



**UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO**  
**DIVISIÓN ACADÉMICA DE CIENCIAS BÁSICAS**



**SÍNTESIS VERDE DE DERIVADOS DE 2-FENIL-4H-CROMEN-4-ONA**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE:  
**MAESTRO EN CIENCIAS CON ORIENTACIÓN EN QUÍMICA ORGÁNICA**

PRESENTA:

Q. F. B. DARVIN JESÚS TORRES RIBÓN

BAJO LA DIRECCIÓN DE:

DR. CUAUHTÉMOC ALVARADO SÁNCHEZ

EN CODIRECCIÓN:

DR. LUIS FERNANDO ROA DE LA FUENTE

CUNDUACÁN, TABASCO. A NOVIEMBRE 2024

## Declaración de Autoría y Originalidad

En la Ciudad de Cunduacán, Tabasco, el día 23 del mes de octubre del año 2024, el que suscribe Darwin Jesús Torres Ribón alumno del Programa de Maestría en Ciencias con Orientaciones con número de matrícula 222A18001, adscrito a la División Académica de Ciencias Básicas, de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, como autor de la Tesis presentada para la obtención del grado Maestro en Ciencias con Orientación en Química Orgánica y titulada SÍNTESIS VERDE DE DERIVADOS DE 2-FENIL-4H-CROMEN-4-ONA dirigida por Cuauhtémoc Alvarado Sánchez en codirección con Luis Fernando Roa de la Fuente.

### DECLARO QUE:

La Tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la LEY FEDERAL DEL DERECHO DE AUTOR (Decreto por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones de la Ley Federal del Derecho de Autor del 01 de Julio de 2020 regularizando y aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita. Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad o contenido de la Tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente Villahermosa, Tabasco a 23 de octubre de 2024.



---

Q. F. B. Darwin Jesús Torres Ribón

# Autorización de impresión



División  
Académica  
de Ciencias  
Básicas



DIRECCIÓN

23 de octubre de 2024

**Q.F.B. DARVIN JESÚS TORRES RIBÓN  
EGRESADO DE LA MAESTRÍA EN CIENCIAS CON  
ORIENTACIÓN EN QUÍMICA ORGÁNICA  
PRESENTE**

Por medio del presente y de la manera más atenta, me dirijo a Usted para hacer de su conocimiento que proceda a la impresión del trabajo titulado **"Síntesis verde de derivados de 2-fenil-4H-cromen-4-ona"**, en virtud de reunir los requisitos para el EXAMEN PROFESIONAL y obtener el grado de Maestro en Ciencias con Orientación en Química Orgánica.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE

**DRA. HERMICENDA PÉREZ VIDAL  
DIRECTORA**



C.c.p.- Archivo

DIR'DRA.HPV/JP'DRA.EAM/jkal\*\*

Km.1 Carretera Cunduacán-Jalpa de Méndez, A.P. 24, C.P. 86690, Cunduacán, Tab., México.  
Tel/Fax: (993) 3581500 Ext. 6702,6701 E-Mail: direccion.dacb@ujat.mx

www.ujat.mx

## Carta de Cesión de Derechos

Villahermosa, Tabasco a 23 de octubre de 2024.

Por medio de la presente manifestamos haber colaborado como AUTORES en la producción, creación y/o realización de la obra denominada SÍNTESIS VERDE DE DERIVADOS DE 2-FENIL-4H-CROMEN-4-ONA.

Con fundamento en el artículo 83 de la Ley Federal del Derecho de Autor y toda vez que, la creación y/o realización de la obra antes mencionada se realizó bajo la comisión de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco; entendemos y aceptamos el alcance del artículo en mención, de que tenemos el derecho al reconocimiento como autores de la obra, y la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco mantendrá en un 100% la titularidad de los derechos patrimoniales por un período de 20 años sobre la obra en la que colaboramos, por lo anterior, cedemos el derecho patrimonial exclusivo en favor de la Universidad.

### COLABORADORES

Q.F.B. Darwin Jesús Torres Ribón (Alumno)

Dr. Cuauhtémoc Alvarado Sánchez  
(Director)

Dr. Luis Fernando Roa de la Fuente  
(Codirector)

### TESTIGOS

Testigo 1. Yomara Monserrat Flores Lastra

Testigo 2. Flor Lily Silván Soberano

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
Mexico.

*A todos los que me apoyaron y confiaron en mí.*

## Agradecimientos

El presente trabajo de tesis se desarrolló en el Laboratorio de Química Orgánica del Centro de Investigación de Ciencia y Tecnología Aplicada de Tabasco (CICTAT) de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco (UJAT), bajo la dirección de los doctores Cuauhtémoc Alvarado Sánchez y Luis Fernando Roa de la Fuente.

Se agradece el apoyo económico de la beca CONAHCyT con número CVU **1229978**, otorgada durante el periodo septiembre 2022 – agosto 2024 y al proyecto Ciencia Básica y de Frontera.

Agradecimientos a la Benemerita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP) por el apoyo y colaboración con los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , así como al Dr. Manuel Velasco Ximello por su apoyo técnico.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.

## Tabla de contenido

|   |    |
|---|----|
| Resumen.....  | 13 |
| Abstract.....   | 13 |
| 1.- Introducción .....  | 14 |
| 2.- Marco teórico .....   | 16 |
| 2.1.-Fuentes naturales de flavonoides .....                         | 17 |
| 2.2.- Bioactividad de flavonoides y flavonas .....                  | 18 |
| 2.3.- Síntesis de flavonoides.....                                  | 20 |
| 2.4.- Síntesis de flavonas.....                                     | 23 |
| 2.5.- Química verde .....   | 27 |
| 2.6.- Ecoescala.....  | 28 |
| 2.7.- Solventes verdes.....   | 30 |
| 2.8.- Reacciones <i>One-Pot</i> .....                               | 32 |
| 2.9.- Reactividad.....  | 33 |
| 2.9.1.- Yodo molecular.....   | 33 |
| 2.9.2.- Reactividad del grupo carbonilo .....                       | 34 |
| 2.9.3.- Reactividad de un carbonilo $\alpha,\beta$ -insaturado..... | 35 |
| 3.- Justificación.....  | 36 |
| 4.- Pregunta de investigación.....                                  | 36 |
| 5.- Hipótesis.....  | 36 |
| 6.- Objetivos .....   | 37 |
| 6.1.- Generales .....   | 37 |
| 6.2.- Específicos .....   | 37 |
| 7.- Metodología .....   | 38 |
| 7.1.- Yoduro de hidrógeno e hipoyodito de pentilo.....              | 38 |
| 8.- Resultados .....  | 39 |
| 8.1.- $\alpha$ -halogenación - eliminación.....                     | 39 |
| 8.2.- Yoduro de hidrógeno e hipoyodito de pentilo.....              | 42 |

|  |     |
|--|-----|
| 8.3.- Síntesis de derivados.....   | 44  |
| 9.- Discusión.....   | 53  |
| 9.1.- Mecanismo de reacción.....   | 53  |
| 9.2.- Aplicación de la ecoescala .....                                   | 57  |
| 9.3.- Espectroscopía.....  | 59  |
| 9.3.1.- 2-fenil-4 <i>H</i> -cromen-4-ona ( <b>3a</b> ) .....             | 59  |
| 9.3.2.- 2-(4-methoxyphenyl)-4 <i>H</i> -chromen-4-one ( <b>3d</b> )..... | 61  |
| 9.3.3.- 2-(4-fluorophenyl)-4 <i>H</i> -chromen-4-one ( <b>3g</b> ) ..... | 62  |
| 10.- Conclusión.....   | 65  |
| Perspectivas .....   | 66  |
| Referencias .....  | 67  |
| Anexo 1. Espectros de RMN .....  | 82  |
| Anexo 2. Alojamiento en el repositorio institucional.....                | 103 |

## Índice de tablas

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabla 1.</b> Penalizaciones de la ecoescala de acuerdo con sus diferentes parámetros sintéticos postulado por Van Aken en 2006. .... | 29 |
| <b>Tabla 2.</b> Tabla interpretativa para la ecoescala de acuerdo con lo reportado por Van Aken (2006). ....                            | 30 |
| <b>Tabla 3.</b> Clasificación publica de solventes verdes de Pfizer reportado por Alfonsi y colaboradores (2008). ....                  | 31 |
| <b>Tabla 4.</b> Derivados de flavona a sintetizar. ....   | 37 |
| <b>Tabla 5.</b> Prueba de condiciones de reacción para la conversión de flavanona en flavona ..   | 40 |
| <b>Tabla 6.</b> Optimización de la metodología para obtención de flavonas por alfa halogenación-eliminación .....                       | 41 |
| <b>Tabla 7.</b> Optimización de la síntesis one-pot de flavona mediado por yodo molecular. ....   | 42 |
| <b>Tabla 8.</b> Flavonas sintetizadas. ....   | 45 |

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabla 9.</b> Aplicación de la ecuación de ecoescala en la flavona modelo <b>3a</b> y la flavona metoxilada <b>3d</b> .  | 57 |
| <b>Tabla 10.</b> Comparación de ecoescala aplicada para la reacción reportada por Naik y colaboradores en 2014 y la presente tesis para el compuesto <b>3d</b> . | 58 |
| <b>Tabla 11.</b> Desglosamiento de señales de la flavona en RMN de $^1\text{H}$ del derivado <b>3a</b> .   | 60 |
| <b>Tabla 12.</b> Desglosamiento de señales de la flavona en RMN de $^{13}\text{C}$ del derivado <b>3a</b> .  | 61 |
| <b>Tabla 13.</b> Desglosamiento de señales de la flavona en RMN de $^1\text{H}$ del derivado <b>3d</b> .   | 61 |
| <b>Tabla 14.</b> Desglosamiento de señales de la flavona en RMN de $^{13}\text{C}$ del derivado <b>3d</b> .  | 62 |
| <b>Tabla 15.</b> Desglosamiento de señales de la flavona en RMN de $^1\text{H}$ del derivado <b>3g</b> .   | 63 |
| <b>Tabla 16.</b> Desglosamiento de señales de la flavona en RMN de $^{13}\text{C}$ del derivado <b>3g</b> .  | 64 |

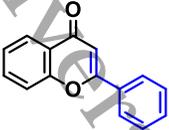
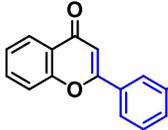
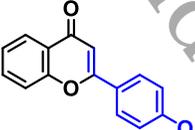
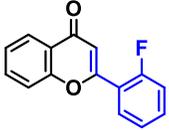
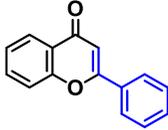
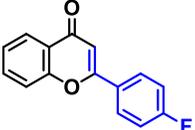
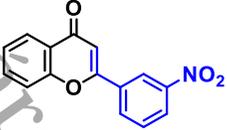
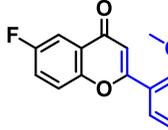
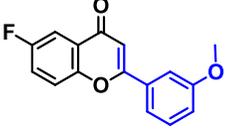
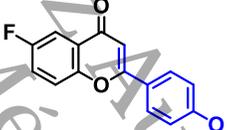
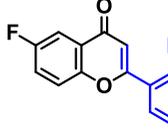
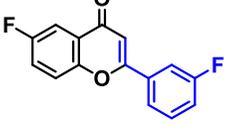
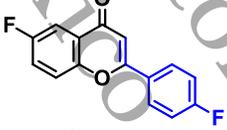
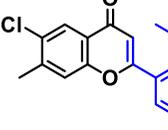
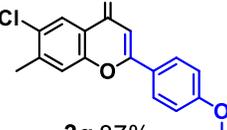
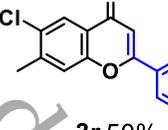
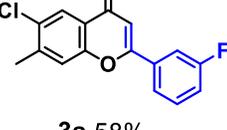
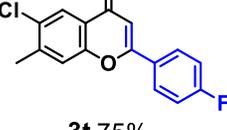
## Índice de figuras

|   |    |
|---|----|
| <b>Figura 1.</b> Estructuras bases de los flavonoides representativos.  | 17 |
| <b>Figura 2.</b> Clasificación de los flavonoides purificados por Nordström (1956).   | 18 |
| <b>Figura 3.</b> Estructura del FAA (del inglés Flavone acid acetic).   | 20 |
| <b>Figura 4.</b> Ejemplos de grupos funcionales con el grupo carbonilo.   | 35 |
| <b>Figura 5.</b> Representación de la deslocalización electrónica en el sistema conjugado de la chalcona base.  | 35 |
| <b>Figura 6.</b> Propuesta final del mecanismo de reacción para la síntesis de flavona.   | 54 |
| <b>Figura 7.</b> Mecanismo general del benzaldehído en medio ácido. <b>a)</b> aporte de pares electrónicos en resonancia que favorecen el proceso. <b>b)</b> Reducción de la densidad electrónica en el carbonilo por presencia de un grupo electroattractor.   | 55 |
| <b>Figura 8.</b> Aporte dominante de las estructuras resonantes en los derivados de 2-hidroxiacetofenona en cuadro azul. <b>a)</b> Aporte predominante del enolato formado por asistencia electrónica del fenol. <b>b)</b> Menor asistencia electrónica del fenol al carbonilo favorecido por el sustituyente en posición cinco del anillo aromático. | 56 |

## Índice de esquemas

|   |    |
|---|----|
| <b>Esquema 1.</b> Esquema retrosintético de chalconas y flavanonas como ejemplo de precursores de flavonas.....   | 14 |
| <b>Esquema 2.</b> Representación global de la biosíntesis de flavonoides basado en la descripción de López Luengo (2002).....   | 16 |
| <b>Esquema 3.</b> Estrategia general para la formación de chalconas por condensación de Claisen-Schmidt.....  | 21 |
| <b>Esquema 4.</b> Estrategias para la síntesis de flavonas <b>a)</b> , flavonoles <b>b)</b> y auronas <b>c)</b> a partir de 2-hidroxichalconas de acuerdo con lo reportado por Rocha (2019), Algar, Flynn y Oyamada (1934; 1935) y Agrawal (2006).....  | 22 |
| <b>Esquema 5.</b> Esquemización de las síntesis de flavonas a partir de flavanonas por bromación. <b>a)</b> Kostanecki y colaboradores, <b>b)</b> modificación reportada de la reacción de Kostanecki por Zémplen y Bognár <b>c)</b> Lorette, Gage y Wender, 1951. <b>d)</b> Looker y Holm <b>e)</b> Adams y colaboradores en 2009..... | 24 |
| <b>Esquema 6.</b> Síntesis reportada por Flavin en 1996 basado en Kostanecky en 1901. ....  | 25 |
| <b>Esquema 7. a)</b> Reacción de Baker-Venkataraman. <b>b)</b> Oxidación de 2'-hidroxichalconas a flavonas mediada catalizada por yodo.....   | 25 |
| <b>Esquema 8. a)</b> Síntesis one-pot reportada por Chang (2021). <b>b)</b> Síntesis one-pot de flavonas reportada por Naik y colaboradores en 2014.....  | 26 |
| <b>Esquema 9.</b> Diagrama de clasificación general de las reacciones one-pot, modificado de lo reportado por Ma y Shang (2022). ....   | 33 |
| <b>Esquema 10.</b> Representación de las formas de catálisis por halógenos basado en Breugst (2018). ....   | 34 |
| <b>Esquema 11.</b> Representación general de la síntesis de chalconas en medio básico y ácido. ....   | 35 |
| <b>Esquema 12.</b> Síntesis general de los derivados de flavona .....   | 37 |

# Índice de compuestos

|  |  |  |
|--|--|--|
|  <p><b>3a</b> 68%</p>   |  <p><b>3b</b> 62%</p>   |  <p><b>3c</b> 55%</p>   |
|  <p><b>3d</b> 90%</p>   |  <p><b>3e</b> 46%</p>   |  <p><b>3f</b> 55%</p>   |
|  <p><b>3g</b> 57%</p>   |  <p><b>3h</b> 28%</p>   |  <p><b>3i</b> 72%</p>   |
|  <p><b>3j</b> 64%</p>  |  <p><b>3k</b> 83%</p>  |  <p><b>3l</b> 65%</p>  |
|  <p><b>3m</b> 51%</p> |  <p><b>3n</b> 68%</p> |  <p><b>3o</b> 72%</p> |
|  <p><b>3p</b> 63%</p> |  <p><b>3q</b> 87%</p> |  <p><b>3r</b> 50%</p> |
|  <p><b>3s</b> 58%</p> |  <p><b>3t</b> 75%</p> |  <p><b>3u</b> 78%</p> |

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.

**SÍNTESIS VERDE DE DERIVADOS DE 2-FENIL-4H-CROMEN-4-ONA**

## Resumen

Las flavonas son metabolitos secundarios pertenecientes a la familia de los flavonoides, conocidos por su extensa lista de propiedades bioactivas, es por lo que su síntesis ha sido explorada de manera constante. Sin embargo, es frecuente que los métodos empleados para la síntesis de este tipo de compuestos impliquen solventes o condiciones de reacción poco amigables con el medio ambiente. Por lo anterior, en este proyecto se exploró la síntesis de flavonas partiendo de materias primas simples tales como derivados de 2'-hidroxiacetofenonas y benzaldehído, en solventes considerados "verdes", donde el pentan-1-ol demostró ser el medio adecuado para la formación de flavonas en una síntesis *one-pot*, con rendimientos de hasta 90%. En el presente trabajo se describe el desarrollo de una innovadora metodología verde para la síntesis de flavonas, la cual se caracteriza por tiempos de reacción significativamente reducidos y ha sido aplicada con éxito en la preparación de 21 derivados, destacándose por su eficiencia y sostenibilidad.

**Palabras Claves:** Flavona, Química verde, Síntesis *one-pot*, Solvente verde

## Abstract

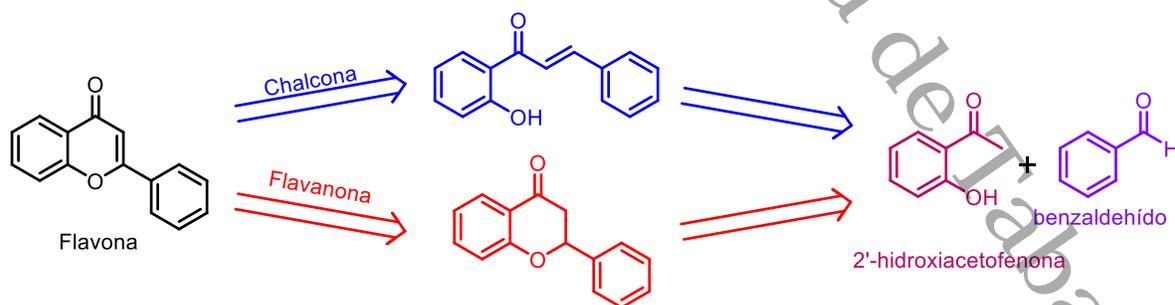
Flavones are secondary metabolites belonging to the flavonoid family known for their extensive list of bioactive properties. This is the reason why, their synthesis has been continuously explored. However, it is common that the methodologies used for the synthesis of these compounds involve solvents or reaction conditions not environmentally friendly. Thereby, herein the synthesis of flavones from simple raw materials such as derivatives of 2'-hydroxyacetophenones and benzaldehyde in solvents considered as "green," where pentan-1-ol demonstrated the best result for the formation of flavones in a *one-pot* synthesis with yields up to 90% is reported. In the present work, the development of an innovative green methodology for the synthesis of flavones is described, characterized by significantly reduced reaction times. This methodology has been successfully applied to the preparation of 21 derivatives, standing out for its efficiency and sustainability.

**Key-words:** Flavone, Green Chemistry, *One-pot* synthesis, Green solvent

## 1.- Introducción

Los flavonoides son una amplia familia de metabolitos secundarios que cumplen una gran variedad de funciones en las plantas: contra plagas y depredadores, apoyan en su reproducción aportando color u olor que atrae a los polinizadores o especies que permiten distribuir las semillas (Harborne, 1994; Havsteen, 2002; Takahashi et al., 2004; Tomás-Barberán & Wollenweber, 1990). Al encontrarse extensamente distribuidos, son fáciles de consumir, aprovechándose de esta forma sus propiedades antioxidantes, antimicrobianas, entre otras (Ver capítulo 2.2) (Bui et al., 2004; De Souza et al., 1999; Estrada-Reyes et al., 2012; Gouveia & Castilho, 2010; Grayer & Veitch, 1998; Lu & Yeap Foo, 2002; Sanderson, 1972).

La vasta distribución de los flavonoides ha permitido que sean extraídos de las plantas, lo que ha resultado en una amplia diversidad de estudios biológicos (Martínez-Flórez et al., 2002; Nguyen et al., 2020; Rusznyák & Szent-Györgyi, 1936; Singleton, 1981; Svirbely & Szent-Györgyi, 1932; Velázquez-Domínguez, 2022); sin embargo, al limitar la investigación a la obtención de flavonoides por medio de fuentes naturales, el estudio de la relación estructural con sus cualidades biológicas es igualmente limitado. Por tal motivo, sumar al aprendizaje de esta familia de compuestos aquellos que provienen de las rutas sintéticas, permite estudiar más a detalle su relación estructura-actividad. Por ello, la investigación en esta área ha sido considerable y ha permitido sintetizar distintos flavonoides donde algunos son precursores de flavonas como se representa en el Esquema 1 de retrosíntesis (Aft, 1965; Kshatriya et al., 2018; Tsai et al., 2021).



**Esquema 1.** Esquema retrosintético de chalconas y flavanonas como ejemplo de precursores de flavonas.

La variedad de flavonas obtenidas por estrategias sintéticas es amplia, sin embargo, es común que tenga un alto impacto ambiental debido a las condiciones de reacción en las que se lleva

a cabo. Por este motivo, grupos de investigación han reportado la síntesis de flavonas empleando estrategias ambientalmente más amigables, tales como el uso de solventes sostenibles y la aplicación de metodologías *one-pot* (Naik et al., 2014; Torres-Sauret et al., 2022). Estas técnicas no solo minimizan el impacto ambiental, sino que también optimizan la eficiencia del proceso sintético.

A fin de reducir el impacto ambiental de la síntesis, los químicos han optado por seguir el concepto de la *química verde*, el cual sugiere doce principios que permiten el desarrollo de química sostenible (ver capítulo 2.5) (de Marco et al., 2019).

Para gestionar el grado de sostenibilidad de una reacción y qué tanto se ha seguido esos doce principios, los químicos se valen de estrategias como la *ecoescala* con la que se brinda una calificación de la reacción mediante la aplicación de penalizaciones que consideran múltiples parámetros como lo son rendimiento, purificación, costos, entre otros (ver capítulo 2.6). De esta manera, entender el impacto que tiene una reacción al ambiente se convierte en una tarea objetiva y sencilla (Van Aken et al., 2006).

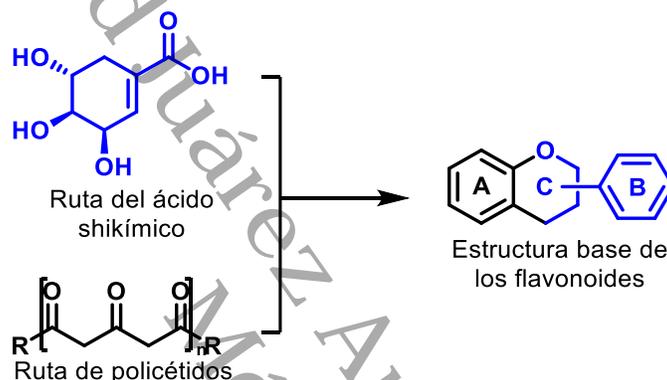
Una forma de facilitar la tarea de desarrollar síntesis verde es el uso de estrategias como las ya mencionadas reacciones *one-pot* que reduce el número de pasos de purificación entre cada uno de los posibles intermediarios, reducen los tiempos necesarios para obtener los compuestos y de esta manera reducir costes y desperdicio de recursos. Dentro de estas formas de síntesis *one-pot* se encuentran algunas conocidas como reacciones en cascada/dominó/tándem, reacciones multicomponente y reacciones *one-pot* por etapas de las cuales se hablará más adelante en el capítulo 2.8 (X. Ma & Zhang, 2022).

Por lo anterior, el planteamiento de este trabajo se enfocó en el desarrollo de una metodología para la síntesis de flavonas por estrategias que sigan los propósitos de la química verde y reduzcan su impacto ecológico recurriendo a rutas sintéticas que permiten el uso de estrategias *one-pot* a partir de materias primas sencillas como lo son los derivados de 2'-hidroxiacetofenona y benzaldehído. Además, de entender cuáles de estos derivados permiten el mayor aprovechamiento de la metodología aplicada. En el desarrollo de este proyecto se desarrolló una metodología *one-pot* que permitió obtener 21 derivados de flavona de los cuales 12 no han sido reportados. Los rendimientos de los derivados 28-90% con tiempos de reacción de 1 hora empleando pentan-1-ol como solvente verde.

## 2.- Marco teórico

Los flavonoides son estructuras que se encuentran en plantas como parte importante de los metabolitos secundarios que estas biosintetizan y se conforman por derivados como flavonas, flavonoles, flavanonas, heterósidos, entre otros.

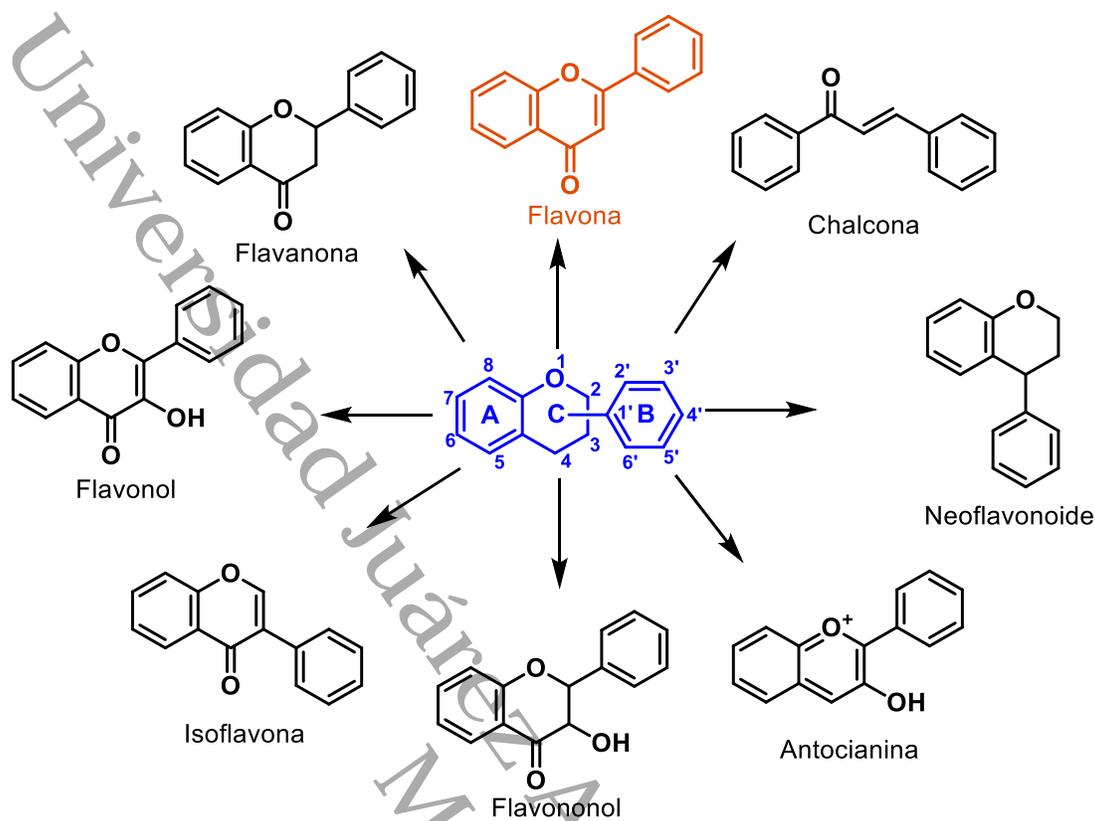
La ruta biosintética que da lugar a esta familia de metabolitos proviene de la mezcla de dos vías, donde el anillo A es aportado por la ruta de los policétidos, mientras que los anillos B y C surgen de la ruta del ácido shikímico (Esquema 2) (López Luengo, 2002).



**Esquema 2.** Representación global de la biosíntesis de flavonoides basado en la descripción de López Luengo (2002).

Los flavonoides se clasifican dependiendo de la posición de sus anillos, los sustituyentes y sus grados de insaturación. Cuando el anillo B se encuentra enlazado en el carbono tres del anillo C, se les conoce como isoflavonas, en los casos donde el anillo B se encuentra en la posición cuatro del anillo C, se clasifican como neoflavonoides; mientras que, si el anillo B se enlaza al carbono dos, se pueden generar subgrupos de acuerdo con las características del derivado benzopiránico en el anillo C como lo son: flavonoles, flavanonas, catequinas, antocianinas, chalconas y flavonas (Figura 1) (Panche et al., 2016).

Dentro de los flavonoides, las flavonas son estudiadas con frecuencia ya que, además de encontrarse extensamente distribuidas en frutos y en partes vegetales, sus propiedades bioactivas han atraído la atención de múltiples grupos de investigación (Bui et al., 2004; De Souza et al., 1999; Gouveia & Castilho, 2010; Grayer & Veitch, 1998; Lu & Yeap Foo, 2002).

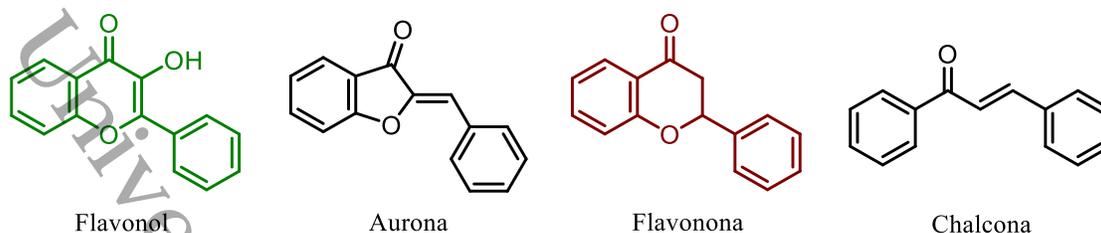


**Figura 1.** Estructuras bases de los flavonoides representativos.

## 2.1.-Fuentes naturales de flavonoides

El aislamiento de flavonoides a partir de fuentes naturales era ya interesante en la primera mitad del siglo XX. Alrededor de 1930, el médico húngaro Albert Szent-Györgyi, durante el proceso de investigación de la vitamina C, descubrió un nuevo tipo de compuestos en el fruto del limonero, al que denominó vitamina P. En años posteriores, se observó que la vitamina P en realidad no formaba parte del grupo de las vitaminas y se reclasificaron en un nuevo grupo, los flavonoides (Martínez-Flórez et al., 2002; Rusznyák & Szent-Györgyi, 1936; Singleton, 1981; Svirbely & Szent-Györgyi, 1932; Velázquez-Domínguez, 2022).

Posterior a ello, mediante el estudio de la composición de los metabolitos de diferentes tipos de plantas, como el caso de la *Dahlia variabilis* reportada por Nordström en 1956, se continuó extendiendo la lista de flavonoides, encontrándose derivados como las auronas, flavonoles, flavanonas y chalconas (Figura 2) (Nordström & Swain, 1956).



**Figura 2.** Clasificación de los flavonoides purificados por Nordström (1956).

De manera similar, trabajos de investigación como el reportado por Sanderson, contribuyeron a la descripción del contenido metabólico en plantas como las utilizadas para elaborar el té negro. Este trabajo destacó la abundancia de flavonoles del té (20 a 34 %), demostrando su importancia en la ingesta de flavonoides (Sanderson, 1972).

A pesar del extenso historial de descubrimientos, los equipos de investigación alrededor del mundo continúan aislando nuevos metabolitos derivados de flavonoides, como es el caso de los derivados de 2-fenilcromenona y flavanona reportadas por Nguyen y colaboradores (2020), lo cual pone de manifiesto la inmensa cantidad de estos compuestos que todavía queda por descubrir en la naturaleza.

## 2.2.- Bioactividad de flavonoides y flavonas

La abundante presencia de flavonoides en plantas deriva del papel que desempeñan para la protección contra plagas, su aporte al color u olor que atrae polinizadores, entre otras funciones (Harborne, 1994; Havsteen, 2002; Takahashi et al., 2004; Tomás-Barberán & Wollenweber, 1990).

Su extensa distribución, permite que el ser humano los consuma de manera frecuente en los alimentos, ya que se les puede encontrar en frutos rojos, cítricos, chocolate, nueces, algunas plantas medicinales, e infinidad de otros alimentos (Estrada-Reyes et al., 2012). Los flavonoides han demostrado cualidades antioxidantes (Heim et al., 2002), antibióticas (Xie et al., 2014), anticancerígenas (Knekt et al., 1997; So et al., 1996), y sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) (Estrada-Reyes et al., 2012), entre otros (Di Carlo et al., 1999; Johnson' et al., 1994; Nguyen et al., 2020; Pratesi et al., 1991; Williams et al., 1995). Debido a los dobles enlaces  $\alpha,\beta$  que poseen algunos flavonoides, estudios *in silico* han demostrado

su afinidad por la enzima COX-2, confiriéndoles cualidades antiinflamatorias (D'mello et al., 2011).

Existen estudios que demuestran que algunos flavonoides poseen actividad moduladora de esteroides (Ohno et al., 2002), lo cual podría conferirles utilidad para el tratamiento del cáncer dependiente de hormonas (Hatti et al., 2009).

Esta última no es la única forma en la que se ha conseguido aprovechar a los flavonoides para aplicaciones antitumorales, sino que sus mecanismos de acción son variados, por ejemplo, producen la detención del ciclo celular y la apoptosis de células tumorales a través de la inhibición de enzimas tumorigénicas (Zhao et al., 2019) relacionadas con la modulación del ciclo celular, como las proteínas quinasas asociadas a la muerte celular: (DAPK-1) (Yokoyama et al., 2015), PIM-1 quinasa (Chao et al., 2015), caseínas quinasa (CK) (Golub et al., 2013), proteína quinasa C (PKC) (Hou & Kumamoto, 2010) y tirosina quinasas (Sedlacek et al., 1996).

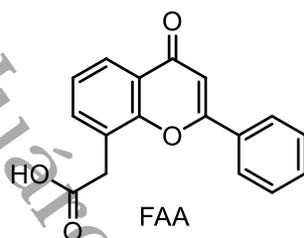
Una propiedad relacionada a las cualidades anticancerígenas para la cual las flavonas han mostrado interesantes resultados es su capacidad antioxidante, de la que se ha encontrado predisposición para regular la expresión de enzimas como la Nrf2/heme oxigenasa-1 (HO-1), permitiendo una caída en las concentraciones de radicales libres y posibilitando el descenso en los niveles de estrés oxidativo que, de manera subsecuente, contribuye a la reducción en la inflamación (Kariagina & Doseff, 2022) y previene la formación de algunos tipos de tumores.

Además, se ha reportado que las flavonas que contienen una doble sustitución en el anillo B de tipo *orto*-dihidroxi flavonas muestran una mejor capacidad antioxidante y anticancerígena (Grigalius & Petrikaite, 2017). Cabe mencionar que, dentro de las flavonas, una de las más estudiadas por sus interesantes propiedades contra el cáncer es el FAA (en inglés *Flavone Acid Acetic*.) que se aprecia en la Figura 3, de la cual tenemos, por ejemplo, lo reportado por Zaharko y su equipo de trabajo (1986) quienes describen una pronunciada actividad contra tumores sólidos. Ese mismo estudio introduce la farmacocinética del FAA en ratones, sin embargo, no es el único reporte y diversos grupos de investigación han hecho aportes sobre la molécula (Bibby et al., 1991; Chabot et al., 1993; Gobbi et al., 2021).

A su vez, las flavonas exhiben no solo propiedades antitumorales, sino que se han señalado también sus cualidades antimicrobianas contra bacterias como, por ejemplo, *Staphylococcus*

*aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, y *Salmonella gallinarum* (Lv et al., 2019). Además, de poseer actividad antiviral, como la 6F-tricina son hasta 200 veces más efectivos que antivirales como ganciclovir (GCV), lo que abre paso al desarrollo de derivados de flavonas con actividad antiviral (Fujimoto et al., 2018).

Derivado de lo ya mencionado, así como de numerosos casos relacionados a la importancia de las flavonas, algunos autores las definen como una estructura privilegiada (Boniface & Elizabeth, 2019).



**Figura 3.** Estructura del FAA (del inglés Flavone acid acetic).

### 2.3.- Síntesis de flavonoides

Como se ha visto en apartados anteriores, la obtención de flavonoides a partir de fuentes naturales es habitual, sin embargo, la síntesis de este tipo de compuesto permite llevar a cabo estudios de relación estructura-actividad detallados. Es por ello, que encontrar nuevos métodos que permitan obtener derivados específicos resulta necesario para continuar avanzando.

La síntesis de flavonoides es habitual a partir de derivados de acetofenona y benzaldehído de donde se obtienen chalconas, flavanonas, flavonoles, auronas y flavonas. Para esto, es frecuente que se recurra a reacciones bien conocidas, ejemplo de ello podemos encontrarlo en lo reportado por el equipo de trabajo de Hidalgo (2021) quienes llevaron a cabo la condensación de Claisen-Schmidt para la síntesis de derivados de nitrochalconas.

En condiciones similares de reacción, Boshra y colaboradores (2020) reportaron la síntesis de derivados de 2'-hidroxichalconas. De igual modo, la condensación de Claisen-Schmidt muestra resultados interesantes por mecanismos que transcurren en medios ácidos, los cuales se aprovechan en lo reportado por el grupo de trabajo de Sashidhara y colaboradores (2009),

quienes utilizaron dioxano como solvente para obtener chalconas a partir de la condensación de acetofenonas y aldehídos donde el yodo molecular desarrolló el papel de ácido de Lewis. En una estrategia similar, el equipo de trabajo de Wang y Zeng (2009) exploraron diferentes tipos de ácidos de Lewis incluyendo al yodo molecular, donde este último demostró una superior capacidad para la conversión de las materias primas, en condiciones libres de solventes, mediante mecanoquímica (Ver Esquema 3).

Estos ejemplos señalan la utilidad de la reacción de Claisen-Schmidt para la formación de chalconas.



**Esquema 3.** Estrategia general para la formación de chalconas por condensación de Claisen-Schmidt

Las 2'-hidroxichalconas tienen la facilidad de isomerizarse a flavanonas, en condiciones básicas el estado más favorecido es este último (Esquema 4, **a**)), lo que se reporta por diferentes autores como Rocha y colaboradores (2019) quienes utilizan 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno como base encargada de isomerizar 2'-hidroxichalconas con rendimientos que varían del 69 al 88%.

De manera similar, Torres-Sauret llevó a cabo la formación de flavanonas en medio acuoso, recurriendo a técnicas *one-pot* donde partieron de derivados de 2'-hidroxiacetofenona y benzaldehído obteniendo como intermediario las respectivas 2'-hidroxichalconas que se isomerizaron *in situ* (Torres-Sauret et al., 2022).

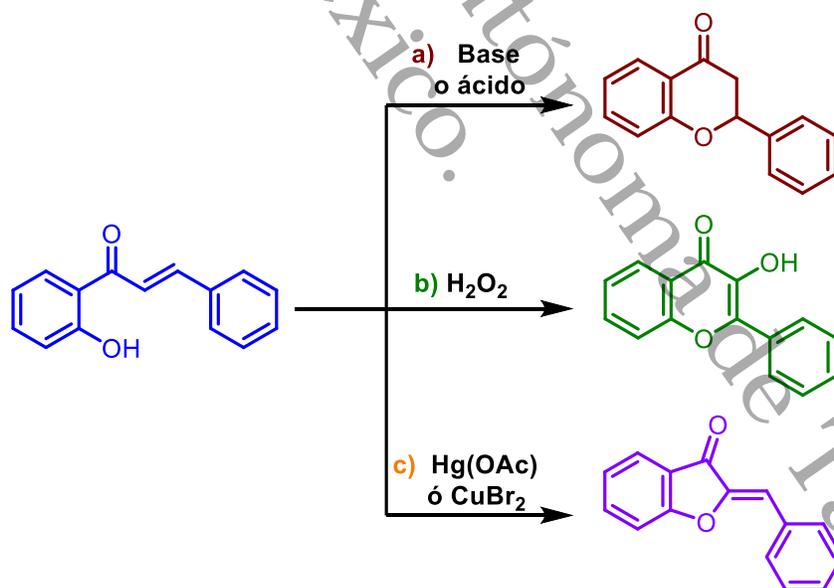
Las chalconas como materia prima para la síntesis de diferentes estructuras de la familia de los flavonoides ha sido examinada desde diferentes ángulos. Un ejemplo diferente de la versatilidad de las chalconas para la síntesis de otros flavonoides se reporta por Fringuelli y colaboradores (1994) quienes describen la obtención de estructuras tipo flavonol siguiendo las condiciones de reacción de Algar-Flynn-Oyamada (Esquema 4, **b**)) reportadas en 1934 y 1935 (Algar & Flynn, 1934; Oyamada, 1935). La reacción de Algar-Flynn-Oyamada consiste

en la reacción de 2'-hidroxichalcona con peróxido de hidrogeno ( $H_2O_2$ ) a altas temperaturas, lo que propicia la formación del flavonol.

La conversión de derivados de 2'-hidroxichalconas a auronas mediado por acetato de mercurio en ácido acético es reportada por Sekizaki (1988). Este método resultó interesante por sugerir una relación entre el rendimiento de las auronas obtenidas y los sustituyentes en el anillo B de la chalcona precursora, donde un sustituyente como el hidroxilo en posición *para* desfavorece la formación del anillo de furanona, ya que el rendimiento disminuyó del 50% al 28% cuando el fenilo del anillo B se sustituyó con un OH en la posición 4.

En años posteriores, Agrawal y Soni (2006) reprodujeron la misma reacción en piridina (por su cualidad no nucleofílica), lo que les permitió mejorar los rendimientos (77% - 85%).

En adición, los autores utilizan también  $CuBr_2$  como catalizador, obteniendo las auronas en buenos rendimientos de 70 a 80%. Sin embargo, dejaron implícito que el mecanismo de esta reacción va por un método equivalente (equiv) al desarrollado para el acetato de mercurio. (Esquema 4, c)).



**Esquema 4.** Estrategias para la síntesis de flavonas **a)**, flavonoles **b)** y auronas **c)** a partir de 2-hidroxichalconas de acuerdo con lo reportado por Rocha (2019), Algar, Flynn y Oyamada (1934; 1935) y Agrawal (2006).

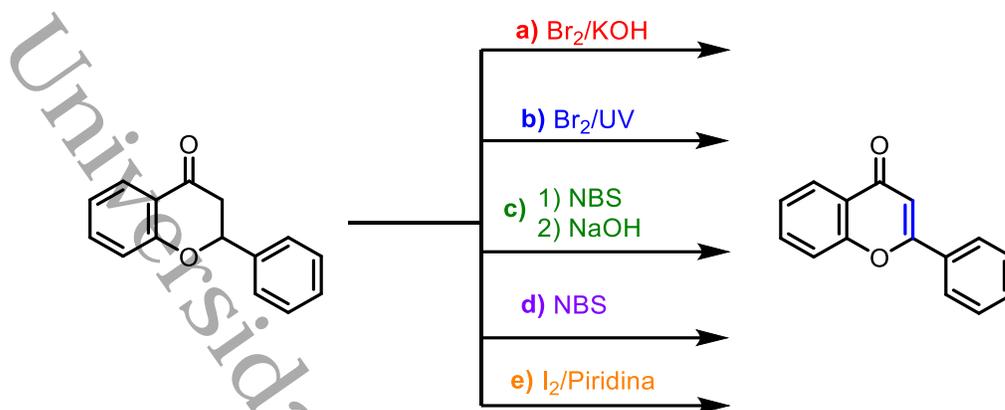
#### 2.4.- Síntesis de flavonas

Entre los flavonoides más estudiados se encuentran las flavonas, las cuales han sido objeto de investigación sintética debido a sus destacadas y variadas actividades biológicas. En esta sección se revisarán los métodos más relevantes empleados para la síntesis de estas moléculas.

Una de las primeras estrategias sintéticas para la formación de flavonas fue reportada por V. Kostanecki, junto a diversos equipos de trabajo, con los que colaboró a finales de 1890 e inicios de 1900 (Kostanecki et al., 1899; v. Kostanecki & Schmidt, 1900). En estos trabajos se llevó a cabo la síntesis de flavonas a partir de la  $\alpha$ -bromación de flavanonas, que posteriormente se expusieron ante condiciones básicas con hidróxido de potasio (Esquema 5, **a**)).

La técnica reportada por Kostanecki, a pesar de haber permitido la síntesis de diferentes flavonas, no favoreció la síntesis de aquellas que se encontraban glicosiladas o hidroxiladas. Zémplen y Bognár (1943) propusieron como explicación, una bromación excesiva, por lo que, para solventar el reto, decidieron catalizar la reacción con luz ultravioleta (UV) (Esquema 5, **b**)).

Los trabajos anteriores fueron tomados como punto de partida para desarrollar estrategias centradas en la  $\alpha$ -bromación, tal como lo llevaron a cabo Lorette, Gage y Wender (1951), quienes reportaron por primera vez la síntesis de flavonas a partir de la bromación de flavanonas con NBS, seguido de eliminación con hidróxido de sodio (Esquema 5, **c**)). Esta técnica les permitió obtener flavonas hidroxiladas y glicosiladas exitosamente. Tales aportaciones derivaron en trabajos posteriores donde se aplicó la estrategia de bromación radicalaria con NBS como las que exponen Looker y Holm quienes prescindieron de la base (Esquema 5, **d**)), en su lugar eliminaban el solvente que contenía subproductos de la bromación y adicionaron solvente puro (Looker & Holm, 1959). Este método ha demostrado ser eficiente, de manera tal que se encuentran reportes posteriores como el de Aft (1965) hasta otros recientes como el de Hofmann (2022) para la síntesis de flavonas *O*-acetiladas.

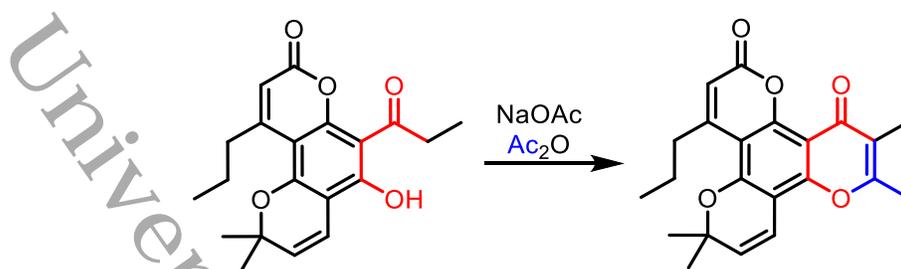


**Esquema 5.** Esquemización de las síntesis de flavonas a partir de flavanonas por bromación. **a)** Kostanecki y colaboradores, **b)** modificación reportada de la reacción de Kostanecki por Zémplen y Bognár **c)** Lorette, Gage y Wender, 1951. **d)** Looker y Holm **e)** Adams y colaboradores en 2009.

Una estrategia semejante para la síntesis de flavonas consiste en la aplicada por el grupo de investigación de Adams (2009) quienes partieron de la cualidad nucleofílica del carbono alfa al carbonilo; para ello se recurrió a la piridina como base de Lewis y solvente que causaba la desprotonación del carbono alfa al carbonilo permitiendo su activación como nucleófilo capaz de formar un enlace carbono-yodo que seguidamente experimenta un proceso de eliminación bimolecular (E<sub>2</sub>), favorecido por la basicidad de la piridina y así generar el doble enlace característico de la flavona base **3a**, obteniéndola en 95% de rendimiento (Esquema 5, e)).

Los aportes de Kostanecki a la síntesis de flavonas, fueron amplios y en 1901 publicó junto con Rózycki un proceso sintético que permite la obtención de cumarinas y flavonas, a partir de derivados de 2-hidroxiacetofenonas y anhídridos de ácidos carboxílicos (v. Kostanecki & Rózycki, 1901).

Los autores encontraron que cuando se utilizaban anhídridos de cadena corta, se obtenían principalmente las flavonas, mientras que con los anhídridos de un tamaño mayor se obtenían las cumarinas como producto principal. Lo mismo sucedía cuando una cadena larga se encontraba conectada al grupo carbonilo (Parikh et al., 2006). Esta estrategia sintética se probó en otros reportes, como el de Flavin y colaboradores (1996), donde se puede observar la síntesis de un derivado de flavona con rendimiento de 62% (Esquema 6).

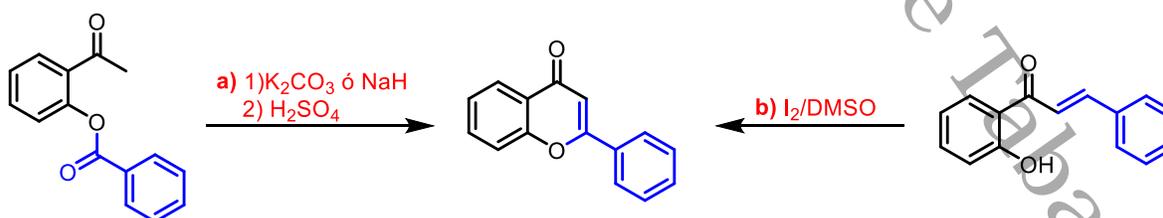


**Esquema 6.** Síntesis reportada por Flavin en 1996 basado en Kostanecky en 1901.

En años posteriores, nuevos grupos de investigación desarrollaron condiciones como la reacción de Baker-Venkataraman propuesta por Willson Bakeren (1933) y Harbhajan S. Mahal y Krishnasami Venkataraman (1933, 1934). Esta reacción se caracteriza por proceder mediante transposición, donde un grupo acilo enlazado a un oxígeno en la posición *orto* a una cetona es transferido y forma una estructura beta-dicarbonílica, a partir de la cual se forma una cromenona.

El mecanismo consiste en una primera parte que reacciona favorecida por una base no nucleofílica como lo puede ser el carbonato de potasio o hidruro de sodio (Kalinin et al., 1998), seguido de la adición de un ácido fuerte que promueva la ciclación y salida de una molécula de agua (Esquema 7 a)).

Si bien la síntesis de flavonas es vasta, una de las metodologías más utilizadas por su practicidad consiste en la oxidación de 2'-hidroxichalconas catalizada por yodo molecular en dimetilsulfóxido (DMSO), ejemplo de la aplicación de este método es el reporte de Yao y colaboradores (2007), el equipo de trabajo de Lahyani (2016) entre otros (De La Torre et al., 2002; Tsai et al., 2021), donde cada grupo reporta rendimientos de aceptables a buenos (Esquema 7 b)).



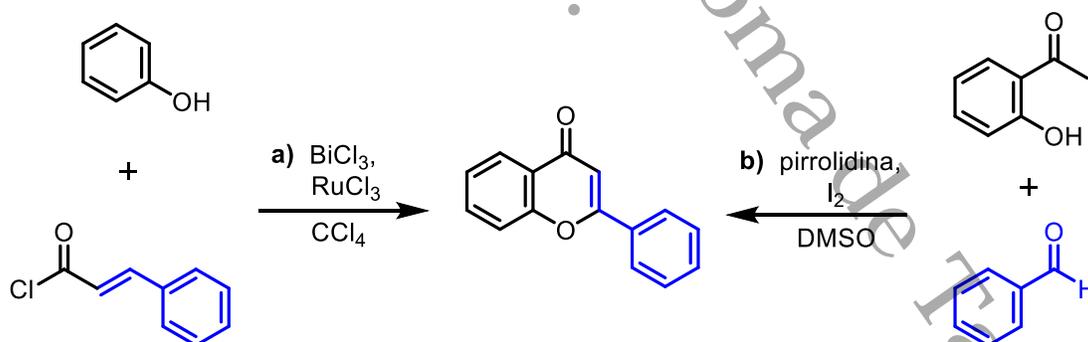
**Esquema 7. a)** Reacción de Baker-Venkataraman. **b)** Oxidación de 2'-hidroxichalconas a flavonas mediada catalizada por yodo.

En años más recientes, distintos autores han mostrado interés en llevar a cabo la síntesis de flavonas por métodos diferentes a los ya estudiados, dentro de los ejemplos que se denotan

se encuentra Chang y colaboradores (2021) quienes plantearon al fenol y cloruro de cinamoilo como materias de partida para la formación de flavonas, uniendo dos reacciones: una acilación tipo Friedel-Crafts con cloruro de bismuto para formar la chalcona que es posteriormente ciclada a la flavanona y finalmente es oxidada a la flavona por acción del cloruro de rutenio (Esquema 8 a)). Este proceso mostró ser útil para la síntesis de flavonas, dado que obtuvieron rendimientos de hasta 82%. Los autores proponen un mecanismo de ciclodeshidrogenación de chalconas, donde el carbonilo cede pares electrónicos por formación de enlace con un ácido de Lewis ( $\text{RuCl}_3$ ), todo en un proceso *one-pot* (ver sección 2.8).

Naik, Tilve y Kamat (2014), desarrollaron una metodología para la síntesis de flavonas a partir de 2'-hidroxiacetofenonas y derivados de benzaldehído en DMSO, con pirrolidina y yodo molecular (Esquema 8 b)). La importancia de esta metodología radica en la simplicidad de las materias primas y su corto tiempo de reacción, que adicionalmente no requiere de un proceso intermedio de purificación por ser una metodología *one-pot*.

El mecanismo propuesto sugiere la formación de un ion iminio a partir de las moléculas de benzaldehído y pirrolidina, el cual favorece la adición nucleofílica del tautómero enólico de la 2-hidroxiacetofenona, dirigiendo la ruta sintética por condensación de Claisen-Schmidt hasta llegar a la chalcona, que seguidamente se cicla y oxida hasta la flavona.



**Esquema 8.** a) Síntesis *one-pot* reportada por Chang (2021). b) Síntesis *one-pot* de flavonas reportada por Naik y colaboradores en 2014.

Desde los primeros enfoques de Kostanecki, hasta las recientes innovaciones con catalizadores y reacciones *one-pot*, cada método ha buscado superar limitaciones previas y mejorar la eficiencia y selectividad. La evolución de estas técnicas no solo ha permitido la síntesis de flavonas con rendimientos más altos, sino que también ha expandido el rango de

compuestos accesibles, incluyendo flavonas glicosiladas e hidroxiladas. Esto denota la relevancia de los métodos discutidos, los cuales no solo aportan al avance de la química sintética, sino que también amplían las posibilidades para aplicaciones biológicas y farmacéuticas de estas moléculas.

## 2.5.- Química verde

La síntesis de flavonoides a través de los años, al igual que gran cantidad de otro tipo de reacciones, se ha llevado a cabo por medio de condiciones que en muchos casos resultan altamente contaminantes; por este motivo, actualmente se busca desarrollar estrategias que conlleven menos riesgos ambientales o para la salud.

Para abordar el problema se introdujo el concepto de *química verde*, sin embargo, no fue sino hasta 1996 que este concepto fue implementado (P. T. Anastas & Williamson, 1996; de Marco et al., 2019). Hoy en día, la química verde es definida por la Agencia Europea de Medio Ambiente (*Green Chemistry—European Environment Agency*, n.d.) y por la Agencia de Protección Ambiental en Estados Unidos (*Basics of Green Chemistry | US EPA*, n.d.), como el “diseño de productos químicos y procesos que reduzcan o eliminen el uso y generación de productos peligrosos”. La química verde es considerada como parte del diseño de las estrategias sintéticas de muchas moléculas, para conseguirlo los químicos se guían por sus doce principios (P. Anastas & Eghbali, 2009):

1. Prevenir la formación de residuos
2. Buscar la eficiencia atómica
3. Evitar el uso y formación de sustancias peligrosas para el humano o el ambiente
4. El diseño de los compuestos debe mantener su eficiencia y reducir su toxicidad.
5. Reducir el uso de solventes y sustancias de apoyo tóxicos.
6. Aumentar la eficiencia energética.
7. Uso de materias primas renovables.
8. Reducir intermediarios de reacción y subproductos.
9. Reducir la necesidad de usar cantidades estequiométricas de reactantes y emplear cantidades catalíticas.

10. Emplear y diseñar sustancias fácilmente biodegradables.
11. Monitoreo en tiempo real para reducir la formación de sustancias peligrosas.
12. Elegir sustancias en búsqueda de reducir la posibilidad de accidentes químicos.

Estos doce principios son implementados de manera que las estrategias sintéticas desarrolladas dentro del marco de la química verde permitan conseguir resultados aceptables y se evalúa de una manera semicuantitativa, por medio de herramientas tales como la ecoescala, de la cual se hablará en la siguiente sección.

## 2.6.- Ecoescala

Existen técnicas, reactivos o reacciones que no son ambientalmente sostenibles, o que no son asimilables en los doce principios de la química verde, para saberlo se desarrolló un proceso teórico que califica la pertinencia de las estrategias sintéticas llevadas a cabo por los químicos experimentales, a este proceso teórico-experimental se le conoce como *ecoescala*.

La ecoescala asigna penalizaciones de acuerdo con diferentes factores que pueden ir desde los reactivos, solventes, fuentes energéticas, hasta el rendimiento, entre otros factores que llegan a formar parte de un proceso experimental de síntesis química (Van Aken et al., 2006). Las penalizaciones se enlistan en la Tabla 1.

La ecoescala es empleada para evaluar la calidad de una reacción dentro de las características sugeridas por la química verde. Esta considera como una reacción ideal a reacciones que sigan la siguiente descripción: “Compuesto A (substrato) reacciona con o en presencia de un compuesto de bajo coste económico B para dar un compuesto deseado C en 100% de rendimiento a temperatura ambiente, con mínimo riesgo para el operador y un mínimo impacto para el ambiente”.

La evaluación se lleva a cabo a partir de esta definición, donde el rendimiento real se penaliza con los puntos correspondientes de acuerdo con cada parámetro que aparece en la Tabla 1. A partir del valor resultante después de restar el total de puntos de penalización, se recupera el valor de la ecoescala. Este dato se interpreta al ser comparado con la Tabla 2.

**Tabla 1.** Penalizaciones de la ecoescala de acuerdo con sus diferentes parámetros sintéticos postulado por Van Aken en 2006.

| <b>Parámetros</b>  | <b>Penalizaciones</b>         |
|--|-------------------------------|
| <b>1 Rendimiento</b>   | <b>100 – % de rendimiento</b> |
|  | <b>2</b>                      |
| <b>2 Costo para la obtención de 10 mmol del producto final</b> |                               |
| Barato (<\$10)   | 0                             |
| Costoso (>\$10 y <\$50)  | 3                             |
| Altamente costoso (>\$50)                                      | 5                             |
| <b>3 Seguridad<sup>a</sup></b>                                 |                               |
| N (peligroso para el medio ambiente)                           | 5                             |
| T (Tóxico)   | 5                             |
| F (Altamente flamable)   | 5                             |
| E (Explosivo)  | 10                            |
| F+ (Extremadamente flamable)                                   | 10                            |
| T+ (Extremadamente tóxico)                                     | 10                            |
| <b>4 Características técnicas</b>                              |                               |
| Características comunes  | 0                             |
| Instrumentos para adición controlada de químicos <sup>b</sup>  | 1                             |
| Técnica de activación poco convencional <sup>c</sup>           | 2                             |
| Equipamiento de presurización >1 atm <sup>d</sup>              | 3                             |
| Cualquier cristalería adicional                                | 1                             |
| Gases para atmosfera inerte                                    | 1                             |
| Campana de guantes   | 3                             |
| <b>5 Temperatura/Tiempo</b>                                    |                               |
| Temperatura ambiente <1 h                                      | 0                             |
| Temperatura ambiente <24 h                                     | 1                             |
| Calentamiento <1 h   | 2                             |
| Calentamiento >1 h   | 3                             |
| Temperatura a 0 °C   | 4                             |
| Temperatura < 0 °C   | 5                             |
| <b>6 Preparación y purificación</b>                            |                               |
| Ninguno  | 0                             |
| Enfriar a temperatura ambiente                                 | 0                             |
| Adicionar solvente   | 0                             |
| Filtración simple  | 0                             |
| Remover solvente con temperatura de ebullición <150 °C         | 0                             |
| Cristalización y filtración                                    | 1                             |
| Remover solvente con punto de ebullición >150 °C               | 2                             |
| Extracción de fase sólida                                      | 2                             |
| Destilación  | 3                             |
| Sublimación  | 3                             |
| Extracción líquido-líquido <sup>e</sup>                        | 3                             |
| Cromatografía clásica  | 10                            |

<sup>a</sup>Basado en los símbolos de advertencia de peligro. <sup>b</sup>Embudo de goteo, bomba de jeringa, regulador de presión de gas, etc. <sup>c</sup>Irradiación por microondas, ultrasonido, activación fotoquímica, etc. <sup>d</sup>scCO<sub>2</sub>. Equipamiento de hidrogenación de alta presión, etc. <sup>e</sup>Si aplica, el proceso incluye secado de solvente con desecante y filtración con desecante.

**Tabla 2.** Tabla interpretativa para la ecoescala de acuerdo con lo reportado por Van Aken (2006).

| <b>Rango de rendimiento</b> | <b>Interpretación</b> |
|-----------------------------|-----------------------|
| >75                         | Excelente             |
| >50                         | Aceptable             |
| <50                         | Inadecuada            |

Al llevar a cabo la evaluación con la ecoescala y hacer la comparativa con la tabla interpretativa (Tabla 2), se consigue deducir qué tan viable es una reacción para el concepto de la química verde, donde las reacciones con una puntuación inferior a 50 deben ser rechazadas para los fines de estos principios.

### 2.7.- Solventes verdes

Dentro de los parámetros de la química verde, la ecoescala es una herramienta útil para calificar qué tan sostenible es una reacción, sin embargo, dentro de las variables consideradas en dicho procedimiento, no se profundiza en la consideración del solvente empleado en estas conversiones, más allá del punto de ebullición.

Para tener una mejor idea relacionada al *verdor* de un solvente, existen sistemas que permiten llevar a cabo la elección de este tipo de compuestos.

Diversas organizaciones han emitido estrategias y tablas que clasifican o califican los solventes con el fin de facilitar la elección adecuada para una reacción. Cada sistema recurre a métodos de evaluación distintos de acuerdo a las necesidades que desee cubrir, por ejemplo, la tabla de solventes para química medicinal de Pfizer (ver Tabla 3) lleva a cabo una clasificación que considera los principios de la química verde sobre solventes que derivan del desarrollo de metodologías para la síntesis de los compuestos y la escalabilidad que estas tienen cuando se toma en consideración la gran cantidad de laboratorios que implementan los procesos a nivel mundial (Alfonsi et al., 2008). Sin embargo, el sistema de clasificación publicado de Pfizer limita su extensión para la versión pública, y mantiene la versión completa para uso interno.

Hoy en día, uno de los sistemas de clasificación más empleados es la escala GlaxoSmithKline (GSK) que, desde su primera publicación (Curzons et al., 1999) ha sido una herramienta necesaria para la selección de los solventes.

Esta clasificación ha sido ampliada en múltiples ocasiones, lo que diversifica los solventes disponibles al incluir solventes menos empleados como el pentan-1-ol o el heptan-1-ol que son útiles en aquellos casos donde los solventes convencionales no son opción, así como los parámetros considerados para su clasificación (Alder et al., 2016; Henderson et al., 2011; Jiménez-Gonzalez et al., 2004).

**Tabla 3.** Clasificación pública de solventes verdes de Pfizer reportado por Alfonsi y colaboradores (2008).

| Preferido             | Aceptable          | Indeseable                      |
|-----------------------|--------------------|---------------------------------|
| agua                  | ciclohexano        | pentano                         |
| acetona               | heptano            | hexano                          |
| etanol                | tolueno            | diisopropileter                 |
| 2-propanol            | metilciclohexano   | éter etílico                    |
| 1-propanol            | metil t-butyl eter | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> |
| acetato de etilo      | isooctano          | dicloroetano                    |
| acetato de isopropilo | acetonitrilo       | cloroformo                      |
| metanol               | 2-metilTHF         | dmf                             |
| etilmetilcetona       | THF                | n-metilpirrolidinona            |
| 1-butanol             | xilenos            | piridina                        |
| <i>t</i> -butanol     | DMSO               | dimetilacetato                  |
|                       | ácido acético      | dioxano                         |
|                       | etilenglicol       | dimetoxietano                   |
|                       |                    | benceno                         |
|                       |                    | tetracloruro de                 |
|                       |                    | carbono                         |

Posterior a la publicación de GSK y de Pfizer, proyectos elaborados por organizaciones como la American Chemical Society Green Chemistry Institute Pharmaceutical Roundtable (ACS GCI-PR) (Diorazio et al., 2016) con su herramienta online “Solvent Selection Tool” (ACS GCI Pharmaceutical Roundtable, 2018) permiten incrementar la diversidad de recursos en los cuales apoyarse al momento de seleccionar el solvente ideal para una reacción. Incluso de este mismo sistema encontramos ramas como la Sanofi (Prat et al., 2013).

En casos específicos donde se desea reducir el impacto ambiental y aumentar la seguridad en la síntesis de moléculas para uso medicinal, existen sistemas como el IMI:CHEM21 (Prat et al., 2015a, 2015b), especialmente enfocado en clasificar y calificar el impacto de solventes comunes.

Por otro lado, se encuentran escalas como The Organic Photonic and Electronic Group de la UMEA University (Larsen et al., 2021), que tiene en acceso online la herramienta para la selección de solventes verdes, especialmente útiles en el área de la electrónica impresa; sin embargo, la escala es eficiente en otras ramas de la química como lo es la orgánica.

La extensa variedad de organismos y sistemas que se preocupan por clasificar y calificar los solventes de acuerdo con su seguridad e impacto ambiental permite que el químico pueda elegir; de acuerdo con sus necesidades, el solvente más adecuado para la transformación que debe llevar a cabo, así como aumentar el número de solventes estudiados y ampliar la variedad de solventes a las que se puede recurrir.

## 2.8.- Reacciones *One-Pot*

La síntesis orgánica busca mejorar los procesos a la par de optimizar el aprovechamiento y sostenibilidad de las reacciones.

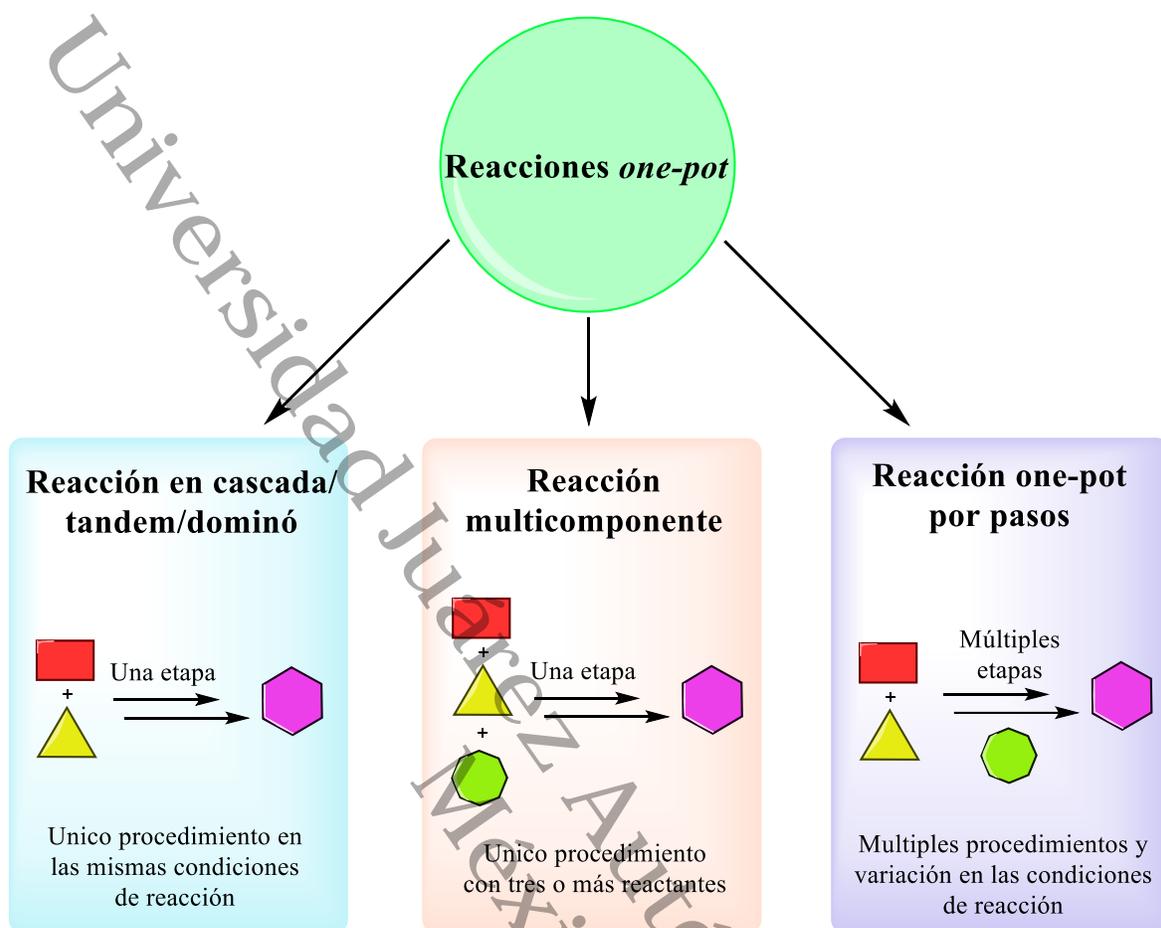
Uno de los enfoques aplicados con frecuencia es el llevar a cabo múltiples conversiones en un único recipiente, a esta estrategia se le conoce como síntesis *one-pot*. Este tipo de síntesis implica llevar a cabo en el mismo matraz o reactor, las distintas transformaciones para la obtención de un producto final, sin tener que recurrir a purificaciones intermedias, lo que se traduce en la reducción de recursos y tiempo (Hayashi, 2016).

Dentro del marco general de las reacciones *one-pot*, existen tres categorías generales, de acuerdo con lo descrito por Ma y colaboradores (2022): a) cascada/dominó/tándem, b) multicomponente y c) por pasos (Esquema 9).

Las reacciones en cascada (dominó o tándem) implican un proceso de reacción secuencial, donde una vez iniciadas las transformaciones, no se detienen hasta la obtención del producto.

Las reacciones multicomponente son transformaciones secuenciales que implica la participación de tres o más reactantes, que igual al anterior, una vez iniciadas no se detienen hasta la obtención del producto.

Finalmente, las reacciones *one-pot* por etapas son reacciones que permiten la adición de nuevos reactantes o reactivos conforme transcurren las transformaciones, además de poder variar las condiciones de reacción.



**Esquema 9.** Diagrama de clasificación general de las reacciones *one-pot*, modificado de lo reportado por Ma y Shang (2022).

## 2.9.- Reactividad

### 2.9.1.- Yodo molecular

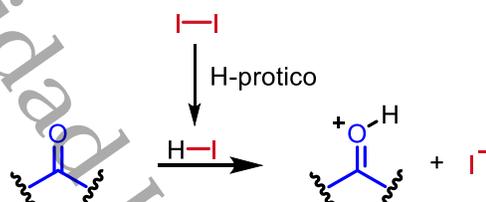
El yodo molecular es ampliamente usado en medicina como desinfectante, así como en química por su amplia variedad de características reactivas, ya que es un buen agente oxidante y excelente catalizador, por sus características ácidas. Como ejemplo, se sabe que las cetonas, aldehídos y nitrilos pueden obtenerse a partir de alcoholes mediante oxidación con yodo molecular (Dohi & Kita, 2014); en adición, algunos compuestos cíclicos pueden ser aromatizados con este reactivo (Mphahlele, 2009).

Las propiedades ácidas del yodo se caracterizan por actuar mediante tres rutas: formación de ion yodonio (Aronson et al., 1982; Haque & Wood, 1967; Hasani & Shamsipur, 2004; Hopkins et al., 1978; Labbe et al., 1982; Semnani & Shamsipur, 1995; Tassaing et al., 1997), por enlace de halógeno mediado por  $\sigma$ -hole (Deuri & Phukan, 2011; Laurence et al., 2011; Y. C. Li et al., 2006; Saccone & Catalano, 2019) o por la formación de yoduro de hidrógeno

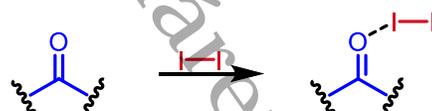
*in-situ* (ver esquema 10) (Breugst & von der Heiden, 2018; Cruickshank & Benson, 1969; Das & Bose, 1973; Togo & Iida, 2006; Vaino & Szarek, 1995, 1996).

En este trabajo se hace uso de dos rutas: la capacidad catalítica ácida del yodo y su capacidad oxidativa, reduciendo la síntesis de flavonas; de tres pasos, a una reacción *one-pot*.

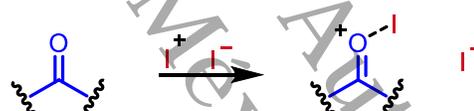
#### Catálisis por ácido de Brønsted



#### Catálisis por enlace de halógeno mediante $\sigma$ -hole



#### Catálisis por ion yodonio

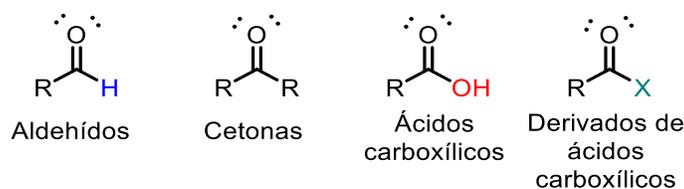


Esquema 10. Representación de las formas de catálisis por halógenos basado en Breugst (2018).

### 2.9.2.- Reactividad del grupo carbonilo

Dentro de la extensa variedad de grupos funcionales, una de las estructuras más comunes y versátiles es el grupo carbonilo, presente en aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos y sus derivados, entre otros (ver Figura 4).

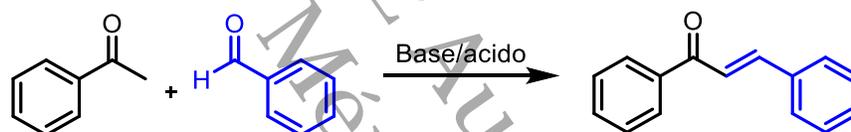
La gran reactividad de este grupo, formado por un enlace doble carbono-oxígeno (C=O) radica en dos aspectos: el oxígeno de este grupo contiene dos pares electrónicos libres con los cuales es capaz de llevar a cabo enlaces con ácidos de Lewis o de Brønsted como protones, haluros metálicos u otros átomos con deficiencia de electrones. Además, la diferencia en la electronegatividad entre el carbono y el oxígeno, donde la electronegatividad de este último es mayor, genera una deficiencia electrónica en el carbono que lo hace susceptible a ataques nucleofílicos, que permite llevar a cabo reacciones de sustitución y adición, con lo que se obtienen grupos funcionales diversos como alcoholes, halogenuros de acilo, ésteres, entre otros (McMurry, 2008; Wade, 2011).



**Figura 4.** Ejemplos de grupos funcionales con el grupo carbonilo.

De estas características se derivan reacciones como la condensación de Claisen-Schmidt para la síntesis de chalconas que sucede tanto en condiciones ácidas como básicas (ver capítulo 2.3), como se observa en el Esquema 11, donde el medio básico induce la desprotonación de la cetona en el carbono alfa, favoreciendo su carácter nucleofílico.

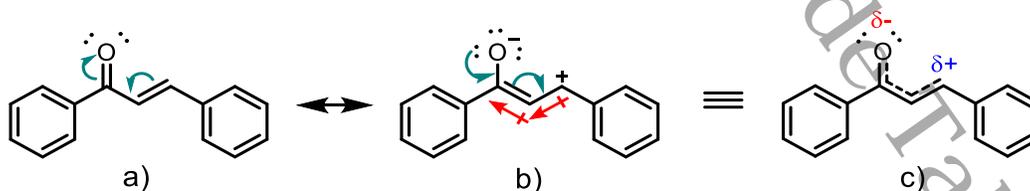
Por otro lado, el medio ácido inicia por la protonación o activación con ácido Lewis del grupo carbonilo, que aumenta el carácter electrofílico del aldehído y en la cetona desplaza el tautomerismo cetona-enólico a su forma enol que aportará, desde su doble enlace, los electrones necesarios para la condensación.



**Esquema 11.** Representación general de la síntesis de chalconas en medio básico y ácido.

### 2.9.3.- Reactividad de un carbonilo $\alpha,\beta$ -insaturado

En la química orgánica, los grupos funcionales que conforman una molécula permiten predecir su comportamiento y reactividad. Las chalconas, por ejemplo, están conformadas por un grupo carbonilo conjugado con un enlace doble carbono-carbono ( $\text{C}=\text{C}$ ) que forma el híbrido de resonancia **c**) como se aprecia en la Figura 5 (McMurry, 2008; Wade, 2011).



**Figura 5.** Representación de la deslocalización electrónica en el sistema conjugado de la chalcona base.

Sin embargo, debido a que el oxígeno tiene una mayor electronegatividad, la deslocalización de los electrones polariza el sistema, dejando al carbono beta con una deficiencia electrónica respecto del carbonilo, lo que lo convierte en un centro electrofílico **b**) el cual es capaz de formar enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo, con átomos de carácter nucleofílico.

### 3.- Justificación

Dentro de la familia de los flavonoides, a los que se les ha atribuido diversas actividades biológicas, se encuentran las flavonas, consideradas una estructura privilegiada debido a su amplia gama de propiedades bioactivas. Sin embargo, muchas de las metodologías sintéticas empleadas para su obtención recurren a solventes y condiciones de reacción que generan un alto impacto ambiental, contribuyendo al uso de sustancias tóxicas y generando residuos peligrosos.

En línea con los principios de la química verde, este trabajo propone desarrollar una metodología innovadora en condiciones *one-pot* que permita la síntesis de flavonas, minimizando el uso de solventes contaminantes y reduciendo tanto el número de etapas como el desperdicio generado en el proceso. Con esta propuesta, se busca no solo facilitar la síntesis de estos compuestos bioactivos, sino también avanzar hacia la implementación de procesos más sostenibles y ambientalmente responsables dentro de la química orgánica.

### 4.- Pregunta de investigación

¿Es posible llevar a cabo la síntesis de flavonas en una técnica *one-pot* desde derivados de 2-hidroxiacetofenonas y benzaldehídos utilizando solventes sostenibles?

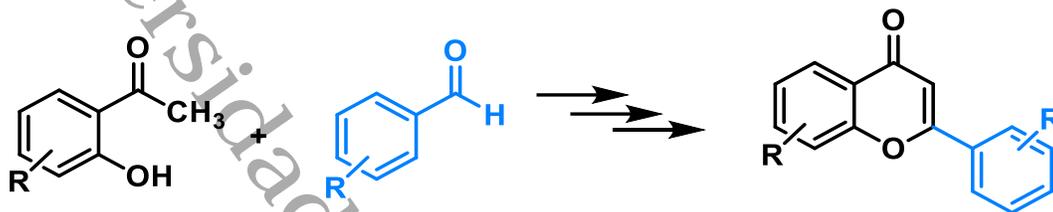
### 5.- Hipótesis

La síntesis de flavonas podrá realizarse en un proceso más ecológico en *one-pot*, partiendo de materia primas sencillas como los derivados de 2-hidroxiacetofenonas y benzaldehídos.

## 6.- Objetivos

### 6.1.- Generales

- Desarrollar una nueva metodología *one-pot*, para la síntesis de flavonas. (Esquema 12)

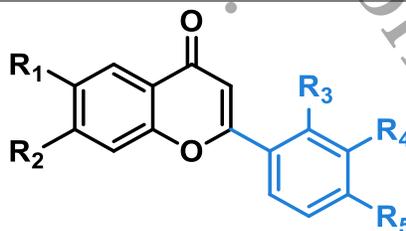


Esquema 12. Síntesis general de los derivados de flavona

### 6.2.- Específicos

- Encontrar las condiciones óptimas para la síntesis *one-pot* de flavonas.
- Estudiar los alcances de la metodología mediante la obtención de 23 derivados de flavonas. (Tabla 4)
- Caracterizar por métodos espectroscópicos los compuestos obtenidos.
- Analizar y comparar por ecoescala la reacción *one-pot* desarrollada.

Tabla 4. Derivados de flavona a sintetizar.



| Derivado | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>    | R <sub>4</sub>    | R <sub>5</sub>    | Derivado | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>   | R <sub>3</sub>    | R <sub>4</sub>    | R <sub>5</sub>    |
|----------|----------------|----------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------|----------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 33a      | -H             | -H             | -H                | -H                | -H                | 33m      | -F             | -H               | -H                | -F                | -H                |
| 33b      | -H             | -H             | -OCH <sub>3</sub> | -H                | -H                | 33n      | -F             | -H               | -H                | -H                | -F                |
| 33c      | -H             | -H             | -H                | -OCH <sub>3</sub> | -H                | 33o      | -Cl            | -CH <sub>3</sub> | -OCH <sub>3</sub> | -H                | -H                |
| 33d      | -H             | -H             | -H                | -H                | -OCH <sub>3</sub> | 33p      | -Cl            | -CH <sub>3</sub> | -H                | -OCH <sub>3</sub> | -H                |
| 33e      | -H             | -H             | -F                | -H                | -H                | 33q      | -Cl            | -CH <sub>3</sub> | -H                | -H                | -OCH <sub>3</sub> |
| 33f      | -H             | -H             | -H                | -F                | -H                | 33r      | -Cl            | -CH <sub>3</sub> | -F                | -H                | -H                |
| 33g      | -H             | -H             | -H                | -H                | -F                | 33s      | -Cl            | -CH <sub>3</sub> | -H                | -F                | -H                |
| 33h      | -H             | -H             | -H                | -NO <sub>2</sub>  | -H                | 33t      | -Cl            | -CH <sub>3</sub> | -H                | -H                | -F                |
| 33i      | -F             | -H             | -OCH <sub>3</sub> | -H                | -H                | 33u      | -H             | -H               | -H                | -OCH <sub>3</sub> | -OH               |
| 33j      | -F             | -H             | -H                | -OCH <sub>3</sub> | -H                | 33v      | -H             | -H               | -NO <sub>2</sub>  | -H                | -H                |
| 33k      | -F             | -H             | -H                | -H                | -OCH <sub>3</sub> | 33w      | -H             | -H               | -H                | -H                | -NO <sub>2</sub>  |
| 33l      | -F             | -H             | -F                | -H                | -H                |          |                |                  |                   |                   |                   |

## 7.- Metodología

El desarrollo experimental de la presente tesis se llevó a cabo en el Laboratorio de Química Orgánica ubicado en el primer piso del Centro de Investigación de Ciencia y Tecnología Aplicada de Tabasco (CICTAT) de la División Académica de Ciencias Básicas (DACB) de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco (UJAT). Los reactivos necesarios para llevar a cabo las reacciones propuestas se adquirieron de manera comercial y se utilizaron sin previa purificación.

Todas las reacciones fueron monitoreadas mediante cromatografía en capa fina (CCF) empleando cromatofolios marca Merck de gel de sílice 60 (con indicador de fluorescencia de 254 nm y espesor de 0.2 mm), y visualizadas utilizando agentes reveladores (Hanessian,  $\text{KMnO}_4$  y/o ninhidrina,) o una lámpara de UV. Los disolventes grado técnico se destilaron antes de su uso. Para la purificación de los productos se utilizaron las técnicas de cromatografía en columna y/o cristalización por par de disolventes. Para el aporte energético se utilizaron parrillas de calentamiento marca Thermo Scientific serie Cimarec+ modelo SP88857100. Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y RMN de  $^{13}\text{C}$  fueron realizados a  $25^\circ\text{C}$  en un equipo Bruker Ascend™ de 500 MHz (125 MHz RMN de  $^{13}\text{C}$ ). Los puntos de fusión de los compuestos obtenidos se determinaron en un equipo Stuart SMP10 y no fueron corregidos.

### 7.1.- Yoduro de hidrógeno e hipoyodito de pentilo.

En un matraz balón de 10 mL se adicionaron 0.45 mmol de 2'-hidroxiacetofenona (**1a**) y un equivalente de benzaldehído (**2a**) que se disolvió en 0.9 mL de pentan-1-ol. La mezcla se colocó en una cama de arena precalentada al punto de ebullición del solvente ( $134\text{-}138^\circ\text{C}$ ), se esperó a que la mezcla alcanzara un reflujo vigoroso, seguidamente se adicionó un equivalente de  $\text{I}_2$  y se dejó reaccionar durante 20 minutos, posteriormente se adicionaron 0.5 equivalentes de benzaldehído **2a** disuelto en 0.1 mL de pentan-1-ol, junto a 0.5 equivalentes de  $\text{I}_2$  y se mantuvo en reacción durante 40 min.

El crudo de reacción resultante se trató con una solución de tiosulfato de sodio y posteriormente se purificó por cromatografía en columna.

## 8.- Resultados

La síntesis de flavonas se llevó a cabo en dos etapas, la etapa de optimización y la de alcance. La primera etapa probó dos metodologías: La primera consistió en una catálisis básica para llevar de condensación y  $\alpha$ -halogenación-deshalogenación.

La segunda metodología se compuso de un proceso catálisis mediada por yodo molecular para el proceso de condensación y formación de la flavona.

Una vez encontradas las condiciones óptimas de reacción, se decidió estudiar el alcance de la metodología.

### 8.1.- $\alpha$ -halogenación - eliminación

La primera fase de la optimización de la metodología se conformó por la síntesis de la flavona base **4a** mediante la técnica reportada por Torres-Sauret y colaboradores (2022) para encontrar las condiciones necesarias para sintetizar las flavonas desde las flavanonas y posteriormente adaptar ambos pasos en una metodología *one-pot*. El producto obtenido (86%) se caracterizó por RMN de  $^1\text{H}$ .

La flavanona **4a** se probó bajo diferentes condiciones de reacción, adaptadas del reporte de Adams (2009), quien llevó a cabo la síntesis de una flavona en piridina como solvente.

Al observar la Tabla 5, se distingue que en la entrada **1**) no hubo formación de producto dado que la baja solubilidad del halógeno en el agua impidió su incorporación a la reacción en la temperatura de reflujo. Derivado de esto, se decidió adicionar etanol (entrada **2**)) para favorecer la solubilidad del yodo en el solvente sin encontrar cambios en el rendimiento. Al utilizar solo etanol, y piperidina como base (Henderson et al., 2015), se obtuvo un producto con punto de fusión de 96 °C que al ser estudiado por RMN de  $^1\text{H}$  se identificó como la flavona **3a** en un 62% de rendimiento (entrada **3**)).

En la entrada **4**) se buscó optimizar la conversión al reducir los equivalentes de base hasta llegar a los 3.0 equivalentes, a temperatura de reflujo del solvente, lo que permitió reducir el tiempo de reacción a 1.5 h con rendimiento de 56%.

Al continuar con los experimentos en la entrada **5**), se decidió usar una base complementaria clasificada como verde de acuerdo con las referencias (Henderson et al., 2015) que a su vez

tiene un pKa superior al de la piperidina, con el fin de reducir los equivalentes requeridos de la amina, lo que dio un rendimiento de 25%.

**Tabla 5.** Prueba de condiciones de reacción para la conversión de flavanona en flavona

4a  $\xrightarrow{I_2/Base}$  3a

| Entrada   | 1           | Ácido/Base (Eq)             | I <sub>2</sub> (Eq)      | Solvente    | °C                | Tiempo       | (%)             |
|-----------|-------------|-----------------------------|--------------------------|-------------|-------------------|--------------|-----------------|
| 1)        | 1           | NaOH                        | I <sub>2</sub> (1)       | Agua        | 80                |              | MP <sup>a</sup> |
| 2)        | 1 Eq        | NaOH (10.0 Eq)              | I <sub>2</sub> (1.5)     | Agua/EtOH   | 80                | 3 h          | MP <sup>a</sup> |
| 3)        | 1 Eq        | Piperidina (6.0 Eq)         | I <sub>2</sub> (1.5)     | EtOH        | t.a. <sup>b</sup> | 3 h          | 62              |
| <b>4)</b> | <b>1 Eq</b> | <b>Piperidina (3)</b>       | <b>I<sub>2</sub> (1)</b> | <b>EtOH</b> | <b>Reflujo</b>    | <b>1.5 h</b> | <b>56</b>       |
| 5)        | 1 Eq        | Piperidina (1.0), KOH (1.8) | I <sub>2</sub> (1)       | EtOH        | TA                | 3 h          | 25              |

<sup>a</sup>Materia prima apreciada en CCF, <sup>b</sup>Temperatura Ambiente.

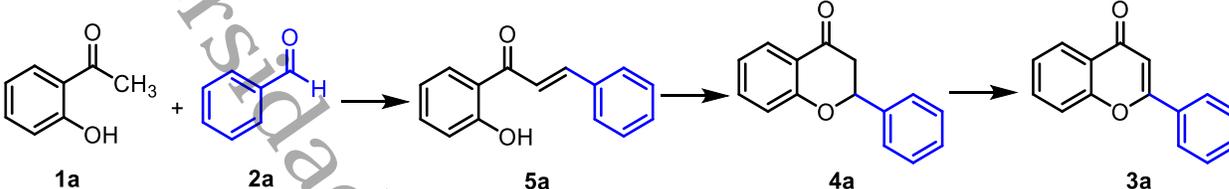
Una vez llevado a cabo los experimentos anteriores, se decidió utilizar las condiciones de la entrada **4)** de la Tabla 5, para aplicarlo en las condiciones de reacción deseadas para la síntesis de flavona desde acetofenona y benzaldehído, con el fin de desarrollar un proceso *one-pot*. Para llevarlo a cabo, se realizaron experimentos que reunieron las condiciones para la síntesis de la flavanona **4a** con la del proceso de oxidación para obtener la flavona **3a**. Los resultados y las condiciones de reacción se detallan en la Tabla 6.

Con base en los experimentos mostrados en la Tabla 5, se decidió llevar a cabo las pruebas para la obtención de flavona desde la 2'-hidroxiacetofenona y benzaldehído utilizando piperidina como base para la condensación. A partir de esto, se planteó la adición de un total de 5.0 equivalentes de la amina (Tabla 6, entrada **1**)) que compensan el fenol ácido y los iones iminio formados en la reacción.

Al llevar a cabo el experimento que se aprecia en la entrada **1)** de la Tabla 6 se obtuvo la flavona **3a** en 40% de rendimiento después de 14.5 h de reflujo. En la entrada **2)** se empleó carbonato de calcio para reducir los equivalentes de piperidina empleados; sin embargo, no se observó conversión por CCF. Por lo anterior, en la entrada **3)** se utilizó carbonato de sodio: primero la reacción se dejó en agitación por 72 h y seguidamente se llevó a reflujo en presencia de I<sub>2</sub>. De esto se obtuvo la flavona **3a** en 42% de rendimiento.

La entrada **4**) describe la adición de 3 equivalentes de KOH con el fin de reducir el uso de las bases complementarias anteriormente mencionadas, de lo que se obtuvo menos de un 10% de flavona **3a**.

**Tabla 6.** Optimización de la metodología para obtención de flavonas por alfa halogenación-eliminación



|    | Base (Eq)  | Halógeno (Eq)        | Solvente | °C      | Tiempo (h)      | 5a (%)          | 3a (%)         |
|----|--|----------------------|----------|---------|-----------------|-----------------|----------------|
| 1) | <sup>a</sup> Pip (5)   | I <sub>2</sub> (1)   | EtOH     | Reflujo | 14.5            | -               | 40             |
| 2) | Pip (2.5), CaCO <sub>3</sub> (2.5)                             | I <sub>2</sub> (1)   | EtOH     | Reflujo | 3               | -               | -              |
| 3) | Pip (2.5), Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.5)               | I <sub>2</sub> (1.2) | EtOH     | Reflujo | <sup>b</sup> 80 | -               | 42             |
| 4) | Pip (2.0), KOH (3.0),<br>Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3.0) | I <sub>2</sub> (1.0) | EtOH     | TA      | 96              | -               | <10            |
| 5) | NaOEt (5.0)  | NA                   | EtOH     | TA      | 48              | <sup>c</sup> 99 | <sup>d</sup> - |
| 6) | DBU (3.5)  | NA                   | EtOH     | TA      | 48              | -               | <sup>e</sup> M |
| 7) | Pip (5)  | NA                   | Agua     | TA      | 48              | -               | -              |
| 8) | <sup>f</sup> NaOH (2.0), AcOH (7.0)                            | I <sub>2</sub> (1.0) | EtOH     | Reflujo | 5               | -               | Trazas         |

La reacción se llevó a cabo a 0.45 mmol de cada materia prima. <sup>a</sup>Piperidina <sup>b</sup>72 h a TA. <sup>c</sup>Estructura sin confirmar por RMN. <sup>d</sup>No se observó ciclación de la chalcona para su posterior oxidación. <sup>e</sup>Mezcla de compuestos. <sup>f</sup>Uso de ácido acético para la segunda etapa de reacción

En la entrada **5**) se planteó el uso de etóxido de sodio para llevar a cabo el proceso completo, sin embargo, se obtuvo la chalcona **5a** sin formación de flavanona **4a** o flavona **3a**. En contraste, la formación de la flavanona **4a** en la entrada **1**) de la Tabla 6 en etanol se justifica por la formación del ion iminio que favorece la electrofilia en la posición de Michael. En la entrada **6**) se propuso al DBU por ser una base con pKa elevado. El resultado observado por CCF fue una mezcla de productos, por lo que se descartó la reacción.

En la entrada **7**) se propuso a la piperidina como base utilizando agua como solvente, sin embargo, no hubo conversión de las materias primas.

La entrada **8**) probó el uso de base para la formación el primer paso de reacción con una posterior adición de 7 equivalentes ácido acético, con el fin de que la ruta de halogenación y eliminación sucediera en medio ácido, sin embargo, el resultado fue la presencia de trazas de

flavona **3a**. Desafortunadamente, los rendimientos obtenidos mediante esta técnica fueron bajos, por lo que se decidió explorar otras condiciones de reacción.

## 8.2.- Yoduro de hidrógeno e hipoyodito de pentilo.

La segunda técnica explorada se considera como la unión de tres tipos de reacciones: la condensación de Claisen-Schmidt para obtener una chalcona **5a**, la isomerización de la chalcona a la flavanona **4a** en un proceso oxa-Michael y la oxidación de la flavanona **4a** a la flavona **3a**, todo en un proceso *one-pot* promovido por I<sub>2</sub>.

La reacción requiere un aporte de energía externa para poder llevar a cabo el proceso de oxidación final, por lo que todas las reacciones se llevaron a cabo en condiciones de reflujo (Kakati & Sarma, 2011; Sashidhara et al., 2009).

**Tabla 7.** Optimización de la síntesis *one-pot* de flavona mediado por yodo molecular.

Reaction scheme: 2'-hydroxyacetophenone (**1a**) + benzaldehyde (**2a**)  $\xrightarrow[\text{solvente, calor, 1h}]{\text{I}_2}$  flavone (**3a**)

| Entrada | Solvente (mL)            | Forma de adición del I <sub>2</sub> | (°C)       | Rto (%)   |
|---------|--------------------------|-------------------------------------|------------|-----------|
| 1)      | <sup>a</sup> Agua (5)    | Adición única                       | 100        | MP        |
| 2)      | Etanol (1)               | Adición única                       | 78         | MP        |
| 3)      | Butanol (1)              | Adición única                       | 118        | 53        |
| 4)      | Butanol (0.5)            | Adición única                       | 118        | 52        |
| 5)      | Butanol (1)              | Adición fraccionada                 | 118        | 58        |
| 6)      | Butanol (0.5)            | Adición fraccionada                 | 118        | 57        |
| 7)      | pentan-1-ol (1)          | Adición única                       | 138        | 66        |
| 8)      | pentan-1-ol (0.5)        | Adición única                       | 138        | 66        |
| 9)      | pentan-1-ol (1)          | Adición fraccionada                 | 138        | 66        |
| 10)     | pentan-1-ol (0.5)        | Adición fraccionada                 | 138        | 66        |
| 11)     | <b>pentan-1-ol (1.0)</b> | <b>Dos adiciones<sup>b</sup></b>    | <b>138</b> | <b>68</b> |

<sup>a</sup>Solución acuosa de yodopovidona equivalente a 0.45mmol de yodo. <sup>b</sup>primera adición 0.45 mmol benzaldehído, 0.45 mmol 2'-hidroxiacetofenona y 0.45 mmol de I<sub>2</sub>. Segunda adición 0.225 mmol benzaldehído y 0.225 mmol de I<sub>2</sub>

Un proceso similar fue reportado por Alder, en este utilizan yodo molecular y piperidina para obtener las aminas, aunque tiene la desventaja de que es llevada a cabo en DMSO, un solvente no ecológico (Alder et al., 2016).

La optimización de la reacción para encontrar las condiciones más adecuadas de síntesis se detalla en la Tabla 7.

Inicialmente se utilizó agua como solvente (entrada **1**); sin embargo, debido a la insolubilidad del yodo molecular en este medio, se recurrió a la povidona, un polímero que se caracteriza por solubilizar yodo en medio acuoso. Desafortunadamente, después de una hora de reacción, no se observó formación de producto debido a que, si bien el agua solubiliza el yodo por la presencia de la povidona, la solubilidad de la 2'-hidroxiacetofenona y benzaldehído es baja, por lo que, al encontrarse en un sistema de reflujo, el solvente arrastró parte de las materias primas insolubles al sistema de refrigeración, donde se adhirieron en las paredes del sistema, lo que a su vez evitó que regresaran al matraz y reaccionaran.

Se decidió, entonces, utilizar etanol como solvente por su escala ecológica y para aumentar la solubilidad del yodo (entrada **2**) (Alder et al., 2016; Larsen et al., 2021; Prat et al., 2015a). En esta reacción no se observó formación de producto, lo cual fue atribuido al bajo punto de ebullición del solvente, por lo que se optó por buscar un alcohol con el punto de ebullición adecuado.

Se trabajó, entonces, con el butan-1-ol (p.e. 118 °C, entrada **3**), un solvente verde (Alder et al., 2016; Prat et al., 2015a), observándose la formación de flavona **3a** (53%).

Con las condiciones de la entrada **4** se utilizó (0.5 mL) se obtuvo el producto deseado en 52%. Así mismo, las condiciones de reacción de las entradas **5** y **6**, se asemejan a las de las entradas **3** y **4**; sin embargo, estas se llevaron a cabo mediante una adición fraccionada del yodo de aproximadamente un 10% mol cada 3 a 5 min. En estas reacciones se observó un ligero aumento en el rendimiento.

El mayor rendimiento encontrado con butan-1-ol fue de 58%, por lo que basados en la referencia de Alder (Alder et al., 2016; Larsen et al., 2021; Prat et al., 2015a), en la que la reacción se hace a mayor temperatura (DMSO, 150 °C), se decidió probar un solvente de ebullición más alta, el pentan-1-ol.

Así, el proceso de optimización continuó a como se observa en las entradas **7**, **8**, **9** y **10**, en estas reacciones se observa un aumento en el rendimiento de 8%, hasta el 66%,

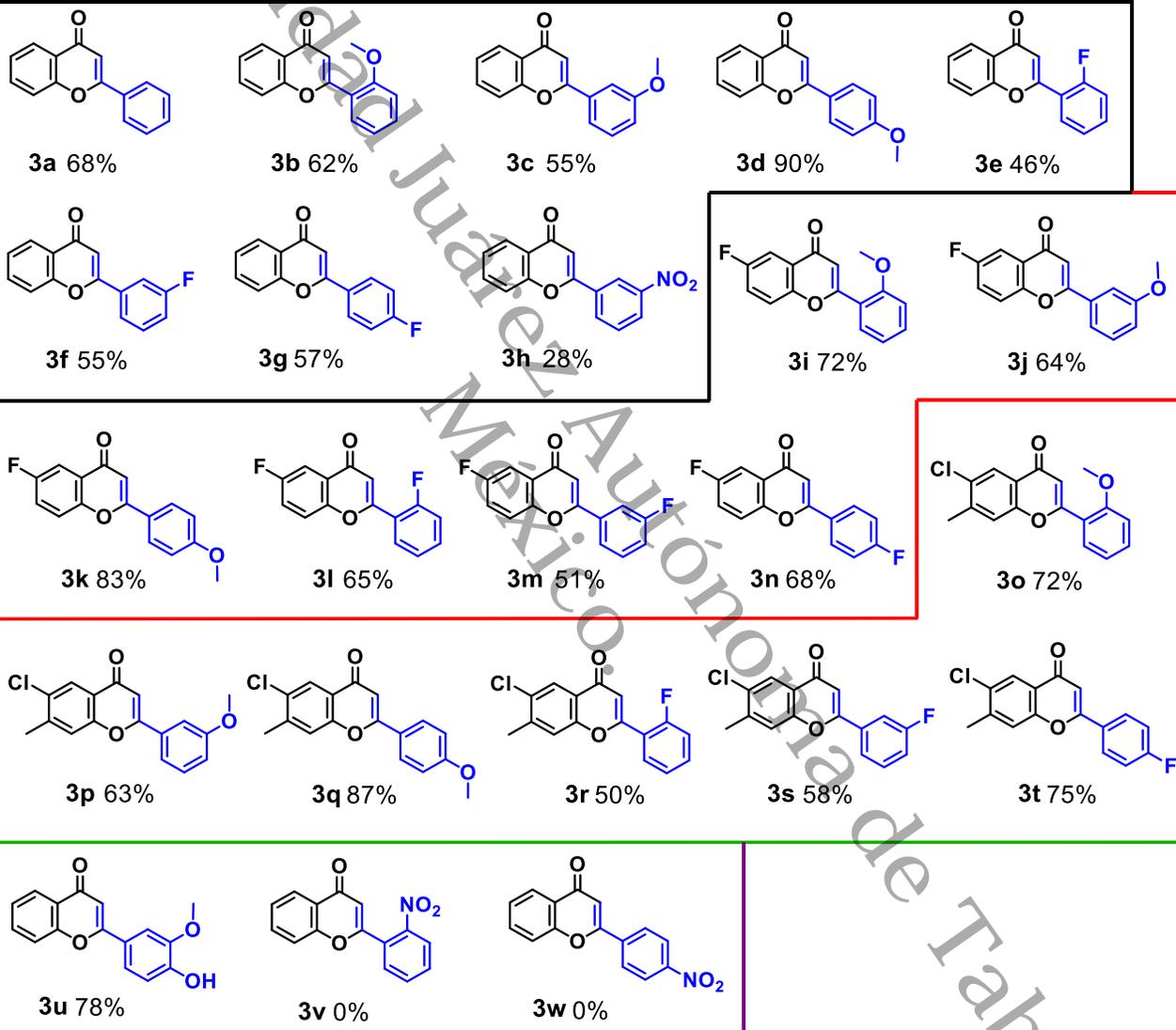
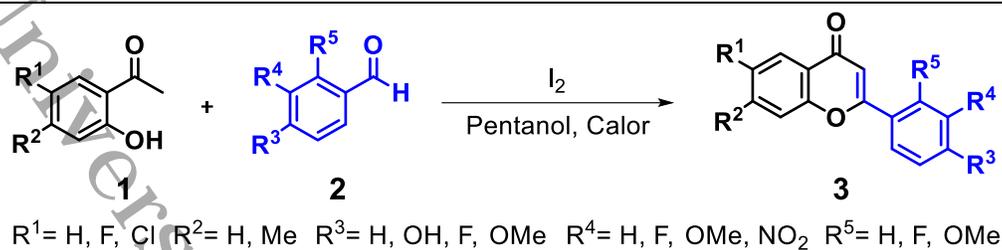
Una vez observados los resultados de la entrada **10**), se decidió adicionar 0.5 equivalentes de benzaldehído y yodo molecular consumir la materia prima a como se observa en la entrada **11**) de la que se obtuvo 68% de flavona **3a** y se seleccionó como la condición de reacción modelo para la síntesis de los derivados. En adición, el uso de solvente con mayor punto de ebullición fue descartado por la penalización que imparte la ecoescala a solventes con punto de ebullición superiores a 150 °C y en adición, al explorar las tablas de solventes verdes, no se encontró una opción con características que permitieran sustituir el pentan-1-ol como el medio de reacción.

### 8.3.- Síntesis de derivados.

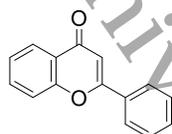
Los derivados se prepararon siguiendo las condiciones de reacción de la entrada **11**) de la tabla 7 de los que se obtuvo el rendimiento (Tabla 8), punto de fusión, color, y espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  descritos más adelante. Mientras que los espectros en formato de imagen procesada están disponibles en el Anexo 1.

De los 23 derivados propuestos, se obtuvieron de 21, dentro de las que únicamente los compuestos **3a-h** y **3u** se encuentran reportadas, mientras que los derivados **3i-t** son moléculas sin reportes previos.

Tabla 8. Flavonas sintetizadas.

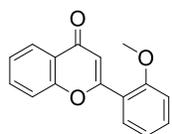


**2-fenil-4H-cromen-4-ona (3a)** (Chang et al., 2021; Heck et al., 2021; J. Li et al., 2023; Son et al., 2021)



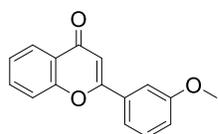
El compuesto **3a** se obtuvo como un sólido blanco (68%); p.f.: 96 °C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.24 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.96 – 7.91 (m, 2H), 7.70 (ddd, *J* = 8.7, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.6, 1.1 Hz, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 3H), 7.43 (ddd, *J* = 8.1, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H); RMN <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 178.47, 163.43, 156.30, 133.79, 131.83, 131.62, 129.07, 126.32, 125.74, 125.25, 124.00, 118.11, 107.63.

**2-(2-metoxifenil)-4H-cromen-4-ona (3b)** (Heck et al., 2021; J. Li et al., 2023)



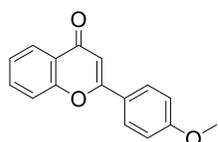
El compuesto **3b** se obtuvo como un sólido blanco (62%); p.f.: 96 °C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.24 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.68 (ddd, *J* = 8.7, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 7.49 (ddd, *J* = 8.8, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.12 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 178.92, 160.91, 158.03, 156.54, 133.54, 132.42, 129.32, 125.66, 124.91, 123.86, 120.93, 120.75, 118.04, 112.70, 111.79, 55.70.

**2-(3-metoxifenil)-4H-cromen-4-ona (3c)** (Chang et al., 2021; Heck et al., 2021)



El compuesto **3c** se obtuvo como un sólido blanco (55%); p.f.: 129-130 °C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.24 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.70 (ddd, *J* = 8.7, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 7.51 (ddd, *J* = 7.8, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 3H), 7.08 (ddd, *J* = 8.1, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.90 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 178.47, 163.24, 160.04, 156.27, 133.80, 133.18, 130.15, 125.72, 125.26, 124.00, 118.75, 118.12, 117.19, 111.79, 107.85, 55.49.

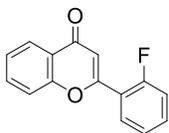
**2-(4-metoxifenil)-4H-cromen-4-ona (3d)** (Devi et al., 2022; Heck et al., 2021; J. Li et al., 2023; Singh et al., 2018; Son et al., 2021)



El compuesto **3d** se obtuvo como un sólido amarillo claro (90%); p.f.: 155-157 °C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.92 – 7.86 (m, 2H), 7.68 (ddd, *J* = 8.7, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.5,

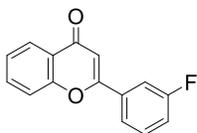
1.0 Hz, 1H), 7.41 (ddd,  $J = 8.1, 7.0, 1.1$  Hz, 1H), 7.06 – 6.99 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 3.89 (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178.40, 163.43, 162.43, 156.21, 133.57, 128.02, 125.68, 125.09, 124.06, 123.96, 117.97, 114.48, 106.21, 55.52.

**2-(2-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona (3e)** (Chang et al., 2021; Devi et al., 2022; M. L. Ma et al., 2014)



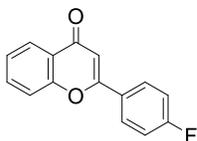
El compuesto **3e** se obtuvo como un sólido beige (46%); p.f.: 96-98 °C; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.24 (dd,  $J = 7.9, 1.7$  Hz, 1H), 7.94 (td,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.71 (ddd,  $J = 8.7, 7.1, 1.7$  Hz, 1H), 7.56 – 7.54 (m, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 1H), 7.43 (td,  $J = 7.5, 0.9$  Hz, 1H), 7.33 (td,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1H), 7.24 (ddd,  $J = 11.5, 8.3, 1.1$  Hz, 1H), 6.94 (s, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178.42, 160.57 (d,  $J = 256.0$  Hz), 158.83 (d,  $J = 3.9$  Hz), 156.39, 133.89, 132.90 (d,  $J = 9.1$  Hz), 129.10, 125.78, 125.30, 124.64 (d,  $J = 3.7$  Hz), 123.86, 120.41 (d,  $J = 10.0$  Hz), 118.08, 117.00 (d,  $J = 22.3$  Hz), 112.45 (d,  $J = 11.3$  Hz).

**2-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona (3f)** (Yue et al., 2017)



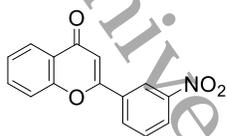
El compuesto **3f** se obtuvo como un sólido blanco (55%); p.f.: 102-104 °C; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.24 (dd,  $J = 7.9, 1.7$  Hz, 1H), 7.74 – 7.69 (m, 2H), 7.65 (dt,  $J = 9.7, 2.2$  Hz, 1H), 7.58 (dd,  $J = 8.5, 1.0$  Hz, 1H), 7.51 (td,  $J = 8.1, 5.7$  Hz, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 1H), 7.24 (ddd,  $J = 8.2, 2.6, 0.9$  Hz, 1H), 6.82 (s, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178.31, 163.07 (d,  $J = 247.5$  Hz), 161.91 (d,  $J = 2.8$  Hz), 156.20, 134.01, 130.76 (d,  $J = 8.2$  Hz), 125.80, 125.45, 123.98, 122.00 (d,  $J = 2.9$  Hz), 118.52 (d,  $J = 21.3$  Hz), 118.11, 113.39 (d,  $J = 24.0$  Hz), 108.19.

**2-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona (3g)** (Son et al., 2021)



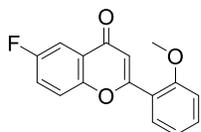
El compuesto **3g** se obtuvo como un sólido blanco (57%); p.f.: 146-150 °C; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.23 (dd,  $J = 7.9, 1.7$  Hz, 1H), 7.97 – 7.91 (m, 2H), 7.71 (ddd,  $J = 8.7, 7.1, 1.7$  Hz, 1H), 7.56 (dd,  $J = 8.4, 1.0$  Hz, 1H), 7.43 (ddd,  $J = 8.1, 7.1, 1.1$  Hz, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 6.77 (s, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178.31, 164.78 (d,  $J = 253.3$  Hz), 162.43, 156.21, 133.86, 128.52 (d,  $J = 9.0$  Hz), 128.02 (d,  $J = 3.2$  Hz), 125.77, 125.35, 123.90, 118.03, 116.32 (d,  $J = 22.2$  Hz), 107.41.

### 2-(3-nitrofenil)-4H-cromen-4-ona (3h) (Singh et al., 2018)



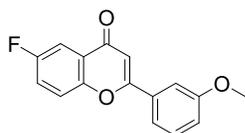
El compuesto **3h** se obtuvo como un sólido naranja claro (28%); p.f.: 203 °C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.82 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.41 (ddd, *J* = 8.2, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 8.28 – 8.21 (m, 2H), 7.79 – 7.73 (m, 2H), 7.64 (dd, *J* = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 7.48 (ddd, *J* = 8.1, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H); RMN <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 178.02, 160.53, 156.16, 148.83, 134.32, 133.69, 131.75, 130.30, 125.93, 125.87, 125.76, 123.93, 121.30, 118.19, 108.88.

### 6-fluoro-2-(2-metoxifenil)-4H-cromen-4-ona (3i)



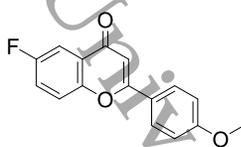
El compuesto **3i** se obtuvo como un sólido blanco (72%); p.f.: 173 °C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.89 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 9.1, 4.2 Hz, 1H), 7.50 (ddd, *J* = 8.8, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 9.1, 7.6, 3.1 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.12 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 178.14 (d, *J* = 2.3 Hz), 161.12, 159.42 (d, *J* = 246.1 Hz), 157.98, 152.68 (d, *J* = 1.7 Hz), 132.63, 129.24, 124.90 (d, *J* = 7.4 Hz), 121.73 (d, *J* = 25.6 Hz), 120.75, 120.49, 120.11 (d, *J* = 8.1 Hz), 111.90, 111.75, 110.46 (d, *J* = 23.5 Hz), 55.68; EM (EI+) *m/z* [M]<sup>+</sup> calculada para [C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>FO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 270.0692, encontrada: 270.0688.

### 6-fluoro-2-(3-metoxifenil)-4H-cromen-4-ona (3j)



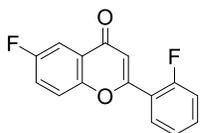
El compuesto **3j** se obtuvo como un sólido blanco (64%); p.f.: 141-142 °C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.86 (dd, *J* = 8.1, 3.1 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.50 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 3H), 7.09 (ddd, *J* = 8.1, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.90 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.66 (d, *J* = 2.3 Hz), 163.49, 159.99, 159.58 (d, *J* = 246.9 Hz), 152.41 (d, *J* = 1.8 Hz), 132.81, 130.21, 125.12 (d, *J* = 7.4 Hz), 121.96 (d, *J* = 25.4 Hz), 120.22 (d, *J* = 8.1 Hz), 118.72, 117.27, 111.79, 110.61 (d, *J* = 23.6 Hz), 107.09, 55.49; EM (EI+) *m/z* [M]<sup>+</sup> calculada para [C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>FO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 270.0692, encontrada: 270.0697.

### 6-fluoro-2-(4-metoxifenil)-4H-cromen-4-ona (3k)



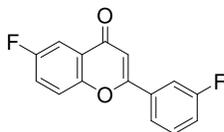
El compuesto **3k** se obtuvo como un sólido amarillo claro (83%); p.f.: 160-161 °C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.91 – 7.83 (m, 3H), 7.56 (dd, *J* = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 9.2, 7.6, 3.1 Hz, 1H), 7.08 – 7.00 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.90 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.57 (d, *J* = 2.3 Hz), 163.69, 162.52, 159.51 (d, *J* = 246.6 Hz), 152.34 (d, *J* = 1.8 Hz), 128.05, 125.09 (d, *J* = 7.4 Hz), 123.67, 121.67 (d, *J* = 25.4 Hz), 120.02 (d, *J* = 8.0 Hz), 114.50, 110.60 (d, *J* = 23.7 Hz), 105.46, 55.53; EM (EI+) *m/z* [M]<sup>+</sup> calculada para [C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>FO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 270.0692, encontrada: 270.0691.

### 6-fluoro-2-(2-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona (3l)



El compuesto **3l** se obtuvo como un sólido blanco (65%); p.f.: 171-172 °C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.92 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 2H), 7.44 (ddd, *J* = 9.2, 7.6, 3.1 Hz, 1H), 7.34 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.24 (ddd, *J* = 11.4, 8.2, 1.1 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H); RMN <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.64 (d, *J* = 2.3 Hz), 160.52 (d, *J* = 256.1 Hz), 159.60 (d, *J* = 247.1 Hz), 159.08 (d, *J* = 3.7 Hz), 152.53 (d, *J* = 1.8 Hz), 133.13 (d, *J* = 9.1 Hz), 129.02, 124.95 (d, *J* = 7.5 Hz), 124.69 (d, *J* = 3.7 Hz), 122.10 (d, *J* = 25.5 Hz), 120.21 (d, *J* = 7.9 Hz), 120.07 (d, *J* = 10.0 Hz), 117.04 (d, *J* = 22.5 Hz), 111.62 (d, *J* = 11.4 Hz), 110.62 (d, *J* = 23.6 Hz); EM (EI+) *m/z* [M]<sup>+</sup> calculada para [C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>F<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 258.0492, encontrada: 258.0497.

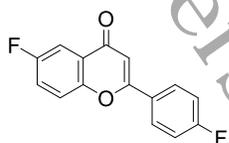
### 6-fluoro-2-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona (3m)



El compuesto **3m** se obtuvo como un sólido beige 51%; p.f.: 158 °C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (dd, *J* = 8.1, 3.1 Hz, 1H), 7.73 – 7.67 (m, 1H), 7.63 (dt, *J* = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 7.51 (td, *J* = 8.1, 5.7 Hz, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 9.2, 7.6, 3.1 Hz, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 1H), 6.80 (s, 1H); RMN <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.46 (d, *J* = 2.3 Hz), 163.06 (d, *J* = 247.8 Hz), 162.18 (d, *J* = 2.8 Hz), 159.72 (d, *J* = 247.5 Hz), 152.37 (d, *J* = 1.8 Hz), 133.75 (d, *J* = 7.8 Hz), 130.84 (d, *J* = 8.2 Hz), 125.17 (d, *J* = 7.3 Hz), 122.16 (d, *J* = 25.6 Hz), 122.03 (d, *J* = 2.9 Hz), 120.21 (d, *J* = 7.9 Hz), 118.73 (d, *J* = 21.3 Hz), 113.41 (d, *J* = 24.0 Hz), 110.74 (d,

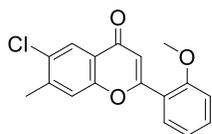
$J = 23.8$  Hz), 107.47; EM (EI+)  $m/z$   $[M]^+$  calculada para  $[C_{15}H_8F_2O_2]^+$ : 258.0492, encontrada: 258.0497.

#### 6-fluoro-2-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona (3n)



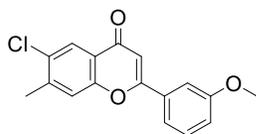
El compuesto **3n** se obtuvo como un sólido beige (68%); p.f.: 176-177 °C; RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.97 – 7.89 (m, 2H), 7.86 (dd,  $J = 8.1$ , 3.1 Hz, 1H), 7.58 (dd,  $J = 9.1$ , 4.2 Hz, 1H), 7.44 (ddd,  $J = 9.1$ , 7.6, 3.1 Hz, 1H), 7.26 – 7.19 (m, 2H), 6.76 (s, 1H); RMN  $^{13}C$  (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  177.50 (d,  $J = 2.3$  Hz), 164.85 (d,  $J = 253.8$  Hz), 162.69, 159.62 (d,  $J = 247.1$  Hz), 152.34 (d,  $J = 1.8$  Hz), 128.56 (d,  $J = 9.0$  Hz), 127.67 (d,  $J = 3.4$  Hz), 125.03 (d,  $J = 7.3$  Hz), 122.02 (d,  $J = 25.5$  Hz), 120.13 (d,  $J = 8.1$  Hz), 116.40 (d,  $J = 22.1$  Hz), 110.68 (d,  $J = 23.8$  Hz), 106.65; EM (EI+)  $m/z$   $[M]^+$  calculada para  $[C_{15}H_8F_2O_2]^+$ : 258.0492, encontrada: 258.0486.

#### 6-cloro-2-(2-metoxifenil)-7-metil-4H-cromen-4-ona (3o)



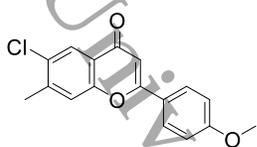
El compuesto **3o** se obtuvo como un sólido amarillo (72%); p.f.: 166-168 °C; RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.18 (s, 1H), 7.87 (dd,  $J = 7.8$ , 1.7 Hz, 1H), 7.48 (ddd,  $J = 8.6$ , 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.14 – 7.06 (m, 2H), 7.04 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.50 (s, 3H); RMN  $^{13}C$  (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  177.72, 160.89, 158.03, 154.76, 142.68, 132.54, 131.58, 129.22, 125.31, 122.90, 120.75, 120.65, 119.89, 112.42, 111.80, 55.69, 20.81; EM (EI+)  $m/z$   $[M]^+$  calculada para  $[C_{17}H_{13}ClO_3]^+$ : 300.0553, encontrada: 300.0546.

#### 6-cloro-2-(3-metoxifenil)-7-metil-4H-cromen-4-ona (3p)



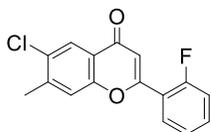
El compuesto **3p** se obtuvo como un sólido blanco (63%); p.f.: 178-180 °C; RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.16 (s, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 5H), 7.10 – 7.04 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.52 (s, 3H); RMN  $^{13}C$  (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  177.24, 163.24, 160.04, 154.49, 143.02, 132.92, 131.93, 130.17, 125.38, 123.04, 119.96, 118.69, 117.30, 111.73, 107.59, 55.49, 20.84; EM (EI+)  $m/z$   $[M]^+$  calculada para  $[C_{17}H_{13}ClO_3]^+$ : 300.0553, encontrada: 300.0550.

### 6-cloro-2-(4-metoxifenil)-7-metil-4H-cromen-4-ona (3q)



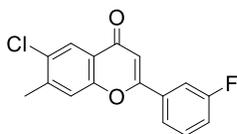
El compuesto **3q** se obtuvo como un sólido beige (87%); p.f.: 228-229 °C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.16 (s, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.05 – 6.98 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.51 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.24, 163.44, 162.49, 154.41, 142.76, 131.73, 128.00, 125.34, 123.74, 122.98, 119.86, 114.50, 105.91, 55.56, 20.88; EM (EI+) *m/z* = 300.0548; EM (EI+) *m/z* [M]<sup>+</sup> calculada para [C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 300.0553, encontrada: 300.0548.

### 6-cloro-2-(2-fluorofenil)-7-metil-4H-cromen-4-ona (3r)



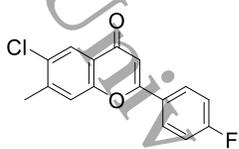
El compuesto **3r** se obtuvo como un sólido blanco (50%); p.f.: 171-172 °C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.17 (s, 1H), 7.90 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.58 – 7.48 (m, 1H), 7.44 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.33 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.23 (ddd, *J* = 11.5, 8.3, 1.2 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 2.52 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.24, 160.50 (d, *J* = 256.1 Hz), 158.80 (d, *J* = 3.8 Hz), 154.54, 143.17, 133.04 (d, *J* = 9.1 Hz), 131.98, 128.96, 125.35, 124.66 (d, *J* = 3.7 Hz), 122.80, 120.09 (d, *J* = 10.0 Hz), 119.92, 117.01 (d, *J* = 22.6 Hz), 112.14 (d, *J* = 11.4 Hz), 20.89; EM (EI+) *m/z* [M]<sup>+</sup> calculada para [C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>ClFO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 288.0353, encontrada: 288.0361.

### 6-cloro-2-(3-fluorofenil)-7-metil-4H-cromen-4-ona (3s)



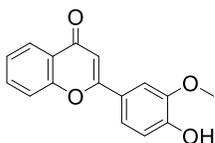
El compuesto **3s** se obtuvo como un sólido beige (58%); p.f.: 191 °C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.16 (s, 1H), 7.70 – 7.64 (m, 1H), 7.60 (dt, *J* = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 7.50 (td, *J* = 8.1, 5.7 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 2.52 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.05, 163.05 (d, *J* = 247.6 Hz), 161.89 (d, *J* = 2.7 Hz), 154.40, 143.30, 133.79 (d, *J* = 8.1 Hz), 132.15, 130.80 (d, *J* = 8.2 Hz), 125.44, 122.99, 121.96 (d, *J* = 2.9 Hz), 119.93, 118.63 (d, *J* = 21.3 Hz), 113.33 (d, *J* = 24.0 Hz), 107.94, 20.87; EM (EI+) *m/z* [M]<sup>+</sup> calculada para [C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>ClFO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 288.0353, encontrada: 288.0353.

### 6-cloro-2-(4-fluorofenil)-7-metil-4H-cromen-4-ona (3t)



El compuesto **3t** se obtuvo como un sólido beige (75%); p.f.: 230-231 °C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.16 (s, 1H), 7.94 – 7.86 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.22 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 2.52 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.14, 164.83 (d, *J* = 253.7 Hz), 162.44, 154.41, 143.15, 132.03, 128.51 (d, *J* = 8.9 Hz), 127.74 (d, *J* = 3.4 Hz), 125.40, 122.89, 119.90, 116.39 (d, *J* = 22.2 Hz), 107.14, 20.92; EM (EI+) *m/z* [M]<sup>+</sup> calculada para [C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>ClFO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 288.0353, encontrada: 288.0354.

### 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-4H-cromen-4-one (3u) (M. L. Ma et al., 2014; Moon et al., 2006)



El compuesto **3u** se obtuvo como un sólido amarillo-anaranjado (78%); p.f.: 194 °C; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 9.97 (s, 1H), 8.06 – 8.00 (m, 1H), 7.81 (ddt, *J* = 8.4, 6.8, 1.6 Hz, 1H), 7.77 (dt, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (ddt, *J* = 5.1, 3.6, 2.1 Hz, 2H), 7.47 (ddt, *J* = 8.1, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.98 – 6.92 (m, 1H), 3.90 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (126 MHz, DMSO) δ 177.05, 163.05, 155.67, 150.55, 148.08, 134.08, 125.39, 124.78, 123.38, 121.97, 120.27, 118.52, 115.81, 110.13, 105.22, 55.98.

## 9.- Discusión

La sección 8.2 detalla el proceso de optimización para la síntesis de flavona. De esta serie de reacciones, se encontró una relación entre la temperatura alcanzada en la reacción y el rendimiento, donde un punto de ebullición alto favorece la conversión de las materias primas al producto deseado. Así, al usar etanol, con punto de ebullición de 78 °C, no se obtuvo flavona; sin embargo, cuando se utilizó el pentan-1-ol, con punto de ebullición de 134-138 °C, el rendimiento es poco menos de 70% para la reacción modelo.

### 9.1.- Mecanismo de reacción.

El yodo, se ha reportado ampliamente como un catalizador ácido, por lo que se han propuesto diferentes modos de acción sobre esta propiedad. Dentro de las más comunes están su carácter ácido por los  $\sigma$ -hole donde la distribución anisotrópica de sus electrones ocasiona una baja densidad electrónica que aumenta su electrofilia (Kaiho, 2014).

Así mismo, se ha reportado una vía de ruptura heterolítica donde se genera un yoduro y un yodonio, este último altamente electrofílico, lo que le confiere características de un ácido de Lewis. Finalmente tenemos la formación de yoduro de hidrogeno *in situ* al reaccionar con un solvente prótico donde este último intercambia un protón por un yodo.

Inicialmente se consideró que el mecanismo por el cual se llevaba a cabo la reacción en la metodología aquí reportada era el de  $\sigma$ -hole, por lo que, para dilucidar el mecanismo, se planteó llevar a cabo la reacción en un solvente que no fuese prótico, como lo es el xileno, cuyo punto de ebullición (144 °C) es cercano al del pentan-1-ol (p.e. 134-138 °C). Al replicar las condiciones de reacción con este solvente, se observó que la formación de flavona a partir de benzaldehído y 2'-hidroxi-4-metoxi-acetofenona era improcedente.

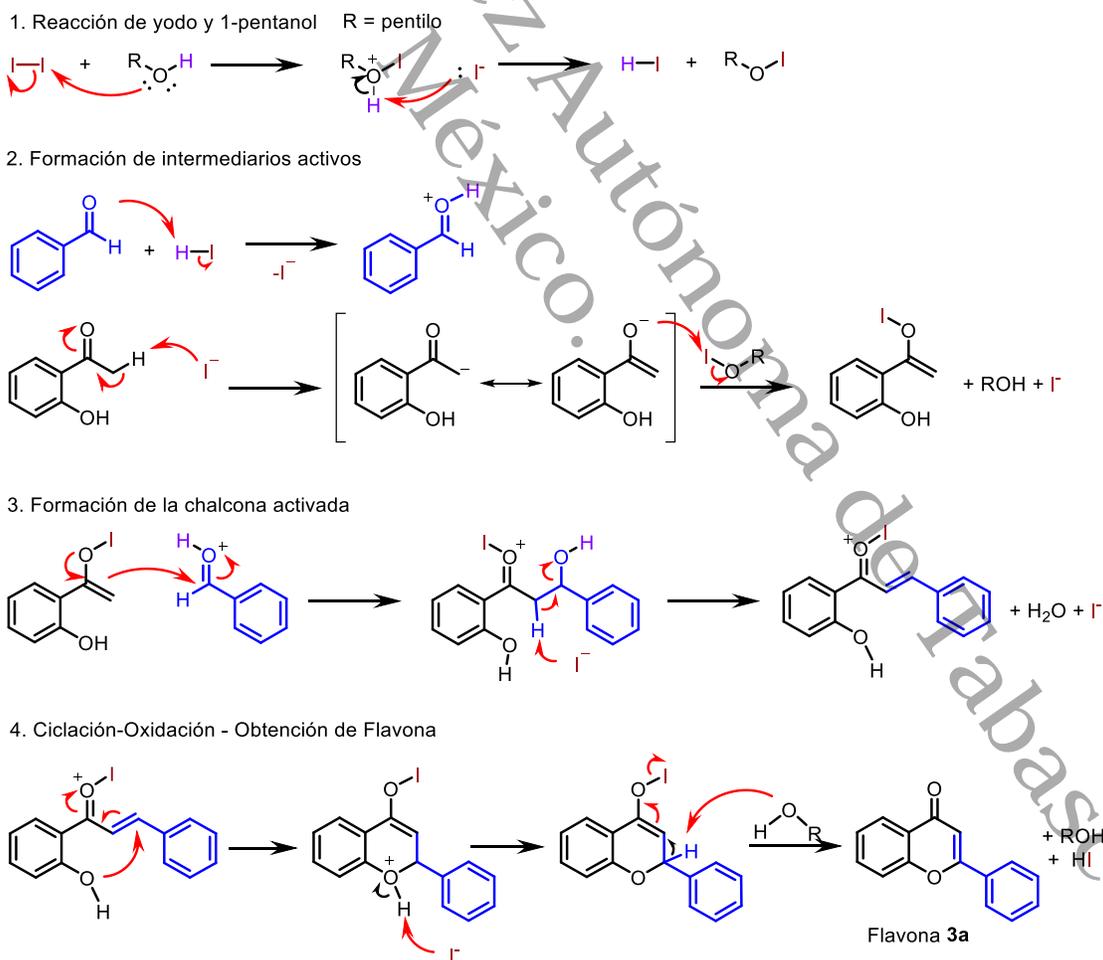
La revisión bibliográfica mostró que condiciones similares fueron reportadas por el equipo de Naik (2014), quienes recuperaron la materia prima sin cambios. Los resultados de ambos experimentos permitieron descartar la vía de catálisis ácida mediante  $\sigma$ -hole, o ion yodonio debido a que ambos procesos de catálisis con yodo son plausibles en xilenos y DMSO. Lo anterior sugiere la formación de yoduro de hidrogeno e hipoyodito de pentilo como primer paso del mecanismo tal como se muestra en el Figura 6.

En la Figura 7, se propone como paso inicial para la obtención de flavona que parte del intercambio atómico entre la molécula de yodo y el pentan-1-ol, lo que genera el yoduro de

hidrógeno e hipoyodito de pentilo que actuarán como ácidos de Brønsted y de Lewis respectivamente. Seguidamente, el protón del yoduro de hidrógeno forma un enlace O-H con el benzaldehído que libera un ion yoduro encargado de desprotonar la acetofenona la cual se estabiliza por resonancia y establece un enlace covalente con el yodo del hipoyodito, que libera un ion pentóxido que reacciona con el yoduro de hidrogeno resultante de la desprotonación de la cetona y libera una molécula de pentan-1-ol y un ion yoduro.

Una vez generadas las formas activas de la acetofenona y el benzaldehído, estas se condensan y forman la chalcona activada en el grupo carbonilo por enlace con yodo.

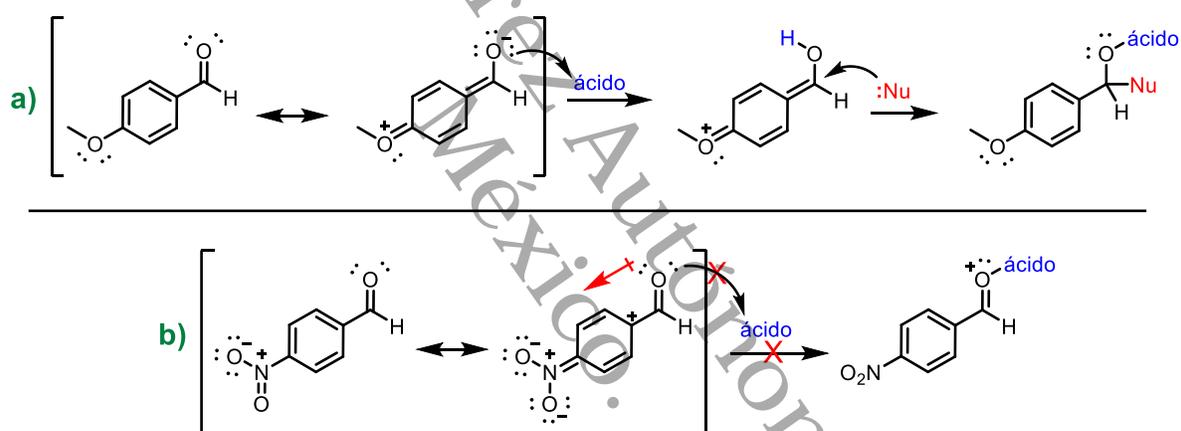
Debido a este enlace, el carbono beta de la chalcona reduce su densidad electrónica que lo deja expuesto a la adición nucleofílica intramolecular tipo Michael por parte del fenol lo que resulta en una flavanona activada por su enlace O-I que, favorecido por la alta temperatura, libera yoduro y de manera simultánea el protón en posición beta al carbonilo cede el par electrónico con el que se enlaza a la flavanona, generando así el enlace doble de la flavona.



**Figura 6.** Propuesta final del mecanismo de reacción para la síntesis de flavona.

Al analizar los resultados, nos damos cuenta de que cuando el grupo metoxi se encuentra en la posición 4, la reacción se favorece.

En la Figura 7 a), se observa cómo el grupo metoxi dona un par electrónico al sistema resonante, generando estructuras en las que el oxígeno carbonílico adquiere una carga negativa que incrementa su nucleofilia, permitiendo la formación de un enlace con un ácido de Brønsted o de Lewis. Al mismo tiempo, el ion oxonio atrae la densidad electrónica del grupo funcional, lo que aumenta el carácter electrofílico del carbono del grupo acilo, exponiéndolo al ataque nucleofílico. En la Figura 7 b), se muestra cómo el grupo nitro en posición para genera estructuras resonantes que desplazan carga hacia el carbono en posición uno, provocando un gran efecto inductivo de atracción sobre el carbonilo e impidiendo que los pares electrónicos del oxígeno actúen como nucleófilos.



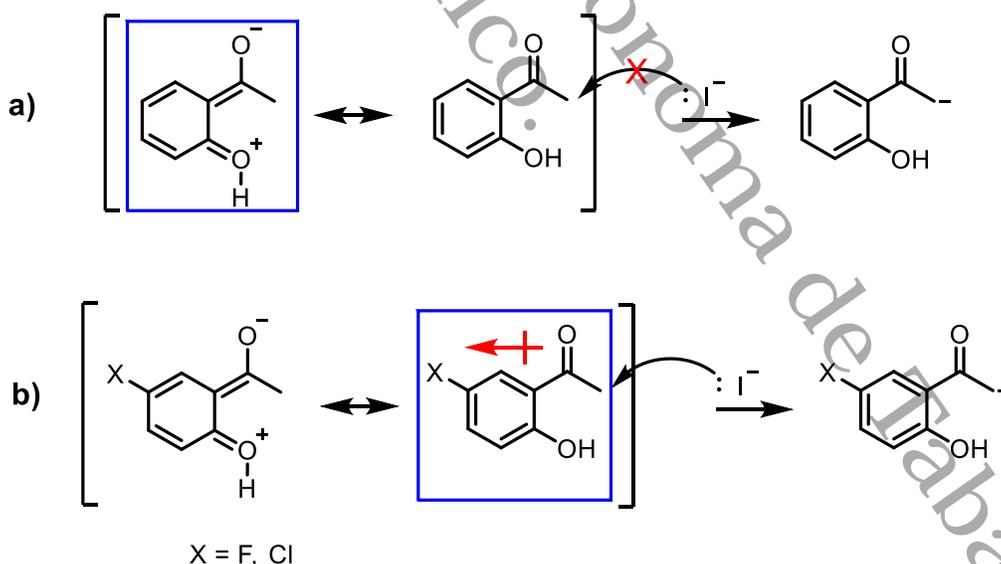
**Figura 7.** Mecanismo general del benzaldehído en medio ácido. a) aporte de pares electrónicos en resonancia que favorecen el proceso. b) Reducción de la densidad electrónica en el carbonilo por presencia de un grupo electroattractor.

Cabe mencionar que cuando los grupos metoxi y nitro se encuentran en posición orto, el efecto resonante permanece. Sin embargo, en el caso del metoxi, el impedimento estérico desfavorece la conversión. Por otro lado, cuando el grupo metoxi está en la posición meta, no puede donar pares electrónicos al anillo aromático; no obstante, debido a la electronegatividad del oxígeno, el grupo funcional se comporta como un electroattractor por efecto inductivo. De manera similar, el grupo nitro en posición meta no genera estructuras resonantes que afecten directamente al carbono uno; su aporte electroattractor se transmite por un efecto inductivo menos pronunciado desde el carbono en posición dos del anillo aromático, permitiendo la formación de la flavona nitrada en un 28%. Lo descrito para el 4-

nitrobenzaldehído en la Figura 7 **b**) también se aplica al 2-nitrobenzaldehído, lo que explica por qué no se obtuvieron las flavonas nitradas en posición *orto* y *para* en los derivados **3v** y **3w**.

Por otro lado, cuando se considera la influencia del sustituyente en la 2'-hidroxiacetofenona, la acidez del protón en alfa de las cetonas está directamente relacionada con la estabilización de la carga generada por resonancia con el carbonilo. Así, al analizar la relación entre los rendimientos y los sustituyentes de la 2'-hidroxiacetofenona, se propone que el fenol en posición orto proporciona asistencia electrónica al carbonilo, lo que reduce la formación del enolato involucrado en la condensación, ya que las estructuras resonantes predominantes son aquellas en las que el fenol actúa como donador de electrones y no el carbono alfa alquílico, como se representa en la Figura 8 **a**). Por esta razón, cuando existe un sustituyente que atrae la densidad electrónica, el aporte de la estructura resonante del enolato con el carbono alquílico aumenta (Figura 8 **b**). Lo que explica la tendencia en el aumento del rendimiento para las series con 2'-hidroxiacetofenonas sustituidas presentadas.

Es necesario aclarar que se requieren más ensayos para confirmar o descartar el mecanismo propuesto en este apartado.

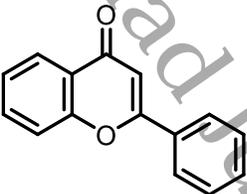
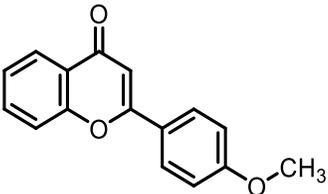


**Figura 8.** Aporte dominante de las estructuras resonantes en los derivados de 2-hidroxiacetofenona en cuadro azul. **a)** Aporte predominante del enolato formado por asistencia electrónica del fenol. **b)** Menor asistencia electrónica del fenol al carbonilo favorecido por el sustituyente en posición cinco del anillo aromático.

## 9.2.- Aplicación de la ecoescala

La ecuación de la ecoescala se aplicó para el derivado no sustituido de la flavona **3a**, así como en la 4'-metoxiflavona (**3d**) con el fin de evaluar la reacción modelo de este proyecto y a una de las moléculas sustituidas con mejor rendimiento para la cual esta metodología es relevante (Tabla 9). Además, se realizó una comparativa con metodologías ya reportadas para analizar las diferencias con la presente tesis.

**Tabla 9.** Aplicación de la ecuación de ecoescala en la flavona modelo **3a** y la flavona metoxilada **3d**.

|  |                          |  |                          |
|---|--------------------------|--|--------------------------|
| Rendimiento Real: 68  |                          | Rendimiento Real: 90   |                          |
| Penalización  | Valor de la penalización | Penalización   | Valor de la penalización |
| Rendimiento   | 16                       | Rendimiento  | 5                        |
| Calentamiento < 1 h   | 2                        | Calentamiento < 1 h  | 2                        |
| Seguridad   | 10                       | Seguridad  | 10                       |
| Solvente < 150 °C   | 0                        | Solvente < 150 °C  | 0                        |
| Precio  | 0                        | Precio   | 0                        |
| Extracción líquida  | 3                        | Extracción líquida   | 3                        |
| Cromatografía en columna  | 10                       | Cromatografía en columna   | 10                       |
| <b>Total</b>  | <b>68-31= 27</b>         | <b>Total</b>   | <b>90-20= 60</b>         |
| <b>Interpretación</b>   | <b>Inadecuada</b>        | <b>Interpretación</b>  | <b>Aceptable</b>         |

Al evaluar con la ecuación de la ecoescala se aprecia una diferencia significativa en las calificaciones de ambos derivados, donde el derivado de la flavona base **3a** tiene una calificación de 37 puntos que se interpreta, de acuerdo con la Tabla 2, como inadecuada.

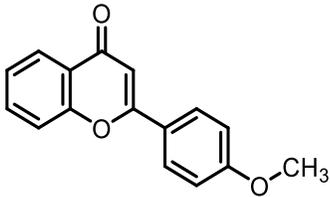
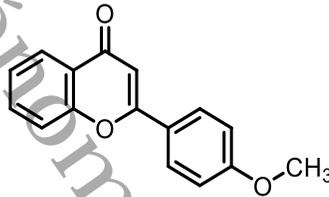
Las principales variables que afectan a este resultado son el rendimiento de la reacción equivalente a 68 puntos que implica 16 puntos de penalización, así como la técnica de purificación que implica cromatografía en columna que es el parámetro con más puntos de penalización fijos.

Por otro lado, se encuentra el derivado **3d** con un valor en la evaluación por ecoescala de 70 puntos, que se interpreta como adecuada. La diferencia de este derivado respecto a la flavona **3a** proviene del rendimiento. El rendimiento de la flavona **3d** de 90% deja únicamente 5 puntos de penalización para este parámetro.

Es de considerar que la ecoescala no toma en cuenta factores como lo es el número de pasos de reacción que es donde esta metodología sobresale, debido a que la mayoría de las metodologías empleadas para la obtención de estas moléculas desde la 2'-hidroxiacetofenona y benzaldehído requiere de dos a tres pasos de reacción, como se explica en las secciones 2.3 y 2.4. Al implicar una mayor cantidad de pasos independientes para obtener las flavonas, es necesario aplicar la ecuación en más de una ocasión. Por ejemplo, en la Tabla 10 se comparan las ecoescalas para la síntesis del compuesto **3d** con los resultados reportados por Naik (2014) al ser la única metodología que se asemeja a la presente tesis.

Como se describe en la Tabla 10, la metodología reportada por Naik se interpreta como inadecuada, mientras que la metodología de este trabajo se considera aceptable. Las principales causas de la diferencia entre ambas metodologías se explican por la diferencia en los rendimientos entre ambas metodologías, así como la penalización en el precio, siendo que para la metodología reportada por Naik, el costo de la reacción a julio de 2024 es superior a 60 dolares/10 mmol, mientras que la reportada en la presente tesis es inferior a 10 dolares/10 mmol.

**Tabla 10.** Comparación de ecoescala aplicada para la reacción reportada por Naik y colaboradores en 2014 y la presente tesis para el compuesto **3d**.

|  |                          |  |                          |
|---|--------------------------|--|--------------------------|
| Naik 2014   |                          | Actual proyecto  |                          |
| Rendimiento Real: 82  |                          | Rendimiento Real: 90   |                          |
| Penalización  | Valor de la penalización | Penalización   | Valor de la penalización |
| Rendimiento   | 9                        | Rendimiento  | 5                        |
| Calentamiento > 1 h   | 3                        | Calentamiento < 1 h  | 2                        |
| Seguridad   | 10                       | Seguridad  | 10                       |
| Solvente > 150 °C   | 1                        | Solvente < 150 °C  | 0                        |
| Precio  | 5                        | Precio   | 0                        |
| Extracción líquida  | 3                        | Extracción líquida   | 3                        |
| Cromatografía en columna  | 10                       | Cromatografía en columna   | 10                       |
| <b>Total</b>  | <b>82-31 = 41</b>        | <b>Total</b>   | <b>90-20 = 60</b>        |
| <b>Interpretación</b>   | <b>Inadecuada</b>        | <b>Interpretación</b>  | <b>Aceptable</b>         |

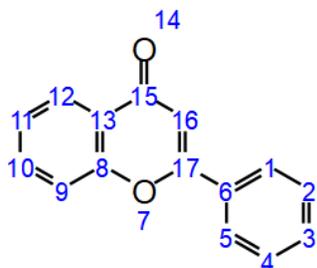
Es necesario mencionar que la ecoescala no contiene una manera estandarizada de ser aplicada para realizar comparativas entre reacciones que difieran en el número de pasos, lo

que la descarta como herramienta para elegir entre rutas sintéticas, lo que implica una desventaja, dado que al buscar sintetizar una molécula es frecuente encontrar más de una ruta y el poder discernir la mejor reacción desde la perspectiva de la química verde sería conveniente.

### 9.3.- Espectroscopía

La discusión de los espectros considerados para esta sección toma en cuenta los derivados **3a**, **3d** y **3g**. El derivado **3a** se discute dado que contiene las señales modelo de la molécula sin sustituyentes, así mismo, los derivados **3d** y **3g** contienen a los sustituyentes fluor y metoxi que se encuentran presentes en la mayor parte de las moléculas reportadas en este trabajo, lo que vuelve representativo su comportamiento para esos sustituyentes. En los espectros discutidos en las siguientes secciones, las señales se resumen en tablas que indican el desplazamiento en ppm, la multiplicidad, la constante de acoplamiento en Hz y la integración según sea el caso, los espectros en formato de imagen ya procesados se encuentran disponibles para su consulta en el Anexo 1.

#### 9.3.1.- 2-fenil-4H-cromen-4-ona (**3a**)

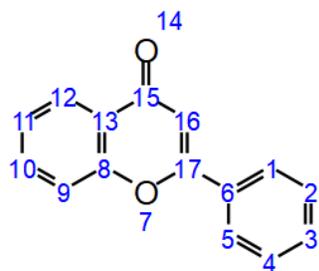


En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Tabla 11), se aprecia un singlete que integra para un hidrógeno en 6.83 ppm, semejante con lo esperado del protón en la posición 16 de la estructura de la flavona. Seguidamente, en 7.42 ppm se observa la señal de un doble de doble de dobles que integra para un hidrógeno aromático cuyas constantes de acoplamiento, al ser comparadas con las de señales vecinas, proponen su asignación al protón en posición 11. En 7.57 ppm se encuentra ubicado un doble de dobles que integra para un protón aromático con constante de acoplamiento que coincide con el protón asignado 11, y permite asignarlo como el protón de la posición 9. En campos más bajos, a 7.70 ppm, se encuentra un doble de doble de dobles que integra para un protón aromático con constantes de acoplamientos que encajan con los protones 9 y 11 que es lo esperado para la señal de la posición 10. En 8.24 ppm, se denota la señal de un doble de dobles que integra para un protón, debido a su alto nivel de desprotección y sus constantes de acoplamiento que coinciden con los protones 10 y 11, la señal fue

asignada para la posición 12, que sería el protón dentro de un anillo aromático más cercano al carbonilo causante de la desprotección. En 7.56 – 7.50 ppm aparece un multiplete que integra para tres protones aromáticos que se asignaron a las posiciones 2, 3 y 4. Finalmente, en 7.96 – 7.91 ppm se encuentra un multiplete de protón aromático que integra para dos protones y fue asignado a las posiciones 1 y 5. Además de coincidir el tipo de señales con lo esperado para la flavona **3a**, la integración total de las señales es igual a lo previsto.

**Tabla 11.** Desglosamiento de señales de la flavona en RMN de  $^1\text{H}$  del derivado **3a**.

| Desplazamiento (ppm) | Integración | Constante de acoplamiento (J) | (Multiplicidad) | Asignación |
|----------------------|-------------|-------------------------------|-----------------|------------|
| 8.24                 | 1           | 7.94, 1.68                    | ( <i>dd</i> )   | 12         |
| 7.96 – 7.91          | 2           | -                             | ( <i>m</i> )    | 1,5        |
| 7.70                 | 1           | 8.70, 7.09, 1.68              | ( <i>ddd</i> )  | 10         |
| 7.57                 | 1           | 8.60, 1.10                    | ( <i>dd</i> )   | 9          |
| 7.56 – 7.50          | 3           | -                             | ( <i>m</i> )    | 2, 3, 4    |
| 7.42                 | 1           | 8.11, 7.13, 1.10              | ( <i>ddd</i> )  | 11         |
| 6.83                 | 1           | -                             | ( <i>s</i> )    | 3          |



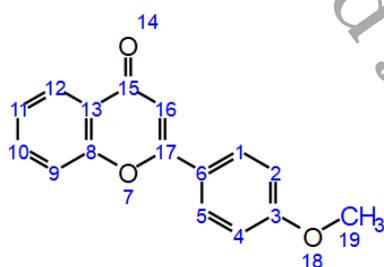
Las señales del experimento de RMN de  $^{13}\text{C}$  se resumen en la Tabla 12. En 107.63 ppm se observa un singlete propuesto como un carbono no aromático identificado como 16. Seguidamente, entre 118 y 134 ppm se encuentran los carbonos aromáticos del 9 al 14, mientras que el carbono asignado como 8 al estar enlazado a un átomo altamente electronegativo como el oxígeno del éter que conforma al anillo de cromenona, se encuentra desprotegido y desplazado a 156.30 ppm. En adición, el carbono consistente con 17 se encuentra altamente desprotegido al poseer menor densidad electrónica por su posición en el sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado de la flavona y lo desplaza hasta 163.43 ppm. Finalmente, en 178.47 ppm se observa la señal carbonílica de la flavona, por lo que se asigna como 15.

Al comparar las señales de los experimentos de protón y carbono con lo encontrado en la bibliografía, se repara en su similitud por lo que se confirma su identidad como la estructura **3a** (Chang et al., 2021; Heck et al., 2021; J. Li et al., 2023; Son et al., 2021).

**Tabla 12.** Desglosamiento de señales de la flavona en RMN de  $^{13}\text{C}$  del derivado **3a**.

| Desplazamiento (ppm) | Carbono asignado | (Multiplicidad), Constante de acoplamiento | Desplazamiento (ppm) | Carbono asignado | (Multiplicidad), Constante de acoplamiento |
|----------------------|------------------|--|----------------------|------------------|--|
| 107.6                | 16               | (s)  | 131.6                | 3                | (s)  |
| 118.1                | 9                | (s)  | 131.8                | 6                | (s)  |
| 124.0                | 13               | (s)  | 133.8                | 10               | (s)  |
| 125.3                | 11               | (s)  | 156.3                | 8                | (s)  |
| 125.7                | 12               | (s)  | 163.4                | 17               | (s)  |
| 126.3                | 1,5              | (s)  | 178.5                | 15               | (s)  |
| 129.1                | 2, 4             | (s)  |                      |                  | (s)  |

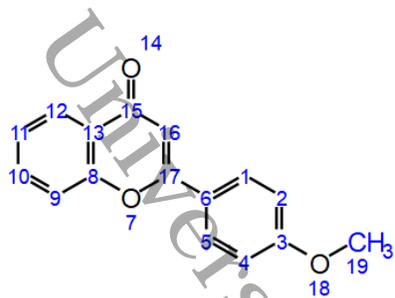
### 9.3.2.- 2-(4-methoxyphenyl)-4H-chromen-4-one (**3d**)



El compuesto **3d** fue analizado por RMN de lo cual se rescata la información que se resume en la Tabla 13 y la Tabla 14. En la identificación de esta molécula se consideraron dos señales de protón importantes: en 3.89 ppm se encuentra un singlete que integra para tres protones corresponde a los del grupo metoxi que se asignaron como 19; así mismo, la segunda señal característica de los protones de este derivado es la que se encuentra a 6.75 ppm del protón distintivo de las flavonas asignado como 16. Adicional a esto, el derivado **3d** tiene como principal diferencia de RMN de  $^1\text{H}$  respecto a **3a** las señales en posición 3, 4 y 5 donde la señal asignada como 5 no se encuentra presente en el derivado **3d**, además de que las señales 2 y 4 muestran mayor protección electrónica debido a su cercanía al grupo metoxi. Además, al igual que en el experimento de protón de la Tabla 10, la integración total de las señales es igual a lo esperado para la molécula metoxilada y, debido a la simetría entre las señales del anillo B que se asignó con dos multipletes correspondientes para los protones 2,4 y 1,5, se deduce que la posición del metoxi es *para*.

**Tabla 13.** Desglosamiento de señales de la flavona en RMN de  $^1\text{H}$  del derivado **3d**.

| Desplazamiento (ppm) | Integración | Constante de acoplamiento (J) | (Multiplicidad) | Asignación |
|----------------------|-------------|-------------------------------|-----------------|------------|
| 3.89                 | 3           | -                             | (s)             | 19         |
| 6.75                 | 1           | -                             | (s)             | 16         |
| 7.06 – 6.99          | 2           | -                             | (m)             | 2,4        |
| 7.41                 | 1           | 8.07, 7.04, 1.07              | (ddd)           | 11         |
| 7.55                 | 1           | 8.49, 1.04                    | (dd)            | 9          |
| 7.68                 | 1           | 8.68, 7.11, 1.71              | (ddd)           | 10         |
| 7.92 – 7.86          | 2           | -                             | (m)             | 1,5        |
| 8.23                 | 1           | 7.93, 1.68                    | (dd)            | 12         |

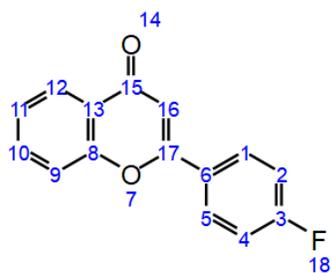


Las señales observadas del espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para el derivado **3d** se resumen en la Tabla 14. Las señales de carbono que permiten deducir la identidad del derivado **3d** corresponden primeramente a la señal del carbono 19 perteneciente al grupo metoxi en posición 4 del anillo B con un desplazamiento de 55.51 ppm, así como a la señal del carbono 16 que se encuentra en 106.21 ppm que corresponde al carbono alfa al carbonilo. Adicionalmente, la señal asignada para el carbono 15 se identifica por su desplazamiento de 178.40 ppm al encontrarse altamente desprotegido por formar parte del grupo carbonilo. Así como las señales de los carbonos 3, 8 y 17 que se encuentran enlazados a átomos altamente electronegativos como el oxígeno, que desprotege los átomos de carbono y genera un desplazamiento en el rango de 156 a 164 ppm para los respectivos carbonos. Finalmente, los espectros de protón y carbono aquí mostrados coinciden con lo reportado en la bibliografía (Chang et al., 2021; J. Li et al., 2023; Son et al., 2021).

Tabla 14. Desglosamiento de señales de la flavona en RMN de  $^{13}\text{C}$  del derivado **3d**.

| Desplazamiento (ppm) | Carbono asignado | (Multiplicidad), Constante de acoplamiento | Desplazamiento (ppm) | Carbono asignado | (Multiplicidad), Constante de acoplamiento |
|----------------------|------------------|--|----------------------|------------------|--|
| 55.5                 | 19               | (s)  | 125.7                | 11               | (s)  |
| 106.2                | 16               | (s)  | 128.0                | 1, 5             | (s)  |
| 114.5                | 2, 4             | (s)  | 133.6                | 10               | (s)  |
| 118.0                | 9                | (s)  | 156.2                | 8                | (s)  |
| 124.0                | 13               | (s)  | 162.4                | 3                | (s)  |
| 124.1                | 6                | (s)  | 163.4                | 17               | (s)  |
| 125.1                | 12               | (s)  | 178.4                | 15               | (s)  |

### 9.3.3.- 2-(4-fluorophenyl)-4H-chromen-4-one (**3g**)

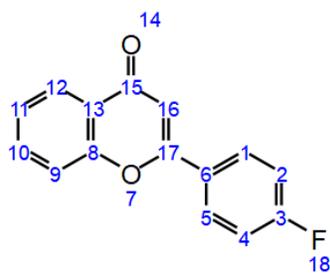


El derivado **3g** purificado se caracterizó por RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del cual se obtuvo los espectros que se resumen en la Tabla 15 y la Tabla 16 respectivamente. Al llevar a cabo el análisis de las señales de RMN de  $^1\text{H}$ , se observó el singlete característico de las estructuras tipo flavona en 6.77 ppm con una integración proporcional para un protón que se identificó como 16. Seguidamente, en 7.22 ppm se encuentra un multiplete con integración para dos protones que

se identificaron como las señales de 2 y 4. Así mismo, en 7.94 ppm se observa un multiplete con integración para dos protones que, por su mayor desplazamiento, sugiere mayor desprotección electrónica lo que lleva a su asignación como 1 y 5. Al ser dos multipletes que integran para dos protones cada uno, permiten confirmar que el fluor se encuentra en la posición *para* del anillo B. En 7.43 y 7.71 ppm aparecen dos dobles de doble de dobles que integran para un protón cada uno, al analizar su desplazamiento y sus constantes de acoplamiento junto con el espectro **3a** se identificaron estas señales como los protones 11 y 10 respectivamente. Por último, en 8.24 ppm se encuentra la señal de un doble de dobles que acopla con los protones 10 y 11, lo que lo revela como el protón 12.

Tabla 15. Desglosamiento de señales de la flavona en RMN de  $^1\text{H}$  del derivado **3g**.

| Desplazamiento (ppm) | Integración | Constante de acoplamiento (J) | (Multiplicidad) | Asignación |
|----------------------|-------------|-------------------------------|-----------------|------------|
| 6.77                 | 1           | -                             | (s)             | 16         |
| 7.25 – 7.19          | 2           | -                             | (m)             | 2, 4       |
| 7.43                 | 1           | 8.06, 7.08, 1.07              | (ddd)           | 11         |
| 7.71                 | 1           | 8.66, 7.13, 1.74              | (ddd)           | 10         |
| 7.97 – 7.91          | 2           | -                             | (m)             | 1, 5       |
| 8.23                 | 1           | 7.93, 1.72                    | (dd)            | 12         |



Al llevar a cabo el experimento de RMN de  $^{13}\text{C}$ , se distinguen señales tal como se reporta en la Tabla 16. Al explorar las señales, se observa que en 107.41 ppm aparece el singlete que, al ser comparado con la Tabla 11, se asigna para la posición 16 característico de la estructura tipo flavona. Así mismo, para identificar al derivado **3g** se espera que el fluor sustituyente en

posición 4 del anillo B se acople con los carbonos cercanos, lo que provoca un desdoblamiento de las señales en forma de dobletes; es por lo que 164.78 ppm se encuentra un doblete con constante de acoplamiento de 253.29 Hz que, al ser comparada con la bibliografía, coincide con lo esperado para el carbono que conforma el enlace C-F asignado como 3.

Adicionalmente, en 116.32 ppm aparece un doblete con constante de acoplamiento de 22.17 Hz que corresponde a carbonos vecinales a la posición donde se encuentra el enlace C-F, lo que permite asignarlos como 2 y 4. Así mismo, en 128.52 ppm aparece un doblete con constante de acoplamiento de 8.97 ppm que corresponde con carbonos en posición *meta*

respecto al enlace C-F, lo que sugiere que pertenece a los carbonos 1 y 5. Finalmente, en 128.02 se observa un doblete con constante de acoplamiento de 3.16 Hz perteneciente al carbono más alejado en el anillo aromático respecto al enlace C-F que corresponde al carbono 6.

Finalmente, al comparar las señales de RMN obtenidas con lo reportado en la bibliografía, confirma la identidad del derivado **3g** tanto para el caso del experimento de protón como para el de carbono.

**Tabla 16.** Desglosamiento de señales de la flavona en RMN de  $^{13}\text{C}$  del derivado **3g**.

| Desplazamiento (ppm) | Carbono asignado | (Multiplicidad), Constante de acoplamiento (Hz) | Desplazamiento (ppm) | Carbono asignado | (Multiplicidad), Constante de acoplamiento (Hz) |
|----------------------|------------------|---|----------------------|------------------|---|
| 107.4                | 16               | (s)   | 128.5                | 1, 5             | (d), 8.97                                       |
| 116.3                | 2, 4             | (d), 22, 17                                     | 133.9                | 10               | (s)   |
| 118.0                | 9                | (s)   | 156.2                | 8                | (s)   |
| 123.9                | 13               | (s)   | 162.4                | 17               | (s)   |
| 125.4                | 12               | (s)   | 164.8                | 3                | (d), 253.29                                     |
| 125.8                | 11               | (s)   | 178.3                | 15               | (s)   |
| 128.0                | 6                | (d), 3.16                                       |                      |                  |   |

## 10.- Conclusión.

Con los resultados obtenidos en el presente trabajo se concluye lo siguiente:

- Se desarrolló una nueva metodología para la síntesis *one-pot* de flavonas de manera satisfactoria, utilizando solventes verdes. Se midieron los alcances de esta, mediante la síntesis de 21 de los 23 derivados propuestos.
- El yodo molecular es capaz de convertir materias primas simples como derivados de 2'-hidroxiacetofenonas y benzaldehídos en flavonas por medio de un proceso *one-pot*, si la reacción se realiza en alcoholes con alto punto de ebullición.
- La etapa evaluativa del alcance de la metodología reveló que los benzaldehídos con grupos electrodonadores como el metoxi en posición *para* fueron ideales para la síntesis de flavonas, mientras que los que poseían grupos electroattractores la desfavorecían. También se encontró, que los grupos electrodonadores en posición *orto* en el derivado del benzaldehído no mostraron rendimientos significativamente superiores al de la molécula modelo debido a su impedimento estérico. Por otro lado, las 2'-hidroxiacetofenonas con grupos desactivantes en posición *cinco* mostró tendencia a favorecer el rendimiento.
- Se observó que el uso de alcoholes con altos puntos de ebullición en condiciones de reflujo dirige el mecanismo de catálisis ácida del yodo a la generación de yoduro de hidrógeno e hipoyodito de pentilo *in situ*, lo cual lo diferencia del mecanismo clásico del enlace de halógeno.
- Los 21 derivados obtenidos de la metodología desarrollada fueron caracterizados por técnicas de RMN de protón y carbono, de lo cual se encontró que 12 moléculas no se encuentran reportadas, hasta la fecha de escritura de esta tesis.
- La aplicación de estrategias de química verde y la evaluación de estas reacciones por medio de la ecoescala, permitieron determinar que la reacción estudiada en este trabajo es útil para la síntesis de derivados de flavonas con grupos electrodonadores en posición *para* del benzaldehído, no siendo adecuada para los derivados con grupos electroattractores.

## Perspectivas

Este proyecto planteó la síntesis de flavonas por una ruta *one-pot* que sugiere una ruta ácida. Sin embargo, detallar el mecanismo, así como la influencia del solvente y los grupos sustituyentes requiere ensayos más a fondo.

Es por esto que se propone continuar el estudio de este trabajo con experimentos que tomen en cuenta las variables ya mencionadas, así como trabajos teóricos que permitan una mayor comprensión de la química relacionada.

México.

Autónoma de Tabasco.

## Referencias

- ACS GCI Pharmaceutical Roundtable. (2018). *Solvent Selection Tool - American Chemical Society*. <https://www.acs.org/greenchemistry/research-innovation/tools-for-green-chemistry/solvent-selection-tool.html>
- Adams, T. E., Sous, M. El, Hawkins, B. C., Hirner, S., Holloway, G., Khoo, M. L., Owen, D. J., Paul Savage, G., Seammells, P. J., & Rizzacasa, M. A. (2009). Total Synthesis of the Potent Anticancer Aglaia Metabolites (-)-Silvestrol and (-)-Episilvestrol and the Active Analogue (-)-4-Desmethoxyepisilvestrol. *Journal of the American Chemical Society*, *131*(4), 1607–1616. <https://doi.org/10.1021/ja808402e>
- Aft, H. (1965). Chemistry of Dihydroquercetin. II. Reaction of Partially Acetylated Polyhydroxyflavanones with N-Halosuccinimides. *Journal of Organic Chemistry*, *30*(3), 897–901. <https://doi.org/10.1021/jo01014a058>
- Agrawal, N. N., & Soni, P. A. (2006). A New Process for the Synthesis of Aurones by Using Mercury (II) Acetate in Pyridine and Cupric Bromide in Dimethyl Sulfoxide. *ChemInform*, *37*(39), no-no. <https://doi.org/10.1002/CHIN.200639120>
- Alder, C. M., Hayler, J. D., Henderson, R. K., Redman, A. M., Shukla, L., Shuster, L. E., & Sneddon, H. F. (2016). Updating and further expanding GSK's solvent sustainability guide. *Green Chemistry*, *18*(13), 3879–3890. <https://doi.org/10.1039/c6gc00611f>
- Alfonsi, K., Colberg, J., Dunn, P. J., Fevig, T., Jennings, S., Johnson, T. A., Kleine, H. P., Knight, C., Nagy, M. A., Perry, D. A., & Stefaniak, M. (2008). Green chemistry tools to influence a medicinal chemistry and research chemistry based organisation. *Green Chemistry*, *10*(1), 31–36. <https://doi.org/10.1039/b711717e>
- Algar, J., & Flynn, J. P. (1934). A New Method for the Synthesis of Flavonols. *Proceedings of the Royal Irish Academy. Section B: Biological, Geological, and Chemical Science*, *42*, 1–8. <http://www.jstor.org/stable/20517064>
- Anastas, P., & Eghbali, N. (2009). Green Chemistry: Principles and Practice. *Chemical Society Reviews*, *39*(1), 301–312. <https://doi.org/10.1039/B918763B>

- Anastas, P. T., & Williamson, T. C. (1996). *Green Chemistry* (P. T. Anastas & T. C. Williamson, Eds.; Vol. 626). American Chemical Society.  
<https://doi.org/10.1021/bk-1996-0626>
- Aronson, S., Epstein, P., Aronson, D. B., & Wieder, G. (1982). Ionic equilibria in pyridine-iodine solutions. *Journal of Physical Chemistry*, 86(6), 1035–1037.  
<https://doi.org/10.1021/j100395a041>
- Baker, W. (1933). 322. Molecular rearrangement of some o-acyloxyacetophenones and the mechanism of the production of 3-acylchromones. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 0, 1381–1389.  
<https://doi.org/10.1039/jr9330001381>
- Basics of Green Chemistry* | US EPA. (n.d.). Retrieved January 4, 2024, from <https://www.epa.gov/greenchemistry/basics-green-chemistry>
- Bibby, M. C., Phillips, R. M., Double, J. A., & Pratesi, G. (1991). Anti-tumour activity of flavone acetic acid (NSC 347512) in mice – influence of immune status. *British Journal of Cancer* 1991 63:1, 63(1), 57–62.  
<https://doi.org/10.1038/bjc.1991.12>
- Boniface, P. K., & Elizabeth, F. I. (2019). Flavones as a Privileged Scaffold in Drug Discovery: Current Developments. *Current Organic Synthesis*, 16(7), 968–1001.  
<https://doi.org/10.2174/1570179416666190719125730>
- Boshra, A. N., Abdu-Allah, H. H. M., Mohammed, A. F., & Hayallah, A. M. (2020). Click chemistry synthesis, biological evaluation and docking study of some novel 2'-hydroxychalcone-triazole hybrids as potent anti-inflammatory agents. *Bioorganic Chemistry*, 95. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103505>
- Breugst, M., & von der Heiden, D. (2018). Mechanisms in Iodine Catalysis. *Chemistry – A European Journal*, 24(37), 9187–9199.  
<https://doi.org/10.1002/chem.201706136>
- Bui, M. L., Grayer, R. J., Veitch, N. C., Kite, G. C., Tran, H., & Nguyen, Q. C. K. (2004). Uncommon 8-oxygenated flavonoids from *Limnophila aromatica* (Scrophulariaceae). *Biochemical Systematics and Ecology*, 32(10), 943–947.  
<https://doi.org/10.1016/j.bse.2004.03.001>

- Chabot, G. G., Gouyette, A., Branellec, D., Sassi, A., Chouaib, S., & Armand, J. P. (1993). Tumour necrosis factor- $\alpha$  plasma levels after flavone acetic acid administration in man and mouse. *European Journal of Cancer*, 29(5), 729–733. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(05\)80355-7](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(05)80355-7)
- Chang, M. Y., Tsai, M. C., & Lin, C. Y. (2021). A novel one-pot synthesis of flavones. *RSC Advances*, 11(19), 11655–11662. <https://doi.org/10.1039/d1ra00534k>
- Chao, S. W., Su, M. Y., Chiou, L. C., Chen, L. C., Chang, C. I., & Huang, W. J. (2015). Total Synthesis of Hispidulin and the Structural Basis for Its Inhibition of Proto-oncogene Kinase Pim-1. *Journal of Natural Products*, 78(8), 1969–1976. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b00324>
- Cruickshank, F. R., & Benson, S. W. (1969). Carbon-hydrogen bond dissociation energy in methanol. *Journal of Physical Chemistry*, 73(3), 733–737. <https://doi.org/10.1021/j100723a041>
- Curzons, A. D., Constable, D. C., Cunningham, V. L., & Curzons, A. (1999). Solvent selection guide: a guide to the integration of environmental, health and safety criteria into the selection of solvents. *Clean Products and Processes 1999 1:2*, 1(2), 82–90. <https://doi.org/10.1007/s100980050014>
- Das, C. R., & Bose, A. N. (1973). Kinetics and Mechanism of the Reaction of Iodine Mono Chloride with Some Alcohols. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 46(3), 818–821. <https://doi.org/10.1246/bcsj.46.818>
- De La Torre, M. D. L., Marcorin, G. L., Pirri, G., Tomeé, A. C., Silva, A. M. S., & Cavaleiro, J. A. S. (2002). Synthesis of novel [60]fullerene–flavonoid dyads. *Tetrahedron Letters*, 43(9), 1689–1691. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(02\)00122-3](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(02)00122-3)
- de Marco, B. A., Rechelo, B. S., Tótolí, E. G., Kogawa, A. C., & Salgado, H. R. N. (2019). Evolution of green chemistry and its multidimensional impacts: A review. *Saudi Pharmaceutical Journal: SPJ*, 27(1), 1. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2018.07.011>
- De Souza, J. P. I., Arruda, A. C., Muñoz, G. D., Arruda, M. S. P., & Müller, A. H. (1999). Prenylated flavones from *Neoraputia paraensis*. *Phytochemistry*, 52(8), 1705–1709. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(99\)00197-1](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(99)00197-1)

- Deuri, S., & Phukan, P. (2011). Catalytic effect of molecular iodine in Diels-Alder reaction: A density functional theory study. *Structural Chemistry*, 22(5), 1075–1085. <https://doi.org/10.1007/s11224-011-9803-2>
- Devi, A. P., Dhingra, N., Bhardwaj, U., Chundawat, R. S., Joshi, C. K., Singh, S., & Ameta, K. L. (2022). 2-(phenyl)-4H-chromen-4-ones: Green synthesis, characterization, in vitro antifungal evaluation and molecular docking approach toward *Aspergillus fumigatus*. *Current Research in Green and Sustainable Chemistry*, 5, 100234. <https://doi.org/10.1016/j.crgsc.2021.100234>
- Di Carlo, G., Mascolo, N., Izzo, A. A., & Capasso, F. (1999). Flavonoids: Old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. *Life Sciences*, 65(4), 337–353. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(99\)00120-4](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(99)00120-4)
- Diorazio, L. J., Hose, D. R. J., & Adlington, N. K. (2016). Toward a More Holistic Framework for Solvent Selection. *Organic Process Research and Development*, 20(4), 760–773. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.6b00015>
- D'mello, P., Gadhwal, M. K., Joshi, U., & Shetgiri, P. (2011). Modeling of COX-2 inhibitory activity of flavonoids. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(4), 33–40. <https://www.researchgate.net/publication/224054089>
- Dohi, T., & Kita, Y. (2014). Oxidizing Agents. In *Iodine Chemistry and Applications* (pp. 277–301). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781118909911.ch16>
- Estrada-Reyes, R., Ubaldo-Suárez, D., & Araujo-Escalona, A. G. (2012). Los flavonoides y el Sistema Nervioso Central. *Salud Mental*, 35(5), 375–384.
- Flavin, M. T., Rizzo, J. D., Khilevich, A., Kucherenko, A., Sheinkman, A. K., Vilaychack, V., Lin, L., Chen, W., Greenwood, E. M., Pengsuparp, T., Pezzuto, J. M., Hughes, S. H., Flavin, T. M., Cibulski, M., Boulanger, W. A., Shone, R. L., & Xu, Z. Q. (1996). Synthesis, chromatographic resolution, and anti-human immunodeficiency virus activity of (±)-calanolide A and its enantiomers. *Journal of Medicinal Chemistry*, 39(6), 1303–1313. <https://doi.org/10.1021/jm950797i>
- Fringuelli, F., Pani, G., Piermatti, O., & Pizzo, F. (1994). Condensation reactions in water of active methylene compounds with arylaldehydes. One-pot synthesis of

- flavonols. *Tetrahedron*, 50(39), 11499–11508. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)89287-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)89287-5)
- Fujimoto, K. J., Nema, D., Ninomiya, M., Koketsu, M., Sadanari, H., Takemoto, M., Daikoku, T., & Murayama, T. (2018). An in silico-designed flavone derivative, 6-fluoro-4'-hydroxy-3',5'-dimethoxyflavone, has a greater anti-human cytomegalovirus effect than ganciclovir in infected cells. *Antiviral Research*, 154, 10–16. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.03.006>
- Gobbi, S., Belluti, F., Rampa, A., & Bisi, A. (2021). Flavonoid-Inspired Vascular Disrupting Agents: Exploring Flavone-8-Acetic Acid and Derivatives in the New Century. *Molecules* 2021, Vol. 26, Page 4228, 26(14), 4228. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES26144228>
- Golub, A. G., Bdzhola, V. G., Ostrynska, O. V., Kyshenia, I. V., Sapelkin, V. M., Prykhod'Ko, A. O., Kukhareno, O. P., & Yarmoluk, S. M. (2013). Discovery and characterization of synthetic 4'-hydroxyflavones—New CK2 inhibitors from flavone family. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21(21), 6681–6689. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.08.013>
- Gouveia, S. C., & Castilho, P. C. (2010). Characterization of phenolic compounds in *Helichrysum melaleucum* by high-performance liquid chromatography with on-line ultraviolet and mass spectrometry detection. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 24(13), 1851–1868. <https://doi.org/10.1002/rcm.4585>
- Grayer, R. J., & Veitch, N. C. (1998). An 8-hydroxylated external flavone and its 8-O-glucoside from *Becium grandiflorum*. *Phytochemistry*, 47(5), 779–782. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(97\)00626-2](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(97)00626-2)
- green chemistry — European Environment Agency. (n.d.). Retrieved January 4, 2024, from <https://www.eea.europa.eu/help/glossary/eea-glossary/green-chemistry>
- Grigalius, I., & Petrikaite, V. (2017). Relationship between Antioxidant and Anticancer Activity of Trihydroxyflavones. *Molecules* 2017, Vol. 22, Page 2169, 22(12), 2169. <https://doi.org/10.3390/molecules22122169>
- Haque, I., & Wood, J. L. (1967). The infra-red spectra of pyridine-halogen complexes. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy*, 23(4), 959–967. [https://doi.org/10.1016/0584-8539\(67\)80021-7](https://doi.org/10.1016/0584-8539(67)80021-7)

- Harborne, J. B. (1994). *The Flavonoids: advances in research since 1986* (J. B. Harborne, Ed.; 1st ed.). Chapman & Hall.
- Hasani, M., & Shamsipur, M. (2004). Interaction of iodine with hexaaza-18-crown-6 and tetraaza-14-crown-4 in chloroform solution. *Journal of Inclusion Phenomena*, 48(3–4), 135–139. <https://doi.org/10.1023/b:jiph.0000022520.53138.f4>
- Hatti, K. S., Diwakar, L., Rao, G. V., Kush, A., & Reddy, G. C. (2009). Abyssinones and related flavonoids as potential steroidogenesis modulators. *Bioinformation*, 3(9), 399–402. <https://doi.org/10.6026/97320630003399>
- Havsteen, B. H. (2002). The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacology & Therapeutics*, 96(2–3), 67–202. [https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(02\)00298-X](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(02)00298-X)
- Hayashi, Y. (2016). Pot economy and one-pot synthesis. *Chemical Science*, 7(2), 866–880. <https://doi.org/10.1039/c5sc02913a>
- Heck, R., Anjos, T., Giehl, M. R., Schumacher, R. F., & Godoi, B. (2021). Base-Catalyzed Synthesis of Flavones via Thiol-Assisted Sequential Demethylation/Cyclization of 1-(2-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-ones. *Beilstein Archives 2021:58*, 2021(1), 58. <https://doi.org/10.3762/BXIV.2021.58.V1>
- Heim, K. E., Tagliaferro, A. R., & Bobilya, D. J. (2002). Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 13(10), 572–584. [https://doi.org/10.1016/S0955-2863\(02\)00208-5](https://doi.org/10.1016/S0955-2863(02)00208-5)
- Henderson, R. K., Hill, A. P., Redman, A. M., & Sneddon, H. F. (2015). Development of GSK's acid and base selection guides. *Green Chemistry*, 17(2), 945–949. <https://doi.org/10.1039/c4gc01481b>
- Henderson, R. K., Jiménez-González, C., Constable, D. J. C., Alston, S. R., Inglis, G. G. A., Fisher, G., Sherwood, J., Binks, S. P., & Curzons, A. D. (2011). Expanding GSK's solvent selection guide – embedding sustainability into solvent selection starting at medicinal chemistry. *Green Chemistry*, 13(4), 854–862. <https://doi.org/10.1039/c0gc00918k>

- Hidalgo, A. Y., Velasco, M., Sánchez-Lara, E., Gómez-Rivera, A., Vilchis-Reyes, M. A., Alvarado, C., Herrera-Ruiz, M., López-Rodríguez, R., Romero-Ceronio, N., & Lobato-García, C. E. (2021). Synthesis, crystal structures, and molecular properties of three nitro-substituted chalcones. *Crystals*, *11*(12). <https://doi.org/10.3390/cryst11121589>
- Hofmann, J., Spatz, P., Walther, R., Gutmann, M., Maurice, T., & Decker, M. (2022). Synthesis and Biological Evaluation of Flavonoid-Cinnamic Acid Amide Hybrids with Distinct Activity against Neurodegeneration in Vitro and in Vivo. *Chemistry – A European Journal*, *28*(39), e202200786. <https://doi.org/10.1002/chem.202200786>
- Hopkins, H. P., Jahagirdar, D. V., & Windler, F. J. (1978). Molecular complexes in solutions containing macrocyclic polyethers and iodine. *Journal of Physical Chemistry*, *82*(11), 1254–1257. <https://doi.org/10.1021/j100500a012>
- Hou, D. X., & Kumamoto, T. (2010). Flavonoids as Protein Kinase Inhibitors for Cancer Chemoprevention: Direct Binding and Molecular Modeling. *Antioxidants & Redox Signaling*, *13*(5), 691–719. <https://doi.org/10.1089/ars.2009.2816>
- Jiménez-Gonzalez, C., Curzons, A. D., Constable, D. J. C., & Cunningham, V. L. (2004). Expanding GSK's Solvent Selection Guide - Application of life cycle assessment to enhance solvent selections. *Clean Technologies and Environmental Policy*, *7*(1), 42–50. <https://doi.org/10.1007/s10098-004-0245-z>
- Johnson, I. T., Williamson, A. N. G., & Musk, D. S. R. R. (1994). Anticarcinogenic Factors in Plant Foods: A New Class of Nutrients? *Nutrition Research Reviews*, *7*(1), 175–204. <https://doi.org/10.1079/NRR19940011>
- Kaiho, T. (2014). Iodine Chemistry and Applications. In *Iodine Chemistry and Applications* (Vol. 9781118466292). Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1002/9781118909911>
- Kakati, D., & Sarma, J. C. (2011). Microwave assisted solvent free synthesis of 1,3-diphenylpropanones. *Chemistry Central Journal*, *5*(1), 1–5. <https://doi.org/10.1186/1752-153X-5-8>
- Kalinin, A. V., Da Silva, A. J. M., Lopes, C. C., Lopes, R. S. C., & Snieckus, V. (1998). Directed ortho metalation - cross coupling links. Carbonyl condensation of

- the Baker-Benkataraman rearrangement. Regiospecific route to substituted 4-hydroxycoumarins. *Tetrahedron Letters*, 39(28), 4995–4998. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)00977-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)00977-0)
- Kariagina, A., & Doseff, A. I. (2022). Anti-Inflammatory Mechanisms of Dietary Flavones: Tapping into Nature to Control Chronic Inflammation in Obesity and Cancer. *International Journal of Molecular Sciences* 2022, Vol. 23, Page 15753, 23(24), 15753. <https://doi.org/10.3390/ijms232415753>
- Knekt, P., Järvinen, R., Seppänen, R., Heliövaara, M., Teppo, L., Pukkala, E., & Aromaa, A. (1997). Dietary Flavonoids and the Risk of Lung Cancer and Other Malignant Neoplasms. *American Journal of Epidemiology*, 146(3), 223–230. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009257>
- Kostanecki, S. V., Levi, R., & Tambor, J. (1899). Synthese des 2-Oxyflavons. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 32(1), 326–332. <https://doi.org/10.1002/CBER.18990320155>
- Kshatriya, R., Jejurkar, V. P., & Saha, S. (2018). In memory of Prof. Venkataraman: Recent advances in the synthetic methodologies of flavones. *Tetrahedron*, 74(8), 811–833. <https://doi.org/10.1016/J.TET.2017.12.052>
- Labbe, P., Goaller, R. Le, Handel, H., Pierre, G., & Pierre, J. L. (1982). Etude electrochimique de l'iode et du brome en presence de cryptands. *Electrochimica Acta*, 27(2), 257–261. [https://doi.org/10.1016/0013-4686\(82\)80012-1](https://doi.org/10.1016/0013-4686(82)80012-1)
- Lahyani, A., & Trabelsi, M. (2016). Ultrasonic-assisted synthesis of flavones by oxidative cyclization of 2'-hydroxychalcones using iodine monochloride. *Ultrasonics Sonochemistry*, 31, 626–630. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2016.02.018>
- Larsen, C., Lundberg, P., Tang, S., Råfols-Ribé, J., Sandström, A., Mattias Lindh, E., Wang, J., & Edman, L. (2021). A tool for identifying green solvents for printed electronics. *Nature Communications* 2021 12:1, 12(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24761-x>
- Laurence, C., Graton, J., Berthelot, M., & El Ghomari, M. J. (2011). The Diiodine Basicity Scale: Toward a General Halogen-Bond Basicity Scale. *Chemistry – A*

- European Journal*, 17(37), 10431–10444.  
<https://doi.org/10.1002/chem.201101071>
- Li, J., Zhou, A., Zhang, W., Wang, X., & Li, N. (2023). Synthesis of flavones via the Stork–Danheiser reaction. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 21(30), 6124–6128. <https://doi.org/10.1039/D3OB00749A>
- Li, Y. C., Zhang, J. M., Dong, L. T., & Yan, M. (2006). Imino Diels-Alder Reaction Catalyzed by Iodine: Efficient Synthesis of Tetrahydroquinolines. *Chinese Journal of Chemistry*, 24(7), 929–932. <https://doi.org/10.1002/cjoc.200690176>
- Looker, J. H., & Holm, M. J. (1959). A New Procedure for the Dehydrogenation of Flavanones with N-Bromosuccinimide. *Journal of Organic Chemistry*, 24(4), 567–568. <https://doi.org/10.1021/jo01086a609>
- López Luengo, M. T. (2002). Flavonoides. *Offarm*, 21(4), 108–113. <http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-flavonoides-13028951>
- Lorette, N. B., Gage, T. B., & Wender, S. H. (1951). The use of n-bromosuccinimide and pyridinium bromide perbromide in the conversion of flavanones into flavones. *Journal of Organic Chemistry*, 16(6), 930–933. <https://doi.org/10.1021/jo01146a016>
- Lu, Y., & Yeap Foo, L. (2002). Polyphenolics of Salvia—a review. *Phytochemistry*, 59(2), 117–140. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(01\)00415-0](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(01)00415-0)
- Lv, X. H., Liu, H., Ren, Z. L., Wang, W., Tang, F., & Cao, H. Q. (2019). Design, synthesis and biological evaluation of novel flavone Mannich base derivatives as potential antibacterial agents. *Molecular Diversity*, 23(2), 299–306. <https://doi.org/10.1007/s11030-018-9873-9>
- Ma, M. L., Li, M., Gou, J. J., Ruan, T. Y., Jin, H. S., Zhang, L. H., Wu, L. C., Li, X. Y., Hu, Y. H., Wen, K., & Zhao, Z. (2014). Design, synthesis and biological activity of flavonoid derivatives as selective agonists for neuromedin U 2 receptor. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 22(21), 6117–6123. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.08.038>
- Ma, X., & Zhang, W. (2022). Recent developments in one-pot stepwise synthesis (OPSS) of small molecules. *IScience*, 25(9), 105005. <https://doi.org/10.1016/J.ISCI.2022.105005>

- Mahal, H. S., & Venkataraman, K. (1933). A Synthesis of Flavones at Room Temperature. *Current Science*, 2(6), 214–215. <https://www.jstor.org/stable/24203459>
- Mahal, H. S., & Venkataraman, K. (1934). 387. Synthetical experiments in the chromone group. Part XIV. The action of sodamide on 1-acyloxy-2-acetonaphthones. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 0, 1767–1769. <https://doi.org/10.1039/jr9340001767>
- Martínez-Flórez, S., González-Gallego, J., Culebras, J. M., Tuñón, M. J., & Jesús Tuñón, M. (2002). Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes Correspondencia. *Nutr. Hosp*, 6, 271–278.
- McMurry, J. (2008). *QUÍMICA ORGÁNICA* (Sergio R. Cervantes González & S. A. de C. V. Cengage Learning Editores, Eds.; 7th ed.). Thomson/Brooks/Cole.
- Moon, B. H., Lee, Y., Ahn, J. H., & Lim, Y. (2006). Complete assignment of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR data of dihydroxyflavone derivatives. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 44(1), 99–101. <https://doi.org/10.1002/MRC.1725>
- Mphahlele, M. J. (2009). Molecular Iodine—An Expedient Reagent for Oxidative Aromatization Reactions of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Cyclic Compounds. *Molecules*, 14(12), 5308. <https://doi.org/10.3390/molecules14125308>
- Naik, M. M., Tilve, S. G., & Kamat, V. P. (2014). Pyrrolidine and iodine catalyzed domino aldol-Michael-dehydrogenative synthesis of flavones. *Tetrahedron Letters*, 55(22), 3340–3343. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.04.051>
- Nguyen, K. V., Ho, D. V., Le, N. T., Van Phan, K., Heinämäki, J., Raal, A., & Nguyen, H. T. (2020). Flavonoids and alkaloids from the rhizomes of *Zephyranthes ajax* Hort. and their cytotoxicity. *Scientific Reports* 2020 10:1, 10(1), 1–6. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78785-2>
- Nordström, C. G., & Swain, T. (1956). The flavonoid glycosides of *Dahlia variabilis*. II. Glycosides of yellow varieties “Pius IX” and “Coton.” *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 60(2), 329–344. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(56\)90435-0](https://doi.org/10.1016/0003-9861(56)90435-0)
- Ohno, S., Shinoda, S., Toyoshima, S., Nakazawa, H., Makino, T., & Nakajin, S. (2002). Effects of flavonoid phytochemicals on cortisol production and on

- activities of steroidogenic enzymes in human adrenocortical H295R cells. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 80(3), 355–363. [https://doi.org/10.1016/S0960-0760\(02\)00021-3](https://doi.org/10.1016/S0960-0760(02)00021-3)
- Oyamada, T. (1935). A new general method for the synthesis of the derivatives of flavonol. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 10(5), 182–186. <https://doi.org/10.1246/bcsj.10.182>
- Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of Nutritional Science*, 5, e47. <https://doi.org/10.1017/jns.2016.41>
- Parikh, A., Parikh, H., & Parikh, K. (2006). Kostanecki-Robinson Reaction. In *Name Reactions in Organic Synthesis: Vol. Part II* (pp. 562–565). Foundation Books. <https://doi.org/10.1017/UPO9788175968295.157>
- Prat, D., Pardigon, O., Flemming, H. W., Letestu, S., Ducandas, V., Isnard, P., Guntrum, E., Senac, T., Ruisseau, S., Cruciani, P., & Hosek, P. (2013). Sanofi's Solvent Selection Guide: A Step Toward More Sustainable Processes. *Organic Process Research and Development*, 17(12), 1517–1525. <https://doi.org/10.1021/op4002565>
- Prat, D., Wells, A., Hayler, J., Sneddon, H., McElroy, C. R., Abou-Shehada, S., & Dunn, P. J. (2015a). CHEM21 selection guide of classical- and less classical-solvents. *Green Chemistry*, 18(1), 288–296. <https://doi.org/10.1039/c5gc01008j>
- Prat, D., Wells, A., Hayler, J., Sneddon, H., McElroy, C. R., Abou-Shehada, S., & Dunn, P. J. (2015b). Correction: CHEM21 selection guide of classical- and less classical-solvents. *Green Chemistry*, 17(10), 4848–4848. <https://doi.org/10.1039/c5gc90049b>
- Pratesi, G., Manzotti, C., Tortoreto, M., Audisio, R. A., & Zimino, F. (1991). Differential efficacy of flavone acetic acid against liver versus lung metastases in a human tumour xenograft. *British Journal of Cancer* 1991 63:1, 63(1), 71–74. <https://doi.org/10.1038/bjc.1991.15>
- Rocha, D. H. A., Vaz, P. A. A. M., Pinto, D. C. G. A., & Silva, A. M. S. (2019). Synthesis chalcones and their isomerization into flavanones and azaflavanones. *Methods and Protocols*, 2(3), 1–8. <https://doi.org/10.3390/mps2030070>

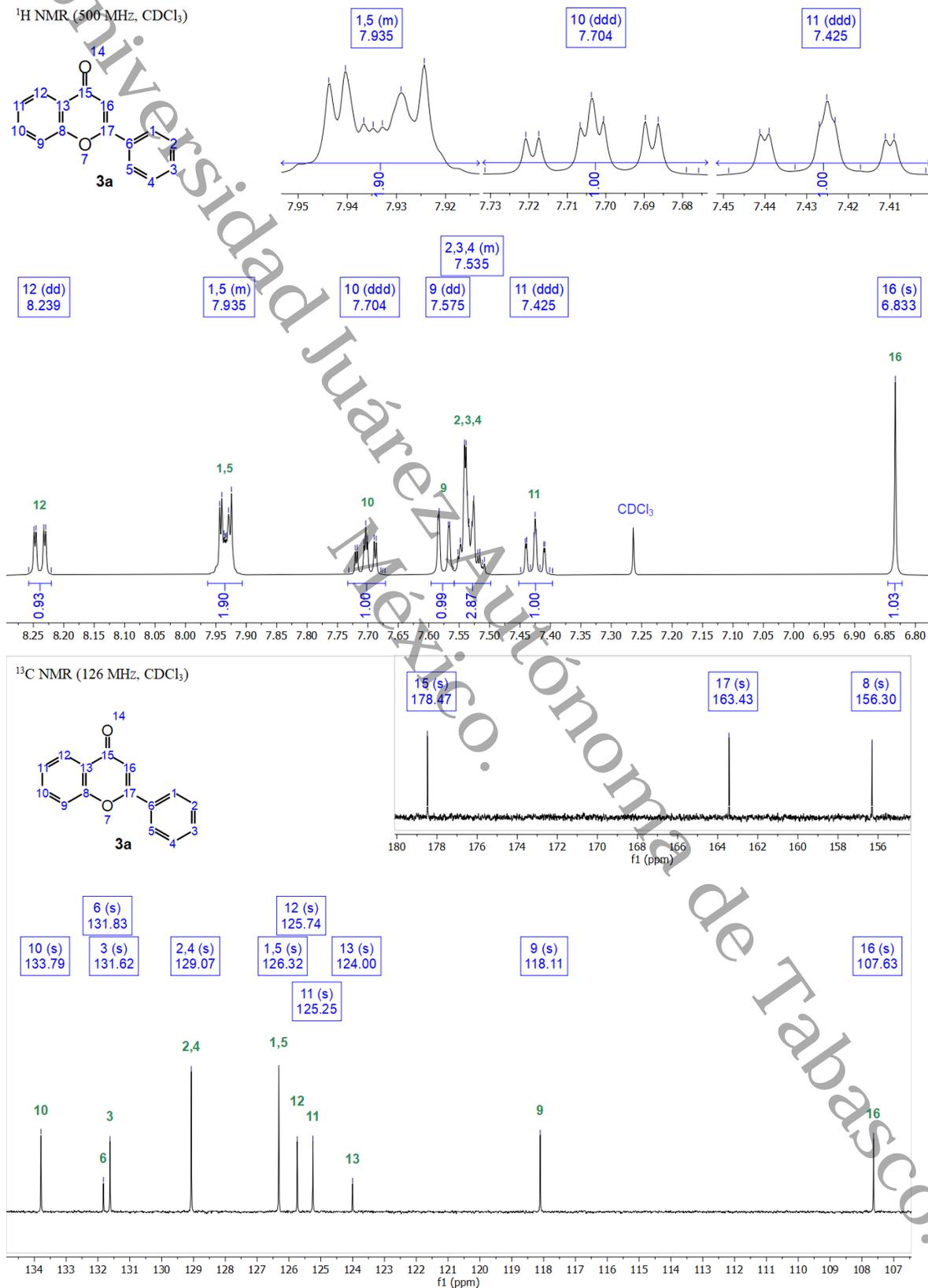
- Rusznayák, S., & Szent-Györgyi, A. (1936). Vitamin P: Flavonols as Vitamins. *Nature* 1936 138:3479, 138(3479), 27–27. <https://doi.org/10.1038/138027a0>
- Saccone, M., & Catalano, L. (2019). Halogen Bonding beyond Crystals in Materials Science. *Journal of Physical Chemistry B*, 123(44), 9281–9290. <https://doi.org/10.1021/acs.jpccb.9b07035>
- Sanderson, G. W. (1972). The Chemistry of Tea and Tea Manufacturing. *Recent Advances in Phytochemistry*, 5(C), 247–316. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-612405-7.50015-1>
- Sashidhara, K. V., Rosarah, J. N., & Kumar, A. (2009). Iodine-Catalyzed Mild and Efficient Method for the Synthesis of Chalcones. *Synthetic Communications®*, 39(13), 2288–2296. <https://doi.org/10.1080/00397910802654724>
- Sedlacek, H. H., Czech, J., Naik, R., Kaur, G., Worland, P., Losiewicz, M., Parker, B., Carlson, B., Smith, A., Senderowicz, A., & Sausville, E. (1996). Flavopiridol (L86 8275; NSC 649890), a new kinase inhibitor for tumor therapy. *International Journal of Oncology*, 9(6), 1143–1168. <https://doi.org/10.3892/ijo.9.6.1143>
- Sekizaki, H. (1988). ChemInform Abstract: Synthesis of 2-Benzylidene-3(2H)-benzofuran-3-ones (Aurones) by Oxidation of 2'-Hydroxychalcones with Mercury(II) Acetate. *ChemInform*, 19(35), no-no. <https://doi.org/10.1002/CHIN.198835155>
- Semnani, A., & Shamsipur, M. (1995). Spectrophotometric study of the complexation of iodine with 1,7-diaza-15-crown-5 in chloroform solution. *Journal of Inclusion Phenomena and Molecular Recognition in Chemistry*, 22(2), 99–105. <https://doi.org/10.1007/bf00707685>
- Singh, M., Kaur, M., Vyas, B., & Silakari, O. (2018). Design, synthesis and biological evaluation of 2-Phenyl-4H-chromen-4-one derivatives as polyfunctional compounds against Alzheimer's disease. *Medicinal Chemistry Research*, 27(2), 520–530. <https://doi.org/10.1007/s00044-017-2078-4>
- Singleton, V. L. (1981). Naturally Occurring Food Toxicants: Phenolic Substances of Plant Origin Common in Foods. *Advances in Food Research*, 27(C), 149–242. [https://doi.org/10.1016/S0065-2628\(08\)60299-2](https://doi.org/10.1016/S0065-2628(08)60299-2)

- So, F. v., Guthrie, N., Chambers, A. F., Moussa, M., & Carroll, K. K. (1996). Inhibition of human breast cancer cell proliferation and delay of mammary tumorigenesis by flavonoids and citrus juices. *Nutrition and Cancer*, 26(2), 167–181. <https://doi.org/10.1080/01635589609514473>
- Son, S. H., Cho, Y. Y., Yoo, H. S., Lee, S. J., Kim, Y. M., Jang, H. J., Kim, D. H., Shin, J. W., & Kim, N. J. (2021). Divergent synthesis of flavones and flavanones from 2'-hydroxydihydrochalcones via palladium(II)-catalyzed oxidative cyclization. *RSC Advances*, 11(23), 14000–14006. <https://doi.org/10.1039/D1RA01672E>
- Svirbely, J. L., & Szent-Györgyi, A. (1932). The chemical nature of vitamin C. *Biochemical Journal*, 26(3), 865–870. <https://doi.org/10.1042/bj0260865>
- Takahashi, A., Ohnishi, T., Takahashi, A., & Ohnishi, T. (2004). The Significance of the Study about the Biological Effects of Solar Ultraviolet Radiation using the Exposed Facility on the International Space Station. *Biological Sciences in Space*, 18(4), 255–260. <https://doi.org/10.2187/bss.18.255>
- Tassaing, T., Besnard, M., & Ya Rwood, J. (1997). Vibrational spectroscopic studies of the chemical dynamics in charge transfer complexes of the type iodine-pyridine 1. Experimental results. *Molecular Physics*, 92(2), 271–280. <https://doi.org/10.1080/002689797170464>
- Togo, H., & Iida, S. (2006). Synthetic use of molecular iodine for organic synthesis. *Synlett*, 2006(14), 2159–2175. <https://doi.org/10.1055/s-2006-950405>
- Tomás-Barberán, F. A., & Wollenweber, E. (1990). Flavonoid aglycones from the leaf surfaces of some Labiatae species. *Plant Systematics and Evolution*, 173(3/4), 109–118. <http://www.jstor.org/stable/23674477>
- Torres-Sauret, Q., Vilchis-Reyes, M. A., Martínez, R., Romero-Ceronio, N., Alarcon-Matus, E., Hernández-Abreu, O., Vázquez Cancino, R., & Alvarado Sánchez, C. (2022). Crossing borders: On-Water Synthesis of Flavanones. *ChemistrySelect*, 7(45), e202202567. <https://doi.org/10.1002/SLCT.202202567>
- Tsai, H. Y., Huang, Y. T., Kuo, C. L., Kuo, C. J., Hu, A., Chen, J. J., & Shih, T. L. (2021). A case study of the iodine-mediated cyclization of C2'-OH- and C2-OH-chalcones toward the synthesis of flavones: Reinvestigation of the mechanisms.

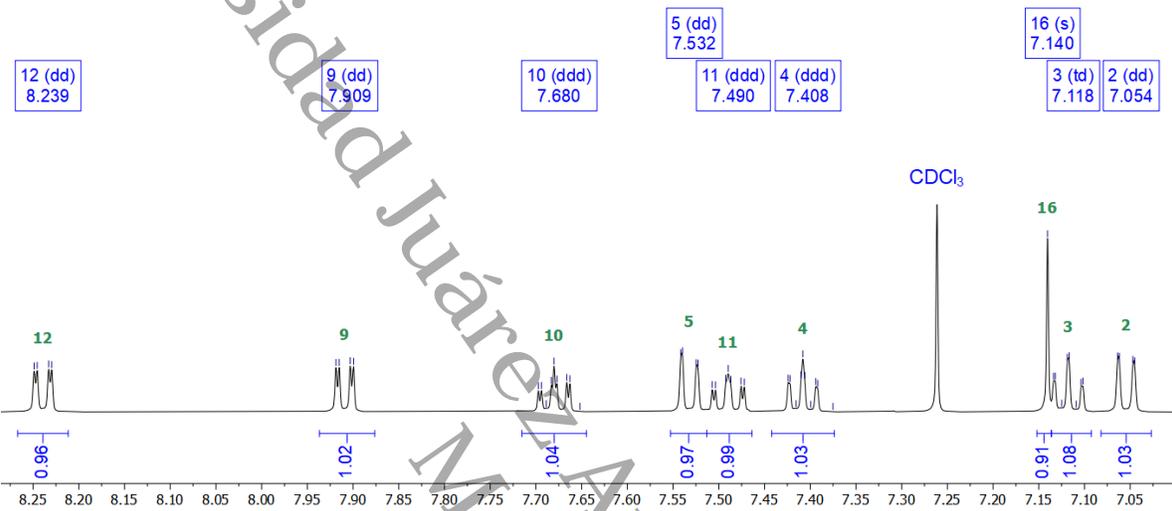
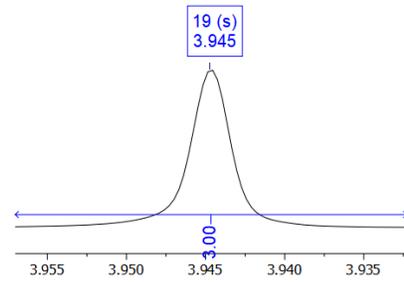
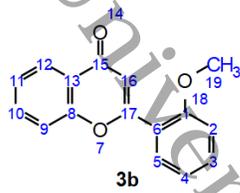
- Journal of the Chinese Chemical Society*, 68(7), 1334–1338.  
<https://doi.org/10.1002/jccs.202000482>
- v. Kostanecki, S., & Różycki, A. (1901). Ueber eine Bildungsweise von Chromonderivaten. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 34(1), 102–109. <https://doi.org/10.1002/CBER.19010340119>
- v. Kostanecki, S., & Schmidt, T. (1900). Ueber das 2.3'.4'-Trioxyflavon. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 33(1), 326–330. <https://doi.org/10.1002/CBER.19000330146>
- Vaino, A. R., & Szarek, W. A. (1995). Iodine in Methanol: A Simple Selective Method for the Cleavage of p-Methoxybenzyl Ethers. *Synlett*, 1995(11), 1157–1158. <https://doi.org/10.1055/s-1995-5213>
- Vaino, A. R., & Szarek, W. A. (1996). A mild and efficient method for the deprotection of tert-butyldimethylsilyl ethers using iodine in methanol. *Chemical Communications*, 20, 2351–2352. <https://doi.org/10.1039/cc9960002351>
- Van Aken, K., Strekowski, L., & Patiny, L. (2006). EcoScale, a semi-quantitative tool to select an organic preparation based on economical and ecological parameters. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2(3), 1. <https://doi.org/10.1186/1860-5397-2-3>
- Velázquez-Domínguez, J. (2022). Flavonoids as a New Pharmacological Tool. *Ann Infect Dis Prev Med*, 1(1), 1004. <http://meddocsonline.org/>
- Wade, L. G. (2011). *Química Orgánica Wade Volumen 2: Vol. Volumen 2* (Pearson, Ed.; 7th ed.). Pearson.
- Wang, H., & Zeng, J. (2009). Iodine-catalyzed efficient synthesis of chalcones by grinding under solvent-free conditions. *Canadian Journal of Chemistry*, 87(9), 1209–1212. <https://doi.org/10.1139/V09-106>
- Williams, C. A., Houlst, J. R. S., Harborne, J. B., Greenham, J., & Eagles, J. (1995). A biologically active lipophilic flavonol from *Tanacetum parthenium*. *Phytochemistry*, 38(1), 267–270. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(94\)00609-W](https://doi.org/10.1016/0031-9422(94)00609-W)
- Xie, Y., Yang, W., Tang, F., Chen, X., & Ren, L. (2014). Antibacterial Activities of Flavonoids: Structure-Activity Relationship and Mechanism. *Current Medicinal*

- Chemistry*, 22(1), 132–149.  
<https://doi.org/10.2174/0929867321666140916113443>
- Yao, N., Song, A., Wang, X., Dixon, S., & Lam, K. S. (2007). Synthesis of flavonoid analogues as scaffolds for natural product-based combinatorial libraries. *Journal of Combinatorial Chemistry*, 9(4), 668–676. <https://doi.org/10.1021/cc070009y>
- Yokoyama, T., Kosaka, Y., & Mizuguchi, M. (2015). Structural Insight into the Interactions between Death-Associated Protein Kinase 1 and Natural Flavonoids. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(18), 7400–7408. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00893>
- Yue, Y., Peng, J., Wang, D., Bian, Y., Sun, P., & Chen, C. (2017). Synthesis of 4H-Chromen-4-one Derivatives by Intramolecular Palladium-Catalyzed Acylation of Alkenyl Bromides with Aldehydes. *Journal of Organic Chemistry*, 82(10), 5481–5486. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b00640>
- Zaharko, D. S., Grieshaber, C. K., Plowman, J., & Craddock, J. C. (1986). Therapeutic and pharmacokinetic relationships of flavone acetic acid: an agent with activity against solid tumors. *Cancer Treatment Reports*, 70(12), 1415–1421. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3791254/>
- Zemplén, G., & Bognár, R. (1943). Umwandlung des Hesperetins in Diosmetin, des Hesperidins in Diosmin und des Isosakuranetins in Acacetin. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft (A and B Series)*, 76(5), 452–457. <https://doi.org/10.1002/cber.19430760503>
- Zhao, L., Yuan, X., Wang, J., Feng, Y., Ji, F., Li, Z., & Bian, J. (2019). A review on flavones targeting serine/threonine protein kinases for potential anticancer drugs. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 27(5), 677–685. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.01.027>

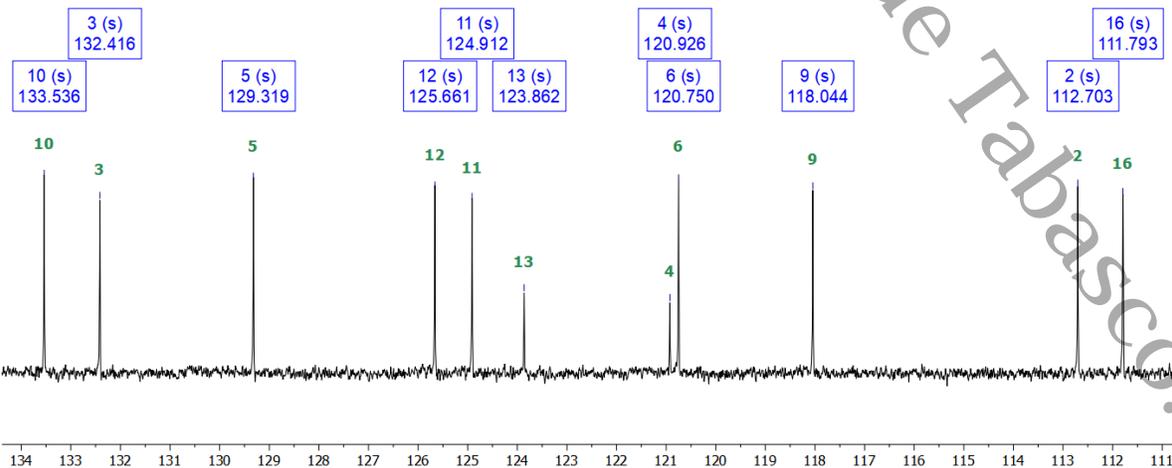
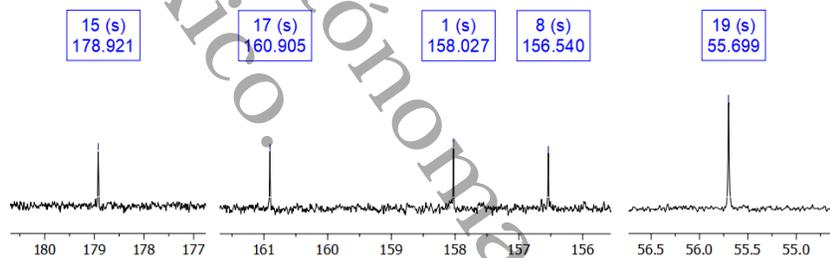
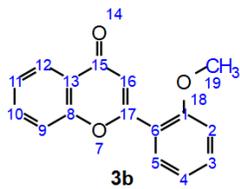
# Anexo 1. Espectros de RMN



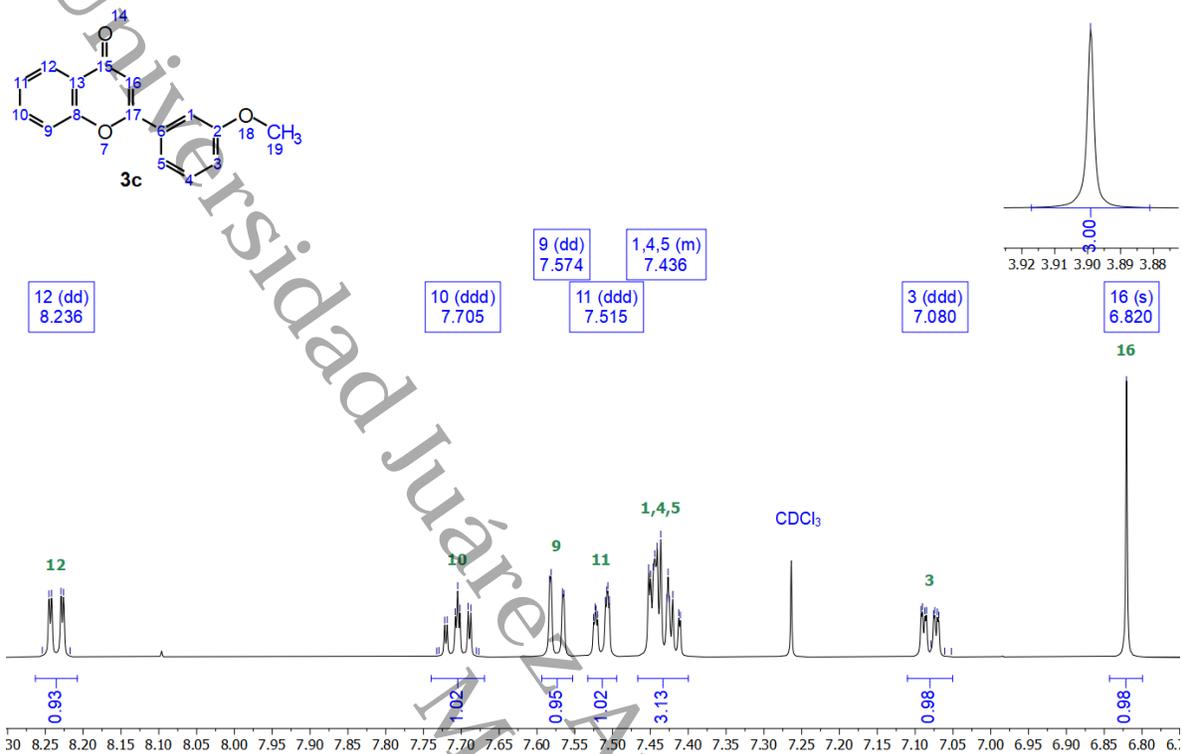
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



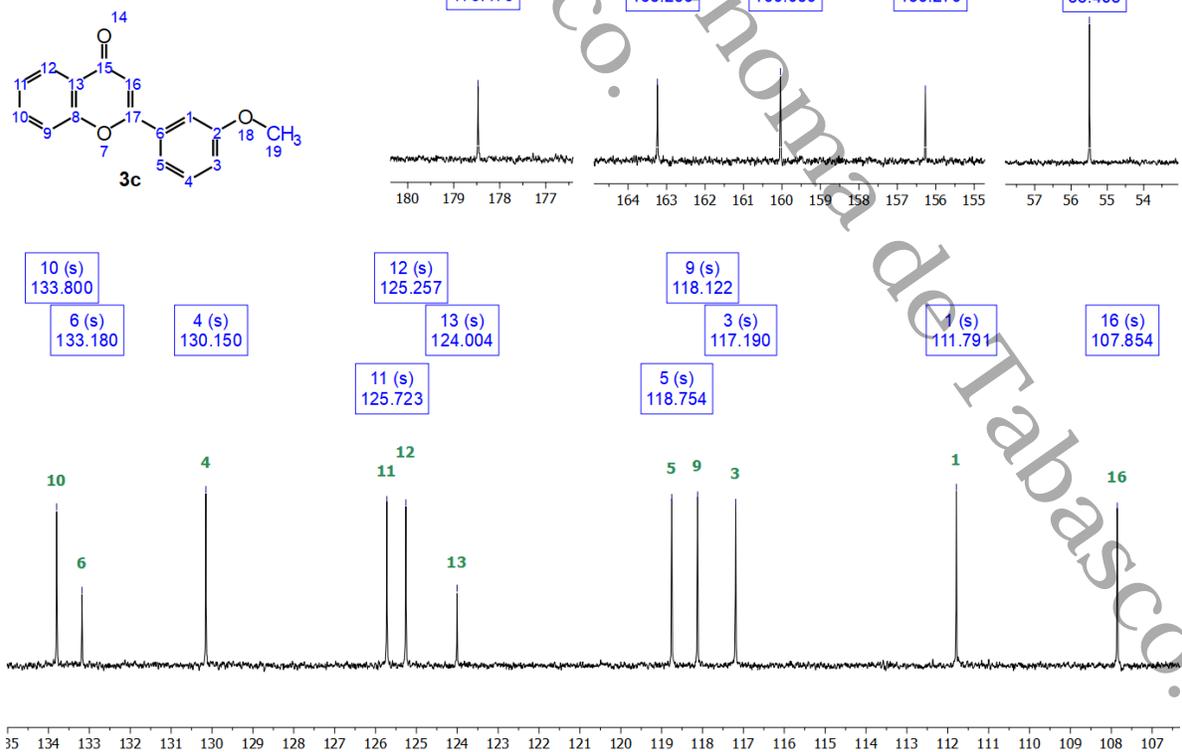
<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



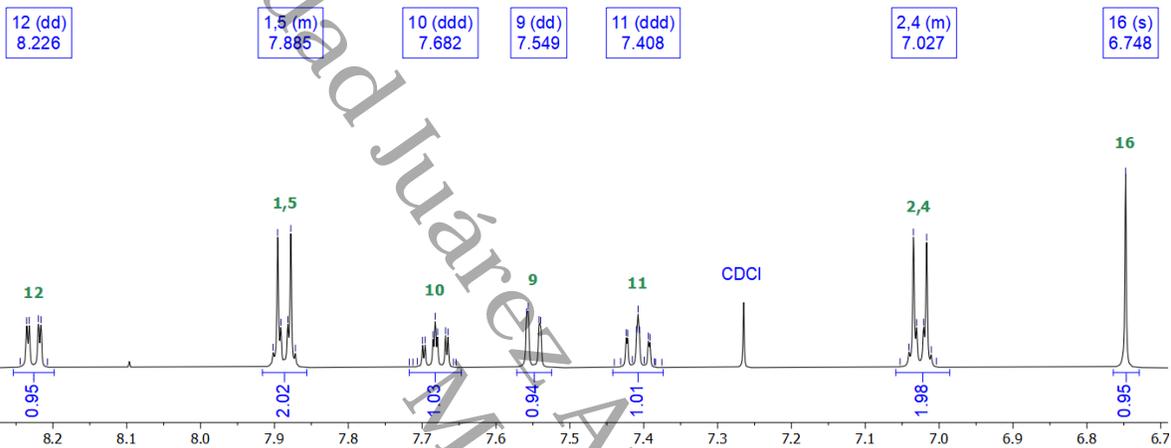
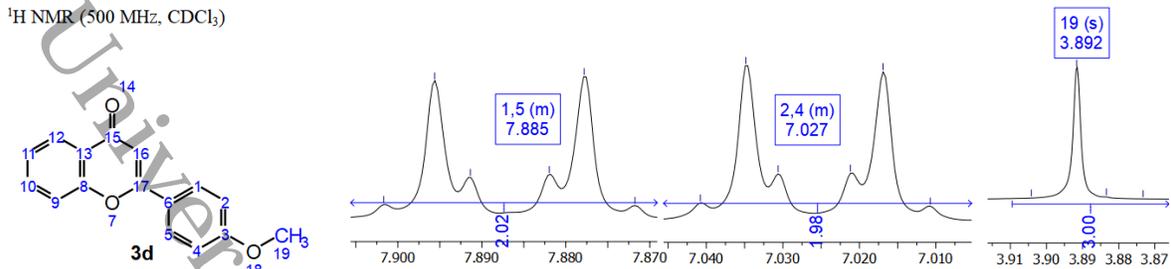
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



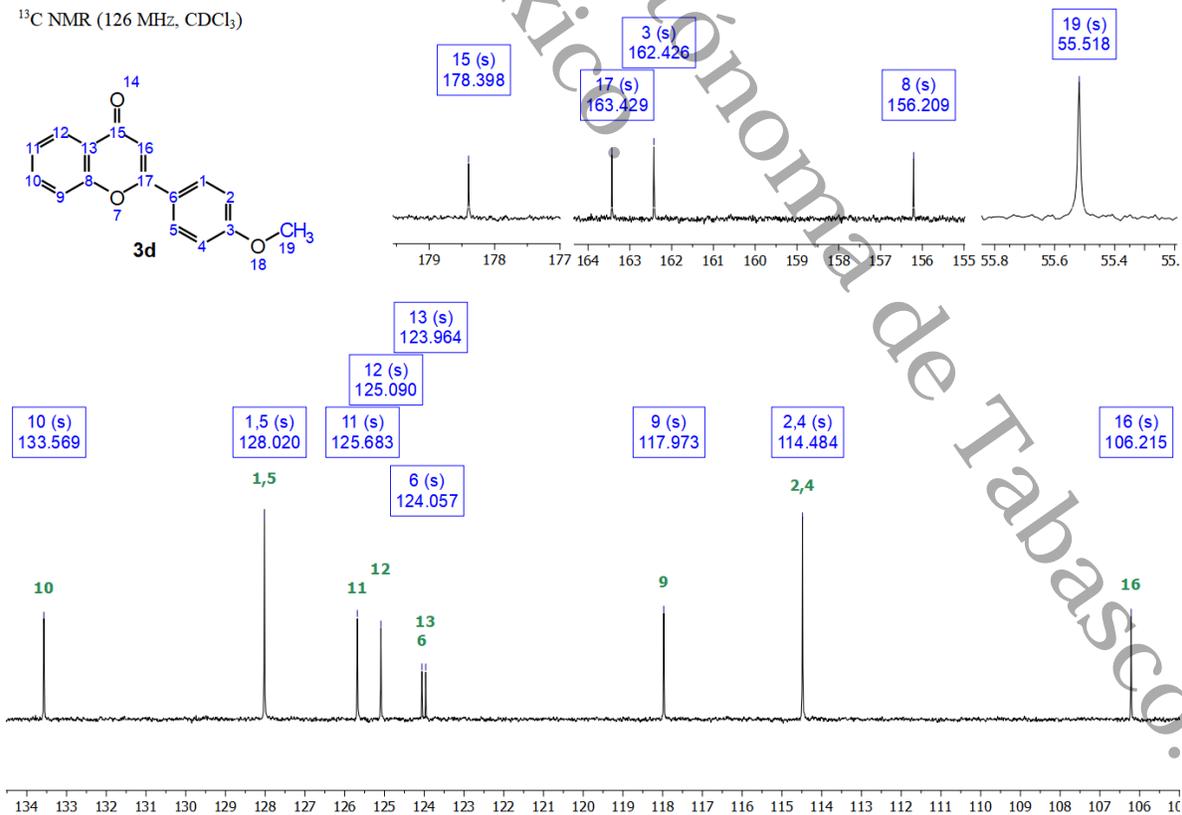
<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



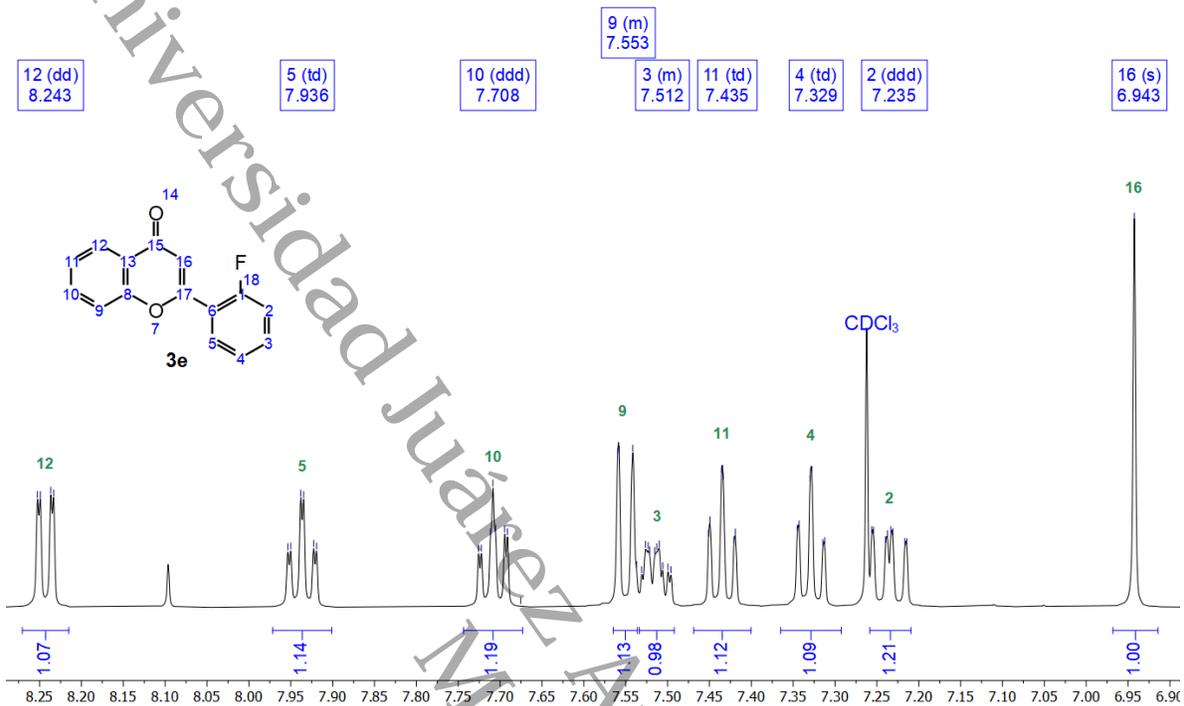
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



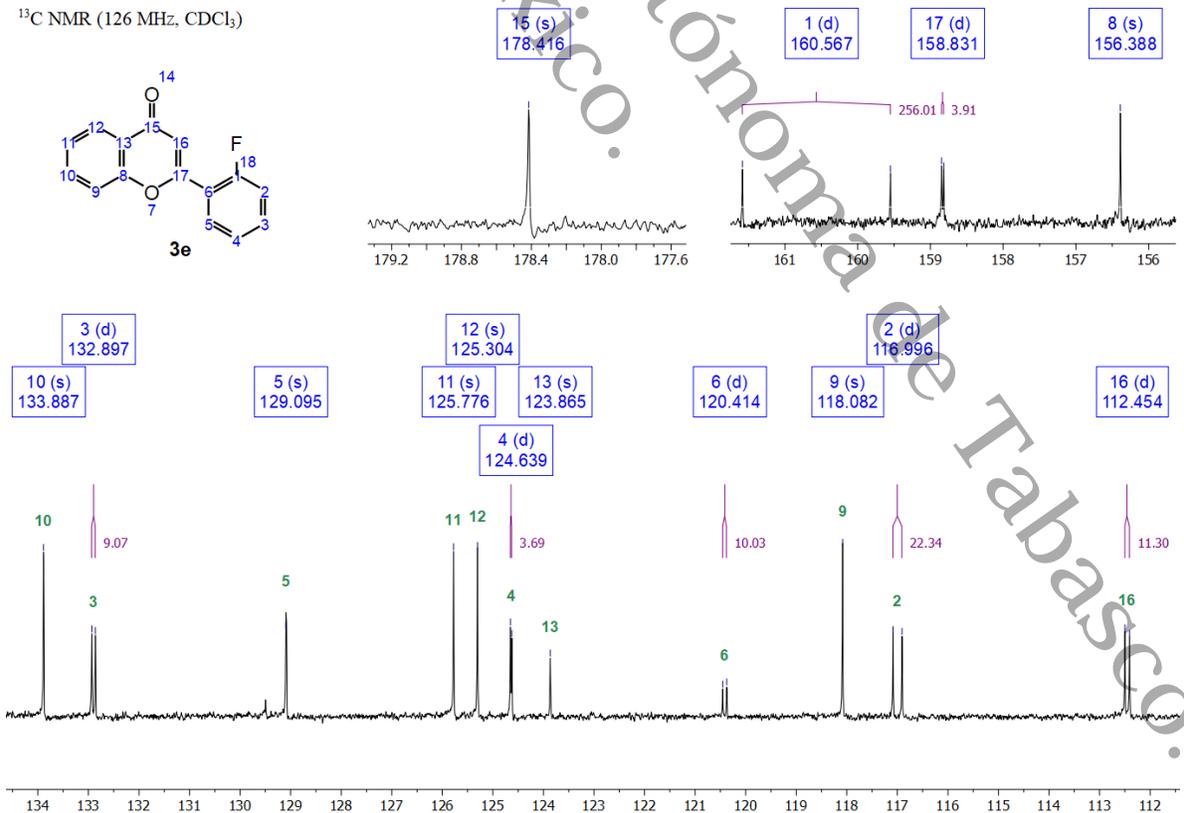
<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



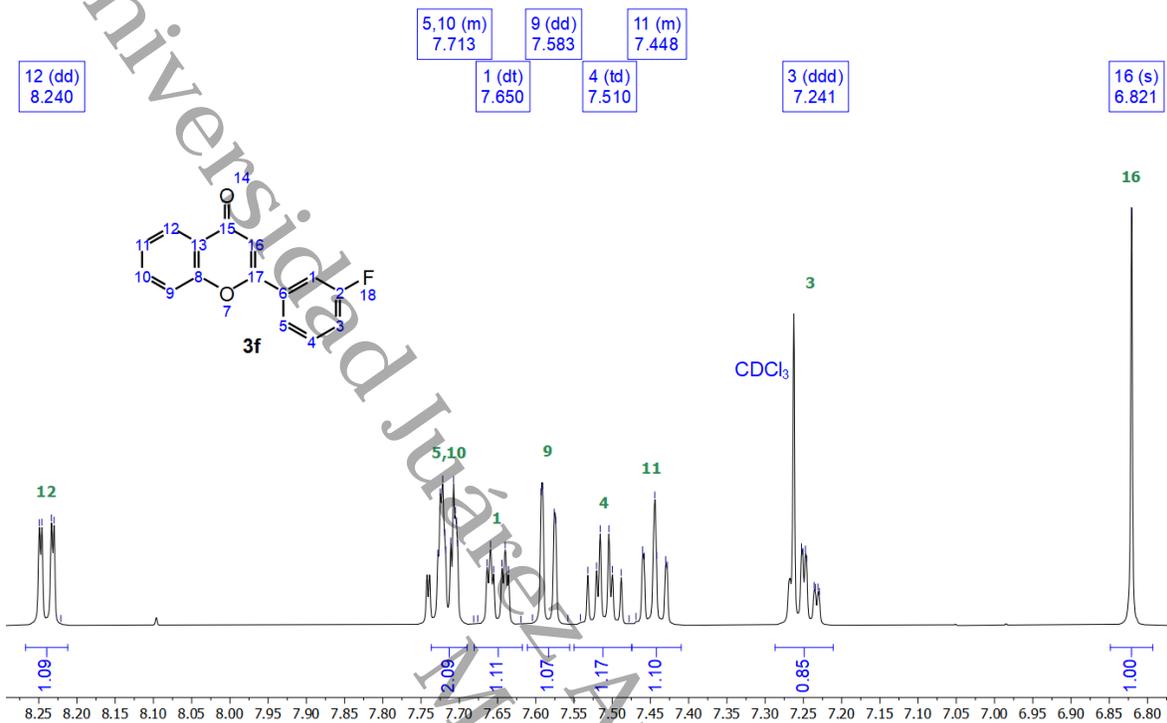
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



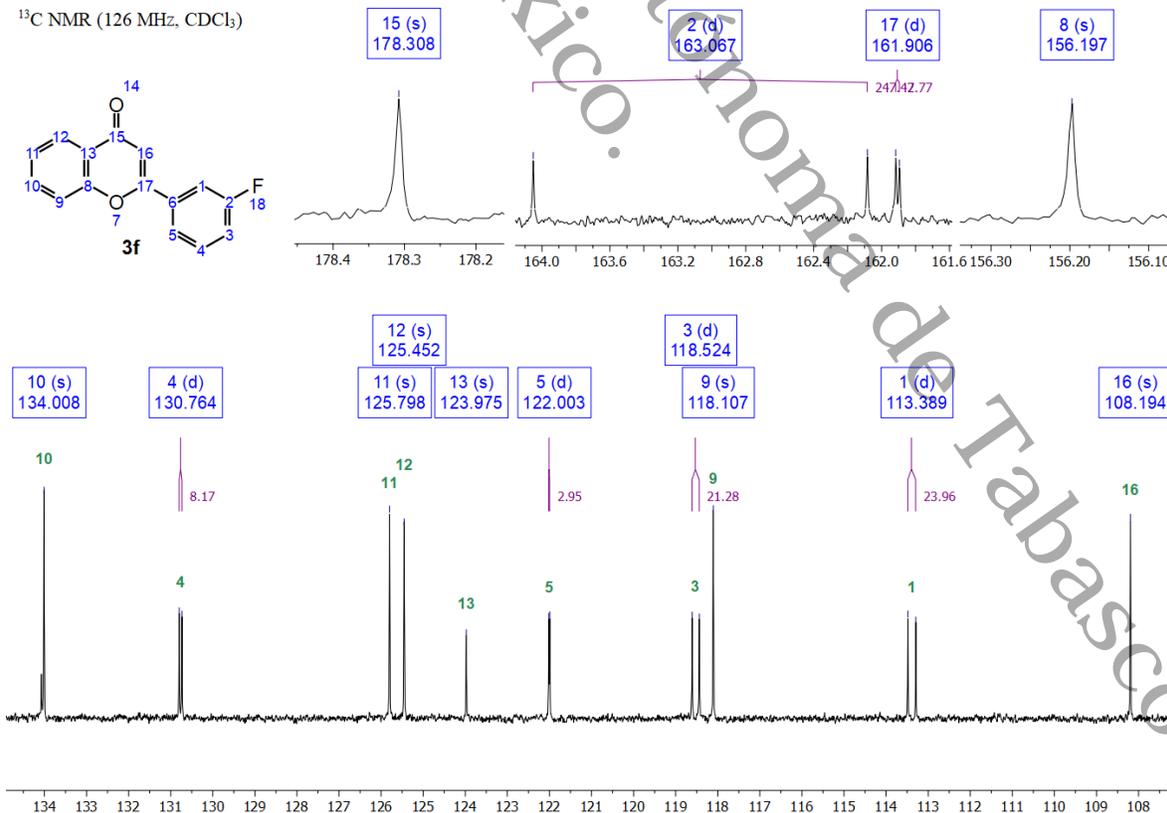
$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



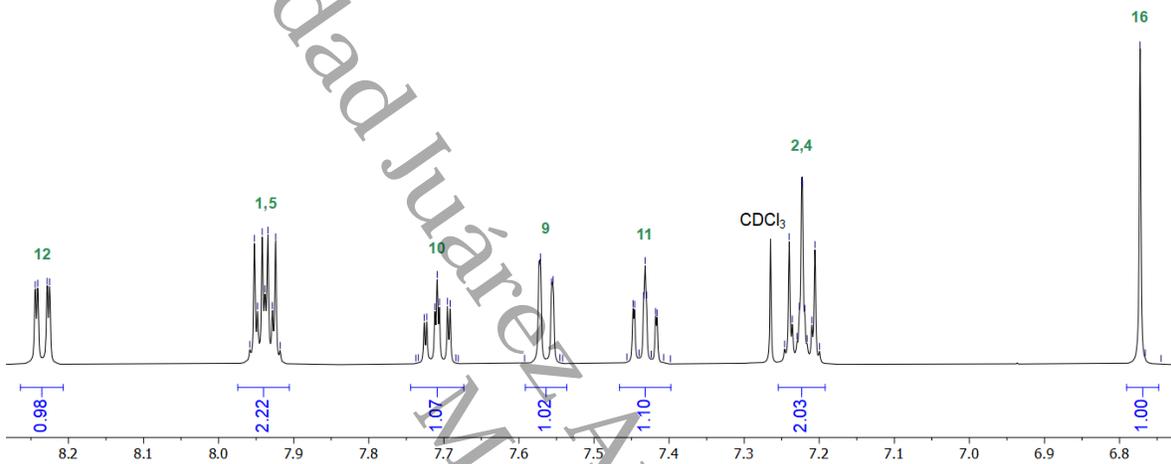
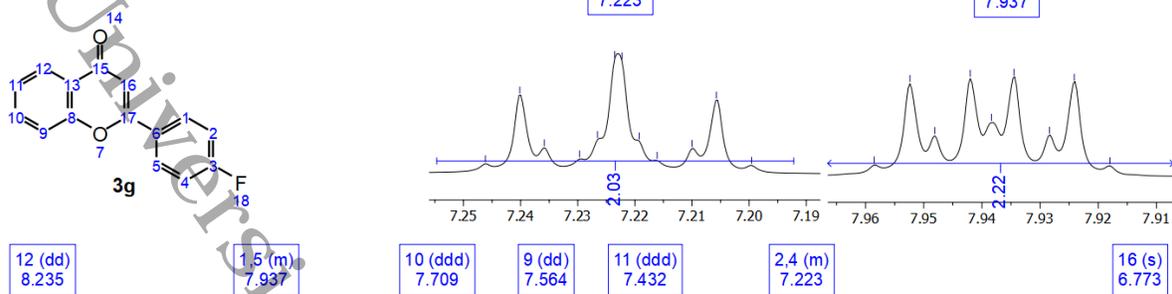
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



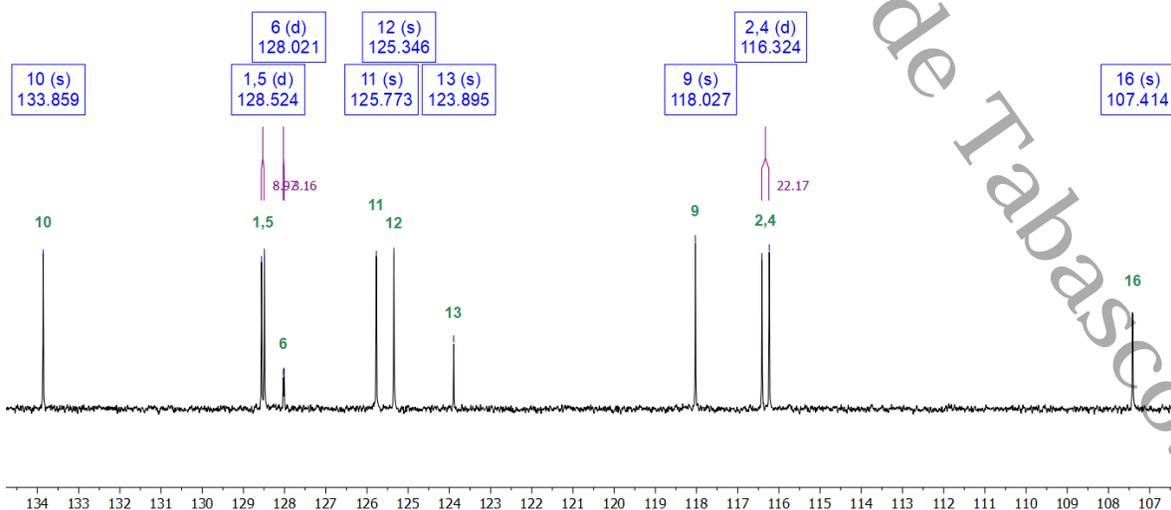
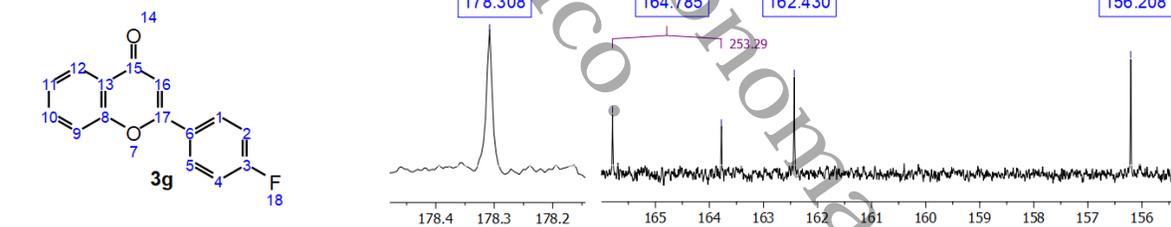
<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



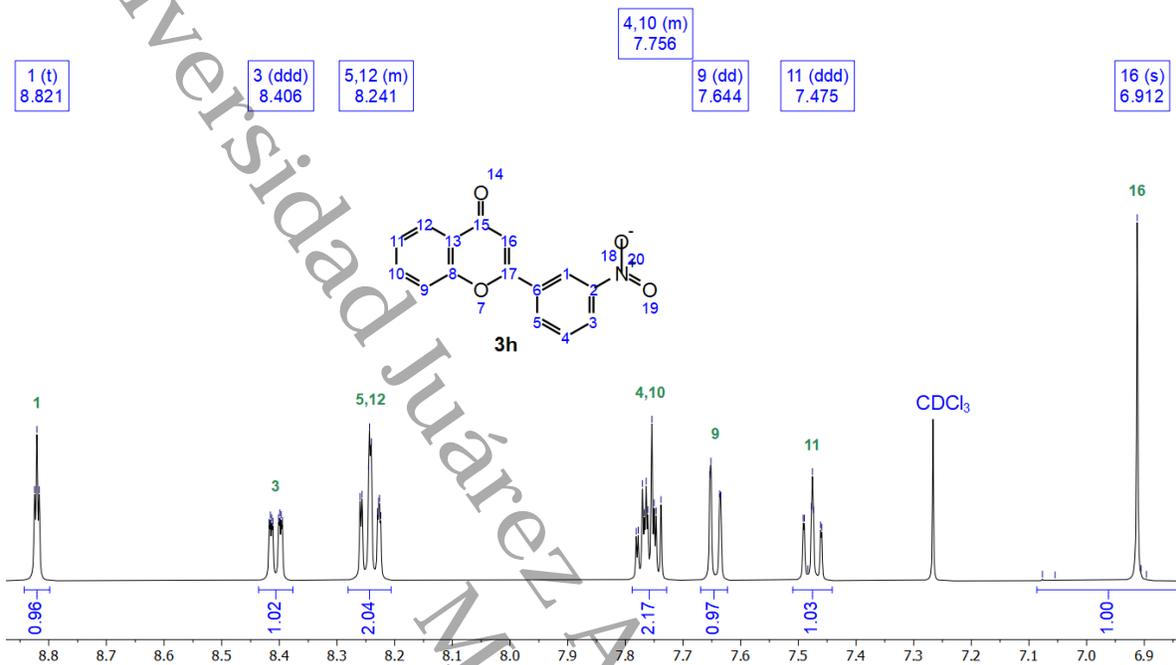
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



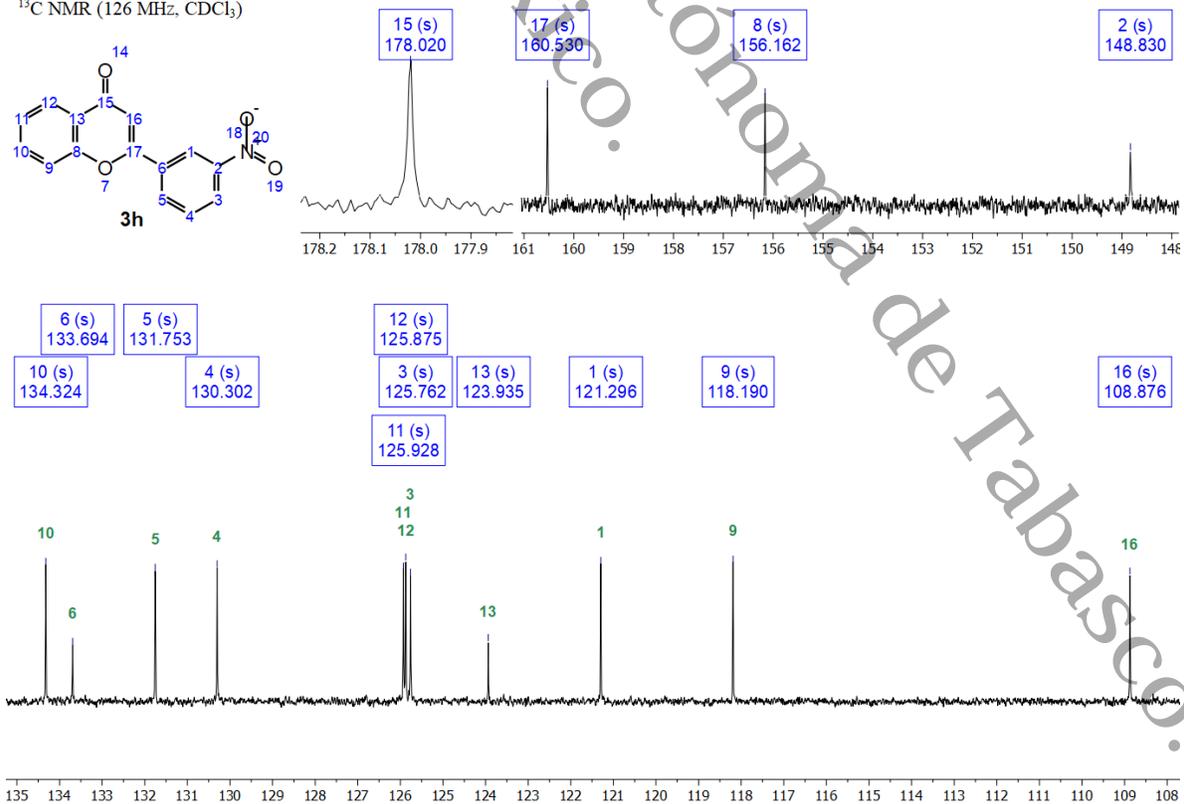
<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

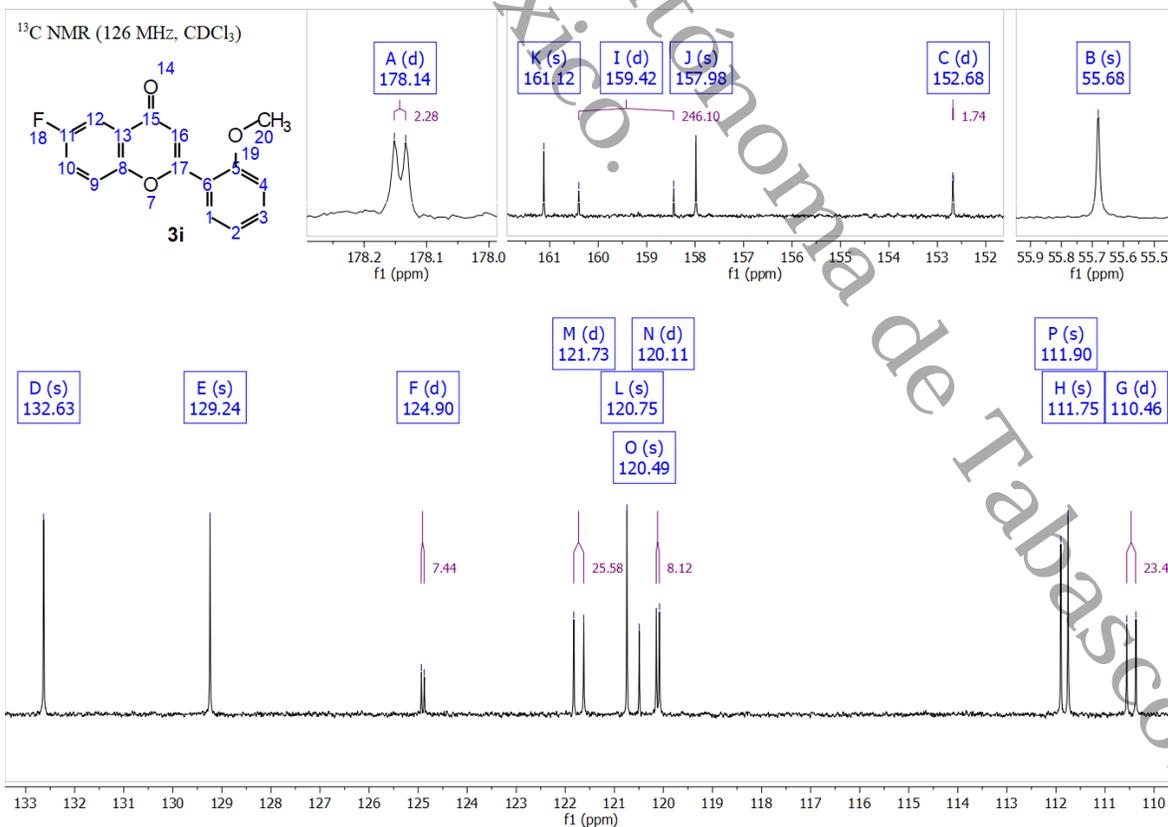
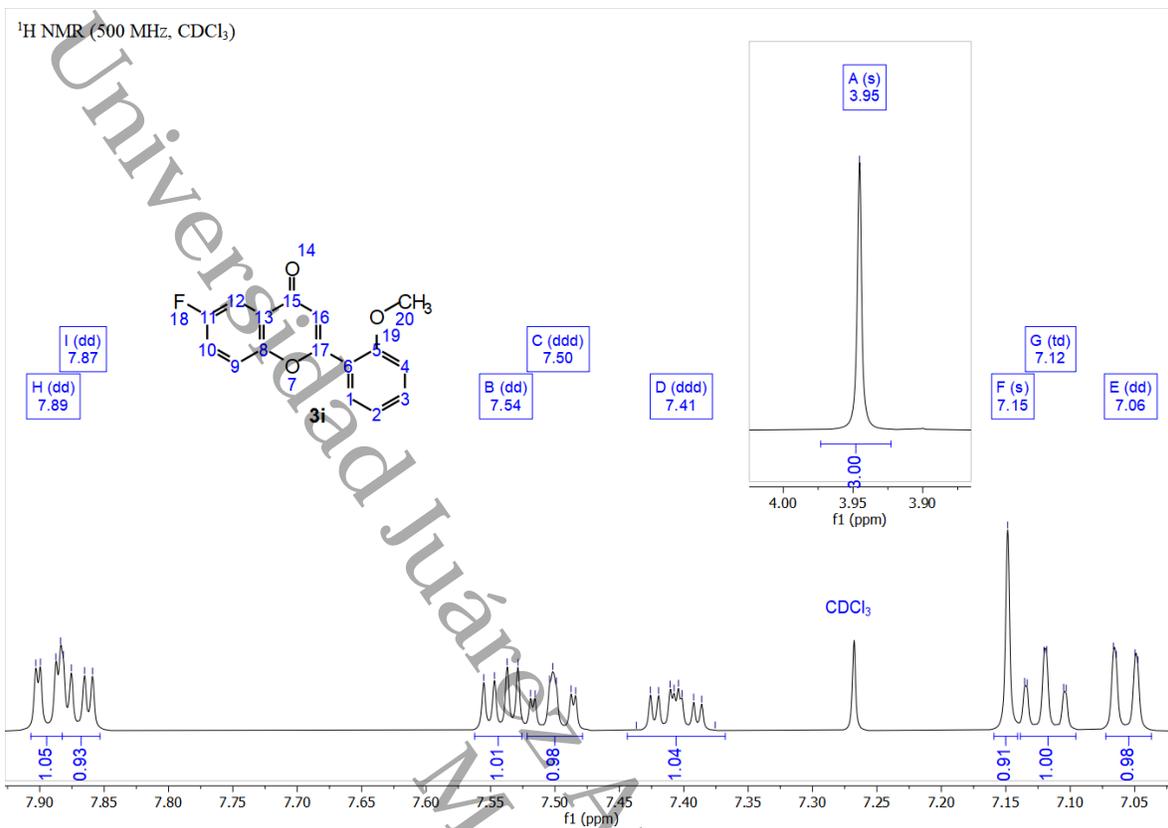


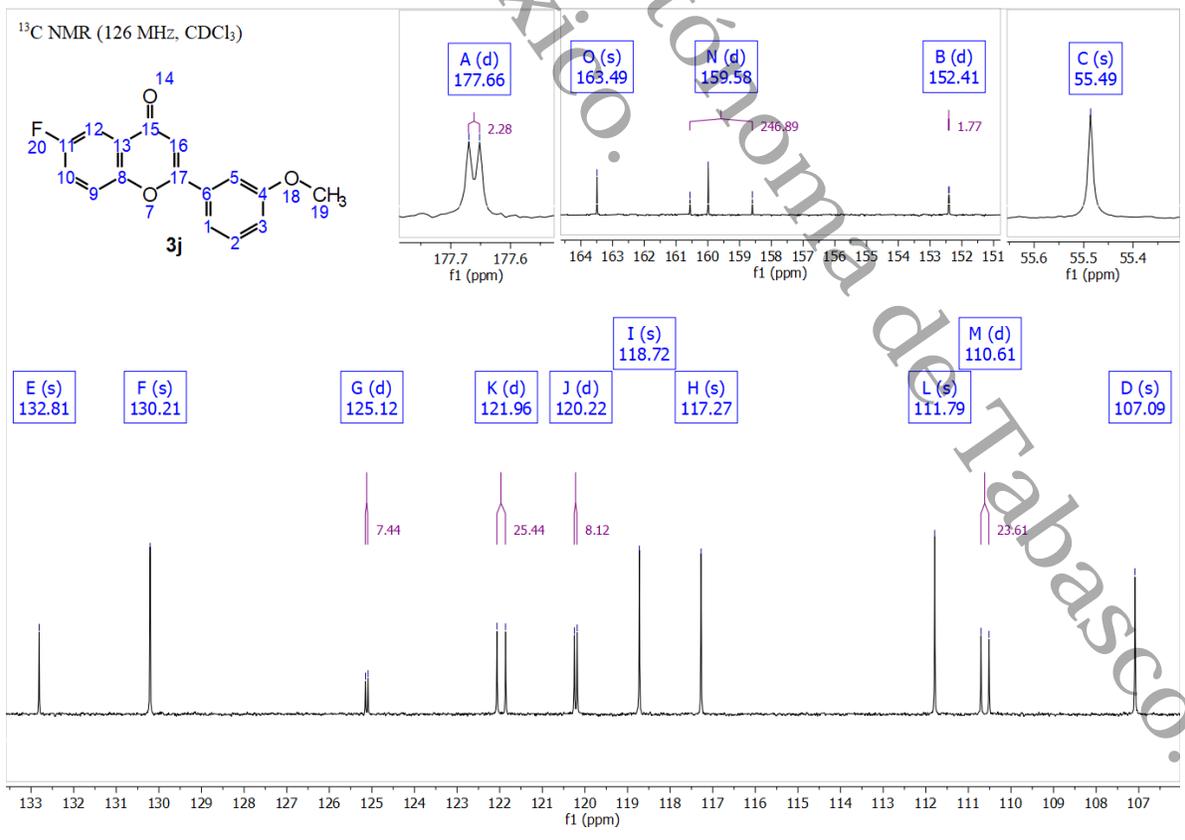
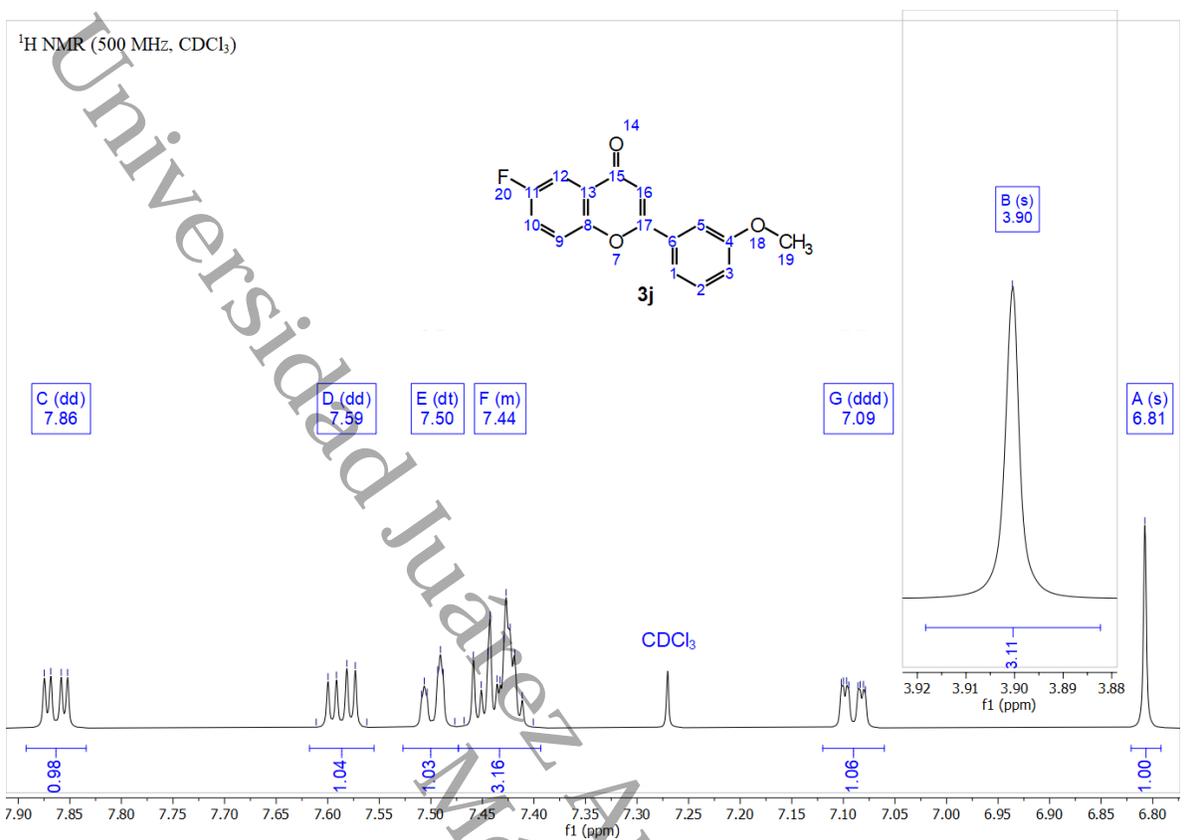
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

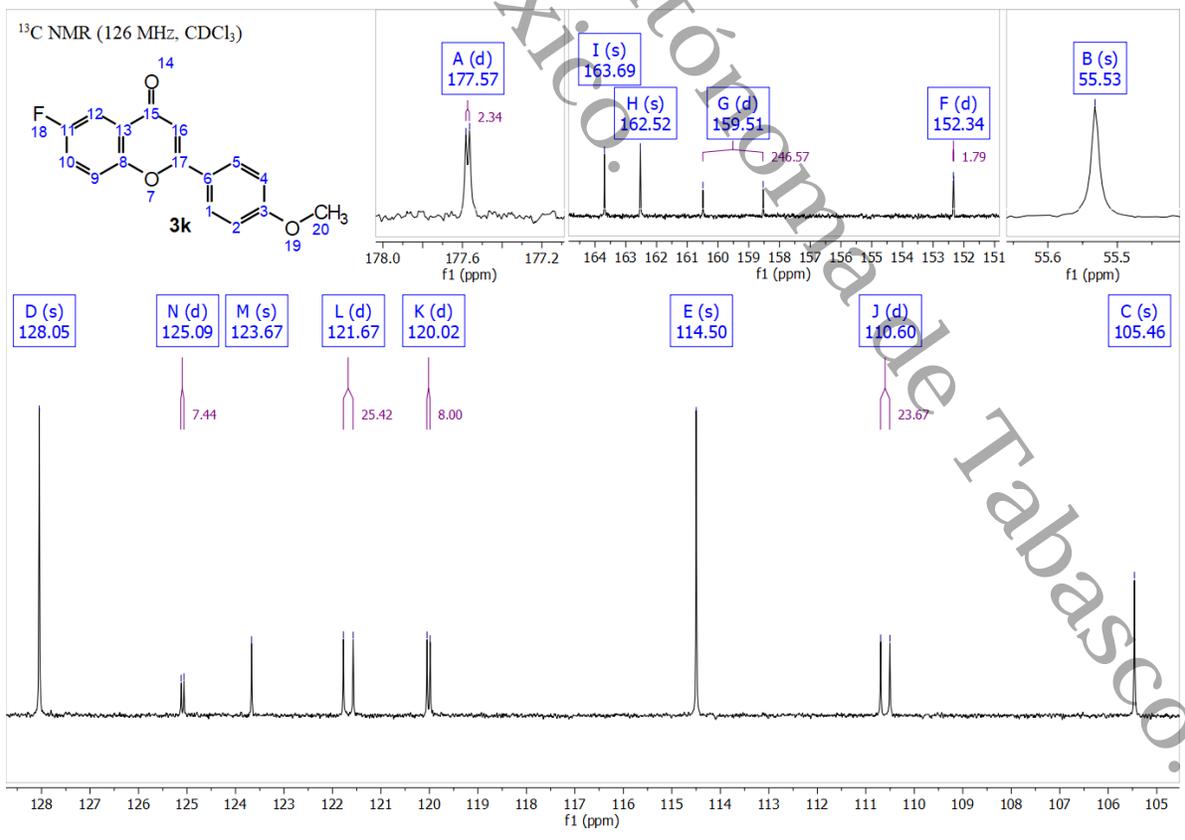
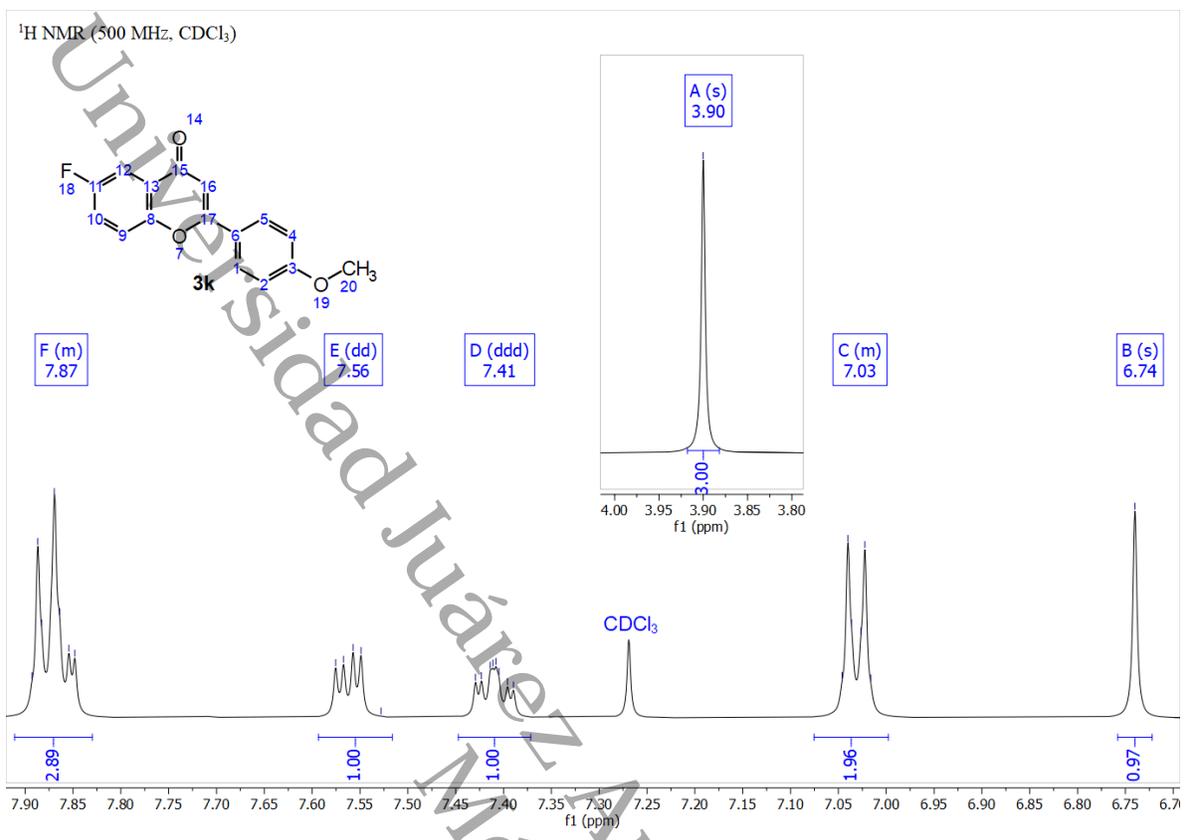


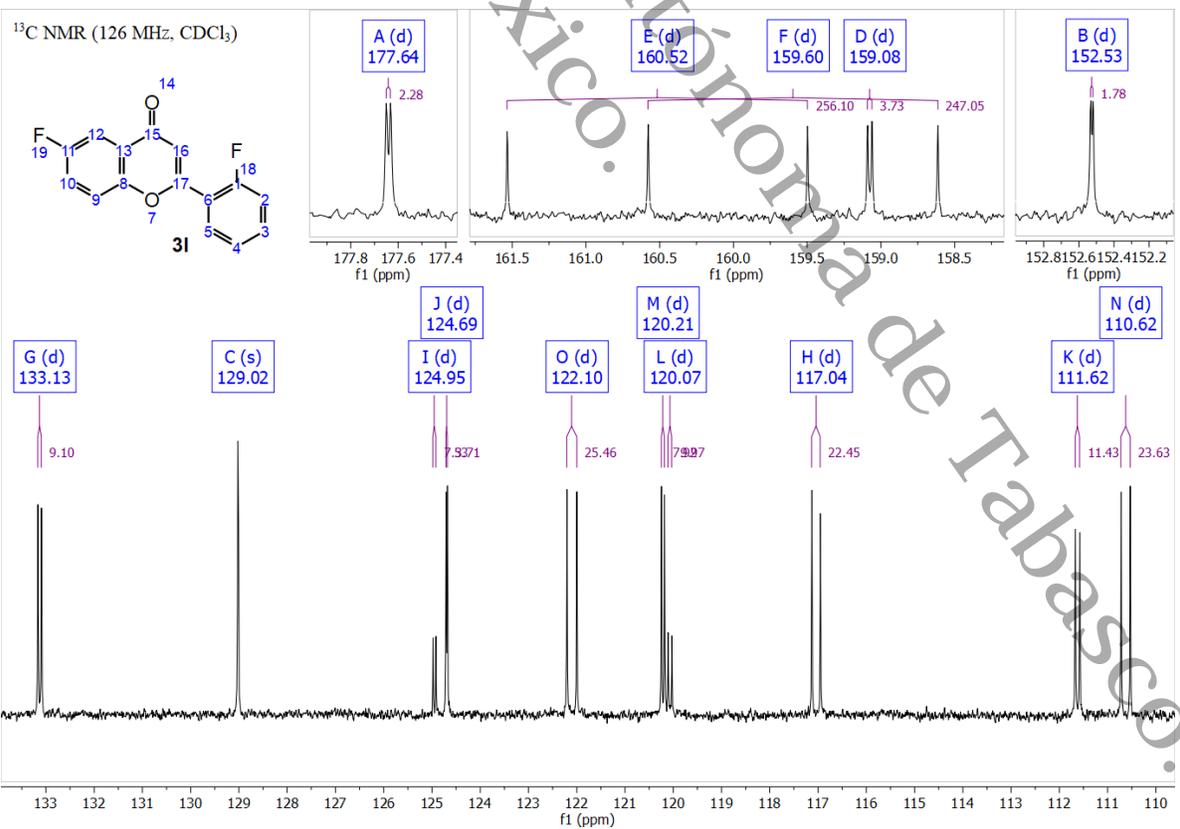
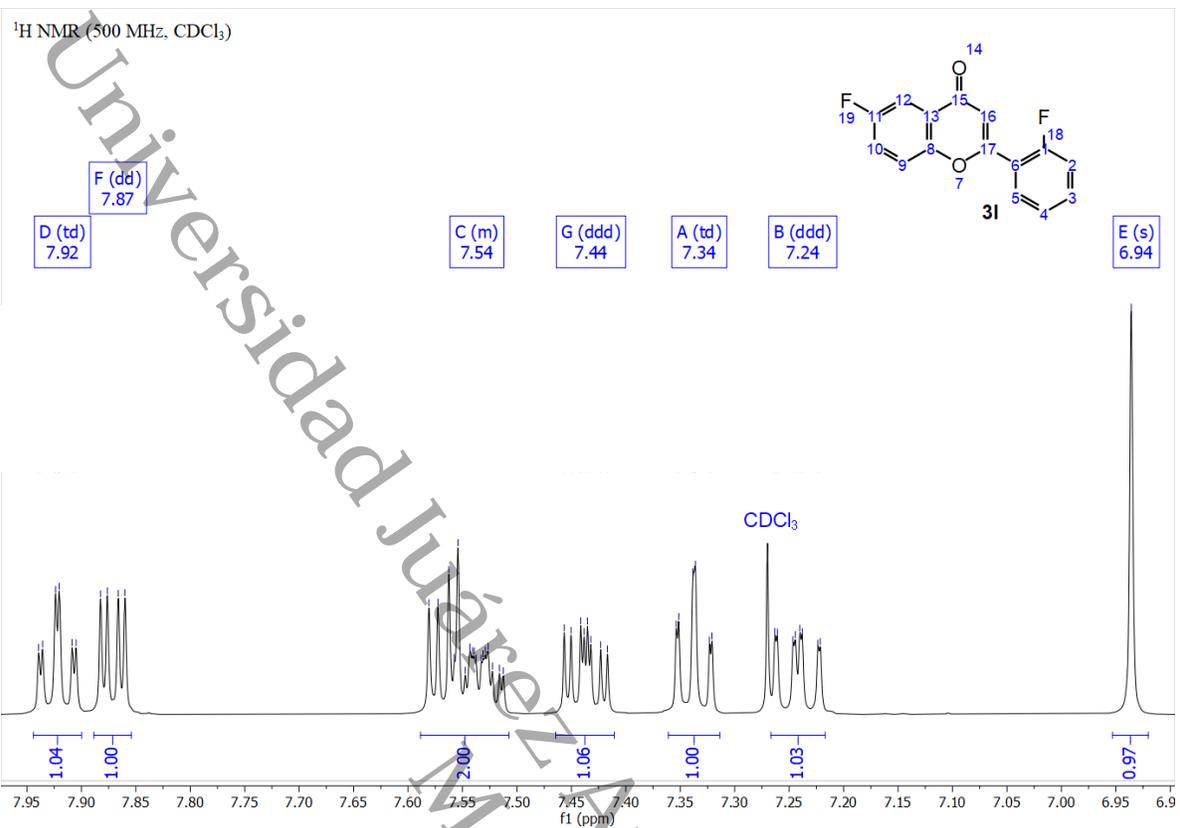
<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

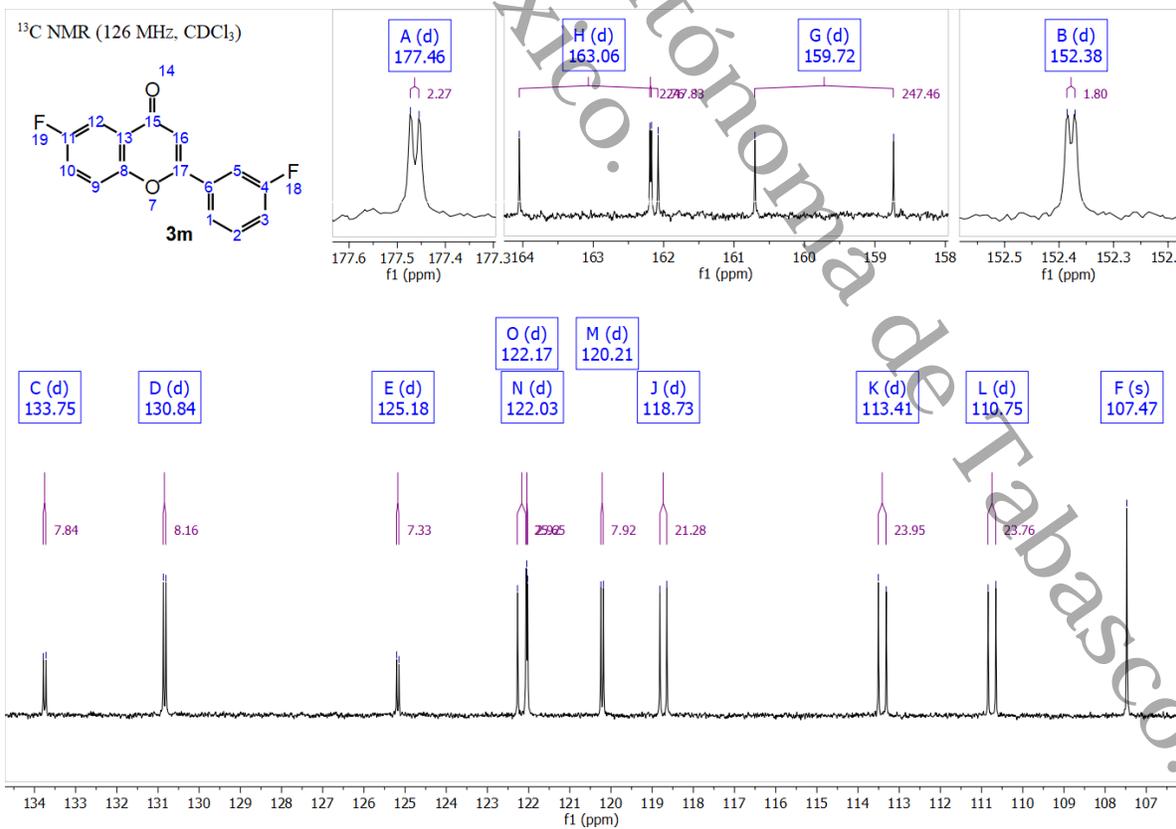
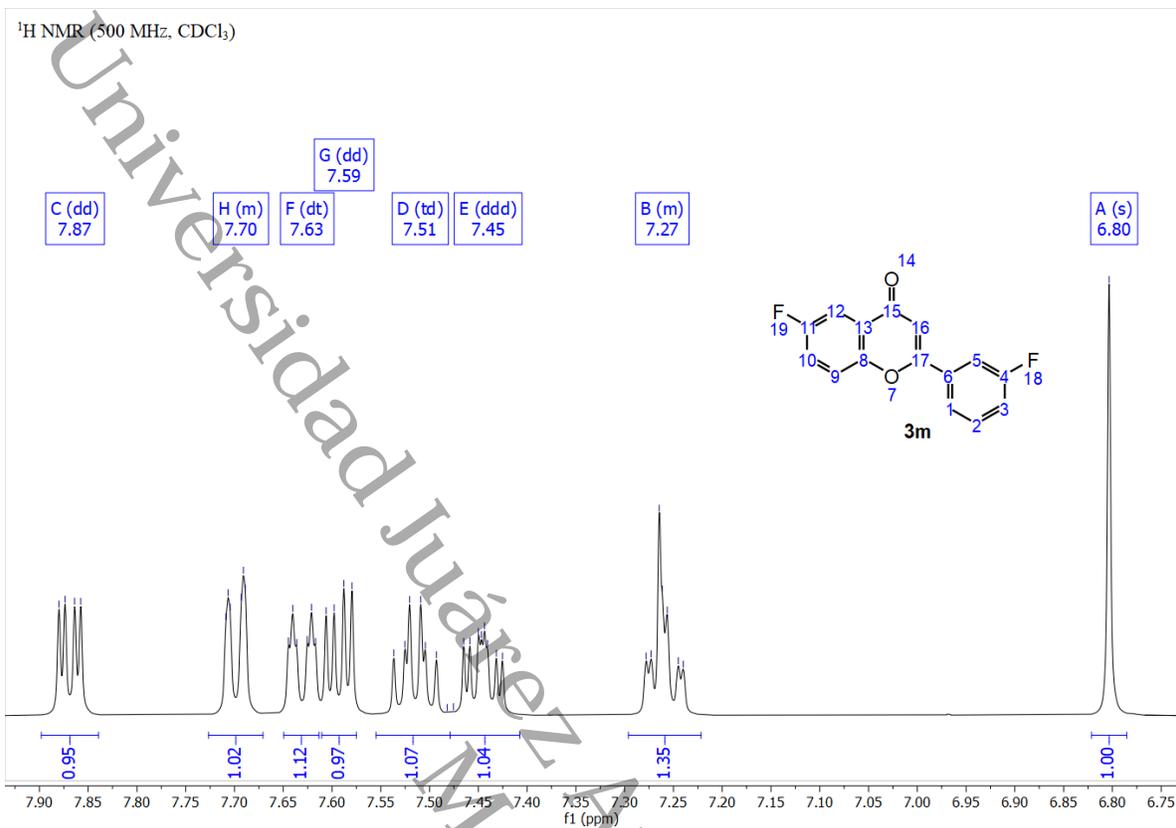


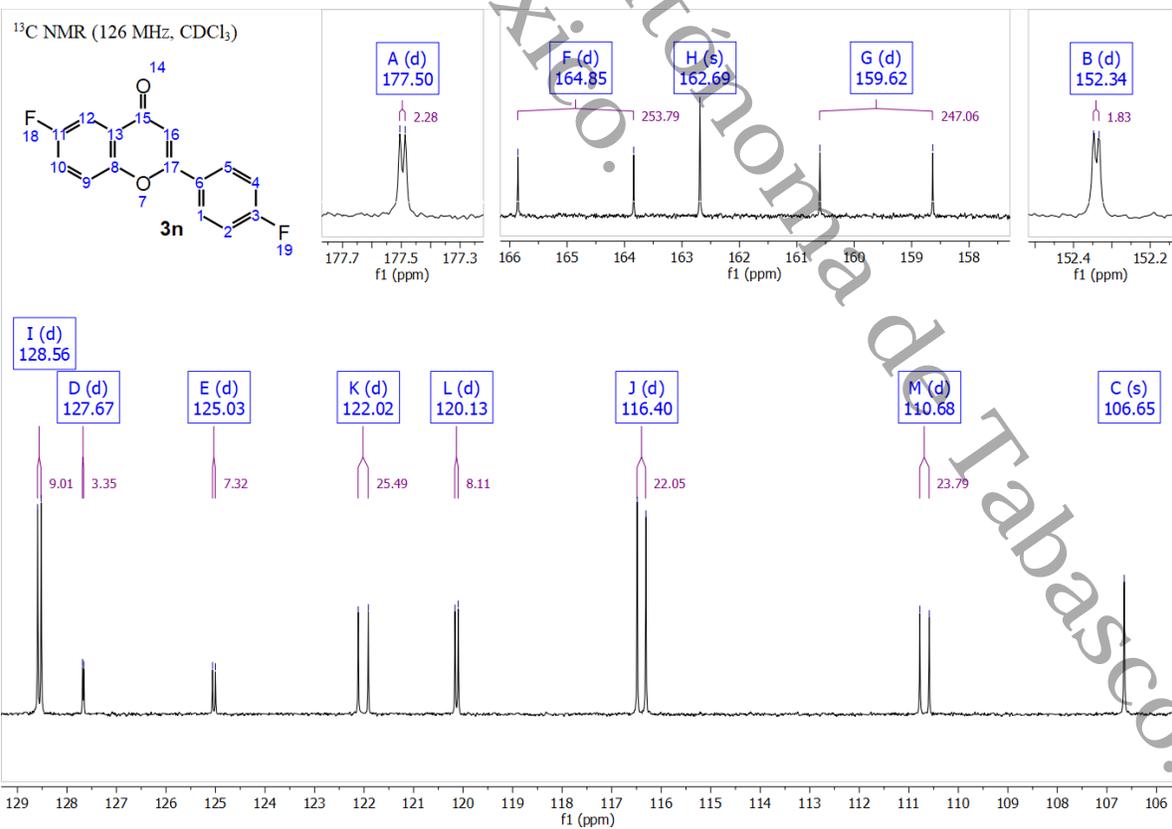
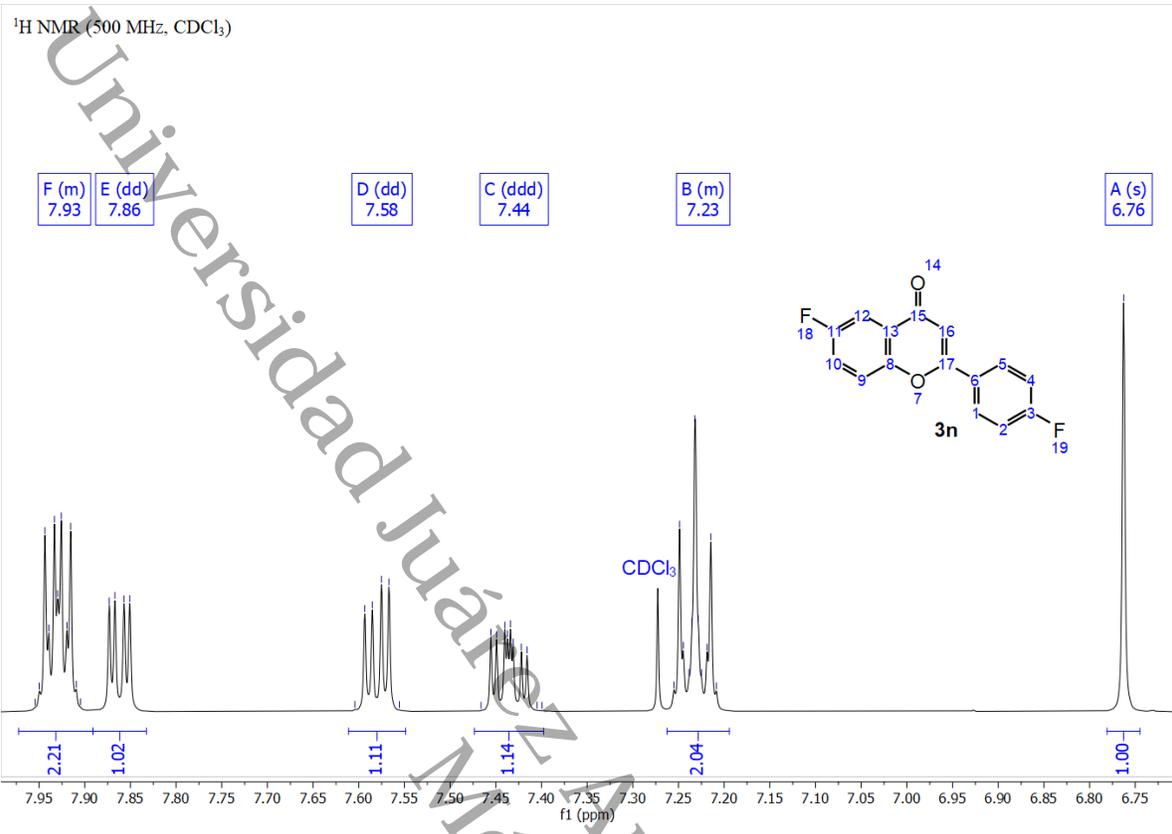


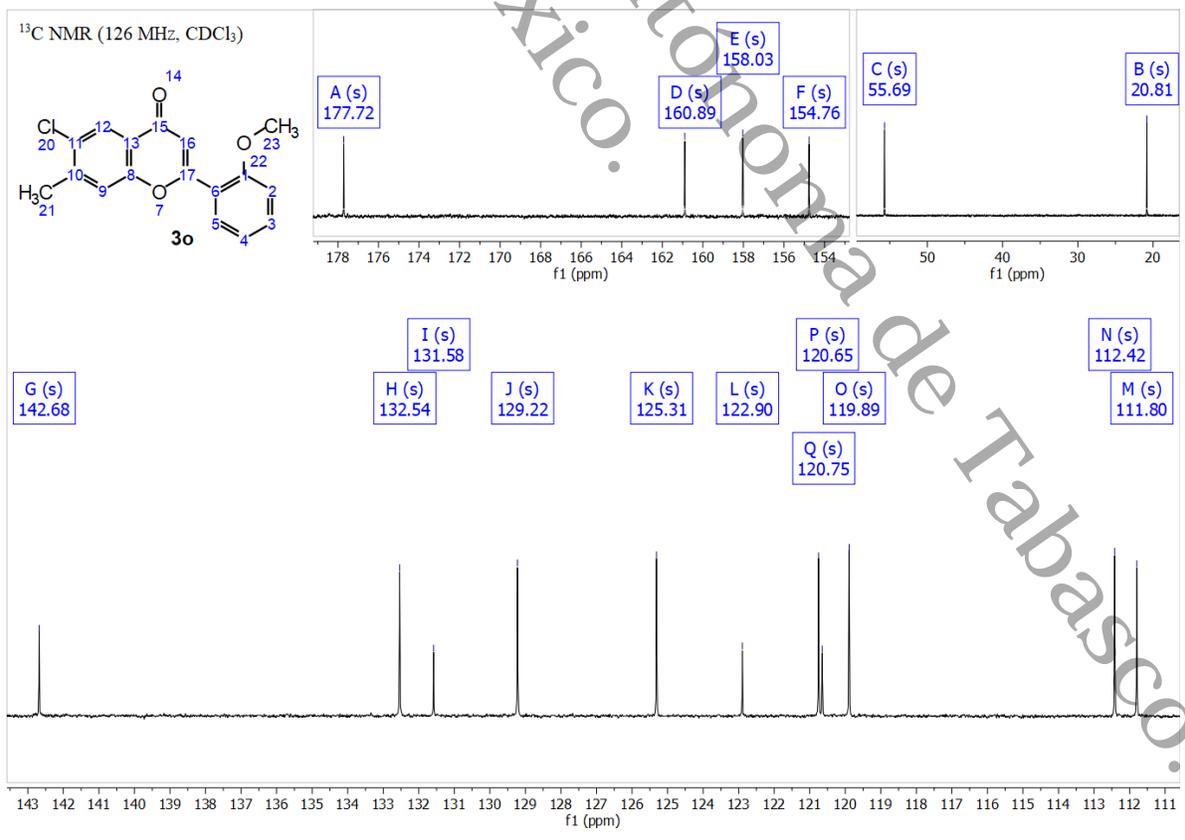
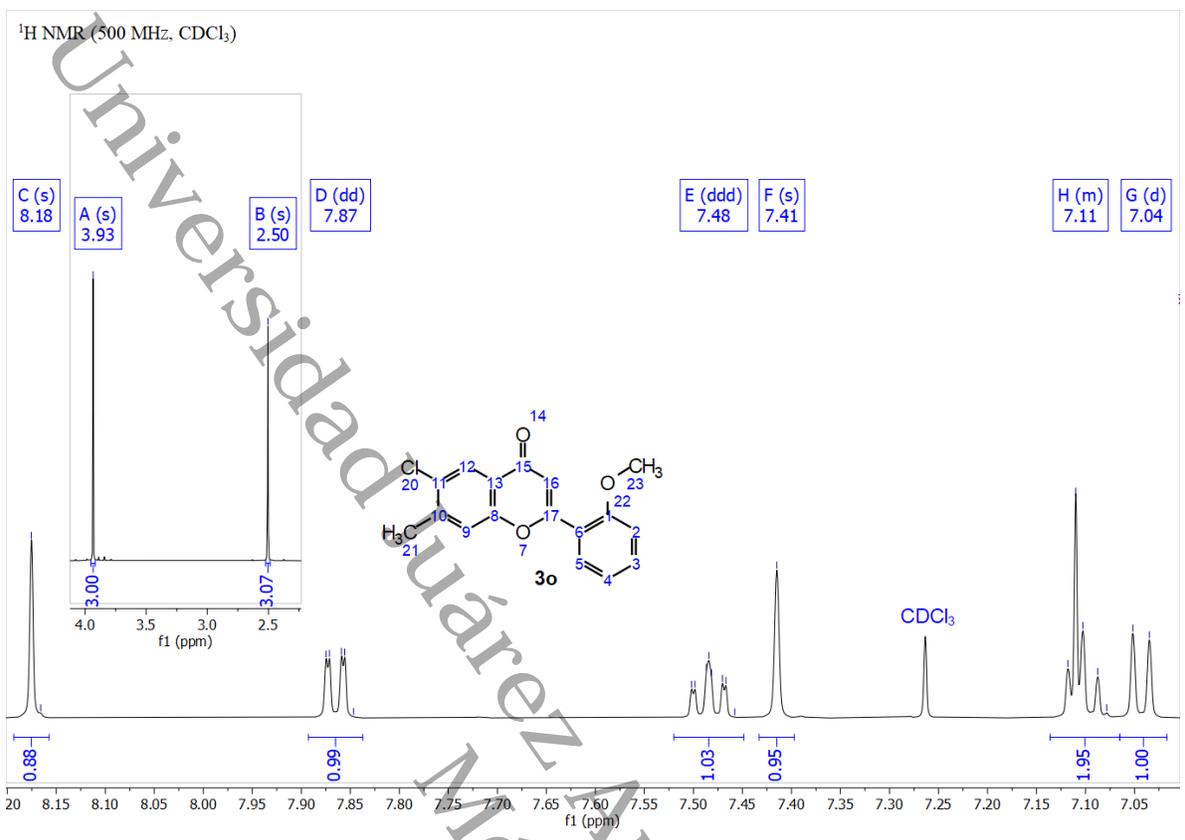




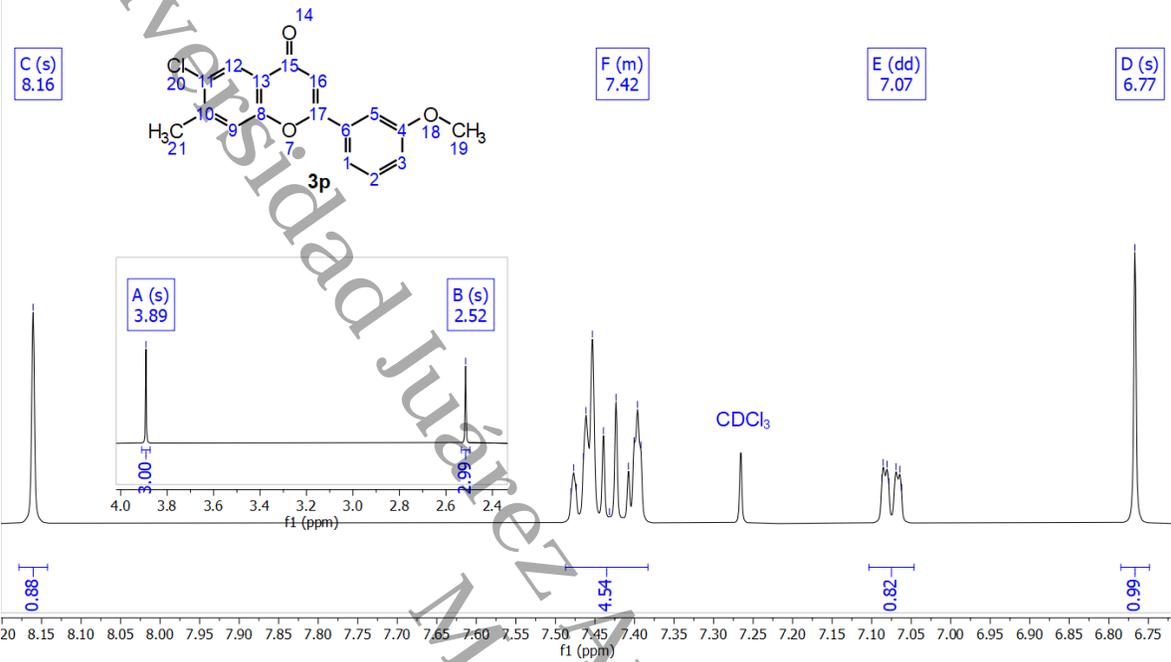




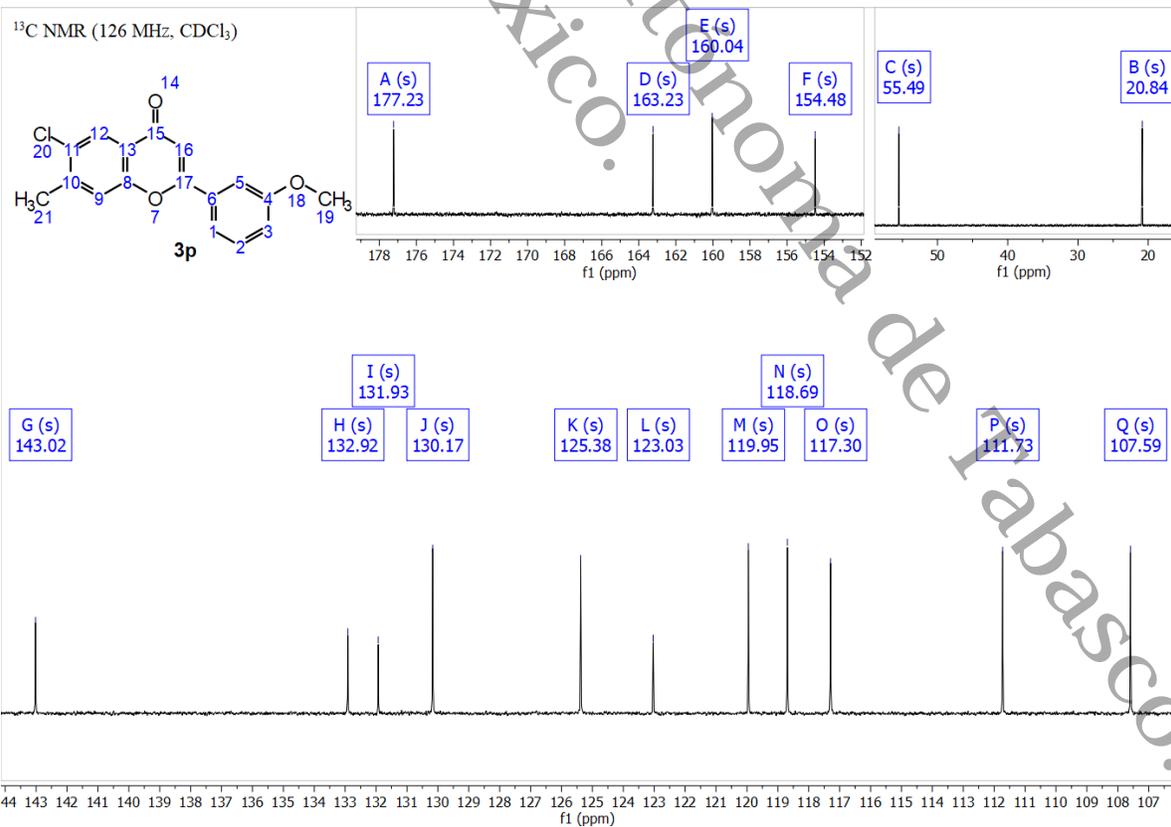


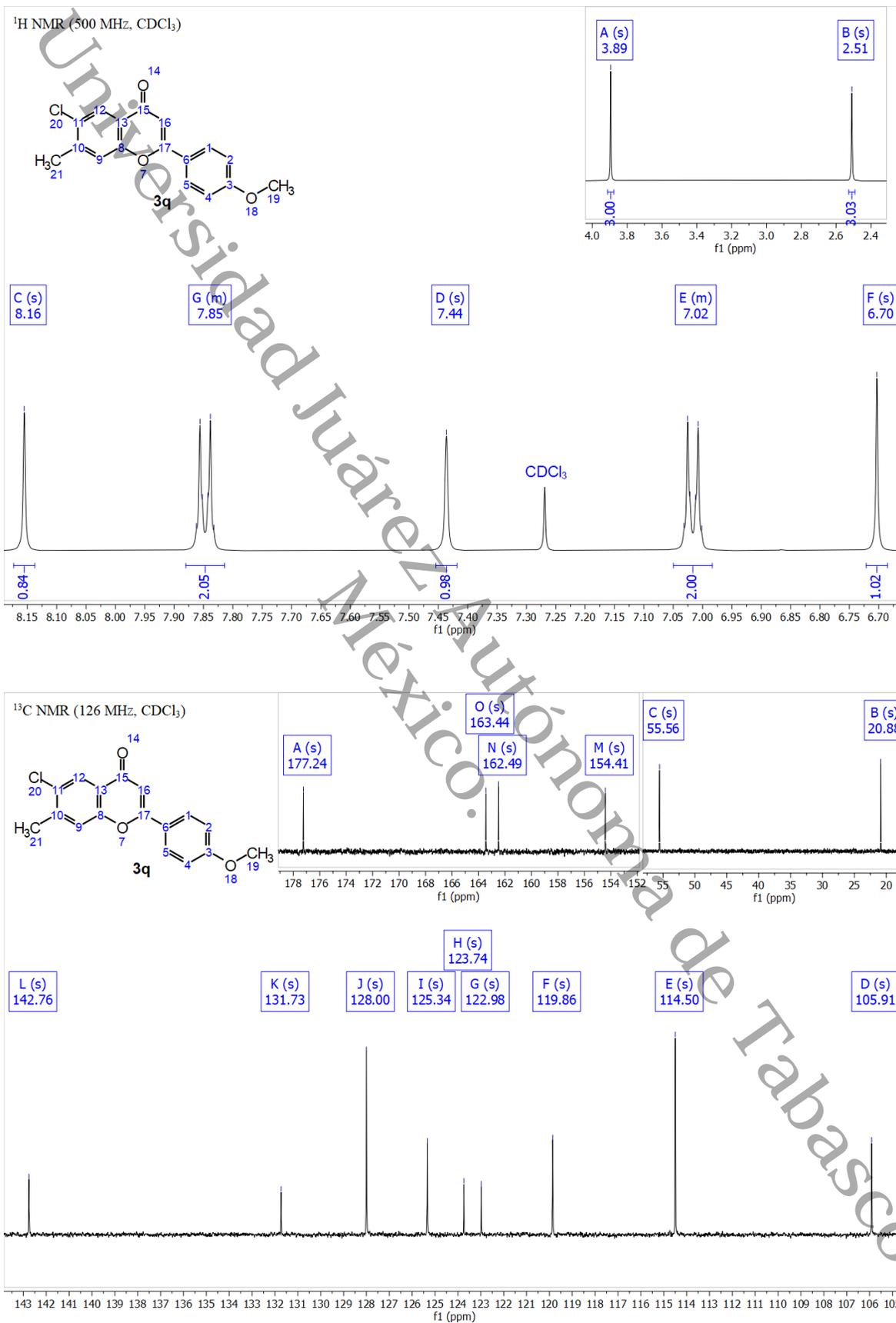


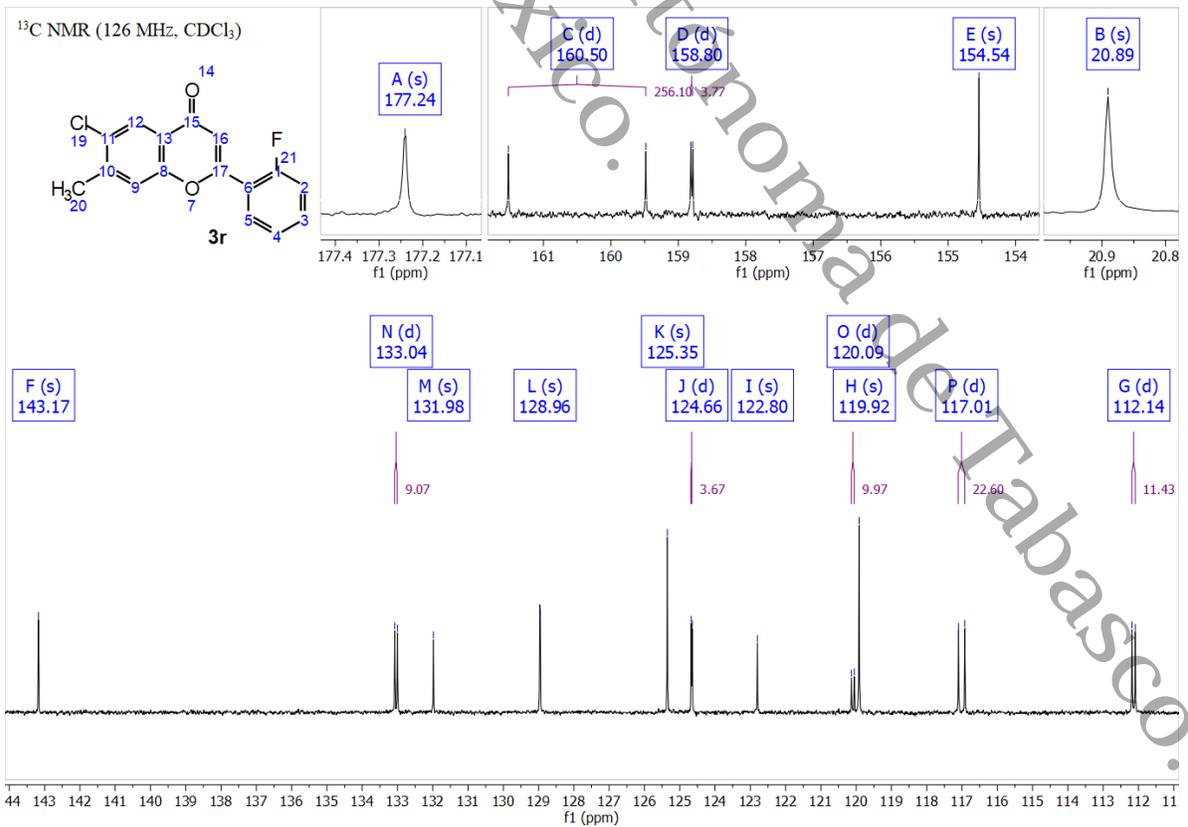
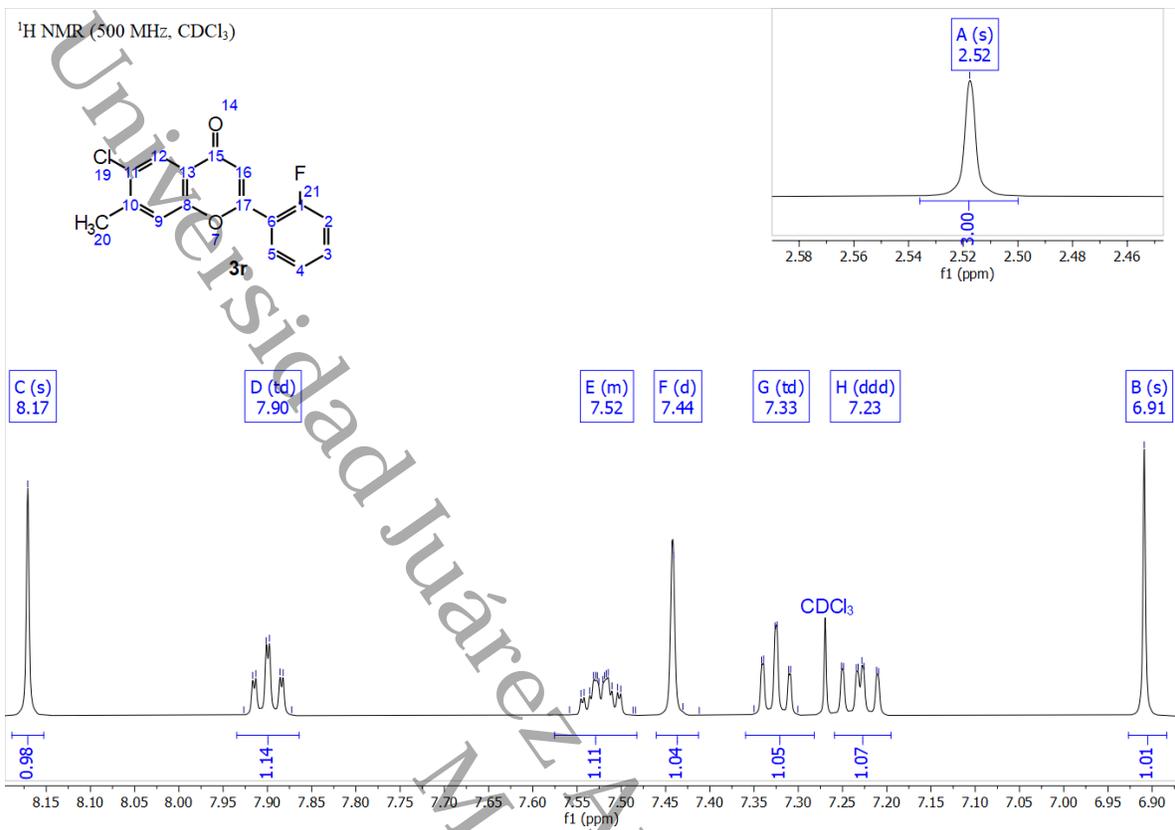
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

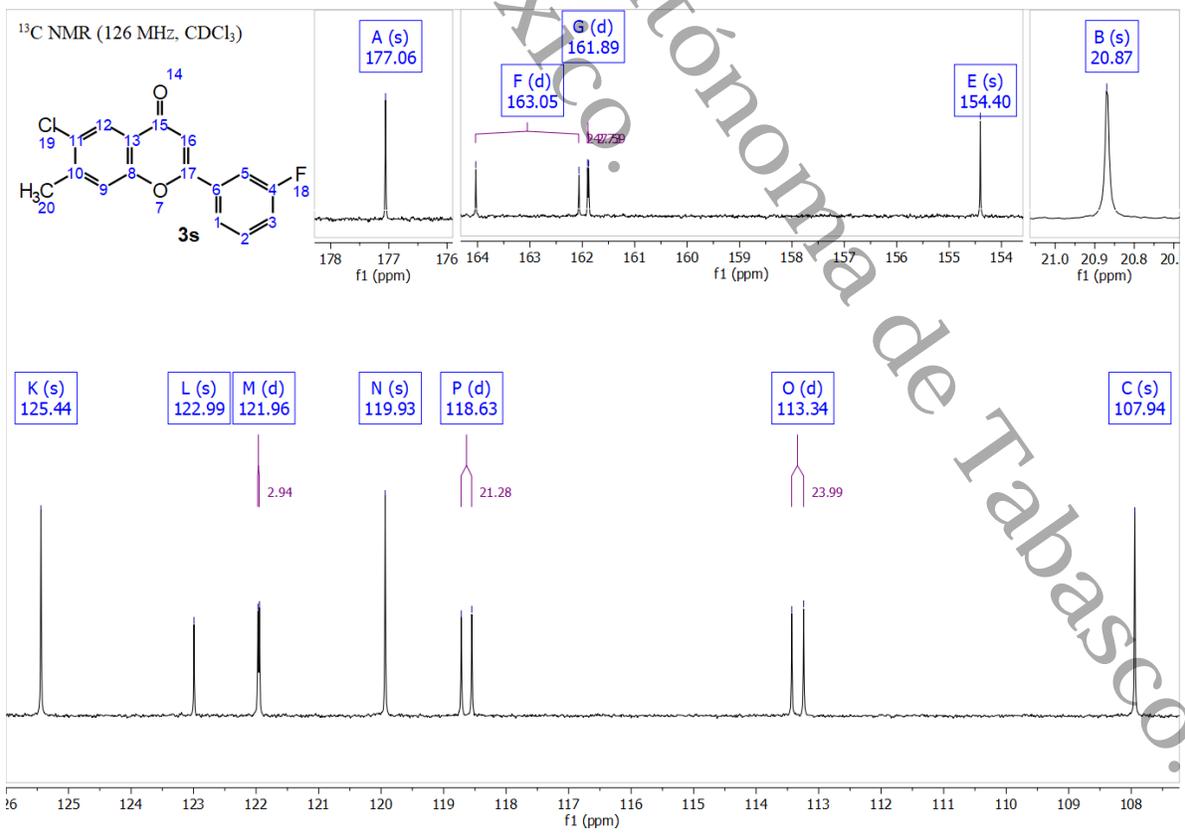
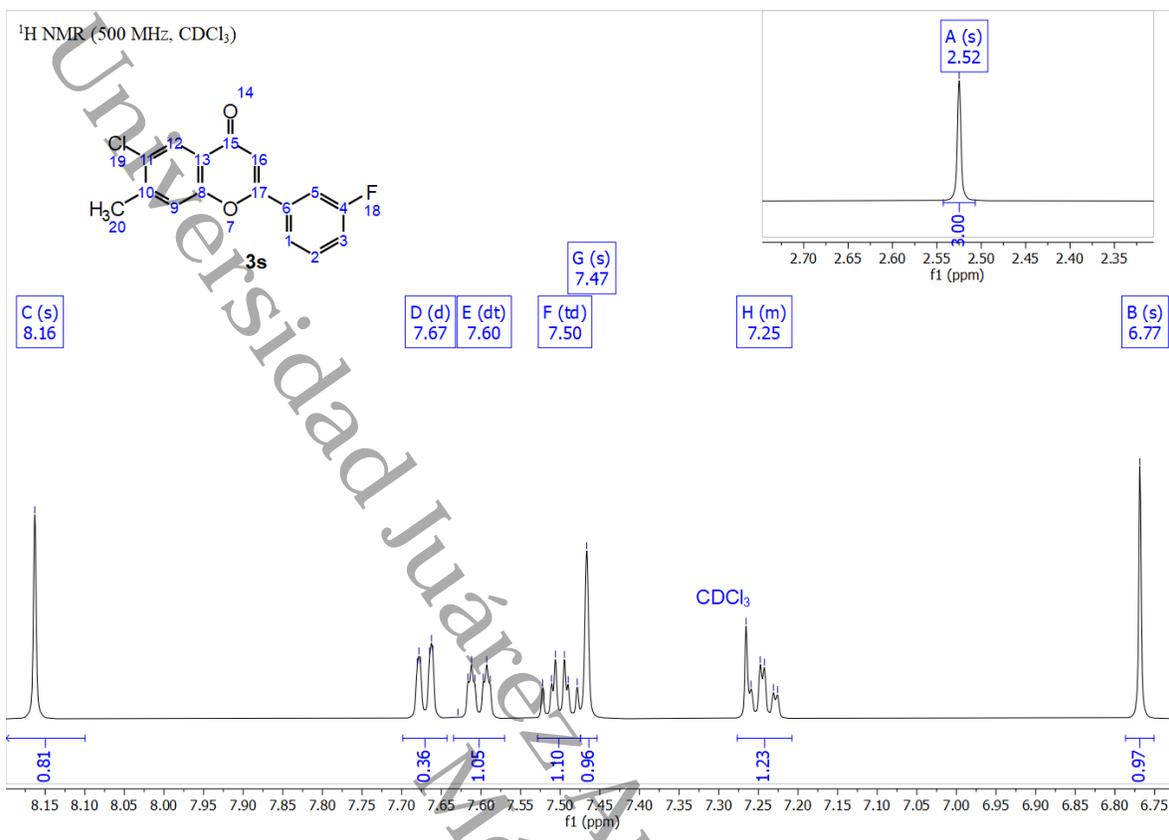


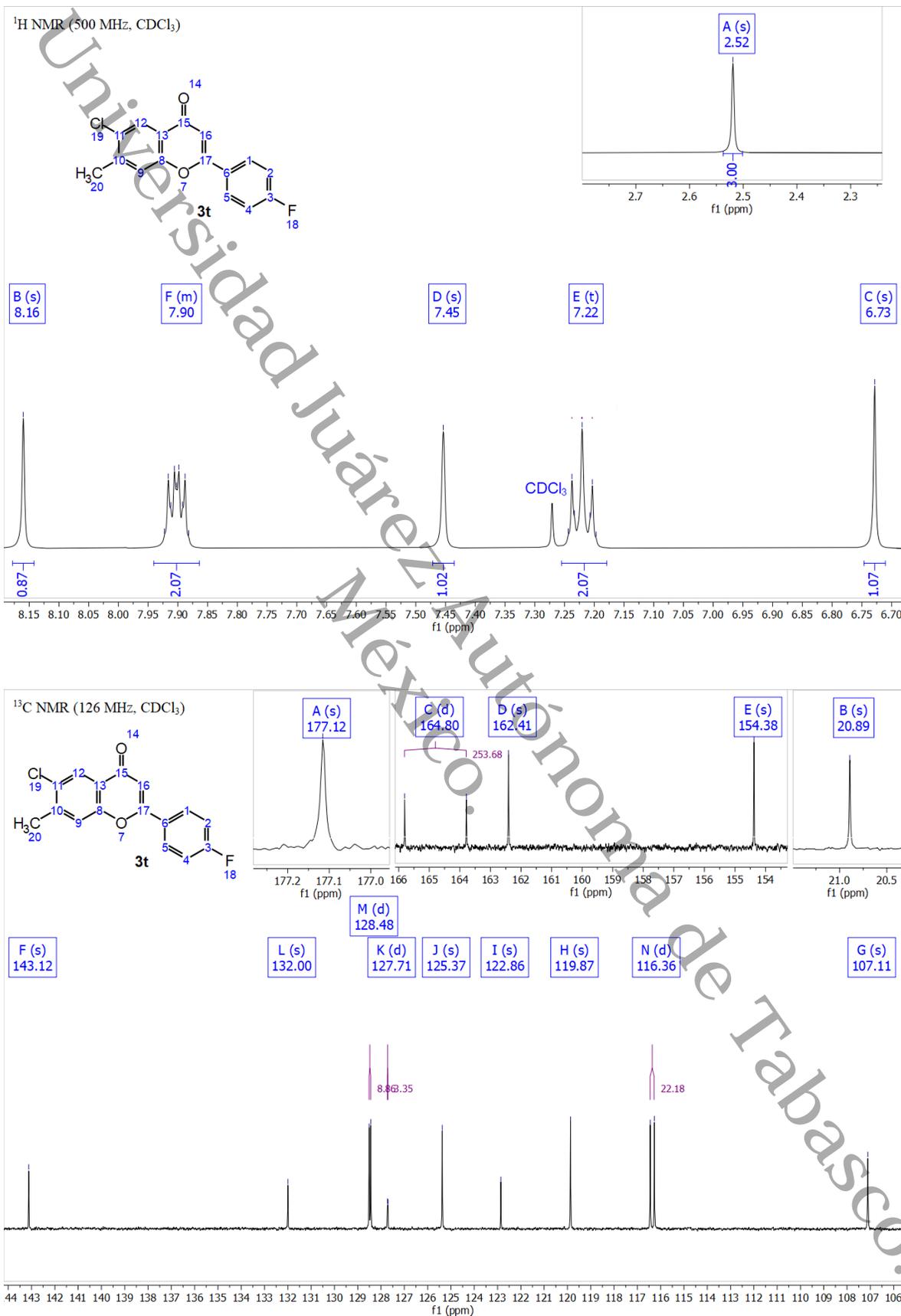
<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

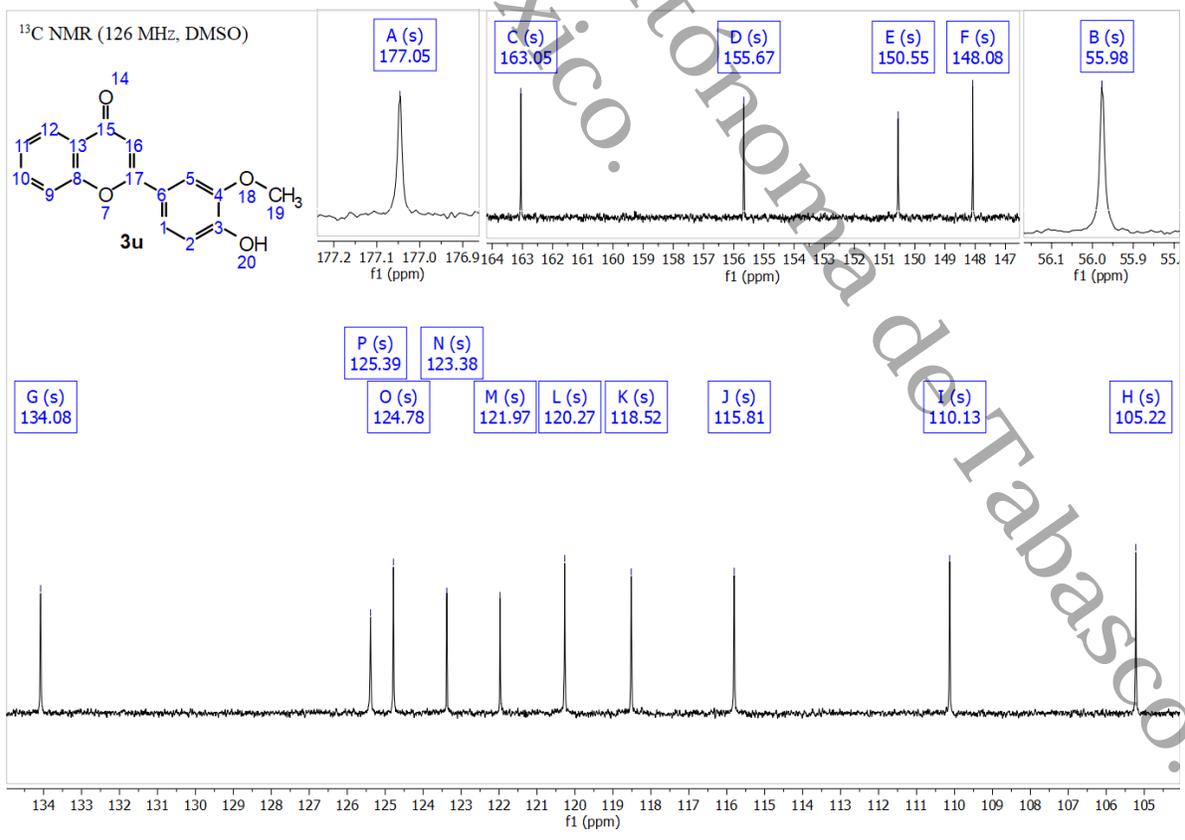
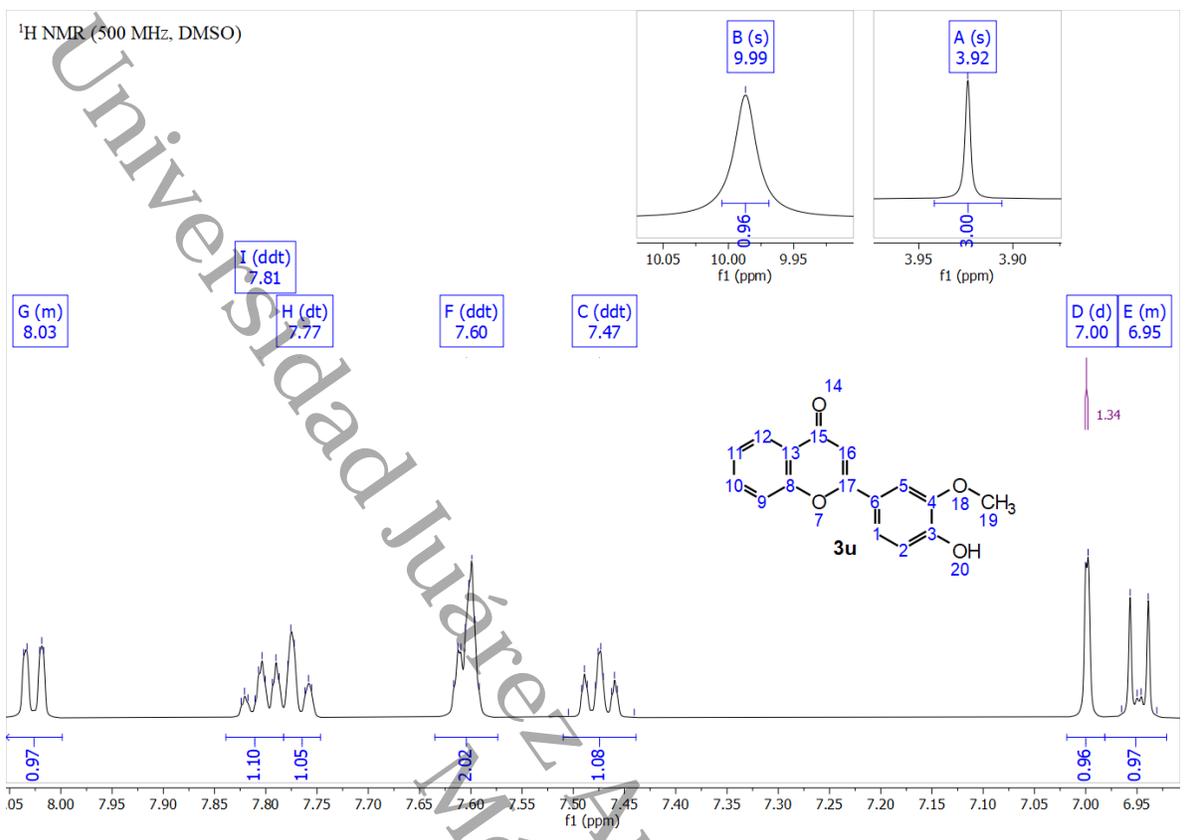












## Anexo 7. Alojamiento en el repositorio institucional

| <b>Alojamiento de la Tesis en el Repositorio Institucional</b> |  |
|--|--|
| Título de la Tesis   | <b>SÍNTESIS VERDE DE DERIVADOS DE 2-FENIL-4H-CROMEN-4-ONA</b>  |
| Autor(es) de la Tesis  | <p style="text-align: center;">Tesisista: Q.F.B. Darvin Jesús Torres Ribón</p> <p style="text-align: center;">Director: Dr. Cuauhtémoc Alvarado Sánchez<br/>Co-director: Luis Fernando Roa de la Fuente</p>  |
| ORCID  | <p style="text-align: center;">Q.F.B. Darvin Jesús Torres Ribón: 0009-0003-2616-0184</p> <p style="text-align: center;">Dr. Cuauhtémoc Alvarado Sánchez: 0000-0002-3285-8445<br/>Dr. Luis Fernando Roa de la Fuente: 0000-0002-5316-8646</p>   |
| Resumen de la Tesis  | <p>Las flavonas son metabolitos secundarios pertenecientes a la familia de los flavonoides, conocidos por su extensa lista de propiedades bioactivas, es por lo que su síntesis ha sido explorada de manera constante. Sin embargo, es frecuente que los métodos empleados para la síntesis de este tipo de compuestos impliquen solventes o condiciones de reacción poco amigables con el medio ambiente. Por lo anterior, en este proyecto se exploró la síntesis de flavonas partiendo de materias primas simples tales como derivados de 2'-hidroxiacetofenonas y benzaldehído, en solventes considerados "verdes", donde el pentan-1-ol demostró ser el medio adecuado para la formación de flavonas en una síntesis <i>one-pot</i>, con rendimientos de hasta 90%. En el presente trabajo se describe el desarrollo de una innovadora metodología verde para la síntesis de flavonas, la cual se caracteriza por tiempos de reacción significativamente reducidos y ha sido aplicada con éxito en la preparación de 21 derivados, destacándose por su eficiencia y sostenibilidad.</p> |
| Palabras clave   | <p>Síntesis de flavonas, <i>one-pot</i>, yodo, síntesis verde, química verde, síntesis en un solo paso, 1-pentanol, pentan-1-ol.</p>   |
| Referencias citadas  | <p>ACS GCI Pharmaceutical Roundtable. (2018). <i>Solvent Selection Tool</i> - American Chemical Society.<br/><a href="https://www.acs.org/greenchemistry/research-">https://www.acs.org/greenchemistry/research-</a></p>   |

innovation/tools-for-green-chemistry/solvent-selection-tool.html

Adams, T. E., Sous, M. El, Hawkins, B. C., Hirner, S., Holloway, G., Khoo, M. L., Owen, D. J., Paul Savage, G., Seammells, P. J., & Rizzacasa, M. A. (2009). Total Synthesis of the Potent Anticancer Aglaia Metabolites (-)-Silvestrol and (-)-Episilvestrol and the Active Analogue (-)-4-Desmethoxyepisilvestrol. *Journal of the American Chemical Society*, *131*(4), 1607–1616. <https://doi.org/10.1021/ja808402e>

Aft, H. (1965). Chemistry of Dihydroquercetin. II. Reaction of Partially Acetylated Polyhydroxyflavanones with N-Halosuccinimides. *Journal of Organic Chemistry*, *30*(3), 897–901. <https://doi.org/10.1021/jo01014a058>

Agrawal, N. N., & Soni, P. A. (2006). A New Process for the Synthesis of Aurones by Using Mercury (II) Acetate in Pyridine and Cupric Bromide in Dimethyl Sulfoxide. *ChemInform*, *37*(39), no-no. <https://doi.org/10.1002/CHIN.200639120>

Alder, C. M., Hayler, J. D., Henderson, R. K., Redman, A. M., Shukla, L., Shuster, L. E., & Sneddon, H. F. (2016). Updating and further expanding GSK's solvent sustainability guide. *Green Chemistry*, *18*(13), 3879–3890. <https://doi.org/10.1039/c6gc00611f>

Alfonsi, K., Colberg, J., Dunn, P. J., Fevig, T., Jennings, S., Johnson, T. A., Kleine, H. P., Knight, C., Nagy, M. A., Perry, D. A., & Stefaniak, M. (2008). Green chemistry tools to influence a medicinal chemistry and research chemistry based organisation. *Green Chemistry*, *10*(1), 31–36. <https://doi.org/10.1039/b711717e>

Algar, J., & Flynn, J. P. (1934). A New Method for the Synthesis of Flavonols. *Proceedings of the Royal Irish Academy. Section B: Biological, Geological, and Chemical Science*, *42*, 1–8. <http://www.jstor.org/stable/20517064>

Anastas, P., & Eghbali, N. (2009). Green Chemistry: Principles and Practice. *Chemical Society Reviews*, *39*(1), 301–312. <https://doi.org/10.1039/B918763B>

Anastas, P. T., & Williamson, T. C. (1996). *Green Chemistry* (P. T. Anastas & T. C. Williamson, Eds.; Vol. 626). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/bk-1996-0626>

Aronson, S., Epstein, P., Aronson, D. B., & Wieder, G. (1982). Ionic equilibria in pyridine-iodine solutions. *Journal of Physical Chemistry*, *86*(6), 1035–1037. <https://doi.org/10.1021/j100395a041>

Baker, W. (1933). 322. Molecular rearrangement of some o-acyloxyacetophenones and the mechanism of the production of 3-acylchromones. *Journal of the Chemical Society*

(Resumed), 0, 1381–1389.  
<https://doi.org/10.1039/jr9330001381>

*Basics of Green Chemistry | US EPA.* (n.d.). Retrieved January 4, 2024, from <https://www.epa.gov/greenchemistry/basics-green-chemistry>

Bibby, M. C., Phillips, R. M., Double, J. A., & Pratesi, G. (1991). Anti-tumour activity of flavone acetic acid (NSC 347512) in mice – influence of immune status. *British Journal of Cancer* 1991 63:1, 63(1), 57–62. <https://doi.org/10.1038/bjc.1991.12>

Boniface, P. K., & Elizabeth, F. I. (2019). Flavones as a Privileged Scaffold in Drug Discovery: Current Developments. *Current Organic Synthesis*, 16(7), 968–1001. <https://doi.org/10.2174/1570179416666190719125730>

Boshra, A. N., Abdu-Allah, H. H. M., Mohammed, A. F., & Hayallah, A. M. (2020). Click chemistry synthesis, biological evaluation and docking study of some novel 2'-hydroxychalcone-triazole hybrids as potent anti-inflammatory agents. *Bioorganic Chemistry*, 95. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103505>

Breugst, M., & von der Heiden, D. (2018). Mechanisms in Iodine Catalysis. *Chemistry – A European Journal*, 24(37), 9187–9199. <https://doi.org/10.1002/chem.201706136>

Bui, M. L., Grayer, R. J., Veitch, N. C., Kite, G. C., Tran, H., & Nguyen, Q. C. K. (2004). Uncommon 8-oxygenated flavonoids from *Linnophila aromatica* (Scrophulariaceae). *Biochemical Systematics and Ecology*, 32(10), 943–947. <https://doi.org/10.1016/j.bse.2004.03.001>

Chabot, G. G., Gouyette, A., Branellec, D., Sassi, A., Chouaib, S., & Armand, J. P. (1993). Tumour necrosis factor- $\alpha$  plasma levels after flavone acetic acid administration in man and mouse. *European Journal of Cancer*, 29(5), 729–733. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(05\)80355-7](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(05)80355-7)

Chang, M. Y., Tsai, M. C., & Lin, C. Y. (2021). A novel one-pot synthesis of flavones. *RSC Advances*, 11(19), 11655–11662. <https://doi.org/10.1039/d1ra00534k>

Chao, S. W., Su, M. Y., Chiou, L. C., Chen, L. C., Chang, C. I., & Huang, W. J. (2015). Total Synthesis of Hispidulin and the Structural Basis for Its Inhibition of Proto-oncogene Kinase Pim-1. *Journal of Natural Products*, 78(8), 1969–1976. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b00324>

Cruikshank, F. R., & Benson, S. W. (1969). Carbon-hydrogen bond dissociation energy in methanol. *Journal of Physical Chemistry*, 73(3), 733–737. <https://doi.org/10.1021/j100723a041>

Curzons, A. D., Constable, D. C., Cunningham, V. L., & Curzons, A. (1999). Solvent selection guide: a guide to the integration of environmental, health and safety criteria into the selection

of solvents. *Clean Products and Processes* 1999 1:2, 1(2), 82–90. <https://doi.org/10.1007/s100980050014>

Das, C. R., & Bose, A. N. (1973). Kinetics and Mechanism of the Reaction of Iodine Mono Chloride with Some Alcohols. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 46(3), 818–821. <https://doi.org/10.1246/bcsj.46.818>

De La Torre, M. D. L., Marcorin, G. L., Pirri, G., Tomeé, A. C., Silva, A. M. S., & Cavaleiro, J. A. S. (2002). Synthesis of novel [60]fullerene–flavonoid dyads. *Tetrahedron Letters*, 43(9), 1689–1691. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(02\)00122-3](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(02)00122-3)

de Marco, B. A., Rechelo, B. S., Tótolí, E. G., Kogawa, A. C., & Salgado, H. R. N. (2019). Evolution of green chemistry and its multidimensional impacts: A review. *Saudi Pharmaceutical Journal: SPJ*, 27(1), 1. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2018.07.011>

De Souza, J. P. I., Arruda, A. C., Muñoz, G. D., Arruda, M. S. P., & Müller, A. H. (1999). Prenylated flavones from *Neoraputia paraensis*. *Phytochemistry*, 52(8), 1705–1709. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(99\)00197-1](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(99)00197-1)

Deuri, S., & Phukan, P. (2011). Catalytic effect of molecular iodine in Diels-Alder reaction: A density functional theory study. *Structural Chemistry*, 22(5), 1075–1085. <https://doi.org/10.1007/s11224-011-9803-2>

Devi, A. P., Dhingra, N., Bhardwaj, U., Chundawat, R. S., Joshi, C. K., Singh, S., & Ameta, K. L. (2022). 2-(phenyl)-4H-chromen-4-ones: Green synthesis, characterization, in vitro antifungal evaluation and molecular docking approach toward *Aspergillus fumigatus*. *Current Research in Green and Sustainable Chemistry*, 5, 100234. <https://doi.org/10.1016/j.crgsc.2021.100234>

Di Carlo, G., Mascolo, N., Izzo, A. A., & Capasso, F. (1999). Flavonoids: Old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. *Life Sciences*, 65(4), 337–353. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(99\)00120-4](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(99)00120-4)

Diorazio, L. J., Hose, D. R. J., & Adlington, N. K. (2016). Toward a More Holistic Framework for Solvent Selection. *Organic Process Research and Development*, 20(4), 760–773. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.6b00015>

D'mello, P., Gadhwal, M. K., Joshi, U., & Shetgiri, P. (2011). Modeling of COX-2 inhibitory activity of flavonoids. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(4), 33–40. <https://www.researchgate.net/publication/224054089>

Dohi, T., & Kita, Y. (2014). Oxidizing Agents. In *Iodine Chemistry and Applications* (pp. 277–301). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781118909911.ch16>

Estrada-Reyes, R., Ubaldó-Suárez, D., & Araujo-Escalona, A. G. (2012). Los flavonoides y el Sistema Nervioso Central. *Salud Mental*, 35(5), 375–384.

Flavin, M. T., Rizzo, J. D., Khilevich, A., Kucherenko, A., Sheinkman, A. K., Vilaychack, V., Lin, L., Chen, W., Greenwood, E. M., Pengsuparp, T., Pezzuto, J. M., Hughes, S. H., Flavin, T. M., Cibulski, M., Boulanger, W. A., Shone, R. L., & Xu, Z. Q. (1996). Synthesis, chromatographic resolution, and anti-human immunodeficiency virus activity of (±)-calanolide A and its enantiomers. *Journal of Medicinal Chemistry*, 39(6), 1303–1313. <https://doi.org/10.1021/jm950797i>

Fringuelli, F., Pani, G., Piermatti, O., & Pizzo, F. (1994). Condensation reactions in water of active methylene compounds with arylaldehydes. One-pot synthesis of flavonols. *Tetrahedron*, 50(39), 11499–11508. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)89287-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)89287-5)

Fujimoto, K. J., Nema, D., Ninomiya, M., Koketsu, M., Sadanari, H., Takemoto, M., Daikoku, T., & Murayama, T. (2018). An in silico-designed flavone derivative, 6-fluoro-4'-hydroxy-3',5'-dimethoxyflavone, has a greater anti-human cytomegalovirus effect than ganciclovir in infected cells. *Antiviral Research*, 154, 10–16. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.03.006>

Gobbi, S., Belluti, F., Rampa, A., & Bisi, A. (2021). Flavonoid-Inspired Vascular Disrupting Agents: Exploring Flavone-8-Acetic Acid and Derivatives in the New Century. *Molecules* 2021, Vol. 26, Page 4228, 26(14), 4228. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES26144228>

Golub, A. G., Bdzhola, V. G., Ostrynska, O. V., Kyshenia, I. V., Sapelkin, V. M., Prykhod'Ko, A. O., Kukhareenko, O. P., & Yarmoluk, S. M. (2013). Discovery and characterization of synthetic 4'-hydroxyflavones—New CK2 inhibitors from flavone family. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21(21), 6681–6689. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.08.013>

Gouveia, S. C., & Castilho, P. C. (2010). Characterization of phenolic compounds in *Helichrysum melaleucum* by high-performance liquid chromatography with on-line ultraviolet and mass spectrometry detection. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 24(13), 1851–1868. <https://doi.org/10.1002/rcm.4585>

Grayer, R. J., & Veitch, N. C. (1998). An 8-hydroxylated external flavone and its 8-O-glucoside from *Becium grandiflorum*. *Phytochemistry*, 47(5), 779–782. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(97\)00626-2](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(97)00626-2)

green chemistry — European Environment Agency. (n.d.). Retrieved January 4, 2024, from

<https://www.eea.europa.eu/help/glossary/eea-glossary/green-chemistry>

Grigalius, I., & Petrikaite, V. (2017). Relationship between Antioxidant and Anticancer Activity of Trihydroxyflavones. *Molecules* 2017, Vol. 22, Page 2169, 22(12), 2169. <https://doi.org/10.3390/molecules22122169>

Haque, I., & Wood, J. L. (1967). The infra-red spectra of pyridine-halogen complexes. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy*, 23(4), 959–967. [https://doi.org/10.1016/0584-8539\(67\)80021-7](https://doi.org/10.1016/0584-8539(67)80021-7)

Harborne, J. B. (1994). *The Flavonoids: advances in research since 1986* (J. B. Harborne, Ed.; 1st ed.). Chapman & Hall.

Hasani, M., & Shamsipur, M. (2004). Interaction of iodine with hexaaza-18-crown-6 and tetraaza-14-crown-4 in chloroform solution. *Journal of Inclusion Phenomena*, 48(3–4), 135–139. <https://doi.org/10.1023/b:jiph.0000022520.53138.f4>

Hatti, K. S., Diwakar, L., Rao, G. V., Kush, A., & Reddy, G. C. (2009). Abyssinones and related flavonoids as potential steroidogenesis modulators. *Bioinformation*, 3(9), 399–402. <https://doi.org/10.6026/97320630003399>

Havsteen, B. H. (2002). The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacology & Therapeutics*, 96(2–3), 67–202. [https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(02\)00298-X](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(02)00298-X)

Hayashi, Y. (2016). Pot economy and one-pot synthesis. *Chemical Science*, 7(2), 866–880. <https://doi.org/10.1039/c5sC02913a>

Heck, R., Anjos, T., Giehl, M. R., Schumacher, R. F., & Godoi, B. (2021). Base-Catalyzed Synthesis of Flavones via Thiol-Assisted Sequential Demethylation/Cyclization of 1-(2-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-ones. *Beilstein Archives* 2021:58, 2021(1), 58. <https://doi.org/10.3762/BXIV.2021.58.V1>

Heim, K. E., Tagliaferro, A. R., & Bobilya, D. J. (2002). Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 13(10), 572–584. [https://doi.org/10.1016/S0955-2863\(02\)00208-5](https://doi.org/10.1016/S0955-2863(02)00208-5)

Henderson, R. K., Hill, A. P., Redman, A. M., & Sneddon, H. F. (2015). Development of GSK's acid and base selection guides. *Green Chemistry*, 17(2), 945–949. <https://doi.org/10.1039/c4gc01481b>

Henderson, R. K., Jiménez-González, C., Constable, D. J. C., Alston, S. R., Inglis, G. G. A., Fisher, G., Sherwood, J., Binks, S. P., & Curzons, A. D. (2011). Expanding GSK's solvent selection guide – embedding sustainability into solvent selection starting at medicinal chemistry. *Green Chemistry*, 13(4), 854–862. <https://doi.org/10.1039/c0gc00918k>

Hidalgo, A. Y., Velasco, M., Sánchez-Lara, E., Gómez-Rivera, A., Vilchis-Reyes, M. A., Alvarado, C., Herrera-Ruiz, M., López-Rodríguez, R., Romero-Ceronio, N., & Lobato-García, C. E. (2021). Synthesis, crystal structures, and molecular properties of three nitro-substituted chalcones. *Crystals*, *11*(12). <https://doi.org/10.3390/cryst11121589>

Hofmann, J., Spatz, P., Walther, R., Gutmann, M., Maurice, T., & Decker, M. (2022). Synthesis and Biological Evaluation of Flavonoid-Cinnamic Acid Amide Hybrids with Distinct Activity against Neurodegeneration in Vitro and in Vivo. *Chemistry – A European Journal*, *28*(39), e202200786. <https://doi.org/10.1002/chem.202200786>

Hopkins, H. P., Jahagirdar, D. V., & Windler, F. J. (1978). Molecular complexes in solutions containing macrocyclic polyethers and iodine. *Journal of Physical Chemistry*, *82*(11), 1254–1257. <https://doi.org/10.1021/j100500a012>

Hou, D. X., & Kumamoto, T. (2010). Flavonoids as Protein Kinase Inhibitors for Cancer Chemoprevention: Direct Binding and Molecular Modeling. *Antioxidants & Redox Signaling*, *13*(5), 691–719. <https://doi.org/10.1089/ars.2009.2816>

Jiménez-Gonzalez, C., Curzons, A. D., Constable, D. J. C., & Cunningham, V. L. (2004). Expanding GSK's Solvent Selection Guide - Application of life cycle assessment to enhance solvent selections. *Clean Technologies and Environmental Policy*, *7*(1), 42–50. <https://doi.org/10.1007/s10098-004-0245-z>

Johnson, I. T., Williamson, A. N., G., & Musk, D. S. R. R. (1994). Anticarcinogenic Factors in Plant Foods: A New Class of Nutrients? *Nutrition Research Reviews*, *7*(1), 175–204. <https://doi.org/10.1079/NRR19940011>

Kaiho, T. (2014). Iodine Chemistry and Applications. In *Iodine Chemistry and Applications* (Vol. 9781118466292). Wiley Blackwell. <https://doi.org/10.1002/9781118909911>

Kakati, D., & Sarma, J. C. (2011). Microwave assisted solvent free synthesis of 1,3-diphenylpropenones. *Chemistry Central Journal*, *5*(1), 1–5. <https://doi.org/10.1186/1752-153X-5-8>

Kalinin, A. V., Da Silva, A. J. M., Lopes, C. C., Lopes, R. S. C., & Snieckus, V. (1998). Directed ortho metalation - cross coupling links. Carbamoyl rendition of the Baker-Benkataraman rearrangement. Regiospecific route to substituted 4-hydroxycoumarins. *Tetrahedron Letters*, *39*(28), 4995–4998. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)00977-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)00977-0)

Kariagina, A., & Doseff, A. I. (2022). Anti-Inflammatory Mechanisms of Dietary Flavones: Tapping into Nature to Control Chronic Inflammation in Obesity and Cancer. *International Journal of Molecular Sciences* 2022, Vol. 23,

|   |  |
|---|--|
| <p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg); font-size: 2em; opacity: 0.3;">Universidade Federal do Rio de Janeiro</p>   | <p style="text-align: right;">Page 15753, 23(24), 15753.<br/> <a href="https://doi.org/10.3390/ijms232415753">https://doi.org/10.3390/ijms232415753</a></p>  |
|   | <p>Knekt, P., Järvinen, R., Seppänen, R., Heliövaara, M., Teppo, L., Pukkala, E., &amp; Aromaa, A. (1997). Dietary Flavonoids and the Risk of Lung Cancer and Other Malignant Neoplasms. <i>American Journal of Epidemiology</i>, 146(3), 223–230. <a href="https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009257">https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009257</a></p> |
|   | <p>Kostanecki, S. V., Levi, R., &amp; Tambor, J. (1899). Synthese des 2-Oxyflavons. <i>Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft</i>, 32(1), 326–332. <a href="https://doi.org/10.1002/CBER.18990320155">https://doi.org/10.1002/CBER.18990320155</a></p>   |
|   | <p>Kshatriya, R., Jejurkar, V. P., &amp; Saha, S. (2018). In memory of Prof. Venkataraman: Recent advances in the synthetic methodologies of flavones. <i>Tetrahedron</i>, 74(8), 811–833. <a href="https://doi.org/10.1016/J.TET.2017.12.052">https://doi.org/10.1016/J.TET.2017.12.052</a></p>   |
|   | <p>Labbe, P., Goaller, R. Le, Handel, H., Pierre, G., &amp; Pierre, J. L. (1982). Étude electrochimique de l'iode et du brome en presence de cryptands. <i>Electrochimica Acta</i>, 27(2), 257–261. <a href="https://doi.org/10.1016/0013-4686(82)80012-1">https://doi.org/10.1016/0013-4686(82)80012-1</a></p>  |
|   | <p>Lahyani, A., &amp; Trabelsi, M. (2016). Ultrasonic-assisted synthesis of flavones by oxidative cyclization of 2'-hydroxychalcones using iodine monochloride. <i>Ultrasonics Sonochemistry</i>, 31, 626–630. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2016.02.018">https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2016.02.018</a></p>   |
|   | <p>Larsen, C., Lundberg, P., Tang, S., Ràfols-Ribé, J., Sandström, A., Mattias Lindh, E., Wang, J., &amp; Edman, L. (2021). A tool for identifying green solvents for printed electronics. <i>Nature Communications</i> 2021 12:1, 12(1), 1–7. <a href="https://doi.org/10.1038/s41467-021-24761-x">https://doi.org/10.1038/s41467-021-24761-x</a></p>                     |
|   | <p>Laurence, C., Graton, J., Berthelot, M., &amp; El Ghomari, M. J. (2011). The Diiodine Basicity Scale: Toward a General Halogen-Bond Basicity Scale. <i>Chemistry – A European Journal</i>, 17(37), 10431–10444. <a href="https://doi.org/10.1002/chem.201101071">https://doi.org/10.1002/chem.201101071</a></p>   |
|   | <p>Li, J., Zhou, A., Zhang, W., Wang, X., &amp; Li, N. (2023). Synthesis of flavones via the Stork–Danheiser reaction. <i>Organic &amp; Biomolecular Chemistry</i>, 21(30), 6124–6128. <a href="https://doi.org/10.1039/D3OB00749A">https://doi.org/10.1039/D3OB00749A</a></p>   |
|   | <p>Li, Y. C., Zhang, J. M., Dong, L. T., &amp; Yan, M. (2006). Imino Diels-Alder Reaction Catalyzed by Iodine: Efficient Synthesis of Tetrahydroquinolines. <i>Chinese Journal of Chemistry</i>, 24(7), 929–932. <a href="https://doi.org/10.1002/cjoc.200690176">https://doi.org/10.1002/cjoc.200690176</a></p>   |
| <p>Looker, J. H., &amp; Holm, M. J. (1959). A New Procedure for the Dehydrogenation of Flavanones with N-Bromosuccinimide. <i>Journal of Organic Chemistry</i>, 24(4), 567–568. <a href="https://doi.org/10.1021/jo01086a609">https://doi.org/10.1021/jo01086a609</a></p> |  |

López Luengo, M. T. (2002). Flavonoides. *Offarm*, 21(4), 108–113. <http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-flavonoides-13028951>

Lorette, N. B., Gage, T. B., & Wender, S. H. (1951). The use of n-bromosuccinimide and pyridinium bromide perbromide in the conversion of flavanones into flavones. *Journal of Organic Chemistry*, 16(6), 930–933. <https://doi.org/10.1021/jo01146a016>

Lu, Y., & Yeap Foo, L. (2002). Polyphenolics of Salvia—a review. *Phytochemistry*, 59(2), 117–140. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(01\)00415-0](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(01)00415-0)

Lv, X. H., Liu, H., Ren, Z. L., Wang, W., Tang, F., & Cao, H. Q. (2019). Design, synthesis and biological evaluation of novel flavone Mannich base derivatives as potential antibacterial agents. *Molecular Diversity*, 23(2), 299–306. <https://doi.org/10.1007/s11030-018-9873-9>

Ma, M. L., Li, M., Gou, J. J., Ruan, T. Y., Jin, H. S., Zhang, L. H., Wu, L. C., Li, X. Y., Hu, Y. H., Wen, K., & Zhao, Z. (2014). Design, synthesis and biological activity of flavonoid derivatives as selective agonists for neuromedin U 2 receptor. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 22(21), 6117–6123. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.08.038>

Ma, X., & Zhang, W. (2022). Recent developments in one-pot stepwise synthesis (OPSS) of small molecules. *IScience*, 25(9), 105005. <https://doi.org/10.1016/J.ISCI.2022.105005>

Mahal, H. S., & Venkataraman, K. (1933). A Synthesis of Flavones at Room Temperature. *Current Science*, 2(6), 214–215. <https://www.jstor.org/stable/24203459>

Mahal, H. S., & Venkataraman, K. (1934). 387. Synthetical experiments in the chromone group. Part XIV. The action of sodamide on 1-acyloxy-2-acetonaphthones. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 0, 1767–1769. <https://doi.org/10.1039/jr9340001767>

Martínez-Flórez, S., González-Gallego, J., Culebras, J. M., Tuñón, M. J., & Jesús Tuñón, M. (2002). Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes Correspondencia. *Nutr. Hosp*, 6, 271–278.

McMurry, J. (2008). *QUÍMICA ORGÁNICA* (Sergio R. Cervantes González & S. A. de C. V. Cengage Learning Editores, Eds.; 7th ed.). Thomson/Brooks/Cole.

Moon, B. H., Lee, Y., Ahn, J. H., & Lim, Y. (2006). Complete assignment of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR data of dihydroxyflavone derivatives. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 44(1), 99–101. <https://doi.org/10.1002/MRC.1725>

Mphahlele, M. J. (2009). Molecular Iodine—An Expedient Reagent for Oxidative Aromatization Reactions of  $\alpha,\beta$ -

Unsaturated Cyclic Compounds. *Molecules*, *14*(12), 5308. <https://doi.org/10.3390/molecules14125308>

Naik, M. M., Tilve, S. G., & Kamat, V. P. (2014). Pyrrolidine and iodine catalyzed domino aldol-Michael-dehydrogenative synthesis of flavones. *Tetrahedron Letters*, *55*(22), 3340–3343. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.04.051>

Nguyen, K. V., Ho, D. V., Le, N. T., Van Phan, K., Heinämäki, J., Raal, A., & Nguyen, H. T. (2020). Flavonoids and alkaloids from the rhizomes of *Zephyranthes ajax* Hort. and their cytotoxicity. *Scientific Reports 2020 10:1*, *10*(1), 1–6. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78785-2>

Nordström, C. G., & Swain, T. (1956). The flavonoid glycosides of *Dahlia variabilis*. II. Glycosides of yellow varieties “Pius IX” and “Coton.” *Archives of Biochemistry and Biophysics*, *60*(2), 329–344. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(56\)90435-0](https://doi.org/10.1016/0003-9861(56)90435-0)

Ohno, S., Shinoda, S., Toyoshima, S., Nakazawa, H., Makino, T., & Nakajin, S. (2002). Effects of flavonoid phytochemicals on cortisol production and on activities of steroidogenic enzymes in human adrenocortical H295R cells. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *80*(3), 355–363. [https://doi.org/10.1016/S0960-0760\(02\)00021-3](https://doi.org/10.1016/S0960-0760(02)00021-3)

Oyamada, T. (1935). A new general method for the synthesis of the derivatives of flavonol. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, *10*(5), 182–186. <https://doi.org/10.1246/bcsj.10.182>

Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of Nutritional Science*, *5*, e47. <https://doi.org/10.1017/jns.2016.41>

Parikh, A., Parikh, H., & Parikh, K. (2006). Kostanecki-Robinson Reaction. In *Name Reactions in Organic Synthesis: Vol. Part II* (pp. 562–565). Foundation Books. <https://doi.org/10.1017/UPO9788175968295.157>

Prat, D., Pardigon, O., Flemming, H. W., Letestu, S., Ducandas, V., Isnard, P., Guntrum, E., Senac, T., Ruisseau, S., Cruciani, P., & Hosek, P. (2013). Sanofi’s Solvent Selection Guide: A Step Toward More Sustainable Processes. *Organic Process Research and Development*, *17*(12), 1517–1525. <https://doi.org/10.1021/op4002565>

Prat, D., Wells, A., Hayler, J., Sneddon, H., McElroy, C. R., Abou-Shehada, S., & Dunn, P. J. (2015a). CHEM21 selection guide of classical- and less classical-solvents. *Green Chemistry*, *18*(1), 288–296. <https://doi.org/10.1039/c5gc01008j>

Prat, D., Wells, A., Hayler, J., Sneddon, H., McElroy, C. R., Abou-Shehada, S., & Dunn, P. J. (2015b). Correction: CHEM21 selection guide of classical- and less classical-solvents. *Green Chemistry*, *17*(10), 4848–4848. <https://doi.org/10.1039/c5gc90049b>

Pratesi, G., Manzotti, C., Tortoreto, M., Audisio, R. A., & Zimino, F. (1991). Differential efficacy of flavone acetic acid against liver versus lung metastases in a human tumour xenograft. *British Journal of Cancer* 1991 63:1, 63(1), 71–74. <https://doi.org/10.1038/bjc.1991.15>

Rocha, D. H. A., Vaz, P. A. A. M., Pinto, D. C. G. A., & Silva, A. M. S. (2019). Synthesis chalcones and their isomerization into flavanones and azaflavanones. *Methods and Protocols*, 2(3), 1–8. <https://doi.org/10.3390/mps2030070>

Rusznayák, S., & Szent-Györgyi, A. (1936). Vitamin P: Flavonols as Vitamins. *Nature* 1936 138:3479, 138(3479), 27–27. <https://doi.org/10.1038/138027a0>

Saccone, M., & Catalano, L. (2019). Halogen Bonding beyond Crystals in Materials Science. *Journal of Physical Chemistry B*, 123(44), 9281–9290. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.9b07035>

Sanderson, G. W. (1972). The Chemistry of Tea and Tea Manufacturing. *Recent Advances in Phytochemistry*, 5(C), 247–316. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-612405-7.50015-1>

Sashidhara, K. V., Rosaiah, J. N., & Kumar, A. (2009). Iodine-Catalyzed Mild and Efficient Method for the Synthesis of Chalcones. *Synthetic Communications®*, 39(13), 2288–2296. <https://doi.org/10.1080/00397910802654724>

Sedlacek, H. H., Czech, J., Naik, R., Kaur, G., Worland, P., Losiewicz, M., Parker, B., Carlson, B., Smith, A., Senderowicz, A., & Sausville, E. (1996). Flavopiridol (L86 8275; NSC 649890), a new kinase inhibitor for tumor therapy. *International Journal of Oncology*, 9(6), 1143–1168. <https://doi.org/10.3892/ijo.9.6.1143>

Sekizaki, H. (1988). ChemInform Abstract: Synthesis of 2-Benzylidene-3(2H)-benzofuran-3-ones (Aurones) by Oxidation of 2'-Hydroxychalcones with Mercury(II) Acetate. *ChemInform*, 19(35), no-no. <https://doi.org/10.1002/CHIN.198835155>

Semnani, A., & Shamsipur, M. (1995). Spectrophotometric study of the complexation of iodine with 1,7-diaza-15-crown-5 in chloroform solution. *Journal of Inclusion Phenomena and Molecular Recognition in Chemistry*, 22(2), 99–105. <https://doi.org/10.1007/bf00707685>

Singh, M., Kaur, M., Vyas, B., & Silakari, O. (2018). Design, synthesis and biological evaluation of 2-Phenyl-4H-chromen-4-one derivatives as polyfunctional compounds against Alzheimer's disease. *Medicinal Chemistry Research*, 27(2), 520–530. <https://doi.org/10.1007/s00044-017-2078-4>

Singleton, V. L. (1981). Naturally Occurring Food Toxicants: Phenolic Substances of Plant Origin Common in Foods.

*Advances in Food Research*, 27(C), 149–242. [https://doi.org/10.1016/S0065-2628\(08\)60299-2](https://doi.org/10.1016/S0065-2628(08)60299-2)

So, F. v., Guthrie, N., Chambers, A. F., Moussa, M., & Carroll, K. K. (1996). Inhibition of human breast cancer cell proliferation and delay of mammary tumorigenesis by flavonoids and citrus juices. *Nutrition and Cancer*, 26(2), 167–181. <https://doi.org/10.1080/01635589609514473>

Son, S. H., Cho, Y. Y., Yoo, H. S., Lee, S. J., Kim, Y. M., Jang, H. J., Kim, D. H., Shin, J. W., & Kim, N. J. (2021). Divergent synthesis of flavones and flavanones from 2'-hydroxydihydrochalcones via palladium(II)-catalyzed oxidative cyclization. *RSC Advances*, 11(23), 14000–14006. <https://doi.org/10.1039/D1RA01672E>

Svirbely, J. L., & Szent-Györgyi, A. (1932). The chemical nature of vitamin C. *Biochemical Journal*, 26(3), 865–870. <https://doi.org/10.1042/bj0260865>

Takahashi, A., Ohnishi, T., Takahashi, A., & Ohnishi, T. (2004). The Significance of the Study about the Biological Effects of Solar Ultraviolet Radiation using the Exposed Facility on the International Space Station. *Biological Sciences in Space*, 18(4), 255–260. <https://doi.org/10.2187/bss.18.255>

Tassaing, T., Besnard, M., & Ya Rwood, J. (1997). Vibrational spectroscopic studies of the chemical dynamics in charge transfer complexes of the type iodine-pyridine 1. Experimental results. *Molecular Physics*, 92(2), 271–280. <https://doi.org/10.1080/002689797170464>

Togo, H., & Iida, S. (2006). Synthetic use of molecular iodine for organic synthesis. *Synlett*, 2006(14), 2159–2175. <https://doi.org/10.1055/s-2006-950405>

Tomás-Barberán, F. A., & Wollenweber, E. (1990). Flavonoid aglycones from the leaf surfaces of some Labiatae species. *Plant Systematics and Evolution*, 173(3/4), 109–118. <http://www.jstor.org/stable/23674477>

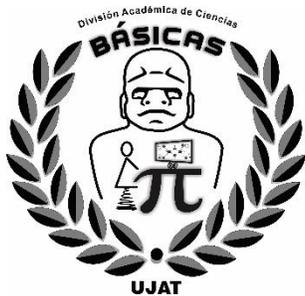
Torres-Sauret, Q., Vilchis-Reyes, M. A., Martínez, R., Romero-Ceronio, N., Alarcon-Matus, E., Hernández-Abreu, O., Vázquez Cancino, R., & Alvarado Sánchez, C. (2022). Crossing borders: On-Water Synthesis of Flavanones. *ChemistrySelect*, 7(45), e202202567. <https://doi.org/10.1002/SLCT.202202567>

Tsai, H. Y., Huang, Y. T., Kuo, C. L., Kuo, C. J., Hu, A., Chen, J. J., & Shih, T. L. (2021). A case study of the iodine-mediated cyclization of C2'-OH- and C2-OH-chalcones toward the synthesis of flavones: Reinvestigation of the mechanisms. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 68(7), 1334–1338. <https://doi.org/10.1002/jccs.202000482>

v. Kostanecki, S., & Rózycki, A. (1901). Ueber eine Bildungsweise von Chromonderivaten. *Berichte Der Deutschen Chemischen*

|  |   |
|--|---|
| <p style="font-size: 2em; opacity: 0.2; transform: rotate(-45deg);">Universidade Federal do Rio de Janeiro</p> | <p><i>Gesellschaft</i>, 34(1), 102–109.<br/> <a href="https://doi.org/10.1002/CBER.19010340119">https://doi.org/10.1002/CBER.19010340119</a></p>  |
|  | <p>v. Kostanecki, S., &amp; Schmidt, T. (1900). Ueber das 2.3'.4'-Trioxyflavon. <i>Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft</i>, 33(1), 326–330.<br/> <a href="https://doi.org/10.1002/CBER.19000330146">https://doi.org/10.1002/CBER.19000330146</a></p>   |
|  | <p>Vaino, A. R., &amp; Szarek, W. A. (1995). Iodine in Methanol: A Simple Selective Method for the Cleavage of p-Methoxybenzyl Ethers. <i>Synlett</i>, 1995(11), 1157–1158.<br/> <a href="https://doi.org/10.1055/s-1995-5213">https://doi.org/10.1055/s-1995-5213</a></p>  |
|  | <p>Vaino, A. R., &amp; Szarek, W. A. (1996). A mild and efficient method for the deprotection of tert-butyldimethylsilyl ethers using iodine in methanol. <i>Chemical Communications</i>, 20, 2351–2352. <a href="https://doi.org/10.1039/cc9960002351">https://doi.org/10.1039/cc9960002351</a></p>                                      |
|  | <p>Van Aken, K., Streckowski, L., &amp; Patiny, L. (2006). EcoScale, a semi-quantitative tool to select an organic preparation based on economical and ecological parameters. <i>Beilstein Journal of Organic Chemistry</i>, 2(3), 1. <a href="https://doi.org/10.1186/1860-5397-2-3">https://doi.org/10.1186/1860-5397-2-3</a></p>       |
|  | <p>Velázquez-Domínguez, J. (2022). Flavonoids as a New Pharmacological Tool. <i>Ann Infect Dis Prev Med</i>, 1(1), 1004. <a href="http://meddocsonline.org/">http://meddocsonline.org/</a></p>  |
|  | <p>Wade, L. G. (2011). <i>Química Orgánica Wade Volumen 2: Vol. Volumen 2</i> (Pearson, Ed.; 7th ed.). Pearson.</p>   |
|  | <p>Wang, H., &amp; Zeng, J. (2009). Iodine-catalyzed efficient synthesis of chalcones by grinding under solvent-free conditions. <i>Canadian Journal of Chemistry</i>, 87(9), 1209–1212. <a href="https://doi.org/10.1139/V09-106">https://doi.org/10.1139/V09-106</a></p>  |
|  | <p>Williams, C. A., Houlst, J. R. S., Harborne, J. B., Greenham, J., &amp; Eagles, J. (1995). A biologically active lipophilic flavonol from <i>Tanacetum parthenium</i>. <i>Phytochemistry</i>, 38(1), 267–270. <a href="https://doi.org/10.1016/0031-9422(94)00609-W">https://doi.org/10.1016/0031-9422(94)00609-W</a></p>              |
|  | <p>Xie, Y., Yang, W., Tang, F., Chen, X., &amp; Ren, L. (2014). Antibacterial Activities of Flavonoids: Structure-Activity Relationship and Mechanism. <i>Current Medicinal Chemistry</i>, 22(1), 132–149. <a href="https://doi.org/10.2174/0929867321666140916113443">https://doi.org/10.2174/0929867321666140916113443</a></p>          |
|  | <p>Yao, N., Song, A., Wang, X., Dixon, S., &amp; Lam, K. S. (2007). Synthesis of flavonoid analogues as scaffolds for natural product-based combinatorial libraries. <i>Journal of Combinatorial Chemistry</i>, 9(4), 668–676. <a href="https://doi.org/10.1021/cc070009y">https://doi.org/10.1021/cc070009y</a></p>                      |
|  | <p>Yokoyama, T., Kosaka, Y., &amp; Mizuguchi, M. (2015). Structural Insight into the Interactions between Death-Associated Protein Kinase 1 and Natural Flavonoids. <i>Journal of Medicinal Chemistry</i>, 58(18), 7400–7408. <a href="https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00893">https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00893</a></p> |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>Yue, Y., Peng, J., Wang, D., Bian, Y., Sun, P., &amp; Chen, C. (2017). Synthesis of 4H-Chromen-4-one Derivatives by Intramolecular Palladium-Catalyzed Acylation of Alkenyl Bromides with Aldehydes. <i>Journal of Organic Chemistry</i>, 82(10), 5481–5486. <a href="https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b00640">https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b00640</a></p> <p>Zaharko, D. S., Grieshaber, C. K., Plowman, J., &amp; Craddock, J. C. (1986). Therapeutic and pharmacokinetic relationships of flavone acetic acid: an agent with activity against solid tumors. <i>Cancer Treatment Reports</i>, 70(12), 1415–1421. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3791254/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3791254/</a></p> <p>Zemplén, G., &amp; Bognár, R. (1943). Umwandlung des Hesperetins in Diosmetin, des Hesperidins in Diosmin und des Isosakuranetins in Acacetin. <i>Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft (A and B Series)</i>, 76(5), 452–457. <a href="https://doi.org/10.1002/cber.19430760503">https://doi.org/10.1002/cber.19430760503</a></p> <p>Zhao, L., Yuan, X., Wang, J., Feng, Y., Ji, F., Li, Z., &amp; Bian, J. (2019). A review on flavones targeting serine/threonine protein kinases for potential anticancer drugs. <i>Bioorganic &amp; Medicinal Chemistry</i>, 27(5), 677–685. <a href="https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.01.027">https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.01.027</a></p> |
|--|--|



*“Donde hacer ciencia, es Básico”*