

**UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO**  
**DIVISIÓN ACADÉMICA DE CIENCIAS BÁSICAS**



**SÍNTESIS Y ESTUDIO DE LA EVALUACIÓN  
ANTIINFLAMATORIA DE  
DINITROCHALCONAS**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
**MAESTRO EN CIENCIAS CON ORIENTACIÓN  
EN QUÍMICA ORGÁNICA**

PRESENTA

**L. Q. ALAM YAIR HIDALGO DE LOS SANTOS**

ASESORES

**DRA. NANCY ROMERO CERONIO**  
**DR. CARLOS ERNESTO LOBATO GARCIA**

ASESOR EXTERNO:

**DR. MANASÉS GONZÁLEZ CORTAZAR**

Cunduacán, Tabasco.

Septiembre 2019



UNIVERSIDAD JUÁREZ  
AUTÓNOMA DE TABASCO

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División  
Académica  
de Ciencias  
Básicas



DIRECCIÓN

26 de agosto de 2019

Lic. Alam Yair Hidalgo de los Santos  
Pasante de la Maestría en Ciencias  
con Orientación en Química Orgánica  
Presente.

Por medio del presente y de la manera más cordial, me dirijo a Usted para hacer de su conocimiento que proceda a la impresión del trabajo titulado **"SÍNTESIS Y ESTUDIO DE LA EVALUACIÓN ANTIINFLAMATORIA DE DINITROCHALCONAS"**, en virtud de que reúne los requisitos para el EXAMEN PROFESIONAL POR TESIS DE MAESTRÍA para obtener el grado de Maestro en Ciencias con Orientación en Química Orgánica.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente,

Dr. Gerardo Delgadillo Piñón  
Director



DIVISIÓN ACADÉMICA DE  
CIENCIAS BÁSICAS

C.c.p.- Archivo  
Dr'GDP/Dr'MAVR/emt

## CARTA DE AUTORIZACIÓN

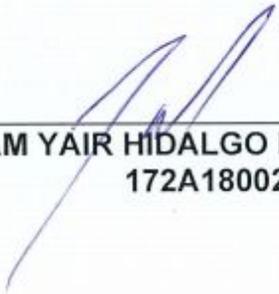
El que suscribe, autoriza por medio del presente escrito a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco para que utilice tanto física como digitalmente la tesis de grado denominada "SÍNTESIS Y ESTUDIO DE LA EVALUACIÓN ANTIINFLAMATORIA DE DINITROCHALCONAS", de la cual soy autor y titular de los Derechos de Autor.

La finalidad del uso por parte de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco de la tesis antes mencionada, será única y exclusivamente para difusión, educación y sin fines de lucro; autorización que se hace de manera enunciativa mas no limitativa para subirla a la Red Abierta de Bibliotecas Digitales (RABID) y a cualquier otra red académica con las que la Universidad tenga relación institucional.

Por lo antes manifestado, libero a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco de cualquier reclamación legal que pudiera ejercer respecto al uso y manipulación de la tesis mencionada y para los fines estipulados en este documento.

Se firma la presente autorización en la ciudad de Villahermosa, Tabasco a los 28 días del mes de agosto del año 2019.

AUTORIZO



---

L.Q ALAM YAIR HIDALGO DE LOS SANTOS  
172A18002

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco  
México.

*¿Con qué limpiará el joven su camino?*

*Con guardar tu palabra.*

*-Salmos 119:9*

La síntesis de los compuestos obtenidos en este trabajo se desarrolló, en el laboratorio de Química Orgánica del Centro de Investigación de Ciencia y Tecnología Aplicada de Tabasco (CICTAT) de la universidad Juárez Autónoma de Tabasco (UJAT), bajo la dirección de la Dra. Nancy Romero Ceronio y el Dr. Carlos Ernesto Lobato García, profesores investigadores de la UJAT-DACB. El estudio de la evaluación biológica se llevó a cabo en el Centro de Investigación Biomédica del Sur del Instituto Mexicano del Seguro Social (CIBIS-IMMS) en el estado de Morelos, bajo la dirección externa del Dr. Manasés González Cortazar.

Los autores agradecen al financiamiento otorgado por el proyecto Red 27 titulado: Generación De Fuentes de Energía Alternativos Renovables y Obtención de Materiales Avanzados para la Aplicación de la Investigación y su Inserción en la Educación y la Sociedad de PROFIDES. Alam Yair Hidalgo de los Santos agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, (CONACyT) por el apoyo económico recibido con la asignación de la beca CONACyT de septiembre de 2017 a agosto del 2019 número de registro 638326.

**DEDICO ESTA TESIS**

*A mi señor Jesucristo por darme la gracia y el favor para seguir adelante en este camino.*

*A mis hermanos, Mara y Marlon, por su paciencia y compañía en esta etapa.*

*A mis padres, Edgar y Flor, por apoyarme en todos mis sueños y metas en esta vida, pero sobre todo, por ayudarme a llegar hasta aquí.*

*A mi sobrina Renata por la Alegría que le da a mi vida.*

*A mi mentora, por su paciencia durante estos dos años, pero sobre todo, por su amor.*

*A mis discípulos por todo su amor y cariño hacia mí, y también por su paciencia durante este tiempo.*

*A mis primos por los buenos momentos que hemos pasado.*

## AGRADECIMIENTOS

Un agradecimiento muy especial a mis asesores, la **Dra. Nancy Romero Ceronio** y al **Dr. Carlos E. Lobato García**, por todo su apoyo incondicional durante esta etapa de la maestría, este proyecto no sería lo mismo sin ustedes, por impulsarme a seguir creciendo profesionalmente y ser mejor en lo que hago, también por la gestión del financiamiento para asistir al congreso de química en Canadá, pero sobre todo por su amistad.

De igual forma quiero agradecer al **Dr. Abraham Gómez Rivera**, por el apoyo en Cuernavaca para realizar la parte biológica de este trabajo, por los conocimientos transmitidos en la parte teórica y experimental, pero también por su paciencia.

Al **Dr. Luis Fernando Roa de la Fuente**, por su amistad en estos dos años y por darle esa chispa única al laboratorio.

También quiero agradecer al **Dr. Cuauhtémoc Alvarado Sánchez** por toda su motivación en este tiempo, y forzarme a ser un buen químico, por su apoyo en la parte de la elucidación de mis compuestos.

Al **Dr. Miguel Ángel Vilchis**, por su amistad en estos dos años, por las pláticas amenas, pero también por ese pan tan delicioso que siempre nos regalaba.

A mis dos hermanos y mejores amigos que me regalo esta universidad, a **Marco Antonio Guerrero** y a **Jesús Manuel Arias**, por hacer esta estancia más amena estos dos años, a través de todos los buenos momentos que pasamos, al igual de aquellos en donde nos sentíamos frustrados, estresados y cansados, también por su apoyo incondicional, pero sobre todo por estar siempre ahí cuando los he necesitado. Los quiero mucho.

A mis amigos **Erick Armando Escobar** y **Ariyael Hernández**, por su amistad en estos dos años.

Y a todos mis amigos del laboratorio, **Made, Diego, Selenia, Ammy, Darwin, Matus, Liliana, Maria Jesús** y **José** por hacerme una estancia divertida.

Al comité revisor por todas sus aportaciones a esta tesis, al:

Dr. José Arnold González.

Dr. Oswaldo Hernández.

Dra. Nancy Romero.

Dr. Cuauhtémoc Alvarado.

Dr. Luis Fernando Roa.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.

## ÍNDICE

|  |           |
|--|-----------|
| ÍNDICE DE FIGURAS .....  | III       |
| ÍNDICE DE TABLAS .....   | V         |
| ESTRUCTURAS CRISTALINAS .....  | VII       |
| ABREVIATURAS .....   | VIII      |
| RESUMEN .....  | 1         |
| ABSTRACT .....   | 2         |
| INTRODUCCIÓN .....   | 3         |
| <b>CAPÍTULO 1</b>  |           |
| <b>1 MARCO TEÓRICO .....</b>   | <b>7</b>  |
| <b>1.1 Generalidades de las chalconas .....</b>  | <b>7</b>  |
| 1.1.1 Origen de las chalconas .....  | 8         |
| 1.1.2 Estructura de la chalconas .....   | 9         |
| 1.1.3 Síntesis de chalconas vía condensación Claisen Schmidt .....                                       | 10        |
| <b>1.2 Grupo nitro como un sustituyente para potenciar la actividad biológica en las chalconas .....</b> | <b>18</b> |
| <b>1.3 Generalidades sobre la inflamación .....</b>  | <b>20</b> |
| 1.3.1 Proceso de inflamación .....   | 20        |
| 1.3.2 Modelo de edema en oreja de ratón inducido por TPA .....   | 23        |
| <b>CAPÍTULO 2</b>  |           |
| <b>2 ANTECEDENTES .....</b>  | <b>27</b> |
| 2.1 Técnicas de síntesis para chalconas .....  | 27        |
| 2.2 Actividad antiinflamatoria de chalconas .....  | 40        |
| <b>CAPÍTULO 3</b>  |           |
| <b>3 JUSTIFICACIÓN .....</b>   | <b>47</b> |
| 3.1 Justificación .....  | 47        |
| <b>CAPÍTULO 4</b>  |           |
| <b>4.1 Objetivos .....</b>   | <b>49</b> |
| 4.1.1 Objetivo general .....   | 49        |
| 4.1.2 Objetivos específicos .....  | 50        |
| <b>CAPÍTULO 5</b>  |           |
| <b>5 METODOLOGÍA Y PARTE EXPERIMENTAL .....</b>  | <b>52</b> |
| 5.1 Metodología general .....  | 52        |
| 5.1.1 Primera parte: síntesis de dinitrochalconas .....  | 52        |

|   |           |
|---|-----------|
| 5.1.2 Segunda parte: evaluación biológica .....                                       | 53        |
| 5.2 Parte experimental .....  | 54        |
| 5.3 Metodología para la síntesis de chalconas. ....                                   | 55        |
| 5.3.1 Síntesis de las chalconas, 1a-d .....   | 56        |
| 5.3.2 Síntesis de la chalcona, 1e .....   | 56        |
| 5.3.3 Síntesis de chalcona, 2-4.....  | 57        |
| 5.4 Pruebas de solubilidad .....  | 57        |
| 5.5 Purificación mediante cristalización por par de disolventes .....                 | 58        |
| 5.6 Actividad antiinflamatoria mediante edema de oreja de ratón inducido por TPA..... | 59        |
| <b>CAPÍTULO 6</b>   |           |
| <b>6 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>  | <b>62</b> |
| 6.1 Parte 1: Síntesis de las chalconas y caracterización.....                         | 62        |
| 6.1.1 Síntesis de dinitrochalconas.....   | 63        |
| 6.1.2 Caracterización del compuesto, 1b .....   | 68        |
| 6.2 Evaluación de la actividad antiinflamatoria de chalconas .....                    | 77        |
| 6.2.1 Inducción de edema en la oreja de ratón por TPA.....                            | 77        |
| 6.2.2 Efecto antiinflamatorio de las chalconas (1b, 2, 3, 4).....                     | 77        |
| 6.2.3 Evaluación del compuesto 2 a diferentes dosis. ....                             | 81        |
| 6.2.4 Evaluación del compuesto 1b a diferentes dosis .....                            | 83        |
| CONCLUSIONES .....  | 85        |
| PERSPECTIVAS .....  | 87        |
| REFERENCIAS .....   | 89        |
| ANEXOS.....   | 95        |

## ÍNDICE DE FIGURAS

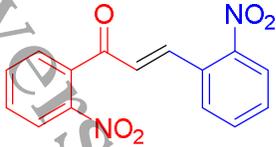
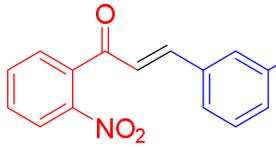
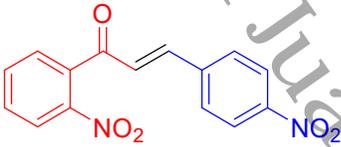
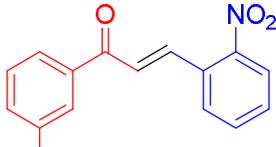
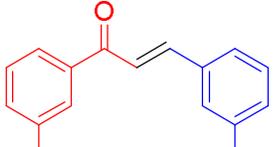
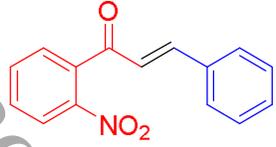
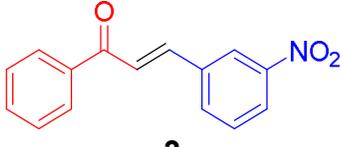
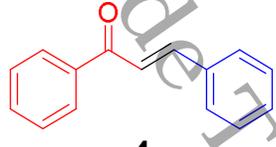
|   |    |
|---|----|
| <b>Figura 1.</b> Esquema general de chalconas sintetizadas y evaluadas por su actividad antiinflamatoria.....                             | 5  |
| <b>Figura 2.</b> Chalconas aisladas de plantas: licochalcona A ( <b>5</b> ), xanthoangelol ( <b>6</b> ), sappanchalcona ( <b>7</b> )..... | 8  |
| <b>Figura 3.</b> Estructura de la metochalcona ( <b>8</b> ) y sofalcona ( <b>9</b> ).....   | 9  |
| <b>Figura 4.</b> Esqueleto de la chalcona y su sistema $\alpha$ , $\beta$ - insaturado.....   | 10 |
| <b>Figura 5.</b> Condensación Claisen-Schmidt de chalconas.....   | 11 |
| <b>Figura 6.</b> Síntesis de chalconas utilizando NaOH.....   | 12 |
| <b>Figura 7.</b> Mecanismo de reacción en medio básico para la síntesis de chalconas [18].....  | 13 |
| <b>Figura 8.</b> Mecanismo de reacción en medio ácido para la síntesis de chalconas [18].....   | 15 |
| <b>Figura 9.</b> Esquema de resonancia del grupo <i>nitro</i> .....   | 18 |
| <b>Figura 10.</b> Metrodinazol.....   | 19 |
| <b>Figura 11.</b> Estructura de la chalcona <b>2</b> , sustituida con el grupo nitro en 3D.....   | 19 |
| <b>Figura 12.</b> Implementación de un modelo biológico de inflamación.....   | 23 |
| <b>Figura 13.</b> Edema de oreja de ratón inducido por TPA vía tópica.....  | 24 |
| <b>Figura 14.</b> Síntesis de chalconas catalizada por NaOH.....  | 28 |
| <b>Figura 15.</b> Síntesis de chalconas catalizadas por NaOH, libre de disolvente.....  | 29 |
| <b>Figura 16.</b> Síntesis de chalconas catalizada por KOH, libre de disolvente.....  | 30 |
| <b>Figura 17.</b> Síntesis de chalconas catalizada por Ba(OH) <sub>2</sub> .....  | 31 |
| <b>Figura 18.</b> Síntesis de la chalcona <b>15</b> , catalizada por LiOH.....  | 32 |
| <b>Figura 19.</b> Síntesis de la chalcona <b>16</b> , catalizada por BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O.....                              | 32 |
| <b>Figura 20.</b> Síntesis de chalconas por agitación mecánica.....   | 33 |
| <b>Figura 21.</b> Síntesis de la chalcona <b>17</b> , catalizada por HCl.....   | 34 |
| <b>Figura 22.</b> Síntesis de chalconas activadas por ultrasonido.....  | 35 |
| <b>Figura 23.</b> Síntesis de la chalcona <b>4</b> , catalizada por arcilla en ultrasonido.....   | 36 |
| <b>Figura 24.</b> Síntesis de la chalcona <b>19</b> , catalizada por yodo-alúmina.....  | 37 |
| <b>Figura 25.</b> Síntesis de fluorochalconas asistida por microondas.....  | 38 |
| <b>Figura 26.</b> Síntesis de dinitrochalconas libre de catalizador.....  | 39 |
| <b>Figura 27.</b> (E)-1,3-bis(3-nitrofenil)prop-2-en-ona <b>1e</b> .....  | 39 |
| <b>Figura 28.</b> Fusión de las posiciones del grupo <i>nitro</i> .....   | 47 |
| <b>Figura 29.</b> Dinitrochalconas sintetizadas.....  | 52 |
| <b>Figura 30.</b> Chalconas evaluadas con actividad antiinflamatoria en el modelo de edema de oreja de ratón inducido con TPA.....        | 53 |
| <b>Figura 31.</b> Reacción general de síntesis de dinitrochalconas.....   | 55 |
| <b>Figura 32.</b> Esquema de condiciones de síntesis de dinitrochalconas.....   | 62 |
| <b>Figura 33.</b> Nitroacetofenonas 3D.....   | 67 |
| <b>Figura 34.</b> Numeración del compuesto <b>1b</b> para efectos de elucidación de Resonancia Magnética Nuclear.....                     | 68 |
| <b>Figura 35.</b> Espectro RMN- <sup>1</sup> H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> <sup>6</sup> ) del compuesto <b>1b</b> .....                      | 69 |
| <b>Figura 36.</b> Acoplamientos del COSY.....   | 71 |
| <b>Figura 37.</b> Espectro de COSY del compuesto <b>1b</b> .....  | 71 |

|   |     |
|---|-----|
| <b>Figura 38.</b> Espectro de RMN-DEPTQ (150 MHz, DMSO- $d^6$ ) del compuesto <b>1b</b> ...   | 72  |
| <b>Figura 39.</b> Acoplamiento de HSQC del compuesto <b>1b</b> .....  | 74  |
| <b>Figura 40.</b> Espectro de HSQC del compuesto <b>1b</b> .....  | 74  |
| <b>Figura 41.</b> ORTEP del compuesto <b>1b</b> .....   | 75  |
| <b>Figura 42.</b> Cromatograma de HPLC del compuesto <b>1b</b> .....  | 76  |
| <b>Figura 43.</b> Edema inducido por TPA en la oreja izquierda del ratón.....   | 77  |
| <b>Figura 44.</b> Gráfica de la actividad antiinflamatoria de chalconas, todas ellas fueron evaluadas a una dosis de 1 mg/oreja de ratón.....     | 78  |
| <b>Figura 45.</b> Gráfica de la evaluación a diferentes dosis del compuesto <b>2</b> (2-Nitrochalcona).....                                       | 81  |
| <b>Figura 46.</b> Gráfica de la evaluación a diferentes dosis del compuesto <b>1b</b> (2, 3-dinitrochalcona).....                                 | 83  |
| <b>Figura 47.</b> Propuestas de chalconas análogas a la 2-nitrochalcona de las que se realizará síntesis y evaluación de actividad biológica..... | 88  |
| <b>Figura 48.</b> Espectro RMN- $^1H$ (600 MHz, DMSO- $d^6$ ) del compuesto <b>1a</b> .....   | 98  |
| <b>Figura 49.</b> Espectro de RMN-DEPTQ (150 MHz, DMSO- $d^6$ ) del compuesto <b>1a</b> ... 99  | 99  |
| <b>Figura 50.</b> Espectro de RMN-COSY del compuesto <b>1a</b> .....  | 100 |
| <b>Figura 51.</b> Espectro de RMN-HSQC del compuesto <b>1a</b> .....  | 101 |
| <b>Figura 52.</b> Espectro RMN- $^1H$ (600 MHz, DMSO- $d^6$ ) del compuesto <b>1c</b> .....   | 102 |
| <b>Figura 53.</b> Espectro de RMN-DEPTQ (150 MHz, DMSO- $d^6$ ) del compuesto <b>1c</b> . 103   | 103 |
| <b>Figura 54.</b> Espectro RMN- $^1H$ (600 MHz, DMSO- $d^6$ ) del compuesto <b>1d</b> .....   | 104 |
| <b>Figura 55.</b> Espectro de RMN-DEPTQ (150 MHz, DMSO- $d^6$ ) del compuesto <b>1d</b> . 105   | 105 |
| <b>Figura 56.</b> Espectro RMN- $^1H$ (600 MHz, DMSO- $d^6$ ) del compuesto <b>1e</b> .....   | 106 |
| <b>Figura 57.</b> Espectro de RMN-DEPTQ (150 MHz, DMSO- $d^6$ ) del compuesto <b>1e</b> . 107   | 107 |
| <b>Figura 58.</b> Espectro RMN- $^1H$ (600 MHz, CDCl $_3$ ) del compuesto <b>2</b> .....  | 108 |
| <b>Figura 59.</b> Espectro RMN- $^1H$ (600 MHz, CDCl $_3$ ) del compuesto <b>4</b> .....  | 109 |

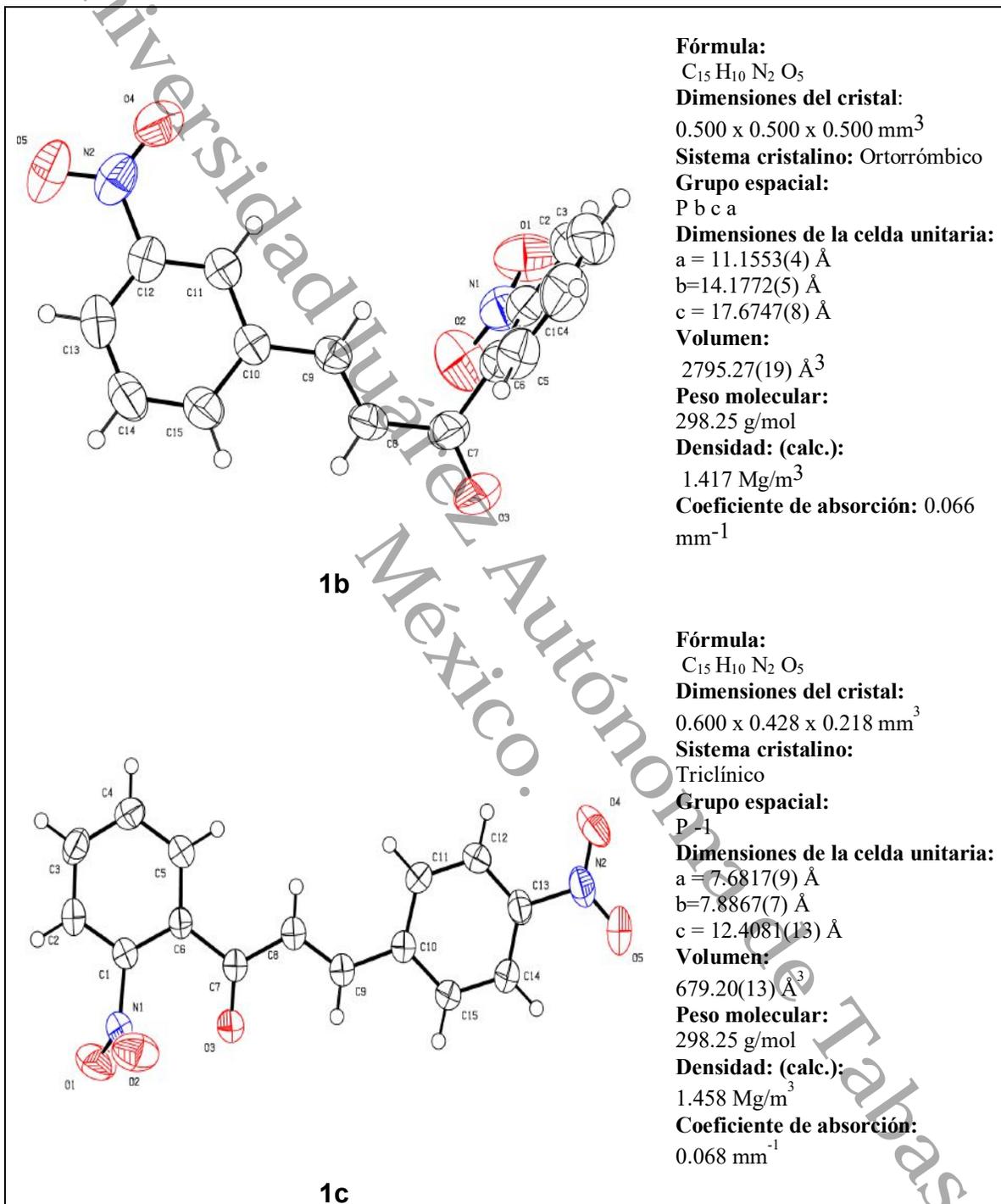
## ÍNDICE DE TABLAS

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabla 1.</b> Ventajas y desventajas de técnicas no convencionales.....  | 17 |
| <b>Tabla 2.</b> Comparación de la síntesis de la dinitrochalcona <b>1e</b> .....   | 40 |
| <b>Tabla 3.</b> Chalconas con sustituyentes hidroxilo y metoxi con actividad antiinflamatoria.....   | 42 |
| <b>Tabla 4.</b> Chalconas con sustituyentes halogenados, que poseen actividad antiinflamatoria.....  | 43 |
| <b>Tabla 5.</b> Chalconas sustituidas con el grupo <i>nitro</i> en anillo A poseyendo actividad antiinflamatoria.....                        | 44 |
| <b>Tabla 6.</b> Chalconas sustituidas con el grupo <i>nitro</i> en anillos B poseyendo actividad antiinflamatoria.....                       | 45 |
| <b>Tabla 7.</b> Símbolo de RMN.....  | 54 |
| <b>Tabla 8.</b> Resultados de las condiciones de optimización para el producto ( <b>1e</b> ). ...  | 63 |
| <b>Tabla 9.</b> Comparación de las técnicas para la síntesis del compuesto <b>1e</b> con la técnica encontrada en este trabajo.....          | 65 |
| <b>Tabla 10.</b> Resultados de la síntesis de dinitrochalconas <b>1a-e</b> .....   | 66 |
| <b>Tabla 11.</b> Prueba de solubilidad de chalconas.....   | 68 |
| <b>Tabla 12.</b> Asignación de las señales del espectro de RMN <sup>1</sup> H compuesto <b>1b</b> . ....                                     | 70 |
| <b>Tabla 13.</b> Asignación de las señales del espectro de RMN DEPTQ compuesto <b>1b</b> . ....  | 72 |
| <b>Tabla 14.</b> Comparación estadística entre los compuestos evaluados en su actividad antiinflamatoria con respecto a la indometacina..... | 79 |
| <b>Tabla 15.</b> Comparación estadística entre las dosis evaluadas en el compuesto <b>2</b> con respecto a la indometacina.....              | 82 |
| <b>Tabla 16.</b> Comparación estadística entre las dosis evaluadas en el compuesto <b>1b</b> con respecto a la indometacina.....             | 84 |

## ÍNDICE DE PRODUCTOS

|  |   |
|--|---|
|  <p style="text-align: center;"><b>1a</b></p> <p>(E)-1,3-bis(2-nitrofenil)prop-2-en-1-ona</p>             |  <p style="text-align: center;"><b>1b</b></p> <p>(E)-1-(2-nitrofenil)-3-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona</p> |
|  <p style="text-align: center;"><b>1c</b></p> <p>(E)-1-(2-nitrofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona</p> |  <p style="text-align: center;"><b>1d</b></p> <p>(E)-3-(2-nitrofenil)-1-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona</p> |
|  <p style="text-align: center;"><b>1e</b></p> <p>(E)-1,3 bis-(3-nitrofenil)-2-en-1-ona</p>              |  <p style="text-align: center;"><b>2</b></p> <p>(E)-1-(2-nitrofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona</p>         |
|  <p style="text-align: center;"><b>3</b></p> <p>(E)-3-(3-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona</p>         |  <p style="text-align: center;"><b>4</b></p> <p>(E)-1,3-difenil-2-propen-1-ona</p>                      |

## ESTRUCTURAS CRISTALINAS



## ABREVIATURAS

**ANOVA:** Análisis de la varianza.  
**CCF:** Cromatografía en capa fina.  
**CDCl<sub>3</sub>:** Cloroformo deuterado.  
**COSY:** Acrónimo de Homonuclear Correlation Spectroscopy.  
**cm:** Centímetro.  
**COX:** Ciclooxygenasa  
**COX-1:** Ciclooxygenasa 1  
**COX-2:** Ciclooxygenasa 2  
**°C:** Grados Celsius.  
**DMSO *d*6:** Dimetilsulfóxido deuterado.  
**Eq:** Equivalente  
**g:** Gramos  
**h:** Horas  
**Indo:** Indometacina  
**J:** Constante de acoplamiento.  
**L:** Litros  
**mg/Kg:** Miligramo/Kilogramo.  
**mg:** Miligramos.  
**MHz:** Megahertz.  
**mL:** Mililitros.  
**mm:** Milímetros.  
**mmol:** Milimol.  
**p.f:** Punto de fusión  
**PGs:** Prostaglandinas.  
**ppm:** partes por millón.  
**RMN <sup>1</sup>H:** Resonancia Magnética Nuclear de protón.  
**RMN DEPTQ:** Resonancia Magnética Nuclear-Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer Including the Detection of Quaternary Nuclei (siglas en inglés).

**t.a:** Temperatura ambiente

**TPA:** 13-acetato-12-O-tetradecanoilforbol

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.

## RESUMEN

En este trabajo se describe la síntesis de una serie de isómeros de dinitrochalconas, cuatro chalconas **1a-c**, que provienen de la 2-nitroacetofenona y las otras dos, **1d-e**, se obtuvieron a partir de la 3-nitroacetofenona. Las dinitrochalconas se sintetizaron a través de la condensación de Claisen-Schmidt con buenos rendimientos de reacción y fueron caracterizadas por espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN  $^1\text{H}$ , DEPTQ).

Se corroboró la relación estructura reactividad en el estudio de la evaluación antiinflamatoria del compuesto **1b**, mediante el modelo de edema de oreja de ratón inducido por TPA utilizando como fármaco de referencia la indometacina, complementariamente se sintetizaron y analizaron las chalconas **2-4**. Los resultados obtenidos confirman la importancia de la posición de los sustituyentes en los anillos aromáticos, siendo el compuesto **2**, el que mostró mayor porcentaje de inhibición, seguido del compuesto **1b**.

## ABSTRACT

This work describes the synthesis of a series of dinitrochalcones isomers, four chalcones **1a-c**, from 2-nitroacetophenone and the other two chalcones **1d-e** were obtained from 3-nitroacetophenone. Dinitrochalcones are synthesized through Claisen-Schmidt condensation with good reaction yields and were characterized by Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy ( $^1\text{H}$  NMR, DEPTQ).

The structural reactivity relationship was corroborated in the study of the anti-inflammatory evaluation of compound **1b**, using the mouse ear edema model induced by TPA using indomethacin as a reference drug, in addition the chalcones **2-4** were synthesized and analyzed. The confirmed results confirm the importance of the position of the substituents in the aromatic rings, the compound **2** being in showing greater percentage of inhibition.

## INTRODUCCIÓN

La química orgánica ha impulsado desde sus orígenes a la síntesis orgánica para el desarrollo de nuevos compuestos con aplicación multidisciplinaria, en especial, la medicina, ya que hasta el día de hoy se conocen numerosos compuestos que han ayudado a erradicar muchas de las enfermedades que en su momento no se tenía la noción de cómo combatirlas. Sin embargo, esto no es todo lo que se ha logrado, ya que también han sido un punto de partida para seguir investigando más compuestos activos, surgiendo así uno de los objetivos principales de la síntesis orgánica, la “búsqueda de compuestos con posible actividad biológica” [1] por el medio que sea más viable y preciso. La síntesis de compuestos con actividad biológica ha aumentado de manera gradual en los últimos años debido a la gran demanda que se tiene en el ámbito de la medicina por encontrar compuestos que ayuden a combatir enfermedades. Para la obtención de compuestos biológicamente activos se requiere de un arduo trabajo, es por esto que la proporción de encontrarlos es uno entre veinte mil [2].

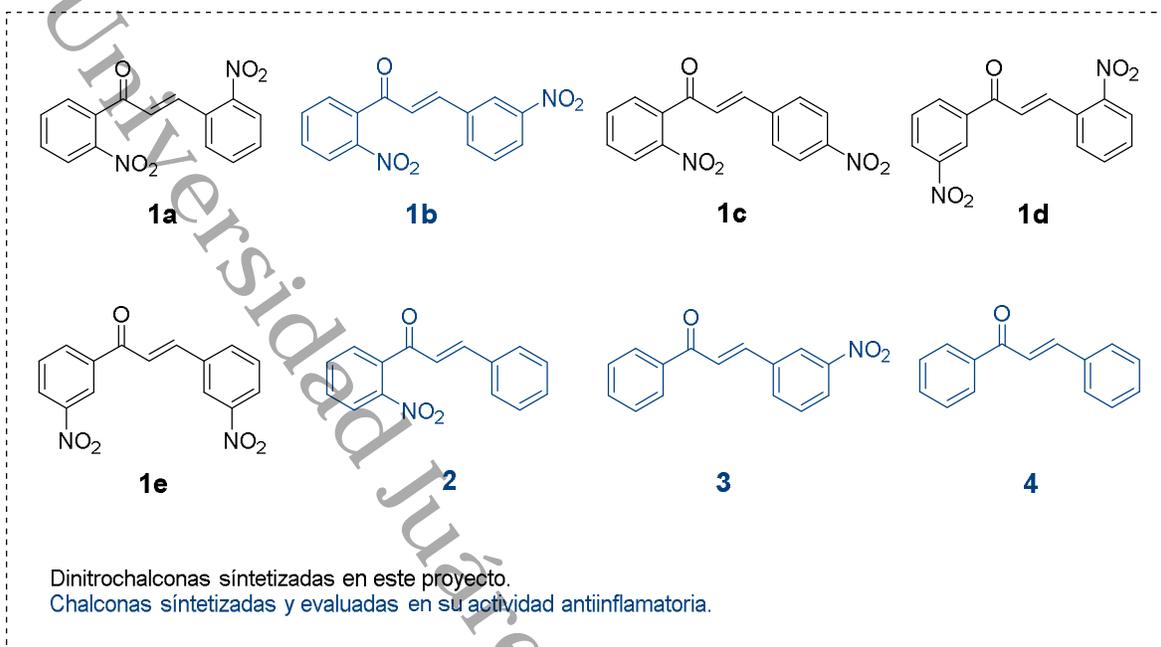
Dentro de las moléculas con importante actividad biológica se encuentran las chalconas y sus derivados, ya que presentan actividades citotóxicas, antiinflamatorias, antibacterianas, anticancerígenas, antivirales, protectoras, [3, 4] y excelente actividad antioxidante [5]. Estas actividades están determinadas por las posiciones de los diferentes grupos funcionales en los anillos de la chalcona.

La síntesis y el estudio de nuevos derivados de chalconas está aumentando día con día, debido a la actividad antiinflamatoria que exhiben, las hace potenciales candidatos para el tratamiento de enfermedades crónicas que implican procesos

inflamatorios, como, por ejemplo, la diabetes *mellitus* [6]. La sustitución de diferentes grupos funcionales en ambos anillos de la molécula proporciona esta actividad a la chalcona.

Uno de los grupos funcionales que infieren actividad antiinflamatoria al esqueleto de la chalcona es el grupo *nitro*. Existen estudios que prueban la actividad antiinflamatoria de nitrochalconas sustituidas solo en el anillo "A" en las posiciones *orto*, *meta* y *para*, así como estudios de nitrochalconas sustituidas solo en el anillo "B" en las tres posiciones del anillo aromático, pero no se han encontrado reportes donde se sintetice y evalúe la actividad antiinflamatoria de chalconas con presencia del grupo *nitro* en ambos anillos de la estructura.

De manera que en este trabajo de investigación se presenta la síntesis de cinco derivados de chalconas (dinitrochalconas), es decir *nitro* sustituidas en ambos anillos, tres isómeros provenientes de la 2-nitroacetofenona **1a-c** y dos provenientes de la 3-nitroacetofenona **1d-e**. De igual forma se presenta un estudio comparativo de la evaluación antiinflamatoria de 2 nitrochalconas ya reportadas **2** y **3** tomando como referencia el esqueleto de la chalcona **4** (Figura 1), las cuales fueron evaluadas mediante el modelo de edema de ratón inducido por 13-acetato-12-O-tetradecanoilforbol (TPA, por sus siglas en inglés).



**Figura 1.** Esquema general de chalconas sintetizadas y evaluadas por su actividad antiinflamatoria.

# CAPÍTULO 1

*Marco Teórico*

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.

# 1 MARCO TEÓRICO

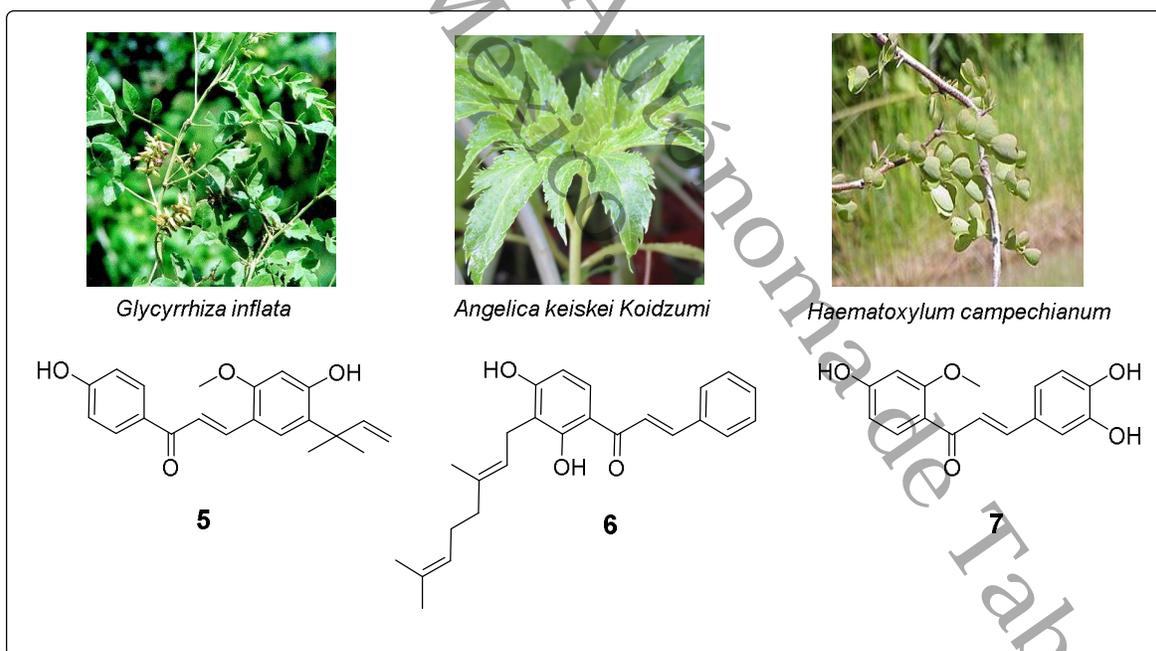
## 1.1 Generalidades de las chalconas

El esqueleto estructural de las 1,3-diaril-2-propen-1-onas (de acuerdo con la nomenclatura IUPAC) representa la base de un conjunto de compuestos denominado genéricamente como chalconas (ver Figura 4). Estos compuestos han generado un gran interés científico, tanto en la optimización de sus procesos de síntesis como por las diferentes gamas de actividades biológicas que poseen, prueba de ello es que en los últimos años numerosos trabajos han sido reportados por distintos grupos de investigación alrededor del mundo. Actualmente, se estudian análogos de estos compuestos, donde se utilizan diversos sustituyentes en los anillos aromáticos o incluso derivados heterocíclicos; en consecuencia, los estudios relacionados con chalconas son fuentes para nuevas investigaciones con diferentes enfoques, sobre todo en el ámbito de sus propiedades biológicas, por lo que las chalconas tienen potencial para su aplicación farmacéutica [2-5].

Debido a esto, existe el gran interés de seguir explorando más sobre este tipo de compuestos y para esto es importante conocer sobre los fundamentos más relevantes de las chalconas.

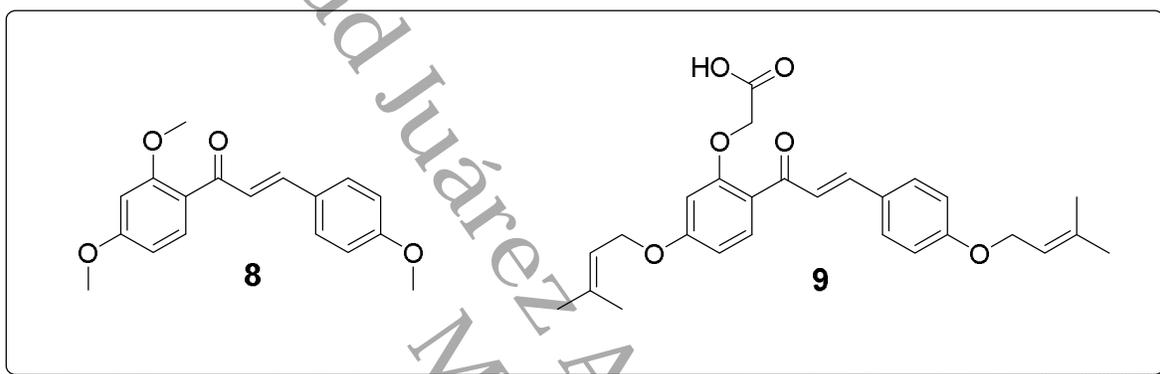
### 1.1.1 Origen de las chalconas

Las chalconas son compuestos de origen natural que pertenecen al grupo de los flavonoides, se pueden obtener de manera natural a través de un gran número de plantas, pero también de manera sintética. El término chalconas se deriva de la palabra griega “*chalkos*”, que significa “bronce”, como el resultado de los colores de estos compuestos naturales y fue acuñada por Kostanecki y Tambor [7, 8]. Este tipo de moléculas se encuentran en una gran variedad de plantas incluyendo vegetales, frutas, especias, así como también, té y alimentos naturales; las chalconas son en la mayoría de los casos, precursores en la formación de diversos tipos de flavonoides (Figura 2) [9-11].



**Figura 2.** Chalconas aisladas de plantas: licochalcona A (5), xanthoangelol (6), sappanchalcona (7).

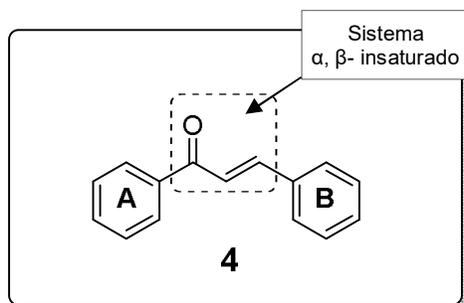
Las chalconas forman parte de los compuestos de origen natural que han sido aprobadas para uso clínico, por ejemplo, en la Figura 3 se muestra la estructura de la metochalcona, **8** esta es un potente fármaco colerético, en la misma figura también se muestra la estructura de la sofalcona, **9** esta se utiliza como antiulceroso y mucoprotector (Figura 3) [8, 12].



**Figura 3.** Estructura de la metochalcona (**8**) y sofalcona (**9**). [8, 10]

### 1.1.2 Estructura de la chalconas

Estructuralmente las chalconas tienen dos anillos aromáticos, uno de ellos unido al carbonilo, el cual se le denomina anillo "A" y el otro anillo que está unido por una cadena alifática de tres carbonos se le denomina anillo "B". El sistema carbonilo  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturado que poseen es muy electrofílico y tiene una estructura lineal casi plana (Figura 4) [13]. Dentro de este sistema hay dobles enlaces que están conjugados y los electrones- $\pi$  se encuentran deslocalizados por completo en ambos anillos aromáticos de la molécula [14].



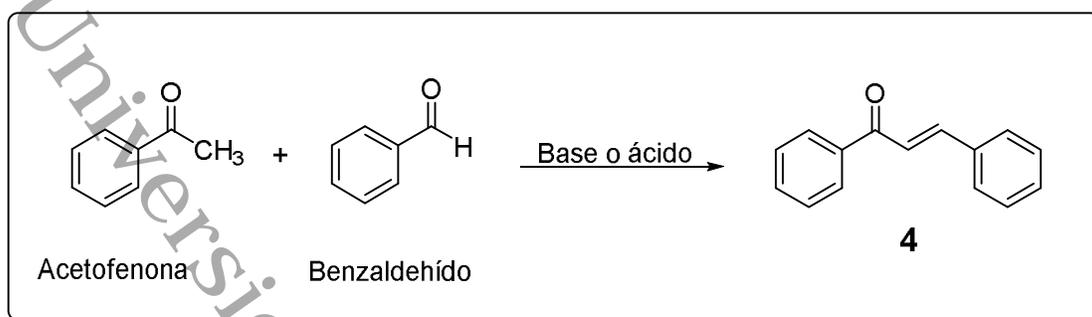
**Figura 4.** Esqueleto de la chalcona y su sistema  $\alpha$ ,  $\beta$ - insaturado.

El color característico del esqueleto de la chalcona es causado por los cromóforos que también dependen de la presencia de auxocromos [15].

Un aspecto relevante de las chalconas es la actividad biológica que poseen el cual se le atribuye a su sistema carbonílico  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturado [16], por esto muchos químicos alrededor del mundo han trabajado arduamente con el fin de mejorar la síntesis de estos compuestos y mejorar su estructura, para tratar de encontrar mejores aplicaciones biológicas.

### 1.1.3 Síntesis de chalconas vía condensación Claisen Schmidt

Existe un método clásico para la obtención de chalconas basado en la reacción de condensación Claisen Schmidt, aunque existe un número creciente de reportes acerca de nuevas técnicas y procedimientos para obtención de este tipo de compuestos. Actualmente, debido al interés que ha despertado la obtención de estas moléculas dada su amplia gama de actividades biológicas, estas técnicas han sido desarrolladas a través de la introducción de mejoras en las condiciones de reacción, así como el desarrollo de varios catalizadores que optimizan la síntesis de chalconas [12]. Sin embargo, como se ha mencionado, el método general sigue siendo la reacción de Claisen-Schmidt (Figura 5).



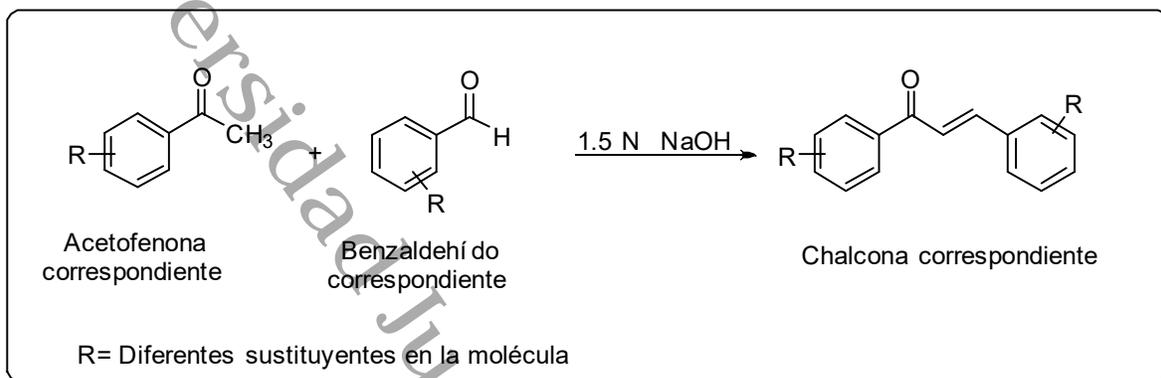
**Figura 5.** Condensación Claisen-Schmidt de chalconas [12].

La reacción de Claisen-Schmidt se considera una de las reacciones más efectivas en química orgánica [17], con esta reacción se obtienen cetonas  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturadas por medio de la condensación de una cetona con un aldehído, este último de preferencia sin hidrógenos en la posición  $\alpha$ . Durante la reacción en presencia de una base se forma el enolato termodinámico derivado de la cetona correspondiente, a continuación, este enolato se condensa con una molécula del aldehído y forma el aldol, así en la condensación son necesarios dos pasos: 1) la formación del aldol y 2) la deshidratación del mismo. La condensación de Claisen-Schmidt se ha reportado tanto en catálisis básica como en catálisis ácida, el primero se explica más adelante [18].

### 1.1.3.1 Condensación en medio básico

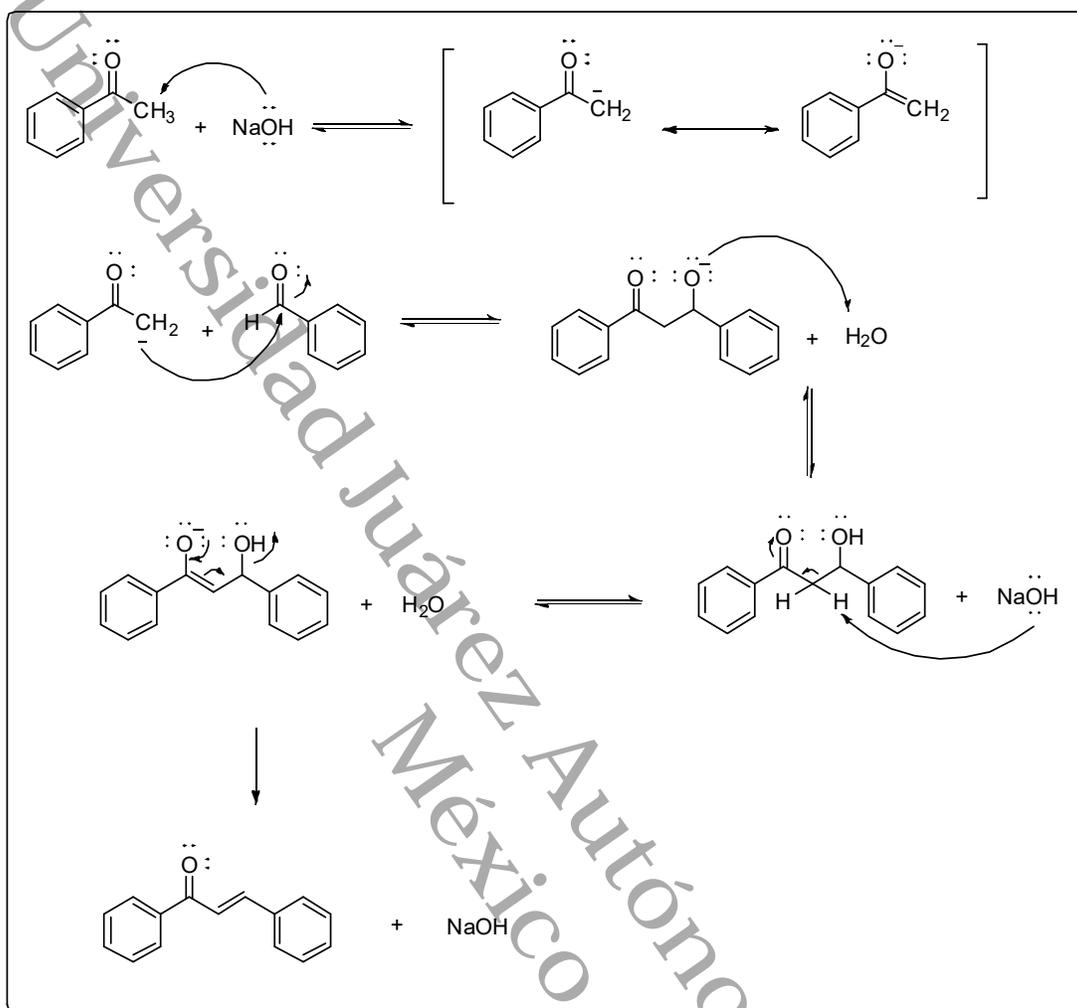
En su mayoría las chalconas han sido sintetizadas por catálisis básica, utilizando soluciones de KOH, NaOH, Ba(OH)<sub>2</sub>, Ca(OH)<sub>2</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> principalmente, bajo condiciones de reacción tradicionales. Un ejemplo de ello fue lo reportado por Hormaza y colaboradores quienes sintetizaron una serie de chalconas mediante

condensación de Claisen-Schmidt por catálisis básica utilizando una solución de NaOH 1.5 N (Figura 6) con rendimientos del 60 al 75% [19].



**Figura 6.** Síntesis de chalconas utilizando NaOH [19].

Desde el punto de vista del mecanismo de reacción, la condensación en medio básico involucra dos fases, la primera la formación del equilibrio del ion enolato, seguido por la adición al grupo carbonilo del aldehído para formar el  $\beta$ -hidroxialdehído, en la segunda fase se da lugar a la deshidratación que forma el compuesto  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturado [18]. En la Figura 7 se describe el mecanismo de reacción en medio básico para la formación de la chalcona utilizando NaOH como catalizador.



**Figura 7.** Mecanismo de reacción en medio básico para la síntesis de chalconas [18].

Aunque la catálisis básica ha sido la más utilizada para obtener estos compuestos, también se ha empleado la catálisis ácida.

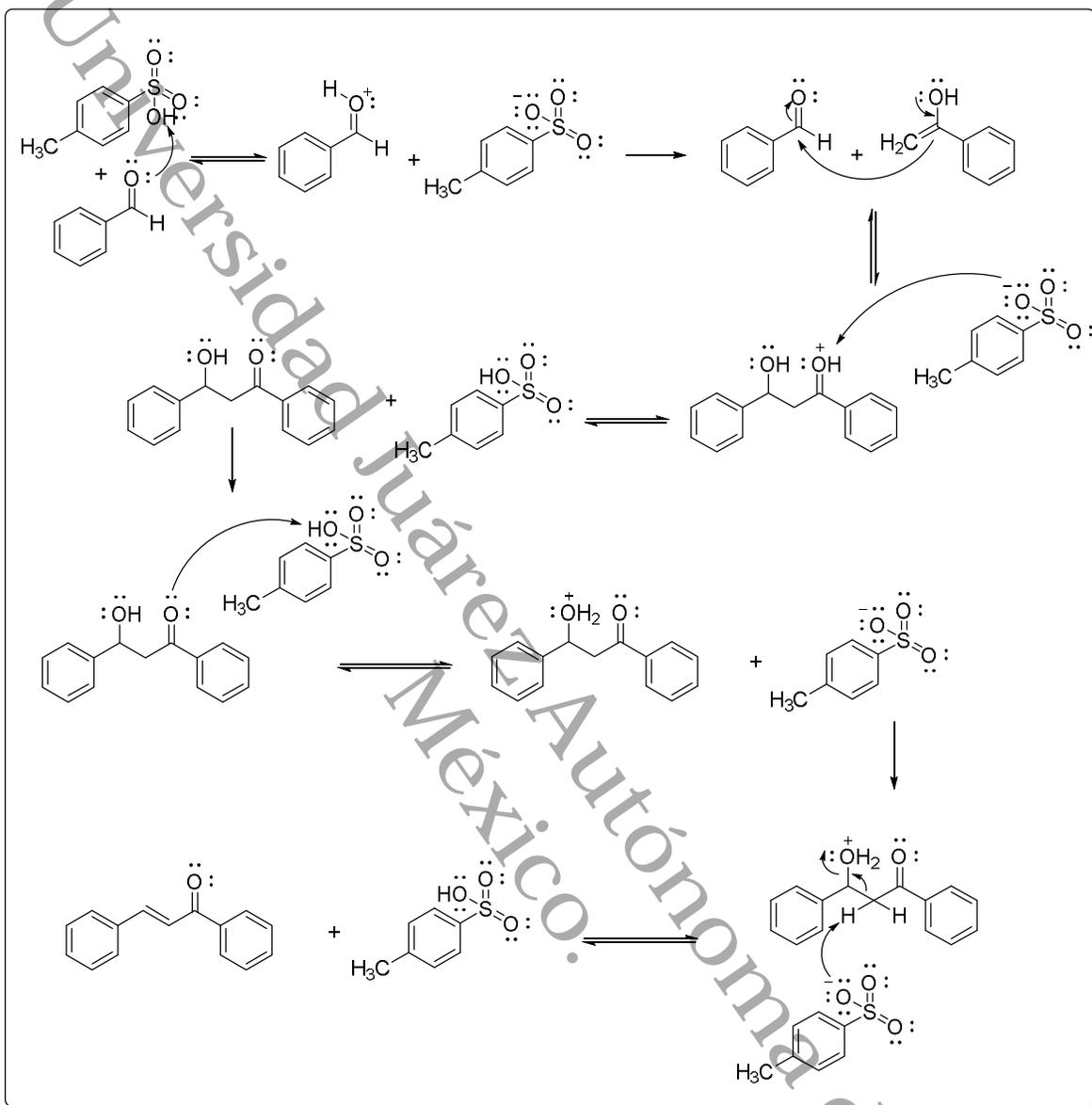
### 1.1.3.2 Condensación en medio ácido

Para este medio, los ácidos de Brønsted, de Lewis y ácidos sólidos son utilizados como catalizadores en condiciones de etanol saturado con HCl para algunos casos. También el cloruro de aluminio ( $\text{AlCl}_3$ ) se ha usado como ácido de Lewis para la

síntesis de las chalconas, proporcionando un rendimiento favorable de 73% [12], también se ha utilizado ácido *p*-toluensulfónico como catalizador.

La reacción en medio ácido inicia con la activación del grupo carbonilo, por medio de la protonación del oxígeno en el paso de la enolización, esto deriva en la formación del enol, seguido por el ataque nucleofílico al aldehído [18]. En la Figura 8 se describe el mecanismo de síntesis de chalconas en medio ácido, utilizando ácido *p*-toluensulfónico.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.



**Figura 8.** Mecanismo de reacción en medio ácido para la síntesis de chalconas [18].

Dos inconvenientes importantes de mencionar de la reacción de Claisen-Schmidt incluyendo catálisis básica y catálisis ácida son: 1) la velocidad de reacción es lenta, 2) la reacción también puede generar mezclas de subproductos o incluso en algunas veces no se observa reacción entre materiales de partida. Debido a esto, el rendimiento de la reacción podría verse afectado, dependiendo de los reactivos y

los catalizadores, en los reportes los rendimientos oscilan de <10% a cerca del 100% de conversión [20, 21].

Sin embargo, la condensación Claisen–Schmidt sigue siendo la forma más empleada para la obtención de chalconas. En los métodos de síntesis que se encuentran reportados solo se presentan cambios en las condiciones de reacción, estos cambios buscan encontrar las mejores condiciones para no afectar el medio ambiente, es decir condiciones más ecoamigables [22].

### **1.1.3.3 Estrategias de química verde para la síntesis de chalconas**

Actualmente se están empleando estrategias de química verde para la síntesis de chalconas y sus derivados, de manera que no se tengan efectos colaterales adversos para el medio ambiente y así poder adaptarse a este nuevo paradigma que ha surgido para la síntesis de compuestos la cual pretende:

*“En general, diseñar productos o procesos que reduzcan o eliminen el uso o la producción de sustancias peligrosas, ofreciendo alternativas de mayor compatibilidad ambiental, en comparación con los productos o procesos disponibles actualmente cuya peligrosidad es mayor y que son usados tanto por el consumidor como en aplicaciones industriales” [22].*

Parte de las estrategias de la química verde también son optimizar energéticamente los procesos químicos con nuevas técnicas de activación y condiciones de reacción en la Tabla 1 se muestra algunas de las ventajas y desventajas de estas técnicas. Ejemplos puntuales sobre la síntesis de chalconas con estrategias de química verde se mencionan en la parte de antecedentes de este trabajo.

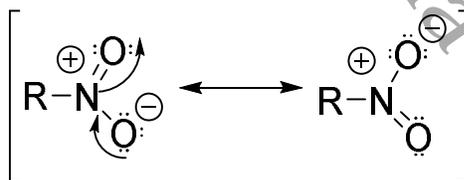
**Tabla 1.** Ventajas y desventajas de técnicas no convencionales.

| Parámetros         | Sólidos [23]   | Ultrasonido [24]   | Microondas [25]  | Líquidos iónicos [26]   |
|--------------------|--|--|--|---|
| <b>Ventajas</b>    | <p>Eliminación de disolventes.</p> <p>La reacción es llevada a cabo de manera rápida.</p>  | <p>Eficiencia energética.</p> <p>Rendimientos altos.</p> <p>Tiempos cortos de reacción.</p> <p>Eliminación de productos no deseados.</p> <p>Reduce el número de etapas de síntesis.</p>                          | <p>Aceleración en los tiempos de reacción, como consecuencia de la rapidez del calentamiento del sistema.</p> <p>Rendimientos altos.</p> <p>Condiciones de reacción más suaves.</p> <p>Acoplamiento de una reacción con condiciones no convencionales.</p> | <p>Capaces de disolver una gran mayoría de solventes orgánicos.</p> <p>Se pueden comportar como disolventes no polares para solutos no polares y así como disolvente polar para solutos polares.</p> <p>Los productos se pueden aislar por extracción.</p> <p>Se usa a muy baja presión de vapor.</p> |
| <b>Desventajas</b> | <p>La formación de subproductos, en algunos casos dicondensados.</p> <p>El estado de agregación de las materias primas se prefiere sólido.</p> | <p>Costo del equipo.</p> <p>Debido al rango extenso de frecuencias de la cavitación, muchas reacciones no son reproducibles.</p> <p>Diferencia de rendimientos entre equipo tipo sonda y el equipo tipo baño</p> | <p>Costo del equipo.</p> <p>Temperaturas altas de reacción.</p> <p>Se requieren compuestos con momento dipolar</p>   | <p>Insolubles en disolventes no polares comunes como el hexano y el tolueno.</p> <p>Purificación de productos por extracción, decantación o destilación.</p>  |

## 1.2 Grupo nitro como un sustituyente para potenciar la actividad biológica en las chalconas

Los nitroalcanos se consideran como derivados de hidrocarburos, debido a que se pueden sustituir uno o dos hidrógenos por el grupo nitro ( $\text{NO}_2$ ). Este grupo tiene las siguientes propiedades [27]:

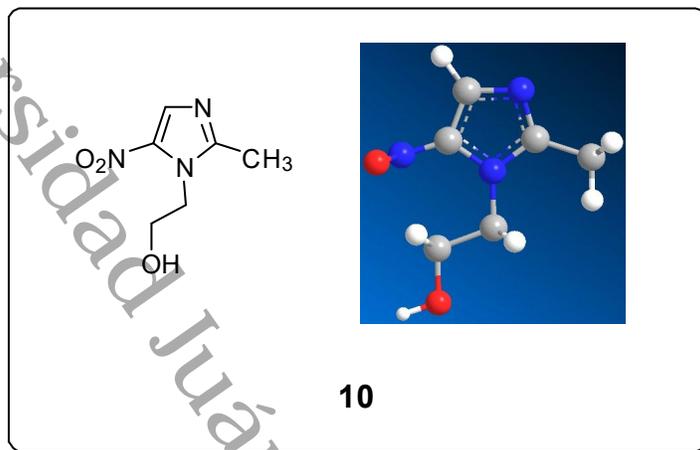
- Presenta una polaridad que lo hace parcialmente soluble en agua cuando la cadena carbonada (hidrófoba) no es muy grande.
- Es un fuerte electroatractor tanto por efecto inductivo como por efecto resonante, esto significa que tanto el enlace C-N y el sistema  $\pi$  están altamente polarizados con un lado electrodeficiente (carga parcial positiva) y el otro lado electrodenso (carga parcial negativa).
- El átomo de nitrógeno es trigonal plano con ángulos de enlace de  $120^\circ$ . Hay dos formas resonantes que implican que los dos átomos de oxígeno son equivalentes (Figura 9).



**Figura 9.** Esquema de resonancia del grupo nitro [27].

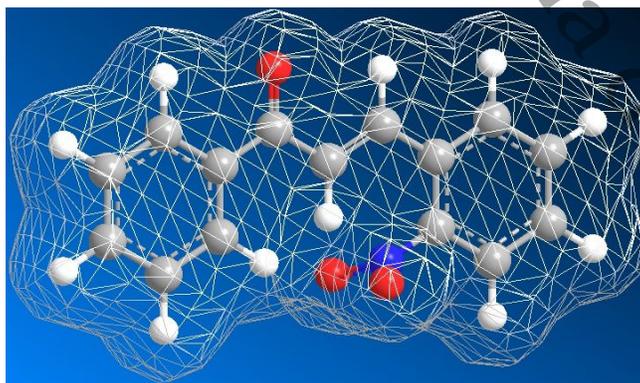
El grupo *nitro* tiene gran interés farmacológico, existen reportes de fármacos en el mercado que poseen este sustituyente, tal es el ejemplo del compuesto comercial metrodinazol (Figura 10), cuya estructura presenta un grupo *nitro* en el anillo

heterocíclico, este fármaco es altamente utilizado por su actividad antibacteriana y antiparasitaria [28].



**Figura 10.** Metrodinazol.

La presencia de este grupo funcional *nitro*, ha llamado mucho la atención en los últimos años en nuestro grupo de investigación, debido a que, como sustituyente en chalconas (Figura 11) ha presentado diversas actividades biológicas y una de las más importantes es la actividad antiinflamatoria [6] es por esto que derivó el interés en el desarrollo y estudio de las chalconas nitrosustituidas.



**Figura 11.** Estructura de la chalcona **2**, sustituida con el grupo *nitro* en 3D.

Los reportes de chalconas sustituidas con el grupo *nitro* se describen con más detalles en el capítulo 2 de antecedentes.

### **1.3 Generalidades sobre la inflamación**

La inflamación es la respuesta vascular y celular en donde el cuerpo se defiende de todas aquellas sustancias que le son extrañas, una respuesta normal a trastornos del homeostasis causada ya sea por infecciones, lesiones y/o traumas, durante este proceso desecha los tejidos muertos, y al hacerlo crea un entorno propicio para la formación de tejido nuevo en los sitios de lesión dérmica. La inflamación se presenta en el momento en que los tejidos perciben el daño, actuando como un mecanismo de protección y reparación que es sumamente eficiente iniciado y perpetuado por una serie de mediadores y células químicas interactivas. El calor, el enrojecimiento y la hinchazón son promovidas por la dilatación de los vasos sanguíneos y un aumento de su permeabilidad, una reacción que facilita la acumulación de glóbulos blancos y proteínas reparadoras en el área dañada [29-31].

Una de las consecuencias principales que genera la inflamación es el dolor, debido a la liberación de sustancias que se producen a partir de tejidos dañados y células inmunes, por lo que la inflamación y el dolor son fenómenos que están relacionados [31, 32].

#### **1.3.1 Proceso de inflamación**

El proceso inflamatorio puede clasificarse como agudo y crónico, dependiendo de su duración, además del contenido total de moléculas involucradas [33].

### 1.3.1.1 Inflamación aguda

La inflamación aguda es de corta duración y sus características principales son la exudación de líquido, y la migración de leucocitos, sobre todo neutrófilos y comprende la reacción temprana e inmediata al agente que causa el daño y puede ser iniciada por agentes de diversas naturalezas como calor, bacterias, virus, células necróticas, partículas inertes, etc. En este tipo de inflamación hay gran actividad y destrucción celular [34].

La fase exudativa o inflamatoria se origina durante las 72 horas posteriores a la lesión. En las primeras 6 horas, las plaquetas se adhieren al tejido expuesto y al factor tisular de la coagulación; se activa la cascada de la coagulación. Las células dañadas y las plaquetas liberan mediadores proinflamatorios, por ejemplo: ácido araquidónico, prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos etc [34].

Durante el estado final de la coagulación, el factor XIIIa estabiliza la fibrina soluble para transformarla en su forma insoluble, generando una estructura reticular que favorece la formación de una matriz temporal que permite la migración de los fibroblastos 32 horas después de la agregación. Para mantener la agregación plaquetaria y la coagulación dentro de los límites fisiológicos, el endotelio produce factores reguladores como tetraciclina, que inhiben la agregación plaquetaria, proteína C que inactiva factores de coagulación V y VII, así como factor tisular [35].

### 1.3.1.2 Inflamación crónica

La inflamación crónica se produce cuando los procesos inflamatorios ocurren en ausencia de un estímulo real, o persisten, es decir, la etapa de regeneración y de producción de mediadores pro inflamatorios no cesa. Se produce comúnmente a través de las infecciones que no se resuelven, ya sea por medio de mecanismos de resistencia endógena o a través de algún otro mecanismo de protección de las defensas del huésped. Sin embargo, también pueden resultar de la exposición a agentes químicos o físicos que no pueden ser abatidos, así como algún tipo de susceptibilidad genética [34].

La inflamación crónica se ha sugerido que es un factor común en la susceptibilidad a muchas enfermedades crónicas, como el asma, el Alzheimer, las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, y la diabetes *mellitus* tipo 2 [34].

Normalmente el proceso inflamatorio permite preservar la vida mediante la recuperación tisular postraumática y eventualmente la cicatrización. Sin embargo, si el tejido blanco se lesiona gravemente, la reparación no es adecuada o la inflamación es excesiva, los leucocitos desencadenan una inflamación crónica con el depósito excesivo de fibras de colágeno, lo cual conduce a la fibrosis. En tales casos la inflamación se transforma en causa y efecto y ocasiona la morbimortalidad [35].

El proceso de la inflamación ha sido ampliamente estudiado empleando diferentes modelos biológicos, dentro de ellos está el modelo de oreja de ratón inducido por TPA que se describe a continuación.

### 1.3.2 Modelo de edema en oreja de ratón inducido por TPA.

Un modelo muy efectivo de inflamación, desarrollado a principio de los 90 es “el modelo de edema en oreja de ratón inducido por TPA” mismo que se utiliza en este trabajo como modelo biológico (Figura 12) para estudiar el efecto antiinflamatorio que presentan las chalconas sintetizadas.



**Figura 12.** Implementación de un modelo biológico de inflamación.

Payá y colaboradores diseñaron este modelo para hacer una evaluación antiinflamatoria a nivel local de algunos extractos de algas y esponjas de la costa mediterránea. El modelo consiste en inducir la inflamación aguda con TPA en la oreja izquierda de un murino (Figura 13), misma a la que se aplica el compuesto a evaluar, tomando la oreja derecha como control aplicando solo el vehículo, y pasando la cuarta hora se procede a sacrificar los ratones para posteriormente hacer el corte de la oreja y así poder conocer el efecto de la inhibición. Para este modelo se usa como fármaco de referencia la indometacina que es un fármaco comercial [36].



**Figura 13.** Edema de oreja de ratón inducido por TPA vía tópica.

El proceso de inflamación inducido por TPA ocurre de la siguiente forma:

Induce una respuesta inflamatoria aguda, ejemplificada por vasodilatación y formación de edema. Esta respuesta ocurre en las primeras dos horas, seguida por un aumento del grosor de la oreja. Esta respuesta inflamatoria está mediada por la vía de la proteína quinasa C la cual estimula la fosfolipasa A2 [37] y las ciclooxigenasas, lo que resulta en la liberación, el metabolismo y la interacción del ácido araquidónico y la prostaglandina E2 [38]. Los metabolitos del ácido araquidónico, aumentan la permeabilidad vascular y producen edema durante la inflamación [39]. Muchos compuestos inhiben las enzimas como LOX y COX que podrían inhibir la inflamación inducida por TPA. Cuando se aplica TPA tópicamente a orejas de ratón, se promueve la infiltración de mastocitos con la liberación de mediadores que aumentan la permeabilidad vascular y promueven la entrada de neutrófilos [40]. Durante 1 a 4 h en el modelo TPA, el edema de la oreja aumenta

debido a la mayor permeabilidad vascular, edema e hinchazón dentro de la dermis [39].

En la metodología de este trabajo se describe con detalles el modelo específico utilizado para la evaluación de las chalconas correspondientes, donde se comprende más sobre este modelo biológico.

En el siguiente capítulo se describen los antecedentes más relevantes sobre la síntesis, estrategias de síntesis y actividad antiinflamatoria de las chalconas estudiadas en estos últimos años.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.

# CAPÍTULO 2

*Antecedentes*

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.

## 2 ANTECEDENTES

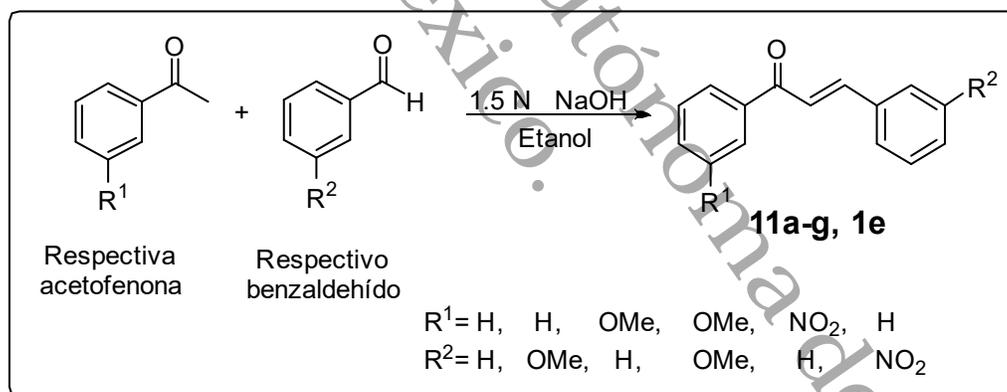
En este apartado se describen algunas de las técnicas más relevantes para la obtención de las chalconas. Es importante mencionar que las técnicas para la síntesis de chalconas son muy variadas, puesto que no existe una metodología estandarizada debido a la naturaleza de los sustituyentes que presentan las moléculas de partida.

Como se mencionó anteriormente entre los métodos tradicionales existentes para la síntesis de chalconas, se encuentran las reacciones catalizadas por una base y las catalizadas por un ácido [41]. En el caso de la catálisis básica la condensación entre acetofenonas y benzaldehídos ocurre con la ayuda de NaOH [19, 23, 42, 43], KOH [44], Ba(OH)<sub>2</sub> [45], LiOH [46] y en la catálisis ácida las reacciones ocurren en presencia de algunos ácidos como: BF<sub>3</sub> [47] AlCl<sub>3</sub> [48] HCl gaseoso [49]. De las técnicas más recientes en donde se aplican parámetros de la química verde [50], se reportan las metodologías en donde se emplean métodos alternativos como el ultrasonido [51, 52] y las microondas [53, 54]. Pero aun algo más interesante es la reacción donde se prioriza la economía atómica, es decir se omite el uso de catalizadores [55].

### 2.1 Técnicas de síntesis para chalconas

En la síntesis de chalconas existe un sin número de reportes en donde emplean principalmente soluciones alcohólicas de NaOH como base, [42] un ejemplo de ello es el reportado por Hormanaza y colaboradores [19], donde presentan la obtención de una serie de chalconas **11a-f** con rendimientos del 60-75% mediante la

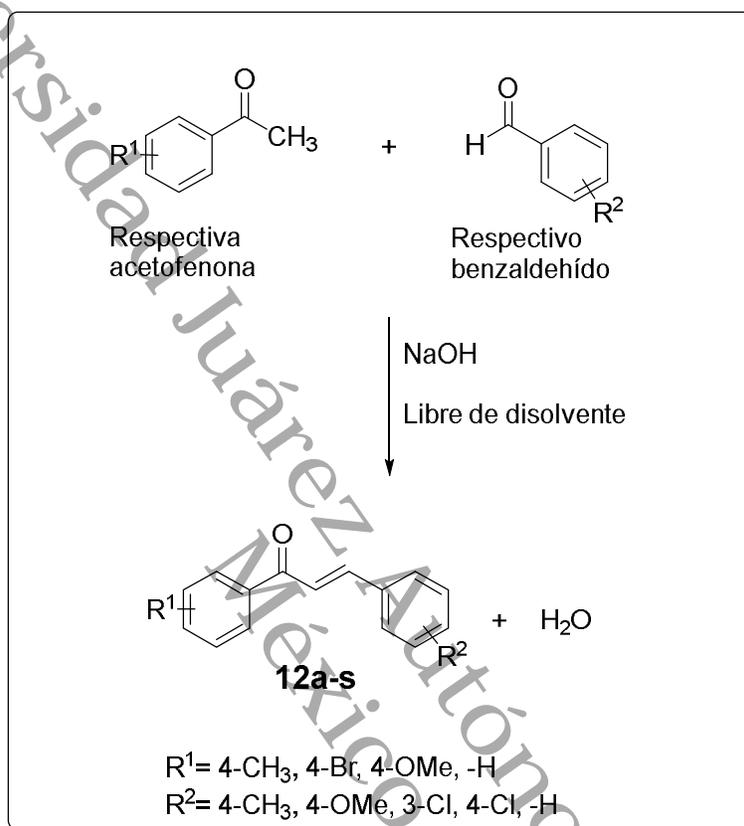
condensación de Claisen-Schmidt a partir de las respectivas acetofenonas y benzaldehídos sustituidos en posición *meta*. Dentro de los productos obtenidos por Hormanaza y colaboradores se incluye uno de los isómeros de dinitrochalconas de interés en este trabajo la (*E*)-1,3-bis(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona **1e**, esta es obtenida en 3 h a reflujo con un rendimiento del 68%. La técnica incluyó disolver los materiales de partida en relación molar que van desde (1:1 hasta el 1:1.3) en etanol, para después, agregar (0.6 a 2 mL) de una solución 1.5 N de NaOH como catalizador. Las mezclas de reacciones donde se involucraron reactivos sólidos las reportan en condiciones de reflujo aproximadamente por 3 h, mientras que las que involucraron reactivos líquidos se reportan a temperatura ambiente por 2 h. (Figura 14),



**Figura 14.** Síntesis de chalconas catalizada por NaOH [19].

Palleros y colaboradores también experimentaron con NaOH [23] en la síntesis de una serie de 20 chalconas **12a-s** libres de disolventes (Figura 15), en donde descubrió que 17 de ellas se pueden obtener en cuestión de minutos, mezclando el respectivo benzaldehído y la correspondiente acetofenona en presencia de NaOH

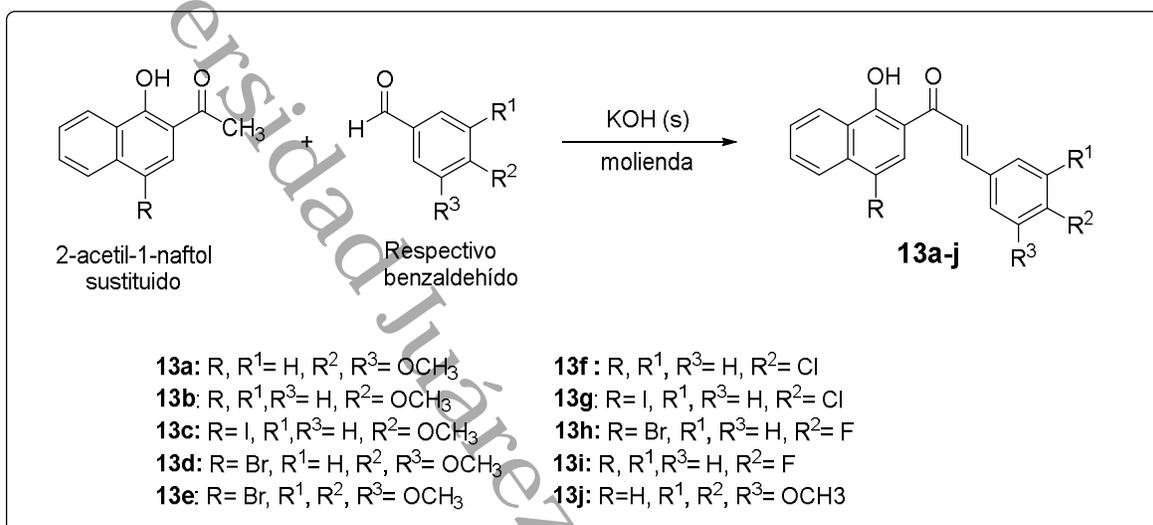
sólido, llevándose a cabo en un mortero con pistilo. Estos autores reportan rendimientos que van del 81 al 94% [43].



**Figura 15.** Síntesis de chalconas catalizadas por NaOH, libre de disolvente [23].

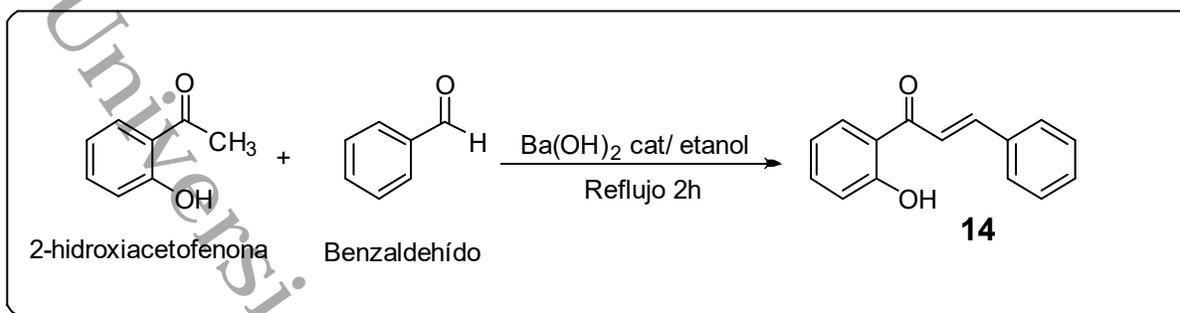
De igual manera el KOH se ha utilizado para catalizar la obtención de chalconas en medio básico, un ejemplo de ello fue el reportado por Zangade y colaboradores [44], quienes obtuvieron las chalconas **13a-j** (Figura 16) a partir del 2-acetil-1-naftol sustituido (0.01 mmol) y diferentes benzaldehídos sustituidos (0.01 mmol) catalizada por KOH (0.02 mmol) en polvo. Hicieron reaccionar los compuestos con ayuda de un mortero, la mezcla de reacción la trituraron durante varios minutos. Una vez completada la molienda verificaron por CCF el consumo de las materias primas. La mezcla sólida que obtuvieron se diluyó con agua fría, para después

neutralizar con HCl diluido y por último purificaron por recristalización en solución saturada de ácido acético, los rendimientos de reacción fueron del 85-94%.



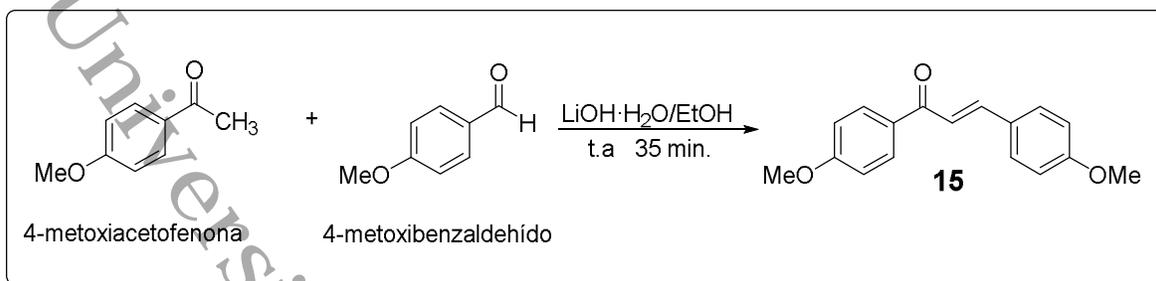
**Figura 16.** Síntesis de chalconas catalizada por KOH, libre de disolvente [44].

También el Ba(OH)<sub>2</sub> se ha usado como catalizador para la síntesis de este tipo de compuestos, Sathyanarayana y colaboradores [45] prepararon un catalizador de Ba(OH)<sub>2</sub>·8H<sub>2</sub>O para sintetizar la 2-hidroxicalcona **14** (Figura 17) en condiciones tradicionales, la técnica consistió en colocar (10 mmol) de 2-hidroxiacetofenona, (10 mmol) de benzaldehído y un exceso de 500 g del catalizador preparado de Ba(OH)<sub>2</sub>·8H<sub>2</sub>O en 20 mL de etanol, la mezcla de reacción la llevaron a temperatura de reflujo por 2 h, al término del tiempo fue puesta en frío y acidificada con HCl y el producto fue aislado por cristalización. El rendimiento de la 2-hidroxicalcona **14** fue del 90%.



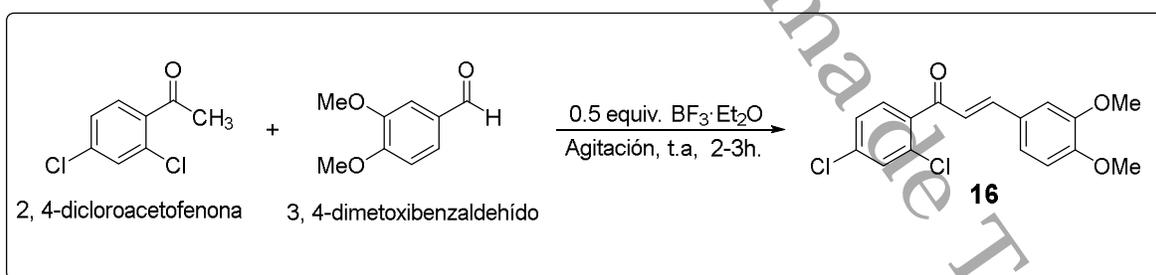
**Figura 17.** Síntesis de chalconas catalizada por Ba(OH)<sub>2</sub> [45].

Otro hidróxido que también ha sido reportado como excelente catalizador, es el LiOH que fue utilizado por Bhagat y colaboradores [46] para catalizar la síntesis de una serie de chalconas en condiciones suaves, un ejemplo es la síntesis del compuesto **15** (Figura 18) con un rendimiento del 96%, donde la técnica reportada consistió en hacer una mezcla de 4-metoxiacetofenona (1 mmol) en EtOH (0.5 mL) y LiOH·H<sub>2</sub>O (0.1 mmol, 10% mol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación constante durante 10 minutos a temperatura ambiente (~25–30 °C), posteriormente se adicionó 4-metoxibenzaldehído (1 mmol). La mezcla se agitó magnéticamente hasta el consumo completo de los materiales de partida por 35 min. Una vez completada la reacción, se formó un precipitado amarillo y esto sirvió como indicador para monitorear la reacción visualmente. El EtOH se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (5 mL), se neutralizó con HCl acuoso al 2% y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con solución de salmuera (5 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>).



**Figura 18.** Síntesis de la chalcona **15**, catalizada por LiOH [46].

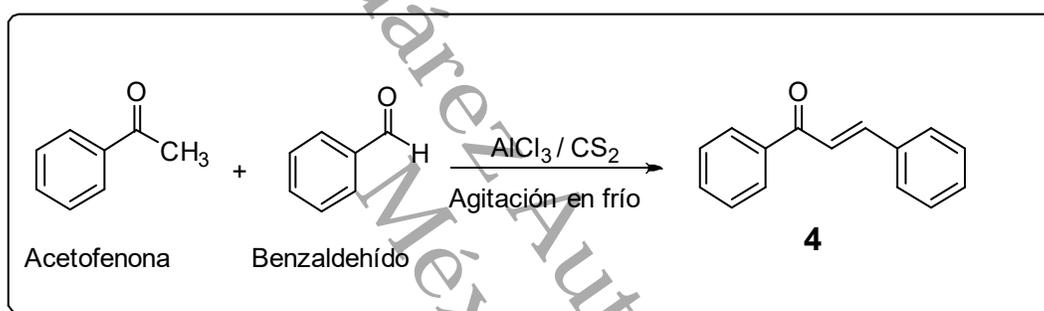
El uso de la catálisis ácida también ha resultado ser efectivo para obtener chalconas por ejemplo Narender [47] y colaboradores utilizaron  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  como catalizador en la síntesis de chalconas, haciendo reaccionar varias acetofenonas y benzaldehídos sustituidos en presencia de 0.5 equiv. de  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ . La mayoría de los productos se formaron dentro de 15-150 min. La mezcla de reacción fue lavada con agua para eliminar los complejos de  $\text{BF}_3$ , se concentró y se recrystalizó para obtener chalconas puras con rendimientos del 75-92% sin cromatografía en columna en la mayoría de los casos. En la Figura 19 se muestra un esquema de reacción para la síntesis del compuesto **16**.



**Figura 19.** Síntesis de la chalcona **16**, catalizada por  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  [47].

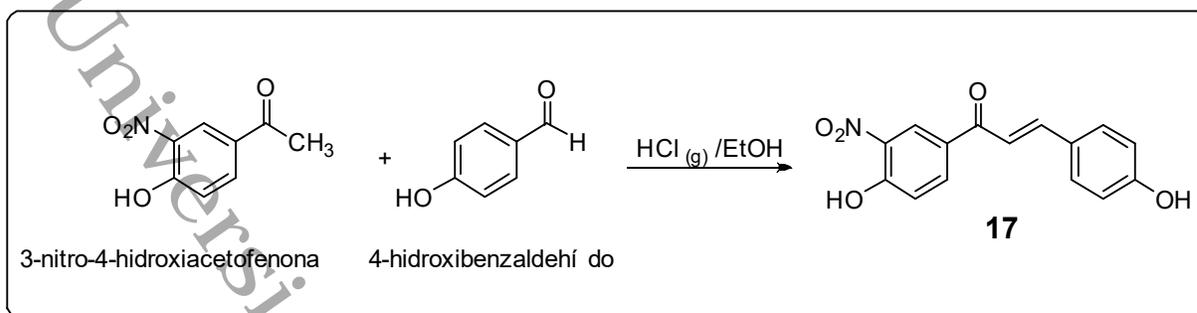
Callobay y colaboradores [48] realizaron la síntesis de la “chalcona base” compuesto **4** (Figura 20) a través de catálisis ácida promovida por  $(\text{AlCl}_3)$ , la técnica consistió en agregar (0.1 mol) de acetofenona y (0.1 mol) de tricloruro de aluminio

(AlCl<sub>3</sub>) en disulfuro de carbono (CS<sub>2</sub>) en un matraz, después de formarse el complejo se añadió lentamente (0.1 mol) de benzaldehído. El matraz fue sellado junto con un tubo que contenía CaCl<sub>2</sub> y se dejó reposar por cuatro días, al final de este tiempo, el complejo líquido se había solidificado en cristales de amarillo a marrón definidos. El disulfuro de carbono fue decantado y desechado. Los cristales se lavaron con dos porciones de benceno y se dejaron drenar sin disolvente, el rendimiento de la chalcona obtenida fue de 91%.



**Figura 20.** Síntesis de chalconas por agitación mecánica [48].

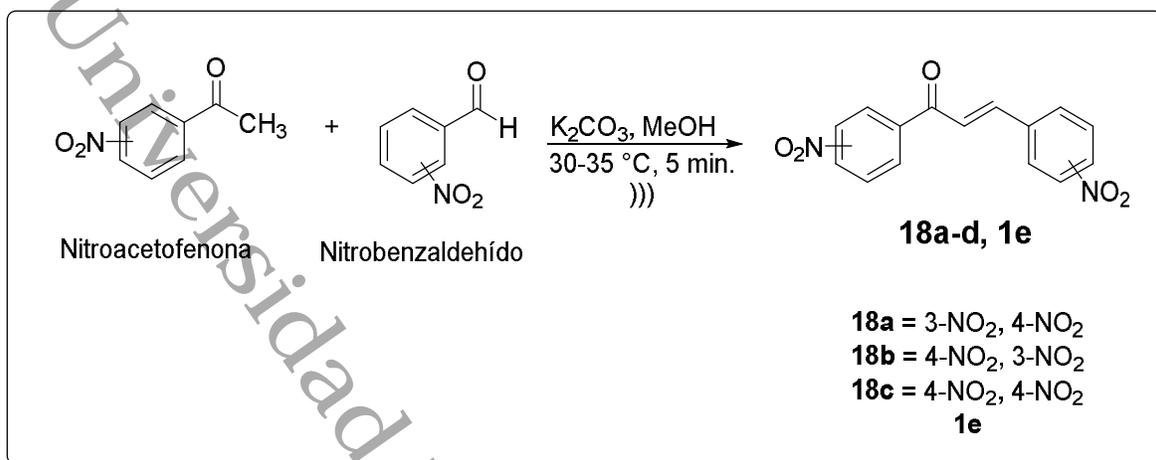
Széll y colaboradores [49] utilizaron otra técnica diferente para la síntesis de una gama de chalconas diversamente sustituidas, en donde utilizaron HCl como catalizador, ellos disolvieron la respectiva acetofenona y benzaldehído en una solución de etanol que fue conservada en frío mientras se saturaba con HCl gaseoso durante 30 min. Después de este tiempo se dejó a una temperatura de 30°C por 1 h para después dejarla a temperatura ambiente por 1 día, los productos obtenidos fueron lavados con etanol frío. Un ejemplo de los productos obtenidos, la chalcona **17** se muestra en la Figura 21 con rendimiento del 86%.



**Figura 21.** Síntesis de la chalcona **17**, catalizada por HCl [49].

Dentro de los métodos alternativos de activación para la síntesis de chalconas se encuentra el ultrasonido, muy efectivo en la aplicación de los parámetros de la química verde [50], ya que el principio 6 concerniente a la eficiencia energética, se aplica en este tipo de activación.

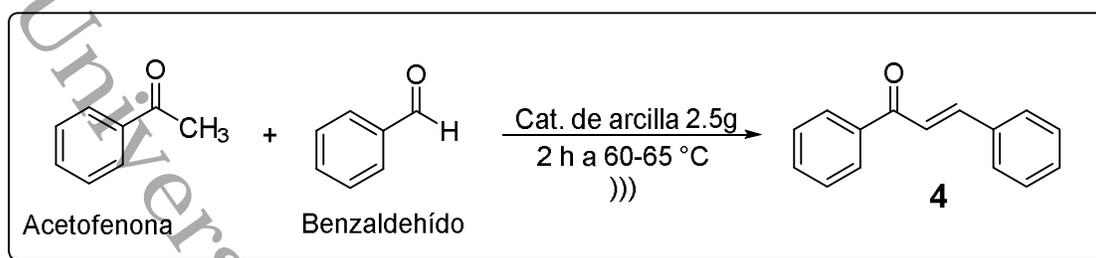
Por esto Wei y colaboradores reportaron la síntesis de dinitrochalconas provenientes de la 3 y 4-nitroacetofenona y 3 y 4-nitrobenzaldehído **18a-d** dentro de los cuales se encuentra el compuesto **1e** de igual forma sintetizado en este trabajo (Figura 22). La síntesis se llevó a cabo a través de colocar en un matraz cónico 2.5 mmol de nitroacetofenona y 2.5 mmol nitrobenzaldehído junto con 0.10 mg de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en 3 mL de metanol, la mezcla de reacción fue irradiada por ultrasonido a 30-35°C durante 5 min obteniendo rendimientos de 90-92% [51].



**Figura 22.** Síntesis de chalconas activadas por ultrasonido [51].

De igual manera Chtourou y colaboradores [52] reportaron un método de síntesis libre de disolventes para la chalcona **4**, mediante irradiación por ultrasonido en presencia de un catalizador tipo arcilla comercial.

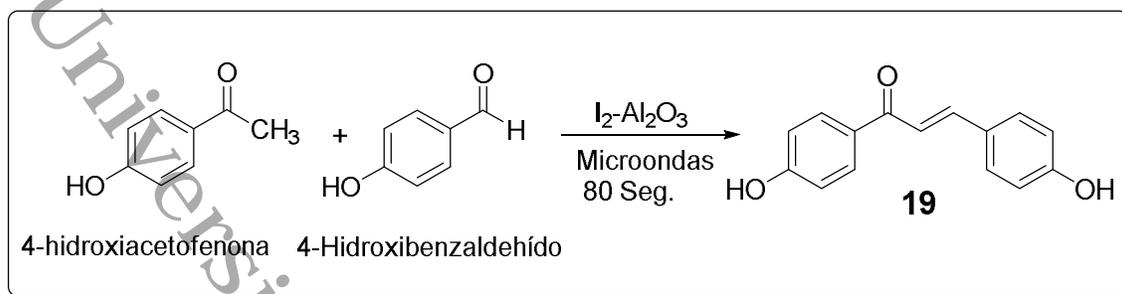
La técnica descrita por los autores es la siguiente, agregaron (2.5 g) de catalizador de arcilla, (0.05 mol) benzaldehído y (0.05 mol) de acetofenona en un reactor de vidrio de 25 mL. La mezcla de reacción fue calentada en un baño de aceite a  $100 \pm 2$  °C. La sonda de ultrasonido se sumergió directamente en el reactor, se intentaron tiempos de sonicación variables para la condensación de benzaldehído y acetofenona. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió etanol o diclorometano (50 mL), la mezcla de reacción se filtró y el catalizador se lavó con etanol caliente (50 mL). El disolvente se evaporó y el producto crudo seco se cristalizó en etanol al 95%, se filtró y finalmente se secaron al vacío durante 48 h. El rendimiento de la chalcona fue del 80% (Figura 23).



**Figura 23.** Síntesis de la chalcona **4**, catalizada por arcilla en ultrasonido [52].

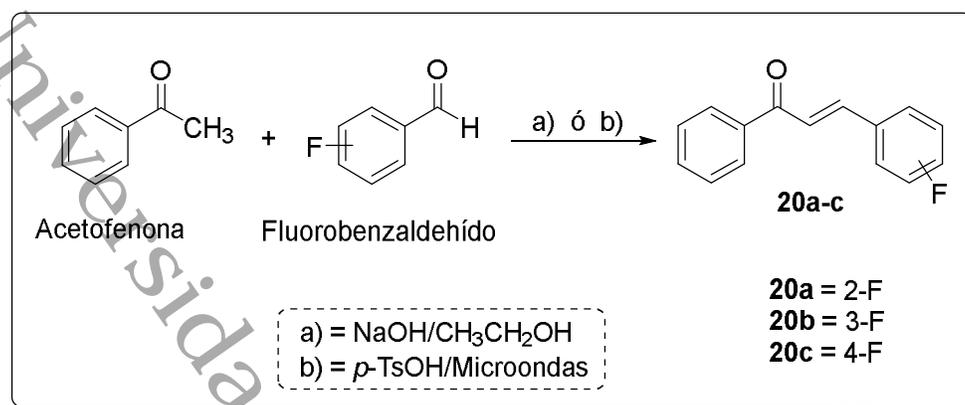
La síntesis orgánica asistida por microondas (SOAM o (MAOS) por sus siglas en inglés) es otra de las técnicas alternativas y se caracteriza por aceleraciones espectaculares de los tiempos de reacción producidas en muchas transformaciones como una consecuencia de la rapidez del calentamiento [25].

Kakati reportó la síntesis de la 4,4-dihidroxicalcona **19** asistida por microondas libre de disolventes utilizando alúmina y yodo-alúmina como catalizador (Figura 24) haciendo variaciones en los equivalentes del catalizador [53]. La técnica consistió en tomar (0.735 mmol) de 4-hidroxiacetofenona, (0.735 mmol) de 4-hidroxibenzoaldehído y 200 mg de I<sub>2</sub>-Alúmina al 5% y se homogeneizaron en un mortero. Luego, la mezcla se irradió en un reactor de microondas durante 80 segundos después de ajustar la temperatura de reacción a 60 °C y potencia al 40%. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo (15 mL) a la mezcla de reacción y se filtró la mezcla a través de un papel de filtro para separar el catalizador sólido. Después de lavar el filtrado con solución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, la capa orgánica separada se concentró a presión reducida y el producto se recrystalizó en etanol caliente. Los rendimientos de reacción fueron muy buenos (79-95%) y los tiempos de reacción muy cortos.



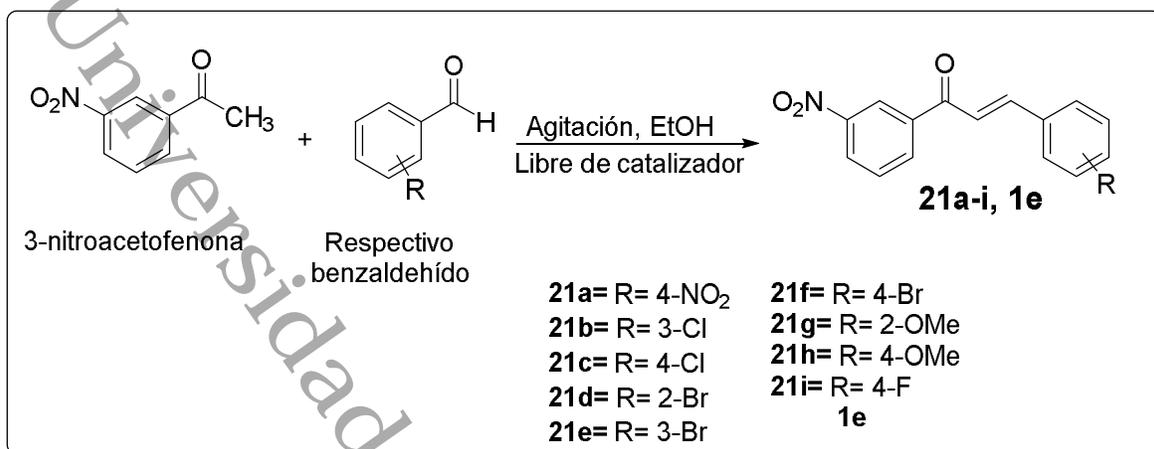
**Figura 24.** Síntesis de la chalcona **19**, catalizada por yodo-alúmina [53].

Pero aún más interesante fue la comparación que realizaron Antonio y colaboradores, en la síntesis de las fluorochalconas **20a-c** con un microondas monomodal vs multimodal libre de disolventes, aunque también describen una metodología convencional probada para sus fluorochalconas (Figura 25) [54]. A continuación, se describe la técnica general usada para la síntesis en microondas libre de disolventes, los procedimientos sintéticos respetuosos con el medio ambiente se realizaron en ausencia de solventes y en catálisis ácida. Se colocó una mezcla de ácido *p*-toluensulfónico (0.5 eq), acetofenona (1 eq) y el correspondiente fluorobenzaldehído (1 eq) en un reactor apropiado. El sistema se sometió a irradiación de microondas usando un equipo monomodal. Para fines comparativos, también se empleó un horno de microondas doméstico multimodal. La reacción se controló por CCF (hexano/acetato de etilo 95: 5). La reacción cruda se purificó por Cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo 98: 2). Los eluyentes se eliminaron por destilación al vacío. Los productos sólidos se recrystalizaron de una mezcla de hexano/acetato de etilo. Los rendimientos fueron del 26-94% siendo los mejores en condiciones de microondas monomodal.



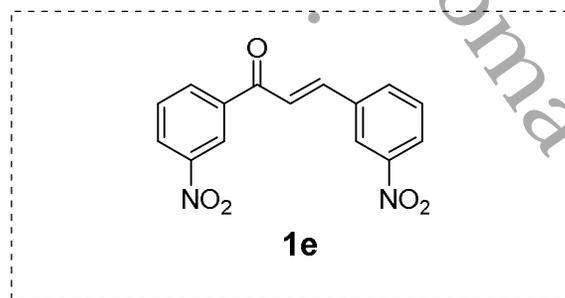
**Figura 25.** Síntesis de fluorochalconas asistida por microondas [54].

Una técnica que llama mucho la atención fue la reportada por Qiu y colaboradores [55], donde realizaron la síntesis de chalconas provenientes de la 3-nitroacetofenona y benzaldehídos diversamente sustituidos por grupos electroattractores y electrodonadores libre de catalizador **21e-i** (Figura 26), dentro de la cual se encuentra el compuesto **1e** de interés en este trabajo. La técnica consistió en disolver cantidades equimolares (0.1 mmol) de nitroacetofenona y el benzaldehído sustituido correspondiente en EtOH anhidro (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas para dar una solución transparente. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y se concentraron hasta un tercio de su volumen inicial, y luego se enfriaron a temperatura ambiente. Los microcristales se depositaron y se separaron por filtración, se recristalizaron en acetona, se lavaron con metanol tres veces y luego se secaron al vacío con CaCl<sub>2</sub>.



**Figura 26.** Síntesis de dinitrochalconas libre de catalizador [55].

Dentro de los reportes antes mencionados en este apartado de antecedentes se incluyen tres referencias [19, 51, 55] donde sintetizan el compuesto **1e** (Figura 27) que es de interés en este trabajo, por lo que a continuación se muestra una tabla comparativa de las condiciones en las que fueron sintetizadas, así como sus rendimientos y los desplazamientos químicos de los H  $\alpha$ - $\beta$  reportados por los autores (Tabla 2).



**Figura 27.** (E)-1,3-bis(3-nitrofenil)prop-2-en-ona **1e**.

**Tabla 2.** Comparación de la síntesis de la dinitrochalcona **1e**.

| Base                                      | Tiempo (min) | Temperatura (°C) | Activación  | Rend. (%) | p.f (°C) | H $\alpha$ $\delta$ (ppm) | H $\beta$ $\delta$ (ppm) | Ref  |
|---|--------------|------------------|-------------|-----------|----------|---------------------------|--------------------------|------|
| K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>0.4 eq. | 5            | 30-35            | Ultrasonido | 91        | 211      | 7.61*                     | 7.92                     | [19] |
| NaOH<br>1.5 N                             | 180          | 60               | Reflujo     | 68        | 217      | 7.96**                    | 8.25                     | [51] |
| ----                                      | 300          | t.a              | Agitación   | 74        | 216      | 7.94***                   | 8.22                     | [55] |

\* El experimento fue corrido en un equipo de RMN de 300 MHz en CDCl<sub>3</sub>.

\*\* El experimento fue corrido en un equipo de RMN de 400 MHz en DMSO-*d*<sub>6</sub>.

\*\*\* El experimento fue corrido en un equipo de RMN de 500 MHz en DMSO-*d*<sub>6</sub>.

Todo este proceso de encontrar nuevas rutas sintéticas para obtención de chalconas ha beneficiado las investigaciones farmacéuticas de las cuales la actividad antiinflamatoria es una de las más potentes en chalconas. En el siguiente apartado se describen algunos de los trabajos relevantes sobre chalconas con actividad antiinflamatoria.

## 2.2 Actividad antiinflamatoria de chalconas

El interés científico por la actividad antiinflamatoria se despertó muchos años atrás por el área farmacológica, principalmente por todos aquellos compuestos que tienen capacidad potencial de ayudar a inhibir enfermedades en donde se ha estado lidiando con procesos inflamatorios [56] en base a esto el desarrollo de nuevos fármacos antiinflamatorios ha sido una de las más grandes hazañas para los investigadores, y debido a esto se han dirigido varios proyectos enfocados a diseñar nuevos agentes antiinflamatorios, esto es porque los que existen actualmente han dejado un lado insatisfecho, ejemplo de ellos son los efectos secundarios que han provocado en los consumidores [57]. Las chalconas están

dentro de estos proyectos ya que los reportes que existen muestran que su actividad farmacológica es muy activa [58].

Por ejemplo, la mayoría de las chalconas que han mostrado actividad farmacológica, son las chalconas con sustituyentes hidroxilo y metoxi, conocidas también como hidroxichalconas y metoxichalconas, estos sustituyentes añaden una potente actividad biológica [59] es importante mencionar que casi todos los fármacos que se han encontrado provenientes de fuentes naturales, poseen estos sustituyentes y las chalconas del tipo hidroxilo y metoxi también se han encontrado en fuentes naturales aunque también han sido obtenidas de manera sintética por químicos.

En la Tabla 3 se muestran una serie de chalconas sustituidas con el grupo hidroxilo y metoxi más relevantes con actividad antiinflamatoria

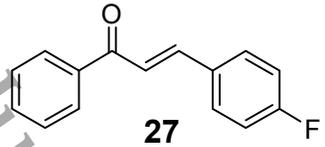
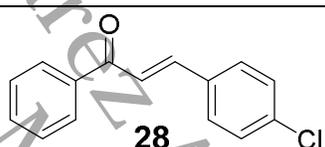
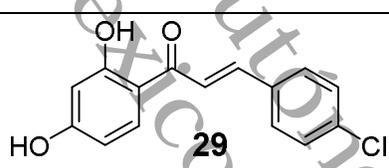
**Tabla 3.** Chalconas con sustituyentes hidroxilo y metoxi con actividad antiinflamatoria.

| Nombre                | Estructura  | Fuente                                 |
|-----------------------|---|--|
| isoliquiritigenina    | <br><chem>Oc1ccc(O)c(c1)C(=O)C=Cc2ccc(O)cc2</chem><br><b>22</b>         | <i>Nepalese propolis</i><br>[60-62]    |
| Buteina               | <br><chem>Oc1ccc(O)c(c1)C(=O)C=Cc2ccc(O)c(O)c2</chem><br><b>23</b>      | <i>Rhus verniciflua</i><br>[63, 64]    |
| Sappanchalcona        | <br><chem>COc1ccc(O)c(O)c1C(=O)C=Cc2ccc(O)c(O)c2</chem><br><b>24</b>    | <i>Sappan lignum</i><br>[65, 66]       |
| 3-deoxysappanchalcona | <br><chem>Oc1ccc(O)c(O)c1C(=O)C=Cc2ccc(O)c(O)c2OC</chem><br><b>25</b>   | <i>Sappan lignum</i><br>[65]           |
| Licochalcona A        | <br><chem>COc1ccc(O)c(O)c1C(=O)C=Cc2ccc(O)c(O)c2C=C</chem><br><b>26</b> | <i>Glycyrrhiza inflata</i><br>[67, 68] |

Las chalconas con los sustituyentes mostrados en la tabla anterior no son solamente las más abundantes, sino que también son las más activas en cuanto a su

actividad antiinflamatoria. Sin embargo, no solo este tipo de sustituyente infieren actividad antiinflamatoria, hay reportes que mencionan que los sustituyentes halogenados también la poseen [69] (Tabla 4).

**Tabla 4.** Chalconas con sustituyentes halogenados, que poseen actividad antiinflamatoria.

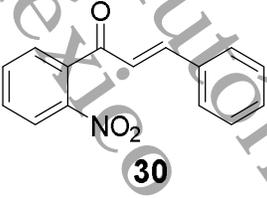
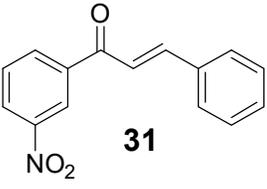
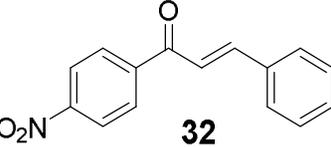
| Nombre   | Estructura  | Fuente           |
|--|---|------------------|
| 4-fluorochalcona                                       | <br><chem>O=C(C=Cc1ccc(F)cc1)c2ccccc2</chem>           | Síntesis<br>[69] |
| 4-clorochalcona  | <br><chem>O=C(C=Cc1ccc(Cl)cc1)c2ccccc2</chem>          | Síntesis<br>[69] |
| 3-(4clorofenil)-1-(2, 4-dihidroxifenil)prop-2-en-1-ona | <br><chem>O=C(C=Cc1ccc(Cl)cc1)c2cc(O)cc(O)c2</chem> | Síntesis<br>[69] |

En otro reporte se encontró que las chalconas sustituidas con flúor en las posiciones 2, 3 y 4 del anillo B, mostraron tener actividad antiinflamatoria, siendo la 2-fluorochalcona la más potente, seguida por la 3-fluorochalcona y por último la 4-fluorochalcona con muy poco porcentaje de inhibición [70].

Otro sustituyente que ha estado expuesto a investigación es el grupo nitro, que no se encuentra de manera natural en moléculas biológicas, pero que ha mostrado tener efecto inhibitorio ante la inflamación en moléculas sintéticas.

Gómez y colaboradores sintetizaron tres chalconas nitro sustituidas en el anillo "A" mediante la condensación aldólica utilizando agitación mecánica y disolventes amigables con el medio ambiente, obteniendo rendimientos del 72-73% aproximadamente en 2 h (Tabla 5). A las tres nitrochalconas se les evaluó su actividad antiinflamatoria utilizando el modelo de edema inducido por carragenina en ratas, la dosis que se utilizó fue de 200 mg/kg mostrando efecto protector antiinflamatorio por administración oral e intraperitoneal, en ambos estudios se encontró que el compuesto más activo fue la 2-nitrochalcona [6, 32].

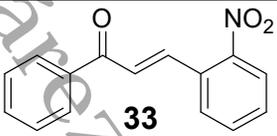
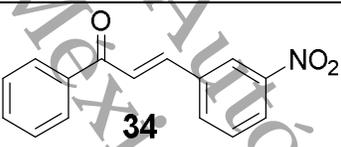
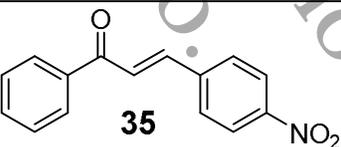
**Tabla 5.** Chalconas sustituidas con el grupo *nitro* en anillo A poseyendo actividad antiinflamatoria.

| Nombre          | Estructura   | Fuente               |
|-----------------|--|----------------------|
| 2-nitrochalcona |  <p style="text-align: center;"><b>30</b></p> | Sintética<br>[6, 32] |
| 3-nitrochalcona |  <p style="text-align: center;"><b>31</b></p> | Sintética<br>[6, 32] |
| 4-nitrochalcona |  <p style="text-align: center;"><b>32</b></p> | Sintética<br>[6, 32] |

Alarcón en el 2014 sintetizó una serie de tres nitrochalconas sustituidas [71] en el anillo "B", siguiendo el procedimiento clásico de la condensación de Claisen-

Schmidt, que implicaba condiciones hidroalcohólicas a temperatura ambiente, obteniendo rendimientos de reacción satisfactorios (> 90%) como se muestra en la (Tabla 6). A los compuestos **33-35** se les realizó la evaluación del máximo efecto protector antiinflamatorio, con el modelo de edema de pata trasera de rata inducido por carragenanina, poseyendo el mayor efecto antiinflamatorio la chalcona **34**.

**Tabla 6.** Chalconas sustituidas con el grupo *nitro* en anillos B poseyendo actividad antiinflamatoria.

| Nombre           | Estructura   | Fuente                |
|------------------|--|-----------------------|
| 2'-nitrochalcona |  <p style="text-align: center;"><b>33</b></p>   | Sintética<br><br>[71] |
| 3'-nitrochalcona |  <p style="text-align: center;"><b>34</b></p>  | Sintética<br><br>[71] |
| 4'-nitrochalcona |  <p style="text-align: center;"><b>35</b></p> | Sintética<br><br>[71] |

Los reportes anteriores de actividad antiinflamatoria de chalconas sustituidas, en especial, con el grupo *nitro* marcan un parteaguas para la investigación sobre los compuestos de dinitrochalconas, las cuales no están reportadas en su actividad antiinflamatoria en la bibliografía. Lo que nos lleva a la justificación y objetivos planteados en el capítulo siguiente.

# CAPÍTULO 3

## *Justificación*

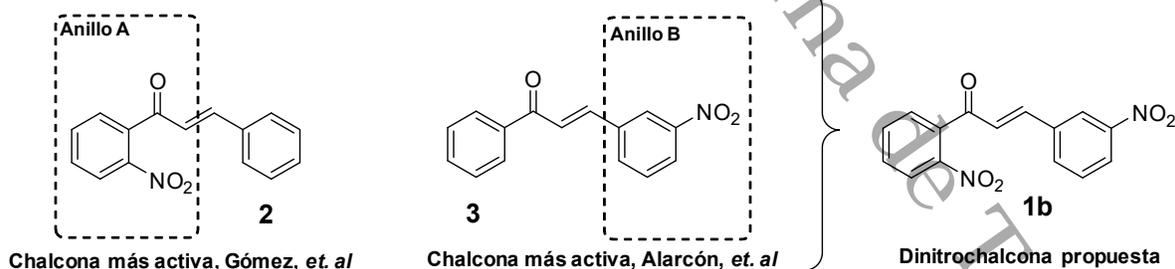
Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.

### 3 JUSTIFICACIÓN

#### 3.1 Justificación

Las chalconas sustituidas con el grupo nitro en uno u otro anillo, han mostrado actividad antiinflamatoria. Por esto se cree que las chalconas nitradas en ambos anillos tengan un mayor efecto antiinflamatorio, que las nitrochalconas sustituidas en un solo anillo, ya sea "A" o "B".

Con lo antes mencionado se justifica este trabajo de investigación, en primera fase donde se estudia la síntesis de estructuras de chalconas sustituidas con el grupo *nitro* en ambos anillos (Figura 28) siguiendo las estrategias clásicas de síntesis. En donde el anillo "A" será sustituida solo en la posición *meta*, ya que en el trabajo de Gómez fue la que presento mayor actividad antiinflamatoria, mientras que Alarcón y colaboradores reportaron mejores resultados cuando el grupo *nitro* se encontraba en la posición 3 del anillo "B".



**Figura 28.** Fusión de las posiciones del grupo *nitro*.

# CAPÍTULO 4

## *Objetivos*

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.

## **4.1 Objetivos**

### **4.1.1 Objetivo general**

Sintetizar y evaluar la actividad antiinflamatoria de dinitrochalconas mediante el modelo de edema de oreja de ratón inducido por TPA.

México.

#### 4.1.2 Objetivos específicos

- Sintetizar 5 tipos de chalconas disustituidas con el grupo *nitro* en los anillos A y B, **1a-e**, mediante la condensación de Claisen-Smith.
- Purificar y caracterizar los compuestos obtenidos por espectroscopia de y RMN <sup>1</sup>H y DEPTQ y punto de fusión.
- Caracterizar el compuesto **1b** mediante espectroscopia bidimensional RMN COSY y HSQC, Difracción de rayos X y UPLC-Masas con el fin de verificar la estructura del compuesto obtenido, para su posterior uso en las pruebas de actividad antiinflamatoria.
- Realizar la evaluación de la actividad antiinflamatoria de la dinitrochalcona **1b** y las chalconas **2**, **3** y **4** mediante el modelo de edema de oreja de ratón inducido por TPA.
- Evaluar a diferentes dosis la chalcona con mayor efecto antiinflamatorio.

# CAPÍTULO 5

*Metodología y Parte Experimental*

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.

## 5 METODOLOGÍA Y PARTE EXPERIMENTAL

### 5.1 Metodología general

El desarrollo de este proyecto se llevó a cabo en dos partes, estas se describen a continuación.

#### 5.1.1 Primera parte: síntesis de dinitrochalconas

Esta parte experimental consistió en encontrar las mejores condiciones de síntesis para la obtención de las dinitrochalconas **1a-e**. Las estructuras se muestran a continuación (Figura 29).

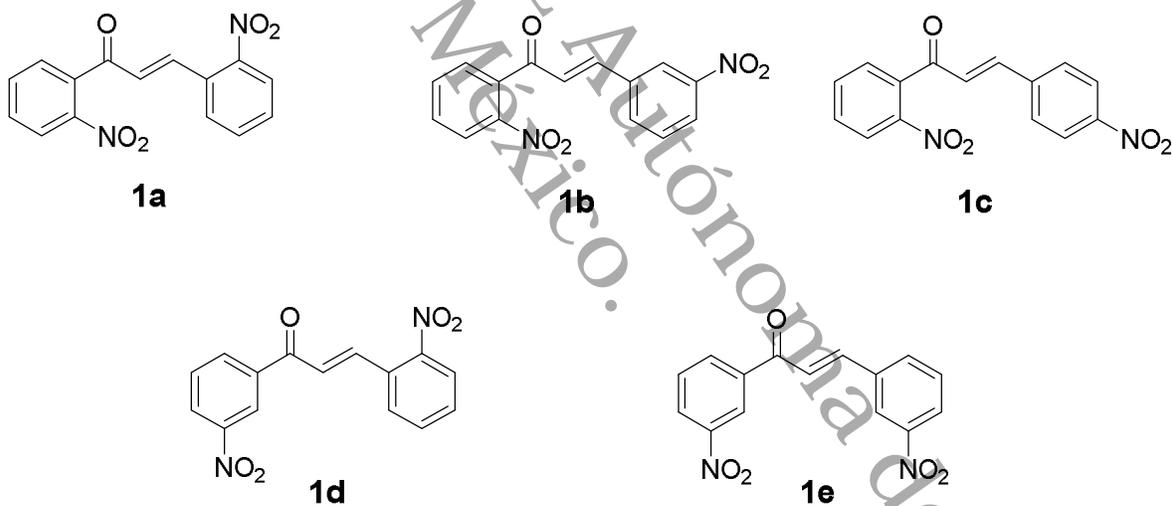
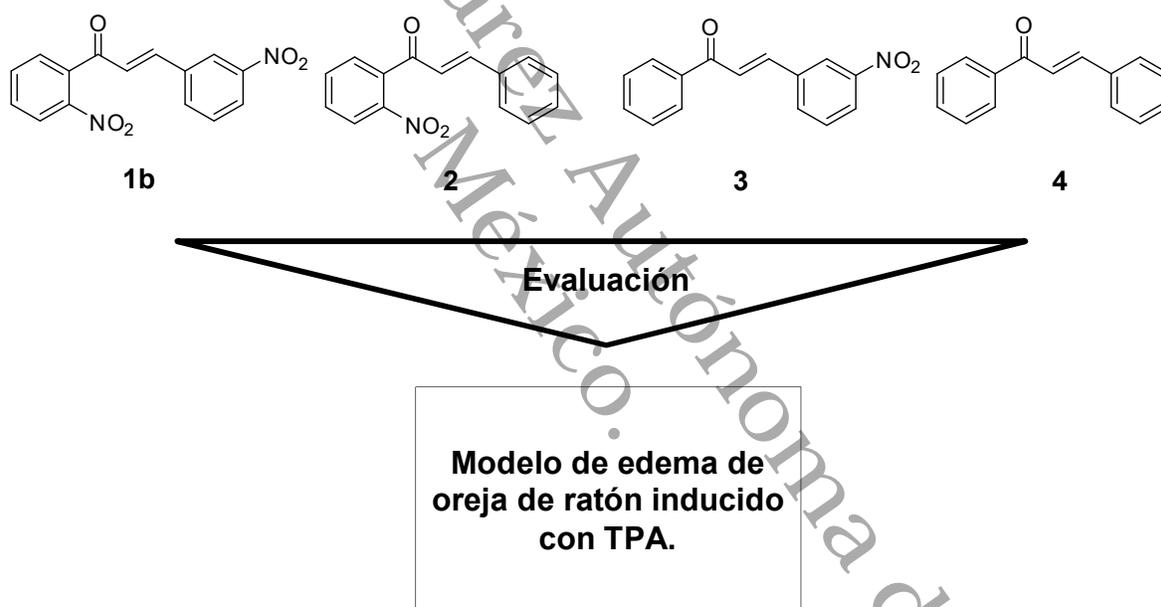


Figura 29. Dinitrochalconas sintetizadas.

Las chalconas obtenidas se caracterizaron mediante punto de fusión y el análisis espectroscópico de Resonancia Magnética Nuclear de <sup>1</sup>H y DEPTQ.

### 5.1.2 Segunda parte: evaluación biológica

Esta segunda parte consistió en la evaluación antiinflamatoria del compuesto propuesto **1b**. Para poder establecer si la posición del grupo *nitro* influye en la actividad antiinflamatoria de la chalcona sintetizada, se hizo un estudio comparativo de las de la chalconas **1b**, **2**, **3** y **4**, (Figura 30). Para evaluar la actividad antiinflamatoria se utilizó el modelo de edema de oreja de ratón inducido por TPA, siguiendo los estándares de bioética correspondientes.



**Figura 30.** Chalconas evaluadas con actividad antiinflamatoria en el modelo de edema de oreja de ratón inducido con TPA.

## 5.2 Parte experimental

Todos los reactivos empleados en este proyecto fueron de grado analítico marca Sigma Aldrich y se utilizaron sin previa purificación.

El progreso de las reacciones y la pureza de los productos fueron monitoreados por cromatografía en capa fina (CCF), utilizando cromatofolios de gel de sílice de la marca Merk 60 con indicador de fluorescencia de 254 nm y espesor de 0.2 mm. Todos los productos que se obtuvieron se revelaron con radiación ultravioleta a 254 y 365 nm.

Para la determinación del punto de fusión se utilizó el equipo SMP 10, de la marca STUART, empleando la técnica del capilar y no fueron corregidos.

Para la obtención de los espectros de RMN se emplearon tubos Marca Aldrich de 5 mm de diámetro. Se corroboró que la muestra estuviera completamente libre de disolvente, se pesaron 20 mg del producto a analizar y se disolvieron en 0.5 mL de disolvente deuterado. Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , DEPTQ y COSY, se realizaron en un espectrómetro de RMN Bruker Ascend<sup>TM</sup> 600 MHz. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresan en partes por millón (ppm), las constantes de acoplamiento ( $J$ ) en Hz. Los símbolos utilizados para los espectros se describen en la Tabla 7.

**Tabla 7.** Símbolo de RMN.

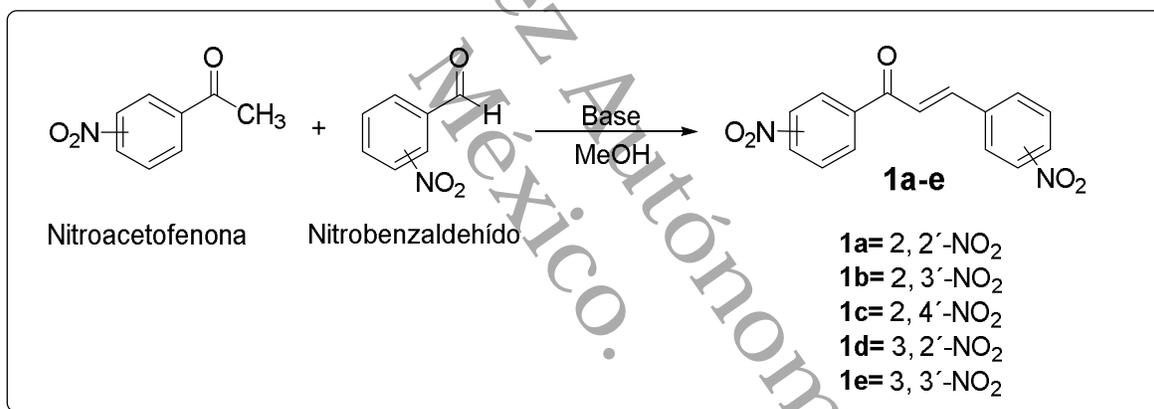
| Símbolo   | Significado                     |
|-----------|---------------------------------|
| <i>s</i>  | Señal simple                    |
| <i>d</i>  | Señal doble                     |
| <i>dd</i> | Señal doble de doble            |
| <i>t</i>  | Señal triple                    |
| <i>q</i>  | Señal cuádruple                 |
| <i>m</i>  | Señal múltiple                  |
| <i>ar</i> | Protones de fenilo o aromáticos |

Los estudios de difracción de rayos X se llevaron a cabo con un difractorómetro Bruker P4, a temperatura ambiente, con la radiación Mo- $\kappa\alpha$  ( $\lambda=0.71073 \text{ \AA}$ ), con condiciones de medición estándares y las estructuras se resolvieron por métodos directos.

El análisis de identificación por Cromatografía de UPLC-Masas se realizó en un equipo de UPLC-MS WATER, columna acquitv UPLC Beh  $\text{\textcircled{R}}$ , AF 0.3%; ACN

### 5.3 Metodología para la síntesis de chalconas.

Las chalconas deseadas se sintetizaron a través de la condensación de Claisen-Schmidt entre las respectivas nitroacetofenonas y nitrobenzaldehídos, tal como se muestra en la Figura 31.



**Figura 31.** Reacción general de síntesis de dinitrochalconas.

Para encontrar las mejores condiciones de síntesis se inició con la optimización de la reacción modelo, la condensación entre el 3-nitrobenzaldehído y la 3-nitroacetofenona, es decir la síntesis del compuesto **1e**. Los parámetros considerados en la optimización fueron: el tipo de activación (agitación mecánica, reflujo y ultrasonido), la base (hidróxido de sodio y carbonatos inorgánicos), la temperatura y el tiempo de reacción.

A continuación, se describen las metodologías con las que se obtuvieron los mejores rendimientos de los compuestos deseados.

### 5.3.1 Síntesis de las chalconas, 1a-d

Las dinitrochalconas **1a-d** fueron sintetizadas mediante un método convencional. En un matraz de bola de 50 mL al que se le adicionó 0.6 mmol (0.100 g) del nitrobenzaldehído seguido de 3 mL de metanol, la solución alcohólica se llevó a 0°C con ayuda de un baño de hielo, después se adicionaron simultáneamente gota a gota 0.6 mmol (0.091 g) de la nitroacetofenona y 0.5 o 1 equivalente de una solución de NaOH. La reacción se mantuvo con agitación constante y se monitoreo por CCF (SiO<sub>2</sub>; 8:2 hexano:EtOAc). Después de 2 h, aproximadamente se observó la formación de un precipitado sólido, el cual fue filtrado y lavado con agua fría (2x15 mL). Los compuestos fueron purificados por cristalización, por par de disolventes, hexano/diclorometano. Los cristales que se obtuvieron se pesaron y caracterizaron.

### 5.3.2 Síntesis de la chalcona, 1e

En un matraz cónico se adicionaron cantidades equimolares 0.6 mmol (0.100 g) de 3-nitrochalcona y 0.6 mmol (0.091 g) de 3-nitrobenzaldehído, seguido de 3 mL de metanol anhidro, una vez disueltas las materias primas, se agregaron 0.4 equivalente de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se irradió con ultrasonido durante 30 minutos. El proceso de la reacción se monitoreo por CCF (SiO<sub>2</sub>; 8:2 hexano:EtOAc). El sólido formado fue filtrado y lavado con agua fría (2x15mL). El producto fue caracterizado.

### 5.3.3 Síntesis de chalcona, 2-4.

Se sintetizaron las chalconas **2-4**, siguiendo las metodologías ya reportadas [6, 71, 72].

Para la síntesis de la 2-nitrochalcona **2**, se utilizaron 6.5 mmol (1 g) de la 2-nitroacetofenona y 6.5 (0.642 g) mmol del benzaldehído disueltos en 10 mL de etanol, 0.5 equivalentes de NaOH. Para la síntesis de la 3-nitrochalcona, **3** se utilizó 8.3 mmol (1 g) de acetofenona y 8.3 mmol (1.25 g) del 3-nitrobenzaldehído en 10 mL de etanol y 1 equivalente de NaOH. Para la chalcona base **4**, se usó 8.3 mmol (1 g) de acetofenona y 8.3 mmol (0.883 g) de benzaldehído en 10 mL de metanol y 1 equivalente de NaOH. Las chalconas obtenidas se utilizaron para realizar el estudio comparativo de la actividad antiinflamatoria con la 2, 3'-dinitrochalcona, **1b**.

### 5.4 Pruebas de solubilidad

Con el objetivo de encontrar el vehículo más apropiado para la administración de las chalconas, se realizaron pruebas de solubilidad para cada chalcona obtenida (**1a-e** y **2-4**), empleando los siguientes disolventes: hexano, diclorometano, acetona y DMSO.

Para llevar a cabo la prueba de solubilidad se colocaron 0.1 g de la chalcona correspondiente en un tubo de ensaye, se adicionó 1 mL de disolvente, se agitó y se observó el grado de solubilidad. Cuando la muestra no resultó soluble a dicho volumen agregado, se adicionó 1 mL más. Y en caso de necesidad, la operación se repitió hasta un máximo de 3 mL. En el caso de la insolubilidad de las muestras a temperatura ambiente, estas se calentaron a baño María hasta ebullición y con

agitación constante, con la precaución de mantener inalterado el volumen y se observó.

### **5.5 Purificación mediante cristalización por par de disolventes**

La muestra se pesó y se colocó en un matraz de bola de 50 mL. Se agregó poco a poco el disolvente en el cual la muestra resultó con mejor solubilidad, previamente calentado. Posteriormente, se calentó hasta ebullición agitando constantemente y se continuó adicionando disolvente caliente hasta disolución. Una vez disuelto, se filtró en caliente para eliminar las impurezas insolubles (filtración por gravedad). El filtrado se concentró y se le agregó gota a gota el disolvente en la cual la muestra fue insoluble, hasta producir turbidez, seguidamente se agregaron unas gotas del primer disolvente (caliente) hasta la eliminación de turbidez.

La solución saturada resultante, se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego en baño de hielo-agua, para inducir la cristalización. Una vez formados los cristales, se separaron de las aguas madres por filtración y se secaron al vacío. Los cristales secos se pesaron, guardaron para su caracterización y se calculó el rendimiento.

## 5.6 Actividad antiinflamatoria mediante edema de oreja de ratón inducido por TPA.

Para el ensayo de edema inducido con TPA se emplearon 60 ratones machos de cepa ICR (25-30 g). Los animales se colocaron en cajas de acrílico transparente a temperatura ambiente de 24 °C con un fotoperiodo de 12/12 horas luz/oscuridad y con agua y alimento *ad libitum*. Para facilitar la manipulación de los ratones, se le administró pentobarbital sódico al 10% por peso del animal vía intraperitoneal. El pentobarbital tiene un efecto sedante. Para el ensayo preliminar de los compuestos (**1b**, **2**, **3** y **4**) se evaluó a una dosis de 1 mg/oreja de ratón con una  $n = 4$ . Para la evaluación de las chalconas de mayor efecto de inhibición (**2** y **1b**) se utilizaron las siguientes dosis por cuadruplicado (0.25, 0.5, 1 y 2 mg/oreja de ratón).

En la oreja derecha de cada ratón se aplicaron de forma tópica 20  $\mu$ L del vehículo (acetona) y en la oreja izquierda de igual manera de cada ratón se aplicó una solución de TPA (2.5  $\mu$ g/oreja). Pasados 10 minutos, se aplicaron 20  $\mu$ L de la chalcona de prueba a diferentes concentraciones, vía tópica en la oreja izquierda del ratón.

Cuatro horas después los animales se sacrificaron de acuerdo a la NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Los roedores fueron sacrificados por dislocación cervical y se removió un corte de 6 mm de diámetro del pabellón auricular de ambas orejas. El incremento del peso de la muestra derecha con respecto a la izquierda representa el edema. Como control positivo se utilizó indometacina a una dosis de 1 mg/oreja de ratón, como control negativo se empleó el vehículo de cada muestra (acetona).

La inhibición del edema se calculó mediante la siguiente fórmula [34]:

$$\% \text{ de inhibición} = \frac{C-E}{C} \times 100$$

en donde:

C= Edema del grupo control (inducido con TPA)

E= Edema del grupo experimental (TPA más la muestra)

Las gráficas fueron procesadas por el software Sigmaplot 12.0 y el análisis de varianza (ANOVA) y prueba de Tukey se realizó usando el software estadístico *R Project* versión 3.5.2.

# CAPÍTULO 6

## *Resultados y Discusión*

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.

## 6 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 6.1 Parte 1: Síntesis de las chalconas y caracterización

En la primera parte de este capítulo se describen los resultados obtenidos durante el proceso de síntesis de los compuestos **1a-e** (Figura 32).

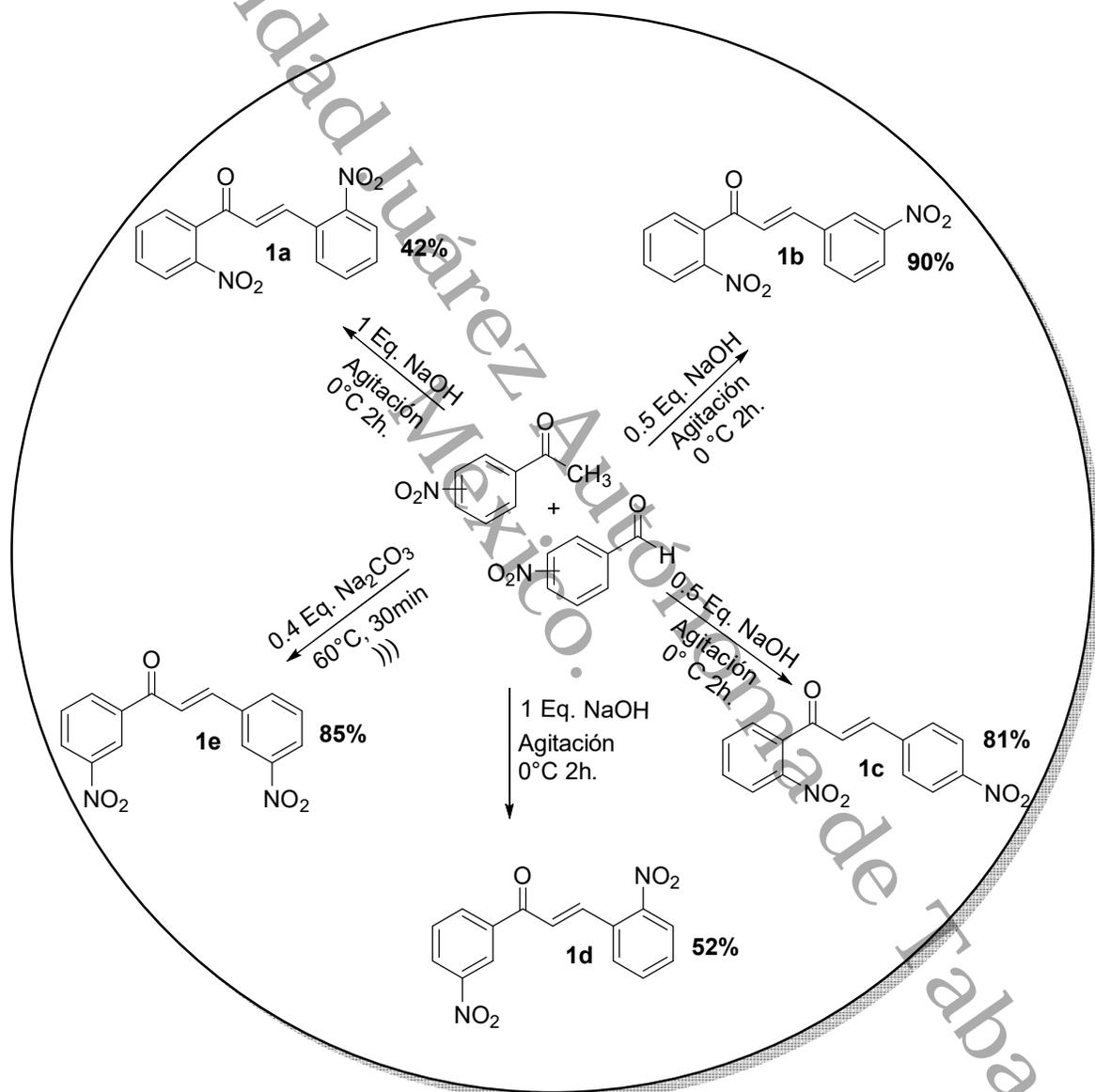
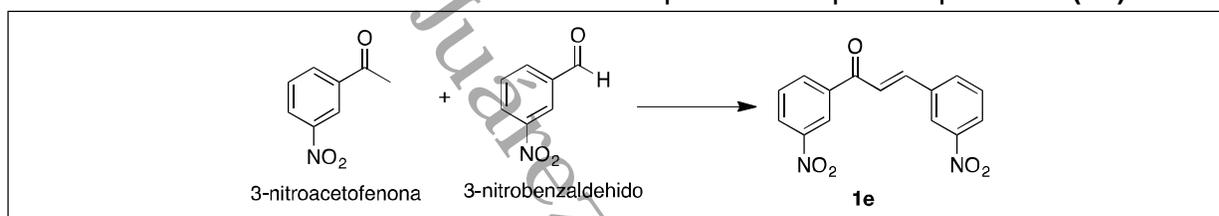


Figura 32. Esquema de condiciones de síntesis de dinitrochalconas.

### 6.1.1 Síntesis de dinitrochalconas

La síntesis de las dinitrochalconas se desarrolló a partir de una reacción modelo con el objetivo de optimizar condiciones de reacción, y así poder obtener los demás isómeros. La molécula **1e** se tomó como modelo y todos los experimentos realizados, sus modificaciones y resultados obtenidos se resumen en la Tabla 8.

**Tabla 8.** Resultados de las condiciones de optimización para el producto (**1e**).



| Exp. | Tipo de activación | Base (Eq)                                | Disolvente       | Tiempo min | Temp. °C | Rend. % | P.f °C |
|------|--------------------|--|------------------|------------|----------|---------|--------|
| 1    | Agitación          | NaOH (2)                                 | EtOH             | 120        | t.a      | ---     | ---    |
| 2    | Reflujo            | NaOH (2)                                 | MeOH             | 240        | 60       | 25      | 216    |
| 3    | Reflujo            | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0.3)     | MeOH             | 240        | 60       | 29      | 216    |
| 4*   | Ultrasonido        | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0.3-0.6) | MeOH             | 60         | 36-60    | 22      | 216    |
| 5    | Ultrasonido        | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0.6)     | MeOH/ciclohexano | 60         | 60       | 49      | 216    |
| 6    | Ultrasonido        | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0.9)     | MeOH/ciclohexano | 60         | 60       | 44      | 216    |
| 7    | Ultrasonido        | Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0.4)    | MeOH/ciclohexano | 30         | 60       | 85      | 216    |
| 8    | Ultrasonido        | Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0.8)    | MeOH/ciclohexano | 30         | 60       | 48      | 216    |
| 9    | Ultrasonido        | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0.4)    | MeOH/ciclohexano | 15         | 60       | 80      | 216    |
| 10   | Ultrasonido        | Ca <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0.4)    | MeOH/ciclohexano | 60         | 60       | ---     | ---    |

\*Se siguieron las condiciones de reacción propuestas por Wei y colaboradores [51].

Como se muestra en la Tabla 8, los experimentos **1** al **3** en condiciones convencionales, no mostraron resultados favorables, en el caso del experimento **1**, se usó agitación mecánica a temperatura ambiente, y no se observó la formación del producto deseado.

Es importante hablar sobre los sustituyentes de las materias primas, las cuales están sustituidas por un grupo electroattractor (*nitro*), el grupo *nitro* por factores

estereoelectrónicos dificulta la condensación entre ambos, a diferencia de los sustituyentes electrodonadores. Por lo que se propuso incrementar la activación del sistema aumentando la temperatura, en el caso de los experimentos **2** y **3** se utilizó reflujo como método de activación, dando como resultado el producto con bajos rendimientos. Para el experimento **2** se utilizó NaOH, para el experimento **3** se propuso cambiar la base, y se utilizó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, esto mejoró el rendimiento de reacción. Para los experimentos en condiciones no convencionales **4-10** en donde se utilizó ultrasonido y carbonatos como catalizador, se observó que las reacciones que se llevaron a cabo en metanol/ciclohexano, hubo un aumento significativo en sus rendimientos, tal es el caso del experimento **5**, el cual se llevó a cabo en las mismas condiciones que el experimento **4** excepto que se añadió 1 mL de ciclohexano, este juega un papel muy importante, que en este caso actúa formando dos fases, ayudando a la fase orgánica a interactuar con la base, y así poder reaccionar eficientemente con las materias primas generando un mejor rendimiento de reacción. De esta forma se realizaron los experimentos **6-10** con variaciones en la base y en el tiempo, de los cuales los experimentos **7** y **9** fueron los mejores, con rendimientos de 80-85%.

En la Tabla 9 se muestran las comparaciones de las técnicas reportadas para el compuesto **1e** contra la realizada en este proyecto. Se puede observar que los datos espectroscópicos son similares.

**Tabla 9.** Comparación de las técnicas para la síntesis del compuesto **1e** con la técnica encontrada en este trabajo.

| Entrada | Base                                       | Tiempo (min) | Temperatura (°C) | Activación  | Rend. (%) | p.f (°C) | H $\alpha$ $\delta$ (ppm) | H $\beta$ $\delta$ (ppm) | Ref  |
|---------|--|--------------|------------------|-------------|-----------|----------|---------------------------|--------------------------|------|
| 1       | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>0.4 eq.  | 5            | 30-35            | Ultrasonido | 91        | 211      | 7.61                      | 7.92                     | [19] |
| 2       | NaOH<br>1.5 N                              | 180          | 60               | Reflujo     | 68        | 217      | 7.96                      | 8.25                     | [51] |
| 3       | -----                                      | 300          | t.a              | Agitación   | 74        | 216      | 7.94                      | 8.22                     | [55] |
| 4       | Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>0.4 eq. | 30           | 60°C             | Ultrasonido | 85        | 216      | 7.95                      | 8.23                     | [*]  |

\*Técnica reportada en este trabajo

Con base en los resultados obtenidos para la optimización del compuesto **1e**, en donde las mejores condiciones de reacción fueron las del experimento **7** (Tabla 8) se procedió a reproducir esta metodología para la síntesis de los isómeros **1a-d**. No obstante, se presentó un nuevo reto ya que los resultados obtenidos no fueron los esperados, en todos los casos se obtuvo una mezcla inseparable de subproductos que indican la descomposición de las mezclas de reacción con las condiciones descritas en la Tabla 8. Debido a esto se probaron las condiciones de reacción del experimento **1** a 0 °C (Tabla 8), con esta modificación se obtuvieron resultados favorables.

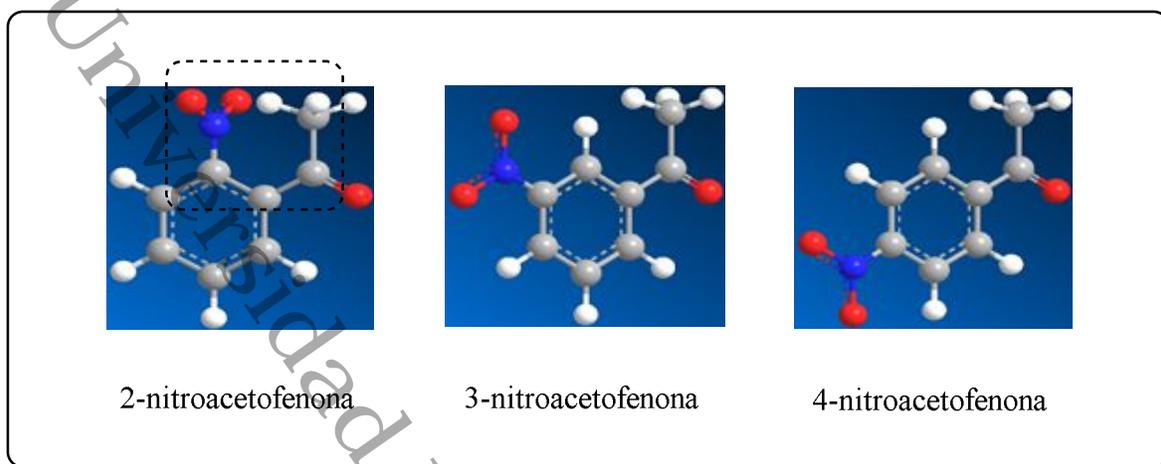
Los resultados finales de síntesis de todos los isómeros de dinitrochalconas **1a-e** se encuentra en la Tabla 10.

**Tabla 10.** Resultados de la síntesis de dinitrochalconas **1a-e**.

| Exp | Producto  | Tipo de activación | Tiempo (min) | Temperatura (°C) | Base (Eq)                             | Rendimiento (%) | P.f (%) |
|-----|-----------|--------------------|--------------|------------------|---------------------------------------|-----------------|---------|
| 1   | <b>1a</b> | Agitación          | 120          | 0                | NaOH (1)                              | 42              | 144     |
| 2   | <b>1b</b> | Agitación          | 120          | 0                | NaOH (0.5)                            | 90              | 195     |
| 3   | <b>1c</b> | Agitación          | 120          | 0                | NaOH (0.5)                            | 81              | 175-178 |
| 4   | <b>1d</b> | Agitación          | 120          | 0                | NaOH (1)                              | 52              | 160     |
| 5   | <b>1e</b> | Ultrasonido        | 30           | 60               | Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0.4) | 85              | 216     |

Al observar los resultados expuestos en la Tabla 10, se hace evidente la influencia que la posición del grupo *nitro* tiene en la reactividad de los materiales de partida. La reactividad de los isómeros de nitroacetofenona y nitrobenzaldehído se ve afectada por la posición del grupo nitro en el anillo de estas. El grupo nitro como se mencionó anteriormente es un sustituyente electroattractor, esto representa para algunas reacciones la dificultad de poder llevarse a cabo la condensación en condiciones suaves, sino al contrario, verse en la necesidad de incrementar la temperatura, mientras que en otros casos es necesario disminuir la temperatura para evitar la descomposición de las mezclas de reacción.

La reactividad para cada materia prima es distinta con base en la posición del grupo, por ejemplo, en las nitroacetofenonas (Figura 33) se observa que la estructura de la molécula está compuesta de un anillo bencénico que tiene dos grupos electroattractores (*nitro* y *carbonilo*), para el caso de la 2-nitroacetofenona, en donde la posición del grupo *nitro* se localiza en *orto*, al lado del carbonilo, se observa una interacción de ambos grupos electroattractores lo que afecta a la acidez de los hidrógenos ácidos del grupo *metilo* de la 2-nitroacetofenona.



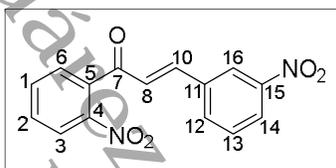
**Figura 33.** Nitroacetofenonas 3D.

La consecuencia de que ambos grupos electroattractores afecten la acidez de los hidrógenos alfa de la 2-nitroacetofenona radica en el efecto inductivo y resonante que provoca en la molécula, de manera que la hace muy reactiva, haciendo que el carbanión resultante sea muy reactivo y forme subproductos o se descomponga, en otras palabras, se requiere de condiciones de reacción donde se incluyan temperaturas bajas para poder lograr la estabilidad del carbanión y así llegar a la formación del producto deseado. Mientras tanto en la 3-nitroacetofenona, la posición del grupo *nitro* en *meta* disminuye la reactividad durante la formación del carbanión, por lo que son necesarias temperaturas altas para poder llevarse a cabo la condensación.

Una vez sintetizados los compuestos objetivo, se procedió a realizar la caracterización estructural de los mismos. Por fines prácticos solo se muestran los datos del compuesto **1b**, los datos espectroscópicos de los demás compuestos se encuentran en los anexos.

### 6.1.2 Caracterización del compuesto, 1b

En este apartado se muestran la caracterización espectroscópica de RMN  $^1\text{H}$ , RMN-DEPTQ, RMN-COSY, Rayos X y UPLC-Masas, del compuesto (*E*)-1-(2-nitrofenil)-3-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona **1b** de interés biológico en esta tesis. La numeración empleada en la caracterización del producto no coincide con la IUPAC (Figura 34), debido a que se numeró para fines de elucidación de los espectros correspondientes.



**Figura 34.** Numeración del compuesto **1b** para efectos de elucidación de Resonancia Magnética Nuclear.

Para elegir el solvente adecuado se realizaron pruebas de solubilidad, los resultados se muestran en la Tabla 11.

**Tabla 11.** Prueba de solubilidad de chalconas.

| Exp. | Solvente      | 1a        | 1b        | 1c        | 1d        | 1e        |
|------|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 1    | Hexano        | Insoluble | Insoluble | Insoluble | Insoluble | Insoluble |
| 2    | Acetona       | Soluble   | Soluble   | Soluble   | Soluble   | Soluble   |
| 3    | DMSO          | Soluble   | Soluble   | Soluble   | Soluble   | Soluble   |
| 4    | Diclorometano | Poco      | Poco      | Poco      | Poco      | Poco      |
|      |               | Soluble   | Soluble   | Soluble   | Soluble   | Soluble   |
| 5    | Sol. salina   | Insoluble | Insoluble | Insoluble | Insoluble | Insoluble |

Las chalconas mostraron comportamiento similar en la solubilidad. Los compuestos **1a-e**, son solubles en acetona y dimetilsulfóxido (DMSO), mientras que con diclorometano demostraron ser poco solubles. Con base en los resultados

obtenidos se eligió como disolvente al DMSO, en su forma deuterada ( $\text{DMSO-}d^6$ ), para los experimentos de RMN.

### 6.1.2.1 Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear

Este experimento se realizó a 600 MHz, en ( $\text{DMSO-}d^6$ ). A continuación, se muestra el espectro obtenido y el análisis correspondiente de las señales observadas. Las señales que se observan a campos altos son las correspondientes al disolvente, así se presentan las señales a partir de 6.63 ppm (Figura 35).

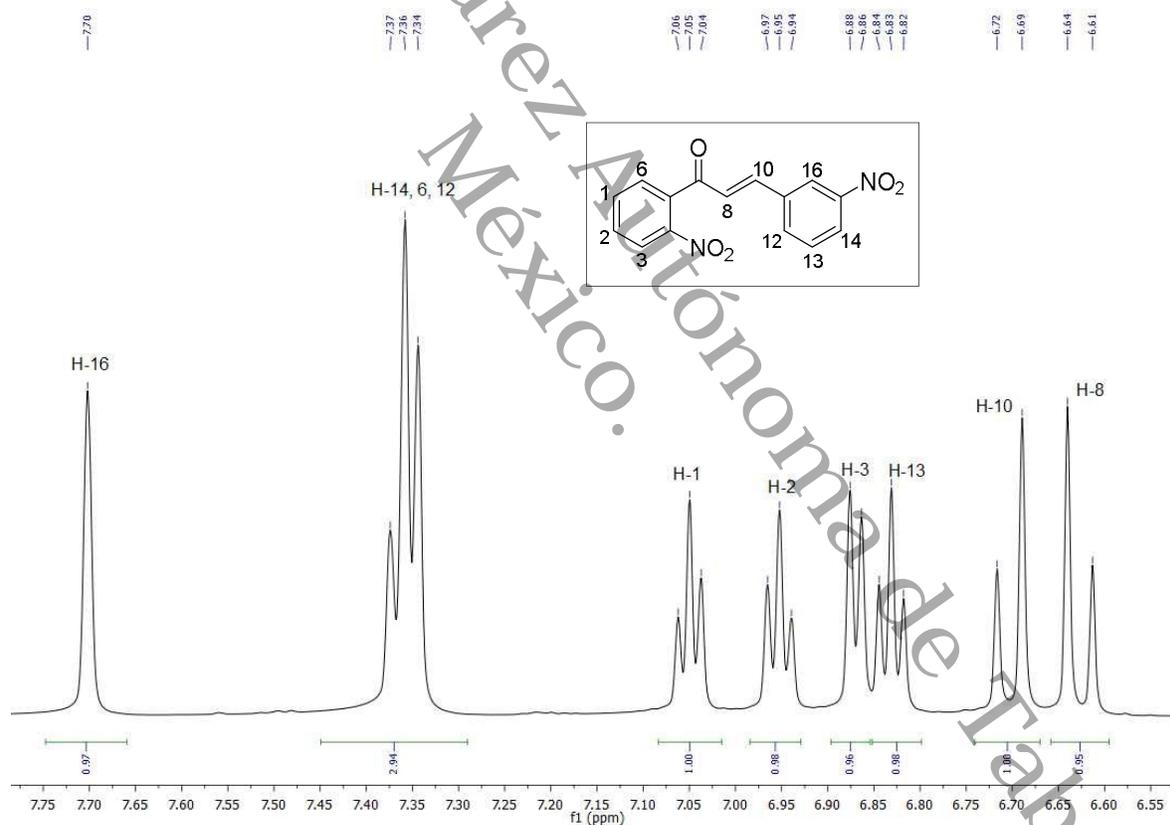


Figura 35. Espectro RMN- $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-}d^6$ ) del compuesto **1b**.

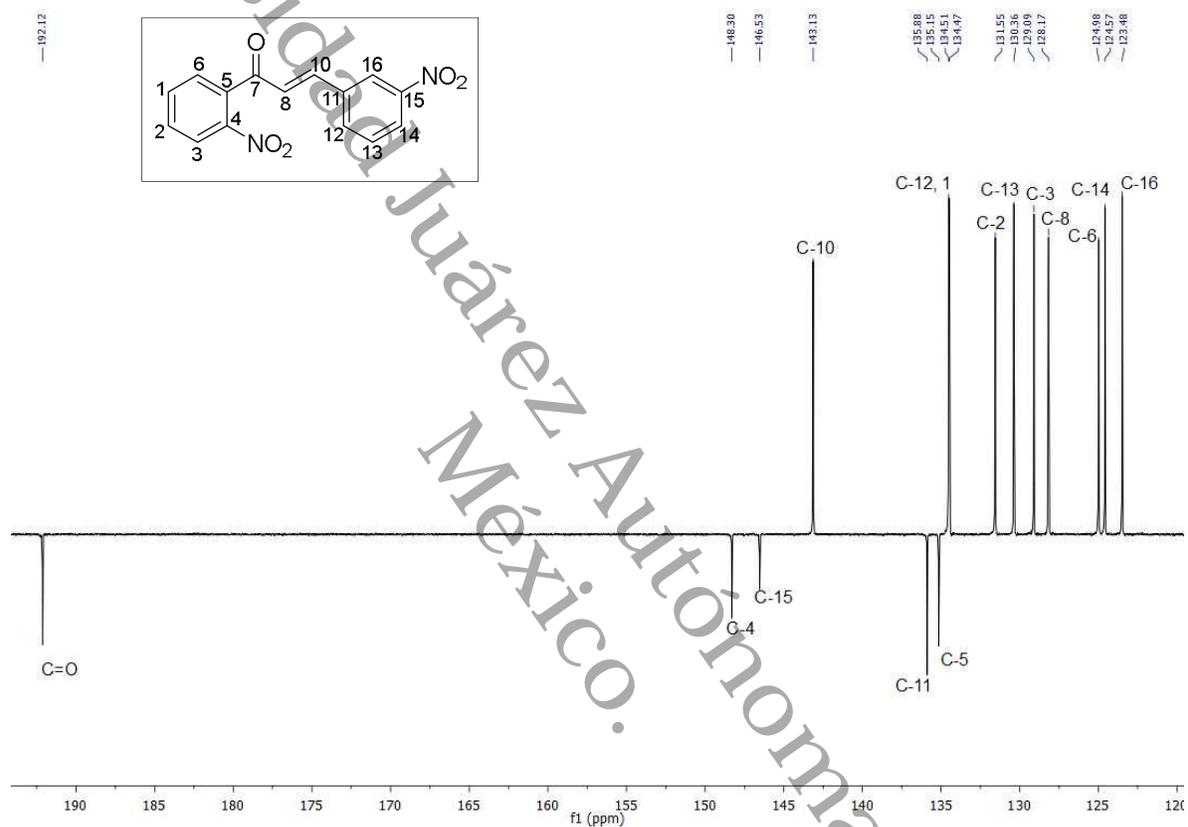
**Tabla 12.** Asignación de las señales del espectro de RMN  $^1\text{H}$  compuesto **1b**.

| $\delta(\text{ppm})$ | $I, m, J$ (Hz) | Asignación      |
|----------------------|----------------|-----------------|
| 7.70                 | 1H, s, (---)   | H-16            |
| 7.37-7.34            | 3H, m, (---)   | H-14, H-6, H-12 |
| 7.05                 | 1H, t, (6)     | H-1             |
| 6.95                 | 1H, t, (9)     | H-2             |
| 6.87                 | 1H, d, (12)    | H-3             |
| 6.83                 | 1H, t, (6)     | H-13            |
| 6.71                 | 1H, d, (18)    | H-10            |
| 6.63                 | 1H, d, (18)    | H-8             |

Los hidrógenos presentes en la molécula **1b**, corresponde a núcleos no protegidos por lo que sus señales son a campos bajos. Las señales del espectro se asignaron de la siguiente manera, en 7.70 ppm se encuentra una señal simple que integra para un hidrógeno el cual se le asignó al H-16, este hidrógeno está totalmente desprotegido debido a la presencia de dos grupos electroattractores como vecinos, esto provoca que la señal sea desplazada a campos bajos, de la misma manera entre 7.37-7.34 ppm se observa una señal múltiple que integra para tres hidrógenos que fue asignado a los H-14, 6 y 12, después se observa entre 7.05 ppm una señal triple que integra para un hidrógeno que fue asignado al H-1,  $J = 6$  Hz, de la misma manera en 6.95 ppm se observa una señal triple que integra para un hidrógeno que se le asignó al H-2,  $J = 9$  Hz, después se encuentra entre 6.87 ppm una señal doble que integra para un hidrógeno que se asignó a los H-3,  $J = 12$  Hz, en 6.83 ppm se observó una señal triple que integra para un hidrógeno que se asignó al H-13, con una constante de acoplamiento  $J = 6$  Hz. A campos más desplazados a altos en 6.71 ppm se encuentra una señal doble que integra para un hidrógeno que fue asignado al hidrógeno vinílico H-10 y presenta una constante de acoplamiento de  $J = 18$  Hz, de la misma manera en 6.63 ppm se localiza una señal doble que integra



El experimento de RMN-DEPTQ se realizó a 150 MHz, empleando como disolvente (DMSO- $d^6$ ). A continuación, se muestra el espectro obtenido y el análisis correspondiente de las señales observadas.



**Figura 38.** Espectro de RMN-DEPTQ (150 MHz, DMSO- $d^6$ ) del compuesto **1b**.

**Tabla 13.** Asignación de las señales del espectro de RMN DEPTQ compuesto **1b**.

| $\delta$ (ppm) | Asignación       |
|----------------|------------------|
| 192.12         | C=O              |
| 148.30         | C-4 <i>ipso</i>  |
| 146.53         | C-15 <i>ipso</i> |
| 143.13         | C-10             |
| 135.88         | C-11 <i>ipso</i> |
| 135.15         | C-5 <i>ipso</i>  |
| 134.51         | C-12, C-1        |
| 131.55         | C-2              |
| 130.36         | C-13             |

|        |      |
|--------|------|
| 129.09 | C-3  |
| 128.17 | C-8  |
| 124.98 | C-6  |
| 124.57 | C-14 |
| 123.48 | C-16 |

---

Las señales correspondientes a carbonos cuaternarios, carbonilos y CH<sub>2</sub> salen hacia abajo del espectro y los CH y CH<sub>3</sub> salen hacia arriba por lo tanto las señales se asignan de la siguiente forma, a campos bajos se observa una señal en 192.12 ppm que corresponde al carbono de *carbonilo* por lo tal se encuentra hacia abajo, en 148.30 ppm se observa una señal que se asignó al C-4 que corresponde a un carbono cuaternario (*ipso*), 146.53 ppm se observa una señal que se asignó al C-15 que corresponde a un carbono cuaternario (*ipso*), en 143.13 ppm se observa otra señal que se asignó al C-10 que corresponde al C<sub>β</sub>, en 135.88 ppm se observa una señal que se asignó al C-11 que corresponde a un cuaternario (*ipso*), también en 135.15 ppm se observa otra señal que se asignó al C-5 que corresponde al último carbono cuaternario (*ipso*) de la molécula, en 134.51 ppm se observan dos señales juntas que corresponden a los C-12 y C-1, en 131.55 ppm se observa una señal que se asignó al C-2, en 131.37 ppm se observa una señal que se asignó al C-2, en 130.36 ppm se observa una señal que se asignó al C-13, en 129.09 se observa una señal que se asignó al C-3, en 128.17 ppm se observa una señal que se asignó al C-8, que es el C-α, en 124.98 ppm se observa una señal que se asignó al C-6, en 124.57 ppm se observa una señal que fue asignado al C-14 y por último en 123.48 ppm el cual corresponde al C-16 (Tabla 13).

El experimento de HSQC que se presenta a continuación termina de confirmar lo descrito en los experimentos anteriores.

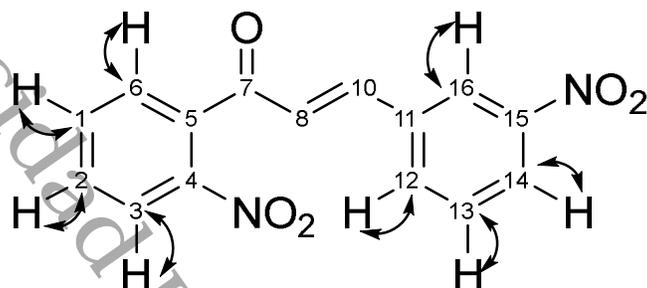


Figura 39. Acoplamientos de HSQC del compuesto 1b.

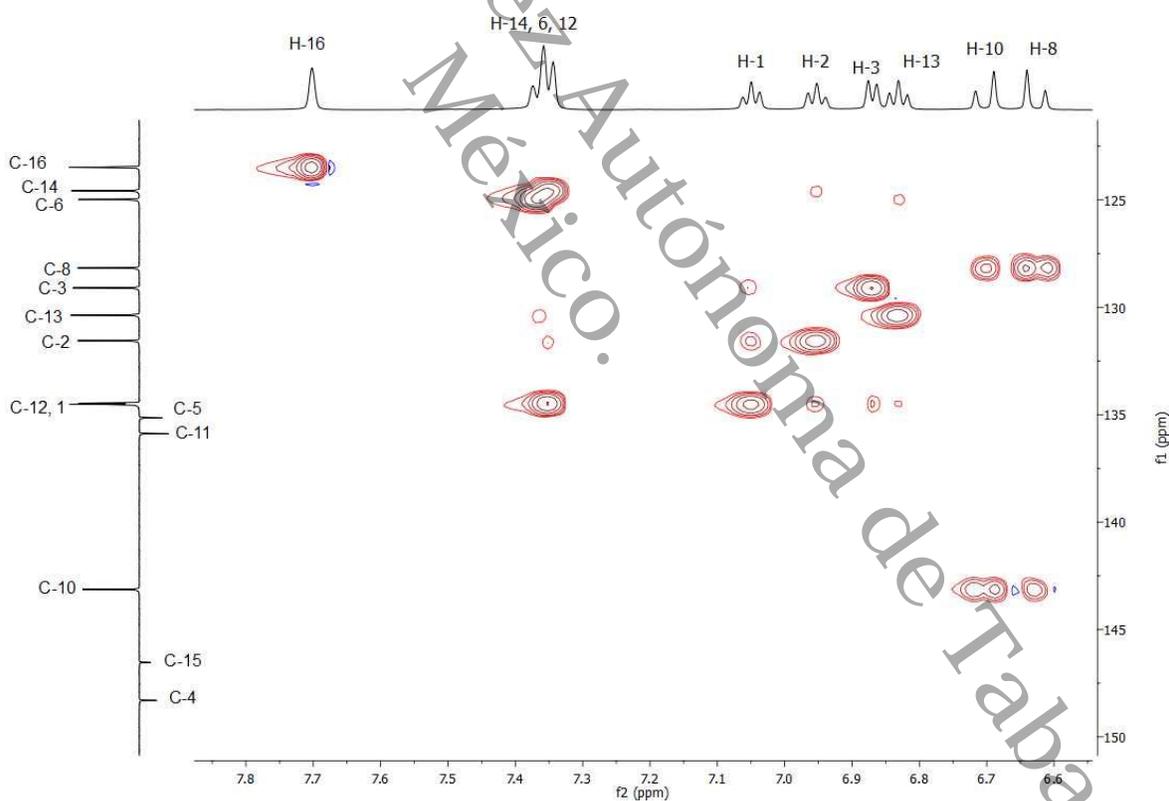


Figura 40. Espectro de HSQC del compuesto 1b.

### 6.1.2.2 Difracción de Rayos X compuesto 1b

El compuesto **1b** se cristalizó en una mezcla de *n*-hexano/diclorometano (3:1) y el análisis de difracción de rayos X confirmó su estructura (Figura 41).

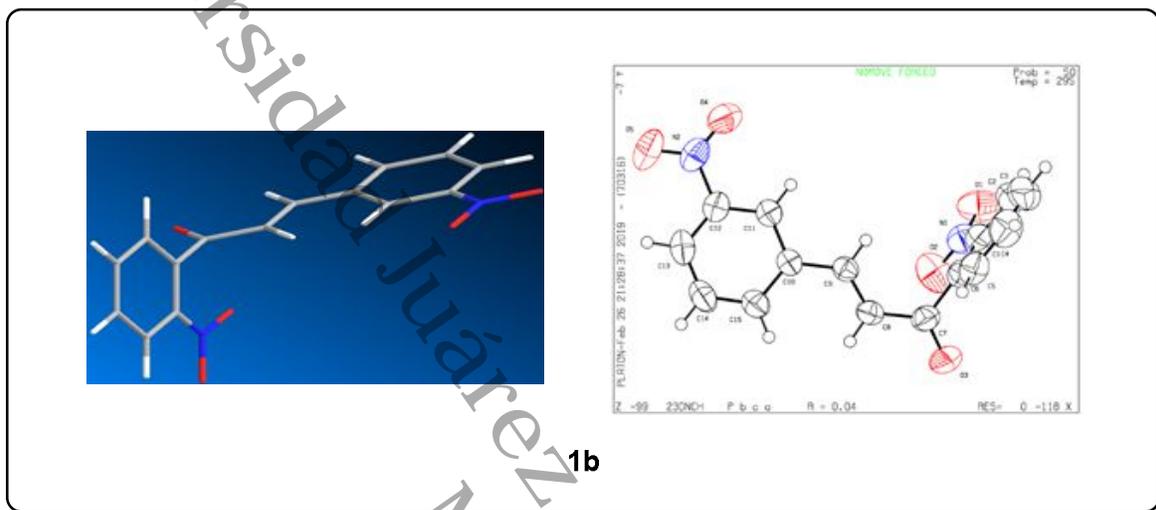


Figura 41. ORTEP del compuesto **1b**.

### 6.1.2.3 Espectrometría de Masas del compuesto 1b

El análisis de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (UPLC-Masas) nos permitió terminar de confirmar la obtención del compuesto **1b**. En la Figura 42 se muestra el ion molecular y el peso molecular de la estructura química de la dinitrochalcona esperada.

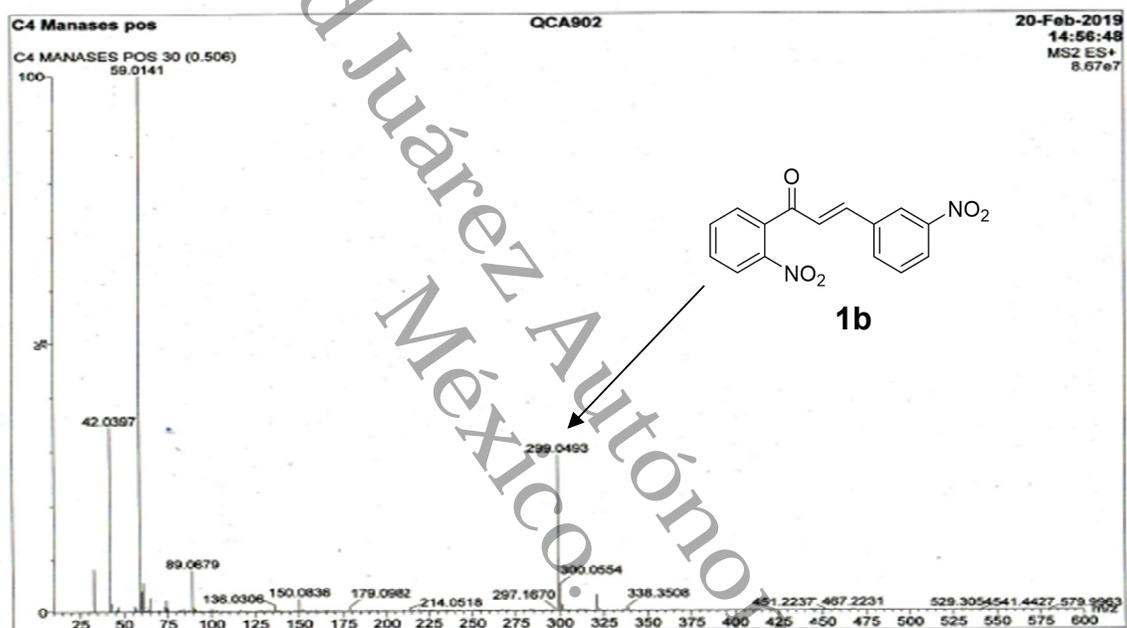


Figura 42. Cromatograma de HPLC del compuesto **1b**.

## 6.2 Evaluación de la actividad antiinflamatoria de chalconas

### 6.2.1 Inducción de edema en la oreja de ratón por TPA

Para los experimentos biológicos realizados en este trabajo, la administración del TPA en la oreja izquierda del ratón produjo una respuesta inflamatoria que se caracterizó por dolor, rubor y edema. Los resultados de la respuesta a inflamación después de la cuarta hora de aplicación del TPA se pueden observar en la Figura 43.

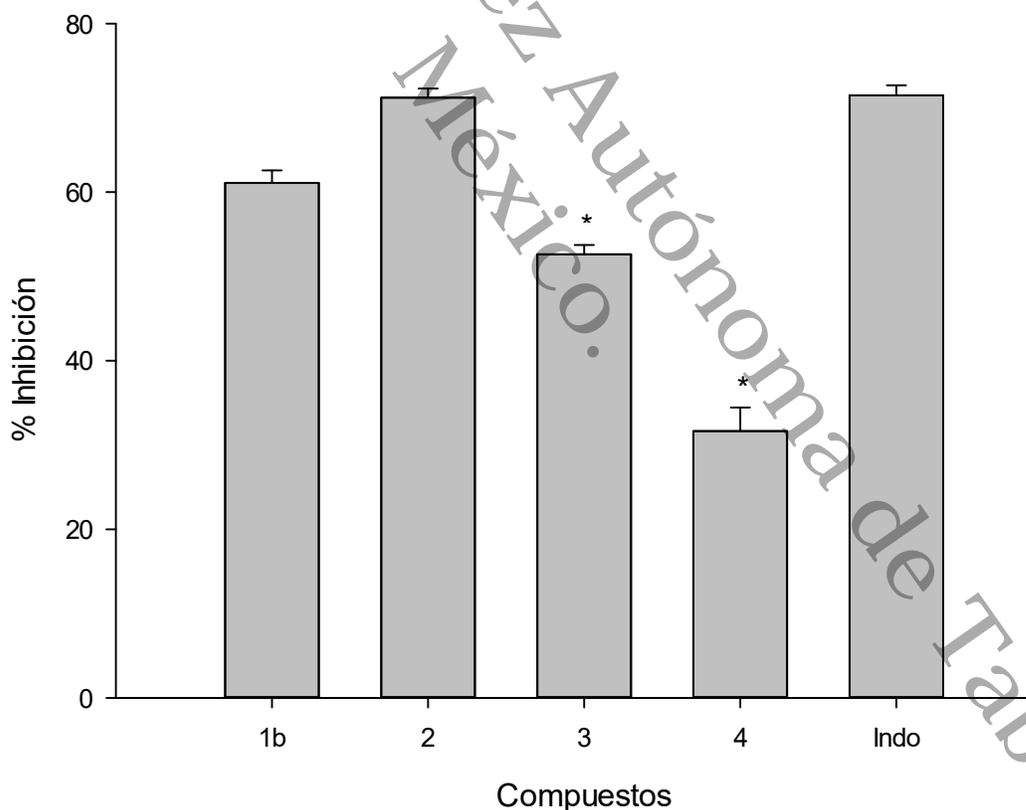


**Figura 43.** Edema inducido por TPA en la oreja izquierda del ratón.

### 6.2.2 Efecto antiinflamatorio de las chalconas (1b, 2, 3, 4)

Los resultados del ensayo mostraron que la administración de cada uno de los productos produjo un efecto de inhibición determinado sobre la inflamación sobre la oreja del ratón. En el caso de la chalcona de referencia sin sustituyente, **4**, presentó un porcentaje de inhibición del  $31.65 \pm 2.8\%$  siendo la menor de todas, el compuesto **2** mostró tener un porcentaje del  $71.16 \pm 1.1\%$  cabe mencionar que este compuesto fue evaluado con la misma actividad biológica por Gómez *et al.* en un modelo de

edema plantar inducido con carragenina en la rata mostrando un efecto antiinflamatorio de  $58.2 \pm 3.2$  [6]. El compuesto **3** mostró tener un porcentaje del  $52.61 \pm 1.1\%$  y también fue probado en el mismo modelo que el compuesto anterior por Alarcón *et al.* mostrando un efecto antiinflamatorio de  $75.9 \pm 3.4$  [77]. El compuesto **1b** mostró tener un porcentaje de inhibición del  $61.08 \pm 1.5\%$ , cabe señalar que este es el primer reporte de la actividad antiinflamatoria de éste compuesto. Por último, el fármaco comercial (indometacina) utilizado como referencia mostró tener un porcentaje de  $71.48 \pm 1.2\%$  (Figura 44).



**Figura 44.** Gráfica de la actividad antiinflamatoria de chalconas, todas ellas fueron evaluadas a una dosis de 1mg/oreja de ratón. Los valores se reportan como promedio  $\pm$  sem.  $n=4$ . ANOVA, Tukey \*  $p < 0.05$  Indo. 1b =, 2 =, 3 =, 4 =, Indo = Indometacina.

El análisis estadístico (ver Tabla 14) mostró que comparados con el fármaco de referencia, los compuestos **1b** y **2** no tuvieron diferencia significativa, es decir, éstos compuestos tuvieron el mismo efecto que la indometacina a la misma dosis, cabe mencionar que el compuesto **2** es la chalcona con una mejor actividad antiinflamatoria, la cual fue reportada previamente como la chalcona nitrada que mostró el mayor efecto. Los compuestos **3** y **4** mostraron diferencia estadística con indometacina y además fueron los de menor efecto antiinflamatorio.

**Tabla 14.** Comparación estadística entre los compuestos evaluados en su actividad antiinflamatoria con respecto a la indometacina.

| Contraste                | Valor de p       | Significancia estadística |
|--------------------------|------------------|---------------------------|
| 4 Vs Indometacina        | 0.0000074        | **significativa           |
| <b>2 Vs Indometacina</b> | <b>0.9977168</b> | <b>*No significativa</b>  |
| 3 Vs Indometacina        | 0.0038850        | **significativa           |
| 1b Vs Indometacina       | 0.1513045        | *No significativa         |

\*No hay diferencias significativas.

\*\* p<0.05 con 95% de certeza

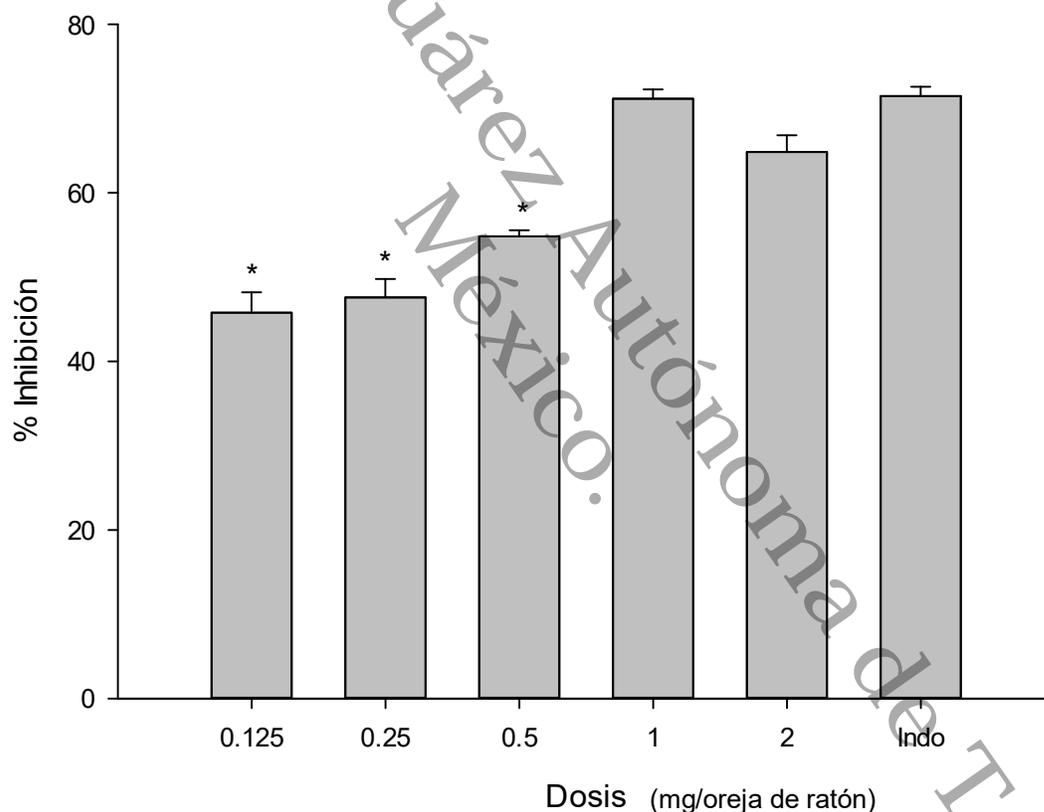
Uno de los objetivos del presente trabajo fue explorar el papel que tiene el sustituyente *nitro* en el efecto antiinflamatorio, por lo que a partir de los resultados de la actividad biológica estudiada podemos señalar que la influencia de la posición del grupo *nitro* en la molécula de la chalcona esta relacionada con el efecto biológico de estos compuestos. El compuesto **4** (chalcona sin sustituyentes), mostró un porcentaje de inhibición del  $31.65 \pm 2.8\%$  el cual es muy bajo hablando de la actividad biológica, mientras que para el compuesto **2** (con un grupo *nitro* en el anillo A en posición *orto*) el porcentaje fue de  $71.16 \pm 1.1\%$ , aquí se observa que tuvo un

aumento significativo del porcentaje de inhibición debido a la presencia del grupo *nitro* en esta posición, el compuesto **3** ( con un grupo *nitro* en el anillo B en posición *meta*) tuvo un porcentaje del  $52.65 \pm 1.1\%$  en donde se observa que hubo una disminución significativa del efecto de inhibición en esta posición en este respectivo anillo comparado con el compuesto **2**, por lo que indica que la posición del grupo *nitro* disminuye la actividad biológica de la chalcona. Con respecto al compuesto **1b**, que es la fusión de las posiciones del compuesto **2** y **3**, el porcentaje que se obtuvo fue de  $61.08 \pm 1.5\%$  y como consecuencia una disminución en su porcentaje de inhibición. Cabe mencionar que en este isomero se esperaba el aumento del porcentaje de inhibición, ya que en estudios previos las posiciones *orto* en anillo A y *meta* en el anillo B mostraron alta actividad de inhibición, por lo que la fusión de este compuesto **1b**, se esperaba un incremento en su actividad antiinflamatoria. En este estudio, se puede decir que la posición *meta* en el B disminuye la actividad biológica en la molécula de la chalcona. Sin embargo, esto no quiere decir que el compuesto no tenga un buen porcentaje de inhibición ya que tiene 10% menos que el compuesto **2** y el fármaco de referencia indometacina, el estudio de Tukey mostró que este compuesto **1b** tiene el mismo efecto de inhibición que el fármaco de referencia, por lo tanto la disminución del porcentaje de inhibición del grupo *nitro* en el anillo B no afectó a la actividad biológica de la molécula .

Debido a que el compuesto **2** tuvo el mayor porcentaje de inhibición se procedió a realizar una evaluación a diferentes dosis (Figura 45).

### 6.2.3 Evaluación del compuesto 2 a diferentes dosis.

En la Figura 45 se muestran los resultados de la evaluación a diferentes dosis (0.125, 0.25, 0.5, 1, 2 mg/oreja de ratón) realizadas al compuesto **2** correspondiente a la 2-nitrochalcona utilizando como referencia la indometacina a una dosis de 1 mg/oreja de ratón, suprimieron el edema inducido por TPA en oreja de ratón de una manera dosis dependiente.



**Figura 45.** Gráfica de la evaluación a diferentes dosis del compuesto **2** (2-Nitrochalcona). Los valores se reportan como promedio  $\pm$  sem.  $n=5$ . ANOVA, Tukey  $*p<0.05$  Indo.

Se encontró que la dosis 0.125 mg/oreja de ratón tuvo un porcentaje de inhibición del  $45.78 \pm 2.4\%$ , la dosis 0.25 mg/oreja de ratón tuvo un porcentaje de inhibición del  $47.57 \pm 2.2\%$ , la dosis 0.5 mg/oreja de ratón tuvo un porcentaje de inhibición  $54.83 \pm 0.7\%$ , la dosis 1 mg/oreja de ratón tuvo un porcentaje de inhibición del  $71.16 \pm 1.1\%$  por último la dosis 2 mg/oreja de ratón tuvo un porcentaje de inhibición del  $64.83 \pm 2.0\%$ .

Se puede observar que el compuesto **2** inhibió el edema inducido por TPA en oreja de ratón de forma dosis dependiente, es decir conforme aumentó la dosis, el efecto antiinflamatorio aumentó, y en las últimas dosis evaluadas (1 mg y 2 mg) se mantuvo el efecto.

En la figura también se observa que el porcentaje de inhibición de la dosis 1 ( $71.16 \pm 1.1\%$ ) es similar al del compuesto de referencia (indometacina)  $71.48 \pm 1.1\%$ .

En la prueba de Tukey (Tabla 15), se observa que la dosis 1 mg no es significativa con respecto a la indometacina, ya que presentaron un efecto de inhibición similar.

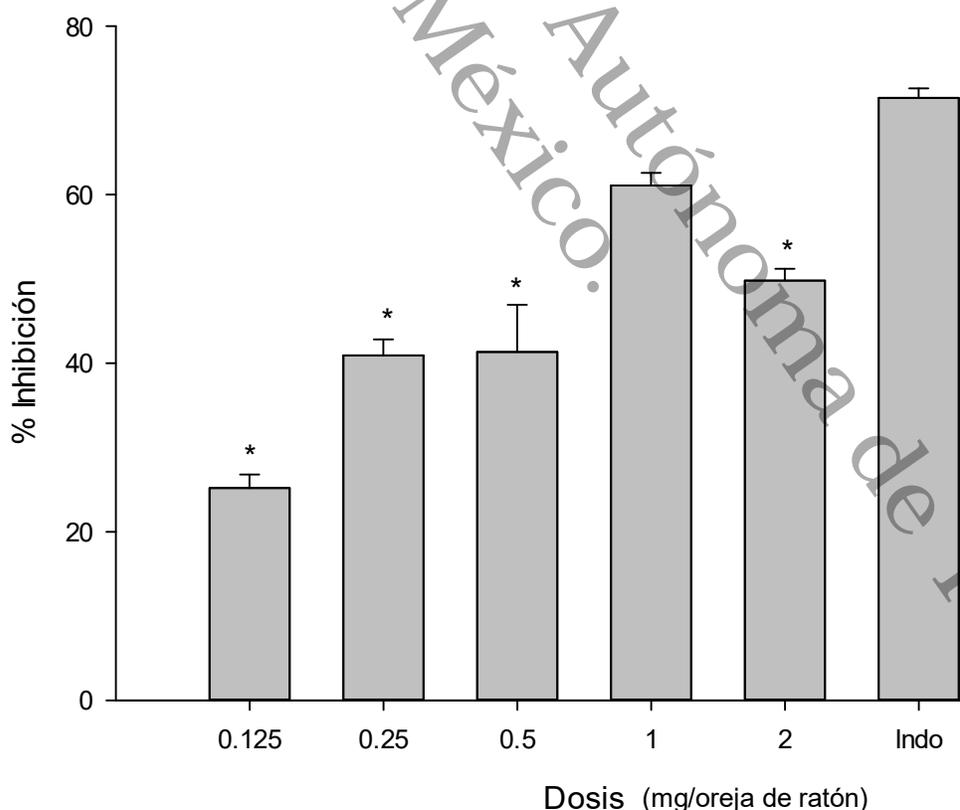
**Tabla 15.** Comparación estadística entre las dosis evaluadas en el compuesto **2** con respecto a la indometacina.

| Contraste                | Valor de p       | Significancia estadística |
|--------------------------|------------------|---------------------------|
| Indometacina vs 0.125    | 0.000018         | significativa             |
| Indometacina vs 0.25     | 0.000036         | significativa             |
| Indometacina vs 0.5      | 0.0000462        | significativa             |
| <b>Indometacina vs 1</b> | <b>0.9920826</b> | <b>No significativa</b>   |
| Indometacina vs 2        | 0.6705823        | No significativa          |

El siguiente compuesto **1b** mostró un buen porcentaje de inhibición por lo que también se procedió a realizar una evaluación en las mismas dosis que el compuesto **2** (Figura 46).

#### 6.2.4 Evaluación del compuesto **1b** a diferentes dosis

En la Figura 46 se muestran los resultados de la evaluación a diferentes dosis (0.125, 0.25, 0.5, 1, 2 mg/oreja de ratón) realizadas al compuesto **1b** correspondiente al isómero 2, 3-dinitrochalcona utilizando como referencia la indometacina a una dosis de 1 mg/oreja de ratón.



**Figura 46.** Gráfica de la evaluación a diferentes dosis del compuesto **1b** (2, 3-dinitrochalcona). Los valores se reportan como promedio  $\pm$  sem.  $n=5$ . ANOVA, Tukey \* $p<0.05$  Indo.

En la Figura 46 se observa que la dosis 0.125 mg/oreja de ratón tuvo un porcentaje de inhibición del  $25.19 \pm 1.6\%$ , la dosis 0.25 mg/oreja de ratón tuvo un porcentaje de inhibición del  $40.92 \pm 1.9\%$ , la dosis 0.5 mg/oreja de ratón tuvo un porcentaje de inhibición  $41.32 \pm 5.6\%$ , la dosis 1 mg/oreja de ratón tuvo un porcentaje de inhibición del  $61.08 \pm 1.5\%$  por último la dosis 2 mg/oreja de ratón tuvo un porcentaje de inhibición del  $49.79 \pm 1.4\%$ .

Se puede observar que el compuesto **1b**, inhibió el edema inducido por TPA en oreja de ratón de forma dosis dependiente, es decir, conforme aumentó la dosis, el efecto antiinflamatorio aumentó con excepción en la última dosis evaluada 2 mg en donde se observa una disminución.

La comparación de la dosis de un 1 mg, la cual obtuvo el mayor efecto de inhibición para este compuesto con el porcentaje de inhibición de la indometacina tuvo una diferencia en porcentaje del 10%. La prueba de Tukey (Tabla 16) mostró que la dosis 1 mg es estadísticamente igual a la dosis de la indometacina, teniendo el mismo efecto de inhibición.

**Tabla 16.** Comparación estadística entre las dosis evaluadas en el compuesto **1b** con respecto a la indometacina.

| Contraste                | Valor de p       | Significancia estadística |
|--------------------------|------------------|---------------------------|
| Indometacina vs 0.125    | 0.0000163        | significativa             |
| Indometacina vs 0.25     | 0.0012766        | significativa             |
| Indometacina vs 0.5      | 0.0028906        | significativa             |
| <b>Indometacina vs 1</b> | <b>0.5240104</b> | <b>No significativa</b>   |
| Indometacina vs 2        | 0.0159968        | significativa             |

## CONCLUSIONES

Se sintetizaron 5 isómeros de dinitrochalconas **1a-e** con rendimientos de reacción que van de buenos a excelentes, (42-90%), cuatro de ellos **1a-d** en agitación mecánica a una temperatura de 0 °C por 2 h en metanol y el otro de ellos en ultrasonido a 60 °C por 30 minutos en metanol. La posición del grupo *nitro* en el anillo aromático de los materiales de partida influyó en la reactividad de las mismas. En posición *orto* y *para* se requiere de temperaturas de reacción menores, mientras que cuando el grupo *nitro* se encuentra en la posición *meta*, se requiere incrementar la temperatura. Con estos resultados se sientan las bases para proponer estudios *in silico* que permitan realizar el análisis de la influencia del grupo *nitro* en la reactividad de las materias primas para la síntesis de dinitrochalconas.

Por otro lado, aun cuando los compuestos obtenidos se consideran moléculas de bajo peso molecular estructuralmente no complejas, los espectros resonancia obtenidos no son de primer orden, lo que propone un reto en la elucidación inequívoca de los mismos. Los productos obtenidos **1a-e** fueron caracterizados por espectroscopia de (Resonancia Magnética Nuclear de <sup>1</sup>H y DEPTQ). El compuesto **1b** también fue caracterizado por la técnica bidimensional de COSY y HSQC, y Cromatografía Líquida de Alta Resolución acoplado a espectroscopia de masas (UPLC-Masas).

Se obtuvieron estructuras cristalinas de los compuestos **1b** y **1c**, los cuales también fueron caracterizados por la técnica de Difracción de Rayos X de Monocristal, obteniendo los ORTEP de las estructuras.

Las pruebas de solubilidad permitieron seleccionar los disolventes idóneos para los análisis de RMN y la evaluación biológica. La acetona fue seleccionada como vehículo para la evaluación antiinflamatoria de las chalconas.

Se evaluó la inhibición antiinflamatoria mediante el modelo del edema de oreja de ratón inducido por TPA de los compuestos **1b**, **2**, **3** y **4**, utilizando Indometacina como fármaco de referencia. Todos los compuestos mostraron tener potencial antiinflamatorio, de los cuales el compuesto **2**, mostró el mayor efecto de inhibición (similar al fármaco de referencia), este resultado fue confirmado mediante el análisis estadístico de la prueba de Tukey. Con base en dicha prueba estadística se concluyó que el compuesto **2** no tiene significancia y presenta el mismo efecto de inhibición que el fármaco de referencia. El compuesto **1b** tuvo un resultado estadístico parecido al compuesto **2** por lo que no es significativo.

En la base a los resultados finales se puede decir que las chalconas sintetizadas en este trabajo poseen una excelente actividad antiinflamatoria.

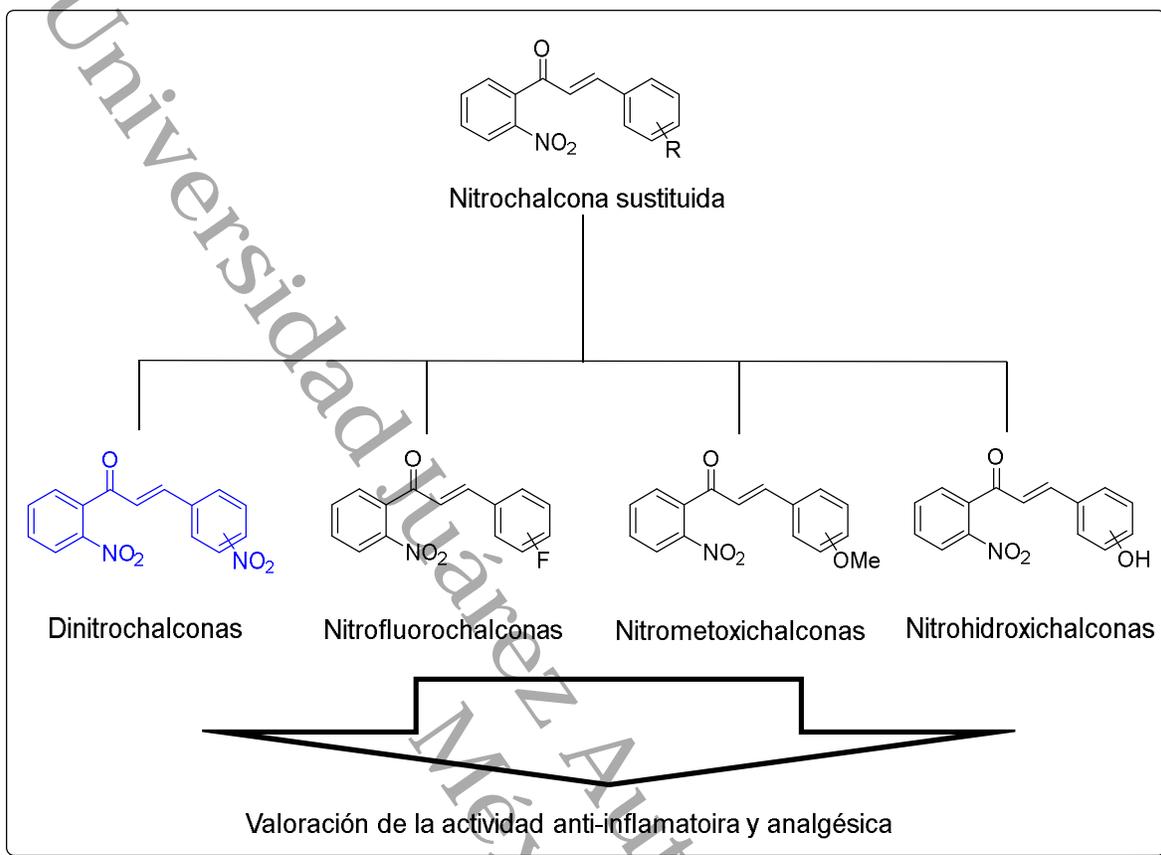
## PERSPECTIVAS

Con base en los resultados obtenidos en este proyecto, se fortalece el interés de nuestro grupo por estudiar y evaluar la relación estructura actividad que presentan los compuestos de tipo chalconas. De tal manera que se despierta el interés en tres vertientes:

Primero ahondar en un estudio más profundo de la actividad antiinflamatoria del compuesto **1b**, a través de realizar una curva dosis-respuesta para poder determinar la dosis efectiva 50 (ED-<sub>50</sub> por sus siglas en inglés) y estudios *in silico*.

Segundo evaluar la actividad antiinflamatoria de los compuestos **1a**, **1c-e** con el modelo de edema de oreja de ratón inducido por TPA.

Tercero, conocer la influencia de sustituyentes diferentes al grupo *nitro* en el anillo "B", así sintetizar y evaluar la actividad antiinflamatoria de 2-nitrochalconas diversamente sustituidas, tanto sustituyentes electrodonadores y electroattractores (F, OMe e OH) en posiciones *orto*, *meta* y *para* (Figura 47).



\*Estos compuestos fueron sintetizados como parte del trabajo realizado durante la maestría.

**Figura 47.** Propuestas de chalconas análogas a la 2-nitrochalcona de las que se realizará síntesis y evaluación de actividad biológica.

## REFERENCIAS

- 1.- Borell, J. I., Teixidó, J., Falcó J. L., 2003, Síntesis Orgánica. Síntesis, Madrid.
- 2.- Kwun, K. H., Kim, G. J., Hyun-Jae Shin, H. J., 2009, Ultrasonication Assistance Increases the Efficiency of Isoflavones Extraction from Kudzu (*Pueraria lobata* Ohwi) Roots Waste., *Biotechnology and Bioprocess Engineering.*, 14, 345-348.
- 3.- Ramírez, M. E., Barajas, L., Pérez, C., Sáenz, A., Silva, S. Y., 2012, Síntesis y actividad biológica de chalconas., *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas.*, 43 (4), 7-14.
- 4.- Kalanithi, M., Rajarajan, M., Tharmaraj, P., Sheela, C. D., 2012, Spectral, biological screening of metal chelates of chalcone based Schiff bases of N-(3-aminopropyl) imidazole., *Spectrochimica Acta Part A.*, 87, 155-162.
- 5.- Tajammal, A., Batool, M., Ramzan, A., Samra, M. M., Mahnoor, I., Verpoort, F., Irfan, A., Al-Sehemi, A. G., Munawar Ali Munawar, M. A., Basra, M. A., 2017, Synthesis antihyperglycemic activity and computational studies of antioxidant chalcones and flavanones derived from 2,5 dihydroxyacetophenone., *Journal of Molecular Structure.*, 1148, 512-520.
- 6.- Gomez, R. A., Aguilar, M. H., Romero, C. N., Roa, F. L. F., Lobato, G. C. E., 2013, Synthesis and anti-inflammatory activity of three nitro chalcones., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.*, 23, 5519.
- 7.- Kostanecki, S. V., Tambor, J., 1899, Ueber die sechs isomeren Monooxybenzalacetophenone (Monooxychalkone)., *Journal Chemische Beriche.*, 32, 1921.
- 8.- 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.
- 9.- Xue, C. X., Cui, S. Y., Liu, M. C., Hu, Z. D., & Fan, B. T., 2004, 3D QSAR studies on antimalarial alkoxyated and hydroxylated chalcones by CoMFA and CoMSIA., *European Journal of Medicinal Chemistry.*, 39(9), 745-753.
- 10.- Enoki, T., Ohnogi, H., Nagamine, K., Kudo, Y., Sugiyama, K., Tanabe, M., Kato, I., 2007, Antidiabetic Activities of Chalcones Isolated from a Japanese Herb, *Angelica keiskei.*, *Journal of Agricultural and Food Chemistry.*, 55(15), 6013-6017.
- 11.- Escobar-Ramos, A., Lobato-García, C., Zamilpa, A., Gómez-Rivera, A., Tortoriello, J., & González-Cortazar, M., 2017, Homoisoflavonoids and Chalcones

Isolated from *Haematoxylum campechianum* L., with Spasmolytic Activity., *Molecules.*, 22(9), 1405.

12.- Batovska, D. I., Todorova, I. T., 2010, Trends in utilization of the pharmacological potential of chalcones., *Current Clinical Pharmacology.*, 5, 1-29.

13.- Awasthi, J., Mishra, N, Kumar, B, Sharma, M., Bhattacharya, A. L., Bhasin, V., 2009, Potent antimalarial activity of newly synthesized substituted chalcone analogues in vitro., *Medicine Chemistry Research.*, 18, 407-420.

14.- Rahman, M., 2011, Chalcone: A valuable Insight the Recent Advances and potential Pharmacacological Activities., *Chemical sciences Journal*, 29, 1-16.

15.-Santosh, L. G., Vignesh, U. N., 2017, Synthesis and pharmacological properties of chalcones: a review., *Research on Chemical Intermediates.*, 47, 6043-6077.

16.- Di Carlo, G., Mascolo, N., Izzo, A., Capasso F., 1999, Flavonoids: Old and New Aspects of A class of Natural Therapeutic Drugs., *Life Sciences.*, 65. (4), 337-353.

17.- Powers, D., Casebier, D., Fokas, D., Ryan, W. J., Troth, J. R., Coffen, D. L., 1998, Automated Parallel Synthesis of Chalcone-Based Screening Libraries., *Tetrahedron.*, 54, 4085-4096.

18.- Carey F. A., Sundberg R. J., 2007, *Advanced Organic Chemistry*, Springer.

19.- Hormaza, A. A., Arbelaez, O. F., Montes V. N., 2009, Síntesis y Caracterización Espectroscópica de una Serie de Chalconas., *Scientia et technica.*, 43, 316.

20.- Nielsen, A. T., Houlihan, W. J., 2011, The aldol condensation., *Organic Reactions.*, 16, 1-438.

21.- Mukaiyama, T., 1982, The Directed Aldol Reaction., *Organic Reactions.*, 28, 203-331.

22.- Ruvalcaba, R. M., Carrillo, J.P., 2011, *Química verde experimental*, UNAM, México.

23.- Palleros, D., 2004, Solvent-Free Synthesis of Chalcones., *Journal of Chemical Education.*, 81 (9),1345-1347.

24.- Li, J.-T., Yang, W. Z., Wang, S. X., Li, S. H., Li, T. S., 2002, Improved synthesis of chalcones under irradiation., *Ultrasonics Sonochemistry.*, 9, 237-239.

25.- Juaristi, E., 2009, *Aplicaciones de microondas en química y en biología.*, El colegio nacional, México.

- 26.- Martín-Calero, A., Pino, V., & Afonso, A. M., 2011, Ionic liquids as a tool for determination of metals and organic compounds in food analysis., Trends in Analytical Chemistry., 30 (10), 1598-1619.
- 27.- Wade, L. G., 2012, Química Orgánica, Pearson, México.
- 28.- Samuelson, J., 1999, Why Metronidazole Is Active against both Bacteria and Parasites., Antimicrobial Agents and Chemotherapy., 43(7), 1533-1541.
- 29.- Hart, J., 2002, Inflammation 1: its role in the healing of acute wounds., Journal of Wound Care., 11 (6), 205-209.
- 30.- Dray, A., 1995, Inflammatory mediators of pain., British Journal of Anaesthesia., 75, 122-131.
- 31.- Botting, R. M., Botting, J. H., 2000, Pathogenesis and Mechanisms of Inflammation and Pain., Clinical Drug Investigation., 19 (2) 1-7
- 32.- Gómez-Rivera, A. Un enfoque verde para la síntesis de chalconas nitro sustituidas y evaluación de su actividad antiinflamatoria. Tesis de Maestría. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. México. 2012.
- 33.- Okin, D., & Medzhitov, R., 2012, Evolution of Inflammatory Diseases., Current Biology., 22(17), 733-740.
- 34.- Carrillo-Ocampo, Danae. Actividad antiinflamatoria de dos especies del género *Castilleja*. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Morelos. México. 2013.
- 35.- Lin, T., Tamaki, Y., Pajarinen, J., Waters, H. A., Woo, D. K., Yao, Z., & Goodman, S. B., 2014, Chronic inflammation in biomaterial-induced periprosthetic osteolysis: NF- $\kappa$ B as a therapeutic target., Acta Biomaterialia., 10(1), 1-10.
- 36.- Payá, M., Ferrándiz, M. L., Sanz, M. J., Bustos, G., Blasco, R., Rios, J. L., & Alcaraz, M. J., 1993, Study of the antioedema activity of some seaweed and sponge extracts from the mediterranean coast in mice., Phytotherapy Research., 7(2), 159-162.
- 37.- Castardo, J. C., Prudente, A. S., Ferreira, J., Guimarães, C. L., Monache, F. D., Filho, V. C., Cabrini, D. A., 2008, Anti-inflammatory effects of hydroalcoholic extract and two biflavonoids from *Garcinia gardneriana* leaves in mouse paw oedema., Journal of Ethnopharmacology., 118(3), 405-411.
- 38.- Crunkhon, P., Meacock, B. K., 1971, Mediators of the antiinflammatory, analgesic and antipyretic effects of an Aqueous extract of *Erythraea centarium*., PlantMedicine., 57, 34-37.

- 39.- Young, J. M., Young, L. M., 1989, Cutaneous models of inflammation for the evaluation of topical and systemic pharmacological agents, in *Pharmacological Methods in the Control of Inflammation.*, J. Spector and N. Back Eds., 215-231.
- 40.- Bralley, E. E., Greenspan, P., Hargrove, J. L., Wicker, L., Hartle, D. K., 2008, Topical anti-inflammatory activity of *Polygonum cuspidatum* extract in the TPA model of mouse ear inflammation., *Journal of Inflammation.*, 5, 1.
- 41.- Sivakumar, P. M., Seenivasan, S. P., Kumar, V., & Doble, M., 2007, Synthesis, antimycobacterial activity evaluation, and QSAR studies of chalcone derivatives., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.*, 17(6), 1695-1700.
- 42.- Shubhangi, G. P., Prashant, S. U., Sumer D. T., Sachin, V. P., 2011, Synthesis, Characterization and Anti-microbial activity of 6-Bromo- 4-(substituted phenyl) iminoflavone., *Der Pharma Chemica.*, 3 (6):189-196.
- 43.- Rateb, N. M., Zohdi, H. F., 2009, Atom-Efficient, Solvent-Free, Green Synthesis of Chalcones by Grinding., *Synthetic Communications.*, 39(15), 2789–2794.
- 44.- Zangade, S., Mogle, S., Vibhute, A., Vibhute, Y., 2011, An Efficient and Operationally Simple Synthesis of Some New Chalcones by Using Grinding Technique., *Chemical Sciences Journal.*, 13, 1-6.
- 45.- Sathyanarayana, S., Krishnamurthy, H. G., 1988, Corroborative studies on the highly efficient preparation of 2'-hydroxychalcones using partially dehydrated barium hydroxide catalyst., *Current Science.*, 57(20), 114-116.
- 46.- Panigrahi, N., Ganguly, S., Panda, J., Praharsha, Y., 2014, Ultrasound Assisted Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Novel Thiophene Chalcone Derivatives., *Chemical Science Transactions.*, 3(3), 1163-1171
- 47.- Narender, T., Reddy, K. A., 2007, Simple and highly efficient method for the synthesis of chalcones by using borontrifluoride-etherate., *Tetrahedron Letters.*, 48(18), 3177–3180.
- 48.- Calloway, N. O., Green, L., 1935, Reactions in the Presence of Metallic Halides. I.  $\beta$ -Unsaturated Ketone Formation as a Side Reaction in Friedel-Crafts Acylations., *Chcm. Rev.*, 17, 810-811.
- 49.- Széll, T., Sohár, I., 1969, New nitrochalcones IX., *Canadian Journal of Chemistry.*, 47, 1254.
- 50.- Anastas, P. T., Warner, J. C., *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: Oxford, 38–42, 2000.

- 51.- 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.
- 52.- Chtourou, M., Abdelhédi, R., Frikha, M. H., Trabelsi, M., 2010, Solvent free synthesis of 1,3-diaryl-2-propenones catalyzed by commercial acid-clays under ultrasound irradiation., *Ultrasonics Sonochemistry.*, 17(1), 246-249.
- 53.- Kakati, D., Sarma, J. C., 2011, Microwave assisted solvent free synthesis of 1,3-diphenylpropenones., *Chemistry Central Journal.*, 5(1), 8.
- 54.- Antonio, A. J. E., Díaz, V., Romero, C. N., Gómez R. A., Aguilar, M. H., Roa, F. L. F., Lobato, G. C. E., 2018, Monomodal Vs Multimodal Microwave Irradiation Applied in the Synthesis of Fluorochalcones., *American Journal of Organic Chemistry.*, 8(1), 8-12.
- 55.- Qiu, X. Y., Li, S. Z., & Shi, A. R., 2012, Synthesis and Biological Activities of Chalcones Derived from Nitroacetophenone., *Advanced Materials Research.*, 518-523, 255-260.
- 56.- Gómez-Estrada, H. A., Gonzales-Ruiz, K. N., Medina-Domingo, J., 2011, Actividad Antiinflamatoria de Productos Naturales., *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas.*, 10, 3, 182-217.
- 57.- Hardwari, L. Y., Pankaj, G., Pawar, R. S., Singour, P. K., Patil. U. K., 2011, Synthesis and biological evaluation of anti-inflammatory activity of 1,3 diphenyl propenone derivatives., *Medicinal Chemistry Research.*, 20:461-465.
- 58.- Maragathama, G., Selvaranib, S., Rajakumarb, P., Lakshmi. S., 2018, Structure determination and Quantum chemical analysis of chalcone derivatives., *Journal of Molecular Structure.*, 1, 1-14.
- 59.- Sawle, P., Moulton, B. E., Jarzykowska, M., Green, C. J., Jan, R. F., Fairlamb, J. S., Motterlini, R., 2008, Structure-Activity Relationships of Methoxychalcones as Inducers of Heme Oxygenase-1., *Chemical Research in Toxicology.*, 21, 1484-1494.
- 60.- Funakoshi-Tago, M., Okamoto, K., Izumi, R., Tago, K., Yanagisawa, K., Narukawa, Y., Kiuchi, F., Kasahara, T., Tamura, H., 2015, Anti-inflammatory activity of flavonoids in Nepalese propolis is attributed to inhibition of the IL-33 signaling pathway., *International Immunopharmacology.*, 25, 189-198.
- 61.- Jung, S. K., Lee, M. H., Lim, D. Y., Kim, J. E., Singh, P., Lee, S. Y., Jeong, C. H., Lim, T. G., Chen, H., Chi, Y. I., 2014, Isoliquiritigenin induces apoptosis and inhibits xenograft tumor growth of human lung cancer cells by targeting both wild

type and L858R/T790M mutant EGFR., *The Journal of Biological Chemistry.*, 289, 35839-35848.

62.- Wang, Z., Wang, N., Han, S., Wang, D., Mo, S., Yu, L., Huang, H., Tsui, K., Shen, J., Chen, J., 2013, Dietary compound isoliquiritigenin inhibits breast cancer neoangiogenesis via VEGF/VEGFR-2 signaling pathway., *Public Library of Science.*, 8(7), 566.

63.- Yang, E. B., Zhang, K., Cheng, L. Y., Mack, P., 1998, Butein, a specific protein tyrosine kinase inhibitor., *Biochemical and Biophysical Research Communications.*, 245, 435-438.

64.- Yang, E. B., Guo, Y. J., Zhang, K., Chen, Y. Z., Mack, P., 2001, Inhibition of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase by chalcone derivatives., *Biochimica et Biophysica Acta.*, 1550, 144-152.

65.- Washiyama, M., Sasaki, Y., Hosokawa, T., Nagumo, S., 2009, Antiinflammatory constituents of Sappan Lignum., *Biological and Pharmaceutical Bulletin.*, 32, 941-944.

66.- Fu, L. C., Huang, X. A., Lai, Z. Y., Hu, Y. J., Liu, H. J., Cai, X. L., 2008, A new 3-benzylchroman derivative from Sappan Lignum (*Caesalpinia sappan*)., *Molecules.*, 13, 1923-1930.

67.- Cui, Y., Ao, M., Hu, J., Yu, L., 2008, Anti-inflammatory activity of licochalcone A isolated from *Glycyrrhiza inflata*., *Zeitschrift für Naturforschung C.*, 63, 361-365.

68.- Funakoshi-Tago, M., Tanabe, S., Tago, K., Itoh, H., Mashino, T., Sonoda, Y., Kasahara, T., 2009, Licochalcone A potently inhibits tumor necrosis factor alpha-induced nuclear factor-kappaB activation through the direct inhibition of IkappaB kinase complex activation., *Molecular Pharmacology.*, 76, 745-753.

69.- Rahman, M. A., 2011 Chalcone: A Valuable Insight into the Recent Advances and Potential Pharmacological Activities., *Chemical Sciences Journal.*, 29, 1-16.

70.- Diaz-Oliva, V., Síntesis y evaluación de la actividad biológica de chalconas sustituidas con Flúor. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. México. 2015.

71.- Alarcón-Matus, E. Síntesis y exploración de la adición tipo michael en enonas y determinación de la actividad antiinflamatoria de nitrochalconas. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. México. 2014.

72.- Arias-Ruiz, S. N. Aplicación de estrategias de química verde en la síntesis de la chalcona: (E)-3-(4-Fluorofenil)-1-fenil-2-propenona. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. México. 2013.

# ANEXOS

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.

## Caracterización espectroscópica de chalconas

### **(E)-1,3-bis(2-nitrofenil)prop-2-en-1-ona 1a.**

Producto puro **1a** se obtuvo un cristal gris (rendimiento = 42%); p.f. 144 °C. Análisis espectroscópico: RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, *d*<sup>6</sup>-DMSO): δ 6.40 (*d*, 1H, *J* = 12 Hz, H<sub>α</sub>); 6.84 (*m*, 2H, *J* = 12 Hz, H<sub>β</sub>); 6.91 (*d*, 1H, *J* = 12 Hz); 6.98 (*m*, 2H); 7.10 (*t*, 1H, *J* = 6); 7.15 (*d*, 1H, *J* = 6 Hz); 7.23 (*d*, 1H, *J* = 6 Hz); 7.40 (*d*, 1H, *J* = 6 Hz).

### **(E)-1-(2-nitrofenil)-3-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona 1b.**

Producto puro **1b** se obtuvo un cristal blanco (rendimiento = 90%); p.f. 195 °C. Análisis espectroscópico: RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, *d*<sup>6</sup>-DMSO): δ 6.63 (*d*, 1H, *J* = 18 Hz, H<sub>α</sub>); 6.71 (*d*, 1H, *J* = 18 Hz, H<sub>β</sub>); 6.83 (*t*, 1H, *J* = 6 Hz); 6.87 (*d*, 1H, *J* = 12 Hz); 6.95 (*t*, 1H, *J* = 9 Hz); 7.05 (*t*, 1H, *J* = 6); 7.35 (*m*, 3H); 7.70 (*s*, 1H).

### **(E)-1-(2-nitrofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona 1c.**

Producto puro **1c** se obtuvo un cristal amarillo (rendimiento = 81%); p.f. 175 °C. Análisis espectroscópico: RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, *d*<sup>6</sup>-DMSO): δ 6.61 (*d*, 1H, *J* = 18 Hz, H<sub>α</sub>); 6.65 (*d*, 1H, *J* = 18 Hz, H<sub>β</sub>); 6.88 (*d*, 1H, *J* = 6 Hz); 6.96 (*t*, 1H, *J* = 6 Hz); 7.05 (*t*, 1H, *J* = 9 Hz); 7.15 (*d*, 2H, *J* = 6 Hz); 8.22-8.25 (*m*, 3H).

### **(E)-3-(2-nitrofenil)-1-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona 1d.**

Producto puro **1d** se obtuvo un sólido blanco (rendimiento = 52%); p.f. 160 °C. Análisis espectroscópico: RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, *d*<sup>6</sup>-DMSO): δ 8.24 (*m*, 1H); 8.39 (*m*, 2H); 8.46 (*d*, 1H, *J* = 18 Hz, H<sub>α</sub>); 8.57 (*d*, 1H, *J* = 18 Hz); 8.62 (*m*, 1H); 8.63 (*m*, 1H); 9.02 (*m*, 1H); 9.09 (*m*, 1H); 9.35 (*t*, 1H, *J* = 6 Hz).

**(E)-1,3-bis(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona 1e.**

Producto puro **1e** se obtuvo un sólido blanco (rendimiento = 85%); p.f 216 °C (reportado: 214° a 216°C, [51]). Análisis espectroscópico: RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, d<sup>6</sup>-DMSO): δ 7.77 (*t*, 1H, *J* = 9 Hz); 7.90 (*d*, 1H, *J* = 6 Hz); 7.95 (*d*, 1H, *J* = 18 Hz, H<sub>α</sub>); 8.23 (*d*, *J* = 18 Hz, H<sub>β</sub>); 8.29 (*m*, 1H); 8.37 (*d*, 1H, *J* = 6 Hz); 8.51 (*m*, 1H), 8.63 (*d*, 1H, *J* = 6 Hz); 8.81 (*s*, 1H); 8.87 (*s*, 1H).

**(E)-1-(2-nitrofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (2)**

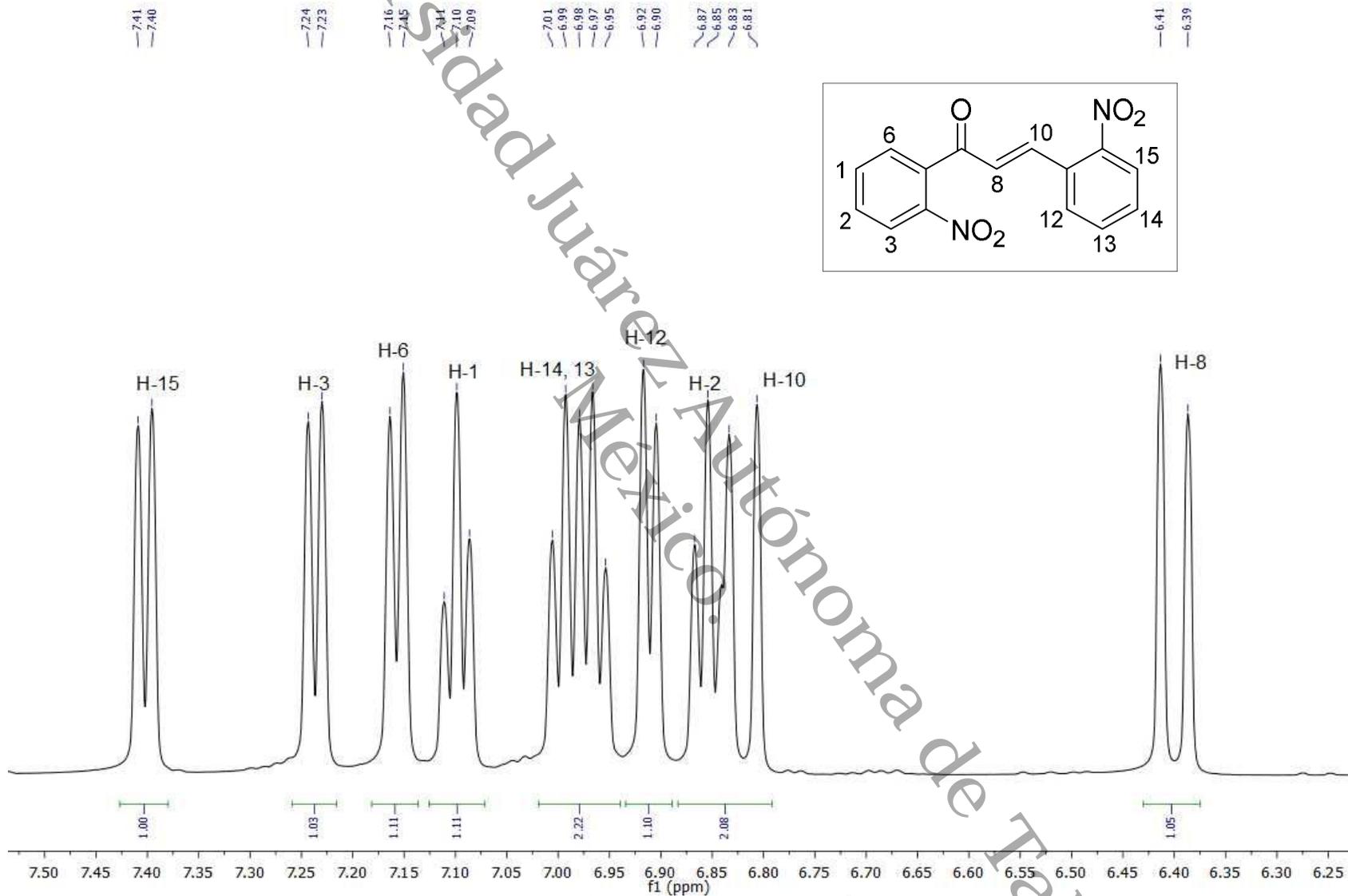
Producto puro **2** se obtuvo un cristal blanco (rendimiento = 75%); p.f 138 °C (reportado: 138 °C, [6]). Análisis espectroscópico: RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.02 (*d*, 1H, *J* = 18 Hz, H<sub>α</sub>); 7.24 (*d*, 1H, *J* = 18 Hz, H<sub>β</sub>); 7.40 (*m*, 3H); 7.51 (*m*, 3H); 7.67 (*t*, 1H, *J* = 6 Hz); 7.77 (*t*, 1H, *J* = 9); 8.19 (*d*, 1H, *J* = 6 Hz).

**(E)-3-(3-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (3)**

Producto puro **3** se obtuvo un sólido amarillo (rendimiento = 83%); p.f 133 °C (reportado: 132 A 134 °C, [71]). Análisis espectroscópico: RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.54 (*m*, 2H); 7.62 (*m*, 2H); 7.67 (*d*, 1H, *J* = 15.7, H<sub>α</sub>); 7.83 (*d*, 1H, *J* = 15.7, H<sub>β</sub>); 7.93 (*dd*, 1H); 8.04 (*m*, 2H); 8.24 (*m*, 1H); 8.49 (*t*, 1H).

**(E)-1,3-difenil-2-propen-1-ona (4)**

Producto puro **4** se obtuvo un sólido amarillo (rendimiento = 87%); p.f 55 °C (reportado: 55 a 57 °C, [72]). Análisis espectroscópico: RMN <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.39 (*m*, 3H); 7.57-7.45 (*m*, 4H, *J* = 18 Hz, H<sub>α</sub>); 7.62 (*m*, 2H); 7.80 (*d*, 1H, *J* = 18, H<sub>β</sub>); 8.01 (*d*, 2H, *J* = 6 Hz).



**Figura 48.** Espectro RMN-<sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sup>6</sup>) del compuesto **1a**.

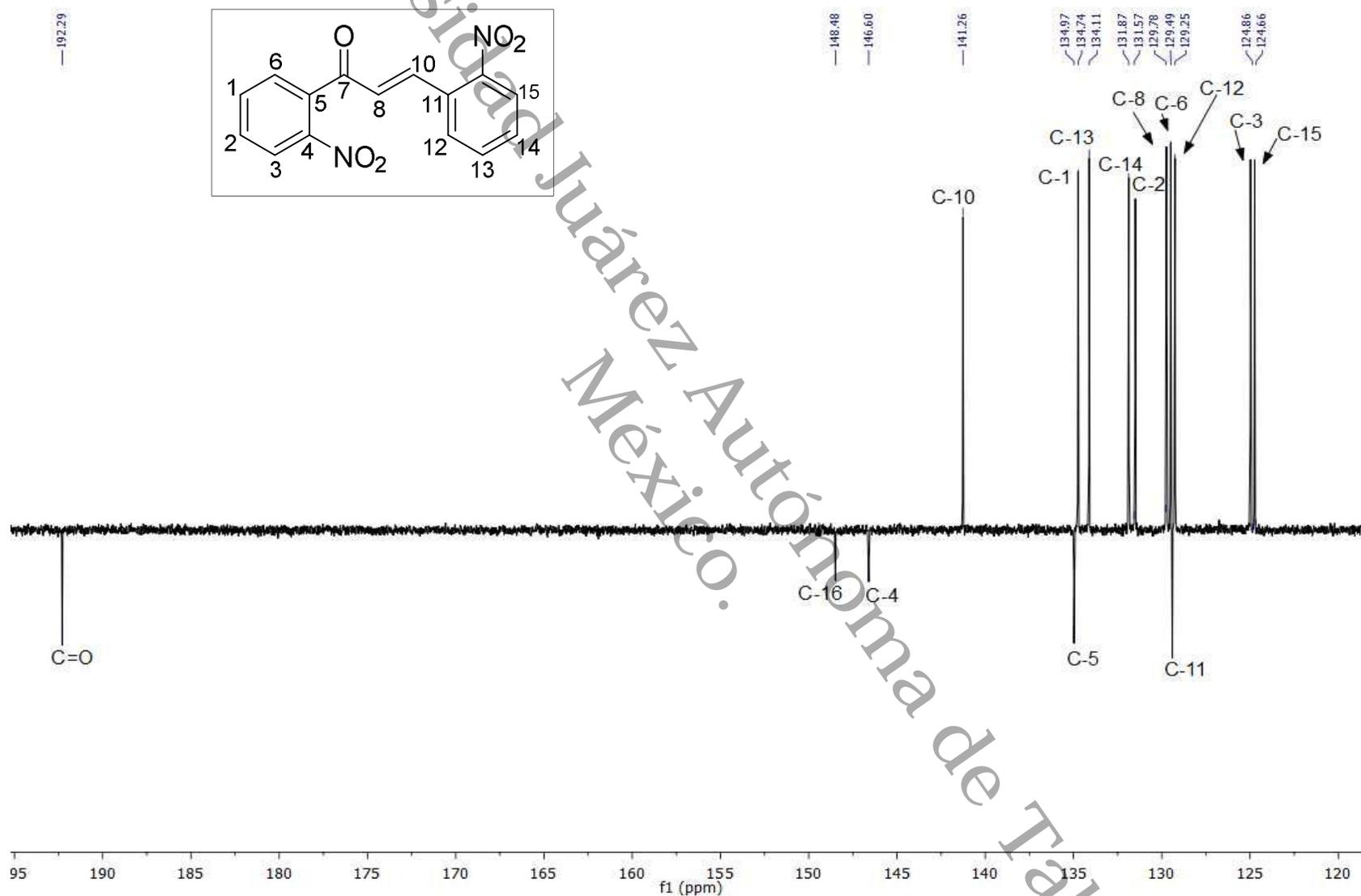


Figura 49. Espectro de RMN-DEPTQ (150 MHz, DMSO-d<sup>6</sup>) del compuesto 1a.

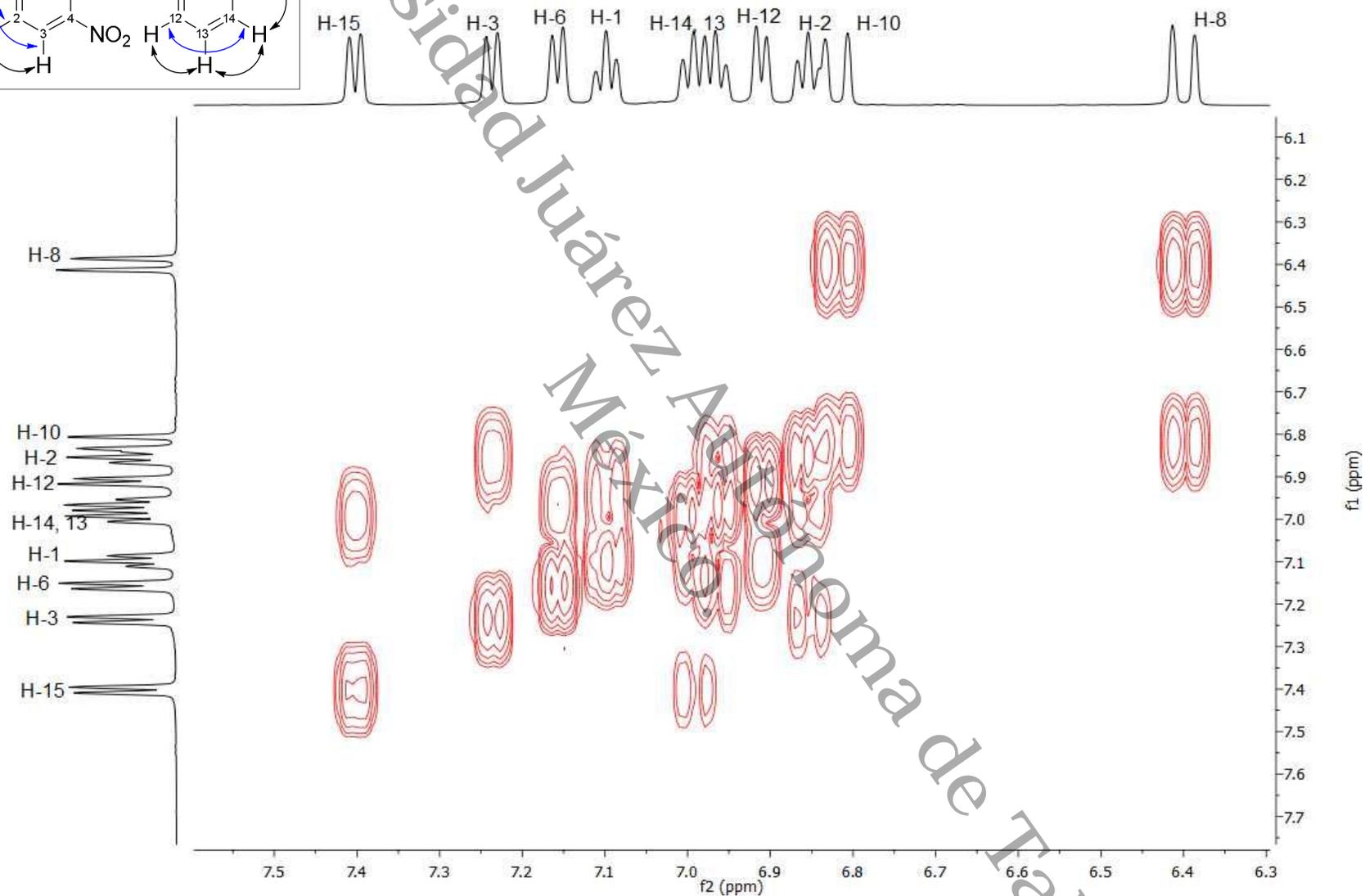
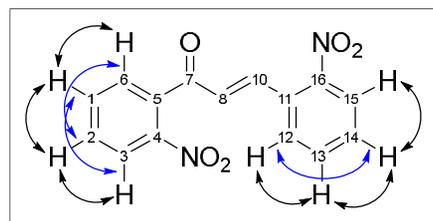


Figura 50. Espectro de RMN-COSY del compuesto 1a.

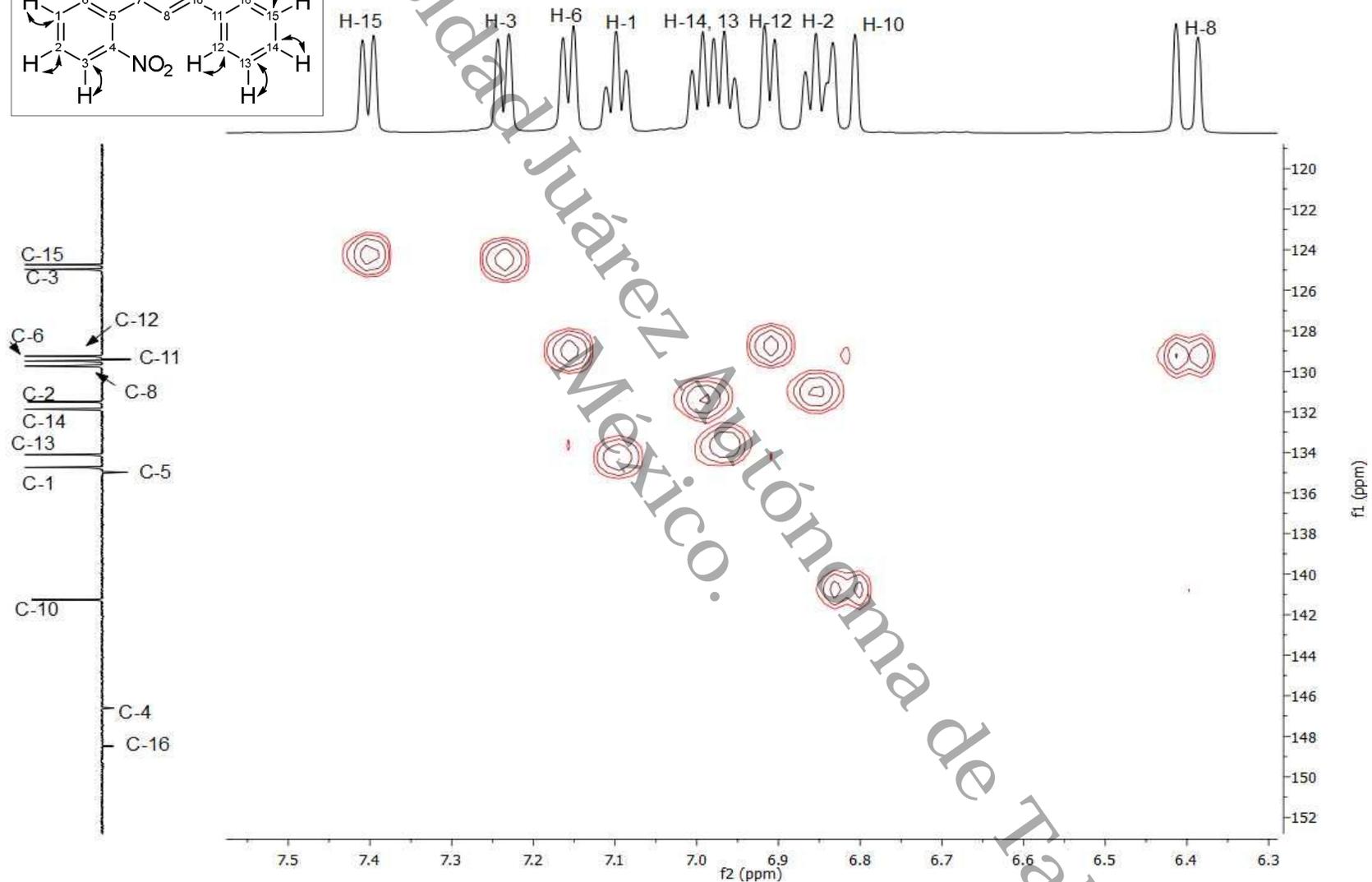
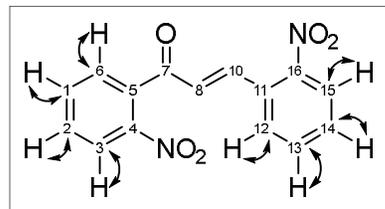
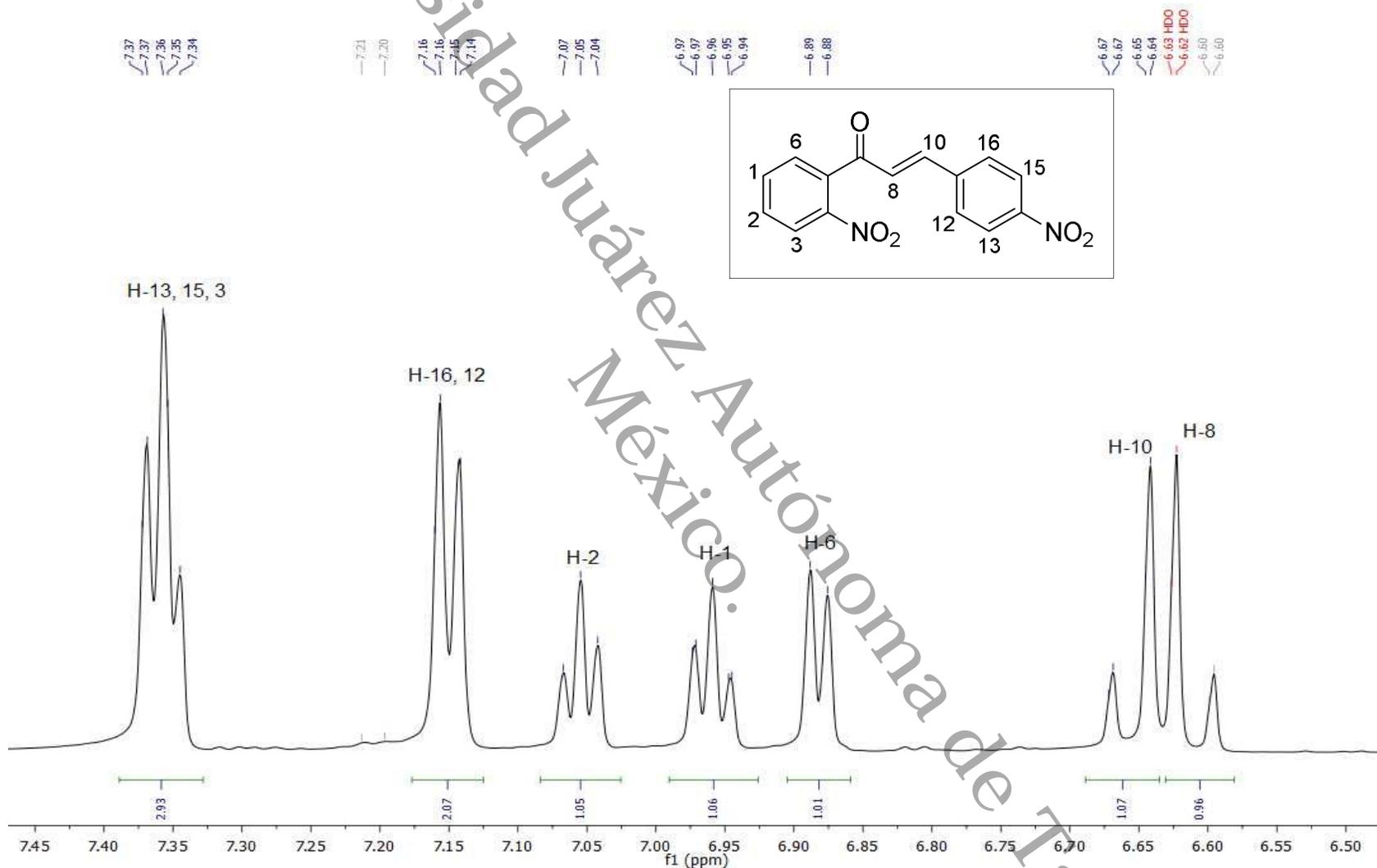
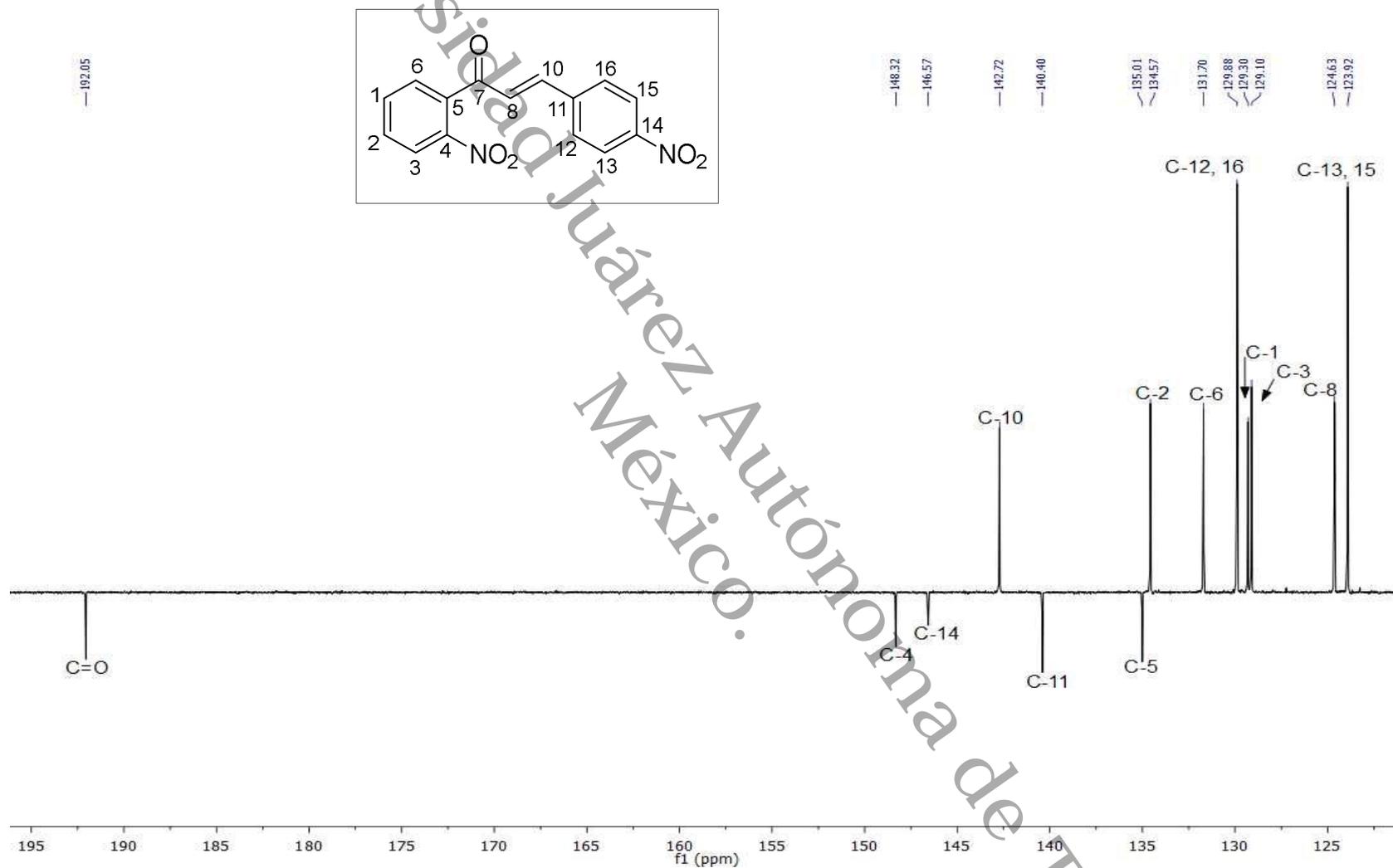


Figura 51. Espectro de RMN-HSQC del compuesto 1a.



**Figura 52.** Espectro RMN-<sup>1</sup>H (600 MHz, DMSO-d<sup>6</sup>) del compuesto **1c**.



**Figura 53.** Espectro de RMN-DEPTQ (150 MHz, DMSO-*d*<sup>6</sup>) del compuesto **1c**.

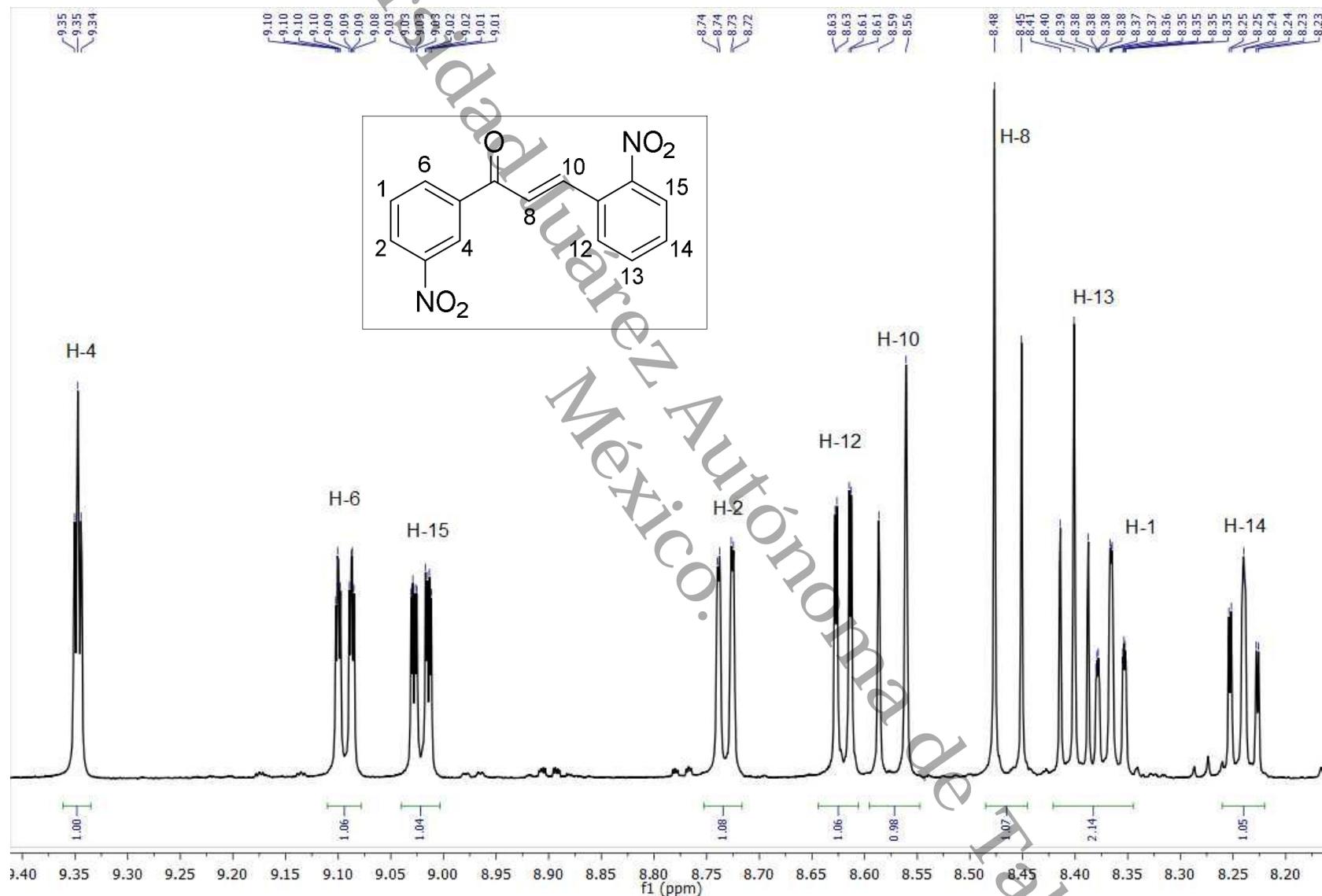
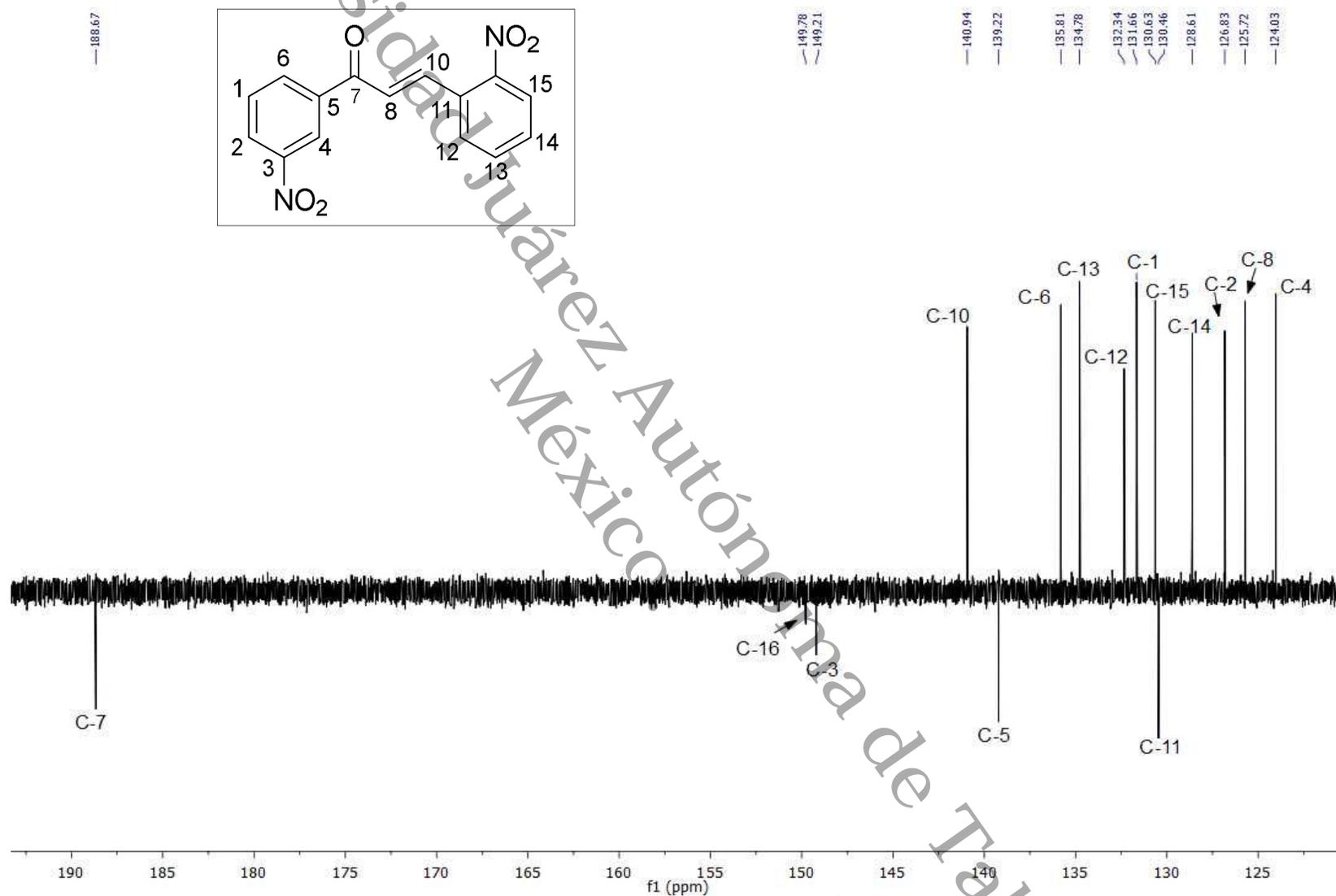


Figura 54. Espectro RMN- $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) del compuesto **1d**.



**Figura 55.** Espectro de RMN-DEPTQ (150 MHz, DMSO- $d_6$ ) del compuesto **1d**.

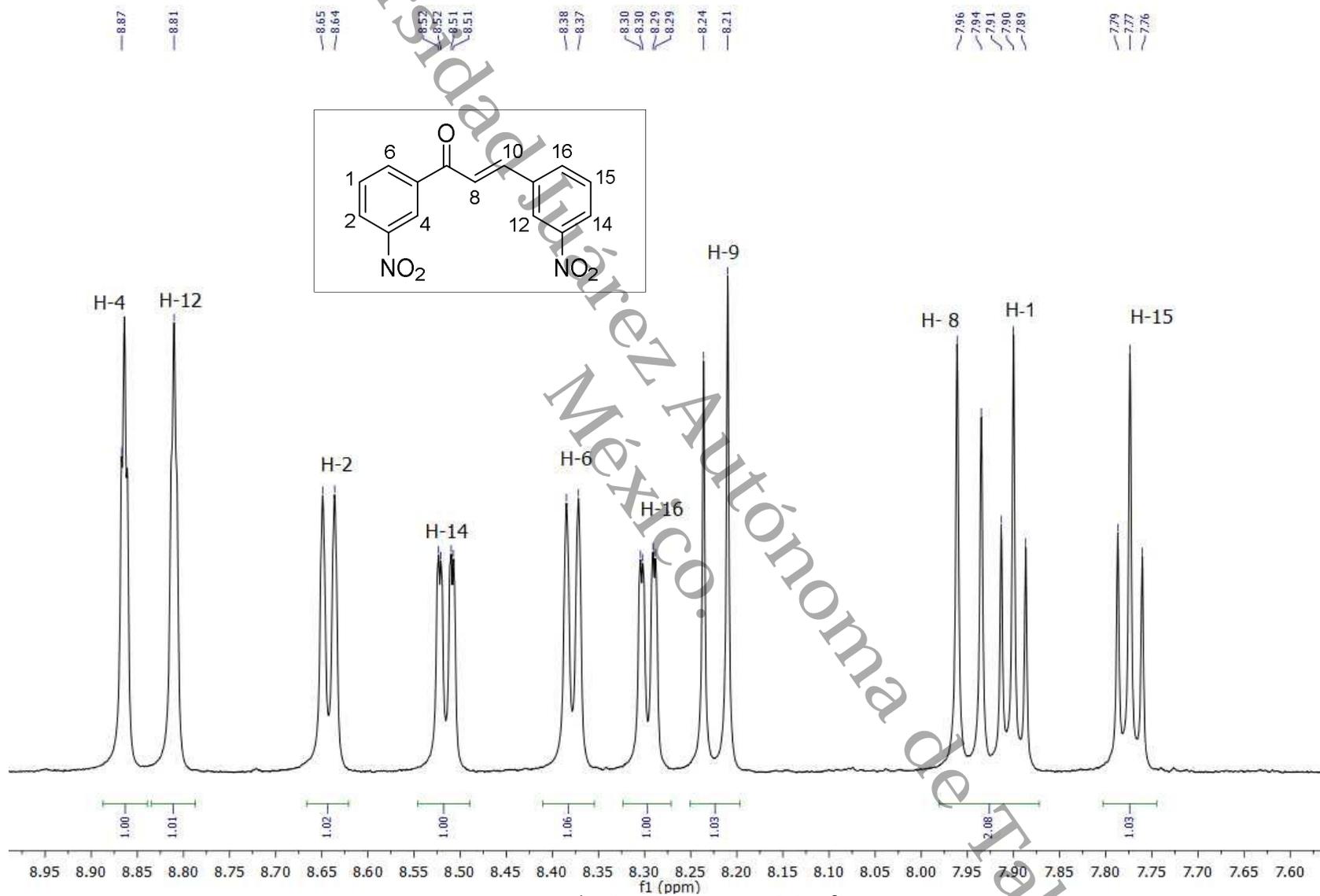
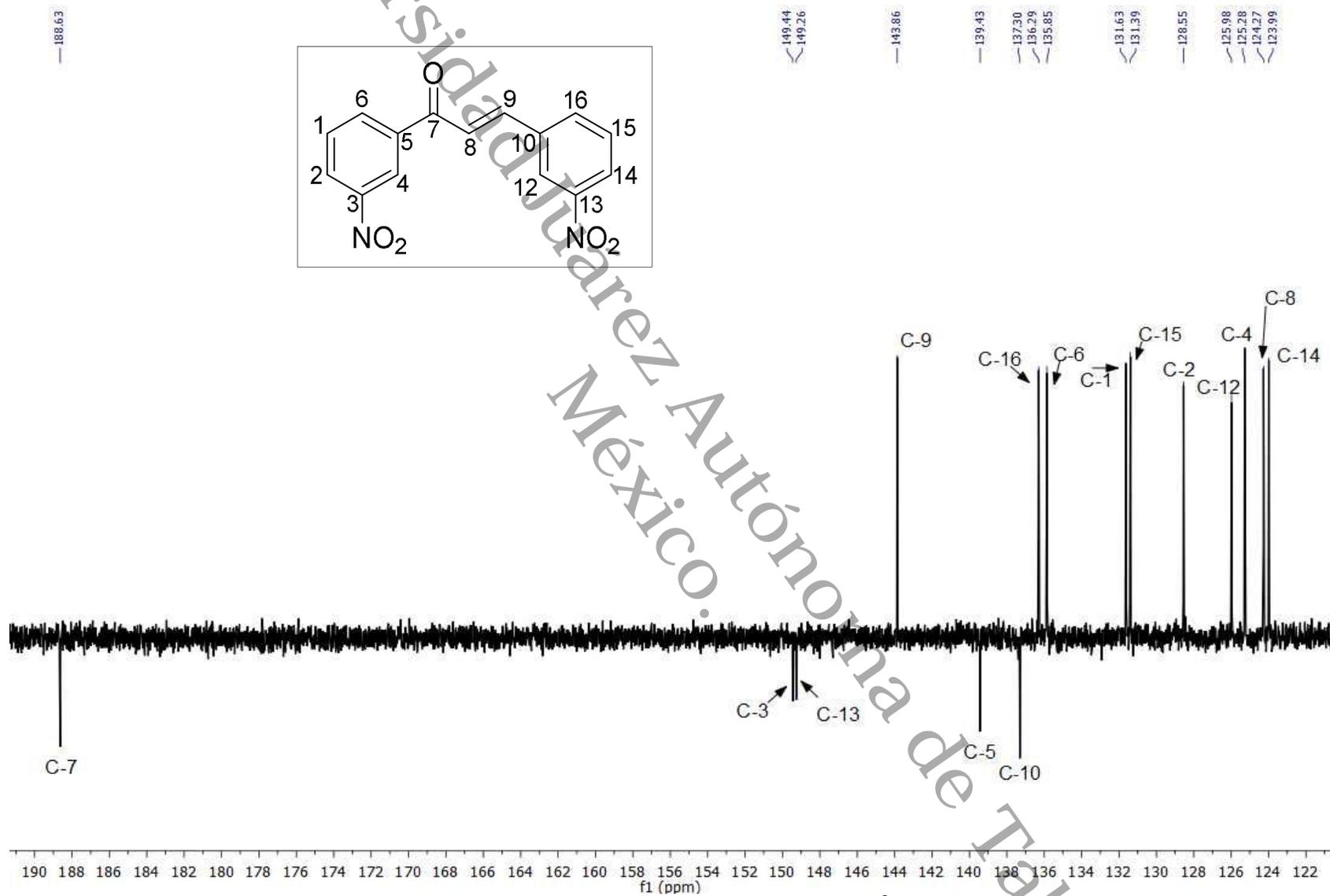


Figura 56. Espectro RMN- $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) del compuesto **1e**.



**Figura 57.** Espectro de RMN-DEPTQ (150 MHz, DMSO- $d_6$ ) del compuesto **1e**.

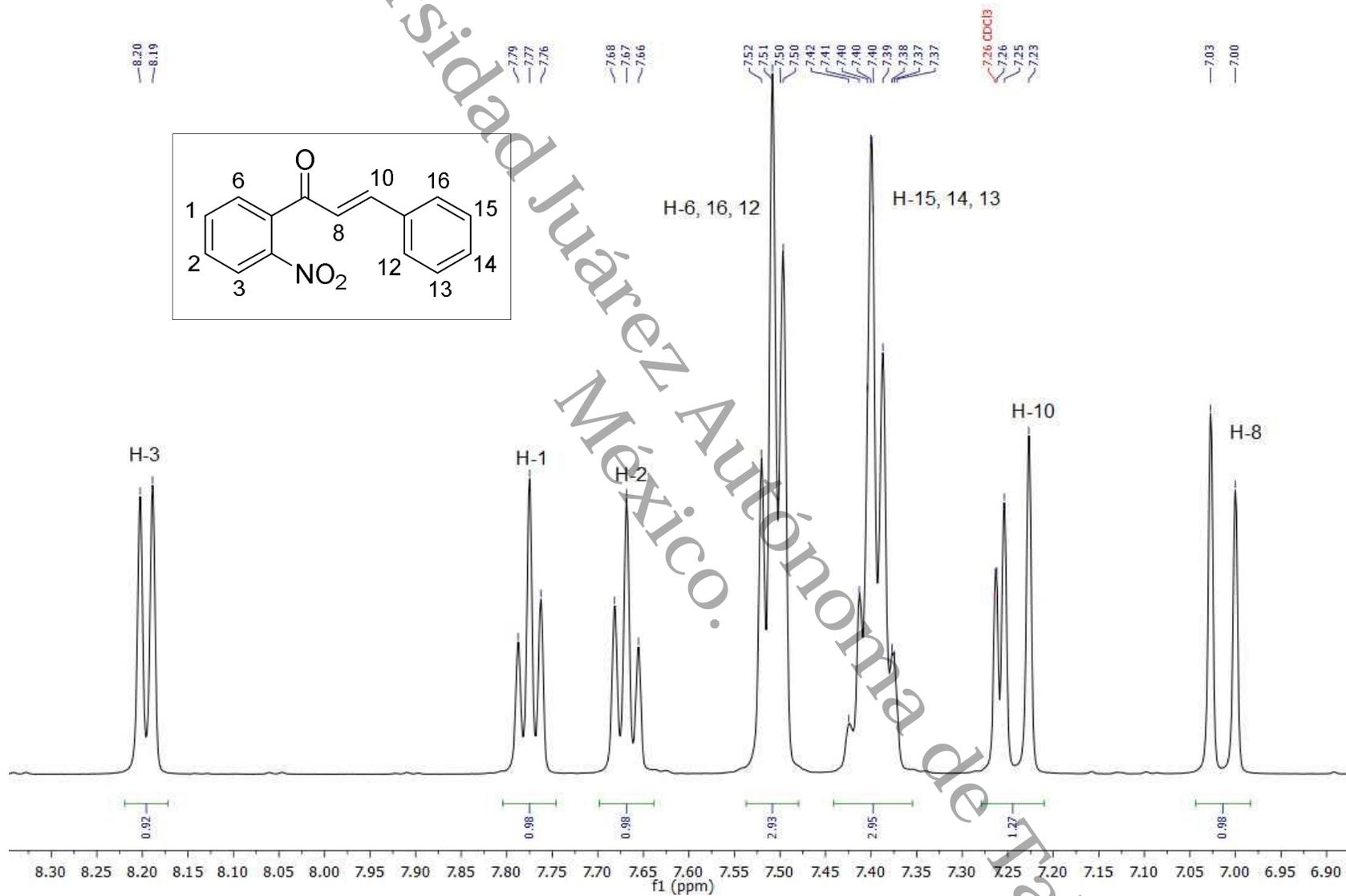
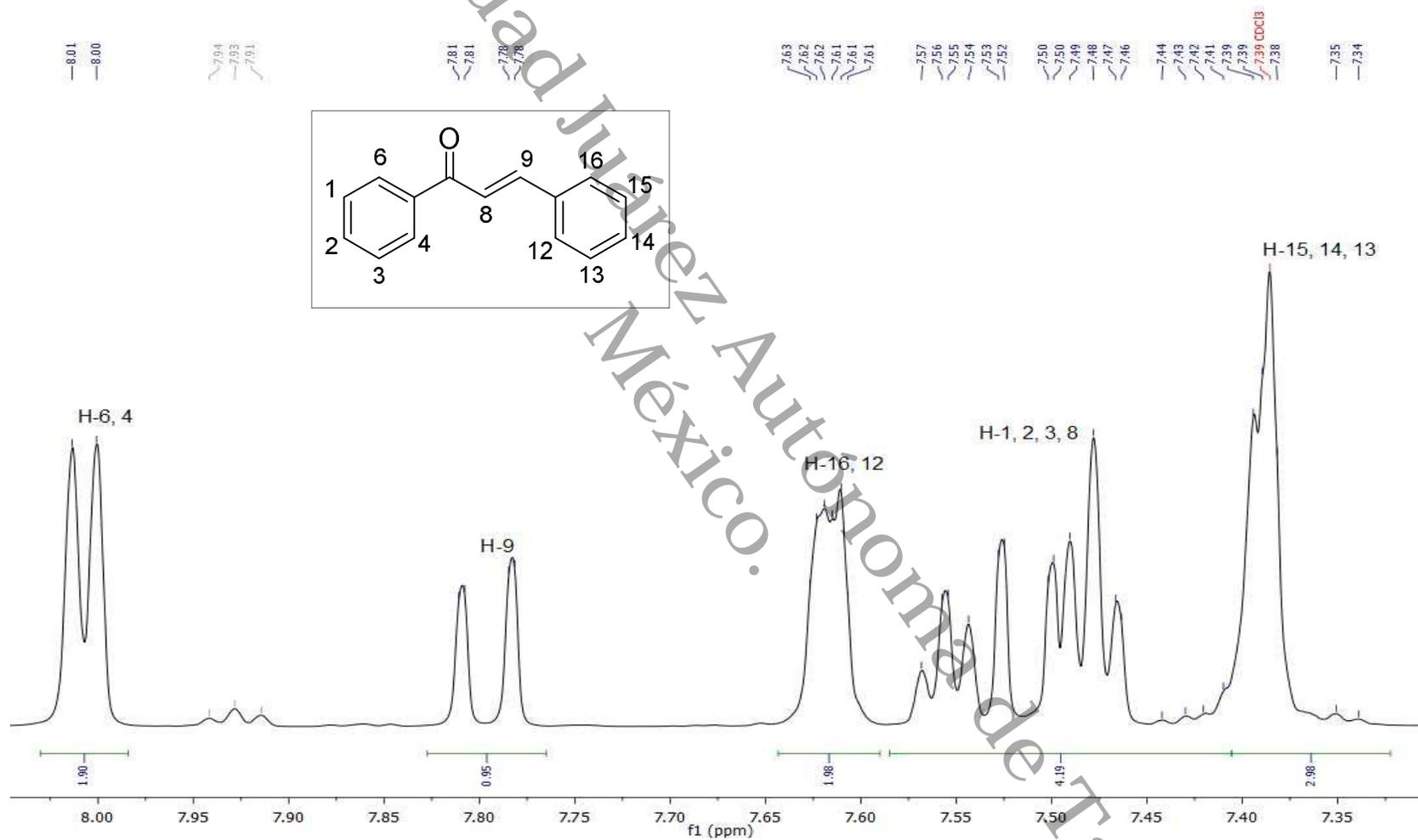


Figura 58. Espectro RMN- $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 2.



Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.