



UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO
DIVISIÓN ACADÉMICA DE CIENCIAS BÁSICAS



SÍNTESIS DE FLAVONOIDES SOBRE MEDIO ACUOSO
("ON WATER")

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE:

DOCTOR EN CIENCIAS CON ORIENTACIÓN EN QUÍMICA ORGÁNICA

PRESENTA:

M. C. QUIRINO TORRES SAURET.

BAJO LA DIRECCIÓN DE:

DR. MIGUEL ÁNGEL VILCHIS REYES.

EN CODIRECCIÓN:

DR. CUAUHTÉMOC ALVARADO SÁNCHEZ.

CUNDUACÁN, TABASCO, NOVIEMBRE 2024

Declaración de Autoría y Originalidad

En la ciudad de Cunduacán, el día 25 del mes de noviembre del año 2024, el que suscribe **Quirino Torres Sauret** alumno del programa del Doctorado en Ciencias con Orientación en Química Orgánica con matrícula **172A25001**, 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 de Doctor en Ciencias y titulada **SÍNTESIS DE FLAVANOIDES SOBRE MEDIO ACUOSO (“ON WATER”)** dirigida por el Dr. Miguel Ángel Vilchis Reyes y el Dr. Cuauhtémoc Alvarado Sánchez.

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 citas. 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.

Cunduacán, Tabasco a 25 de noviembre 2024



M. en C. Quirino Torres Sauret



UJAT
UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO

“ ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE ”



División
Académica
de Ciencias
Básicas



DIRECCIÓN

22 de noviembre de 2024

M.C. QUIRINO TORRES SAURET
PASANTE DE DOCTORADO EN CIENCIAS
CON ORIENTACIÓN EN QUÍMICA ORGÁNICA
PRESENTE

Por medio este medio y de la manera más atenta, me dirijo a Usted para hacer de su conocimiento que proceda a la impresión del trabajo titulado “**SÍNTESIS DE FLAVONOIDES SOBRE MEDIO ACUOSO (ON WATER)**”, en virtud de que reúne los requisitos para el EXAMEN PROFESIONAL y obtener el grado de Doctor 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 25 de noviembre 2024


Por medio de la presente manifestamos haber colaborado como AUTOR y/o AUTORES en la producción, creación y/o realización de la obra denominada **SÍNTESIS DE FLAVONOIDES SOBRE MEDIO ACUOSO (“ON WATER”)**.

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



M. en C. Quirino Torres Sauret



Dr. Miguel Ángel Vilchis Reyes



Dr. Cuauhtémoc Alvarado Sánchez

TESTIGOS



M. C. Marco Antonio Guerrero Robles



Judith Karina Zentella Ronquillo

AGRADECIMIENTOS

El siguiente trabajo de investigación se realizó en las instalaciones del laboratorio de química orgánica de la **División Académica de Ciencias Básicas** (DACB) de la **Universidad Juárez Autónoma de Tabasco** (UJAT), bajo la dirección del Dr. Miguel Ángel Vilchis Reyes y el Dr. Cuauhtémoc Alvarado Sánchez, ambos profesores-investigadores de la UJAT-DACB. La caracterización espectroscópica (RMN ^1H , RMN ^{13}C , RMN ^{19}F , COSY, HSQC y HMBC) se realizó en el laboratorio de resonancia magnética nuclear del **Centro de Investigación de Ciencias y Tecnología Aplicada de Tabasco** (CICTAT). Los datos de HRMS fueron obtenidos del laboratorio del Instituto de Química de la **Universidad Nacional Autónoma de México** (UNAM).

Deseo expresar mi gratitud al Dr. Miguel Ángel Vilchis Reyes y al Dr. Cuauhtémoc Alvarado Sánchez, quienes confiaron en mí aún después de haberme dado por vencido. Agradezco la paciencia, la dedicación y el apoyo que me brindaron durante el tiempo que duró el proyecto de investigación. Ellos me demostraron que lo importante es terminar los proyectos y los ciclos, aunque los tiempos no sean lo que uno espera.

A LOS INTEGRANTES DEL COMITÉ REVISOR

Por las observaciones, comentarios y la atención brindada durante el proceso de revisión las cuales sirvieron para la mejoría del manuscrito.

De igual manera a todos los profesores y compañeros de laboratorio que durante el doctorado me brindaron su ayuda tanto en lo académico como en lo personal, permitiéndome superarme cada día.

DEDICATORIAS

El camino recorrido para concluir este proyecto no fue nada fácil. Se presentaron diversos obstáculos que me impedía continuar, y en muchas ocasiones pensé en darme por vencidos, que no valía la pena seguir esforzándome. Sin embargo, en ocasiones encontraba alguna imagen, música o vídeo que interpretaba como una señal que me decía: “los caminos para nuestros objetivos nunca serán sencillos, siempre estarán llenos de angustia, dolor, desesperación, frustración; pero en ocasiones habrá momentos de felicidad y por esos momentos vale la pena soportar todo”. Agradezco a Dios, por indicarme el camino para concluir los proyectos académicos y los personales. Dios siempre estuvo y estará en mis proyectos, colocado a las personas adecuadas para lograrlo.

A MI FAMILIA

Quienes me han apoyado y alentando tanto en mi vida profesional como en lo personal.

A MIS PADRES

¡Fue, va y será por ustedes!

José Atilo Torres González y Adela Sauret García

No bastaría escribir unas cuantas líneas agradeciendo todo lo que han hecho por mí, por Sofí y por supuesto por Montse. Me han dado mucho a lo largo de estos años, sin el apoyo que ustedes me han brindado, quizá no hubiera pensado en las decisiones correctas, puede que en algunos casos no fuera la adecuada, pero eso me ayudó a ser la persona que soy en estos momentos. Hay mucho que agradecer, pero es mejor demostrarlo cada día, en cada momento que estemos juntos. Ustedes siempre serán mis pilares.

A MIS HERMANOS

Por ser parte esencial de mi vida, cada momento grato que disfrutamos juntos, por las frases que compartimos para alegrarnos el día, todas esas reuniones en donde la felicidad era el plato principal, y aunque cada uno tiene su carácter y no compartimos las mismas ideas, nunca nos

dejamos solo en los momentos más difíciles. Puede que nuestras expresiones, nuestros sentimientos e incluso nuestras personalidades no sea el agrado de los demás o incluso de nosotros mismo, pero estoy seguro de que nunca dejaríamos que alguien de la familia se hundiera solo. “TORRES AQUÍ, TORRES ALLÁ... UN TORRES TE SALUDARÁ”. Arigatō kyōdai, **Adelita** y **Christian**.

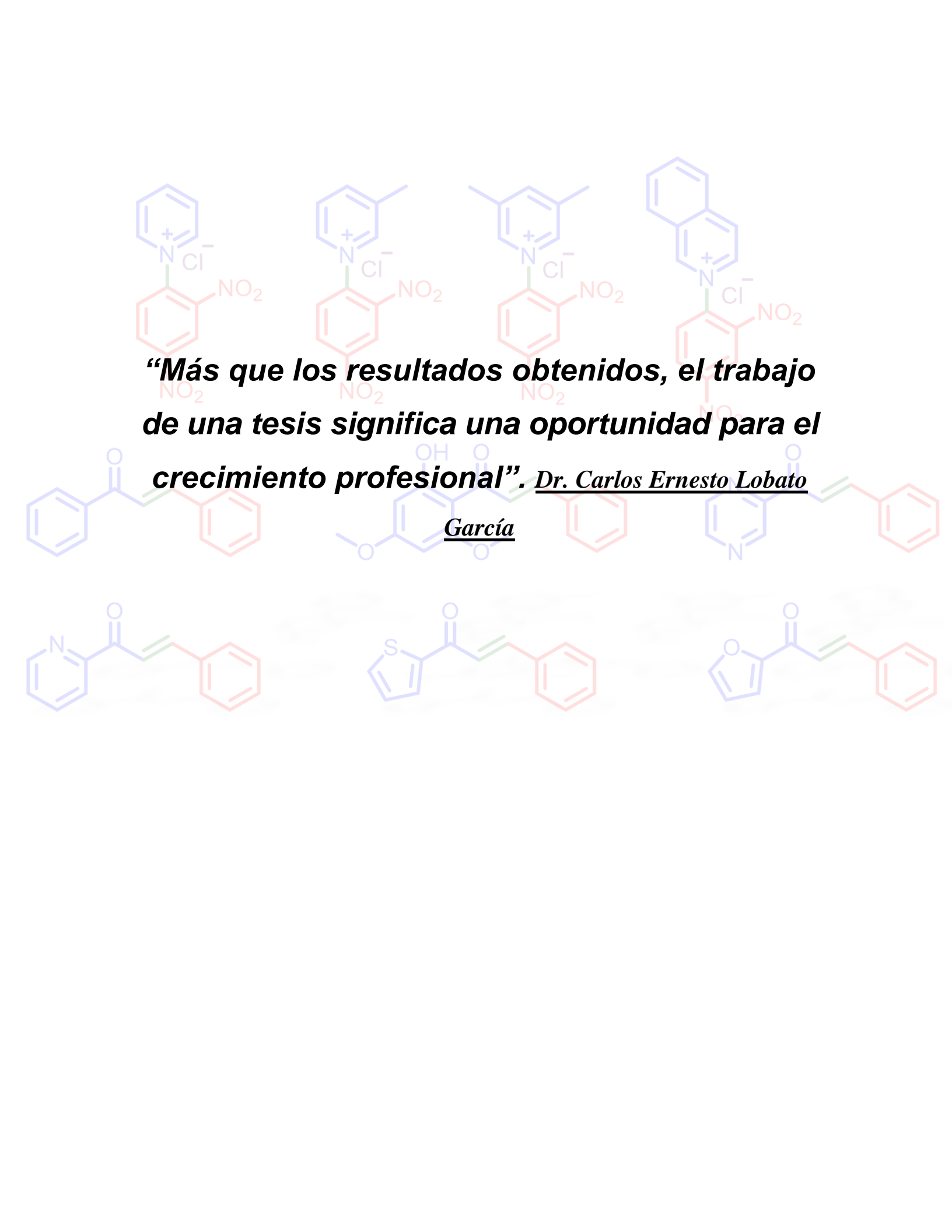
Sofía del Rosario Muñoz de la Cruz

Agradezco el apoyo brindado todo este tiempo, los sacrificios que en sus momentos tuviste que realizar para que esta meta pudiera concluir y por supuesto por estos 14 años de momentos agradables. De estos años, lo que más aprecio es la hija que me diste. Gracias por todo el apoyo y el pequeño hogar que formamos. Disfrutemos al máximo el presente y la compañía de los 3 juntos.

Montserrat Torres Muñoz

Los sacrificios que hemos realizados como papás, es para darte las mejores herramientas que en su momento te ayudarán a enfrentar la vida. Eres lo más valioso e importante. Eres el mayor de mis logros, ya que contigo obtuve el grado de papá, y es el grado más alto que uno puede obtener en la vida, espero honrar ese grado con mucho amor y paciencia.

Agradezco a la Familia **Muñoz de la Cruz** por el cariño y el apoyo brindado hacia mi familia.



“Más que los resultados obtenidos, el trabajo de una tesis significa una oportunidad para el crecimiento profesional”. Dr. Carlos Ernesto Lobato

García

CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS	iii
ÍNDICE DE ESQUEMAS.....	v
ÍNDICE DE ESPECTROS	vi
ÍNDICE DE FIGURAS	xiii
ABREVIATURAS	xv
LISTA DE COMPUESTOS.....	xvii
DICETONA	xvii
CHALCONAS	xvii
FLAVANONAS.....	xix
FLAVONA.....	xx
AURONAS.....	xxi
RESUMEN	xxii
ABSTRACT.....	xxiv
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ANTECEDENTES	2
2.1 Clasificación de reacciones utilizando agua como disolvente.	6
2.2 Síntesis de flavonoides en medio acuoso.	8
3. MARCO TEÓRICO.....	13
3.1 Condensación aldólica.....	13
3.2 Condensación de Claisen-Schmidt.	15
3.3 Adición de Michael.....	17
3.4 Reglas de Baldwin.	19
4. JUSTIFICACIÓN.	21
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	22

6. HIPÓTESIS.....	22
7. OBJETIVOS.....	23
7.1 Objetivo general.....	23
7.2 Objetivos específicos.....	23
8. METODOLOGÍA.....	24
8.1 Métodos generales.....	24
8.2 PROCESO DE SÍNTESIS.....	25
8.2.1 Optimización de reacción para la obtención de (<i>E</i>)-1-(2-pirazinil)-1-fenilprop-2-enona (50).....	25
8.2.2 Síntesis de flavanonas.....	26
8.2.3 Síntesis de flavonas.....	28
9. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	30
9.1 PROCESO DE SÍNTESIS.....	30
9.1.1 Síntesis de (<i>E</i>)-1-(2-pirazinil)-1-fenilprop-2-enona (50).....	30
9.1.2 Síntesis de flavanona.....	40
9.1.3 Síntesis de aurona.....	59
10. CONCLUSIÓN.....	67
11. PERSPECTIVAS.....	68
12. REFERENCIAS.....	69
13. ANEXO.....	87
ALOJAMIENTO DE LA TESIS EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL.....	87
ARTÍCULO PUBLICADO.....	113
DATOS ESPECTROSCÓPICOS.....	119
ESPECTROS RMN- ¹ H Y RMN- ¹³ C.....	142

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de disolventes para los procesos químicos en el área farmacéutica modificada de la referencia (Byrne <i>et al.</i> , 2016).....	3
Tabla 2. Clasificación de ácidos y bases reportado por Henderson (2015).....	5
Tabla 3. Clasificación de reacciones en agua de acuerdo a Kobayashi (2020).	7
Tabla 4. Ciclación intramolecular 2'-hidroxi-chalconas reportados por Xuxu Zheng, 2013.....	10
Tabla 5. Datos químicos para la síntesis de (<i>E</i>)-3-aril-1-(3-alquil-2-pirazinil)-2-propano reportados por Kitawat, 2013.	11
Tabla 6. Datos químicos para la síntesis de 2-benzilidenbenzofuran-3(2 <i>H</i>)-ona sustituidas reportados por Venkatteswarlu, 2017.	12
Tabla 7. Condiciones exploradas para la obtención de (<i>E</i>)-1-(2-pirazinil)-1-fenilprop-2-enona 50	25
Tabla 8. Descripción de las flavanonas a sintetizar.....	27
Tabla 9. Descripción de auronas a sintetizar en medio acuoso.	29
Tabla 10. Resultados de las condiciones para la obtención de (<i>E</i>)-1-fenil-3-(2-pirazinil)-prop-2-en-1-ona (50).	37
Tabla 11. Exploración de condiciones de reacción para la obtención de flavanona (1).	41
Tabla 12. Resultados obtenidos de la síntesis de flavanonas en medio acuoso. .	46
Tabla 13. Experimentos a diferentes temperaturas para la obtención de la flavanona (134).	50
Tabla 14. Síntesis de cuatro flavanonas (138-141) en medio acuoso.	52

Tabla 15. Resultados obtenidos de la síntesis de aurona en medio acuoso. 63

Tabla 16. Síntesis de chalconas en medio acuoso. 68

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Mecanismo general de la condensación aldólica en medio básico. .	14
Esquema 2. Mecanismo general de la condensación aldólica en medio ácido. ...	14
Esquema 3. Mecanismo general de la adición de Michael.	18
Esquema 4. Mecanismo de reacción para la obtención de (50)	31
Esquema 5. Mecanismo de reacción para la obtención de (102)	36
Esquema 6. Metodología general para la obtención de (103-109)	38
Esquema 7. Mecanismo de reacción para la obtención de 110	43
Esquema 8. Propuesta de mecanismo para la obtención de la aurona (99)	66

ÍNDICE DE ESPECTROS

Espectro 1. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de 3-fenil-1,5-di-(2-pirazinil)-penta-1,5-diona (102)	142
Espectro 2. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (<i>E</i>)-3-fenil-1-(2-pirazinil)-pprop-2-en-1-ona (50)	143
Espectro 3. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (<i>E</i>)-3-(2-fluorofenil)-1-(2-pirazinil)-prop-2-en-1-ona (103)	144
Espectro 4. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (<i>E</i>)-3-(3-fluorofenil)-1-(2-pirazinil)-prop-2-en-1-ona (104)	145
Espectro 5. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (<i>E</i>)-3-(4-fluorofenil)-1-(2-pirazinil)-prop-2-en-1-ona (105)	146
Espectro 6. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (<i>E</i>)-3-(2-metoxifenil)-1-(2-pirazinil)-prop-2-en-1-ona (106)	147
Espectro 7. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (<i>E</i>)-3-(3-metoxifenil)-1-(2-pirazinil)-prop-2-en-1-ona (107)	148
Espectro 8. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (<i>E</i>)-3-(4-metoxifenil)-1-(2-pirazinil)-prop-2-en-1-ona (108)	149
Espectro 9. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (<i>E</i>)-3-(4-benziloxifenil)-1-(2-pirazinil)-prop-2-en-1-ona (109)	150
Espectro 10. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de 2-fenil-croman-4-ona (1)	151
Espectro 11. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de 2-(2-fluorofenil)-croman-4-ona (52)	152
Espectro 12. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de 2-(3-fluorofenil)-croman-4-ona (53)	153
Espectro 13. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de 2-(4-fluorofenil)-croman-4-ona (54)	154

Espectro 14. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de 2-(2-metoxifenil)-croman-4-ona (5).....	155
Espectro 15. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de 2-(3-metoxifenil)-croman-4-ona (6).....	156
Espectro 16. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de 2-(4-metoxifenil)-croman-4-ona (7).....	157
Espectro 17. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de 2-(3-nitrofenil)-croman-4-ona (55)	158
Espectro 18. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de 2-(4-nitrofenil)-croman-4-on (56)	159
Espectro 19. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de 6-cloro-2-fenilcroman-4-ona (58).....	160
Espectro 20. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de 6-cloro-2-(2-fluorofenil)-croman-4-ona (59)	161
Espectro 21. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de 6-cloro-2-(3-fluorofenil)-croman-4-ona (60)	162
Espectro 22. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de 6-cloro-2-(3-metoxifenil)-croman-4-ona (63)	163
Espectro 23. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de 6-cloro-2-(4-metoxifenil)-croman-4-on (64)	164
Espectro 24. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de 6-cloro-2-(3-nitrofenil)-croman-4-ona (65)	165
Espectro 25. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de 6-cloro-7-metil-croman-4-ona (66).....	166
Espectro 26. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de 6-cloro-2-(3-metoxifenil)-7-metil-croman-4-ona (71)	167
Espectro 27. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de 6-fluoro-2-fenilcroman-4-on (73)	168
Espectro 28. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de 6-fluoro-2-(2-fluorofenil)-croman-4-ona (74)	169
Espectro 29. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de 6-fluoro-2-(3-fluorofenil)-croman-4-ona (75)	170

Espectro 30. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de 6-fluoro-2-(3-metoxifenil)-croman-4-ona (77)	171
Espectro 31. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de 6-fluoro-2-(3-nitrofenil)-croman-4-ona (79)	172
Espectro 32. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de 6-fluoro-2-(4-nitrofenil)-croman-4-ona (80)	173
Espectro 33. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de 7-fluoro-2-(4-fluorofenil)-croman-4-ona (85)	174
Espectro 34. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (<i>E</i>)-3-(2-fluorofenil)-1-(2-hidrofenil)-prop-2-en-1-ona (111)	175
Espectro 35. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (<i>E</i>)-3-(3-fluorofenil)-1-(2-hidroxifenil)-prop-2-en-1-ona (112)	176
Espectro 36. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (<i>E</i>)-1-(2-hidroxifenil)-3-(2-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (113)	177
Espectro 37. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (<i>E</i>)-1-(2-hidroxifenil)-3-(3-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (114)	178
Espectro 38. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (<i>E</i>)-3-(2-furanil)-1-(2-hidroxifenil)-prop-2-en-1-ona (115)	179
Espectro 39. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (<i>E</i>)-1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-(4-fluorofenil)-prop-2-en-1-ona (116)	180
Espectro 40. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (<i>E</i>)-1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (117)	181
Espectro 41. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (<i>E</i>)-1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-(3-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (118)	182

Espectro 42. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (<i>E</i>)-1-(5-cloro-2-hidroxi-4-metil-fenil)-3-(2-fluorofenil)-prop-2-en-1-ona (119)	183
Espectro 43. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (<i>E</i>)-1-(5-cloro-2-hidroxi-4-metil-fenil)-3-(3-fluorofenil)-prop-2-en-1-ona (120)	184
Espectro 44. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (<i>E</i>)-1-(5-cloro-2-hidroxi-4-metil-fenil)-3-(4-fluorofenil)-prop-2-en-1-ona (121)	185
Espectro 45. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (<i>E</i>)-1-(5-cloro-2-hidroxi-4-metil-fenil)-3-(2-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (122).....	186
Espectro 46. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (<i>E</i>)-1-(5-cloro-2-hidroxi-4-metil-fenil)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (123).....	187
Espectro 47. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (<i>E</i>)-1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-3-(4-fluorofenil)-prop-2-en-1-ona (124).....	188
Espectro 48. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (<i>E</i>)-1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (125).....	189
Espectro 49. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (<i>E</i>)-1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-3-(2-furanil)-prop-2-en-1-ona (126).....	190
Espectro 50. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (<i>E</i>)-1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-3-fenil-prop-2-en-1-ona (127)	191
Espectro 51. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (<i>E</i>)-1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-3-(2-fluorofenil)-prop-2-en-1-ona (128).....	192
Espectro 52. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (<i>E</i>)-1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-3-(3-fluorofenil)-prop-2-en-1-ona (129).....	193
Espectro 53. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (<i>E</i>)-1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-3-(2-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (130).....	194

Espectro 54. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (<i>E</i>)-1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-3-(3-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (131).....	195
Espectro 55. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (<i>E</i>)-1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (132).....	196
Espectro 56. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (<i>E</i>)-1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-3-(3-furanil)-prop-2-en-1-ona (133).....	197
Espectro 57. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de 6-cloro-2-(4-fluorofenil)-croman-4-ona (134)	198
Espectro 58. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de 2-fenil-6-metoxi-croman-4-ona (138).....	199
Espectro 59. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de 2-(4-fluorofenil)-6-metoxi-croman-4-ona (139)	200
Espectro 60. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de 2-fenil-6-metil-croman-4-ona (140).....	201
Espectro 61. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de 2-(4-fluorofenil)-6-metil-croman-4-ona (141)	202
Espectro 62. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de 6-fluoro-2-(4-fluorofenil)-4 <i>H</i> -croman-4-ona (144)	203
Espectro 63. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (<i>Z</i>)-2-benzilidenobenzofuran-3(2 <i>H</i>)-ona (22)	204
Espectro 64. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (<i>Z</i>)-2-(2-fluorobenzilideno)-benzofuran-3(2 <i>H</i>)-ona (91)	205
Espectro 65. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (<i>Z</i>)-2-(3-fluorobenzilideno)-benzofuran-3(2 <i>H</i>)-ona (92)	206
Espectro 66. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (<i>Z</i>)-2-(4-fluorobenzilideno)-benzofuran-3(2 <i>H</i>)-ona (93)	207

Espectro 67. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (Z)-2-(2-metoxibenzilideno)-benzofuran-3(2H)-ona (94)	208
Espectro 68. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (Z)-2-(3-metoxibenzilideno)-benzofuran-3(2H)-ona (95)	209
Espectro 69. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (Z)-2-(4-metoxibenzilideno)-benzofuran-3(2H)-ona (24)	210
Espectro 70. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (Z)-2-(2-furanilmetileno)-benzofuran-3(2H)-ona (96)	211
Espectro 71. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (Z)-2-benzilideno-5-bromobenzofuran-3(2H)-ona (97)	212
Espectro 72. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (Z)-5-bromo-2-(2-fluorobenzilideno)-benzofuran-3(2H)-ona (98).....	213
Espectro 73. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (Z)-5-bromo-2-(3-fluorobenzilideno)-benzofuran-3(2H)-ona (99).....	214
Espectro 74. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (Z)-5-bromo-2-(4-fluorobenzilideno)-benzofuran-3(2H)-ona (100).....	215
Espectro 75. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de (Z)-5-bromo-2-(3-metoxibenzilideno)-benzofuran-3(2H)-ona (101).....	216
Espectro 76. RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de 2-fenil-croman-4-ona-3,3- <i>d</i> ₂ (142)	217
Espectro 77. RMN- ¹⁹ F de ácido trifluoroacético (TFA, Trifluoroacetic acid).....	218
Espectro 78. RMN- ¹⁹ F de 2-(2-fluorofenil)-croman-4-ona (52)	218
Espectro 79. RMN- ¹⁹ F de (E)-3-(2-fluorofenil)-1-(2-hidroxifenil)-prop-2-en-1-ona (111)	219
Espectro 80. RMN- ¹⁹ F de 2-(3-fluorofenil)-croman-4-ona (53)	219

Espectro 81. RMN- ¹⁹ F de (<i>E</i>)-3-(3-fluorofenil)1-(2-hidroxifenil)-prop-2-en-1-ona (112)	220
Espectro 82. RMN- ¹⁹ F de 2-(4-fluorofenil)-croman-4-ona (54)	220
Espectro 83. RMN- ¹⁹ F de 6-cloro-2-(2-fluorofenil)-croman-4-ona (59)	221
Espectro 84. RMN- ¹⁹ F de 6-cloro-2-(3-fluorofenil)-croman-4-ona (60)	221
Espectro 85. RMN- ¹⁹ F de (<i>E</i>)-1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-(4-fluorofenil)-prop-2-en-1-ona (116)	222
Espectro 86. RMN- ¹⁹ F de 6-fluoro-2-fenilcroman-4-ona (73).....	222
Espectro 87. RMN- ¹⁹ F de 6-fluoro-2-(2-fluorofenil)-croman-4-ona (74)	223
Espectro 88. RMN- ¹⁹ F de 6-fluoro-2-(3-fluorofenil)-croman-4-ona (75)	223
Espectro 89. RMN- ¹⁹ F de (<i>E</i>)-1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-3-(4-fluorofenil)-prop-2-en-1-ona (124)	224
Espectro 90. RMN- ¹⁹ F de 6-fluoro-2-(3-metoxifenil)-croman-4-ona (77).....	224
Espectro 91. RMN- ¹⁹ F de (<i>E</i>)-1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (125)	225
Espectro 92. RMN- ¹⁹ F de 6-fluoro-2-(3-nitrofenil)-croman-4-ona (79)	225
Espectro 93. RMN- ¹⁹ F de 6-cloro-2-(4-nitrofenil)-croman-4-ona (80)	226
Espectro 94. RMN- ¹⁹ F de 7-fluoro-2-(4-fluorofenil)-croman-4-ona (85)	226
Espectro 95. RMN- ¹⁹ F de 6-cloro-2-(4-fluorofenil)-croman-4-ona (134)	227

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Composición estructural de los flavonoides modificado de Pandey, 2013.	9
Figura 2. Proyección de Newman del β -hidroxichalcona para la obtención de chalcona.	15
Figura 3. Comparación de los mecanismos de E1, E2 y E1cB.	16
Figura 4. Ejemplos de cierres de anillos favorables según Baldwin.	19
Figura 5. Cromatografía por placa; longitud corta 254 nm.	30
Figura 6. Espectro de RMN ^1H de (<i>E</i>)-3-fenil-1-(2-pirizininil)-prop-2-en-1-ona (50). 32	
Figura 7. Espectro de 3-fenil-1,5-di-(2-pirazinil)-penta-1,5-diona (102).....	34
Figura 8. Seguimiento de la reacción por resonancia magnética nuclear de hidrógeno (RMN- ^1H).	44
Figura 9. A) Representación tridimensional del compuesto (1); B) Espectro COSY del compuesto 1 donde se muestra la interacción entre los protones H_x , H_a y H_b . 45	
Figura 10. Efectos electrónicos de los sustituyentes flúor, metoxi y nitro en la isomerización de la chalcona a flavanona.	51
Figura 11. Seguimiento de reacción en óxido de deuterio, a) tiempo cero, b) 1 hora, c) 5 horas y d) 48 horas.(He <i>et al.</i> , 2015; Kagawa <i>et al.</i> , 2004).....	53
Figura 12. Estructura de 2-fenil-croman-4-ona-3,3- d_2 (142).	54
Figura 13. Comparación de espectro HSQC del compuesto (127) y (143)- <i>deuterio</i>	55
Figura 14. Propuesta de mecanismo para la formación de flavanona en medio acuoso (Torres-Sauret <i>et al.</i> , 2022).....	57

Figura 15. Proceso experimental para la obtención del compuesto (1).	58
Figura 16. Espectro HMBC del compuesto (22).	60
Figura 17. Espectro HMBC del compuesto (144).	61
Figura 18. Comparación de la RMN- ¹³ C de los compuestos 111 y 91	62
Figura 19. Datos conformacionales de los isómeros <i>E</i> y <i>Z</i> de la aurona.....	65

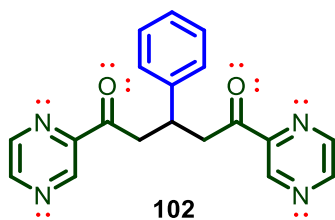
ABREVIATURAS

AcOEt:	Acetato de etilo	MeO⁻:	Metóxido
CAQO:	Cuerpo Académico Química Orgánica	MHz:	Megahercio
CCF:	Cromatografía en Capa Fina	m/z:	Relación masa-carga
CED:	<i>Cumulative Energy Demand</i>	ND:	No Determinado
COSY:	<i>COrrrelation SpectroscopY</i>	p.f:	Punto de fusión
Dig:	Digonal	ppm:	Partes por millón
d:	Doblete	q:	Cuarteto
dd:	Doblete de dobletes	R%:	Porcentaje de rendimiento
dt:	Doblete de tripletes	Rf:	<i>Retention Factor</i> (Factor de retención)
E1:	Eliminación unimolecular	RMN	Resonancia Magnética
		¹H:	Nuclear de Hidrógeno
E2:	Eliminación Bimolecular	RMN	Resonancia Magnética
		¹³C:	Nuclear de Carbono-13
E1cB:	Eliminación unimolecular de base conjugada	rpm:	Revoluciones Por Minutos
ET:	Estado de transición	s:	Singulete
FDA:	<i>Food and Drug Administration</i>	t:	Tripletos
GRAS:	<i>Generally Recognized As Safe</i>	Tet:	Tetraédrico

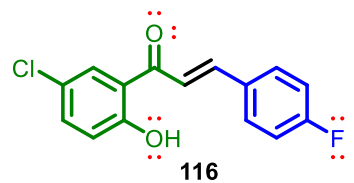
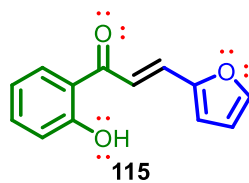
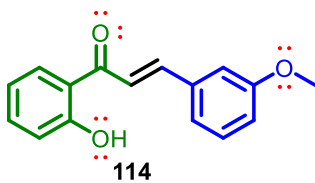
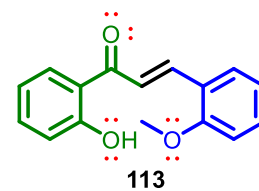
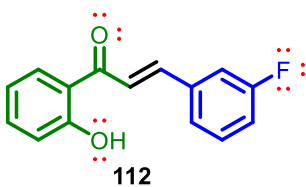
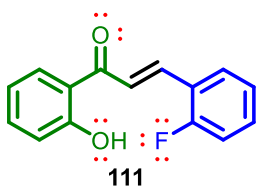
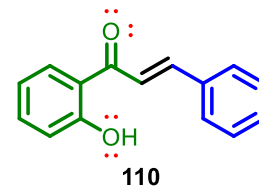
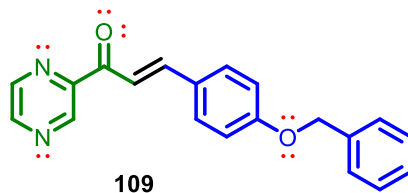
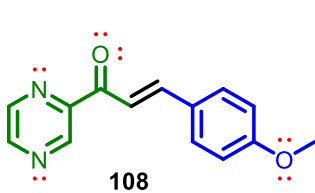
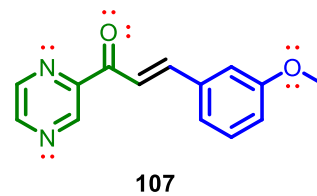
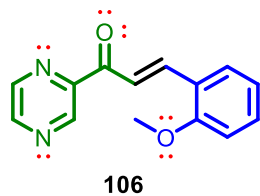
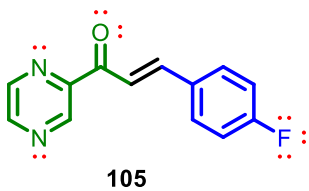
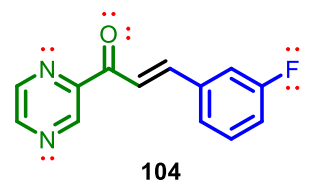
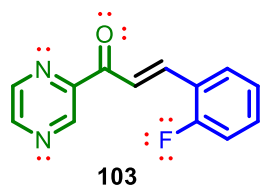
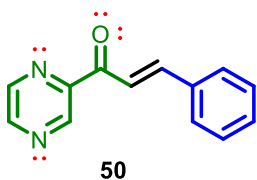
GSK:	<i>GlaxoSmithKline</i>	TFA:	Trifluoroácetico
GS:	Grupo saliente	TMS:	Trimetilsilano
δ:	Desplazamiento químico	Trig:	Trigonal
H	Horas	Uv:	Ultravioleta
HMBC:	<i>Heteronuclear Multiple Bond Connectivity</i>		
HRMS:	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>		
HSQC:	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>		
Hz:	Hercio		
<i>J</i>:	Constante de acoplamiento		
<i>m</i>:	Multiplicidad		

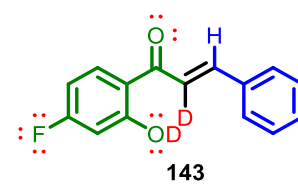
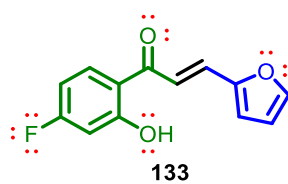
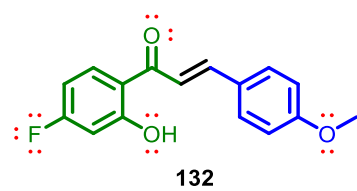
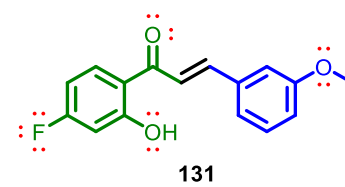
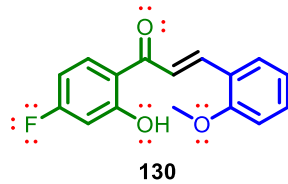
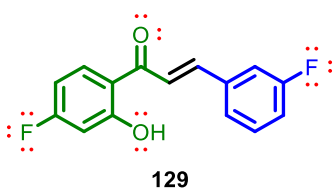
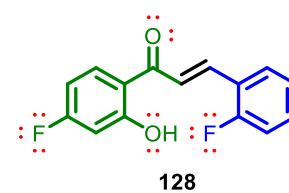
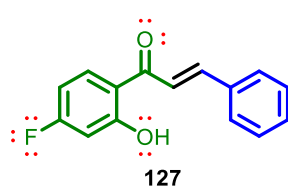
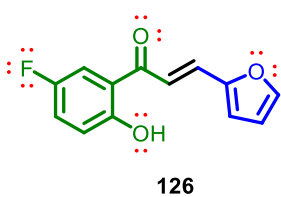
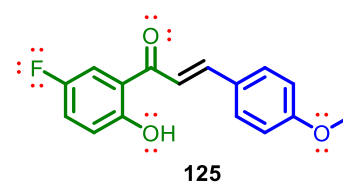
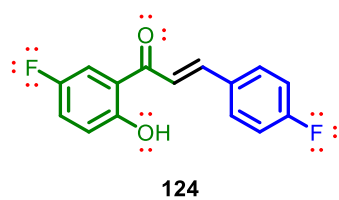
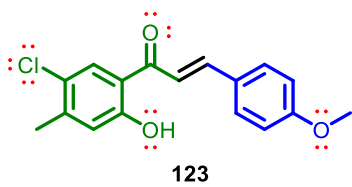
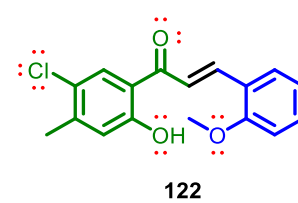
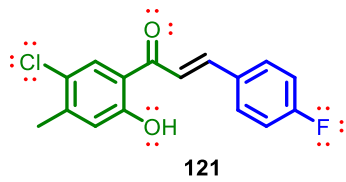
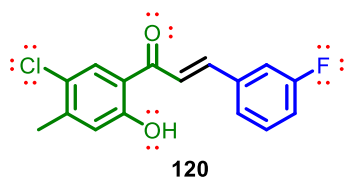
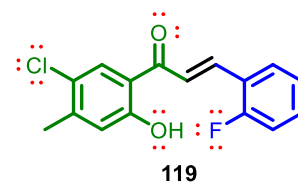
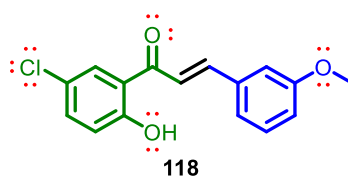
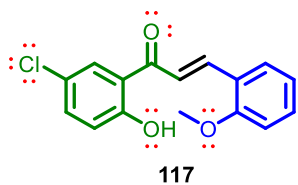
LISTA DE COMPUESTOS

DICETONA

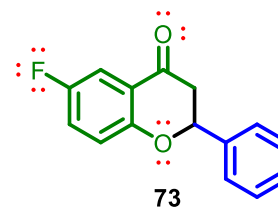
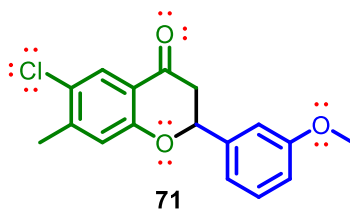
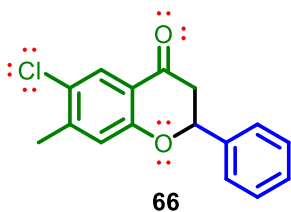
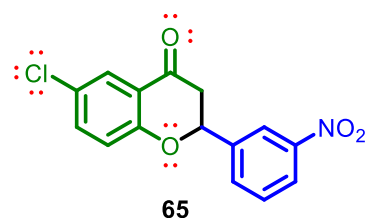
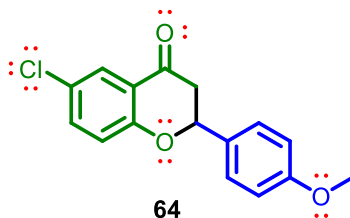
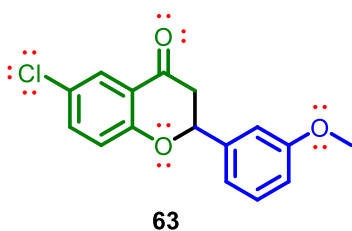
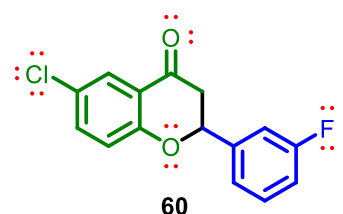
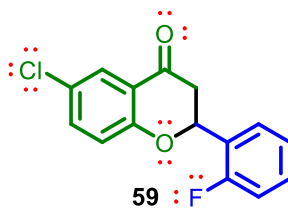
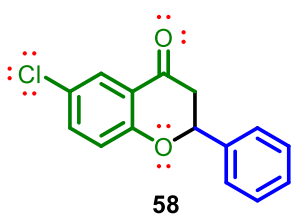
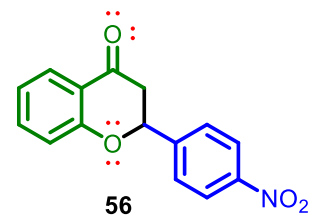
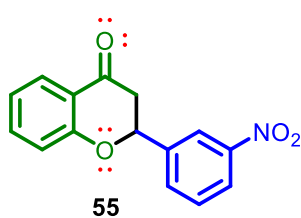
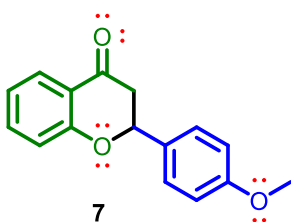
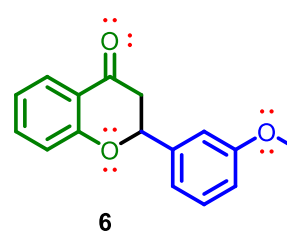
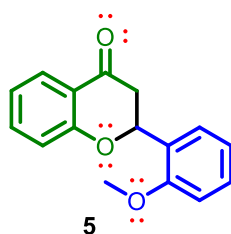
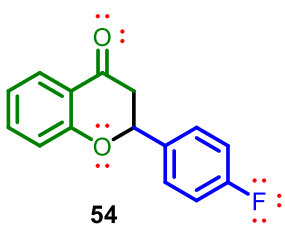
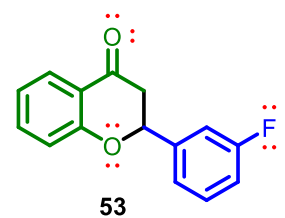
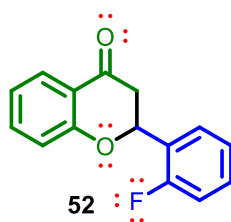
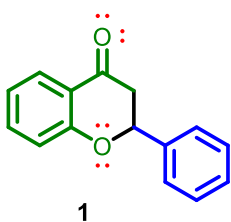


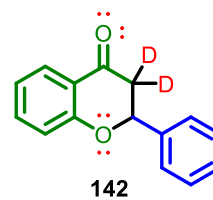
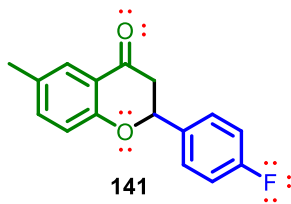
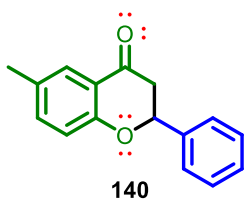
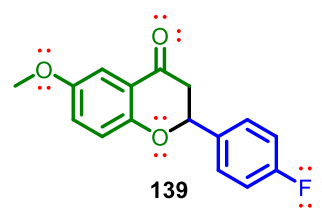
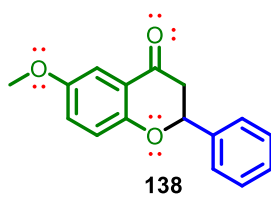
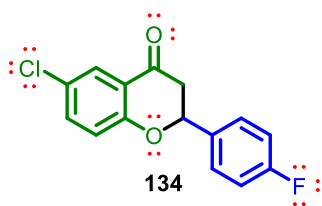
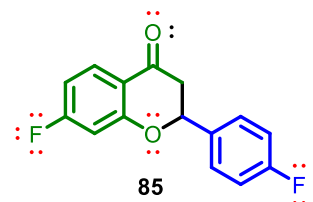
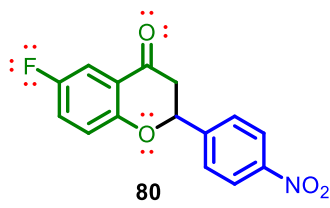
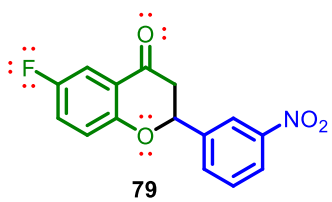
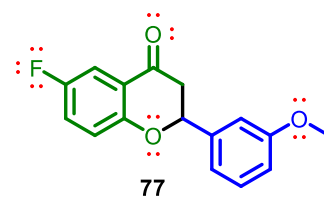
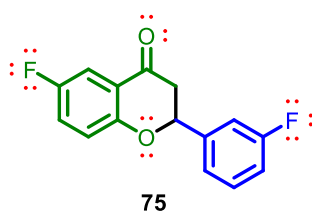
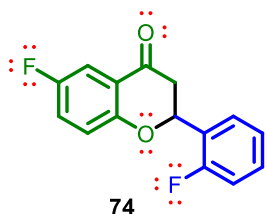
CHALCONAS



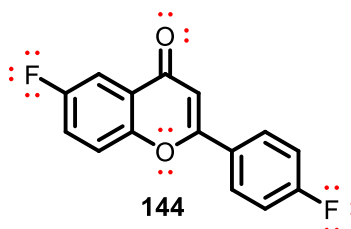


FLAVANONAS

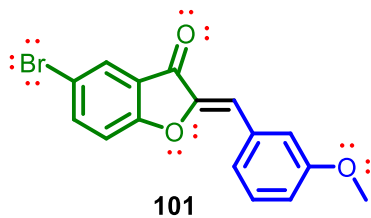
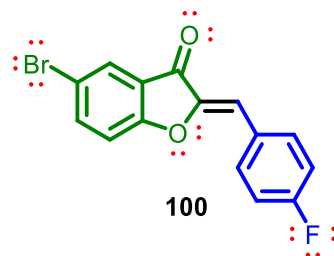
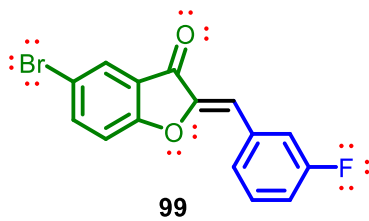
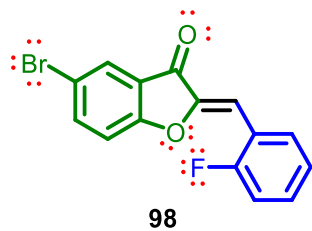
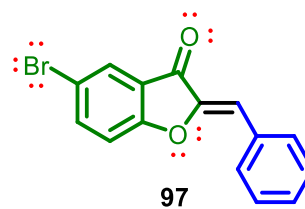
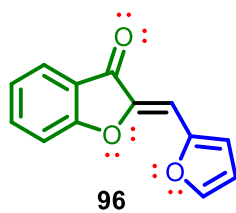
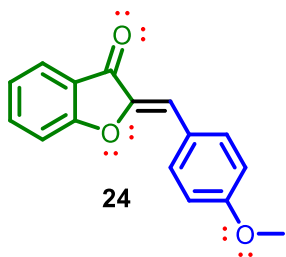
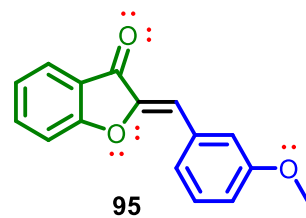
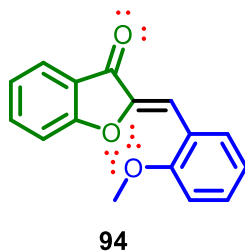
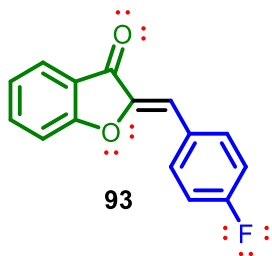
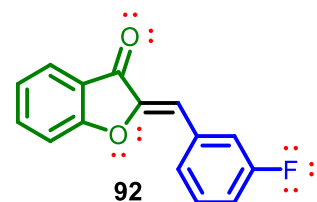
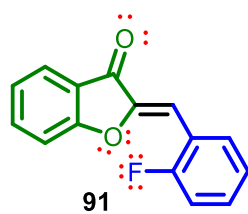
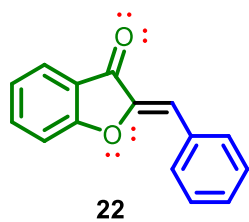




FLAVONA



AURONAS



RESUMEN

Los flavonoides son un grupo de metabolitos secundarios importantes que proporcionan un aspecto colorido, atraen insectos para la polinización y a proteger a las plantas contra infecciones o parásitos. Los flavonoides se encuentran en una amplia variedad de frutas, verduras y plantas, por lo que se consideran parte de la dieta del ser humano.

Para obtener estos compuestos, se utilizan dos métodos principalmente: por aislamiento de extractos de plantas o mediante síntesis orgánica. Este trabajo de tesis se centra en describir un proceso de síntesis de flavonoides de tipo chalcona, flavanona y aurona, que cumple algunos aspectos de la química verde, siendo ecológico y económico; donde a temperatura ambiente y utilizando agua como medio de dispersión con catalizadores básicos se forma el producto en un solo paso. Resultado de esta investigación, se lograron obtener chalconas y heterochalconas, tales como (*E*)-1-fenil-3-(2-pirazinil)-prop-2-ona (**50**), flavanonas y auronas, utilizando 2-acetilpirazina, 2'-hidroxiacetofenona y 2-bromo-2'-hidroxiacetofenona con benzaldehídos *orto*-, *meta*-, y *para*-sustituidos por grupos electroattractores y electrodonadores. Se obtuvieron heterochalconas con rendimientos superiores a 45%.

En algunas reacciones con 2'-hidroxiacetofenona, fue posible apreciar un equilibrio químico entre la flavanona y la chalcona, siendo la flavanona el compuesto mayoritario (>70%). Sin embargo, cuando un halógeno en posición 5 en 2'-hidroxiacetofenona, el equilibrio presentado favorece a la chalcona como mayoritario (>60%). Por lo tanto, en función de la naturaleza y posición de los sustituyentes en los anillos, se detectan chalconas, flavanonas o mezclas de ambos.

Los datos espectroscópicos obtenidos de la síntesis de la aurona (**22**), ayudó a medir el alcance de las condiciones para su reproducción, obteniendo diez auronas con rendimientos superiores al 70%.

Al realizar la reacción en óxido de deuterio, se pudo comprobar mediante RMN que ocurre un intercambio de los hidrógenos alfa de acetofenona por deuterio previo a la condensación de Claisen-Schmidt, indicando que el agua participa en el mecanismo de reacción y que la catálisis ocurre en la interfase del sistema sustrato-agua. Por otro lado, se determinó que es posible reutilizar el medio acuoso para obtener diferentes lotes de producto con ligera disminución del rendimiento, atribuida al consumo del catalizador.

Una característica adicional de esta metodología es que la mayoría de los flavonoides son sólidos, a excepción de unos cuantos ejemplos, y precipitaban en la reacción, permitiendo obtener el producto casi puro después de separar por filtración.

Palabras claves: Flavonoides, reacción “on water”, química verde, condensación de Claisen-Schmidt.

ABSTRACT

Flavonoids represent a class of significant secondary metabolites that confer a colorful appearance, attract insects for pollination, and safeguard plants against infections or parasites. Flavonoids are present in a diverse class of fruits, vegetables, and plants, and are thus regarded as a fundamental component of the human diet.

Two principal methods are employed to obtain these compounds: isolation of plant extracts and organic synthesis. This thesis work is focused on describing a process for synthesizing flavonoids of the chalcone, flavanone, and aurone types that comply with some aspects of green chemistry, being both ecological and economical. The process occurs at room temperature and uses water as a dispersion medium with basic catalysts, forming the product in a single step. The research yielded chalcones and heterochalcones, including (*E*)-1-phenyl-3-(2-pyrazinyl)-prop-2-one (**50**), flavanones, and aurones. The investigation also encompassed the synthesis of 2-acetylpyrazine, 2'-hydroxy acetophenone, and 2-bromo-2'-hydroxyacetophenone by substituting *ortho*-, *meta*-, and *para*-benzaldehydes substituted by electroattracting and electrodonating groups were also investigated. The synthesis of heterochalcones resulted in products with a yield exceeding 45%.

In certain reactions involving 2'-hydroxyacetophenone, it was possible to observe a chemical equilibrium between flavanone and chalcone, with flavanone being the predominant compound (exceeding 70%). However, when a halogen is present in position 5 of 2'-hydroxyacetophenone, the equilibrium shifts in favor of the chalcone, the predominant species (>60%). Accordingly, the nature and position of the substituents on the rings determine whether chalcones, flavanones, or a combination of both are produced.

The spectroscopic data obtained from the synthesis of aurone (**22**) were important in measuring the scope, resulting in the synthesis of ten aurones with yields above 70%.

Upon conducting the reaction in deuterium oxide, NMR demonstrated that the alpha hydrogens of acetophenone undergo a deuterium exchange before the Claisen-Schmidt condensation. This indicates that water plays a role in the reaction

mechanism and that catalysis occurs at the interface of the substrate-water system. In contrast, it was established that the aqueous medium can be reused to obtain disparate batches of product, albeit with a slight reduction in yield, which is attributed to the consumption of the catalyst.

An additional feature of this methodology is that most flavonoids are solids, with only a few exceptions. These precipitate in the reaction, allowing for the separation of the product by filtration, which can be obtained in a nearly pure state.

Keywords: Flavonoids, "on water" reaction, green chemistry, Claisen-Schmidt condensation.

1. INTRODUCCIÓN

La química es una de las ciencias que busca el desarrollo de procesos alternos para la conservación ambiental, optando por apegarse lo más posible a los criterios de la química verde, donde se destaca el uso de disolvente inofensivos, reacciones en un solo paso, insumos renovables, por mencionar algunos. Esto ayudaría a diversos sectores productivos (alimentario, farmacéutico, salud, agropecuario, agrícola, etc.) disminuyendo procesos y costos. Para llegar a esa etapa, se requiere de un análisis, por lo que la investigación es una parte importante dentro de este desarrollo, en especial, la química orgánica en el área de síntesis.

Dentro de las moléculas de interés, podemos mencionar a las de tipo flavonoide, siendo compuestos con un esqueleto C6-C3-C6 que forman un sistema de 2-arilbenzo-gama-pirona. Los derivados 2'-hidroxichalcona son los precursores para obtener a las flavonas, las flavanonas, los flavonoles y las isoflavonas mediante una reacción de adición tipo Michael sobre el sistema carbonílico α,β -insaturado, formando un enlace carbono-oxígeno.

Usualmente, la síntesis de estos compuestos involucra una gran cantidad de disolvente, que al final no es reutilizable, lo que representa la fuente principal de la masa desperdiciada de un proceso o ruta sintética. Debido a esta preocupación, diversas investigaciones han modificado procesos de tal manera que se genere la menor cantidad de residuos posible, es decir, que se aproveche en su totalidad. Una de estas modificaciones, es el uso de agua como disolvente en reacciones orgánicas, siendo un líquido de fácil acceso que es poco volátil, no es inflamable ni cancerígeno y, sobre todo, ocasiona menos daño al medio ambiente.

En los proyectos donde se ha empleado agua como disolvente, se propone que influye durante el proceso de síntesis, ya que, puede actuar como receptor o extractor de protón. En este trabajo se describe una metodología ecológica, económica, de un solo paso, empleando agua como medio de dispersión, que procede a temperatura ambiente para la síntesis de flavonoides de tipo chalcona, flavanona y aurona empleando hidróxido de potasio (KOH) como catalizador.

2. ANTECEDENTES

De forma tradicional, la mayoría de las reacciones utilizadas en los diferentes procesos de síntesis se llevan a cabo en medios homogéneos, logrados mediante el uso de disolventes orgánicos, para facilitar la manipulación de los reactivos, lo que ocasiona un producto de baja pureza, teniendo que pensar en diferentes métodos de purificación, aumentando los costos y generando más residuos (Lindstrm, 2007).

Hasta finales del siglo XIX, se tenía la idea de que las reacciones que no procedían satisfactoriamente se debía a la falta de un disolvente orgánico, ya que la mezcla no era homogénea (Simon & Li, 2012). Sin embargo, se conoce que la síntesis de urea realizada por Friedrich-Wohler se llevó a cabo en agua, al igual que la síntesis de índigo de Baeyer-Drewson (1996), (1882).

Muchos de los disolventes que se han empleados en las reacciones orgánicas son tóxicos, inflamables, volátiles y costosos (Capello *et al.*, 2007). Para tener una opción alterna a estos problemas, se han desarrollados métodos donde se sustituye o se disminuye el uso de disolventes, como son las reacciones libres de disolventes (uno de los sustratos se emplea como un disolvente) activadas mediante fuentes alternas de energía tales como microondas, ultrasonidos y mecanoquímica (Alfonsi *et al.*, 2008).

Se define un disolvente verde como una sustancia capaz de producir una menor cantidad de desecho o que su proceso de disposición sea accesible. El impacto ambiental que puede ocasionar un disolvente se evalúa mediante un valor descrito por la *Environment, Health, Safety* (EHS) y la *Cumulative Energy Demand* (CED) (Byrne *et al.*, 2016). Estos organismos evalúan el impacto que tiene cada disolvente, considerando la toxicidad que podría causar en quien manipule el disolvente, así como el impacto ambiente que tendrá una vez que se deseche. Otros organismos que han clasificado los disolventes dependiendo de su impacto ambiente son Pfizer y *GlaxoSmithKline* (GSK) (Prat *et al.*, 2013).

En la Tabla 1, se encuentran clasificados los disolventes que se emplean dentro de las industrias por color, siendo el color verde los disolventes recomendados debido a la accesibilidad, precio o nulo efecto hacia al manipulador y ambiente; seguido del color amarillo, indicando un efecto mínimo por el tiempo de manipulación; por último, el color rojo, cuyos efectos ocasionan alteraciones en el manipulador y al ecosistema, siendo los disolventes menos recomendados para emplearse dentro de una reacción química. Como se puede apreciar, dentro de la Tabla 1, el agua está clasificada como verde, gracias a su fácil acceso, bajo costo y nulo efecto toxicológico.

Tabla 1. Clasificación de disolventes para los procesos químicos en el área farmacéutica modificada de la referencia (Byrne *et al.*, 2016).

Clase	Solvente	Clasificación	
		Pfizer	GSK
Alcoholes	Metanol	Preferible	Algunos problemas
	Etanol	Preferible	Algunos problemas
	1-propanol	Preferible	Algunos problemas
	1-butanol	Preferible	Pocos problemas
Hidrocarburos	<i>n</i> -pentano	Indeseable	No clasificado
	Hexanos	Indeseable	Problemas mayores
	Ciclohexano	Utilizable	Algunos problemas
	Heptano	Utilizable	Algunos problemas
	Benceno	Indeseable	Problemas mayores
	Tolueno	Utilizable	Algunos problemas
	Xileno	Utilizable	Algunos problemas
Dipolar aprótico	Dimetilsulfóxido	Utilizable	Algunos problemas
	Acetonitrilo	Utilizable	Problemas mayores
	Dimetilformamida	Indeseable	Problemas mayores
Ester	Acetato de metilo	No clasificada	Algunos problemas
	Acetato de etilo	Preferible	Algunos problemas
	Acetato de <i>n</i> -propilo	No clasificada	Pocos problemas
Éteres	Tetrahidrofurano	Utilizable	Problemas mayores
	Éter etílico	Indeseable	Problemas mayores
	1,4-dioxano	Indeseable	Problemas mayores

Tabla 1 (continuidad).

Cetonas	Acetona	Preferible	Algunos problemas
	Butanona	Preferible	Problemas mayores
Halogenados	Diclorometano	Indeseable	Problemas mayores
	1,2-dicloroetano	Indeseable	Problemas mayores
	Cloroformo	Indeseable	Problemas mayores
Misceláneas	Agua	Preferible	Pocos problemas
	Ácido acético	Utilizable	No clasificado
	Piridina	Indeseable	No clasificado

Esta clasificación permite distinguir los disolventes que se pueden emplear, sustituir o en su defecto eliminar dentro de la síntesis farmacéutica.

No solo los disolventes pueden clasificarse de acuerdo con un criterio ambiental y toxicológicos, sino que también los catalizadores (ácidos y bases, Tabla 2) pueden ser clasificado de manera similar y dependerá de varios factores, como los efectos ocasionados al medio ambiente, la salud y la seguridad antes y durante su manipulación, la solubilidad, el punto de ebullición, la facilidad de eliminación y de recuperación (Prat *et al.*, 2013).

Es posible que no siempre se consideren todos estos factores, pero al menos debe de abarcarse la mayoría de los criterios antes mencionados. Dentro de esta clasificación evalúan si esta Generalmente Reconocido como Seguro (GRASS, por sus siglas en inglés) por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos de América, química limpia (*Clean Chemistry*) y la valoración ambiental. Esta clasificación puede ayudar a seleccionar adecuadamente el ácido o la base que se desea emplear, también considera si el producto obtenido se va a emplear para la administración *in vivo*.

En la Tabla 1, podemos visualizar que el agua es recomendada para emplearse como disolvente en las reacciones orgánicas, debido que ha beneficiado los procesos químicos al simplificar las operaciones permitiendo condiciones de reacción suaves y en ocasiones generando reactividades y selectividades imprevistas (Kitanosono *et al.*, 2018).

Tabla 2. Clasificación de ácidos y bases reportado por Henderson (2015).

Clase	Ácido/base	pKa	EHS	Clean Chemistry	Valoración ambiental	GRAS
Ácidos inorgánicos	Ácido clorhídrico	-8	7	7	7.3	Sí
	Ácido sulfúrico	-3.19	7	5	6.4	No
	Ácido nítrico	-1.37	5	3	4.3	No
Ácidos orgánicos	Ácido Glutarico	4.41	10	9	9.3	No
	p-TsOH (monohidratado)	-6.57	10	7	8.5	Sí
	Ácido benzoico	4.20	7	9	8.0	No
	Ácido acético	4.76	7	9	7.5	Sí
	Ácido trifluoroacético	0.50	7	5	6.0	No
Carbonatos	Bicarbonato de sodio	5.95	10	9	9.3	Sí
	Bicarbonato de potasio	5.95	10	9	9.3	Sí
	Carbonato de potasio	9.1	9	9	8.8	No
Hidróxidos	Hidróxido de sodio	15.74	7	9	8	Sí
	Hidróxido de potasio	15.74	7	9	8	Sí
	Hidróxido de bario	15.74	7	8	8	No
Hidruro	Hidruro de sodio	35.0	5	5	5.0	No
Acetatos	Acetato de sodio	4.76	10	9	9.3	Sí
	Acetato de potasio	4.76	10	9	9.3	No
Alcóxidos	<i>tert</i> -Butóxido de sodio	19.2	5	9	6.9	No
	<i>tert</i> -Butóxido de potasio	19.2	5	9	6.9	No
Aminas	Piperidina	11.22	5	9	6.9	No
	Trietilamina	10.77	5	9	6.9	No
	Dietilamina	10.98	5	9	6.9	No

La primera forma identificada de reacción de sustratos lipófilos que utilizan agua como medio de reacción fue una suspensión acuosa agitada que, posee una interfaz aceite-agua en condiciones libre de catalizador, estas condiciones se denominan reacciones “sobre agua” (Narayan *et al.*, 2005).

El agua es el disolvente de la naturaleza y muchas reacciones orgánicas se han desarrollado en medios acuosos. Actualmente existe un aumento en las reacciones de este tipo, tales como, oxidaciones, reducciones, cicloadiciones, condensaciones, reordenamiento y reacciones de acoplamiento (Banik & Sahoo, 2020; Butler & Coyne, 2016; Cortes-Clerget *et al.*, 2021).

Los reactivos con grupos funcionales polares mejoran la solubilidad en agua, provocando un aumento en la velocidad de reacción (Y.-Z. Wang *et al.*, 2021).

2.1 Clasificación de reacciones utilizando agua como disolvente.

Actualmente, no se tiene un consenso en como denominar a las reacciones cuando se utiliza agua en ausencia de un disolvente orgánico, sin embargo, a estas reacciones se les han denominado como reacciones “en agua”, “sobre agua”, “en presencia de agua” y, “en medio acuoso” (Sachdeva, 2017). Cuando una reacción química se lleva a cabo en agua y se observa la formación de una fase hidrofóbica y una fase acuosa, en ausencia de catalizador, esta se denomina reacción “sobre agua” (Cortes-Clerget *et al.*, 2021).

Butler y Coyne (2010) clasificaron las reacciones de acuerdo con la solubilidad de los sustratos utilizados como solubles ($<10^{-5}$ mol/L), aparentemente solubles (10^{-3} - 10^{-5} mol/L) y poco solubles ($>10^{-2}$ mol/L),(Butler & Coyne, 2016) sin embargo, esta forma de clasificación es poco práctica, debido a la insuficiencia de los datos que se puede obtener de la solubilidad de los sustratos sin la necesidad de realizar pruebas de solubilidad (Zuo & Qu, 2014)

De acuerdo con Hiyashi, una reacción puede ser clasificada en dos tipos “en agua” o “sobre agua” (Lum *et al.*, 1999). Si los sustratos que participan son solubles, dando lugar a una mezcla homogénea, la reacción se denominará “en agua”; pero si

durante la reacción es posible distinguir dos fases, por la formación de emulsiones, es decir, uno o más de los sustratos no son solubles, se denominará reacción “sobre agua” (Pera-Titus *et al.*, 2015).

Posteriormente, Kobayashi y Kitanosono (2020), clasificaron las reacciones “en agua” dependiendo de la naturaleza y solubilidad visual de los sustratos (líquido o sólido) y de la naturaleza del catalizador utilizado (Tabla 3) para obtener mezclas homogéneas o heterogéneas. La clasificación general consiste en 3 tipos (I-III), dependiendo si el sustrato es soluble en agua, insoluble en agua o se adiciona un surfactante, mientras que, si el catalizador empleado es soluble o insoluble la reacción se puede sub-clasificar en *a*, *b*, o *c*. Si en una reacción tanto los sustratos como el catalizador son solubles en agua, está se clasifica como tipo I-a, mientras que sí los sustratos son solubles pero el catalizador no se clasifica como tipo I-b (se forma una interfase catalizador-agua), para todas las reacciones de tipo I, se asigna el termino de reacción “en agua”. En el caso que, se adicione un surfactante para solubilizar los sustratos, la reacción será de tipo II, siendo el tipo II-a cuando el catalizador es soluble en agua y II-b cuando sea insoluble, a estas reacciones, se le conoce como “reacciones micelares” (Kitanosono *et al.*, 2018; Kitanosono & Kobayashi, 2020).

Tabla 3. Clasificación de reacciones en agua de acuerdo a kobayashi (2020).

Tipo	Adición de surfactante	Los sustratos son solubles en agua	Catalizador soluble en agua	Interfase que describe el progreso de la reacción
Ia	No	Sí	Sí	-
Ib	No	Sí	No	Catalizador-agua
IIa	Sí	-	Sí	Micelar
IIb	Sí	-	No	Micelar
IIIa	No	No	Sí	Sustratos-agua+catalizador
IIIb	No	No	No	Interfase catalizador-sustratos
IIIc	No	No	No	Sustratos-agua

Por último, si los sustratos son insolubles en medio acuoso, formándose una interfase sustratos-agua la reacción se conoce como de tipo III, y si el catalizador es soluble en agua se subclasifica en tipo IIIa (sustratos-agua+catalizador), mientras que, si el catalizador es insoluble tanto en agua como en los sustratos será tipo IIIb (interface catalizador-sustratos-agua), por último, si el catalizador es insoluble en agua, pero capaz de mezclarse en la fase de los sustratos la reacción es de tipo IIIc (sustratos-agua). Todas las reacciones de tipo III, son conocida como reacciones “sobre agua” (Kitanosono & Kobayashi, 2021).

2.2 Síntesis de flavonoides en medio acuoso.

Normalmente, los flavonoides se obtienen mediante aislamiento de plantas, ya que son metabolitos secundarios de gran abundancia y juegan un papel biológico importante dentro del organismo que los sintetiza; por ejemplo, como defensa química contra patógenos, como fotoprotectores contra la luz Uv, estimulantes del crecimiento y de la reproducción, etcétera (Nibbs & Scheidt, 2012).

Debido que los flavonoides se encuentran presentes en verduras y frutas, se estima que el ser humano llega a consumir aproximadamente un gramo en su dieta por día, beneficiando a la salud por las propiedades farmacológicas que poseen estos compuestos (Kowalski *et al.*, 2013).

Los flavonoides se han considerado como estructuras químicas farmacológicamente privilegiadas, debido a que interactúa con diferentes receptores en el cuerpo, dando lugar a una amplia gama de respuesta biológicas con relevancia farmacológica, tales como, anticancerígena, antimicrobiana, antiinflamatoria, antioxidante, etcétera (Kumar & Pandey, 2013). Se ha determinado, que la diversidad de actividades biológicas están relacionadas a su composición estructural, donde la presencia de grupos donadores o atractores de electrones en los anillos aromáticos pueden modular el efecto farmacológico alterando el sitio de unión con el receptor (Heim *et al.*, 2002). La mayoría de los flavonoides son compuestos polifenólicos, teniendo una estructura de benzo- γ -pirona, excepto las chalconas, las cuales están constituidas por dos anillos

aromáticos unidos por una cadena de 3 carbono en un sistema conocido como α,β -insaturado (bencilidenacetofenona, Figura 1) (Kumar & Pandey, 2013).

Cabe mencionar que (*E*)-1-(2-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona es el precursor de flavanona, flavano y aurona (Bhat *et al.*, 2019).

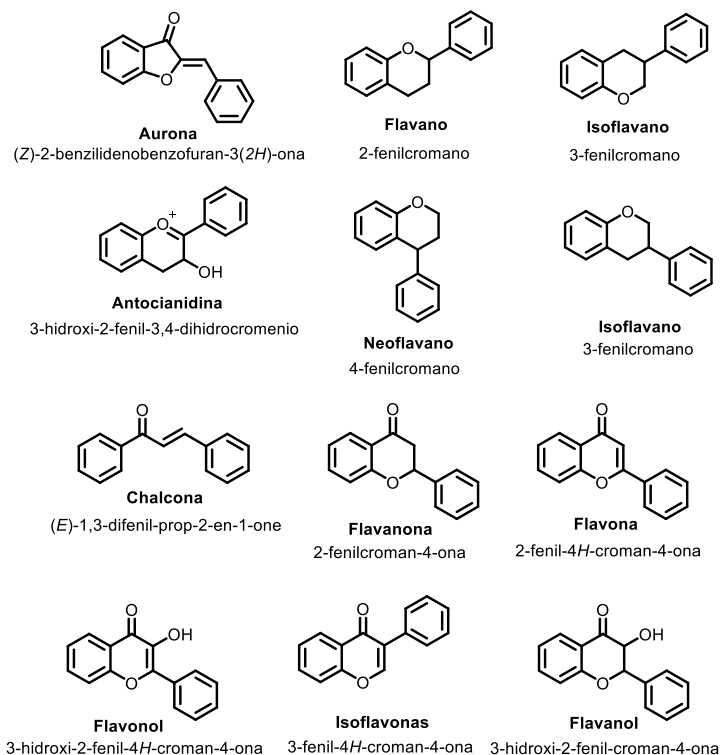


Figura 1. Composición estructural de los flavonoides modificado de Pandey, 2013.

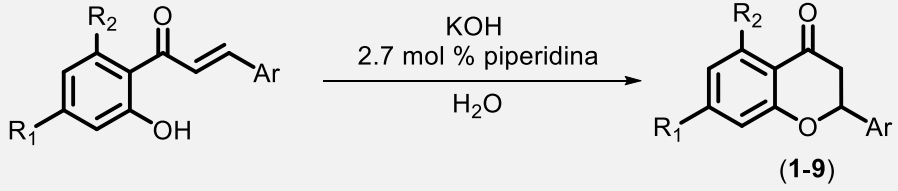
En los últimos años, se ha visto a la química verde como un campo distintivo de la química, donde se plantean estrategias dentro de los procesos químicos que puedan moderar su impacto ambiental de una manera económicamente beneficiosa. Para mejorar el carácter ecológico, generalmente se abordan tres objetivos principales: 1) minimizar la cantidad de subproductos y desechos, 2) priorizar el uso de reactivos y disolventes benignos (disminuir o evitar su uso), y 3) usar catalizadores selectivos (Devi *et al.*, 2020).

La mayoría de las veces es difícil poder utilizar los tres principios en un mismo proceso, esto debido a que la mayoría de las reacciones implican el uso de disolventes o activación química mediante un alto consumo energético. A pesar de

que, las condiciones que se usan para obtener flavonoides como chalcona, flavanona y aurona dependen de la naturaleza de los sustratos, generalmente es necesario el uso de disolventes o catalizadores no considerados amigables con el medio ambiente (Kulkarni *et al.*, 2013).

Sin embargo, este paradigma ha estado cambiando y han estado surgiendo reportes donde se pone como prioridad satisfacer uno o más principios de la química verde. Por ejemplo, Xuxu Zheng (2013), sintetizaron flavanonas a partir de 2'-hidroxichalconas bajo criterios de la química verde, empleando piperidina como catalizador orgánico para la activación del carbonilo, hidróxido de potasio como base y agua como disolvente. Ver Tabla 4

Tabla 4. Ciclación intramolecular 2'-hidroxi-chalconas reportados por Xuxu Zheng, 2013.

				
Compuestos	Ar	R ₁	R ₂	Rendimiento (%)
1	C ₆ H ₅	H	H	>99
2	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	H	H	94
3	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	H	H	97
4	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	H	H	99
5	<i>o</i> -MeOC ₆ H ₄	H	H	91
6	<i>m</i> -MeOC ₆ H ₄	H	H	99
7	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	H	H	71
8	C ₆ H ₅	MeO	H	>99
9	C ₆ H ₅	H	MeO	95

El proceso consiste en la obtención de las 2'-hidroxichalconas y después una ciclación intramolecular de tipo oxa-Michael. Los rendimientos obtenidos de flavanona fueron favorables (>95%), las 2'-hidroxichalconas se obtuvieron con rendimientos superiores a los 70 %. En ese mismo año, Kitawat (2013) llevó a cabo

la síntesis de (*E*)-3-aryl-1-(3-alkyl-2-pirazinil)-2-propano, mediante una reacción micelar empleando agua como disolvente, 15% de bromuro de dodeciltrimetilamonio como surfactante catiónico y carbonato de potasio como base

Tabla 5.

Tabla 5. Datos químicos para la síntesis de (*E*)-3-aryl-1-(3-alkyl-2-pirazinil)-2-propano reportados por Kitawat, 2013.

Compuestos	R ₁	R ₂	Rendimiento (%)	Punto de fusión (°C)
10	-CH ₃	-F	78	113-115
11	-CH ₃	-Cl	88	128-130
12	-CH ₃	-Br	92	136-138
13	-CH ₃	-NO ₂	86	190-192
14	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	93	114-116
15	-CH ₃	-OCH ₂ Ph	94	141-143
16	-C ₂ H ₅	-F	84	105-107
17	-C ₂ H ₅	-Cl	87	115-117
18	-C ₂ H ₅	-Br	91	95-97
19	-C ₂ H ₅	-NO ₂	85	199-201
20	-C ₂ H ₅	-N(CH ₃) ₂	82	105-107
21	-C ₂ H ₅	-OCH ₂ Ph	90	118-120

El uso del surfactante ayudó a la formación de micelas, ya que, las materias primas son insolubles en agua. De este modo, se pudo llevar a cabo la condensación y formar la chalcona correspondiente con rendimientos del 78 a 94%.

En este proceso Kitawat *et al.*, demuestran una reacción clasificada como tipo IIa, donde un surfactante es empleado para formar una emulsión micelar. Siguiendo con las reacciones que han empleado agua como fuente de solvatación.

Años más tarde, Venkateswarlu (2017) reporta un método práctico y simple para la obtención de auronas mediante la condensación entre benzofuran-3(2*H*)-onas y aldehídos aromáticos en agua.

En esta reacción el agua juega el papel de la base, ya que no se adiciona un catalizador o base inorgánica que inicie el proceso de condensación. Para que el agua cumpla esta función, la reacción se tuvo que calentar a reflujo por más de ocho horas, dando por resultado la aurona como producto único, Tabla 6.

Tabla 6. Datos químicos para la síntesis de 2-benzilidenbenzofuran-3(2*H*)-ona sustituidas reportados por Venkateswarlu, 2017.

Compuestos	R ₁	R ₂	R ₃
22	H	H	H
23	H	H	Cl
24	H	H	-OCH ₃
25	H	H	-OH
26	H	H	-NO ₂
27	H	H	-N(CH ₃) ₂
28	H	-OCH ₃	-OCH ₃
29	H	-OCH ₃	-Cl
30	-OCH ₃	H	-OCH ₃
31	H	-OCH ₃	-OH
32	H	-OCH ₃	-NO ₂

Tomando en consideración los reportes anteriores, en este trabajo de Tesis se describe la metodología de síntesis de flavonoides (heterochalconas, chalconas, flavanonas y aurona) en medio acuoso básico y utilizando agitación magnética constante a temperatura ambiente.

3. MARCO TEÓRICO

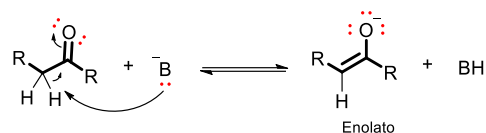
Las reacciones químicas tienen como finalidad la formación de moléculas complejas a partir de moléculas pequeñas. Uno de los principales objetivos dentro de la química orgánica es la formación de nuevos enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo (oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo), esto se puede lograr a través de las reacciones como la reacción de Claisen-Schmidt o la adición de Michael.

3.1 Condensación aldólica.

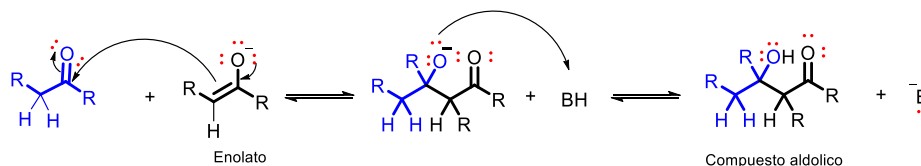
La reacción prototípica de adición aldólica es la dimerización catalizada por un ácido o una base sobre una cetona o aldehído con protones en posición alfa. Bajo ciertas condiciones, el producto de la reacción puede sufrir una deshidratación generando aldehídos o cetona α,β -insaturado, denominando así reacción de condensación aldólica (Mestres, 2004).

El mecanismo de la reacción catalizada por bases implica la formación de un ion enolato, seguido de la adición del carbono del enolato al carbonilo del aldehído o cetona. Estas reacciones ocurren en un sistema homogéneo a temperatura ambiente o a temperatura menor. La etapa de eliminación se produce en condiciones más vigorosas, como una temperatura más alta o una mayor concentración de base, Esquema 1 (S. Mandal *et al.*, 2016).

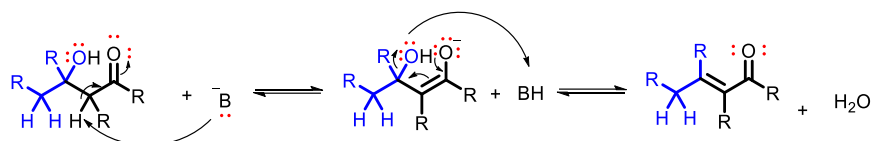
Formación del enolato



Adición nucleofílica



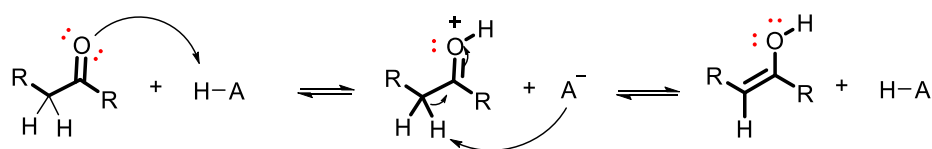
Deshidratación



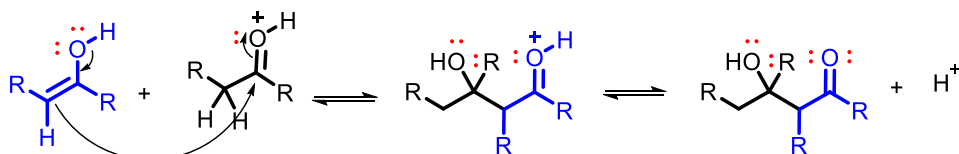
Esquema 1. Mecanismo general de la condensación aldólica en medio básico.

También es posible que la condensación se lleve a cabo en medio ácido, para esto la forma enólica del aldehído o cetona es la que funciona como nucleófilo. El grupo carbonilo se activa hacia el ataque nucleofílico por protonación, Esquema 2 (Perrin & Chang, 2016).

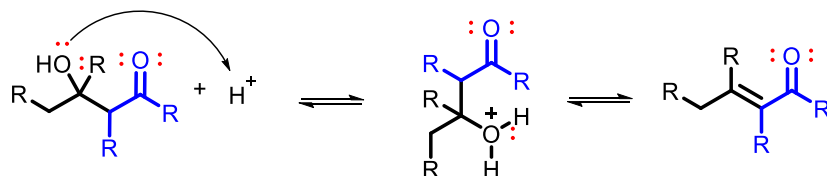
Enolización



Adición



Deshidratación



Esquema 2. Mecanismo general de la condensación aldólica en medio ácido.

La condensación catalizada tanto por bases como por ácidos suelen ser reversible siguiendo el principio de reversibilidad microscópica (Chandrasekhar, 1992).

Las reacciones de adición y condensación donde se involucran dos compuestos carboxílicos diferentes se denominan reacciones aldólicas mixtas. Uno deberá actuar como electrófilo, esto dependerá de las condiciones a la cual sea sometida la reacción.

3.2 Condensación de Claisen-Schmidt.

Una de las condensaciones mixtas más conocida implica el uso de aldehídos y cetonas aromáticas, esta reacción a veces se denomina condensación de Claisen-Schmidt. Existe una preferencia pronunciada por la formación del doble enlace *trans* y esta estereoselectividad surge en la etapa de eliminación o deshidratación. En el estado de transición (ET), cuando se efectúa la eliminación donde se forma el isómero *cis*, se desarrolla una interacción estérica desfavorable entre los fenilos, sin embargo, esta interacción no se presenta en el ET para la formación del isómero *trans* (Yadav & Wagh, 2020). Ver Figura 2

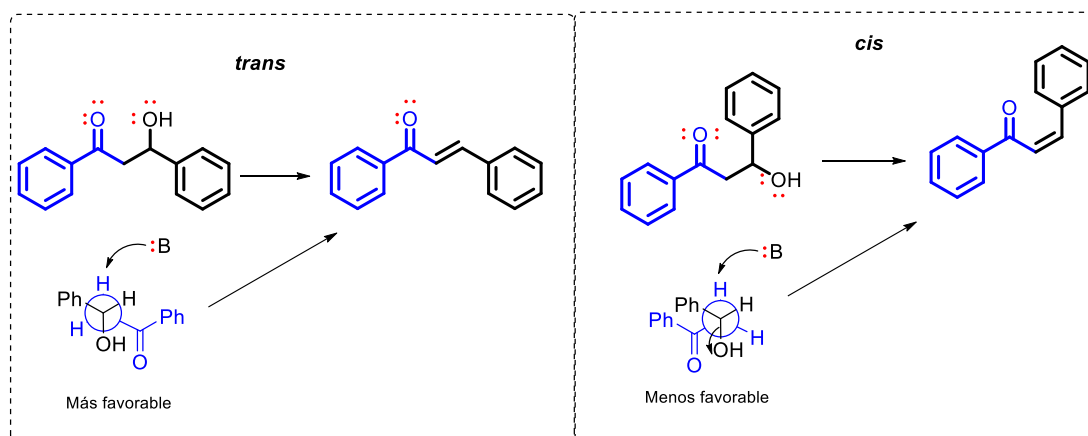


Figura 2. Proyección de Newman del β-hidroxichalcona para la obtención de chalcona.

La reacción de formación del enolato, así como la de adición, está bajo control cinético. La estructura del producto de reacción estará determinada principalmente por dos factores: la configuración del enolato inicial (*E* o *Z*) y la estructura del ET para la adición al grupo carbonilo electrofílico (Kleschick *et al.*, 1977).

Cómo se observa en la Figura 3, el proceso de la deshidratación corresponde a una eliminación. Dentro de las eliminaciones β , se puede mencionar tres tipos, eliminación unimolecular (E1), eliminación bimolecular (E2) y eliminación unimolecular con base conjugada (E1cB) (Heo & Bunting, 1992). Ver Figura 3

Comparación de los mecanismo de E1, E2 y E1cB

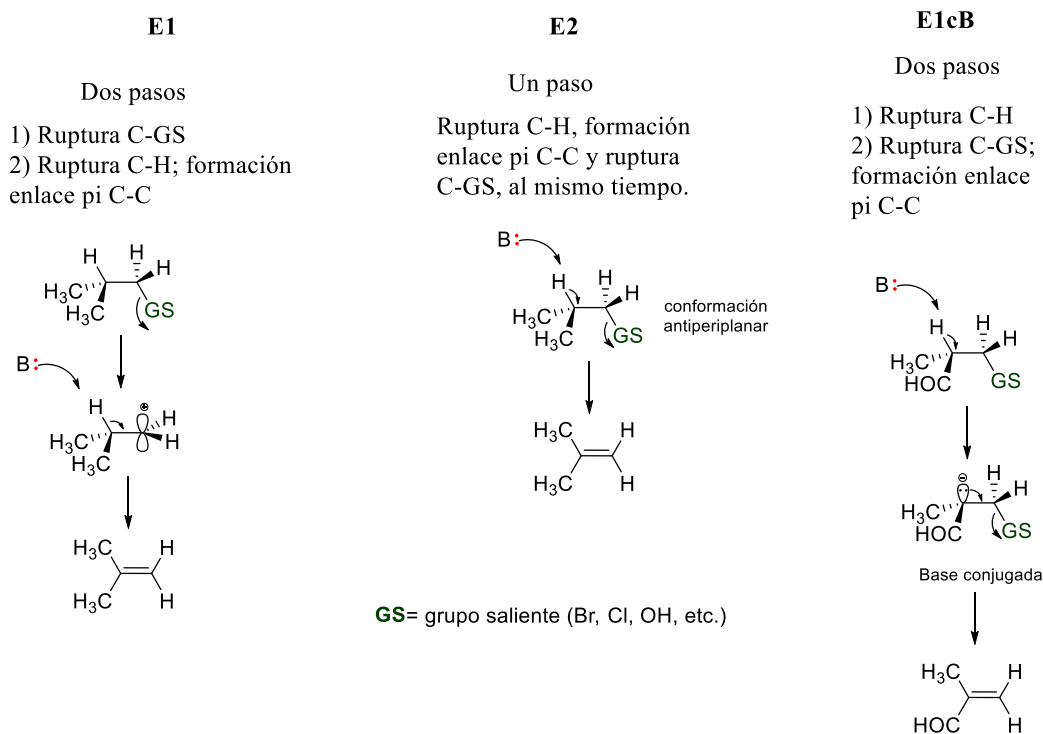


Figura 3. Comparación de los mecanismos de E1, E2 y E1cB.

El mecanismo E2 involucra un ET bimolecular en el que la remoción de un protón β al grupo saliente se coordina con la salida del grupo saliente, por lo que ocurre en un solo paso.

El paso determinante de la velocidad en el mecanismo E1 es la ionización unimolecular del reactivo para formar un intermediario de carbocatión, mediante la pérdida del grupo saliente (por tal motivo también es denominado como nucleóforo) (Alunni *et al.*, 2005).

Este es el mismo proceso que el paso de determinación de la velocidad en el mecanismo SN1 y finalmente la eliminación se completa con la eliminación de un β -protón.

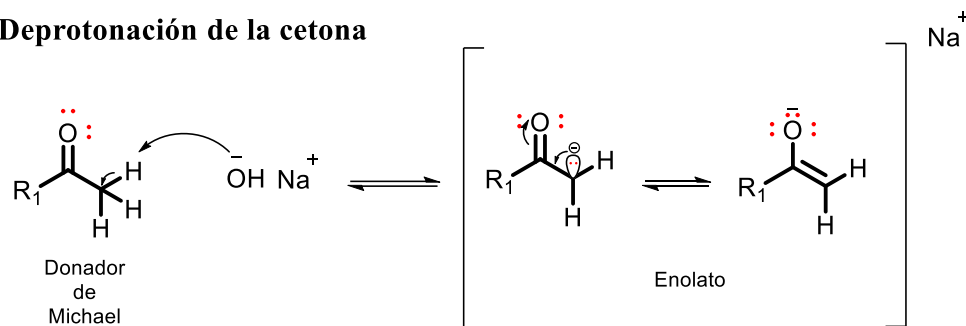
Por otro lado, el mecanismo E1cb implica dos pasos, pero el orden se invierte con respecto al mecanismo E1. La desprotonación, que forma un intermedio de carbanión, precede a la expulsión del grupo saliente. Las reacciones que proceden por el mecanismo E1cb requieren sustituyentes que puedan estabilizar el intermedio de carbanión (Yamabe & Tsuchida, 2004). Este mecanismo no se observa con haluros de alquilo simples o sulfonatos. Es más probable que esté involucrado cuando el grupo saliente es β a un grupo estabilizador de carbonilo, nitro, ciano, sulfinil u otro grupo estabilizador de carbaniones (Chimenti *et al.*, 2010).

3.3 Adición de Michael.

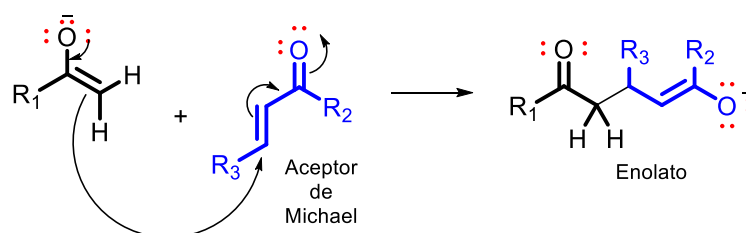
La reacción de adición de Michael, comúnmente llamada adición conjugada o adición de Michael se ha empleado para la síntesis de macromoléculas. Esta reacción procede entre un nucleófilo y un alqueno o alquino activados por un grupo electroattractor, lo que facilita al nucleófilo se una a través de un enlace múltiple carbono-carbono, siempre que el nucleófilo sea un carbono, si el nucleófilo fuera un heteroátomo (O, N, S, P), se forma un el enlace carbono-heteroátomo (Worrall, 1918). La adición de Michael implica la adición de un nucleófilo, también llamado “donante de Michael”, a una olefina electrofílica, a la que se le denomina “aceptor de Michael”, lo que resulta en un “aducto de Michael” (Gimbert *et al.*, 2005).

Los compuestos denominados “aceptor de Michael” normalmente posee un grupo electroattractor y este grupo estabiliza por resonancia al intermediario aniónico. Dentro del mecanismos de reacción, se puede observar la formación de un enolato (donante de Michael) el cual tiene la función de ser un nucleófilo, este reacciona con el carbono beta de un sistema carbonílico α,β -insaturado (aceptor de Michael), formando un producto o aducto de Michael (1,5-dicetona). Estos compuestos suelen tener protones enantiotópicos (protón, que al ser reemplazado por un grupo funcional puede generar enantiómeros) (Mather *et al.*, 2006). Ver Esquema 3

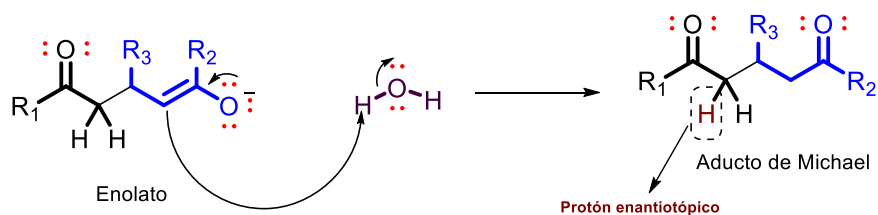
Deprotonación de la cetona



Adición al carbono vinílico.



Protonación del enolato formado con la adición



Esquema 3. Mecanismo general de la adición de Michael.

Como se menciona en párrafos anteriores, las adiciones de Michael se han empleado para la formación de enlaces carbono-carbono, pero también se han descrito reacciones donde el nucleófilo es un heteroátomo como nitrógeno (adición aza-Michael) (Enders *et al.*, 2009), azufre (adición tia-Michael), oxígeno (adición oxa-Michael) (Ahmad & Ullah, 2021) y fósforo (adición fosfa-Michael) (Mather *et al.*, 2006).

Estos tipos de adiciones, también puede darse entre la misma molécula, conocidas como reacciones intramoleculares. Estos tipos de reacciones dan como resultado un compuesto cíclico. Para que se pueda dar estas reacciones, la molécula debe de cumplir con ciertas especificaciones o reglas conocidas como reglas de Baldwin.

3.4 Reglas de Baldwin.

Las reglas de Baldwin son un conjunto de lineamientos que describen proceso de formación de compuestos cíclicos a partir de compuestos alicíclicos.

Jack Baldwin en 1976 describió tres factores para clasificar los procesos de ciclación. Primero, el número de átomos que integran el compuesto cíclico con valores igual o mayores a 3 carbonos (Baldwin *et al.*, 1977). El segundo factor, viene con los prefijos endo- y exo-, esto describe la posición del enlace que debe romperse en la ciclación, en relación con el anillo formado. El prefijo *exo-*, indica que la ruptura del enlace se realiza fuera del anillo formado, mientras que el prefijo *endo-* indica que la ruptura del enlace está dentro del anillo formado (Li *et al.*, 2007), Figura 4.

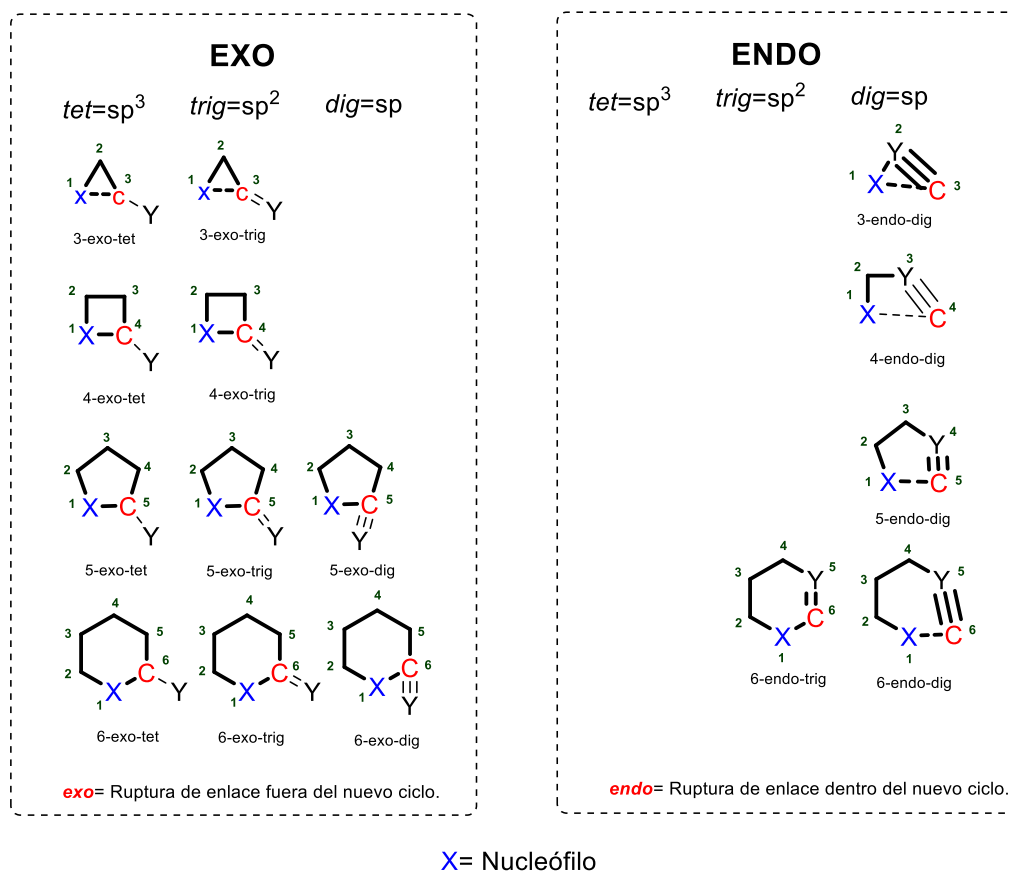


Figura 4. Ejemplos de cierres de anillos favorables según Baldwin.

El último factor, lo definen los prefijos *tet-*, *trig-* y *dig-*, se refiere a la hibridación que tiene el carbono donde se cierra del anillo (marcado en color rojo, de la Figura 4). Para hibridación sp^3 se le asigna el prefijo *tet-*; para hibridación sp^2 el prefijo será *trig-*; el prefijo *dig-* será asignada a carbono con hibridación sp (Gilmore & Alabugin, 2011).

Las reglas se aplican cuando el nucleófilo puede realizar ataque nucleofílico con un ángulo ideal de 180° para las reacciones *exo-tet*, de 109° para las *exo-trig*, y de 120° para la ciclación *endo-dig*.

Los tres factores que intervienen en la clasificación (tamaño del anillo, ataque *exo-* o *endo-* y la hibridación en el sitio de ataque) son críticos para determinar si un modo de ciclación particular es favorable o desfavorable (Baldwin & Kruse, 1977).

4. JUSTIFICACIÓN.

Las problemáticas medioambientales actuales impulsan al desarrollo de nuevos procesos de síntesis para la creación de compuestos que puedan solventar diversas problemáticas sociales, como la obtención de moléculas con interés farmacológico. Como parte de estos métodos, se deben considerar principios de la química verde, tales como la reducción de residuos, el uso de catalizadores, la economía atómica y el reemplazo de disolventes. En este último punto, se ha propuesto el uso del agua como medio de dispersión para ciertas reacciones químicas. El agua es considerada como un disolvente económico, de fácil obtención y no tóxico, siendo una excelente alternativa frente a los disolventes orgánicos tradicionales, los cuales además son de origen fósil.

El uso del agua como medio de dispersión puede tener ventajas en algunos tipos de reacción de tipo polar, ya que el agua facilita la reacción debido a la interacción entre los enlaces de hidrógenos, lo que provoca la transferencia de protones, siendo útil en las reacciones heterogéneas donde la agitación vigorosa facilita la dispersión de los reactivos. Por otra parte, los flavonoides son considerados moléculas de gran interés en la industria farmacéutica, cosmética y alimentaria.

En esta tesis se explora la síntesis de flavonoides empleando agua como disolvente, lo que contribuirá a la sostenibilidad del proceso y representa una innovación dentro de la química verde, minimizando residuos y reduciendo el uso de disolventes orgánicos.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Será posible realizar la síntesis de compuestos de tipo flavonoides sobre medio acuoso?

6. HIPÓTESIS.

La síntesis de flavonoides se puede llevar a cabo en medio acuoso básico, mediante la condensación de acetofenonas y benzaldehídos apropiadamente sustituidos, siendo el agua participe en la catálisis de este proceso; con la subsecuente disminución en la generación de residuos y uso de disolventes orgánicos.

7. OBJETIVOS.

7.1 Objetivo general.

- Establecer una metodología para la síntesis en un solo paso de flavonoides de tipo chalcona, flavanona y aurona a partir de la condensación de acetofenonas con benzaldehídos sustituidos empleando medio básico acuoso como medio de dispersión.

7.2 Objetivos específicos.

- Identificar las materias primas adecuadas para la obtención de flavonoides de tipo chalconas, flavanona y aurona.
- Determinar el alcance de la metodología para la obtención de flavonoides de tipo chalcona, flavanona y aurona.
- Caracterizar espectroscópica y espectrométricamente los compuestos sintetizados.

8. METODOLOGÍA.

8.1 Métodos generales.

El seguimiento de las reacciones se realizó por cromatografía en capa fina (CCF) sobre cromatofolios Merck de gel de sílice 60 (254 nm y espesor de 0.2 mm) y para la cromatografía en columna se empleó gel de sílice 60 de alto grado de pureza (malla 70-230). Se usó permanganato de potasio ($KMnO_4$) como agente revelador. Los compuestos fueron secados en una estufa marca RIOSSA. Los puntos de fusión fueron determinados mediante un equipo Fisher-Jhons (Scorpion Scientific) y no están corregidos. Los espectros de RMN 1H , RMN ^{13}C , RMN ^{19}F con desacoplamiento de protón, COSY, HSQC y HMBC se registraron a 25 °C en un espectrómetro Bruker Ascend™ 600 a 600 MHz para RMN 1H , a 150 MHz para carbono-13 y a 565 MHz para flúor-19. Los desplazamientos químicos (δ) están expresados en partes por millón (ppm) en relación con el tetrametilsilano (TMS) utilizando como estándar interno (0.00 ppm) o ácido trifluoroacético (-75.76 ppm), los valores de constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hertz. Las multiplicidades de las señales se describen como s (singulete), d (doblete), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes), t (triplete), q (cuarteto) ó m (multiplete) (Minteer *et al.*, 2023).

Los disolventes de grado técnico fueron purificados y destilados antes de su uso mediante procesos establecidos en el laboratorio de Química Orgánica. Los datos HRMS se obtuvieron en un espectrómetro de masa Jeol MStation JMS-700 (FAB+).

Los reactivos de partida: 2-acetilpirazina (**33**), 2'-hidroxiacetofenona (**34**), 2'-hidroxi-5'-cloro-acetofenona (**35**), 2'-hidroxi-5'-cloro-4'-metil-acetofenona (**36**), 2'-hidroxi-5'-fluoro-acetofenona (**37**), 2'-hidroxi-4'-fluoro-acetofenona (**38**), 2-bromo-2'-hidroxiacetofenona (**39**), benzaldehído (**40**), 2-fluorobenzaldehído (**41**), 3-fluorobenzaldehído (**42**), 4-fluorobenzaldehído (**43**), 2-metoxibenzaldehído (**44**), 3-metoxibenzaldehído (**45**), 4-metoxibenzaldehído (**46**), 3-nitrobenzaldehído (**47**), 4-nitrobenzaldehído (**48**) y 2-furfuraldehído (**49**), se consiguieron comercialmente de la compañía Aldrich y se utilizaron sin purificación previa.

8.2 PROCESO DE SÍNTESIS.

8.2.1 Optimización de reacción para la obtención de (*E*)-1-(2-pirazinil)-1-fenilprop-2-enona (**50**).

A fin de encontrar las condiciones adecuadas para la síntesis de (*E*)-1-(2-pirazinil)-1-fenilprop-2-enona (**50**), se procedió a efectuar modificaciones al proceso metodológico descrito por Chlupacova (2016), variando la concentración de las aminas (piperidina, trietilamina y dietilamina) así como del benzaldehído (Tabla 7) (Van Aken *et al.*, 2006).

En un matraz redondo de 5 mL, se colocaron 0.5 mmol de 2-acetilpirazina (**33**) (61 mg) seguido de 0.5 mmol de benzaldehído (**40**) (53 mg, 51 μ L) en 2 mL de agua. La mezcla heterogénea se agitó por 5 minutos y, posteriormente, se adicionó la amina correspondiente por goteo de acuerdo con el diseño experimental mostrado en la Tabla 5. Al finalizar la adición, la mezcla se mantuvo en agitación vigorosa por 24 h. El consumo de la materia prima se comprobó por CCF (10% acetato de etilo en hexano), y se visualizó mediante desactivación de la fluorescencia bajo luz ultravioleta o por oxidación con KMnO_4 . El sólido formado se separó por filtración y lavó con agua fría. Los compuestos se purificaron mediante cromatografía en columna (15% acetato de etilo en hexano).

Tabla 7. Condiciones exploradas para la obtención de (*E*)-1-(2-pirazinil)-1-fenilprop-2-enona **50**.

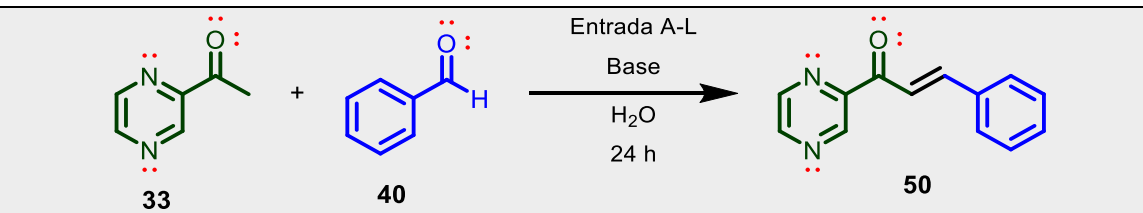
			
Entrada	Base	Equivalencia base	Equivalencia benzaldehído
A	Piperidina	1	1
B	Trietilamina	1	1
C	dietilamina	1	1
D	Piperidina	0.5	1

Tabla 7 (continuidad).

Entrada	Base	Equivalencia base	Equivalencia benzaldehído
E	Trietilamina	0.5	1
F	dietilamina	0.5	1
G	Piperidina	1	1.5
H	Trietilamina	1	1.5
I	dietilamina	1	1.5
J	Piperidina	1	1.1
K	Trietilamina	1	1.1
L	dietilamina	1	1.1

Al obtener las condiciones de reacción más favorables para la síntesis del compuesto **50**, se procedió a sintetizar nueve derivados, variando los benzaldehídos utilizados, los cuales fueron 2-fluorobenzaldehído **41**, 3-fluorobenzaldehído **42**, 4-fluorobenzaldehído **43**, 2-metoxibenzaldehído **44**, 3-metoxibenzaldehído **45**, 4-metoxibenzaldehído **46** y 4-(benziloxi)-benzaldehído **51**.

8.2.2 Síntesis de flavanonas.

La metodología utilizada para este proceso es una modificación a lo reportado por Tanaka, *et al.*, (2001), Zheng, *et al.* (2013), y Vimal, *et al* (2019). En un vial pequeño de 21 mm de diámetro, 55 mm de alto y fondo plano, se depositaron 0.5 mmol de 2'-hidroxiacetofenona correspondiente (**34-38**) seguido de 0.5 mmol del benzaldehído correspondiente (**40-49**) (0.5 mmol) en 500 μ L de agua. Esta mezcla se agitó por 5 minutos. Posteriormente, a esta solución se le adicionaron 500 μ L de una solución 1M de KOH (1 mmol) por goteo. Al finalizar la adición, la mezcla se mantuvo en agitación vigorosa a 850 rpm a temperatura ambiente (25-35 °C) por 48 h. El consumo de la materia prima se comprobó por CCF (10% acetato de etilo en hexano) o RMN-¹H, y se visualizó mediante desactivación de la fluorescencia en luz ultravioleta. El sólido formado se separó por filtración y se lavó con agua fría. Algunos compuestos se purificaron por columna cromatografía (5% acetato de etilo en hexano). Tabla 8

Tabla 8. Descripción de las flavanonas a sintetizar.

34-38		40-49			1, 5-7, 52-89	
Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
1	H	H	H	H	H	H
52	H	H	H	F	H	H
53	H	H	H	H	F	H
54	H	H	H	H	H	F
5	H	H	H	OCH ₃	H	H
6	H	H	H	H	OCH ₃	H
7	H	H	H	H	H	OCH ₃
55	H	H	H	H	NO ₂	H
56	H	H	H	H	H	NO ₂
57	H	H	H	2-furanilcarbaldehído		
58	H	H	Cl	H	H	H
59	H	H	Cl	F	H	H
60	H	H	Cl	H	F	H
61	H	H	Cl	H	H	F
62	H	H	Cl	OCH ₃	H	H
63	H	H	Cl	H	OCH ₃	H
64	H	H	Cl	H	H	OCH ₃
65	H	H	Cl	H	NO ₂	H
66	H	CH ₃	Cl	H	H	H
67	H	CH ₃	Cl	F	H	H
68	H	CH ₃	Cl	H	F	H
69	H	CH ₃	Cl	H	H	F
70	H	CH ₃	Cl	OCH ₃	H	H
71	H	CH ₃	Cl	H	OCH ₃	H
72	H	CH ₃	Cl	H	H	OCH ₃
73	H	H	F	H	H	H
74	H	H	F	F	H	H
75	H	H	F	H	F	H
76	H	H	F	H	H	F

Tabla 8 (continuidad).

Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
77	H	H	F	H	OCH₃	H
78	H	H	F	H	H	OCH₃
79	H	H	F	H	NO₂	H
80	H	H	F	H	H	NO₂
81	H	H	F	2-furanilcarbaldehído		
82	H	F	H	H	H	H
83	H	F	H	F	H	H
84	H	F	H	H	F	H
85	H	F	H	H	H	F
86	H	F	H	OCH₃	H	H
87	H	F	H	H	OCH₃	H
88	H	F	H	H	H	OCH₃
89	H	H	H	2-furanilcarbaldehído		

8.2.3 Síntesis de flavonas.

A partir del procedimiento metodológico establecido en la sección 5.2.2 (Torres-Sauret *et al.*, 2022); se depositaron en un vial pequeño de 10 mm de diámetro, 35 mm de alto y fondo plano, 0.5 mmol de 2-bromo-2'-hidroxiacetofenona (**39**) o 2-bromo-5'-bromo-2'-hidroxiacetofenona (**90**) seguido de 0.5 mmol del benzaldehído correspondiente (**40-49**) en 500 μ L de agua. Después de mezclar por 5 minutos, a esta solución se le adicionaron 500 μ L de KOH (1 mmol) por goteo. Al finalizar la adición, la mezcla se mantuvo en agitación magnética vigorosa a 850 rpm a temperatura ambiente (25-35 °C) por 48 h. El consumo de la materia prima se comprobó por CCF (10% acetato de etilo en hexano), y se visualizó mediante desactivación de la fluorescencia bajo luz ultravioleta. Los compuestos se purificaron por columna cromatografía (5% acetato de etilo en hexano; Tabla 9).

Tabla 9. Descripción de auronas a sintetizar en medio acuoso.

39 ó 90		40-49				22, 24, 91-101
Compuestos	R₁	R₂	R₃	R₄	R₅	R₆
22	H	H	H	H	H	H
91	H	H	H	F	H	H
92	H	H	H	H	F	H
93	H	H	H	H	H	F
94	H	H	H	OCH₃	H	H
95	H	H	H	H	OCH₃	H
24	H	H	H	H	H	OCH₃
96	H	H	H	2-furanilcarbaldehído		
97	H	H	Br	H	H	H
98	H	H	Br	F	H	H
99	H	H	Br	H	F	H
100	H	H	Br	H	H	F
101	H	H	Br	H	OCH₃	H

9. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Durante el desarrollo de este proyecto, se desarrollaron metodologías para la síntesis de compuestos de tipo flavonoides tales como chalcona, flavanona y aurona. Los procesos de síntesis que se describen a continuación siguen algunos principios de la química verde, como, la disminución de residuos tóxicos al medio ambiente, reacción en un solo paso, la facilidad de aislamiento y purificación de los productos obtenidos y, la reutilización del medio de dispersión y de la base empleada.

9.1 PROCESO DE SÍNTESIS

9.1.1 Síntesis de (*E*)-1-(2-pirazinil)-1-fenilprop-2-enona (**50**).

La reacción se monitoreó por CCF hasta corroborar el consumo de los sustratos. En la cromatografía se observó la formación de al menos dos compuestos diferentes a las materias primas (benzaldehído **40** y 2-acetilpirazina **33**). El compuesto más polar presentó un factor de retención (R_f) igual a 0.1 en un sistema de elución 10% acetato de etilo (AcOEt) en hexano, posteriormente el siguiente compuesto se observa con un $R_f = 0.7$, Figura 5.

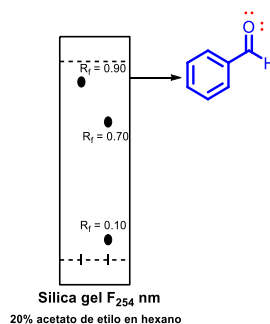
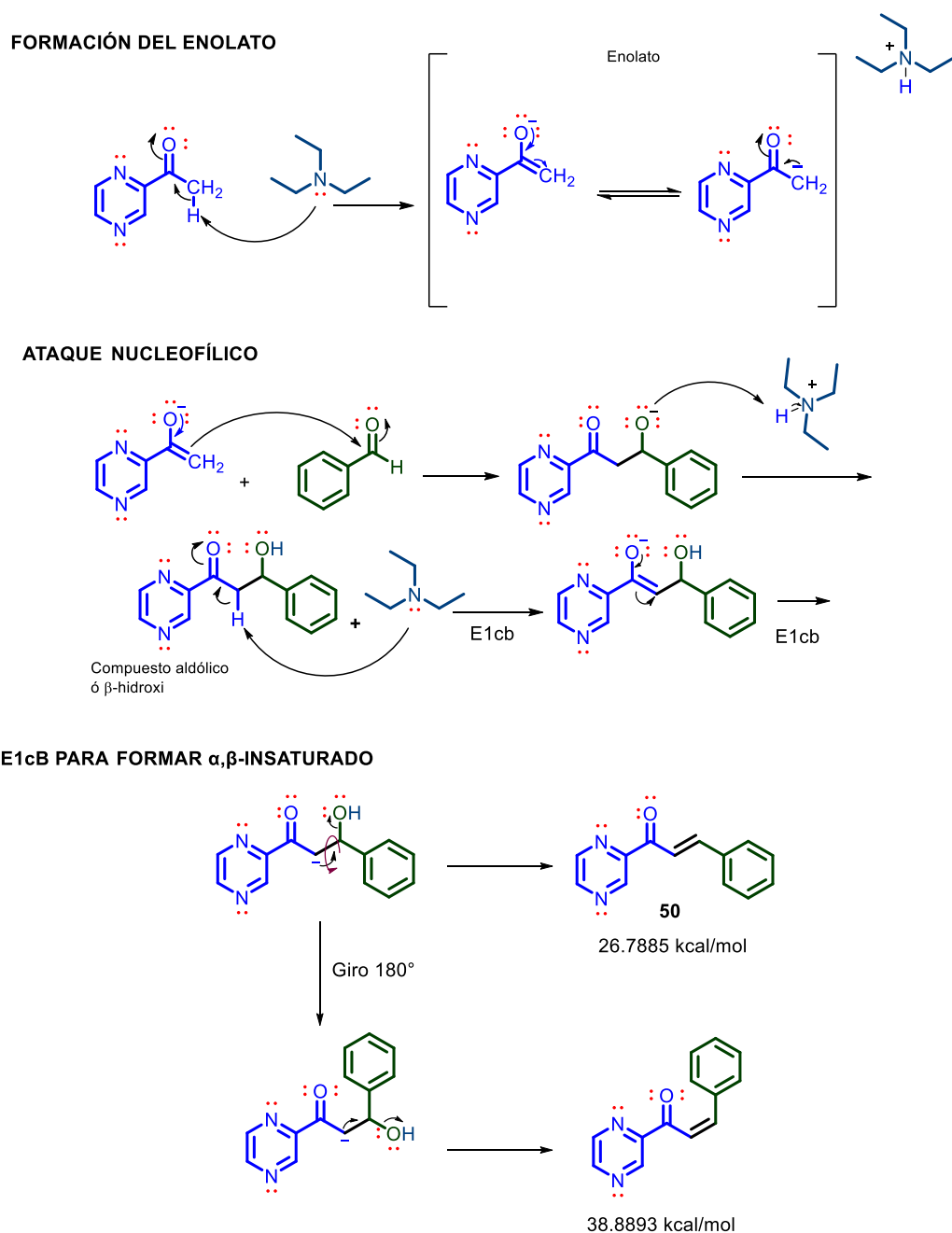


Figura 5. Cromatografía por placa; longitud corta 254 nm.

Se realizó la separación de la mezcla por cromatografía en columna y el compuesto que posee un $r_f = 0.7$ se obtuvo con un 75% de rendimiento como un sólido amarillo y con punto de fusión de 106-109 °C, al cual se le realizó resonancia magnética nuclear de hidrógeno (RMN ¹H, Figura 6) para su elucidación.

La preferencia por la configuración geométrica (*E*) del enlace doble del compuesto (**50**) se produce en el proceso de la E1cB. La formación de un carbanión puede adoptar una configuración sp^2 ; el par de electrones presente genera el doble enlace interactuando con el antienlace σ^*C-OH . Mediante un estudio simulado en el software PerkinElmer Chem3D, versión: 20.0.0.24, se calculó la mínima energía de la configuración *E* y *Z*. Ver Esquema 4



Esquema 4. Mecanismo de reacción para la obtención de (**50**).

Las señales obtenidas del análisis de RMN ^1H , se asignaron de la siguiente manera: En 9.38 ppm, se aprecia un doblete que integra para un hidrógeno con una constante de acoplamiento de 1.5 Hz, asignándose al hidrógeno en la posición 3 del anillo "A". Las señales asignadas a los hidrógenos de las posiciones 6 y 5, se observan en 8.77 ppm (2.5 Hz) y 8.70 ppm (2.4 y 1.5 Hz). Las señales características de un sistema vinílico α,β -insaturado con una configuración *trans* con constante de acoplamiento de 16.0 Hz, se pueden visualizar entre 8.19 y 7.99 ppm. Las señales de los hidrógenos del anillo "B" se encuentran entre 7.73-7.43 ppm, integrando para los cinco hidrógenos esperados. Ver Figura 6

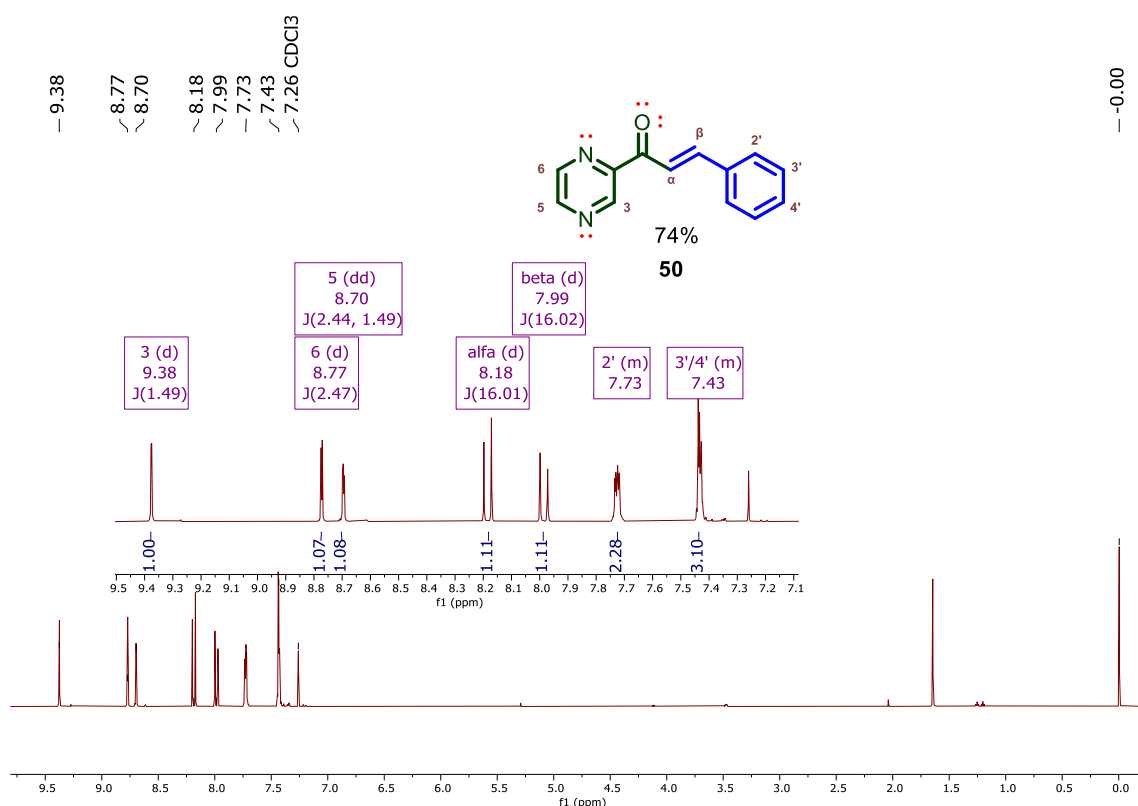
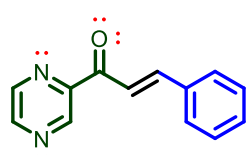


Figura 6. Espectro de RMN ^1H de (*E*)-3-fenil-1-(2-pirazinil)-prop-2-en-1-ona (**50**).



(E)-3-fenil-1-(2-pirazinil)-prop-2-en-1-ona (50). (Opletalová *et al.*, 2006) Este compuesto se purificó por cromatografía en columna (20 % acetato de etilo en hexano) para obtener un sólido verde-amarillo con un rendimiento del 75%, p.f. 106-108 °C. **RMN ^1H** (CDCl_3 , 600 MHz): δ 9.38 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 8.77 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 8.70 (dd, 1H, J = 2.4, 1.5 Hz), 8.18 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 7.99 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 7.80 – 7.67 (m, 2H),

7.46 – 7.38 (m, 3H); **RMN** ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz): δ 188.6, 148.5, 147.5, 145.8, 144.9, 143.4, 134.8, 131.0, 128.99, 128.97, 120.1.

Consecutivamente, el compuesto con $R_f = 0.1$, se obtuvo con un rendimiento del 6% como sólido blanco con un punto de fusión de 118-120 °C. Al analizar su espectro de RMN ^1H (Figura 7) e interpretar las señales, se confirmó que corresponde a 3-fenil-1,5-di(2-pirazinil)-penta-1,5-diona (**102**).

En el espectro se visualizan tres señales, relacionadas con los hidrógenos del heterociclo (pirazinilo, Figura 6), en 9.13 y 8.72 ppm hay dobletes con constante de acoplamiento de 1.5 y 2.5 Hz respectivamente, indicando los hidrógenos de la posición 3 y 6 del heterociclo (Silvertein *et al.*, 2005).

En frecuencia baja, se observa un doblete de dobletes en 8.59 ppm, con constantes de acoplamiento de 2.5 Hz y 1.5 Hz, que corresponde al hidrógeno de la posición 5. En los desplazamientos mencionados, la integración de las señales indica la presencia de dos hidrógenos y no de uno, tal y como se esperaría en el caso de que fuera un derivado del compuesto (**50**). Continuando con la elucidación del espectro de la Figura 7, entre 7.10 ppm y 7.40 ppm, se pueden observar las señales que corresponden al anillo aromático proveniente del benzaldehído. Estas señales coinciden en su integración y multiplicidad con lo descrito de la Figura 6, dejando la incertidumbre en las últimas tres señales (4.12, 3.74 y 3.58 ppm). En 4.12 ppm se puede observar un quintuple con una constante de acoplamiento de 7.1 Hz, integrando para un hidrógeno. Posteriormente, se pueden apreciar doblete de dobletes en 3.74 ppm ($J = 17.3, 7.2$ Hz) y 3.58 ppm ($J = 17.3, 7.0$ Hz).

De acuerdo con los desplazamientos químicos, constante de acoplamiento, integración y multiplicidad de las señales del espectro obtenidos, se puede confirmar que el compuesto formado como subproducto, se compone de un enolato obtenido de 2-acetilpirazina, que se agrega al carbono beta del compuesto (**50**) a través de una reacción de tipo adición de Michael, lo que a su vez genera la dicetona simétrica (**102**) (Figura 7) (Raston & Cave, 2005; Wachter-Jurcsak & Reddin, 2001).

La dicetona (**102**) posee un eje de simetría (C_2), lo cual otorga a los hidrógenos de los metilenos de la posición 2 como hidrógenos enantiotópicos. Esto implica que, al reemplazar cualquier hidrógeno del metileno (H_a o H_b , como se ilustra en la Figura

7), se generaría un centro quiral. Los hidrógenos H_a y H_b son químicamente equivalentes, pero no magnéticamente (N. Mandal *et al.*, 2024).

La constante de acoplamiento J_{ab} es de 17.3 Hz, indicando protones en posición geminal, mientras que, las constantes de 7.0 Hz y 7.2 Hz revelan una posición para protones vecinales (J_a-J_3 y J_3-J_b). En el análisis del espectro de carbono-13, los carbonos de tipo metileno se presentan de una manera distinta al espectro de protón. En este caso, los metilenos son químicamente y magnéticamente equivalentes (δ 36.6 Hz) así como los carbonilos y los carbonos del anillo de la pirazina (Kucerova-Chlupacova *et al.*, 2015, 2016).

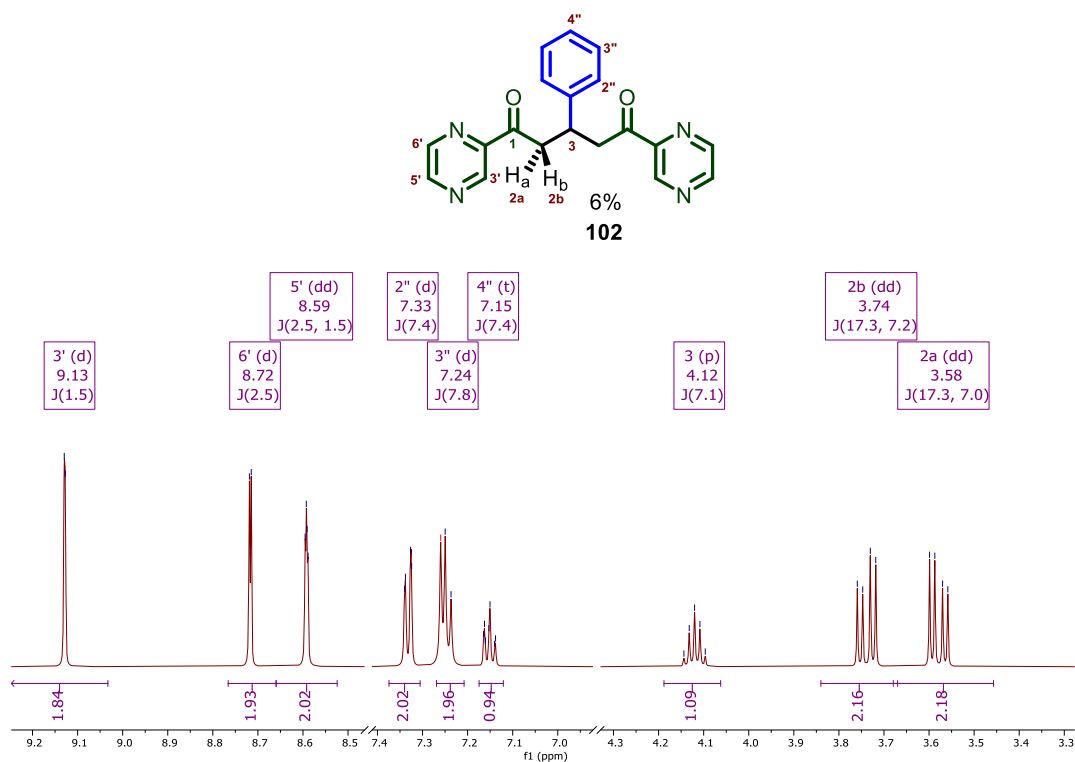
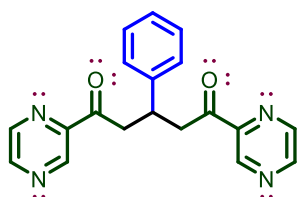


Figura 7. Espectro de 3-fenil-1,5-di-(2-pirazinil)-penta-1,5-diona (102).



3-fenil-1,5-di-(2-pirazinil)-penta-1,5-diona (102): Este compuesto se purificó por cromatografía en columna (30% acetato de etilo en hexano) para obtener un sólido blanco con un rendimiento del 6%, p.f. 118-120 °C. **RMN ^1H** (CDCl_3 , 600

MHz): δ 9.13 (d, 2H, $J = 1.5$ Hz), 8.72 (d, 2H, $J = 2.5$ Hz), 8.59 (dd, 2H, $J = 2.5, 1.5$ Hz), 7.33 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz), 7.24 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.15 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 4.12 (q, 1H, $J = 7.1$ Hz), 3.74 (dd, 2H, $J = 17.3, 7.2$ Hz), 3.58 (dd, 2H, $J = 17.3, 7.0$ Hz).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 151 MHz): δ 200.0, 148.3, 148.0, 144.23, 144.20, 143.9, 129.1, 128.0, 127.2, 44.6, 36.6.

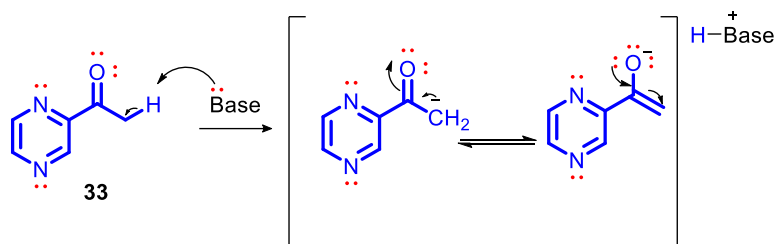
Generalmente la cetona α,β -insaturada puede reaccionar con otros nucleófilos para obtener un compuesto 1,5 dicarbonílico, pero no se previó el hecho que el enolato formado se adicionara al doble enlace. La condensación aldólica, Claisen-Smidt y la adición de Michael son algunos de los procedimientos que permiten la creación de un enlace carbono-carbono (Vicario *et al.*, 2008).

En ocasiones, en las reacciones de Claisen-Schmidt, puede ocurrir un ataque nucleofílico de un enolato al carbono beta del sistema conjugado, obteniendo como resultado un compuesto 1,5-dicetona.

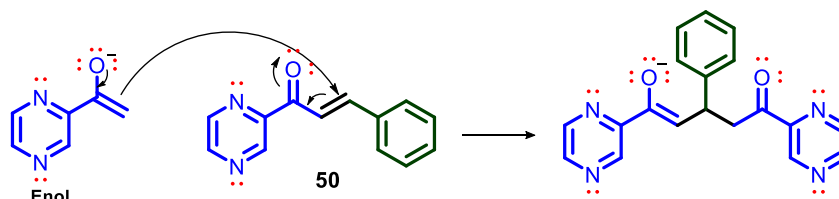
En esta reacción se deduce que después de formar la chalcona (α,β -insaturado), un enolato de 2-acetilpirazina realiza un ataque sobre el carbono beta del sistema insaturado, formando un nuevo enlace carbono-carbono y llegando a un intermediario de tipo enolato. Posteriormente al ataque, el intermediario es protonado para dar el producto final.

Se creó que este ataque está atribuido a la electronegatividad de los nitrógenos localizados en la posición 1 y 4 del anillo de la pirazina, aumentando la nucleofilidad de su forma enol, permitiendo obtener la dicetona (**102**) como subproducto, mediante el mecanismo propuesto en el Esquema 5 (Berner *et al.*, 2002; Jackson *et al.*, 2017).

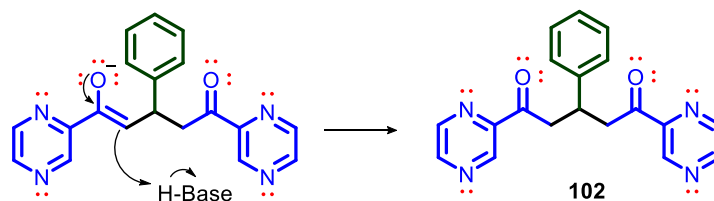
FORMACIÓN DEL ENOLATO



ATAQUE NUCLEOFÍLICO



PROTONACIÓN DEL INTERMEDIARIO



Esquema 5. Mecanismo de reacción para la obtención de (102).

Todas las condiciones exploradas dieron como resultados la formación de la chalcona (50) y la dicetona (102), siendo el compuesto (50) mayoritario presentando rendimientos mayores al 50%, mientras que el compuesto (102) se conseguía con un rendimiento 30%. Debido el interés en la síntesis del compuesto mayoritario, se optó por la condición que más favorece el compuesto objetivo, con el propósito de examinar el alcance de la reacción con benzaldehídos sustituidos (Tabla 10).

De acuerdo con los resultados obtenidos en la Tabla 10, la condición **K** es la más apropiada, puesto que favorece la formación del compuesto (50) con un rendimiento superior al 70%, mientras que el compuesto (102) se obtiene en un 6%.

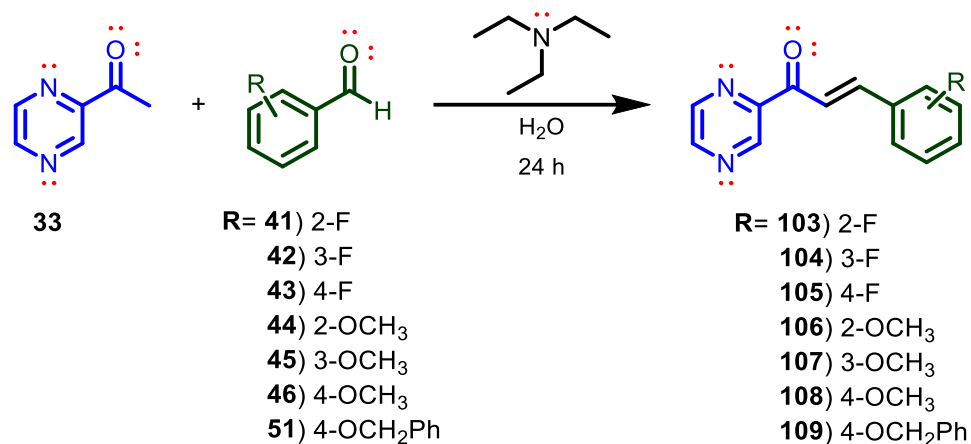
Tabla 10. Resultados de las condiciones para la obtención de (*E*)-1-fenil-3-(2-pirazinil)-prop-2-en-1-ona (**50**).

Condición	Base	Equivalencia base	Equivalencia benzaldehído	R% (50)	R% (102)
A	Piperidina	1	1	57	23
B	Trietilamina	1	1	67	19
C	dietilamina	1	1	52	30
D	Piperidina	0.5	1	50	25
E	Trietilamina	0.5	1	62	17
F	dietilamina	0.5	1	45	29
G	Piperidina	1	1.5	56	24
H	Trietilamina	1	1.5	65	19
I	dietilamina	1	1.5	52	32
J	Piperidina	1	1.1	57	28
K	Trietilamina	1	1.1	75	6
L	dietilamina	1	1.1	57	23

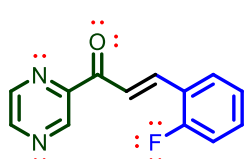
R% = Rendimiento obtenido después del proceso de purificación.

En el caso de requerir la formación de la dicetona, las condiciones **C**, **F** e **I** serían las indicadas, por superar el 30% en rendimiento. Es importante descartar que las aminas utilizadas como bases, se consideran reactivos compatibles con las condiciones de la química verde. (Henderson *et al.*, 2015)

Se optó por explorar el alcance de las condiciones de reacción para la síntesis de las heterochalconas (**103-109**) (Esquema 6).

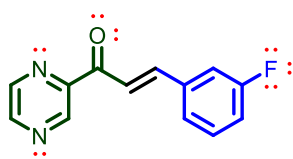


Esquema 6. Metodología general para la obtención de (103-109).



(E)-3-(2-fluorofenil)-1-(2-pirazinil)-prop-2-en-1-ona (103).

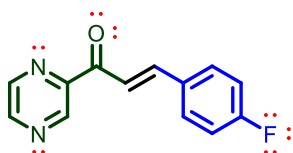
(Kucerova-Chlupacova *et al.*, 2016) Este compuesto se purificó por cromatografía en columna (20% acetato de etilo en hexano) para obtener un sólido verde-amarillo con un rendimiento del 72%, p.f. 108-110 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz): δ 9.37 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 8.77 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz), 8.70 (dd, 1H, *J* = 2.4, 1.5 Hz), 8.24 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz), 8.12 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz), 7.76 (td, 1H, *J* = 7.6, 1.8 Hz), 7.41 (dddd, 1H, *J* = 8.3, 7.1, 5.2, 1.8 Hz), 7.21 (td, 1H, *J* = 7.7, 1.2 Hz), 7.14 (dd, 1H, *J* = 8.3, 1.2 Hz). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 151 MHz): δ 189.1, 162.5 (d, *J* = 255.2 Hz), 148.9, 148.0, 145.4, 143.9, 138.6 (d, *J* = 3.2 Hz), 132.9 (d, *J* = 9.1 Hz), 130.0 (d, *J* = 3.0 Hz), 125.0 (d, *J* = 4.0 Hz), 123.5 (d, *J* = 11.8 Hz), 123.0 (d, *J* = 6.4 Hz), 116.8 (d, *J* = 22.1 Hz).



(E)-3-(3-fluorofenil)-1-(2-pirazinil)-prop-2-en-1-ona (104).

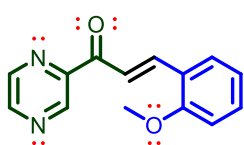
Este compuesto se purificó por cromatografía en columna (20% acetato de etilo en hexano) para obtener un sólido verde-amarillo con un rendimiento del 74%, p.f. 96-98 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz): δ 9.37 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 8.78 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 8.70 (dd, 1H, *J* = 2.5, 1.5 Hz), 8.17 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz), 7.92 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz), 7.48 (dt, 1H, *J* = 7.8, 1.2 Hz), 7.43 – 7.41 (m, 1H), 7.39 (dd, 1H, *J* = 7.9, 5.7 Hz), 7.13 (tdd, 1H, *J* = 8.3, 2.6, 1.0 Hz). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 151 MHz): δ 188.4, 163.1 (d, *J* = 247.1 Hz), 148.3, 147.6, 144.9, 144.2 (d, *J* = 2.8 Hz), 143.4, 137.1 (d, *J* = 7.7 Hz),

130.5 (d, $J = 8.3$ Hz), 125.0 (d, $J = 3.0$ Hz), 121.4, 117.8 (d, $J = 21.5$ Hz), 114.9 (d, $J = 22.0$ Hz).



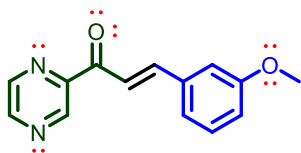
(E)-3-(4-fluorofenil)-1-(2-pirazinil)-prop-2-en-1-ona (105).

(Kucerova-Chlupacova *et al.*, 2016) Este compuesto se purificó por cromatografía en columna (20% acetato de etilo en hexano) para obtener un sólido verde-amarillo con un rendimiento del 76%, p.f. 118-120 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz): δ 9.37 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 8.77 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 8.68 (dd, 1H, $J = 2.4, 1.5$ Hz), 8.10 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 7.94 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 7.71 (dd, 2H, $J = 8.6, 5.5$ Hz), 7.12 (t, 2H, $J = 8.6$ Hz). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 151 MHz) δ 188.5, 164.4 (d, $J = 252.7$ Hz), 148.5, 147.5, 144.9, 144.4, 143.4, 131.1 (d, $J = 3.5$ Hz), 130.9 (d, $J = 8.5$ Hz), 119.9 (d, $J = 2.3$ Hz), 116.2 (d, $J = 21.8$ Hz).



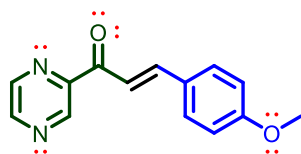
(E)-3-(2-metoxifenil)-1-(2-pirazinil)-prop-2-en-1-ona (106).

Este compuesto se purificó por cromatografía en columna (20% acetato de etilo en hexano) para obtener un sólido verde-amarillo con un rendimiento del 81%, p.f. 148-150 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz): δ 9.4 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 8.8 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz), 8.7 (dd, 1H, $J = 2.5, 1.5$ Hz), 8.4 (d, 1H, $J = 16.1$ Hz), 8.2 (d, 1H, $J = 16.1$ Hz), 7.8 (dd, 1H, $J = 7.7, 1.7$ Hz), 7.4 (ddd, 1H, $J = 8.7, 7.3, 1.7$ Hz), 7.0 (td, 1H, $J = 7.5, 1.0$ Hz), 7.0 (dd, 1H, $J = 8.4, 1.0$ Hz), 3.9 (s, 3H). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 151 MHz): δ 188.9, 159.1, 148.9, 147.2, 144.9, 143.4, 141.1, 132.4, 129.1, 123.8, 120.7, 120.4, 111.3, 55.6.



(E)-3-(3-metoxifenil)-1-(2-pirazinil)-prop-2-en-1-ona (107).

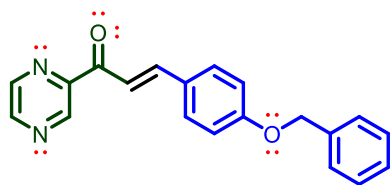
Este compuesto se purificó por cromatografía en columna (20% acetato de etilo en hexano) para obtener un sólido verde-amarillo con un rendimiento del 75%, p.f. 100-102 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz): δ 9.4 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 8.8 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 8.7 (dd, 1H, $J = 2.4, 1.3$ Hz), 8.2 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 8.0 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 7.4 (tt, 1H, $J = 7.6, 2.9$ Hz), 7.3 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.2 (t, 1H, $J = 1.9$ Hz), 7.0 (ddd, 1H, $J = 7.8, 2.5, 1.3$ Hz), 3.9 (s, 3H). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 151 MHz): δ 188.6, 160.0, 148.5, 147.5, 145.7, 144.9, 143.4, 136.1, 130.0, 121.7, 120.3, 117.0, 113.7, 55.4.



(E)-3-(4-metoxifenil)-1-(2-pirazinil)-prop-2-en-1-ona

(108). (Kucerova-Chlupacova *et al.*, 2018) Este compuesto

se purificó por cromatografía en columna (20% acetato de etilo en hexano) para obtener un sólido verde-amarillo con un rendimiento del 79%, p.f. 101-103°C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz): δ 9.36 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 8.75 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz), 8.68 (dd, 1H, *J* = 2.5, 1.5 Hz), 8.05 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz), 7.95 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz), 7.68 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 6.94 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 3.86 (s, 3H). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 151 MHz): δ 189.0, 162.6, 149.3, 147.7, 146.2, 145.3, 143.8, 131.3, 128.1, 118.3, 115.0, 56.0.



(E)-4-(benziloxifenil)-1-(2-pirazinil)-prop-2-en-1-

ona (109). Este compuesto se purificó por

cromatografía en columna (20% acetato de etilo en hexano) para obtener un sólido verde-amarillo con un rendimiento del 45%, p.f. 118-120°C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz): δ 9.37 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 8.76 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz), 8.68 (dd, 1H, *J* = 2.5, 1.5 Hz), 8.06 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz), 7.96 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz), 7.69 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.46 – 7.42 (m, 2H), 7.42 – 7.37 (m, 3H), 7.36 – 7.33 (m, 1H), 7.02 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 5.12 (s, 2H). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 151 MHz): δ 188.5, 161.3, 148.8, 147.3, 145.6, 144.8, 143.3, 136.3, 130.9, 128.7, 128.2, 127.8, 127.5, 117.9, 115.3, 70.2.

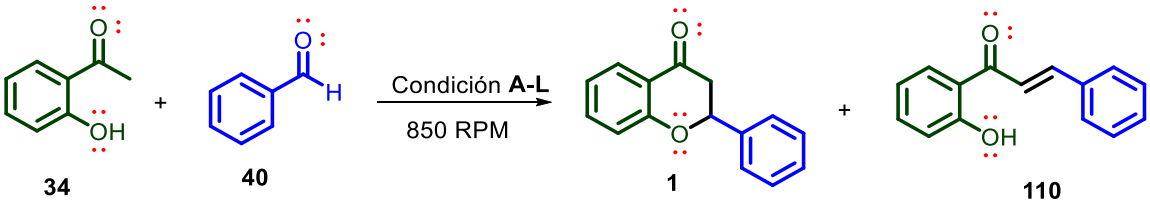
Los desplazamientos, multiplicidad e integración de las heterochalconas (**103-109**) obtenidas están relacionados con la estructura propuesta.

9.1.2 Síntesis de flavanona.

Como se puede apreciar en la Tabla 11, se llevaron a cabo experimentos con diversas condiciones para la síntesis de 2-fenil-croman-4-ona (**1**) donde este sea el único producto. En once experimentos, las materias primas se manejaron a 0.5 mmol (condiciones **A-K, L**) y en la condición K la reacción se escaló a 10 mmol, lo que favoreció el mejor rendimiento del compuesto (**1**).

Inicialmente, se determinó la cantidad correcta de KOH para ser empleada en la reacción. Cuando se empleó un equivalente de KOH, el lapso de reacción fue de 85-94 horas (condición A). Al aumentar a dos equivalentes de KOH, se disminuyó el lapso de reacción a dos días (condición B). Debido a estos resultados, se incrementó a tres equivalentes de KOH, sin embargo, no se obtuvo el resultado esperado. La disminución del tiempo de reacción, siendo 48 horas (condición C) el lapso de consumo de las materias primas y la formación del sólido en el medio. Afortunadamente, las condiciones exploradas tuvieron como consecuencia la flavanona (**1**) como único producto. Considerando la carencia de agua destilada, se procedió a emplear agua del grifo (condición D) y potable (condición E), obteniendo rendimientos superiores al 80%, manteniendo el tiempo de reacción y la flavanona (**1**) como único producto.

Tabla 11. Exploración de condiciones de reacción para la obtención de flavanona (**1**).

			
Condición	Condición	Flavanona (1) R%	Chalcona (110) R%*
A	KOH (1 eq); 4 días. ^a	87	0
B	KOH (2 eq); 2 días. ^a	89	0
C	KOH (3 eq); 2 días. ^a	87	0
D	KOH (2 eq); H ₂ O grifo; 2 días. ^a	81	0
E	KOH (2 eq); H ₂ O potable; 2 días. ^a	84	0
F	KOH (2 eq); 2 días. ^a	80	0
G	KOH (2 eq); 2 días. ^b	78	0
H	KOH (2 eq); 2 días. ^b	75	10
I	KOH (2 eq); 2 días. ^b	70	13
J	KOH (2 eq) ^c	48	40
K	KOH (2 eq). ^d	91	0
L	Ba(OH) ₂ (1 eq); 1 días. ^a	10	81

(Chimenti *et al.*, 2010)

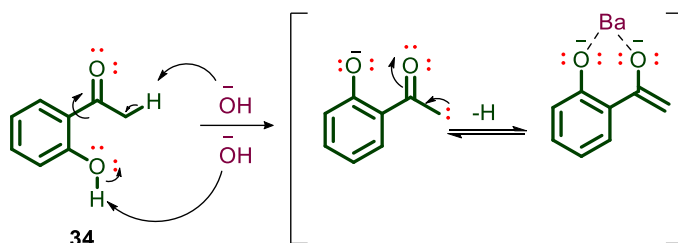
^a= 0.5 mmol, 0.5 M de agua, 35 °C; ^b= medio acuoso reutilizada, 35°C; ^c= 2 días, 0°C; ^d= 10 mmol, 48 horas. *= No aislado

Uno de los aspectos fundamentales de la química verde radica en la reutilización o disminución de los desechos generados. Considerando el criterio establecido, se procedió a reutilizar el medio acuoso generado en la reacción (condiciones **F-I**). El rendimiento de la reacción disminuyó de un 89% a un 78% al reutilizar el medio acuoso por primera ocasión (condición **G**). Durante la segunda reutilización del medio acuoso de reacción, se observó la presencia de dos compuestos por CCF. Después de realizar una cromatografía en columna (2% de AcOEt en hexano), se obtuvo un 75% de la flavanona (**1**) y un 10% de 2'-hidroxichalcona (**110**) (condición **H**). En la tercera, y última reutilización, se observó la formación de los dos compuestos previamente descritos, obteniendo un 70% de la flavanona (**1**) y un 13% de 2'-hidroxichalcona (**110**), después del proceso de purificación (condición **I**). Entre más se reutilice el agua de la reacción, aumentará la presencia de la chalcona (**110**), esto debido a la disminución de la concentración del KOH, lo que permitirá un equilibrio entre la flavanona (**1**) y la chalcona (**110**).

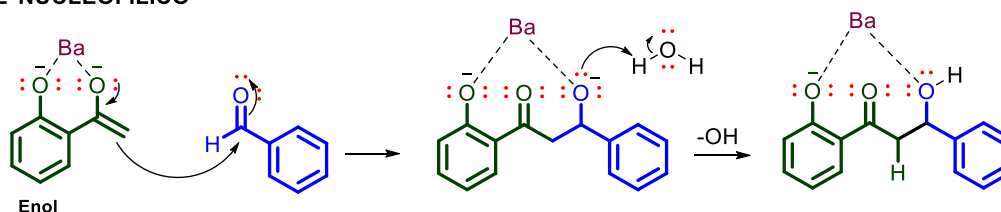
De acuerdo con los informes de síntesis de chalcona reportados por el Cuerpo Académico Química Orgánica (CAQO) de la DACB-UJAT, se obtiene la chalcona a una temperatura inferior a 35 °C, (Gómez-Rivera *et al.*, 2013; Hernández-Hernández *et al.*, 2023; Hidalgo *et al.*, 2024), se realizó el experimentos a 0°C (condición **J**), el cual se obtuvo una mezcla casi 1:1 entre flavanona (**1**) y 2'-hidroxichalcona (**110**), implementando el mismo tiempo de reacción (48 h.) así como la velocidad de agitación (850 RPM). Después de variar las condiciones de reacción y cuantificar el o los compuestos obtenidos, se decidió trabajar con las especificaciones de la condición B, realizando una reacción a escala 20 veces mayor (10 mmol), teniendo como resultado un 91% de rendimiento (condición **K**), con el objetivo de confirmar la metodología a una escala mayor al que se estaba trabajando. Se observó un aumento en el rendimiento, pasando del 89% al 91%, lo cual puede deberse al aumento de la concentración en la que se trabajó inicialmente. Durante el procedimiento de lavado, secado y pesado a escala de 0.5 mmol la cuantificación no fue precisa. No obstante, al trabajar con 10 mmol, se obtuvo la mayor cantidad de compuesto, generando un aumento del 2%.

Considerando los procedimientos para la síntesis de flavanona como único producto, se optó por establecer un procedimiento en el cual 2'-hidroxichalcona (**110**) resultará como producto mayoritario. Las materias primas se reaccionaron con hidróxido de bario, en una mezcla etanol/agua. Se obtuvo 2-hidroxichalcona (**110**) con un 81% y un 10% de flavanona (**1**) (condición L). De acuerdo con Sinisterra, *et al.* 1987 y S. Kumar, *et al.* (2008), este resultado se debe a la coordinación del bario con el oxígeno del carbonilo y del hidroxilo de la posición *ortho*, lo que impide que el fenóxido se encuentre en posición del ataque nucleofílico al C- β de la chalcona para formar la flavanona (Esquema 7).

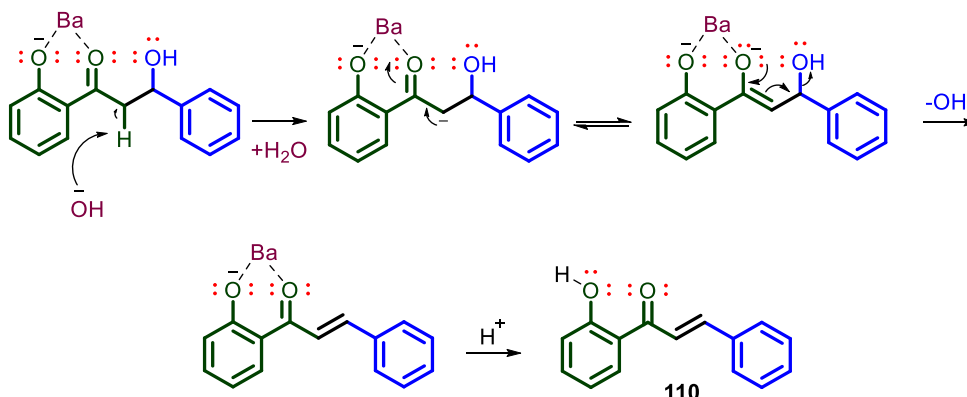
FORMACIÓN DEL ENOLATO



ATAQUE NUCLEOFÍLICO



E1cB PARA FORMAR α,β -INSATURADO



Esquema 7. Mecanismo de reacción para la obtención de **110**.

El seguimiento de la reacción de la condición B, se monitoreó mediante CCF y por RMN ^1H a 24 y 48 horas. Confirmando así el tiempo de 48 horas de reacción. En la Figura 8, se marcaron señales que corresponden a los hidrógenos que corresponden a fragmentos de los compuestos de las materias primas y de los productos, para relacionar las señales con los respectivos compuestos, se le asignó “A” 2'-hidroxiacetofenona (**34**), “B” benzaldehído (**40**), “C” flavanona (**1**) y “D” chalcona (**110**).

La señal en 13.30 ppm corresponde a 2'-hidroxiacetofenona (**34**) e integra para un hidrógeno, continuando hacia frecuencia baja, en 12.76 ppm ubicamos al hidrógeno asignado para el compuesto (**110**), con una integración de cuatro. Posteriormente, en 10.55 ppm se ubica la señal del benzaldehído está señal integra para un hidrógeno. Por último, en 6.02 ppm está la señal con la letra C, que corresponde al compuesto (**1**), integrando para treinta hidrógenos. A partir de estos datos, se realizó el cálculo de los porcentajes de cada compuesto, dividiendo la integración de cada señal entre la suma total de las integraciones y el resultado se multiplica por 100, dando así, un porcentaje aproximado de la concentración de cada compuesto.

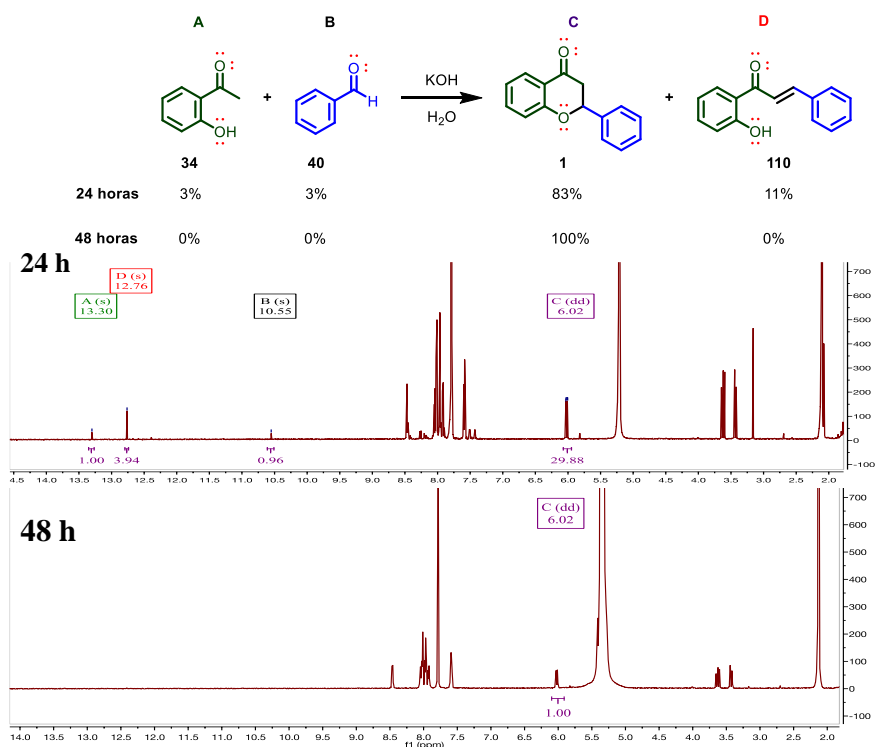


Figura 8. Seguimiento de la reacción por resonancia magnética nuclear de hidrógeno (RMN- ^1H).

Después de 24 horas de reacción se aprecia una disminución de las materias primas (34) y (40) (3%) y un aumento en la formación de (1) (83%), mientras que, a 48 horas solamente se observan las señales características de la flavanona (1).

En la Figura 9, se muestra el análisis del espectro COSY de 2-fenil-croman-4-ona (1), el cual nos indica las interacciones de los protones del oxaciclo de la cromanona a dos y tres enlaces, permitiendo determinar los protones diastereotópicos existente en la molécula. Las señales en 2.90 ppm y 3.09 ppm corresponden al metileno vecino al carbonilo, dando una multiplicidad de doblete de dobletes, este desplazamiento químico ocurre por la relación entre los protones a los cuales nombraremos como H_a y H_b unidos al C-3 con el protón adjunto al C-2 al cual asignamos H_x del fragmento croman-4-ona, la constante de acoplamiento de J_{ab} es de 16.8 Hz (rango 15-17 Hz) revelando constante de acoplamiento para protones geminal. La constante de acoplamiento de J_{ax} es de 13.3 Hz (rango 12-14 Hz) mostrando que entre ellos existe una posición trans-diaxial. El protón H_b y H_x tiene una constante de 2.9 Hz (rango 3-4 Hz), el cual sugiere un acoplamiento vecinal con posición axial-ecuatorial, correspondiendo a un fragmento determinante de la flavanona.

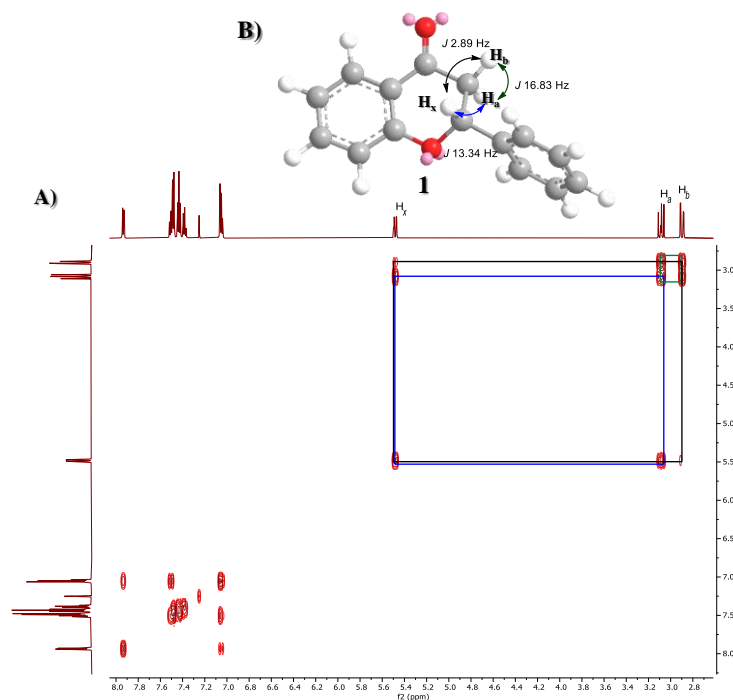


Figura 9. A) Representación tridimensional del compuesto (1); B) Espectro COSY del compuesto 1 donde se muestra la interacción entre los protones H_x , H_a y H_b .

Después de corroborar la información del seguimiento de la reacción realizado por RMN ¹H y CCF, fue posible seleccionar la condición adecuada (entrada B de la Tabla 11) para explorar el alcance de la condición de reacción con derivados de 2'-hidroxiacetofena y derivados de benzaldehído (Tabla 12).

Tabla 12. Resultados obtenidos de la síntesis de flavanonas en medio acuoso.

Experimentos	R	R ₁	R ₂	Flavanona (R%)	Chalcona (R%)	Referencia
1	H	H	H	1 (89)	ND	(Sharma, 2014)
2	H	H	2'-F	52 (79)	111 (21)	(Soto, 2021), (Zhao, 2013)
3	H	H	3'-F	53 (87)	112 (13)	(Soto, 2021), (Zhao, 2013)
4	H	H	4'-F	54 (78)	ND	(Yoo, 2019)
5	H	H	2'-OMe	5 (55)	113 (21)	(Yang, 2022), (Kralj, 2013)
6	H	H	3'-OMe	6 (60)	114 (20)	(Eshghi, 2014), (Pawlak, 2020)
7	H	H	4'-OMe	7 (68)	ND	(Sinyeue, 2022)
8	H	H	3'-NO ₂	55 (63)	ND	(Sharma, 2014)

Tabla 12 (continuidad).

9	H	H	4'-NO ₂	56 (75)	ND	(Jiang, 2011)
10	H	H	2-Furanilcarbald ehído	ND	115 (70)	(Tamuli, 2020)
11	Cl	H	H	58 (90)	ND	(Yoo, 2019)
12	Cl	H	2'-F	59 (85)*	ND	(Torres, 2022)
13	Cl	H	3'-F	60 (85)*	ND	(Torres, 2022)
14	Cl	H	4'-F	ND	116 (96)	(Nie, 2006)
15	Cl	H	2'-OMe	ND	117 (83)	(Saito, 2018)
16	Cl	H	3'-OMe	63 (28)*	118 (67)	(Torres, 2022), (Khanna, 2015)
17	Cl	H	4'-OMe	64 (92)	ND	(Dar, 2014)
18	Cl	H	3'-NO ₂	65 (83)*	ND	(Torres, 2022)
19	Cl	Me	H	66 (84)	ND	(He, 2015)
20	Cl	Me	2'-F	ND	119 (83)*	(Torres, 2022)
21	Cl	Me	3'-F	ND	120 (83)	(Torres, 2022)
22	Cl	Me	4'-F	ND	121 (94)	(Dofe, 2017)
23	Cl	Me	2'-OMe	ND	122 (75)	(Jacob, 1972)
24	Cl	Me	3'-OMe	71 (88)*	ND	(Torres, 2022)
25	Cl	Me	4'-OMe	ND	123 (96)	(Kamboj, 2011)
26	F	H	H	73 (80)	ND	(Zho, 2011)
27	F	H	2'-F	74 (90)*	ND	(Torres, 2022)

Tabla 12 (continuidad).

28	F	H	3'-F	75 (83)	ND	(Muller, 2014)
29	F	H	4'-F	ND	124 (95)	(Nie, 2006)
30	F	H	3'-OMe	77 (62)	ND	(Muller, 2014)
31	F	H	4'-OMe	ND	125 (85)	(Muller, 2014)
32	F	H	3'-NO ₂	79 (66)*	ND	(Torres, 2022)
33	F	H	4'-NO ₂	80 (60)	ND	(Muller, 2014)
34	F	H	2- Furanilcarbald ehído	ND	126 (82)	(Shastri, 2015)
35	H	F	H	ND	127 (60)	(Chimenti, 2010)
36	H	F	2'-F	ND	128 (92)*	(Torres, 2022)
37	H	F	3'-F	ND	129 (70)	(Muller, 2014)
38	H	F	4'-F	85 (96)	ND	(Chimenti, 2010)
39	H	F	2'-OMe	ND	130 (86)	(Torres, 2022)
40	H	F	3'-OMe	ND	131 (85)	(Muller, 2014)
41	H	F	4'-OMe	ND	132 (60)	(Chimenti, 2010)
42	H	F	2- Furanilcarbald ehído	ND	133 (85)	(Dofe, 2017a)

ND= No detectada mediante RMN ¹H; R%= Rendimiento, *= Moléculas no reportadas.

Se obtuvieron treinta compuestos de tipo flavanona y veinte-tres de tipo chalcona.

Las reacciones de los experimentos 2-3, 5-6 y 16, generaron dos productos diferentes a las materias primas, lo cual fue corroborado por CCF y RMN ¹H.

Después del proceso de purificación y del análisis de RMN ^1H y RMN ^{13}C ; se determinó la composición estructural de los compuestos, así como los rendimientos. En los experimentos 1-3 y 5-6, la respectiva flavanona (**52-53** y **5-6**) resultó ser mayoritaria con rendimientos superiores al 50% mientras que la chalcona (**111-112** y **113-114**) mostró rendimientos menores al 25%. Al sustituir el protón de la posición 5 del anillo aromático de 2'-hidroxi-acetofenona (**34**) con cloro (Cl), la formación de la flavanona (**63**) disminuyó, mostrando rendimientos <30%, mientras que la chalcona (**118**) superó el 60% de rendimiento (experimento 16), siendo la chalcona el compuesto más estable.

Treinta y siete compuestos, se formaron como productos únicos, obtenidos después del proceso de lavado, sin requerir algún tipo de purificación. De estos compuestos, diecinueve son flavanonas con rendimientos mayor al 60% (experimentos 1, 4, 7-9, 11-13, 17-19, 24, 26-28, 30, 32-33 y 38). Dieciocho fueron chalconas obtenidas con rendimientos superiores a los 70% (experimentos 10, 14-15, 20-23, 25, 29, 31, 34-37, 39-42).

La distribución electrónica de los sustituyentes, así como el efecto resonante o inductivo que puedan promover dentro del anillo aromático de ambos sustratos favorecerá la formación de la flavanona o la chalcona como único producto. El análisis espectroscópico mediante RMN ^1H ayudo a determinar la composición estructural de todos los compuestos obtenidos.

De acuerdo con lo descrito, observamos que al reaccionar la 2'-hidroxi-acetofenona (**34**) con 4-fluorobenzaldehído (**43**), el resultado obtenido es la respectiva flavanona (experimento 4, Tabla 12), pero en el caso de reaccionar 5'-cloro-2'-hidroxi-acetofenona (**35**) o 5'-fluoro-2'-hidroxi-acetofenona (**37**) con 4-fluorobenzaldehído (**43**), el producto obtenido resulta ser la chalcona (experimentos 14 y 29, Tabla 12) y no la flavanona, esto puede atribuirse al efecto inductivo del halógeno sobre el hidroxilo del anillo "A" provocando una disminución en la nucleofilicidad del ión fenóxido, a su vez, el flúor de anillo "B" induce un efecto contrario, aumentando la densidad electrónica del carbono beta, ocasionando que la ciclación no se lleve a cabo, dando solamente la respectiva chalcona. Considerando los aspectos

electrónicos y las posiciones de los sustituyentes (*para*) (**116**), se optó por modificar la temperatura, con la finalidad de activar el sitio de reacción y así obtener el compuesto ciclado. Ver Tabla 13

Tabla 13. Experimentos a diferentes temperaturas para la obtención de la flavanona (**134**).

ENTRADA	T (°C)	Flavanona (134) (R%)	Chalcona (116) (R%)
1	65	3	92
2	85	6	89
3	reflujo	8	87

A pesar de modificar los parámetros de la reacción, no se logró obtener el compuesto (**134**) como producto único, sin embargo, se obtuvo con rendimientos bajos (3-8%). Por lo tanto, se cree que la isomerización de la chalcona a flavanona se puede explicar en términos de los efectos electrónicos de los sustituyentes principales (Cheng *et al.*, 2014).

Actualmente, existen diversas publicaciones donde reportan la síntesis de 2'-hidroxichalcona y flavanona abordando factores que favorecen la formación de un compuesto en específico (Mulugeta, 2022; Pereira *et al.*, 2023; Rocha *et al.*, 2019; Rosa *et al.*, 2019).

La mayoría de los autores concluye que los factores que mayor efecto poseen sobre el equilibrio mencionado son: el pH, la cinética de la reacción y los efectos electrónicos que por resonancia afectan la nucleofilicidad del ión fenóxido y la electrofilicidad del carbono β (Chelghoum *et al.*, 2012; Sakirolla *et al.*, 2012; Son *et al.*, 2021).

Analizando la Figura 10, la chalcona (**135**), presenta un grupo electroattractor ($4'$ -NO₂), en posición *para*, provocando una carga positiva en el anillo B, haciendo al

carbono- β más electrofílico y susceptible al ataque nucleofílico del fenolato, favoreciendo la formación de la flavanona (**56**). Por el contrario, si se tiene un grupo electrodonador (**113**, 2'-OMe), la carga inducida es negativa y la densidad electrónica del carbono- β incrementa, disminuyendo la formación de la flavanona. Este fenómeno se debe probablemente al efecto de resonancia que existe entre el sustituyente en la posición 2' y el sistema α,β -insaturado haciendo que la chalcona sea más estable. En el caso del compuesto (**124**), el efecto atractor del halógeno en ambos anillos aromáticos, hace menos nucleofílico el ión fenóxido formado y menos electrofílico al carbono β del sistema insaturado, obteniendo como único compuesto la respectiva chalcona (Taft *et al.*, 1963).

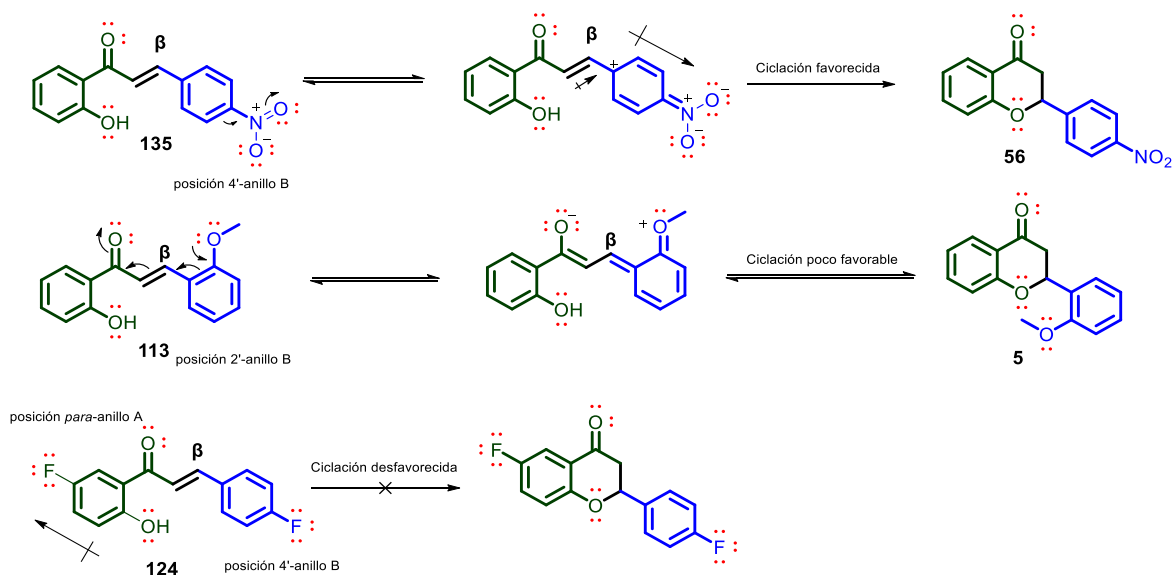
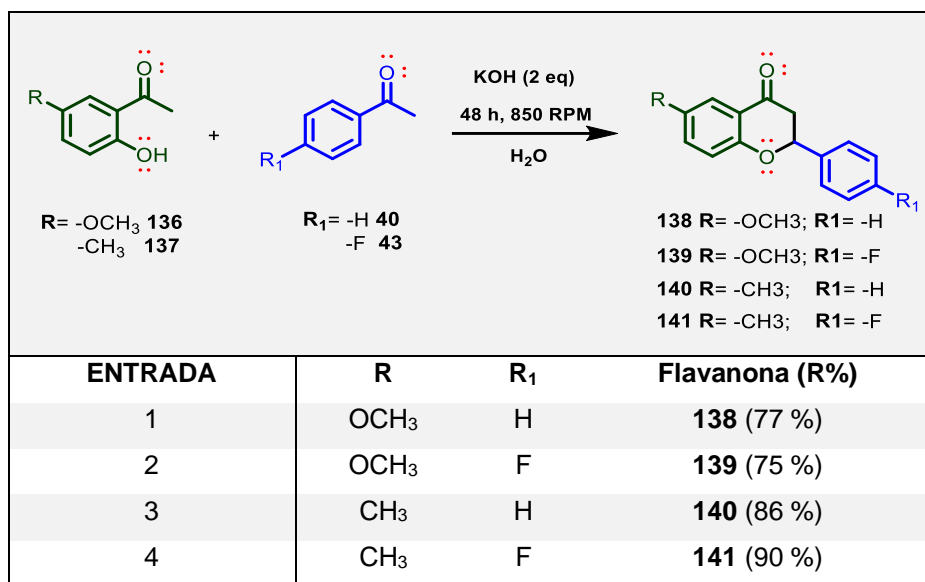


Figura 10. Efectos electrónicos de los sustituyentes flúor, metoxi y nitro en la isomerización de la chalcona a flavanona.

Considerando el efecto inductivo y de resonancia generado por el sustituyente del anillo "A", se probó reaccionar 2'-hidroxi-5'-metoxiacetofenona (**136**) y 2'-hidroxi-5'-metilacetofenona (**137**) con benzaldehído (**40**) y 4-fluorobenzaldehído (**43**) (Tabla 14).

Tabla 14. Síntesis de cuatro flavanonas (**138-141**) en medio acuoso.



Los resultados de la Tabla 14, demuestran que los grupos electrodonadores aumentan la nucleofilicidad del ion fenóxido favoreciendo la ciclación para obtener la flavanona correspondiente (**138-141**).

De acuerdo con Hyung-Seok Yoo, *et al.* (2019), cuando se emplea agua como disolvente durante una condensación, esta interactúa durante el proceso. Dado esta información y para tener una evidencia sobre la participación del agua durante el mecanismo, se evaluó la reacción descrita en la condición B de la Tabla 11, usando óxido de deuterio como disolvente, obteniendo 2-fenil-croman-4-ona-3,3-*d*₂ (**142**) (Figura 12).

Inicialmente, se suspendieron las materias primas en óxido de deuterio como medio de dispersión, posteriormente se adicionó una solución de KOH disuelto en óxido de deuterio (D₂O). Para monitorear el avance de la reacción se utilizó la técnica de RMN, para lo cual se extrajo una alícuota de la reacción y la mezcla obtenida se disolvió en CDCl₃, al primer espectro obtenido, correspondiente al t = 0, se le realizó la asignación de señales de la siguiente manera, en orden descendente en frecuencia: tenemos al hidroxilo de la acetofenona en 12.26 ppm, el hidrógeno del aldehído de benzaldehído en 10.03 ppm y del metilo de la acetofenona en 2.64 ppm (Figura 11a).

Al concluir una hora de reacción, se puede observar una considerable disminución en la intensidad de las señales asignadas al -OH y -CH₃ de la acetofenona mediante RMN (Figura 11b). Sin embargo, el hidrógeno del aldehído del benzaldehído se puede percibir en una concentración mayor al de la acetofenona, ya que la intensidad de la señal en 10.03 ppm, no disminuyó (espectro inciso b, de la Figura 11). En este punto la reacción ya estaba en proceso, por lo que, en 4.83 ppm se observa un singulete intenso correspondiente al hidrógeno del óxido de deuterio e hidrógeno, que se libera durante la formación del enolato (Toledo Marante, 2015) y durante la reacción ácido-base con el fenol, ocasionando que la intensidad de las señales de la acetofenona disminuya su intensidad (Figura 11c). (Lapidot *et al.*, 1964)

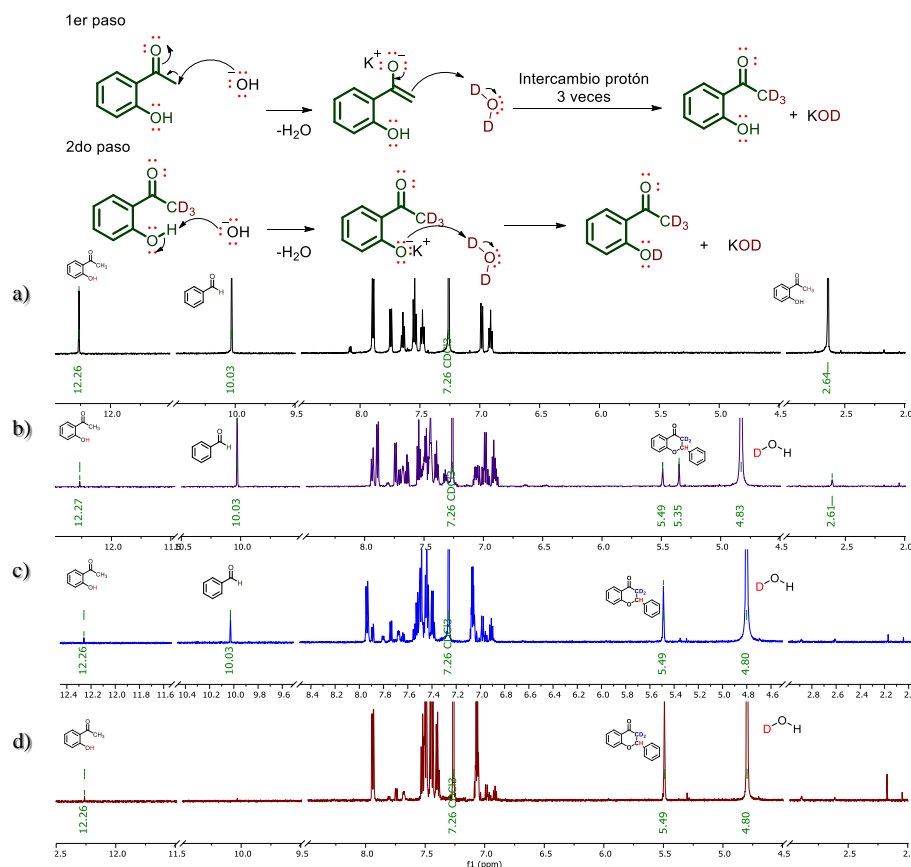


Figura 11. Seguimiento de reacción en óxido de deuterio, a) tiempo cero, b) 1 hora, c) 5 horas y d) 48 horas. (He *et al.*, 2015; Kagawa *et al.*, 2004)

Adicionalmente a lo anterior, se observó la presencia de dos singuletes en 5.49 y 5.35 ppm (asignadas al protón del carbono 2 del oxaciclo de la flavanona). Después

de cinco horas de reacción, se observa que las señales de los hidrógenos $-CH_3$ y $-OH$ (12.28 ppm) de la acetofenona han disminuido considerablemente, así como la intensidad de la señal correspondiente al hidrógeno del grupo aldehído del benzaldehído (10.03 ppm). Por otra parte, la señal en 5.49 ppm que corresponde al hidrógeno del oxaciclo ha aumentado su intensidad (Figura 11c).

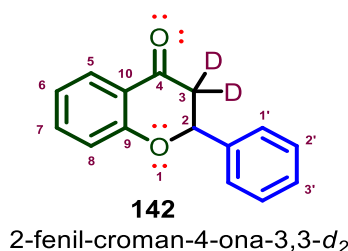


Figura 12. Estructura de 2-fenil-croman-4-ona-3,3- d_2 (**142**).

Al transcurrir 48 horas, los hidrógenos provenientes de las materias primas prácticamente no se visualizan, siendo los hidrógenos pertenecientes al compuesto (**142**) (Figura 12) los únicos que se perciben en el espectro de la Figura 11d.

En ningún momento, se observaron los hidrógenos enlazados al carbono 3 (hidrógenos de la posición alfa), los cuales provienen de 2'-hidroxiacetofenona y se deberían observar doblete de dobletes entre 3-3.6 ppm. Esta información, confirma la hipótesis de que la reacción transcurre en la interface de la fase orgánica dado que se observa el intercambio de los hidrógenos del $-CH_3$ de 2'-hidroxiacetofenona por deuterio previamente a la formación del producto de condensación, observándose una sola señal por 5.49 ppm de la flavanona, siendo este un singulete y no un doble de doble, como se observa en la Figura 18 a 48 h (Giles *et al.*, 2014).

No obstante, para confirmar la información adquirida, se reprodujo el experimento 38 de la Tabla 12, con óxido de deuterio como medio de dispersión. Esta reacción fue seleccionada, debido que el producto formado es de tipo chalcona y la presencia del flúor ayuda a distinguir los desplazamientos de los carbonos. Al finalizar la reacción, se comparó el espectro obtenido de RMN 1H y HSQC, Figura 13.

El resultado obtenido, ayuda a reafirmar la hipótesis que indica un intercambio de hidrógeno, debido a la nula presencia del hidrógeno en posición alfa, mientras que, el hidrógeno en posición beta sí se puede (Gehman *et al.*, 2021).

Esto igual se puede observar en el espectro de carbono, donde el carbono alfa no se observa, y el carbono beta sí, observándose en el mismo desplazamiento que el compuesto (**127**).

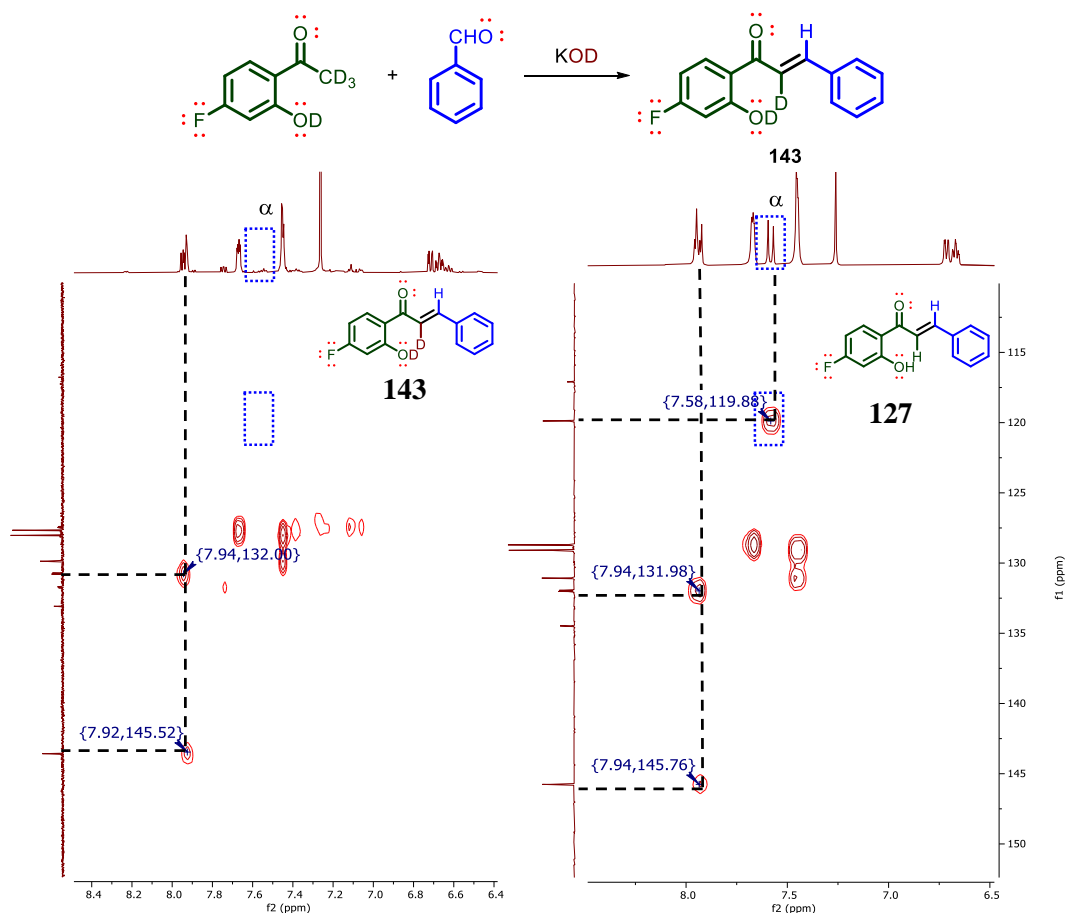


Figura 13. Comparación de espectro HSQC del compuesto (**127**) y (**143**)-deuterio.

A continuación, se describe una propuesta del mecanismo para la síntesis de flavanona en medio acuoso básico (Torres-Sauret *et al.*, 2022).

En la primera etapa del mecanismo, la 2'-hidroxiacetofenona (**110**) migra a la interfase entre la fase orgánica y la fase acuosa con catalizador, donde el ion hidroxilo extrae el hidrógeno del fenol para formar un fenolato, al migrar a la

interfase, le permite actuar como un hidrófobo y conferir estabilidad a las gotas hidrófobas. Durante el segundo paso, un hidrógeno en posición alfa al carbonilo es extraído por un ion hidroxilo, dando lugar a la formación de un enolato. Para la tercera etapa, el enolato está estabilizado mediante enlaces de hidrógenos con las moléculas de agua.

Posteriormente, el enolato formado reacciona con el aldehído dando lugar al producto de reacción aldólica, esto sucede en la cuarta etapa. En este proceso, un hidrógeno se transfiere de una molécula de agua al alcóxido formado después de la adición nucleofílica. En este paso, ocurre una eliminación unimolecular base conjugada (E1cb, por sus siglas en inglés; Elimination unimolecular conjugate base), donde se extrae un hidrógeno del C- α llevando a la eliminación del hidroxilo del aldol y formando la 2'-hidroxichalcona correspondiente. En este momento de la reacción, la 2'-hidroxichalcona aún permanece estabilizada por dos enlaces de hidrógeno y un enlace ion-dipolo.

Para formar el anillo "C" de la flavanona (**1**), la 2'-hidroxichalcona (**110**) deben realizar dos giros; uno en el enlace sigma del carbono del anillo "A" al carbonilo, el segundo giro en el enlace sigma del carbono beta al carbono del anillo "B". Estos giros cambian la conformación de la chalcona, pasando de *S-cis* a *S-trans*. Esto permite una adición 1, 4-intramolecular del ion fenóxido al carbono beta del sistema conjugado (ciclación intramolecular de tipo 6-*endo-trig*), Figura 14 (Irin *et al.*, 2013). Después de la adición, se forma una estructura aniónica, la cual es un híbrido de la forma ceto (la carga negativa en el C- α) y la forma enol, siendo esta la forma que más predomina. Algunos investigadores creen que este paso determina la velocidad de la reacción, viéndose influenciado por los sustituyentes en el anillo "B" (Enchev & Mehandzhiyski, 2017; Furlong & Nudelman, 1985).

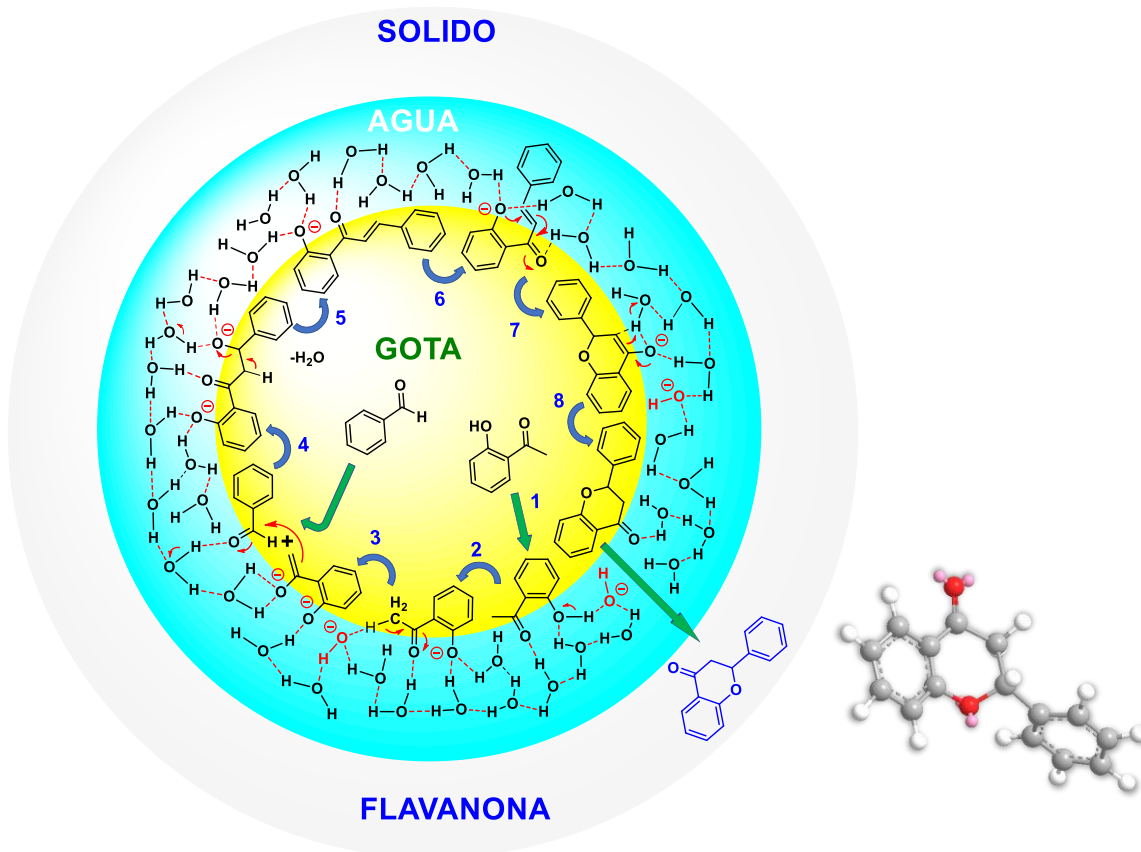


Figura 14. Propuesta de mecanismo para la formación de flavanona en medio acuoso (Torres-Sauret *et al.*, 2022).

Por último, el ion enolato capta un protón del medio de reacción para dar la forma enol que se tautomeriza a la forma ceto más estable, es decir, a la correspondiente flavanona (Furlong & Nudelman, 1985).

Finalmente, después de la tautomerización, la molécula se vuelve hidrofóbica, porque puede aceptar solo un enlace de hidrógeno y precipita, cruzando la fase líquida. Durante la reacción, se pueden observar tres fases, mientras que al final, solo se observa la fase sólida y una acuosa (Figura 15).

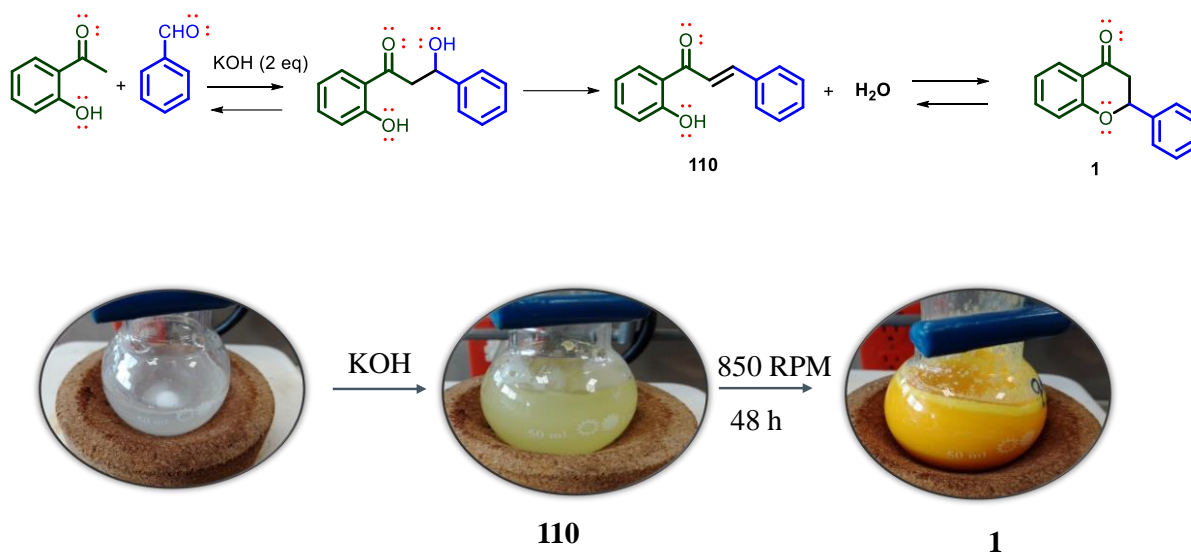


Figura 15. Proceso experimental para la obtención del compuesto (**1**).

En este trabajo, se obtuvieron compuestos de tipo flavonoides empleando agua en medio básico. La formación de la flavanona es a partir de la isomerización de 2'-hidroxichalcona dentro del mismo medio de reacción en un procedimiento denominado *one-pot*. Para la activación de la reacción, se debe utilizar agitación vigorosa, lo cual forma pequeñas gotas, esta agitación se debe mantener hasta la formación del producto. La reacción ocurre en medio heterogéneo, formando gotas hidrofóbicas. Mientras tanto, las gotas hidrófobas están rodeadas de agua que proporciona soporte, además de transferencias de protones y es fundamental en cada paso de la transformación (Kitanosono & Kobayashi, 2020).

La síntesis que se presenta en este trabajo se cataloga como reacción “on-water (sobre agua)” tipo 3a, según lo reportado en el 2019 por Kobayashi y Kitanosano (2021).

El proceso determinado para este trabajo es en un solo paso “one-pot”, ya que no se requiere detener la reacción en la formación de la 2'-hidroxichalcona para después ciclarlo (Sakirolla *et al.*, 2012).

Las condiciones reportadas, indican que la reacción procede a temperatura ambiente en agua; empleando 2.0 equivalentes de KOH, siendo una base con ocho

puntos en la categoría de verdor (0-5.5 no verde, 5.6-6.9 verdor medio y 7.0-10 completamente verde) y nueve en química limpia, considerada segura en la manipulación, de acuerdo con Henderson, et al. (2015) y nueve en química limpia, considerada segura en la manipulación. En algunas reacciones, se emplea catalizadores especiales para acortar el tiempo de reacción o aumentar el rendimiento. En nuestra metodología solo se emplea hidróxido de potasio como catalizador para acelerar la formación de flavanona, sin embargo, los tiempos de reacción aún son prolongados. Sí se ve desde el punto de vista de la química verde, este proceso puede considerarse sostenible y económico comparado con otros procesos de síntesis (Gutam *et al.*, 2020).

Una vez que se forma el compuesto, este precipita pues los compuestos son insolubles en medios acuosos, por lo que, una simple filtración y lavado con agua permite obtener el compuesto puro, descartando procesos adicionales de purificación.

9.1.3 Síntesis de aurona

Siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de cromononas se obtuvieron auronas a partir de 2-bromo-2'-hidroxiacetofenona y benzaldehído (Torres-Sauret *et al.*, 2022).

Con ayuda de los análisis de resonancia magnética nuclear, se determinó que el sólido obtenido correspondía a la aurona deseada. Hay que mencionar que las auronas y flavonas son isómeros estructurales, por lo que puede causar confusión al interpretar el espectro de protón. Para facilitar la interpretación, nos apoyamos de espectros bidimensionales como HMBC o HSQC, donde, observamos correlaciones entre protón y carbono a uno, dos o tres enlaces, como en el caso del HMBC (Figura 16).

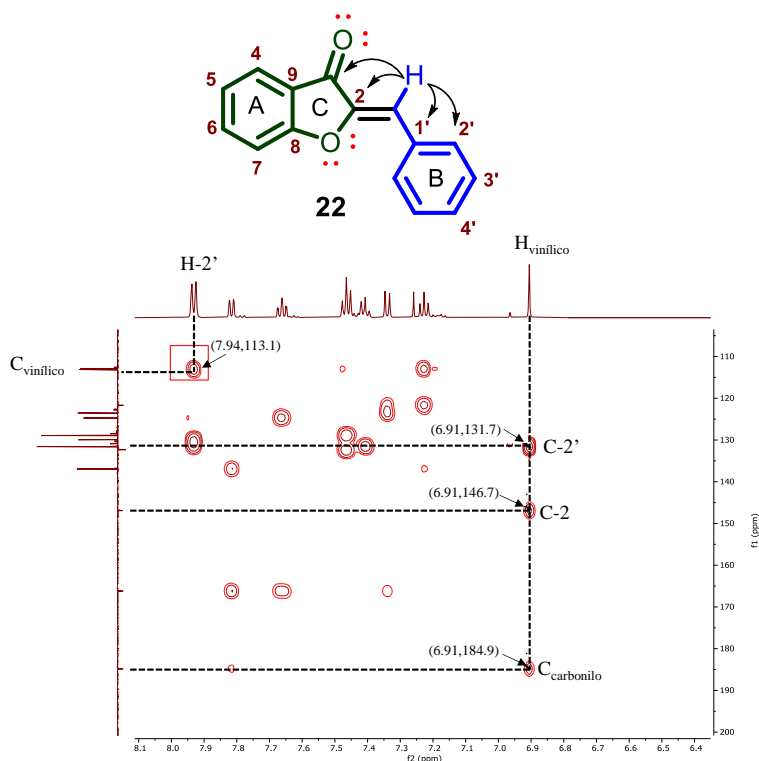


Figura 16. Espectro HMBC del compuesto (22).

Al estudiar el espectro HMBC del compuesto (22), observamos una correlación entre la señal del protón vinílico que se encuentra en 6.91 ppm con la señal de los átomos de carbono en 131.7 (2'), 146.7 (2) y 184.9 (carbonilo) ppm. Adicionalmente, se observa que la señal del protón 2' del fenilo del anillo B, asignado a la señal que se encuentra en 7.94 ppm y representa una correlación con la señal del carbono asignado al carbono vinílico en 113.1 ppm (Figura 16).

Con la finalidad de comparar el espectro del compuesto 22, se sintetizó la flavona (144) mediante la ciclación de 124 en presencia de yodo molecular en dimetilsulfóxido a 130°C. Se obtuvo un sólido blanco, al cual se le realizó análisis espectroscópico RMN-¹H, ¹³C, HMBC y HSQC, siendo el espectro del HMBC la clave para determinar la composición estructural, como se puede apreciar en la Figura 17.

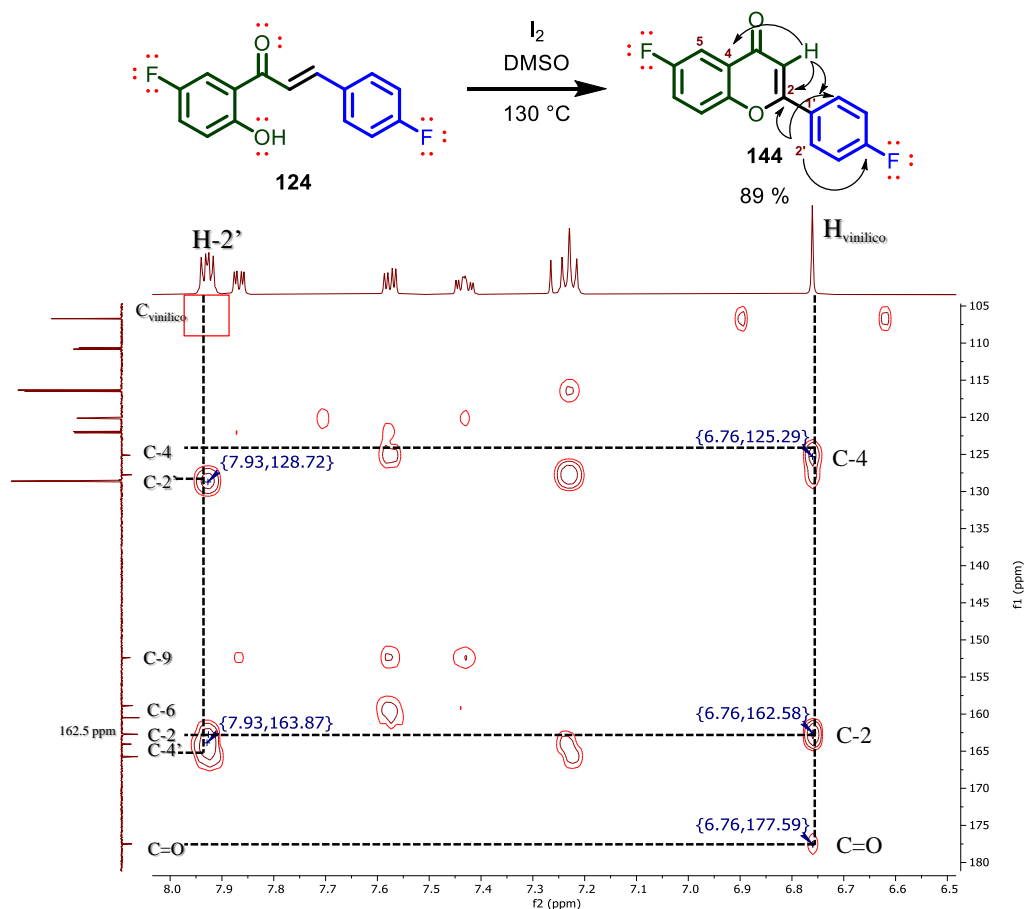


Figura 17. Espectro HMBC del compuesto (**144**).

Observamos en la Figura 17 que, la señal del protón vinílico tiene correlación con la señal de los carbonos C-4 (125.39 ppm), C-1' (128.72) y con C-2 (162.58 ppm), mientras que la señal del protón unido al C-2' del fenilo, tiene correlación con la señal generada por el C-2' (128.9 ppm), C-4' (163.9 ppm) y C-2 (163.87 ppm). En este caso, la señal del protón unido al C-2' no tiene correlación con la señal tanto del carbono como del protón vinílico.

Para tener una mejor referencia sobre los desplazamientos de las señales de la aurona (**91**), se realizó una comparación de las señales de los espectros de carbono-13 de la molécula antes mencionada con la chalcona (**111**). Se decidió utilizar un derivado con flúor para esta comparación, ya que este acopla con los átomos de carbono y causa el desdoblamiento de la señal del carbono a uno o cuatro enlaces,

observando señales dobletes con constante de acoplamiento y así determinar la posición del halógeno con respecto a los carbonos.

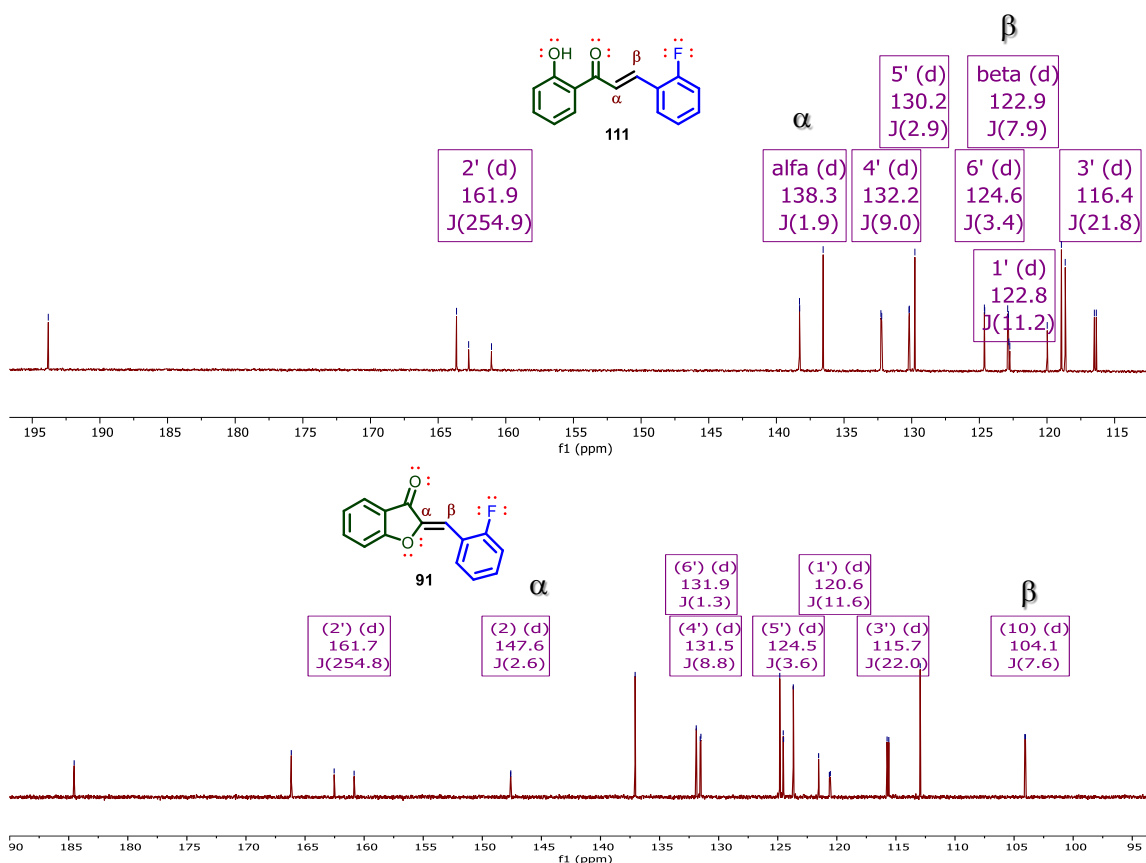


Figura 18. Comparación de la RMN-¹³C de los compuestos **111** y **91**.

Para esta explicación, tomaremos al C-2 del benzofuran-3(2*H*)-ona, como alfa y al carbono vinílico como beta. En la Figura 18, se puede visualizar las señales de los carbonos del compuesto **111** y del compuesto **91**. Del compuesto **111** la señal para el carbono α se encuentra en 138.3 ppm, mostrando una constante de 1.9 Hz, desdoblamiento efectuado a cuatro enlaces por el flúor enlazado en el C-2 del anillo "B". La señal del C-2 del benzofuran-3(2*H*)-ona, a 147.6 ppm, mostró una constante de acoplamiento de 2.6 Hz, siendo el mismo efecto observado con el compuesto **111**. Mientras que la señal para carbono beta de la chalcona **111** tiene un desplazamiento de 122.9 ppm, presenta una constante de acoplamiento de 7.9 Hz y para la aurona **91**, la señal del carbono vinílico tiene un desplazamiento de 104.1 ppm con una constante de acoplamiento de 7.6 Hz. La constante que muestran

estas señales representa desdoblamiento del flúor enlazado al C-2' del anillo "B" a tres enlaces.

Al observar la formación de un solo compuesto (aurona), se realizó la reacción variando los benzaldehídos (**40-46**) y (**49**) con 2'-bromo-2-hidroxiacetofenona (**39**), 5-bromo-2-hidroxi-2'-bromoacetofenona (**90**), como se observa en la Tabla 15.

Tabla 15. Resultados obtenidos de la síntesis de aurona en medio acuoso.

Entrada	R ₁	R ₂	Aurona (R%)	Referencia
1	H	H	22 (88%)	(Chen, 2015)
2	H	2-F	91 (78%)	(Huang, 2013)
3	H	3-F	92 (88%)	(Taylor, 2017)
4	H	4-F	93 (85%)	(Wang, 2017)
5	H	2-OMe	94 (91%)	(Weng, 2014b)
6	H	3-OMe	95 (87%)	(Weng, 2014a)
7	H	4-OMe	24 (86%)	(Harkat, 2008)
8	H	2-furanilcarbaldehído	96 (93%)	(Wang, 2017)
9	Br	H	97 (73%)	(Lin, 2011)
10	Br	2-F	98 (87%)	NR
11	Br	3-F	99 (81%)	NR
12	Br	4-F	100 (80%)	NR
13	Br	2-OMe	101 (90%)	NR

NR: No Reportados

Con base en la información obtenida y las comparaciones, se puede afirmar que la reacción en las condiciones reportadas generó como producto la formación de

auronas y no de flavonas. Se propone el siguiente mecanismo de reacción para la formación de la aurona, el cual se dividió en dos etapas (Esquema 8).

El primer paso que tiene lugar es la desprotonación del hidroxilo, posteriormente el ataque nucleofílico del ion fenóxido para formar el ciclo (ciclación intramolecular de tipo 5-*exo-tet*) y sustituir al bromo, así se obtiene la benzofuran-3(2*H*)-ona (**145**) *in situ*. Como aún se tiene dos protones ácidos, la base extrae uno de los protones para formar un intermediario ceto-enol (ion enolato). Este a su vez, ataca el nucleofílicamente al carbonilo del benzaldehído para obtener 2-(hidroxi-(fenil)-metil)-benzofuran-3(2*H*)-ona (**146**). Después, la base abstrae al único protón ácido del intermediario (**146**), generando un carbanión que se estabiliza al formar el enolato (base conjugada) y mediante una eliminación de base conjugada (E1cB), se forma el sistema α,β -insaturado de la respectiva aurona (**22**) (Carey & Sundberg, 2007).

La preferencia por la configuración geométrica (*Z*) del enlace doble de la aurona tiene lugar en la etapa del proceso de la E1cB. En este paso se forma un carbanión, el cual puede adoptar una configuración sp^2 , el par de electrones presente puede generar el doble enlace interactuando con el anti-enlace σ^*C-OH . En un estudio simulado en el programa PerkinElmer Chem3D, versión: 20.0.0.24, se calculó la mínima energía a los dos isómeros (Figura 19).

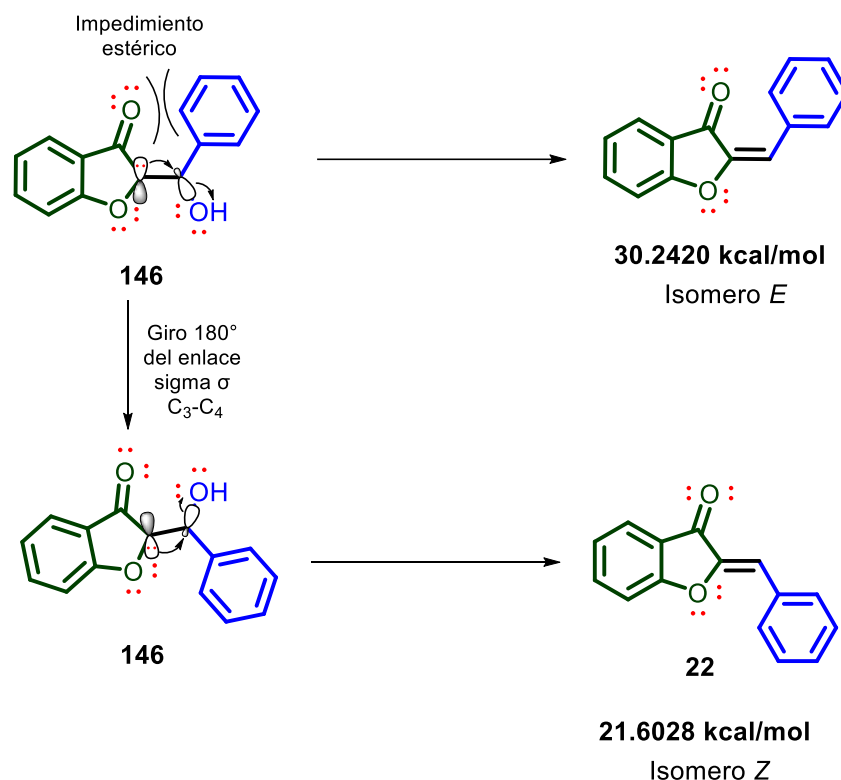
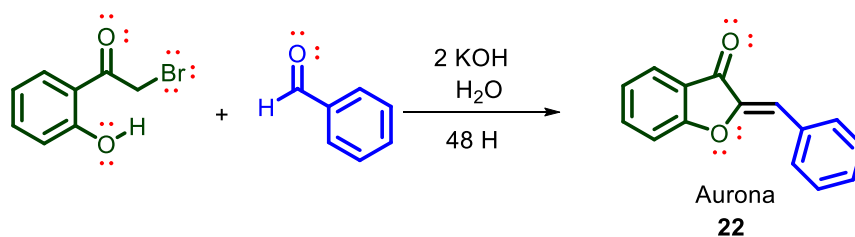


Figura 19. Datos conformacionales de los isómeros *E* y *Z* de la aurona.

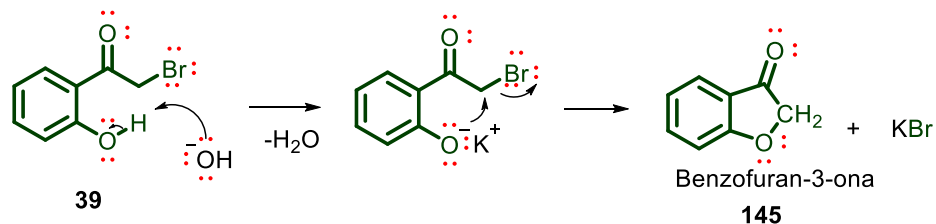
Existe en la configuración un impedimento estérico al tratar de formarse el isómero *E* (Esquema 8), el isómero *Z*, es termodinámicamente más estable que el isómero *E*, favoreciendo así la formación del isómero *Z*.

Dentro de este proyecto de investigación se obtuvieron sesenta compuestos, de los cuales diecisiete (**59**, **60**, **63**, **65**, **71**, **74**, **79**, **98**, **99**, **100**, **104**, **106**, **107**, **109**, **119**, **128** y **130**), no se encuentran reportados por otros grupos de investigación hasta el momento de la escritura de esta tesis, por lo que, se le determinó el ion molecular mediante análisis de masas.

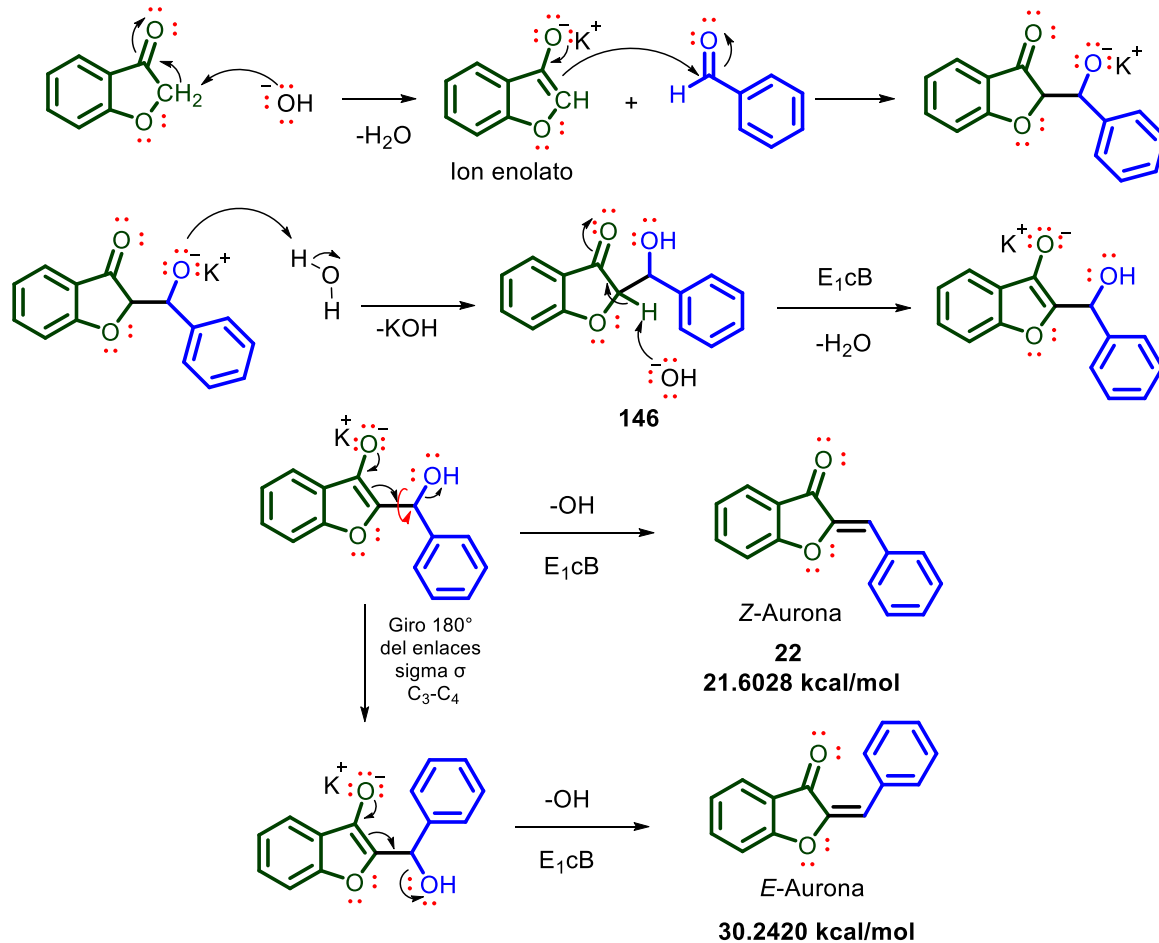
ESQUEMA GENERAL:



FORMACIÓN DEL BENZOFURANONA



REACCIÓN DE CLAISEN-SCHMIDT



Esquema 8. Propuesta de mecanismo para la obtención de la aurona (99).

10. CONCLUSIÓN

En este trabajo experimental se desarrolló una metodología para la obtención de compuestos de tipo flavonoide, tales como chalconas, flavanonas y auronas satisfactoriamente, empleando agua como medio de dispersión en un sistema heterogéneo. Se midieron los alcances de la metodología con derivados mono- y disustituídos. El control de los sustituyentes y la optimización de las condiciones de reacción determinaron los rendimientos y el proceso para obtener los productos deseados. Los rendimientos de los flavonoides siguiendo esta metodología oscilan entre 21-96%.

La determinación estructural se llevó a cabo mediante un análisis espectroscópico de RMN y se comprobó que la configuración de las chalconas obtenidas es *E* y de las auronas es *Z*, asimismo, se estimó de manera presuntiva que estas configuraciones son las de mínima energía utilizando el software Chem3D.

Se demostró mediante RMN ¹H que la síntesis de 2-fenilcroman-4-ona (**1**), reemplazando agua por óxido de deuterio, que las moléculas de agua participan en la formación de los intermediarios de reacción, ya que los protones de la acetofenona se intercambiaron por deuterio antes de iniciar la condensación de Claisen-Schmidt. El equilibrio flavanona-chalcona depende de una combinación de los efectos electrónicos en los anillos "A" y "B", siendo los grupos electroattractores los que favorecen la formación de flavanona, y los electrodonadores a las chalconas.

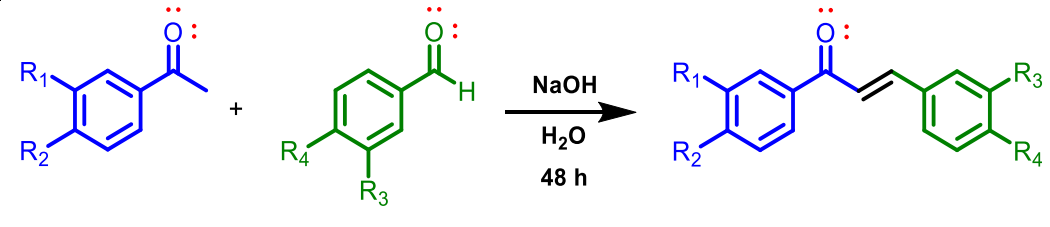
Los resultados presentados en este trabajo muestran la importancia de considerar otros factores para llevar a cabo una reacción química, donde no se requiera de altas temperaturas o condiciones que puedan poner en riesgo la salud, considerando a la química verde para diseñar nuevas metodologías.

En conclusión, el uso de agua como medio de dispersión permite una síntesis de flavonoides en un medio heterogéneo de manera eficiente y respetuosa con el medio ambiente, que se puede clasificar como una reacción tipo IIIa, y la catálisis ocurre en la interfase del sistema sustrato-agua+catalizador.

11. PERSPECTIVAS

1. Determinar el alcance de las condiciones encontradas para la síntesis de otros tipos de flavonoides.
2. Determinar el alcance de las condiciones encontradas para la síntesis de derivados de chalconas, Tabla 16.

Tabla 16. Síntesis de chalconas en medio acuoso.



Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
147	H	H	H	H
148	H	H	F	H
149	H	H	H	F
150	H	H	H	NO ₂
151	H	H	H	OCH ₃
152	H	Cl	H	H
153	H	Cl	F	H
154	H	Cl	H	F
155	H	Cl	H	NO ₂
156	H	Cl	H	OCH ₃
157	H	NO ₂	H	H
158	H	NO ₂	F	
159	H	NO ₂	H	F
160	H	NO ₂	H	OCH ₃
161	OH	H	H	H
162	OH	H	F	H
163	OH	H	H	F
164	OH	H	H	OCH ₃
165	H	NH ₂	H	H
166	H	NH ₂	F	
167	H	NH ₂	H	F
168	H	NH ₂	H	OCH ₃

12. REFERENCIAS

- Ahmad, T., & Ullah, N. (2021). The oxa-Michael reaction in the synthesis of 5- and 6-membered oxygen-containing heterocycles. *Organic Chemistry Frontiers*, 8(6), 1329–1344. <https://doi.org/10.1039/D0QO01312A>
- 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 Chem.*, 10(1), 31–36. <https://doi.org/10.1039/B711717E>
- Alunni, S., De Angelis, F., Ottavi, L., Papavasileiou, M., & Tarantelli, F. (2005). Evidence of a Borderline Region between E1cb and E2 Elimination Reaction Mechanisms: A Combined Experimental and Theoretical Study of Systems Activated by the Pyridine Ring. *Journal of the American Chemical Society*, 127(43), 15151–15160. <https://doi.org/10.1021/ja0539138>
- Baeyer, A., & Drewsen, V. (1882). Darstellung von Indigblau aus Orthonitrobenzaldehyd. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 15(2), 2856–2864. <https://doi.org/10.1002/cber.188201502274>
- Baldwin, J. E., & Kruse, L. I. (1977). Rules for ring closure. Stereoelectronic control in the endocyclic alkylation of ketone enolates. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 7, 233. <https://doi.org/10.1039/c39770000233>
- Baldwin, J. E., Thomas, R. C., Kruse, L. I., & Silberman, L. (1977). Rules for ring closure: ring formation by conjugate addition of oxygen nucleophiles. *The Journal of Organic Chemistry*, 42(24), 3846–3852. <https://doi.org/10.1021/jo00444a011>
- Banik, B. K., & Sahoo, B. M. (2020). Reactions in water: Synthesis of biologically active compounds. En *Green Approaches in Medicinal Chemistry for Sustainable Drug Design* (pp. 491–521). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978->

0-12-817592-7.00013-7

- Berner, O. M., Tedeschi, L., & Enders, D. (2002). Asymmetric Michael Additions to Nitroalkenes. *European Journal of Organic Chemistry*, 2002(12), 1877. [https://doi.org/10.1002/1099-0690\(200206\)2002:12<1877::AID-EJOC1877>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1099-0690(200206)2002:12<1877::AID-EJOC1877>3.0.CO;2-U)
- Bhat, K. I., Kumari, R., Kumar, A., & Kumar, P. (2019). Synthesis of Some Novel Flavanones and Evaluation of Antioxidant Activities. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 12(5), 2141. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2019.00355.X>
- Butler, R. N., & Coyne, A. G. (2010). Water: Nature's Reaction Enforcer—Comparative Effects for Organic Synthesis “In-Water” and “On-Water”. *Chemical Reviews*, 110(10), 6302–6337. <https://doi.org/10.1021/cr100162c>
- Butler, R. N., & Coyne, A. G. (2016). Organic synthesis reactions on-water at the organic–liquid water interface. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 14(42), 9945–9960. <https://doi.org/10.1039/C6OB01724J>
- Byrne, F. P., Jin, S., Paggiola, G., Petchey, T. H. M., Clark, J. H., Farmer, T. J., Hunt, A. J., Robert McElroy, C., & Sherwood, J. (2016). Tools and techniques for solvent selection: green solvent selection guides. *Sustainable Chemical Processes*, 4(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s40508-016-0051-z>
- Capello, C., Fischer, U., & Hungerbühler, K. (2007). What is a green solvent? A comprehensive framework for the environmental assessment of solvents. *Green Chemistry*, 9(9), 927. <https://doi.org/10.1039/b617536h>
- Carey, F. A., & Sundberg, R. J. (2007). Mixed Aldol Condensations with Aromatic Aldehydes. En *Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and mechanisms* (pp. 685–687).
- Chandrasekhar, S. (1992). The principle of microscopic reversibility in organic chemistry - a critique. *Research on Chemical Intermediates*, 17(2), 173–209.

<https://doi.org/10.1163/156856792X00128>

- Chelghoum, M., Bahnous, M., Bouraiou, A., Bouacida, S., & Belfaitah, A. (2012). An efficient and rapid intramolecular aza-Michael addition of 2'-aminochalcones using ionic liquids as recyclable reaction media. *Tetrahedron Letters*, *53*(32), 4059–4061. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.05.097>
- Chen, J.-F., & Liu, Z.-Q. (2015). Ferrocenyl-Appended Aurone and Flavone: Which Possesses Higher Inhibitory Effects on DNA Oxidation and Radicals? *Chemical Research in Toxicology*, *28*(3), 451–459. <https://doi.org/10.1021/tx500405b>
- Cheng, S., Zhao, L., & Yu, S. (2014). Enantioselective Synthesis of Azaflavanones Using Organocatalytic 6-endo Aza-Michael Addition. *Advanced Synthesis & Catalysis*, *356*(5), 982–986. <https://doi.org/10.1002/adsc.201300920>
- Chimenti, F., Fioravanti, R., Bolasco, A., Chimenti, P., Secci, D., Rossi, F., Yáñez, M., Orallo, F., Ortuso, F., Alcaro, S., Cirilli, R., Ferretti, R., & Sanna, M. L. (2010). A new series of flavones, thioflavones, and flavanones as selective monoamine oxidase-B inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, *18*(3), 1273–1279. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.12.029>
- Cohen, P. S., & Cohen, S. M. (1996). Wöhler's Synthesis of Urea: How Do the Textbooks Report It? *Journal of Chemical Education*, *73*(9), 883. <https://doi.org/10.1021/ed073p883>
- Cortes-Clerget, M., Yu, J., Kincaid, J. R. A., Walde, P., Gallou, F., & Lipshutz, B. H. (2021). Water as the reaction medium in organic chemistry: from our worst enemy to our best friend. *Chemical Science*, *12*(12), 4237–4266. <https://doi.org/10.1039/D0SC06000C>
- Dar, B. A., Ahmad, N., Patial, J., Sharma, P., Bindu, K., Maity, S., & Singh, B. (2014). Sulfated zirconia as an efficient heterogeneous and reusable catalyst for one pot synthesis of flavanones. *Journal of Saudi Chemical Society*, *18*(5), 464–468. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2011.09.015>

- Devi, B. K., Naraparaju, S., Soujanya, C., & Gupta, S. D. (2020). Green Chemistry and Green Solvents: An Overview. *Current Green Chemistry*, 7(3), 314–325. <https://doi.org/10.2174/2213346107999200709132815>
- Dofe, V. S., Sarkate, A. P., Lokwani, D. K., Kathwate, S. H., & Gill, C. H. (2017a). Synthesis, antimicrobial evaluation, and molecular docking studies of novel chromone based 1,2,3-triazoles. *Research on Chemical Intermediates*, 43(1), 15–28. <https://doi.org/10.1007/s11164-016-2602-z>
- Dofe, V. S., Sarkate, A. P., Lokwani, D. K., Kathwate, S. H., & Gill, C. H. (2017b). Synthesis, antimicrobial evaluation, and molecular docking studies of novel chromone based 1,2,3-triazoles. *Research on Chemical Intermediates*, 43(1), 15–28. <https://doi.org/10.1007/s11164-016-2602-z>
- Enchev, V., & Mehandzhyski, A. Y. (2017). Computational insight on the chalcone formation mechanism by the Claisen–Schmidt reaction. *International Journal of Quantum Chemistry*, 117(11). <https://doi.org/10.1002/qua.25365>
- Enders, D., Wang, C., & Liebich, J. X. (2009). Organocatalytic Asymmetric Aza-Michael Additions. *Chemistry – A European Journal*, 15(42), 11058–11076. <https://doi.org/10.1002/chem.200902236>
- Eshghi, H., Rahimizadeh, M., & Mousavi, S. M. (2014). Fe(HSO₄)₃/SiO₂: an efficient and heterogeneous catalyst for one-pot synthesis of 2-aryl-chromone-4-ones (flavanones). *Natural Product Research*, 28(7), 438–443. <https://doi.org/10.1080/14786419.2013.872103>
- Furlong, J. J. P., & Nudelman, N. S. (1985). Mechanism of cyclization of substituted 2'-hydroxychalcones to flavanones. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 5, 633–639. <https://doi.org/10.1039/P29850000633>
- Gehman, C. A., Hantz, E. R., & Hamann, C. S. (2021). Distinguishing Vinylic and Aromatic 1 H NMR Signals Using Selectively Deuterated Chalcones. *Journal of Chemical Education*, 98(7), 2323–2332.

<https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.1c00338>

Giles, R., Kim, I., Chao, W. E., Moore, J., & Jung, K. W. (2014). Dual Studies on a Hydrogen–Deuterium Exchange of Resorcinol and the Subsequent Kinetic Isotope Effect. *Journal of Chemical Education*, 91(8), 1220–1223. <https://doi.org/10.1021/ed500093g>

Gilmore, K., & Alabugin, I. V. (2011). Cyclizations of Alkynes: Revisiting Baldwin's Rules for Ring Closure. *Chemical Reviews*, 111(11), 6513–6556. <https://doi.org/10.1021/cr200164y>

Gimbert, C., Lumbierres, M., Marchi, C., Moreno-Mañas, M., Sebastián, R. M., & Vallribera, A. (2005). Michael additions catalyzed by phosphines. An overlooked synthetic method. *Tetrahedron*, 61(36), 8598–8605. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.07.005>

Gómez-Rivera, A., Aguilar-Mariscal, H., Romero-Ceronio, N., Roa-de la Fuente, L. F., & Lobato-García, C. E. (2013). Synthesis and anti-inflammatory activity of three nitro chalcones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23(20), 5519–5522. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.08.061>

Gutam, M., Mokenapelli, S., Yerrabelli, J. R., Banerjee, S., Roy, P., & Chitneni, P. R. (2020). Synthesis and cytotoxicity of novel (E)-2-phenylchroman-4-one- O - ((1-substituted-1 H -1,2,3-triazol-4-yl)methyl) oxime derivatives. *Synthetic Communications*, 50(12), 1883–1891. <https://doi.org/10.1080/00397911.2020.1759645>

Harkat, H., Blanc, A., Weibel, J.-M., & Pale, P. (2008). Versatile and Expedient Synthesis of Aurones via Au I -Catalyzed Cyclization. *The Journal of Organic Chemistry*, 73(4), 1620–1623. <https://doi.org/10.1021/jo702197b>

He, Q., So, C. M., Bian, Z., Hayashi, T., & Wang, J. (2015). Rhodium/Chiral Diene-Catalyzed Asymmetric 1,4-Addition of Arylboronic Acids to Chromones: A Highly Enantioselective Pathway for Accessing Chiral Flavanones. *Chemistry -*

An Asian Journal, 10(3), 540–543. <https://doi.org/10.1002/asia.201403290>

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>

Heo, C. K. M., & Bunting, J. W. (1992). Rate-determining steps in Michael-type additions and E1cb reactions in aqueous solution. *The Journal of Organic Chemistry*, 57(13), 3570–3578. <https://doi.org/10.1021/jo00039a013>

Hernández-Hernández, F., Torres-Sauret, Q., Romero-Ceronio, N., Vilchis-Reyes, M. Á., Gómez-Rivera, A., & Lobato-García, C. E. (2023). Efecto bioisósterico para la actividad antimicótica y antioxidante de cuatro tiofenilchalconas. *Journal of Basic Sciences*, 9(24), 77–86. <https://revistas.ujat.mx/index.php/jobs/article/view/6130>

Hidalgo, A. Y., Romero-Ceronio, N., Lobato-García, C. E., Herrera-Ruiz, M., Vázquez-Cancino, R., Peña-Morán, O. A., Vilchis-Reyes, M. Á., Gallegos-García, A. J., Medrano-Sánchez, E. J., Hernández-Abreu, O., & Gómez-Rivera, A. (2024). Position Matters: Effect of Nitro Group in Chalcones on Biological Activities and Correlation via Molecular Docking. *Scientia Pharmaceutica*, 92(4), 54. <https://doi.org/10.3390/scipharm92040054>

Huang, X., Wang, Z., Chen, Q., Sun, Y., Wang, C., Liu, Z., & Liu, J. (2013). Synthesis and Preliminary Antitumor Activities of Aurone Derivatives. *Chinese Journal of Organic Chemistry*, 33(12), 2565. <https://doi.org/10.6023/cjoc201305032>

Jackson, P. A., Widen, J. C., Harki, D. A., & Brummond, K. M. (2017). Covalent Modifiers: A Chemical Perspective on the Reactivity of α,β -Unsaturated

- Carbonyls with Thiols via Hetero-Michael Addition Reactions. *Journal of Medicinal Chemistry*, 60(3), 839–885. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00788>
- Jacob, K. C., Jadhav, G. V., & Vakharia, M. N. (1972). Synthesis of 2'-hydroxy-4'-methyl-5'-chlorochalcones and their derivatives. *Pesticides*, 6(12), 94–96.
- Jiang, H., Zheng, X., Yin, Z., & Xie, J. (2011). An efficient catalytic synthesis of flavanones under green conditions. *Journal of Chemical Research*, 35(4), 220–221. <https://doi.org/10.3184/174751911X13014075196818>
- Kagawa, H., Takahashi, T., Uno, M., Ohta, S., & Harigaya, Y. (2004). Synthesis of Deuterium-Labeled Flavanones. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 52(8), 953–956. <https://doi.org/10.1248/cpb.52.953>
- Kamboj, R. C., Sharma, G., Kumar, D., Arora, R., Sharma, C., & Aneja, K. R. (2011). An environmentally sound approach for the synthesis of some flavanones and their antimicrobial activity. *International Journal of ChemTech Research*, 3(2), 901–910.
- Khanna, R., Dalal, A., Kumar, R., & Kamboj, R. C. (2015). Phototransformation of 3-alkoxychromenones: regioselective photocyclisation and dealkylation. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 14(12), 2195–2202. <https://doi.org/10.1039/C5PP00318K>
- Kitanosono, T., & Kobayashi, S. (2020). Reactions in Water Involving the “On-Water” Mechanism. *Chemistry – A European Journal*, 26(43), 9408–9429. <https://doi.org/10.1002/chem.201905482>
- Kitanosono, T., & Kobayashi, S. (2021). Synthetic Organic “Aquachemistry” that Relies on Neither Cosolvents nor Surfactants. *ACS Central Science*, 7(5), 739–747. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.1c00045>
- Kitanosono, T., Masuda, K., Xu, P., & Kobayashi, S. (2018). Catalytic Organic Reactions in Water toward Sustainable Society. *Chemical Reviews*, 118(2),

679–746. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00417>

Kitawat, B. S., Singh, M., & Kale, R. K. (2013). Robust Cationic Quaternary Ammonium Surfactant-Catalyzed Condensation Reaction for (E)-3-Aryl-1-(3-alkyl-2-pyrazinyl)-2-propenone Synthesis in Water at Room Temperature. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 1(8), 1040–1044. <https://doi.org/10.1021/sc400102e>

Kleschick, W. A., Buse, C. T., & Heathcock, C. H. (1977). Stereoselection in the aldol condensation. *Journal of the American Chemical Society*, 99(1), 247–248. <https://doi.org/10.1021/ja00443a046>

Kowalski, K., Koceva-Chyła, A., Szczupak, Ł., Hikisz, P., Bernasińska, J., Rajnisz, A., Solecka, J., & Therrien, B. (2013). Ferrocenylvinyl-flavones: Synthesis, structure, anticancer and antibacterial activity studies. *Journal of Organometallic Chemistry*, 741–742, 153–161. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2013.05.009>

Kralj, A., Nguyen, M.-T., Tschammer, N., Ocampo, N., Gesiotto, Q., Heinrich, M. R., & Phanstiel, O. (2013). Development of Flavonoid-Based Inverse Agonists of the Key Signaling Receptor US28 of Human Cytomegalovirus. *Journal of Medicinal Chemistry*, 56(12), 5019–5032. <https://doi.org/10.1021/jm4003457>

Kucerova-Chlupacova, M., Dosedel, M., Kunes, J., Soltesova-Prnova, M., Majekova, M., & Stefek, M. (2018). Chalcones and their pyrazine analogs: synthesis, inhibition of aldose reductase, antioxidant activity, and molecular docking study. *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*, 149(5), 921–929. <https://doi.org/10.1007/s00706-018-2146-6>

Kucerova-Chlupacova, M., Kunes, J., Buchta, V., Vejsova, M., & Opletalova, V. (2015). Novel Pyrazine Analogs of Chalcones: Synthesis and Evaluation of Their Antifungal and Antimycobacterial Activity. *Molecules*, 20(1), 1104–1117. <https://doi.org/10.3390/molecules20011104>

- Kucerova-Chlupacova, M., Vyskovska-Tyllova, V., Richterova-Finkova, L., Kunes, J., Buchta, V., Vejsova, M., Paterova, P., Semelkova, L., Jandourek, O., & Opletalova, V. (2016). Novel Halogenated Pyrazine-Based Chalcones as Potential Antimicrobial Drugs. *Molecules*, 21(11), 1421. <https://doi.org/10.3390/molecules21111421>
- Kulkarni, P., Kondhare, D., Varala, R., & Zubaidha, P. (2013). Cyclization of 2'-hydroxychalcones to flavones using ammonium iodide as an iodine source: An eco-friendly approach. *Journal of the Serbian Chemical Society*, 78(7), 909–916. <https://doi.org/10.2298/JSC120901119K>
- Kumar, S., Lamba, M. S., & Makrandi, J. K. (2008). An efficient green procedure for the synthesis of chalcones using C-200 as solid support under grinding conditions. *Green Chemistry Letters and Reviews*, 1(2), 123–125. <https://doi.org/10.1080/17518250802325993>
- Kumar, S., & Pandey, A. K. (2013). Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. *The Scientific World Journal*, 2013, 1–16. <https://doi.org/10.1155/2013/162750>
- Lapidot, A., Reuben, J., & Samuel, D. (1964). An NMR demonstration of isotopic exchange. *Journal of Chemical Education*, 41(10), 570. <https://doi.org/10.1021/ed041p570>
- Li, X., Kyne, R. E., & Ovaska, T. V. (2007). Synthesis of Seven-Membered Carbocyclic Rings via a Microwave-Assisted Tandem Oxyanionic 5- exo dig Cyclization–Claisen Rearrangement Process. *The Journal of Organic Chemistry*, 72(17), 6624–6627. <https://doi.org/10.1021/jo0710432>
- Lin, M., Yu, M., Han, C., Li, C.-J., & Yao, X. (2011). Water-Promoted, Silver–Phosphine Complex–Catalyzed Stereoselective Cyclization of 2-(1-Hydroxy-3-arylprop-2-ynyl)phenols Leading to a Highly Efficient Approach to Aurones. *Synthetic Communications*, 41(21), 3228–3236. <https://doi.org/10.1080/00397911.2010.517613>

- Lindström, U. M. (Ed.). (2007). *Organic Reactions in Water*. Blackwell Publishing Ltd.
<https://doi.org/10.1002/9780470988817>
- Lum, K., Chandler, D., & Weeks, J. D. (1999). Hydrophobicity at Small and Large Length Scales. *The Journal of Physical Chemistry B*, *103*(22), 4570–4577.
<https://doi.org/10.1021/jp984327m>
- Mandal, N., Mondal, P., Mandal, S., & Datta, A. (2024). Unlocking Enantioselectivity: Synergy of 2-Pyridone and Chiral Amino Acids in Pd-Catalyzed β -C(sp³)-H Transformations. *The Journal of Organic Chemistry*.
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.4c00078>
- Mandal, S., Mandal, S., Ghosh, S. K., Ghosh, A., Saha, R., Banerjee, S., & Saha, B. (2016). Review of the aldol reaction. *Synthetic Communications*, *46*(16), 1327–1342. <https://doi.org/10.1080/00397911.2016.1206938>
- Mather, B. D., Viswanathan, K., Miller, K. M., & Long, T. E. (2006). Michael addition reactions in macromolecular design for emerging technologies. *Progress in Polymer Science*, *31*(5), 487–531.
<https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2006.03.001>
- Mestres, R. (2004). A green look at the aldol reaction. *Green Chemistry*, *6*(12), 583.
<https://doi.org/10.1039/b409143b>
- Minteer, S., Chen, J., Lin, S., Crudden, C., Dehnen, S., Kamat, P. V., Kozłowski, M., Masson, G., & Miller, S. J. (2023). New Guidelines for Presenting Electrochemical Data in All ACS Journals. *ACS Catalysis*, *13*(7), 4468–4469.
<https://doi.org/10.1021/acscatal.3c00995>
- Muller, B. M., Mai, J., Yocum, R. A., & Adler, M. J. (2014). Impact of mono- and disubstitution on the colorimetric dynamic covalent switching chalcone/flavanone scaffold. *Organic and Biomolecular Chemistry*, *12*(28), 5108–5114. <https://doi.org/10.1039/c4ob00398e>
- Mulugeta, D. (2022). A Review of Synthesis Methods of Chalcones, Flavonoids, and

- Coumarins. *Science Journal of Chemistry*, 10(2), 41.
<https://doi.org/10.11648/j.sjc.20221002.12>
- Nandave, M., Ojha, S. K., & Arya, D. S. (2005). Protective role of flavonoids in cardiovascular diseases. *Narutal Product Radiance*, 4(3), 166–176.
https://nopr.niscpr.res.in/bitstream/123456789/8086/1/NPR_4%283%29_166-176.pdf
- Narayan, S., Muldoon, J., Finn, M. G., Fokin, V. V., Kolb, H. C., & Sharpless, K. B. (2005). “On Water”: Unique Reactivity of Organic Compounds in Aqueous Suspension. *Angewandte Chemie*, 117(21), 3339–3343.
<https://doi.org/10.1002/ange.200462883>
- Nibbs, A. E., & Scheidt, K. A. (2012). Asymmetric Methods for the Synthesis of Flavanones, Chromanones, and Azaflavanones. *European Journal of Organic Chemistry*, 2012(3), 449–462. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201101228>
- Nie, A., Wang, J., & Huang, Z. (2006). Microwave-assisted solution-phase parallel synthesis of 2,4,6-trisubstituted pyrimidines. *Journal of Combinatorial Chemistry*, 8(5), 646–648. <https://doi.org/10.1021/cc060053y>
- Opletalová, V., Pour, M., Kuneš, J., Buchta, V., Silva, L., Kráľová, K., Chlupáčová, M., Meltrová, D., Peterka, M., & Posledníková, M. (2006). Synthesis and Biological Evaluation of (E)-3-(Nitrophenyl)-1-(pyrazin-2-yl)prop-2-en-1-ones. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, 71(1), 44–58.
<https://doi.org/10.1135/cccc20060044>
- Pawlak, A., Henklewska, M., Hernández Suárez, B., Łuźny, M., Kozłowska, E., Obmińska-Mrukowicz, B., & Janeczko, T. (2020). Chalcone Methoxy Derivatives Exhibit Antiproliferative and Proapoptotic Activity on Canine Lymphoma and Leukemia Cells. *Molecules*, 25(19), 4362.
<https://doi.org/10.3390/molecules25194362>
- Pera-Titus, M., Leclercq, L., Clacens, J.-M., De Campo, F., & Nardello-Rataj, V.

- (2015). Pickering Interfacial Catalysis for Biphasic Systems: From Emulsion Design to Green Reactions. *Angewandte Chemie International Edition*, 54(7), 2006–2021. <https://doi.org/10.1002/anie.201402069>
- Pereira, A. M., Cidade, H., & Tiritan, M. E. (2023). Stereoselective Synthesis of Flavonoids: A Brief Overview. *Molecules*, 28(1), 426. <https://doi.org/10.3390/molecules28010426>
- Perrin, C. L., & Chang, K.-L. (2016). The Complete Mechanism of an Aldol Condensation. *The Journal of Organic Chemistry*, 81(13), 5631–5635. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b00959>
- 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 & Development*, 17(12), 1517–1525. <https://doi.org/10.1021/op4002565>
- R.A. Shastri. (2015). Synthesis and antimicrobial activity of some novel pyrazoline and flavone derivatives derived from furan chalcones. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 4(7), 643–651.
- Raston, C. L., & Cave, G. W. V. (2005). Green Chemistry Laboratory: Benign Synthesis of 4,6-Diphenyl[2,2']bipyridine via Sequential Solventless Aldol and Michael Addition Reactions. *Journal of Chemical Education*, 82(3), 468. <https://doi.org/10.1021/ed082p468>
- 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), 70. <https://doi.org/10.3390/mps2030070>
- Rosa, G. P., Seca, A. M. L., Barreto, M. do C., Silva, A. M. S., & Pinto, D. C. G. A. (2019). Chalcones and Flavanones Bearing Hydroxyl and/or Methoxyl Groups:

- Synthesis and Biological Assessments. *Applied Sciences*, 9(14), 2846. <https://doi.org/10.3390/app9142846>
- Sachdeva, H. (2017). A Mini-Review on Organic synthesis in Water. *MOJ Bioorganic & Organic Chemistry*, 1(7). <https://doi.org/10.15406/mojboc.2017.01.00041>
- Saito, Y., Mizokami, A., Tsurimoto, H., Izumi, K., Goto, M., & Nakagawa-Goto, K. (2018). 5'-Chloro-2,2'-dihydroxychalcone and related flavanoids as treatments for prostate cancer. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 157, 1143–1152. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.08.069>
- Sakirolla, R., Yaeghoobi, M., & Abd. Rahman, N. (2012). Synthesis of flavanones, azaflavanones, and thioflavanones catalyzed by PMA-SiO₂ as a mild, efficient, and reusable catalyst. *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*, 143(5), 797–800. <https://doi.org/10.1007/s00706-011-0663-7>
- Sharma, C. S., Verma, T., Singh, H. P., & Kumar, N. (2014). Synthesis, characterization and preliminary anticonvulsant evaluation of some flavanone incorporated semicarbazides. *Medicinal Chemistry Research*, 23(11), 4814–4824. <https://doi.org/10.1007/s00044-014-1040-y>
- Silverstein, R. M., Webster, F. X., & Kiemle, D. J. (2005). *Spectrometric identification of organic compounds* (7ma ed.).
- Simon, M.-O., & Li, C.-J. (2012). Green chemistry oriented organic synthesis in water. *Chem. Soc. Rev.*, 41(4), 1415–1427. <https://doi.org/10.1039/C1CS15222J>
- Sinyeue, C., Matsui, M., Oelgemöller, M., Bregier, F., Chaleix, V., Sol, V., & Lebouvier, N. (2022). Synthesis and Investigation of Flavanone Derivatives as Potential New Anti-Inflammatory Agents. *Molecules*, 27(6), 1781. <https://doi.org/10.3390/molecules27061781>
- firin, özlem Z., Demirkol, O., Akballar, D., & Giray, E. S. (2013). Clean and efficient synthesis of flavanone in sub-critical water. *The Journal of Supercritical Fluids*,

81, 217–220. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2013.05.014>

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>

Soto, M., Sanz-Machín, I., Rodríguez-Solla, H., & Gotor-Fernández, V. (2021). Chemoenzymatic Stereoselective Synthesis of trans-Flavan-4-ols via Lipase-Catalyzed Kinetic Resolutions. *Catalysts*, 11(11), 1296. <https://doi.org/10.3390/catal11111296>

Taft, R. W., Price, E., Fox, I. R., Lewis, I. C., Andersen, K. K., & Davis, G. T. (1963). Fluorine Nuclear Magnetic Resonance Shielding in meta -Substituted Fluorobenzenes. The Effect of Solvent on the Inductive Order. *Journal of the American Chemical Society*, 85(6), 709–724. <https://doi.org/10.1021/ja00889a015>

Tamuli, K. J., Sahoo, R. K., & Bordoloi, M. (2020). Biocatalytic green alternative to existing hazardous reaction media: synthesis of chalcone and flavone derivatives via the Claisen–Schmidt reaction at room temperature. *New Journal of Chemistry*, 44(48), 20956–20965. <https://doi.org/10.1039/D0NJ03839C>

Tanaka, K., & Sugino, T. (2001). Efficient conversion of 2'-hydroxychalcones into flavanones and flavanols in a water suspension medium. *Green Chemistry*, 3(3), 133–134. <https://doi.org/10.1039/b101826b>

Taylor, K. M., Taylor, Z. E., & Handy, S. T. (2017). Rapid synthesis of aurones under mild conditions using a combination of microwaves and deep eutectic solvents. *Tetrahedron Letters*, 58(3), 240–241. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.12.015>

Toledo Marante, F. J. (2015). ANÁLISIS DE LA MATERIA ORGÁNICA DISUELTA

EN AGUA: APLICACIÓN DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (1H-NMR). En M. del C. Cabrera, T. Cruz-Fuentes, V. Mendoza-Grimón, & M. del P. Palacios-Díaz (Eds.), *II workshop "Estudio, aprovechamiento y gestión del agua en terrenos e islas volcánicas"* (pp. 141–147). Universidad de las palmas de Gran Canaria. https://www.researchgate.net/publication/271212816_ANALISIS_DE_LA_MATERIA_ORGANICA_DISUELTA_EN_AGUA_APLICACION_DE_LA_RESONANCIA_MAGNETICA_NUCLEAR_1_H-NMR

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). <https://doi.org/10.1002/slct.202202567>

Van Aken, K., Streckowski, 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), 1–7. <https://doi.org/10.1186/1860-5397-2-3>

Venkateswarlu, S., Murty, G. N., & Satyanarayana, M. (2017). "On water" synthesis of aurones: first synthesis of 4,5,3',4',5'-pentamethoxy-6-hydroxyaurone from *Smilax riparia*. *Arkivoc*, 2017(4), 303–314. <https://doi.org/10.24820/ark.5550190.p009.918>

Vicario, J. L., Badía, D., & Carrillo, L. (2008). Adición conjugada estereocontrolada. Desde el uso de auxiliares quirales a la organocatálisis asimétrica. *Anales de Química*, 104(3), 189–196.

Vimal, M., Pathak, U., & Halve, A. K. (2019). Water-mediated phosphorylative cyclodehydrogenation: An efficient preparation of flavones and flavanones. *Synthetic Communications*, 1–10. <https://doi.org/10.1080/00397911.2019.1643484>

Wachter-Jurcsak, N., & Reddin, K. (2001). Discovery-Oriented Approach To Organic

- Synthesis: Tandem Aldol Condensation-Michael Addition Reactions. Identifying Diastereotopic Hydrogens in an Achiral Molecule by NMR Spectroscopy. *Journal of Chemical Education*, 78(9), 1264. <https://doi.org/10.1021/ed078p1264>
- Wang, S., Xu, L., Lu, Y.-T., Liu, Y.-F., Han, B., Liu, T., Tang, J., Li, J., Wu, J., Li, J.-Y., Yu, L.-F., & Yang, F. (2017a). Discovery of benzofuran-3(2 H)-one derivatives as novel DRAK2 inhibitors that protect islet β -cells from apoptosis. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 130, 195–208. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.02.048>
- Wang, S., Xu, L., Lu, Y.-T., Liu, Y.-F., Han, B., Liu, T., Tang, J., Li, J., Wu, J., Li, J.-Y., Yu, L.-F., & Yang, F. (2017b). Discovery of benzofuran-3(2 H)-one derivatives as novel DRAK2 inhibitors that protect islet β -cells from apoptosis. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 130, 195–208. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.02.048>
- Wang, Y.-Z., Liu, Q., Cheng, L., Yu, S.-C., Liu, L., & Li, C.-J. (2021). Addition reactions of organic carbanion equivalents via hydrazones in water. *Tetrahedron*, 80, 131889. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2020.131889>
- Weng, Y., Chen, Q., & Su, W. (2014a). Copper-Catalyzed Intramolecular Tandem Reaction of (2-Halogenphenyl)(3-phenyloxiran-2-yl)methanones: Synthesis of (Z)-Aurones. *The Journal of Organic Chemistry*, 79(9), 4218–4224. <https://doi.org/10.1021/jo500483u>
- Weng, Y., Chen, Q., & Su, W. (2014b). Copper-Catalyzed Intramolecular Tandem Reaction of (2-Halogenphenyl)(3-phenyloxiran-2-yl)methanones: Synthesis of (Z)-Aurones. *The Journal of Organic Chemistry*, 79(9), 4218–4224. <https://doi.org/10.1021/jo500483u>
- Worrall, D. E. (1918). ON THE ADDITION OF SODIUM ACETOACETIC ESTER TO THE AROMATIC MUSTARD OILS. *Journal of the American Chemical Society*, 40(2), 415–423. <https://doi.org/10.1021/ja02235a015>

- Yadav, G. D., & Wagh, D. P. (2020). Claisen-Schmidt Condensation using Green Catalytic Processes: A Critical Review. *ChemistrySelect*, 5(29), 9059–9085. <https://doi.org/10.1002/slct.202001737>
- Yamabe, S., & Tsuchida, N. (2004). A computational study of the role of hydrogen bonds in S N 1 and E1 reactions. *Journal of Computational Chemistry*, 25(4), 598–608. <https://doi.org/10.1002/jcc.10412>
- Yang, J., Lai, J., Kong, W., & Li, S. (2022). Asymmetric Synthesis of Sakuranetin-Relevant Flavanones for the Identification of New Chiral Antifungal Leads. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 70(11), 3409–3419. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c07557>
- Yoo, H.-S., Son, S. H., Cho, Y. Y., Lee, S. J., Jang, H. J., Kim, Y. M., Kim, D. H., Kim, N. Y., Park, B. Y., Lee, Y. S., & Kim, N.-J. (2019). Synthesis of Flavanones via Palladium(II)-Catalyzed One-Pot β -Arylation of Chromanones with Arylboronic Acids. *The Journal of Organic Chemistry*, 84(16), 10012–10023. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b01162>
- Zhao, F., Zhao, Q.-J., Zhao, J.-X., Zhang, D.-Z., Wu, Q.-Y., & Jin, Y.-S. (2013). Synthesis and cdc25B inhibitory activity evaluation of chalcones. *Chemistry of Natural Compounds*, 49(2), 206–214. <https://doi.org/10.1007/s10600-013-0563-7>
- Zheng, X., Jiang, H., Xie, J., Yin, Z., & Zhang, H. (2013). Highly Efficient and Green Synthesis of Flavanones and Tetrahydroquinolones. *Synthetic Communications*, 43(7), 1023–1029. <https://doi.org/10.1080/00397911.2011.621096>
- Zhou, S., Zhou, Y., Xing, Y., Wang, N., & Cao, L. (2011). Exploration on asymmetric synthesis of flavanone catalyzed by (S)-pyrrolidinyl tetrazole. *Chirality*, 23(7), 504–506. <https://doi.org/10.1002/chir.20951>
- Zuo, Y.-J., & Qu, J. (2014). How Does Aqueous Solubility of Organic Reactant Affect

a Water-Promoted Reaction? *The Journal of Organic Chemistry*, 79(15), 6832–6839. <https://doi.org/10.1021/jo500733v>.

13. ANEXO

ALOJAMIENTO DE LA TESIS EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Alojamiento de la tesis en el repositorio institucional	
Título de Tesis:	Síntesis de flavonoides sobre medio acuoso (<i>On water</i>)
Autor de la Tesis:	M. en C. Quirino Torres Sauret
ORCID:	0000-0003-3294-7664
Resumen de la Tesis:	<p>Los flavonoides son un grupo de metabolitos secundarios importantes que proporcionan un aspecto colorido, atraen insectos para la polinización y a proteger a las plantas contra infecciones o parásitos . Los flavonoides se encuentran en una amplia variedad de frutas, verduras y plantas, por lo que se consideran parte de la dieta del ser humano.</p> <p>Para obtener estos compuestos, se utilizan dos métodos principalmente: por aislamiento de extractos de plantas o mediante síntesis orgánica. Este trabajo de tesis se centra en describir un proceso de síntesis de flavonoides de tipo chalcona, flavanona y aurona, que cumple algunos aspectos de la química verde, siendo ecológico y económico; donde a temperatura ambiente y utilizando agua como medio de dispersión con catalizadores básicos se forma el producto en un solo paso. Resultado de esta investigación, se lograron obtener chalconas y heterochalconas, tales como (<i>E</i>)-1-fenil-3-(2-pirazinil)-prop-2-ona (50), flavanonas y auronas, utilizando 2-acetilpirazina, 2'-hidroxiacetofenona y 2-bromo-2'-hidroxiacetofenona con benzaldehídos <i>orto</i>-, <i>meta</i>-, y <i>para</i>-</p>

	<p>sustituidos por grupos electroattractores y electrodonadores. Se obtuvieron heterochalconas con rendimientos superiores a 45%.</p> <p>En algunas reacciones con 2'-hidroxiacetofenona, fue posible apreciar un equilibrio químico entre la flavanona y la chalcona, siendo la flavanona el compuesto mayoritario (>70%). Sin embargo, cuando un halógeno en posición 5 en 2'-hidroxiacetofenona, el equilibrio presentado favorece a la chalcona como mayoritario (>60%). Por lo tanto, en función de la naturaleza y posición de los sustituyentes en los anillos, se detectan chalconas, flavanonas o mezclas de ambos.</p> <p>Los datos espectroscópicos obtenidos de la síntesis de la aurona (22), ayudó a medir el alcance de las condiciones para su reproducción, obteniendo diez auronas con rendimientos superiores al 70%.</p> <p>Al realizar la reacción en óxido de deuterio, se pudo comprobar mediante RMN que ocurre un intercambio de los hidrógenos alfa de acetofenona por deuterio previo a la condensación de Claisen-Schmidt, indicando que el agua participa en el mecanismo de reacción y que la catálisis ocurre en la interfase del sistema sustrato-agua. Por otro lado, se determinó que es posible reutilizar el medio acuoso para obtener diferentes lotes de producto con ligera disminución del rendimiento, atribuida al consumo del catalizador.</p> <p>Una característica adicional de esta metodología es que la mayoría de los flavonoides son sólidos, a excepción de unos cuantos ejemplos, y precipitaban en la reacción,</p>
--	---

	<p>permitiendo obtener el producto casi puro después de separar por filtración.</p>
Palabras Claves de la Tesis:	<p>Flavonoides, reacción “on water”, química verde, condensación de Claisen-Schmidt.</p>
Referencias citadas:	<p>Ahmad, T., & Ullah, N. (2021). The oxa-Michael reaction in the synthesis of 5- and 6-membered oxygen-containing heterocycles. <i>Organic Chemistry Frontiers</i>, 8(6), 1329–1344. https://doi.org/10.1039/D0QO01312A</p> <p>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. <i>Green Chem.</i>, 10(1), 31–36. https://doi.org/10.1039/B711717E</p> <p>Alunni, S., De Angelis, F., Ottavi, L., Papavasileiou, M., & Tarantelli, F. (2005). Evidence of a Borderline Region between E1cb and E2 Elimination Reaction Mechanisms: A Combined Experimental and Theoretical Study of Systems Activated by the Pyridine Ring. <i>Journal of the American Chemical Society</i>, 127(43), 15151–15160. https://doi.org/10.1021/ja0539138</p> <p>Baeyer, A., & Drewsen, V. (1882). Darstellung von Indigblau aus Orthonitrobenzaldehyd. <i>Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft</i>, 15(2), 2856–2864. https://doi.org/10.1002/cber.188201502274</p>

- Baldwin, J. E., & Kruse, L. I. (1977). Rules for ring closure. Stereoelectronic control in the endocyclic alkylation of ketone enolates. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 7, 233. <https://doi.org/10.1039/c39770000233>
- Baldwin, J. E., Thomas, R. C., Kruse, L. I., & Silberman, L. (1977). Rules for ring closure: ring formation by conjugate addition of oxygen nucleophiles. *The Journal of Organic Chemistry*, 42(24), 3846–3852. <https://doi.org/10.1021/jo00444a011>
- Banik, B. K., & Sahoo, B. M. (2020). Reactions in water: Synthesis of biologically active compounds. En *Green Approaches in Medicinal Chemistry for Sustainable Drug Design* (pp. 491–521). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817592-7.00013-7>
- Berner, O. M., Tedeschi, L., & Enders, D. (2002). Asymmetric Michael Additions to Nitroalkenes. *European Journal of Organic Chemistry*, 2002(12), 1877. [https://doi.org/10.1002/1099-0690\(200206\)2002:12<1877::AID-EJOC1877>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1099-0690(200206)2002:12<1877::AID-EJOC1877>3.0.CO;2-U)
- Bhat, K. I., Kumari, R., Kumar, A., & Kumar, P. (2019). Synthesis of Some Novel Flavanones and Evaluation of Antioxidant Activities. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 12(5), 2141. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2019.00355.X>
- Butler, R. N., & Coyne, A. G. (2010). Water: Nature's Reaction Enforcer—Comparative Effects for Organic

	<p>Synthesis “In-Water” and “On-Water”. <i>Chemical Reviews</i>, 110(10), 6302–6337. https://doi.org/10.1021/cr100162c</p> <p>Butler, R. N., & Coyne, A. G. (2016). Organic synthesis reactions on-water at the organic–liquid water interface. <i>Organic & Biomolecular Chemistry</i>, 14(42), 9945–9960. https://doi.org/10.1039/C6OB01724J</p> <p>Byrne, F. P., Jin, S., Paggiola, G., Petchey, T. H. M., Clark, J. H., Farmer, T. J., Hunt, A. J., Robert McElroy, C., & Sherwood, J. (2016). Tools and techniques for solvent selection: green solvent selection guides. <i>Sustainable Chemical Processes</i>, 4(1), 7. https://doi.org/10.1186/s40508-016-0051-z</p> <p>Capello, C., Fischer, U., & Hungerbühler, K. (2007). What is a green solvent? A comprehensive framework for the environmental assessment of solvents. <i>Green Chemistry</i>, 9(9), 927. https://doi.org/10.1039/b617536h</p> <p>Carey, F. A., & Sundberg, R. J. (2007). Mixed Aldol Condensations with Aromatic Aldehydes. In <i>Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and mechanisms</i> (pp. 685–687).</p> <p>Chandrasekhar, S. (1992). The principle of microscopic reversibility in organic chemistry - a critique. <i>Research on Chemical Intermediates</i>, 17(2), 173–209. https://doi.org/10.1163/156856792X00128</p> <p>Chelghoum, M., Bahnous, M., Bouraiou, A., Bouacida, S.,</p>
--	---

	<p>& Belfaitah, A. (2012). An efficient and rapid intramolecular aza-Michael addition of 2'-aminochalcones using ionic liquids as recyclable reaction media. <i>Tetrahedron Letters</i>, 53(32), 4059–4061. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.05.097</p> <p>Chen, J.-F., & Liu, Z.-Q. (2015). Ferrocenyl-Appended Aurone and Flavone: Which Possesses Higher Inhibitory Effects on DNA Oxidation and Radicals? <i>Chemical Research in Toxicology</i>, 28(3), 451–459. https://doi.org/10.1021/tx500405b</p> <p>Cheng, S., Zhao, L., & Yu, S. (2014). Enantioselective Synthesis of Azaflavanones Using Organocatalytic 6-endo Aza-Michael Addition. <i>Advanced Synthesis & Catalysis</i>, 356(5), 982–986. https://doi.org/10.1002/adsc.201300920</p> <p>Chimenti, F., Fioravanti, R., Bolasco, A., Chimenti, P., Secci, D., Rossi, F., Yáñez, M., Orallo, F., Ortuso, F., Alcaro, S., Cirilli, R., Ferretti, R., & Sanna, M. L. (2010). A new series of flavones, thioflavones, and flavanones as selective monoamine oxidase-B inhibitors. <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry</i>, 18(3), 1273–1279. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.12.029</p> <p>Cohen, P. S., & Cohen, S. M. (1996). Wöhler's Synthesis of Urea: How Do the Textbooks Report It? <i>Journal of Chemical Education</i>, 73(9), 883. https://doi.org/10.1021/ed073p883</p> <p>Cortes-Clerget, M., Yu, J., Kincaid, J. R. A., Walde, P., Gallou, F., & Lipshutz, B. H. (2021). Water as the</p>
--	---

	<p>reaction medium in organic chemistry: from our worst enemy to our best friend. <i>Chemical Science</i>, 12(12), 4237–4266. https://doi.org/10.1039/D0SC06000C</p> <p>Dar, B. A., Ahmad, N., Patial, J., Sharma, P., Bindu, K., Maity, S., & Singh, B. (2014). Sulfated zirconia as an efficient heterogeneous and reusable catalyst for one pot synthesis of flavanones. <i>Journal of Saudi Chemical Society</i>, 18(5), 464–468. https://doi.org/10.1016/j.jscs.2011.09.015</p> <p>Devi, B. K., Naraparaju, S., Soujanya, C., & Gupta, S. D. (2020). Green Chemistry and Green Solvents: An Overview. <i>Current Green Chemistry</i>, 7(3), 314–325. https://doi.org/10.2174/2213346107999200709132815</p> <p>Dofe, V. S., Sarkate, A. P., Lokwani, D. K., Kathwate, S. H., & Gill, C. H. (2017a). Synthesis, antimicrobial evaluation, and molecular docking studies of novel chromone based 1,2,3-triazoles. <i>Research on Chemical Intermediates</i>, 43(1), 15–28. https://doi.org/10.1007/s11164-016-2602-z</p> <p>Dofe, V. S., Sarkate, A. P., Lokwani, D. K., Kathwate, S. H., & Gill, C. H. (2017b). Synthesis, antimicrobial evaluation, and molecular docking studies of novel chromone based 1,2,3-triazoles. <i>Research on Chemical Intermediates</i>, 43(1), 15–28. https://doi.org/10.1007/s11164-016-2602-z</p> <p>Enchev, V., & Mehandzhiyski, A. Y. (2017). Computational insight on the chalcone formation mechanism by the</p>
--	--

	<p>Claisen–Schmidt reaction. <i>International Journal of Quantum Chemistry</i>, 117(11). https://doi.org/10.1002/qua.25365</p> <p>Enders, D., Wang, C., & Liebich, J. X. (2009). Organocatalytic Asymmetric Aza-Michael Additions. <i>Chemistry – A European Journal</i>, 15(42), 11058–11076. https://doi.org/10.1002/chem.200902236</p> <p>Eshghi, H., Rahimizadeh, M., & Mousavi, S. M. (2014). Fe(HSO₄)₃/SiO₂: an efficient and heterogeneous catalyst for one-pot synthesis of 2-aryl-chromene-4-ones (flavanones). <i>Natural Product Research</i>, 28(7), 438–443. https://doi.org/10.1080/14786419.2013.872103</p> <p>Furlong, J. J. P., & Nudelman, N. S. (1985). Mechanism of cyclization of substituted 2'-hydroxychalcones to flavanones. <i>J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2</i>, 5, 633–639. https://doi.org/10.1039/P29850000633</p> <p>Gehman, C. A., Hantz, E. R., & Hamann, C. S. (2021). Distinguishing Vinylic and Aromatic ¹H NMR Signals Using Selectively Deuterated Chalcones. <i>Journal of Chemical Education</i>, 98(7), 2323–2332. https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.1c00338</p> <p>Giles, R., Kim, I., Chao, W. E., Moore, J., & Jung, K. W. (2014). Dual Studies on a Hydrogen–Deuterium Exchange of Resorcinol and the Subsequent Kinetic Isotope Effect. <i>Journal of Chemical Education</i>, 91(8), 1220–1223. https://doi.org/10.1021/ed500093g</p>
--	---

- Gilmore, K., & Alabugin, I. V. (2011). Cyclizations of Alkynes: Revisiting Baldwin's Rules for Ring Closure. *Chemical Reviews*, 111(11), 6513–6556. <https://doi.org/10.1021/cr200164y>
- Gimbert, C., Lumbierres, M., Marchi, C., Moreno-Mañas, M., Sebastián, R. M., & Vallribera, A. (2005). Michael additions catalyzed by phosphines. An overlooked synthetic method. *Tetrahedron*, 61(36), 8598–8605. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.07.005>
- Gómez-Rivera, A., Aguilar-Mariscal, H., Romero-Ceronio, N., Roa-de la Fuente, L. F., & Lobato-García, C. E. (2013). Synthesis and anti-inflammatory activity of three nitro chalcones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23(20), 5519–5522. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.08.061>
- Gutam, M., Mokenapelli, S., Yerrabelli, J. R., Banerjee, S., Roy, P., & Chitneni, P. R. (2020). Synthesis and cytotoxicity of novel (E)-2-phenylchroman-4-one- O - ((1-substituted-1 H -1,2,3-triazol-4-yl)methyl) oxime derivatives. *Synthetic Communications*, 50(12), 1883–1891. <https://doi.org/10.1080/00397911.2020.1759645>
- Harkat, H., Blanc, A., Weibel, J.-M., & Pale, P. (2008). Versatile and Expedient Synthesis of Aurones via Au I -Catalyzed Cyclization. *The Journal of Organic Chemistry*, 73(4), 1620–1623. <https://doi.org/10.1021/jo702197b>
- He, Q., So, C. M., Bian, Z., Hayashi, T., & Wang, J. (2015).

	<p>Rhodium/Chiral Diene-Catalyzed Asymmetric 1,4-Addition of Arylboronic Acids to Chromones: A Highly Enantioselective Pathway for Accessing Chiral Flavanones. <i>Chemistry - An Asian Journal</i>, 10(3), 540–543. https://doi.org/10.1002/asia.201403290</p> <p>Heim, K. E., Tagliaferro, A. R., & Bobilya, D. J. (2002). Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. <i>The Journal of Nutritional Biochemistry</i>, 13(10), 572–584. https://doi.org/10.1016/S0955-2863(02)00208-5</p> <p>Henderson, R. K., Hill, A. P., Redman, A. M., & Sneddon, H. F. (2015). Development of GSK's acid and base selection guides. <i>Green Chemistry</i>, 17(2), 945–949. https://doi.org/10.1039/C4GC01481B</p> <p>Heo, C. K. M., & Bunting, J. W. (1992). Rate-determining steps in Michael-type additions and E1cb reactions in aqueous solution. <i>The Journal of Organic Chemistry</i>, 57(13), 3570–3578. https://doi.org/10.1021/jo00039a013</p> <p>Hernández-Hernández, F., Torres-Sauret, Q., Romero-Ceronio, N., Vilchis-Reyes, M. Á., Gómez-Rivera, A., & Lobato-García, C. E. (2023). Efecto bioisósterico para la actividad antimicótica y antioxidante de cuatro tiofenilchalconas. <i>Journal of Basic Sciences</i>, 9(24), 77–86. https://revistas.ujat.mx/index.php/jobs/article/view/6130</p> <p>Hidalgo, A. Y., Romero-Ceronio, N., Lobato-García, C. E.,</p>
--	--

Herrera-Ruiz, M., Vázquez-Cancino, R., Peña-Morán, O. A., Vilchis-Reyes, M. Á., Gallegos-García, A. J., Medrano-Sánchez, E. J., Hernández-Abreu, O., & Gómez-Rivera, A. (2024). Position Matters: Effect of Nitro Group in Chalcones on Biological Activities and Correlation via Molecular Docking. *Scientia Pharmaceutica*, 92(4), 54.
<https://doi.org/10.3390/scipharm92040054>

Huang, X., Wang, Z., Chen, Q., Sun, Y., Wang, C., Liu, Z., & Liu, J. (2013). Synthesis and Preliminary Antitumor Activities of Aurone Derivatives. *Chinese Journal of Organic Chemistry*, 33(12), 2565.
<https://doi.org/10.6023/cjoc201305032>

Jackson, P. A., Widen, J. C., Harki, D. A., & Brummond, K. M. (2017). Covalent Modifiers: A Chemical Perspective on the Reactivity of α,β -Unsaturated Carbonyls with Thiols via Hetero-Michael Addition Reactions. *Journal of Medicinal Chemistry*, 60(3), 839–885.
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00788>

Jacob, K. C., Jadhav, G. V., & Vakharia, M. N. (1972). Synthesis of 2'-hydroxy-4'-methyl-5'-chlorochalcones and their derivatives. *Pesticides*, 6(12), 94–96.

Jiang, H., Zheng, X., Yin, Z., & Xie, J. (2011). An efficient catalytic synthesis of flavanones under green conditions. *Journal of Chemical Research*, 35(4), 220–221.
<https://doi.org/10.3184/174751911X13014075196818>

- Kagawa, H., Takahashi, T., Uno, M., Ohta, S., & Harigaya, Y. (2004). Synthesis of Deuterium-Labeled Flavanones. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 52(8), 953–956. <https://doi.org/10.1248/cpb.52.953>
- Kamboj, R. C., Sharma, G., Kumar, D., Arora, R., Sharma, C., & Aneja, K. R. (2011). An environmentally sound approach for the synthesis of some flavanones and their antimicrobial activity. *International Journal of ChemTech Research*, 3(2), 901–910.
- Khanna, R., Dalal, A., Kumar, R., & Kamboj, R. C. (2015). Phototransformation of 3-alkoxychromenones: regioselective photocyclisation and dealkoxylation. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 14(12), 2195–2202. <https://doi.org/10.1039/C5PP00318K>
- Kitanosono, T., & Kobayashi, S. (2020). Reactions in Water Involving the “On-Water” Mechanism. *Chemistry – A European Journal*, 26(43), 9408–9429. <https://doi.org/10.1002/chem.201905482>
- Kitanosono, T., & Kobayashi, S. (2021). Synthetic Organic “Aquachemistry” that Relies on Neither Cosolvents nor Surfactants. *ACS Central Science*, 7(5), 739–747. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.1c00045>
- Kitanosono, T., Masuda, K., Xu, P., & Kobayashi, S. (2018). Catalytic Organic Reactions in Water toward Sustainable Society. *Chemical Reviews*, 118(2), 679–746. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00417>
- Kitawat, B. S., Singh, M., & Kale, R. K. (2013). Robust

	<p>Cationic Quaternary Ammonium Surfactant-Catalyzed Condensation Reaction for (E)-3-Aryl-1-(3-alkyl-2-pyrazinyl)-2-propenone Synthesis in Water at Room Temperature. <i>ACS Sustainable Chemistry & Engineering</i>, 1(8), 1040–1044. https://doi.org/10.1021/sc400102e</p> <p>Kleschick, W. A., Buse, C. T., & Heathcock, C. H. (1977). Stereoselection in the aldol condensation. <i>Journal of the American Chemical Society</i>, 99(1), 247–248. https://doi.org/10.1021/ja00443a046</p> <p>Kowalski, K., Koceva-Chyła, A., Szczupak, Ł., Hikisz, P., Bernasińska, J., Rajnisz, A., Solecka, J., & Therrien, B. (2013). Ferrocenylvinyl-flavones: Synthesis, structure, anticancer and antibacterial activity studies. <i>Journal of Organometallic Chemistry</i>, 741–742, 153–161. https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2013.05.009</p> <p>Kralj, A., Nguyen, M.-T., Tschammer, N., Ocampo, N., Gesiotto, Q., Heinrich, M. R., & Phanstiel, O. (2013). Development of Flavonoid-Based Inverse Agonists of the Key Signaling Receptor US28 of Human Cytomegalovirus. <i>Journal of Medicinal Chemistry</i>, 56(12), 5019–5032. https://doi.org/10.1021/jm4003457</p> <p>Kucerova-Chlupacova, M., Dosedel, M., Kunes, J., Soltsova-Prnova, M., Majekova, M., & Stefek, M. (2018). Chalcones and their pyrazine analogs: synthesis, inhibition of aldose reductase, antioxidant activity, and molecular docking study. <i>Monatshefte für</i></p>
--	--

	<p><i>Chemie - Chemical Monthly</i>, 149(5), 921–929. https://doi.org/10.1007/s00706-018-2146-6</p> <p>Kucerova-Chlupacova, M., Kunes, J., Buchta, V., Vejsova, M., & Opletalova, V. (2015). Novel Pyrazine Analogs of Chalcones: Synthesis and Evaluation of Their Antifungal and Antimycobacterial Activity. <i>Molecules</i>, 20(1), 1104–1117. https://doi.org/10.3390/molecules20011104</p> <p>Kucerova-Chlupacova, M., Vyskovska-Tyllova, V., Richterova-Finkova, L., Kunes, J., Buchta, V., Vejsova, M., Paterova, P., Semelkova, L., Jandourek, O., & Opletalova, V. (2016). Novel Halogenated Pyrazine-Based Chalcones as Potential Antimicrobial Drugs. <i>Molecules</i>, 21(11), 1421. https://doi.org/10.3390/molecules21111421</p> <p>Kulkarni, P., Kondhare, D., Varala, R., & Zubaidha, P. (2013). Cyclization of 2'-hydroxychalcones to flavones using ammonium iodide as an iodine source: An eco-friendly approach. <i>Journal of the Serbian Chemical Society</i>, 78(7), 909–916. https://doi.org/10.2298/JSC120901119K</p> <p>Kumar, S., Lamba, M. S., & Makrandi, J. K. (2008). An efficient green procedure for the synthesis of chalcones using C-200 as solid support under grinding conditions. <i>Green Chemistry Letters and Reviews</i>, 1(2), 123–125. https://doi.org/10.1080/17518250802325993</p> <p>Kumar, S., & Pandey, A. K. (2013). Chemistry and</p>
--	--

	<p>Biological Activities of Flavonoids: An Overview. <i>The Scientific World Journal</i>, 2013, 1–16. https://doi.org/10.1155/2013/162750</p> <p>Lapidot, A., Reuben, J., & Samuel, D. (1964). An NMR demonstration of isotopic exchange. <i>Journal of Chemical Education</i>, 41(10), 570. https://doi.org/10.1021/ed041p570</p> <p>Li, X., Kyne, R. E., & Ovaska, T. V. (2007). Synthesis of Seven-Membered Carbocyclic Rings via a Microwave-Assisted Tandem Oxyanionic 5- exo dig Cyclization–Claisen Rearrangement Process. <i>The Journal of Organic Chemistry</i>, 72(17), 6624–6627. https://doi.org/10.1021/jo0710432</p> <p>Lin, M., Yu, M., Han, C., Li, C.-J., & Yao, X. (2011). Water-Promoted, Silver–Phosphine Complex–Catalyzed Stereoselective Cyclization of 2-(1-Hydroxy-3-arylprop-2-ynyl)phenols Leading to a Highly Efficient Approach to Aurones. <i>Synthetic Communications</i>, 41(21), 3228–3236. https://doi.org/10.1080/00397911.2010.517613</p> <p>Lindström, U. M. (Ed.). (2007). <i>Organic Reactions in Water</i>. Blackwell Publishing Ltd. https://doi.org/10.1002/9780470988817</p> <p>Lum, K., Chandler, D., & Weeks, J. D. (1999). Hydrophobicity at Small and Large Length Scales. <i>The Journal of Physical Chemistry B</i>, 103(22), 4570–4577. https://doi.org/10.1021/jp984327m</p>
--	---

Mandal, N., Mondal, P., Mandal, S., & Datta, A. (2024). Unlocking Enantioselectivity: Synergy of 2-Pyridone and Chiral Amino Acids in Pd-Catalyzed β -C(sp³)-H Transformations. *The Journal of Organic Chemistry*. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.4c00078>

Mandal, S., Mandal, S., Ghosh, S. K., Ghosh, A., Saha, R., Banerjee, S., & Saha, B. (2016). Review of the aldol reaction. *Synthetic Communications*, 46(16), 1327–1342. <https://doi.org/10.1080/00397911.2016.1206938>

Mather, B. D., Viswanathan, K., Miller, K. M., & Long, T. E. (2006). Michael addition reactions in macromolecular design for emerging technologies. *Progress in Polymer Science*, 31(5), 487–531. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2006.03.001>

Mestres, R. (2004). A green look at the aldol reaction. *Green Chemistry*, 6(12), 583. <https://doi.org/10.1039/b409143b>

Minteer, S., Chen, J., Lin, S., Crudden, C., Dehnen, S., Kamat, P. V., Kozlowski, M., Masson, G., & Miller, S. J. (2023). New Guidelines for Presenting Electrochemical Data in All ACS Journals. *ACS Catalysis*, 13(7), 4468–4469. <https://doi.org/10.1021/acscatal.3c00995>

Muller, B. M., Mai, J., Yocum, R. A., & Adler, M. J. (2014). Impact of mono- and disubstitution on the colorimetric dynamic covalent switching chalcone/flavanone scaffold. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 12(28),

	<p>5108–5114. https://doi.org/10.1039/c4ob00398e</p> <p>Mulugeta, D. (2022). A Review of Synthesis Methods of Chalcones, Flavonoids, and Coumarins. <i>Science Journal of Chemistry</i>, 10(2), 41. https://doi.org/10.11648/j.sjc.20221002.12</p> <p>Nandave, M., Ojha, S. K., & Arya, D. S. (2005). Protective role of flavonoids in cardiovascular diseases. <i>Narutal Product Radiance</i>, 4(3), 166–176. https://nopr.niscpr.res.in/bitstream/123456789/8086/1/NPR 4%283%29 166-176.pdf</p> <p>Narayan, S., Muldoon, J., Finn, M. G., Fokin, V. V., Kolb, H. C., & Sharpless, K. B. (2005). “On Water”: Unique Reactivity of Organic Compounds in Aqueous Suspension. <i>Angewandte Chemie</i>, 117(21), 3339–3343. https://doi.org/10.1002/ange.200462883</p> <p>Nibbs, A. E., & Scheidt, K. A. (2012). Asymmetric Methods for the Synthesis of Flavanones, Chromanones, and Azaflavanones. <i>European Journal of Organic Chemistry</i>, 2012(3), 449–462. https://doi.org/10.1002/ejoc.201101228</p> <p>Nie, A., Wang, J., & Huang, Z. (2006). Microwave-assisted solution-phase parallel synthesis of 2,4,6-trisubstituted pyrimidines. <i>Journal of Combinatorial Chemistry</i>, 8(5), 646–648. https://doi.org/10.1021/cc060053y</p> <p>Opletalová, V., Pour, M., Kuneš, J., Buchta, V., Silva, L., Kráľová, K., Chlupáčová, M., Meltrová, D., Peterka, M., & Posledníková, M. (2006). Synthesis and</p>
--	---

	<p>Biological Evaluation of (E)-3-(Nitrophenyl)-1-(pyrazin-2-yl)prop-2-en-1-ones. <i>Collection of Czechoslovak Chemical Communications</i>, 71(1), 44–58. https://doi.org/10.1135/cccc20060044</p> <p>Pawlak, A., Henklewska, M., Hernández Suárez, B., Łużny, M., Kozłowska, E., Obmińska-Mrukowicz, B., & Janeczko, T. (2020). Chalcone Methoxy Derivatives Exhibit Antiproliferative and Proapoptotic Activity on Canine Lymphoma and Leukemia Cells. <i>Molecules</i>, 25(19), 4362. https://doi.org/10.3390/molecules25194362</p> <p>Pera-Titus, M., Leclercq, L., Clacens, J.-M., De Campo, F., & Nardello-Rataj, V. (2015). Pickering Interfacial Catalysis for Biphasic Systems: From Emulsion Design to Green Reactions. <i>Angewandte Chemie International Edition</i>, 54(7), 2006–2021. https://doi.org/10.1002/anie.201402069</p> <p>Pereira, A. M., Cidade, H., & Tiritan, M. E. (2023). Stereoselective Synthesis of Flavonoids: A Brief Overview. <i>Molecules</i>, 28(1), 426. https://doi.org/10.3390/molecules28010426</p> <p>Perrin, C. L., & Chang, K.-L. (2016). The Complete Mechanism of an Aldol Condensation. <i>The Journal of Organic Chemistry</i>, 81(13), 5631–5635. https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b00959</p> <p>Prat, D., Pardigon, O., Flemming, H.-W., Letestu, S., Ducandas, V., Isnard, P., Guntrum, E., Senac, T., Ruisseau, S., Cruciani, P., & Hosek, P. (2013).</p>
--	---

	<p>Sanofi's Solvent Selection Guide: A Step Toward More Sustainable Processes. <i>Organic Process Research & Development</i>, 17(12), 1517–1525. https://doi.org/10.1021/op4002565</p> <p>R.A. Shastri. (2015). Synthesis and antimicrobial activity of some novel pyrazoline and flavone derivatives derived from furan chalcones. <i>World Journal of Pharmaceutical Research</i>, 4(7), 643–651.</p> <p>Raston, C. L., & Cave, G. W. V. (2005). Green Chemistry Laboratory: Benign Synthesis of 4,6-Diphenyl[2,2']bipyridine via Sequential Solventless Aldol and Michael Addition Reactions. <i>Journal of Chemical Education</i>, 82(3), 468. https://doi.org/10.1021/ed082p468</p> <p>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. <i>Methods and Protocols</i>, 2(3), 70. https://doi.org/10.3390/mps2030070</p> <p>Rosa, G. P., Seca, A. M. L., Barreto, M. do C., Silva, A. M. S., & Pinto, D. C. G. A. (2019). Chalcones and Flavanones Bearing Hydroxyl and/or Methoxyl Groups: Synthesis and Biological Assessments. <i>Applied Sciences</i>, 9(14), 2846. https://doi.org/10.3390/app9142846</p> <p>Sachdeva, H. (2017). A Mini-Review on Organic synthesis in Water. <i>MOJ Bioorganic & Organic Chemistry</i>, 1(7). https://doi.org/10.15406/mojboc.2017.01.00041</p>
--	--

	<p>Saito, Y., Mizokami, A., Tsurimoto, H., Izumi, K., Goto, M., & Nakagawa-Goto, K. (2018). 5'-Chloro-2,2'-dihydroxychalcone and related flavanoids as treatments for prostate cancer. <i>European Journal of Medicinal Chemistry</i>, 157, 1143–1152. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.08.069</p> <p>Sakirolla, R., Yaeghoobi, M., & Abd. Rahman, N. (2012). Synthesis of flavanones, azaflavanones, and thioflavanones catalyzed by PMA-SiO₂ as a mild, efficient, and reusable catalyst. <i>Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly</i>, 143(5), 797–800. https://doi.org/10.1007/s00706-011-0663-7</p> <p>Sharma, C. S., Verma, T., Singh, H. P., & Kumar, N. (2014). Synthesis, characterization and preliminary anticonvulsant evaluation of some flavanone incorporated semicarbazides. <i>Medicinal Chemistry Research</i>, 23(11), 4814–4824. https://doi.org/10.1007/s00044-014-1040-y</p> <p>Silverstein, R. M., Webster, F. X., & Kiemle, D. J. (2005). <i>Spectrometric identification of organic compounds</i> (7ma ed.).</p> <p>Simon, M.-O., & Li, C.-J. (2012). Green chemistry oriented organic synthesis in water. <i>Chem. Soc. Rev.</i>, 41(4), 1415–1427. https://doi.org/10.1039/C1CS15222J</p> <p>Sinyeue, C., Matsui, M., Oelgemöller, M., Bregier, F., Chaleix, V., Sol, V., & Lebouvier, N. (2022). Synthesis and Investigation of Flavanone Derivatives as Potential New Anti-Inflammatory Agents. <i>Molecules</i>,</p>
--	--

	<p>27(6), 1781. https://doi.org/10.3390/molecules27061781</p> <p>firin, ýzlem Z., Demirkol, O., Akballar, D., & Giray, E. S. (2013). Clean and efficient synthesis of flavanone in sub-critical water. <i>The Journal of Supercritical Fluids</i>, 81, 217–220. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2013.05.014</p> <p>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. <i>RSC Advances</i>, 11(23), 14000–14006. https://doi.org/10.1039/D1RA01672E</p> <p>Soto, M., Sanz-Machín, I., Rodríguez-Solla, H., & Gotor-Fernández, V. (2021). Chemoenzymatic Stereoselective Synthesis of trans-Flavan-4-ols via Lipase-Catalyzed Kinetic Resolutions. <i>Catalysts</i>, 11(11), 1296. https://doi.org/10.3390/catal11111296</p> <p>Taft, R. W., Price, E., Fox, I. R., Lewis, I. C., Andersen, K. K., & Davis, G. T. (1963). Fluorine Nuclear Magnetic Resonance Shielding in meta -Substituted Fluorobenzenes. The Effect of Solvent on the Inductive Order. <i>Journal of the American Chemical Society</i>, 85(6), 709–724. https://doi.org/10.1021/ja00889a015</p> <p>Tamuli, K. J., Sahoo, R. K., & Bordoloi, M. (2020). Biocatalytic green alternative to existing hazardous reaction media: synthesis of chalcone and flavone</p>
--	--

	<p>derivatives via the Claisen–Schmidt reaction at room temperature. <i>New Journal of Chemistry</i>, 44(48), 20956–20965. https://doi.org/10.1039/D0NJ03839C</p> <p>Tanaka, K., & Sugino, T. (2001). Efficient conversion of 2'-hydroxychalcones into flavanones and flavanols in a water suspension medium. <i>Green Chemistry</i>, 3(3), 133–134. https://doi.org/10.1039/b101826b</p> <p>Taylor, K. M., Taylor, Z. E., & Handy, S. T. (2017). Rapid synthesis of aurones under mild conditions using a combination of microwaves and deep eutectic solvents. <i>Tetrahedron Letters</i>, 58(3), 240–241. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.12.015</p> <p>Toledo Marante, F. J. (2015). ANÁLISIS DE LA MATERIA ORGÁNICA DISUELTA EN AGUA: APLICACIÓN DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (1H-NMR). En M. del C. Cabrera, T. Cruz-Fuentes, V. Mendoza-Grimón, & M. del P. Palacios-Díaz (Eds.), <i>// workshop “Estudio, aprovechamiento y gestión del agua en terrenos e islas volcánicas”</i> (pp. 141–147). Universidad de las palmas de Gran Canaria. https://www.researchgate.net/publication/271212816_ANALISIS_DE_LA_MATERIA_ORGANICA_DISUELTA_EN_AGUA_APLICACION_DE_LA_RESONANCIA_MAGNETICA_NUCLEAR_1_H-NMR</p> <p>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</p>
--	---

	<p>Synthesis of Flavanones. <i>ChemistrySelect</i>, 7(45). https://doi.org/10.1002/slct.202202567</p> <p>Van Aken, K., Streckowski, L., & 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), 1–7. https://doi.org/10.1186/1860-5397-2-3</p> <p>Venkateswarlu, S., Murty, G. N., & Satyanarayana, M. (2017). “On water” synthesis of aurones: first synthesis of 4,5,3',4',5'-pentamethoxy-6-hydroxyaurone from <i>Smilax riparia</i>. <i>Arkivoc</i>, 2017(4), 303–314. https://doi.org/10.24820/ark.5550190.p009.918</p> <p>Vicario, J. L., Badía, D., & Carrillo, L. (2008). Adición conjugada estereocontrolada. Desde el uso de auxiliares quirales a la organocatálisis asimétrica. <i>Anales de Química</i>, 104(3), 189–196.</p> <p>Vimal, M., Pathak, U., & Halve, A. K. (2019). Water-mediated phosphorylative cyclodehydrogenation: An efficient preparation of flavones and flavanones. <i>Synthetic Communications</i>, 1–10. https://doi.org/10.1080/00397911.2019.1643484</p> <p>Wachter-Jurcsak, N., & Reddin, K. (2001). Discovery-Oriented Approach To Organic Synthesis: Tandem Aldol Condensation-Michael Addition Reactions. Identifying Diastereotopic Hydrogens in an Achiral Molecule by NMR Spectroscopy. <i>Journal of Chemical Education</i>, 78(9), 1264. https://doi.org/10.1021/ed078p1264</p>
--	---

<p>Wang, S., Xu, L., Lu, Y.-T., Liu, Y.-F., Han, B., Liu, T., Tang, J., Li, J., Wu, J., Li, J.-Y., Yu, L.-F., & Yang, F. (2017a). Discovery of benzofuran-3(2 H)-one derivatives as novel DRAK2 inhibitors that protect islet β-cells from apoptosis. <i>European Journal of Medicinal Chemistry</i>, 130, 195–208. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.02.048</p> <p>Wang, S., Xu, L., Lu, Y.-T., Liu, Y.-F., Han, B., Liu, T., Tang, J., Li, J., Wu, J., Li, J.-Y., Yu, L.-F., & Yang, F. (2017b). Discovery of benzofuran-3(2 H)-one derivatives as novel DRAK2 inhibitors that protect islet β-cells from apoptosis. <i>European Journal of Medicinal Chemistry</i>, 130, 195–208. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.02.048</p> <p>Wang, Y.-Z., Liu, Q., Cheng, L., Yu, S.-C., Liu, L., & Li, C.-J. (2021). Addition reactions of organic carbanion equivalents via hydrazones in water. <i>Tetrahedron</i>, 80, 131889. https://doi.org/10.1016/j.tet.2020.131889</p> <p>Weng, Y., Chen, Q., & Su, W. (2014a). Copper-Catalyzed Intramolecular Tandem Reaction of (2-Halogenphenyl)(3-phenyloxiran-2-yl)methanones: Synthesis of (Z)-Aurones. <i>The Journal of Organic Chemistry</i>, 79(9), 4218–4224. https://doi.org/10.1021/jo500483u</p> <p>Weng, Y., Chen, Q., & Su, W. (2014b). Copper-Catalyzed Intramolecular Tandem Reaction of (2-Halogenphenyl)(3-phenyloxiran-2-yl)methanones: Synthesis of (Z)-Aurones. <i>The Journal of Organic</i></p>

	<p><i>Chemistry</i>, 79(9), 4218–4224. https://doi.org/10.1021/jo500483u</p> <p>Worrall, D. E. (1918). ON THE ADDITION OF SODIUM ACETOACETIC ESTER TO THE AROMATIC MUSTARD OILS. <i>Journal of the American Chemical Society</i>, 40(2), 415–423. https://doi.org/10.1021/ja02235a015</p> <p>Yadav, G. D., & Wagh, D. P. (2020). Claisen-Schmidt Condensation using Green Catalytic Processes: A Critical Review. <i>ChemistrySelect</i>, 5(29), 9059–9085. https://doi.org/10.1002/slct.202001737</p> <p>Yamabe, S., & Tsuchida, N. (2004). A computational study of the role of hydrogen bonds in S N 1 and E1 reactions. <i>Journal of Computational Chemistry</i>, 25(4), 598–608. https://doi.org/10.1002/jcc.10412</p> <p>Yang, J., Lai, J., Kong, W., & Li, S. (2022). Asymmetric Synthesis of Sakuranetin-Relevant Flavanones for the Identification of New Chiral Antifungal Leads. <i>Journal of Agricultural and Food Chemistry</i>, 70(11), 3409–3419. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c07557</p> <p>Yoo, H.-S., Son, S. H., Cho, Y. Y., Lee, S. J., Jang, H. J., Kim, Y. M., Kim, D. H., Kim, N. Y., Park, B. Y., Lee, Y. S., & Kim, N.-J. (2019). Synthesis of Flavanones via Palladium(II)-Catalyzed One-Pot β-Arylation of Chromanones with Arylboronic Acids. <i>The Journal of Organic Chemistry</i>, 84(16), 10012–10023. https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b01162</p>
--	---

- Zhao, F., Zhao, Q.-J., Zhao, J.-X., Zhang, D.-Z., Wu, Q.-Y., & Jin, Y.-S. (2013). Synthesis and cdc25B inhibitory activity evaluation of chalcones. *Chemistry of Natural Compounds*, 49(2), 206–214. <https://doi.org/10.1007/s10600-013-0563-7>
- Zheng, X., Jiang, H., Xie, J., Yin, Z., & Zhang, H. (2013). Highly Efficient and Green Synthesis of Flavanones and Tetrahydroquinolones. *Synthetic Communications*, 43(7), 1023–1029. <https://doi.org/10.1080/00397911.2011.621096>
- Zhou, S., Zhou, Y., Xing, Y., Wang, N., & Cao, L. (2011). Exploration on asymmetric synthesis of flavanone catalyzed by (S)-pyrrolidinyll tetrazole. *Chirality*, 23(7), 504–506. <https://doi.org/10.1002/chir.20951>
- Zuo, Y.-J., & Qu, J. (2014). How Does Aqueous Solubility of Organic Reactant Affect a Water-Promoted Reaction? *The Journal of Organic Chemistry*, 79(15), 6832–6839. <https://doi.org/10.1021/jo500733v>.

Crossing borders: On-Water Synthesis of Flavanones

Quirino Torres-Sauret,^[a] Miguel A. Vilchis-Reyes,^[a] Roberto Martínez,^[b] Nancy Romero-Ceronio,^[a] Erika Alarcon-Matus,^[a] Oswaldo Hernández-Abreu,^[a] Romario Vázquez Cancino,^[a] and Cuauhtémoc Alvarado Sánchez.*^[a]

In this article, a one-pot methodology for the synthesis of flavanones "on-water" from simple starting materials is reported. The reaction proceeds in basic media (KOH), at room-

temperature and in distilled water, during a period of 48 h with up to 96% yields. In addition, most of obtained flavanones are obtained pure enough after a simple filtration procedure.

Flavonoids are a large and important group of plant secondary metabolites,^[1,2] that have a role as coloring agents in flowers, insect attractors and plant self-protection arsenal against infections and parasites.^[3,4] They are ubiquitously present in the whole plant, e.g. fruits, barks, roots, grains, stems, flowers, peels, etcetera.^[5] Thus, flavonoids are considered part of the normal human diet and are better known for their anti-oxidant properties.^[6,7]

Flavanones belong to the flavonoids family and are mainly found in vegetables, fruits (citrus)^[5,8] and relevant medicinal plants.^[9–11] Structurally, flavanones are the cyclic isomers of 2'-hydroxychalcones, and they possess two phenyl rings and an oxygenated six-membered carbocycle.

Owing to flavanones are found to exhibit a large number of important biological and pharmacological activities,^[12,13] for example: antiviral,^[14] anticancer,^[15–17] antioxidant,^[18–21] anti-inflammatory,^[22,23] anti-HIV,^[15–17] antiallergic,^[24] antibacterial^[25,26] among others, they are considered privileged structures.^[3] Some relevant examples of flavanones with biological activities are shown in Figure 1.^[27–31]

Flavanone structure is an important framework for the development of lead compounds with important biological activities,^[32,33] whereby it has been intensively used for research and development during the last three decades, by synthetic and medicinal chemists.^[34–37] Thus, a large number of methodologies considering the starting material for their obtention have been reported and they can be classified into four categories as follows (Scheme 1): 1) two steps Claisen-cyclization,^[27,28,38–43] 2) cyclization from chalcones,^[3,4,44–48] 3) one

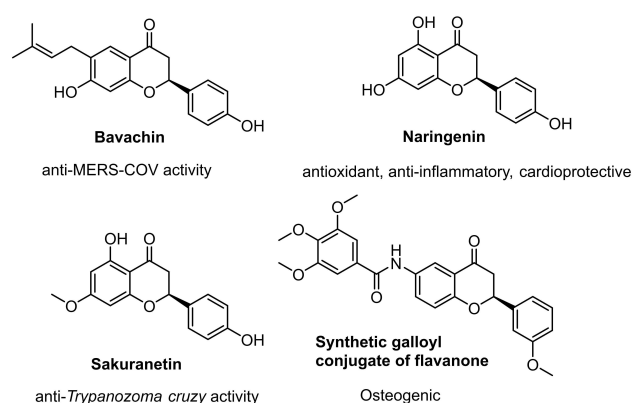
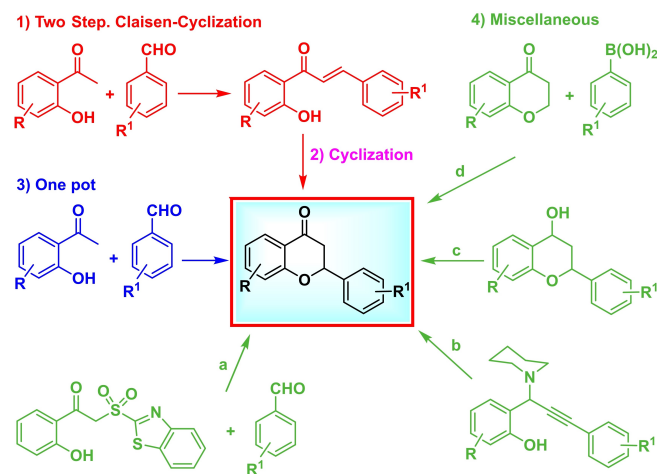


Figure 1. Flavanones with biological activity.



Scheme 1. Strategic methodologies for the synthesis of flavanones. a) DBU, 11–18 h, THF, reflux; b) DBU, 1 h, MeCN, reflux; c) PIFA, Py, 4 h, MeCN, reflux; d) Pd(TFA)₂, ligand, solvent, O₂, then TFA.

pot procedures starting from substituted benzaldehydes and 2-hydroxyacetophenones^[8,49–57] and 4) Miscellaneous (a–d).^[58–60] Among them, cyclization from chalcone (category 2) is the most used methodology. Chalcones are intermediates that can be either isolated or formed in the reaction medium for strategies (1) and (3), also starting material for strategy (2),

[a] Q. Torres-Sauret, Prof. Dr. M. A. Vilchis-Reyes, Prof. Dr. N. Romero-Ceronio, E. Alarcon-Matus, Prof. Dr. O. Hernández-Abreu, R. Vázquez Cancino, Prof. Dr. C. Alvarado Sánchez.
Centro de Investigación en Ciencia y Tecnología Aplicada de Tabasco (CICTAT), División Académica de Ciencias Básicas
Universidad Juárez Autónoma de Tabasco
Carretera Cunduacán-Jalpa Km 1, Col. La Esperanza, 86690. Cunduacán, Tabasco (México)
E-mail: cuauhtemoc.alvarado@ujat.mx

[b] Prof. Dr. R. Martínez
Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México
Circuito exterior s/n, Ciudad Universitaria, Alcaldía Coyoacán, CP 04510, Ciudad de México (México)

Supporting information for this article is available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/slct.202202567>

though they are almost absent in miscellaneous methodologies (4). In addition, it is important to point out that the Claisen-Schmidt condensation is the preferred method for chalcone obtention, by far. Therefore, aromatic aldehydes and 2'-hydroxyacetophenones are the main raw materials for the synthesis of flavanones. Also, asymmetric methodologies for the synthesis of flavanones have been reported.^[61–63]

Green and sustainable chemistry directs the organic synthesis through greener aspects like: the use of non-hazardous solvents (water, alcohols, glycerin, etc.), solvent-free reactions, inexpensive and recyclable catalysts, room temperature reactions, and alternative energy sources.^[64,65] Unfortunately, most methodologies reported for the synthesis of flavanones lack on at least one of these aspects. For example, expensive and non-green solvents, non-recyclable and non-ecological catalysts, harsh reaction conditions, and long reaction times are normally used. To try and solve mentioned issues for the synthesis of flavanones, herein is presented an ecological, economical, one-pot, on-water methodology, which proceeds at room temperature using KOH as catalyst.^[51,55]

Results and Discussion

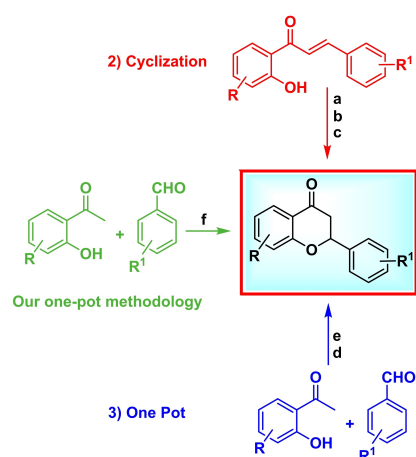
Flavanone synthesis here presented is circumscribed into category 3 of the aforementioned classification (Scheme 1). It is a one-pot methodology, that uses only water as dispersion medium. According to the literature, there are five methodologies for the on-water synthesis of flavanones (Scheme 2). Three of them (a, b, c) study the cyclization of chalcones,^[47,66,67] the two remaining (d, e) are one-pot methodologies.^[51,57] Normally, the cyclization of chalcones (methodologies a and b) uses a mixture of catalyst – additive (KOH plus an organic secondary base) and short reaction times are necessary to obtain the flavanone. Organic base additive helps to activate the carbonyl group. On the other hand, methodology c makes use of CuO nanocomposites as catalyst, and proceeds at reflux

during 30 min. With respect to the one-pot methodologies, the harshest conditions are used in methodology d, since heating at 250 °C under pressure is necessary to get the flavanone **3aa** from benzaldehyde and 2'-hydroxybenzophenone. The benefit of this methodology is the use of water as both catalyst and solvent, unfortunately only one example is shown. Finally, methodology e proceeds at room temperature, in the presence of ZnO nanoparticles (ZnO NPs) and sodium *p*-toluenesulfonate (NaPTS) as hydrotrope. Each one of the described methodologies has drawbacks and advantages, that should be taken on account when choosing one of them for synthesis.

In comparison, our methodology (f) proceeds at room temperature on-water and using 2 equivalents of KOH (a green base) as catalyst. The use of additives, special catalysts, and harsh reaction conditions are avoided. Unfortunately, lack of additives causes an increase in reaction time, but it can be shown that KOH by itself and water promote the reaction. As a result, our methodology becomes greener, more sustainable, and economical. An additional feature of this methodology is that the solid flavanone becomes insoluble and precipitates from the reaction. Thus, a simple filtration and water washing allow to obtain a pure enough product.

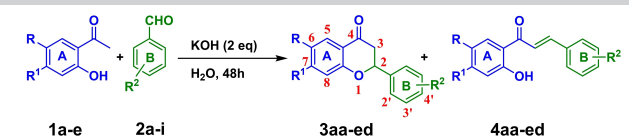
Initially, the correct quantity of KOH to be used for the reaction was tested (Table 1). Thus, when 1 eq. of KOH was used, the reaction time was 4 days (entry 1). The increase at 2 eq of KOH, caused a decrease in the time to 2 days (entry 2), and sadly, the increase in the KOH quantity (3 eq) did not improve the reaction time (2 days, entry 3). Fortunately, under these conditions, flavanone **3aa** was the only product, though for further experiments using different starting materials, results shown that an equilibrium between the chalcone and the flavanone is reached. Taking on account that chalcones are normal reaction intermediates when flavanones are synthesized from aromatic aldehydes and benzophenones, as expected. As it was found during the scope, such equilibrium is affected by the nature and position of substituents on both aromatic rings (A, B), as can be seen in Table 1.

Accordingly, regardless the ring A substitution pattern, when the ring B was unsubstituted, flavanone formation was favored (**3aa**, **3ba**, **3ca** and **3da** entries 2, 12, 20, 28). Similarly, no matter the ring A substitution pattern, deactivating groups 2'-F, 3'-F and 4'-F on ring B shift the equilibrium to the formation of the flavanone (**3ab**, **3ac**, **3ad**, **3bb**, **3bc**, **3cb**, **3cc** and **3ed** entries 4, 5, 6, 13, 14, 21, 22 and 31), in most cases. The exception and surprise were the combinations 6-Cl/4'-F and 6-F/4'-F, which produced only chalcones in excellent yields (**4bd** 96% and **4cd** 95% entries 15 and 23). Both ring effects (A, B) and uncertain results are observed when there are electron releasing groups on ring B. For example: when ring A is unsubstituted and 2'-OMe-, 3'-OMe or 4'-OMe- are on ring B, the yield of flavanone decreases and respective chalcones are detected in low yield (**3ae**:**4ae** 55:21 entry 7, **3af**:**4af** 60:20 entry 8 and **3ag**:**4ag** 68%:ND entry 9). Then, 6-Cl/2'-OMe only produced the chalcone (**4be** 83%, entry 16), while 6-Cl/3'-OMe produced a mixture favoring the chalcone (**3bf**:**4bf** 28:67, entry 17), and happily but unexpectedly, 6-Cl/4'-OMe produced the flavanone **3bg** as unique product in 92%



Scheme 2. Reported methodologies for the on-water synthesis of flavanones. a) proline, KOH, H₂O, rt, 15 min.; b) piperidine, KOH, H₂O, rt, 2–15 min.; c) CuO, graphene oxide nanocomposites, H₂O, reflux, 30 min.; d) subcritical water, 250 °C, 1 h.; e) ZnO NPTs, NaPTS, H₂O, rt, 10 min.; f) KOH, H₂O, rt, 24–48 h.

Table 1. Scope for the on-water synthesis of flavanones



Entry	R	R ¹	R ²	Flavonone Yield [%]	Chalcone Yield [%]
1 ^[a]	1 a H	1 a H	2 a H	3 aa 87	4 aa ND
2	1 a H	1 a H	2 a H	3 aa 89	4 aa ND
3 ^[b]	1 a H	1 a H	2 a H	3 aa 87	4 aa ND
4	1 a H	1 a H	2 b 2'-F	3 ab 79	4 ab 21
5	1 a H	1 a H	2 c 3'-F	3 ac 87	4 ac 13
6	1 a H	1 a H	2 d 4'-F	3 ad 78	4 ad ND
7	1 a H	1 a H	2 e 2'-OMe	3 ae 55	4 ae 21
8	1 a H	1 a H	2 f 3'-OMe	3 af 60	4 af 20
9	1 a H	1 a H	2 g 4'-OMe	3 ag 68	4 ag ND
10	1 a H	1 a H	2 h 3'-NO ₂	3 ah 63	4 ah ND
11	1 a H	1 a H	2 i 4'-NO ₂	3 ai 75	4 ai ND
12	1 b 6-Cl	1 b H	2 a H	3 ba 90	4 ba ND
13	1 b 6-Cl	1 b H	2 b 2'-F	3 bb 85	4 bb ND
14	1 b 6-Cl	1 b H	2 c 3'-F	3 bc 85	4 bc ND
15	1 b 6-Cl	1 b H	2 d 4'-F	3 bd ND	4 bd 96
16	1 b 6-Cl	1 b H	2 e 2'-OMe	3 be ND	4 be 83
17	1 b 6-Cl	1 b H	2 f 3'-OMe	3 bf 28	4 bf 67
18	1 b 6-Cl	1 b H	2 g 4'-OMe	3 bg 92	4 bg ND
19	1 b 6-Cl	1 b H	2 h 3'-NO ₂	3 bh 80	4 bh ND
20	1 c 6-F	1 c H	2 a H	3 ca 72	4 ca ND
21	1 c 6-F	1 c H	2 b 2'-F	3 cb 90	4 cb ND
22	1 c 6-F	1 c H	2 c 3'-F	3 cc 83	4 cc ND
23	1 c 6-F	1 c H	2 d 4'-F	3 cd ND	4 cd 95
24	1 c 6-F	1 c H	2 f 3'-OMe	3 cf 62	4 cf ND
25	1 c 6-F	1 c H	2 g 4'-OMe	3 cg ND	4 cg 85
26	1 c 6-F	1 c H	2 h 3'-NO ₂	3 ch 66	4 ch ND
27	1 c 6-F	1 c H	2 i 4'-NO ₂	3 ci 60	4 ci ND
28	1 d 6-Cl	1 d 7-Me	2 a H	3 da 84	4 da ND
29	1 d 6-Cl	1 d 7-Me	2 f 3'-OMe	3 df 88	4 df ND
30	1 d 6-Cl	1 d 7-Me	2 g 4'-OMe	3 dg ND	4 dg 96
31	1 e 7-F	1 e H	2 d 4'-F	3 ed 96	4 ed ND
32 ^[c]	1 a H	1 a H	2 a H	3 aa 91	4 aa ND
33 ^[d]	H	H	H	3 aj 85	4 aj ND

Reactions were performed at a scale of 0.5 mmol. 2 Equivalents of KOH and 1 mL of distilled water were used. The reaction time was 48 h, the stirring rate was adjusted at 850 rpm, while temperature could be ranged between 20–40 °C. ND Non-detected.

[a] 1 eq of KOH,

[b] 3 eq of KOH,

[c] 10 mmol scale

[d] experiment on-D₂O.

(entry 18). Next, the 6-F-substituted ring A with 3'-OMe produced the flavanone in regular yield (**3cf** 62%, entry 24), and as expected, the chalcone in very good yield (**4cg** 85%, entry 25) with 4'-OMe. A different A ring, 6-Chloro-7-methyl-disubstituted A ring produced the flavanone in very good yield with 3'-OMe (**3df** 88%, entry 29), and the chalcone with 4'-OMe in an excellent yield (**4dg** 96%, entry 30). Finally, the unsubstituted ring A, 6-Cl-substituted ring A and 6-F-substituted ring A produced flavanone as the sole products with electron attracting substituents 3'-NO₂ and 4'-NO₂ on ring B in moderate to good yields (**3ah** 63%, **3ai** 75%, **3bh** 80, **3ch** 66% and **3ci** 60%, entries 10, 11, 19, 26, 27).

Additionally, the reaction with flavanone **3aa** was scaled up to 10 mmol with very good yield (91 %, entry 32) and the 3-deuterated flavanone **3aj** was obtained to support the rationale mechanism proposed (entry 33).

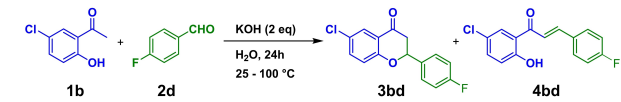
Further experiments to figure out if an increase in temperature could help to cyclize chalcone **4bd** to flavanone **3bd** were performed (Table 2).

Thus, the increase in reaction temperature allowed obtaining the flavanone **3bd**, unfortunately in low yields only (3–8%). Therefore, it is thought that the isomerization of flavanone to chalcone can be explained in terms of the electronic effects of substituents mainly (Figure 2).

Electron withdrawing groups like NO₂ on the 4'-position induce the formation of a positive charge in the aromatic ring B, which makes β-carbon more electrophilic and susceptible to the nucleophilic attack of the hydroxy, favoring the flavanone formation. Otherwise, if an electron releasing group like OH or OMe is on the 4'-position, a negative charge is induced and the electronic density of β-carbon increases, disfavoring the flavanone formation. Besides, since the resonance from the 4'-position to the carbonyl of the α,β-unsaturated system, the chalcone structure becomes more stable.

Finally, an electron deactivating group like Cl or F on the 6 position diminishes the already low nucleophilicity of the hydroxy aromatic group, disfavoring the flavanone formation.

A rationale mechanism is proposed in Figure 3. Chalcones are intermediates for the obtention of flavanones and, in a theory, their synthesis should be problematic when water is present. Indeed, water should be eliminated from the media to avoid the retro-aldol reaction and shift the equilibrium to the

Table 2. Different temperature experiments to try obtaining flavanone **3bd**.


Entry	T [°C]	Flavonone Yield [%]	Chalcone Yield [%]
1	65	3	92
2	85	6	89
3	Reflux	8	87

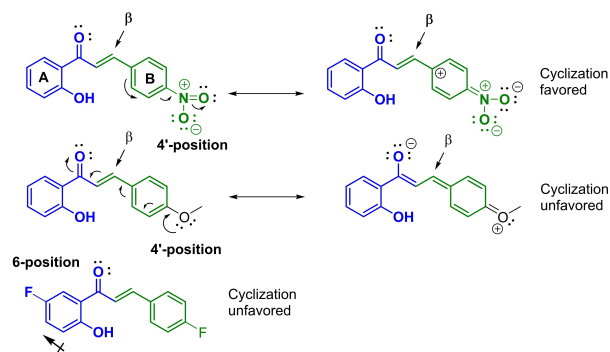


Figure 2. Electronic effects of substituents in the isomerization of chalcones to flavanones.

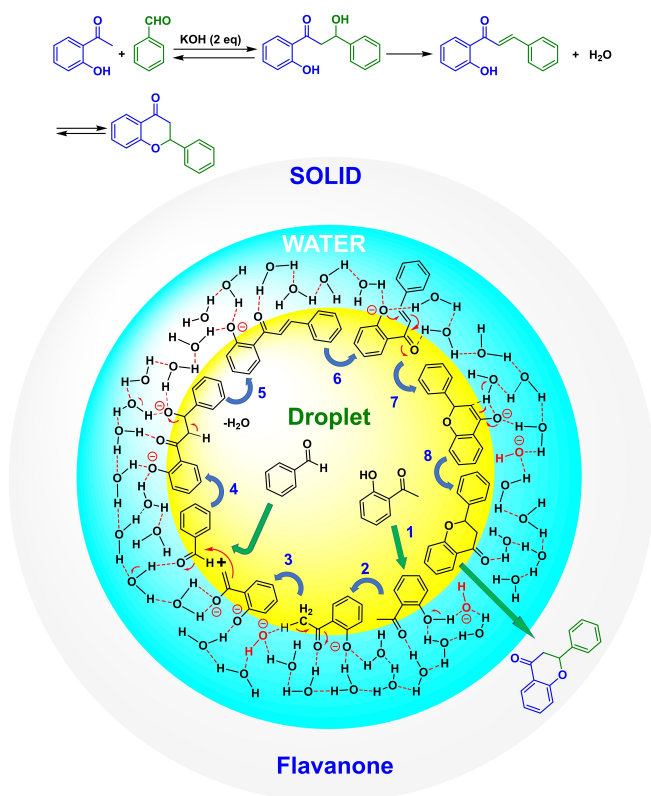


Figure 3. Proposed mechanism for the on-water formation of flavanones from benzaldehyde and 2-hydroxyacetophenone.

chalcone. However, a large quantity of chalcones is produced using only water like dispersion medium, under the conditions here reported. Once chalcones are formed, they are isomerized to the flavanone into the same reaction medium in a one-pot procedure.

For the reaction to occur, a vigorous stirring must be used to favor the formation of small droplets, such stirring must be maintained up to the obtention of the product. Droplets are the necessary hydrophobic environment where the organic reactions are performed,^[68,69] since the reaction elapses in heterogeneous medium. Meanwhile, hydrophobic droplets are surrounded by water which provides support, transfer of protons and assists every step of the transformation. Further evidence about water participation during the mechanism was evaluated by the use of deuterium oxide for synthesis of the deuterated flavanone (entry 33). Thus, the mechanism elapses as follows: during the first step, 2'-hydroxyacetophenone migrates to the interphase, place where the phenolic hydroxyl is deprotonated, which allows it to act like a hydrotrope and confers stability to the hydrophobic droplets. In every step of the mechanism, deprotonation is performed by the dangling hydroxyl groups located in the interphase. The presence of protruding hydroxyl groups is supported by electronic structure calculations performed by Shen.^[70] During the second step, one proton on the α -carbon is abstracted, giving place to the enolate in step 3. The enolate is stabilized by hydrogen and ion–dipole bonds with surrounding water molecules on the

interface. Then, the formed enolate reacts with the aldehyde giving rise to the aldol adduct in step 4. During this step, one hydrogen is transferred from a water molecule to the just formed alkoxide of the aldol. Again, the aldol is highly stabilized by five hydrogen and ion–dipole bonds with surrounding water molecules. Abstraction of another proton in α position leads to the elimination of the hydroxyl from the aldol and to the chalcone formation in step 5. At this point, chalcone is still stabilized by two hydrogen bonds and one ion–dipole bond. Isomerization of the chalcone to the flavanone requires the structure to rotate, this movement allows the conjugated addition of the phenolate to the double bond. Intermediate enolate formed is stabilized by one hydrogen bond and one ion–dipole bond, so it still can be water soluble. Finally, after enolate formation, tautomerization to the flavanone is done, the molecule becomes hydrophobic, because it can accept only one hydrogen bond, and precipitates out, crossing the liquid and aqueous phase, therefore. During the reaction, three phases can be observed, while at the end, only a solid phase and an aqueous phases are observed. As can be seen, during the process the borders between phases are continuously crossed.

Conclusions

The synthesis of flavanones can be performed on-water, at room temperature and using only potassium hydroxide as catalyst, at a slow rate. This methodology represents a green alternative for flavanone synthesis in terms of energy, use of organic solvents, and catalyst, additionally it is low cost and possesses an easy work-up. An equilibrium between chalcone and flavanone isomers is established depending on the nature and position of the substituent groups present on rings A and B. In the absence of substituents on ring A, flavanone formation is preferred, the same effect is observed for unsubstituted ring B. Equilibrium flavanone/chalcone is diverse and uncertain when the electronic effects of both rings are combined. Although it was found that in most cases, deactivating groups and electron withdrawing groups favour the flavanone, and electron releasing groups the chalcone. Finally, since the reaction takes place inside a hydrophobic droplet, the solid product (flavanone) needs to cross two liquid phases (organic and aqueous) to precipitate and being obtained.

Experimental Section

Melting points were determined on a Fisher-Jones apparatus and are uncorrected. ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectra were recorded at 25 °C on a Bruker Ascend™ 600 MHz (¹H-NMR and 150 MHz DEPTQ). Chemical shifts are expressed as δ (ppm) values relative to TMS as internal standard, coupling constants (*J*) values are given in Hertz; spectra were recorded in CDCl₃. Multiplicities are described as *s* (singlet), *d* (doublet), *dd* (doublet double), *dt* (triplet double), *t* (triplet), *q* (quartet), or *m* (multiplet). ¹⁹F-NMR decoupled spectra were recorded at 25 °C on a Bruker Ascend™ 600 MHz (565 MHz). Chemical shifts are expressed as (ppm) values relative to trifluoroacetic acid (TFA) as internal standard, spectra were recorded in CDCl₃. HRMS spectra were obtained on a Jeol Mass Spectrometer

MStation JMS-700 (FAB⁺). All reagents were acquired from Sigma-Aldrich. The chromatography solvents were technical grade and were distilled before being used. Column chromatography was performed using a solvent system of 230–400 mesh silica with hexane: ethyl acetate (95:5).

Synthetic Procedure. The corresponding acetophenone (0.5 mmol), the corresponding benzaldehyde (0.5 mmol), and water (0.5 mL) were introduced into a small vial. The mixture was stirred at 850 rpm, at room temperature (from 25 °C to 40 °C). Then, a solution of KOH (1 mmol, 0.5 mL) was slowly added, and the stirring continued for 2 d. Reaction conversion was followed by TLC and ¹H-NMR. The product was filtered out and washed with water. Although most products were pure enough after filtration, some were purified by column chromatography (hexane: ethyl acetate, 95:5).

Supporting Information Summary

Materials, methods, general procedures, and spectroscopy data for all compound is included in the Supporting Information

Acknowledgements

E. M. thanks CONACYT (México), for scholarship number 447166. R. V. thanks CONACYT (México), for scholarship number 774708. Special thanks to Dr Rosa María Chávez Santos and Dr Rosa María del Carmen García for their valuable help in obtaining the HRMS spectra.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Data Availability Statement

The data that support the findings of this study are available in the supplementary material of this article.

Keywords: flavanones · synthesis of flavanones · on-water reactions

- [1] J. Chong, A. Poutaraud, P. Huguene, *Plant Sci.* **2009**, *177*, 143–155.
- [2] D. S. Seigler, *Plant Secondary Metabolism*, Springer US, **1998**.
- [3] S. H. Son, Y. Y. Cho, H.-S. Yoo, S. J. Lee, Y. M. Kim, H. J. Jang, D. H. Kim, J.-W. Shin, N.-J. Kim, *RSC Adv.* **2021**, *11*, 14000–14006.
- [4] R. B. Kshatriya, G. M. Nazeruddin, *Orient. J. Chem.* **2014**, *30*, 857–862.
- [5] M. K. Khan, Zilli-E-Huma, O. Dangles, *J. Food Compos. Anal.* **2014**, *33*, 85–104.
- [6] J. A. Ross, C. M. Kasum, *Annu. Rev. Nutr.* **2002**, *22*, 19–34.
- [7] M. Nandave, S. K. Ojha, D. S. Arya, *Nat. Prod. Radiance* **2005**, *4*, 11.
- [8] X. Wang, Y. Tseng, J. Chan, S. Cheng, *J. Catal.* **2005**, *233*, 266–275.
- [9] R. J. Nijveldt, E. van Nood, D. E. van Hoorn, P. G. Boelens, K. van Norren, P. A. van Leeuwen, *Am. J. Clin. Nutr.* **2001**, *74*, 418–425.
- [10] C. Kadarian, A. M. Broussalis, J. Miño, P. Lopez, S. Gorzalczy, G. Ferraro, C. Acevedo, *Pharmacol. Res.* **2002**, *45*, 57–61.
- [11] M. M. Abou-Zaid, D. A. Lombardo, G. C. Kite, R. J. Grayer, N. C. Veitch, *Phytochemistry* **2001**, *58*, 167–172.
- [12] X. Zhang, O. Khalidi, S. Y. Kim, R. Wang, V. Schultz, B. F. Cress, R. A. Gross, M. A. G. Koffas, R. J. Linhardt, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 3089–3092.
- [13] C. Pouget, C. Fagnere, J.-P. Basly, G. Habrioux, A.-J. Chulia, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1059–1061.
- [14] A. Paredes, M. Alzuru, J. Mendez, M. Rodríguez-Ortega, *Biol. Pharm. Bull.* **2003**, *26*, 108–109.
- [15] K. W. Choy, D. Murugan, X.-F. Leong, R. Abas, A. Alias, M. R. Mustafa, *Front. Pharmacol.* **2019**, *10*, 1295.
- [16] R. Ginwala, R. Bhavsar, D. I. Chigbu, P. Jain, Z. K. Khan, *Antioxidants* **2019**, *8*, 35.
- [17] F. Ali, Y. H. Siddique, *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* **2019**, *18*, 352–365.
- [18] D. D. Majo, M. Giammanco, M. L. Guardia, E. Tripoli, S. Giammanco, E. Finotti, *Food Res. Int.* **2005**, *38*, 1161–1166.
- [19] G. Cioffi, L. M. Escobar, A. Braca, N. De Tommasi, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1061–1064.
- [20] H. J. Heo, D.-O. Kim, S. C. Shin, M. J. Kim, B. G. Kim, D.-H. Shin, *J. Agric. Food Chem.* **2004**, *52*, 1520–1525.
- [21] M. Sharma, N. Akhtar, K. Sambhav, G. Shete, A. K. Bansal, S. S. Sharma, *Curr. Top. Med. Chem.* **2015**, *15*, 187–195.
- [22] D. Njamen, J. T. Mbafor, Z. T. Fomum, A. Kamanyi, J.-C. Mbanya, M. C. Recio, R. M. Giner, S. Máñez, J. L. Ríos, *Planta Med.* **2004**, *70*, 104–107.
- [23] J. Wu, J. Li, Y. Cai, Y. Pan, F. Ye, Y. Zhang, Y. Zhao, S. Yang, X. Li, G. Liang, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 8110–8123.
- [24] K. Itoh, M. Masuda, S. Naruto, K. Murata, H. Matsuda, *J. Nat. Med.* **2009**, *63*, 443–450.
- [25] J. M. J. Favela-Hernández, A. García, E. Garza-González, V. M. Rivas-Galindo, M. R. Camacho-Corona, *Phytother. Res. PTR* **2012**, *26*, 1957–1960.
- [26] T. P. T. Cushnie, A. J. Lamb, *Int. J. Antimicrob. Agents* **2011**, *38*, 99–107.
- [27] H. Kagawa, T. Takahashi, M. Uno, S. Ohta, Y. Harigaya, *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 953–956.
- [28] J. H. Yoon, J. Lee, J. Y. Lee, Y. S. Shin, D. E. Kim, J. S. Min, C. M. Park, J. H. Song, S. Kim, S. Kwon, M. S. Jang, H. R. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2019**, *40*, 906–909.
- [29] M. Ahmed, M. Adil, I. Haq, M. K. Tipu, M. Qasim, B. Gul, *Nat. Prod. Res.* **2021**, *35*, 2257–2262.
- [30] G. Maciel Diogo, J. S. Andrade, P. A. Sales Junior, S. M. Fonseca Murta, V. M. R. Dos Santos, J. G. Taylor, *Molecules* **2020**, *25*, 397.
- [31] A. Raj Pandey, D. Rai, S. P. Singh, A. K. Tripathi, A. Sardar, A. Ansari, A. Mishra, S. Bhagwati, R. S. Bhatta, M. I. Siddiqi, N. Chattopadhyay, R. Trivedi, K. V. Sashidhara, *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 12487–12505.
- [32] M. Silberberg, A. Gil-Izquierdo, L. Combaret, C. Remesy, A. Scalbert, C. Morand, *Biomed. Pharmacother.* **2006**, *60*, 529–535.
- [33] T. Noshita, K. Miura, K. Ikeda, H. Ouchi, T. Matsumoto, A. Tai, *J. Nat. Med.* **2018**, *72*, 551–556.
- [34] Z. Chen, Y. Yang, W. Su, *J. Chem. Res.* **2010**, *34*, 661–664.
- [35] M.-T. Gutierrez-Lugo, C. A. Bewley, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2606–2612.
- [36] A. S. Negi, J. K. Kumar, S. Luqman, D. Saikia, S. P. S. Khanuja, *Med. Res. Rev.* **2010**, *30*, 603–645.
- [37] M. E. Chiari, D. M. A. Vera, S. M. Palacios, M. C. Carpinella, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 3474–3482.
- [38] L. Feng, M. M. Maddox, Md. Z. Alam, L. S. Tsutsumi, G. Narula, D. F. Bruhn, X. Wu, S. Sandhaus, R. B. Lee, C. J. Simmons, Y.-C. Tse-Dinh, J. G. Hurdle, R. E. Lee, D. Sun, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 8398–8420.
- [39] D. French, P. Schifano, J. Cortés-Concepción, S. Hargrove-Leak, *Catal. Commun.* **2010**, *12*, 92–94.
- [40] J. A. Cortes-Concepcion, F. Patcas, M. D. Amiridis, *Appl. Catal. Gen.* **2010**, *386*, 1–8.
- [41] İ. Akçok, A. Çağır, *Bioorg. Chem.* **2010**, *38*, 139–143.
- [42] G. P. Rosa, A. M. L. Seca, M. do C. Barreto, A. M. S. Silva, D. C. G. A. Pinto, *Appl. Sci.* **2019**, *9*, 2846.
- [43] M. Khosravani Farahani, R. Fareghi-Alamdari, A. R. Kiasat, *Polycyclic Aromat. Compd.* **2018**, *38*, 464–478.
- [44] M. Gutam, S. Mokenapelli, J. R. Yerrabelli, S. Banerjee, P. Roy, P. R. Chitneni, *Synth. Commun.* **2020**, *50*, 1883–1891.
- [45] D. H. A. Rocha, P. A. A. M. Vaz, D. C. G. A. Pinto, A. M. S. Silva, *Methods Protoc.* **2019**, *2*, 70.
- [46] R. Sakirolla, Y. K. Lee, V. Macharla, *Mapana – J. Sci.* **2019**, *18*, 21–28.
- [47] A. Gupta, R. Jamatia, R. A. Patil, Y.-R. Ma, A. K. Pal, *ACS Omega* **2018**, *3*, 7288–7299.
- [48] M. Moñka, A. Kubicki, P. Bojarski, I. E. Serdiuk, *J. Mol. Liq.* **2020**, *313*, 113526.

- [49] S. Chandrasekhar, K. Vijeender, K. V. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6991–6993.
- [50] X. Wang, S. Cheng, *Catal. Commun.* **2006**, *7*, 689–695.
- [51] Ȳ. Z. Şirin, O. Demirkol, D. Akbaşlar, E. S. Giray, *J. Supercrit. Fluids* **2013**, *81*, 217–220.
- [52] B. M. Choudary, K. V. S. Ranganath, J. Yadav, M. Lakshmi Kantam, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1369–1371.
- [53] Z. Liu, J. A. Cortés-Concepción, M. Mustian, M. D. Amiridis, *Appl. Catal. Gen.* **2006**, *302*, 232–236.
- [54] R. Mondal, A. D. Gupta, A. K. Mallik, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5020–5024.
- [55] D. D. Kondhare, G. Gyananath, Y. Tamboli, S. S. Kumbhar, P. B. Choudhari, M. S. Bhatia, P. K. Zubaidha, *Med. Chem. Res.* **2017**, *26*, 987–998.
- [56] A. ZareiAhmady, M. Keshavarz, M. Kardani, N. Mohtasham, *Orient. J. Chem.* **2015**, *31*, 1841–1846.
- [57] B. Shinde, S. B. Kamble, D. M. Pore, P. Gosavi, A. Gaikwad, H. S. Jadhav, B. K. Karale, A. S. Burungale, *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 13197–13206.
- [58] A. Kumar, S. Sharma, V. D. Tripathi, S. Srivastava, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9445–9449.
- [59] X. He, M. Xie, R. Li, P. Y. Choy, Q. Tang, Y. Shang, F. Y. Kwong, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 4306–4310.
- [60] H.-S. Yoo, S. H. Son, Y. Y. Cho, S. J. Lee, H. J. Jang, Y. M. Kim, D. H. Kim, N. Y. Kim, B. Y. Park, Y. S. Lee, N.-J. Kim, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 10012–10023.
- [61] M.-Y. Chang, Y.-L. Tsai, Y.-L. Chang, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 1033–1043.
- [62] Q. Yang, R. Guo, J. Wang, *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 1742–1765.
- [63] W. Shimizu, N. Uemura, Y. Yoshida, T. Mino, Y. Kasashima, M. Sakamoto, *Cryst. Growth Des.* **2020**, *20*, 5676–5681.
- [64] M. Shaikh, R. Yadav, P. K. Tyagi, L. Mishra, K. V. S. Ranganath, *ChemNanoMat* **2018**, *4*, 542–545.
- [65] S. N. Jadhav, C. V. Rode, *Green Chem.* **2017**, *19*, 5958–5970.
- [66] H. Jiang, X. Zheng, Z. Yin, J. Xie, *J. Chem. Res.* **2011**, *35*, 220–221.
- [67] X. Zheng, H. Jiang, J. Xie, Z. Yin, H. Zhang, *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 1023–1029.
- [68] E. Alarcón-Matus, C. Alvarado, N. Romero-Ceronio, E. M. Ramos-Rivera, C. E. Lobato-García, *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9*, 1667–1687.
- [69] T. Kitano, S. Kobayashi, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 9408–9429.
- [70] Y. R. Shen, V. Ostroverkhov, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1140–1154.

Submitted: July 5, 2022

Accepted: November 7, 2022

RESEARCH ARTICLE

Herein, a one-pot, on-water methodology for the synthesis of flavanones is presented. Methodology proceeds at room temperature in the presence of KOH (a green base), and the work-up is easy, additionally. Flavanones are obtained up to 96% yield.



*Q. Torres-Sauret, Prof. Dr. M. A. Vilchis-Reyes, Prof. Dr. R. Martínez, Prof. Dr. N. Romero-Ceronio, E. Alarcon-Matus, Prof. Dr. O. Hernández-Abreu, R. Vázquez Cancino, Prof. Dr. C. Alvarado Sánchez.**

1 – 7

Crossing borders: On-Water Synthesis of Flavanones



Author Contributions

Quirino Torres Sauret: Data curation:Equal; Formal analysis:Equal; Methodology:Equal; Writing – original draft:Equal

MIGUEL ANGEL VILCHIS REYES: Project administration:Lead; Resources:Lead; Supervision:Lead; Writing – review & editing:Lead

Nancy Romero Ceronio: Conceptualization:Lead; Funding acquisition:Lead; Project administration:Lead; Supervision:Lead

Erika Alarcon-Matus: Investigation:Equal; Methodology:Equal; Supervision:Equal; Writing – original draft:Equal

Oswaldo Ignacio Hernández-Abreu: Project administration:Equal; Supervision:Equal; Writing – original draft:Equal

Romario Vázquez Cancino: Investigation:Equal; Methodology:Equal; Writing – original draft:Equal

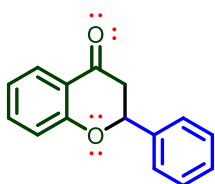
Cuauhtémoc Alvarado Sánchez: Conceptualization:Lead; Investigation:Lead; Methodology:Lead; Project administration:Lead; Resources:Lead; Supervision:Lead; Writing – original draft:Lead; Writing – review & editing:Lead

DATOS ESPECTROSCÓPICOS.

En este apartado se muestra los análisis espectroscópicos de todos los compuestos obtenidos en este trabajo.

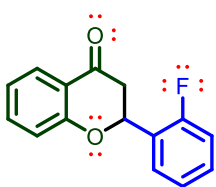
El seguimiento de las reacciones se realizó por cromatografía en capa fina (CCF) sobre cromatofolios Merck de gel de sílice 60 (254 nm y espesor de 0.2 mm) y para la cromatografía en columna se empleó gel de sílice 60 de alto grado de pureza (malla 70-230). Se usó permanganato de potasio (KMO_4) como agente revelador. Los compuestos fueron secados en una estufa marca RIOSSA. Los puntos de fusión fueron determinados mediante un equipo Fisher-Jhons (Scorpion Scientific) y no están corregidos. Los espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C , RMN ^{19}F con desacoplamiento de protón, COSY, HSQC y HMBC se registraron a 25 °C en un espectrómetro Bruker Ascend™ 600 a 600 MHz para RMN ^1H , a 150 MHz para carbono-13 y a 565 MHz para flúor-19. Los desplazamientos químicos (δ) están expresados en partes por millón (ppm) en relación con el tetrametilsilano (TMS) utilizando como estándar interno (0.00 ppm) o ácido trifluoroacético (-75.76 ppm), los valores de constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hertz. Las multiplicidades de las señales se describen como s (singulete), d (doblete), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes), t (triplete), q (cuarteto) ó m (multiplete).

Los disolventes de grado técnico fueron purificados y destilados antes de su uso mediante procesos establecidos en el laboratorio de Química Orgánica. Los datos HRMS se obtuvieron en un espectrómetro de masa Jeol MStation JMS-700 (FAB+).

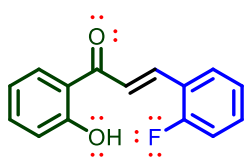


2-fenilcroman-4-ona (1). Se obtuvo como producto puro después de la filtración observándose como un sólido blanco. (89%), p.f. 70-72 °C. **RMN ^1H** (CDCl_3 , 600 MHz): δ 7.93 (dd, 1H, $J = 8.1$, 1.8 Hz), 7.53 – 7.50 (m, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 2H), 7.43 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 7.08 – 7.03 (m, 2H), 5.48 (dd, 1H, $J = 13.4$, 2.9 Hz), 3.09 (dd, 1H, $J = 16.8$, 13.3 Hz), 2.90 (dd, 1H, $J = 16.8$, 2.9 Hz). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 151

MHz): δ 192.3, 161.9, 139.1, 136.5, 129.2, 129.1, 127.4, 126.5, 122.0, 121.3, 118.5, 80.0, 45.0.

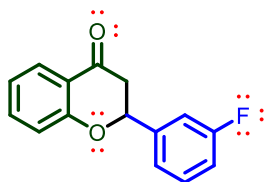


2-(2-fluorofenil)-croman-4-ona (52). Se obtuvo después de purificar por columna cromatografía (5% acetato de etilo en hexano) como un aceite amarillo (79%). **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz): δ 7.94 (dd, 1H, $J = 7.8, 1.8$ Hz), 7.63 (td, 1H, $J = 7.6, 1.8$ Hz), 7.51 (ddd, 1H, $J = 8.3, 7.2, 1.8$ Hz), 7.36 (dddd, 1H, $J = 8.2, 7.6, 5.3, 1.8$ Hz), 7.23 (td, 1H, $J = 7.5, 1.2$ Hz), 7.10 (ddd, 1H, $J = 10.5, 8.2, 1.2$ Hz), 7.08 – 7.04 (m, 2H), 5.78 (dd, 1H, $J = 13.4, 3.0$ Hz), 3.05 (dd, 1H, $J = 16.9, 13.4$ Hz), 2.93 (dd, 1H, $J = 16.9, 2.9$ Hz). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 151 MHz) δ 191.5, 161.5, 159.7 (d, $J_{C-F} = 247.8$ Hz), 136.2, 130.3 (d, $J = 8.4$ Hz), 127.5 (d, $J = 3.7$ Hz), 127.2, 126.2 (d, $J = 12.8$ Hz), 124.6 (d, $J = 3.7$ Hz), 121.8, 121.0, 118.1, 115.8, 115.8 (d, $J = 21.1$ Hz), 73.9 (d, $J = 3.2$ Hz), 43.7 (d, $J = 1.5$ Hz). **RMN ¹⁹F** (CDCl₃, 565 MHz): δ -112.81.



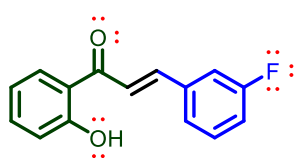
(E)-3-(2-fluorofenil)-1-(2-hidroxifenil)-prop-2-en-1-ona (111).

Se obtuvo después de purificar por columna cromatografía (5% acetato de etilo en hexano) como un sólido amarillo (21%), p.f. 74-76 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz): δ 12.76 (s, 1H), 8.00 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz), 7.91 (dd, 1H, $J = 8.1, 1.6$ Hz), 7.79 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 7.65 (td, 1H, $J = 7.6, 1.8$ Hz), 7.51 (ddd, 1H, $J = 8.5, 7.1, 1.6$ Hz), 7.45 – 7.36 (m, 1H), 7.22 (td, 1H, $J = 7.5, 1.2$ Hz), 7.16 (ddd, 1H, $J = 11.0, 8.3, 1.2$ Hz), 7.04 (dd, 1H, $J = 8.3, 1.2$ Hz), 6.95 (ddd, 1H, $J = 8.2, 7.2, 1.2$ Hz). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 151 MHz): δ 193.8, 163.6, 161.9 (d, $J_{C-F} = 254.9$ Hz), 138.3 (d, $J = 1.9$ Hz), 136.5, 132.2 (d, $J = 9.0$ Hz), 130.2 (d, $J = 2.9$ Hz), 129.8, 124.6 (d, $J = 3.4$ Hz), 122.9 (d, $J = 7.9$ Hz), 122.8 (d, $J = 11.2$ Hz), 120.0, 118.9, 118.7, 116.4 (d, $J = 21.8$ Hz). **RMN ¹⁹F** (565 MHz, CDCl₃) δ -118.25.



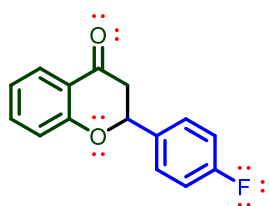
2-(3-fluorofenil)-croman-4-ona (53). Se obtuvo después de purificar por columna cromatografía (5% acetato de etilo en hexano) como un aceite amarillo (87%). **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz): δ 7.92 (dd, 1H, $J = 8.0, 1.8$ Hz), 7.51 (ddd, 1H, $J = 8.3, 7.2, 1.8$ Hz), 7.39 (td, 1H, $J = 8.1, 5.9$ Hz), 7.23 (td, 2H, $J = 8.7, 1.8$ Hz), 7.08 – 7.07 (m, 1H), 7.06 (ddd, 2H, $J = 7.2, 3.5, 1.8$ Hz), 5.47 (dd, 1H, $J = 13.1, 3.0$ Hz), 3.02

(dd, 1H, $J = 16.8, 13.1$ Hz), 2.90 (dd, 1H, $J = 16.8, 3.0$ Hz). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 151 MHz): δ 191.4, 163.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 246.8$ Hz), 161.3, 141.4 (d, $J = 7.2$ Hz), 136.3, 130.5 (d, $J = 8.3$ Hz), 127.1, 121.9, 121.6 (d, $J = 2.9$ Hz), 121.0, 118.1, 115.6 (d, $J = 21.3$ Hz), 113.2 (d, $J = 22.6$ Hz), 78.8 (d, $J = 2.0$ Hz), 44.6. **RMN ^{19}F** (565 MHz, CDCl_3) δ -112.24.



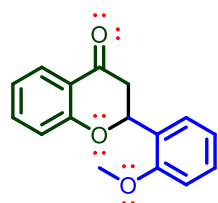
(E)-3-(3-fluorofenil)1-(2-hidroxifenil)-prop-2-en-1-ona

(112). Se obtuvo después de purificar por columna cromatografía (5% acetato de etilo en hexano) como un sólido amarillo (13%), p.f. 96-98 °C. **RMN ^1H** (CDCl_3 , 600 MHz): δ 12.71 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H, $J = 8.1, 1.6$ Hz), 7.87 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz), 7.65 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz), 7.52 (ddd, 1H, $J = 8.6, 7.1, 1.7$ Hz), 7.43 (dt, 2H, $J = 7.8, 6.4$ Hz), 7.37 (dt, 1H, $J = 9.7, 1.9$ Hz), 7.19 – 7.10 (m, 1H), 7.04 (dd, 1H, $J = 8.4, 1.2$ Hz), 6.96 (ddd, 1H, $J = 8.2, 7.1, 1.2$ Hz). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 151 MHz): δ 193.5, 163.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 245$. Hz), 163.7, 143.9 (d, $J = 2.9$ Hz), 136.9 (d, $J = 7.7$ Hz), 136.7, 130.6 (d, $J = 8.2$ Hz), 129.7, 124.8 (d, $J = 2.9$ Hz), 121.4, 119.9, 119.0, 118.7, 117.8 (d, $J = 21.2$ Hz), 114.6 (d, $J = 21.8$ Hz). **RMN- ^{19}F** (565 MHz, CDCl_3) δ -111.74.



2-(4-fluorofenil)-croman-4-ona (54). Se obtuvo como

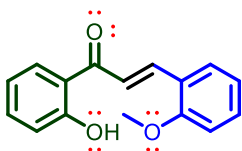
producto puro después de la filtración observándose como un sólido blanco (78%), p.f. 66-68 °C. **RMN ^1H** (CDCl_3 , 600 MHz): δ 7.93 (dd, 1H, $J = 7.8, 1.8$ Hz), 7.51 (ddd, 1H, $J = 8.8, 7.3, 1.8$ Hz), 7.46 (ddd, 2H, $J = 8.6, 5.3, 2.2$ Hz), 7.12 (t, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.05 (td, 2H, $J = 5.3, 2.6$ Hz), 5.47 (dd, 1H, $J = 13.3, 2.9$ Hz), 3.06 (dd, 1H, $J = 16.8, 13.3$ Hz), 2.88 (dd, 1H, $J = 16.8, 2.9$ Hz). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 151 MHz): δ 191.6, 162.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 249.2$ Hz), 161.4, 136.2, 134.6 (d, $J = 3.3$ Hz), 128.0 (d, $J = 8.3$ Hz), 127.1, 121.8, 120.9, 118.1, 115.8 (d, $J = 21.7$ Hz), 78.9, 44.7. **RMN ^{19}F** (565 MHz, CDCl_3) δ -112.81.



2-(2-metoxifenil)-croman-4-ona (5). Se obtuvo después de

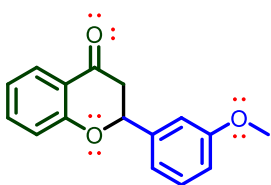
purificar por columna cromatografía (5% acetato de etilo en hexano) como un aceite amarillo (55%). **RMN ^1H** (CDCl_3 , 600 MHz) δ 7.9 (dd, 1H, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.6 (ddd, 1H, $J = 7.8, 6.1, 1.6$ Hz), 7.5 (ddd, 1H, $J = 8.7, 7.1, 1.8$ Hz), 7.3 (ddd, 1H, $J = 8.2, 7.4, 1.7$ Hz), 7.1 (ddd, 2H,

$J = 8.1, 6.7, 1.0$ Hz), 7.0 (dd, 1H, $J = 7.0, 1.0$ Hz), 6.9 (dd, 1H, $J = 8.3, 1.1$ Hz), 5.9 (dd, 1H, $J = 12.9, 3.3$ Hz), 3.8 (s, 3H), 3.0 (dd, 1H, $J = 16.9, 3.3$ Hz), 2.9 (dd, 1H, $J = 16.9, 12.9$ Hz). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 151 MHz): δ 192.7, 162.1, 155.8, 136.0, 129.4, 127.5, 127.1, 126.4, 121.4, 121.0, 120.9, 118.1, 110.5, 74.7, 55.4, 43.7.



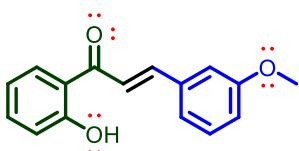
(E)-1-(2-hidroxifenil)-3-(2-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (113).

Se obtuvo después de purificar por columna cromatografía (5% acetato de etilo en hexano) como un sólido amarillo (21%). p.f. 98-100 °C. **RMN ^1H** (CDCl_3 , 600 MHz): δ 12.94 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 7.93 (dd, 1H, $J = 8.1, 1.6$ Hz), 7.79 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 7.65 (dd, 1H, $J = 7.7, 1.7$ Hz), 7.49 (ddd, 1H, $J = 8.6, 7.1, 1.6$ Hz), 7.41 (ddd, 1H, $J = 8.5, 7.4, 1.7$ Hz), 7.03 (dt, 1H, $J = 38.0, 1.8$ Hz), 7.01 (dd, 1H, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 6.97 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 6.94 (td, 1H, $J = 8.2, 1.1$ Hz), 3.95 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 151 MHz): δ 194.3, 163.6, 159.1, 141.2, 136.2, 132.2, 129.7, 129.7, 123.7, 120.8, 120.2, 118.8, 118.6, 111.3, 55.6.



2-(3-metoxifenil)-croman-4-ona (6).

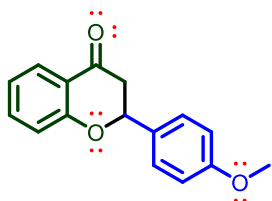
Se obtuvo después de purificar por columna cromatografía (5% acetato de etilo en hexano) como un sólido amarillo (60%), p. f. 78-80 °C. **RMN ^1H** (CDCl_3 , 600 MHz): δ 7.92 (ddd, 1H, $J = 7.7, 1.8, 0.7$ Hz), 7.50 (ddd, 1H, $J = 8.4, 7.2, 1.8$ Hz), 7.34 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.06 (dd, 1H, $J = 1.1, 0.5$ Hz), 7.05 (q, 1H, $J = 0.7$ Hz), 7.04 – 7.03 (m, 1H), 6.91 (ddd, 1H, $J = 8.3, 2.5, 1.0$ Hz), 5.44 (dd, 1H, $J = 13.4, 2.9$ Hz), 3.83 (s, 3H), 3.06 (dd, 1H, $J = 16.9, 13.4$ Hz), 2.88 (dd, 1H, $J = 16.9, 2.9$ Hz). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 151 MHz): δ 191.9, 161.5, 160.0, 140.3, 136.2, 130.0, 127.1, 121.7, 121.0, 118.3, 118.2, 114.1, 111.9, 79.5, 55.2, 44.7.



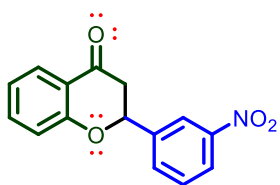
(E)-1-(2-hidroxifenil)-3-(3-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona

(114). Se obtuvo después de purificar por columna cromatografía (5% acetato de etilo en hexano) como un sólido amarillo (20%), p.f. 68-70 °C. **RMN ^1H** (CDCl_3 , 600 MHz): δ 12.80 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H, $J = 8.1, 1.6$ Hz), 7.88 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz), 7.63 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz), 7.50 (ddd, 1H, $J = 8.5, 7.1, 1.6$ Hz), 7.35 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.27 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.17 (t, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.03 (dd, 1H, $J = 8.4, 1.2$ Hz), 6.99 (dt, 1H, $J = 8.2, 1.6$ Hz), 6.95

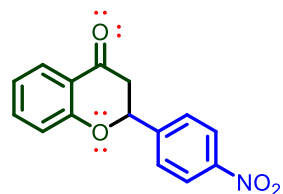
(ddd, 1H, $J = 8.1, 7.1, 1.2$ Hz), 3.87 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 151 MHz): δ 193.7, 163.6, 160.0, 145.4, 136.4, 136.0, 130.1, 129.7, 121.3, 120.4, 120.0, 118.9, 118.7, 116.6, 113.7, 55.4.



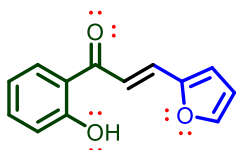
2-(4-metoxifenil)-croman-4-ona (7). Se obtuvo como producto puro después de la filtración observándose como un sólido amarillo (68%), p.f. 72-74 °C. **RMN ^1H** (CDCl_3 , 600 MHz): δ 7.93 (dd, 1H, $J = 7.8, 1.8$ Hz), 7.49 (ddd, 1H, $J = 8.2, 7.2, 1.8$ Hz), 7.41 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.05 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.03 (dd, 1H, $J = 8.2, 1.6$ Hz), 6.96 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.43 (dd, 1H, $J = 13.3, 2.8$ Hz), 3.83 (s, 3H), 3.10 (dd, 1H, $J = 16.8, 13.3$ Hz), 2.86 (dd, 1H, $J = 16.8, 2.8$ Hz). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 151 MHz): δ 192.3, 161.8, 160.2, 136.3, 131.0, 127.9, 127.2, 121.7, 121.1, 118.3, 114.4, 79.5, 55.5, 44.6.



2-(3-nitrofenil)-croman-4-ona (55). Se obtuvo después de purificar por columna cromatografía (5% acetato de etilo en hexano) como un sólido blanco (63%), p.f. 142-144 °C. **RMN ^1H** (CDCl_3 , 600 MHz): δ 8.4 (t, 1H, $J = 2.1$ Hz), 8.3 (dd, 1H, $J = 8.2, 2.1$ Hz), 7.9 (dd, 1H, $J = 8.1, 1.7$ Hz), 7.8 (ddd, 1H, $J = 7.6, 1.7, 0.9$ Hz), 7.6 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.6 (dt, 1H, $J = 6.2, 1.7$ Hz), 7.1 (ddt, 2H, $J = 8.0, 7.0, 0.9$ Hz), 5.6 (dd, 1H, $J = 13.2, 3.1$ Hz), 3.1 (dd, 1H, $J = 16.7, 13.2$ Hz), 3.0 (dd, 1H, $J = 16.8, 3.2$ Hz). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 151 MHz): δ 190.8, 161.0, 148.6, 141.0, 136.5, 131.9, 130.0, 127.2, 123.6, 122.2, 121.2, 120.9, 118.1, 78.2, 44.6.

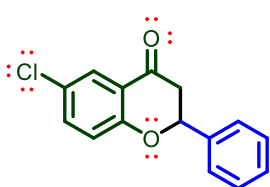


2-(4-nitrofenil)-croman-4-ona (56). Se obtuvo después de purificar por columna cromatografía (5% acetato de etilo en hexano) como un sólido amarillo (75%), p.f. 166-168 °C. **RMN ^1H** (CDCl_3 , 600 MHz) δ 8.30 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.95 (ddd, 1H, $J = 7.8, 1.8, 0.6$ Hz), 7.68 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.55 (ddd, 1H, $J = 8.1, 7.3, 1.8$ Hz), 7.25 – 7.00 (m, 2H), 5.61 (dd, 1H, $J = 12.7, 3.4$ Hz), 3.03 (dd, 1H, $J = 16.8, 12.7$ Hz), 2.96 (dd, 1H, $J = 16.8, 3.4$ Hz). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 151 MHz): δ 190.7, 161.1, 148.2, 145.9, 136.6, 127.3, 126.9, 124.3, 122.4, 121.1, 118.2, 78.5, 77.4, 77.2, 76.9, 44.7.



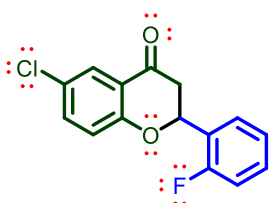
(E)-(2-furanil)-1-(2-hidroxifenil)-prop-2-en-1-ona (115). Se obtuvo como producto puro después de la filtración observándose como un sólido amarillo (70%), p.f. 145-147 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz): δ 12.89 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H, *J* = 8.1, 1.6 Hz), 7.68 (d, 1H, *J* = 15.2 Hz), 7.56 (dd, 2H, *J* = 15.1, 1.6 Hz), 7.49 (ddd, 1H, *J* = 8.6, 7.1, 1.6 Hz), 7.02 (dd, 1H, *J* = 8.4, 1.1 Hz), 6.94 (ddd, 1H, *J* = 8.2, 7.1, 1.2 Hz), 6.77 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz), 6.54 (dd, 1H, *J* = 3.4, 1.8 Hz). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 151 MHz): δ 193.4, 163.6, 151.6, 145.4, 136.3, 131.2, 129.7, 120.1, 118.9, 118.6, 117.7, 117.2, 112.9.



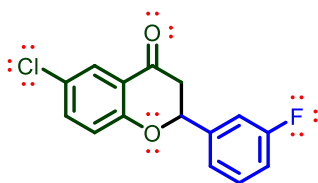
6-cloro-2-fenilcroman-4-ona (58). Se obtuvo como producto puro después de la filtración observándose como un sólido blanco (90%), p.f. 90-92 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz) δ 7.88 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz), 7.48 – 7.46 (m, 2H), 7.46 – 7.43 (m, 2H),

7.44 – 7.42 (m, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 7.01 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 5.47 (dd, 1H, *J* = 13.2, 2.9 Hz), 3.07 (dd, 1H, *J* = 16.9, 13.2 Hz), 2.91 (dd, 1H, *J* = 17.0, 2.9 Hz). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 151 MHz): δ 190.7, 160.0, 138.3, 136.0, 128.9, 128.9, 127.2, 126.4, 126.1, 121.8, 119.9, 79.8, 44.3.

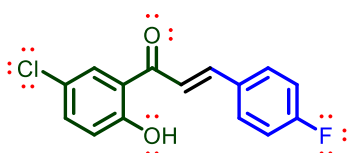


6-cloro-2-(2-fluorofenil)-croman-4-ona (59). Se obtuvo como producto puro después de la filtración observándose como un sólido blanco (85%), p.f. 136-138 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz): δ 7.90 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz), 7.61 (td, 1H, *J* = 7.5, 1.8 Hz),

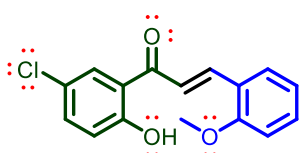
7.45 (dd, 1H, *J* = 8.8, 2.7 Hz), 7.41 – 7.31 (m, 1H), 7.24 (dd, 1H, *J* = 7.6, 1.2 Hz), 7.12 (ddd, 1H, *J* = 10.4, 8.3, 1.2 Hz), 7.02 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 5.77 (dd, 1H, *J* = 13.3, 3.0 Hz), 3.05 (dd, 1H, *J* = 17.0, 13.3 Hz), 2.94 (dd, 1H, *J* = 17.0, 3.0 Hz). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 151 MHz): δ 190.5, 160.1, 159.0 (d, *J*_{C-F} = 248.3 Hz), 136.2, 130.6 (d, *J* = 8.6 Hz), 127.6 (d, *J* = 3.8 Hz), 126.7, 125.9 (d, *J* = 12.9 Hz), 124.8 (d, *J* = 4.1 Hz), 121.9, 120.0, 116.0 (d, *J* = 21.4 Hz), 74.3 (d, *J* = 3.4 Hz), 43.5 (d, *J* = 1.8 Hz); **HRMS** (FAB⁺): *M/Z* [M+H]⁺ calculado para [C₁₅H₁₁ClFO₂]⁺: 277.0421, encontrado: 277.0442. **RMN ¹⁹F** (565 MHz, CDCl₃) δ -118.20.



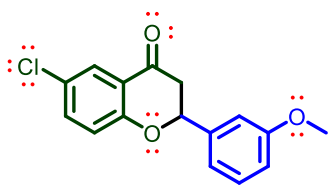
6-cloro-2-(3-fluorofenil)-croman-4-ona (60). Se obtuvo como producto puro después de la filtración observándose como un sólido blanco (85%), p.f. 108-110 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz): δ 7.89 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz), 7.46 (dd, 1H, *J* = 8.8, 2.7 Hz), 7.40 (td, 1H, *J* = 8.4, 5.8 Hz), 7.22 (d, 1H, *J* = 5.8 Hz), 7.21 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz), 7.08 (td, 1H, *J* = 8.4, 2.6 Hz), 7.03 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 5.48 (dd, 1H, *J* = 13.0, 3.1 Hz), 3.03 (dd, 1H, *J* = 16.9, 13.0 Hz), 2.92 (dd, 1H, *J* = 16.9, 3.1 Hz). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 151 MHz): δ 190.7, 163.5 (d, *J*_{C-F} = 247.3 Hz), 160.2, 141.3 (d, *J* = 7.4 Hz), 136.6, 131.1 (d, *J* = 8.4 Hz), 128.0, 127.0, 122.2, 122.1 (d, *J* = 3.5 Hz), 120.3, 116.3 (d, *J* = 21.2 Hz), 113.7 (d, *J* = 22.9 Hz), 79.5 (d, *J* = 2.5 Hz), 44.8; HRMS (FAB⁺): M/Z [M+H]⁺ calculado para [C₁₅H₁₁ClFO₂]⁺: 277.0421, encontrado: 277.0432. **RMN ¹⁹F** (CDCl₃, 565 MHz) δ -111.66.



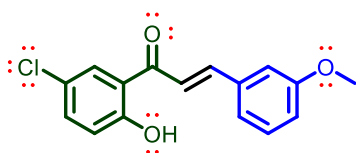
(E)-1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-(4-fluorofenil)-prop-2-en-1-ona (116). Se obtuvo como producto puro después de la filtración observándose como un sólido amarillo (96%), p.f. 158-160 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz): δ 12.65 (s, 1H), 7.90 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz), 7.85 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz), 7.71 – 7.64 (m, 3H), 7.48 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz), 7.44 (dd, 1H, *J* = 8.9, 2.5 Hz), 7.14 (t, 2H, *J* = 8.6 Hz), 6.99 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 151 MHz): δ 193.1, 165.0 (d, *J*_{C-F} = 253.4 Hz), 162.6, 145.7, 136.7, 131.3 (d, *J* = 8.9 Hz), 131.2 (d, *J* = 3.6 Hz), 129.3, 124.1, 121.1, 120.8, 119.7 (d, *J* = 3.1 Hz), 116.9 (d, *J* = 22.1 Hz). **RMN ¹⁹F** (CDCl₃, 565 MHz) δ -107.64.



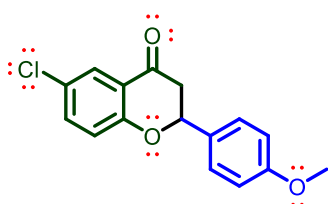
(E)-1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (117). Se obtuvo como producto puro después de la filtración observándose como un sólido amarillo (83%), p.f. 132-134 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz): δ 12.78 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz), 7.79 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz), 7.61 (d, 2H, *J* = 15.5 Hz, 2H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 6.95 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 6.90 (dd, 2H, *J* = 8.6, 6.4 Hz), 3.88 (s, 3H). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 151 MHz): δ 193.4, 162.1, 159.2, 142.2, 135.9, 132.6, 129.8, 128.9, 123.4, 123.4, 120.9, 120.8, 120.2, 120.0, 111.4, 55.7.



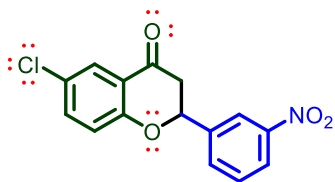
6-cloro-2-(3-metoxifenil)-croman-4-ona (63). Se obtuvo después de purificar por columna cromatografía (5% acetato de etilo en hexano) como un sólido blanco (28%), p.f. 98-100 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz): δ 7.81 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz), 7.38 (dd, 1H, *J* = 8.8, 2.7 Hz), 7.28 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz), 6.97 – 6.96 (m, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.86 (ddd, 1H, *J* = 8.3, 2.5, 1.0 Hz), 5.38 (dd, 1H, *J* = 13.2, 2.9 Hz), 3.77 (s, 3H), 3.00 (dd, 1H, *J* = 17.0, 13.3 Hz), 2.84 (dd, 1H, *J* = 17.0, 2.9 Hz). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 151 MHz): δ 190.8, 160.0, 159.9, 139.8, 136.1, 130.0, 127.2, 126.4, 121.7, 119.9, 118.3, 114.2, 111.9, 79.7, 55.4, 44.3. **HRMS** (FAB⁺): *M/Z* [M+H]⁺ calculado para [C₁₆H₁₄ClO₃]⁺: 289.0644, encontrado: 289.0631.



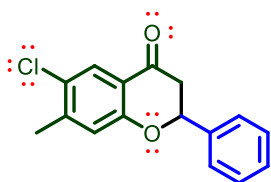
(E)-1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-(3-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (118). Se obtuvo después de purificar por columna cromatografía (5% acetato de etilo en hexano) como un sólido amarillo (67%), p.f. 96-98 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz): δ 12.70 (s, 1H), 7.91 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz), 7.87 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz), 7.55 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz), 7.45 (dd, 1H, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.37 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.29 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.18 (t, 1H, *J* = 2.1 Hz), 7.02 (dd, 1H, *J* = 5.6, 2.1 Hz), 7.00 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz), 3.89 (s, 3H). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 151 MHz): δ 192.8, 162.1, 160.0, 146.5, 136.2, 135.7, 130.1, 128.8, 123.6, 121.5, 120.6, 120.3, 119.7, 117.0, 113.8, 55.5.



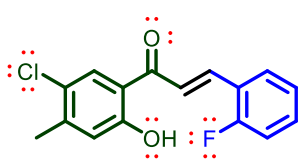
6-cloro-2-(4-metoxifenil)-croman-4-ona (64). Se obtuvo como producto puro después de la filtración observándose como un sólido amarillo claro (92%), p.f. 110-112 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz) δ 7.88 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz), 7.43 (dd, 1H, *J* = 8.8, 2.7 Hz), 7.39 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 6.99 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 6.96 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 5.42 (dd, 1H, *J* = 13.2, 2.9 Hz), 3.83 (s, 3H), 3.09 (dd, 1H, *J* = 16.9, 13.2 Hz), 2.88 (dd, 1H, *J* = 16.9, 2.9 Hz). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 151 MHz) δ 191.5, 160.6, 160.5, 136.5, 130.8, 128.2, 127.6, 126.9, 122.2, 120.4, 114.8, 80.1, 55.9, 44.6.



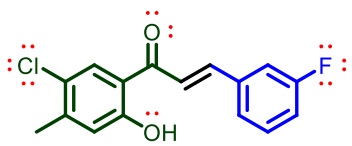
6-cloro-2-(3-nitrofenil)-croman-4-ona (65). Se obtuvo como producto puro después de la filtración observándose como un sólido amarillo claro (83%), p.f. 170-172 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz): δ 8.42 (t, 1H, *J* = 2.1 Hz), 8.26 (dd, 1H, *J* = 8.2, 2.1 Hz), 7.95 (dd, 1H, *J* = 8.1, 1.7 Hz), 7.82 (ddd, 1H, *J* = 7.6, 1.7, 0.9 Hz), 7.64 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.56 (dt, 1H, *J* = 6.2, 1.7 Hz), 7.11 (ddt, 2H, *J* = 8.0, 7.0, 0.9 Hz), 5.61 (dd, 1H, *J* = 13.2, 3.1 Hz), 3.07 (dd, 1H, *J* = 16.7, 13.2 Hz), 2.97 (dd, 1H, *J* = 16.8, 3.2 Hz). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 151 MHz): δ 190.8, 161.0, 148.6, 141.0, 136.5, 131.9, 130.0, 127.2, 123.6, 122.2, 121.2, 120.9, 118.1, 78.2, 44.6. **HRMS** (FAB⁺): *M/Z* [M+H]⁺ calculado para [C₁₅H₁₁ClNO₄]⁺: 304.0389, encontrado: 304.0377.



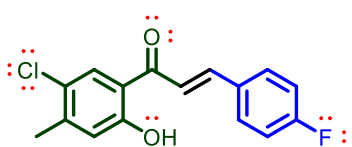
6-cloro-2-fenil-7-metil-croman-4-ona (66). Se obtuvo como producto puro después de la filtración observándose como un sólido blanco (84%), p.f. 104-106 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz): δ 7.87 (s, 1H), 7.47 – 7.45 (m, 2H), 7.44 – 7.41 (m, 2H), 7.40 – 7.37 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.45 (dd, 1H, *J* = 13.1, 3.0 Hz), 3.04 (dd, 1H, *J* = 16.9, 13.1 Hz), 2.88 (dd, 1H, *J* = 16.9, 3.0 Hz), 2.39 (s, 3H). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 151 MHz): δ 190.6, 159.8, 145.3, 138.5, 128.9, 128.9, 127.9, 126.8, 126.1, 120.2, 120.0, 79.8, 44.3, 20.9.



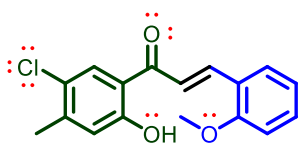
(E)-1-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-3-(2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona (119). Se obtuvo después de purificar por columna cromatografía (5% acetato de etilo en hexano) como un sólido amarillo (80%), p.f. 147-149 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz): δ 12.6 (s, 1H), 8.0 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz), 7.8 (s, 1H), 7.7 (ddt, 2H, *J* = 15.6, 7.6, 1.4 Hz), 7.4 (ddd, 1H, *J* = 8.0, 5.0, 1.8 Hz), 7.2 (td, 1H, *J* = 7.5, 1.1 Hz), 7.2 (ddd, 1H, *J* = 10.9, 8.3, 1.1 Hz), 6.9 (s, 1H), 2.4 (d, 3H, *J* = 0.7 Hz). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 151 MHz): δ 192.5, 162.8 (d, *J*_{C-F} = 255.6 Hz), 162.1, 145.8, 138.7 (d, *J* = 2.2 Hz), 132.5 (d, *J* = 8.9 Hz), 130.1 (d, *J* = 2.8 Hz), 129.3, 124.6 (d, *J* = 3.5 Hz), 124.3, 122.6 (d, *J* = 11.2 Hz), 122.3 (d, *J* = 7.7 Hz), 120.6, 118.9, 116.4 (d, *J* = 22.1 Hz), 20.9. **HRMS** (FAB⁺): *M/Z* [M+H]⁺ calculado para [C₁₆H₁₂ClFO₂]⁺: 290.0431, encontrado: 289.0446.



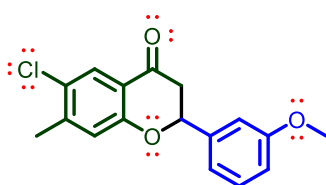
(E)-1-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-3-(3-fluorofenil)-prop-2-en-1-ona (120). Se obtuvo como producto puro después de la filtración observándose como un sólido amarillo (83%), p.f. 182-184 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz): δ 12.5 (d, 1H, *J* = 1.1 Hz), 7.8 (d, 1H, *J* = 15.5 Hz), 7.8 (s, 1H), 7.5 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz), 7.4 (t, 1H, *J* = 1.5 Hz), 7.4 – 7.3 (m, 1H), 7.3 (dt, 1H, *J* = 9.5, 2.0 Hz), 7.1 (tt, 1H, *J* = 7.1, 1.6 Hz), 6.9 (s, 1H), 2.3 (s, 3H). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 151 MHz): δ 192.1, 163.1 (d, *J*_{C-F} = 247.3 Hz), 162.1, 145.9, 144.4 (d, *J* = 2.8 Hz), 136.7 (d, *J* = 7.7 Hz), 130.7 (d, *J* = 8.1 Hz), 129.2, 124.8 (d, *J* = 3.1 Hz), 124.3, 120.9, 120.7, 118.9, 117.9 (d, *J* = 21.5 Hz), 114.8 (d, *J* = 22.0 Hz), 20.9.



(E)-1-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-3-(4-fluorofenil)-prop-2-en-1-ona (121). Se obtuvo como producto puro después de la filtración observándose como un sólido amarillo (94%), p.f. 196-198 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz): δ 12.6 (s, 1H), 7.9 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz), 7.9 (s, 1H), 7.7 (dd, 3H, *J* = 8.5, 5.5 Hz), 7.5 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz), 7.2 (t, 2H, *J* = 8.5 Hz), 6.9 (s, 1H), 2.4 (s, 3H). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 151 MHz): δ 192.7, 164.9 (d, *J*_{C-F} = 253.2 Hz), 162.5, 146.2, 145.1, 131.2 (d, *J* = 8.9 Hz), 129.6, 124.7, 121.1, 119.9 (d, *J* = 2.1 Hz), 119.5, 116.8 (d, *J* = 22.1 Hz), 21.3.

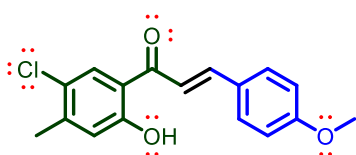


(E)-1-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-3-(2-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (122). Se obtuvo como producto puro después de la filtración observándose como un sólido amarillo (75%), p.f. 182-185 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz): δ 12.8 (s, 1H), 8.2 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz), 7.9 (s, 1H), 7.7 (ddd, 2H, *J* = 15.5, 7.9, 1.6 Hz), 7.4 (ddd, 1H, *J* = 8.7, 7.4, 1.7 Hz), 7.0 (t, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.0 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 6.9 (s, 1H), 3.9 (s, 3H), 2.4 (s, 3H). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 151 MHz): δ 193.0, 162.0, 159.1, 145.3, 141.6, 132.4, 129.6, 129.3, 124.1, 123.5, 120.9, 120.5, 120.2, 119.2, 111.3, 55.7, 20.8.

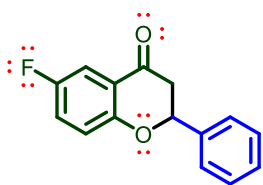


6-cloro-2-(3-metoxifenil)-7-metilcroman-4-ona (71). Se obtuvo como producto puro después de la filtración observándose como un sólido blanco (88%), p.f. 104-108 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz): δ 7.87 (s, 1H), 7.35 (dd,

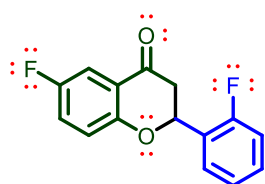
1H, $J = 8.5, 7.4$ Hz), 7.02 (dd, 2H, $J = 7.6, 1.4$ Hz), 6.96 (s, 1H), 6.92 (ddd, 1H, $J = 8.3, 2.4, 1.0$ Hz), 5.43 (dd, 1H, $J = 13.1, 2.9$ Hz), 3.84 (s, 3H), 3.03 (dd, 1H, $J = 16.9, 13.2$ Hz), 2.88 (dd, 1H, $J = 17.0, 3.0$ Hz), 2.39 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 151 MHz) δ 190.7, 160.0, 159.7, 145.3, 140.3, 130.0, 127.9, 126.7, 120.2, 120.0, 118.3, 114.1, 111.9, 79.6, 55.4, 44.4, 20.9.



(E)-1-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (123). Se obtuvo como producto puro después de la filtración observándose como un sólido amarillo (75 %). **RMN ^1H** (CDCl_3 , 600 MHz): δ 12.8 (s, 1H), 7.9 (d, 2H, $J = 15.3$ Hz), 7.8 (s, 1H), 7.6 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.4 (d, 2H, $J = 15.3$ Hz), 7.0 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 6.9 (s, 1H), 3.9 (s, 1H), 2.4 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 151 MHz) δ 192.8, 162.7, 162.5, 146.4, 145.7, 131.2, 129.6, 127.8, 124.6, 121.1, 119.6, 117.7, 115.1, 56.0, 21.3.

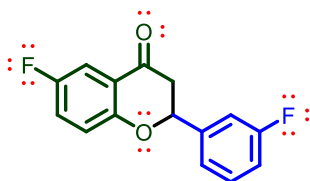


6-fluoro-2-fenilcroman-4-ona (73). Se obtuvo como producto puro después de la filtración observándose como un sólido blanco (80%), p.f. 70-72 °C. **RMN ^1H** (CDCl_3 , 600 MHz): δ 7.6 (dd, 1H, $J = 8.2, 3.2$ Hz), 7.5 (dd, 2H, $J = 7.2, 1.6$ Hz), 7.4 (td, 2H, $J = 7.6, 1.7$ Hz), 7.4 (ttt, 1H, $J = 7.2, 1.7, 1.5$ Hz), 7.2 (ddd, 1H, $J = 4.3, 3.4, 3.3$ Hz), 7.0 (dd, 1H, $J = 9.0, 4.2$ Hz), 5.5 (dd, 1H, $J = 13.4, 2.9$ Hz), 3.1 (dd, 1H, $J = 17.0, 13.4$ Hz), 2.9 (dd, 1H, $J = 17.0, 2.9$ Hz). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 151 MHz): δ 191.2 (d, $J = 1.9$ Hz), 158.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 242.7$ Hz), 157.8 (d, $J = 1.9$ Hz), 138.4, 128.9, 128.9, 126.1, 123.7 (d, $J = 24.7$ Hz), 121.4 (d, $J = 6.6$ Hz), 119.8 (d, $J = 7.3$ Hz), 112.0 (d, $J = 23.3$ Hz), 79.9, 44.4. **RMN ^{19}F** (CDCl_3 , 565 MHz) δ -121.02.



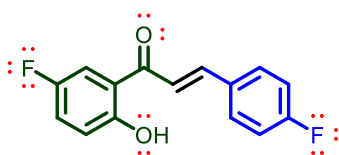
6-fluoro-2-(2-fluorofenil)-croman-4-ona (74) Se obtuvo como producto puro después de la filtración observándose como un sólido blanco (90%), p.f. 86-88 °C. **RMN ^1H** (CDCl_3 , 600 MHz): δ 7.6 (td, 1H, $J = 7.5, 1.8$ Hz), 7.6 (dd, 1H, $J = 8.2, 3.2$ Hz), 7.4 – 7.3 (m, 1H), 7.3 – 7.2 (m, 2H), 7.1 (ddd, 1H, $J = 10.5, 8.3, 1.2$ Hz), 7.1 (dd, 1H, $J = 9.0, 4.2$ Hz), 5.8 (dd, 1H, $J = 13.5, 3.0$ Hz), 3.1 (dd, 1H, $J = 17.0, 13.5$ Hz), 2.9 (dd, 1H, $J = 17.0, 3.0$ Hz). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 151 MHz): δ 190.9 (d, $J = 2.1$ Hz), 158.8 (d,

$J_{C-F} = 247.6$ Hz), 158.3 (d, $J_{C-F} = 241.9$ Hz), 157.8 (d, $J = 1.9$ Hz), 130.4 (d, $J = 8.3$ Hz), 127.4 (d, $J = 3.7$ Hz), 125.9 (d, $J = 12.7$ Hz), 124.7 (d, $J = 3.5$ Hz), 123.7 (d, $J = 24.6$ Hz), 121.4 (d, $J = 6.3$ Hz), 119.8 (d, $J = 7.5$ Hz), 115.8 (d, $J = 21.4$ Hz), 112.2 (d, $J = 23.3$ Hz), 74.1 (d, $J = 3.1$ Hz), 43.4. **HRMS** (FAB⁺): M/Z [M+H]⁺ calculado para [C₁₅H₁₁F₂O₂]⁺: 261.0731, encontrado: 261.0727. **RMN ¹⁹F** (CDCl₃, 565 MHz) δ -120.76, -118.24



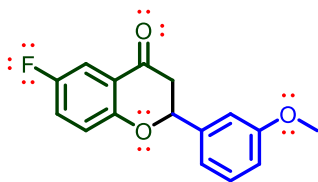
6-fluoro-2-(3-fluorofenil)-croman-4-ona (75). Se obtuvo como producto puro después de la filtración observándose como un sólido blanco (83%), p.f. 70-72 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz): δ 7.5 (dd, 1H, $J = 8.1, 3.2$ Hz), 7.3 (td, 1H, $J =$

7.9, 5.7 Hz), 7.2 (dt, 1H, $J = 9.1, 4.1$ Hz), 7.2 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 7.1 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz), 7.0 – 7.0 (m, 1H), 7.0 (dd, 1H, $J = 9.0, 4.2$ Hz), 5.4 (dd, 1H, $J = 13.2, 3.0$ Hz), 3.0 (dd, 1H, $J = 17.0, 13.2$ Hz), 2.8 (dd, 1H, $J = 17.0, 3.1$ Hz). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 151 MHz): δ 190.7 (d, $J = 1.8$ Hz), 163.0 (d, $J_{C-F} = 247.1$ Hz), 158.3 (d, $J_{C-F} = 242.4$ Hz), 157.5 (d, $J = 1.7$ Hz), 141.0 (d, $J = 7.2$ Hz), 130.6 (d, $J = 8.2$ Hz), 123.9 (d, $J = 24.4$ Hz), 121.6 (d, $J = 2.9$ Hz), 121.4 (d, $J = 6.6$ Hz), 119.8 (d, $J = 7.5$ Hz), 115.8 (d, $J = 21.0$ Hz), 113.2 (d, $J = 22.7$ Hz), 112.1 (d, $J = 23.5$ Hz), 79.0 (d, $J = 2.0$ Hz), 44.4. **RMN ¹⁹F** (CDCl₃, 565 MHz) δ -120.67, -111.70

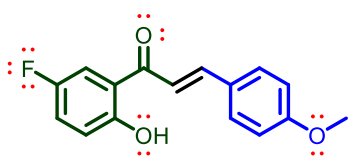


(E)-1-(5-fluoro-2-hidroxiifenil)-3-(4-fluorofenil)-prop-2-en-1-ona (124). Se obtuvo como producto puro después

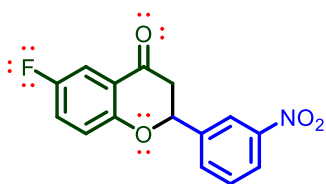
de la filtración observándose como un sólido amarillo (95%), p.f. 184-186 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz) δ 12.5 (s, 1H), 7.9 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz), 7.7 (dd, 2H, $J = 8.7, 5.4$ Hz), 7.6 (dd, 1H, $J = 9.0, 3.0$ Hz), 7.5 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz), 7.3 (ddd, 2H, $J = 8.2, 3.2, 1.4$ Hz), 7.1 (t, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.0 (dd, 1H, $J = 9.1, 4.6$ Hz). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 151 MHz): δ 192.7 (d, $J = 2.7$ Hz), 164.5 (d, $J_{C-F} = 253.2$ Hz), 159.8, 154.9 (d, $J_{C-F} = 238.4$ Hz), 145.0, 130.8 (d, $J = 8.5$ Hz), 130.6 (d, $J = 3.3$ Hz), 124.0 (d, $J = 23.4$ Hz), 119.9 (d, $J = 7.3$ Hz), 119.4 (d, $J = 6.0$ Hz), 119.3 (d, $J = 2.3$ Hz), 116.4 (d, $J = 22.0$ Hz), 114.5 (d, $J = 23.3$ Hz). **RMN ¹⁹F** (CDCl₃, 565 MHz) δ -123.93, -111.70



6-Fluoro-2-(3-metoxifenil)-croman-4-ona (84). Se obtuvo como producto puro después de la filtración observándose como un sólido blanco (62%), p.f. 72-74 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz): δ 7.58 (dd, 1H, *J* = 8.2, 3.2 Hz), 7.35 (t, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.24 (ddd, 1H, *J* = 9.1, 7.7, 3.2 Hz), 7.06 (d, 1H, *J* = 4.2 Hz), 7.04 (d, 1H, *J* = 4.2 Hz), 7.03 (d, 2H, *J* = 1.7 Hz), 6.95 – 6.90 (m, 1H), 5.44 (dd, 1H, *J* = 13.3, 2.9 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.07 (dd, 1H, *J* = 17.0, 13.3 Hz), 2.91 (dd, 1H, *J* = 17.0, 2.9 Hz). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 151 MHz): δ 191.2 (d, *J* = 1.6 Hz), 160.0 (d, *J*_{C-F} = 242.2 Hz), 158.2, 157.7 (d, *J* = 1.6 Hz), 140.0, 130.0, 123.7 (d, *J* = 24.4 Hz), 121.4 (d, *J* = 6.4 Hz), 119.9 (d, *J* = 7.2 Hz), 118.3, 114.2, 112.1, 111.9, 79.7, 55.4, 44.4. **RMN ¹⁹F** (CDCl₃, 565 MHz) δ -120.99.

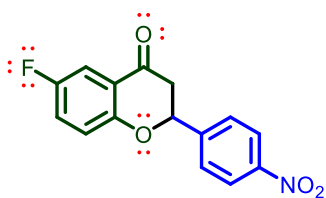


(E)-1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (125). Se obtuvo como producto puro después de la filtración observándose como un sólido amarillo (85%), p.f. 126-128 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz) δ 12.7 (s, 1H), 7.9 (d, 1H, *J* = 15.3 Hz), 7.6 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.6 (dd, 1H, *J* = 9.1, 3.1 Hz), 7.4 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz), 7.2 (ddd, 1H, *J* = 9.1, 7.7, 3.1 Hz), 7.0 (ddd, 1H, *J* = 9.2, 7.5, 4.6 Hz), 7.0 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 3.9 (s, 3H). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 151 MHz): δ 192.8, 162.3, 159.7 (d, *J* = 1.4 Hz), 154.9 (d, *J*_{C-F} = 238.2 Hz), 146.3, 130.8, 127.1, 123.6 (d, *J* = 23.7 Hz), 119.8 (d, *J* = 7.2 Hz), 119.7 (d, *J* = 6.1 Hz), 117.0, 114.6, 114.5 (d, *J* = 23.5 Hz), 55.5. **RMN ¹⁹F** (CDCl₃, 565 MHz) δ -124.31.

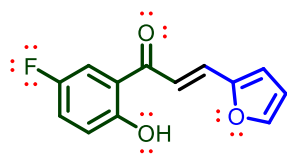


6-fluoro-2-(3-nitrofenil)-croman-4-ona (79). Se obtuvo como producto puro después de la filtración observándose como un sólido blanco (66%), p.f. 150-152 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz): δ 8.41 (t, 1H, *J* = 2.0 Hz), 8.27 (dd, 1H, *J* = 8.2, 2.3 Hz), 7.80 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.65 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.60 (dd, 1H, *J* = 8.1, 3.2 Hz), 7.28 (td, 1H, *J* = 3.2, 1.2 Hz), 7.09 (dd, 1H, *J* = 9.0, 4.1 Hz), 5.59 (dd, 1H, *J* = 13.0, 3.2 Hz), 3.05 (dd, 1H, *J* = 16.9, 13.1 Hz), 2.98 (dd, 1H, *J* = 16.9, 3.3 Hz). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 151 MHz): δ 190.0 (d, *J* = 1.9 Hz), 158.5 (d, *J*_{C-F} = 243.6 Hz), 157.2 (d, *J* = 1.5 Hz), 148.6, 140.7, 131.9, 130.0, 124.1, 124.0 (d, *J* = 24.6 Hz), 121.4

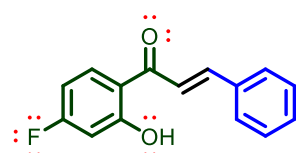
(d, $J = 6.4$ Hz), 121.2, 119.9 (d, $J = 7.3$ Hz), 112.2 (d, $J = 23.6$ Hz), 78.48, 44.32. **HRMS** (FAB⁺): M/Z $[M+H]^+$ calculado para $[C_{15}H_{10}F_2O_2]^+$: 287.2534, encontrado: 287.0726. **RMN ¹⁹F** (CDCl₃, 565 MHz) δ -120.04.



6-fluoro-2-(4-nitrofenil)-croman-4-ona (80). Se obtuvo después de purificar por columna cromatografía (5% acetato de etilo en hexano) como un sólido blanco (60%), p.f. 168-170 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.31 (dd, 2H, $J = 8.6, 6.0$ Hz), 7.68 (dd, 2H, $J = 8.2, 2.8$ Hz), 7.59 (dd, 1H, $J = 8.1, 3.2$ Hz), 7.28 (ddd, 1H, $J = 4.5, 3.2, 1.3$ Hz), 7.09 (dd, 1H, $J = 9.0, 4.2$ Hz), 5.59 (dd, 1H, $J = 12.5, 3.8$ Hz), 3.00 (dd, 1H, $J = 17.0, 12.5$ Hz), 2.97 (dd, 1H, $J = 16.9, 3.8$ Hz). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 151 MHz): δ 189.9 (d, $J = 2.0$ Hz), 158.5 (d, $J_{C-F} = 244.0$ Hz), 157.1 (d, $J = 2.0$ Hz), 148.1, 145.5, 126.8, 124.0 (d, $J = 24.7$ Hz), 124.0, 121.4 (d, $J = 6.5$ Hz), 119.8 (d, $J = 7.5$ Hz), 112.3 (d, $J = 23.3$ Hz), 78.6, 44.3. **RMN ¹⁹F** (CDCl₃, 565 MHz) δ -119.93

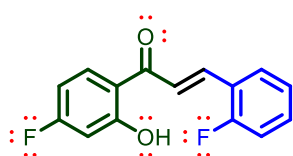


(E)-1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-1-(2-furanil)-prop-2-en-1-ona (126). Se obtuvo como producto puro después de la filtración observándose como un sólido amarillo (82%), p.f. 116-118 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz): δ 12.63 (s, 1H), 7.71 (d, 1H, $J = 15.1$ Hz), 7.59 (dd, 2H, $J = 6.1, 3.1$ Hz), 7.45 (d, 1H, $J = 15.1$ Hz), 7.25 (ddd, 1H, $J = 9.1, 7.8, 3.1$ Hz), 7.00 (dd, 1H, $J = 9.1, 4.6$ Hz), 6.82 (d, 1H, $J = 3.4$ Hz), 6.57 (dd, 1H, $J = 3.4, 1.8$ Hz). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 151 MHz): δ 192.5 (d, $J = 2.7$ Hz), 159.7 (d, $J = 1.2$ Hz), 154.9 (d, $J_{C-F} = 238.2$ Hz), 151.4, 145.8, 131.8, 123.8 (d, $J = 23.5$ Hz), 119.8 (d, $J = 7.3$ Hz), 119.6 (d, $J = 6.3$ Hz), 117.7, 117.0, 114.5 (d, $J = 23.3$ Hz), 113.0.

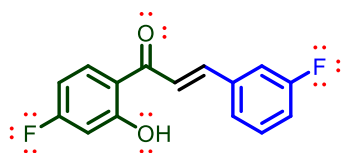


(E)-1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-3-fenil-prop-2-en-1-ona (127). Se obtuvo como producto puro después de la filtración observándose como un sólido amarillo (60%), p.f. 112-114 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz): δ 13.2 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 7.9 (dtd, 1H, $J = 15.1, 5.9, 3.0$ Hz), 7.7 (dd, 2H, $J = 6.6, 2.9$ Hz), 7.6 (d, 1H, $J = 15.5$ Hz), 7.4 (dd, 3H, $J = 4.8, 1.9$ Hz), 6.7 (dd, 1H, $J = 10.4, 2.5$ Hz), 6.7 (td, 1H, $J = 8.5, 2.6$ Hz). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 151 MHz): δ 192.6, 167.5 (d, $J_{C-F} = 257.0$ Hz), 166.2 (d, $J = 14.4$ Hz), 145.8, 134.5,

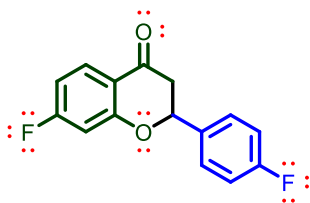
132.0 (d, $J = 11.9$ Hz), 131.1, 129.1, 128.7, 119.9, 117.1 (d, $J = 2.1$ Hz), 107.2 (d, $J = 22.7$ Hz), 105.2 (d, $J = 23.3$ Hz).



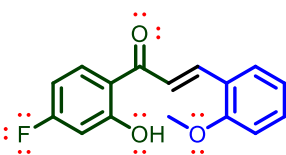
(E)-1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-3-(2-fluorofenil)-prop-2-en-1-ona (128). Se obtuvo como producto puro después de la filtración observándose como un sólido amarillo (92%), p.f. 118-120 °C. **RMN ^1H** (CDCl_3 , 600 MHz): δ 13.1 (d, 1H, $J = 1.4$ Hz), 8.0 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz), 7.9 (dd, 1H, $J = 8.9, 6.4$ Hz), 7.7 (d, 1H, $J = 15.7$ Hz), 7.6 (td, 1H, $J = 7.6, 1.7$ Hz), 7.4 (dddd, 1H, $J = 8.7, 7.2, 5.1, 1.7$ Hz), 7.2 (td, 1H, $J = 7.6, 1.1$ Hz), 7.2 (ddd, 1H, $J = 11.0, 8.3, 1.2$ Hz), 6.7 (dd, 1H, $J = 10.4, 2.5$ Hz), 6.7 (ddd, 1H, $J = 8.8, 8.0, 2.6$ Hz). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 151 MHz): δ 192.7, 167.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 257.1$ Hz), 166.3 (d, $J = 14.4$ Hz), 161.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 255.3$ Hz), 138.6 (d, $J = 1.7$ Hz), 132.4 (d, $J = 8.9$ Hz), 132.1 (d, $J = 11.8$ Hz), 130.3 (d, $J = 2.8$ Hz), 124.7 (d, $J = 3.6$ Hz), 122.7 (d, $J = 8.2$ Hz), 122.6 (d, $J = 11.3$ Hz), 117.1 (d, $J = 2.1$ Hz), 116.5 (d, $J = 22.1$ Hz), 107.2 (d, $J = 22.7$ Hz), 105.2 (d, $J = 23.6$ Hz). **HRMS** (FAB $^+$): M/Z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $[\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{O}_2]^+$: 260.2427, encontrado: 261.0730.



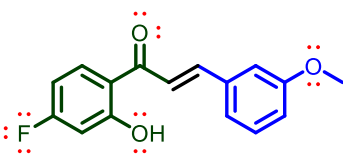
(E)-1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-3-(3-fluorofenil)-prop-2-en-1-ona (129). Se obtuvo como producto puro después de la filtración observándose como un sólido amarillo (70%), p.f. 156-158 °C. **RMN ^1H** (CDCl_3 , 600 MHz): δ 13.1 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 7.9 (dd, 1H, $J = 9.0, 6.3$ Hz), 7.9 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz), 7.6 (d, 1H, $J = 15.4$ Hz), 7.4 – 7.4 (m, 2H), 7.4 (dq, 1H, $J = 9.7, 1.4$ Hz), 7.2 – 7.1 (m, 1H), 6.7 (dd, 1H, $J = 10.3, 2.5$ Hz), 6.7 (ddd, 1H, $J = 9.0, 8.0, 2.5$ Hz). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 151 MHz): δ 192.3, 167.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 257.6$ Hz), 166.3 (d, $J = 14.3$ Hz), 163.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 247.2$ Hz), 144.2 (d, $J = 2.7$ Hz), 136.7 (d, $J = 7.6$ Hz), 132.0 (d, $J = 11.8$ Hz), 130.7 (d, $J = 8.1$ Hz), 124.8 (d, $J = 2.9$ Hz), 121.2, 117.9 (d, $J = 21.4$ Hz), 117.0 (d, $J = 1.9$ Hz), 114.7 (d, $J = 22.0$ Hz), 107.3 (d, $J = 23.1$ Hz), 105.3 (d, $J = 23.6$ Hz). **HRMS** (FAB $^+$): M/Z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $[\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{O}_2]^+$: 260.2427, encontrado: 261.0726.



7-fluoro-2-(4-fluorophenyl)-chroman-4-one (85). Se obtuvo como producto puro después de la filtración observándose como un sólido blanco (96%), p.f. 132-134 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz) δ 8.0 (dd, 1H, *J* = 8.8, 6.6 Hz), 7.5 (dd, 2H, *J* = 8.6, 5.3 Hz), 7.1 (t, 2H, *J* = 8.6 Hz), 6.8 (td, 1H, *J* = 8.4, 2.4 Hz), 6.7 (dt, 1H, *J* = 7.3, 2.4 Hz), 5.5 (dd, 1H, *J* = 13.2, 2.9 Hz), 3.1 (dd, 1H, *J* = 16.9, 13.2 Hz), 2.9 (dd, 1H, *J* = 16.9, 2.9 Hz). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 151 MHz): δ 190.3, 167.6 (d, *J*_{C-F} = 256.6 Hz), 163.7 (d, *J*_{C-F} = 247.6 Hz), 163.0 (d, *J* = 13.3 Hz), 134.1 (d, *J* = 2.8 Hz), 129.7 (d, *J* = 11.5 Hz), 128.1 (d, *J* = 8.3 Hz), 117.8 (d, *J* = 2.6 Hz), 115.9 (d, *J* = 21.8 Hz), 110.2 (d, *J* = 22.8 Hz), 104.9 (d, *J* = 24.8 Hz), 79.5, 44.3. **RMN ¹⁹F** (CDCl₃, 565 MHz) δ -112.37, -99.65.

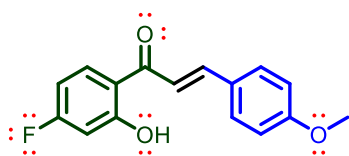


(E)-1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-3-(2-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (130). Se obtuvo como producto puro después de la filtración observándose como un sólido amarillo (86%), p.f. 138-140 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz) δ 13.3 (d, 1H, *J* = 1.4 Hz), 8.2 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz), 7.9 (dd, 1H, *J* = 8.9, 6.4 Hz), 7.7 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz), 7.6 (dd, 1H, *J* = 7.7, 1.7 Hz), 7.4 (ddd, 1H, *J* = 8.3, 7.4, 1.7 Hz), 7.0 (td, 1H, *J* = 7.5, 1.0 Hz), 7.0 (dd, 1H, *J* = 8.3, 1.0 Hz), 6.7 (dd, 1H, *J* = 10.4, 2.5 Hz), 6.7 (ddd, 1H, *J* = 8.8, 8.0, 2.6 Hz), 3.9 (s, 3H). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 151 MHz): δ 193.18, 167.3 (d, *J*_{C-F} = 256.5 Hz), 166.2 (d, *J* = 14.3 Hz), 159.1, 141.5, 132.3, 132.0 (d, *J* = 12.0 Hz), 129.8, 123.5, 120.8, 120.6, 117.3 (d, *J* = 2.4 Hz), 111.4, 107.0 (d, *J* = 22.7 Hz), 105.1 (d, *J* = 23.6 Hz), 55.63. **HRMS** (FAB⁺): *M/Z* [M+H]⁺ calculado para [C₁₆H₁₃FO₃]⁺: 272.2827, encontrado: 273.0914.



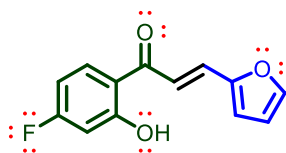
(E)-1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-3-(3-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (131). Se obtuvo como producto puro después de la filtración observándose como un sólido amarillo (85%), p.f. 128-130 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz): δ 13.2 (d, 1H, *J* = 1.3 Hz), 7.9 (dd, 1H, *J* = 9.0, 6.4 Hz), 7.9 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz), 7.5 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz), 7.4 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.3 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz), 7.2 (t, 1H, *J* = 2.4 Hz), 7.0 (dd, 1H, *J* = 8.3, 2.6 Hz), 6.7 (dd, 1H, *J* = 10.4, 2.6 Hz), 6.7 (ddd,

1H, $J = 9.0, 8.0, 2.5$ Hz), 3.9 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 151 MHz): δ 192.6, 167.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 257.0$ Hz), 166.2 (d, $J = 14.3$ Hz), 160.0, 145.7, 135.8, 132.0 (d, $J = 11.7$ Hz), 130.1, 121.3, 120.2, 117.1 (d, $J = 2.2$ Hz), 116.7, 113.8, 107.2 (d, $J = 22.7$ Hz), 105.2 (d, $J = 23.3$ Hz), 55.4.



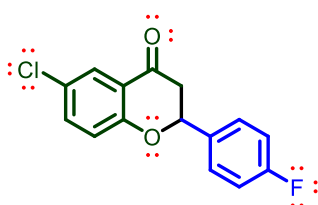
(E)-1-(4-fluoro-2-hidroxiifenil)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (132).

Se obtuvo como producto puro después de la filtración observándose como un sólido amarillo (60%), p.f. 146-148 °C. **RMN ^1H** (CDCl_3 , 600 MHz): δ 13.3 (s, 1H), 7.9 (td, 1H, $J = 8.5, 2.6$ Hz), 7.9 (d, 1H, $J = 15.3$ Hz), 7.6 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.4 (d, 1H, $J = 15.3$ Hz), 7.0 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.7 (dd, 1H, $J = 7.8, 2.6$ Hz), 6.7 (td, 1H, $J = 8.5, 2.6$ Hz), 3.9 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 151 MHz): δ 192.5, 167.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 256.6$ Hz), 166.1 (d, $J = 14.2$ Hz), 145.6, 131.8 (d, $J = 11.7$ Hz), 130.6, 127.2, 117.2 (d, $J = 2.2$ Hz), 114.6, 107.0 (d, $J = 22.8$ Hz), 105.1 (d, $J = 23.4$ Hz), 55.48.



(E)-1-(4-fluoro-2-hidroxiifenil)-3-(4-nitrofenil)-prop-2-en-1-ona (133).

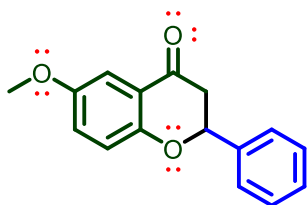
Se obtuvo como producto puro después de la filtración observándose como un sólido amarillo (85%), p.f. 110-112 °C. **RMN ^1H** (CDCl_3 , 600 MHz): δ 13.28 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 7.93 (dd, 1H, $J = 8.9, 6.4$ Hz), 7.68 (d, 1H, $J = 15.1$ Hz), 7.56 (dd, 1H, $J = 1.7, 0.7$ Hz), 7.47 (d, 1H, $J = 15.1$ Hz), 6.78 (dd, 1H, $J = 3.4, 0.6$ Hz), 6.69 (dd, 1H, $J = 10.4, 2.6$ Hz), 6.65 (ddd, 1H, $J = 9.0, 8.0, 2.6$ Hz), 6.55 (dd, 1H, $J = 3.4, 1.8$ Hz). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 151 MHz): δ 192.3, 167.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 256.6$ Hz), 166.3 (d, $J = 14.3$ Hz), 151.6, 145.7, 132.1 (d, $J = 12.0$ Hz), 131.4, 117.51, 117.50, 117.3 (d, $J = 2.2$ Hz), 113.1, 107.2 (d, $J = 22.8$ Hz), 105.2 (d, $J = 23.4$ Hz).



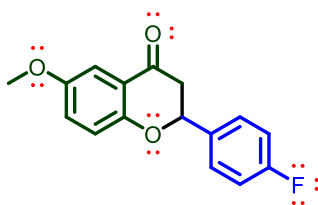
6-cloro-2-(4-fluorofenil)-croman-4-ona (134).

Se obtuvo después de purificar por columna cromatografía (5% acetato de etilo en hexano) como un sólido blanco (10%), p.f. 96-98. **RMN ^1H** (CDCl_3 , 600 MHz): δ 7.89 (d, 1H, $J = 2.7$ Hz), 7.45 (ddd, 2H, $J = 8.7, 4.0, 1.3$ Hz), 7.13 (t, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.01 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 5.46 (dd, 1H, $J = 13.3, 2.9$ Hz), 3.05 (dd, 1H, $J = 16.9, 13.2$ Hz), 2.90 (dd, 1H,

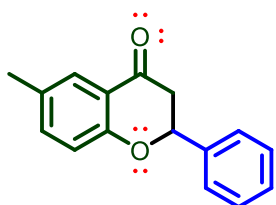
$J = 16.9, 2.9$ Hz). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 151 MHz): δ 190.6, 163.0 ($J_{\text{C-F}} = 248.2$ Hz), 159.8, 136.1, 134.2 ($J = 3.6$ Hz), 128.1 ($J = 8.6$ Hz), 127.41, 126.47, 121.70, 119.86, 116.0 ($J = 22.2$ Hz), 79.19, 44.32.



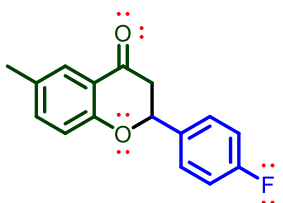
2-fenil-6-metoxi-croman-4-ona (138). Se obtuvo como producto puro después de la filtración observándose como un sólido blanco (77%), p.f. 144-146 °C. **RMN ^1H** (CDCl_3 , 600 MHz): δ 7.50 – 7.46 (m, 2H), 7.45 – 7.41 (m, 2H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 7.36 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz), 7.12 (dd, 1H, $J = 9.0, 3.2$ Hz), 6.99 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 5.44 (dd, 1H, $J = 13.4, 2.9$ Hz), 3.82 (s, 3H), 3.07 (dd, 1H, $J = 16.9, 13.5$ Hz), 2.88 (dd, 1H, $J = 16.9, 2.9$ Hz). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 151 MHz): δ 192.08, 156.30, 154.27, 138.87, 128.85, 128.75, 126.16, 125.42, 120.79, 119.46, 107.38, 79.73, 55.83, 44.60.



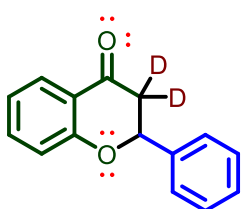
2-(4-fluorofenil)-6-metoxi-croman-4-ona (139). Se obtuvo como producto puro después de la filtración observándose como un sólido blanco (86%), p.f. 95-97 °C. **RMN ^1H** (CDCl_3 , 600 MHz): δ 7.46 (dd, 2H, $J = 8.6, 5.4$ Hz), 7.35 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz), 7.15 – 7.09 (m, 3H), 6.98 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 5.42 (dd, 1H, $J = 13.4, 2.9$ Hz), 3.82 (s, 3H), 3.04 (dd, 1H, $J = 16.9, 13.4$ Hz), 2.86 (dd, 1H, $J = 16.9, 2.9$ Hz). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 151 MHz): δ 191.8, 162.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 247.69$ Hz), 156.1, 154.3, 134.7 (d, $J = 3.18$ Hz), 128.0 (d, $J = 8.29$ Hz), 125.5, 120.8, 119.4, 115.8 (d, $J = 21.52$ Hz), 107.4, 79.0, 55.8, 44.6.



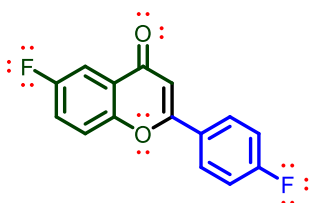
2-fenil-6-metil-croman-4-ona (140). Se obtuvo como producto puro después de la filtración observándose como un sólido blanco (75%), p.f. 110-112 °C. **RMN ^1H** (CDCl_3 , 600 MHz) δ 7.72 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.42 (s, 0H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.32 (dd, 1H, $J = 8.5, 2.3$ Hz), 6.96 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 5.45 (dd, 1H, $J = 13.4, 2.9$ Hz), 3.07 (dd, 1H, $J = 16.9, 13.4$ Hz), 2.87 (dd, 1H, $J = 16.9, 2.9$ Hz), 2.33 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 151 MHz): δ 192.3, 159.7, 138.9, 137.3, 131.1, 128.9, 128.7, 126.6, 126.2, 120.6, 117.9, 79.6, 44.7, 20.4.



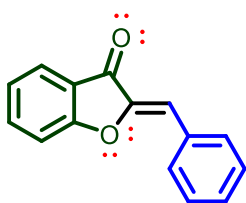
2-(4-fluorofenil)-6-metil-croman-4-ona (141). Se obtuvo como producto puro después de la filtración observándose como un sólido blanco (90%), p.f. 107-109 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz): δ 7.72 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz), 7.46 (dd, 2H, *J* = 8.6, 5.4 Hz), 7.33 (dd, 1H, *J* = 8.5, 2.3 Hz), 7.12 (t, 2H, *J* = 8.6 Hz), 6.95 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 5.43 (dd, 1H, *J* = 13.3, 2.9 Hz), 3.04 (dd, 1H, *J* = 16.8, 13.3 Hz), 2.86 (dd, 1H, *J* = 16.8, 2.9 Hz), 2.33 (s, 3H). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 151 MHz): δ 192.0, 162.8 (d, *J*_{C-F} = 247.52 Hz), 159.5, 137.4, 134.8 (d, *J* = 3.17 Hz), 131.25, 128.1 (d, *J* = 8.24 Hz), 126.7, 120.5, 117.9, 115.8 (d, *J* = 21.69 Hz), 78.9, 44.7, 20.4.



2-fenil-croman-4-ona-3,3-d₂ (142). Se obtuvo como producto puro después de la filtración observándose como un sólido blanco (87%), p.f. 72-74 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz) δ 7.9 (dd, 2H, *J* = 8.1, 1.8 Hz), 7.5 – 7.4 (m, 1H), 7.4 – 7.4 (m, 4H), 7.4 – 7.3 (m, 3H), 7.3 – 7.3 (m, 2H), 7.0 – 7.0 (m, 3H), 5.4 (s, 1H). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 151 MHz) δ 192.10, 161.60, 138.74, 136.24, 128.88, 128.81, 127.06, 126.18, 121.64, 120.96, 118.16, 79.53.

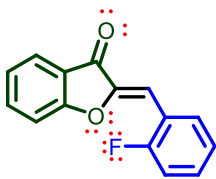


6-fluoro-2-(4-fluorofenil)-4H-croman-4-ona (144). Se obtuvo después de purificar por columna cromatografía (5% acetato de etilo en hexano) como un sólido blanco (75%). **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz): δ 7.93 (dd, 2H, *J* = 8.7, 5.2 Hz), 7.87 (dd, 1H, *J* = 8.1, 3.1 Hz), 7.58 (dd, 1H, *J* = 9.1, 4.1 Hz), 7.43 (ddd, 1H, *J* = 9.2, 7.6, 3.2 Hz), 7.23 (t, 2H, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 151 MHz) δ 177.5 (d, *J* = 2.2 Hz), 164.9 (d, *J*_{C-F} = 254.1 Hz), 162.8, 159.7 (d, *J* = 247.1 Hz), 152.4 (d, *J* = 2.2 Hz), 128.6 (d, *J* = 8.8 Hz), 127.8 (d, *J* = 3.3 Hz), 125.1 (d, *J* = 7.7 Hz), 122.0 (d, *J* = 25.4 Hz), 120.1 (d, *J* = 8.6 Hz), 116.4 (d, *J* = 22.5 Hz), 110.7 (d, *J* = 23.9 Hz), 106.7.



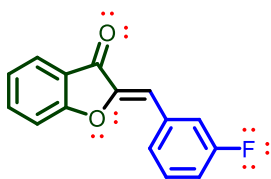
2-benzilideno-benzofuran-3(2H)-ona (22). Se obtuvo como producto puro después de la filtración observándose como un sólido café marrón (89 %), p.f. 146-148 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz) δ 7.9 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.8 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz), 7.7 (ddd, 1H, *J* = 8.5, 7.2, 1.4 Hz), 7.5 (td, 2H, *J* = 7.2, 1.2 Hz), 7.4 (tt, 1H, *J* = 7.6, 1.3 Hz),

7.3 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.2 (td, 1H, $J = 7.5, 0.9$ Hz), 6.9 (s, 1H). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 151 MHz): δ 184.9, 166.2, 146.9, 136.9, 132.3, 131.6, 129.9, 128.9, 124.7, 123.5, 121.7, 113.1, 113.0.



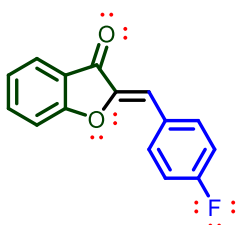
2-(2-fluorobenzilideno)-benzofuran-3(2H)-ona (91). Se obtuvo después de purificar por columna cromatografía (10% acetato de etilo en hexano) como un sólido amarillo (81%), p.f. 146-148 °C.

RMN ^1H (CDCl_3 , 600 MHz): δ 8.3 (tt, 1H, $J = 7.7, 1.3$ Hz), 7.8 (ddt, 1H, $J = 7.6, 1.5, 0.8$ Hz), 7.7 (ddt, 1H, $J = 8.4, 7.2, 1.2$ Hz), 7.4 (ddd, 1H, $J = 8.2, 7.4, 0.9$ Hz), 7.3 (dd, 1H, $J = 8.3, 0.8$ Hz), 7.3 (dd, 1H, $J = 7.5, 0.9$ Hz), 7.2 (td, 1H, $J = 8.4, 1.1$ Hz), 7.2 (s, 1H), 7.1 (ddt, 1H, $J = 10.3, 8.3, 1.1$ Hz). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 151 MHz): δ 184.5, 166.2, 161.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 254.8$ Hz), 147.6 (d, $J = 2.6$ Hz), 137.07, 131.9 (d, $J = 1.3$ Hz), 131.5 (d, $J = 8.8$ Hz), 124.83, 124.5 (d, $J = 3.6$ Hz), 123.68, 121.54, 120.6 (d, $J = 11.6$ Hz), 115.7 (d, $J = 22.0$ Hz), 112.9, 104.1 (d, $J = 7.6$ Hz).



2-(3-fluorobenzilideno)-benzofuran-3(2H)-ona (92). Se obtuvo después de purificar por columna cromatografía (10% acetato de etilo en hexano) como un sólido amarillo (88%), p.f.

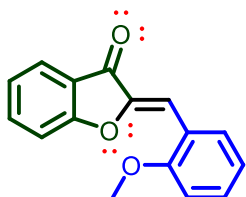
116-118 °C. **RMN ^1H** (CDCl_3 , 600 MHz): δ 7.81 (ddd, 1H, $J = 7.6, 1.4, 0.7$ Hz), 7.73 (dd, 1H, $J = 10.0, 1.5$ Hz), 7.68 (ddd, 1H, $J = 8.5, 7.2, 1.3$ Hz), 7.60 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.42 (td, 1H, $J = 6.0, 1.7$ Hz), 7.35 (dt, 1H, $J = 8.3, 0.8$ Hz), 7.24 (td, 1H, $J = 7.4, 0.9$ Hz), 7.11 (tdd, 1H, $J = 8.3, 2.6, 1.0$ Hz), 6.84 (s, 1H). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 151 MHz): δ 184.7, 166.2, 162.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 245.9$ Hz), 147.3, 137.2, 134.3 (d, $J = 8.3$ Hz), 130.3 (d, $J = 8.6$ Hz), 127.4 (d, $J = 2.8$ Hz), 124.8, 123.7, 121.4, 117.6 (d, $J = 22.6$ Hz), 116.8 (d, $J = 21.5$ Hz), 113.0, 111.4 (d, $J = 2.9$ Hz).



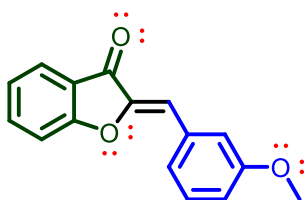
2-(4-fluorobenzilideno)-benzofuran-3(2H)-ona (93). Se obtuvo después de purificar por columna cromatografía (10% acetato de etilo en hexano) como un sólido amarillo (89%), p.f. 164-166 °C.

RMN ^1H (CDCl_3 , 600 MHz): δ 7.93 (dd, 1H, $J = 8.7, 5.6$ Hz), 7.81 (ddd, 1H, $J = 7.6, 1.4, 0.7$ Hz), 7.67 (ddt, 1H, $J = 8.3, 7.1, 1.2$ Hz), 7.33 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.23 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.15 (t, 1H, $J = 8.6$ Hz), 6.86 (s, 1H). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 151 MHz): δ 184.7, 166.1, 163.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 252.5$ Hz), 146.5

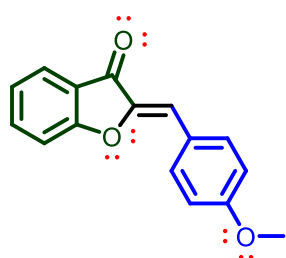
(d, $J = 2.8$ Hz), 137.0, 133.6 (d, $J = 8.4$ Hz), 128.6 (d, $J = 3.6$ Hz), 124.7, 123.6, 121.6, 116.2 (d, $J = 22.0$ Hz), 112.9, 111.9 (d, $J = 1.1$ Hz).



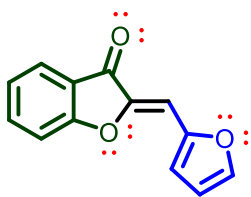
(2-(2-metoxibenzilideno)-benzofuran-3(2H)-ona (94). Se obtuvo después de purificar por columna cromatografía (10% acetato de etilo en hexano) como un sólido amarillo (83%), p.f. 166-168 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz): δ 8.31 (dd, 1H, $J = 7.8$, 1.7 Hz), 7.81 (dd, 1H, $J = 6.6$, 1.5 Hz), 7.64 (ddd, 1H, $J = 8.5$, 7.2, 1.4 Hz), 7.49 (s, 1H), 7.37 (ddd, 1H, $J = 8.3$, 7.4, 1.7 Hz), 7.32 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.21 (td, 1H, $J = 7.5$, 0.8 Hz), 7.07 (td, 1H, $J = 7.7$, 0.9 Hz), 6.93 (dd, 1H, $J = 8.4$, 1.1 Hz), 3.91 (s, 3H). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 151 MHz): δ 184.7, 166.0, 158.9, 147.0, 136.6, 132.0, 131.5, 124.6, 123.3, 121.9, 121.3, 120.9, 112.9, 110.8, 107.3, 55.6.



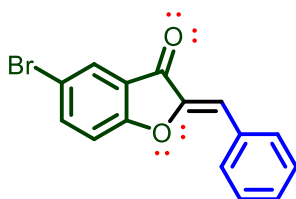
(2-(3-metoxibenzilideno)-benzofuran-3(2H)-ona (95). Se obtuvo después de purificar por columna cromatografía (10% acetato de etilo en hexano) como un sólido amarillo (76%), p.f. 120-122 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz): δ 7.81 (ddd, 1H, $J = 7.7$, 1.4, 0.7 Hz), 7.66 (ddd, 1H, $J = 8.5$, 7.2, 1.4 Hz), 7.51 – 7.48 (m, 1H), 7.37 (t, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.33 (dd, 1H, $J = 8.3$, 0.8 Hz), 7.23 (td, 1H, $J = 7.4$, 0.8 Hz), 6.97 (ddd, 1H, $J = 8.3$, 2.4, 1.2 Hz), 6.87 (s, 1H), 3.88 (s, 3H). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 151 MHz): δ 184.8, 166.2, 159.8, 147.0, 136.9, 133.5, 129.9, 124.7, 124.3, 123.5, 121.6, 116.5, 115.8, 113.0, 55.4.



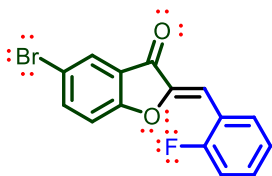
(2-(4-metoxibenzilideno)-benzofuran-3(2H)-ona (24). Se obtuvo después de purificar por columna cromatografía (10% acetato de etilo en hexano) como un sólido amarillo (80%), p.f. 138-140 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz): δ 7.90 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.81 (dd, 1H, $J = 7.7$, 1.4 Hz), 7.64 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.32 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.21 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 6.99 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 6.89 (s, 1H), 3.87 (s, 3H). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 151 MHz): δ 184.6, 165.9, 161.1, 145.9, 136.6, 133.5, 125.1, 124.6, 123.3, 122.0, 114.5, 113.5, 112.9, 55.4.



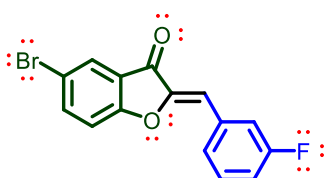
(2-(2-furanilmetileno)-benzofuran-3(2H)-ona (96). Se obtuvo después de purificar por columna cromatografía (10% acetato de etilo en hexano) como un sólido amarillo (92%), p.f. 123-125 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz): δ 7.81 (ddd, 1H, J = 7.6, 1.4, 0.7 Hz), 7.67 (dd, 1H, J = 7.1, 1.5 Hz), 7.65 (dd, 1H, J = 1.8, 0.7 Hz), 7.34 (dt, 1H, J = 8.4, 0.7 Hz), 7.24 (td, 1H, J = 7.4, 0.8 Hz), 7.16 (dd, 1H, J = 3.5, 0.7 Hz), 6.92 (s, 1H), 6.63 (dd, 1H, J = 3.5, 1.7 Hz). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 151 MHz): δ 184.0, 165.7, 148.8, 145.4, 145.0, 136.7, 124.6, 123.5, 122.0, 117.3, 113.2, 112.9, 101.6.



2-benzilideno-5-bromobenzofuran-3(2H)-ona (97). Se obtuvo después de purificar por columna cromatografía (10% acetato de etilo en hexano) como un sólido amarillo (65%), p.f. 122-124 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz): δ 7.93 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.91 (dd, 2H, J = 7.2, 1.3 Hz), 7.75 (dd, 1H, J = 8.7, 2.2 Hz), 7.47 (dd, 2H, J = 8.2, 6.5 Hz), 7.43 (tt, 1H, J = 7.2, 3.9 Hz), 7.26 (dd, 1H, J = 8.6, 1.5 Hz), 6.93 (s, 1H). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 151 MHz): δ 183.3, 164.7, 146.8, 139.4, 131.9, 131.7, 130.3, 129.0, 127.4, 123.4, 116.4, 114.7, 114.2.

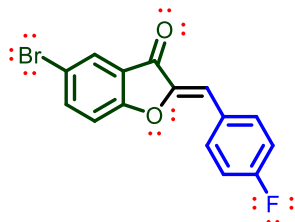


5-bromo-2-(2-fluorobenzilideno)-benzofuran-3(2H)-ona (98). Se obtuvo después de purificar por columna cromatográfica (10% acetato de etilo en hexano) como un sólido amarillo claro (87%), p.f. 153-155 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz): δ 8.3 (td, 1H, J = 7.7, 1.7 Hz), 7.9 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.8 (dd, 1H, J = 8.7, 2.2 Hz), 7.4 (dddd, 1H, J = 8.6, 7.2, 5.3, 1.7 Hz), 7.3 – 7.2 (m, 2H), 7.2 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 7.1 (ddd, 1H, J = 9.8, 8.3, 1.2 Hz). **HRMS** (FAB⁺): M/Z [M+H]⁺ calculado para [C₁₅H₈BrFO₂]⁺: 319.1370, encontrado: 318.9777.



5-bromo-2-(3-fluorobenzilideno)-benzofuran-3(2H)-ona (99). Se obtuvo después de purificar por cromatografía en columna (10% acetato de etilo en hexano) como un sólido amarillo (81%), p.f. 184-186 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.9 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.8 (dd, 1H, J = 8.7, 2.2 Hz), 7.7 (dt, 1H, J = 10.1, 2.0 Hz), 7.6 (dt, 1H, J = 7.7, 1.2 Hz), 7.4 (td, 1H, J = 8.0, 5.9 Hz), 7.3 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 7.1 (tdd, 1H, J = 8.4, 2.6, 0.9 Hz), 6.9 (s, 1H). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 126 MHz): δ

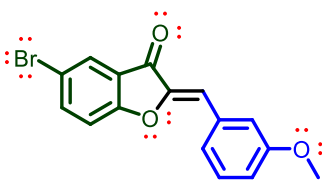
183.2, 162.9 (d, $J_{C-F} = 246.5$ Hz), 147.2, 139.7, 134.0 (d, $J = 8.2$ Hz), 130.4 (d, $J = 8.2$ Hz), 127.6 (d, $J = 3.1$ Hz), 123.2, 117.7 (d, $J = 22.7$ Hz), 117.2 (d, $J = 21.7$ Hz), 116.6, 114.8, 112.5 (d, $J = 3.1$ Hz). **HRMS** (FAB⁺): M/Z [M+H]⁺ calculado para [C₁₅H₈BrFO₂]⁺: 319.1370, encontrado: 318.9762.



2-(4-fluorobenzilideno)-5-bromobenzofuran-3(2H)-ona

(100). Se obtuvo después de purificar por columna cromatografía (10% acetato de etilo en hexano) como un sólido amarillo (80%), p.f. 140-142 °C. **RMN ¹H** (CDCl₃, 600 MHz): δ 7.93 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 7.91 (dd, 2H, $J = 8.7, 5.5$

Hz), 7.75 (dd, 1H, $J = 8.7, 2.2$ Hz), 7.25 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.16 (t, 2H, $J = 8.6$ Hz), 6.89 (s, 1H). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 151 MHz): δ 183.2, 164.7, 162.8 (d, $J_{C-F} = 253.2$ Hz), 146.5 (d, $J = 2.7$ Hz), 146.4, 139.5, 133.8 (d, $J = 8.4$ Hz), 128.3 (d, $J = 3.4$ Hz), 127.4, 123.4, 116.5, 116.3 (d, $J = 22.0$ Hz), 114.7, 113.0 (d, $J = 1.4$ Hz).



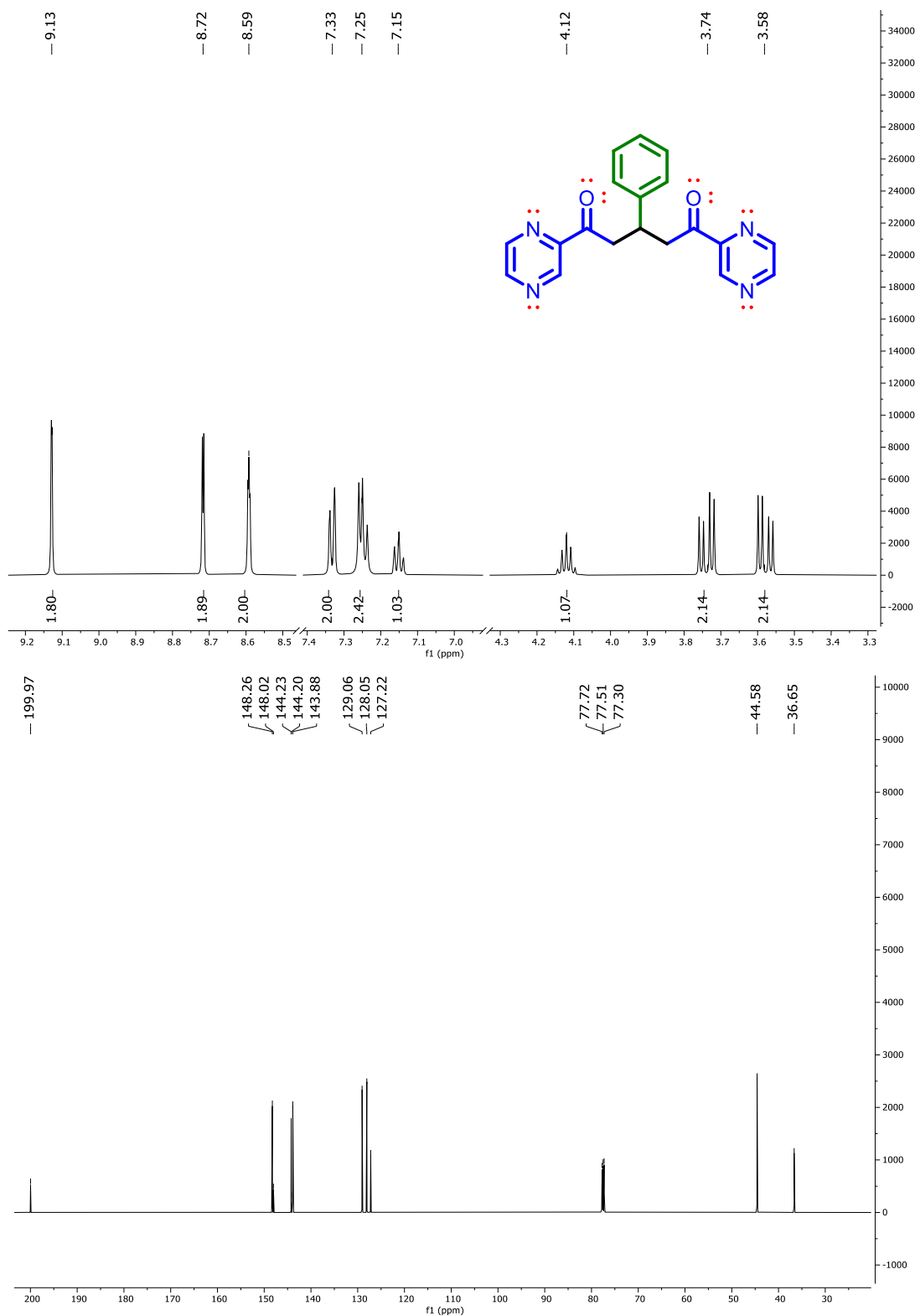
(Z)-5-bromo-2-(3-methoxybenzylidene)-benzofuran-

3(2H)-one (101). Se obtuvo después de purificar por cromatografía en columna (10% acetato de etilo en hexano) como un sólido café (90%), p.f. 136-138°C. **RMN**

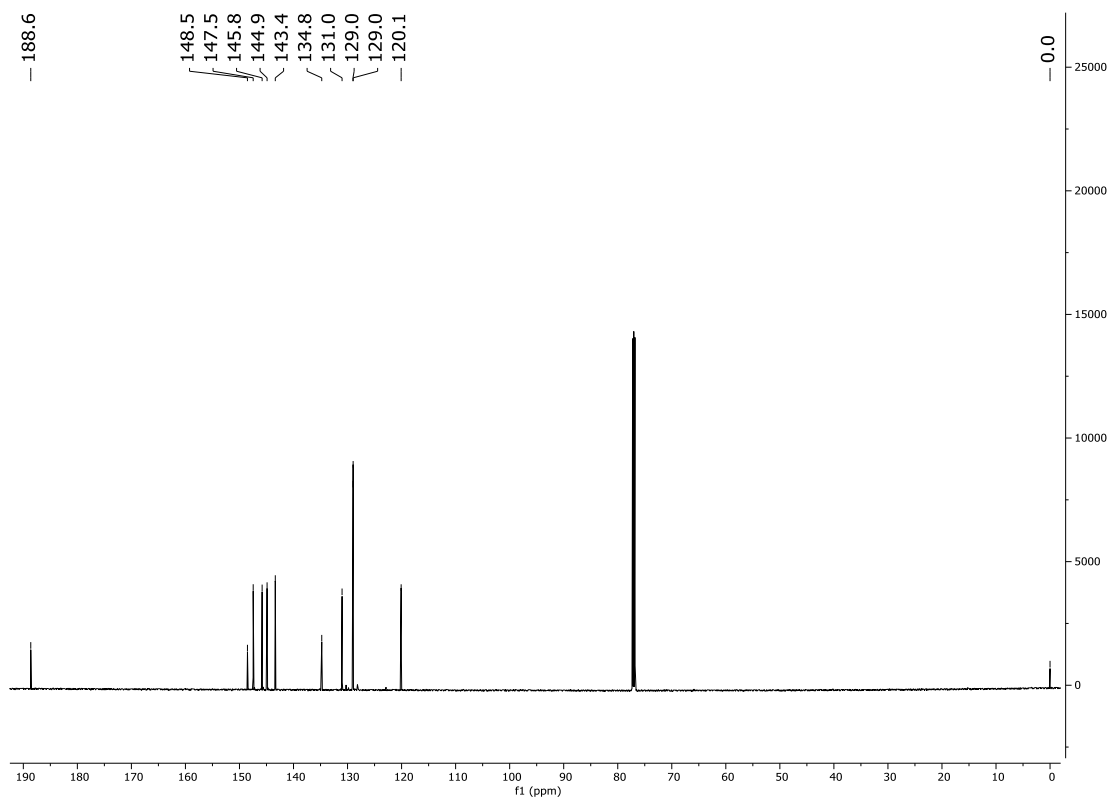
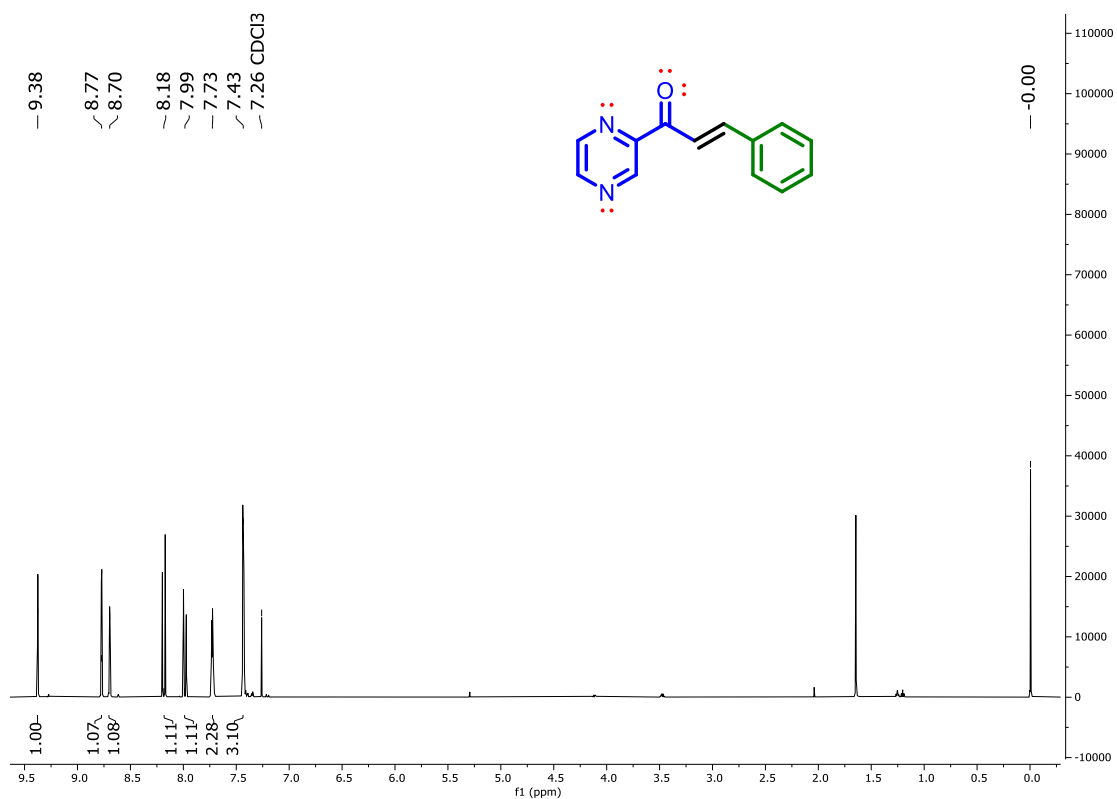
¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.9 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 7.8 (dd, 1H, $J = 8.7, 2.2$ Hz), 7.7 (dt, 1H, $J = 10.1, 2.0$ Hz), 7.6 (dt, 1H, $J = 7.7, 1.2$ Hz), 7.4 (td, 1H, $J = 8.0, 5.9$ Hz), 7.3 (d, 2H, $J = 9.2$ Hz), 7.1 (tdd, 1H, $J = 8.4, 2.6, 0.9$ Hz), 6.9 (s, 1H), 3.8 (s, 3H). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 126 MHz): δ 183.3, 164.7, 159.8, 146.9, 139.4, 133.1, 129.9, 127.4, 124.5, 123.3, 116.7, 116.4, 116.1, 114.7, 114.1, 55.4.

ESPECTROS RMN-¹H Y RMN-¹³C.

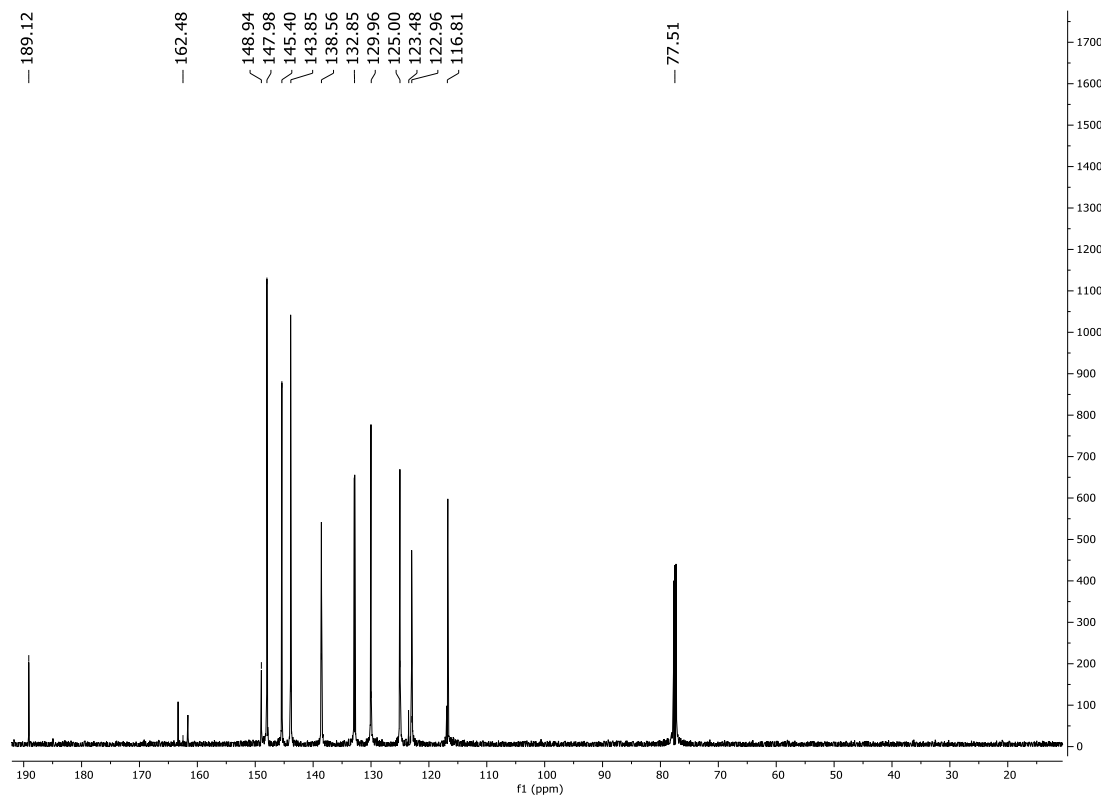
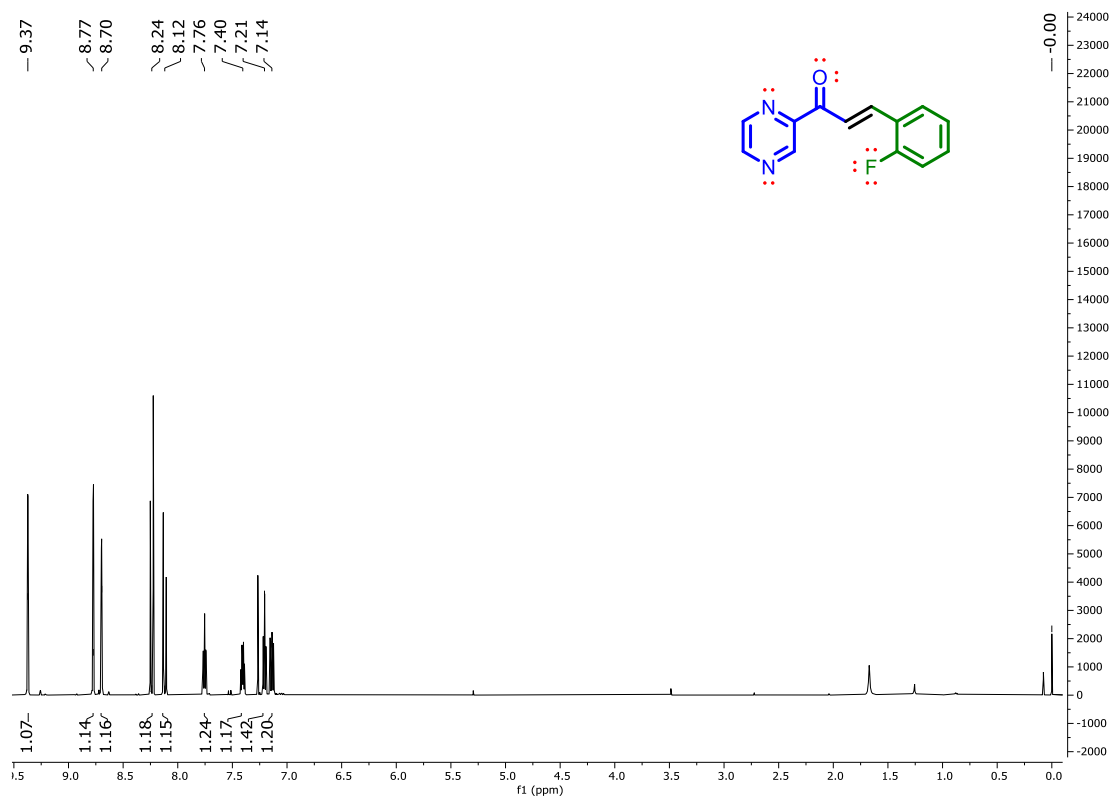
Espectro 1. RMN-¹H y RMN-¹³C de 3-fenil-1,5-di-(2-pirazinil)-penta-1,5-diona (**102**)



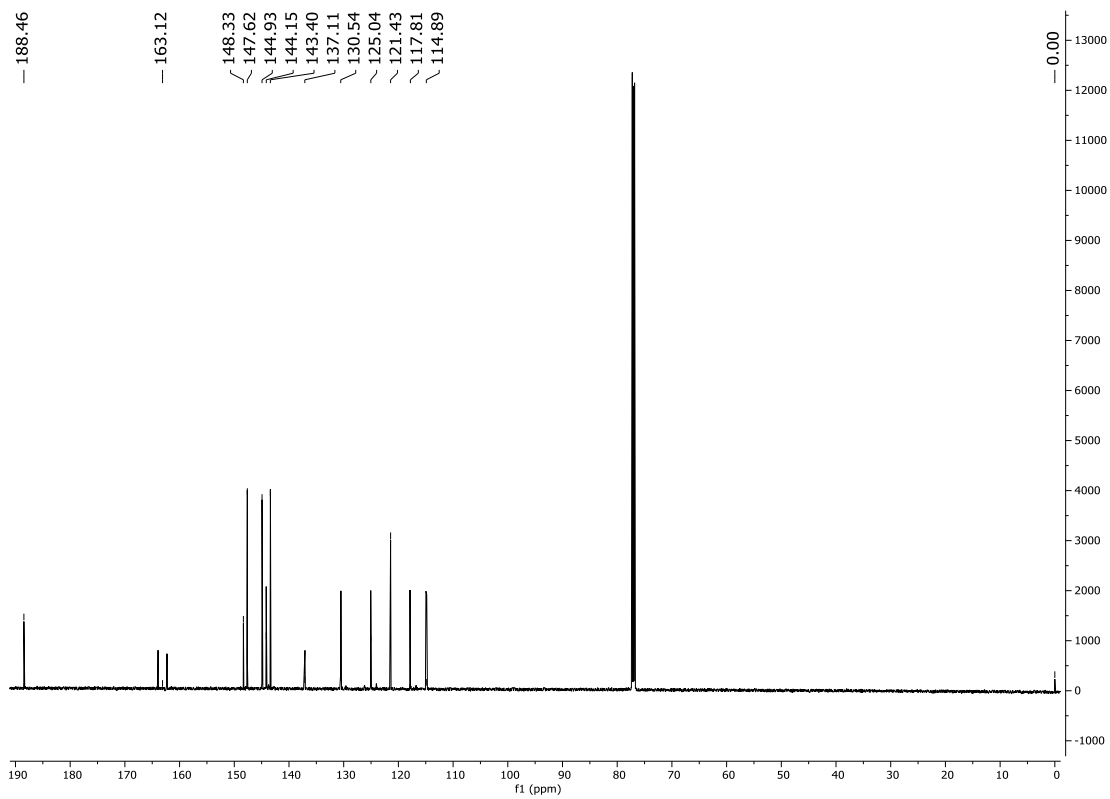
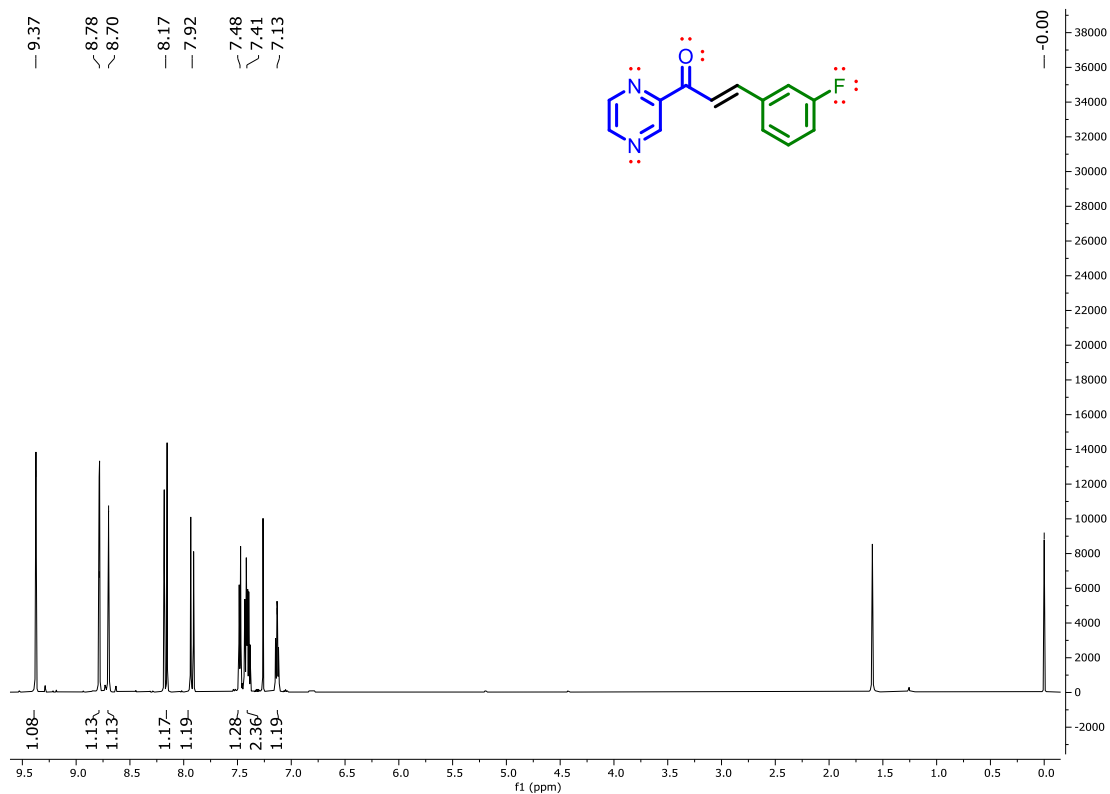
Espectro 2. RMN-¹H y RMN-¹³C de (*E*)-3-fenil-1-(2-pirazinil)-pprop-2-en-1-ona (**50**)



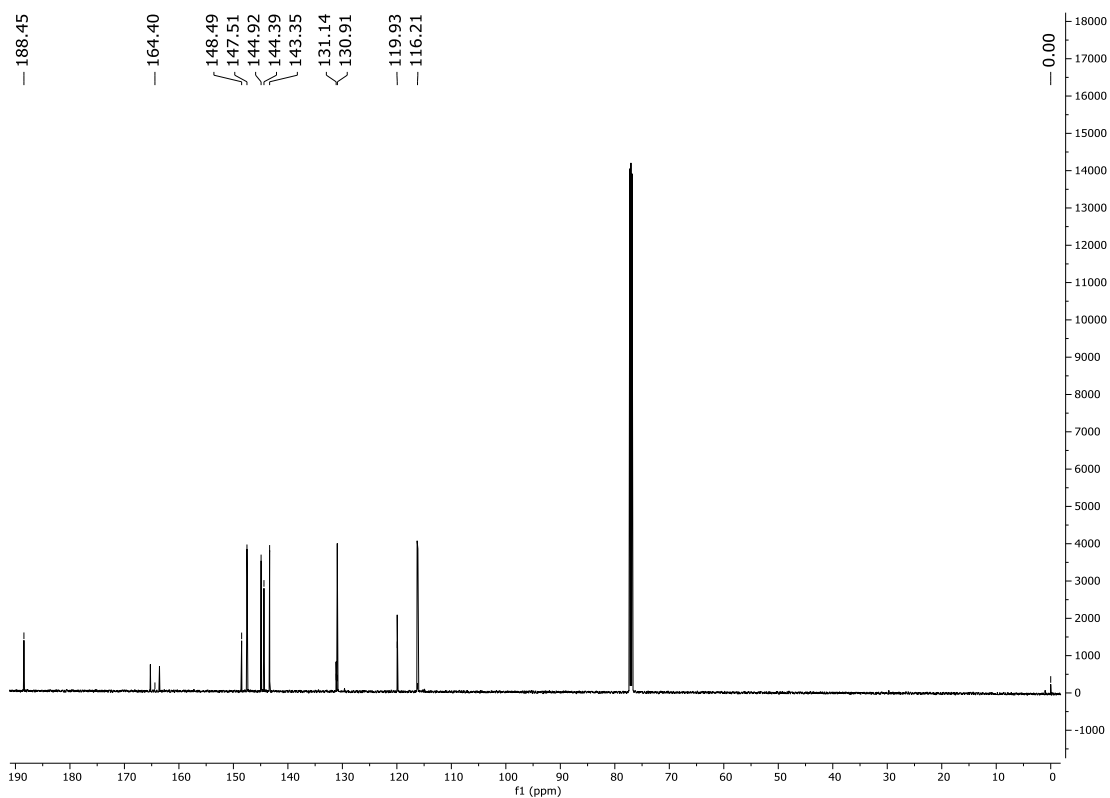
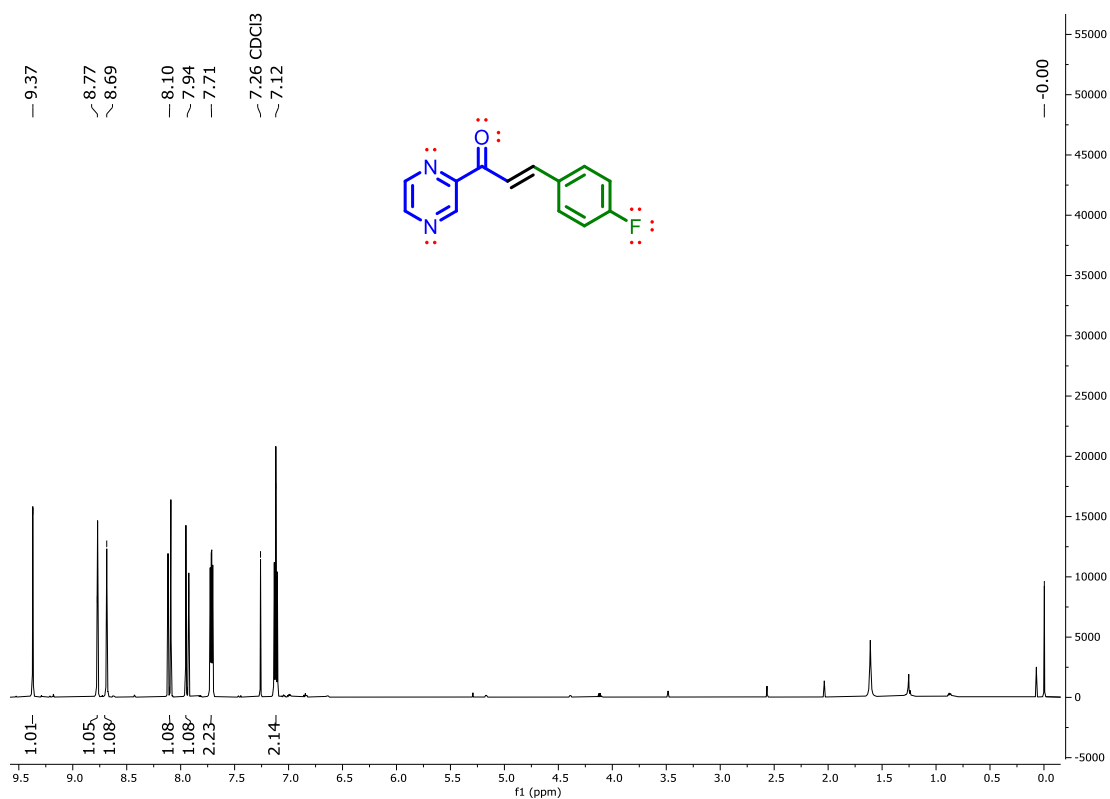
Espectro 3. RMN-¹H y RMN-¹³C de (*E*)-3-(2-fluorofenil)-1-(2-pirazinil)-prop-2-en-1-ona (**103**)



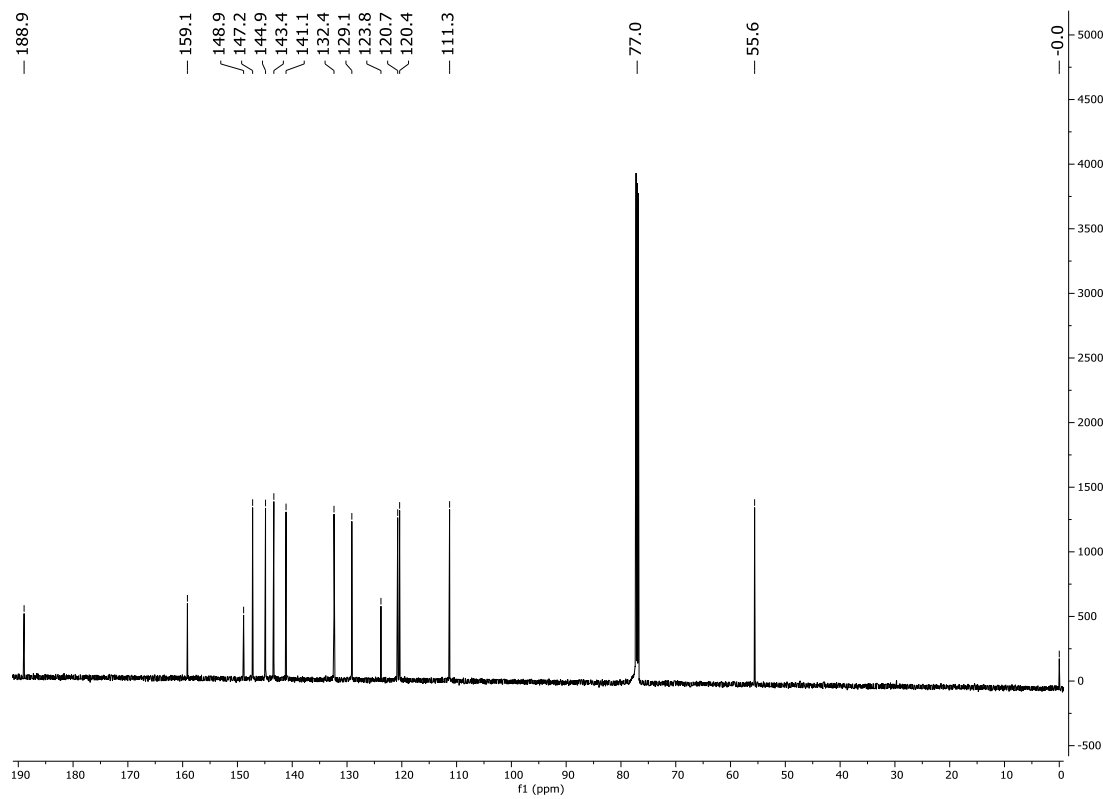
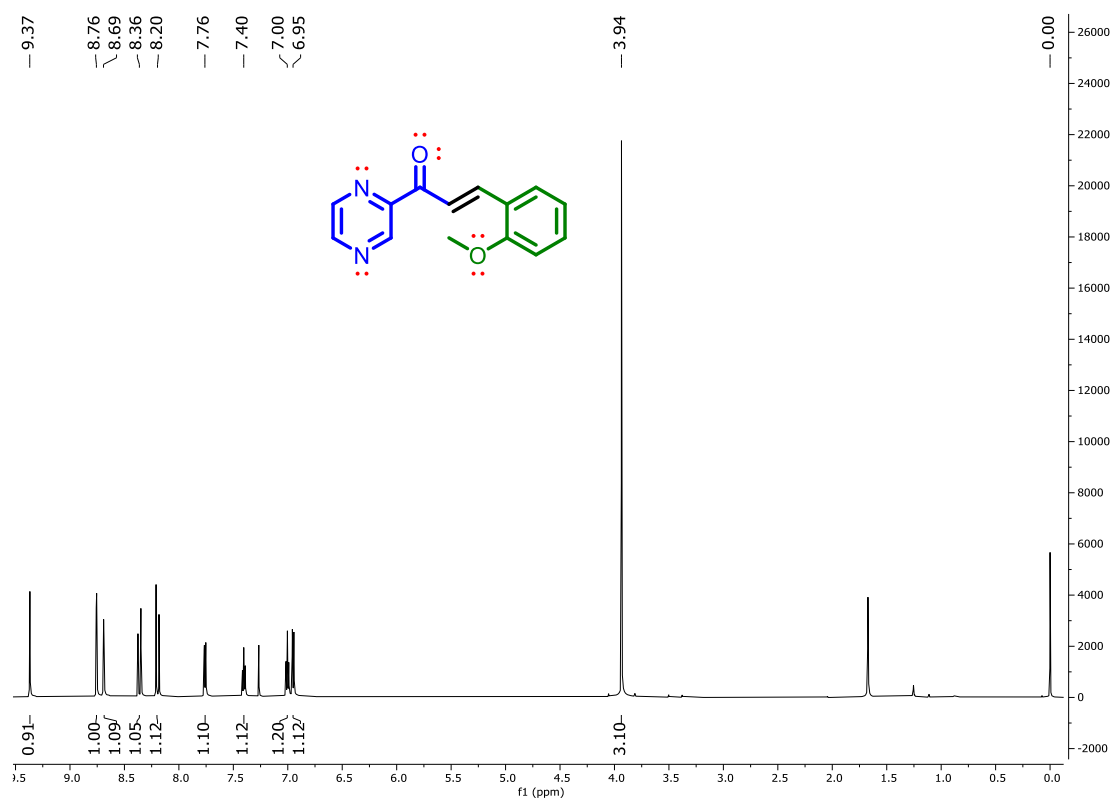
Espectro 4. RMN-¹H y RMN-¹³C de (*E*)-3-(3-fluorofenil)-1-(2-pirazinil)-prop-2-en-1-ona (**104**)



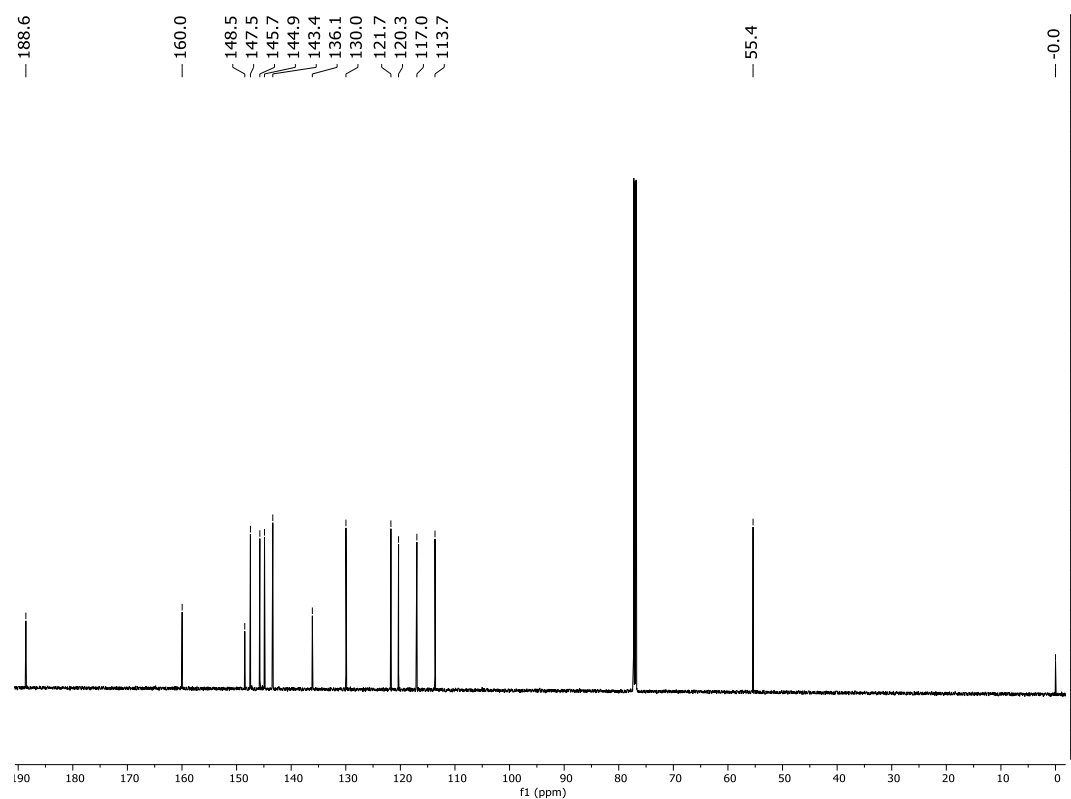
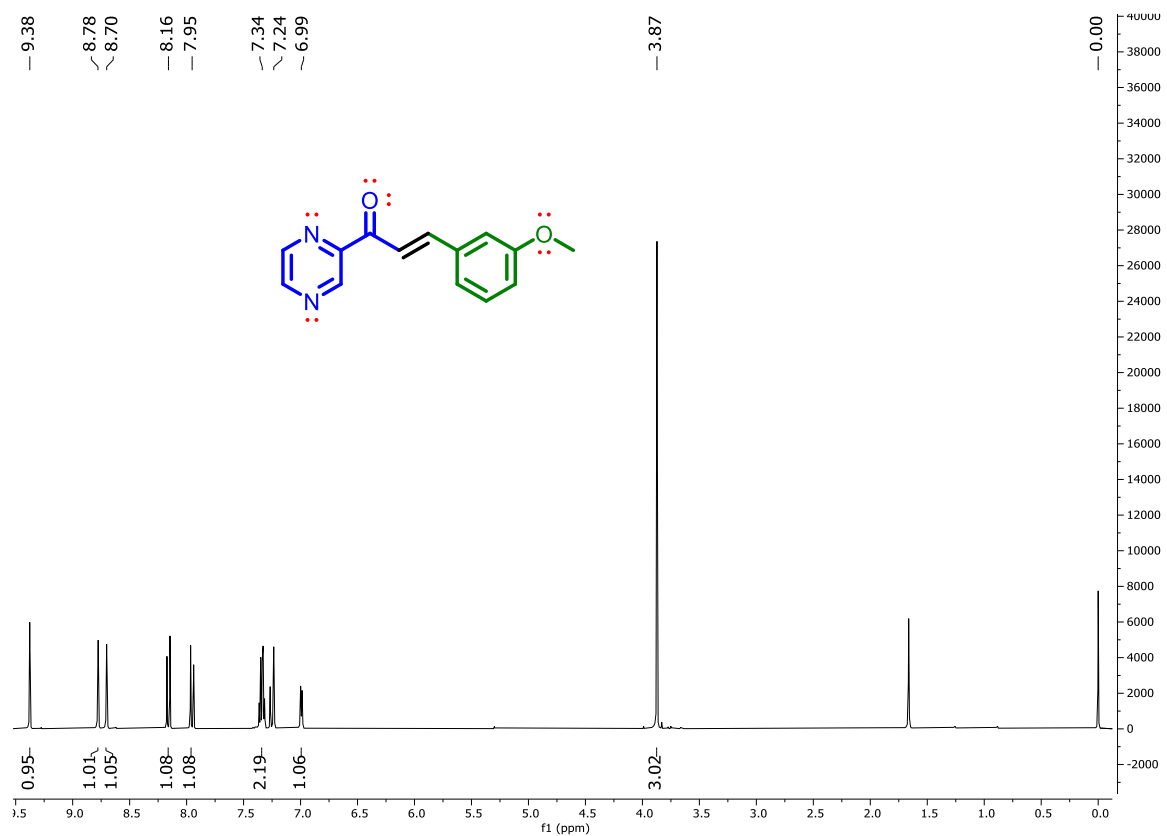
Espectro 5. RMN-¹H y RMN-¹³C de (*E*)-3-(4-fluorofenil)-1-(2-pirazinil)-prop-2-en-1-ona (**105**)



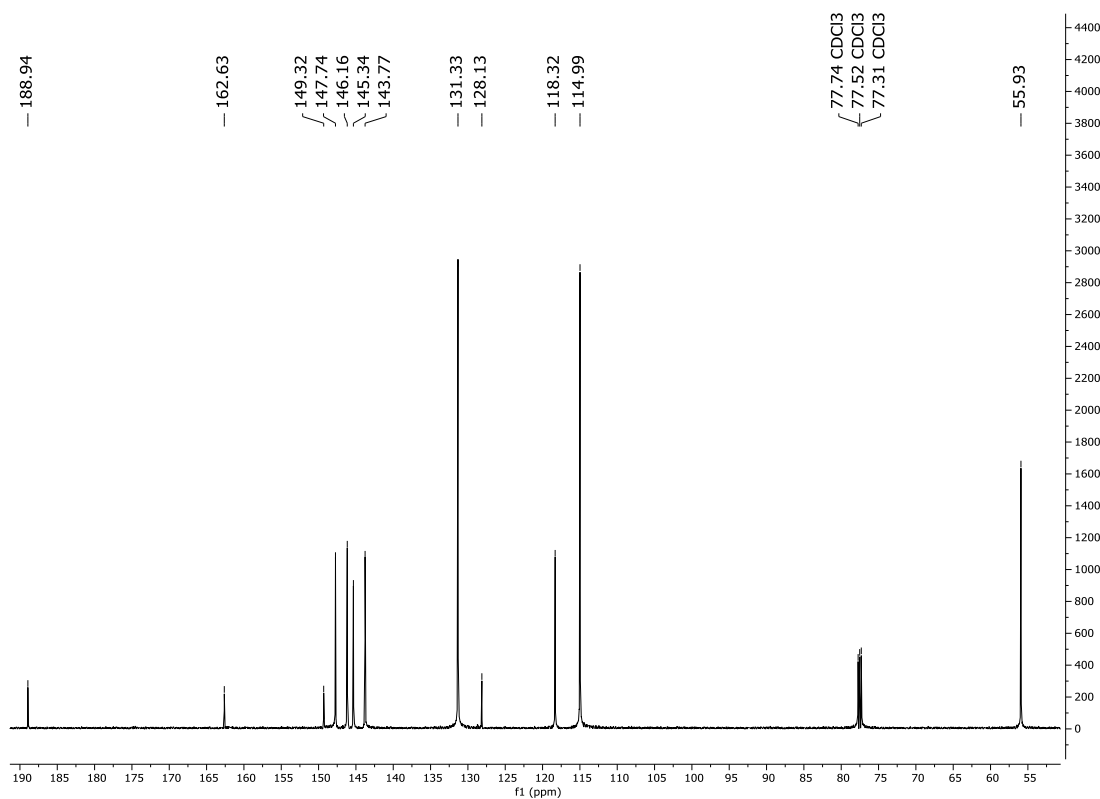
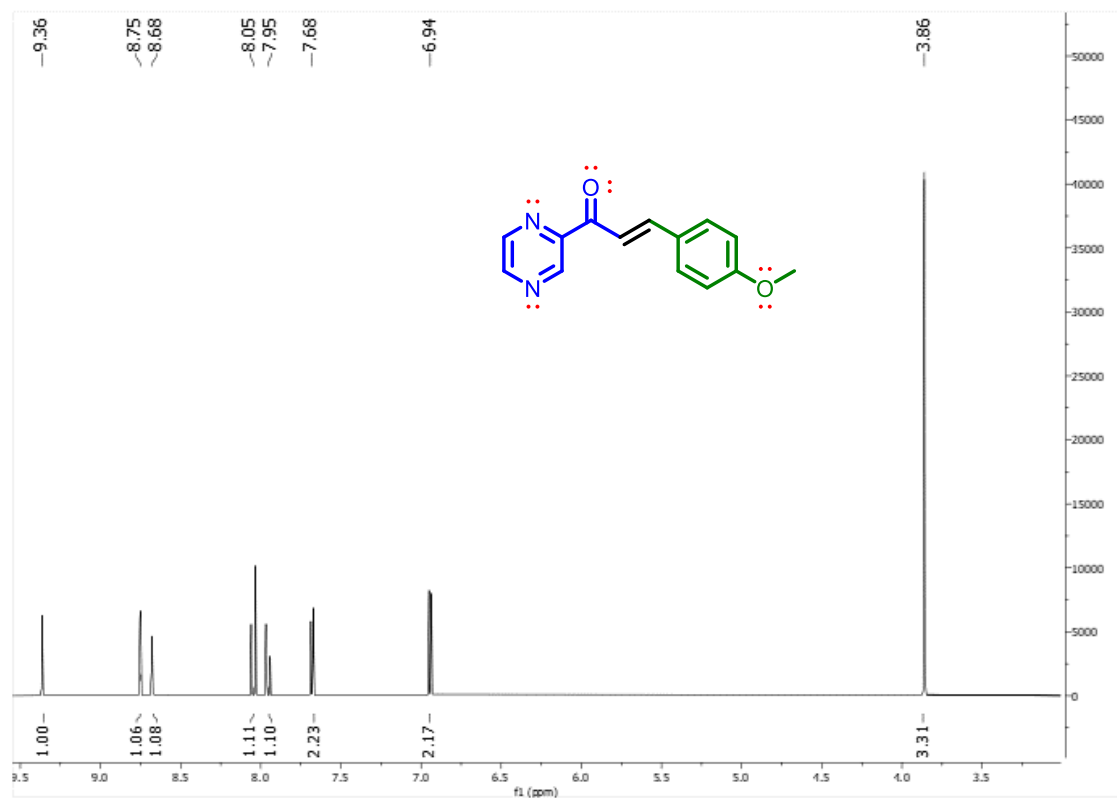
Espectro 6. RMN-¹H y RMN-¹³C de (*E*)-3-(2-metoxifenil)-1-(2-pirazinil)-prop-2-en-1-ona (**106**)



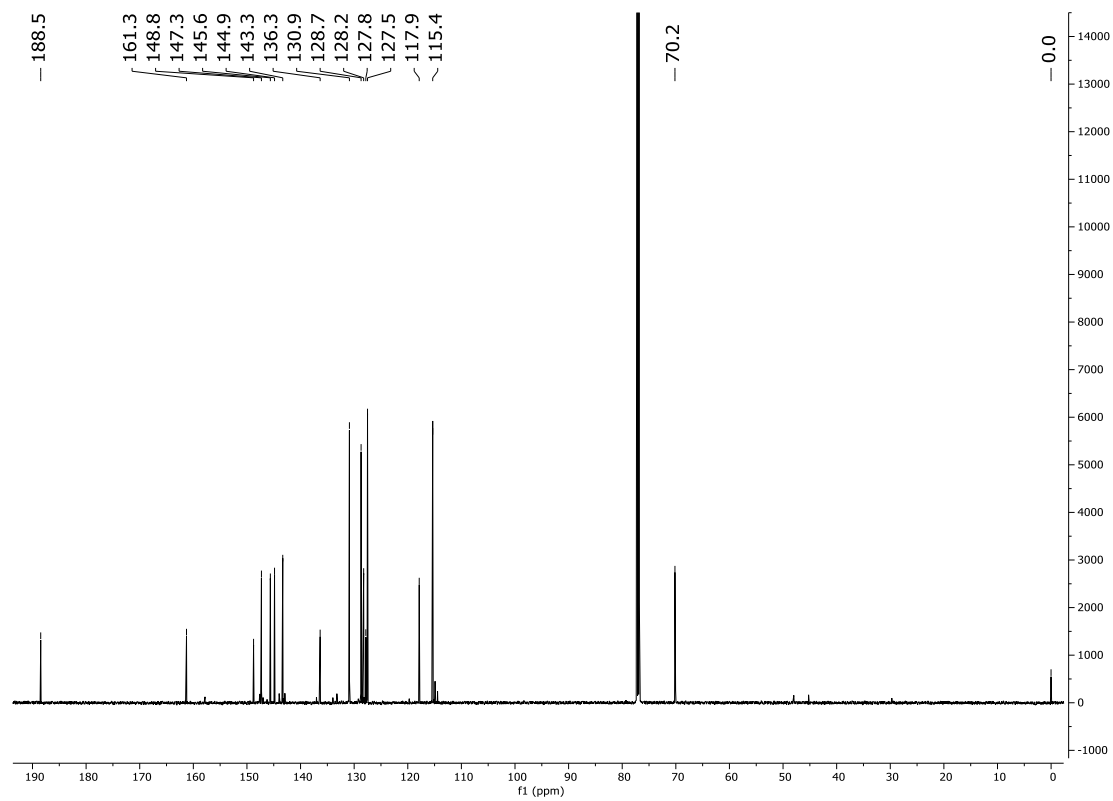
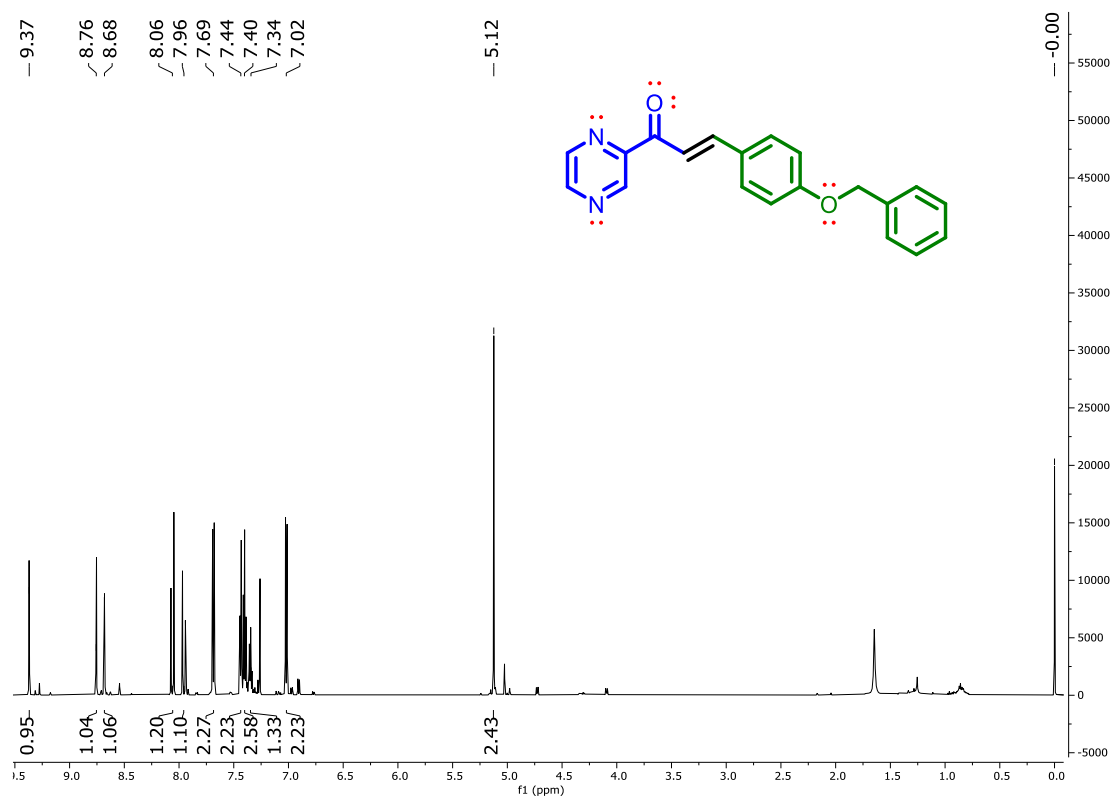
Espectro 7. RMN-¹H y RMN-¹³C de (*E*)-3-(3-metoxifenil)-1-(2-pirazinil)-prop-2-en-1-ona (107)



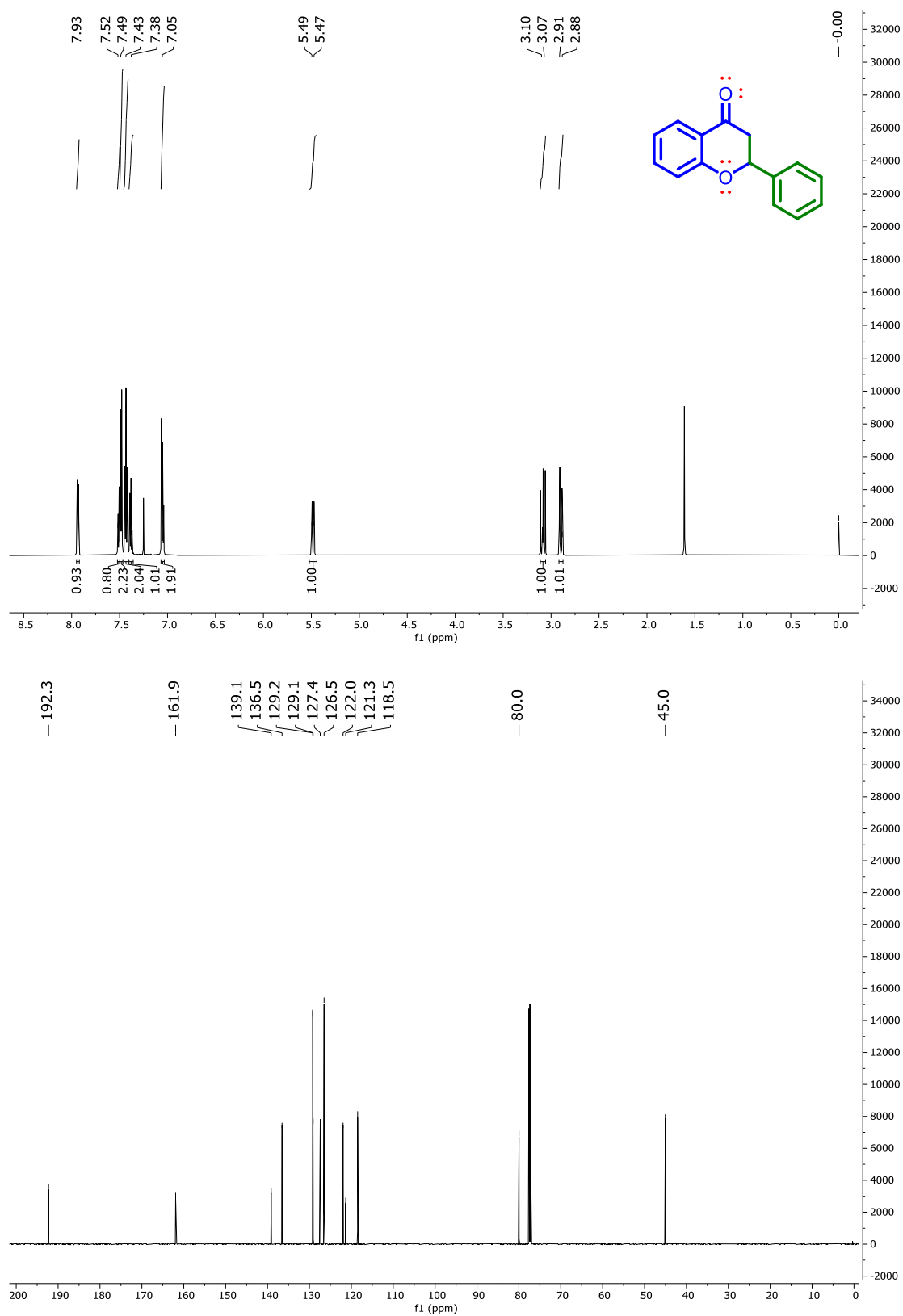
Espectro 8. RMN-¹H y RMN-¹³C de (*E*)-3-(4-metoxifenil)-1-(2-pirazinil)-prop-2-en-1-ona (**108**)



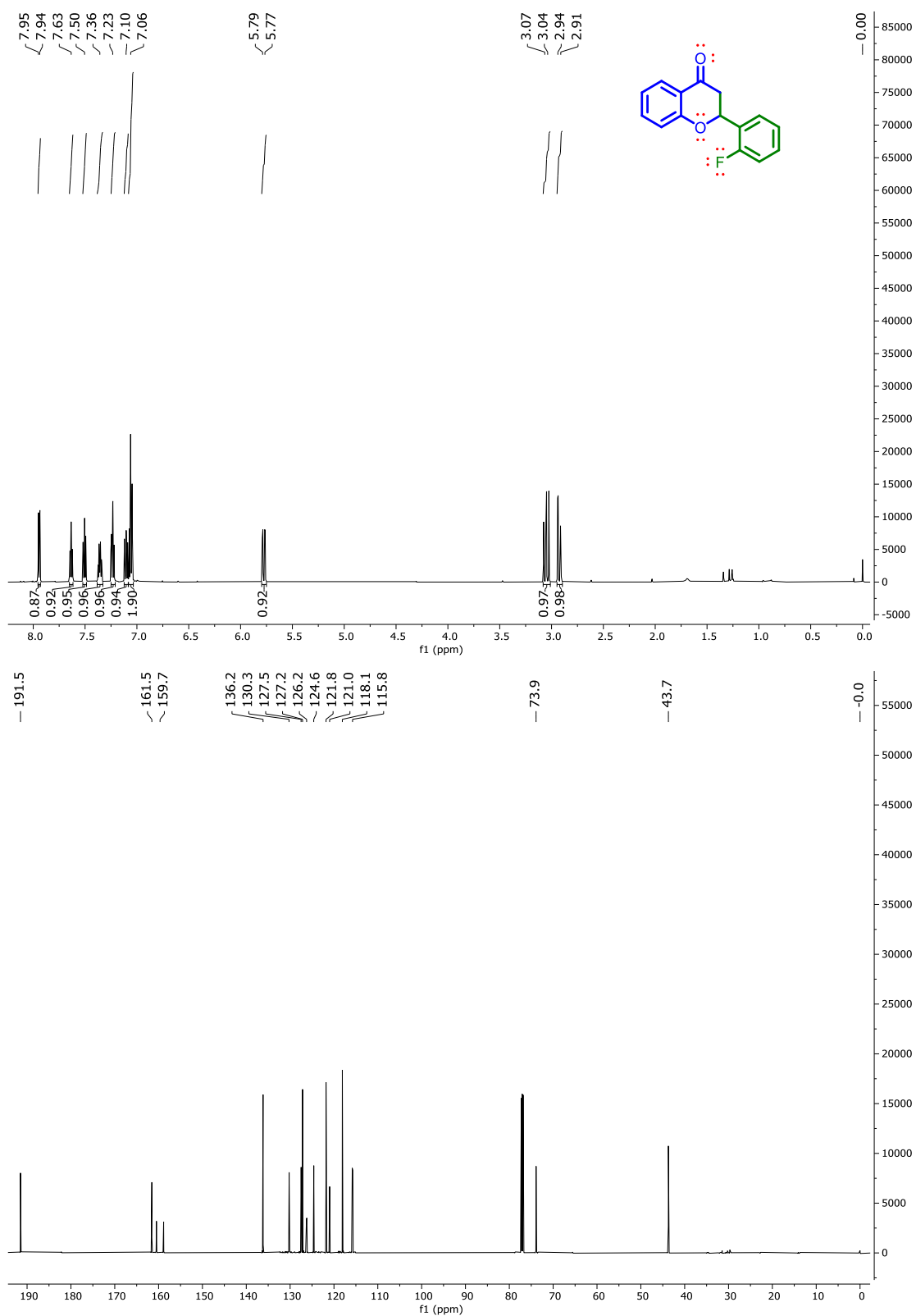
Espectro 9. RMN-¹H y RMN-¹³C de (*E*)-3-(4-benziloxifenil)-1-(2-pirazinil)-prop-2-en-1-ona (109)



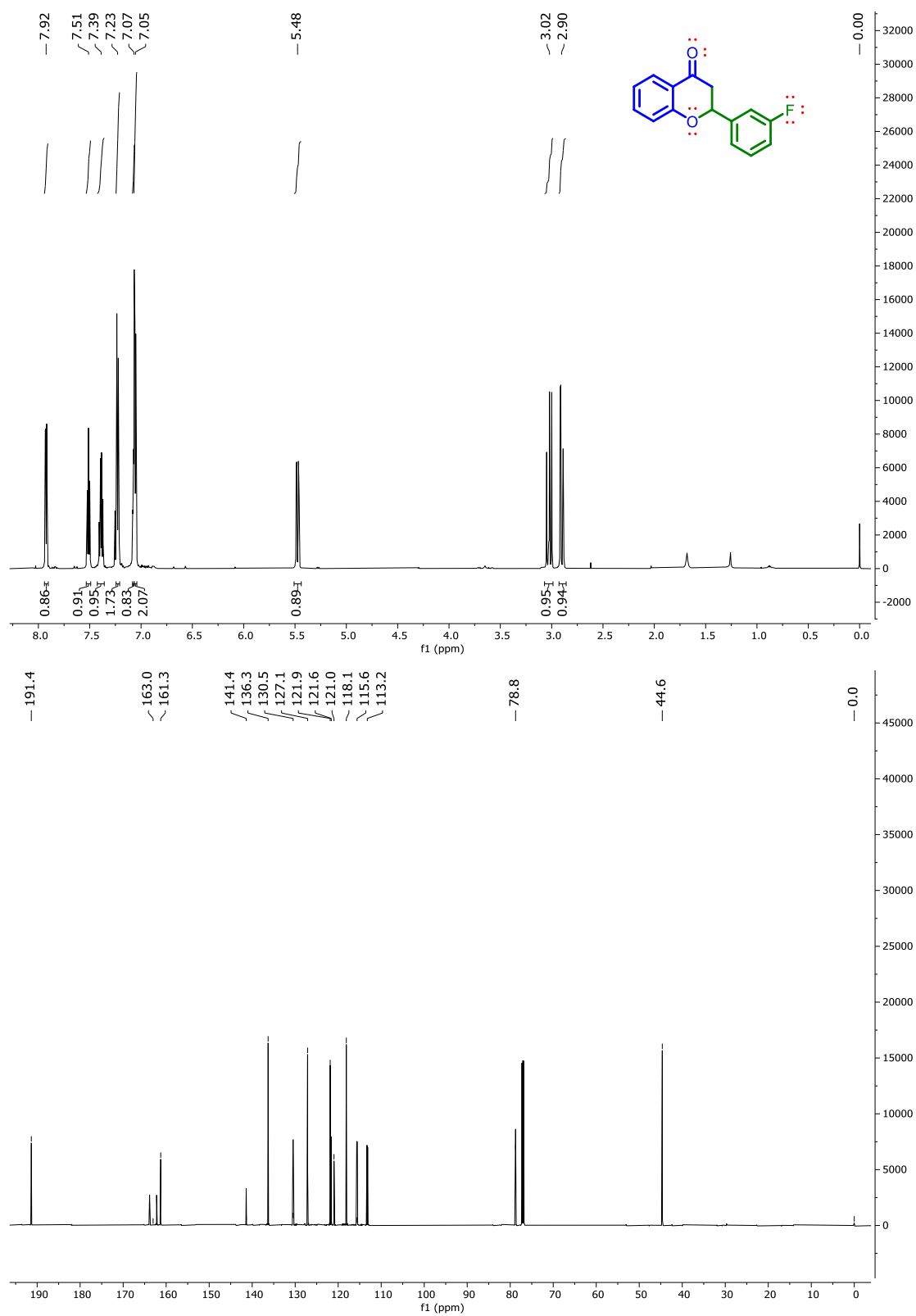
Espectro 10. RMN-¹H y RMN-¹³C de 2-fenil-croman-4-ona (1)



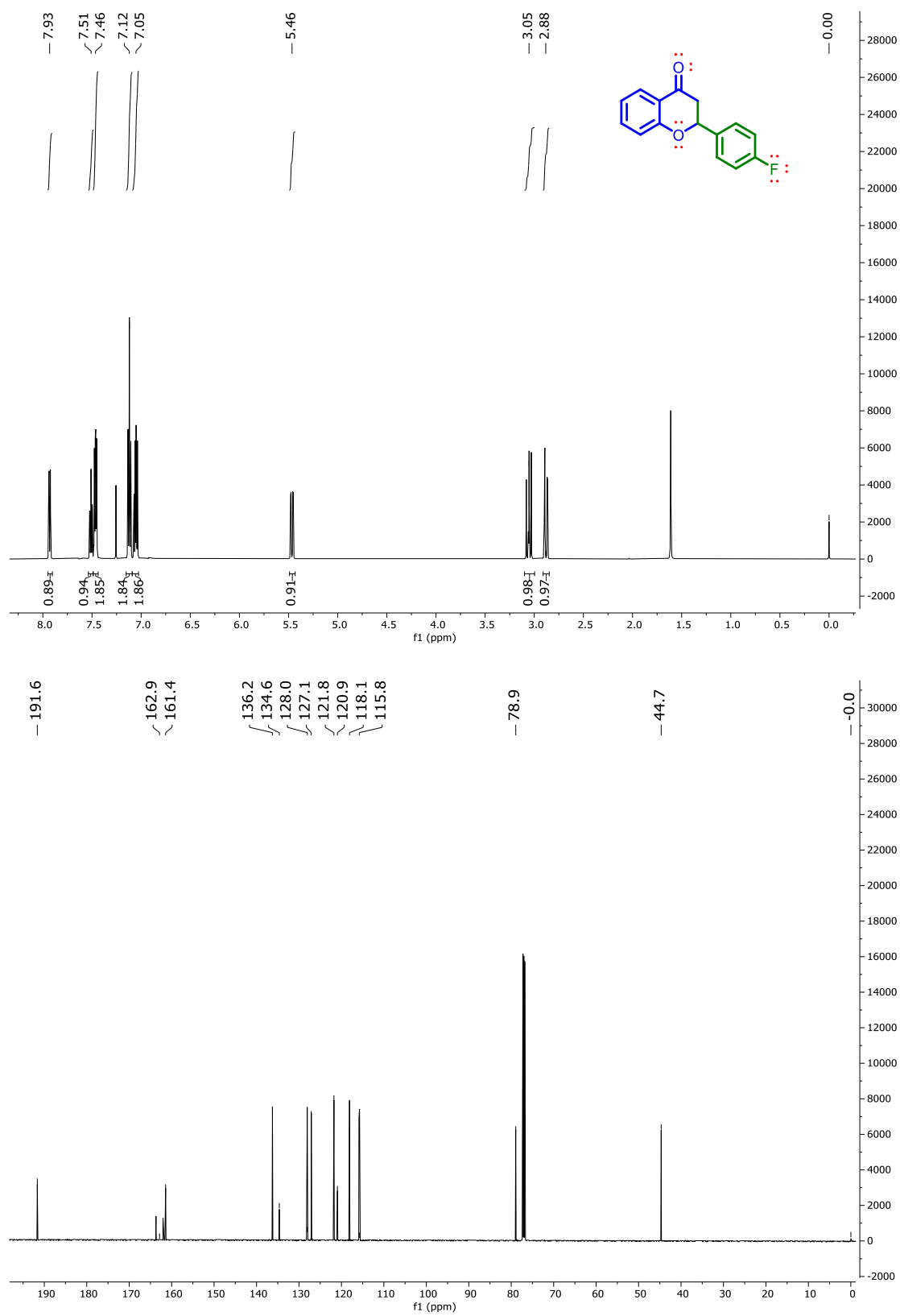
Espectro 11. RMN-¹H y RMN-¹³C de 2-(2-fluorofenil)-croman-4-ona (**52**)



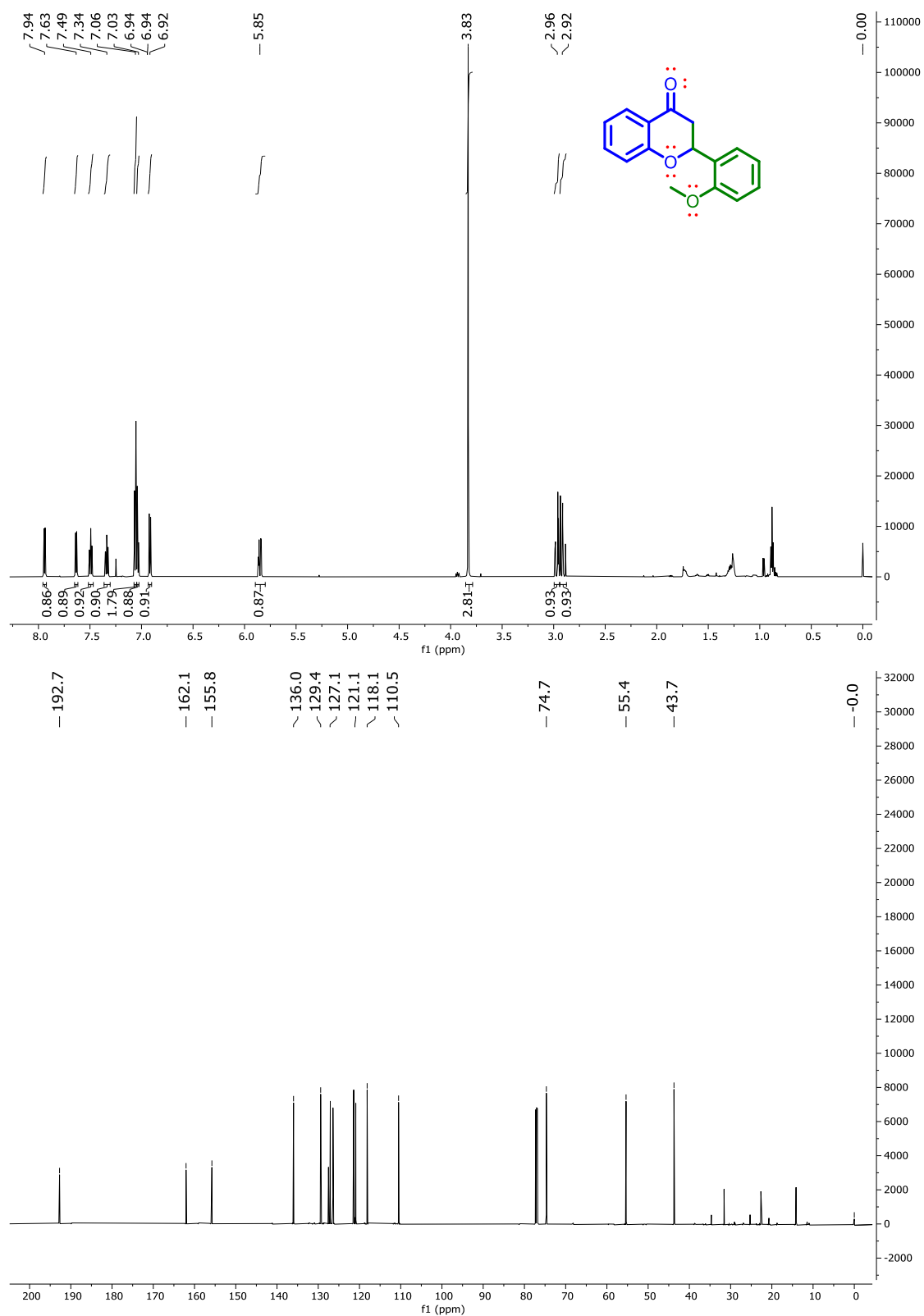
Espectro 12. RMN-¹H y RMN-¹³C de 2-(3-fluorofenil)-croman-4-ona (**53**).



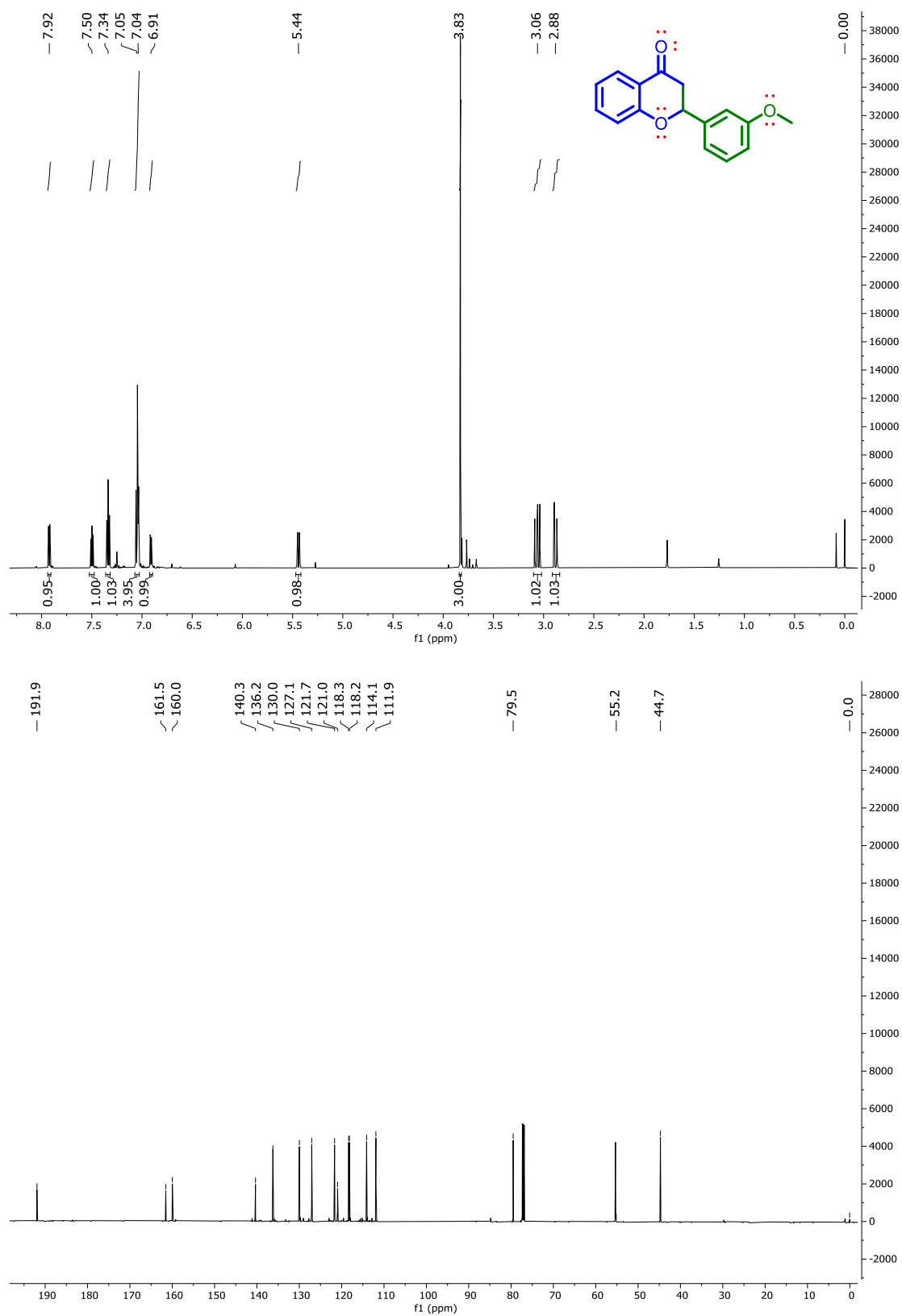
Espectro 13. RMN-¹H y RMN-¹³C de 2-(4-fluorofenil)-croman-4-ona (**54**)



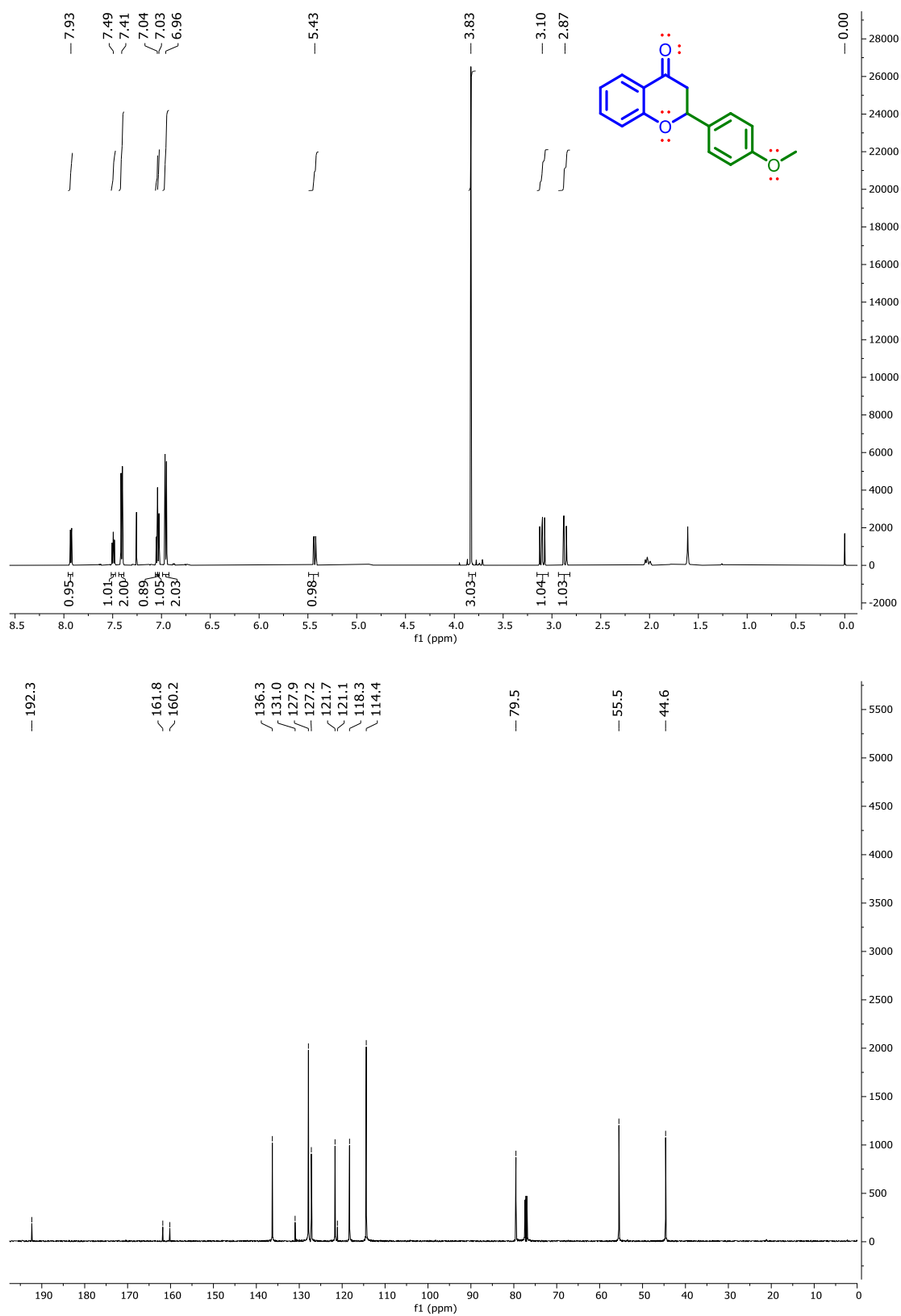
Espectro 14. RMN-¹H y RMN-¹³C de 2-(2-metoxifenil)-croman-4-ona (5)



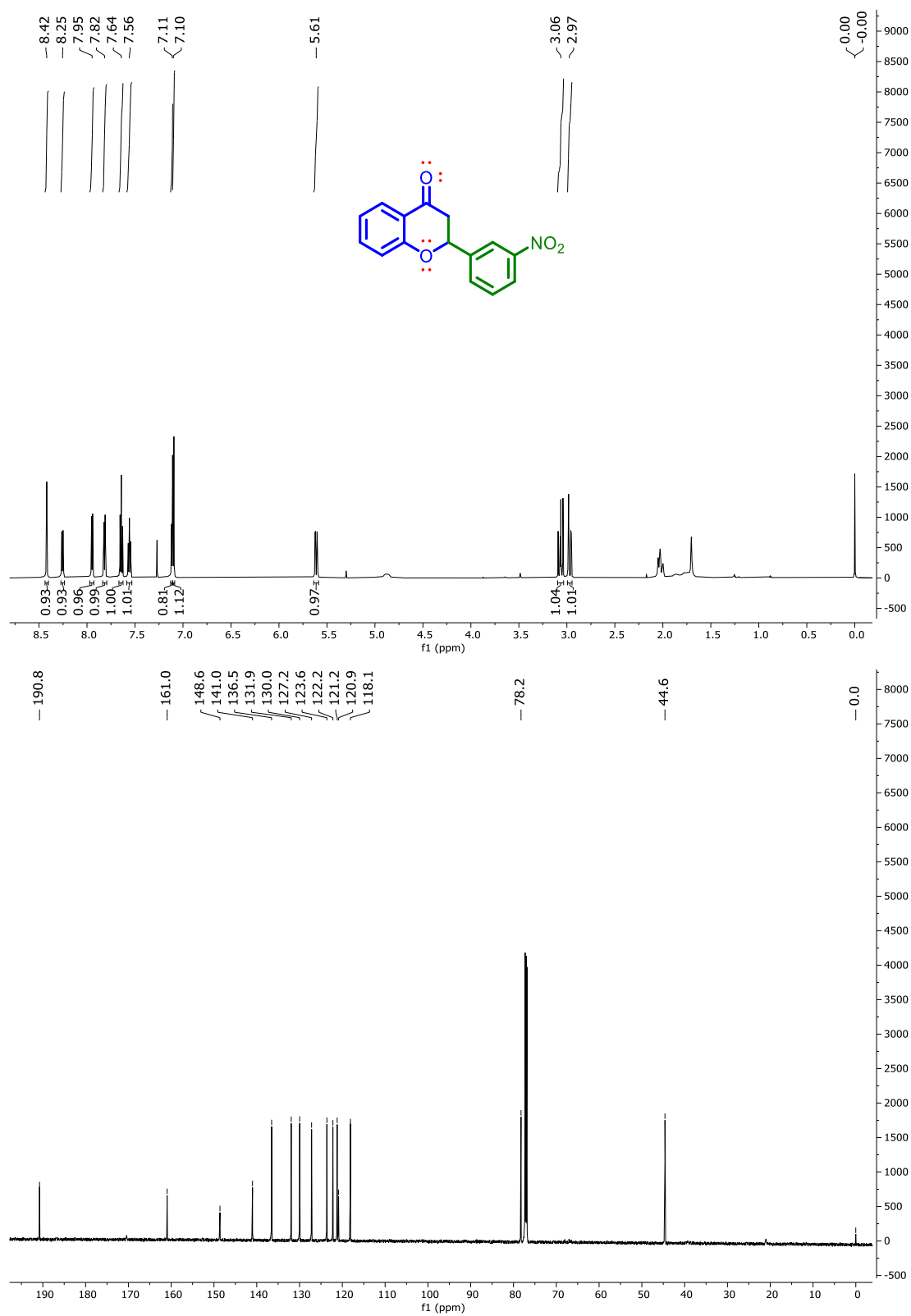
Espectro 15. RMN-¹H y RMN-¹³C de 2-(3-metoxifenil)-croman-4-ona (**6**)



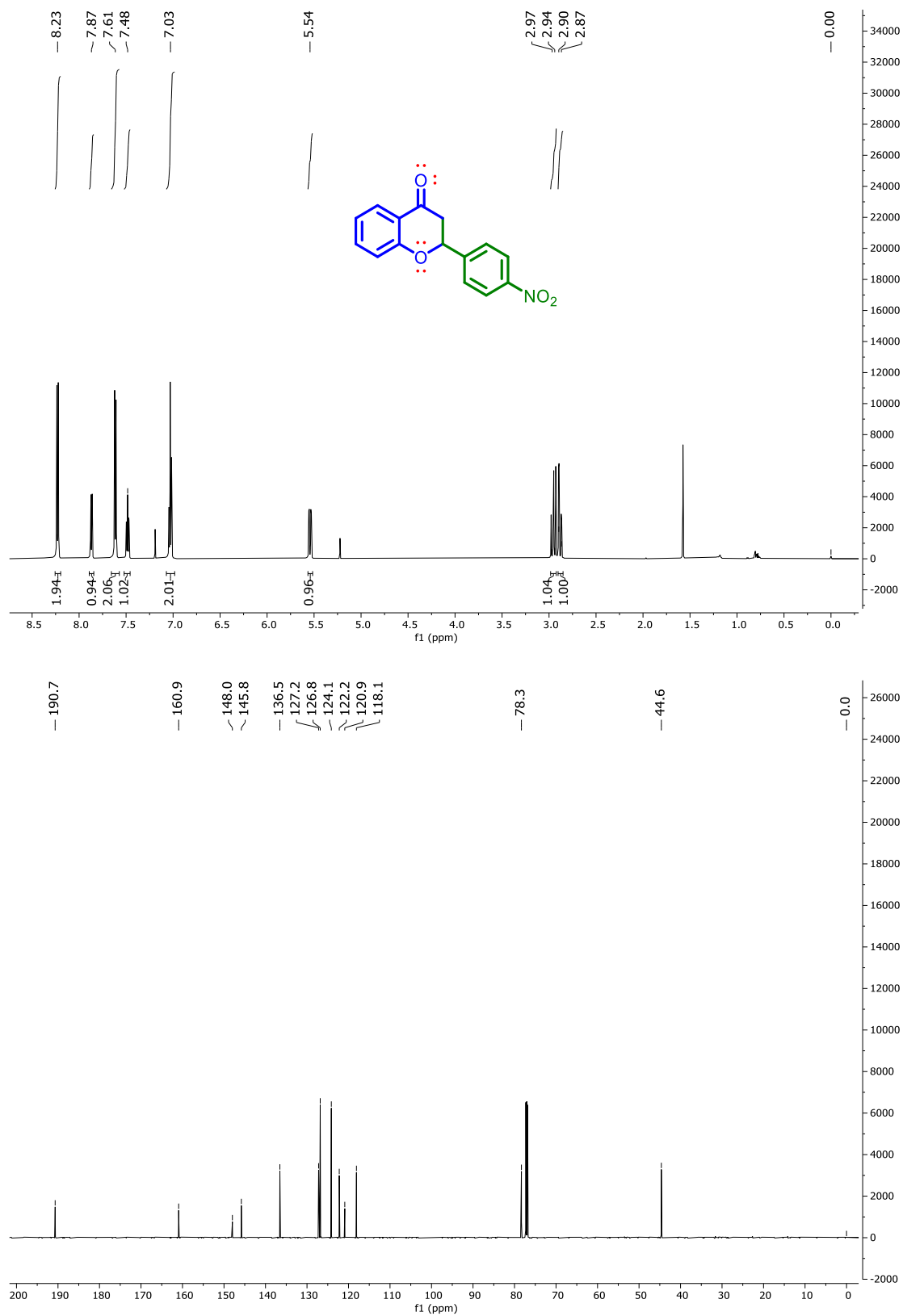
Espectro 16. RMN-¹H y RMN-¹³C de 2-(4-metoxifenil)-croman-4-ona (7)



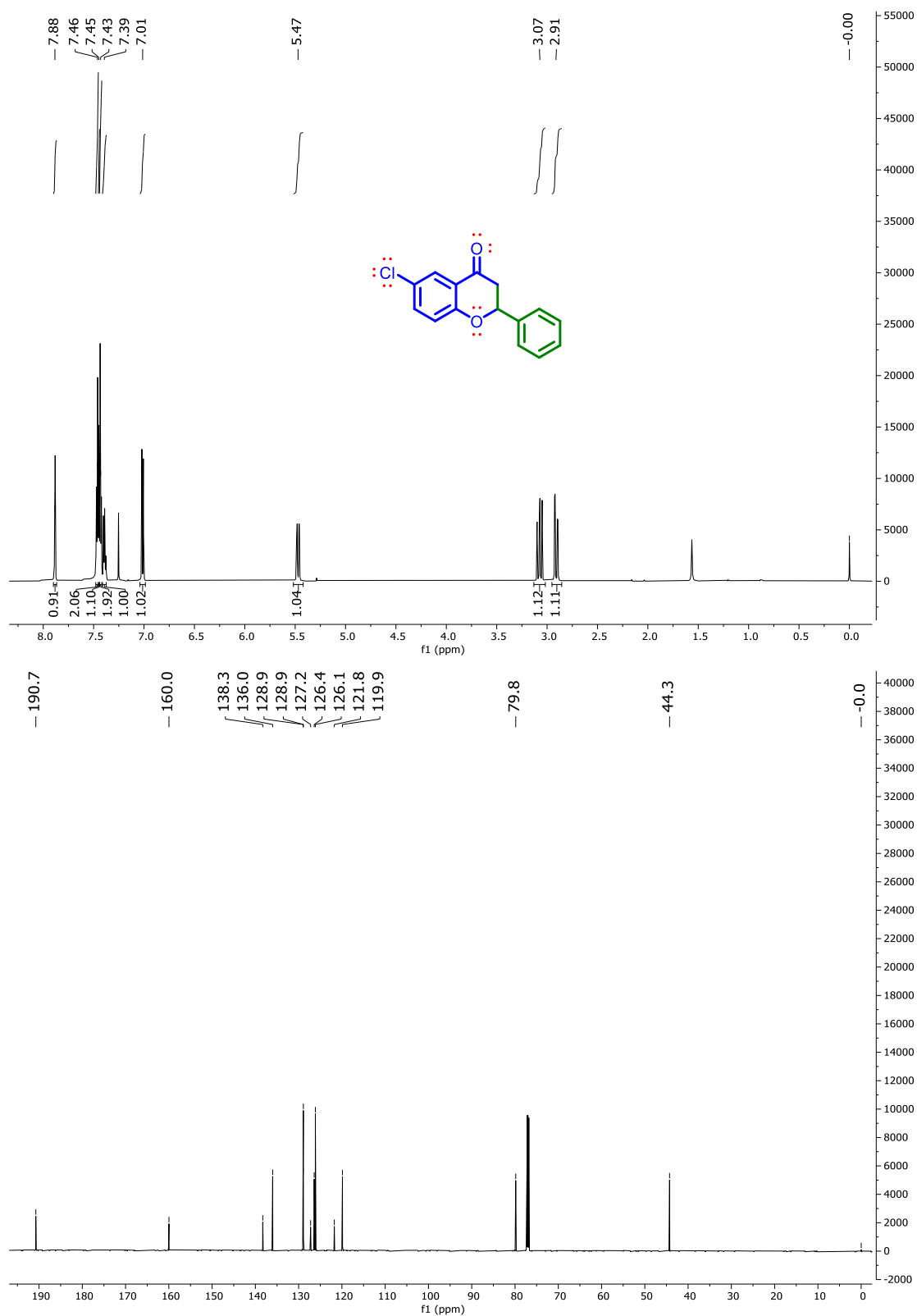
Espectro 17. RMN-¹H y RMN-¹³C de 2-(3-nitrofenil)-croman-4-ona (55)



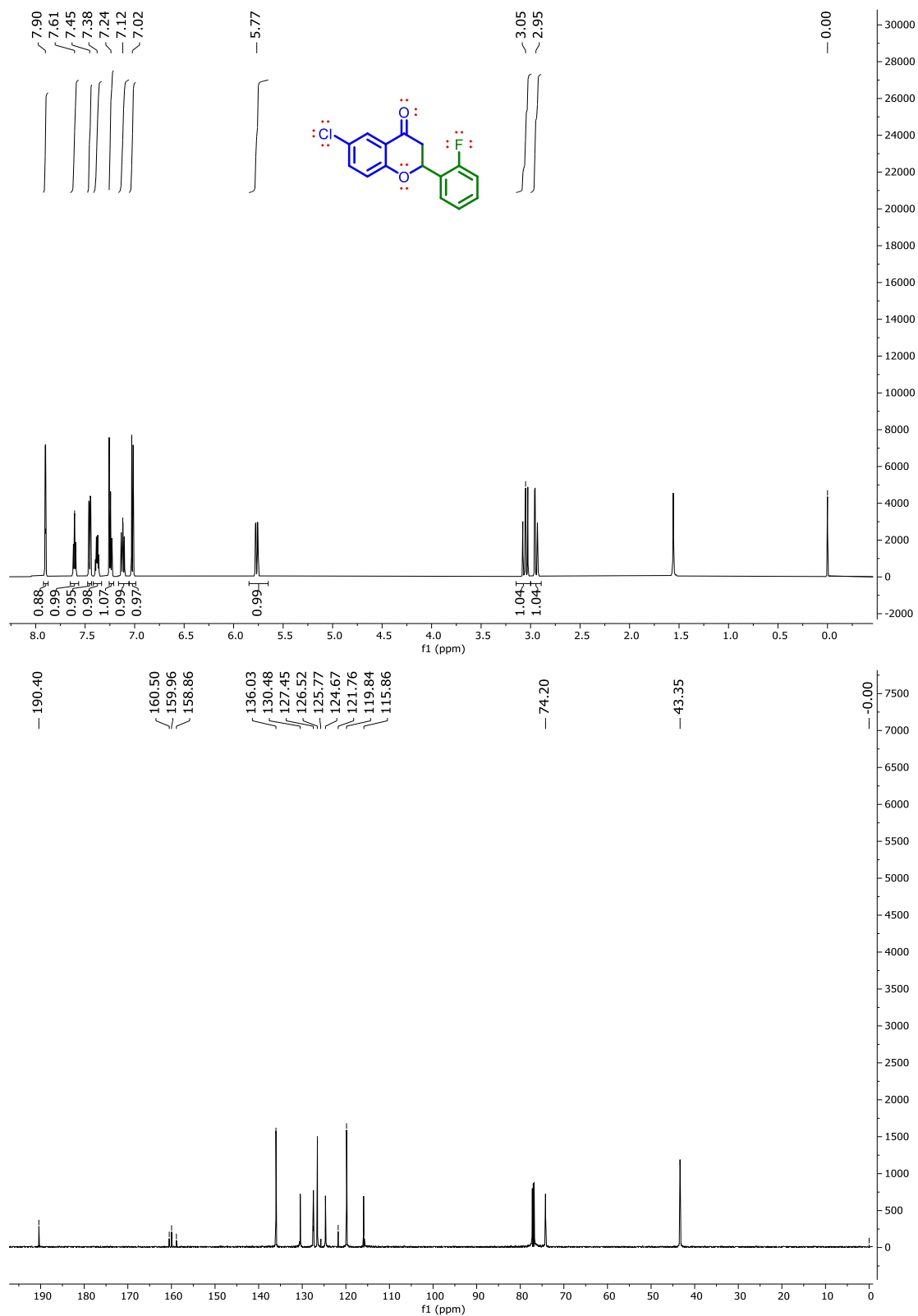
Espectro 18. RMN-¹H y RMN-¹³C de 2-(4-nitrofenil)-croman-4-on (**56**)



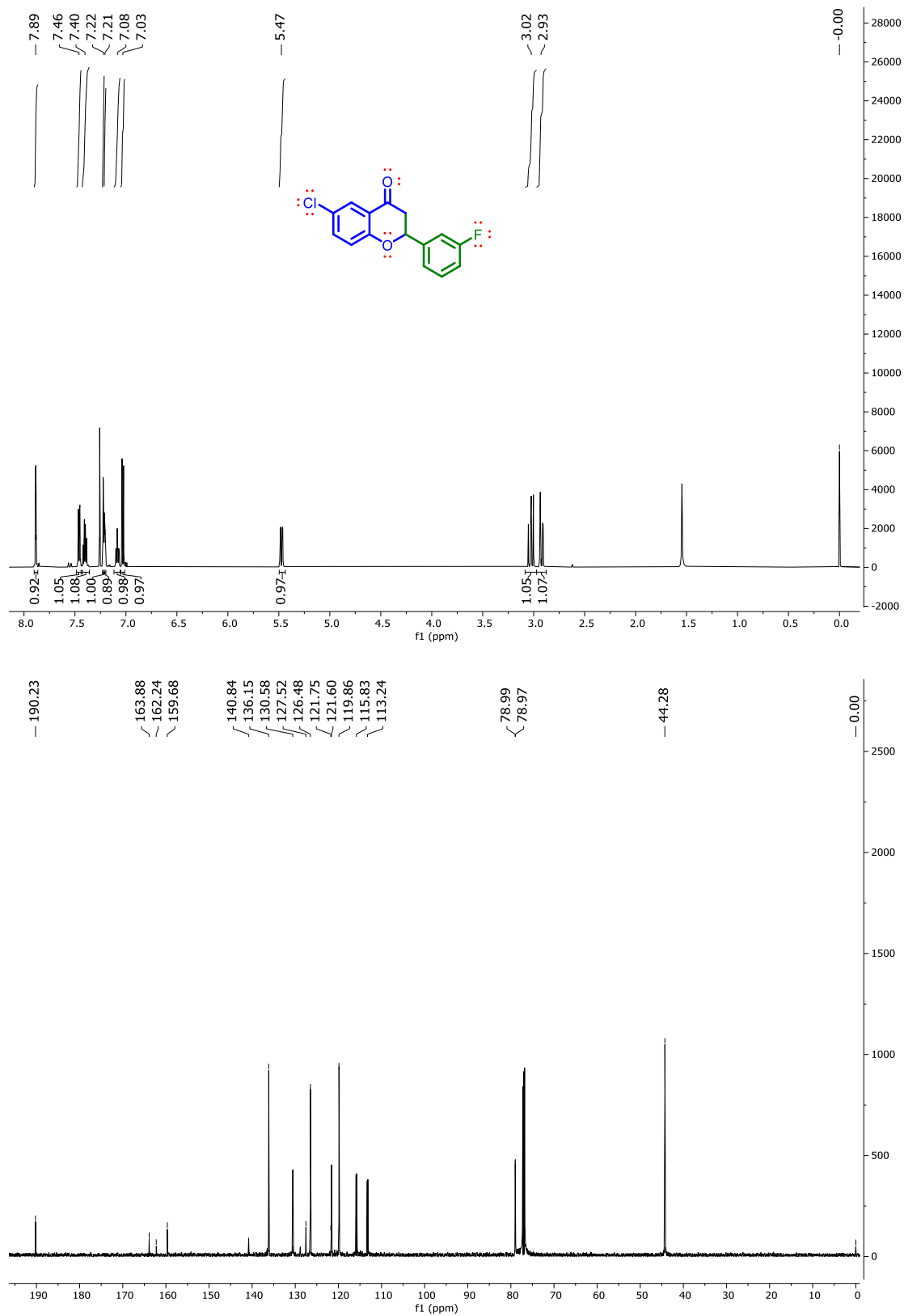
Espectro 19. RMN-¹H y RMN-¹³C de 6-cloro-2-fenilcroman-4-ona (58)



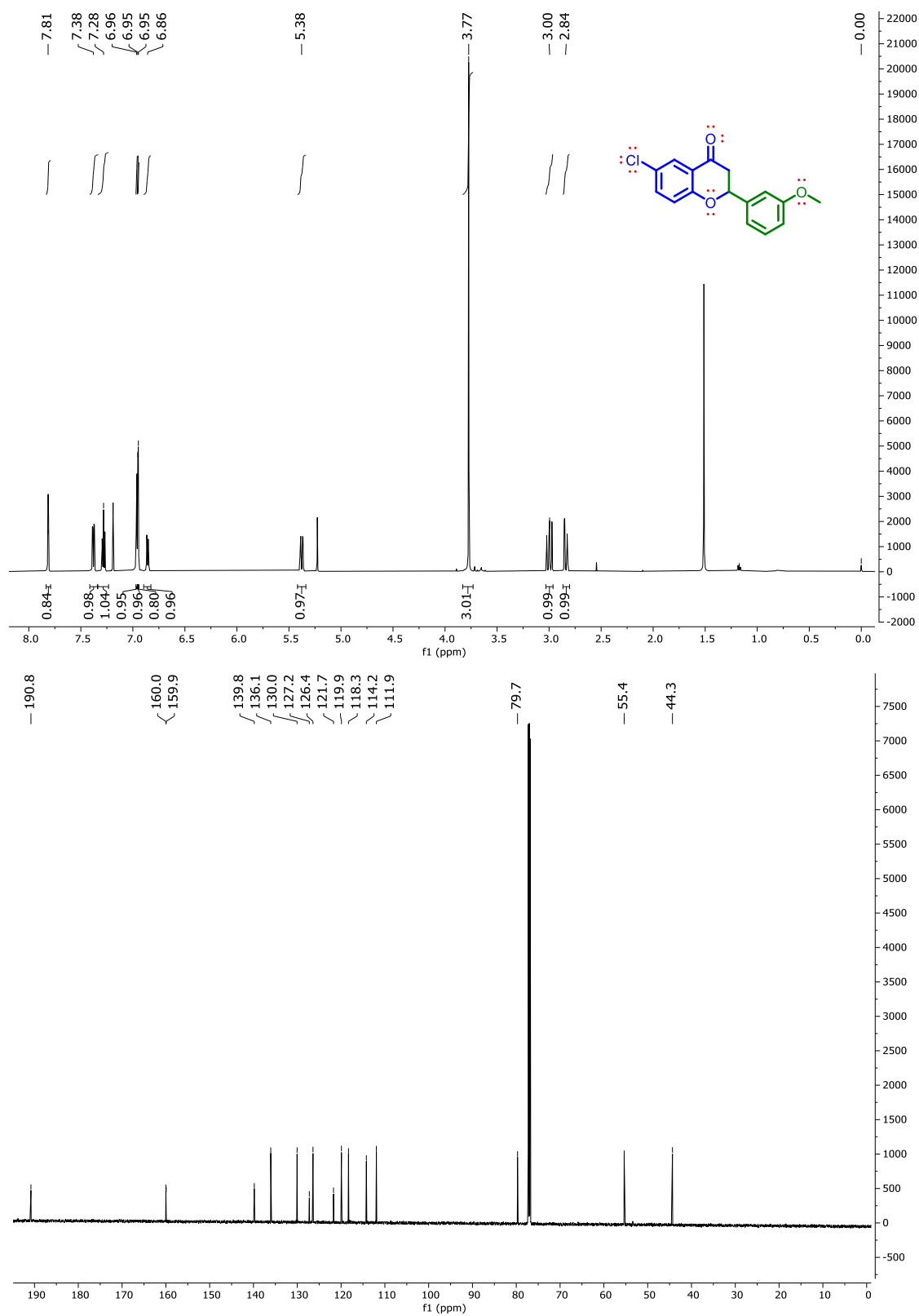
Espectro 20. RMN-¹H y RMN-¹³C de 6-cloro-2-(2-fluorofenil)-croman-4-ona (**59**)



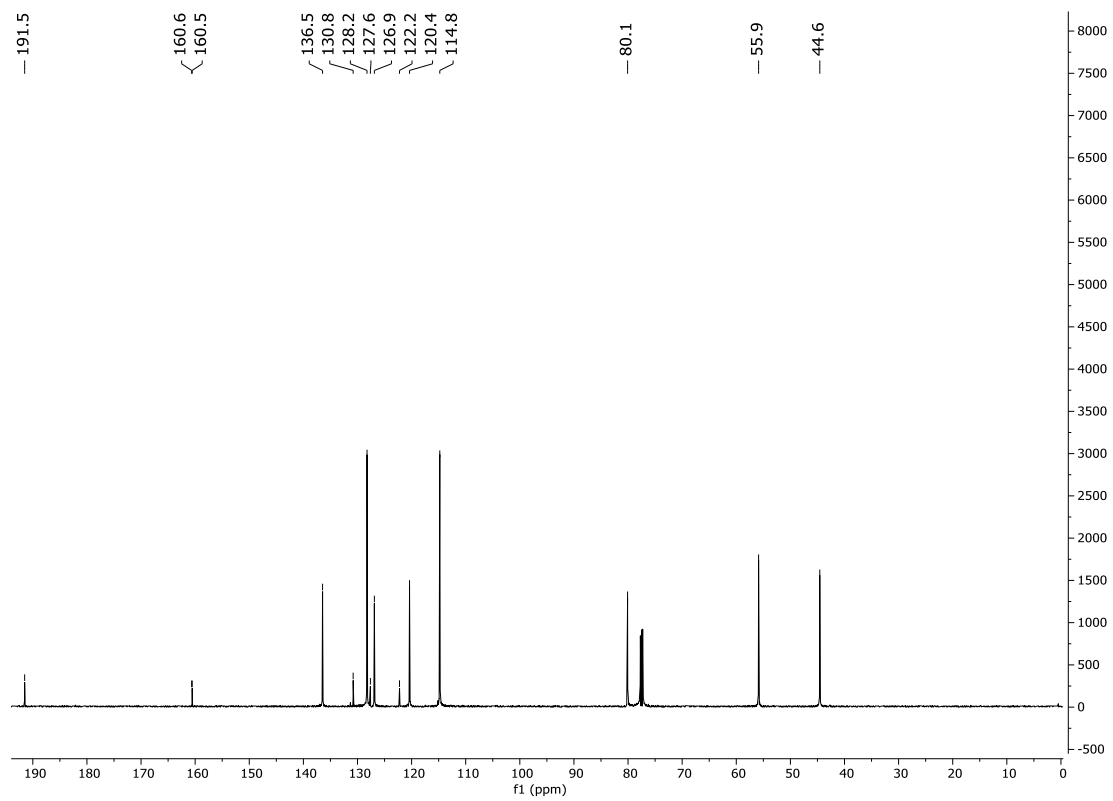
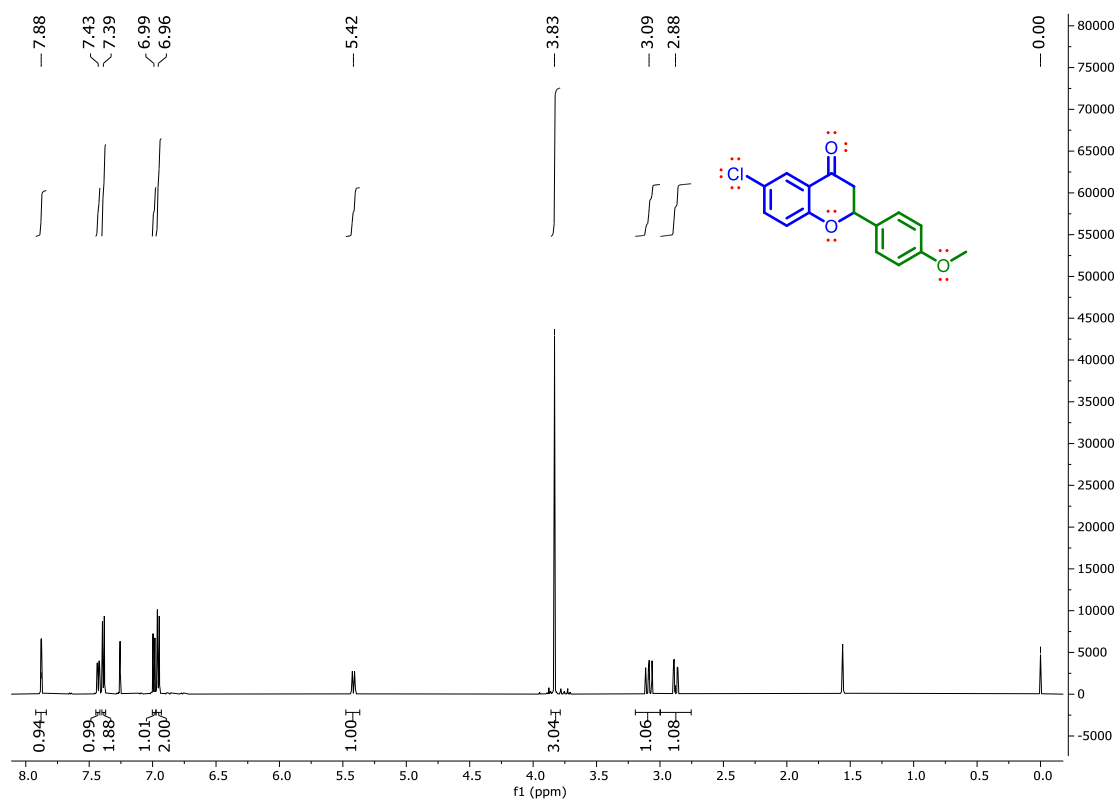
Espectro 21. RMN-¹H y RMN-¹³C de 6-cloro-2-(3-fluorofenil)-croman-4-ona (60)



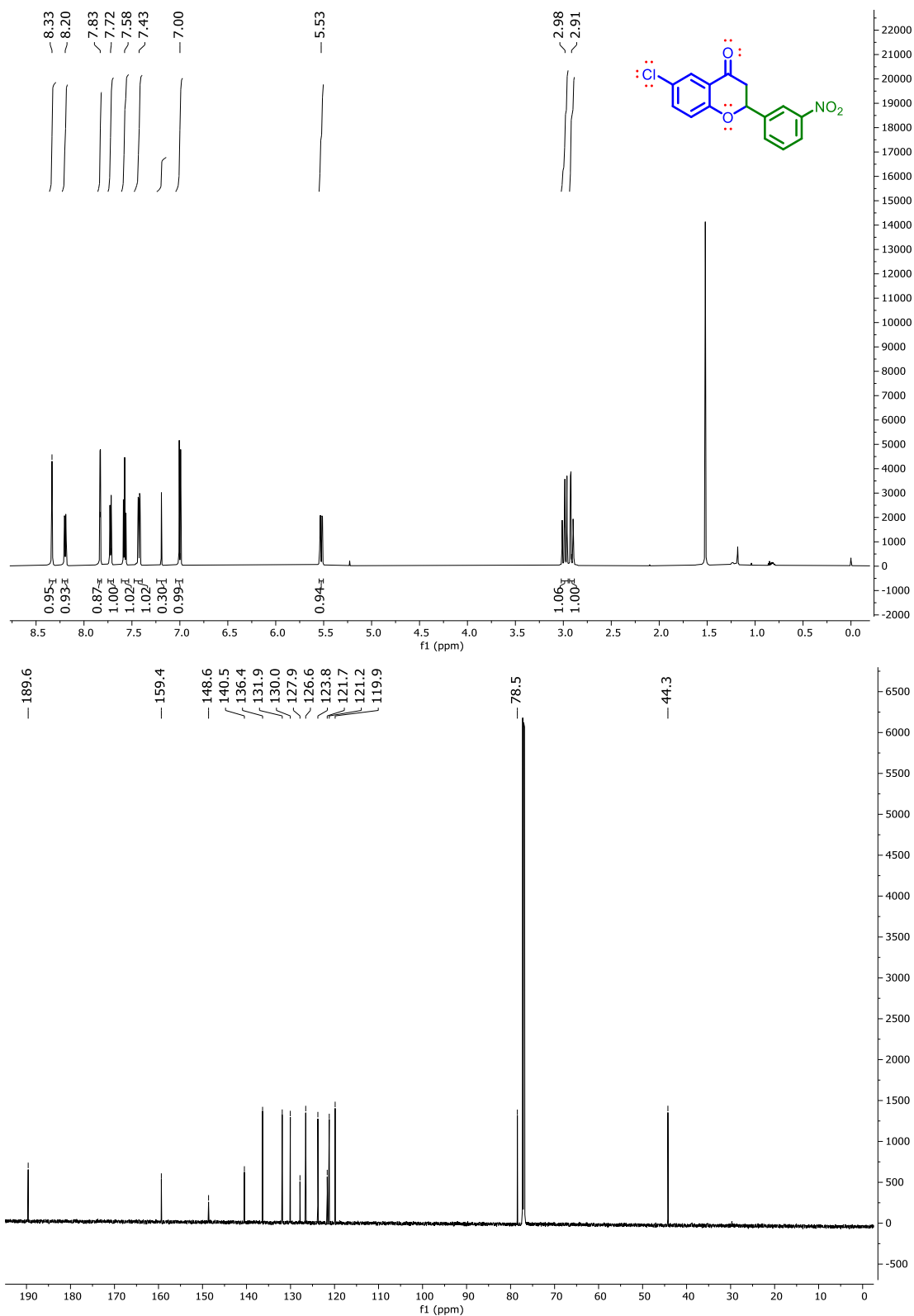
Espectro 22. RMN-¹H y RMN-¹³C de 6-cloro-2-(3-metoxifenil)-croman-4-ona (**63**)



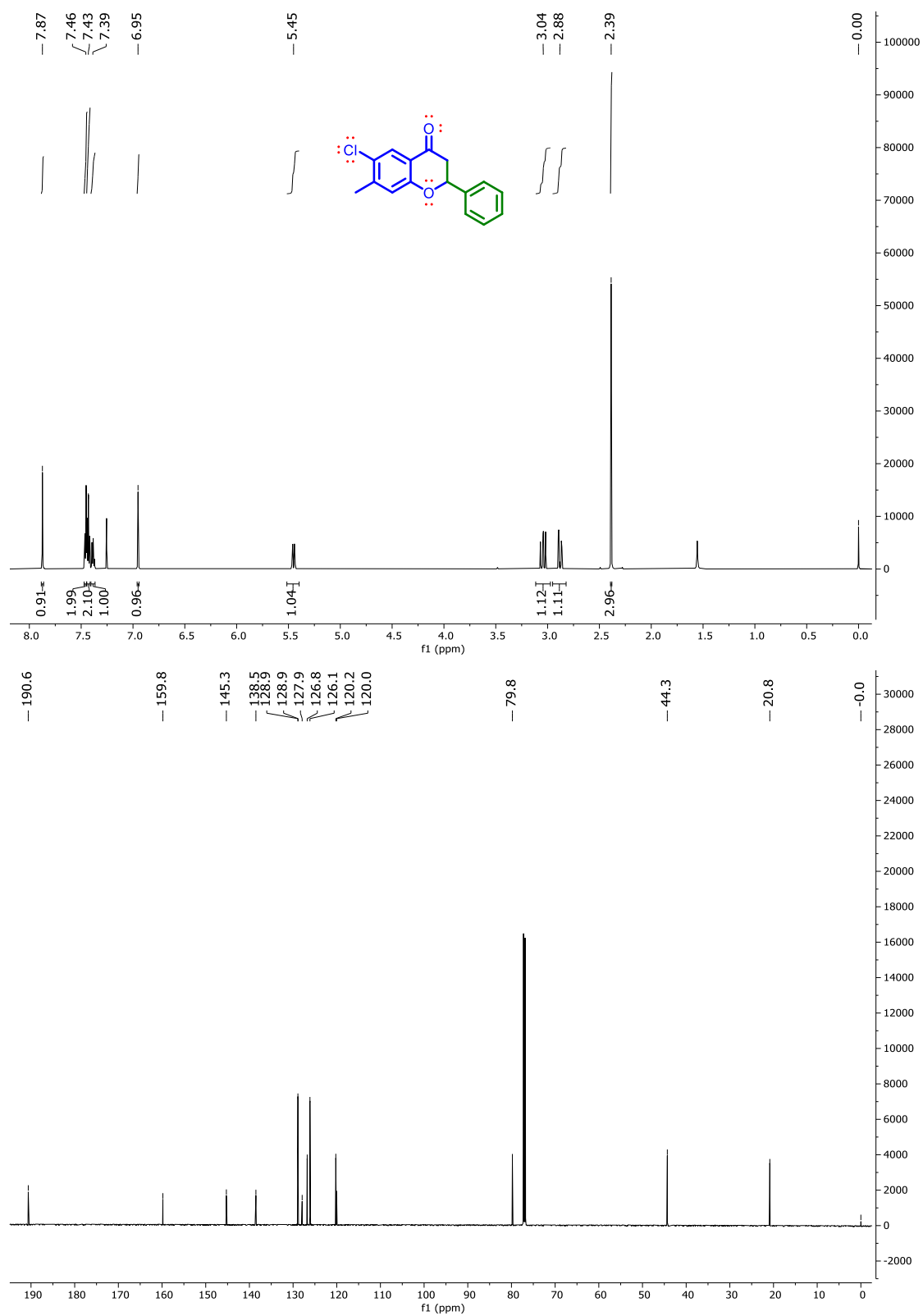
Espectro 23. RMN-¹H y RMN-¹³C de 6-cloro-2-(4-metoxifenil)-croman-4-on (64)



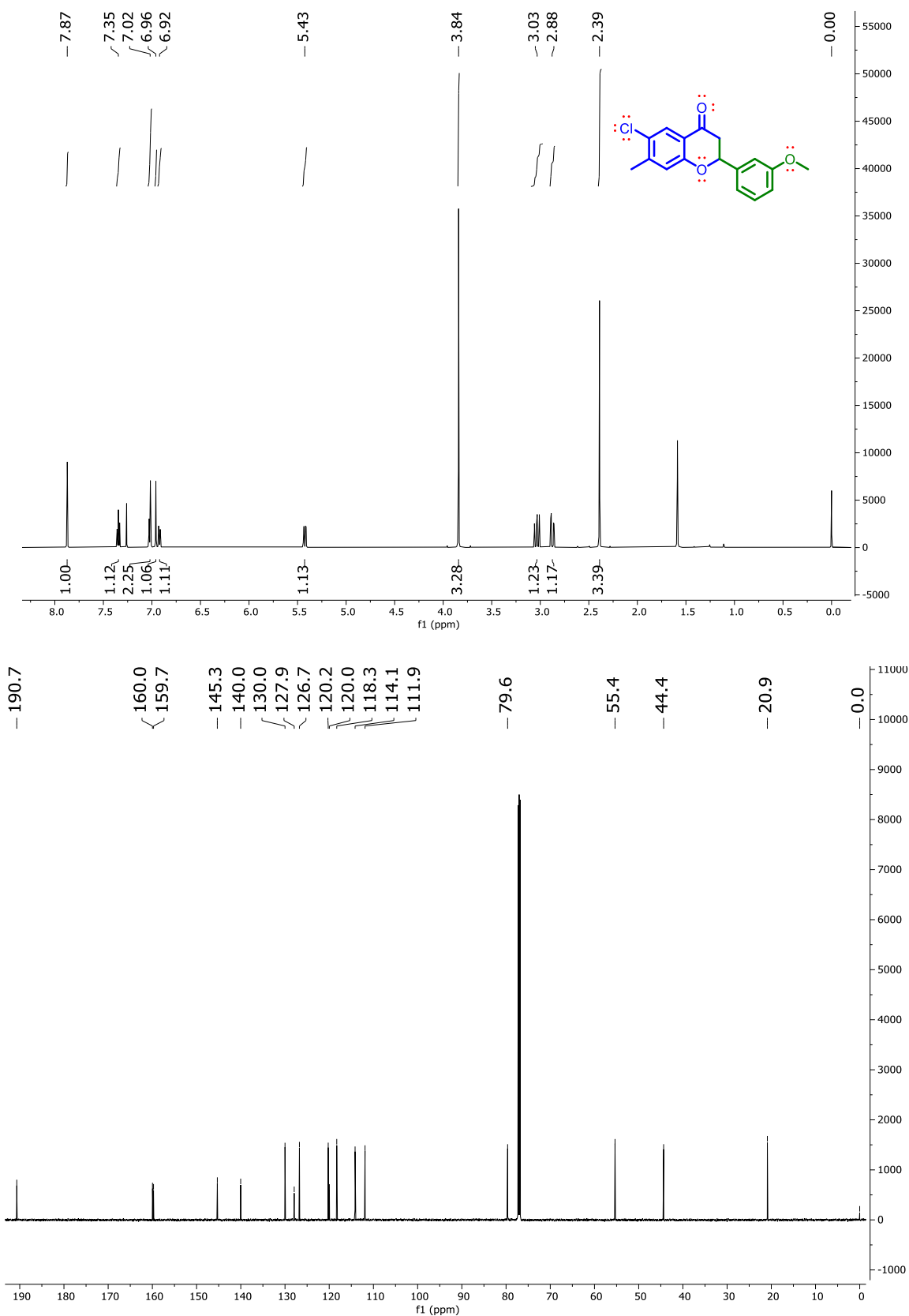
Espectro 24. RMN-¹H y RMN-¹³C de 6-cloro-2-(3-nitrofenil)-croman-4-ona (**65**)



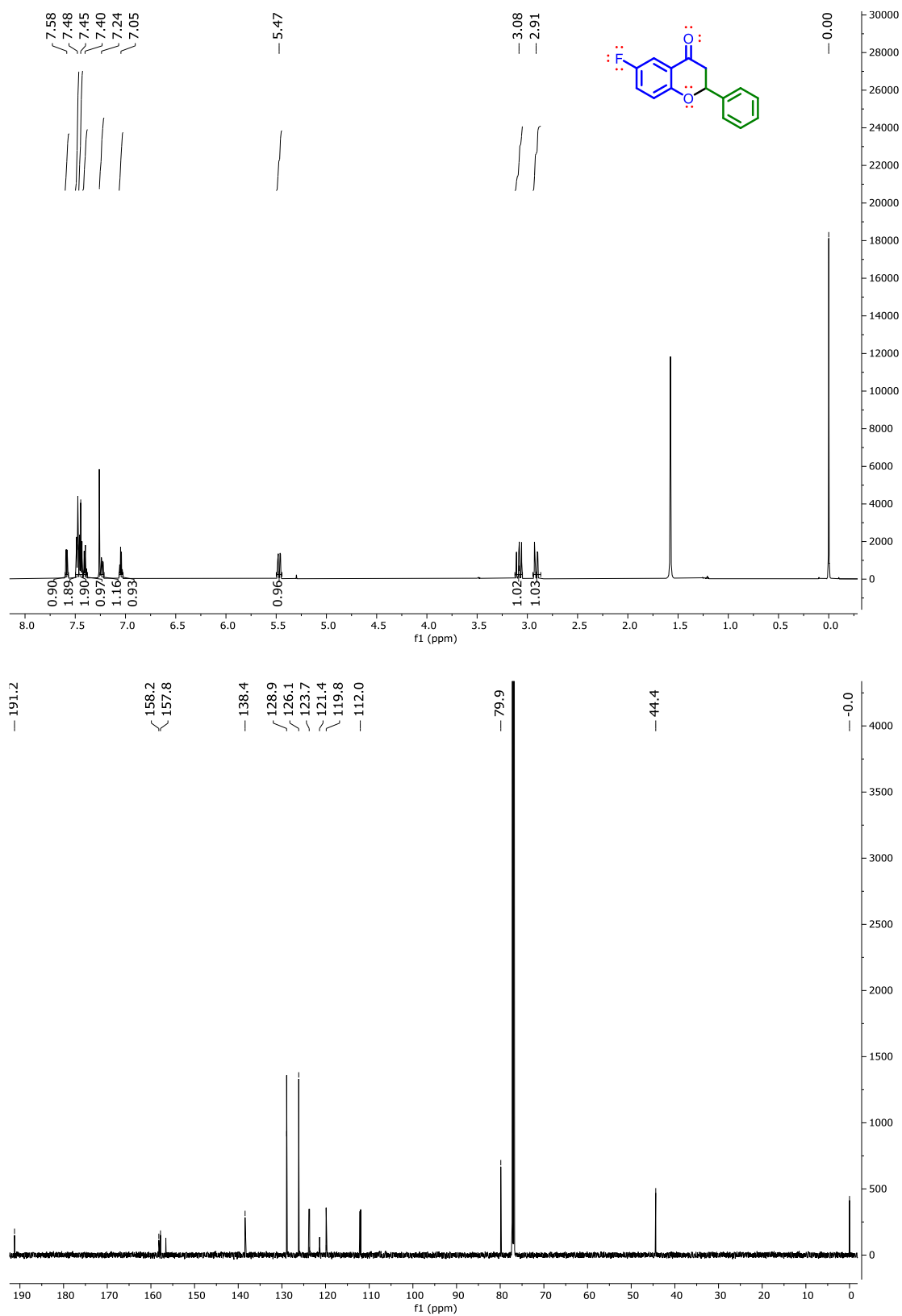
Espectro 25. RMN-¹H y RMN-¹³C de 6-cloro-7-metil-croman-4-ona (**66**)



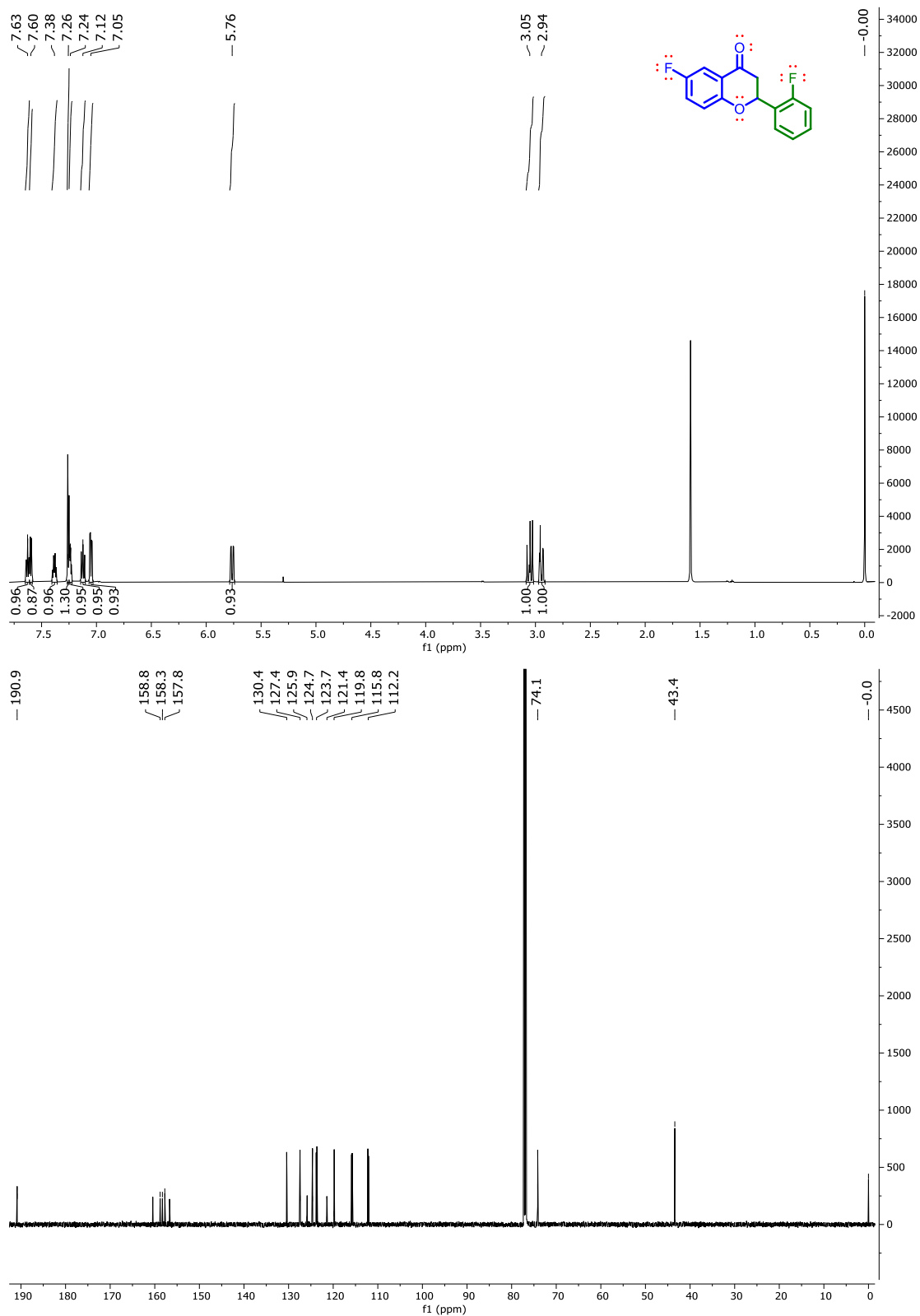
Espectro 26. RMN-¹H y RMN-¹³C de 6-cloro-2-(3-metoxifenil)-7-metil-croman-4-ona (**71**)



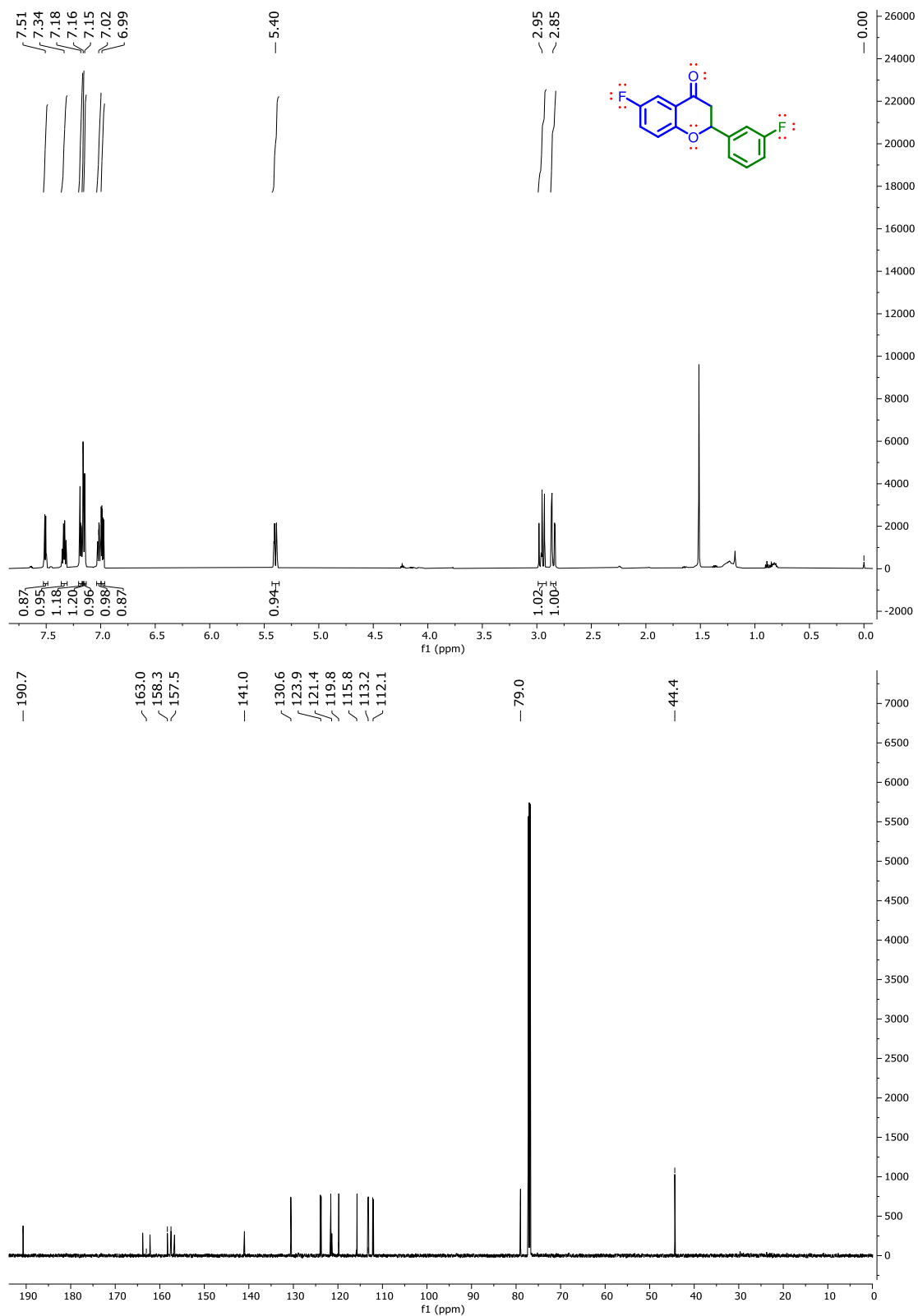
Espectro 27. RMN-¹H y RMN-¹³C de 6-fluoro-2-fenilcroman-4-on (73)



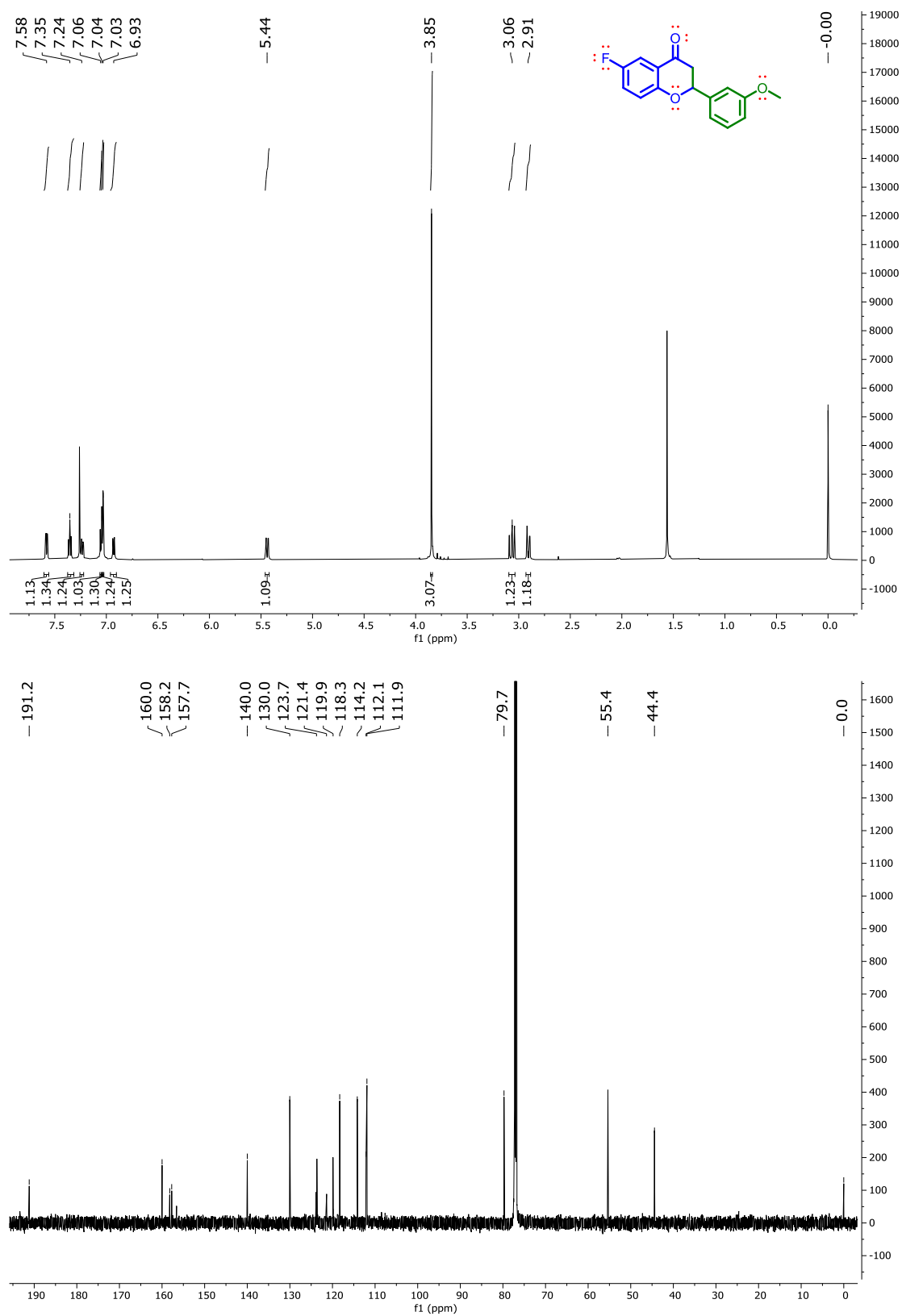
Espectro 28. RMN-¹H y RMN-¹³C de 6-fluoro-2-(2-fluorofenil)-croman-4-ona (**74**)



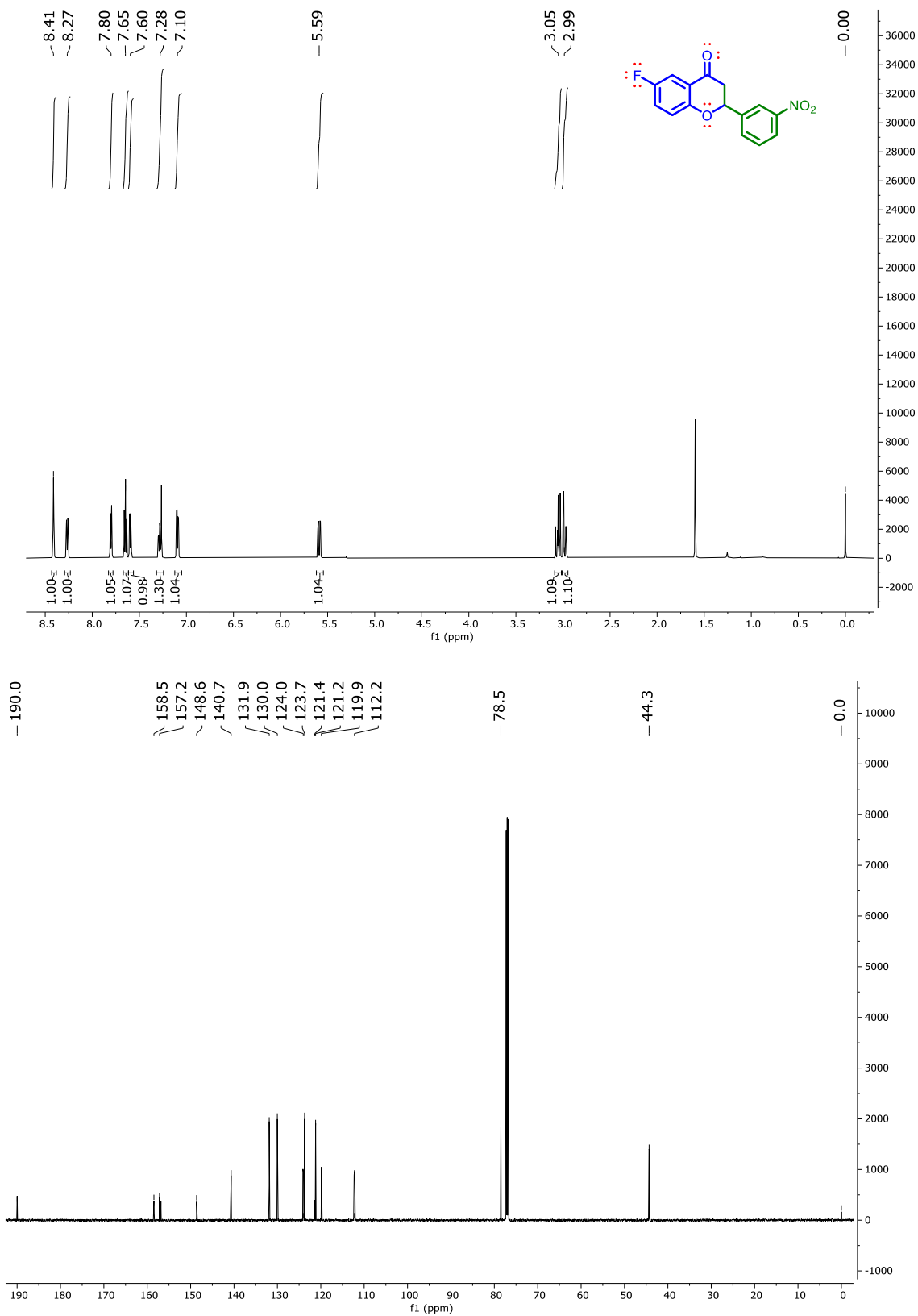
Espectro 29. RMN-¹H y RMN-¹³C de 6-fluoro-2-(3-fluorofenil)-croman-4-ona (**75**)



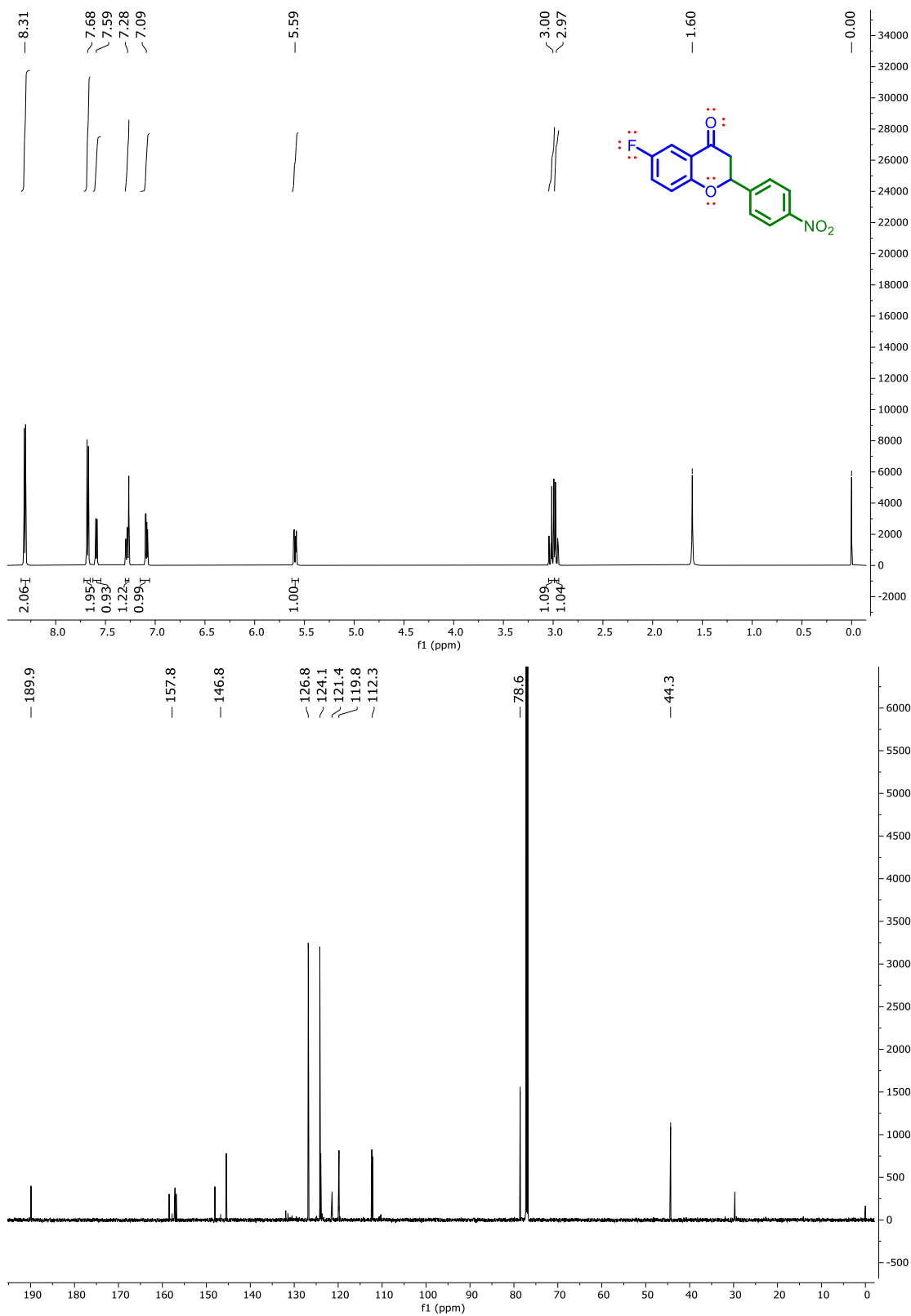
Espectro 30. RMN-¹H y RMN-¹³C de 6-fluoro-2-(3-metoxifenil)-croman-4-ona (**77**)



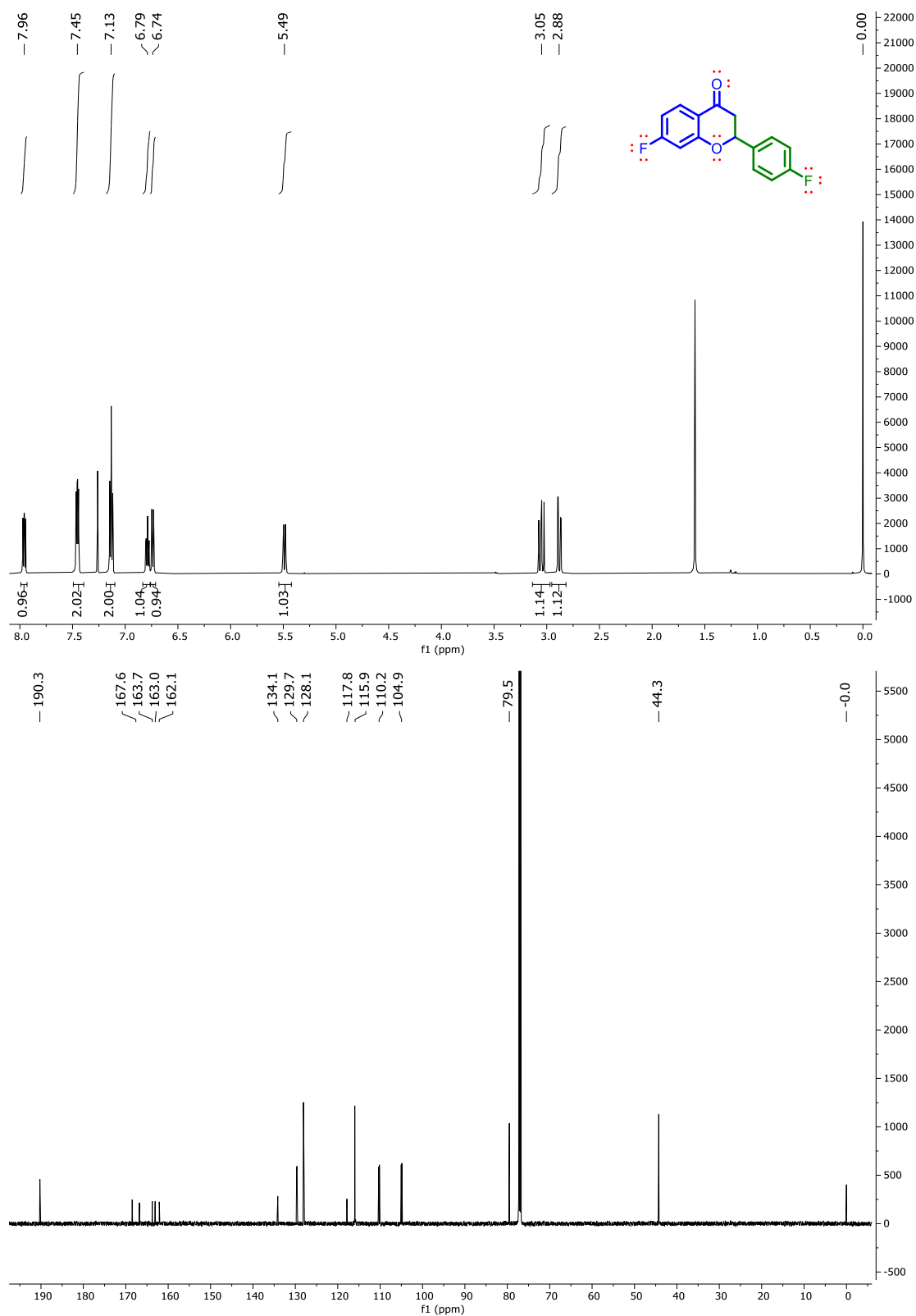
Espectro 31. RMN-¹H y RMN-¹³C de 6-fluoro-2-(3-nitrofenil)-croman-4-ona (79)



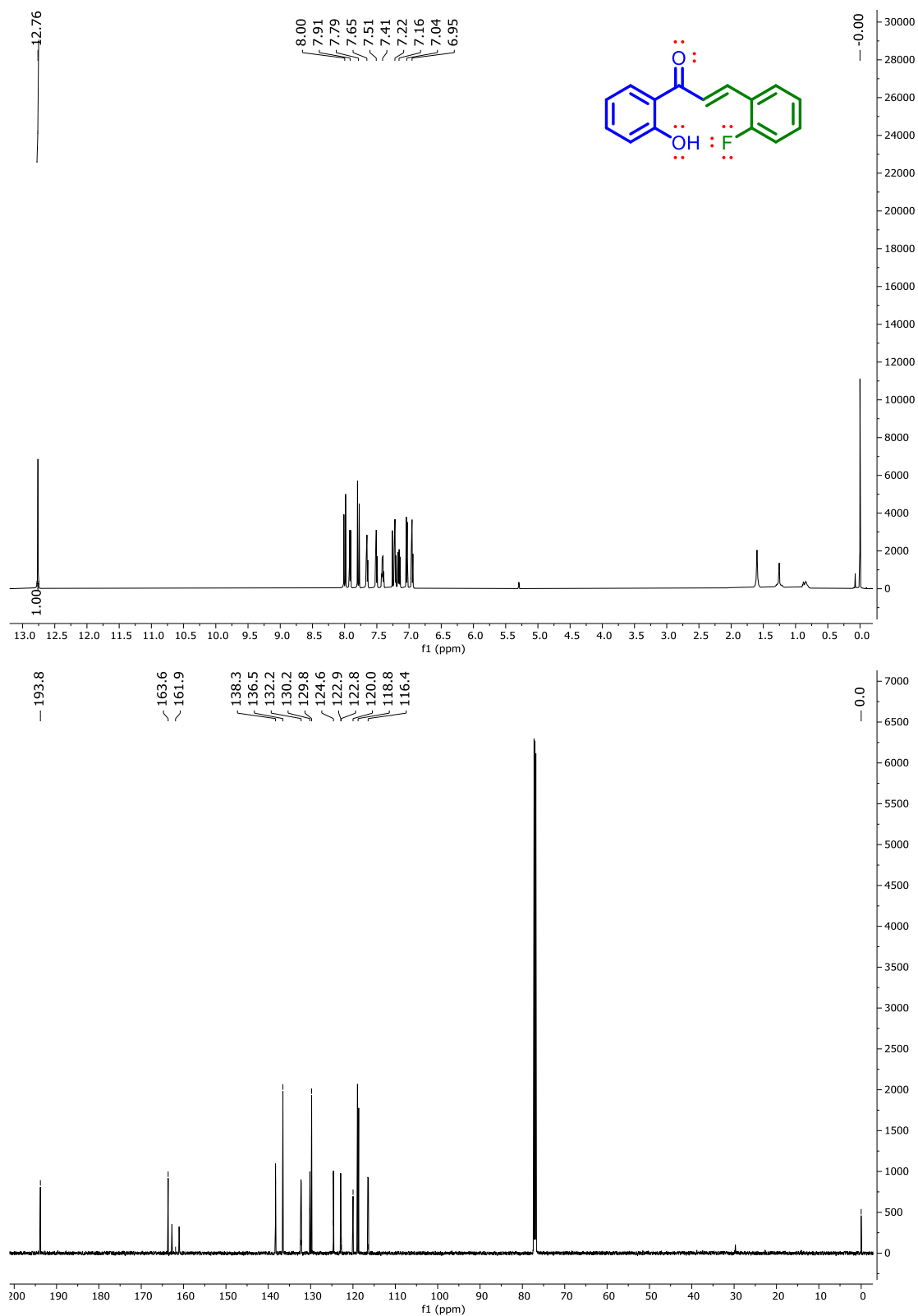
Espectro 32. RMN-¹H y RMN-¹³C de 6-fluoro-2-(4-nitrofenil)-croman-4-ona (80)



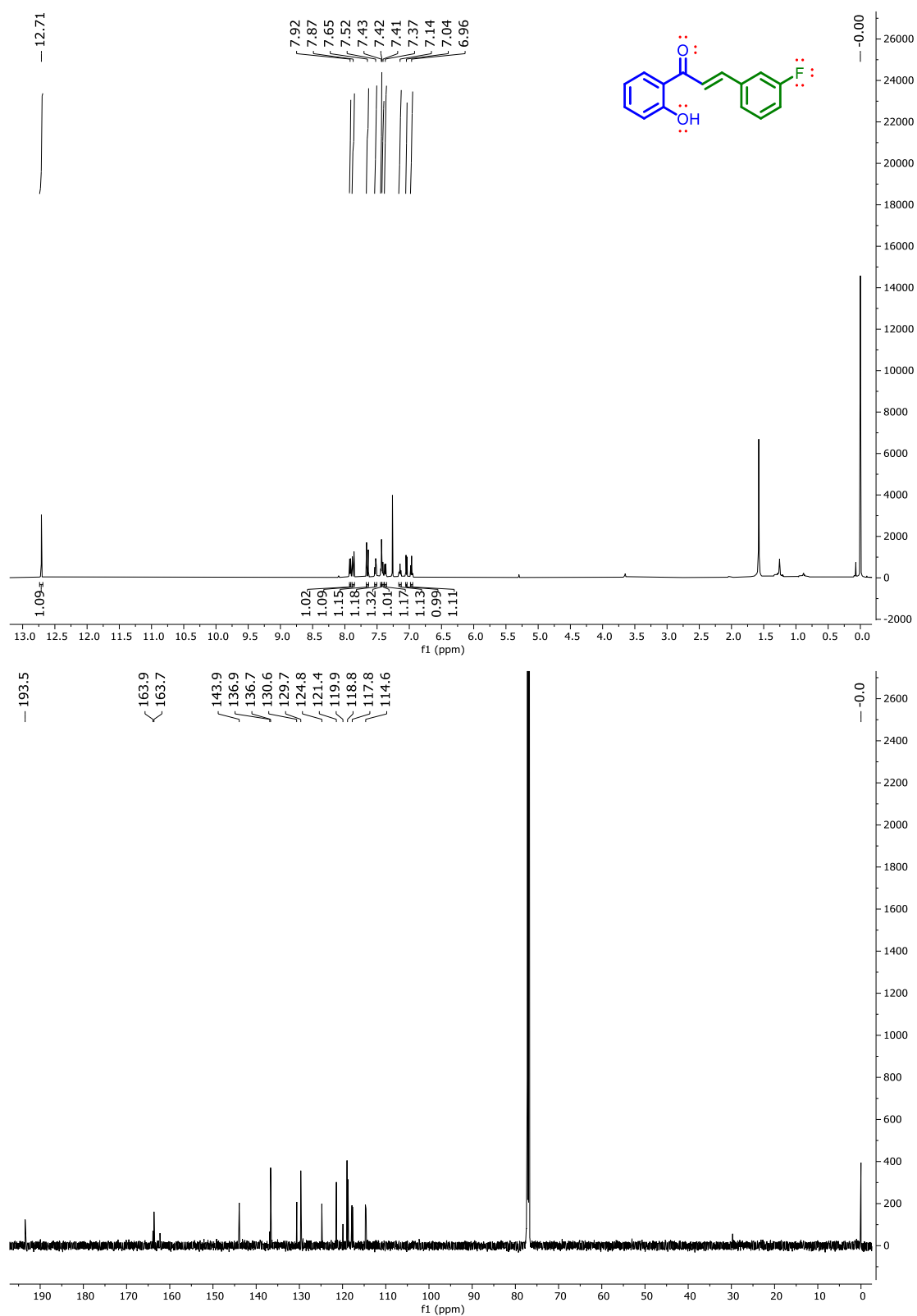
Espectro 33. RMN-¹H y RMN-¹³C de 7-fluoro-2-(4-fluorofenil)-croman-4-ona (**85**)



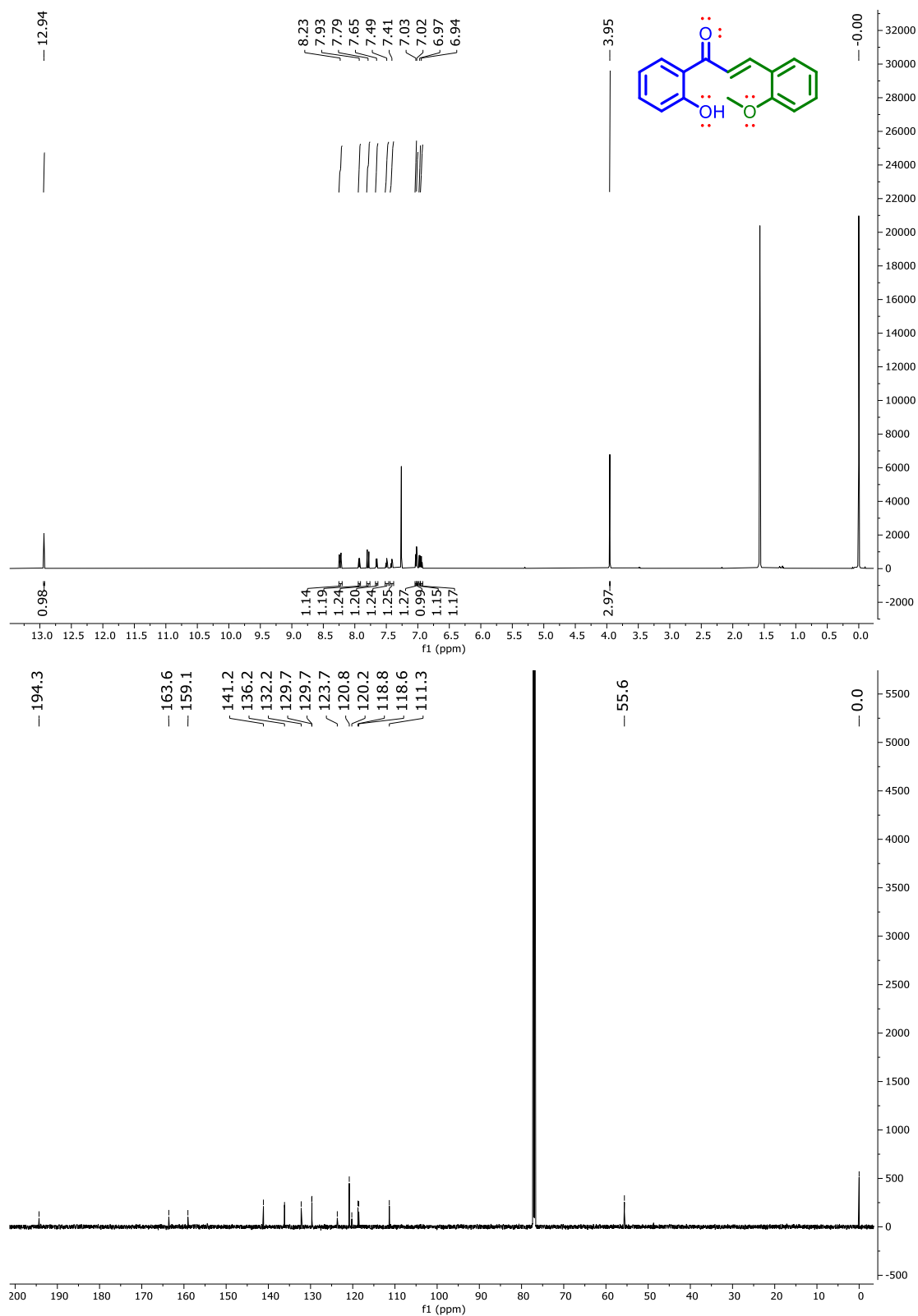
Espectro 34. RMN-¹H y RMN-¹³C de (*E*)-3-(2-fluorofenil)-1-(2-hidrofenil)-prop-2-en-1-ona (**111**)



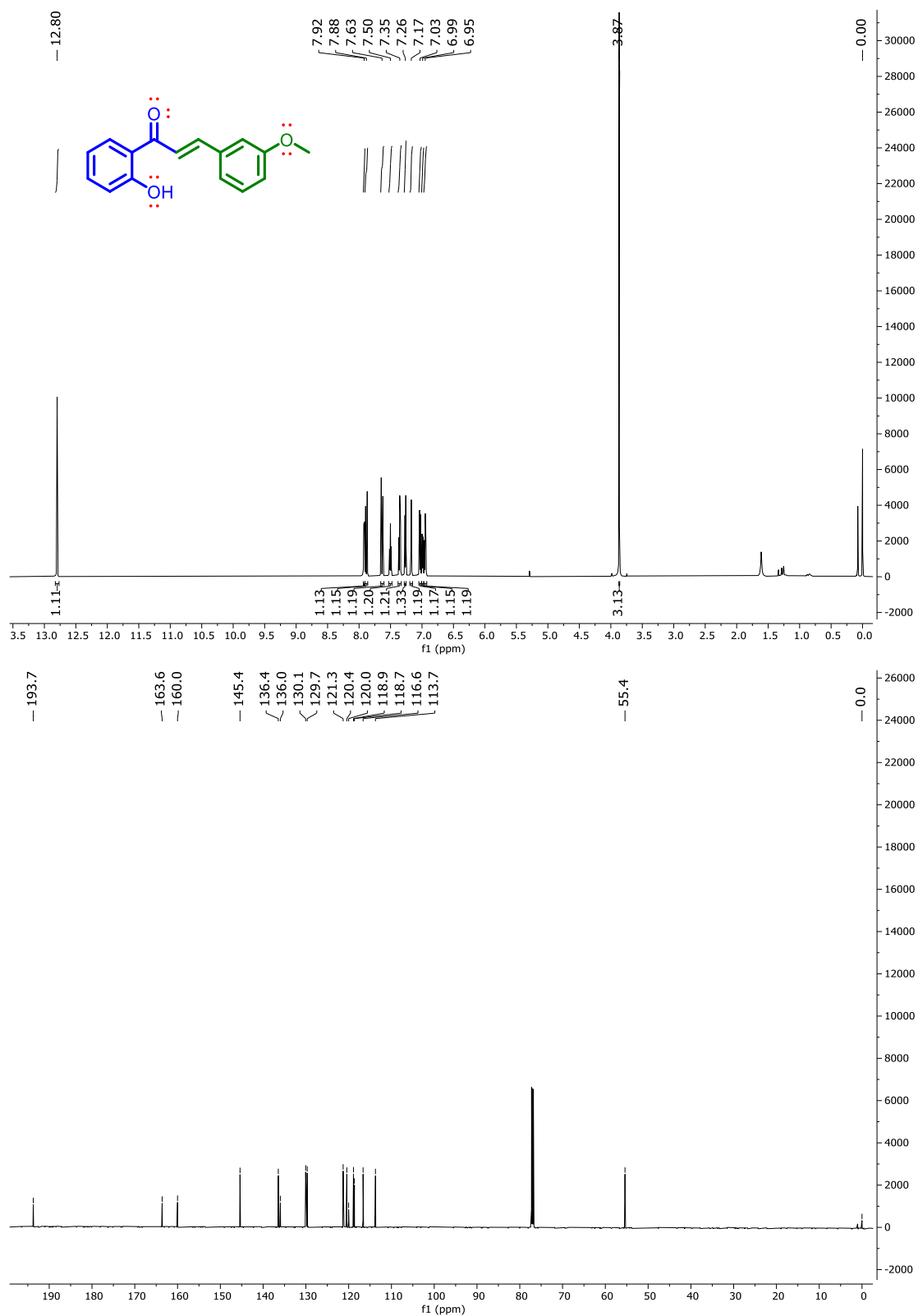
Espectro 35. RMN-¹H y RMN-¹³C de (*E*)-3-(3-fluorofenil)-1-(2-hidroxifenil)-prop-2-en-1-ona (**112**)



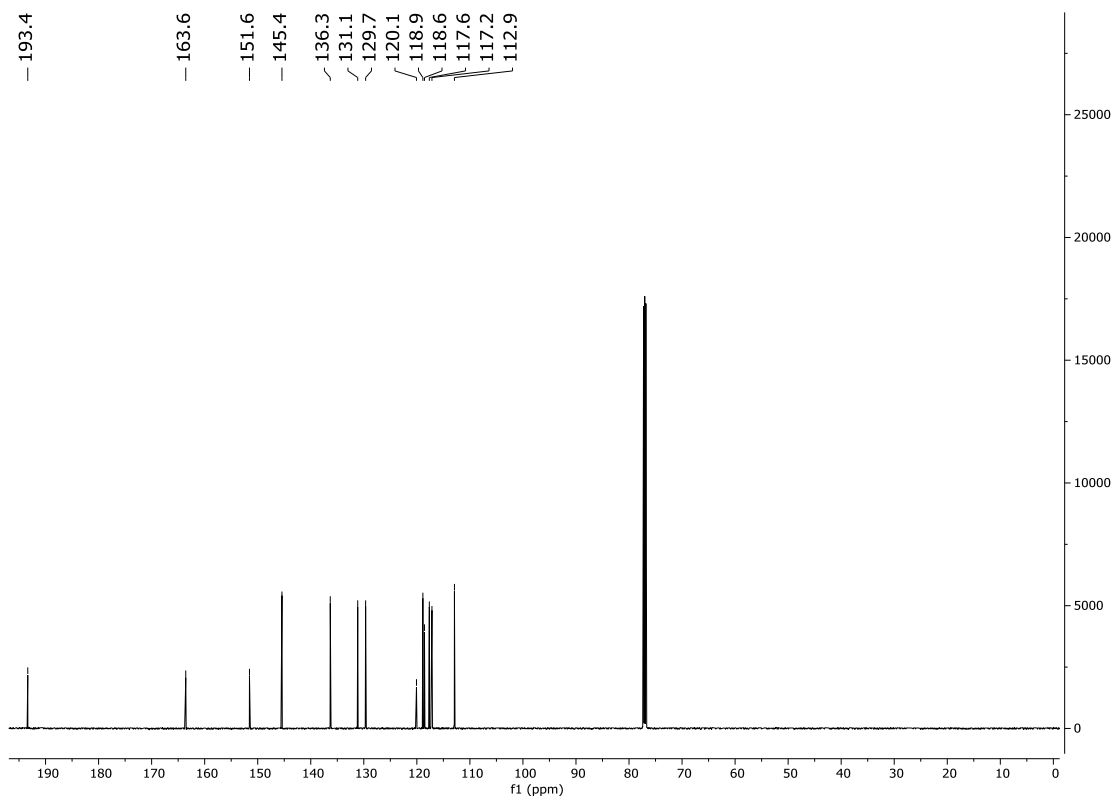
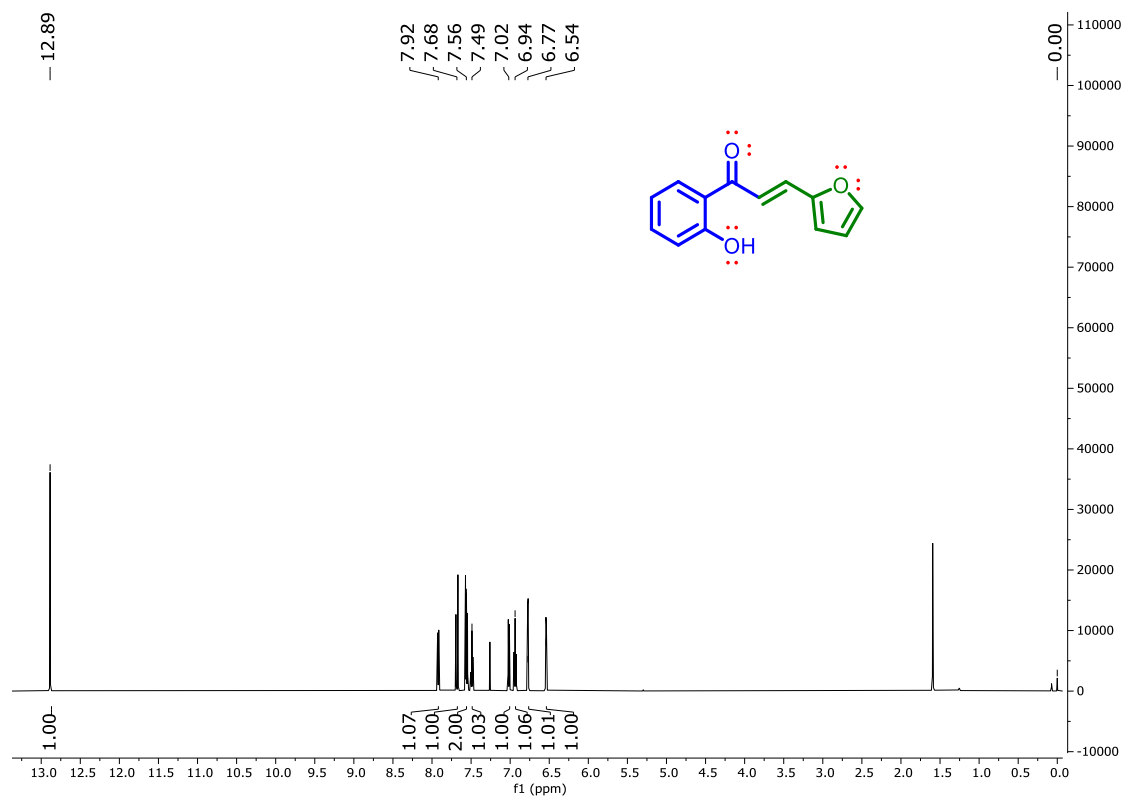
Espectro 36. RMN-¹H y RMN-¹³C de (*E*)-1-(2-hidroxifenil)-3-(2-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (**113**)



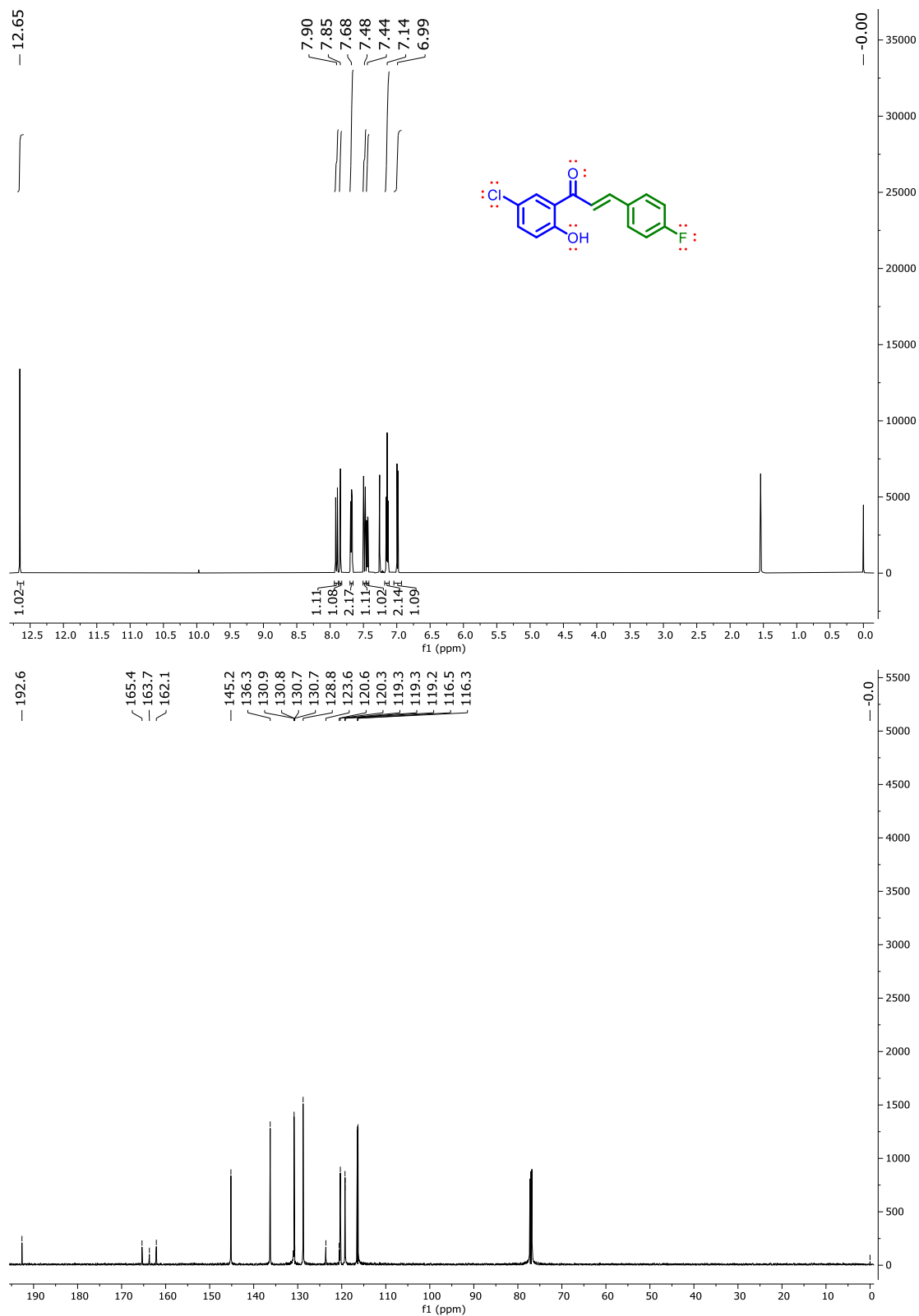
Espectro 37. RMN-¹H y RMN-¹³C de (*E*)-1-(2-hidroxifenil)-3-(3-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (**114**)



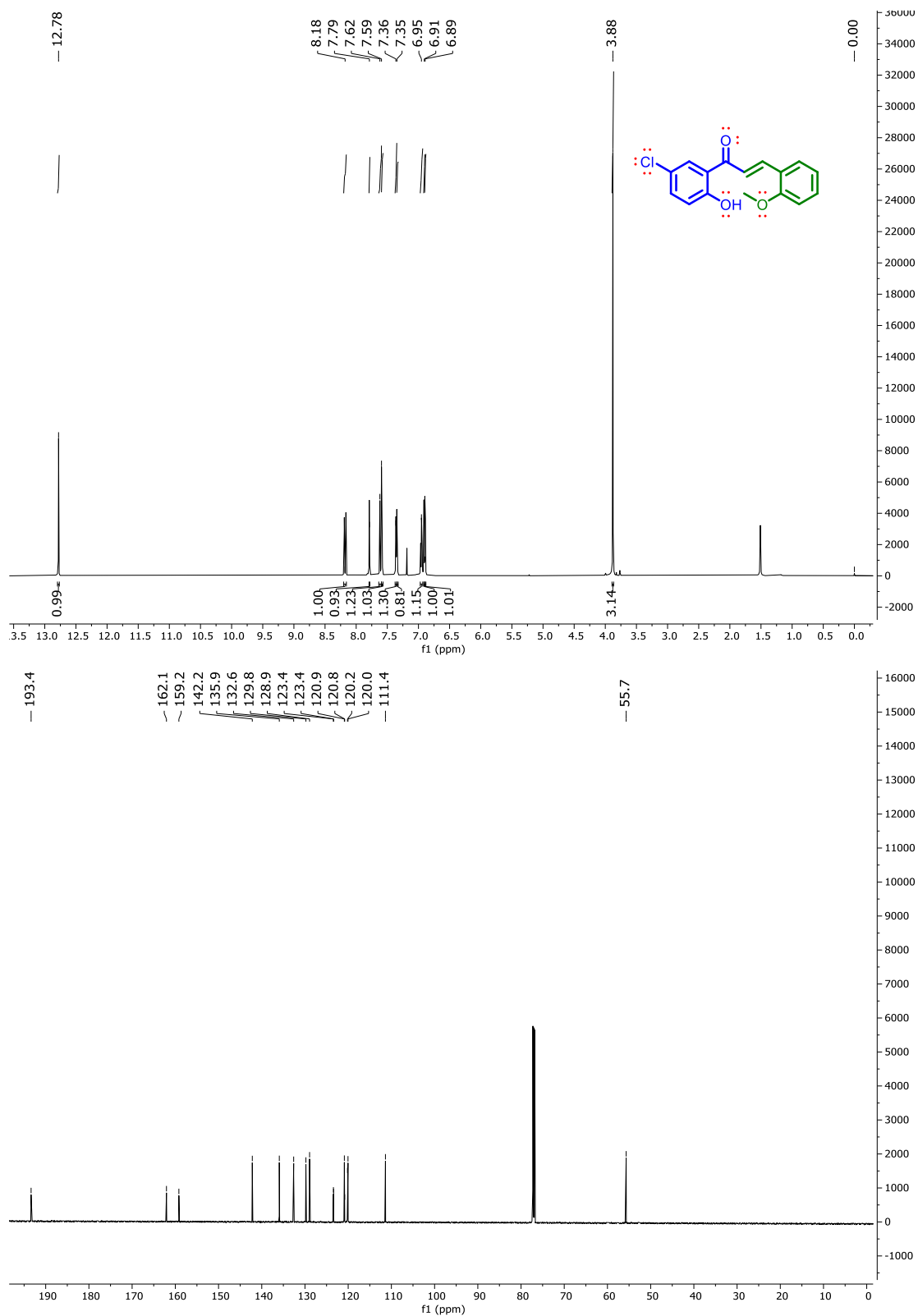
Espectro 38. RMN-¹H y RMN-¹³C de (*E*)-3-(2-furanil)-1-(2-hidroxifenil)-prop-2-en-1-ona (**115**)



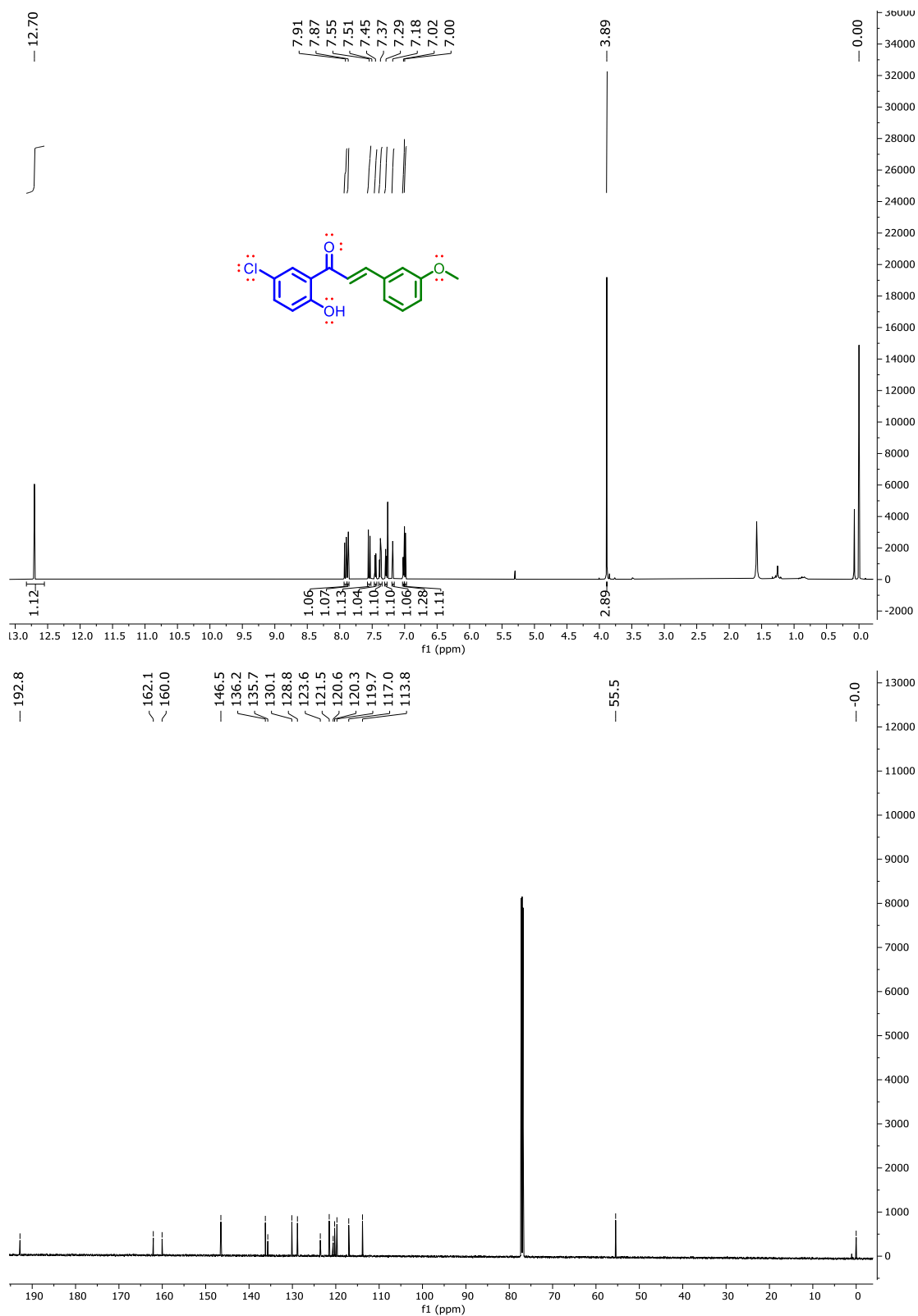
Espectro 39. RMN-¹H y RMN-¹³C de (*E*)-1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-(4-fluorofenil)-prop-2-en-1-ona (116)



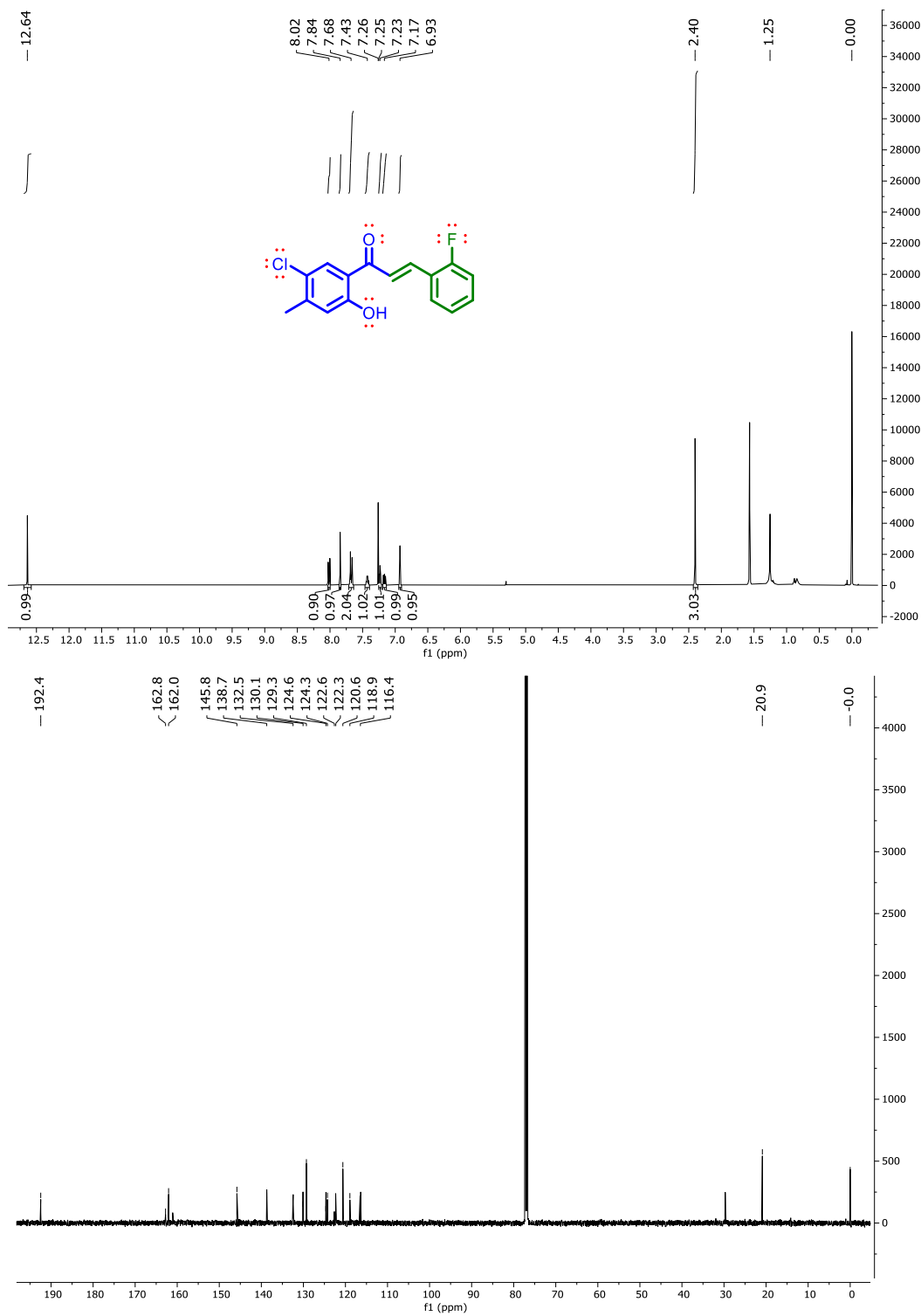
Espectro 40. RMN-¹H y RMN-¹³C de (E)-1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-(2-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona
(117)



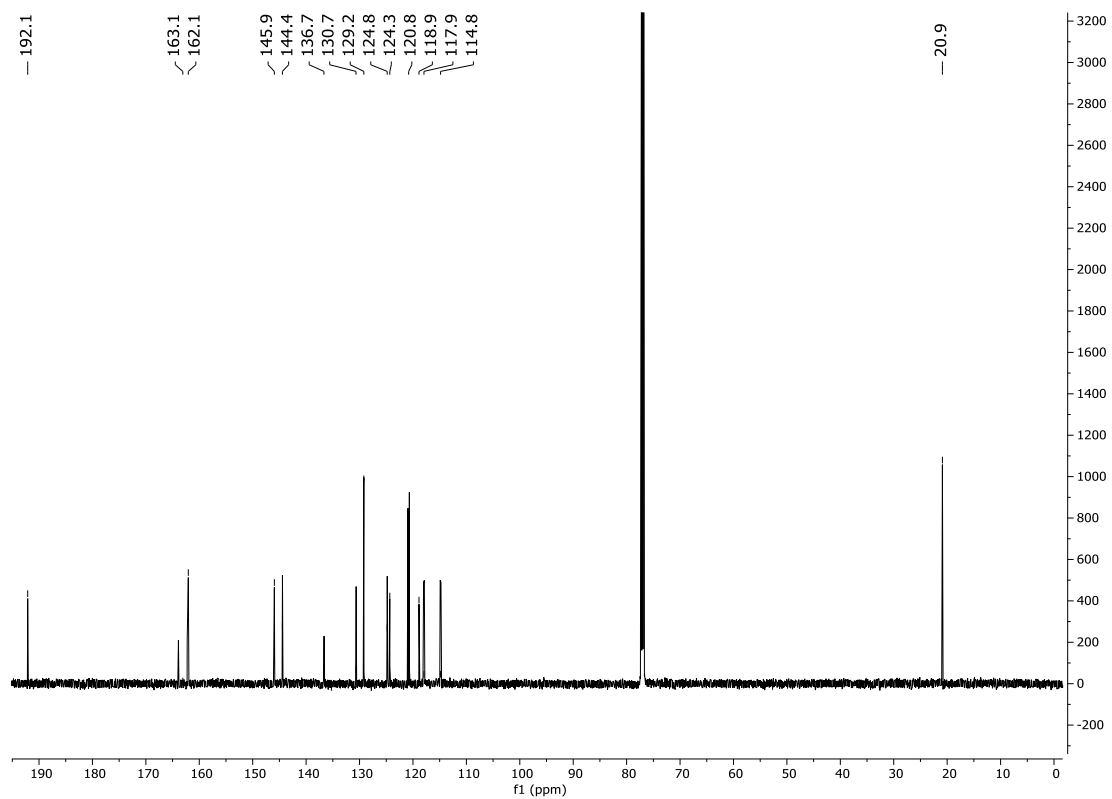
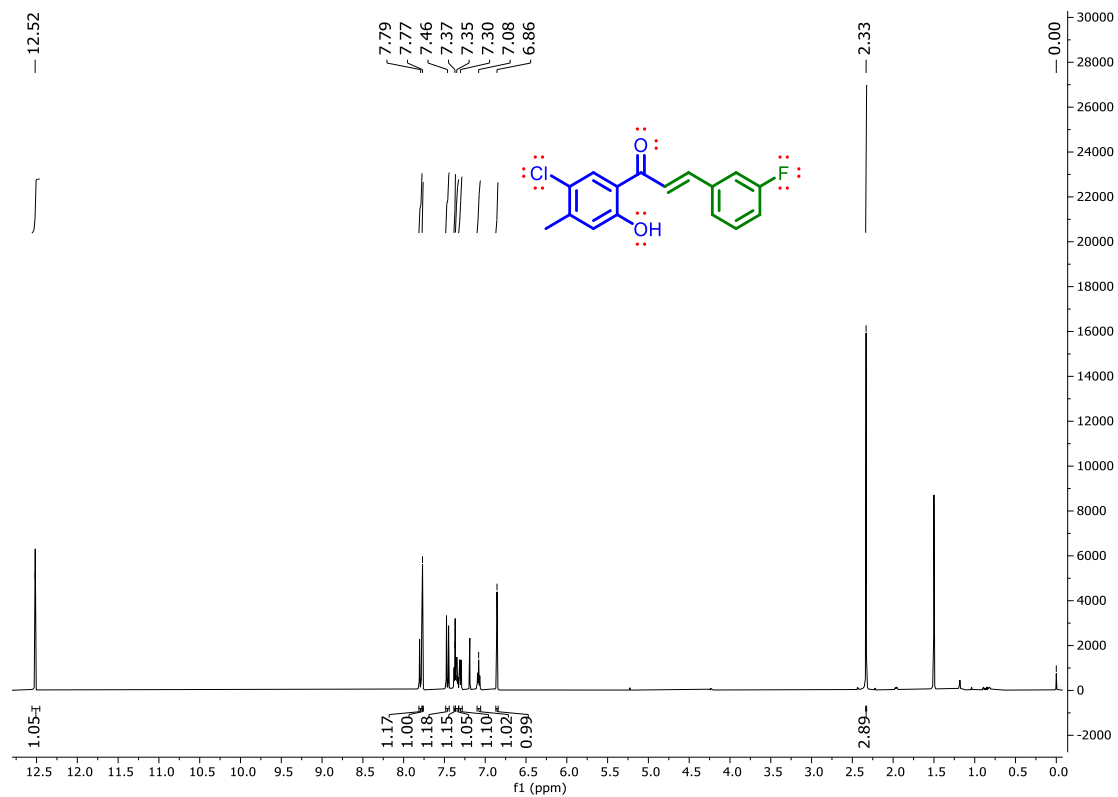
Espectro 41. RMN-¹H y RMN-¹³C de (E)-1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-(3-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona
(118)



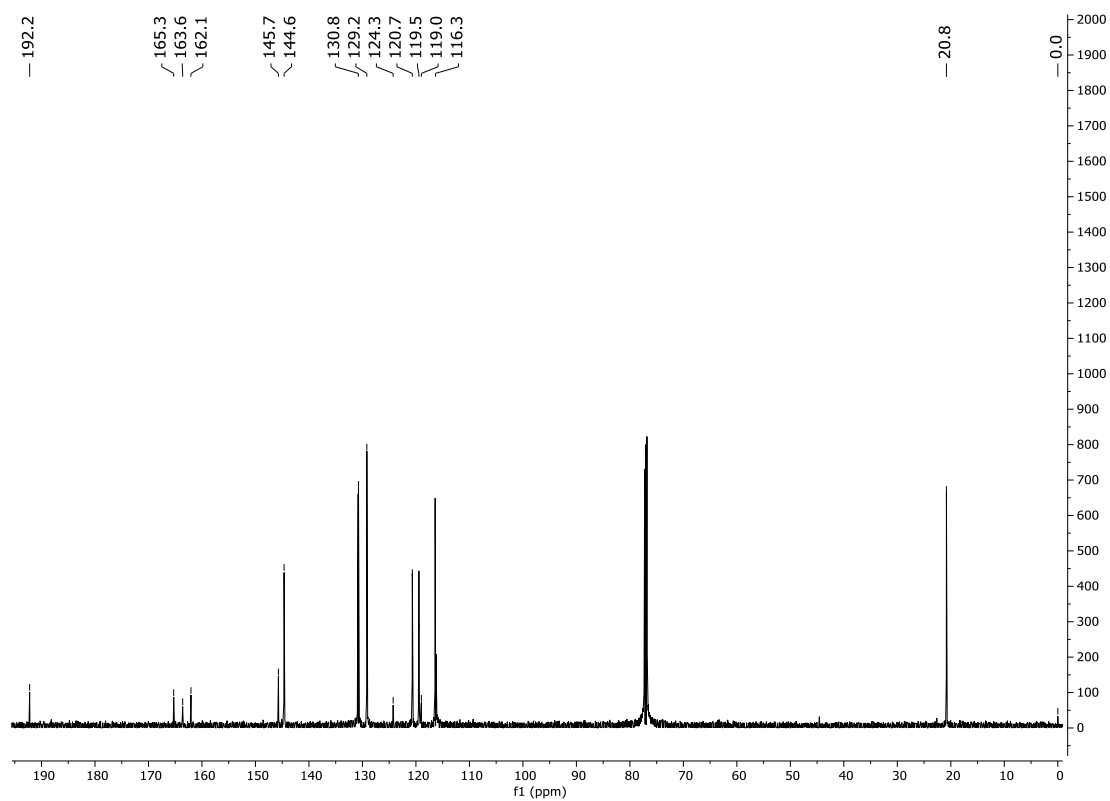
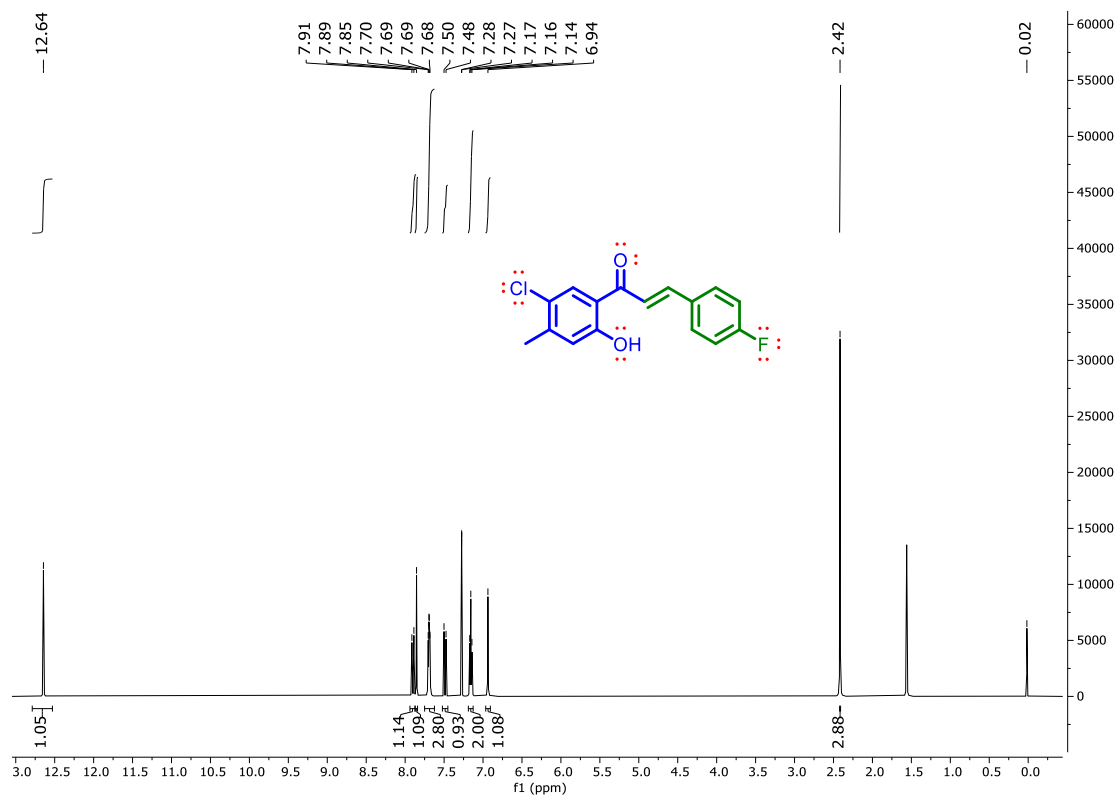
Espectro 42. RMN-¹H y RMN-¹³C de (*E*)-1-(5-cloro-2-hidroxi-4-metil-fenil)-3-(2-fluorofenil)-prop-2-en-1-ona (**119**)



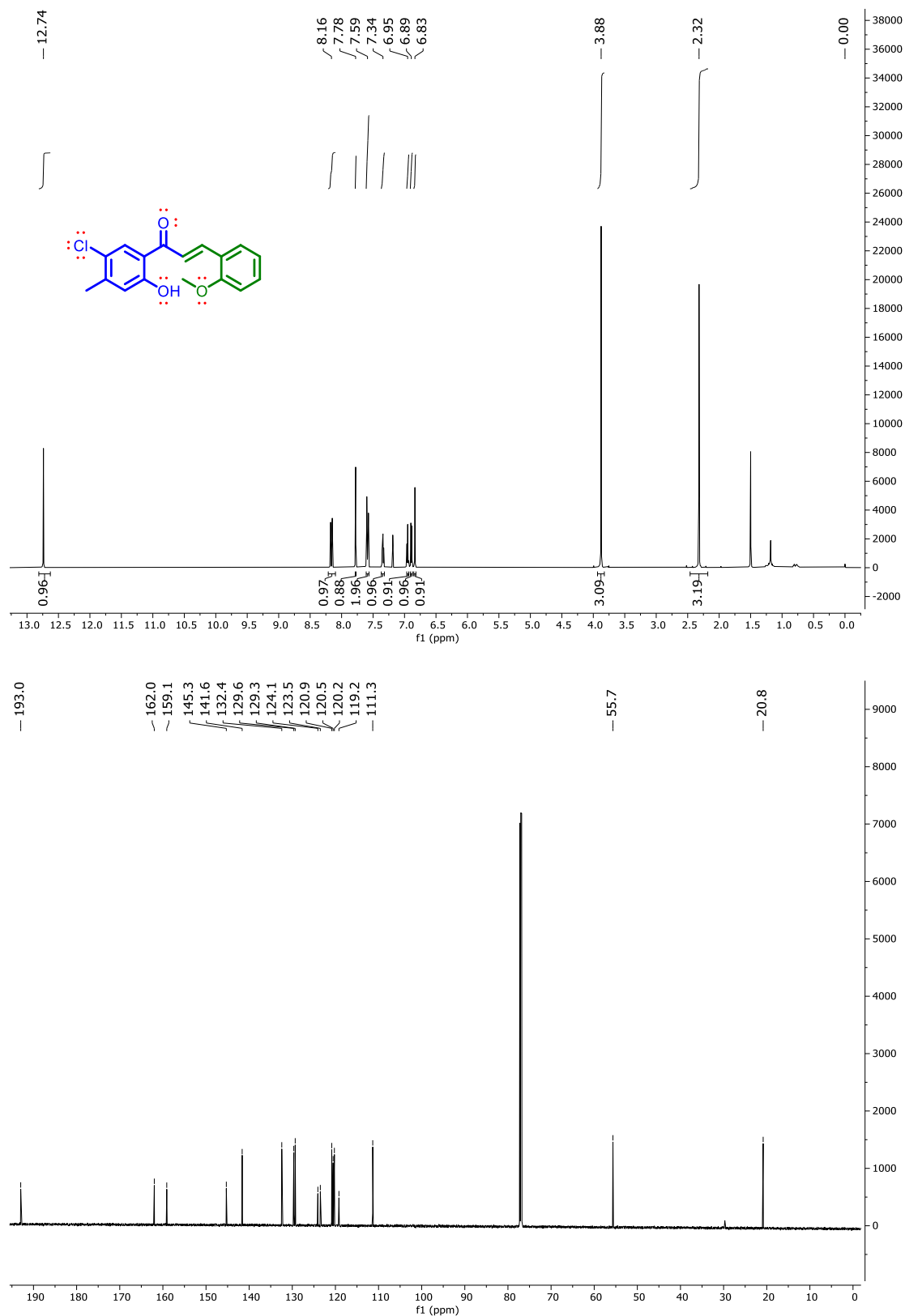
Espectro 43. RMN-¹H y RMN-¹³C de (*E*)-1-(5-cloro-2-hidroxi-4-metil-fenil)-3-(3-fluorofenil)-prop-2-en-1-ona (**120**)



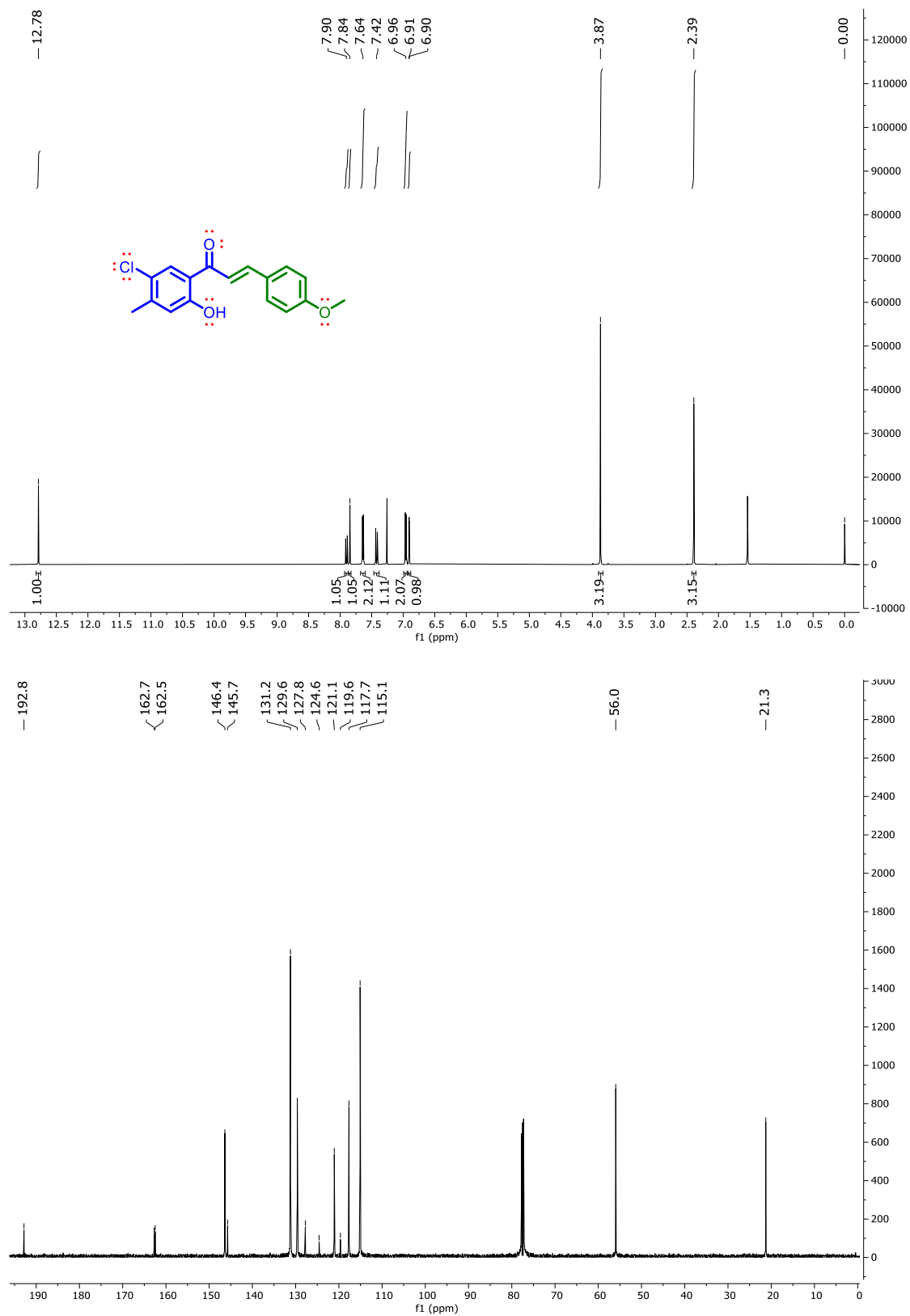
Espectro 44. RMN-¹H y RMN-¹³C de (*E*)-1-(5-cloro-2-hidroxi-4-metil-fenil)-3-(4-fluorofenil)-prop-2-en-1-ona (**121**)



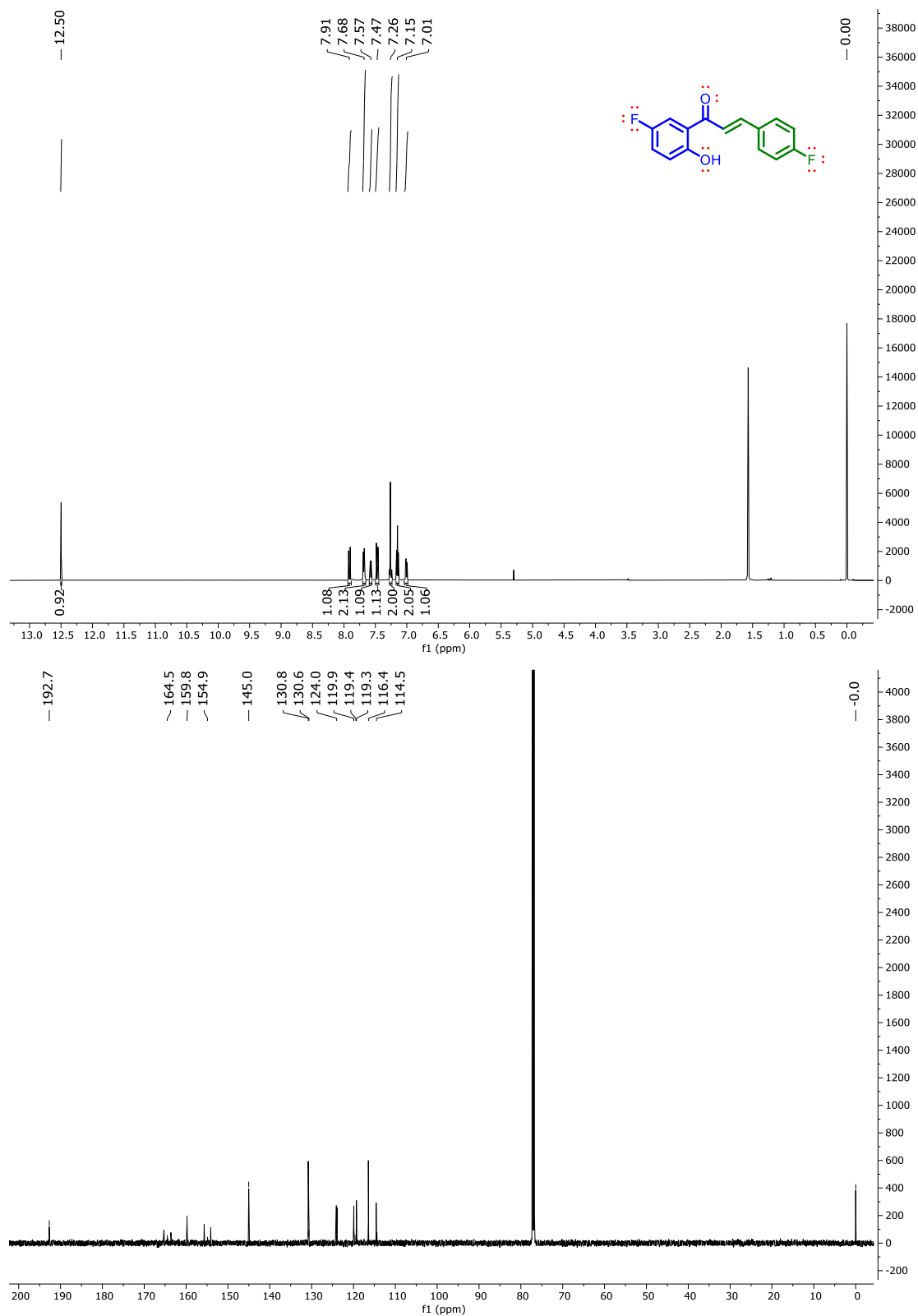
Espectro 45. RMN-¹H y RMN-¹³C de (*E*)-1-(5-cloro-2-hidroxi-4-metil-fenil)-3-(2-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (**122**)



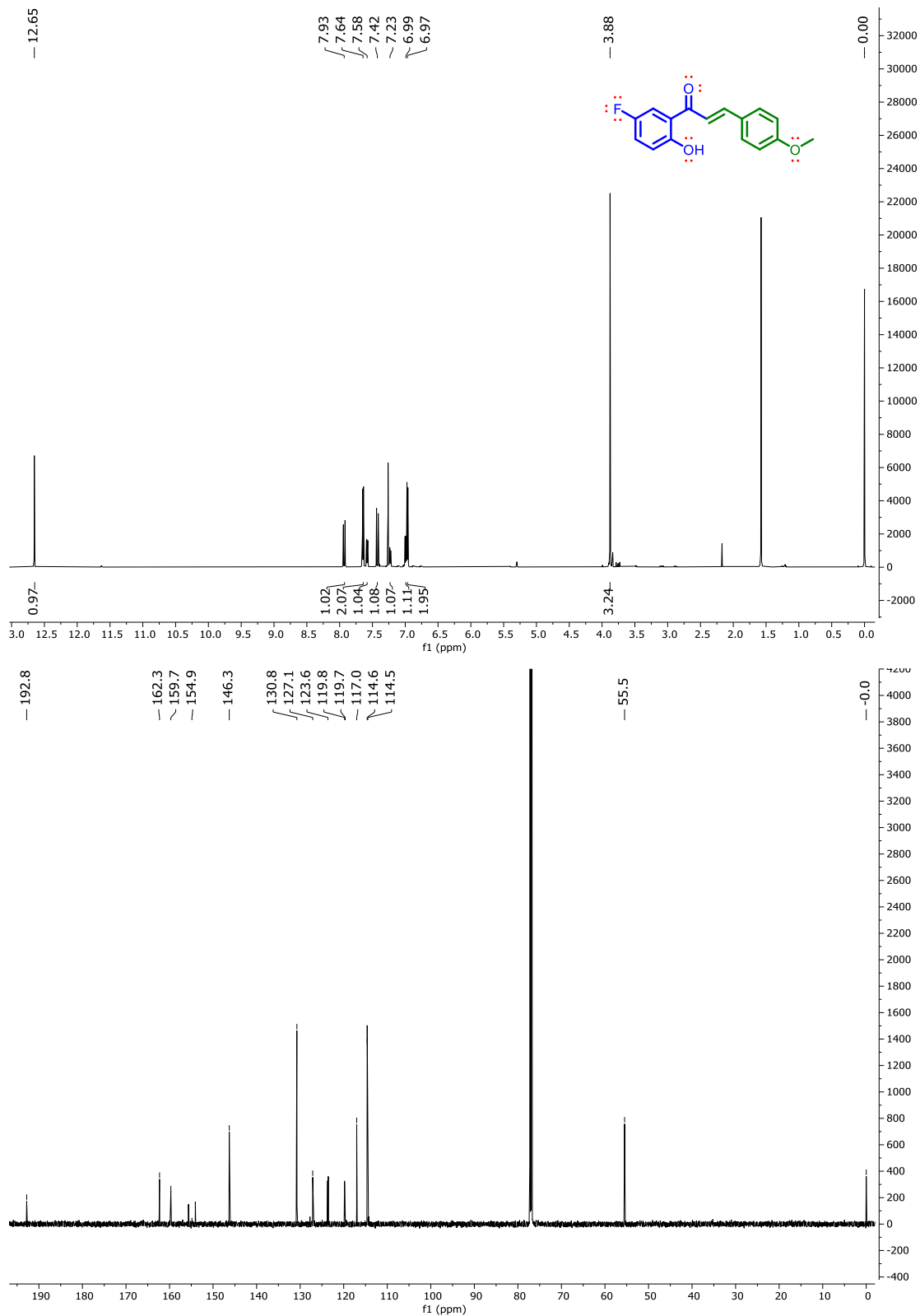
Espectro 46. RMN-¹H y RMN-¹³C de (*E*)-1-(5-cloro-2-hidroxi-4-metil-fenil)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (**123**)



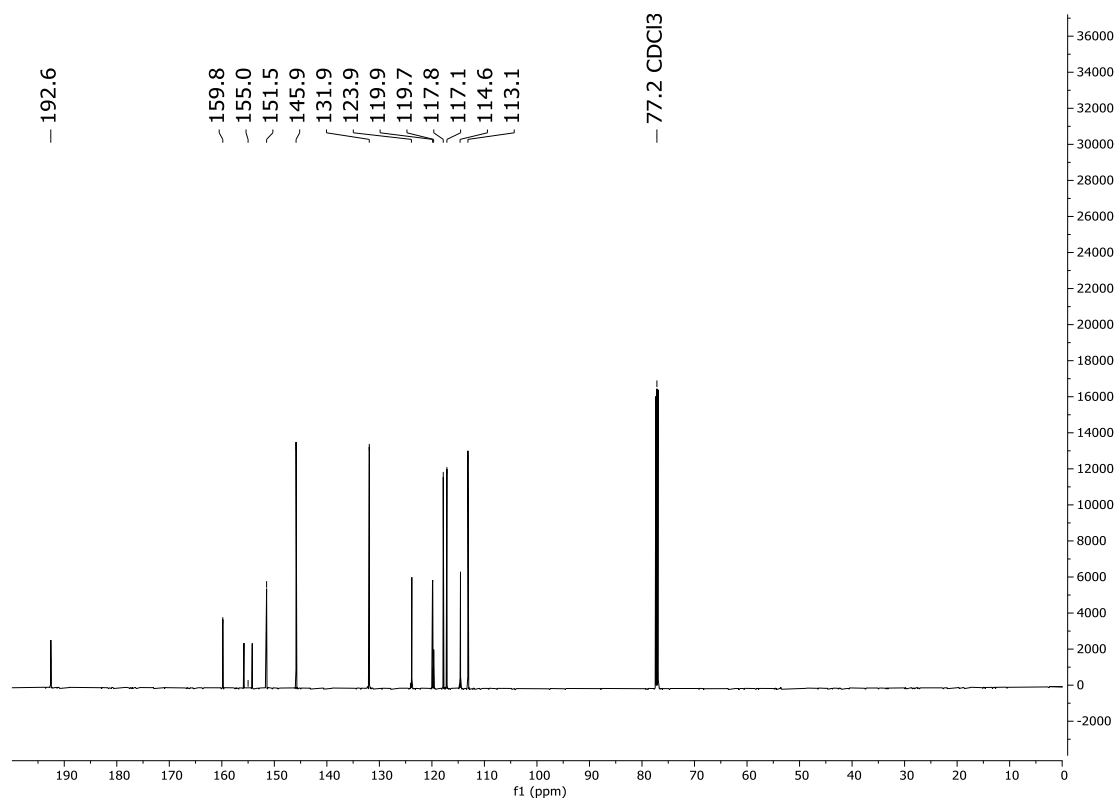
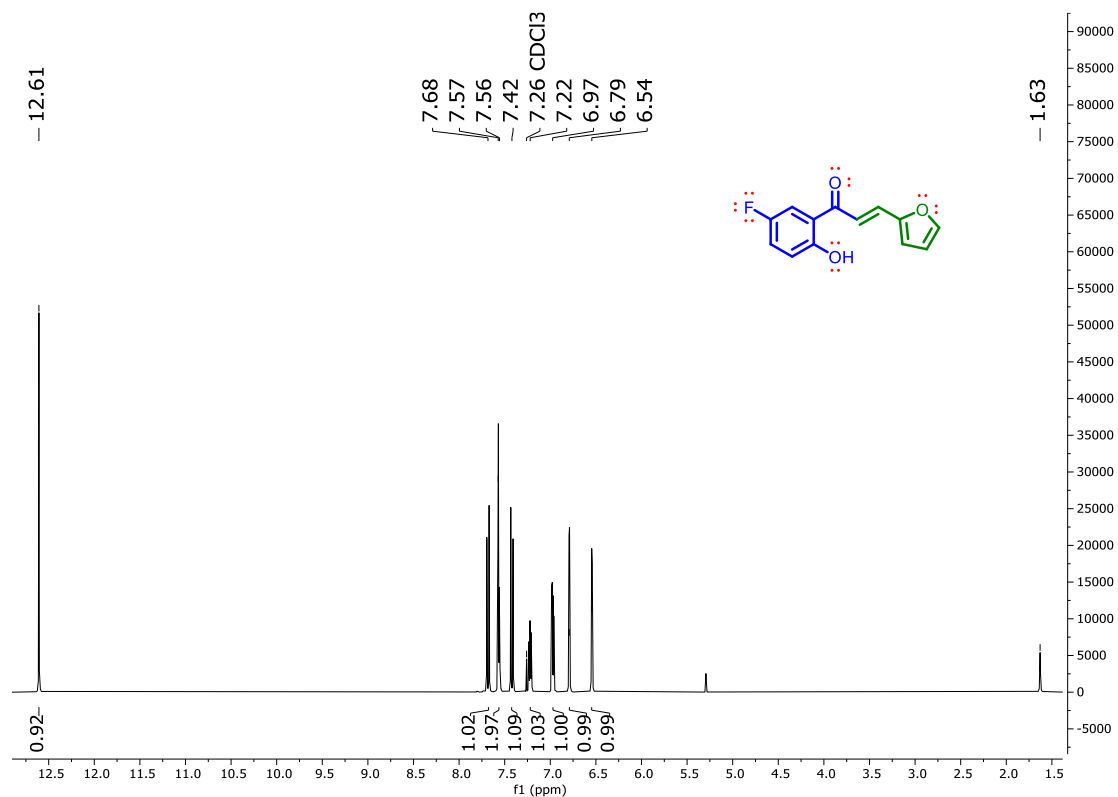
Espectro 47. RMN-¹H y RMN-¹³C de (E)-1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-3-(4-fluorofenil)-prop-2-en-1-ona
(124)



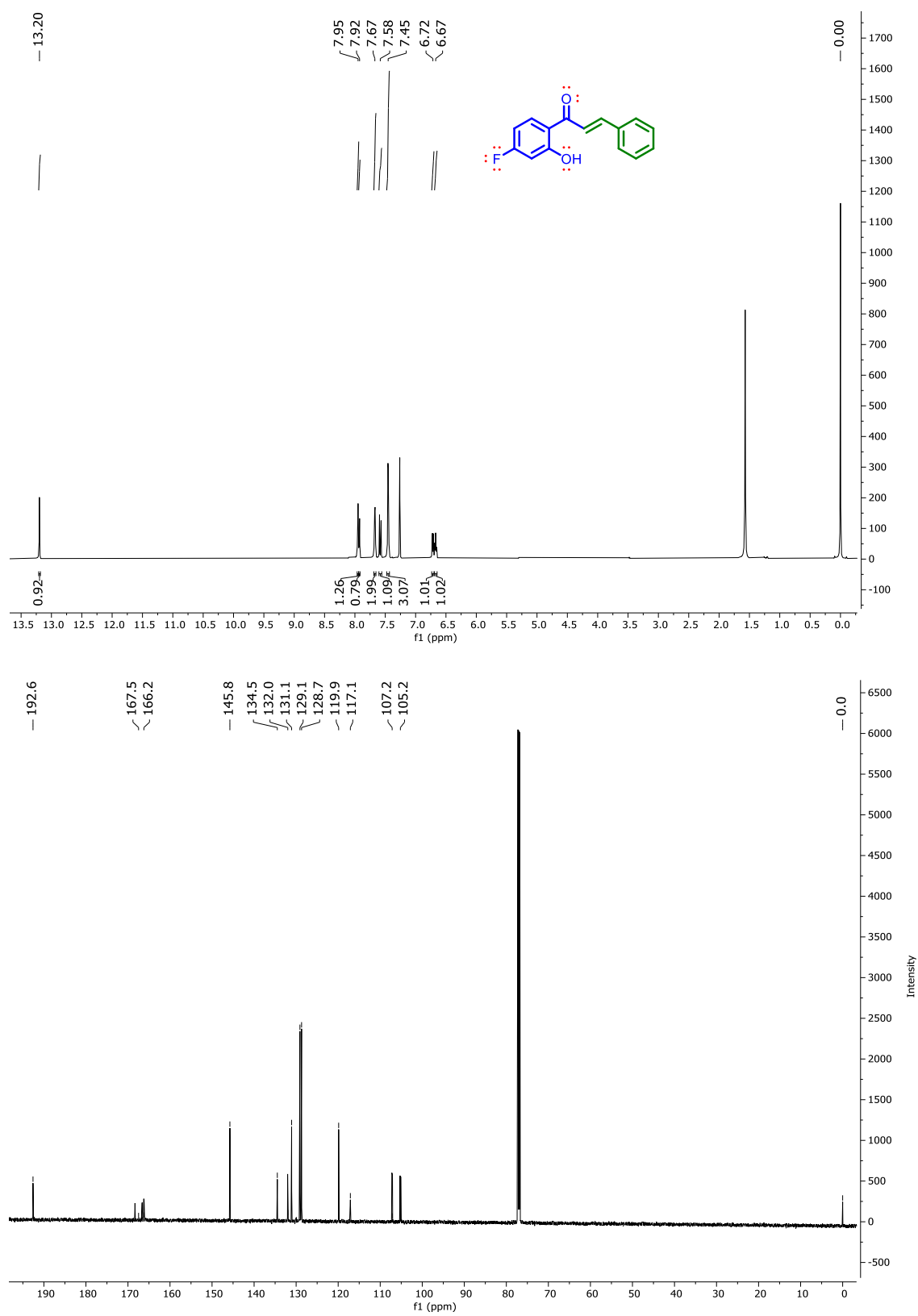
Espectro 48. RMN-¹H y RMN-¹³C de (*E*)-1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (**125**)



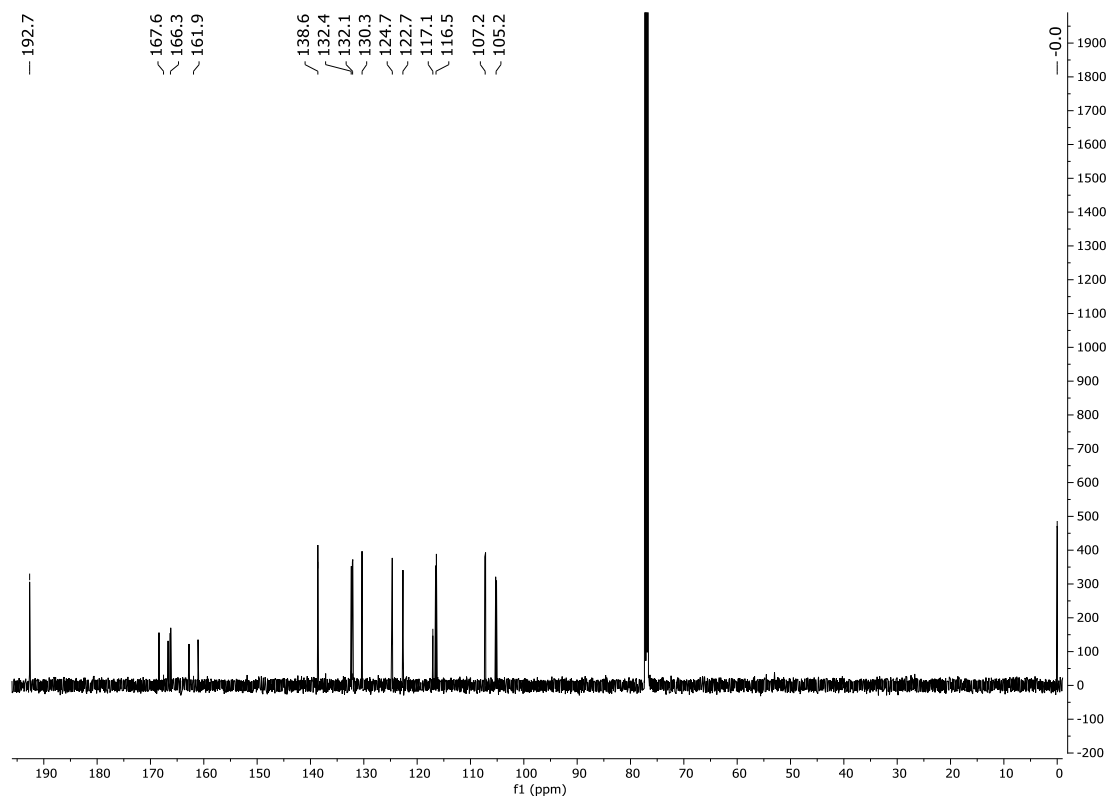
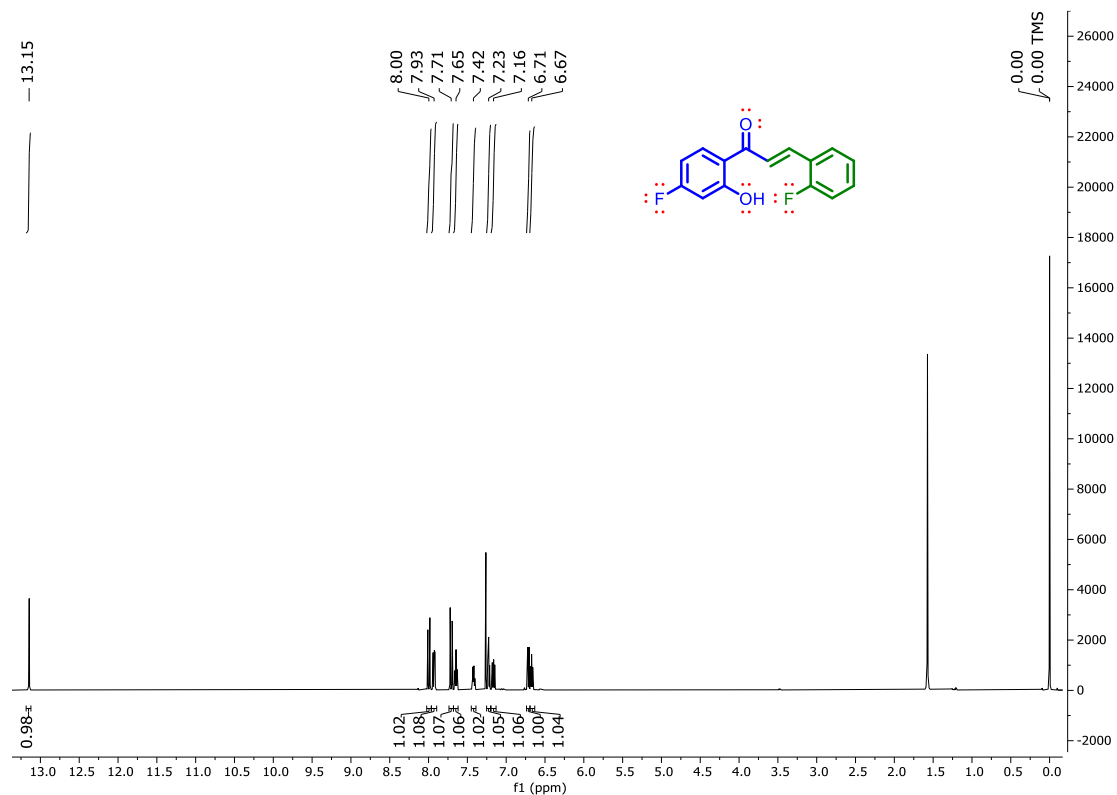
Espectro 49. RMN-¹H y RMN-¹³C de (*E*)-1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-3-(2-furanil)-prop-2-en-1-ona
(126)



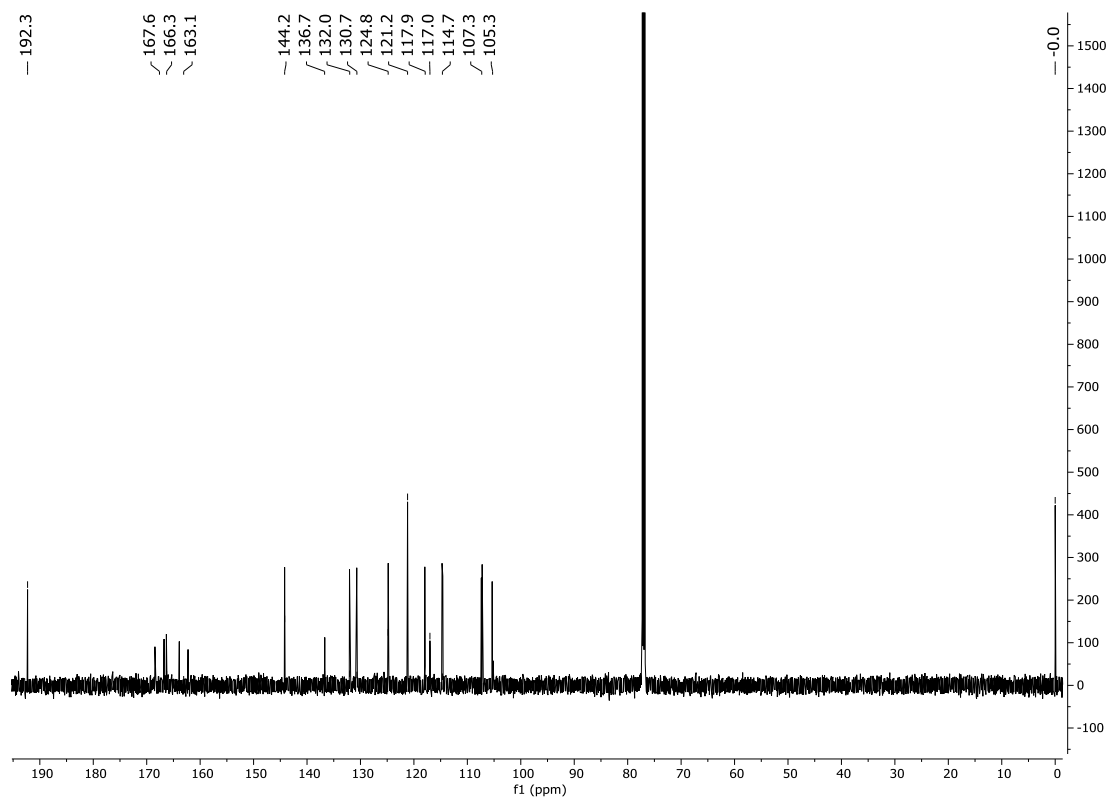
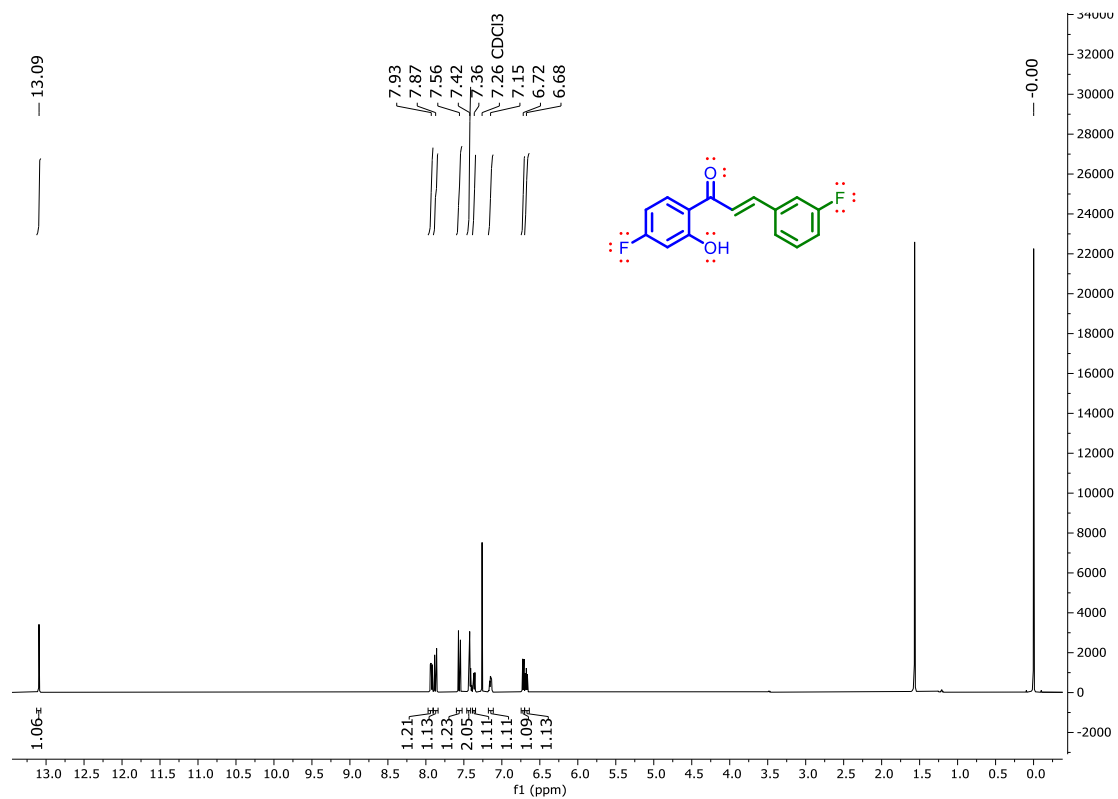
Espectro 50. RMN-¹H y RMN-¹³C de (*E*)-1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-3-fenil-prop-2-en-1-ona (**127**)



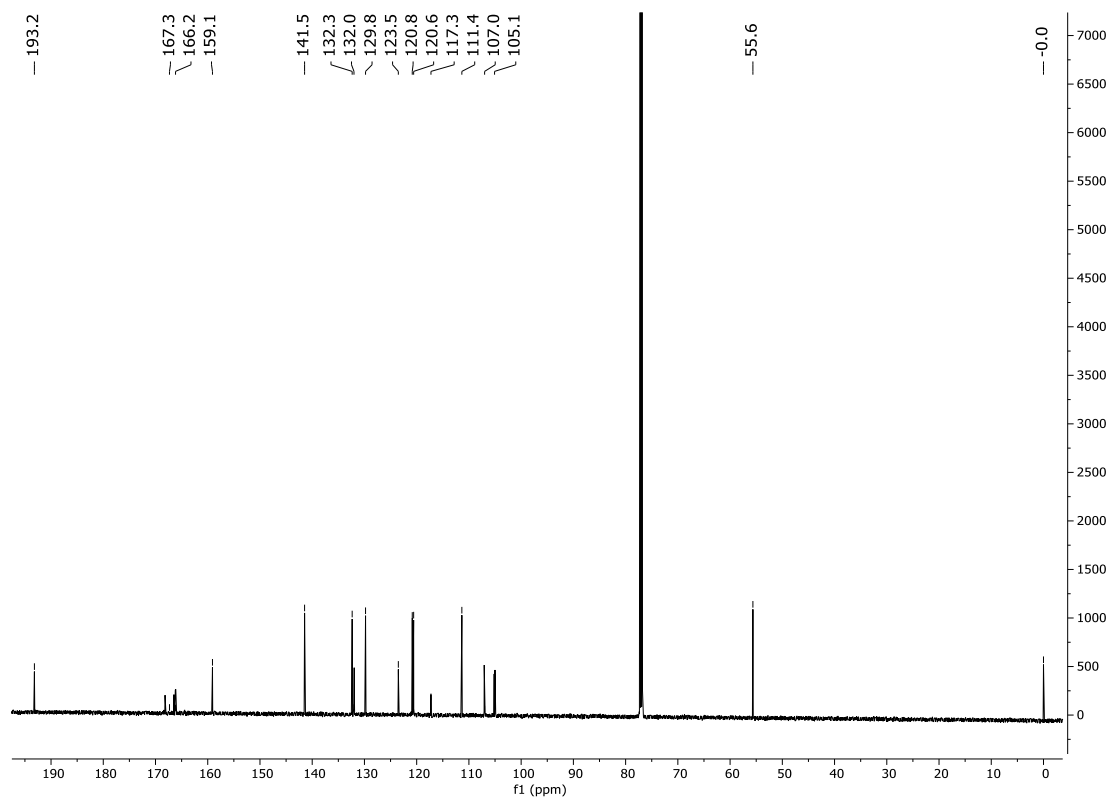
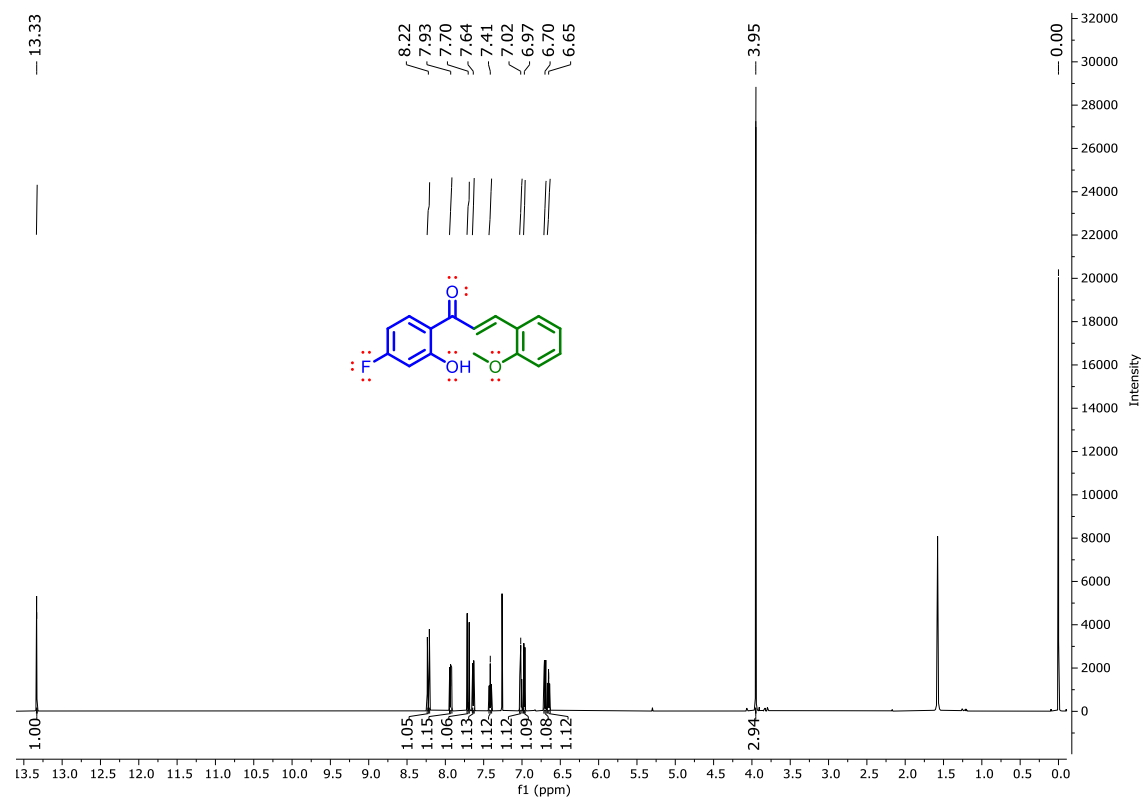
Espectro 51. RMN-¹H y RMN-¹³C de (*E*)-1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-3-(2-fluorofenil)-prop-2-en-1-ona
(128)



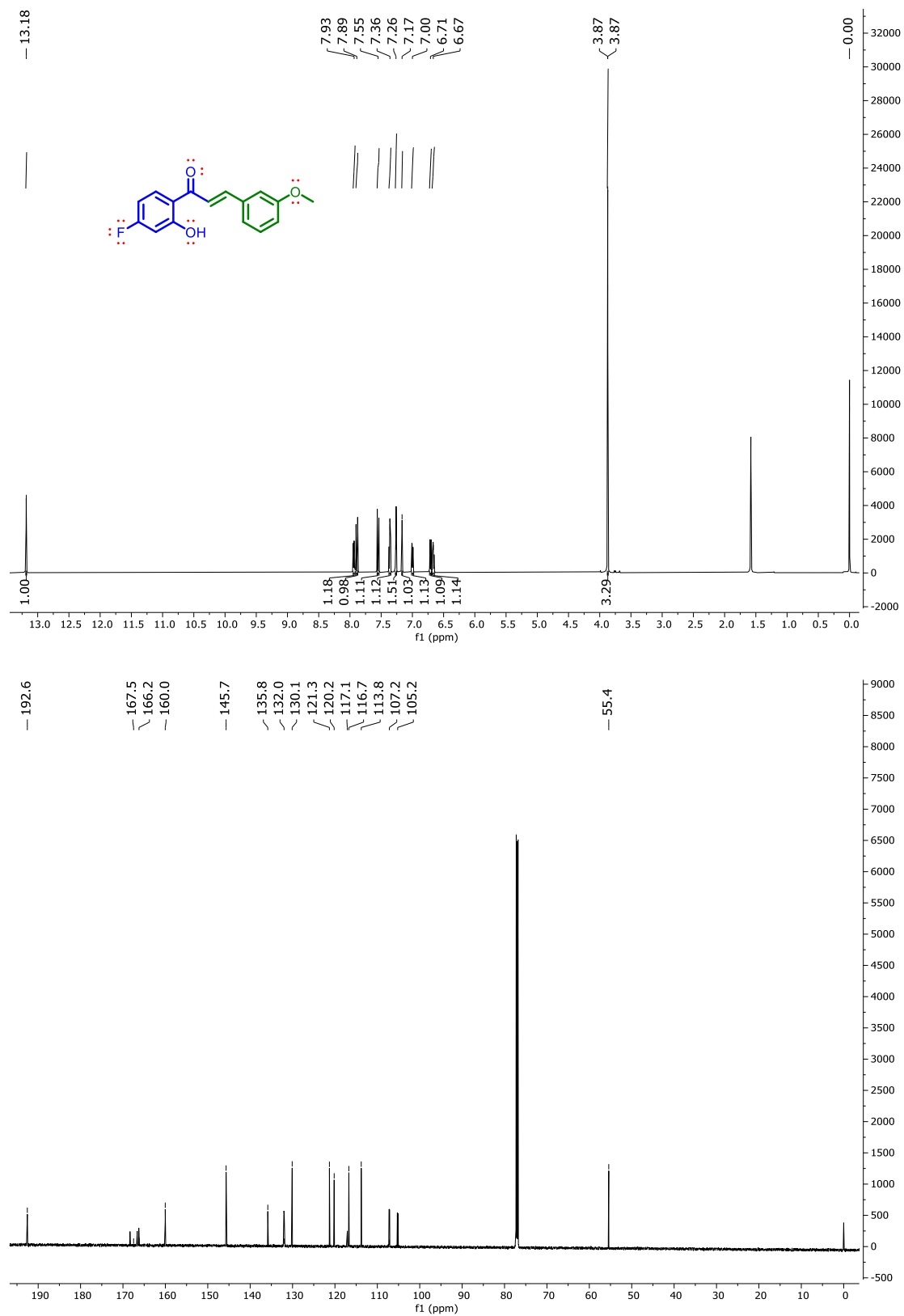
Espectro 52. RMN-¹H y RMN-¹³C de (E)-1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-3-(3-fluorofenil)-prop-2-en-1-ona
(129)



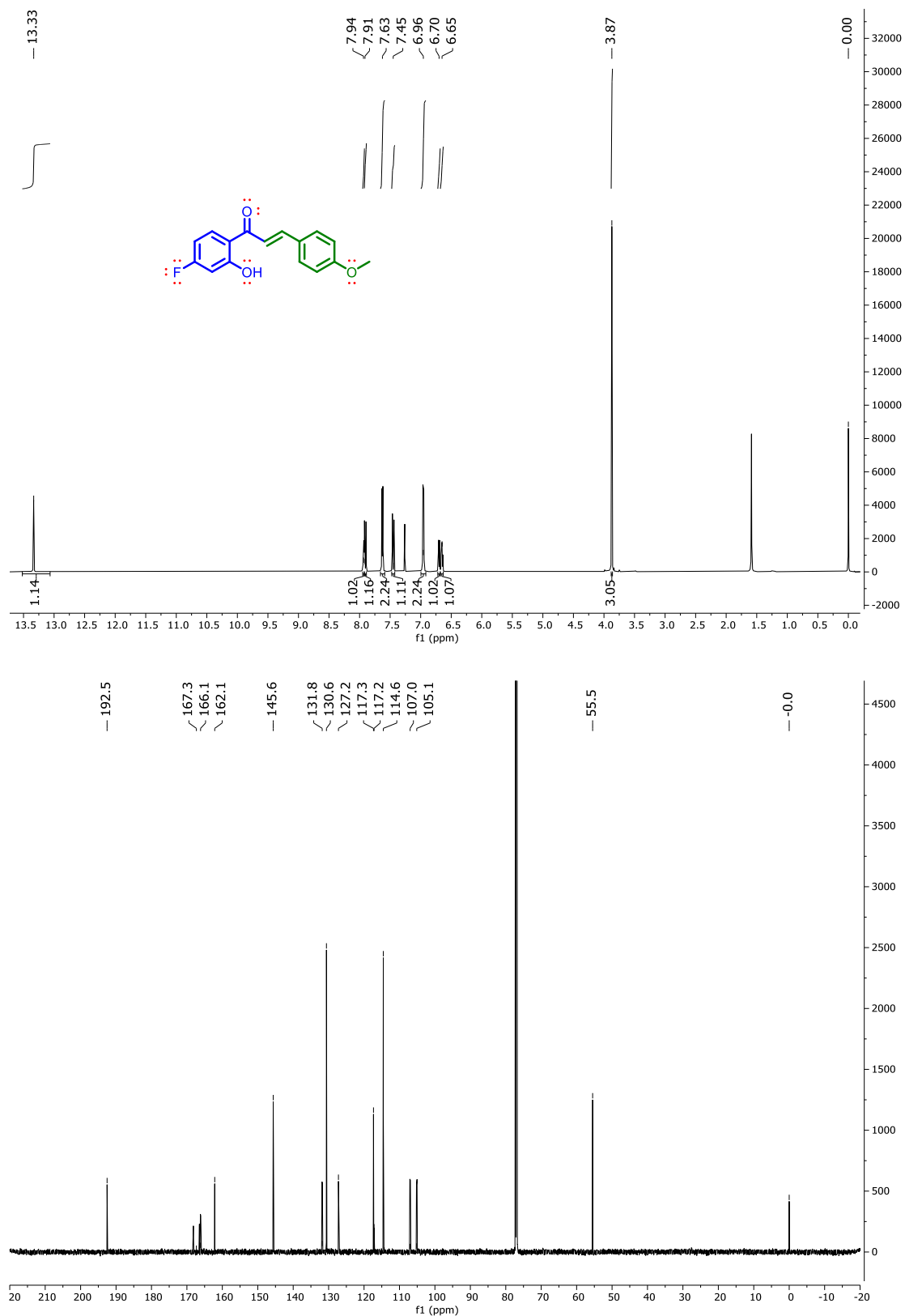
Espectro 53. RMN-¹H y RMN-¹³C de (*E*)-1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-3-(2-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (**130**)



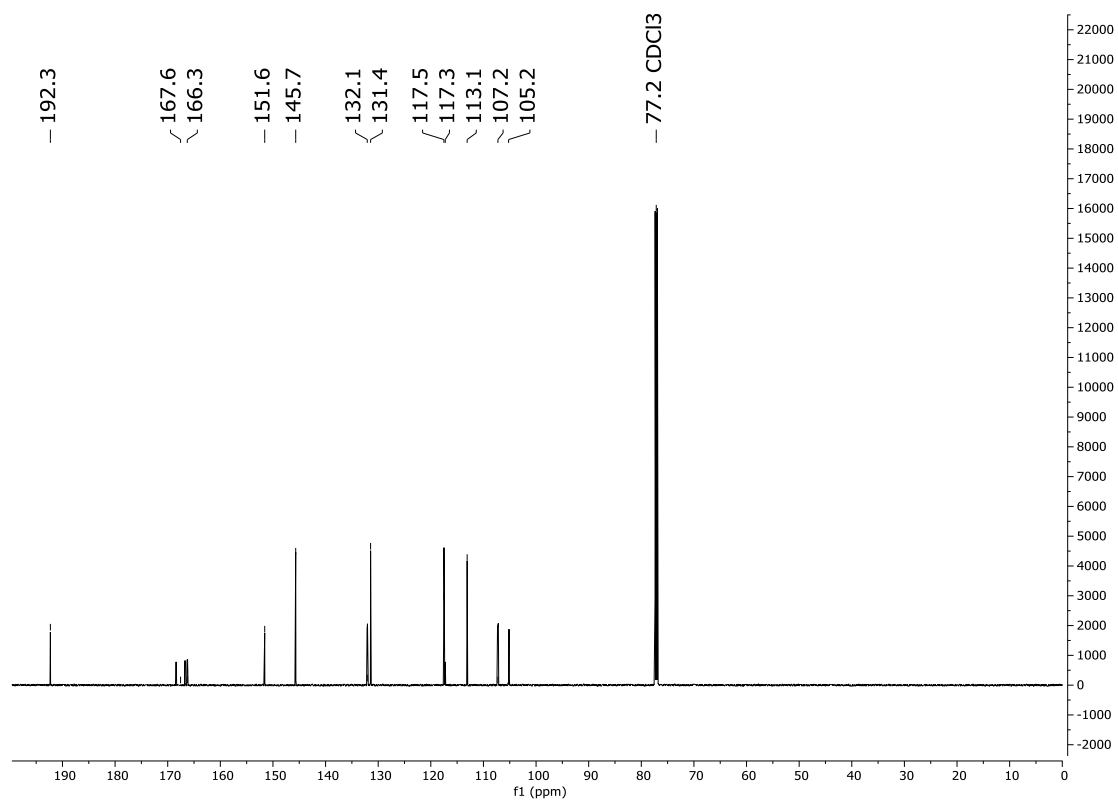
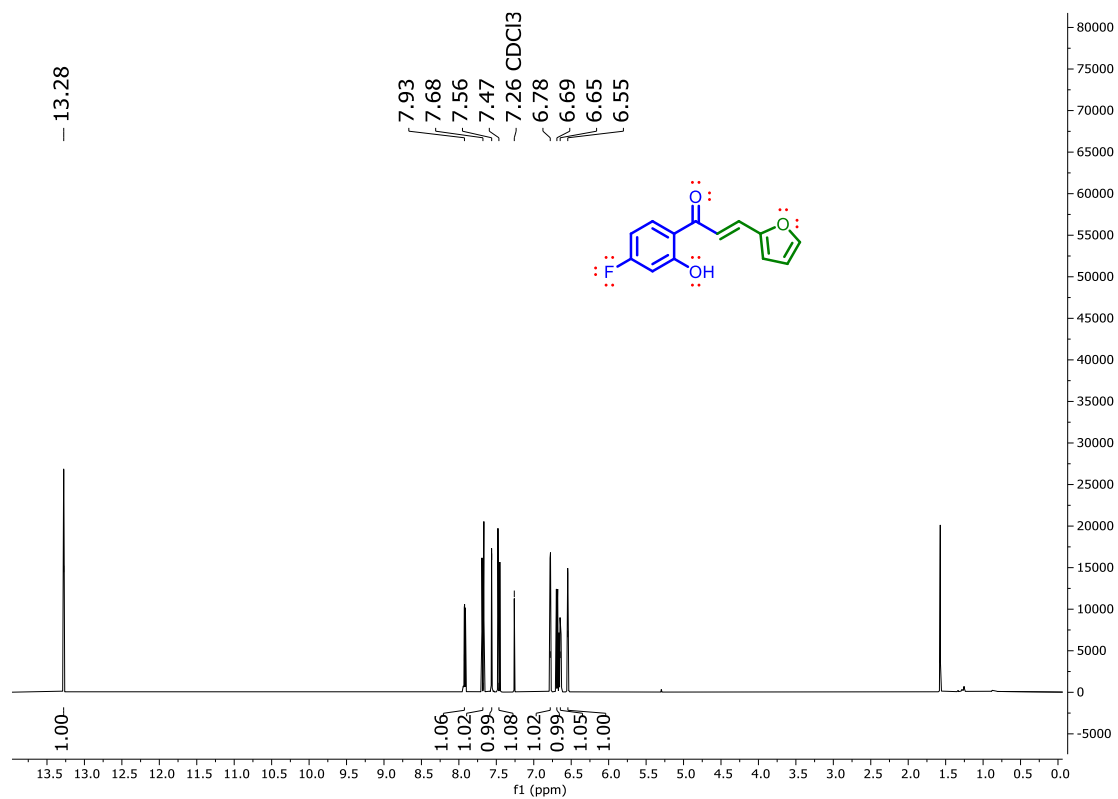
Espectro 54. RMN-¹H y RMN-¹³C de (*E*)-1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-3-(3-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (**131**)



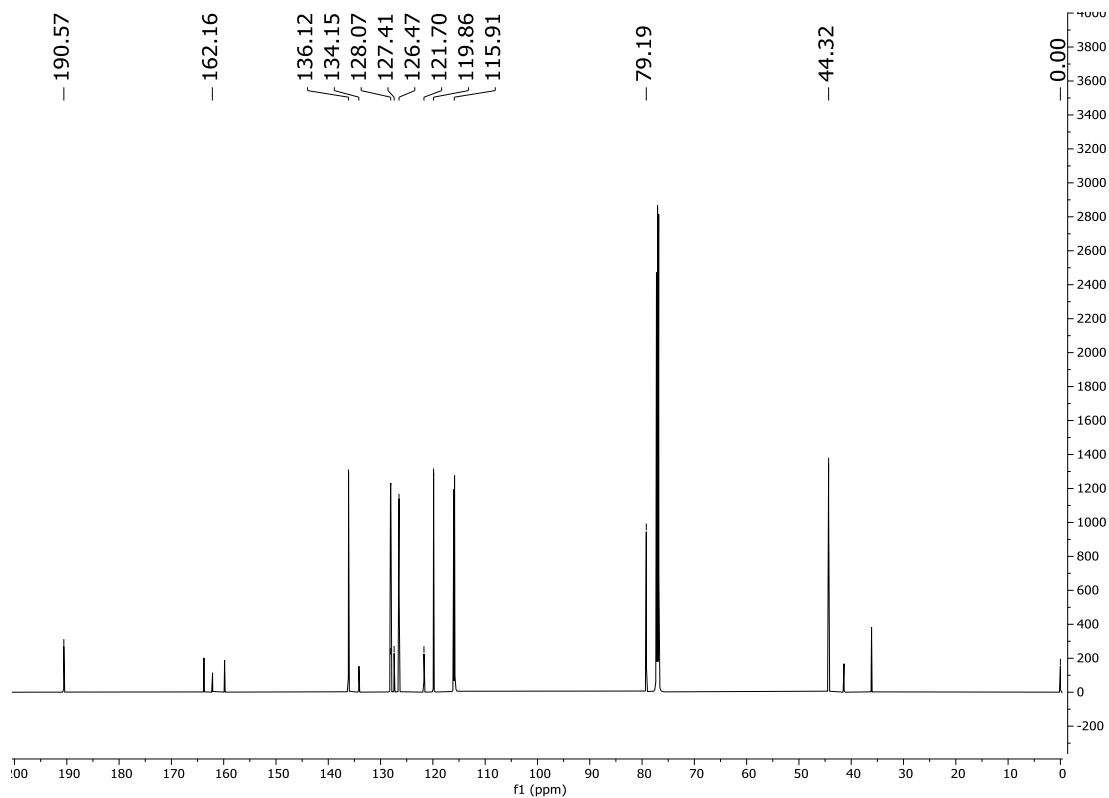
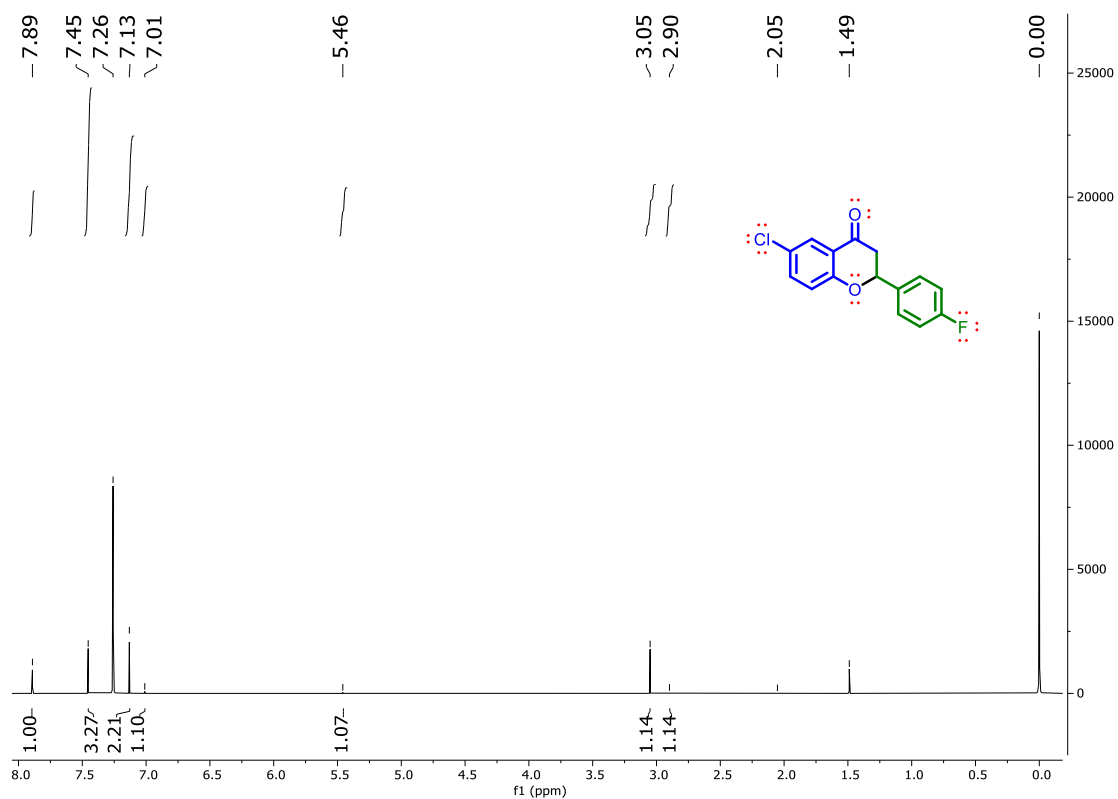
Espectro 55. RMN-¹H y RMN-¹³C de (*E*)-1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (**132**)



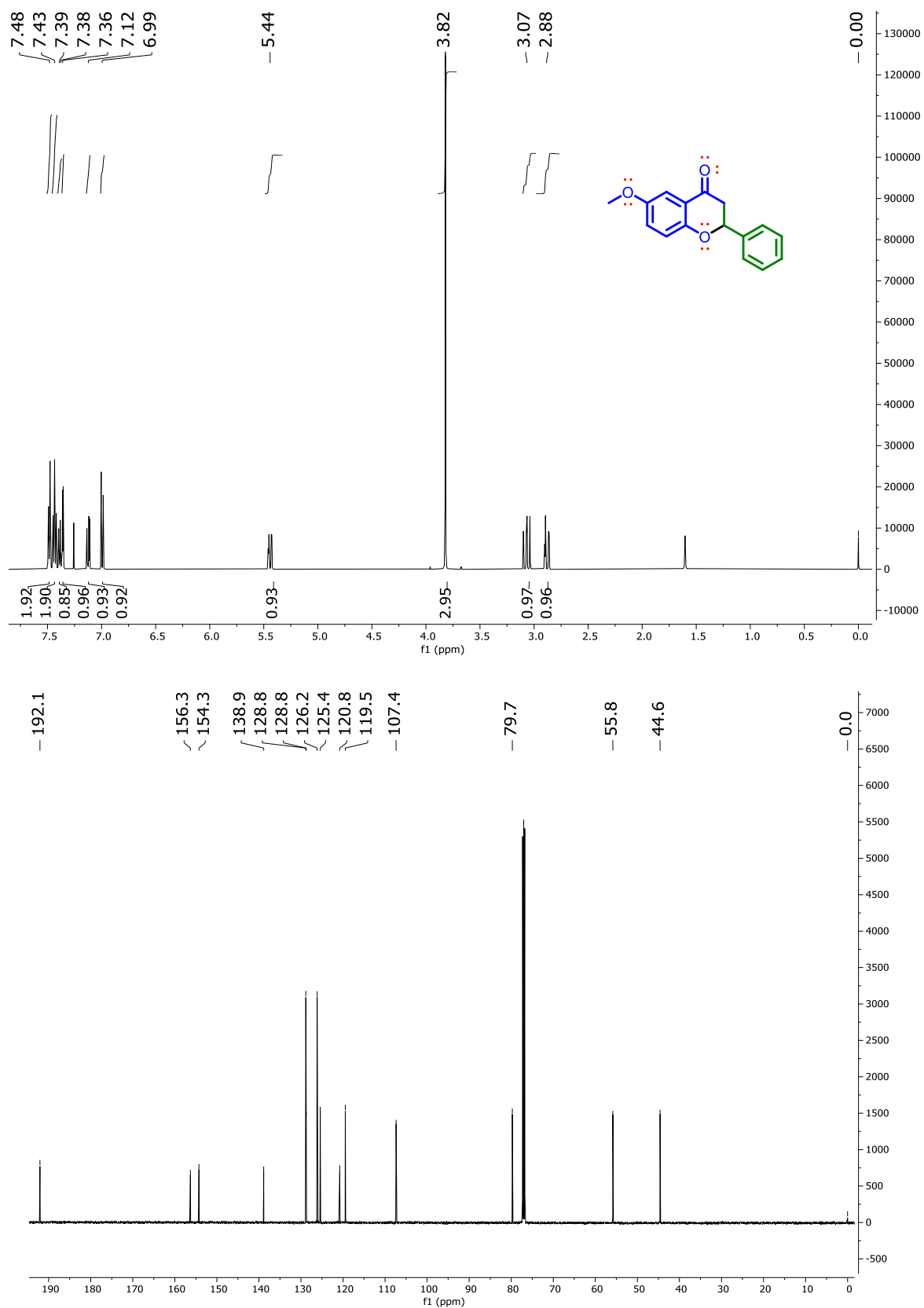
Espectro 56. RMN-¹H y RMN-¹³C de (*E*)-1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-3-(3-furanil)-prop-2-en-1-ona
(133)



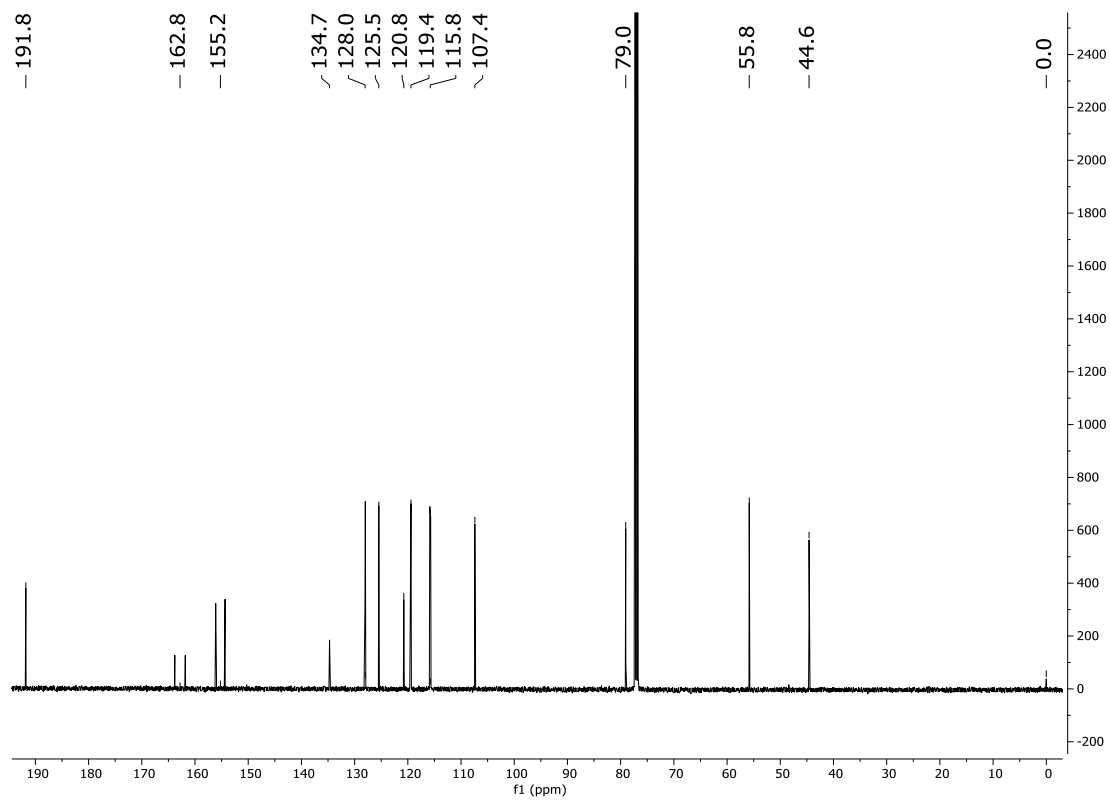
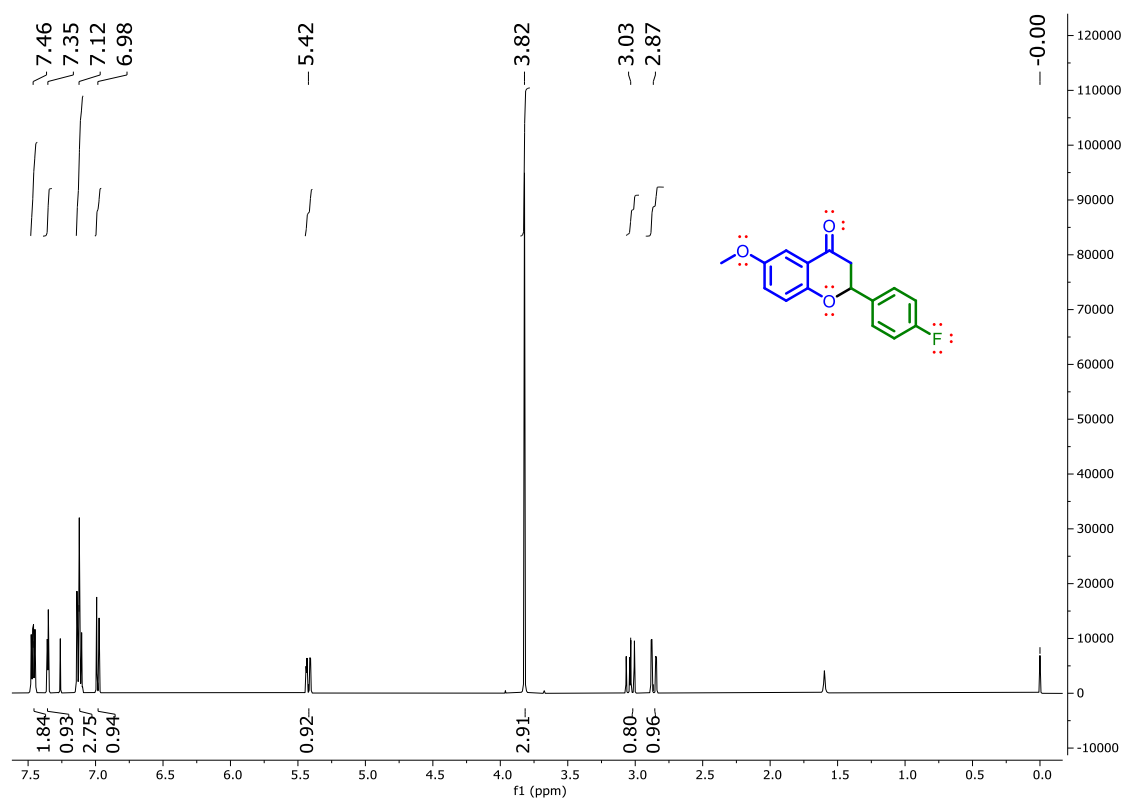
Espectro 57. RMN-¹H y RMN-¹³C de 6-cloro-2-(4-fluorofenil)-croman-4-ona (**134**)



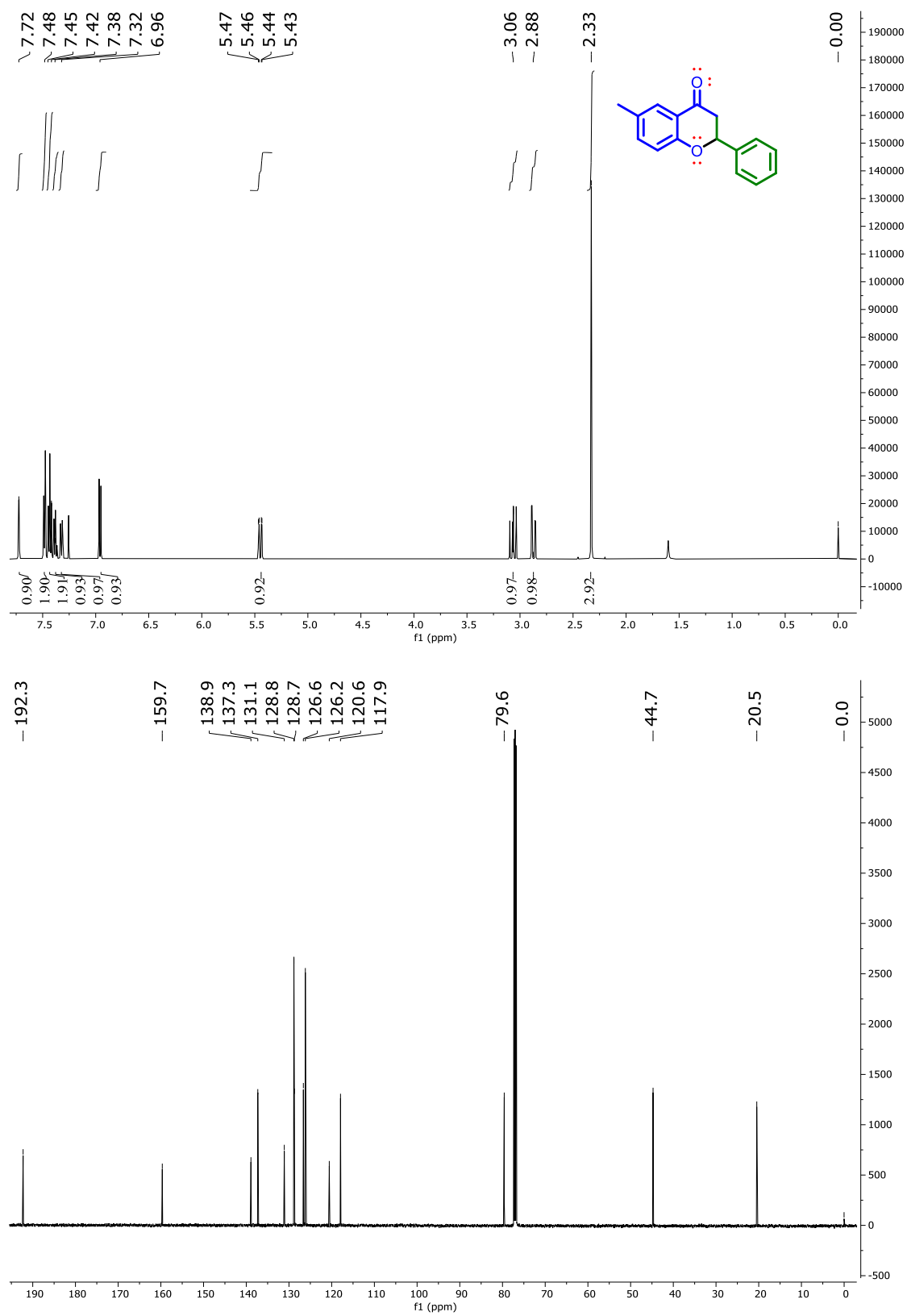
Espectro 58. RMN-¹H y RMN-¹³C de 2-fenil-6-metoxi-croman-4-ona (**138**)



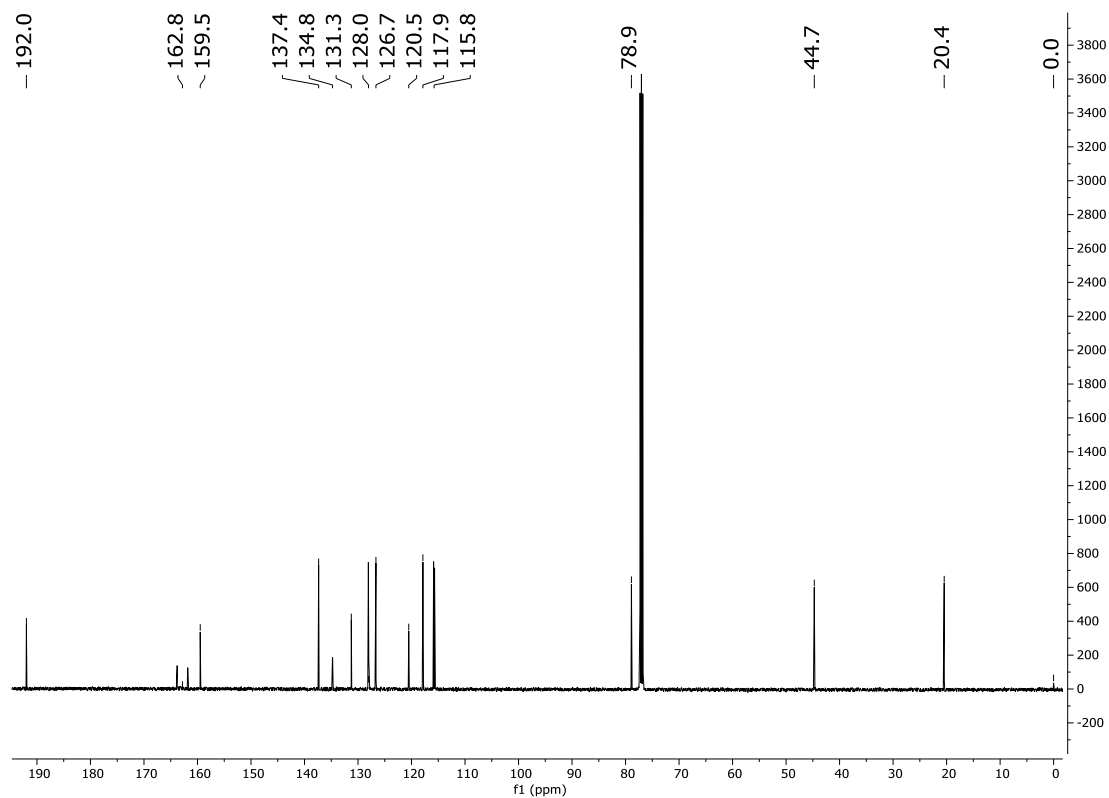
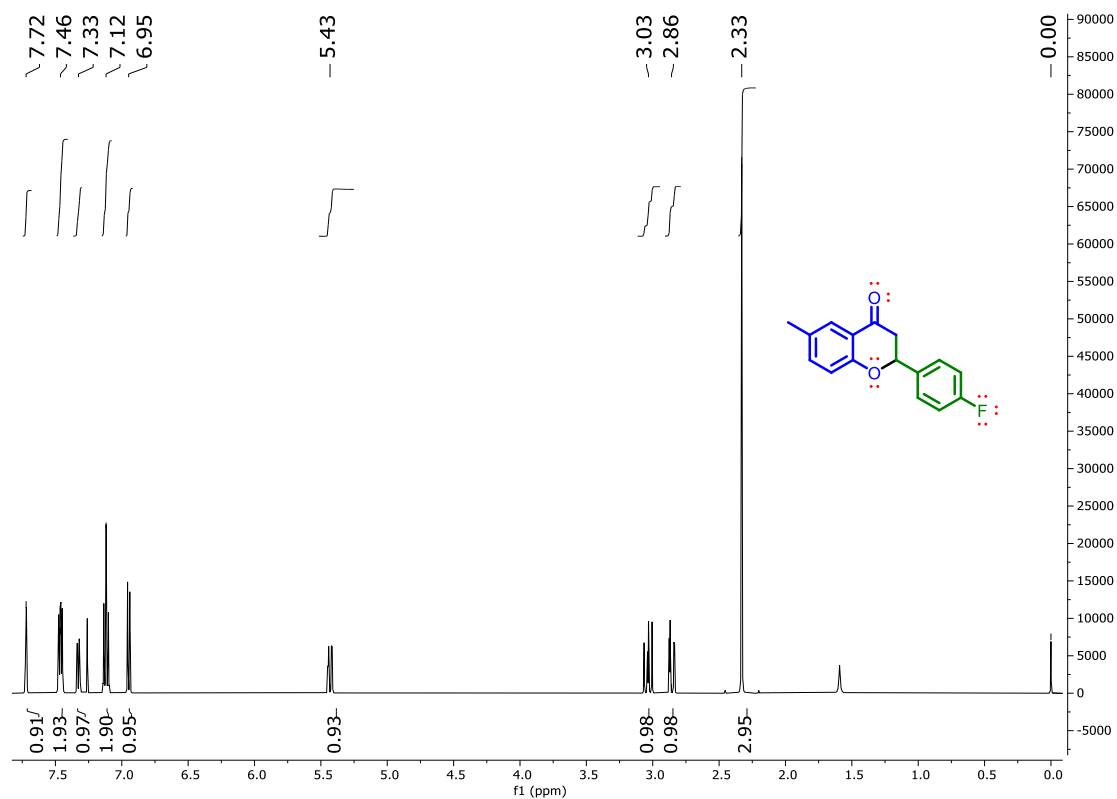
Espectro 59. RMN-¹H y RMN-¹³C de 2-(4-fluorofenil)-6-metoxi-croman-4-ona (**139**)



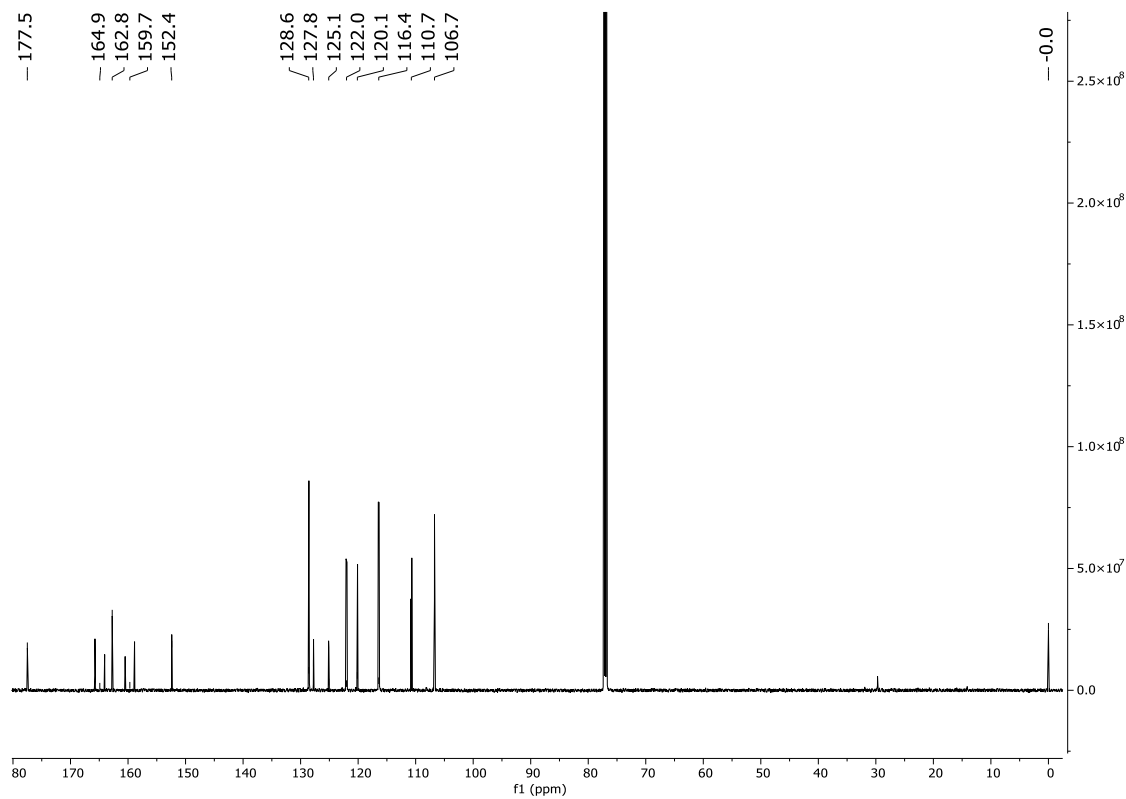
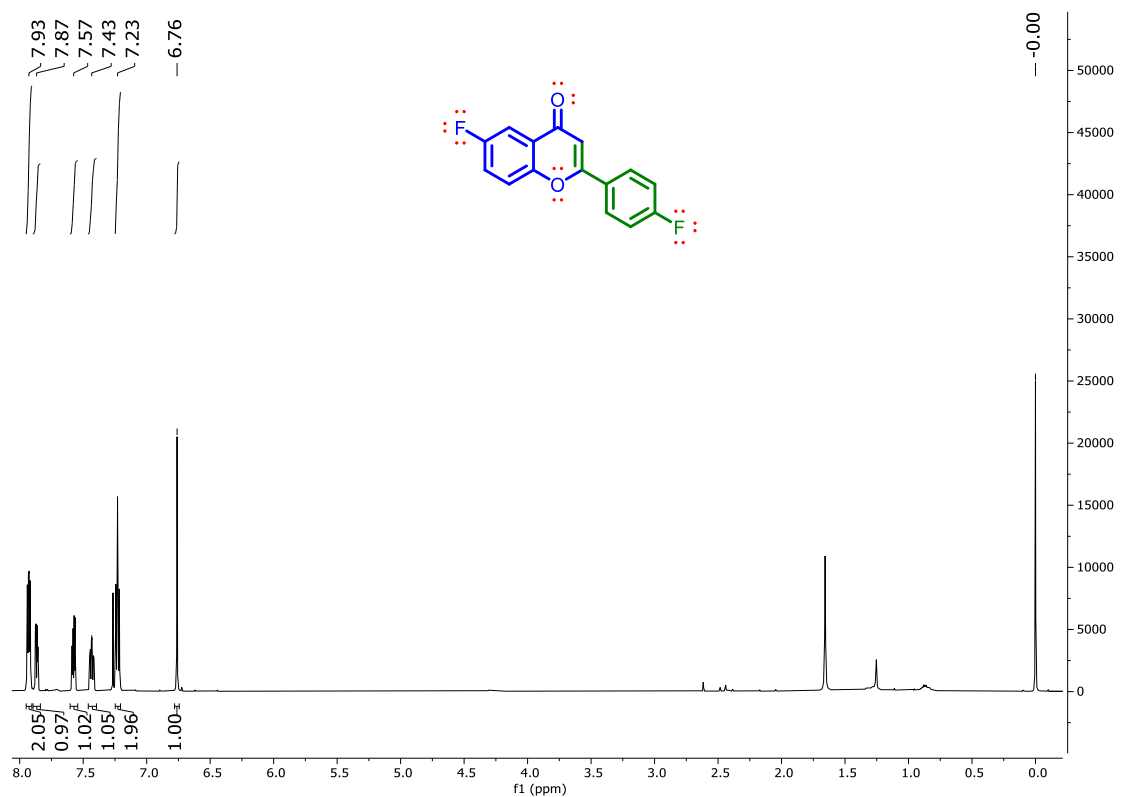
Espectro 60. RMN-¹H y RMN-¹³C de 2-fenil-6-metil-croman-4-ona (**140**)



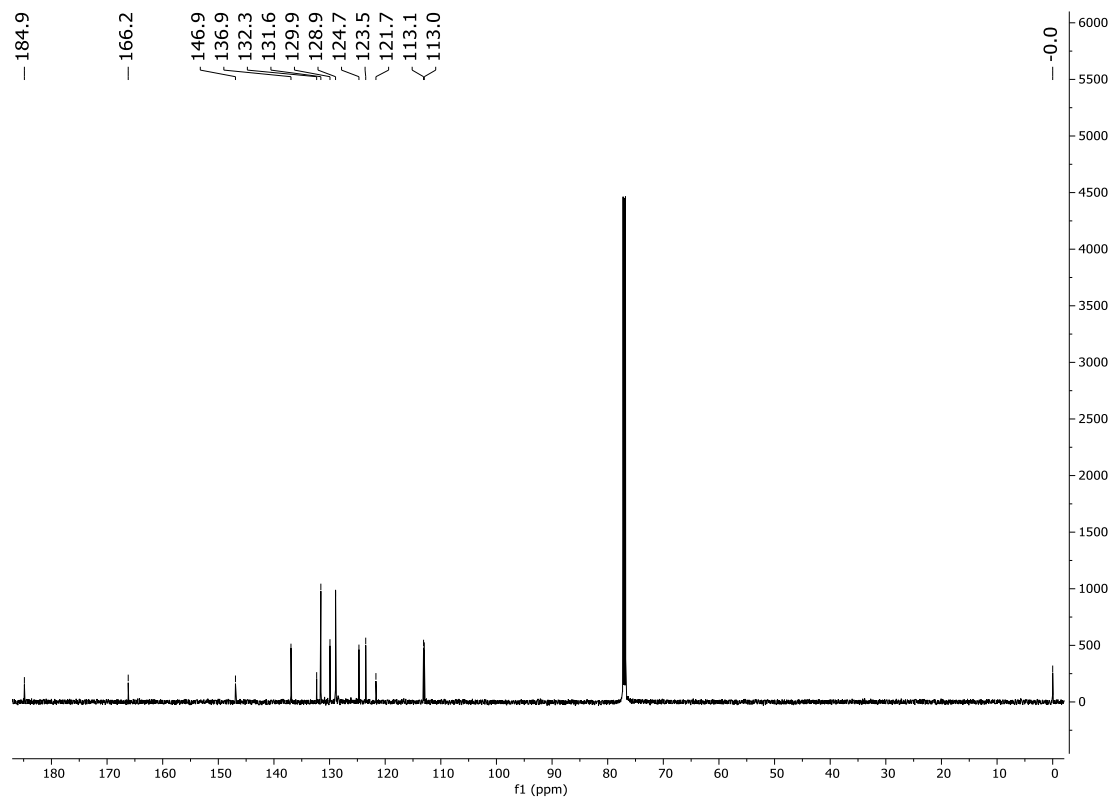
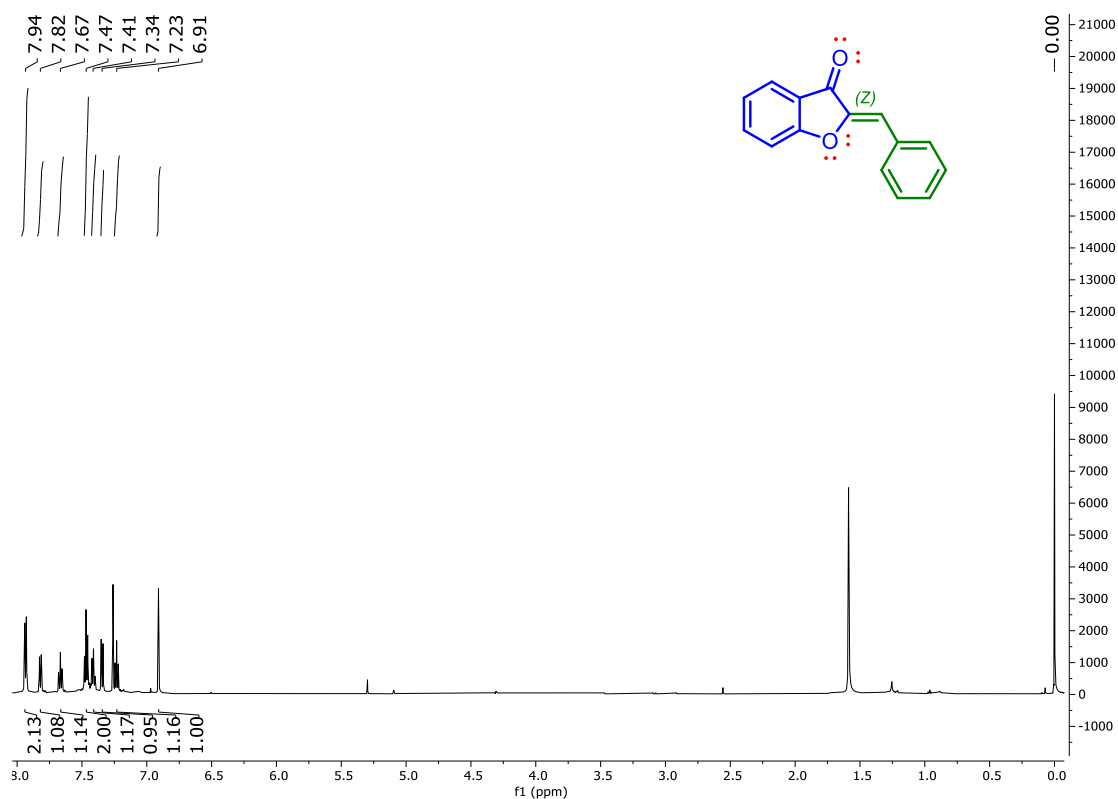
Espectro 61. RMN-¹H y RMN-¹³C de 2-(4-fluorofenil)-6-metil-croman-4-ona (**141**)



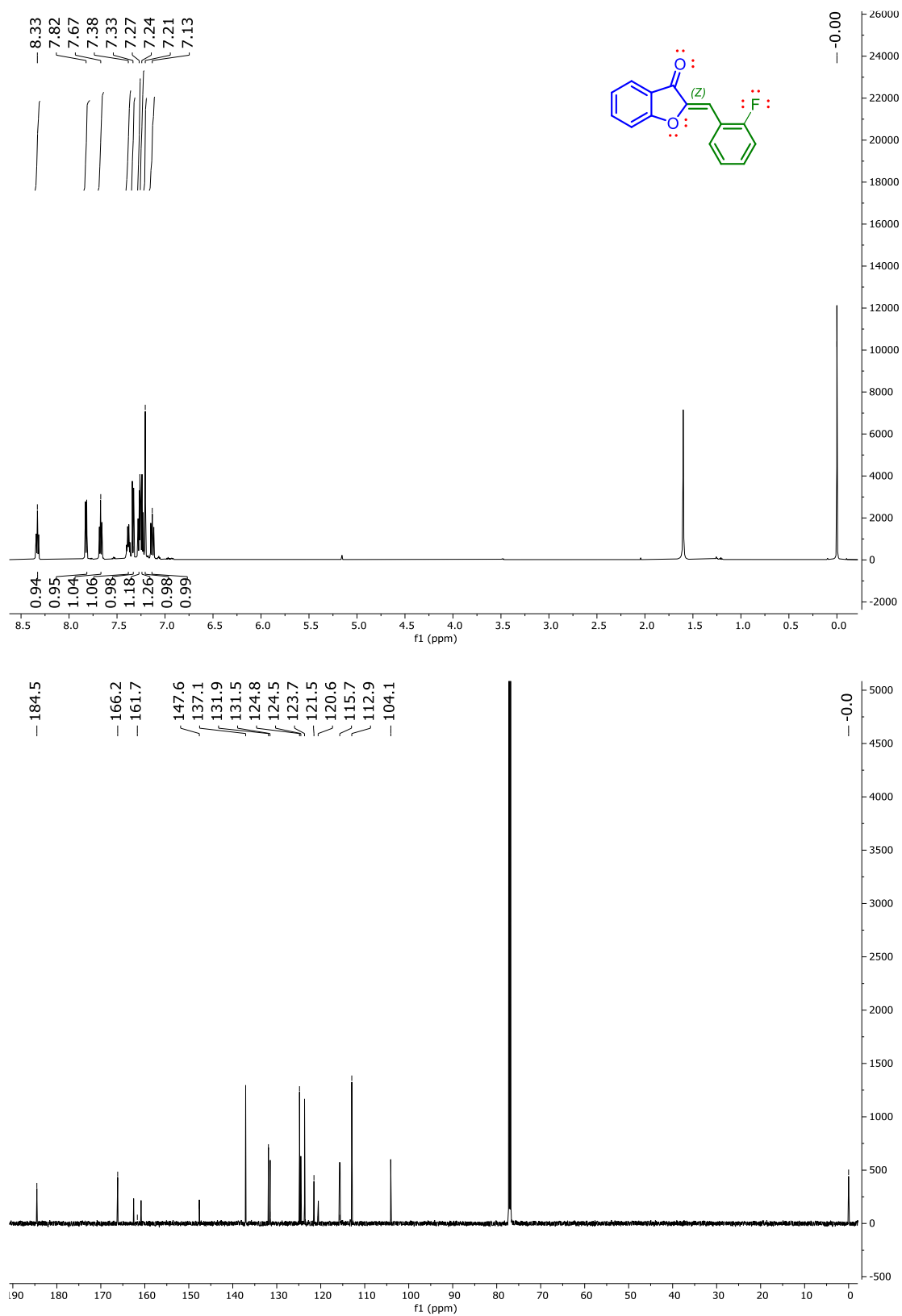
Espectro 62. RMN-¹H y RMN-¹³C de 6-fluoro-2-(4-fluorofenil)-4H-croman-4-ona (**144**)



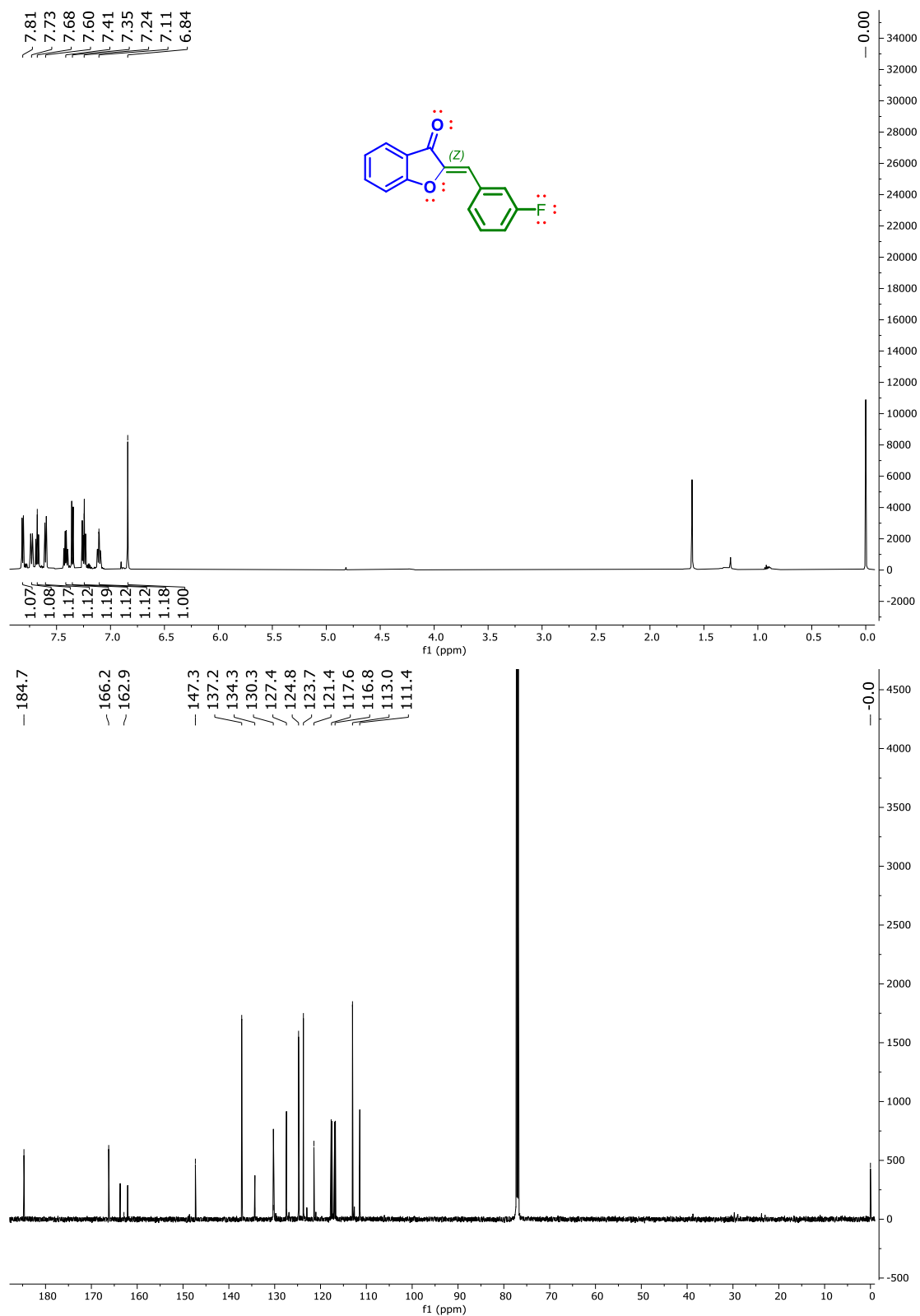
Espectro 63. RMN-¹H y RMN-¹³C de (Z)-2-benzilidenbenzofuran-3(2H)-ona (**22**)



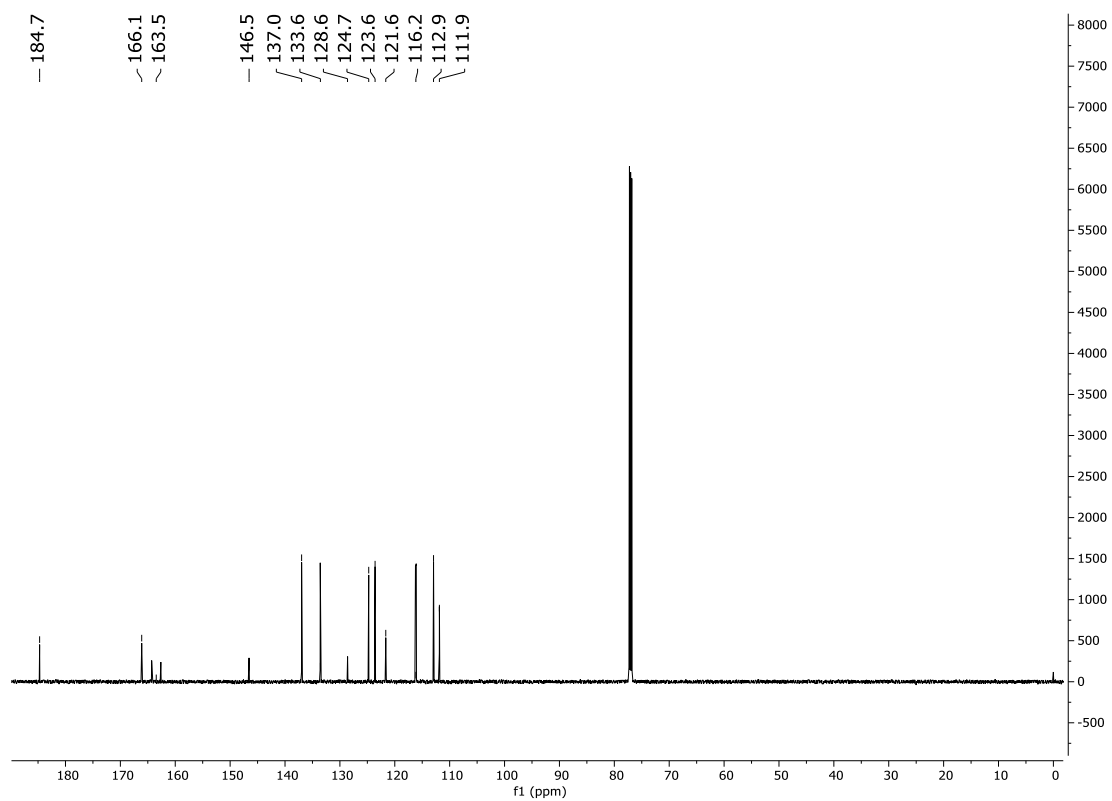
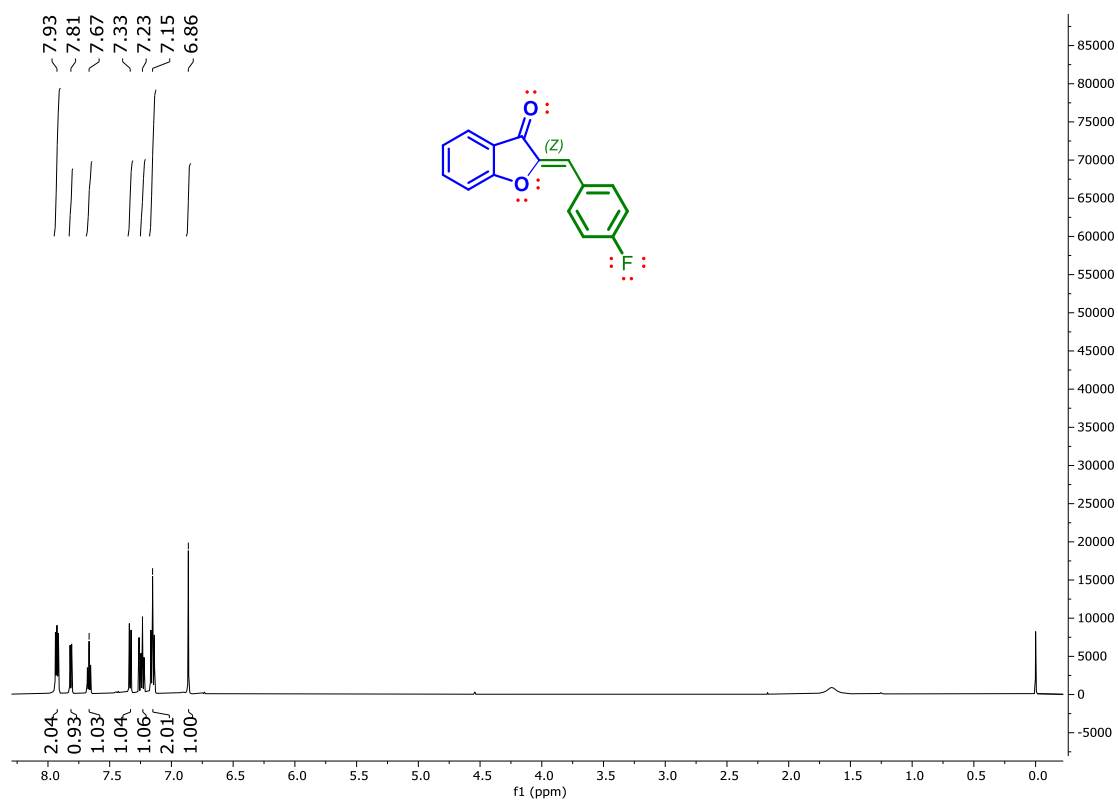
Espectro 64. RMN-¹H y RMN-¹³C de (Z)-2-(2-fluorobenzilideno)-benzofuran-3(2H)-ona (**91**)



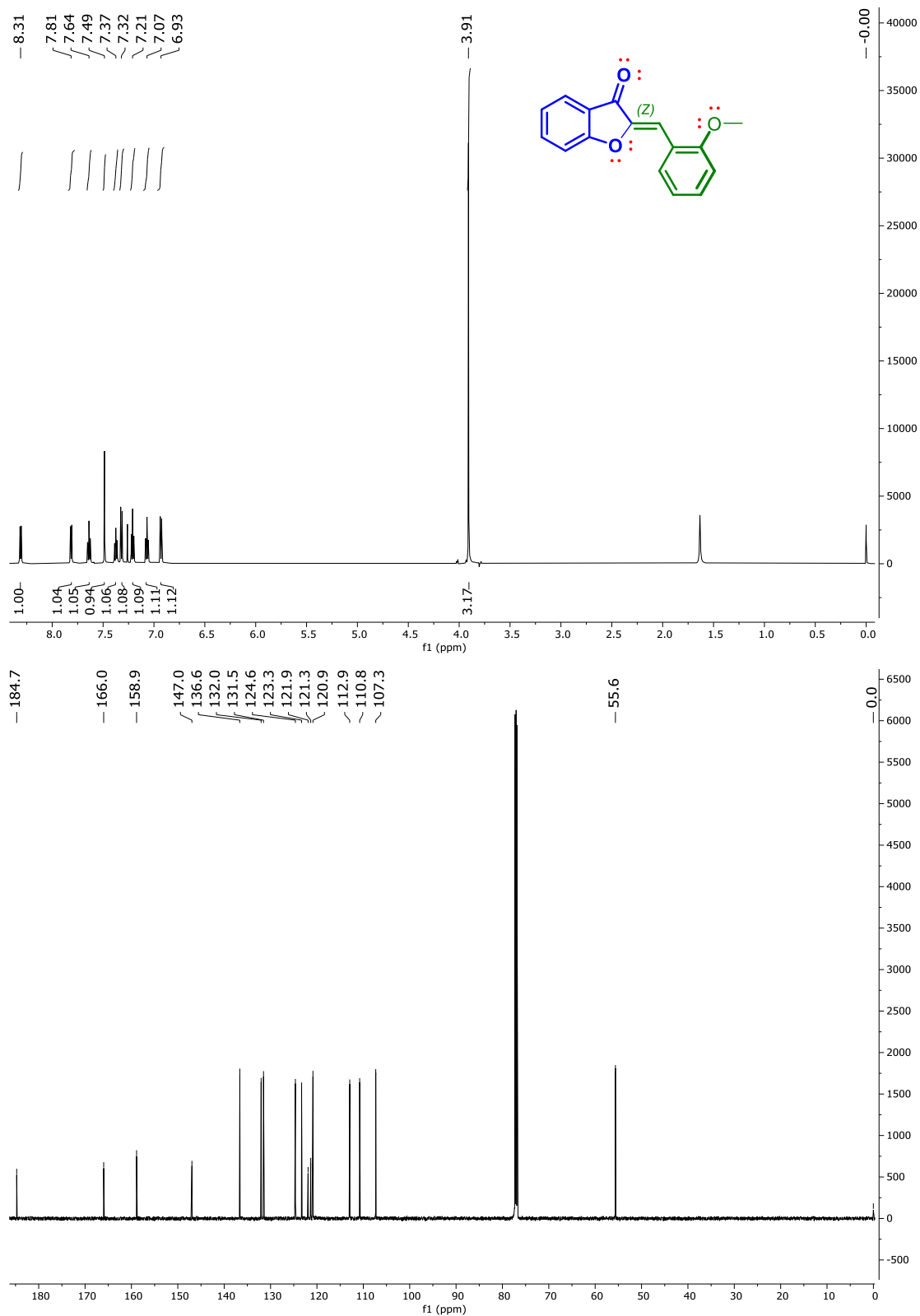
Espectro 65. RMN-¹H y RMN-¹³C de (Z)-2-(3-fluorobenzilideno)-benzofuran-3(2H)-ona (**92**)



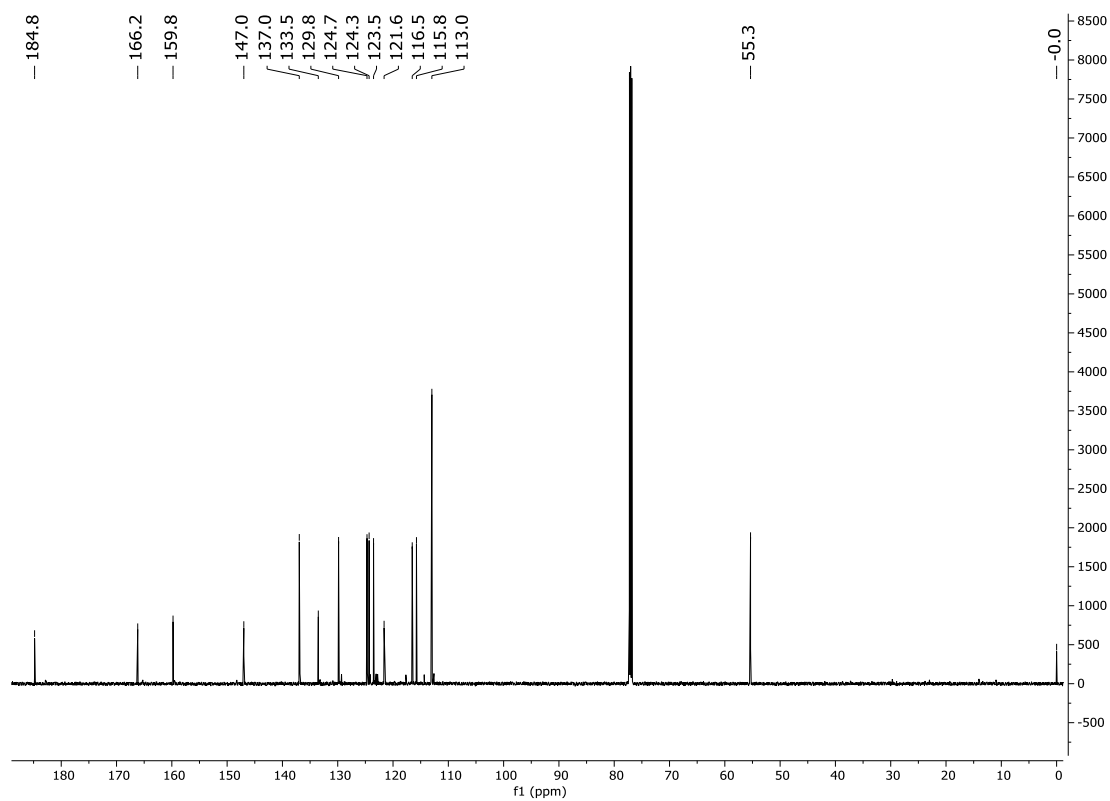
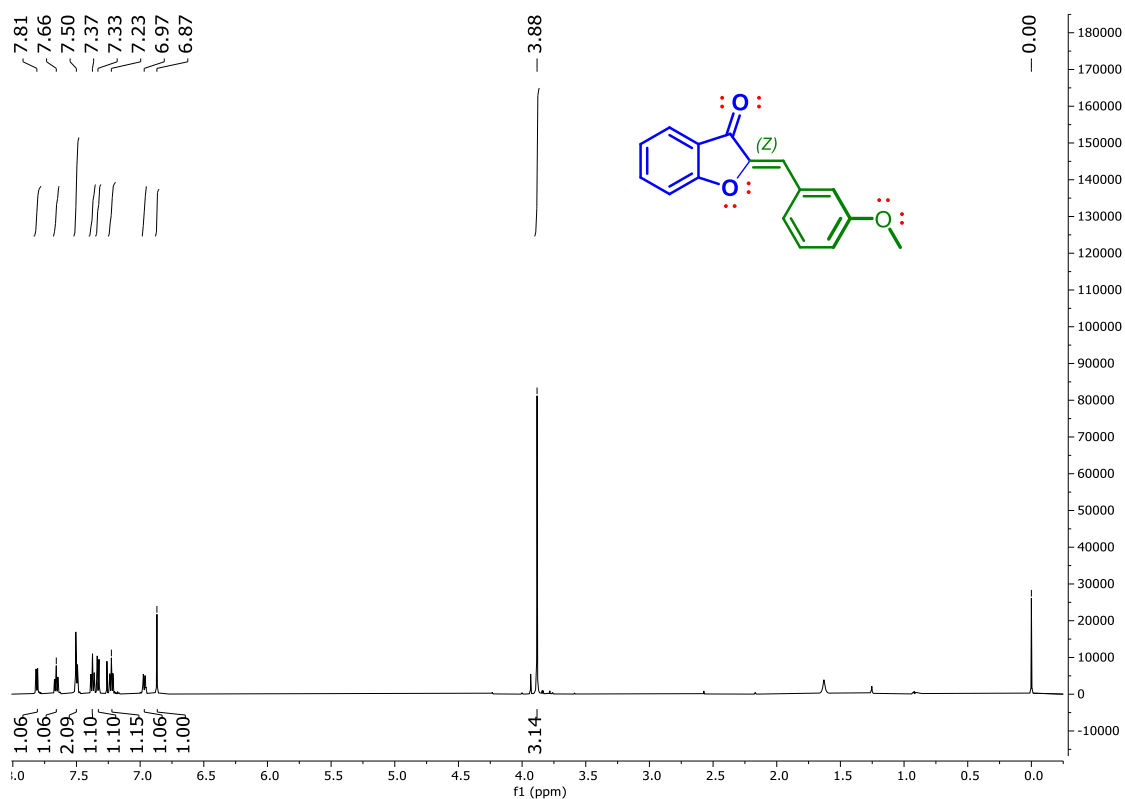
Espectro 66. RMN-¹H y RMN-¹³C de (Z)-2-(4-fluorobenzilideno)-benzofuran-3(2H)-ona (**93**)



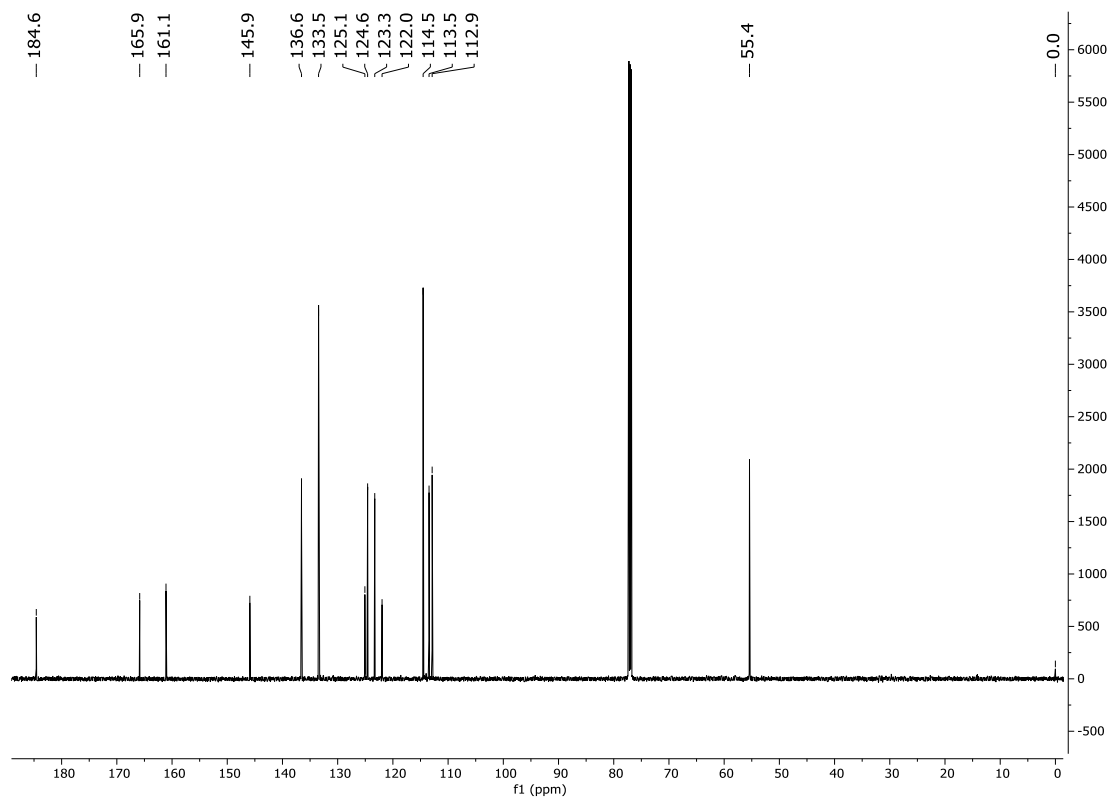
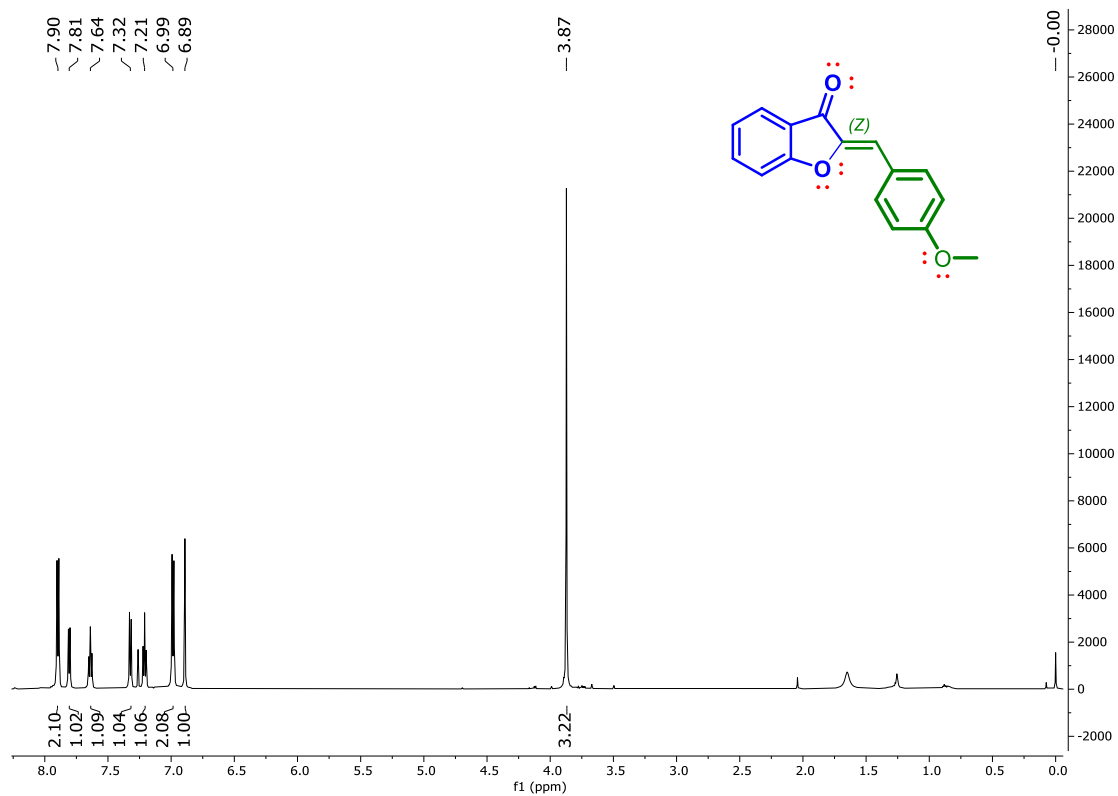
Espectro 67. RMN-¹H y RMN-¹³C de (Z)-2-(2-metoxibenzilideno)-benzofuran-3(2H)-ona (**94**)



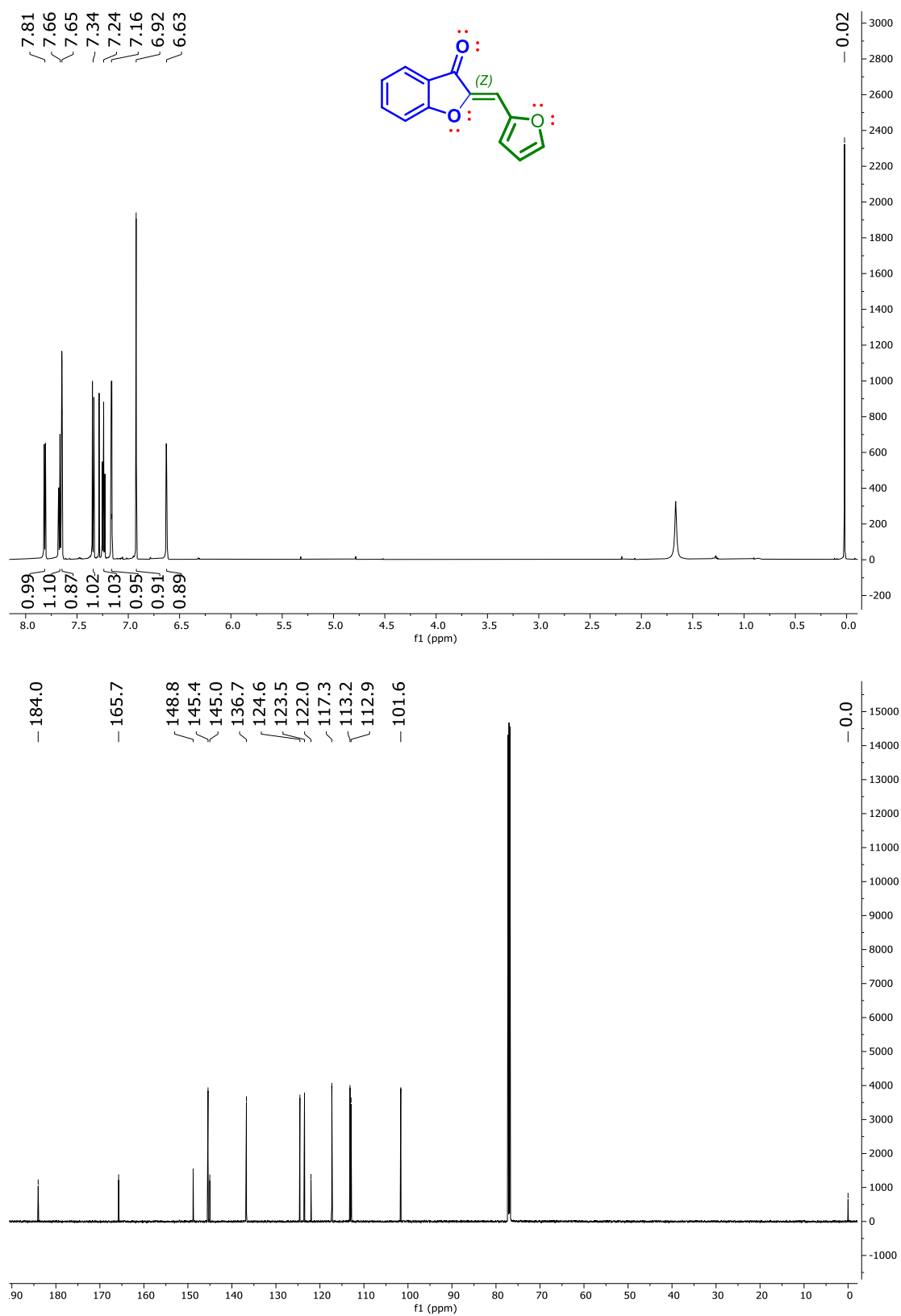
Espectro 68. RMN-¹H y RMN-¹³C de (Z)-2-(3-metoxibenzilideno)-benzofuran-3(2H)-ona (**95**)



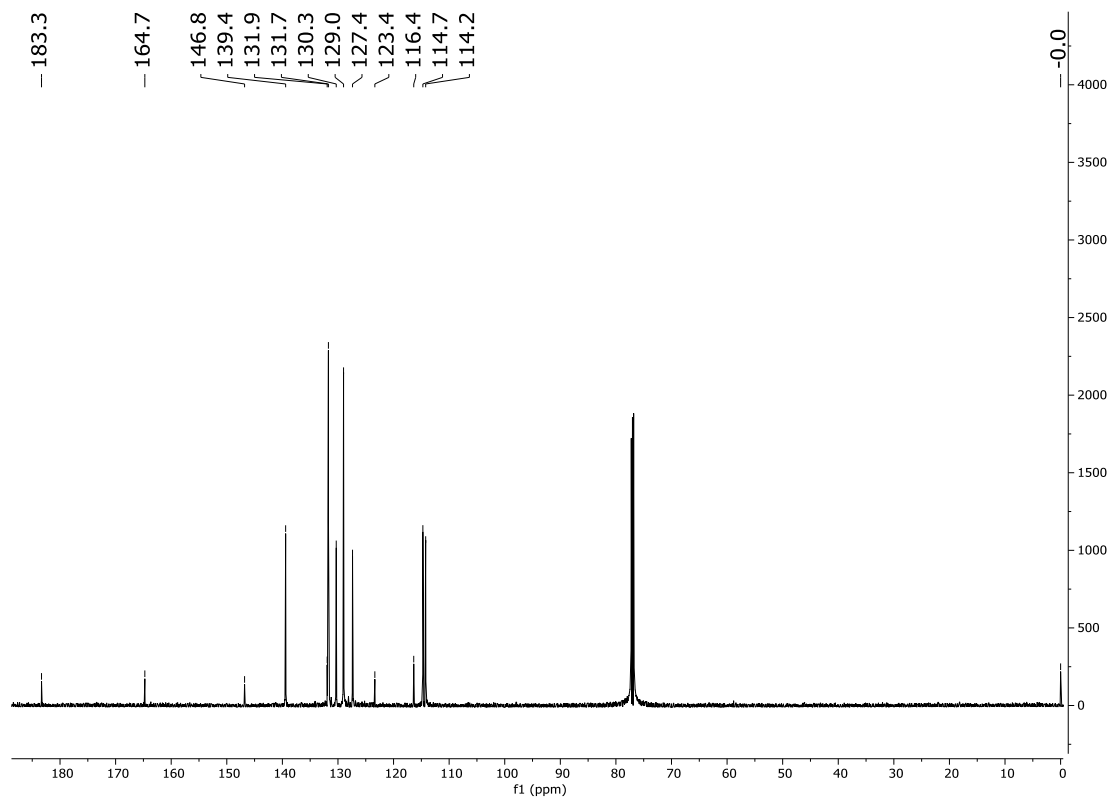
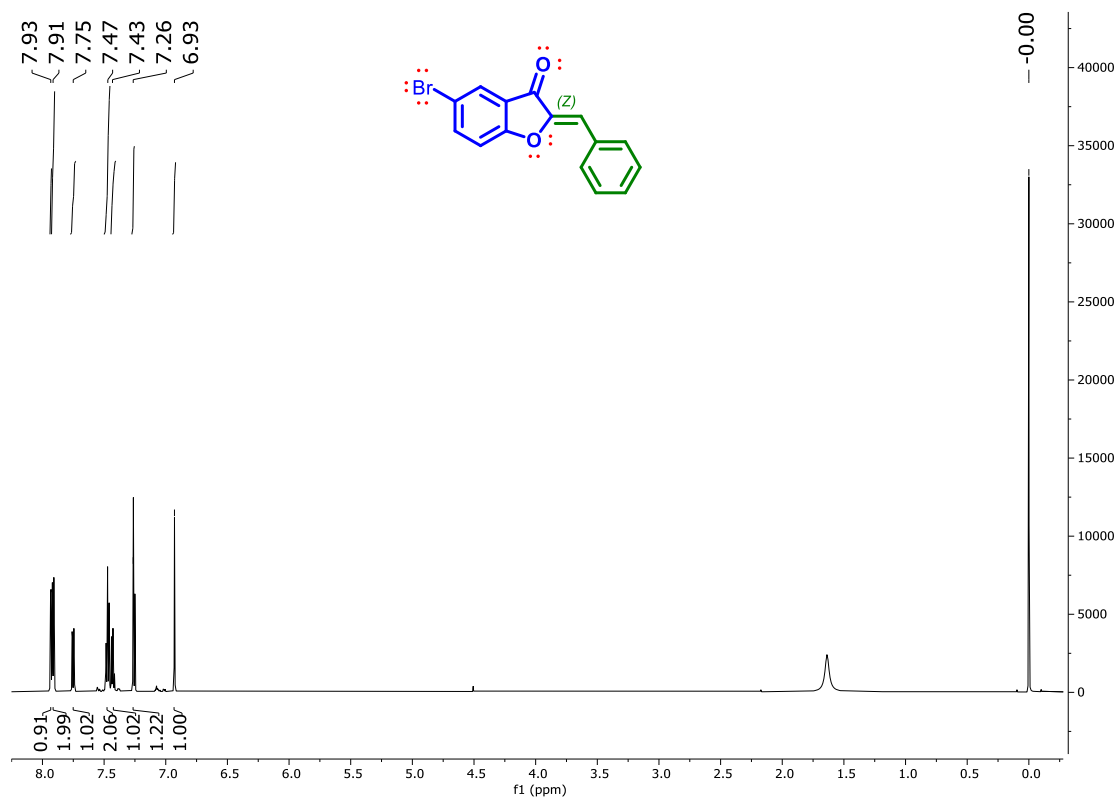
Espectro 69. RMN-¹H y RMN-¹³C de (Z)-2-(4-metoxibenzilideno)-benzofuran-3(2H)-ona (**24**)



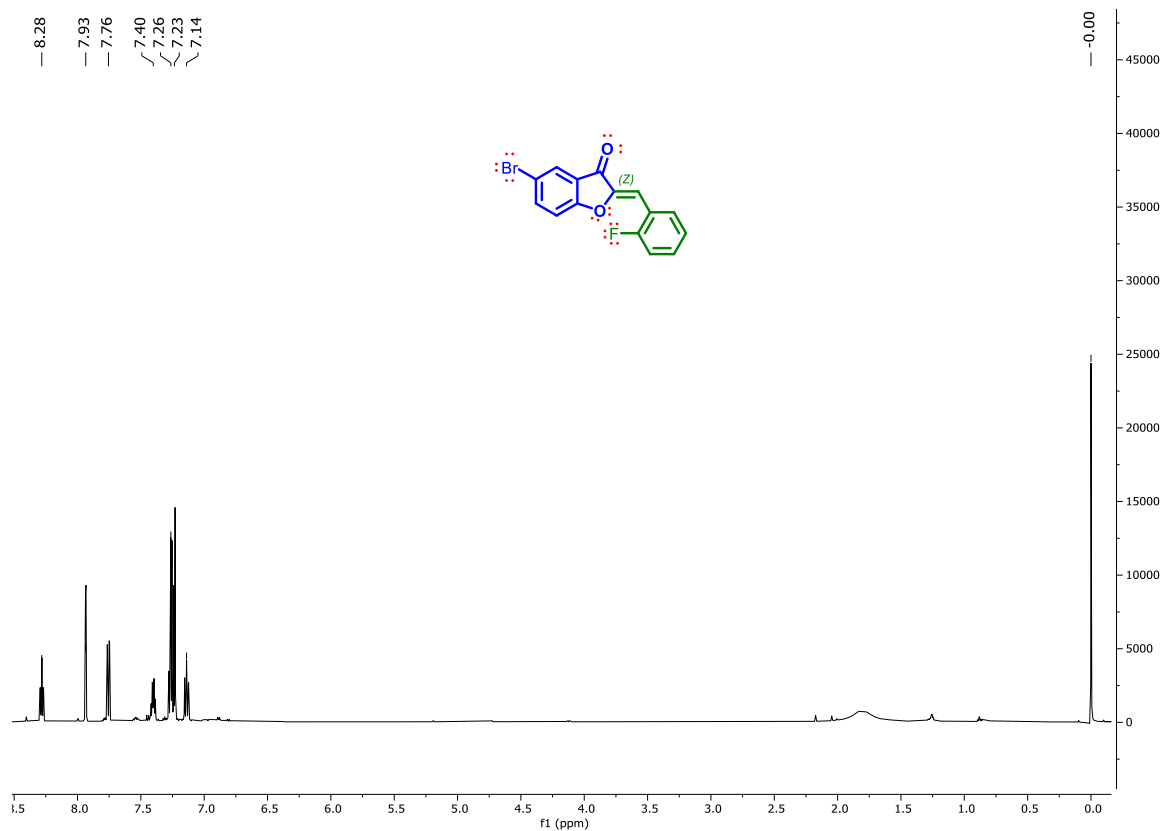
Espectro 70. RMN-¹H y RMN-¹³C de (Z)-2-(2-furanilmetileno)-benzofuran-3(2H)-ona (**96**)



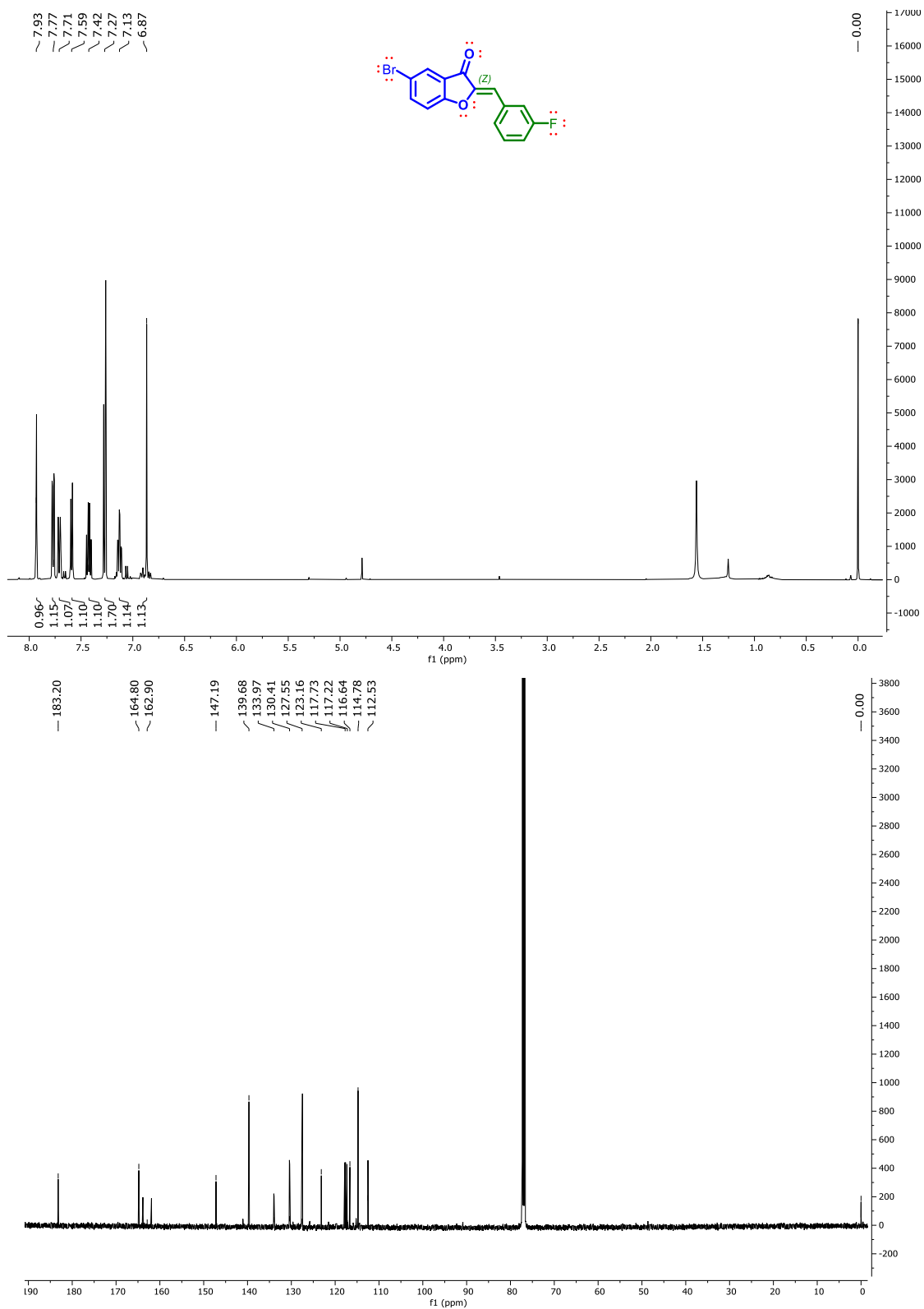
Espectro 71. RMN-¹H y RMN-¹³C de (Z)-2-benzilideno-5-bromobenzofuran-3(2H)-ona (**97**)



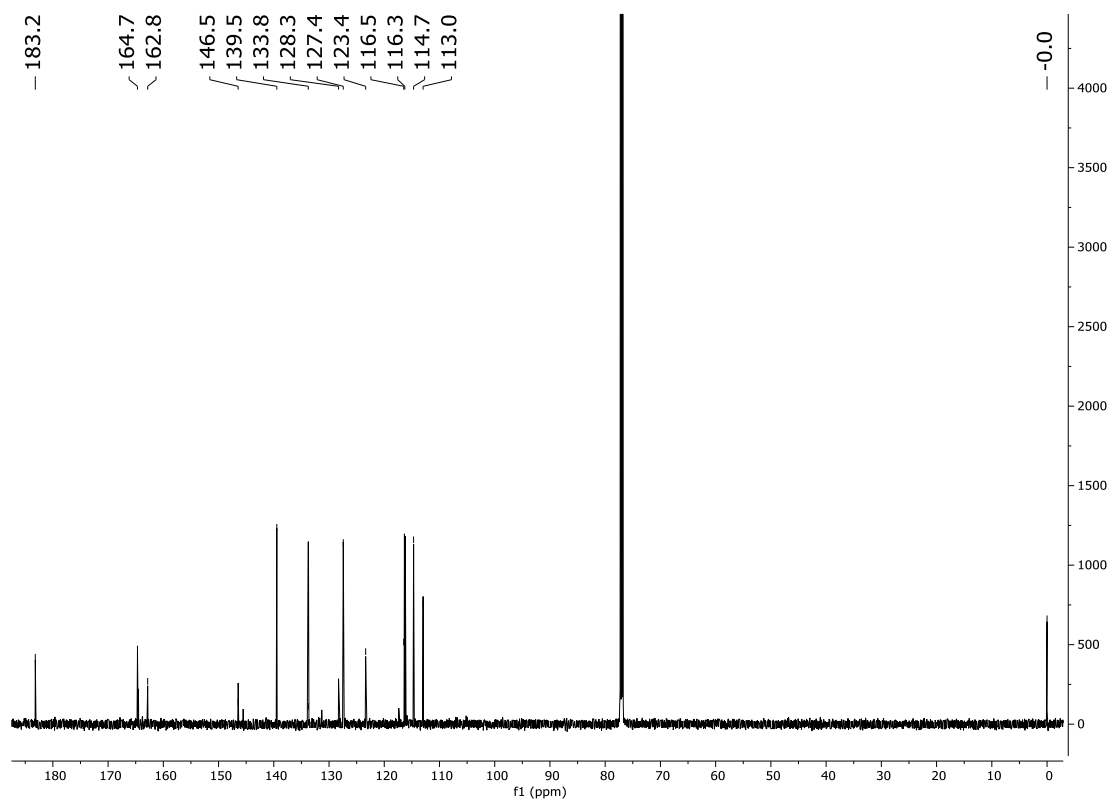
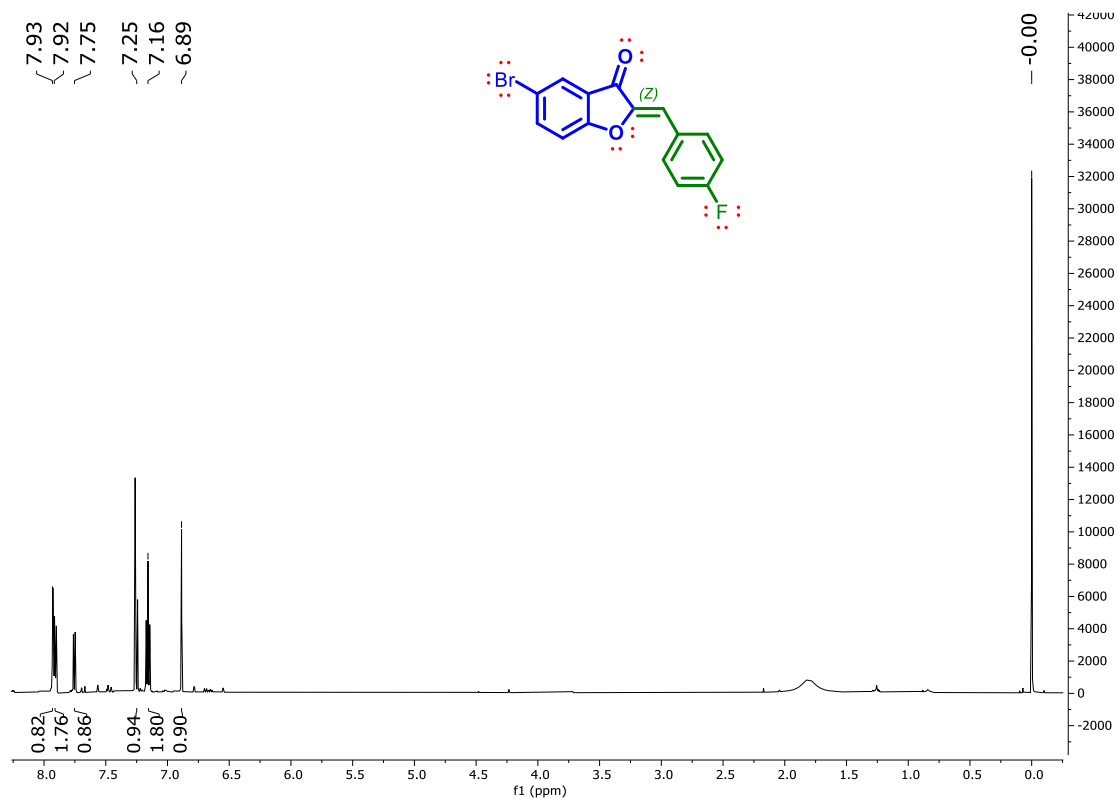
Espectro 72. RMN-¹H y RMN-¹³C de (Z)-5-bromo-2-(2-fluorobenzilideno)-benzofuran-3(2H)-ona
(98)



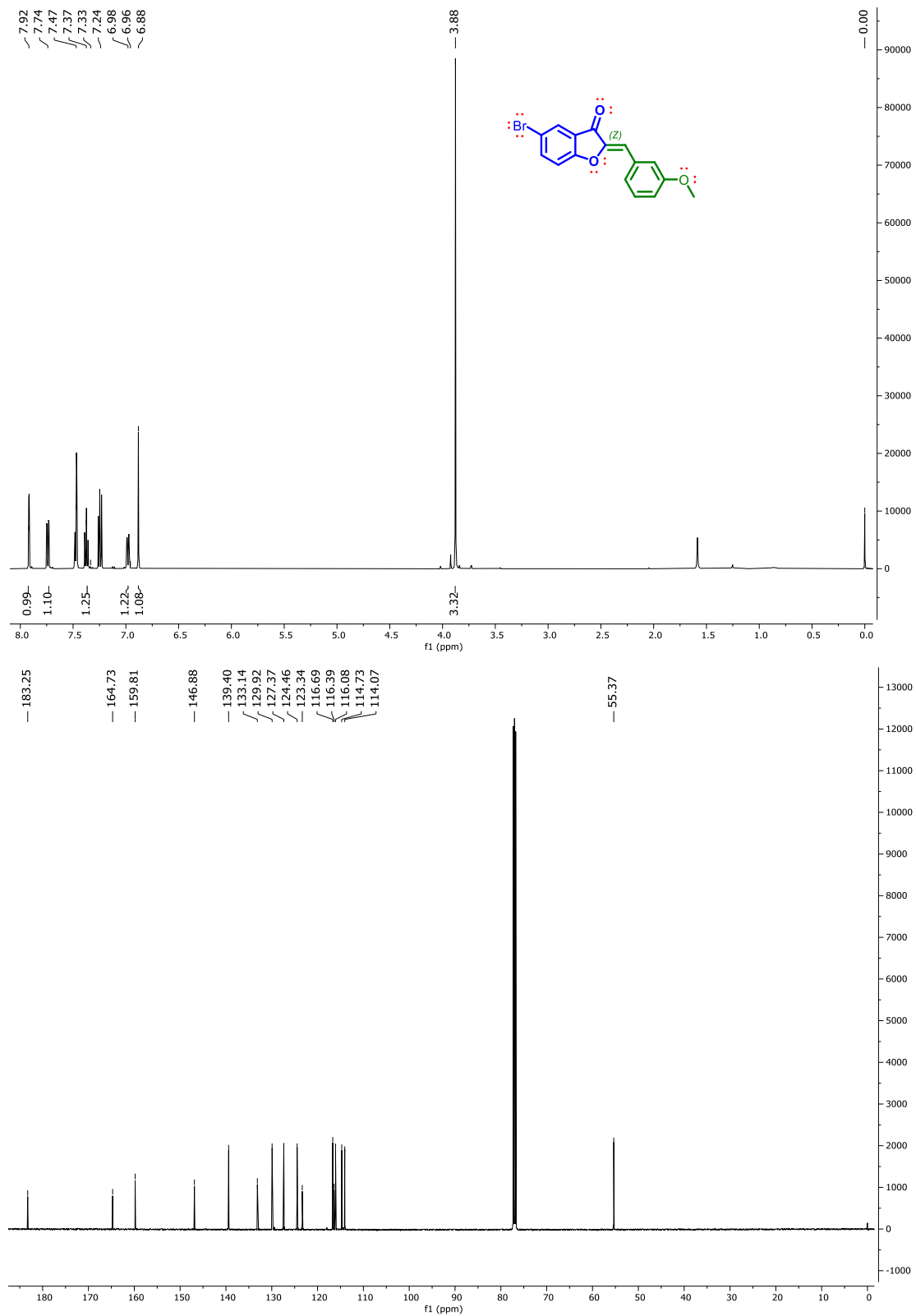
Espectro 73. RMN-¹H y RMN-¹³C de (Z)-5-bromo-2-(3-fluorobenzilideno)-benzofuran-3(2H)-ona
(99)



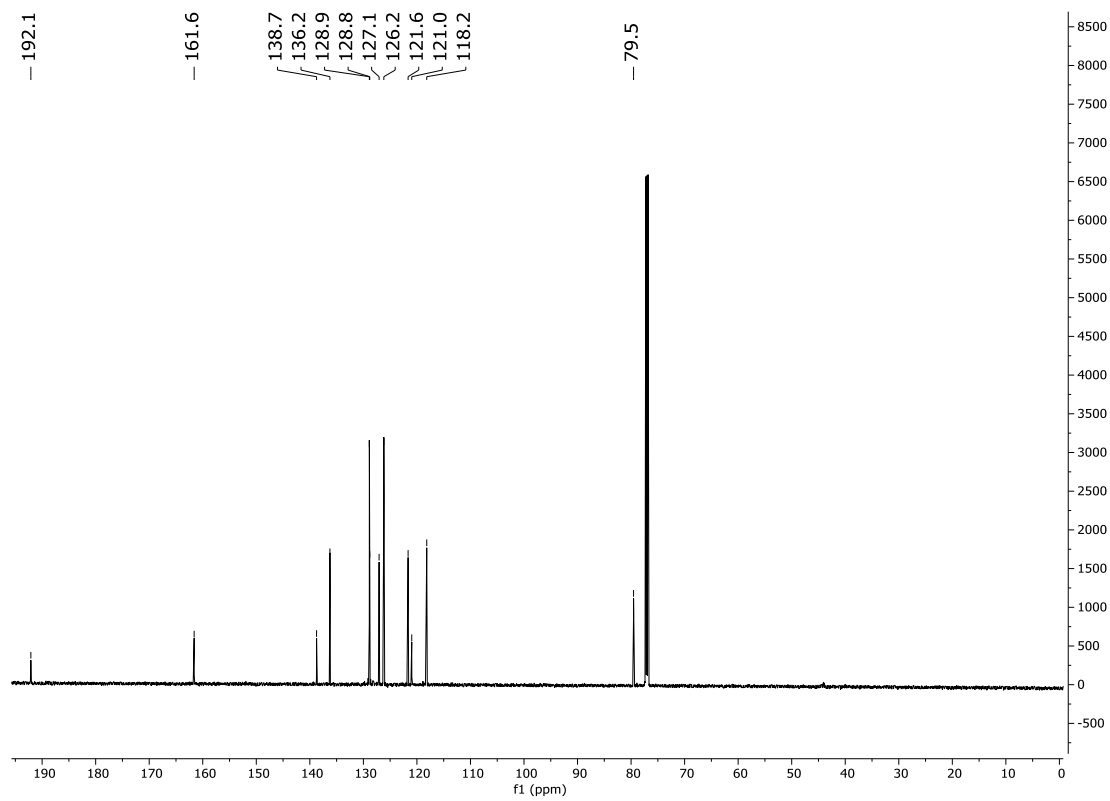
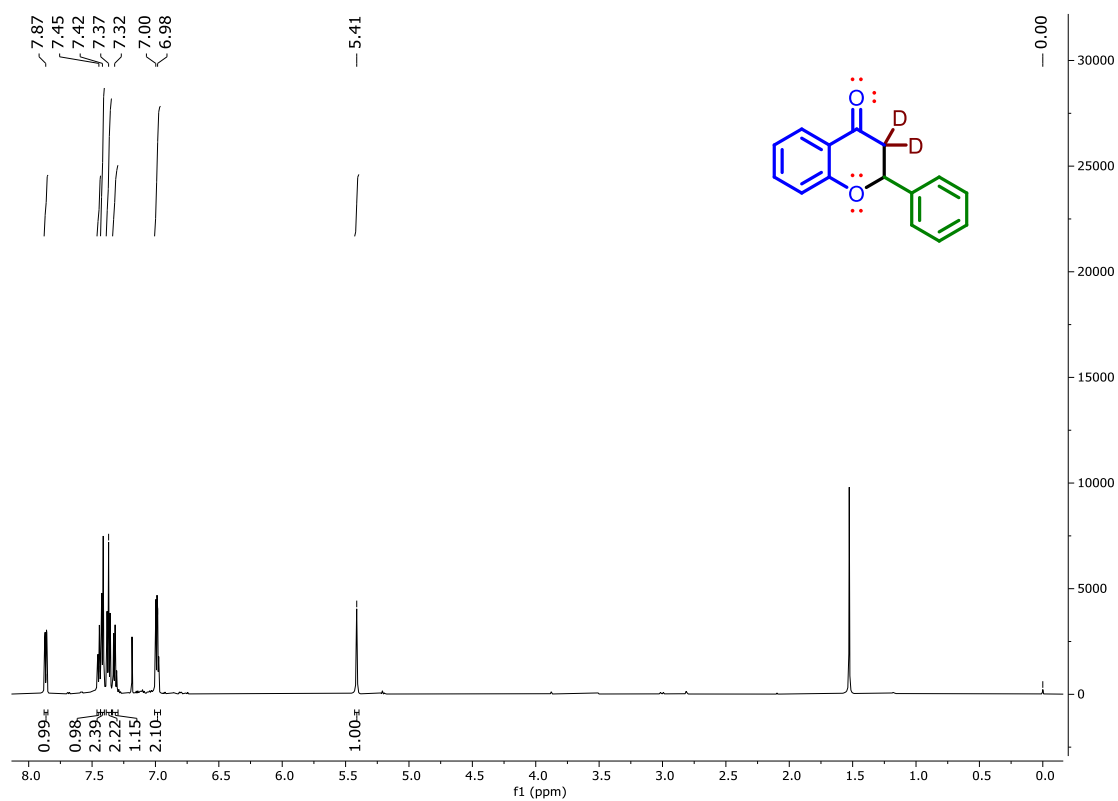
Espectro 74. RMN-¹H y RMN-¹³C de (Z)-5-bromo-2-(4-fluorobenzilideno)-benzofuran-3(2H)-ona
(100)



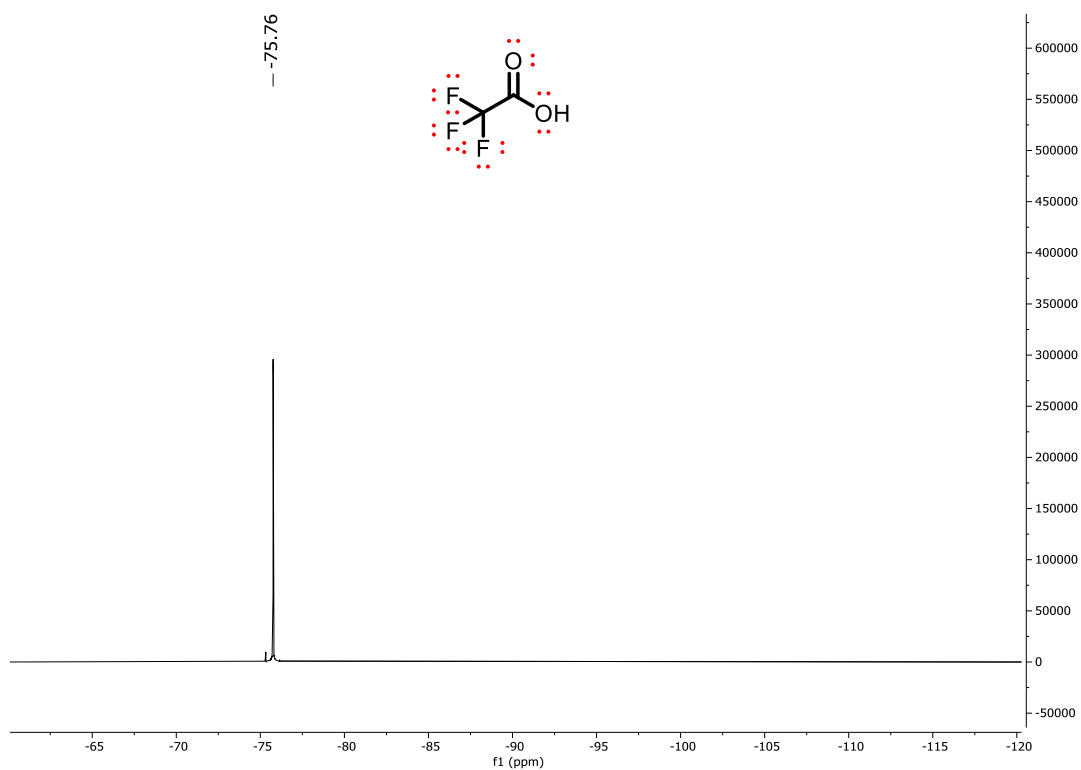
Espectro 75. RMN-¹H y RMN-¹³C de (Z)-5-bromo-2-(3-metoxibenzilideno)-benzofuran-3(2H)-ona
(101)



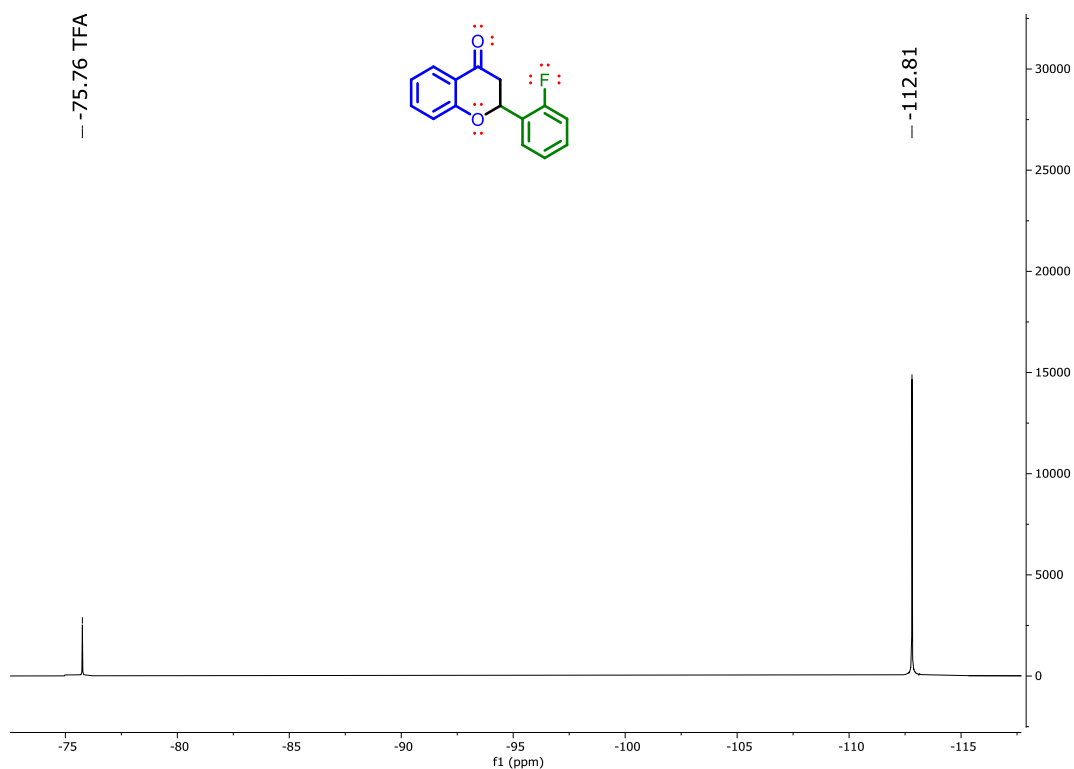
Espectro 76. RMN-¹H y RMN-¹³C de 2-fenil-croman-4-ona-3,3-d₂ (142)



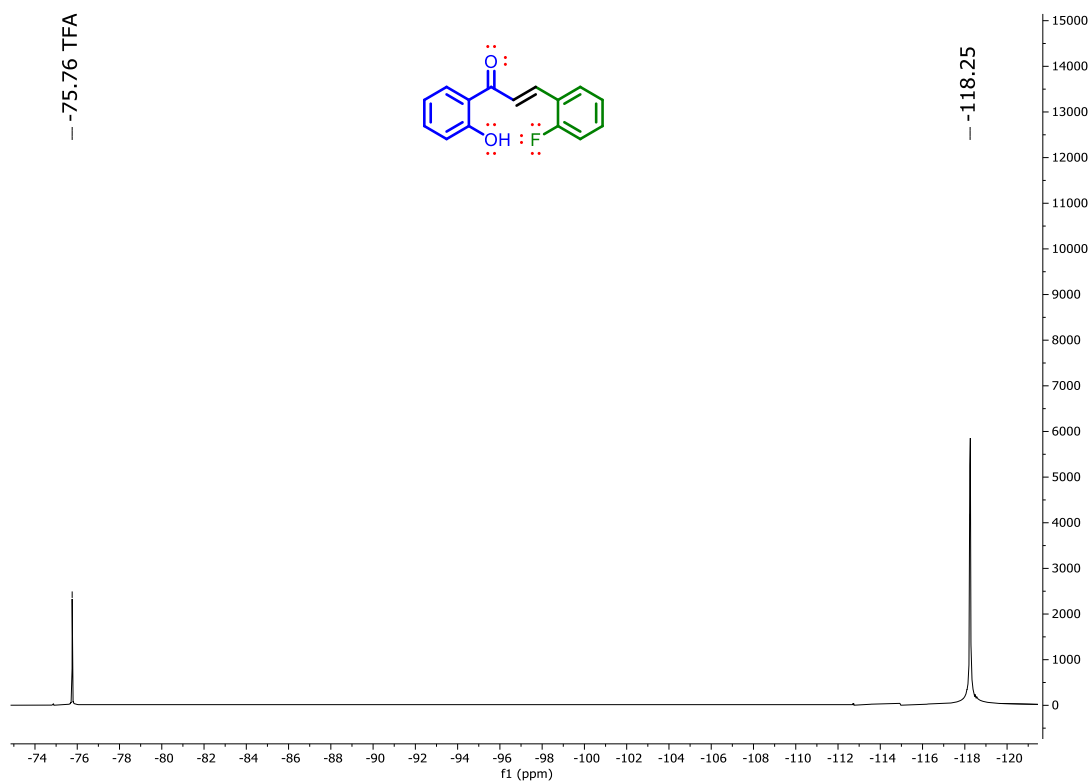
Espectro 77. RMN-¹⁹F de ácido trifluoroacético (TFA, Trifluoroacetic acid)



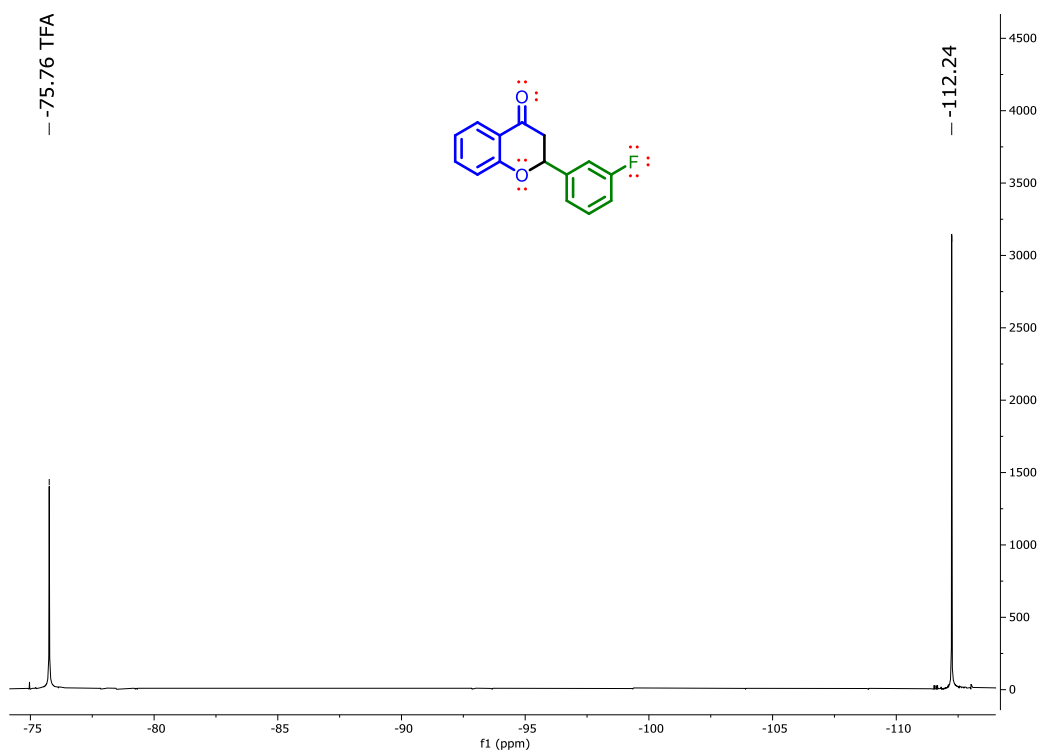
Espectro 78. RMN-¹⁹F de 2-(2-fluorofenil)-croman-4-ona (52)



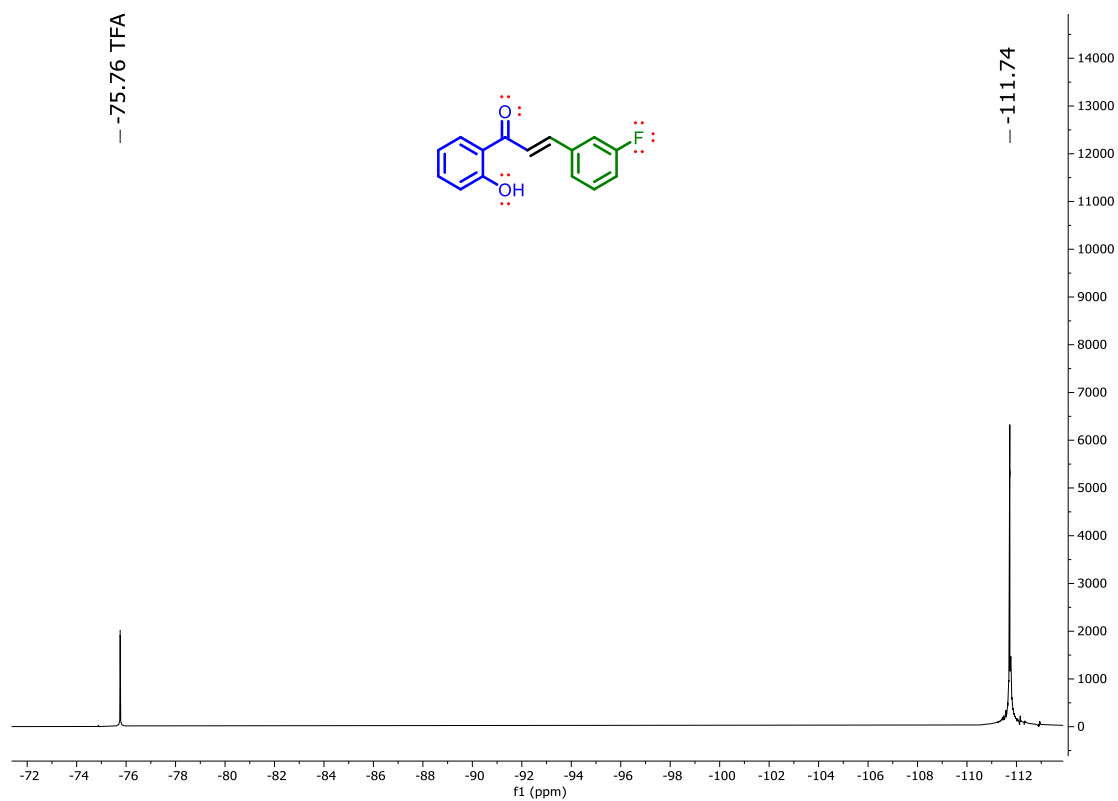
Espectro 79. RMN-¹⁹F de (*E*)-3-(2-fluorofenil)-1-(2-hidroxifenil)-prop-2-en-1-ona (**111**)



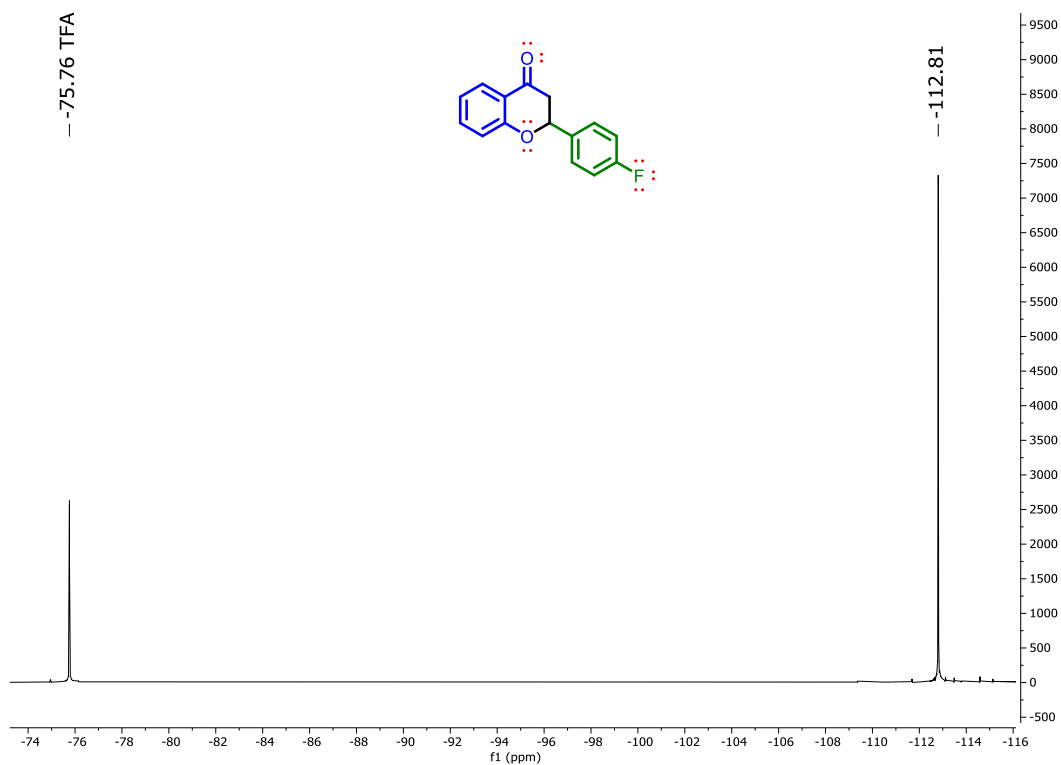
Espectro 80. RMN-¹⁹F de 2-(3-fluorofenil)-croman-4-ona (**53**)



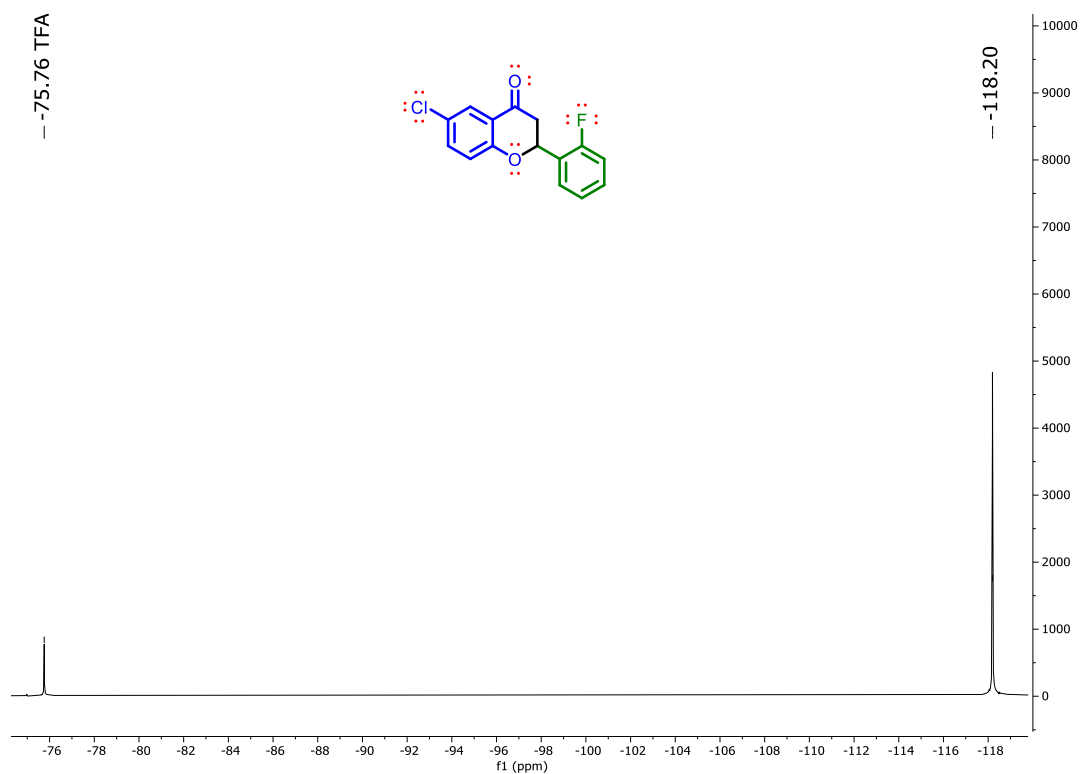
Espectro 81. RMN-¹⁹F de (*E*)-3-(3-fluorofenil)1-(2-hidroxifenil)-prop-2-en-1-ona (112)



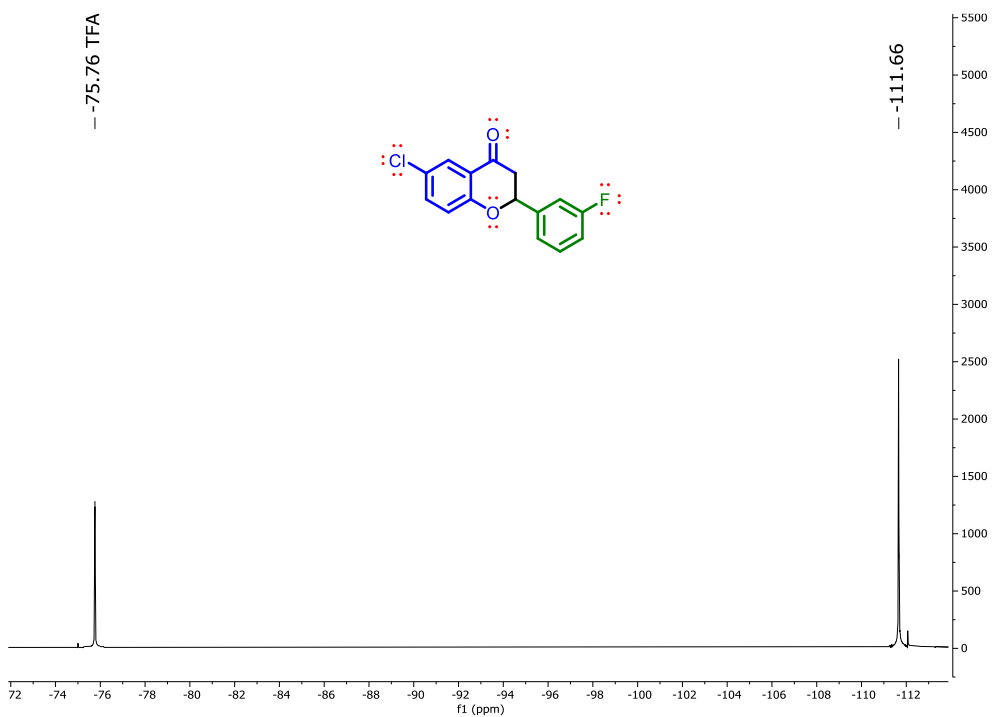
Espectro 82. RMN-¹⁹F de 2-(4-fluorofenil)-croman-4-ona (54)



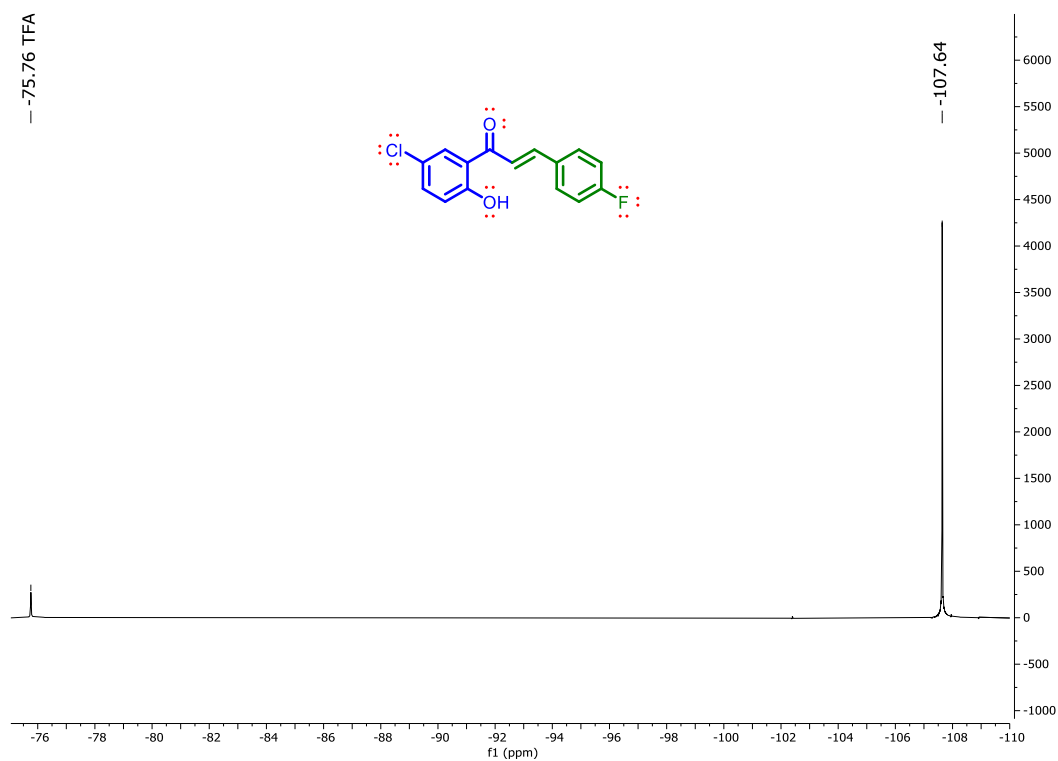
Espectro 83. RMN-¹⁹F de 6-cloro-2-(2-fluorofenil)-croman-4-ona (**59**)



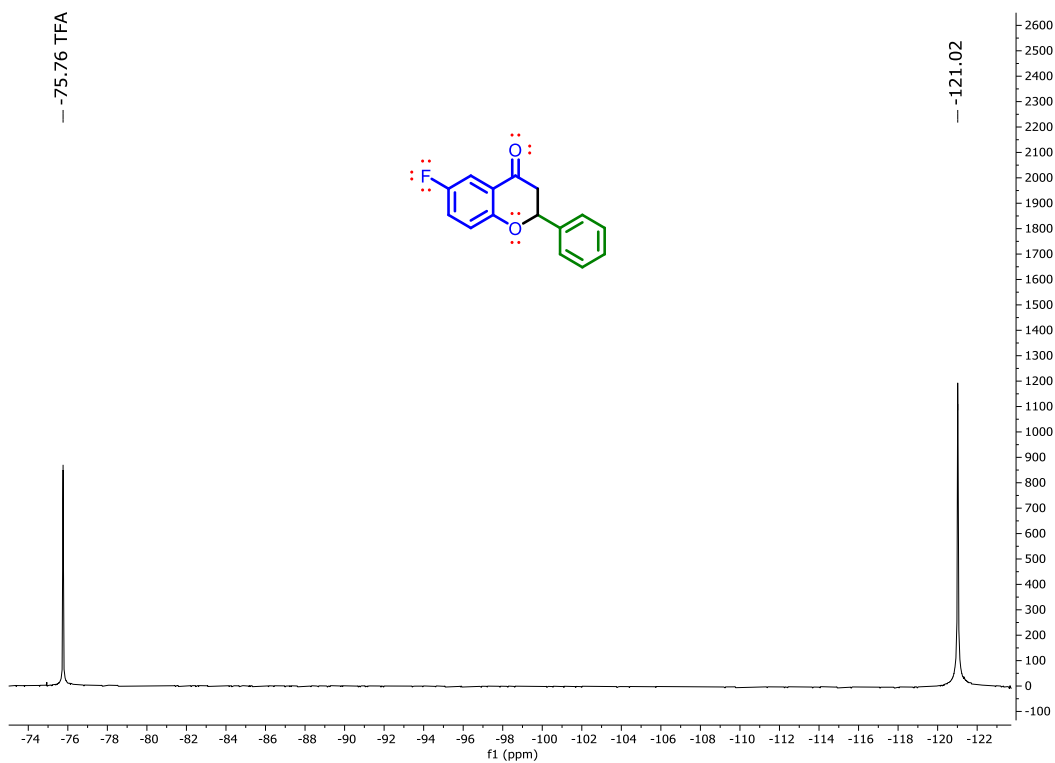
Espectro 84. RMN-¹⁹F de 6-cloro-2-(3-fluorofenil)-croman-4-ona (**60**)



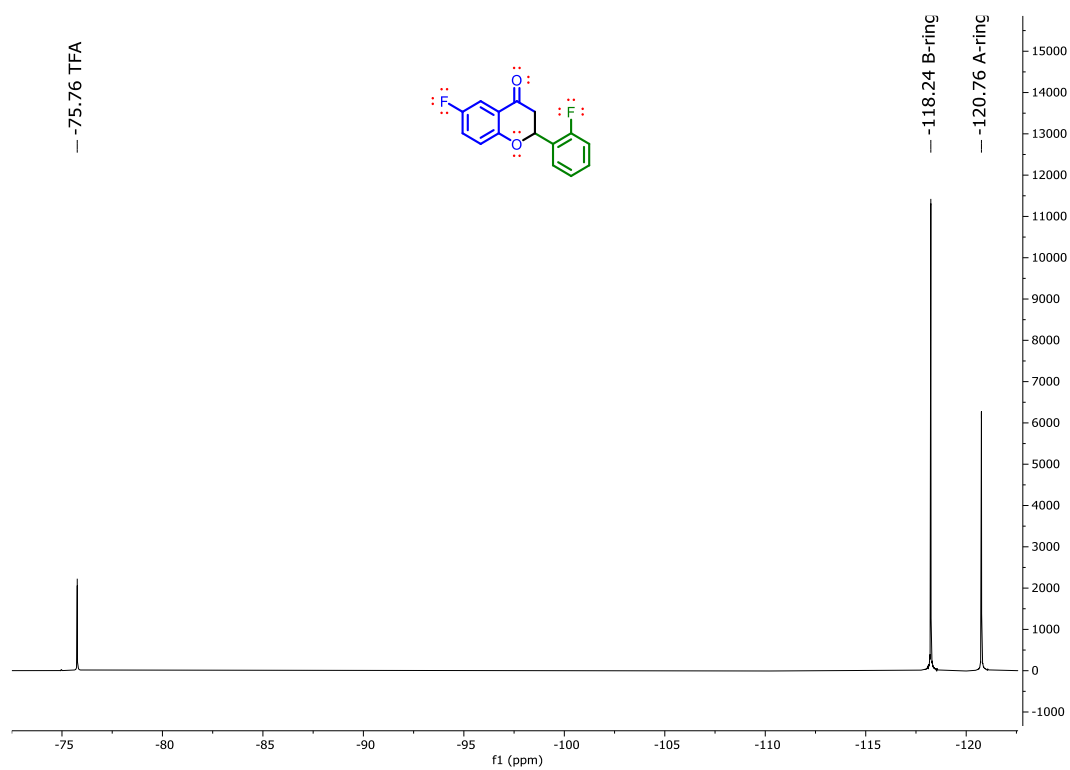
Espectro 85. RMN-¹⁹F de (*E*)-1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-(4-fluorofenil)-prop-2-en-1-ona (**116**)



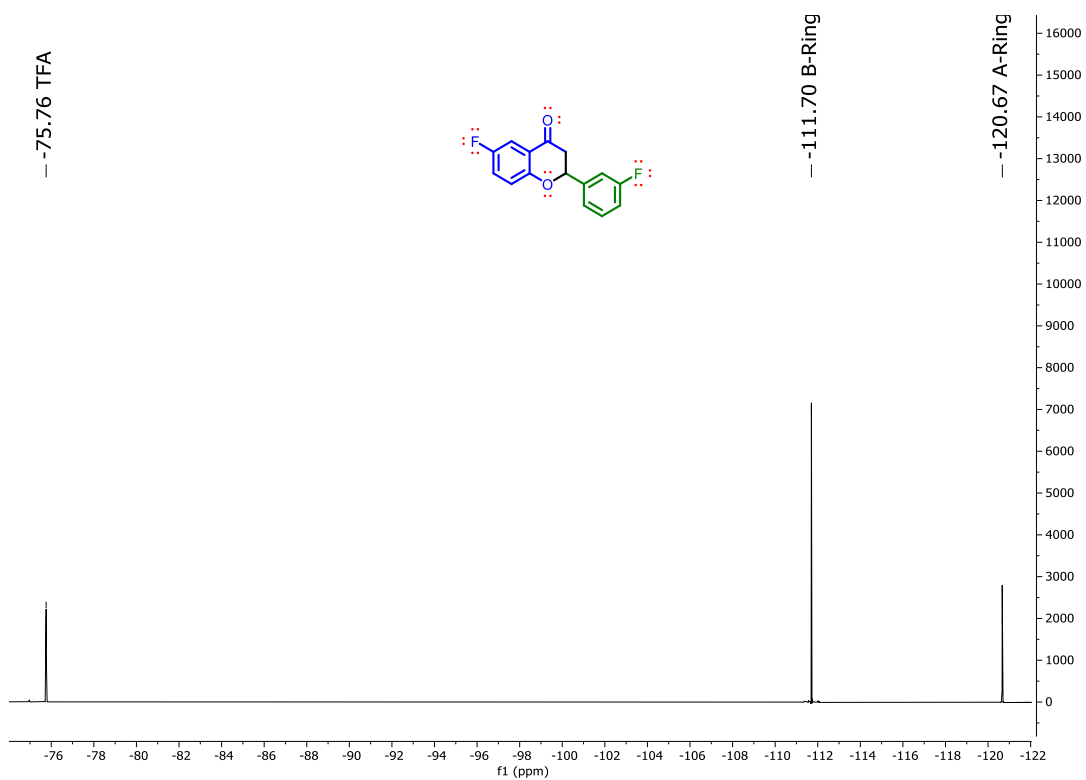
Espectro 86. RMN-¹⁹F de 6-fluoro-2-fenilcroman-4-ona (**73**)



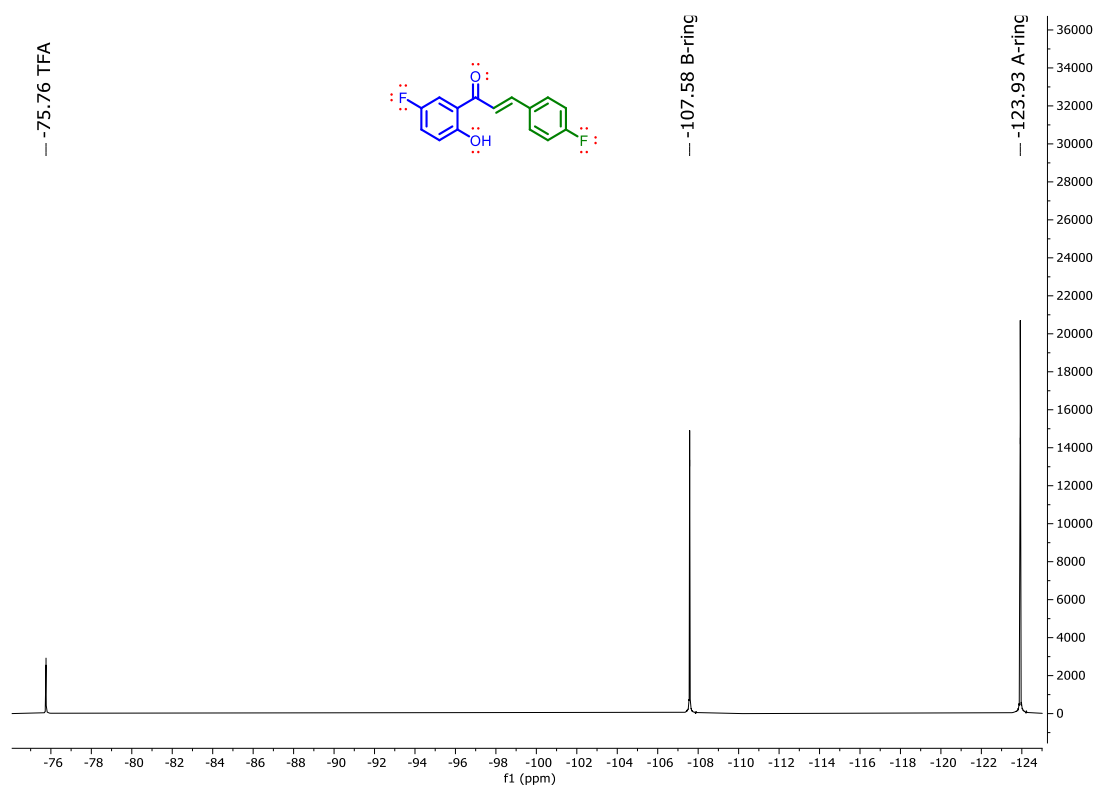
Espectro 87. RMN-¹⁹F de 6-fluoro-2-(2-fluorofenil)-croman-4-ona (**74**)



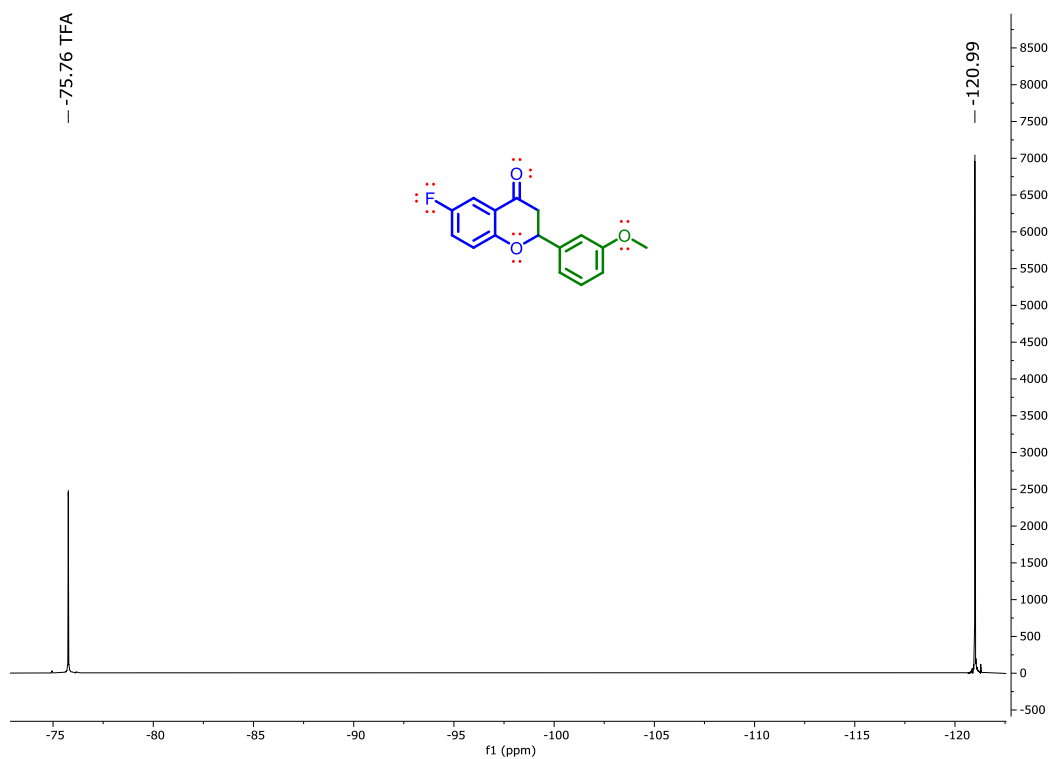
Espectro 88. RMN-¹⁹F de 6-fluoro-2-(3-fluorofenil)-croman-4-ona (**75**)



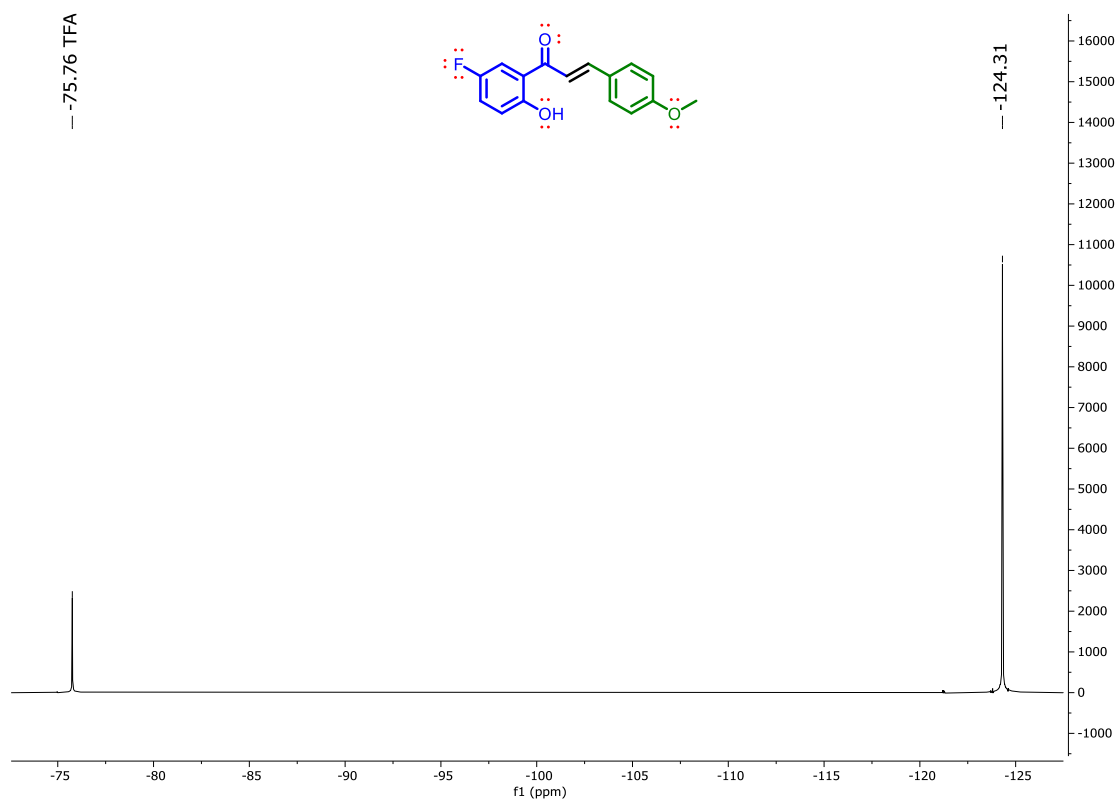
Espectro 89. RMN-¹⁹F de (*E*)-1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-3-(4-fluorofenil)-prop-2-en-1-ona (**124**)



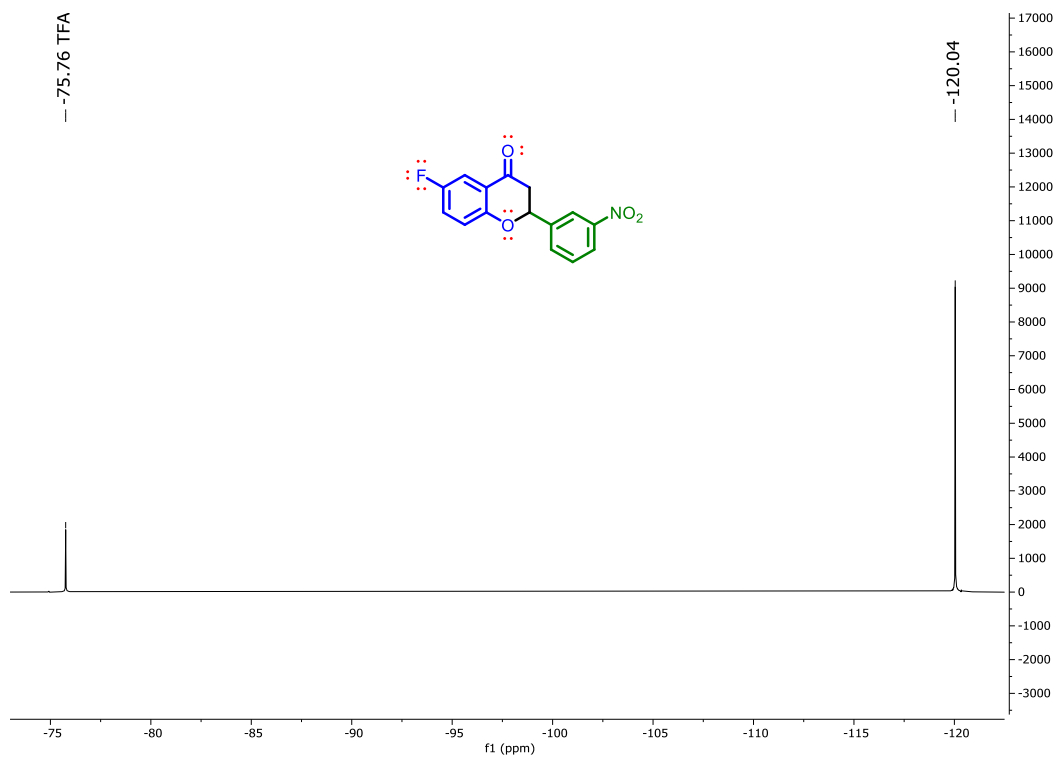
Espectro 90. RMN-¹⁹F de 6-fluoro-2-(3-metoxifenil)-croman-4-ona (**77**)



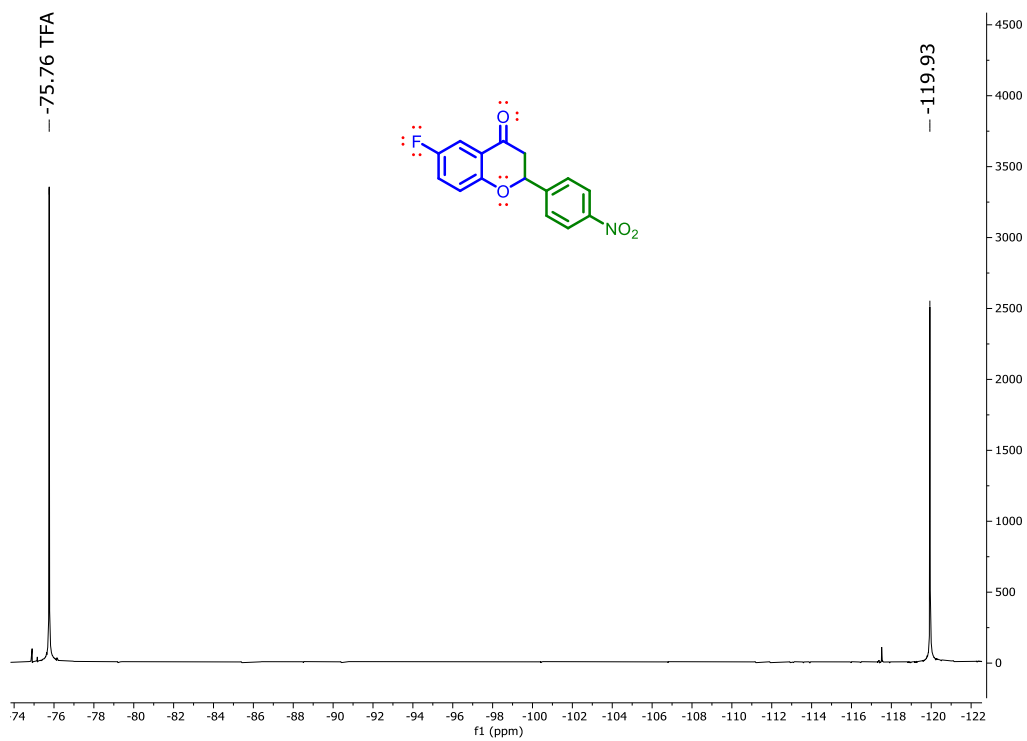
Espectro 91. RMN-¹⁹F de (*E*)-1-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (**125**)



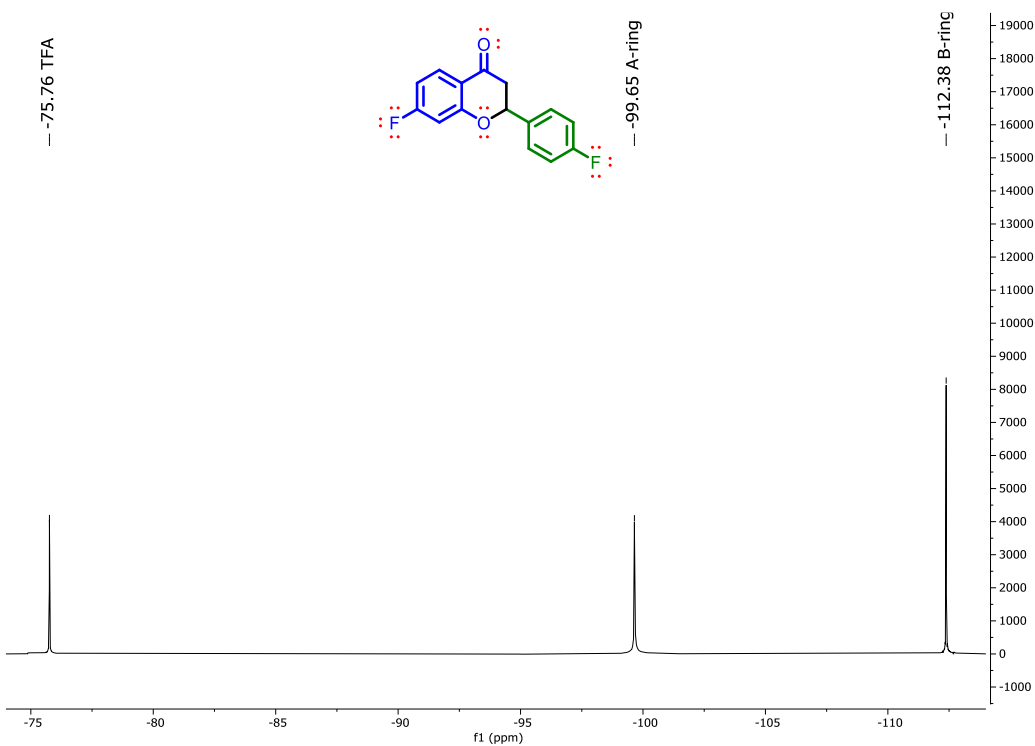
Espectro 92. RMN-¹⁹F de 6-fluoro-2-(3-nitrofenil)-croman-4-ona (**79**)



Espectro 93. RMN-¹⁹F de 6-cloro-2-(4-nitrofenil)-croman-4-ona (**80**)



Espectro 94. RMN-¹⁹F de 7-fluoro-2-(4-fluorofenil)-croman-4-ona (**85**)



Espectro 95. RMN-¹⁹F de 6-cloro-2-(4-fluorofenil)-croman-4-ona (**134**)

