



Departamento de Química Orgánica e Inorgánica

Máster Universitario en Química y Desarrollo Sostenible

NUEVOS FLAVONOIDES FLUORADOS COMO POTENCIALES AGENTES FARMACOLÓGICOS

Trabajo Fin de Máster

Julio 2021

Francisco José Morán Suárez

FRANCISCO JOSE MORAN SUA.REZ, estudiante del Master Universitario "Química y Desarrollo Sostenible", organizado por el Centro Internacional de Postgrado de la Universidad de Oviedo

PRESENTA

El trabajo titulado "**Nuevos flavonoides fluorados como potenciales agentes farmacológicos**", que ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo.

Este trabajo de investigación se ha llevado a cabo bajo la supervisión del Catedrático de Universidad D. Humberto Rodríguez Solla y la Profesora Ayudante Doctora Dña. Raquel González Soengas, miembros del Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo, los cuales autorizan su presentación para que sea calificado como Proyecto Fin de Master.

Oviedo, 5 de Julio 2021

Firmado por:

Humberto Rodríguez Solla

Raquel González Soengas

Francisco José Morán Suárez

ÍNDICE

LISTADO DE ABREVIATURAS.....	4
1. INTRODUCCIÓN.....	7
1.1 Los flavonoides.....	8
1.1.1. Abundancia natural y diversidad estructural.....	8
1.1.2. Importancia en farmacología.....	10
1.1.3. Principales rutas sintéticas.....	13
1.1.3.1. Síntesis de flavanonas.....	13
1.1.3.2. Síntesis de flavanos.....	15
1.2 Flavonoides fluorados.....	19
1.2.1. Compuestos fluorados en el diseño de fármacos.....	19
1.2.2. Estructura y propiedades de los flavonoides fluorados.....	20
1.2.3. Síntesis de flavonoides fluorados.....	21
2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	27
2.1. Introducción.....	28
2.2. Estudio del proceso de reducción de la 4'-fluoroflavanona.....	30
2.3. Generalización del proceso de reducción de flavanonas fluoradas.....	32
3. PARTE EXPERIMENTAL.....	37
4. CONCLUSIONES.....	45
5. BIBLIOGRAFÍA.....	49

LISTADO DE ABREVIATURAS

Ar	Arilo
BINAM	2,2'-Bis(difenilfosfinoamino)-1,1'-binaftil
BuLi	Butil Litio
°C	Grado centígrado
CCF	Cromatografía de capa fina
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
COX ₁	Ciclooxigenasa 1
COX ₂	Ciclooxigenasa 2
CSA	Ácido (+)-10-camforsulfónico
<i>d</i>	Doblete
DMSO	Dimetilsulfóxido
<i>dd</i>	Doble doblete
<i>dt</i>	Doble triplete
Et	Etilo
EtOAc	Acetato de etilo
equiv.	Equivalente
h	Horas
Hex	Hexano
Hz	Hercio
IR	Infrarrojo
IUPAC:	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada.
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
KOH	Hidróxido de potasio

KHSO ₅	Oxone/peroxidomonosulfato de potasio
NaH	Hidruro de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
m	Multiplete
Me	Metilo
min	Minuto
Pd/C	Paladio/carbono
P-gp	Glicoproteína P
Ph	Fenilo
pH	Potencial de Hidrógeno
Py	Piridina
Rto.	Rendimiento
Rf	Retention factor
RMN	Resonancia magnética nuclear
r.t.	Room temperatura
<i>t</i>	triplete
<i>td</i>	triple doblete
T ^a	Temperatura
<i>t</i> -Bu	<i>Tert</i> -butilo
THF	Tetrahidrofurano
UV	Ultravioleta

La presente memoria recoge la puesta a punto de una metodología altamente eficiente, dirigida a la obtención de fluoroflavanos, a partir de las correspondientes fluoroflavanonas mediante un proceso de hidrogenación catalizado por paladio. 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 flavanonas, flavanos y flavonoides fluorados, que son las familias de flavonoides más directamente relacionadas con los objetivos sintéticos 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 fluoroflavanos mediante un proceso promovido por catalizado por paladio, estudiando distintas condiciones de reacción con el fin de obtener con buenos rendimientos y selectividad los diferentes fluoroflavanos.

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 recogerán, de un modo conciso, los aspectos más relevantes de la investigación realizada.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Los flavonoides.

1.1.1. Abundancia y diversidad estructural.

Los flavonoides son una clase de metabolitos secundarios ampliamente distribuidos en el mundo vegetal.^{1,2} Su abundancia natural está relacionada con sus funciones biológicas, siendo de gran importancia en el crecimiento, desarrollo y protección de las plantas.³ Los flavonoides son los pigmentos responsables de los colores de flores y frutas,⁴ son responsables de proteger los tejidos vegetales contra la oxidación y los agentes perjudiciales, como la radiación ultravioleta (UV), hongos y bacterias, y tienen un papel importante en el control hormonal de las plantas.⁵

Los flavonoides no solo se encuentran en organismos terrestres, sino que también están presentes en fuentes marinas, siendo actualmente conocidos casi 100 derivados de algas y otros organismos marinos como corales y bacterias.⁶

La amplia familia de los flavonoides naturales posee una enorme diversidad estructural: desde estructuras bastante simples, como la chalcona **1** (Figura 1), hasta estructuras poliméricas de alto peso molecular como los taninos condensados **3** hasta los polifenoles, como el flavonol quercitina **2**.⁷

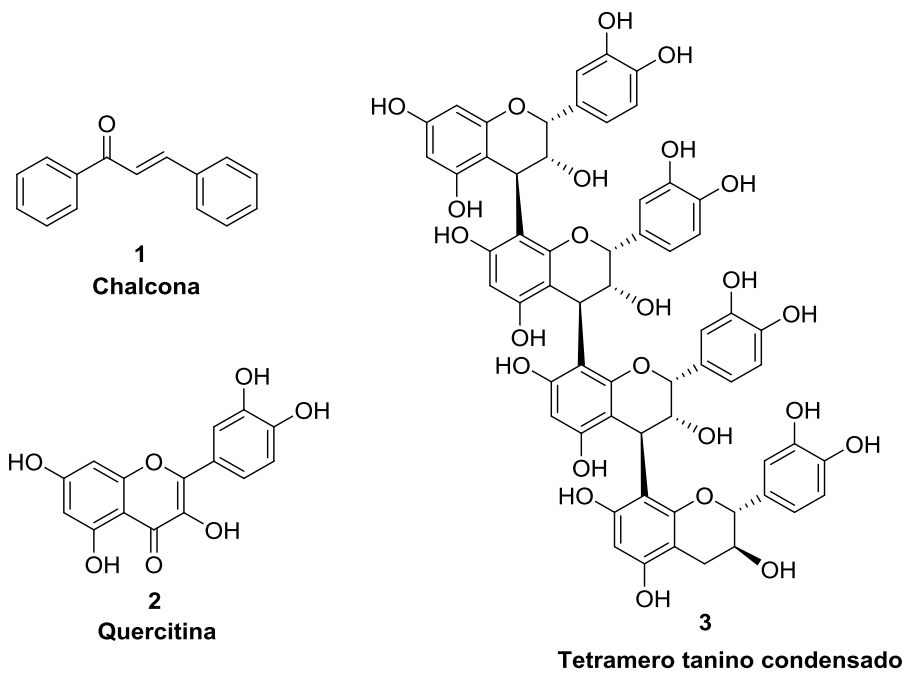


Figura 1: Ejemplos de flavonoides naturales.

La estructura básica de los flavonoides es del tipo C6-C3-C6, con dos anillos aromáticos (A y B) unidos entre sí por una cadena de 3 carbonos, que forma un ciclo oxigenado (C). Por ello, se consideran derivados de la cromona 1,4-benzopirano. La gran diversidad dentro de la familia de los flavonoides se debe tanto a la existencia de modificaciones en la estructura del anillo de cromona como a los diversos patrones de sustitución. Los flavonoides se pueden clasificar en diferentes subfamilias, como son: isoflavonas, flavonas, flavonoles, flavanonas, flavanonoles, flavanoles, antocianidinas (Figura 2).

Mientras que algunos flavonoides como las flavanonas están muy extendidos en frutas y verduras, otros limitan su presencia a determinadas familias de plantas. Un ejemplo son los flavonoides halogenados, análogos de flavonoides con sustituyentes halógenos en los anillos A y/o B, de los que hasta la fecha sólo se han aislado varios derivados de fuentes naturales. De hecho, la mayoría de los flavonoides halogenados que se han

encontrado en la naturaleza son derivados clorados que se encuentran en organismos marinos.

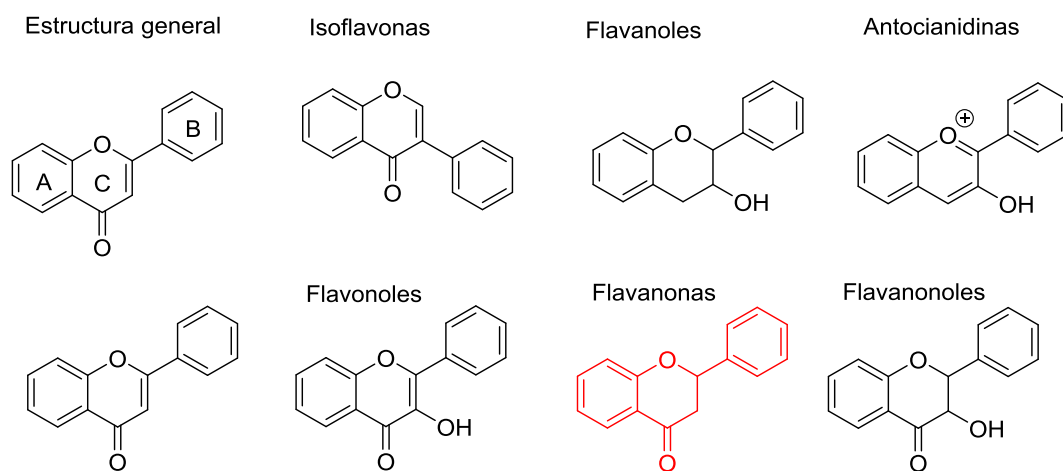


Figura 2: Estructura general de los flavonoides y familias de flavonoides más representativas.

1.1.2. Importancia en farmacología.

Tanto flavonoides naturales como los sintéticos se caracterizan por sus actividades antioxidantes y su capacidad para prevenir enfermedades asociadas al estrés oxidativo.⁸⁻⁹ En este sentido, una dieta rica en flavonoides que incluya la ingestión de frutas y verduras rojas se considera una dieta saludable. Los antioxidantes son agentes protectores que ayudan al cuerpo humano a reducir el daño oxidativo que provoca procesos degenerativos o patológicos relacionados con importantes problemas de salud, como el envejecimiento, el cáncer, los trastornos neurodegenerativos, la aterosclerosis y la inflamación.¹⁰⁻¹¹ La actividad antioxidante de los flavonoides se debe a su capacidad para eliminar radicales libres, su quelación con iones de metales de transición y sus efectos sinérgicos con otros antioxidantes.¹²⁻¹³

Entre la amplia gama de propiedades farmacológicas descritas en la literatura, los flavonoides, también han mostrado actividad como agentes anticancerígenos, anti-

VII, antioxidantes, antituberculosos, antiinflamatorios, analgésicos, antibacterianos, gastroprotectores y cardioprotectores.¹⁴⁻¹⁵ En la Figura 3 se muestran algunos fármacos relevantes derivados de los flavonoides. Por ejemplo, el cromoglicato disódico **4** es un fármaco antiinflamatorio que se utiliza para el tratamiento del asma y la rinitis alérgica mientras que, la silibina^{16,17} [(**5a**) y (**5b**)] y la diosmina **6**¹⁸ son antioxidantes utilizados en el tratamiento de las complicaciones derivadas de la fragilidad de los vasos sanguíneos.

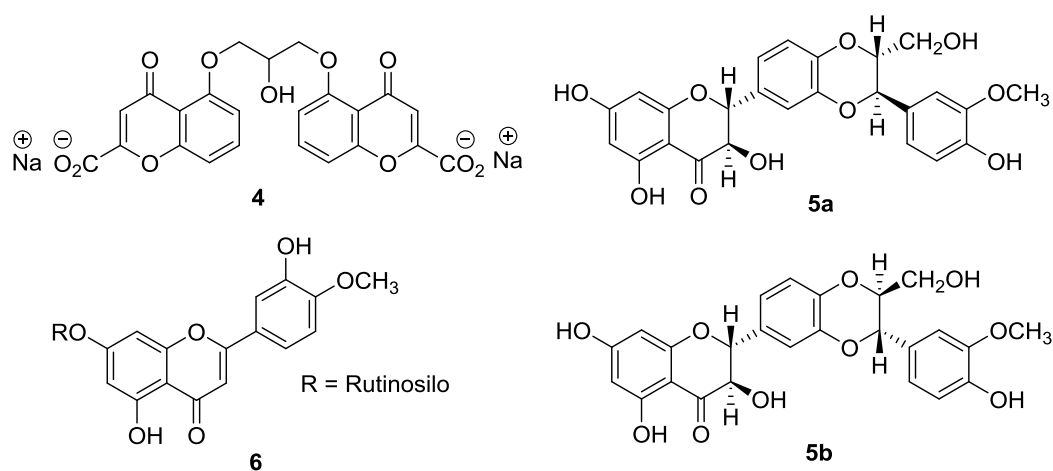


Figura 3: Fármacos basados en flavonoides.

Entre los flavonoides naturales, las flavanonas poseen diversas actividades farmacológicas, incluyendo propiedades antibacterianas, anticancerígenas, antifúngicas, antivirales, antioxidantes y antiinflamatorias.¹⁹ Las flavanonas como la hesperetina, la naringenina y sus respectivos glucósidos están muy extendidas en los frutos cítricos, y se presentan en cantidades de hasta 740 mg/L (según la especie de cítrico y las condiciones de cultivo).²⁰ Recientemente, esta familia de flavonoides ha sido objeto de numerosos estudios debido a su capacidad para inhibir las principales proteasas necesarias para las funciones básicas del SARS-CoV-2.

Por ejemplo, la Hesperetina **7** es un inhibidor muy potente de la proteasa tipo 3CL (3CLpro) del SARS-CoV ($IC_{50} = 8.3 \mu M$).²¹ La proteasa principal 3CLpro de SARS-CoV-2 tiene una similitud de secuencia del 96% con la de SARS-CoV, y las diferencias están sólo en doce posiciones en la secuencia.²² El número de residuos de aminoácidos en ambas proteasas es idéntico comenzando desde Ser1 hasta Gln306.²³ Por tanto, se espera que los compuestos que han demostrado ser inhibidores de las 3CLPro del SARS-CoV lo sean también del SARS-CoV-2

Por otro lado, los haloflavanos han atraído una atención significativa en química médica debido a su interés como agentes antivirales. Por ejemplo, el 4',6-dicloroflavano (BW683C) **8** (Figura 3) es el inhibidor más potente de la infección por rinovirus descrito hasta el momento.²⁴ Otros flavanos halogenados mostraron actividad antiviral *in vitro* frente a el poliovirus tipo 2,²⁵ el virus de la hepatitis A virus y el astrovirus.²⁶

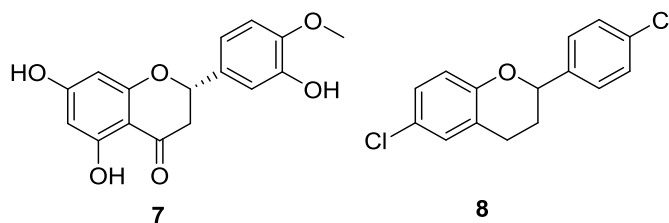


Figura 3. Estructura de la flavanona Hesperetina y el flavano BW683C

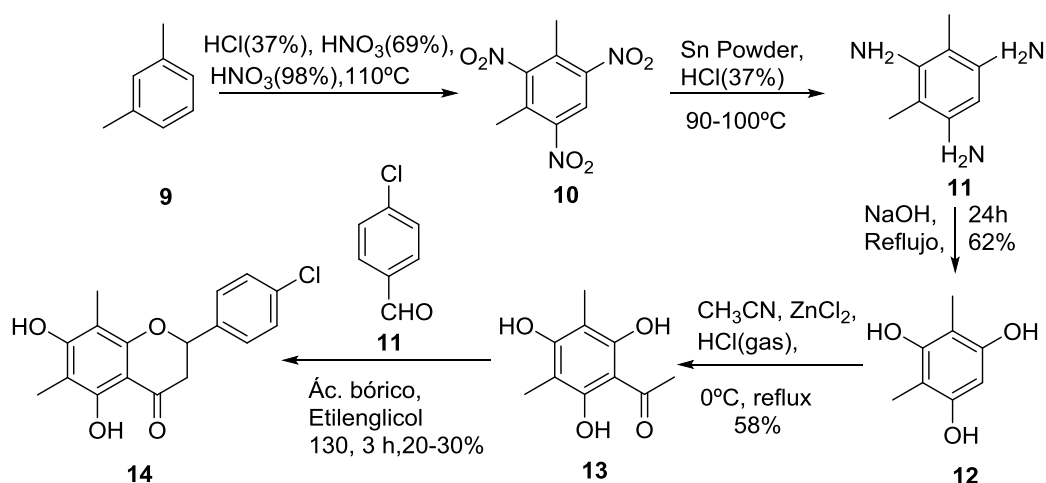
El impresionante potencial farmacológico de los flavonoides llevó a la búsqueda incansable de derivados de tipo flavonoide con actividades biológicas mejoradas. Así, los químicos orgánicos y bioquímicos se han dedicado en gran medida al desarrollo de nuevos métodos sintéticos y a la búsqueda de nuevos análogos con bioactividades mejoradas, contribuyendo al desarrollo continuo de la química y bioquímica de los flavonoides como una solución prometedora para muchos problemas de salud.

1.1.3. Principales rutas sintéticas.

La familia de los flavonoides es enorme e increíblemente diversa. Para tener una idea general, se conocen más de 5000 compuestos flavonoides naturales.²⁷ Pero luego, tenemos que tener en cuenta los análogos sintéticos, por lo que la cantidad de flavonoides conocidos es inmensa. En consecuencia, es increíblemente difícil recopilar todas las particularidades de estos compuestos, incluso solo desde una perspectiva general. Eso seguramente también es válido cuando se trata de considerar las metodologías desarrolladas para la síntesis de flavonoides. Así, esta sección recopila solo varios procedimientos representativos utilizados para la síntesis de los flavonoides preparados dentro de este Trabajo de Fin de Máster: las flavanonas y los flavanos.

1.1.3.1. Síntesis de flavanonas

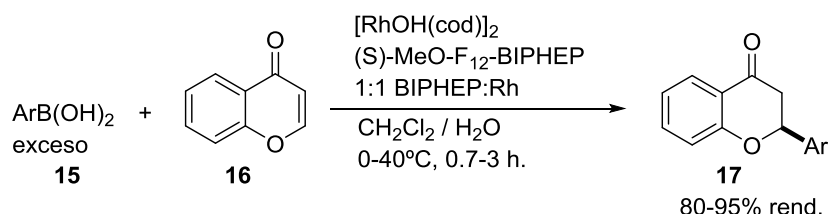
Para la síntesis de flavanonas, se han estudiado diferentes rutas sintéticas. Por ejemplo, Shi y colaboradores describieron una síntesis de flavonas a partir de *m*-xileno.²⁸ Así, la nitración del *m*-xileno **9** produce el compuesto **10** que, seguida de la reducción de los grupos nitro con estaño en polvo y ácido clorhídrico dio la triamina **11**. Tras la conversión de los grupos amina en hidroxilos, el intermedio **13** se obtuvo mediante tratamiento con Zn y HCl gas en acetonitrilo. Finalmente, el derivado **13** se trató con *p*-clorobenzaldehído en presencia de ácido bórico y se calentó en etilenglicol a 130 °C, obteniéndose la flavanona deseada **14** como una mezcla racémica (Esquema 2).



Esquema 1. Síntesis de flavanonas a partir de xileno

Teniendo en cuenta la relación entre la quiralidad con la actividad biológica y los efectos secundarios, se ha dado un cambio de tendencia de la industria farmacéutica por el cual se han de sintetizar los fármacos de forma enantiopura (Chiral Switch). En relación con esta nueva tendencia, se han descrito varios procesos de síntesis asimétrica de flavanonas.²⁹

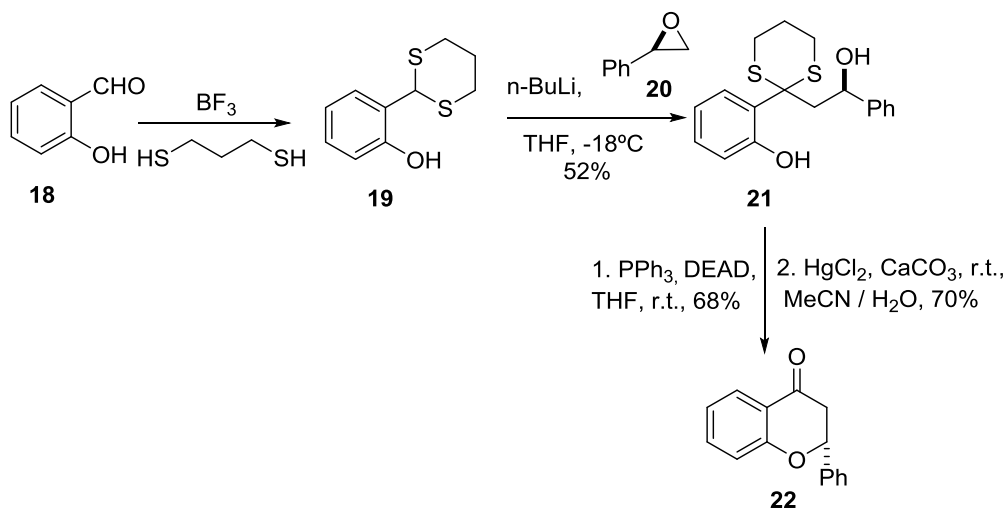
Korenaga y colaboradores describieron la síntesis asimétrica de flavanonas usando como etapa clave una adición conjugada de ácidos arilborónicos **15** a cromonas **16**.¹⁶ La reacción, catalizada por rodio en presencia de un catalizador quiral, dio lugar a las flavanonas **17** con rendimientos de moderados a buenos (80-95%) y buenas enantioselectividades (97-99%) (Esquema 2).¹⁷



Esquema 2. Adición conjugada de ácidos arilborónicos a cromonas.

Por otro lado, Noda y colaboradores describieron la síntesis enantioselectiva de flavanonas mediante la adición del ditiano **19**, derivado del 2-hidroxibenzaldehído **18**, al

epóxido quiral **20**. A continuación, la reacción de Mitsunobu del diol intermedio **21**, seguida de la desprotección del ditiano en presencia de sales de mercurio condujo a las flavanonas **22** deseadas en un rendimiento global moderado (Esquema 3).³⁰

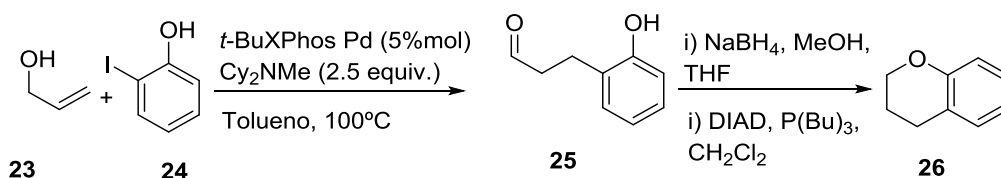


Esquema 3. Síntesis de flavanonas enantioselectiva a partir de derivados del 2-hidroxibenzaldehído.

1.1.3.2. Síntesis de flavanos

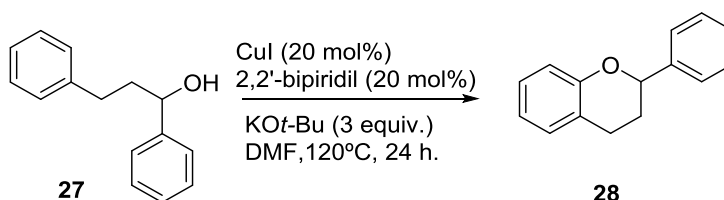
Se han descrito diversas rutas sintéticas para la obtención de flavanos,³¹ de entre las cuales se detallan a continuación algunos ejemplos relevantes.

En primer lugar, cabe destacar el trabajo desarrollado por Orr y colaboradores en el que se propone una ruta sintética hacia diversos flavanos que se usa como etapa clave una reacción de Heck entre los reactivos **23** y **24** para dar las cetonas intermedias **25**. A continuación, las cetonas **25** resultantes se redujeron a los correspondientes alcoholes, que por ciclación de Mitsunobu dieron lugar a los flavanos **26** deseados (Esquema 4).³²



Esquema 4. Síntesis de flavanos por reacción de Heck.

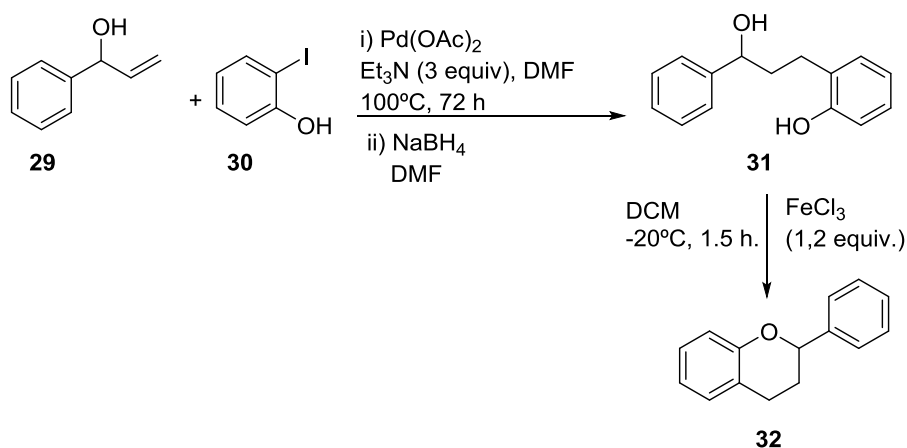
Mazimba y colaboradores han desarrollado un método basado en una ciclación intramolecular de Buchwald-Hartwig. Así, el 2-hidroxi-1,3-difenilpropano **27** se trató con CuI en presencia de base y un ligando biperidina para obtener los flavanos **28** (Esquema 5).³³



Esquema 5: Síntesis de flavanos por reacción de Buchwald-Hartwig.

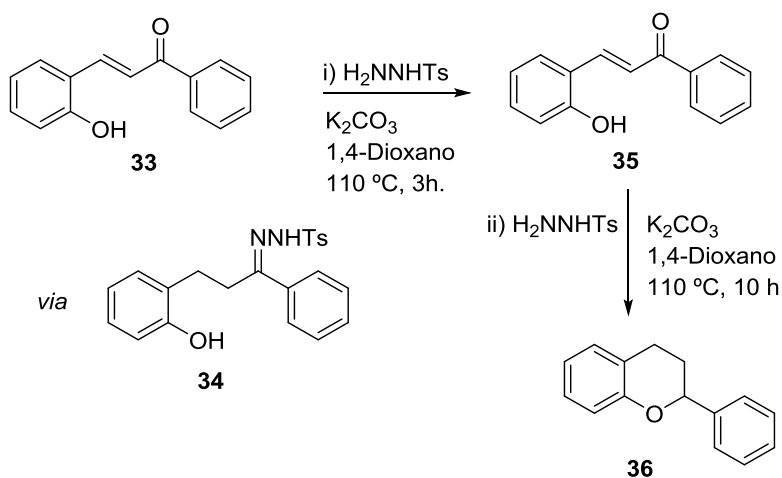
Reddy y colaboradores publican un método de síntesis de flavanos que consiste en una reacción de acoplamiento de Heck entre alcoholes alílicos **29** y 2-yodofenoles **30**, para obtener las correspondientes cetonas que se reducen en One-pot dando el diol intermedio **31** que evoluciona, por una ciclación intramolecular bajo catálisis ácida, para producir flavanos **32** (Esquema 6).³⁴

Las rutas sintéticas que hemos visto hasta el momento, tienen en común que están basadas en reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición, lo que puede ser un inconveniente en el desarrollo de fármacos, ya que sus residuos son a veces difíciles de eliminar y pueden contaminar los productos. En un intento de evitar el uso de este tipo de metales, Zhang y colaboradores, propusieron una síntesis de flavanos **36** en condiciones suaves y libres de metales usando como materiales de partida 2-hidroxichalconas fácilmente accesibles (Esquema 7).



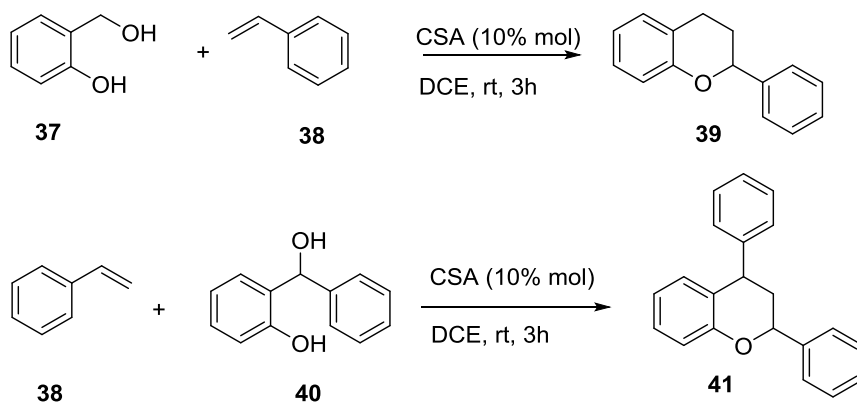
Esquema 6. Síntesis de flavanos por ciclación de dioles catalizada por un ácido de Lewis.

Así, la reducción promovida por tosilhidrazina **34** de la 2-hidroxicalcona **33** produce la dihidrochalcona intermedia **35**, que sufre a continuación un proceso de ciclación en el medio de reacción a través de tosilhidrazonas intermedias que finalmente conduce a los flavanos deseados (Esquema 7).³⁵



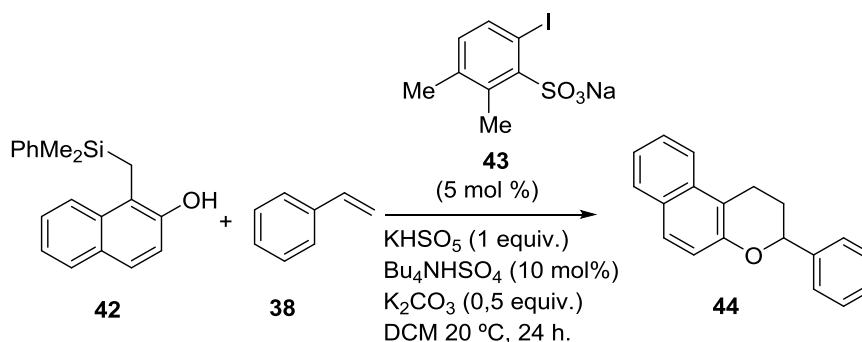
Esquema 7. Síntesis de flavanos a partir de 2-hidroxicalconas.

Liu y colaboradores describieron otra una ruta sintética libre de metales para la preparación de flavanos. Este proceso, basado en la reacción de cicloadición [4+2] catalizada por ácido canforsulfónico entre alcoholes *o*-hidroxibencílicos (**37** y **40**) y alquenos **38**, dio lugar a los correspondientes flavanos **39** y **41** en buenos rendimientos (Esquema 8).³⁶



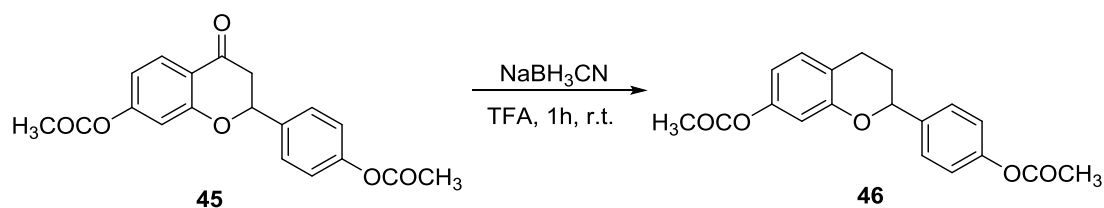
Esquema 8. Cicloadición [4+2] de alcohol *o*-hidroxibencílico y estireno

Otro método basado en una reacción de cicloadición [4+2] es el propuesto por Ishihara y colaboradores. Partiendo del derivado del naftol **42** y estireno **38**, la reacción de ciclación oxidativa en presencia de IBS condujo al flavano deseado **44** (Esquema 9).³⁷



Esquema 9. Síntesis de flavanos por ciclación oxidativa.

Lewin y colaboradores describieron la síntesis de flavanos por reducción de flavanonas **45** usando cianoborohidruro de sodio en ácido trifluoroacético (Esquema 10).³⁸ El problema de este procedimiento es que es poco reproducible y tiene un espectro muy limitado, ya que el resultado de la hidrogenación depende del patrón de sustitución de las flavanonas de partida. Además, los flavanos **46** deseados se obtuvieron en rendimientos de moderados a bajos.



Esquema 10. Síntesis de flavanos por reducción de flavanonas

1.2. Flavonoides fluorados.

1.2.1. Compuestos fluorados en el diseño de fármacos.

El diseño y desarrollo de compuestos biológicamente activos en los que se reemplaza el H y/o el grupo OH de sus moléculas con flúor, es una estrategia ampliamente utilizada en el diseño de fármacos, a fin de obtener mejoras en la eficacia terapéutica y en las propiedades farmacológicas. Se ha demostrado que la incorporación de este elemento en determinados sustratos puede modular las propiedades de una molécula bioactiva, ya que puede conducir a cambios significativos en su solubilidad, lipofilia, estabilidad metabólica, conformación, capacidad para la formación de enlaces de hidrógeno y reactividad química. El resultado es que, actualmente, entre el 30-40% de los agroquímicos y el 20-25% de los compuestos farmacéuticos que se encuentran en el mercado contienen, al menos, un átomo de flúor.

La introducción de flúor en moléculas orgánicas con actividad biológica puede provocar efectos como:

1. Bloquear un mecanismo determinado mediante la formación de enlaces por puente de hidrógeno, que pueden intensificar la unión del sustrato con la enzima respecto al mismo producto no fluorado, como veremos más adelante.

2. Estabilizar enlaces peptídicos, como consecuencia de la modificación de la reactividad de grupos funcionales adyacentes, pudiendo, así, retrasar la degradación enzimática.

3. Además, la agrupación trifluorometilo (CF_3) posee, en general, una elevada lipofilia, lo que aumenta la biodisponibilidad de los compuestos que la contienen.

4. Por último, la capacidad del flúor para actuar como grupo saliente en inhibiciones enzimáticas permite estudiar el mecanismo de algunos procesos enzimáticos.

1.2.2. Estructura y propiedades de los flavonoides fluorados.

Los flavonoides fluorados son compuestos derivados de los flavonoides que se caracterizan por la presencia de sustituyentes fluor en su estructura, lo que tiene un marcado efecto en sus propiedades químicas y farmacológicas. No se han encontrado ejemplos de flavonoides fluorados en la naturaleza; sin embargo, hay algunos ejemplos de flavonoides fluorados sintéticos, que se han preparado para mejorar las propiedades farmacológicas de flavonoides naturales no fluorados. Como ejemplo representativo, cabe mencionar la preparación de derivados fluorados la crisina (Figura 4).

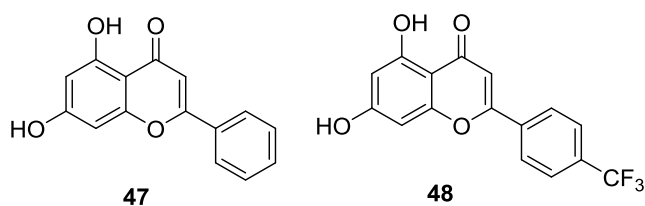


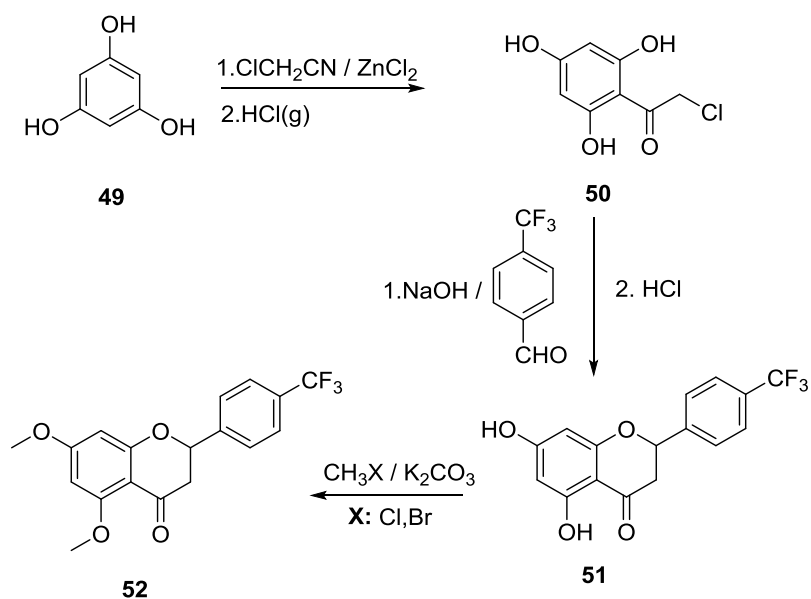
Figura 4. Crisina **47** y derivado fluorado de la crisina **48**.

La crisina **47** es una flavona natural que tiene una gran importancia debido a su actividad antibacteriana, anticancerígena y antiviral, entre otras aplicaciones.³⁹ Sin embargo, presenta una baja solubilidad en agua, una mala absorción y se metaboliza a gran velocidad, lo cual dificulta que supere la vía intestinal/hepática. Por este motivo, se han desarrollado derivados fluorados de la crisina **48**, que presentaron unas mejores propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas conservando una potente actividad biológica.⁴⁰

Teniendo en cuenta estos antecedentes, los flavonoides fluorados son un objetivo sintético de gran interés para el desarrollo de nuevos agentes farmacológicos con propiedades mejoradas.

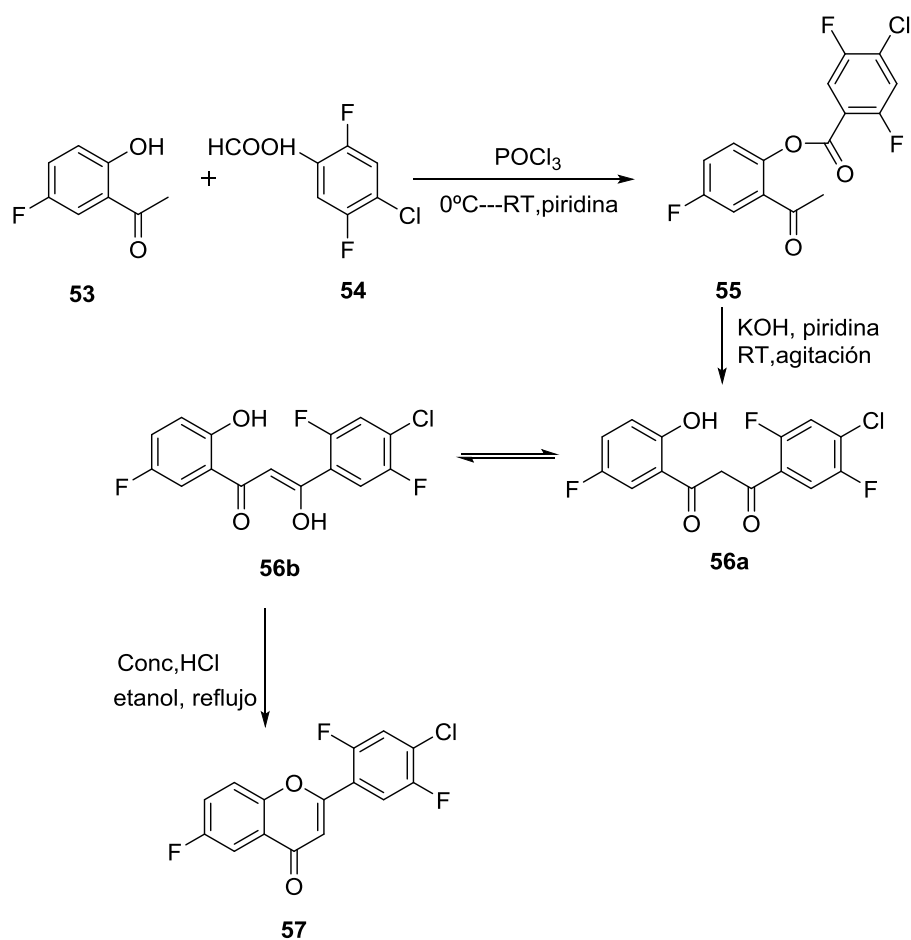
1.3. Síntesis de flavonoides fluorados.

Los flavonoides fluorados se pueden obtener mediante diferentes rutas sintéticas. En general, estas rutas se basan en dos estrategias bien diferenciadas: 1) partir de reactivos que contengan el átomo de flúor; 2) partir de reactivos no fluorados e introducir el átomo de flúor *a posteriori*. La primera estrategia ha demostrado ser la más eficiente, por lo que es la más usada y en la que centraremos nuestra atención. Por ejemplo, Zheng y colaboradores describieron la síntesis de flavonoides trifluorometilados en el anillo B usando como etapa clave una reacción de condensación entre phloroglucinol **49** y el cloroacetnitrilo en presencia de dicloruro de zinc como catalizador, seguida de tratamiento con HCl gas para dar la cetona **50**. Esta cetona **50** se trató con *p*-trifluorometilbenzaldehído en medio básico para dar la chalcona intermedia **51**, que por ciclación en medio ácido condujo a la flavanona trifluorometilada **52** (Esquema 11).³³



Esquema 11. Síntesis de flavanonas trifluorometiladas

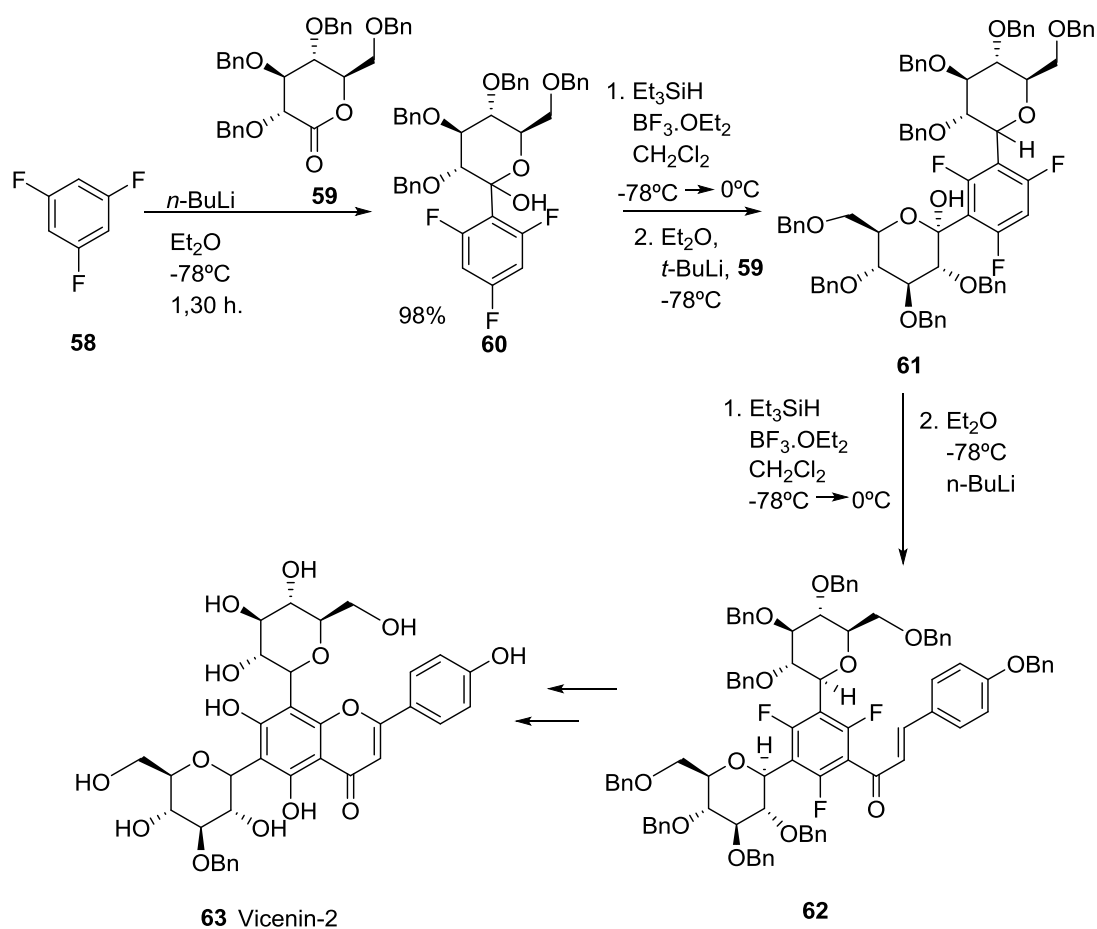
Por otro lado, Gadhave y colaboradores describieron la preparación una flavona fluorada mediante una ruta sintética de cuatro pasos (Esquema 12).⁴¹



Esquema 12. Síntesis de la flavona fluorada 57.

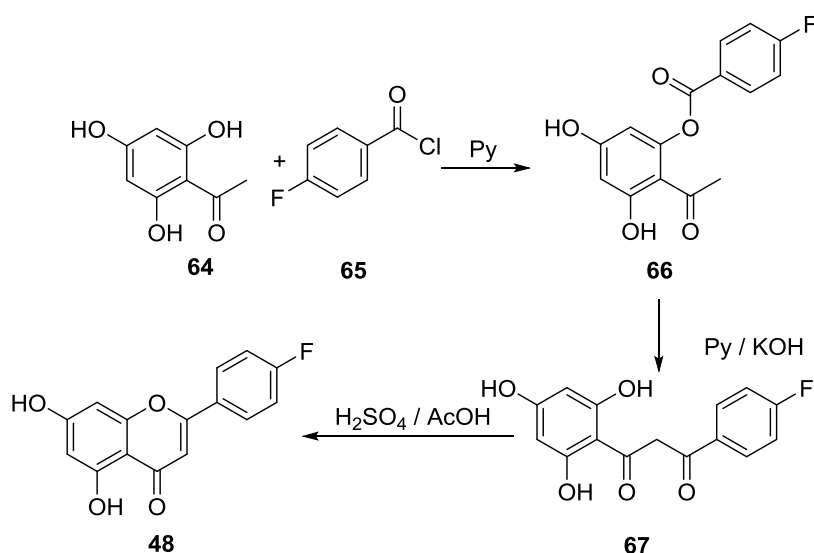
Partiendo de la 5-fluoro-2-hidroxiacetofenona (**53**), la reacción con el cloruro del ácido 2,5-difluorobenzoico (**54**) en piridina condujo al derivado **55**. El reordenamiento de Baker-Venkataraman del éster **55** en presencia de KOH y piridina, condujo a la dicetona **56a**, en equilibrio con la correspondiente forma enol **56b**. La reacción de éste enol **56b** en medio ácido condujo a la flavona fluorada **57**.

Otro ejemplo de síntesis de flavonoides fluorados es el descrito por Than y colaboradores, que prepararon la chalcona fluorada **62** como intermedio en la síntesis total del bis-C-glucosilflavonoide (+)-Vicenin-2 (**63**). Este intermedio se consigue mediante diversas sustituciones nucleófilas aromáticas sobre la molécula de 1,3,5-trifluorobenceno **58** (Esquema 13).⁴²



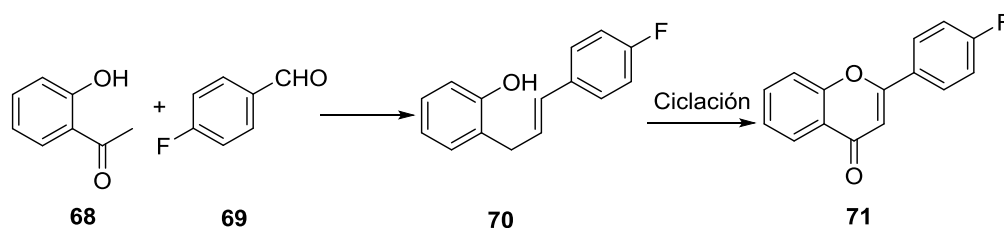
Esquema 13. Síntesis del flavonoide fluorado **67**.

Zhu y colaboradores propusieron dos metodologías diferentes para la síntesis de derivados fluorados de la crisina, una que usa como etapa clave la reacción de Baker-Venkataraman (Esquema 14) y otra basada en la reacción de Claisen-Schmidt (Esquema 15). En cuanto a la primera estrategia, el cloruro de arilo **65** se adicionó a la 2-hidroxiacetofenona **64** en presencia de piridina para dar el éster de benzoilo **66**, que por reordenamiento de Baker-Venkataraman en presencia de base generó la 1,3-difenilpropan-1,3-dicetona **67**. Por último, la ciclación catalizada por ácido condujo al derivado fluorado de crisina **48**.



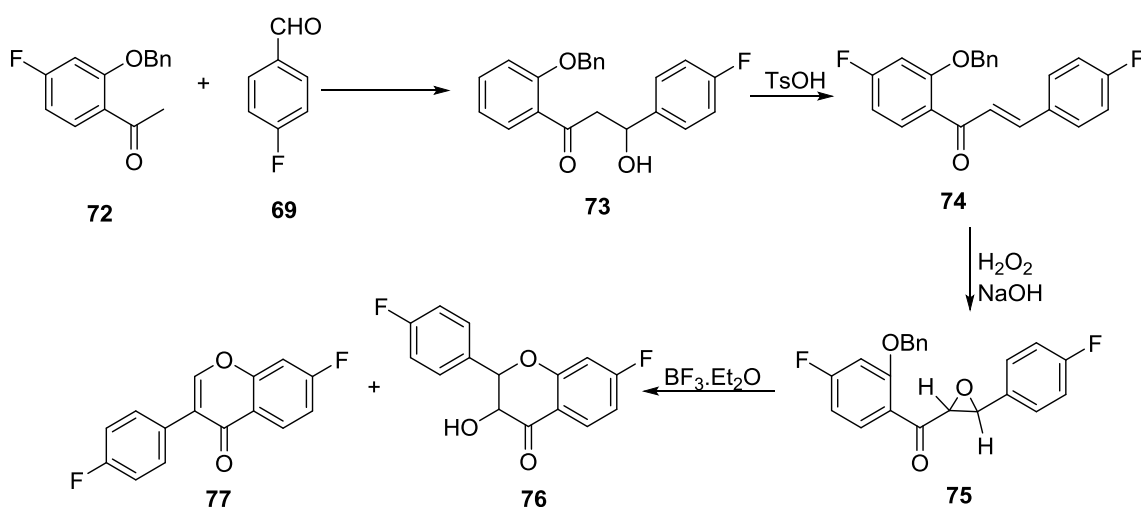
Esquema 14. Reacción de Baker-Venkataraman par la síntesis de derivados fluorados de la crisina.

Por otro lado, la condensación de Claisen-Schmidt de la 2-hidroxiacetofenona (**68**) y el benzaldehído fluorosustituído **69** dio lugar a la chalcona **70**. La ciclación oxidante catalizada por dicloruro de zinc de dicha chalcona generó la flavona fluorada **71** (Esquema 15).⁴³



Esquema 15. Reacción de Claisen-Schmidt para la síntesis de derivados fluorados de la crisina.

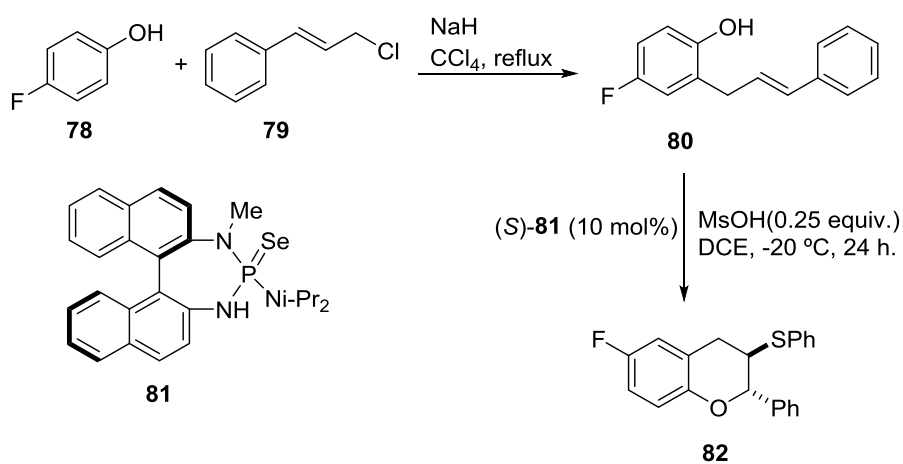
Khlebnikova y colaboradores propusieron una ruta sintética hacia flavanonas fluorosustituidas usando epóxidos como intermedios de reacción. Así, la condensación del derivado de la 2-hidroxiacetofenona **72** y 4-fluorobenzaldehído **69** por deshidratación en condiciones de catálisis ácida dio lugar a la chalcona fluorada **73**. A continuación, una epoxidación con peróxido de hidrógeno seguida del tratamiento con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ generó, a través de una ciclación intramolecular, la isoflavona fluorada **77** (Esquema 16).⁴⁴



Esquema 16. Síntesis de isoflavanonas fluoradas.

En cuanto a la preparación de flavanos fluorados, que son los objetivos sintéticos de este *Trabajo de Fin de Máster*, se han descrito muy pocos ejemplos en la bibliografía.

Denmark y colaboradores describieron un procedimiento para la síntesis de 3-tioflavanos fluorados **82**. Así, la reacción de 4-fluorofenol **78** con cloruro de alilo **79** en presencia de hidruro de sodio, da lugar al *orto*-alilfenol intermedio **80**, que por ciclación catalítica con una sulfenoftalimida en presencia una base de Lewis quiral se produce el 3-tioflavano fluorado enantiopuro deseado **82** (Esquema 17).⁴⁵



Esquema 17. Síntesis de 3-tioflavanos fluorados enantiopuros.

2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

2.1 Introducción

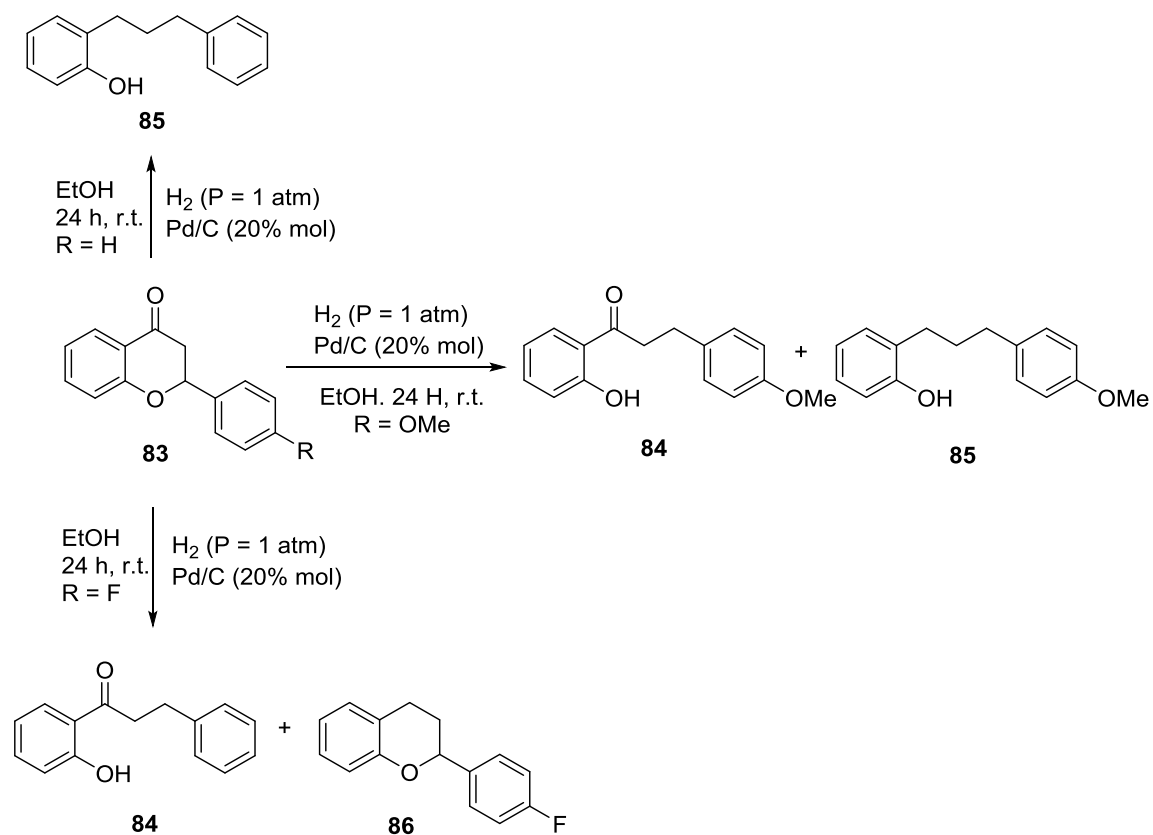
Teniendo en cuenta su abundancia natural y perfil biológico, el desarrollo de procesos para convertir flavanonas en productos de alto valor añadido es de suma importancia. Así, su reducción daría lugar a productos de gran valor sintético y potencial actividad biológica como son los flavanos. En el caso particular de los haloflavanos, como se ha mencionado anteriormente, las estrategias sintéticas descritas en la literatura para su preparación requieren procedimientos de varios pasos, condiciones estrictas y reactivos tóxicos.

Un enfoque atractivo para la preparación de haloflavanos sería la reducción de las flavanonas naturales y muy abundantes en un solo paso. Sin embargo, tal y como se ha reseñado en el apartado *Introducción*, los métodos que se han descrito en la bibliografía para llevar a cabo dicha reducción tienen un alcance muy limitado y dan lugar a los flavanos deseados en rendimientos bajos.

Movidos por el interés de nuestro grupo en el desarrollo de nuevas metodologías para la reducción de flavonoides,⁴⁶ pensamos en la posibilidad estudiar y llevar a cabo la hidrogenación catalítica de flavanonas. De este modo, los resultados previos del grupo nos permitieron determinar que el carácter electrónico de los sustituyentes en los anillos aromáticos tiene una importancia fundamental en el resultado de la hidrogenación.

La flavanona **83a** se hidrogenó sobre un catalizador de Pd/C (10% en mol) en etanol, obteniendo el correspondiente 1,3-diarilpropano **85a** como único producto de hidrogenación (Esquema 18). Sin embargo, en las mismas condiciones, la hidrogenación de 4'-metilflavanona **83b** menos reactiva proporcionó una mezcla de 1,3-diarilpropano **85b** y dihidrochalcona **84b**. Curiosamente, la presencia de un sustituyente

de flúor dio como resultado la formación de una mezcla la dihidrochalcona **84** y el correspondiente fluoroflavano **86**, en lugar del 1,3-diarilpropano esperado.

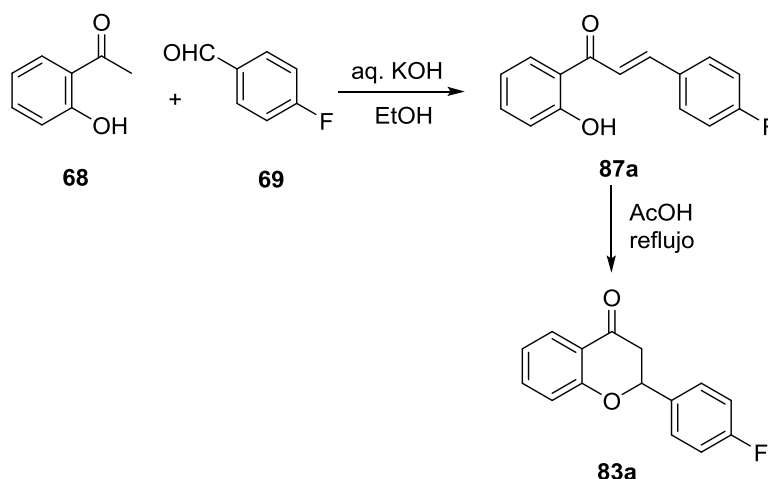


Esquema 18. Síntesis de dihidrochalconas y 1,3-diarilpropanos mediante hidrogenación de flavanonas.

En vista de este interesante resultado, decidimos centrarnos en la posibilidad de obtener selectivamente flavanos fluorados. A lo largo de toda la discusión de resultados, emplearemos como sustratos de partida flavanonas, que se prepararon a partir de las correspondientes chalconas a través de los procedimientos puestos a punto en el grupo de investigación.⁴⁷

2.2.1 Estudio del proceso de reducción de la fluoroflavanona **1a**

Para los primeros estudios se empleó la flavona **83a**, que se preparó fácilmente por ciclación de fluorochalcona **87a** en medio ácido. A su vez, la fluorochalcona **87a** se sintetizó mediante la condensación aldólica de la 2-hidroxiacetofenona (**68**) y el 4-fluorobenzaldehído (**69**) (Esquema 19).



Esquema 19. Preparación de la fluoroflavanona **83a** de partida.

Las primeras pruebas se centraron en buscar las condiciones de reacción que permitieran llevar a cabo el proceso de reducción de las fluoroflavanonas a fluoroflavanos de una manera efectiva.

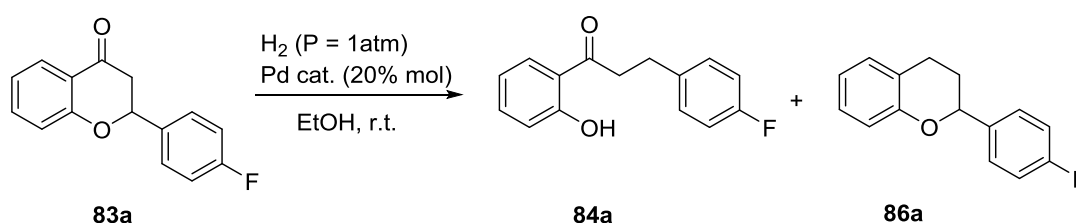
Inicialmente se utilizó la flavona **83a** como sustrato modelo en presencia de Pd/C y etanol como disolvente. En primer lugar, se ensayó el aumento de tiempo de reacción. Sin embargo, tras 48 h de reacción, el rendimiento del flavano deseado aumentó solo ligeramente. Teniendo en cuenta este resultado, se decidió probar con un catalizador más activo, como es el hidróxido de paladio [Pd(OH)₂].

El hidróxido de paladio se conoce como catalizador de Pearlman y es muy usado en reacciones de hidrogenación y desbencilación. Además, el catalizador de Pearlman es

eficaz para la arilación directa de yoduros y bromuros de arilo tanto intermolecular como intramolecularmente. Es particularmente activo en reacciones de debencilación y da buenos resultados donde otros catalizadores de paladio sobre carbono han fallado. En particular, hay varios trabajos en la bibliografía que describen la actividad catalítica mejorada del Pd(OH)₂ (catalizador de Pearlman) en reacciones de hidrogenólisis de enlaces C-O.⁴⁸ Además, se ha demostrado que añadiendo Pd(OH)₂/C al catalizador de Pd/C se consigue mejorar la eficiencia de las reacciones de hidrogenólisis de grupos protectores bencilo.⁴⁹

Teniendo en cuenta estos resultados previos, se decidió ensayar una mezcla de Pd/C y Pd(OH)₂/C como catalizador de la hidrogenación de fluoroflavonas. Así, cuando la fluoroflavanona **83a** se hidrogenó sobre una mezcla de Pd/C 10% (10 % mol) y Pd(OH)₂ 20% (10 mol%) en etanol a temperatura ambiente, se obtuvo el fluoroflavano deseado **86a** como único producto de la hidrogenación en buen rendimiento (Tabla 1).

Tabla 1. Síntesis del flavano fluorados **86a** a partir de la fluoroflavanona **83a**.



Entrada	Catalizador	Tiempo	Porcentaje 3/4	Rto. de 86 (%) ^a
1	Pd/C	24 h	1:1	-
2	Pd/C	48 h	3:4	-
3	Pd(OH) ₂ /C	24 h	1:9	81
4	Pd/C Pd(OH) ₂ /C	24 h	0:1	92

2.2.2 Generalización del proceso de reducción de las fluoroflavanonas 1

Una vez que se hubieron determinado las condiciones óptimas para la formación de los fluoroflavanos, se investigó a continuación el alcance del proceso. Así, una serie de flavanonas con sustituyentes flúor en diferentes posiciones en los anillos A y/o B se hidrogenaron sobre una mezcla de Pd/C 10% (10% mol) y Pd(OH)₂ 20% (10% mol) en etanol a t.a. bajo atmósfera de hidrógeno, obteniendo en todos los casos los correspondientes fluoroflavanos **86a-g** en excelentes rendimientos (Tabla 2).

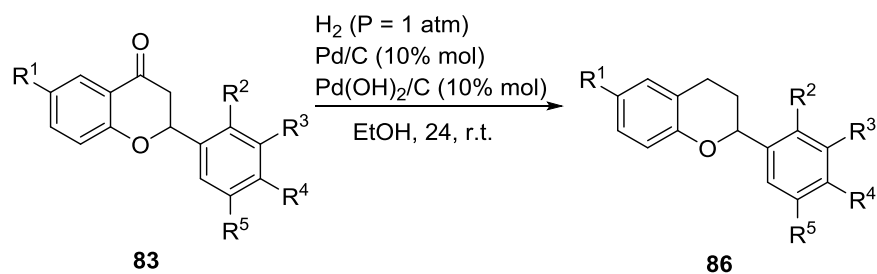
La obtención de flavanos a partir de flavanonas fluoradas puede explicarse considerando que las flavanonas pueden experimentar un equilibrio chalcona-flavanona en las condiciones de hidrogenación catalítica (Esquema 20).

La existencia del equilibrio flavanona-chalcona es ampliamente conocido y ha sido estudiado en profundidad⁵⁰ debido a sus implicaciones en los resultados de actividad biológica tanto de las flavanonas como de las chalconas.⁵¹ La isomerización entre las flavanonas y las chalconas es un equilibrio que depende de las condiciones en las que se encuentren, principalmente del pH y la temperatura, ya que esta afecta a la solubilidad y, por tanto, a la concentración de las diferentes especies en el equilibrio. Para la isomerización flavanona-chalcona, se ha propuesto un mecanismo de cuatro pasos.

El primer paso implica la generación de ion fenóxido (II), en equilibrio con la chalcona de partida. En éste anión hay una fuerza de repulsión entre la carga negativa y el oxígeno carbonilo, lo que da lugar a dos importantes rotaciones internas: la primera fuerza al anillo A a girar 180 alrededor del enlace de C8 con el anillo aromático mientras que la segunda, sobre el enlace C7– C8, cambia la

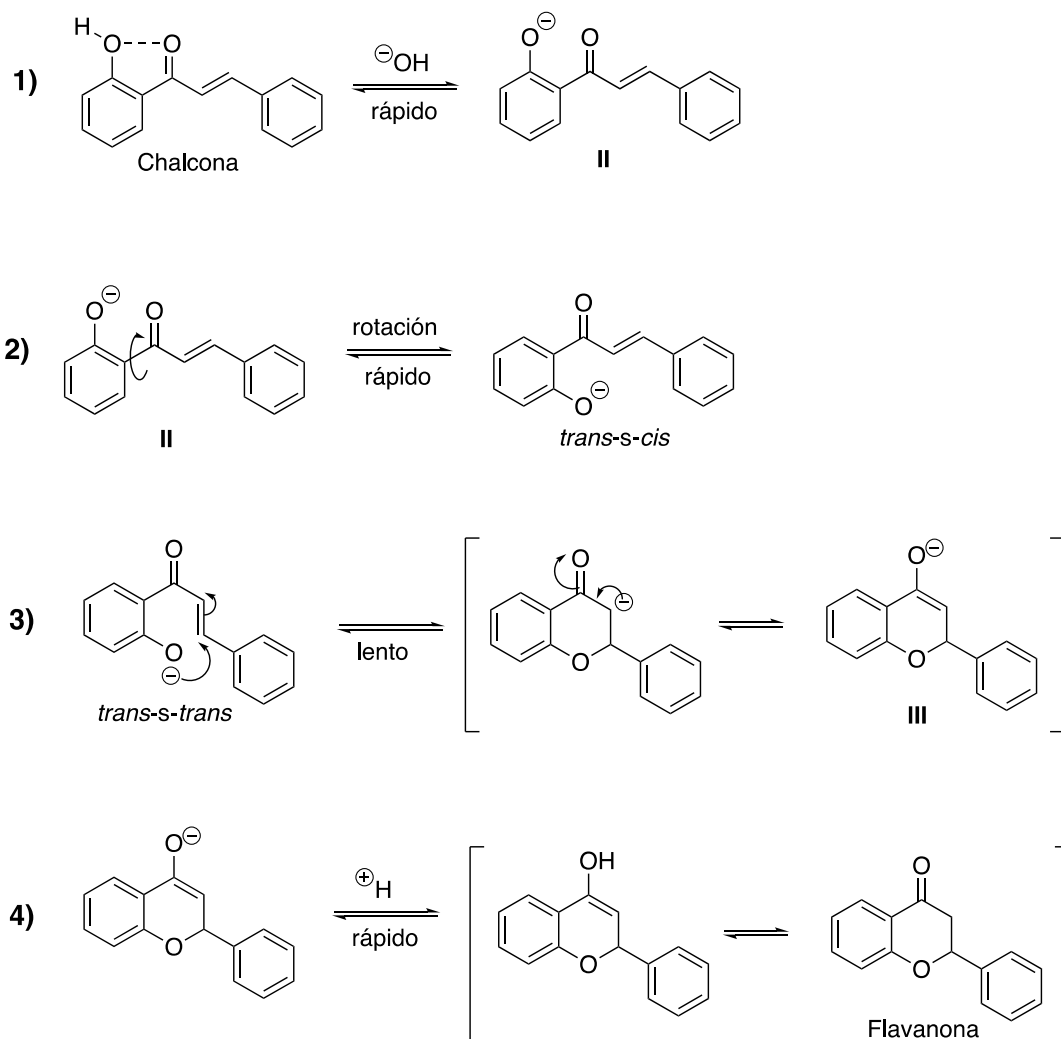
conformación *trans-s-cis* a *trans-s-trans*. Estas dos rotaciones hacen que el anión esté en la posición correcta para el cierre del anillo.

Tabla 2. Síntesis de flavanos fluorados **86** a partir de fluoroflavanonas **83**.



Entrada	1	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	4	Rto. (%) ^a
1	83a	H	H	H	F	H	86a	92
2	83b	H	F	H	H	H	86b	95
3	83c	H	H	F	H	H	86c	95
4	83d	H	H	F	F	H	86d	92
5	83e	H	H	F	F	F	86e	88
7	83f	F	H	F	H	H	86f	97
8	83g	F	H	F	F	H	86g	92

^a Rendimiento del producto aislado después de purificación de cromatografía de columna tipo flash.

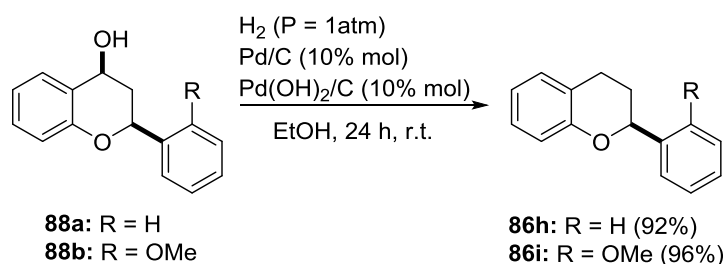


Esquema 20. Equilibrio chalcona-flavanona.

La formación del anillo C tiene lugar en el tercer paso de este equilibrio a través de una adición-1,4 intramolecular del ion fenóxido al carbono β del sistema conjugado para generar el anión. La estructura de éste anión es un híbrido de resonancia entre la forma ceto (la carga negativa en el α átomo de carbono) y la forma enol, que es la predominante. Se cree que este paso es el que determina la velocidad, por lo que los sustituyentes en el anillo B juegan un papel fundamental en el porcentaje flavanona/chalcona en el equilibrio. Por último, el ion enolato capta un protón del medio de reacción para dar la forma enol que tautomeriza a la forma ceto más estable, es decir a la correspondiente flavanona.

Por lo tanto, el grupo flúor muy electronegativo mejora la electrofilia del carbono β , impidiendo la apertura del anillo a la chalcona y desplazando el equilibrio a la flavanona. Si bien la hidrogenación del enlace C=O es relativamente, la hidrogenación total de flavanonas a 2'-hidroxi-1,3-diarilpropanos requeriría la hidrogenólisis del enlace C-O cíclico, que se supone que es considerablemente más difícil.⁵²

Para confirmar esta hipótesis, se investigó a continuación la hidrogenación de flavanoles. Así, cuando los flavanoles **88a,b** se hidrogenaron en etanol en presencia de una mezcla de Pd/C y Pd(OH)₂/C durante 24 h, los correspondientes flavanos **86h,i** se obtuvieron cuantitativamente como únicos productos de la hidrogenación (Esquema 21)



Esquema 21. Hidrogenación de los flavanoles **88**.

Estos resultados concuerdan con la propuesta de que el resultado de la hidrogenación depende del equilibrio de chalcona-flavanona y también explican el mejor rendimiento de la hidrogenación al usar una mezcla catalítica de Pd/C y Pd(OH)₂/C frente al uso de Pd/C solo. El equilibrio de chalcona-flavanona se ha investigado extensamente y se asume ampliamente que está fuertemente influenciado en el pH. Así, en los rangos de pH ácido y neutro, las flavanonas son la especie predominante, mientras que en la región alcalina predomina la forma de chalcona.⁵³

Aunque la estructura del catalizador de Pearlman se escribe comúnmente como hidróxido de paladio (II) soportado sobre carbono, es decir, $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, estudios recientes demuestran que este catalizador debe formularse como $\text{C}/\text{PdO}/\text{OH}^-/\text{H}_2\text{O}$.⁵⁴ La presencia de cantidades variables de agua e hidroxilos puede explicar el hecho de que el equilibrio flavanona-chalcona se desplaza más hacia la chalcona cuando la hidrogenación se realiza usando una mezcla de catalizador de Pearlman y Pd/C en lugar de emplear Pd/C solo.

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Consideraciones generales

3.1.1. Condiciones de trabajo

Todas las reacciones de hidrogenación descritas en esta memoria de *Trabajo de Fin de Máster* fueron llevadas a cabo a presión atmosférica, empleando un globo de hidrógeno.

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

3.1.2 Disolventes y productos de partida

Todos los reactivos empleados, a excepción de los diferentes derivados de chalcona y flavanona, fueron comerciales y utilizados sin purificaciones adicionales.

Las diferentes chalconas y flavanonas fueron preparadas por las técnicas habituales usadas en nuestro grupo de investigación.

3.1.3 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 (CCF) 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).

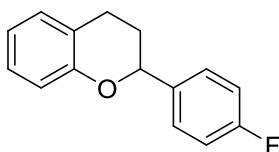
Para los experimentos de espectrometría de masas se empleó un espectrómetro Agilent 5973N A, para obtener los espectros de baja resolución (EMBR) y un espectrómetro Finnigan-Mat 95-S, para los de alta resolución (EMAR). En ambos casos, se llevó a cabo la ionización de los compuestos mediante fragmentación por 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} .

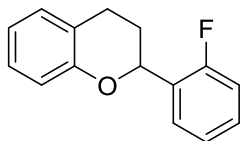
Los puntos de fusión se determinaron empleando un aparato medidor de puntos de fusión Gallenkamp 5A 6797 y no están corregidos.

3.2. Síntesis de los fluoroflavanos

Se añadieron 10% Pd/C (106 mg, 0,1 mmol Pd) y 20% Pd(OH)₂/C (70 mg, 0,1 mmol Pd) a una solución desoxigenada de la flavanona correspondiente **1** (1,0 mmol). en etanol (20 mL) bajo atmósfera inerte. El matraz de reacción se evacuó tres veces y se rellenó hidrógeno gas y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. Después de 24 h, la mezcla se filtró a través de de Celite® y el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash usando AcOEt/Hex 1:10 como eluyente, para producir los correspondientes flavanos fluorados **4**. El flavano **4a** se había descrito previamente en la bibliografía.^{55,56}

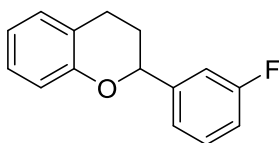
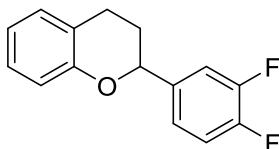
4'-Fluoroflavano (4a)**Aspecto:** Aceite claro**Fórmula empírica:** C₁₅H₁₃FO**Peso molecular calculado:** 229.1023 g/mol(Para [C₁₅H₁₄FO₄]⁺)**Peso molecular encontrado:** 229.1020 g/mol(Para C₁₅H₁₄FO₄)⁺**R_f:** 0.70 (Hex:AcOEt 10:1)**Rto.:** 95%

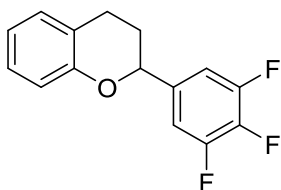
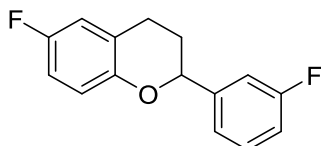
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3.37 (d, 2H, ²J_{H,H} = 16.3 Hz); 3.98 (d, 2H, ²J_{H,H} = 16.3 Hz); 6.91-6.95 (m, 4H, arom-H); 7.09-7.22 (m, 10H, arom-H); 7.47-7.53 (m, 2H, arom-H); 7.68 (dd, 2H, ⁴J_{H,H} = 1.6 Hz, ⁴J_{H,H} = 7.7 Hz, arom-H)

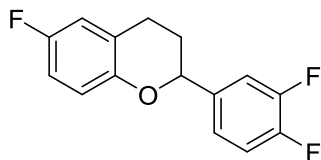
2'-Fluoroflavano (4b)**Aspecto:** Aceite claro**Fórmula empírica:** C₁₅H₁₃FO**Peso molecular calculado:** 229.1023 g/mol(Para C₁₅H₁₄FO₄)⁺**Peso molecular encontrado:** 229.1024 g/mol(Para C₁₅H₁₄FO₄)⁺**R_f:** 0.70 (Hex: AcOEt 10:1)**Rto.:** 95%

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.39 (td, J = 8.2, 5.9 Hz, 1H), 7.27-7.11 (m, 4H), 7.10-7.01 (m, 1H), 7.01-6.90 (m, 2H), 5.11 (dd, J = 10.0 Hz, J = 2.5 Hz, 1H), 2.31-2.22 (m, 2H), 2.16-2.03 (m, 2H)

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 163.0 (d, J = 245.8 Hz), 154.8, 144.4 (d, J = 7.2 Hz), 130.1 (d, J = 8.1 Hz), 129.6, 127.5, 121.52 (d, J = 2.9 Hz), 120.5, 116.9, 114.6 (d, J = 21.2 Hz), 113.0 (d, J = 22.4 Hz), 77.0, 29.9, 24.9

3'-Fluoroflavano (4c)**Aspecto:** Aceite claro**Fórmula empírica:** C₁₅H₁₃FO**Peso molecular calculado:** 229.1023 g/mol(Para C₁₅H₁₄FO₄)⁺**Peso molecular encontrado:** 229.1026 g/mol(Para C₁₅H₁₄FO₄)⁺**R_f:** 0.63 (Hex:AcOEt 10:1)**Rto.:** 95%**¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):** 7.59 (td, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.25-7.08 (m, 4H), 6.99-6.91 (m, 2H), 5.45 (dd, *J* = 10.1, 2.5 Hz, 1H), 3.07 (ddd, *J* = 16.5, 11.3, 5.9 Hz, 1H), 2.83 (ddd, *J* = 16.5, 5.3, 3.4 Hz, 1H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.17-2.03 (m, 1H)**¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm):** 159.6 (d, *J* = 246.1 Hz), 155.0, 129.6, 129.2 (d, *J* = 8.3 Hz), 129.0 (d, *J* = 12.9 Hz), 127.44, 127.39, 124.3 (d, *J* = 3.6 Hz), 121.9, 120.5, 116.9, 115.3 (d, *J* = 21.5 Hz), 71.8 (d, *J* = 3.3 Hz), 28.9, 25**3',4'-Difluoroflavano (4d)****Aspecto:** Sólido blanco**Punto de fusión:** 66-68 °C**Fórmula empírica:** C₁₅H₁₃F₂O**Peso molecular calculado:** 247.0929g/mol(para [C₁₅H₁₄F₂O]⁺)**Peso molecular encontrado:** 247.0928 g/mol(Para C₁₅H₁₄F₂O)⁺**R_f:** 0.65 (Hex:AcOEt 10:1)**Rto.:** 92%**¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):** 7.35-7.28 (m, 1H), 7.23-7.12 (m, 4H), 6.97-6.91 (m, 2H), 5.06 (dd, *J* = 10.2, 2.5 Hz, 1H), 3.04 (ddd, *J* = 16.6, 11.3, 5.9 Hz, 1H), 2.84 (ddd, *J* = 16.6, 5.4, 3.4 Hz, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.13-1.99 (m, 1H)**¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm):** 159.6 (d, *J* = 246.1 Hz), 155.0, 129.6, 129.2 (d, *J* = 8.3 Hz), 129.0 (d, *J* = 12.9 Hz), 127.44, 127.39, 124.3 (d, *J* = 3.6 Hz), 121.9, 120.5, 116.9, 115.3 (d, *J* = 21.5 Hz), 76.5, 30.0, 24.8

3',4',5'-Trifluoroflavano (4e)**Aspecto:** Sólido blanco**Punto de fusión:** 64-66 °C**Fórmula empírica:** C₁₅H₁₁F₃O**Peso molecular calculado:** 265.0835 g/mol
(para [C₁₅H₁₂F₃O]⁺)**Peso molecular encontrado:** 265.0846 g/mol
(para [C₁₅H₁₂F₃O]⁺)**R_f:** 0.65 (Hex:AcOEt 10:1)**Rto.:** 88%**¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):** 7.20-6.98 (m, 4H), 6.95-6.90 (m, 2H), 5.01 (ddd, *J* = 10.1, 5.3, 2.6 Hz, 1H), 3.01 (ddd, *J* = 16.8, 11.1, 5.9 Hz, 1H), 2.82 (dt, *J* = 16.8, 4.8 Hz, 1H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 1H)**¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm):** 157.80 (d, *J* = 6.0 Hz), 154.5, 154.4 (d, *J* = 21.5 Hz), 137.20 (t, *J* = 8.0 Hz), 129.5, 127.5, 121.50, 121.48 (d, *J* = 9.6 Hz), 120.7, 116.9, 109.9 (dd, *J* = 30.7, 7.4 Hz), 109.7 (d, *J* = 24.3 Hz), 76.3, 29.7, 24.8.**6,3'-Difluoroflavano (4f)****Aspecto:** Sólido blanco**Punto de fusión:** 40-42 °C**Fórmula empírica:** C₁₅H₁₂F₂O**Peso molecular calculado:** 247.0929 g/mol
(para [C₁₅H₁₃F₂O]⁺)**Peso molecular encontrado:** 247.0927 g/mol
(para [C₁₅H₁₃F₂O]⁺)**R_f:** 0.58 (Hex:AcOEt 10:1)**Rto.:** 97%**¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):** 7.42-7.35 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.89-6.81 (m, 3H), 5.06 (d, *J* = 10.1, 2.5 Hz, 1 H), 3.06-2.95 (m, 1H), 2.80 (ddd, *J* = 16.8, 5.3, 3.5 Hz, 1H), 2.28-2.20 (m, 1H), 2.13-1.99 (m, 1H)**¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm):** 163.0 (d, *J* = 245.9 Hz), 156.9 (d, *J* = 238.3 Hz), 150.7, 144.1 (d, *J* = 7.1 Hz), 130.1 (d, *J* = 8.2 Hz), 122.8 (d, *J* = 7.4 Hz), 121.5 (d, *J* = 2.9 Hz), 117.7 (d, *J* = 8.0 Hz), 115.3 (d, *J* = 22.5 Hz), 114.7 (d, *J* = 21.1 Hz), 114.1 (d, *J* = 23.1 Hz), 113.0 (d, *J* = 22.3 Hz), 77.0, 29.5, 25.0

6,3',4'-Trifluoroflavano (4g)**Aspecto:** Sólido blanco**Punto de fusión:** 54-56 °C**Fórmula empírica:** C₁₅H₁₂F₃O**Peso molecular calculado:** 265.0835 g/mol
(para [C₁₅H₁₃F₃O]⁺)**Peso molecular encontrado:** 265.0840 g/mol
(para [C₁₅H₁₂F₃O]⁺)**R_f:** 0.61 (Hex:AcOEt 10:1)**Rto.:** 92%

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.31-7.15 (m, 3H), 6.87-6.80 (m, 3H), 5.00 (d, *J* = 9.7 Hz, 1 H), 3.06-2.83 (m, 1H), 2.80 (dt, *J* = 16.8, 4.0 Hz, 1H), 2.25-2.17 (m, 1H), 2.09-1.96 (m, 1H)

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 156.9 (d, *J* = 238.7 Hz), 150.6, 150.4 (dd, *J* = 246.8, 12.8 Hz), 149.8 (dd, *J* = 246.6, 12.8 Hz), 148.5 (dd, *J* = 41.5, 12.7 Hz), 122.63 (d, *J* = 7.3 Hz), 121.9 (dd, *J* = 6.3, 3.7 Hz), 117.7 (d, *J* = 8.1 Hz), 117.3 (d, *J* = 17.3 Hz), 115.3 (d, *J* = 19.4 Hz), 115.1 (d, *J* = 14.6 Hz), 114.2 (d, *J* = 23.2 Hz), 76.5, 29.6, 25.0

4. CONCLUSIONES

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

- 1) Se ha desarrollado una nueva metodología que permite acceder fácilmente a fluoroflavanos, con buenos rendimientos y de forma estereoselectiva, partiendo de las correspondientes fluoroflavanonas a través de una reacción de hidrogenación catalizada por una mezcla de Pd/C y Pd(OH)₂.
- 2) La metodología resultó ser general para varios tipos de fluoroflavanonas con distintos patrones de sustitución
- 3) Se ha realizado una propuesta mecanística basada en el equilibrio chlaconaf flavanona presente en el medio de reacción, que explica tanto la formación de los fluoroflavanos como el hecho de que, en ausencia de un sustituyente electronegativo como el flúor, los productos de hidrogenación de las flavanonas sean los correspondientes 1,3-diarilpropanos.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ S. Quideau, D. Deffieux, C. Douat-Casassus, L. Pouységu, *Angew. Chem. Int. Ed.*
- ² D. A. Whiting, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 583.
- ³ J. Bruneton, “Pharmacognosy – Phytochemistry Medicinal Plants”, 2^a ed., Lavoisier Publishing, Paris, **1999**.
- ⁴ V. Cheynier, *Phytochem. Rev.* **2012**, *11*, 153.
- ⁵ C. A. Rice-Evans, L.Packer, “Flavonoids in Health and Disease”, 2nd ed., Marcel Dekker, New York, **2003**.
- ⁶ B. T. Martins, M. Correia da Silva, M. Pinto, H. Cidade, A. Kijjoa, *Nat. Prod. Res.* **2019**, *33*, 3260.
- ⁷ E. Grotewold, “The Science of Flavonoids”, Springer, Ohio, **2006**.
- ⁸ Muhammad Imran, Abdur Rauf, Zafar Ali Shah, Farhan Saeed, Ali Imran, Muhammad Umair Arshad, Bashir Ahmad, Sami Bawazeer, Muhammad Atif, Dennis G. Peters, Mohammad S. Mubarak, *Phytother. Res.* **2019**, *33*, 263.
- ⁹ N. C. Cook, S. Samman, *Nutr. Biochem.* **1996**, *7*, 66.
- ¹⁰ K. R. R. Rengasamy, H. Khan, S. Gowrishankar, R. J. L. Lagoa, F. M. Mahomoodally, Z. Khanb, S. Suroowan, D. Tewari, G. Zengin, S. T. S. Hassan, S. K. Pandian, *Pharm. Ther.* **2019**, *194*, 107.
- ¹¹ P. Batra, A. K. Sharma, *3 Biotech.* **2013**, *3*, 439.
- ¹² C. Rice-Evans, *Curr. Med. Chem.* **2001**, *8*, 797.
- ¹³ V. A. Kostyuk, A. I. Potapovich, E. N. Strigunova, T. V. Kostyuk, I. B. Afanas’ev, *Arch. Biochem. Biophys.* **2004**, *428*, 204.
- ¹⁴ M. P. S. Ishar, G. Singh, S. Singh, K. K. Sreenivasan, G. Singh, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1366.

-
- ¹⁵ O. Talhi, L. Brodziak-Jarosz, J. Panning, B. Orlikova, C. Zwergel, T. Tzanova, S. Philippot, D. C. G. A. Pinto, F. A. A. Paz, C. Gerhauser, T. P. Dick, C. Jacob, M. Diederich, D. Bagrel, G. Kirsch, A. M. S. Silva, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 965.
- ¹⁶ R. Gazák, K. Purchartová, P. Marhol, L. Zivná, P. Sedmera, K. Valentová, N. Kato, H. Matsumura, K. Kaihatsu, V. Kren, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1059.
- ¹⁷ V. Křen, D. Walterová, *Biomed. Papers.* **2005**, *149*, 29.
- ¹⁸ E. Middleton, C. Kandaswami, T. C. Theoharides, *Pharmacol. Rev.* **2000**, *52*, 673.
- ¹⁹ L. Z. Yi, S. S. Ma, D. B. Ren, *Phytochem. Rev.* **2017**, *16*, 479–511
- ²⁰ G. Gattuso, D. Barreca, C. Gargiulli, U. Leuzzi, C. Caristi, *Molecules* **2007**, **12**, 1641–1673
- ²¹ C-W. Lin, F-J. Tsai, C-H. Tsai, C-C. Lai, L. Wan, T-Y. Ho, C-C. Hsieh, P-DL. Chao, *Antiviral Res.* **2005**, *68*, 36–42.
- ²² J. Xu, S. Zhao, T. Teng, A. E. Abdalla, A. E. W. Zhu, L. Xie, Y. Wang, X. Guo, *Viruses* **2020**, *12*, 244.
- ²³ A. A. A. Abdusalam, V. Murugaiyah, *Front. Mol. Biosci.* **2020**, *17*, 10.
- ²⁴ D. J. Bauer, J. W. T. Selway, J. F. Batchelor, M. Tisdale, J. C. Caldwell, and D. A. B. Young, *Nature*, **1981**, *292*, 369.
- ²⁵ C. Conti, D. Genovese, R. Santoro, M.L. Stein, N. Orsi, and L. Fiore, *Antimicrob Agents Chemother.* **1990**, *34*, 460.
- ²⁶ F. Superti, L. Seganti, N. Orsi, N. Desideri, M. L. Stein, A. Tinari, M. L. Marziano, and G. Donelli, *Antiviral Res.* **1990**, *13*, 201.
- ²⁷ K.-I. Oyama, K. Yoshida, T. Kondo, *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2567.
- ²⁸ L. Shi, X. E. Feng, J. R. Cui, L. H. Fang, G. H. Du, y Q. S. Li, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5466.
- ²⁹ A. E. Nibbs, K. A. Scheidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 449.

-
- ³⁰ Y. Noda, M. Watanabe, *Helv. Chim. Acta.* **2002**, *85*, 3473.
- ³¹ S. Chinnabattigalla, R. K. Dakoju, S. J. Gedu, *Heterocycl. Chem.* **2020**, *58*, 415.
- ³² R. K. Orr, L-C. Campeau, H. R. Chobanian, H. M. McCabe Dunn, B. Pio, C. W. Plummer, A. Nolting, y R. T. Ruck, *Synthesis* **2016**, *49*, 657.
- ³³ M. Mazimba, I. B. Masesane, R. R. Majinda, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6716
- ³⁴ Reddy, A. G. K., Krishna, J. y Satyanarayana, G. *ChemistrySelect.* **2016**, *1*, 6, 1151–1155.
- ³⁵ X. Shang, X. Zhou, W. Zhang, C. Wan, y J Chen, *Tetrahedron.* **2015**, *71*, 8187.
- ³⁶ J. Liu, X. Wang, L. Xu, Z. Hao, L. Wang y J. Xiao, *Tetrahedron.* **2016**, *72*, 7642.
- ³² Uyanik, Mutsuga, T. y Ishihara, K. *Angew. Chem.-Int. Edit.* **2017**, *129*, 4014.
- ³⁸ G. Lewin, M. Bert, J.-C. Dauguet, J. Dolley, P. Le Menez, C. Schaeffer, J.-L. Guinamant, J.-P. Volland, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1991**, *128*, 939-944.
- ³⁹ X. Zheng, J.-G. Cao, W.-D. Meng y F.-L. Qing, *ChemInform.* **2004**, *35*, 1.
- ⁴⁰ Ramesh, P., Reddy, C. S., Suresh Babu, K., Reddy, P. M., Srinivasa Rao, V. Parthasarathy, T. “*Med. Chem. Res.* **2015**, *24*, .10, 3696–3709.
- ⁴¹ A. Gadhav, R. Gaikar, S. Kuchekar y B. Karale, *ChemInform.* **2015**, *54*, 383.
- ⁴² T. C. Ho, H. Kamimura, K. Ohmori y K. Suzuki, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4488.
- ⁴³ Y. Zhu, X. Yao, J. Long, R. Li, Y. Liu, Z. Yang, X. Zheng, *Nat. Prod. Commun.* **2019**, *14*, 1.
- ⁴⁴ T. S. Khlebnikova, Y. A. Piven, N. B. Khripach y F. A. Lakhvich, *Chem. Nat. Comp.* **2011**, *47*, 33.
- ⁴⁵ S. E. Denmark y D. J. P. Kornfilt, *The Journal of Organic Chemistry.* **2017**, *82*, 3192.
- ⁴⁶ M. Soto, R. G. Soengas, H. Rodríguez-Solla. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 5422.
- ⁴⁷ Tesis de Martín Soto, Universidad de Oviedo, Julio de **2020**.

-
- ⁴⁸ L. Yin, J. Liebscher, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 133.
- ⁴⁹ Y. Li, G. Manickman, Q. Ghosal, P. Subramaniam, *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 925-928.
- ⁵⁰ Z. W. Majed, S. A. Said, O. A. Shareef, *Egypt. J. Chem.* **2020**, *63*, 4379.
- ⁵¹ C. Simmler, A. Hajirahimkhan, D. C. Lankin, J. L. Bolton, T. J., D. D. Soejarto, S. Chen, and G. F. Pauli, *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 2146.
- ⁵² H. G. Krishnamurty, S. Sathyanarayana, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 119.
- ⁵³ A. Cisak, C. Mielczarek, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1992**, 1603.
- ⁵⁴ P. W. Albers, K. Möbus, S. D. Wieland, S. F. Parke, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, 5274.
- ⁵⁵ D. J. Bauer, J. W. T. Selway, J. F. Batchelor, M. Tisdale, J. C. Caldwell, and D. A. B. Young, *Nature*. **1981**, *292*, 369.
- ⁵⁶ X. Shang, X. Zhou, W. Zhang, C. Wan, J. Chen, *Tetrahedron*. **2015**, *71*, 8187.