencilresorcinol, 276¹²⁵⁴

1,3-bis-(benciloxibenceno)

Se prepara de acuerdo al procedimiento general 9 a partir de resorcinol (1.10 g, 10 mmol) y BnCl (22 mmol). Se purifica por CC (hexanos → AcOEt / hexanos 1:9). Rendimiento: 2.76 g (95%)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.46-7.40 (10H, m, fenilo x2), 7.30 (1H, d, J = 2.3, H₂), 6.56-6.52 (2H, m, H₄ + H₆), 6.50-6.48 (1H, m, H₅), 4.95 (4H, s, CH₂ x 2)

O-bencilresorcinol, 277¹²⁵⁵

Se prepara de acuerdo al procedimiento general 9 a partir de resorcinol (1.10 g, 10 mmol) y BnCl (11 mmol). Se purifica por CC (hexanos → AcOEt / CH₂Cl₂ / hexanos 1:5:5). Rendimiento: 1.36 g (68%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.48-7.38 (5 H, m, fenilo), 7.15 (1H, dd, J = 8.0, J = 8.2, H₅), 6.51 (1H, dd, J₂₆ = 2.3, H₂), 6.45-6.38 (2H, m, H₄ + H₆), 5.12 (2H, s, CH₂), 4.99 (1H, s, OH)

4,6-dibencilresorcinol, 278¹²⁵⁶ **y 2,4-dibencilresorcinol, 279**¹²⁵⁷

Se preparan de acuerdo al procedimiento general 15 a partir de **276** (290 mg, 1 mmol). Se purifica por CC (hexanos → AcOEt / CH₂Cl₂ / hexanos 1:5:5). Rendimientos: **278** (240 mg, 83%); **279** (3 mg, 1%)

4-bencilresorcinol, 280¹²⁵⁸ **y 2-bencilresorcinol, 281**¹²⁵⁹

Se preparan de acuerdo al procedimiento general 15 a partir de **277** (200 mg, 1 mmol). Se purifica por CC (hexanos → AcOEt / CH₂Cl₂ / hexanos 1:5:5). Rendimientos: **280** (160 mg, 80%) ; **281** (20 mg, 10%).

5-bencil-4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído, 282

Se prepara de acuerdo al procedimiento general 15 a partir de **47** (242 mg, 1 mmol). Se purifica por CC (hexanos → AcOEt / CH₂Cl₂ / hexanos 1:5:5). Rendimiento: 220 mg (91%)

sólido blanco

PF: 92–94 °C (lit: 93.0–93.8 °C).⁵⁰¹

¹H-RMN (CDCl₃) : δ = 9.77 (1H, s, CHO), 7.33-7.20 (7H, m, H₂ + H₆ + fenilo), 6.28 (1H, s, OH), 4.05 (2H, s, CH₂-Ar), 3.96 (3H, s, OCH₃).

¹³C-RMN (CDCl₃) : δ = 191.0 (C=O), 149.5 (C₄), 147.0 (C_{1'}), 139.8 (C₃), 129.2 (C₅), 128.9 (C₁), 128.5 (C_{3'} + C_{5'}), 128.4 (C_{2'} + C_{6'}), 127.3 (C_{4'}), 126.3 (C₆), 107.0 (C₂), 56.3 (CH₃), 35.3 (-CH₂-Ar).

2-bencil-3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído, 283 y 6-bencil-3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído, 284

Se preparan de acuerdo al procedimiento general 13 a partir de **48** (242 mg, 1 mmol). Se purifica por CC (hexanos → AcOEt / CH₂Cl₂ / hexanos 1:5:5). Rendimientos: **283** (145 mg, 60%) ; **284** (48 mg, 20 %)

2-bencil-3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído, 283⁵⁰¹

¹H-RMN (CDCl₃) : δ = 10.01 (1H, s, CHO), 7.45 (1H, d, J₆₅ = 8.7, H₆), 7.30-7.15 (5H, m, fenilo), 6.92 (1H, d, J₅₆ = 8.7, H₅), 6.01 (1H, s, OH), 4.48 (2H, s, CH₂-Ar), 3.99 (3H, s, OCH₃).

2-bencil-4-metoxi-5-hidroxibenzaldehído, 284⁵⁰¹

¹H-RMN (CDCl₃) : δ = 10.07 (1H, s, CHO), 7.43 (1H, s, H₂), 7.28-7.07 (5H, m, fenilo), 6.71 (1H, s, H₅), 5.52 (1H, s, OH), 4.37 (2H, s, CH₂-Ar), 3.94 (3H, s, OCH₃).

3-bencil-2-hidroxibenzaldehído, 285¹²⁶⁰ y **5-bencil-2-hidroxibenzaldehído, 286**¹²⁶⁰

Se preparan de acuerdo al método general 15 a partir de **49** (212 mg, 1 mmol). Se purifica por CC (hexanos → AcOEt / CH₂Cl₂ / hexanos 1:5:5). Rendimientos: **287** (165 mg, 78%); **286** (19 mg, 9%)

3-bencil-4-hidroxibenzaldehído, 287^{291,1260}

Se prepara de acuerdo al procedimiento general 13 a partir de **25** (212 mg, 1 mmol). Se purifica por CC (hexanos → AcOEt / hexanos 2:8). Rendimiento: 189 mg (89%).

sólido blanco

PF: 89-92 °C.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.85 (1H, s, CHO), 7.29-7.24 (7H, m, fenilo + H₂ + H₆), 6.48 (1H, s, H₅), 4.43 (2H, s, CH₂)

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 191.0 (CHO), 156.2 (C₄), 145.0 (C_{1'}), 132.6 (C₆), 129.0, 128.6, 128.3, 128.1 (C₂, C_{3'}, C_{5'}, C₁, C_{2'}, C_{6'}), 126.9 (C_{4'}), 125.0 (C₃), 111.4 (C₅), 35.7 (CH₂)

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 214 (1.8, M⁺ + 2), 213 (13.5, M⁺ + 1), 212 (100.0, M⁺), 211 (29.7, M⁺ - 1), 183 (M⁺-CHO, 17.8), 166 (12.3), 91 (7.8).

Análisis elemental : C₁₄H₁₂O₂ teórico : C 79.24, H 5.66
hallado : C 78.88, H 5.37

5'-bencil-4'-hidroxi-3'-metoxiflavanona, 292

Se prepara de acuerdo al procedimiento general 15 a partir de **96** (360 mg, 1 mmol). Se purifica por CC (hexanos → AcOEt / hexanos 1:9). Rendimiento: 277 mg (77%)

sólido amarillo pálido

PF: 98-99 °C

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.92 (1H, dd, $J_{56} = 8.0$, $J_{57} = 1.6$, H₅), 7.68 (1H, s, OH), 7.51 - 7.29 (6H, m, H₇ + fenilo), 7.06 - 7.02 (2H, m, H₆ + H₈), 6.95 - 6.90 (2H, m, H₂' + H₆'), 5.40 (1H, dd, $J_{2ax,3ax} = 13.2$, $J_{2ax,3ec} = 2.6$, H₂), 4.19 (2H, s, CH₂-Ar), 3.92 (3H, s, CH₃), 3.09 (1H, dd, $J_{3ax,3ec} = 16.8$, $J_{3ax,2} = 13.3$, H_{3ax}), 2.86 (1H, dd, $J_{3ec,3ax} = 16.8$, $J_{3ec,2} = 2.8$, H_{3ec}).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 192.0 (C=O), 161.5 (C_{8a}), 150.0 (C_{4'}), 148.6 (C_{1fenilo}), 136.9 (C_{3'}), 136.1 (C₇), 131.7 (C_{5'}), 128.8 (C_{1'}), 128.7 ((C₂ + C₆)_{fenilo}), 127.9 (C₅), 127.2 ((C₃ + C₅)_{fenilo}), 127.0 (C_{4fenilo}), 121.5 (C_{6'}), 120.9 (C_{4a}), 118.7 (C₆), 118.1 (C₈), 110.1 (C_{2'}), 79.5 (C₂), 56.1 (OCH₃), 44.5 (C₃), 35.9 (CH₂)

EM (IE): m/z (%) = 362 (4.3, M⁺ + 2), 361 (26.0, M⁺ + 1), 360 (100.0, M⁺), 359 (60.3, M⁺ - 1), 342 (10.5), 269 (19.5), 241 (6.8), 240 (33.2), 239 (5.9), 214 (4.9), 197 (26.3), 195 (9.1), 147 (10.6), 133 (12.8), 131 (4.9), 121 (28.3), 105 (5.3), 92 (6.9), 91 (20.1).

Análisis elemental : C₂₃H₂₀O₄ teórico : C 76.65, H 5.59
hallado : C 76.82, H 5.54.

2'-bencil-3'-hidroxi-4'-metoxiflavanona, 293 y 6'-bencil-3'-hidroxi-4'-metoxiflavanona, 294

Se preparan de acuerdo al procedimiento general 15 a partir de **97** (360 mg, 1 mmol). Se purifica por CC (hexanos → AcOEt / CH₂Cl₂ / hexanos 1:5:5). Rendimientos: **293** (209 mg, 58%) ; **294** (61 mg, 17%)

2'-bencil-3'-hidroxi-4'-metoxiflavanona, 293

sólido amarillo pálido

PF: 83.5-86 °C

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.93 (1H, dd, $J_{56} = 7.8$, $J_{57} = 1.5$, H₅), 7.49 (1H, ddd, $J_{78} = 8.3$, $J_{76} = 7.2$, $J_{75} = 1.7$, H₇), 7.25-7.20 (5H, m, fenilo), 7.06-7.00 (2H, m, H₆ + H₈), 6.88 - 6.86 (2H, m, H₅' + H₆'), 5.40 (1H, dd, $J_{2ax,3ax} = 13.3$, $J_{2ax,3ec} = 2.8$, H₂), 4.92 (1H, s. ancho, OH), 4.06 (2H, s, CH₂-Ar), 3.94 (3H, s, OMe), 3.09 (1H, dd, $J_{3ax,3ec} = 16.8$, $J_{3ax,2} = 13.3$, H_{3ax}), 2.83 (1H, dd, $J_{3ec,3ax} = 16.8$, $J_{3ec,2} = 2.8$, H_{3ec}).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 193.1 (C=O), 158.2 (C_{8a}), 151.4 (C_{4'}), 148.6 (C_{3'}), 142.2 (C_{1fenilo}), 134.9 (C₇), 131.1 ((C₂ + C₆)_{fenilo}), 128.5 (C_{2'} + (C₃ + C₅)_{fenilo}), 127.4 (C₅), 126.0 125.9, (C_{1'}, C_{4fenilo}), 124.6 (C_{4a}), 121.7 (C₆), 118.4 (C₈), 117.0 (C_{6'}), 111.0 (C_{5'}), 78.2 (C₂), 56.4 (CH₃), 44.5 (C₃), 34.4 (CH₂)

EM (IE): m/z (%) = 362 (3.1, M⁺ + 2), 361 (23.2, M⁺ + 1), 360 (100.0, M⁺), 359 (55.3, M⁺ - 1), 342 (13.1), 269 (18.3), 241 (6.5), 240 (30.3), 239 (5.5), 197 (25.9), 214 (5.2), 195 (8.9), 147 (10.5), 133 (13.5), 132 (5.2), 121 (28.2), 105 (4.8), 92 (6.2), 91 (25.2).

Análisis elemental : C₂₃H₂₀O₄ teórico : C 76.65, H 5.59
hallado : C 76.55, H 5.63

6'-bencil-3'-hidroxi-4'-metoxiflavanona, 294

sólido amarillo pálido.

PF: 87 - 89 °C

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.93 (1H, dd, $J_{56} = 7.8$, $J_{57} = 1.6$, H_5), 7.48 (1H, ddd, $J_{78} = 8.3$, $J_{76} = 7.4$, $J_{75} = 1.6$, H_7), 7.26-7.21 (5H, m, fenilo), 7.05-6.99 (2H, m, $\text{H}_6 + \text{H}_8$), 6.86 (1H, s, $\text{H}_{5'}$), 6.84 (1H, s, H_2), 5.39 (1H, dd, $J_{2\text{ax},3\text{ax}} = 13.3$, $J_{2\text{ax},3\text{ec}} = 2.8$, H_2), 4.96 (1H, s. ancho, OH), 4.04 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 3.97 (3H, s, OMe), 3.10 (1H, dd, $J_{3\text{ax},3\text{ec}} = 16.8$, $J_{3\text{ax},2} = 13.3$, $\text{H}_{3\text{ax}}$), 2.84 (1H, dd, $J_{3\text{ec},3\text{ax}} = 16.8$, $J_{3\text{ec},2} = 2.8$, $\text{H}_{3\text{ec}}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 192.2 (C=O), 156.8 ($\text{C}_{8\text{a}}$), 149.2 (C_4'), 146.5 (C_3'), 141.0 ($\text{C}_{1\text{fenilo}}$), 136.6 (C_7), 132.4 (C_6'), 129.8 ($(\text{C}_2 + \text{C}_6)_{\text{fenilo}}$), 127.9 ($(\text{C}_3 + \text{C}_5)_{\text{fenilo}}$), 126.9 (C_5), 125.9 ($\text{C}_{4\text{fenilo}}$), 124.5 (C_1'), 121.9 ($\text{C}_{4\text{a}}$), 118.6 (C_6), 117.0 (C_8), 114.5 (C_2'), 114.0 (C_5'), 77.8 (C_2), 56.0 (CH_3), 44.1 (C_3), 36.3 (CH_2).

EM (IE): m/z (%) = 362 (2.6, $\text{M}^+ + 2$), 361 (24.8, $\text{M}^+ + 1$), 360 (100.0, M^+), 359 (57.8, $\text{M}^+ - 1$), 343 (11.4), 269 (17.6), 241 (6.2), 240 (31.8), 239 (5.7), 197 (26.1), 214 (5.1), 195 (8.4), 147 (10.7), 132 (13.3), 131 (5.1), 121 (28.1), 105 (4.9), 92 (6.8), 91 (20.5).

Análisis elemental : $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_4$ teórico : C 76.65, H 5.59
hallado : C 76.90, H 5.66

6,8-dibencil-5,7-dihidroxi-4'-metoxiflavanona, 296

Se prepara de acuerdo al procedimiento general 15 a partir de **99** (436 mg, 1 mmol). Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt / CH_2Cl_2 / hexanos 1:5:5). Rendimiento 314 mg (72%).

sólido amarillo pálido

PF: 77.5 - 80 °C

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 12.20 (1H, s, 5-OH), 7.58 - 7.24 (15H, m, $\text{H}_2\text{-H}_6'$ (anillo B) + fenilo x 2), 5.41 (1H, dd, $J_{2\text{ax},3\text{ax}} = 13.1$, $J_{2\text{ax},3\text{ec}} = 2.9$, H_2), 4.15 (2H, s, CH_2), 4.03 (2H, s, CH_2), 3.03 (1H, dd, $J_{3\text{ax},3\text{ec}} = 16.5$, $J_{3\text{ax},2} = 13.2$, $\text{H}_{3\text{ax}}$), 2.80 (1H, dd, $J_{3\text{ec},3\text{ax}} = 16.5$, $J_{3\text{ec},2} = 3.0$, $\text{H}_{3\text{ec}}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 188.6 (C=O), 164.7 ($\text{C}_{8\text{a}}$), 160.9 ($\text{C}_5 + \text{C}_7$), 138.6, 136.2, 135.6 ($\text{C}_{1\text{fenilo-6}} + \text{C}_{1\text{fenilo-8}} + \text{C}_1$), 128.54, 128.47, 128.3, 127.8, 127.4, 126.5, 125.7 ($(\text{C}_2\text{-C}_6)_{\text{fenilo-6}} + (\text{C}_2\text{-C}_6)_{\text{fenilo-8}} + \text{C}_2\text{-C}_6'$ (anillo B)), 115.0, 114.6 (C_6, C_8), 106.3 ($\text{C}_{4\text{a}}$), 79.1 (C_2), 45.5 (C_3), 30.6 (CH_2), 29.6 (CH_2).

EM (IE): m/z (%) = 438 (2.1, $\text{M}^+ + 2$), 437 (22.3, $\text{M}^+ + 1$), 436 (100.0, M^+), 435 (49.0, $\text{M}^+ - 1$), 419 (13.4), 359 (71.2), 345 (18.6), 333 (26.2), 104 (32.3), 91 (17.4).

Análisis elemental : $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{O}_4$ teórico : C 79.80, H 5.54
hallado : C 80.05, H 5.50

3'-bencil-7-benciloxi-4'-hidroxiflavanona, 297 y 7,4'-dibenciloxiflavanona, 298

Se preparan de acuerdo al procedimiento general 15 a partir de **100** (436 mg, 1 mmol). Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt / CH_2Cl_2 / hexanos 1:5:5). Rendimientos: **297** (196 mg, 45%) ; **298** (118 mg, 27%)

3'-bencil-7-benciloxi-4'-hidroxiflavanona, 297

sólido amarillo pálido

PF: 83-85 °C

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ = 7.87 (1H, d, $J_{56} = 8.8$, H_5), 7.44 – 7.31 (12H, m, fenilo x 2 + H_2' + H_6'), 7.02 (1H, d, $J_{5'6'} = 8.7$, H_5'), 6.68 (1H, dd, $J_{65} = 8.8$, $J_{67} = 2.4$, H_6), 6.54 (1H, d, $J_{86} = 2.3$, H_8), 5.41 (1H, dd, $J_{2ax,3ax} = 13.2$, $J_{ax,3ec} = 2.8$, H_2), 5.10 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-O}$), 3.99 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 3.04 (1H, dd, $J_{3ax,3ec} = 16.8$, $J_{3ax,2} = 13.2$, H_{3ax}), 2.80 (1H, dd, $J_{3ec,3ax} = 16.8$, $J_{3ec,2} = 2.9$, H_{3ec}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ = 190.7 (C=O), 165.3 (C_{8a}), 163.5 (C_7), 159.2 ($\text{C}_{4'}$), 136.8, 135.9 ($\text{C}_{1\text{fenilo-3}'} + \text{C}_{1\text{fenilo-7}}$), 131.1 ($\text{C}_{2'}$), 128.8, 128.7, 128.6, 128.3, 128.0, 127.8, 127.45, 127.42 ($\text{C}_2 - \text{C}_6$) $_{\text{fenilo-3}'}$; ($\text{C}_2 - \text{C}_6$) $_{\text{fenilo-7}}$, C_5 , $\text{C}_{3'}$), 119.6 ($\text{C}_{1'}$), 115.2, 115.0 (C_{4a} , C_5 , C_6'), 110.8 (C_6), 101.9 (C_8), 79.7 (C_2), 70.3 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 44.1 (C_3), 31.9 ($\text{CH}_2\text{-C}_{3'}$).

EM (IE): m/z (%) = 438 (0.4) [$\text{M} + 2$] $^+$, 437 (2.6) [$\text{M} + 1$] $^+$, 436 (12.6) [M] $^+$, 435 (1.2) [$\text{M} - 1$] $^+$, 434 (1.1) [$\text{M} - 2$] $^+$, 346 (21.1), 345 (100.0), 344 (11.3), 256 (1.2), 255 (5.1), 253 (11.2), 211 (4.2), 210 (29.8), 209 (6.2), 137 (22.6), 136 (5.5), 108 (5.6), 107 (25.4), 92 (3.2), 91 (11.2).

Análisis elemental : $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{O}_4$ teórico : C 79.80, H 5.54
hallado : C 79.74, H 5.59

7,4'-dibenciloxiflavanona, 298¹²⁶¹

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.90 (1H, d, $J_{56} = 8.7$, H_5), 7.45-7.26 (12H, m, fenilo x 2 + H_3' + H_5'), 7.02-7.00 (H_2' + H_6'), 6.67 (1H, dd, $J_{65} = 8.8$, $J_{68} = 2.3$, H_6), 6.52 (1H, d, $J_{86} = 2.3$, H_8), 5.39 (1H, dd, $J_{2ax,3ax} = 13.2$, $J_{2ax,3eq} = 2.8$, H_{2ax}), 5.08 (2H, s, CH_2), 5.07 (2H, s, CH_2), 3.02 (1H, dd, $J_{3ax,3eq} = 16.8$, $J_{3ax,2ax} = 13.2$, H_{3ax}), 2.78 (1H, dd, $J_{3ec,3ax} = 16.8$, $J_{3ec,2ax} = 2.9$, H_{3ec}).

8-bencil-5,7-dihidroxiflavanona, 299 y 6-bencil-5,7-dihidroxiflavanona, 300

Se preparan de acuerdo al procedimiento general 15 a partir de **141** (346 mg, 1 mmol). Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt / CH_2Cl_2 / hexanos 1:5:5). Rendimientos: **299** (304 mg, 88%); **300** (17 mg, 5%)

8-bencil-5,7-dihidroxiflavanona, 299

sólido amarillo pálido
PF: 101- 102.5 °C

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ = 12.02 (1H, s, OH), 7.41- 7.18 (10H, m, fenilo + $\text{H}_{2-6'}$ (anillo B)), 6.00 (1H, s, H_6), 5.76 (1H, s, OH), 5.43 (1H, dd, $J_{2ax,3ax} = 12.8$, $J_{2ax,3ec} = 3.1$ H_2), 3.94 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 3.05 (1H, dd, $J_{3ax,3ec} = 17.2$, $J_{3ax,2} = 12.8$ H_{3ax}), 2.85 (1H, dd, $J_{3ec,3ax} = 17.1$, $J_{3ec,2} = 3.2$, H_{3ec}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ = 196.2 (C=O), 162.8 (C_{8a}), 162.4 (C_7), 160.2 (C_5), 140.2 ($\text{C}_{1'}$), 138.5 ($\text{C}_{1\text{fenilo}}$), 128.8, 128.7, 128.44, 128.40, 126.1, ($\text{C}_2 - \text{C}_6$) $_{\text{fenilo}}$, ($\text{C}_2' - \text{C}_6'$ (anillo B)), 107.1 (C_8), 103.3 (C_{4a}), 96.7 (C_6), 79.0 (C_2), 43.2 (C_3), 28.3 (CH_2)

EM (IE): m/z (%) = 347 (22.8, $\text{M}^+ + 1$), 346 (100.0, M^+), 345 (57.8, $\text{M}^+ - 1$), 330 (1.3), 329 (5.6), 270 (14.2), 269 (83.6), 268 (4.3), 256 (1.3), 255 (22.0), 243 (15.0), 242 (36.3), 241 (3.4), 214 (5.8), 213 (21.4), 104 (1.8), 103 (16.2), 91 (13.2), 78 (5.2), 77 (10.1).

Análisis elemental : $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_4$ teórico : C 76.29, H 5.24
hallado : C 76.01, H 5.32

6-bencil-5,7-dihidroxi-flavanona, 300

sólido amarillo pálido

PF: 95 - 98 °C

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 12.33 (1H, s, OH), 7.43 – 7.19 (10H, m, fenilo + $\text{H}_{2'-6'}$ (anillo B)), 6.23 (1H, s, H_8), 5.39 (1H, dd, $J_{2\text{ax},3\text{ax}} = 13.3$, $J_{2\text{ax},3\text{ec}} = 2.8$, H_2), 4.27 (1H, s. ancho, OH), 3.98 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 3.03 (1H, dd, $J_{3\text{ax},3\text{ec}} = 16.9$, $J_{3\text{ax},2} = 13.3$, $\text{H}_{3\text{ax}}$), 2.84 (1H, dd, $J_{3\text{ec},3\text{ax}} = 16.9$, $J_{3\text{ec},2} = 2.8$, $\text{H}_{3\text{ec}}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 196.7 (C=O), 163.1 (C_5), 161.3 (C_7), 159.2 (C_{8a}), 143.0 ($\text{C}_{1\text{fenilo}}$), 139.3 ($\text{C}_{1'}$), 128.7, 128.0, 127.3, 125.0, 124.7 (($\text{C}_2 - \text{C}_6$)_{fenilo}), ($\text{C}_{2' - \text{C}_{6'}}$ (anillo B)), 107.1 (C_6), 106.3 (C_{4a}), 92.3 (C_8), 79.9 (C_2), 42.0 (C_3), 27.3 (CH_2)

EM (IE): m/z (%) = 347 (25.4, $\text{M}^+ + 1$), 346 (100.0, M^+), 345 (53.2, $\text{M}^+ - 1$), 330 (1.1), 329 (6.4), 270 (13.4), 269 (79.2), 268 (4.0), 256 (1.2), 255 (24.3), 243 (16.3), 242 (33.6), 241 (3.8), 214 (5.1), 213 (19.3), 104 (1.3), 103 (15.8), 91 (12.0), 78 (4.9), 77 (11.2).

Análisis elemental: $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_4$ teórico: C 76.29, H 5.24
hallado: C 76.17, H 5.39

4'-benciloxi-3'-iodoflavanona, 301, 4'-hidroxi-3'-iodoflavanona, 302 y 2',4-dihidroxi-3-iodochalcona, 303

Se preparan de acuerdo al procedimiento general 15 a partir de **102** (456 mg, 1 mmol). Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt / CH_2Cl_2 / hexanos 1:5:5). Rendimientos: **301** (287 mg, 63%), **302** (29 mg, 8%) y **303** (69 mg, 19%).

4'-benciloxi-3'-iodoflavanona, 301

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.95 (1H, d, $J_{2'6'} = 2.1$, $\text{H}_{2'}$), 7.93 (1H, dd, $J_{56} = 7.6$, $J_{57} = 1.7$, H_5), 7.49 - 7.35 (7H, m, fenilo + $\text{H}_7 + \text{H}_{6'}$), 7.08 - 7.04 (2H, m, $\text{H}_6 + \text{H}_8$), 6.86 (1H, d, $J_{5'6'} = 8.5$, $\text{H}_{5'}$), 5.38 (1H, dd, $J_{2,3\text{ax}} = 13.3$, $J_{2,3\text{ec}} = 2.7$, H_2), 5.19 (2H, s, CH_2), 3.06 (1H, dd, $J_{3\text{ax},3\text{ec}} = 16.8$, $J_{3\text{ax},2} = 13.3$, $\text{H}_{3\text{ax}}$), 2.85 (1H, dd, $J_{3\text{ec},3\text{ax}} = 16.8$, $J_{3\text{ec},2} = 2.9$, $\text{H}_{3\text{ec}}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 189.9 (C=O), 157.0, 156.9 (C_4 , C_{8a}), 136.5 (C_2), 135.6 (C_7), 134.0 ($\text{C}_{1\text{fenilo}}$), 130.0, 129.8 ($\text{C}_{1'}$, C_6), 127.9, 127.8, 127.2, 126.9 ($\text{C}_5 + (\text{C}_2 - \text{C}_6)$)_{fenilo}), 121.9 (C_{4a}), 120.0 (C_6), 118.1 (C_8), 113.3 ($\text{C}_{5'}$), 87.6 ($\text{C}_{3'}$), 77.5 (C_2), 71.0 (CH_2), 44.6 (C_3).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 458 (2.0, $\text{M}^+ + 2$), 457 (7.8, $\text{M}^+ + 1$), 456 (16.3, M^+), 365 (9.6, $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$), 238 (8.5, $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+ - \text{I}$), 246 (18.5, ^{13}B), 219 (6.8, $\text{C}_6\text{H}_4\text{IO}^+$), 147 (16.7, ruptura BC), 121 (16.4, $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CO}^+$), 91 (100.0, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$)

Análisis elemental: $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{IO}_3$ teórico: C 57.91, H 3.76
hallado: C 57.68, H 4.01

4'-hidroxi-3'-iodoflavanona, 302

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.93 (1H, dd, $J_{56} = 7.8$, $J_{57} = 1.5$, H_5), 7.80 (1H, d, $J_{2'6'} = 2.0$, $\text{H}_{2'}$), 7.51 ($J_{78} = 8.4$, $J_{76} = 7.1$, $J_{75} = 1.7$, H_7), 7.35 ($J_{6'5'} = 8.4$, $J_{6'2'} = 2.0$, $\text{H}_{6'}$), 7.08 - 6.94 (3H, m, $\text{H}_6 + \text{H}_8 + \text{H}_{5'}$), 5.39 (1H, s, OH), 5.38 (1H, dd, $J_{2,3\text{ax}} = 13.3$, $J_{2,3\text{ec}} = 2.8$, H_2), 3.04 (1H, dd, $J_{3\text{ax},3\text{ec}} = 16.8$, $J_{3\text{ax},2} = 13.3$, $\text{H}_{3\text{ax}}$), 2.91 (1H, dd, $J_{3\text{ec},3\text{ax}} = 16.8$, $J_{3\text{ec},2} = 2.9$, $\text{H}_{3\text{ec}}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 191.2$ (C=O), 156.0, 155.9 (C_{8a} , C_4'), 136.2 (C_2'), 135.4 (C_7), 129.02, 128.85 (C_1' , C_6'), 126.9 (C_5), 122.7 (C_{4a}), 120.9 (C_6), 117.2 (C_8), 115.0 (C_5), 84.3 (C_3'), 77.2 (C_2), 44.0 (C_3).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 367 (16.9, $\text{M}^+ + 1$), 366 (100.0, M^+), 365 (58.0, $\text{M}^+ - 1$), 364 (5.3), 349 (12.6, $\text{M}^+ + 1 + \text{H}_2\text{O}$), 246 (58.4), 245 (16.3, ruptura BC), 238 (1.5, $\text{M}^+ - 1 - 1$), 233 (14.1, $\text{C}_6\text{H}_3\text{OH}(\text{I})\text{CH}_2^+$), 147 (17.4, ruptura BC), 121 (46.6, $^{1,3}\text{A}^+$), 120 (9.4, $^{1,3}\text{A}$), 92 (6.0), 91 (8.9), 65 (3.0, C_5H_5^+), 63 (2.1).

Análisis elemental : $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{IO}_3$ teórico : C 49.20, H 3.03
hallado : C 48.93, H 2.97

2',4-dihidroxi-3-iodochalcona, 303

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 12.78$ (1H, s, 2'-OH), 7.99 (1H, d, $J_{26} = 1.9$, H_2), 7.90 ($J_{6'5'} = 1.5$, $J_{6'4'} = 8.0$, $\text{H}_{6'}$), 7.84 (1H, d, $J_{\beta\alpha} = 15.3$, H_β), 7.57 (1H, dd, $J_{65} = 8.4$, $J_{62} = 1.9$, H_6), 7.51 (1H, d, $J_{\alpha\beta} = 15.3$, H_α), 7.52 – 7.47 (m, 1H, $\text{H}_{4'}$), 7.05 – 7.01 (2H, m, $\text{H}_3' + \text{H}_5$), 6.94 (1H, st, $J_{5'6'} \sim J_{5'4'} \sim 7.6$, $\text{H}_{5'}$), 5.60 (1H, s, OH)

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 192.4$ (C=O), 163.6 (C_2'), 154.9 (C_4), 145.7 (C_β), 136.7 ($\text{C}_2 + \text{C}_4'$), 130.1 (C_6), 129.8 (C_6'), 128.8 (C_1), 121.1 (C_5'), 119.6 (C_α), 118.6 (C_3'), 115.2 (C_5), 114.5 (C_1'), 85.1 (C_3).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 367 (17.6, $\text{M}^+ + 1$), 366 (100.0, M^+), 365 (66.6, $\text{M}^+ - 1$), 364 (2.4), 349 (15.5, $\text{M}^+ + 1 + \text{H}_2\text{O}$), 246 (39.1), 245 (12.9, ruptura BC), 238 (1.9, $\text{M}^+ - 1 - 1$), 233 (16.8, $\text{C}_6\text{H}_3\text{OH}(\text{I})\text{CH}_2^+$), 232 (2.6), 220 (2.5), 165 (1.0), 147 (22.7, ruptura BC), 146 (10.1), 128 (2.1), 121 (46.9, $^{1,3}\text{A}^+$), 120 (6.2, $^{1,3}\text{A}$), 118 (5.6), 105 (1.5), 93 (1.7, $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^+$), 91 (1.1), 89 (2.0), 65 (5.0, C_5H_5^+).

Análisis elemental : $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{IO}_3$ teórico : C 49.20, H 3.03
hallado : C 49.41, H 3.38

3'-iodo-7,4'-dibenciloxiflavanona, 304 y 2',4-dihidroxi-3-iodo-4'-benciloxichalcona, 305

Se preparan de acuerdo al método general 15 a partir de **104** (563 mg, 1 mmol). Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt / CH_2Cl_2 / hexanos 1:5:5). Rendimientos: **304** (180 mg, 32%); **305** (71 mg, 15%)

3'-iodo-7,4'-dibenciloxiflavanona, 304

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 8.01$ (1H, d, $J_{2'6'} = 2.0$, H_2'), 7.83 (1H, d, $J_{56} = 8.7$, H_5), 7.45 (1H, dd, $J_{6'5'} = 8.4$, $J_{6'2'} = 2.0$, $\text{H}_{6'}$), 7.40 - 7.31 (5H, m, fenilo), 6.95 (1H, d, $J_{5'6'} = 8.4$, $\text{H}_{5'}$), 6.58 - 6.55 (2H, m, $\text{H}_6 + \text{H}_8$), 5.40 (1H, dd, $J_{2,3ax} = 13.3$, $J_{2,3ec} = 2.8$, H_2), 5.16 (2H, s, CH_2), 3.07 (1H, dd, $J_{3ax,3ec} = 16.8$, $J_{3ax,2} = 13.3$, H_{3ax}), 2.94 (1H, dd, $J_{3ec,3ax} = 16.8$, $J_{3ec,2} = 2.8$, H_{3ec}).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) : $\delta = 190.4$ (C_4), 164.2 (C_7), 162.9 (C_{8a}), 157.0 (C_4'), 137.2 (C_2'), 134.5 ($\text{C}_{1\text{fenilo}}$), 130.3, 128.3, 127.9, 127.7, 127.2 (C_1' , C_6' , C_5 , ($\text{C}_2 + \text{C}_6$)_{fenilo}), 114.6 (C_{4a}), 110.5 (C_5'), 110.3 (C_6), 100.1 (C_8), 87.0 (C_3'), 79.3 (C_2), 44.1 (C_3).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 563 (9.3, $\text{M}^+ + 1$), 562 (25.1, M^+), 472 (14.2), 381 (13.0, $\text{M}^+ - 2\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$), 254 (3.2, $\text{M}^+ - 2\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+ - \text{I}$), 246 (11.4, $^{1,3}\text{B}$), 219 (6.0, $\text{C}_6\text{H}_4\text{IO}^+$), 163 (18.1, ruptura BC), 137 (15.2, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2\text{CO}^+$), 91 (100.0, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$)

Análisis elemental : $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{IO}_4$ teórico : C 61.93, H 4.12
hallado : C 62.15, H 4.33

2',4-dihidroxi-3-iodo-4'-benciloxichalcona, 305

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 13.38$ (1H, s, 2'-OH), 7.97 (1H, d, $J_{26} = 1.9$, H_2), 7.83 (1H, d, $J_{6'5'} = 8.7$, $\text{H}_{6'}$), 7.75 (1H, d, $J_{\beta\alpha} = 15.4$, H_β), 7.55 (1H, dd, $J_{65} = 8.4$, $J_{62} = 1.9$, H_6), 7.45 - 7.33 (6H, m, H_α + fenilo), 7.03 (1H, d, $J_{56} = 8.4$, H_5), 6.58 - 6.55 (2H, m, $\text{H}_{3'} + \text{H}_{5'}$), 5.61 (1H, s, OH), 5.12 (2H, s, CH_2)

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 191.9$ (C=O), 166.2, 165.7 ($\text{C}_{2'}$, $\text{C}_{4'}$), 157.3 (C_4), 147.4 (C_β), 136.9 (C_2), 134.8 ($\text{C}_{1\text{fenilo}}$), 132.4 ($\text{C}_{6'}$), 129.4 ($\text{C}_1 + \text{C}_6$), 127.95, 127.88, 126.7 ($(\text{C}_2 - \text{C}_6)_{\text{fenilo}}$), 120.6 (C_α), 113.3 ($\text{C}_{1'}$), 111.1 (C_5), 108.8 ($\text{C}_{5'}$), 103.3 ($\text{C}_{3'}$), 86.8 (C_3), 71.4 (CH_2).

EM (IE, 70 eV): m/z (%) = 473 (4.5, $\text{M}^+ + 1$), 472 (17.6, M^+), 381 (10.1, $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$), 254 (5.4, $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+ - \text{I}$), 246 (9.9, $^{1,3}\text{B}$), 219 (5.6, $\text{C}_6\text{H}_4\text{IO}^+$), 163 (13.1, ruptura BC), 137 (10.5, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2\text{CO}^+$), 91 (100.0, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$)

Análisis elemental : $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{IO}_4$ teórico : C 55.95, H 3.63
hallado : C 56.17, H 3.49

3'-bencil-2',4'-dihidroxichalcona, 306 y 5'-bencil-2',4'-dihidroxichalcona, 307

De acuerdo a la técnica general 15; 4-benciloxi-2'-hidroxichalcona, **94**, (330 mg, 1 mmol) se calienta a reflujo con TFA (2 mL) en CH_2Cl_2 (8 mL) por 96 h para dar una mezcla inseparable 8:1 de 8-bencil-7-hidroxi-flavanona, **290**, y 6-bencil-7-hidroxi-flavanona, **291**; rendimiento combinado: 280 mg (85%). Esta mezcla se disuelve en NaOH/EtOH al 10% (15 mL) y se agita a TA por 12 h, se agrega agua (20 mL), se acidula con HCl 25% y se extrae con AcOEt (3 \times 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua hasta neutralidad (3 \times 25 mL), solución saturada de NaCl (25 mL), se separan y se secan con MgSO_4 . Se evapora el disolvente a presión reducida y el producto se purifica mediante CC (hexanos \rightarrow AcOEt- CH_2Cl_2 -hexanos 1:5:5). Rendimientos : **306**: 230 mg (70%), **307**: 13 mg (4%), ambos a partir de **94**.

3'-bencil-2',4'-dihidroxichalcona, 306

sólido amarillo
PF: 131.5-133 °C

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 13.60$ (1H, s, 2'-OH), 8.52 (1H, s, 4'-OH), 7.77 (1H, d, $J_{\beta\alpha} = 15.5$, H_β), 7.65 (1H, d, $J_{6'5'} = 8.9$, $\text{H}_{6'}$), 7.57 - 7.56 (2H, m, $\text{H}_2 + \text{H}_6$), 7.52 (1H, d, $J_{\alpha\beta} = 15.5$, H_α), 7.34-7.32 (3H, m, $\text{H}_3 + \text{H}_4 + \text{H}_5$), 7.28-7.26 (2H, m, $(\text{H}_2 + \text{H}_6)_{\text{fenilo}}$), 7.15- 7.11 (2H, m, $(\text{H}_3 + \text{H}_5)_{\text{fenilo}}$), 7.05-7.01 (1H, m, $\text{H}_{4\text{fenilo}}$), 6.44 (1H, d, $J_{5'6'} = 8.8$, $\text{H}_{5'}$), 4.02 (2H, s, CH_2)

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 192.2$ (C=O), 164.8 ($\text{C}_{2'}$), 162.2 ($\text{C}_{4'}$), 144.2 (C_β), 141.2 ($\text{C}_{1\text{fenilo}}$), 135.3 (C_1), 133.3 ($\text{C}_{6'}$), 131.2 (C_4), 129.0 ($\text{C}_3 + \text{C}_5$), 128.9 ($\text{C}_2 + \text{C}_6$), 128.8 ($(\text{C}_2 + \text{C}_6)_{\text{fenilo}}$), 128.4 ($(\text{C}_3 + \text{C}_5)_{\text{fenilo}}$), 126.0 (C_4 fenilo), 121.1 (C_α), 113.7 ($\text{C}_{3'}$), 111.9 ($\text{C}_{1'}$), 109.3 ($\text{C}_{5'}$), 27.6 (CH_2)

EM (IE): m/z (%) = 332 (3.7, $\text{M}^+ + 2$), 331 (24.4, $\text{M}^+ + 1$), 330 (100.0, M^+), 329 (53.8, $\text{M}^+ - 1$), 313 (6.2), 254 (9.1), 253 (47.2), 252 (5.9), 239 (6.9), 227 (6.5), 226 (13.3), 225 (9.2), 198 (21.8), 197 (19.4), 165 (6.5), 152 (7.4), 149 (21.5), 141 (6.1), 131 (10.2), 115 (7.0), 104 (6.4), 103 (16.7), 102 (5.3), 91 (12.8), 78 (5.4), 77 (13.3).

Análisis elemental : $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_3$ teórico : C 79.98, H 5.49
hallado: C 80.07, H 5.59

5'-bencil-2',4'-dihidroxichalcona, 307⁸¹⁰

sólido amarillo

PF: 127-129.5 °C

¹H-RMN (CDCl₃- acetona-*d*₆, 400 MHz): δ = 13.23 (1H, s, 2'-OH), 7.81 (1H, d, $J_{\beta\alpha} = 15.5$, H_β), 7.62 (1H, s, H_{6'}), 7.61-7.59 (2H, m, H₂ + H₆), 7.50 (1H, d, $J_{\alpha\beta} = 15.5$, H_α), 7.43-7.40 (3H, m, H₃ + H₄ + H₅), 7.38-7.17 (5H, m, fenilo), 6.47 (1H, s, H_{3'}), 4.69 (1H, s, 4'-OH), 3.98 (2H, s, CH₂-Ar).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃- acetona-*d*₆) : δ = 191.8 (C=O), 166.0 (C_{2'}), 162.5 (C_{4'}), 143.9 (C_β), 140.7 (C_{1fenilo}), 135.0 (C₁), 132.2 (C₄), 130.6 (C_{6'}), 129.0 (C₂ + C₆), 128.8 (C₃ + C₅), 128.5 ((C₃ + C₅)_{fenilo}), 128.4 ((C₂ + C₆)_{fenilo}), 126.0 (C_{4fenilo}), 120.8 (C_α), 120.2 (C_{5'}), 113.8 (C_{1'}), 103.4 (C_{3'}), 35.4 (CH₂)

EM (IE): m/z (%) = 332 (3.3, M⁺+2), 331 (25.3, M⁺ + 1), 330 (100.0, M⁺), 329 (65.9, M⁺ - 1), 328 (2.2, M⁺ - 2), 314 (1.3), 313 (6.3), 302 (1.3), 254 (16.0), 253 (75.8), 252 (5.6), 251 (2.6), 240 (1.9), 239 (11.5), 228 (1.0), 227 (17.0), 226 (33.6), 225 (4.3), 199 (2.6), 198 (6.3), 197 (19.6), 181 (3.2), 178 (1.2), 175 (1.9), 170 (1.3), 169 (3.3), 165 (5.9), 155 (2.4), 153 (4.9), 152 (11.7), 151 (3.1), 149 (5.8), 141 (6.8), 139 (2.8), 131 (10.1), 129 (1.5), 128 (5.1), 127 (4.2), 126 (5.0), 115 (7.4), 104 (2.7), 103 (14.0), 102 (5.8), 91 (10.1), 78 (4.9), 77 (11.0), 69 (2.3).

3-bencil-2,2'-dihidroxichalcona, 308

De acuerdo al procedimiento general 15, 2-benciloxi-2'-hidroxichalcona, **98** (330 mg, 1 mmol) se calienta a reflujo con TFA / CH₂Cl₂ por 96 h de acuerdo a la técnica 12. El producto **295** se separa por CC (hexanos → AcOEt /hexanos 2:8); rendimiento 230 mg (68%). El compuesto **295** no pudo ser aislado en forma cristalina pura y se identifica por conversión en su correspondiente 2'-hidroxichalcona, **308**. Con este fin, el compuesto **295** se disuelve en NaOH / EtOH 10% (15 mL) y se agita a TA por 12 h, luego se agrega agua (20 mL) se acidula con HCl 25% y se extrae con AcOEt (3 × 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua hasta neutralidad (3 × 25 mL), solución saturada de NaCl (25 mL), se separan y se secan con MgSO₄. Se evapora el disolvente a presión reducida y el producto se purifica mediante CC (hexanos → AcOEt/hexanos 1:4). Rendimiento: 208 mg (63% a partir de **98**)

sólido amarillo

PF: 103-104 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 12.84 (1H, s, 2'-OH), 8.09 (1H, d, $J_{\beta\alpha} = 15.6$, H_β), 7.69 (1H, d, $J_{\alpha\beta} = 15.6$, H_α), 7.63 (1H, dd, $J_{6'5'} = 8.1$, $J_{6'4'} = 1.5$, H_{6'}), 7.48 -7.45 (3H, m) y 7.37-7.29 (3H, m) (H_{4'} + fenilo), 7.22 (1H, dd, $J_{45} = 7.8$ $J_{46} = 1.4$, H₄), 7.11 (1H, t, $J_{56} = J_{54} = 8.0$, H₅), 7.02 - 6.99 (2H, m, H_{3'} + H₆), 6.81 (1H, ddd, $J_{5'6'} = 8.1$, $J_{5'4'} = 7.1$, $J_{5'3'} = 1.0$, H_{5'}), 4.09 (2H, s, CH₂-Ar).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 194.1 (C=O), 163.5 (C_{2'}), 153.3 (C₂), 147.8 (C_{1fenilo}), 141.0 (C_β), 136.4 (C_{4'}), 129.7 (C_{6'}), 129.3 (C₃), 128.6, 128.5 ((C₂ -C₆)_{fenilo}), 128.2 (C₄, C₁), 124.3 (C_α), 121.9 (C₅), 120.9 (C₆), 120.1 (C_{5'}), 118.7 (C_{1'}), 118.4 (C_{3'}), 36.0 (CH₂).

MS (EI): m/z (%) = 332 (2.9, M⁺ + 2), 331 (20.7, M⁺ + 1), 330 (100.0, M⁺), 329 (55.0, M⁺ - 1), 313 (13.0), 239 (16.9), 211 (6.8), 210 (30.7), 209 (5.7), 197 (26.3), 184 (4.6), 165 (8.4), 147 (11.0), 132 (14.3), 121 (31.4), 92 (8.0), 91 (23.8).

Análisis elemental : C₂₂H₁₈O₃ teórico : C 79.98, H 5.49
hallado : C 80.01, H 5.38

2-benciloxibencilalcohol, 309^{809,1262-1264}

Sobre una solución de 2-benciloxibenzaldehído (**49**; 4.24 g, 0.02 mol) en EtOH (100 mL) se agrega, a T.A. y con agitación, NaBH₄ (1.5 g, 0.04 mol) en porciones. La suspensión se agita a T.A. por 2 h. Luego de este tiempo se vuelca cuidadosamente sobre hielo-agua (200 mL) para destruir el exceso de NaBH₄, y se agita hasta que cese el desprendimiento de H₂. La mezcla se acidula con HCl 25% y se extrae con AcOEt (3 × 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua hasta neutralidad (3 × 100 mL), solución saturada de NaCl (100 mL), se separan y se secan con MgSO₄. Se evapora el disolvente a presión reducida y el producto se purifica mediante CC (hexanos → AcOEt/hexanos 2:8). Rendimiento: 4.2 g (98%).

aceite

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.42 - 7.32 (5H, m, H_{2'}-H_{6'}), 7.30- 7.27 (1H, m, H₆), 7.26- 7.22 (1H, m, H₄), 6.97-6.92 (2H, m, H₃ + H₅), 5.09 (2H, s, CH₂-O-CAr), 4.72 (2H, s, CH₂OH)

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 156.4 (C₂), 136.7 (C_{1'}), 129.4 (C₁), 128.7 (C₄), 128.6 (C₆), 128.0 (C_{3'} + C_{5'} + C₄), 127.2 (C_{2'} + C_{6'}), 120.9 (C₅), 111.51 (C₃), 69.9 (Ar -CH₂ -O-Ar), 62.0 (CH₂OH)

bromuro de 2-benciloxibencilo (BOBBr), 310⁸⁰⁹

Sobre una solución de 2-benciloxibencilalcohol (**309**; 2.14 g, 0.01 mol) en CH₂Cl₂ anhidro (50 mL) se agrega, a 5–10 °C y con agitación, PBr₃ (1.9 mL, 5.4 g, 0.02 mol). La mezcla se agita a T.A. por 3 h. Luego de este tiempo se agrega cuidadosamente hielo-agua (50 mL) para destruir el exceso de PBr₃. La mezcla se extrae con AcOEt (3 × 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua hasta neutralidad (3 × 100 mL), solución saturada de NaCl (100 mL), se separan y se secan con MgSO₄. Se evapora el disolvente a presión reducida y el producto se purifica mediante CC (hexanos → AcOEt/hexanos 2:8). Rendimiento : 2.55 g (92%)

sólido incoloro

PF: 40-42 °C

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.58 - 7.38 (6H, m, H₆ + H_{2'} - H_{6'}), 7.33 (1H, ddd, J₄₃ = 8.0, J₄₅ = 7.7, J₄₆ = 1.7, H₄), 7.00 (1H, ddd, J₅₃ = 0.8, J₅₄ = 7.7, J₅₆ = 7.3, H₅), 6.98 (1H, dd, J₃₄ = 8.2, J₃₅ = 0.8, H₃), 5.22 (2H, s, CH₂O), 4.69 (2H, s, CH₂Br)

2'-hidroxi-4',6'-di-(2-benciloxibencil)acetofenona, 311

Sobre una solución de 2'-hidroxi-4',6'-diacetoxiacetofenona, **70** (252 mg, 1 mmol) en DMF anhidra (15 mL) se agregan BOBBr (**310**, 610 mg, 2.2 mmol) y K₂CO₃ (305 mg, 2.2 mmol). La mezcla se calienta a reflujo por 6 h. Luego de este tiempo se agrega agua fría (100 mL) y la mezcla se agita hasta que todo el carbonato se haya disuelto. La mezcla se acidula a pH 1 por agregado de HCl conc. gota a gota y se extrae con AcOEt (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua hasta neutralidad (3 × 50 mL), solución saturada de NaCl (50 mL), se separan y se secan con MgSO₄. Se evapora el disolvente a presión reducida y el producto se purifica mediante CC (hexanos → AcOEt/hexanos 2:8). Rendimiento: 510 mg (91%).

Aceite

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 14.04 (1H, s, 2'-OH), 7.45 - 7.30 (14H, m, H_{2''''} - H_{6''''} + H_{2''''''} - H_{6''''''} + H_{4''''} + H_{6''''} + H_{4''''''} + H_{6''''''}), 7.05 - 6.90 (4H, m, H_{3''''} + H_{5''''} + H_{3''''''} + H_{5''''''}), 6.20 (1H, d, J = 2.0, H₆ o H₈), 6.18 (1H, d, J = 2.0, H₆ o H₈), 5.16 (2H, s, CH₂), 5.15 (2H, s, CH₂), 5.13 (4H, s, CH₂ × 2), 2.51 (3H, s, CH₃)

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) : δ = 203.2 (C=O), 166.5, 166.2 (C_4' , C_6'), 161.6 (C_2'), 147.9, 147.4 (C_2'' , C_2'''), 134.8, 130.9, 130.02, 129.9, 128.2, 128.0, 127.8, 127.60, 127.59 ($\text{C}_{\text{fenilo}} \times 2$, C_1'' , C_1''' , C_4'' , C_4''' , C_6'' , C_6'''), 118.6 ($\text{C}_5'' + \text{C}_5'''$), 109.8 ($\text{C}_3'' + \text{C}_3'''$), 105.9 (C_1'), 94.8 (C_5'), 93.4 (C_3'), 73.7 (CH_2), 73.5 (CH_2), 67.0 (CH_2), 66.3 (CH_2), 32.0 (CH_3).

MS (IE): m/z (%) = 561 (1.2, $\text{M}^+ + 1$), 560 (5.4, M^+), 559 (1.0, $\text{M}^+ - 1$), 166 (10.4), 197 (23), 91 (100.0).

Análisis elemental: $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{O}_6$ teórico: C 77.13, H 5.75
hallado: C 77.34, H 5.98

2'-hidroxi-4',6'- di-(2-benciloxibenciloxi)chalcona, 312

Se prepara mediante el método general 1, a partir de la acetofenona **311** (560 mg, 1 mmol) y benzaldehído (106 mg, 1 mmol). Se agita a T.A. por 24 h. Rendimiento: 545 mg (84%). Para obtener una muestra analítica el producto se purifica mediante CC (hexanos \rightarrow AcOEt $-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ $-\text{hexanos}$ 1:5:5).

sólido amarillo
PF: 91- 93 °C

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) : δ = 14.55 (1H, s, 2'-OH), 7.93 (1H, s, $J_{\beta\alpha} = 15.6$, H_β), 7.68 (1H, s, $J_{\alpha\beta} = 15.6$, H_α), 7.47-7.05 (19H, m, $\text{H}_2 - \text{H}_6 + \text{H}_2''' - \text{H}_6''' + \text{H}_2'''' - \text{H}_6'''' + \text{H}_4'' + \text{H}_6'' + \text{H}_4''' + \text{H}_6'''$), 6.99-6.94 (4H, m, $\text{H}_3'' + \text{H}_5'' + \text{H}_3''' + \text{H}_5'''$), 6.23 (1H, d, $J = 2.0$, H_6 o H_8), 6.21 (1H, d, $J = 2.0$, H_6 o H_8), 5.20 (2H, s, CH_2), 5.16 (2H, s, CH_2), 5.13 (2H, s, CH_2), 5.05 (2H, s, CH_2)

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 192.7 (C=O), 168.8, 162.1 (C_2' , C_4' , C_6'), 156.9, 156.1 (C_2'' , C_2'''), 142.4 (C_β), 136.6, 135.4, 130.7, 129.1, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 127.2, 127.0, 124.7, 124.4 [$\text{C}_{\text{fenilo}} \times 2$, C_α , (C_1-C_6), C_1'' , C_1''' , C_4'' , C_4''' , C_6'' , C_6'''], 121.2 (C_5'' , C_5'''), 111.9 (C_3'' , C_3'''), 105.0 (C_1'), 94.9 (C_5'), 92.7 (C_3'), 70.2 ($\text{CH}_2 \times 2$), 66.8, (CH_2), 65.5 (CH_2).

EM (IE): m/z (%) = 649 (1.0, $\text{M}^+ + 1$), 648 (4.8, M^+), 647 (1.5, $\text{M}^+ - 1$), 131 (10), 91 (100.0).

Análisis elemental : $\text{C}_{43}\text{H}_{36}\text{O}_6$ teórico : C 79.61, H 5.59
hallado : C 79.82, H 5.48

7-(2-benciloxibenciloxi)-5-hidroxiflavanona, 313

Se prepara mediante el método general 3, a partir de la chalcona **312** (25 mg, 0.038 mmol). Se calienta a reflujo por 8 días bajo atmósfera de N_2 . El producto se purifica mediante CC (hexanos \rightarrow AcOEt $-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ $-\text{hexanos}$ 1:5:5). Rendimiento: 15 mg (86%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) : δ = 11.90 (1H, s, 5-OH), 7.46 - 7.26 (12H, m, $\text{H}_2' - \text{H}_6' + \text{H}_2''' - \text{H}_6''' + \text{H}_4'' + \text{H}_6''$), 6.98 - 6.94 (2H, m, $\text{H}_3'' + \text{H}_5''$), 6.17 (1H, d, $J = 2.3$, H_6 o H_8), 6.15 (1H, d, $J = 2.3$, H_6 o H_8), 5.41 (1H, dd, $J_{2\text{ax},3\text{ax}} = 13.0$, $J_{2\text{ax},3\text{ec}} = 3.0$, H_2), 5.17 (2H, s, CH_2), 5.11 (2H, s, CH_2), 3.08 (1H, dd, $J_{3\text{ax},3\text{ec}} = 17.1$, $J_{3\text{ax},2\text{ax}} = 13.1$, $\text{H}_{3\text{ax}}$), 2.81 (1H, dd, $J_{3\text{ec},3\text{ax}} = 17.2$, $J_{3\text{ec},2\text{ax}} = 3.0$, $\text{H}_{3\text{ec}}$)

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 192.8 (C=O), 165.8 (C_7), 164.0 ($\text{C}_{8\text{a}}$), 162.0 (C_5), 150.4 (C_2''), 138.1 (C_1'), 136.0 ($\text{C}_{1\text{fenilo}}$), 129.4 (C_4''), 129.0 (C_6), 128.7 ($\text{C}_3' - \text{C}_5'$), 128.0 (C_1''), 127.8, 127.5 (C_2-C_6)_{fenilo}, 124.7 (C_2' , C_6'), 121.3 (C_5''), 112.0 (C_3''), 105.8 ($\text{C}_{4\text{a}}$), 95.1 (C_6 o C_8), 94.8 (C_6 o C_8), 79.9 (C_2), 70.6 (CH_2), 65.2 (CH_2), 42.7 (C_3).

EM (IE): m/z (%) = 453 (1.2, $\text{M}^+ + 1$), 452 (4.2, M^+), 451 (1.6, $\text{M}^+ - 1$), 254 (10), 131 (12), 91 (100.0).

Analisis elemental : C₂₉H₂₄O₅ teórico : C 76.98, H 5.35
hallado : C 77.13, H 5.22

8-(2-benciloxibencil)-5,7-dihidroxi-flavanona, 314 y 6-(2-benciloxibencil)-5,7-dihidroxi-flavanona, 315

A una solución de la flavanona **313** (20 mg, 0.044 mmol) en CHCl₃ anhidro (8 mL), se agrega TFA (2 mL) y la mezcla se calienta a reflujo por 96 h bajo atmósfera de N₂. Luego de este tiempo se vuelca sobre H₂O fría (25 mL) y se extrae con AcOEt (3 × 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con H₂O hasta neutralidad (3 × 25 mL), solución saturada de NaCl (25 mL), se separan y se secan con MgSO₄. Se evapora el disolvente a presión reducida y el producto se purifica mediante CC (hexanos → AcOEt-hexanos 2:8) para dar una mezcla 5:1 de **314** y **315**; rendimiento combinado: 15 mg (75%).

8-(2-benciloxibencil)-5,7-dihidroxi-flavanona, 314

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 11.96 (1H, s, 5-OH), 8.07 (1H, s, 7-OH), 7.53- 7.10 (12H, m, H_{2'} - H_{6'} + H_{2'''} - H_{6'''} + H_{4''} + H_{6''}), 6.80- 6.97 (2H, m, H_{3''} + H_{5''}), 6.05 (1H, s, H₆), 5.46 (1H, dd, J_{2ax,3ax} = 13.1, J_{2ax,3ec} = 3.0, H₂), 5.20 (2H, s, CH₂), 3.87 (2H, s, CH₂), 3.09 (1H, dd, J_{3ax,3ec} = 17.1, J_{3ax,2ax} = 13.2, H_{3ax}), 2.83 (1H, dd, J_{3ec,3ax} = 17.1, J_{3ec,2ax} = 3.1, H_{3ec})

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) : δ = 195.9 (C=O), 163.9 (C₇), 162.4 (C₅), 159.8 (C_{8a}), 154.6 (C_{2''}), 138.7 (C_{1'}), 135.3 (C_{1'''}), 131.5 (C_{6''}), 128.90, 128.86, 128.76, 128.5, 128.4, 128.1 (C_{3'}, C_{4'}, C_{5'}, C_{4''}, C_{3'''}, C_{5'''}, C_{4'''}, C_{2'''}, C_{6'''}), 127.8 (C_{1''}), 126.2 (C_{2'} + C_{6'}), 122.2 (C_{5''}), 112.3 (C_{3''}), 106.8 (C₅), 103.0 (C₈), 97.6 (C₆), 79.4 (C₂), 71.5 (CH₂O), 43.4 (C₃), 22.2 (CH₂)

EM (IE): m/z (%) = 453 (3.1, M⁺ + 1), 452 (11.0, M⁺), 451 (2.8, M⁺ - 1), 362 (31.0), 285 (10.0), 258 (16.0), 104 (10.0), 91 (100.0).

6-(2-benciloxibencil)-5,7-dihidroxi-flavanona, 315

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 12.86 (s, 1 H, 5-OH), 7.86 (s, 1 H, 7-OH), 7.47-7.00 (m, 12 H, ArH), 6.50-6.77 (m, 2 H, H_{3''} + H_{5''}), 6.33 (s, 1 H, H₆), 5.64 (dd, J_{2ax,3ax} = 13.0, J_{2ax,3ec} = 2.9, 1 H, H₂), 5.15 (s, 2 H, CH₂), 3.45 (s, 2 H, CH₂), 2.99 (dd, J_{3ax,3ec} = 17.0, J_{3ax,2ax} = 13.0, 1 H, H_{3ax}), 2.85 (dd, J_{3ec,3ax} = 17.0, J_{3ec,2ax} = 3.0, 1 H, H_{3ec}).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ = 195.9 (C=O), 162.4 (C₅ + C₇), 160.1 (C_{8a}), 156.5 (C_{2'''}), 134.6 (C_{1'}), 130.3, 130.1 (C_{1'''}, C₆), 128.7 (C_{3'}, C_{4'}, C_{5'}), 128.2 (C₄), 128.1, 128.1, 127.7, (C_{2'''}, C_{6'''}), 127.1 (C_{2'}, C_{6'}), 126.1 (C_{1''}), 120.7 (C_{5''}), 111.6 (C_{3''}), 107.0 (C_{4a}), 106.8 (C₆), 97.6 (C₈), 79.5 (C₂), 76.7 (Ar-CH₂-OAr), 43.4 (C₃), 29.7 (Ar-CH₂-Ar).

EM (IE): m/z (%) = 453 (2.7, M⁺ + 1), 452 (13.5, M⁺), 451 (3.2, M⁺ - 1), 362 (37.0), 285 (12.0), 258 (19.0), 104 (13.3), 91 (100.0).

5,7-dihidroxi-8-(2-hidroxi-bencil)flavanona (chamanetina), 316^{1123,1265}

Una suspensión de la mezcla anterior de **314** + **315** (15 mg) y Pd/C 10% (10 mg) en AcOEt (10 mL) se hidrogena a T.A. y 1 atm. por 8 h. Luego de este tiempo, la mezcla se filtra y lava con AcOEt (25 mL). Se evapora el disolvente a presión reducida para dar una mezcla de **316** + **317**; rendimiento combinado: 10.5 mg (88%). Esta mezcla se separa por CC (hexanos → AcOEt-CH₂Cl₂-hexanos 1:5:5). Rendimientos: **316** : 8 mg (50% a partir de **313**); **317** : 1.5 mg (9% a partir de **313**).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ = 11.97 (1H, s, 5-OH), 7.54-7.43 (5H, m, H₂ - H₆), 7.28 (1H, dd, J_{6''5''} = 7.7, J_{6''4''} = 1.4, H_{6''}), 7.09 (1H, ddd, J_{4''3''} = 7.6, J_{4''5''} = 7.8, J_{4''6''} = 1.6, H_{4''}), 6.82 (1H, dd, J_{3''4''} = 7.5,

$J_{3''5''} = 0.9$, $H_{3''}$), 6.79 (1H, ddd, $J_{5''4''} = 7.8$, $J_{5''3''} = 7.2$, $J_{5''3''} = 0.9$, $H_{5''}$), 6.08 (1H, s, H_6), 5.47 (1H, dd, $J_{2ax,3ax} = 13.3$, $J_{2ax,3ec} = 3.0$, H_2), 3.84 (2H, s, CH_2), 3.11 (1H, dd, $J_{3ax,3ec} = 17.2$, $J_{3ax,2ax} = 13.3$, H_{3ax}), 2.82 (1H, dd, $J_{3ec,3ax} = 17.2$, $J_{3ec,2ax} = 3.0$, H_{3ec}).

^{13}C -RMN (100 MHz, $CDCl_3$) : $\delta = 196.0$ (C=O), 162.9, 162.4 (C_5 , C_7), 160.1 (C_{8a}), 152.2 ($C_{2''}$), 138.4 ($C_{1'}$), 131.9 ($C_{6''}$), 129.1, 129.0, 128.9 ($C_{3'}$, $C_{4'}$, $C_{5'}$), 127.9 ($C_{4''}$), 126.3 ($C_{2'}$, $C_{6'}$), 126.1 ($C_{1''}$), 121.4 ($C_{5''}$), 115.4 ($C_{3''}$), 106.7 (C_8), 103.2 (C_{4a}), 97.5 (C_6), 79.7 (C_2), 43.4 (C_3), 22.7 (CH_2)

chalcona, **318**¹²⁶⁶

Se obtiene de acuerdo al método general 1 a partir de acetofenona, **318** (120 mg, 1 mmol) y benzaldehído (106 mg, 1 mmol). Rendimiento : 177 mg (85 %).

4-tetrahidropiraniloxichalcona, **341**^{1267,1268}

Se prepara de acuerdo al método general 2b a partir de acetofenona, **318** (1.2 g, 10 mmol) y **31** (2.06 g, 10 mmol). Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt/ CH_2Cl_2 / hexanos 1:5:5). rendimiento: 2.74 g (89 %)

4-hidroxichalcona, **319**¹²⁶⁹

Se prepara de acuerdo al método general 2c a partir de **320** (308 mg, 1 mmol). Se purifica por CC (hexanos \rightarrow AcOEt / hexanos 2:8). Rendimiento : 215 mg (96%)

sólido amarillo

1H -RMN (400 MHz, acetona- d_6) : $\delta = 8.92$ (1H, s, 4-OH), 8.12 - 8.10 (2H, m, $H_{2'}$ + $H_{6'}$), 7.76 (1H, d, $J_{\beta\alpha} = 15.6$, H_β), 7.73-7.69 (3H, m, H_2 + H_6 + $H_{4'}$), 7.67 (1H, d, $J_{\alpha\beta} = 15.6$, H_α), 7.62 - 7.52 (2H, m, $H_{3'}$ + $H_{5'}$), 6.95- 6.92 (2H, m, H_3 + H_5)

^{13}C -RMN (100 MHz, acetona- d_6) : $\delta = 189.4$ (C=O), 160.3 (C_4), 144.7 (C_β), 139.1 ($C_{1'}$), 132.8 ($C_{4'}$), 131.0 (C_2 + C_6), 128.9, 128.6 ($C_{2'}$ + $C_{6'}$; $C_{3'}$ + $C_{5'}$), 127.2 (C_1), 119.3 (C_α), 116.3 (C_3 + C_5)

Determinación de la actividad antimicrobiana

Fue determinada por la Sra. Silvana Alborés en el Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Química.

Los microorganismos utilizados en este estudio fueron *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Escherichia coli* (ATCC 8739), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* (ATCC 10231) y *Aspergillus niger* (ATCC 16404). *S. aureus*, *Ps. aeruginosa* y *E. coli* fueron cultivados una noche a 35 °C en agar-sangre (Difco) mientras que los hongos y levaduras fueron cultivados a 25 °C en agar Sabouraud (Oxoid). Las colonias de bacterias se suspenden directamente en solución salina 0.9% y luego se diluyen hasta que la turbidez coincida con un tubo MacFarland N°1 y se agrega 2.0 mL de esta suspensión a 100 mL de agar Müeller-Hinton fundido (Oxoid). La suspensión de levaduras (inoculo) se prepara hasta que la turbidez coincida con el tubo N°3 de MacFarland y se agrega 1.0 ml a 100 ml de agar Sabouraud fundido. En el caso de *A. niger*, se agrega una suspensión de conidias a 100 mL de agar Sabouraud fundido, para dar una concentración final de 1×10^5 conidies/mL de medio. Se aplican 10 and 40 µg de los diferentes flavonoides como pequeños puntos sobre placas de TLC (ALUGRAM^R SIL G Macherey-Nagel). Se utilizaron 10 µL de gentamicina (100 µg/mL) y nistatina (1000 UI/mL) como controles positivos para bacterias y hongos respectivamente. Las placas de TLC se colocan en placas de Petri y se cubren con medio previamente inoculado (agar Müeller-Hinton para *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *E. Coli*, y agar Sabouraud para hongos y levaduras. Las placas de Petri se incubaron a 35 °C por 24 h para *S. aureus*, *E. coli* y levaduras y 28 °C por 48 h para hongos. Las placas se asperjan con una solución acuosa al 1% de cloruro de 2,3,5-trifeniltetrazolio (TTC) para bacterias y levaduras y se incuban a 35 °C por 1 h.

La concentración inhibitoria mínima (CIM) fue determinada para algunos flavonoides que inhiben el crecimiento por la técnica de microdilución, de acuerdo a Elloff,¹²⁷⁰ usando 100 µL de caldo Mueller-Hinton (Difco), 100 µL del flavonoides (10 mg/mL) and 10 µL de una suspensión de los microorganismos (10^8 microorganisms/mL⁻¹ para *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *C. albicans*, o 10^7 conidies/mL⁻¹ para *A. niger*). Las bandejas se incuban (24 h, 37° C) y se revelan con TTC 0.1 % para bacterias y levaduras. Se usaron como controles mezclas de 100 µL de caldo Mueller-Hinton, 100 µL de agua estéril, con 10 µL de cada suspensión o sin ella.

Determinación de la actividad anticancerígena

Fue realizada por el Sr. Mauricio Cabrera en Centro de Investigaciones en Farmacobiología Aplicada (CIFA), Universidad de Navarra, Pamplona, España.

Estudios de citotoxicidad en células tumorales :

a) Células: Un número adecuado de células (TK-10, MCF-7 o HT-29) fueron mantenidas en 225 µL de medio RPMI, suplementado con L-glutamina (1%), penicilina/ estreptomycin (1%), aminoácidos no esenciales (1%), y suero fetal bovino 10% (v/v) (fetal bovine serum, FBS). Los cultivos fueron mantenidos a 37 °C y una atmósfera de CO₂ al 5% por 48 h. Se determinó la absorbancia a 540 nm antes del tratamiento.

b) Tratamiento: Se prepararon soluciones de los compuestos justo antes de la dosificación. Se prepararon soluciones stock 1mM, en DMSO 10% (Aldrich) y se agregó 25µL (concentración final 100 µL) a cada pozo. No se observó efecto sobre el crecimiento celular por la presencia de DMSO en los medios de cultivo. Las células fueron expuestas por 24 h a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5%.

c) Ensayo de la sulforodamina. Luego de la exposición del compuesto, se elimina el medio y las células se lavan con PBS. Las células se fijan con 50 µL de TCA (50%) y 200 µL de medio de cultivo (sin FBS) por 1h a 4 °C. Luego las células se lavan con agua purificada y se tratan con sulforodamina B (0.4% p/v en AcOH 1%) por 10 min a TA. Las placas se lavan con AcOH 1% y se secan toda la noche. Finalmente se agregan 100 µL of buffer Tris (pH 10.0) y se mide la absorbancia a 540 nm.

d) Cálculo de los datos. Los ensayos fueron hechos por duplicado y al menos se realizaron dos repeticiones por experimento, siendo las absorbancias los promedios de los dos experimentos.

Al final del experimento tres clases de medidas resultan disponibles.

C : absorbancia control (es la de las células tratadas con el disolvente)

T₀ : absorbancia a tiempo cero (es antes del tratamiento)

T : absorbancia luego del tratamiento.

El porcentaje de supervivencia de las células (cell survival percentage, SP) se calculó para todos los compuestos como $T/C \times 100$. Los errores estándar no fueron mayores del 10% para la mayoría de los parámetros calculados.

Para determinar los valores de IC₅₀, se siguió el crecimiento celular en ausencia (control) y presencia de concentraciones crecientes del correspondiente compuesto. Los valores de IC₅₀ fueron determinados como la concentración de compuesto requerida para reducir a la mitad la absorbancia correspondiente al control (sin compuesto)

Determinación de la actividad antifúngica.

Fue realizada por la Sra. Ana Bertucci, en el Laboratorio de Farmacognoscia, de la Facultad de Química. Se utilizaron cultivos frescos de *Candida albicans* (Ca) ATCC 90028, *Candida parapsilosis* (Cp) ATCC 22019, *Cryptococcus neoformans* (Cn) ATCC 14116; *Aspergillus niger* (An) ATCC 16404, *Rhizopus stolonifer* (Rs) y ATCC 6227b. Para cada compuesto, el valor de CIM fue determinado por técnicas de microdilución de acuerdo a los lineamientos reportados por el National Committee on Clinical Laboratory Standards para levaduras (M27-A2) y hongos filamentosos (M 38 A).^{1271,1272} Los valores de CIM fueron determinados en caldo Sabouraud dextrosa (SDB) (Sigma, St. Louis, MO, USA) ajustando el pH a 7.0 con MOPS. Las bandejas de microtitulación se incubaron a 28–30 °C para todas las cepas en una cámara oscura y húmeda. Las CIM fueron registradas visualmente a 48 h para levaduras y 72 h para *C. neoformans*. Para el ensayo, 40 µL de una solución stock de cada extracto en DMSO (50 mg/mL) fue diluida con 960 µL de SDB dando una solución de 2 mg/mL. 200 µL de esta nueva solución se vuelca en el primer pozo y luego, 10.0 µL se transfieren al siguiente pozo conteniendo 10.0 µL de SDB. Se realizó el mismo procedimiento para todos los pozos de la misma fila obteniendo diluciones al medio del extracto. Un volumen de 10.0 µL de la suspensión de inóculo fue agregada a cada pozo (con excepción del control de esterilidad donde se agregó agua estéril al pozo) dando concentraciones desde 1000 a 0.98 µg/mL y una concentración final de DMSO ≤1%. Anfotericina B fue usada como control positivo para levaduras y *Aspergillus* spp. Los puntos finales se definen como la menor concentración de droga que resulta en inhibición total de crecimiento visual comparado con el crecimiento en los pozos de control que no contienen antifúngico. Los ensayos fueron llevados a cabo por duplicado.

Estudios de rayos X

Los estudios de rayos X de la flavanona **131** fueron realizados por el Dr. Oscar E. Piro (Departamento de Física, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata-Instituto IFLP(CONICET), Argentina).

La estructura cristalina y molecular de **131** (C₁₅H₁₁BrO₂) se determinó a 120 K por difracción de rayos X. Un monocristal de **131** adecuado para estudios de difracción de rayos X fue obtenido por evaporación lenta a partir de una disolución de Et₂O. La sustancia cristaliza en el grupo espacial monoclinico, P2₁/a con $a = 7.976$, $b = 21.126$, $c = 8.107 \text{ \AA}$, $\beta = 116.54^\circ$ y $Z = 4$. La estructura fue resuelta a partir de 1597 reflexiones con $I > 2\sigma(I)$ y refinado con un factor R1 de 0.0508. Los átomos de hidrogeno fueron posicionados estereoquímicamente y refinados. Los datos cristalográficos del compuesto han sido depositados en el Cambridge Crystallographic Data Center (número de referencia CCDC-631417). En las Tablas 43 a 45 se muestran distancias y ángulos de enlace de **131**, también disponibles en el material suplementario de un trabajo publicado recientemente por Cabrera *et al.*¹¹²⁴

enlace	distancia de enlace
Br-C(15)	1.901(5)
O(1)-C(9)	1.367(5)
O(1)-C(1)	1.452(5)
O(2)-C(3)	1.217(5)
C(1)-C(10)	1.505(6)
C(1)-C(2)	1.519(6)
C(2)-C(3)	1.504(6)
C(3)-C(4)	1.480(6)
C(4)-C(5)	1.392(6)
C(4)-C(9)	1.410(6)
C(5)-C(6)	1.387(6)
C(6)-C(7)	1.396(6)
C(7)-C(8)	1.371(6)
C(8)-C(9)	1.396(6)
C(10)-C(15)	1.390(6)
C(10)-C(11)	1.394(6)
C(11)-C(12)	1.382(7)
C(12)-C(13)	1.380(7)
C(13)-C(14)	1.401(7)
C(14)-C(15)	1.386(6)

Tabla 43. Distancias de enlace intramoleculares (Å) de la flavanona **131**

átomos	ángulo de enlace
C(9)-O(1)-C(1)	114.5(3)
O(1)-C(1)-C(10)	106.5(4)
O(1)-C(1)-C(2)	110.3(3)
C(10)-C(1)-C(2)	114.2(4)
C(3)-C(2)-C(1)	112.1(4)
O(2)-C(3)-C(4)	122.2(4)
O(2)-C(3)-C(2)	122.5(4)
C(4)-C(3)-C(2)	115.2(4)
C(5)-C(4)-C(9)	118.9(4)
C(5)-C(4)-C(3)	121.2(4)
C(9)-C(4)-C(3)	119.8(4)
C(6)-C(5)-C(4)	121.0(4)
C(5)-C(6)-C(7)	119.2(4)
C(8)-C(7)-C(6)	121.0(4)
C(7)-C(8)-C(9)	120.0(4)
O(1)-C(9)-C(8)	117.6(4)
O(1)-C(9)-C(4)	122.5(4)
C(8)-C(9)-C(4)	119.9(4)
C(15)-C(10)-C(11)	117.3(4)
C(15)-C(10)-C(1)	122.1(4)
C(11)-C(10)-C(1)	120.6(4)
C(12)-C(11)-C(10)	121.5(5)
C(13)-C(12)-C(11)	120.6(5)
C(12)-C(13)-C(14)	119.2(5)
C(15)-C(14)-C(13)	119.4(4)
C(14)-C(15)-C(10)	122.1(4)
C(14)-C(15)-Br	117.4(3)
C(10)-C(15)-Br	120.5(4)

Tabla 44. Angulos de enlace de la flavanona **131**

átomos	ángulo de torsión
C9 - O1 - C1 - C10	-178.75 (0.35)
C9 - O1 - C1 - C2	-54.27 (0.49)
O1 - C1 - C2 - C3	55.06 (0.50)
C10 - C1 - C2 - C3	174.99 (0.39)
C1 - C2 - C3 - O2	156.21 (0.45)
C1 - C2 - C3 - C4	-26.84 (0.57)
O2 - C3 - C4 - C5	-1.61 (0.76)
C2 - C3 - C4 - C5	-178.56 (0.42)
O2 - C3 - C4 - C9	174.15 (0.46)
C2 - C3 - C4 - C9	-2.80 (0.65)
C9 - C4 - C5 - C6	-1.41 (0.70)
C3 - C4 - C5 - C6	174.39 (0.43)
C4 - C5 - C6 - C7	0.28 (0.70)
C5 - C6 - C7 - C8	0.81 (0.70)
C6 - C7 - C8 - C9	-0.72 (0.73)
C1 - O1 - C9 - C8	-155.91 (0.41)
C1 - O1 - C9 - C4	24.64 (0.61)
C7 - C8 - C9 - O1	-179.91 (0.42)
C7 - C8 - C9 - C4	-0.45 (0.72)
C5 - C4 - C9 - O1	-179.07 (0.41)
C3 - C4 - C9 - O1	5.07 (0.71)
C5 - C4 - C9 - C8	1.50 (0.69)
C3 - C4 - C9 - C8	-174.36 (0.43)
O1 - C1 - C10 - C15	-147.65 (0.38)
C2 - C1 - C10 - C15	90.32 (0.49)
O1 - C1 - C10 - C11	33.00 (0.51)
C2 - C1 - C10 - C11	-89.03 (0.48)
C15 - C10 - C11 - C12	1.25 (0.62)
C1 - C10 - C11 - C12	-179.37 (0.39)
C10 - C11 - C12 - C13	-1.41 (0.66)
C11 - C12 - C13 - C14	1.09 (0.67)
C12 - C13 - C14 - C15	-0.68 (0.68)
C13 - C14 - C15 - C10	0.58 (0.68)
C13 - C14 - C15 - Br	179.81 (0.33)
C11 - C10 - C15 - C14	-0.85 (0.62)
C1 - C10 - C15 - C14	179.78 (0.40)
C11 - C10 - C15 - Br	179.95 (0.29)
C1 - C10 - C15 - Br	0.57 (0.54)

Tabla 45. Angulos de torsión de la flavanona **131**

6. ANEXOS

ANEXO A : ESPECTROSCOPIA

Todos los flavonoides y productos intermedios sintetizados fueron caracterizados por espectroscopía de ^1H y ^{13}C -RMN y espectrometría de masas.

Los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN se registraron a 400 MHz y 100 MHz, respectivamente en disolución de CDCl_3 a una temperatura de 30°C excepto en los casos que existieron problemas de solubilidad. Esto no fue un obstáculo para asignar las señales ya que se ha reportado que los valores de desplazamientos químicos (δ) de ^1H -RMN de diversos flavonoides son comparables en distintos disolventes,^{1184,1273} salvo excepciones.^{834,1274,1275} Por ejemplo, se ha reportado que el cambio de disolvente de CDCl_3 a $\text{DMSO}-d_6$ causa un cambio del δ de ^1H -RMN de 0.25 ppm.¹²⁷⁶ También se ha reportado que el cambio de disolvente de CDCl_3 a $\text{DMSO}-d_6$ causa un cambio del δ de ^{13}C -RMN de 0-0.5 ppm, aunque a veces se observan cambios levementes mayores.¹²⁷⁷ Una búsqueda realizada utilizando SciFinder,¹²⁷⁸ muestra que algunos de los flavonoides preparados en este trabajo son conocidos, sin embargo en muchos casos sus datos espectroscópicos no han sido reportados o bien la asignación de las señales es incompleta o está ausente, hecho que ha sido indicado por diversos autores.^{1203,1279,1280}

A.1 ESPECTROSCOPIA DE ^1H -RMN

La asignación de las señales de ^1H -RMN se realizó por análisis de los sistemas de espín y por comparación de los valores de desplazamientos químicos (δ) y constantes de acoplamiento (J) observados con los reportados para compuestos similares y también por experimentos de COSY. Los valores hallados de desplazamientos químicos de ^1H -RMN y constantes de acoplamiento se encuentran en concordancia con los reportados para compuestos de estructura similar. Los protones de los anillos A y B constituyen dos sistemas de espín independientes, y cambios en uno de ellos por lo general no afectan las características (valores de δ y J) del otro. Sin embargo, estas características pueden ser afectadas por la naturaleza del fragmento C_3 y viceversa. El aspecto del espectro correspondiente a un determinado anillo depende del patrón de sustitución y de las características electrónicas de los sustituyentes, a saber, -I, +M (grupos OR ($\text{R} = \text{H}, \text{Me}, n\text{-C}_4\text{H}_9, n\text{-C}_6\text{H}_{13}, n\text{-C}_9\text{H}_{19}, \text{Bn}, \text{THP}$) y NMe_2), -I, -M (grupos NO_2) y -I (grupos Br, I y Cl).

A.1.1 Anillos A

Los anillos A de los compuestos sintetizados tienen tres tipos de patrones de sustitución: no sustituidos, tipo floroglucinol y tipo resorcinol (Figura 99).

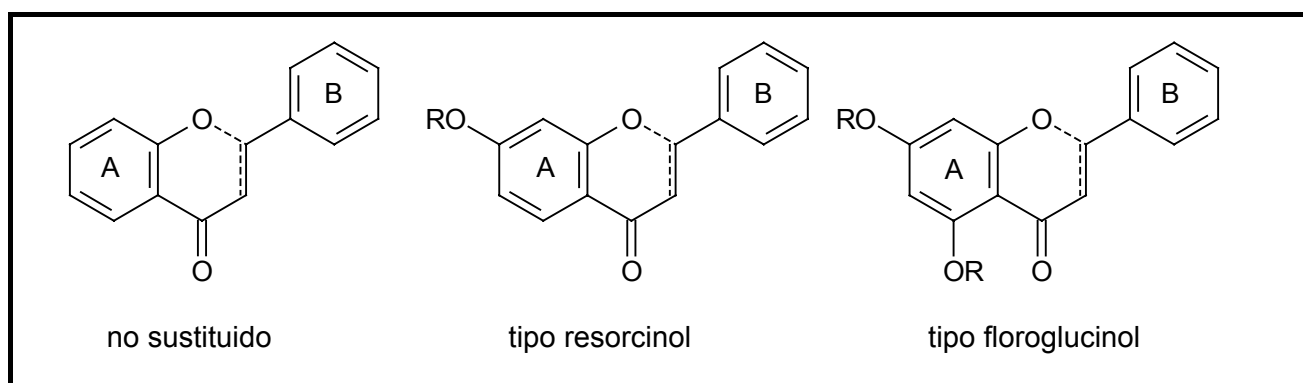


Figura 99. Patrones de sustitución del anillo A de los compuestos sintetizados (no se indican los sustituyentes del anillo B)

a) Anillos A no sustituidos

Los rangos de los valores de desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento de las 2'-hidroxichalconas, flavanonas y flavonas sintetizadas se muestran en las Figuras 100, 101 y 102 respectivamente. En los compuestos de este tipo, el protón adyacente al grupo carbonilo (H_6 en

2'-hidroxichalconas y H₅ en flavanonas y flavonas) es la señal que aparece a δ mayores por desapantallamiento causado por este grupo.

En las 2'-hidroxichalconas de este tipo, el anillo A constituye un sistema de espín ABCD,^{854-857,1281} y se observan cuatro señales: dos dobletes de dobletes correspondientes a H_{3'} y H_{6'} y dos dobletes de dobletes de dobletes correspondientes a H_{4'} y H_{5'} (Figura 100).

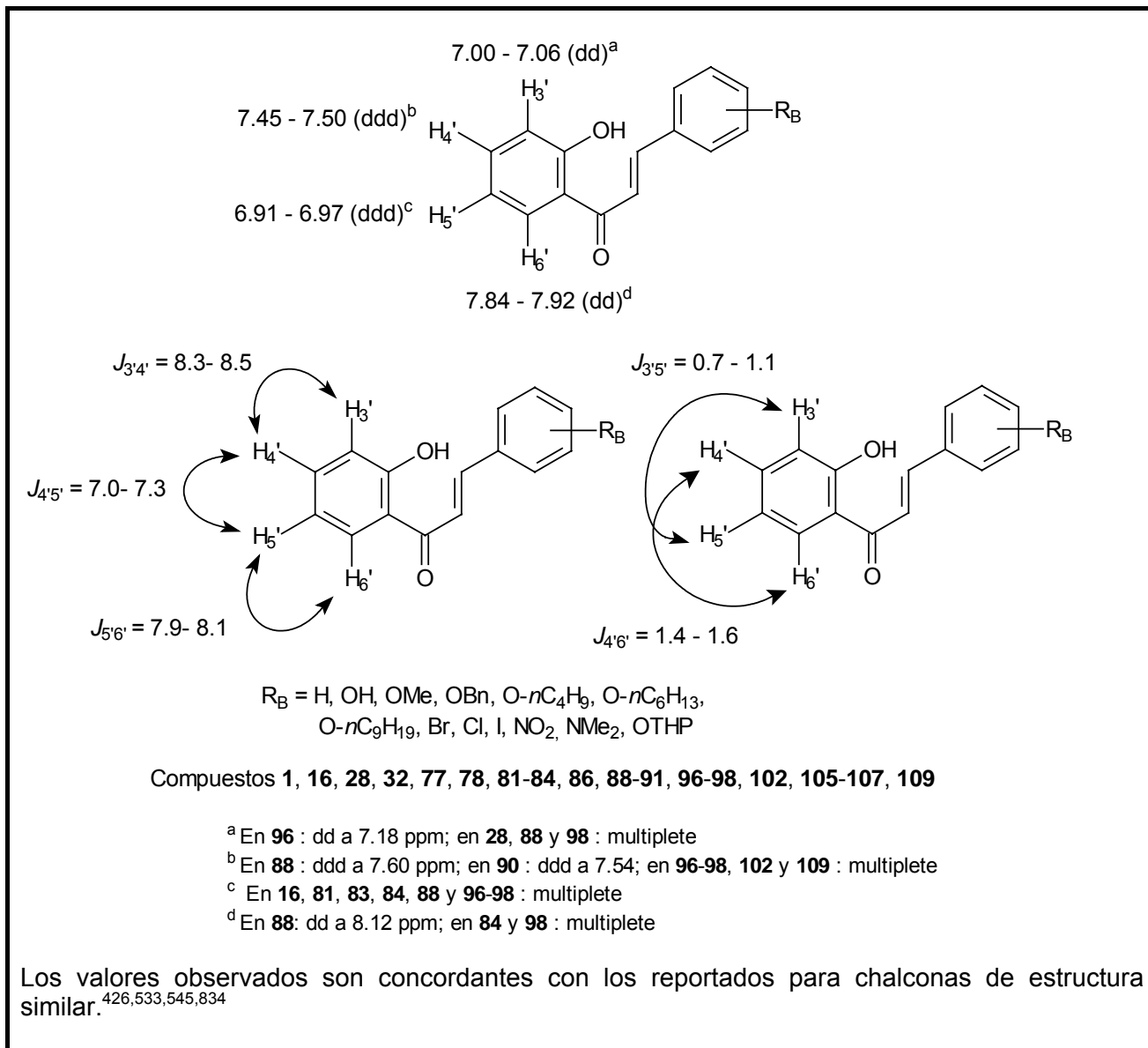


Figura 100. Rango de valores de δ y J correspondientes a 2'-hidroxichalconas no sustituidas en el anillo A.

En las flavanonas de este tipo, las señales de H₆ y H₈ aparecen superpuestas como un multiplete que integra 2H a 6.96 - 7.15 ppm (Figura 101), salvo en la 2',5'-dimetoxiflavanona, **129**, en que H₆ aparece como un doblete de doblete de doblete y H₈ aparece como un doblete y se observa $J_{68} = 0.9$ Hz. En las flavonas aparecen cuatro señales separadas y desapantalladas respecto a las correspondientes de las flavanonas (Figura 102).

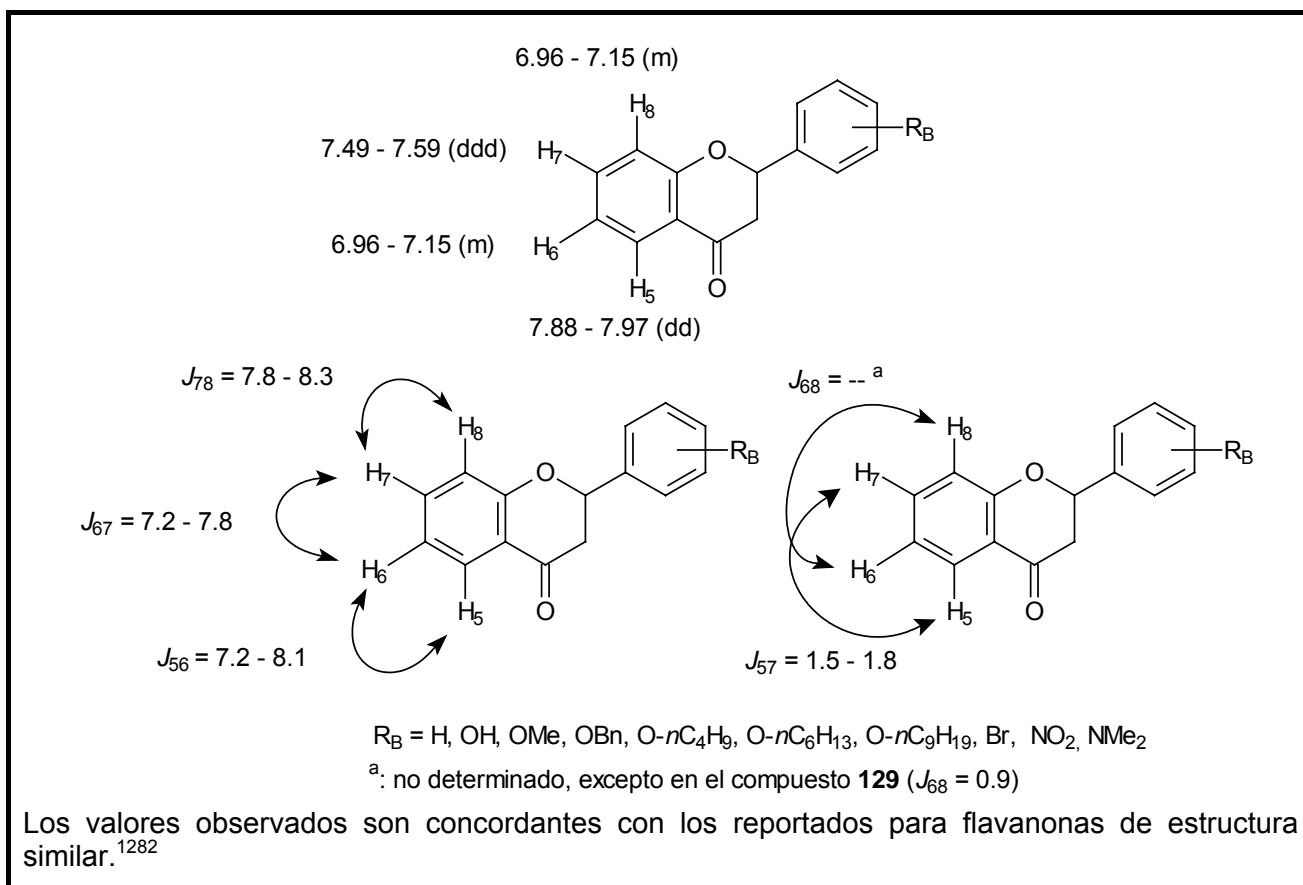


Figura 101. Rango de valores de δ y J correspondientes a flavanonas no sustituidas en el anillo A.

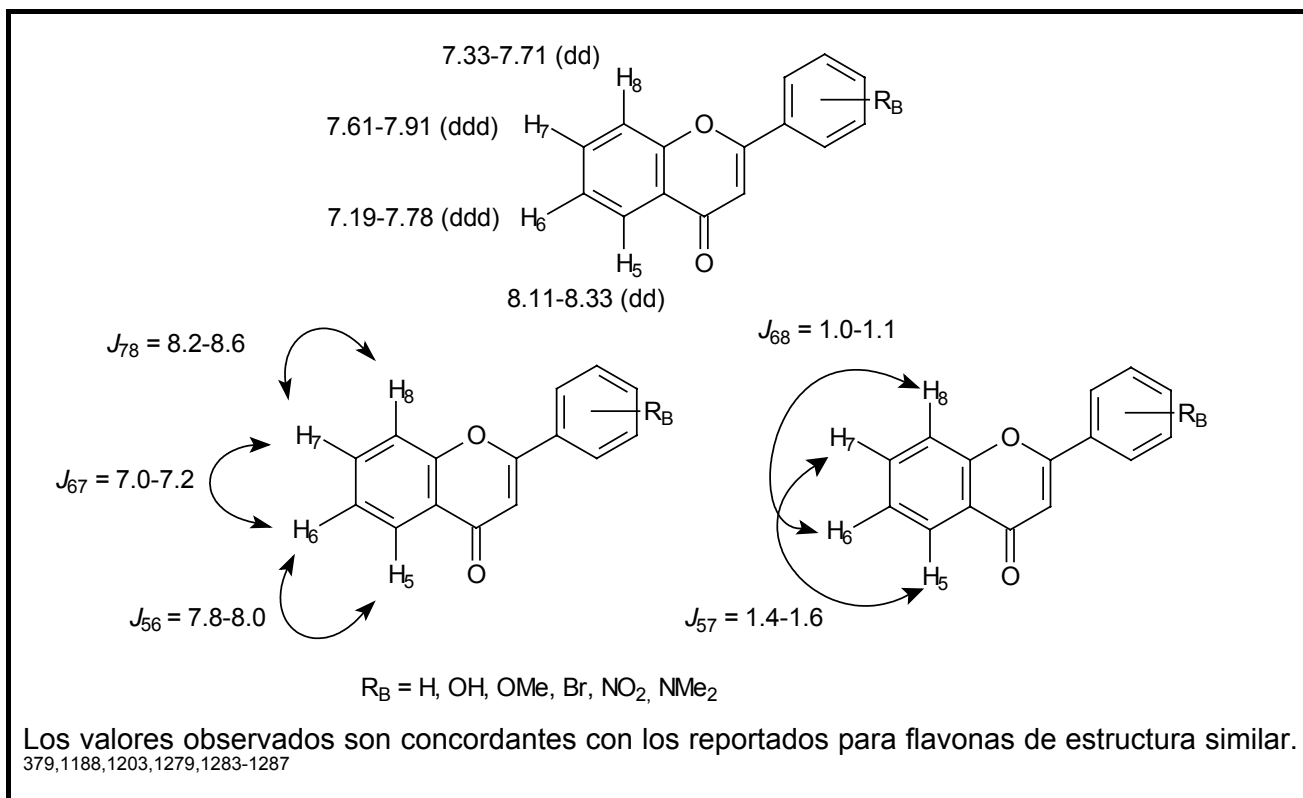


Figura 102. Rango de valores de δ y J correspondientes a flavonas no sustituidas en el anillo A.

b) Anillos A tipo floroglucinol

Los compuestos con el anillo A tipo floroglucinol muestran un sistema AB muy acoplado.

En las 2'-hidroxichalconas los protones $H_{3'}$ y $H_{5'}$ resultan muy apantallados por los grupos OH y OMe y aparecen como dos dobletes alrededor de 6 ppm ($H_{5'}$: 5.94-6.17 ppm; $H_{3'}$ = 6.09-6.22 ppm) y $J = 2.3-2.4$, como corresponde a un acoplamiento meta (Figura 103). En todos los compuestos sintetizados $\delta H_{3'} > \delta H_{5'}$, de acuerdo con lo reportado para compuestos de estructura similar.^{1181,1288,1289}

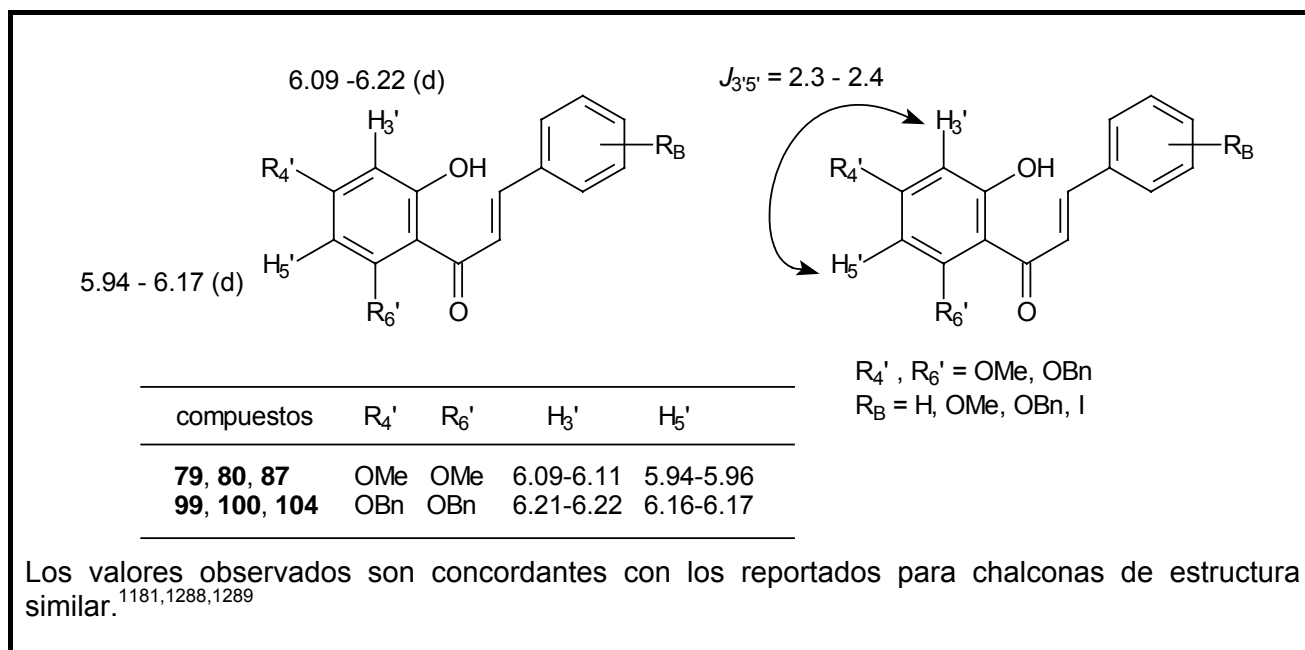


Figura 103. Rango de valores de δ y J correspondientes a 2'-hidroxichalconas-4',6'-disustituidas.

En las flavanonas 5,7-disustituidas ($R = \text{H, Me, Bn}$) también se observan dos dobletes, siendo $J_{68} = 2.1-2.3$ Hz (Figura 104). En todos los casos se observa que $\delta H_6 < \delta H_8$; y los valores particulares dependen de los sustituyentes. En las flavanonas 5,7-dihidroxiadas (pinocembrina, **143**, y naringenina, **144**), H_6 y H_8 aparecen como dos dobletes con desplazamientos químicos muy similares (5.95 y 5.96 ppm, respectivamente). Esta observación es concordante con lo reportado para compuestos de este tipo.¹²⁹⁰ Esta similitud de desplazamientos químicos se debe a la presencia del enlace de hidrógeno formado entre OH-5 y el grupo carbonilo. Se ha reportado que factores que debiliten o anulen este enlace de hidrógeno, como por ejemplo, protección del grupo 5-OH o ausencia de grupo carbonilo (catequinas), causan que la señal de H_6 se encuentre relativamente más apantallada que la de H_8 , con lo que se observan dos dobletes más separados.⁴⁴⁹

Como se observa en la Tabla incluida en la Figura 104, la protección del OH-7 (entrada 2) o de los OH 5 y 7 (entradas 3 y 4), hace que ambas señales (H_6 y H_8) se corran a δ mayores con respecto a los compuestos desprotegidos.

En las flavonas se observan dos dobletes desapantallados respecto a las correspondientes de las flavanonas (Figura 105).

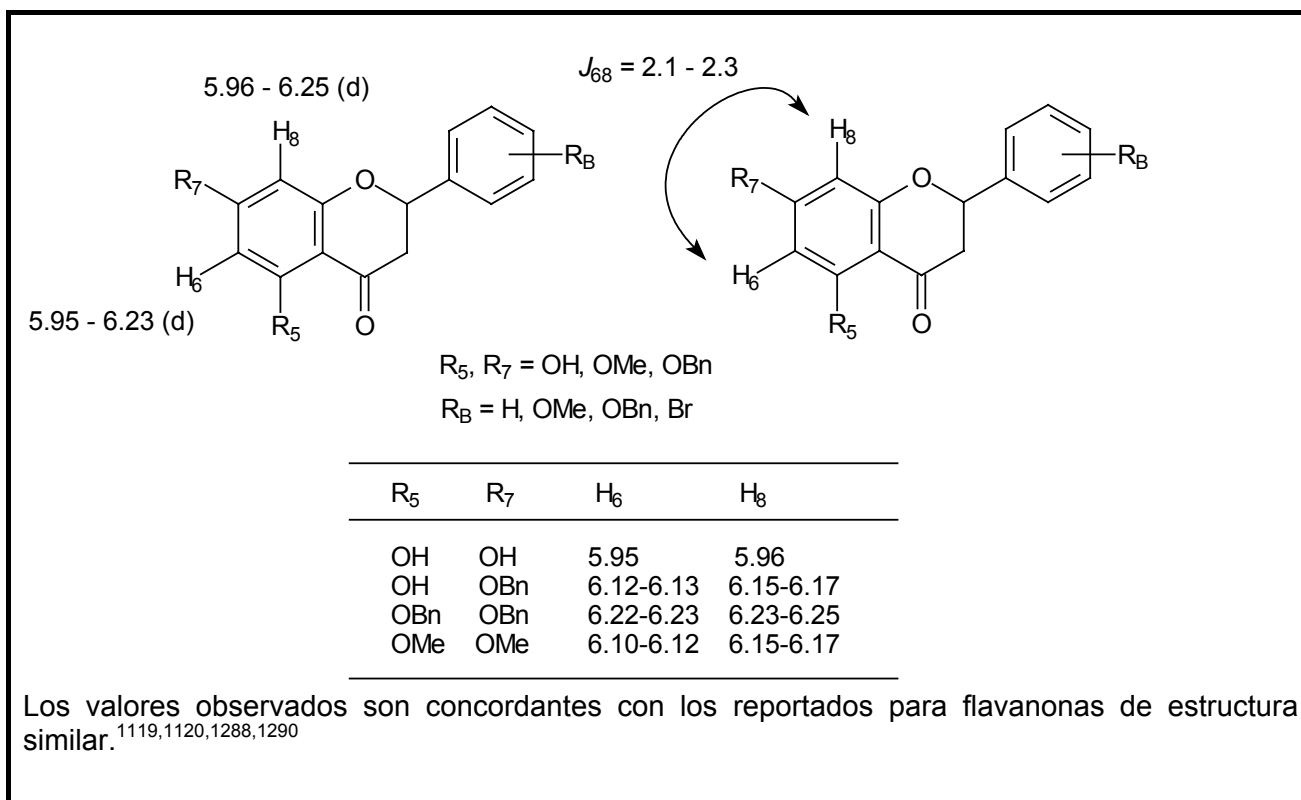


Figura 104. Rango de valores de δ y J correspondientes a flavanonas 5,7-disustituidas

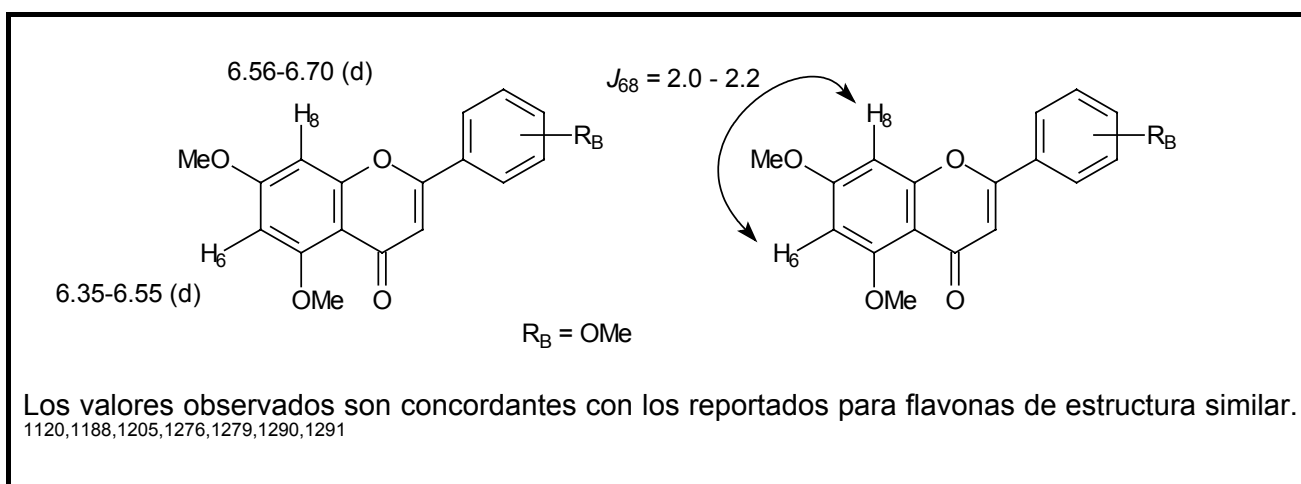


Figura 105. Rango de valores de δ y J correspondientes a flavonas 5,7-disustituidas

c) Anillos A tipo resorcinol

Los compuestos con anillo A tipo resorcinol muestran un sistema ABX. En las 2'-hidroxichalconas sustituidas en posición 4', compuestos **85**, **92-95**, **101**, **103** y **109**, el H_6 está desapantallado por el carbonilo y aparece a δ 7.81-7.83 ppm (Figura 106). En las chalconas **95**, **101** y **109**, se observa un acoplamiento en *para* y el H_6 aparece como un doblete de dobletes por acoplamiento con H_5 y H_3 ($J_{6'5'} = 8.6-8.8$ y $J_{6'3'} = 0.7-0.8$) mientras que en **85**, **93**, **94** y **103**, H_6 aparece como un doblete. En **93**, H_3 aparece como un doblete por acoplamiento con H_5 ($J_{3'5'} = 2.4$) y H_5 aparece como un doblete de dobletes. Sin embargo, en el resto de las chalconas sintetizadas de este tipo, compuestos **85**, **94**, **95**, **101**, **103** y **109**, las señales de H_3 y H_5 se solapan y aparecen como un multiplete en el entorno de 6.4 a 6.6 ppm que integra 2H.

Estos valores son consistentes con los valores reportados de compuestos de estructura similar.^{834,1181,1292}

En el compuesto **94**, H₆' aparece como un doblete deformado a 7.83 ppm, siendo $J_{5'6'} = 9.7$ Hz. Dado que este valor es muy alto comparado con las otras chalconas de este tipo, se supone que existe un acoplamiento entre 3' y 6' que no está resuelto.

En todas las flavanonas 7-sustituidas preparadas, H₆ aparece a mayores δ que H₈ y en algunas de ellas ocurre un solapamiento parcial de ambas señales.

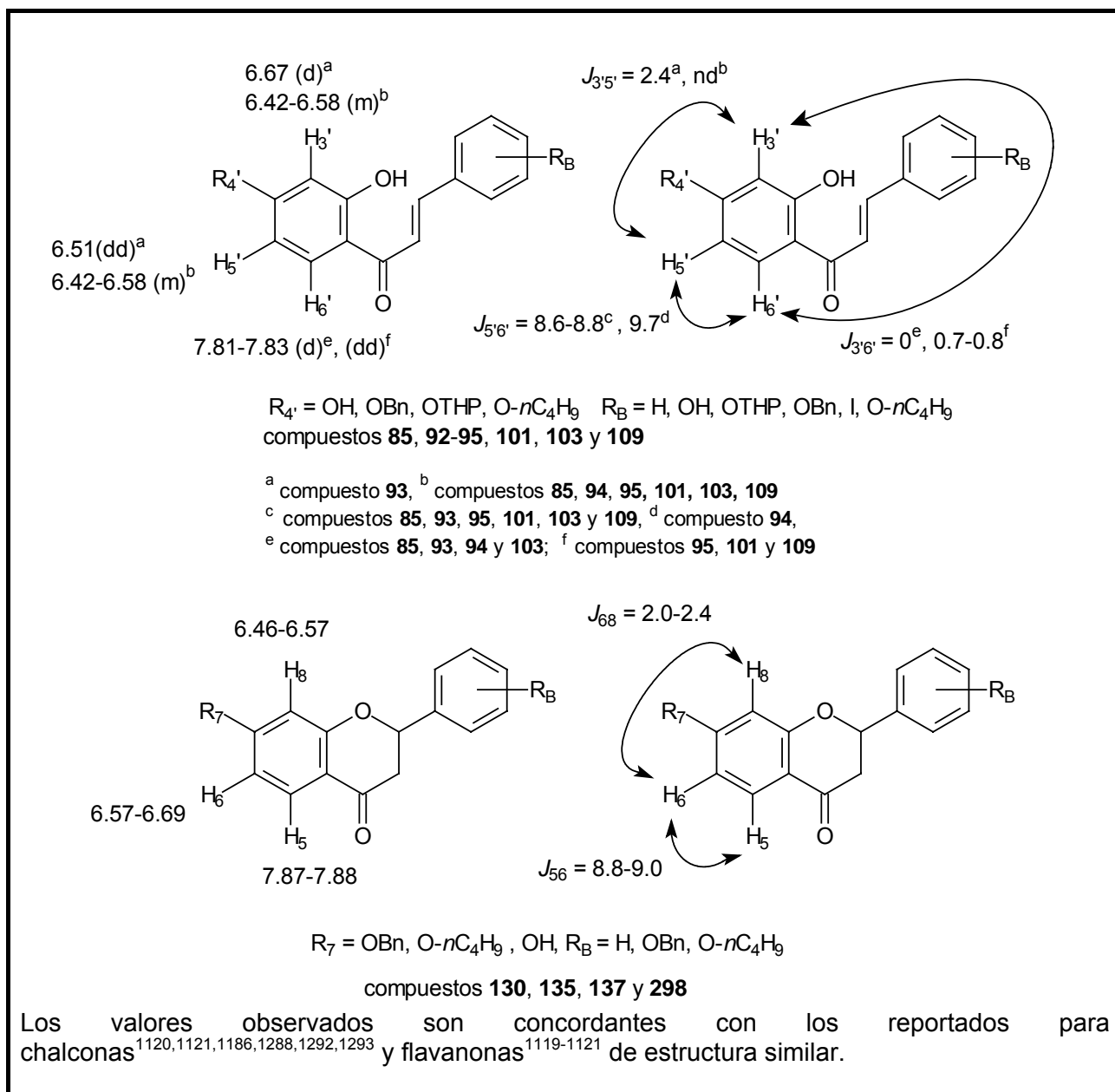


Figura 106. Rango de valores de δ y J correspondientes a 2'-hidroxichalconas-4'-sustituidas y flavanonas 7-sustituidas.

A.1.2 Anillos B

Los anillos B de los compuestos sintetizados son de 5 tipos: no sustituidos, 2- y 4-monosustituidos y 3,4- y 2,5-disustituidos (Figura 107).

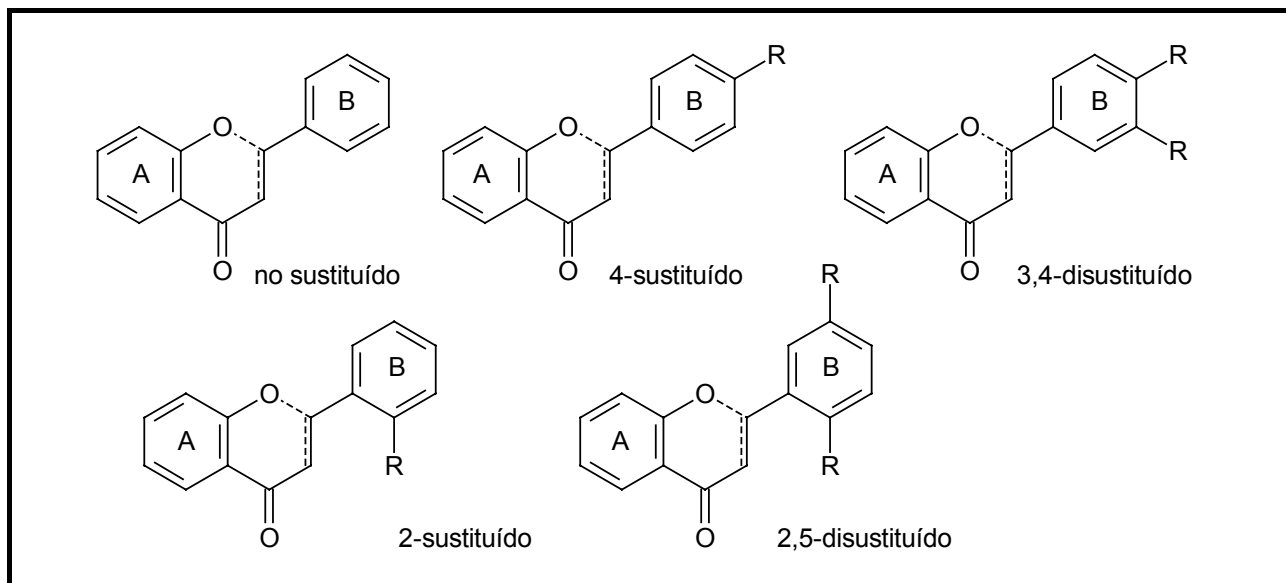


Figura 107. Patrones de sustitución del anillo B de los compuestos sintetizados (no se indican los sustituyentes del anillo A)

En los compuestos con anillos B no sustituidos, se observa un sistema AA'BB'X⁴⁴⁹ (Figura 108). En la flavanona **122** se observa un multiplete complejo (señal ancha), que integra 5H a 7.38-7.55 ppm. La introducción del doble enlace $\alpha\beta$ (chalconas y flavonas) causa un desapantallamiento relativo de H₂ y H₆ con respecto a H₃, H₄ y H₅, por un efecto aceptor de electrones. En 2'-hidroxichalcona, **77**, 2'-hidroxi-4'-benciloxichalcona, **94** y 2',4'-dihidroxichalcona, **109**, aparecen dos señales complejas a 7.63-7.67 (2H) y 7.40 - 7.46 (3H), correspondientes a H₂ + H₆ y H₃ + H₄ + H₅, respectivamente. En la flavona **153** también se observan dos multipletes a 7.88-8.05 y 7.40-7.55 ppm. El efecto de la presencia de dos grupos dadores de electrones en el anillo A se transmite a través del sistema $-(C=O)-CH=CH-$. Por ejemplo, en 2'-hidroxi-4',6'-dibenciloxichalcona, **99**, se observa que las señales de H₂-H₆ y H₃-H₅ aparecen apantalladas con respecto a los valores anteriores, apareciendo como un multiplete de 5H a 7.06-7.30 ppm.

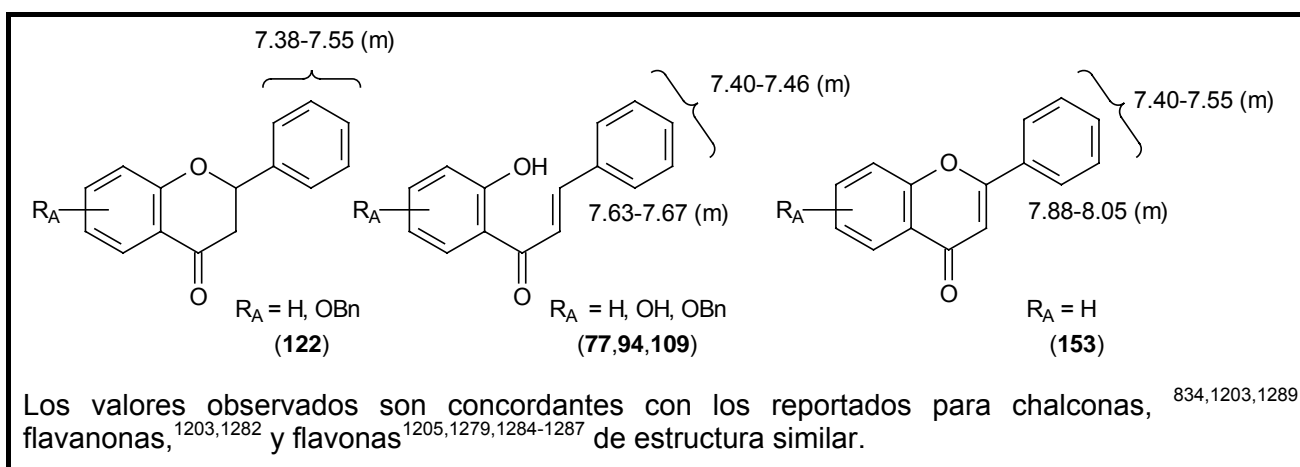
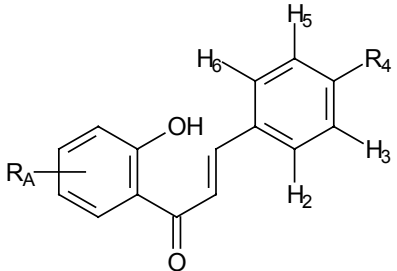
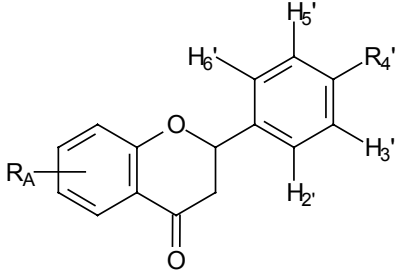
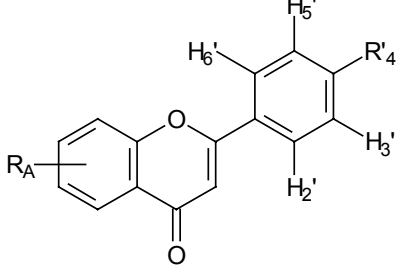


Figura 108. Rango de valores de δ correspondientes a 2'-hidroxichalconas, flavanonas y flavonas con el anillo B no sustituido.

Cuando el anillo B se encuentra sustituido en posición 4, los protones 2, 3, 5 y 6 constituyen un sistema, AA'XX', magnéticamente no equivalente y aparece como dos multipletes que integran 2H cada uno.

Si el sustituyente es un grupo dador de electrones (OR, NMe₂), todos los protones resultan apantallados con respecto a los correspondientes a la chalcona no sustituida, **77**, pero H₃ + H₅ en mayor grado que H₂ + H₆. Por el contrario, si el sustituyente es un grupo aceptor de electrones (R = NO₂) todos los protones resultan desapantallados, pero H₂ + H₆ en mayor grado que H₃ + H₅. Por este motivo, si es un grupo dador, la señal AA' se asigna a H₂ + H₆ y XX' a H₃ + H₅ y si es un aceptor a la inversa. En la Figura 109 se indican los rangos de valores de δ correspondientes a los protones del anillo B sustituido en posición 4 de diferentes flavonoides.

	R _A	R ₄	H ₂ + H ₆	H ₃ + H ₅	compuesto	
	H	H	7.64-7.67	7.40-7.46	77	
	H	OH		7.57-7.61	6.83-6.91	1
		OTHP		7.59-7.62	7.08-7.11	32
		NMe ₂		7.55-7.58	6.68-6.71	91
NO ₂			7.80-7.82	8.28-8.31	90	
H, 4'-OBn, 4'-O- <i>n</i> C ₄ H ₉	OR* OBn		7.55-7.64 7.57-7.64	6.87-6.97 6.97-7.04	16, 83-85 28, 95	
4',6'-diOMe 4',6'-diOBn	OMe OBn		7.52-7.56 6.97-7.02	6.88-6.94 6.72-6.79	79 100	
* R = Me, <i>n</i> -C ₄ H ₉ , <i>n</i> -C ₆ H ₁₃ , <i>n</i> -C ₉ H ₁₉						
	R _A	R ₄ '	H ₂ ' + H ₆ '	H ₃ ' + H ₅ '		
	H, OMe, OBn, O- <i>n</i> C ₄ H ₉	OH OR* OBn		7.32-7.36 7.35-7.45 7.31-7.59	6.85-6.90 6.90-6.98 7.00-7.07	
	H, OMe	NMe ₂		7.51-7.59	7.22-7.32	
		NO ₂		7.63-7.72	8.17-8.33	
		* R = Me, <i>n</i> -C ₄ H ₉ , <i>n</i> -C ₆ H ₁₃ , <i>n</i> -C ₉ H ₁₉				
	R _A	R ₄ '	H ₂ ' + H ₆ '	H ₃ ' + H ₅ '		
	H, OMe	OH		7.92-7.95	6.90-6.95	
		OMe		7.87-7.90	7.02-7.07	
		OBn		7.87-7.90	7.09-7.13	
		NMe ₂		7.80-7.86	6.74-6.76	
	NO ₂		7.75-7.80	8.36-8.65		

Los valores observados son concordantes con los reportados para chalconas,^{1186,1292} flavanonas^{1119,1290} y flavonas^{1121,1188,1205,1276,1279,1283-1287,1290,1291} de estructura similar.

Figura 109. Rango de valores de δ correspondientes a 2'-hidroxichalconas, flavanonas y flavonas con el anillo B sustituido en posición 4.

Se ha reportado que el desplazamiento químico de los protones en posiciones 2 y 6 del anillo B depende además del estado de oxidación del anillo C, por ejemplo, la introducción del doble

enlace en posición α,β causa un desapantallamiento de los mismos.⁴ Considerando un mismo tipo de sustituyente (por ejemplo OH en posición 4), se observa el siguiente orden de desplazamientos químicos de estos protones : dihidrochalconas < flavanonas < flavanoles < chalconas < flavonas < flavonoles. Esto se observa claramente en nuestro caso, siendo los valores de la serie de flavonoides sustituidos con OH en posición 4 del anillo B, los siguientes: dihidrochalcona **6** (7.06-7.12); flavanona **2** (7.32-7.36); flavanol **4b** (7.50-7.52), chalcona **1** (7.57-7.61), flavona **3** (7.92-7.95), flavonol **5** (8.21- 8.45).

En los anillos B 3,4 disustituídos (compuestos **78**, **80**, **82**, **96**, **97** y **102-104**) se observa un sistema ABX, donde H₂ y H₅ aparecen como dos dobletes y H₆ como un doblete de dobletes ($J_{2,6} = 1.5-2.1$ y $J_{5,6} = 8.0-8.6$). Los desplazamientos químicos dependen de la naturaleza de los sustituyentes (Figura 110).

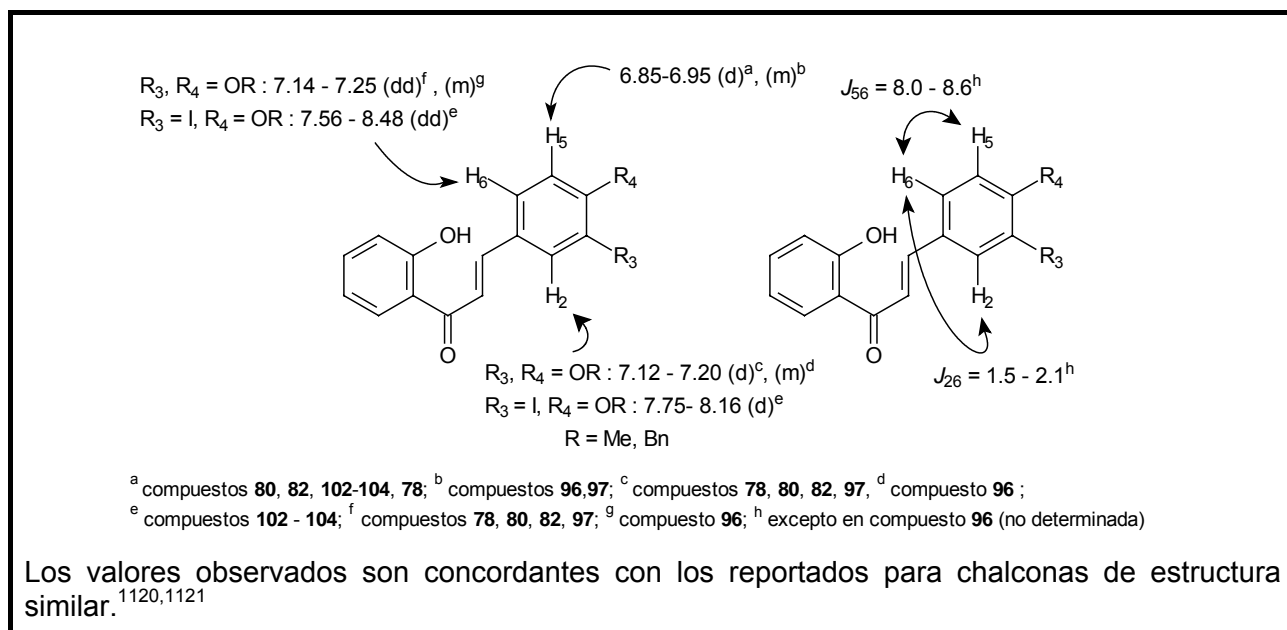


Figura 110. Rango de valores de δ y J correspondientes a las 2'-hidroxichalconas 3,4-disustituídas.

En los anillos 2-sustituídos de chalconas se observa un sistema ABCD. H₃ y H₆ aparecen como un doblete de dobletes y H₄ como un doblete de doblete de dobletes. H₅ también debería aparecer como un ddd pero en la mayoría de los casos aparece como un multiplete (Figura 111).

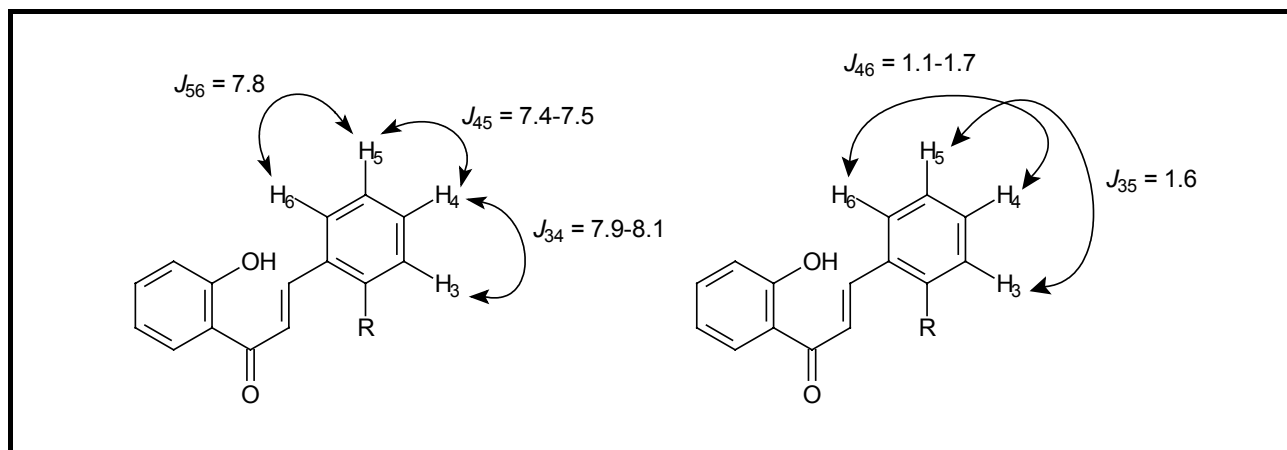


Figura 111. Rango de valores de δ y J correspondientes a las 2'-hidroxichalconas 2-sustituídas

A.1.3 Fragmento C₃

a) 2'-hidroxichalconas

Los protones vinílicos H_α y H_β (protones sobre doble enlace conjugado a carbonilo) constituyen un sistema AB y aparecen como dos dobletes. El aspecto de esta porción del espectro dependerá de la relación $\Delta\delta / J_{\alpha\beta}$ (siendo $\Delta\delta = (\delta H_{\beta} - \delta H_{\alpha}) \times 400$ (campo magnético del equipo utilizado, en MHz). En la Tabla 35 se muestran los valores de desplazamientos químicos de H_β, H_α, J_{αβ} y $\Delta\delta/J$ de algunas de las 2'-hidroxichalconas preparadas.

En todos los casos, la constante de acoplamiento observada ($J = 15.1-15.8$ Hz) indica una configuración *trans*, pero los valores de δ de H_α y H_β dependen del patrón de sustitución de los anillos A y B.

Considerando la 2'-hidroxichalcona **77** como compuesto de referencia ($\Delta\delta/J = 6.7$, entrada 1), se observan los siguientes cambios :

a) Cuando se introduce un grupo dador de electrones (+M) en posición 4 del anillo B, la señal de H_α se corre a δ menores (-0.13 ppm), relativo al compuesto sin sustituir mientras que la señal de H_β no sufre casi cambios (-0.02 ppm), con lo que $\Delta\delta/J$ aumenta (grupos OMe u OBn: $\Delta\delta/J = 9.3-9.6$; grupos NMe₂ : $\Delta\delta/J = 12.1$, entradas 2 y 3). La introducción de un grupo 3-OR extra al 4-OR no causa mayores efectos (entrada 4).

b) Por el contrario, un grupo aceptor de electrones en posición 4 del anillo B (NO₂) causa un corrimiento de la señal de H_α a δ mayores (+0.1 ppm), no afectando a H_β y $\Delta\delta/J$ disminuye ($\Delta\delta/J = 4.4$, entrada 5).

c) Cuando se introduce un grupo dador de electrones en posición 4' del anillo A, la señal de H_α se corre a δ menores (-0.1 ppm), en tanto que la señal de H_β disminuye levemente (- 0.04 ppm), con lo que $\Delta\delta/J$ aumenta con respecto a **77** (entrada 6).

d) La introducción de dos grupos OR en posiciones 4 y 4' tiene un efecto acumulativo, con lo H_α y H_β resultan apantallados en -0.22 y -0.06 ppm respectivamente y $\Delta\delta/J$ aumenta notoriamente (comparar entrada 7 con 1, 2 y 6).

e) La introducción de dos grupos OR en posiciones 4' y 6' del anillo A causa una disminución de δH_{β} (-0.04) y un aumento de δH_{α} (+0.04), entrada 8. Esto se puede explicar de la siguiente manera: la presencia de un grupo voluminoso en 6' hace que, en la conformación preferida *trans-trans* (ver A.1.5), el grupo en 6' desblinde a H_α. El H_β se encuentra más alejado y no se afecta (tiene el mismo δ que los compuestos que sólo poseen grupos 4'-OR, entrada 6).

f) La introducción de grupos 4-OR en el anillo B tiene un efecto parcialmente acumulativo con respecto al caso e), (entradas 9 y 10) e incluso se puede observar una inversión del orden de desplazamientos químicos, con lo que $\Delta\delta/J$ disminuye en ese orden. En particular, en los compuestos **79** y **80** se invierte el orden de desplazamientos químicos; $\delta_{\beta} < \delta_{\alpha}$.

g) En las chalconas 2-sustituídas (**81**, **86**, **88** y **98**), H_β resulta desapantallado con respecto al valor de la correspondiente chalcona no sustituida, **77** (8.06-8.25 vs 7.92 ppm, +0.24 ppm en promedio). El efecto sobre H_α es variable; mientras un grupo 2-OBn desblinda el protón en +0.2 ppm, un átomo de Br lo blindo en cerca de 0.1 ppm. En el caso de un grupo NO₂ causa, por efecto resonante, un desapantallamiento en 0.35 ppm.

Experimentos de NOE realizados sobre diversas 2'-hidroxichalconas 2-sustituídas indican que la conformación más estable es la (d) (Figura 117) y que el desapantallamiento de H_β es debido a una interacción estérica entre H_β y el sustituyente en posición 2.^{1294,1295} En forma similar se ha reportado que, en una serie de metoxichalconas, los protones H_α y H_β de las 2-metoxichalconas

aparecen desapantallados promedialmente en 0.21 y 0.32 ppm, respectivamente, con respecto a chalconas que poseen el grupo OMe en otras posiciones.¹²⁹⁶

Como se indicó, el aspecto del espectro depende de la relación $\Delta\delta/J$. En el caso de chalconas con anillo A no sustituido, $\Delta\delta/J = 6.7-17.3$ y entonces H_β y H_α aparecen como dos dobletes claramente separados. En cambio, en los compuestos **79** y **80** con el anillo A derivado de floroglucinol, $\Delta\delta/J = 1.0 - 1.3$, y aparecen como un sistema AB fuertemente acoplado. En este caso, se observan dos picos centrales muy altos y dos exteriores de intensidad muy pequeña. En el espectro de $^1\text{H-RMN}$ a 100 MHz de las chalconas **79** y **80** se observan sólo dos picos altos, perdiéndose los pequeños en la línea de base.

Los valores observados en la Tabla 46 son concordantes con los reportados para chalconas de estructura similar. Se ha indicado que en la mayoría de las 2'-hidroxichalconas, se cumple $\delta_\beta > \delta_\alpha$ ^{1120,1121,1186,1292} y que en las 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxichalconas se invierte el orden.¹²⁸⁹

entrada	anillo A	anillo B	compuesto	δH_β (ppm)	δH_α (ppm)	J (Hz)	$\Delta\delta/J$
1	H	H	77	7.92	7.66	15.5	6.7
2	H	4-OR	1, 16, 83, 84, 28, 32	7.89-7.90	7.52-7.54	15.2-15.5	9.3-9.6
3	H	4-NMe ₂	91	7.9	7.44	15.2	12.2
4	H	3,4-diOR	78, 82	7.83-7.86	7.47-7.5	15.3-15.4	9.4
5	H	4-NO ₂	90	7.92	7.75	15.5	4.4
6	4'-OR (Bn,H)	H	94, 109	7.88	7.56-7.57	15.5	8.0-8.3
7	4'-OR (Bu, THP)	4-OR (Bu, THP)	93, 85	7.85-7.86	7.44-7.47	15.2-15.4	10.3-10.7
8	4',6'-diOBn	H	99	7.88	7.70	15.6	4.6
9	4',6'-diOBn	4-OBn	100	7.78	7.69	15.5	2.3
10	4',6'-diOMe	4-OMe, 3,4-diOMe	79, 80	7.75-7.77	7.80	15.5-15.8	1.0-1.3
11	H	2-OBn	98	8.06	7.89	15.6	4.4
12	H	2,5-diOMe	81	8.18	7.74	15.6	11.3
13	H, 4'-OBn	2-Br	86, 101	8.15-8.25	7.57-7.58	15.5	15.0-17.3
14	H	2-NO ₂	88	8.27	8.01	15.1	6.9
15	4',6'-diOMe	2-Br	87	8.10	7.81	15.5	7.7
16	H	3-I, 4-OH	302	7.84	7.51	15.3	8.6
17	H	3-I,4-OBn	102	7.79	7.72	15.4	1.8
18	4',6'-diOBn	3-I,4-OBn	104	7.7	7.56	15.5	3.6

Tabla 46. Valores de desplazamientos químicos de H_β , H_α , J y $\Delta\delta/J$ de algunas 2'-hidroxichalconas (CDCl₃, 400 MHz).

b) Flavanonas

En las flavanonas los protones H_{3ax} y H_{3ec} son químicamente no equivalentes debido a la presencia de un carbono quiral (C_2). Los protones del fragmento C_3 de las flavanonas aparecen como tres dobletes de dobletes, constituyendo un sistema ABX, siendo AB los protones sobre C_2 y X sobre C_3 (Figura 112). En particular, el espectro de 1H -RMN de la flavanona sin sustituyentes, **132**, muestra tres dobletes de dobletes a $\delta = 5.48$ (H_2), 3.09 (H_{3ax}) y 2.89 (H_{3ec}) correspondientes a los protones del fragmento C_3 , y se observan las siguientes constantes de acoplamiento: $J_{2,3ax} = 13.3$, $J_{2,3ec} = 2.9$ y $J_{3ax,3ec} = 16.9$ Hz.

La sustitución por diferentes grupos (OH, OMe, O-*n*-C₄H₉, O-*n*-C₆H₁₃, O-*n*-C₉H₁₉, OBn, Br, NO₂, NMe₂) en cualquiera de los dos anillos, no modifica estos valores significativamente, salvo en los compuestos **131**, **134** y **136**. En la Figura 112 se indica el rango típico de valores de desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento correspondientes a las diferentes flavanonas sintetizadas.

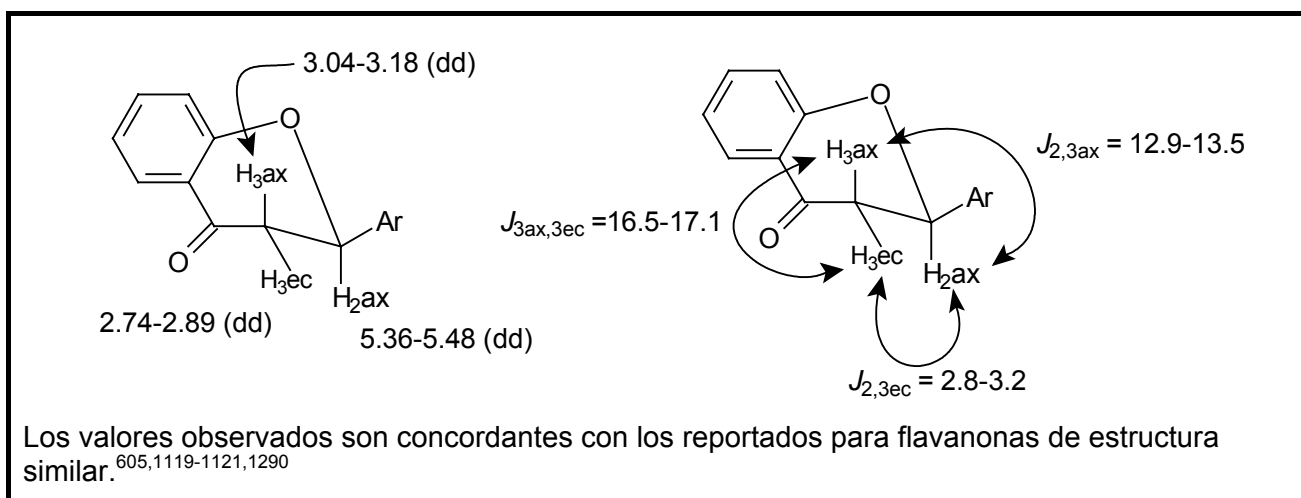


Figura 112. Rangos típicos de δ y J para el fragmento C_3 de diferentes flavanonas sintetizadas

De acuerdo a lo esperado,^{1297,1298} se observa que en la mayoría de los compuestos $\delta H_{3ax} > \delta H_{3ec}$. En el caso de las flavanonas 2'-sustituidas (**129**, **131**, **134**, **136** y **138**), se observa una inversión del orden de los desplazamientos químicos de H_{3ax} y H_{3ec} , o sea, en este caso, $\delta H_{3ec} > \delta H_{3ax}$, siendo los valores H_2 : 5.76-5.92 ppm, H_{3ec} : 2.96-3.06 ppm y H_{3ax} : 2.80-2.96 ppm. En el caso particular de 2'-benciloxiflavanona, **136**, se observan valores bastante diferentes de $J_{2,3ax}$ (10.6 Hz) y $J_{2,3ec}$ (5.6 Hz). En este último compuesto, la presencia del C quiral (C_2) causa que los protones correspondientes al grupo bencilo sean químicamente no equivalentes, apareciendo como dos dobletes a 5.13 y 5.09 ppm ($J_{ab} = 12.0$ Hz). Finalmente, en casos excepcionales (4'-dimetilaminoflavanona, **124**), H_{3ax} y H_{3ec} se solapan y aparecen como un multiplete.

Según estudios realizados en diferentes derivados de ciclohexano,¹²⁹⁷ los valores usuales de J vecinales son: $J_{ec,ec} \sim J_{ec,ax} = 2 - 5$ Hz y $J_{ax,ax} = 5 - 11$ Hz. De acuerdo a esto, el valor de $J \sim 13$ Hz de las flavanonas corresponde a un acoplamiento axial-axial entre H_2 y uno de los H_3 ; de esta forma el H_2 se dispone en posición axial y el fenilo en posición ecuatorial. Por tanto, el anillo C se dispone en una conformación semisilla,^{1299,1300} donde todos los átomos del heterociclo son coplanares con el núcleo bencénico excepto C_2 y C_3 , que puede transformarse en "sobre" si C_3 también se dispone en forma coplanar.

Los ángulos diedros en la conformación más estable (en disolución de $CDCl_3$) se pueden estimar utilizando la fórmula de Karplus modificada por Williamson y Johnson:¹²⁹⁸

$$J_{2,3ax} = 16 \cos^2 \alpha \quad (\alpha = \text{ángulo } H_2 - C_2 - C_3 - H_{3ax}) \text{ y } J_{2,3ec} = 10 \cos^2 \beta \quad (\beta = \text{ángulo } H_2 - C_2 - C_3 - H_{3ec})$$

Considerando a 2'-bromoflavanona, **131**, como un compuesto representativo, se tiene que $J_{2,3ec} = 2.7$ y $J_{2,3ax} = 13.5$; con lo cual $\alpha = 157^\circ$ y $\beta = 59^\circ$.

La conformación del anillo C de esta flavanona se confirma por cristalografía de rayos X. Como se muestra a continuación, la flavanona **131** existe en una conformación sobre, con el grupo fenilo dispuesto en posición ecuatorial. En la discusión que sigue, nótese que la numeración de los átomos es diferente a la correspondiente la indicada previamente para el resto de las flavanonas.

La figura 113 muestra el diagrama ORTEP de 2'-bromoflavanona, **131**.

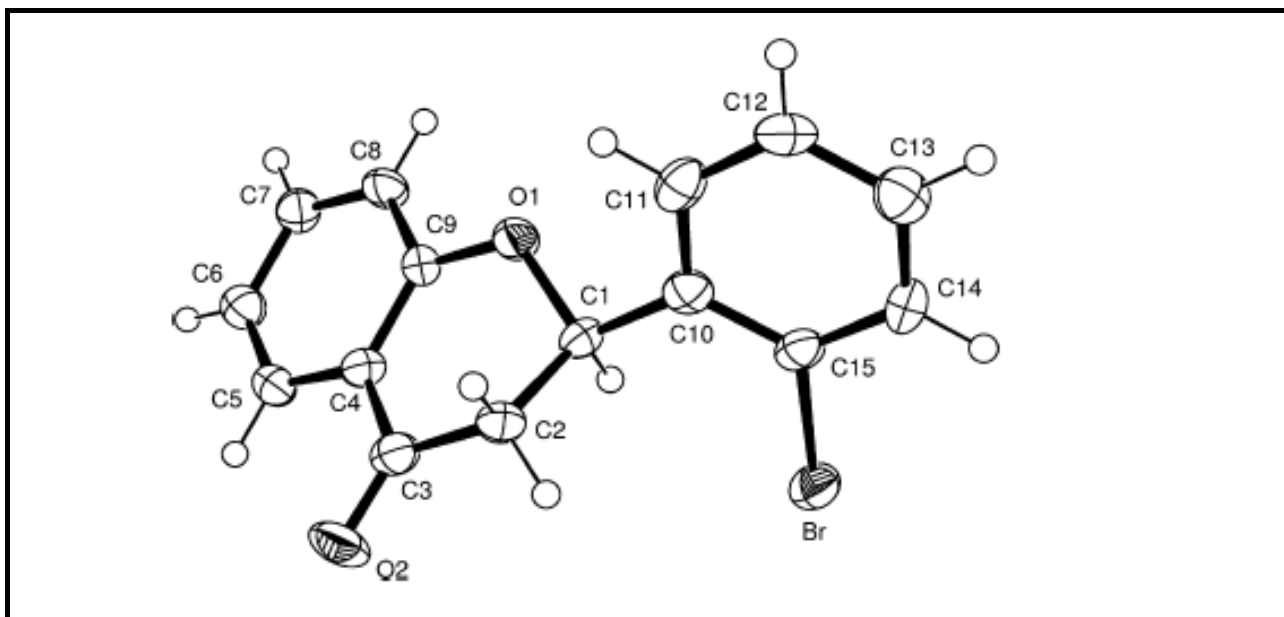


Figura 113. Diagrama ORTEP de 2'-bromoflavanona, **131**, mostrando los átomos diferentes a H y sus elipsoides de desplazamiento a un nivel de 50% de probabilidad.

Las distancias C-C en los anillos A y B oscilan entre 1.371 y 1.410 Å y corresponden a enlaces C-C formalmente resonantes. Las distancias de enlace C_1-C_2 y C_2-C_3 en el anillo C son 1.519 y 1.504 Å, respectivamente. La deslocalización π en el enlace C_3-C_4 conduce a una distancia levemente menor de 1.480 Å. En forma similar, la deslocalización π en el enlace O_1-C_9 hace que la distancia O_1-C_9 sea levemente menor que la distancia O_1-C_1 (1.367 y 1.452 Å, respectivamente).

Todos los átomos del anillo C son casi coplanares entre sí, y con el anillo A, menos C_1 . Los planos de $C_2C_3C_4C_9O_1$ y $O_1C_1C_2$ forman un ángulo de aproximadamente 125° entre sí (Figura 114). El enlace C_1C_{10} está casi paralelo al plano de $A + C_2C_3C_4C_9O_1$. El ángulo de enlace $C_2-C_1-O_1$ es de 110° y los anillos de fenilo están girados formando un ángulo diedro de 57° entre sí (Figuras 114 y 115). El ángulo de torsión $H_1C_1C_2H_{2a}$ es 173.40° (correspondiente a $H_2-C_2-C_3-H_{3ax}$ en la numeración de las flavanonas) y el ángulo de torsión $H_1C_1C_2H_{2b}$ (correspondiente a $H_2-C_2-C_3-H_{3ec}$) es 55.64° . Esto es consistente con lo observado para este compuesto en disolución de $CDCl_3$ y con los datos de rayos X reportados para compuestos de estructura similar.^{1300,1301}

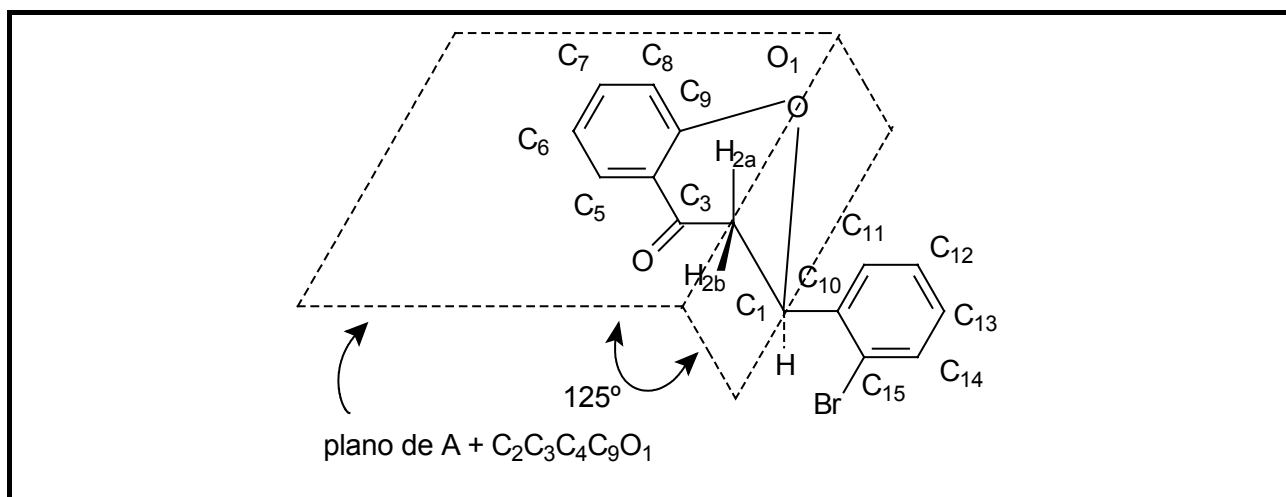


Figura 114. Conformación del anillo C de la flavanona **131**.

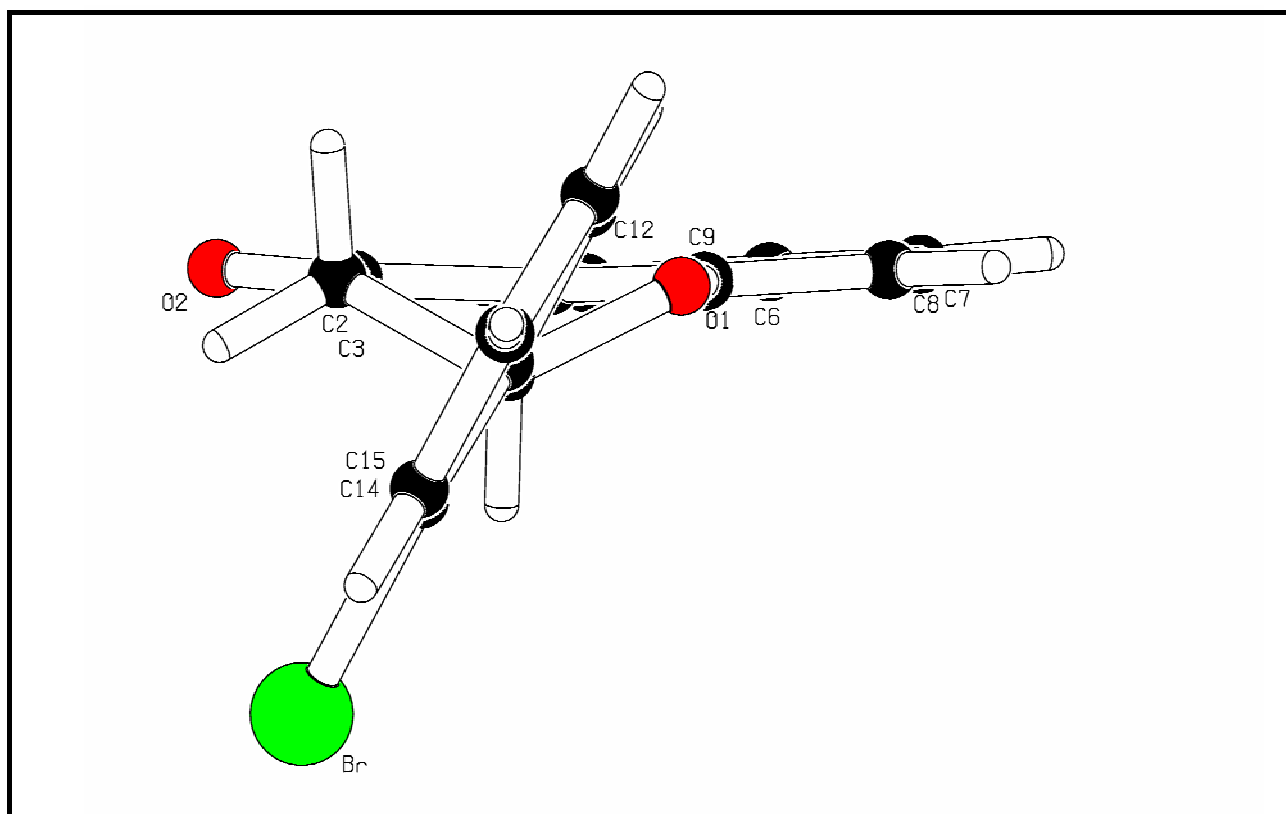


Figura 115. Diagrama PLATON que muestra la conformación del anillo C de la flavanona **131**.

Las flavanonas sintetizadas muestran una banda de absorción de IR alrededor de 1680 cm^{-1} lo que indica conjugación y por tanto coplanaridad entre el grupo carbonilo y el anillo A, hecho concordante con lo reportado.¹³⁰⁰

c) Flavonas

En estos compuestos H_3 aparece como un singlete nitido a $6.61\text{-}7.01\text{ ppm}$, siendo estos valores concordantes con los reportados para compuestos similares.^{1120,1121,1143,1188,1203,1205,1276,1279,1284-1287,1290,1291}

d) Flavanoles

La determinación de la estereoquímica de **4a** y **4b** se realizó en base a los valores de δ de H_2 y H_3 y las constantes de acoplamiento vecinal entre H_2 y H_3 (ver página 115).

Los valores de δ y J de **4a** y **4b** se presentan en la Figura 116 y son concordantes con lo reportados para compuestos similares.^{745,746,1302}

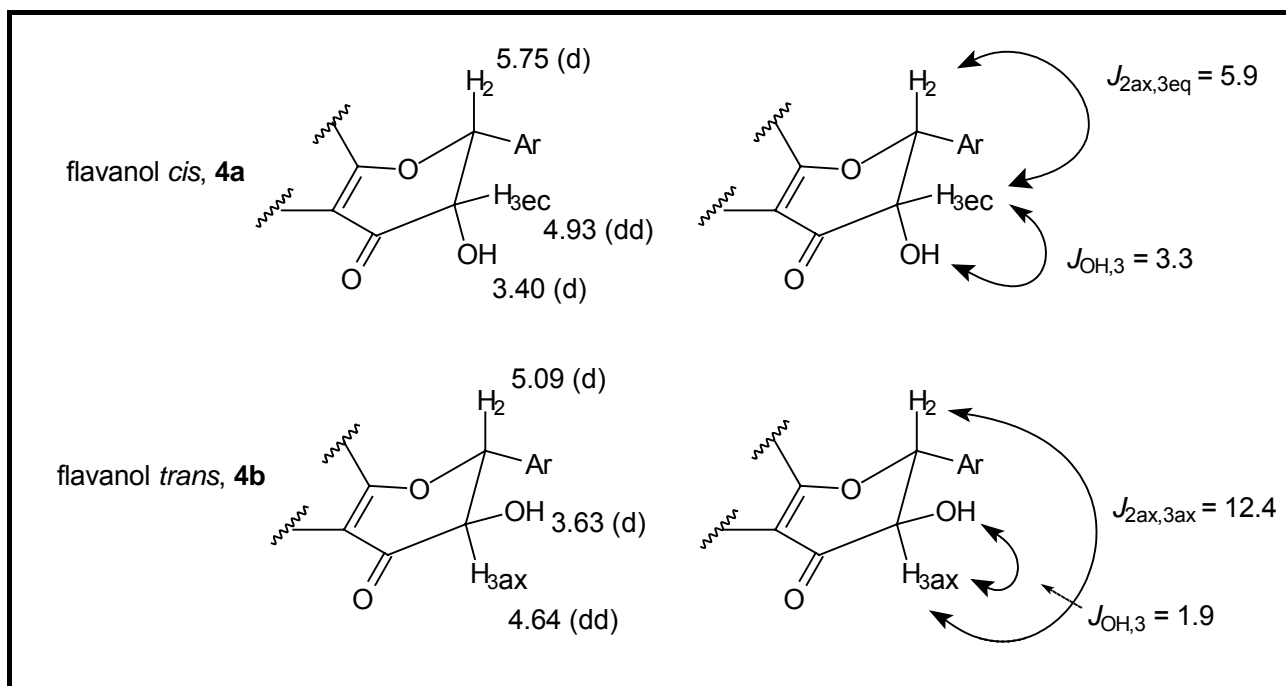


Figura 116. Valores de δ y J del fragmento C₃ de 4'-hidroxiflavanol *cis* (**4a**) y *trans* (**4b**)

e) dihidrochalconas

En 2',4-dihidroxi-dihidrochalcona, **6**, el fragmento C₃ (C _{α} H₂ - C _{β} H₂) constituye un sistema AA'XX' y aparecen dos señales complejas que integran 2H centradas en 3.27 y 2.98 ppm correspondientes a C _{α} H₂ y C _{β} H₂ respectivamente. Estos valores son concordantes con los reportados para compuestos de estructura similar.¹⁰⁷⁶ 2'-Hidroxi-4-benciloxidi-dihidrochalcona, **30**, muestra un sistema A₂X₂ (decepcionantemente simple) y se observan dos tripletes que integran 2H a 3.27 ppm (C _{α} H₂) y 3.00 ppm (C _{β} H₂) con $J = 7.6$ Hz.

f) 4-hidroxiflavanos

Los protones del anillo heterocíclico C del 4-hidroxiflavano **113**, conforman un sistema ABXY en donde H_{3ec}, H_{3ax}, H₂ y H₄ son respectivamente A, B, X e Y, con $J_{XY} = 0$ Hz.

Los valores observados de δ , multiplicidad y J de **113** se muestran en la Figura 117 y son compatibles con una conformación semisilla o sofá del anillo heterocíclico en donde el arilo sobre C₂ está en posición ecuatorial. Considerando los protones sobre C₃, $\delta_{H_{3ec}} > \delta_{H_{3ax}}$ lo que está de acuerdo con los resultados obtenidos en ciclohexanos y flavanonas.¹³⁰³ El valor de $J_{2,3ax}$ (11.6 Hz) es consistente con un acoplamiento *trans*-diaxial, por tanto, H₂ es axial y el fenilo se encuentra en posición ecuatorial, al igual que en las flavanonas. Por otra parte, el valor de $J_{4,3ax}$ (10.5 Hz) requiere que H₄ sea quasi-axial y el OH ocupa la posición ecuatorial, por lo tanto se trata de un compuesto con estereoquímica 2,4-*cis*. Por el contrario, se ha reportado que en los compuestos 2,4-*trans*, $J_{4,3ax}$ está en el orden de 4 Hz, lo que significa que H₄ está en una posición quasi-equatorial, y el 4-OH en una posición pseudo-axial.⁴⁴ Los valores observados son concordantes con los reportados para compuestos de estructura similar.^{208,1303-1305}

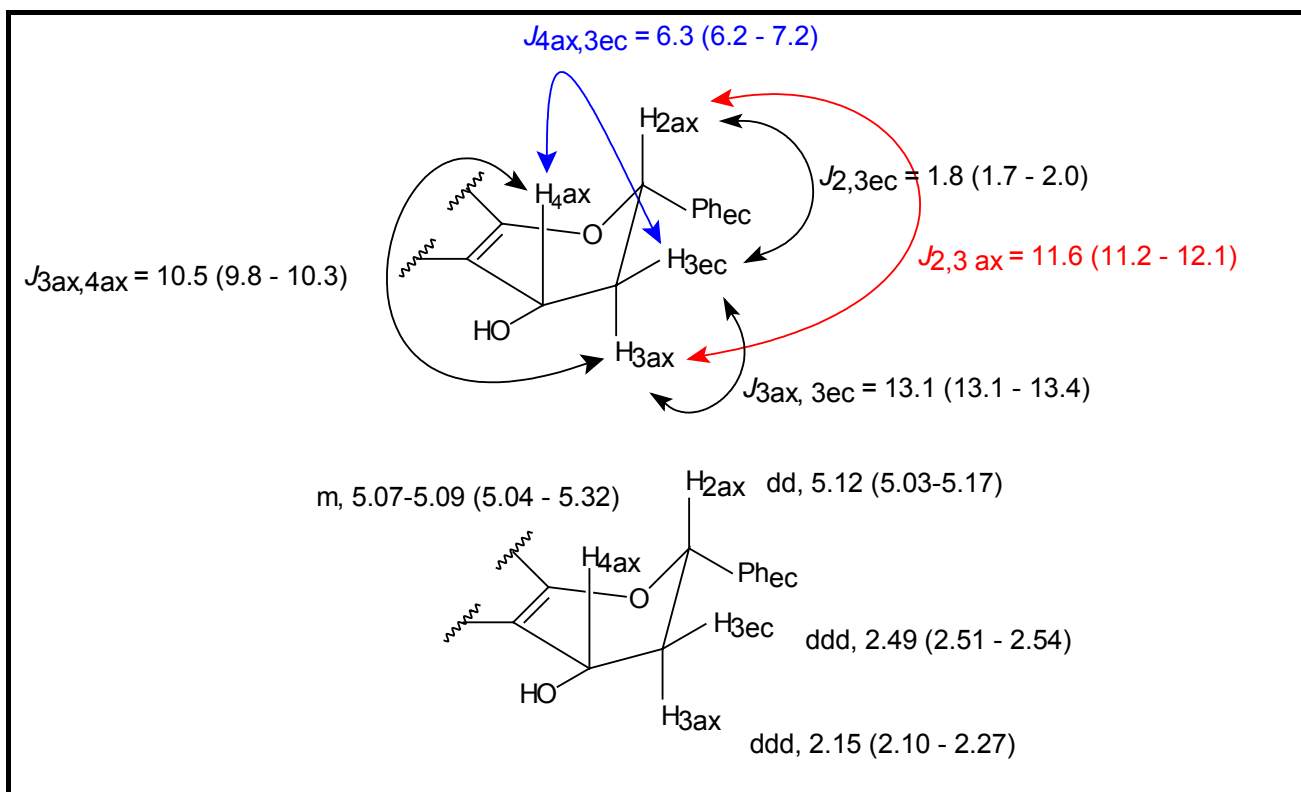


Figura 117. Valores de J y δ del anillo C del *cis*-4-hidroxi-4'-metoxiflavano, **113**, (entre paréntesis se indican los valores reportados para compuestos similares)

A.1.4 Hidroxilos fenólicos

A.1.4.1 2'-Hidroxichalconas

En todos los compuestos preparados el OH fenólico en posición 2' aparece como un singulete agudo y muy desapantallado a 12.55–14.39 ppm, cuando el espectro se realiza en CDCl₃ (Tabla 47). Este rango de valores es concordante con el reportado en la bibliografía para diversas 2'-hidroxichalconas.^{834,1289,1306-1308}

Esto se debe a la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular entre el grupo 2'-OH y el carbonilo y también se observa en diversas 2'-hidroxiacetofenonas.^{625,1309-1312}

Se ha reportado que en ciertos casos el pico de OH puede no aparecer, como por ejemplo en CDCl₃¹¹⁷⁸ o MeOD.¹³⁰⁷ En nuestro caso, el espectro del compuesto **110**, realizado en acetona-*d*₆, no muestra el pico correspondiente al 2'-OH.

Entrada	Anillo A	Anillo B	Rango de δ	Compuestos
1	H	H	12.78	77
2	4'-OR (R = H, Me, Bn)	H	13.33-13.38	94, 109
3	4',6'-OBn	H	13.99	99
4	H	4-OR ^a	12.90-12.93	1,16,83,84,32,28
5	H	4-NMe ₂	13.17	91
6	H	3,4-OR (R = Me, Bn, -CH ₂ O-)	12.86-12.91	78,96,97,82
7	H	2-OBn	12.95	98
8	H	2,5-OMe	12.89	81
9	4'-OR ^b	4-OR ^c	13.34-13.52	85,95,93
10	4',6'-OMe	4-OMe	14.39	79
11	4',6'-OMe	3,4-OMe	14.37	80
12	H	2-, 3- o 4-NO ₂ , 2-Br	12.55-12.68	86,88-90
13	4'-OBn	2-Br	13.27	101
14	4',6'-OMe	2-Br	14.17	87
15	H	3-I, 4-OR ^d	12.82	102, 303
16	4'-OBn	3-I, 4-OR ^d	13.39	103, 305
17	4',6'-OBn	3-I, 4-OBn	14.39	104

^a R = Me, Bn, *n*-C₄H₉, *n*-C₆H₁₃, *n*-C₉H₁₉, OTHP; ^b R = Bn, *n*-C₄H₉, OTHP; ^c R = Bn, *n*-C₄H₉, OTHP;

^d R = H, Bn

Tabla 47. Valores de desplazamientos químicos de 2'-OH de 2'-hidroxichalconas (CDCl₃, 400 MHz, 30 °C).

Se ha indicado que la magnitud de los desplazamientos químicos de protones involucrados en enlaces de hidrógeno intramoleculares, es proporcional a la fuerza de este enlace.^{1134,1135} En las chalconas, los desplazamientos químicos de los protones 2'-OH dependen de los sustituyentes presentes en los anillos A y B.

En las chalconas sustituidas con grupos dadores de electrones en aquellas posiciones en las cuales pueden entrar en resonancia con el grupo carbonilo (posiciones 4' y 6' del anillo A y posiciones 2 y 4 del anillo B); los enlaces de hidrógeno son más fuertes que en el caso de 2'-hidroxichalcona no sustituida, y la señal del 2'-OH aparece a δ mayores, comparado con el de ésta.¹¹³³

En 2'-hidroxichalconas con grupos dadores en posición 4'- la deslocalización de electrones π causa un aumento de la planaridad de la parte benzoilo y un plegamiento de la parte cinamoilo. Por otra parte, la presencia de grupos dadores en posición 4 aumentan la planaridad del grupo cinamoilo. En ambos casos se favorece la formación del enlace de hidrógeno (Figura 118).

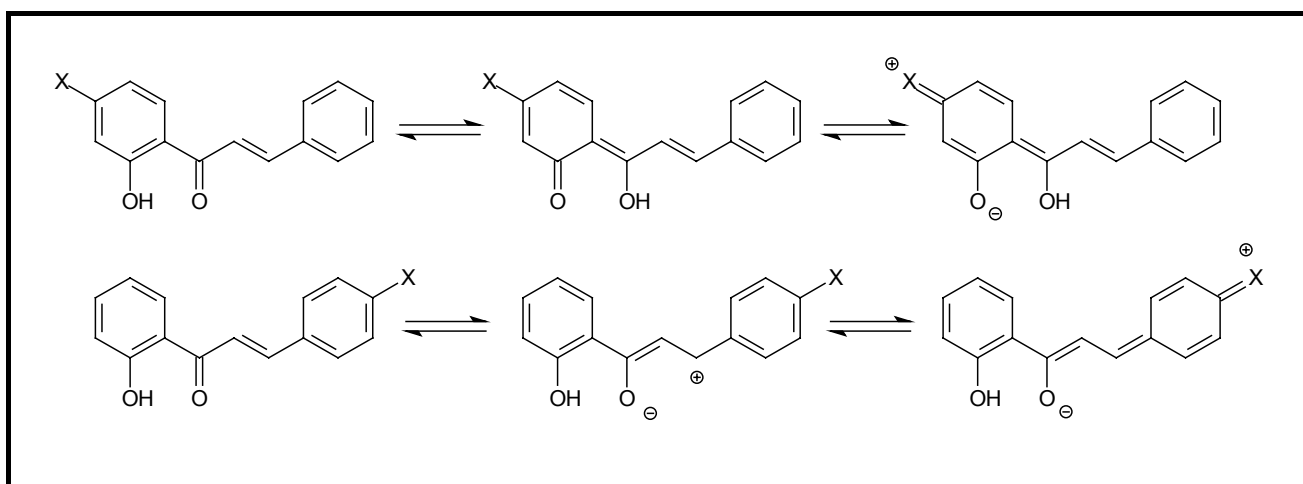


Figura 118. Enlace de hidrógeno en 2'-hidroxichalconas

En nuestro caso, esto se observa claramente en la Tabla 36. En el compuesto no sustituido, **77**, el 2'-OH aparece a 12.78 ppm (entrada 1). En las chalconas sustituidas con grupos dadores de electrones en posiciones 4', 6', 2 o 4 las señales de 2'-OH aparecen a δ mayores (entradas 2-11) mientras que grupos aceptores de electrones (NO_2 , Br, I) causan el efecto contrario (entradas 12-17).

De una inspección de la Tabla 36, surgen los siguientes efectos :

a) sustituyentes dadores de electrones

a₁) sustituyentes en el anillo A

En compuestos con un grupo OR en posición 4', el 2'-OH aparece desapantallado en 0.6 ppm (entrada 2). La introducción de un segundo grupo en posición 6' causa un efecto acumulativo y el 2'-OH resulta desapantallado en 1.2 ppm (entrada 3).

a₂) sustituyentes en el anillo B

En los compuestos con grupos OR (R = Me, Bn, *n*-C₄H₉, *n*-C₆H₁₃, *n*-C₉H₁₉, OTHP) presentes en posición 4, el 2'-OH aparece a 12.90-12.93 ppm, mientras que en 2'-hidroxi-4-dimetilaminochalcona, **91**, aparece a 13.17 ppm (entradas 4 y 5). En forma similar, en la chalcona sustituida en 2- con OBn, el 2'-OH aparece a 12.95 ppm (entrada 7). La presencia de grupos OR adicionales en posiciones diferentes a 2 o 4 en el anillo B no causan un efecto mayor (comparar entrada 6 con 4 y entrada 8 con 7).

a₃) sustituyentes en ambos anillos

En los compuestos con grupos OR en ambos anillos se observa un efecto acumulativo de lo observado en a) y b) (comparar entrada 9 con 2 y 4; entrada 10 con 3 y 4 y entrada 11 con 3 y 6)

b) sustituyentes aceptores de electrones

En los compuestos con grupos NO₂ o Br en diferentes posiciones del anillo B se observa que el 2'-OH aparece apantallado en 0.1-0.2 ppm (entrada 12). Considerando el compuesto con Br en posición 2, **86**, se observa el efecto de la introducción de grupos OR en el anillo A (comparar entradas 14 con 13 y con 12). Un átomo de iodo en posición 3 causa un efecto débil (+ 0.04 ppm, entrada 15). Aquí también se observa el efecto anterior (comparar entrada 17 con 16 y con 15).

A.1.4.2 Dihidrochalconas

Al igual que en el caso anterior, el espectro de ¹H-RMN de los compuestos **6** y **28** muestra picos agudos a δ 12.28 -12.33 ppm correspondientes a los 2'-OH, valores concordantes con los reportados para compuestos de estructura similar.¹⁰⁷⁶

A.1.4.3 Flavanonas

En los compuestos **135**, **137**, **141**, **142** y **143**, el espectro de ¹H-RMN muestra singuletes nítidos aproximadamente a 12-13 ppm, correspondientes a los OH libres en posición 5, los cuales se encuentran formando un enlace de hidrógeno intramolecular con el grupo C=O en C₄.

A.1.4.4 Otros OH

Se ha reportado que otros OH libres que no se encuentren formando enlaces de hidrógeno intramoleculares aparecen como singuletes anchos a δ variables.¹³⁰⁶ Esto incluso ocurre para un mismo compuesto en diferentes disolventes.

En nuestro caso, en los compuestos modelo **1-6**, realizados todos en CDCl₃ se observan los siguientes desplazamientos químicos para los OH en posición 4 del anillo B: chalcona **1** (5.44), flavanona **2** (4.23), flavona **3** (10.45), flavanol **4a** (8.01), flavanol **4b** (8.28), flavonol **5** (8.72), dihidrochalcona **6** (no aparece).

El espectro de ¹H-RMN de 5,7-dihidroxi-flavanona (pinocembrina), **143**, en acetona-*d*₆ muestra un pico nítido a δ 12.15 ppm correspondiente al 5-OH. El protón 7-OH aparece como un singulete ancho a δ 9.61 ppm, esto sugiere que está involucrado en un enlace de hidrógeno intermolecular, y que es más fácilmente intercambiable que el 5-OH.¹³¹³ Las flavanonas **137** y **142** presentan también un pico ancho en posición variable, que corresponde al 7-OH.

A.1.5 Conformación preferida de las 2'-hidroxichalconas

Si un sistema flexible muestra varias conformaciones en solución que se interconvierten rápidamente en la escala de tiempo del RMN, el intercambio conformacional va a conducir a un promedio del conjunto de los NOEs observados para cada distancia entre protones en cada una de estas conformaciones. Una aproximación al análisis de estos NOEs promediados es asumir que la molécula va a ocupar un número de conformaciones de baja energía con determinadas poblaciones en solución. Se puede confirmar las estructuras y poblaciones de los diferentes conformeros utilizando las distancias determinadas a partir de los experimentos de NOE junto con un análisis computacional de las geometrías de los conformeros.¹³¹⁴

En nuestro caso, considerando, solamente las rotaciones en el fragmento C₃, pueden existir cuatro conformaciones (Figura 119).

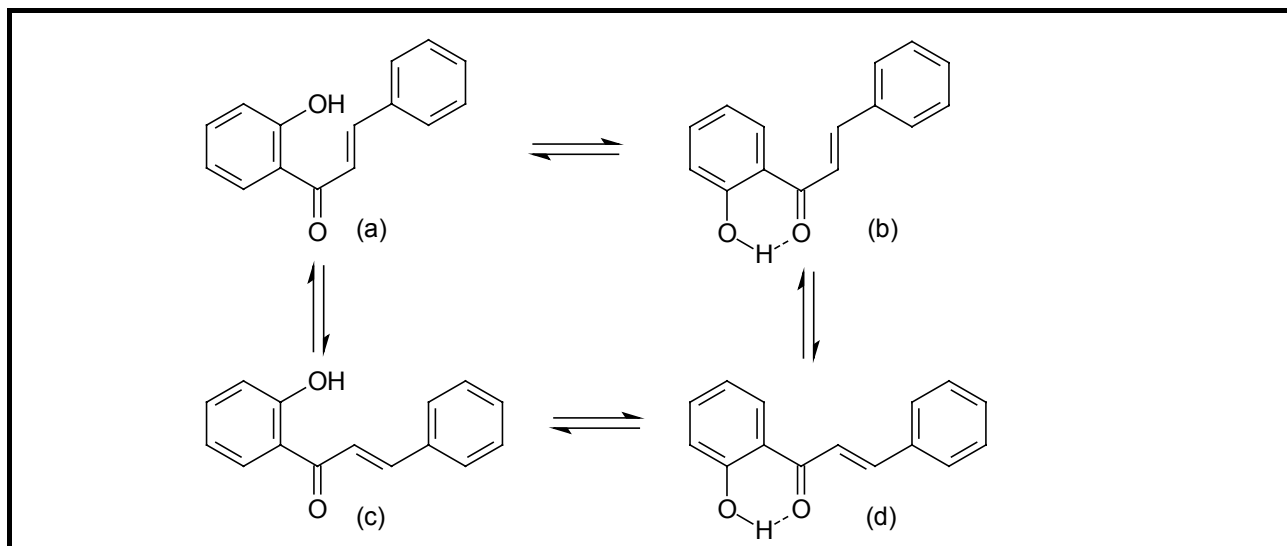


Figura 119. Conformaciones de las 2'-hidroxichalconas que involucran las rotaciones a y b

Las distintas conformaciones contribuyen con un determinado porcentaje a la población total, dependiendo de factores estéricos y otros. En el espectro de $^1\text{H-RMN}$ de la mayoría de las chalconas sintetizadas, se observa el pico correspondiente al 2'-OH fenólico, que como se indicó, se encuentra formando un enlace de hidrógeno intramolecular, por lo que las conformaciones más estables son la b y d. Para determinar cual de estas dos conformaciones es la más estable, se decidió estudiar el efecto NOE de H_β sobre H_α y H_β . Dado que en la mayoría de los compuestos sintetizados los desplazamientos químicos de H_β son muy similares a los de H_β se realizó este estudio en la chalcona **86**, en el cual las señales H_β , H_α y H_β se encuentran adecuadamente separadas. Experimentos de diferencia de NOE¹¹ realizados sobre 2'-hidroxi-2-bromochalcona, **86**, indican que la irradiación de H_β causa un efecto NOE de 14% sobre H_α y 3% sobre H_β , sugiriendo que probablemente la conformación más estable es la d, presentando una conformación *s-cis* entre el grupo carbonilo y el doble enlace $\alpha\beta$ (Figura 120).

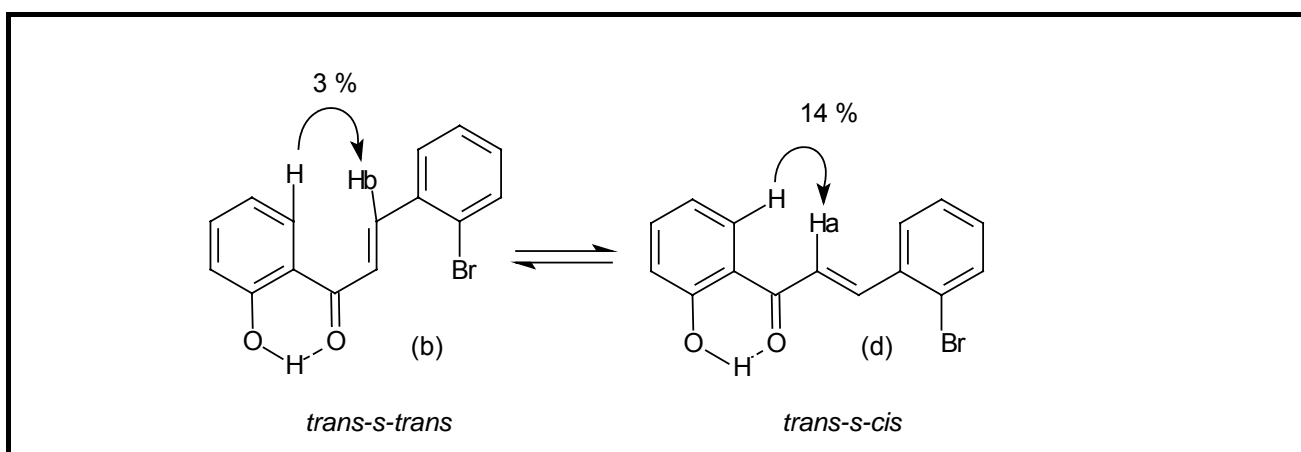


Figura 120. Estudios de NOE sobre la chalcona **86**

Este dato es consistente con estudios de $^1\text{H-RMN}$ ¹³¹⁵ e IR¹³¹⁶ realizados sobre la chalcona no sustituida, **319**, que indican un equilibrio entre las correspondientes formas *trans-s-trans* y *trans-s-cis* que se encuentra muy desplazado hacia la forma *trans-s-cis*.

A.1.6 Espectros de compuestos secundarios

a) Productos de adición aldólica

En el compuesto **18**, C₃ es quiral. Los protones geminales sobre C₂ son químicamente no equivalentes pues se encuentran en posición adyacente a C₂. El espectro de ¹H-RMN de **18** muestra un sistema ABX correspondiente al fragmento C₃, siendo AB los protones sobre C₂ y X sobre C₃ (Figura 121). Aparece un doblete de dobletes a 5.30 ppm (H₃; J_{3,2a} = 7.0, J_{3,2b} = 5.2), y un multiplete centrado en 3.3 ppm (dos dobletes de dobletes superpuestos, correspondientes a H_{2a} y H_{2b}). Se observa además un singulete nítido a 12.97 ppm que corresponde al 2'-OH y un singulete ancho a 3.65 ppm correspondiente al 3-OH.

El espectro de ¹H-RMN de **26** muestra un sistema de espín ABX o ABXY, dependiendo del disolvente utilizado, donde A y B son los protones sobre C₃, X es H₄ e Y es el OH. Cuando el OH se encuentra desacoplado de H₄, aparecen tres dobletes de dobletes a 5.08 ppm (H₄), 2.86 ppm (H_{3a}) y 2.76 ppm (H_{3b}) siendo las constantes de acoplamiento las siguientes: J_{3a,3b} = 17.3 Hz, J_{3a,4} = 9.1 Hz y J_{3b,4} = 3.4 Hz. Completan el espectro un singulete ancho a δ 3.23 ppm (1H) correspondiente al OH-4, un singulete a 5.04 ppm (2H) correspondiente al CH₂ bencílico y un singulete a 2.16 ppm (3H) correspondiente al CH₃. Cuando el OH se encuentra acoplado con H₄ aparece como un doblete y el H₄ como un doblete de tripletes (sistema ABMX). En ambos casos el protón del OH se intercambia con D₂O.

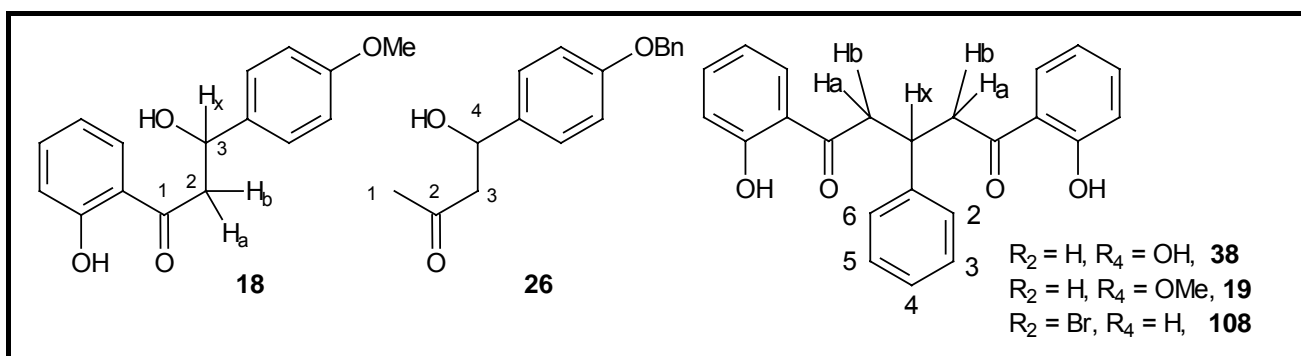


Figura 121. Designación de los protones correspondientes a diferentes productos secundarios.

b) Productos de adición de Michael entre una 2'-hidroxiacetofenona y una 2'-hidroxichalcona

Los compuestos **38**, **19** y **108** son moléculas simétricas y no contienen carbonos quirales. Sin embargo, el C₃ es un centro proquiral, por este motivo los protones sobre un mismo grupo metileno resultan ser químicamente no equivalentes y se designan H_a y H_b.⁸⁵⁸ Dado que la molécula es simétrica, los protones H_a sobre ambos metileno son químicamente equivalentes entre sí, y lo mismo ocurre con los H_b. De esta forma los protones sobre C₂-C₄ constituyen un sistema de espín A₂B₂X.

En el espectro de **108** se observa un doblete de dobletes que integra 2H a 3.46 ppm, que se asigna como H_a (J_{ab} = 16.8, J_{ax} = 6.7) y un doblete de dobletes que integra 2H a 3.53 ppm que se asigna como H_b (J_{ba} = 16.8, J_{bx} = 7.2). El protón H_x (H₃) debería aparecer también como un triplete de tripletes que integra 1H, sin embargo, dado que J_{ax} ~ J_{bx}, aparece como un quinteto centrado a 4.55 ppm con J_{xa} = J_{xb} = 6.9 Hz),

Los compuestos **19** y **38** muestran un espectro de ¹H-RMN de aspecto similar al anterior, con la diferencia de que las señales de H_a y H_b se solapan parcialmente dando un multiplete que integra 4H.

Los valores de los desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento de los protones metilénicos y metínico son comparables a los reportados para otros compuestos de estructura similar.⁸⁴⁶

A.2 ESPECTROSCOPIA DE ^{13}C -RMN

La asignación de las señales de ^{13}C -RMN se realizó mediante comparación de los valores de desplazamientos químicos observados (tomando como referencia el pico central del CDCl_3 a 77.00 ppm) con los valores calculados,¹³¹⁷ con los valores reportados para compuestos similares y por medio de experimentos de HMQC, HMBC y J mod.¹³¹⁸⁻¹³²⁶ Los valores hallados de desplazamientos químicos de ^{13}C -RMN se encuentran en concordancia con los calculados y con los reportados para compuestos de estructura similar (en general ± 2 ppm).

Al igual que lo observado para ^1H -RMN, la sustitución en el anillo B no causa cambios significativos en los desplazamientos químicos del anillo A y viceversa. Sin embargo, los desplazamientos químicos de los anillos A y B pueden ser afectados por la naturaleza del fragmento C_3 y viceversa. Por ejemplo, se ha reportado que, considerando diferentes flavonas en un mismo disolvente ($\text{DMSO}-d_6$), se observa que la sustitución en el anillo A por diferentes sustituyentes causa una variación máxima de aproximadamente 0.5 ppm sobre los desplazamientos químicos de un determinado carbono del anillo B, y viceversa. La sustitución en los anillos A y/o B afecta más al anillo C, que muestra una variación de hasta 7 ppm.¹²⁸⁷

La sustitución por dadores o aceptores de electrones en los anillos A o B afecta el entorno de los C vinílicos y C=O y se observan los mismos efectos en los δ de los átomos de ^{13}C pero de menor magnitud.

De acuerdo a lo esperado y considerando como patrón a los valores de desplazamientos químicos de los flavonoides no sustituidos (2'-hidroxichalcona, **77**, flavanona, **122**, y flavona, **153**), Figura 122, se observa que la sustitución con grupos OR en los anillos A o B causa un desapantallamiento ($\Delta\delta > 0$, siendo $\Delta\delta = \delta_{\text{Csustituido}} - \delta_{\text{CH}}$) en el C directamente unido a estos grupos y un apantallamiento ($\Delta\delta < 0$) en los C en posiciones *orto* y *para* respecto a él. La sustitución por grupos NMe_2 causa un efecto similar pero de menor magnitud. La sustitución por grupos NO_2 causa un desapantallamiento en el C directamente unido y en el C en la posición *para* respecto a él; en tanto que la sustitución por Br causa un apantallamiento leve sobre el C directamente unido a él (-3 ppm) siendo casi nulo el cambio sobre los otros átomos de C. En el caso de los compuestos que poseen el anillo B sustituido en *para* se observan dos señales de alta intensidad correspondientes a C_2+C_6 y C_3+C_5 , pues C_2 y C_6 son químicamente equivalentes, al igual que C_3 y C_5 .

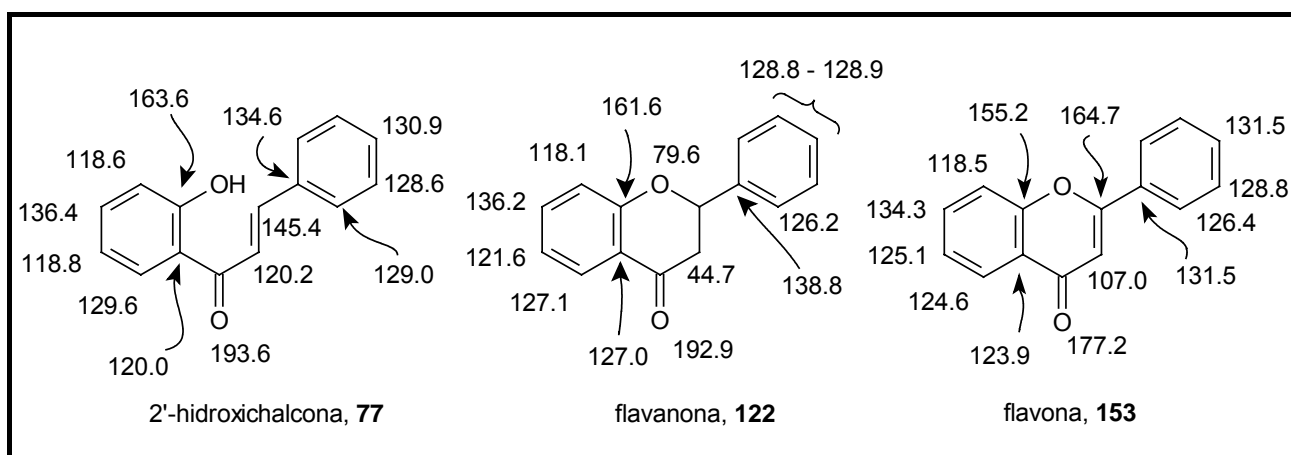


Figura 122. Desplazamientos químicos de ^{13}C -RMN de 2'-hidroxichalcona, flavanona y flavona sin sustituyentes

A.2.1 Anillos A

En la figura 120 se muestran los valores de desplazamientos químicos de ^{13}C correspondientes al anillo A de las 2'-hidroxichalconas sintetizadas con diferentes patrones de sustitución: a) no sustituido, b) 4'-monosustituido (tipo resorcinol), c) 4',6'-disustituidos (tipo floroglucinol). En las figuras 123 y 124 se muestran los valores correspondientes a las diferentes flavanonas y flavonas sintetizadas.

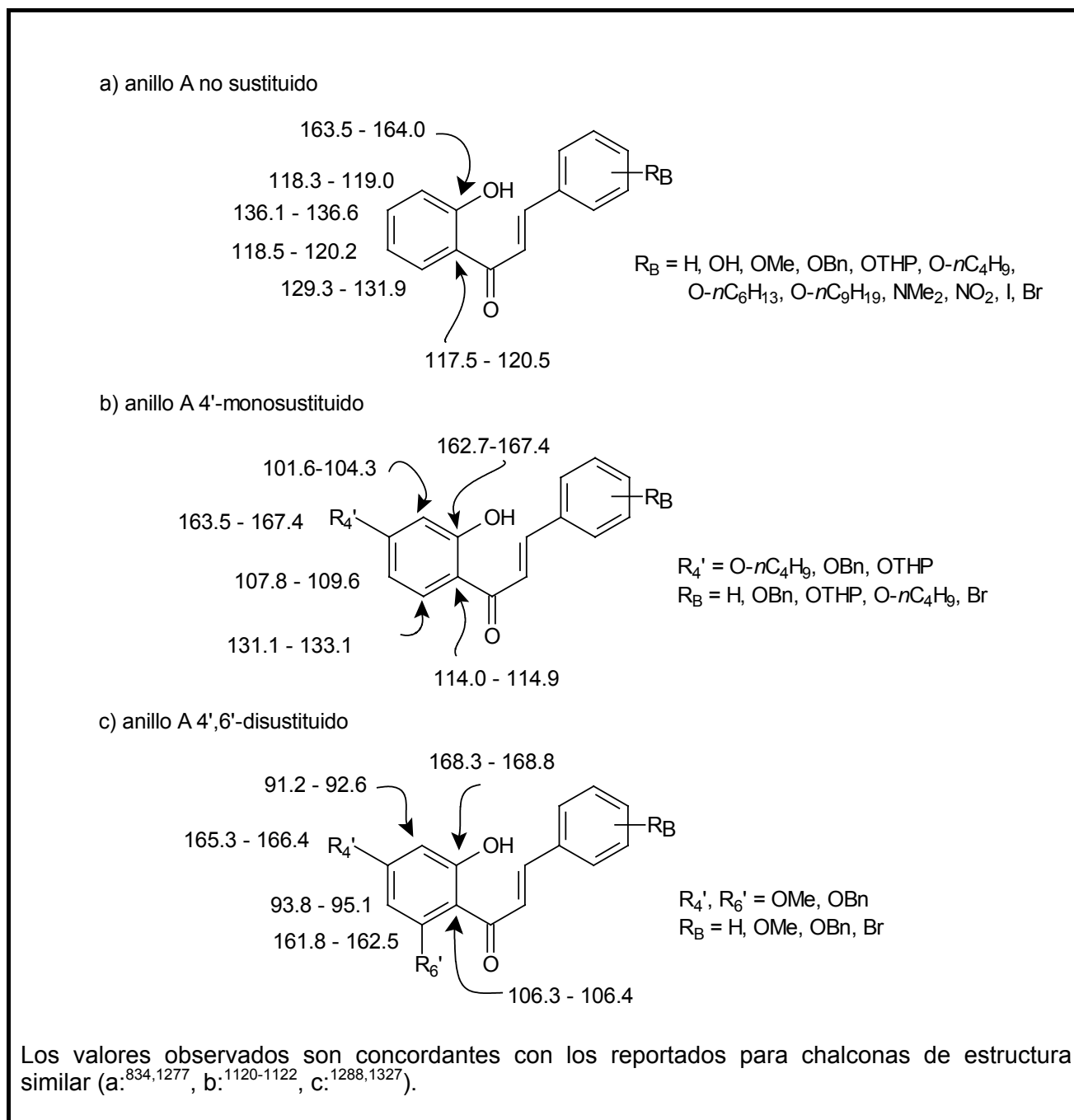


Figura 123. Desplazamientos químicos observados de ^{13}C -RMN del anillo A de chalconas con diferentes patrones de sustitución.

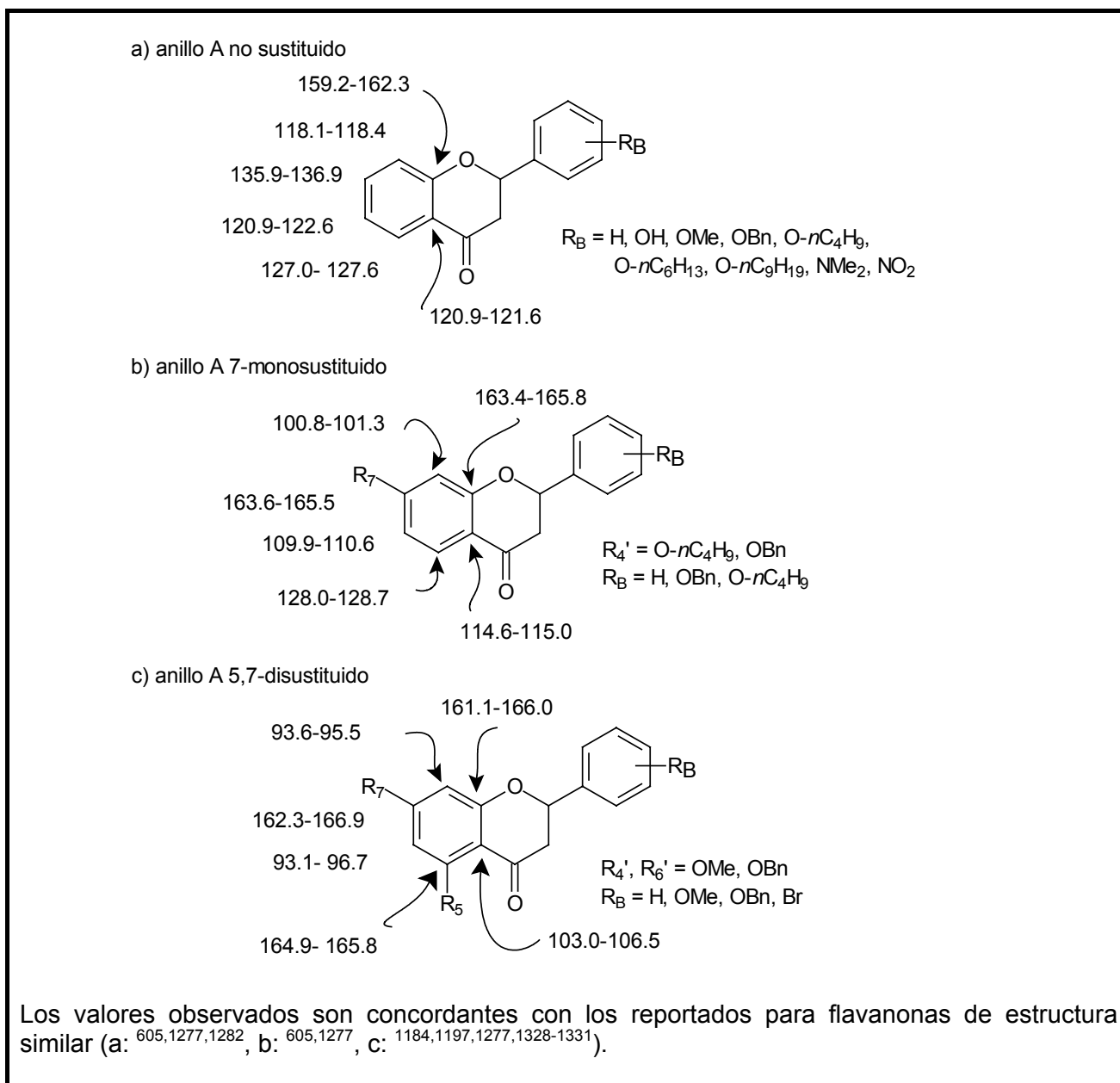


Figura 124. Desplazamientos químicos observados de ^{13}C -RMN del anillo A de flavanonas con diferentes patrones de sustitución.

Cuando se introduce un grupo OR en posición 7 de una flavanona, la señal de C_7 se desapantalla en aproximadamente 30 ppm mientras que C_6 y C_8 se apantallan respectivamente en -10 y -17 ppm (en todos los casos se observa que $\delta C_6 > \delta C_8$). Por otra parte, C_{4a} se desapantalla en 6 ppm y los átomos *meta* al grupo alcoxilo, C_5 y C_{8a} , sufren poca variación (≈ 2 ppm). La introducción de dos grupos OR en posiciones 5 y 7 causa efectos acumulativos. Se observa un desapantallamiento en las señales de C_5 y C_7 de aproximadamente 30-35 ppm y las señales de C_6 y C_8 resultan apantalladas en -25 y -65 ppm respectivamente con lo que en este caso también se cumple $\delta C_6 > \delta C_8$. Efectos similares se observan en las 2'-hidroxichalconas por sustitución en 4'- y disustitución en 4',6'- por grupos OR (Figura 125). Estos efectos son consistentes con los reportados y son comparables a los observados en derivados de benceno simples.¹²⁷⁷

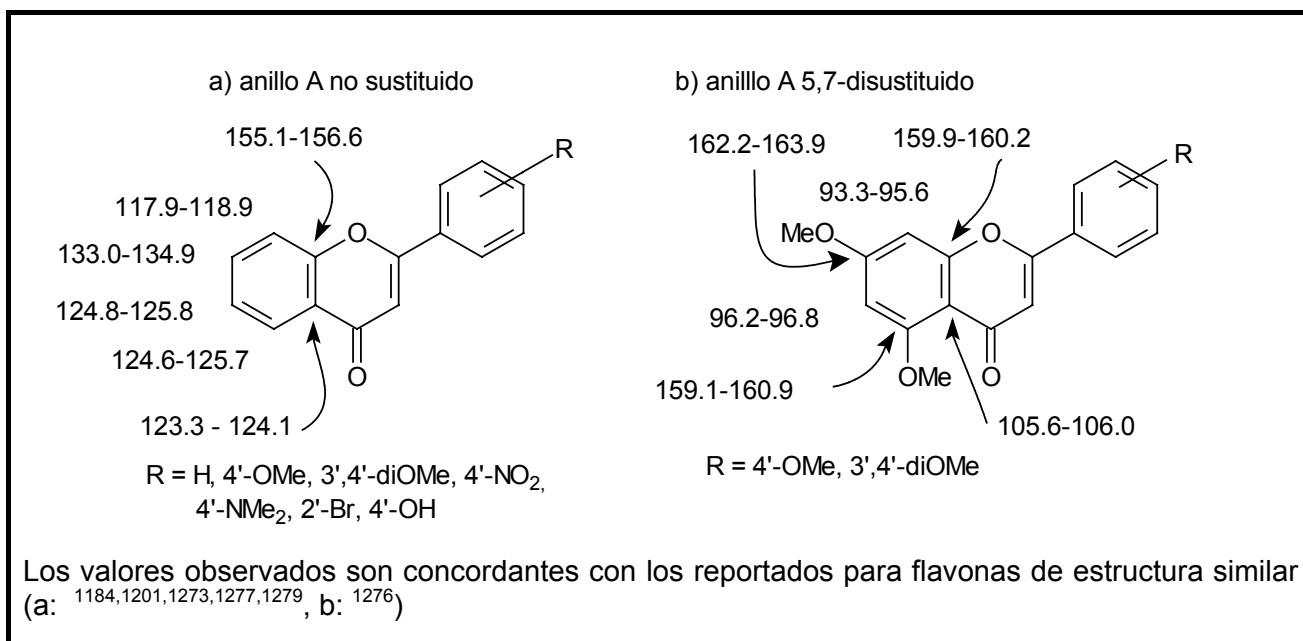


Figura 125. Desplazamientos químicos observados de ¹³C-RMN del anillo A de flavonas con diferentes patrones de sustitución.

A.2.2 Anillos B

En la figura 126 se muestran los valores de desplazamientos químicos de ¹³C-RMN correspondientes al anillo B de 2'-hidroxichalconas sintetizadas con diferentes patrones de sustitución.

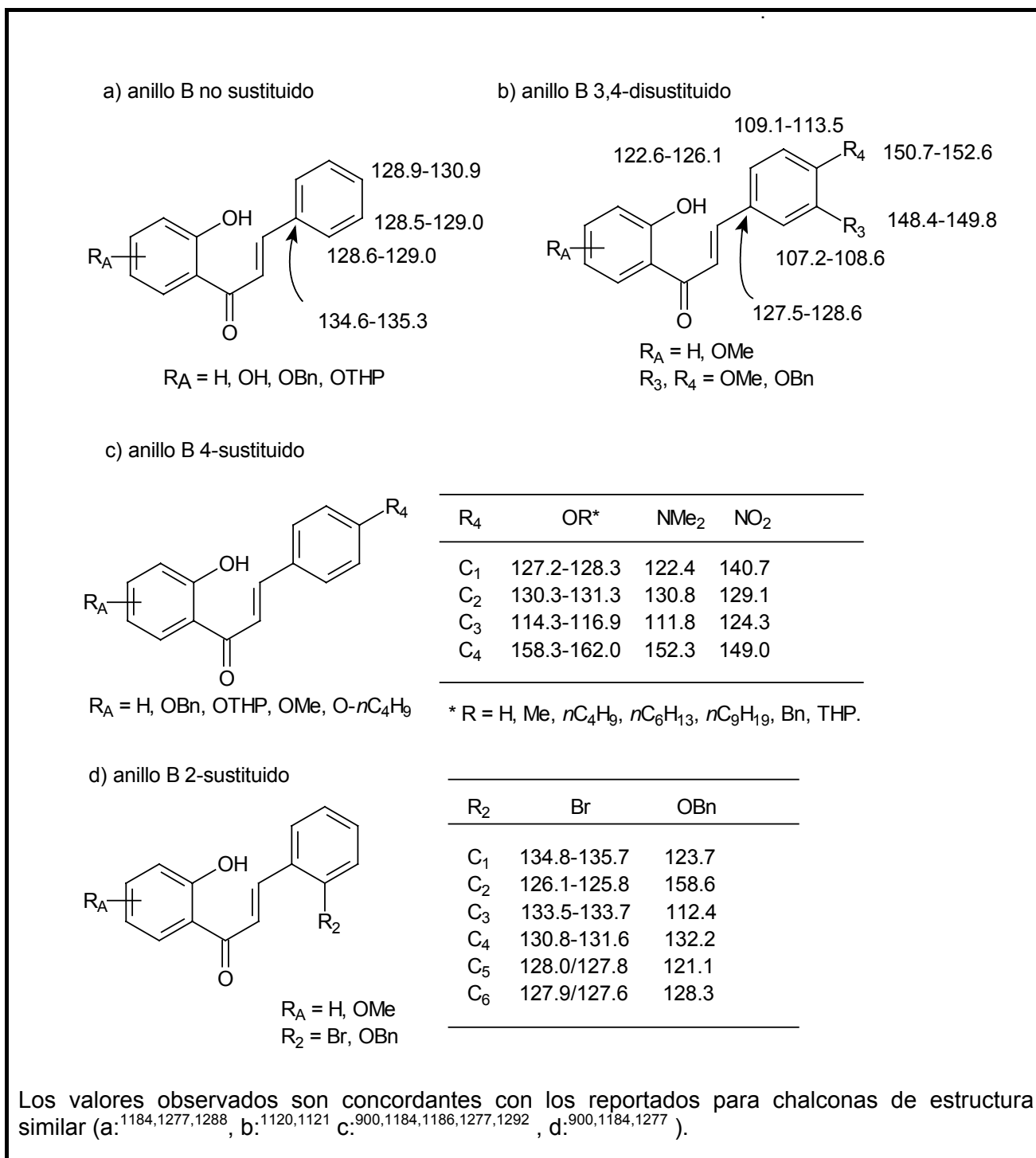


Figura 126 Desplazamientos químicos de ¹³C-RMN del anillo B de 2'-hidroxichalconas con diferentes patrones de sustitución

A.2.3 Fragmento C₃

En las 2'-hidroxichalconas, las señales de C_β aparecen a mayores desplazamientos que C_α debido al efecto del grupo carbonilo, por los motivos ya explicados para el caso de los espectros de ¹H-RMN. Se observan los siguientes rangos de desplazamiento químico C_α: 117.5 – 130.2 ppm; C_β:

140.4-146.5 ppm y C=O : 191.1-194.4 ppm. Estos valores son concordantes con los valores reportados para 2'-hidroxichalconas de estructura similar.^{629,1120,1121,1184,1186,1288,1292}

La sustitución por dadores o aceptores de electrones en los anillos A o B afecta el entorno de los C vinílicos y C=O (Tabla 48). Tomando como referencia los valores de desplazamientos químicos de 2'-hidroxichalcona (entrada 1), se observan los siguientes efectos:

a) Cuando se introduce un grupo dador de electrones (+M) en posición 4 del anillo B, la señal de C_α se corre a δ menores, relativo al compuesto sin sustituir, mientras que la señal de C_β no sufre casi cambios. Este efecto es más pronunciado en el caso de un grupo 4-NMe₂ que en el de 4-OR (entradas 2 y 4). La introducción de un grupo OR extra en posición 3' no causa mayor efecto.

b) Por el contrario, un grupo aceptor causa un efecto inverso (grupo 4-NO₂, entrada 5).

c) La introducción de un grupo OR en posición 4' no causa efecto (entrada 6) pero la introducción de 2 grupos en posición 4' y 6' causa un desapantallamiento de C_α en 7 ppm y un apantallamiento de C_β en 2 ppm (entrada 8).

d) Un grupo 2-OR causa un desapantallamiento de C_α en 1-2 ppm y un apantallamiento de C_β en 3-4 ppm (entrada 10) en tanto que la introducción de un 2-Br causa un desapantallamiento de C_α en 3 ppm y un apantallamiento de C_β cercano a 2 ppm (entrada 11).

e) Estos efectos parecen ser acumulativos (ver entradas 7,9 y 13)

entrada	anillo A	anillo B	δ C _α	δ C _β	δ C=O
1	H	H	120.2	145.4	193.6
2	H	Z ^a	117.5 - 118.6	145.3-145.7	193.5-193.9
3	H	4-OTHP	118.2	144.3	192.1
4	H	4-NMe ₂	114.4	146.5	193.5
5	H	4-NO ₂	124.2	142.1	193.0
6	4'-OR (Bn, THP, OH)	H	120.3-121.8	144.4-144.9	191.1-194.0
7	4'-OR (Bn, <i>n</i> -C ₄ H ₉)	4-OR (H, Bn, <i>n</i> -C ₄ H ₉)	117.8-118.3	144.2-145.4	191.8-192.8
8	4',6'-diOBn	H	127.5	142.7	192.7
9	4',6'-diOMe	4-OMe, 3,4-diOMe	125.1-125.5	142.4-142.6	192.4-192.5
10	H	2,5-diOMe, 2-OBn	121.1-121.9	140.9-141.7	194.2-194.4
11	H	2-Br	123.1	143.7	193.5
12	4'-OBn	2-Br	120.3	144.3	192.1
13	4',6'-diOMe	2-Br	130.2	140.4	192.2

^a: Z = 4-OR (R=H, Me, *n*-C₆H₁₃, *n*-C₉H₁₉), 3,4-diOMe, 3,4-OCH₂O-, (3-OMe, 4-OBn), (3-OBn, 4-OMe)

Tabla 48. Desplazamientos químicos del fragmento C₃ de 2'-hidroxichalconas

Las flavonas presentan los siguientes valores C₂: 160.9 -164.7; C₃: 105.6- 109.0; C₄: 177.0- 178.4. En estos compuestos el rango de variación es menor que en el caso de las chalconas, y no se discute aquí el efecto de los sustituyentes de los anillo A y B sobre los valores de los desplazamientos químicos del anillo C. Estos valores son concordantes con los reportados para flavonas de estructura similar.^{605,1120,1121,1184,1201,1273,1277,1279,1328,1332}

En las flavanonas se observan los siguientes rangos de desplazamientos químicos: C₂ aparece a 78.4-80.0 ppm, excepto en flavanonas 2'-sustituidas (2'-benciloxiflavanona, **136** y 2',5'-dimetoxiflavanona, **129**) en las que aparece a aproximadamente 74.5 ppm; C₃ aparece 43.5-45.7 ppm y las señales del carbonilo aparecen en 188.6-193.8 ppm, excepto cuando existe un grupo 5-OH, en cuyo caso aparece a 198.1 ppm. Estos valores son concordantes con los reportados para flavanonas de estructura similar.^{1119-1122,1184,1277,1282,1328}

A.3 ESPECTROMETRIA DE MASAS

Las rupturas en el anillo C de los flavonoides cíclicos se denominan de acuerdo a la nomenclatura sistemática aplicada por diversos autores^{1280,1333} y se ejemplifican para un anillo C tipo flavanona protonado en el oxígeno 1 (Figura 127). Se utilizan los términos $^{ij}A^+$ e $^{ij}B^+$ para designar los iones primarios que contienen los anillos A y B intactos, respectivamente, y los supraíndices *i* y *j* indican los enlaces del anillo C que se rompen. Estos iones primarios se forman por diferentes mecanismos como se indica a continuación y pueden sufrir fragmentaciones posteriores por pérdida de moléculas pequeñas neutras como H₂O, CO, cetena u otras. Estos iones se designan indicando la molécula perdida, por ejemplo : $^{0,4}B^+ - H_2O$. En esta sección se indicarán las fragmentaciones más útiles para la identificación de los distintos flavonoides sintetizados. Además, muchos flavonoides pierden directamente moléculas pequeñas como H₂O y CO (del grupo carbonilo).¹³³⁴ Por simplicidad, los iones radicales se indican como especies neutras.

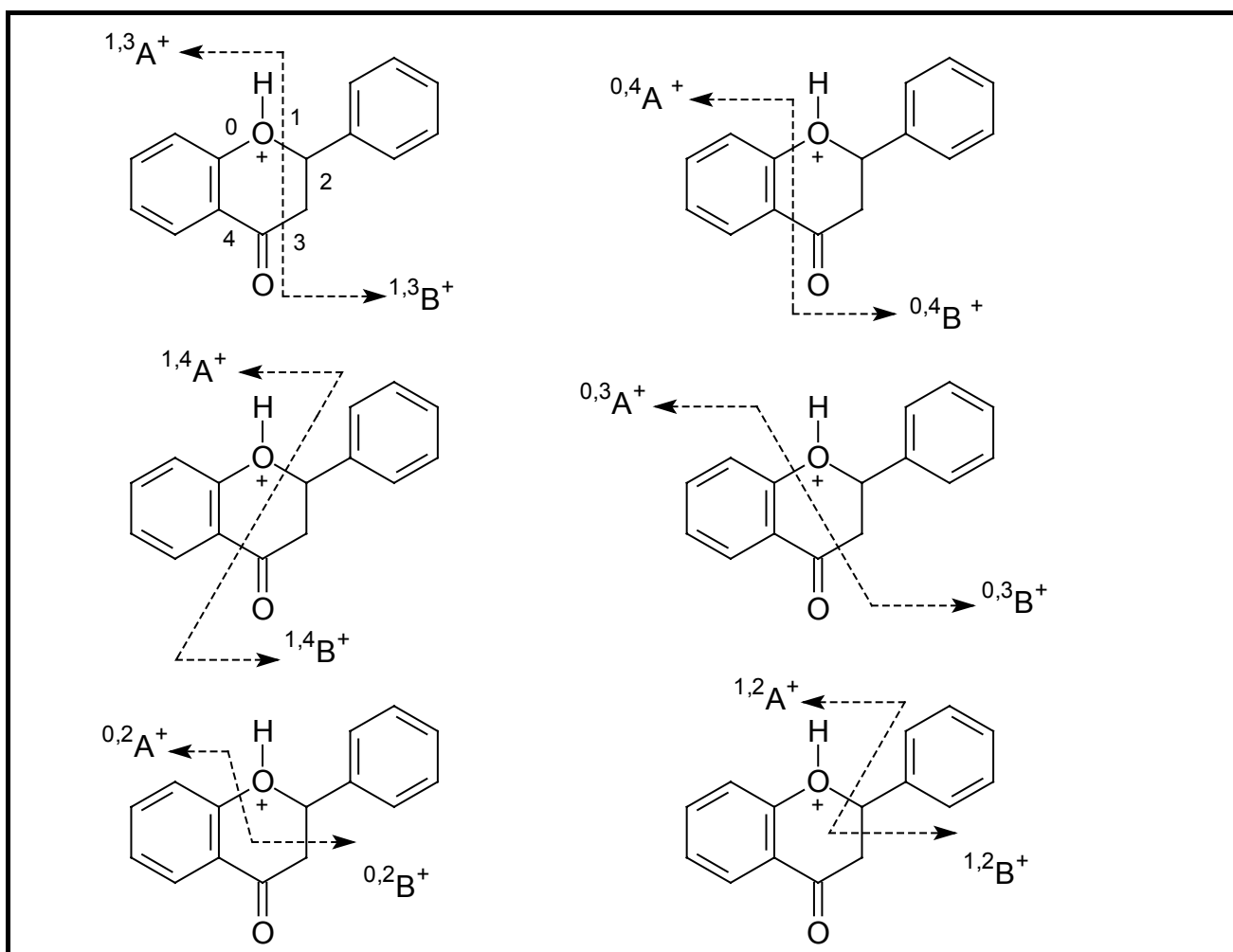


Figura 127. Rupturas en el anillo C de los flavonoides cíclicos (se ejemplifica para un anillo C tipo flavanona protonado en el oxígeno 1).

A.3.1 2'-hidroxichalconas y flavanonas

En el espectrómetro de masas, ocurre una isomerización parcial entre los iones moleculares de las 2'-hidroxichalconas y flavanonas y por tanto, el espectro de masas de cualquiera de estos compuestos muestra una superposición de los picos característicos de ambos. En ambos tipos de compuestos se observan los picos correspondientes al ión molecular $[M]^+$ y también $[M-1]^+$ y $[M+1]^+$. En las flavanonas las fragmentaciones típicas son la ruptura en el enlace entre los anillos B y C (Figura 128) y fragmentaciones tipo retro-Diels-Alder, que involucran rupturas a ambos lados del enlace éter y que se denominarán RDA-1 y RDA-2 (Figuras 129 y 130). Por otra parte, las fragmentaciones correspondientes a las 2'-hidroxichalconas consisten en rupturas a ambos lados del grupo carbonilo, a y b (Figura 131). La ruptura en el enlace $C_\beta-C_1$, c, es menos probable, excepto en el caso de chalconas y flavanonas que poseen el anillo A tipo floriglucinol (figura 132). Por lo general la isomerización a flavanona es más rápida que las rupturas correspondientes a la chalcona y por tanto en ambos tipos de compuestos se observa que predomina el espectro de la flavanona. Las intensidades relativas de los iones moleculares e iones resultantes de una fragmentación primaria y otros iones derivados de ellos (fragmentación secundaria) dependen del patrón de sustitución del compuesto original. En las figuras 128 a 131 se muestran las fragmentaciones correspondientes a la 2'-hidroxi-4-metoxichalcona, **16** y 4'-metoxiflavanona, **17**. Se indican los datos de la forma m/z (C) (F), donde (C) y (F) son respectivamente, las intensidades de los picos correspondientes a la fragmentación de **16** y **17**. En ambos compuestos el pico base corresponde al fragmento $^{1,3}B$ (fragmentación RDA-1) y aparece a m/z 134. Como se observa en el anexo, los espectros resultantes de ambos compuestos son similares, sólo varía levemente la relación de intensidades de los picos.

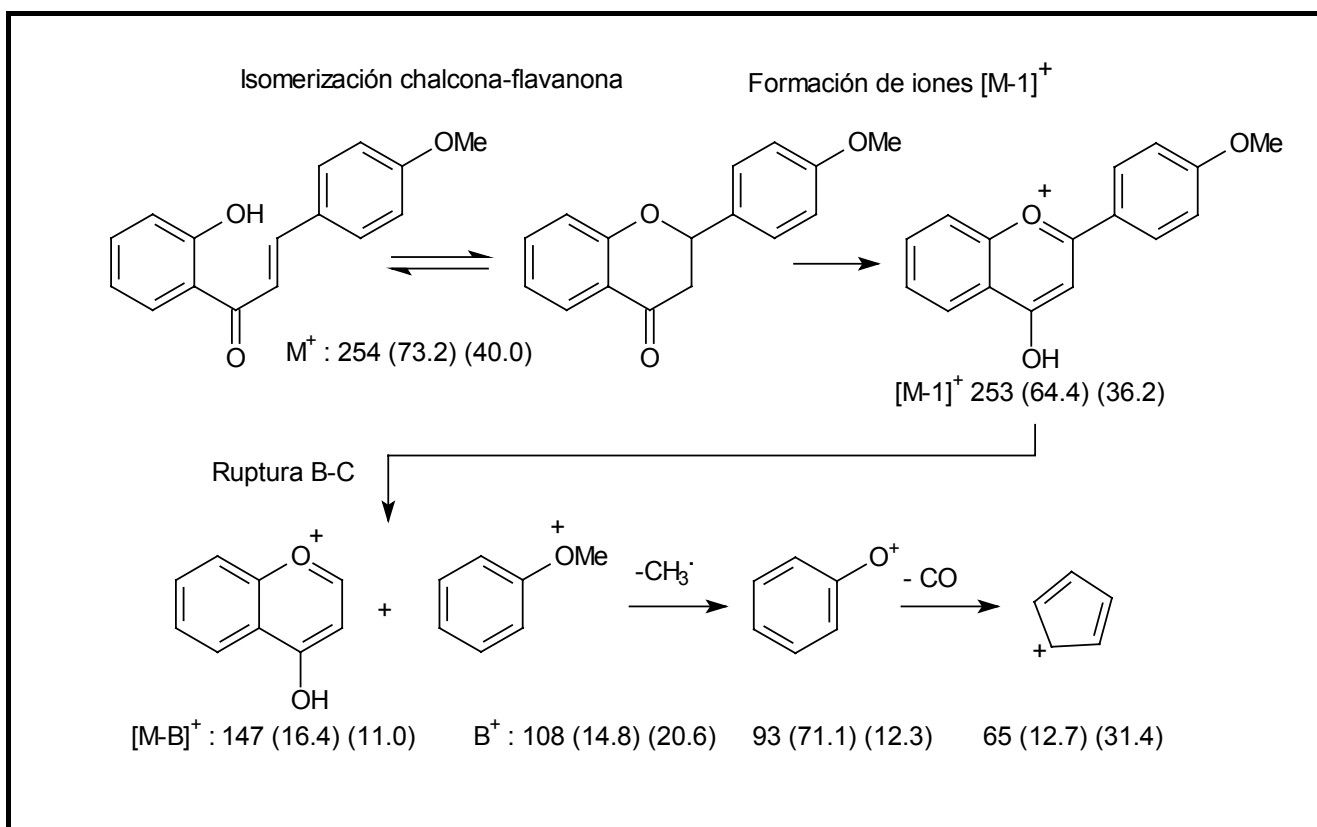


Figura 128. Fragmentación tipo B-C de la 4'-metoxiflavanona, **17**

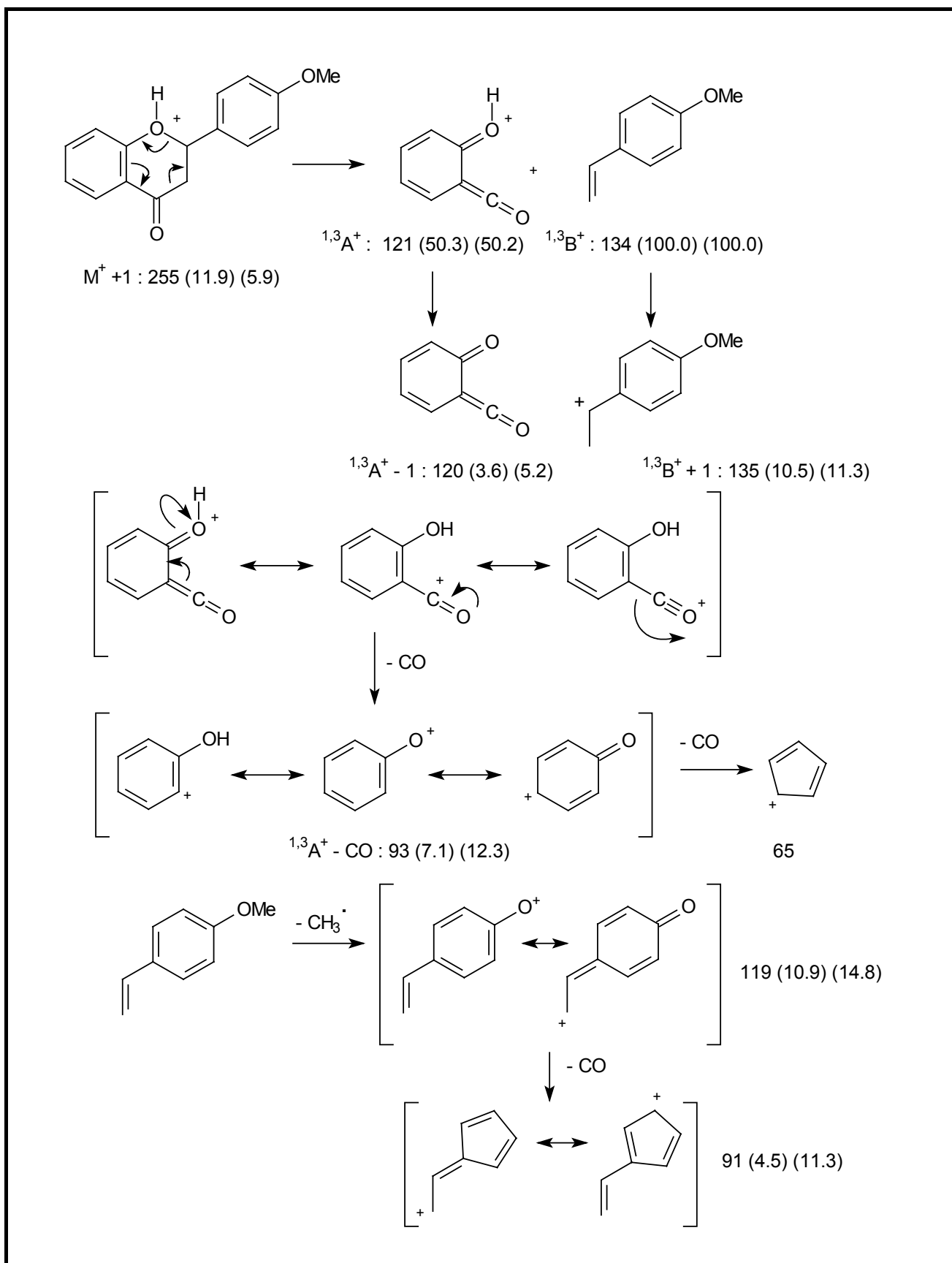


Figura 129. Fragmentación tipo retro-Diels-Alder (RDA 1) de la 4'-metoxiflavanona

Los espectros de masa de las demás chalconas y flavanonas preparadas tienen las siguientes características:

1) En el caso de chalconas con el anillo A tipo floriglucinol (2',4',6'-trisustituidas), además de las rupturas en los enlaces a y b se forman otros iones, por ruptura en el enlace c y pérdida de H₂O y CO (Figura 132).

2) Los compuestos con grupos alquilo (butilo, hexilo, nonilo) muestran un pico base correspondiente al ion molecular y grupos de picos con una diferencia de 14 unidades de masa, correspondientes a la fragmentación secuencial del grupo alquilo de los iones moleculares y los diferentes iones primarios. En la figura 47 se muestran los fragmentos mas importantes correspondientes a la 4'-hexiloxiflavanona, **132**.

3) Los flavonoides bromados muestran picos "duplicados" con intensidades aproximadamente iguales, correspondientes a los fragmentos que contienen los dos isótopos del bromo, ⁷⁹Br y ⁸¹Br). En el caso de la 2'-hidroxi-2-bromochalcona, **86** y la 2'-bromoflavanona, **131** se observa un pico base a m/z 223 (no duplicado), lo que significa que no contiene bromo y por tanto corresponde a [M-Br]⁺. Además se observan los picos correspondientes al ion molecular M⁺, M+1 y M-1 conteniendo ⁷⁹Br y ⁸¹Br y un pico a m/z 147 correspondiente al ion M-B obtenido por una ruptura B-C (Figura 48).

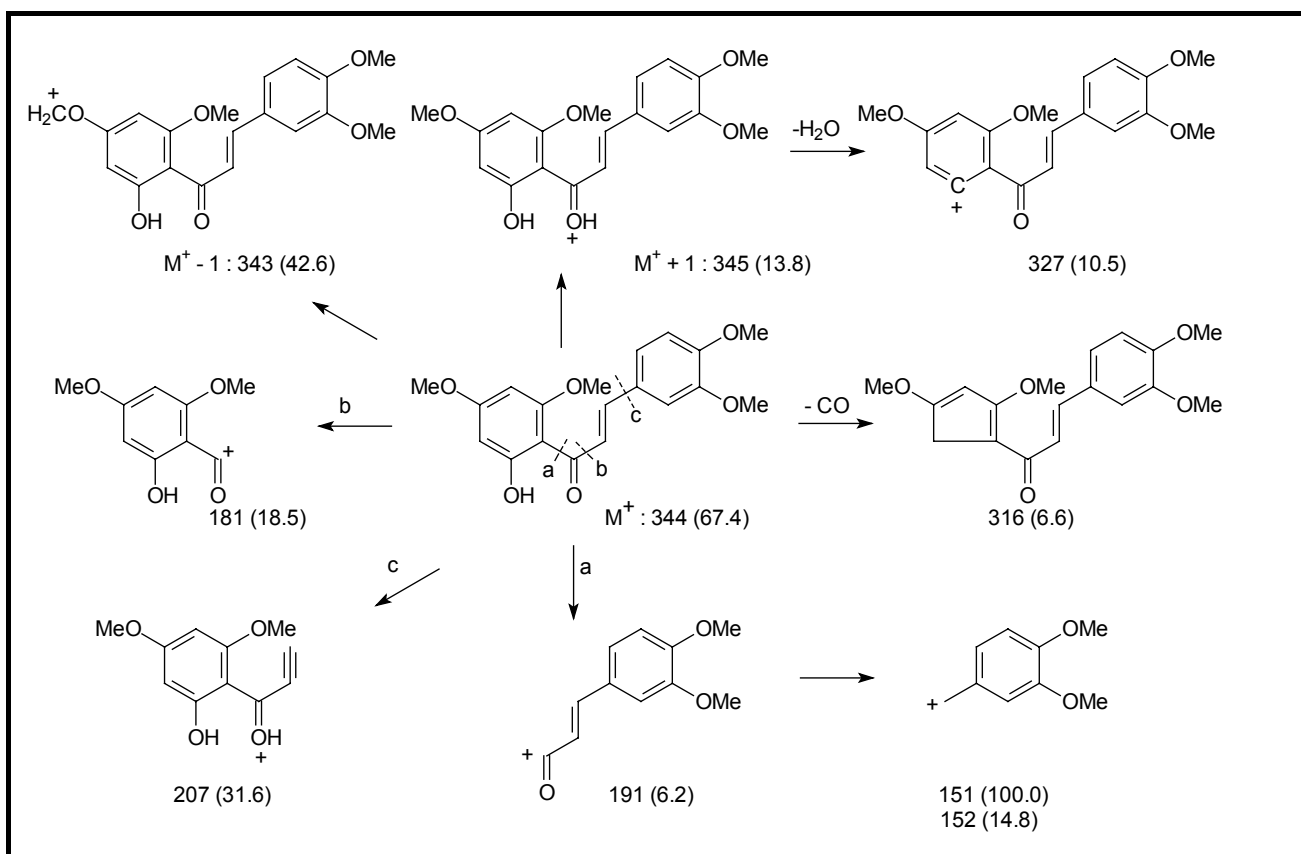


Figura 132. Fragmentación de 2'-hidroxi-4',4,6-trimetoxichalcona, **80**

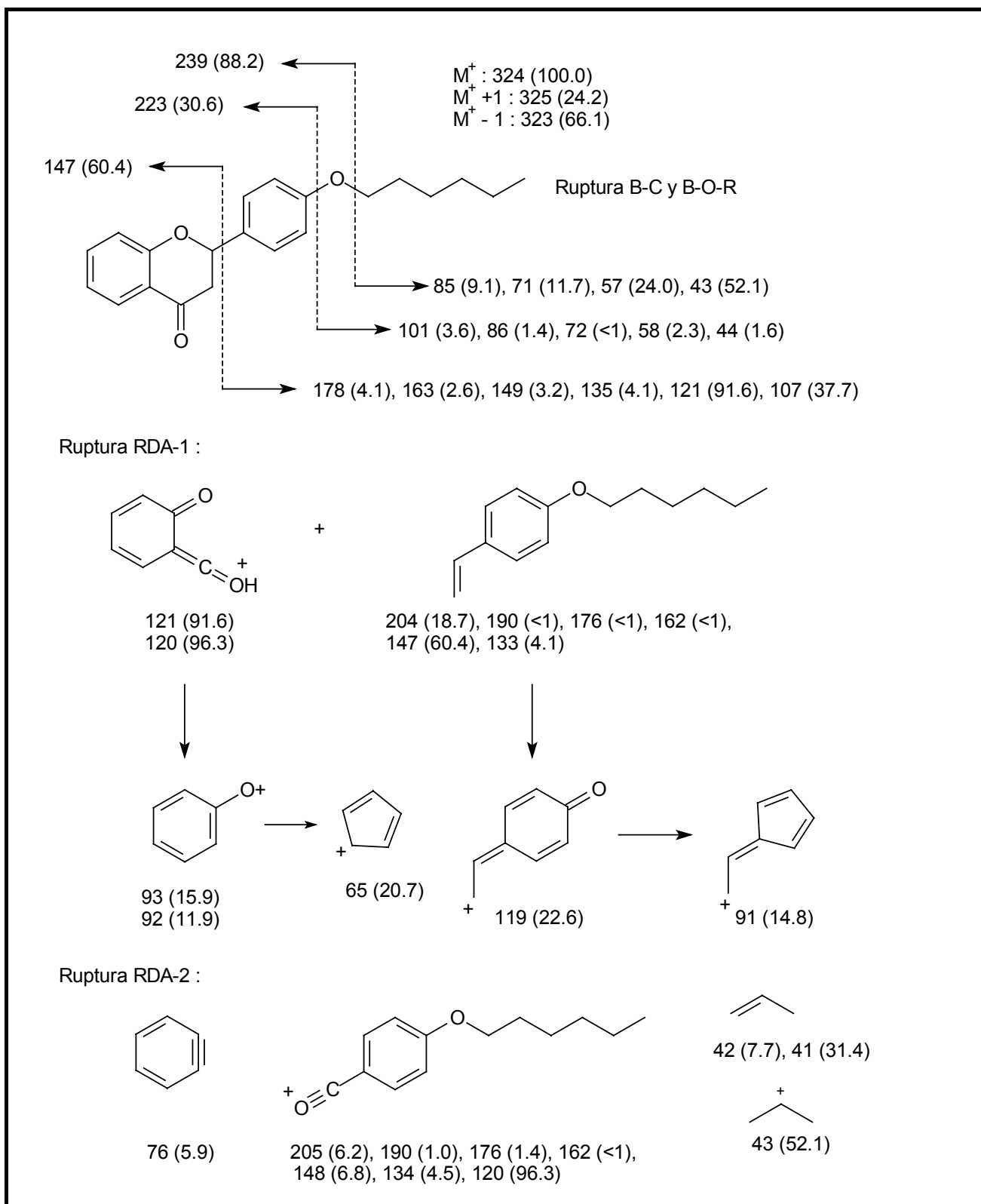


Figura 133. Fragmentación de 4'-*n*-hexiloxiflavanona, 132

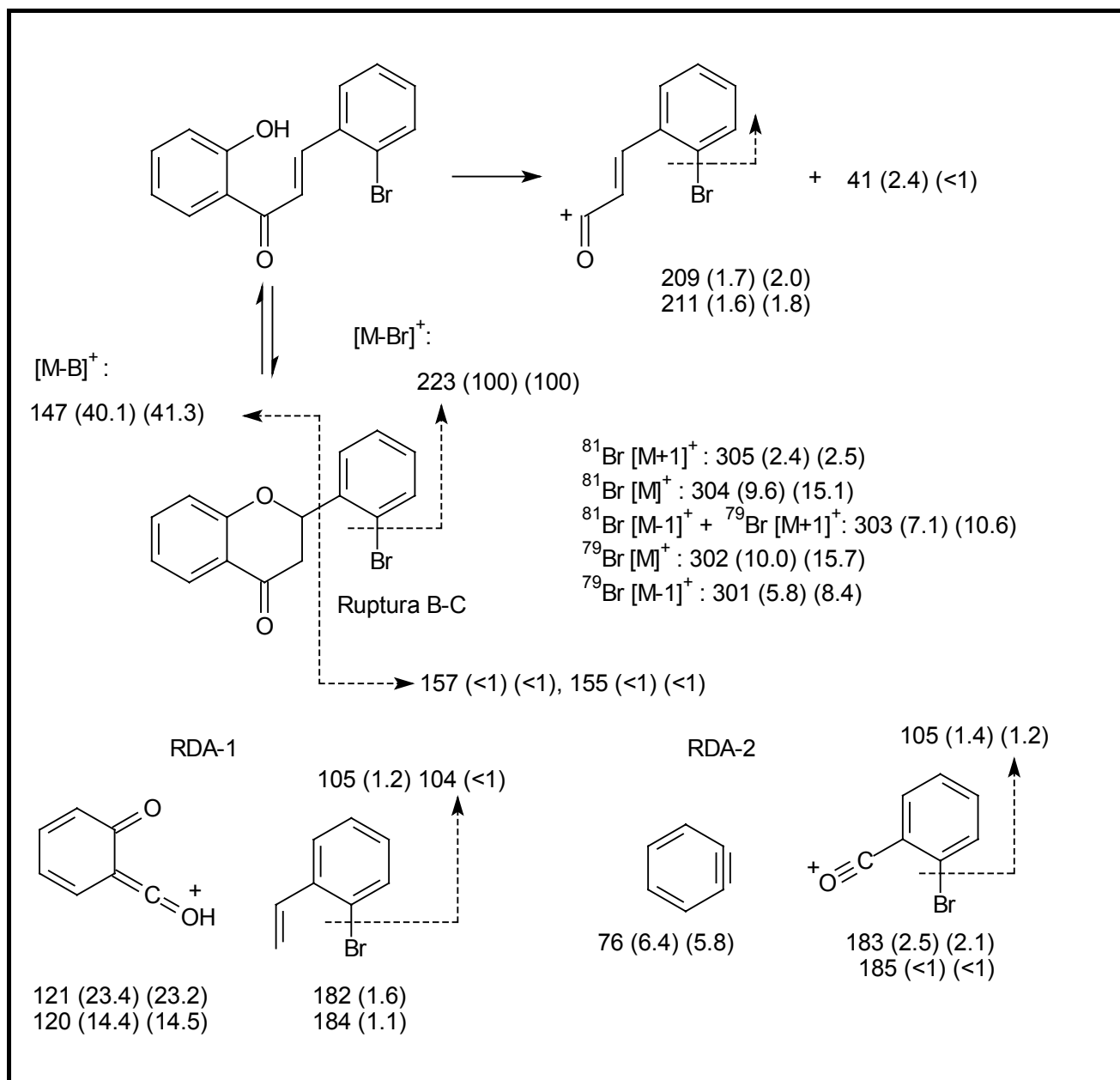


Figura 134. Fragmentación de 2'-bromoflavanona, **131**

A.3.2 Flavonas

El espectro de todas las flavonas sintetizadas muestran las siguientes características importantes para su caracterización estructural: se observa el ion molecular M^+ , siendo éste el pico base en todos los casos (excepto en benciloxiflavonas) y aquellos iones con anillo A o B intactos derivados de fragmentaciones del tipo RDA. En las figuras 135 a 137 se muestran las fragmentaciones correspondientes a la flavona sin sustituyentes. La protonación de la flavona conduce a dos especies protonadas diferentes. En cada una de ellas puede ocurrir una fragmentación RDA-1 dando lugar a la formación de iones $^{1,3}A^+$ y $^{1,3}B^+$ (Figura 135). En una fragmentación tipo RDA-2, se forman los iones $^{0,4}B^+$, los que luego pueden sufrir pérdida de una molécula de agua formando los iones $^{0,4}B^+ - H_2O$ (formalmente $^{1,4}B^+$) o cetona ($^{0,4}B^+ - C_2H_2O = ^{0,2}B^+$)

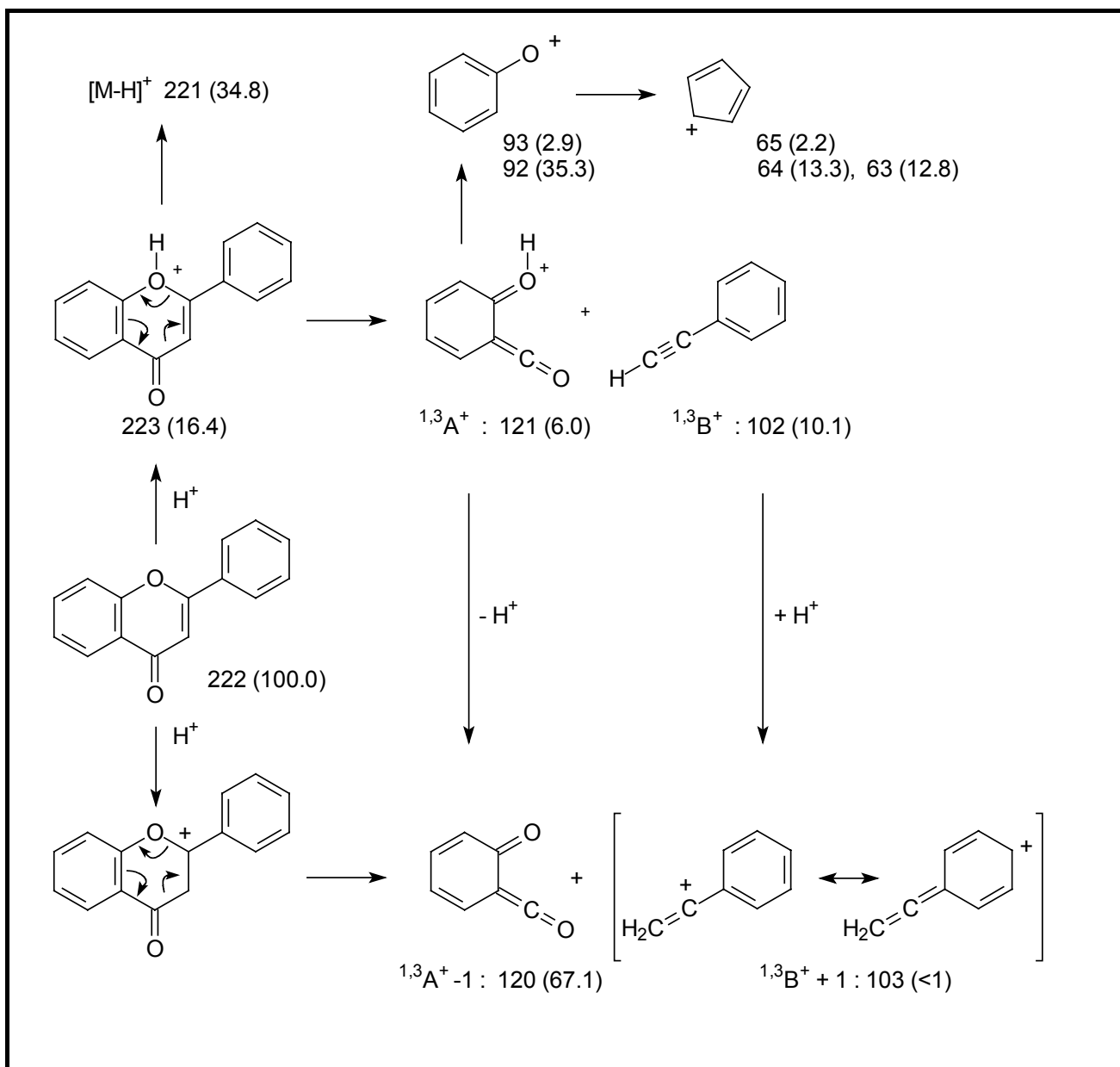


Figura 135. Fragmentaciones de la flavona **153** que involucran un mecanismo tipo RDA-1 (fragmentación tipo 1,3)

La pérdida de moléculas pequeñas se ilustra en la Figura 137. La pérdida sucesiva de 18 unidades (H_2O) y 28 unidades (CO) conduce a iones a m/z 205 y 177. La pérdida de H_2O puede ser favorecida por la protonación del grupo 4-ceto del anillo C.

La pérdida de C_2H_2O se puede explicar por protonación en C_3 y posterior ruptura de los enlaces 2 y 4, dando un estructura abierta que puede reorganizarse dando una estructura mas estable. En el caso de estudio (flavona 10, sin sustituyentes) todos estos fragmentos aparecen con baja intensidad, pero son mas importantes el caso de la biflavona **9**.

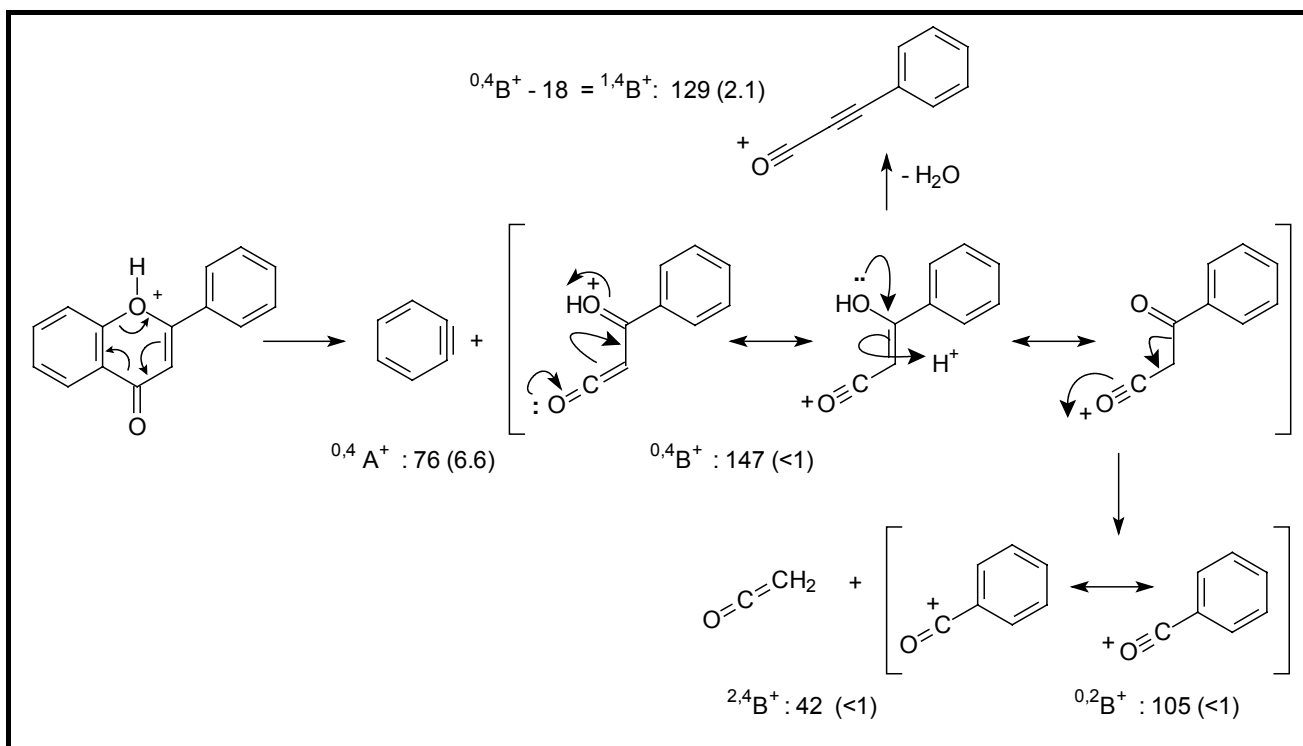


Figura 136. Fragmentaciones de la flavona que involucran un mecanismo tipo RDA -2 (fragmentación tipo 0,4)

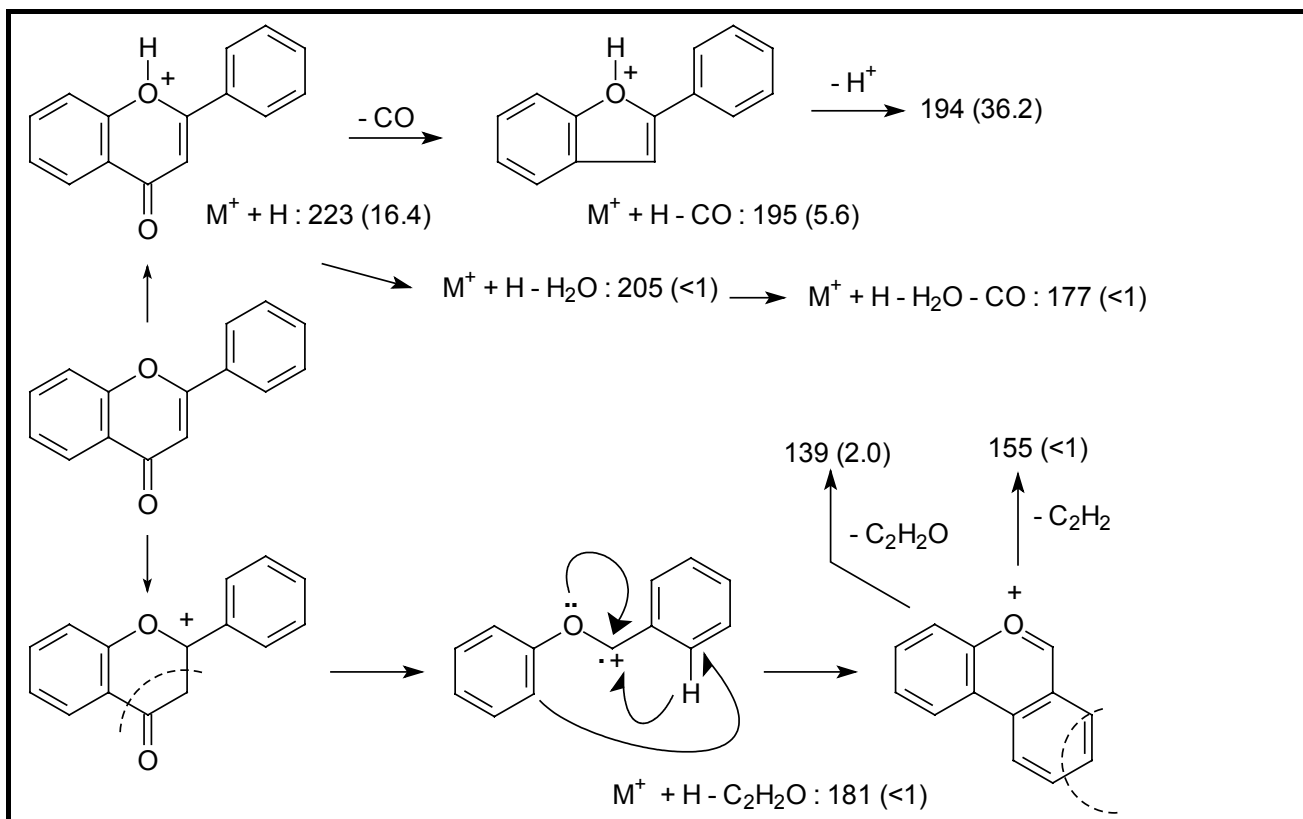


Figura 137. Algunas fragmentaciones de la flavona que involucran mecanismos diferentes a RDA

A.3.3 Flavonoles

En las figuras 138-140 se ilustran las principales fragmentaciones del 4'-hidroxiflavonol, **4**. Comparado con las flavonas, el espectro de los flavonoles protonados es más complejo dado que la presencia del OH-3 en el anillo C brinda más posibilidades de fragmentación.

La fragmentación tipo RDA-1 conduce a los iones $^{1,3}A^+$ (m/z 121). El ion $^{1,3}B^+$ que se forma en la flavona, en este caso no se observa. Se encuentra un ion a m/z 133 correspondiente a $^{1,3}B^+ - H$.

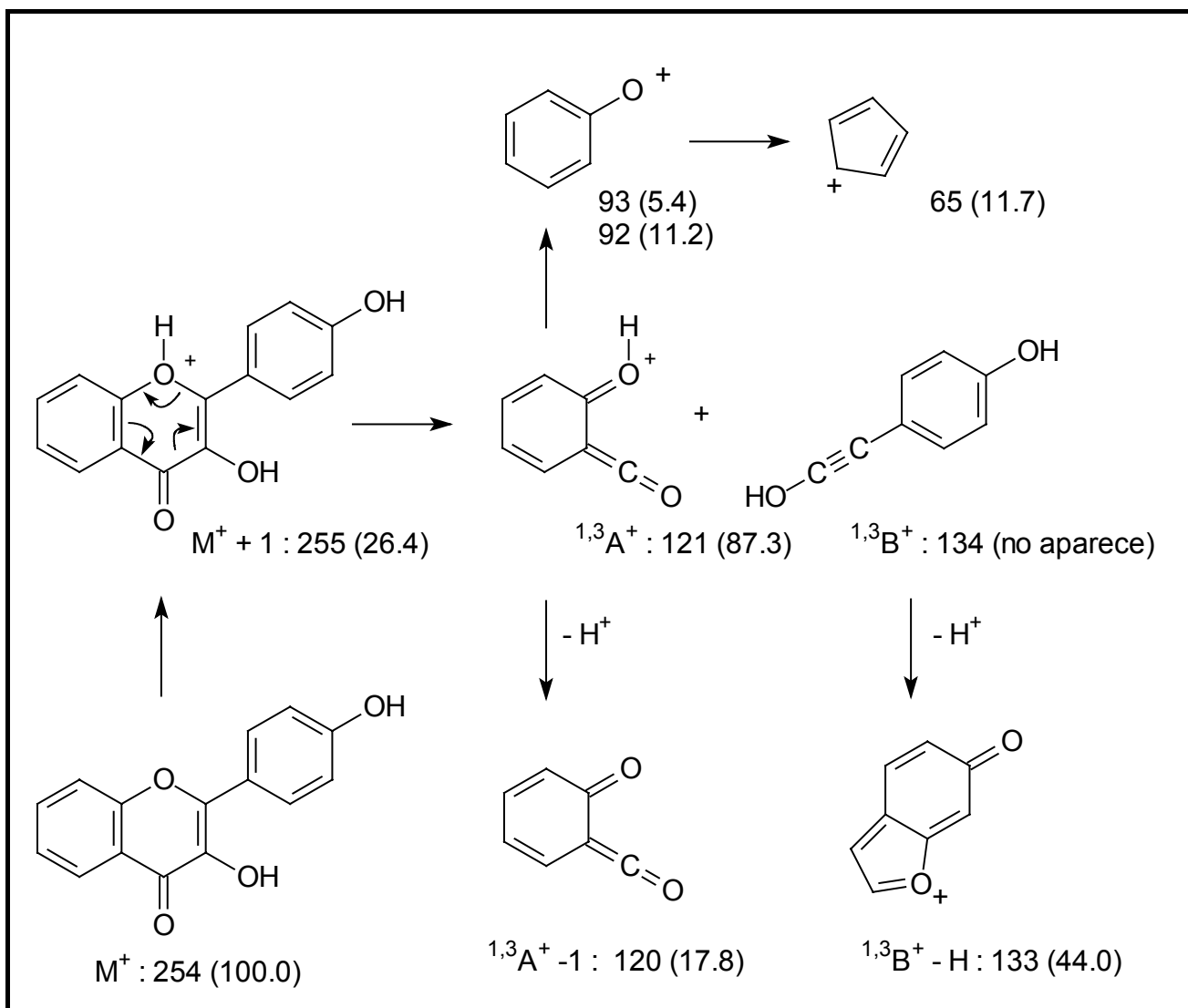


Figura 138. Fragmentaciones de 4'-hidroxiflavonol, **5**, que involucran un mecanismo RDA-1

Un mecanismo posible para la formación de los iones $^{0,2}A^+$ y $^{0,2}B^+$ implica la protonación de las posiciones C_3 y C_2 seguida de la ruptura de los enlaces 0 y 2 (figura 139). La formación de un anillo del tipo 1,2-dicetobuteno en $^{0,2}A^+$ fue propuesta por Koster *et al.*¹³³⁵

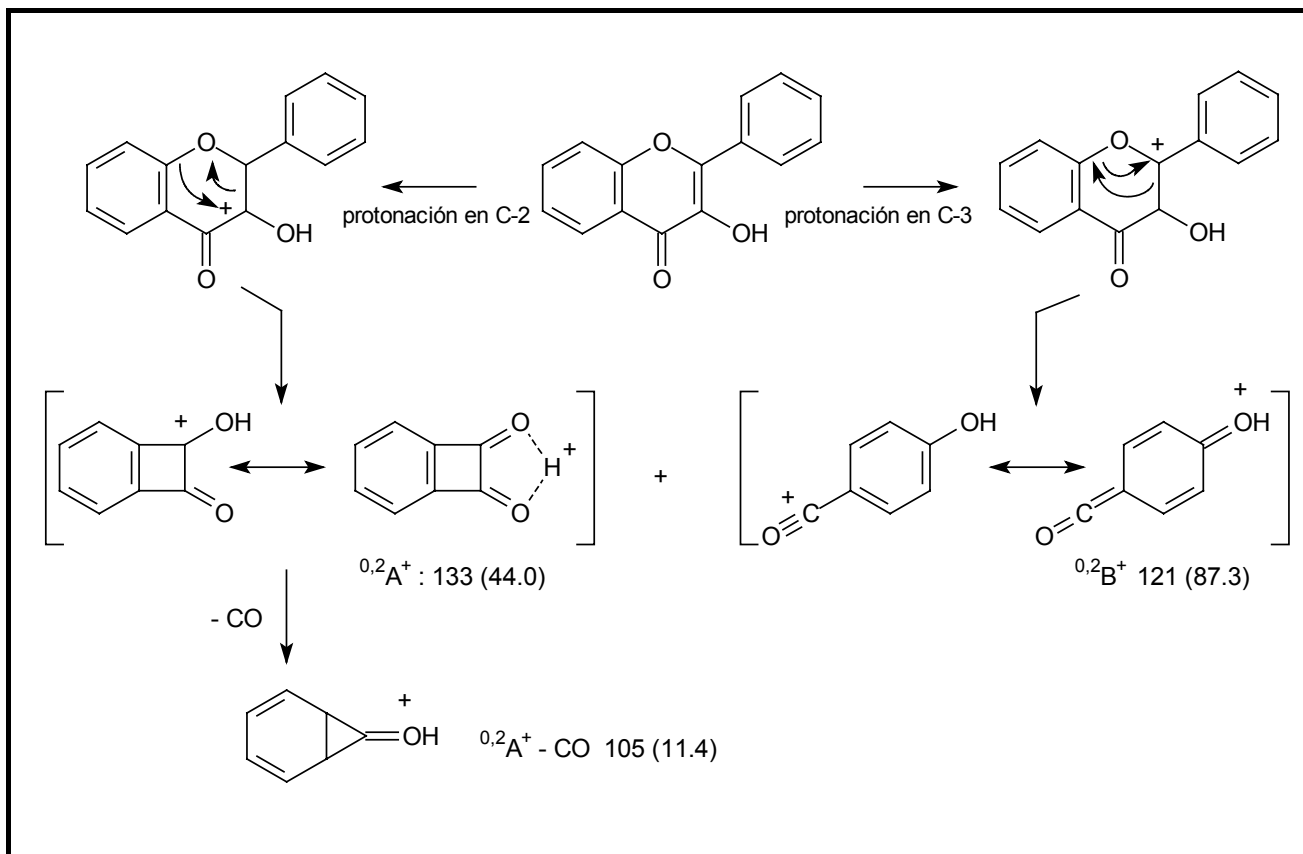


Figura 139. Fragmentaciones de 4'-hidroxiflavonol, **5**, que involucran un mecanismo RDA-2 (ruptura 0,2).

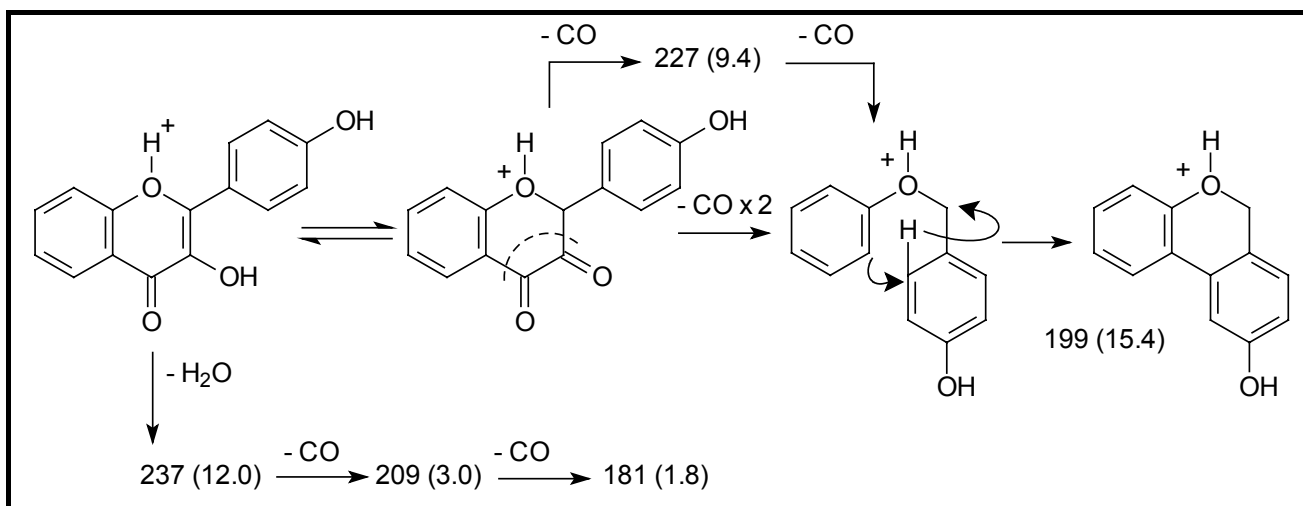


Figura 140. Algunas fragmentaciones de 4'-hidroxiflavonol, **5**, que involucran mecanismos diferentes a RDA

El ion a m/z 199 corresponde a una pérdida sucesiva de dos moléculas de CO. En este caso se forma un ion de estructura abierta por ruptura de los enlaces 2 y 4, el que luego se reorganiza.

A.3.4 Dihidrochalconas

En la figura 141 se muestran las fragmentaciones de la 2',4'-dihidroxiidihidrochalcona, **6**. Se observa el ion molecular M^+ , el correspondiente a la pérdida de una molécula de agua ($M^+ - H_2O$), fragmentos primarios correspondientes a la rupturas de los enlaces a y b, y otros derivados de estos por pérdida de CO. El pico base aparece a m/z 121.

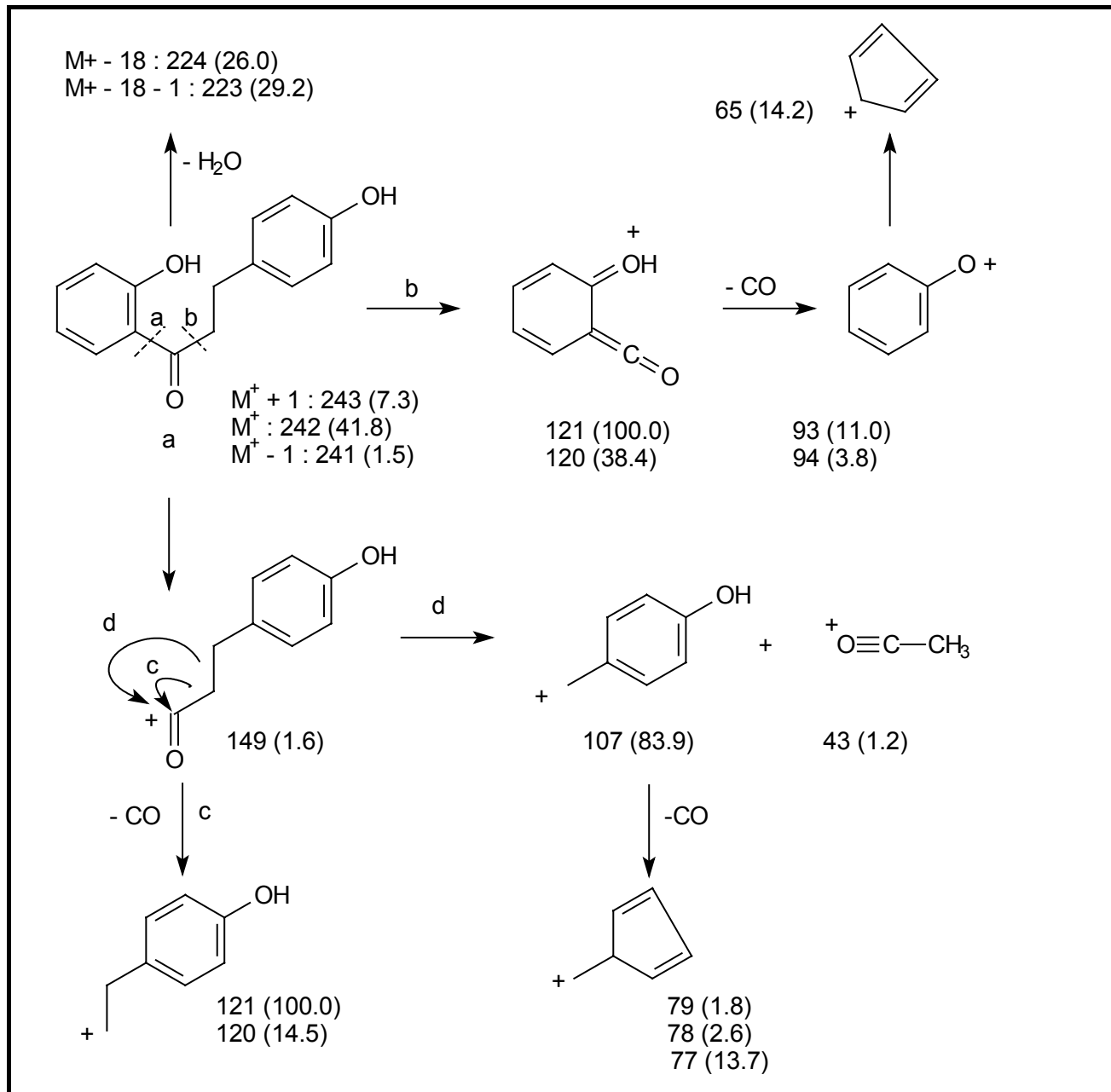


Figura 141. Fragmentaciones de 2',4'-dihidroxiidihidrochalcona, **6**

A.3.5 Biflavonoides

Los biflavonoides presentan un patrón de fragmentación similar al de sus correspondientes monómeros, además de las siguientes características: un ion $M^+ + 2$ de mayor intensidad que sus correspondientes monómeros, debido a que poseen dos sitios de protonación e iones de baja intensidad correspondientes a la ruptura simétrica. Los biflavonoides unidos en 3',3'' que poseen 2 grupos OH en posiciones 4' y 4'' (8, 9, 11 y 12) pueden perder una molécula de agua. Las fragmentaciones más importantes de estos compuestos se muestran en las figuras 142-145.

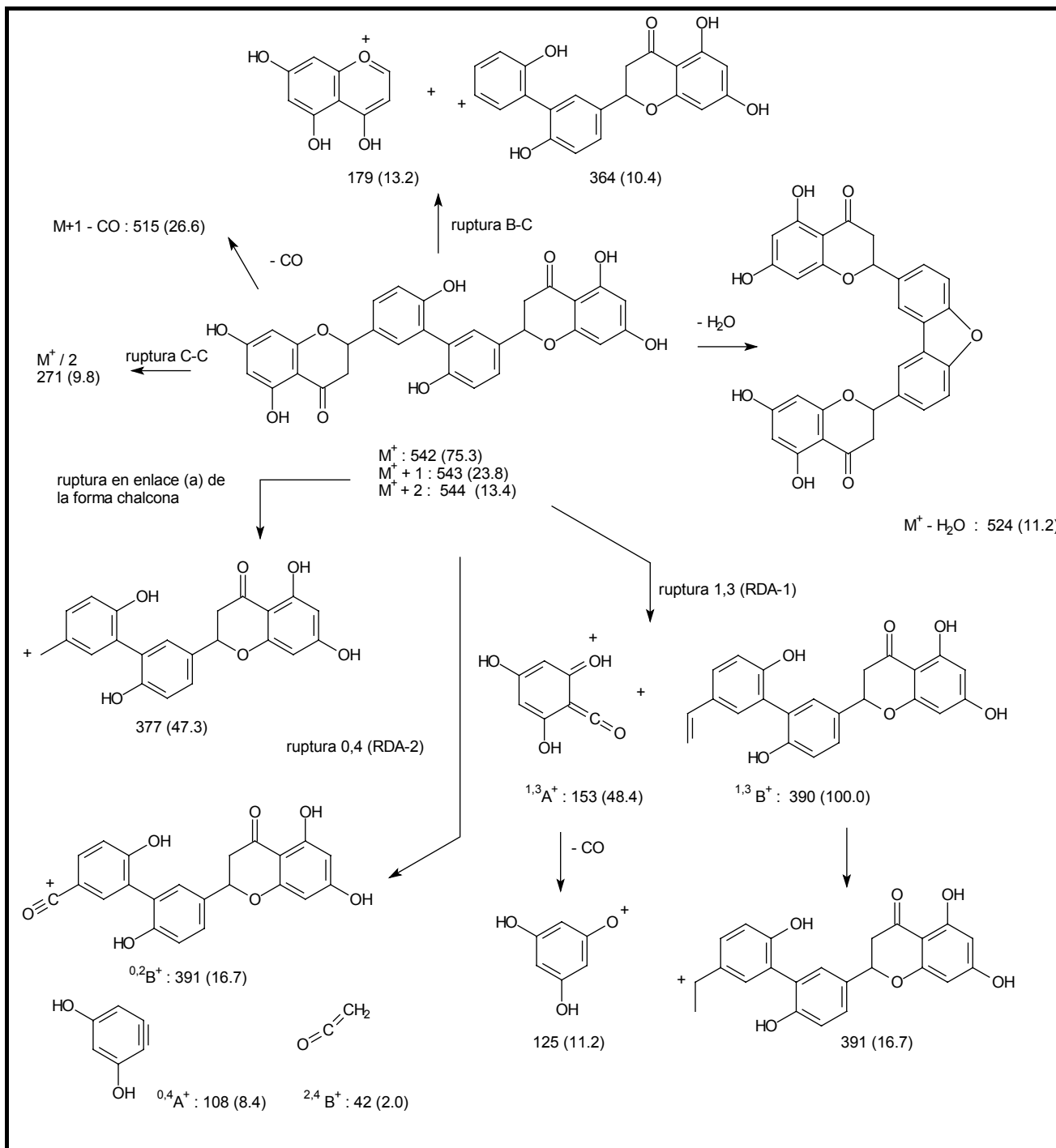


Figura 142. Fragmentaciones de 3',3''-binaringenina, 8.

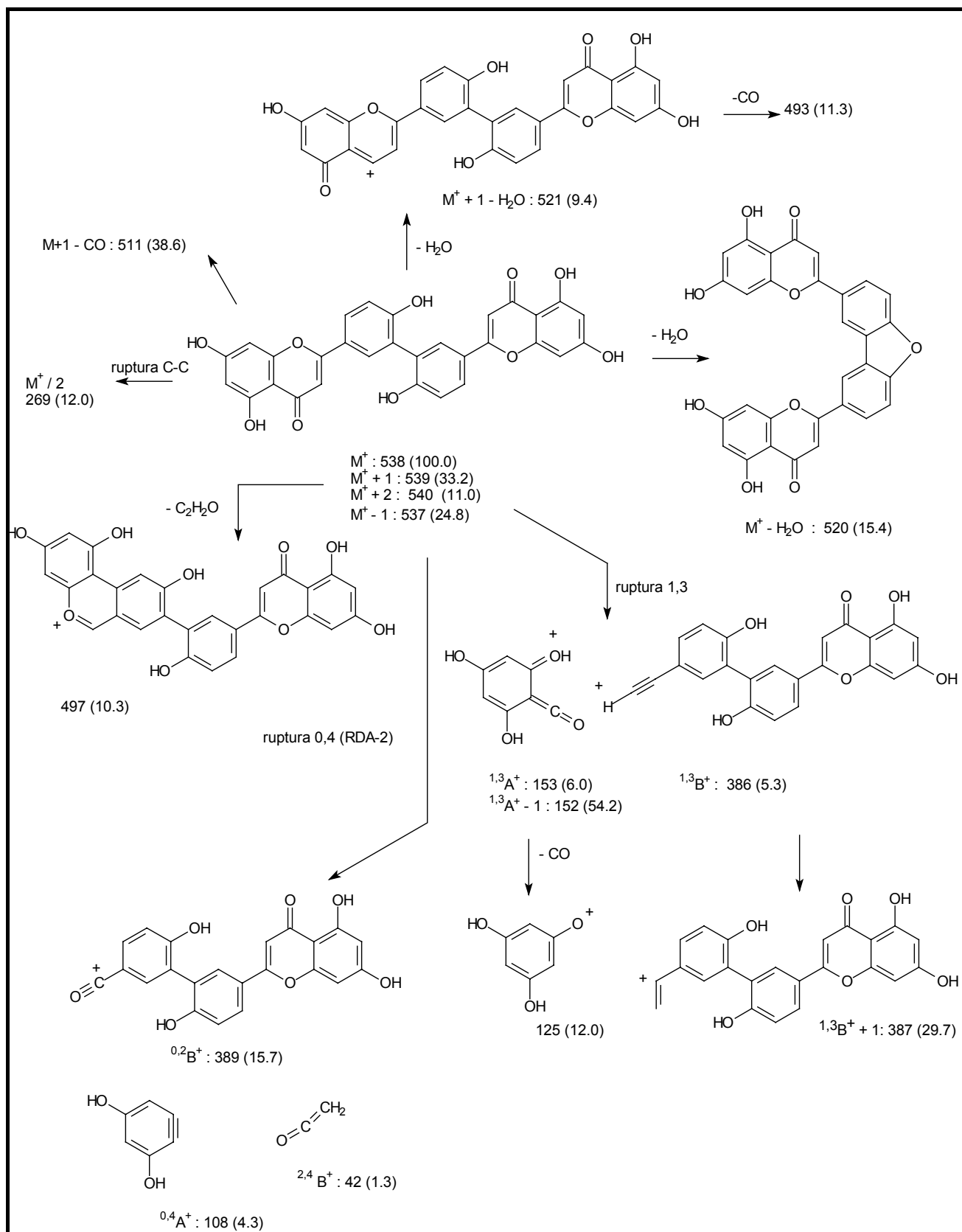


Figura 143. Fragmentaciones de la 3',3'''-biapigenina, 9.

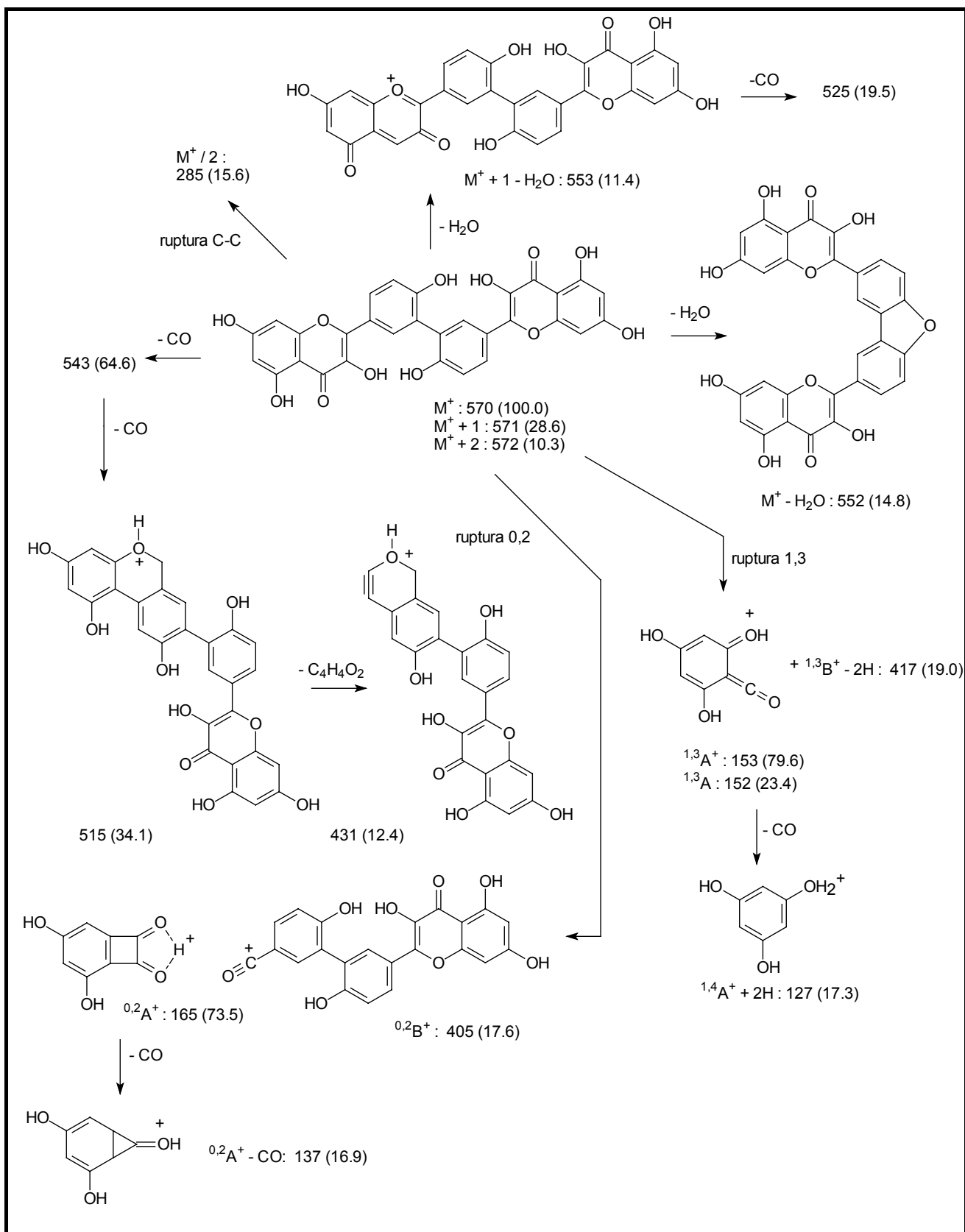


Figura 144. Fragmentaciones del biflavonol 11.

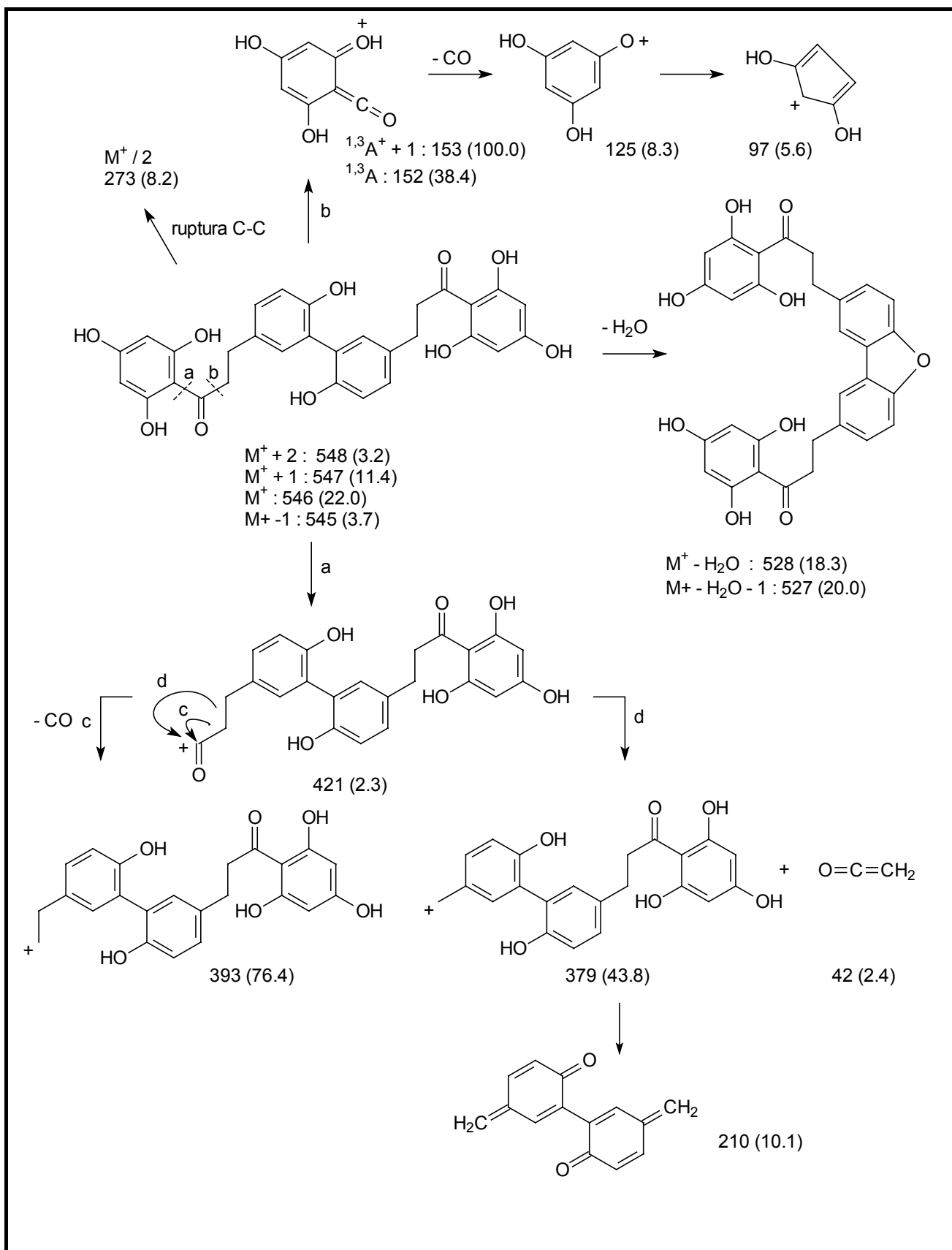
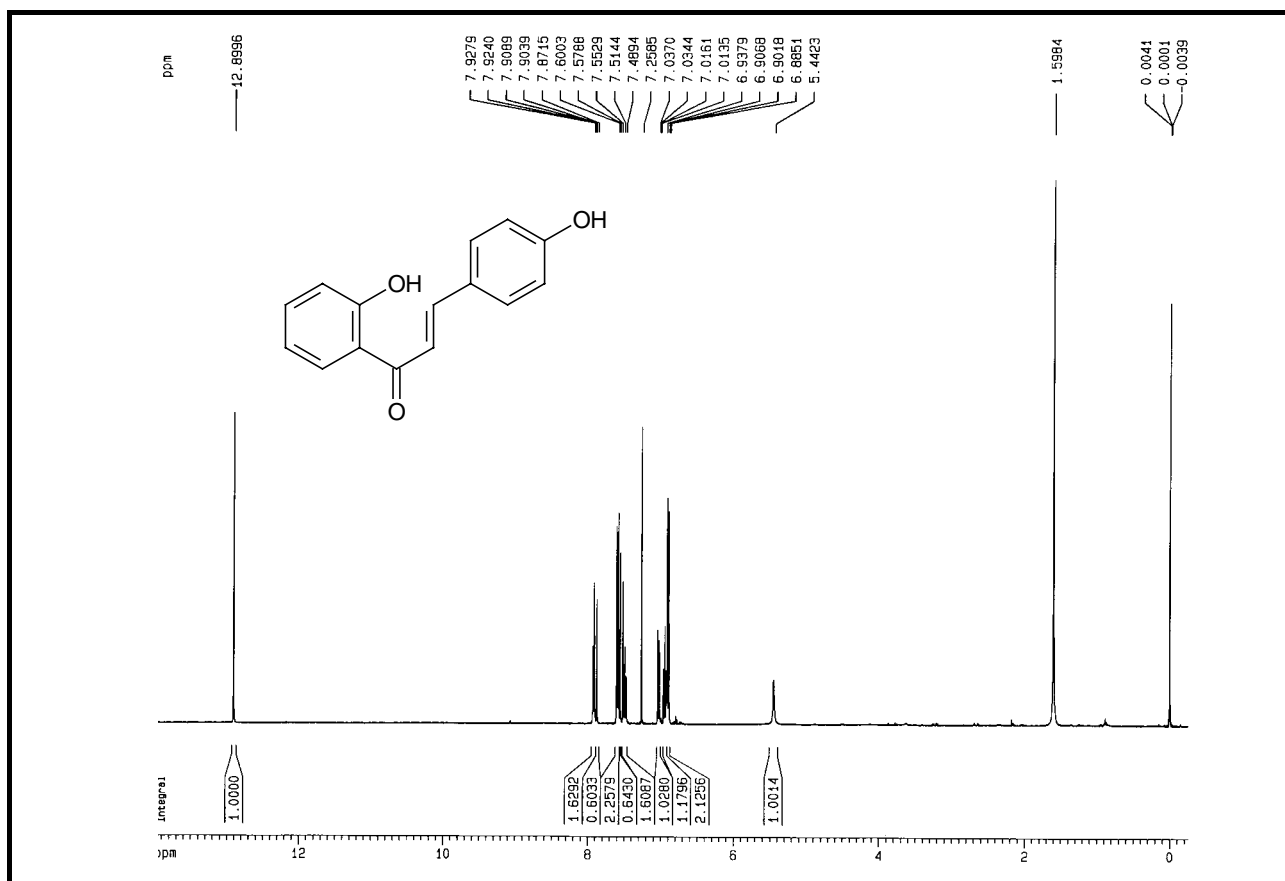
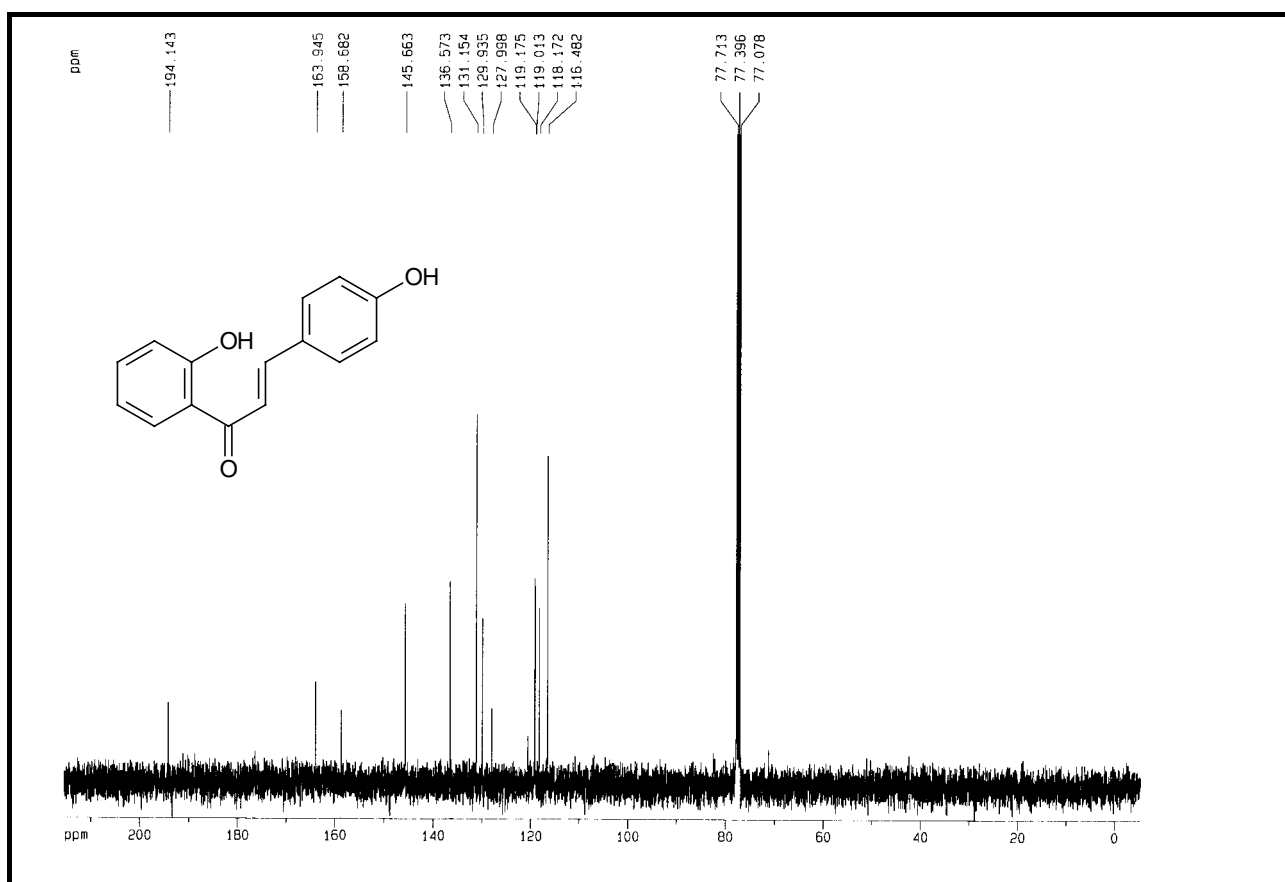
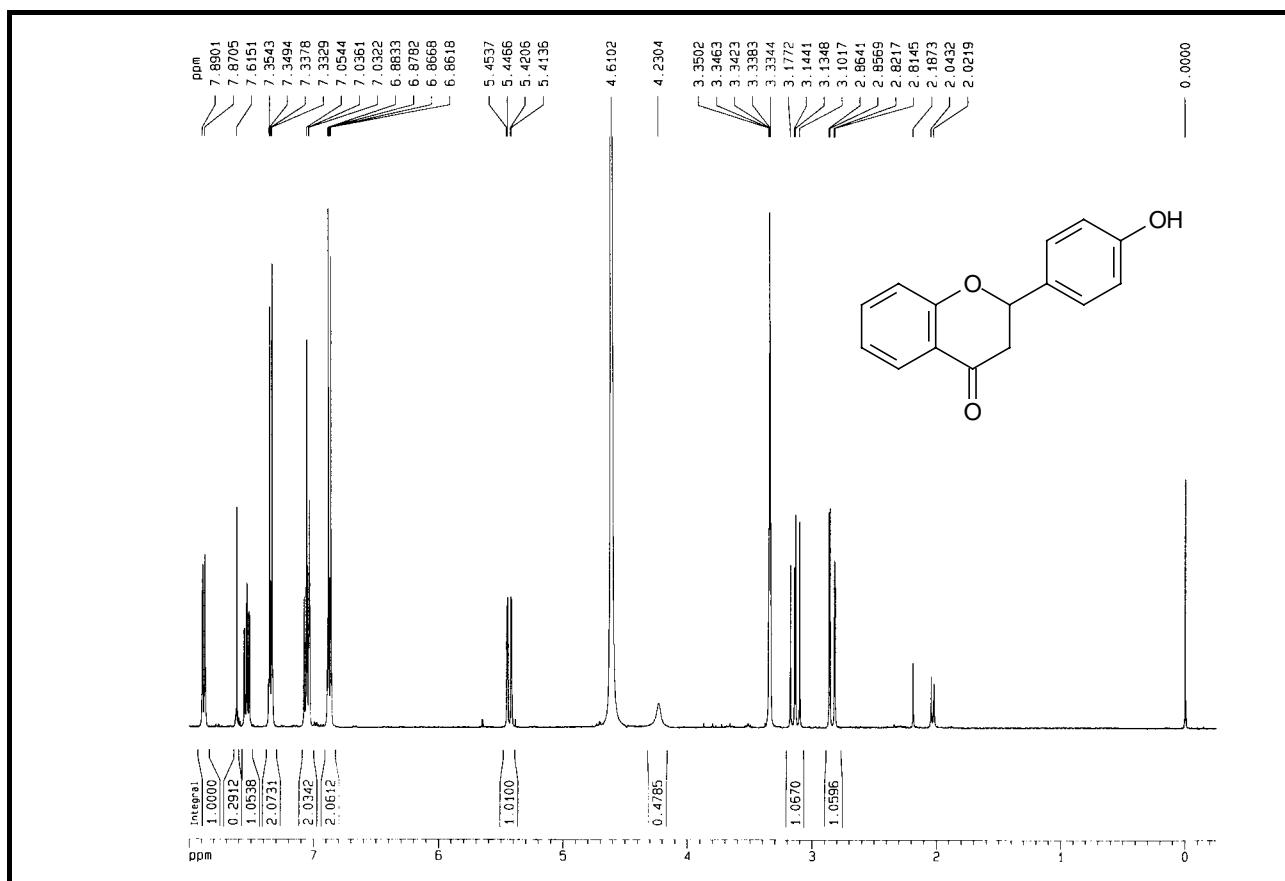
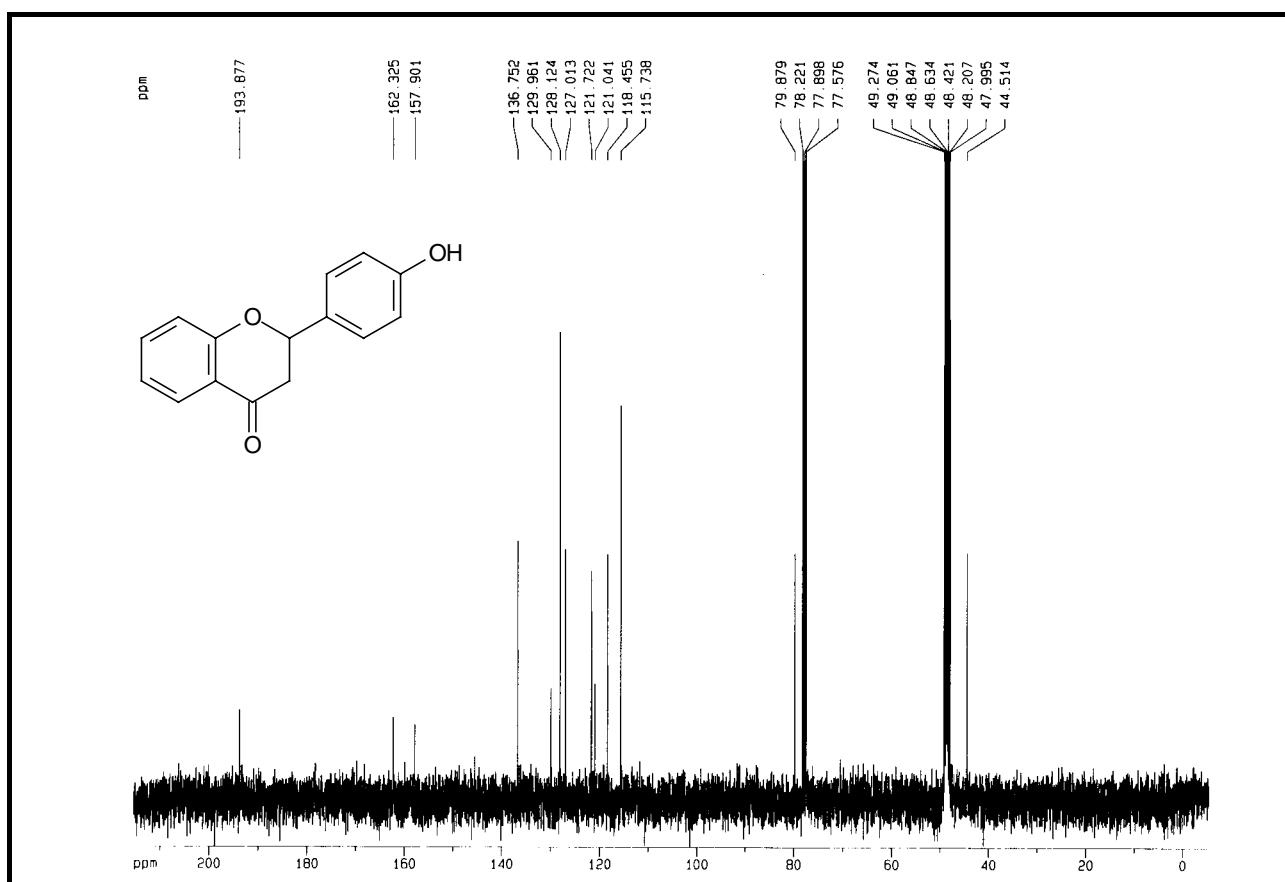
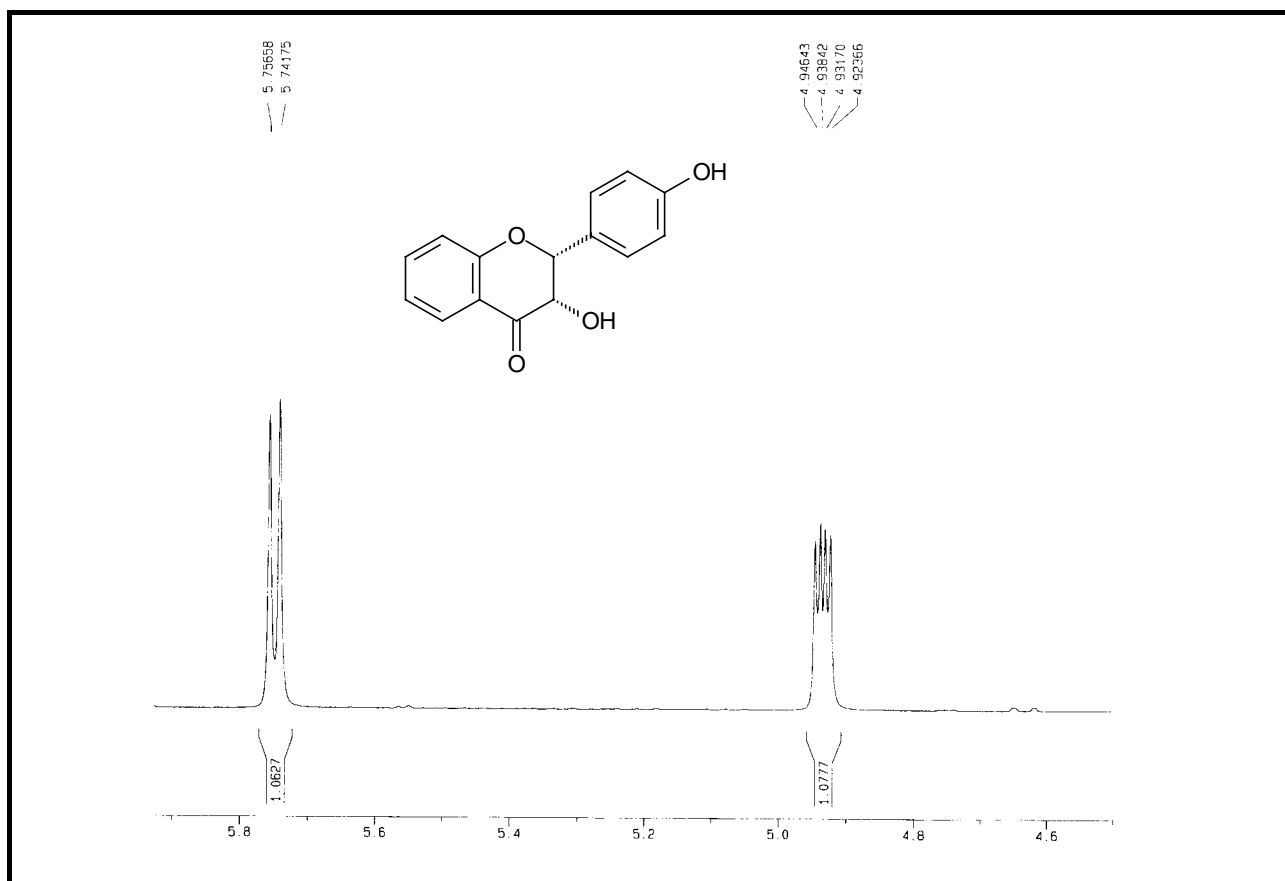
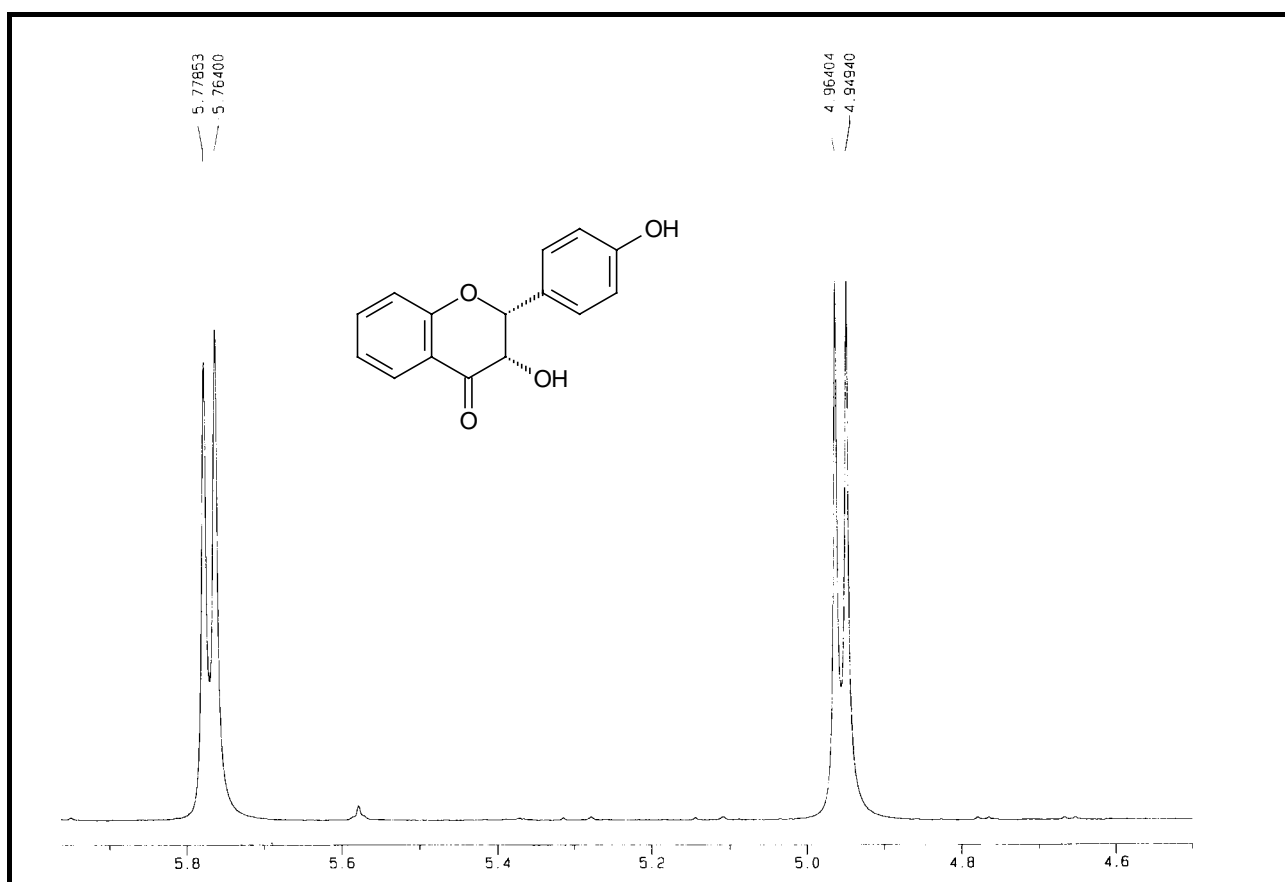


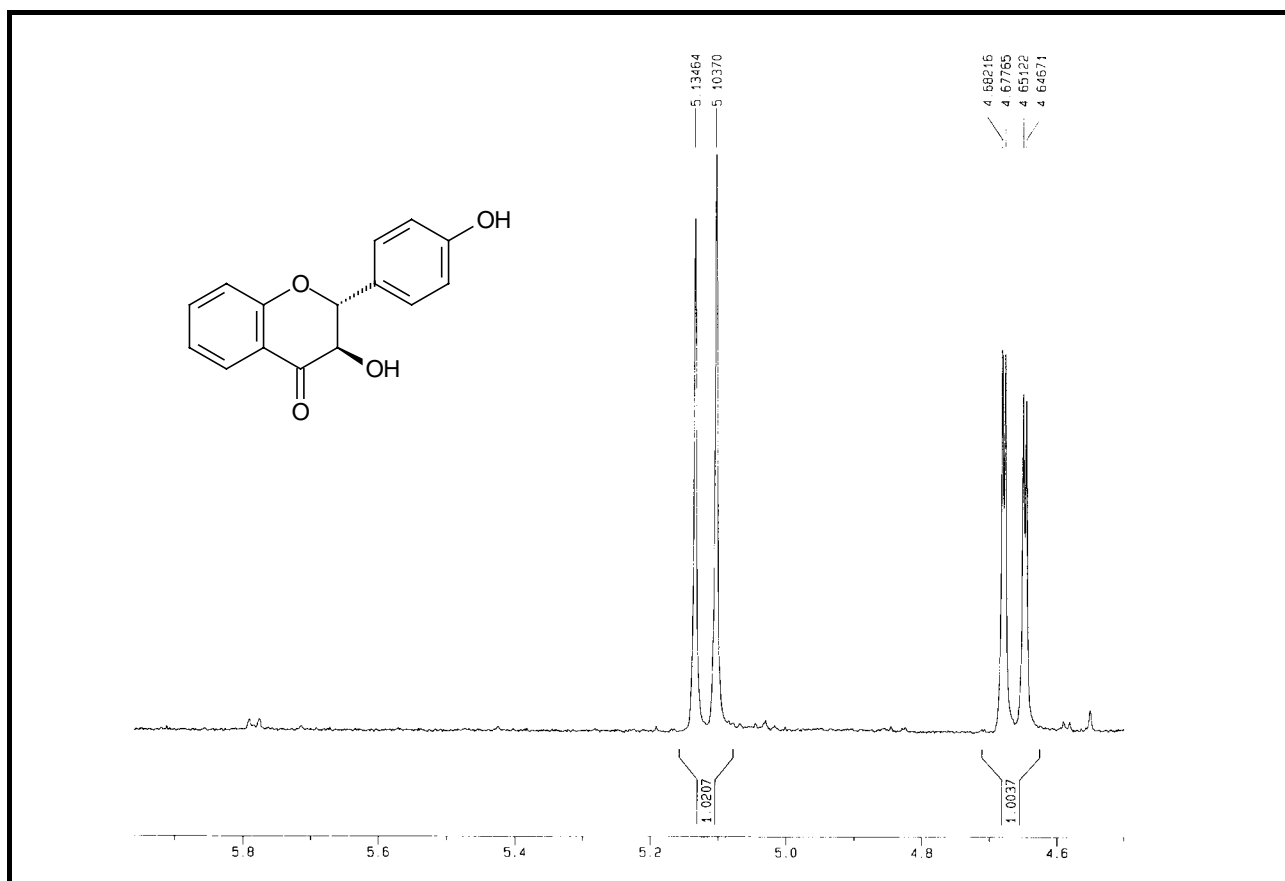
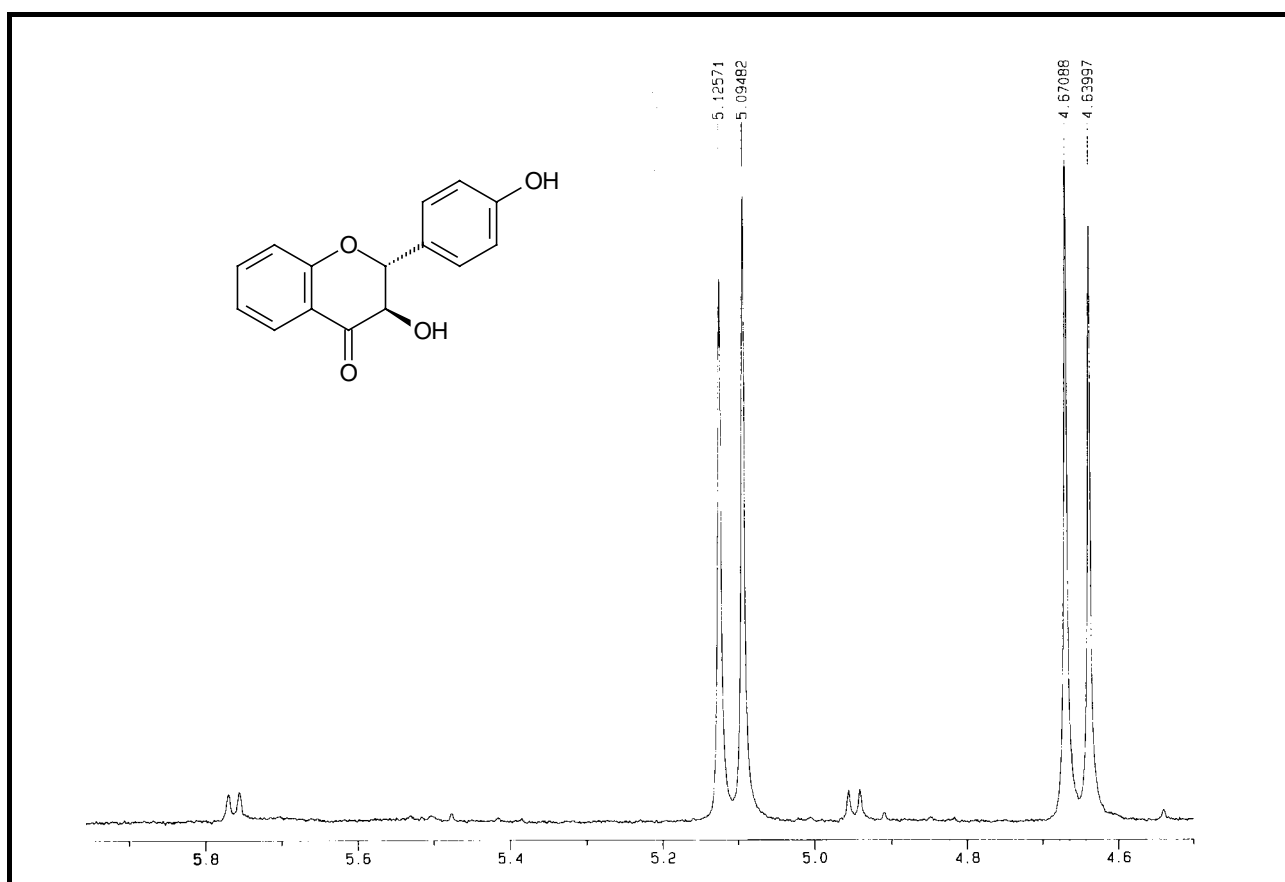
Figura 145. Fragmentaciones de la bisdihidrochalcona 12.

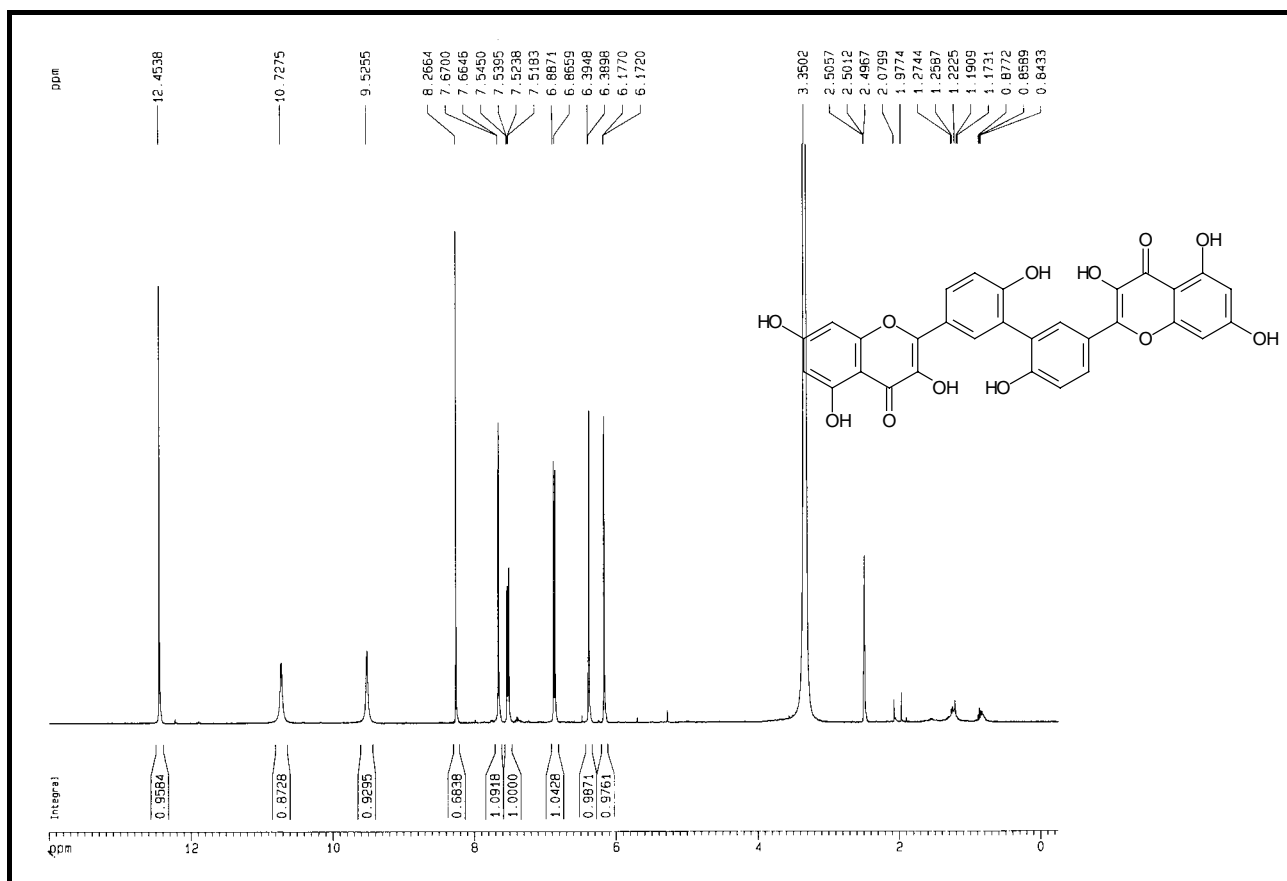
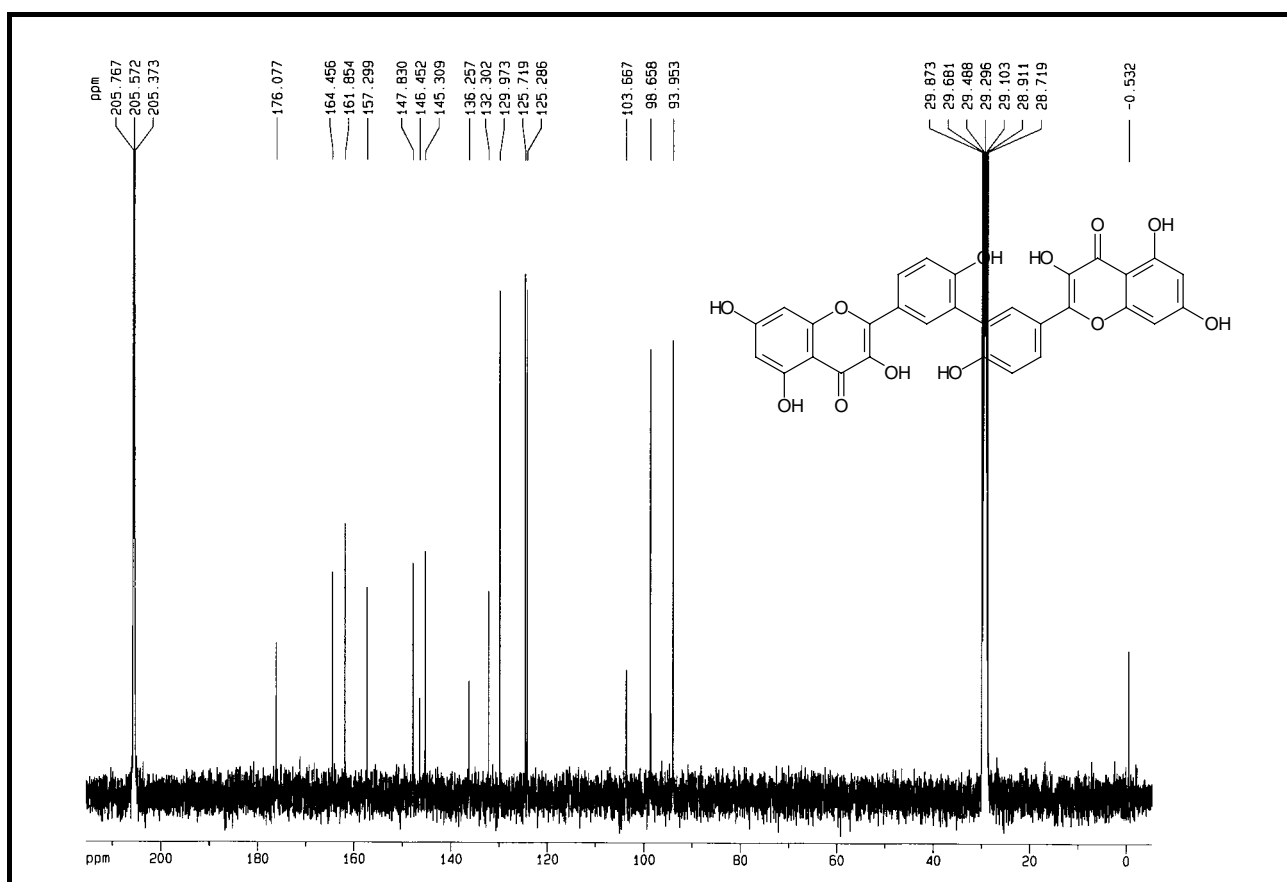
**ANEXO B. ESPECTROS DE
COMPUESTOS SELECCIONADOS**

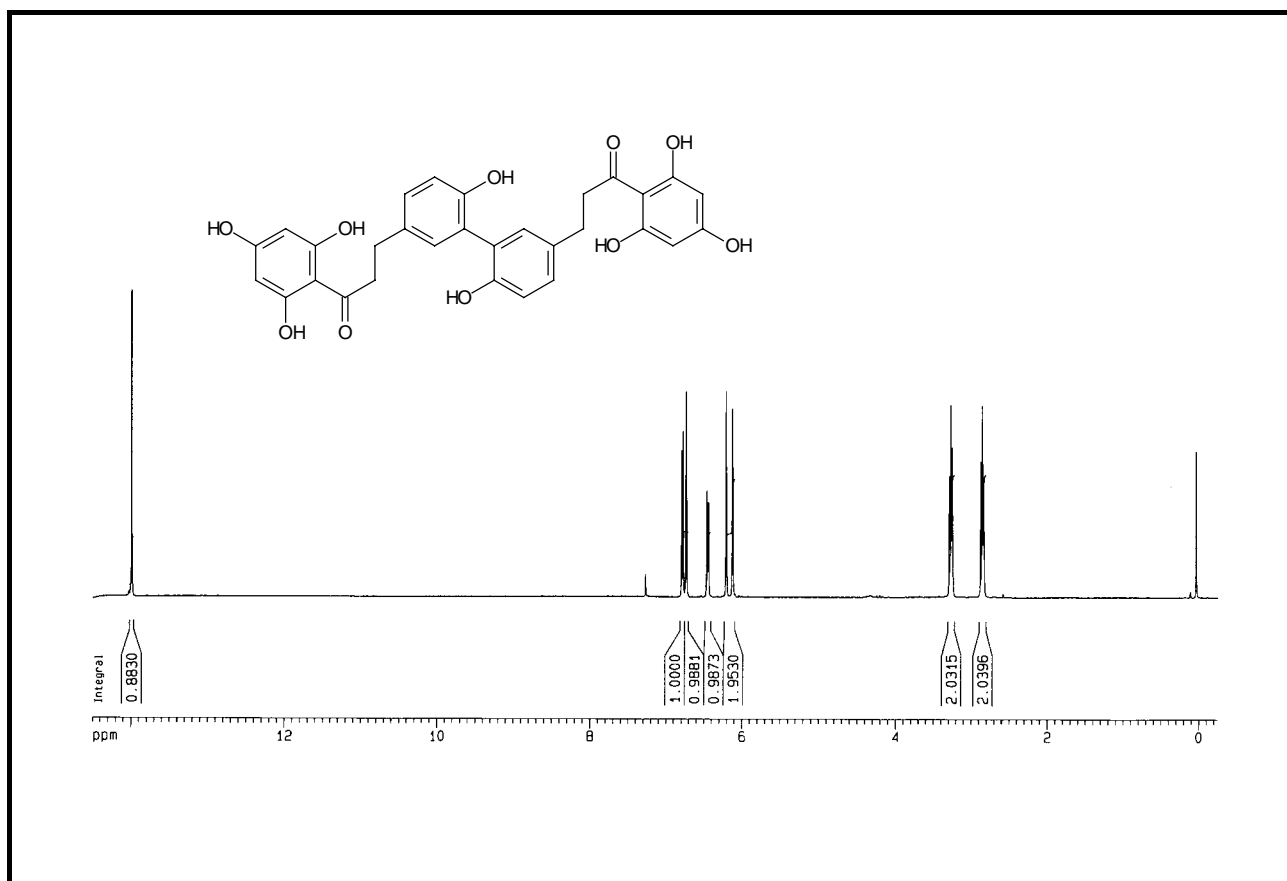
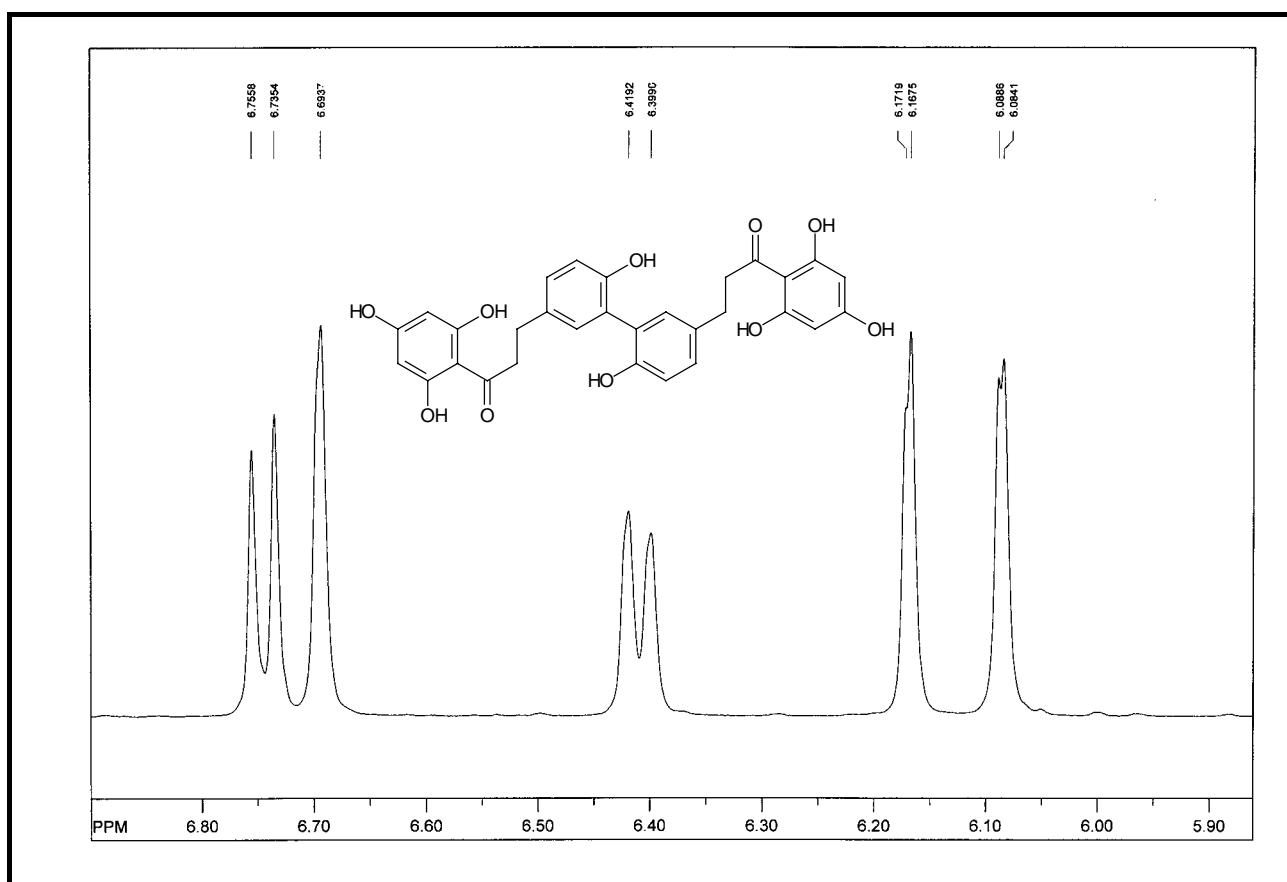
Espectro de ¹H-RMN del compuesto 1 (CDCl₃)Espectro de ¹³C-RMN del compuesto 1 (CDCl₃)

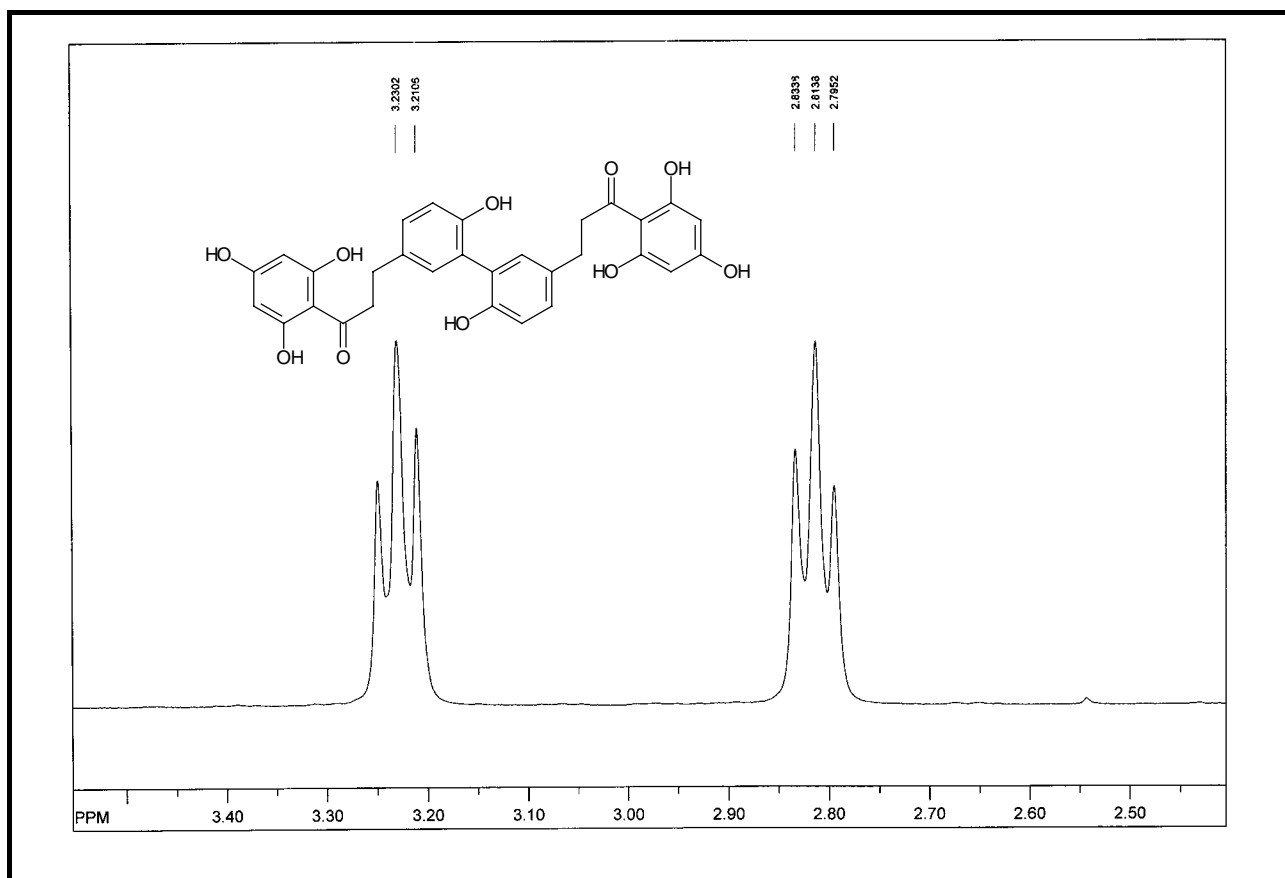
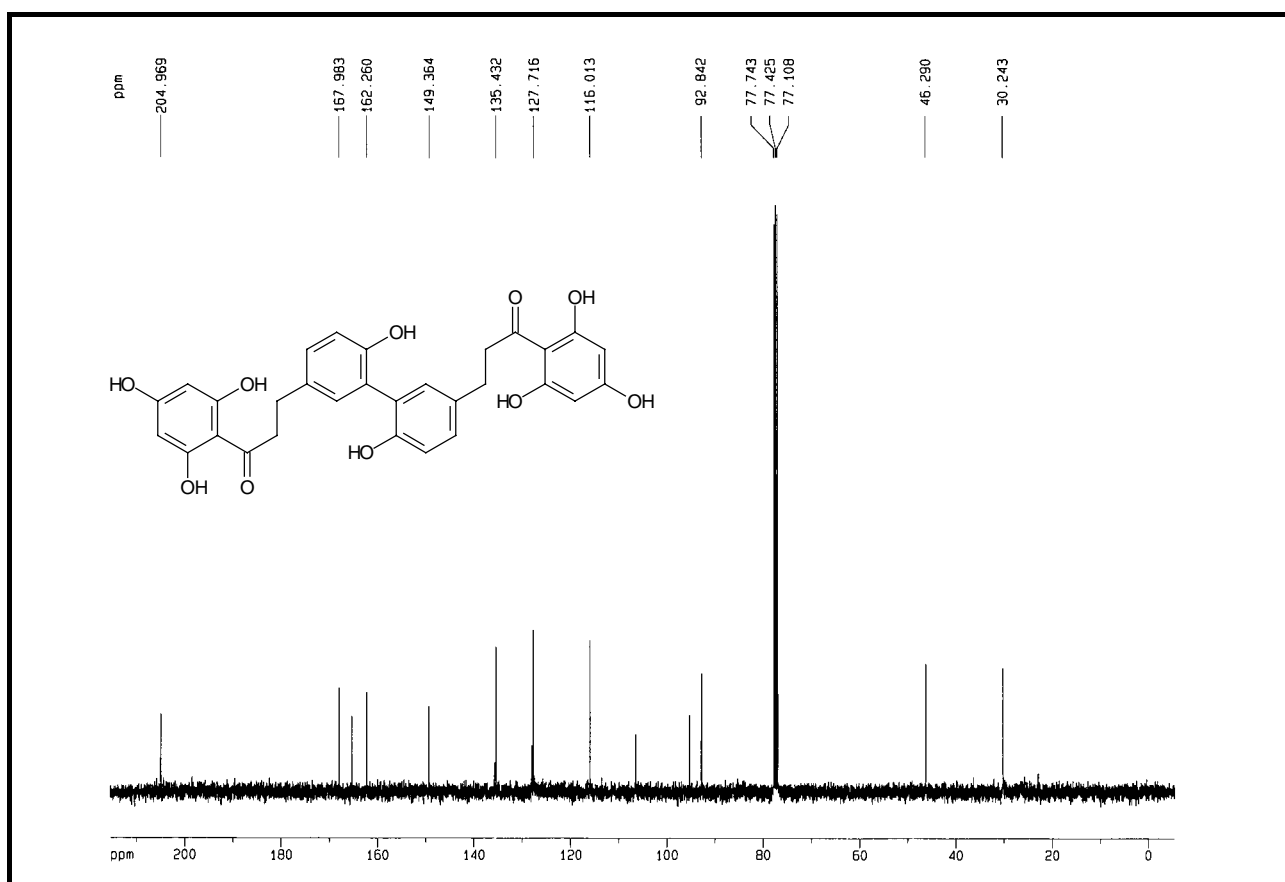
Espectro de ¹H-RMN del compuesto 2 (MeOD/ CDCl₃)Espectro de ¹³C-RMN del compuesto 2 (MeOD/ CDCl₃)

Espectro de ^1H -RMN del compuesto **4 a** (ampliación) (CDCl_3)Espectro de ^1H -RMN del compuesto **4 a** (ampliación) ($\text{CDCl}_3 / \text{D}_2\text{O}$)

Espectro de ^1H -RMN del compuesto **4b** (ampliación) (CDCl_3)Espectro de ^1H -RMN del compuesto **4b** (ampliación) ($\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$)

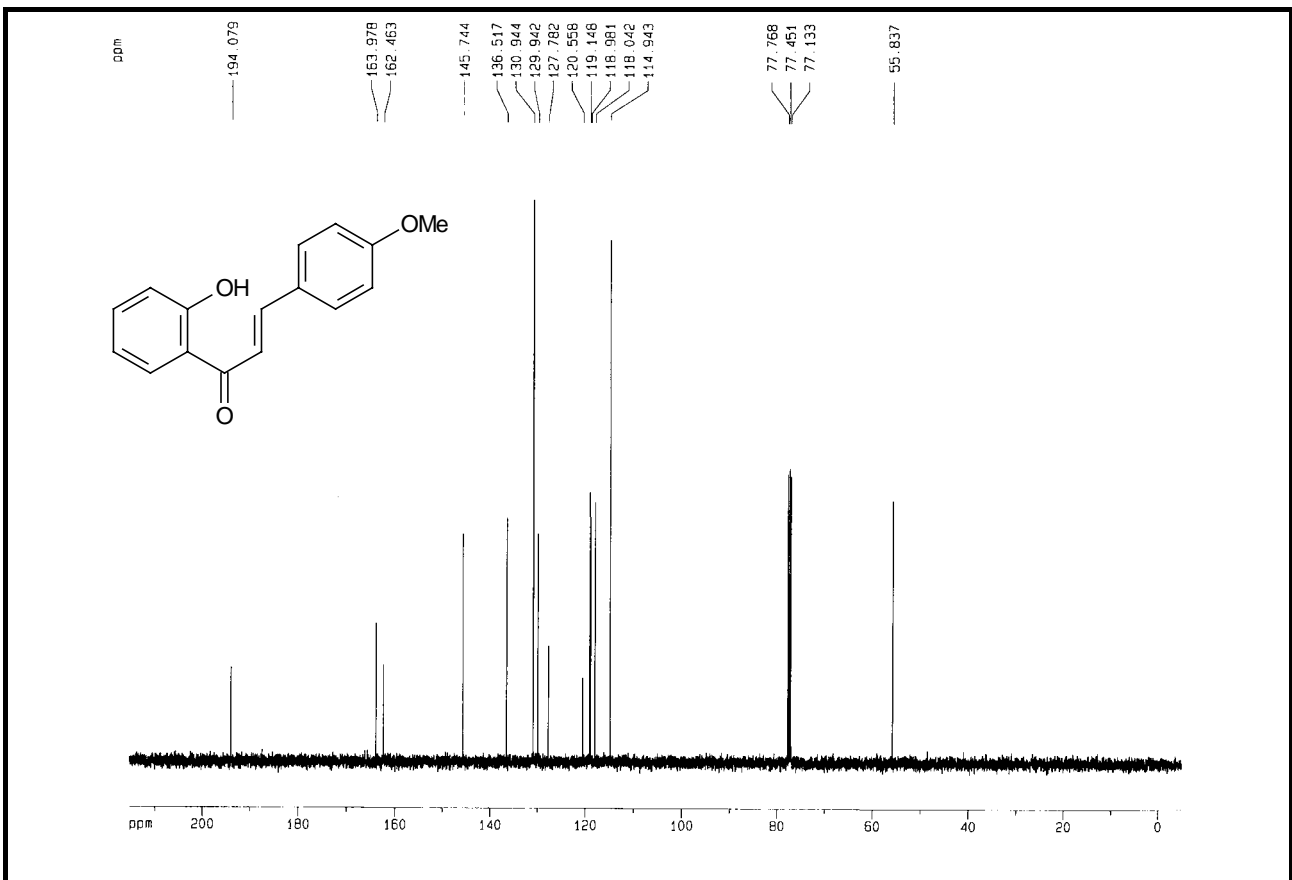
Espectro de ^1H -RMN del compuesto **11** ($\text{DMSO-}d_6$)Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **11** ($\text{acetona-}d_6$)

Espectro de $^1\text{H-RMN}$ del compuesto **12** (CDCl₃)Espectro de $^1\text{H-RMN}$ del compuesto **12** (ampliación) (CDCl₃)

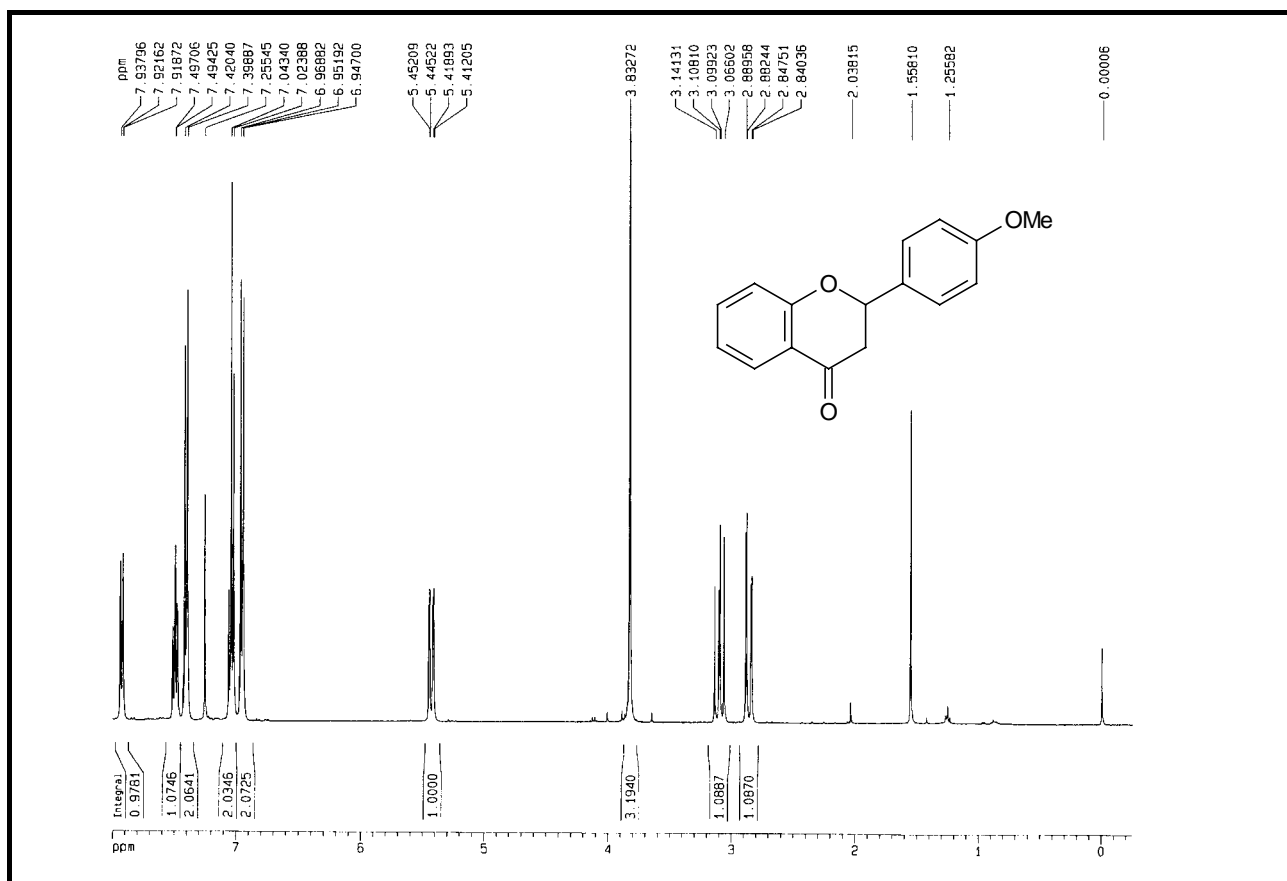
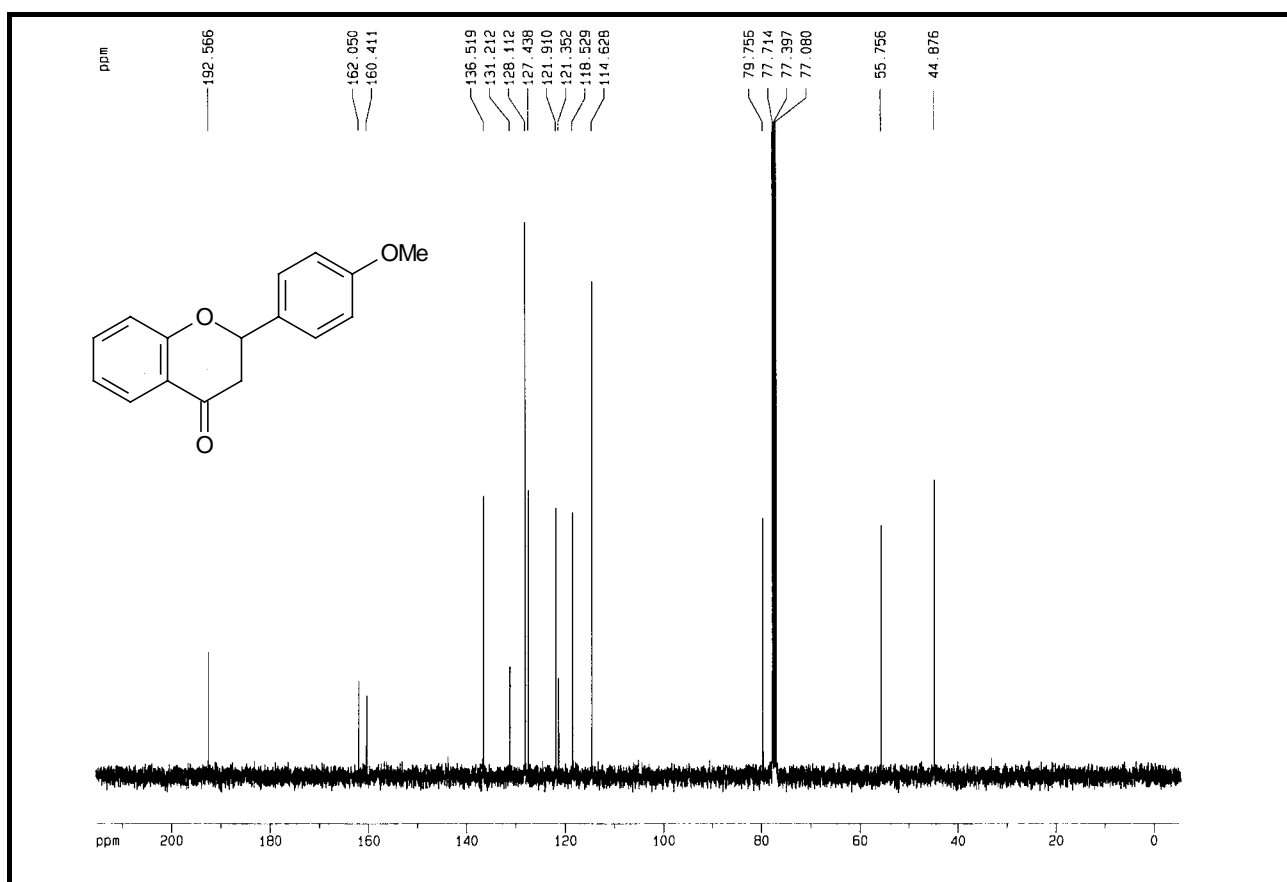
Espectro de ^1H -RMN del compuesto **12** (ampliación) (CDCl_3)Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **12** (CDCl_3)

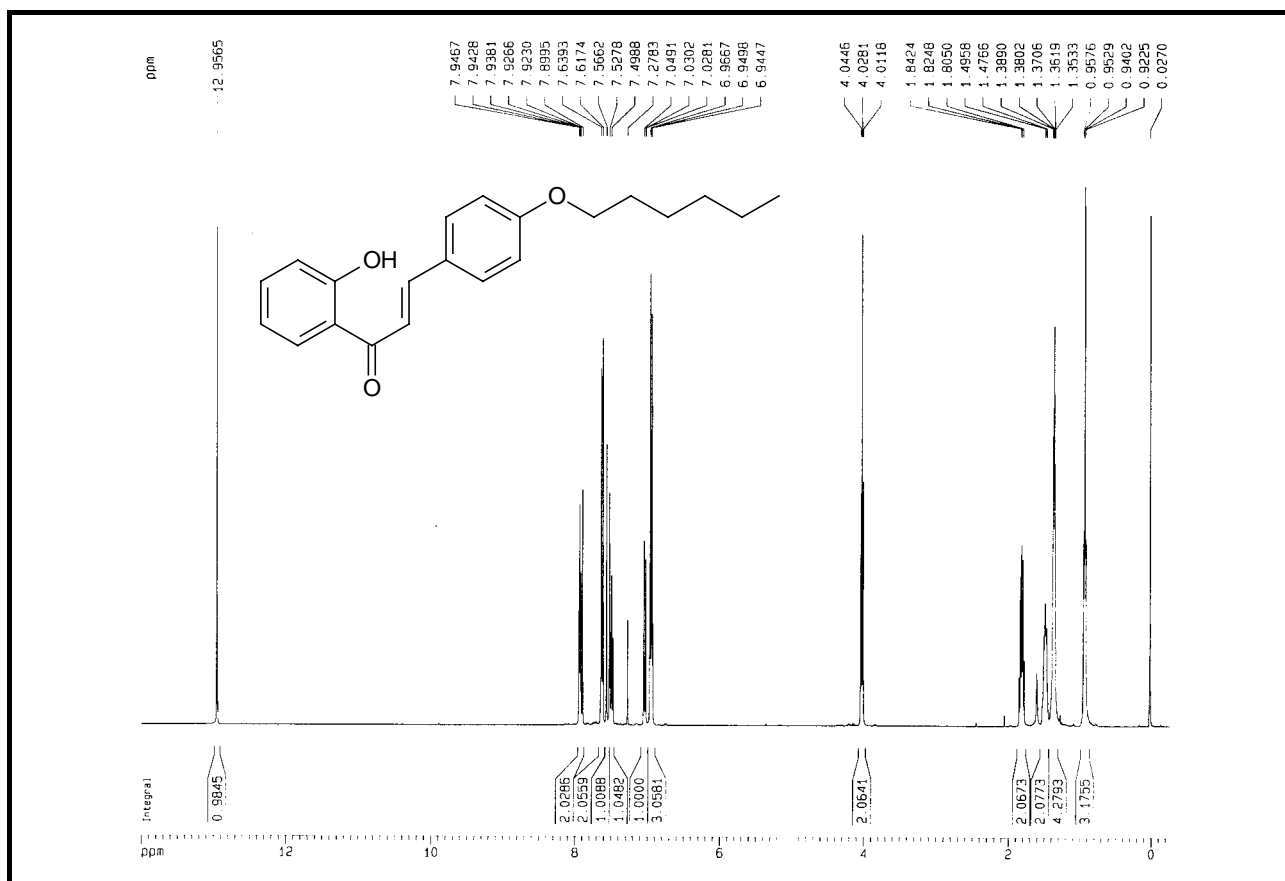
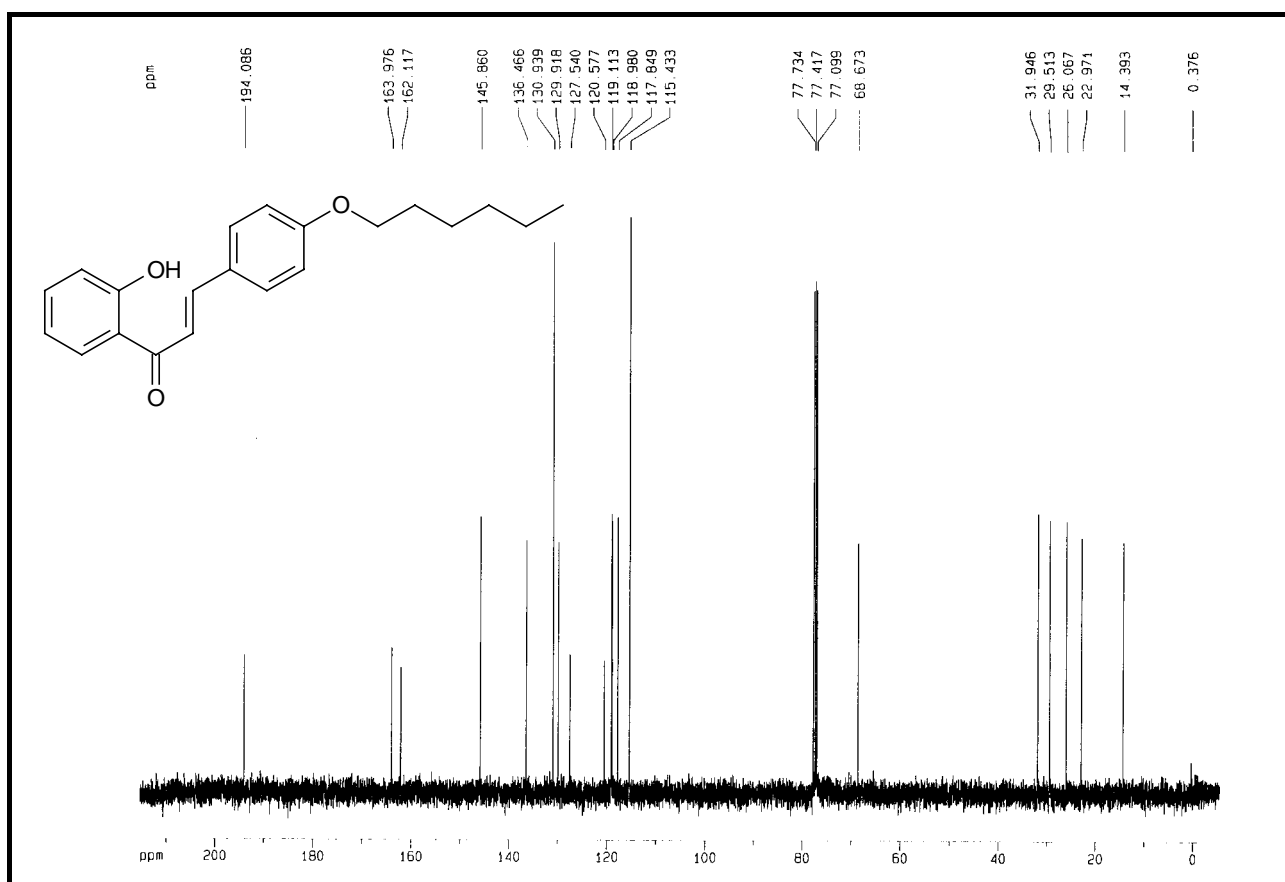


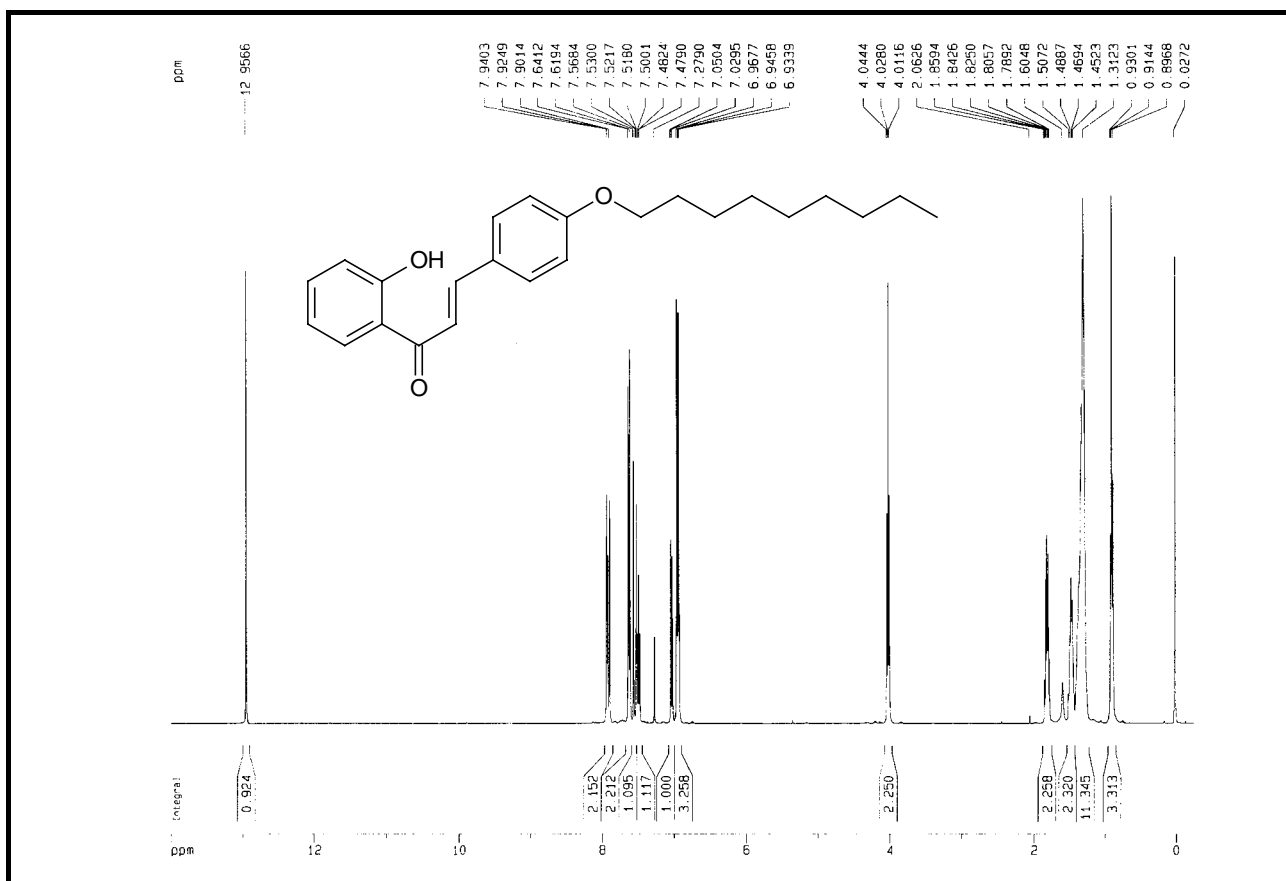
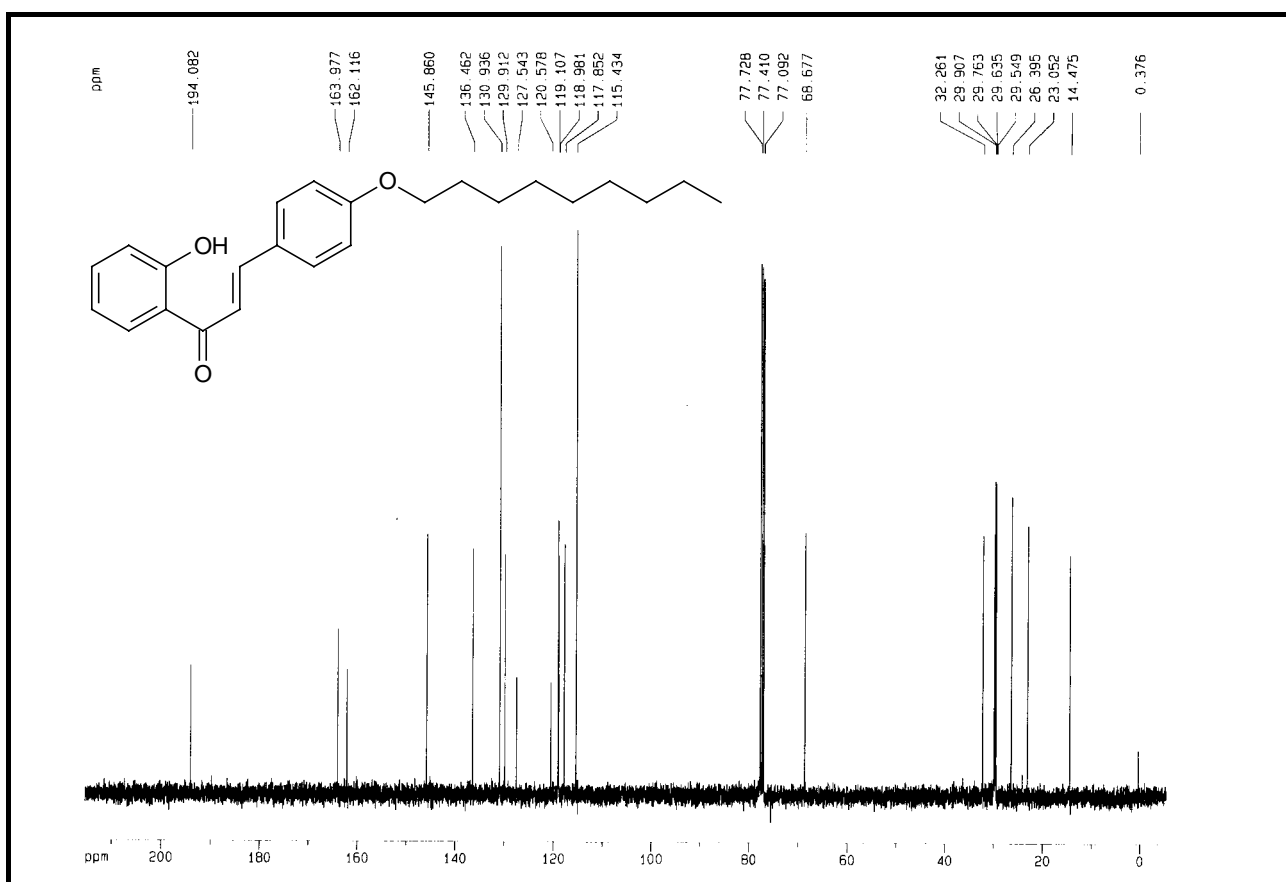
Espectro de ¹H-RMN del compuesto **16** (CDCl₃)

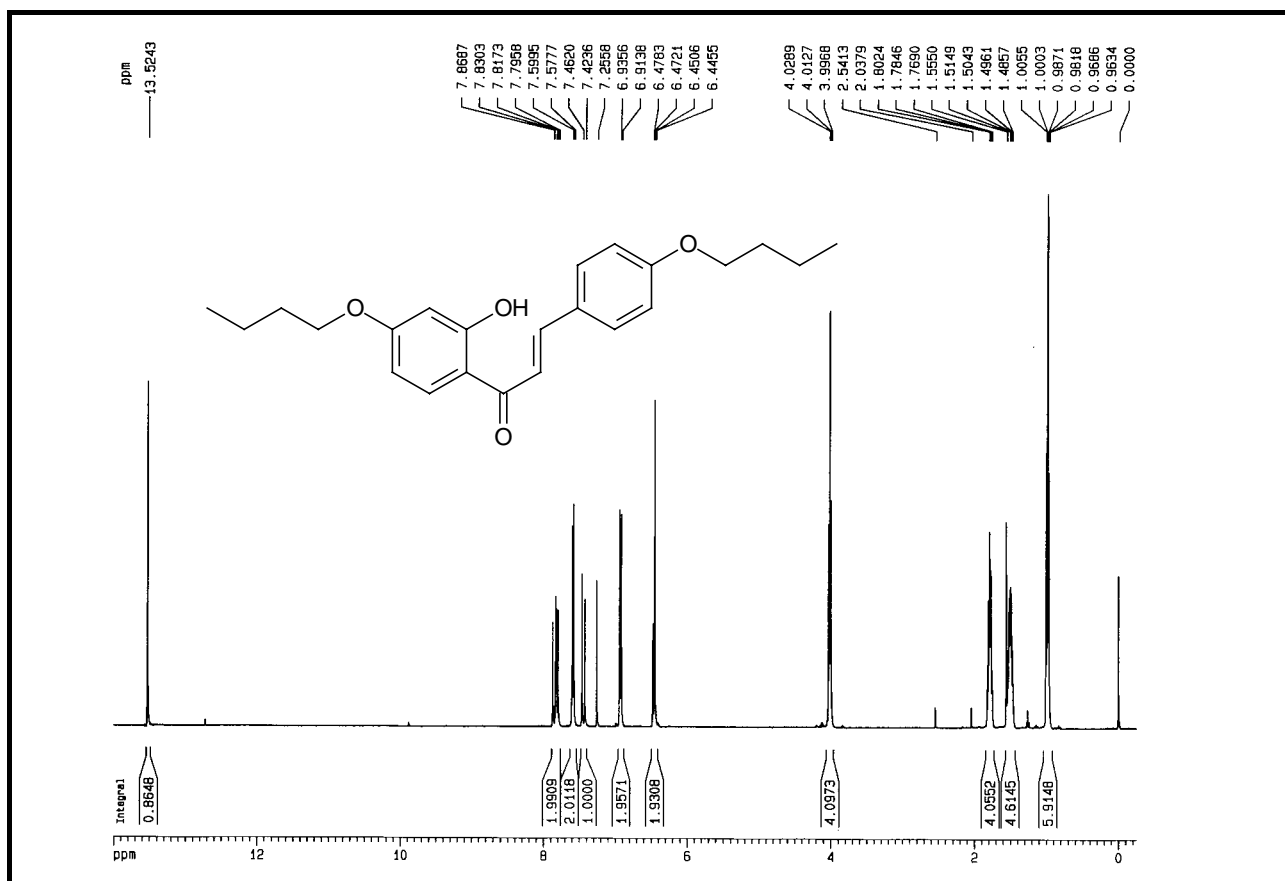
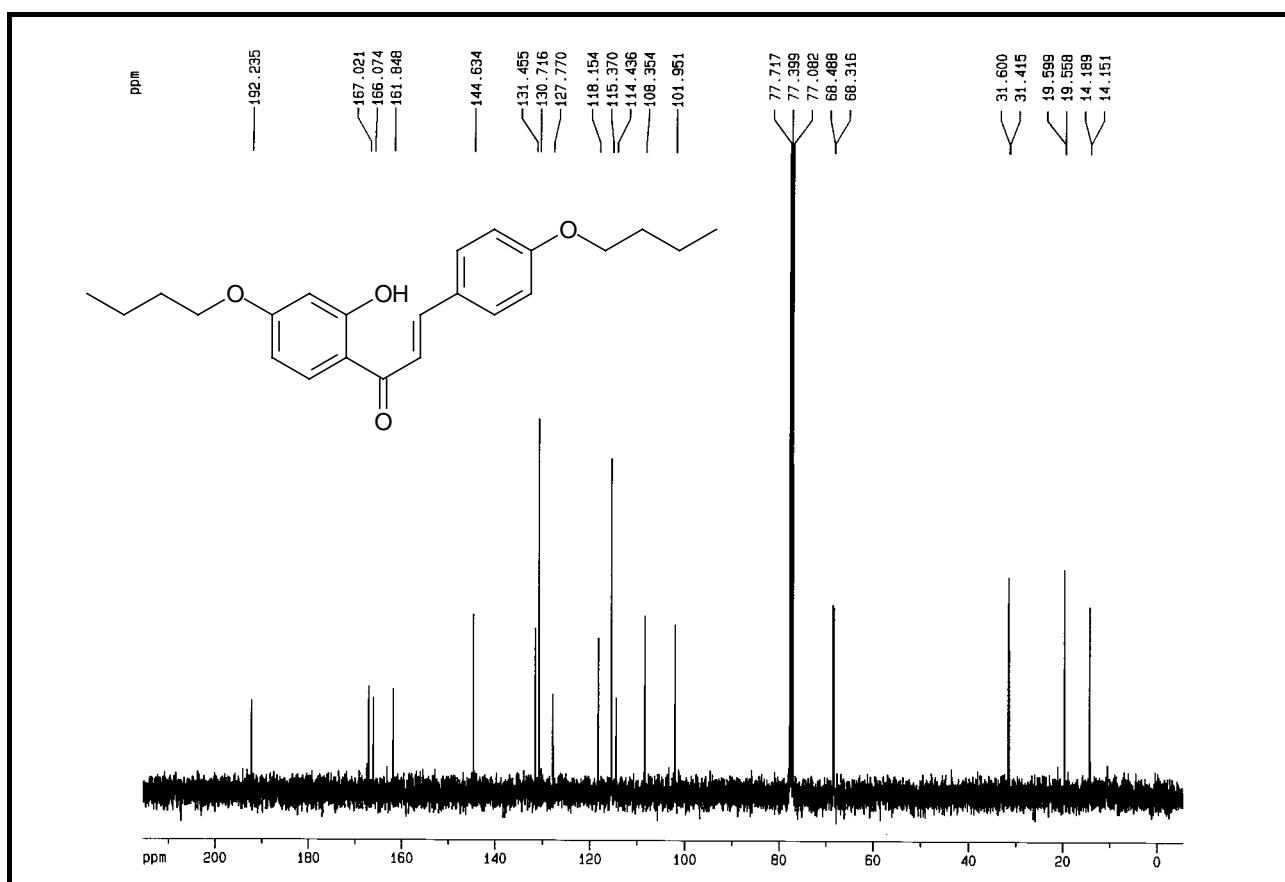


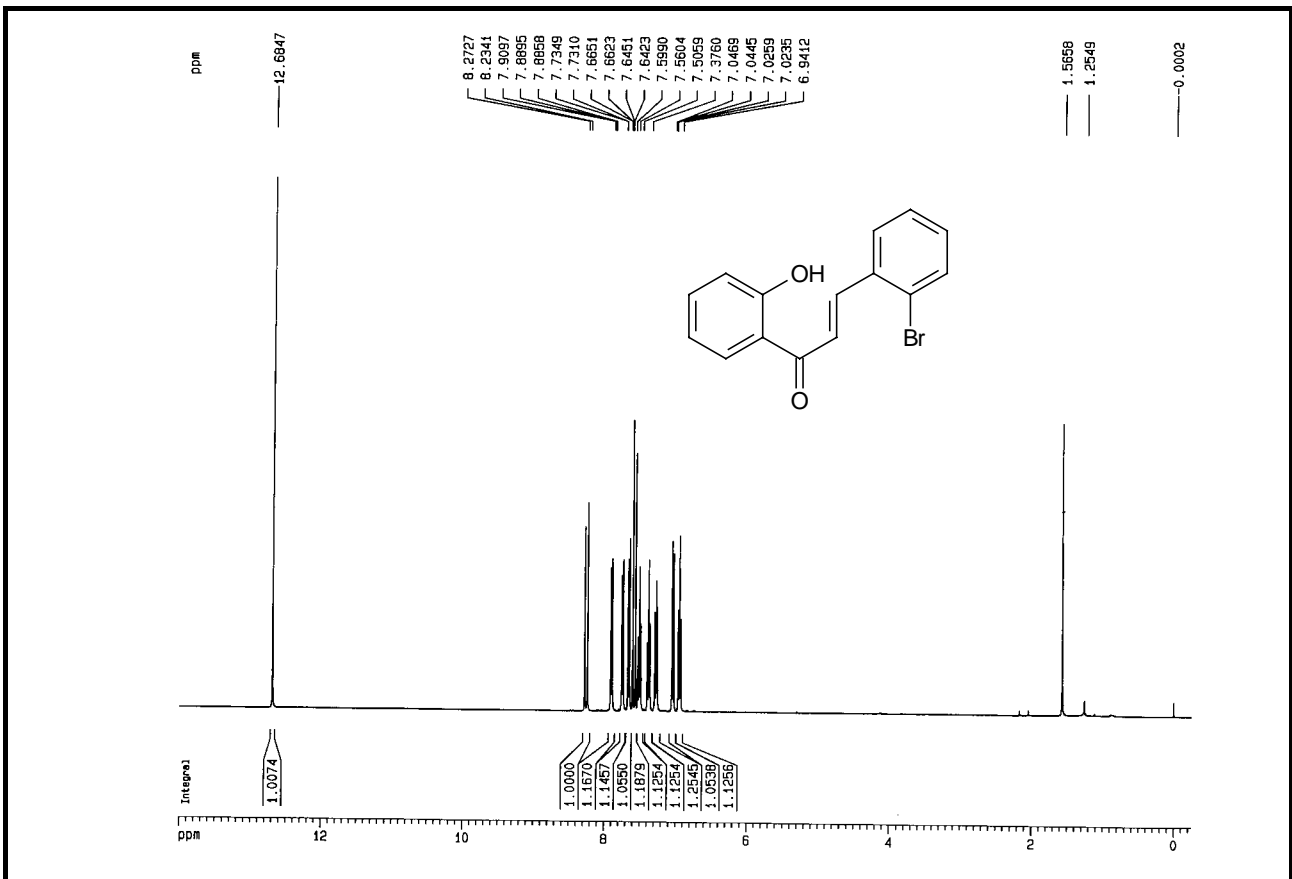
Espectro de ¹³C-RMN del compuesto **16** (CDCl₃)

Espectro de ^1H -RMN del compuesto 17 (CDCl_3)Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 17 (ampliación) (CDCl_3)

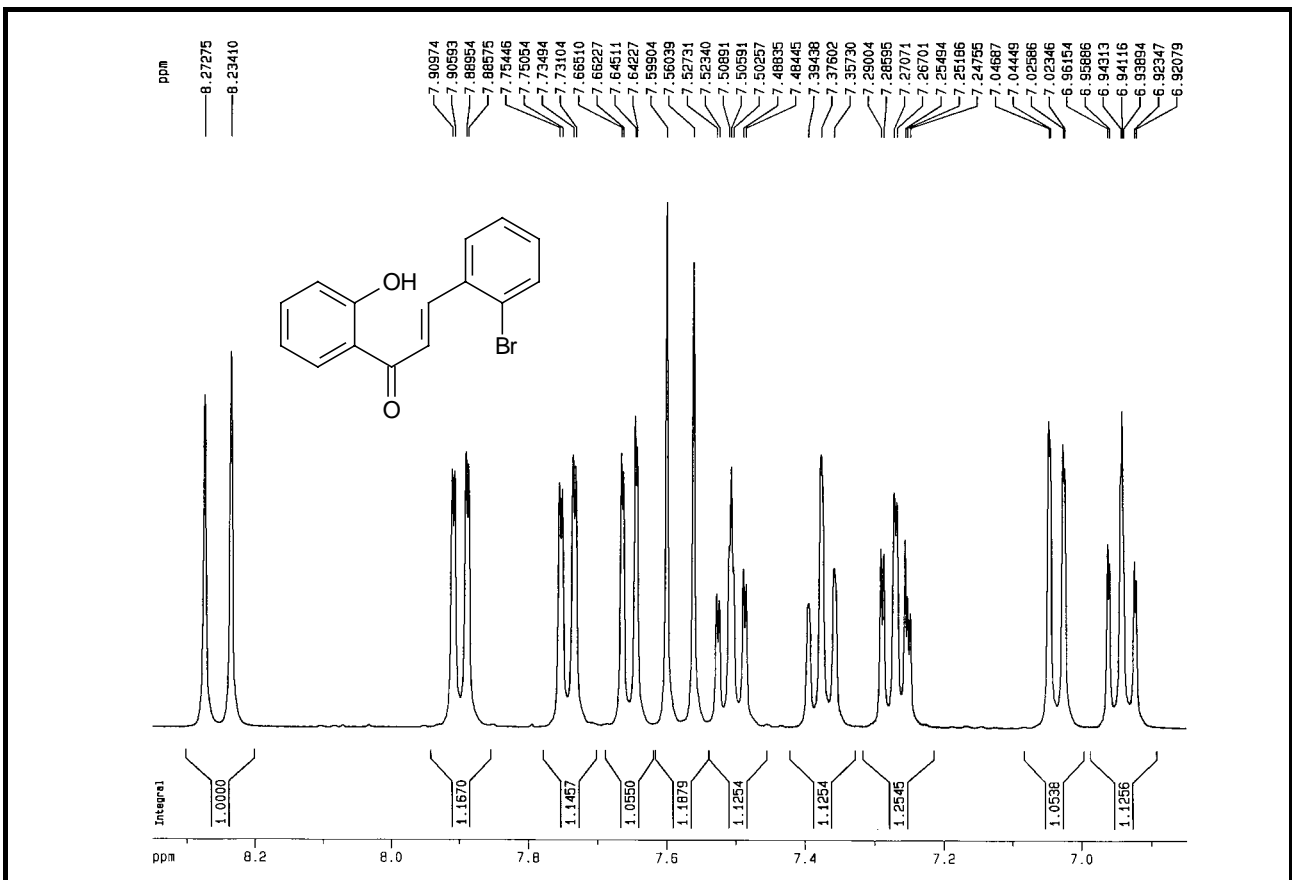
Espectro de ¹H-RMN del compuesto **83** (CDCl₃)Espectro de ¹³C-RMN del compuesto **83** (CDCl₃)

Espectro de ¹H-RMN del compuesto **84** (CDCl₃)Espectro de ¹³C-RMN del compuesto **84** (CDCl₃)

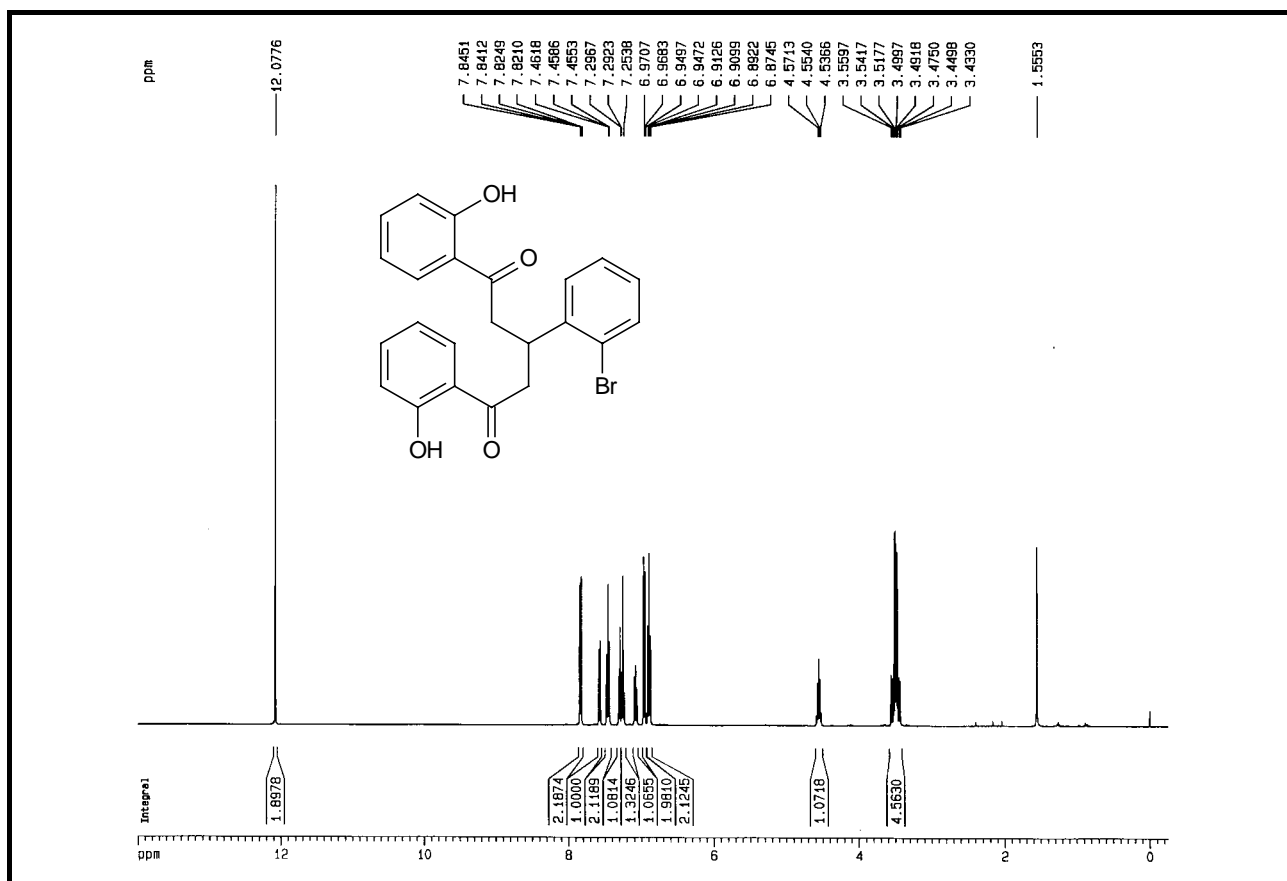
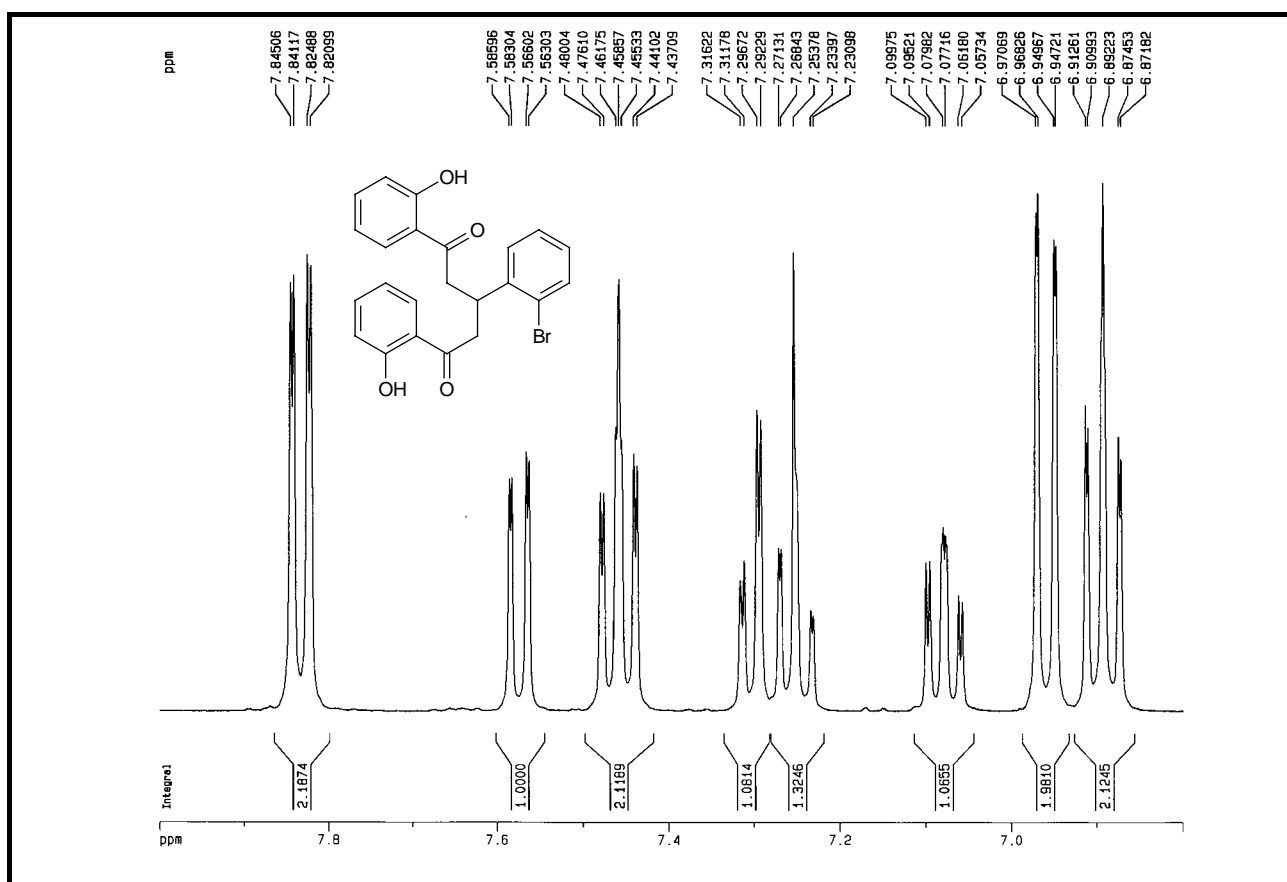
Espectro de ¹H-RMN del compuesto **85** (CDCl₃)Espectro de ¹³C-RMN del compuesto **85** (CDCl₃)

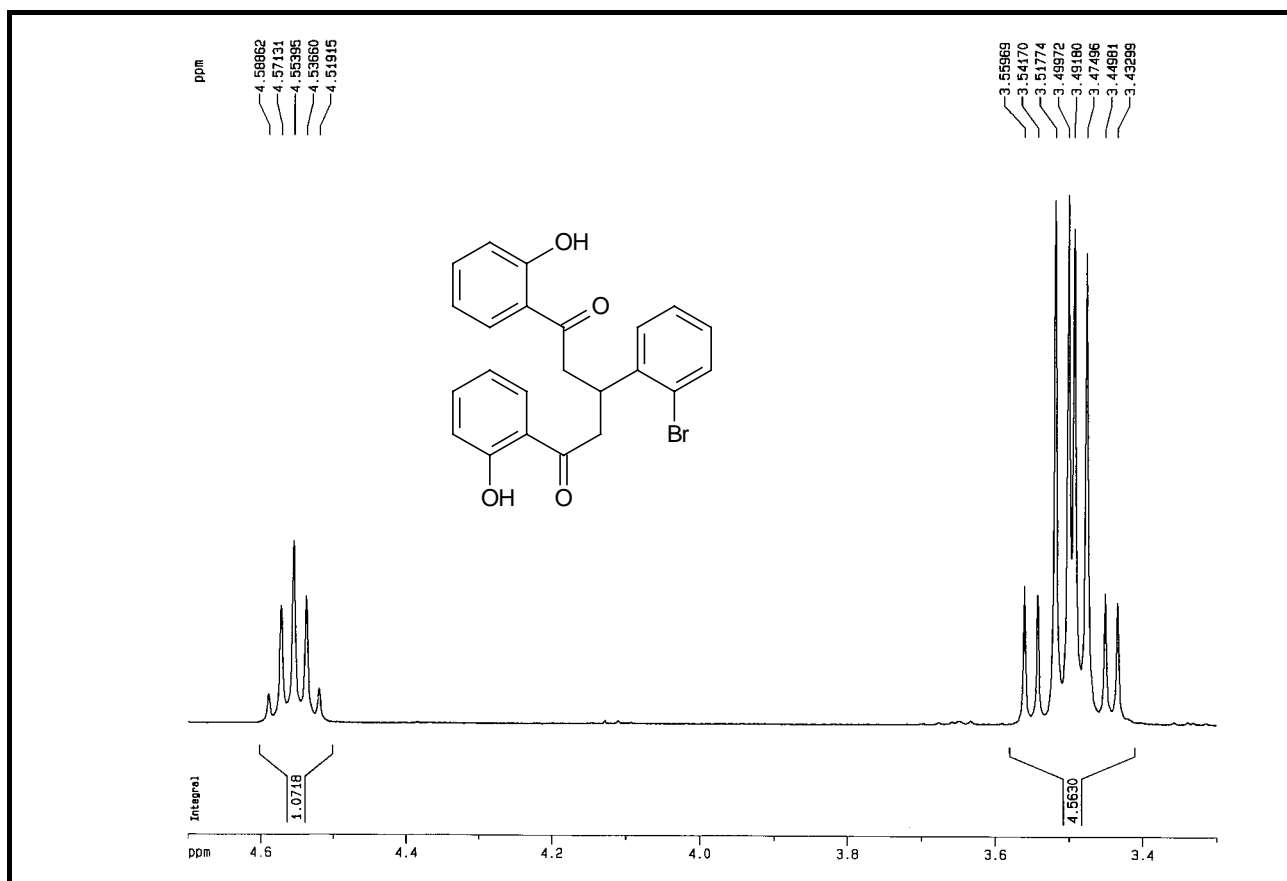
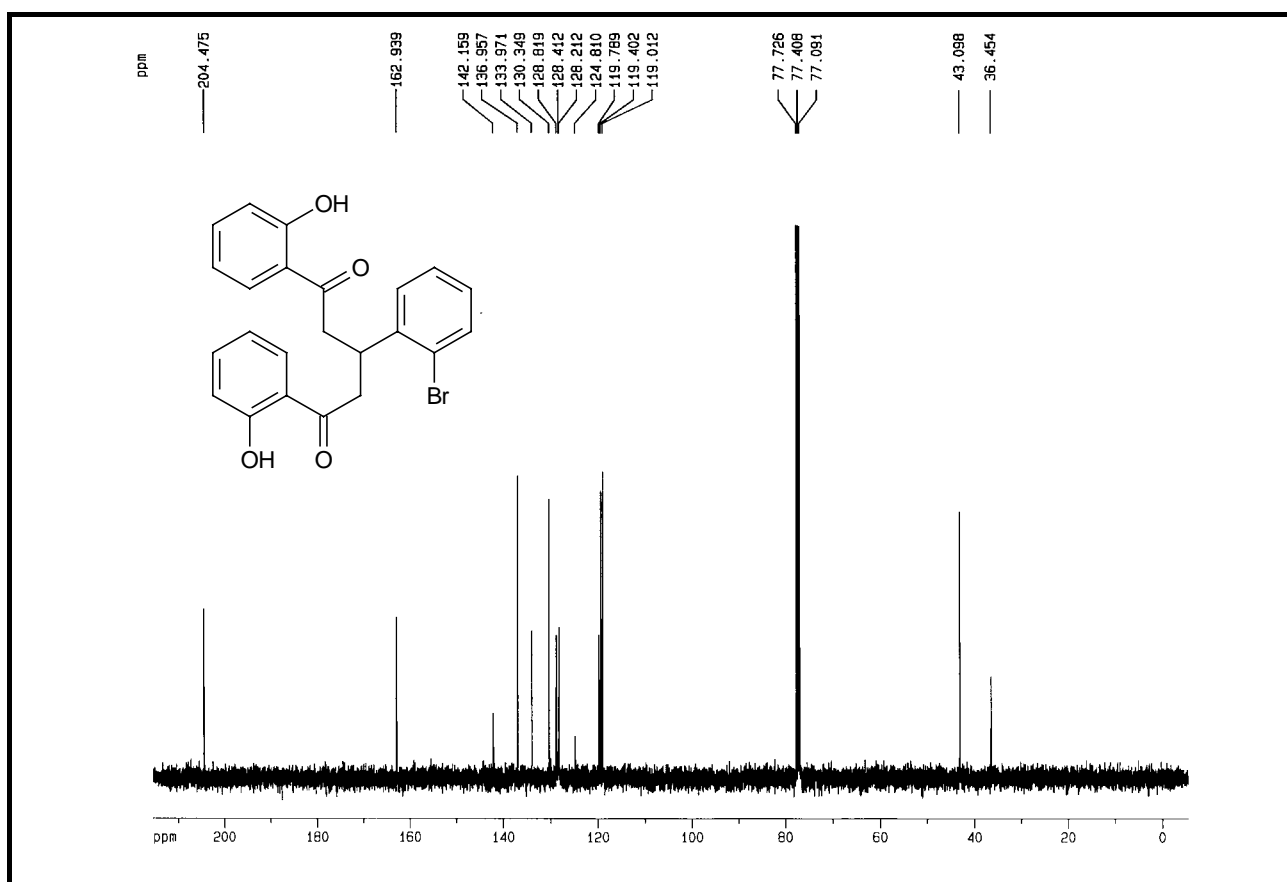


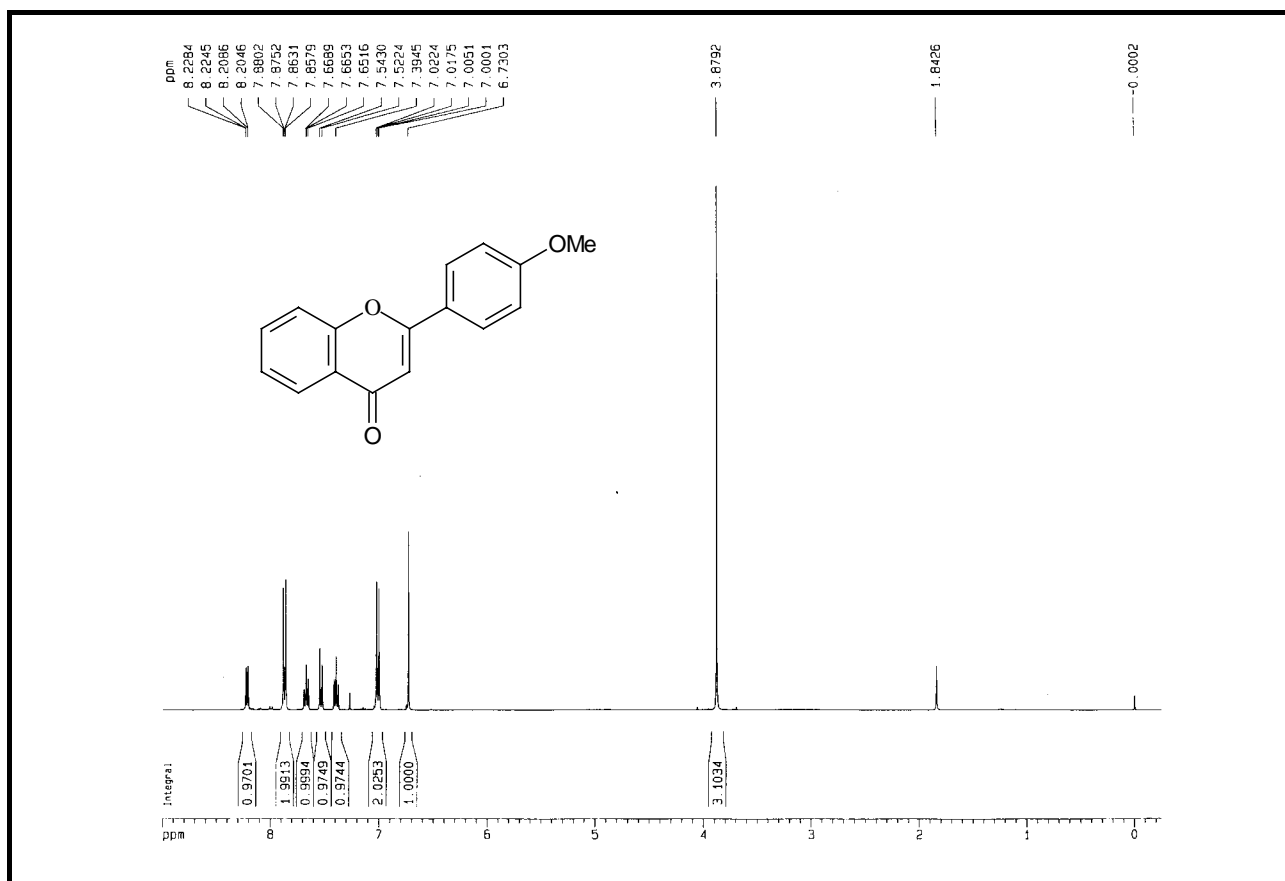
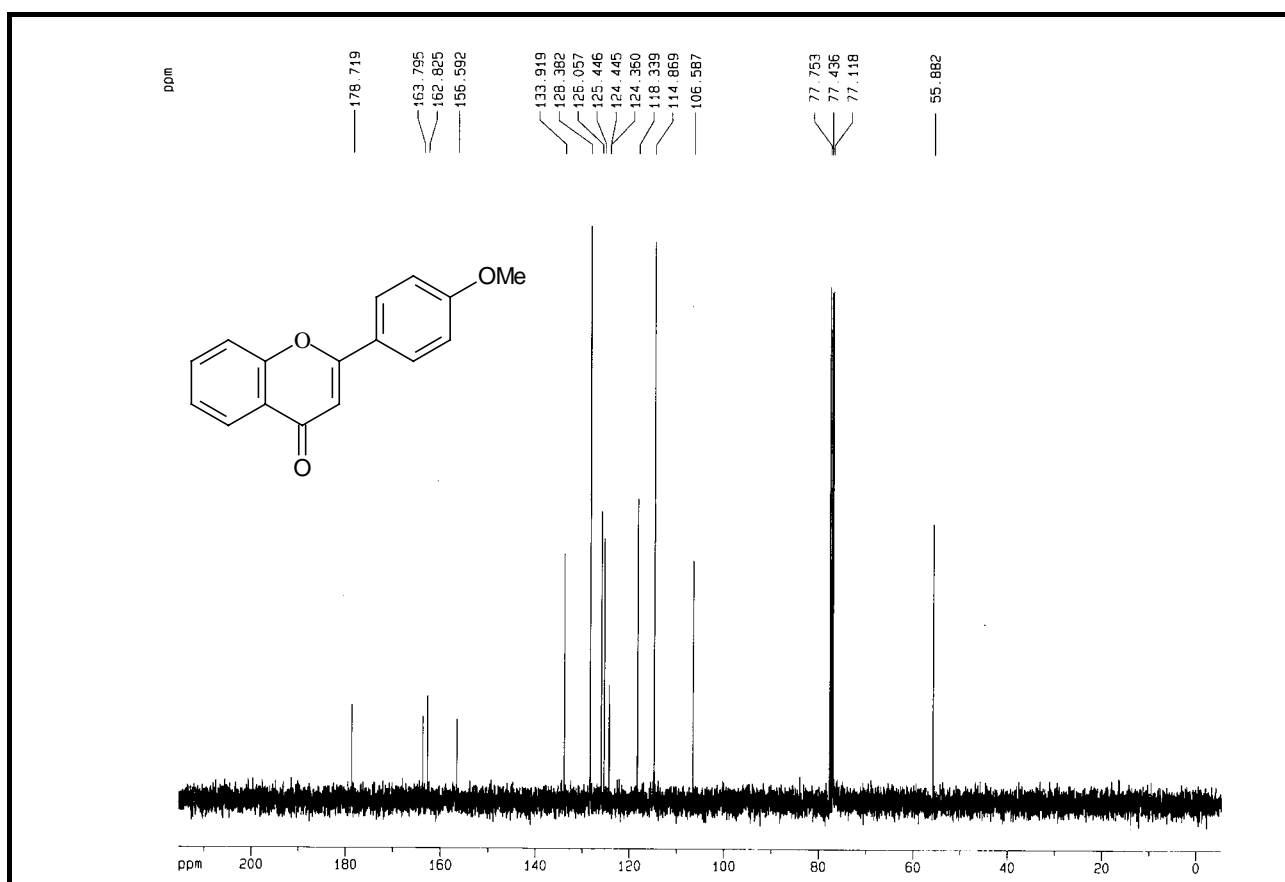
Espectro de ^1H -RMN del compuesto **86** (CDCl_3)

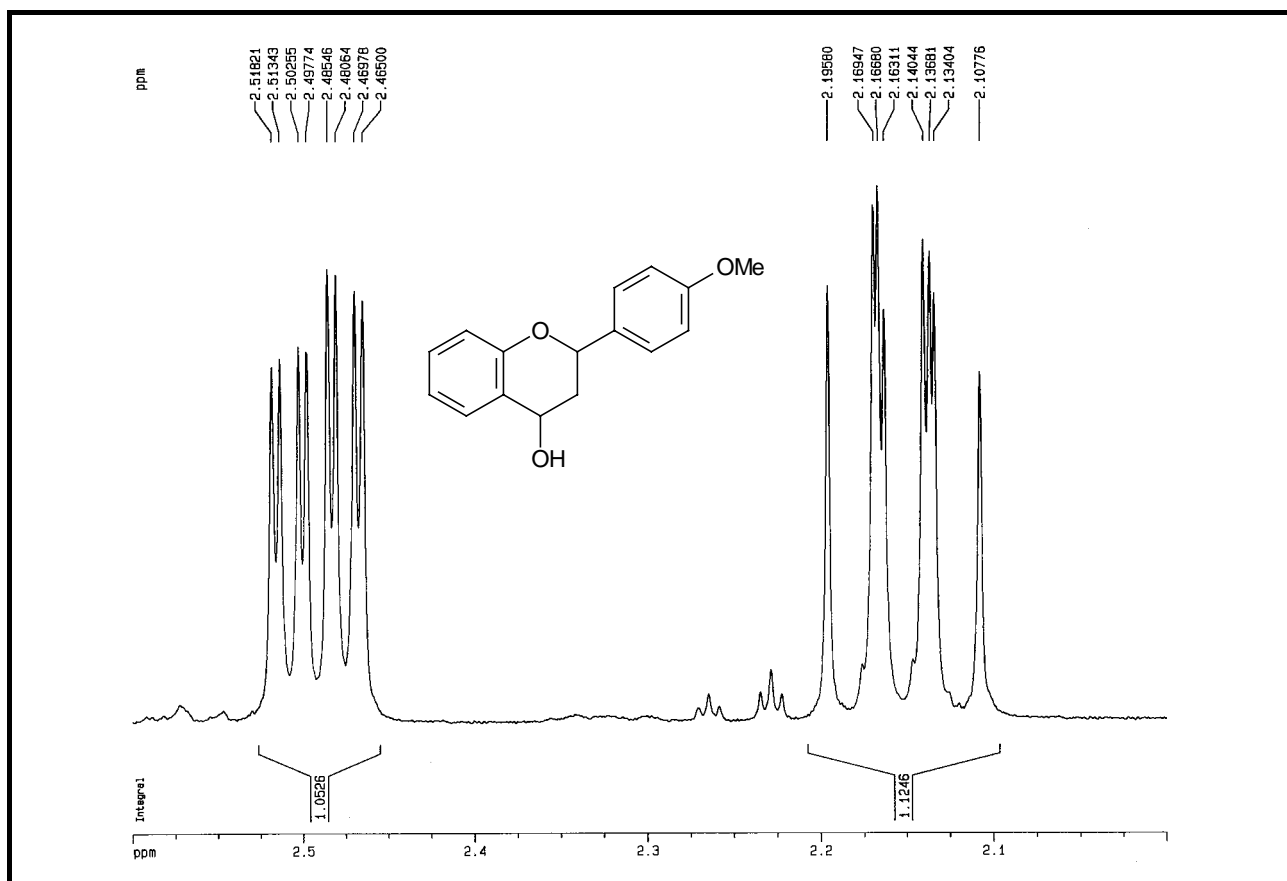
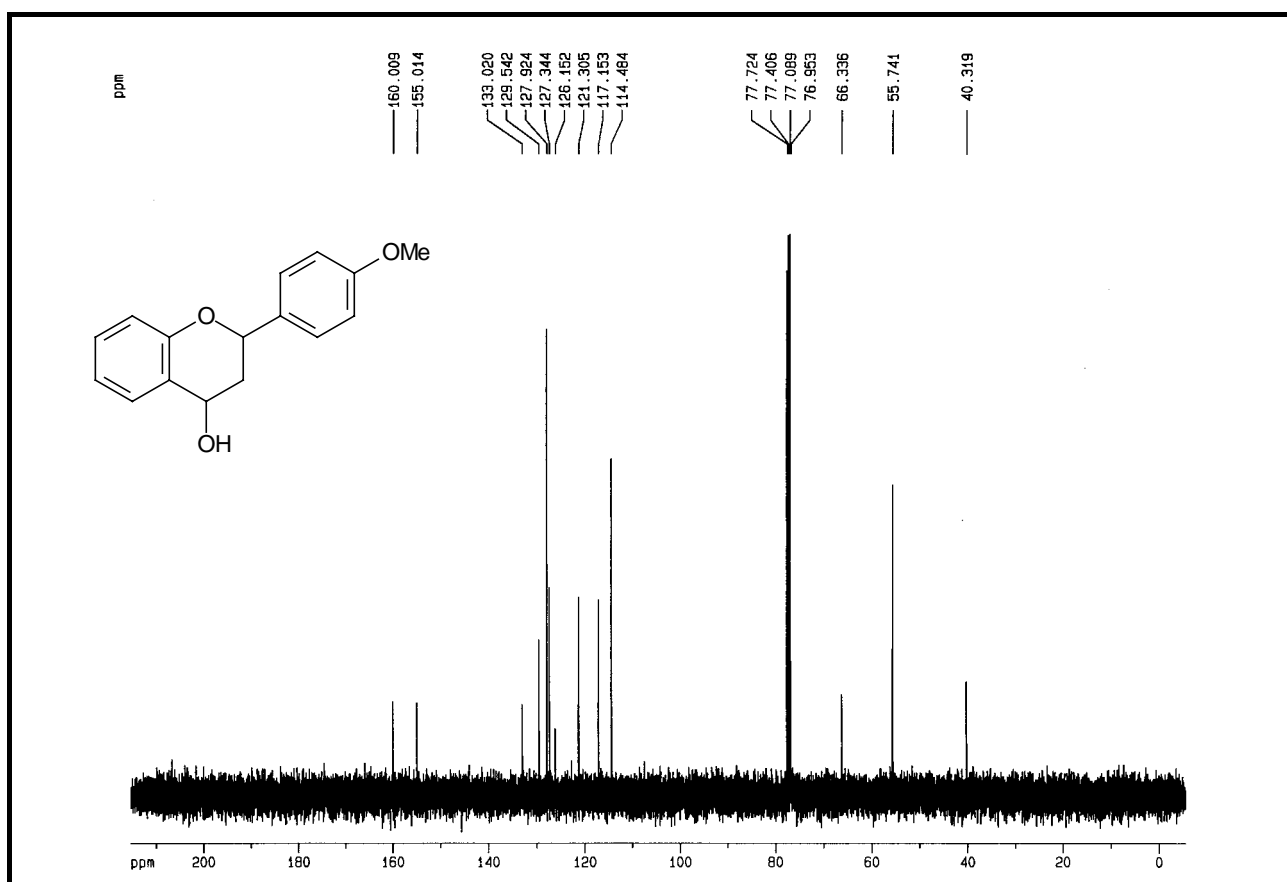


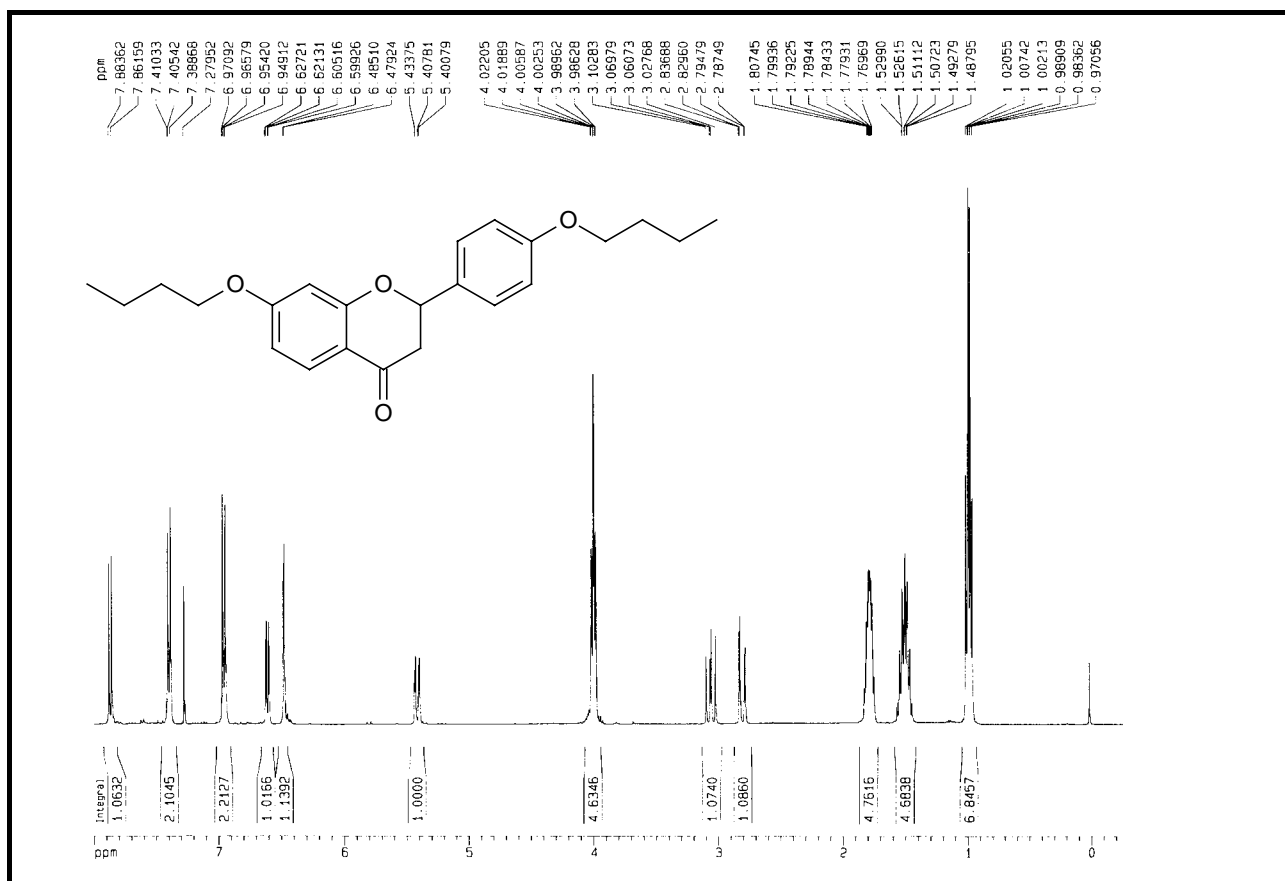
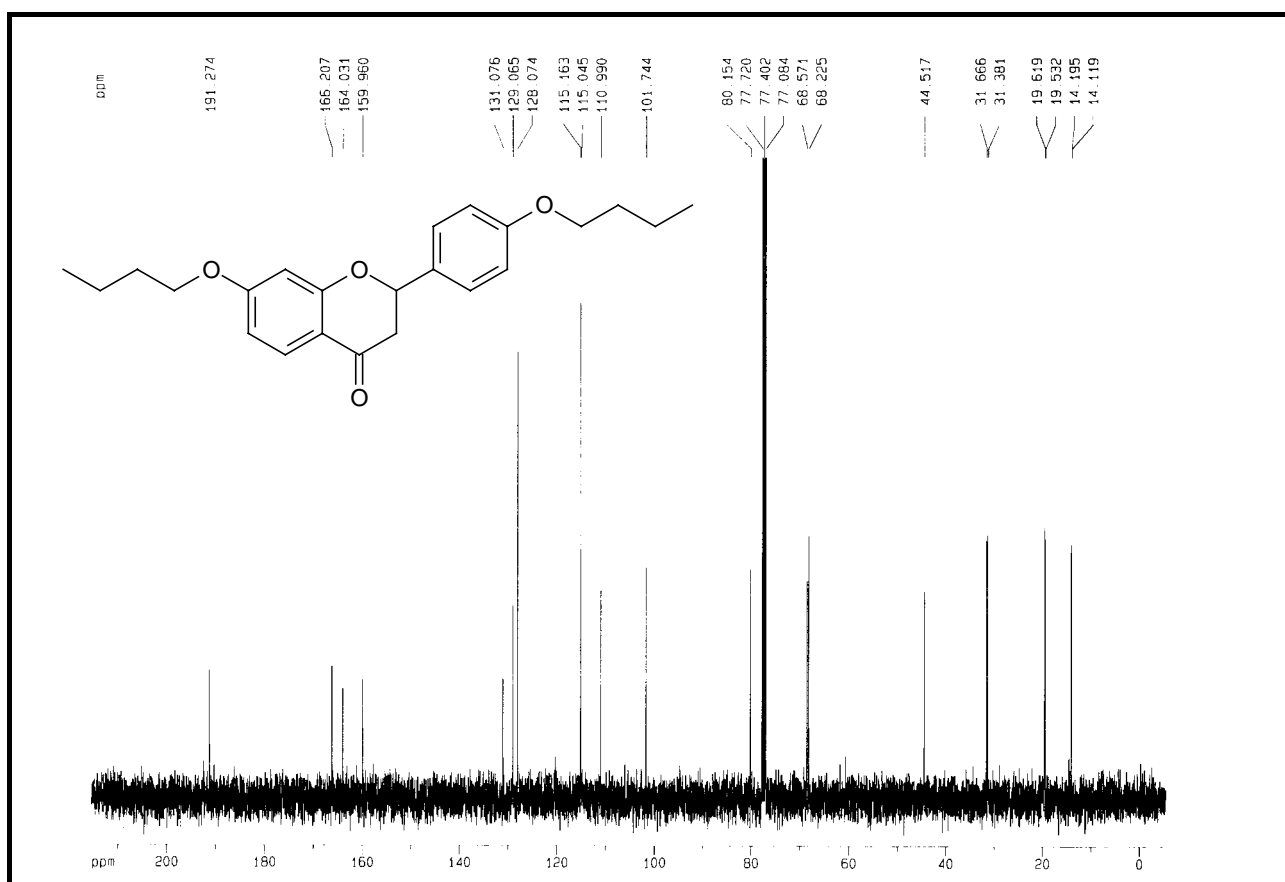
Espectro de ^1H -RMN del compuesto **86** (ampliación) (CDCl_3)

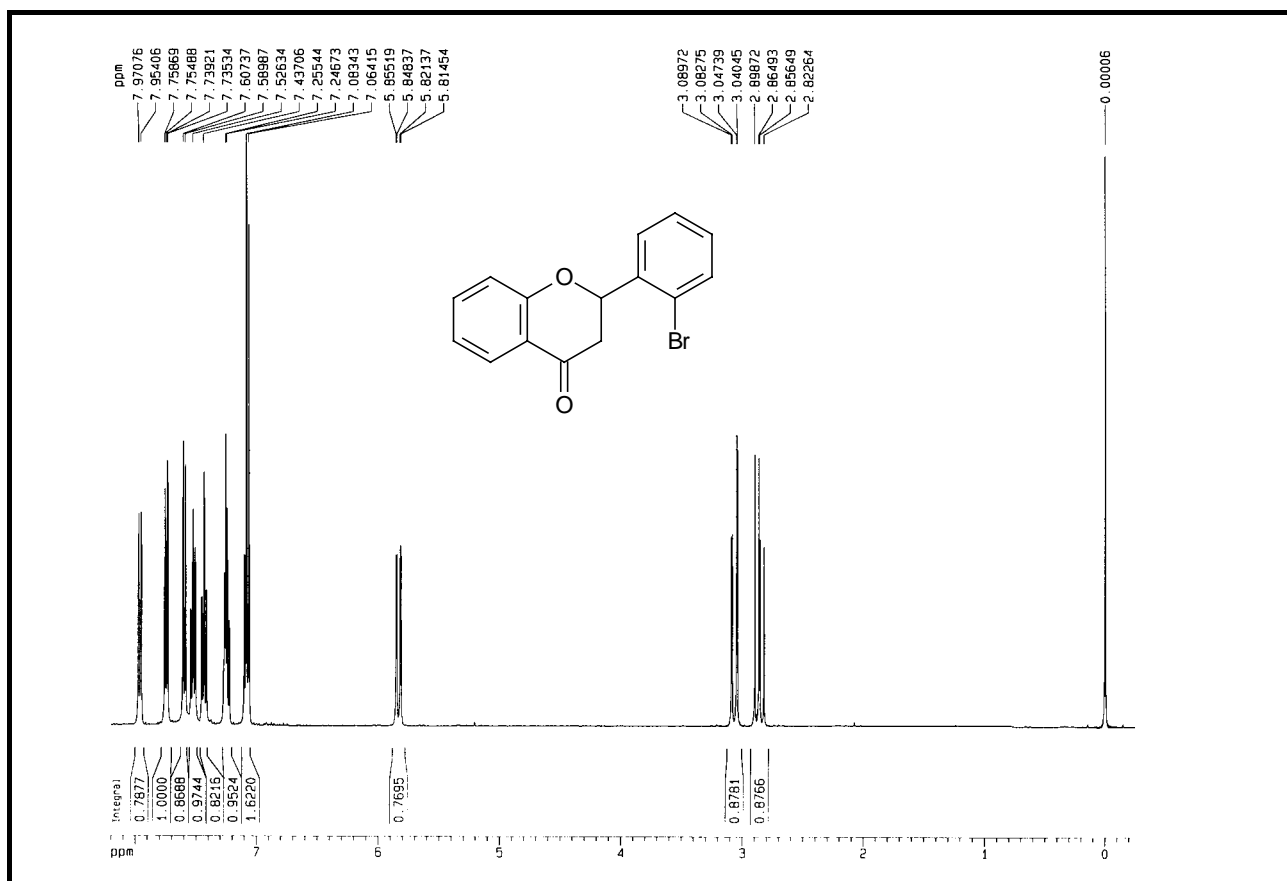
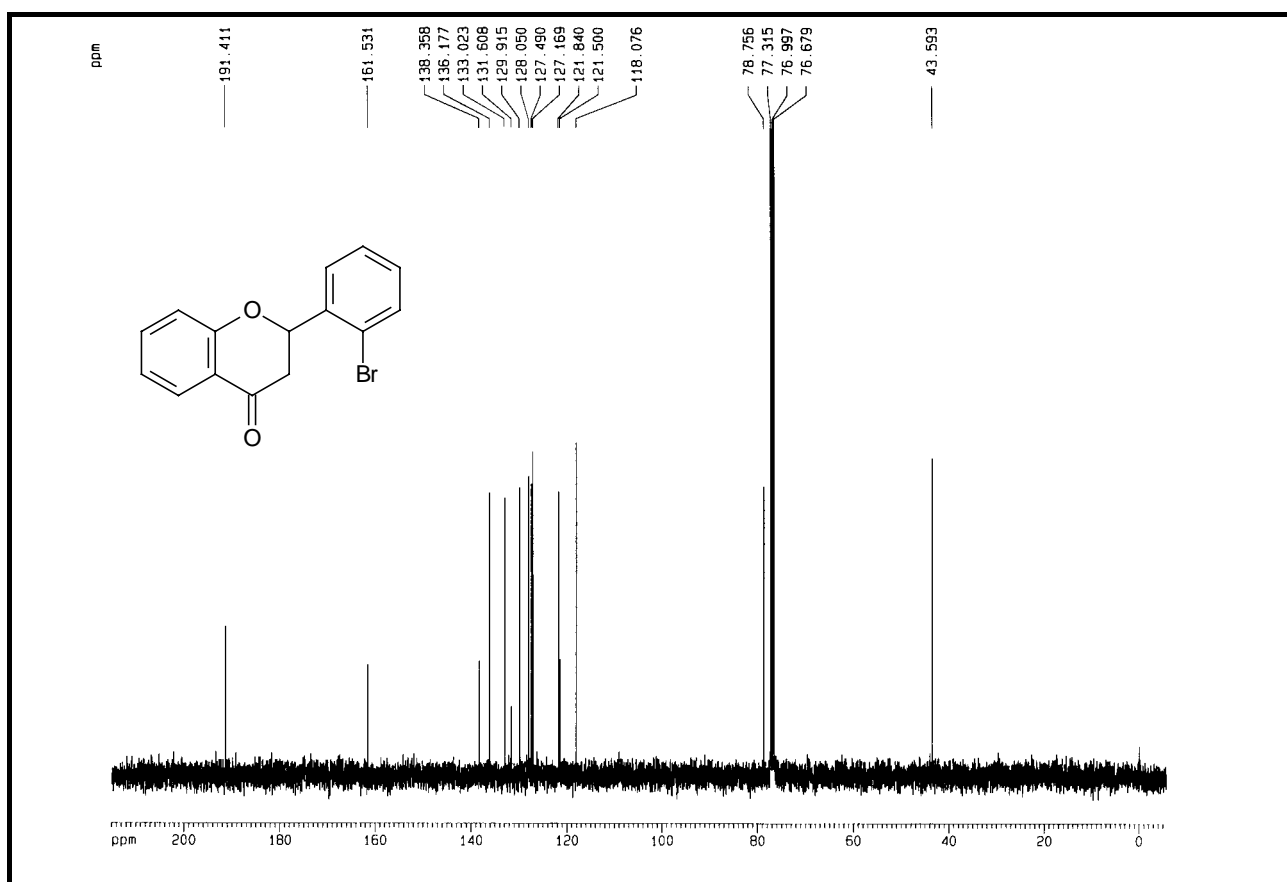
Espectro de ¹H-RMN del compuesto **108** (CDCl₃)Espectro de ¹H-RMN del compuesto **108** (ampliación) (CDCl₃)

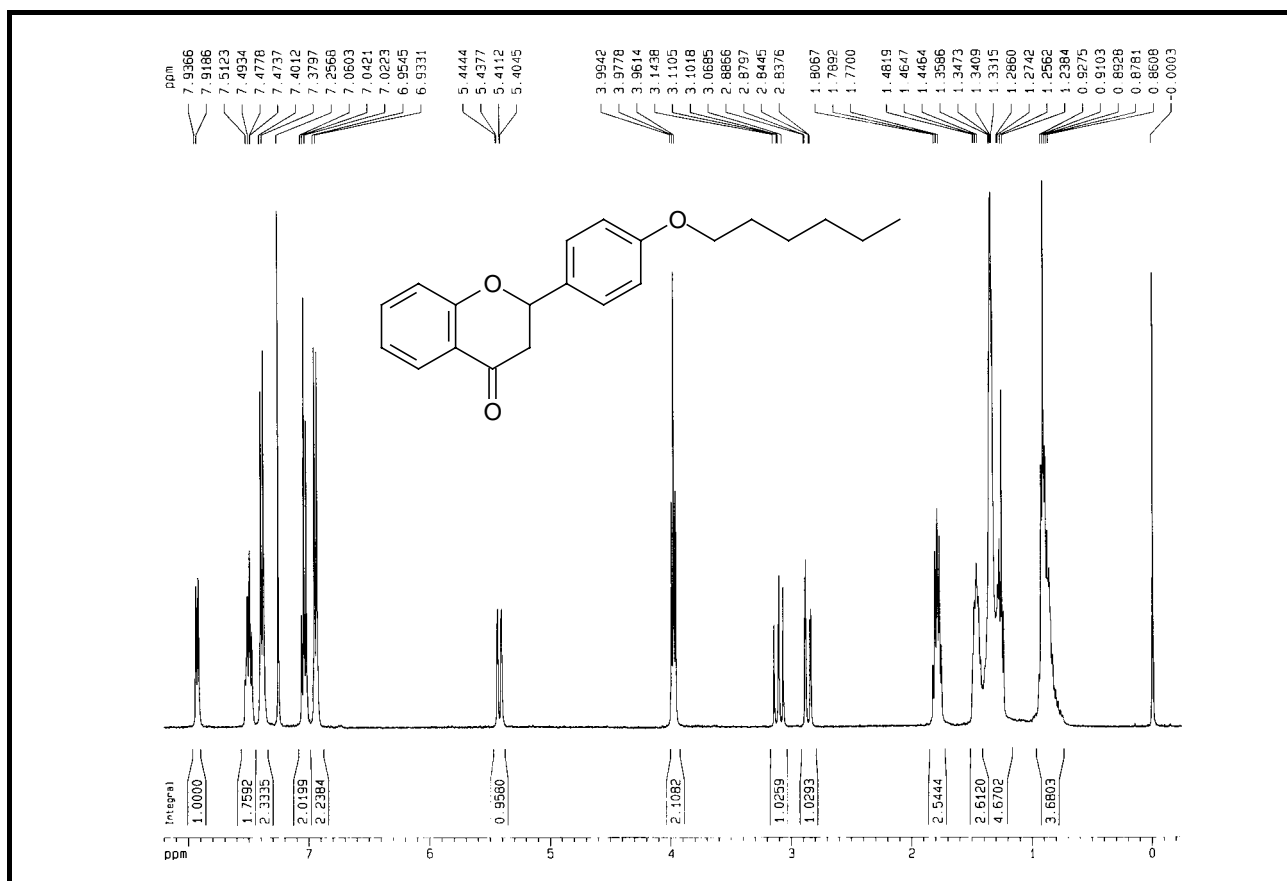
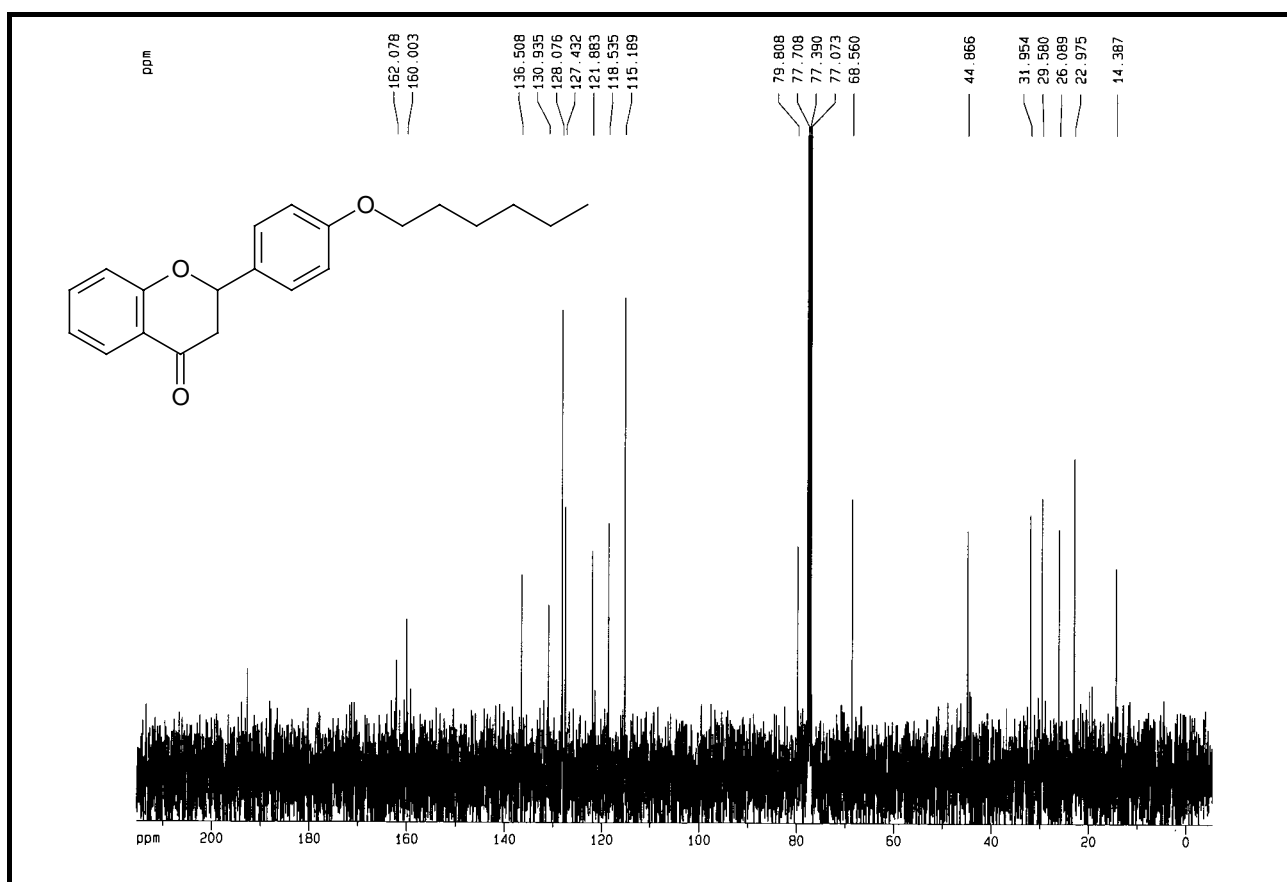
Espectro de ¹H-RMN del compuesto **108** (ampliación) (CDCl₃)Espectro de ¹³C-RMN del compuesto **108** (CDCl₃)

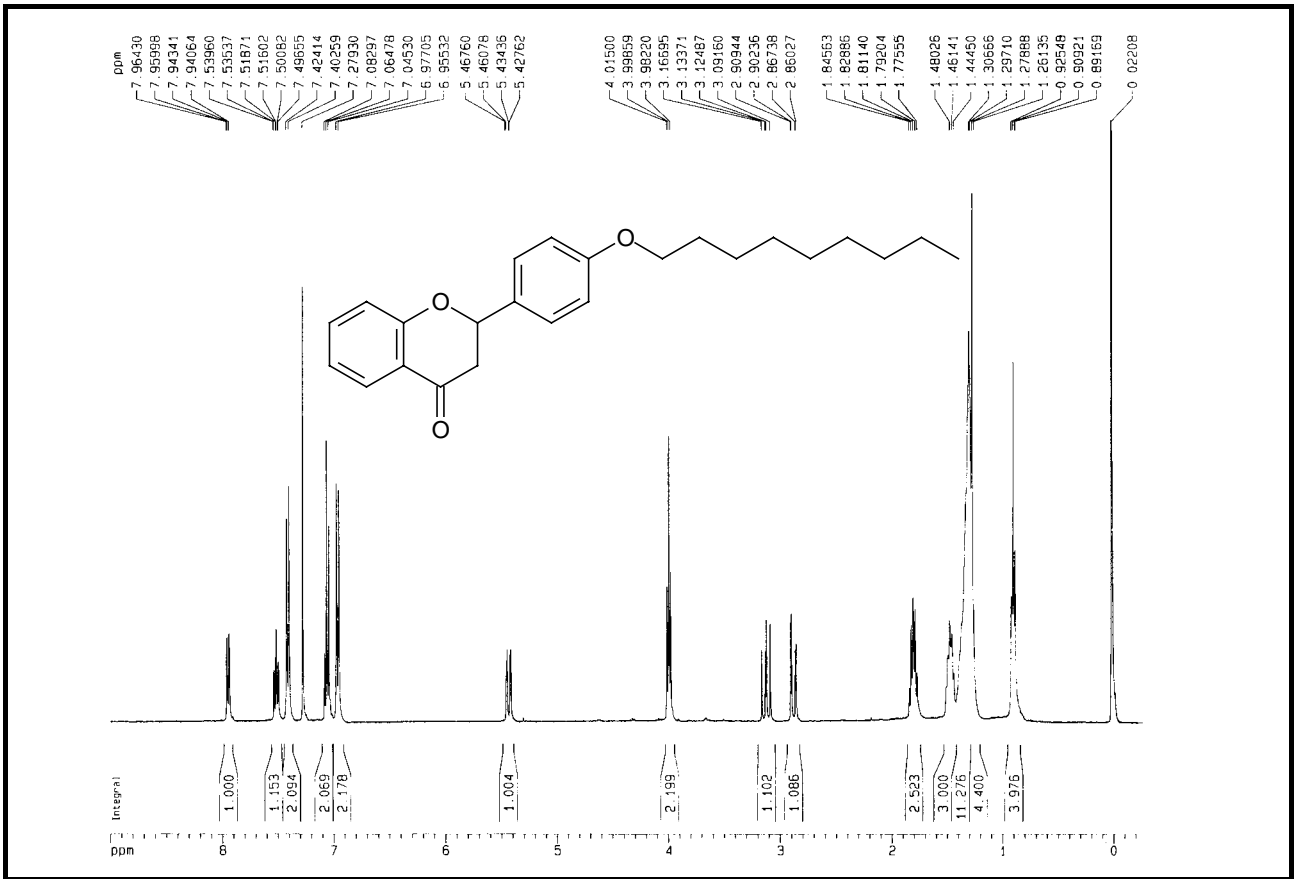
Espectro de ¹H-RMN del compuesto 111 (CDCl₃)Espectro de ¹³C-RMN del compuesto 111 (CDCl₃)

Espectro de ¹H-RMN del compuesto 113 (ampliación) (CDCl₃)Espectro de ¹³C-RMN del compuesto 113 (CDCl₃)

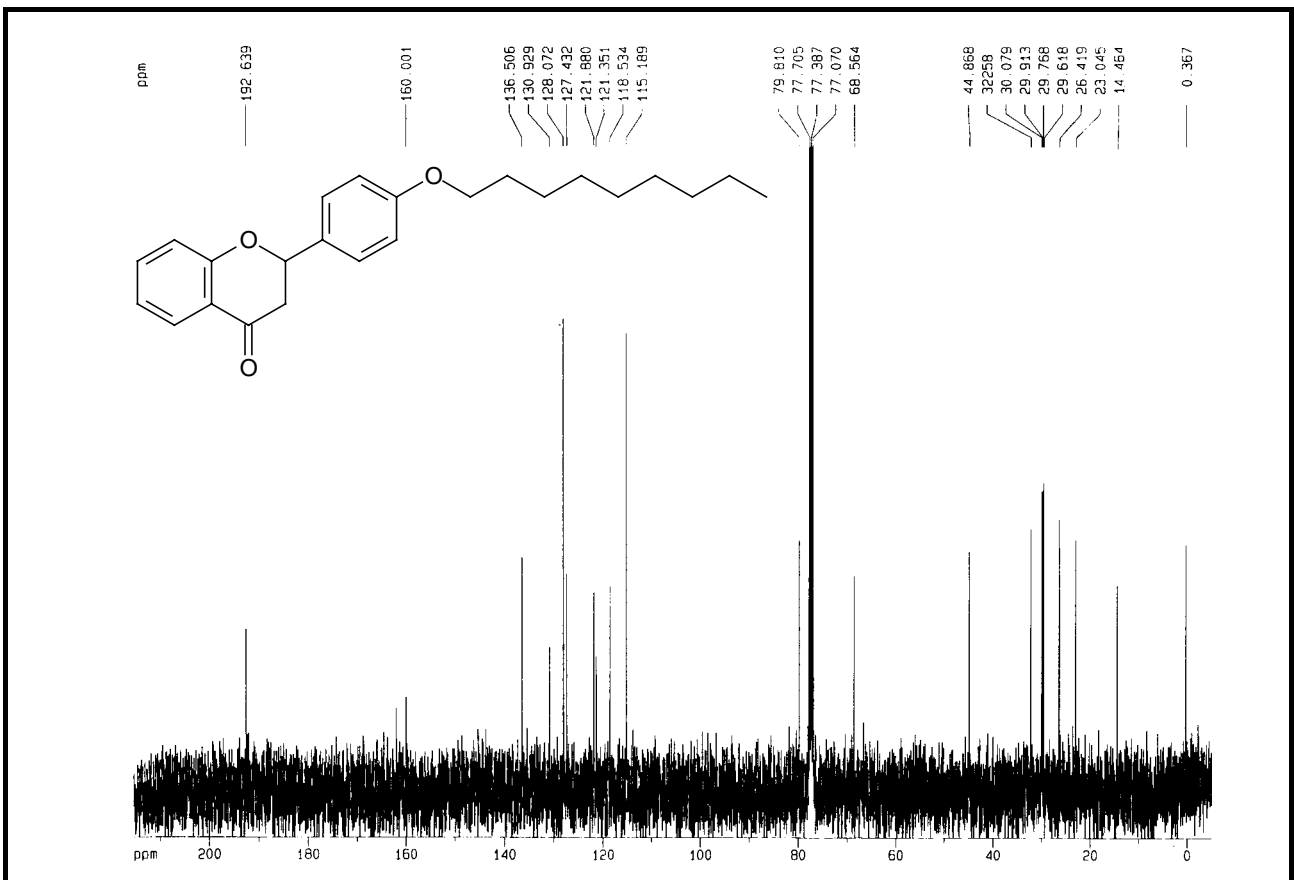
Espectro de ¹H-RMN del compuesto **130** (CDCl₃)Espectro de ¹³C-RMN del compuesto **130** (CDCl₃)

Espectro de ¹H-RMN del compuesto 131 (CDCl₃)Espectro de ¹³C-RMN del compuesto 131 (CDCl₃)

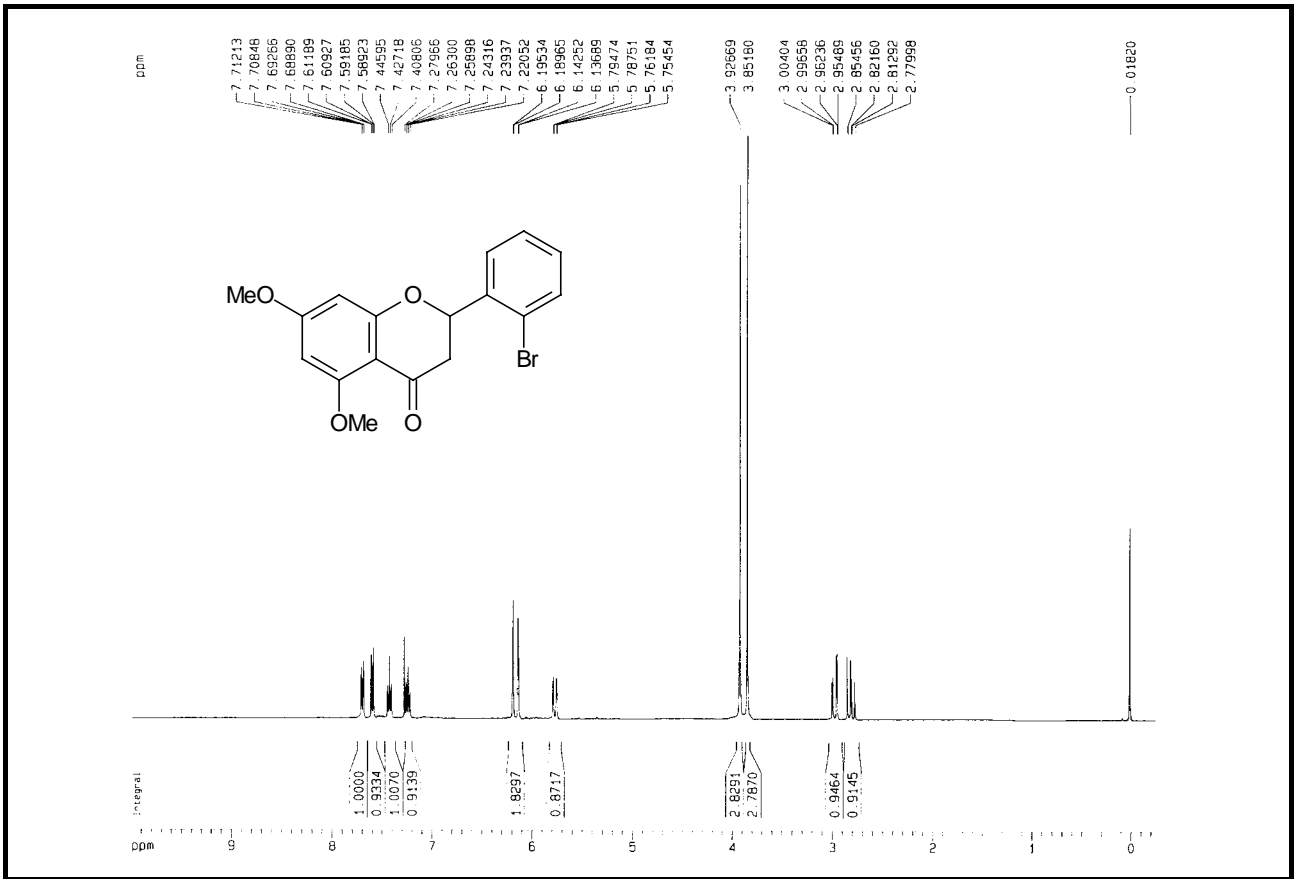
Espectro de ^1H -RMN del compuesto **132** (CDCl_3)Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **132** (CDCl_3)



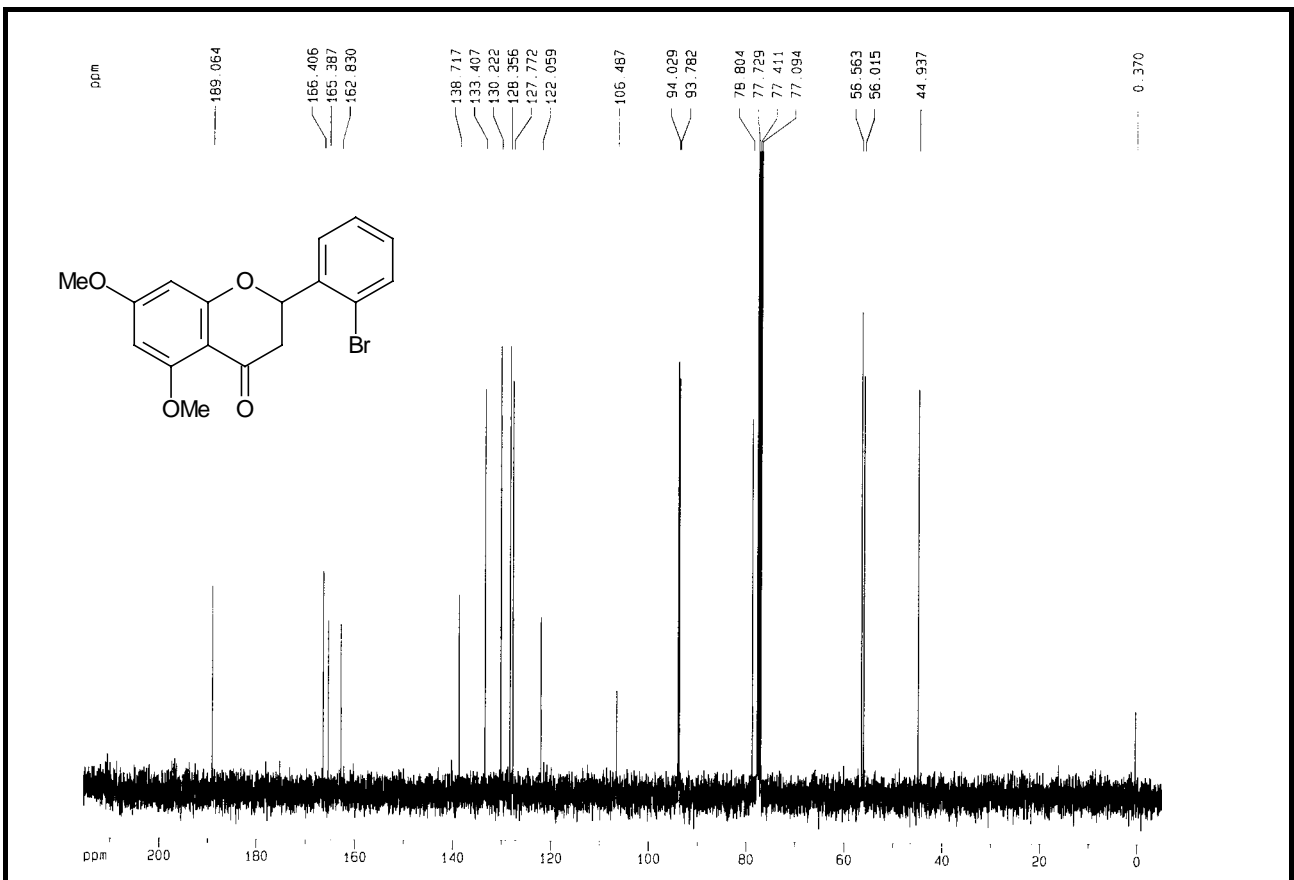
Espectro de ^1H -RMN del compuesto **133** (CDCl_3)



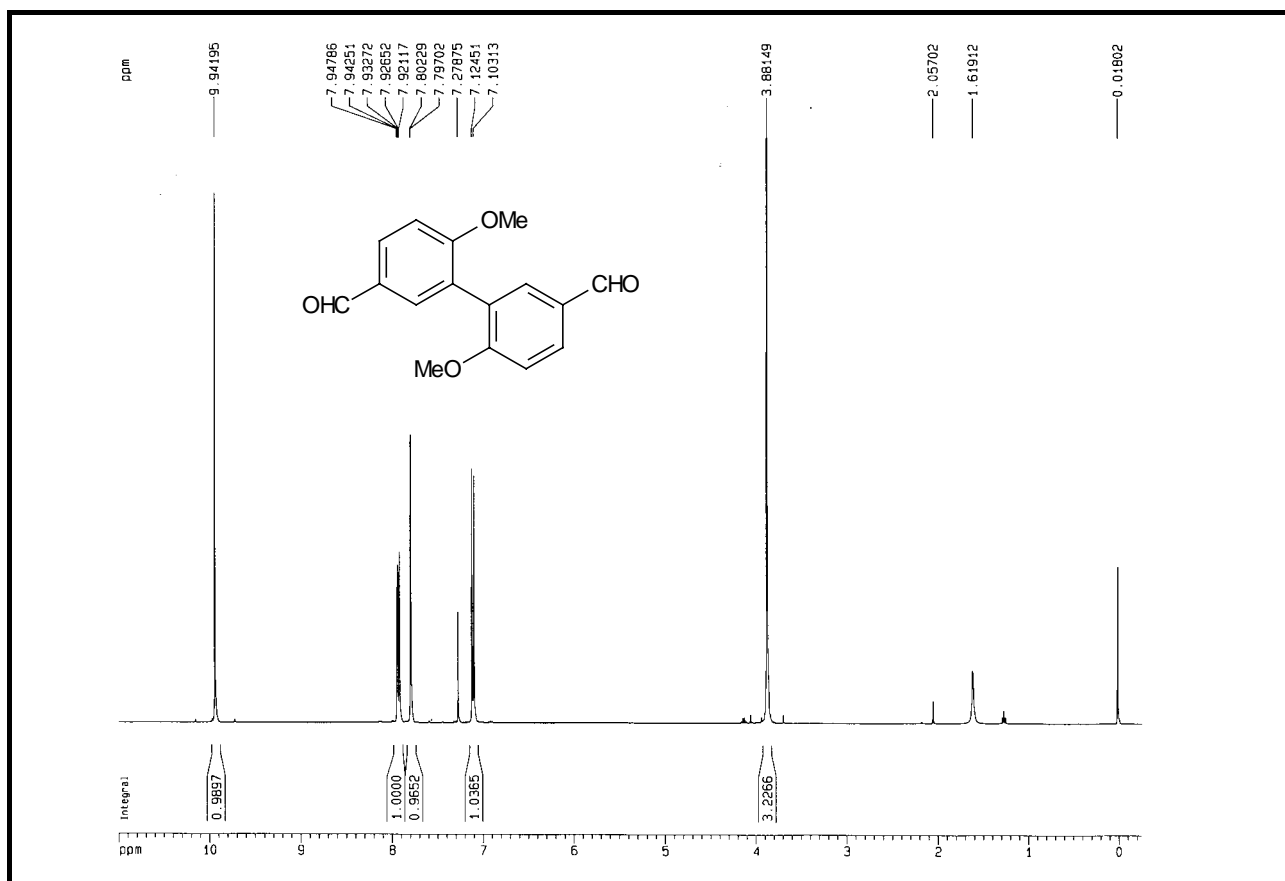
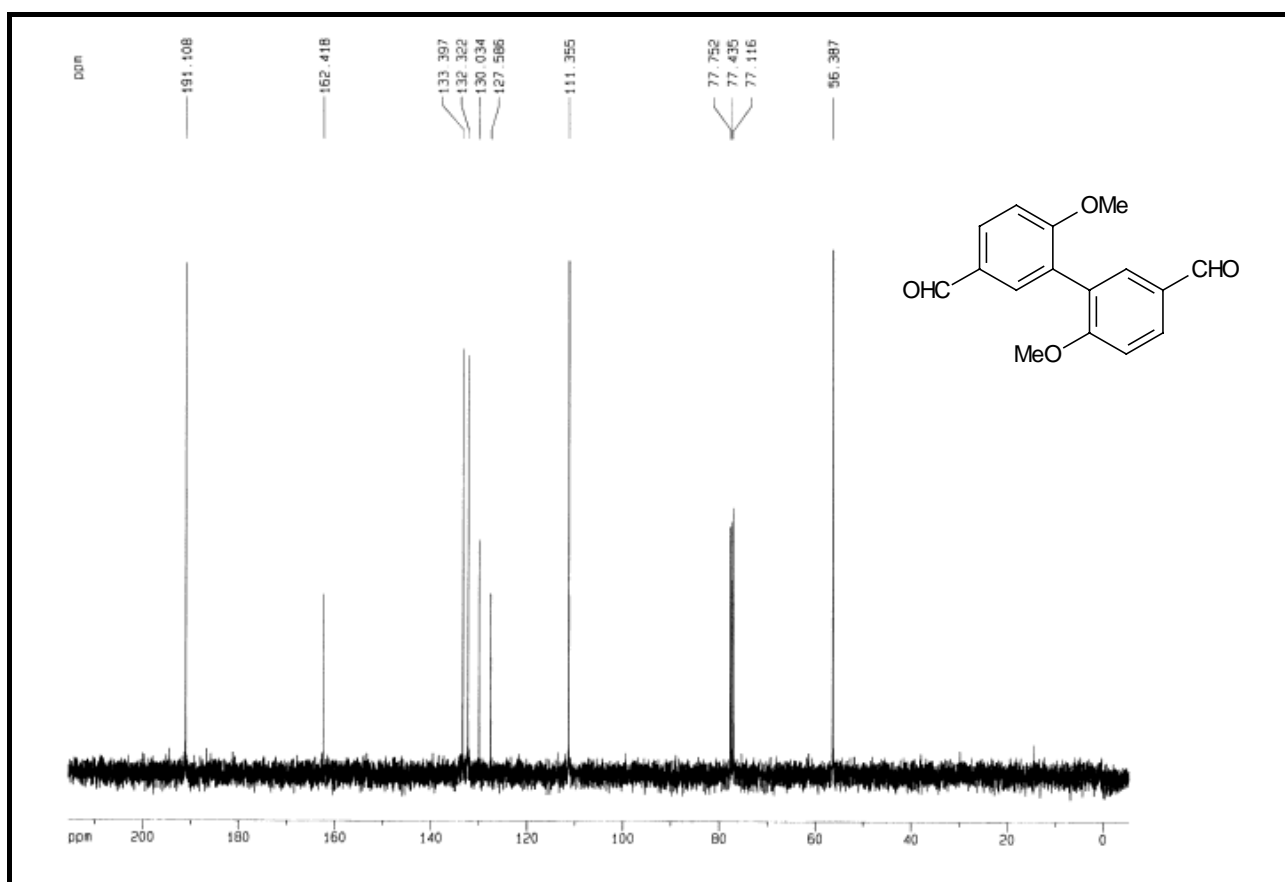
Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **133** (CDCl_3)

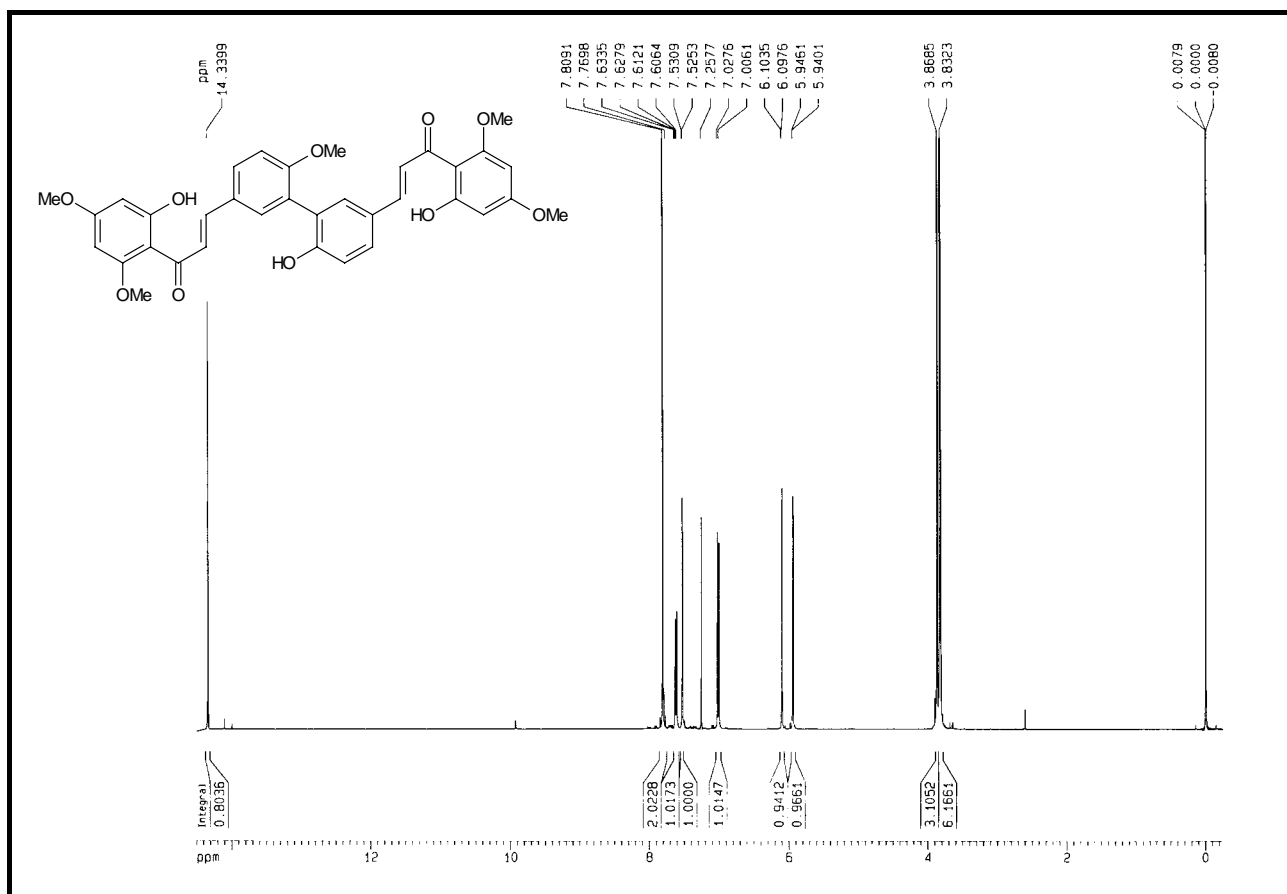
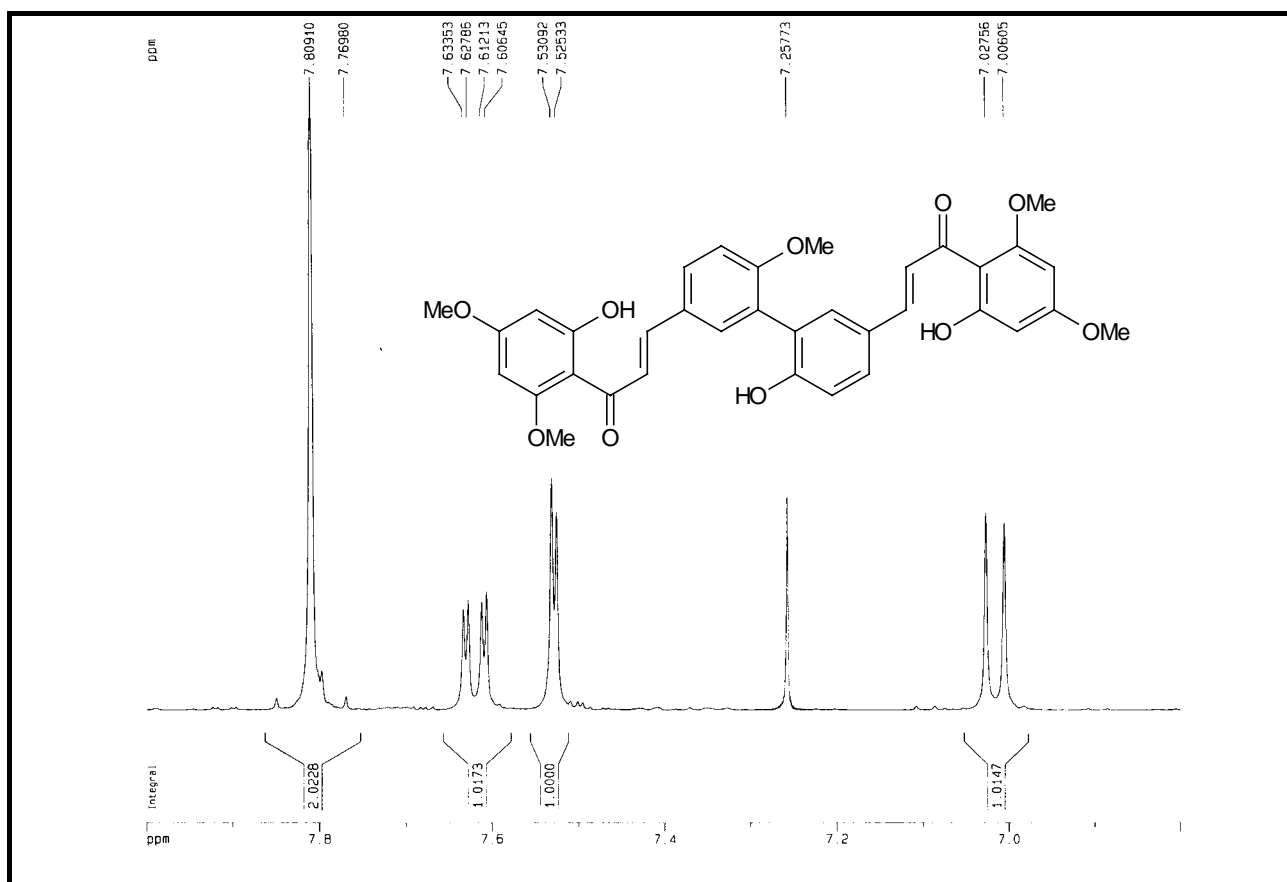


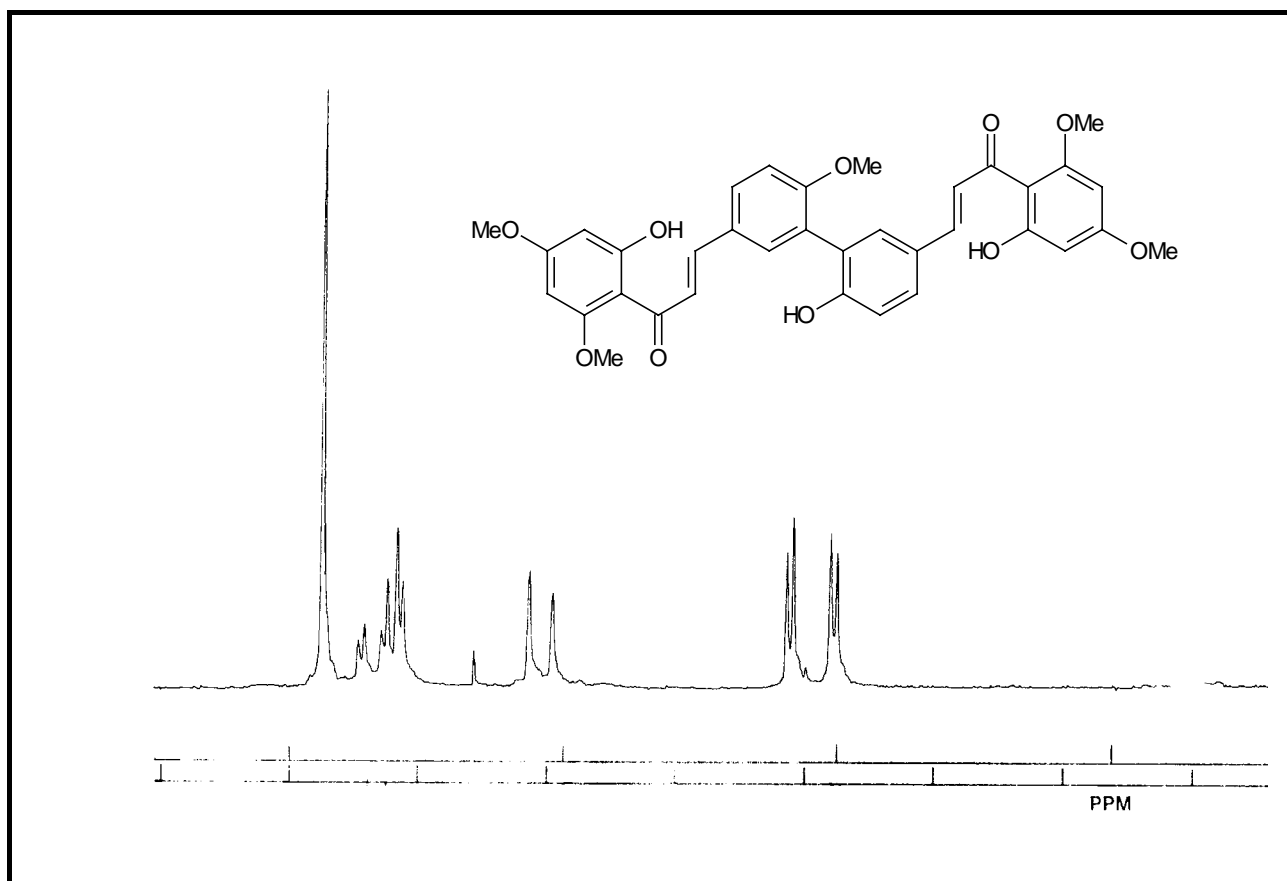
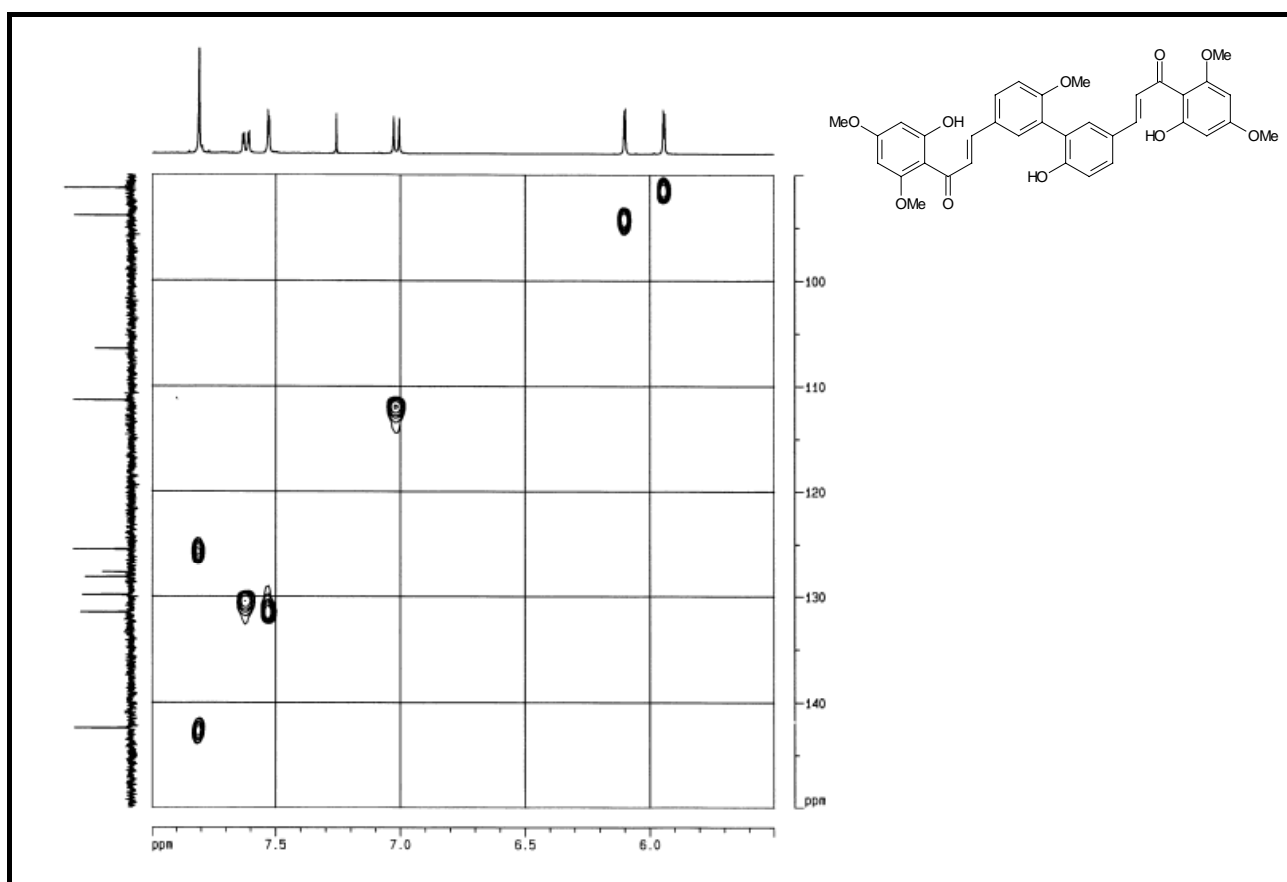
Espectro de ¹H-RMN del compuesto **134** (CDCl₃)

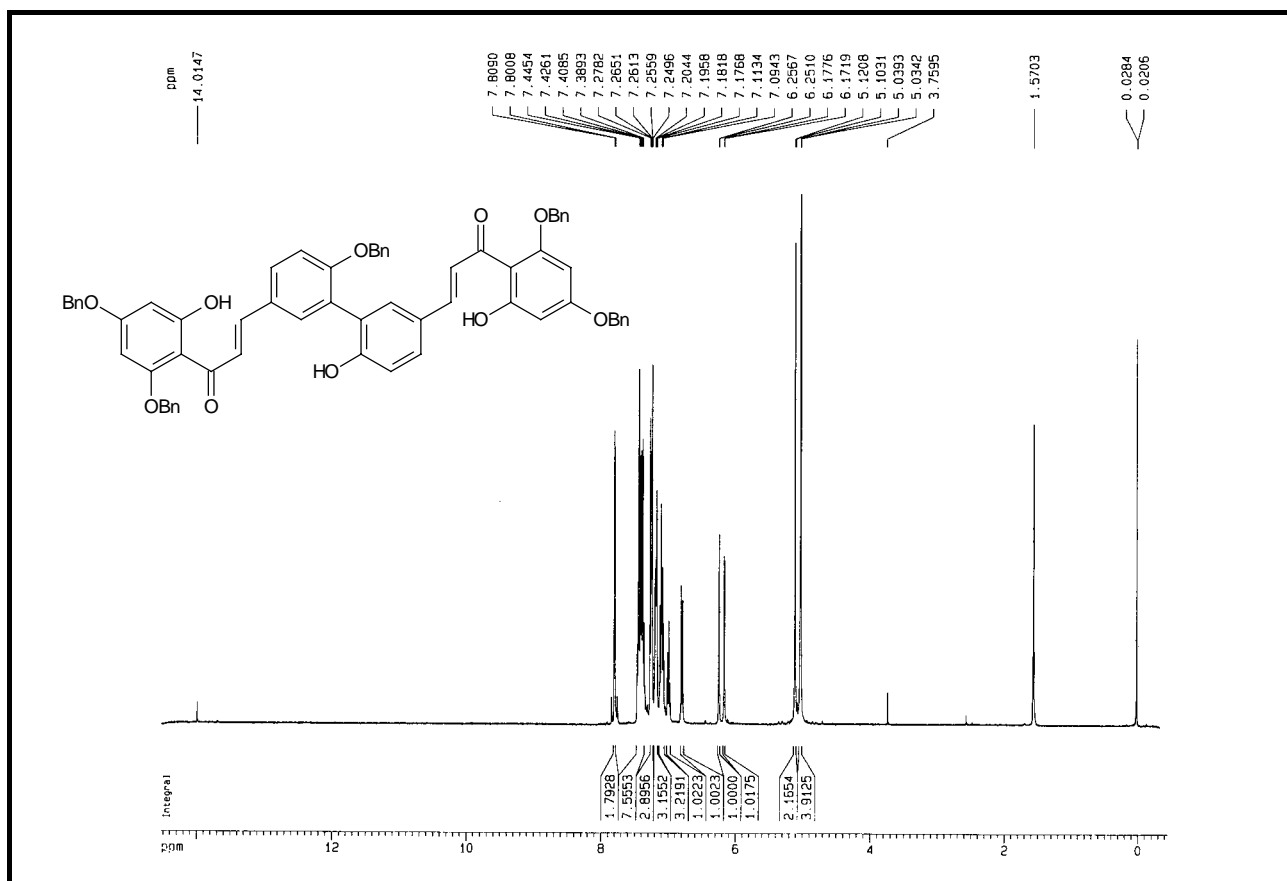
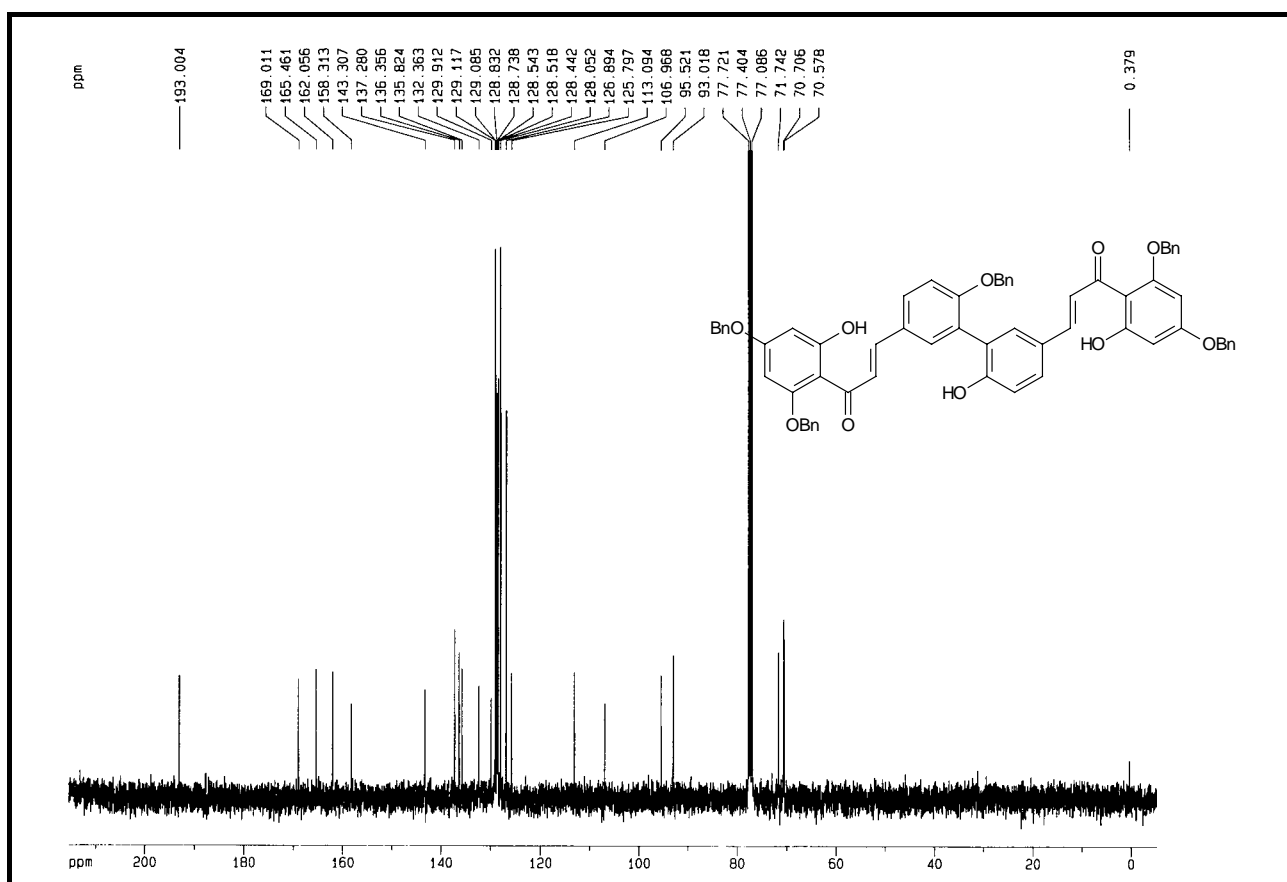


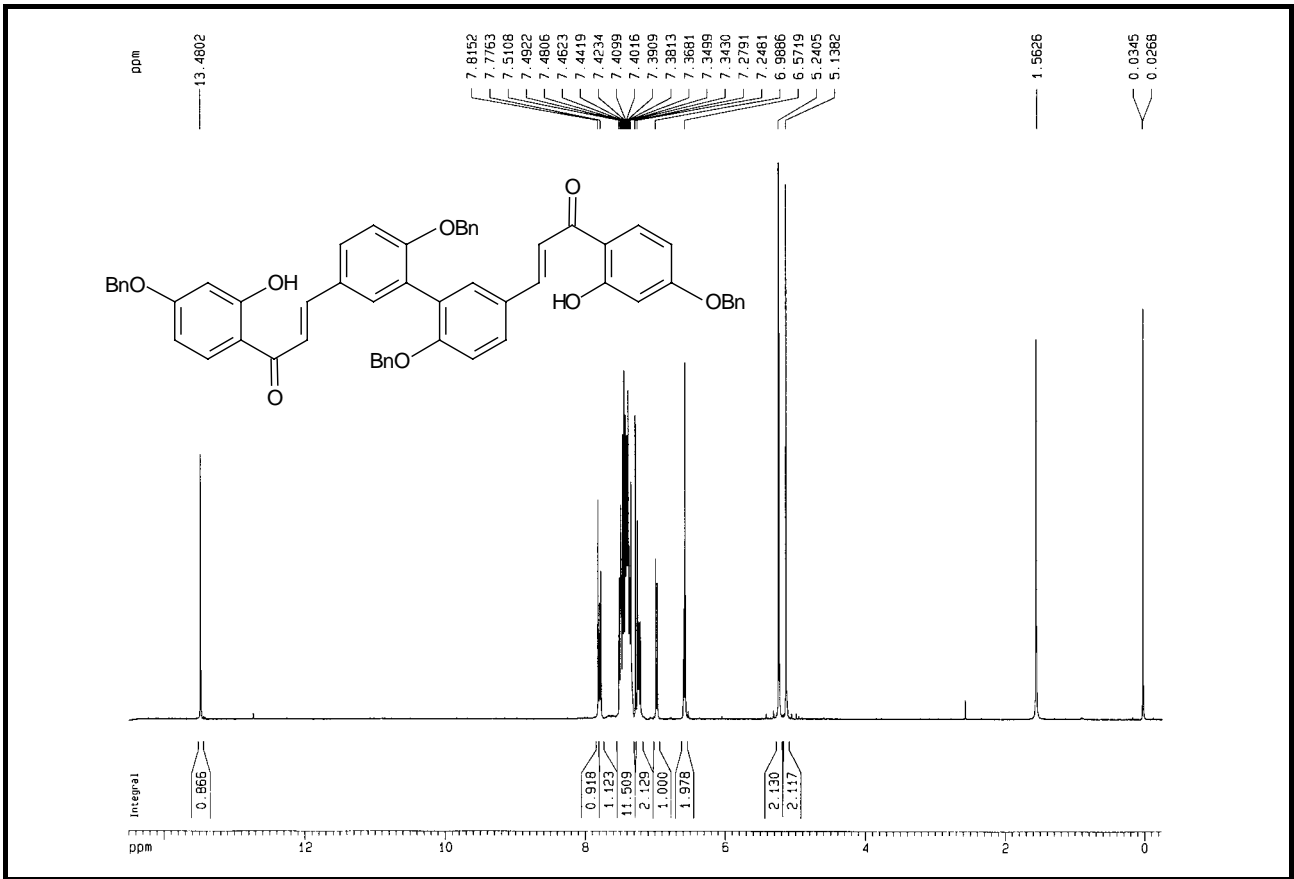
Espectro de ¹³C-RMN del compuesto **134** (CDCl₃)

Espectro de ^1H -RMN del compuesto **167** (CDCl_3)Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **167** (CDCl_3)

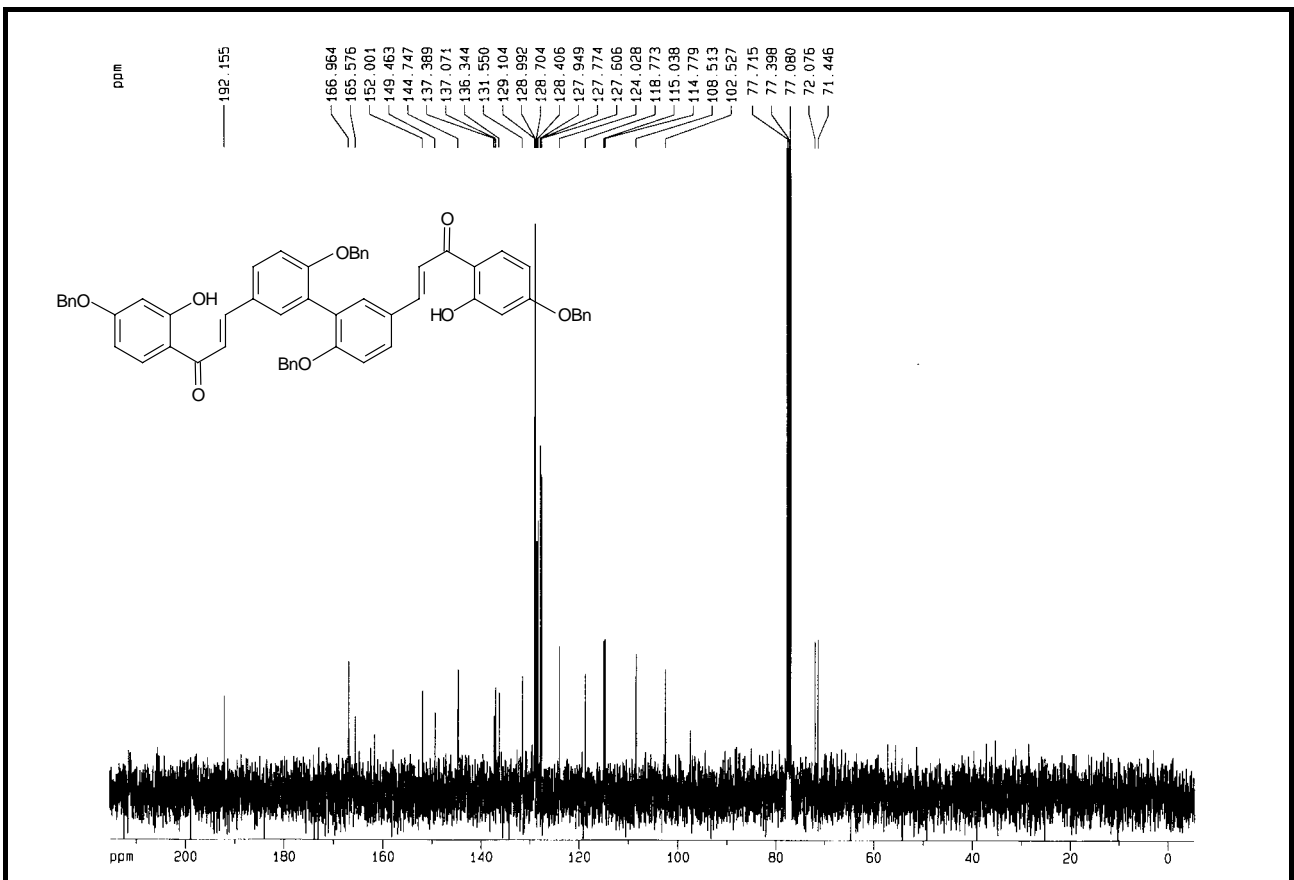
Espectro de ^1H -RMN del compuesto **168** (CDCl_3)Espectro de ^1H -RMN del compuesto **168** (ampliación) (CDCl_3)

Espectro de $^1\text{H-RMN}$ del compuesto **168** (ampliación) (CDCl₃, 100 MHz)Espectro de HMQC del compuesto **168**

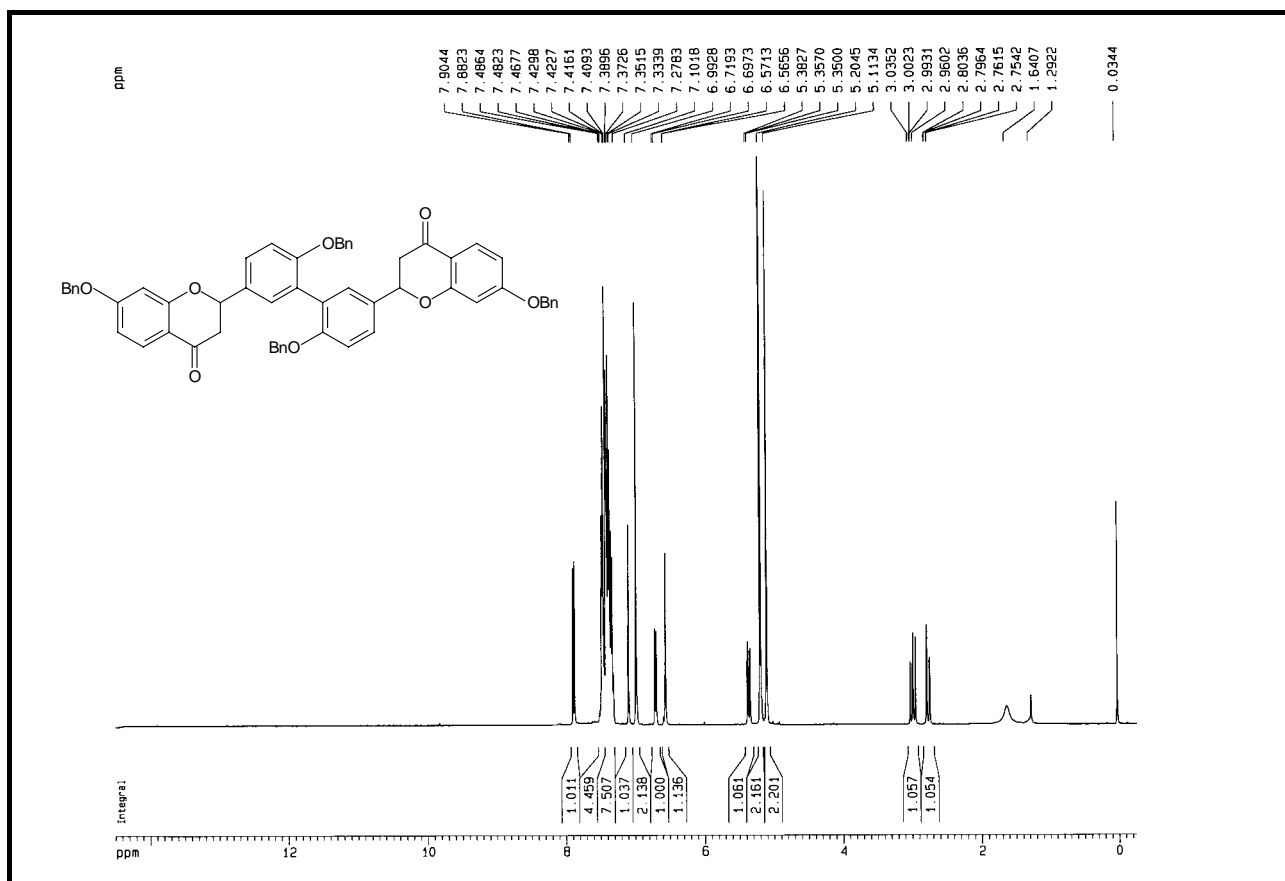
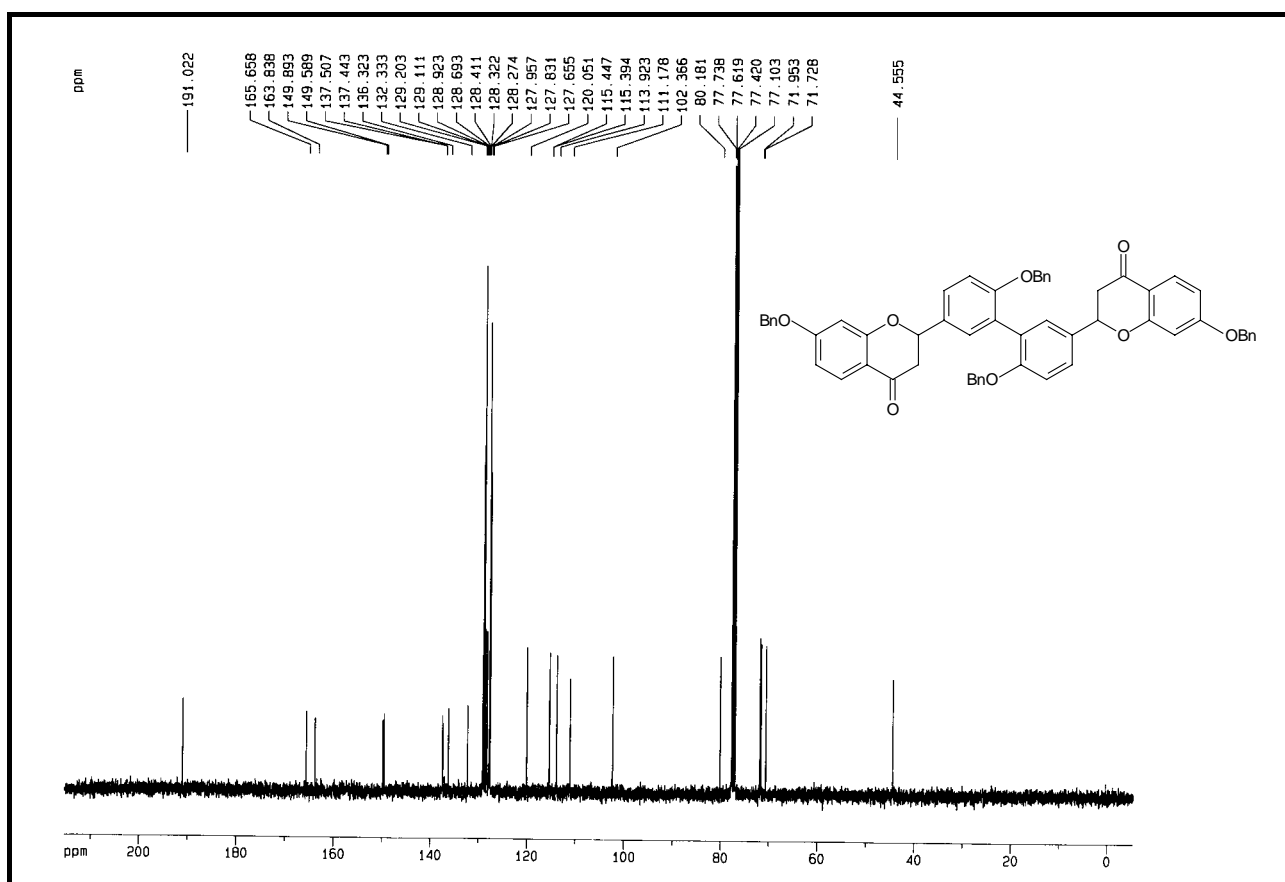
Espectro de $^1\text{H-RMN}$ del compuesto **189** (CDCl₃)Espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ del compuesto **189** (CDCl₃)

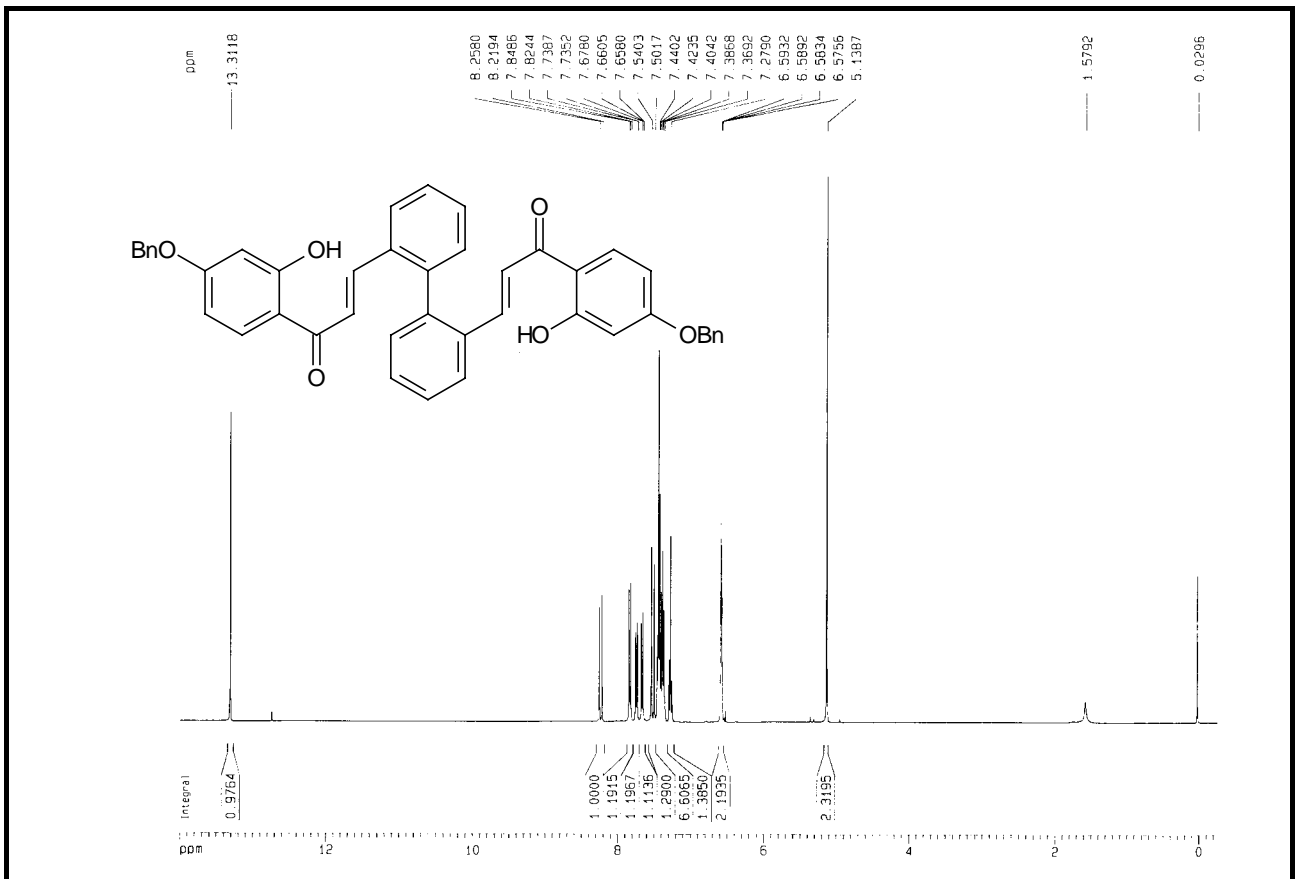


Espectro de ^1H -RMN del compuesto **210** (CDCl_3)

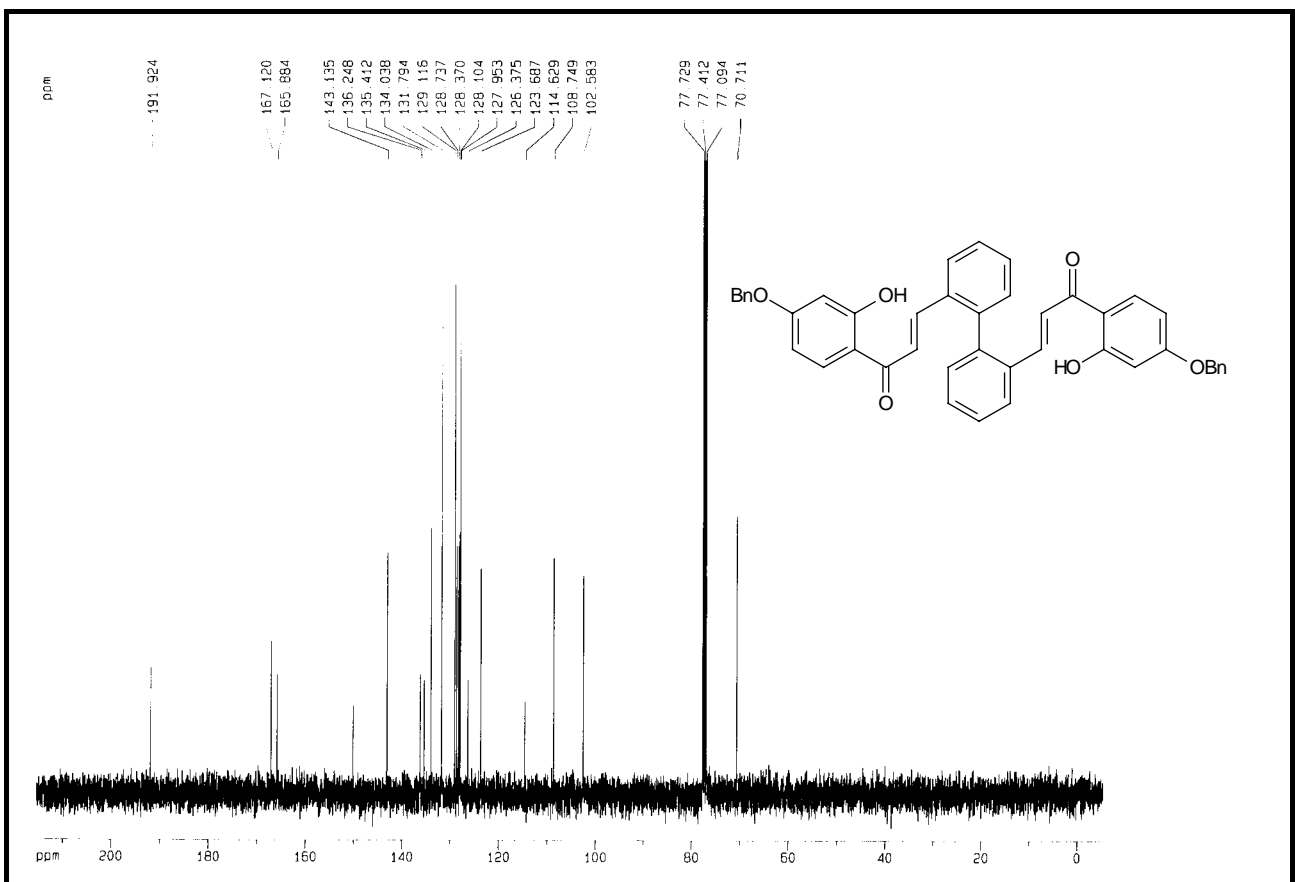


Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **210** (CDCl_3)

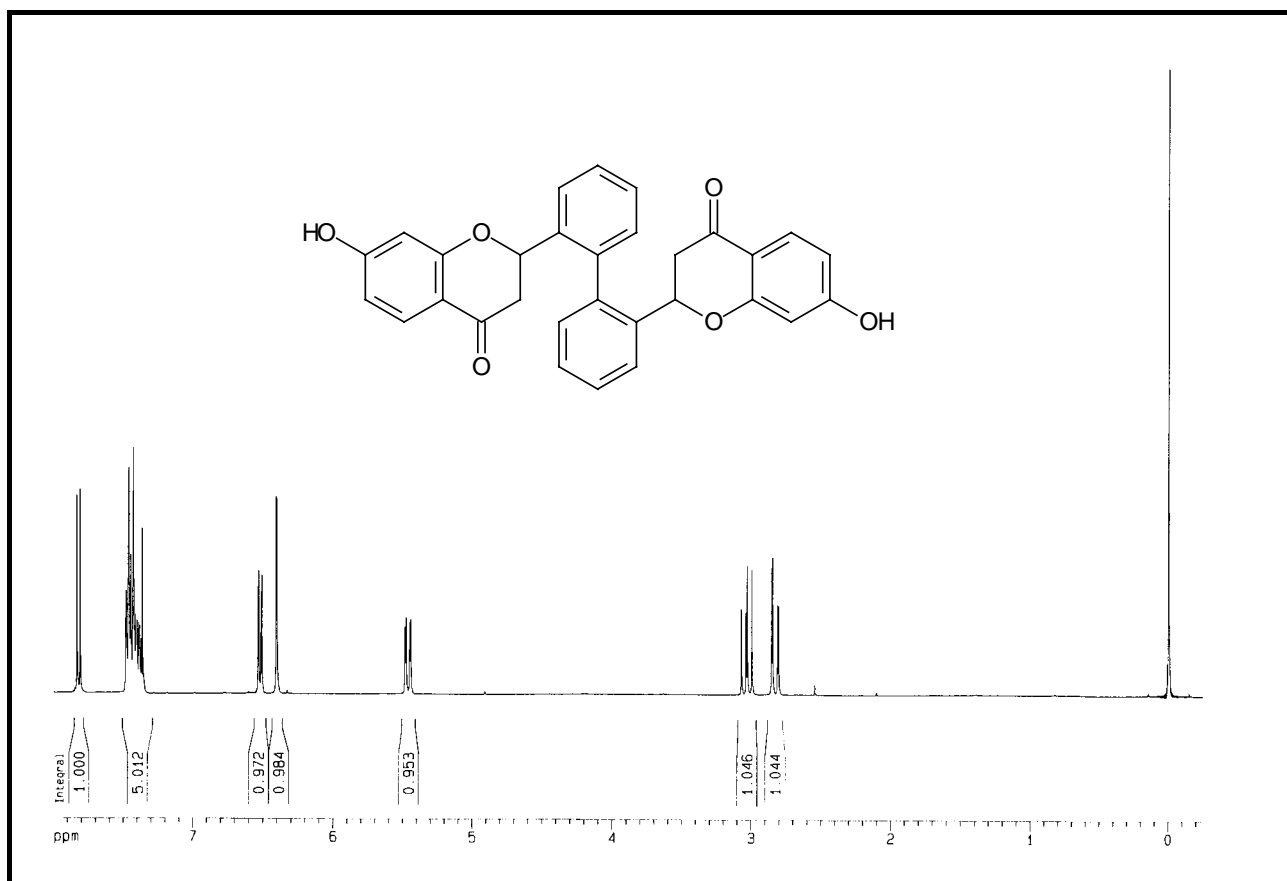
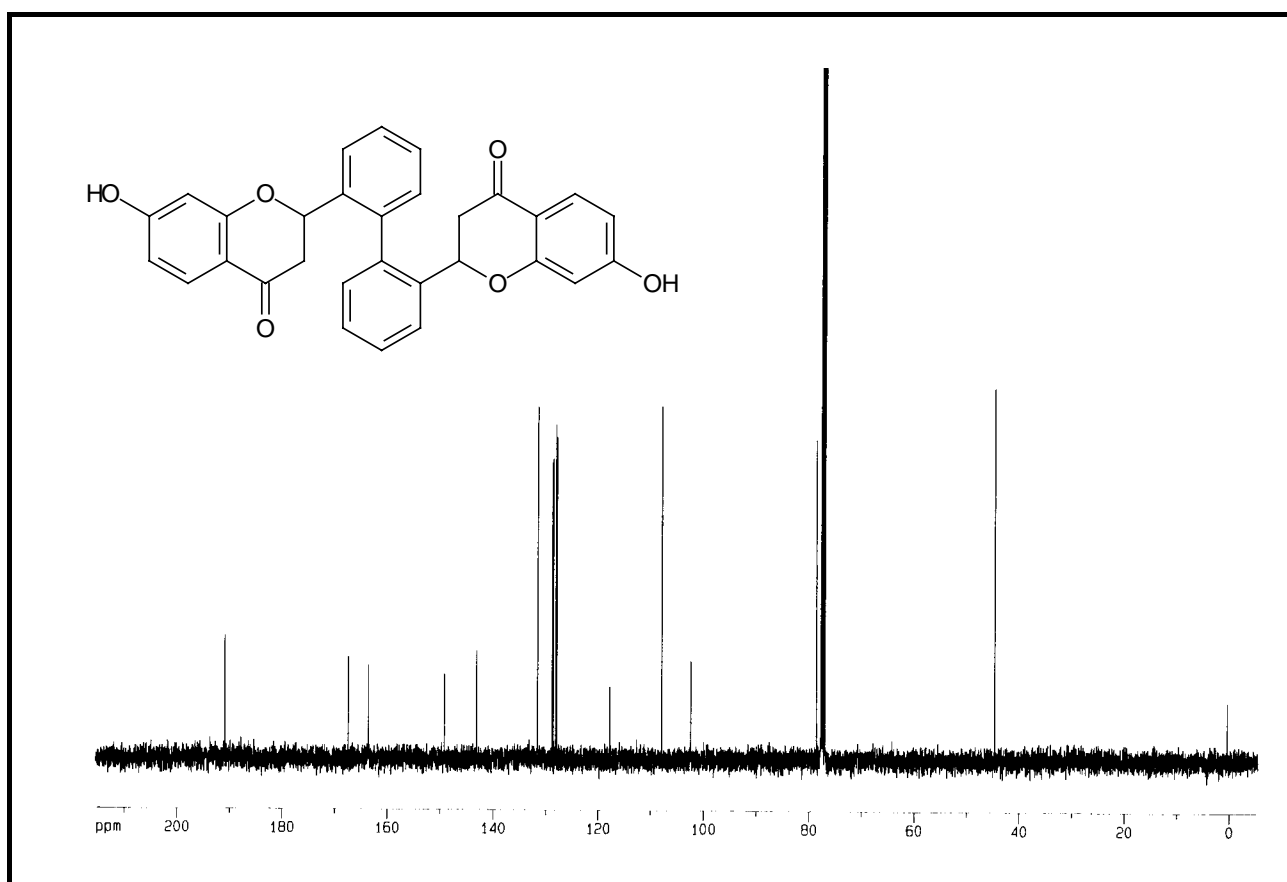
Espectro de ^1H -RMN del compuesto **211** (CDCl_3)Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **211** (CDCl_3)

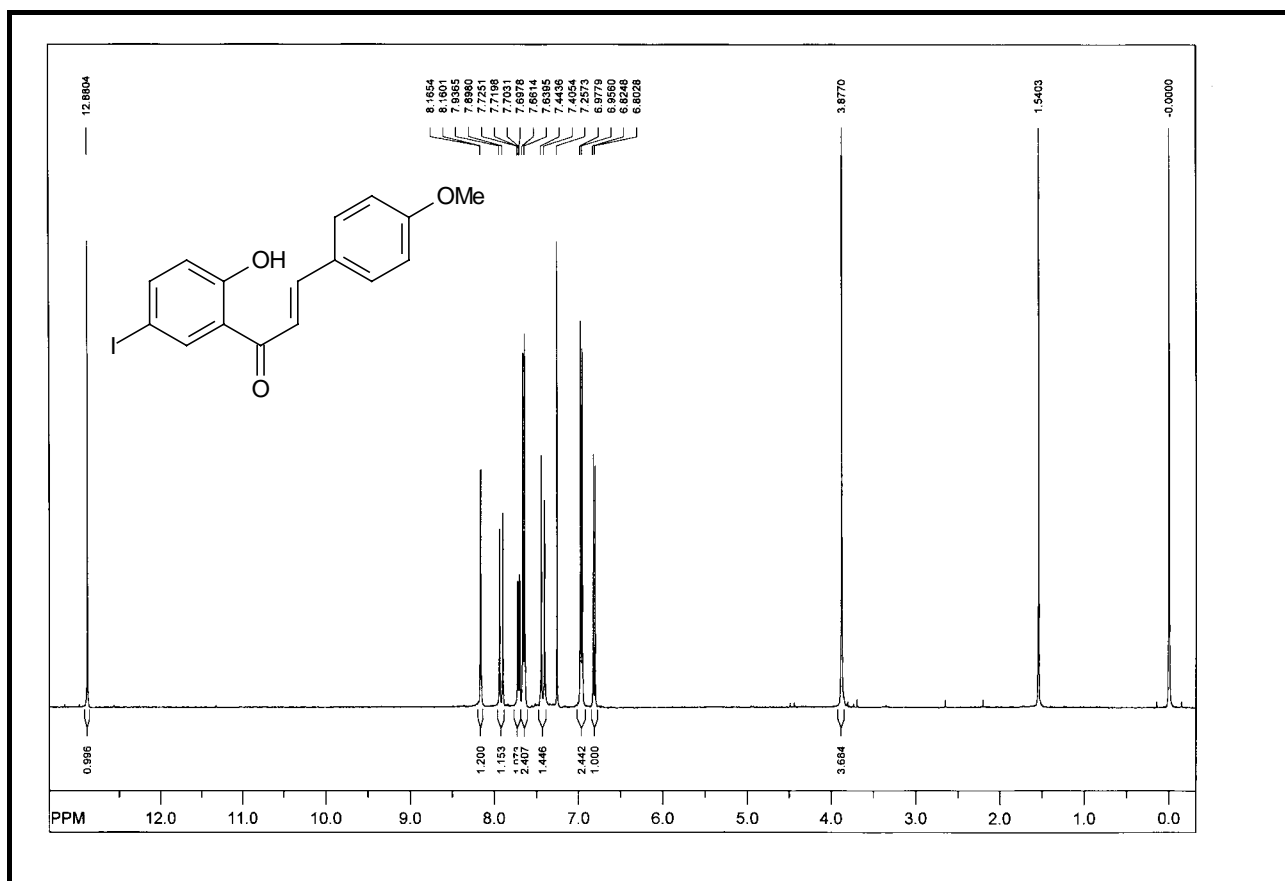
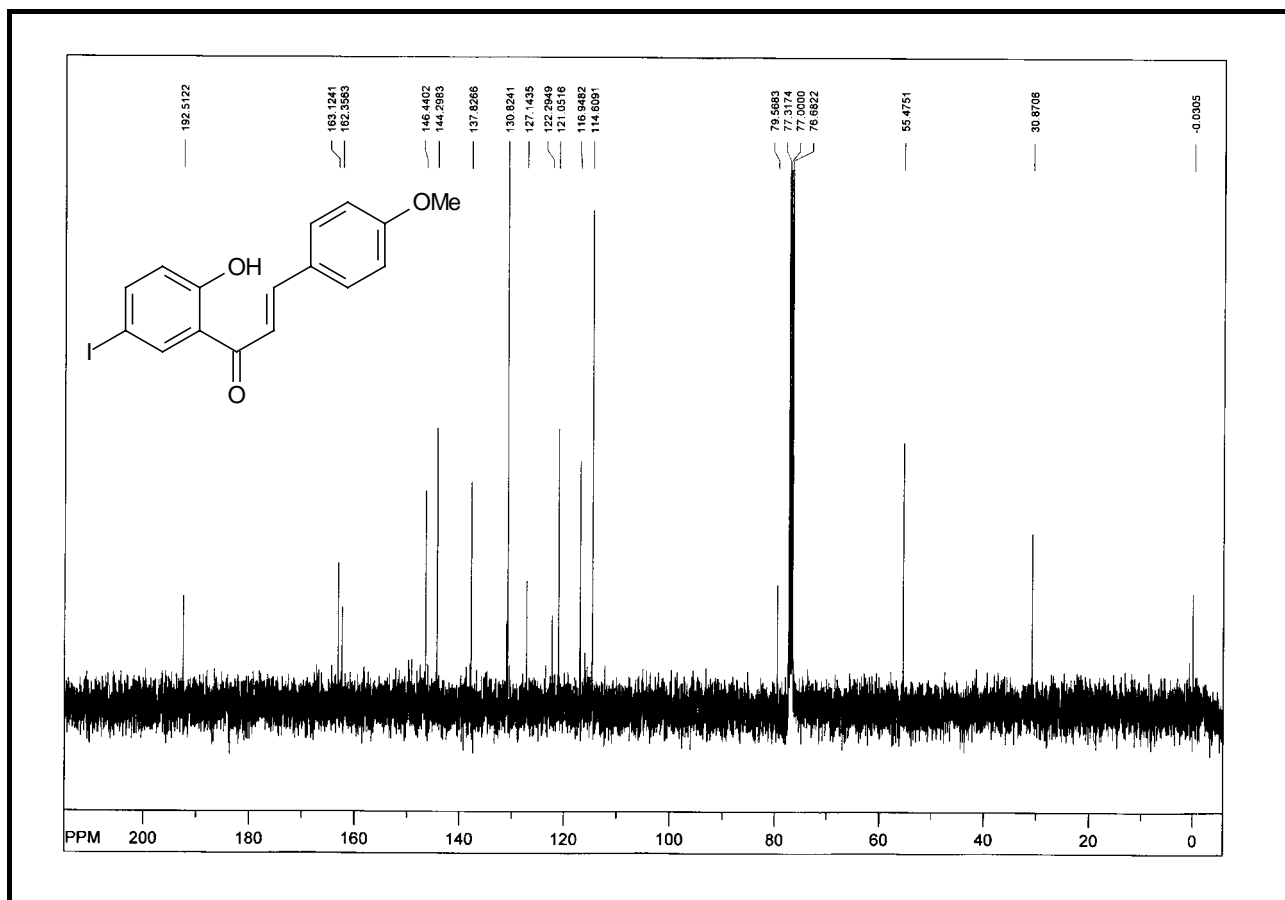


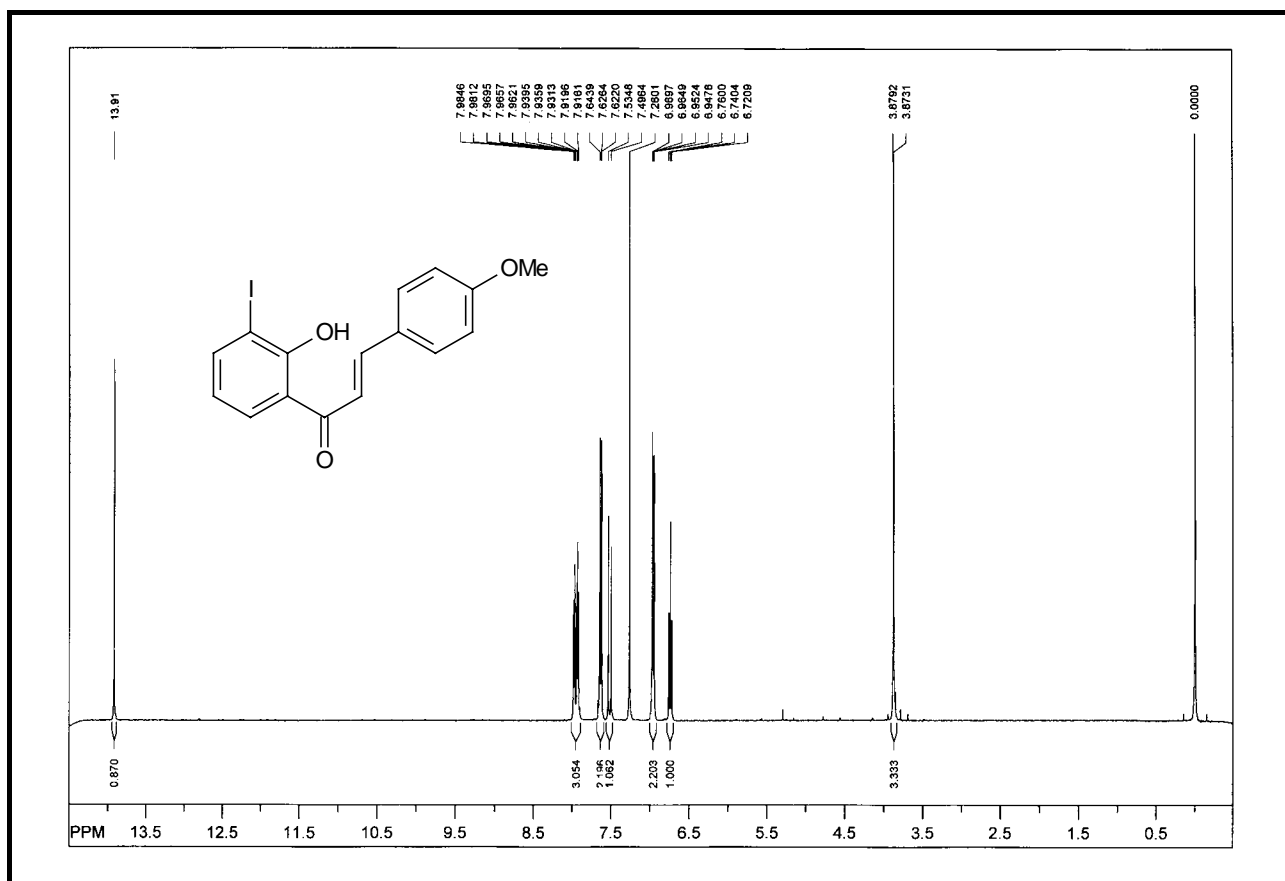
Espectro de ^1H -RMN del compuesto **230** (CDCl_3)

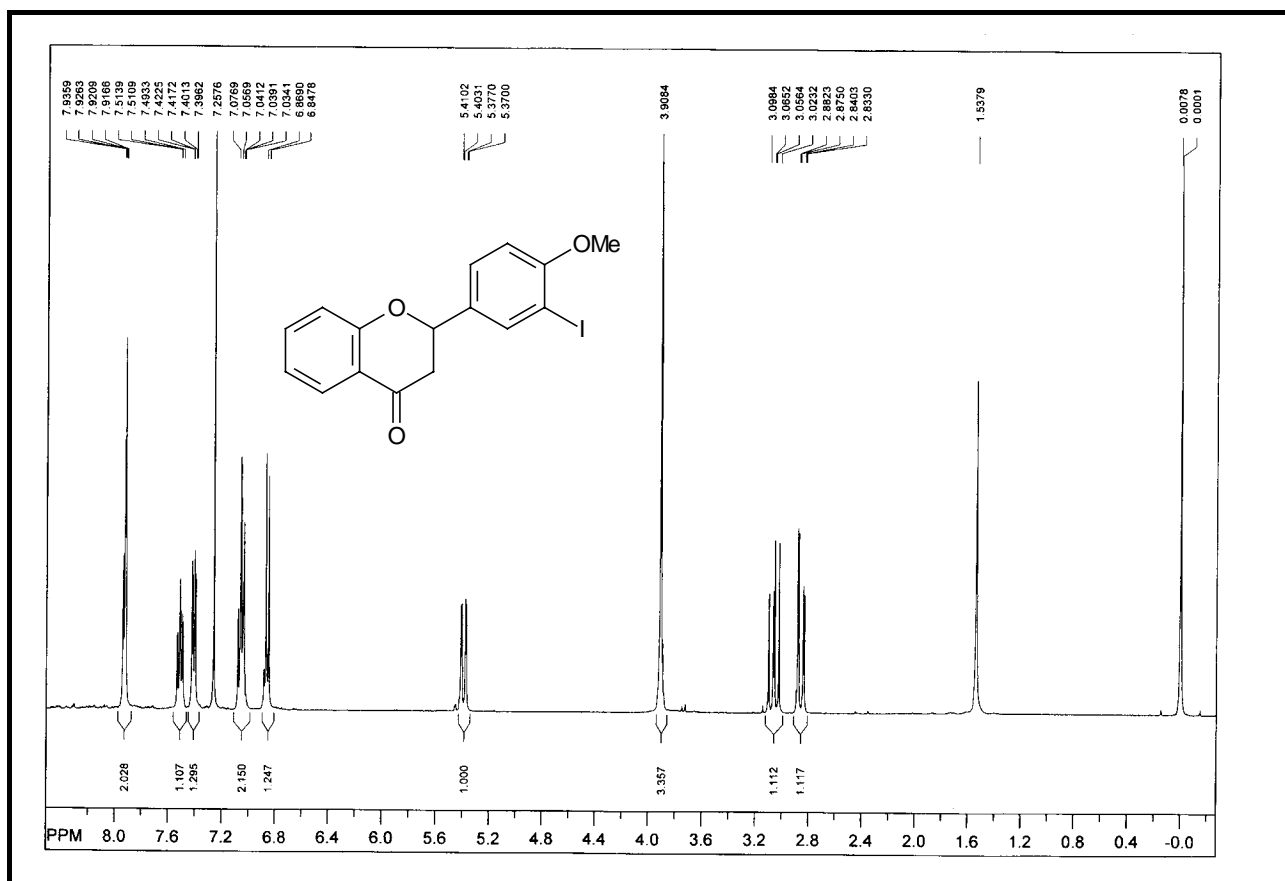
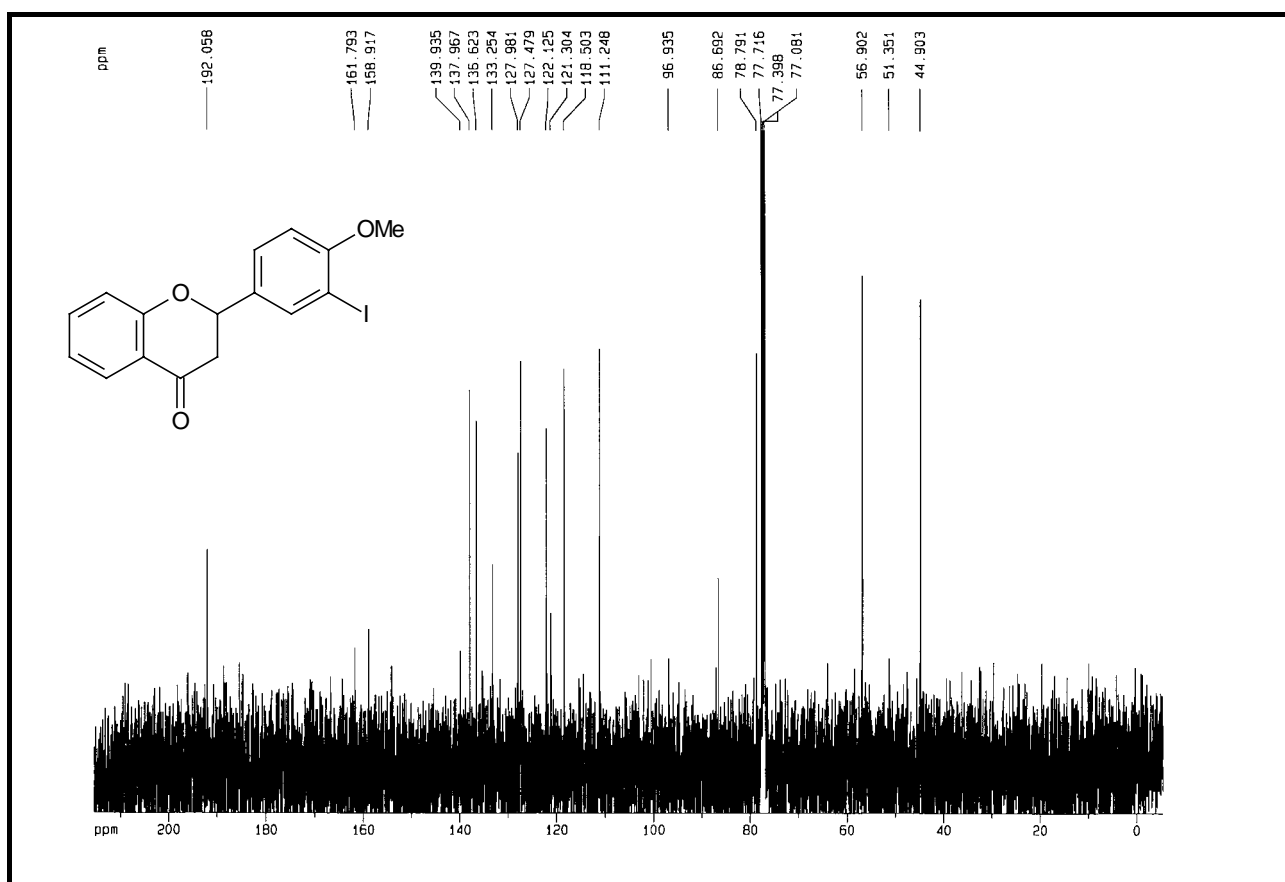


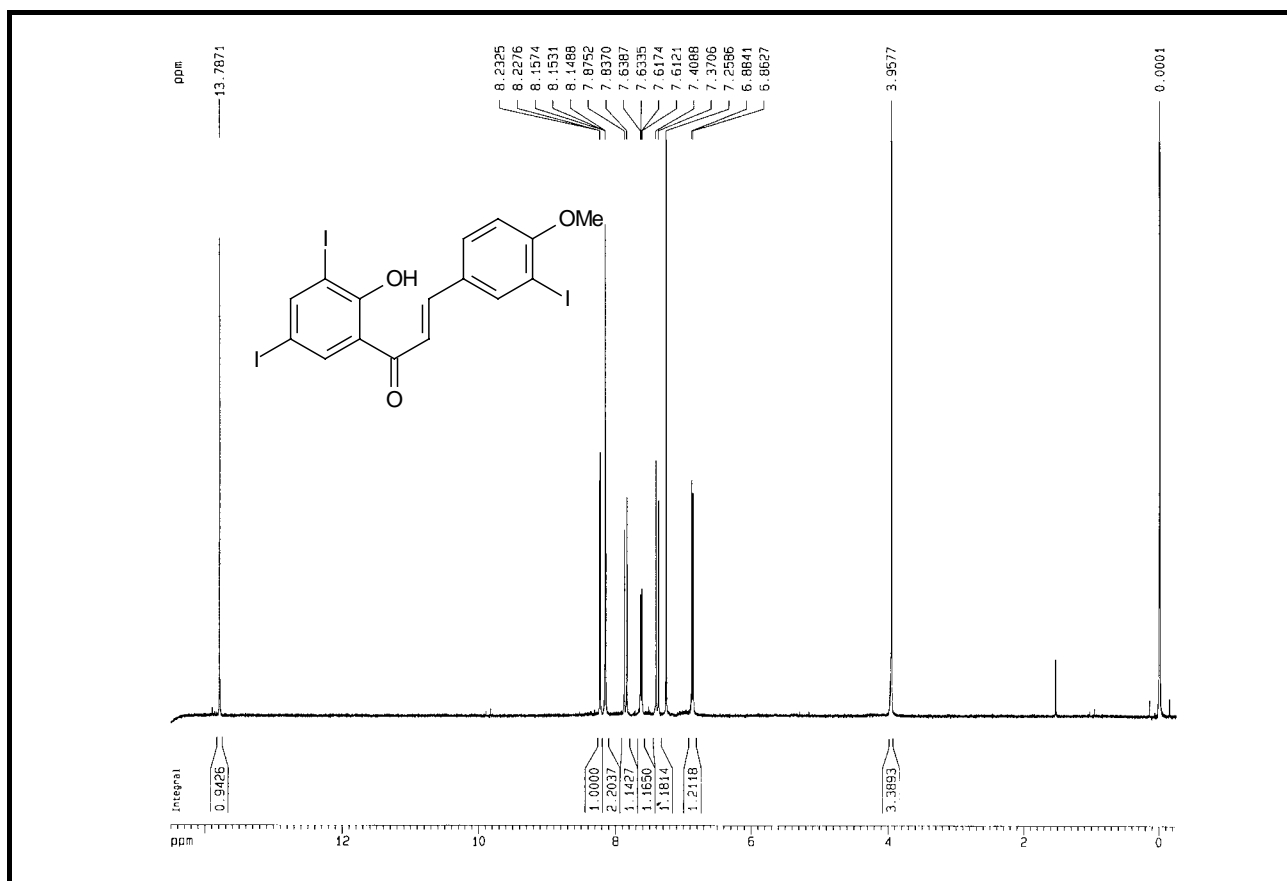
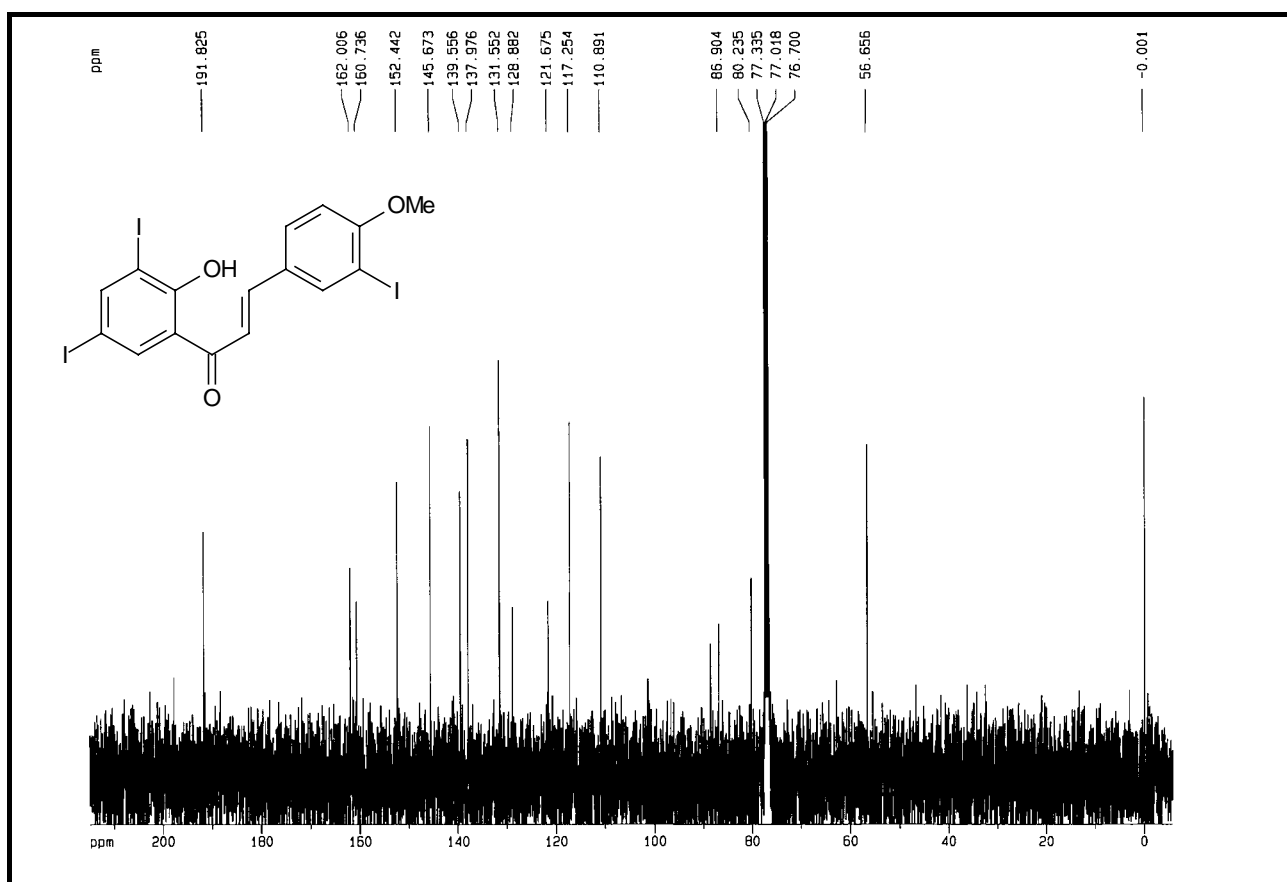
Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **230** (CDCl_3)

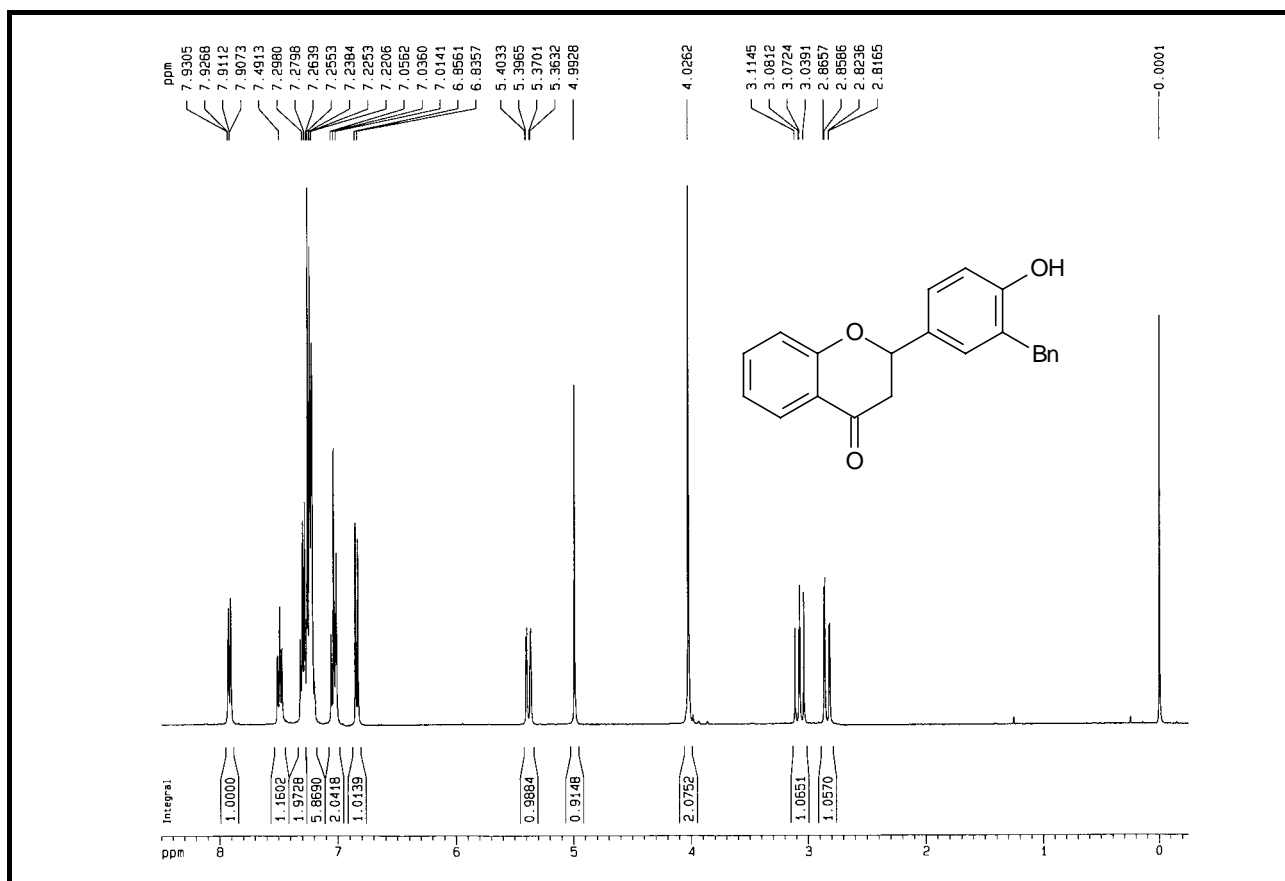
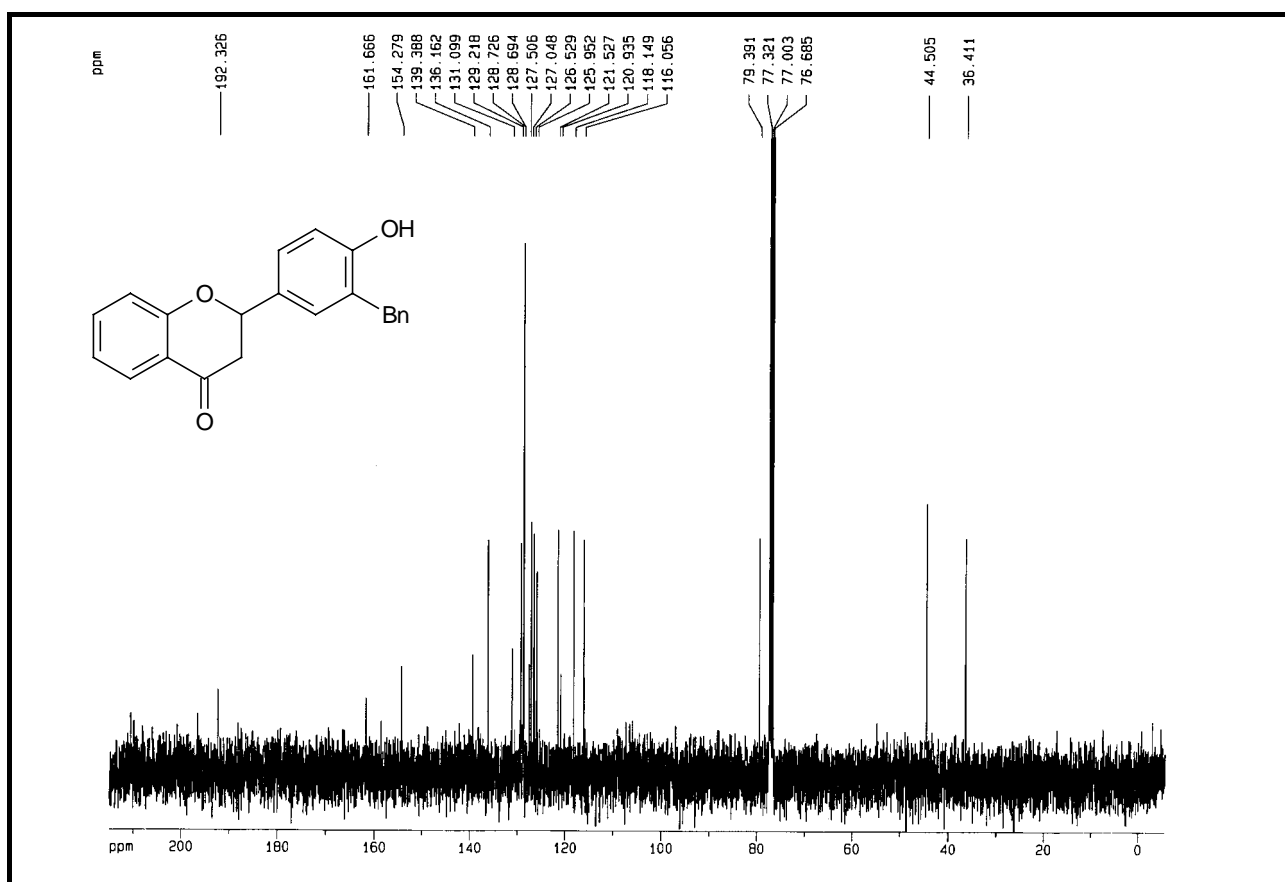
Espectro de $^1\text{H-NMR}$ del compuesto **232** (CDCl_3)Espectro de $^{13}\text{C-NMR}$ del compuesto **232** (CDCl_3)

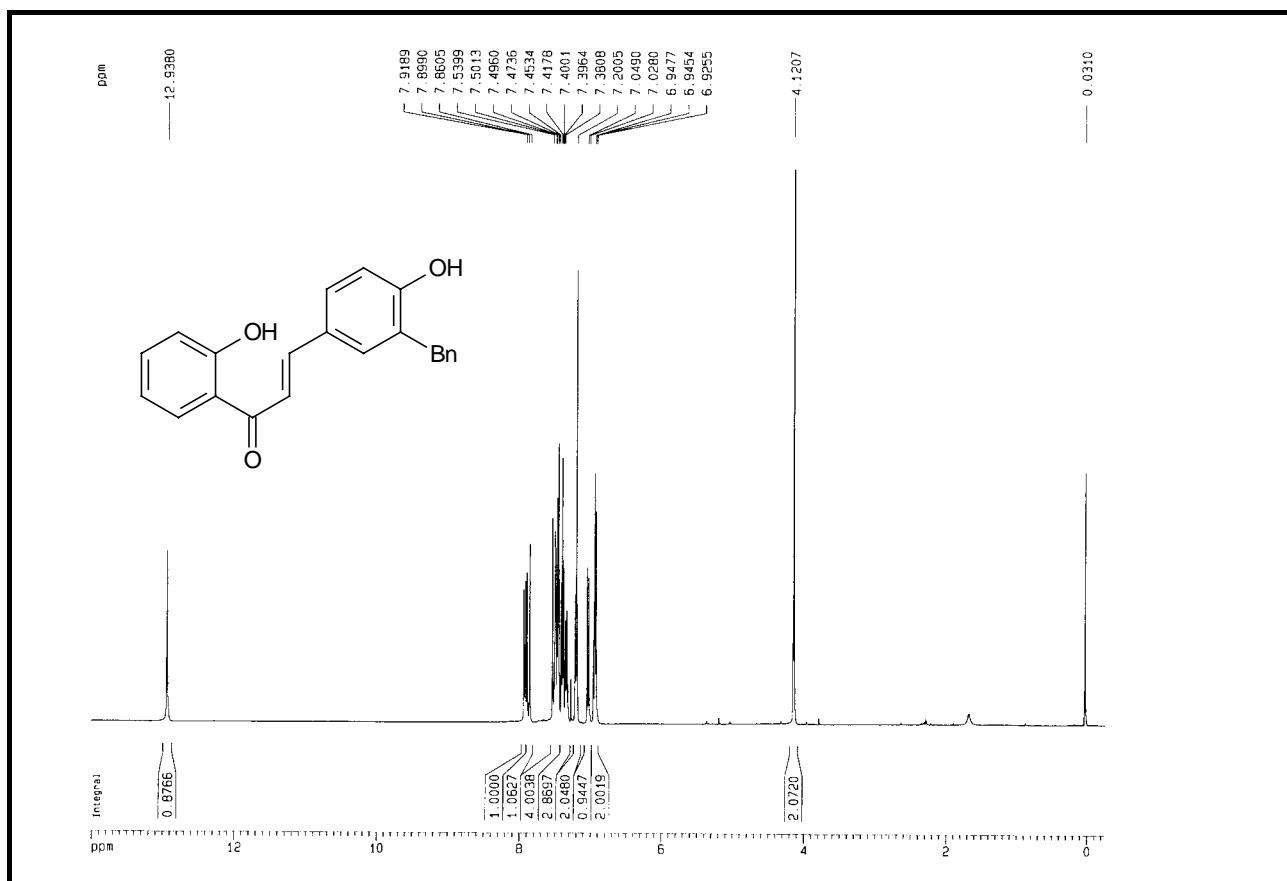
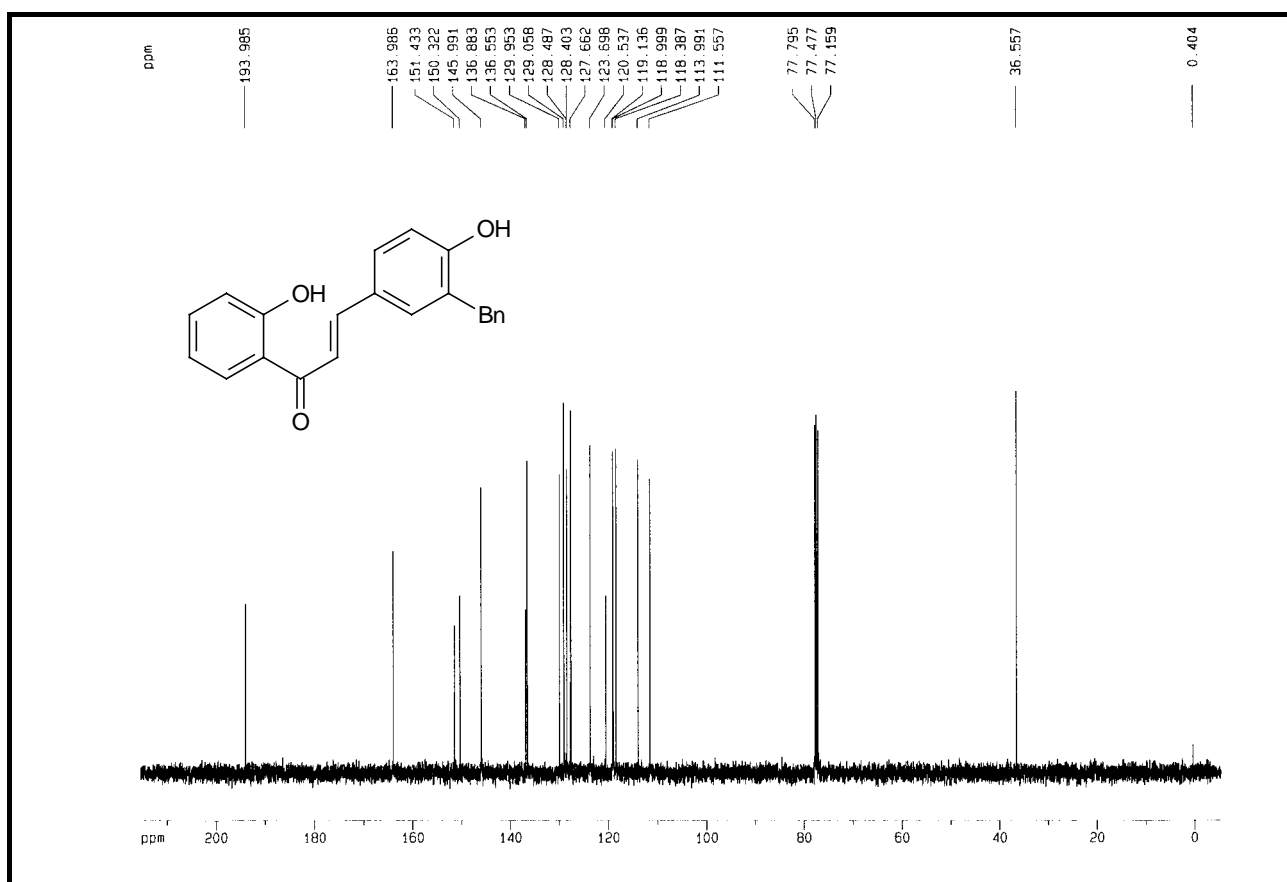
Espectro de $^1\text{H-RMN}$ del compuesto **238** (CDCl₃)Espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ del compuesto **238** (CDCl₃)

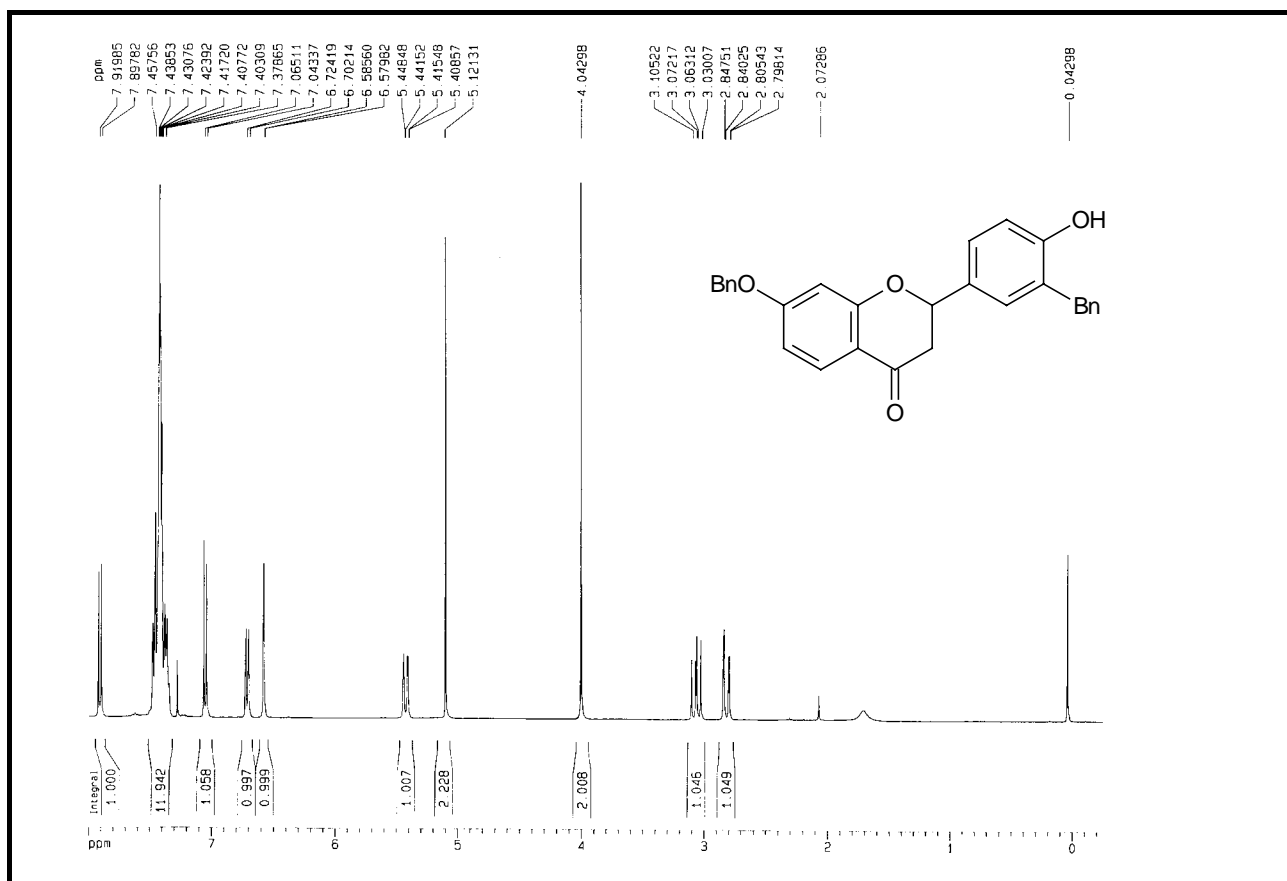
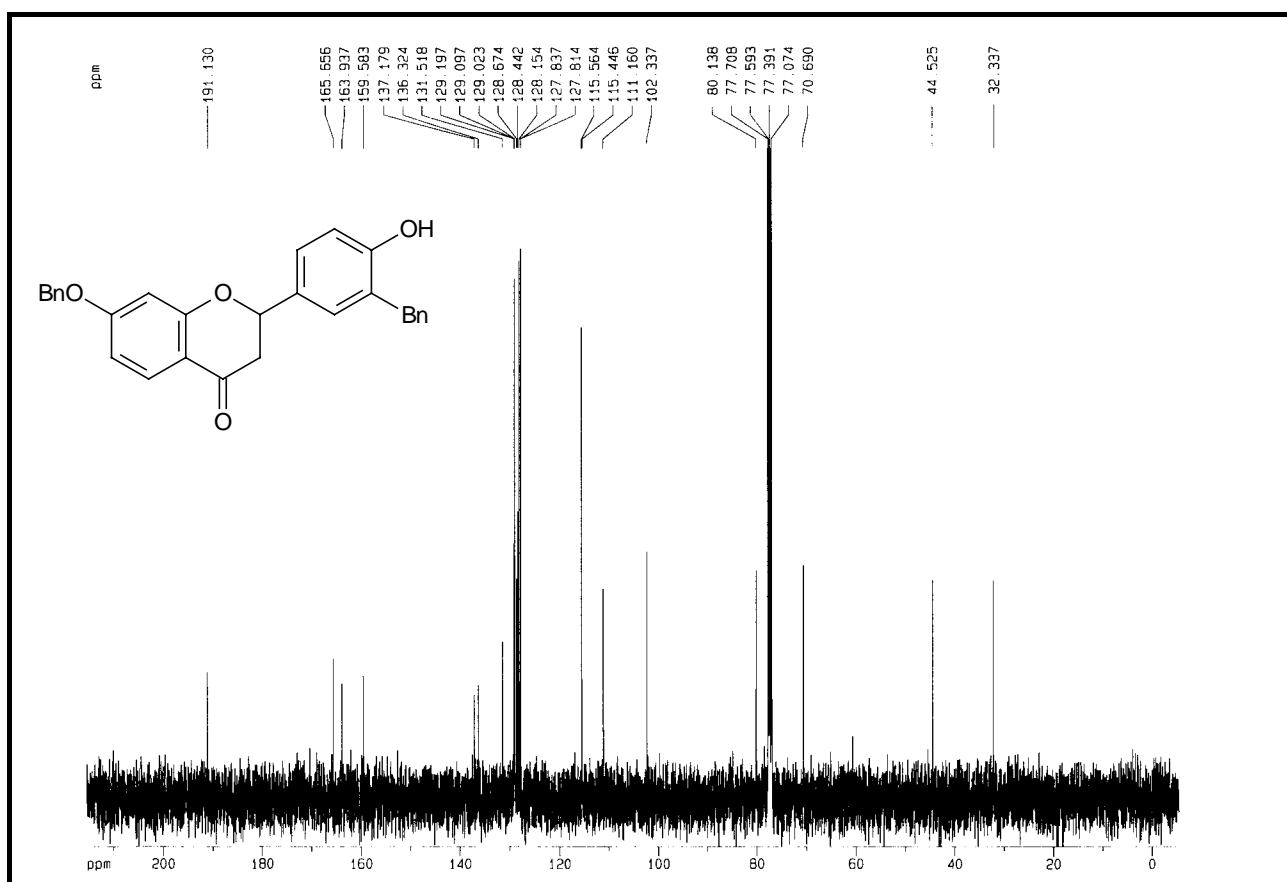


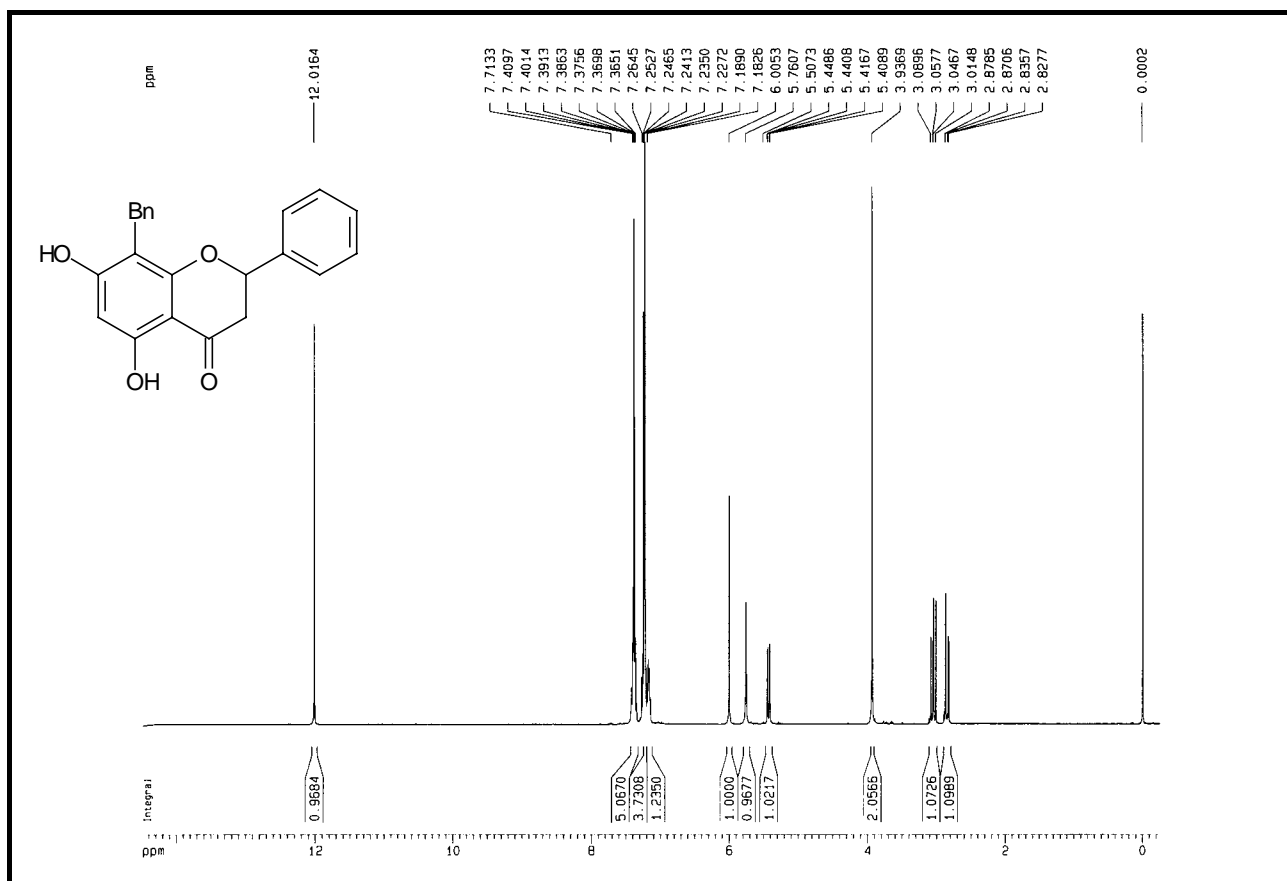
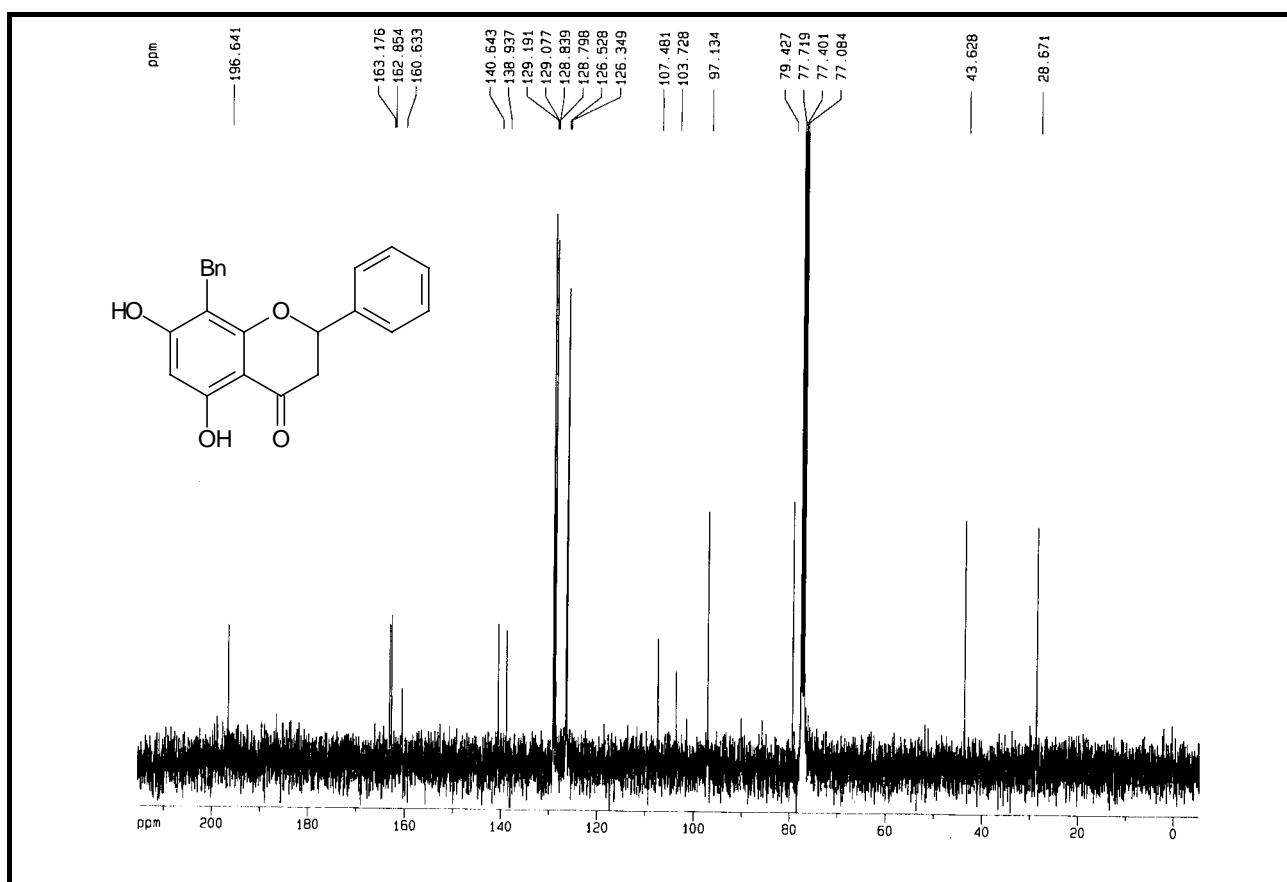
Espectro de ^1H -RMN del compuesto **241** (CDCl_3)Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **241** (CDCl_3)

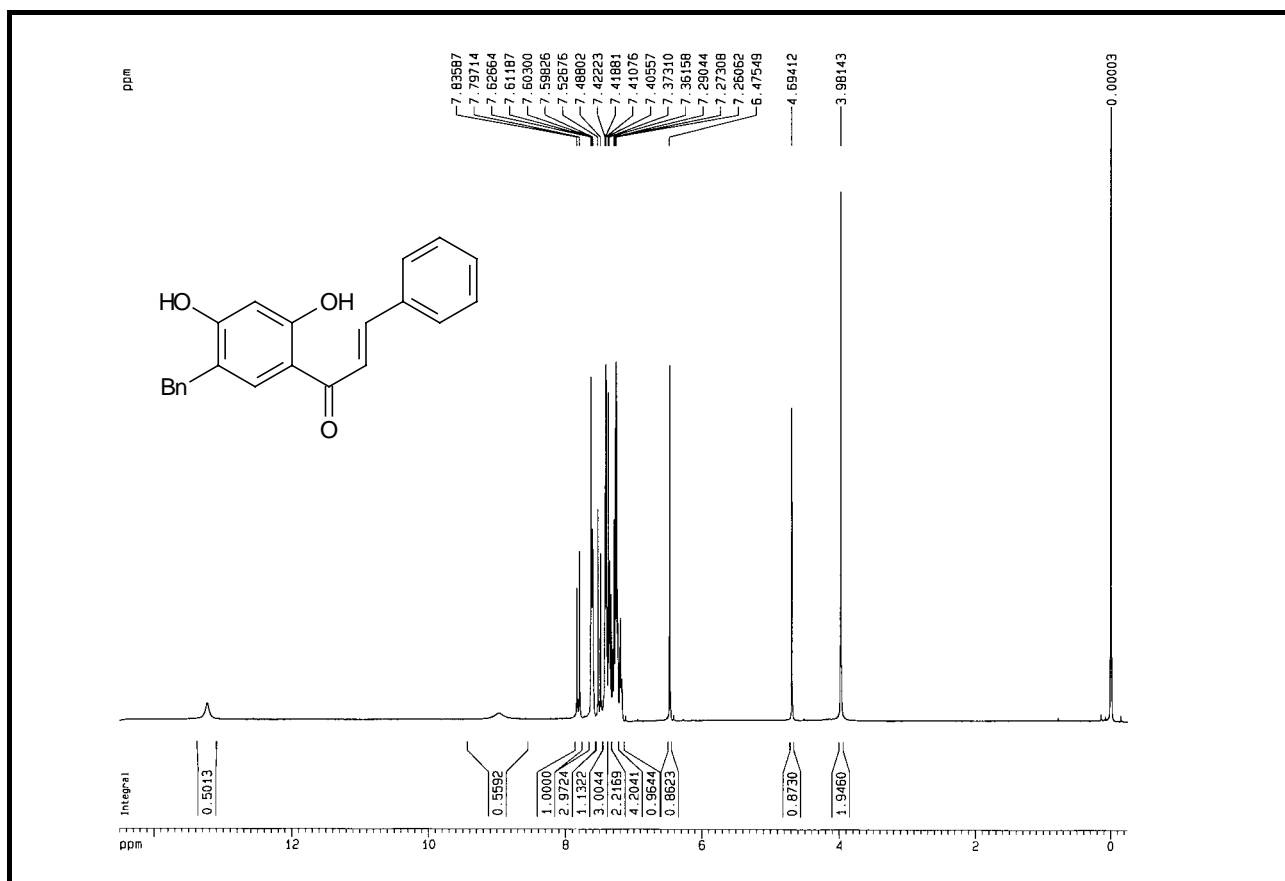
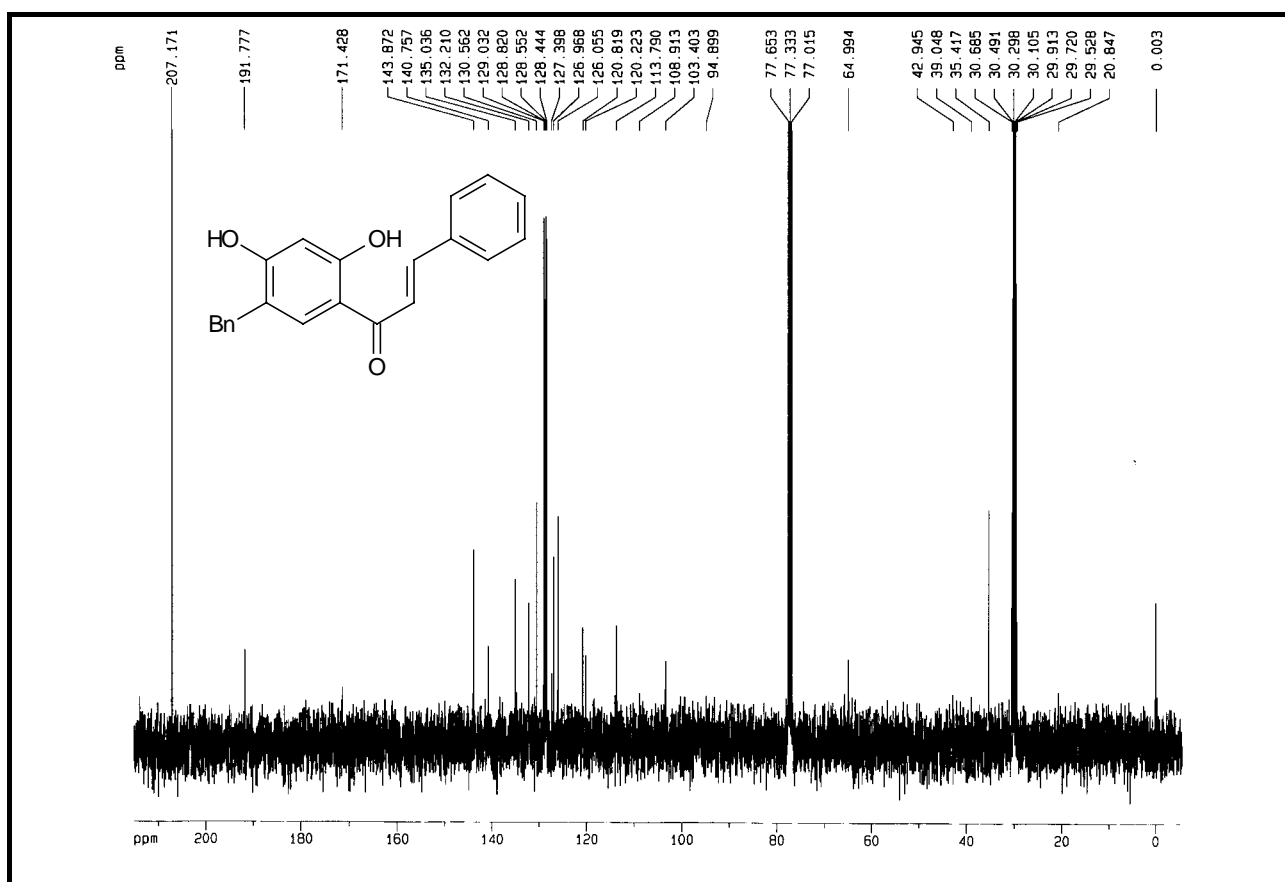
Espectro de ¹H-RMN del compuesto **242** (CDCl₃)Espectro de ¹³C-RMN del compuesto **242** (CDCl₃)

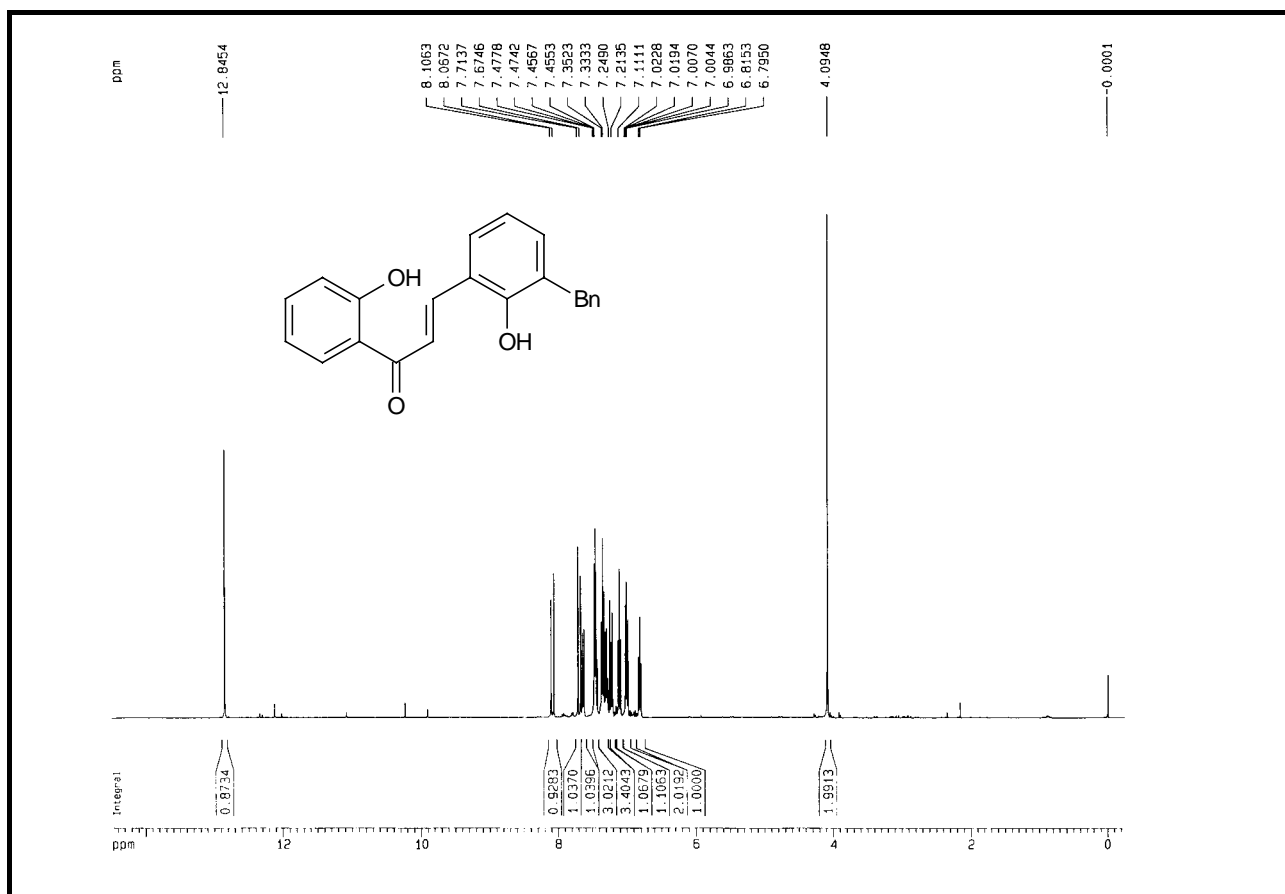
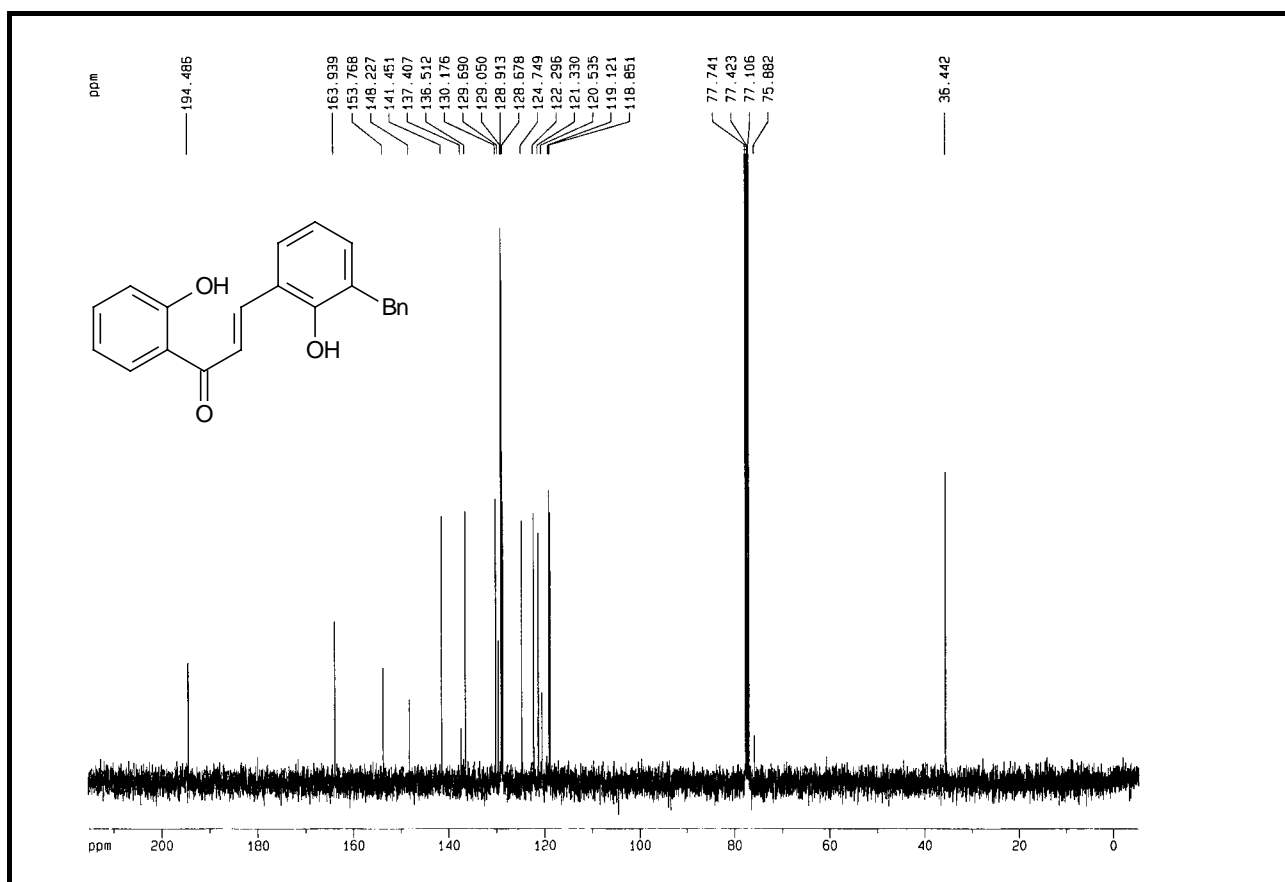
Espectro de ¹H-RMN del compuesto **271** (CDCl₃)Espectro de ¹³C-RMN del compuesto **271** (CDCl₃)

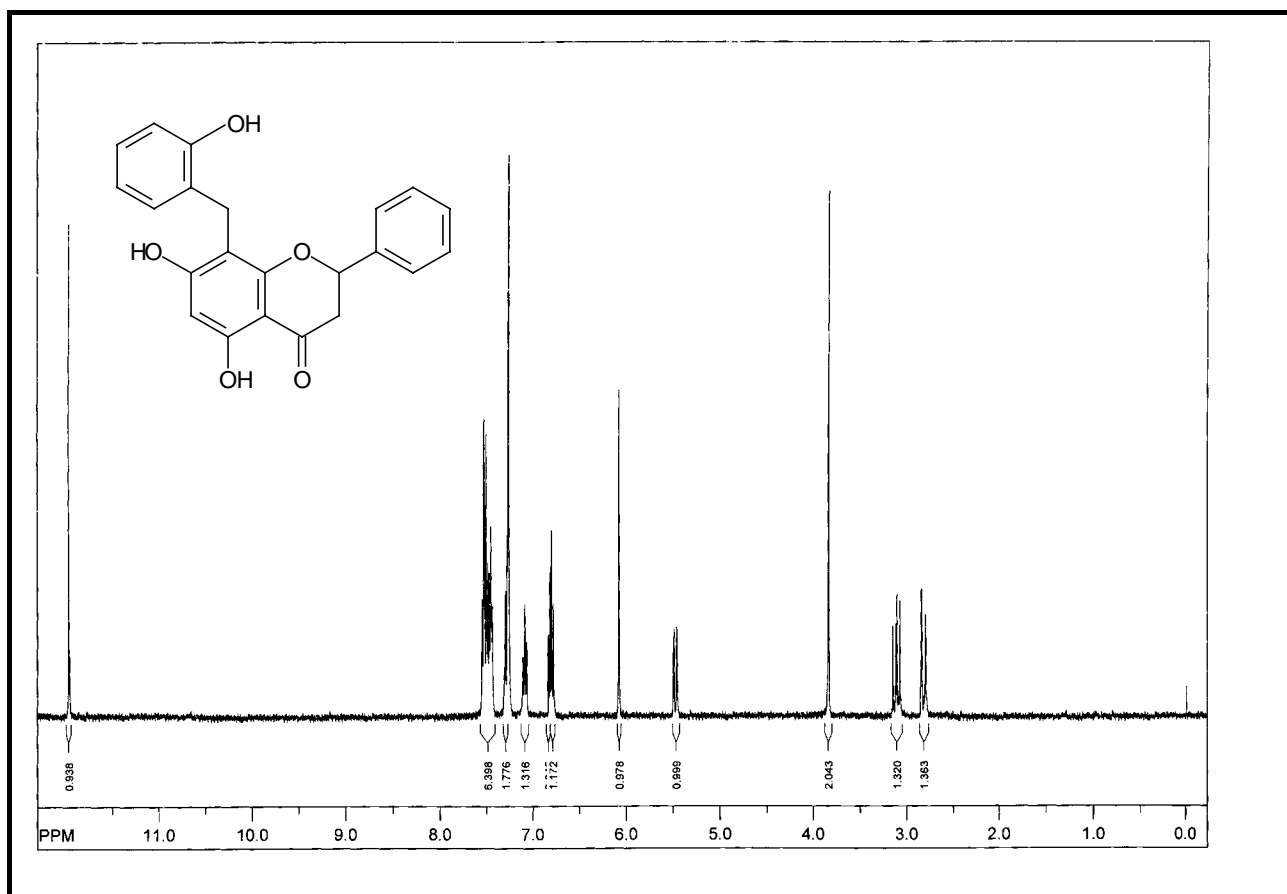
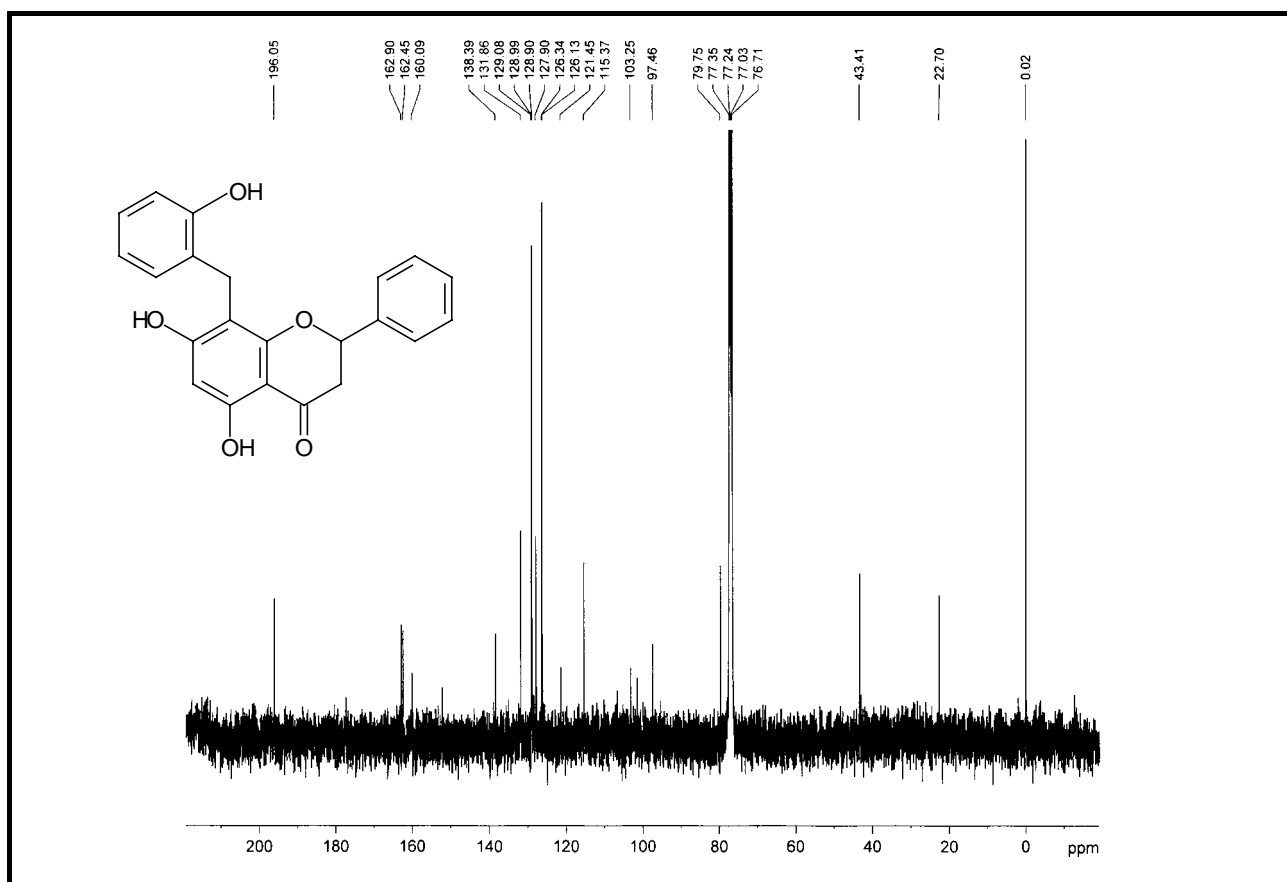
Espectro de ¹H-RMN del compuesto **272** (CDCl₃)Espectro de ¹³C-RMN del compuesto **272** (CDCl₃)

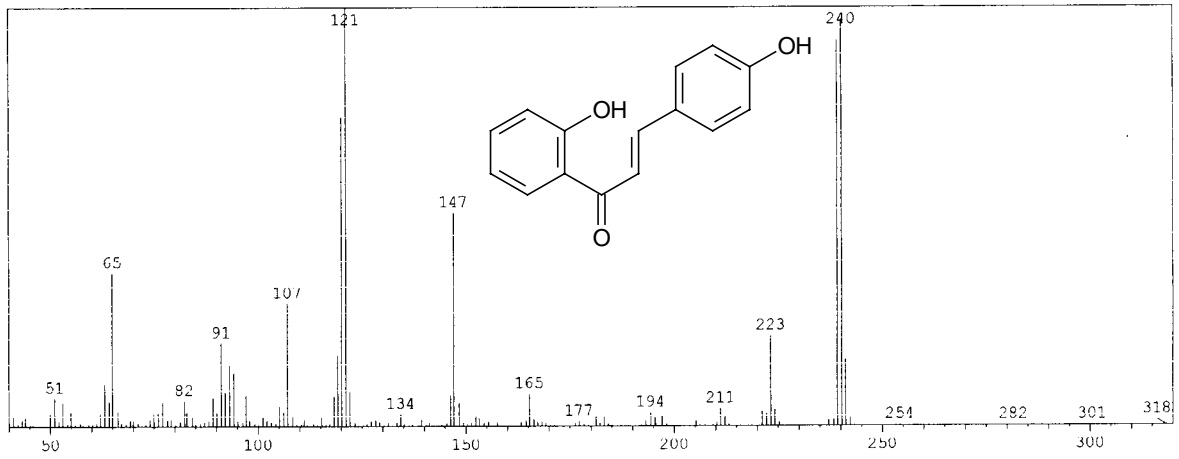
Espectro de ¹H-RMN del compuesto 297Espectro de ¹³C-RMN del compuesto 297

Espectro de ¹H-RMN del compuesto **299** (CDCl₃)Espectro de ¹³C-RMN del compuesto **299** (CDCl₃)

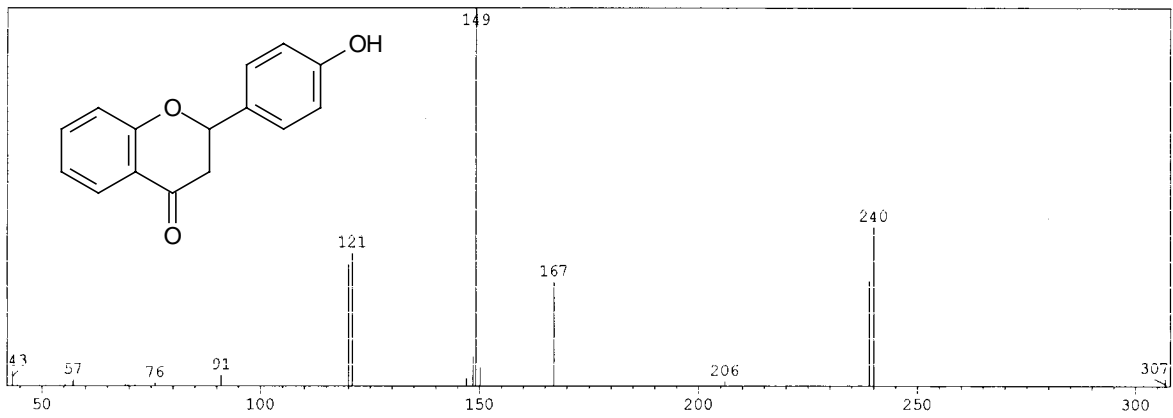
Espectro de ¹H-RMN del compuesto **307** (CDCl₃)Espectro de ¹³C-RMN del compuesto **307** (CDCl₃)

Espectro de ¹H-RMN del compuesto **308** (CDCl₃)Espectro de ¹³C-RMN del compuesto **308** (CDCl₃)

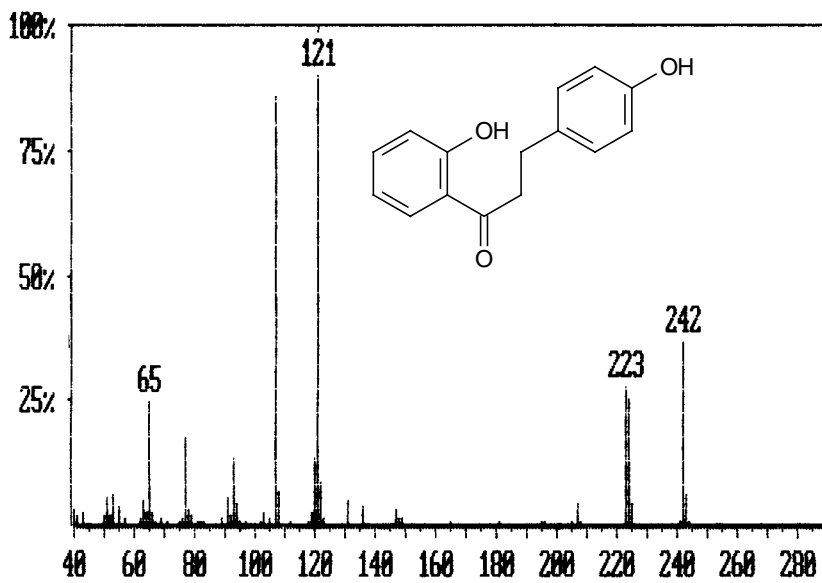
Espectro de $^1\text{H-RMN}$ del compuesto **316** (CDCl_3)Espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ del compuesto **316** (CDCl_3)



Espectro de masas del compuesto 1

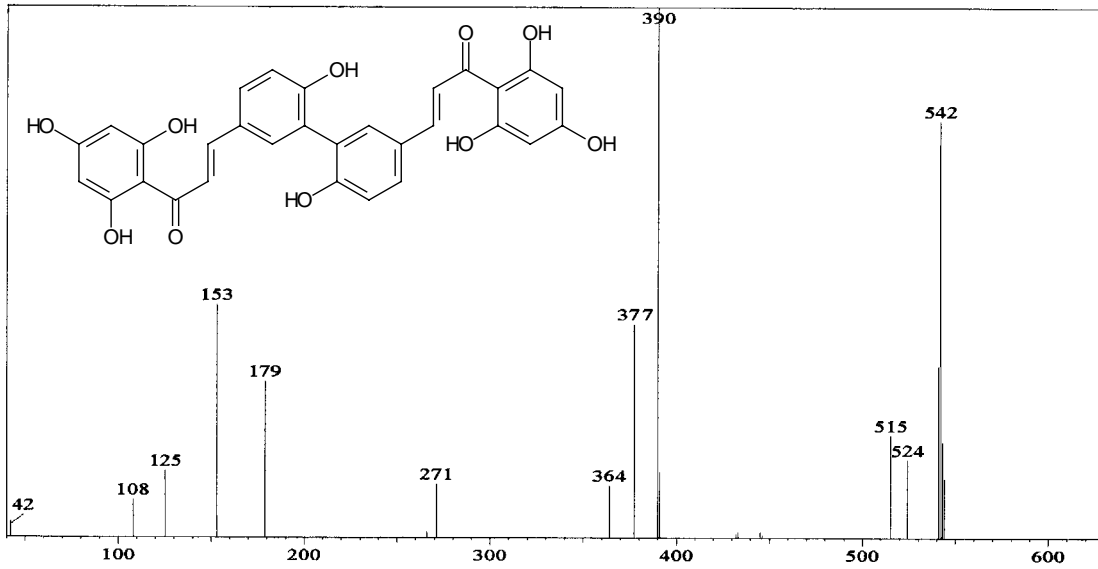


Espectro de masas del compuesto 2

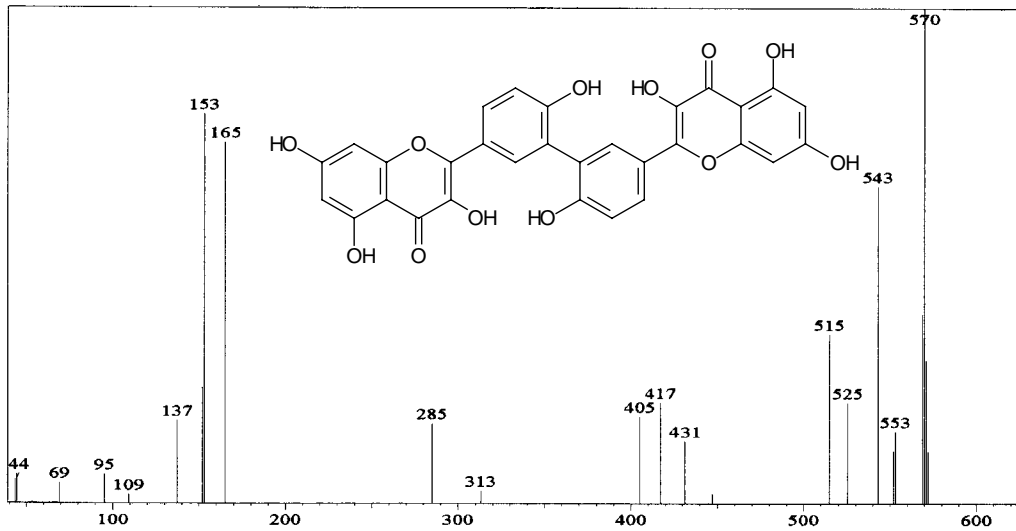


Espectro de masas del compuesto 6

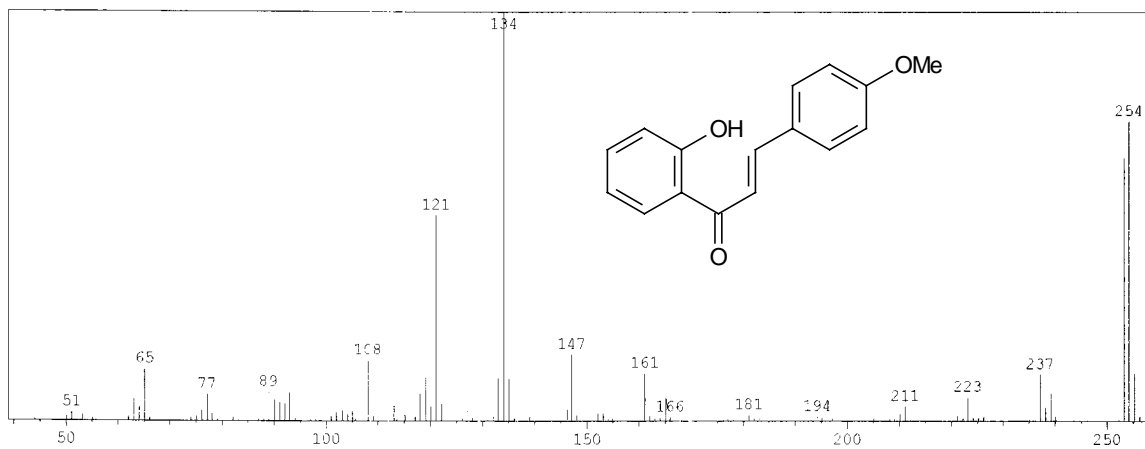
ANEXO B : ESPECTROS SELECCIONADOS



Espectro de masas del compuesto 7

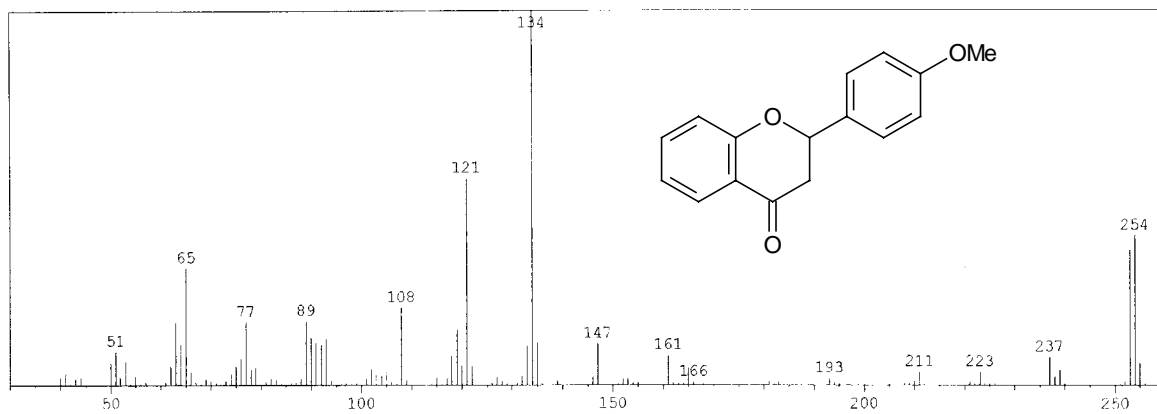


Espectro de masas del compuesto 11

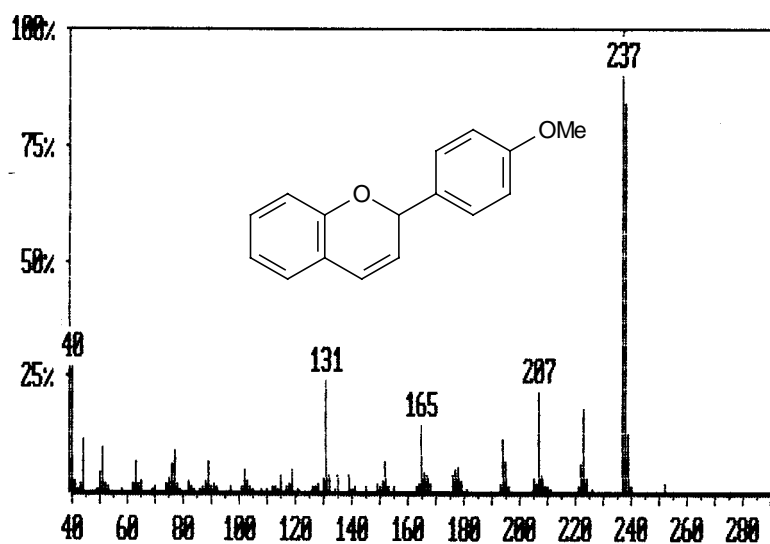


Espectro de masas del compuesto 16

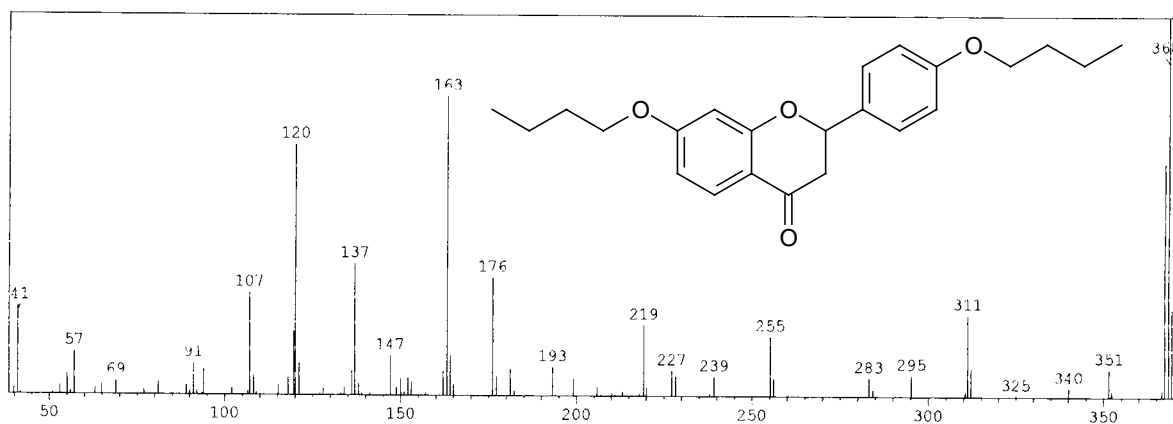
ANEXO B : ESPECTROS SELECCIONADOS



Espectro de masas del compuesto 17

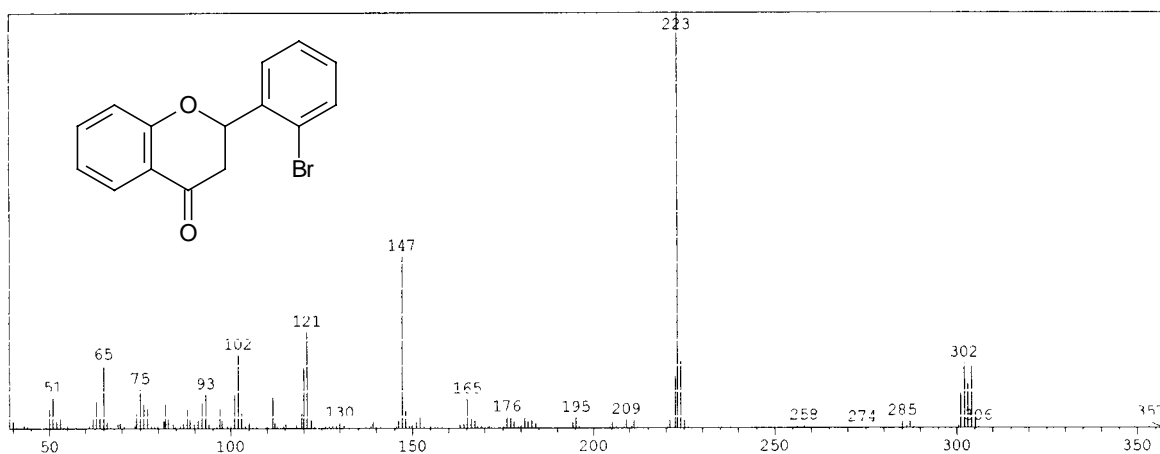


Espectro de masas del compuesto 114

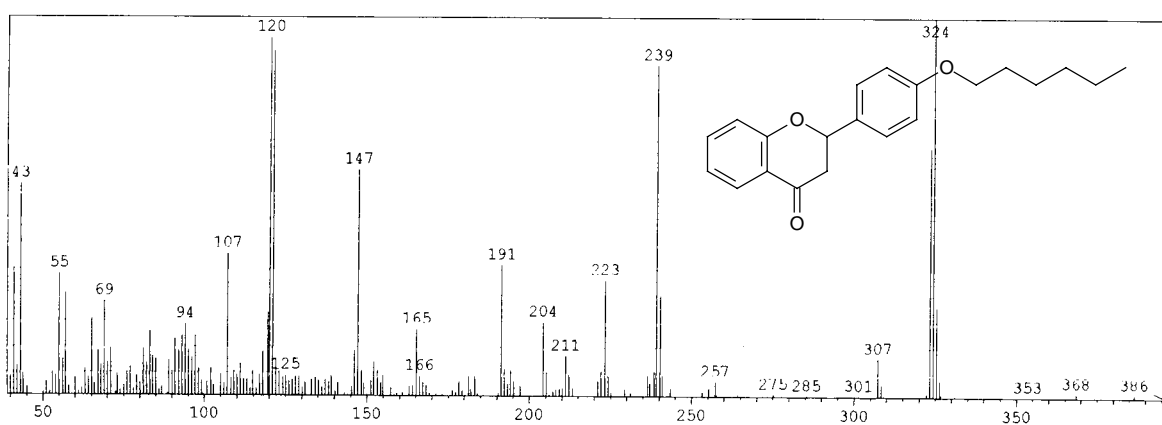


Espectro de masas del compuesto 130

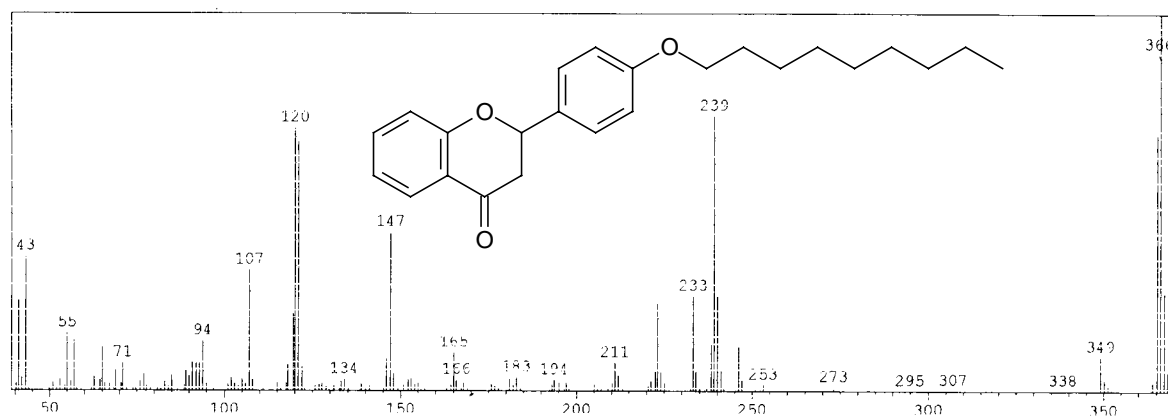
ANEXO B : ESPECTROS SELECCIONADOS



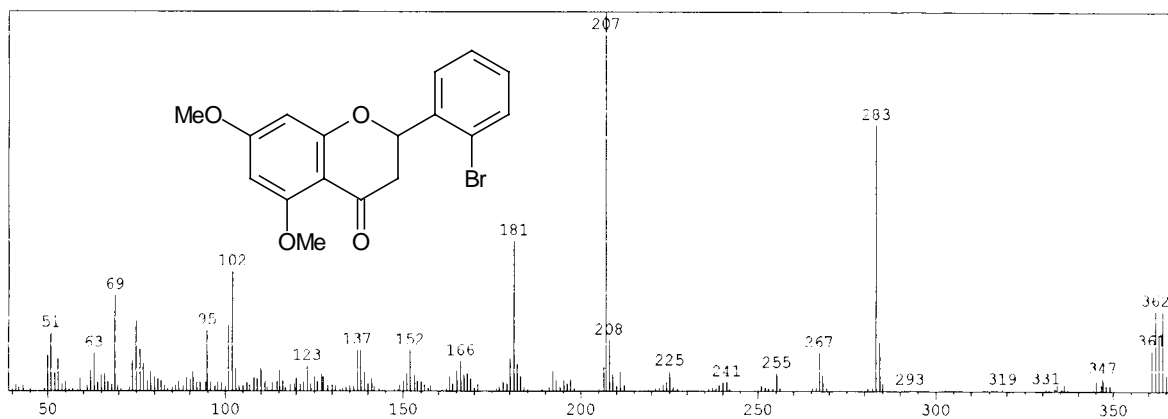
Espectro de masas del compuesto **131**



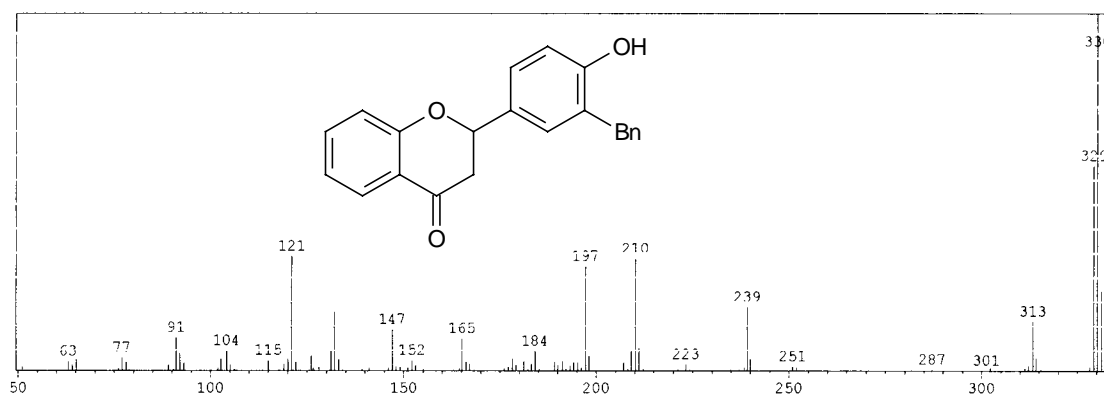
Espectro de masas del compuesto **132**



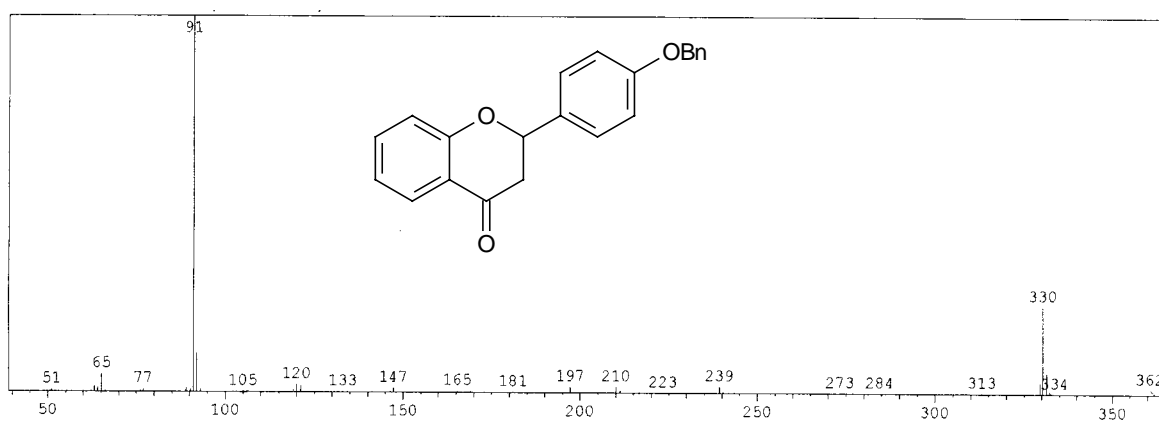
Espectro de masas del compuesto **133**



Espectro de masas del compuesto **134**



Espectro de masas del compuesto **271**



Espectro de masas del compuesto **116**

7. REFERENCIAS

- (1) Markham, K. R.; Mabry, T. J. The Flavonoids. Ed., Chapman and Hall London. **1975**.
- (2) Mabry, T. J.; Markham, K. R.; Thomas, M. B. The Systematic Identification of Flavonoids. Springer-Verlag, Heidelberg. **1970**.
- (3) Mabry, T. J.; Ulubelen, A. Chemistry and utilization of phenylpropanoids including flavonoids, coumarins, and lignans. *J. Agr. Food Chem.* **1980**, *28*, 188-196.
- (4) Geissman, T. A. The Chemistry of Flavonoid Compounds. MacMillan, New York. **1962**.
- (5) Esta numeración corresponde a flavonoides cíclicos (flavanonas, flavonas, flavanoles y flavonoles). La numeración cambia en los compuestos con el fragmento C₃ abierto (chalconas y dihidrochalconas).
- (6) Sievers, H.; Burkhardt, G.; Becker, H.; Zinsmeister, H. D. Hypnogenols and other dihydroflavonols from the moss *Hypnum cupressiforme*. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 3233-3237.
- (7) Sievers, H.; Burkhardt, G.; Becker, H.; Zinsmeister, H. D. Further biflavonoids and 3'-phenylflavonoids from *Hypnum cupressiforme*. *Phytochemistry* **1994**, *35*, 795-798.
- (8) Brinkmeier, E.; Geiger, H.; Zinsmeister, H. D. The cooccurrence of different biflavonoid types in *Pilotrichella flexilis*. *Z. Naturforsch. Teil C* **2000**, *55*, 866-869.
- (9) Masesane, I. B.; Yeboah, S. O.; Liebscher, J.; Mugge, C.; Abegaz, B. M. A bichalcone from the twigs of *Rhus pyroides*. *Phytochemistry* **2000**, *53*, 1005-1008.
- (10) Mdee, L. K.; Yeboah, S. O.; Abegaz, B. M. Rhuschalcones II-VI, five new bichalcones from the root bark of *Rhus pyroides*. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 599-604.
- (11) Ferreira, D.; Bekker, R. Oligomeric proanthocyanidins: naturally occurring O-heterocycles. *Nat. Prod. Rep.* **1996**, *13*, 411-433.
- (12) Freudenberg, K.; Weinges, K. Proanthocyanidins from the haws of the hawthorn (*Crataegus oxyacantha*). *Tetrahedron Lett.* **1961**, 267-269.
- (13) Freudenberg, K.; Weinges, K. Acid-catalyzed autocondensation of hydroxyflavans. Condensed proanthocyanidins. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 1073-1076.
- (14) McGraw, G. W.; Hemingway, R. W. Electrophilic aromatic substitution of catechins: bromination and benzylation. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, *4*, 973-978.
- (15) Hemingway, R. W.; Foo, L. Y.; Porter, L. J. Linkage isomerism in trimeric and polymeric 2,3-cis-procyanidins. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, *5*, 1209-1216.
- (16) Fredga, A.; Benz, G. Occurrence of proanthocyanidins in Swedish ferns. *Liebigs Ann. Chem.* **1961**, *691*, 177-180.
- (17) Coetzee, J.; Malan, E.; Ferreira, D. Oligomeric flavanoids. Part 29. Structure and synthesis of novel ether-linked [4-O-4] bis-teracacinidins. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9153-9160.
- (18) Porter, L. J.; Newman, R. H.; Foo, L. Y.; Wong, H.; Hemingway, R. W. Polymeric proanthocyanidins. Carbon-13 NMR studies of procyanidins. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, *5*, 1217-1221.
- (19) Weinges, K. The proanthocyanidines. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 3032-3043.
- (20) Ohara, A.; Fan, Y. J.; Matsuhisa, T. Antimutagenic components in tea infusion. *ITE Letters on Batteries, New Technologies & Medicine* **2007**, *8*, 720-724.
- (21) Chandra, S.; Gonzalez de Mejia, E. Polyphenolic compounds, antioxidant capacity, and quinone reductase activity of an aqueous extract of *Ardisia compressa* in comparison to mate (*Ilex paraguariensis*) and green (*Camellia sinensis*) teas. *J. Agr. Food Chem.* **2004**, *52*, 3583-3589.
- (22) Brockmann, H.; Haase, R. Dracorubin, the red pigment of "dragon's blood." I. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1936**, *69B*, 1950-1954.
- (23) Winkel-Shirley, B. Flavonoid biosynthesis. A colorful model for genetics, biochemistry, cell biology, and biotechnology. *Plant Physiol.* **2001**, *126*, 485-493.
- (24) Pietta, P.-G. Flavonoids as antioxidants. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1035-1042.
- (25) Brouillard, R.; Cheminat, A. Flavonoids and plant color. *Progr. Clin. Biol. Res.* **1988**, *280*, 93-106.
- (26) Bravo, L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutr. Rev.* **1998**, *56*, 317-333.
- (27) Cook, N. C.; Samman, S. Flavonoids-chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources. *J. Nutr. Biochem.* **1996**, *7*, 66-76.
- (28) Lakenbrink, C.; Lapczynski, S.; Maiwald, B.; Engelhardt, U. H. Flavonoids and other polyphenols in consumer brews of tea and other caffeinated beverages. *J. Agr. Food Chem.* **2000**, *48*, 2848-2852.
- (29) Kanner, J.; Frankel, E.; Granit, R.; German, B.; Kinsella, J. E. Natural antioxidants in grapes and wines. *J. Agr. Food Chem.* **1994**, *42*, 64-69.
- (30) Engelhardt, U. H.; Lakenbrink, C.; Lapezynski, S. Antioxidative phenolic compounds in green-black tea and other methylxanthine-containing beverages. In : Caffeinated beverages, health benefits, physiological effects and chemistry. ACS Symposium Series 754; Parliament, T. H., Ho C.-T., Schieberle, P., Eds.; American Chemical Society: Washington, DC. **2000**, 111-118.
- (31) Rouseff, R. L.; Martin, S. F.; Youtsey, C. O. Quantitative survey of narirutin, naringin, hesperidin, and neohesperidin in citrus. *J. Agr. Food Chem.* **1987**, *35*, 1027-1030.

- (32) Rapisarda, P.; Tomaino, A.; Lo Cascio, R.; Bonina, F.; De Pasquale, A. et al. Antioxidant effectiveness as Influenced by phenolic content of fresh orange Juices. *J. Agr. Food Chem.* **1999**, *47*, 4718-4723.
- (33) Rapisarda, P.; Carollo, G.; Fallico, B.; Tomaselli, F.; Maccarone, E. Hydroxycinnamic acids as markers of italian blood orange Juices. *J. Agr. Food Chem.* **1998**, *46*, 464-470.
- (34) Albach, R. F.; Redman, G. H. Composition and inheritance of flavanones in *Citrus* fruit. *Phytochemistry* **1969**, *8*, 127-143.
- (35) Benavente-Garcia, O.; Castillo, J.; Marin, F. R.; Ortuno, A.; Del Rio, J. A. Uses and properties of citrus flavonoids. *J. Agr. Food Chem.* **1997**, *45*, 4505-4515.
- (36) Benavente-Garcia, O.; Castillo, J.; del Rio Conesa, J. A. Changes in neodiosmin levels during the development of *Citrus aurantium* leaves and fruits. Postulation of a neodiosmin biosynthetic pathway. *J. Agr. Food Chem.* **1993**, *47*, 1916-1919.
- (37) Castillo, J.; Benavente-García, O.; Del Rio, J. A. Hesperetin 7-O-glucoside and prunin in *Citrus* species (*C. aurantium* and *C. paradisi*). A study of their quantitative distribution in immature fruits and as immediate precursors of neohesperidin and naringin in *Citrus aurantium*. *J. Agr. Food Chem.* **1993**, *11*, 1920-1924.
- (38) Del Rio, J. A.; Benavente, O.; Castillo, J.; Borrego, F. Neodiosmin a flavone glycoside from *Citrus aurantium*. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 723-724.
- (39) Rapisarda, P.; Fallico, B.; Izzo, R.; Maccarone, E. A simple and reliable method for determining anthocyanins in blood orange juices. *Agrochimica* **1994**, *38*, 147-164.
- (40) Maccarone, E.; Maccarrone, A.; Rapisarda, P. Acylated anthocyanins from oranges. *Ann. Chim. (Rome)* **1985**, *75*, 79-86.
- (41) King, R. A.; Bursill, D. B. Plasma and urinary kinetics of the isoflavones daidzein and genistein after a single soy meal in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* **1998**, *67*, 867-872.
- (42) Franke, A.; Custer, L. J.; Cerna, C. M.; Narala, K. K. Quantitation of phytoestrogens in legumes by HPLC. *J. Agr. Food Chem.* **1994**, *42*, 1905-1913.
- (43) Hammerstone, J. F.; Lazarus, S. A.; Schmitz, H. H. Procyanidin content and variation in some commonly consumed foods. *J. Nutr. Biochem.* **2000**, *130*, 2086S-2092S.
- (44) Dehmlow, E. V.; Van Reel, T.; Guntenhoner, M. 2,4-trans-7,4'-Dihydroxy-4-methoxyflavan from *Cassia abbreviata*. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 1805-1806.
- (45) Mazza, G.; Brouillard, R. Recent developments in the stabilization of anthocyanins in food products. *Food Chem.* **1987**, *25*, 207-225.
- (46) Lapidot, T.; Harel, S.; Granit, R.; Kanner, J. Bioavailability of red wine anthocyanins as detected in human urine. *J. Agr. Food Chem.* **1998**, *46*, 4297-4302.
- (47) Lapidot, T.; Harel, S.; Akiri, B.; Granit, R.; Kanner, J. pH-Dependent forms of red wine anthocyanins as antioxidants. *J. Agr. Food Chem.* **1999**, *47*, 67-70.
- (48) Rice-Evans, C.; Diplock, A. T. Current status of antioxidant therapy. *Free Rad. Biol. Med.* **1993**, *15*, 77-96.
- (49) Mazza, G. Anthocyanins in grapes and grape products. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **1995**, *35*, 341-371.
- (50) Sanbongi, C.; Osakabe, N.; Natsume, M.; Takizawa, T.; Gomi, S. et al. Antioxidative polyphenols isolated from *Theobroma cacao*. *J. Agr. Food Chem.* **1998**, *46*, 454-457.
- (51) Sanbongi, C.; Suzuki, N.; Sakane, T. Polyphenols in chocolate, which have antioxidant activity, modulate immune functions in humans in vitro. *Cell. Immunol.* **1997**, *177*, 129-136.
- (52) Vinson, J. A.; Proch, J.; Zubik, L. Phenol antioxidant quantity and quality in foods: Cocoa, dark chocolate, and milk chocolate. *J. Agr. Food Chem.* **1999**, *47*, 4821-4824.
- (53) Nowakowska, Z. A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 125-137.
- (54) Chen, M.; Christensen, S. B.; Blom, J.; Lemmich, E.; Nadelmann, L. et al. Licochalcone A, a novel antiparasitic agent with potent activity against human pathogenic protozoan species of *Leishmania*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, *37*, 2550-2556.
- (55) Park, E. J.; Park, H. R.; Lee, J. S.; Kim, J. Licochalcone A. An inducer of cell differentiation and cytotoxic agent from *Pogostemon cablin*. *Planta Med.* **1998**, *64*, 464-466.
- (56) Saitoh, T.; Shibata, S. New type chalcones from licorice root. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *50*, 4461-4462.
- (57) Perrin, D. R. Structure of phaseolin. *Tetrahedron Lett.* **1964**, *1-2*, 29-35.
- (58) Perrin, D. R.; Whittle, C. P.; Batterham, T. J. Structure of phaseollidin. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *17*, 1673-1676.
- (59) Burden, R. S.; Bailey, J. A.; Dawson, G. W. Structures of three new isoflavanoids from *Phaseolus vulgaris* infected with tobacco necrosis virus. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *41*, 4175-4178.
- (60) Birch, A. J. Some natural antifungal agents. *Chem. Ind.* **1966**, *27*, 1173-1176.
- (61) Challice, J. S.; Westwood, M. N. Phenolic compounds of the genus *Pyrus*. IV. *Phytochemistry* **1972**, *11*, 37-44.
- (62) Ben-Aziz, A. Nobiletin is main fungistat in tangerines resistant to mal secco. *Science* **1967**, *155*, 1026-1027.
- (63) Ben-Aziz, A.; Chorin, M.; Monselise, S. P.; Reichert, I. Inhibitors of *Deuterophoma tracheiphila* in citrus varieties resistant to mal secco. *Science* **1962**, *135*, 1066-1067.

- (64) Keen, N. T.; Zaki, A. I.; Sims, J. J. Biosynthesis of hydroxyphaseollin and related isoflavanoids in disease-resistant soybean hypocotyls. *Phytochemistry* **1972**, *11*, 1031-1039.
- (65) Preston, N. W. 2'-O-Methylphaseollidinisoflavan from infected tissue of *Vigna unguiculata*. *Phytochemistry* **1975**, *14*, 1131-1132.
- (66) Sims, J. J.; Keen, N. T.; Honwad, V. K. Hydroxyphaseollin, and induced antifungal compound from soybeans. *Phytochemistry* **1972**, *11*, 827-828.
- (67) Van Etten, H. D.; Pueppke, S. G.; Kelsey, T. C. 3,6a-Dihydroxy-8,9-methylenedioxypterocarpan as a metabolite of pisatin produced by *Fusarium solani* f. *specialis* pisi. *Phytochemistry* **1975**, *14*, 1103-1105.
- (68) Perrin, D. R.; Bottomley, W. Pisatin: an antifungal substance from *Pisum sativum* L. *Nature* **1961**, *191*, 76-77.
- (69) Chalutz, E.; Stahmann, M. A. Induction of pisatin by ethylene. *Phytopathology* **1969**, *59*, 1972-1973.
- (70) Schwochau, M. E.; Hadwiger, L. A. Stimulation of pisatin production in *Pisum sativum* by actinomycin D and other compounds. *Arch. Biochem. Biophys.* **1968**, *126*, 731-733.
- (71) Matthews, D. E.; Van Etten, H. D. Detoxification of the phytoalexin pisatin by a fungal cytochrome P-450. *Arch. Biochem. Biophys.* **1983**, *224*, 494-505.
- (72) Oku, H.; Shiraishi, T.; Ouchi, S. Suppression of induction of phytoalexin, pisatin by low-molecular-weight substances from spore germination fluid of pea pathogen, *Mycosphaarella pinodes*. *Naturwissenschaften* **1977**, *64*, 643-644.
- (73) Bradbury, R. B.; White, D. E. Chemistry of subterranean clover. II. Synthesis and reduction of isoflavones related to genistein and formononetin. *J. Chem. Soc.* **1953**, *12*, 207-233.
- (74) Duffey, S. S.; Isman, M. B. Inhibition of insect larval growth by phenolics in glandular trichomes of tomato leaves. *Experientia* **1981**, *37*, 574-576.
- (75) Elliger, C. A.; Chan, B. C.; Waiss, A. C. Flavonoids as larval growth inhibitors. Structural factors governing toxicity. *Naturwissenschaften* **1980**, *67*, 358-360.
- (76) Zielske, A. G.; Simons, J. N.; Silverstein, R. M. Flavone feeding stimulant in alligatorweed. *Phytochemistry* **1972**, *11*, 393-396.
- (77) Bendz, G.; Lindberg, G. Naphthoquinones and anthocyanins from two *Drosera* species. *Acta Chem. Scand.* **1968**, *22*, 2722-2723.
- (78) Ichiishi, S.; Nagamitsu, T.; Kondo, Y.; Iwashina, T.; Kondo, K. et al. *Dionaea muscipula* Ellis and *Drosera spathulata* Labill. *Plant Biotechnol.* **1999**, *16*, 235-238.
- (79) Asen, S.; Stewart, R. N.; Norris, K. H. Copigmentation of anthocyanins in plant tissues and its effect on color. *Phytochemistry* **1972**, *11*, 1139-1144.
- (80) Bloom, M.; Vickery, R. K. Pattern partitioning of floral flavonoids in the *Mimulus luteus* complex. *Phytochemistry* **1973**, *12*, 165-167.
- (81) Stapleton, A. E.; Walbot, V. Flavonoids can protect maize DNA from the induction of ultraviolet radiation damage. *Plant Physiol.* **1994**, *105*, 881-889.
- (82) Lang, K.; Lindemann, A.; Hauser, F.; Goettfert, M. The genistein stimulon of *Bradyrhizobium japonicum*. *Mol. Genet. Genom.* **2008**, *279*, 203-211.
- (83) Kosslak, R.; Bookland, R.; Appelbaum, E. R. Isoflavones from soybean exudates inducing nodulation of *Bradyrhizobium japonicum*. *U.S. Pat.* **1993**, 5229113.
- (84) Di Carlo, G.; Mascolo, N.; Izzo, A. A.; Capasso, F. Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. *Life Sci.* **1999**, *65*, 337-353.
- (85) Hernandez Galan, R.; Massanet, G. M.; Rodriguez Luis, F.; Salva, J. 3-Isoprenylcoumarins. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 2053-2059.
- (86) Chen, Z. Y.; Chan, P. T.; Ho, K. Y.; Fung, K. P.; Wang, J. Antioxidant activity of natural flavonoids is governed by number and location of their aromatic hydroxyl groups. *Chem. Phys. Lipids* **1996**, *79*, 157-163.
- (87) Hertog, M. G.; Feskens, E. J.; Hollman, P. C.; Katan, M. B.; Kromhout, D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet* **1993**, *342*, 1007-1011.
- (88) Hertog, M. G. L.; Kromhout, D.; Aravanis, C.; Blackburn, H.; Buzina, R. et al. Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the seven countries study. *Arch. Intern. Med.* **1995**, *155*, 381-386.
- (89) Hollman, P. C. H.; Katan, M. B. Absorption, metabolism and health effects of dietary flavonoids in man. *Biomed. Pharmacother.* **1997**, *51*, 305-310.
- (90) Ingram, D.; Sanders, K.; Kolybaba, M.; Lopez, M. Case-control study of phyto-oestrogens and breast cancer. *Lancet* **1997**, *350*, 990-994.
- (91) Yochum, L.; Kushi, L. H.; Meyer, K.; Folsom, A. R. Dietary flavonoid intake and risk of cardiovascular disease in postmenopausal women. *Am. J. Epidemiol.* **1999**, *149*, 943-949.
- (92) Hertog, M. G. L.; Hollman, P. C. H.; van de Putte, B. Content of potentially anticarcinogenic flavonoids of tea infusions, wines, and fruit juices. *J. Agr. Food Chem.* **1993**, *41*, 1242-1246.
- (93) Hagerman, A. E.; Riedl, K. M.; Jones, G. A.; Sovik, K. N.; Ritchard, N. T. et al. High molecular weight plant polyphenolics (tannins) as biological antioxidants. *J. Agr. Food Chem.* **1998**, *46*, 1887-1892.

- (94) Castelluccio, C.; Paganga, G.; Melikian, N.; Bolwell, G. P.; Pridham, J. et al. Antioxidant potential of intermediates in phenylpropanoid metabolism in higher plants. *FEBS Letters* **1995**, *368*, 188-192.
- (95) Rice-Evans, C.; Miller, N. J.; Paganga, G. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Rad. Biol. Med.* **1996**, *20*, 933-956.
- (96) Richelle, M.; Tavazzi, I.; Offord, E. Comparison of the antioxidant activity of commonly consumed polyphenolic beverages (coffee, cocoa, and tea) prepared per cup serving. *J. Agr. Food Chem.* **2001**, *49*, 3438-3442.
- (97) Benko, S.; Gabor, M.; Varkonyi, T.; Antal, A.; Foldi, M. Brain edema and subpleural hemorrhage in experimental P-avitaminosis. *Physiol. Chem. Phys.* **1970**, *2*, 110-116.
- (98) Salah, N.; Miller, N. J.; Paganga, G.; Tijburg, L.; Bolwell, G. P. et al. Polyphenolic flavonols as scavenger of aqueous phase radicals and as chain-breaking antioxidants. *Arch. Biochem. Biophys.* **1995**, *2*, 339-346.
- (99) Morel, I.; Lescoat, G.; Cogrel, P.; Sergent, O.; Pasdecoup, N. et al. Antioxidant and ironchelating activities of the flavonoids catechin, quercetin and diosmetin on iron-loaded rat hepatocyte cultures. *Biochem. Pharmacol.* **1993**, *1*, 13-19.
- (100) Wang, P. F.; Zheng, R. L. Inhibitions of the autoxidation of linoleic acids flavonoids in micelles. *Chem. Phys. Lipids* **1992**, *63*, 37-40.
- (101) Martínez-Flórez, S.; González-Gallego, J.; Culebras, J. M.; Tuñón, M. J. Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. *Nutr. Hospit.* **2002**, *XVII*, 271-278.
- (102) Saija, A.; Scalese, M.; Lanza, M.; Marzullo, D.; Bonina, F. et al. Flavonoids as antioxidant agents: importance of their interaction with biomembranes. *Free Radical Biol. Med.* **1995**, *19*, 481-486.
- (103) Wang, H.; Cao, G.; Prior, R. L. Oxygen radical absorbing capacity of anthocyanins. *J. Agr. Food Chem.* **1997**, *45*, 304-309.
- (104) Kinsella, J. E.; Frankel, E.; German, B.; Kanner, J. Possible mechanisms for the protective role of antioxidants in wine and plant foods. *Food Technol.* **1993**, *47*, 85-89.
- (105) Lonchamp, M.; Guardiola, B.; Sicot, N.; Bertrand, M.; Perdrix, L. et al. Protective effect of a purified flavonoid fraction against reactive oxygen radicals. In vivo and in vitro study. *Arzneim. Forsch. Drug Res.* **1989**, *39*, 882-885.
- (106) Rice-Evans, C.; Miller, N. J.; Bolwell, G. P.; Bramley, P. M.; Pridham, J. B. The relative antioxidant activities of plant derived polyphenolic flavonoids. *Free Radical Res.* **1995**, *22*, 375-383.
- (107) Cao, G.; Sofic, E.; Prior, R. L. Antioxidant and prooxidant behavior of flavonoids: structure-activity relationships. *Free Radical Biol. Med.* **1997**, *22*, 749-760.
- (108) Afanas'ev, I. B.; Dorozhko, A. I.; Brodskii, A. V.; Kostyuk, V. A.; Potapovitch, A. I. Chelating and free radical scavenging mechanisms of inhibitory action of rutin and quercetin in lipid peroxidation. *Biochem. Pharmacol.* **1989**, *38*, 1763-1769.
- (109) Frankel, E. N.; Kanner, J.; German, J. B.; Parks, E.; Kinsella, J. E. Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *Lancet* **1993**, *341*, 454-457.
- (110) Frankel, E. N.; Waterhouse, A. L.; Teissedre, P. L. Principal phenolic phytochemicals in selected California wines and their antioxidant activity in inhibiting oxidation of human low-density lipoproteins. *J. Agr. Food Chem.* **1995**, *43*, 890-894.
- (111) Abbey, M.; Noakes, M.; Nestel, P. J. Dietary supplementation with orange and carrot juice in cigarette smokers lowers oxidation products in copper-oxidized low-density lipoproteins. *J. Am. Diet. Assoc.* **1995**, *95*, 671-675.
- (112) Meyer, A. S.; Donovan, J. L.; Pearson, D. A.; Waterhouse, A. L.; Frankel, E. N. Fruit hydroxycinnamic acids inhibit human low-density lipoprotein oxidation *in vitro*. *J. Agr. Food Chem.* **1998**, *46*, 1783-1787.
- (113) Meyer, A. S.; Yi, O.-S.; Pearson, D. A.; Waterhouse, A. L.; Frankel, E. N. Inhibition of human low-density lipoprotein oxidation in relation to composition of phenolic antioxidants in grapes (*Vitis vinifera*). *J. Agr. Food Chem.* **1997**, *45*, 1638-1643.
- (114) Scalbert, A.; Williamson, G. Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *J. Nutr. Biochem.* **2000**, *130*, 2073S-2085S.
- (115) Terao, J.; Piskula, M. K. Flavonoids as inhibitors of lipid peroxidation in membranes. In : Flavonoids in health and disease; Rice-Evans, C., Packer, L., Eds.; Marcel Dekker Inc.: New York, Basel, Hong Kong. **1998**, *7*, 277-293.
- (116) van Acker, S. A. B. E.; Tromp, M. N. J. L.; Haenen, G. R. M. M.; van der Vijgh, W. J. F.; Bast, A. Flavonoids as scavengers of nitric oxide radical. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1995**, *214*, 755-759.
- (117) Vinson, J. A. Flavonoids in foods as in vitro and in vivo antioxidants. *Adv. Exp. Med. Biol.* **1998**, *439*, 151-164.
- (118) Vinson, J. A.; Jang, J.; Yang, J.; Dabbagh, Y.; Liang, X. et al. Vitamins and especially flavonoids in common beverages are powerful in vitro antioxidants which enrich lower density lipoproteins and increase their oxidative resistance after *ex vivo* spiking in human plasma. *J. Agr. Food Chem.* **1999**, *47*, 2502-2504.

- (119) Tsuda, T.; Shiga, K.; Ohshima, K.; Kawakishi, S.; Osawa, T. Inhibition of lipid peroxidation and the active oxygen radical scavenging effect of anthocyanin pigments isolated from *Phaseolus vulgaris* L. *Biochem. Pharmacol.* **1996**, *52*, 1033-1039.
- (120) Nardini, M.; D'Aquino, M.; Tomassi, G.; Gentili, V.; Di Felice, M. et al. Inhibition of human low-density lipoprotein oxidation by caffeic acid and other hydroxycinnamic acid derivatives. *Free Radical Biol. Med.* **1995**, *19*, 541-552.
- (121) Marcocci, L.; Packer, L.; Droy-Lefaix, M.-T.; Sekaki, A.; Gardes-Albert, M. Antioxidant action of *Ginkgo biloba* extract EGb 761. *Meth. Enzymol.* **1994**, *234*, 462-475.
- (122) Igarashi, K.; Takanashi, K.; Makino, M.; Yasui, T. Antioxidative activity of the major anthocyanin isolated from wild grapes (*Vitis coignetiae*). *J. Jpn. Soc. Food Sci. Technol.* **1989**, *36*, 852-856.
- (123) Meunier, M. T.; Duroux, E.; Bastide, P. Antioxidant activity of procyanidol oligomers and anthocyanins with regard to superoxide anion and lipid peroxidation. *Plantes Medic. Phytother.* **1989**, *23*, 267-274.
- (124) Tamura, H.; Yamagami, A. Antioxidative activity of monoacylated anthocyanins isolated from Muscat Bailey A grape. *J. Agr. Food Chem.* **1994**, *42*, 1612-1615.
- (125) Tsuda, T.; Osawa, T.; Ohshima, K.; Kawakishi, S. Antioxidative pigments isolated from the seeds of *Phaseolus vulgaris* L. *J. Agr. Food Chem.* **1994**, *42*, 248-251.
- (126) Tsuda, T.; Watanabe, M.; Ohshima, K.; Norinobu, S.; Choi, S.-W. et al. Antioxidative activity of the anthocyanin pigments cyanidin 3-O-beta-D-glucoside and cyanidin. *J. Agr. Food Chem.* **1994**, *42*, 2407-2410.
- (127) Yamasaki, H.; Uefuji, H.; Sakihama, Y. Bleaching of the red anthocyanin induced by superoxide radical. *Arch. Biochem. Biophys.* **1996**, *332*, 183-186.
- (128) Satue-Gracia, M. T.; Heinonen, M.; Frankel, E. N. Anthocyanins as antioxidants on human low-density lipoprotein and lecithin-liposome systems. *J. Agr. Food Chem.* **1997**, *45*, 3362-3367.
- (129) Castelli, F.; Trombetta, D.; Tomaino, A.; Bonina, F.; Romeo, G. et al. Dipalmitoylphosphatidylcholine/linoleic acid mixed unilamellar vesicles as model membranes for studies on novel free-radical scavengers. *J. Pharmacol. Toxicol. Method.* **1997**, *37*, 135-141.
- (130) Pryor, W. A.; Strickland, T.; Church, D. F. Comparison of the efficiencies of several natural and synthetic antioxidants in aqueous SDS [sodium dodecyl sulfate] micelle solutions. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2224-2229.
- (131) Tsuda, T.; Horio, F.; Osawa, T. Dietary cyanidin 3-O-beta-D-glucoside increases ex vivo oxidation resistance of serum in rats. *Lipids* **1998**, *33*, 583-588.
- (132) Nardini, M.; Natella, F.; Gentili, V.; Di Felice, M.; Scaccini, C. Effect of caffeic acid dietary supplementation on the antioxidant defense system in rat: an in vivo study. *Arch. Biochem. Biophys.* **1997**, *342*, 157-160.
- (133) Nardini, M.; Pisu, P.; Gentili, V.; Natella, F.; Di Felice, M. et al. Effect of caffeic acid on tert-butyl hydroperoxide-induced oxidative stress in U937. *Free Radical Biol. Med.* **1998**, *25*, 1098-1105.
- (134) Vinson, J. A.; Dabbagh, Y. A. Effect of green and black tea supplementation on lipids, lipid oxidation and fibrinogen in the hamster: mechanisms for the epidemiological benefits of tea drinking. *FEBS Letters* **1998**, *433*, 44-46.
- (135) Ishikawa, T.; Suzukawa, M.; Ito, T.; Yoshida, H.; Ayaori, M. et al. Effect of tea flavonoid supplementation on the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidative modification. *Am. J. Clin. Nutr.* **1997**, *66*, 261-266.
- (136) Scott, B. C.; Butler, J.; Halliwell, B.; Aruoma, O. I. Evaluation of the antioxidant actions of ferulic acid and catechins. *Free Radical Res. Commun.* **1993**, *19*, 241-253.
- (137) Saija, A.; Tomaino, A.; Lo Cascio, R.; Trombetta, D.; Proteggente, A. et al. Ferulic and caffeic acids as potential protective agents against photooxidative skin damage. *J. Sci. Food Agr.* **1999**, *79*, 476-480.
- (138) Pryor, W. A.; Cornicelli, J. A.; Devall, L. J.; Tait, B.; Trivedi, B. K. et al. A rapid screening test to determine the antioxidant potencies of natural and synthetic antioxidants. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3521-3532.
- (139) Benzie, I. F. F.; Szeto, Y. T. Total antioxidant capacity of teas by the ferric reducing/antioxidant power assay. *J. Agr. Food Chem.* **1999**, *47*, 633-636.
- (140) Wang, H.; Cao, G.; Prior, R. L. Total antioxidant capacity of fruits. *J. Agr. Food Chem.* **1996**, *44*, 701-705.
- (141) Miller, N. J.; Rice-Evans, C. A. The relative contributions of ascorbic acid and phenolic antioxidants to the total antioxidant activity of orange and apple fruit juices and black currant drink. *Food Chem.* **1997**, *60*, 331-337.
- (142) Mouly, P. P.; Gaydou, E. M.; Faure, R.; Estienne, J. M. Blood orange juice authentication using cinnamic acid derivatives. Variety differentiations associated with flavanone glycoside content. *J. Agr. Food Chem.* **1997**, *45*, 373-377.
- (143) Ghiselli, A.; Nardini, M.; Baldi, A.; Scaccini, C. Antioxidant activity of different phenolic fractions separated from an Italian red wine. *J. Agr. Food Chem.* **1998**, *46*, 361-367.
- (144) Vinson, J. A.; Hontz, B. A. Phenol antioxidant index: Comparative antioxidant effectiveness of red and white wines. *J. Agr. Food Chem.* **1995**, *43*, 401-403.
- (145) Simonetti, P.; Pietta, P.; Testolin, G. Polyphenol content and total antioxidant potential of selected Italian wines. *J. Agr. Food Chem.* **1997**, *45*, 1152-1155.

- (146) Cao, G.; Sofic, E.; Prior, R. L. Antioxidant capacity of tea and common vegetables. *J. Agr. Food Chem.* **1996**, *44*, 3426-3431.
- (147) Richelle, M.; Tavazzi, I.; Enslin, M.; Offord, E. A. Plasma kinetics in man of epicatechin from black chocolate. *Eur. J. Clin. Nutr.* **1999**, *53*, 22-26.
- (148) Serafini, M.; Ghiselli, A.; Ferro-Luzzi, A. In vivo antioxidant effect of green and black tea in man. *Eur. J. Clin. Nutr.* **1996**, *50*, 28-32.
- (149) Vinson, J. A.; Dabbagh, Y. A.; Serry, M. M.; Jang, J. Plant flavonoids, especially tea flavonols, are powerful antioxidants using an *in vitro* oxidation model for heart disease. *J. Agr. Food Chem.* **1995**, *43*, 2800-2802.
- (150) Vinson, J. A.; Dabbagh, Y. A. Tea phenols: antioxidant effectiveness of teas, tea components, tea fractions and their binding with lipoproteins. *Nutr. Res.* **1998**, *18*, 1067-1075.
- (151) Arts, I. C.; Hollman, P. C.; Kromhout, D. Chocolate as a source of tea flavonoids. *Lancet* **1999**, *354*, 488.
- (152) Waterhouse, A. L.; Shirley, J. R.; Donovan, J. L. Antioxidants in chocolate. *Lancet* **1996**, *348*, 834.
- (153) Rein, D.; Lotito, S.; Holt, R. R.; Keen, C. L.; Schmitz, H. H. et al. Epicatechin in human plasma: in vivo determination and effect of chocolate consumption on plasma oxidation status. *J. Nutr. Biochem.* **2000**, *130*, 2109S-2114S.
- (154) Richelle, M.; Huynh-Ba, T.; Tavazzi, I.; Mooser, V.; Enslin, M. et al. Antioxidant capacity and epicatechin bioavailability of polyphenolic-rich beverages (cocoa and teas). ACS Symposium Series 754; Parliament, T. H., Ho C.-T., Schieberle, P., Eds.; American Chemical Society: Washington, DC. **2000**, 102-110.
- (155) Prior, R. L.; Cao, G.; Martin, A.; Sofic, E.; McEwen, J. et al. Antioxidant capacity as influenced by total phenolic and anthocyanin content, maturity, and variety of *Vaccinium* species. *J. Agr. Food Chem.* **1998**, *46*, 2686-2693.
- (156) Arora, A.; Nair, M. G.; Strasburg, G. M. Antioxidant activities of isoflavones and their biological metabolites in a liposomal system. *Arch. Biochem. Biophys.* **1998**, *356*, 133-141.
- (157) Daglia, M.; Papetti, A.; Gregotti, C.; Berte, F.; Gazzani, G. *In vitro* antioxidant and *ex vivo* protective activities of green and roasted coffee. *J. Agr. Food Chem.* **2000**, *48*, 1449-1454.
- (158) Saija, A.; Trombetta, D.; Tomaino, D.; Lo Cascio, R.; Princi, P. et al. "In vitro" evaluation of the antioxidant activity and biomembrane interaction of the plant phenols oleuropein and hydroxytyrosol. *Int. J. Pharm.* **1998**, *166*, 123-133.
- (159) Vinson, J. A.; Hao, Y.; Su, X.; Zubik, L. Phenol antioxidant quantity and quality in foods: vegetables. *J. Agr. Food Chem.* **1998**, *46*, 3630-3634.
- (160) Vinson, J. A.; Jang, J.; Dabbagh, Y. A.; Serry, M. M.; Cai, S. Plant polyphenols exhibit lipoprotein-bound antioxidant activity using an *in vitro* oxidation model for heart disease. *J. Agr. Food Chem.* **1995**, *43*, 2798-2799.
- (161) Leenen, R.; Roodenburg, A. J. C.; Tijburg, L. B. M.; Wiseman, S. A. A single dose of tea with or without milk increases plasma antioxidant activity in humans. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2000**, *54*, 87-92.
- (162) Jang, M.; Cai, L.; Udeani, G. O. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science* **1997**, *275*, 218-221.
- (163) Dinkova-Kostova, A. T.; Abeygunawardana, C.; Talalay, P. Chemoprotective properties of phenylpropenoids, bis(benzylidene)cycloalkanones, and related Michael reaction acceptors: Correlation of potencies as phase 2 enzyme inducers and radical scavengers. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 5287-5296.
- (164) Ickes, G. R.; Fong, H. H. S.; Schiff, P. L., Jr.; Perdue, R. E., Jr.; Farnsworth, N. R. Antitumor activity and preliminary phytochemical examination of *Tagetes minuta* (Compositae). *J. Pharm. Sci.* **1973**, *62*, 1009-1011.
- (165) Wattenberg, L. W.; Coccia, J. B.; Galbraith, A. R. Inhibition of carcinogen-induced pulmonary and mammary carcinogenesis by chalcone administered subsequent to carcinogen exposure. *Cancer Lett.* **1994**, *83*, 165-169.
- (166) Igura, K.; Ohta, T.; Kuroda, Y.; Kaji, K. Resveratrol and quercetin inhibit angiogenesis in vitro. *Cancer Lett.* **2001**, *171*, 11-16.
- (167) Tanaka, T.; Makita, H.; Kawabata, K.; Mori, H.; Kakumoto, M. et al. Chemoprevention of azoxymethane-induced rat colon carcinogenesis by the naturally occurring flavonoids, diosmin and hesperidin. *Carcinogenesis* **1997**, *18*, 957-965.
- (168) Song, L. L.; Kosmeder, J. W., II.; Lee, S. K.; Gerhauser, C.; Lantvit, D. et al. Cancer chemopreventive activity mediated by 4'-bromoflavone, a potent inducer of phase II detoxification enzymes. *Cancer Res.* **1999**, *59*, 578-585.
- (169) Yang, K.; Lamprecht, S. A.; Liu, Y. Chemoprevention studies of the flavonoids quercetin and rutin in normal and azoxymethane-treated mouse colon. *Carcinogenesis* **2000**, *21*, 1655-1660.
- (170) Elangovan, V.; Sekar, N.; Govindasamy, S. Chemopreventive potential of dietary bioflavonoids against 20-methylcholanthrene-induced tumorigenesis. *Cancer Lett.* **1994**, *87*, 107-113.
- (171) Szliszka, E.; Czuba, Z. P.; Mazur, B.; Sedek, L.; Paradysz, A. et al. Chalcones enhance TRAIL-induced apoptosis in prostate cancer cells. *Int. J. Mol. Sci.* **2010**, *11*, 1-13.

- (172) Yo, Y.-T.; Shieh, G.-S.; Hsu, K.-F.; Wu, C.-L.; Shiau, A.-L. Licorice and licochalcone-A induce autophagy in LNCaP prostate cancer cells by suppression of Bcl-2 expression and the mTOR pathway. *J. Agr. Food Chem.* **2009**, *57*, 8266-8273.
- (173) Park, J.-H.; Lim, H. J.; Lee, K.-S.; Lee, S.; Kwak, H.-J. et al. Anti-proliferative effect of licochalcone A on vascular smooth muscle cells. *Biol. Pharm. Bull.* **2008**, *31*, 1996-2000.
- (174) Funakoshi-Tago, M.; Tago, K.; Nishizawa, C.; Takahashi, K.; Mashino, T. et al. Licochalcone A is a potent inhibitor of TEL-Jak2-mediated transformation through the specific inhibition of Stat3 activation. *Biochem. Pharmacol.* **2008**, *76*, 1681-1693.
- (175) Lee, C. K.; Son, S. H.; Park, K. K.; Park, J. H. Y.; Lim, S. S. et al. Licochalcone A inhibits the growth of colon carcinoma and attenuates cisplatin-induced toxicity without a loss of chemotherapeutic efficacy in mice. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2008**, *103*, 48-54.
- (176) Edwards, M. L.; Stermerick, D. M.; Sunkara, S. P. Chalcone derivatives useful in controlling growth of tumor tissue and their preparation. *Eur. Pat. Appl.* **1988**, 288794.
- (177) Hirano, T.; Gotoh, M.; Oka, K. Natural flavonoids and lignans are potent cytostatic agents against human leukemia HL-60 cells. *J. Agr. Food Chem.* **1997**, *45*, 4513.
- (178) Satomi, Y. Inhibitory effects of 3'-methyl-3-hydroxychalcone on proliferation of human malignant tumor cells and on skin carcinogenesis. *Int. J. Cancer* **1993**, *55*, 506-514.
- (179) So, F. V.; Guthrie, N.; Chambers, A. F.; Carroll, K. K. Inhibition of estrogen receptor-positive MCF-7 human breast cancer cell proliferation by flavonoids in the presence and absence of excess estrogen. *Cancer Lett.* **1997**, *112*, 127-133.
- (180) Yit, C. C.; Das, N. P. Cytotoxic effect of butein on human colon adenocarcinoma cell proliferation. *Cancer Lett.* **1994**, *82*, 65-72.
- (181) Yamamoto, S.; Aizu, E.; Jiang, H.; Nakadate, T.; Kiyoto, I. et al. The potent anti-tumor-promoting agent isoliquiritigenin. *Carcinogenesis* **1991**, *12*, 317-323.
- (182) Yamazaki, S.; Morita, T.; Endo, H.; Hamamoto, T.; Baba, M. et al. Isoliquiritigenin suppresses pulmonary metastasis of mouse renal cell carcinoma. *Cancer Lett.* **2002**, *183*, 23-30.
- (183) Jung, J. I.; Lim, S. S.; Choi, H. J.; Cho, H. J.; Shin, H. K. et al. Isoliquiritigenin induces apoptosis by depolarizing mitochondrial membranes in prostate cancer cells. *J. Nutr. Biochem.* **2006**, *17*, 689-696.
- (184) Hsu, Y. L.; Kuo, P. L.; Chiang, L. C.; Lin, C. C. Isoliquiritigenin inhibits the proliferation and induces the apoptosis of human non-small cell lung cancer A549 cells. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **2004**, *31*, 414-418.
- (185) Ma, J.; Fu, N. Y.; Pang, D. B.; Wu, W. Y.; Xu, A. L. Apoptosis induced by isoliquiritigenin in human gastric cancer MGC-803 cells. *Planta Med.* **2001**, *67*, 754-757.
- (186) Hsu, Y. L.; Kuo, P. L.; Lin, C. C. Isoliquiritigenin induces apoptosis and cell cycle arrest through p53-dependent pathway in Hep G2 cells. *Life Sci.* **2005**, *77*, 279-292.
- (187) Iwashita, K.; Kobori, M.; Yamaki, K.; Tsushida, T. Flavonoids inhibit cell growth and induce apoptosis in B16 melanoma 4A5 cells. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2000**, *64*, 1813-1820.
- (188) Zhou, J.; Geng, G.; Batist, G.; Wu, J. H. Syntheses and potential anti-prostate cancer activities of ionone-based chalcones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1183-1186.
- (189) Yun, J. M.; Kweon, M. H.; Kwon, H.; Hwang, J. K.; Mukhtar, H. Induction of apoptosis and cell cycle arrest by a chalcone panduratin A isolated from *Kaempferia pandurata* in androgenindependent prostate cancer cells PC3 and DU145. *Carcinogenesis* **2006**, *27*, 1454-1564.
- (190) Fu, Y.; Hsieh, T. C.; Guo, J.; Kunicki, J.; Lee, M. Y. et al. Licochalcone-A, a novel flavonoid isolated from licorice root (*Glycyrrhiza glabra*) causes G2 and late-G1arrests in androgen-independent PC3 prostate cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2004**, *322*, 263-270.
- (191) Lee, Y. M.; Lim, Y.; Choi, H. J.; Jung, J. I.; Chung, W. Y. et al. Induction of cell cycle arrest in prostate cancer cells by the dietary compound isoliquiritigenin. *J. Med. Food* **2009**, *12*, 8-14.
- (192) Desmulle, L.; Bellahcene, A.; Dhooge, W.; Comhaire, F.; Roelens, F. et al. Antiproliferative properties of prenylated flavonoids from hops (*Humulus lupulus*) in prostate cancer cell lines. *Phytomedicine* **2006**, *13*, 732-734.
- (193) Achanta, G.; Modzelewska, A.; Feng, L.; Khan, S. R.; Huang, P. A boronic-chalcone derivative exhibits potent anticancer activity through inhibition of the proteasome. *Mol. Pharmacol.* **2006**, *70*, 426-433.
- (194) Kumar, S. K.; Hager, E.; Pettit, C.; Gurulingappa, H.; Davidson, N. E. et al. Design, synthesis, and evaluation of novel boronic-chalcone derivatives as antitumor agents. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2813-2815.
- (195) Stermitz, F. R.; Adamovics, J. A.; Geigert, J. Synthesis and photoreactions of sorbophenones. A photochemical synthesis of flavone. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1593-1595.
- (196) Dimmock, J. R.; Kumar, P. Anticancer and cytotoxic properties of Mannich bases. *Curr. Med. Chem.* **1997**, *4*, 1-22.
- (197) Dimmock, J. R.; Kandepu, N. M.; Hetherington, M.; Quail, J. W.; Pugazhenth, U. et al. Cytotoxic activities of Mannich bases of chalcones and related compounds. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1014-1026.

- (198) Cardenas, M.; Marder, M.; Blank, V. C.; Roguin, L. P. Antitumor activity of some natural flavonoids and synthetic derivatives on various human and murine cancer cell lines. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2966.
- (199) Blank, V. C.; Poli, C.; Marder, M.; Roguin, L. P. Antiproliferative activity of various flavonoids and related compounds: additive effect of interferon- α g2b. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 133-136.
- (200) Hayashi, T.; Uchida, K.; Hayashi, K.; Niwayama, S.; Morita, N. A cytotoxic flavone from *Scoparia dulcis* L. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 4849-4851.
- (201) Double, J. A.; Bibby, M. C.; Loadman, P. M. Pharmacokinetics and anti-tumour activity of LM985 in mice bearing transplantable adenocarcinomas of the colon. *Br. J. Cancer* **1986**, *54*, 595-600.
- (202) Beutler, J. A.; Cardellina, J. H.; Lin, C. M.; Hamel, E.; Cragg, G. M. et al. Centaureidin, a cytotoxic flavone from *Polymnia fruticosa*, inhibits tubulin polymerization. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 581.
- (203) Beutler, J. A.; Hamel, E.; Vlietinck, A. J.; Haemers, A.; Rajan, P. et al. Structure-activity requirements for flavone cytotoxicity and binding to tubulin. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2333-2338.
- (204) Kupchan, S. M.; Knox, J. R.; Udayamurthy, M. S. Tumor inhibitors: 8-eupatorin, new cytotoxic flavone from *Eupatorium semiserratum*. *J. Pharm. Sci.* **1965**, *54*, 929-932.
- (205) Kupchan, S. M.; Sigel, C. W.; Knox, J. R.; Udayamurthy, M. S. Tumor inhibitors. XXXVI. Eupatin and eupatoretin, two cytotoxic flavonols from *Eupatorium semiserratum*. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1460-1463.
- (206) Kupchan, S. M.; Bauerschmidt, E. Tumor inhibitors. LXII. Cytotoxic flavonols from *Baccharis sarothroides*. *Phytochemistry* **1971**, *10*, 664-666.
- (207) Kandaswami, C.; Perkins, E.; Soloniuk, D. S.; Drzewiecki, G.; Middleton, E. Antiproliferative effects of citrus flavonoids on a human squamous cell carcinoma in vitro. *Cancer Lett.* **1991**, *56*, 147-152.
- (208) Pouget, C.; Fagnere, C.; Basly, J.-P.; Leveque, H.; Chulia, A.-J. Synthesis and structure of flavan-4-ols and 4-methoxyflavans as new potential anticancer drugs. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6047-6052.
- (209) Wähälä, K.; Koskimies, J. K.; Mesilaakso, M.; Salakka, A. K.; Leino, T. K. et al. The synthesis, structure and anticancer activity of *cis*- and *trans*-4',7-dihydroxyisoflavan-4-ols. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7690.
- (210) Walczak, H.; Miller, R. E.; Ariail, K.; Gliniak, B.; Griffith, T. S. et al. Tumoricidal activity of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in vivo. *Nat Med.* **1999**, *5*, 157-163.
- (211) Ashkenazi, A.; Pai, R. C.; Fong, S.; Leung, S.; Lawrence, D. A. et al. Safety and antitumor activity of recombinant soluble Apo2 ligand. *J Clin Invest* **1999**, *104*, 155-162.
- (212) Ichikawa, K.; Liu, W.; Zhao, L.; Wang, Z.; Liu, D. et al. Tumoricidal activity of a novel anti-human DR5 monoclonal antibody without hepatocyte cytotoxicity. *Nat. Med.* **2001**, *7*, 954-960.
- (213) Pukac, L.; Kanakaraj, P.; Humphreys, R.; Alderson, R.; Bloom, M. et al. HGS-ETR1, a fully human TRAIL-receptor 1 monoclonal antibody, induces cell death in multiple tumour types *in vitro* and *in vivo*. *Br. J. Cancer* **2005**, *92*, 1430-1441.
- (214) Zhang, L.; Fang, B. Mechanisms of resistance to TRAIL-induced apoptosis in cancer. *Cancer Gene Ther* **2005**, *12*, 228-237.
- (215) Yoshida, T.; Horinaka, M.; Takara, M.; Tsuchihashi, M.; Mukai, N. et al. Combination of isoliquiritigenin and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand induces apoptosis in colon cancer HT29 cells. *Environ. Health Prev. Med.* **2008**, *13*, 281-287.
- (216) Kim, N. Butein sensitizes human leukemia cells to apoptosis induced by tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand (TRAIL). *Arch. Pharm. Res.* **2008**, *31*, 1179-1186.
- (217) Sedlacek, H. H.; Czech, J.; Naik, R.; Kaur, G.; Worland, P. et al. Flavopiridol (L86 8275; NSC 649890), a new kinase inhibitor for tumor therapy. *Int. J. Oncol.* **1996**, *9*, 1143-1168.
- (218) Cushman, M.; Zhu, H.; Geahlen, R. L.; Kraker, A. J. Synthesis and Biochemical Evaluation of a Series of Aminoflavones as Potential Inhibitors of Protein-Tyrosine Kinases p56lck, EGFR, and p60v-src. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3353-3362.
- (219) Campbell, D. R.; Kurzer, M. S. Flavonoid inhibition of aromatase enzyme activity in human preadipocytes. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **1993**, *46*, 381-388.
- (220) Ibrahim, A.-R.; Abul-Haji, Y. J. Aromatase inhibition by flavonoids. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **1990**, *37*, 257-260.
- (221) Yamashita, Y.; Kawada, S.; Nakano, H. *Biochem. Pharmacol.* **1990**, *39*, 737.
- (222) Ferriola, P.; Cody, V.; Middleton, E. J. Protein kinase C inhibition by plant flavonoids : Kinetic mechanisms and structure-activity relationships. *Biochem. Pharmacol.* **1989**, *38*, 1617-1624.
- (223) Pouget, C.; Fagnere, C.; Basly, J.-P.; Habrioux, G.; Chulia, A. J. New aromatase inhibitors. Synthesis and inhibitory activity of pyridinyl-Substituted flavanone derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1059-1061.
- (224) Adlercreutz, H.; Bannwart, C.; Wahala, K.; Makela, T.; Brunow, G. et al. Inhibition of human aromatase by mammalian lignans and isoflavonoid phytoestrogens. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **1993**, *44*, 147-153.
- (225) Kellis, J. T., Jr.; Vickery, L. E. Inhibition of human estrogen synthetase (aromatase) by flavones. *Science* **1984**, *225*, 1032-1034.

- (226) Le Bail, J. C.; Laroche, T.; Marre-Fournier, F.; Habrioux, G. Aromatase and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibition by flavonoids. *Cancer Lett.* **1998**, *133*, 101-106.
- (227) Makela, S.; Poutanen, M.; Kostian, M. L.; Lehtimaki, N.; Strauss, L. et al. Inhibition of 17-hydroxysteroid oxidoreductase by flavonoids in breast and prostate cancer cells. *Proc. Soc. Experim. Biol. Med.* **1998**, *217*, 310-316.
- (228) Freedman, L.; Merritt, A. J. Citrus flavonoid complex: chemical fractionation and biological activity. *Science* **1963**, *139*, 344-345.
- (229) Rusznyak, I.; Szent-Gyorgyi, A. Vitamin P: flavanols as vitamins. *Nature* **1936**, *138*, 27.
- (230) Vickery, H. B.; Nelson, E. M.; Almquist, H. J.; Elvehjem, C. A. Term "vitamin P" recommended to be discontinued. *Science* **1950**, *112*, 628.
- (231) Pace-Asciak, C. R.; Hahn, S.; Diamandis, E. P.; Soleas, G.; Goldberg, D. M. The red wine phenolics trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation in eicosanoid synthesis: implication for protection against coronary heart disease. *Clin. Chim. Acta* **1995**, *235*, 207-219.
- (232) Geroulakos, G.; Nicolaidis, A. N. Controlled studies of Daflon 500 mg in chronic venous insufficiency. *Angiology* **1994**, *45*, 549-553.
- (233) Geleijnse, J. M.; Launer, L. J.; Van der Kuip, D. A.; Hofman, A.; Witteman, J. C. Inverse association of tea and flavonoid intakes with incident myocardial infarction: the Rotterdam study. *Am. J. Clin. Nutr.* **2002**, *75*, 880-886.
- (234) Chin-Dusting, J. P. F.; Fisher, L. J.; Lewis, T. V.; Piekarska, A.; Nestel, P. J. et al. The vascular activity of some isoflavone metabolites: implications for a cardioprotective role. *Br. J. Pharm.* **2001**, *133*, 595-605.
- (235) Farnsworth, N. R.; Bingel, A. S.; Cordell, G. A.; Crane, F. A.; Fong, H. H. S. Potential value of plants as sources of new antifertility agents. II. *J. Pharm. Sci.* **1975**, *64*, 717-754.
- (236) Biggers, J. D.; Curnow, D. H. Estrogenic activity of subterranean clover. I. Estrogenic activity of genistein. *Biochem. J.* **1954**, *58*, 278-282.
- (237) Bradbury, R. B.; White, D. E. Chemistry of subterranean clover. I. Isolation of formononetin and genistein. *J. Chem. Soc.* **1951**, 3447-3449.
- (238) Martin, G. J. Phosphorylated hesperidin. *Science* **1953**, *117*, 363.
- (239) Cheng, E. W. K.; Yoder, L.; Story, C. D.; Burroughs, W. Estrogenic activity of some naturally occurring isoflavones. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1955**, *61*, 652-659.
- (240) Cheng, E. W.-K.; Yoder, L.; Story, C. D.; Burroughs, W. Estrogenic activity of some isoflavone derivatives. *Science* **1954**, *120*, 575-576.
- (241) Wong, E.; Flux, D. S. Estrogenic activity of red clover isoflavones and some of their degradation products. *J. Endocrinol.* **1962**, *24*, 341-348.
- (242) Lau-Cam, C. A.; Chan, H. H. Flavonoids of Myricaceae plants. I. Flavonoids from *Comptonia peregrina*. *Phytochemistry* **1973**, *12*, 1829.
- (243) Wagner, H.; Seligmann, O.; Hoerhammer, L.; Seitz, M.; Sonnenbichler, J. Structure of silychristin, a second silymarin isomer from *Silybum marianum*. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *22*, 1895-1899.
- (244) Menkin, V. Antiinflammatory activity of some water-soluble bioflavonoids. *Am. J. Physiol.* **1959**, *196*, 1205-1210.
- (245) Galati, E. M.; Monforte, M. T.; Kirjavainen, S.; Forestieri, A. M.; Trovato, A. et al. Biological effects of hesperidin, a citrus flavonoid (Note I): Antiinflammatory and analgesic activity. *Farmaco* **1994**, *40*, 709-712.
- (246) Tordera, M.; Ferrandiz, M. L.; Alcaraz, M. J. Influence of antiinflammatory flavonoids on granulation and arachidonic acid release in rat neutrophils. *Z. Naturforsch. Teil C* **1994**, *49*, 235-240.
- (247) Hsieh, H.-K.; Lee, T.-H.; Wang, J.-P.; Wang, J.-J.; Lin, C.-N. Synthesis and anti-inflammatory effect of chalcones and related compounds. *Pharm. Res.* **1998**, *15*, 39-46.
- (248) Sogawa, S.; Nihro, Y.; Ueda, H.; Izumi, A.; Miki, T. et al. 3,4-Dihydroxychalcones as potent 5-lipoxygenase and cyclooxygenase inhibitors. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3904-3909.
- (249) Wie, M. B.; Chob, Y. J.; Jhoob, W. K.; Kimb, H. C. Phenidone attenuates oxygen/glucose deprivation-induced neurotoxicity by antioxidant and antiapoptotic action in mouse cortical cultures. *Neurosci. Lett.* **1999**, *272*, 91-94.
- (250) Schinor, E. C.; Salvador, M. J.; Ito, I. Y.; Dias, D. A. Evaluation of the antimicrobial activity of crude extracts and isolated constituents from *Chresta scapigera*. *Braz. J. Microbiol.* **2007**, *38*, 145-149.
- (251) Cui, L.; Ma, X.; Sato, K.; Okuma, K.; Tenover, F. C. et al. Cell wall thickening is a common feature of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *J. Clin. Microbiol.* **2003**, *41*, 5-14.
- (252) Hiramatsu, K.; Aritaka, N.; Hanaki, H.; Kawasaki, S.; Hosoda, Y. et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* **1997**, *350*, 1670-1673.
- (253) Wootton, M.; Howe, R. A.; Walsh, T. R.; Bennett, P. M.; MacGowan, A. P. In vitro activity of 21 antimicrobials against vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA) and hetero VRSA (hVRSA). *J. Antimicrob. Chemother.* **2002**, *50*, 755-766.

- (254) Klein, E.; Smith, D. L.; Laxminarayan, R. Hospitalizations and deaths caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, United States, 1999–2005. *Emerg. Infect. Dis.* **2007**, *13*, 1840-1846.
- (255) Ankhilwala, M. D. Studies on flavonoids. Part II. Synthesis and antimicrobial activity of 8-bromo-7-n-butoxy-6-nitroflavones, -flavonols and -flavanones. *J. Indian Chem. Soc.* **1990**, *67*, 913-915.
- (256) Ankhilwala, M. D.; Naik, H. B. Flavonoids: 7-n-butoxy-6-nitro/H-flavones, flavonols, and flavanones. *J. Institut. Chem.* **1990**, *62*, 223-224.
- (257) Alvarez, M. A.; Debattista, N. B.; Pappano, N. B. Antimicrobial activity and synergism of some substituted flavonoids. *Folia Microbiol.* **2008**, *53*, 23-28.
- (258) Faizi, S.; Siddiqi, H.; Bano, S.; Naz, A.; Mazhar, K. et al. Antibacterial and antifungal activities of different parts of *Tagetes patula*: preparation of patuletin derivatives. *Pharm. Biol.* **2008**, *46*, 309-320.
- (259) Alvarez, M. D. L. A.; Debattista, N. B.; Pappano, N. B. Synergism of flavonoids with bacteriostatic action against *Staphylococcus aureus* ATCC 25 923 and *Escherichia coli* ATCC 25 922. *Biocell* **2006**, *30*, 39-42.
- (260) Sato, Y.; Suzuki, S.; Nishikawa, T.; Kihara, M.; Shibata, H. et al. Phytochemical flavones isolated from *Scutellaria barbata* and antibacterial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Ethnopharmacol.* **2000**, *72*, 483-488.
- (261) Higuchi, T.; Sato, Y.; Murasugi, S. Use of flavone derivatives for induction of β -lactam-sensitivity of MRSA. *U.S. patent 6,294,526 B1* **2001**.
- (262) Sato, Y.; Shibata, H.; Arakaki, N.; Higuti, T. 6,7-Dihydroxyflavone dramatically intensifies the susceptibility of methicillin-resistant or -sensitive *Staphylococcus aureus* to β -lactams. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, *48*, 1357-1360.
- (263) Ansari, F. L.; Baseer, M.; Iftikhar, F.; Kulsoom, S.; Ullah, A. et al. Microwave assisted synthesis, antibacterial activity against *Bordetella bronchiseptica* of a library of 3'-hydroxyaryl and heteroaryl chalcones and molecular descriptors-based SAR. *ARKIVOC* **2009**, 318-332.
- (264) Alcaraz, L. E.; Blanco, S. E.; Puig, O. N.; Tomas, F.; Ferretti, F. H. Antibacterial activity of flavonoids against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *J. Theor. Biol.* **2000**, *205*, 231-240.
- (265) Kaul, T. N.; Middleton, E. J.; Ogra, P. L. Antiviral effects of flavonoids on human viruses. *J. Med. Virol.* **1985**, *15*, 71-79.
- (266) Chermann, J. C.; Barre-Sinoussi, F.; Dauguet, C.; Brun-Vezinet, F.; Rouzioux, C. et al. Isolation of a new retrovirus in a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome. *Antibiot. Chemother.* **1983**, *32*, 48-53.
- (267) Gallo, R. C.; Salahuddin, S. Z.; Popovic, M.; Shearer, G. M.; Kaplan, M. et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* **1984**, *224*, 500-503.
- (268) Sarin, P. S. Molecular pharmacologic approaches to the treatment of AIDS. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1988**, *28*, 411-428.
- (269) Hu, C. Q.; Chen, K.; Shi, Q.; Kilkuskie, R. E.; Cheng, Y. C. et al. Anti-aids agents, 10. Acacetin-7-O-b-D-galactopyranoside, an anti-HIV principle from *Chrysanthemum morifolium* and a structure-activity correlation with some related flavonoids. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 42-51.
- (270) Ono, K.; Nakane, H. Mechanisms of inhibition of various cellular DNA and RNA polymerases by several flavonoids. *J. Biochem.* **1990**, *108*, 609-613.
- (271) Ono, K.; Nakane, H.; Fukushima, M.; Chermann, J. C.; Barre-Sinoussi, F. Inhibition of reverse transcriptase activity by a flavonoid compound, 5,6,7-trihydroxyflavone. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1989**, *160*, 982-987.
- (272) Ono, K.; Nakane, H.; Fukushima, M.; Chermann, J. C.; Barre-Sinoussi, F. Differential inhibitory effects of various flavonoids on the activities of reverse transcriptase and cellular DNA and RNA polymerases. *Eur. J. Biochem.* **1990**, *190*, 469-476.
- (273) Basile, A.; Giordano, S.; Lopez-Saez, J. A.; Cobiánchi, R. C. Antibacterial activity of pure flavonoids isolated from mosses. *Phytochemistry* **1999**, *52*, 1479-1482.
- (274) Lopez, S. N.; Castelli, M. V.; Zacchino, S. A.; Dominguez, J. N.; Lobo, G. et al. In vitro antifungal evaluation and structure-activity relationships of a new series of chalcone derivatives and synthetic analogues, with inhibitory properties against polymers of the fungal cell wall. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1999-2013.
- (275) Sivakumar, P. M.; Kumar, T. M.; Doble, M. Antifungal activity, mechanism and QSAR studies on chalcones. *Chem. Biol. Drug Des.* **2009**, *74*, 68-79.
- (276) Sato, M.; Tsuchiya, H.; Akagiri, M.; Fujiwara, S.; Fujii, T. et al. Growth inhibitory properties of chalcones to *Candida*. *Lett. Appl. Microbiol.* **1994**, *18*, 53-55.
- (277) Tsuchiya, H.; Sato, M.; Akagiri, M.; Takagi, N.; Tanaka, T. et al. Anti-*Candida* activity of synthetic hydroxychalcones. *Pharmazie* **1994**, *49*, 756-758.
- (278) Svetaz, L.; Tapia, A.; Lopez, S. N.; Furlan, R. L. E.; Petenatti, E. et al. Antifungal chalcones and new caffeic acid esters from *Zuccagnia punctata* acting against soybean infecting fungi. *J. Agr. Food Chem.* **2004**, *52*, 3297-3300.

- (279) Gafner, S.; Wolfender, J.-L.; Mavi, S.; Hostettmann, K. Antifungal and antibacterial chalcones from *Myrica serrata*. *Planta Med.* **1996**, *62*, 67-69.
- (280) Jayasinghe, L.; Balasooriya, B. A. I. S.; Padmini, W. C.; Hara, N.; Fujimoto, Y. Geranyl chalcone derivatives with antifungal and radical scavenging properties from the leaves of *Artocarpus nobilis*. *Phytochemistry* **2004**, *65*, 1287-1290.
- (281) Weidenborner, M.; Hindorf, H.; Jha, H. C.; Tsotsonos, P. Antifungal activity of flavonoids against storage fungi of the genus *Aspergillus*. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 1103-1105.
- (282) O'Neill, T. M.; Mansfield, J. W. Antifungal activity of hydroxyflavans and other flavonoids. *Trans. B. Mycol. Soc* **1982**, *79*, 229-237.
- (283) Vatkar, B. S.; Pratapwar, A. S.; Tapas, A. R.; Butle, S. R.; Tiwari, B. Synthesis and antimicrobial activity of some flavanone derivatives. *Int. J. ChemTech Res.* **2010**, *2*, 504-508.
- (284) Ding, Y.; Yang, G.-F. Syntheses and fungicidal activity of flavanone derivatives with substitution in B ring. *Chin. J. Appl. Chem.* **2001**, *18*, 785-789.
- (285) Chowdhury, A.; Mukherjee, N.; Adityachaudhury, N. Sensitivity of some plant pathogenic fungi towards plant metabolites. Antifungal activity of some chalcones, dihydrochalcones, and flavanones. *Experientia* **1974**, *30*, 1022-1024.
- (286) Danelutte, A. P.; Lago, J. H. G.; Young, M. C. M.; Kato, M. J. Antifungal flavanones and prenylated hydroquinones from *Piper crassinervium* Kunth. *Phytochemistry* **2003**, *64*, 555-559.
- (287) Pinkas, J.; Lavie, D.; Chorin, M. Fungistatic constituents in citrus varieties resistant to the mal-secco disease. *Phytochemistry* **1968**, *7*, 169-174.
- (288) Aponte, J. C.; Verastegui, M.; Malaga, E.; Zimic, M.; Quiliano, M. et al. Synthesis, cytotoxicity, and anti-*Trypanosoma cruzi* activity of new chalcones. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6230-6234.
- (289) Liu, M.; Wilairat, P.; Croft, S. L.; Tan, A. L.-C.; Go, M.-L. Structure activity relationships of antileishmanial and antimalarial chalcones. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2729-2738.
- (290) Lunardi, F.; Guzela, M.; Rodriguez, A. T.; Correa, R.; Eger-Mangrich, I. et al. Trypanocidal and leishmanicidal properties of substitution-containing chalcones. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, *47*, 1449-1451.
- (291) Khabnadideh, S.; Pez, D.; Musso, A.; Brun, R.; Perez, L. M. R. et al. Design, synthesis and evaluation of 2,4-diaminoquinazolines as inhibitors of trypanosomal and leishmanial dihydrofolate reductase. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2637-2649.
- (292) Sivakumar, P. M.; Priya, S.; Doble, M. Synthesis, biological evaluation, mechanism of action and Quantitative Structure-Activity Relationship studies of chalcones as antibacterial agents. *Chem. Biol. Drug Des.* **2009**, *73*, 403-415.
- (293) Ansari, F. L.; Nazir, S.; Noureen, H.; Mirza, B. Combinatorial synthesis and antibacterial evaluation of an indexed chalcone library. *Chem. Biodiv.* **2005**, *2*, 1656-1664.
- (294) White, T. C.; Marr, K. A.; Bowdenn, R. A. Clinical, cellular, and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance. *Clin. Microbiol. Rev* **1998**, *11*, 382-402.
- (295) Georgopapadakou, N. H. Antifungals: mechanism of action and resistance, established and novel drugs. *Curr. Opin. Microbiol.* **1998**, *1*, 547-557.
- (296) Groll, A. H.; De Lucca, A. J.; Walsh, T. J. Emerging targets for the development of novel antifungal therapeutics. *Trends Microbiol.* **1998**, *6*, 117-124.
- (297) DiDomenico, B. Novel antifungal drugs. *Curr. Opin. Microbiol.* **1999**, *2*, 509-515.
- (298) Rabinovich, D.; Shakked, Z. Optical induction in chiral crystals. I. The crystal and molecular structures of 4,4'-dimethylchalcone. *Acta Cryst.* **1974**, *B30*, 2829.
- (299) ElSohly, H. N.; Joshi, A. S.; Nimrod, A. C.; Walker, L. A.; Clark, A. M. Antifungal chalcones from *Maclura tinctoria*. *Planta Med.* **2001**, *67*, 87-89.
- (300) Chandrasekhar, S.; Vijeender, K.; Reddy, K. V. New synthesis of flavanones catalyzed by L-proline. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6991-6993.
- (301) Ooghe, W. C.; Ooghe, S. J.; Detavernier, C. M.; Huyghebaert, A. Characterization of orange juice (*Citrus sinensis*) by polymethoxylated flavones. *J. Agr. Food Chem.* **1994**, *42*, 2191- 2195.
- (302) Gaydou, E. M.; Bianchini, J. P.; Randriamiharisoa, R. P. Orange and mandarin peel oils differentiation using polymethoxylated flavone composition. *J. Agr. Food Chem.* **1987**, *35*.
- (303) Maradufu, A.; Ouma, J. H. A new chalcone as a natural molluscicide from *Polygonum senegalense*. *Phytochemistry* **1978**, *17*, 823-824.
- (304) Horowitz, R. M.; Gentili, B. Taste and structure in phenolic glycosides. *J. Agr. Food Chem.* **1969**, *17*, 696-700.
- (305) Krbecek, L.; Inglett, G. E.; Holik, M.; Dowling, B.; Wagner, R. et al. Dihydrochalcones. Synthesis of potential sweetening agents. *J. Agr. Food Chem.* **1968**, *16*, 108-112.
- (306) Fisher, J. F. A high-pressure liquid chromatographic method for the quantitation of neohesperidin dihydrochalcone. *J. Agr. Food Chem.* **1977**, *25*, 682-683.

- (307) Guadagni, D. G.; Maier, V. P.; Turnbaugh, J. G. Effect of neodiosmin on threshold and bitterness of limonin in water and orange juice. *J. Food Sci.* **1976**, *41*, 681-684.
- (308) Botta, B.; Vinciguerra, V.; De Rosa, M. C.; Scurria, R.; Carbonetti, A. et al. Studies in cell suspension cultures of *Cassia didymobotrya*. Part III. The biotransformation of chalcones to flavones and biflavonones. *Heterocycles* **1989**, *29*, 2175-2183.
- (309) Botta, B.; Vitali, A.; Menendez, P.; Misiti, D.; Delle Monache, G. Prenylated flavonoids: pharmacology and biotechnology. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 713-739.
- (310) Hnawia, E.; Thoison, O.; Gueritte-Voegelein, F.; Bourret, D.; Sevenet, T. Plants from New Caledonia. Part 133. A geranyl-substituted flavonol from *Macaranga vedeliana*. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 2367-2368.
- (311) Sun, J. Y.; Hano, Y.; Nomura, T. Constituents of the cultivated mulberry tree. Part XL. The structure of sanggenone Q, a new Diels-Alder type adduct from *Morus mongolica* Schneider. *Heterocycles* **1989**, *29*, 195-202.
- (312) Phillips, W. R.; Baj, N. J.; Gunatilaka, A. A. L.; Kingston, D. G. I. C-Geranyl compounds from *Mimulus clevelandii*. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 495-497.
- (313) Lincoln, D. E.; Walla, M. D. Flavonoids from *Diplacus aurantiacus* leaf resin. *Biochem. Syst. Ecol.* **1986**, *14*, 195-198.
- (314) Yakushijin, K.; Shibayama, K.; Murata, H.; Furukawa, H. New prenylflavanones from *Hernandia nymphaefolia* (Presl) Kubitzki. *Heterocycles* **1980**, *14*, 397-401.
- (315) Barrett, M. L.; Scutt, A. M.; Evans, F. J. Cannflavin A and B, prenylated flavones from *Cannabis sativa* L. *Experientia* **1986**, *42*, 452-453.
- (316) Huang, L.; Fullas, F.; McGivney, R. J.; Brown, D. M.; Wani, M. C. et al. A new prenylated flavonol from the root of *Petalostemon purpureus*. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 290-292.
- (317) Seshadri, T. R. Recent developments in the chemistry of flavonoids. *Tetrahedron* **1959**, *6*, 169-200.
- (318) Sohn, H.-Y.; Son, K. H.; Kwon, C.-S.; Kwon, G.-S.; Kang, S. S. Antimicrobial and cytotoxic activity of 18 prenylated flavonoids isolated from medicinal plants: *Morus alba* L., *Morus mongolica* Schneider, *Broussonetia papyrifera* (L.) Vent, *Sophora flavescens* Ait and *Echinosophora koreensis* Nakai. *Phytomedicine* **2004**, *11*, 666-672.
- (319) Nikaido, T.; Ohmoto, T.; Kinoshita, T.; Sankawa, U.; Delle Monache, F. et al. Inhibition of cAMP phosphodiesterase in medicinal plants. Part XVI. Inhibition of adenosine 3',5'-cyclic monophosphate phosphodiesterase by flavonoids. III. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 1392-1395.
- (320) Wang, Y.; Tan, W.; Li, W. Z.; Li, Y. A facile synthetic approach to prenylated flavanones: first total syntheses of (±)-bonannione A and (±)-sophoraflavanone A. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 196-199.
- (321) Shirataki, Y.; Endo, M.; Yokoe, I.; Komatsu, M. Studies on the constituents of *Sophora* species. XVIII. Constituents of the root of *Sophora tomentosa* L. (3). *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 2859-2863.
- (322) Shirataki, Y.; Yokoe, I.; Endo, M.; Komatsu, M. Determination of C-6 or C-8 substituted flavanone using carbon-13-proton long range coupling and the revised structures of some flavanones. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 444-447.
- (323) Cole, J. R.; Torrance, S. J.; Wiedhopf, R. M.; Arora, S. K.; Bates, R. B. Uvaretin, a new antitumor agent from *Uvaria acuminata* (Annonaceae). *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1852-1855.
- (324) Hufford, C. D.; Lasswell, W. L., Jr. Antimicrobial activities of constituents of *Uvaria chamae*. *Lloydia* **1978**, *41*, 156-160.
- (325) Hufford, C. D.; Oguntimein, B. O. Dihydrochalcones from *Uvaria angolensis*. *Phytochemistry* **1980**, *19*, 2036-2038.
- (326) Muhammad, I.; Waterman, P. G. Chemistry of the Annonaceae. Part 18. Benzylated indoles and dihydrochalcones in *Uvaria angolensis* from Tanzania. *J. Nat. Prod.* **1985**, *48*, 571-580.
- (327) Nkunya, M. H. H. 7-Methyljuglone, diuaretin, and benzyl benzoates from the root bark of *Uvaria kirkii*. *J. Nat. Prod.* **1985**, *48*, 999-1000.
- (328) Nkunya, M. H. H.; Weenen, H.; Renner, C.; Waibel, R.; Achenbach, H. Benzylated dihydrochalcones from *Uvaria leptocladon*. *Phytochemistry* **1993**, *32*, 1297-1300.
- (329) Tammami, B.; Torrance, S. J.; Fabela, F. V.; Wiedhopf, R. M.; Cole, J. R. Preliminary investigation of *Croton californicus* var. *tenuis* and *Uvaria kirkii*: a xanthone and a benzylidihydrochalcone. *Phytochemistry* **1977**, *16*, 2040.
- (330) Nkunya, M. H. H.; Weenen, H.; Bray, D. H.; Mgani, Q. A.; Mwasumbi, L. B. Antimalarial activity of Tanzanian plants. 3. Antimalarial activity of tanzanian plants and their active constituents: the genus *Uvaria*. *Planta Med.* **1991**, *57*, 341-343.
- (331) Makangara, J. J.; Jonker, S. A.; Nkunya, M. H. H. A novel phenanthrenolide and C-benzyl dihydrochalcones from *Uvaria puguensis*. *Nat. Prod. Lett.* **2002**, *16*, 267-272.
- (332) Ichimaru, M.; Nakatani, N.; Takahashi, T.; Nishiyama, Y.; Moriyasu, M. et al. Cytotoxic C-benzylated dihydrochalcones from *Uvaria acuminata*. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 138-141.

- (333) Lasswell, W. L., Jr.; Hufford, C. D. Cytotoxic C-benzylated flavonoids from *Uvaria chamae*. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1295-1302.
- (334) Walsh, C.; Wright, G. Introduction: Antibiotic Resistance. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 391-393.
- (335) Addinall, S. G.; Holland, B. The tubulin ancaster, FtsZ, draughtsman, designer and driving force for bacterial cytokinesi. *J. Mol. Biol.* **2002**, *318*, 219-236.
- (336) Margolin, W. Bacterial Division: The Fellowship of The Ring. *Curr. Biol.* **2003**, *13*, R16-R18.
- (337) Romberg, L.; Levin, P. A. Assembly dynamics of the bacterial cell division protein FtsZ: Poised at the edge of stability. *Annu. Rev. Microbiol.* **2003**, *57*, 125-154.
- (338) Errington, J.; Daniel, R. A.; Scheffers, D.-J. Cytokinesis in bacteria. *Microb. Mol. Biol. Rev.* **2003**, *67*.
- (339) Weiss, D. S. Bacterial cell division and the septal ring. *Mol. Biol.* **2004**, *54*, 588-597.
- (340) Wang, J.; Galgoci, A.; Kodali, S.; Herath, K. B.; Jayasuriya, H. et al. Discovery of a small molecule that inhibits cell division by blocking FtsZ, a novel therapeutic target of antibiotics. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 44424-44428.
- (341) White, E. L.; Suling, W. J.; Ross, L. J.; Seitz, L. E.; Reynolds, R. C. 2-Alkoxy-carbonylaminopyridines: inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis* FtsZ. *J. Antimicrob. Chemother.* **2002**, *50*, 111-114.
- (342) Margalit, D. N.; Romberg, L.; Mets, R. B.; Hebert, A. M.; Mitchison, T. J. et al. Targeting cell division: Small-molecule inhibitors of FtsZ GTPase perturb cytokinetic ring assembly and induce bacterial lethality. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 11821-11826.
- (343) Anam, E. M. 2''''-Hydroxy-3''''-benzylouvarinol, 2''''-hydroxy-5''''-benzylisouvarinol-A and 2''''-hydroxy-5''''-benzylisouvarinol-B: three novel tetra-C-benzylated flavanones from the root extract of *Xylopiya africana* (Benth.) Oliver (Annonaceae). *Indian J. Chem. Sect. B* **1994**, 1009-1011.
- (344) Urgaonkar, S.; La Pierre, H. S.; Meir, I.; Lund, H.; Ray Chaudhuri, D. et al. Synthesis of antimicrobial natural products targeting FtsZ: (±)-dichamanetin and (±)-2''''-hydroxy-5''''-benzylisouvarinol-B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5609-5612.
- (345) Lindstedt, G.; Misiorny, A. Constituents of pine heartwood. XXIV. Investigation of strobopinin, cryptostrobin, and 2 new substances, strobobanksin and strobochrysin, from the heartwood of *Pinus strobus*. *Acta Chem. Scand.* **1951**, *5*, 1-12.
- (346) Pavan, F. R.; Leite, C. Q. F.; Coelho, R. G.; Coutinho, I. D.; Honda, N. K. et al. Evaluation of anti-*Mycobacterium tuberculosis* activity of *Campomanesia adamantium* (Myrtaceae). *Quim. Nova* **2009**, *32*, 1222-1226.
- (347) Furukawa, S. Constituents of *Ginkgo biloba* L. leaves. I. *Sci. Pap. Inst. Phys. Chem. Res. Jpn.* **1932**, *19*, 27-38.
- (348) Furukawa, S. Constituents of *Ginkgo biloba* L. leaves. II. *Sci. Pap. Inst. Phys. Chem. Res. Jpn.* **1932**, *19*, 39-42.
- (349) Furukawa, S. Constituents of *Ginkgo biloba* L. leaves. III. *Sci. Pap. Inst. Phys. Chem. Res. Jpn.* **1933**, *21*, 273-277.
- (350) Furukawa, S. Constituents of *Ginkgo biloba* L. leaves. IV. *Sci. Pap. Inst. Phys. Chem. Res. Jpn.* **1933**, *21*, 278-285.
- (351) Nakazawa, K. The structure of ginkgetin, a flavone derivative from the leaves of ginkgo trees. *J. Pharm. Soc. Jpn* **1941**, *61*, 228-229.
- (352) Rahman, M.; Riaz, M.; Desai, U. R. Synthesis of biologically relevant biflavonoids. *Chem. Biodivers.* **2007**, *4*, 2495-2527.
- (353) Baker, W.; Finch, A. C. M.; Ollis, W. D.; Robinson, K. W. The structures of the naturally occurring biflavonyls. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1963**, 1477-1490.
- (354) Foo, L. Y.; Helm, R.; Karchesy, J. [5',5']-Bisdihydroquercetin: a B-ring linked biflavonoid from *Pseudotsuga menziesii*. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 1444-1445.
- (355) Seeger, T.; Geiger, H.; Zinsmeister, H. D.; Rozdzinski, W. Biflavonoids from the moss *Homalothecium lutescens*. *Phytochemistry* **1993**, *34*, 295-296.
- (356) Zinsmeister, H. D.; Weyand, J.; Voigt, A.; Seeger, T.; Geiger, H. Bi- and triflavonoids of representative moss species from six different families. *Z. Naturforsch. Teil C* **1996**, *51*, 781-783.
- (357) Zhao, X.; Jiang, H.-X.; Huang, H.; Zhu, R.-L.; Jiang, B. Ring-B linked bidihydroflavonoids from *Thuidium kanedae* Sak. *Chin. J. Chem.* **2006**, *24*, 393-395.
- (358) Okigawa, M.; Hwa, C. W.; Kawano, N.; Rahman, W. Biflavones in *Selaginella* species. *Phytochemistry* **1971**, *10*, 3286-3287.
- (359) Qasim, M. A.; Roy, S. K.; Kamil, M.; Ilyas, M. Phenolic constituents of Selaginellaceae. *Indian J. Chem. Sect. B* **1985**, *24B*, 220.
- (360) Qasim, M. A.; Roy, S. K.; Kamil, M.; Ilyas, M. Biflavones from leaves of *Cupressus gracilis* and *Cupressus macrocarpa*. *J. Indian Chem. Soc.* **1985**, *62*, 170.
- (361) Lin, L.-C.; Chou, C.-J. Three new biflavonoids from *Selaginella delicatula*. *Chin. Pharm. J.* **2000**, *52*, 211-218.

- (362) Li, W.-D. Z.; Ma, B.-C. A simple biomimetic synthesis of dl-chamaejasmine, a unique 3,3'-biflavanone. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 271-274.
- (363) Silva, G. L.; Chai, H.; Gupta, M. P.; Farnsworth, N. R.; Cordell, G. A. et al. Cytotoxic biflavonoids from *Selaginella willdenowii*. *Phytochemistry* **1995**, *40*, 129-134.
- (364) Lin, R. C.; Skaltsounis, A.-L.; Seguin, E.; Tillequin, F.; Koch, M. Phenolic constituents of *Selaginella doederleinii*. *Planta Med.* **1994**, *60*, 168-170.
- (365) Sun, C. M.; Syu, W. J.; Huang, Y. T.; Chen, C. C.; Ou, J. C. Selective cytotoxicity of ginkgetin from *Selaginella moellendorffii*. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 382-384.
- (366) Lee, S. J.; Son, K. H.; Chang, H. W.; Kang, S. S.; Kim, H. P. Inhibition of arachidonate release from rat peritoneal macrophage by biflavonoids. *Arch. Pharm. Res.* **1997**, *20*, 533-538.
- (367) Swamy, R. C.; Kunert, O.; Schuhly, W.; Bucar, F.; Daneel, F. et al. Structurally unique biflavonoids from *Selaginella chrysocaulos* and *Selaginella bryopteris*. *Chem. Biodivers.* **2006**, *3*, 405-413.
- (368) Niwa, M.; Otsuji, S.; Tatematsu, H.; Liu, G. Q.; Chen, X. F. et al. Stereostructures of two biflavanones from *Stellera chamaejasme* L. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 3249-3251.
- (369) Niwa, M.; Chen, X. F.; Liu, G. Q.; Tatematsu, H.; Hirata, Y. Structure of isochamaejasmin from *Stellera chamaejasme* L. *Chem. Lett.* **1984**, *9*, 1587-1590.
- (370) Drewes, S. E.; Hudson, N. A.; Bates, R. B.; Linz, G. S. Medicinal plants of southern Africa. Part 1. Dimeric chalcone-based pigments from *Brackenridgea zanguebarica*. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, *12*, 2809-2813.
- (371) Nyandat, E.; Hassanali, A.; De Vicente, Y.; Multari, G.; Galeffi, C. Researchers on African medicinal plants. Part 20. The 7,7"-beta-diglucoside of (2S,3R)-chamaejasmin from *Ormocarpum kirkii*. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 2361-2364.
- (372) Niwa, M.; Liu, G. Q.; Tatematsu, H.; Hirata, Y. Chamaechromone, a novel rearranged biflavonoid from *Stellera chamaejasme* L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3735-3738.
- (373) Chen, F.-C. Biflavones in plants. *Zhongguo Nongye Huaxue Huizhi* **1967**, *5*, 3-4, A14-A16. *Chem. Abstr.* **1969**, 106446.
- (374) Chen, F. C. The synthesis of biflavones. Symposium on Phytochemistry, Proceedings of a Meeting Held as Part of the Golden Jubilee Congress of the University of Hong Kong (1961). *Chem. Abstr.* **1964**, *62*, 22483.
- (375) Park, H.; Kim, Y. H.; Chang, H. W.; Kim, H. P. Anti-inflammatory activity of synthetic C-C biflavonoids. *J. Pharm. Pharmacol.* **2006**, *58*, 1661-1667.
- (376) Sakasai, M.; Fukui, H.; Yamane, H.; Kyaw, A. N.; Tahara, S. A new class of biflavonoids: 2'-hydroxygenistein dimers from the roots of white lupin. *Z. Naturforsch. Teil C* **2000**, *55*, 165-174.
- (377) Kim, H. P.; Park, H.; Son, K. H.; Chang, H. W.; Kang, S. S. Biochemical pharmacology of biflavonoids: implications for anti-inflammatory action. *Arch. Pharm. Res.* **2008**, *31*, 265-273.
- (378) Lim, H.; Kim, S. B.; Park, H.; Chang, H. W.; Kim, H. P. New anti-inflammatory synthetic biflavonoid with C-C (6-6") linkage: Differential effects on cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase. *Arch. Pharm. Res.* **2009**, *32*, 1525-1531.
- (379) Moon, T. C.; Quan, Z.; Kim, J.; Kim, H. P.; Kudo, I. Inhibitory effect of synthetic C-C biflavones on various phospholipase A2s activity. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7138-7143.
- (380) Chen, J.; Chang, H. W.; Kim, H. P.; Park, H. Synthesis of phospholipase A2 inhibitory biflavonoids. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2373-2375.
- (381) Hayashi, K.; Hayashi, T.; Morita, N. Mechanism of action of the antiherpesvirus biflavone ginkgetin. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, *36*, 1890-1893.
- (382) Lin, Y.-M.; Anderson, H.; Flavin, M. T.; Pai, Y.-H. S.; Mata-Greenwood, E. et al. *In vitro* anti-HIV activity of biflavonoids isolated from *Rhus succedanea* and *Garcinia multiflora*. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 884-888.
- (383) Murakami, A.; Ohigashi, H.; Jisaka, M.; Hirota, M.; Irie, R. et al. Inhibitory effects of new types of biflavonoid-related polyphenols; lophirone A and lophiraic acid, on some tumor promoter-induced biological responses in vitro and in vivo. *Cancer Lett.* **1991**, *58*, 101-106.
- (384) Jung, H. J.; Sung, W. S.; Yeo, S.-H.; Kim, H. S.; Lee, I.-S. et al. Antifungal effect of amentoflavone derived from *Selaginella tamariscina*. *Arch. Pharm. Res.* **2006**, *29*, 746-751.
- (385) Goncalves, E.; Felicio, J. D.; Pinto, M. M. Biflavonoids inhibit the production of aflatoxin by *Aspergillus flavus*. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **2001**, *34*, 1453-1456.
- (386) Krolicki, Z.; Lamer-Zarawska, E. Studies on the antifungal effect of flavonoids. *Herba Pol.* **1984**, *30*, 53-57.
- (387) Lee, J.; Choi, Y.; Woo, E.-R.; Lee, D. G. Isocryptomerin, a novel membrane-active antifungal compound from *Selaginella tamariscina*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2009**, *379*, 676-680.
- (388) Qin, B.-f.; Zhou, L.; Miao, F.; Mao, P.; Wang, Y.-x. et al. Antifungal activity of root of *Stellera chamaejasme*. *Acta Bot. Bor.-Occid. Sinica* **2003**, *23*, 1977-1980.
- (389) Adaramoye, O. A.; Awogbindin, I.; Okusaga, J. O. Effect of Kolaviron, a biflavonoid complex from *Garcinia kola* seeds, on ethanol-induced oxidative stress in liver of adult Wistar rats. *J. Med. Food* **2009**, *12*, 584-590.

- (390) Liang, S.; Tang, J.; Shen, Y.-H.; Jin, H.-Z.; Tian, J.-M. et al. Biflavonoids from *Daphne feddei* and their inhibitory activities against nitric oxide production. *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 1729-1731.
- (391) Chen, F.-C.; Lin, Y.-M.; Hung, J.-C. Phenolic compounds from the heartwood of *Garcinia multiflora*. *Phytochemistry* **1975**, *14*, 300-303.
- (392) Lale, A.; Herbert, J. M.; Augereau, J. M.; Billon, M.; Leconte, M. et al. Ability of different flavonoids to inhibit the procoagulant activity of adherent human monocytes. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 273-276.
- (393) Lin, L.-C.; Kuo, Y.-C.; Chou, C.-J. Cytotoxic biflavonoids from *Selaginella delicatula*. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 627-630.
- (394) Lin, Y. M.; Chen, F. C.; Lee, K. H. Hinokiflavone, a cytotoxic principle from *Rhus succedanea* and the cytotoxicity of the related biflavonoids. *Planta Med.* **1989**, *55*, 166-168.
- (395) Weniger, B.; Vonthron-Senecheau, C.; Kaiser, M.; Brun, R.; Anton, R. Comparative antiplasmodial, leishmanicidal and antitrypanosomal activities of several biflavonoids. *Phytomedicine* **2006**, *13*, 176-180.
- (396) Mahjoub, M. A.; Ammar, S.; Edziri, H.; Mighri, N.; Bouraoui, A. et al. Anti-inflammatory and antioxidant activities of some extracts and pure natural products isolated from *Rhus tripartitum* (Ucra). *Med. Chem. Res.* **2009**, *19*, 271-282.
- (397) Anand, K. K.; Gupta, V. N.; Rangari, V.; Singh, B.; Chandan, B. K. Structure and hepatoprotective activity of a biflavonoid from *Canarium manii*. *Planta Med.* **1992**, *58*, 493-495.
- (398) Iwu, M. M.; Igboko, O. A.; Onwuchekwa, U. A.; Okunji, C. O. Evaluation of the antihepatotoxic activity of the biflavonoids of *Garcinia kola* seed. *J. Ethnopharmacol.* **1987**, *21*, 127-138.
- (399) Iwu, M. M.; Igboko, O. A.; Elekwa, O. K.; Tempesta, M. S. Prevention of thioacetamide-induced hepatotoxicity by biflavanones of *Garcinia kola*. *Phytother. Res.* **1990**, *4*, 157-159.
- (400) Azebaze, A. G. B.; Dongmo, A. B.; Meyer, M.; Ouahouo, B. M. W.; Valentin, A. et al. Antimalarial and vasorelaxant constituents of the leaves of *Allanblackia monticola* (Guttiferae). *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **2007**, *101*, 23-30.
- (401) Adaramoye, O. A.; Medeiros, I. A. Endothelium-independent vasodilation induced by kolaviron, a biflavonoid complex from *Garcinia kola* seeds, in rat superior mesenteric arteries. *J. Smooth Muscle Res.* **2009**, *45*, 39-53.
- (402) Natarajan, S.; Murti, V. V. S.; Seshadri, T. R.; Ramaswamy, A. S. Pharmacological properties of flavonoids and biflavonoids. *Curr. Sci.* **1970**, *39*, 533-534.
- (403) Natarajan, S.; Murti, V. V. S.; Seshadri, T. R. Biflavonoids. IV. Biflavones of some Cupressaceae plants. *Phytochemistry* **1970**, *9*, 575-579.
- (404) Natarajan, S.; Murti, V. V. S.; Seshadri, T. R. Biflavonoids. V. Synthesis of two partial methyl ethers of cupressuflavone and of 8,8"-bichrysinyl tetramethyl ether. *Indian J. Chem.* **1970**, *2*, 113-115.
- (405) Natarajan, S.; Murti, V. V. S.; Seshadri, T. R. Biflavonoids. VI. Structure and synthesis of hinokiflavone. *Indian J. Chem.* **1970**, *8*, 116-118.
- (406) Iwu, M. M.; Igboko, O. A.; Okunji, C. O.; Tempesta, M. S. Antidiabetic and aldose reductase-inhibiting activities of biflavanones of *Garcinia kola*. *J. Pharm. Pharmacol.* **1990**, *42*, 290-292.
- (407) Iwu, M. M.; Igboko, O. A.; Tempesta, M. S. Biflavonoid constituents of *Garcinia kola* roots. *Fitoterapia* **1990**, *61*, 178-181.
- (408) Natarajan, C.; Palaniandavar, M. EPR studies of the effect of extensive conjugation of coordinated C:O and C:N in some copper(II) complexes. *Trans. Metal Chem.* **1983**, *8*, 229-233.
- (409) Woo, E. R.; Lee, J. Y.; Cho, I. J.; Kim, S. G.; Kang, K. W. Amentoflavone inhibits the induction of nitric oxide synthase by inhibiting NF- κ B activation in macrophages. *Pharmacological Research* **2005**, *51*, 539-546.
- (410) Jun, J. H.; Keunnam, P.; In-Seon, L.; Soo, K. H.; Soo-Hwan, Y. et al. S-phase accumulation of *Candida albicans* by anticandidal effect of amentoflavone isolated from *Selaginella tamariscina*. *Biol. Pharm. Bull.* **2007**, *30*, 1969-1971.
- (411) Krauze-Baranowska, M.; Wiwart, M. Antifungal activity of biflavones from *Taxus baccata* and *Ginkgo biloba*. *Z. Naturforsch., C: J. Biosci.* **2003**, *58*, 65-69.
- (412) Yang, G.; Liao, Z.; Xu, Z.; Zhang, H.; Chen, D. Antimitotic and antifungal C-3/C-3"-biflavanones from *Stellera chamaejasme*. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 776-779.
- (413) Tahara, S. A journey of twenty-five years through the ecological biochemistry of flavonoids. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2007**, *71*, 1387-1404.
- (414) Ingham, J. L. Disease resistance in higher plants: the concept of pre-infectious and post-infectious resistance. *Phytopathol. Z.* **1973**, *78*, 314-335.
- (415) Mallozzi, M. A. B.; Correa, B.; Haraguchi, M.; Brignani, F. N. Effect of flavonoids on *Aspergillus flavus* growth and aflatoxin production. *Rev. Microbiol.* **1996**, *27*, 161-167.
- (416) Norton, R. A. Inhibition of aflatoxin B1 biosynthesis in *Aspergillus flavus* by anthocyanidins and related flavonoids. *J. Agr. Food Chem.* **1999**, *47*, 1230-1235.
- (417) Elbs, K. Nitrohydroquinone. *J. Prakt. Chem.* **1893**, *48*, 179-185.

- (418) Lee, Y.-J.; Wu, T.-D. Total synthesis of kaempferol and methylated kaempferol derivatives. *J. Chin. Chem. Soc.* **2001**, *48*, 201-206.
- (419) Chu, H.-W.; Wu, H.-T.; Lee, Y.-J. Regioselective hydroxylation of 2-hydroxychalcones by dimethyldioxirane towards polymethoxylated flavonoids. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2647-2655.
- (420) Nielsen, A. T.; Houlihan, W. J. The aldol condensation. *Organic Reactions* **1968**, *16*, 438.
- (421) Davey, W.; Tivey, D. J. Chalcones and related compounds. IV. Addition of hydrogen cyanide to chalcones. *J. Chem. Soc.* **1958**, 1230-1236.
- (422) Ellern, J. B. The last(?) word on student preparation of benzalacetophenone. *J. Chem. Educ.* **1979**, *56*, 418.
- (423) Geissman, T. A.; Clinton, R. O. Flavanones and related compounds. I. The preparation of polyhydroxychalcones and flavanones. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 697-700.
- (424) Hasan, A.; Khan, K. M.; Sher, M.; Maharvi, G. M.; Nawaz, S. A. et al. Synthesis and inhibitory potential towards acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase and lipoxigenase of some variably substituted chalcones. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* **2005**, *20*, 41-47.
- (425) Jung, S. H.; Park, S. Y.; Kim-Pak, Y.; Lee, H. K.; Park, K. S. et al. Synthesis and PPAR-gamma ligand-binding activity of the new series of 2'-hydroxychalcone and thiazolidinedione derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 368-371.
- (426) Minatti, A.; Zheng, X.; Buchwald, S. L. Synthesis of chiral 3-Substituted indanones via an enantioselective reductive-Heck reaction. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9253-9258.
- (427) Venkateswarlu, S.; Panchagnula, G. K.; Gottumukkala, A. L.; Subbaraju, G. V. Synthesis, structural revision, and biological activities of 4'-chloroaurone, a metabolite of marine brown alga *Spatoglossum variabile*. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6909-6914.
- (428) Dao, T. T.; Chi, Y. S.; Kim, J.; Kim, H. P.; Kim, S. et al. Synthesis and inhibitory activity against COX-2 catalyzed prostaglandin production of chrysin derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1165-1167.
- (429) Kagawa, H.; Shigematsu, A.; Ohta, S.; Harigaya, Y. Preparative monohydroxyflavanone syntheses and a protocol for gas chromatography-mass spectrometry analysis of monohydroxyflavanones. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 547-554.
- (430) Sekizaki, H. Synthesis of 2-benzylidene-3(2H)-benzofuran-3-ones (aurones) by oxidation of 2'-hydroxychalcones with mercury(II) acetate. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1988**, *61*, 1407-1409.
- (431) Zwyer, F.; v. Kostanecki, S. Function of the double chromophore C=O-C=C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, *41*, 1335-1341.
- (432) Mosimann, W.; Tambor, J. Attempts to synthesize naringenin. Preliminary communication. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1916**, *49*, 1700-1704.
- (433) Roethlisberger, A. Synthesis of 2'-chloroflavone and 2'-chloroflavanol. *Helv. Chim. Acta* **1925**, *8*, 112-117.
- (434) Woker, G.; v. Kostanecki, S.; Tambor, J. Syntheses of the 3,4-dioxyflavone. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 4235-4244.
- (435) Suarez, J. A. Q.; Peseke, K.; Molina Ruiz, R. Preparation of substituted acetophenone derivatives such as chalcones, chromones and Knoevenagel products as antitumor, antibacterial, antiviral, immunomodulating and immunostimulating agents. *Chem. Abstr.* **2007**, *146*, 358706.
- (436) Makrandi, J. K.; Shashi, K. S. An efficient synthesis of 2'-hydroxychalcones. *Asian J. Chem.* **2004**, *16*, 1189-1190.
- (437) Alcantara, A. R.; Marinas, J. M.; Sinisterra, J. V. Synthesis of 2'-hydroxychalcones and related compounds in interfacial solid-liquid conditions. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1515-1518.
- (438) Dilthey, W. Pyrylium compounds. VIII. *J. Prakt. Chem.* **1921**, *101*, 177-206.
- (439) Doshi, A. G.; Ghiya, B. J. Improved synthesis of chalcones using pulverized potassium hydroxide and dimethylformamide. *Curr. Sci.* **1986**, *55*, 502-503.
- (440) Jhala, Y. S.; Dulawat, S. S.; Verma, B. L. Solvent-free improved syntheses of some substituted 1,3-diaryl-propenones and 3,5-diaryl-6-carbethoxycyclohexenones under microwave irradiation and their antibacterial activity. *Indian J. Chem. Sect. B* **2006**, *45B*, 466-469.
- (441) v. Auwers, K.; Anschutz, L. Formation of flavones and benzalcoumaranones from hydroxychalcone dibromides. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1921**, *54B*, 1543-1559.
- (442) Jhala, Y. S.; Ranawat, P. S.; Dulawat, S. S.; Verma, B. L. Microwave-assisted synthesis of chalcones using Claisen-Schmidt condensation in dry media. *Indian J. Heterocyc. Chem.* **2005**, *14*, 357-358.
- (443) Macquarrie, D. J.; Nazih, R.; Sebti, S. KF/natural phosphate as an efficient catalyst for synthesis of 2'-hydroxychalcones and flavanones. *Green Chem.* **2002**, *4*, 56-59.
- (444) Stoyanov, E. V.; Champavier, Y.; Simon, A.; Basly, J.-P. Efficient liquid-phase synthesis of 2'-hydroxychalcones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2685-2687.
- (445) Klinke, P.; Gibian, H. Chalcones. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 26-38.
- (446) Stout, G. H.; Stout, V. F. The structure and synthesis of xanthomicrol. *Tetrahedron* **1961**, *14*, 296-330.
- (447) Xu, Z.; Wan, Y.; Shen, Y.; Wu, H. Synthesis of hydroxylated chalcones under microwave using TBAB in water. *J. Xuzhou Normal Univ., Nat. Sciences* **2006**, 64-66.

- (448) Furlong, J. J. P.; Nudelman, N. S. Mechanism of cyclization of substituted 2'-hydroxychalcones to flavanones. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1985**, 5, 633-639.
- (449) Moorthy, N. S. H. N.; Singh, R. J.; Singh, H. P.; Gupta, S. D. Synthesis, biological evaluation and in silico metabolic and toxicity prediction of some flavanone derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, 54, 1384-1390.
- (450) Adityachaudhury, N.; Kirtaniya, C. L.; Mukherjee, B. Chalcones of *Flemingia chappar*. Structure and synthesis of flemichapparin. *Tetrahedron* **1971**, 27, 211-217.
- (451) Choudary, B. M.; Kantam, M. L.; Ranganath, K. V. S.; Mahendar, K.; Sreedhar, B. Bifunctional nanocrystalline MgO for chiral epoxy ketones via Claisen-Schmidt condensation-asymmetric epoxidation reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3396-3397.
- (452) Choudary, B. M.; Ranganath, K. V. S.; Yadav, J.; Kantam, M. L. Synthesis of flavanones using nanocrystalline MgO. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1369-1371.
- (453) Cravotto, G.; Demetri, A.; Nano, G. M.; Palmisano, G.; Penoni, A. et al. The aldol reaction under high-intensity ultrasound: A novel approach to an old reaction. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 22, 4438-4444.
- (454) Palleros, D. R. Solvent-free synthesis of chalcones. *J. Chem. Educ.* **2004**, 81, 1345-1347.
- (455) Mphahlele, M. J.; Fernandes, M. A. Isolation and crystal structure of 3-aryl-1-(2-hydroxyphenyl)-3-hydroxy-1-propanones derived from Claisen-Schmidt condensation of 2-hydroxyacetophenone with benzaldehyde derivatives. *South Afr. J. Chem.* **2002**, 55, 97-110.
- (456) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Protective Groups in organic Synthesis. **1991**, John Wiley & Sons, Inc. 1991, N.Y. 2nd Ed.
- (457) Das, S. K.; Reddy, K. A.; Abbineni, C.; Iqbal, J.; Suresh, J. et al. Novel thieno oxazine analogues as antihyperglycemic and lipid modulating agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 399-403.
- (458) Kurosawa, W.; Kan, T.; Fukuyama, T. Stereocontrolled total synthesis of (-)-ephedradine A (orantine). *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8112-8113.
- (459) Krishnamachari, V.; Levine, L. H.; Zhou, C.; Pare, P. W. *In vitro* flavon-3-ol oxidation mediated by a B ring hydroxylation pattern. *Chem. Res. Toxicol.* **2004**, 17, 795-804.
- (460) Nanda, S. Chemoenzymatic total synthesis of the phytotoxic lactone herbarumin III. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3661-3663.
- (461) Sadyandy, R.; Fernandes, R. A.; Kumar, P. An asymmetric dihydroxylation route to (R)-(-)-octopamine, (R)-(-)-tembamide and (R)-(-)-aegeline. *ARKIVOC* **2005**, 3, 36-43.
- (462) Breslow, R.; Groves, K.; Mayer, M. U. Antihydrophobic cosolvent effects for alkylation reactions in water solution, particularly Oxygen versus Carbon alkylations of phenoxide ions. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3622-3635.
- (463) Rajasekar, N.; Srinivasan, V. S.; Venkatasubramanian, N. Kinetics of benzylation of hydroxypyridines and hydroxyquinolines in dimethyl sulfoxide-water and isopropanol-water mixtures. *Indian J. Chem. Sect. B* **1982**, 21B, 800-802.
- (464) Schmidhammer, H.; Brossi, A. Synthesis of (-)-1-hydroxy-N-methylmorphinan-6-one and its O-methyl ether from (-)-4-hydroxy-N-formylmorphinan-6-one. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1469-1471.
- (465) Venuti, M. C.; Loe, B. E.; Jones, G. H.; Young, J. M. Topical nonsteroidal antipsoriatic agents. 2. 2,3-(alkylidenedioxy)naphthalene analogs of ionapalene. *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 2132-2136.
- (466) Oliverio, A.; Bargellini, G. Flavonic derivatives of 1,2,3,5-tetrahydroxybenzene (hydroxyphloroglucinol). II. *Gazz. Chim. Ital.* **1948**, 78, 372-385.
- (467) Kornblum, N.; Lurie, A. P. Heterogeneity as a factor in the alkylation of ambident anions; phenoxide ions. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 2705-2715.
- (468) Jain, A. C.; Sarpal, P. D.; Seshadri, T. R. Action of iodine and silver acetate on flavanones. *Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A* **1965**, 42, 293-306.
- (469) Misra, G. S.; Asthana, R. S. Cyanoethylation of desmotropic compounds. *Ann.* **1957**, 609, 240-246.
- (470) Bhatt, M. V.; Kulkarni, S. U. Cleavage of ethers. *Synthesis* **1983**, 249-282.
- (471) Burwell, R. L., Jr. The cleavage of ethers. *Chem. Rev.* **1954**, 54, 615-685.
- (472) Grieco, P. A.; Hiroi, K.; Reap, J. J.; Noguez, J. A. Model studies directed toward the total synthesis of vernolepin. III. Synthesis of the α -methylene- δ -valerolactone AB ring model. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1450-1453.
- (473) Grieco, P. A.; Noguez, J. A.; Masaki, Y. (\pm)-Deoxyvernolepin. A cytotoxic vernolepin prototype. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 495-502.
- (474) Taub, D.; Girotra, N. N.; Hoffsommer, R. D., Jr.; Kuo, C.-H.; Slates, H. L. et al. Total synthesis of the macrolide, zearalenone. *Tetrahedron* **1968**, 24, 2443-2461.
- (475) Vickery, E. H.; Pahler, L. F.; Eisenbraun, E. J. Selective O-demethylation of catechol ethers. Comparison of boron tribromide and iodotrimethylsilane. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4444-4446.
- (476) Vlattas, I.; Harrison, I. T.; Tokes, L.; Fried, J. H.; Cross, A. D. Synthesis of (+)-zearalenone. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 4176-4179.
- (477) Wang, Z.; Ma, Z.; Li, Q.; Shen, Z. Synthesis of resveratrol. *Chin. J. Pharm.* **2003**, 34, 428-429.

- (478) Kahnberg, P.; Lager, E.; Rosenberg, C.; Schougaard, J.; Camet, L. et al. Refinement and evaluation of a pharmacophore model for flavone derivatives binding to the benzodiazepine site of the GABA_A receptor. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4188-4201.
- (479) Zembower, D. E.; Zhang, H. Total synthesis of robustaflavone, a potential anti-hepatitis B agent. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9300-9305.
- (480) Al-Maharik, N. I.; Kaltia, S. A. A.; Mutikainen, I.; Wahälä, K. Synthesis of C-C-bridged bis-isoflavones. *J. Org. Chem.* **2000**, 2305-2308.
- (481) Simonis, H.; Danishevski, S. Use of the Friedel-Crafts reaction in the synthesis of flavones. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1926**, *59B*, 2914-2919.
- (482) Khanna, R. N.; Mukherjee, S. K.; Ramanathan, J. D.; Seshadri, T. R. Demethylation of flavanones and chalcones with aluminum chloride and benzene. *Indian J. Chem.* **1965**, *3*, 160-162.
- (483) Bharara, S. C.; Goel, R. N.; Jain, A. C.; Seshadri, T. R. Constitution and synthesis of strobopinin and cryptostrobin and synthesis of dracorhodin. *Indian J. Chem. Sect. B* **1964**, *2*, 399-401.
- (484) Babber, S.; Chandra, S.; Aggarwal, A. K. Synthesis of a typical chalcone and a flavanone of *Wyethia glabra*. *Indian J. Chem. Sect. B* **1987**, *26B*, 797-798.
- (485) Horie, T.; Kawamura, Y.; Tsukayama, M.; Yoshizaki, S. Studies of the selective O-alkylation and dealkylation of flavonoids. XII. A new, convenient method for synthesizing 3,5-dihydroxy-6,7-dimethoxyflavones from 3,5,6,7-tetramethoxyflavones. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 1216-1220.
- (486) Horie, T.; Tsukayama, M.; Kawamura, Y.; Yamamoto, S. Studies of the selective O-alkylation and dealkylation of flavonoids. IX. A new method for synthesizing 3,5-dihydroxy-7,8-dimethoxyflavones from 3-hydroxy-5,7,8-trimethoxyflavones. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 4465-4472.
- (487) Horie, T.; Tsukayama, M.; Kourai, H.; Nakayama, Y.; Nakayama, M. Studies of the selective O-alkylation and dealkylation of flavonoids. VIII. Synthesis of pedaliin. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 30-35.
- (488) Konieczny, M. T.; Horowska, B.; Kunikowski, A.; Konopa, J.; Wierzba, K. et al. Synthesis and reactivity of 5,8-dihydroxythioflavanone derivatives. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 359-364.
- (489) Konieczny, M. T.; Horowska, B.; Kunikowski, A.; Konopa, J.; Wierzba, K. et al. Synthesis of polyhydroxylated derivatives of phenyl vinyl sulfone as structural analogs of chalcones. *Synthesis* **2001**, *9*, 1363-1367.
- (490) Bianco, A.; Cavarischia, C.; Farina, A.; Guiso, M.; Marra, C. A new synthesis of flavonoids via Heck reaction. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9107-9109.
- (491) Buchi, G.; Weinreb, S. M. Total syntheses of aflatoxins M1 and G1 and an improved synthesis of aflatoxin B1. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 746-752.
- (492) Heathcock, C. H.; Ratcliffe, R. Stereoselective total synthesis of the guaiazulenic sesquiterpenoids ? -bulnesene and bulnesol. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1746-1757.
- (493) Hartung, W. H.; Simonoff, R. Hydrogenolysis of benzyl groups attached to oxygen, nitrogen or sulfur. *Org. React.* **1953**, *VII*, 263-326.
- (494) Farkas, L.; Nogradi, M.; Strelisky, J. Determination of the structure of digicitrin by synthesis. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 3218-3221.
- (495) Deng, W.-P.; Zhong, M.; Guo, X.-C.; Kende, A. S. Total synthesis and structure revision of *Stachybotrys* spiroactams. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7422-7427.
- (496) Beaupere, D.; Boutbaiba, I.; Wadouachi, A.; Frechou, C.; Demailly, G. et al. Regioselective de-O-benzoylation via catalytic hydrogen transfer. Access to monosaccharide derivatives having a free hydroxyl group on carbon 2. *New J. Chem.* **1992**, *16*, 405-411.
- (497) Kiso, Y.; Isawa, H.; Kitagawa, K.; Akita, T. Suppressing effect of thioanisole on a side reaction during the acidolytic cleavage of protecting groups of tyrosine. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 2562-2564.
- (498) Kiso, Y.; Ukawa, K.; Nakamura, S.; Ito, K.; Akita, T. Efficient removal of protecting groups by a 'push-pull' mechanism. II. Deprotection of O-benzyltyrosine with a thioanisole-trifluoroacetic acid system without O-to-C rearrangements. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 673-676.
- (499) Yoshino, H.; Tsujii, M.; Kodama, M.; Komeda, K.; Niikawa, N. et al. A large-scale synthesis of [MeTyr¹, MeArg⁷, D-Leu⁸]dynorphin A-(1-8)-NH₂ (E-2078) by application of the trifluoroacetic acid-pentamethylbenzene deprotecting procedure in the final stage. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 1735-1737.
- (500) Sae-Lao, P.; Kittakoop, P.; Rajviroongit, S. Total synthesis of racemosol and de-O-methylracemosol, potent cyclooxygenase (COX) inhibitors and antimalarial agents. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 345-348.
- (501) Petchmanee, T.; Ploypradith, P.; Ruchirawat, S. Solid-supported acids for debenzoylation of aryl benzyl ethers. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2892-2895.
- (502) Akiyama, T.; Hirofujii, H.; Ozaki, S. Aluminum trichloride-N,N-dimethylaniline: a new benzyl and allyl ether cleavage reagent. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1321-1324.
- (503) Fuji, K.; Ichikawa, K.; Node, M.; Fujita, E. Hard acid and soft nucleophile system. New efficient method for removal of benzyl protecting group. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1661-1664.

- (504) King, P. F.; Stroud, S. G. Mild homogeneous deblocking employing 2-bromo-1,3,2-benzodioxaborole. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1415-1418.
- (505) Loev, B.; Dawson, C. R. Alkenylphenols related to the poison ivy principle. An improved method of synthesis involving the sodium-butanol cleavage of benzyl ethers. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 6095-6098.
- (506) Hwu, J. R.; Wein, Y. S.; Leu, Y.-J. Calcium metal in liquid ammonia for selective reduction of organic compounds. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1493-1499.
- (507) Lott, R. S.; Chauhan, V. S.; Stammer, C. H. Trimethylsilyl iodide as a peptide deblocking agent. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, *11*, 495-496.
- (508) Kadam, S. M.; Nayak, S. K.; Banerji, A. Low-valent titanium: a new approach to deprotection of allyl and benzyl groups. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5129-5132.
- (509) Bindra, J. S.; Grodski, A. An efficient route to intermediates for the synthesis of 11-deoxyprostaglandins. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3240-3241.
- (510) Caine, D.; Smith, T. L., Jr. A convenient, stereospecific synthesis of (-)-phytuberin from (-)-2-carone. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7568-7570.
- (511) Akiyama, T.; Hirofuji, H.; Ozaki, S. Aluminum chloride-N, N-dimethylaniline: a novel benzyl and allyl ether cleavage reagent. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1992**, *65*, 1932-1938.
- (512) Akiyama, T.; Hirofuji, H.; Hirose, A.; Ozaki, S. Mild deprotection of methyl, benzyl, methoxymethyl, methylthiomethyl, methoxyethoxymethyl, and (trimethylsilyl)ethoxymethyl esters with AlCl_3 -N,N-dimethylaniline. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2179-2185.
- (513) Parham, W. E.; Anderson, E. L. Protection of hydroxy groups. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 4187-4189.
- (514) Woods, G. F.; Kramer, D. N. Dihydropyran addition products. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2246.
- (515) Gajare, A. S.; Sabde, D. P.; Shingare, M. S.; Wakharkar, R. D. Microwave accelerated tetrahydropyranylation and detetrahydropyranylation of alcohols, phenols, and thiols catalyzed by hydrated zirconia. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1549-1555.
- (516) Karimi, B.; Khalkhali, M. Solid silica-based sulfonic acid as an efficient and recoverable phase-transfer catalyst for selective tetrahydropyranylation of alcohols and phenols. *J. Mol. Catal. A- Chem.* **2005**, *232*, 113-117.
- (517) Khosropour, A. R.; Khodaei, M. M.; Ghaderi, S. Efficient and convenient procedure for protection of hydroxyl groups to the THP, THF and TMS ethers and oxidation of these ethers to their aldehydes or ketones in [BPy]FeCl₄ as a low cost room temperature ionic liquid. *Z. Naturforsch. Teil B* **2006**, *61*, 326-330.
- (518) Li, T. S.; Zhang, Z. H.; Jin, T. S.; Li, Y. L. A mild and practical procedure for tetrahydropyranylation of alcohols and phenols catalyzed by anhydrous ferrous sulfate. *Chin. Chem. Lett.* **1998**, *9*, 241-244.
- (519) Azzouz, R.; Bischoff, L.; Fouquet, M.-H.; Marsais, F. Selective tetrahydropyranylation under non-acidic conditions. *Synlett* **2005**, *18*, 2808-2810.
- (520) Bartoli, G.; Giovannini, R.; Giuliani, A.; Marcantoni, E.; Massaccesi, M. et al. Solvent-free carbon-oxygen bond formation catalyzed by $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}/\text{NaI}$: tetrahydropyranylation of hydroxy groups. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *6*, 1476-1482.
- (521) Borujeni, K. P. Silica-gel-supported aluminum chloride. A stable, efficient, selective, and reusable catalyst for tetrahydropyranylation of alcohols and phenols. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 2705-2710.
- (522) Chavez, F.; Godinez, R. Sulfuric acid adsorbed on silica gel. An efficient catalyst for the tetrahydropyranylation of alcohols. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 159-164.
- (523) Heravi, M. M.; Ajami, D.; Ghassemzadeh, M. Solvent free tetrahydropyranylation of alcohols and phenols over sulfuric acid adsorbed on silica gel. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 1013-1016.
- (524) Kumar, H. M. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, E. J.; Yadav, J. S. Iodine-catalyzed mild and efficient tetrahydropyranylation/depyranylation of alcohols. *Chem. Lett.* **1999**, *9*, 857-858.
- (525) Kumar, P.; Dinesh, C. U.; Reddy, R. S.; Pandey, B. H.-Y. Zeolite: a mild and efficient catalyst for the tetrahydropyranylation of alcohols. *Synthesis* **1993**, *11*, 1069-1070.
- (526) Li, L.; Zhu, L.; Zhang, X.; Zhang, G.; Qu, G. Convenient tetrahydropyranylation of alcohols and phenols by catalytic ferric sulfate hydrate ($\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$). *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 1120-1123.
- (527) Paul, R. Hydroxypranic nucleus. I. Hydroxyvaleraldehyde and its derivatives. *Bull. Soc. Chim.* **1934**, *1*, 971-980.
- (528) Varala, R.; Adapa, S. R. Ruthenium(III) acetylacetonate $[\text{Ru}(\text{acac})_3]$: an efficient chemoselective catalyst for the tetrahydropyranylation (THP) of alcohols and phenols under solvent-free conditions. *Can. J. Chem.* **2006**, *84*, 1174-1179.
- (529) Adams, C. J.; Main, L. Synthesis of 2'-hydroxychalcone epoxides. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4959-4978.
- (530) Heravi, M. M.; Haghghi, M.; Derikvand, F.; Bamoharram, F. F. Efficient method for tetrahydropyranylation of alcohols and phenols and deprotection of THP ethers using $\text{H}_{14}[\text{NaP}_5\text{W}_{30}\text{O}_{110}]$ as a green catalyst. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 3103-3107.

- (531) Reddy, P. N.; Kumar, B. S.; Kumar, P. S.; Srinivasulu, N.; Reddy, Y. T. et al. A mild and efficient tetrahydropyranylation and detetrahydropyranylation of alcohols and phenols by VCl_3 . *Chem. Heterocycl. Comp.* **2005**, *41*, 1371-1373.
- (532) Takagaki, H.; Nakanishi, S.; Abe, M.; Ohki, H.; Sano, Y. Preparation of chalcone derivatives. *Chem. Abstr.* **1990**, *113*, 230963.
- (533) Won, S.-J.; Liu, C.-T.; Tsao, L.-T.; Weng, J.-R.; Ko, H.-H. et al. Synthetic chalcones as potential anti-inflammatory and cancer chemopreventive agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 103-112.
- (534) Mahal, H. S.; Rai, H. S.; Venkataraman, K. Synthetical experiments in chromone group. Part XVI. Chalkones and flavanones and their oxidation to flavones by means of selenium dioxide. *J. Chem. Soc.* **1935**, 866-868.
- (535) Lim, S. S.; Jung, S. H.; Ji, J.; Shin, K. H.; Keum, S. R. Synthesis of flavonoids and their effects on aldose reductase and sorbitol accumulation in streptozotocin-induced diabetic rat tissues. *J. Pharm. Pharmacol.* **2001**, *53*, 653-668.
- (536) Yang, H.-M.; Shin, H.-R.; Cho, S.-H.; Bang, S.-C.; Song, G.-Y. et al. Structural requirement of chalcones for the inhibitory activity of interleukin-5. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 104-111.
- (537) Lau, C. K.; Belanger, P. C.; Dufresne, C.; Scheigetz, J. Novel cyclization of S-(o-acetylaryl) dimethylthiocarbamates. A new synthesis of 3-hydroxybenzothiophenes and 2-hydroxythiochromones. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1670-1673.
- (538) Witczak, Z.; Krolikowska, M. Chalcone oximes. Part V. Reaction of hydroxylamine with 4-substituted 2'-hydroxychalcones. *Pol. J. Chem.* **1981**, *55*, 89-100.
- (539) Old, K. B.; Main, L. The Kinetics and Mechanism of the Cyclisation of Some 2'-Hydroxychalcones to Flavanones in Basic Aqueous Solution. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1982**, 1309-1312.
- (540) Stirrett, K. L.; Ferreras, J. A.; Jayaprakash, V.; Sinha, B. N.; Renc, T. et al. Small molecules with structural similarities to siderophores as novel antimicrobials against *Mycobacterium tuberculosis* and *Yersinia pestis*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2662-2668.
- (541) Chawla, H. M.; Chakrabarty, K. Dye-sensitized photo-oxygenation of chalcones. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, *7*, 1511-1513.
- (542) Yeole, P. G.; Wadher, S. J.; Gaikwad, N. J. Studies on synthesis and antioxidant activity of some new 2-phenyl-4H-chromene-4-one analogues. *Int. J. Chem. Sci.* **2007**, *5*, 1133-1138.
- (543) Shi, X.-m.; Cheng, Y.; Sun, Z.-z. Synthesis and anti-inflammatory activity of 7-hydroxy flavone. *Huaxue Gongchengshi* **2008**, *22*, 15-16, 20.
- (544) Okunrobo, L. O.; Usifoh, C. O.; Uwaya, J. O. Anti-inflammatory and gastroprotective properties of some chalcones. *Acta Pol. Pharm.* **2006**, *63*, 195-199.
- (545) Sathyanarayana, S.; Krishnamurthy, H. G. Corroborative studies on the highly efficient preparation of 2'-hydroxychalcones using partially dehydrated barium hydroxide catalyst. *Curr. Sci.* **1988**, *57*, 1114-1116.
- (546) Deodhar, M.; StC Black, D.; Kumar, N. Acid catalyzed stereoselective rearrangement and dimerization of flavenes: synthesis of dependensin. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5227-5235.
- (547) Al-Ani, H. A. M.; Dewick, P. M. Isoflavonoid biosynthesis: Concerning the aryl migration. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2831-2838.
- (548) Vyas, G. N.; Shah, N. M. Chalcones from quinacetophenone. *J. Indian Chem. Soc.* **1949**, *26*, 273-276.
- (549) Wadher, S. J.; Tapas, A. R.; Yeole, P. G. Studies on synthesis and antioxidant activity of some new flavonols. *Int. J. Chem. Sci.* **2006**, *4*, 761-766.
- (550) Sipos, G.; Sirokman, F. Chalcone formation of different substituted acetophenones and *p*-hydroxybenzaldehyde. *Nature* **1964**, *4931*, 489.
- (551) Patil, B. R.; Bhusare, S. R.; Pawar, R. P.; Vibhute, Y. B. Iodine and iodic acid. An efficient reagent combination for iodination of aryl hydroxy ketones. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7179-7181.
- (552) Hall, C. M.; Glenn, E. M. Treating inflammation. *U.S. Pat. 4279930* **1981**.
- (553) Takahashi, H.; Kubota, Y.; Fang, L.; Onda, M. Heterocycles. XIX. Reaction of 2'-hydroxychalcones with alkaline hydrogen peroxide. *Heterocycles* **1986**, *24*, 1099-1107.
- (554) Patil, A. D.; Deshpande, V. H. Synthesis of (\pm) - fistacacidin. *Indian J. Chem. Sect. B* **1983**, *22B*, 109-113.
- (555) Toyoda, T.; Sasakura, K.; Sugasawa, T. Exclusive *ortho*-chloroacetylation of phenols. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 189-191.
- (556) Kuhn, R.; Staab, H. A. The synthesis of nucleus-substituted sorbophenones. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 266-272.
- (557) Casiraghi, G.; Casnati, G.; Dradi, E.; Messori, R.; Sartori, G. A general synthesis of 2'-hydroxychalcones from bromomagnesium phenoxides and cinnamic aldehydes. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 2061-2065.
- (558) Ramakrishnan, V. T.; Kagan, J. Photochemical synthesis of 2'-hydroxychalcones from phenyl cinnamates. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2901-2904.
- (559) Starkov, S. P.; Starkova, S. K.; Goncharenko, G. A. Condensation of cinnamic acid with phenols, cresols, xlenols, and their methyl ethers. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved., Khim. Khim. Tekhnol.* **1977**, *20*, 1149-1155.
- (560) Stetter, H.; Nienhaus, J. Addition of aldehydes to activated double bonds, XVII. Preparation of γ -diketones containing ether groups. *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 2825-2832.

- (561) Stetter, H.; Bender, H. J. Addition of aldehydes to activated double bonds. 18. New methods for the preparation of symmetrical γ -diketones. *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 130-131.
- (562) Lutz, R. E.; Jordan, R. H. cis-Benzalacetophenone. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4090-4091.
- (563) Volstedt, F. d. R.; Rall, G. J. H.; Roux, D. G. Cis-trans-isomerism of a new hydroxychalcone from *Berchemia zeyheri* (red ivory). *Tetrahedron Lett.* **1973**, *12*, 1001-1004.
- (564) Button, R. G.; Taylor, P. J. The reversible cyclization of a chalcone, 1-(2-hydroxy-4,6-dimethoxyphenyl)-3-(4-ethoxyphenyl)prop-2-en-1-one: a kinetic and mechanistic study. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1992**, *9*, 1571-1580.
- (565) Hoshino, Y.; Takeno, N. Thermal isomerization equilibrium between 2'-hydroxychalcones and flavanones. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1986**, *59*, 2903-2904.
- (566) Yamato, M.; Hashigaki, K.; Mito, K.; Koyama, T. Chemical structure and sweet taste of isocoumarins and related compounds. X. Syntheses of sweet 5-hydroxyflavanones and related dihydrochalcones. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 2321-2327.
- (567) Deshpande, V. H.; Patil, A. D. A simple synthesis of 5,3'-dihydroxy -4'-methoxyflavanone. *Indian J. Chem. Sect. B* **1981**, *20B*, 917-918.
- (568) Matsuura, S. Ring closure of chalcones to flavanones in the presence of concentrated orthophosphoric acid. III. Ring closure of chalcones derived from phenol and resorcinol. *J. Pharm. Soc. Jpn* **1957**, *77*, 298-301.
- (569) Matsuura, S. Ring closure of chalcones to flavanones in the presence of concentrated orthophosphoric acid. IV. Ring closure of chalcones derived from phloroglucinolbenzyl ethers. *J. Pharm. Soc. Jpn* **1957**, *77*, 302-306.
- (570) Matsuura, S. Ring closure of chalcones to flavanones in the presence of concentrated orthophosphoric acid. II. Ring closure of chalcones derived from phloroglucinol monomethyl ethers. *J. Pharm. Soc. Jpn* **1957**, *77*, 296-298.
- (571) Nakazawa, K.; Matsuura, S. Ring closure of chalcone to flavanones in the presence of concentrated orthophosphoric acid. *J. Pharm. Soc. Jpn* **1955**, *1955*, 469-470.
- (572) Liang, X.; Li, H.; Qi, J.; Lu, Y. Synthesis of chalcones and flavanones from *Psoralea corylifolia*. *Chin. Pharm. Bull.* **1981**, *16*, 50-51.
- (573) Yamato, M.; Hashigaki, K. 3',5'-Dihydroxy -4'-methoxyflavanone. *Chem. Abstr.* **1978**, *90*, 87277.
- (574) Anjaneyulu, A. S. R.; Annapurna, K. G.; Rani, G. S. Synthesis and characterization of some new C-allylchalcones and flavanones. *Indian J. Heterocyc. Chem.* **1994**, *4*, 37-40.
- (575) Anjaneyulu, A. S. R.; Rani, G. S.; Mallavadhani, U. V.; Murthy, Y. L. N. Synthesis and characterization of some new chalcones and flavanones. *Indian J. Heterocyc. Chem.* **1994**, *4*, 9-14.
- (576) Datta, S. C.; Murti, V. V. S.; Seshadri, T. R. Synthesis of 2'-methoxyflavanones. *Indian J. Chem. Sect. B* **1971**, *9*, 614.
- (577) Oliverio, A.; Marini-Bettolo, G. B.; Bargellini, G. Flavonic derivatives of 1,2,3,5-tetrahydroxybenzene (hydroxyphloroglucinol). I. *Gazz. Chim. Ital.* **1948**, *78*, 363-372.
- (578) von Kostanecki, S.; Szabranski, W. Synthesis of flavanone. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 2634-2635.
- (579) Browne, M. F.; Shriner, R. L. Model compounds for comparison with lignin. I. Preparation and properties of 8-methoxy-6-methylflavanone and 2'-hydroxy-3'-methoxy-5'-methylchalcone. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1320-1322.
- (580) Tatsuta, H. The conversion of 2'-hydroxychalcones into flavanones. *J. Chem. Soc. Jpn. (Chem. Ind. Chem.)* **1942**, *63*, 935-942.
- (581) Vandewalle, M.; Vandendooren, A. Separation of 2-hydroxychalcones from the corresponding flavanones. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1962**, *71*, 131-133.
- (582) Jain, A. C.; Sharma, B. N. Synthesis of (+)-7,3'- and 7,4'-di-o-methyleryodictyol and of velutin and pilloin. *Phytochemistry* **1973**, *12*, 1455-1458.
- (583) Lowenbein, A. Transformation of o-hydroxychalcone into flavanone. Dehydrogenation of flavanone to flavone with phosphorus pentachloride: a synthesis of flavone. (Preliminary communication.). *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1924**, *57B*, 1515-1516.
- (584) Tanaka, K.; Sugino, T. Efficient conversion of 2'-hydroxychalcones into flavanones and flavanols in a water suspension medium. *Green Chem.* **2001**, *3*, 133-134.
- (585) Goud, B. S.; Panneerselvam, K.; Zacharias, D. E.; Desiraju, G. R. Intramolecular Michael-type addition in the solid state. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1995**, *2*, 325-330.
- (586) Pandey, G.; Krishna, A.; Kumaraswamy, G. Photosensitized (SET) conversion of 2'-hydroxychalcones to flavonoids. A probable biogenetic pathway. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4615-4616.
- (587) Saravanamurugan, S.; Palanichamy, M.; Arabindoo, B.; Murugesan, V. Liquid phase reaction of 2'-hydroxyacetophenone and benzaldehyde over ZSM-5 catalysts. *J. Mol. Catal. A- Chem.* **2004**, *218*, 101-106.
- (588) Climent, M. J.; Corma, A.; Iborra, S.; Primo, J. Base catalysis for fine chemicals production: Claisen-Schmidt condensation on zeolites and hydrotalcites for the production of chalcones and flavanones of pharmaceutical interest. *J. Catal.* **1995**, *151*, 60-66.

- (589) Blanco, S. E.; Silber, J. J.; Narda, G. E.; Yamin, L. J.; Ferretti, F. H. Adsorption of simple flavonoids: heterogeneous isomerization of flavanone in 2'-hydroxychalcone. *J. Colloid Interface Sci.* **1996**, *180*, 144-148.
- (590) Bagade, M. B.; Thool, A. W.; Lokhande, P. D.; Ghiya, B. J. Simple techniques for isomerization of 2'-hydroxychalcones to flavonones: use of silica gel, ethylenediamine and hydroxylamine hydrochloride. *Indian J. Chem. Sect. B* **1991**, *30B*, 973-975.
- (591) Sangwan, N. K.; Varma, B. S.; Dhindsa, K. S. Silica gel as a potential catalyst for isomerization of substituted 2'-hydroxychalcones to the corresponding flavonones. *Chem. Ind. (London)* **1984**, *7*, 271-272.
- (592) Choudary, B. M.; Mulukutla, R. S.; Klabunde, K. J. Benzylolation of aromatic compounds with different crystallites of MgO. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2020-2021.
- (593) Klabunde, K. J.; Stark, J.; Koper, O.; Mohs, C.; Park, D. G. et al. Nanocrystals as stoichiometric reagents with unique surface chemistry. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12142-12153.
- (594) Drexler, M. T.; Amiridis, M. D. Kinetic investigation of the heterogeneous synthesis of flavanone over MgO. *Catal. Lett.* **2002**, *79*, 175-181.
- (595) Drexler, M. T.; Amiridis, M. D. The effect of solvents on the heterogeneous synthesis of flavanone over MgO. *J. Catal.* **2003**, *214*, 136-145.
- (596) Hargrove-Leak, S. C.; Amiridis, M. D. Substitution effects in the heterogeneous catalytic synthesis of flavanones over MgO. *Catal. Commun.* **2002**, *3*, 557-563.
- (597) Jeevanandam, P.; Klabunde, K. J. A study on adsorption of surfactant molecules on magnesium oxide nanocrystals prepared by an aerogel route. *Langmuir* **2002**, *18*, 5309-5313.
- (598) Maruyama, K.; Tamakana, K.; Nishinaga, A.; Inada, A.; Nakanishi, T. Conversion of 2'-hydroxychalcones to flavanones catalyzed by cobalt Schiff base complex. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4145-4148.
- (599) Sanicanin, Z.; Tabakovic, I. Electrochemical synthesis of heterocyclic compounds. Part 16. Electrochemical transformations of 2'-hydroxychalcones into flavanoids. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 407-408.
- (600) Ali, S. M.; Iqbal, J.; Ilyas, M. Nickel dichloride-zinc-potassium iodide-catalyzed transformation of chalcones. Part 1. Synthesis of 5-hydroxyflavanones. *J. Chem. Res.* **1984**, *7*, 236-237.
- (601) Bhatia, V. K.; Krishnamurty, H. G.; Madhav, R.; Seshadri, T. R. Oxidation of flavan derivatives. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *35*, 3859-3862.
- (602) Dauzonne, D.; Royer, R. A general and unexpected synthesis of 2-(2-chloro-2-nitroethyl)phenols. *Synthesis* **1987**, 1020.
- (603) Dauzonne, D.; Demerseman, P. A convenient synthesis of 3-chloro-3,4-dihydro-4-hydroxy-3-nitro-2-phenyl-2H-1-benzopyrans. *Synthesis* **1990**, *1*, 66-70.
- (604) Dauzonne, D.; Grandjean, C. Synthesis of 2-aryl-3-nitro-4H-1-benzopyran-4-ones. *Synthesis* **1992**, *7*, 677-680.
- (605) Dauzonne, D.; Monneret, C. A new synthesis of flavanones. *Synthesis* **1997**, *11*, 1305-1308.
- (606) Joglekar, S. J.; Samant, S. D. Abnormal base-catalyzed reaction of formaldehyde and benzaldehydes with 1-(2-hydroxyphenyl)-3-phenyl-1,3-propanedione. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 241-244.
- (607) Subramanian, R. S.; Balasubramanian, K. K. Mercury(II) trifluoroacetate-mediated transformation of 3-bromo-1-phenylprop-2-ynyl aryl ethers; a novel synthesis of flavanones. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, *21*, 1469-1470.
- (608) Chan, W. L.; Lin, Y. C.; Zhang, W. H.; Tang, P. L.; Szeto, Y. S. One step synthesis of polyhydroxyflavanones from hydroxyacetophenones and hydroxybenzaldehydes. *Heterocycles* **1968**, *43*, 551-554.
- (609) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., III. Proline-catalyzed direct asymmetric aldol reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.
- (610) Cordova, A.; Notz, W.; Barbas, C. F., III. Direct organocatalytic aldol reactions in buffered aqueous media. *Chem. Commun.* **2002**, *24*, 3024-3025.
- (611) Darbre, T.; Machuqueiro, M. Zn-Proline catalyzed direct aldol reaction in aqueous media. *Chem. Commun.* **2003**, *9*, 1090-1091.
- (612) Chowdari, N. S.; Ramachary, D. B.; Barbas, C. F., III. Organocatalysis in ionic liquids: Highly efficient L-proline-catalyzed direct asymmetric Mannich reactions involving ketone and aldehyde nucleophiles. *Synlett* **2003**, *12*, 1906-1909.
- (613) Chandrasekhar, S.; Narsihmulu, C.; Reddy, N. R.; Sultana, S. S. L-Proline catalyzed asymmetric transfer aldol reaction between diacetone alcohol and aldehydes. *Chem. Commun.* **2004**, *21*, 2450-2451.
- (614) Abello, S.; Medina, F.; Rodriguez, X.; Cesteros, Y.; Salagre, P. et al. Supported choline hydroxide (ionic liquid) as heterogeneous catalyst for aldol condensation reactions. *Chem. Commun.* **2004**, *9*, 1096-1097.
- (615) Harris, T. M.; Carney, R. L. Synthesis of 3,5,7-triketo acids and esters and their cyclizations to resorcinol and phloroglucinol derivatives. Models of biosynthesis of phenolic compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 6734-6741.
- (616) Brennan, C. M.; Hunt, I.; Jarvis, T. C.; Johnson, C. D.; McDonnell, P. D. Stereoelectronic effects in ring closure reactions: the 2'-hydroxychalcone-flavanone equilibrium, and related systems. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 1780-1785.

- (617) Zemplen, G.; Farkas, L.; Rakusa, R. Structure and synthesis of isocarthamidine. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1958**, *14*, 471-474.
- (618) Patonay, T.; Varma, R. S.; Vass, A.; Levai, A.; Dudas, J. Highly diastereoselective Michael reaction under solvent-free conditions using microwaves: conjugate addition of flavanone to its chalcone precursor. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1403-1406.
- (619) Ramadas, S.; Krupadanam, G. L. D. Enantioselective acylation of (\pm)-cis-flavan-4-ols catalyzed by lipase from *Candida cylindracea* (CCL) and the synthesis of enantiopure flavan-4-ones. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3381-3391.
- (620) Liya, C. P.; Drewes, S. E.; Roux, D. G. Absolute configurations and nuclear magnetic resonance (N.M.R.) spectra of (+)-3',4',5',7-tetrahydroxy- and (+)-3',4',7-trihydroxyflavan-3,4-diols and their (+)-flavan-4b-ol analogs. *Chem. Ind. (London)* **1963**, *19*, 783-784.
- (621) Gaffield, W. Circular dichroism, optical rotatory dispersion, and absolute configuration of flavanones, 3-hydroxyflavanones, and their glycosides. Determination of aglycone chirality in flavanone glycosides. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 4093-4108.
- (622) Clark-Lewis, J. W.; Korytnyk, W. Flavan derivatives. I. The absolute configuration of (+)-dihydroquercetin. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1958**, 2367-2372.
- (623) Biddle, M. M.; Lin, M.; Scheidt, K. A. Catalytic enantioselective synthesis of flavanones and chromanones. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3830-3831.
- (624) Dittmer, C.; Raabe, G.; Hintermann, L. Asymmetric cyclization of 2'-hydroxychalcones to flavanones: catalysis by chiral Brønsted acids and bases. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *35*, 5886-5898.
- (625) Rao, Y. K.; Rao, C. V.; Kishore, P. H.; Gunasekar, D. Total synthesis of heliannone A and (R,S)-heliannone B, two bioactive flavonoids from *Helianthus annuus* cultivars. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 368-369.
- (626) Reddy, M. V. B.; Kishore, P. H.; Rao, C. V.; Gunasekar, D.; Caux, C. et al. New 2'-oxygenated flavonoids from *Andrographis affinis*. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 295-297.
- (627) Jyotsna, D.; Rao, A. V. S. DDQ oxidation of flavan-4-ols - a new method for synthesis of flavones. *Indian J. Chem. Sect. B* **1987**, *26B*, 877-878.
- (628) Maki, Y.; Shimada, K.; Sako, M.; Hirota, K. Photooxidative cyclization of 2'-hydroxychalcones leading to flavones induced by heterocycle N-oxides: high efficiency of pyrimido[5,4-g]pteridine N-oxide for the photochemical dehydrogenation. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *44*, 3187-3194.
- (629) Pelter, A.; Warren, R.; Chexal, K. K.; Handa, B. K.; Rahman, W. Biflavonyls from Guttiferae, *Garcinia livingstonii*. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 1625-1634.
- (630) Wagner, H.; Hoer, R.; Murakami, T.; Farkas, L. Glycosides of *Centaurea jacea*. IV. Isolation, structure elucidation, and synthesis of 4',5,7-trihydroxy-3',6-dimethoxyflavone 7-mono- α -D-glucopyranoside (jaceoside), a new flavone glycoside from the roots of *Centaurea jacea*. *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 20-27.
- (631) Farkas, L.; Strelisky, J.; Major, A. Ring isomerization of flavones. II. Synthesis of cirsimarine. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1967**, *53*, 211-217.
- (632) Farkas, L.; Strelisky, J.; Vermes, B. Ring isomerization of flavones. III. Synthesis of eupatorin, a flavone from *Eupatorium semiserratatum*. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 112-117.
- (633) Farkas, L.; Varaday, J.; Gottsegen, A. Investigation of the glycosides of *Baptisia tinctoria*. II. Synthesis of 7,3',4',5'-tetrahydroxyisoflavone (baptigenin). *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 1865-1867.
- (634) Aft, H. Chemistry of dihydroquercetin. II. Reaction of partially acetylated polyhydroxyflavanones with N-halosuccinimides. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 897-901.
- (635) Narasimhachari, N.; Seshadri, T. R. A new synthesis of flavones. *Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A* **1949**, *30A*, 151-162.
- (636) Wagner, H.; Seligmann, O.; Hoerhammer, L.; Nogradi, M.; Farkas, L. et al. Investigations on the keto-enol tautomerism of o-hydroxydibenzoylmethanes by nuclear magnetic resonance. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1968**, *57*, 169-179.
- (637) Mahesh, V. B.; Seshadri, T. R. Iodine oxidation (dehydrogenation) of hydroxyflavanones to hydroxyflavones. *J. Sci. Ind. Res.* **1955**, *14B*, 608-609.
- (638) Price, W. A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. 2-Styrylchromones: biological action, synthesis and reactivity. *Heterocycles* **1993**, 2601-2611.
- (639) Fatma, W.; Iqbal, J.; Ismail, H.; Ishratullah, K.; Shaida, W. A. et al. A novel reagent system (I_2 /DMSO/ H_2SO_4) for dehydrogenation of flavanone to flavone. *Chem. Ind. (London)* **1979**, *9*, 315-316.
- (640) Silva, A. M. S.; Pinto, D.; Cavaleiro, J. A. S. 5-Hydroxy-2-(phenyl or styryl)chromones: one-pot synthesis and C-6, C-8 ^{13}C NMR assignments. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5899-5902.
- (641) Bargellini, G.; Marini-Bettolo, G. B. Flavone, flavanone and flavonol derivatives of hydroxyhydroquinone. *Gazz. Chim. Ital.* **1940**, *70*, 170-178.
- (642) Ramakrishnan, V. T.; Kagan, J. Photochemical conversion of phenyl epoxycinnamate to flavonoids and the synthesis of 2'-hydroxyepoxychalcone. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2898-2900.

- (643) Mahal, H. S.; Venkataraman, K. Synthetical experiments in the chromone group. XIX. Synthesis of genkwanin. *J. Chem. Soc., Trans.* **1936**, 569-570.
- (644) Lee, H. H.; Tan, C. H. Syntheses of flavones from *Lindera lucida*. *J. Chem. Soc.* **1965**, 2743-2749.
- (645) Pankajamani, K. S.; Seshadri, T. R. New synthesis of luteolin 7-methyl ether. *J. Indian Chem. Soc.* **1954**, 565.
- (646) Bannerjee, N. R.; Seshadri, T. R. Synthetic experiments in the benzopyrone series. LI. Nuclear methylation of luteolin 4'-methyl ether. *J. Sci. Ind. Res.* **1954**, *13B*, 598-601.
- (647) Singh, O. V.; Kapoor, R. P. Dehydrogenation of flavanones to flavones using thallium(III) acetate (TTA). *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1459-1462.
- (648) Bose, P. K.; Chakrabarti, P.; Sanyal, A. K. Direct conversion of chalcones to flavones. *J. Indian Chem. Soc.* **1971**, *48*, 1163-1164.
- (649) Ahmed, N.; Ali, H.; van Lier, J. E. Silica gel-supported InBr₃ and InCl₃: new catalysts for the facile and rapid oxidation of 2'-hydroxychalcones and flavanones to their corresponding flavones under solvent free conditions. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 253-256.
- (650) Bannerjee, N. R.; Seshadri, T. R. Selenium dioxide dehydrogenation of flavanones. *Curr. Sci.* **1956**, *25*, 143-144.
- (651) Climent, M. J.; Garcia, H.; Iborra, S.; Miranda, M. A.; Primo, J. Photosensitized dehydrogenation of flavanones to flavones using 2,4,6-triphenylpyrylium tetrafluoroborate (TPT). *Heterocycles* **1989**, *29*, 115-121.
- (652) Grisebach, H.; Bilhuber, W. Biosynthesis of flavonoids. XIV. Biosynthesis of apigenin and chrysoeriol in parsley. *Z. Naturforsch. Teil B* **1967**, *22*, 746-751.
- (653) Hoshino, Y.; Takeno, N. Kinetic studies on the dehydrogenation of flavanones with 2,3-dichloro-5,6-dicyano-p-benzoquinone. *J. Chem. Soc. Jpn. (Chem. Ind. Chem.)* **1986**, *2*, 157-164.
- (654) Hoshino, Y.; Takeno, N. Ortho substituent effect of the side-chain phenyl group on the dehydrogenation of flavanones with 2,3-dichloro-5,6-dicyano-p-benzoquinone. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1987**, *60*, 4468-4470.
- (655) Looker, J. H.; Holm, M. J. New procedure for the dehydrogenation of flavanones with N-bromosuccinimide. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 567-568.
- (656) Mallik, U. K.; Saha, M. M.; Mallik, A. K. Cyclodehydrogenation of 2'-hydroxychalcones and dehydrogenation of flavanones using nickel peroxide. *Indian J. Chem. Sect. B* **1989**, *28B*, 970-972.
- (657) Matsuura, S.; Inuma, M.; Ishikawa, K.; Kagei, K. Synthetic studies of flavone derivatives. V. The use of DDQ in the dehydrogenation of flavanones. I. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 305-307.
- (658) Nakagawa, K.; Tsukahima, H. Syntheses of flavones from flavanones. *J. Chem. Soc. Jpn. (Chem. Ind. Chem.)* **1954**, *75*, 485-486.
- (659) Parmar, P. J.; Rajput, S. I. Dehydrogenation of flavanones, 1H-3-(2-hydroxy-3-nitro-5-methylphenyl)-5-(substituted phenyl)-2-pyrazolines and their derivatives. *Int. J. Chem. Sci.* **2006**, *4*, 629-634.
- (660) Voigtlaender, H. W.; Haertner, H. The conversion of flavanones to flavones. *Stud. Org. Chem.* **1982**, *11*, 115-119.
- (661) Ayabe, S.; Furuya, T. ¹³C-NMR studies on licodione and related compounds in equilibrium mixture of keto and enol forms. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2965-2968.
- (662) Baker, W. Molecular rearrangement of some o-acyloxyacetophenones and the mechanism of the production of 3-acylchromones. *J. Chem. Soc.* **1933**, 1381-1389.
- (663) Mahal, H. S.; Venkataraman, K. Synthetical experiments in the chromone group. XIV. Action of sodamide on 1-acyloxy-2-acetonaphthones. *J. Chem. Soc.* **1934**, 1767-1769.
- (664) Farkas, L.; Nogradi, M.; Sudarsanam, V.; Herz, W. Constituents of *Iva species*. V. Isolation, structure, and synthesis of nevadensin, a new flavone from *Iva nevadensis* and *Iva acerosa*. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3228-3232.
- (665) Chadenson, M.; Hauteville, M.; Chopin, J. Synthesis of 2,5-dihydroxy-7-methoxyflavanone, cyclic structure of the benzoyl(2,6-dihydroxy-4-methoxybenzoyl)methane from *Populus nigra* buds. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, *2*, 107-108.
- (666) Chadenson, M.; Hauteville, M.; Chopin, J. New type of natural product. 2,5-Dihydroxyflavanones. *Comp. Rend. Acad. Sci. C.* **1972**, *275*, 1291-1293.
- (667) Ares, J. J.; Outt, P. E.; Kakodkar, S. V.; Buss, R. C.; Geiger, J. C. A convenient large-scale synthesis of 5-methoxyflavone and its application to analog preparation. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7903-7905.
- (668) Bois, F.; Beney, C.; Mariotte, A.-M.; Boumendjel, A. A one-step synthesis of 5-hydroxyflavones. *Synlett* **1999**, *9*, 1480-1482.
- (669) Chee, C. F.; Buckle, M. J. C.; Rahman, N. A. An efficient one-pot synthesis of flavones. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3120-3123.
- (670) Petschek, E.; Simonis, H. New chromone synthesis. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1913**, *46*, 2014-2020.
- (671) Teoule, R.; Chopin, J.; Mentzer, C. New synthesis of flavone glucosides. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1960**, 2116-2123.
- (672) Teoule, R.; Chopin, J.; Mentzer, C. New synthesis of flavone glycosides. *Compt. rend.* **1960**, 3669-3670.

- (673) Joshi, B. S.; Rane, D. F. Structure and synthesis of corymbosin, a flavone from *Webera corymbosa*. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *46*, 4579-4581.
- (674) Sethna, S. M.; Shah, N. M. The chemistry of coumarins. *Chem. Rev.* **1945**, *36*, 1-62.
- (675) Lacey, R. N. Derivatives of acetoacetic acid. VIII. The synthesis of coumarins from aryl acetoacetates. *J. Chem. Soc.* **1954**, 854-860.
- (676) Dann, O.; Illing, G. Chromane. V. A new synthesis of khellin and other furo-2-methylchromones. *Ann.* **1957**, *605*, 146-157.
- (677) Tan, S. F. Syntheses of pyranopyrandiones from glutaconic anhydrides. *Austr. J. Chem.* **1972**, *25*, 1367-1370.
- (678) Hercouet, A.; Le Corre, M.; Le Floch, Y. A simple synthesis of chromones. *Synthesis* **1982**, *7*, 597-598.
- (679) Zammattio, F.; Brion, J. D.; Ducrey, P.; Le Baut, G. New route to styrylchromones via [1-(2-hydroxybenzoyl)alkylidene]triphenylphosphoranes. *Synthesis* **1992**, *4*, 375-376.
- (680) Okajima, Y. Acetylenic compounds. XI. Ring closure. 1. New synthesis of flavones. *J. Pharm. Soc. Jpn* **1960**, *80*, 322-326.
- (681) Okajima, Y. Acetylenic compounds. X. Claisen rearrangement and Fries rearrangement. *J. Pharm. Soc. Jpn* **1960**, *80*, 318-322.
- (682) Obrecht, D. Acid-catalyzed cyclization reactions of substituted acetylenic ketones: a new approach for the synthesis of 3-halofurans, flavones, and styrylchromones. *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 447-456.
- (683) Ciattini, P. G.; Morera, E.; Ortar, G.; Rossi, S. S. Preparative and regiochemical aspects of the palladium-catalyzed carbonylative coupling of 2-hydroxyaryl iodides with ethynylarenes. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *47*, 6449-6456.
- (684) Kalinin, V. N.; Shostakovskii, M. V.; Ponomarev, A. B. Palladium-catalyzed synthesis of flavones and chromones via carbonylative coupling of o-iodophenols with terminal acetylenes. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4073-4076.
- (685) Liang, B.; Huang, M.; You, Z.; Xiong, Z.; Lu, K. et al. Pd-catalyzed copper-free carbonylative Sonogashira reaction of aryl iodides with alkynes for the synthesis of alkynyl ketones and flavones by using water as a solvent. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6097-6100.
- (686) Rao, K. V.; Seshadri, T. R.; Viswanadham, N. Nuclear oxidation in flavones and related compounds. XVIII. Oxidation of acetin and related flavones. *Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A* **1949**, *29A*, 72-79.
- (687) Grover, S. K.; Jain, A. C.; Mathur, S. K.; Seshadri, T. R. A simplified procedure for the synthesis of flavones, flavonols, and 2-arylcoumaran-3-ones. *Indian J. Chem.* **1963**, *1*, 382-385.
- (688) Allan, J.; Robinson, R. Accessible derivative of chromonol. *J. Chem. Soc., Trans.* **1924**, *125*, 2192-2195.
- (689) Dyke, S. F.; Ollis, W. D.; Sainsbury, M. Synthesis of isoflavones. III. Caviunin. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2453-2455.
- (690) Dryer, D. L.; Tabata, S.; Horowitz, R. M. Flavonoids of citrus. VIII. Synthesis of limocitrol, limocitrin, and spinacetin. *Tetrahedron Lett.* **1964**, *20*, 2977-2983.
- (691) Rahman, W.; Nasim, K. T. C-Methyl- γ -benzopyrone system. Orientation in the isoflavone series. II. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 4215-4220.
- (692) Wesseley, F.; Moser, G. H. Synthesis and constitution of scutellarein. *Monatsh.* **1930**, *56*, 97-105.
- (693) Hasebe, N. A new synthesis of flavones. *J. Chem. Soc. Jpn. (Chem. Ind. Chem.)* **1957**, *78*, 1102.
- (694) Reichel, L.; Doering, H. W. Chemistry and biochemistry of plant constituents. XXX. Aldol derivatives of 1,3-diphenylpropanes and their reactions with hydrazines. *Liebigs Ann. Chem.* **1971**, *745*, 75-80.
- (695) Reichel, L.; Proksch, G. Chemistry and biochemistry of plant constituents. XXVIII. Synthesis of flavonoids and coumarins using polyphosphoric acid. *Liebigs Ann. Chem.* **1971**, *745*, 59-70.
- (696) Algar, J.; Flynn, J. P. New synthesis of flavonols. *Proc. Roy. Irish Acad.* **1934**, *B42*, 1-8.
- (697) Corey, E. J.; Philbin, E. M.; Wheeler, T. S. Stereochemistry of flavan-3,4-diols. *Tetrahedron Lett.* **1961**, 429-434.
- (698) Cullen, W. P.; Donnelly, D. M. X.; Keenan, A. K.; Lavin, T. P.; Melody, D. P. et al. Algar-Flynn-Oyamada oxidation of alpha-substituted chalcones. *J. Chem. Soc., C* **1971**, *17*, 2848-2855.
- (699) Dean, F. M.; Podimuang, V. The course of the Algar-Flynn-Oyamada (A.F.O.) reaction. *J. Chem. Soc.* **1965**, 3978-3987.
- (700) Gormley, T. R.; O'Sullivan, W. I. Flavanoid epoxides. XIII. Acid and base catalyzed reactions of 2'-[(p-tolylsulfonyl)oxy]chalcone epoxides. Mechanism of the Algar-Flynn-Oyamada reaction. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *29*, 369-373.
- (701) Oyamada, T. A new general method for the synthesis of flavonol derivatives. *J. Chem. Soc. Jpn. (Chem. Ind. Chem.)* **1934**, *55*, 1256-1261.
- (702) Wheeler, T. S. Unsolved problems in flavonoid chemistry. *Record Chem. Progr* **1957**, *18*, 133-161.
- (703) Burke, A. J.; O'Sullivan, W. I. Flavanoid epoxides. Part 20. Some unusual reactions of dimethyldioxirane (DMD) with flavonoid compounds. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *53*, 8491-8500.

- (704) Patonay, T.; Levai, A.; Nemes, C.; Timar, T.; Toth, G. et al. Synthesis and cyclization of 1-(2-hydroxyphenyl)-2-propen-1-one epoxides: 3-hydroxychromanones and -flavanones versus 2-(1-hydroxyalkyl)-3-coumaranones. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*.
- (705) Patonay, T.; Toth, G.; Adam, W. Flavanoids. 44. A convenient and general synthesis of trans-3-hydroxyflavanones from chalcones by dimethyldioxirane epoxidation and subsequent base-catalyzed cyclization. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5055-5058.
- (706) Donnelly, J. A.; Doran, H. J. Chalcone dihalides. VII. Course of the cyclization of 2'-hydroxy-6'-methoxyl derivatives. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *31*, 1565-1569.
- (707) Cummins, B.; Donnelly, D. M. X.; Eades, J. F.; Fletcher, H.; O'Cinneide, F. et al. Oxidation of chalcones (AFO reaction). *Tetrahedron* **1963**, *19*, 499-512.
- (708) Geissman, T. A.; Fukushima, D. K. Flavanones and related compounds. V. The oxidation of 2'-hydroxychalcones with alkaline hydrogen peroxide. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1686-1689.
- (709) Simpson, T. H.; Whalley, W. B. 2'-Hydroxy- and 2'-methoxyflavanones. *J. Chem. Soc.* **1955**, 166-169.
- (710) Anand, N.; Iyer, R. N.; Venkataraman, K. Synthetical experiments in the chromone group. XXIII. Synthesis of rhamnazin and a synthesis of 3,4'-dihydroxy-7-methoxyflavone. *Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A* **1949**, *29A*, 203-209.
- (711) Balakrishna, K. J.; Seshadri, T. R.; Viswanath, G. Nuclear oxidation in flavones and related compounds. XXV. Isomers of pedicinin. *Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A* **1949**, *30A*, 120-127.
- (712) Narasimhachari, N.; Seshadri, T. R. Synthetic experiments in the benzopyrone series. XI. Conversion of carthamidin and isocarthamidin into herbacetin and tangeretin. *Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A* **1949**, *30A*, 216-222.
- (713) Narasimhachari, N.; Narayanaswami, S.; Seshadri, T. R. Synthetic experiments in the benzopyrone series. XX. Hydrogen peroxide oxidation of some alpha-methoxychalcones and synthesis of some partial methyl ethers of quercetin. *Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A* **1953**, *37A*, 104-113.
- (714) Oliverio, A.; Schiavello, A. Some derivatives of 5-hydroxyflavone. *Gazz. Chim. Ital.* **1950**, *80*, 788-797.
- (715) Murakami, M.; Irie, T. Synthesis of flavonol and dihydroflavonol. *Proc. Imp. Acad. (Tokyo)* **1935**, *11*, 229-231.
- (716) Farkas, L.; Hoerhammer, L.; Wagner, H.; Roesler, H.; Gurniak, R. Investigations on the glycosides of *Centaurea jacea*. I. The structure of jacein and its synthesis from the aglucone and tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl bromide. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 610-615.
- (717) Pendse, H. K.; Limaye, S. D. Rasoda reaction for the syntheses of flavonols. IV. Determination of the structure of the bromo hydroxy intermediate in the formation of 6-methyl-4'-methoxyflavonol. *Rasayanam* **1955**, *2*, 66-69.
- (718) Pendse, H. K.; Limaye, S. D. Rasoda reaction for the syntheses of flavonols. V. o-Hydroxy- and o-acetoxy-w-chloroacetophenones as starting materials. *Rasayanam* **1955**, *2*, 74-79.
- (719) Donnelly, J. A.; Fox, M. J.; Sharma, T. C. a-Halogenoketones. XII. Extension of the Rasoda synthesis of dihydroflavonols. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 1987-1991.
- (720) Chandorkar, K. R.; Limaye, S. D. Rasoda reaction for the syntheses of flavonols. III. Isolation of 2-hydroxy-5-benzoylphenyl a-bromo-b-hydroxy-b-(4-methoxyphenyl)ethyl ketone. *Rasayanam* **1955**, *2*, 63-65.
- (721) Bhide, G. V.; Limaye, S. D. Rasoda reaction for the syntheses of flavonols. II. Intermediates in the formation of 6-methyl-4'-methoxyflavonol from 2'-acetoxy-4-methoxy-5'-methylchalcone dibromide and 2'-hydroxy-5'-methyl-4-methoxychalcone dibromide. *Rasayanam* **1955**, *2*, 55-62.
- (722) Limaye, S. D. Rasoda reaction for the syntheses of flavonols from chalcone dibromides. *Rasayanam* **1950**, *2*, 1-5.
- (723) Limaye, S. D. Rasoda reaction for the syntheses of flavonols. I. Disproportionation in the Rasoda and the Cannizzaro reactions. *Rasayanam* **1955**, *2*, 53-54.
- (724) Marathe, K. G.; Chandorkar, K. R.; Limaye, S. D. Dihydroflavonols are disproportionable also. Confirmation of the explanation of the Rasoda reaction and a critical examination of Reichel and Steudel's claim of autoxidation. *Rasayanam* **1952**, *2*, 48-52.
- (725) Marathe, K. G.; Limaye, S. D. Ranjorwa reaction for the syntheses of flavonols from o-hydroxyacetophenones and aldehydes. II. Synthesis of a methoxyisohomokeranjin. *Rasayanam* **1952**, *2*, 45-47.
- (726) Mallik, U. K.; Saha, M. M.; Mallik, A. K. Studies on formation of 3-arylidene flavanones in alkaline medium. *J. Indian Chem. Soc.* **1990**, *67*, 478-481.
- (727) Donnelly, J. A.; Doran, H. J. Chalcone dihalides. VIII. Synthesis and cyclization of the stereoisomers of 2',6'-disubstituted alpha-bromo chalcones. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *31*, 1791-1794.
- (728) Britsch, L.; Grisebach, H. Purification and characterization of (2S)-flavanone 3-hydroxylase from *Petunia hybrida*. *Eur. J. Biochem.* **1986**, *156*, 569-577.
- (729) Juppen, K.; von Kostanecki, S. 7,4'-Dihydroxyflavonol. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 4161-4163.
- (730) Dobrzynski, F.; von Kostanecki, S. An isomeride of galangin. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 2806-2809.
- (731) Cohen, S. S.; von Kostanecki, S. 7:8:2'-Trihydroxyflavonol. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 2627-2631.

- (732) von Kostanecki, S.; Lampe, V. Synthesis of 2-hydroxyflavonol. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 773-778.
- (733) von Kostanecki, S.; Lampe, V.; Tambor, J. Synthesis of quercitol. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 1402-1405.
- (734) von Kostanecki, S.; Lampe, V.; Tambor, J. Synthesis of kaempferol. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 2096-2099.
- (735) von Kostanecki, S.; Lampe, V.; Tambor, J. Synthesis of galangin. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, 2803-2806.
- (736) Rajagopalan, S.; Row, L. R.; Seshadri, T. R. Synthesis of 5,6-dihydroxyflavonols. III. *Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A* **1946**, *23A*, 97-101.
- (737) Row, L. R.; Seshadri, T. R. Synthesis of 5,6-dihydroxyflavonols. II. 3,3',4',5,6-Pentahydroxyflavone. *Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A* **1945**, *21A*, 130-133.
- (738) Prakash, O.; Pahuja, S.; Goyal, S.; Sawhney, S. N.; Moriarty, R. M. 1,2-Aryl shift in the hypervalent iodine oxidation of flavanones: a new useful synthesis of isoflavones. *Synlett* **1990**, *6*, 337-338.
- (739) Prakash, O.; Pahuja, S.; Moriarty, R. M. Synthesis of flavones from the hypervalent iodine oxidation of flavanones using [hydroxy(tosyloxy)iodo]benzene in methanol. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1417-1422.
- (740) Prakash, O.; Pahuja, S.; Sawhney, S. N. Hypervalent iodine oxidation of 2'-hydroxychalcones: synthesis of *cis*-3-hydroxyflavanones. *Indian J. Chem. Sect. B* **1991**, *30B*, 1023-1072.
- (741) Prakash, O.; Mendiratta, S. Hypervalent iodine oxidation of 3-(2-furyl)-1-(2-hydroxyaryl)prop-2-enones: synthesis of novel 2-(2-furyl)-*cis*-3-hydroxychromanones and derived 3-hydroxychromones. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 327-334.
- (742) Prakash, O.; Singh, S. P. Iodobenzene diacetate and related hypervalent iodine reagents in the synthesis of heterocyclic compounds. *Aldrichimica Acta* **1994**, *27*, 15-23.
- (743) Prakash, O.; Tanwar, M. P. Hypervalent iodine oxidation of flavanones: a new synthesis of methyl 2-aryl-2,3-dihydrobenzofuran-3-carboxylates by 1,2-aryl shift. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1995**, *68*, 1168-1171.
- (744) Prakash, O.; Kumar, R. Synthesis of new *cis*- and *trans*-3-hydroxy-2-(1-phenyl-3-aryl-4-pyrazolyl)chromanones using a hypervalent iodine oxidation approach. *ARKIVOC* **2006**, *16*, 57-64.
- (745) Moriarty, R. M.; Prakash, O.; Musallam, H. A. Use of hypervalent iodine oxidation for the C(3)-hydroxylation of chromone, flavone and á-naphthoflavone. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 583-584.
- (746) Moriarty, R. M.; Prakash, O. Hypervalent iodine oxidation of flavanone. Synthesis of *cis*- and *trans*-3-hydroxyflavanones. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 151-153.
- (747) Moriarty, R. M.; Hu, H.; Gupta, S. C. Direct alpha-hydroxylation of ketones using iodosobenzene. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1283.
- (748) Moriarty, R. M.; Prakash, O.; Freeman, W. A. Hypervalent Iodine oxidation of alpha, beta-unsaturated ketones: chromone, flavone, chalcone and flavanone. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 927.
- (749) Moriarty, R. M.; Prakash, O. Hypervalent iodine in organic synthesis. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 244-250.
- (750) Auwers, K.; Muller, K. Transformation of benzalcumaranones into flavonols. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, *41*, 4233-4241.
- (751) von Auwers, K. Formation of flavonols from benzylidenecoumaranones. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1916**, *49*, 809-818.
- (752) von Auwers, K.; Pohl, P. A synthesis of fisetin. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1915**, *48*, 85-90.
- (753) von Auwers, K.; Pohl, P. Transformation of benzalcoumaranones into flavonols. *Ann* **1914**, *405*, 243-294.
- (754) Minton, T. H.; Stephen, H. Coumaranone series. II. The preparation of 4- and 6- chlorocoumaran-2-ones and their conversion into 2- and 4-chloroflavanols and some derivatives of *o*- and *p*-chlorophenoxyacetic acids. *J. Chem. Soc., Trans.* **1922**, *121*, 1598-1603.
- (755) Kalff, J.; Robinson, R. Synthesis of datiscetin. *J. Chem. Soc., Trans.* **1925**, *127*, 1968-1973.
- (756) Ingham, B. H.; Stephen, H.; Timpe, R. Coumaranone series. III. Dihydro- α - and - β -naphthofuranones and their condensation products with aromatic aldehydes. *J. Chem. Soc.* **1931**, 895-900.
- (757) Acharya, B. G.; Shah, R. C.; Wheeler, T. S. Chalcones. Reactions of *o*-hydroxyphenyl 6-methoxy-2,3-benzostyryl ketone and of some derivatives. *J. Chem. Soc.* **1940**, 817-819.
- (758) Fitzgerald, D. M.; O'Sullivan, J. F.; Philbin, E. M.; Wheeler, T. S. Ring expansion of 2-benzylidenecoumaran-3-ones-a synthesis of flavones. *J. Chem. Soc.* **1955**, 860-862.
- (759) Fitzmaurice, W. E.; O'Sullivan, W. I.; Philbin, E. M.; Wheeler, T. S.; Geissman, T. A. Oxidative ring expansion of aurones to flavonols. *Chem. Ind. (London)* **1955**, 652-653.
- (760) Jew, S.-S.; Kim, H.-A.; Bae, S.-Y.; Kim, J.-H.; Park, H.-G. Enantioselective synthetic method for 3-hydroxyflavanones: an approach to (2R,3R)-3',4'-O-dimethyltaxifolin. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7925-7928.
- (761) van Rensburg, H.; van Heerden, P. S.; Bezuidenhout, B. C. B.; Ferreira, D. Stereoselective synthesis of flavonoids. Part 4. *Trans*- and *cis*-dihydroflavonols. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *53*, 14141-14152.
- (762) van Rensburg, H.; van Heerden, P. S.; Bezuidenhout, B. C. B.; Ferreira, D. The first enantioselective synthesis of *trans*- and *cis*-dihydroflavonols. *Chem. Commun.* **1996**, *24*, 2747-2748.
- (763) Takahashi, H.; Li, S.; Harigaya, Y.; Onda, M. Heterocycles. XXIII. An approach to (+)-leucocyanidin from *Butea frondosa*. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 730-735.

- (764) Vedejs, E. Method for direct hydroxylation of enolates. Transition metal peroxide reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5944-5946.
- (765) Vedejs, E.; Telschow, J. E. Synthesis of cyanohydrins from cyanides. Transition metal peroxide reactions. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 740-741.
- (766) Anderson, J. C.; Smith, S. C. Oxodiperoxymolybdenum(pyridine)-1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone (MoO₅·Py·DMPU): a safer alternative to MoOPH for the α-hydroxylation of carbonyl compounds. *Synlett* **1990**, *2*, 107-108.
- (767) Gamboni, R.; Tamm, C. Structure and diastereoselectivity of the α-hydroxylation of chiral ester enolates by molybdenum peroxo complex. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3999-4002.
- (768) Davis, F. A.; Vishwakarma, L. C.; Billmers, J. G.; Finn, J. Synthesis of α-hydroxycarbonyl compounds (acyloins): direct oxidation of enolates using 2-sulfonyloxaziridines. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3241-3243.
- (769) Davis, F. A.; Weismiller, M. C. Enantioselective synthesis of tertiary α-hydroxy carbonyl compounds using [(8,8-dichlorocamphoryl)sulfonyl]oxaziridine. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3715-3717.
- (770) Rubottom, G. M.; Gruber, J. M. m-Chloroperbenzoic acid oxidation of 2-trimethylsilyloxy-1,3-dienes. Synthesis of α-hydroxy and α-acetoxy enones. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1599-1602.
- (771) Hassner, A.; H., R. R.; Pinnick, H. W. Synthetic methods. VIII. Hydroxylation of carbonyl compounds via silyl enol ethers. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3427-3429.
- (772) Litkei, G.; Patonay, T. Flavonoids. XXXVII. Ring contraction and ring enlargement reactions with trimethylsilyl azide in the field of flavonoids. *Acta Chim. Hung.* **1983**, *114*, 47-56.
- (773) Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J. et al. The osmium-catalyzed asymmetric dihydroxylation: a new ligand class and a process improvement. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768-2771.
- (774) Lee, B. H.; Biswas, A.; Miller, M. J. [1,2]-Anionic rearrangements of substituted N-hydroxy-2-azetidinones and applications to the synthesis of bicyclic β-lactams. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 106-109.
- (775) Mitsunobu, O. The use of diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine in synthesis and transformation of natural products. *Synthesis* **1981**, *1*, 1-28.
- (776) Mattingly, P. G.; Kerwin, J. F., Jr.; Miller, M. J. A facile synthesis of substituted N-hydroxy-2-azetidinones. A biogenetic type β-lactam synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3983-3985.
- (777) Locksley, H. D. The chemistry of biflavanoid compounds. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1973**, *30*, 208-312.
- (778) Ullmann, F. Symmetric biphenyl derivatives. *Liebigs Ann. Chem.* **1904**, *332*, 38-104.
- (779) Ullmann, F.; Sponagel, P. Phenylation of phenols. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, *38*, 2211-2212.
- (780) Fanta, P. E. The Ullmann synthesis of biaryls. *Chem. Rev.* **1946**, 139-196.
- (781) Fanta, P. E. The Ullmann synthesis of biaryls, 1945-63. *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 613-632.
- (782) Ahmad, S.; Razaq, S. A new approach to the synthesis of symmetrical biflavones. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 4633.
- (783) Kanaklakshmi, B. Synthesis of some 3',3''; 4',4'' and 6,6''-biflavonyls. *J. Indian Chem. Soc.* **1969**, *46*, 279.
- (784) Mathai, K. P.; Kanakalakshmi, B.; Sethna, S. Studies in Chromones and flavones, part 7. Synthesis of some 3',3'' and 6,6',6''-biflavonyls. *J. Indian Chem. Soc.* **1967**, *44*, 148.
- (785) Mathai, K. P.; Sethna, S. Chromones and flavones. Part 5. Synthesis of some 3',3'' and 6,,6''-biflavonyls. *J. Indian Chem. Soc.* **1964**, *41*, 347.
- (786) Miyaura, N.; Suzuki, A. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.
- (787) Muller, D.; Fleury, J. P. A new strategy for the synthesis of biflavonoids via arylboronic acids. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2229-2232.
- (788) Li, Y.; Zhang, F. Study of the synthesis of some new biflavonoids. VIII. A new synthesis of C₃-linked biflavones, bithioflavones, and bithiochromones. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 1075-1080.
- (789) Khan, M. S. Y.; Khan, M. H.; Javed, K. Attempted synthesis of 3,3'-linked biflavonoids. *Indian J. Chem. Sect. B* **1990**, *29B*, 1101-1106.
- (790) Zhu, J.; Wang, Q.; Li, Y.; Yin, H. Synthesis of some new biflavonoids. II. Synthesis of alpha, alpha'-bichalcone. *Acta Chim. Sinica* **1989**, *47*, 821-823.
- (791) Molyneux, R. J.; Waiss, A. C.; Haddon, W. F. Oxidative coupling of apigenin. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 1409-1416.
- (792) Mahesh, V. B.; Seshadri, T. R. Hydroxylation of flavanones in the 3-position. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1955**, 2503-2505.
- (793) Brown, B. R.; Somerfield, G. A. The acid-catalyzed self-condensation of 7,4'-dihydroxyflavan. *Tetrahedron Lett.* **1963**, *14*, 905-906.
- (794) Berge, D. D.; Kale, A. V.; Sharma, T. C. Synthetic biflavonyl. *Chem. Ind. (London)* **1979**, *8*, 282-283.
- (795) Berge, D. D.; Bokadia, M. M. New synthetic biflavonyls. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *10*, 1277-1279.
- (796) Berge, D. D.; Kale, A. V.; Sharma, T. C. Oxidation of flavanone hydrazones with selenium dioxide. *Chem. Ind. (London)* **1980**, *19*, 787-788.

- (797) Shivhare, A.; Kale, A. V.; Berge, D. D. Synthesis and oxidation studies of some flavanone N-salicyloyl hydrazones with selenium dioxide. *Acta Chim. Hung.* **1985**, *120*, 107-110.
- (798) Drewes, S. E.; Hudson, N. A. Brackenin, a dimeric dihydrochalcone from *Brackenridgea zanguebarica*. *Phytochemistry* **1983**, *22*, 2823-2825.
- (799) Drewes, S. E.; Hogan, C. J.; Kaye, P. T.; Roos, G. H. P. Medicinal plants of Southern Africa. Part 4. Synthesis of brackenin-like molecules from 1,4-dicarbonyl precursors and by oxidative coupling. X-ray molecular structure of racemic-2,3-dibenzyl-1,4-diphenylbutane-1,4-dione. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, *9*, 1585-1591.
- (800) Li, Y.; Zhu, J.; Zhang, F.; Wang, Q. Synthesis of some new biflavonoids. (V). Total synthesis of O-hexamethyl brackenin. *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao*, **1989**, *10*, 653-654. *Chem. Abstr.* **1989**, *112*, 197752.
- (801) Ali, S. M.; Ilyas, M. Biomimetic approach to biflavonoids: oxidative coupling of 2'-hydroxychalcones with iodine in alkaline methanol. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5415-5417.
- (802) Chen, A. H.; Cheng, C. Y.; Chen, C. W. Synthesis of 2,2'-biflavanones from flavone via electrolytic reductive coupling. *J. Chin. Chem. Soc.* **2002**, *49*, 1105-1109.
- (803) Chen, A. H.; Kuo, W. B.; Chen, C. W. Photochemical synthesis of 2,2'-biflavanones from flavone. *J. Chin. Chem. Soc.* **2003**, *50*, 123-127.
- (804) Shinomiya, K.; Hano, Y.; Nomura, T. Mechanism on one-sided Wessely-Moser rearrangement reaction. *Heterocycles* **2000**, *53*, 877-886.
- (805) Nakazawa, K. Syntheses of ring-substituted flavonoids and allied compounds. XI. Synthesis of hinokiflavone. *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, *16*, 2503-2511.
- (806) Chexal, K. K.; Handa, B. K.; Rahman, W.; Kawano, N. Optically active biflavones from *Podocarpus gracilior*. *Chem. Ind. (London)* **1970**, *1*, 28.
- (807) Rahman, W.; Pelter, A.; Warren, R.; Handa, B. K.; Chexal, K. K. Occurrence, isomerization, and racemization of some optically active biflavonyls. *Indian J. Chem. Sect. B* **1971**, *9*, 98-100.
- (808) Huzise, S.; Tatsita, H. Improved syntheses of 7-hydroxy- and 5,7-dihydroxyflavanones. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1941**, *74B*, 275-278.
- (809) Jain, A. C.; Arya, P. Aromatic benzylation. Part III. Synthesis of uvaretin, isouvaretin and related nuclear benzylated dihydrochalcones. *Indian J. Chem. Sect. B* **1985**, *24B*, 1015-1022.
- (810) Starkov, S. P.; Panasenko, A. I. Synthesis and reactions of 5'-sec- and 5'-tert-alkyl-2',4'-dihydroxychalcones. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved., Khim. Khim. Tekhnol.* **1972**, *15*, 870-873.
- (811) Szell, T.; Dozsai, L.; Zarandy, M.; Menyharth, K. Cyclization of the enol esters of o-acyloxyphenyl alkyl ketones. III. A contribution to the mechanism of the Kostanecki-Robinson acylation. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *25*, 715-724.
- (812) Szell, T.; Kovacs, K.; Zarandy, M. S.; Erdohelyi, A. Cyclization of the enol esters of o-acyloxyphenyl alkyl ketones. IV. Kinetic study of the steps on the Kostanecki-Robinson reaction. *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 2636-2641.
- (813) Kostanecki, S. v.; Lloyd, L. Studies in the chromone group. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1901**, *34*, 2942-2950.
- (814) Shaikh, Y. A.; Trivedi, K. N. Synthesis of furochromones. III. Kostanecki-Robinson acetylation of o-hydroxy acylbenzofurans. *J. Indian Chem. Soc.* **1972**, *49*, 713-716.
- (815) King, F. E.; King, T. J.; Warwick, A. J. Chemistry of extractives from hardwoods. VI. Constituents of muninga, 6,4-dihydroxy-5,7-dimethoxyisoflavone (muningin). *J. Chem. Soc.* **1952**, 96-100.
- (816) King, F. E.; King, T. J.; Warwick, A. J. Chemistry of extractives from hardwoods. VII. Constituents of muninga, the heartwood of *Pterocarpus angolensis*. B. 2, 4-Dihydroxyphenyl 1-p-methoxyphenylethyl ketone (angolensin). *J. Chem. Soc.* **1952**, 1920-1924.
- (817) Clark-Lewis, J. W.; Jemison, R. W.; Skingle, D. C.; Williams, L. R. Convenient new synthesis of 3-flavenes. *Chem. Ind. (London)* **1967**, *34*, 1455-1456.
- (818) Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L. et al. The use of microwave ovens for rapid organic synthesis. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 279-282.
- (819) Larhed, M.; Moberg, C.; Hallberg, A. Microwave-accelerated homogeneous catalysis in organic chemistry. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 717-727.
- (820) Mayo, K. G.; Nearhoof, E. H.; Kiddle, J. J. Microwave-accelerated ruthenium-catalyzed olefin metathesis. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1567-1570.
- (821) Furstner, A.; Seidel, G. Microwave-assisted synthesis of pinacol boronates from aryl chlorides catalyzed by palladium/Imidazolium salt system. *Org. Lett.* **2002**.
- (822) Kiryanov, A. A.; Sampson, P.; Seed, A. J. Synthesis of 2-alkoxy-substituted thiophenes, 1,3-thiazoles, and related S-heterocycles via Lawesson's reagent-mediated cyclization under microwave irradiation: applications for liquid crystal synthesis. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7925-7929.
- (823) Vallin, K. S. A.; Larhed, M.; Johansson, K.; Hallberg, A. Highly selective palladium-catalyzed synthesis of protected alpha,beta-unsaturated methyl ketones and 2-alkoxy-1,3-butadienes. High-speed chemistry by microwave flash heating. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4537-4542.

- (824) Bose, D. S.; Jayalakshmi, B. Reagents for organic synthesis : Use of organostannyl oxides as catalytic neutral agents in the preparation of nitriles from primary amides under microwave irradiation. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1713-1714.
- (825) Langa, F. Thermal and microwave-assisted synthesis of Diels-Alder adducts of [60] fullerene with 2,3-pyrazinoquinodimethanes: characterization and electrochemical properties. *J. Org. Chem.*, *62*, 3705-3710.
- (826) Tanaka, K.; Toda, F. Solvent-free organic synthesis. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1025-1107.
- (827) Varma, R. S.; Dahiya, R. An expeditious and solvent-free synthesis of 2-amino-substituted isoflav-3-enes using microwave irradiation. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8038-8041.
- (828) Varma, R. S. Solvent-free synthesis of heterocyclic compounds using microwaves. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 1565-1571.
- (829) Varma, R. S.; Saini, R. K. Microwave-assisted isomerization of 2'-aminochalcones on clay. An easy route to 2-aryl-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolones. *Synlett* **1997**, *7*, 857-858.
- (830) Barboza, A. C. R. N.; Cruz, C. V. M. S.; Grazlani, M. B.; Lorenzetti, M. C. F.; Sabadini, E. Heating in microwave ovens/developing of basic concepts. *Quim. Nova* **2001**, *24*, 901-904.
- (831) Perreux, L.; Loupy, A. A tentative rationalization of microwave effects in organic synthesis according to the reaction medium, and mechanistic considerations. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *57*, 9199-9223.
- (832) Gupta, R.; Gupta, A. K.; Paul, S.; Kachroo, P. L. Improved microwave-induced synthesis of chalcones and related enones. *Indian J. Chem. Sect. B* **1995**, *34B*, 61-62.
- (833) da Silva, F. d. C.; Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V. Adaptation of domestic microwave oven for transesterification reactions under reflux with clay catalysts. *Quim. Nova* **2006**, *29*, 376-380.
- (834) Barros, A. I. R. N. A.; Silva, A. M. S.; Alkorta, I.; Elguero, J. Synthesis, experimental and theoretical NMR study of 2'-hydroxychalcones bearing a nitro substituent on their B ring. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6513-6521.
- (835) Wattanasin, S.; Murphy, W. S. An improved procedure for the preparatio of chalcones and related enones. *Synthesis* **1980**, 647.
- (836) Saravanamurugan, S.; Palanichamy, M.; Arabindoo, B.; Murugesan, V. Solvent free synthesis of chalcone and flavanone over zinc oxide supported metal oxide catalysts. *Catal. Commun.* **2005**, *6*, 399-403.
- (837) Gauthier, S.; Cloutier, J.; Dory, Y. L.; Favre, A.; Mailhot, J. et al. Synthesis and structure-activity relationships of analogs of EM-652 (acolbifene), a pure selective estrogen receptor modulator. Study of nitrogen substitution. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* **2005**, *20*, 165-177.
- (838) Hishmat, O. H.; El-Diwani, H. I.; Melek, F. R.; El-Sahrawi, H. M.; El-Shabrawi, O. Synthesis and pharmacological activity of benzodipyran derivatives. *Indian J. Chem. Sect. B* **1996**, *35B*, 30-35.
- (839) Sanceau, J.-Y.; Labrie, F.; Gauthier, S. Synthesis of 14C-labelled EM-800 (SCH 57050) and EM-652.Cl (SCH 57068.HCl, acolbifene), pure selective estrogen receptor modulators. *J. Labelled Compd. Rad.* **2004**, *47*, 741-752.
- (840) Siddaiah, V.; Rao, C. V.; Venkateswarlu, S.; Krishnaraju, A. V.; Subbaraju, G. V. Synthesis, stereochemical assignments, and biological activities of homoisoflavonoids. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2545-2551.
- (841) Yarapathi, V. r. Novel angular furanocoumarins. Synthesis of 8-aroyl-9-styryl furobenzopyran-2-ones. *Heterocyc. Commun.* **2004**, *10*, 59-62.
- (842) Zaveri, N. T. Synthesis of a 3,4,5-trimethoxybenzoyl ester analogue of epigallocatechin-3-gallate (EGCG): a potential route to the natural product green tea catechin, EGCG. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 843-846.
- (843) Filippini, M. H.; Rodriguez, J.; Santelli, M. A new very mild potassium carbonate-catalyzed one-pot two-carbon ring expansion of cyclopentanones. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, *21*, 1647-1648.
- (844) Vyvyan, J. R.; Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S. Preparing students for research: Synthesis of substituted chalcones as a comprehensive guided-inquiry experience. *J. Chem. Educ.* **2002**, *79*, 1119-1121.
- (845) Toda, F.; Tanaka, K.; Hamai, K. Aldol condensations in the absence of solvent: Acceleration of the reaction and enhancement of the stereoselectivity. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 3207-3209.
- (846) Wachter-Jurscak, N.; Reddin, K. Discovery-oriented approach to organic synthesis: Tandem aldol condensation-Michael addition reactions. Identifying diastereotopic hydrogens in an achiral molecule by NMR spectroscopy. *J. Chem. Educ.* **2001**, *78*, 1264-1265.
- (847) Wachter-Jurscak, N.; Radu, C.; Redin, K. Addressing the unusual reactivity of 2-pyridinecarboxaldehyde and 2-quinolinecarboxaldehyde in base-catalyzed aldol reactions with acetophenone. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3903-3906.
- (848) Marvel, C. S.; Coleman, L. E.; Scott, G. P. Pyridine analogs of chalcone and their polymerization reactions. *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 1785-1792.
- (849) Silva, A., M. S.; Almeida, L., M. P. M.; Tavares, H. R.; Cavaleiro, J. A. S. Diastereoselective conjugate addition reactions of 2'-hydroxypropiophenone to 2'-hydroxychalcones. Synthesis and structural characterization of the diastereomers of (\pm)-3-aryl-1,5-bis(2-hydroxyphenyl)-2,4-dimethyl-1,5-pentanediones. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *7*, 1739-1744.
- (850) García-Raso, A.; García-Raso, J.; Comparer, B.; Mistras, R.; Sinisterra, J. V. An improved procedure for the Michael reaction of chalcones. *Synthesis* **1982**, 1037-1041.

- (851) Cave, G. W. V.; Raston, C. L. Toward benign synthesis of pyridines involving sequential solvent free aldol and Michael addition reactions. *Chem. Commun.* **2000**, 2199-2200.
- (852) Wu, H.; Lu, L.; Shen, Y.; Wan, Y.; Yu, K. Sequential aldol/Michael addition reaction in ionic liquid catalyzed by morpholine. A convenient synthesis of 1,3,5-triaryl-1,5-pentanedione. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 1193-1200.
- (853) Chawla, H. M.; Sharma, S. K. A novel and convenient one-pot synthesis of 3-benzylidene-2-phenyl-2,3-dihydro-4H-1-benzopyran-4-ones. *J. Chem. Res.* **1988**, *3*, 96-97.
- (854) Ault, A. Classification of spin systems in NMR spectroscopy. *J. Chem. Educ.* **1970**, *47*, 812-818.
- (855) Bernstein, H. J.; Pople, J. A.; Schneider, W. G. The analysis of nuclear magnetic resonance spectra. I. Systems of two and three nuclei. *Can. J. Chem.* **1957**, *35*, 65-81.
- (856) Becker, E. D. NMR spectra: Appearance of patterns from small spin systems. *J. Chem. Educ.* **1965**, *42*, 591-595.
- (857) Haig, C. W. Notation for spin systems in nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J. Chem. Soc. A* **1970**, 1682-1683.
- (858) Jennings, W. B. Chemical shift nonequivalence in prochiral groups. *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 307-322.
- (859) Keane, D. D.; Marathe, K. G.; O'Sullivan, W. I.; Philbin, E. M.; Simons, R. M. et al. Configuration and conformation of 3-arylidene flavanones. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2286-2290.
- (860) Horhammer, L.; Hansel, R. Analysis of flavones. VIII. Further properties of halochromic boron complexes. *Arch. Pharm.* **1955**, *288*, 315-321.
- (861) Surov, Y. N.; Shkumat, A. P.; Nikitchenko, V. M.; Tsukerman, S. V.; Lavrushin, V. F. Complexes of chalcones, their analogs and vinyl analogs with boron fluoride. I. Electronic and infrared spectra. *Russ. J. Gen. Chem.* **1978**, *48*, 2291-2296.
- (862) Reyes, H.; Garcia, M. C.; Flores, B. M.; Lopez-Rebolledo, H.; Santillan, R. et al. Synthesis, NMR and X-ray diffraction analysis of boron complexes derived from hydroxychalcones. *J. Mex. Chem. Soc.* **2006**, *50*, 106-113.
- (863) Neu, R. Identification of 2'-hydroxychalcones with boron compounds. I. Boron trifluoride. *Microchim. Acta* **1961**, 206-213.
- (864) Kukhareno, A. V.; Avramenko, G. V. Synthesis of boron-containing complexes of 1-(2-hydroxyphenyl)-3-phenyl-2-propen-1-one. *Russ. J. Gen. Chem.* **2001**, *71*, 1562-1564.
- (865) Jurd, L. A spectrophotometric method for the detection of o-dihydroxyl groups in flavonoid compounds. *Arch. Biochem. Biophys.* **1956**, *63*, 376-381.
- (866) Kendall, P. M.; Johnson, J. V.; Cook, C. E. Synthetic route to an aromatic analog of strigol. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1421-1424.
- (867) Ronald, R. C.; Lansinger, J. M.; Lillie, T. S.; Wheeler, C. J. Total synthesis of frustulosin and aurocitrin. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2541-2549.
- (868) Nagarathnam, D.; Cushman, M. A short and facile synthetic route to hydroxylated flavones. new syntheses of apigenin, tricrin and luteolin. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4884-4887.
- (869) Takaya, Y.; Terashima, K.; Ito, J.; He, Y.-H.; Tateoka, M. et al. Biomimic transformation of resveratrol. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10285-10290.
- (870) Gao, M.; Wang, M.; Miller, K. D.; Sledge, G. W.; Hutchins, G. D. Synthesis of radiolabeled stilbene derivatives as new potential PET probes for aryl hydrocarbon receptor in cancers. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5767-5772.
- (871) Pettit, G. R.; Grealish, M. P.; Jung, M. K.; Hamel, E.; Pettit, R. K. et al. Antineoplastic agents. 465. Structural modification of resveratrol: Sodium resverastatin phosphate. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2534-2542.
- (872) Lee, H. J.; Seo, J. W.; Lee, B. H.; Chung, K.-H.; Chi, D. Y. Syntheses and radical scavenging activities of resveratrol derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 463-466.
- (873) Leclerc, N.; Galmiche, L.; Attias, A.-J. 6-(Arylvinyleno)-3-pyridinylboronic esters. Part 2: Versatile building blocks for push-pull nonlinear optical chromophores. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5883-5887.
- (874) Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. Protection of hydroxyl groups as tert-butyl dimethylsilyl derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190-6191.
- (875) Bastos, E.; Ciscato, L. F. M. L.; Baader, W. J. Microwave-assisted protection of phenols as tert-butyl dimethylsilyl (TBDMS) ethers under solvent-free conditions. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 1501-1509.
- (876) Azuma, H.; Miyasaka, K.; Yokotani, T.; Tachibana, T.; Kojima-Yuasa, A. et al. Lipase-catalyzed preparation of optically active 1'-acetoxychavicol acetates and their structure-activity relationships in apoptotic activity against human leukemia HL-60 cells. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1811-1818.
- (877) Faler, C. A.; Joulle, M. M. The Kulinkovich reaction in the synthesis of constrained N,N-dialkyl neurotransmitter analogues. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1987-1990.
- (878) Nussbaumer, P.; Bilban, M.; Billich, A. 4,4'-Benzophenone-O,O'-disulfamate: a potent inhibitor of steroid sulfatase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2093-2095.

- (879) Haslam, E.; Makinson, G. K.; Naumann, M. O.; Cunningham, J. Synthesis and properties of some hydroxycinnamoyl esters of quinic acid. *J. Chem. Soc.* **1964**, 2137-2146.
- (880) Plattner, J. J.; Gless, R. D.; Rapoport, H. Synthesis of some DE and CDE ring analogs of camptothecin. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8613-8615.
- (881) Narender, T.; Reddy, K. P.; Madhur, G. NaOAc-mediated selective deprotection of aromatic acetates and its application in the synthesis of natural products. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 1949-1956.
- (882) Hossain, M. A. Claisen rearrangement of 2',4-dihydroxy-3-methoxy-4'-prenyloxychalcone. *J. Sci. Ind. Res.* **2001**, *36*, 131-137.
- (883) Kiehlmann, E.; Slade, P. W. Methylation of dihydroquercetin acetates: Synthesis of 5-O-methyldihydroquercetin. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1562-1566.
- (884) Gester, S.; Metz, P.; Zierau, O.; Vollmer, G. An efficient synthesis of the potent phytoestrogens 8-prenylnaringenin and 6-(1,1-dimethylallyl)naringenin by europium(III)-catalyzed Claisen rearrangement. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1015-1018.
- (885) Xu, S.; Held, I.; Kempf, B.; Mayr, H.; Steglich, W. et al. The DMAP-catalyzed acetylation of alcohols- A mechanistic study (DMAP = 4-(dimethylamino)pyridine). *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4751-4757.
- (886) Pandit, N. K.; Connors, K. A. Kinetics and mechanism of hydroxy group acetylations catalyzed by N-methylimidazole. *J. Pharm. Sci.* **1982**, *71*, 485-491.
- (887) Ruseva, N.; Dimova, N.; Spirov, G. Rapid gas chromatographic determination of sugar alcohols after acetylation by using 4-dimethylaminopyridine (4- DMAP) as catalyst. *Pharmazie* **1985**, *40*, 654.
- (888) Sakakura, A.; Kawajiri, K.; Ohkubo, T.; Kosugi, Y.; Ishihara, K. Widely useful DMAP-catalyzed esterification under auxiliary base-free and solvent-free conditions. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14775-14779.
- (889) Johnston, D. Preparation of hydroquinone monoacetate. *Chem. Ind. (London)* **1982**, *24*, 1000.
- (890) Kattnig, E.; Albert, M. Counterion-directed regioselective acetylation of octyl β -D-glucopyranoside. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 945-948.
- (891) Kurahashi, T.; Mizutani, T.; Yoshida, J.-i. Functionalized DMAP catalysts for regioselective acetylation of carbohydrates. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8669-8677.
- (892) Lamaty, G.; Mary, F.; Roque, J. P. 4-Dimethylaminopyridine-catalyzed acetylation of alcohols by acetic anhydride. Effects of acid-base equilibria on the reaction mechanism. *J. Chim. Phys. et Phys-Chim. Biol.* **1991**, *88*, 1793-1810.
- (893) Guibe-Jampel, E.; Le Corre, G.; Wakselman, M. Is 1-acetyl-4-dimethylaminopyridinium acetate an intermediate in the DMAP-catalyzed acetylation of tertiary alcohols? *Tetrahedron Lett.* **1979**, *13*, 1157-1160.
- (894) Hassner, A.; Krepski, L. R.; Alexanian, V. Aminopyridines as acylation catalysts for tertiary alcohols. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2069-2076.
- (895) Hoefle, G.; Steglich, W.; Vorbrueggen, H. New synthetic methods. 25. 4-Dialkylaminopyridines as acylation catalysts. 4. Puridine syntheses. 1. 4-Dialkylaminopyridines as highly active acylation catalysts. *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 602-615.
- (896) Tyman, J. H. P.; Payne, P. B. The synthesis of phenolic propane-1,2- and 1,3-diols as intermediates in immobilized chelators for the borate anion. *J. Chem. Res.* **2006**, *11*, 691-695.
- (897) Wang, S.-M.; Miao, Y.-L.; Guo, P. Synthesis of trans-1-(4-fluorophenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)-3-oxopropyl]-4-(4-benzyloxyphenyl)-2-azetidinone. *J. Wuhan Univ. (Nat. Sci. Ed.)* **2005**, *51*, 695-698.
- (898) Venkateswarlu, S.; Ramachandra, M. S.; Krishnaraju, A. V.; Trimurtulu, G.; Subbaraju, G. V. Antioxidant and antimicrobial activity evaluation of polyhydroxycinnamic acid ester derivatives. *Indian J. Chem. Sect. B* **2006**, *45B*, 252-257.
- (899) Li, W.; Tan, Z.; Huang, T. Synthesis and application of 5,7-dihydroxy-4'-benzyloxyflavanone. *Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu*, **2001**, CN 99-120069. *Chem. Abstr.* **2001**, *136*, 20014.
- (900) Chang, C.-Y.; Kuo, S.-C.; Lin, Y.-L.; Wang, J.-P.; Huang, L.-J. Benzyloxybenzaldehyde analogues as novel adenyl cyclase activators. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1971-1974.
- (901) Ducki, S.; Hadfield, J. A.; Hepworth, L. A.; Lawrence, N. J.; Liu, C.-Y. et al. Synthesis and cell growth inhibitory properties of substituted (E)-1-phenylbut-1-en-3-ones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 3091-3094.
- (902) ten Brink, G.-j.; Arends, I. W. C. E.; Hoogenraad, M.; Verspui, G.; Sheldon, R. A. Catalytic conversions in water. Part 23: Steric effects and increased substrate scope in the palladium-neocuproine catalyzed aerobic oxidation of alcohols in aqueous solvents. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1341-1352.
- (903) Cottet, F.; Cottier, L.; Descotes, G.; Srivastava, R. M. Syntheses of aryl tetrahydropyranyl ethers. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 1481-1486.
- (904) Chen, S.-H.; Hong, B.-C.; Su, C.-F.; Sarshar, S. An unexpected inversion of enantioselectivity in the proline catalyzed intramolecular Baylis-Hillman reaction. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8899-8903.
- (905) Fournet, G.; Balme, G. Carbopalladation of alkylidenecyclopropanes. II. Intramolecular capture of an organopalladium intermediate. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5821-5832.

- (906) Kojima, K.; Kimura, M.; Ueda, S.; Tamaru, Y. Nickel-catalyzed multi-component connection reaction of isoprene, aldimines (lactamines), and diphenylzinc. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7512-7520.
- (907) Dobbs, A. P.; Venturelli, A.; Butler, L. A.; Parker, R. J. First total synthesis of the irciniasulfonic acids. *Synlett* **2005**, *4*, 652-654.
- (908) Kimura, M.; Shimizu, M.; Tanaka, S.; Tamaru, Y. Pd-catalyzed nucleophilic allylic alkylation of aliphatic aldehydes by the use of allyl alcohols. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3709-3718.
- (909) Banwell, M. G.; Hockless, D. C. R.; McLeod, M. D. Chemoenzymatic total syntheses of the sesquiterpene (-)-patchoulone. *New J. Chem.* **2003**, *27*, 50-59.
- (910) Coblenz, M.; Royer, J.; Dreux, J. Condensation of tetrahydro-2-pyranol with active methylene compounds. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 310-313.
- (911) Filliatre, C.; Villenave, J. J.; Manigand, C. Peroxidation of 2,3-dihydro-4H-pyran and 2,3-dihydrofuran. Study of the reactivities. *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 513-516.
- (912) Kiec-Kononowicz, K.; Karolak-Wojciechowska, J.; Michalak, B.; Pekala, E.; Schumacher, B. et al. Imidazo[2,1-b]thiazepines: synthesis, structure and evaluation of benzodiazepine receptor binding. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 205-218.
- (913) Mao, P. C.-M.; Mouscadet, J.-F.; Leh, H.; Auclair, C.; Hsu, L.-Y. Chemical modification of coumarin dimer and HIV-1 integrase inhibitory activity. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1634-1637.
- (914) Russell, A.; Clark, S. F. Constitution of natural tannins. VI. Coloring matters derived from 2,5-dihydroxyacetophenone. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2651-2658.
- (915) Jadhav, G. V.; Kulkarni, V. G. Borax as a new condensing agent for the preparation of chalcones. *Curr. Sci.* **1951**, *20*, 42-43.
- (916) Bredereck, H.; Hennig, I.; Rau, W. Alkylations of multivalent phenols with dialkyl sulfate. *Chem. Ber.* **1953**, *86*, 1085-1095.
- (917) Herzig, J.; Wenzel, F. Studies over core alkylation with phenols. *Monatsh* **1906**, *27*, 781-802.
- (918) Herzig, J.; Erthal, B. Preparation of hexa- and pentamethylphloroglucinol. *Monatsh.* **1911**, *31*, 827-831.
- (919) Zapevalova, N. P.; Koton, M. M. Synthesis and polymerization of nuclear methoxy substituted styrenes. III. Synthesis and polymerization of trimethoxystyrenes. *Russ. J. Gen. Chem.* **1959**, *29*, 2900-2905.
- (920) Bell, K. H. Chlorosulfination of aromatic methyl ethers with thionyl chloride. *Austr. J. Chem.* **1985**, *38*, 1209-1221.
- (921) Asolkar, R.; Kamat, V. P.; Kirtany, J. K. Synthesis of maritimin, a chromone from *Pancreaticum maritimum*. *J. Chem. Res.* **2001**, *12*, 549-550.
- (922) Zhu, J.; Wang, Q.; Li, Y. Total synthesis of 3,3'-biflavone. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, *23*, 1549-1550.
- (923) Fischer, A.; Henderson, G. N. *ipso* Halogenation. II. Bromination of phenols, isomerization and disproportionation of bromophenols, and dienone-phenol rearrangement of bromodienones. *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 1045-1052.
- (924) Tsukayama, M.; Kusunoki, E.; Hossain, M. M.; Kawamura, Y.; Hayashi, S. Microwave-assisted efficient synthesis of polymethoxyacetophenones and natural polymethoxyflavones, and their inhibitory effects on melanogenesis. *Heterocycles* **2007**, *71*, 1589-1600.
- (925) Uohama, M.; Takahashi, K. Etherification of phenols with lower alcohols. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **1992**, *118*.
- (926) Kharlampovich, G. D.; Vinogradova, V. N. Methyl ethers of phenols. *U.S.S.R. Pat.* **1967**, SU 197613.
- (927) von Kostanecki, S.; Tambor, J.; Emilewicz, T.; Bednarski, B.; Herstein, F. Experiments on the synthesis of chrysin derivatives. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, *32*, 2260-2269.
- (928) Houben, J.; Fischer, W. Nucleus-condensation of phenols and phenol ethers with nitriles to phenol and phenol ether ketimides and ketones. IV. Syntheses with phenol, o- and m-cresol, p-cresol methyl ether and p-cresol. *J. Prakt. Chem.* **1929**, *123*, 262-275.
- (929) Houben, J.; Fischer, W. Nucleus-condensation of phenols and phenol ethers with nitriles to phenol and phenol ether ketimides and ketones. III. Syntheses of cotogenin, protocotoin, isorpotocotoin and methylprotocotoin. *J. Prakt. Chem.* **1929**, *123*, 89-109.
- (930) Black, D. S. C.; Kumar, N.; Wahyuningsih, T. D. Synthesis of new indole benzylic alcohols as potential precursors of calixindoles. *ARKIVOC* **2008**, *6*, 42-51.
- (931) Jeffery, E. A.; Satchell, D. P. N. A kinetic study of the formation of ketimine hydrochlorides. The mechanism of the Houben-Hoesch reaction. *J. Chem. Soc., B* **1966**, *6*, 579-586.
- (932) Booth, B. L.; Noori, G. F. M. The chemistry of nitrilium salts. Part 1. Acylation of phenols and phenol ethers with nitriles and trifluoromethanesulfonic acid. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, *12*, 2894-2900.
- (933) Malterud, K. E.; Undheim, J.; Erdal, J. E. Synthesis of uvaretin, an antitumor and antimicrobial flavonoid. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4807-4810.
- (934) Ahmad, B.; Siddiqui, A. A.; Masoodi, M. H. Synthesis and antihepatotoxic activity of some heterocyclic compounds containing the 1,4-dioxane ring system. *Indian Drugs* **2000**, *37*, 500-505.

- (935) Liu, T.; Xu, Z.; He, Q.; Chen, Y.; Yang, B. et al. Nitrogen-containing flavonoids as CDK1/Cyclin B inhibitors: Design, synthesis, and biological evaluation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 278-281.
- (936) Sultana, R.; Hossain, R.; Miah, A. J.; Islam, A. New synthesis of 5,7-dimethoxyflavone and 5,7,3',4'-tetramethoxyflavone. *Oriental J. Chem.* **2006**, *22*, 77-82.
- (937) Mateeva, N. N.; Kode, R. N.; Redda, K. K. Synthesis of novel flavonoid derivatives as potential HIV-integrase inhibitors. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 1251-1258.
- (938) Kavvadias, D.; Sand, P.; Youdim, K. A.; Qaiser, M. Z.; Rice-Evans, C. et al. The flavone hispidulin, a benzodiazepine receptor ligand with positive allosteric properties, traverses the blood-brain barrier and exhibits anticonvulsive effects. *Br. J. Pharm.* **2004**, *142*, 811-820.
- (939) Mukerjee, S. K.; Seshadri, T. R.; Varadarajan, S. Synthetic experiments in the benzopyrone series. XXI. Isomerization of C-(6 or 8)-methyl-5,7-dihydroxychromones. *Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A* **1953**, *37A*, 127-144.
- (940) Chandler, I. M.; McIntyre, C. R.; Simpson, T. J. Structural revision and synthesis of LL-D253? and related chromanone fungal metabolites. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, *18*, 2271-2284.
- (941) Dao, T. T.; Chi, Y. S.; Kim, J.; Kim, H. P.; Kim, S. et al. Synthesis and PGE2 inhibitory activity of 5,7-dihydroxyflavones and their O-methylated flavone analogs. *Arch. Pharm. Res.* **2003**, *26*, 345-350.
- (942) Gray, C. A.; Kaye, P. T.; Nchinda, A. T. Chromone studies. Part 13. Synthesis and electron-impact mass spectrometric studies of 5-hydroxy-2-isopropyl-7-methoxychromone, a constituent of the medicinal plant *Baekkea frutescens*, and side-chain analogues. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1144-1146.
- (943) Ichino, K.; Tanaka, H.; Ito, K.; Tanaka, T.; Mizuno, M. Synthesis of helilandin B, pashanone, and their isomers. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 906-914.
- (944) Srivastava, S. D.; Srivastava, S. K. Synthesis of a new flavone. *Indian J. Chem. Sect. B* **1987**, *26B*, 57-58.
- (945) Curd, F. H.; Robinson, A. Usnic acid. I. Derivatives of methylphloroglucinol. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1933**, 437-444.
- (946) Schmid, H.; Bolleter, A. Synthesis of isoeugenitol and related compounds. *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 917-922.
- (947) Jain, A. C.; Seshadri, T. R. C- Methylation of phloroglucinol derivatives. *Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A* **1955**, *42A*, 279-284.
- (948) Gallardo-Godoy, A.; Fierro, A.; McLean, T. H.; Castillo, M.; Cassels, B. K. et al. Sulfur-substituted alpha-alkyl phenethylamines as selective and reversible MAO-A inhibitors: Biological activities, CoMFA analysis, and active site modeling. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2407-2419.
- (949) Inigo, A. C.; Sanz, V.; Seoane, E. Total synthesis of 6-C-methyl-7-O-methylapigenin. *An. Quim. C - Org. Bioq.* **1985**, *81*, 116-118.
- (950) Kiehlmann, E.; Lauener, R. W. Bromophloroglucinols and their methyl ethers. *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 335-344.
- (951) Carvalho, C. E.; Russo, A. V.; Sargent, M. V. Boron trichloride as a selective demethylating agent for hindered ethers: a synthesis of the phytoalexins α - and β -pyrufuran, a synthesis of tri-O-methylleprolomin and its demethylation. *Austr. J. Chem.* **1985**, *38*, 777-792.
- (952) Carvalho, C. F.; Sargent, M. V. Boron trichloride as a selective demethylating agent for hindered ethers. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 227-229.
- (953) Loubinoux, B.; Coudert, G.; Guillaumet, G. Selective demethylation of aryl methyl ethers. *Synthesis* **1980**, 638-640.
- (954) Magano, J.; Chen, M. H.; Clark, J. D.; Nussbaumer, T. 2-(Diethylamino)ethanethiol, a new reagent for the odorless deprotection of aromatic methyl ethers. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7103-7105.
- (955) Testaferri, L.; Tiecco, M.; Tingoli, M.; Chianelli, D.; Montanucci, M. Selective dealkylations of aryl alkyl ethers and thioethers by sodium in HMPA. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 3687-3692.
- (956) Canter, F. W.; Curd, F. H.; Robertson, A. Hydroxy-carbonyl compounds. II. Benzoylation of ketones derived from phloroglucinol. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1931**, 1245-1255.
- (957) Dean, F. M.; Robertson, A. Usnic acid. VIII. C-Diacetyl derivatives of phloroglucinol and C-methylphloroglucinol. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1953**, 1241-1249.
- (958) Mackenzie, J. B. D.; Robertson, A.; Whalley, W. B. Chemistry of fungi. XII. The synthesis of 6',7'-dimethoxy-2,4-dimethylchromeno(3',4':5,6)pyranol, identical with a derivative of O-dimethylcitromycin. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1950**, 2965-2971.
- (959) Cunningham, B. D. M.; Lowe, P. R.; Threadgill, M. D. Structural studies on bioactive compounds. Part 12. Tautomerism and conformation of aryl-substituted 1-(2-hydroxyphenyl)-3-phenylpropane-1,3-diones in the solid phase and in solution. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1989**, *9*, 1275-1283.
- (960) Hadjeri, M.; Mariotte, A.-M.; Boumendjel, A. Deacetylation of activated acetophenones with tin(IV) chloride. *J. Chem. Res.* **2002**, *9*, 463-464.
- (961) Bisi Castellani, C.; Carugo, O.; Giusti, M.; Leopizzi, C.; Perotti, A. et al. Scandium trifluoromethanesulfonate as an active catalyst in the decarbonylation of aromatic aldehydes. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11045-11052.

- (962) El compuesto **65** se forma en la etapa de acilación de **61** pero es aislado luego de la hidrólisis la sal de iminio **64**.
- (963) Kawamoto, H.; Nakatsubo, F.; Murakami, K. O-benzylation of phloroglucinol via phloroglucinol triacetate. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 531-534.
- (964) Kaufler, F. Influence of the substituting radicle on the tautomerism of phloroglucinol [derivatives]. *Monatsh.* **1900**, *21*, 993-1006.
- (965) Deme, E. Synthesis of authentic tri-O-benzylphloroglucinol. *J. Org. Chem* **1976**, *41*, 3769.
- (966) Huang, C. S.; Zhang, Z.; Li, S. H.; Li, Y. L. Regioselective synthesis of two novel 4-alkenyloxy-2,6-dihydroxyacetophenones. *Chin. Chem. Lett.* **1998**, *9*, 799-800.
- (967) Jain, A. C.; Bambah, P. K. Synthesis of naturally occurring pratensein and 6,8-di-C-prenylpratensein. *Indian J. Chem. Sect. B* **1987**, *26B*, 488-490.
- (968) Kumazawa, T.; Kimura, T.; Matsuba, S.; Sato, S.; Onodera, J.-i. Synthesis of 8-C-glucosylflavones. *Carbohydr. Res.* **2001**, *334*, 183-193.
- (969) Dulcire, B.; Winternitz, P. F. Synthesis of [ring B-¹³C₆]diosmin. *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 696-698.
- (970) Vasselín, D. A.; Westwell, A. D.; Matthews, C. S.; Bradshaw, T. D.; Stevens, M. F. G. Structural studies on bioactive compounds. 40. Synthesis and biological properties of fluoro-, methoxy-, and amino-substituted 3-phenyl-4H-1-benzopyran-4-ones and a comparison of their antitumor activities with the activities of related 2-phenylbenzothiazoles. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3973-3981.
- (971) Tsukayama, M.; Kawamura, Y.; Tamaki, H.; Kubo, T.; Horie, T. Synthesis of pyranoisoflavones from pyronochalcones: synthesis of elongatin and its angular isomer. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1989**, *62*, 826-832.
- (972) Zaveri, N.; Chao, W.-R. Preparation of novel flavanoids as chemotherapeutic, chemopreventive, and antiangiogenic agents. *U.S. Pat.* **2004**, 126.407.
- (973) Dewick, P. M. Benzyl p-toluenesulfonate as an O-benzylating agent for the protection of phenols. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 853-857.
- (974) Blatt, A. H. The Fries reaction. *Chem. Rev.* **1940**, *27*, 413-436.
- (975) Desai, R. D.; Mavani, C. K. Fries reaction. II. Rearrangement of the esters of dihydric phenols. *Proc. Indian Acad. Sci., Sect. A* **1949**, *29A*, 269-273.
- (976) Sen, A. B.; Misra, V. S. Fries rearrangement. II. *J. Indian Chem. Soc.* **1949**, *26*, 149-150.
- (977) Sen, A. B.; Misra, V. S. The Fries rearrangement. III. *J. Indian Chem. Soc.* **1949**, *26*, 337-338.
- (978) Sen, A. B.; Misra, V. S. The Fries rearrangement. IV. *J. Indian Chem. Soc.* **1949**, *26*, 339-341.
- (979) Sen, A. B.; Tewari, S. S. The Fries rearrangement. *J. Indian Chem. Soc.* **1949**, *26*, 490-492.
- (980) Shah, D. N.; Shah, N. M. Studies in Fries migration. IV. The Fries migration of acetoxybenzoic acids. *J. Indian Chem. Soc.* **1949**, *26*, 235-238.
- (981) Simpson, J. D. M.; Israelstam, S. S. The action of anhydrous aluminum chloride on phenyl cinnamate. *J. South African Chem. Inst.* **1949**, *11*, 109-110.
- (982) Zhao, P.-L.; Liu, C.-L.; Huang, W.; Wang, Y.-Z.; Yang, G.-F. Synthesis and fungicidal evaluation of novel chalcone-based strobilurin analogues. *J. Agr. Food Chem.* **2007**, *55*, 5697-5700.
- (983) Ozawa, H.; Okuda, T.; Kawanishi, M.; Fujii, K. Pharmacological and chemical studies on rutinlike compounds. II. Synthesis of 3',4'-dihydroxy-3-flavonol and related compounds. *J. Pharm. Soc. Jpn* **1951**, *71*, 1178-1183.
- (984) Boeck, P.; Falcao, C. A. B.; Leal, P. C.; Yunes, R. A.; Cechinel Filho, V. et al. Synthesis of chalcone analogues with increased antileishmanial activity. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1538-1545.
- (985) Srivastava, S. D.; Srivastava, S. K. Synthesis of new flavone. *J. Indian Chem. Soc.* **1987**, *64*, 253-254.
- (986) Ueng, T.; Chen, F. C. Bromination of 5,7,4'-trimethoxyflavanone. *J. Chin. Chem. Soc.* **1982**, *29*, 99-105.
- (987) Singh, O. V.; Muthukrishnan, M.; Sunderavadivelu, M. Synthesis of isoflavones containing naturally occurring substitution pattern by oxidative rearrangement of respective flavanones using thallium(III) p-tosylate. *Indian J. Chem. Sect. B* **2005**, *44B*, 2575-2581.
- (988) Alam, S.; Miah, M. A.; Jalil, I.; Azizul. Antibacterial and antifungal activities of synthetic apigenin trimethyl ether. *ACGC Chem. Res. Comm.* **2005**, *18*, 1-6.
- (989) Alam, S. Synthesis and studies of antimicrobial activity of two benzylated flavones. *J. Bangladesh Chem. Soc.* **2005**, *18*, 30-40.
- (990) Fwu, S.-Y.; Chang, C.-Y.; Huang, L.-J.; Teng, C.-M.; Wang, J.-P. et al. Synthesis and anti-platelet aggregation, anti-inflammatory and anti-allergic activities of isoflavone quinone, isoflavanquinone and related compounds. *Chin. Pharm. J.* **1999**, *51*, 255-269.
- (991) Desideri, N.; Mastromarino, P.; Conti, C. Synthesis and evaluation of antirhinovirus activity of 3-hydroxy and 3-methoxy 2-styrylchromones. *Antivir. Chem. Chemother.* **2003**, *14*, 195-203.
- (992) Qin, C. X.; Chen, X.; Hughes, R. A.; Williams, S. J.; Woodman, O. L. Understanding the cardioprotective effects of flavonols: Discovery of relaxant flavonols without antioxidant activity. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1874-1884.

- (993) Segrera, G. J.; Lopez, G. V.; Pandolfi, E. M.; Seoane, G. A.; Eicher, T. Approach to the synthesis of bryophyte constituents. *Inf. Tecnol.* **1998**, *9*, 11-17.
- (994) Miles, C. O.; Main, L.; Nicholson, B. K. Synthesis of 2',6'-dihydroxychalcones by using tetrahydropyran-2-yl and trialkylsilyl protective groups; the crystal structure determination of 2',6'-dihydroxy-2,4,6-trimethoxychalcone. *Austr. J. Chem.* **1989**, *42*, 1103-1113.
- (995) Harrison, I. T. Cleavage of alkyl aryl ethers with lithium iodide. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, *11*, 616.
- (996) Talapatra, B.; Deb, T.; Talapatra, S. Condensation of phenols and cinnamic acids in presence of polyphosphoric acid: a novel biogenetic-type oxidative self-cyclization of p-methoxycinnamic acid to 7-methoxycoumarin. *Indian J. Chem. Sect. B* **1986**, *25B(11)*, 1122-1125.
- (997) Pan, K.; Wei, Y.; Qin, Z. Synthesis and fungicidal activity of 5,7-dihydroxyflavanone derivatives. *Chin. J. Pest. Sci.* **2001**, *3*, 76-78.
- (998) Lee, J.-M.; Tseng, T.-H.; Lee, Y.-J. An efficient synthesis of neoflavonoid antioxidants based on montmorillonite K-10 catalysis. *Synthesis* **2001**, *15*, 2247-2254.
- (999) Singh, I.; Prasad, A. K.; Sharma, A. K.; Saxena, R. K.; Olsen, C. E. et al. Synthetic and novel biocatalytic resolution studies on (\pm)-5/6/7-acetoxy-4-aryl-3,4-dihydrocoumarins. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 529-538.
- (1000) Barbry, D.; Champagne, P. Microwave-assisted synthesis of derivatives of chromanones. *J. Chem. Res.* **2001**, *2*, 78-79.
- (1001) Das, B.; Venkataiah, B.; Ravindranath, N. Condensation of phenols with alkylcinnamates in the presence of FeCl₃. *J. Chem. Res.* **2000**, *12*, 556-557.
- (1002) Balayan, R. S.; Akopyan, M. G.; Vartanyan, R. M.; Kaltrikyan, A. A.; Avakyan, O. M. et al. Arylalkylamine derivatives. XXIII. Synthesis of N-arylalkyl-substituted 3-[2,3(or 2,4)-dihydroxyphenyl]-3-phenylpropylamines and their effect on catecholamine uptake. *Pharm. Chem. J.* **1985**, *19*, 956-960.
- (1003) Simpson, J. D.; Stephen, H. Reaction between cinnamic acid and phenols in presence of hydrochloric acid. Preparation of 3,4-dihydro-4-phenylcoumarins. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1956**, 1382-1384.
- (1004) Majumder, P. L.; Chatterjee, S.; Mukhoti, N. The reactions of phenols with alpha,beta-unsaturated aromatic acids in presence of polyphosphoric acid: synthetic and mechanistic studies. *J. Indian Chem. Soc.* **2001**, *78*, 743-755.
- (1005) Segrera, G. J.; Seoane, G. A. Microwave-accelerated solvent-free synthesis of flavanones. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 851-856.
- (1006) Kumar, K. H.; Perumal, P. T. A simple and facile solventless procedure for the cyclization of 2'-amino- and 2'-hydroxy-chalcones using silica-supported sodium hydrogen sulphate as heterogeneous catalyst. *Can. J. Chem.* **2006**, *84*, 1079-1083.
- (1007) Ahmed, N.; Van Lier, J. E. Silica gel supported TaBr₅: new catalyst for the facile and rapid cyclization of 2'-aminochalcones to the corresponding 2-aryl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-ones under solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2725-2729.
- (1008) Chaturvedi, R.; Patil, P. N.; Mulchandani, N. B. An improved procedure for flavonones. *Indian J. Chem. Sect. B* **1992**, *31B*, 340-341.
- (1009) Patonay, T.; Litkei, G.; Zsuga, M.; Kiss, A. A simple procedure for the cyclization of 2'-hydroxychalcones into flavanones. *Org. Prep. Proced. Int.* **1984**, *16*, 315-319.
- (1010) Jain, A. C.; Gupta, R. C.; Khazanchi, R. Synthesis of licoflavone A and 6',6"-dimethylpyrano(2",3":7,8)flavone. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 413-415.
- (1011) Shanker, C. G.; Mallaiah, B. V.; Srimannarayana, G. Dehydrogenation of chromanones and flavanones by 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ): a facile method for the synthesis of chromones and flavones. *Synthesis* **1983**, *4*, 310-311.
- (1012) El seguimiento de esta reacción no se puede realizar por TLC debido a la gran fluorescencia de las flavonas **111** y **145**.
- (1013) Gaydou, E. M.; Bianchini, J. P. Studies on flavone compounds. I. Syntheses and [spectral] properties (UV, carbon-13 NMR) of some flavones. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1978**, *1-2*, 43-47.
- (1014) Saxena, S.; Makrandi, J. K.; Grover, S. K. Synthesis of 5- and/or 7-hydroxyflavones using a modified phase transfer-catalyzed Baker-Venkataraman transformation. *Synthesis* **1985**, *6-7*, 697.
- (1015) Cushman, M.; Nagarathnam, D. A method for the facile synthesis of ring-A hydroxylated flavones. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6497-6500.
- (1016) Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. A convenient synthesis of 3-cinnamoyl-5-hydroxy-2-styrylchromones by a modified Baker-Venkataraman transformation. *Heterocycl. Commun.* **1996**, *2*, 145-148.
- (1017) Nagao, Y.; Kaneko, K.; Fujita, E. New reactions of organic sulfur compounds with thallium trinitrate: a synthesis of α -oxodimethylketals. *J. Org. Chem.* **1978**, *45*, 4115-4116.
- (1018) Prakash, O. Organo iodine(III) and thallium(III) reagents in organic synthesis: useful methodologies based on oxidative rearrangements. *Aldrichimica Acta* **1995**, *28*, 63-71.

- (1019) Grovenstein, E., Jr.; Aprahamian, N. S.; Bryan, C. J.; Gnanapragasam, N. S.; Kilby, D. C. et al. Aromatic halogenation. IV. Kinetics and mechanism of iodination of phenol and 2'6-dibromophenol. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4261-4270.
- (1020) Datta, R. L.; Chatterjee, N. R. Halogenation XV. Direct iodination of hydrocarbons by means of iodine and nitric acid. *J. Am. Chem. Soc.* **1917**, *39*, 435-441.
- (1021) Butler, A. R.; Sanderson, A. P. Mechanism of aromatic iodination by iodine and nitric acid. *J. Chem. Soc., B* **1971**, *11*, 2264-2268.
- (1022) Wirth, H. O.; Konigstein, O.; Kern, W. Iodination of aromatic compounds with iodine and iodic acid. I. *Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634*, 84-104.
- (1023) Suzuki, H.; Nakamura, K.; Goto, R. The direct iodination of polyalkylbenzenes bearing bulky groups. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1966**, *39*, 128-131.
- (1024) Lulinski, P.; Sosnowski, M.; Skulshi, L. A novel aromatic iodination method, with sodium periodate used as the only iodinating reagent. *Molecules* **2005**, *10*, 516-520.
- (1025) Ogata, Y.; Aoki, K. Iodination of aromatic compounds with a mixture of iodine and peracetic acid. III. Autocatalysis and relative rates. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6187-6189.
- (1026) Ogata, Y.; Nakajima, K. Studies on the iodination of aromatic compounds by a mixture of peroxyacetic acid and iodine. *Tetrahedron* **1964**, *20*, 2751-2754.
- (1027) Ogata, Y.; Nakajima, K. Iodination of aromatic compounds with a mixture of peroxyacetic acid and iodine. *Tetrahedron Lett.* **1964**, *20*, 43-57.
- (1028) Ogata, Y.; Urasaki, I. Iodination of acenaphthene and fluorene with iodine-peracetic acid. *J. Chem. Soc. C* **1970**, 1689-1691.
- (1029) Kometani, T.; Watt, D. S.; Ji, T.; Fitz, T. An improved procedure for the iodination of phenols using sodium iodide and tert-butyl hypochlorite. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5384-5387.
- (1030) Sy, W. W. Iodination of methoxyamphetamines with iodine and silver sulfate. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6223-6224.
- (1031) Sy, W. W.; Lodge, B. A.; By, A. W. Aromatic iodination with iodine and silver sulfate. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 877-880.
- (1032) Bachki, A.; Foubelo, F.; Yus, M. Aromatic iodination with the I₂-HgX₂ combination. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *50*, 5139-5146.
- (1033) Orito, K.; Hatakeyama, T.; Takeo, M.; Suginome, H. Iodination of alkyl aryl ethers by mercury(II) oxide-iodine reagent in dichloromethane. *Synthesis* **1995**, *10*, 1273-1277.
- (1034) Arotsky, J.; Butler, R.; Darby, A. C. Iodination and iodo-compounds. Part III. Iodination of some aromatic nitro-compounds with iodine in 20% oleum. *J. Chem. Soc. C* **1970**, 1480-1485.
- (1035) Barker, I. R. L.; Waters, W. A. Examples of the direct iodination of aromatic compounds. *J. Chem. Soc.* **1952**, 150-153.
- (1036) Derbyshire, D. H.; Waters, W. A. A method of direct iodination of aromatic compounds. *J. Chem. Soc. C* **1950**, 3694.
- (1037) Noda, Y.; Kashima, M. An efficient and regioselective direct aromatic iodination using iodine and nitrogen dioxide. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6225-6228.
- (1038) Elbs, K.; Jaroslawzew, A. Iodination of aromatic compounds. *J. Prakt. Chem.* **1913**, *88*, 92-94.
- (1039) Yang, S. G.; Kim, Y. H. A practical iodination of aromatic compounds using tetrabutylammonium peroxydisulfate and iodine. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6051-6054.
- (1040) Azoulay, M.; Tuffin, G.; Sallem, W.; Florent, J.-C. A new drug-release method using the Staudinger ligation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3147-3149.
- (1041) Keefer, R. M.; L.J., A. The zinc chloride-catalyzed reaction of polymethylbenzenes with iodine monochloride in acetic acid solution. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5623-5627.
- (1042) Johnsson, R.; Meijer, A.; Ellervik, U. Mild and efficient direct aromatic iodination. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *61*, 11657-11663.
- (1043) Hubig, S. M.; Jung, W.; Kochi, J. K. Cation radicals as intermediates in aromatic halogenation with iodine monochloride: solvent and salt effects on the competition between chlorination and iodination. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6233-6244.
- (1044) Mukaiyama, T.; Kitagawa, H.; Matsuo, J.-i. Aromatic iodination with iodine monochloride by using a catalytic amount of ferrocenium tetrakis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)borate. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9383-9386.
- (1045) Carreno, M. C.; Garcia Ruano, J. L.; Sanz, G.; Toledo, M. A.; Urbano, A. Mild and regioselective nuclear iodination of methoxybenzenes and naphthalenes with N-iodosuccinimide in acetonitrile. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4081-4084.
- (1046) Olah, G. A.; Wang, Q.; Sandford, G.; Surya Prakash, G. K. Synthetic methods and reactions. 181. Iodination of deactivated aromatics with N-iodosuccinimide in trifluoromethanesulfonic acid (NIS-CF₃SO₃H) via in situ generated superelectrophilic iodine(I) trifluoromethanesulfonate. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3194-3195.

- (1047) Brazdil, L. C.; Fitch, J. L.; Cutler, C. J.; Haynik, D. M.; Ace, E. R. Kinetics of aromatic iodination reactions using iodine, diiodine pentoxide and sulfuric acid in acetic acid. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, *4*, 933-936.
- (1048) Rozen, S.; Zamir, D.; Menachem, Y.; Brand, M. Direct aromatic iodination using iodine fluoride prepared from iodine and fluorine. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1123.
- (1049) Mohan, S. K.; Kundig, E. P. Towards the total synthesis (+)-vertin with planar arene chromium complexes. *Oriental J. Chem.* **2002**, *18*, 179-182.
- (1050) Amatore, C.; Blart, E.; Genet, J. P.; Jutand, A.; Sandrine, L.-A. et al. New synthetic applications of water-soluble acetate Pd/TPPTS catalyst generated in situ evidence for a true Pd(0) species intermediate. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6829-6839.
- (1051) Emmanuvel, L.; Shukla, R. K.; Sudalai, A.; Gurunath, S.; Sivaram, S. NaIO₄ / KI / NaCl. A new reagent system for iodination of activated aromatics through in situ generation of iodine monochloride. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4793-4796.
- (1052) Blackmore, I. J.; Boa, A. N.; Murray, E. J.; Dennis, M.; Woodward, S. A simple preparation of iodoarenes, iodoalkenes and iodoalkynes by reaction of organolithiums with 2,2,2-trifluoro-1-iodoethane. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6671-6672.
- (1053) Krishna Mohan, K. V. V.; Narender, N.; Kulkarni, S. J. Simple and regioselective oxyiodination of aromatic compounds with ammonium iodide and Oxone. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8015-8018.
- (1054) Hajipour, A. R.; Ruoho, A. E. Iodination of aromatic compounds under mild and solvent-free conditions. *Org. Prep. Proced. Int.* **2002**, *34*, 647-651.
- (1055) Tohl, A. Halogen derivatives of methylbenzenes. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1892**, *25*, 1521-1526.
- (1056) Frank, H. R.; Fanta, P. E.; Tarbell, D. S. Structure of colchicine. Syntheses in the biphenyl series. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2314-2320.
- (1057) Gray, G. W.; Jones, B.; Marson, F. Mesomorphism and chemical constitution. VII. The effect of halogen substitution on the mesomorphism of the trans-p-n-alkoxycinnamic acids. *J. Chem. Soc., B* **1956**, 1417-1423.
- (1058) Fujita, E.; Fuji, K.; Tanaka, K. Lythraceous alkaloids. III. Synthesis of the product of dehydrogenation of dideoxy-NO-dimethyl-lythranidine; the structure of lythranidine. *J. Chem. Soc., C* **1971**, 205-207.
- (1059) Mayer, F. Synthesis of phenanthraquinones. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, *45*, 1105-1113.
- (1060) Kleiderer, E. C.; Adams, R. Stereochemistry of biphenyl compounds. XIV. Preparation and resolution of 3,5,3',5'-tetramethyl-2,2'-difluoro-6,6'-diaminobiphenyl. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 1575-1580.
- (1061) Pellon, R. F.; Estevez-Braun, A.; Docampo, M. L.; Martin, A.; Ravelo, A. G. Use of ultrasound in the synthesis of 2-(alkylamino)benzoic acids in water. *Synlett* **2005**, *10*, 1606-1608.
- (1062) Pellon, R. F.; Docampo, M. L.; Fascio, M. L. Mild method for Ullmann reaction of 2-chlorobenzoic acids and aminothiazoles or aminobenzothiazoles under ultrasonic irradiation. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 1853-1864.
- (1063) Cravotto, G.; Beggiano, M.; Penoni, A.; Palmisano, G.; Tollari, S. et al. High-intensity ultrasound and microwave, alone or combined, promote Pd/C-catalyzed aryl-aryl couplings. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2267-2271.
- (1064) Robin, M.; Pique, V.; Faure, R.; Galy, J.-P. Ultrasonic irradiation of the Ullmann condensation: Application to the preparation of dioxolo, dioxino, cyclopent, and imidazolo anthranilic acid derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 1083-1085.
- (1065) Hanoun, J.-P.; Galy, J.-P.; Tenaglia, A. A convenient synthesis of N-arylanthranilic acids using ultrasonics in the Ullmann-Goldberg condensation. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 2443-2448.
- (1066) Bremner, D. H. Recent advances in organic synthesis utilizing ultrasound. *Ultrasonics Sonochem.* **1994**, *1*, S119-S124.
- (1067) Smith, K.; Jones, D. A superior synthesis of diaryl ethers by the use of ultrasound in the Ullmann reaction. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, *4*, 407-408.
- (1068) Nelson, K. A.; Adolph, H. G. Ullmann reaction of picryl bromide in the presence of ultrasound. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 293-305.
- (1069) Carrasco, R.; Pellon, R. F.; Elguero, J.; Goya, P.; Paez, J. A. The use of ultrasound in the synthesis of N-arylanthranilic acids by the Ullman-Goldberg reaction. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 2077-2080.
- (1070) Suslick, K. S.; Casadonte, D. J.; Doktycz, S. J. Ultrasonic irradiation of copper powder. *Chem. Mat.* **1989**, *1*, 6-8.
- (1071) Inoue, Y.; Yamashita, J.; Kondo, T.; Hashimoto, H. Ultrasounds in synthetic reactions. IV. Ullmann-type coupling reaction of aryl trifluoromethanesulfonates catalyzed by low valent nickel complexes. *J. Chem. Soc. Jpn. (Chem. Ind. Chem.)* **1987**, *2*, 197-201.
- (1072) Lindley, J.; Lorimer, J. P.; Mason, T. J. Enhancement of an Ullmann coupling reaction induced by ultrasound. *Ultrasonics* **1986**, *24*, 292-293.
- (1073) Lindley, J.; Mason, T. J.; Lorimer, J. P. Sonochemically enhanced Ullmann reactions. *Ultrasonics* **1987**, *25*, 45-48.

- (1074) Boudjouk, P.; Thompson, D. P.; Ohrbom, W. H.; Han, B. H. Effects of ultrasonic waves on the generation and reactivities of some metal powders. *Organometallics* **1986**, *5*, 1257-1260.
- (1075) Yamashita, J.; Inoue, Y.; Kondo, T.; Hashimoto, H. Ultrasound in synthetic reactions. IV. Ullmann-type coupling reaction of aryl trifluoromethanesulfonates catalyzed by in situ-generated low valent nickel complexes. *Chem. Lett.* **1986**, *3*, 407-408.
- (1076) Ibrahim, A.-R.; Abul-Hajj, Y. J. Microbiological transformation of (\pm)-flavanone and (\pm)-isoflavanone. *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 644-656.
- (1077) Hajipour, A. R.; Arbabian, M.; Ruoho, A. E. Tetramethylammonium dichloroiodate: An Efficient and environmentally friendly iodination reagent for aromatic compounds under mild and solvent-free conditions. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8622-8624.
- (1078) Hoshi, M.; Masuda, Y.; Arase, A. The synthesis of Se-alkyl alkaneselenoates via (1-iodo-1-alkenyl)dialkylboranes. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1988**, *61*, 3764-3766.
- (1079) Arjona, O.; Perez-Ossorio, R.; Perez-Rubalcaba, A.; Quiroga, M. L. The stereochemistry of condensation reactions of 3-phenylbutan-2-one with phenylmetallic compounds as a function of the reagent nucleophilicity. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, *8*, 452-453.
- (1080) Jones, L. A.; Kirby, S. L.; Kean, D. M.; Campbell, G. L. The reaction of phenylmagnesium bromide with diethyl ether during Grignard preparation. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *284*, 159-169.
- (1081) Seganish, W. M.; Handy, C. J.; DeShong, P. Efforts directed toward the synthesis of colchicine: application of palladium-catalyzed siloxane cross-coupling methodology. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8948-8955.
- (1082) Bollmann, A.; Blann, K.; Dixon, J. T.; Hess, F. M.; Killian, E. et al. Ethylene tetramerization: A New route to produce 1-octene in exceptionally high selectivities. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14712-14713.
- (1083) Parham, W. E.; Piccirilli, R. M. Preparation of aroylbenzoic acid. Reaction of aryllithium reagents with phthalic anhydride. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1268-1269.
- (1084) Moleele, S. S.; Michael, J. P.; De Koning, C. B. Methodology for the synthesis of 1,2-disubstituted aryl naphthalenes from ? -tetralones. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2831-2844.
- (1085) Jensen, M. P.; Lange, S. J.; Mehn, M. P.; Que, E. L.; Que, L., Jr. Biomimetic aryl hydroxylation derived from alkyl hydroperoxide at a nonheme iron center. Evidence for an FeIV:O oxidant. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2113-2128.
- (1086) Wu, Y.; Yang, L.; Zhang, J.; Wang, M.; Zhao, L. et al. Cyclopalladated ferrocenylimines: highly active catalysts for Suzuki-Miyaura reaction. *ARKIVOC* **2004**, *9*, 111-121.
- (1087) Tripathi, S. M.; Tandon, J. P. Organoboron derivatives of N-substituted aldimines. *Indian J. Chem. Sect. A* **1979**, *17A*, 618-620.
- (1088) Anson, C. E.; Creaser, C. S.; Malkov, A. V.; Mojovic, L.; Stephenson, G. R. Flavonoid derivatives as organometallic bioprobes. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *668*, 101-122.
- (1089) Lewin, A. H.; Szweczyk, J.; Wilson, J. W.; Carroll, F. I. Galanthamine analogs: 6H-benzofuro[3a,3,2,-e,f][1]benzazepine and 6H-benzofuro[3a,3,2-e,f][3]benzazepine. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7144-7152.
- (1090) Wang, Y.-C.; Georghiou, P. E. First enantioselective total synthesis of (-)-tejedine. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2675-2678.
- (1091) Pachaly, P.; Schaefer, M. The synthesis of Tiliacora alkaloids. I. Synthesis of the asymmetrical dibenzo-1,4-dioxin derivative. *Arch. Pharm.* **1989**, *322*, 477-482.
- (1092) Gupta, S. K.; Ray, S. K.; Banerjee, A. B.; Ghosh, J. J.; Roy, A. B. et al. A quantitative structure-activity relationship study of the antifungal properties of some cinnamic acid derivatives using lipophilicity (log P), second order molecular connectivity (2 ν) and information content (1IC). *J. Indian Chem. Soc.* **1988**, *65*, 187-191.
- (1093) Militzer, W. Brominations with iodine monobromide. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 256-257.
- (1094) Heravi, M. M.; Abdolhosseini, N.; Oskooie, H. A. Regioselective and high-yielding bromination of aromatic compounds using hexamethylenetetramine-bromine. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8959-8963.
- (1095) Heravi, M. M.; Derikvand, F.; Ghassemzadeh, M. Tetrameric DABCO-bromine: an efficient and versatile reagent for bromination of various organic compounds. *South Afr. J. Chem.* **2006**, *59*, 125-128.
- (1096) Wang, L.; Jing, H.; Bu, X.; Chang, T.; Jin, L. et al. Bromination of aromatic aldehydes catalyzed by ceric ammonium nitrate and silica gel. *Catal. Commun.* **2006**, *8*, 80-82.
- (1097) Kohler, E. P.; Conant, J. B. Cyclopropane series. II. *J. Am. Chem. Soc.* **1917**, *39*, 1699-1715.
- (1098) Vijayasree, M.; Srinivas, K., Mrs.; Rao, P. V. S. A comparative kinetic study of reactions of aromatic azo compounds with N-bromosuccinimide and bromate -bromide mixture. *Indian J. Chem. Sect. A* **1983**, *22A*, 806-809.
- (1099) Hussain, K. F.; Vijayvargiya, D.; Hussain, S.; Verma, B. L. Bromination of 2'-hydroxyacetophenones and 2'-hydroxychalcones with potassium bromide potassium bromate. *Asian J. Chem.* **1996**, *8*, 703-706.
- (1100) Stern, R.; English, J., Jr.; Cassidy, H. G. Diastereomeric tetrahydropyranyl ethers of hydroquinone. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5797-5800.

- (1101) Nelson, T. D.; Crouch, R. D. Cu, Ni, and Pd mediated homocoupling reactions in biaryl syntheses: The Ullmann reaction. *Org. React.* **2004**, 63.
- (1102) Das, B.; Krishnaiah, M.; Venkateswarlu, K.; Reddy, V. S. A mild and simple regioselective iodination of activated aromatics with iodine and catalytic ceric ammonium nitrate. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 48, 81-83.
- (1103) Brewster, R. Q. *p*-Iodoaniline. *Org. Syn. Coll. Vol.* **1943**, 2, 347.
- (1104) Karade, N. N.; Tiwari, G. B.; Huple, D. B.; Siddiqui, T. A. J. Grindstone chemistry: (diacetoxyiodo)benzene-mediated oxidative nuclear halogenation of arenes using NaCl, NaBr or I₂. *J. Chem. Res.* **2006**, 6, 366-368.
- (1105) Krasnokutskaya, E. A.; Trusova, M. E.; Filimonov, V. D. Solid-phase iodination of arenes with the system iodine-diacetoxy(phenyl)-3-iodane. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, 41, 1750-1751.
- (1106) Baliah, V.; Ganapathy, K.; Ananthapadmanabhan, S. Synthesis of some 1,4-benzoxathiene 4,4-dioxides and a spectral study of alpha,beta-unsaturated sulfones. *Indian J. Chem. Sect. B* **1982**, 21B, 208-211.
- (1107) Katritzky, A. R.; Yang, B.; Semenzin, D. (Trifluoroacetyl)benzotriazole: A convenient trifluoroacetylating reagent. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 726-728.
- (1108) Venkatachalapathy, C.; Pitchumani, K.; Sivasubramanian, S. Montmorillonite-catalyzed regiospecific rearrangement of benzyl phenyl ether. *Indian J. Chem. Sect. B* **1998**, 37B, 301-302.
- (1109) Cullinane, N. M.; Woolhouse, R. A.; Carter, G. B. Rearrangement of benzyl *p*-tolyl ether. *J. Chem. Soc.* **1962**, 2995-3000.
- (1110) Tarbell, D. S.; Petropoulos, J. C. The action of aluminum bromide on benzyl phenyl ether. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 244-248.
- (1111) Iselin, B. Aromatic substitution of tyrosine during acid hydrolysis of its carbobenzoxy derivatives. *Helv. Chim. Acta* **1962**, 45, 1510-1515.
- (1112) Erickson, B. W.; Merrifield, R. B. Acid stability of several benzylic protecting groups used in solid-phase peptide synthesis. Rearrangement of *O*-benzyltyrosine to 3-benzyltyrosine. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 3750-3756.
- (1113) Spanninger, P. A.; Von Rosenberg, J. L. Mechanism of the rearrangement of alkyl phenyl ethers. Aluminum bromide catalyzed rearrangement of *sec*-butyl phenyl ether. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 1973-1978.
- (1114) Anthoni, U.; Christophersen, C.; Nielsen, P. H. *O*-benzylation of polyphenolics. Preparation of 1,2,4-tribenzyloxybenzene. *Synth. Commun.* **2001**, 31, 2223-2229.
- (1115) Keglevich, G.; Balint, E.; Karsai, E.; Grun, A.; Balint, M. et al. Chemoselectivity in the microwave-assisted solvent-free solid-liquid phase benzylation of phenols: *O*- versus *C*-alkylation. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5039-5042.
- (1116) Elkobaisi, F. M.; Hickinbottom, W. J. *C*-Benzylation of phenols by use of sodium hydride. *J. Chem. Soc.* **1958**, 2431-2432.
- (1117) Osamura, Y.; Sayanagi, O.; Nishimoto, K. Carbon-13 NMR chemical shifts and charge densities of substituted thiophenes - The effect of vacant d pi orbitals. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1976**, 49, 845-849.
- (1118) Tasic, L.; Rittner, R. Principal component analysis of carbon-13 substituent-induced chemical shifts of some unsaturated compounds. *J. Mol. Struct.* **2002**, 616, 49-54.
- (1119) Kulesh, N. I.; Vasilevskaya, N. A.; Veselova, M. V.; Denisenko, V. A.; Fedoreev, S. A. Minor polyphenols from *Maackia amurensis* wood. *Chem. Nat. Comp.* **2008**, 44, 712-714.
- (1120) Magela V. Junior, G.; Sousa, C. M. d. M.; Cavalheiro, A. J.; Lago, J. H. G.; Chaves, M. H. Phenolic derivatives from fruits of *Dipteryx lacunifera* Ducke and evaluation of their antiradical activities. *Helv. Chim. Acta* **2008**, 91, 2159-2167.
- (1121) Tian, G.; Zhang, U.; Zhang, T.; Yang, F.; Ito, Y. Separation of flavonoids from the seeds of *Vernonia anthelmintica* Willd by high-speed counter-current chromatography. *J. Chromatogr., A* **2004**, 1049, 219-222.
- (1122) Lee, M.-H.; Lin, Y.-P.; Hsu, F.-L.; Zhan, G.-R.; Yen, K.-Y. Bioactive constituents of *Spatholobus suberectus* in regulating tyrosinase-related proteins and mRNA in HEMn cells. *Phytochemistry* **2006**, 67, 1262-1270.
- (1123) Hufford, C. D.; Lasswell, W. L., Jr. Carbon-13 NMR studies of *C*-benzylated flavanones. *Lloydia* **1978**, 41, 151-155.
- (1124) Cabrera, M.; Simoens, M.; Falchi, G.; Lavaggi, M. L.; Piro, O. E. et al. Synthetic chalcones, flavanones, and flavones as antitumoral agents: Biological evaluation and structure-activity relationships. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 3356-3367.
- (1125) Luzzaro, F.; Ortisi, G.; Larosa, M.; Drago, M.; Brigante, G. et al. Prevalence and epidemiology of microbial pathogens causing bloodstream infections: results of the OASIS multicenter study. *Diagn. Microb. Infect. Dis.* **2011**, 69, 363-369.
- (1126) Osazuwa, F.; Nwofor, Q.; Ibeh, I. N. Aetiologic agents of otitis media in Benin city, Nigeria. *Res. J. Med. Sci.* **2011**, 5, 112-115.
- (1127) Pfaller, M. A.; J., D. D. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin. Microb. Rev* **2007**, 20, 133-163.
- (1128) Segal, B. H.; Walsh, T. J. Current approaches to diagnosis and treatment of invasive aspergillosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* **2006**, 173, 707-717.

- (1129) Faber, J.; Moritz, N.; Henninger, N.; Zepp, F.; Knuf, M. Rapid detection of common pathogenic *Aspergillus* species by a novel real-time PCR approach. *Mycoses* **2009**, *52*, 228-233.
- (1130) Wang, B.; Jeffers, S. Fusarium root and crown: A diseases of container grown hostas. *Plant Disease* **2000**, *84*, 980-988.
- (1131) Rahalison, L.; Hamburger, M.; Hostettman, K.; Monod, M.; Frenck, E. A bioautographic agar overlay method for the detection of antifungal compounds from higher plants. *Phytochem. Anal.* **1991**, *2*, 1099-1203.
- (1132) Mitscher, L. A.; Drake, S.; Gollapudi, S. R.; Okwute, S. K. Modern look at folkloric use of anti-infective agents. *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 1025-1040.
- (1133) Devia, A. C.; Ferretti, F. H.; Ponce, C. A.; Tomás, F. Conformational equilibrium and intramolecular hydrogen bond of 4'X and 4X substituted 2'(OH)chalcones. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **1999**, *493*, 187-197.
- (1134) Exarchou, V.; Troganis, A.; Gerothanassis, I. P.; Tsimidou, M.; Boskou, D. Do strong intramolecular hydrogen bonds persist in aqueous solution? Variable temperature gradient ^1H , ^1H - ^{13}C GE-HSQC and GE-HMBC NMR studies of flavonols and flavones in organic and aqueous mixtures. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7423-7429.
- (1135) Kumar, G. A.; McAllister, M. A. Theoretical investigation of the relationship between proton NMR chemical shift and hydrogen bond strength. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6968-6972.
- (1136) Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. Purification of Laboratory Chemicals. 3rd Edition. Pergamon Press. Oxford, England. **1988**.
- (1137) Vogel, A. I. Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry. Fourth Edition. Longman Group Limited, N.Y., USA. **1978**.
- (1138) Cushman, M.; Nagarathnam, D.; Burg, D. L.; Geahlen, R. L. Synthesis and protein-tyrosine kinase inhibitory activities of flavonoid analogs. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 798-806.
- (1139) Oyamada, T.; Baba, H. A new synthesis of polyhydroxydihydroflavanols. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1966**, *39*, 507-511.
- (1140) Takahashi, H.; Kubota, Y.; Fang, L.; Li, S.; Onda, M. Heterocycles. XX. Reactions of 2"-methoxymethoxychalcone epoxides under acidic conditions. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 4597-4604.
- (1141) Nishinaga, A.; Tojo, T.; Tomita, H.; Matsuura, T. Base-catalyzed oxygenolysis of 3-hydroxyflavones. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, *10*, 2511-2516.
- (1142) Hattori, L. S. Acaciin, a new flavone glucoside from the leaves of *Robinia pseudacacia*. *Acta Phytochim.* **1925**, *2*, 99-112.
- (1143) Lee, J. I.; Jung, M. G.; Jung, H. J. A novel synthesis of flavanones from 2-hydroxybenzoic acids. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 859-862.
- (1144) Wang, C.; Jiang, W.-Q.; Zou, J.-P.; Zeng, R.-S. One-pot synthesis of 3-aryl-1,5-bis(2-hydroxyaryl)pentane-1,5-diones. *Chin. J. Chem.* **2006**, *24*, 1427-1430.
- (1145) Bhattarai, B. R.; Kafle, B.; Hwang, J.-S.; Khadka, D.; Lee, S.-M. et al. Thiazolidinedione derivatives as PTP1B inhibitors with antihyperglycemic and antiobesity effects. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6161-6165.
- (1146) Shintou, T.; Mukaiyama, T. Efficient methods for the preparation of alkyl-aryl and symmetrical or unsymmetrical dialkyl ethers between alcohols and phenols or two alcohols by oxidation-reduction condensation. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7359-7367.
- (1147) Mukaiyama, T.; Shibata, J.; Shimamura, T.; Shiina, I. Diethylaluminum ethoxide mediated crossed aldol reaction of enol esters with carbonyl compounds. *Chem. Lett.* **1999**, *9*, 951-952.
- (1148) De Meyer, N.; Haemers, A.; Mishra, L.; Pandey, H. K.; Pieters, L. A. C. et al. 4'-Hydroxy-3-methoxyflavones with potent antipicornavirus activity. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 736-746.
- (1149) Simpson, T. H.; Benton, J. L. Anthoxanthins. I. Selective methylation and demethylation. *J. Chem. Soc.* **1954**, 4065-4069.
- (1150) Solntsev, K. M.; McGrier, P. L.; Fahrni, C. J.; Tolbert, L. M.; Bunz, U. H. F. Anomalous photophysics of bis(hydroxystyryl)benzenes: a twist on the para/meta dichotomy. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2429-2432.
- (1151) Severi, F.; Costantino, L.; Benvenuti, S.; Vampa, G.; Mucci, A. Synthesis and description of chalcone-like compounds, inhibitors of aldose reductase. *Med. Chem. Res* **1996**, *6*, 128-136.
- (1152) Ebisawa, M.; Ueno, M.; Oshima, Y.; Kondo, Y. Synthesis of dictyomedins using phosphazene base catalyzed diaryl ether formation. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8918-8921.
- (1153) Okano, K.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. Total synthesis of (+)-yatakemycin. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7136-7137.
- (1154) Anan, A.; Sharma, K. K.; Asefa, T. Selective, efficient nanoporous catalysts for nitroaldol condensation: Placement of multiple site-isolated functional groups on mesoporous materials. *J. Mol. Catal. A- Chem.* **2008**, *288*, 1-13.
- (1155) Li, Z.-B.; Lin, J.; Qin, Y.-C.; Pu, L. Enantioselective fluorescent recognition of a soluble "supported" chiral acid: Toward a new method for chiral catalyst screening. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3441-3444.
- (1156) Wang, M.-L.; Liu, B.-L.; Lin, S.-J. Two-phase Wittig reaction of synthesizing liquid crystal intermediate by active quaternary phosphonium salt. *Chem. Eng. Commun.* **2008**, *195*, 770-786.

- (1157) Bennett, C. J.; Caldwell, S. T.; McPhail, D. B.; Morrice, P. C.; Duthie, G. G. et al. Potential therapeutic antioxidants that combine the radical scavenging ability of myricetin and the lipophilic chain of vitamin E to effectively inhibit microsomal lipid peroxidation. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 2079-2098, 9.
- (1158) Chabrier, P.; Najer, H.; Giudicelli, R.; Joannic-Voisinet, E. Ethers and ketones with local anesthetic activity. II. Resacetophenone derivatives. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1958**, 1488-1491.
- (1159) Moriarty, R. M.; Grubjesic, S.; Surve, B. C.; Chandrasekera, S. N.; Prakash, O. et al. Synthesis of Abyssinone II and related compounds as potential chemopreventive agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, 41, 263-267.
- (1160) Caldwell, S. T.; Petersson, H. M.; Farrugia, L. J.; Mullen, W.; Crozier, A. et al. Isotopic labeling of quercetin 3-glucoside. *Tetrahedron* **2006**, 62, 7257-7265.
- (1161) Benington, F.; Morin, R. D.; Clark, L. C., Jr. Mescaline analogs. I. 2,4,6-Trialkoxyphenethylamines. *J. Org. Chem.* **1954**, 19, 11-16.
- (1162) Cambie, R. C.; Lal, A. R.; Rutledge, P. S.; Woodgate, P. D. Chemistry of Fijian plants. Part 7. ent-14[S],16,17-hydroxyatisan-3-one and further constituents from *Euphorbia fidjiana*. *Phytochemistry* **1991**, 30, 287-292.
- (1163) Huneck, S. 2-Hydroxy-4,6-dimethoxy-5-methylacetophenone aus mutternelkenöl. *Phytochemistry* **1972**, 11, 3311-3312.
- (1164) Kariyone, T.; Inagaki, I. Syntheses of phloroglucinol derivatives as anthelmintics against tapeworms. I. *J. Pharm. Soc. Jpn* **1949**, 69, 431-434.
- (1165) Curtis, W. D.; Stoddart, J. F.; Jones, G. H. 1,6,13,18,25,30-hexaoxa[6.6.6](1,3,5)cyclophane. Attempted synthesis of a [4]cryptand. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 7, 785-788.
- (1166) Ding, Y.; Li, X. C.; Ferreira, D. Theoretical calculations of circular dichroism of 3, 8"-biflavonoids. *Abstracts of Papers, 232nd ACS National Meeting, San Francisco, CA, United States* **2006**, CELL-105.
- (1167) Narender, T.; Reddy, K. P.; Kumar, B. BF₃.OEt₂ mediated regioselective deacetylation of polyacetoxyacetophenones and its application in the synthesis of natural products. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4409-4415.
- (1168) Aoki, Y.; Hirai, N.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. Aerobic oxidation of 1,3,5-triisopropylbenzene using N-hydroxyphthalimide (NHPI) as key catalyst. *Tetrahedron* **2005**, 61, 10995-10999.
- (1169) Campbell, T. W.; Coppinger, G. M. Spectrophotometric examination of some derivatives of pyrogallol and phloroglucinol. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 2708-2712.
- (1170) Marchand, P. A.; Weller, D. M.; Bonsall, R. F. Convenient synthesis of 2,4-diacetylphloroglucinol, a natural antibiotic involved in the control of take-all disease of wheat. *J. Agr. Food Chem.* **2000**, 48, 1882-1887.
- (1171) Manna, F.; Chimenti, F.; Bolasco, A.; Cenicola, M. L.; D'Amico, M. et al. Antiinflammatory, analgesic and antipyretic N-acetyl-2-pyrazolines and dihydrothienocoumarins. *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, 27, 633-639.
- (1172) Prasad, Y. R.; Prasoon, L.; Rao, A. L.; Lakshmi, K.; Kumar, P. R. et al. Synthesis and antimicrobial activity of some new chalcones. *Int. J. Chem. Sci.* **2005**, 3, 685-689.
- (1173) Alam, S.; Miah, M. A. J.; Islam, A. Synthesis and biological activity of 7-benzyloxy- and 7-methoxyflavones. *Pakistan Journal of Scientific and Industrial Research* **2007**, 50, 80-84.
- (1174) Chopin, J.; Durual, P. Synthesis and reactions of the epoxides of 2'-benzyloxychalcones. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1965**, 11, 3350-3357.
- (1175) Meegan, M. J.; Donnelly, D. M. X. Dihydrochalcones from 3-benzylidenechroman-4-ones. *J. Chem. Res.* **1981**, 1, 4.
- (1176) Kiss, L.; Kurtan, T.; Antus, S.; Benyei, A. Chiroptical properties and synthesis of enantiopure cis and trans pterocarpan skeleton. *Chirality* **2003**, 15, 558-563.
- (1177) Drewes, S. E.; van Vuuren, S. F. Antimicrobial acylphloroglucinols and dibenzyloxy flavonoids from flowers of *Helichrysum gymnocomum*. *Phytochemistry* **2008**, 69, 1745-1749.
- (1178) Shan, M.; O'Doherty, G. A. De novo asymmetric syntheses of SL0101 and its analogues via a palladium-catalyzed glycosylation. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5149-5152.
- (1179) Maloney, D. J.; Hecht, S. M. Synthesis of a potent and selective inhibitor of p90 Rsk. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1097-1099.
- (1180) Kamiya, S.; Esaki, S.; Shiba, N.; Hoshi, T. Syntheses of several dihydrochalcone-amino acid and -peptide conjugates. *Agric. Biol. Chem.* **1989**, 53, 1365-1373.
- (1181) Jun, N.; Hong, G.; Jun, K. Synthesis and evaluation of 2',4',6'-trihydroxychalcones as a new class of tyrosinase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 2396-2402.
- (1182) Zhang, J.; Brodbelt, J. S. Structural characterization and isomer differentiation of chalcones by electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J. Mass Spectrom.* **2003**, 38, 555-572.
- (1183) Almtorp, G. T.; Bachmann, T. L.; Torssell, K. B. G. Syntheses of flavonoids via the isoxazoline route. *Acta Chem. Scand.* **1991**, 45, 212-215.
- (1184) Markham, K. R.; Ternai, B. ¹³C NMR of flavonoids II. Flavonoids other than flavone and flavonol aglycones. *Tetrahedron* **1976**, 32, 2607-2612.

- (1185) Saitoh, T.; Noguchi, H.; Shibata, S. Chemical studies on the Oriental plant drugs. XLIV. A new isoflavone and the corresponding isoflavanone of licorice root. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 144-147.
- (1186) Veitch, N. C.; Sutton, P. S. E.; Kite, G. C.; Ireland, H. E. Six new isoflavones and a 5-deoxyflavonol glycoside from the leaves of *Ateleia herbert-smithii*. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 210-216.
- (1187) Meyer-Dayan, M.; Bodo, B.; Deschamps-Vallet, C.; Molho, D. Oxythallation of flavylum salts by thallium trinitrate: new synthesis of flavones. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *36*, 3359-3360.
- (1188) Quintin, J.; Roullier, C.; Thoret, S.; Lewin, G. Synthesis and anti-tubulin evaluation of chromone-based analogues of combretastatins. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4038-4051.
- (1189) Kostrzewa-Suslow, E.; Dmochowska-Gladysz, J.; Bialonska, A.; Ciunik, Z.; Rymowicz, W. Microbial transformations of flavanone and 6-hydroxyflavanone by *Aspergillus niger* strains. *J. Mol. Catal. B- Enzym.* **2006**, *39*, 18-23.
- (1190) Machado, A. H. L.; de Sousa, M. A.; Patto, D. C. S.; Azevedo, L. F. S.; Bombonato, F. I. et al. The scope of the Heck arylation of enol ethers with arenediazonium salts: a new approach to the synthesis of flavonoids. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1222-1225.
- (1191) Brown, B. R.; Cummings, W. Polymerization of flavans. II. Condensation of 4'-methoxyflavan with phenols. *J. Chem. Soc.* **1958**, 4302-4305.
- (1192) Reichel, L.; Weber, F. G. Direct synthesis of flavanones. *Pharmazie* **1975**, *30*, 195.
- (1193) Saiyad, I. Z.; Nadkarni, D. R.; Wheeler, T. S. Chalcones. The condensation of aromatic aldehydes with resacetophenone. *J. Chem. Soc.* **1937**, 1737-1739.
- (1194) Ellison, T. E. Substituted phenyl styryl ketones, with remarks on the condensation of cinnamic acid with resorcinol and pyrogallol. *J. Chem. Soc.* **1927**, 1720-1724.
- (1195) Robertson, A.; Whalley, W. B.; Yates, J. Pigments of "dragon's blood" resins. III. The constitution of dracorubin. *J. Chem. Soc.* **1950**, 3117-3123.
- (1196) Baudouin, G.; Tillequin, F.; Koch, M.; Vuilhorgne, M.; Lallemand, J. Y. et al. Isolation, structure and synthesis of vochysine, a pyrrolidinoflavan of *Vochysia guianensis*. *J. Nat. Prod.* **1983**, *46*, 681-687.
- (1197) Jung, J. H.; Pummangura, S.; Chaichantipyuth, C.; Patarapanich, C.; McLaughlin, J. L. Bioactive constituents of *Melodorum fruticosum*. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 1667-1670.
- (1198) Jeon, S. H.; Chun, W.; Choi, Y. J.; Kwon, Y. S. Cytotoxic constituents from the bark of *Salix hulteni*. *Arch. Pharm. Res.* **2008**, *31*, 978-982.
- (1199) Zhou, C.; Dubrovsky, A. V.; Larock, R. C. Diversity-oriented synthesis of 3-iodochromones and heteroatom analogues via ICl-induced cyclization. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1626-1632.
- (1200) Huang, X.; Tang, E.; Xu, W.-M.; Cao, J. Lewis Acid Catalyzed Solid-Phase Synthesis of Flavonoids Using Selenium-Bound Resin. *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 802-805.
- (1201) Kingsbury, C. A.; Looker, J. H. Carbon-13 spectra of methoxyflavones. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1120-1124.
- (1202) Wenkert, E.; Gottlieb, H. E. Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectroscopy of naturally occurring substances. Part 49. Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectroscopy of flavonoid and isoflavonoid compounds. *Phytochemistry* **1977**, *16*, 1811-1816.
- (1203) Budzianowski, J.; Morozowska, M.; Wesolowska, M. Lipophilic flavones of *Primula veris* L. from field cultivation and in vitro cultures. *Phytochemistry* **2005**, *66*, 1033-1039.
- (1204) Piccinelli, A. L.; De Simone, F.; Passi, S.; Rastrelli, L. Phenolic constituents and antioxidant activity of *Wendita calysina* leaves (burrito), a folk paraguayan tea. *J. Agr. Food Chem.* **2004**, *52*, 5863-5868.
- (1205) Sutthanut, K.; Sripanidkulchai, B.; Yenjai, C.; Jay, M. Simultaneous identification and quantitation of 11 flavonoid constituents in *Kaempferia parviflora* by gas chromatography. *J. Chromatogr., A* **2007**, *1143*, 227-233.
- (1206) Facundo, V. A.; Morais, S. M.; Braz Filho, R. Chemical constituents of *Ottonia corcovadensis* Miq. from amazon forest - ¹H and ¹³C chemical shift assignments. *Quim. Nova* **2004**, *27*, 79-83.
- (1207) Jin, C.; He, F.; Wu, H.; Chen, J.; Su, W. A facile synthesis of flavones catalysed by gallium(III) triflate. *J. Chem. Res.* **2009**, *1*, 27-29.
- (1208) Chen, F.-C.; Yang, C.-H. Haloflavones. *Chin. Pharm. J.* **1951**, *3*, 39-41.
- (1209) Dhoubhadel, S. P.; Tuladhar, S. M.; Tuladhar, S. M.; Wagley, P. P. Synthesis of some 3-methoxyflavones and chromones. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1981**, *20B*, 511-512.
- (1210) Moriarty, R. M.; Prakash, O. Oxidation of carbonyl compounds with organohypervalent iodine reagents. *Org. React.* **1999**, *54*.
- (1211) Pavlinac, J.; Zupan, M.; Stavber, S. Effect of water on the functionalization of substituted anisoles with iodine in the presence of F-TEDA-BF₄ or hydrogen peroxide. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1027-1032.
- (1212) L'Helgoual'ch, J.-M.; Bentabed-Ababsa, G.; Chevallier, F.; Yonehara, M.; Uchiyama, M. et al. Deprotonative cadmation of functionalized aromatics. *Chem. Commun.* **2008**, *42*, 5375-5377.
- (1213) Suzuki, H.; Goto, R. A convenient synthesis of certain aromatic polyiodo compounds. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1963**, *36*, 389-391.

- (1214) Nakazawa, K. Syntheses of nuclear-substituted flavonoids and allied compounds. IX. Syntheses of the tetramethyl ether and dimethyl ether of ginkgetin. *Chem. Pharm. Bull.* **1962**, *10*, 1032-1038.
- (1215) Houlihan, W. J.; Gogerty, J. H.; Parrino, V. A.; Ryan, E. Antidepressant activity of 5-aryl-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-a]isoquinolin-5-ols. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 765-768.
- (1216) Yao, T.; Yue, D.; Larock, R. C. Solid-phase synthesis of 1,2,3-trisubstituted indoles and 2,3-disubstituted benzofurans via iodocyclization. *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 809-812.
- (1217) Gross, A. J.; Sizer, I. W. Oxidation of tyramine, tyrosine, and related compounds by peroxidase. *J. Biol. Chem.* **1959**, *234*, 1611-1614.
- (1218) Mahoney, N.; Molyneux, R. J.; Smith, L. R.; Schoch, T. K.; Rolshausen, P. E. et al. Dying-arm disease in grapevines: Diagnosis of infection with *Eutypa lata* by metabolite analysis. *J. Agr. Food Chem.* **2005**, *53*, 8148-8155.
- (1219) Barnes, J. H.; Borrow, E. T.; Elks, J.; Hems, B. A.; Long, A. G. Synthesis of thyroxine and related substances. VII. The preparation of diphenyl ethers from 2,6-diiodophenols. *J. Chem. Soc.* **1950**, 2824-2833.
- (1220) Kennedy, T. H. Identification of two artefacts in an alkaline hydrolyzate of thyroid tissue. *Nature* **1957**, *179*, 50-51.
- (1221) Whiting, D. A.; Wood, A. F. Total syntheses of the meta,meta-bridged biphenyls ()-myricanol and myricanone, and of an isomeric biphenyl ether, a 14-oxa[7,1]metaparacyclophane. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, *2*, 623-628.
- (1222) Kiran, Y. B.; Konakahara, T.; Sakai, N. A green reagent for the iodination of phenols. *Synthesis* **2008**, 2327-2332.
- (1223) He, L.; Zhang, L.; Liu, X.; Li, X.; Zheng, M. et al. Discovering potent inhibitors against the hydroxyacyl-acyl carrier protein dehydratase (FabZ) of *Helicobacter pylori*: Structure-based design, synthesis, bioassay, and crystal structure determination. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 2465-2481.
- (1224) Rare Chemicals Catalogue, Rare Chemicals GmbH, Germany, <http://www.rarechem.de>.
- (1225) Wang, G.; Li, Z.; Ha, C.; Ding, K. Direct oxidation of N-benzylamides to aldehydes or ketones by N-bromosuccinimide. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 1629-1637.
- (1226) Wyrick, S. D.; Smith, F. T.; Kemp, W. E.; Grippo, A. A. Effects of [(N-alkyl-1,3-dioxo-1H,3H-isindolin-5-yl)oxy]alkanoic acids, [(N-alkyl-1-oxo-1H,3H-isindolin-5-yl)oxy]butanoic acids, and related derivatives on chloride influx in primary astroglial cultures. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1798-1806.
- (1227) Gao, H.-Y.; Ha, C.-Y. Total synthesis of aristogin C in aqueous systems. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 3283-3286.
- (1228) Naik, R. G.; Wheeler, T. S. Reactivity of the ? -halogen atom in p-alkoxybenzyl halides: preparation of phenylacetic acids. *J. Chem. Soc.* **1938**, 1780-1783.
- (1229) Bruce, J. M.; Sutcliffe, F. K. Synthetic and oxidative studies in the polyhydroxybiphenyl series. III. 2,3-Dihydroxy-5,6-dimethylbiphenyl. *J. Chem. Soc.* **1956**, 3824-3829.
- (1230) Bacon, R. G. R.; Lindsay, W. S. Cyclizations with hydrazine. I. Preparation of phenanthrene compounds and of pyrene from aldehydes. A variation in reductions of the Wolff-Kishner type. *J. Chem. Soc.* **1958**, 1375-1381.
- (1231) Su, X.; Fox, D. J.; Blackwell, D. T.; Tanaka, K.; Spring, D. R. Copper catalyzed oxidation of organozinc halides. *Chem. Commun.* **2006**, *37*, 3883-3885.
- (1232) Zysman-Colman, E.; Nevins, N.; Eghbali, N.; Snyder, J. P.; Harpp, D. N. Crossover point between dialkoxy disulfides (ROSSOR) and thionosulfites ((RO)₂S:S): Prediction, synthesis, and structure. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 291-304.
- (1233) AKos Out of Stock Compounds, AKos Consulting and Solutions GmbH, <http://www.akosgmbh.eu>.
- (1234) Lin, Y.-M.; Zhou, Y.; Flavin, M. T.; Zhou, L.-M.; Nie, W. et al. Chalcones and flavonoids as anti-Tuberculosis agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2795-2802.
- (1235) Chen, F. C.; Chang, C. T. Haloflavones. XVI. Synthesis of 6-iodoflavonol. *J. Chin. Chem. Soc.* **1954**, *1*, 156-158.
- (1236) Mathai, K. P.; Sethna, S. Chromones and flavones. V. Synthesis of some 3',3'''- and 6,6''-biflavonyls. *J. Indian Chem. Soc.* **1964**, *41*, 347-351.
- (1237) Chen, F. C.; Chang, C. T.; Chen, C. Y.; Hung, M.; Lin, Y. C. Synthesis of 8-haloflavones. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 310-312.
- (1238) Dawane, B. S.; Dawle, J. K. IR-spectral studies of substituted hydroxy acetophenones. *Oriental J. Chem.* **2002**, *18*, 383-384.
- (1239) Bovonsombat, P.; Leykajarakul, J.; Khan, C.; Pla-on, K.; Krause, M. M. et al. Regioselective iodination of phenol and analogues using N-iodosuccinimide and p-toluenesulfonic acid. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2664-2667.
- (1240) Weller, D. D.; Stirchak, E. P.; Weller, D. L. Synthesis of 3-methyl-5,6-dihydro-3H-benzofuro[3,2-e]isoquinolin-7(7aH)-ones. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4597-4605.

- (1241) Lin, C.-F.; Yang, J.-S.; Chang, C.-Y.; Kuo, S.-C.; Lee, M.-R. et al. Synthesis and anticancer activity of benzyloxybenzaldehyde derivatives against HL-60 cells. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1537-1544.
- (1242) Stoughton, R. W.; Baltzly, R.; Bass, A. Preparation of some new alkylphenols. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 2007-2008.
- (1243) Pakkal, R.; Thomas, F. D., II; Fernelius, W. C. Study of the double Fries rearrangement. II. Rearrangement of diesters of 4,4'-biphenol. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 282-283.
- (1244) Johnston, K. M. Electrolysis of hydroxyacetophenones. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *9*, 837-839.
- (1245) Xu, X.; Cheng, D.; Pei, W. Iron-catalyzed homocoupling of bromide compounds. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6637-6639.
- (1246) Gorecka, E.; Pocięcha, D.; Mieczkowski, J.; Matraszek, J.; Guillon, D. et al. Axially polar columnar phase made of polycatenar bent-shaped molecules. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15946-15947.
- (1247) Wilds, A. L.; Shunk, C. H.; Hoffman, C. H. Steroid analogs lacking ring C. III. Synthesis of 4-(trans-4-hydroxycyclohexyl)cyclohexanone. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1733-1736.
- (1248) Iwasaki, H.; Eguchi, T.; Tsutsui, N.; Ohno, H.; Tanaka, T. Samarium(II)-mediated spirocyclization by intramolecular aryl radical addition onto an aromatic ring. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7145-7152.
- (1249) Costa, A. M. B. S. R. C. S.; Dean, F. M.; Jones, M. A.; Varma, R. S. Lithiation in flavones, chromones, coumarins, and benzofuran derivatives. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, *4*, 799-808.
- (1250) Pal, M.; Subramanian, V.; Parasuraman, K.; Yeleswarapu, K. R. Palladium catalyzed reaction in aqueous DMF. Synthesis of 3-alkynyl substituted flavones in the presence of prolinol. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9563-9570.
- (1251) Sonare, S. S.; Doshi, A. G.; Ghiya, B. J. Synthesis of 4-bromo-3,5-di-(substituted phenyl)isoxazoles and bisflavones. *Indian J. Heterocyc. Chem.* **1993**, *3*, 67-68.
- (1252) Bhure, M. H.; Rode, C. V.; Chikate, R. C.; Patwardhan, N.; Patil, S. Phosphotungstic acid as an efficient solid catalyst for intramolecular rearrangement of benzyl phenyl ether to 2-benzylphenol. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 139-144.
- (1253) Karade, N. N.; Shirodkar, S. G.; Potrekar, R. A. A convenient and improved montmorillonite K-10-catalysed Friedel-Crafts benzylation and allylation with activated esters. *J. Chem. Res.* **2003**, *10*, 652-654.
- (1254) Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J.; Garcia Navio, J. L.; Cabello, J. F.; Sunkel, C. et al. 1,5-Bis(N-benzyl-N,N-diethylammonio)-3-oxapentane dichloride, a novel bis-ammonium salt as phase transfer catalyst. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 967-978.
- (1255) Frlan, R.; Gobec, S.; Kikelj, D. Synthesis of ethyl 3-(hydroxyphenoxy)benzyl butylphosphonates as potential antigen 85C inhibitors. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10698-10708.
- (1256) Schafer, E. W., Jr.; Bowles, W. A., Jr. Acute oral toxicity and repellency of 933 chemicals to house and deer mice. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* **1985**, *14*, 111-129.
- (1257) Hopwood, W. J.; Stock, J. A. The benzylation of resorcinol. *J. Chem. Soc.* **1965**, 4972-4975.
- (1258) Nakai, Y.; Yamada, F. Carbon-13 NMR studied of a series of benzylphenols. *Org. Magn. Reson.* **1978**, *11*, 607-611.
- (1259) Donnelly, A. C.; Mays, J. R.; Burlison, J. A.; Nelson, J. T.; Vielhauer, G. et al. The design, synthesis, and evaluation of coumarin ring derivatives of the novobiocin scaffold that exhibit antiproliferative activity. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8901-8920.
- (1260) Buu-Hoi, N. P.; Loc, T. B.; Xuong, N. D. Nuclear benzylation of salicylaldehyde and o-vanillin. *Compt. Rend.* **1956**, *242*, 1331-1334.
- (1261) Oslund, R. C.; Cermak, N.; Verlinde, C. L. M. J.; Gelb, M. H. Simplified YM-26734 inhibitors of secreted phospholipase A2 group IIA. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5415-5419.
- (1262) Chen, J.-C.; Huang, L.-J.; Wu, S.-L.; Kuo, S.-C.; Ho, T.-Y. et al. Ginger and Its bioactive component inhibit enterotoxigenic *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin-induced diarrhea in mice. *J. Agr. Food Chem.* **2007**, *55*, 8390-8397.
- (1263) Lee, J.; Lee, J.-H.; Kim, S. Y.; Perry, N. A.; Lewin, N. E. et al. 2-Benzyl and 2-phenyl-3-hydroxypropyl pivalates as protein kinase C ligands. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2022-2031.
- (1264) Wiles, C.; Watts, P.; Haswell, S. J. Clean and selective oxidation of aromatic alcohols using silica-supported Jones' reagent in a pressure-driven flow reactor. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5261-5264.
- (1265) Hufford, C. D.; Lasswell, W. L., Jr. Uvaretin and isouvaretin. Two novel cytotoxic C-benzylflavanones from *Uvaria chamae* L. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1297-1298.
- (1266) Schmink, J. R.; Holcomb, J. L.; Leadbeater, N. E. Testing the validity of microwave-interfaced, in situ Raman spectroscopy as a tool for kinetic studies. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 365-368.
- (1267) Yoshizawa, K.; Shioiri, T. Siloxallenes revisited. A useful functional intermediate for the synthesis of (Z)- β -branched Morita-Baylis-Hillman type adducts and (Z)-chalcones. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6259-6286.
- (1268) Bolasco, A.; Fioravanti, R.; Rossi, F.; Rossi, P.; Vitali, A. Use of cyclodextrins in biotransformation reactions with cell cultures of *Morus nigra*: biosynthesis of prenylated chalcone isocordoin. *Biotechnol. and Appl. Biochem.* **2010**, *56*, 77-84.

- (1269) Karki, R.; Thapa, P.; Kang, M. J.; Jeong, T. C.; Nam, J. M. et al. Synthesis, topoisomerase I and II inhibitory activity, cytotoxicity, and structure-activity relationship study of hydroxylated 2,4-diphenyl-6-aryl pyridines. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3066-3077.
- (1270) Eloff, J. N. A sensitive and quick microplate method to determine the minimal inhibitory concentration of plant extracts for bacteria. *Planta Med.* **1998**, *64*, 711-713.
- (1271) National Committee on Clinical Laboratory Standards, 2002. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi; Approved Standard. Wayne, Pennsylvania, NCCLS Document M38-A.
- (1272) National Committee on Clinical Laboratory Standards, 2002. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard, 2nd ed. Wayne, Pennsylvania, NCCLS Document M27-A2.
- (1273) Ternai, B.; Markham, K. R. Carbon-13 NMR studies of flavonoids-I. Flavones and flavonols. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 565-569.
- (1274) Maciel, G. E.; James, R. V. Solvent effects on the ¹³C chemical shift of the substituted carbon atom of phenol. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3893-3894.
- (1275) Lien, J.-C.; Chen, S.-C.; Huang, L.-J.; Kuo, S.-C. Solvent effect of dimethyl sulfoxide on the chemical shifts of phenyl vinyl ketones. *J. Chin. Chem. Soc.* **2004**, *51*, 847-852.
- (1276) Ahond, A.; Guilhem, J.; Hamon, J.; Hurtado, J.; Poupat, C. et al. Plants of New Caledonia. Part 105. Bubbialine and bubbialidine, novel alkaloids from extracts of *Zygogynum pauciflorum*. *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 875-881.
- (1277) Pelter, A.; Ward, R. S.; Gray, T. I. The Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectra of flavonoids and related compounds. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, *23*, 2475-2483.
- (1278) <http://scifinder.cas.org> [accessed 2007].
- (1279) Burns, D. C.; Ellis, D. A.; March, R. E. A predictive tool for assessing ¹³C NMR chemical shifts of flavonoids. *Magn. Res. Chem.* **2007**, *45*, 835-845.
- (1280) Burns, D. C.; Ellis, D. A.; Li, H.; Lewars, E. G.; March, R. E. A combined nuclear magnetic resonance and computational study of monohydroxyflavonols applied to product ion mass spectra. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2007**, *21*, 437-454.
- (1281) McGreer, D. E.; Mocek, M. M. A qualitative approach to the study of complex NMR spectra. *J. Chem. Educ.* **1963**, *40*, 358-361.
- (1282) Loeser, R.; Chlupacova, M.; Marecek, A.; Opletalova, V.; Guetschow, M. Synthetic studies towards the preparation of 2-benzyl-2-hydroxybenzofuran-3(2H)-one, the prototype of naturally occurring hydrated aurones. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 2597-2601.
- (1283) Lee, J. I.; Son, H. S.; Park, H. An efficient synthesis of flavones from 2-hydroxybenzoic acids. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, *25*, 1945-1947.
- (1284) Lee, J. I.; Son, H. S.; Jung, M. G. A novel synthesis of flavones from 2-methoxybenzoic acids. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, *26*, 1461-1463.
- (1285) Moon, B.-H.; Lee, Y.; Shin, C.; Lim, Y. Complete assignments of the ¹H and ¹³C NMR data of flavone derivatives. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, *26*, 603-608.
- (1286) Kumar, K. H.; Perumal, P. T. A novel one-pot oxidative cyclization of 2'-amino and 2'-hydroxychalcones employing FeCl₃·6H₂O-methanol. Synthesis of 4-alkoxy-2-aryl-quinolines and flavones. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9531-9535.
- (1287) Lee, S.; Moon, B.-H.; Park, Y.; Lee, E.; Hong, S. et al. Methyl substitution effects on ¹H and ¹³C NMR data of methoxyflavones. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, *29*, 1793-1796.
- (1288) Itokawa, H.; Morita, M.; Mihashi, S. Phenolic compounds from the rhizomes of *Alpinia Speciosa*. *Phytochemistry* **1981**, *20*, 2503-2506.
- (1289) Jhoo, J.-W.; Freeman, J. P.; Heinze, T. M.; Moody, J. D.; Schnackenberg, L. K. et al. In vitro cytotoxicity of nonpolar constituents from different parts of kava plant (*Piper methysticum*). *J. Agr. Food Chem.* **2006**, *54*, 3157-3162.
- (1290) Kim, J.; Park, K.-S.; Lee, C.; Chong, Y. Synthesis of a complete series of O-methyl analogues of naringenin and apigenin. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 2527-2530.
- (1291) Machida, K.; Osawa, K. On the flavonoid constituents from the peels of *Citrus hassaku* Hort. ex Tanaka. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 1092-1094.
- (1292) Salem, M. M.; Werbovetz, K. A. Isoflavonoids and other compounds from *Psoralea arborescens* with antiprotozoal activities. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 43-49.
- (1293) Forejtnikova, H.; Lunerova, K.; Kubinova, R.; Jankovska, D.; Marek, R. et al. Chemoprotective and toxic potentials of synthetic and natural chalcones and dihydrochalcones *in vitro*. *Toxicology* **2005**, *208*, 81-93.
- (1294) Grant, D. M.; Cheney, B. V. Carbon-13 magnetic resonance. VII. Steric perturbation of the carbon-13 chemical shift. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5315-5318.

- (1295) Silva, A. M. S.; Tavares, H. R.; Barros, A. I. R. N. A.; Cavaleiro, J. A. S. NMR and structural and conformational features of 2'-hydroxychalcones and flavone. *Spectrosc. Lett.* **1997**, *30*, 1655-1667.
- (1296) Detsi, A.; Majdalani, M.; Kontogiorgis, C. A.; Hadjipavlou-Litina, D.; Kefalas, P. Natural and synthetic 2'-hydroxy-chalcones and aurones: Synthesis, characterization and evaluation of the antioxidant and soybean lipoxygenase inhibitory activity. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 8073-8085.
- (1297) Massicot, J.; Marthe, J.-P. Résonance magnétique nucléaire de produits naturels. Etude de quelques dérivés flavoniques et substances apparentées. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1962**, 1962-1966.
- (1298) Williamson, K. L.; Johnson, W. S. Proton magnetic resonance spectra of some alpha-acetoxy ketones. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4623-4627.
- (1299) Subramanian, M.; Kumaraswami, K.; Prasad, K. J. R. A new synthesis of pongachalcone I, glabrachromene, mixtecacin, candidin, atalantoflavone dimethylether, racemoflavone dimethylether, and dihydropyranoaurones, and their analogs. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 1213-1229.
- (1300) Patel, J. M.; Soman, S. S. Studies in synthesis of furoflavones possessing anti-cancer activity. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 1729-1738.
- (1301) Dacunha-Marinho, B.; Martinez, A.; Estévez, R. J. 7-Hydroxy-5-methoxy-6,8-dimethyl-flavanone: a natural flavonoid. *Acta Crystallogr. C* **2008**, *C64*, o353-o356.
- (1302) Dai, S.-J.; Mi, Z.-M.; Ma, Z.-B.; Li, S.; Chen, R.-Y. et al. Bioactive Diels-Alder type adducts from the stem bark of *Morus macroura*. *Planta Med.* **2004**, *70*, 758-763.
- (1303) Bolger, B. H.; Hirwe, A.; Marathe, K. G.; Philbin, E. M.; Vickars, M. A. et al. Nuclear magnetic resonance spectra and stereochemistry of 4-substituted flavans. *Tetrahedron* **1966**, *22*, 621-628.
- (1304) Clark-Lewis, J. W. Flavan derivatives. XXI. Nuclear magnetic resonance spectra, configuration, and conformation of flavan derivatives. *Austr. J. Chem.* **1968**, *21*, 2059-2075.
- (1305) Senda, Y.; Ishiyama, J.; Imaizumi, S.; Hanaya, K. Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectroscopy of 1-tetralols and chroman-4-ols. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, *3*, 217-220.
- (1306) Koteswara Rao, Y.; Venkata Rao, C.; Hari Kishore, P.; Gunasekar, D. Total synthesis of heliannone A and (R,S)-heliannone B, two bioactive flavonoids from *Helianthus annuus* cultivars. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 368-369.
- (1307) Dharmaratne, H. R.; Nanayakkara, N. P. D.; Khan, I. A. Kavalactones from *Piper methysticum*, and their ¹³C NMR spectroscopic analyses. *Phytochemistry* **2002**, *59*, 429-433.
- (1308) Maloney, D. J.; Deng, J.-Z.; Starck, S. R.; Gao, Z.; Hecht, S. M. (+)-Myristinin A, a Naturally Occurring DNA Polymerase ? Inhibitor and Potent DNA-Damaging Agent. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4140-4141.
- (1309) Juneja, S. K.; Gupta, M.; Paul, S.; Gupta, R. Solvent-free procedure for the regeneration of carbonyl compounds from nitrogenous derivatives using dioxane-dibromide/SiO₂. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, *29*, 2337-2340.
- (1310) Soares, M. G.; de Felipe, A. P. V.; Guimaraes, E. F.; Kato, M. J.; Ellena, J. et al. 2-hydroxy-4,6-dimethoxyacetophenone from leaves of *Peperomia glabella*. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 1205-1210.
- (1311) Gozzo, F. C.; Fernandes, S. A.; Rodrigues, D. C.; Eberlin, M. N.; Marsaioli, A. J. Regioselectivity in aromatic Claisen rearrangements. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5493-5499.
- (1312) Xiao, Z.-P.; Shi, D.-H.; Li, H.-Q.; Zhang, L.-N.; Xua, C. et al. Polyphenols based on isoflavones as inhibitors of *Helicobacter pylori* urease. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3703-3710.
- (1313) Jung, J. H.; McLaughlin, J. L. ¹³C- ¹H NMR long range coupling and deuterium isotope effects of flavanones. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 1271-1275.
- (1314) Jones, C. R.; Butts, C. P.; Harvey, J. N. Accuracy in determining interproton distances using Nuclear Overhauser Effect data from a flexible molecule. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 145-150.
- (1315) Baas, P.; Cerfontain, H. Conformational study on some β -phenyl-α ,β -unsaturated ketones. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 1509-1511.
- (1316) Erskine, R. L.; Waight, E. S. Stereochemistry and infrared spectra of α ,β -unsaturated ketones. *J. Chem. Soc.* **1960**, 3425-3431.
- (1317) Advanced Chemistry Development. Versión 2.51 (1997) (<http://www.acdlabs.com>).
- (1318) Akitt, J. W.; Mann, B. E. NMR and Chemistry: An introduction to modern NMR spectroscopy. CRC Press. 4th Ed. **2000**, 253.
- (1319) Robledo, S.; Osorio, E.; Munoz, D.; Jaramillo, L. M.; Restrepo, A. et al. In vitro and in vivo cytotoxicities and antileishmanial activities of thymol and hemisynthetic derivatives. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, *49*, 1652-1655.
- (1320) Morais, L. L.; Yuasa, H.; Bennis, K.; Ripoché, I.; Auzanneau, F.-I. Chemoenzymatic synthesis of thio-nod factor intermediates - Enzymatic transfer of glucosamine on thiochitobiose derivatives. *Can. J. Chem.* **2006**, *84*, 587-596.
- (1321) Evans, L. S.; Gale, P. A. Imide linked '4 + 4' macrocycles formed by condensation of isophthaloyl dichloride and tetra- or penta-fluoroaniline. *Chem. Commun.* **2004**, *11*, 1286-1287.

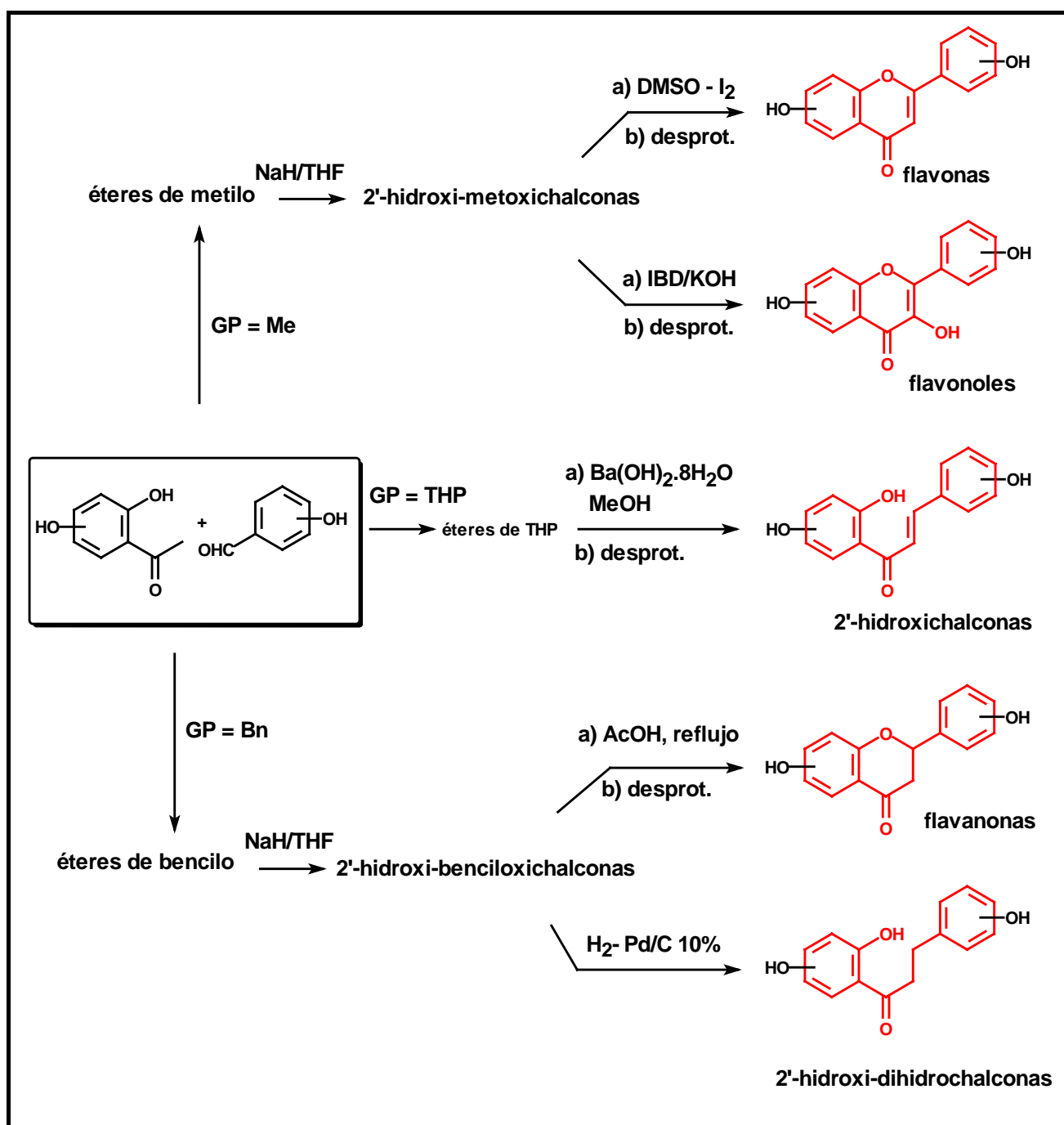
-
- (1322) Ragasa, C. Y.; Rideout, J. A. An Antifungal cadinanolide from *Pseudoelephantopus spicatus*. *Chem. Pharm. Bull* **2001**, *49*, 1359-1361.
- (1323) Pedrozo, J. A.; Torrenegra, R. D.; Téllez, A. N.; Granados, A. Nueva fuente de quinoles, la superficie foliar de *Pentacalia ledifolia* y *Pentacalia corymbosa* y sus propiedades antifúngicas. *Brazilian J. Pharmacognosy* **2006**, *16 (supl)*, 591-595.
- (1324) Guzmán Avendaño, A. J.; Torrenegra Guerrero, R. D.; Rodríguez Aguirre, O. E. Flavonoides de *Chromolaena subscandens* (Hieron.) R.M.King & H. Rob. *Rev. Prod. Nat.* **2005**, *2*, 2-5.
- (1325) Hannedouche, S.; Jacquemond-Collet, I.; Fabre, N.; Stanislas, E.; Moulis, C. Iridoid keto-glycosides from *Caryopteris clandonensis*. *Phytochemistry* **1999**, *51*, 767-769.
- (1326) Jacquemond-Collet, I.; Hannedouche, S.; Fabre, N.; Fouraste, I.; Moulis, C. Two tetrahydroquinoline alkaloids from *Galipea officinalis*. *Phytochemistry* **1999**, *51*, 1167-1169.
- (1327) Li, Y.-L.; Li, J.; Wang, N.-L.; Yao, X.-S. Flavonoids and a new polyacetylene from *Bidens parviflora* willd. *Molecules* **2008**, *13*, 1931-1941.
- (1328) Wagner, H.; Chari, V. M.; Sonnenbichler, J. ¹³C-NMR-spectren natürlich vorkommender flavonoid. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *21*, 1799-1802.
- (1329) Ahmed, N.; Ansari, W. H. An improved procedure for the isomerisation of 2'-hydroxy-substituted chalcones to flavanones using silica supported-BiCl₃ under dry conditions. *J. Chem. Res.* **2003**, *9*, 572-573.
- (1330) Arnone, A.; Nasini, G.; Panzeri, W.; Vajna de Pava, O.; Zucca, C. Synthesis of new halogenated flavonoids by reaction with hydrogen halides in the presence of dimethyldioxirane. *J. Chem. Res.* **2003**, *11*, 683-684.
- (1331) Selenski, C.; Pettus, T. R. R. Diinsininone: made nature's way. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *62*, 5298-5307.
- (1332) Adam, W.; Golsch, D.; Hadjarapoglou, L.; Patonay, T. Epoxidation of flavones by dimethyldioxirane. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7292-7297.
- (1333) Ma, Y. L.; Li, Q. M.; Van den Heuvel, H.; Claeys, M. Characterization of flavone and flavonol aglycones by collision-induced dissociation tandem mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **1997**, *11*, 1357-1364.
- (1334) Hedin, P. A.; Philips, V. A. Electron Impact mass spectral analysis of flavonoids. *J. Agr. Food Chem.* **1992**, *40*, 607-611.
- (1335) de Koster, C. G.; Heerma, W.; Dijkstra, G.; Niemann, G. J. Fast atom bombardment of flavonols. *Biol. Mass Spectrom.* **1985**, *12*, 596-601.

Considerando los diferentes métodos y grupos protectores utilizados en la optimización de los compuestos modelo, se puede concluir que:

a) para la obtención de **flavonas y flavonoles polihidroxiados** se debe partir de los precursores protegidos como éteres de metilo, realizar la condensación aldólica para formar las correspondientes chalconas, las cuales por ciclación oxidativa con DMSO-I₂ o IBD/KOH conducen a las correspondientes flavonas o flavonoles protegidos, los que son finalmente desprotegidos.

b) para obtener **chalconas polihidroxiadas** se parte de los éteres de THP de los precursores, que por condensación aldólica y posterior desprotección conducen a los compuestos deseados

c) para obtener **flavanonas y dihidrochalconas polihidroxiadas** se parte de los éteres de bencilo de los precursores, que por condensación aldólica forman las benciloxichalconas. Estas se someten a reacciones de ciclación y posterior desprotección para formar flavanonas o bien a una reacción de hidrogenación para dar las dihidrochalconas.



Esquema 97. Condiciones optimizadas para la obtención de flavonoides polihidroxiados

A Gustavo Seoane, por aceptar ser mi director de tesis y continuar siéndolo durante todos estos años y su paciencia infinita a la hora de revisar y corregir exhaustivamente la tesis.

A Enrique Pandolfi por sus importantes consejos en la parte experimental, que me guiaron en los primeros años de doctorado.

A Hugo Cerecetto y Mercedes González que siempre me apoyaron con sus consejos.

A Ana Bertucci, por la determinación de la actividad antifúngica.

A Mauricio Cabrera, por la determinación de la actividad anticancerígena.

A Silvana Alborés, por la determinación de la actividad antimicrobiana.

A Gonzalo Hernández, Horacio Pezaroglo y Marcos Millán por la realización de los experimentos de RMN.

A Francisco Umpiérrez y Gladys García, por la realización de espectros de MS y HRMS.

A Ignacio Carrera, por la gran cantidad de material bibliográfico que me facilitó.

A Daniela Gamenara, por su ayuda a la hora de realizar la defensa de tesis.

Fue para mí muy importante contar con el apoyo de todos ustedes (y de muchas otras personas que por razones de espacio no citaré aquí) lo que me permitió llegar al final de esta tarea.

A todos ustedes, muchas gracias.