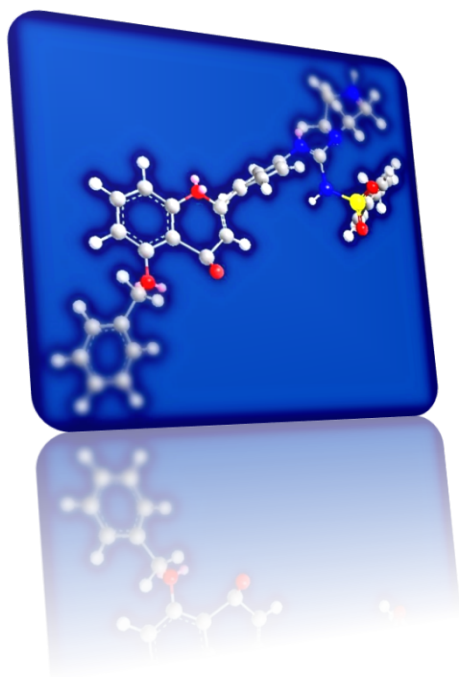


Síntesis sencilla de nuevos derivados de productos naturales como posibles compuestos antitumorales



ULL | Universidad
de La Laguna

Alumno: Daniel González Santana

Tutor: Domingo Martín Herrera

Cotutor: Ignacio Brouard Martín



Índice

| | |
|--|--------------|
| 1. Abstract | Pág. 2 |
| 2. Abreviaturas | Pág. 2 |
| 3. Introducción | Pág. 2 a 4 |
| 3.1 Definición y clasificación de producto natural | Pág. 2 |
| 3.2 Evolución de la síntesis orgánica | Pág. 3 |
| 3.3 Flavonoides | Pág. 3 a 4 |
| 4. Objetivos | Pág. 4 |
| 5. Discusión de resultados | Pág. 5 a 17 |
| 5.1 Preparación de un producto de partida | Pág. 5 a 6 |
| 5.2 Funcionalización con carbamatos | Pág. 7 |
| 5.3 Síntesis de flavonol | Pág. 8 a 9 |
| 5.4 Adición de grupo furoilo | Pág. 10 a 16 |
| 5.4.1 Chalconas con grupo –OH | Pág. 10 a 11 |
| 5.4.2 Chalconas con grupo –NH ₂ | Pág. 12 a 13 |
| 5.4.3 Flavonol | Pág. 14 a 16 |
| 5.5 Tabla de productos sintetizados | Pág. 16 a 17 |
| 6. Estudios de bioactividad | Pág 18 |
| 7. Conclusiones | Pág. 18 |
| 8. Anexo para experimentos de RMN | Pág. 19 a 25 |
| 9. Bibliografía | Pág. 26 |

1. Abstract

In this study, a collection of hydroxychalcone, aminochalcone and flavonol compounds were synthesized through the introduction of a furoyl group in order to generate some ester and amide derivatives. In addition, the carbamate formation was studied through the desymmetrization reaction of carbonyldiimidazole molecule. Finally, ten compounds were obtained, purified and analysed in order to be subsequently subjected to cytotoxicity tests against human leukemia and melanoma tumor cell lines. The vast majority of the starting products used in this work were chalcones that already existed in the research group. The flavonol and a hydroxy-chalcone which were synthesized by aldol condensation and obtained through a subsequent neutralization and filtration procedure.

2. Abreviaturas

- **CDI:** Carbonildiimidazol
- **AcOEt:** Acetato de etilo
- **N-Hex:** Hexano
- **¹H-RMN:** Resonancia magnética nuclear
- **¹³C-RMN:** Resonancia magnética nuclear de Carbono 13
- **KOH:** Hidróxido potásico
- **NaOH:** Hidróxido sódico
- **Et₃N:** Trietilamina
- **HCl:** Ácido clorhídrico
- **MgSO₄:** Sulfato magnésico
- **CH₂Cl₂:** Diclorometano

3. Introducción

3.1. Definición y clasificación de producto natural

Desde el punto de vista metabólico los compuestos químicos que forman parte de los seres vivos se pueden dividir en dos grandes grupos:

- **Metabolitos primarios:** son indispensables para el desarrollo del organismo, se encuentran en grandes cantidades y son universales para todos los seres vivos. Ejemplos de éstos pueden ser proteínas, lípidos y carbohidratos entre otros.
- **Metabolitos secundarios:** A diferencia de los primarios son exclusivos de un organismo o grupo de organismos y no son indispensables para la vida. Tienen determinadas funciones generalmente relacionadas con la interacción con el medio. Entre ellos, podemos destacar los alcaloides, flavonoides, terpenos, esteroides y cumarinas¹.

3.2. Evolución de la síntesis orgánica

Desde los albores de la humanidad los remedios naturales se han empleado con el objetivo de tratar determinadas patologías. Hasta mediados del siglo pasado, estos remedios y sus componentes usados se descubrían mayoritariamente de manera fortuita, un ejemplo de ello fue la penicilina descubierta en 1928 por Alexander Fleming de manera accidental. Sin embargo, en los últimos 40 años y gracias a los adelantos en campos como la química, farmacología, biología y genética se ha logrado avanzar grandes pasos en la búsqueda de nuevos fármacos; y en este contexto, los productos naturales juegan un papel crucial, pues son un magnífico punto de partida o de inspiración a la hora de encontrar nuevas sustancias con actividad farmacológica.

En este proceso, de desarrollo de fármacos a partir de productos naturales, ha sido clave los avances en la síntesis química de estos compuestos ya que, en la mayoría de los casos, es inviable obtenerlos directamente de la naturaleza para satisfacer las necesidades a nivel mundial. Aquí es donde podemos destacar la síntesis orientada a la biología (BIOS, Biology-Oriented-Synthesis) la cual se encarga de diseñar moléculas novedosas inspiradas en la estructura de productos naturales aprovechando lo que se denomina sus "scaffolds" o también llamados moldes molecularesⁱⁱ.

3.3. Flavonoides

Entre los distintos grupos de productos naturales se encuentran los flavonoides, sustancias fenólicas que se pueden aislar de una amplia variedad de plantas vasculares, los cuales, actúan en las mismas como antioxidantes, antimicrobianos, fotorreceptores o atrectores visuales. Según su esqueleto carbonado se pueden clasificar de la siguiente manera:

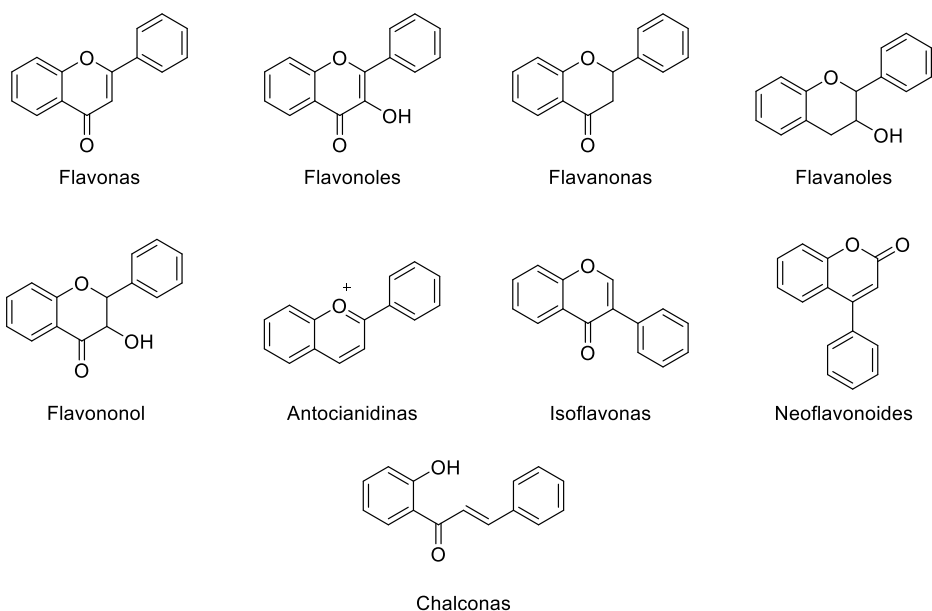


Figura 1. Clasificación de los flavonoides

Numerosos estudios han evidenciado distintas actividades farmacológicas de este tipo de moléculas en los seres humanos, tales como, antivirales, antiinflamatorias, antialérgicas o vasodilatadoras.ⁱⁱⁱ

Para este trabajo de fin de grado, han sido escogidos este tipo de moléculas en base a los antecedentes de la literatura científica en la que se describen entre otras propiedades las relacionadas con una importante actividad citostática frente a líneas celulares de melanoma humana y leucemia. Esta citotoxicidad es ejercida mediante la activación de la caspasa-9 que conlleva a la apoptosis celular.^{iv}

El scaffold o estructura primaria en la que basaremos nuestro trabajo serán las chalconas que, desde el punto de vista químico son un tipo de flavonoide cuya fórmula molecular general es (C₁₅H₁₂O) y que posee una cetona α,β -insaturada siendo precursores en la biogénesis del resto de flavonoides.^v

Las chalconas presentan una estructura química fácil de sintetizar en el laboratorio incluyendo una gran variedad de grupos funcionales que permiten generar una enorme diversidad de derivados. En este grupo de investigación se viene desarrollando desde hace años una investigación centrada en la síntesis de colecciones de chalconas diferentemente funcionalizadas con las que realizar estudios de relación estructura actividad frente a líneas celulares cancerígenas, en particular de leucemia humana y de melanoma induciendo procesos de apoptosis celular.^{vi}

4. Objetivos

Los objetivos que este trabajo persigue son:

- El estudio de la reactividad de las chalconas a través de la introducción de grupos carbamatos mediante un proceso de desimetrización de la molécula CDI.
- Diseño y síntesis de una pequeña colección de productos que incluyan el grupo furoilo como sustituyente empleando diferentes grupos funcionales (amina primaria y alcohol) y diferentes esqueletos carbonados.
- Purificación (mediante cromatografía en sílica gel y cristalizaciones) y análisis estructural mediante técnicas de resonancia magnética nuclear.
- Preparación de las muestras para la realización de ensayos in vitro en cultivos celulares para comprobar su posible actividad citostática.
- Hacer uso de software científico para la obtención de información y su presentación.
- Exponer la información de manera concisa, ordenada y coherente.

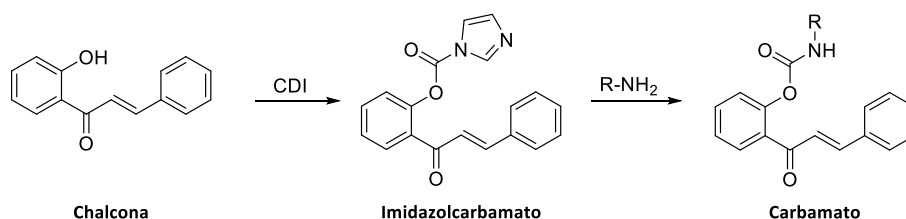
5. Discusión de resultados

5.1. Preparación de un producto de partida

En el procedimiento experimental se han empleado 2 tipos de flavonoides diferentes entre los que se encuentra un flavonol y varias chalconas con diferentes sustituyentes (amina y alcohol).

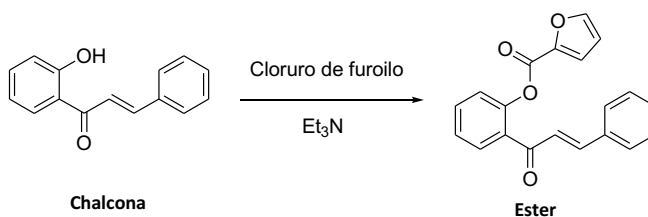
Para funcionalizar las chalconas que serán, principalmente, nuestro producto natural de partida se han seguido dos estrategias diferentes de las que se habla a continuación.

- Funcionalización las chalconas a través de la introducción de grupos carbamatos mediante el protocolo de desimetrización del CDI. (Esquema 1)



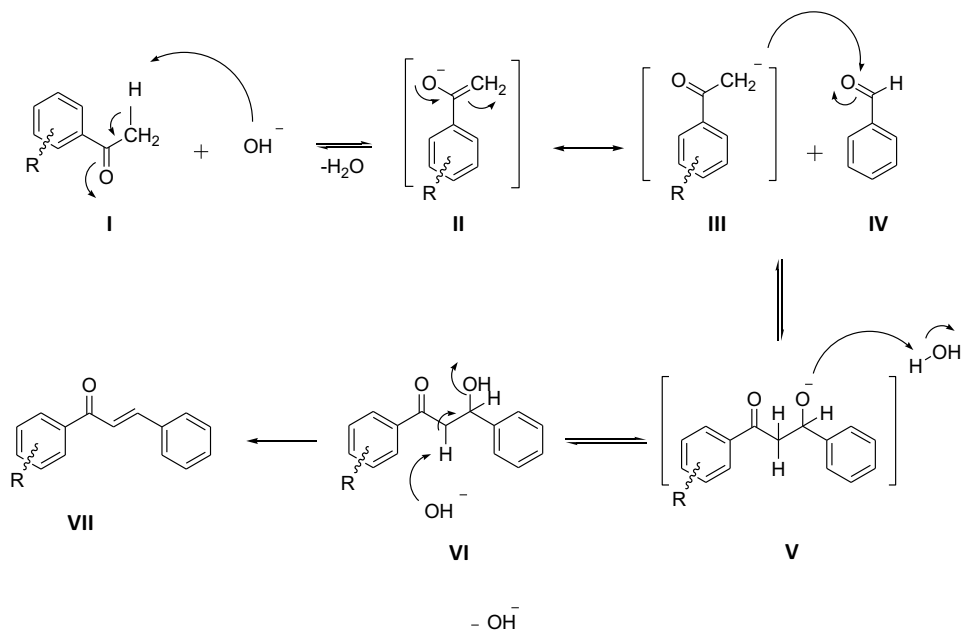
Esquema 1. Funcionalización con carbamatos

- Introducción de grupos furoilo empleando diferentes esqueletos carbonados. (Esquema 2)



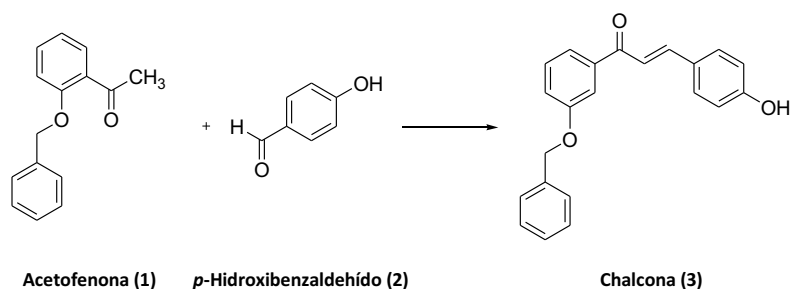
Esquema 2. Adición de grupo furoilo

En la primera parte de la investigación se preparó el producto de partida, la chalcona, a partir de una acetofenona y *p*-hidroxibenzaldehído llevándose a cabo una condensación aldólica, reacción que se empleará como base para sintetizar las chalconas formando un sistema α,β -insaturado. (Esquema 3)



Esquema 3. Mecanismo de la Condensación aldólica

Esta reacción se realizó por tratamiento de la mezcla de la acetofenona 1 y el benzaldehído 2 en un medio básico empleando una disolución acuosa de NaOH (50%) y con etanol como disolvente, obteniéndose la chalcona 3



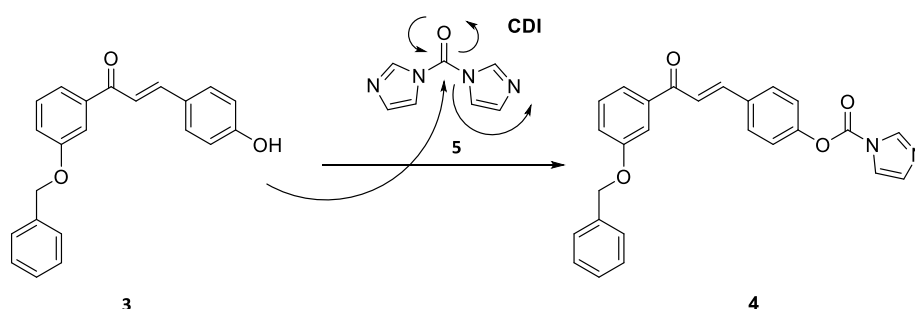
Esquema 4. Ejemplo condensación aldólica

Tras la reacción se observó que se formaba un producto con un color anaranjado, posteriormente, se neutralizó con HCl produciendo la precipitación del compuesto final.

Posteriormente, se añadió CH_2Cl_2 para extraer el compuesto de la fase acuosa, se adicionó MgSO_4 como agente secante, se filtró la disolución y se eliminó el disolvente en el rotavapor. Seguidamente, se realizó análisis ^1H -RMN para comprobar que se formó el producto deseado.

5.2. Funcionalización con carbamatos

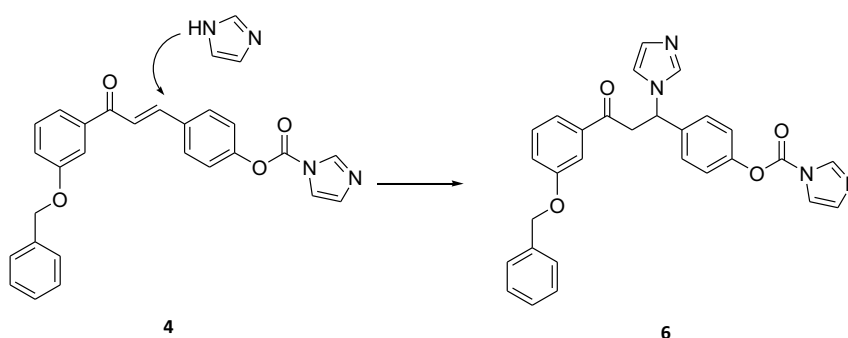
A continuación, se procedió a funcionalizar este producto por tratamiento con CDI. (Esquema 5) Para ello, al producto **3** (30 mg, 0.09 mmol) se le añadió un equivalente del CDI en CH_2Cl_2 . Esta reacción se lleva a cabo en atmósfera inerte sometiendo a un ciclo de vacío seguido de adición de nitrógeno seco con el objetivo de eliminar el O_2 y la humedad.



Esquema 5. Desimetrización del CDI

La reacción se realizó a reflujo y se realizó su seguimiento por análisis por placa fina para comprobar que se consumía el producto de partida.

A continuación, se evaporó el disolvente en el rotavapor y se purificó en una columna con sílica gel como fase estacionaria y mezclas crecientes de acetato de etilo y hexano como fase móvil. Se realizó un experimento de ^1H -RMN y se observó que no se había formado el producto buscado. Se propone la hipótesis de que, en base a los resultados de la resonancia, cuando se desimetriza y se genera imidazol libre, éste puede interferir en la reacción atacando al doble enlace a través de una adición tipo Michael.

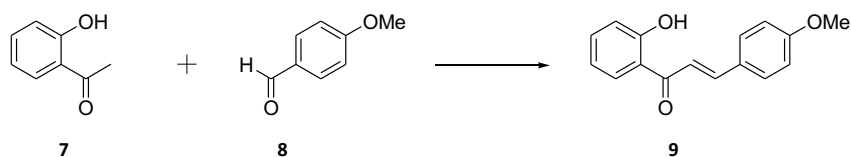


Esquema 6. Reacción de Michael

A la vista de este resultado se enfocó la investigación hacia la introducción del grupo furoilo en lugar de carbamatos ya que la reacción de desimetrización del mismo no fue exitosa.

5.3. Síntesis de flavonol

A continuación, se procedió a sintetizar una nueva chalcona para, posteriormente, llevar a cabo una reacción de ciclación generando un flavonol como producto de partida alternativo para estudiar su reactividad frente a la introducción del grupo furoilo. Para esto se tomó, como productos de partida, la *o*-hidroxiacetofenona **7** y el *p*-metoxibenzaldehído **8** llevándose a cabo una condensación aldólica (Esquema 7), en medio básico con NaOH (50%) y en etanol como disolvente. Posteriormente, se neutralizó con HCl (10%) formándose un precipitado que se filtró a vacío en un embudo Buchner. Una vez seco el compuesto se analizó por experimento de ¹H-RMN (Figura 2) y se observó la formación del producto deseado.



Esquema 7. Ejemplo de condensación aldólica

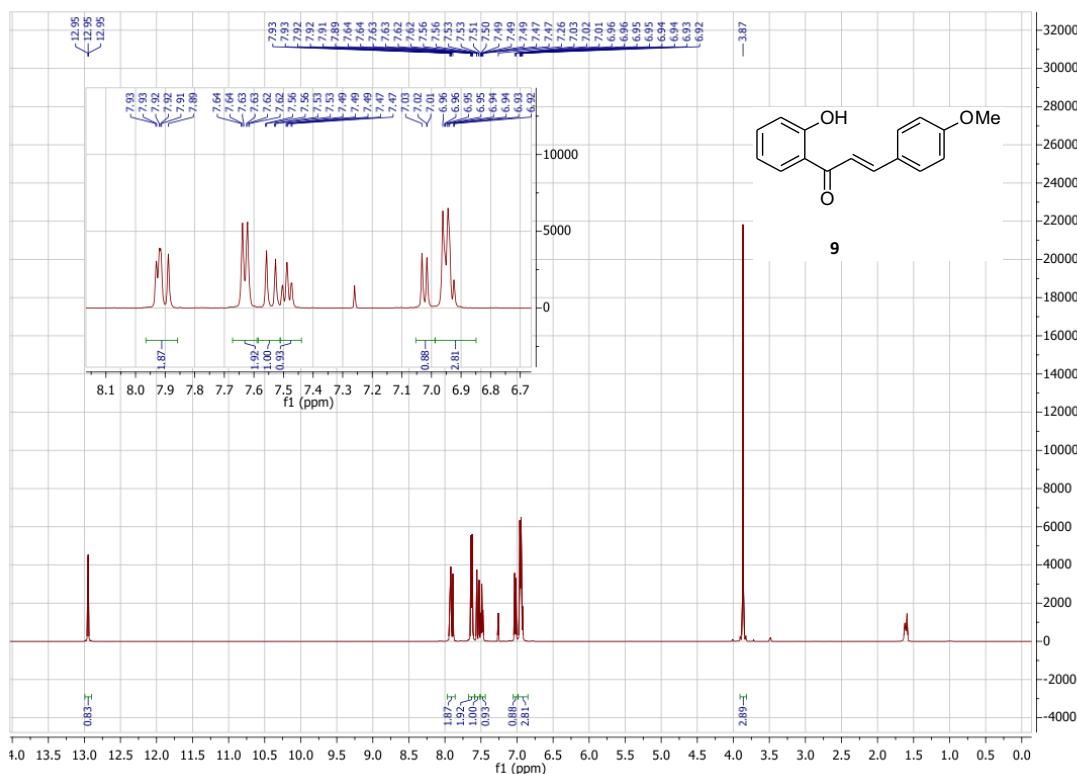
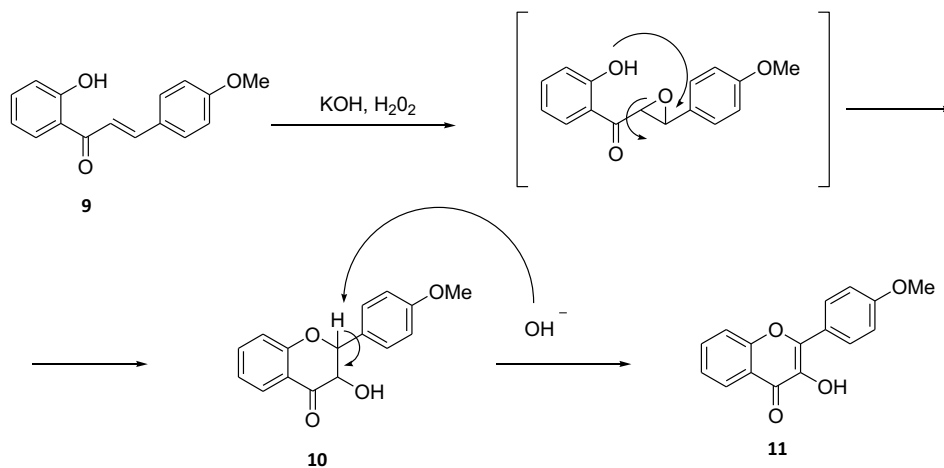


Figura 2. Espectro de ¹H-RMN de la chalcona **9**.

A continuación, se sigue con la reacción para llevar a cabo la ciclación del compuesto **9** y formar el flavonol **11**. Para ello, se añadió 8.5 ml de una disolución de KOH 3M en etanol a la chalcona **9** (300 mg, 1.18 mmol) y 2.5 ml de H₂O₂ (30%), llevando a cabo la reacción en un baño de agua con hielo ya que es una reacción muy exotérmica.



Esquema 8. Síntesis de flavonoles por ciclación oxidativa de chalcona

En la reacción, cuando se añade KOH, se produce un cambio de color de amarillo a naranja-rojizo. Además, al añadir H₂O₂, tras 30 min, se observó la formación de un precipitado que, una vez filtrado, dio un peso es de 0.257 g

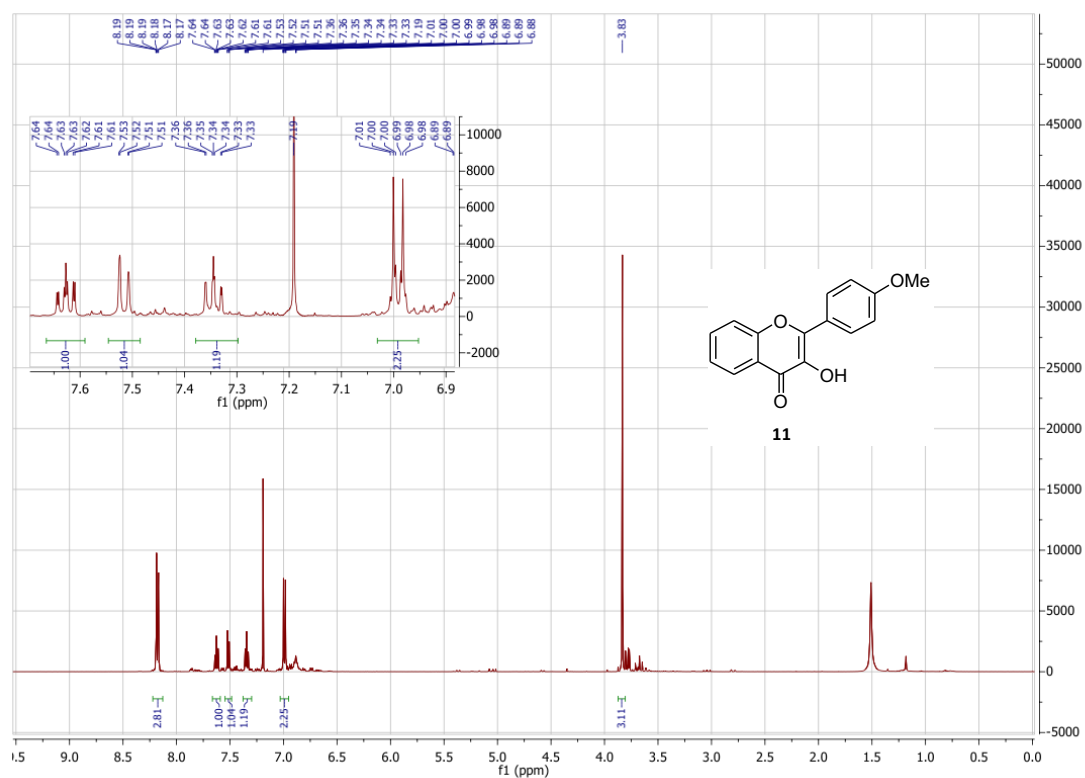
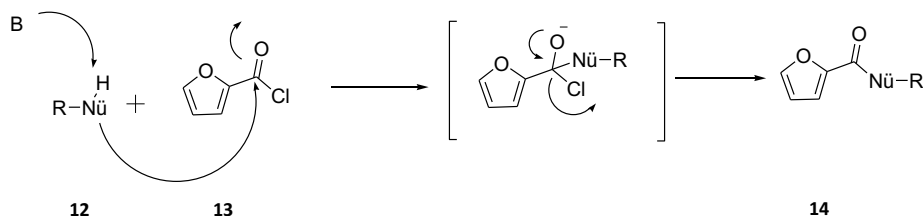


Figura 3. Espectro de 1H-RMN del flavonol 11.

5.4. Adición de grupo furoilo

A continuación, se empleó una pequeña colección de chalconas que ya estaban sintetizadas con diferentes grupos funcionales para introducirles el grupo furoilo en forma de éster. Para ello, se seguirá la misma metodología para las diferentes chalconas, tomando 1 equivalente del producto de partida, 2 equivalentes de trietilamina (Et_3N), que servirá como base para neutralizar el HCl que se forma en la reacción y 1.2 equivalentes del cloruro de 2-furoilo. (Esquema 9)



Esquema 9. Introducción de grupo furoilo como éster

En todas las reacciones se emplearon esqueletos de chalconas con diferentes grupos funcionales como alcoholes $-\text{OH}$ o aminas $-\text{NH}_2$, excepto en una reacción en la que se tomó como producto de partida el flavonol que se sintetizó anteriormente.

Las reacciones y el procedimiento de purificación son similares con cada uno de los productos de partida o chalconas, por ello, tan solo se explicará un ejemplo de cada uno de los tres tipos de productos de partida que hemos empleado:

- Chalconas con $-\text{OH}$ como grupo funcional.
- Chalconas con $-\text{NH}_2$ como grupo funcional.
- Flavonol.

5.4.1. Chalconas con grupo $-\text{OH}$

Para la chalcona con $-\text{OH}$, se tomó, como ejemplo, el siguiente producto de partida:

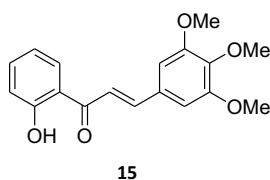
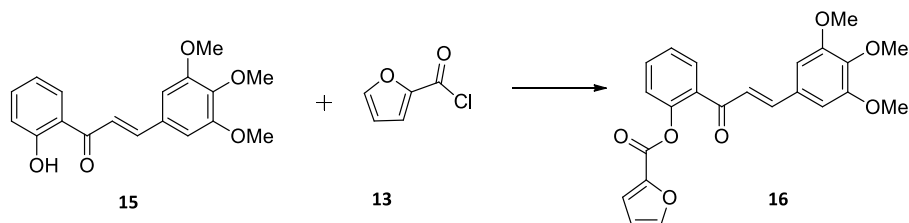


Figura 4. Chalcona 15

La reacción se llevó a cabo añadiendo Et_3N (0.045 ml, 0.328 mmol) a la chalcona **15** (30 mg, 0.164 mmol) disuelta en 1.64 mL de diclorometano seco. Posteriormente, se adicionó cloruro de furoilo (0.019 ml, 0.196 mmol) y se dejó la reacción hasta observar que desaparecía el producto de partida por análisis por placa fina. (Esquema 10)



Esquema 10. Ejemplo introducción de grupo furoilo

Tras la reacción se realizó un experimento de ^1H -RMN para comprobar si era el producto deseado y se determinó que la reacción se había llevado a cabo de manera correcta pero que había impurezas en el compuesto

Por último, se realizó una purificación haciendo uso de una columna de sílica gel (fase estacionaria) y una fase móvil compuesta por diferentes mezclas de AcOEt y n-hex con polaridad creciente. En primer lugar, se usaron disoluciones al 5% y se fueron aumentando hasta llegar al 30%. Esta purificación se siguió mediante análisis por placa fina y la pureza del compuesto se comprobó a través de un experimento de ^1H -RMN.

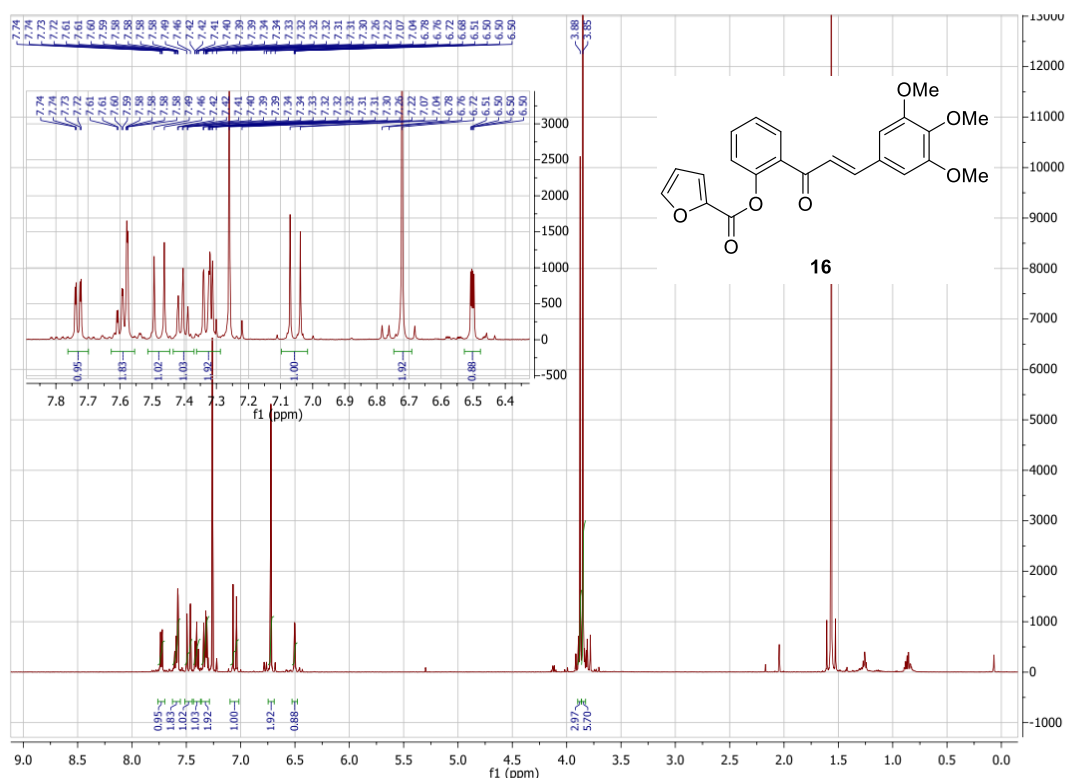


Figura 4. Espectro de ^1H -RMN de la chalcona **16**.

Tras haber realizado el espectro de ^1H -RMN y comparando los espectros de **16** y de su producto de partida **15** (Figuras 4 y 5) se puede observar que en el producto **16** ha desaparecido la señal en 12.85 ppm perteneciente al grupo $-\text{OH}$ y han aparecido nuevas señales correspondientes al grupo furoilo en 6.5 ppm. Del resto del espectro podemos observar que se ha logrado un alto grado de pureza pudiendo corroborarlo en el experimento de ^{13}C -RMN del anexo de espectros (anexo espectros-Figura 2).

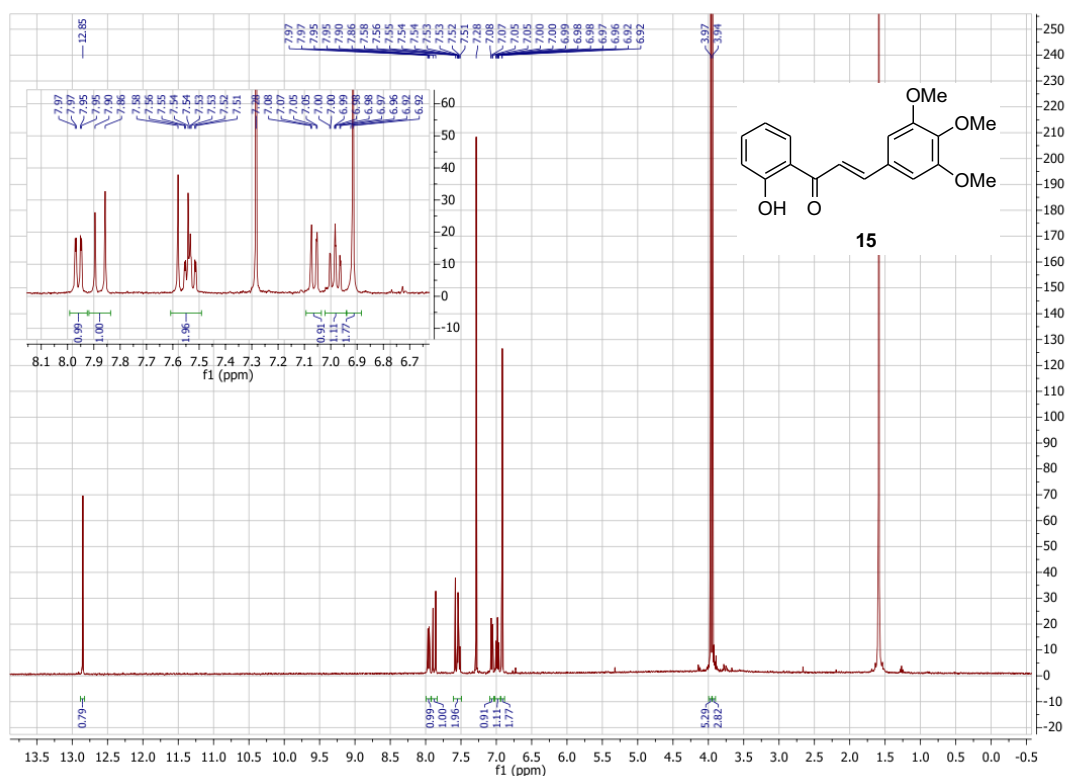


Figura 5. Espectro de 1H-RMN de la chalcona **15**.

5.4.2. Chalconas con grupo -NH_2

Por otro lado, se eligió como ejemplo de chalcona con -NH_2 el compuesto **17** que presenta una composición similar a la chalcona **16** excepto por la sustitución del OH por un grupo amina:

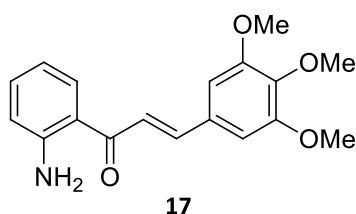
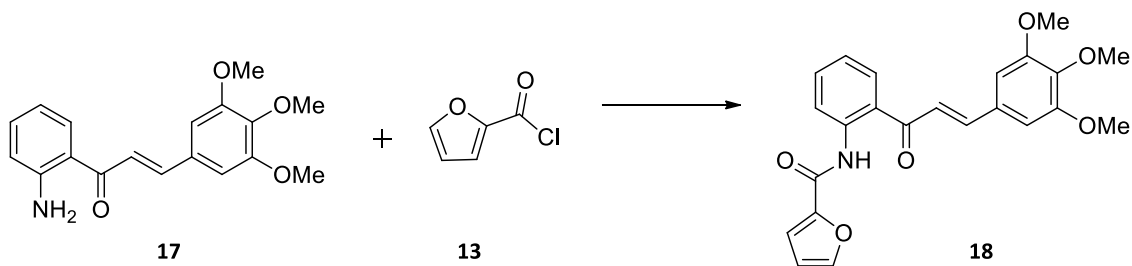


Figura 3. Chalcona **17**

Esta reacción se llevó a cabo siguiendo el mismo protocolo que el mostrado en el caso anterior con la adición de Et_3N (0.13 ml, 0.988 mmol) a una disolución en diclorometano (4.94 mL) del producto de partida **17** (30 mg, 0.494 mmol). Seguidamente, se añadió el cloruro de furoilo (0.058 ml, 0.196 mmol).



Esquema 11. Ejemplo introduccion de grupo furoilo

Al igual que el ejemplo anterior se comprobó mediante resonancia que el producto formado requería una purificación ya que estaba contaminado con el reactivo. Por ello, se decidió realizar también una purificación en columna a la vista de que este método había sido útil en los anteriores compuestos. Finalmente, se comprobó que el producto formado estaba puro mediante un experimento de ^1H -RMN.

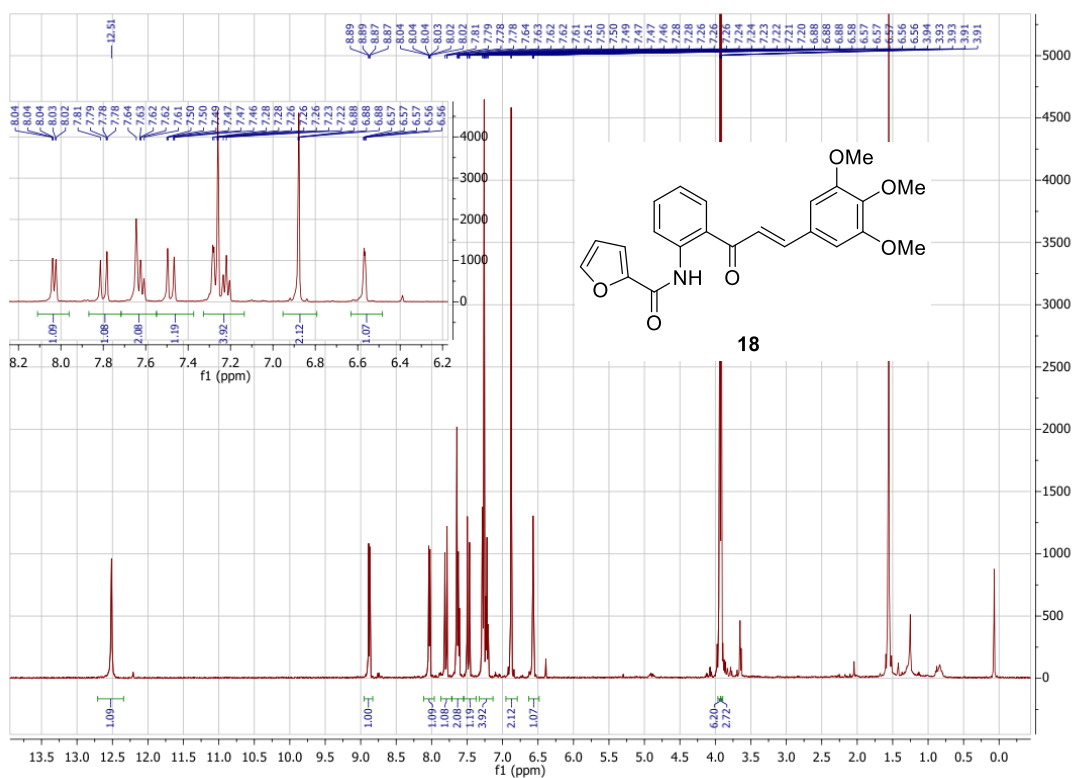


Figura 6. Espectro de ^1H -RMN de la chalcona **18**.

Comparando los espectros de **18** y **17** (Figuras 6 y 7) correspondientes al producto final y de partida de la reacción anterior respectivamente, se puede observar que desaparece la señal correspondiente al grupo $-\text{NH}_2$ a 6.25 ppm del producto de partida y se puede apreciar en el espectro que aparecen nuevas señales correspondientes al grupo furoilo introducido 6.5 y 8.8. También se puede apreciar que el producto final tiene un alto grado de pureza pudiendo ser comprobada ésta en el experimento de ^{13}C -RMN del anexo (anexo espectros-figura4).

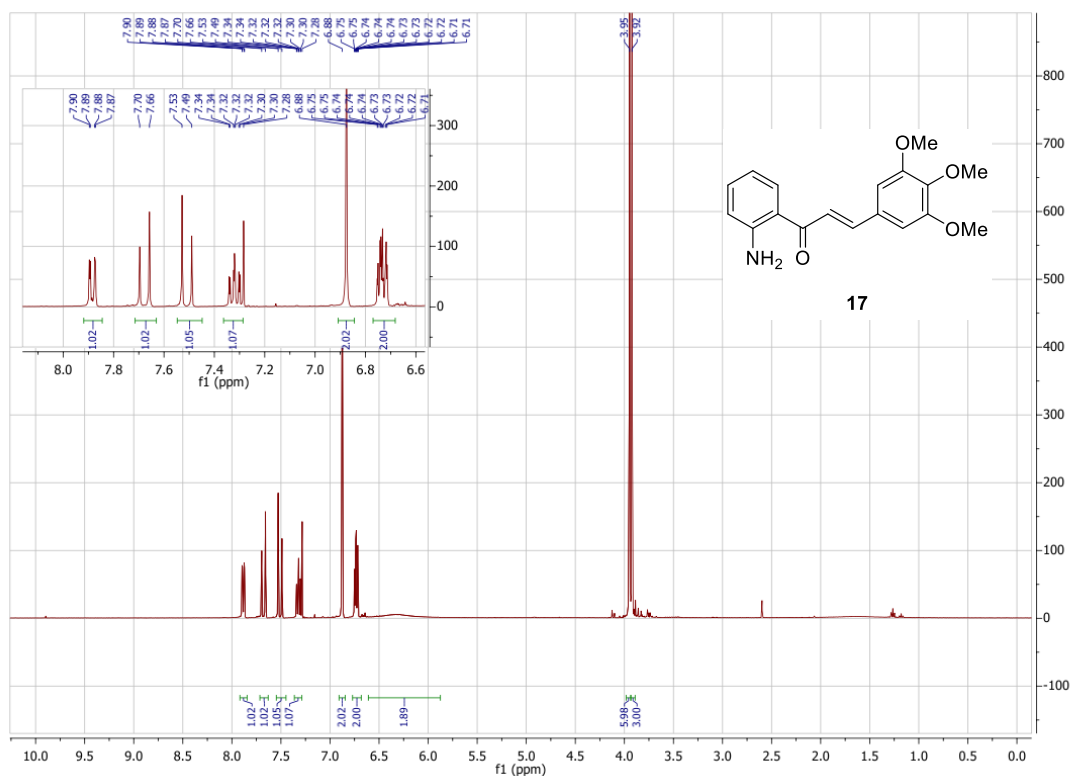


Figura 7. Espectro de 1H-RMN de la chalcona **17**.

5.4.3. Flavonol

Por último, se estudió la reactividad de un producto de partida diferente al resto, tomando como tal el flavonol **11** que se sintetizó previamente.

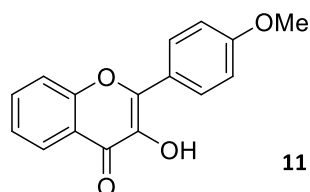
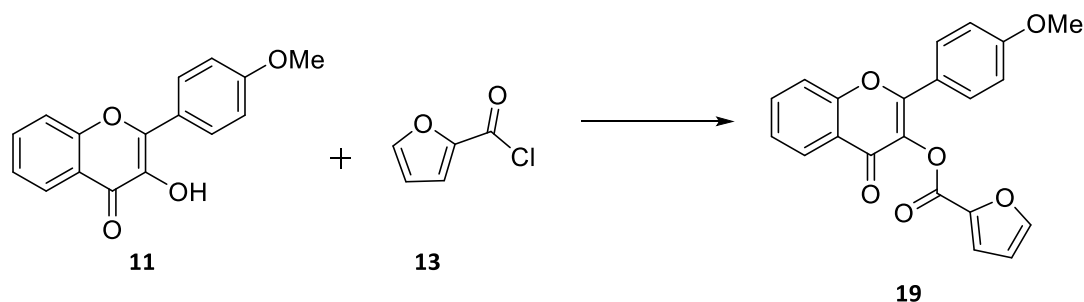


Figura 4. Flavonol **11**

La reacción se llevó a cabo siguiendo el mismo protocolo que con las anteriores añadiendo Et₃N (0.051 ml, 0.372 mmol) y 1.2 equivalentes de cloruro de furoilo (0.022 ml, 0.223mmol) por cada equivalente del producto de partida **11** (30 mg, 0.186 mmol) en diclorometano (1.86 ml) (Esquema 12)



Esquema 12. Reacción de Introducción de grupo furoilo

Al finalizar la reacción se observó mediante $^1\text{H-RMN}$ que el producto estaba impuro por lo que también se decidió realizar una purificación en columna con las mismas condiciones que los anteriores productos, sin embargo, una vez realizada la purificación se podía observar que, en los tubos donde se encontraba el producto, se había formado un sólido cristalino que no se había apreciado con los anteriores experimentos. Se sospechó que esto era debido a su estructura de flavonol en lugar de chalcona. Por ello se decidió concentrar esas fracciones en el rotavapor y purificarlas posteriormente mediante cristalización.

Tras concentrarlo se pasó a disolver el sólido en una disolución de n-Hex/AcOEt al 50% formándose, rápidamente, un sólido. Posteriormente, se filtró y se volvió a disolver el sólido en metanol para una última purificación. Se dejó toda la noche cristalizando y se observó que el producto en lugar de cristalizar formó una especie de gel. Sin embargo, al filtrar el producto se apreció un sólido de aspecto algodonoso con fibras formando una película.

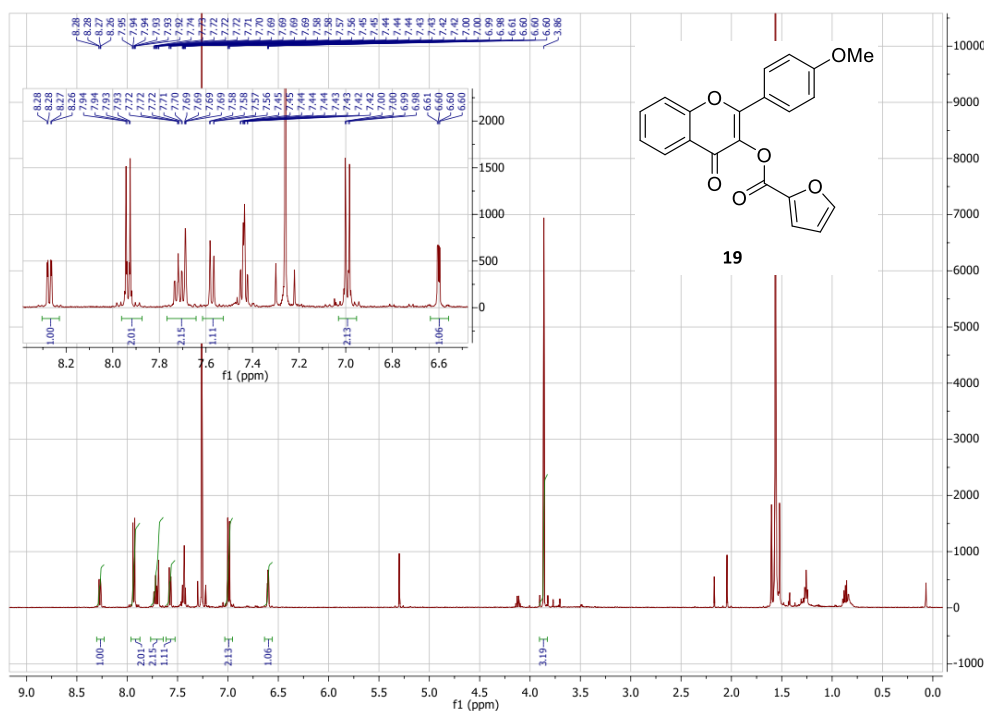


Figura 8. Espectro de $^1\text{H-RMN}$ del flavonol 19.

Comparando las resonancias correspondientes a los productos **19** y **11** (Figuras 8 y 9, respectivamente) se observa la desaparición de la señal correspondiente al grupo –OH del producto de partida y la presencia de las nuevas señales incorporadas en el espectro de la figura 8 principalmente la señal en 6.6 ppm correspondiente al grupo furoilo introducido. Además, se puede determinar que el producto final obtenido tiene un alto grado de pureza pudiéndose comprobar esto en el ¹³C-RMN del anexo de espectros (anexo espectros-figura6).

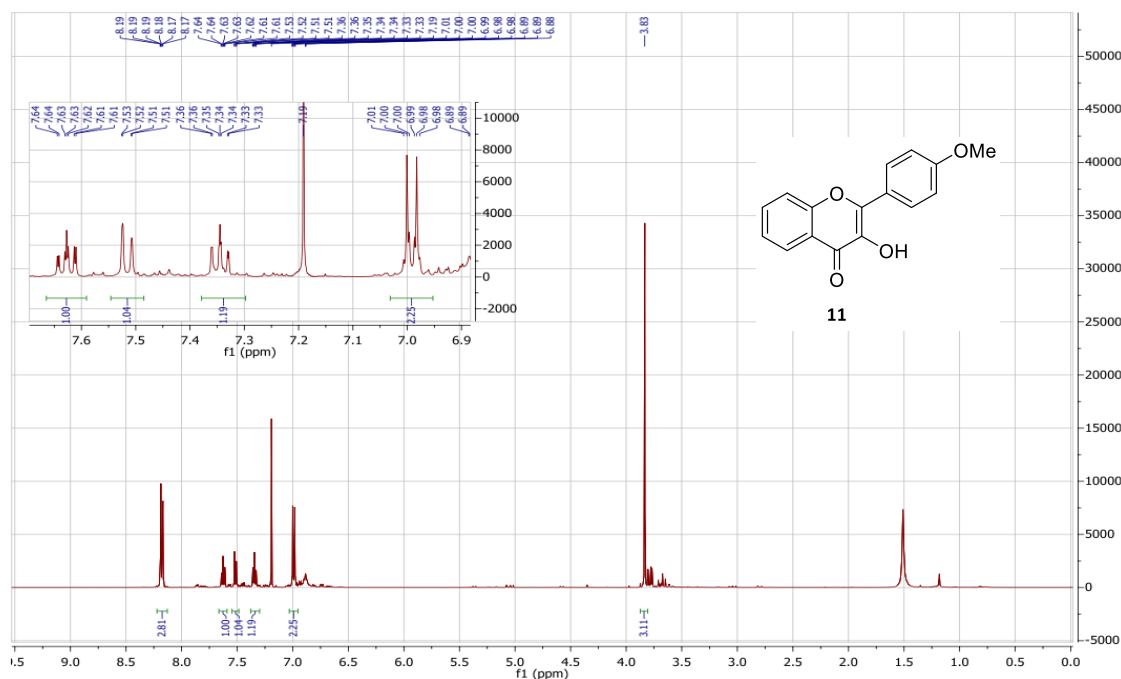
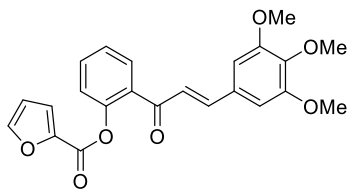
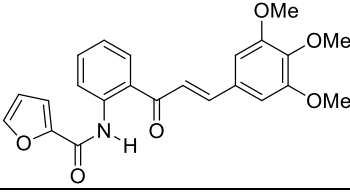
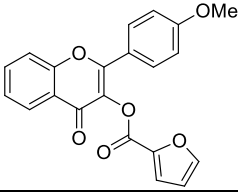
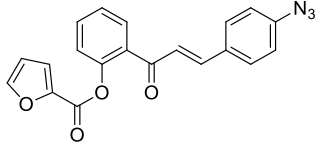
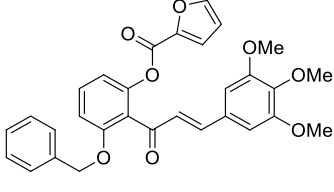
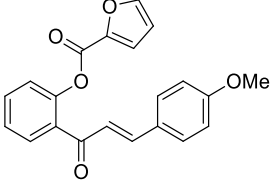
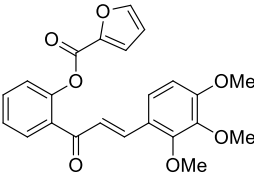
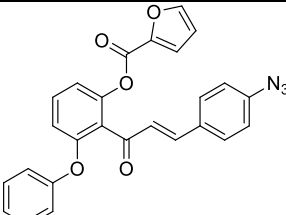


Figura 9. Espectro de ¹H-RMN del flavonol **11**.

5.5. Tabla de productos sintetizados

A continuación, se adjuntará una tabla en la que se mostrarán los compuestos sintetizados en el laboratorio junto a sus respectivos rendimientos.

| Producto | Estructura | Rendimiento (%) |
|----------|---|-----------------|
| 16 |  | 48,7 |
| 18 |  | 15,2 |
| 19 |  | 35,4 |
| 20 |  | 28 |
| 21 |  | 36 |
| 22 |  | 33,7 |
| 23 |  | 47,4 |
| 24 |  | 58 |

6. Estudios de bioactividad

Todos los productos finales obtenidos, purificados y analizados por resonancia magnética, para comprobar su pureza así como los productos de partida, se han preparado en *Eppendorf* en cantidades de 2 a 4 mg y han sido enviadas al grupo de investigación del doctor Francisco Estévez, catedrático del departamento de bioquímica de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria para ser sometidos a ensayos de citotoxicidad frente a líneas celulares de leucemia humana y melanoma.

7. Conclusiones

1. Tras el procedimiento experimental y a la vista de los resultados obtenidos, se ha podido comprobar que la reacción de desimetrización del carbonildiimidazol para generar carbamatos no ha sido exitosa. Según los resultados obtenidos en $^1\text{H-RMN}$, se deduce que cuando se desimetriza el CDI, se genera imidazol, que puede interferir en la reacción atacando al doble enlace mediante una adición tipo Michael.
2. A raíz de esto y para que la reacción pueda ser exitosa en un futuro, se podría llevar a cabo la misma con un sistema que no posea esa cetona α,β -insaturada para que el imidazol generado en la reacción no influya posteriormente en ésta.
3. En base a los resultados obtenidos con los productos a los que se le ha realizado la introducción del grupo furoilo, se puede concluir que esta reacción sí ha sido una reacción exitosa debido a que en la mayoría de los compuestos nos ha dado los resultados esperados, sin embargo, para un futuro se podría proponer una reacción en la que hubiera una menor cantidad de reactivo cloruro de furoilo, para facilitar la purificación ya que, ese exceso de furoilo, es muy difícil de eliminar en la columna de purificación.
4. Se ha comprobado en el procedimiento experimental, que la técnica de purificación empleada con estos productos, columna en gel de sílice como fase estacionaria y una fase móvil con concentraciones crecientes de AcOEt/n-hex ha sido una técnica correcta ya que en la mayoría de compuestos se ha conseguido purificar con éxito.
5. Por otro lado, se ha podido observar que, el producto que poseía el flavonol como compuesto de partida pudo ser purificado mediante cristalización en lugar de columna de sílica gel, ya que formaba cristales fácilmente a diferencia del resto de productos que poseían estructura de chalcona. Esto podría ser debido a que el flavonol tiene una estructura más rígida y una menor movilidad conformacional solidificando mejor que los otros compuestos. Además se ha podido apreciar que, en la batería de compuestos sintetizados, existen variaciones en cuanto al estado de los mismos, ya que se han podido observar aceites, líquidos, sólidos.

8. Anexo para ^1H -RMN y ^{13}C -RMN

Resonancias magnéticas nucleares realizadas a cada uno de los productos finales.

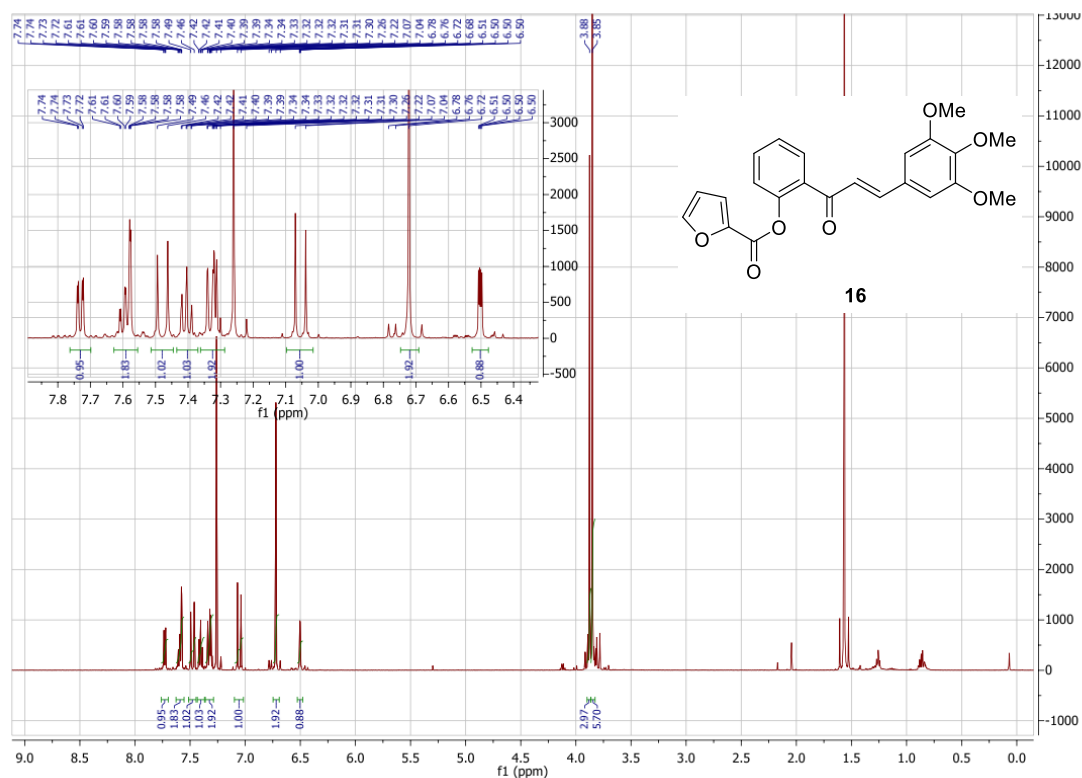


Figura 1. Espectro de ^1H -RMN de la chalcona **16**

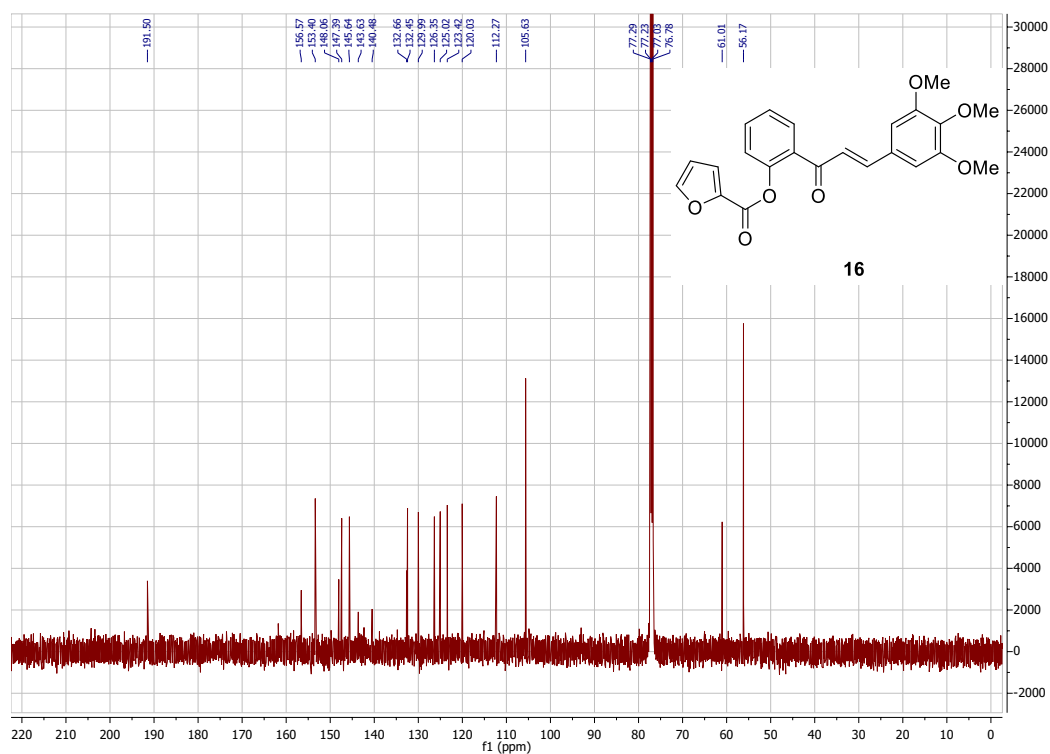


Figura 2. Espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C de la chalcona **16**

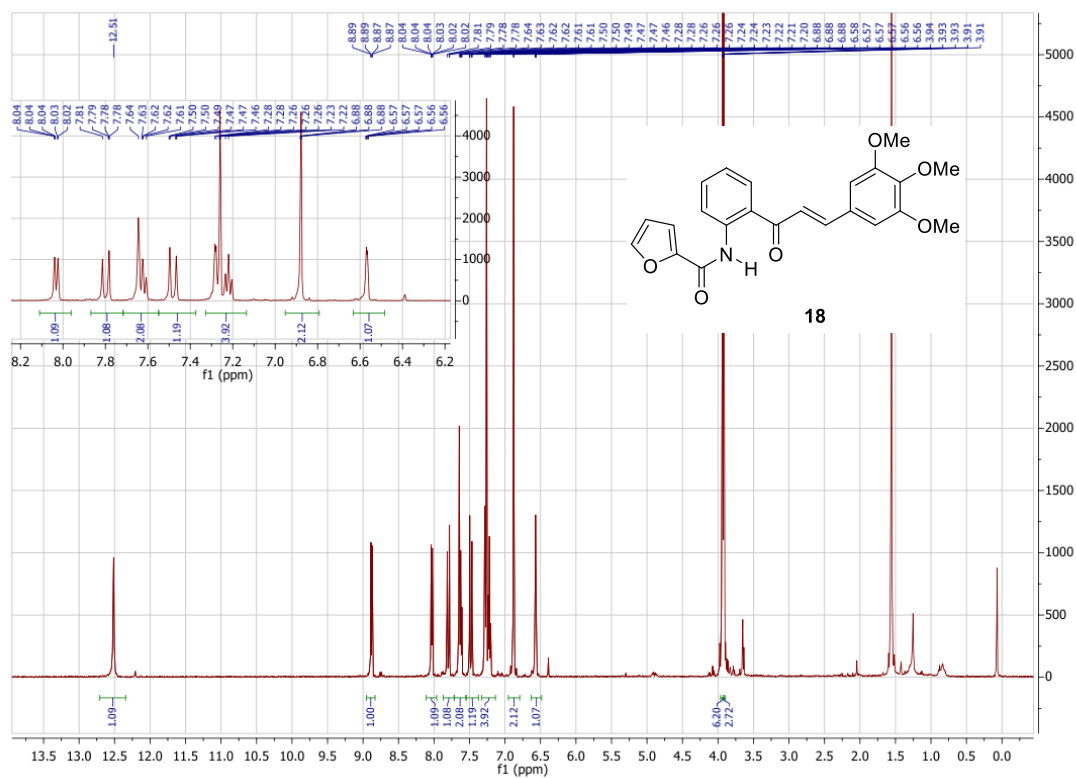


Figura 3. Espectro de 1H-RMN de la chalcona **18**

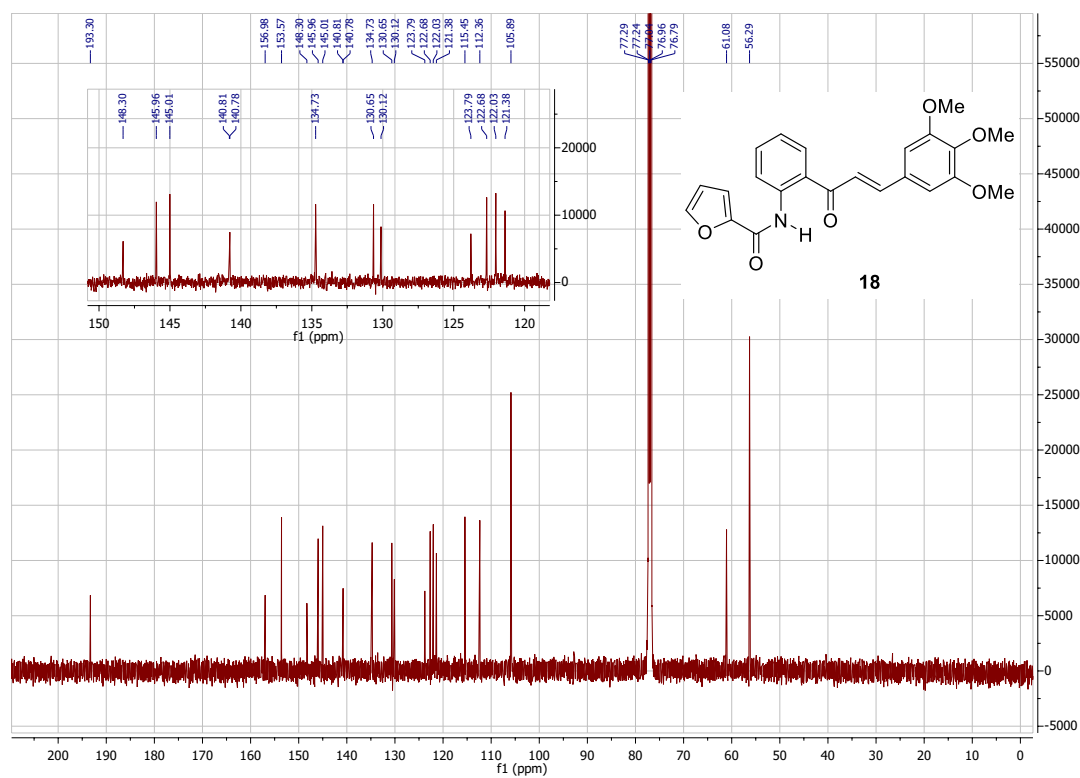


Figura 4. Espectro de ¹³C-RMN de la chalcona **18**

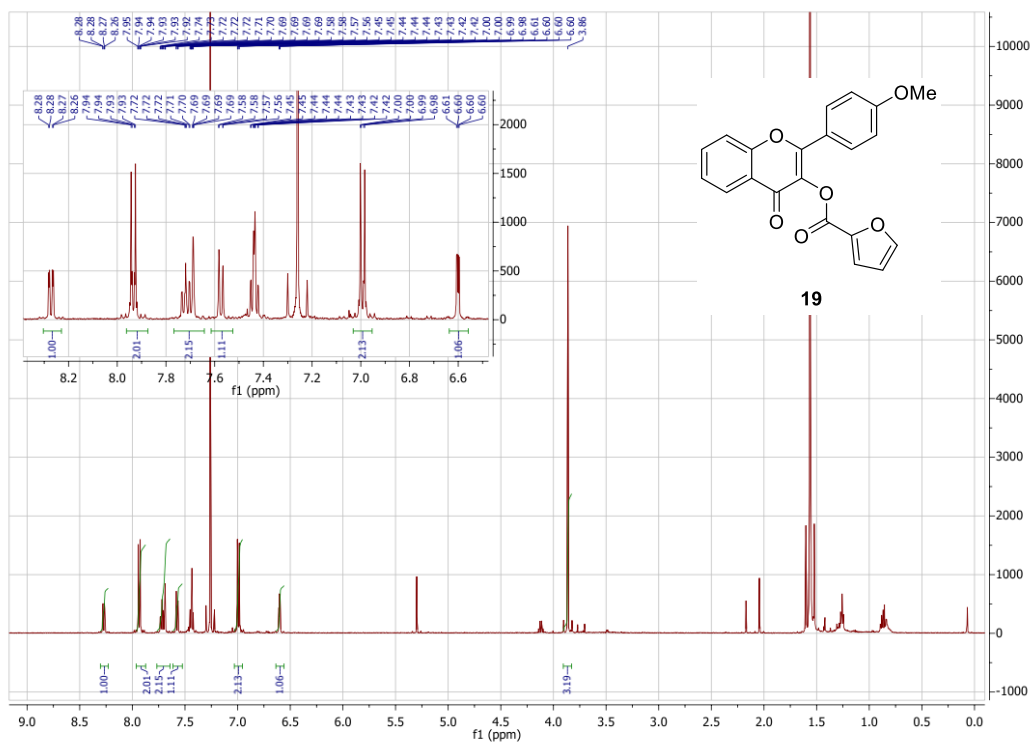


Figura 5. Espectro de 1H-RMN de la chalcona **19**

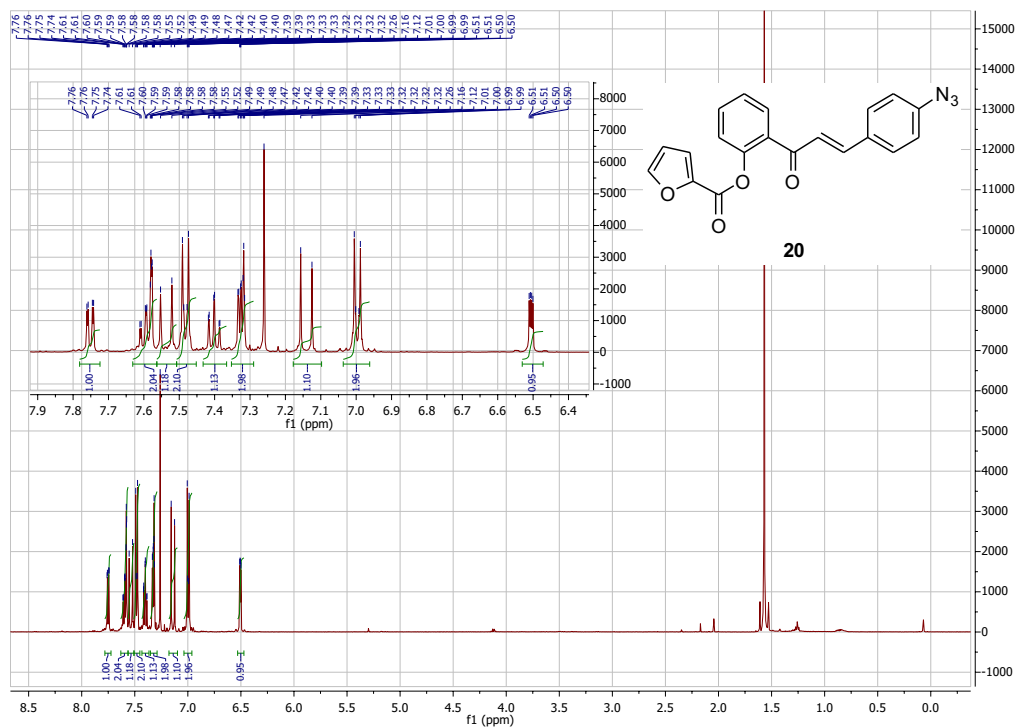


Figura 6. Espectro de 1H-RMNM de la chalcona **20**

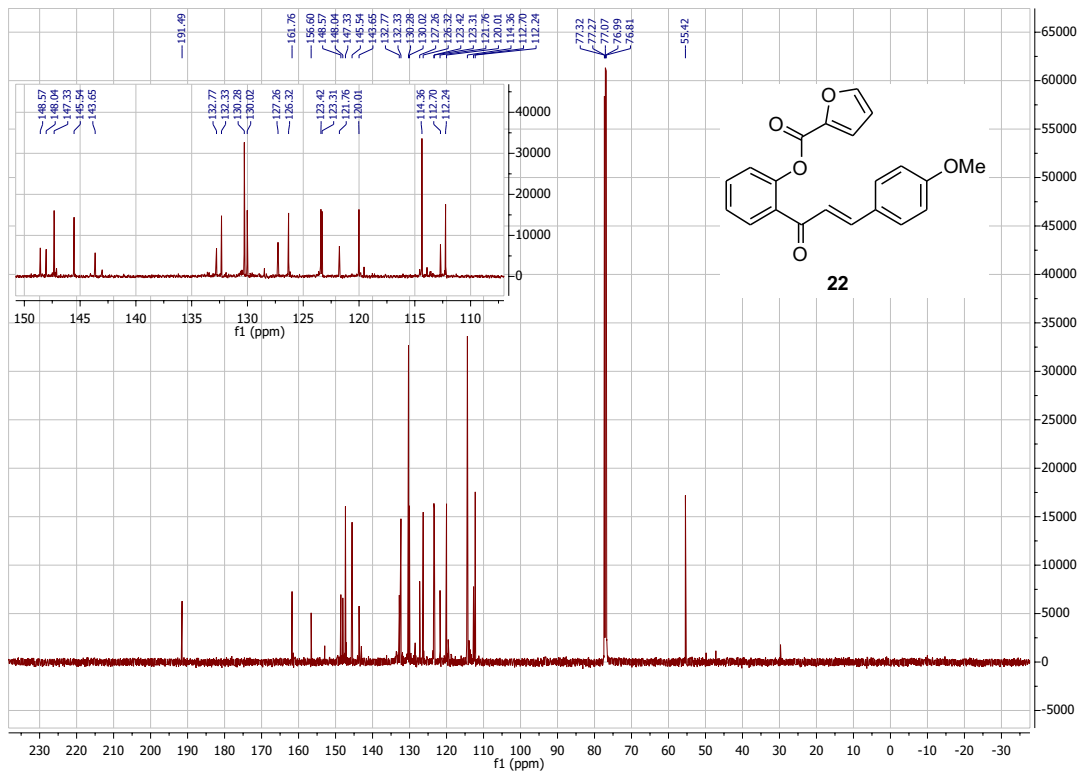


Figura 11. Espectro de ^{13}C -RMN de la chalcona **22**

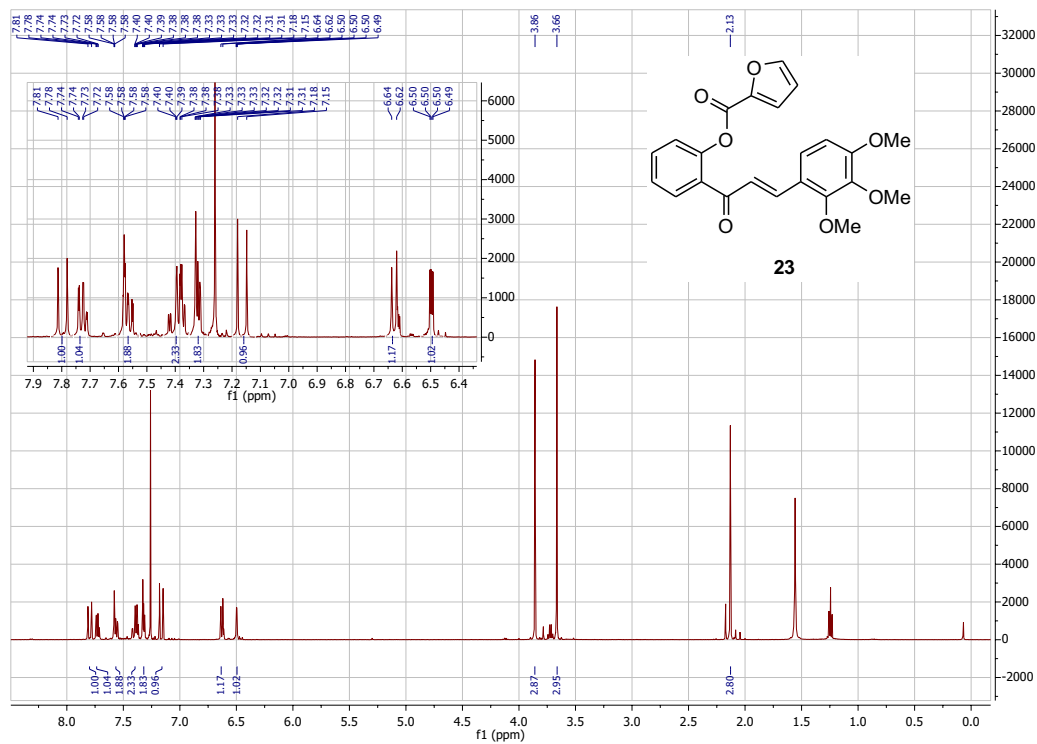


Figura 12. Espectro de ^1H -RMN de la chalcona **23**

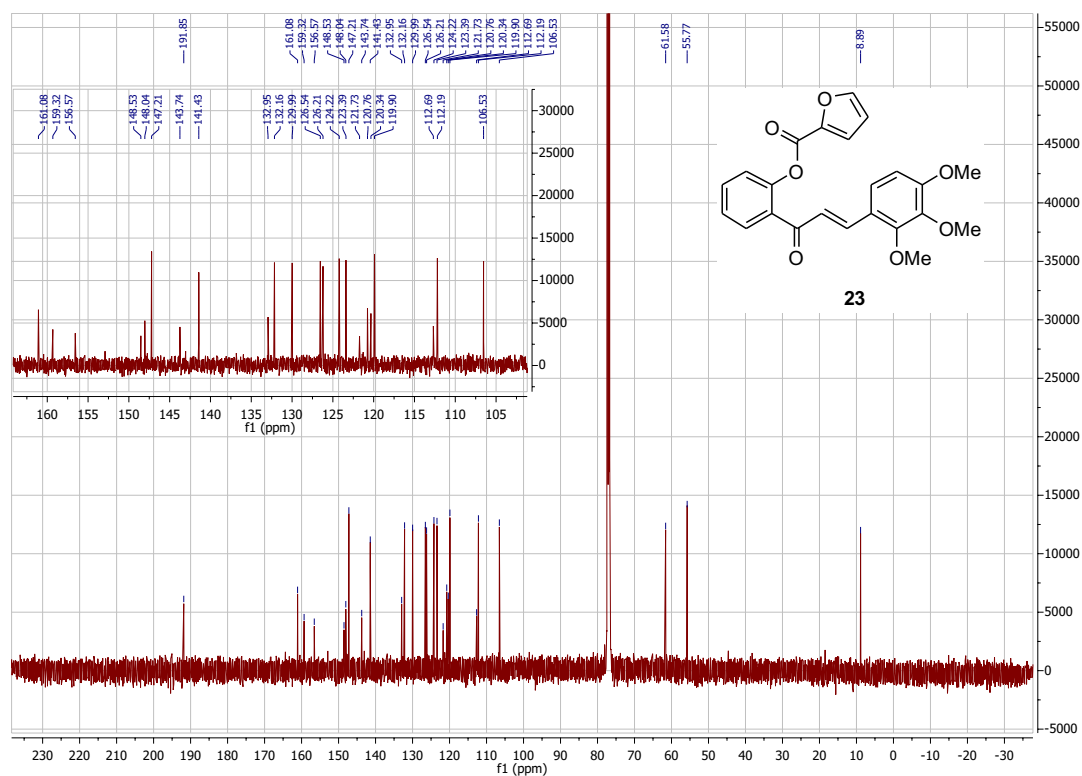


Figura 13. Espectro de ^{13}C -RMN de la chalcona **23**

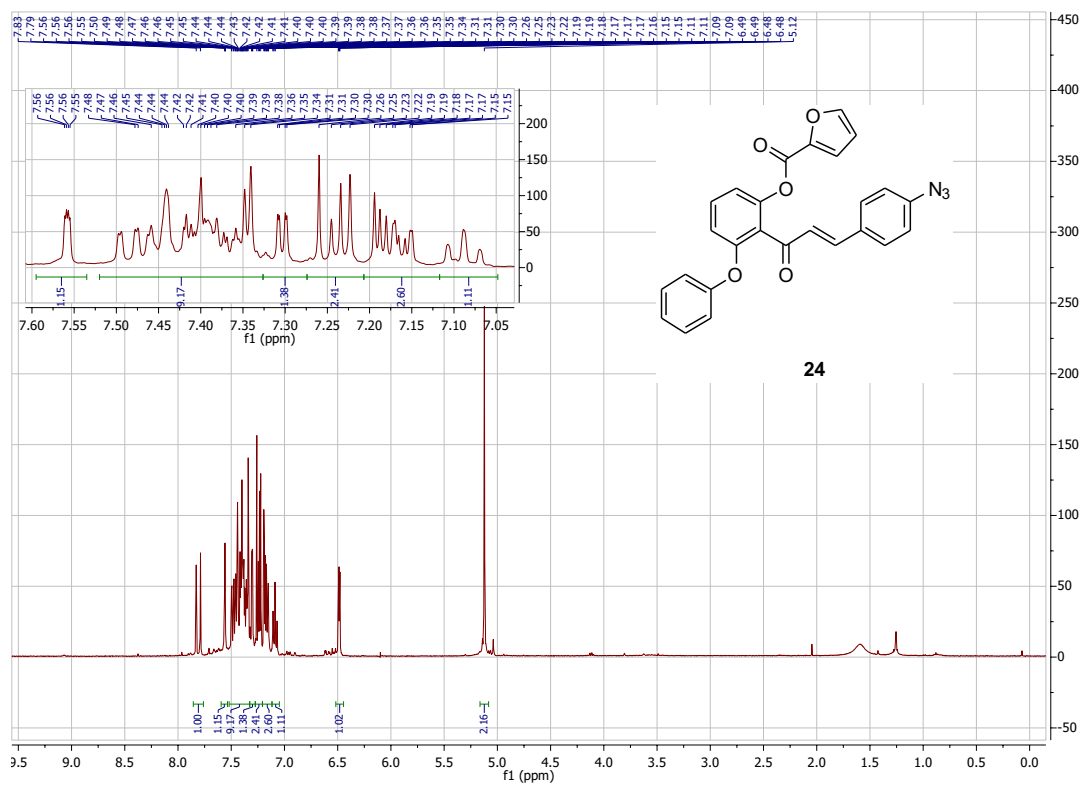


Figura 14. Espectro de ^1H -RMN de la chalcona **24**

9. Bibliografía

ⁱ Paul M. Dewick, 2002, "Medicinal Natural Products" second edition.

ⁱⁱ a) Wetzel, S.; Bon, R. S.; Kumar, K; Waldmann, H. "Biology-Oriented Synthesis", *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 10800-10826. b) Bon, R. S.; Waldmann. H. "Bioactivity-Guided Navigation of Chemical Space", *Accounts Chem. Res.* 2010, 43, 1103-1114. c) Welsch, M. E.; Snyder, S. A.; Stockwell, B. R. "Privileged Scaffolds for Library Design and Drug Discovery", *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2010, 14, 347-361. d) Dobson, C. M. "Chemical space and biology", *Nature*, 2004, 432, 824-828.

ⁱⁱⁱ Sahu, N. K.; Balbhadra, S. S.; Choudhary, J.; Kohli, D. V.; "Exploring pharmacological significance of chalcone scaffold: a review", *Curr. Clin. Pharmacol.* 2012, 19, 209-225. Havsteen, B. H.; "The biochemistry and medical significance of the flavonoids", *Pharmacology & Therapeutics*, 2002, 96, 67-202.

^{iv} Burmistrova, O.; Marrero, M. T.; Estévez, S.; Welsch, I.; Brouard, I.; Quintana, J.; Estévez, F.; "Synthesis and effects on cell viability of flavonols and 3-methyl ether derivatives on human leukemia cells", *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2014**, 84, 30-41

^v Gomes, M.N.; Muratov, E.N; Pereira, M.; Peixoto, J.C.; Rosseto, L.P.; Cravo, P.V.L.; Andrade, C.H.; Neves, B.J. "Chalcone Derivatives: Promising Starting Points for Drug Design". *Molecules*, **2017**, 22, 1210.

^{vi} Estevez-Sarmiento, F.; Said, M.; Brouard, I.; Leon, F.; Garcia, C.; Quintana, J.; Estevez, F. 3'-Hydroxy-3,4'-dimethoxyflavone blocks tubulin polymerization and is a potent apoptotic inducer in human SK-MEL-1 melanoma cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2017**, 25(21), 6060-6070. b) Said, M.; Brouard, I.; Quintana, J.; Estevez, F. "Antiproliferative activity and apoptosis induction by 3',4'-dibenzoyloxyflavonol on human leukemia cells". *Chemico-Biological Interactions*, **2017**, 268, 13-23
