

MÉTODOS SOSTENIBLES PARA LA SÍNTESIS DE FLAVONAS

Gloria Astrid Prieto Suarez, Aguilera Palacios Edna Ximena

Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Av. Central del Norte 39-115. Tunja, Boyacá, Colombia.

ednaximena.p@hotmail.com

PALABRAS CLAVE

Flavonas

Cromonas

Síntesis

Métodos sostenibles

RESUMEN: Las Flavonas tienen diversas propiedades farmacológicas, entre las cuales se pueden mencionar: antioxidantes, anti-proliferativa, anti-tumoral, anti-microbiana, estrogénica, actividades anti-inflamatorias, también se utilizan en tratamientos de cáncer, enfermedades cardiovasculares, trastornos neurodegenerativos, etc. Se ha encontrado que tienen efectos sobre algunas enzimas. Debido a las diversas actividades biológicas de las Flavonas, su relación estructura-actividad ha generado interés entre los químicos medicinales, es por ello que la presente revisión da a conocer algunas rutas sintéticas para su obtención empleando métodos limpios, seguros y amigables con el medio ambiente en torno a los principios de la química verde.

SUSTAINABLE METHODS FOR THE SYNTHESIS OF FLAVONES

KEYWORDS

Flavones

Chromones,

Synthesis

Sustainable methods

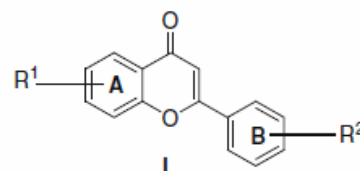
ABSTRACT: Flavones have various pharmacological properties among which we can mention: antioxidants, anti-proliferative, anti-tumor, anti-microbial, estrogenic, anti-inflammatory activities, are also used in treatment of cancer, cardiovascular diseases, neurodegenerative disorders, etc. It has been found to have effects on some enzymes. Due to the different biological activities of flavones, relationship between structure-activity has generated interest among medicinal chemists, which is why our review disclosed some synthetic routes for their production using clean, safe and friendly methods with the environment around the principles of green chemistry.

INTRODUCCION

Las Flavonas, también conocidas como 2-fenil-4-cromonas representan uno de los mayores grupos de productos naturales. Un gran número de derivados han sido identificados y aún sigue creciendo rápidamente. Tanto las flavonas naturales como sintéticas exhiben un amplio espectro de actividad biológica incluyendo anti-oxidante, anti-cáncer, anti-VIH, anti-hipertensivos, y propiedades anti-inflamatorias. Debido a su capacidad antioxidante, muchos de los flavonoides son responsables de las funciones de promoción de la salud en el organismo, que son importantes para la prevención de enfermedades que se asocia con un daño oxidativo de las membranas, proteínas y DNA.

Las flavonas son responsables del color de las flores, hojas de otoño y de las frutas. En el Reino Vegetal los flavonoides actúan como armas químicas contra patógenos, protectores de luz UV, favorecen el crecimiento y son estimuladores de reproducción. Los flavonoides son ingredientes importantes de la dieta humana. Su capacidad para eliminar los radicales libres derivados del oxígeno es bien conocida junto con propiedades antiinflamatorias, antialérgicas, antivirales, contra el cáncer y neuroprotectoras. La importancia farmacológica de flavonoides estimula a los investigadores a desarrollar su química sintética. Como resultado de ello se han preparado muchos nuevos flavonoides con diferentes modos de actividades biológicas [1].

Las cromonas han sido preparadas convencionalmente por la reordenación Baker-Venkatraman o por la ciclación oxidativa de diversas 2-hidroxichalconas y la ciclodeshidratación de 1-(2-hidroxiarilo) -3- arilpropan-1,3-diona sustituida. Recientemente, la reacción clásica Baker-Venkatraman se ha modificado con síntesis en una sola etapa [2].



R¹, R² = alquil, aril, OH, OR

Figura 1. Estructura general de las flavonas

Métodos de Síntesis

La importancia de estos compuestos ha conducido al desarrollo de varios métodos para su síntesis. Uno de los métodos más comunes implica la acilación de una o-hidroxiacetofenona con un cloruro de ácido aromático produciendo un éster de arilo. El éster es luego reorganizado por una base (reordenamiento Baker-Venkataraman) a una 1,3-diaril 1,3-dicetona; la cual por ciclocondensación da lugar a una arilcromona [3].

Utilización de heteropoliácidos

El uso de catalizadores ácidos típicos, tales como sulfúrico, fosfórico, ácidos fluorhídrico, o trifluoruro de boro, conduce a la contaminación, corrosión y problemas ambientales que se pueden evitar mediante el uso de un ácido insoluble, por ejemplo, un heteropoliácido (HPA) como catalizador. HPA son catalizadores sólidos útiles debido a sus propiedades superácidas [3].

Daniel O. Bennardi y colaboradores [3] presentan una alternativa simple, limpia y ecológica para sintetizar flavonas y cromonas sustituidas utilizando heteropoliácidos con estructura Wells-Dawson soportado

sobre sílice ($H_2P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$) como catalizadores heterogéneos mediante la ciclación de 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodionas. Con el catalizador wells-Dawson WD y al 40% de ácido en el soportado WD_{40}/SiO_2 se obtuvieron flavonas con rendimientos entre el 82 y 91% con alta selectividad. La reacción se llevó a cabo utilizando tolueno como disolvente a reflujo y en ausencia de disolvente, a 110 °C. Los rendimientos obtenidos usando WD en ausencia de disolvente fueron similares a los obtenidos con WD_{40}/SiO_2 en tolueno. Sin embargo, los experimentos llevados a cabo en ausencia de disolvente mostraron una reducción en los tiempos de reacción. No se observaron efectos estereoelectrónicos, ni los sustituyentes afectaron el rendimiento, para cada uno de los catalizadores [1].

En otro trabajo similar, estos autores [4] hacen un estudio comparativo de la preparación catalítica de flavonas utilizando heteropoliácidos tipo Keggin bajo condiciones homogéneas, heterogéneas y en ausencia de solventes. Los catalizadores Keggin actúan como multi-oxidantes de electrones o ácidos fuertes, con una concentración de ácido más alta que la de los ácidos minerales clásicos. Estos se ensayaron en la reacción de ciclodeshidratación de 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodionas a flavonas en los medios de reacción mencionados anteriormente. Los HPA utilizados fueron el ácido tungstosfórico (TPA) ($H_3PW_{12}O_{40} \cdot nH_2O$), ácido tungstosilícico (TSA) ($H_4SiW_{12}O_{40} \cdot nH_2O$), ácido molibdofosfórico (MPA) ($H_3PMo_{12}O_{40} \cdot nH_2O$), y ácido molibdosilícico (MSA) ($H_4SiMo_{12}O_{40} \cdot nH_2O$). El sustrato de partida fue la 1,3-dicetona. En condiciones homogéneas se utilizó acetonitrilo como solvente, en condiciones heterogéneas se empleó tolueno como solvente de reacción en compañía del catalizador y la reacción en la que no se utilizó solvente, se mezcló la 1,3-dicetona con el catalizador. La ciclodeshidratación de 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona se llevó a cabo estudiando el efecto de la temperatura de deshidratación (100 y 200 °C) dando como resultado que los mayores rendimientos se lograron usando el catalizador de TPA, sin y con deshidratación, tanto en condiciones homogéneas como heterogéneas. Los rendimientos disminuyeron en el siguiente orden: TPA > AMP ~ TSA > MSA proporcional con la disminución de su fuerza ácida. Los rendimientos obtenidos empleando HPA deshidratados fueron superiores a cuando se utilizaron HPA sin deshidratación debido a que la ausencia de agua incrementa la actividad catalítica. Los rendimientos obtenidos en ausencia de disolvente fueron similares a los obtenidos en acetonitrilo; sin embargo, los experimentos realizados en condiciones exentas de disolvente mostraron una reducción en los tiempos de reacción [3].

P. Vázquez y colaboradores [5] utilizaron heteropoliácidos de Mo y W soportados en sílica para la preparación de flavonas por ciclocondensación de *o*-hidroxifenil aril 1,3-propanodiona utilizando ácido acético glacial como solvente a 90 °C. Las flavonas se obtuvieron con alta selectividad superiores al 95%, prácticamente sin productos secundarios. Las conversiones obtenidas estuvieron entre el 47 y 70% con un tiempo de 6 a 18 horas de reacción.

María E. Pérez y colaboradores [6] propusieron la síntesis de flavonas mediante la utilización de titanio mesoporoso soportada en compuestos de ácido tungstosfórico ($TiO_2/H_3PW_{12}O_{40}$). Las condiciones libres de solventes representan las mejores condiciones verdes. Inicialmente, optimizar las condiciones de reacción para obtener 6-cloroflavona por reacción directa de la ciclodeshidratación de 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona en presencia de una cantidad catalítica de óxido de titanio mesoporoso modificado con catalizador de ácido

tungstosfórico. Las reacciones se realizaron en dos condiciones: bajo tolueno 110 °C por 24 h, y en ausencia de disolventes a la misma temperatura por 1 h. En todos los casos, el producto (6-cloroflavona) se obtuvo con alta selectividad. Se obtuvieron conversiones en un rango de 76 y 92%, respectivamente, utilizando el catalizador soportado $TiTPA_{10}$ que contenía el 10 % m/m de TPA. Las condiciones más óptimas de reacción se emplearon para la preparación de seis flavonas sustituidas en ambas condiciones. El sustrato bajo el cual se partió fue 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona (0,25 mmol) y 100 mg de catalizador para la obtención de la 6-cloroflavona. El mayor rendimiento se observó con $TiTPA_{10}$ alcanzando el 76% y la temperatura más óptima fue de 100 °C y con una cantidad de catalizador de 100%.

Irradiación por microondas

La creciente demanda de síntesis químicas limpias y eficientes "eco-amigables" ha aumentado el interés por las reacciones sin disolventes que, cuando se combina con irradiación de microondas, tienen ventajas tanto en el ámbito económico como ambiental [7]

Zhongzhen Zhou y colaboradores [7] reportan la transformación selectiva en la hidrogenación de flavononas como sustrato a 3-bromoflavonas y flavonas bajo irradiación microondas N-bromosuccinimida (NBS) como agente de bromación. En esta investigación se utilizó la técnica de irradiación microondas por ser un método en el que se obtienen mejores rendimientos y es altamente selectivo en la obtención de este tipo de compuestos. En este estudio se observó que elevando la temperatura de reacción de 80 a 100 °C para el mismo tiempo de irradiación de 10 min mejoró el rendimiento de 4'-cloroflavona de 4% a 96%. Por encima de 100 °C, el rendimiento se mantiene incluso cuando la temperatura de reacción se elevó a 130 °C. En la reacción a 100 °C por un tiempo mayor de 20 min no afectó el rendimiento mientras que la reducción del tiempo de reacción a 5 min causó una disminución significativa en el rendimiento. En el proceso de optimización de las condiciones de reacción se determinó, que el mejor solvente fue el CCl_4 , 100 °C y un tiempo de 10 minutos que por técnicas convencionales se hubieran requerido 12 horas.

George W. Kabalka y colaboradores [8] prepararon flavonas funcionalizadas por microondas debido a que por éste método se lleva a cabo un amplio rango de reacciones orgánicas y reacciones más limpias que conllevan a una mejora en el rendimiento y en la selectividad. Para este fin se empleó 1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona junto con $CuCl_2$ al 10 % M en etanol a 80 °C por 5 minutos para obtener la flavona con un rendimiento del 98%.

Swapnil R. Sarda y colaboradores [9] también utilizan la irradiación de microondas junto con un líquido iónico como un método fácil de síntesis de flavonas. La conversión de 1-(2-hidroxifenil)-dionas dan lugar a las correspondientes 2-fenil-4H-cromon-4-onas bajo irradiaciones de microondas utilizando el líquido iónico $[EtNH_3] NO_3$. Los líquidos iónicos cumplen su función de catalizadores y además como solventes, por esto y por otras razones como condiciones de reacción suaves, cortos tiempos de reacción, un mejor rendimiento, la capacidad de solvatación y reacciones de reciclabilidad que han atraído recientemente mucho su atención. El mayor rendimiento fue del 90% con tan solo 45 segundos de reacción.

Oxidación catalítica

Gourhari Maiti y colaboradores [2] reportan una novedosa ruta en un solo paso para la síntesis de flavonas bajo catálisis dual en el que se utiliza un organocompuesto y un catalizador ácido de Lewis. Las fenilacetilonas sustituidas reaccionan con varios aldehídos aromáticos *o*-hidroxi bajo una catálisis dual entre la base de piperidina y FeCl₃ en reflujo con tolueno para producir flavonas de buen rendimiento. Se emplea oxígeno atmosférico como oxidante en el proceso. La ruta sintética parte del 2-hidroxiaril aldehído y el arilo acetileno en presencia de piperidina (20% en moles) y FeCl₃ (10% en moles) a reflujo en tolueno al aire libre como se muestra en la figura 2.

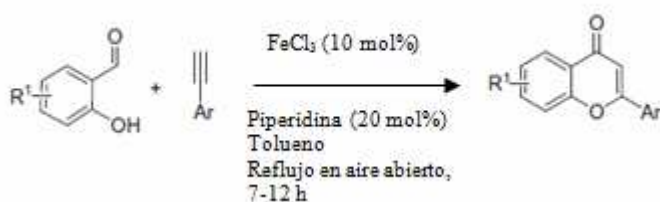


Fig.ura 2. Síntesis de flavonas

Se ha identificado que la función que cumple el complejo de hierro es ayudar a la oxidación aérea incluyendo la foto-oxidación. Entre los diferentes catalizadores de Lewis estudiados, la combinación de FeCl₃ y piperidina dieron los mejores resultados lo que sugiere que el primero juega un papel muy importante en la mejora del rendimiento de las flavonas y que la presencia de oxígeno es primordial para que la reacción transcurra. El aldehído que mejor actividad mostró fue aquel que permitió alcanzar un rendimiento del 87% a 8 horas de reacción.

Michael Lorenz y colaboradores [10] muestran una ruta general para la síntesis de flavonas biológicamente importante a través de una secuencia de dos etapas empleando una oxidación catalítica Wacker-Cook como el paso clave. Este nuevo método es catalizado por platino II. La enona de partida para esta oxidación catalítica se prepara fácilmente por medio de una condensación aldólica de la *o*-hidroxiacetofenona con el benzaldehído requerido para dar la cetona α,β -insaturada.

El t-BuOOH como agente oxidante incrementó ligeramente el rendimiento de la reacción. El mejor rendimiento (85%) se obtuvo cuando se empleó una concentración de catalizador de 10 mol% y 6 equiv. de t-BuOOH a 70 °C por 4 horas de reacción.

Ko Hoon Kim y colaboradores [11] llevaron a cabo la arilación oxidativa catalizada por paladio en benceno de cromonas a través de una activación doble de C-H. En esta investigación se da a conocer la formación de la 2-fenilcromona con rendimientos moderados del 42%, pero con la adición de CsOPiv el rendimiento se incrementó al 68%. Mejorando las condiciones mediante la utilización de *m*-xileno se alcanzó un rendimiento del 71%.

Otros tipos de síntesis

Pradeep D. Lokhande y colaboradores [12] sintetizaron flavonas mediante la desprotección de 2'-aliloxichalconas catalizada por dimetilsulfóxido-yodo y posterior ciclación oxidativa a 130 °C por 30 minutos. La protección de los grupos fenólicos en este tipo de metabolitos es muy importante y mediante este método se alcanzaron rendimientos de hasta el 93%.

De la misma forma, Mayuri M. Naik y colaboradores [13] utilizaron pirrolidina y yodo como catalizadores en la reacción de deshidrogenación aldó-Michael partiendo de 2'-hidroxiacetofenona y 3,4-dimetoxibenzaldehído como sustrato en presencia de diferentes bases y yodo (10% M) de catalizador como oxidante en DMSO a reflujo durante 2h. Varias bases tales como pirrolidina, L-prolina, piperidina, N-metilnilina y morfolina fueron analizadas. La flavona se formó con 75% de rendimiento cuando se empleó pirrolidina como catalizador básico. L-prolina y piperidina disminuyeron los rendimientos a 36 y 22%, respectivamente. Con N-metilnilina y morfolina no se observó la formación del producto de interés. El mayor rendimiento fue observado a las 10 h de reacción con un valor del 88%. Este método evita la etapa de aislamiento de la chalcona o flavanona intermedia para la posterior oxidación adicional.

Koneni V. Sashidhara y colaboradores [14] reportan una nueva ruta para la síntesis de flavonas a partir de la condensación entre salicilaldehído y derivados de acetofenona y posterior ciclación oxidativa en calentamiento en presencia de yodo. Utilizando un 10 %M de éste último se alcanzaron rendimientos del 74% en ausencia de solvente.

Cassandra Taylor & Yuri Bolshan [15] diseñaron una metodología libre de metales para la preparación de alquinoilfenoles estéricamente impedidos y su aplicación a la síntesis de flavonas. La reacción se llevó a cabo en un solo paso rápidamente en presencia de un ácido de Lewis sin la exclusión de aire y humedad. Este método presentó ventajas operacionales simples puesto que se trabaja en condiciones suaves, y se tiene un amplio alcance del sustrato. Anhídridos sustituidos de 2,6-dimetoxi proporcionan productos Inona mono-desmetilados con buenos rendimientos. Los productos 2-hidroxi Inona sustituidos son valiosos intermedios sintéticos debido a su conversión a productos naturales biológicamente activos. Las flavonas se obtuvieron a través de la ciclación 6-endo de los intermedios *o*-alquinoilfenol bajo condiciones ácidas. En este trabajo se utilizó el ácido trifluorometanosulfónico (TfOH) debido a que es un agente que promueve la ciclación 6-endo para producir la flavona. Por este método se obtuvieron rendimientos desde el 30 hasta el 99% de acuerdo al grado de sustitución del anhídrido dimetoxi.

Jing-Jun Dong y colaboradores [16] sintetizaron flavonas con el fin de inhibir la proteína KSP. La síntesis consistió en un acoplamiento de compuestos dinitro-sustituidos con cantidades equimolares o molares dobles de flavonas en DMF usando t-BuOK como catalizador. Estos compuestos exhibieron actividades antiproliferativas potentes inhibitorias contra células Hela MCF-7 y actividad inhibitoria de KS. Entre todos los compuestos, uno mostró la actividad de inhibición más potente que inhibió el crecimiento de líneas celulares MCF-7 y HeLa con valores de IC₅₀ de 4,8 y 4,3 mM.

Abhay S. Zambare y colaboradores [17] desarrollaron un método suave y eficiente para la síntesis de flavonas sustituidas por ciclación intramolecular de 2-hidroxi-chalconas a 80 °C utilizando ácido oxálico 10 M% como catalizador. Se sintetizaron flavonas y sus derivados de manera eficiente con rendimientos moderados a partir de 2-hidroxi-chalconas que se prepararon a partir de 2-hidroxiacetofenona y aldehídos aromáticos. El mejor solvente fue metanol, con el cual se alcanzaron rendimientos del 95% en tan solo 6 horas de reacción. Con los aldehídos aromáticos Benzaldehído y 4-Clorobenzaldehído se obtuvo un rendimiento del 95%. Las ventajas de este método son que el catalizador es barato y fácilmente disponible, tiempo más corto de reacción y mejores rendimientos.

El interés por sintetizar flavonas con propiedades farmacológicas ha conllevado a la comunidad científica a buscar nuevas rutas sintéticas empleando métodos más limpios, seguros y amigables con el medio ambiente. Entre éstos se encuentra la utilización de catalizadores heterogéneos, la irradiación asistida con microondas y los líquidos iónicos que en cortos tiempos de reacción originan productos con altos rendimientos y selectividades; además se evita la utilización de reactivos que causan corrosión, contaminación y problemas ambientales.

REFERENCIAS

- [1] K. Kowalski, A. Koceva-Chyła, Ł. Szczupak, P. Hikisz, J. Bernasińska, A. Rajnisz, J. Solecka, and B. Therrien, "Ferrocenylvinyl-flavones: Synthesis, structure, anticancer and antibacterial activity studies," *J organomet chem*, 741, **2013**, 153-161.
- [2] G. Maiti, R. Karmakar, R. N. Bhattacharya, and U. Kayal, "A novel one pot route to flavones under dual catalysis, an organo-and a Lewis acid catalyst," *Tetrahedron lett*, 52, **2011**, 5610-5612.
- [3] D. O. Bennardi, G. P. Romanelli, J. L. Jios, J. C. Autino, G. T. Baronetti, and H. J. Thomas, "Synthesis of substituted flavones and chromones using a Wells-Dawson heteropolyacid as catalyst," *Arkivoc*, 11, **2008**, 123-130.
- [4] D. Bennardi, G. Romanelli, J. Autino, L. Pizzio, P. Vázquez, C. Cáceres, and M. Blanco, "Comparative study of the catalytic preparation of flavones using Keggin heteropolyacids under homogeneous, heterogeneous and solvent free conditions," *React kinet mech cat*, 100, **2010**, 165-174.
- [5] P. Vázquez, L. Pizzio, G. Romanelli, J. Autino, C. Cáceres, and M. Blanco, "Mo and W heteropolyacid based catalysts applied to the preparation of flavones and substituted chromones by cyclocondensation of o-hydroxyphenyl aryl 1, 3-propanediones," *Appl catal a-gen*, 235, **2002**, 233-240.
- [6] M. E. Pérez, D. M. Ruiz, J. C. Autino, M. N. Blanco, L. R. Pizzio, and G. P. Romanelli, "Mesoporous titania/tungstophosphoric acid composites: suitable synthesis of flavones," *J porous mat*, 20, **2013**, 1433-1440.
- [7] Z. Zhou, P. Zhao, W. Huang, and G. Yang, "A Selective Transformation of Flavanones to 3-Bromoflavones and Flavones Under Microwave Irradiation," *Adv synth catal*, 348, **2006**, 63-67.
- [8] G. W. Kabalka and A. R. Mereddy, "Microwave-assisted synthesis of functionalized flavones and chromones," *Tetrahedron lett*, 46, **2005**, 6315-6317.
- [9] S. R. Sarda, M. Y. Pathan, V. V. Paik, P. R. Pachmase, W. N. Jadhav, and R. P. Pawar, "A facile synthesis of flavones using recyclable ionic liquid under microwave irradiation," *Arkivoc*, 16, **2006**.
- [10] M. Lorenz, M. Shahjahan Kabir, and J. M. Cook, "A two step synthesis of BzR/GABAergic active flavones via a Wacker-related oxidation," *Tetrahedron lett*, 51, **2010**, 1095-1098.
- [11] K. H. Kim, H. S. Lee, S. H. Kim, and J. N. Kim, "Palladium-catalyzed oxidative arylation of chromones via a double C-H activation: an expedient approach to flavones," *Tetrahedron lett*, 53, **2012**, 2761-2764.
- [12] P. D. Lokhande, S. S. Sakate, K. N. Taksande, and B. Navghare, "Dimethylsulfoxide-iodine catalysed deprotection of 2'-allyloxychalcones: synthesis of flavones," *Tetrahedron lett*, 46, **2005**, 1573-1574.
- [13] M. M. Naik, S. G. Tilve, and V. P. Kamat, "Pyrrolidine and iodine catalyzed domino aldol-Michael-dehydrogenative synthesis of flavones," *Tetrahedron lett*, 55, **2014**, 3340-3343.
- [14] K. V. Sashidhara, M. Kumar, and A. Kumar, "A novel route to synthesis of flavones from salicylaldehyde and acetophenone derivatives," *Tetrahedron Letters*, 53, **2012**, 2355-2359.
- [15] C. Taylor and Y. Bolshan, "Metal-free methodology for the preparation of sterically hindered alkynoylphenols and its application to the synthesis of flavones and aurones," *Tetrahedron lett*, 56, **2015**, 4392-4396.
- [16] J.-J. Dong, Q.-S. Li, Z.-P. Liu, S.-F. Wang, M.-Y. Zhao, Y.-H. Yang, X.-M. Wang, and H.-L. Zhu, "Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of flavone and isoflavone derivatives as a novel class of KSP (kinesin spindle protein) inhibitors," *Eur j med chem*, 70, **2013**, 427-433.
- [17] A. S. Zambare, J. N. Sangshetti, N. D. Kokare, and D. B. Shinde, "Development of mild and efficient method for synthesis of substituted flavones using oxalic acid catalyst," *Chinese chem lett*, 20, **2009**, 171-174.