



UNIVERSIDAD DE OVIEDO

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica

**Nuevos Procesos de Hidrodimerización
Estereoselectiva de Flavonoides
Promovidos por Diyoduro de Samario:
Síntesis de 2,2'-Biflavanoides**

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Martín Soto García

Julio 2017

ÍNDICE

LISTADO DE ABREVIATURAS.....	3
INTRODUCCIÓN	7
1.1 Flavonoides	9
1.2. Aplicaciones en Síntesis Orgánica del Diyoduro de Samario	15
1.2.a Reacciones de acoplamiento pinacolínico promovidas por diyoduro de samario	17
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	23
2.1 Introducción	25
2.2 Nuevos procesos de Hidrodimerización de Flavonoides promovidos por Diyoduro de Samario	26
2.2.a Estudio del proceso de hidrodimerización de la flavona 1a en presencia de diyoduro de samario	26
2.2.b Estudio del efecto del codisolvente en el proceso de hidrodimerización de la flavona 1a en presencia de diyoduro de samario.....	28
2.2.c Estudio del efecto del número de equivalentes de la mezcla SmI ₂ /ROH en el proceso de hidrodimerización.....	30
2.2.d Estudio del efecto de la temperatura en el proceso de hidrodimerización de la flavona 1a	32
2.2.e Estudio del efecto del tiempo de reacción en el proceso de hidrodimerización de la flavona 1a	34
2.3 Síntesis de 2,2'-biflavanonas derivadas de flavonas, isoflavanos y cromonas	36
2.3.a Síntesis de (<i>R</i> *, <i>R</i> *)-2,2-biflavanonas 2	36
2.3.b Síntesis de (<i>R</i> *, <i>S</i> *)-2,2-biflavanonas 2	38
2.4 Caracterización de las biflavanonas 2	40
2.5 Propuesta mecanística	41
PARTE EXPERIMENTAL.....	45
3.1 Consideraciones generales	47
3.1.a Condiciones de trabajo	47
3.1.b Disolventes y productos de partida	47
3.1.c Técnicas de purificación.....	48
3.1.d Técnicas de caracterización.....	48
3.1.e Preparación de una disolución de SmI ₂ 0.1M empleando baño de ultrasonidos	49
3.2 Síntesis de 2,2'-biflavanonas y 2,2'-biisoflavanonas	50
CONCLUSIONES	57
BIBLIOGRAFÍA.....	61

LISTADO DE ABREVIATURAS

°C	grado celsius
δ	desplazamiento químico
Ac	acuoso
AcOEt	acetato de etilo
Ar	arilo
d	doblete
DCM	diclorometano
dd	doble doblete
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	4-(<i>N,N</i>)-dimetilformamida
E°	potencial químico
EI	impacto electrónico
EMAR	espectrometría de masas de alta resolución
EMBR	espectrometría de masas de baja resolución
equiv.	equivalente
Et	etilo
ESI	ionización por electrospray
FAB	bombardeo por átomos rápidos
H	hora
Hex	hexano
HMPA	hexametilfosforamida
Hz	hertzio
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -propilo
IR	infrarrojo
J	constante de acoplamiento
M	molar
m	multiplete
Me	metilo
min	minuto
mL	mililitro
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
Ph	fenilo
ppm	partes por millón
RMN	resonancia magnética nuclear
R_f	factor de retención
s	singlete
T	temperatura
t	tiempo
t.a.	temperatura ambiente
TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsilano
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butilo
TLC	cromatografía en capa fina
UV	ultravioleta
V	voltio
W	vatio

La presente memoria recoge la puesta a punto de una metodología altamente estereoselectiva, dirigida a la obtención de 2,2'-biflavanoides, a partir de las correspondientes flavonas e isoflavonas mediante un proceso de hidrodimerización promovido por diyoduro de samario. Este trabajo se encuentra dividido en cuatro partes bien diferenciadas: *Introducción*, *Discusión de Resultados*, *Parte Experimental* y *Conclusiones*.

En el apartado de *Introducción* se recogen, brevemente, los aspectos más generales de los flavonoides, así como algunos métodos sintéticos representativos para la obtención de biflavanonas, familia de productos que se pretenden sintetizar. A continuación, se resumen algunas de las aplicaciones sintéticas del diyoduro de samario poniendo especial énfasis a los procesos de acoplamiento pinacolínico, por ser éstos los que están directamente relacionados con la reacción de estudio de este *Trabajo Fin de Máster*.

En la *Discusión de Resultados* se mostrarán los principales resultados obtenidos en la puesta a punto de una metodología sintética que permite acceder a 2,2'-biflavanoides mediante un proceso promovido por diyoduro de samario, en presencia de medios próticos, estudiando distintas condiciones de reacción con el fin de obtener con buenos rendimientos y selectividad los diferentes 2,2'-biflavanoides.

En la *Parte Experimental*, se mostrarán los procedimientos experimentales utilizados para la síntesis de los distintos compuestos, incluyendo los materiales de partida y productos finales de reacción, así como la correspondiente caracterización de los productos obtenidos.

Finalmente en las *Conclusiones* se recogerá, de un modo conciso, los aspectos más relevantes de la investigación realizada.

INTRODUCCIÓN

1.1 Flavonoides

Flavonoide es un término genérico con el que se identifica a una serie de metabolitos secundarios vegetales. Sus estructuras derivan del benzopirano y son compuestos que se encuentran en gran variedad de plantas y frutas. Los flavonoides, atendiendo a su estructura, se pueden clasificar en seis subgrupos: chalconas, flavonas, flavonoles, flavanodiolos, antocianidinas y taninos condensados. Además, algunas plantas, como las leguminosas, son capaces de biosintetizar, a partir de estos compuestos, otros tipos de flavonoides como las isoflavonas (Figura 1).¹

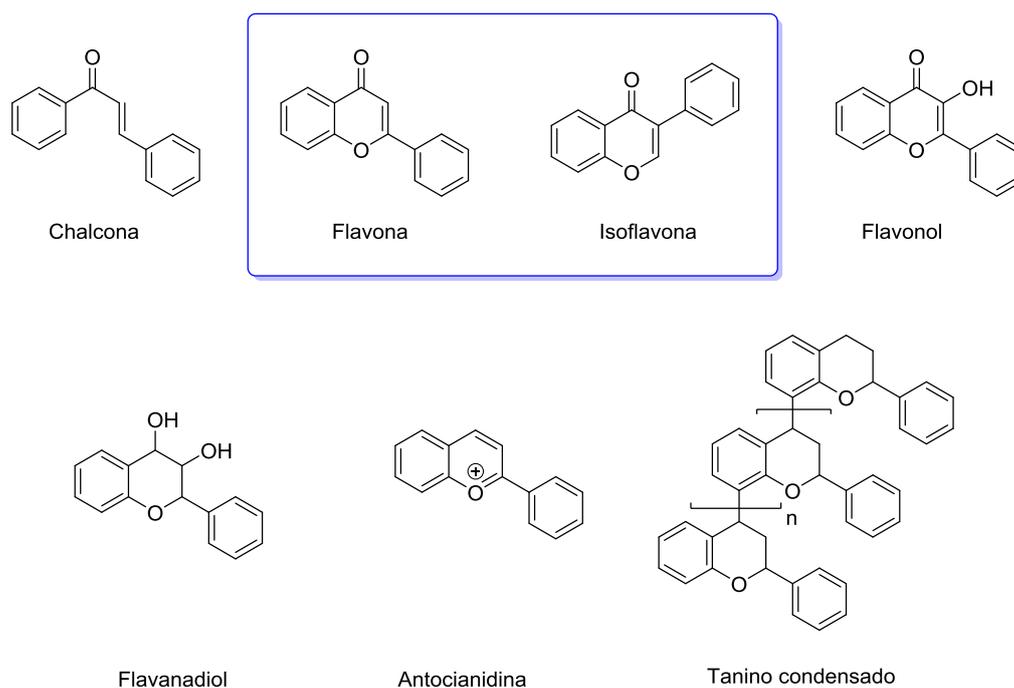


Figura 1. Sustratos de origen natural derivados de flavonoides

Los flavonoides, además de ser compuestos orgánicos de gran importancia para las plantas (proporcionan color a las flores que ayudan a la polinización, tienen actividad

antioxidante y actúan en la regulación del transporte de la hormona auxina), presentan también una gran actividad biológica en animales, la cual está altamente relacionada con la naturaleza y posición de sus sustituyentes.² Entre los múltiples efectos biológicos que presentan los flavonoides destacan: su actividad en el tratamiento de enfermedades cerebro- y cardiovasculares,³ cáncer,⁴ así como en otras enfermedades crónicas como asma, cataratas, diabetes y artritis reumatoide.⁵ Por todos estos motivos, el estudio de metodologías sintéticas que permitan acceder de una manera eficaz, general, y estereoselectiva a distintos flavonoides y sus derivados, sigue siendo un tema de interés en la actualidad para los químicos orgánicos sintéticos. En la Figura 1 se muestran, en un recuadro, las familias de productos que nos han servido como materiales de partida en este *Trabajo Fin de Máster*.

Además de la familia de flavonoides mostrados en la Figura 1, existen otros derivados de estos compuestos que presentan gran interés debido a sus potenciales aplicaciones biológicas. Estas familias de derivados son los biflavonoides. Se trata de pequeñas moléculas polifenólicas constituidas por dos subunidades flavonoide unidas de forma simétrica o asimétrica, y que, del mismo modo que los propios flavonoides, se encuentran en una gran variedad de especies vegetales.⁶ La primera referencia a los biflavonoides se encuentra en los trabajos de Furukawa⁷ quien, en 1929, extrajo de las hojas del árbol *Ginkgo biloba* el primer biflavonoide, conocido como *Ginkgentin* (Figura 2).

En muchos casos, la actividad biológica de los biflavonoides, resulta muy superior a la de las correspondientes subunidades de naturaleza flavonoide que los constituyen.⁸ Esta es la razón por la cual, desde los primeros trabajos de Furukawa, se han estudiado y desarrollado métodos sintéticos que permite acceder a una diversa cantidad de biflavonoides.⁹

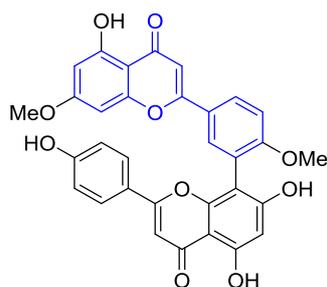
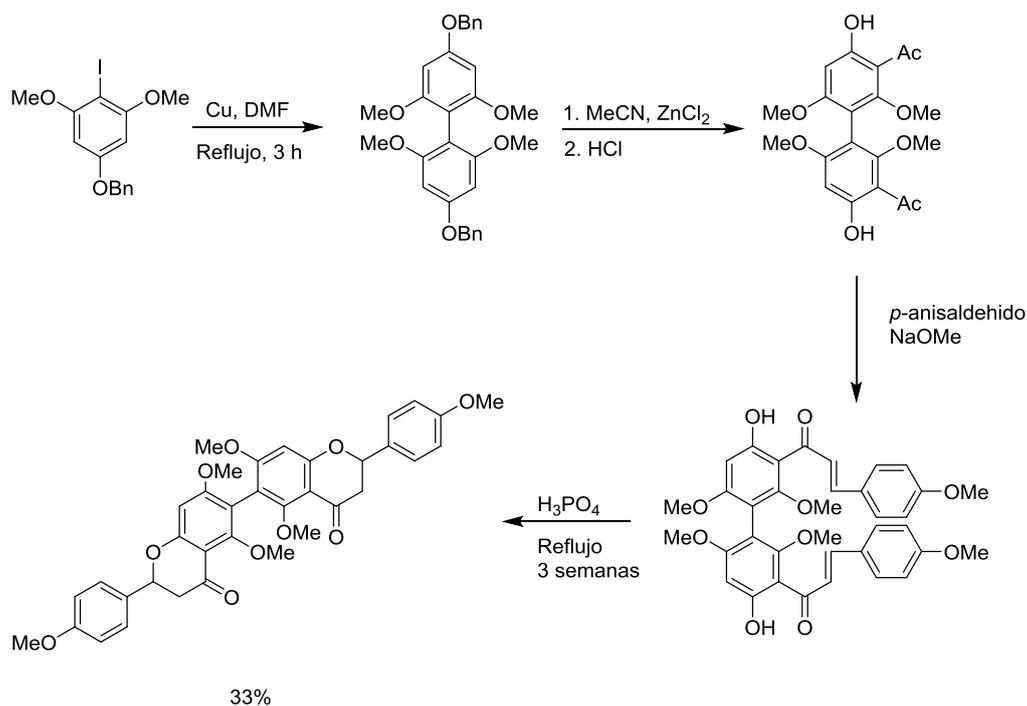


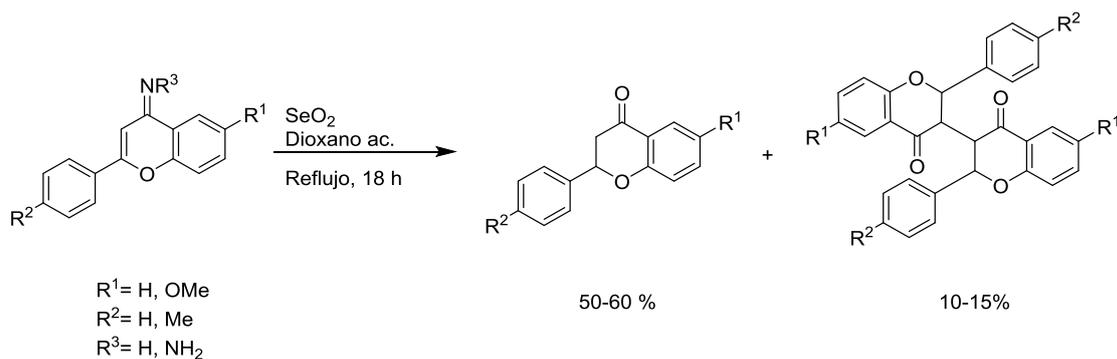
Figura 2. Estructura del *Ginkgetin*.

Desde un punto de vista sintético, en la bibliografía se recogen numerosos trabajos que permiten acceder a diferentes clases de biflavanoides, tanto simétricos como asimétricos.⁶ Una de las primeras metodologías, reportada por Ueng y colaboradores,¹⁰ permite acceder a 6,6'-biflavanoides a partir de sustratos de partida que requieren de cierta elaboración. Así, partiendo de 5-benciloxi-2-yodo-1,3-dimetoxibenceno es posible acceder a los compuestos de interés a través de una secuencia sintética de varias etapas (Esquema 1), en la que se puede destacar un primer acoplamiento de Ullmann para, a continuación, promover una reacción de Hoesch con acetonitrilo en medio ácido y finalmente una reacción de condensación con *p*-anisaldehído en medio básico para obtener la correspondiente bichalcona. Un tratamiento adicional con ácido fosfórico, permitió aislar la 6,6'-biflavanona final con un rendimiento global del 33%.



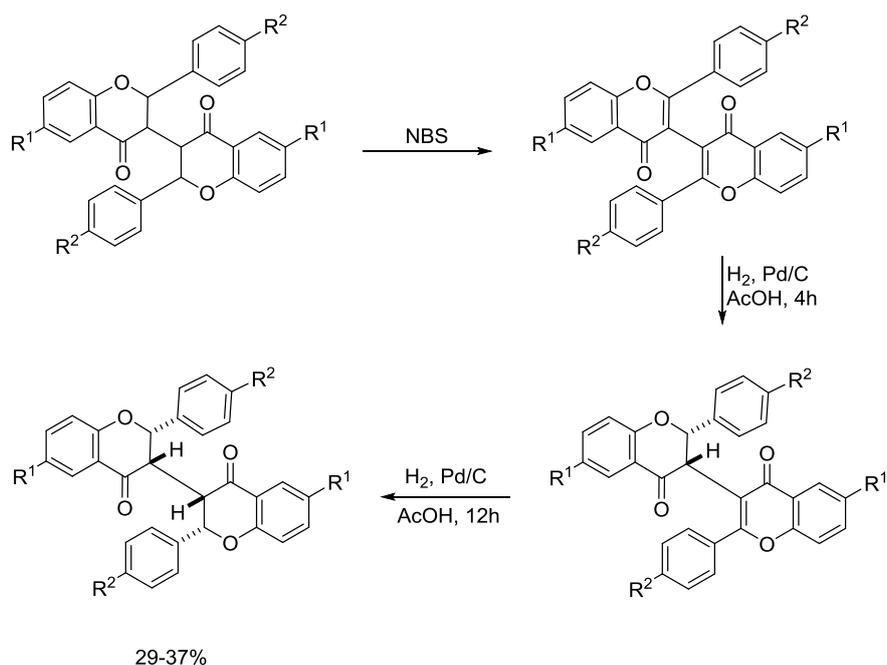
Esquema 1. Metodología sintética para la obtención de 6,6'-biflavanonas a partir de 5-benciloxi-2-yodo-1,3-dimetoxibenceno.

Otro ejemplo descrito en la bibliografía es el publicado por Sharma y colaboradores,¹¹ los cuales han descrito la preparación de 3,3'-biflavanonas a partir de 2-fenil-4*H*-cromen-4-iminas e hidrazonas por reacción con SeO₂ en dioxano (Esquema 2). El principal inconveniente de esta metodología es que se precisa la síntesis previa de las diferentes iminas o hidrazonas, cuya transformación en la correspondiente 3,3'-biflavanona ocurre con muy bajo rendimiento. Otra limitación importante es el uso de un reactivo como el dióxido de selenio, sobradamente conocido por su toxicidad, lo que hace esta metodología desaconsejable.



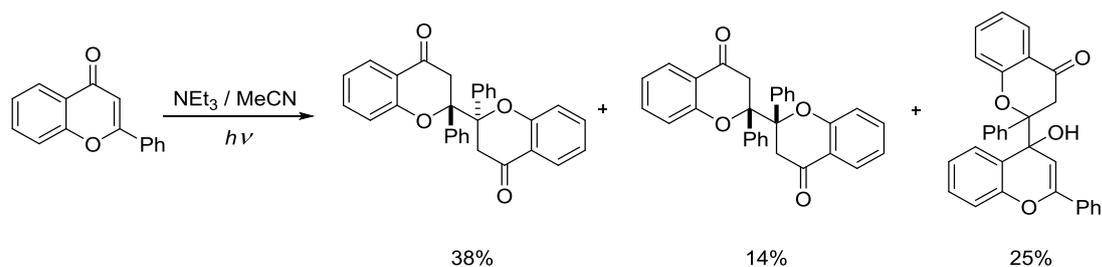
Esquema 2. Síntesis de 3,3'-biflavanonas a partir de las correspondientes hidrazonas por reacción con SeO_2 .

Como metodología complementaria a la mostrada en el Esquema 2, Sharma y colaboradores desarrollaron un procedimiento que permite aislar las 3,3'-biflavanonas con mejores niveles de estereoselectividad. Para ello los autores utilizan un protocolo de oxidación de las 3,3'-biflavanonas aisladas en el Esquema 2 y posterior hidrogenación catalítica.¹² Como aspecto destacable, se podría indicar la posibilidad de llevar a cabo la hidrogenación catalítica, de uno o de los dos dobles enlaces, en presencia de Pd/C en ácido acético, controlando para ello los tiempos de reacción. Una vez más, la principal desventaja de esta metodología, es la utilización de materiales de partida muy elaborados. De hecho, se precisa ya de la 3,3'-biflavanona, y la utilización de distintas condiciones de hidrogenación catalítica, con los riesgos implícitos que ello conlleva (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis estereoselectiva de 3,3'-biflavanonas a partir de 3,3'-biflavanonas obtenidas por hidrogenación

En cuanto a la síntesis de 2,2'-biflavanonas, principal objetivo de este trabajo, la bibliografía recoge muy escasos ejemplos. Uno de ellos, implica una reacción de transferencia electrónica fotoinducida de flavonas en presencia de aminas que conduce a una mezcla de 2,2'-biflavanonas, junto con otros productos de acoplamiento, 2,4'-biflavanonas. Cabe decir que la reacción resultó ser muy sensible a las aminas empleadas como medio de reacción y como consecuencia, en este proceso, no se resolvió el problema de la estereo- o regioselectividad en los productos de reacción (Esquema 4).¹³

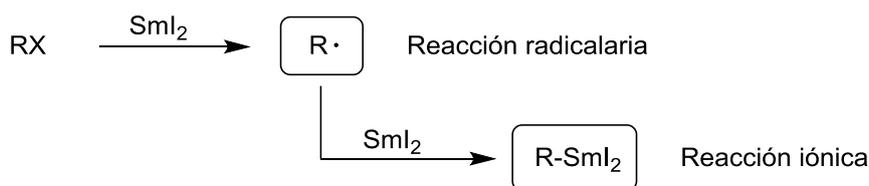


Esquema 4. Síntesis fotoquímica de 2,2'-biflavanonas

Tras realizar una profunda búsqueda bibliográfica, se puede concluir que los métodos dirigidos a la síntesis, de manera fácil, sencilla, y estereoselectiva de 2,2'-biflavanonas, están aún en una fase prematura. Es por ello que el desarrollo de alternativas sintéticas que permitan acceder a 2,2'-biflavanonas con buenos rendimientos y un buen control estereoquímico nos pareció un objetivo de interés en el momento de iniciar este *Trabajo Fin de Máster*.

1.2. Aplicaciones en Síntesis Orgánica del Diyoduro de Samario

El diyoduro de samario (SmI_2) es un reactivo ampliamente utilizado en Síntesis Orgánica. Aunque se conoce desde hace más de un siglo, cuando se preparó por vez primera a través de la descomposición térmica de triyoduro de samario a $800\text{ }^\circ\text{C}$,¹⁴ no fue empleado como agente sintético hasta 1980 por Kagan y colaboradores.¹⁵ Se trata de un compuesto no tóxico,¹⁶ que actúa como un reductor suave monoelectrónico, lo que le permite participar en un gran número de reacciones a través de un mecanismo radicalario o iónico cuando se emplean, 1.0 o 2.0 equiv., respectivamente (Esquema 5).



Esquema 5. Mecanismo de reacción radicalario e iónico del SmI_2 .

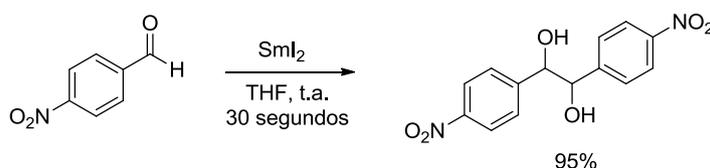
Las sales de Sm^{3+} generadas en el medio de reacción tras la reacción del SmI_2 con los sustratos orgánicos de partida presentan una elevada oxofilia.¹⁷ Esto convierte al diyoduro de samario en un reactivo ideal para llevar a cabo procesos en los que se vean involucradas especies carbonílicas. Cabe reseñar que en muchos intermedios de reacción, participa el Sm^{+3} como agente de quelación. Este hecho permite también, en muchas ocasiones, diseñar procesos con control del curso estereoquímico de los mismos. Además, otro aspecto interesante del SmI_2 , es que presenta una elevada solubilidad en THF (pudiéndose generar disoluciones de concentración máxima 0.1 M) y un potencial redox, en este disolvente, relativamente alto [$E^\circ(\text{Sm}^{2+}/\text{Sm}^{3+})$: -1.33V].¹⁸ Este potencial se puede modular mediante el empleo de distintos aditivos (por ejemplo, alcoholes y otros codisolventes),¹⁹ confiriéndole así al SmI_2 una gran versatilidad en diferentes procesos sintéticos.²⁰

Debido a todas las propiedades antes mencionadas, el SmI_2 resulta un reactivo muy atractivo y versátil para llevar a cabo diferentes procesos químicos. En esta *Introducción* no se pretende hacer una revisión bibliográfica exhaustiva de la reactividad del diyoduro de samario en Síntesis Orgánica, no obstante, por estar muy relacionado con el contenido de este *Trabajo Fin de Máster*, sí se resumirán algunas de las aplicaciones más representativas de este reactivo en procesos de acoplamiento de radicalario.

1.2.a Reacciones de acoplamiento pinacolínico promovidas por diyoduro de samario

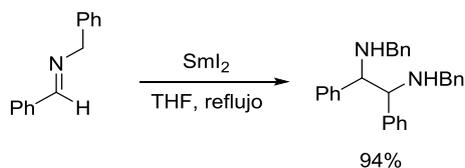
Las reacciones de acoplamiento de tipo pinacolínico implican, desde el punto de vista de este *Trabajo de Fin de Máster*, las reacciones promovidas por SmI_2 más interesantes y en las merece la pena detenerse en esta introducción para comprender la metodología que se presenta en esta *Memoria*.

Este tipo de reacciones conllevan la formación de un nuevo enlace C-C a partir de dos compuestos carbonílicos, permitiendo la formación de los correspondientes 1,2-dioles. En el Esquema 6 se muestra una de las primeras reacciones de acoplamiento pinacolínico promovidas por diyoduro de samario.²¹ La reacción tuvo lugar en tiempos de reacción muy cortos (30 segundos) tras la adición de 1.0 equiv. de SmI_2 a una disolución de *p*-nitrobenzaldehído en THF, ocurriendo el proceso de una manera prácticamente cuantitativa.



Esquema 6. Acoplamiento pinacolínico de dos moléculas de *p*-nitrobenzaldehído promovido por SmI_2 .

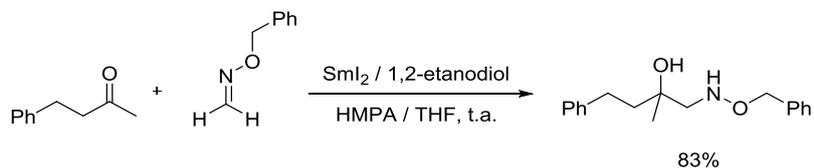
De manera análoga a lo expuesto en el Esquema 6, también fue posible llevar a cabo este proceso de acoplamiento intermolecular en aldiminas. Esto permitió acceder, con buenos rendimientos, a 1,2-diaminas, sustratos muy interesantes debido a sus múltiples aplicaciones en Síntesis Orgánica como ligandos o precursores de moléculas más complejas (Esquema 7).²²



Esquema 7. Acoplamiento pinacolínico de aldiminas promovido por SmI_2 .

En los resultados mostrados en los Esquemas 6 y 7, se puede observar que no se precisó de ningún tipo de codisolvente o medio prótico para que las reacciones tuvieran lugar. Este hecho puede estar fundamentado como consecuencia de la activación de grupo carbonílico, bien a través de la sustitución *p*-nitro del anillo aromático en el primero de los casos, o bien mediante la presencia de grupos activantes en la función imina.

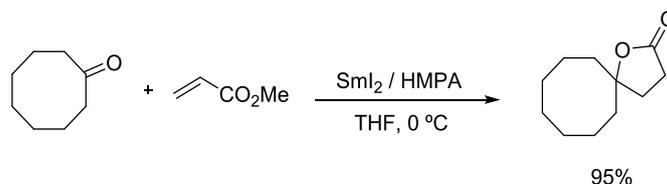
Además de estos ejemplos de acoplamiento intermolecular que generan moléculas totalmente simétricas, especial atención merecen las reacciones en las que se llevan a cabo procesos de acoplamiento cruzado. En este sentido, Hanamoto e Inanaga, llevaron a cabo el primer proceso de acoplamiento cruzado, entre una cetona y la *N*-benciloxima derivada del benzaldehído (Esquema 8). Aunque la reacción tuvo lugar con buenos rendimientos, cabe decir que además de utilizar un medio alcohólico como codisolvente, fue necesaria la presencia de HMPA como aditivo.²³



Esquema 8. Acoplamiento pinacolínico cruzado promovido por $\text{SmI}_2/\text{ROH}/\text{HMPA}$.

Existen otro tipo de acoplamientos intermoleculares cruzados que conducen a sustratos de alto valor sintético. Así, además de las posibilidades sintéticas que ofrecen los acoplamientos tipo pinacolínico entre compuestos carbonílicos, también se encuentra

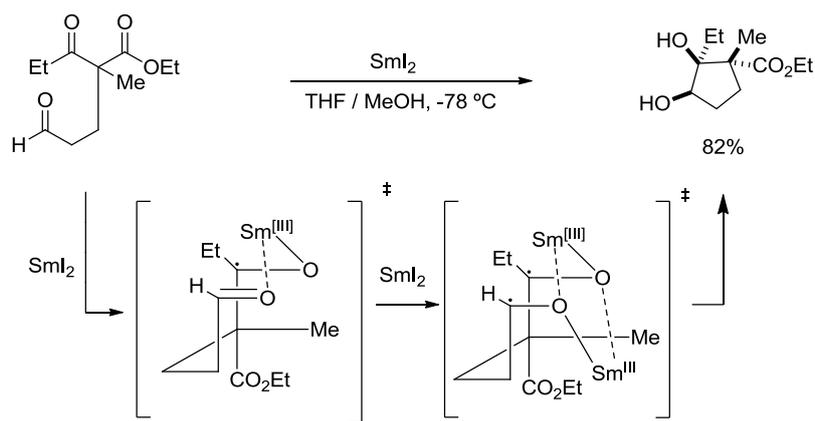
recogida en la bibliografía la posibilidad que ofrece el diyoduro de samario de llevar a cabo acoplamientos cruzados entre aldehídos/cetonas y ésteres α,β -insaturados. En el siguiente esquema se muestra un ejemplo de una reacción de acoplamiento cruzado entre la ciclooctanona y acrilato de metilo para conducir a la correspondiente espirolactona, con buenos rendimientos (Esquema 9).²⁴



Esquema 9. Acoplamiento cruzado entre cetona y éster α,β -insaturado promovido por SmI₂/HMPA.

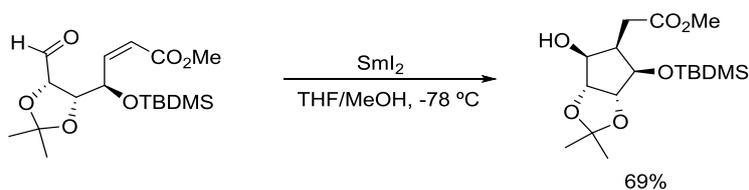
Además de esta reacción de naturaleza intermolecular de acoplamiento cruzado entre dos grupos funcionales de distinta naturaleza como los mostrados en el Esquema 9, existen también en la bibliografía un buen número de ejemplos en los que se llevan a cabo reacciones de acoplamiento pinacólico intramolecular promovidas por SmI

Como ya se ha indicado con anterioridad, muchas de las reacciones en las que participan sales de samario, tienen lugar con un elevado control de la estereoselectividad como consecuencia de la elevada oxofilia que presenta el Sm³⁺.¹⁷ Este hecho permite hacer propuestas mecanísticas en las que intervengan estados de transición quelados y que permite, en muchas ocasiones, entender y/o controlar el curso estereoquímico del proceso. En el Esquema 10 se muestra un ejemplo de un acoplamiento intramolecular entre una cetona y un aldehído que permite acceder a un carbociclo de cinco eslabones, con buenos rendimientos y con un buen control de la estereoselectividad.²⁵



Esquema 10. Acoplamiento intramolecular entre aldehído y cetona promovido por SmI_2/MeOH

Finalmente, tal y como se ha mostrado en el Esquema 9, el SmI_2 permite promover reacciones de acoplamiento cruzado entre distintos grupos funcionales. En este sentido también se encuentran recogidos en la bibliografía diversos ejemplos en los que se lleva a cabo reacciones de acoplamiento cruzado, entre distintos grupos funcionales, de manera intramolecular. En el Esquema 11 se muestra un ejemplo de acoplamiento intramolecular cruzado entre un aldehído y un éster α,β -insaturado²⁶ que permite acceder, con buenos rendimientos y de manera enantiopura, al correspondiente éster carbocíclico que se muestra en el siguiente esquema.



Esquema 11. Acoplamiento cruzado intramolecular entre aldehído y éster α,β -insaturado promovido por SmI_2/MeOH .

En definitiva, a modo de conclusión de esta *Introducción* se desprende que, por un lado, sería deseable tratar de encontrar nuevos métodos dirigidos a la síntesis de biflavanonas, con buenos rendimientos y un total control estereoquímico. En este sentido, la síntesis estereoselectiva de esta familia de compuestos parece que está aún por resolver.

Además, los métodos que existen en la bibliografía para la síntesis de biflavanonas requieren de productos de partida, en ocasiones, muy complejos.

En este contexto, es de sobra conocida la versatilidad del diioduro de samario como agente de transferencia monoelectrónica y su capacidad de promover reacciones con buena selectividad. Por esa razón y por lo anteriormente mencionado nos pareció oportuno explorar nuevas aplicaciones del diioduro de samario en reacciones de acoplamiento de radicales, y emplear estos procesos en sustratos derivados de flavonas o isoflavonas como productos de partida, por ser estos sustratos en su mayoría comerciales o que pueden sintetizarse a través de metodologías sencillas y descritas en la bibliografía.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

2.1 Introducción

Como ya se ha indicado con anterioridad, nuestro grupo de investigación posee una amplia experiencia en el empleo de diioduro de samario en procesos de transferencia monolectrónica, lo que ha dado lugar a la lectura y defensa de un gran número de Tesis Doctorales.²⁷

Han sido diversas las metodologías en las que se ha empleado diioduro de samario como agente de metalación y que han sido puestas a punto en nuestro grupo de investigación. Las más destacables han dado lugar a la escritura de varias revisiones bibliográficas por invitación y han sido: i) reacciones de β -eliminación diastereoselectiva;²⁸ ii) reacciones de reducción en dobles enlaces activados;²⁹ y iii) reacciones de ciclopropanación estereoselectiva.³⁰

Hasta el momento, nuestro grupo de investigación no había explotado las posibilidades sintéticas que ofrecen las reacciones de acoplamiento pinacolínico en compuestos de naturaleza carbonílica (principalmente aldehídos o cetonas), o en la dimerización de sistemas insaturados, como por ejemplo aceptores de Michael.

En la búsqueda de nuevas aplicaciones sintéticas del diioduro de samario en procesos de acoplamiento radicalario, y movidos por el interés de nuestro grupo en la aplicación de nuevas metodologías sintéticas en sustratos derivados de productos naturales, pensamos en la posibilidad estudiar y llevar a cabo reacciones de acoplamiento en flavonoides (flavonas, cromonas e isoflavonas). Este hecho daría lugar a productos con alto valor sintético y potencial actividad biológica tal y como se ha reseñado en el apartado *Introducción*. A lo largo de toda la discusión de resultados, emplearemos como sustratos de partida, cromonas, flavonas e isoflavonas. Cabe destacar que la preparación de los sustratos de partida, cuando éstos no eran comerciales, se llevó a cabo a través de

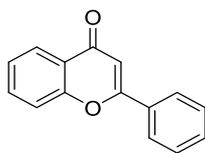
un procedimiento puesto a punto en colaboración con el Prof. Artur M. Silva y la Dra. Raquel G. Soengas de la Universidad de Aveiro (Portugal).³¹

2.2 Nuevos Procesos de Hidrodimerización de Flavonoides promovidos por Diyoduro de Samario

En la búsqueda de nuevas aplicaciones sintéticas del diyoduro de samario en procesos de acoplamiento radicalario, y movidos por el interés en desarrollar nuevas metodologías para la preparación de derivados de productos naturales, pensamos en la posibilidad de estudiar y llevar a cabo reacciones de acoplamiento en flavonoides (flavonas, cromonas e isoflavonas). Esto daría lugar a productos de alto valor sintético y potencial actividad biológica, tal y como se ha indicado en la *Introducción* de este *Trabajo Fin de Máster*. A lo largo de toda la *Discusión de Resultados*, emplearemos como sustratos de partida: cromonas, flavonas e isoflavonas. Cabe destacar que la preparación de los sustratos de partida, cuando estos no fueron comerciales, se llevó a cabo a través de un procedimiento puesto a punto en colaboración con el Prof. Artur M. Silva y la Dra. Raquel G. Soengas de la Universidad de Aveiro (Portugal).³²

2.2.a Estudio del proceso de hidrodimerización de la flavona 1a en presencia de diyoduro de samario

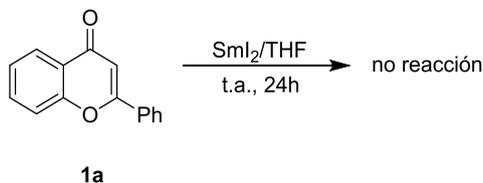
Para los primeros estudios se empleó la flavona **1a** (Figura 3), por ser ésta un reactivo comercial, fácilmente accesible y con un precio relativamente bajo.³² Las primeras pruebas se centraron en buscar las condiciones de reacción que permitieran llevar a cabo el proceso de acoplamiento radicalario conduciendo así a las correspondientes 2,2'-biflavanonas.



1a

Figura 3. Flavona empleada como sustrato modelo en las reacciones de hidrodimerización promovidas por SmI_2 .

Inicialmente se utilizó la flavona **1a** como sustrato modelo en presencia de 1.0 equiv. de diyoduro de samario. La utilización de 1.0 equiv. de SmI_2 fue consistente con lo descrito en la bibliografía para procesos de acoplamiento pinacolínico de compuestos carbonílicos (aldehídos,²¹ cetonas,²⁵ o iminas²²). Sin embargo, tras 24 h de reacción a temperatura ambiente, no se observó ningún producto de reacción recuperándose la flavona de partida inalterada (Esquema 12).

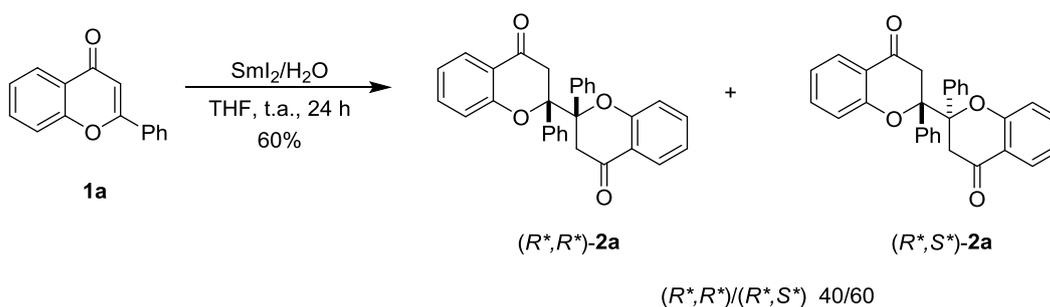


Esquema 12. Reacción de hidrodimerización de la flavona **1a** en presencia de SmI_2 y ausencia de codisolvente.

Según se encuentra recogido en la bibliografía, en las reacciones de acoplamiento pinacolínico promovidas por SmI_2 , por lo general, se precisa de un medio prótico para que estos procesos tengan lugar. Es por ello que inicialmente se llevó a cabo la reacción mostrada en el Esquema 12 en presencia de un codisolvente, como es el agua, por ser

éste el medio más económico y menos tóxico de los que se encuentran recogidos en la bibliografía.

Así, cuando la reacción se llevó a cabo utilizando una relación equimolar de $\text{SmI}_2/\text{H}_2\text{O}$, sí fue posible aislar el producto deseado, la 2,2'-biflavanona **2a** con un 60% de rendimiento y una relación estereoisomérica de 40/60 para los isómeros $(R^*,R^*)/(R^*,S^*)$ (Esquema 13).



Esquema 13. Reacción de hidrodimerización de la flavona **1a** promovida por SmI_2 empleando H_2O como codisolvente.

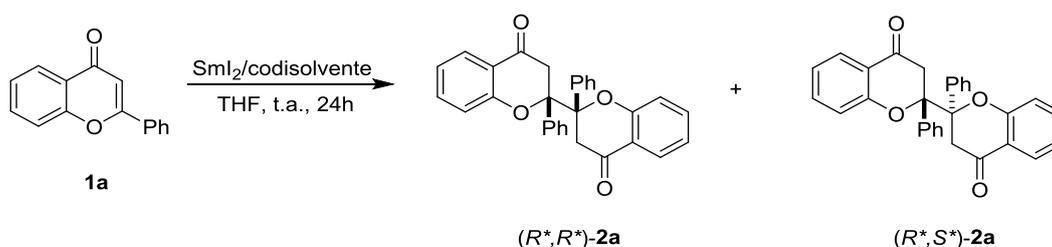
Teniendo en cuenta estos resultados previos, nos pareció oportuno tratar de mejorar este procedimiento en términos de rendimiento y selectividad. Para ello se estudiaron distintos codisolventes, cantidades de diyoduro de samario, temperaturas y tiempos de reacción. Los resultados obtenidos se resumen a continuación.

2.2.b Estudio del efecto del codisolvente en el proceso de hidrodimerización de la flavona **1a** en presencia de diyoduro de samario

Como ya se ha indicado con anterioridad, en la bibliografía se encuentra recogida la necesidad de emplear un medio prático, como codisolvente, en los procesos de hidrodimerización promovidos por SmI_2 . Las condiciones más habituales que se

encuentran en la bibliografía implican la utilización de alcoholes sencillos en proporción equimolar con el sustrato y con el diyoduro de samario. Con la finalidad de conocer el tipo de codisolvente más adecuado para llevar a cabo esta reacción (Tabla 1), esta primera serie de ensayos se llevó a cabo a temperatura ambiente, durante 24 h y en presencia de, metanol, etanol, alcohol *iso*-propílico o alcohol *tert*-butílico. Un resumen de los resultados obtenidos se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Estudio del efecto del codisolvente en el proceso de hidrodimerización de la flavona **1a**.



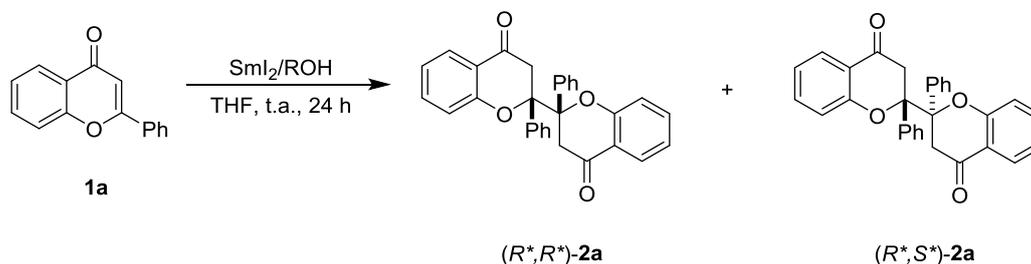
Entrada	codisolvente	$(R^*,R^*)/(R^*,S^*)\text{-2a}^a$	Rto. (%) ^b
1	-	-	-
2	H ₂ O	40/60	60
3	MeOH	42/58	92
4	EtOH	44/56	70
5	<i>i</i> -PrOH	9/91	52
6	<i>t</i> -BuOH	50/50	78

^aLa relación de diastereoisómeros $(R^*,R^*)/(R^*,S^*)$ de los productos **2a** fue determinada por ¹H RMN (300 MHz) en el crudo de reacción. ^b Rendimiento del producto aislado después de purificación de cromatografía de columna tipo flash.

A la vista de los resultados recogidos en la Tabla 1 se puede indicar que, como era de esperar, la adición de un codisolvente fue necesaria para que el proceso tuviera lugar (entrada 1). En este sentido, de los codisolventes utilizados (entradas 2-6), figuran dos claros candidatos para estudiar la reacción en mayor detalle. Por un lado, el metanol (entrada 3), condujo a los productos de interés, con el mejor rendimiento (92%), y con una estereoselectividad moderada [(*R**,*R**)/(*R**,*S**)]-**2a**, 42/58]. Por otro lado, el alcohol *iso*-propílico, aunque con un rendimiento moderado del 52%, condujo al producto de interés con un claro incremento en la selectividad (9/91, entrada 5) cuando se comparó con el resto de codisolventes. La utilización de etanol (entrada 4) o alcohol *tert*-butílico (entrada 6) no ofreció ninguna mejora con respecto a los datos observados cuando el mismo proceso se llevó a cabo con metanol o alcohol *iso*-propílico. Es por ello que estos dos últimos alcoholes fueron seleccionados para estudiar otras variables que podrían influir en el proceso como la cantidad de diyoduro de samario, la temperatura y el tiempo de reacción.

2.2.c Estudio del efecto del número de equivalentes de la mezcla equimolar SmI₂/ROH en el proceso de hidrodimerización

Una vez seleccionados el metanol y el alcohol *iso*-propílico como los codisolventes más adecuados en este proceso de hidrodimerización, nos pareció oportuno tratar de ajustar las cantidades de diyoduro de samario en este proceso. En este sentido, aunque las primeras pruebas se llevaron a cabo utilizando 1.0 equiv. de una mezcla equimolar de SmI₂/ROH, nos pareció interesante conocer los resultados, en términos de selectividad y rendimiento, cuando la reacción se llevó a cabo empleando 0.5 y 1.5 equiv. de la mezcla equimolar de SmI₂/ROH. La Tabla 2 muestra un resumen de los resultados obtenidos.

Tabla 2. Estudio del efecto del número de equivalentes la mezcla equimolar[SmI₂/ROH] en el proceso de hidrodimerización de la flavona **1a**.

Entrada	ROH	equiv. [SmI ₂ /ROH]	$(R^*,R^*)/(R^*,S^*)$ - 2a ^a	Rto. (%) ^b
1	MeOH	0.5	37/63	27
2	MeOH	1.0	42/58	92
3	MeOH	1.5	41/59	88

4	<i>i</i> -PrOH	0.5	10/90	26
5	<i>i</i> -PrOH	1.0	9/91	52
6	<i>i</i> -PrOH	1.5	11/89	42

^aLa relación de diastereoisómeros $(R^*,R^*)/(R^*,S^*)$ de los productos **2a** fue determinada por ¹H RMN (300 MHz) en el crudo de reacción. ^b Rendimiento del producto aislado después de purificación de cromatografía de columna tipo flash.

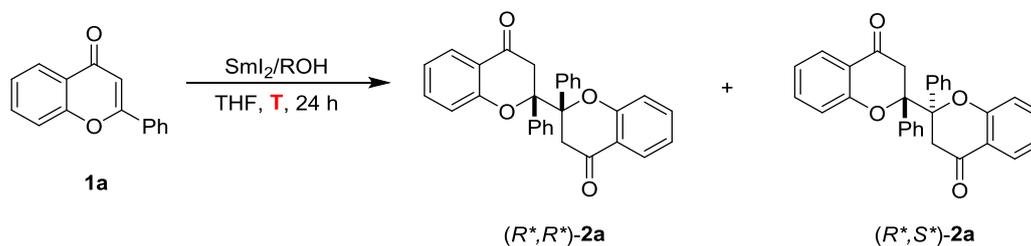
A la vista de los datos recogidos en la Tabla 2, se desprende que los mejores resultados fueron aquellos en los que se empleó 1.0 equiv. de la mezcla equimolar [SmI₂/ROH]. Como se verá en la correspondiente propuesta mecanística, esta reacción tiene lugar a través de un mecanismo de naturaleza radicalaria. Es por ello que la cantidad, en términos estequiométricos, necesaria para que este proceso tenga lugar, se corresponden con los 1.0 equiv. SmI₂/ROH empleados. Cuando la reacción se llevó a cabo utilizando cantidades subestequioméricas, 0.5 equiv. de la mezcla equimolar [SmI₂/ROH], se observó una disminución del rendimiento de la reacción (Tabla 2, entradas 1 y 4) manteniéndose, en ambos casos, los resultados de la estereoselectividad del proceso.

Cuando la reacción se llevó a cabo empleando 1.5 equiv. de la mezcla equimolar [SmI₂/ROH] (Tabla 2, entradas 3 y 6), tampoco se observaron diferencias significativas en comparación con la misma reacción empleando 1.0 equiv. de [SmI₂/ROH], hecho que sirve a su vez para constatar la naturaleza radicalaria del mecanismo de reacción.

2.2.d Estudio del efecto de la temperatura en el proceso de hidrodimerización de la flavona 1a

Una vez determinadas las mejores condiciones de reacción (1.0 equiv. SmI₂/ROH) así como el medio prótico empleado (MeOH e *i*-PrOH), se estudiaron diversas condiciones de reacción con el fin de mejorar la estereoselectividad de este proceso. En este sentido, conocida la tendencia general de las reacciones orgánicas de aumentar su selectividad al disminuir la temperatura, nos propusimos a continuación, realizar un estudio sobre el efecto de la temperatura en este proceso. Para ello se llevaron a cabo reacciones a 40 °C, temperatura ambiente, 0 °C y -40 °C. En la Tabla 3 se recogen los resultados obtenidos.

Tabla 3. Estudio del efecto de la temperatura en el proceso de hidrodimerización de la flavona **1a**.



Entrada	ROH	T (°C)	(<i>R</i> *, <i>R</i> *)/(<i>R</i> *, <i>S</i> *)- 2a ^a	Rto. (%) ^b
1	MeOH	40	69/31	77
2	MeOH	t.a.	42/58	92
3	MeOH	0	75/25	70
4	MeOH	-40	>98/2	95
5	<i>i</i> -PrOH	40	87/13	63
6	<i>i</i> -PrOH	t.a.	9/91	52
7	<i>i</i> -PrOH	0	84/16	55
8	<i>i</i> -PrOH	-40	>98/2	48

^a La relación de diastereoisómeros (*R**,*R**)/(*R**,*S**) de los productos **2a** fue determinada por ¹H RMN (300 MHz) en el crudo de reacción. ^b Rendimiento del producto aislado después de purificación de cromatografía de columna tipo flash.

A la vista de los resultados mostrados en la Tabla 3 se puede indicar: *i*) cuando las reacciones se llevaron a cabo a 40 °C, independientemente del codisolvente utilizado, se obtuvo mayoritariamente el diastereoisómero (*R**,*R**)-**2a**; *ii*) el análisis de la Tabla 3 también muestra una clara tendencia hacia la formación del isómero (*R**,*R**)-**2a** utilizando tanto MeOH, como *i*-PrOH a temperaturas por debajo de la ambiente; *iii*) es de destacar que cuando la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente (entradas 2 y 6), se produjo, en ambos casos, una preferencia por el isómero (*R**,*S**)-**2a**. Es sorprendente el resultado cuando la reacción se llevó a cabo en presencia de *i*-PrOH

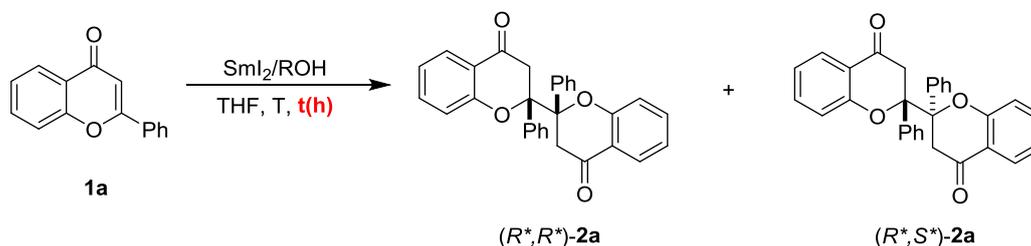
(entrada 6) ya que la relación $(R^*,R^*)/(R^*,S^*)$ -**2a** resultó ser de 9/91, existiendo una inversión en la diastereoselección en el proceso; y finalmente, *iv*) cuando la reacción se llevó a cabo a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ (entradas 4 y 8), únicamente se obtuvo el diastereoisómero (R^*,R^*) -**2a** como producto de la reacción.

A modo de conclusión, cabe decir que, en términos de rendimiento y selectividad, las mejores condiciones fueron aquellas en las que se empleó metanol como medio prótico y baja temperatura ($-40\text{ }^\circ\text{C}$), para la obtención del diastereoisómero (R^*,R^*) -**2a**, y alcohol *iso*-propílico, a temperatura ambiente, para aislar el diastereoisómero (R^*,S^*) -**2a**. Aunque los resultados obtenidos con alcohol *iso*-propílico, desde el punto de vista estereoquímico, fueron muy interesantes, no se puede decir lo mismo desde el punto de vista sintético, ya que los rendimientos fueron moderados.

2.2.e Estudio del efecto del tiempo de reacción en el proceso de hidrodimerización de la flavona 1a

En la última etapa de optimización de este proceso nos propusimos estudiar el efecto del tiempo de reacción. Hasta el momento, todas las reacciones de hidrodimerización habían sido llevadas a cabo en 24 h. Para estudiar cómo afecta el tiempo de reacción al proceso de hidrodimerización, se seleccionaron las condiciones más favorables, tanto para la formación del producto (R^*,R^*) -**2a** (MeOH, $-40\text{ }^\circ\text{C}$), como para la formación del producto (R^*,S^*) -**2a** (*i*-PrOH, t.a.). En la Tabla 4 se muestran los resultados obtenidos a 6, 12 y 24 h para el formación del producto (R^*,R^*) -**2a** (MeOH, $-40\text{ }^\circ\text{C}$) y 12, 24 y 48 h para la formación del producto (R^*,S^*) -**2a** (*i*-PrOH, t.a.).

Tabla 4. Estudio del efecto del tiempo de reacción en el proceso de hidrodimerización de la flavona **1a**.



Entrada	ROH	T (°C)	t (h)	(<i>R</i> *, <i>R</i> *)/(<i>R</i> *, <i>S</i> *)- 2a ^a	Rto. (%) ^b
1	MeOH	-40	6	>98/2	42
2	MeOH	-40	12	>98/2	61
3	MeOH	-40	24	>98/2	95

4	<i>i</i> -PrOH	t.a.	12	12/88	34
5	<i>i</i> -PrOH	t.a.	24	9/91	52
6	<i>i</i> -PrOH	t.a.	48	10/90	54

^a La relación de diastereoisómeros (*R**,*R**)/(*R**,*S**) de los productos **2a** fue determinada por ¹H RMN (300 MHz) en el crudo de reacción. ^b Rendimiento del producto aislado después de purificación de cromatografía de columna tipo flash.

A la vista de los resultados mostrados en la Tabla 4 se puede indicar que, como era de esperar, la estereoselección de este proceso no se vio afectada por el tiempo de reacción. Sin embargo, los rendimientos fueron aumentando con los tiempos de reacción, de manera que los mejores rendimientos se obtuvieron a tiempos más largos, de 24 h (entradas 3 y 5). Un aumento en el tiempo de reacción ($t > 24\text{h}$, entrada 6) no condujo a un incremento significativo en el rendimiento de la reacción.

2.3 Síntesis de 2,2'-biflavanonas derivadas de flavonas, isoflavonas y cromonas

Una vez analizados los diferentes factores que pueden influir en la reacción que se estudia en este *Trabajo Fin de Máster*, a continuación, nos propusimos utilizar las distintas condiciones: a) 1.0 equiv. SmI_2/MeOH , -40°C , 24 h; y b) 1.0 equiv. $\text{SmI}_2/i\text{-PrOH}$, t.a., 24 h, usando para ello diversos sustratos derivados de flavonas, cromonas e isoflavonas **1b-f** (Figura 4), y así proceder a la generalización de esta reacción.

2.3.a Síntesis de (R^*,R^*)-2,2'-biflavanonas 2

Para llevar a cabo la generalización de este proceso, se emplearon como productos de partida las flavonas, cromonas e isoflavonas que se muestran en la Figura 4. Todos estos productos fueron accesibles comercialmente, o fueron preparados por el Grupo de Investigación de los profesores Artur M. S. Silva y Raquel G. Soengas de la Universidad de Aveiro, con quien nuestro grupo de investigación lleva colaborando en los últimos 10 años.

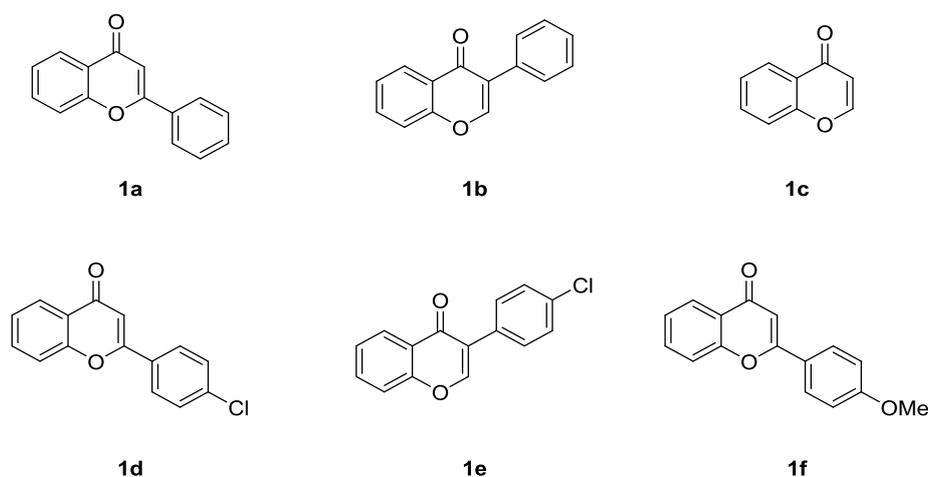
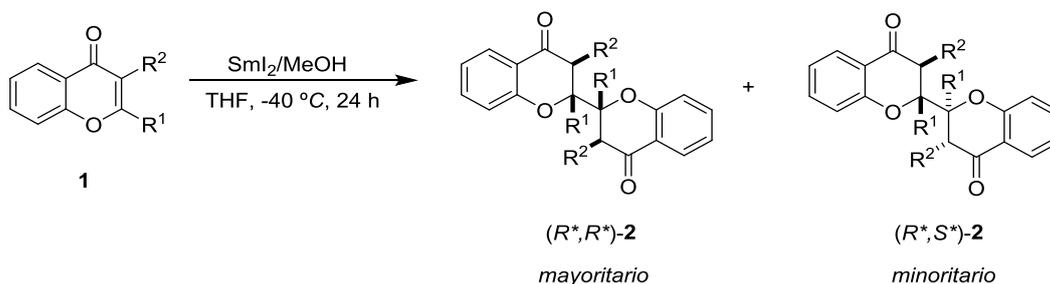


Figura 4. Productos de partida **1 a-f** para el proceso de hidrodimerización de flavonas, cromonas e isoflavonas

Inicialmente se estudió el proceso de hidrodimerización en presencia de MeOH como codisolvente y -40 °C. Los resultados obtenidos en la síntesis de las diferentes (R^*,R^*)-2,2'-biflavanonas **2** se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Síntesis de (R^*,R^*)-2,2'-biflavanonas **2** derivadas de flavonas, isoflavonas y cromonas empleando SmI_2/MeOH .



Entrada	2	R^1	R^2	$(R^*,R^*)/(R^*,S^*)\text{-2}^a$	Rto. (%) ^b
1	2a	Ph	H	>98/2	95
2	2b	H	Ph	>98/2	88
3	2c	H	H	>98/2	83
4	2d	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	H	>98/2	92
5	2e	H	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	-	-
6	2f	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	H	>98/2	79

^aLa relación de diastereoisómeros (R^*,R^*)/(R^*,S^*) de los productos **2** fue determinada por ¹H RMN (300 MHz) en el crudo de reacción. ^b Rendimiento del producto aislado después de purificación de cromatografía de columna tipo flash.

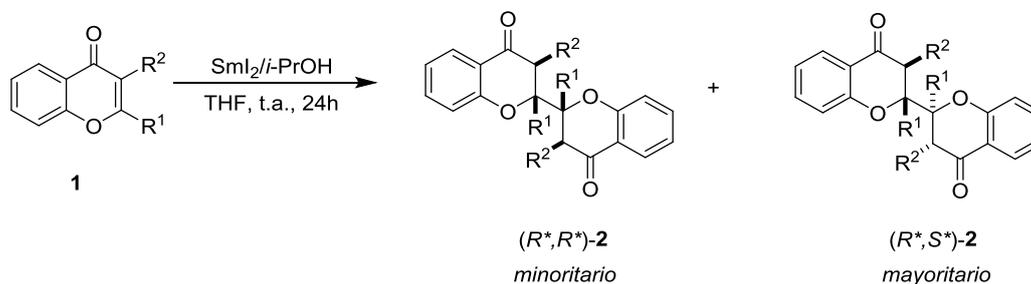
Los resultados recogidos en la Tabla 5. Síntesis de (R^*,R^*)-2,2'-biflavanonas **2** derivadas de flavonas, isoflavonas y cromonas empleando SmI_2/MeOH muestran una clara tendencia hacia la formación del producto (R^*,R^*)-**2** con un gran control de la diastereoselectividad, como cabía esperar, en base a los resultados observados en el

proceso de optimización de la metodología sintética. Se observaron rendimientos muy buenos para todos los sustratos ensayados, a excepción de la *p*-cloroisoflavona (entrada 5), la cual se recuperó inalterada.

2.3.b Síntesis de (*R,*S**)-2,2-biflavanonas 2**

Habiendo constatado que cuando la reacción se llevó a cabo en presencia de alcohol *iso*-propílico a temperatura ambiente, se producía una variación de la estereoquímica relativa de los compuestos **2**, de (*R**,*R**) a (*R**,*S**), a continuación generalizamos este proceso empleando los sustratos de partida mostrados en la Figura 4. En la Tabla 6. Síntesis de (*R**,*S**)-2,2'-biflavanonas derivadas de flavonas, isoflavonas y cromonas empleando SmI₂/*i*-PrOH se detallan los resultados obtenidos.

Tabla 6. Síntesis de (*R*^{*},*S*^{*})-2,2'-biflavanonas derivadas de flavonas, isoflavonas y cromonas empleando SmI₂/*i*-PrOH.



Entrada	2	R ¹	R ²	(<i>R</i> [*] , <i>S</i> [*])/(<i>R</i> [*] , <i>R</i> [*])- 2 ^a	Rto. (%) ^b
1	2a	Ph	H	91/9	52
2	2b	H	Ph	92/8	50
3	2c	H	H	74/24	38
4	2d	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	H	88/12	54
5	2e	H	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	59/41	52
6	2f	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	H	87/13	62

^aLa relación de diastereoisómeros (*R*^{*},*R*^{*})/(*R*^{*},*S*^{*}) de los productos **2** fue determinada por ¹H RMN (300MHz) en el crudo de reacción. ^b Rendimiento del producto aislado después purificación de cromatografía de columna tipo flash.

Como era de esperar, en los productos aislados y mostrados en la Tabla 6. Síntesis de (*R*^{*},*S*^{*})-2,2'-biflavanonas derivadas de flavonas, isoflavonas y cromonas empleando SmI₂/*i*-PrOH, se observó una clara preferencia hacia la formación de los productos con configuración (*R*^{*},*S*^{*}), obteniéndose todos ellos con rendimientos moderados. Estos resultados están en línea con lo observado cuando estas condiciones se aplicaron, durante el proceso de optimización, a la flavona **1a** (Tabla 2, entrada 5).

2.4 Caracterización de las biflavanonas 2

La estructura de las biflavanonas **2** fue determinada mediante experimentos de ^1H , ^{13}C RMN (300 MHz), así como por comparación con los datos espectroscópicos encontrados para el caso del producto **2a** en la bibliografía.¹³ Este compuesto pudo ser aislado como sólido cristalino por lo que también se pudo confirmar su estructura mediante difracción de Rayos X de monocristal (Figura 5).³³ La estructura del resto de derivados se asignó a través de las técnicas espectroscópicas habituales y por analogía con lo observado en el monocristal de **2a**.

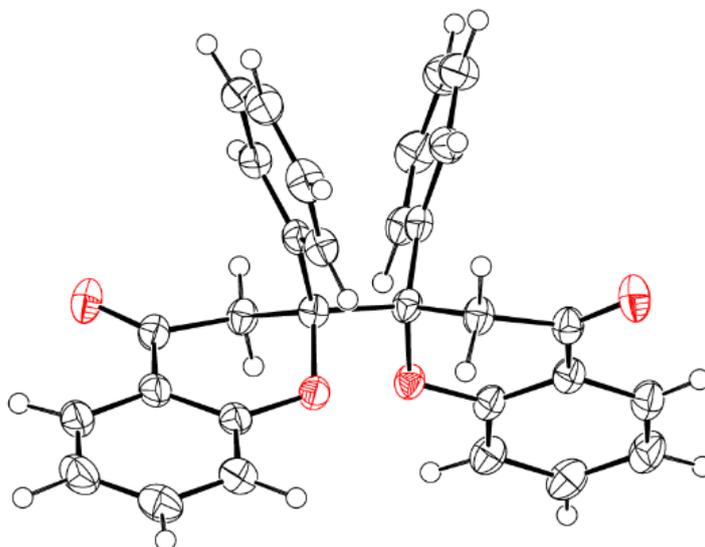


Figura 5. Estructura de Rayos X de la biflavanona **2a** obtenida por difracción de monocristal.

La configuración relativa para el caso de las biflavanonas **2b** y **2e**, procedentes de las isoflavanonas **1b** y **1e**, fue determinada por análisis de las constantes de acoplamiento de los protones H_a , H_b , $H_{a'}$, y $H_{b'}$, y por comparación de los valores de éstas con compuestos similares descritos en la bibliografía.³⁴ Así, el análisis de estas constantes de acoplamiento determinó para el caso de las biflavanonas **2b** y **2e** ($R^1 = \text{H}$, $R^2 \neq \text{H}$) la estereoquímica relativa mostradas en las Tablas 5 y 6 para estos compuestos (Figura 6).

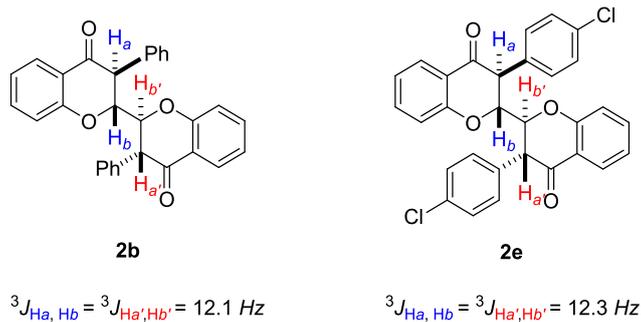
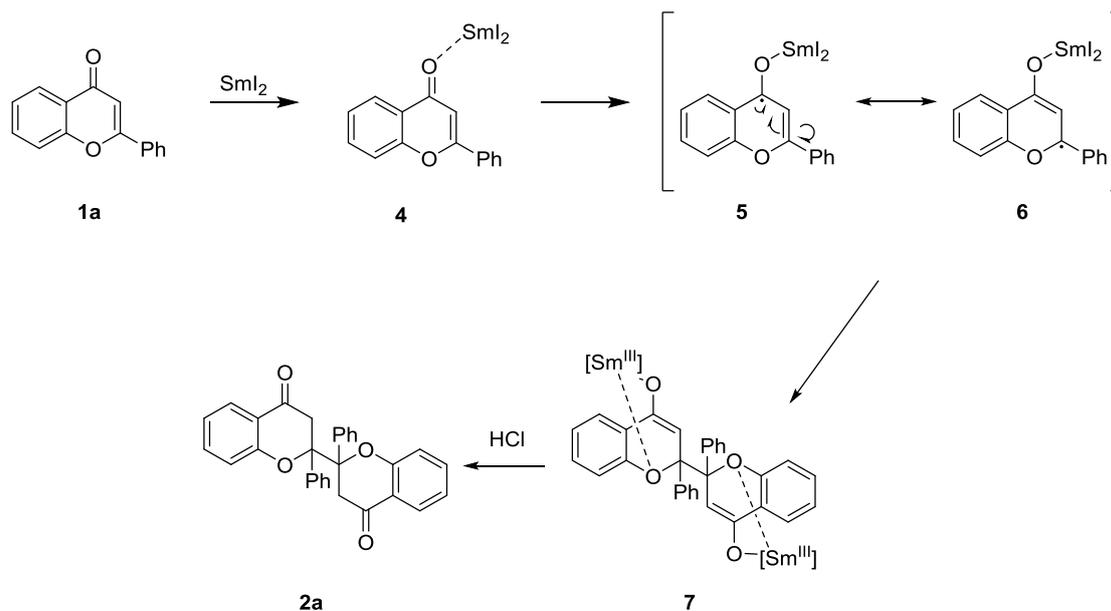


Figura 6. Valores de los acoplamientos a tres enlaces para los productos **2b** y **2e**.

2.5 Propuesta mecanística

La formación particular del producto **2a** (y, de forma general, el resto de biflavanonas **2**), así como su estereoquímica relativa, puede explicarse asumiendo un modelo quelado. En este sentido, la elevada oxofilia de las sales de Sm(III)¹⁷ explicarían el curso estereoquímico de este proceso. Inicialmente el diioduro de samario actúa como un ácido de Lewis coordinándose al oxígeno carbonílico **4** y promoviendo la transferencia de un electrón al carbono carbonílico. Se genera así un anión radical **5/6** que sufriría, posteriormente, un proceso de acoplamiento radicalario generándose el dianión **7**, para después, a través de un proceso de hidrólisis, conducir a la correspondiente biflavanona **2a** (Esquema 14).



Esquema 14. Mecanismo general para la formación de la 2,2'-biflavanona **2a**.

La buena estereoselección observada a $-40\text{ }^\circ\text{C}$, durante el acoplamiento de los aniones radical **6**, para generar los productos (R^*,R^*)-**2a**, puede explicarse a través de los intermedios quelados **I** y **II** (Figura 7). Así, el acoplamiento entre dos intermedios **I-I** o **II-II** tiene lugar de la forma mostrada en la Figura 7 como consecuencia de las menores repulsiones estéricas existentes (entre las esferas de coordinación del samario) y/o inductivas, favorecido además por la interacción intermolecular de las nubes π -electrónicas de los anillos aromáticos

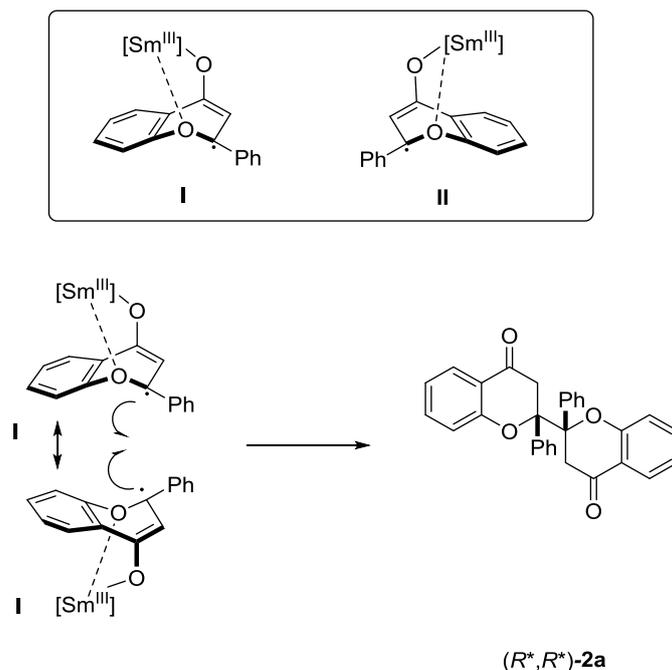


Figura 7. Propuesta de acoplamiento radicalario entre los estados de transición **I-I** o **II-II**

Cuando la reacción se lleva a cabo a temperaturas superiores a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, se dificulta la interacción entre las nubes π -electrónicas de los anillos aromáticos para los pares **I-I** y **II-II**, disminuyendo la formación del estereoisómero (*R*^{*},*R*^{*}). Al igual que lo mostrado para los intermedios de reacción **I-I** y **II-II** (Figura 7), a temperaturas superiores a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, las especies **I** o **II** adoptarían nuevamente una disposición espacial que les permitiera minimizar las interacciones estéricas con la esfera de coordinación del Sm (III). En esas condiciones de reacción, al no contar con un elemento de estabilidad adicional como es la interacción entre las nubes π -electrónicas, también podría tener lugar el acoplamiento entre las especies **I** y **II** (Figura 8) y como consecuencia se produciría una disminución de la selectividad del proceso, hecho que pudo ser evidenciado experimentalmente al observar una disminución de la selectividad a temperaturas superiores a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$.

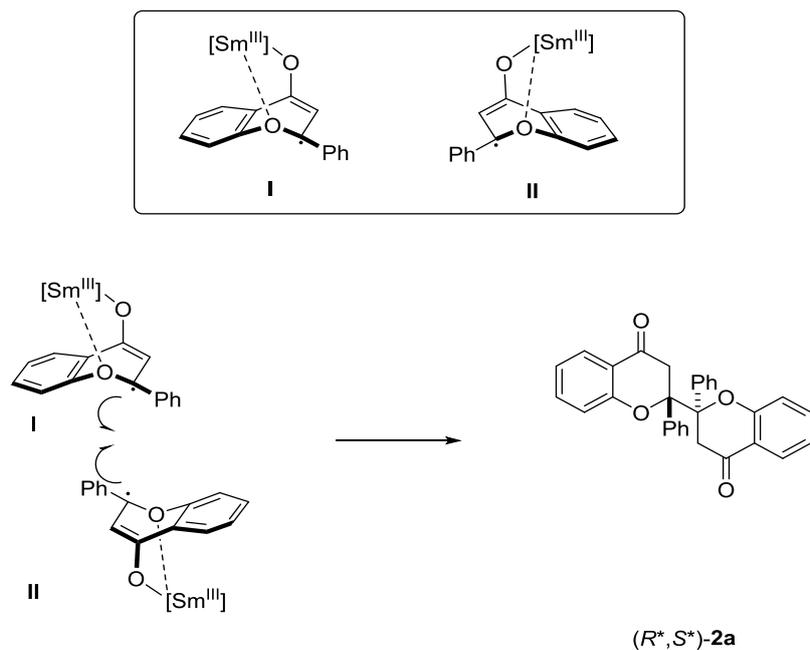


Figura 8. Propuesta de acoplamiento radicalario entre los estados de transición I y II.

La explicación de la diastereoselección observada cuando se llevó la reacción a alta temperatura (40 °C) no ha podido ser justificada en el momento de la redacción de este *Trabajo Fin de Máster*. Parece razonable que este hecho puede ser debido a la contribución de otro mecanismo alternativo en el que quizá participan las especies no queladas **6**. Con la finalidad de confirmar la propuesta mecanística, y explicar los resultados obtenidos, en la actualidad se están desarrollando experimentos dirigidos a elucidar todos los aspectos que pueden influir en este mecanismo de la reacción.

PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Consideraciones generales

3.1.a Condiciones de trabajo

Todas las reacciones descritas en esta memoria de *Trabajo de Fin de Máster* fueron llevadas a cabo en atmósfera inerte de nitrógeno, empleando para ello las técnicas habituales de trabajo en Schlenk.

Las reacciones a 40 °C se llevaron a cabo empleando una placa calefactora acoplada a una sonda de control de temperatura y empleando un baño de silicona.

Las reacciones a baja temperatura (0 °C) se realizaron en un vaso tipo Dewar aislado con algodón del exterior, empleando una mezcla frigorífica de agua/hielo.

Las reacciones a baja temperatura (-40 °C) se llevaron a cabo en un baño frío de dietiléter usando un criostato marca Julabo FT902.

3.1.b Disolventes y productos de partida

El THF seco empleado como disolvente en las reacciones se empleó recién refluído sobre sodio hilado, empleando benzofenona como indicador de la humedad.

Todos los reactivos empleados, a excepción de los diferentes derivados de flavona e isoflavona, fueron comerciales y utilizados sin purificaciones adicionales.

Las diferentes flavonas e isoflavonas fueron proporcionadas por los doctores Raquel G. Soengas y Arthur M. S. Silva de la universidad de Aveiro, con quienes se mantiene una estrecha colaboración desde nuestro grupo de investigación. Se llevó a cabo la caracterización de todos ellos empleando técnicas de resonancia magnética nuclear y, tras observarse su pureza, se utilizaron sin llevarse a cabo purificaciones adicionales.

3.1.c Técnicas de purificación

La purificación de los diferentes productos de reacción obtenidos se llevó a cabo mediante cromatografía en columna empleando gel de sílice como soporte cromatográfico.

Las cromatografías en capa fina (TLCs) fueron realizadas empleando placas de gel de sílice. Como revelador se empleó tanto la exposición a luz UV como una disolución permanganato de potasio.

3.1.d Técnicas de caracterización

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear, tanto de protón como de carbono, se llevaron a cabo en espectrómetros BRUKER de 300 MHz. Las muestras se prepararon empleando CDCl_3 como disolvente. Los valores de los desplazamientos químicos se dan en partes por millón (ppm) y se emplea como patrón de referencia interno el propio CDCl_3 . El valor las constantes de acoplamiento (J), se da en hertzios (Hz).

Para los experimentos de espectrometría de masas se empleó un espectrómetro Agilent 5973N A, para obtener los espectros de baja resolución (EMBR) y un espectrómetro Finnigan-Mat 95-S, para los de alta resolución (EMAR). En ambos casos, se llevó a cabo la ionización de los compuestos mediante fragmentación por impacto electrónico (EI, 70 eV), bombardeo con átomos rápidos (FAB) o ionización química en atmósfera inerte (APCI), o por electrospray (ESI)

Los experimentos de espectrometría infrarroja fueron realizados en espectrómetros Unicam Mattson 3000 FTIR y Perkin Elmer 1720-X FTIR. Se usaron muestras puras entre pastillas de NaCl. En la caracterización de los compuestos obtenidos sólo se indican las bandas de absorción más características, en cm^{-1} .

Los puntos de fusión se determinaron empleando un aparato medidor de puntos de fusión Gallenkamp 5A 6797 y no están corregidos.

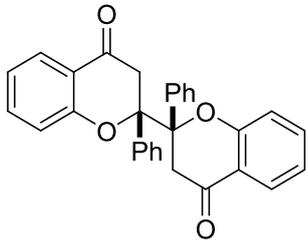
La difracción de Rayos X de monocristal se midió en un difractómetro Bruker-Nonius Kappa CCD con detector de área y tubo de Cu. Las estructuras se resolvieron por métodos directos usando el programa SHELXS97 y se refinaron anisotrópicamente utilizando el programa SHELXS97. Los gráficos se realizaron mediante el programa EUCLID.

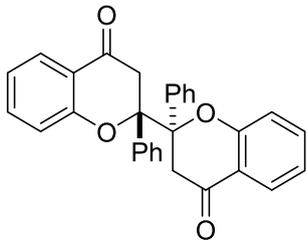
3.1.e Preparación de una disolución de SmI_2 0.1M empleando baño de ultrasonidos

Sobre una suspensión de samario en polvo (0.16 g, 1.0 mmol), en THF seco (10 mL), se adiciona, bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente, CH_2I_2 (50 μL , 1.0 mmol). Tras 10 minutos en el baño de ultrasonidos (150 W de potencia de generador), se obtiene una disolución 0.1 M de SmI_2 de color azul intenso que se utilizará inmediatamente después de su preparación.³⁵

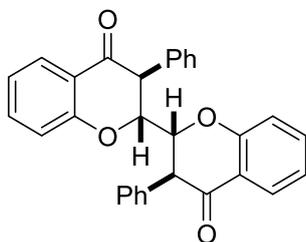
3.2 Síntesis de 2,2'-biflavanonas y 2,2'-biisoflavanonas

Sobre una disolución de las correspondientes flavonas o isoflavonas **1**, (0.4 mmol en 2 mL de THF seco), se añade, bajo atmósfera inerte, MeOH, o *i*-PrOH (0.4 mmol) en función de las condiciones. Una vez alcanzadas las correspondientes temperaturas de reacción indicadas en las Tablas 5 y 6, se adiciona, gota a gota, y en atmósfera inerte, 4 mL de una disolución 0.1 M de SmI₂ (4 mL, 0.4 mmol). Después de 24 horas de agitación, la reacción se hidroliza con una disolución acuosa de HCl 1.0 M y se deja alcanzar temperatura ambiente. La fase orgánica se extrae con diclorometano (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se combinan y secan sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminan disolventes a presión reducida. La purificación del crudo de reacción por cromatografía de columna (Hex/AcOEt, 10:1) condujo a los productos **2**.

(2<i>R</i>*,2'<i>R</i>*)-2,2'-Difenil-[2,2'-bicroman]-4,4'-diona [(2<i>R</i>*,2'<i>R</i>*)-2a]	
	<p>Aspecto: Sólido blanco-amarillento</p> <p>Punto de fusión: 195-198</p> <p>Fórmula empírica: C₃₀H₂₂O₄</p> <p>Peso molecular calculado: 447.1596 g/mol (Para [C₃₀H₂₃O₄]⁺)</p> <p>Peso molecular encontrado: 447.1602 g/mol (Para C₃₀H₂₃O₄)⁺</p> <p>IR: 1691 cm⁻¹</p> <p>R_f: 0.20 (Hex:AcOEt 10:1)</p> <p>Rto.: 95%</p>
<p>¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3.37 (d, 2H, ²J_{H,H}= 16.3 Hz); 3.98 (d, 2H, ²J_{H,H}=16.3 Hz); 6.91-6.95 (m, 4H, arom-H); 7.09-7.22 (m, 10H, arom-H); 7.47-7.53 (m, 2H, arom-H), 7.68 (dd, 2H, ⁴J_{H,H} = 1.6 Hz, ⁴J_{H,H} = 7.7 Hz, arom-H)</p> <p>¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 41.0 (CH₂); 88.0 (O-C-CH₂); 118.2; 121.4; 121.5; 126.5; 127.7; 128.6; 128.8; 135.0; 136.2; 159.3 (arom-C); 191.2 (C=O)</p>	

(2<i>R</i>*,2'<i>S</i>*)-2,2'-Difenil-[2,2'-bicroman]-4,4'-diona [(2<i>R</i>*,2'<i>S</i>*)-2a]	
	<p>Aspecto: Sólido blanco-amarillento</p> <p>Punto de fusión: 214-215 °C</p> <p>Fórmula empírica: C₃₀H₂₂O₄</p> <p>Peso molecular calculado: 447.1596 g/mol (Para C₃₀H₂₃O₄)⁺</p> <p>Peso molecular encontrado: 447.1602 g/mol (Para C₃₀H₂₃O₄)⁺</p> <p>IR: 1692 cm⁻¹</p> <p>R_f: 0.58 (Hex: AcOEt 10:1)</p> <p>Rto.: 52%</p>
<p>¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3.14 (d, 2H, ²J_{H,H} = 16.3 Hz); 3.67 (d, 2H, ²J_{H,H} = 16.3 Hz); 6.87-6.93 (m, 2H, arom-H); 7.54-7.61 (m, 10, arom-H); 7.94-7.97 (m, 4H, arom-H), 8.26 (dd, 2H, ⁴J_{H,H}= 1.6 Hz, ³J_{H,H} = 7.8 Hz, arom-H)</p> <p>¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 42.4 (CH₂); 87.1 (O-C-CH₂); 107.5; 118.2; 121.4; 126.3; 128.1; 128.5; 128.8; 133.9; 135.9; 159.2 (arom-C); 190.5 (C=O)</p>	

(2*R,2'*R**,3*S**,3'*S**)-2,2'-Difenil-[2,2'-bicroman]-4,4'-diona [(2*R**,2'*R**,3*S**,3'*S**)-2b]**



Aspecto: Sólido amarillento

Punto de fusión: 197-199 °C

Fórmula empírica: C₃₀H₂₂O₄

Peso molecular calculado: 447.1596 g/mol
(para [C₃₀H₂₃O₄]⁺)

Peso molecular encontrado: 447.1604 g/mol
(Para C₃₀H₂₃O₄)⁺

IR: 1692 cm⁻¹

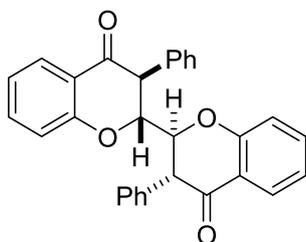
R_f: 0.28 (Hex:AcOEt 10:1)

Rto.: 88%

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 4.03 (d, 2H, ³J_{H,H} = 12.1 Hz); 4.21 (d, 2H, ³J_{H,H} = 12.1 Hz); 7.01-7.16 (m, 8H, arom-H); 7.31-7.34 (m, 4H, arom-H); 7.39-7.63 (m, 4H, arom-H); 7.84-7.99 (m, 2H, arom-H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 45.9 (O=C-CH), 73.1 (O-CH-CH); 112.6; 121.3; 122.4; 125.7; 128.9; 130.2; 131.1; 137.3; 137.6; 139.8 (arom-C); 185.4 (C=O).

(2*R,2'*S**,3*S**,3'*R**)-2,2'-Difenil-[2,2'-bicroman]-4,4'-diona [(2*R**,2'*S**,3*S**,3'*R**)-2b]**



Aspecto: Sólido blanco-rosado

Punto de fusión: 206-209 °C

Fórmula empírica: C₃₀H₂₂O₄

Peso molecular calculado: 447.1596 g/mol
(para [C₃₀H₂₃O₄]⁺)

Peso molecular encontrado: 447.1604 g/mol
(Para C₃₀H₂₃O₄)⁺

IR: 1693 cm⁻¹

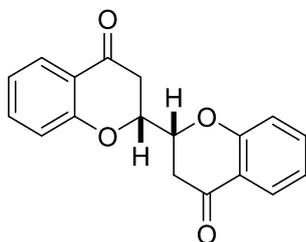
R_f: 0.63 (Hex:AcOEt 10:1)

Rto.: 50%

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 4.28 (d, 2H, ³J_{H,H} = 12.1 Hz); 4.56 (d, 2H, ³J_{H,H} = 12.1 Hz); 7.07-7.11 (m, 6H, arom-H); 7.32-7.36 (m, 8H, arom-H); 7.54-7.60 (m, 2H, arom-H); 7.94 (dd, 2H, ⁴J_{H,H} = 1.6 Hz, ³J_{H,H} = 7.9 Hz, arom-H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 54.1 (O=C-CH), 79.9 (O-CH-CH); 117.7; 122.0; 127.6; 128.0; 128.7; 129.1; 129.4; 136.2; 144.6; 161.1 (arom-C); 19.2 (O=C)

(2*R**,2'*R*'*)-[2,2'-Bicroman]-4,4'-diona [(2*R**,2'*R*'*)-2c]



Aspecto: Sólido amarillo pálido

Punto de fusión: 213-213 °C

Fórmula empírica: C₁₈H₁₄O₄

Peso molecular calculado: 295.0970 g/mol
(para [C₁₈H₁₅O₄]⁺)

Peso molecular encontrado: 295.0978 g/mol
(para [C₁₈H₁₅O₄]⁺)

IR: 1683 cm⁻¹

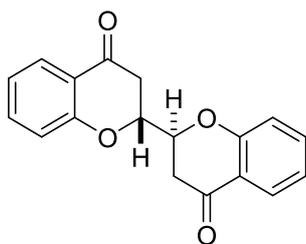
R_f: 0.16 (Hex:AcOEt 10:1)

Rto.: 83%

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3.23 (dd, 2H, ²J_{H,H} = 12.3 Hz, ³J_{H,H} = 15.9 Hz); 3.76 (dd, 2H, ³J_{H,H} = 2.7, ²J_{H,H} = 12.3 Hz); 4.53 (dd, 2H, ³J_{H,H} = 2.7 Hz, ³J_{H,H} = 15.9 Hz); 7.43-7.72 (m, 4H, arom-H); 7.84-7.94 (m, 2H, arom-H); 8.38 (dd, 2H, ⁴J_{H,H} = 1.3 Hz, ³J_{H,H} = 8.1 Hz, arom-H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 33.6 (CH₂); 77.5 (O-CH-C); 112.9; 118.2; 125.4; 125.8; 134.0; 155.7 (arom-C); 190.1 (C=O).

(2*R**,2'*S*'*)-[2,2'-Bicroman]-4,4'-diona [(2*R**,2'*S*'*)-2c]



Aspecto: Sólido naranja

Punto de fusión: 199 – 204 °C

Fórmula empírica: C₁₈H₁₄O₄

Peso molecular calculado: 295.0970 g/mol
(para [C₁₈H₁₅O₄]⁺)

Peso molecular encontrado: 295.0978 g/mol
(para [C₁₈H₁₅O₄]⁺)

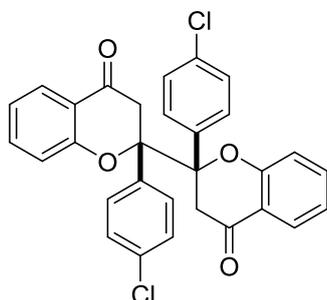
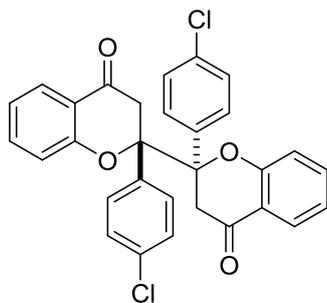
IR: 1684 cm⁻¹

R_f: 0.33 (Hex:AcOEt 10:1)

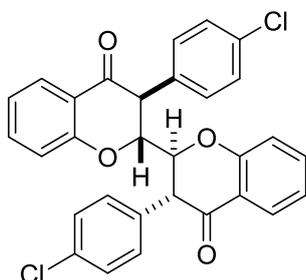
Rto.: 38%

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 2.81 (dd, 2H, ²J_{H,H} = 12.8 Hz, ³J_{H,H} = 16.3 Hz); 3.30 (dd, 2H, ³J_{H,H} = 2.9 Hz, ²J_{H,H} = 12.8 Hz); 4.68 (dd, 2H, ³J_{H,H} = 2.9 Hz, ³J_{H,H} = 16.3 Hz); 7.03-7.11 (m, 4H, arom-H); 7.50-7.55 (m, 2H, arom-H); 7.94 (dd, 2H, ⁴J_{H,H} = 1.6 Hz, ³J_{H,H} = 7.9 Hz, arom-H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 38.9 (CH₂); 78.9 (O-CH-C); 117.9; 120.9; 121.9; 127.0; 136.2; 160.7 (arom-C); 191.3 (C=O).

(2R*,2'R*)-2,2'-Bis(4-clorofenil)-[2,2'-bicroman]-4,4'-diona [(2R*,2'R*)-2d]**Aspecto:** Sólido amarillo-naranja**Punto de fusión:** 158-160 °C**Fórmula empírica:** C₃₀H₂₀Cl₂O₄**Peso molecular calculado:** 515.0818 g/mol
(para [C₃₀H₂₁O₄Cl₂]⁺)**Peso molecular encontrado:** 515.0817 g/mol
(para [C₃₀H₂₁O₄Cl₂]⁺)**IR:** 1693 cm⁻¹**R_f:** 0.23 (Hex:AcOEt 10:1)**Rto.:** 95%**¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):** 3.36 (d, 2H, ³J_{H,H} = 15.9 Hz); 3.86 (d, 2H, ³J_{H,H} = 15.9 Hz); 6.87-7.00 (m, 6H, arom-H); 7.11-7.14 (m, 6H, arom-H); 7.48-7.54 (m, 2H, arom-H); 7.69 (dd, 2H, ⁴J_{H,H} = 1.4 Hz, ³J_{H,H} = 7.9 Hz, arom-H)**¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm):** 41.2 (O=C-CH₂); 87.2 (O-C-CH₂); 118.1; 121.3; 121.9; 126.6; 128.2; 130.3; 133.6; 135.0; 136.4; 158.7 (arom-C); 190.4 (C=O)**(2R*,2'S*)-2,2'-Bis(4-clorofenil)-[2,2'-bicroman]-4,4'-diona [(2R*,2'S*)-2d]****Aspecto:** Sólido blanco-amarillento**Punto de fusión:** 206 - 208 °C**Fórmula empírica:** C₃₀H₂₀O₄Cl₂**Peso molecular calculado:** 515.0818 g/mol
(para [C₃₀H₂₁O₄Cl₂]⁺)**Peso molecular encontrado:** 515.0817 g/mol
(para [C₃₀H₂₁O₄Cl₂]⁺)**IR:** 1693 cm⁻¹**R_f:** 0.65 (Hex:AcOEt 10:1)**Rto.:** 54%**¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):** 4.29 (d, 2H, ²J_{H,H} = 14.8 Hz); 4.57 (d, 2H, ²J_{H,H} = 14.8 Hz); 7.07-7.18 (m, 6H, arom-H); 7.30-7.37 (m, 6H, arom-H); 7.54-7.60 (m, 2H, arom-H); 7.94 (dd, 2H, ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz, ³J_{H,H} = 7.9 Hz, arom-H).**¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm):** 54.1 (O=C-CH₂); 80.0 (O-C-CH₂); 117.8; 120.9; 122.0; 127.6; 128.0; 129.0; 129.4; 134.0; 136.2; 160.4 (arom-C); 192.6 (C=O)

(2*R,2'*S**,3*S**,3'*R**)-3,3'-Bis(4-clorofenil)-[2,2'-bicroman]-4,4'-diona [(2*R**,2'*S**,3*S**,3'*R**)-2e]**



Aspecto: Sólido blanco-marrón

Punto de fusión: 211 – 213 °C

Fórmula empírica: C₃₀H₂₀O₄Cl₂

Peso molecular calculado: 515.0817 g/mol
(para [C₃₀H₂₁O₄Cl₂]⁺)

Peso molecular encontrado: 515.0831 g/mol
(para [C₃₀H₂₁O₄Cl₂]⁺)

IR: 1692 cm⁻¹

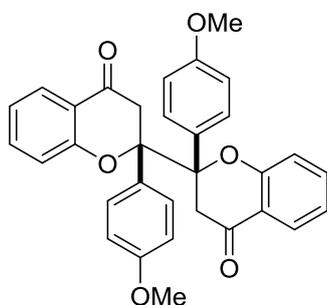
R_f: 0.65 (Hex:AcOEt 10:1)

Rto.: 52%

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 4.19 (d, 2H, ³J_{H,H} = 12.3 Hz); 4.56 (d, 2H, ³J_{H,H} = 12.3 Hz); 7.03-7.17 (m, 8H, arom-H); 7.31-7.35 (m, 4H, arom-H); 7.56-7.62 (m, 2H, arom-H); 7.94 (m, 2H, arom-H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 53.5 (O=C-CH); 79.5 (O-CH-CH); 117.5; 120.7; 122.3; 124.6; 129.3; 129.4; 130.8; 134.1; 136.4; 160.1 (arom-C); 191.9 (C=O)

(2*R,2'*R**)-2,2'-Bis(4-metoxifenil)-[2,2'-bicroman]-4,4'-diona [(2*R**,2'*R**)-2f]**



Aspecto: Sólido rojo-marrón

Punto de fusión: 198 – 202 °C

Fórmula empírica: C₃₂H₂₆O₆

Peso molecular calculado: 507.1808 g/mol
(para [C₃₂H₂₇O₆]⁺)

Peso molecular encontrado: 507.1808

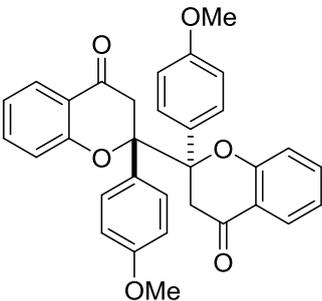
IR: 1692 cm⁻¹

R_f: 0.28 (Hex:AcOEt 10:1)

Rto.: 79%

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3.28 (d, 2H, ²J_{H,H} = 14.3 Hz); 3.73 (s, 6H); 3.92 (d, 2H, ²J_{H,H} = 14.3 Hz); 6.64 (m, 4H, arom-H); 6.91-6.96 (m, 4H, arom-H); 7.15 (m, 2H, arom-H); 7.27-7.29 (m, 2H, arom-H); 7.47-7.52 (m, 2H, arom-H); 7.69 (dd, ⁴J_{H,H} = 1.9 Hz, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 2H, arom-H)

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 41.0 (OMe); 55.1 (O=C-CH₂); 87.8 (O-CH₂); 113.1; 118.2; 121.3; 121.4; 126.4; 126.8; 126.9; 130.2; 136.1; 159.5 (arom-C); 191.9 (C=O)

(2<i>R</i>*,2'<i>S</i>'*)-2,2'-Bis(4-metoxifenil)-[2,2'-bicroman]-4,4'-diona [(2<i>R</i>*,2'<i>S</i>'*)-2f]	
	<p>Aspecto: Sólido rojo-marrón</p> <p>Punto de fusión: 228 – 230 °C</p> <p>Fórmula empírica: C₃₂H₂₆O₆</p> <p>Peso molecular calculado: 507.1808 g/mol (para [C₃₂H₂₇O₆]⁺)</p> <p>Peso molecular encontrado: 507.1808 g/mol (para [C₃₂H₂₇O₆]⁺)</p> <p>IR: 1690 cm⁻¹</p> <p>R_f: 0.35 (Hex:AcOEt 10:1)</p> <p>Rto.: 62%</p>
<p>¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3.17 (d, 2H, ²J_{H,H} = 13.9 Hz); 3.44 (s, 6H); 4.11 (d, 2H, ²J_{H,H} = 13.9 Hz); 6.87-0.03 (m, 8H, arom-H); 7.23-7.29 (m, 2H, arom-H); 7.31-7.37 (m, 2H, arom-H); 7.47-7.52 (m, 2H, arom-H); 7.78 (dd, 2H, ⁴J_{H,H} = 1.6 Hz, ³J_{H,H} = 8.2 Hz, arom-H)</p> <p>¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 40.3 (OMe); 52.3 (O=C-CH₂); 89.1 (O-C-CH₂); 115.1; 117.4; 121.2; 121.6; 128.4; 128.9; 131.0; 131.2; 138.0; 157.8 (arom-C); 192.3 (C=O)</p>	

CONCLUSIONES

Como conclusiones de este *Trabajo de Fin de Máster* se puede decir que:

- 1) Se ha desarrollado una nueva metodología que permite acceder fácilmente a 2,2'-biflavanonas y 2,2'-biisoflavanonas, con buenos rendimientos y de forma estereoselectiva, partiendo de las correspondientes flavonas e isoflavonas a través de una reacción de hidrodimerización promovida por SmI_2 .
- 2) La metodología resultó ser general para varios tipos de flavonas e isoflavonas, pudiendo controlar la selectividad del proceso a través de las condiciones de reacción (codisolventes y temperatura)
- 3) Se ha realizado una propuesta mecanística basada en un modelo quelado, que explica tanto la formación de las biflavanonas **2** como la estereoselectividad con la que tiene lugar el proceso.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Winkel-Shirley, B., *Plant Physiol.* **2001**, *126*, 485.
- ² Verma, A. K.; Pratap P., *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 8523.
- ³ Graf, B. A.; Milbury, P. E.; Blumberg J.cB., *J. Med. Food*, **2005**, *8*, 281.
- ⁴ Hertog, M. G. L.; Sweetnam, P. M.; Fehly, A. M.; Etwood, P. C.; Kromhout, D., *Am. J. Clin. Nutr.* **1997**, *65*, 1489.
- ⁵ Knet, P.; Isotupa, S.; Rissanen, H.; Helioevaara, M.; Jaervinen, R.; Haekkinen, S.; Aromaa, A.; Reunanen, A., *Am. J. Clin. Nutr.* **2002**, *76*, 560.
- ⁶ Rahman, M.; Riaz, M.; Desai, U. R., *Chem. Biodiversity*, **2007**, *4*, 2495.
- ⁷ Baker, W.; Simmonds, W. H. C., *J. Chem. Soc.* **1940**, 1370.
- ⁸ Kim, H. P.; Park, H.; Son, K. H.; Chang, H. W.; Kang, S. S., *Arch. Pharm. Res.* **2008**, *31*, 265.
- ⁹ Sagrera, G.; Bertucci, A.; Vázquez, A.; Seoane, G., *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 3060.
- ¹⁰ a) Chen, F. C.; Lin, Y. M.; Shue, Y. K.; Ueng, T., *Heterocycles*, **1975**, *3*, 529. b) Chen, F. C. L.; Lin, Y. M.; Huang, S. K.; Ueng, T., *Heterocycles*, **1976**, *4*, 1913.
- ¹¹ Berge, D. D.; Kale, A. V.; Sharma, T. C., *Chem. Ind. (London)*, **1979**, 282
- ¹² Berge, D. D.; Kale, A. V.; Sharma, T. C., *Chem. Ind. (London)*, **1980**, 787
- ¹³ a) Chen, C.; Zhu, Y.; Liu, Y.; Xu, J., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2835; b) Chen, A.; Kuo, W.; Chen, C., *J. Chin. Chem. Soc.* **2003**, *50*, 123.
- ¹⁴ Matignon, C.A.; Caze, E., *E. Ann. Chim. Phys.* **1906**, *8*, 417.
- ¹⁵ Girard, P.; Namy, J.; Kagan, H.B., *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693.

-
- ¹⁶ Bruce, D. W.; Hietbrink, B. E.; DuBois, K. P., *Toxic. Appl. Pharmacol.* **1963**, *5*, 750.
- ¹⁷ Keck, G. E.; Truong, A. P., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3131.
- ¹⁸ Shabangi, M.; Sealy, J. M.; Fuchs, J.R.; Flowers, R. A., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4429.
- ¹⁹ Dahlén, A.; Hilmersson, G., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, *17*, 4766.
- ²⁰ Molander, G. A., *Chem. Rev.* **1999**, *92*, 29.
- ²¹ Namy, J. L.; Soupe, J.; Kagan, H. B., *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 765.
- ²² a) Imamoto, T.; Nishimura, S. *Chem. Lett.* **1990**, 1141; b) Enholm, E. J.; Forbes, D. C.; Holub, D. P., *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 981.
- ²³ Hanamoto, H.; Inanaga, J., *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3555.
- ²⁴ Otsubo, K.; Inanaga, J.; Yamaguchi, M., *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5763.
- ²⁵ Molander, G. A.; Kenny, C., *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2132.
- ²⁶ a) Enholm, E. J.; Satici, H.; Trivellas, A., *J. Org. Chem.* **1989**, *25*, 5841. b) Enholm, E. J.; Trivellas, A., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6463.
- ²⁷ Tesis Doctorales: J. A. Pérez-Andrés, Oviedo (1999); H. Rodríguez-Solla, Oviedo (2002); E. Bardales, Oviedo (2003); M. Huerta, Oviedo (2004); C. Concellón, Oviedo (2006); C. Simal, Oviedo (2009); P. Tuya, Oviedo (2012); N. Alvaredo, Oviedo (2013); A. Díaz-Pardo, Oviedo (2014).
- ²⁸ Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H., *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 599.
- ²⁹ Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H., *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1613.
- ³⁰ Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; del Amo, V., *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4103.

³¹ La síntesis de los productos de partida no comerciales, se ha llevado a cabo en los laboratorios del Prof. Artur M. S. Silva de la Universidad de Aveiro (Portugal). La metodología de síntesis de los distintos derivados de flavonas e isoflavonas está pendiente de publicación.

³² Catálogo de Sigma-Aldrich 2017. F2003-5g 88.70 €. Número CAS 525-82-6.

³³ CCDC 1560027 contiene la información cristalográfica adicional para estos compuestos. Esta información se puede obtener libremente desde el Centro de Datos Cristalográficos de Cambridge *via*: www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

³⁴ Kumar, K. H.; Perumal, P. T., *Can. J. Chem.* **2006**, *84*, 1079.

³⁵ Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Bardales, E.; Huerta, M., *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1775.