



ESTUDIO CINÉTICO

**DE LA REACTIVIDAD DEL OXÍGENO SINGULETE
CON FLAVONOIDES Y DERIVADOS DE CHALCONAS**

**Carlos Enrique Díaz Uribe - Jorge Enrique Trilleras Vásquez
William Andrés Vallejo Lozada**

ESTUDIO CINÉTICO
DE LA REACTIVIDAD DEL OXÍGENO SINGULETE
CON FLAVONOIDES Y DERIVADOS DE CHALCONAS



ESTUDIO CINÉTICO

DE LA REACTIVIDAD DEL OXÍGENO SINGULETE CON FLAVONOIDES Y DERIVADOS DE CHALCONAS

**Carlos Enrique Díaz Uribe - Jorge Enrique Trilleras Vásquez
William Andrés Vallejo Lozada**



Catalogación en la publicación. Universidad del Atlántico. Departamento de Bibliotecas

Díaz Uribe, Carlos Enrique
Estudio cinético de la reactividad del oxígeno singulete con flavonoides y derivados de
Chalconas / Carlos Enrique Díaz Uribe, Jorge Enrique Trilleras Vásquez, William
Andrés Vallejo Lozada. -- Barranquilla: Sello Editorial Universidad del Atlántico, 2018.
68 páginas. 17 x 24 cm
Ilustraciones.
Incluye bibliografía.
ISBN 978-958-5525-80-1

1. Flavonoides -- 2. Sistemas fotosintéticos -- 3. Procesos de Foto-Oxidación -- 4.
Oxígeno Molecular. -- I. Trilleras Vásquez, Jorge Enrique. II. Vallejo Lozada, William
Andrés. -- III. Tit..

CDD: 612.015 D542

Estudio cinético de la reactividad del oxígeno singulete con flavonoides y derivados de chalconas

Autoría: Carlos Enrique Díaz Uribe - Jorge Enrique Trilleras Vásquez
William Andrés Vallejo Lozada

© Universidad del Atlántico, 2018

Edición:

Sello Editorial Universidad del Atlántico
Km 7 Vía Puerto Colombia (Atlántico)
www.uniatlantico.edu.co
publicaciones@mail.uniatlantico.edu.co

Producción editorial:

Calidad Gráfica S.A.
Av. Circunvalar Calle 110 No. 6QSN-522
PBX: 336 8000
lsalcedo@calidadgrafica.com.co
Barranquilla, Colombia

Publicación Electrónica
Barranquilla (Colombia), 2018

Nota legal: Reservados todos los derechos. No se permite la reproducción total o parcial de esta obra, ni su transmisión en cualquier forma o por cualquier medio (electrónico, mecánico, fotocopia, grabación u otros medios conocidos o por conocerse) sin autorización previa y por escrito de los titulares de los derechos patrimoniales. La infracción de dichos derechos puede constituir un delito contra la propiedad intelectual. La responsabilidad del contenido de este texto corresponde a sus autores. Depósito legal según Ley 44 de 1993, Decreto 460 del 16 de marzo de 1995, Decreto 2150 de 1995 y Decreto 358 de 2000.

Como citar este libro:

Díaz-Uribe, C., Trilleras, J. & Vallejo, W. (2018). *Estudio cinético de la reactividad del oxígeno singulete con flavonoides y derivados de chalconas*. Barranquilla: Sello Editorial Universidad del Atlántico.

Contenido

INTRODUCCIÓN	7
---------------------------	----------

Capítulo I

ESPECIES REACTIVAS DEL OXÍGENO: OXÍGENO SINGULETE	11
Propiedades físicoquímicas	11
Generación de oxígeno singulete	14
Detección de oxígeno singulete	17
Reacciones del oxígeno singulete.....	18

Capítulo II

FLAVONOIDES Y DERIVADOS DE CHALCONA	21
Flavonoides.....	21
Obtención de flavonoides.....	27
Chalconas.....	30
Obtención de chalconas.....	35

Capítulo III

CINÉTICA DE REACCIÓN DE OXÍGENO SINGULETE CON FLAVONOIDES.....	43
---	-----------

Capítulo IV

CINÉTICA DE REACCIÓN DE OXÍGENO SINGULETE CON DERIVADOS DE CHALCONA.....	51
BIBLIOGRAFÍA.....	57

INTRODUCCIÓN

La actividad antioxidante es la propiedad de una sustancia para inhibir la degradación oxidativa y actúa principalmente a través de su capacidad para reaccionar con los radicales libres y oxígeno singulete. El desequilibrio que se presenta en el organismo entre la producción de especies reactivas del oxígeno y la capacidad de un sistema biológico para inhibirlas rápidamente es conocido como estrés oxidativo. Este proceso trae como consecuencia alteraciones de la relación estructura-función en cualquier órgano. En los organismos vivos existen moléculas antioxidantes capaces de retardar o prevenir la oxidación; sin embargo, no siempre este proceso es eficiente por lo que se hace necesario proporcionar al cuerpo otras moléculas antioxidantes que ayuden a combatir el estrés oxidativo.

Entre los antioxidantes más representativos se encuentran los flavonoides. Estos compuestos contienen en su estructura química un número variable de grupos hidroxilo y grupos fenólicos con excelentes propiedades de quelación del hierro y de otros metales de transición. Por ello desempeñan un papel esencial en la protección frente a los fenómenos de estrés oxidativo, y tienen efectos terapéuticos en un elevado número de patologías, incluyendo la cardiopatía isquémica, la aterosclerosis y el cáncer.

El oxígeno singulete es una de estas especies reactivas del oxígeno, altamente reactiva, que reacciona con moléculas ricas en electrones y está relacionado con varios tipos de patologías. Para inhibir la oxidación de biomoléculas con esta especie, algunas sustancias actúan como antioxi-

dantes realizando un efecto *quenching* o de apagamiento. Uno de los métodos que permite estudiar la actividad antioxidante de moléculas modelo sobre el oxígeno singulete es a través de un estudio cinético, esto permite determinar la constante de velocidad global de apagamiento y compararla con otro tipo de sustancias conocidas.

En el capítulo I de este libro se describen algunos fundamentos importantes con respecto a la especie reactiva del oxígeno: oxígeno singulete. En general se detallan aspectos como sus propiedades fisicoquímicas, métodos de generación y detección, así como la reactividad de esta molécula.

En el capítulo II se introduce en las definiciones, grupos y estructuras de flavonoides y derivados de chalconas. Se describen las propiedades biológicas asociadas, fuentes y características estructurales que llevan a la categorización de estos compuestos bioactivos. También se describen los procesos de extracción y metodologías sintéticas, así como resultados experimentales de la síntesis y caracterización de los derivados de chalcona, (E)-1-(1H-pirrol-2-il) -3-arylprop-2-en-1-onas (PAPs).

En el capítulo III se presentan resultados de investigación de la actividad antioxidante contra oxígeno singulete de dos flavonoides extraídos de la cáscara de la naranja amarga, *Citrus aurantium* (naringina y naringenina). En ese trabajo se determinaron las constantes de velocidad global de apagamiento del oxígeno singulete, utilizando una cinética en estado estacionario derivada de una relación lineal de Stern-Volmer. Finalmente se comparan las constantes de velocidad global con los valores determinados para otros tipos de flavonoides.

Finalmente, en el capítulo IV se presenta la comparación de la actividad antioxidante contra oxígeno singulete de chalconas isómeras derivadas de algunos flavonoides y se muestran resultados de un trabajo de investi-

gación relacionado con la determinación de constante de velocidad global de los derivados PAPS.

El libro es resultado de trabajos colaborativos entre los grupos adscritos al Programa de Química, con un enfoque a la investigación con potenciales aplicaciones como agentes antioxidantes de compuestos bioactivos aislados o híbridos estructurales sintetizados en el laboratorio. Los resultados han generado nuevo conocimiento, publicaciones, participación en eventos y han contribuido con el desarrollo de competencias en investigación formativa en estudiantes del programa de Química y Maestría en Ciencias – Química. El libro ha sido apoyado por la Universidad del Atlántico, en el marco de la convocatoria interna para financiación de publicaciones resultado de la investigación de docentes miembros de grupos de investigación de la Universidad del Atlántico (Resolución Rectoral No. 000747 del 19 de abril de 2018).

ESPECIES REACTIVAS DEL OXÍGENO: OXÍGENO SINGULETE

Las especies reactivas del oxígeno son moléculas que se producen en los seres vivos, en el medioambiente y en varias reacciones químicas (1,2,3) Entre las principales especies se encuentran el oxígeno singulete ($^1\text{O}_2$), el radical anión superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$), el radical hidroxilo (HO^{\cdot}), el radical hidroperoxilo (HOO^{\cdot}), (4) entre otras. Estas moléculas son importantes no solo desde el punto de vista químico, sino también en medicina, en las industrias de alimentos y cosmética, y en el control de la contaminación ambiental, ya que pueden iniciar reacciones de oxidación de compuestos tales como: proteínas, ácidos nucleicos, olefinas, dienos conjugados, hidrocarburos policíclicos aromáticos, fenoles, sulfuros, y heterociclos, entre otros (5,6).

El oxígeno singulete es una especie electrofílica sumamente reactiva que reacciona con moléculas ricas en electrones, es de gran utilidad en síntesis orgánica y participa en una variedad de procesos químicos y biológicos.

PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

El oxígeno molecular tiene dos estados excitados singulete de baja energía, que difieren en su distribución electrónica, en los orbitales π -antienlazantes, en el tiempo de vida media y en su energía. El primer estado excitado,

($^1\Delta_g O_2$), tiene la siguiente configuración electrónica: $[(\sigma_s)^2(\sigma_s^*)^2(\sigma_z)^2(\pi_{x,y})^4(\pi_x^*)^2]$. En el segundo estado excitado, ($^1\Sigma_g^+$), la configuración electrónica es idéntica a la del estado basal, excepto porque los dos electrones tienen espín antiparalelo (Figura 1) (7,8) El $^1\Delta_g O_2$ posee una energía de 22.5 kcal mol⁻¹ y el $^1\Sigma_g O_2$ una energía de 31.5 kcal mol⁻¹. El estado $^1\Sigma_g O_2$ tiene una vida muy corta y se relaja rápidamente al estado excitado más bajo, $^1\Delta_g O_2$. Por esta razón, el estado $^1\Delta_g O_2$ es referido comúnmente como el oxígeno singlete (1O_2) (7).

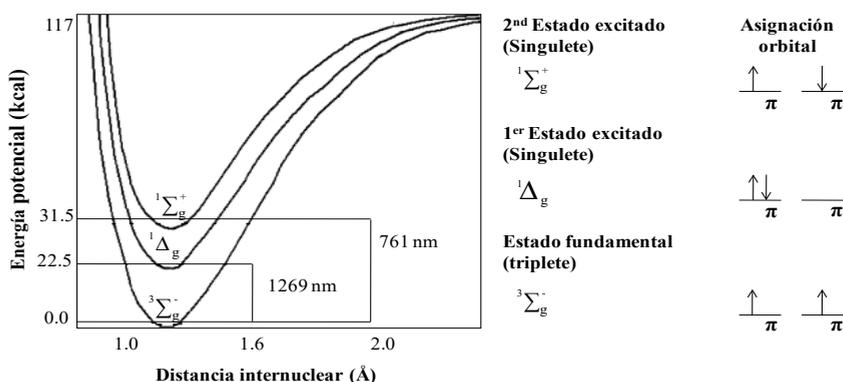


Figura 1. Energías de las dos especies activadas del oxígeno molecular, $^1\Delta_g O_2$ y $^1\Sigma_g O_2$, y su distribución electrónica en los orbitales 2p. (7)

La transición desde el estado $^1\Delta_g O_2$ al estado $^3\Sigma_g O_2$ es de espín prohibido lo que hace que este estado tenga una vida media relativamente larga. El segundo estado excitado del oxígeno, $^1\Sigma_g O_2$ tiene una vida más corta debido a que su transición al estado $^1\Delta_g O_2$ es de espín permitido. La transición $^1\Delta_g O_2 \leftrightarrow ^3\Sigma_g O_2$ asociada a una λ de 1268.7 nm, es observada en el espectro de absorción y emisión, a pesar de ser una transición de espín prohibida (9).

Otra característica fisicoquímica es el tiempo de vida media del oxígeno singlete, este es un parámetro importante que afecta la eficiencia de su ataque a sustratos orgánicos, y varía significativamente dependiendo del solvente en el cual se genere. La vida media del 1O_2 en solventes deutera-

dos y orgánicos es alta. La vida media para el $^1\text{O}_2$ en acetonitrilo y diclorometano es de 67 y 97 μs , respectivamente (10). El oxígeno singulete puede existir como una especie excitada, en ausencia de moléculas reactivas, solo por corto tiempo, antes de retornar al estado basal triplete por transferencia de energía a los modos vibracionales del solvente(11). El tiempo de vida del oxígeno singulete está determinado por la constante de velocidad unimolecular con el solvente, k_d , y se define como el tiempo en el que el oxígeno singulete existe en ausencia de moléculas reactivas. En la Tabla 1 se muestra el tiempo de vida media del oxígeno singulete en algunos solventes (10).

Tabla 1. Tiempo de vida media del oxígeno singulete en algunos solventes τ (μs).

Solvente	τ	Solvente	τ	Solvente	τ
Acetona	51	Etanol	16	Dimetilformamida	67
Acetonitrilo	67	Tetracloruro de Carbono	0,028 s	Diclorometano	97
Benceno	30	Clorobenceno	45	Dimetilsulfóxido	52
Bromobenceno	50	Cloroformo	250	Diétiléter	32
Agua	4	Etilenglicol	75	Metanol	9
Piridina	13	Tolueno	29	Furano	12
Hexano	30	Heptano	28	Ciclohexano	23

El oxígeno singulete puede ser desactivado, por interacción con otras especies, a su estado fundamental triplete. Este *quenching* puede realizarse de dos formas, principalmente (7):

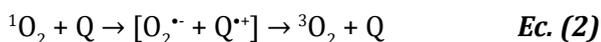
Quenching físico

Este proceso de desactivación es llevado a cabo en la interacción con una molécula A sin el consumo de oxígeno o formación de productos (Ec.1). Hay tres tipos de interacciones que contribuyen a la desactivación física del oxígeno singulete: transferencia de energía, transferencia de carga y conversión de la energía de excitación electrónica en energía vibracional (9). La desactivación por transferencia de energía es el proceso más rápido, pero poco común. Para la mayoría de las moléculas orgánicas la

energía de excitación de su estado triplete más bajo está relativamente por encima de 22 kcal/mol, y por lo tanto la transferencia de energía del oxígeno singulete a estas moléculas es termodinámicamente desfavorable. Hay pocas excepciones, entre ellas el β -caroteno con una energía del estado triplete de aproximadamente 20 kcal/mol (12).



En las interacciones de transferencia de carga, el oxígeno funciona como un aceptor temporal de un electrón. En estas reacciones está involucrada la formación de intermediarios como exciplexes (Ec. 2). La azida de sodio es considerada como un quencher (Q) físico selectivo para el oxígeno singulete que sigue este mecanismo (13).



La conversión de la energía de excitación electrónica en energía vibracional se da por interacciones con estados vibracionales de los enlaces C-H y O-H del solvente principalmente (10).

Quenching químico

En este proceso el oxígeno singulete reacciona con una molécula A para formar un nuevo producto (Ec. 3). Estas reacciones se mostrarán más adelante.



GENERACIÓN DE OXÍGENO SINGULETE

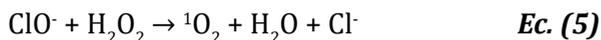
El oxígeno singulete puede ser producido principalmente por descomposición del peróxido de hidrógeno, por transferencia de energía desde un sensibilizador en estado excitado al ${}^3\text{O}_2$, o por descarga de alta frecuencia al ${}^3\text{O}_2$ en fase gaseosa.

Entre los sistemas químicos para generar ${}^1\text{O}_2$ se encuentran la descomposición de peróxido de hidrógeno (14), la termólisis del intermedia-

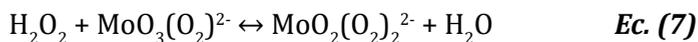
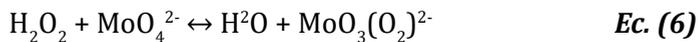
rio ozonida fosfita generado en la reacción entre triaril fosfato y ozono (15), y la descomposición térmica de endoperóxidos policíclicos aromáticos (16). Sin embargo, los dos últimos métodos poseen la desventaja de generar otros subproductos. El peróxido de hidrógeno es uno de los métodos más utilizado para generar $^1\text{O}_2$ en medio acuoso (Ec. 4). Esta reacción es termodinámicamente permitida pero cinéticamente inhibida, pero el hipoclorito y las sales de molibdato y tungstanato catalizan esta reacción en medio acuoso básico (14, 17)



El anión hipoclorito es un oxidante que al reaccionar con el peróxido de hidrógeno genera oxígeno singulete (Ec. 5). Esta reacción tiene una cinética de primer orden y su mecanismo de reacción aún no ha sido claramente establecido (17)



Uno de los catalizadores más utilizados es el molibdato de sodio; el sistema $\text{MoO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{O}_2$ genera oxígeno singulete aprovechando la facilidad de descomposición del peróxido de hidrógeno por los iones molibdato para formar complejos intermediarios que se descomponen térmicamente liberando $^1\text{O}_2$. La descomposición del H_2O_2 en presencia de iones molibdato $[\text{Mo}^{(\text{VI})}\text{O}^{(-1)}_4]^{2-}$ forma el complejo trioxoperoxomolibdato $[\text{Mo}^{(\text{VI})}\text{O}^{(-\text{II})}_3(\text{O}^{(-1)})_2]^{2-}$. Este complejo reacciona con otra molécula de H_2O_2 formando el dioxodiperoxomolibdato $[\text{Mo}^{(\text{VI})}\text{O}^{(-\text{II})}_2(\text{O}^{(-1)})_2]^{2-}$ que genera oxígeno singulete (ecuaciones 6-8) (18, 19)



Esta reacción se lleva a cabo con alta eficiencia en medios alcalinos o altamente polares, teniendo la ventaja de la disponibilidad comercial de los

reactivos, y en el hecho de que no necesita luz ni equipos fotoquímicos para la generación de oxígeno singlete. Pero la oxidación de sustratos orgánicos con el $^1\text{O}_2$ da bajos rendimientos debido a la baja solubilidad de los sustratos y al corto tiempo de vida media del $^1\text{O}_2$ en el medio acuoso. Para evitar este problema se usan microemulsiones agua en aceite (W/O) o micelas invertidas (20).

El oxígeno singlete se puede generar por transferencia de energía desde el primer estado triplete electrónicamente excitado de un sensibilizador (T_1) al estado basal del oxígeno molecular ($^3\text{O}_2$) (21). El sensibilizador (S_0) en el estado basal por absorción de un fotón puede ser promovido al primer estado singlete excitado (S_1). El estado S_1 tiene un tiempo de vida media promedio del orden de 10^{-9} s y puede decaer al estado basal radiativamente con emisión de fluorescencia o transferir su energía por entrecruzamiento de sistemas al estado triplete excitado (T_1). El estado T_1 con una vida media del orden de 10^{-3} s, puede transferir su energía al oxígeno molecular ($^3\text{O}_2$) para generar oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$) (22) (Figura 2). El proceso es termodinámicamente posible cuando la energía del estado triplete del sensibilizador ($E_{T_1}^{\text{sen}} - E_{S_0}^{\text{sen}}$) es superior a la energía necesaria para la activación del oxígeno molecular a su estado singlete ($E_{(^1\Delta_g)}^{O_2} - E_{(^3\Sigma_g^-)}^{O_2}$).

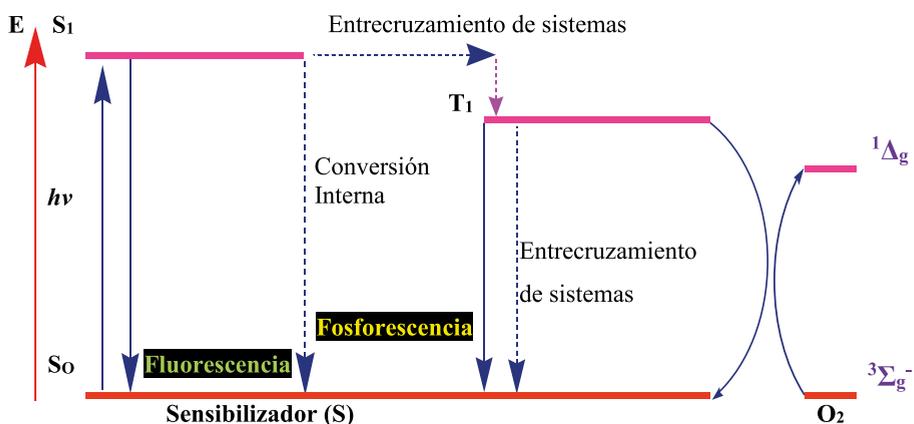


Figura 2. Generación de oxígeno singlete por transferencia de energía

Hay muchos sensibilizadores que pueden generar $^1\text{O}_2$. Algunos ampliamente estudiados son rosa de bengala (23), porfirinas (24), y azul de metileno (25).

El oxígeno singulete, ($^1\Delta_g\text{O}_2$ y $^1\Sigma_g\text{O}_2$) también puede producirse por descargas de microondas en sistemas con oxígeno en estado gaseoso (26).

DETECCIÓN DE OXÍGENO SINGULETE

El oxígeno singulete puede ser detectado por métodos directos e indirectos. Entre los métodos directos se encuentran las medidas de emisión infrarroja por espectroscopía en tiempo resuelto. La transición radiactiva del oxígeno singulete a su estado basal es utilizada como una prueba específica para su detección (Ec. 9). La técnica se basa en la emisión infrarroja a 1270 nm generada cuando el oxígeno singulete se desactiva a su estado triplete (27, 28).



El oxígeno singulete no puede ser detectado directamente por EPR puesto que es una molécula no-magnética. Sin embargo, su reacción con 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidona (TEMP) genera un radical libre estable a temperatura ambiente llamado 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidona-N-óxido (TEMPO) (Figura 3). Este radical nitróxido tiene un espectro típico con tres líneas equivalentes debido a la interacción con el átomo de nitrógeno ($I=1$) (29, 30).

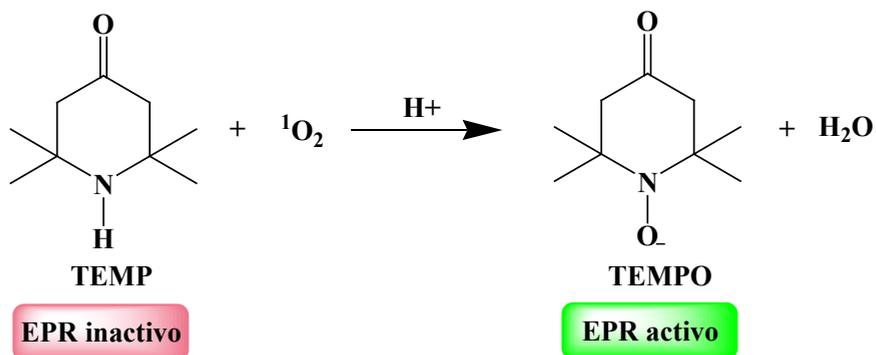


Figura 3. Reacción de identificación de oxígeno singlete por EPR (30).

El $^1\text{O}_2$ puede ser detectado con métodos indirectos basados en la capacidad de algunos compuestos para capturarlos y producir productos específicos. Estos productos se pueden identificar por técnicas instrumentales como espectrometría de masas (MS) y resonancia magnética nuclear (RMN). El rubrero, que genera un endoperóxido mediante la reacción de cicloadición $[4\pi + 2\pi]$ del oxígeno singlete es un reactivo usado como indicadores de la presencia de $^1\text{O}_2$ (Figura 4) (31).

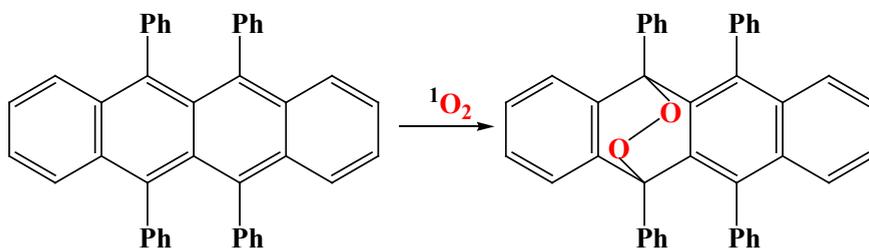


Figura 4. Atrapamiento químico del oxígeno singlete por el rubreno

REACCIONES DEL OXÍGENO SINGLETE

El $^1\text{O}_2$ oxida moléculas ricas en electrones (olefinas, dienos conjugados, hidrocarburos policíclicos aromáticos, fenoles y heterociclos) por medio de una adición electrofílica. Estas reacciones son adiciones $[4\pi + 2\pi]$, $[2\pi + 2\pi]$ y de tipo “ene” (32, 33). La selectividad presentada por cualquiera

de estas reacciones está determinada por la estructura del sustrato y en algunos casos por el medio en el cual se realiza la reacción.

Reacción de cicloadición [$4\pi + 2\pi$]

La reacción de cicloadición [$4\pi + 2\pi$] del $^1\text{O}_2$ ocurre con aceptores como dienos *cis* conjugados (1,3-dienos) o hidrocarburos policíclicos aromáticos (34, 35). El $^1\text{O}_2$ se adiciona al dieno originando un puente comprendido entre los átomos de carbono C-1 y C-4, y un enlace doble entre los carbonos C-2 y C-3. El producto de esta reacción recibe el nombre de endoperóxido (ver Figura 4).

Los endoperóxidos son lábiles térmica y fotoquímicamente. La termólisis de los endoperóxidos de hidrocarburos policíclicos aromáticos puede originar una liberación del $^1\text{O}_2$, o la formación de bisepóxidos y/o epoxialdehídos (16, 36).

Reacción “ene”

La reacción ene del $^1\text{O}_2$ consiste en una adición 1,3 del $^1\text{O}_2$ al doble enlace del sustrato olefínico para formar un hidroperóxido alílico con una migración del doble enlace (Figura 5) (37, 38).

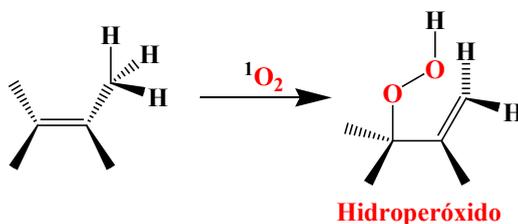


Figura 5. Formación de hidroperóxido por un mecanismo “ene” del oxígeno singulete

Se han propuesto cuatro mecanismos para explicar la reacción “ene” del $^1\text{O}_2$: mecanismo concertado, mecanismo diradical, mecanismo zwitterionico de cadena abierta y mecanismo de intermediario perepóxido (39, 40)

Reacción de adición [$2\pi + 2\pi$]

Este tipo de reacción se lleva a cabo en sistemas ricos en electrones (olefinas) e impedidos estéricamente (Figura 6). El mecanismo propuesto para la formación del dioxetano depende de los sustituyentes del doble enlace. Cuando los sustituyentes son $-H$ y $-OCH_3$, el dioxetano se produce vía peroxirano pasando primero por un intermediario diradical (41). Los dioxetanos formados se descomponen térmica o fotoquímicamente en fragmentos carbonilos (42).

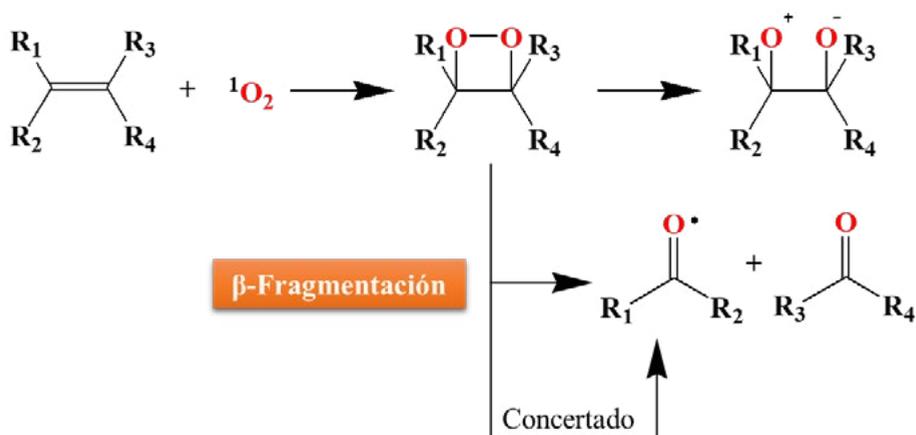


Figura 6. Mecanismos de la fragmentación del dioxetano a carbonilo

FLAVONOIDES Y DERIVADOS DE CHALCONA

FLAVONOIDES

Flavo proviene del latín *flavus* y significa de color entre amarillo y rojo, como el de la miel o el del oro; y flavonoide, se refiere a un grupo de pigmentos heterocíclicos que contienen oxígeno, ampliamente distribuido entre las plantas, constituyendo la mayoría de los colores amarillo, rojo y azul de las plantas y frutas (43, 44). Estos compuestos se encuentran en abundancia en las uvas, manzanas, cebollas, cerezas, repollos; además de ser parte del árbol ginkgo biloba y la *Camellia Sinensis* (té verde) (Figura 7).

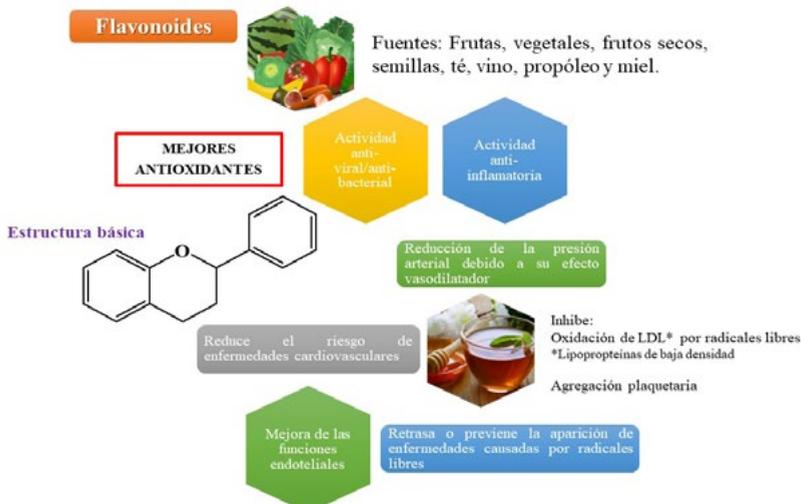


Figura 7. Fuentes y propiedades biológicas de flavonoides

Estos compuestos constituyen una amplia familia que a su vez incluye varios grupos y se clasifican de acuerdo al origen biosintético. Entre los que encontramos están: antocianinas, flavonas, flavonoles, flavanos, flavanonas e isoflavonoides. Estructuralmente, los flavonoides se caracterizan por poseer un esqueleto básico de 15 átomos de carbono, en una secuencia de enlace C6-C3-C6, que corresponde a dos anillos aromáticos A y B, unidos por un fragmento de 3 átomos de carbono. Esta unión, puede o no dar origen a un tercer anillo (Figura 8) (45, 46).

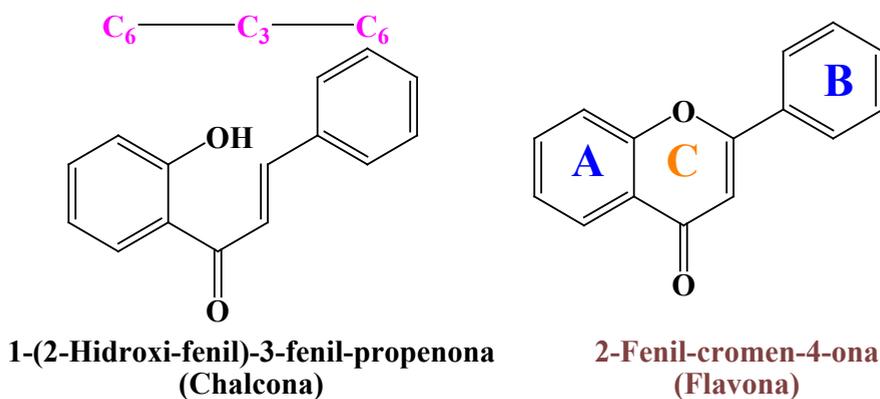


Figura 8. Esqueleto estructural de los flavonoides

Los flavonoides están compuestos de dos anillos fenilos (A y B), ligados mediante un anillo pirano (C). Un esqueleto de difenilpirano: C6-C3-C6, es común en la mayoría de los flavonoides. Gracias a las variaciones del pirano se logran clasificar como se muestra en la imagen (Figura 9). Los miembros de esta familia se diferencian entre sí por el grado de instauración del anillo C y sustituyentes que presenten (47, 48).

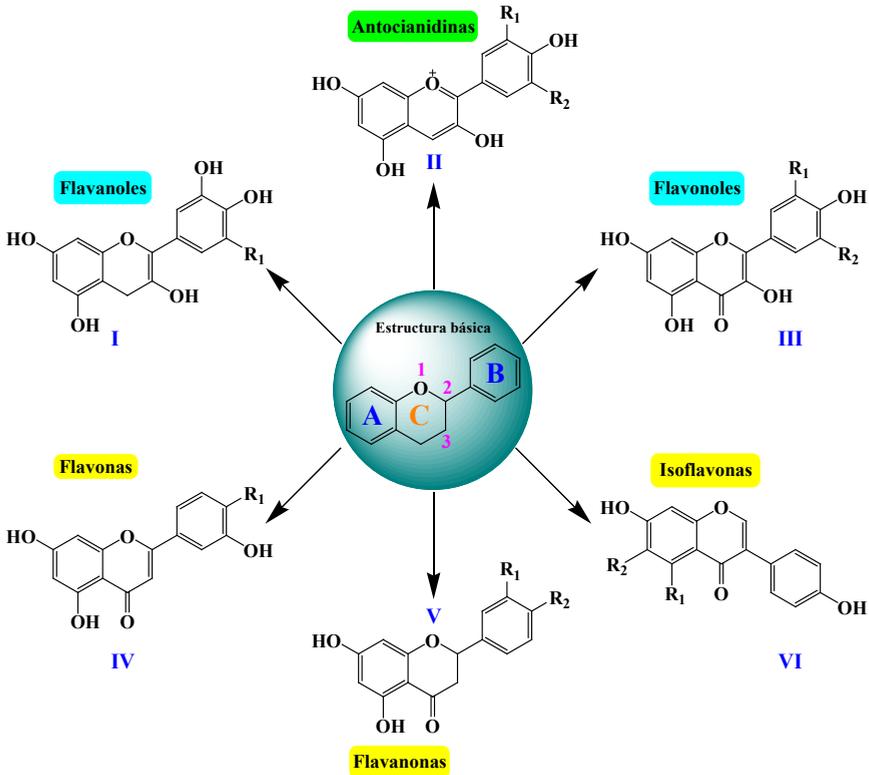


Figura 9. Clasificación de flavonoides

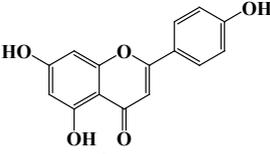
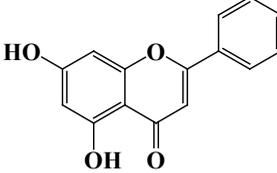
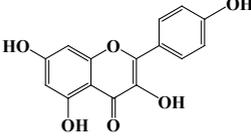
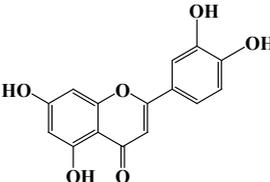
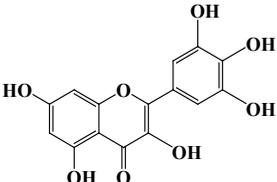
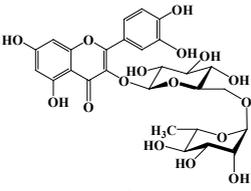
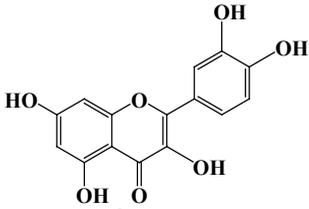
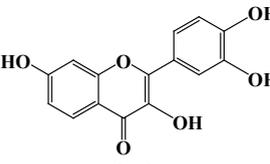
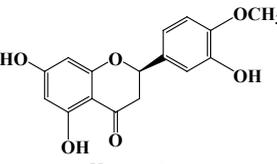
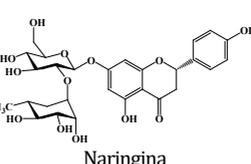
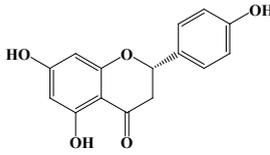
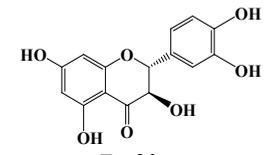
Estructuralmente, el anillo de seis miembros condensado con el anillo de benceno es una γ -pirona, un éster cíclico (flavonas IV, flavonoles III o su dihidroderivado, flavanones V y flavanoles I). La posición del sustituyente aril (benzenoide sustituido) divide los flavonoides en dos clases: flavanonas (V, posición 2) e isoflavonas (VI, posición 3).

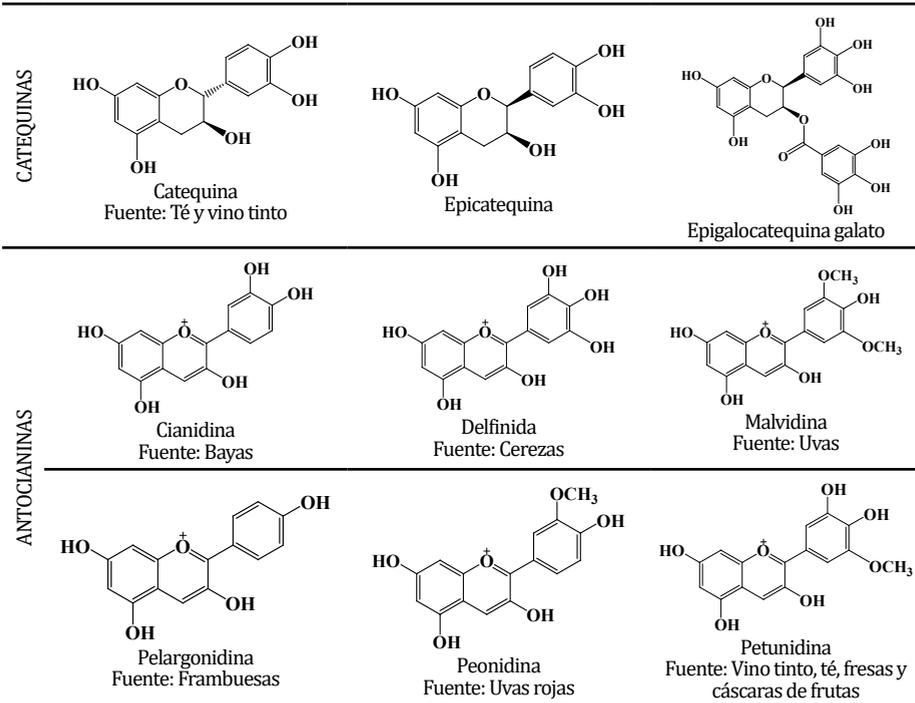
Los flavonoides son compuestos de origen natural que presentan una diversidad de actividades biológicas, entre las que se destacan su acción antioxidante. La actividad antioxidante de los flavonoides resulta de una combinación de sus propiedades quelatantes de hierro y secuestradoras de radicales libres, además de la inhibición de las oxidasas y desactivación de oxígeno singulete (49).

Estos compuestos son constituyentes de la dieta humana, no hacen parte de los requerimientos energéticos, pero son sustancias de acción beneficiosa para la salud humana, con múltiples efectos positivos debido a su acción antioxidante y eliminadora de radicales libres. Aunque los hábitos alimenticios son variados en el mundo, al estar presentes en una gran variedad de alimentos, se estima que diariamente hay una ingesta de 23 mg/día de flavonoides, siendo la quercetina el predominante con un valor medio de 16 mg/día (Tabla 2). Es así como se puede considerar, o incluir en la lista de productos o compuestos “Nutracéuticos”, que define a cualquier suplemento de extracto alimenticio no tóxico que tenga beneficios de salud científicamente probados tanto para el tratamiento como para la prevención de enfermedades (50, 51, 52).

Los flavonoides son los principales ingredientes nutracéuticos activos en plantas y dentro de sus propiedades conocidas, descritas y reportadas; la actividad antioxidante, es la propiedad frecuente y bien documentada. Las flavonas y catequinas, son los flavonoides con mayor actividad protectora para el cuerpo contra Especies Reactivas de Oxígeno (ERO). Las células y tejidos del cuerpo humano, están expuestas y amenazadas al daño causado por radicales libres y ERO producto de procesos del metabolismo del oxígeno o por causas externas, generando enfermedades (53, 54).

Tabla 2. Grupos de flavonoides, compuestos y alimentos fuentes

GRUPO/COMPUESTO	
FLAVONAS	 <p>Apigenina Fuente: Cáscara de manzana</p>
	 <p>Crisina Fuente: Bayas</p>
	 <p>Kaempferol Fuente: Brócoli</p>
	 <p>Luteolina Fuente: Apio</p>
	 <p>Miricetina Fuente: Cáscaras de frutas</p>
	 <p>Rutina Fuente: Arándanos</p>
	 <p>Quercetina Fuente: Aceitunas, Cebollas, lechugas, perejil</p>
FLAVANONAS	 <p>Fisetina</p>
	 <p>Hesperetina</p>
	 <p>Naringina</p>
	 <p>Naringenina</p>
	 <p>Taxifolina</p>
	<p>Fuente: Frutas cítricas</p>



Quercetina, kaempferol, miricetina y rutina, tienen propiedades antioxidantes; también se reporta que exhiben efectos beneficiosos tales como actividad antiinflamatoria, antialérgica, antiviral y anticancerígena. Además, se ha sugerido que desempeñan un papel protector en las enfermedades hepáticas, cataratas y las enfermedades cardiovasculares (55).

La amplia distribución de los flavonoides en plantas, propiedades y funciones, comparado con otros compuestos bioactivos, resalta la importancia de la presencia de estos compuestos en la dieta. Los flavonoides presentes, debido a sus propiedades antioxidantes, tienen la capacidad de atrapar estos radicales libres y reducir los riesgos asociados. Por lo anterior, se han reportado una serie de investigaciones para extraer, aislar, identificar y utilizar antioxidantes.

OBTENCIÓN DE FLAVONOIDES

Se han desarrollado nuevas tecnologías para la extracción y separación de flavonoides, la extracción con líquidos subcríticos, extracción con fluidos supercríticos, extracción asistida por ultrasonido y extracción asistida por microondas. Estas nuevas alternativas son consideradas métodos de bajo impacto ambiental, métodos “verdes” para extraer compuestos bioactivos desde matrices de plantas. Cada una de estas alternativas presentan ventajas y desventajas en su aplicación.

En consideraciones generales, la extracción líquida a nivel subcrítico, no requiere de fuentes de energía alternativa como la radiación por microondas o por ultrasonido, pero para alcanzar los niveles subcríticos se requiere de elevadas temperaturas que pueden destruir los compuestos bioactivos (generalmente termolábiles). Bajo estas condiciones un solvente o líquido frecuentemente usado es el etanol, seguro para la salud humana, y la temperatura subcrítica es más baja que la del agua. En las investigaciones se deben considerar muchos factores que influyen los procesos de extracción subcrítica y con fluidos supercríticos.

Principio y mecanismo de extracción con fluidos supercríticos

El fluido supercrítico (SC) se puede definir como aquella sustancia que existe en una fase que posee características de líquido y gas por encima de su temperatura y presión críticas características. Presión crítica (P_c) se considera la cantidad mínima de presión requerida para licuar un gas a su temperatura crítica única. La temperatura crítica (T_c) de un gas es la temperatura a la que el gas no se vuelve líquido hasta la aplicación de presión adicional. Las propiedades combinadas de los fluidos SC, de 2 fases individuales gas-líquido, que proporcionan características únicas de viscosidad, densidad y solvatación, los han convertido en los solventes apropiados para la extracción de compuestos bioactivos, como resultado el proceso de extracción, es mejor y a mayor velocidad en la transferencia de masa de solutos. Debido a la termolabilidad de los compuestos bioac-

tivos, usar agua bajo estas condiciones no es apropiado; las altas temperaturas que alcanza destruyen los compuestos. El CO_2 es frecuentemente usado en estos procedimientos, es un solvente económico, seguro y facilita el proceso de aislamiento y purificación del compuesto (56, 57).

Principio y mecanismo de extracción asistido por ultrasonido

Las ondas acústicas se clasifican como ondas longitudinales que requieren un medio de propagación. A diferencia, las ondas de ultrasonido son de mayor frecuencia que las del rango audible normal de los seres humanos (≥ 20 Hz a 20 kHz). Como el ultrasonido tiene longitudes de onda más largas, típicamente en el rango de milímetros (mm), que son más largos que el tamaño promedio de las moléculas, no se inducen cambios químicos. Las reacciones químicas se producen debido al fenómeno de implosión, causada por la producción masiva de energía.

Para fines de extracción, se usa un baño de ultrasonido, que opera a frecuencias que oscilan entre 20 kHz o superior, se producen burbujas en medios líquidos que interactúan con una matriz. Las burbujas absorben energía, crecen, colapsan y en consecuencia de este colapso, una cantidad considerable de energía se libera y provoca cambios de temperatura significativamente extremos (hasta 5000 K) y presión (100 MPa), con ruptura de partículas sólidas (interrupción) y elimina las capas de material inerte, lo que resulta en un área de superficie aumentada para la transferencia de masa de solutos durante extracción (58, 59).

Principio y mecanismo de extracción asistido por microondas

Este proceso permite extracción rápida y eficiente de compuestos bioactivos con similares o mejores rendimientos en comparación con las técnicas convencionales. La influencia de dos campos perpendiculares oscilantes, eléctrico y magnético, actúan directamente para calentar los materiales que tienen la capacidad de convertir parte de la energía absorbida en energía térmica. Esta técnica ofrece ventajas en reducción en el tiempo de extracción e incremento en el rendimiento. El proceso de extracción asis-

tido por microondas comienza con la generación de ondas electromagnéticas de un magnetrón. Tejidos y paredes celulares de plantas interactúan con la radiación, resultando en el calentamiento de la humedad atrapada dentro de la planta matriz. La evaporación de la humedad hace que se ejerza una presión considerable sobre la célula vegetal, causando hinchazón provocando cambios estructurales en la planta matriz. Como resultado, hay mayor transferencia de masa de solutos debido a la ruptura de células, esto, a su vez facilita la lixiviación fitoquímica. Este proceso puede ser considerado selectivo que favorece moléculas polares y solventes con alta constante dieléctrica (60, 61).

Maceración, infusión, percolación y decocción

Las técnicas convencionales, adaptadas y tecnificadas siguen usándose ampliamente en la investigación de plantas medicinales. La maceración implica remojo de material de la planta (gruesos o en polvo) en un solvente, dentro de un recipiente tapado. Se deja reposar a temperatura ambiente durante 3 días con agitación constante. Es un proceso para suavizar y romper pared celular, para liberar los fitoquímicos solubles. Después de 3 días, la mezcla se prensa o filtra. La elección del disolvente determina el tipo de compuesto a extraer.

La infusión y la decocción usan el mismo principio que la maceración; ambos están empapados en agua fría o hervida. Sin embargo, el período de maceración para la infusión es más corto y la muestra se hierve en un volumen específico de agua (por ejemplo, 1: 4 o 1:16) por un tiempo definido. La decocción solo es adecuada para extraer compuestos termoestables, provenientes de las partes duras de la planta (por ejemplo, raíces y cortezas) y generalmente se extraen compuestos solubles en aceite en comparación con la maceración y la infusión.

Síntesis de flavonoides

A la fecha se cuenta con una serie de reportes y avances en la construcción de esqueletos carbonados y estructuras híbridas a moléculas de

origen natural con propiedades biológicas. En el caso de flavonoides, pese a estos avances, la mayoría de los reportes se han centrado en la construcción o cierre del anillo pirano; aún se sigue investigando y reportando trabajos que proporcionan una ruta para la síntesis de flavonoides, explorando grado, nivel y tipo de sustituciones que permita el acceso a la diversidad estructural (62).

En algunos casos complejos, se ha llegado a la conclusión que para el desarrollo de metodologías sintéticas enantioselectivas de flavonoides biomiméticos se requiere un catalizador capaz de promover la adición estereoselectiva a un electrófilo catiónico plano. Estas especies generalmente caen fuera del alcance de los típicos Lewis y Catálisis ácida de Brønsted lo que abre otra puerta a los investigadores en la búsqueda o construcción de catalizadores con acciones específicas (63).

Las chalconas son precursores sintéticos comunes de las flavonas y otras estructuras flavonoides. Las propias chalconas también han demostrado actividad inhibitoria frente a una variedad de enzimas y se ha demostrado que son útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias o infecciosas (64). Su amplia gama de propiedades medicinales, junto con la simplicidad de la síntesis de estos compuestos los convierten en deseables para su posterior investigación (65, 66).

CHALCONAS

Las chalconas (1,3-diaril-2-propen-1-onas) son compuestos naturales o sintéticos perteneciente a la familia de flavonoides presentes en una gran variedad de plantas, verduras, frutas, especias, té y alimentos a base de soja. Kostanecki y Tambor (67), pioneros en la síntesis de colorantes naturales, nombraron a estos compuestos como chalconas, se encuentran como el metabolito secundario de mayor contribución en la biosíntesis de flavonoides. Desde entonces, las investigaciones de las que ha sido objeto esta clase de compuestos son numerosas. Además, las chalconas y sus

derivados funcionalizados han presentado variada actividad biológica (68, 69), razón por la que han sido de interés en el área de química médica, entre las que se destacan los tratamientos para infecciones microbianas y virales, enfermedades cardiovasculares, cáncer, y actividad antioxidante, entre otros (70-76).

La estructura de las chalconas, cetonas aromáticas α,β -insaturadas reciben diferentes nombres alternativos: bencilidenacetofenonas, fenil estiril cetonas, benzalacetofenonas, β -fenilacrilofenonas, γ -oxo- α,γ -difenil- α -propilenos, α -fenil- β -benzoiletlenos1 ó 1,3-difenil-2-propen-1-ona según la IUPAC; consiste en tres átomos de carbono, dos de ellos conectados por un doble enlace y el tercero conforma el grupo funcional carbonilo; que separan dos anillos aromáticos (Figura 10).

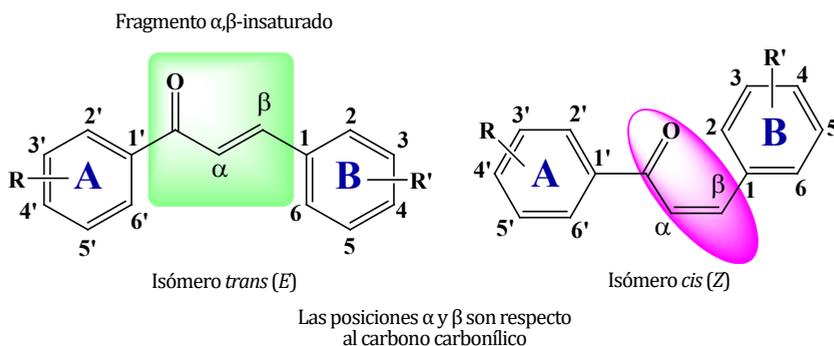


Figura 10. Representación estructural y numérica de chalconas

Químicamente consisten en flavonoides e isoflavonoides de cadena abierta, un sistema ceto-vinílico que une dos anillos aromáticos A y B, generalmente polihidroxiados. Estos compuestos son los principales intermediarios en la biosíntesis de flavonoides y contribuyen significativamente a la cantidad total de ellos (Figura 11). Se encuentran presentes en dos formas isoméricas, *trans* (*E*) o *cis* (*Z*), predominando en la mayoría de los casos el isómero *trans* por ser termodinámicamente más estable. La inestabilidad del isómero *cis*, se debe al fuerte efecto estérico entre el grupo carbonílico y el anillo aromático A (77, 78).

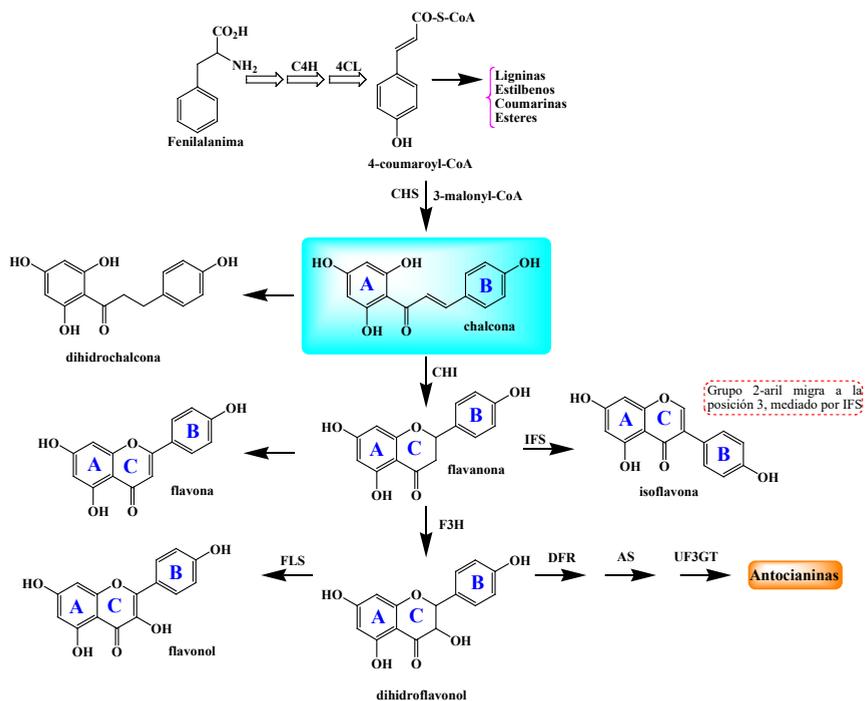


Figura 11. Diagrama de biosíntesis para flavonoides. Fenilalanina amonialasa; C4H, cinnamato 4-hidroxyllasa; 4CL, 4-coumaroyl-coenzyma A ligasa; CHS, chalcona sintasa; CHI, chalcona flavanona sintasa; F3H, flavanona 3β-hidroxyllasa; DFR, dihidroflavonol 4-reductasa; FLS, flavonol sintasa; IFS, isoflavonoide sintasa; AS, antocianina sintasa y UF3GT, UDP glucosa: flavonoide 3-O-glucosil-transferasa. Adaptado de la referencia 77

Estos compuestos, de bajo peso molecular (300 – 600 g/mol), con relativamente alta lipofiliidad, son una plantilla única que se asocia con varias actividades biológicas, y constituyen uno de los fragmentos estructurales, en química orgánica, versátil para la síntesis de estructuras o moléculas complejas (79, 80, 81).

La amplia disponibilidad comercial de precursores sintéticos, en combinación con las estrategias sintéticas y catalizadores, ha generado numerosas técnicas y reacciones reportadas para esta clase de compuestos. Como resultado de estos avances, se cuenta con variaciones a reacciones convencionales, técnicas innovadoras que emplean diversos catalizadores

y reactivos, en los que se incluyen fosfato natural, SOCl_2 , nitrato de litio, zeolitas injertadas con amino, óxido de zinc, agua, Na_2CO_3 , PEG400, ácido silica-sulfúrico, ZrCl_4 , líquidos iónicos, etc. Lo anterior indica que el desarrollo de estrategias mejoradas para la síntesis de compuestos de carbonílicos α,β -insaturados, todavía está en demanda; y en aspectos generales se busca que estos procesos novedosos proporcionen mejor rendimiento, menos tiempo de reacción, bajo impacto ambiental, economía atómica y mínimos efectos secundarios.

El alto potencial de aplicación de estos sistemas enónicos como precursores versátiles para la síntesis de moléculas complejas, como materiales, como fuentes químicas para el diseño y síntesis de nuevos derivados de chalcona, a través de estrategias de química médica de última generación (bioisosterismo, hibridación molecular y diseño pro-fármaco), junto a la aplicación de herramientas modernas enfocadas al diseño de medicamentos asistidos por computadora, han contribuido a la optimización de resultados de investigación. Esto es en gran parte atribuible a la naturaleza electrofílica del sistema carbonílico α,β -insaturado. Este grupo es capaz de formar enlaces irreversibles con macromoléculas biológicas, lo que resulta en una serie de efectos, entre ellos, tóxicos, reacciones alérgicas, carcinogenicidad y mutagenicidad. Por otra parte, esta reactividad puede verse afectada tanto por el grado y tipo de átomos y/o grupos sustituyentes de los anillos aromáticos, y también, aún con más efectividad por átomos y/o grupos α o β -sustituyentes del doble enlace del sistema enónico (82, 83). Por lo tanto, el diseño y la síntesis de nuevos análogos e híbridos estructurales es particularmente importante para el desarrollo de la química medicinal de derivados de chalcona.

Existe una relación entre la estructura de los sistemas enónicos α,β -insaturados, los grupos funcionales sustituyentes tanto en los anillos aromáticos, como en el fragmento $-\text{C}=\text{C}-$ y las propiedades biológicas reportadas. Concretamente grupos $-\text{OH}$ y $-\text{OCH}_3$ (84, 85, 86) presentes en

la estructura de chalconas, las incluyen dentro de la clasificación de compuestos fenólicos, metabolitos secundarios, presentes en plantas. Debido a la diversidad estructural y amplia distribución de estos compuestos, se han clasificado de acuerdo a diferentes parámetros (Figura 12).

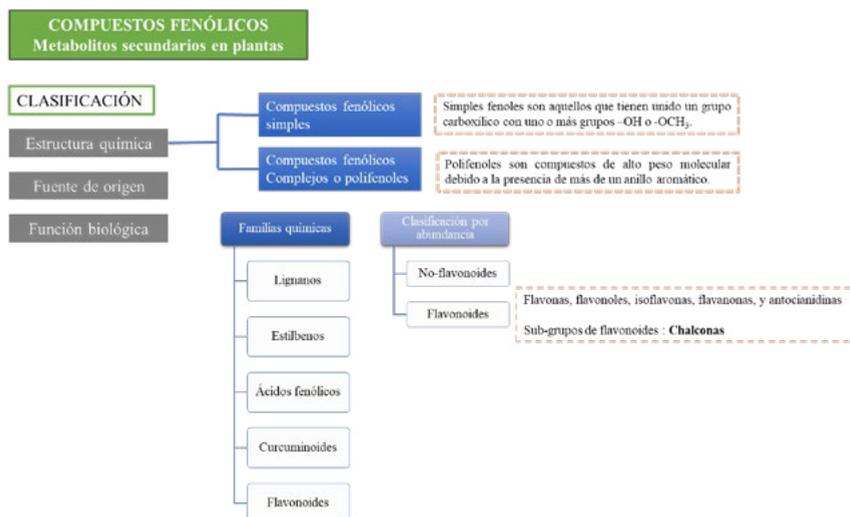


Figura 12. Clasificación de compuestos fenólicos

De acuerdo a la clasificación por estructura química, se incluyen compuestos fenólicos con uno o más grupos carboxílicos, -OH o -OCH₃ y las chalconas se clasifican dentro de un subgrupo de flavonoides.

Como resultado de las características químicas, estructurales, sustituciones hidroxiladas o alcoxiladas, distribución espacial y propiedades lipofílicas de chalconas de origen natural o sintético, se han hecho amplias investigaciones evaluando actividad antioxidante a través de cuatro diferentes métodos, captura de radicales superóxidos, captura de peróxido de hidrógeno, reducción o extinción de radicales y ensayos de eliminación de radicales DPPH. En algunos casos se reportan chalconas con actividad superior al ácido ascórbico o BHT (87). La mayoría de las chalconas, naturales o sintetizadas en el laboratorio, tienen asociadas sus propiedades antioxidantes a la presencia de grupos fenólicos (Figura 13).

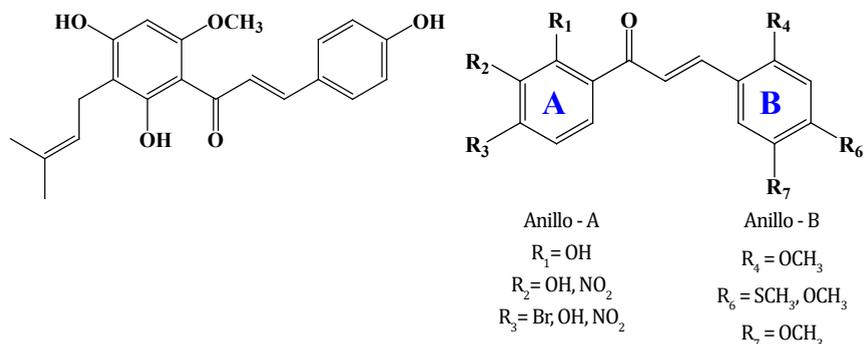


Figura 13. Estructura de chalconas con actividad antioxidante.

Actualmente, las evaluaciones experimentales de propiedades antioxidantes se desarrollan con estudios QSAR, que correlacionan la actividad con las características estructurales de los compuestos, con buena capacidad predictiva de los modelos utilizados.

OBTENCIÓN DE CHALCONAS

La síntesis en el laboratorio de chalconas, generalmente es a través de una metodología y química simple. Se dispone comercialmente de una diversidad estructural de aldehídos y cetonas aromáticas y heteroaromáticas (con grupos nucleofílicos y electrofílicos), además de métodos y reacciones que permiten una multiplicidad de sustituciones o incorporaciones de átomos y grupos. Actualmente, hay una variedad de métodos y esquemas disponibles para la síntesis de derivados de chalcona. Debido a la accesibilidad a reactivos hidroxilados, se pueden diseñar estrategias sintéticas para preparar chalconas OH(OR)-sustituidas apropiadas y transformarlas en flavonoides (84, 85).

Condensación de Claisen-Schmidt

Esta metodología sintética es la principal reacción convencional, simple y versátil para la obtención de chalconas en presencia de bases alcalinas acuosas. La reacción de condensación de Claisen-Schmidt, consiste en la

mezcla de cantidades equimolares de una acetofenona con aldehídos aromáticos en solución alcohólica y catalizada por hidróxido de sodio o de potasio acuosos o etóxido de sodio alcohólico (Figura 14).

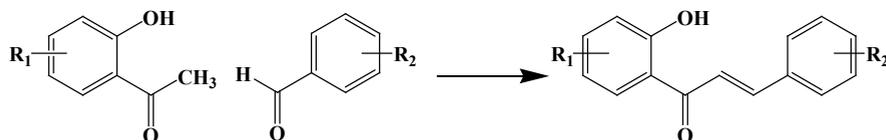


Figura 14. Reacción de condensación de *Claisen-Schmidt*

Reacción de condensación de Allan-Robinson

Usada principalmente para sintetizar flavonas a partir de chalconas precursoras. Ejemplo, la condensación de 2,4,6-trihydroxyacetofenona con anhídridos aromáticos en presencia de sal del mismo ácido (Figura 15).

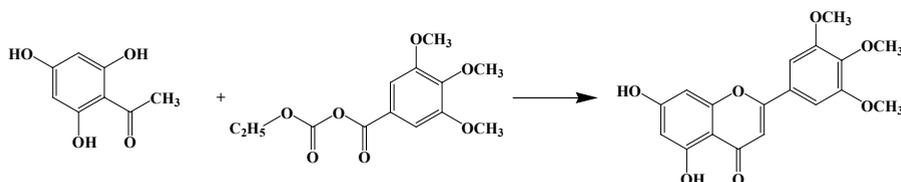


Figura 15. Reacción de condensación de *Allan-Robinson*

Reacciones de acoplamiento

Una variación en la *reacción de acoplamiento de Heck*, permite obtener chalconas a partir de un haluro de arilo, monóxido de carbono y estireno, usando como catalizador Pd (Figura 16).

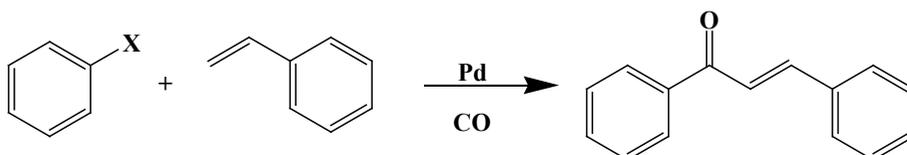


Figura 16. Obtención de chalconas vía reacción de acoplamiento de Heck

Se pueden preparar chalconas a partir de la reacción de acoplamiento entre benzaldehídos y fenilacetileno, en presencia de HBr y un líquido iónico (Figura 17).

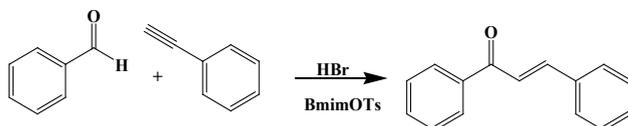


Figura 17. Síntesis de chalconas vía reacción de acoplamiento en presencia de líquido iónico. BmimOTs: 1-butil-3-metil-1H-imidazolin-4-metilbencensulfonato.

Entre las reacciones de acoplamiento, los procesos de *isomerización de Sonogashira*, produce chalconas a través de la reacción entre cantidades equimolares un haluro de arilo, sustituido con un grupo electro-deficiente (EWG) y alcohol propargílico, induciendo la reacción por radiación de microondas, un método de calentamiento no convencional, usando $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ como catalizador y THF como solvente (Figura 18).

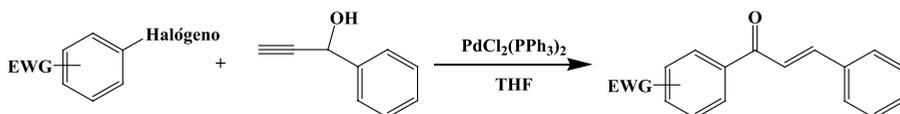


Figura 18. Reacción de isomerización de *Sonogashira*

Reacción de *acoplamiento de Suzuki-Miyaura*. La reacción involucra el acoplamiento de cloruro de benzoilo con ácido estirilborónico, en presencia de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CsCO_3 y tolueno anhidro o el acoplamiento de ácido fenilborónico con cloruro de cinnamoilo, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CsCO_3 , tolueno anhidro (Figura 19).

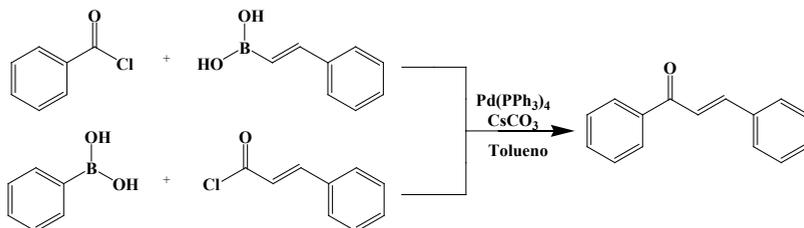


Figura 19. Reacción de acoplamiento de *Suzuki-Miyaura*

Síntesis de chalconas usando BF₃-Et₂O

Metodología desarrollada para la obtención de chalconas sustituidas. El Borotri fluoruro-eterato, es un reactivo altamente tóxico, sin embargo, las cantidades a usar son mínimas, de fácil control y genera el producto con alto rendimiento, fácil de aislar y purificar en corto tiempo de reacción. Esta reacción procede satisfactoriamente con reactantes líquidos y con sustituyentes o grupos funcionales sensibles, como ésteres y amidas (Figura 20).

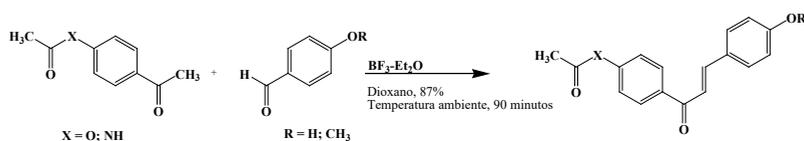


Figura 20. Síntesis de chalconas *O*-aciladas y *N*-aciladas usando BF₃-Et₂O

Acilación de Friedel-Crafts

Una variación a la reacción de condensación de Claisen-Schmidt, permite obtener chalconas vía reacción de acilación de *Friedel-Crafts* de un fenol. El fenol constituye el anillo A, el agente acilante proporciona la cadena alifática de tres carbonos y el anillo B, para conformar la unidad C₆-C₃-C₆ (Figura 21).

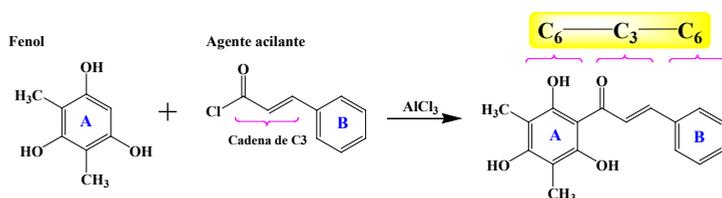


Figura 21. Síntesis de chalconas vía reacción de acilación de *Friedel-Crafts*.

(*E*)-1-(1H-PIRROL-2-IL) -3-ARILPROP-2-EN-1-ONA 3a-e (PAPS)

Resultados de nuestras investigaciones, sobre diferentes estructuras con diversidad de sustituyentes y análogos heterocíclicos, muestran las propiedades antioxidantes de chalconas sintetizadas en el laboratorio (88). La metodología clásica para la síntesis de chalconas, es la reacción de

condensación de *Claisen-Schmidt*, que implica la condensación cruzada aldólica de aldehídos y cetonas aromáticas, con sustituciones apropiadas. La reacción es catalizada por base o ácido, con posterior por deshidratación (84). Esta metodología, debido a la popularidad e importancia de este enfoque sintético, se basa en la alta reactividad y disponibilidad de compuestos carbonílicos, de origen natural como comercial, que en combinación con métodos modernos y el uso de nuevas fuentes de energía tales, como microondas y ultrasonido, mejoraran las reacciones y permite acceder a una variedad de sistemas α,β -insaturados.

Debido a su importancia farmacéutica, se reportan los resultados de síntesis de análogos heterocíclicos de chalconas, tipo (*E*)-1-(1H-pirrol-2-il)-3-arylprop-2-en-1-ona **3a-e** (PAPs), Figura 22.



Figura 22. Síntesis de derivados enónicos tipo (*E*)-1-(1H-pirrol-2-il)-3-arylprop-2-en-1-ona (PAPs). **3a**: Ar = C₆H₅; **3b**: Ar = 4-H₃COC₆H₄; **3c**: Ar = 4-FC₆H₄; **3d**: Ar = 4-ClC₆H₄; **3e**: Ar = 4-BrC₆H₄.

Síntesis de (*E*)-1-(1H-pirrol-2-il)-3-arylprop-2-en-1-ona **3a-e** (PAPs)

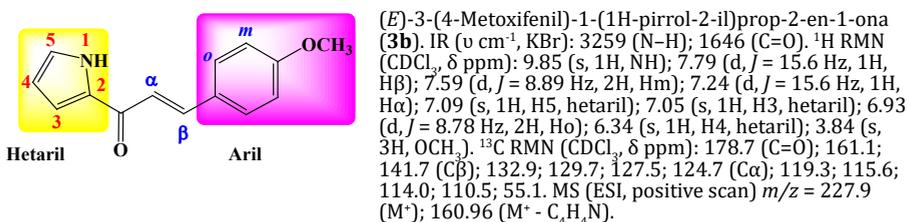
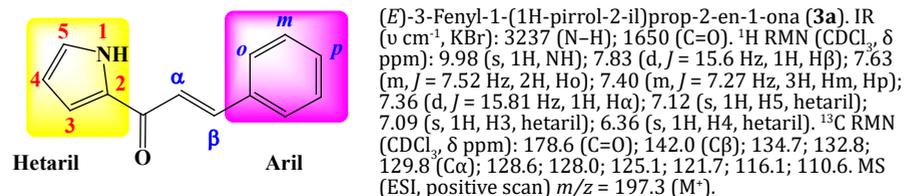
Se mezcló 5 mmol de pirrol-2-carboxaldehído (**1**), adquirido comercialmente (CAS Number 1003-29-8), 5 mmol de aldehído aromático (**2a-e**), NaOH (2 mmol) and etanol (2 mL) en un tubo de ensayo con capacidad para 5 mL. La mezcla de reacción fue llevada a radiación de ultrasonido por 5–20 minutos, en un baño limpiador ultrasónico. El avance de la reacción se monitoreó por cromatografía de capa delgada (CCD) usando como fase móvil una mezcla de diclorometano:acetato de etilo en proporción (9: 1 v/v). Finalizada la reacción, por consumo de los reactantes, el crudo es puesto sobre un baño de agua-hielo, el precipitado formado, se filtra,

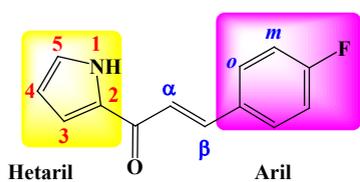
lavado con agua fría y purificado por recristalización de etanol, proporcionando los compuestos PAP **3a–e** en alto rendimiento 79–86 % (Tabla 3).

Tabla 3. Parámetros de reacción, tiempo (t_r), punto de fusión nocorregido (T_f) y % rendimiento para los compuestos **3a–e**

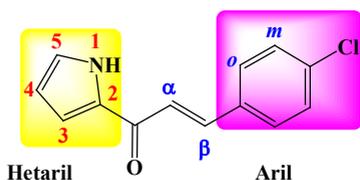
Compuesto	Ar	Tiempo (t_r)	T_f °C	% Rendimiento
3a	C ₆ H ₅	10	140	86
3b	4-H ₃ COC ₆ H ₄	5	137	
3c	4-FC ₆ H ₄	20	170	80
3d	4-ClC ₆ H ₄	20	165	79
3e	4-BrC ₆ H ₄	20	185	83

Caracterización estructural PAPs

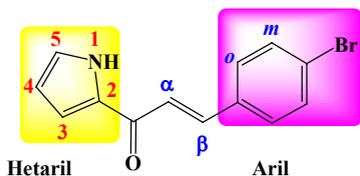




(*E*)-3-(4-Fluorofenil)-1-(1H-pirrol-2-il)prop-2-en-1-ona (**3c**). IR (ν cm^{-1} , KBr): 3266 (N-H); 1448 (C=O). ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 9.62 (s, 1H, NH); 8.26 (d, J = 8.78 Hz, 2H, Hm); 7.82 (d, J = 15.8 Hz, 1H, H β); 7.76 (d, J = 8.78 Hz, 2H, Ho); 7.43 (d, J = 15.8 Hz, 1H, H α); 7.15 (s, 1H, H5, hetaril); 7.10 (s, 1H, H3, hetaril); 6.38 (s, 1H, H4, hetaril). ^{13}C RMN (CDCl_3 , δ ppm): 188.6 (C=O); 139.2 (C β); 128.8; 126.1; 125.8 (C α); 124.2; 117.0; 111.4. MS (ESI, positive scan) m/z = 215.1 (M^+).



(*E*)-3-(4-Clorofenil)-1-(1H-pirrol-2-il)prop-2-en-1-ona (**3d**). IR (ν cm^{-1} , KBr): 3273 (N-H); 1645 (C=O). ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 11.97 (s, 1H, NH); 7.86 (d, J = 8.54 Hz, 2H, Hm); 7.70 (d, J = 15.8 Hz, 1H, H β); 7.62 (d, J = 15.5 Hz, 1H, H α); 7.49 (d, J = 8.28 Hz, 2H, Ho); 7.37 (s, 1H, H5, hetaril); 7.16 (s, 1H, H3, hetaril); 6.27 (s, 1H, H4, hetaril). ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm): 178.5 (C=O); 140.8 (C β); 136.0; 133.5; 133.1; 129.4; 129.1 (C α); 125.6; 116.5; 111.1. MS (ESI, positive scan) m/z = 231.7 (M^+); 233.04 ($\text{M}^+ + 2$).



(*E*)-3-(4-Bromofenil)-1-(1H-pirrol-2-il)prop-2-en-1-ona (**3e**). IR (ν cm^{-1} , KBr): 3270 (N-H); 1644 (C=O). ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 10.02 (s, 1H, NH); 7.79 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H β); 7.58 (d, J = 8.53 Hz, 2H, Hm); 7.53 (d, J = 8.28 Hz, 2H, Ho); 7.37 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H α); 7.17 (s, 1H, H5, hetaril); 7.12 (s, 1H, H3, hetaril); 6.39 (s, 1H, H4, hetaril). ^{13}C RMN (CDCl_3 , δ ppm): 178.5 (C=O); 140.8 (C β); 133.9; 133.0; 132.1; 129.6; 125.7 (C α); 124.4; 122.5; 116.6; 111.1. MS (ESI, positive scan) m/z = 275.0 (M^+); 277.1 ($\text{M}^+ + 2$).

CINÉTICA DE REACCIÓN DE OXÍGENO SINGULETE CON FLAVONOIDES

La actividad antioxidante es la capacidad de una sustancia para inhibir la degradación oxidativa y actúa principalmente a través de su capacidad para reaccionar con las especies reactivas del oxígeno (por ejemplo, el oxígeno singulete). El estudio de esta propiedad de compuestos naturales es de suma importancia para aplicaciones en la industria farmacéutica, cosmética y alimentaria. Se ha demostrado que algunos compuestos naturales como carotenoides, vitaminas y flavonoides, realizan un efecto *quenching* sobre el oxígeno singulete por mecanismos físicos y químicos (89, 90). Entre ellos, los flavonoides han mostrado ser buenos “*quencher*” del oxígeno singulete; se creen que son valiosos antioxidantes en sistemas bajo estrés oxidativo (91, 92). Sin embargo, el mecanismo por el cual los flavonoides llevan a cabo su actividad antioxidante aún no se ha elucidado por completo.

La actividad antioxidante de algunos compuestos naturales contra el oxígeno singulete puede ser llevada a cabo determinando la constante de velocidad del *quenching* de esta especie reactiva del oxígeno (93, 94). Existen pocos reportes sobre estudios cinéticos de desactivación del oxígeno singulete. Sin embargo, este parámetro es de suma importancia en bioquímica, puesto que permite comparar su constante de velocidad de reacción, con respecto a los valores de *quenching* del oxígeno singulete de algunas sustancias de interés biológico como ácidos grasos, ADN, etc.

Nosotros hemos determinado la constante de velocidad global del *quenching* del oxígeno singlete de dos flavonoides naturales: la naringina (4',5,7-trihidroxi-7-O-β-L-ramnoglucósido-(1,2)-α-D-glucopiranosido) extraída de la cáscara del fruto de la naranja agria (*Citrus aurantium*) (95) y la naringenina (4',5,7-trihidroxi-7-O-β-L-ramnoglucósido-(1,2)-α-D-glucopiranosido) de su producto obtenido de la hidrólisis ácida (Figura 23).

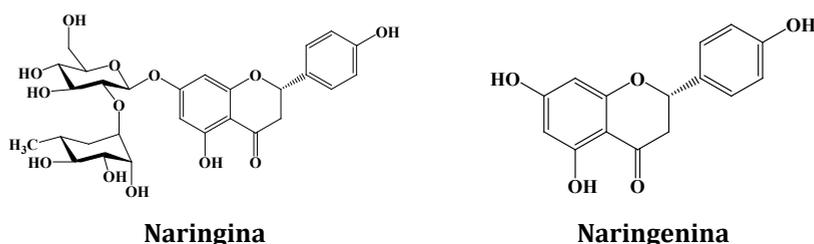


Figura 23. Estructura molecular de la naringina y naringenina

El oxígeno singlete fue generado por reacción química del Na_2MoO_4 y H_2O_2 en la oscuridad, siguiendo la metodología propuesta por Aubry y Bouttemy (96). Las constantes de velocidad global fueron determinadas a una temperatura aproximada de 298 K siguiendo las reacciones presentadas a continuación (Figura 24).

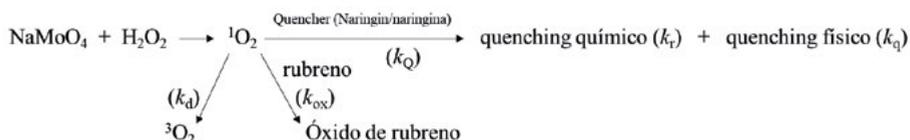


Figura 24. Esquema general para el proceso de quenching de oxígeno singlete

Donde la especie *Quencher* (del término en inglés *-naringina* o *naringenina*-) se asocia con una sustancia capaz de interactuar con una especie en estado excitado. El rubreno es una molécula inhibidora del $\text{}^1\text{O}_2$ que posee una mayor capacidad de capturar esta especie excitada y desactivarla mediante vía física y química. El término k_d es el tiempo de vida media del oxígeno singlete en el solvente (etanol/ $k_d = 8.3 \times 10^4 \text{ s}^{-1}$), k_{ox} es la constante de oxidación química del rubreno con el oxígeno singlete,

k_r es la constante de velocidad del *quenching* químico del oxígeno singlete por los flavonoides y k_q es la constante de velocidad del *quenching* físico del oxígeno singlete por los flavonoides. El valor de k_q es la suma de k_r y k_d .

El oxígeno singlete puede desaparecer por las rutas descritas anteriormente, por ende, si se tienen dos soluciones de igual volumen conteniendo la misma cantidad de rubreno, una con antioxidante y una sin antioxidante, entonces cada una de ellas serán expuestas a la misma cantidad de oxígeno singlete, y por lo tanto se puede deducir la siguiente ecuación derivada de una cinética en estado estacionario (Ec. 10).

$$S_0/S_s = 1 + [(k_r + k_q) / k_d] [\text{naringina o naringenina}] \quad \text{Ec. (10)}$$

Esta ecuación se conoce como *Ecuación de Stern-Volmer*, donde S_0 es la pendiente de desaparición de rubreno por el oxígeno singlete en ausencia del antioxidante a estudiar y S_s en presencia de este.

Graficando S_0/S_s a distintas concentraciones de antioxidante (Figura 25), la expresión $[(k_r + k_q) / k_d]$ es obtenida; con el valor de la pendiente y con k_d se determinó $k_q = (k_r + k_d)$, que es la constante de desactivación global del oxígeno singlete por los compuestos de estudio. Para el caso de la naringina se obtuvo un valor de $2.1 \times 10^7 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ y para la naringenina de $4.9 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$. Estos resultados indican que ambos compuestos pueden actuar como *quenching* del oxígeno singlete.

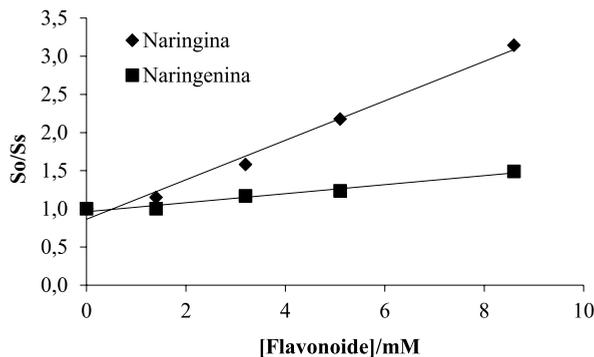


Figura 25. Gráfico de S_0/S_s versus concentración de flavonoide

El proceso de extinción probablemente se produce mediante transferencia de carga reversible con la formación de un “exciplex” (complejo excitado): el mecanismo implica un complejo de encuentro de estado excitado con un carácter parcial de transferencia de carga, en el que el $^1\text{O}_2$ es la especie aceptora (97). Esto podría ser debido a que la naringina es la naringenina glicosilada (flavanona) y las moléculas de azúcar podrían estar contribuyendo al apagamiento del $^1\text{O}_2$ a través de la estabilización del complejo excitado formado.

Otros estudios han determinado el valor de las constantes de velocidad global en medio neutro con diversos flavonoides, pero utilizando otros medios de generación de oxígeno singulete. En la Tabla 4 mostramos los valores de las constantes para algunos flavonoides relevantes estudiados previamente para el mismo solvente (etanol).

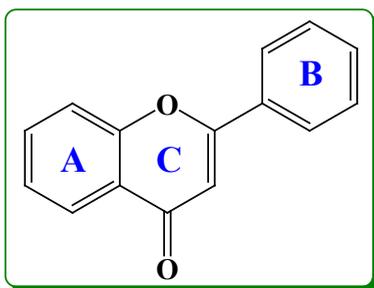
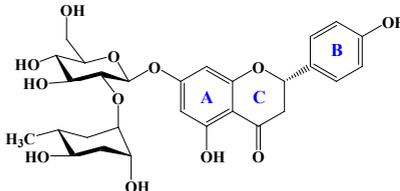
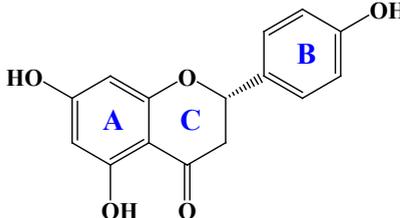
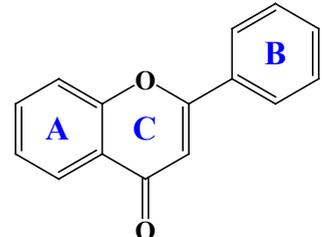
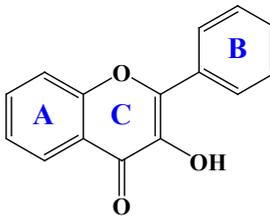
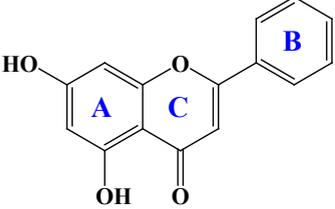
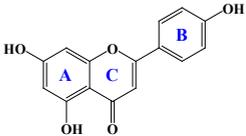
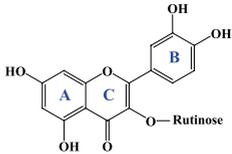
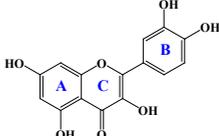
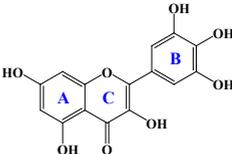
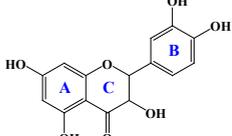
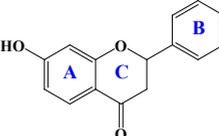
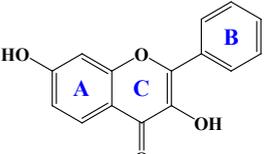


Tabla 4. Valores de constantes de velocidad para diferentes flavonoides

Estructura	Nombre	kQ ($M^{-1}s^{-1}$)	Referencia
	Naringina	2.1×10^7	*RP
	Naringenina	4.9×10^6	*RP
	Flavona	$<3.0 \times 10^5$	[98]
	Flavonol	5.3×10^6	[98]
	Crisina	2.01×10^6	[98]

Estudio cinético de la reactividad del oxígeno singlete con flavonoides y derivados de chalconas

	Apigenina	2.84×10^7	[98]
	Rutina	1.21×10^8	[98]
	Quercetina	4.57×10^8	[98]
	Mericetina	5.12×10^8	[98]
	Taxifolina	9.37×10^6	[98]
	7-Hidroxi flavanona	0.9×10^6	[99]
	7-Hidroxi flavonol	1.0×10^7	[99]

*RP=Resultados propios

En general, es posible deducir que las propiedades antioxidantes de los flavonoides contra oxígeno singulete depende de su capacidad intrínseca electro-donadora y a sus propiedades ácido-base. También se puede concluir que el *quenching* del oxígeno singulete depende de efectos electrostáticos de la interacción de las moléculas con esta especie reactiva del oxígeno. Con el análisis de las constantes de velocidad se comprueba que el incremento en el número de grupos hidroxilo en la estructura básica del flavonoide incrementa la eficiencia de desactivación del oxígeno singulete. Los resultados indican que los flavonoides son moléculas eficientes contra el oxígeno singulete y pueden usarse como antioxidantes bajo condiciones de estrés oxidativo.

Por otro lado, se sabe que para los flavonoides la eficiencia del *quenching* físico (k_q) es principalmente controlada por la presencia del grupo catecol sobre el anillo B, mientras que la presencia del grupo hidroxilo que activa al doble enlace (2,3) del anillo C, es el factor principal que determina la eficiencia de reactividad química (k_r) de los flavonoides con el oxígeno singulete (91). Sin embargo, la reactividad química es casi insignificante debido a que $k_q \approx k_r$; k_q está determinada principalmente por k_q , que es generalmente mayor que k_r .

Estudios realizados por Nagai et al (98). Indican que el grupo 4'-OH del anillo B contribuye notablemente a la desactivación del oxígeno singulete, mientras que la estructura resorcinol del anillo A contribuye parcialmente a este *quenching* (4-17 %).

En lo que respecta al *quenching* químico, se ha propuesto que la oxidación de flavonoides por oxígeno singulete conduce a la apertura del anillo C. Este es el caso para la reacción del flavonoide quercetina con oxígeno singulete propuesta por Tournaire et. al (91). Se sugiere un esquema de reacción de fotooxidación a través de una cicloadición [2+2] al doble enlace del anillo C, permitiendo la generación de un enlace 1,2-dioxetano; estos

dioxetanos son inestables y se descomponen para formar compuestos carbonílicos que conducen a la formación de un éster (91).

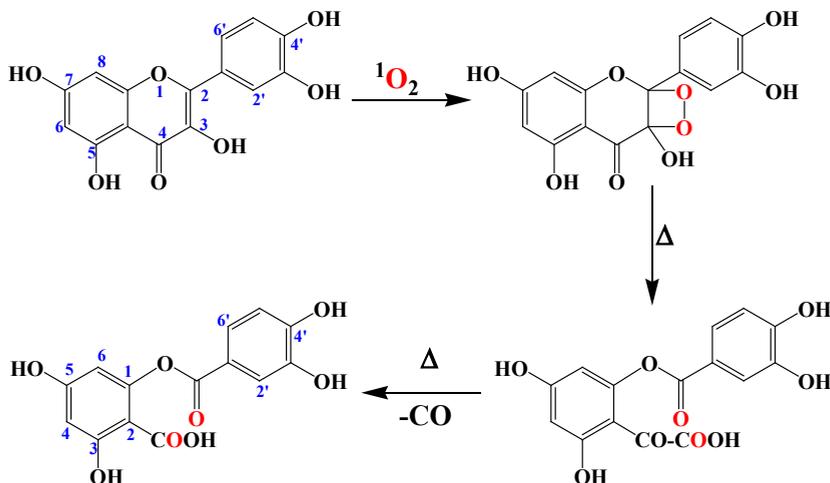
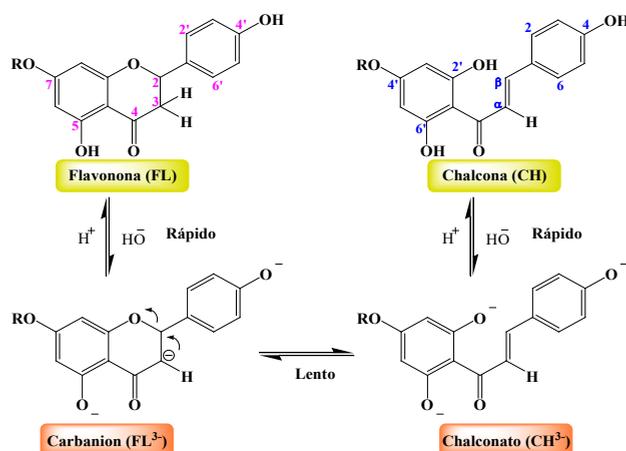


Figura 26. Mecanismo propuesto para la reacción química de un flavonoide con oxígeno singlete (91).

En nuestros trabajos hemos observado que la constante de velocidad global para la naringina y naringenina son de tres órdenes de magnitud más pequeños que los reportados para β -caroteno ($1.58 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$) y α -tocoferol ($2.06 \times 10^8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$), principales *quencher*s del oxígeno singlete. Sin embargo, sus valores son similares a algunos flavonoides reportados en la Tabla 3, sugiriendo que la naringina y naringenina, que son extraídos de la cáscara de la naranja, pueden usarse como inhibidores de oxígeno singlete en sistemas biológicos y proteger a los sistemas biológicos del daño oxidativo.

CINÉTICA DE REACCIÓN DE OXÍGENO SINGULETE CON DERIVADOS DE CHALCONA

Las flavanonas son moléculas estables en soluciones ácidas y en solventes próticos. Sin embargo, en condiciones alcalinas, algunas de ellas presentan un equilibrio con su isómero de chalcona, el cual se caracteriza por tener un sistema π prolongado (Figura 27). Algunos estudios han evidenciado que las chalconas son más eficientes *quenchers* del oxígeno singulete que su respectivo isómero flavanona; por ejemplo, este es el caso para las chalconas derivadas de la naringina y naringenina (100).



Naringina: R = β -D-ramnosil-(1,2)-D-glucosa; Naringenina: R = H

Figura 27. Esquema de isomerización de la flavanona-chalcona (100)

Este estudio realizado por Montenegro et. al. (100) muestra que las chalconas derivadas de la naringina y naringenina presentan un orden de magnitud más alto en la constante de velocidad de desactivación global de oxígeno singlete que sus respectivas flavanonas. Una explicación de este comportamiento podría deberse a la presencia del doble enlace $C_{\alpha}=C_{\beta}$ de la chalcona, que es rico en electrones, y que aumenta la interacción con la molécula electrofílica del oxígeno singlete (98, 100).

Un posible esquema de reacción del oxígeno singlete con el isómero de chalcona de la naringina es mostrado en la Figura 28, en cual se propone una adición electrofílica del oxígeno singlete para producir un intermedio hidropéroxido I; posteriormente se da una pérdida de agua para conducir a un flavonol que seguidamente interacciona con otra molécula de oxígeno singlete y la oxidación sigue hasta derivados de ácido benzoico (100).

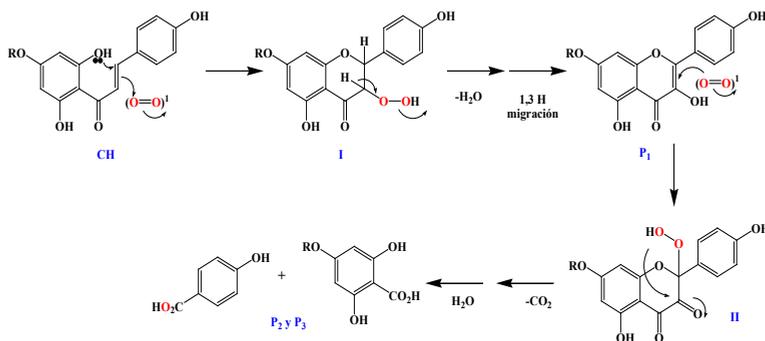


Figura 28. Mecanismo plausible y posibles productos de oxidación por foto-oxigenación del isómero de chalcona de naringina en etanol, a condiciones nuestras (100).

El efecto *quencher* del oxígeno singlete de los flavonoides (7-hidroxi-flavanona; 7-hidroxi-8-metoxiflavanona) y sus chalconas (2',4'-dihidroxi-chalcona; 2',4'-dihidroxi-3'-metoxichalcona), extraídos de la especie *Zuc-cagnia punctata Cav* (Figura 29), fue analizado en diferentes soluciones de pH (99, 101).

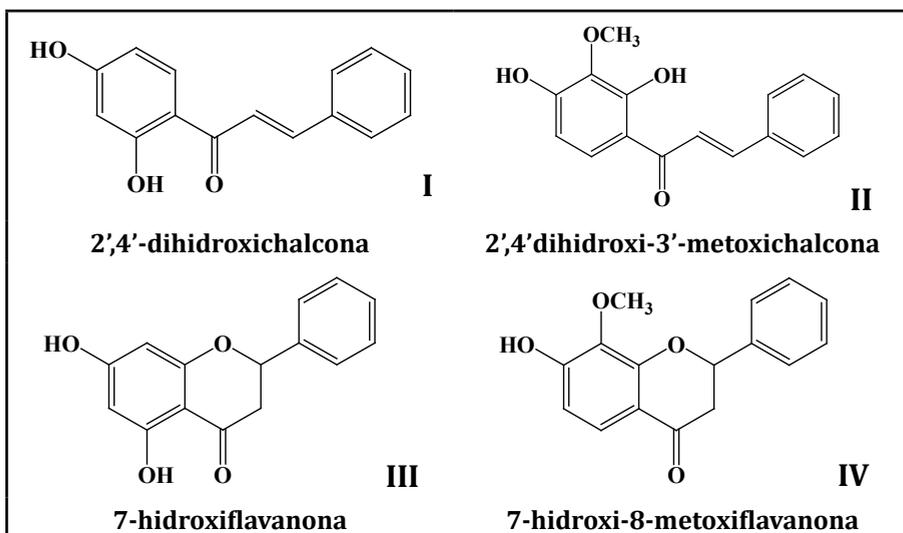


Figura 29. Estructura química de los flavonoides y chalconas extraídos de la especie *Zuccagnia punctata* Cav (101).

La 2',4'-dihidrochalcona presentó un mayor efecto *quenching* del oxígeno singulete que su respectivo flavonoide en las diferentes soluciones. Esto también se puede evidenciar en las constantes de velocidad de desactivación total del oxígeno singulete (Tabla 5) (99). En este caso el efecto *quencher* también se ve favorecido por la presencia del enlace $C_{\alpha}=C_{\beta}$ de las chalconas.

Tabla 5. Constantes de velocidad global del efecto *quenching* del oxígeno singulete de los flavonoides presentes en la especie *Zuccagnia punctata* Cav (99).

Molécula	Solución	k_t ($M^{-1}s^{-1}$)
7-hidroxi flavanona	Ácido	0.7×10^6
	Neutro	0.9×10^6
	Básico	5.8×10^6
2',4'-dihidroxi chalcona	Ácido	3.3×10^6
	Neutro	3.5×10^6
	Básico	1.6×10^7

Resultados de nuestras investigaciones, en las que se evalúa las propiedades antioxidantes de chalconas sintetizadas en el laboratorio, permite estudiar estructuras con diversidad de sustituyentes y análogos heterocíclicos. Debido a su importancia farmacéutica, reportamos los resultados de la evaluación de la actividad antioxidante contra oxígeno singulete, de análogos heterocíclicos de chalconas, tipo (*E*)-1-(1H-pirrol-2-il)-3-aryl-prop-2-en-1-ona (PAPs) (Figura 30) cuya síntesis fue mostrada en el capítulo II.

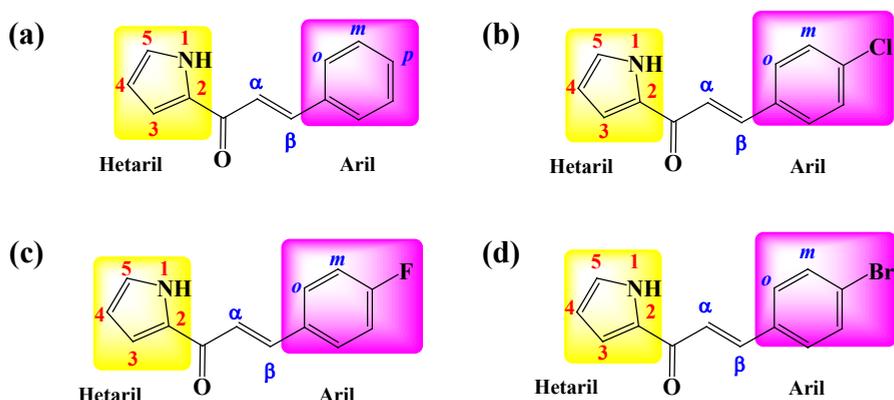


Figura 30. Estructura de derivados enónicos tipo (*E*)-1-(1H-pirrol-2-il)-3-aryl-prop-2-en-1-ona (PAPs). **a:** Ar = C₆H₅; **b:** Ar = 4-FC₆H₄; **c:** Ar = 4-ClC₆H₄; **d:** Ar = 4-BrC₆H₄.

Las constantes de velocidad global se determinaron usando un gráfico de Stern-Volmer derivado de una cinética de estado estacionario, siguiendo la misma metodología desarrollada para la naringina y naringenina, reportada en el capítulo III.

Una gráfica de S_0/S_s vs concentración de los PAPs es mostrada en la Figura 31, y los valores de las constantes global de *quenching* del oxígeno singulete en etanol son presentadas en la Tabla 6.

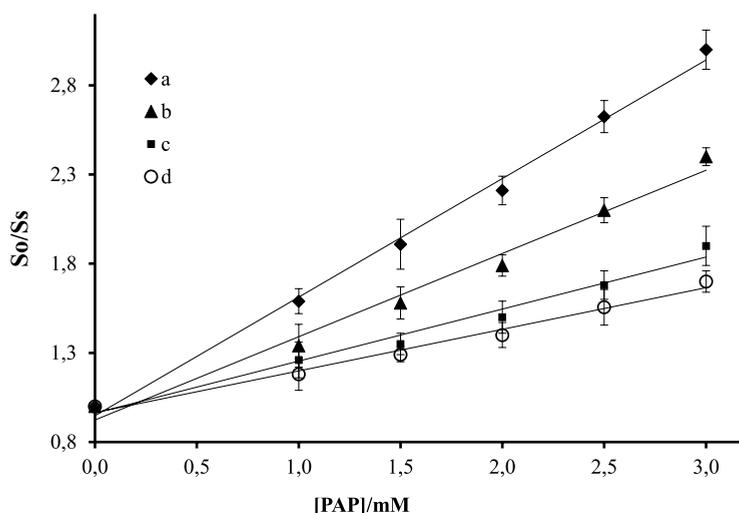


Figura 31. Gráfica de S_0/S_s vs concentración de los PAPs

Tabla 6. Valores de constantes de velocidad global de *quenching* de oxígeno singlete

Compuesto	Ar	k_q ($M^{-1}s^{-1}$)
a	C_6H_5	$5.71 (\pm 0.21) \times 10^7$
b	4- FC_6H_4	$3.87 (\pm 0.22) \times 10^7$
c	4- ClC_6H_4	$2.42 (\pm 0.24) \times 10^7$
d	4- BrC_6H_4	$1.94 (\pm 0.18) \times 10^7$

Los resultados indicaron que los PAPs pueden actuar como *quenchers* del oxígeno singlete. La tendencia de los valores de las constantes de velocidad global cambia con respecto a la sustitución del grupo arilo. El efecto más rápido se ve para el compuesto **a** con valor de constante de velocidad de $5,71 \times 10^7 M^{-1}s^{-1}$.

En el capítulo 3 observábamos que el valor de la constante de velocidad global aumentaba con respecto al número de grupos $-OH$ sustituidos en el esqueleto aromático, debido a que la capacidad electro-donadora de la molécula en estudio aumenta. Caso contrario hemos evidenciado en estas chalconas; la contribución de átomos-pesados sobre la constante de velo-

cidad global se puede evidenciar en este tipo de moléculas. Esto puede ser debido a que los halógenos (-F, -Cl y Br) son grupos electroatrayentes que producen una deslocalización electrónica en el esqueleto de la chalcona y por lo tanto una menor capacidad de estabilizar la estructura de resonancia, de esta manera las constantes de velocidad global son menores. Un efecto similar fue observado para anilinas halogenadas (102).

En conclusión, podemos observar que los flavonoides y las chalconas presentan actividad antioxidante contra el oxígeno singulete a través de un efecto *quenching*. Los estudios cinéticos ayudan a comparar la reactividad de varias sustancias comunes frente al oxígeno singulete, mediante la determinación de la constante de velocidad global de *quenching*. La mayoría de las reacciones del oxígeno singulete con lípidos, proteínas (aminoácidos), ADN y ARN se llevan a cabo a través de rutas químicas en lugar de físicas que inducen a la muerte celular y a mutaciones. En la Tabla 7 se muestran las constantes de velocidad global del *quenching* del oxígeno singulete con algunas de estas moléculas (98).

Tabla 7. Constantes de velocidad global de *quenching* de oxígeno singulete de algunas moléculas de interés biológico.

Molécula de interés biológico	k_q ($M^{-1}s^{-1}$)
Ácido esteárico	9.0×10^3
Ácido oleico	1.7×10^4
Ácido linoleico	4.2×10^4
Colesterol	5.7×10^4
ADN	5.1×10^5

Los valores de k_q que hemos obtenido y que fueron mostrados en el capítulo 3 y 4 (naringina, naringenina y las chalconas PAPS) presenta un orden de magnitud de 2 a 4 veces mayor que el de los ácidos grasos y el ADN. Estos resultados sugieren que estos compuestos pueden contribuir a la protección de la peroxidación lipídica y degradación del ADN en sistemas biológicos por efecto de *quencher* del oxígeno singulete.

Bibliografía

1. Segal, L. M. & Wilson, R. A. (2018). Reactive oxygen species metabolism and plant-fungal interactions. *Fungal Genetics and Biology*, *110*, 1-9.
2. Fang, G., Liu, C., Wang, Y., Dionysiou, D. & Zhou, D. (2017). Photo-generation of reactive oxygen species from biochar suspension for diethyl phthalate degradation. *Applied Catalysis B: Environmental*, *214*, 34-45.
3. Domínguez-Sánchez, L., Taxt-Lamolle, S. F. M., Hole, E-O., Krivokapi, A., Sagstuen, E. & Haugen, H. J. (2013). TiO₂ suspension exposed to H₂O₂ in ambient light or darkness: Degradation of methylene blue and EPR evidence for radical oxygen species. *Applied Catalysis B: Environmental*, *142*, 662-667.
4. Dunnill, C., Patton, T., Brennan, J., Barrett, J., Dryden, M., Cooke, J., Leaper, D. & Geore Paulus, N. T. (2017). Reactive oxygen species (ROS) and wound healing: the functional role of ROS and emerging ROS-modulating technologies for augmentation of the healing process. *International Wound Journal*, *14*(1), 89-96.
5. Jena, N. R. (2012). DNA damage by reactive species: Mechanisms, mutation and repair. *Journal of Biosciences*, *37*(3), 503-517.
6. Aggelopoulos, C. A., Tataraki, D. & Rassias, G. (2018). Degradation of atrazine in soil by dielectric barrier discharge plasma - Potential singlet oxygen mediation. *Chemical Engineering Journal*, *347*, 682-694.

7. DeRosa, M. C. & Crutchley, R. J. Photosensitized singlet oxygen and its applications. *Coordination Chemistry Reviews*, 233, 351-371.
8. Carlton, T. S. (2006). Why the lower-energy term of singlet dioxygen has a doubly occupied. *Journal of Chemical Education*, 83(3), 477-480.
9. Schweitzer, C. & Schmidt, R. (2003). Physical mechanisms of generation and deactivation of singlet oxygen. *Chemical Reviews*, 103, 1685-1757.
10. Salokhiddinov, K. I., Byteva, I. M. & Gurinovich, G. P. (1981). Lifetime of singlet oxygen in various solvents. *Journal of Applied Spectroscopy*, 34, 561-564.
11. Bregnhøj, M., Westberg, M., Jensen, F. & Ogilby, P. R. (2016). Solvent-dependent singlet oxygen lifetimes: temperature effects implicate tunneling and charge-transfer interactions. *Phys Chem Chem Phys*, 18(33), 22946-22961.
12. Garavelli, M., Bernardi, F., Olivucci, M. & Robb, M. A. (1998). DFT study of the reactions between Singlet-Oxygen and a carotenoid model. *Journal of the American Chemical Society*, 120(39), 10210-10222.
13. Li, M. Y., Cline, C. S., Koker, E. B., Carmichael, H. H., Chignell, C. F. & Bilski, P. (2001). Quenching of singlet molecular oxygen (1O_2) by azide anion in solvent mixtures. *Photochemistry and Photobiology*, 74(6), 760-764.
14. Aubry, J. M. (1985). Search for singlet oxygen in the decomposition of hydrogen peroxide by mineral compounds in aqueous solutions. *Journal of the American Chemical Society*, 107, 5844-5849.
15. Caminade, A. M., Khatib, F. E., Koenig, M. & Aubry, J. M. (1985). Ozonides de phosphite source d'oxygène singulet: rendement, mécanisme. *Canadian Journal of Chemistry*, 63, 3203-3209.
16. Aubry, J. M., Pierlot, C., Rigaudy, J. & Schmidt, R. (2006). Reversible binding of oxygen to aromatic compounds. *Accounts of Chemical Research*, 36(9), 668-675.

17. Maetzke, A. & Knak-Jensen, S. J. (2006). Reaction paths for production of singlet oxygen from hydrogen peroxide and hypochlorite. *Chemical Physics Letters*, 425(1), 40-43.
18. Nardello, V., Marko, J., Vermeersch, G. & Aubry, J. M. (1995). ^{90}Mo NMR and kinetic studies of peroxomolybdic intermediates involved in the catalytic disproportionation of hydrogen peroxide by molybdate ions. *Inorganic Chemistry*, 34(20), 4950-4957.
19. Aubry, J. M. & Cazin, B. (1988). Chemical sources of singlet oxygen. 2. Quantitative generation of singlet oxygen from hydrogen peroxide disproportionation catalyzed by molybdate ions. *Inorganic Chemistry*, 27(12), 2013-2014.
20. Aubry, J. M. & Bouttemy, S. (1997). Preparative oxidation of organic Compounds in microemulsions with singlet oxygen generated chemically by the sodium molybdate/hydrogen peroxide system. *Journal of the American Chemical Society*, 119(23), 5286-5294.
21. Gollnick, K. (1968). Type II Photooxygenation Reactions in Solution Advances in Photochemistry. *Advances in Photochemistry*, 6, 1-122.
22. Wilkinson, F. (1993). Quantum Yields for the Photosensitized Formation of the Lowest Electronically Excited Singlet State of Molecular Oxygen in Solution. *Journal of Physical and Chemical Reference Data*, 22(1), 113-261.
23. Clement, S., Sobhan, M., Deng, W., Camilleri, E. & Goldys, E. M. (2017). Nanoparticle-mediated singlet oxygen generation from photosensitizers. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 332, 66-71.
24. Neamțu, M., Nădejde, C., Hodoroaba, V.-D., Schneider, R. J. & Panne, U. (2018). Singlet oxygen generation potential of porphyrin-sensitized magnetite nanoparticles: Synthesis, characterization and photocatalytic application. *Applied Catalysis B: Environmental*, 232, 553-561.
25. Wojtoniszak, M., Rogińska, D., Machaliński, B., Drozdziak, M. & Mijowska, E. (2013). Graphene oxide functionalized with methylene

- blue and its performance in singlet oxygen generation. *Materials Research Bulletin*, 48(7), 2636-2639.
26. Starik, A. M., Titova, N. S., Bezgin, L. V., Kopchenov, V. I. & Naumov, V. V. (2006). Control of combustion by generation of singlet oxygen molecules in electrical discharge. *Czechoslovak Journal of Physics*, 56(25), b1357-b1363.
 27. Mikata, Y., Takagi, S., Tanahashi, M., Ishii, S., Obata, M., Miyamoto, Y. ... Yano, S. (2003). Detection of 1270 nm emission from singlet oxygen and photocytotoxic property of sugar-pendant 60 fullerenes. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 13(19), 3289-3292.
 28. Wenli, Y. & Yaping Z. (2005). Chemiluminescence evaluation of oxidative damage to biomolecules induced by singlet oxygen and the protective effects of antioxidants. *Biochimica et Biophysica Acta*, 30(1), 30-34.
 29. Lion, Y., Delmelle, M. & Van de Vorst, A. (1976). New method of detecting singlet oxygen production. *Nature*, 263, 443.
 30. Díaz-Uribe, C. E., Daza, M., Páez-Mozo, E. A., Martínez, F., Guedes, C. & Di Mauro, E. (2013). Visible light singlet oxygen production with tetra(4-carboxyphenyl)porphyrin/SiO₂. *Journal of Photochemistry and Photobiology A Chemistry*, 259, 47-52.
 31. Nardello, V., Marti, M. J., Pierlot, C. & Aubry, J. M. (1999). Photochemistry without light: oxidation of rubrene in a microemulsion with a chemical source of singlet molecular oxygen (¹O₂, ¹D_g). *Journal of Chemical Education*, 76(9), 1285-1288.
 32. Frimer, A. (1979). The reaction of singlet oxygen with olefins: the question of mechanism. *Chemical Reviews*, 79(5), 359-387.
 33. Clennan, E. L. (2000). New mechanistic and synthetic aspects of singlet oxygen chemistry. *Tetrahedron*, 56(47), 9151-9179.
 34. Clennan, E. L. & Mehrsheikh-Mohammadi, M. E. (1983). Addition of singlet oxygen to conjugated dienes. The mechanism of endoperoxide formation. *Journal of the American Chemical Society*, 105(18), 5932-5933.

35. Chien, S. H., Cheng, M. F., Lau, K. C. & Li, W. K. (2005). Theoretical study of the diels-alder reactions between singlet (1D_g) oxygen and acenes. *The Journal of Physical Chemistry A*, 109(33), 7509-7518.
36. Díaz-Uribe, C. E., Vallejo, W. & Martínez, F. (2014). Photooxidation of anthracene under visible light with metallocarboxyphenylporphyrins. *Revista Facultad de Ingeniería Universidad de Antioquia*, 73, 225-230.
37. Griesbeck, A. G., Goldfuss, B., Leven, M. & De Kiff, A. Comparison of the singlet oxygen ene reactions of cyclic versus acyclic β,γ -unsaturated ketones: an experimental and computational study. *Tetrahedron Letters*, 54(23), 2938-2941.
38. Stratakis, M. & Orfanopoulos, M. (2000). Regioselectivity in the Ene reaction of singlet oxygen with alkenes. *Tetrahedron*, 56(46), 1595-1615.
39. Foote, C. T. & Denny, R. W. (1971). Chemistry of singlet oxygen. XII. Electronic effects on rate and products of the reaction with olefins. *Journal of the American Chemical Society*, 93(20), 5162-5167.
40. Jefford, C. W. (1981). The Hydroperoxidation of Olefins by Singlet Oxygen. Validity of the Zwitterionic Peroxide Model. *Helvetica Chimica Acta*, 64, 252.
41. Maranzana, A., Chigo, G. & Tonachini, G. (2000). Diradical and Peroxirane Pathways in the [p2 + p2] Cycloaddition Reactions of 1D_g Dioxygen with Ethene, Methyl Vinyl Ether, and Butadiene: A Density Functional and Multireference Perturbation Theory Study. *Journal of the American Chemical Society*, 122(7), 1414-1423.
42. Ohkubo, K., Nanjo, T. & Fukuzumi, S. (2006). Photocatalytic oxygenation of olefins with oxygen: Isolation of 1,2-dioxetane and the photocatalytic O-O bond cleavage. *Catalysis Today*, 117(1), 356-361.
43. Aherne, S. A. & O'Brien, N. M. (2002). Dietary flavonols: Chemistry, food content and metabolism. *Nutrition*, 18(1), 75-81.

44. Sultana, B. & Anwar, F. (2008). Flavonols (kaempferol, quercetin, myricetin) contents of selected fruits, vegetables and medicinal plants. *Food Chemistry*, 108(3), 879-884.
45. Geissmann, T. A. (1962). *The Chemistry of Flavonoids Compounds*. Oxford: Pergamon Press.
46. Rijke, E., Out, P., Niessen, W., Ariese, F., Gooijer, C. & Brinkman, U. (2006). Analytical separation and detection methods for flavonoids. *Journal of Chromatography A*, 1112(1), 31-63.
47. Brodowska, K. M. (2017). Natural flavonoids: classification, potential role, and application of flavonoid analogues. *European Journal of Biological Research*, 7(2), 08-123.
48. Castellano, G., González-Santander, J. L., Lara, A. & Torrens, F. (2013). Classification of flavonoid compounds by using entropy of information theory. *Phytochemistry*, 93, 182-191.
49. Galleano, M., Verstraeten, S. V., Oteiza, P. I. & Fraga, C. G. (2010). Antioxidant actions of flavonoids: Thermodynamic and kinetic analysis. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 501(1), 23-30.
50. Chang, S. K., Alasalvar, C. & Shahidi, F. (2018). Superfruits: Phytochemicals, antioxidant efficacies, and health effects - A comprehensive. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 23(10), 1-25.
51. D'Amelia, V., Aversano, R., Chiaiese, P. & Carputo, D. (2018). The antioxidant properties of plant flavonoids: their exploitation by molecular plant breeding. *Phytochemistry Reviews*, 17, 611-625.
52. Pérez-Vizcaino, F. & Fraga, C. G. (2018). Research trends in flavonoids and health. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 646, 107-112.
53. Poprac, P., Jomova, K., Simunkova, M., Kollar, V., Rhodes, C. J. & Valko, M. (2017). Targeting Free Radicals in Oxidative Stress-Related Human Diseases. *Trends in Pharmacological Sciences*, 38(7), 592-607.

54. Prasad, S., Gupta, S. C. & Tyagi, A. K. (2017). Reactive oxygen species (ROS) and cancer: Role of antioxidative nutraceuticals. *Cancer Letters*, 387, 95-105.
55. Ochoa, C. D., Wu, R. F. & Terada, L. S. (2018). ROS signaling and ER stress in cardiovascular disease. *Molecular Aspects of Medicine*, 63, 18-29.
56. Wang, Y., Gao, Y., Ding, H., Liu, S., Han, X., Gui, J. & Liu, D. (2017). Sub-critical ethanol extraction of flavonoids from *Moringa oleifera* leaf and evaluation of antioxidant activity. *Food Chemistry*, 218, 152-158.
57. Sharif, K. M., Rahman, M. M., Azmir, J., Mohamed, A., Jahurul, M. H. A., Sahena, F. & Zaidul, I. S. M. (2014). Experimental design of super-critical fluid extraction - A review. *Journal of Food Engineering*, 124, 105-116.
58. García-Castello, E. M., Rodríguez-López, A. D., Mayor, L., Ballesteros, R., Conidi, C. & Cassano, A. (2015). Optimization of conventional and ultrasound assisted extraction of flavonoids from grapefruit (*Citrus paradisi* L.) solid wastes. *Food Science and Technology*, 64(2), 1114-1122.
59. Azwanida, N. N. (2015). A Review on the Extraction Methods Use in Medicinal Plants, Principle, Strength and Limitation. *Med Aromat Plants*, 4, 196.
60. Barba, F. J., Zhu, Z., Koubaa, M., Sant'Ana, A. S. & Orlie, V. (2016). Green alternative methods for the extraction of antioxidant bioactive compounds from winery wastes and by-products: A review. *Trends in Food Science & Technology*, 49, 96-109.
61. Pasrija, D. & Anandharamakrishnan, C. (2015). Techniques for Extraction of Green Tea Polyphenols: A Review. In *Food and Bioprocess Technology*, 8(5), 935-950.
62. Ahmed, N., Konduru, N. K., Ahmad, S. & Owais, M. (2014). Synthesis of flavonoids based novel tetrahydropyran conjugates (Prins products) and their antiproliferative activity against human cancer cell lines. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 75, 233-246.

63. Yang, Z., He, Y. & Toste, F. D. (2016). Biomimetic Approach to the Catalytic Enantioselective Synthesis of Flavonoids. *Journal of the American Chemical Society*, 138(1), 9775-9778.
64. Cole, A. M., Hossain, S., Cole, A. M. & Phanstiel, O. (2016). Synthesis and Bioevaluation of Substituted Chalcones, Coumaranones and other Flavonoids as anti-HIV agents. *Bioorg Med Chem*, 24(12), 2768-2776.
65. Helgren, T. R., Xu, L. L., Sotelo, D., Mehta, Y. R., Korkmaz, M. A., Pavlinov, I. & Aldrich, L. N. (2018). Microwave-Assisted, Asymmetric Synthesis of 3-Amino-2,3-Dihydrobenzofuran Flavonoid Derivatives from Chalcones. *Chemistry: A European Journal*, 24(18), 4509-4514.
66. Bukhari, S. N. A., Jasamai, M., Jantan, I. & Ahmad, W. (2013). Review of Methods and Various Catalysts Used for Chalcone Synthesis. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, 10(1), 73-83.
67. Kostanecki, S. V. & Tambor, J. (1899). Ueber die sechs isomeren Monooxybenzalacetophenone (Monooxychalkone). *Chemische Berichte*, 32, 1921.
68. Gaonkar, S. L. & Vignesh, U. N. (2017). Synthesis and pharmacological properties of chalcones: a review. *Research on Chemical Intermediates*, 43, 6043-6077.
69. Verma, S., Srivastava, A. K. & Pandey, O. P. (2018). A Review on Chalcones Synthesis and their Biological Activity. *PharmaTutor*, 6(2), 22-39.
70. Mascarello, A., Chiaradia, L. D., Vernal, J., Villarino, A., Guido, R. V., Perizzolo, P., ... Terenzi, H. (2010). Inhibition of Mycobacterium tuberculosis tyrosine phosphatase PtpA by synthetic chalcones: Kinetics, molecular modeling, toxicity and effect on growth. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 18(11), 3783-3789.
71. Tomar, V., Bhattacharjee, G., Kamaluddin, Rajakumar, S., Srivastava, K. & Puri, S. K. (2010). Synthesis of new chalcone derivatives containing acridinyl moiety with potential antimalarial activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(2), 745-751.

72. Rizvi, S. U. F., Siddiqui, H. L., Johns, M., Detorio, M. & Schinazi, R. F. (2012). Anti-HIV-1 and cytotoxicity studies of piperidyl-thienyl chalcones and their 2-pyrazoline derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 21(21), 3741-3749.
73. Abdullah, M. I., Mahmood, A., Madni, M., Masood, S. & Kashif, M. (2014). Synthesis, characterization, theoretical, anti-bacterial and molecular docking studies of quinoline based chalcones as a DNA gyrase inhibitor. *Bioorganic Chemistry*, 54, 31-37.
74. Birari, R. B., Gupta, S., Mohan, C. G. & Bhutani, K. K. (2011). Antiobesity and lipid lowering effects of Glycyrrhiza chalcones: experimental and computational studies. *Phytomedicine*, 18(8), 795-801.
75. Mahapatra, D. K., Asati, V. & Bharti, S. K. (2015). Chalcones and their therapeutic targets for the management of diabetes: structural and pharmacological perspectives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 92, 839-865.
76. Wang, L., Chen, G., Lu, X., Wang, S., Han, S., Li, Y., ... Wu, C. (2015). Novel chalcone derivatives as hypoxia-inducible factor (HIF)-1 inhibitor: synthesis, anti-invasive and anti-angiogenic properties. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 89, 88-97.
77. Shweta, S., Bikash, M. & Rakesh, S. (2013). Chalcones as an emerging lead molecule for antimalarial therapy: a review. *Journal of Modern Medicinal Chemistry*, 1, 64-77.
78. Evranos Aksöz, B. & Ertan, R. (2011). Chemical and Structural Properties of Chalcones I. FABAD. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 36(4), 223-242.
79. Lawrence, N. J., Patterson, R. P., Ooi, L.-L., Cook, D. & Ducki, S. (2006). Effects of α -substitutions on structure and biological activity of anti-cancer chalcones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16(22), 5844-5848.
80. Kotireddy, V. & Ramana, K. V. (2016). A review on chalcones. *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*, 12(2), 564-572.

81. Rosa, G., Seca, A. M. L., Barreto, M. C. & Pinto, D. (2017). Chalcone: A Valuable Scaffold Upgrading by Green Methods. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 5(9), 7467-7480.
82. Schwöbel, J. A. H., Wondrousch, D., Koleva, Y. K., Madden, J. C., Cronin, M. T. D. & Schüürmann, G. (2010). Prediction of Michael-type acceptor reactivity toward glutathione. *Chemical Research in Toxicology*, 23(10), 1576-1585.
83. Amslinger, S., Al-Rifai, N., Winter, K., Wörmann, K., Scholz, R., Baummeister, P., Wild, M. (2013). Reactivity assessment of chalcones by a kinetic thiol assay. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 11(4), 549-554.
84. Gomes, M. N., Muratov, E. N., Pereira, M., Peixoto, J. C., Rosseto, L. P., Cravo, P. V. L., Andrade, C. H. & Neves, B. J. (2017). Chalcone Derivatives: Promising Starting Points for Drug Design. *Molecules*, 22(8), 1210-1234.
85. Nasir Abbas Bukhari, S., Jasamai, M., Jantan, I. & Ahmad, W. (2013). Review of Methods and Various Catalysts Used for Chalcone Synthesis. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, 10(1), 73-83.
86. Foroumadi, A., Emami, S., Sorkhi, M., Nakhjiri, M., Nazarian, Z., Heydari, S., ... Shafiee, A. (2010). Chromene-Based Synthetic Chalcones as Potent Antileishmanial Agents: Synthesis and Biological Activity. *Chemical Biology & Drug Design*, 75(6), 590-596.
87. Sivakumar, P. M., Prabhakar, P. K. & Doble, M. (2011). Synthesis, antioxidant evaluation, and quantitative structure-activity relationship studies of chalcones. *Medicinal Chemistry Research*, 20, 482-492.
88. Díaz-Uribe, C. E., Vallejo, W., Castellar, W., Trilleras, J., Ortiz, S., Rodríguez-Serrano, A., Zarate, X. & Quiroga, J. (2015). Novel (E)-1-(pyrrole-2-yl)-3-(aryl)-2-(propen-1-one) derivatives as efficient singlet oxygen quenchers: kinetics and quantum chemical calculations. *RSC Advances*, 5(5), 71565-71572.

89. Gruszka, J., Pawlak, A. & Kruk, J. (2008). Tocochromanols, plastoquinol, and other biological prenyllipids as singlet oxygen quenchers-determination of singlet oxygen quenching rate constants and oxidation products. *Free Radical Biology and Medicine*, 45(6), 920-928.
90. Di Mascio, P., Kaiser, S., Devasagayam, T. P. A., Sundquist, A. R. & Sies, H. (1991). Carotenoids, tocopherols and thiols as biological singlet oxygen quenchers. *Oxidative Damage & Repair*, 18(6), 311-314.
91. Tournaire, C., Croux, S., Maurette, M. T., Beck, I., Hocquaux, M., Braun, A. M. & Olivero, E. (1993). Antioxidant activity of flavonoids: Efficiency of singlet oxygen ($^1\Delta_g$) quenching. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 19(3), 205-215.
92. Liang, D., Zhang, Y., Wu, Z., Chen, Y. J. & Huang, D. (2018). A near infrared singlet oxygen probe and its applications in in vivo imaging and measurement of singlet oxygen quenching activity of flavonoids. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 266, 645-654.
93. Mukai, K., Nagai, S. & Ohara, K. (2005). Kinetic study of the quenching reaction of singlet oxygen by tea catechins in ethanol solution. *Free Radical Biology and Medicine*, 39(6), 752-761.
94. Mukai, K., Itoh, S., Daifuku, K., Morimoto, H. & Inoue, K. (1993). Kinetic study of the quenching reaction of singlet oxygen by biological hydroquinones and related compounds. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*, 1183(2), 323-326.
95. Díaz-Uribe, C. E., Oliveros, G., Muñoz-Acevedo, A. & Vallejo Lozada, W. A. (2016). Kinetic study of the quenching of singlet oxygen by naringin isolated from peels of the fruit of bitter orange (*Citrus aurantium* L.). *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 21(3), 359-368.
96. Aubry, J. M. & Bouttemy, S. (1997). Preparative oxidation of organic compounds in microemulsions with singlet oxygen generated chemically by the sodium molybdate/hydrogen peroxide system. *Journal of the American Chemical Society*, 119(23), 5286-5294.

97. Thomas, M. J. & Foote, C. S. (1978). Chemistry of singlet oxygen-XXVI. Photooxygenation of phenols. *Photochemistry and Photobiology*, 27(6), 683-693.
98. Nagai, S., Ohara, K. & Mukai, K. (2005). Kinetic Study of the Quenching Reaction of Singlet Oxygen by Flavonoids in Ethanol Solution. *The Journal of Physical Chemistry B*, 109(9), 4234-4240.
99. Vieyra, F. E., Boggetti, H. J., Zampini, I. C., Ordoñez, R. M., Isla, M. I., Álvarez, R. M., ... Borsarelli, C. D. (2009). Singlet oxygen quenching and radical scavenging capacities of structurally-related flavonoids present in *Zuccagnia punctata* Cav. *Free Radical Research*, 43(6), 553-564.
100. Montenegro, M. A., Nazareno, M. A. & Borsarelli, C. D. (2007). Kinetic study of the photosensitized oxygenation of the flavanone naringin and its chalcone. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 186(1), 47-56.
101. Ávila, V., Bertolotti, S. G., Criado, S., Pappano, N., Debattista, N. & García, N. A. (2001). Antioxidant properties of natural flavonoids: quenching and generation of singlet molecular oxygen. *International Journal of Food Science and Technology*, 36(38), 25-35.
102. Darmanyán, A. P. & Jenks, W. S. (1998). Charge-Transfer Quenching of Singlet Oxygen O₂(¹D_{g) by Amines and Aromatic Hydrocarbons. *The Journal of Physical Chemistry A*, 102(1), 7420-7426.}

El estrés oxidativo causado por el desequilibrio entre la producción de especies reactivas del oxígeno y la capacidad de un sistema biológico para contrarrestarlas juegan un papel crucial en el origen de diversas enfermedades. En este libro se detalla la actividad antioxidante de flavonoides sintéticos y naturales contra el oxígeno singulete. En el capítulo I se describe algunos fundamentos importantes con respecto a la especie reactiva del oxígeno: oxígeno singulete. En el capítulo II se introduce en las definiciones, grupos y estructuras de flavonoides y derivados de chalconas. En el capítulo III se presentan resultados de investigación de la actividad antioxidante contra oxígeno singulete de dos flavonoides extraídos de la cáscara de la naranja amarga, *Citrus aurantium* (naringina y naringenina). En ese trabajo se determinaron las constantes de velocidad global de apagamiento del oxígeno singulete, utilizando una cinética en estado estacionario derivada de una relación lineal de Stern-Volmer. Finalmente se comparan las constantes de velocidad global con los valores determinados para otros tipos de flavonoides. Con el estudio de los procesos fisicoquímicos implicados en la actividad antioxidante, en especial los detalles cinéticos, se podrá tener una mejor comprensión del papel de compuestos orgánicos tipo flavonoides para el desarrollo de nuevos compuestos que regulen el estrés oxidativo.



El estrés oxidativo causado por el desequilibrio entre la producción de especies reactivas del oxígeno y la capacidad de un sistema biológico para contrarrestarlas juegan un papel crucial en el origen de diversas enfermedades. En este libro se detalla la actividad antioxidante de flavonoides sintéticos y naturales contra el oxígeno singulete. En el capítulo I se describe algunos fundamentos importantes con respecto a la especie reactiva del oxígeno: oxígeno singulete. En el capítulo II se introduce en las definiciones, grupos y estructuras de flavonoides y derivados de chalconas. En el capítulo III se presentan resultados de investigación de la actividad antioxidante contra oxígeno singulete de dos flavonoides extraídos de la cáscara de la naranja amarga, *Citrus aurantium* (naringina y naringenina). En ese trabajo se determinaron las constantes de velocidad global de apagamiento del oxígeno singulete, utilizando una cinética en estado estacionario derivada de una relación lineal de Stern-Volmer. Finalmente se comparan las constantes de velocidad global con los valores determinados para otros tipos de flavonoides. Con el estudio de los procesos fisicoquímicos implicados en la actividad antioxidante, en especial los detalles cinéticos, se podrá tener una mejor comprensión del papel de compuestos orgánicos tipo flavonoides para el desarrollo de nuevos compuestos que regulen el estrés oxidativo.

Escanee el código QR para conocer más títulos publicados por el Sello Editorial Universidad del Atlántico

