



Preparación y caracterización de compuestos con estructura de chalconas

José Eduardo Cadena Cruz

*Dissertação apresentada ao Instituto Politécnico de Bragança
e à Universidade de Salamanca para obtenção do
Grau de Mestre em Farmácia e Química de Produtos Naturais*

Orientado por
María Concepción Pérez Melero

Bragança/Salamanca

Julio 2018

CONTENIDO

ÍNDICE DE FIGURAS	3
ÍNDICE DE ESQUEMAS	4
ÍNDICE DE TABLAS	5
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	6
RESUMEN	7
INTRODUCCIÓN	10
Chalconas	11
Biosíntesis.....	12
Fuentes naturales de las chalconas	14
Síntesis química.....	15
Principales propiedades farmacológicas de las chalconas.....	18
OBJETIVOS	24
Objetivo general	24
Objetivos específicos.....	24
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	25
1.- Reacción de obtención del compuesto 1	25
2.- Reacción de obtención del compuesto 2	29
3.- Reacción de obtención del compuesto 3	30
4.- Reacción de obtención el compuesto 4	32
5.- Reacción de obtención del compuesto 5	32
6.- Reacción de obtención del compuesto 6	33
7.- Reacciones de protección del grupo amino: obtención de los compuestos 7 y 8.....	35
8.- Reacción de obtención de los compuestos 9 y 10	37

9.- Reacciones de obtención de los compuestos 11 y 12.....	39
PARTE EXPERIMENTAL.....	43
TÉCNICAS GENERALES	43
INSTRUMENTACIÓN.....	43
TÉCNICAS CROMATOGRÁFICAS.....	44
METODOLOGÍAS SINTÉTICAS GENERALES	45
PREPARACIÓN DE COMPUESTOS CON ESTRUCTURA DE CHALCONAS .	46
1.- Reacción para la obtención de (<i>E</i>)-1-fenil-3-(piridin-3-il) prop-2-en-1-ona (1)..	46
2.- Reacción para la obtención de (<i>E</i>)-1-fenil-3-(piridin-2-il) prop-2-en-1-ona (2).....	48
3.- Reacción para la obtención de (<i>E</i>)-1-(3-aminofenil)-3-(piridin-3-il)prop-2-en-1-ona(3).....	50
4.-Reacción para la obtención de (<i>E</i>)-1-(3-aminofenil)-3-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona(4).....	51
5.- Reacción para la obtención de (<i>E</i>)-1-(4-aminofenil)-3-(piridin-3-il)prop-2-en-1-ona(5).....	52
6.- Reacción para la obtención de (<i>E</i>)-1-(4-aminofenil)-3-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona(6).....	53
7.- Reacción para la obtención de (3-acetilfenil) carbamato de <i>terc</i> -butilo (7).....	55
8.- Reacción para la obtención de (4-acetilfenil) carbamato de <i>terc</i> -butilo (8).....	56
9.- Reacción para la obtención de (<i>E</i>)-(4-(3-(piridin-3-il)acriloil)fenil)carbamato de <i>terc</i> -butilo (9).....	56
10.- Reacción para la obtención de (<i>E</i>)-(3-(3-(piridin-3-il)acriloil)fenil)carbamato de <i>terc</i> -butilo (10).....	57
11.- Reacción para la obtención de (<i>E</i>)-(4-(3-(piridin-2-il)acriloil)fenil)carbamato de <i>terc</i> -butilo (11).....	58
12.- Reacción para la obtención de (<i>E</i>)-(3-(3-(piridin-2-il)acriloil)fenil)carbamato de <i>terc</i> -butilo (12).....	59

CONCLUSIONES	60
ESTRUCTURAS	61
TABLAS DE RMN ¹ H Y ¹³ C DE COMPUESTOS OBTENIDOS.....	62
ESPECTROS RMN ¹ H , ¹³ C , IR Y HRMS DE PRODUCTOS OBTENIDOS	68
BIBLIOGRAFÍA	80

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Fármacos a base de chalconas clínicamente aprobados.	11
Figura 2 Tipos de Xantohumol extraídos de <i>Humulus lupulus L.</i> 3 Xantohumol, 4 Xantohumol D, 5 Dihydroxantohumol, 6 Xantohumol B, 7 Xantohumol oxidado.	19
Figura 3 Benzimidazolilchalconas	19
Figura 4 Nitrofuril chalcona (izquierda) e indol derivado de chalcona, donde Ar representa al grupo fenilo (derecha).....	20
Figura 5 Chalcona prenilada (izquierda) y 2'-hidroxichalconas sustituidas (derecha).....	21
Figura 6 Complejos de cobre y zinc que presentan actividad antioxidante y compuestos 10c y 14a con buenos efectos de citotoxicidad	21
Figura 7 Chalconas derivadas substituidas	22
Figura 8 Derivado de shikonina que contiene chalcona.....	23
Figura 9 Estructura de los isómeros <i>E</i> y <i>Z</i> del compuesto 2	30
Figura 10 Tratamiento de reacción para obtener el compuesto 6.....	34
Figura 11 Posible producto secundario obtenido en la reacción para la obtención del compuesto 9.....	39

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1	Estructura base de chalconas	12
Esquema 2	Biosíntesis de chalconas CHS:Chalcona sintasa, CHR: Chalcona reductasa, CHI: Chalcona isomerasa, AURS: Auresidin sintasa.....	13
Esquema 3	Chalconas a través de la condensación de Claisen-Schmidt	16
Esquema 4	Síntesis de coumarinil chalconas catalizadas con $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$	17
Esquema 5	Síntesis de chalconas catalizada por yodo	18
Esquema 6	Esquema general de reacción entre aldehídos heteroaromáticos y acetofenonas sustituidas o no para obtener chalconas.....	24
Esquema 7	Reacción de acetofenona con piridina-3-carbaldehído para obtener el compuesto 1	25
Esquema 8	Productos secundarios de autocondensación de acetofenona	27
Esquema 9	Productos secundarios de reacción de piridina-3-carbaldehído consigo misma en medio básico.	27
Esquema 10	Pasos para la formación de compuesto 1: (Etapa 1) formación de enolato, (Etapa 2) Formación del enlace C–C, (Etapa 3) Protonación, (Etapa 4) Segunda formación de enolato, y (Etapa 5) Eliminación del grupo hidróxido y formación del enlace C=C.....	28
Esquema 11	Reacción de obtención del compuesto 2.....	29
Esquema 12	Reacción de obtención del compuesto 3.....	31
Esquema 13	Reacción de obtención del compuesto 4.....	32
Esquema 14	Reacción de obtención del compuesto 5.....	33
Esquema 15	Reacción de obtención del compuesto 6.....	34
Esquema 16	Mecanismo de reacción de protección de grupo amino de 3 y 4- aminoacetofenonas con $(\text{tBOC})_2\text{O}$	36
Esquema 17	Reacciones de obtención de los compuestos 7 y 8	37
Esquema 18	Reacción de obtención de los compuestos 9 y 10.....	38
Esquema 19	Reacción de obtención de los compuestos 11 y 12.....	40

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Modificación de condiciones de reacción.	26
Tabla 2 Condiciones y resultados para la reacción de obtención del compuesto 2	29
Tabla 3 Tratamiento a la reacción de obtención del compuesto 6, tras 40 horas a temperatura ambiente.	35
Tabla 4 Resumen general de reacciones	40
Tabla 5 RMN ^1H (200 MHz) y ^{13}C (50,3 MHz) Compuesto 1 (CDCl_3)	62
Tabla 6 RMN ^1H (200 MHz) y ^{13}C (50,3 MHz) Compuesto 5 (CDCl_3)	63
Tabla 7 RMN ^1H (200 MHz) y ^{13}C (50,3 MHz) Compuesto 7 (CDCl_3)	64
Tabla 8 RMN ^1H (200 MHz) y ^{13}C (100 MHz) Compuesto 8 (CDCl_3)	65
Tabla 9 RMN ^1H (400 MHz) y ^{13}C (100 MHz) Compuesto 9 (CDCl_3)	66
Tabla 10 RMN ^1H (400 MHz) y ^{13}C (100 MHz) Compuesto 10 (CDCl_3)	67

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

CHS: Chalcona sintasa

CHR: Chalcona reductasa

CHI: Chalcona isomerasa

AURS: Auresidin sintasa

CoA: Coenzima A

HET: Diferentes heterociclos

AcOEt: Acetato de etilo

DMAP: Dimetilaminopiridina

(tBOC)₂O: Dicarbonato de *diterc*-butilo

Et₃N: Trietilamina

MeOH: Metanol

NaCl sat: Solución de cloruro de sodio saturada.

EtOH: Etanol

RMN: Resonancia magnética nuclear

Rt: Temperatura ambiente

CCF: Cromatografía en capa fina

IR: Espectroscopía Infrarroja

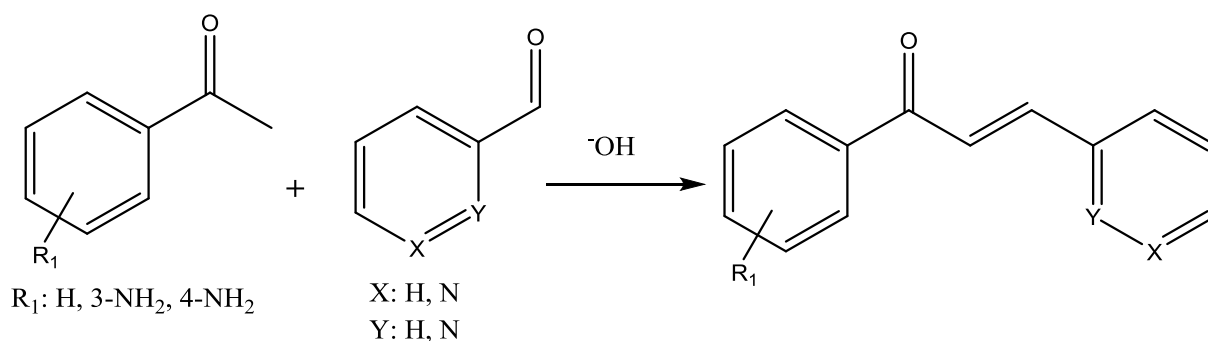
HRMS: Espectrometría de masas de alta resolución.

Pf: Punto de fusión.

RESUMEN

Las chalconas y sus derivados son compuestos ampliamente distribuidos en la naturaleza, y poseen actividades biológicas tales como antiinflamatoria, antimicrobiana, antipigmentante, antioxidante, antimitótica, anti-leishmania, antiplaquetaria, antihipertensiva, entre otras. Por tanto, el estudio de la variación estructural en este tipo de compuestos para su posterior relación con su acción biológica es de gran interés. En el presente trabajo se ha llevado a cabo la obtención de compuestos sintéticos con estructura de chalcona, mediante reacciones de condensación Claisen-Schmidt usando KOH como base, y empleando acetofenonas (sustituidas o no) y piridinacetaldehídos como materiales de partida. Se realizó también protección de grupos funcionales amino para optimizar reacciones. De este modo, se han obtenido chalconas con sistemas fenilo, sustituidos o no, unidos directamente al carbono carbonílico del sistema α,β -insaturado y con anillos de piridina unidos a través de las posiciones 2 o 3 al carbono β de dicho sistema.

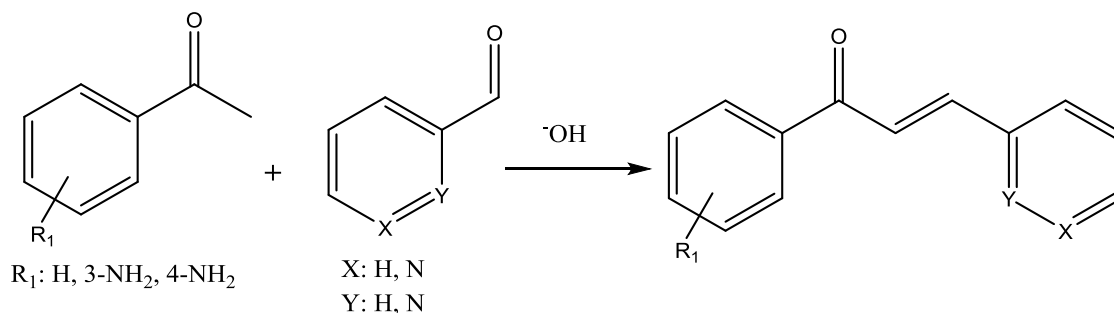
Se han obtenido así compuestos cuyo análisis estructural y caracterización se realizaron mediante resonancia magnética nuclear (RMN) ^1H y ^{13}C , espectrometría de masas de alta resolución (HRMS), espectroscopía infrarroja (IR) y punto de fusión.



RESUMO

Calconas e seus derivados são compostos largamente distribuídos na natureza, e possuem atividades biológicas, tais como anti-inflamatórios, antimicrobianos, antipigmentante, antioxidante, anti-mitótico, anti-leishmania, antiplaquetas, anti-hipertensivo, entre outros. Por conseguinte, o estudo de variações estruturais nestes compostos para a ligação subsequente com a sua acção biológica é de grande interesse. No presente trabalho foi efetuada a produção de compostos sintéticos com estrutura de calcona, por reacções de condensação de Claisen-Schmidt usando KOH como base e também acetofenonas (substituídas ou não) e piridinacetaldeídos como materiais de partida. A proteção de grupos funcionais amino também foi feita para otimizar as reacções. Assim, foram obtidas calconas com sistemas fenilo, substituídos ou não, diretamente ligados ao carbono do carbonilo do sistema α,β -insaturado e com anéis de piridina ligados através das posições 2 ou 3 ao carbono β do referido sistema.

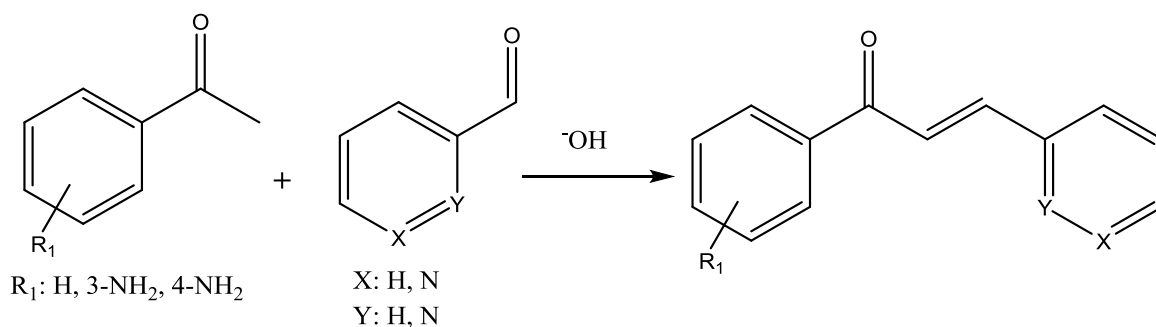
Obtiveram-se assim, os compostos cujo análise estrutural e caracterização foram feitas usando ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C espectrometria de massa de alta resolução (HRMS), espectroscopia de infravermelho (IR) e ponto de fusão.



ABSTRACT

Chalcones and their derivatives are compounds widely distributed in nature, and have biological activities such as anti-inflammatory, antimicrobial, anti-pigment, antioxidant, antimitotic, anti-leishmanial, antiplatelet, antihypertensive, among others. Therefore, the study of the structural variation in this type of compounds for their subsequent relationship with their biological activity has recovered great importance. In this work was obtained synthetic compounds with chalcone structure, by Claisen-Schmidt condensation reactions using KOH as a base, acetophenones (substituted or not) and pyridinecarbaldehydes as starting materials. Protection of amino functional groups was also carried out to optimize reactions. In this way, chalcones have been obtained with phenyl systems, substituted or not, directly attached to the carbonyl carbon of the α , β -unsaturated system and with pyridine rings attached through 2 or 3 positions to the β -carbon of mentioned system.

The structures of these compounds has been analyzed and characterized by nuclear magnetic resonance (NMR) ^1H and ^{13}C , high resolution mass spectrometry (HRMS), infrared spectroscopy (IR) and melting point.



INTRODUCCIÓN

Desde épocas antiguas los productos naturales o sustancias provenientes de la naturaleza se han usado para tratar enfermedades. Sin embargo hacia fines del siglo XIX el estudio de los remedios a base de hierbas, compuestos químicos y minerales se transformó en una ciencia de laboratorio.

En el desarrollo de los productos naturales por ejemplo, las drogas extraídas de plantas, como el opio, fueron sometidas a un análisis químico sistemático que posteriormente permitió descubrir las propiedades que estos compuestos poseían.

Los investigadores posteriormente aprendieron a sintetizar estos compuestos.

A fines del siglo XIX y comienzos del XX, la industria farmacéutica ya comercializaba productos de laboratorio. En Alemania, una compañía llamada Bayer registró la marca comercial de ácido acetilsalicílico, la forma acetilada del ácido salicílico, que se extrajo por primera vez de la corteza del sauce, esta empresa la denominó aspirina y es muy conocida hasta la actualidad. Poco a poco se dieron grandes avances en el desarrollo de la industria farmacéutica.

Otro campo que se desarrolló fue el de la síntesis orgánica, que es capaz de replicar algunas de las moléculas más intrigantes de la naturaleza en el laboratorio, además de aplicar estrategias y tecnologías para construir variaciones de ellas. Tales moléculas facilitan usos como herramientas biológicas y compuestos candidatos para el desarrollo clínico. Adicionalmente, mediante el empleo de reacciones catalíticas sofisticadas y procesos sintéticos diseñados adecuadamente, se pueden sintetizar no solo las moléculas de la naturaleza y sus análogos, sino también otras moléculas orgánicas para posibles aplicaciones en muchas áreas de la ciencia, tecnología y vida cotidiana.

Chalconas

Uno de los tipos de compuestos de origen natural que más ampliamente han sido estudiados son las chalconas, siendo estas intermediarios en la biosíntesis de otras moléculas como los flavonoides e isoflavonoides ¹.

Las chalconas y sus derivados además tienen una gran cantidad de actividades biológicas diferentes, que son muy apreciadas en muchas áreas. De hecho, las chalconas son bioactivas frente a prácticamente todos los eucariotas y algunas procariontas, y sus objetivos moleculares son numerosos. Por ejemplo se ha comprobado actividad antiinflamatoria ²⁻⁵, antimicrobiana ^{6,8,9,10,11}, antipigmentante ⁷, antioxidante ¹², antimitótica ¹³, anti-leishmania ¹⁴, antiplaquetaria ¹⁵, actividades antihipertensivas ¹⁶, entre otras. En la (Figura 1) podemos observar la metochalcona que se usa para el sistema cardiovascular y la sofalcona se usa como gastroprotector, ambas son moléculas clínicas.

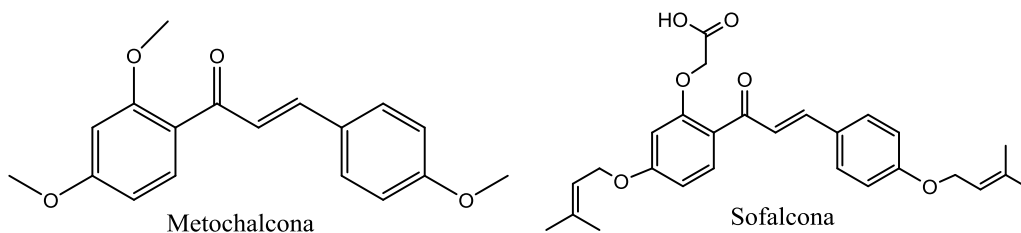
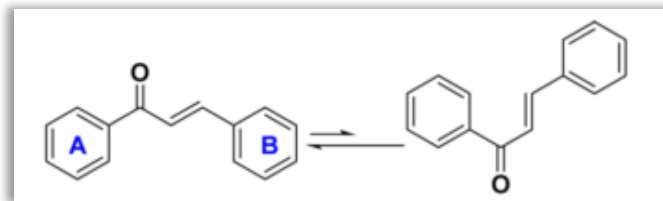


Figura 1 Fármacos a base de chalconas clínicamente aprobados. ¹⁷

Las chalconas son compuestos naturales que presentan una estructura química simple y tienen una amplia distribución en verduras, frutas, té y otras plantas. La palabra "Chalcona" viene de la palabra griega "chalcos", que significa "bronce", debido a los colores de la mayoría de las chalconas naturales. ¹⁸ Estos compuestos tienen una estructura química común la 1,3-diarilprop-2-en-1-ona, también conocido como chalconoide, que existen como isómeros *cis* y *trans*, siendo el isómero *trans* termodinámicamente más estable (Esquema 1).

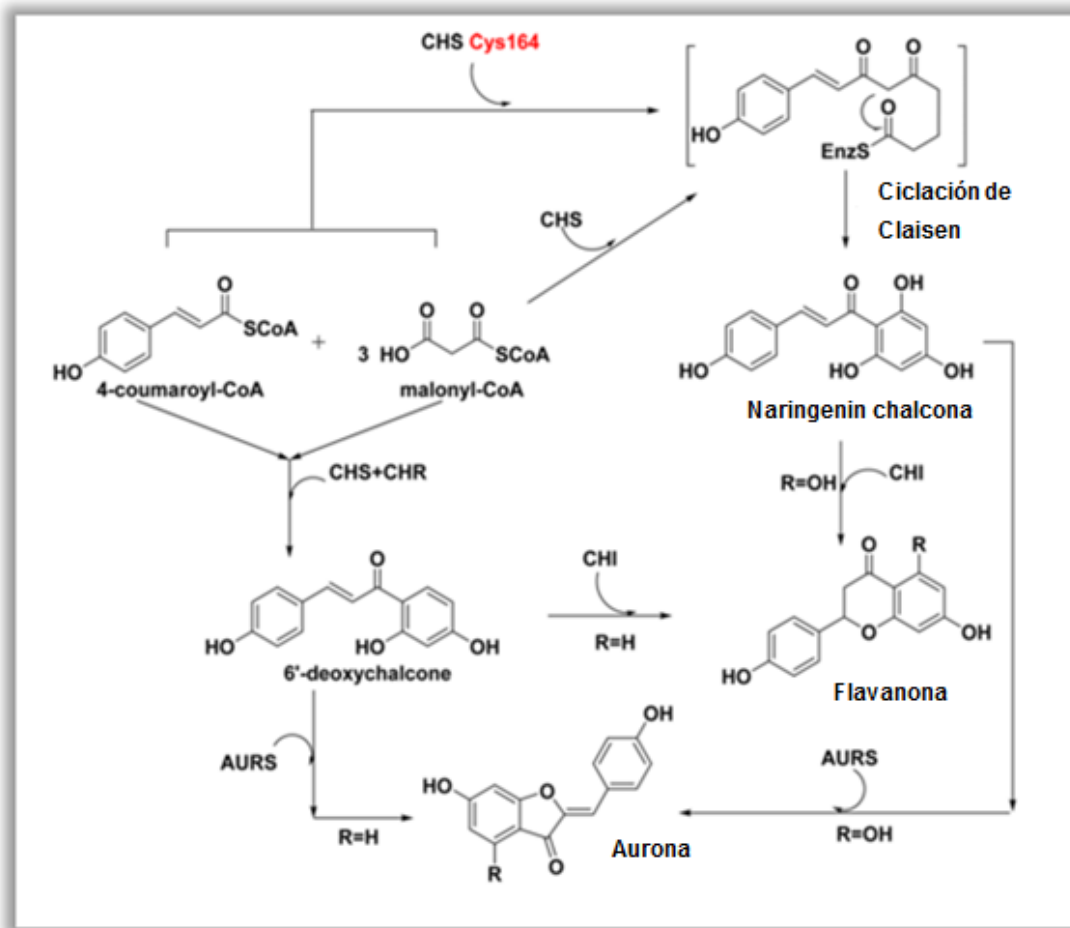


Esquema 1 Estructura base de chalconas¹⁷

Biosíntesis

Las chalconas al estar un paso antes de los flavonoides en la biosíntesis, se las puede ver como flavonoides de cadena abierta con una estructura de 15 carbonos dispuestos en una configuración C6-C3-C6. Que consisten en dos anillos fenílicos (anillos A y B) conectados por un puente de 3C, con un doble enlace, lo que les confiere una estructura particularmente singular.

La chalcona sintasa es una enzima muy importante para la biosíntesis de chalconas que está ampliamente distribuida en las plantas superiores¹⁹. La CHS también se ha detectado en varias plantas inferiores, como la hepática *Marchantia polymorpha*.²⁰ Todos los demás miembros de esta familia están etiquetados como enzimas "similares a CHS". Las enzimas de la superfamilia CHS están asociadas con la biosíntesis de diversos metabolitos secundarios, incluidos flavonoides, estilbenos y auronas.²¹ Joseph P. Noel y colaboradores desarrollaron un marco importante para el mecanismo biosintético al cristalizar CHS de la leguminosa *Medicago sativa*, un proceso que proporcionó información estructural clara sobre la biosíntesis de chalconas.²² La CHS existe como un homodímero, y el tamaño de cada monómero es de aproximadamente 42-45 kDa.²⁰ La Cys164, Phe215, His303 y Asn336 son las zonas clave de los sitios activos que se han conservado entre todos los miembros de CHS y CHS similares. La CHS produce chalconas transfiriendo un resto de cumarilo de una 4-cumaroil-coenzimaA (CoA) a Cys164 como primer paso. Posteriormente, tres tioésteres de malonil-CoA forman una reacción intermedia a través de una reacción de policétido (Esquema 2).



Esquema 2 Biosíntesis de chalconas CHS:Chalcona sintasa, CHR: Chalcona reductasa, CHI: Chalcona isomerasa, AURS: Auresidin sintasa¹⁷

Después de la generación de un tetracetido en forma de tioéster, se produce una ciclización tipo Claisen regioespecífica y se forma un nuevo sistema de anillo para generar naringenin chalcona (Esquema 2).^{20,23,24} La naringenin chalcona se convierte en 6'-deoxynaringenin chalcona en presencia de chalcona reductasa (CHR) y CHS. Otros metabolitos secundarios de plantas, tales como estilbenos, floroglucinoles, resorcinoles y benzofenonas, podrían biosintetizarse de manera similar con las correspondientes enzimas catalíticas^{19,20,24-28}. Los flavonoides e isoflavonoides son producidos por CHS y chalcona isomerasa (CHI), respectivamente, usando naringenin chalconas como sustratos.²⁰ Las chalconas de naringenina son también los componentes básicos para la biosíntesis de compuestos de auroa por una planta catecol oxidasa, auroa sintasa (AURS).²⁹ Estas conversiones de

chalconas a flavanonas o auronas también podrían realizarse por reacciones químicas no biosintéticas, como la reacción Algar-Flynn-Oyamada.³⁰ Las chalconas que sirven como precursores han generado una gama de metabolitos vegetales, que revelan actividades biológicas interesantes.

Las chalconas, como otros flavonoides y compuestos fenólicos, desempeñan un papel ecológico importante como moléculas de señalización en simbiosis de plantas y microbios, siendo esenciales para la supervivencia de las plantas. Los chalconas de las plantas leguminosas se exudan en la rizosfera induciendo fuertemente genes en *Rhizobium meliloti*.³¹ Estas moléculas también pueden desempeñar un papel en los sistemas naturales como reguladores bioquímicos de la dispersión de plantas en helechos *Pityrogramma calomelanos*.³² Además, las chalconas conjugadas con glicosilo son pigmentos florales ampliamente distribuidos, que tienen un papel importante en la polinización. Las chalconas de pigmentos se encuentran particularmente dispersos en la subtribu *Coreopsidinae* de *Compositae*, como los géneros *Dahlia*, *Coreopsis* o *Cosmos* y en *Dianthus caryophyllus* (Caryophyllaceae)³³.

Fuentes naturales de las chalconas

En la naturaleza, las chalconas generalmente se encuentran como agliconas de chalcona y O-glucósidos de chalconas, pero también pueden modificarse mediante hidroxilación, condensación o metilación. Están presentes en numerosas familias de plantas dicotiledóneas, y en algunas monocotiledóneas, pteridofitas y gimnospermas³⁴, pero se sintetizan como componentes principales en las familias Asteraceae, Moraceae, Fabaceae y Aristolochiaceae.

Estos compuestos se distribuyen ampliamente en alimentos y bebidas por ejemplo en verduras, frutas, té, alimentos a base de soja y especias.

Los miembros de los géneros *Bidens* y *Coreopsis* de la familia Asteraceae se destacan por su alto contenido de chalconas^{35,36}. También se las puede obtener en la plantas perteneciente a tribu *Heliantheae*, y se han aislado varias chalconas de *Helianthus annuus*³⁷. También se han encontrado varias chalconas en las raíces aéreas de *Ficus*

microcarpa, las raíces, tallos y hojas del género *Morus*, las hojas y / o frutos del género *Artocarpus* y en los miembros del género *Dorstenia*, todos pertenecientes a la familia Moraceae^{38,39,40}. En la familia Fabaceae, las chalconas están presentes en *Desmodium renifolium*, *Psoralea corylifolia*, raíces del género *Sophora*, el género *Glycyrrhiza* y el género *Dalbergia*^{41,42,43}. Las chalconas también están presentes en especies de plantas de otras familias, muchas veces en concentraciones muy altas, como en la savia amarilla de *Angelica keiskei*⁴⁴ o en miembros del género *Scutellaria*⁴⁵.

Síntesis química

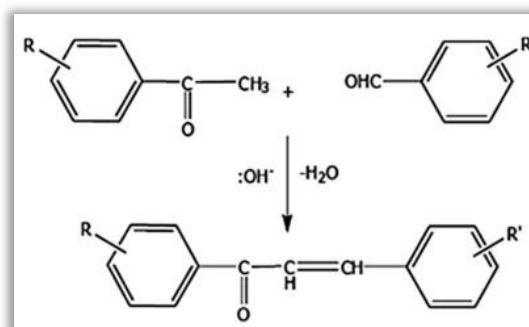
La estructura molecular de las chalconas (el esqueleto C6-C3-C6) parece ser un perfecto punto de partida para sintetizar nuevos compuestos derivados. En los últimos años, el interés en estas moléculas es superior, debido a su uso potencial como fármacos contra varias enfermedades humanas. La síntesis de nuevos compuestos derivados de la estructura base de la chalcona, nos abre las puertas a nuevas posibilidades de compuestos con actividades y aplicaciones biológicas diversas.

Existen un sin número de maneras de sintetizar chalconas pero daremos más énfasis en este trabajo sobre las más utilizadas actualmente.

Reacción de Claisen-Schmidt

Se han presentado varios enfoques para la síntesis de chalconas en trabajos de investigación, el más conveniente de los cuales es la condensación de Claisen-Schmidt⁴⁶ que es un tipo específico de condensación aldólica, (Esquema 3) se da en cantidades equimolares de una acetofenona sustituida y aldehídos sustituidos en presencia de álcali alcohólico o acuoso. En la reacción de Claisen-Schmidt, la concentración de álcali puede variar entre 10 y 60%. La reacción se lleva a cabo a alrededor de 50 °C durante 12-15 horas o a temperatura ambiente durante 1 semana. En estas condiciones, también puede darse una reacción de Cannizzaro⁴⁷ debido a la alta concentración de base, que reduce el rendimiento

del producto deseado. Como un medio para evitar la desproporción del aldehído, se ha reportado el uso de diacetato de bencilideno en lugar de aldehído ⁴⁸.



Esquema 3 Chalconas a través de la condensación de Claisen-Schmidt ⁴⁶

De aquí en adelante la preparación de chalconas ocurre por el mismo mecanismo pero modificando las condiciones de reacción, entre ellas tenemos las siguientes.

Preparación de chalconas asistida por microondas

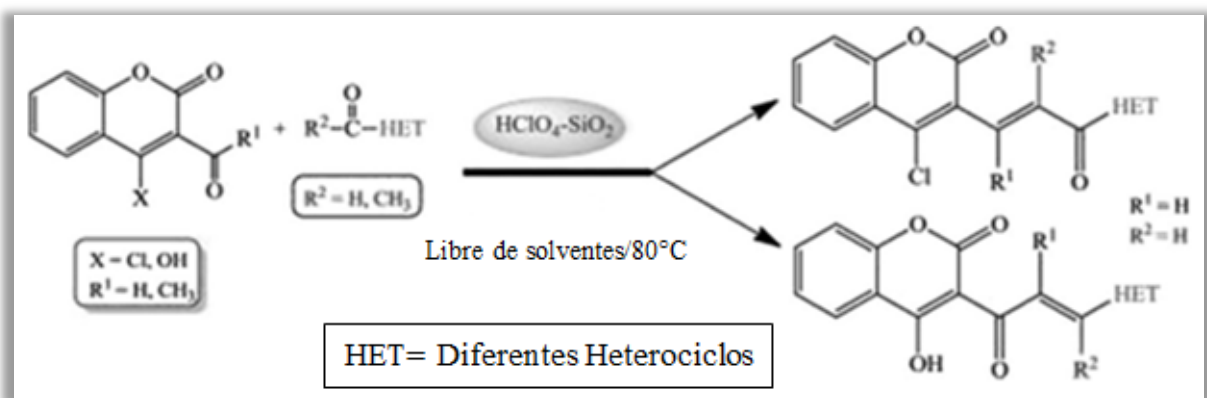
Mistry y Desai ⁴⁹ utilizaron una técnica de microondas para sintetizar chalconas. Con catalizadores heterogéneos que incluyen carbonato de potasio, hidróxido de bario, el ácido *p*-toluenosulfónico, el KF-Al₂O₃, el tetracloruro de zirconio, la piperidina y el álcali acuoso se han utilizado para la síntesis de chalconas y sus análogos utilizando microondas.

Preparación de chalconas usando ultrasonido

Los catalizadores heterogéneos tales como carbonato de potasio, Al₂O₃ básico, zeolita modificada con grupos amino, Ba(OH)₂, KOH pulverizado y KF-Al₂O₃ se han utilizado eficazmente para la síntesis de chalconas y sus análogos bajo irradiación con ultrasonidos ⁵⁰⁻⁵².

Preparación de chalconas sin disolvente

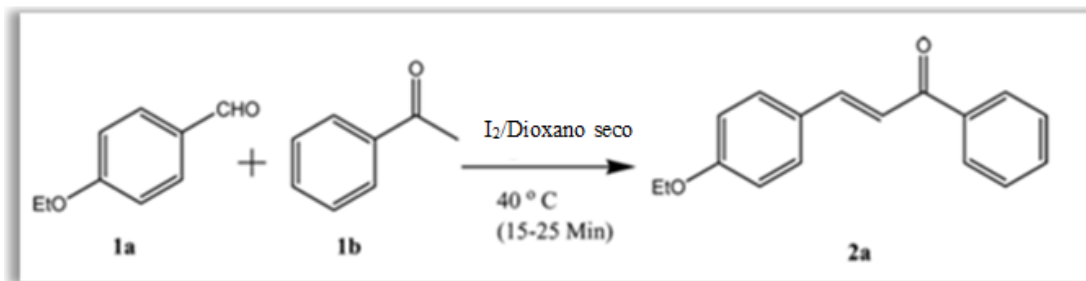
Rothenberg y colaboradores ⁵³ demostraron que las reacciones entre los sólidos ocurrían debido a la formación de una masa fundida líquida. Esto indicó que la existencia de una fase líquida que podría ser una mezcla eutéctica formada al mezclar los reactivos o uno de los reactivos en sí, es un requisito previo para que tenga lugar la reacción. La alta concentración de reactivos en estos ambientes libres de solventes pero líquidos sería responsable de la aceleración observada de las velocidades de reacción. Después de mezclar el benzaldehído y la acetofenona sustituidos, la mezcla se fundió incluso antes de añadir NaOH. Con la molienda del NaOH sólido, las mezclas líquidas se volvieron pastosas cuando se formó el producto sólido de chalcona y se separó de la solución. Investigaciones de Siddiqui et al. ⁵⁴ informaron un enfoque verde más conveniente para la síntesis de cumarinilchalconas catalizadas con $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$ (Esquema 4) en condiciones libres de disolvente.



Esquema 4 Síntesis de coumarinil chalconas catalizadas con $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$ ⁵⁴

Preparación de chalconas catalizada por iodo.

Otra técnica muy interesante que es la aplicada en Sashidhara *et al.* ⁵⁵ donde se usa iodo, en medio de dioxano seco, a 40 °C y en tiempos menores a 1 hora obtienen chalconas con buenos rendimientos (Esquema 5).



Esquema 5 Síntesis de chalconas catalizada por yodo ⁵⁵

Principales propiedades farmacológicas de las chalconas

Teniendo una amplia gama de métodos para sintetizar chalconas también tenemos una amplia gama de propiedades de estos compuestos tan importantes, de igual manera en este trabajo se expondrán las principales propiedades farmacológicas.

Actividad antiinflamatoria

Won y colaboradores⁵⁶ prepararon (*E*)-1-(2-hidroxifenil)-3-(tiofen-2-il)prop-2-en-1-ona, que es un derivado de chalcona, y se confirmó la bioactividad *in vitro* por su efecto inhibidor sobre mediadores químicos liberados de mastocitos, macrófagos, neutrófilos y células microgliales, con buenos resultados.

La 2'-hidroxi-3,4-diclorochalcona, que posee actividad antiinflamatoria y actividad quimiopreventiva del cáncer, fue sintetizada por Won et al.⁵⁶

Otras investigaciones con derivados de chalconas como el dihidroxanthohumol, que se aisló de *Humulus lupulus L.* por Zhao y colaboradores⁵⁷ (Figura 2), exhibió actividad antiinflamatoria, y su efecto carcinogénico debido a que inhibe la producción de NO.

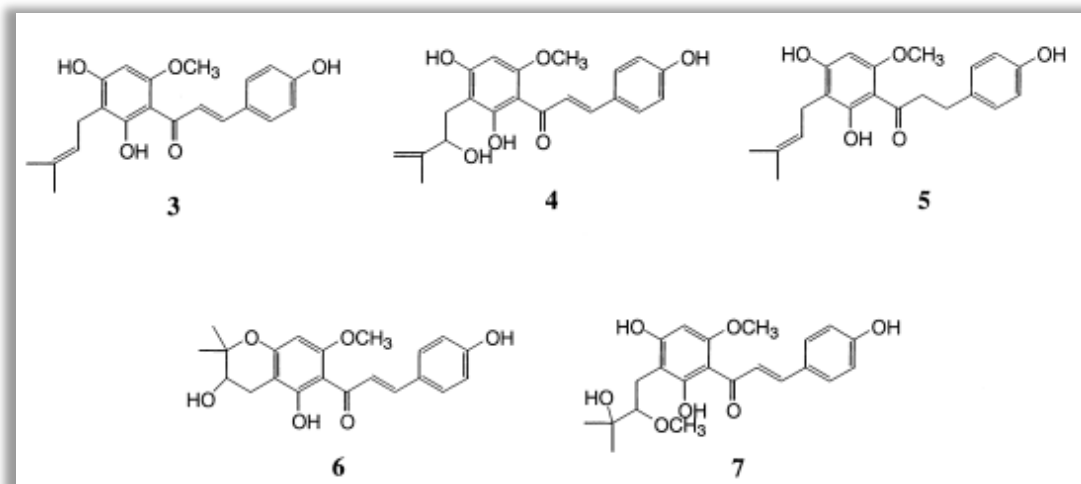


Figura 2 Tipos de xantohumol extraídos de *Humulus lupulus L.* 3 xantohumol, 4 xantohumol D, 5 dihidroxantohumol, 6 xantohumol B, 7 xantohumol oxidado.⁵⁷

Actividad antimicrobiana

La actividad antimicrobiana de las chalconas ha sido reportada en muchos trabajos de investigación. La existencia de una función cetona α,β -insaturada reactiva en chalconas reaccionará con un grupo nucleófilo en una proteína esencial, contribuyendo así a la actividad antimicrobiana. Se pueden hacer modificaciones dependiendo del tipo y la posición de los sustituyentes presentes en los anillos aromáticos. Baviskar et al.⁵⁸ informaron la síntesis de benzimidazolilchalconas (Figura 3) para producir agentes antimicrobianos por condensación de N-(4-(1H-benzo [d] imidazol-2-il) fenil) acetamida con aldehídos aromáticos en presencia de KOH acuoso a temperatura ambiente.

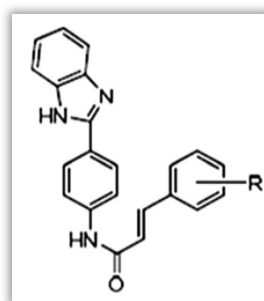


Figura 3 Benzimidazolilchalconas⁵⁸

Se prepararon y probaron varias nitrofurilchalconas (Figura 4) para ver su actividad antibacteriana y según Devaux *et al.*⁵⁹, el *Staphylococcus aureus* a una concentración de 1 µg / ml fue inhibido por el compuesto, que fue el más eficiente entre todos los derivados sintetizados. Dandia y colaboradores⁶⁰ sintetizaron chalconas que contenían un resto indólico (Figura 4) y las probaron para determinar su actividad antibacteriana y antifúngica obteniéndose muy buenos resultados.

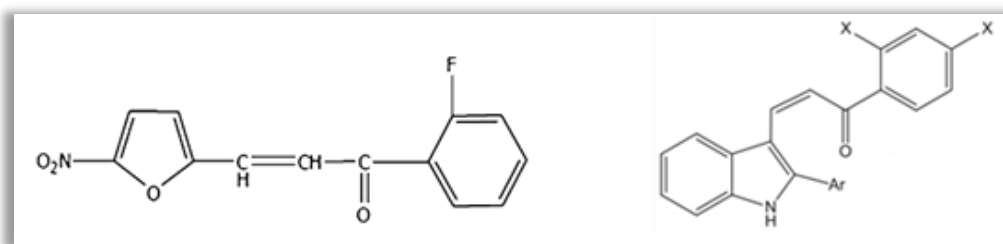


Figura 4 Nitrofuril chalcona⁵⁹ (izquierda) e indol derivado de chalcona, donde Ar representa al grupo fenilo⁶⁰ (derecha)

Actividad antioxidante

Los muchos radicales libres y especies de oxígeno producidas durante los procesos biológicos pueden dañar el ADN, las proteínas y los lípidos a través de su oxidación, y se han visto implicados en el inicio de varios procesos degenerativos relacionados con el envejecimiento, el cáncer y la aterosclerosis. Por lo tanto, la eliminación de radicales libres de los sistemas biológicos es vital para la sostenibilidad de las células. Los antioxidantes son bien conocidos como eliminadores de radicales libres y tienden a atrapar especies de radicales libres, específicamente inhiben o retrasan la oxidación de sustratos oxidables en las reacciones en cadena. Miranda y colaboradores⁶¹ sintetizaron una chalcona prenilada (Figura 5) que exhibió actividad antioxidante. Otro compuesto el 2'-hidroxichalconas (Figura 5) preparado por Kostova *et al.*⁶² demostró actividad antioxidante.

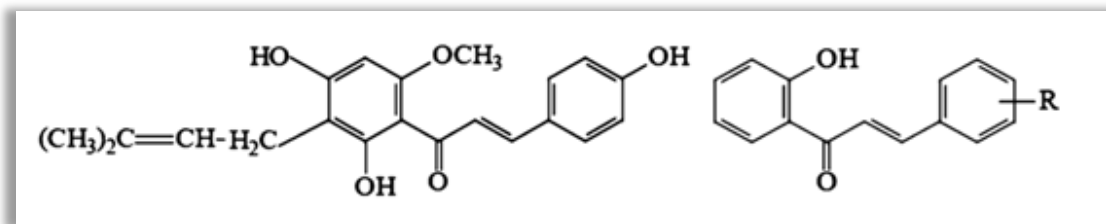


Figura 5 Chalcona prenilada⁶¹(izquierda) y 2'-hidroxichalconas sustituidas⁶²(derecha)

Varios análogos de chalconas y sus complejos de cobre y zinc (Figura 6) fueron preparados por Aly et al.⁶³ y fueron sometidos a pruebas de detección de antioxidantes mediante eliminación de radicales DPPH. La evaluación de los efectos de citotoxicidad también se informó en los compuestos 10c y 14a (Figura 6) que mostraron buenas actividades como la doxorubicina contra la línea celular de cáncer PC3 in vitro.

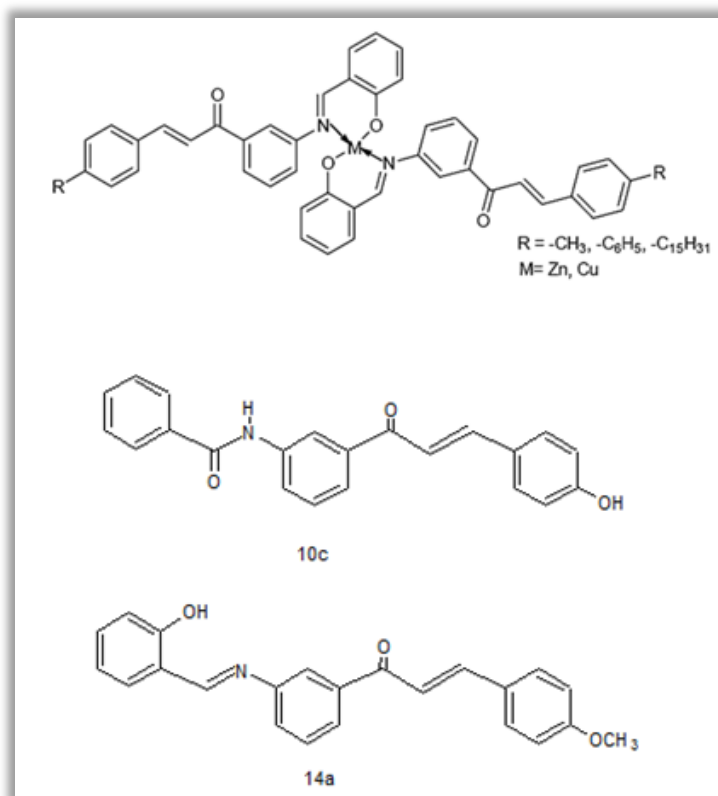


Figura 6 Complejos de cobre y zinc que presentan actividad antioxidante⁶³ y compuestos 10c y 14a con buenos efectos de citotoxicidad⁶³

Por otro lado Sivakumar et al. ⁶⁴ sintetizó varios derivados de chalcona (I) y evaluó la actividad antioxidante por medio de cuatro ensayos: barrido de peróxido de hidrógeno, potencia reductora, eliminación de radicales DPPH y eliminación de radicales superóxido (Figura 7).

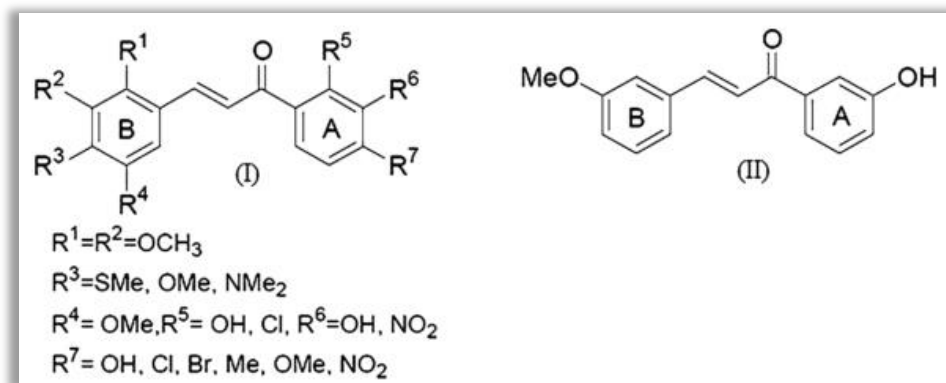


Figura 7 Chalconas derivadas substituidas ⁶⁴

Los compuestos (II) con un grupo de restos -OH en el anillo A, y -SCH₃ y -OCH₃ los grupos en la posición *meta* del anillo B mostraron una poderosa actividad antioxidante. El compuesto que posee grupos hidroxilo y metoxi en la posición *meta* de los anillos A y B también se encontró que era un potente antioxidante.

Inhibidores de la polimerización de tubulina

La importancia biológica de los microtúbulos en la mitosis los convierte en un objetivo interesante para el desarrollo de agentes anticancerosos. Qiu et al. ⁶⁵ sintetizaron una serie de nuevos derivados de shikonina que contienen chalcona (Figura 8) y los evaluaron por la actividad inhibidora de la polimerización de tubulina.

La investigación adicional mostró que estos derivados podrían inducir apoptosis de células MCF-7, reducir el potencial de transmembrana mitocondrial y detener el ciclo celular en la fase G2 / M. Estos estudios pueden proporcionar un nuevo esqueleto molecular para el posterior desarrollo de agentes antitumorales dirigidos a la tubulina.

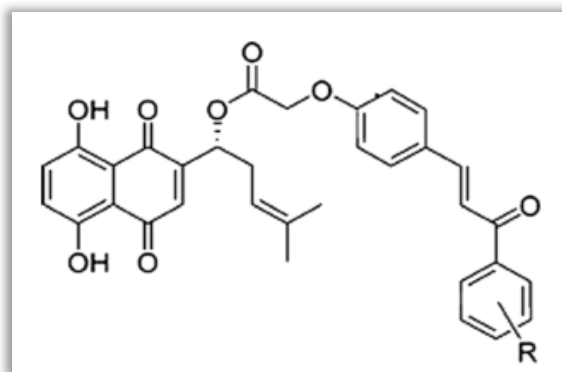


Figura 8 Derivado de shikonina que contiene chalcona⁶⁵

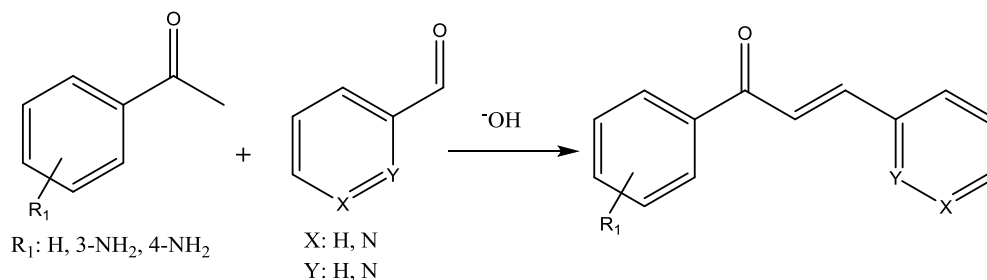
Todas estas aplicaciones de nuestros compuestos de estudio nos dan una buena referencia del potencial futuro de las chalconas, por ello se siguen realizando más y más estudios paralelos por todo el mundo.

Con toda esta información podemos plantearnos los objetivos que siguen a continuación.

OBJETIVOS

Objetivo general

El objetivo del presente trabajo es obtener chalconas a partir de aldehídos heteroaromáticos y acetofenonas sustituidas o no.



Esquema 6 Esquema general de reacción entre aldehídos heteroaromáticos y acetofenonas sustituidas o no para obtener chalconas.

Objetivos específicos

- 1.-Establecer las condiciones óptimas de reacción de acetofenonas con aldehídos heteroaromáticos: Para ello se evaluarán factores como el catalizador, el disolvente, la temperatura y el tiempo de reacción.
- 2.-Estudiar la influencia de la presencia de grupos sustituyentes, dadores o atractores de electrones en el transcurso de la reacción.
- 3.-Obtener una familia de chalconas diferentemente sustituidas utilizando las condiciones seleccionadas.
- 4.-Aislar y purificar los productos obtenidos.
- 5.-Caracterizar los productos principales de las reacciones mediante espectroscopía infrarroja, resonancia magnética nuclear, HRMS y punto de fusión.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como se ha mencionado en la introducción de este trabajo, uno de los métodos más habituales para la obtención de compuestos con estructura de chalconas consiste en la reacción entre acetofenonas y aldehídos aromáticos. En este trabajo se procede con un tipo específico de condensación llamado de Claisen-Schmidt, que se da en medio básico. Además también se usaron aldehídos heteroaromáticos, piridina-2-carbaldehído y piridina-3-carbaldehído, como variación a las síntesis clásicas de chalconas con benzaldehídos y acetofenonas sustituidas como materiales de partida.

Para cumplir cada uno de los objetivos planteados en el presente trabajo, el primer paso fue optimizar la reacción entre acetofenona y piridina-3-carbaldehído, ambas sin ningún sustituyente en su estructura, empleando diferentes condiciones para obtener el compuesto **1**.

Posteriormente se probaron reacciones con acetofenona y piridina-2-carbaldehído.

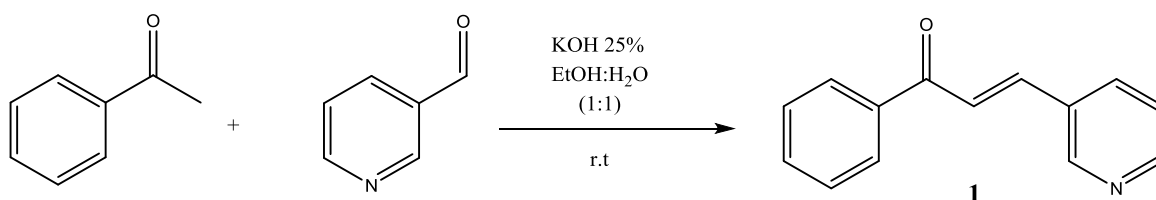
Luego se usó acetofenonas sustituidas con el grupo amino en las posiciones 3 ó 4.

Todos los compuestos obtenidos fueron caracterizados mediante RMN ^1H y ^{13}C , HRMS, IR y punto de fusión.

Siendo así empezamos con la obtención del compuesto **1**.

1.- Reacción de obtención del compuesto **1**

Para la puesta a punto de la reacción, como reactivos iniciales en este trabajo se usó acetofenona y piridina-3-carbaldehído respectivamente (Esquema 7).



Esquema 7 Reacción de acetofenona con piridina-3-carbaldehído para obtener el compuesto **1**

La base utilizada fue KOH al 25% en EtOH:H₂O(3:1), pero debido a la no completa solubilidad del KOH se preparó otra disolución de KOH 25% en EtOH:H₂O(1:1), consiguiéndose así la disolución completa de la base. Puesto que los dos materiales de partida son líquidos, la reacción se llevó cabo inicialmente sin disolvente. Adicionalmente, se evaluó la presencia de diferentes volúmenes de disolvente (etanol), lo que se traduce en distintas concentraciones de los reactivos en el medio de reacción.

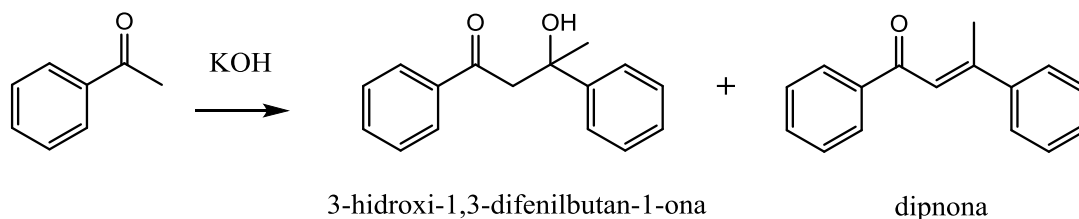
Las modificaciones realizadas en cada caso se observan en la Tabla 1.

Tabla 1 Modificación de condiciones de reacción.

Experimento	Acetofenona (mmol)	Piridina-3-carbaldehído (mmol)	Etanol (mL)	Tiempo (horas)	Resultado
1	1	1	0	2	Mezcla compleja
2	1	1	5	5	Mezcla compleja
3	1	1	15	3	Mezcla compleja
4	1	2	15	3	Compuesto 1 (15%)

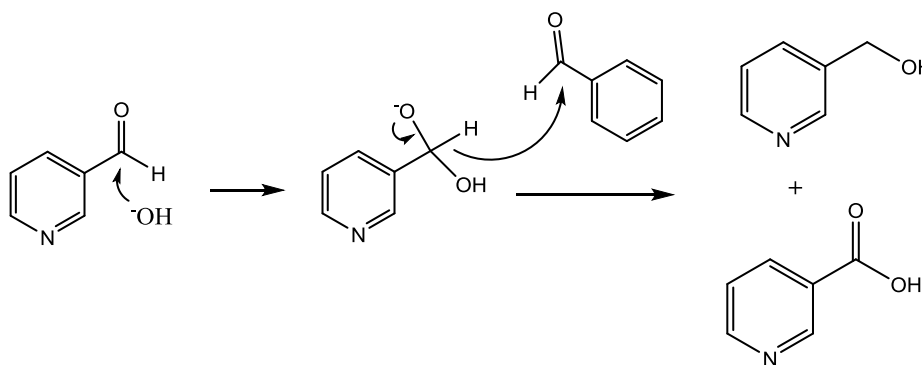
Los mejores resultados se dieron en el experimento 4, al usar una proporción de 2 mmol de piridina-3-carbaldehído por cada mmol de acetofenona, y 15 mL de etanol por cada mmol de acetofenona.

El éxito de la reacción cuando se emplea etanol (15 mL / mmol de acetofenona) puede explicarse por la menor concentración de los reactivos en el medio. Así se disminuye la formación de productos secundarios como la 3-hidroxi-1,3-difenilbutan-1-ona y dipnona (1,3-difenil-2-buten-1-ona) por la autocondensación de la acetofenona como se observa en la Esquema 8.



Esquema 8 Productos secundarios de autocondensación de acetofenona

También se evita reacciones secundarias de desproporción del aldehído aromático como se observa en el Esquema 9, por alta concentración de la base.



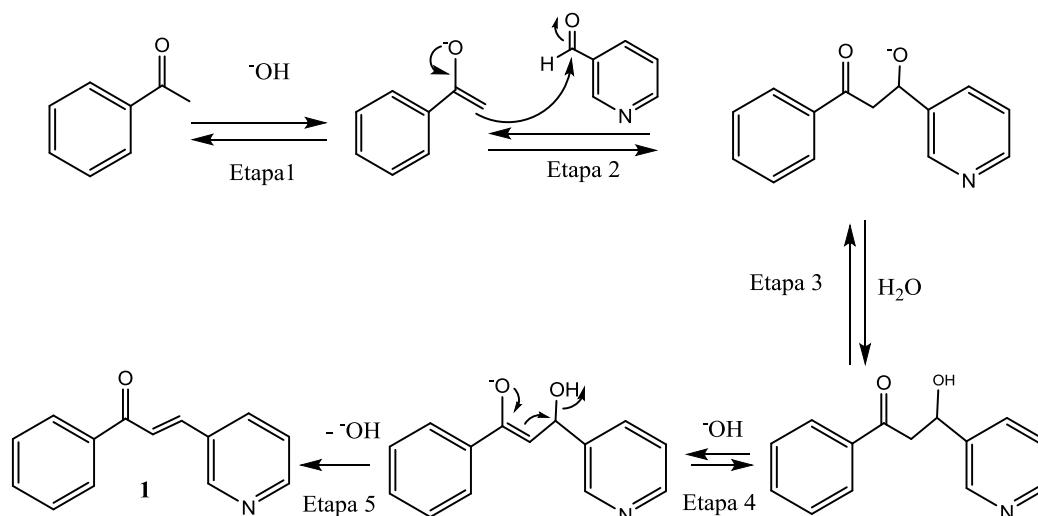
Esquema 9 Productos secundarios de reacción de piridina-3-carbaldehído consigo misma en medio básico.

La formación de estos productos secundarios es la responsable del rendimiento frecuentemente no muy elevado de la reacción de condensación de Claisen-Schmidt.⁶⁶

Por otro lado también se observa que al añadir 2 mmoles de piridina-3-carbaldehído por cada mmol de acetofenona la reacción se da de manera exitosa. Esto es debido a que se evita la autocondensación de la acetofenona por el aumento en la concentración de aldehído en la reacción. El mecanismo general de obtención del compuesto **1** se muestra a continuación en el Esquema 10.

Las etapas de la reacción de condensación aldólica mostrada son las mostradas en el esquema 10:

- La base ataca a uno de los protones del carbono alfa de la acetofenona, para formar un ión enolato estabilizado por resonancia. (Etapa 1)
- Luego se produce el ataque nucleofílico de enolato sobre el carbono carbonílico electrofílico de la piridina-3-carbaldehído, que da como resultado una nueva formación de enlace carbono-carbono. (Etapa 2)
- El alcóxido generado se protona para dar lugar a un aldol. (Etapa 3)
- Se produce un segundo enolato por abstracción por parte de la base (KOH) de un protón en alfa de la cetona. (Etapa 4)
- El último paso es la salida del ión hidróxido, para formar la cetona α,β -insaturada. (Etapa 5)



Esquema 10 Pasos para la formación de compuesto **1**: (Etapa 1) formación de enolato, (Etapa 2) Formación del enlace C–C, (Etapa 3) Protonación, (Etapa 4) Segunda formación de enolato, y (Etapa 5) Eliminación del grupo hidróxido y formación del enlace C=C.

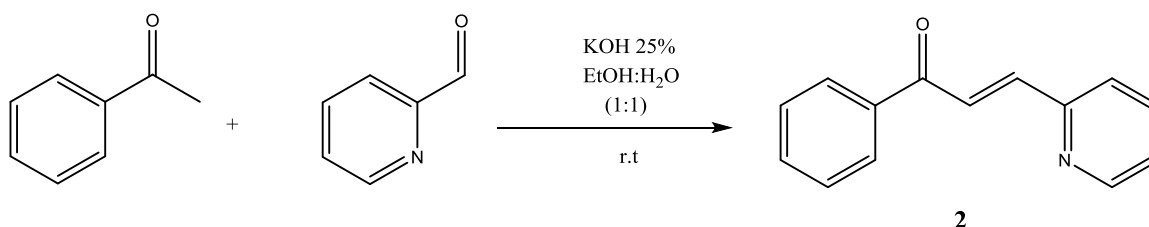
De esta manera se obtuvo (*E*)-1-fenil-3-(piridin-3-il)prop-2-en-1-ona (**1**). Estas condiciones de reacción se usaron luego para las demás reacciones de formación de chalconas.

Para aislar el compuesto **1** se procedió con la cristalización directa en AcOEt/hexano a partir del crudo de reacción, obteniendo un cristal blanco con un rendimiento del 15%. Aunque el rendimiento en la obtención del compuesto **1** pueda parecer bajo, hay que tener en cuenta que, además de las reacciones secundarias que pueden tener lugar en el transcurso de la condensación, dicho compuesto se ha obtenido directamente por cristalización a partir de la mezcla de reacción, sin etapas de aislamiento previas. El

compuesto **1** fue identificado por las señales características en espectroscopía de RMN ^1H : dos dobletes a 7,80 ppm y 7,60 ppm con una constante de acoplamiento de 15,6 Hz, originadas por los H del doble enlace con configuración (*E*). Otro análisis que nos ayudó a su caracterización fue la masa molecular exacta (HRMS), obteniendo una relación (*m/z*) de 210,0923 (*M+H*), compatible con una fórmula molecular $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}$ de nuestro compuesto.

2.- Reacción de obtención del compuesto 2

Paralelamente a la obtención del compuesto **1**, se utilizó otro aldehído heteroaromático. De esta manera, se empleó acetofenona con piridina-2-carbaldehído para obtener el compuesto **2** que se muestra a continuación.



Esquema 11 Reacción de obtención del compuesto **2**

Esta reacción se probó primero usando una proporción de 1 mmol cetona por 1 mmol de aldehído sin disolvente y posteriormente una relación 1 mmol de acetofenona y 2 mmol de piridina-2-carbaldehído en 15 ml de etanol (15ml por cada mmol de acetofenona), según se muestra en la tabla 2.

Tabla 2 Condiciones y resultados para la reacción de obtención del compuesto **2**

Experimento	Acetofenona (mmol)	Piridina-2-carbaldehído (mmol)	Etanol (mL)	Tiempo (Horas)	Resultado
1	1	1	0	4	Mezcla compleja
2	1	2	15	2	Compuesto 2 (<i>E+Z</i>) (39 %)

Tras cromatografía en columna de sílice, se observa en el espectros de RMN ^1H señales correspondientes a dos compuestos distintos. El mayoritario muestra dos dobletes, a 8,13 ppm y 7,51 ppm, con una constante de acoplamiento de 15,6 Hz, propia de enlace doble de configuración (*E*). Se observa además la presencia de otro compuesto minoritario, caracterizado por otros dos dobletes, a 6,61 y 6,99, presentando ambos una constante de acoplamiento de 12,4 Hz, característica de un doble enlace *Z*. Por lo tanto, en esta reacción se ha formado, además de la chalcona con doble enlace *E*, más estable, la que presenta el doble enlace con configuración *Z*, encontrándose en una proporción aproximada 85:15.

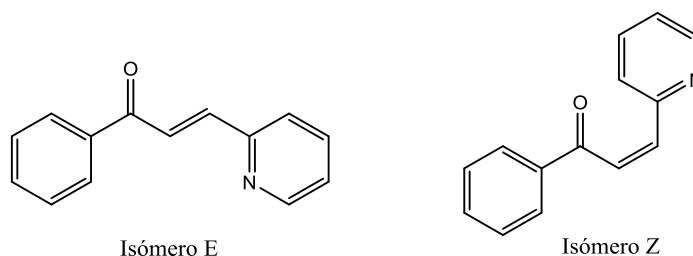


Figura 9 Estructura de los isómeros *E* y *Z* del compuesto **2**

Se confirma así que la utilización de etanol como disolvente es beneficiosa para la obtención de este tipo de chalconas, pues cuando no se emplea disolvente no se observan en el espectro de RMN ^1H las señales características del compuesto esperado.

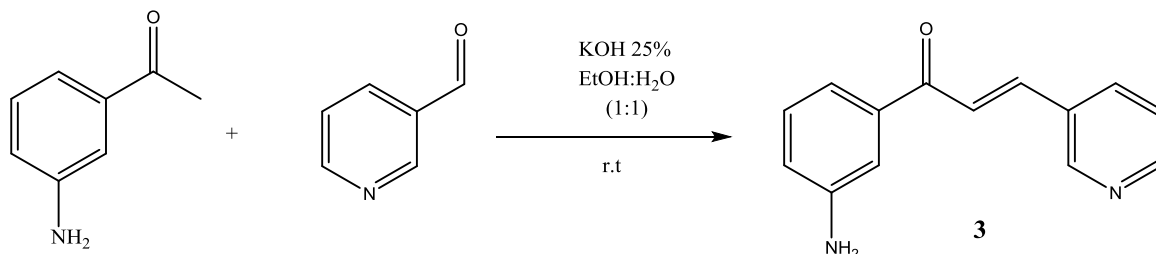
Se intentó separar los dos isómeros del compuesto **2** por cristalización AcOEt/Hexano, aunque sin éxito.

3.- Reacción de obtención del compuesto 3

Después de llevar a cabo la reacción de condensación de Claisen-Schmidt con cetonas aromáticas sin sustituyentes, se decidió proceder a la obtención de chalconas a partir de acetofenonas sustituidas, en concreto con un grupo amino. Los grupos amino están presentes en un gran número de compuestos con actividad biológica. Adicionalmente,

aumentan la solubilidad en agua de los compuestos que los incorporan, debido a su capacidad de formar enlaces de hidrógeno con el agua presente en el medio biológico.

Así, usamos la 3-aminoacetofenona en reacción con la piridina-3-carbaldehído en proporción (1:2) según se muestra a continuación en el Esquema 12.



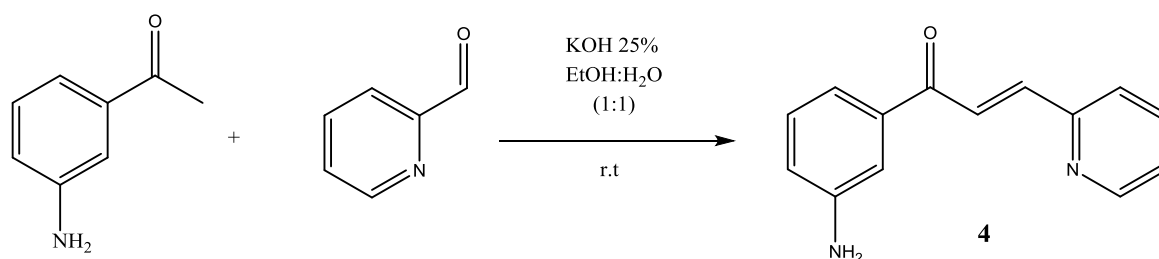
Esquema 12 Reacción de obtención del compuesto **3**

Al culminar la reacción se observa que el tiempo de reacción (16 horas) aumentó con respecto a la reacción del compuesto **1** (3 horas), siendo la única diferencia que la acetofenona en la reacción del compuesto **3** posee un grupo amino en el posición 3. Además se observa una mezcla de compuestos según el análisis por CCF, por ello se somete la mezcla a una cromatografía en columna de gel de sílice. El espectro de RMN ¹H de las fracciones aisladas muestra señales características del doble enlace de configuración (*E*), dos dobletes a 7,81 ppm y 7,55 ppm, con una constante de acoplamiento *J*=15,2 Hz, que nos indican la presencia de compuesto deseado. Sin embargo, el compuesto se ve acompañado por otros formando una mezcla. Nuevamente, es probable que estén teniendo lugar las reacciones secundarias explicadas en la obtención de los compuestos **1** y **2**, por lo que no se consigue aislar.

Adicionalmente, en este caso, la presencia del grupo amino puede dar lugar a reacciones entre éste y cualquiera de los dos grupos carbonilos presentes en el medio, dificultando aún más la obtención del compuesto deseado **3**.

4.- Reacción de obtención el compuesto 4

Continuando con la preparación en paralelo de chalconas con fragmentos piridin-2-il, además de piridin-3-il, en la posición β del sistema carbonílico α,β -insaturado, se llevó a cabo la reacción utilizando como materiales de partida 3-aminoacetofenona y piridina-2-carbaldehído. El resto de las condiciones de la reacción se mantuvo igual que en el caso anterior (esquema 13).



Esquema 13 Reacción de obtención del compuesto 4

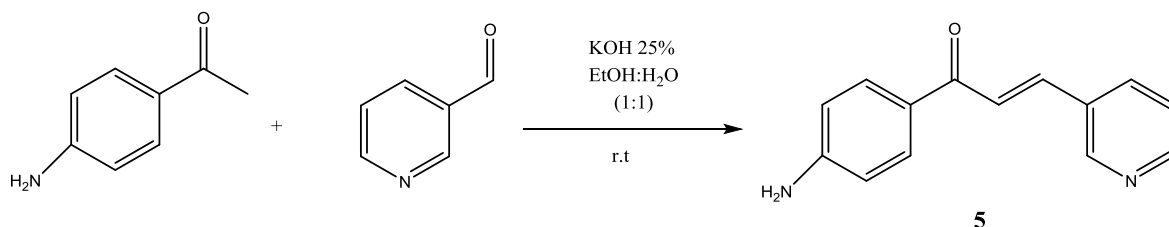
De manera similar se observa el aumento en el tiempo de reacción (20 horas) con respecto al compuesto **2** (2 horas), observando otra vez que la única diferencia es la presencia del grupo amino en la posición 3 de la acetofenona. Con el fin de posibilitar el aislamiento por precipitación del compuesto deseado **4**, a partir de la mezcla de reacción, se añadió hielo a ésta, obteniéndose un sólido fino que se separó por centrifugación. Sin embargo, ni en el espectro de RMN ¹H del sólido ni en el del sobrenadante correspondiente se observan de manera clara señales compatibles con la estructura del compuesto **4**.

Es probable, al igual que el caso anterior, que se produzcan reacciones de autocondensación de la 3-aminoacetofenona, de desproporción de piridina-2-carbaldehído y del grupo amino con los carbonilos.

5.- Reacción de obtención del compuesto 5

Siguiendo con el estudio de la influencia de los sustituyentes en el anillo bencénico de la acetofenona en la reacción de formación de chalconas, se consideró la modificación de la

posición del grupo amino en dicho anillo. De este modo, se usó una acetofenona *p*-sustituida con un grupo amino y piridina-3-carbaldehído como materiales de partida para la obtención del compuesto **5**, según se indica en el (esquema 14).



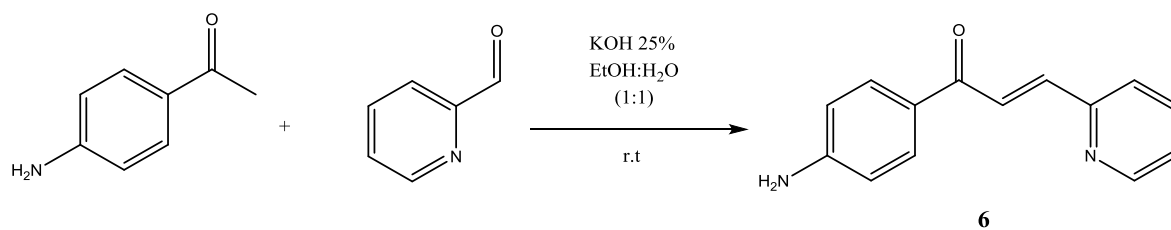
Esquema 14 Reacción de obtención del compuesto **5**

Debido a que las reacciones se realizan con compuestos análogos a la reacción de obtención del compuesto **1**, es obvio suponer que se dan por el mismo mecanismo descrito anteriormente. Sin embargo el tiempo de reacción de esta reacción continúa siendo largo (24 horas). El producto es un sólido amarillo que precipita tras la adición de hielo al crudo de reacción, lo que nos permitió aislarlo con un 59% de rendimiento por filtración. Se observan en el espectro de RMN ^1H las señales características del doble enlace con configuración (*E*), dos dobletes a 7,60 ppm y 7,76 ppm, con una constante de acoplamiento de $J=15,6$ Hz. Además también el espectro de masas de alta resolución muestra un valor de m/z de 225,1021 ($M+H$) (m/z), que corresponde a una fórmula molecular $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$, correspondiente al compuesto **5**. Se observa también la desaparición de los protones del grupo metilo a 2,60 ppm de la acetofenona y del protón del aldehído a 10,12 ppm.

6.- Reacción de obtención del compuesto **6**

El compuesto **6**, con un resto piridin-2-il en la posición β del sistema carbonílico α,β -insaturado y un anillo 4-aminofenilo unido directamente al carbonilo, requiere para su obtención la utilización de 4-aminoacetofenona y piridina-2-carbaldehído como materiales de partida (esquema 15). De manera semejante a los casos anteriores, probamos ahora con

la misma 4-aminoacetofenona y se varía el aldehído (piridina-2-carbaldehído), según se muestra a continuación.



Esquema 15 Reacción de obtención del compuesto **6**

Para la reacción de obtención del compuesto **6** se procedió con las condiciones de reacción descritas para el compuesto **1**, pero al observar que la reacción se quedó estancada, ya que se observan aún materiales de partida, después de 40 horas, se decidió dividir en 2 la mezcla de reacción y someter cada una de las mitades a un tratamiento distinto, como se indica en la (Figura 10).

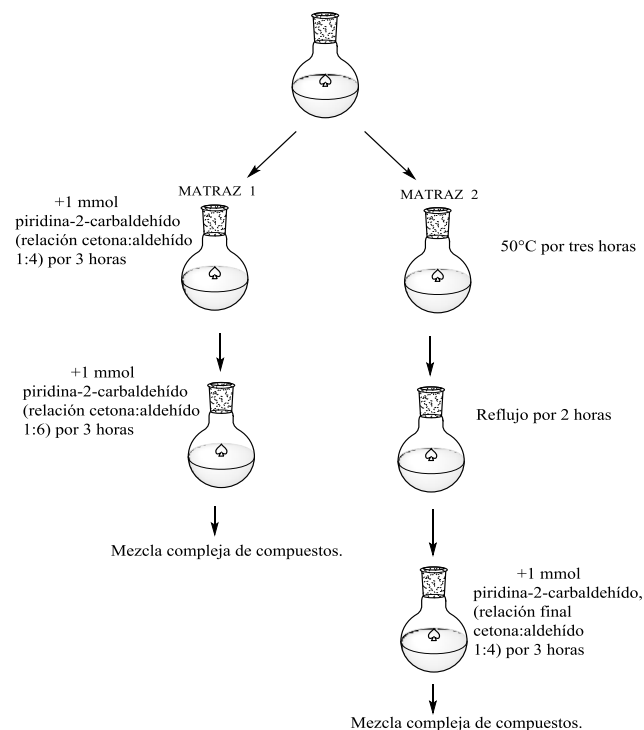


Figura 10 Tratamiento de reacción para obtener el compuesto **6**

Los tratamientos se indican en la tabla 3

Tabla 3 Tratamiento a la reacción de obtención del compuesto **6**, tras 40 horas a temperatura ambiente.

Matraz	Tratamiento 1	Tratamiento 2	Tratamiento 3	Resultado
Matraz 1	Relación final cetona:aldehído 1:4 por 40 horas	Relación final cetona:aldehído 1:6 por 3 horas adicionales	-	Mezcla compleja
Matraz 2	Calentamiento 50°C por 40 horas	Reflujo por 2 horas	Relación final cetona:aldehído 1:4 por 3 horas	Mezcla compleja

Aún después de los diferentes tratamientos se observa en el espectro de RMN ^1H una mezcla de compuestos en ambas fracciones. Se unen ambas fracciones debido a que poseen espectros iguales, y luego se prepara una columna cromatográfica para separar el compuesto deseado **6**. De la columna se aíslan fracciones que contienen una mezcla que muestra en su espectro de RMN ^1H señales características de enlace doble con configuración (*E*), dos dobletes a 8,10 ppm y 7,71 ppm con una constante de acoplamiento de 15,4 Hz, por tanto compatibles con la presencia del compuesto **6**, siendo éstas señales más intensas, que se traduce en que es mayoritario en la mezcla. Esta mezcla se sometió a cristalización en DCM, pero no se consiguió purificar la chalcona **6**.

En esta reacción seguramente también se están produciendo reacciones de autocondensación como en casos anteriores.

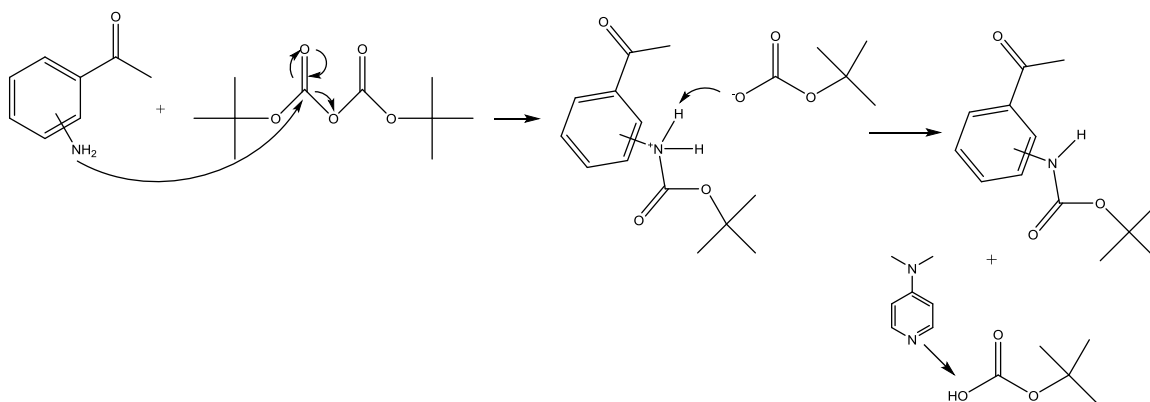
7.- Reacciones de protección del grupo amino: obtención de los compuestos 7 y 8

Como se ha descrito anteriormente, las reacciones de condensación para la formación de las chalconas en las que la acetofenona de partida incorpora un grupo amino libre han dado lugar a la obtención de mezclas de las que sólo en un caso se ha podido aislar la chalcona deseada (compuesto **5**).

Debido a ello, se procedió a la protección previa del grupo amino, con el fin de evitar su interferencia en la posterior reacción de condensación con el aldehído. Dicha protección se llevó a cabo en forma de carbamato, en concreto utilizando el grupo *tert*-butoxicarbonil como protector. La elección del grupo protector está condicionada, entre otros factores, por

la capacidad de éste para soportar las condiciones de reacción a las que se someterá posteriormente el compuesto protegido. De entre los grupos protectores más habituales para aminas, se escogió éste por su resistencia a las condiciones básicas que se emplearán a continuación en la reacción de condensación.

La protección del grupo amino en forma de carbamato de *tert*-butilo se llevó a cabo tanto para la 3-aminoacetofenona como para la 4-aminoacetofenona, por tratamiento con dicarbonato de *tert*-butilo, como se recoge en el esquema 16.

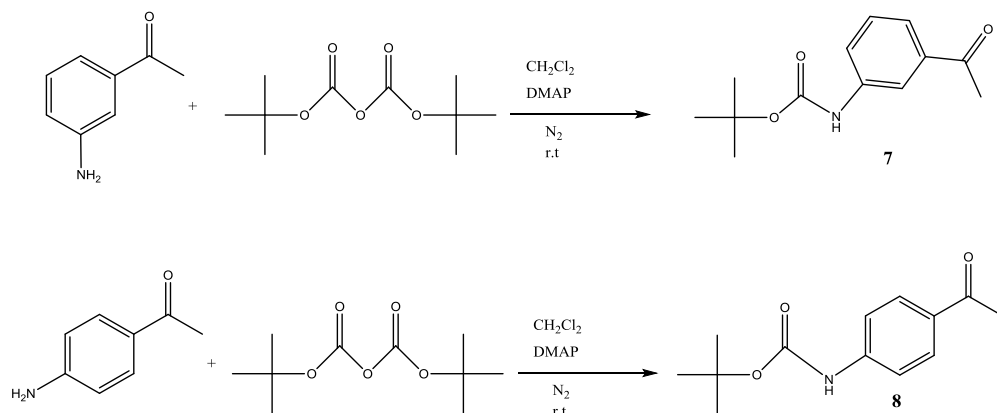


Esquema 16 Mecanismo de reacción de protección de grupo amino de 3 y 4-aminoacetofenonas con $(t\text{BOC})_2\text{O}$.

La dimetilaminopiridina (DMAP) actúa como base y catalizador de nuestra reacción, que se lleva a cabo en atmósfera de nitrógeno y con 10 mL de CH_2Cl_2 por cada mmol de aminoacetofenona.

Se protege así al grupo amino de 3-aminoacetofenona y 4-aminoacetofenona, obteniéndose (3-acetilfenil)carbamato de *tert*-butilo (**7**) y (4-acetilfenil)carbamato de *tert*-butilo (**8**) como se muestra en el (esquema 17).

Se debe tomar en cuenta que los productos protegidos son sensibles a pH ácido, por lo cual las cromatografías necesarias durante y tras la reacción, tanto CCF como cromatografía en columna, requirieron la adición de 1% de trietilamina a los eluyentes empleados, con el fin de neutralizar la acidez de la sílice y por tanto evitar la desprotección de los grupos amino durante dichas cromatografías.



Esquema 17 Reacciones de obtención de los compuestos **7** y **8**

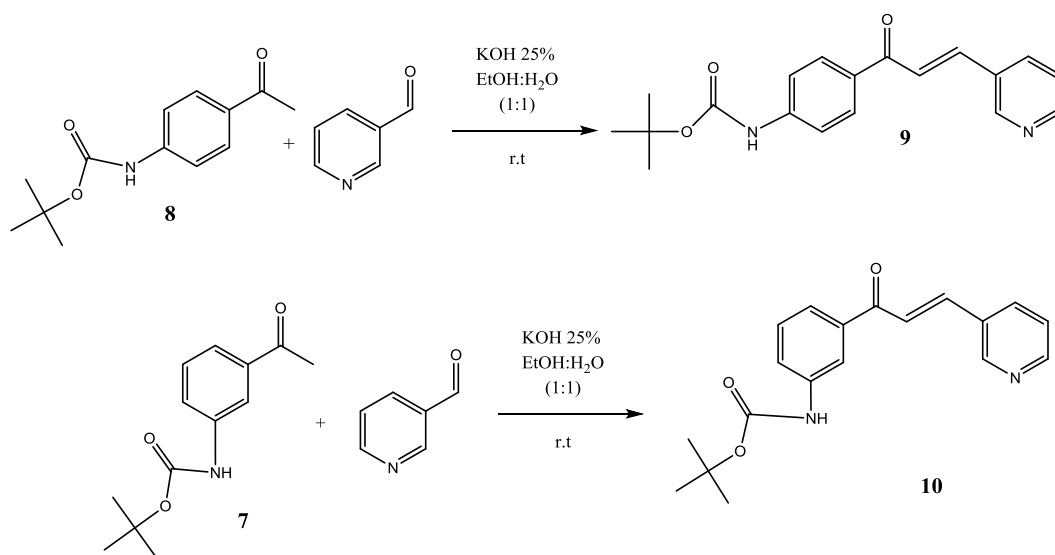
Se obtuvo así, tras cromatografía en columna, el compuesto **7** como un sólido blanco con un rendimiento del 23%, en cuyo espectro de masas de alta resolución muestra un valor de m/z de 258,1103 ($M+Na$) que corresponde una fórmula molecular $C_{13}H_{17}NO_3$ del compuesto **7**. Adicionalmente, encontramos en el espectro de RMN 1H un singlete a 1,53 ppm, correspondiente a los 9 H de los metilos del *tert*-butilo, y en espectro de RMN ^{13}C la señal correspondiente al carbono del carbonilo del grupo carbamato a 152,7 ppm.

Se obtuvo también el compuesto **8** como un sólido blanco con un 42% de rendimiento. Su espectro de masas de alta resolución muestra un valor de (m/z) de 236,1294 ($M+H$) que corresponde una fórmula molecular $C_{13}H_{17}NO_3$ de nuestro compuesto. Adicionalmente tenemos la señal correspondiente al carbono del carbonilo del grupo carbamato a 152,2 ppm en el espectro de RMN ^{13}C y también las señales de los protones del *tert*-butilo a 1,46 ppm en el espectro de RMN 1H .

8.- Reacción de obtención de los compuestos 9 y 10

Una vez protegido el grupo amino del reactivo inicial tenemos (4-acetilfenil)carbamato de *tert*-butilo (**8**) y (3-acetilfenil)carbamato de *tert*-butilo (**7**) procedemos a realizar la

reacción para obtener las chalconas respectivas con un resto piridin-3-il en la posición β del sistema carbonílico α,β -insaturado (**9** y **10**), como se indica a continuación (esquema 18)



Esquema 18 Reacción de obtención de los compuestos **9** y **10**

Se obtiene así, por un lado, (*E*)-4-(3-(piridin-3-il)acriloil)fenil)carbamato de *tert*-butilo (**9**), producto que se aisló mediante filtración tras precipitación añadiendo hielo a la mezcla de reacción una vez terminada ésta, en forma de sólido de color blanco. Se observan en el espectro de RMN ^1H los dobletes característicos del doble enlace (*E*) a 7,53 ppm y 7,72 ppm con una constante de acoplamiento de 15,6 Hz para el compuesto **9**. El espectro de masas de alta resolución muestra una señal (m/z) de 325,1545 ($M+H$), calculada para una fórmula molecular $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ que corresponde al compuesto **9**, además de otra señal (m/z) 425,2064, que es compatible con la presencia de dos grupos protectores en la estructura de la chalcona, y que podría corresponder al compuesto mostrado en la figura 11. Este compuesto procede seguramente de la reacción de protección de la 4-aminoacetofenona, en la que se obtuvo, adicionalmente al compuesto **8**, el correspondiente producto que incorpora dos restos *tert*-butoxicarbonil.

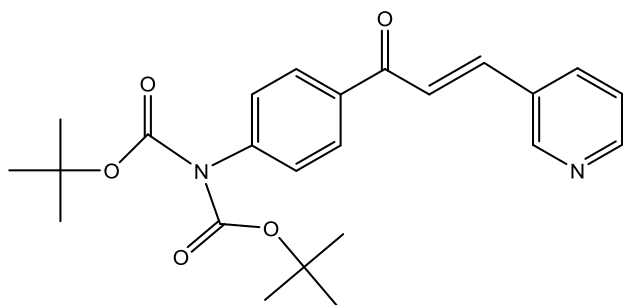


Figura 11 Posible producto secundario obtenido en la reacción para la obtención del compuesto **9**.

Por otro lado, se obtiene (*E*)-(3-(3-(piridin-3-il)acriloil)fenil)carbamato de *terc*-butilo (**10**), en la reacción análoga que emplea (3-acetilfenil)carbamato de *terc*-butilo (**7**) como material de partida. Al culminar el tiempo de reacción de 16 horas, se añadió hielo para provocar la precipitación del nuevo compuesto formado debido a que no es soluble en agua, posteriormente se filtró obteniéndose un sólido de color blanco con un 70% de rendimiento. Se observan señales características del doble enlace de la respectiva chalcona con estructura (*E*) en el espectro RMN ^1H : 7,57 ppm y 7,78 ppm (ambas dobletes), con una constante de acoplamiento de $J=15,6$ Hz.

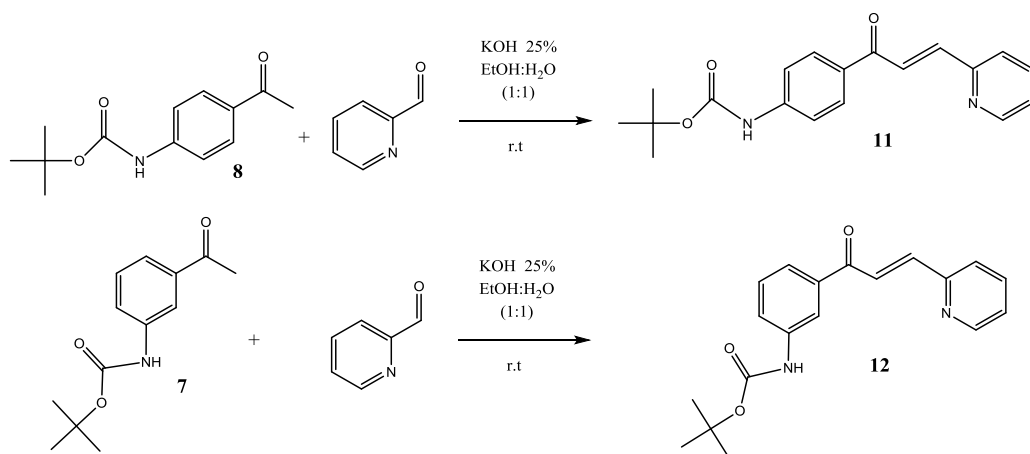
El respectivo espectro de masas de alta resolución muestra una señal m/z de 325,1543(M+H) que corresponde a una fórmula molecular $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ del compuesto **10**.

9.- Reacciones de obtención de los compuestos **11** y **12**

Las reacciones para la obtención de las chalconas **11** y **12**, que incorporan un resto piridin-2-il se llevaron a cabo de forma análoga a las de obtención de las chalconas con grupo amino protegido, descritas en el apartado anterior.

Así, una vez protegida la amina de las cetonas aromáticas, se hizo reaccionar por separado cada una de ellas, (4-acetilfenil)carbamato de *terc*-butilo (**8**) y (3-acetilfenil)carbamato de *terc*-butilo (**7**), con piridina-2-carbaldehído para obtener el (*E*)-(4-(3-(piridin-2-il)acriloil)fenil)carbamato de *terc*-butilo (**11**) y (*E*)-(3-(3-(piridin-2-

il)acriloil)fenil)carbamato de *terc*-butilo (**12**), respectivamente, según se muestra en el (esquema 19)



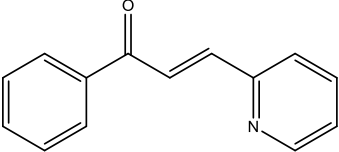
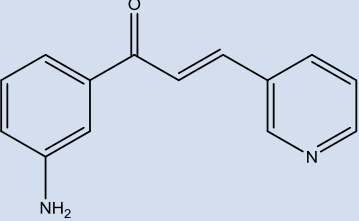
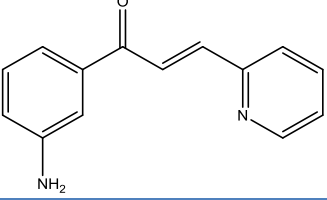
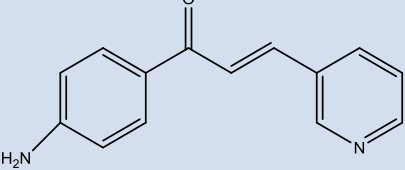
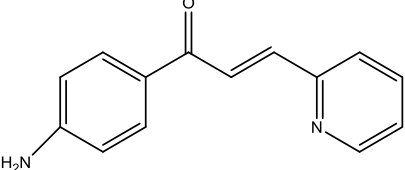
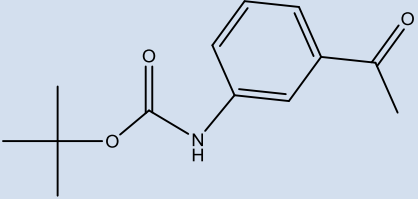
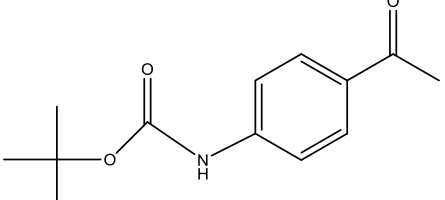
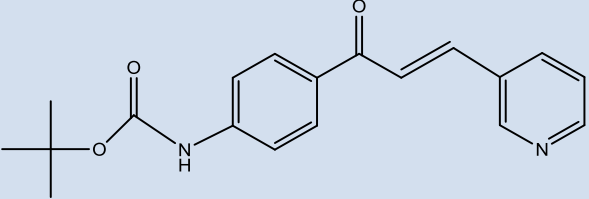
Esquema 19 Reacción de obtención de los compuestos **11** y **12**

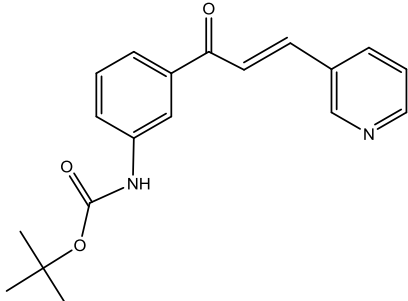
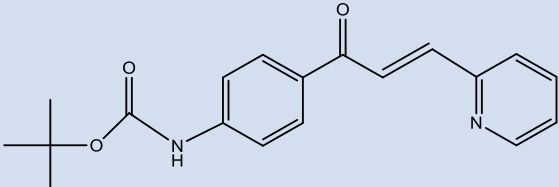
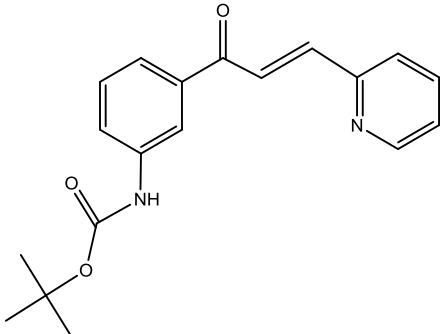
En ambos casos se obtienen mezclas de compuestos. Los espectros de RMN ^1H de dichas mezclas indican que contienen los compuestos esperados **11** y **12**. Por ejemplo, en el caso del compuesto **12** se observa al menos una señal doblete a 7,98 ppm, con una constante de acoplamiento de 16 Hz, correspondiente al doble enlace *E* del mismo. Y, en el caso del compuesto **11**, otro doblete a 8,03 ppm, con una constante de acoplamiento de 15,2 Hz.

En la tabla 4 se recogen los resultados de las reacciones de condensación para obtener chalconas realizadas en este trabajo.

Tabla 4 Resumen general de reacciones

Compuesto	Estructura	Rendimiento(%)
1		15

2		39 (<i>E+Z</i>)
3		Mezcla que contiene el compuesto esperado
4		Mezcla compleja
5		59
6		Mezcla que contiene el compuesto esperado
7		23
8		42
9		79

<p>10</p>		<p>70</p>
<p>11</p>		<p>Mezcla que contiene el compuesto esperado</p>
<p>12</p>		<p>Mezcla que contiene el compuesto esperado</p>

PARTE EXPERIMENTAL

TÉCNICAS GENERALES

Para llevar a cabo la identificación y caracterización de los compuestos obtenidos en este trabajo, se dispuso de los siguientes equipos y técnicas experimentales.

INSTRUMENTACIÓN

A.- Espectroscopía Infrarroja (IR)

Los ensayos se llevaron a cabo en un espectrofotómetro Nicolect Impact 410, en pastilla de KBr. Los valores de número de onda de máxima vibración ($\nu_{\text{máx}}$) se expresan en cm^{-1} .

B.- Espectrometría de masas de alta resolución (HRMS)

Los espectros de masas de alta resolución se adquirieron en un espectrómetro de cuadrupolo-tiempo modelo Applied Biosystem QSTAR XL, empleando el electrospray como modo de ionización a 5500 V y un detector de tiempo de vuelo (ESI-Q-TOF). Los iones observados se expresan como m/z.

C.- Espectroscopía de RMN de ^1H y ^{13}C

Se realizaron en un espectrofotómetro Bruker AC 200 (200 MHz para ^1H y 50,3 MHz para ^{13}C) y en un espectrofotómetro Bruker Advance 400 MHz DRX (400 MHz para ^1H y 100 MHz para ^{13}C). Los disolventes utilizados fueron CDCl_3 o CD_3OD tomando como referencia la señal residual del disolvente sin deuterar. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz.

La multiplicidad de los carbonos se determina utilizando la secuencia de pulsos DEPT (Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer). La secuencia distingue los carbonos protonados CH , CH_2 y CH_3 utilizando pulsos de protones a través del desacoplador a 90° y 135° .

D.- Evaporación de disolventes

Los disolventes fueron evaporados en un rotavapor BUCHI R-200, el vacío es proporcionado por una bomba de vacío Schott 1,7 m³/h.

F.- Punto de Fusión

Los puntos de fusión de los compuestos sólidos fueron medidos en un aparato Electrothermal, MEL-TEMP. Los valores se expresan en grados Celsius.

G.- Centrifugación

Se usó un equipo ThermoSavant, SpeedVac plus.

TÉCNICAS CROMATOGRÁFICAS

A.- Cromatografía en capa fina – Analítica

Se utilizaron placas con soporte de aluminio de 0,2 mm de espesor, con recubrimiento de gel de sílice con indicador de fluorescencia UV₂₅₄. Las muestras primero se visualiza en una lámpara de UV con luz de $\lambda = 254$ nm y $\lambda = 336$ nm. Para el revelado se rocía con una disolución de ácido fosfomolibdico al 10 % o una disolución de H₂SO₄/etanol calentando, aproximadamente a 100 °C durante un par de minutos.

B.- Cromatografía en Columna

Para la preparación de la cromatografía en columna se utilizó gel de sílice MERCK 60 (0,040 – 0,063 mm) normalmente en proporción 20 a 30 g de sílice por gramo de compuesto.

PREPARACIÓN DE DISOLVENTES Y REACTIVOS

A.- Cloruro de metileno: Se utilizó solvente comercial secado sobre tamiz molecular 0,4 nm.

B.- Disolución de KOH 25%.- Se pesó 50 g de KOH y se disolvió en una disolución que tenía una proporción agua-etanol (1:1) hasta completar 200 mL.

METODOLOGÍAS SINTÉTICAS GENERALES

En cualquier tipo de reacción el control es efectuado mediante cromatografías en capa fina.

Método A.- Reacciones de condensación en medio básico

Se disuelve la cetona aromática o heteroaromática en etanol. A continuación se adiciona el aldehído aromático o heteroaromático y finalmente el KOH 25% en EtOH/H₂O 1:1 (0,5mol/mol de cetona). Se mantiene la agitación magnética hasta la consumición de los materiales de partida.

Al finalizar la reacción se añade agua o hielo según el caso y se filtra o extrae con acetato de etilo o cloruro de metileno por 3 o 4 veces. Se seca la fase orgánica con Na₂SO₄ anhidro y se evapora el solvente.

Método B.- Reacciones de condensación en medio básico sin disolvente

Se usa el mismo procedimiento indicado en el método A, pero sin disolvente.

Método C.- Reacciones de condensación en medio básico a reflujo

Se usa el mismo procedimiento indicado en el método A y adicionalmente se calienta el matraz de balón hasta reflujo.

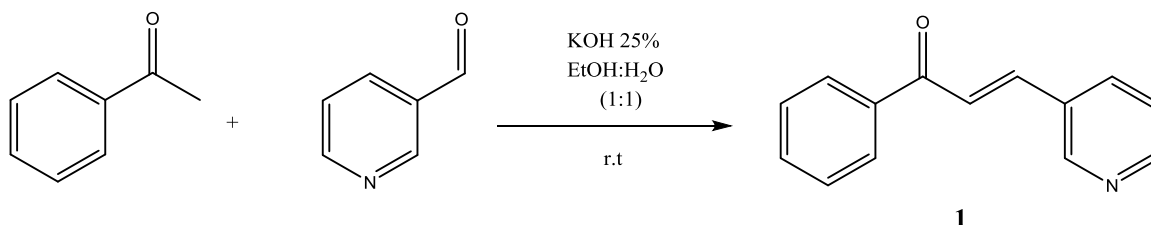
Método D.- Protección de grupo amino con (t-BOC)₂O

Se disuelve la amina en CH₂CH₂, se añade DMAP y finalmente el (t-BOC)₂O. Las reacciones se dejan en agitación magnética y bajo atmósfera inerte N₂.

Una vez acabada la reacción se extrae con CH₂Cl₂, se lava con Na₂SO₄ y se evapora el disolvente.

PREPARACIÓN DE COMPUESTOS CON ESTRUCTURA DE CHALCONAS

1.- Reacción para la obtención de (*E*)-1-fenil-3-(piridin-3-il) prop-2-en-1-ona (1)



Siguiendo el método B, se utilizan 119 μL ($1,00 \times 10^{-3} \text{ mol}$) de acetofenona, 95,0 μL ($1,00 \times 10^{-3} \text{ mol}$) de piridina-3-carbaldehído y 112 μL ($0,50 \times 10^{-3} \text{ mol}$) de disolución de KOH 25% en EtOH:H₂O(1:1). La mezcla se vuelve oscura al añadir la base, se deja a temperatura ambiente y agitación magnética durante una hora.

Al finalizar la reacción, tras evaporación del disolvente, se extrae el residuo con AcOEt por tres veces. La reunión de fases orgánicas se lava con NaCl sat hasta pH neutro, se seca con Na₂SO₄ anhidro y se evapora, obteniendo 202 mg de una mezcla compleja de compuestos en forma de un sólido café oscuro viscoso.

Se disuelve la mezcla en cloruro de metileno/ metanol para intentar cristalizar, pero no se obtienen cristales.

1.1.- Reacción para la obtención de (*E*)-1-fenil-3-(piridin-2-il) prop-2-en-1-ona (1) con 5 ml de solvente.

Siguiendo el método A, se utilizan 119 μL ($1,00 \times 10^{-3} \text{ mol}$) de acetofenona, se disuelve en 5 ml de etanol/mmol de acetofenona, 95,0 μL ($1,00 \times 10^{-3} \text{ mol}$) de piridina-3-carbaldehído y 112 μL ($0,50 \times 10^{-3} \text{ mol}$) de disolución de KOH 25% en EtOH:H₂O(1:1). La mezcla se vuelve amarilla al añadir la base, se deja a temperatura ambiente y agitación magnética durante dos horas.

Al finalizar la reacción, tras evaporación del disolvente, se extrae el residuo con AcOEt por tres veces. La reunión de fases orgánicas se lava con NaCl sat hasta pH neutro, se seca con Na₂SO₄ anhidro y se evapora, obteniendo 179 mg de una mezcla compleja de compuestos en forma de un sólido café oscuro viscoso.

Se disuelve la mezcla en AcOEt/hexano para intentar cristalizar, pero no se obtienen cristales.

1.2.- Reacción para la obtención de (*E*)-1-fenil-3-(piridin-2-il) prop-2-en-1-ona (1) con 15 ml de solvente

Siguiendo el método A, se utilizan 119 µL ($1,00 \times 10^{-3} \text{ mol}$) de acetofenona, se disuelve en 15 ml de etanol por cada mmol de acetofenona, 95,0 µL ($1,00 \times 10^{-3} \text{ mol}$) de piridina-3-carbaldehído y 112 µL ($0,50 \times 10^{-3} \text{ mol}$) de disolución de KOH 25% en EtOH:H₂O (1:1). La mezcla se vuelve amarilla al añadir la base, se deja a temperatura ambiente y agitación magnética durante cinco horas.

Al finalizar la reacción, tras evaporación del disolvente, se extrae el residuo con AcOEt por tres veces. La reunión de fases orgánicas se lava con NaCl sat hasta pH neutro, se seca con Na₂SO₄ anhidro y se evapora, obteniendo 271 mg de una mezcla compleja de compuestos en forma de un sólido café oscuro viscoso.

Se disuelve la mezcla en AcOEt/hexano para intentar cristalizar, pero no se obtienen cristales.

1.3.- Reacción para la obtención de (*E*)-1-fenil-3-(piridin-2-il) prop-2-en-1-ona (1) en 15 ml de etanol y relación cetona:aldehído (1:2)

Siguiendo el método A, se utilizan 119 µL ($1,00 \times 10^{-3} \text{ mol}$) de acetofenona, se disuelve en 15 ml de etanol/mmol de acetofenona, 191 µL ($2,00 \times 10^{-3} \text{ mol}$) de piridina-3-carbaldehído y 112 µL ($0,50 \times 10^{-3} \text{ mol}$) de disolución de KOH 25% en EtOH:H₂O (1:1). La mezcla se vuelve amarilla al añadir la base, se deja a temperatura ambiente y agitación magnética durante tres horas.

Al finalizar la reacción, tras evaporación del disolvente, se extrae el residuo con AcOEt por tres veces. La reunión de fases orgánicas se lava con NaCl sat hasta pH neutro, se seca con Na₂SO₄ anhidro y se evapora, obteniendo 236 mg de una mezcla compleja de compuestos en forma de un sólido café oscuro viscoso.

Se disuelve la mezcla en AcOEt/hexano para intentar cristalizar, luego de 5 días se obtiene el compuesto **1** en forma de un cristal blanco (32 mg, 15%).

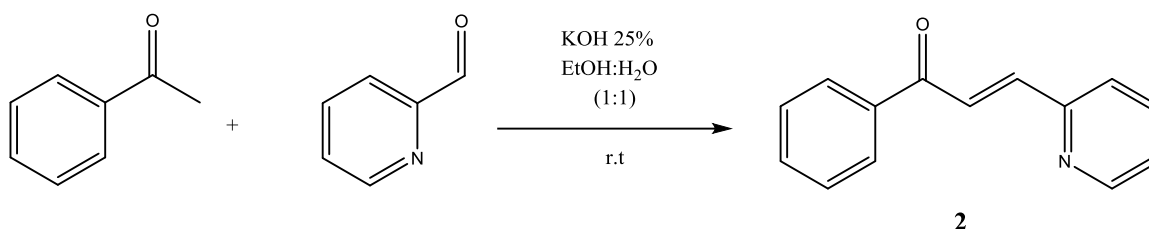
¹H y ¹³C: Tabla 5

IR (KBr): 1661, 1604, 1579, 1337, 811, 767 cm⁻¹

HRMS (m/z): 210,0923(M+H). Calculado para C₁₄H₁₂NO: 210,091341

Pf: 103-105 °C (AcOEt/Hexano)

2.- Reacción para la obtención de (*E*)-1-fenil-3-(piridin-2-il) prop-2-en-1-ona (**2**)



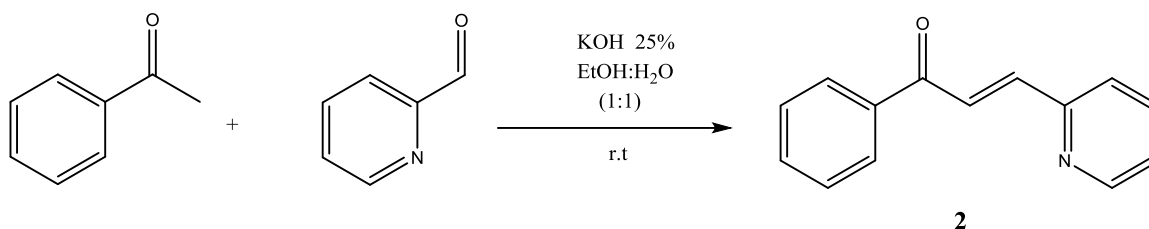
Si siguiendo el método B, se utilizan 119 μL (1,00x10⁻³mol) de acetofenona, 96,0 μL (1,00x10⁻³mol) de piridina-2-carbaldehído y 112 uL (0,50x10⁻³mol) de disolución de KOH 25% en EtOH:H₂O (1:1). La mezcla se vuelve oscura al añadir el aldehído y aún más al agregar la base, se deja a temperatura ambiente y agitación magnética durante 4 horas.

Al finalizar la reacción, tras evaporación del disolvente, se extrae el residuo con AcOEt por tres veces. La reunión de fases orgánicas se lava con NaCl sat hasta pH neutro, se seca con

Na₂SO₄ anhidro y se evapora, obteniendo 172 mg de una mezcla compleja de compuestos en forma de un sólido café oscuro viscoso.

Se disuelve la mezcla en CH₂Cl₂/MeOH para intentar cristalizar, pero no se obtienen cristales.

2.1.- Reacción para la obtención de (*E*)-1-fenil-3-(piridin-2-il) prop-2-en-1-ona (**2**) en 15 ml de etanol y relación cetona:aldehído (1:2)

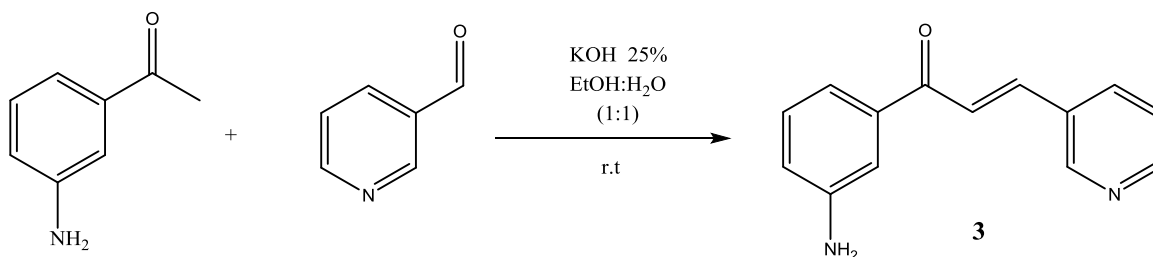


Siguiendo el método A, se utilizan 119 μ L ($1,00 \times 10^{-3}$ mol) de acetofenona, se disuelven en 15 ml de etanol por cada mmol de acetofenona, 192 μ L ($2,00 \times 10^{-3}$ mol) de piridina-2-carbaldehído y 112 μ L ($0,50 \times 10^{-3}$ mol) de disolución de KOH 25% en EtOH:H₂O (1:1). La mezcla se vuelve oscura al añadir el aldehído y aún más al agregar la base, se deja a temperatura ambiente y agitación magnética durante 2 horas.

Al finalizar la reacción, tras evaporación del disolvente, se extrae el residuo con AcOEt por tres veces. La reunión de fases orgánicas se lava con NaCl sat hasta pH neutro, se seca con Na₂SO₄ anhidro y se evapora, obteniendo 251 mg de una mezcla compleja de compuestos en forma de un sólido café viscoso.

Tras cromatografiar en columna (CH₂Cl₂), se obtiene un sólido naranja oscuro 81,4 mg (39%) que según el espectro de RMN podría tener el compuesto **2** suponiendo la mezcla de los 2 isómeros.

3.- Reacción para la obtención de (*E*)-1-(3-aminofenil)-3-(piridin-3-il)prop-2-en-1-ona(3)



Siguiendo el método A, se utilizan 139 mg ($1,00 \times 10^{-3}$ mol) de 3-aminoacetofenona, se disuelven el 15 ml de etanol por cada mmol de acetofenona, 191 μL ($2,00 \times 10^{-3}$ mol) de piridina-3-carbaldehído y 112 μL ($0,50 \times 10^{-3}$ mol) de disolución de KOH 25% en EtOH:H₂O(1:1). La mezcla se vuelve oscura al agregar la base, se deja a temperatura ambiente y agitación magnética durante 16 horas.

Al finalizar la reacción, tras evaporación del disolvente, se extrae el residuo con AcOEt por tres veces. La reunión de fases orgánicas se lava con NaCl sat hasta pH neutro, se seca con Na₂SO₄ anhidro y se evapora, obteniendo 251 mg de una mezcla compleja de compuestos en forma de un sólido naranja oscuro viscoso.

Tras cromatografiar en columna CH₂Cl₂/MeOH (95:5) se obtiene un sólido naranja de 45 mg que según el espectro de RMN ¹H podría tener el compuesto 3 por la señal de 7,805 ppm con una constante de acoplamiento de J=15,4 y 7,546 con una constante de J=15,2 Hz.

3.1.- Reacción para la obtención de (*E*)-1-(3-aminofenil)-3-(piridin-3-il)prop-2-en-1-ona (3) usando 4 mmol de 3-aminoacetofenona

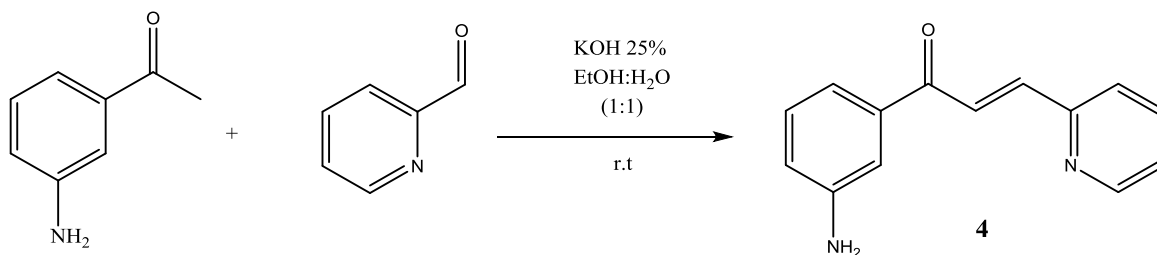
Siguiendo el método A, se utilizan 557 mg ($4,00 \times 10^{-3}$ mol) de 3-aminoacetofenona, se disuelven el 60 ml (15 ml de etanol por cada mmol de acetofenona), 762 μL ($8,00 \times 10^{-3}$ mol) de piridina-3-carbaldehído y 448 μL ($2,00 \times 10^{-3}$ mol) de disolución de

KOH 25% en EtOH:H₂O(1:1). La mezcla se oscurece al agregar la base, se deja a temperatura ambiente y agitación magnética durante 20 horas.

Al finalizar la reacción, tras evaporación del disolvente, se extrae el residuo con AcOEt por tres veces. La reunión de fases orgánicas se lava con NaCl sat hasta pH neutro, se seca con Na₂SO₄ anhidro y se evapora, obteniendo 1,18 g de una mezcla compleja de compuestos en forma de un sólido naranja oscuro viscoso.

Tras cromatografiar en columna CH₂Cl₂/MeOH (98:2) se obtiene un sólido naranja de 111 mg que según el espectro de RMN ¹H podría tener el compuesto **3**.

4.-Reacción para la obtención de (*E*)-1-(3-aminofenil)-3-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona(**4**)

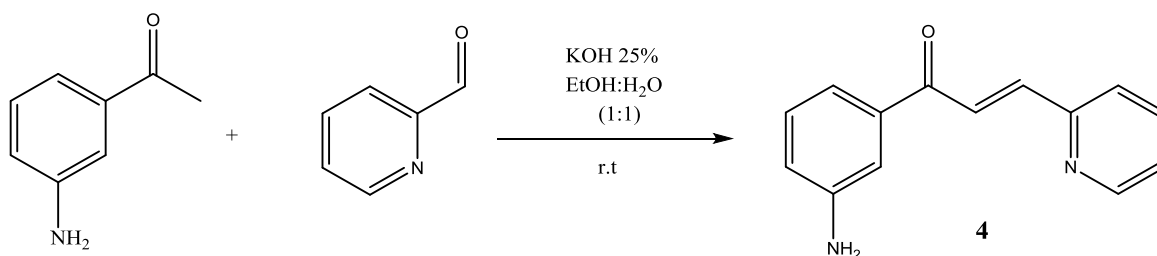


Si siguiendo el método A, se utilizan 139 mg ($1,00 \times 10^{-3}$ mol) de 3-aminoacetofenona, se disuelven en 15 ml de etanol por cada mmol de acetofenona, 192 μ L ($2,00 \times 10^{-3}$ mol) de piridina-2-carbaldehído y 112 μ L ($0,50 \times 10^{-3}$ mol) de disolución de KOH 25% en EtOH:H₂O(1:1). La mezcla se vuelve oscura al añadir el aldehído y aún más al agregar la base, se deja a temperatura ambiente y agitación magnética durante 20 horas.

Al finalizar la reacción, se añade hielo observándose un sólido suspendido, intentamos filtrar sin éxito, se procede a evaporar el disolvente, se extrae el residuo con AcOEt por tres veces. La reunión de fases orgánicas se lava con NaCl sat hasta pH neutro, se seca con

Na₂SO₄ anhidro y se evapora, obteniendo 274 mg de una mezcla compleja de compuestos en forma de un sólido color café.

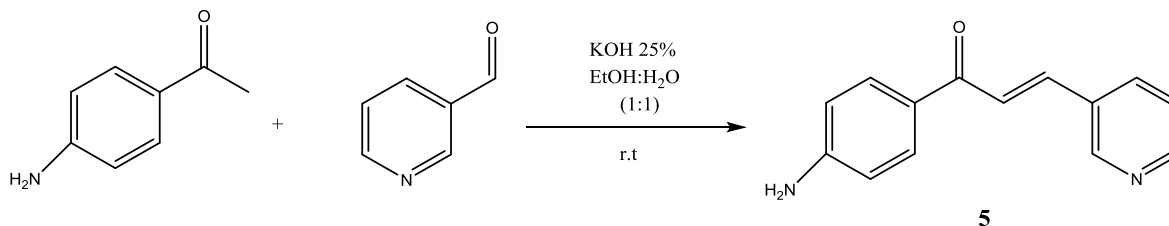
4.1.- Reacción para la obtención de (*E*)-1-(3-aminofenil)-3-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona (4) usando 4 mmol de 3-aminoacetofenona



Siguiendo el método A, se utilizan 557 mg ($4,00 \times 10^{-3}$ mol) de 3-aminoacetofenona, se disuelven en 60 ml (15 ml de etanol por cada mmol de acetofenona), 769 μ L ($8,00 \times 10^{-3}$ mol) de piridina-2-carbaldehído y 448 μ L ($2,00 \times 10^{-3}$ mol) de disolución de KOH 25% en EtOH:H₂O(1:1). La mezcla se vuelve oscura al añadir el aldehído y aún más al agregar la base, se deja a temperatura ambiente y agitación magnética durante 24 horas.

Al finalizar la reacción, se procede a evaporar el disolvente, se extrae el residuo con AcOEt por tres veces. La reunión de fases orgánicas se lava con NaCl sat hasta pH neutro, se seca con Na₂SO₄ anhidro y se evapora, obteniendo 1,37 g de una mezcla compleja de compuestos en forma de un sólido viscoso café rojizo.

5.- Reacción para la obtención de (*E*)-1-(4-aminofenil)-3-(piridin-3-il)prop-2-en-1-ona(5)



Siguiendo el método A, se utilizan 137 mg ($1,00 \times 10^{-3}$ mol) de 4-aminoacetofenona, se disuelven en 15 ml de etanol por cada mmol de 4-aminoacetofenona), 191 μL ($2,00 \times 10^{-3}$ mol) de piridina-3-carbaldehído y 112 μL ($0,50 \times 10^{-3}$ mol) de disolución de KOH 25% en EtOH:H₂O (1:1). La mezcla se vuelve oscura al añadir el aldehído y aún más al agregar la base, se deja a temperatura ambiente y agitación magnética durante 24 horas.

Al finalizar la reacción, se procede a evaporar el disolvente, se añade hielo y se observa un polvo amarillo, el cual se filtra, obteniendo (132 mg, 59%) del compuesto **5**

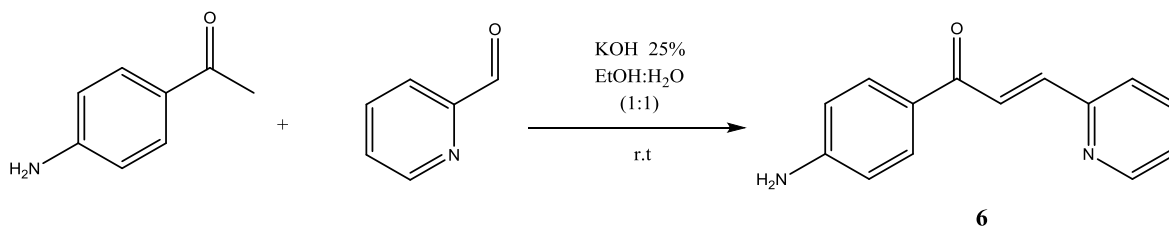
¹H y ¹³C: Tabla 6

IR (KBr): 3437, 3306, 1631, 1590, 1344, 802, 707 cm^{-1}

HRMS (m/z): 225,1021 (M+H). Calculado para C₁₄H₁₃N₂O: 225,10224

Pf: 180-181 °C (H₂O/EtOH)

6.- Reacción para la obtención de (*E*)-1-(4-aminofenil)-3-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona(**6**)



Siguiendo el método A, se utilizan 137 mg ($1,00 \times 10^{-3}$ mol) de 4-aminoacetofenona, se disuelven en 15 ml de etanol por cada mmol de 4-aminoacetofenona), 192 μL ($2,00 \times 10^{-3}$ mol) de piridina-2-carbaldehído y 112 μL ($0,50 \times 10^{-3}$ mol) de disolución de KOH 25% en EtOH:H₂O(1:1). La mezcla se vuelve oscura al añadir el aldehído y aún más al agregar la base, se deja a temperatura ambiente y agitación magnética durante 40 horas.

Después de revisar la placa observamos que aún queda reactivos de partida por ello se decide dividir en 2 matraces la mezcla de reacción.

6.1 Reacción para la obtención de (*E*)-1-(4-aminofenil)-3-(piridin-2-il) prop-2-en-1-ona (6) (Matraz 1)

Al primer matraz se añade 1 mmol de 2-piridinacetaldehído quedando estequiométricamente 1 mmol de 4-aminoacetofenona por 4 mmoles de piridina-2-carbaldehído, se deja en agitación por 3 horas más.

No se observa diferencia, después del tiempo transcurrido, por lo cual añadimos 1 mmol más de piridina-2-carbaldehído quedando 1 mmol de 4-aminoacetofenona por 6 mmoles de piridina-2-carbaldehído.

Luego de 2 horas adicionales ya no se observa presencia de 4-aminoacetofenona por lo cual paramos la reacción. Se añade hielo, para intentar filtrar, sin éxito, se procede a evaporar el disolvente, se extrae el residuo con AcOEt por tres veces. La reunión de fases orgánicas se lava con NaCl sat hasta pH neutro, se seca con Na₂SO₄ anhidro y se evapora, obteniendo 181 mg de una mezcla compleja de compuestos en forma de una sustancia café.

6.2 Reacción para la obtención de (*E*)-1-(4-aminofenil)-3-(piridin-2-il) prop-2-en-1-ona (6) (Matraz 2)

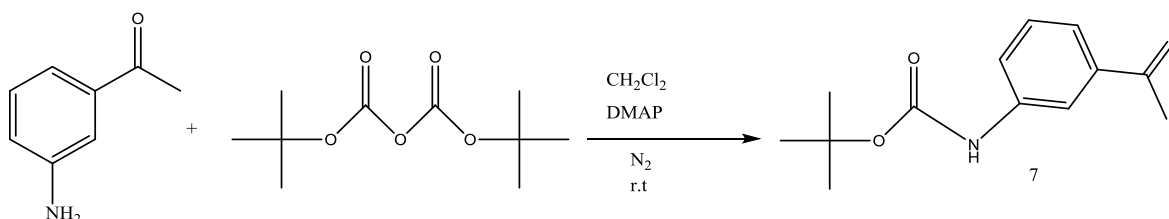
Al matraz 2, se calienta a 50°C con las mismas proporciones iniciales se deja en agitación 3 horas más. Sin observar cambio alguno, se procede según el método C, se deja por 2 horas, se visualiza en la lámpara que la mancha de cetona aumenta, lo que indica que la reacción se está revirtiendo, por ello paramos el reflujo y se añade 1 mmol adicional de piridina-2-carbaldehído quedando una relación de 1 mmol de 4-aminoacetofenona y 4 mmoles de piridina-2-carbaldehído. Dejamos así por 2 horas.

Al finalizar la reacción, se añade hielo, para intentar filtrar, sin éxito, se procede a evaporar el disolvente, se extrae el residuo con AcOEt por tres veces. La reunión de fases orgánicas se lava con NaCl sat hasta pH neutro, se seca con Na₂SO₄ anhidro y se evapora, obteniendo 186 mg de una mezcla compleja de compuestos en forma de una sustancia café.

Luego a realizar los respectivos espectros RMN ¹H de ambas partes se observa que tienen las mismas características por lo cual se unen ambos crudos.

Se realiza una columna cromatográfica hexano/AcOEt (1:9), obteniendo 140 mg de un sólido naranja que parece tener el compuesto **6** según el espectro de RMN.

7.- Reacción para la obtención de (3-acetilfenil) carbamato de *terc*-butilo (**7**)



Siguiendo el método D, se utilizan 557 mg ($4,00 \times 10^{-3}$ moles) de 3-aminoacetofenona, se disuelven en 10 ml de CH_2Cl_2 (2,5 ml por cada mmol de 3-aminoacetofenona), 543 mg ($4,40 \times 10^{-3}$ moles) de DMAP y finalmente 1,336 g ($6,00 \times 10^{-3}$ moles) de $(t\text{-BOC})_2\text{O}$, todo se deja reaccionar en agitación y en atmósfera de nitrógeno por 20 horas.

Al finalizar la reacción, se procede a evaporar el disolvente, se extrae el residuo con CH_2Cl_2 por tres veces. La reunión de fases orgánicas se lava con NaCl sat hasta pH neutro, se seca con Na_2SO_4 anhidro y se evapora, obteniendo 981 mg de una mezcla compleja de compuestos en forma de una sustancia café roja viscosa.

Posteriormente se realiza una columna cromatográfica (CH_2Cl_2) con 1% de trietilamina, obteniendo 217 mg (23%) que según el espectro de RMN ^1H tiene el compuesto **7**.

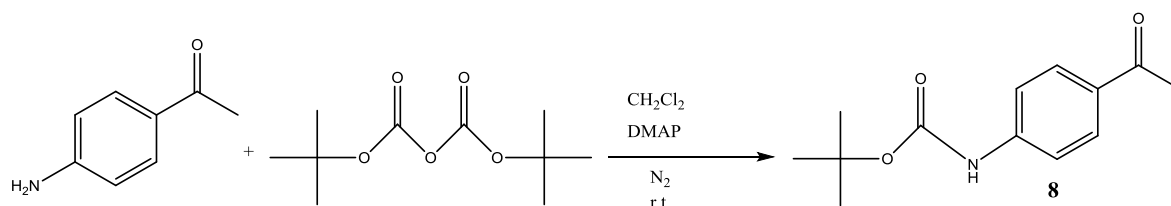
^1H y ^{13}C : Tabla 7

IR (Kr): 3453, 1731, 1673, 1602, 1542, 1352 cm^{-1}

HRMS (m/z): 258,1103 (M+Na). Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}$: 258,110065

Pf: 90-92 $^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2)

8.- Reacción para la obtención de (4-acetilfenil) carbamato de *terc*-butilo (8)



Siguiendo el método D, se utilizan 546 mg ($4,00 \times 10^{-3}$ moles) de 4-aminoacetofenona, se disuelven en 10 ml de CH₂Cl₂ (2,5 ml por cada mmol de 3-aminoacetofenona), 543 mg ($4,40 \times 10^{-3}$) moles de DMAP y finalmente 1,336 g ($6,00 \times 10^{-3}$ moles) de (t-BOC)₂O, todo se deja reaccionar en agitación y en atmósfera de nitrógeno por 24 horas.

Al finalizar la reacción, se procede a evaporar el disolvente, se extrae el residuo con CH₂Cl₂ por tres veces. La reunión de fases orgánicas se lava con NaCl sat hasta pH neutro, se seca con Na₂SO₄ anhidro y se evapora, obteniendo 1,22 g de una mezcla compleja de compuestos en forma de un sólido viscoso color café.

Posteriormente se realiza una columna cromatográfica hexano/AcOEt (6/4) con 1% de trietilamina, obteniendo 386 mg (42%) de un sólido blanco del compuesto 8.

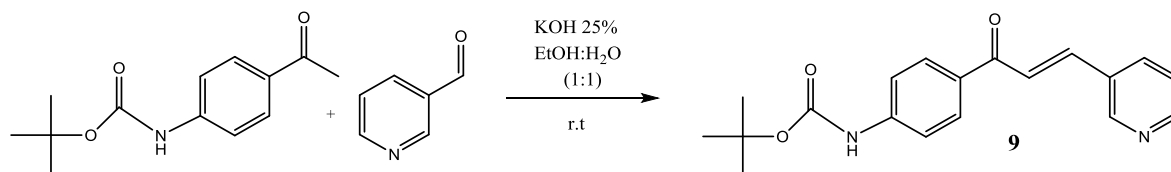
¹H y ¹³C: Tabla 8

IR (KBr): 3372, 1720, 1673, 1599, 1537, 1332 cm⁻¹

HRMS (m/z): 236,1294(M+H). Calculada para C₁₃H₁₈NO₃: 236,12812

Pf: 112-114 °C (hexano/AcOEt)

9.- Reacción para la obtención de (*E*)-(4-(3-(piridin-3-il)acriloil)fenil)carbamato de *terc*-butilo (9)



Seguendo el método A, se utilizan 125 mg del compuesto 8 ($0,523 \times 10^{-3}$ moles), luego se disuelve en 15 ml de etanol (15 ml por cada 0,523 mmol de compuesto 8), 190 μL ($2,00 \times 10^{-3}$ moles) de piridina-3-carbaldehído y 112 μL ($0,50 \times 10^{-3}$ moles) de disolución de KOH 25% en EtOH:H₂O (1:1), se deja a temperatura ambiente y agitación magnética durante 4 horas.

Al finalizar la reacción se observa sólido blanco suspendido por ello se añade hielo y se filtra, obteniéndose 205 mg de un sólido blanco que según el espectro de RMN ¹H contiene el compuesto 9.

¹H y ¹³C: Tabla 9

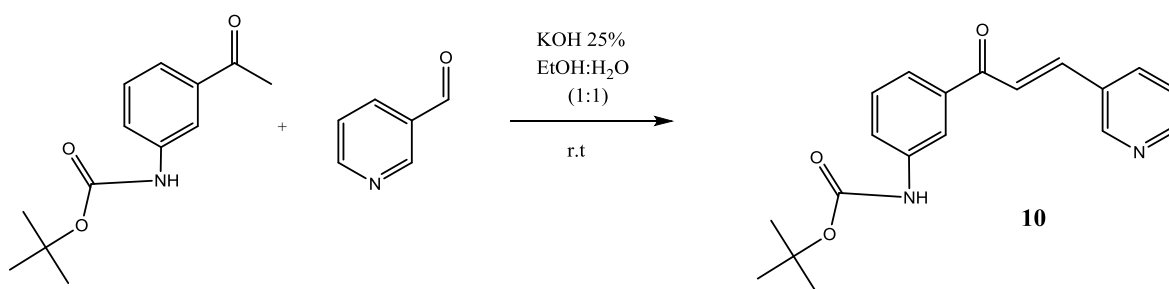
IR (KBr): 3430, 1718, 1661, 1589, 1319, 1160 cm⁻¹

HRMS (m/z): 325,154669 (M+H). Calculada para C₁₉H₂₁N₂O₃: 325,154669

425,2064(M+H)

Pf: 206-208 °C (H₂O/EtOH)

10.- Reacción para la obtención de (E)-(3-(3-(piridin-3-il)acriloil)fenil)carbamato de *terc*-butilo (10)



Seguendo el método A, se utilizan 80,0 mg ($0,335 \times 10^{-3}$ moles) de cetona aromática (compuesto 9), 15 ml de etanol (15 ml por cada 0,335 mmol de compuesto 9), 190 μL ($2,00 \times 10^{-3}$ moles) de piridina-3-carbaldehído y finalmente 112 μL ($0,50 \times 10^{-3}$ moles) de

disolución de KOH 25% en EtOH:H₂O(1:1), se deja a temperatura ambiente y agitación magnética durante 16 horas.

Al finalizar la reacción se añade hielo y se filtra un sólido blanco, obteniéndose 77,2 mg (70%). De una mezcla que contiene señales propias del compuesto **10**.

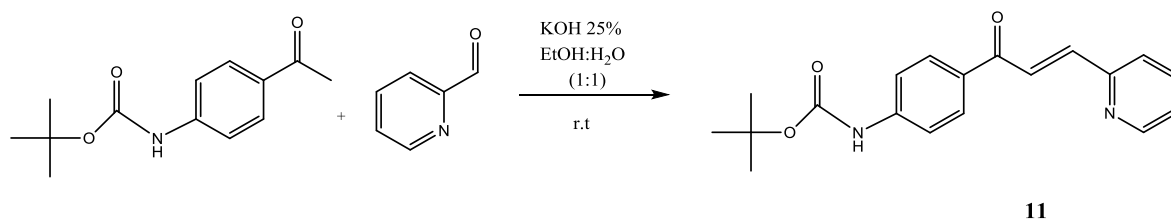
¹H y ¹³C: Tabla 10

IR (KBr): 3422, 1724, 1663, 1589, 1332, 1164 cm⁻¹

HRMS (m/z): 325,1543(M+H). Calculada para C₁₉H₂₁NO₃: 325,154669

Pf: 163-164 °C (H₂O/EtOH)

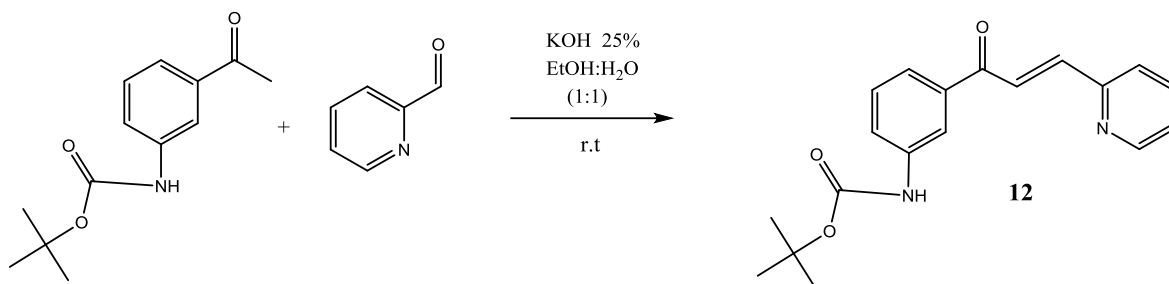
11.- Reacción para la obtención de (*E*)-(4-(3-(piridin-2-il)acriloil)fenil)carbamato de *terc*-butilo (**11**)



Siguiendo el método A, se utilizan 125 mg ($0,523 \times 10^{-3}$ moles) del compuesto **8**, luego se disuelve en 15 ml de etanol (15 ml por cada 0,523 mmol de compuesto **8**), 192 μ L ($2,00 \times 10^{-3}$ moles) de piridina-2-carbaldehído y 112 μ L ($0,50 \times 10^{-3}$ moles) de disolución de KOH 25% en EtOH:H₂O(1:1), se deja a temperatura ambiente y agitación magnética durante 5 horas.

Al finalizar la reacción, se procede a evaporar el disolvente, se extrae el residuo con AcOEt por tres veces. La reunión de fases orgánicas se lava con NaCl sat hasta pH neutro, se seca con Na₂SO₄ anhidro y se evapora, obteniendo 269 mg de una mezcla de compuestos en forma de un sustancia naranja oscura viscosa que en el espectro RMN ¹H tiene señales características de un doble enlace de configuración (*E*).

12.- Reacción para la obtención de (*E*)-(3-(3-(piridin-2-il)acriloil)fenil)carbamato de *tert*-butilo (12)



Seguendo el método A, se utilizan 80,0 mg ($0,335 \times 10^{-3}$ moles) de cetona aromática (compuesto 9), 15 ml de etanol (15 ml por cada 0,335 mmol de compuesto 9), 192 μ L ($2,00 \times 10^{-3}$ moles) de piridina-2-carbaldehído y finalmente 112 μ L ($0,50 \times 10^{-3}$ moles) de disolución de KOH 25% en EtOH:H₂O(1:1), se deja a temperatura ambiente y agitación magnética durante 6 horas.

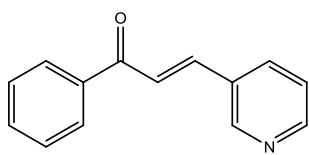
Al finalizar la reacción, se agrega hielo e intenta filtrar sin éxito, por ello se procede a evaporar el disolvente, se extrae el residuo con AcOEt por tres veces. La reunión de fases orgánicas se lava con NaCl sat hasta pH neutro, se seca con Na₂SO₄ anhidro y se evapora, obteniendo 121 mg de una mezcla compleja de compuestos en forma de una sustancia naranja oscura viscosa que así mismo el espectro RMN ¹H muestra señales características de un doble enlace de configuración (*E*).

CONCLUSIONES

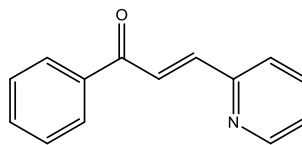
Del presente trabajo sobre preparación y caracterización de compuestos con estructura de chalconas se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- Después de evaluar diferentes condiciones para la reacción de condensación de Claisen-Schmidt entre las acetofenonas y los aldehídos heteroaromáticos, se seleccionaron las siguientes, por proporcionar mejores resultados en las reacciones modelo:
 - Una relación 1 mmol de cetona aromática por 2 mmol de aldehído heteroaromático.
 - Como disolvente fue adecuado usar 15 mL de etanol por cada mmol de acetofenona.
 - 0,5 mmoles de KOH por mmol de acetofenona. La base se utilizó como una disolución al 25 % en una mezcla 1:1 de etanol y agua.
- Las reacciones con la piridina-3-carbaldehído fueron las más favorables para obtener los productos deseados.
- Las reacciones con la piridina-2-carbaldehído fueron las más desfavorables para obtener los productos deseados.
- La presencia de un grupo amino como sustituyente en la acetofenona aumenta el tiempo de reacción y también producen mezclas de compuestos por la reactividad del grupo amino.
- La protección del grupo amino en forma de carbamato *de terc*-butilo es beneficiosa para la obtención de las chalconas que incorporan en su estructura dicho grupo amino.
- Todos los compuestos obtenidos en forma pura han sido caracterizados mediante IR, RMN, HRMS, Pf.

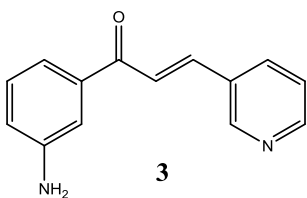
ESTRUCTURAS



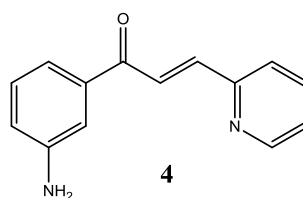
1



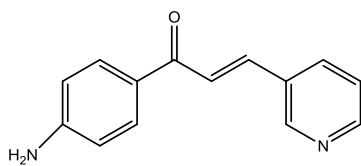
2



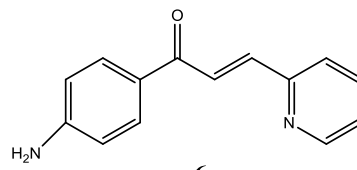
3



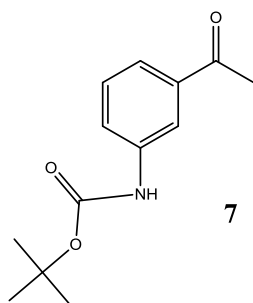
4



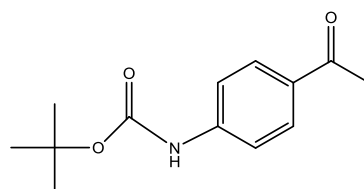
5



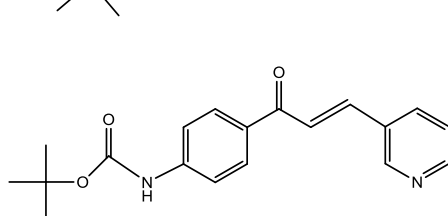
6



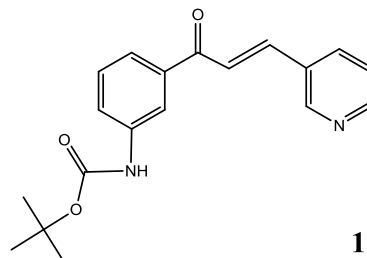
7



8



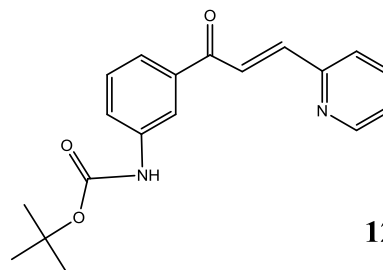
9



10



11



12

TABLAS DE RMN ^1H Y ^{13}C DE COMPUESTOS OBTENIDOS

La numeración de las estructuras que figura en las tablas siguientes se ha hecho con el fin de asignar las señales espectroscópicas y no corresponde a la numeración sistemática de los compuestos.

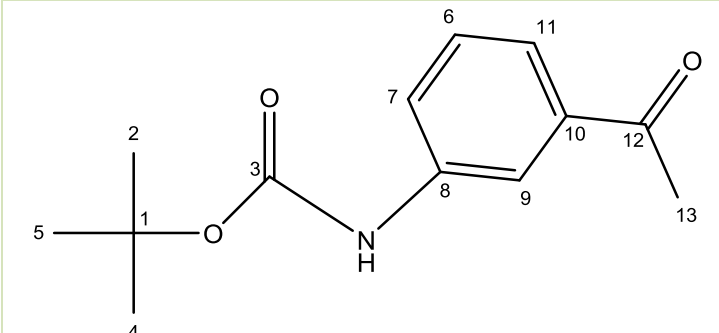
Tabla 5 RMN ^1H (200 MHz) y ^{13}C (50,3 MHz) **Compuesto 1** (CDCl_3)

	^1H RMN(ppm)	^{13}C RMN(ppm)
1	7,30-7,70 (m, 1H)	128,7
2	7,30-7,70 (m, 1H)	134,6
3	7,30-7,70(m, 1H)	128,7
4	7,96 (d,1H, J=8,2 Hz)	128,5
5	-	137,5
6	7,96 (d,1H,J=8,2 Hz)	128,5
7	-	190,0
8	7,80(d,1H,J=15,6 Hz)	123,7
9	7,60 (d,1H, J=15,6 Hz)	140,9
10	-	131,0
11	8,86(s, 1H)	150,0
12	8,63 (d, 1H, J=7,8 Hz)	151,1
13	7,30-7,70 (m, 1H)	123,7
14	8,05 (d,1H,J=7,8 Hz)	133,1

Tabla 6 RMN ^1H (200 MHz) y ^{13}C (50,3 MHz) Compuesto 5 (CDCl_3)

	^1H RMN(ppm)	^{13}C RMN(ppm)
1	6,70 (dd,1H, J1=8,6 Hz, J2=2,8 Hz)	116,9
2	-	158,4
3	6,70 (dd, 1H, J1= 9,4 Hz, J2 =2,4 Hz)	116,9
4	7,96 (dd,1H, ,J1= 9,4Hz, J2 =2,4Hz)	135,3
5	-	135,8
6	7,96 (dd,1H, ,J1=8,6 Hz, J2=2,8Hz)	135,3
7	-	191,5
8	7,59 (d,1H,J=15,6 Hz)	128,0
9	7,76 (d,1H, J=15,6 Hz)	141,9
10	-	129,5
11	8,84 (s,1H)	152,9
12	8,60 (d ,1H, J1= 8,6 Hz)	153,4
13	7,34 (t, 1H, J=8,6 Hz)	128,3
14	7,96 (d,1H, ,J1=8,6 Hz)	139,1

Tabla 7 RMN ^1H (200 MHz) y ^{13}C (50,3 MHz) **Compuesto 7** (CDCl_3)



	^1H RMN(ppm)	^{13}C RMN(ppm)
1	-	80,8
2	1,52(s,9H)	28,3
3	-	152,7
4	1,52(s,9H)	28,3
5	1,52(s,9H)	28,3
6	7,38 (dd,1H, J1=7,8 Hz, J2=8,2 Hz)	129,2
7	7,60 (d,1H,J= 7,8 Hz)	123,0
8	-	138,9
9	8,05 (s,1H)	118,0
10	-	137,7
11	7,64 (d,1H, J=8,2 Hz)	122,8
12	-	198,0
13	2,59 (s,3H)	26,7

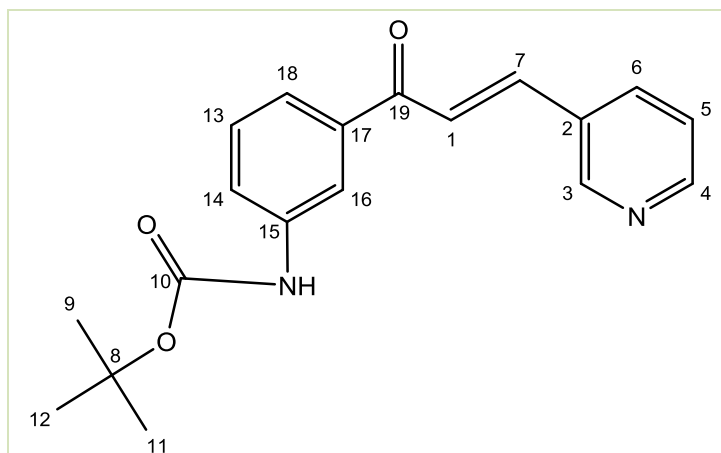
Tabla 8 RMN ^1H (200 MHz) y ^{13}C (100 MHz) **Compuesto 8** (CDCl_3)

	^1H RMN(ppm)	^{13}C RMN(ppm)
1	-	81,7
2	1,46(s,9H)	28,3
3	-	152,1
4	1,46(s,9H)	28,3
5	1,46(s,9H)	28,30
6	7,52 (d,1H, J=9,2 Hz)	117,4
7	-	142,9
8	7,52 (d, 1H, J= 9 Hz)	117,4
9	7,91(d,1H, J= 9 Hz)	129,8
10	-	131,8
11	7,91(d,1H, J=9,2 Hz)	129,8
12	-	196,9
13	2,52(s,3H)	26.4

Tabla 9 RMN ^1H (400 MHz) y ^{13}C (100 MHz) Compuesto 9 (CDCl_3)

	^1H RMN(ppm)	^{13}C RMN(ppm)
1	-	81,4
2	1,34 (s, 9H)	28,3
3	-	152,2
4	1,34 (s, 9H)	28,3
5	1,34 (s, 9H)	28,3
6	7,44 (d,1H, J= 8,4Hz)	117,6
7	-	143,2
8	7,44 (d,1H, J= 8,8 Hz)	117,6
9	7,94 (d,1H, J= 8,8 Hz)	130,2
10	-	130,8
11	7,94 (d,1H, J= 8,4 Hz)	130,2
12	-	188,1
13	7,53(d,1H,J=15,6 Hz)	123,6
14	-	132,1
15	8,79(s,1H)	149,9
16	8,56(d,1H,J=7,6 Hz)	151,1
17	7,29(t,1H,J= 7,6 Hz)	123,8
18	7,88(d,1H,J=7,6 Hz)	134,6
19	7,71(d,1H,J=15,6 Hz)	140,3

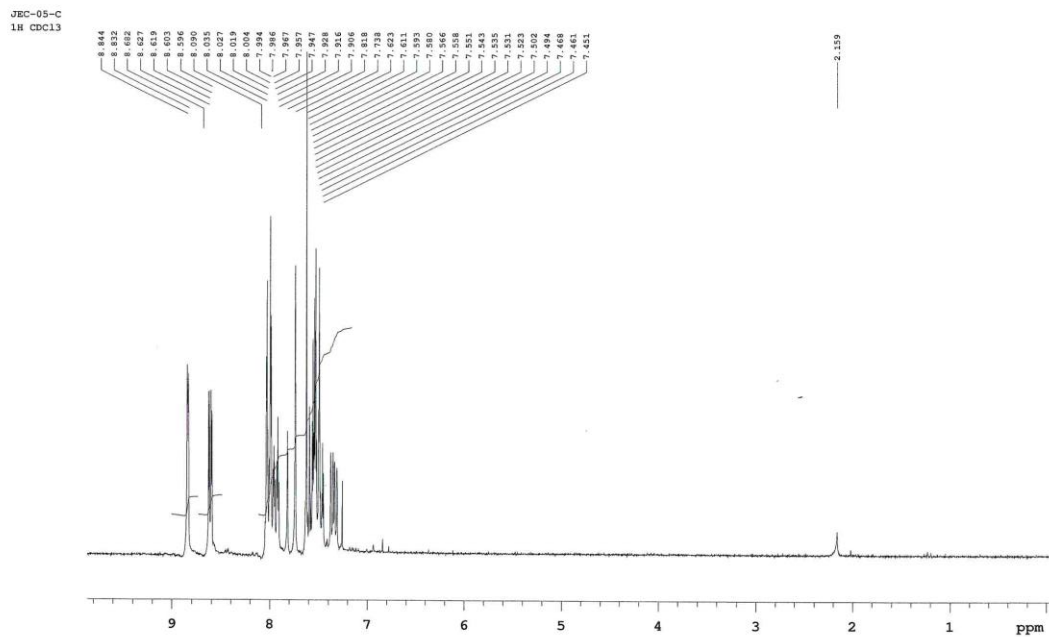
Tabla 10 RMN ^1H (400 MHz) y ^{13}C (100 MHz) **Compuesto 10** (CDCl_3)



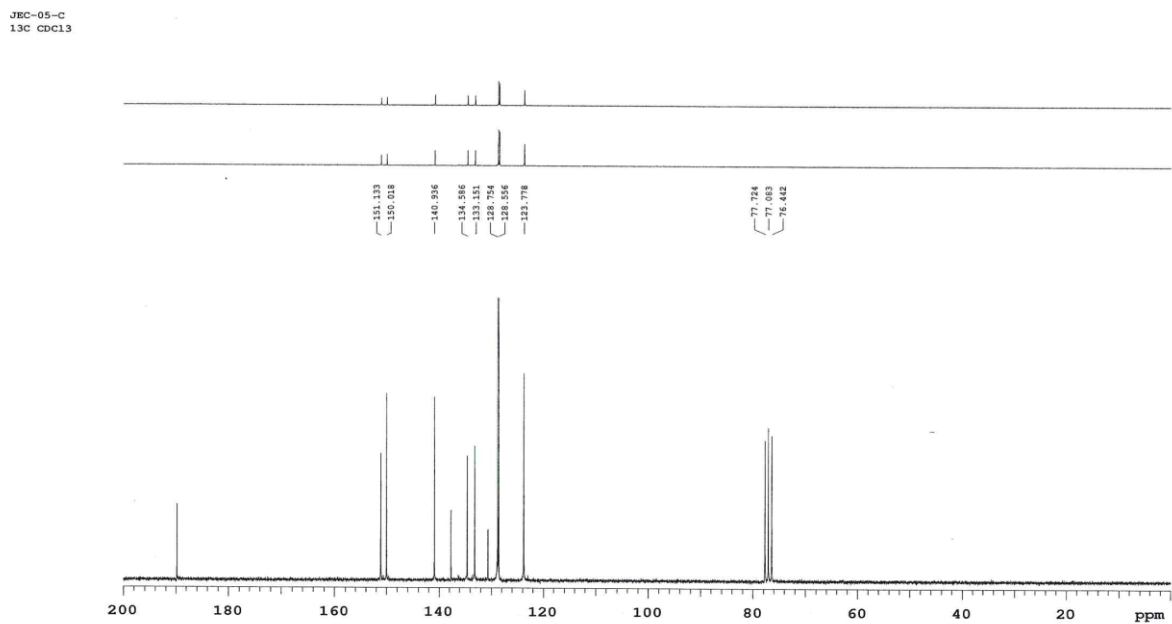
	^1H RMN(ppm)	^{13}C RMN(ppm)
1	7,56 (d,1H,J=15,6 Hz)	123,8
2	-	130,7
3	8,85 (s,1H)	150,0
4	8,62(d,1H, J = 8 Hz)	151,1
5	7,35(t,1H, J= 8 Hz)	123,0
6	7,68(d,1H, J= 8 Hz)	129,4
7	7,78(d,1H, J=15,6 Hz)	141,0
8	-	81,0
9	1,52(s,9H)	28,3
10	-	152,7
11	1,52(s,9H)	28,3
12	1,52(s,9H)	28,3
13	7,43(t,1H,J=8 Hz)	134,6
14	7,68(d,1H,J=8 Hz)	123,9
15	-	139,1
16	7,99(s,1H)	118,3
17	-	138,5
18	7,94(d,1H, J=8 Hz)	123,0
19	-	189,5

ESPECTROS RMN ^1H , ^{13}C , IR Y HRMS DE PRODUCTOS OBTENIDOS

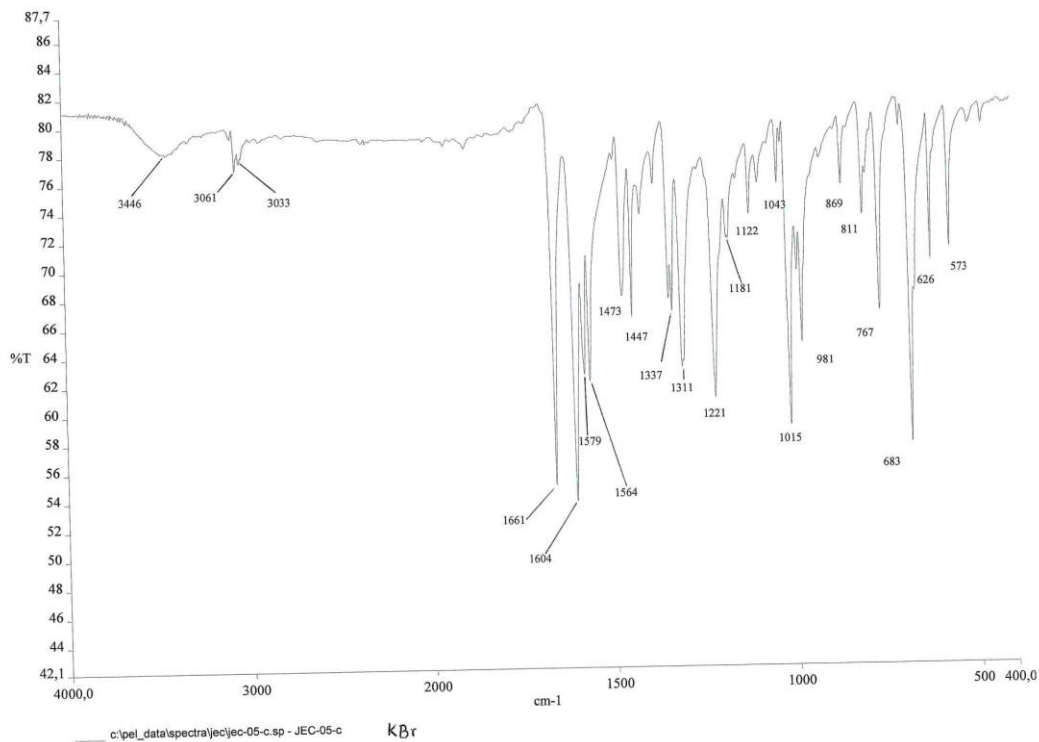
Espectro RMN ^1H Compuesto 1



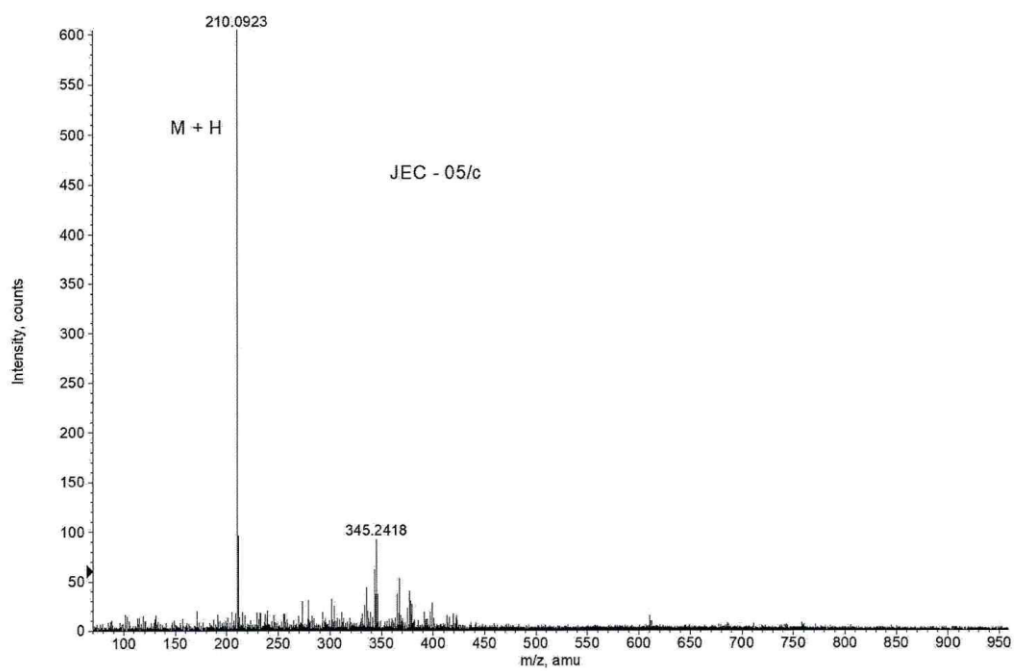
Espectro RMN ^{13}C Compuesto 1



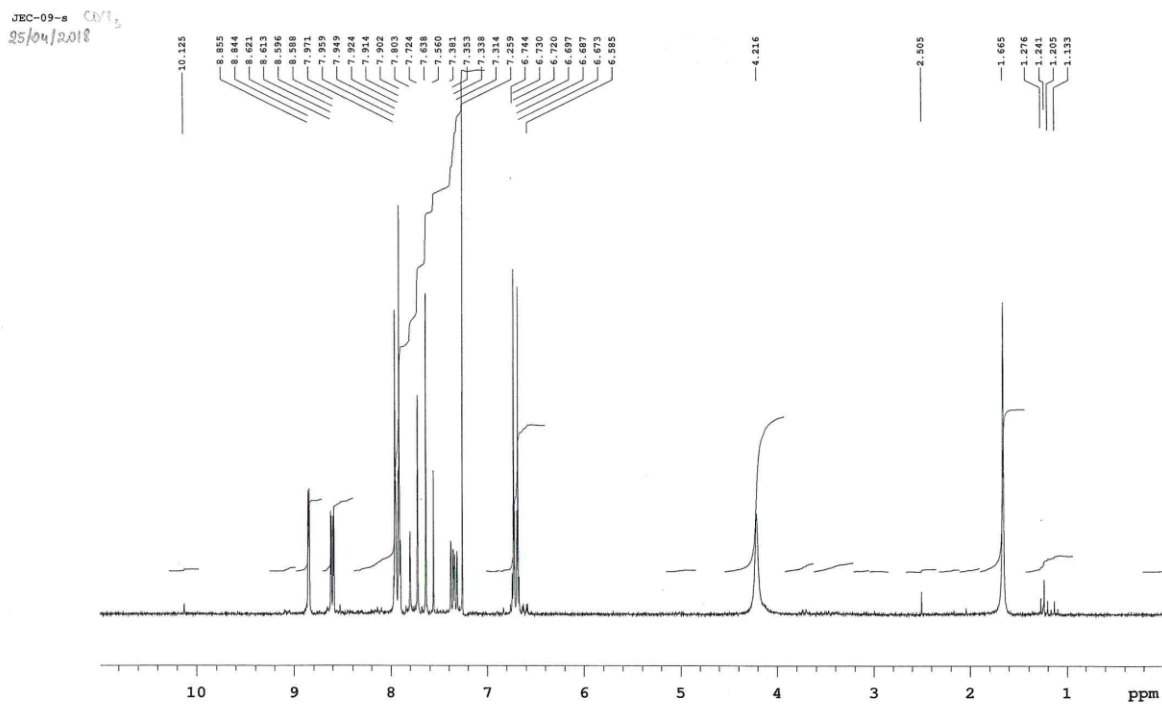
Espectro IR Compuesto 1



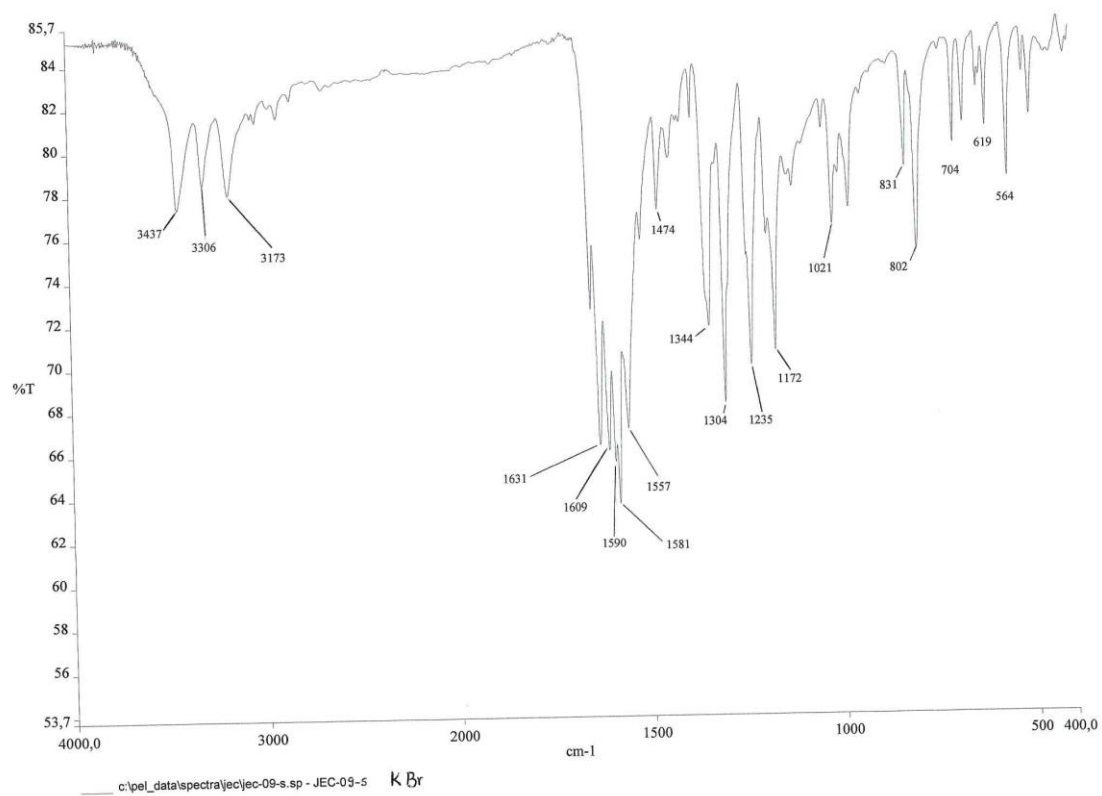
HRMS Compuesto 1



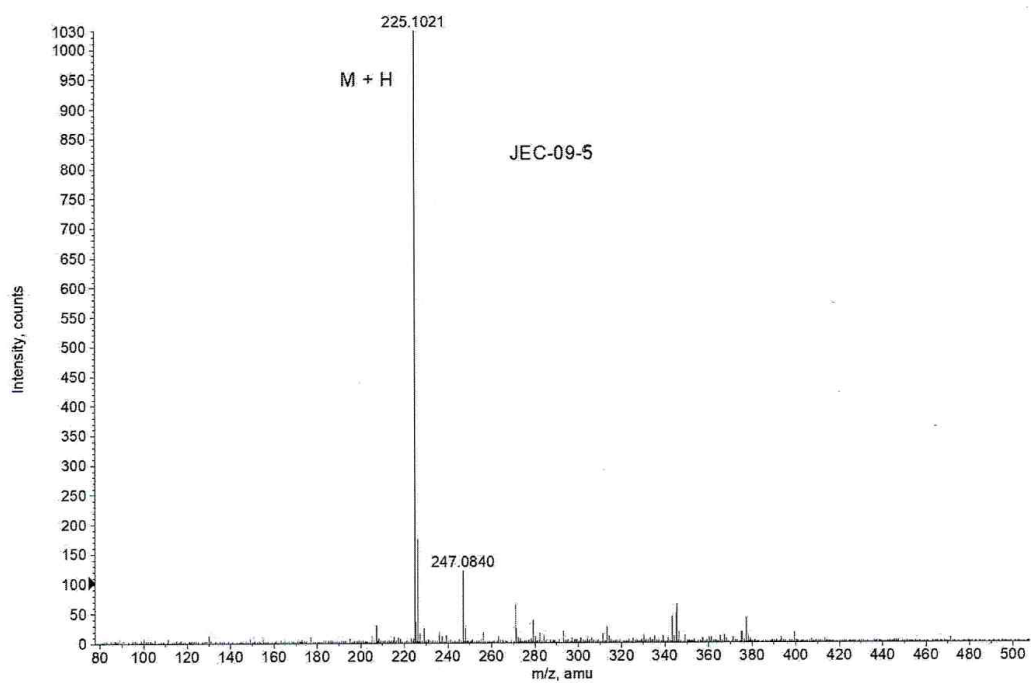
Espectro RMN ¹H Compuesto 5



Espectroscopia IR Compuesto 5

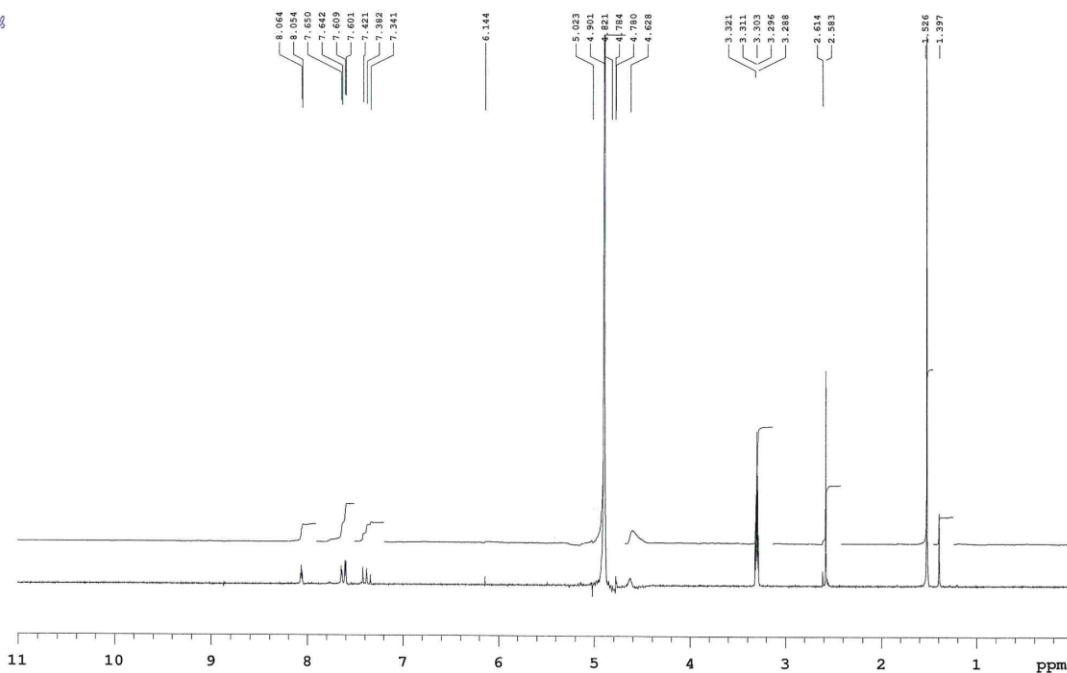


HRMS Compuesto 5



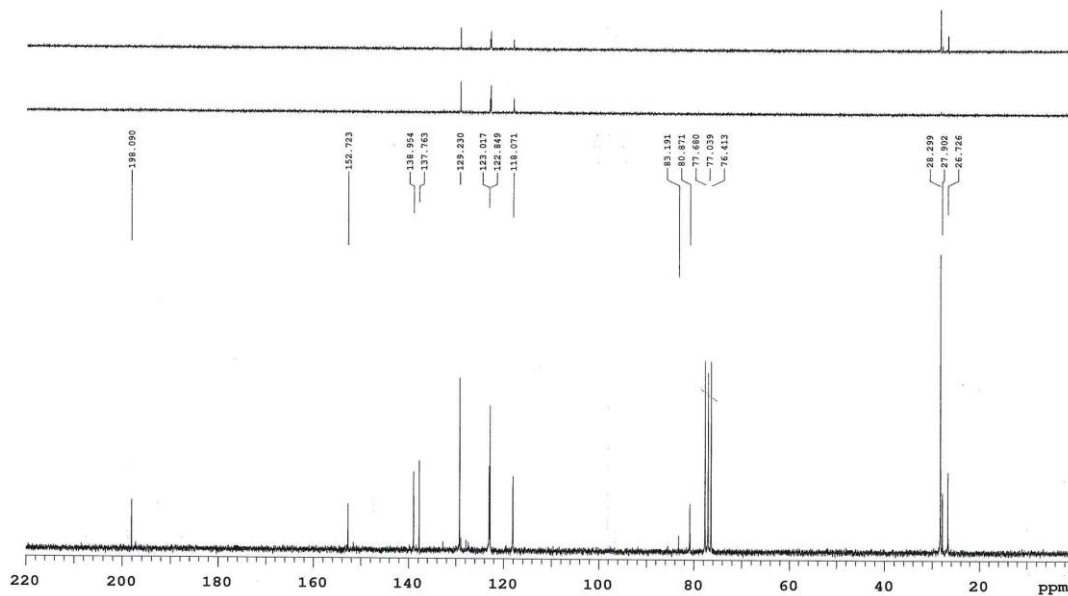
Espectro de RMN ¹H compuesto 7

JEC-G-6-20
CD3OD
08/06/2018

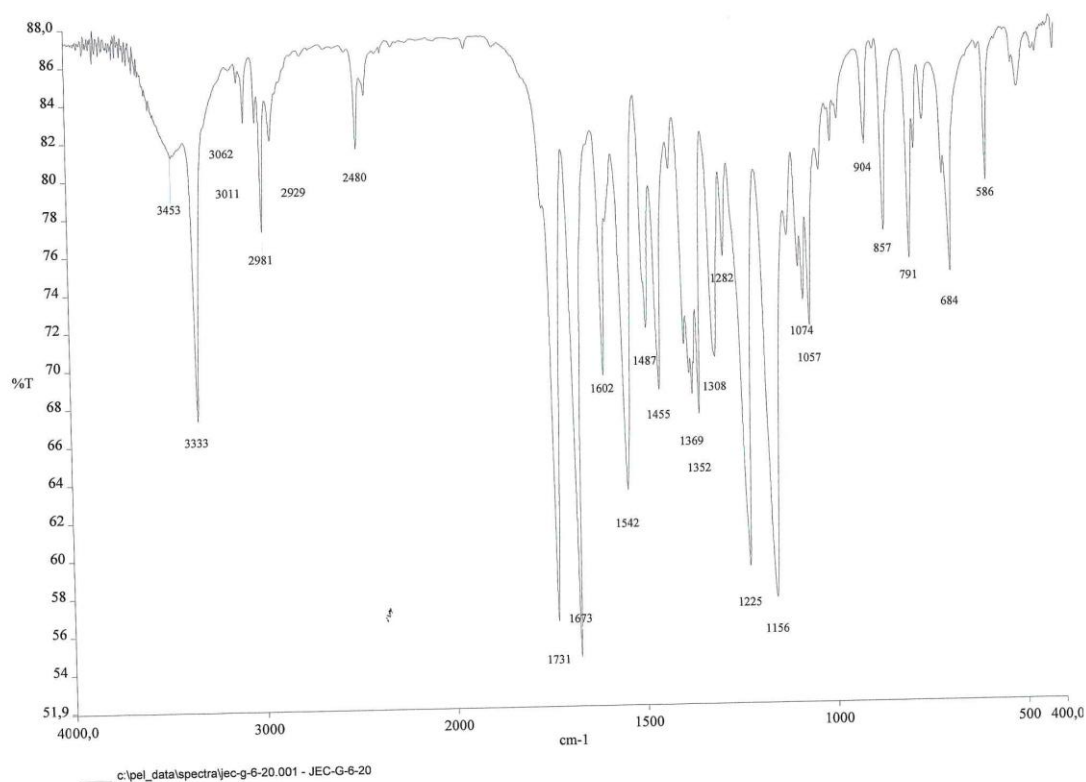


Espectro de RMN ¹³C compuesto 7

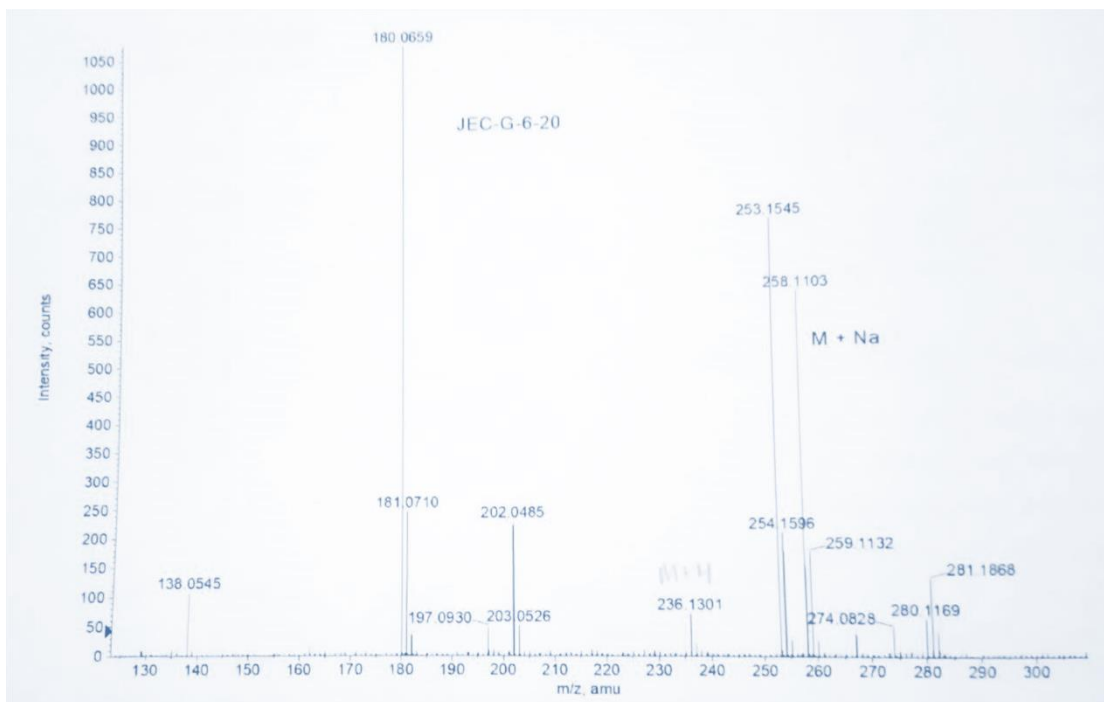
JEC-G-6-20
13C CDCl3
08/06/2018



Espectro IR compuesto 7

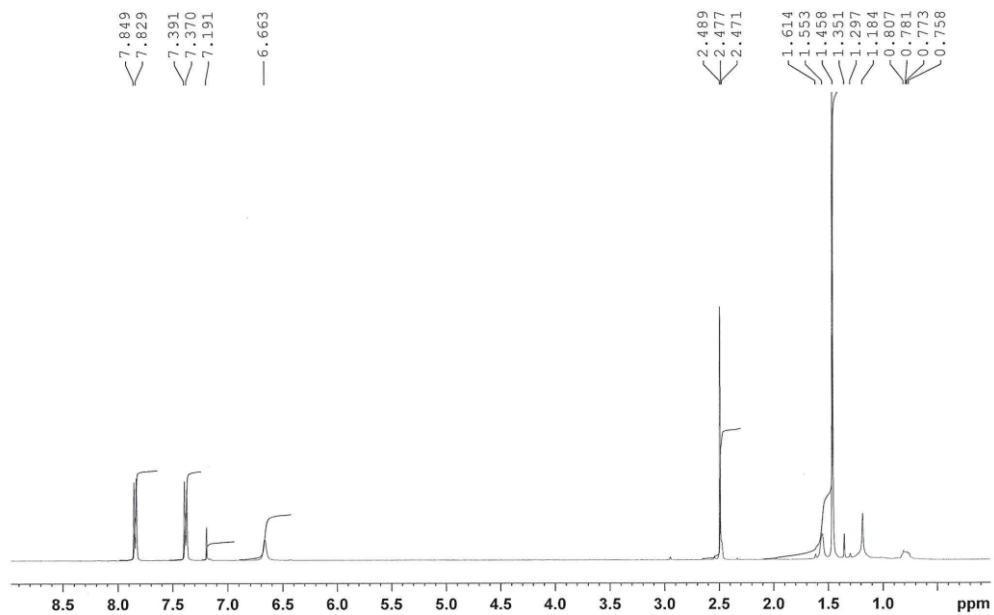


HRMS compuesto 7



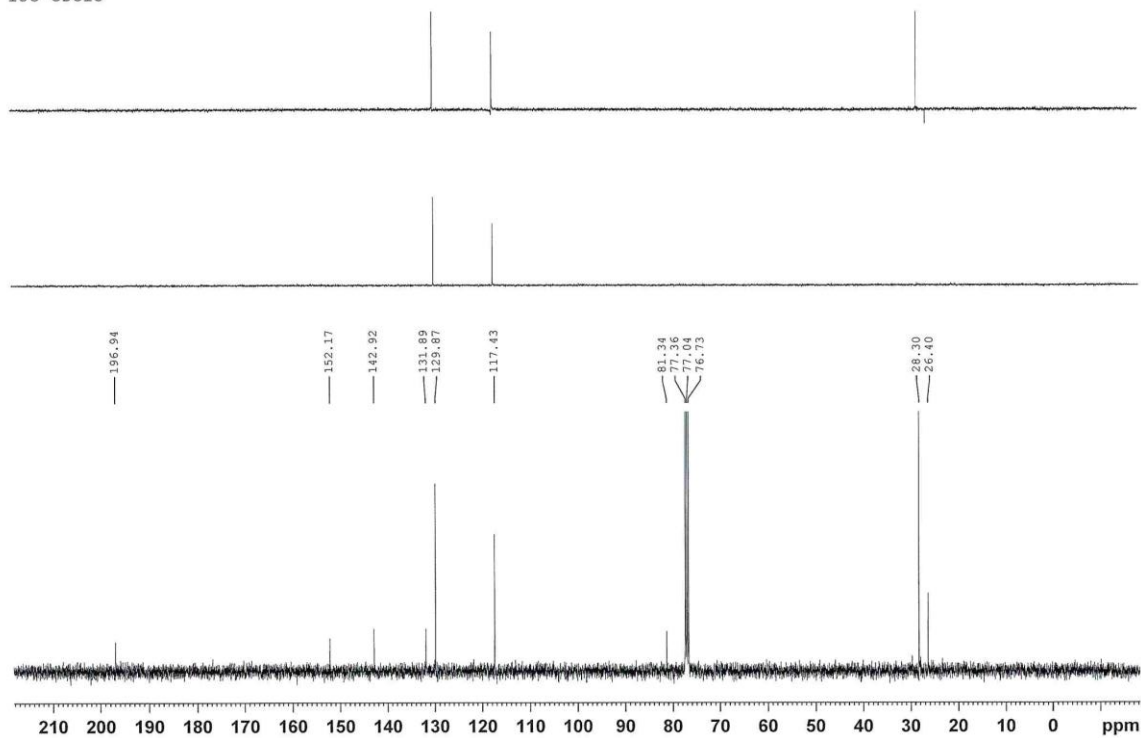
Espectro de RMN ^1H compuesto 8

18rmn-0102 JEC F 11-12
 ^1H CDCl_3

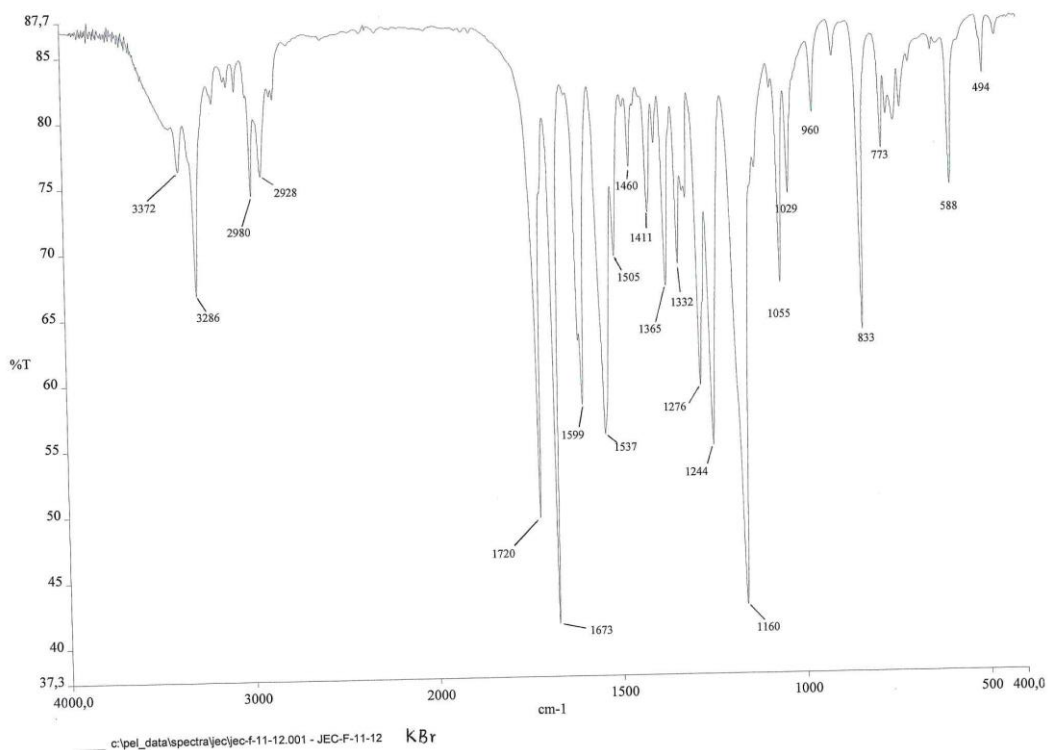


Espectro de RMN ^{13}C compuesto 8

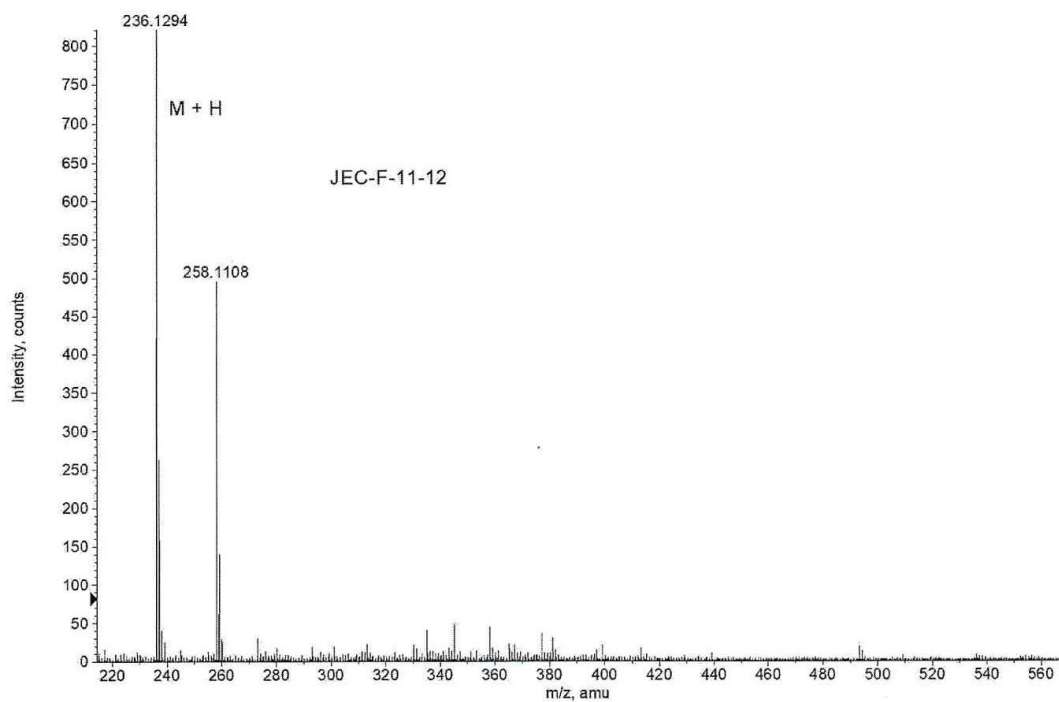
18rmn-0102 JEC F 11-12
 ^{13}C CDCl_3



Espectro IR compuesto 8

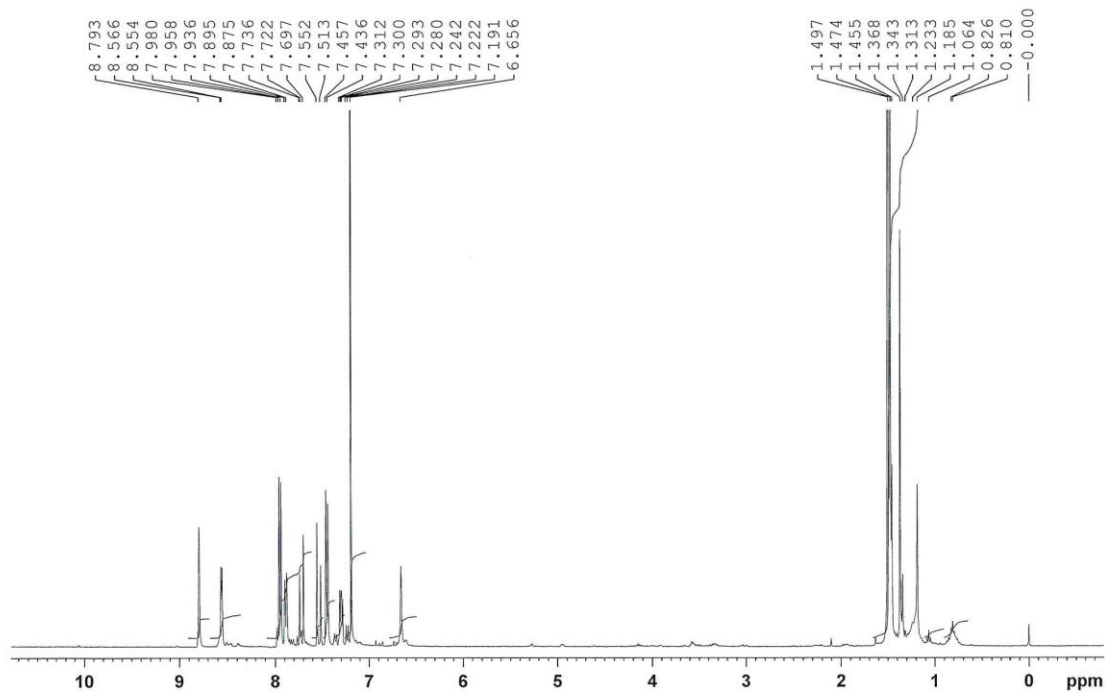


HRMS compuesto 8



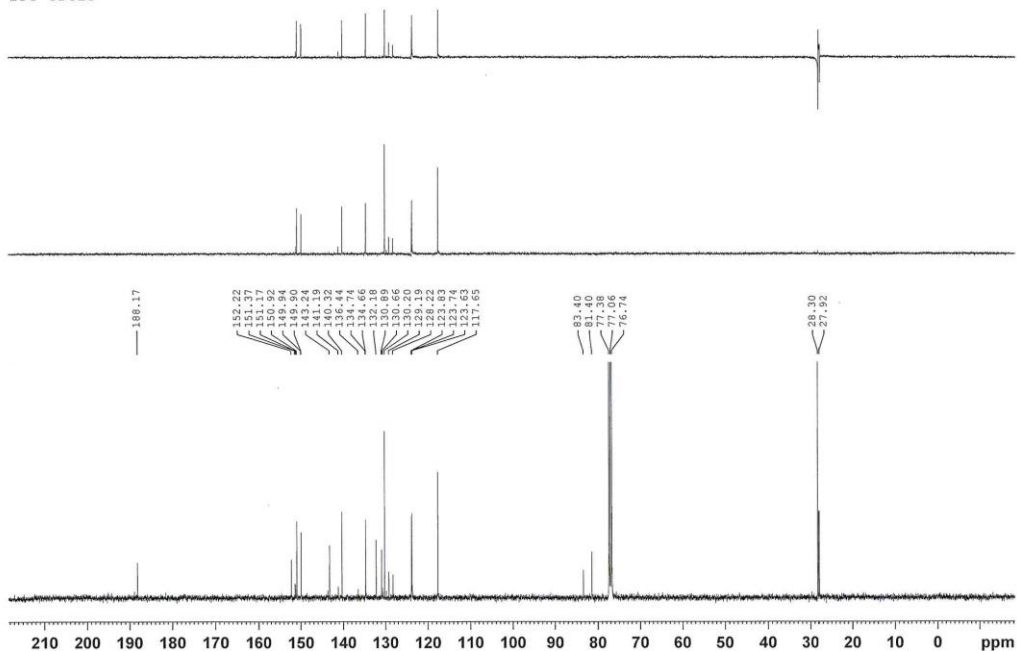
Espectro de RMN ¹H compuesto 9

18rmn-0101 JEC 15-5
1H CDC13

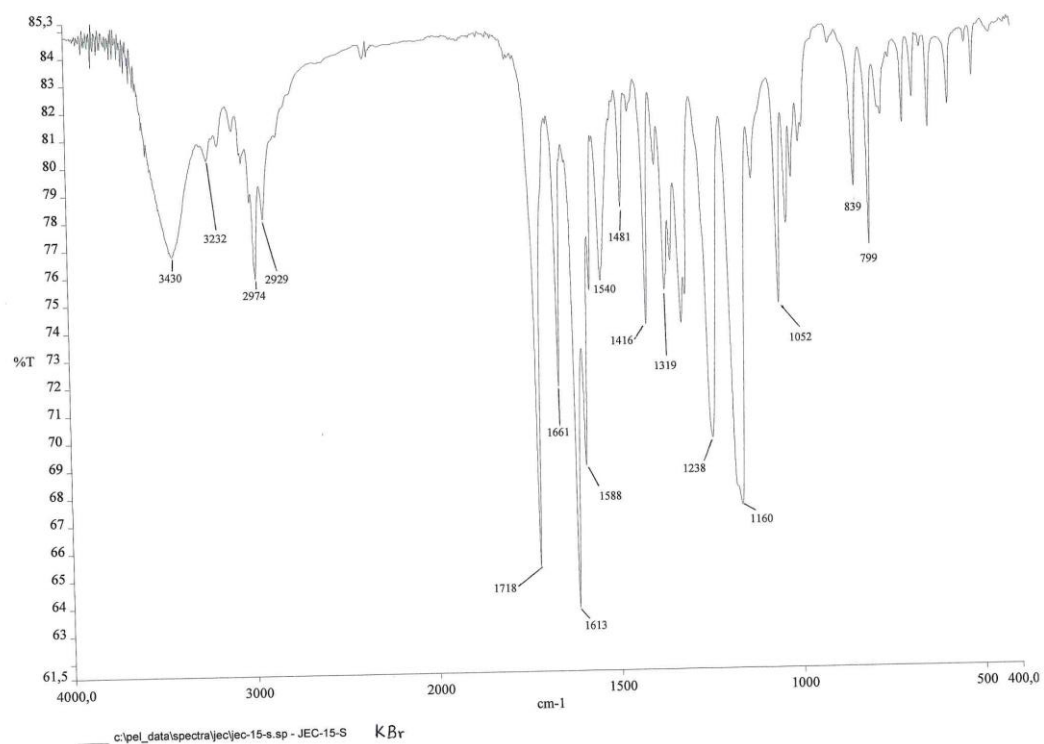


Espectro de RMN ¹³C compuesto 9

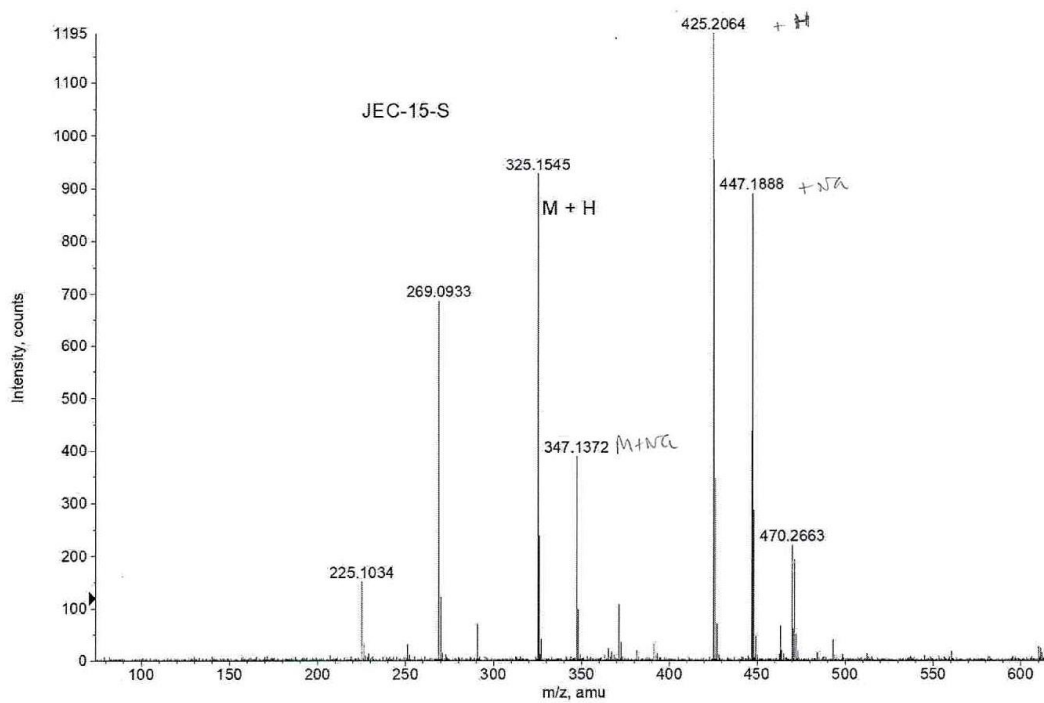
18rmn-0101 JEC 15s
13C CDC13



Espectro IR compuesto 9

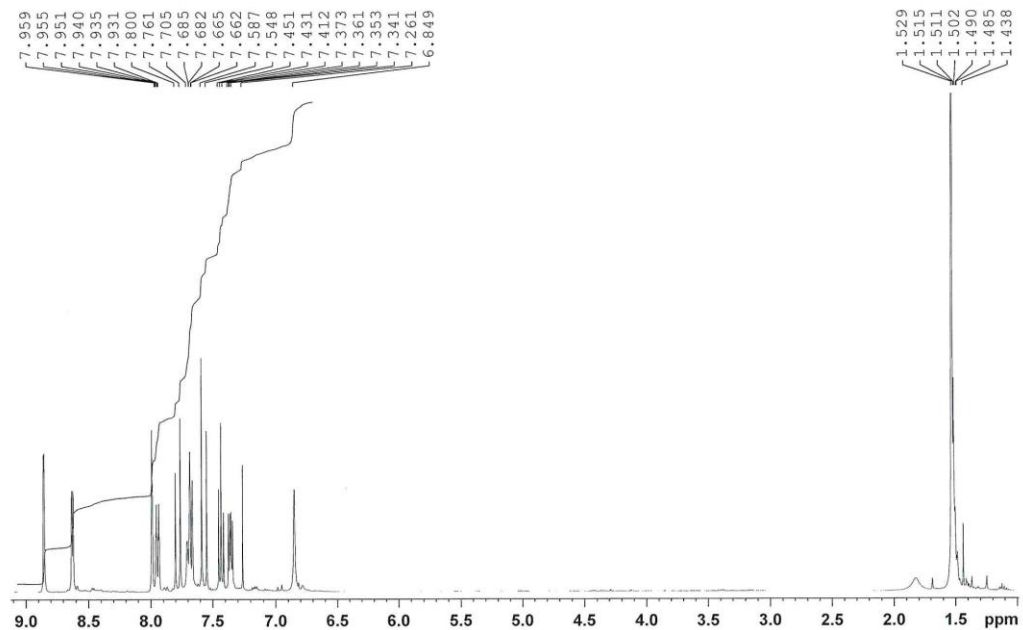


HRMS compuesto 9



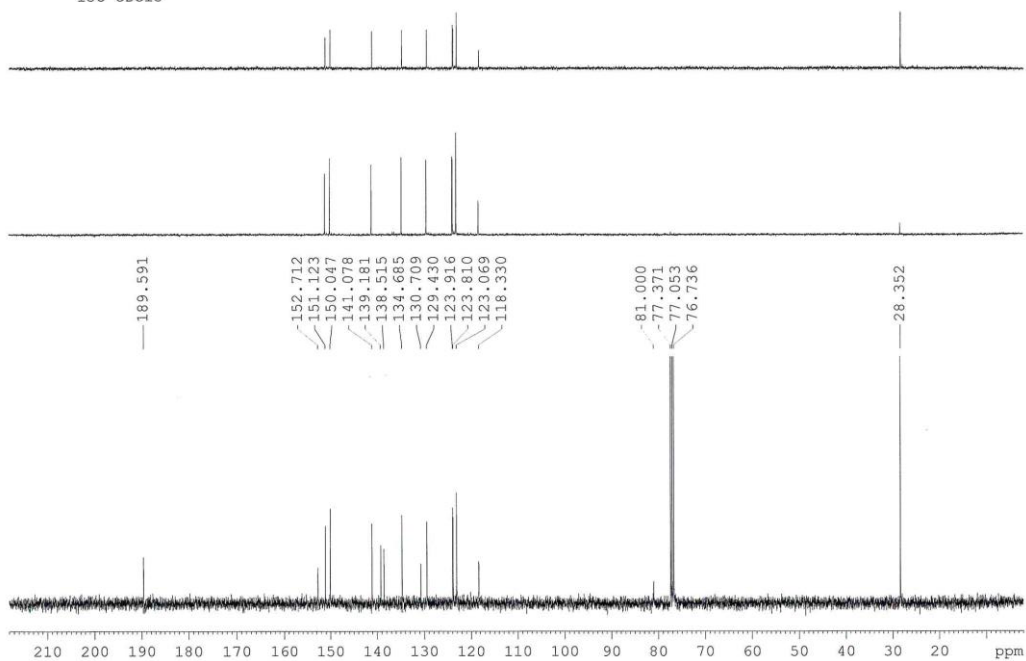
Espectro de RMN ^1H compuesto 10

18rmn-0124 JEC 17-s (bis)
1H CDCl₃

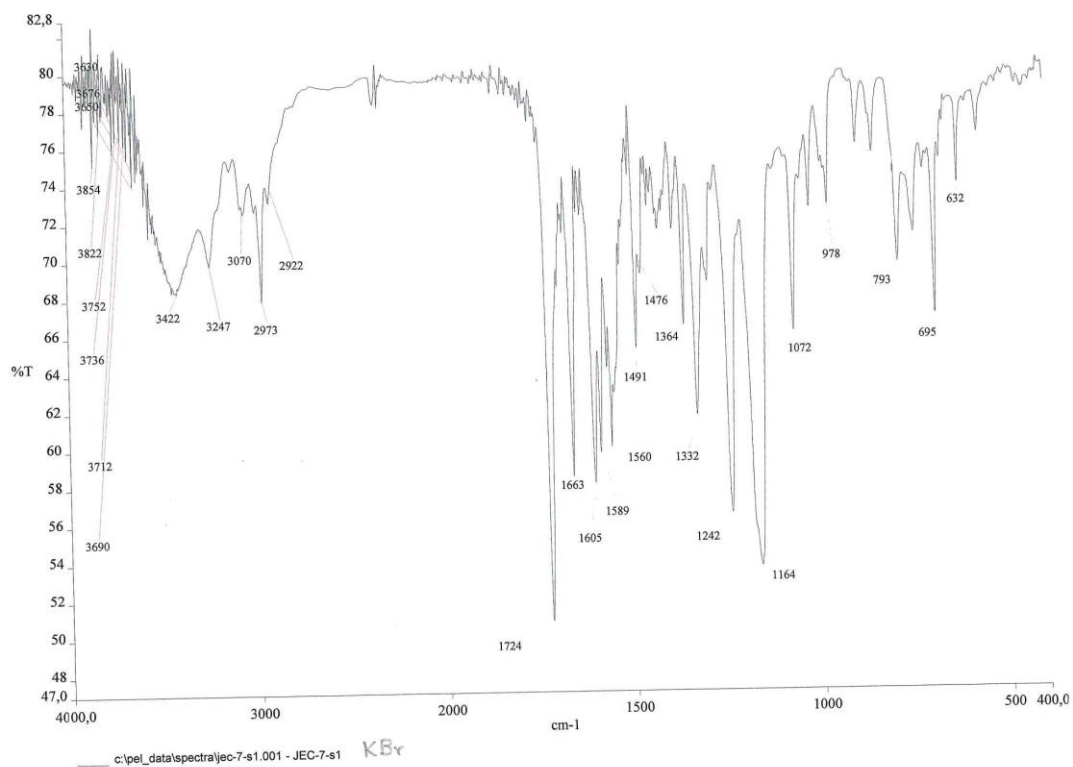


Espectro de RMN ^{13}C 10

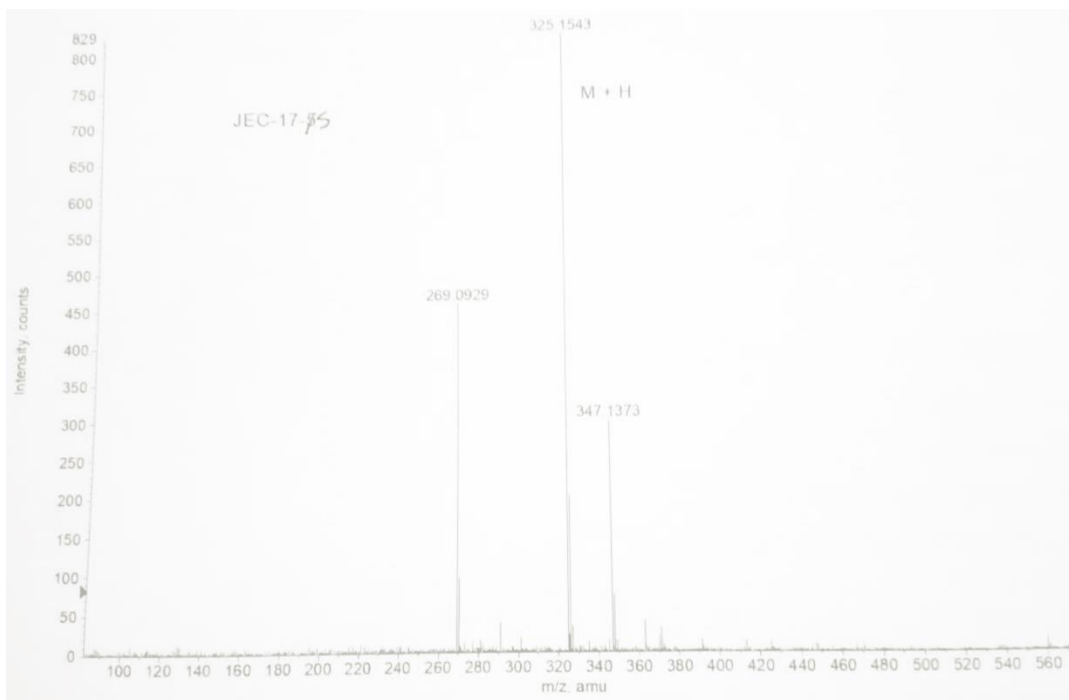
18rmn-0124 JEC 17 S
13C CDCl₃



Espectro IR compuesto 10



HRMS compuesto 10



BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Ralston, L. (2005). Partial Reconstruction of Flavonoid and Isoflavonoid Biosynthesis in Yeast Using Soybean Type I and Type II Chalcone Isomerases. *Plant Physiology*, 137(4), 1375-1388.
- 2.- Nowakowska, Z. (2007). A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42(2), 125-137.
- 3.- Yang, H.M.; Shin, H.R.; Cho, S.H.; Bang, S.C.; Song, G.Y.; Ju, J.H.; Kim, M.K.; Lee, S.H.; Ryu, J.C.; Kim, Y.; Jung, S.H. (2007). Structural requirement of chalcones for the inhibitory activity of interleukin-5. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15(1), 104-111.
- 4.- Lee, S. H., Seo, G. S., Kim, J. Y., Jin, X. Y., Kim, H., & Sohn, D. H. (2006). Heme oxygenase 1 mediates anti-inflammatory effects of 2',4',6'-tris(methoxymethoxy) chalcone. *European Journal of Pharmacology*, 532(1-2), 178-186.
- 5.- Rajendra, P.; Srinivasa, R.A.; Rambabu, R. (2009). Synthesis of some 4' amino chalcones and their anti-inflammatory and antimicrobial activity. *Asian Journal of Chemistry*, 21, 907-914.
- 6.- Siddiqui, Z.N.; Praveen, S.; Musthafa, T.N. M.; Ahmad, A.; Khan, A.U. (2012). Thermal solvent-free synthesis of chromonyl chalcones, pyrazolines and their in vitro antibacterial, antifungal activities. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 27(1), 84-91.
- 7.- Seo, W.; Ryu, Y.; Curtis-Long, M.; Lee, C.; Ryu, H.; Jang, K. (2010). Evaluation of anti-pigmentary effect of synthetic sulfonylamino chalcone. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(5), 2010-2017.
- 8.- Tomar, V.; Bhattacharjee, G.; Kamaluddina; Kumar, A. (2007). Synthesis and antimicrobial evaluation of new chalcones containing piperazine or 2,5-dichlorothiophene moiety. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17(19), 5321-5324.

- 9.- Nowakowska,Z.; Kedzia, B.; Shroeder, G. (2008). Synthesis, physicochemical properties and antimicrobial evaluation of new (E)-chalcones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43(4), 707-713.
- 10.-Trivedi, J.C.; Bariwal, J.B.; Upadhyay, K.D.; Naliapara, E.D.; Joshi, S.K.; Pannecouque, C.C.; Clercq, E.D.; Shah, A.K. (2007). Improved and rapid synthesis of new coumarinyl chalcone derivatives and their antiviral activity. *Tetrahedron Letters*, 48(48), 8472-8474.
- 11.- Lin, Y.; Zhou, Y.; Flavin, M.T.; Zhou, L.; Nie, W.; Chen, F. (2002). Chalcones and Flavonoids as Anti-tuberculosis. *Agents. Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 10(8), 2795-2802.
- 12.- Gacche, R.; Dhole, N.; Kamble, S.; Bandgar, B. (2008). In-vitro evaluation of selected chalcones for antioxidant activity. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 23(1), 28-31.
- 13.- Ducki, S.; Forrest, R.; Hadfield Kendall, A.; Lawrence, R.; McGown, A.; Rennison, D. (1998). Potent antimitotic and cell growth inhibitory properties of substituted chalcones. *Bioorganic & Medical Chemistry Letters*, 8(9), 1051-1056.
- 14.- Boeck, P.; Falco, C.; Leal, P.; Yunes, R.; Filho, V.; Torres-Santos, E.; Rossi-Bergmann, B. (2006). Synthesis of chalcone analogues with increased antileishmanial activity. *Bioorganic & Medical Chemistry Letters*, 14(5), 1538-1545.
- 15.- Zhao, L.; Jin, H.; Sun, L.; Piao, H.; Quana, Z. (2005). Synthesis and evaluation of antiplatelet activity of trihydroxychalcone derivatives. *Bioorganic & Medical Chemistry Letters*, 15(22), 5027-5029.
- 16.- Bonesi, M.; Loizzo, M.; Statti, G.; Michel, S.; Tillequin, F.; Menichini, F. (2010). The synthesis and Angiotensin Converting Enzyme(ACE) inhibitory activity of chalcones and their pyrazole derivatives. *Bioorganic & Medical Chemistry Letters*, 20(6), 1990-1993.
- 17.- Zhuang, C., Zhang, W., Sheng, C., Zhang, W., Xing, C., & Miao, Z. (2017). Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. *Chemical Reviews*, 117(12), 7762–7810.

- 18.- Sahu, N. K.; Balbhadra, S. S.; Choudhary, J.; Kohli, D. V. (2012). Exploring pharmacological significance of chalcone scaffold: a review. *Current Medicinal Chemistry*, 19, 209–225.
- 19.- Kreuzaler, F.; Hahlbrock, K. (1972). Enzymatic synthesis of aromatic compounds in higher plants: formation of naringenin (5,7,4'- trihydroxyflavanone) from p-coumaroyl coenzyme A and malonyl coenzyme A. *FEBS Letters*, 28,69–72.
- 20.- Austin, M. B., & Noel, J. P. (2003). The chalcone synthase superfamily of type III polyketide synthases. *Natural Product Reports*, 20(1), 79–110.
- 21.- Yamazaki, Y.; Suh, D. Y.; Sitthithaworn, W.; Ishiguro, K.; Kobayashi, Y.; Shibuya, M.; Ebizuka, Y.; Sankawa, U. (2001). Diverse chalcone synthase superfamily enzymes from the most primitive vascular plant, *Psilotum nudum*. *Planta*, 214(1),75–84.
- 22.- Noel, J. P., Ferrer, J., Jez, J. M., Bowman, M. E., & Dixon, R. A. (1999). Structure of chalcone synthase and the molecular basis of plant polyketide biosynthesis. *Nature Structural Biology*, 6(8), 775-784.
- 23.- Abe, I.; Watanabe, T.; Morita, H.; Kohno, T.; Noguchi, H. (2006). Engineered biosynthesis of plant polyketides: manipulation of chalcone synthase. *Organic Letters*, 8, 499–502.
- 24.- Abe, I.; Morita, H. (2010). Structure and function of the chalcone synthase superfamily of plant type III polyketide synthases. *Natural Product Reports*., 27, 809–838.
- 25.- Flores-Sanchez, I. J.; Verpoorte, R. (2008). PKS activities and biosynthesis of cannabinoids and flavonoids in *Cannabis sativa* L. plants. *Plant and Cell Physiology*, 49, 1767–1782.
- 26.- Flores-Sanchez, I. J.; Verpoorte, R. (2009). Plant polyketide synthases: a fascinating group of enzymes. *Plant Physiology and Biochemistry*, 47, 167– 174.
- 27.- Jez, J. M.; Ferrer, J. L.; Bowman, M. E.; Austin, M. B.; Schroder, J.; Dixon, R. A.; Noel, J. P. (2001). Structure and mechanism of chalcone synthase-like polyketide synthases. *Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology*, 27, 393–398.

- 28.- Shi, S. P.; Wanibuchi, K.; Morita, H.; Endo, K.; Noguchi, H.; Abe, I. (2009). Enzymatic formation of unnatural novel chalcone, stilbene, and benzophenone scaffolds by plant type III polyketide synthase. *Organic Letters*, 11, 551–554.
- 29.- Molitor, C.; Mauracher, S. G.; Rompel, A. (2016). Aurone synthase is a catechol oxidase with hydroxylase activity and provides insights into the mechanism of plant polyphenol oxidases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.*, 113, E1806–1815.
- 30.- Bennett, M.; Burke, A. J.; O’Sullivan, W. I. (1996). Aspects of the Algar- Flynn-Oyamada (AFO) reaction. *Tetrahedron*, 52, 7163–7178.
- 31.- Maxwell, C. A., Hartwig, U. A., Joseph, C. M., & Phillips, D. A. (1989). A Chalcone and Two Related Flavonoids Released from Alfalfa Roots Induce nod Genes of *Rhizobium meliloti*. *Plant Physiology*, 91(3), 842–7. <https://doi.org/10.1104/pp.91.3.842>
- 32.- Star, A. E. (1980). Frond Exudate Flavonoids as Allelopathic Agents in *Pityrogramma*. *Bulletin of the Torrey Botanical Club*, 107(2), 146.
- 33.- Harborne, J. B. (1966). Comparative biochemistry of the flavonoids-I. Distribution of chalcone and aurone pigments in plants. *Phytochemistry*, 5(1931), 111–115.
- 34.- Iwashina, T. (2000). The Structure and Distribution of the Flavonoids in Plants. *Journal of Plant Research*, 113(3), 287–299.
- 35.- Redl, K., Davis, B., & Bauer, R. (1992). Chalcone glycosides from *Bidens campylothea*. *Phytochemistry*, 32(1), 218–220.
- 36.- Shang, Y. F., Oidovsambuu, S., Jeon, J. S., Nho, C. W., & Um, B. H. (2013). Chalcones from the flowers of *coreopsis lanceolata* and their in vitro antioxidative activity. *Planta Medica*, 79(3–4), 295–300.
- 37.- Macías, F. A., Molinillo, J. M. G., Torres, A., Varela, R. M., & Castellano, D. (1997). Bioactive flavonoids from *helianthus annuus* cultivars. *Phytochemistry*, 45(4), 683–687.

- 38.- Abegaz, B. M., Ngadjui, B. T., Dongo, E., Ngameni, B., Nindi, M. N., & Bezabih, M. (2002). Chalcones and other constituents of *Dorstenia prorepens* and *Dorstenia zenkeri*. *Phytochemistry*, 59(8), 877–883.
- 39.- Jayasinghe, L., Balasooriya, B. A. I. S., Padmini, W. C., Hara, N., & Fujimoto, Y. (2004). Geranyl chalcone derivatives with antifungal and radical scavenging properties from the leaves of *Artocarpus nobilis*. *Phytochemistry*, 65(9), 1287–1290.
- 40.- Yang, Y., Zhang, T., Xiao, L., Yang, L., & Chen, R. (2010). Two new chalcones from leaves of *Morus alba* L. *Fitoterapia*, 81(6), 614–616.
- 41.- Bhatt, P., & Dayal, R. (1992). Stipulin, a prenylated chalcone from *Dalbergia stipulacea*. *Phytochemistry*, 31(2), 719-721.
- 42.- Friis-Møller A, Chen, M., Fursted, K., Christensen, S. B., & Kharazmi, A. (2002). In vitro antimycobacterial and antilegionella activity of licochalcone A from Chinese licorice roots. *Planta Medica*, 68(5), 416–419.
- 43.- Li, Y. P., Yang, Y. C., Li, Y. K., Jiang, Z. Y., Huang, X. Z., Wang, W. G. Hu, Q. F. (2014). Prenylated chalcones from *Desmodium renifolium*. *Phytochemistry Letters*, 9(1), 41–45.
- 44.- Nishimura, R., Tabata, K., Arakawa, M., Ito, Y., Kimura, Y., Akihisa, T., Suzuki, T. (2007). Isobavachalcone, a Chalcone Constituent of *Angelica keiskei*, Induces Apoptosis in Neuroblastoma. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 30(10), 1878–1883.
- 45.- Ma, H., He, X., Yang, Y., Li, M., Hao, D., & Jia, Z. (2011). The genus *Epimedium*: An ethnopharmacological and phytochemical review. *Journal of Ethnopharmacology*, 134(3), 519–541.
- 46.- Gaonkar, S. L., & Vignesh, U. N. (2017). Synthesis and pharmacological properties of chalcones: a review. *Research on Chemical Intermediates*, 43(11), 6043–6077.
47. Dhar, D. N., & Lal, J. B. (1958). Chalcones. Condensation of Aromatic Aldehydes with Resacetophenone. II. *The Journal of Organic Chemistry*, 23(8), 1159-1161.

- 48.- Davey, W., & Gwilt, J. R. (1957). 196. Chalcones and related compounds. Part I. Preparation of nitro-, amino-, and halogeno-chalcones. *Journal of the Chemical Society Resumed*, 1008.
- 49.- R.N. Mistry, K.R. Desai, (2004). Microwave Studies on Synthesis of Some New Heterocyclic Chalcone and Pyrimidine-2-thione Derivatives and Their Antibacterial Activity. *Asian Journal of Chemistry*. 16(1), 201-206
50. Wei, W., Qunrong, W., Liqin, D., Aiqing, Z., & Duoyuan, W. (2005). Synthesis of dinitrochalcones by using ultrasonic irradiation in the presence of potassium carbonate. *Ultrasonics Sonochemistry*, 12(6), 411-414.
- 51.- Fuentes, A., Marinas, J., & Sinisterra, J. (1987). Catalyzed synthesis of chalcones under interfacial solid-liquid conditions with ultrasound. *Tetrahedron Letters*, 28(39), 4541-4544.
- 52.- Calvino, V., Picallo, M., López-Peinado, A., Martín-Aranda, R., & Durán-Valle, C. (2006). Ultrasound accelerated Claisen–Schmidt condensation: A green route to chalcones. *Applied Surface Science*, 252(17), 6071-6074.
- 53.- Rothenberg, G., Downie, A. P., Raston, C. L., & Scott, J. L. (2001). Understanding Solid/Solid Organic Reactions. *Journal of the American Chemical Society*, 123(36), 8701-8708.
- 54.- Siddiqui, Z. N. (2015). A convenient synthesis of coumarinyl chalcones using HClO₄–SiO₂: A green approach. *Arabian Journal of Chemistry*. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2015.06.013>
- 55.- Sashidhara, K. V., Rosaiah, J. N., & Kumar, A. (2009). Iodine-Catalyzed Mild and Efficient Method for the Synthesis of Chalcones. *Synthetic Communications*, 39(13), 2288-2296.
- 56.- Won, S., Liu, C., Tsao, L., Weng, J., Ko, H., Wang, J., & Lin, C. (2005). Synthetic chalcones as potential anti-inflammatory and cancer chemopreventive agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 40(1), 103-112.

- 57.- Zhao, F., Nozawa, H., Daikonnya, A., Kondo, K., & Kitanaka, S. (2003). Inhibitors of Nitric Oxide Production from Hops (*Humulus lupulus* L.). *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 26(1), 61-65.
- 58.- Baviskar, B. A., Baviskar, B., Shiradkar, M. R., Deokate, U. A., & Khadabadi, S. S. (2009). Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Novel Benzimidazolyl Chalcones. *E-Journal of Chemistry*, 6(1), 196-200.
- 59.- G. Devaux, A. Nuhrich, V. Dargelos, (1978) Antistaphylococcal activity of some nitrofuranylpropenones against antibiotic-resistant strains *Fr. Demande* 2(357), 247
- 60.- Dandia, A., Sehgal, V., & Singh, P. (1994). Facile Synthesis of Some Novel Spiro(indole-3,4-dipyrrolopyran) Derivatives. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 42(9), 1909-1911.
- 61.- Miranda, C. L., Stevens, J. F., Ivanov, V., McCall, M., Frei, B., Deinzer, M. L., & Buhler, D. R. (2000). Antioxidant and Prooxidant Actions of Prenylated and Nonprenylated Chalcones and Flavanones in Vitro. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48(9), 3876-3884.
- 62.- Dinkova-Kostova, A. T., Massiah, M. A., Bozak, R. E., Hicks, R. J., & Talalay, P. (2001). Potency of Michael reaction acceptors as inducers of enzymes that protect against carcinogenesis depends on their reactivity with sulfhydryl groups. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(6), 3404-3409.
- 63.- Aly, M. R., Hamadah Hamadah Abd El Razek Fodah, & Saleh, S. Y. (2014). Antiobesity, antioxidant and cytotoxicity activities of newly synthesized chalcone derivatives and their metal complexes. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 76, 517-530.
- 64.- Sivakumar, P. M., Prabhakar, P. K., & Doble, M. (2010). Synthesis, antioxidant evaluation, and quantitative structure–activity relationship studies of chalcones. *Medicinal Chemistry Research*, 20(4), 482-492.

65.- Qiu, H., Wang, F., Wang, X., Sun, W., Qi, J., Pang, Y, Yang, Y. (2017). Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Chalcone-Containing Shikonin Derivatives as Inhibitors of Tubulin Polymerization. *ChemMedChem*, 12(5), 399-406.

66.- Hopgood H. & Mack J. (2017) “An Increased Understanding of Enolate Additions under Mechanochemical Conditions.” *Molecules*, vol. 22, no. 5, p. 696.

67.- Perrin, C. L., & Chang, K. (2016). The Complete Mechanism of an Aldol Condensation. *The Journal of Organic Chemistry*, 81(13), 5631-5635.