



UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO

División Académica de Ciencias Básicas



SÍNTESIS Y EVALUACIÓN ANTIMICROBIANA DE PIRAZINCHALCONAS

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LIC. EN QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTAN

MARÍA JOSÉ GARCÍA LÓPEZ

JESÚS HANIEL LÓPEZ TOREA

DIRECTOR DE TESIS

DR. CUAUHTÉMOC ALVARADO SÁNCHEZ.

CODIRECTOR DE TESIS

DR. MIGUEL ÁNGEL VILCHIS REYES

CUNDUACÁN, TABASCO, 2025

Declaración de Autoría y Originalidad

En la Ciudad de Villahermosa, Tabasco, el día 17 del mes diciembre del año 2024, el que suscribe María José García Lopez y Jesús Haniel López Torea alumnos del Programa de ciencia de Frontera de CONAHCYT CF-2023-I-1700 con número de matrícula 182A20224 Y 182A20043, adscrito a la División Académica de Ciencias Básicas, de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, como autores de la Tesis presentada para la obtención del título de licenciatura de Químico Farmacéutico Biólogo y titulada "Síntesis y evaluación antimicrobiana de pirazinchalconas" dirigida por el Dr. Cuauhtémoc Alvarado Sánchez y el Dr. Miguel Ángel Vilchis Reyes.

DECLARO QUE:

La Tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la LEY FEDERAL DEL DERECHO DE AUTOR (Decreto por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones de la Ley Federal del Derecho de Autor del 01 de Julio de 2020 regularizando y aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita. Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad o contenido de la Tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente Villahermosa, Tabasco a 17 de diciembre 2024.

Nombre y Firma



MARÍA JOSÉ GARCÍA LÓPEZ



JESÚS HANIEL LÓPEZ TOREA

Autorización de impresión



División
Académica
de Ciencias
Básicas



DIRECCIÓN

Cunduacán, Tabasco; a 17 de diciembre de 2024.

**C. MARÍA JOSÉ GARCÍA LÓPEZ
PASANTE DE LA LICENCIATURA EN QUÍMICO
FARMACÉUTICO BIÓLOGO
PRESENTE**

Por medio del presente, me dirijo a usted para hacer de su conocimiento que proceda a la impresión del trabajo titulado “**SÍNTESIS Y EVALUACIÓN ANTIMICROBIANA DE PIRAZINCHALCONAS**”, dirigido por el Dr. Cuauhtémoc Alvarado Sánchez y el Dr. Miguel Ángel Vilchis Reyes, bajo la modalidad de titulación por **TESIS**. La comisión de revisión conformada por el Dr. José Arnold González Garrido, Dra. Patricia Mendoza Lorenzo y Dra. Nancy Romero Ceronio, liberó el documento en virtud de que reúne los requisitos para el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente.

Sin otro particular, reciba usted un cordial saludo.

ATENTAMENTE



DIVISION ACADÉMICA DE
CIENCIAS BÁSICAS

**DRA. HERMICENDA PÉREZ VIDAL
DIRECTORA**

C.c.p. Archivo.

DIR'DRA.HPV/kfvg

Km.1 Carretera Cunduacán-Jalpa de Méndez, A.P. 24, C.P. 86690, Cunduacán, Tab., México.
Tel/Fax: (993) 3581500 Ext. 6702,6701 E-Mail: direccion.dacb@ujat.mx

www.ujat.mx

DIRECCIÓN

Cunduacán, Tabasco; a 17 de diciembre de 2024.

**C. JESÚS HANIEL LÓPEZ TOREA
PASANTE DE LA LICENCIATURA EN QUÍMICO
FARMACÉUTICO BIÓLOGO
PRESENTE**

Por medio del presente, me dirijo a usted para hacer de su conocimiento que proceda a la impresión del trabajo titulado "**SÍNTESIS Y EVALUACIÓN ANTIMICROBIANA DE PIRAZINCHALCONAS**", dirigido por el Dr. Cuauhtémoc Alvarado Sánchez y el Dr. Miguel Ángel Vilchis Reyes, bajo la modalidad de titulación por **TESIS**. La comisión de revisión conformada por el Dr. José Arnold González Garrido, Dra. Patricia Mendoza Lorenzo y Dra. Nancy Romero Ceronio, liberó el documento en virtud de que reúne los requisitos para el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente.

Sin otro particular, reciba usted un cordial saludo.

ATENTAMENTE



**DRA. HERMICENDA PÉREZ VIDAL
DIRECTORA**



DIVISIÓN ACADÉMICA DE
CIENCIAS BÁSICAS

C.c.p. Archivo.

DIR'DRA.HPV/kfvg

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 evaluación antimicrobiana de pirazinchalconas" de la cual somos autores y titulares 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 de Biblioteca Digitales (RABID) y a cualquier otra red académica con las que la UJAT 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 Cunduacán, Tabasco a los 17 días del mes de diciembre de 2024.

Autoriza



Jesús Haniel López Torea

ALUMNO



María José García López

ALUMNA

Carta de Cesión de Derechos

Villahermosa, Tabasco a 17 de diciembre de 2024.

Por medio de la presente manifestamos haber colaborado como AUTOR(A) y/o AUTORES (RAS) en la producción, creación y/o realización de la obra denominada síntesis y evaluación antimicrobiana de pirazinchalconas. Con fundamento en el artículo 83 de la Ley Federal del Derecho de Autor y toda vez que, la creación y/o realización de la obra antes mencionada se realizó bajo la comisión de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco; entendemos y aceptamos el alcance del artículo en mención, de que tenemos el derecho al reconocimiento como autores de la obra, y la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco mantendrá en un 100% la titularidad de los derechos patrimoniales por un período de 20 años sobre la obra en la que colaboramos, por lo anterior, cedemos el derecho patrimonial exclusivo en favor de la Universidad.

COLABORADORES



Jesús Haniel López Torea

ALUMNO



María José García López

ALUMNA



DR. Cuauhtémoc Alvarado Sánchez

DIRECTOR

Y



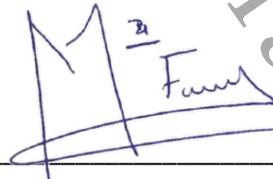
DR. Miguel Ángel Vilchis Reyes

CODIRECTOR



Darvin Jesus Torres Ribon

TESTIGOS



Maria Fernanda Garcia Lopez

LICENCIATURA - SÍNTESIS Y EVALUACIÓN ANTIMICROBIANA DE PIRAZINCHALCONAS - MARÍA JOSÉ GARCÍA LÓPEZ Y JESÚS HANDEL LÓPEZ TOREA

INFORME DE ORIGINALIDAD

9%

ÍNDICE DE SIMILITUD

FUENTES PRIMARIAS

1	hdl.handle.net Internet	279 palabras – 2%
2	ri.ujat.mx Internet	165 palabras – 1%
3	eprints.uanl.mx Internet	153 palabras – 1%
4	es.scribd.com Internet	101 palabras – 1%
5	seq.es Internet	55 palabras – < 1%
6	"Obtención de productos químicos y biocombustibles a partir de la Biomasa: Transformación de BPH (β-pineno) mediante catalizadores heterogéneos", 'Universitat Politecnica de Valencia' Internet	51 palabras – < 1%
7	guaiaca.ufpel.edu.br:8080 Internet	49 palabras – < 1%

La presente tesis fue financiada por el proyecto denominado: Síntesis de flavonoides en medio acuoso y evaluación de su actividad vasorrelajante y antihipertensiva. “desarrollo de una química sustentable y amigable con el medio ambiente, aplicada al desarrollo de moléculas con actividad antihipertensiva”, pertenecientes al programa de ciencia de Frontera de CONAHCYT CF-2023-I-1700.

Este trabajo de tesis se llevó a cabo en el laboratorio de Química Orgánica del **Centro de Investigación de Ciencia y Tecnología Aplicada de Tabasco (CICTAT)**, de la **División Académica de Ciencias Básicas (DACB)** de la **Universidad Juárez Autónoma de Tabasco (UJAT)**, bajo la dirección de los Doctores: Cuauhtémoc Alvarado Sánchez y Miguel Ángel Vilchis Reyes, profesores investigadores de la DACB-UJAT.

La caracterización espectroscópica (RMN ^1H y ^{13}C), se realizó en el **Laboratorio de Química Orgánica Básica del Centro de Química del Instituto de Ciencias de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla**.

Las pruebas biológicas fueron realizadas en el **Laboratorio 2-11 del Instituto de Química de la UNAM**.

Dedicatoria

María José García López

Con cariño y grande amor agradezco a mis padres Antonio García Salvador y Carmen López Cárdenas, sus consejos, comprensión, así como todo su apoyo incondicional durante todo este trayecto de vida. Hoy son parte de éste logro y parte esencial en mis éxitos.

A mis hermanos por su apoyo, ayudándome a enfrentar y a superar los obstáculos durante todo este tiempo de vida, me hacen sentir cada día más fuerte.

A mis tíos Adriana Casanova y Sergio Perez no podría olvidar de agradecer todo su apoyo, amor y cariño, hoy es otro gran paso que me ayudan a dar.

En general a toda mi hermosa Familia, tíos, tías, primos, etc. Muchas gracias por estar para mí en los momentos que más necesité. Este logro es de todos ustedes también.

A mis seres queridos que hoy no están para disfrutar este logro conmigo, pero que seguramente donde se encuentren se sentirían orgullosos de mí.

A mis amigos gracias por permitirme compartir con cada uno de ustedes grandes momentos. En especial a Haniel por apoyarme y alentarme a lograr todo lo que me proponga, me diste seguridad al creer en mí.

Dios, mi mayor agradecimiento es para ti, Gracias por la Vida, por mis Padres, hermanos y toda mi familia. Sé que hasta el día de hoy no ha sido fácil éste camino, pero no dejaré de agradecer las fuerzas, la salud y a todas las personas que has puesto en mi camino que me han ayudado a salir adelante. Gracias por permitirme un éxito más

Dedicatoria

Jesús Haniel López Torea

Agradezco a mis padres Joel López Frías y Eira Araceli Torea Calderón, que con su sabiduría y consejos supieron esforzarme para estar en el sitio donde me encuentro este día, ayudándome a cumplir una meta más en mi vida y un éxito más para ellos.

A mis hermanas Hannia Hidekel y Libna Mireya agradezco su apoyo y empatía.

No podría olvidar de agradecer a mis abuelos Joel López González (†) y Severino Torea de la Cruz (†) por sus grandes y valiosos consejos de vida, en sus pláticas pude saber y entender que nada es fácil y que se tiene que luchar día a día para alcanzar nuestra metas .

A tí María José, gracias por ser parte de ésta travesía de 5 años y en especial por tu apoyo en la realización de éste trabajo de investigación, sé que no fue fácil; que costó desvelos, esfuerzos y que puso a prueba nuestras capacidades, hoy compartimos éste momento que recordaremos siempre.

A mis amigos de la universidad y compañeros de trabajo, a cada uno de ellos agradezco su apoyo así como los buenos momentos vividos en las aulas durante el aprendizaje.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece al Dr. Roberto Martínez y a la química Velvett Guadalupe Domínguez Méndez del Instituto de Química de la UNAM por su apoyo en la realización de las pruebas biológicas. Se agradece a los doctores Jorge R. Juárez Posadas y Manuel Velasco Ximello de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, por la caracterización espectroscópica de los compuestos sintetizados. Se agradece al MC Quirino Torres Sauret por el apoyo otorgado durante la parte experimental.

A NUESTROS DIRECTORES DE TESIS

Un agradecimiento al Dr. Cuauhtémoc Alvarado Sánchez y al Dr. Miguel Ángel Vilchis Reyes por el conocimiento, confianza y apoyo, por habernos tenido la paciencia de llevarnos de la mano con cada duda y asesoría para poder llegar a finalizar este proyecto.

A LOS INTEGRANTES DEL COMITÉ REVISOR

Dr. José Arnold González Garrido

Dra. Adelma Escobar Ramírez

Dr. Javier López Victorio

Dra. Nancy Romero Ceronio

Dra. Patricia Mendoza Lorenzo

Gracias por las observaciones y comentarios brindados durante el proceso de revisión las cuales sirvieron para la mejoría del manuscrito.

DEDICACIONES ESPECIALES

A nuestros compañeros de laboratorio Esmeralda, Flor, Darwin, Luis y Antonio que sin duda hicieron nuestra estancia agradable, gracias por los consejos brindados, la paciencia y la ayuda para poder solucionar cada dificultad que se fue presentando durante la parte experimental.

Índice General

Índice de figuras.....	2
Resumen.....	4
Palabras claves.....	4
Marco teórico	7
Flavonoides	7
Chalconas	8
Importancia biológica	8
Antecedentes.....	14
Resistencia bacteriana a antibióticos (ESKAPE).....	14
Síntesis de chalconas	18
Preguntas de investigación	27
Hipótesis.....	27
Objetivo general.....	27
Objetivos específicos	27
Metodología y parte experimental.....	28
a) Síntesis de pirazinchalconas	28
Métodos generales	28
Síntesis general de pirazinchalconas.....	29
b) Evaluación biológica	29
Metodología de los cultivos bacterianos.....	29
RESULTADOS	32
a) Síntesis de pirazinchalconas.....	32
Constantes de las pirazinchalconas.....	32
Pruebas de solubilidad.....	33
Purificación mediante cristalización	33
Pruebas biológicas.	36
Discusión	37
a) Síntesis de pirazinchalconas.....	37
b) Análisis espectroscópica	38
Caracterización espectroscópica de los compuestos sintetizados.	38
c) Análisis resultados de ensayos biológicos	50
Conclusión	53

Referencias.....	54
Anexos.....	58

Índice de tabla

Tabla 1. Símbolos usados para explicar las señales y su significado	28
Tabla 2: representación de la preparación de las placas de cultivo usadas para la realización de las pruebas biológicas.....	31
Tabla 3: Metodología usada para la síntesis de análogos de pirazinchalcona.....	34
Tabla 4: Datos fisicoquímicos de los análogos de pirazinchalconas	34
Tabla 5. Asignación de señales de los espectros de los compuestos ¹ H y ¹³ C del compuesto (56)	40
Tabla 6. Asignación de señales de los espectros de los compuestos ¹ H y ¹³ C del compuesto (57).	42
Tabla 7. Asignación de señales de los espectros de los compuestos ¹ H y ¹³ C del compuesto (58)	45
Tabla 8. Asignación de señales de los espectros de los compuestos ¹ H y C ¹³ del compuesto (59).	48

Índice de figuras

Figura 1. Estructura base de un flavonoide.....	7
Figura 2. Estructura base de las chalconas.....	8
Figura 3. Isobavachalcona, ejemplo de metabolito secundario.	8
Figura 4. Chalconas con actividad anticancerígena.....	10
Figura 5. Chalconas con actividad anti-VIH	10
Figura 6. Estructura química de algunas chalconas con actividad antidiabética. (6a-b).....	11
Figura 7. Chalconas con actividad antioxidante	12
Figura 9. Chalconas con actividad antileishmanial	13
Figura 10. Chalconas con actividad antimicrobiana. (10a-b)	14
Figura 11. Metodologías para la síntesis de Chalconas. Imagen tomada de Rammohan 2019.....	18
Esquema 1 Reacción de condensación de Claisen-Schmidt	19
Esquema 2. Síntesis de 4-aminochalcona por condensación de Claisen-Schmidt en medio básico para obtención de imido-chalcona.....	20
Esquema 3. Mecanismo de reacción de síntesis asistida por microondas	20
Esquema 4. Síntesis de 4,4'-hidroxichalcona por energía de microondas, usando yodo-alúmina neutra como catalizador.	21
Esquema 5. Síntesis de chalconas por medio de ultrasonido con NaOH o KF-Al ₂ O ₃ como catalizadores	22
Esquema 6. Síntesis de azachalconas por medio de molienda, usando NaOH como catalizador	23

Esquema 7. Síntesis de chalconas 45-47 y pruebas de actividad antituberculosa	23
Esquema 8. Metodología descrita por Kucerova y colaboradores para la obtención de pirazinchalconas.....	24
Esquema 9. Metodologías para síntesis de pirazinchalconas descritas por Kitawat y colaboradores (2013).....	24
Figura 12. Estructura base de las pirazinchalcona a sintetizar.	26
Figura 13. Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) del compuesto (56).....	39
Figura 14. Espectro de RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) del compuesto (56).....	41
Figura 15. Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) del compuesto (57).....	42
Figura 16. Espectro de RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) del compuesto (57).....	43
Figura 17. Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) del compuesto (58).....	44
Figura 18: Espectro de RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) del compuesto (58).....	46
Figura 19. Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) del compuesto (59).....	47
Figura 20. Espectro de RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) del compuesto (59).	49
Grafica 1. Porcentajes de inhibición de los compuestos 56-59 frente a microorganismos resistentes (ESKAPE). Todas las pruebas se realizaron a una concentración única de 250 μM y por triplicado. La gentamicina, penicilina y colistina fueron los fármacos de referencias.....	51

Resumen

Las chalconas son metabolitos secundarios que se encuentran en plantas, frutas, verduras, especias y otros alimentos, su estructura química presenta dos anillos aromáticos en cada extremo de una cadena de 3 átomos de carbono, la presencia de sus anillos aromático les confiere actividad fluorescente. Son precursoras de otros flavonoides, moléculas de cadena abierta, formadas por una cetona α - β insaturada, que posee dos anillos aromáticos en sus extremos, las modificaciones que se pueden realizar sobre los diferentes anillos de la molécula de un flavonoide le confieren una gran versatilidad, es por ello, que son una gran alternativa para el descubrimiento de nuevos fármacos, que permitan atender las enfermedades que afectan a la población mundial. En este trabajo de tesis se sintetizaron cuatro compuestos de tipo chalcona los cuales fueron obtenidos mediante la metodología de Condensación de Claisen-Schmidt. Para la síntesis de análogos de chalcona **56,58, 59**, se usó como partida el benzalhdído y 2-acetilpirazina, mientras que para el compuesto **57** proviene de furfural; como catalizador se utilizó trietilamina. Los rendimientos oscilaron entre el 10-60%; los compuestos obtenidos se caracterizaron por Resonancia Magnética Nuclear (RMN- ^1H , ^{13}C) y punto de fusión. Debido a la cantidad de compuestos preparados, se decidió que esta tesis fuera realizada en conjunto por las estudiantes María José García López y Jesús Haniel López Torea.

Palabras claves

Pirazinchalconas, síntesis, espectroscopia RMN, SKAPE, pruebas biológicas.

Abstract

Chalcones, being secondary metabolites, are found in plants, fruits, vegetables, spices and other foods. Their chemical structure presents an aromatic ring at each end of a chain of three carbon atoms. The presence of their aromatic rings gives them fluorescent activity. They are precursors of flavonoids, open-chain molecules formed by an α - β unsaturated ketone, which has two aromatic rings at its ends. The modifications that can be made on the different rings of the flavonoid molecule give it great versatility. Therefore, they are a great alternative for the discovery of new drugs that allow treating diseases that affect the world's population. In this thesis work, four chalcone-type compounds were synthesized, which were obtained using the Claisen-Schmidt Condensation methodology. For the synthesis of chalcone analogues **56,58, 59**, benzaldehyde and

2-acetylpyrazine were used as starting materials, while for compound **57** it comes from furan. Triethylamine was used as catalyst. The yields ranged between 10-60%. The compounds obtained were characterized by Nuclear Magnetic Resonance (NMR-1H, ¹³C) and melting point. Due to the quantity of compounds prepared, it was decided that this thesis would be carried out jointly by the students María José García López and Jesús Haniel López Torea.

Key words

Pyrazinhalcones, synthesis, NMR spectroscopy, SKAPE, biological tests.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

Introducción

Las chalconas son consideradas compuestos con importantes potencialidades terapéuticas, gracias a su composición química que incluye un anillo aromático en cada punta de una cadena de 3 átomos de carbono, con un sistema alfa-beta, este sistema, en su estado insaturado, junto con los reemplazos de los anillos aromáticos, establecen el espectro de la actividad biológica de una chalcona (Rodríguez *et al.* 2018).

Las chalconas naturales generalmente son sólidos cristalinos, que pueden poseer diferentes coloraciones que van desde el blanco, hasta el amarillo, naranja y café (Arzola, 2020). La presencia de sus anillos aromáticos les confiere actividad fluorescente, la cual puede ser aplicada en diversas áreas y tecnologías como lo son: tintes, sondas químicas, materiales electrocrómicos, aditivos en paneles y en el área de investigación para el diagnóstico y desarrollo de nuevos fármacos. (Arzola, 2020.)

Debido a las diversas aplicaciones encontradas para las chalconas dentro de la medicina, se han buscado metodologías para su síntesis en el laboratorio, la forma más común es la reacción entre acetofenonas y aldehídos aromáticos en medio ácido o básico, esta metodología se conoce como la condensación de Claisen-Schmidt. (Rodríguez *et al.*, 2020). Actualmente, y bajo los principios de la química verde, se busca desarrollar metodologías más simples y sintetizarlas a partir de materias primas renovables. (Ramírez, *et al.* 2012).

Es por eso que en este trabajo se presenta la síntesis y evaluación antimicrobiana de pirazinchalconas, en especial frente al grupo de bacterias SKAPE puesto que son uno de los grupos de bacterias más comunes en enfermedades intrahospitalarias, por lo que su resistencia a los antibióticos actuales se hace cada vez mas amplia, dejando sin opciones en el mercado para poder combatir estos microorganismos.

Marco teórico

Flavonoides

Las chalconas están conformadas por cetonas aromáticas de cadena abierta y son la base de un amplio grupo de moléculas denominadas flavonoides y sus derivados, que se encuentran abundantemente en muchas plantas. Los flavonoides son estructuras polifenólicas de bajo peso molecular que poseen una estructura base de difenil-pirano, formada por dos anillos aromáticos (anillo A y B) los cuales se unen por medio de un anillo heterocíclico (anillo C, Figura 1). Los flavonoides confieren a las plantas pigmentación, así como protección antioxidante contra factores ambientales y sustancias químicas (incluyendo los rayos ultravioleta), además de participar también como atractores de insectos que ayudan a su polinización. Muchos flavonoides se encuentran formando glucósidos con azúcares (Arzola, 2020; Cartaya y Reinaldo, 2001; Ramirez *et al*, 2010).

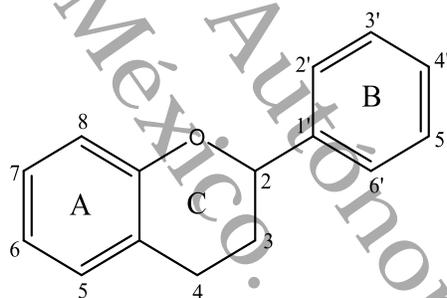


Figura 1. Estructura base de un flavonoide.

Las modificaciones que se pueden realizar sobre los diferentes anillos de la molécula de un flavonoide le confieren una gran versatilidad, lo que conlleva a que estos sean uno de los metabolitos secundarios más amplios en las plantas. Es por ello, que los flavonoides son una gran alternativa para el descubrimiento de nuevos fármacos, que permitan atender las enfermedades que afectan a la población mundial (Arzola, 2020; Ramírez *et al*.2010).

Chalconas

Las chalconas son precursoras de los flavonoides, son moléculas de cadena abierta, formadas por una cetona α - β insaturada, que posee dos anillos aromáticos en sus extremos (A y B, Figura 2).

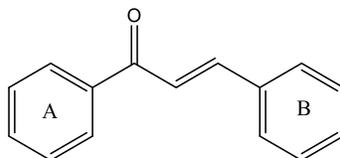


Figura 2. Estructura base de las chalconas.

Las chalconas encontradas en la naturaleza pueden tener diferentes sustituyentes como grupos metoxi, hidroxilos, prenil y glicósidos (Figura 3), lo que les confiere características particulares a cada una. Por suerte, las chalconas no se obtienen únicamente por biosíntesis, sino que se pueden preparar por medio de una condensación aldólica en el laboratorio (Singh *et al*, 2022; Arzola, 2020; Chi-Ting *et al*, 2012; Rammohan *et al*, 2019).

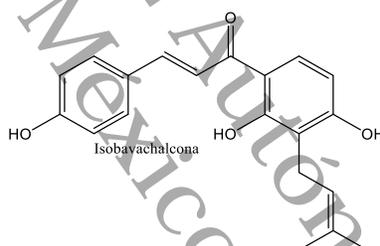


Figura 3. Isobavachalcona, ejemplo de metabolito secundario.

Importancia biológica

La palabra chalcona proviene del griego “*chalcos*” que significa “bronce” ya que este es el color que tiene la mayoría de las chalconas en la naturaleza. Estos compuestos tienen una amplia distribución, se les puede encontrar en vegetales, frutas, té, especias y soya, así como en diversas partes de la planta como las flores, raíces y tallos. Las chalconas son los metabolitos secundarios más destacados ya que cumplen diversas funciones en las plantas, principalmente como mecanismo de defensa, entre las más reportadas se encuentran: proteger contra las especies reactivas de oxígeno, ayudar a prevenir el daño molecular a las células de la planta y proteger del daño que pueden causar diversos microorganismos, insectos y animales que puedan dañar su integridad (Zhuang *et al*, 2017; Sahu *et al*, 2012; Rammohan *et al*, 2019; Singh *et al*, 2022).

Las chalconas y los derivados que se obtienen de estas, han captado la atención de la comunidad científica por las propiedades farmacológicas que han mostrado, probablemente lo que le confiera estas características es que son moléculas de bajo peso molecular y buenos aceptores de Michael. El umbral de conocimiento acerca de las propiedades farmacológicas y el potencial terapéutico que tienen las chalconas y sus derivados se ha seguido incrementando actualmente, demostrándose que pueden servir de gran ayuda para la medicina actual y del futuro (Abbas *et al*, 2012; Zhuang *et al*, 2017; Rammohan *et al*, 2019). A continuación, se presentan algunos de sus usos más relevantes en el combate a las enfermedades.

Actividad anticancerígena

El cáncer es una de las enfermedades que más afectaciones causa alrededor del mundo y para el cual no se tiene un tratamiento cien por ciento eficaz. Las chalconas han sido estudiadas para combatir esta enfermedad y a algunas de estas moléculas, tanto naturales como sintéticas, se les ha reconocido actividad sobre células tumorales, como por ejemplo: actividad antioxidante, inhibir la producción de superóxido y la peroxidación de lípidos (Rammohan *et al*, 2019).

Existe una amplia variedad de chalconas con actividad anticancerígena reportada, entre las que destacan el Xanthohumol **4a**, (Figura 4), molécula encontrada como uno de los ingredientes de la cerveza, del cual se ha descrito su potencial quimiopreventivo en hiperplasia y carcinogénesis de próstata. La naringenina **4b**, aislada de la planta *Helichrysum maracandicum*, ha demostrado una fuerte actividad antiproliferativa en células cultivadas de ratones SENCAR. De otra planta, la *Syzygium samarangense*, de la pulpa y semilla de su fruta, se encontraron chalconas metiladas, entre las que destacaron la Stercuresin **4c** y el Cardamonin **4d**, que demostraron actividad citotóxica en la línea celular SW-480 de cáncer de colon y la buteína **4e**, como inhibidor del cáncer de vejiga, colon y osteosarcoma. Otro ejemplo interesante es la licochalcona A **4f**, aislada de la planta *Glycyrrhiza infate*, que demostró toxicidad sobre células leucémicas L1210 y de melanoma B16 (Sahu, *et al*, 2012; Rammohan *et al*, 2019).

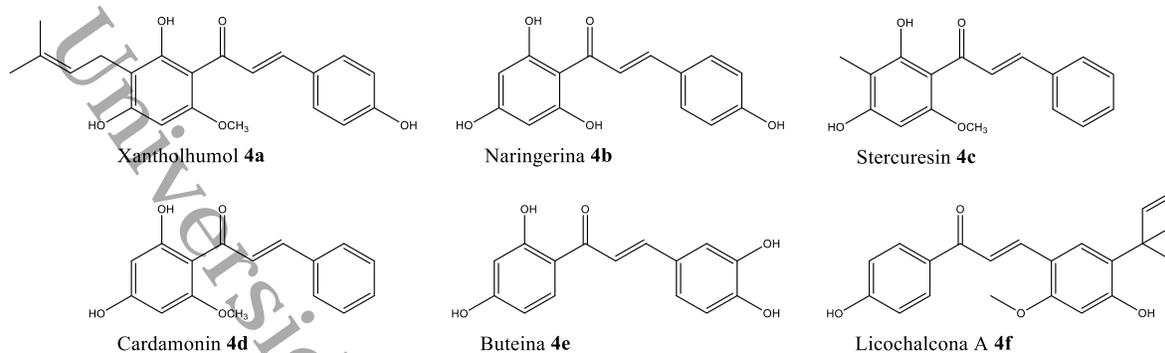


Figura 4. Chalconas con actividad anticancerígena.

Actividad anti-VIH

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH), es el causante del síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA), este virus produce un debilitamiento del sistema inmunológico que provoca que la persona que lo padece quede susceptible a diversas afecciones que pueden tornarse graves para su salud. Algunas chalconas naturales como el Xanthohumol **4a**, el Cardamonin **4d** y la β -hidroxi chalcona **5a** (Figura 5), mostraron una gran actividad contra el virus. Por ejemplo, se encontró que la chalcona **5a** (aislada de una planta del genero *Desmos*) inhibe a la integrasa del VIH-1. También se ha reportado la síntesis de chalconas derivadas del ácido 3-ceto salicílico **5b**, algunas con buenos resultados en la inhibición de la integrasa VIH-1 (Arzola, 2020; Sahu, *et al*, 2012; Rammohan *et al*, 2019; Sharma *et al*, 2011).

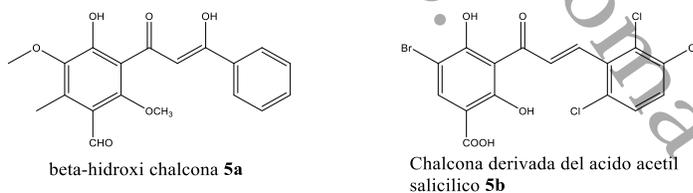


Figura 4. Chalconas con actividad anti-VIH.

Actividad antidiabética

El síndrome metabólico y la diabetes, son problemas de salud que afectan a la población mundial, estos padecimientos se asocian a complicaciones y desordenes tales como enfermedades cardiovasculares, enfermedades del sistema vascular periférico, accidente cerebrovascular, neuropatía diabética, amputaciones, fallas renales e incluso ceguera, que pueden provocar un incremento en la incapacidad de realizar ciertas tareas y actividades diarias, así como conducir a una reducción de la esperanza de vida y a un enorme costo económico para preservar la salud. La

diabetes mellitus (tipos 1 y 2) es un gran problema para los sistemas de salud de todos los países del mundo, pues una gran parte de la población la padece y la demanda de medicamentos para su control es alta, especialmente en el caso del tipo 2. El mejor tratamiento para controlar o evitar padecer estas enfermedades es el preventivo, por ejemplo: llevar un control del peso, realizar actividad física y sobre todo una correcta alimentación. Las frutas y vegetales son fuente de chalconas y flavonoides, muchas de ellas con propiedades antihiper glucémicas, que se pueden obtener mediante los alimentos y así ayudar en gran medida a la prevención de esta enfermedad (Chi-Ting *et al*, 2012).

Diversas chalconas han mostrado actividad antihiper glucémica o hipoglucémica, tal es el caso de la azido chalcona **6a** (Figura 6), que inhibe la actividad de la α -glucosidasa. Del mismo modo, algunas chalconas con metoxi como sustituyente mostraron actividad antihiper glucémica de 96%, en comparación con la insulina y la tolbutamida. La naftil-chalcona **6b** es un hipoglucemiante sérico en ratas hiper glucémicas, que estimula significativamente la secreción de insulina inducida por la glucosa, para el cual se ha descubierto que el responsable de la actividad antihiper glucémica es el nitro sustituyente del anillo fenílico (Chi-Ting *et al*, 2012; Sahu, *et al*, 2012).

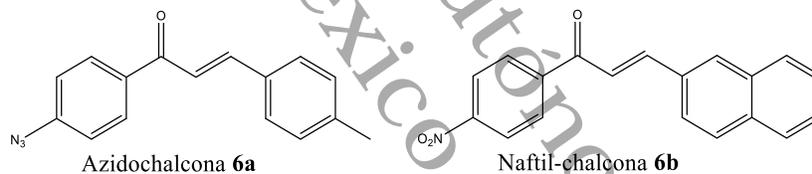


Figura 5. Estructura química de algunas chalconas con actividad antidiabética. (6a-b)

Actividad antioxidante

El cuerpo humano produce radicales libres por medio de sus procesos metabólicos, estas moléculas tienen la capacidad de dañar el ADN, ya que pueden oxidar lípidos y proteínas, provocando que se generen enfermedades como cánceres y tumores no inflamatorios. Las plantas producen una gran variedad de antioxidantes, que utilizan para combatir el daño que puedan generar las especies reactivas de oxígeno de sus procesos metabólicos propios. Las chalconas son un ejemplo de estos compuestos antioxidantes, se sabe que muchas hidroxichalconas con sustituyentes en el anillo fenílico (a o b) poseen gran actividad antioxidante, entre ellas se destacan (Figura7): la sappanchalcona **7a**, un compuesto glucosídico prenilado aislado de la planta *Maclura tinctoria*, y la okanina **7b** (Sahu, *et al*, 2012; Rammohan *et al*, 2019).

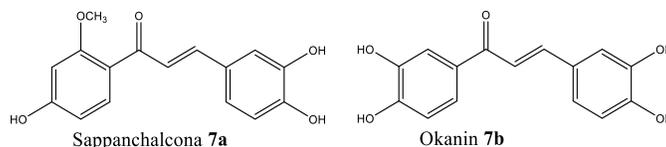


Figura 6. Chalconas con actividad antioxidante.

Actividad antifúngica

En su mayoría, los hongos son saprofitos de la microbiota humana, por lo que el desequilibrio del sistema inmune podría provocar una infección que afecte la salud. Existen en la actualidad antimicóticos efectivos, pero las constantes mutaciones en los microorganismos han generado resistencia al tratamiento, por lo que la búsqueda de nuevos fármacos es continua. Se han encontrado algunas chalconas con importantes propiedades antimicóticas, lo que ha llevado a considerarlas como los posibles antimicóticos del futuro, entre ellas se encuentran las isobavachalconas **8a** y **8b** (Figura 8) con actividad contra *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Microsporium audorium* y otros hongos oportunistas que causan infecciones de importancia médica (Miaojuan *et al*, 2021; Sahu, *et al*, 2012).

Actividad antimalárica

La malaria es un gran problema de salud en los países tropicales (trópico de África, Asia, Centro y Sur de América) y es causada por el parásito intracelular *Plasmodium*, éste posee más de 100 especies, pero solo tres son de importancia médica *P. falciparum*, *P. vivax* y *P. malariae*. Dicha enfermedad se trata normalmente con cloroquina, desafortunadamente en los últimos años se ha observado resistencia a este fármaco (Yadav *et al*, 2012). La licochalcona A **4f** fue la primer chalcona con actividad antimalárica reportada, a la cual se le demostró actividad sobre la mitocondria de *P. falciparum*. En adición, algunas quinolinil-chalconas alcoxi e hidroxiladas **8a** (Figura 8) también presentaron buena actividad ante este parásito (Sahu, *et al*, 2012). En la búsqueda de moléculas con actividad antimalárica Yadav *et al*, obtuvieron la 1-(4-benzimidazol-1-il-fenil)-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-propen-1-ona **8b**, molécula que mostró una actividad comparable a la Licochalcona A **4f**.

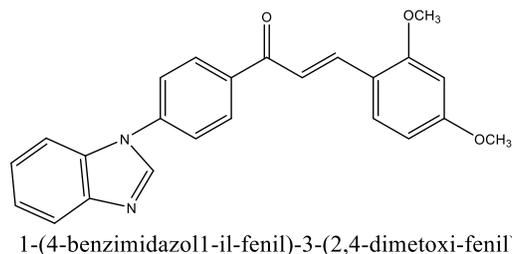
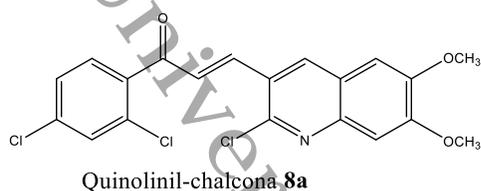


Figura 8. Chalconas con actividad antifúngica y antimalárica.

Actividad anti-leishmanial

La leishmaniasis es una enfermedad causada por el protozoo del género *Leishmania* y es endémica de las zonas tropicales del continente africano, Medio Oriente, India, Centro y Sudamérica. Experimentos *in vitro* han demostrado que la Licochalcona A **4f** y la Licochalcona C **9a** (Figura 9), inhiben la fumarato reductasa de la mitocondria y la proliferación de promastigotes y amastigotes en *L. donovani* y *L. major*. El Kanzonol C **9b** y la Crotaamosmina **9c** son otras chalconas con propiedades adecuadas para tratamiento de la enfermedad, teniendo esta ultima la mejor actividad, en comparación (Sahu, *et al*, 2012; Rammohan *et al*, 2019).

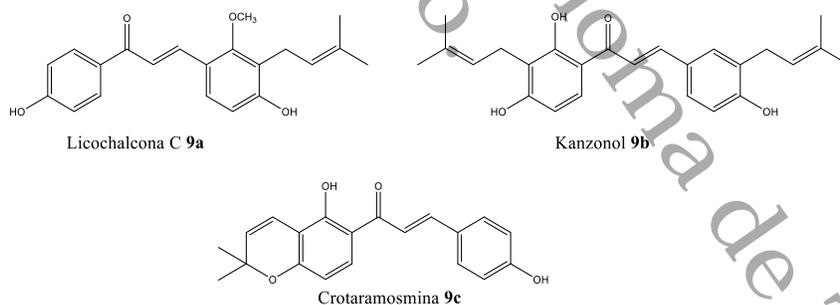


Figura 7. Chalconas con actividad antileishmanial.

Actividad antimicrobiana

Las infecciones por bacterias son las más comunes y frecuentes en la población mundial, existen diversos medicamentos para combatirlos y en los últimos años se ha vuelto más difícil el que un antibiótico sea efectivo para la misma bacteria, provocando complicaciones en los pacientes. (Xu

et al, 2019) Se ha reportado que la Isobavachalcona (Figura 3) y la Bavachalcona **10a** (Figura 10), poseen actividad antibacteriana en diferentes especies de bacterias, tales como: *Micrococcus sp*, *Bacillus sp*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomona aeruginosa*, entre otras. Por otro lado, se reportó que la 3-(carboxialquil) rodanina **10b**, un compuesto sintético, inhibe fuertemente bacterias patógenas para el ser humano a una baja concentración. El potencial de las chalconas es tanto que incluso, algunas han logrado inhibir cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Por ejemplo: algunas chalconas híbridas fluoradas presentaron una gran actividad bactericida, especialmente sobre el *S. aureus* resistente a meticilina, *K. pneumoniae* carbapenemasa y a las bacterias con New Delhi metalo-lactamasa 1. Estos resultados, dan esperanza de obtener fármacos que puedan combatir especies bacterianas que desde hace años son resistente a antibióticos (Xu et al, 2019; Singh et al, 2022; Sahu, et al, 2012; Rammohan et al, 2019).

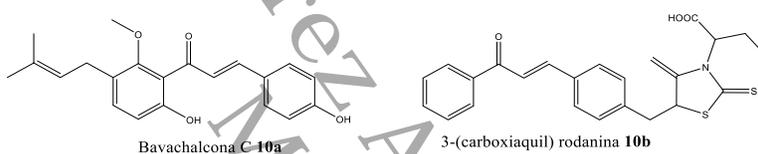


Figura 8. Chalconas con actividad antimicrobiana. (10a-b)

Antecedentes

Resistencia bacteriana a antibióticos (ESKAPE).

En las últimas décadas, se ha visto un incremento en la resistencia de los microorganismos hacia los antibióticos, hecho que ha provocado una crisis en los sistemas de salud a nivel global. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el 2019 fallecieron 1.27 millones de personas a nivel mundial, a causa de infecciones provocadas por bacterias resistentes a los antibióticos y se proyecta que para el año 2050 el número de muertes será de 10 millones, si no se desarrollan e implementan nuevas estrategias para combatirlas. Estos datos resultan alarmantes, por lo que se debe de tomar seriamente este problema de salud, ya que la mayoría de las infecciones por cepas resistentes a antibióticos son adquiridas en hospitales o en la comunidad, haciendo que se diseminen rápidamente. Es por ello, que el descubrimiento de nuevos antibióticos es una

prioridad tanto para la presente generación, como las futuras (Alnufaie *et al*, 2020; Gallegos *et al*, 2023; Ammeter *et al*, 2019; Dong *et al*, 2021).

La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA: Infectious Disease Society of America, por sus siglas en inglés), clasifica a las bacterias antibiótico-resistentes, causantes de enfermedades infecciosas en hospitales y de infecciones adquiridas en la comunidad, dentro del grupo “ESKAPE” (*E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y *Enterobacter spp*). De las seis especies del grupo ESKAPE, las más difíciles de tratar son: *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, y *P. aeruginosa*, ya que crean un biofilm que aumentan sus probabilidades de adherirse a las superficies, especialmente en equipamiento médico, implantes, catéteres, prótesis articulares y marcapasos (Alnufaie *et al*, 2020; Gallegos *et al*, 2023).

Staphylococcus aureus es una bacteria gram positiva, que normalmente era tratada con antibióticos β -lactámicos como la axacilina y penicilinas de segunda generación. Con la aparición de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, por sus siglas en inglés), los antibióticos β -lactámicos dejaron de ser una opción para su tratamiento. Actualmente, se ha reportado que MRSA también exhibe resistencia a otros antibióticos como los macrólidos, quinolonas, tetraciclinas y lincosamidas, reduciéndose su tratamiento a glucopéptidos, oxazolidinonas, lipopéptidos y cefalosporinas (β -lactámicos de nueva generación). La infección por MRSA es un gran problema para la salud humana, se estima que es la responsable de entre el 60-89% de las infecciones hospitalarias, provocando un saldo de alrededor de 19 mil muertes y un costo de \$3 billones de dólares en el sector salud anualmente, solo en los Estados Unidos. La emergencia sanitaria de bacterias resistentes a fármacos aumenta espontáneamente debido al uso indiscriminado y no adecuado de los antibióticos por parte del médico o el paciente, por ejemplo: una mala práctica médica, no concluir la terapia o la automedicación. Esta bacteria, es adquirida en los hospitales por pacientes que tienen su sistema inmunitario comprometido o que padecen alguna enfermedad crónica o terminal (Alnufaie *et al*, 2020; Miller *et al*, 2019; Lu *et al*, 2019; Gallegos *et al*, 2023; Chen *et al*, 2018).

Pseudomonas aeruginosa, es un patógeno altamente resistente que causa infecciones tanto adquiridas en comunidad, como en hospitales, ha sido aislada especialmente en pacientes que sufrieron quemaduras, con diagnóstico de fibrosis quística, inmunocomprometidos y con algún implante médico. Se ha observado que las especies aisladas de hospitales tienen resistencia a todos

los antibióticos, lo que la convierte en una bacteria panresistente. (Ammeter *et al*, 2019; Dong *et al*, 2021).

Klebsiella pneumoniae es una bacteria Gram negativa perteneciente a la familia *Enterobacteriaceae* que se encuentra ampliamente distribuida en la naturaleza, se le ha encontrado en el suelo y el agua, aunque también en fórmula láctea de infantes y comidas refrigeradas, lo cual representa un gran problema de salud pública. Esta bacteria puede alojarse en el tracto intestinal, piel, nariz y garganta, provocando diferentes infecciones hospitalarias, por ejemplo: pulmonares, del tracto urinario y del torrente sanguíneo (septicemia en pacientes inmunodeprimidos y en neonatos). En enfermedades adquiridas en comunidad, se observa en casos de absceso hepático, neumonía y meningitis. *K. pneumoniae*, ha desarrollado diferentes mecanismos de resistencia hacia los antibióticos, tales como la producción de enzimas inactivantes, modificaciones en sus receptores, e incluso la expulsión del fármaco por medio de cambios realizados en su membrana celular. El carbapenem es la última opción contra bacterias Gram negativas, sin embargo, ciertas *Enterobacteriaceae* se han vuelto resistentes a este antibiótico, siendo *K. pneumoniae* el que mayor problema de salud representa a nivel mundial (Qian *et al*, 2019; Abdel *et al*, 2022; Leal *et al*, 2018).

Acinetobacter baumannii es un coccobacilo aeróbico, Gram negativo, no fermentativo y oportunista, miembro de las *Gammaproteobacteria*, que se encuentra principalmente en hospitales. Esta bacteria puede permanecer adherida a dispositivos médicos y sistemas mecánicos de ventilación, llegando a sobrevivir hasta 33 días, por lo que se le considera la mayor causa de infecciones como neumonía, de vías urinarias y del sistema circulatorio en los hospitales. También provoca infecciones secundarias en pacientes que sufren heridas en la piel o quemaduras, provocando una morbilidad y mortalidad considerable. Durante la pandemia de COVID-19, muchos pacientes en unidad de cuidados intensivos presentaron severos problemas pulmonares debido al uso de ventiladores mecánicos, provocando un aumento en la tasa de mortalidad. En 1991, se reportó el primer caso de *A. baumannii* resistente a carbapenem y desde entonces los casos aumentaron considerablemente a lo largo de los años. Se han encontrado cepas multi-resistentes y con resistencia extensiva a los antibióticos para esta bacteria, algunas de ellas con genes codificantes de β -lactamasa de amplio espectro y carbapenemasa. La colistina es el fármaco usado para combatir estas cepas multi-resistentes, pero su uso frecuente provocará resistencia a

mediano o largo plazo, por lo que *A. baumannii* ha sido catalogada como un organismo prioritario para la investigación y descubrimiento de nuevos antibióticos (Gustavo *et al*, 2021; Deering *et al*, 2021; Chen *et al*, 2020; Shahzad *et al*, 2019; Selcuk *et al*, 2019).

El desarrollo de resistencia a los antibióticos por parte de los microorganismos es algo que no se podrá detener, pero con el descubrimiento de nuevos antibióticos y un plan de acción adecuado de tratamiento, se podrá minimizar la velocidad con la cual las bacterias crean la resistencia logrando así que los antibióticos sean efectivos por varios años, dando armas para poder combatir las infecciones bacterianas (Miller *et al*, 2020).

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

Síntesis de chalconas

La metodología más usada para la obtención de chalconas, debido a su simplicidad, es la reacción de condensación de Claisen-Schmidt, en esta se mezclan un aldehído y una cetona aromática en medio básica u ácido, utilizando un alcohol como solvente. A pesar de ello, durante los últimos años se han desarrollado diversas e interesantes metodologías para la síntesis de chalconas, que utilizan además, materias primas diferentes a las utilizadas en la reacción de Claisen-Schmidt (Ramírez *et al*, 2012; Arzola, 2020, Figura 11). A continuación, se describirá la metodología de Claisen-Schmidt y se darán algunos ejemplos importantes de metodologías verdes para la síntesis de chalconas.

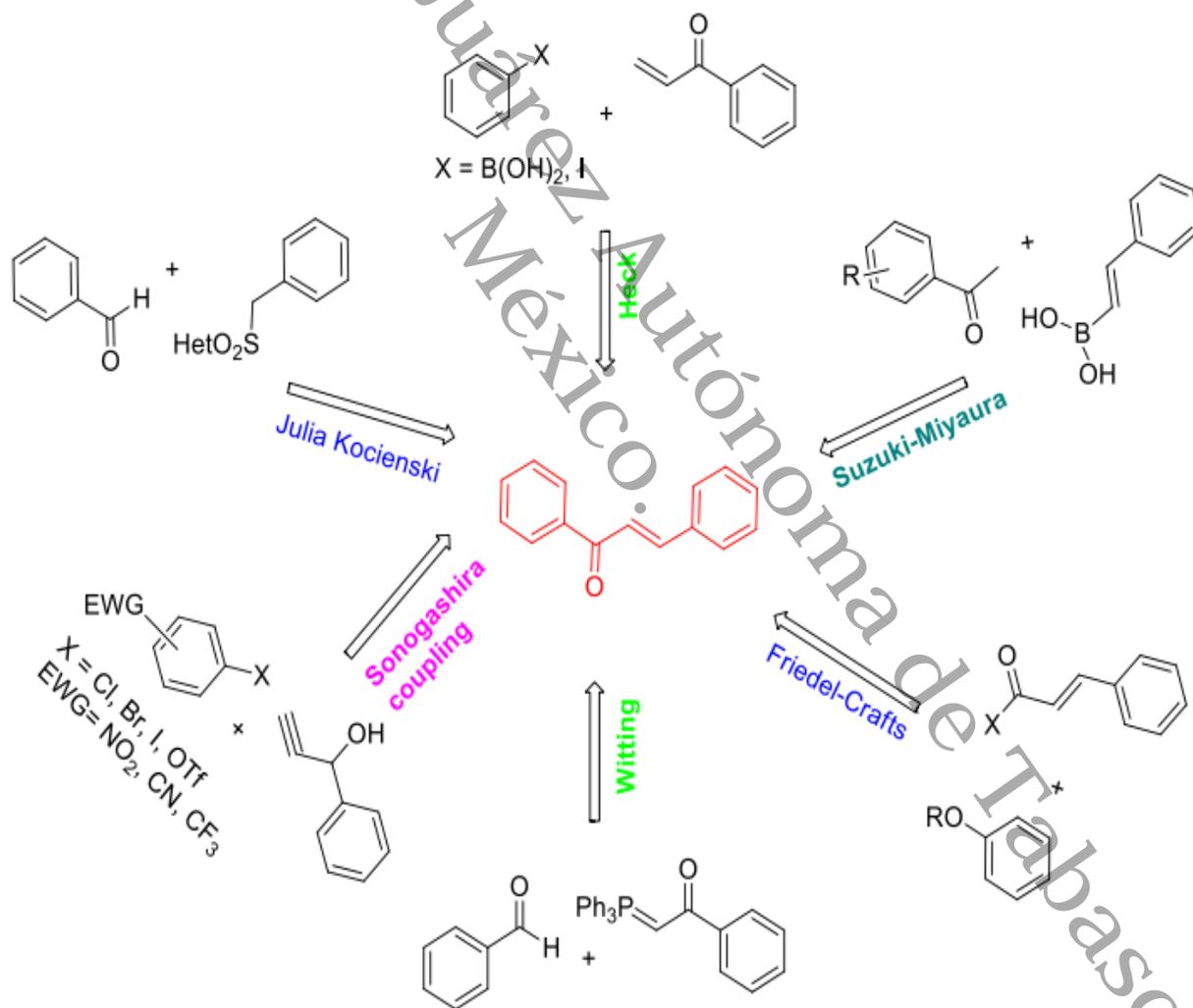
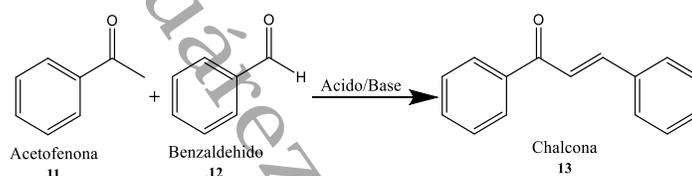


Figura 11. Metodologías para la síntesis de Chalconas. Imagen tomada de Rammohan 2019.

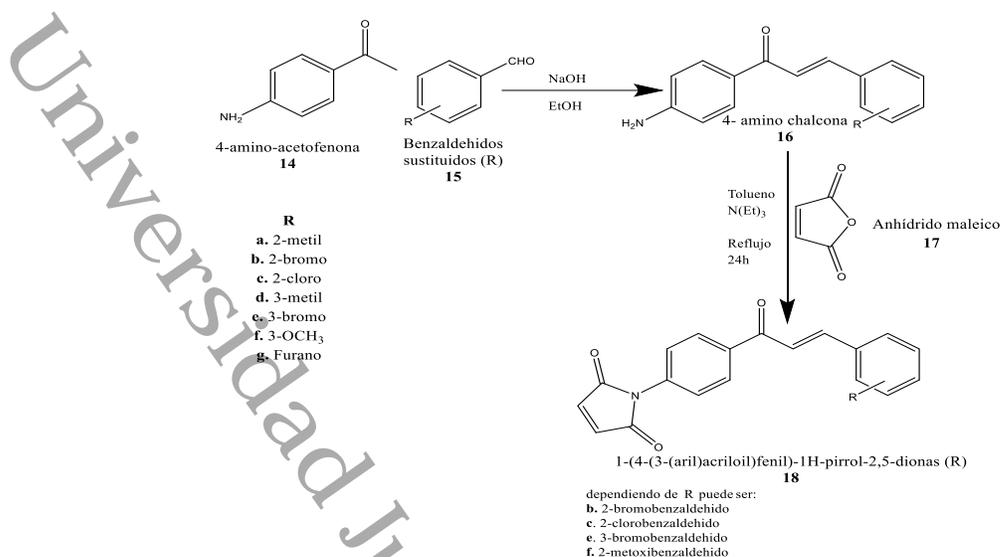
Condensación de Claisen-Schmidt

Esta reacción se lleva a cabo utilizando un aldehído aromático y una metilcetona aromática, que se condensan en presencia de un catalizador, el cual puede ser un ácido o una base fuerte (Esquema 1). Normalmente, se utiliza algún alcohol como solvente y dependiendo de las materias primas y el catalizador utilizado, la velocidad de la reacción puede variar, llegando a tardar algunos días en completarse. Los rendimientos dependen también de los factores mencionados y pueden variar desde <10 a 100% (Zhuang *et al*, 2017).



Esquema 1 Reacción de condensación de Claisen-Schmidt

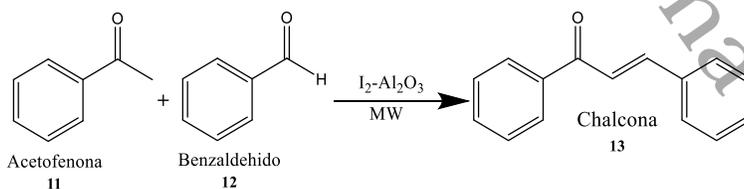
Kocyigit y colaboradores realizaron la síntesis de imido-chalconas y derivados por medio de la condensación de Claisen-Schmidt usando 4-amino-acetofenona y diversos benzaldehídos sustituidos **15a-g**, usando hidróxido de sodio como catalizador en etanol. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente durante 4 horas, con lo que se obtienen las 4-aminochalconas **16a-g**, que se hacen reaccionar posteriormente con anhídrido maleico en presencia de unas gotas de trietilamina en tolueno por 24 horas a reflujo, para obtener las 1-(4-(3-(aril)acriloil)fenil)-1H-pirrol-2,5-dionas **18a-g** en rendimientos de 80-84% (Esquema 2).



Esquema 2. Síntesis de 4-aminochalcona por condensación de Claisen-Schmidt en medio básico para obtención de imido-chalcona.

Síntesis asistida por microondas (Arzola, 2020)

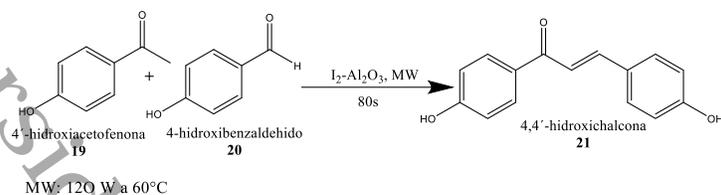
Es una técnica de síntesis que es más viable que muchos métodos clásicos, empezando por el tiempo reducido, la baja generación de subproductos y la fácil evaporación de los solventes usados, dando como resultados rendimientos altos en comparación con otros métodos (Arzola, 2020. Esquema 3).



Esquema 3. Mecanismo de reacción de síntesis asistida por microondas.

Kakati y Sarma llevaron a cabo la síntesis de 4,4'-hidroxichalcona en ausencia de grupos protectores, utilizando como materias primas 4'-hidroxiacetofenona **19** y 4-hidroxibenzaldehido **20**. Bajo las condiciones optimizadas (MW, 120W, 60 °C, catalizador yodo-alúmina neutra), se obtuvo la chalcona **21** en rendimiento del 94% en un tiempo tan corto como de 80 segundos (Esquema 4). En la reacción, el yodo actúa como ácido de Lewis facilitando la enolación de la

cetona y la activación del carbonilo del benzaldehído, facilitando el ataque nucleofílico, en tanto que la alúmina neutra es un medio que incrementa el área superficial de reacción.

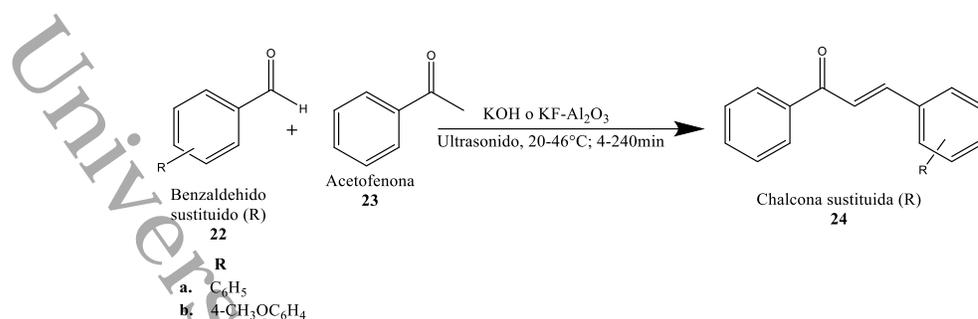


Esquema 4. Síntesis de 4,4'-hidroxichalcona por energía de microondas, usando yodo-alúmina neutra como catalizador.

Técnica de irradiación con ultrasonido (US).

Este método al igual que el de microondas, permite reducir los tiempos de reacción y aumentar los rendimientos. El principio de la técnica se basa en la activación del sitio catalítico por medio de las ondas de ultrasonido, las cuales incrementan la vibración de las moléculas, provocando su interacción. Los catalizadores usados pueden ser heterogéneos como K_2CO_3 , básicos como Al_2O_3 , $Ba(OH)_2$ y algunas zeolitas de grupo amino (Rammohan, 2019; Arzola, 2020).

Así, Li y colaboradores realizaron la síntesis de 2 chalconas bajo radiación ultrasónica, usando acetofenona **23**, diferentes benzaldehídos **22** y KOH o $KF-Al_2O_3$ como catalizadores (Esquema 5). La reacción se llevó a cabo a temperaturas comprendidas entre 20-46°C, en tiempos de 4-240 min. Cuando se comparó la síntesis de la 1,3-difenilpropenona **24a** en presencia de KOH con y sin ultrasonido, se encontró lo siguiente: a) sin usar US a temperatura de 26-30°C, por 5 horas, se obtiene la chalcona **24a** con un rendimiento del 79%. b) Mientras que cuando se utilizó la radiación ultrasónica, se obtuvo **24a** en rendimiento del 80%, en un tiempo de 25 minutos. Por otro lado, cuando se utilizó $KF-Al_2O_3$ y US, la chalcona **24b** se obtuvo en un tiempo de 4 horas con alto rendimiento. Cabe mencionar que por el método tradicional la reacción tarda 16 horas. Lo anterior, confirma que la radiación por ultrasonido acorta los tiempos de reacción y permite obtener rendimientos iguales o mayores a los obtenidos con el método de condensación clásico. En adición, se observó que el tiempo de reacción prolongado conlleva a que se polimerice el producto obtenido y a la disminución del rendimiento.

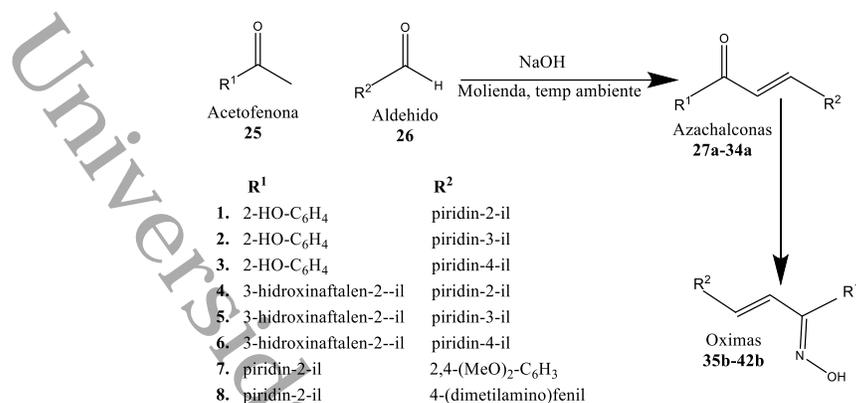


Esquema 5. Síntesis de chalconas por medio de ultrasonido con NaOH o KF-Al₂O₃ como catalizadores

Método de Molienda (Grinding)

Son metodologías sencillas, baratas, amigables con el ambiente (libres de solventes), con tiempos de reacción cortos y que generalmente producen resultados cuantitativos. Se realizan en estado sólido y en general, han demostrado una selectividad y eficiencia mayor que las reacciones en solución, se piensa que esto se debe a que las moléculas se encuentran más cercanas unas de otras al momento de realizarse la molienda. La fricción producida durante la molienda genera calor, esta es la energía que se usa para que se lleve a cabo la síntesis (Rammohan, 2019; Pasquale y Ruiz, 2022).

Radhakrishnan y colaboradores llevaron a cabo la síntesis de las azachalconas **27a-34a** mediante el método de molienda (Esquema 6), utilizando para ello diferentes aldehídos y acetofenonas aromáticas, en presencia de NaOH. Las azachalconas obtenidas, se hicieron reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina y óxido de calcio mediante la misma técnica, para obtener las oximas **35b-42b**. La conversión de las azachalconas en oximas no afectó el enlace α,β insaturado, observándose rendimientos del 42-88% en la obtención de las oximas, que fueron posteriormente utilizadas como intermediarios en la síntesis de inhibidores de tirosina.

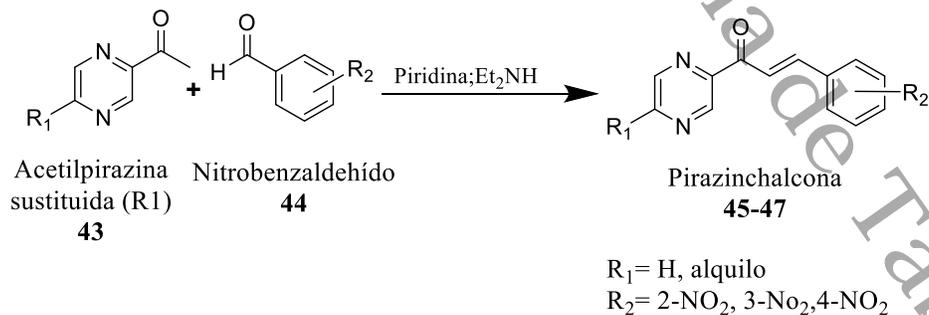


Esquema 6. Síntesis de azachalconas por medio de molienda, usando NaOH como catalizador

Síntesis de pirazinchalconas

En la búsqueda de nuevos fármacos para combatir la tuberculosis, Opletalová y colaboradores en 2006 realizaron la síntesis de diversas chalconas por medio de la condensación de Claisen-Schmidt de acetilpirazinas sustituidas con nitrobenzaldehydos, usando piridina como medio de disolución y dietilamina como catalizador (Esquema 7). Las chalconas **45-47** se obtuvieron en rendimientos moderados 16-45%.

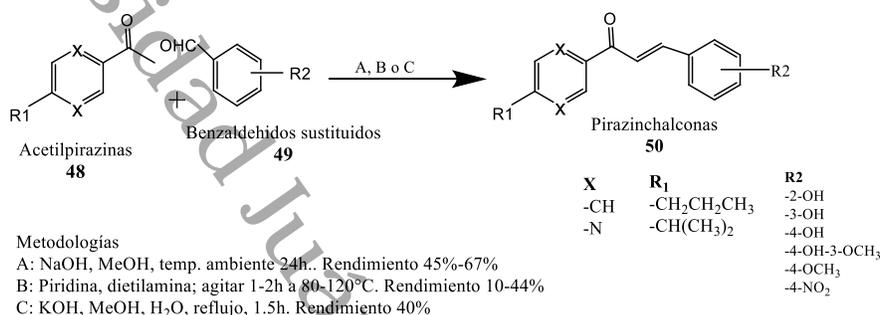
Se evaluó la actividad biológica de las chalconas sintetizadas sobre *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv, observándose que los compuestos con el grupo 2-NO₂ **45a-45b** y 3-NO₂ **47a-47d** presentaron los mejores resultados, con actividades comparables a la Rifampicina, fármaco usado para el tratamiento de la tuberculosis. (2006)



Esquema 7. Síntesis de chalconas 45-47 y pruebas de actividad antituberculosa.

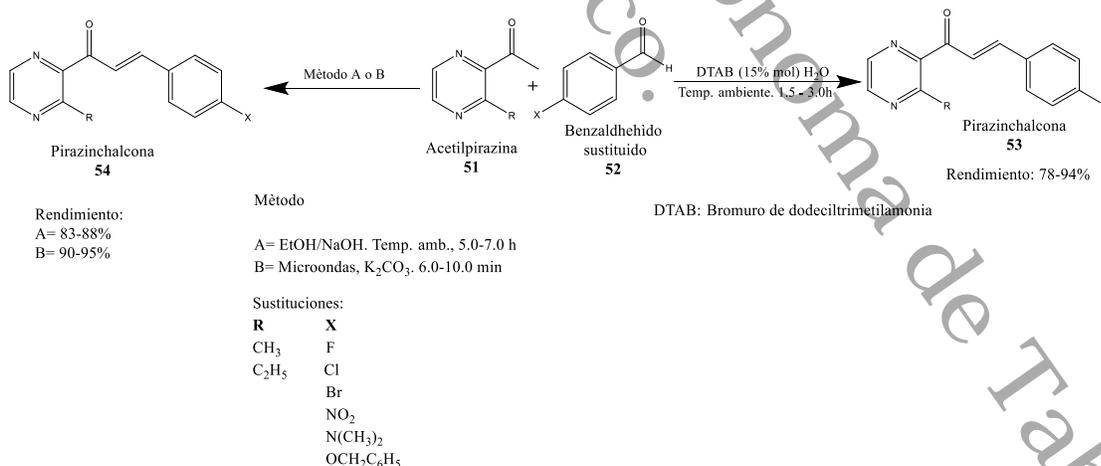
En 2018, Kucerova y colaboradores realizaron la síntesis de diferentes análogos pirazínicos de chalconas mediante la condensación Claisen-Schmidt, usando 2-acetilpirazinas y aldehídos

sustituídos, utilizaron para ello 3 diferentes bases, NaOH, KOH o una mezcla de piridina-dietilamina, (Esquema 8). La reacción se llevó a cabo en metanol y las chalconas se obtuvieron en rendimientos moderados del 10 al 67%. A pesar de que los tres métodos utilizan catálisis básica, los mejores rendimientos fueron obtenidos con el método A.



Esquema 8. Metodología descrita por Kucerova y colaboradores para la obtención de pirazinichalconas.

Se probó la actividad biológica de las chalconas preparadas, como inhibidoras de la aldosa reductasa, encontrándose que fue menor en comparación al epalrestat, usado como fármaco de referencia. (2018).



Esquema 9. Metodologías para síntesis de pirazinichalconas descritas por Kitawat y colaboradores (2013)

Matoba et al (1981), dentro de su investigación presenta, una ciclación de chalconas derivadas de varios compuestos heteroaromáticos nitrogenados; entre sus moléculas reportadas obtuvo el 2-(2-furfurilidina)-acetilpirazina, usando etanol e hidróxido de potasio obteniendo un 46.8% de rendimiento; dicha molécula fue usada como precursora de otras moléculas usando el método de

ciclación acida (1981). Por otra parte, Kitawat y colaboradores (2013), mediante condensación de Claisen-Schmidt, desarrollan un método eficiente que entra dentro de la química verde para la síntesis de (*E*)-3-aril-1-(3-alkil-2-pirazinil)-2-propenona en un medio micelar acuoso a temperatura ambiente, esta reacción se realizó entre 2-acetil-3-metilpirazina y 4-bromobenzaldehído, usando diferentes tensoactivos como catalizadores, aunque se observó que con DTAB se obtuvo un rendimiento del hasta 93.5%, porcentaje superior a los rendimientos de los demás tensoactivos usados, esto debido a un mayor efecto catalizador en la reacción. Kitawat (2013), en otra investigación llevo a cabo dos nuevas series de síntesis para (*E*)-3-aril-1-(3-alkil-2-pirazinil)-2-propenona mediante la reacción de Claisen-Schmidt, entre 2-acteil-3-alkilpirazina y aldehídos sustituidos mediante metodologías convencionales y síntesis asistida por microondas sin disolventes en la cual reporta que esta última es mejor que un método convencional ya que proporciona un rendimiento del 90-95%) y en menor tiempo de 6-10 min en comparación del método tradicional que dio un rendimiento del 83-88% en un tiempo de 5.0-7.0 h. (Esquema 9) (Kitawat *et al*, 2013).

México. Universidad Autónoma de Tabasco.

Justificación

Con el surgimiento de los antibióticos, en la década de los 70 fue posible combatir las enfermedades de origen bacteriano, las personas se recuperaban y podían seguir su vida con normalidad, el problema se creía controlado y erradicado. En esa década, el médico cirujano William H. Stewart declaró: “*es tiempo de cerrar el libro de las enfermedades infecciosas y declarar la guerra ganada*”, 50 años más tarde, la realidad es enormemente diferente a lo que se visualizaba (Gonzales, 2013), muchas especies bacterianas se han vuelto resistentes a los antibióticos existentes, mientras que otras comienzan a hacerlo, es por ello que la obtención de nuevas moléculas con actividad antimicrobiana es uno de los objetivos más importantes hoy en día.

Dicho lo anterior, la búsqueda de moléculas con actividad antimicrobiana se ha convertido en un reto, debido a que las bacterias crean rápidamente nuevos mecanismos de resistencia a los antibióticos disponibles. Las chalconas poseen grandes y diversas actividades farmacológicas, especialmente como antimicrobianos, por lo que es importante incluirlas dentro del grupo de estudio (Ramírez *et al*, 2010; Miller *et al*, 2020). La actividad antimicrobiana de algunas pirazinchalconas es conocida, por ejemplo: Opletalova reporta la síntesis y actividad biológica de la pirazínchalcona MH-2 (**56**), que aquí sintetizamos mediante una metodología verde, frente a *Mycobacterium tuberculosis* (Opletalová *et al*, 2006; Kucerova *et al*, 2015).

En este trabajo de investigación, se realizará la síntesis de 4 análogos heteroaromáticos de chalconas **55**, basados en un anillo de pirazina (anillo A, Figura 12), y diferentes sustituyentes en el anillo B. Con el fin de unirnos al esfuerzo mundial en la búsqueda de nuevos antibióticos, se probará la actividad antimicrobiana de estos compuestos en 4 microorganismos del grupo ESKAPE (*S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*), resistentes a los antibióticos. Es importante mencionar, que las pruebas biológicas se llevarán a cabo en el laboratorio 2-11 del instituto de química de la UNAM, donde se dirige un importante estudio acerca de nuevos compuestos con posible actividad antimicrobiana.

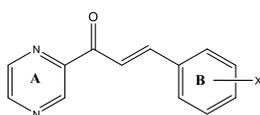


Figura 12. Estructura base de las pirazinchalcona a sintetizar (**55**).

Preguntas de investigación

Las pirazinchalconas son moléculas poco estables que tienden a descomponerse después de un tiempo de anaquel, ¿será posible obtenerlas en medio acuoso?, una vez obtenidas tendrá alguna de ellas actividad biológica contra microorganismos resistentes del grupo ESKAPE?

Hipótesis

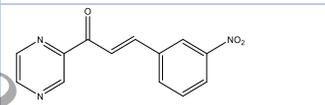
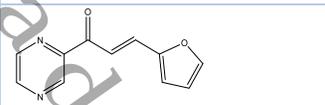
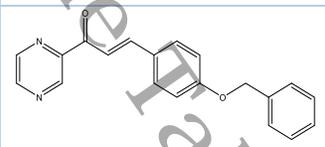
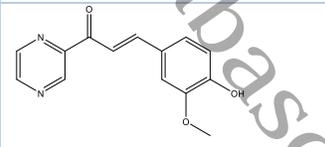
Las pirazinchalconas sintetizadas mediante la metodología acuosa desarrollada, tendrán actividad biológica contra alguno de los 4 microorganismos resistentes probados (ESKAPE, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*).

Objetivo general

- ✓ Sintetizar pirazinchalconas y evaluar su actividad antimicrobiana en microorganismos del grupo ESKAPE (*S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*).

Objetivos específicos

- ✓ Sintetizar las siguientes pirazinchalconas:

Nombre IUPAC	No de pirazinchalcona	Estructura
(<i>E</i>)-3-(3-nitrofenil)-1-(pirazin-2-il)prop-2-en-1-ona	(56)	
(<i>E</i>)-3-(furan-2-il)-1-(pirazin-2-il)prop-2-en-1-ona	(57)	
(<i>E</i>)-3-(4-(benziloxi)fenil)-1-(pirazin-2-il)prop-2-en-1-ona	(58)	
(<i>E</i>)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-(pirazin-2-il)prop-2-en-1-ona	(59)	

- ✓ Caracterizar fisicoquímica y espectroscópicamente los compuestos obtenidos
- ✓ Evaluar la actividad antimicrobiana de las moléculas sintetizadas en 4 microorganismos del grupo ESKAPE (*S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*).

Metodología y parte experimental.

a) Síntesis de pirazinchalconas

Métodos generales

El progreso de todas las reacciones fue monitoreado por cromatografía en capa fina (CCF), usando como adsorbente gel de sílice 60GF254 de 0.2 mm de espesor de Merck. Las aminas, acetofenona, y aldehídos utilizados fueron: trietilamina; 2-acetilpirazina; 3-nitrobenzaldehído; furaldehído; *p*-vanillina, Se obtuvieron de las compañías Sigma Aldrich; Meyer; J.T.Baker; con excepción del compuesto 4-(benciloxi)benzaldehído que fue proporcionado por M.C Torres-Sauret.

La purificación de los productos se hizo por:

- Purificación por columna cromatográfica
- Cristalización con DMSO
- Filtración y lavado del producto.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Protón (RMN ^1H) se realizaron en un espectrómetro Bruker Ascend 300TM, utilizando tubos Marca Aldrich de 5 mm de diámetro. Para realizar esta técnica, se pesaron 0.2 mg del compuesto a analizar, posteriormente se agregó cloroformo deuterado (0.6 mL). Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear- protón ^1H se realizaron a 300 MHz y los de ^{13}C a 75 MHz. Los desplazamientos químicos (δ) son representados en partes por millón (ppm), las constantes de acoplamiento (J) en Hz. Los puntos de fusión se determinaron en un equipo Fisher-Jones y no están corregidos.

Símbolo	Significado
<i>s</i>	Señal simple (singulete)
<i>d</i>	Señal doble (doblete)
<i>dd</i>	Señal doble de doble)
<i>t</i>	Señal triple (triplete)
<i>m</i>	Señal múltiple (multiplete)

Tabla 1. Símbolos usados para explicar las señales y su significado

Síntesis general de pirazinchalconas.

En un vial colocar H₂O (1 mL), 2-acetil pirazina (1mmol), trietilamina (1 mmol) y el aldehído correspondiente (1 mmol). Cerrar el frasco y agitar por 24-72 h. Seguir la reacción por cromatografía en capa fina (CCF). Filtrar el sólido precipitado y lavarlo con un agua fría. Purificar por cristalización con DMSO, o por columna cromatográfica, en caso de que no tenga la pureza suficiente después del lavado.

Es importante mencionar que, aunque esta es la metodología general, para la síntesis de algunos de los compuestos, tuvo que ser modificada.

b) Evaluación biológica

Metodología de los cultivos bacterianos.

Determinación de la Concentración Mínima Inhibitoria (MIC)

Materiales:

- 200 mL de caldo Müller-Hinton (MH).
- Disoluciones 10x del antibiótico a utilizar.
- Placa de 96 pozos estéril.
- Tubos cónicos para centrifuga de 15 mL estériles.
- Puntas estériles para micropipeta (azules, amarillas y blancas).

Procedimientos:

A. Preparación del medio

Se debe pesar 21 gramos de agar Muller-Hilton, y colocarlo en agua destilada, hervir hasta la disolución total y esterilizar durante 15 min a 121 psi.

B. Preparación de los compuestos

Se deben preparar los compuestos a 250 μ m, utilizando un ensayo de microdilución siguiendo las pautas del instituto de estándares clínicos y de laboratorio (CLSI).

C. Preparación del antibiótico:

1. Se deben preparar soluciones del antibiótico a utilizar con las siguientes concentraciones: 0.01, 0.1, 1, 10, 100, 1000, 10 000 $\mu\text{g/mL}$, cabe recalcar que estas soluciones están a una concentración 10x, por lo que al realizar el ensayo se diluirán 1:10.

D. Preparación de las bacterias:

1. Sembrar por estría en una placa de agar Müller-Hinton cada una de las bacterias a utilizar, para obtener colonias aisladas. Una vez realizada la siembra, incubar durante 24 horas a 37 °C y verificar el crecimiento.

E. Preparación de la suspensión bacteriana:

1. Para preparar la suspensión es necesario contar con un tubo cónico estéril con 10 mL de caldo MH al cual se le transferirá una UFC de la bacteria a trabajar. El tubo se incuba a 37 °C durante un intervalo de tiempo de 18 a 24 horas.
2. De acuerdo al M07 del CLSI es necesario ajustar la turbidez de la suspensión bacteriana a 0.5 del estándar de McFarland (1.5×10^8 UFC/mL), es decir entre 0.08 a 0.13 de DO a 600 nm.

F. Preparación de la placa de 96 pozos:

Es muy importante mencionar que todo debe ser realizado en estrictas condiciones de esterilidad para asegurar que los resultados sean confiables. Este ensayo se realizó por triplicado con cada una de las concentraciones del antibiótico.

1. Para el posillo 1 de la fila A, B Y C, se colocó 90 μL de caldo MH y 10 μL de suspensión bacteriana
2. Se colocó en el posillo 2 al 12 de las filas A, B Y C, 80 μL de caldo MH, 10 μL de suspensión bacteriana y 10 μL de disolución de antibiótico
3. Se colocó 100 μL de caldo MH en los 12 posillos de las filas D y E, esto con la finalidad de tener nuestra referencia control.
4. Se repitió el proceso 1 y 2 en las filas F, G Y H, con otra bacteria.

		1	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12
<i>s. aureus</i>	A	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	B	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	C	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
control	D	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	E	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>A.baumannii</i>	F	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	G	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	H	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Tabla 2: representación de la preparación de las placas de cultivo usadas para la realización de las pruebas biológicas

G. Lectura de la placa de 96 pozos:

1. Una vez terminado el llenado de la placa, se procede a programar el lector para realizar la lectura a 595 nm, con previa agitación de 10 segundos y a una temperatura de 37 °C. Esta será la lectura a t=0.
2. Posteriormente se incubará la placa a 37 °C durante 16 horas y se leerá nuevamente siguiendo el procedimiento descrito en el punto 1 para obtener los datos a t=16h.

H. Disposición de los desechos generados:

- Los tubos con el sobrante de la suspensión bacteriana se esterilizan en autoclave y después las bacterias inactivadas pueden ser desechadas a la tarja para lavar los tubos.
- Las placas pueden dejarse durante 24 horas en una solución de hipoclorito de sodio, etanol al 70% y agua destilada, para después ser lavadas y reutilizadas, siempre y cuando se haya trabajado con cepas ATCC. De lo contrario se pueden esterilizar o desechar bien selladas a los residuos RPBI.

RESULTADOS

a) Síntesis de pirazinchalconas

Constantes de las pirazinchalconas.

(E)-3-(3-nitrofenil)-1-(pirazin-2-il)prop-2-en-1-ona (56). Se obtuvo como polvo fino y grumoso color naranja (0.154g, 60%) p.f =168°C (reportado 165-1685°C; Opletalová *et al*, 2006). **RMN ¹H** (300 MHz CDCl₃) δ ppm: 9.24 (s, 1H), 8.94(s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.35-8.22 (d, 2H, *J*= 15.9 Hz), 8.21 (d 1H, *J*= 15.6 Hz) 7.97 (d, 1H *J*=16.44 Hz), 7.73(t, 1H). **¹³C** (75 MHz, CDCl₃) 188.15, 148.33, 147.64, 144.08, 142.24, 136.12, 134.73, 130.60, 125.12, 123.26, 123.04.

(E)-3-(furan-2-il)-1-(pirazin-2-il)prop-2-en-1-ona (57). Se produce un polvo fino color amarillo (0.123g, 61.5%); p. f.= 119°C (reportado 117-119°C; Matoba *et al*, 1981). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9.21 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 8.92 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 8.83 (dd, 1H, *J* = 7.96 Hz), 7.94 (s, 1H), 7.87 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz), 7.69 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz), 7.15 (d, 1H, *J* = 3 Hz). 6.70 (dd, 1H, *J* = 5.8 Hz). **¹³C** (75 MHz, CDCl₃) 188.09, 151.52, 148.58, 148.18, 147.36, 144.48, 144.30, 131.38, 119.02, 117.51, 113.84.

(E)-3-(4-(benziloxi)fenil)-1-(pirazin-2-il)prop-2-en-1-ona (58). Se consigue polvo fino arenoso color amarillo (0.056g, 17%); p. f.=178°C (reportada 141-143°C; Kitawat, *et al*, 2013). **RMN ¹H** (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 9.23 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 8.91 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz), 8.84 (dd, 1H, *J* = 7.98 Hz), 8.00 (d, 1H, *J* = 16.2 Hz), 7.86 (d, 1H, *J* = 17.4 Hz), 7.79 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.47-7.31 (m, 5H), 7.09 (d, 2H *J* = 8.79), 5.17 (s, 2H). **¹³C** (75 MHz, CDCl₃) 188.52, 161.37, 148.60, 148.46, 145.49, 144.47, 144.38, 137.04, 131.48, 128.98, 128.49, 128.28, 127.61, 118.41, 115.94, 69.70.

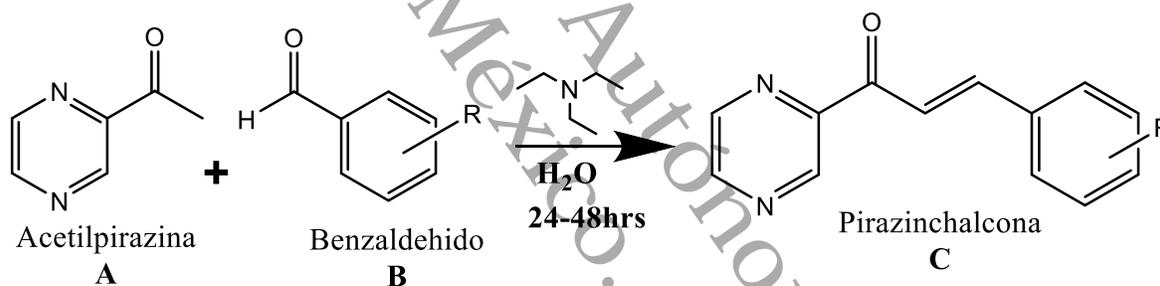
(E)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-(pirazin-2-il)prop-2-en-1-ona (59). Se obtuvo un polvo grumoso aterciopelado color amarillo (0.024g, 9.3%); p. f.= 180°C (reportado 182-184°C; Opletalová, *et al*, 2002) **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9.22 (d, 1H, *J* = 1.4 Hz), 8.90 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 8.84 (dd, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.95 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz), 7.82 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz), 7.41 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 7.29 (dd, 1H, *J* = 7.2 Hz), 6.85 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.38(s 1H). **¹³C** (75MHz, CDCl₃) 188.34, 150.82, 148.77, 148.50, 148.33, 146.50, 144.39, 126.40 124.71, 117.45, 116.27, 112.27, 56.71.

Pruebas de solubilidad

Se colocó el compuesto correspondiente (10 mg), en diferentes tubos de ensaye. Adicionar el disolvente (0.1 mL, diclorometano, acetato de etilo, metanol, etanol), agitar y observar si existe disolución, este proceso se lleva a cabo a temperatura ambiente. Si la muestra no se solubiliza, agregar más disolvente (de 0.1 en 0.1 ml), hasta disolverlo. Los mejores resultados se obtuvieron con diclorometano y acetato de etilo que se disolvieron los compuestos en 0.1 mL.

Purificación mediante cristalización

Colocar el compuesto a cristalizar en un matraz, agregar de 3 a 5 mL de DMSO para disolverlo, hasta observar que no haya solidado en el matraz. Ya solubilizado pasarlo a un vial de 10 mL y terminar de llenar con agua destilada, tapar y agitar con fuerza y meter al refrigerador por 24 horas. Pasado este tiempo filtrar mediante vacío los cristales formados, enjuagarlos con una mezcla fría de agua, secarlos y guardarlos en un vial previamente lavado, secado y etiquetado.



Compuesto	A	R
56	Pirazina	2-NO ₂
57	Pirazina	Furano
58	pirazina	4-(benzyloxy)benzaldehyde
59	pirazina	<i>p</i> -vainillina

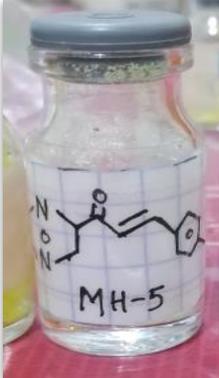
No.	Compuesto	Tipo de reacción	Base	Temp. (°C)	Tiempo (h)	Rend. (%)
1	56 (MH-2)	Claisen-Schmidt	Trietilamina	25-35 °C	24	60

2	57 (MH-4)	Claisen-Schmidt	Trietilamina	25-35 °C	24	61.5
3	58 (MH-5)	Claisen-Schmidt	Trietilamina	25-35 °C	24	17
4	59 (MH-6)	Claisen-Schmidt	Trietilamina	25-35 °C	48	9.3

Tabla 3: Metodología usada para la síntesis de análogos de pirazinchalcona

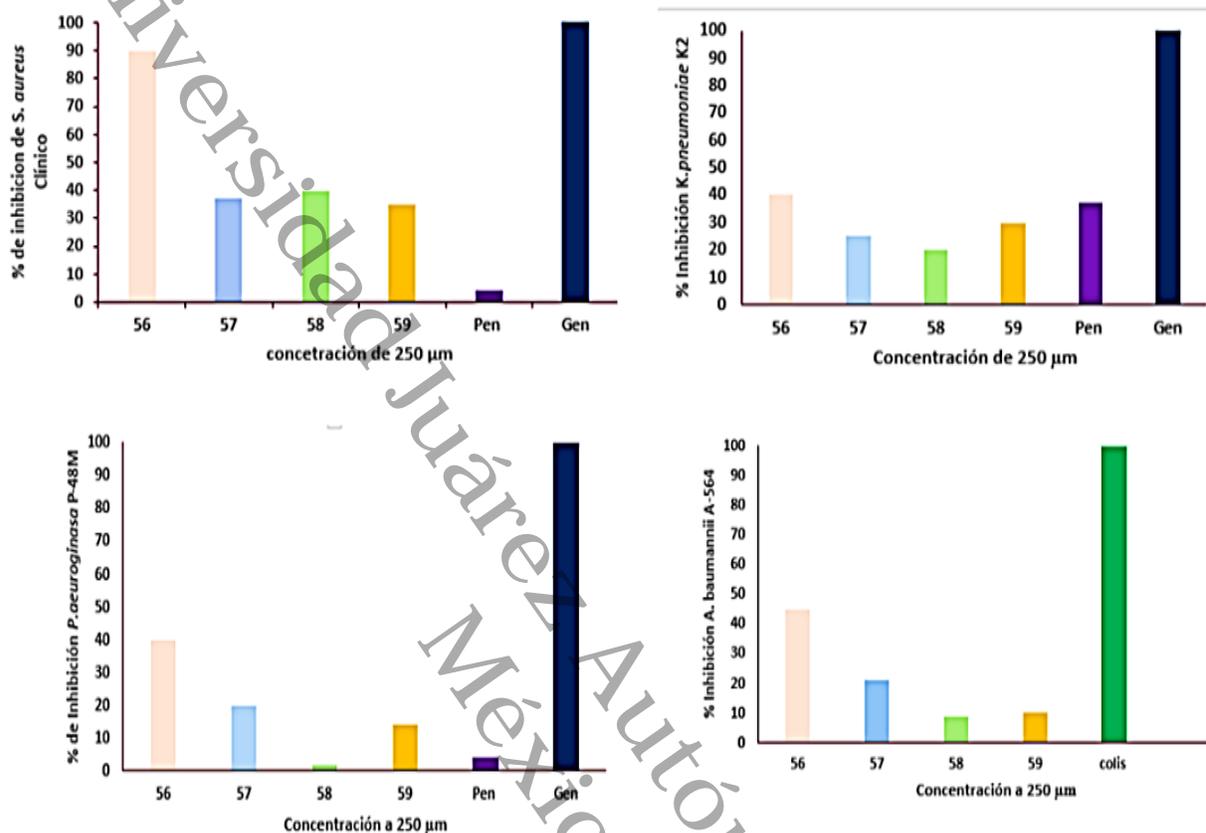
Tabla 4: Datos fisicoquímicos de los análogos de pirazinchalconas

Compuesto	p.f (°C)	Apariencia	Rendimiento (%)	Resultado
(<i>E</i>)-3-(3-nitrofenil)-1-(pirazin-2-il)prop-2-en-1-ona. (56). C ₁₃ H ₉ N ₃ O ₃	160	Solido naranja	60	
(<i>E</i>)-3-(furan-2-il)-1-(pirazin-2-il)prop-2-en-1-ona (57). C ₁₁ H ₈ N ₂ O ₂	120	Solido amarillo	61.5	

<p>(E)-3-(4-(benziloxi)fenil)-1-(pirazin-2-il)prop-2-en-1-ona (58).</p> <p>$C_{20}H_{16}N_2O_2$</p>	180	Sólido amarillo	17	
<p>(E)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-(pirazin-2-il)prop-2-en-1-ona (59).</p> <p>$C_{14}H_{12}N_2O_3$</p>	180	Sólido amarillo	9.3	

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

Pruebas biológicas.



Grafica 1. Porcentajes de inhibición de los compuestos 56-59 frente a microorganismos resistentes (ESKAPE, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*). Todas las pruebas se realizaron a una concentración única de 250 µM y por triplicado. La gentamicina, penicilina y colistina fueron los fármacos de referencias.

Los resultados de las pruebas biológicas se representaron en gráficas para hacerlas más entendibles, teniendo en el eje Y el porcentaje de inhibición el cual va de 0-100%, y en el eje X fueron representadas cada uno de nuestros compuestos sintetizados y los fármacos de referencia utilizados para medir la actividad antimicrobiana; como se observó en las gráficas la Gentamicina y la Colistina solamente en *A. baumannii* llegó al 100% de la inhibición teniéndolas como la mayor referencia de fármacos efectivos ante las cepas evaluadas, también notándose que la penicilina tenía muy poca efectividad frente a las cepas pertenecientes al grupo SKAPE siendo esta un control, puesto que este grupo de bacterias se ha hecho resistente a dicho fármaco. Con los

resultados obtenidos, se observó para *S. aureus*, que en el compuesto 56, la inhibición obtenida fue del 90%, para el compuesto 57, 58 y 59 no pasa del 50% para la Gentamicina, sin embargo, todos tienen mayor inhibición en comparación a la Penicilina, para *K. pneumoniae*, la Gentamicina es el fármaco con 100% de inhibición y la penicilina con 40% de inhibición, el compuesto 56 tiene el mismo porcentaje de inhibición que la Penicilina, sin embargo del compuesto 57 al 59 quedan debajo del porcentaje de la Penicilina, en *P. aeruginosa*, la penicilina tiene el 10% de inhibición y la Gentamicina el 100% para esta bacteria observamos que el compuesto 56 tiene inhibición del 40%, el 57 tiene tan solo un 20%, el compuesto 58 es casi una inhibición nula y el 59 tan solo del 10%, por último *A. baumannii* solo tiene como fármaco de referencia a la Colistina con inhibición del 100%, el compuesto 56 presenta una inhibición del 40%, el compuesto 57 con inhibición del 20%, mientras que el 58 y 59 con inhibición del 10%. Es por ello que con los resultados obtenidos se observó que los nuestros compuestos sintetizados no obtuvieron la actividad microbiológica que teóricamente se esperaba, por lo que nuestra hipótesis no fue del todo acertada, una de nuestras moléculas llegó a tener una inhibición cercano al fármaco de referencia utilizado.

Discusión

a) Síntesis de pirazinchalconas.

Las chalconas y sus análogos se pueden obtener por diversas metodologías, lo que las hace fácilmente obtenibles; sin embargo, la metodología utilizada afecta en gran medida el rendimiento de cada producto. Inclusive, es posible que la chalcona deseada no se pueda obtener con una metodología en particular. La síntesis de nuestros análogos se realizó por condensación de Claisen-Schmidt, usando agua como medio de dispersión, con el fin de buscar alternativas más económicas, y de apearnos a los criterios de la “química verde”. Los solventes orgánicos tienen un impacto negativo en el medio ambiente ya que son volátiles, contaminantes y caros.

Los análogos se sintetizaron por el método de Claisen-Schmidt, la reacción se llevó a cabo en agua destilada, a temperatura ambiente (25-35°C aproximadamente), con agitación fuerte (800 rpm). Las materias primas: 2-acetilpirazina, el aldehído correspondiente y la trietilamina, se adicionaron en cantidades equivalentes (1 mmol). Las reacciones se dejaron inicialmente 24 h para observar el consumo de las materias primas, si por TLC no se observaba consumo total, se les dejaba otras 24

h (solo compuesto **59**). En todas las reacciones se obtenía un sólido, el cual nos daba indicios que se había obtenido un producto.

Al comparar nuestros resultados con las bibliografías investigadas, observamos que para el compuesto **56** reportado por Opletalova y colaboradores (2006), realizaron la síntesis del compuesto por condensación de Claisen-Schmidt de acetilpirazina con nitrobenzaldehído, usando piridina y dietilamina, obteniendo un rendimiento de 42%, en comparación con nuestro rendimiento del 60% usando el mismo método de síntesis, cambiando la piridina y dietilamina por trietilamina.

El compuesto **57**, fue sintetizado por Matoba y colaboradores a partir de acetilpirazina, y furfural, en una solución etanólica de KOH, en 46.8% de rendimiento; en comparación, con nuestro método fue obtenido en 61.5%;

El compuesto **58** fue sintetizado por Kitawa y colaboradores a partir de 2-acetil-3-metilpirazina y benzaldehído en DTAB a 15 mol% en agua, a temperatura ambiente y con un rendimiento del 94%. En contraste, usando el método de Claisen-Schmidt, nosotros lo obtuvimos en solo 17% de rendimiento.

El compuesto **59**, reportado por Opletalová y colaboradores (2002), fue sintetizado a partir de acetilpirazina con un aldehído aromático, añadiendo dietilamina a una temperatura de 80-120°C por 2 horas, obteniéndolo en rendimiento del 23%. En contraste, con nuestra metodología fue obtenido en 9.3% de rendimiento.

b) Análisis espectroscópica

Caracterización espectroscópica de los compuestos sintetizados.

En este apartado se presenta la caracterización espectroscópica de RMN-¹H. La numeración empleada en la caracterización del producto no coincide con la IUPAC, ya que se numera con fines de elucidación de los espectros correspondientes, como disolvente se usó CDCl₃ en todos los casos.

A continuación, se muestran los espectros de RMN ¹H y ¹³C obtenidos para el compuesto (**56**) y el análisis correspondiente de las señales observadas. La señal que se observa en 7.26 ppm corresponde al CDCl₃ (Figura 13).

Los datos espectroscópicos muestran los desplazamientos químicos (δ ppm) y las multiplicidades para cada hidrógeno presente en las estructuras. Los compuestos sintetizados tienen fragmentos similares en sus estructuras, que poseerán desplazamientos químicos equivalentes, por lo que, en el análisis espectroscópico, se tratará de enfatizar en las diferencias entre los compuestos preparados, que se centran principalmente en el anillo aromático B y el sistema α,β -insaturado.

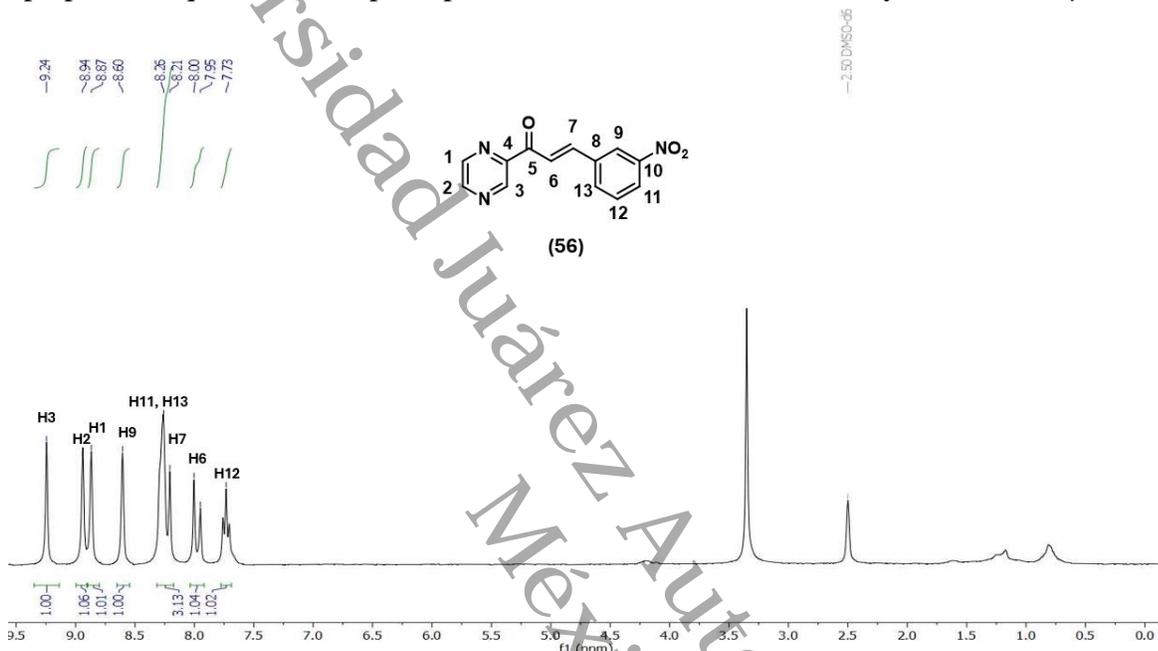


Figura 13. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) del compuesto (56)

No.	m	$J(\text{Hz})$	δ	H	C
1	s		8.87	1	148.32
2	s		8.94	1	144.08
3	s		9.24	1	142.25
4					148.32
5					188.29
6	d	16.41	7.97	1	123.04
7	d	16.02	8.23	1	144.08
8					136.12
9	s		8.60	1	123.25
10					147.64

11	m		8.35-8.22	2	125.12
12	t		7.73	1	130.60
13	m		8.35-8.22	2	134.73

Tabla 5. Asignación de señales de los espectros de los compuestos ^1H y ^{13}C del compuesto (56)

Señales de ^1H

Anillo de pirazina (anillo A). Las señales del anillo de pirazina abarcan desde el protón H-1 al H-3. El protón H-3 es el más desplazado a campo bajo y se le puede observar como un singulete en 9.24 ppm, el protón H-2, se observa como un singulete ancho en 8.94 ppm y finalmente el protón H-1 se observa como un singulete ancho en 8.87 ppm.

Sistema α,β -insaturado. El protón H-7 que corresponde al hidrogeno posicionado en el carbono β del sistema α,β -insaturado genera un doblete (d) en 8.23 ppm con una constante de acoplamiento $J = 16.02$ Hz. El segundo protón del sistema H-6, se observa como un doblete en 7.97 ppm, con $J = 16.41$ Hz. El valor de estas constantes es importante, porque nos permite diferenciar los protones del doble enlace conjugado, de los del resto de la molécula, así como también, que los protones del doble enlace se encuentran en posición *trans* entre sí. Esto se aplica para todos los análogos y el derivado de chalconas preparados, aunque el desplazamiento químico dependerá de los grupos sustituyentes en cada molécula.

Anillo aromático B. Este anillo tiene un grupo electrotractor (NO_2) en el carbono 10, lo que hace que los protones del anillo se desprotejan y se desplacen a campos bajos. De este modo, el protón H-9 se observa como un singulete en 8.60 ppm, mientras que los protones H-11 y H-13 se observan como un multiplete en 8.35-8.22 ppm que integra para 2 protones, y por último H-12 es visible en 7.73 ppm en forma de triplete (t) integrando para 1 protón con $J = 8.05$ Hz.

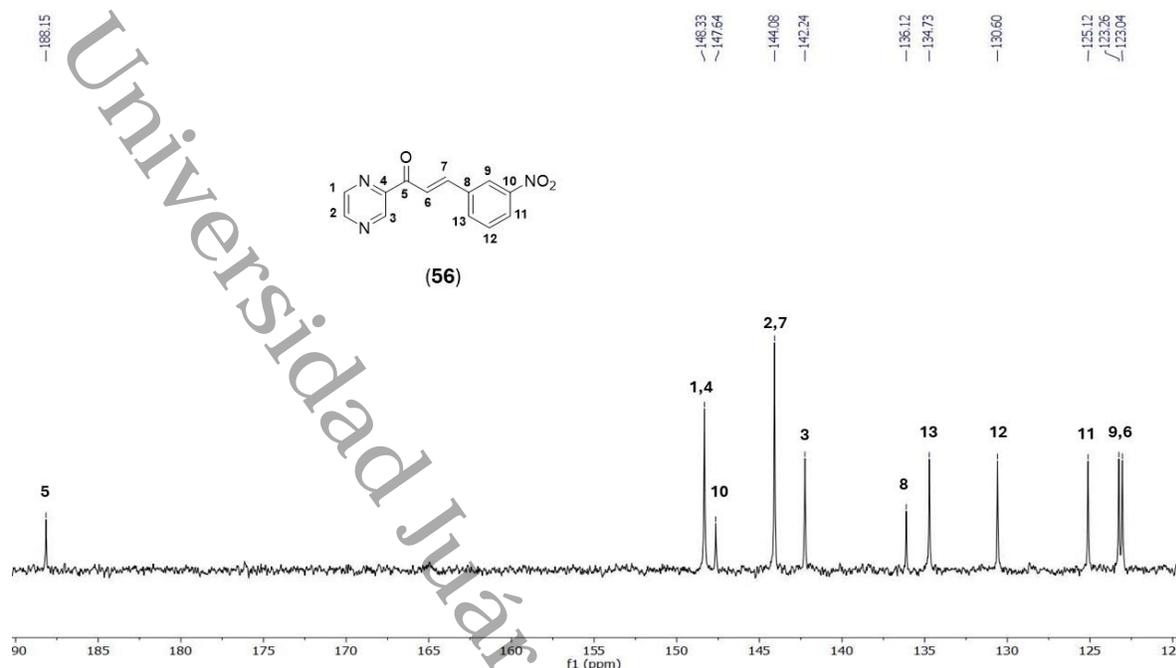


Figura 14. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del compuesto (56).

Señales de ^{13}C .

Anillo aromático A. Los carbonos C-1 y C-4, se solapan en 148.32 ppm, mientras que el carbono C-2 se encuentra en 144.08 ppm, compartiendo señal con el carbono β del sistema insaturado. Finalmente, el carbono C-3 se encuentra en 142.25 ppm.

Sistema α,β -insaturado. La señal que se encuentra a campo más bajo, en 188.29 ppm, corresponde al C-5 del carbonilo. El carbono α , se encuentra en 123.04 ppm, siendo la señal a campo más alto, en tanto que el carbono β , se localiza en 144.08 ppm, compartiendo señal con el carbono C-2 del anillo de pirazina.

Anillo aromático B. Las señales para C-10 a 147.64 ppm y C-8 a 136.12 ppm, corresponden al carbono ipso y al carbono base del grupo nitro respectivamente. Debido a que estos son carbonos cuaternarios, libres de hidrógenos, sus señales son pequeñas en comparación con las demás. Las señales de C-9 en 123.25 ppm del anillo B y C-6 en 123.04 ppm del carbono α del sistema insaturado, están muy juntas lo que dificulta su identificación, por lo que sería conveniente realizar estudios bidimensionales para su correcta identificación. Finalmente, los carbonos C-11, C-12 y C-13 se encuentran en 125.12 ppm, 130.60 y 134.72, respectivamente.

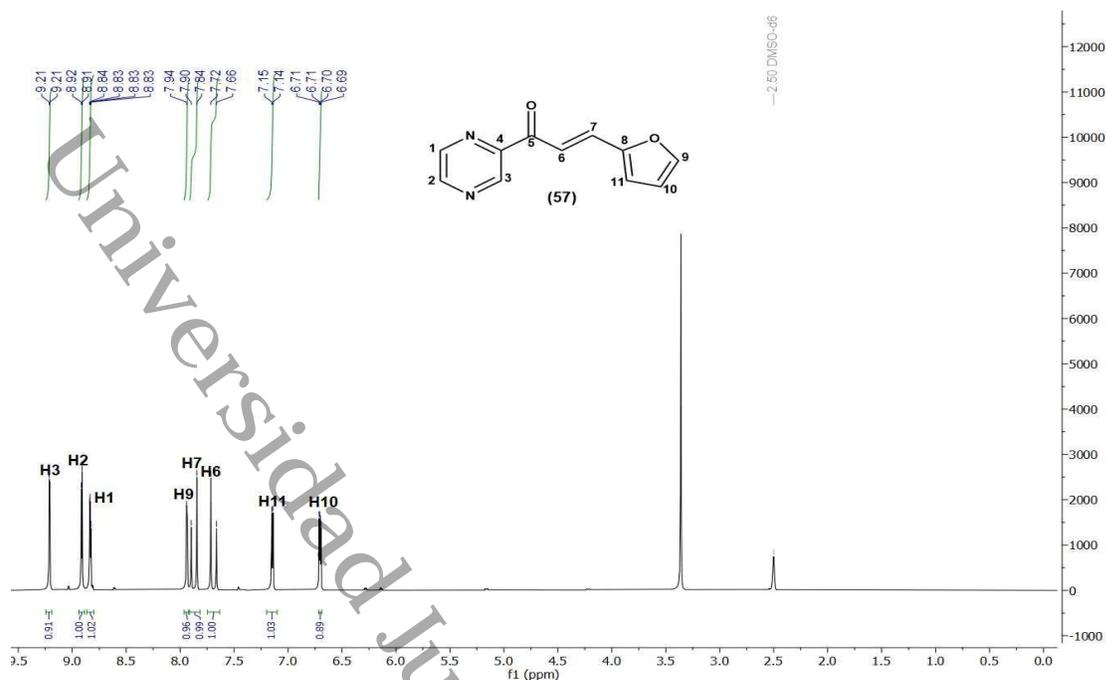


Figura 15. Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) del compuesto (57).

No.	m	J(Hz)	δ	H	C
1	dd	2.91	8.83	1	148.18
2	d	2.10	8.92	1	147.36
3	d	1.50	9.21	1	144.30
4					148.58
5					188.10
6	d	16.20	7.69	1	131.38
7	d	15.90	7.87	1	119.02
8					151.52
9	s		7.94	1	144.48
10	dd	3.57	6.70	1	113.84
11	d	3	7.15	1	117.51

Tabla 6. Asignación de señales de los espectros de los compuestos ¹H y ¹³C del compuesto (57).

Anillo de pirazina (A). Este anillo no tiene sustitución, es por eso que las señales siguen prácticamente en el mismo desplazamiento químico que el compuesto (56), solo que las señales se

observan diferentes, las señales del anillo de pirazina abarcan desde el protón H-1 al H-3. El protón H-3 es el más desplazado a campo bajo y se le puede observar como un doblete (d) en 9.21 ppm con una constante de acoplamiento $J = 1.50$ Hz. El protón H-2, se observa como un doblete (d) en 8.92 ppm con $J = 2.10$ Hz y finalmente el protón H-1 se observa como un doble de dobles (dd) en 8.83 ppm con $J = 2.91$ Hz.

Sistema α,β -insaturado. El protón H-7 que corresponde al hidrogeno posicionado en el carbono β del sistema α,β -insaturado genera un doblete (d) en 7.87ppm con una constante de acoplamiento $J = 15.90$ Hz. El segundo protón del sistema H-6, se observa como un doblete (d) en 7.69 ppm, con $J = 16.20$ Hz. El valor de estas constantes es importante, porque nos permite diferenciar los protones del doble enlace conjugado, de los del resto de la molécula, así como también, que los protones del doble enlace se encuentran en posición *trans* entre sí. Esto se aplica para todos los análogos y el derivado de chalconas preparados, aunque el desplazamiento químico dependerá de los grupos sustituyentes en cada molécula.

Anillo aromático B. La molécula de este anillo es el furano, el protón H-9 se observa como un singlete (s) en 7.94 ppm, el protón H-10 es observado como un doble de dobles (dd) en 6.70 ppm con $J = 3.57$ Hz integrando para 1 protón, y por último H-11 es visible en forma de doblete (d) en 7.15 ppm integrando para 1 protón con $J = 3$ Hz.

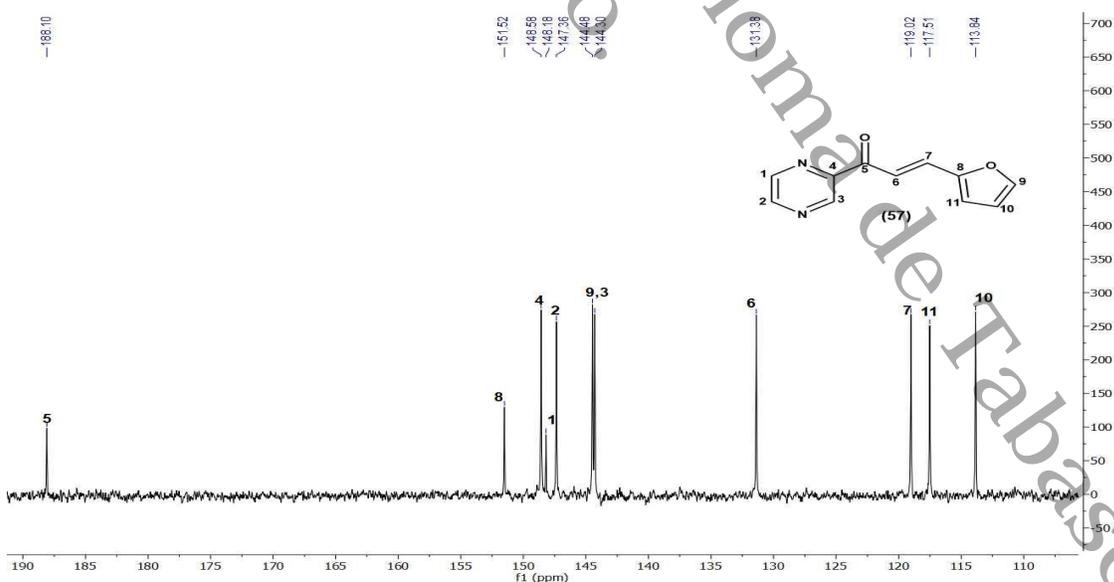


Figura 16. Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) del compuesto (57).

Señales ^{13}C

Anillo aromático (A). Este anillo no tiene sustitución, es por eso que las señales siguen prácticamente en el mismo desplazamiento químico que el compuesto (56), por ello podemos observar la señales para el C-1 a 148.18 ppm, el C-2 a 147.36 ppm, el C-3 a 144.30 y finalmente el C-4 a 188.10 ppm corresponden al anillo de pirazina.

Sistema α,β -insaturado. La señal para el carbonilo corresponde al C-5 a 188.10 ppm, el carbono α , se encuentra en 131.38 ppm, siendo la señal a campo más alto, en tanto que el carbono β , se localiza en 119.02 ppm.

Anillo aromático B.

Las señales del anillo de furano abarcan desde el C-8 al C-11, siendo el C-8 un carbono cuaternario libre de hidrógenos en 119.02 ppm, a diferencia del C-9 al C-11 estos son carbonos terciarios teniendo el C-9 en 144.48 ppm, C-10 en 113.84 ppm y finalmente C-11 en 117.51 ppm.

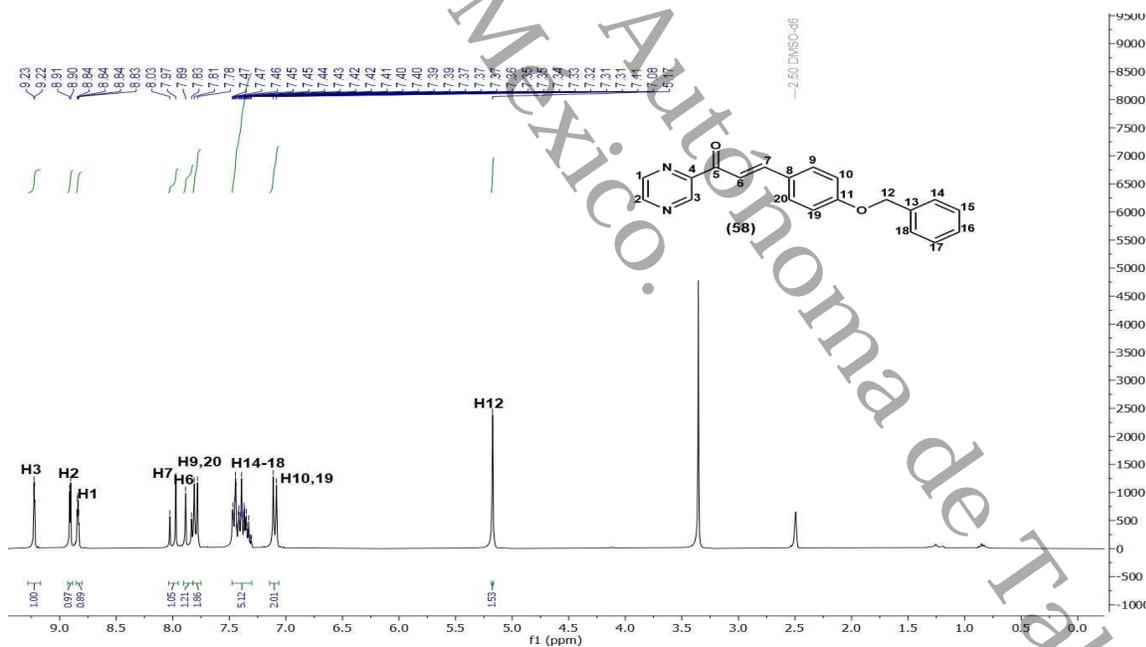


Figura 17. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) del compuesto (58).

No.	m	$J(\text{Hz})$	\square	H	C
1	dd	1.47	8.84	1	148.60

2	d	2.7	8.91	1	145.49
3	d	1.5	9.23	1	144.38
4					148.46
5					188.52
6	d	17.4	7.86	1	118.41
7	d	16.2	8.00	1	144.47
8					127.61
9	d	8.1	7.79	1	131.48
10	d	8.79	7.09	1	115.94
11					161.37
12	s		5.17	2	69.90
13					137.04
14	m		7.47-7.31	1	128.28
15	m		7.47-7.31	1	128.98
16	m		7.47-7.31	1	128.49
17	m		7.47-7.31	1	128.98
18	m		7.47-7.31	1	128.28
19	d	8.79	7.09	1	115.94
20	d	8.1	7.79	1	131.48

Tabla 7. Asignación de señales de los espectros de los compuestos ^1H y ^{13}C del compuesto (58)

Anillo de pirazina (anillo A). Las señales del anillo de pirazina abarcan desde el protón H-1 al H-3. El protón H-3 es el más desplazado a campo bajo y se le puede observar como un doblete (d) en 9.23 ppm con una constante de acoplamiento $J = 1.5$ Hz, el protón H-2 de igual manera logra observarse como un doblete (d) en 8.91 ppm con una constante de acoplamiento $J = 2.7$ Hz, por ultimo protón H-3 se observa como un doble de dobles (dd) en 8.84 ppm con una constante de acoplamiento $J = 1.47$ Hz.

Sistema α , β -insaturado. El protón H-7 que corresponde al hidrogeno posicionado en el carbono β del sistema α , β -insaturado genera un doblete (d) en 8.0 ppm con una constante de acoplamiento

$J = 16.2$ Hz. El segundo protón del sistema H-6, se observa como (d) en 7.86 ppm, con $J = 17.4$ Hz. El valor de estas constantes es importante, porque nos permite diferenciar los protones del doble enlace conjugado, de los del resto de la molécula, así como también, que los protones del doble enlace se encuentran en posición *trans* entre sí.

Anillo aromático B. Para esta molécula sintetizada el anillo B tiene una sustitución en el carbono 11 de un (metoximetil) benceno, por lo que las señales obtenidas del anillo B y su sustitución fueron las siguientes: protón H-9 = 6.9 ppm señal de doblete (d) con una constante de acoplamiento $J = 8.1$ Hz; H-10 y H-19 = 7.09 ppm la señal es un doblete (d) que integra para 2 protones ambas con una constante de acoplamiento $J = 8.79$ Hz y H-20 = 7.09 ppm señalizado como doblete (d) forman parte del anillo B base con una constante de acoplamiento $J = 8.1$ Hz,

Anillo aromático C. el protón H-12 es un singulete que integra para 2 protones, el anillo aromático donde se encuentran los protones H-14, H-15, H-16, H-17 y H-18 no tiene más sustituyentes, por lo que sus señales están encimadas, estas se encuentran en forma de multiplete (m) en un rango de 7.31-7.47 integrando para 5 protones.

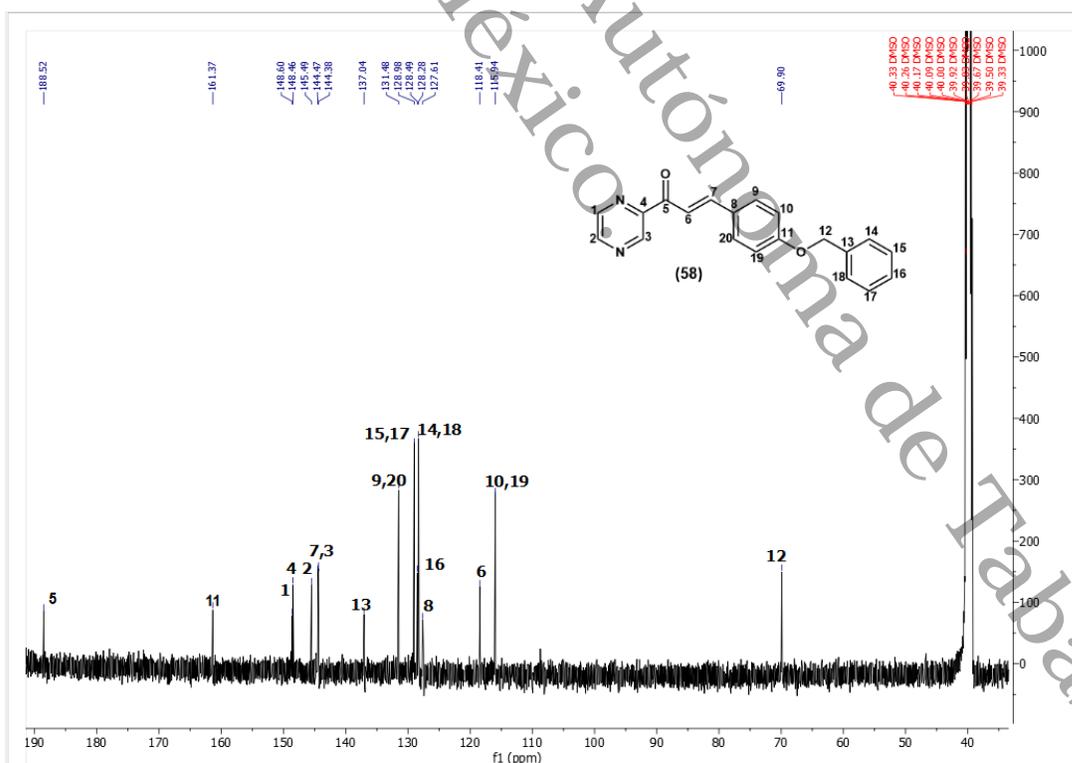


Figura 18: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del compuesto (58).

Señales ^{13}C

Anillo aromático (A). Este anillo no tiene sustitución, es por eso que las señales siguen prácticamente en el mismo desplazamiento químico que el compuesto (56), por ello podemos observar la señales para el C-1 y C-4 a 148.60 y 148.66ppm respectivamente se observan muy juntas, el C-2 a 145.49ppm, finalmente el C-3 aunque este encimada al C-7 se muestra 144.38ppm mostrando una señal más larga de las demás, estas señales mencionadas corresponden al anillo de pirazina.

Sistema α,β -insaturado. La señal para el carbonilo corresponde al C-5 a 188.52 ppm, el carbono α , se encuentra en 118.41 ppm, siendo la señal a campo más alto, en tanto que el carbono β , se localiza en 144.47 ppm mostrando una señal larga al estar encimada con C-3.

Anillo aromático B.

El anillo B tiene una sustitución en el C-11 un grupo metoxi, el C-8 y C-11 son carbonos cuaternarios libres de hidrógenos C-8 en 127.61 ppm, C-11 en 161.37 ppm, a diferencia de los carbonos C-9, C-10, C-19 y C-20 que son carbonos terciarios, se logran observar en 131.48ppm, 115.94ppm, 131.48 respectivamente.

Anillo aromático C. El anillo C tiene una sustitución en el C-12 unido al grupo metoxi del C-11. Observándose en 69.90ppm, a diferencia de los carbonos C-13, C-14, C-15, C-16, C-17 y C-18 que son carbonos terciarios, se logran observar en 137.04ppm C-13, 128.28ppm C-14 y C18, 128.98ppm C-15 y C-17 y en 128.49ppm C-16.

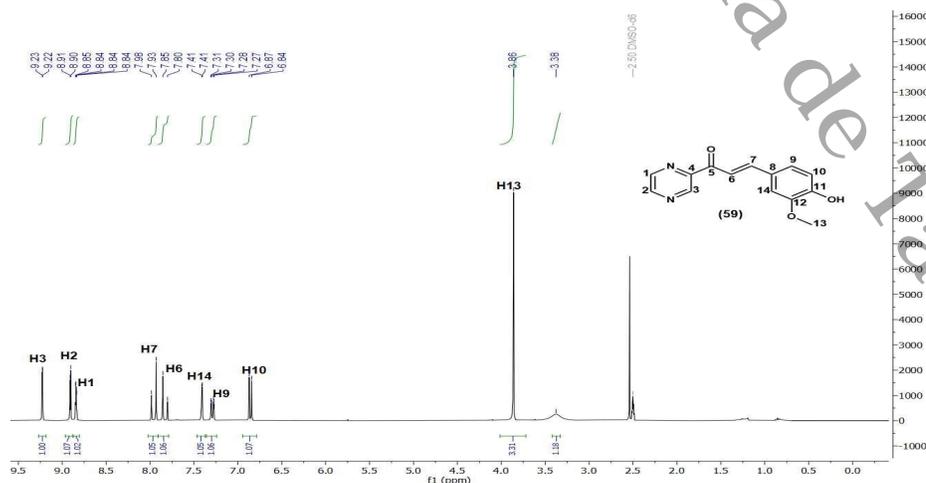


Figura 19. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) del compuesto (59).

No.	m	$J(\text{Hz})$	δ	H	C
1	dd	1.5	8.84	1	148.50
2	d	2.4	8.90	1	146.50
3	d	1.4	9.22	1	144.39
4					148.77
5					188.34
6	d	15.9	7.82	1	117.45
7	d	15.9	7.95	1	144.39
8					126.40
9	dd	1.83	7.29	1	124.71
10	d	8.1	6.85	1	116.27
11					148.33
12					150.82
13	s		3.86	3	56.71
14	d	1.5	7.41	1	112.27
OH	s		3.38	1	

Tabla 8. Asignación de señales de los espectros de los compuestos ^1H y C^{13} del compuesto (59).

Anillo de pirazina (anillo A). Las señales del anillo de pirazina abarcan desde el protón H-1 al H-3. El protón H-3 (d) es el más desplazado a campo bajo y se le puede observar en 9.22ppm con una constante de acoplamiento $J = 1.4\text{Hz}$, el protón H-2 (d) se observa en 8.90 ppm con una constante de acoplamiento $J = 2.4\text{Hz}$ y finalmente el protón H-1 (dd) con una constante de acoplamiento $J = 1.5\text{Hz}$.

Sistema α,β -insaturado. Se mantiene con un desplazamiento químico similar a las demás moléculas antes descritas. El protón H-7 que corresponde al hidrogeno posicionado en el carbono β del sistema α,β -insaturado genera un doblete (d) en 7.95 ppm; el segundo protón del sistema H-6, se observa como un doblete (d) en 7.82 ppm, ambas con una constante de acoplamiento de 15.9 Hz.

Anillo aromático B (*p*-vanillina)

El anillo B tiene sustituciones en los carbonos 11, un grupo hidroxilo y en el carbono 12 un grupo metoxi, las señales son las siguientes: protón H-9 en 7.29ppm muestra un doble de dobles (dd) su constante de acoplamiento es de $J=1.83\text{Hz}$, el protón H-10 en 6.85 ppm aparece con un doblete (d) su constante de acoplamiento es de $J=8.1\text{ Hz}$, H-13 = 3.86 ppm es un singulete (s) que integra para 3 protones, indicando que es el metil del grupo metoxi; y el protón H-14 en 7.41 se observa como doblete (d) con una constante de acoplamiento $J=1.5\text{ Hz}$, además el protón del grupo hidroxilo aparece a 3.3 ppm como un pequeño singulete.

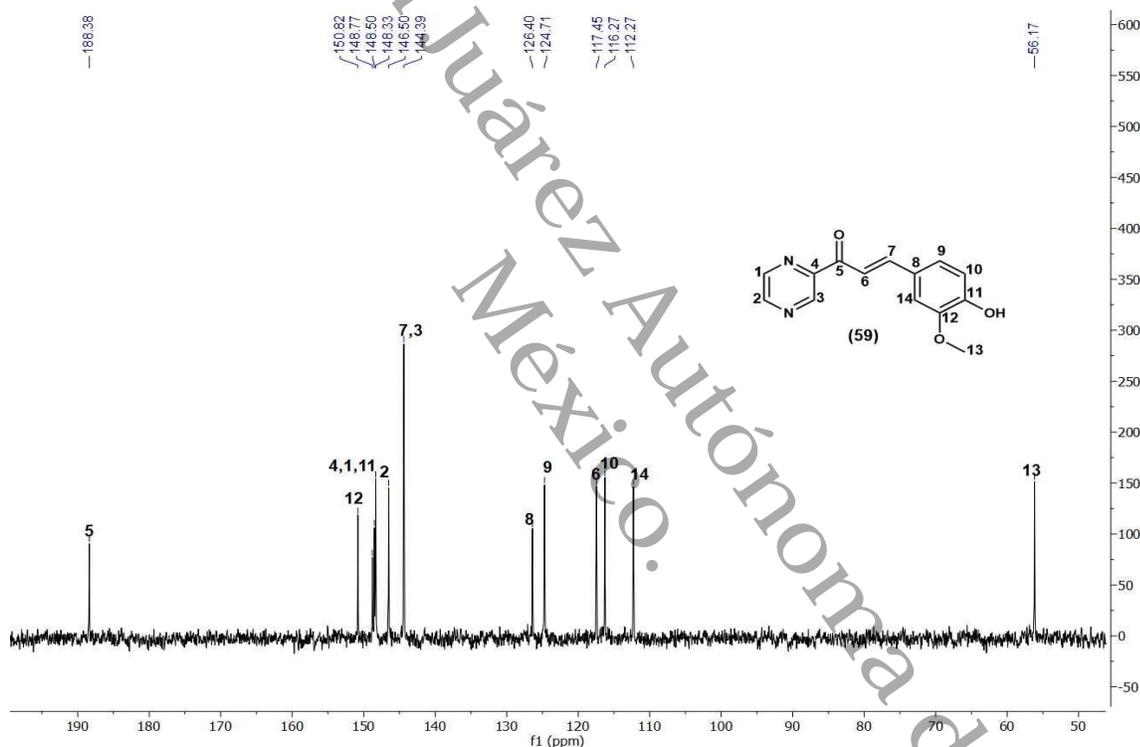


Figura 20. Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) del compuesto (59).

Señales ¹³C.

Anillo aromático (A). Este anillo no tiene sustitución, es por eso que las señales siguen prácticamente en el mismo desplazamiento químico que el compuesto (56), por ello podemos observar la señales para el C-1 y C-4 a 148.50 y 148.77ppm respectivamente se observan muy juntas, el C-2 a 146.50ppm, finalmente el C-3 aunque este encimada al C-7 se muestra 144.39ppm

mostrando una señal más larga de las demás, estas señales mencionadas corresponden al anillo de pirazina.

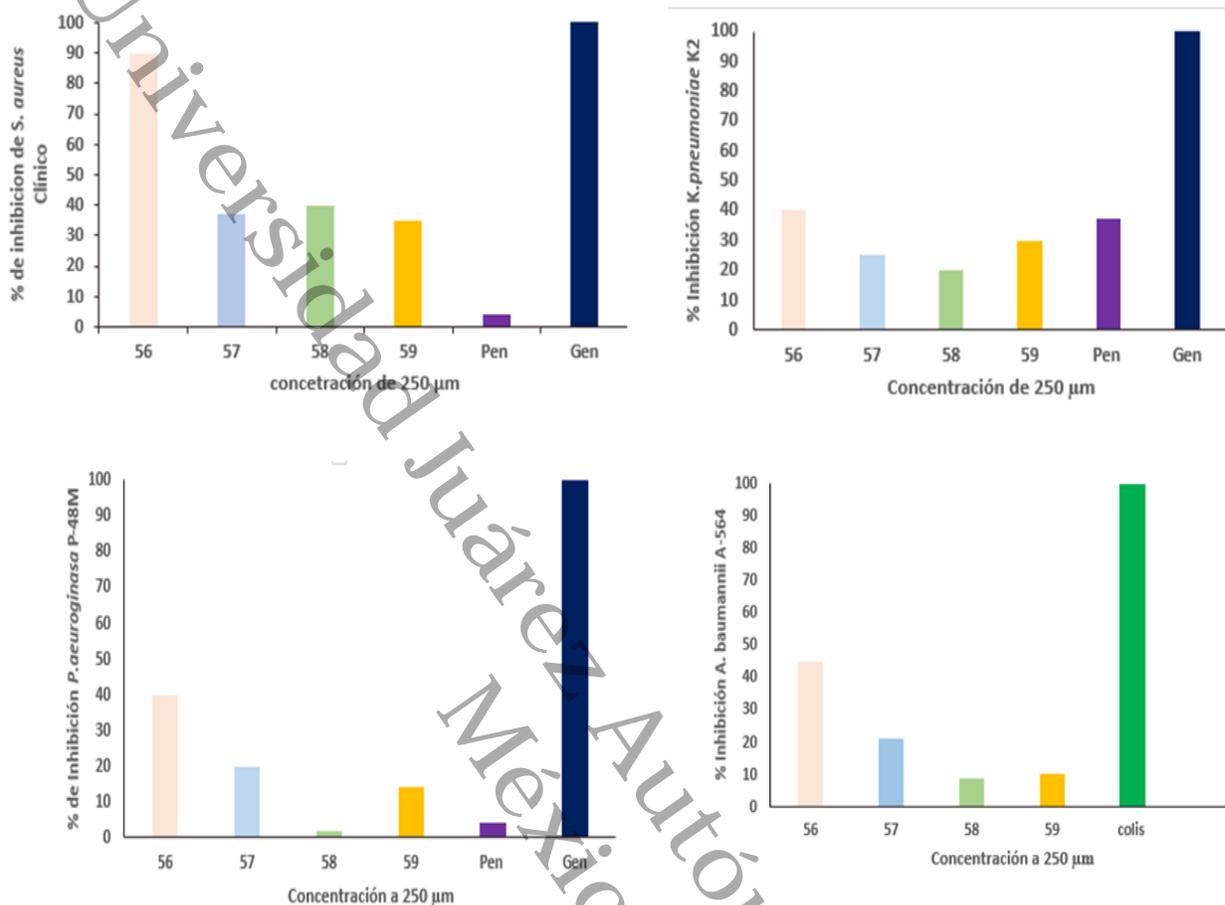
Sistema α,β -insaturado. La señal para el carbonilo corresponde al C-5 a 188.34 ppm, el carbono α , se encuentra en 117.45 ppm, siendo la señal a campo más alto, en tanto que el carbono β , se localiza en 144.39 ppm mostrando una señal larga al estar encimada con C-3.

Anillo aromático B.

El anillo B tiene sustituciones en los carbonos 11 y 12 en el C-11 un grupo hidroxilo y en el C-12 un grupo metoxi, el C-8 un carbono cuaternario libre de hidrógenos C-8 en 126.40 ppm, a diferencia de los carbonos C-9, C-10, C-11 y C-14 son carbonos terciarios, se logran observar en 124.71 ppm, 116.27 ppm, 148.33 y 112.27 respectivamente. La señal de C-13 que aparece en 56.71 ppm corresponde al metil del grupo metoxi, este grupo funcional está unido al C-12, que aparece a 150.82 ppm, siendo el carbono más alejado de los que conforman el anillo de *p*-vanillina.

c) Análisis resultados de ensayos biológicos

A continuación, se hará un análisis de los resultados de las pruebas biológicas de los 4 compuestos sintetizados **56-59**, sobre 4 microorganismos del grupo ESKAPE (*S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*), los cuales se pueden observar en la Gráfica 1. La discusión se dividirá de acuerdo con el microorganismo probado. Es importante mencionar que todas las pruebas se realizaron por triplicado y a una concentración única de 250 μ M, presentando la siguiente actividad.



Grafica 1. Porcentajes de inhibición de los compuestos **56-59** frente a microorganismos resistentes (ESKAPE). Todas las pruebas se realizaron a una concentración única de 250 µM y por triplicado. La gentamicina, penicilina y colistina fueron los fármacos de referencias.

***S. aureus*.** Dentro de la evaluación biológica se logra observar que el compuesto **56**, inhibe el crecimiento de *S. aureus* en 88%, a diferencia de los de los demás compuestos que quedan por debajo del 50%, todos teniendo una actividad antibacteriana mayor a la penicilina, pero quedando muy por debajo de la gentamicina.

***K. pneumoniae*.** Para esta bacteria se observa que todos los compuestos tiene una inhibición menor al 50%; sin embargo, el compuesto **56**, tiene una efectividad mayor a la penicilina, pero de igual forma quedando por debajo de la gentamicina.

P. aeruginosa. Como con las anteriores bacterias se logra observar que la inhibición que nuestros compuestos tienen, son de menor eficacia que la gentamicina, aquí observamos que la inhibición del compuesto **58** es menor al 5%, y los demás quedando entre un 10-40% de inhibición.

A. baumannii. Se observa una inhibición de 9 y 10% con los compuestos **58** y **59** respectivamente, un 21% de inhibición con el compuesto **57** y una inhibición de hasta el 45% con el compuesto **56**. A pesar de que haya una inhibición estas siguen quedando muy por debajo de la colistina.

Opletalová y colaboradores realizaron la evaluación biológica del compuesto **56** sobre *T. mentagrophytes* a 445 $\mu\text{mol/L}$ con una inhibición de 7.81 a 72 h y de 15.63 a 120 h, así como para *M. tuberculosis* H₃₇RV a una concentración de 6.25 $\mu\text{g/ml}$, obteniéndose un 68% de inhibición. Este estudio mostró, que el compuesto **56** inhibió el crecimiento de *S aureus* en 88%, mientras que la inhibición del crecimiento de los otros 3 microorganismos estudiados fue menor al 50%.

Kitawa y colaboradores realizaron la evaluación biológica del compuesto **58** sobre *S. aureus*, *E. coli* y *C. albicans*. Para *S. aureus* reportaron una inhibición de 18 mm, en su reporte indican que si la zona tiene ≥ 28 mm posee sensibilidad ante el microorganismos. En nuestra evaluación hacia la misma bacteria se observó una sensibilidad de poco más del 40%, por lo que en ambos resultados demuestran que este compuesto no es candidato para usarlo como fármaco alternativo contra esta bacteria. Para el caso de *E. coli* reportaron 06 mm indicando que la zona de sensibilidad debe ser ≥ 15 mm y *C. albicans*, reportaron 0 mm indicaron que la zona de sensibilidad corresponde a ≥ 19 mm; en los microorganismos que se analizaron se observó muy poca sensibilidad por lo que se concluye que este compuesto no posee una actividad antimicrobiana frente a microorganismos de interés clínico.

Opletalová y colaboradores analizaron la actividad antimicrobiana de **59** con *M. tuberculosis* H₃₇RV a una concentración de 12.5 $\mu\text{g/ml}$ se obtuvo una inhibición del 35%. En nuestra evaluación no se analizó la misma cepa, pero con las que se trabajaron se observó una inhibición menor al 50%, mostrando la poca actividad antimicrobiana que tiene para ser usada como un fármaco nuevo.

Conclusión

Se realizó la síntesis de 4 análogos de pirazinchalconas, mediante “química verde” bajo las condiciones de la condensación Claisen-Schmidt, usando pirazina y diferentes aldehídos aromáticos, con trietilamina como catalizador en agua, mediante agitación a temperatura ambiente de 24 a 48 horas, obteniendo rendimientos variados (9.3-61.5%), dependiendo de los sustituyentes del benzaldehído, por lo que se observó que la metodología usada no es tan eficiente en termino de rendimientos para este tipo de moléculas, como lo son algunas otras variantes que usan solventes que son muy contaminantes para el medio ambiente. La identificación de los compuestos se realizó por medio de RMN ^1H y ^{13}C y su respectiva descripción del espectro obtenido.

Al analizar los resultados obtenidos de las pruebas biológicas, se observa que a una concentración de 250 μM , se obtuvo cierto porcentaje de inhibición en cada una de las bacterias evaluadas. En todas las evaluaciones biológicas se observa que el compuesto **56**, es el que presenta una mayor actividad biológica, dando para *S. aureus* clínico una inhibición del 98%, mientras que para las demás bacterias antes mencionadas una inhibición cerca del 50%. En la bacteria *P. aeruginosa* P-48M se observa que la inhibición del compuesto **58** es menor al 5%. En lo que respecta a los demás compuestos evaluados no pasan del 50% de inhibición ante las cepas evaluadas, por lo que se puede concluir que los compuestos solo son medianamente activos contra los 4 microorganismos probados del grupo ESKAPE y no pueden llegar a convertirse en fármacos.

Referencias

- Abbas, S.N.; Jasamai, M.; Jantan, I. (2012). *Synthesis and Biological Evaluation of Chalcone Derivatives (Mini Review)*. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry., 1396-1403.
- Abdel, M.S.; Askoura, M.; Mansour, B.; etc. (2022). *In vitro activity of celastrol in combination with thymol against carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae isolates*. The Journal of Antibiotics., 75, 679-690.
- Alnufaie, R.; Alsup, N.; Hansa, K.C.; etc. (2020). *Design, and Synthesis of 4-[4-Formyl-3-(2-naphthyl)pyrazol-1-yl]benzoic Acid Derivatives as Potent Growth Inhibitors of DrugResistant Staphylococcus aureus*. J Antibiot., 73, 818-827.
- Ammeter, D.; Idowu, T.; Zhanel, G.; etc. (2019). *Development of a nebramine-cyclam conjugate as an antibacterial adjuvant to potentiate β -lactam antibiotics against multidrugresistant P. aeruginosa*. The Journal of Antibiotics., 72, 816-826.
- Arzola Sierra, S. (2020). *Chalconas, bioactividad y aplicaciones sintéticas*. [Tesis maestría]. Universidad de la Laguna.
- Blanco, M.; Dip, A.; Torres, E.; etc. (2016). *Actividad antibacteriana in vitro de nuevas chalconas halogenadas*., 15, 17-28.
- Cartaya, O.; Reynaldo, I. (2001). *FLAVONOIDE: CARACTERISTICAS QUÍMICAS Y APLICACIONES*. Cultivos tropicales. 22, 5-14.
- Chen, L.; Lin, J.; Lu, H.; etc. (2020). *Decephering colistin heteroresistance in Acinetobacter baumannii-clinical isolates from Wenzhou, China*. The Journal of Antibiotics., 73, 463-470.
- Chen, Y.; Ju, Y.; Li, C.; etc. (2018). *Design, synthesis, and antibacterial evaluation of novel derivatives of NPS-2143 for the treatment of methicillin-resistant S. aureus (MRSA) infection*. The Journal of Antibiotics., 72, 545-554.
- Chi, H.; Tusty, H.; El-Shazly, M.; etc. (2012). *Synthesis of chalcone derivatives as potential anti-diabetic agents*. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters., 22, 3912-3915.
- Deering, R.W.; Whalen, K.E.; Alvarez, I.; etc. (2021). *Identification of a bacteria-produced benzisoxazole with antibiotic activity against multi-drug resistant Acinetobacter baumannii*. The Journal of Antibiotics., 74, 370-380.
- Dong, L.; Sun, L.; Hu, X.; etc. (2021). *Ostarine attenuates pyocyanin in Pseudomonas aeruginosa by interfering with quorum sensing systems*. The Journal of Antibiotics., 74, 863-873
- Gallegos, R.; Orozco, R.; Nuñez, Y.; etc. (2023). *Antibacterial and antibiofilm activities of ZIF-67*. The Journal of Antibiotics., 76, 603-612.
- Gonzales Alemán, M.(2013). *Resistencia antimicrobiana, una amenaza mundial*. Revista Cubana de Pediatría., 85, 414-417.
- Kakati, D; Sarma, J.C.(2011). *Microwave assisted solvent free synthesis of 1,3-diphenylpropenones*. Chem. Cent.J., 5, 8-13.

- Kitawat, B.S.; Singh, M.; Kale, R.K. (2013). *Robust Cationic Quaternary Ammonium Surfactant-Catalyzed Condensation Reaction for (E)-3-Aryl-1-(3-alkyl-2-pyrazinyl)-2-propenone Synthesis in Water at Room Temperature*. ACS Sustainable Chemistry & Engineering., 1, 1040-1044.
- Kocyigit, U.M.; Budak, Y.; Gürdere, M.B; etc. (2018). *Synthesis of chalcone-imide derivatives and investigation of their anticancer and antimicrobial activities, carbonic anhydrase and acetylcholinesterase enzymes inhibition profiles*. ARCHIVES OF PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY., 124(1), 61-68.
- Kucerova, M.; Dosedel, M.; Kunes, J.; etc. (2018). *Chalcones and their pyrazine analogs: synthesis, inhibition of aldose reductase, antioxidant activity, and molecular docking study*. Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly., 149, 921-929.
- Kucerova, M.; Kunes, J.; Buchta, V.; etc. (2015). *Novel Pyrazine Analogs of Chalcones: Synthesis and Evaluation of Their Antifungal and Antimycobacterial Activity*. Molecules., 20,1104-1117.
- Leal, J.; Henrique, M.; Batista, I.; etc. (2019). *Identification, molecular characterization, and structural analysis of the bla_{NDM-1} gene/enzyme from NDM-1-producing Klebsiella pneumonia isolates*. The Journal of Antibiotics., 72, 155-163.
- Li, J.T.; Yang, W.Z.; Wang, S.X.; etc. (2002). *Improved synthesis of chalcones under ultrasound irradiation*. Ultrasonics Sonochemistry., 9, 237-239.
- Lima, W.G.; Moreira, J.C.; de Lima, M.E.; etc. (2021). *A short synthetic peptide, based on LyeTx I from Lycosa erythrognatha venom, shows potential to treat pneumonia caused by carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii without detectable resistance*. The Journal of Antibiotics., 74, 425-434.
- Lu, K.; Chen, Q.; Xu, X.; etc. (2019). *Novel benzyl phenyl sulfide derivatives as antibacterial agents against methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. The Journal of Antibiotics., 73, 82-90.
- Matoba, K.; Itoh, K.; Kondo, K.; etc. (1981). *Acid-catalyzed Cyclization of Chalcones derived from Various Nitrogenous Heteroaromatic Compounds*. CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN., 29, 2442-2450.
- Miaojuan, W.; Ligen, L.; Jin, L.; etc. (2021). *Pharmacological review of isobavachalcone, a naturally occurring chalcone*. Pharmacological Research., 165.
- Miller, B.; Torres, J.; Tun.; J.; etc. (2020). *Synergistic anti-methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) activity and absolute stereochemistry of 7,8-dideoxygriseorhodin C*. The Journal of Antibiotics., 73, 290-298.
- Opletalová, V.; Hartl, J.; Patel, A.; etc.(2002). *Ring substituted 3-phenyl-1-(2-pyrazinyl)-2-propen-1-ones as potential photosynthesis inhibiting antifungal and antimycobacterial agents*. Il Farmaco.57(2), 135-144.

- Opletalová, V.; Pour, M.; Kuneš, J.; etc. (2006). *SYNTHESIS AND BIOLOGICAL EVALUATION OF (E)-3-(NITROPHENYL)-1-(PYRAZIN-2-YL)PROP-2-EN-1-ONES*. Collect. Czech. Chem. Commun., 71, 44-58.
- Qian, W.; Wang, W.; Zhang, J.; etc. (2020). *Antimicrobial and antibiofilm activities of ursolic acid against carbapenem-resistant Klebsiella pneumonia*. The Journal of Antibiotics., 73, 382-391
- Radhakrishnan, S.K.; Shimmon, R.G.; Conn, C.; etc. (2016). *Inhibitory Kinetics of Azachalcones and their Oximes on Mushroom Tyrosinase: A Facile Solid-state Synthesis*. Chem. Biodiversity.13, 531-538.
- Ramírez, M.E.; Barajas, L.; Perez, C.; etc. (2012). *Síntesis y actividad biológica de chalconas*. Rev Mex Cienc Farm., 43, 7-14.
- Ramirez, M.E.; Mendoza, A.; Arreola, R.H.; etc. (2010). *Flavonoides con actividad antiprotozoaria*. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas., 41, 6-21.
- Rammohan, A.; Satyanarayana, J.; Sravya, G.; etc. (2020). *Chalcone synthesis, properties and medicinal applications: a review*. Springer., 18, 433-458.
- Rodríguez, B.; Luna, R.A.; Cruz, T.A.; etc. (2018). *Evaluación de la actividad antimicrobiana de tres chalconas sintéticas frente a Staphylococcus aureus, Escherichia coli y Candida albicans.*, Revista Tendencias en Docencia e Investigación en Química., 4, 681-686.
- Rodríguez, B.; Penieres, J.G.; Canales, M.M.; etc. (2020). *Actividad antibacteriana de propóleos con la adición de chalconas sintéticas*. Acta universitaria., 30, 1-15
- Sahu, N.K.; Balbhadra, S.S.; Choudhary, J.; etc. (2012). *Exploring Pharmacological Significance of Chalcone Scaffold: A Review*. Current Medicinal Chemistry., 19, 209-225.
- Selcuk, H.; Cuhadar, T.; Suzuk, S.; etc. (2019). *In vitro activity of eravacycline in combination with colistin against carbapenem-resistant A. baumannii isolates*. The Journal of Antibiotics., 72, 600-604.
- Shahzad, S.; Willcox, M.; Shahzad, A. (2020). *Identification of novel in vitro antibacterial action of cloprostenol and evaluation of other non-antibiotics against multi-drug resistant A. baumannii*. The Journal of Antibiotics., 73, 72-75
- Sharma, H.; Patil, S.; Sanchez, T.W.; etc. (2011). *Synthesis, biological evaluation and 3D-QSAR studies of 3-keto salicylic acid chalcones and related amides as novel HIV-1 integrase inhibitors*. Bioorganic and Medicinal Chemistry.,19, 2030-2045.
- Singh, J.; Moshawih, S.; Wen, K.; etc. (2022). *Pharmacotherapeutics Applications and Chemistry of Chalcone Derivatives*. Molecules., 27, 7062.
- Xu, M.; Wu, P.; Shen, F.; etc. (2019). *Chalcone derivatives and their antibacterial activities: Current development*. Bioorganic and Medicinal Chemistry., 91, 103133
- Yadav, N.; Dixit, S.K.; Bhattacharya, A.; etc. (2012). *Antimalarial Activity of Newly Synthesized Chalcone Derivatives In Vitro*. Chem Biol Drug Des., 80, 340-347.

Zhuang, C.; Zhang, W.; Sheng, C.; etc. (2017). *Chalcone: A Privileged Structure In Medicinal Chemistry*. Chem. Rev., 117, 7762-7810.

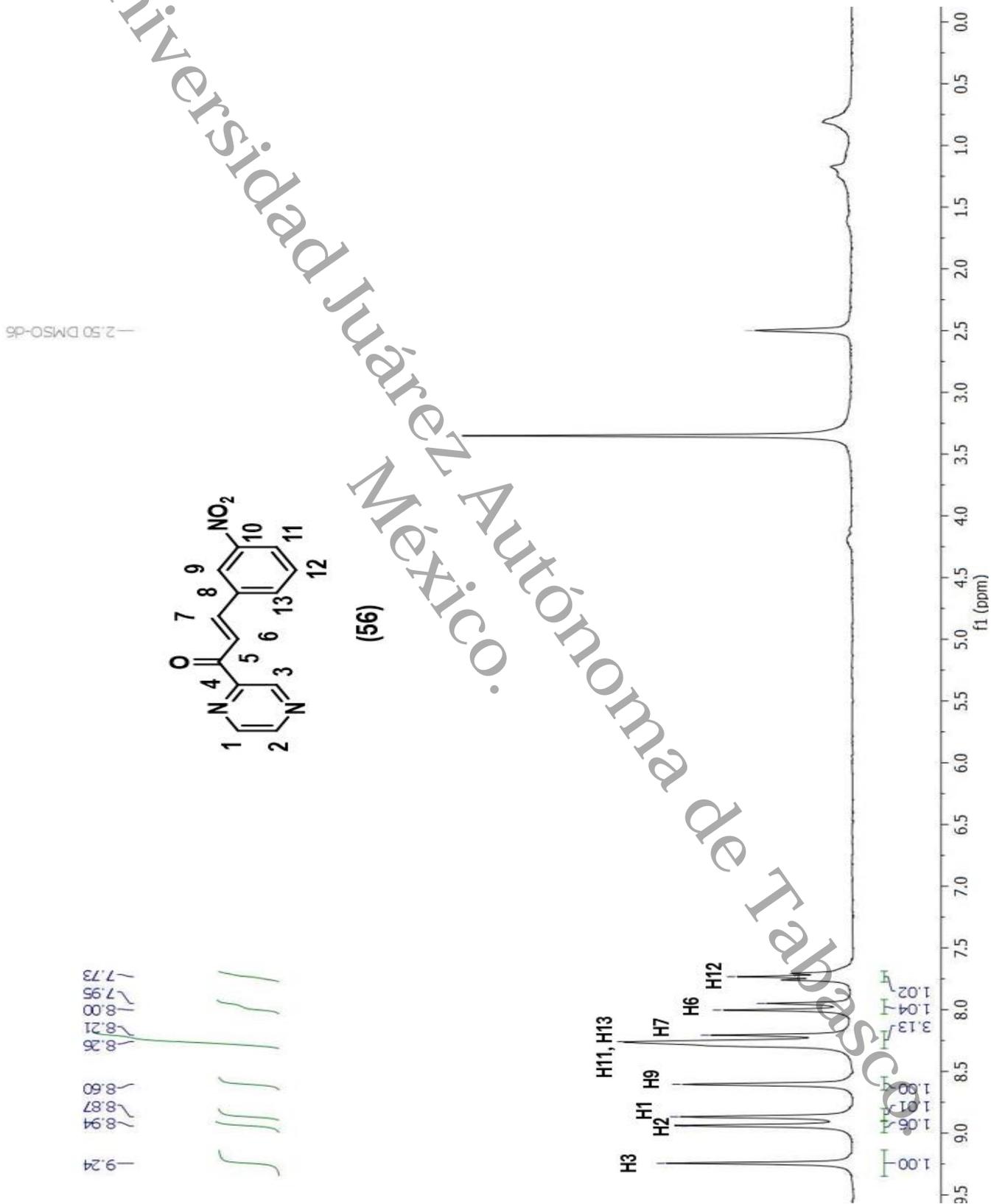
Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

Anexos

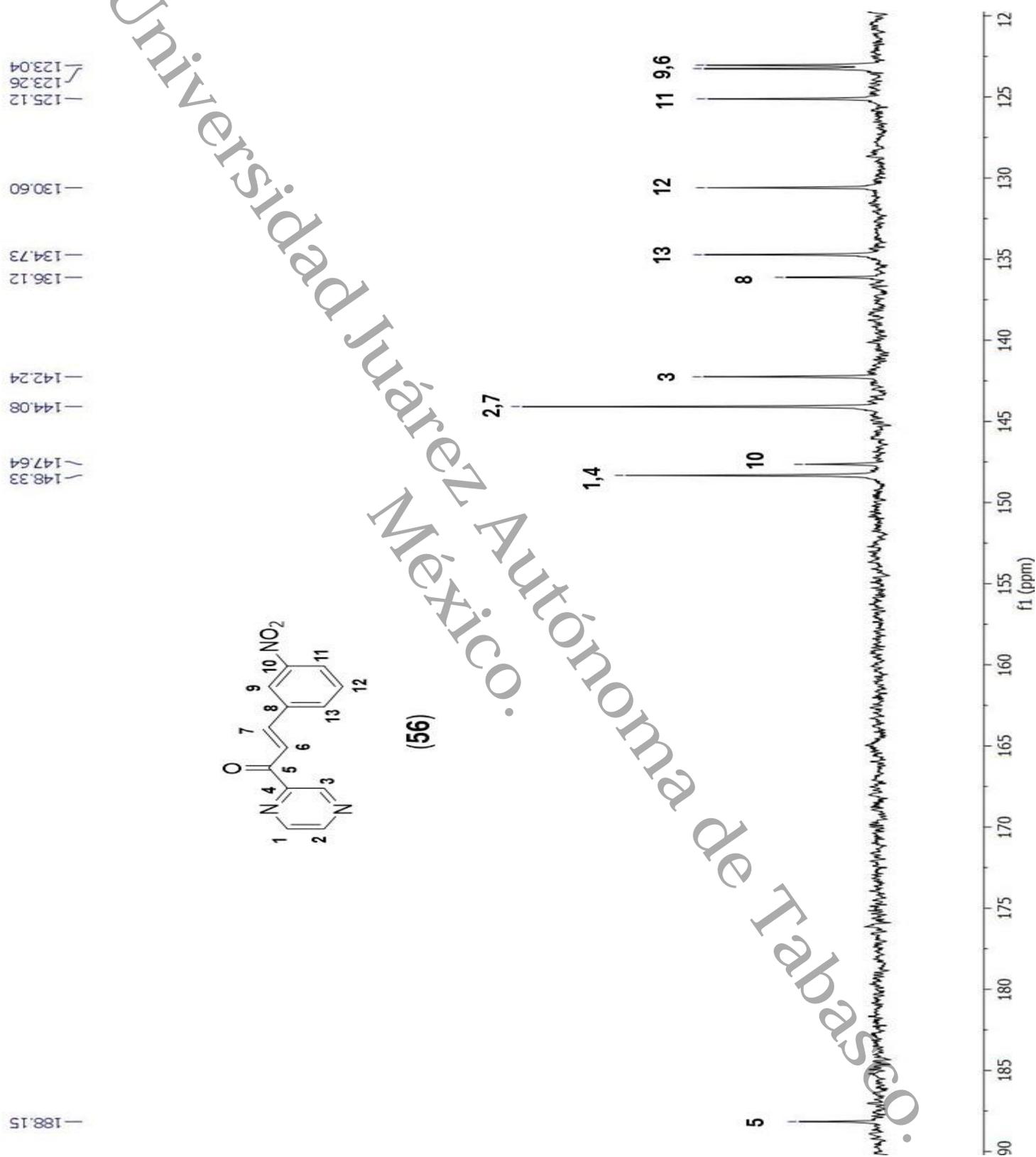
Índice de compuestos sintetizados.

Figura 13. Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) del compuesto (56).....	39
Tabla 5. Asignación de señales de los espectros de los compuestos ¹ H y ¹³ C del compuesto (56)	40
Figura 14. Espectro de RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) del compuesto (56).....	41
Figura 15. Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) del compuesto (57).....	42
Tabla 6. Asignación de señales de los espectros de los compuestos ¹ H y ¹³ C del compuesto (57).	42
Figura 16. Espectro de RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) del compuesto (57).....	43
Figura 17. Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) del compuesto (58).....	44
Tabla 7. Asignación de señales de los espectros de los compuestos ¹ H y ¹³ C del compueston (58)	45
Figura 18: Espectro de RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) del compuesto (58).....	46
Figura 19. Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) del compuesto (59).....	47
Tabla 8. Asignación de señales de los espectros de los compuestos ¹ H y C ¹³ del compuesto (59).	48
Figura 20. Espectro de RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) del compuesto (59).	49

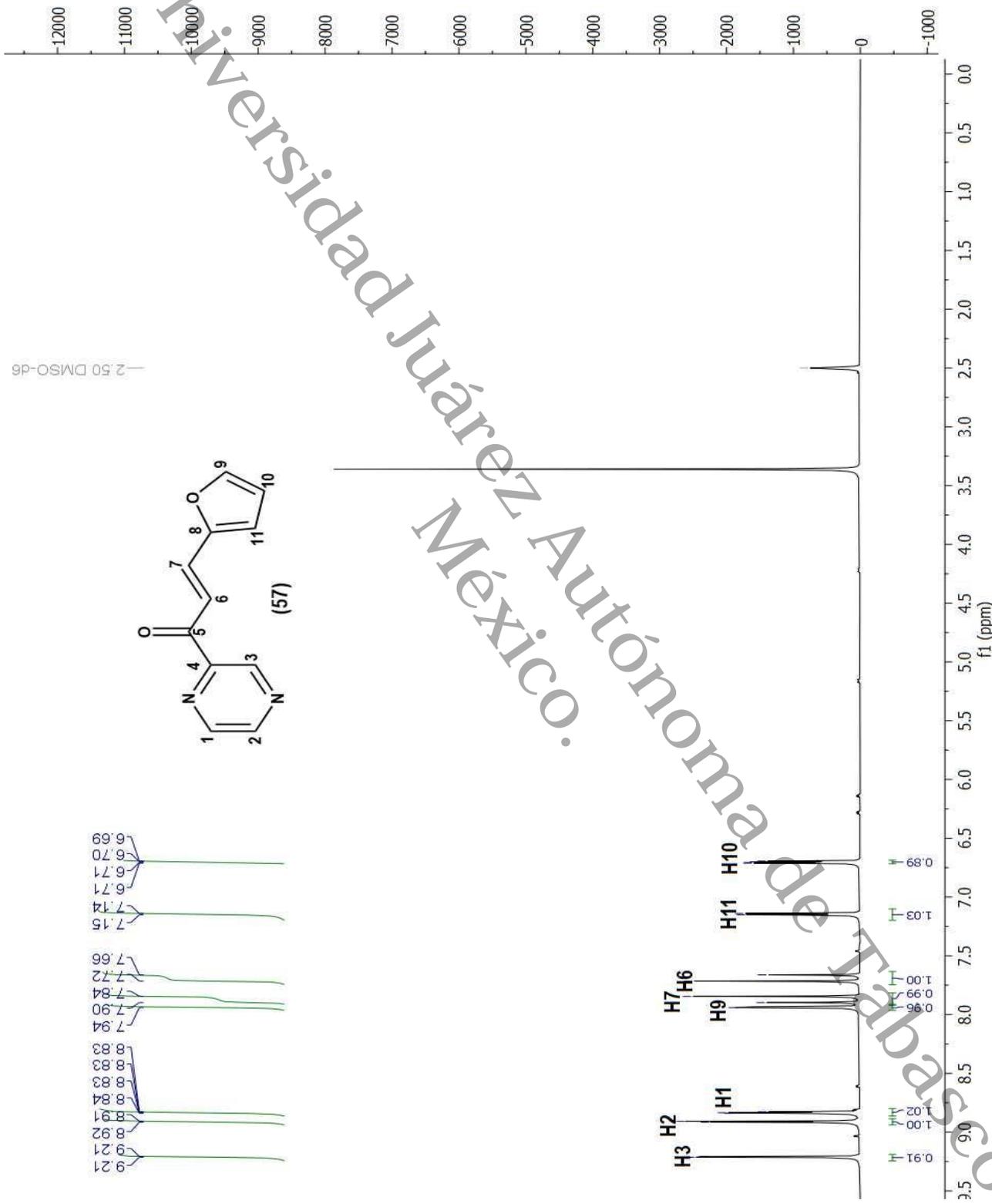
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del compuesto (56).



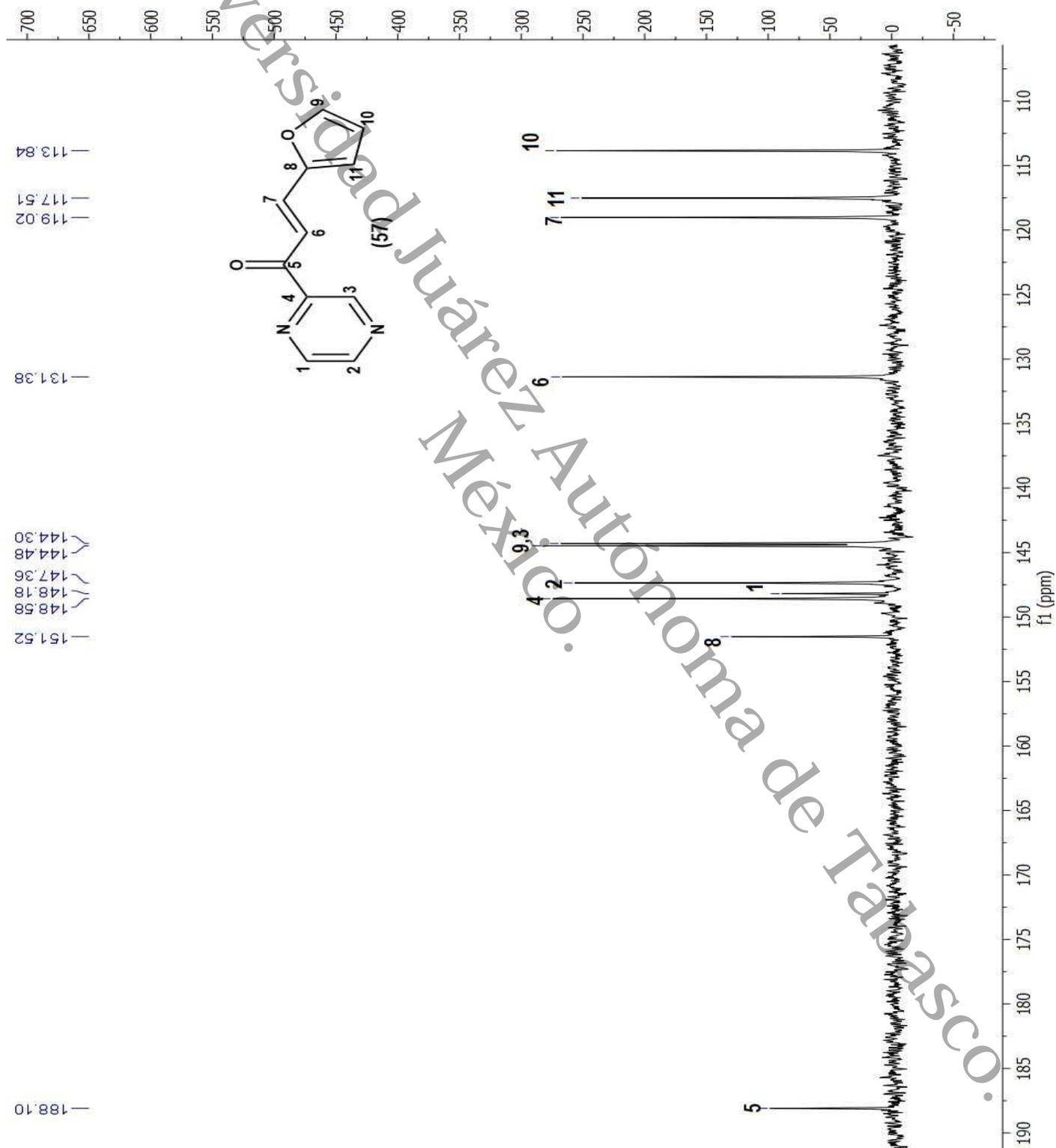
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del compuesto (56)



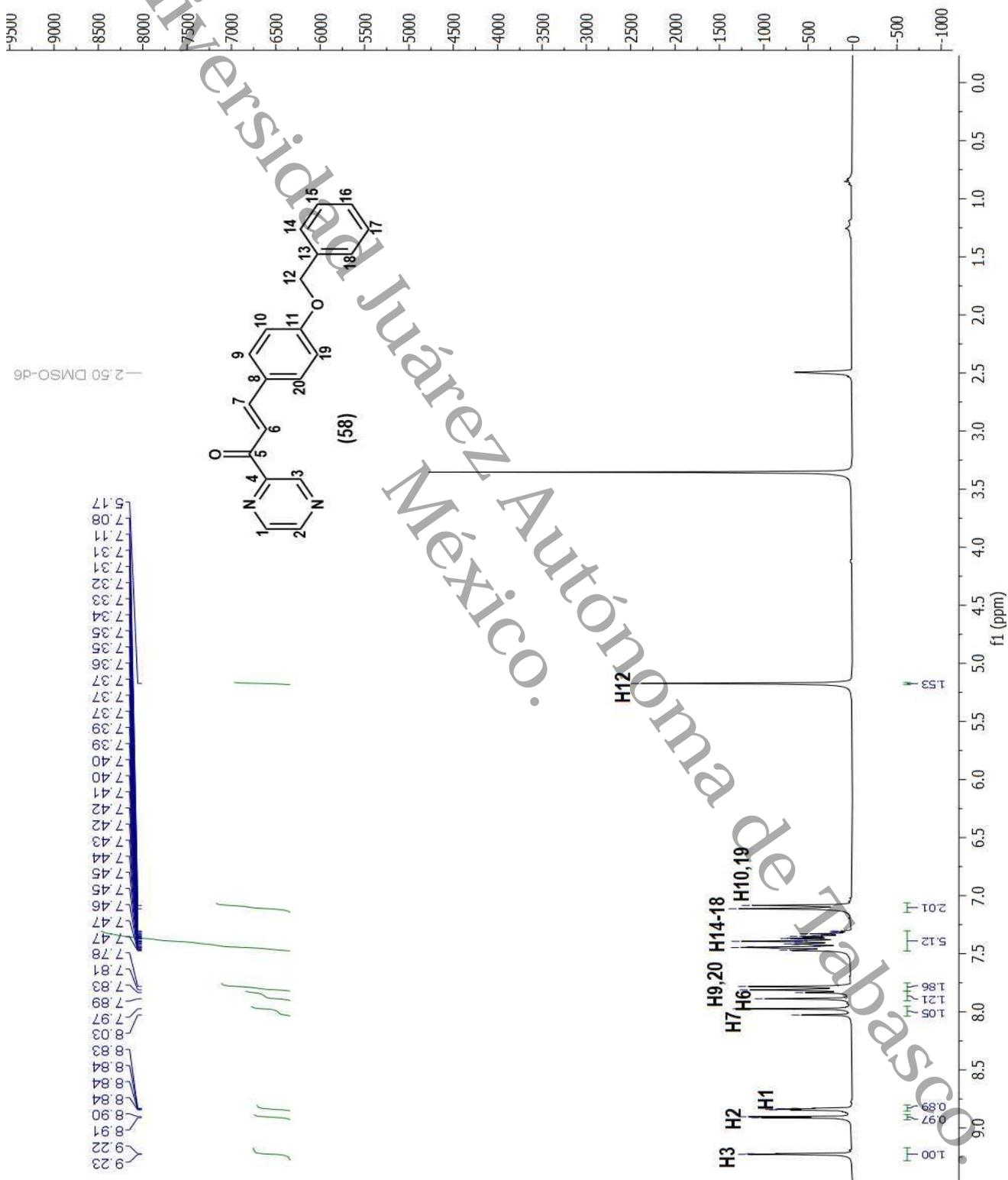
Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) del compuesto (57).



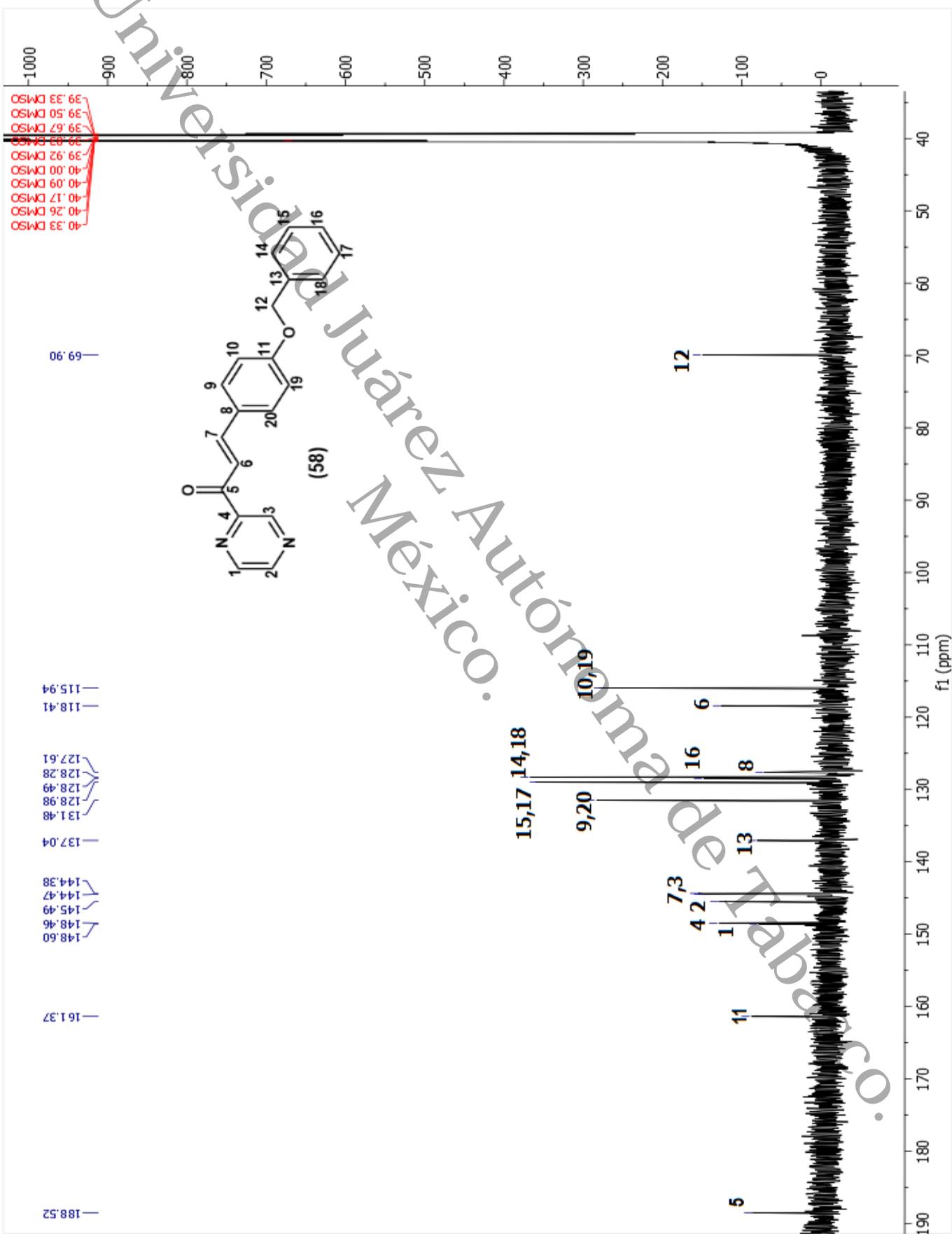
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del compuesto (57)



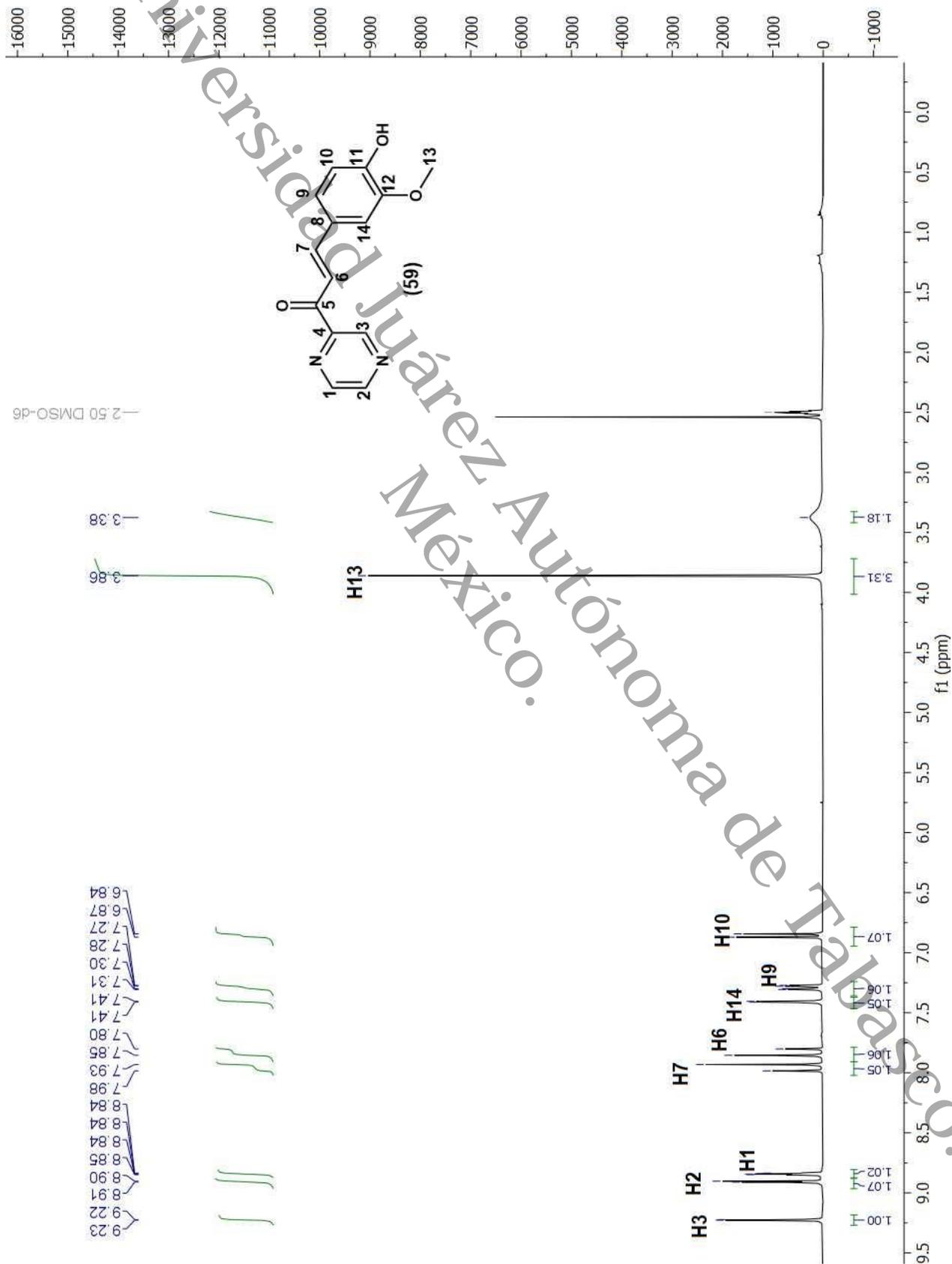
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del compuesto (58).



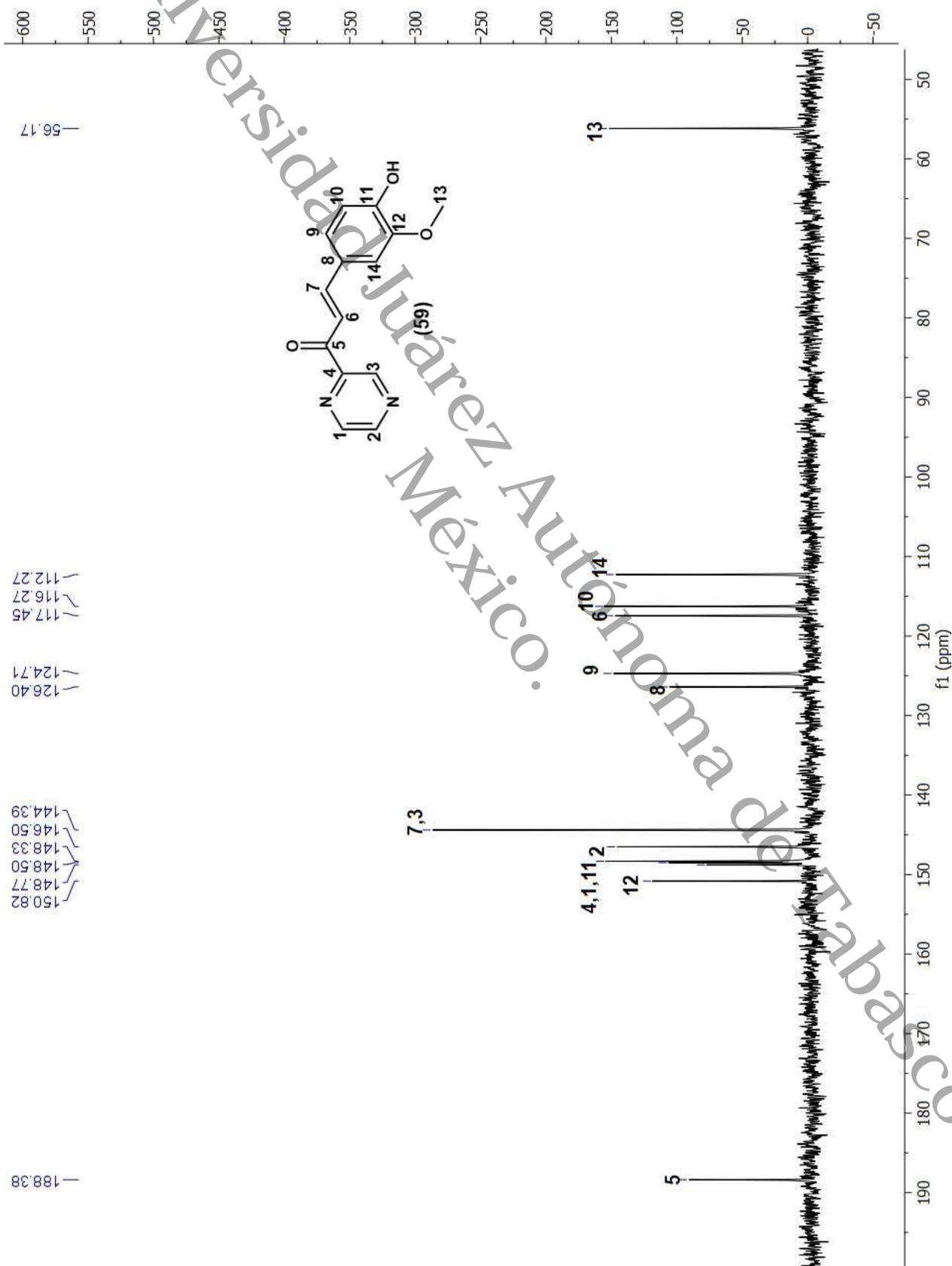
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del compuesto (58)



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del compuesto (59)



Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del compuesto (59)



Alojamiento de la Tesis en el Repositorio Institucional	
Título de tesis:	síntesis y evaluación antimicrobiana de pirazinchalconas
Autor(a) o autores(ras) de la Tesis:	María José García López Jesús Haniel López Torea
ORCID:	https://orcid.org/0009-0002-8796-7494 https://orcid.org/0009-0006-3253-1780
Resumen de la Tesis:	<p>Las chalconas son metabolitos secundarios que se encuentran en plantas, frutas, verduras, especias y otros alimentos, su estructura química presenta un anillo aromático en cada extremo de una cadena de 3 átomos de carbono, la presencia de sus anillos aromático les confiere actividad fluorescente. Son precursoras de los flavonoides, moléculas de cadena abierta, formadas por una cetona α-β insaturada, que posee dos anillos aromáticos en sus extremos, las modificaciones que se pueden realizar sobre los diferentes anillos de la molécula de un flavonoide le confieren una gran versatilidad, es por ello, que son una gran alternativa para el descubrimiento de nuevos fármacos, que permitan atender las enfermedades que afectan a la población mundial. En este trabajo de tesis se sintetizaron cuatro compuestos de tipo chalcona los cuales fueron obtenidos mediante la metodología de Condensación de Claisen-Schmidt. Para la síntesis de análogos de chalcona 56,58, 59, se usó como partida el benzaldehíd y 2-acetilpirazina, mientras que para el compuesto 57 proviene de furfural; como catalizador se utilizó trietilamina. Los rendimientos oscilaron entre el 10-60%; los compuestos obtenidos se caracterizaron por Resonancia Magnética Nuclear (RMN-1H, 13C) y punto de fusión. Debido a la cantidad de compuestos preparados, se decidió que esta tesis fuera realizada en conjunto por las estudiantes María José García López y Jesús Haniel López Torea</p>
Palabras claves de la Tesis:	Pirazinchalconas, síntesis, espectroscopia RMN, SKAPE, pruebas biológicas.
Referencias citadas:	<ul style="list-style-type: none"> Rodríguez, B.; Luna, R.A.; Cruz, T.A.; etc. (2018). Evaluación de la actividad antimicrobiana de tres chalconas

	<p>sintéticas frente a <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Escherichia coli</i> y <i>Candida albicans</i>., Revista Tendencias en Docencia e Investigación en Química., 4, 681-686.</p> <ul style="list-style-type: none">• Sierra, S. (2020). <i>Chalconas, bioactividad y aplicaciones sintéticas</i>. [Tesis maestría]. Universidad de la Laguna.• Ramirez, M.E.; Mendoza, A.; Arreola, R.H.; etc. (2010). <i>Flavonoides con actividad antiprotozoaria</i>. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas., 41, 6-21.
--	--

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.



Donde hacer ciencia, es Básico