

Abstract

The Homoisoflavonoids are heterocyclic organic compounds that possess several biological properties. During the synthesis, some homoisoflavonoids undergo rearrangement of a hydrogen atom with the presence of few drops of piperidine. In the present work a computational study of the [1,3]-sigmatropic rearrangement of hydrogen was carried out for homoisoflavonoids **1a-3a**, applying the Density Functional Theory with the B3LYP exchange-correlation functional and the basis sets 6-31G(d, p), through the Gaussian 09W software package. The thermodynamic activation parameters (ΔH^\ddagger , ΔG^\ddagger , $\Delta S^\ddagger_{\text{Total}}$ and E_a) and kinetic (log A) were evaluated for the [1,3]-antarafacial shift of a hydrogen atom in the homoisoflavonoids **1a-3a**. Each of these thermodynamic parameters decreased their value when replacing the dimethylamine group, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, by the nitro group, $-\text{NO}_2$, attached in position *para* to the benzylidene group moiety and consequently an increase in the rate constant to obtain homoisoflavonoids **1b-3b**. The elongation of the $\text{C}_3=\text{C}3a$ vinyl double bond and the simultaneous change of hybridization in the carbon atoms C_2 ($sp^3 \rightarrow sp^2$) and $\text{C}3a$ ($sp^2 \rightarrow sp^3$), proved to be the determining step of the [1,3]-synchronous rearrangement of the atom of hydrogen in homoisoflavonoids **1a-3a**.

Keywords: Homoisoflavonoids, [1,3] sigmatropic rearrangement, transition state, DFT

Resumen

Los homoisoflavonoides son compuestos orgánicos heterocíclicos que poseen varias propiedades biológicas. Durante la síntesis, algunos homoisoflavonoides experimentan rearrreglo de un átomo de hidrógeno con la presencia de pocas gotas de piperidina. En el presente trabajo se realizó un estudio computacional del rearrreglo sigmatrópico [1,3] de hidrógeno para los homoisoflavonoides **1a-3a**, aplicando la Teoría del Funcional de la Densidad con el funcional de intercambio-correlación B3LYP y el conjunto de funciones base 6-31G(d,p), a través del paquete computacional Gaussian 09W. Se evaluaron los parámetros termodinámicos de activación (ΔH^\ddagger , ΔG^\ddagger , $\Delta S^\ddagger_{\text{Total}}$ y E_a) y cinéticos (log A) para el desplazamiento [1,3] antarafacial de un átomo de hidrógeno en los homoisoflavonoides **1a-3a**. Cada uno de estos parámetros termodinámicos disminuyeron su valor al sustituir el grupo dimetilamino, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, por el grupo nitro, $-\text{NO}_2$, unido en posición *para* al grupo bencilideno y consecuentemente un aumento en la constante de velocidad para obtener los homoisoflavonoides **1b-3b**. La elongación del doble enlace vinílico $\text{C}_3=\text{C}3a$ y el cambio simultáneo de hibridación en los átomos de carbono C_2 ($sp^3 \rightarrow sp^2$) y $\text{C}3a$ ($sp^2 \rightarrow sp^3$), resultó ser el paso determinante del rearrreglo [1,3] sincrónico del átomo de hidrógeno en los homoisoflavonoides **1a-3a**.

Palabras claves: Homoisoflavonoides, rearrreglo sigmatrópico [1,3], estado de transición, TFD

Estudio computacional del rearrreglo sigmatrópico [1,3] de hidrógeno de algunos derivados de homoisoflavonoides

(Computational study of the [1,3]-sigmatropic rearrangement of hydrogen of some homoisoflavonoid derivatives)

Jesús Núñez

Universidad Politécnica Territorial del Oeste de Sucre
"Clodosbaldo Russian", Departamento de Biología,
carretera Cumaná-Cumanacoa, km 4, Cumaná, Venezuela

jesusbnr@gmail.com/ jnunez@uptos.edu.ve

Recibido: 22/03/2020; Aceptado: 26/07/2021

Introducción

Los homoisoflavonoides pertenecen a un pequeño grupo de heterociclos oxigenados de origen natural y se diferencian de los isoflavonoides porque tienen un carbono adicional y el doble enlace del anillo piran-4-ona es exocíclico en vez de endocíclico. En 1967 fue reportado el primer homoisoflavonoide por Böhler y Tamm (Böhler *et al.*, 1967), extraído de los bulbos de la planta *Eucomis bicolor*, donde el Eucomin fue uno de los primeros en ser aislado y caracterizado. Después fueron aislados de manera similar otro conjunto de homoisoflavonoides como el 4'-Demetil-eucomin, Autumnalin, Punctatin y 4'-O-Metil-punctatin de los bulbos de la *Eucomis punctata* y la *Eucomis autumnales* (Finckh *et al.*, 1970; Sidwell *et al.*, 1970).

Algunos homoisoflavonoides aislados o sintéticos, poseen varias propiedades biológicas tales como: anti-inflamatoria (Hung *et al*, 2010), antiproliferativa (Perjési *et al*, 2008), antifúngica (Das *et al*, 2009; Al Nakib *et al*, 1990; Fang *et al*, 2010), antioxidante (Siddaiah *et al*, 2007; Li *et al*, 2010), antiviral (Tait *et al*, 2006), anticancerígenas (Nguyen *et al*, 2006; Tang *et al*, 2002) y como inhibidores del VIH-1 (Ishikawa *et al*, 1999; Xu *et al*, 1998).

Los rearrreglos sigmatrópicos constituyen una importante clase de reacciones pericíclicas gobernadas por la simetría orbital (Woodward *et al*, 1965). Esto consiste en una reorganización de los electrones durante la migración de un grupo unido con un enlace σ a un átomo de carbono, hacia otro átomo de carbono de un sistema conjugado, con un desplazamiento simultáneo de los electrones π . Si el grupo migrante después del desplazamiento permanece del mismo lado de la cara del sistema π conjugado, la migración es conocida como suprafacial (figura 1a); mientras que si el grupo migrante queda en la cara opuesta del sistema π conjugado después del desplazamiento, la migración es conocida como antarafacial (figura 1b).

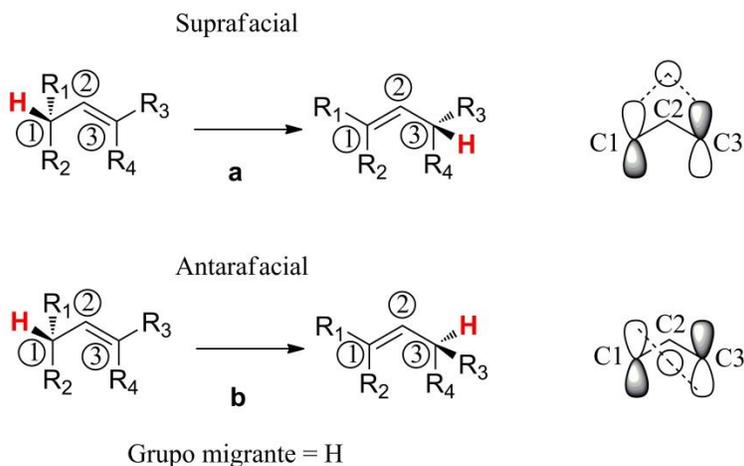


Fig. 1. a) Desplazamiento suprafacial de hidrógeno; b) Desplazamiento antarafacial de hidrógeno.

Se ha reportado que algunos homoisoflavonoides como 3-bencilidencroman-4-onas y 3-bencilidentiocroman-4-onas, experimentan estos rearrreglos sigmatrópicos con el uso de pocas gotas de piperidina (Lévai *et al*, 1979; Perjési *et al*, 2008). Las reglas de selección de Woodward y Hoffmann establecen que de acuerdo a los principios de la simetría orbital, un desplazamiento [1,3] de hidrógeno promovido por vía térmica es permitido por ruta antarafacial (figura 1a) y prohibido por una ruta suprafacial (figura 1b) (Woodward *et al*, 1965). A pesar que la ruta

antarafacial es permitida, se espera que esta lleve a una geometría molecular irregular energéticamente difícil o elevada. En la literatura se ha encontrado que algunos estudios computacionales dan información acerca del Estado de Transición (ET) de un rearrreglo sigmatrópico [1,3]. Chamorro y colaboradores han caracterizado el ET de un desplazamiento [1,3] de hidrógeno para el propeno usando el método de la Teoría del Funcional de la Densidad (TFD) (Chamorro *et al.*, 2002).

El postulado de Hammond ayuda a proporcionar información acerca la estructura del ET, estableciendo que si dos estados, como por ejemplo, un ET y una especie intermediaria inestable, se producen de manera consecutiva durante una reacción química, tendiendo casi a la misma energía, su interconversión implicará sólo una pequeña reorganización de sus estructuras moleculares (Hammond, 1955).

A pesar de que existen dos átomos de hidrógeno H_2 en la posición β (axial y ecuatorial) del anillo tiopiran-4-ona en la (*Z*)-3-(4-(dimetilamino)benciliden)tiocroman-4-ona (figura 2), ya se ha demostrado en estudios previos que el desplazamiento o migración de cualquiera de estos dos átomos de hidrógeno en estos homoisoflavonoides, tienen la misma energía de activación (E_a) y solo es posible el rearrreglo sigmatrópico [1,3] de hidrógeno concertado por vía antarafacial (Núñez *et al.*, 2017).

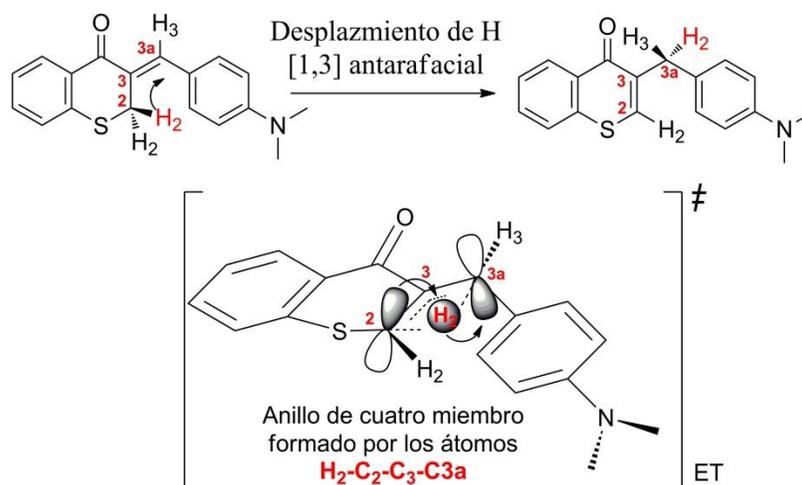


Fig. 2. Rearreglo sigmatrópico antarafacial [1,3] de hidrógeno para la (*Z*)-3-(4-(dimetilamino)benciliden)tiocroman-4-ona (Núñez *et al.*, 2017).

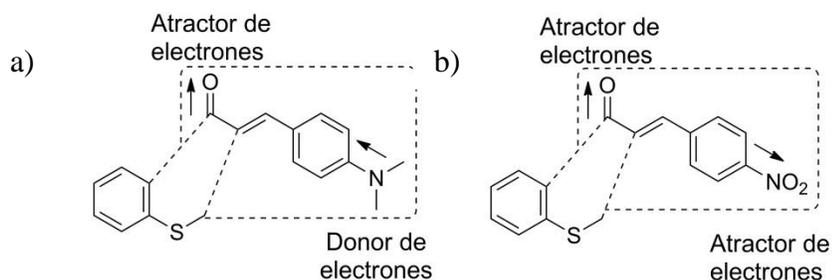


Fig. 3. a) Sistema donador-atractor y b) atractor-atractor de electrones para la 3-bencilidentiocroman-4-ona.

Los homoisoflavonoides poseen un grupo carbonilo ($-C=O$) atractor de electrones unido a través de dobles enlaces conjugados a otros grupos como por ejemplo, dimetilamino ($-N(CH_3)_2$) donador de electrones o nitro ($-NO_2$) atractor de electrones, que representan un sistema donador-atractor (figura 3a) y atractor-atractor de electrones (figura 3b), respectivamente. Ambos sistemas producen distintas respuestas al interactuar con la radiación electromagnética, en la región del espectro UV-vis (Núñez *et al.*, 2012).

Los desplazamientos sigmatrópicos son un ejemplo de la clase de reacciones pericíclicas, que pueden ser descritas cualitativamente a través de las consideraciones de simetría orbital, las cuales junto con la determinación de la superficie de energía potencial, son de gran utilidad e importancia para la descripción de una reacción química, ya que durante la migración, la reacción puede tener lugar a una retención o inversión de un átomo quiral durante la formación del producto. El objetivo del presente trabajo está enmarcado en el estudio computacional del rearrreglo sigmatrópico [1,3] de hidrógeno que experimentan los isómeros geométricos *Z* de los homoisoflavonoides 3-(4-(nitro)benciliden)tiocroman-4-ona **1a** y 3-bencilidentiocroman-4-ona **2a**, bajo condiciones térmicas, tomando como referencia los estudios computacionales previos realizados para la 3-(4-(dimetilamino)benciliden)tiocroman-4-ona **3a** (figura 4) por Núñez y colaboradores (Núñez *et al.*, 2017).

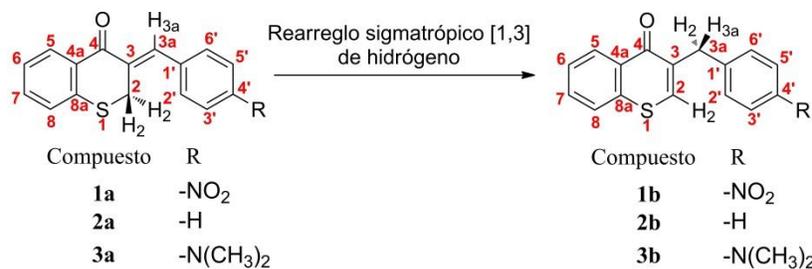


Fig. 4. Rearreglo sigmatrópico antarafacial [1,3] de hidrógeno para los compuestos **1a-3a**.

Parte experimental

Métodos computacionales

Todos los cálculos fueron realizados con el paquete computacional Gaussian 09 para Windows (Gaussian 09, 2009). La optimización geométrica de las estructura **1a-3a**, **1b-3b**, **ET-1a-ET-3a** y cálculos de frecuencia, se realizaron usando la Teoría del Funcional de la Densidad (TFD), empleando el nivel de teoría B3LYP/6-31G(d,p). Los mínimos de energía y ET fueron verificados con el cálculo de frecuencia. Los ET fueron obtenidos usando el método TSQ (Transito Sincrónico Cuadrático), caracterizados en el análisis vibracional con valores de frecuencias imaginarias. Estas estructuras fueron confirmadas por los cálculos IRC (Fukui., 1970). Los parámetros termodinámicos, tales como: entropía (S), energía libre (G) y entalpía (H), fueron obtenidos a partir de los cálculos de frecuencia.

Para un sistema monomolecular de una reacción de isomerización, la constante de velocidad k de primer orden fue calculada usando la Teoría del Estado de Transición (TET) (Benson, 1960), a través de la siguiente expresión:

$$k = \frac{k_B T}{h} e^{\frac{-\Delta G^\ddagger}{RT}} \quad (1)$$

donde ΔG^\ddagger es el cambio de la energía libre de Gibbs de activación, k_B , la constante de Boltzmann, h , la constante de Plank, T la temperatura absoluta y R la constante universal de los gases ideales. El logaritmo de base 10 del factor frecuencia A se obtuvo a través de la Ec. 2.

$$\log A = \frac{1}{2,303} \left[\text{Ln} \left(\frac{k_B T}{h} \right) + 1 + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} \right] \quad (2)$$

donde ΔS^\ddagger es el cambio de la entropía de activación.

Análisis del orden de enlace

Los orbitales naturales de enlace (NBO, por sus acrónimo en inglés) (Foster y Weinhold, 1980), fueron usados empleando el nivel de teoría B3LYP/6-31G(d,p) para estudiar el progreso del rearrreglo con respecto a la superficie de energía potencial. A través de los índices de enlace de Wiberg (Wiberg, 1968.) se obtuvieron los órdenes de enlace, el proceso de ruptura y formación de enlace, durante el desplazamiento del átomo de hidrógeno, utilizando el concepto de evolución de enlace (Moyano A.*et al.*, 1989.), como se muestra en la Ec. 3.

$$\delta B_i = \frac{B_i^{ET} - B_i^R}{B_i^P - B_i^R} \quad (3)$$

donde δB_i es la variación relativa del índice de enlace de Wiberg en el ET para cada enlace (i) y los superíndices R, ET y P son reactantes, estado de transición y producto, respectivamente. El porcentaje de evolución de enlace se puede obtener como se muestra en la siguiente ecuación:

$$\% Ev = \delta B_i \times 100 \quad (4)$$

El valor relativo promedio de los índices de enlace de Wiberg (δB_{av}) es:

$$\delta B_{av} = \frac{\sum_{i=1}^n \delta B_i}{n} \quad (5)$$

donde el límite de la suma se realiza hasta el número total (n) de enlaces involucrados en la reacción. De acuerdo a esta definición, δB_{av} , puede ser usada para cuantificar un ET anticipado o retardado. La sincronidad de la reacción (S_y), se puede obtener a través de la Ec. 6:

$$S_y = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n |\delta B_i - \delta B_{av}|}{2n - 2} \quad (6)$$

Si todos enlaces que intervienen durante la reacción se rompen y forman con el mismo grado de extensión, entonces la reacción es sincrónica ($S_y = 1$). Por otro lado, si uno de los enlaces se rompe durante el ET, mientras que los otros ($n - 1$) enlaces permanecen sin cambio alguno, entonces la reacción es asincrónica ($S_y = 0$).

Resultados y discusión

Los cálculos de estructura electrónica estudiados se realizaron en fase gaseosa a 298,15 K y 1 atm de presión. La optimización de la geometría molecular de los compuestos **1a** y **2a**, estuvo de acuerdo con los reportes previos de estructura similares, caracterizada por difracción de rayos-X, con variaciones experimentales y teóricas de longitudes de enlace entre 0,2–1,0 Å, ángulos de enlace entre 0,5–5,6° y ángulo de diedros entre 1,0–14,2° (Katrusiak *et al.*, 1987; Urdaneta *et al.*, 2019). No se mostraron cambios significativos en las estructuras de los Estados de Transición **ET-1a–ET-3a**, debido a la presencia de los grupos $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{H}$ y $-\text{NO}_2$, unidos a la posición *para* del grupo benciliden. En la figura 5 se muestra de manera representativa la estructura del **ET-3a**.

Tabla 1. Logaritmo del factor de frecuencia y parámetros termodinámicos de activación obtenidos para el desplazamiento [1,3] antarafacial de hidrógeno de los compuestos **1a-3a**.

Compuest o	R	E_a (kJ/mol)	log A	ΔH^\ddagger ΔG^\ddagger		ΔS^\ddagger_{Ro} t	ΔS^\ddagger_{Vi} b	ΔS^\ddagger_{Tra} s	ΔS^\ddagger_{Tota} l
				(kJ/mol)					
1a	-NO ₂	309,80	13,0 6	307,3 3	308,2 7	0,25	-3,43	0,00	-3,18
2a	-H	316,47	13,1 7	313,9 9	314,3 1	-0,13	-0,88	0,00	-1,00
3a*	-N(CH ₃) 2	321,76	13,3 7	318,4 8	319,3 0	0,17	2,55	0,00	2,72

*Núñez *et al.*, 2017.

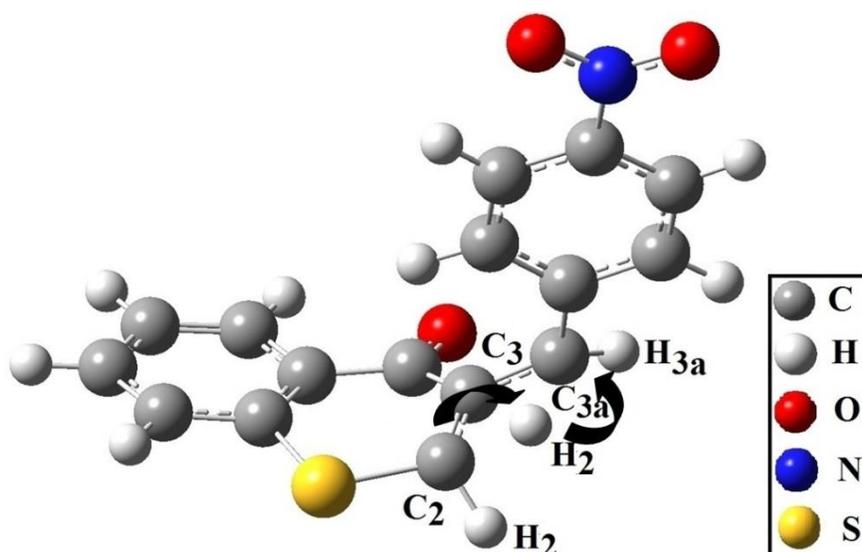


Fig. 5. Estructura del **ET-1a**.

En la tabla 1 se muestran los distintos parámetros termodinámicos de los compuestos **1a-3a**, donde se observan los cambios de entalpía de activación (ΔH^\ddagger), energía libre de activación (ΔG^\ddagger) y contribuciones a la entropía total de activación ($\Delta S^\ddagger_{Total}$), como: Entropía rotacional de activación (ΔS^\ddagger_{Rot}), entropía vibracional de activación (ΔS^\ddagger_{Vib}) y entropía traslacional de activación (ΔS^\ddagger_{Tras}). Los valores de los parámetros termodinámicos del homoisoflavonoide **3a**, fueron tomados en este trabajo como referencia de la literatura (Núñez *et al.*, 2017). En esta tabla se muestra la disminución de ΔH^\ddagger y ΔG^\ddagger , cuando el sistema cambia de donador–atractor a un atractor–atractor de electrones. Se puede observar una disminución de la $\Delta S^\ddagger_{Total}$, donde la mayor contribución es aportada por la ΔS^\ddagger_{Vib} , llevando a la pérdida en los grados de libertad, a un pequeño ordenamiento y disminución de la polaridad del Estado de Transición de la especie **ET-**

1a (figura 5), cuando el grupo donador de electrones $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ unido en posición *para* al grupo benciliden, es sustituido por el grupo atractor de electrones $-\text{NO}_2$ en los homoisoflavonoide **1a-3a** (tabla 1). El valor de logaritmo del factor de frecuencia (13,06) se encuentra dentro del rango de formación de un ET constituido por anillo de cuatro miembros (O'Neal H.E. y Benson S.W., 1967). Cuando cambiamos de un sistema donor–atractor a uno atractor–atractor de electrones en los homoisoflavonoides **1a-3a**, la energía de activación disminuye y el rearrreglo sigmatrópico [1,3] de hidrógeno, transcurre a mayor velocidad.

En la tabla 2 se muestran los valores de frecuencias imaginarias y parámetros geométricos para cada una de la especies, a medida que transcurre la isomerización (por ejemplo: Para $\text{R} = -\text{NO}_2$, **1a**→**ET-1a**→**1b**). Los valores de las frecuencias imaginarias ($1.777,88-1.795,00 \text{ cm}^{-1}$), confirman formación de los Estados de Transición **ET-1a-ET-3a** de naturaleza concertada. Los ángulos diedrales $\text{H}_2-\text{C}_2-\text{C}_3-\text{C}3\text{a}$ ($2,52-3,12^\circ$) demuestra que el anillo de cuatro miembros constituido por los átomos de carbono C_2 , C_3 , $\text{C}3\text{a}$ y el átomo de hidrógeno desplazado H_2 en estos Estados de Transición son casi planos (figura 2 y 5). Este tipo de estructura de Estado de Transición plano de cuatro miembros, se ha hallado en estudios computacionales previos realizados para desplazamientos [1,3] de hidrógeno en el propeno (Rodwell *et al.*, 1980; Hess Jr B.A. *et al.*, 1985). Los valores de las longitudes de enlace entre los átomos de carbono C_2 , C_3 , $\text{C}3\text{a}$ y el átomo de hidrógeno H_2 migrante (tabla 2), muestra como el átomo de hidrógeno migrante se desplaza en cada etapa entre los átomos de carbono C_2 , C_3 y $\text{C}3\text{a}$ durante el rearrreglo [1,3] (figura 2 y 5).

Tabla 2. Parámetros geométricos ($\text{Å},^\circ$) y frecuenciales durante la migración antarafacial del H_2 en los homoisoflavonoides **1a-3a**.

R	Especie	Frecuencia imaginaria (cm^{-1})	$\text{H}_2-\text{C}_2-\text{C}_3-\text{C}3\text{a}$	C_2-H_2	C_3-H_2	$\text{C}3\text{a}-\text{H}_2$
$-\text{NO}_2$	1a	–	10,47	1,09	2,16	2,71
	ET-1a	$-1.777,88$	3,12	1,42	1,82	1,54
	1b	–	$-34,94$	3,22	2,13	1,10
$-\text{H}$	2a	–	11,22	1,09	2,16	2,70
	ET-2a	$-1.788,44$	2,52	1,42	1,82	1,52
	2b	–	$-34,81$	3,22	2,13	1,10
$-\text{N}(\text{CH}_3)_2^*$	3a	–	15,16	1,09	2,15	2,69
	ET-3a	$-1.795,00$	2,61	1,42	1,82	1,51

3b	–	-34,67	3,22	2,12	1,10
-----------	---	--------	------	------	------

*Núñez *et al.*, 2017.

Tabla 3. Porcentaje de evolución de enlace, valor promedio de los índices de enlace de Wiberg y sincronización durante la migración antarafacial del H₂ en los Estados de Transición **ET-1a–ET-3a**.

Compuesto	R	%Ev				δB_{av}	S_y
		C ₂ –H ₂	C ₂ –C ₃	C ₃ –C _{3a}	C _{3a} –H ₂		
ET-1a	–NO ₂	50,24	50,04	58,60	41,75	0,50	0,94
ET-2a	–H	49,95	49,04	57,62	42,57	0,50	0,95
ET-3a*	–N(CH ₃) ₂	49,22	48,11	59,10	43,21	0,50	0,94

*Núñez *et al.*, 2017.

Tabla 4. Valores de carga NBO de los átomos que están relacionados con el desplazamiento antarafacial del H₂ en los homoisoflavonoides **1a-3a**.

R	Especie	H ₂	C ₂	C ₃	C _{3a}
–NO ₂	1a	0,27	–0,62	–0,10	–0,16
	ET-1a	0,28	–0,58	–0,07	–0,30
	1b	0,28	–0,38	–0,11	–0,50
–H	2a	0,27	–0,62	–0,13	–0,14
	ET-2a	0,28	–0,58	–0,09	–0,29
	2b	0,27	–0,38	–0,11	–0,49
–N(CH ₃) ₂ *	3a	0,27	–0,61	–0,15	–0,13
	ET-3a	0,27	–0,57	–0,10	–0,28
	3b	0,27	–0,38	–0,11	–0,49

*Núñez *et al.*, 2017.

En la tabla 3 se muestran los valores del porcentaje de evolución de enlace (%Ev), los promedio de los índices de Wiberg (δB_{av}) y la sincronización (S_y) del rearreglo [1,3] de hidrógeno en los Estados de Transición **ET-1a–ET-3a**. Se observa que el mayor porcentaje de evolución de los índices corresponde a los enlaces C₂–H₂, C₂–C₃ y C₃–C_{3a}, demostrando que el paso lento de la isomerización ocurre con la elongación del enlace C₃–C_{3a} (57,62–59,10%), seguido del incremento de la ruptura del enlace C₂–H₂ (49,22–50,24%). De acuerdo al valor promedio de los índices de enlaces de Wiberg (0,50), el postulado de Hammond establece que los Estados de Transición **ET-1a–ET-3a** son más avanzados hacia la formación de las especies **1b-3b**, siendo un rearreglo sincrónico (0,95), donde la ruptura y formación de enlaces ocurren con la misma extensión. En cuanto a los análisis de carga (tabla 4), no se observaron variaciones significativas

en los valores de las cargas de los átomos C₂, C₃, C3a y H₂, durante las etapas del rearrreglo, partiendo desde la especie **a** hasta la **b** para los distintos homoisoflavonoides **1a-3a**. Durante el paso lento de la reacción se observó un ligero aumento y disminución en la polarización de los enlaces C₃-C3a y C₂-H₂, respectivamente, debido al desplazamiento del átomo de hidrógeno H₂, acompañado de manera concertada con el cambio de hibridación en los átomos de carbono C₂ ($sp^3 \rightarrow sp^2$) y C3a ($sp^2 \rightarrow sp^3$).

Conclusión

Los valores de los parámetros termodinámicos y la energía de activación de los homoisoflavonoides **1a-3a** disminuyeron, al cambiar el grupo -N(CH₃)₂ por -NO₂ unido al grupo benciliden, en condiciones estándar y fase gaseosa. En consecuencia, cuando se cambia un sistema donador-atractor por uno atractor-atractor, el desplazamiento del átomo de hidrógeno [1,3] transcurre a mayor velocidad en los homoisoflavonoides **1a-3a**. La elongación del doble enlace vinílico C₃=C3a y el cambio simultáneo de hibridación en los átomos de carbono C₂ ($sp^3 \rightarrow sp^2$) y C3a ($sp^2 \rightarrow sp^3$), resultó ser el paso determinante en la cinética del rearrreglo [1,3] antarafacial del átomo de hidrógeno en los homoisoflavonoides **1a-3a**.

Referencias

1. Al Nakib T., Bezjak V., Meegan M. J., Chandy R. (1990). Synthesis and antifungal activity of some 3-benzylidenechroman-4-ones, 3-benzylidenethiocchroman-4-ones and 2-benzylidene-1-tetralones. *Eur. J. Med. Chem.*, 25(5), 455-462. [https://doi.org/10.1016/0223-5234\(90\)90010-Z](https://doi.org/10.1016/0223-5234(90)90010-Z)
2. Benson S. W. (1960). The foundations of chemical kinetics. McGraw-Hill series in advanced chemistry, New York. 703 p.
3. Böhrer P., Tamm Ch. (1967). The homo-isoflavones, a new class of natural product. Isolation and structure of eucomin and eucomol. *Tetrahedron Lett.*, 8(36), 3479-3483. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)89826-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)89826-9)
4. Chamorro E., Santos J. C., Gómez B., Contreras R., Fuentealba P. (2002). The bonding nature of some simple sigmatropic transition states from the topological analysis of the electron localization function. *J. Phys. Chem. A*, 106(47), 11533-11539. <http://dx.doi.org/10.1021/jp025958q>

5. Das B., Thirupathi P., Ravikanth B., Kumar R. A., Sarma A. V. S., Basha S. J. (2009). Isolation, synthesis and bioactivity of homoisoflavonoids from *Caesalpinia pulcherrima*. *Chem. Pharm. Bull.*, 57(10), 1139-1141. <https://doi.org/10.1248/cpb.57.1139>
6. Fang B., Ma Z., Yang G., Wang G., Tian W., Li L. (2010). Synthesis and antifungal activity of (Z)-3-(bromomethylene)thiochroman-4-ones. *Int. J. Chem.*, 2(1), 143-146. <http://dx.doi.org/10.5539/ijc.v2n1p143>
7. Finckh R. E., Tamm Ch. (1970). The homo-isoflavones III. Isolation and structure of Punctatin, 3,9-dihidro-Punctatin, 4'-O-methyl-3,9-dihydro-Punctatin, 4'-demthyl-5-O-methyl-3,9-dihydro-Eucomin. *Experientia*, 26(5), 472-473.
8. Foster J. P., Weinhold F. (1980). Natural hybrid orbitals. *J. Am. Chem. Soc.*, 102(24), 7211-7218. <http://dx.doi.org/10.1021/ja00544a007>
9. Fukui K. (1970). Formulation of the reaction coordinate. *J. Phys. Chem.*, 74(23), 4161-4163. <http://dx.doi.org/10.1021/j100717a029>
10. Gaussian 09W, Revision A.02. 2009. Gaussian, Inc., Pittsburgh PA. <http://gaussian.com/>
11. Hammond G.S. (1955). A correlation of reaction rates. *J. Am. Chem. Soc.*, 77(2), 334-338. <https://doi.org/10.1021/ja01607a027>
12. Hess Jr B.A., Schaad L.J., Pancir J. (1985). Theoretical studies of [1,n]-sigmatropic rearrangements involving hydrogen transfer in simple methyl-substitute conjugated polyenes. *J. Am. Chem. Soc.*, 107(1), 149-154. <https://doi.org/10.1021/ja00287a027>
13. Hung T. M., Thu C. V., Dat N. T., Ryoo S.-W., Lee J. H., Kim J. C., Na M., Jung H.-J., Bae K., Min B. S. (2010). Homoisoflavonoid derivatives from the roots of *Ophiopogon japonicas* and their in vitro anti-inflammation activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20(8), 2412-2416. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.03.043>
14. Ishikawa T., Oku Y., Tanaka T., Kumamoto T. (1999). An approach to anti-HIV-1 active *Calophyllum* coumarin synthesys: An enantioselective construction of 2,3-dimethyl-4-chromanone ring by quinine-assited intramolecular Michael-type addition. *Tetrahedron Lett.*, 40(19), 3777-3780. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(99\)00607-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(99)00607-3)

15. Katrusiak A., Ratajczak-Sitarz M., Kaluski Z., Orlov V. D. (1987). 3-benzylidene-4-chromanone. *Acta Cryst.*, C43, 103-105. <https://doi.org/10.1107/S0108270187096847>
16. Lévai A., Schág J. B. (1979). Synthesis of 3-benzylidenechroman-4-ones and -1-thiochroman-4-ones. *Pharmazie*, 34, 749.
17. Li Y.-F., Liu Z.-Q., Luo X.-Y. (2010). Properties of synthetic homoisoflavonoids to reduce oxidants and to protect linoleic acid and DNA against oxidation. *J. Agric. Food Chem.*, 58(7), 4126-4131. <http://dx.doi.org/10.1021/jf904089q>
18. Moyano A., Pericas M. A., Valenti E. (1989). A theoretical study on the mechanism of the thermal and the acid-catalyzed decarboxylation of 2-Oxetanones (b-Lactones). *J. Org. Chem.*, 54(3), 573-582. <http://dx.doi.org/10.1021/jo00264a014>
19. Nguyen A. T., Fontaine J., Malonne H., Duez P. (2006). Homoisoflavanones from Disporopsis. *Phytochemistry*, 67(19), 2159-2163. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2006.06.021>
20. Núñez J., Márquez E., Rivas C., Urdaneta N. (2017). Estudio computacional del rearreglo sigmatrópico [1,3] de la (Z)-3-(4-(dimetilamino)benciliden)tiocroman-4-ona. *Avances en Química*, 12(2-3), 23-30. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=93357608001>
21. Núñez J., Urdaneta N., Echevarría L., Alamo D. (2012). Síntesis y caracterización espectroscópica de dibencilidenacetonas y 3-bencilidentiocroman-4-onas. *Av. cienc. ing.*, 3(3), 11-18. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=323627687002>
22. O'Neal H.E., Benson S.W. (1967). A Method for estimating the Arrhenius a factors for four- and six-center Unimolecular Reactions. *J. Phys. Chem.*, 71(9): 2903-2921. <https://doi.org/10.1021/j100868a600>
23. Perjési P., Das U., Clercq E. D., Balzarini J., Kawase M., Sakagami H., Stables J. P., Lorand T., Rozmer Z., Dimmock J. R. (2008). Design, synthesis and antiproliferative activity of some 3-benzylidene-2,3-dihydro-1-benzopyran-4-ones which display selective toxicity for malignant cells. *Eur. J. Med. Chem.*, 43(4), 839-845. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.06.017>
24. Rodwell W.R., Bouma W.J., Radom L. (1980). *ab initio* studies of 1,3-sigmatropic rearrangements: Effect of basis set and electron correlation. *Int. J. Quantum Chemistry*, 18(1), 107-116. <https://doi.org/10.1002/qua.560180117>

25. Siddaiah V., Maheswara M., Rao C. V., Venkateswarlu S., Subbaraju G. V. (2007). Synthesis, structural revision, and antioxidant activities of antimutagenic homoisoflavonoids from *Hoffmannosseggia intricate*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17(5), 1288-1290. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.12.008>
26. Sidwell W. T. L., Tamm Ch. 1970. The homo-isoflavones III). Isolation and structure of 4'-o-methyl-punctatin, autumnalin and 3,9-dihydro-autumnalin. *Tetrahedron Lett.*, 11(7), 475-478. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(70\)89003-7](https://doi.org/10.1016/0040-4039(70)89003-7)
27. Tait S., Salvati A. L., Desideri N., Fiore L. (2006). Antiviral activity of substituted homoisoflavonoids on enteroviruses. *Antiviral Res.*, 72(3), 252-255. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2006.07.003>
28. Tang Y., Yu B., Hu J., Wu T., Hui H. (2002). Three new homoisoflavanone glycosides from the bulbs of *Ornithogalum caudatum*. *J. Nat. Prod.*, 65(2), 218-220. <http://dx.doi.org/10.1021/np010466a>
29. Urdaneta N., Núñez J., Liendo G., Rivas C., González T., Briceño A. (2019). (Z)-3-(4-(Dimethylamino)benzylidene)thiochroman-4-one: Synthesis, crystal structure and molecular modelling using density functional theory. *J. Chem. Crystallogr.*, 49. Artículo en prensa. <https://doi.org/10.1007/s10870-019-00779-4>
30. Wiberg K. B. (1968). Application of the pople-santry-segal CNDO method to the cyclopropyl-carbinyl and cyclobutyl cation and to bicyclobutane. *Tetrahedron*, 24, 1083-1096. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(68\)88057-3](https://doi.org/10.1016/0040-4020(68)88057-3)
31. Woodward R. B., Hoffmann R. (1965). Selection rules for sigmatropic reactions. *J Am. Chem. Soc.*, 87(11), 2511-2513. <http://dx.doi.org/10.1021/ja01089a050>
32. Xu Z.-Q., Buckheit Jr. R. W., Stup T. L., Flavin M. T., Khilevich A., Rizzo J. R., Lin L., Zembower D. E. (1998). In vitro anti-human immunodeficiency virus (HIV) activity of the chromanone derivative, 12-oxocalanolide A, a novel NNRTI. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8(16), 2179-2184. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(98\)00380-1](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(98)00380-1)