

SÍNTESIS ORGANOCATALÍTICA DE 2H-FLAVENOS Y EVALUACIÓN DE SU REACTIVIDAD EN PROCESOS DE MICHAEL FRENTE A KNOEVENAGEL

Xochitl Netzai Alba Mares ^{a,*}, David Cruz Cruz ^a, Clarisa Villegas Gómez ^a

^a Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato. Noria

Alta S/N, CP 36050, Guanajuato, Gto., México. xn.albamares@ugto.mx

Resumen

Este trabajo reporta la síntesis estereoselectiva de 2H-flavenos mediante una estrategia de Síntesis Dirigida a la Diversidad por Aminocatálisis (ApDOS). Una reacción de ciclización tipo oxa-Michael entre salicilaldehídos y un intermediario de ion iminio (generado a partir de cinamaldehído y el catalizador de Hayashi-Jørgensen) permitió obtener flavenos con rendimientos de hasta 81% y un exceso enantiomérico (ee) del 90% bajo condiciones óptimas (ácido benzoico, tolueno, 40 °C, 18 h).

Se evaluaron diversos aditivos, disolventes y temperaturas, además de explorarse el alcance en sustratos. Una reacción posterior con cianoacetato de etilo produjo inesperadamente aductos tipo Knoevenagel, fenómeno atribuible a la deslocalización electrónica, a consideraciones de ácidos y bases duros y blandos (HSAB) y a factores cinéticos/termodinámicos.

Los productos policíclicos resultantes muestran un potencial prometedor como dienófilos en reacciones de Diels–Alder, proporcionando andamios valiosos para el desarrollo futuro de compuestos bioactivos.

Palabras clave: Aminocatálisis; activación ion-imino; 2H-flavenos; Oxa-Michael; reacción de Knoevenagel.

ORGANOCATALYTIC SYNTHESIS OF 2H-FLAVENES AND EVALUATION OF THEIR REACTIVITY IN MICHAEL VERSUS KNOEVENAGEL PROCESSES

Abstract

This work reports the stereoselective synthesis of 2*H*-flavones through a Diversity-Oriented Synthesis by Aminocatalysis (ApDOS) strategy. An oxa-Michael cyclization reaction between salicylaldehydes and an iminium ion intermediate (generated from cinnamaldehyde and the Hayashi–Jørgensen catalyst) afforded flavones in yields of up to 81% and with 90% enantiomeric excess (ee) under the optimal conditions (benzoic acid, toluene, 40 °C, 18 h).

A range of additives, solvents, and temperatures were evaluated, and the substrate scope was explored. A subsequent reaction with ethyl cyanoacetate unexpectedly produced Knoevenagel-type adducts, a phenomenon attributable to electronic delocalization, hard–soft acid–base (HSAB) considerations, and kinetic/thermodynamic factors.

The resulting polycyclic products exhibit promising potential as dienophiles in Diels–Alder reactions, providing valuable scaffolds for the future development of bioactive compounds.

Keywords: Aminocatalysis, iminium-ion activation; 2*H*-flavones; Oxa-Michael; Knoevenagel reaction.

1. Introducción

La síntesis estereocontrolada de estructuras privilegiadas constituye un eje central en la química orgánica contemporánea, debido a que estas pequeñas moléculas suelen ser motivo de arquitecturas naturales complejas y presentan con frecuencia actividad biológica relevante. (Welsch, M. E, 2010).

Tradicionalmente, su obtención se ha basado en la Síntesis Dirigida hacia un Objetivo (TOS), estrategia centrada en la preparación de un compuesto específico mediante un análisis retrosintético. En contraste, el concepto de Síntesis Dirigida a la Diversidad (DOS) busca generar bibliotecas de moléculas con variabilidad estructural, funcional y estereoquímica a partir de sustratos comunes, lo que amplía el espacio químico explorado y facilita la identificación de nuevas entidades bioactivas. (Shereiber, 2000).

Dentro de este marco, la organocatálisis ha emergido como una herramienta clave gracias a la simplicidad de sus transformaciones y al desarrollo de nuevos modos de activación (dienamina, trienamina, ion iminio vinílogo), que han abierto la puerta a reacciones en cascada y a la funcionalización remota de centros de reacción. Recientemente, se ha introducido el concepto de ApDOS (Síntesis

Dirigida a la Diversidad de Estructuras Privilegiadas mediante Aminocatálisis), el cual propone que los puntos de expansión de diversidad no sean únicamente los sustratos, sino los modos de activación en aminocatálisis. Así, a partir de un mismo tipo de activación es posible acceder a diferentes esqueletos moleculares, manteniendo control estereoquímico mediante el uso de catalizadores quirales específicos (Jiang, H y col., 2013).

Por otro lado, los flavonoides son metabolitos secundarios ampliamente distribuidos en plantas de las familias Rutaceae, Umbeliferae, Lamiaceae y Asteraceae, localizándose principalmente en las hojas y en las flores, donde contribuyen principalmente a la coloración (amarillos, rojos, azules y morados), ayudando a la polinización.

Su estructura general corresponde a un motivo C₆–C₃–C₆, derivado de la γ -cromona (2-fenil-benzo- γ -pirona), caracterizada por presentar grupos hidroxilo y frecuentes formas glicosiladas (Figura1). Estos compuestos han sido de gran interés debido a su amplia gama de actividades biológicas,

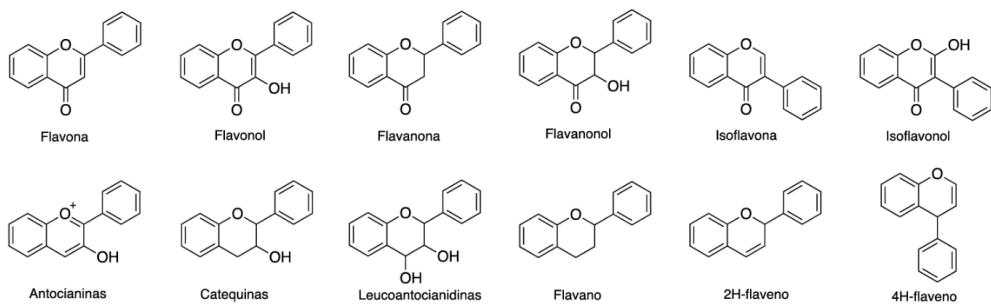


Figura 1. Clasificación y variantes estructurales de los flavonoides. (*Elaborada por Clarisa Villegas*)

tales como, antiinflamatorias, antioxidantes, antivirales, antibacterianas, y del tipo de hepatoprotectoras y vasoprotectoras, entre otras. Dentro del amplio grupo y clasificación de los flavonoides, se encuentran los 2*H*-flavenos, los cuales destacan como esqueletos estructuralmente atractivos, presentes en productos naturales como la (S)-candenatenina E, la cual posee una actividad citotóxica contra diversas líneas tumorales, del mismo modo el Hilgartenol, con actividad pesticida; o el Acolbifeno, un flaveno sintético utilizado como modulador selectivo del receptor de estrógeno en cáncer de mama. Otros derivados, como catequinas y flavanos relacionados, han mostrado incluso potencial antiviral. (Liga, S y col. 2023.)

El interés en sus propiedades ha motivado el desarrollo de diversas metodologías sintéticas para su obtención. En 2006, Arvidsson reportó la primera síntesis asimétrica de 2*H*-flavenos mediante una reacción de oxa-

Michael organocatalítica con el catalizador de Hayashi-Jørgensen, aunque con bajo exceso enantiomérico.

Posteriormente, Córdova mejoró los rendimientos y la enantioselectividad mediante la optimización de aditivos y solventes.

En 2007, Wang demostró que el uso de dicloroetano y temperaturas más bajas incrementaba la selectividad, así como la variación de los sustituyentes en el organocatalizador. (Govender, T y col., 2006), (Li, H y col., 2007), (Sundén, H y col., 2007). (Figura 2).

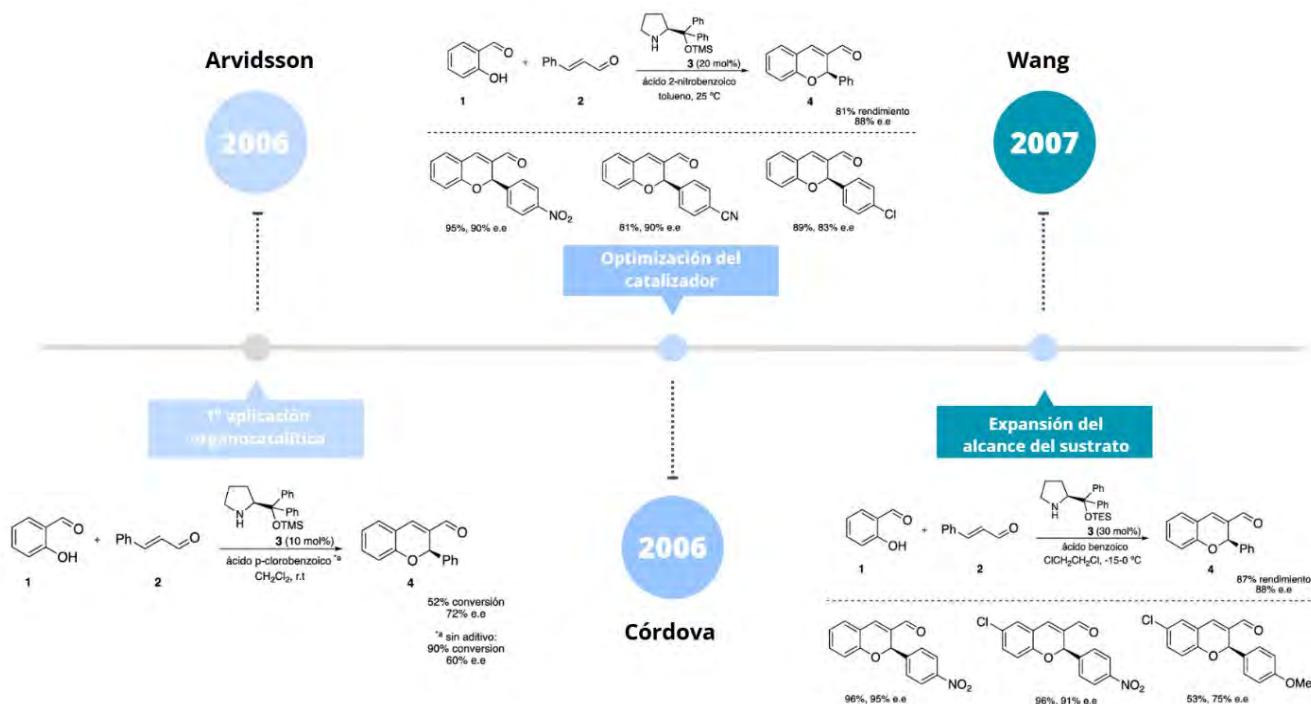


Figura 2. Línea de tiempo de avances clave en la síntesis asimétrica de 2*H*-flavonos (*Elaborada por Xochitl Alba*)

2. Resultados y Discusión

Se evaluó una reacción modelo entre el *trans*-cinamaldehído y el salicilaldehído en tolueno a temperatura ambiente bajo las mismas condiciones de reacción utilizadas para la reacción reportada por Córdova y col. Se encontró que, sorprendentemente, no se produjo reacción. Por ello fue necesario realizar un proceso de optimización, ya que los resultados obtenidos no fueron del todo satisfactorios (Tabla 1). Los ensayos revelaron que el uso de ácido benzoico en

tolueno a 40 °C durante 16 h proporcionó las mejores condiciones, alcanzando un rendimiento del 81% (entrada 5). En contraste, un mayor tiempo de reacción (40 h, entrada 6) redujo significativamente el rendimiento, lo que sugiere la formación de subproductos o degradación del sistema. Asimismo, el uso de solventes alternativos como dioxano, cloroformo o acetonitrilo resultó en rendimientos inferiores (entradas 7–13), concluyendo que el tolueno es el solvente adecuado en la reacción.

Tabla 1. Optimización de la reacción oxa-Michael aminocatalítica para la síntesis de 2H-flavenuos

Entrada	Solvente	T (°C)	Aditivo	Equiv. 1a		Equiv. 2a	t (h)	MS 4Å	% Rend.
				Equiv. 1a	Equiv. 2a				
1	Tolueno	25	PhCO ₂ H	1.2		1.0	72	NO	0
2	Tolueno	40	PhCO ₂ H	1.2		1.0	72	NO	0
3	Tolueno	25	PhCO ₂ H	1.2		1.0	72	SI	68
4	Tolueno	40	p-NO ₂ - PhCO ₂ H	1.2		1.0	16	SI	76
5	Tolueno	40	PhCO ₂ H	1.2		1.0	16	SI	81
6	Tolueno	40	NaOAc	1.2		1.0	40	SI	31
7	Dioxano	40	PhCO ₂ H	1.2		1.0	18	SI	56
8	Dioxano	70	PhCO ₂ H	1.2		1.0	16	SI	39
9	Dioxano	70	PhCO ₂ H	1.0		1.2	16	SI	46
10	Cloroformo	40	PhCO ₂ H	1.2		1.0	48	SI	44
11	Cloroformo	40	PhCO ₂ H	1.0		1.2	48	SI	71
12	Acetonitrilo	40	PhCO ₂ H	1.2		1.0	48	SI	56
13	Acetonitrilo	40	PhCO ₂ H	1.0		1.2	48	SI	58

De manera análoga, se analizó el espectro de RMN de ¹H, con el propósito de verificar la estructura del compuesto. La comparación de las señales observadas con las reportadas en la literatura permitió confirmar que el

producto obtenido corresponde al flaveno (Figura 3).

Adicionalmente, el cromatograma obtenido en HPLC quiral del flaveno base confirmó un 90 % de exceso enantiomérico, lo que

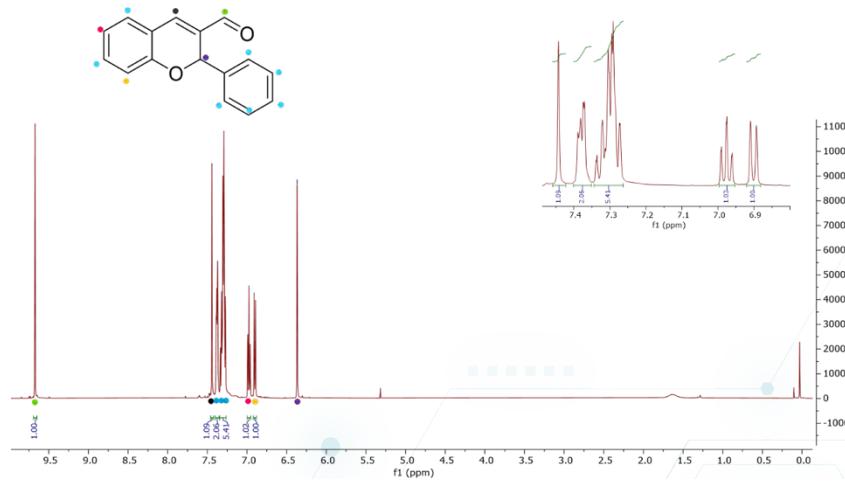


Figura 3. Señales de ¹H-RMN representativas del 2H-flaveno

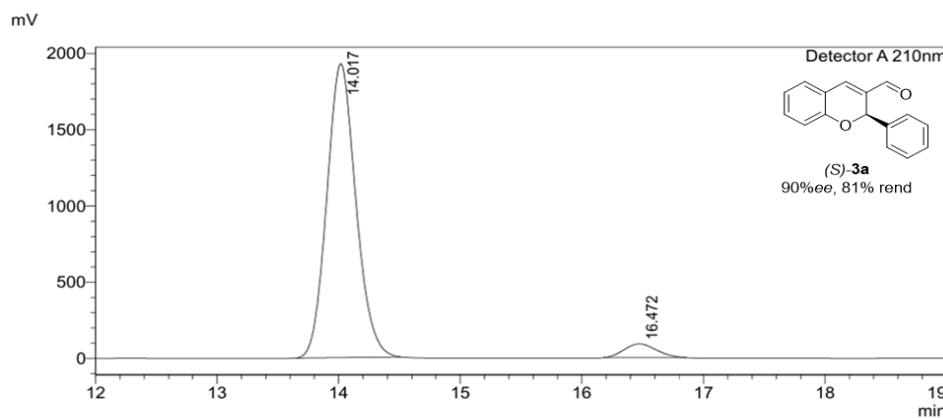


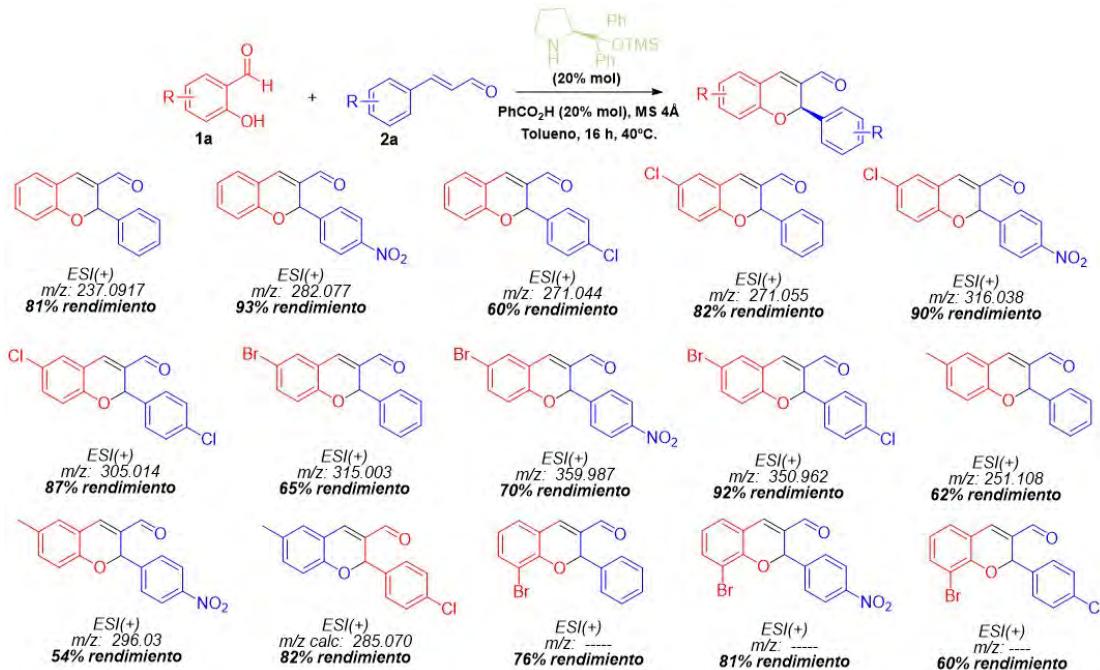
Figura 4. Cromatograma HPLC utilizando columna quirala, empleado para determinar el exceso enantiomérico.

demuestra que las condiciones optimizadas no solo favorecen el rendimiento, sino también la estereoselectividad de la reacción (Figura 4).

Posteriormente, se exploró el alcance de la reacción mediante la síntesis de una serie de derivados, variando tanto el patrón de sustitución en el salicilaldehído como en el

cinamaldehído. Esta variación estructural permitió evaluar la influencia de grupos donadores y atractores de electrones sobre la eficiencia y selectividad del proceso.

En todos los casos, los productos fueron obtenidos de manera eficiente a través del modo de activación ion-imino, lo que demuestra la tolerancia de la metodología



Esquema 1. Alcances (scope): sustratos evaluados y rendimientos bajo las condiciones óptimas

frente a diferentes sustituyentes y resalta su aplicabilidad en la obtención de una familia diversa de flavenos.

Estos resultados confirman la versatilidad de la estrategia propuesta y abren la posibilidad de extender su uso hacia sistemas más complejos (Esquema 1).

2.1. Funcionalización de los 2H-flavenos

Un hallazgo particularmente interesante se observó durante la funcionalización posterior del flaveno con cianoacetato de etilo. En lugar

de formarse los aductos esperados por una reacción de Michael, se obtuvieron productos de tipo Knoevenagel (Tabla 2).

Esta transformación se llevó a cabo en altos rendimientos y fue reproducible en diferentes condiciones, tanto en cloroformo como en tolueno, con o sin tamices moleculares.

Este comportamiento atípico puede explicarse considerando la deslocalización electrónica del sistema de 2H-flaveno, así como principios de ácidos y bases duros y

Tabla 2. Funcionalización del flaveno con cianoacetato de etilo: formación de productos tipo Knoevenagel.

Entrada	Diolvente	T (°C)	Equiv. 3a	Equiv. 2b	Equiv. Base	t (h)	MS 4Å	Rendimiento (%)
1	Cloroformo	25	1.0	2.0	1.0	24	NO	88
2	Cloroformo	25	1.0	2.0	1.0	24	SI	95
3	Tolueno	25	1.0	2.0	1.0	24	SI	93
4	Tolueno	40	1.0	2.0	1.0	72	SI	86

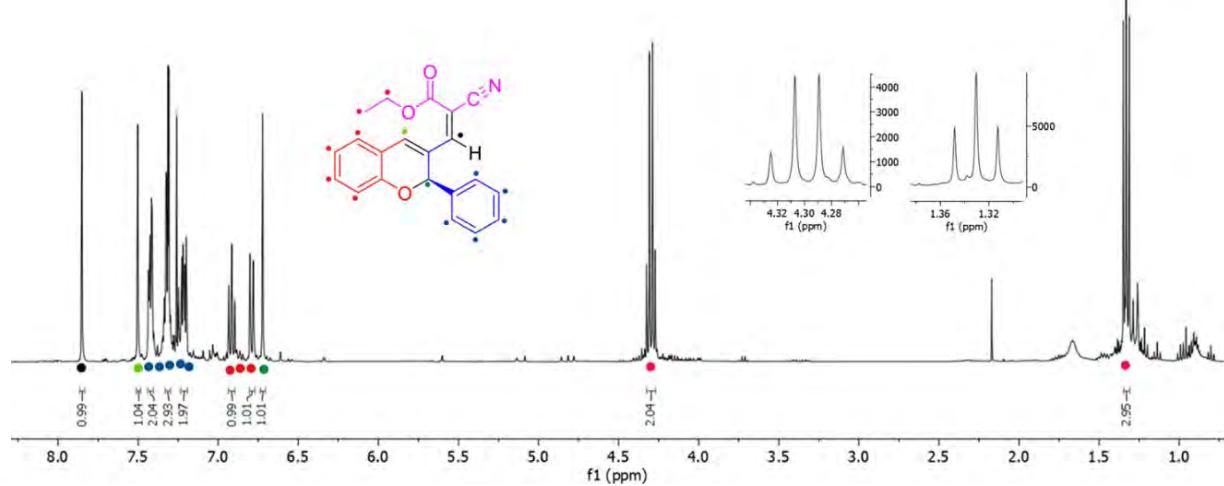


Figura 5. Señales de ^1H -RMN representativos del producto de Knoevenagel.

blandos de Pearson (HSAB) y factores cinéticos y termodinámicos, que favorecen la condensación en lugar de la adición. La formación del producto tipo Knoevenagel fue confirmada mediante $^1\text{H-RMN}$ (Figura 5).

El compuesto mostró el ion molecular $[\text{M}+\text{H}]^+$, además, los aductos $[\text{M}+\text{Na}]^+$ y $[\text{M}+\text{K}]^+$, así como señales de dímero $[\text{2M}+\text{H}]^+$ y $[\text{2M}+\text{Na}]^+$, respectivamente. En el

espectro EM/EM la pérdida neutral de 46 Da ($332 \rightarrow 286$) es consistente con la eliminación de EtOH, lo que apoya la presencia de un grupo éster etílico en la estructura. Estos datos EM, junto con las señales representativas en $^1\text{H-RMN}$, confirman la asignación del producto como aducto tipo Knoevenagel derivado de cianoacetato de etilo (Figura 6).

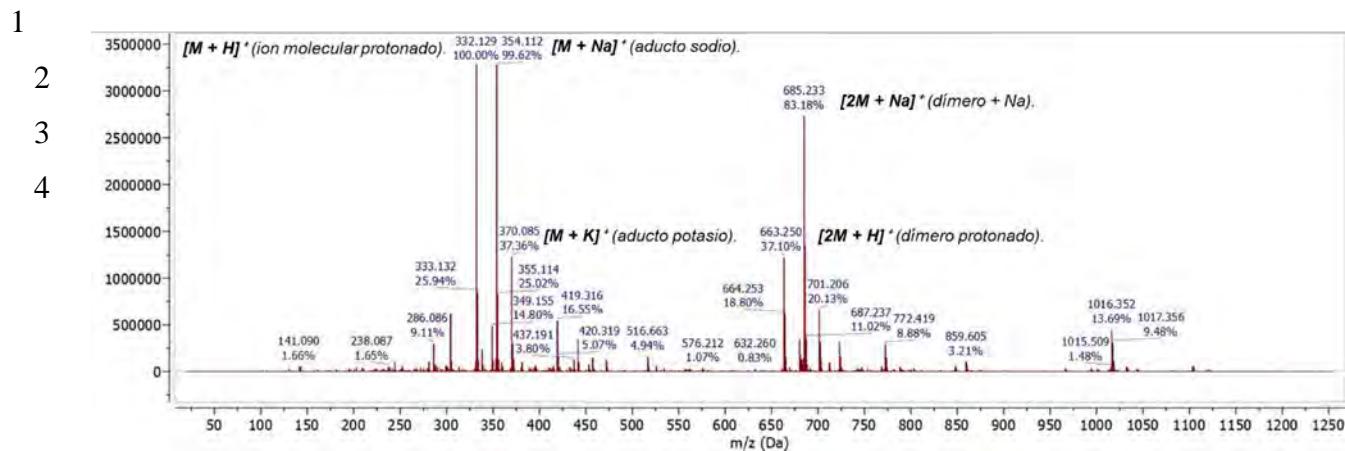


Figura 6. Espectro de masas (ESI+) y propuesta de fragmentación del producto de Knoevenagel.

2.2. Exploración de la reacción One-Pot para la funcionalización de 2H-flavenos

Con el fin de simplificar el proceso sintético, se evaluó la viabilidad de llevar a cabo la transformación mediante condiciones one-pot.

En un primer ensayo, se realizó la síntesis del flaveno bajo condiciones estándar (40°C , 16 h) y, sin purificación, en el mismo vial se

adiccióñ la segunda materia prima junto con la base requerida para la reacción de Knoevenagel, manteniendo el mismo disolvente, catalizador y aditivo, obteniéndose un rendimiento de 80%. Posteriormente, se intentó una estrategia completamente one-pot, en la cual todas las materias primas fueron adicionadas desde el inicio a 40°C ; sin embargo, el rendimiento se redujo de manera significativa (Tabla 3).

1

Tabla 3. Parámetros experimentales y resultados de la transformación one-pot

Entrada	Estrategia de reacción	Condiciones (°C, tiempo)	Observaciones	Equiv. 2b	% Rend.
1	Paso a paso (control)	40 °C, 16 h (flaveno) + 25 °C (Knoevenagel)	Purificación intermedia	2.0	95
2	One-pot secuencial	40 °C, 16 h (flaveno) + 25 °C (Knoevenagel)	Sin purificación, misma mezcla	2.0	48
3	One-pot simultánea	40 °C, todas las materias primas desde el inicio	Sin purificación.	2.0	8
4	One-pot secuencial	40 °C, 16 h (flaveno) + 25 °C (Knoevenagel)	Exceso de cianoacetato de etilo	2.5	70
5	One-pot secuencial	40 °C, 16 h (flaveno) + 40 °C (Knoevenagel)	Exceso de cianoacetato de etilo	2.5	65

Finalmente considerando estos resultados, se optó por continuar con la síntesis en etapas, ya que, aunque el enfoque “one pot” evita una purificación intermedia, su rendimiento fue notablemente inferior (67 % frente a 95 %), lo que hace que el proceso multietapas resulte más eficiente en términos operativos.

Conclusiones

Se ha desarrollado una metodología eficiente para la síntesis estereoselectiva de 2*H*-flavenos mediante organocatálisis a través del modo de activación ion-imino (81%, 90% ee).

El estudio confirmó la versatilidad de esta estrategia con diferentes patrones de

sustitución tanto en los salicilaldehídos como en los cinamaldehídos. De manera inesperada, la funcionalización con cianoacetato de etilo se dirigió a productos del tipo Knoevenagel en lugar de aductos de Michael, lo que se explicó en términos de deslocalización electrónica y principios de ácidos y bases duros y blandos (HSAB).

En conjunto, se demuestra que la aplicación de la estrategia ApDOS permite no solo el acceso enantioselectivo a flavenos bioinspirados, sino también a la generación de nuevas diversificaciones estructurales, abriendo oportunidades para su uso en síntesis de moléculas bioactivas y en futuras transformaciones pericíclicas.

Referencias bibliográficas

Govender, T.; Hojabri, L.; Moghaddam, F. M.; Arvidsson, P. I. (2006). Organocatalytic synthesis of chiral benzopyrans. *Tetrahedron: Asymmetry*. 17, 1763.

Jiang, H.; Albrecht, L.; Jørgensen, K. A. (2013). Aminocatalytic remote functionalization strategies. *Chemical Science*. 4, 2287.

Li, H.; Wang, J.; E-Nunu, T.; Zu, L.; Jiang, W.; Wei, S.; Wang, W. (2007). One-pot approach to chiral chromenes via enantioselective organocatalytic domino oxa-Michael-aldol reaction. *Chemical Communications*. 2007, 507

Liga, S., Paul, C., & Péter, F. (2023). Flavonoids: Overview of Biosynthesis, Biological Activity, and Current Extraction Techniques. *Plants*, 12(14), 2732.

Schreiber, S. L. (2000). Target-oriented and diversity-oriented organic synthesis in drug discovery. *Science*, 287(5460), 1964–1969.

Shereiber, S. L. (2000). Target-oriented and diversed-oriented organic synthesis drug discovery. *Science*. 284(5460), 1964-1969.

Sundén, H.; Ibrahim, I.; Zhao, G.-L.; Eriksson, L.; Córdova, A. 2007. Catalytic enantioselective domino oxa Michael/Aldol condensations: Asymmetric synthesis of benzopyran derivatives. *Chemistry an European Journal*. 13, 574.

Welsch, M. E.; Snyder, S. A.; Stockwell, B. R. (2010). Privileged scaffolds for library design and drug discovery. *Chemistry Biology*. 14(3), 347-361