



UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO
DIVISIÓN ACADÉMICA DE CIENCIAS BÁSICAS



**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN
ESTRUCTURAL DE DERIVADOS DE 1,3-
DIARIL-PROP-2-EN-1-ONA (CHALCONAS) Y
EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA
DE LOS COMPUESTOS MONO Y DINITRADOS.**

TESIS

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

PRESENTA

M.C. ALAM YAIR HIDALGO DE LOS SANTOS

DIRECTORES

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

Cunduacán, Tabasco.

Julio 2023



DIRECCIÓN

División
Académica
de Ciencias
Básicas



04 de julio de 2023

**M.C. ALAM YAIR HIDALGO DE LOS SANTOS
PASANTE DEL DOCTORADO EN CIENCIAS
CON ORIENTACIÓN EN QUÍMICA ORGÁNICA
PRESENTE.**

Por medio de la presente y de la manera más cordial, me dirijo a Usted para hacer de su conocimiento que proceda a la impresión del trabajo titulado **"SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE DERIVADOS DE 1,3-DIARIL-PROP-2-EN-1-ONA (CHALCONAS) Y EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS COMPUESTOS MONO Y DINITRADOS"**, en virtud de que reúne los requisitos para el EXAMEN PROFESIONAL y obtener el grado de Doctor en Ciencias con Orientación en Química Orgánica.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE.

**DRA. HERMICENDA PÉREZ VIDAL
DIRECTORA**



DIVISION ACADÉMICA DE
CIENCIAS BÁSICAS

C.c.p.- Archivo

DIR'DRA.HPV/JP'DRA.EAM/jkal



UNA ALIANZA DE CALIDAD POR LA EDUCACIÓN SUPERIOR

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

CARTA DE AUTORIZACIÓN

6 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 CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE DERIVADOS DE 1,3-DIARIL-PROP-2-EN-1-ONA (CHALCONAS) Y EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS COMPUESTOS MONO Y DINITRADOS", de la cual soy autor y titular de los derechos de autor.

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

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

Se firma la presente autorización en la ciudad de Villahermosa, Tabasco a los 08 días del mes de julio del año 2023.

AUTORIZO



Alam Yair Hidalgo de los Santos

192A25002

II

El trabajo experimental de la síntesis de los compuestos obtenidos en este trabajo se llevó a cabo en el laboratorio de Química Orgánica del Centro Investigación de Ciencia y Tecnología Aplicada de Tabasco (CICTAT) de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco (UJAT), bajo la dirección de la Dra. Nancy Romero Ceronio y el Dr. Carlos E. Lobato García, ambos profesores investigadores de la UJAT-DACB.

Los estudios de la evaluación antiinflamatoria se desarrollaron en el Centro de Investigación Biomédica del Sur del Instituto Mexicano del Seguro Social (CIBIS-IMSS) con el apoyo técnico del Dr. Abraham Gómez Rivera. La evaluación de la actividad vasorrelajante se llevó a cabo en el laboratorio de Farmacología del Centro Investigación de Ciencia y Tecnología Aplicada de Tabasco (CICTAT) de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco (UJAT), con el apoyo técnico del Dr. Oswaldo Ignacio Hernández Abreu.

Este trabajo se realizó con el apoyo de la beca otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) agosto 2020- julio 2022 con número de registro 771597.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

Dedico esta tesis

A mí señor Jesucristo, mi familia, mi novia y mis amigos.

Mis agradecimientos a:

Todas las instituciones y personas que hicieron posible la realización de esta tesis.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco

A mí alma máter, gracias por darme tanto.

Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología

Por la beca de doctorado.

Consejo Estatal de Ciencia y Tecnología

Por la beca de terminación de tesis

Centro de Investigación Biomédica del Sur

Por la estancia para realizar la evaluación antiinflamatoria de los compuestos.

Universidad de Sevilla

Por recibirme para hacer una estancia de investigación.

A todos los profesores que pertenecen al núcleo básico del Doctorado en Ciencias con Orientación en Química Orgánica.

Un reconocimiento muy especial a:

Dra. Nancy Romero Ceronio

Por la dirección de esta tesis, por volverme un químico orgánico y recibirme con los brazos abiertos en su laboratorio.

Dr. Carlos Ernesto Lobato García.

Por la dirección de esta tesis, por todo su apoyo y sus consejos durante el posgrado.

Dr. Abraham Gómez Rivera

Por todo su apoyo en la parte biológica de esta tesis y por su amistad.

Dr. Oswaldo Ignacio Hernández Abreu

Por recibirme en su laboratorio para realizar la evaluación vasorrelajante de esta tesis.

Dra. Rosario Fátima Hernández Hernández

Por recibirme en su laboratorio para hacer mi estancia en la universidad de Sevilla,
España.

Dr. Miguel Ángel Vilchis Reyes

Por su amistad y todo el apoyo durante el doctorado

Dr. Luis Fernando Roa de la Fuente

Por su amistad y echarme siempre porras

Dr. Cuauhtémoc Alvarado Sánchez

Por todas sus enseñanzas durante el posgrado

A mis amigos de laboratorio

Dra. Erika Madeline Ramos Rivera

Por su amistad y hacer la estancia más amena

Dr. Manuel Velasco Ximello

Por su amistad y por enseñarme muchas cosas en el laboratorio

Dr. Saúl Alberca Manzano

Por su amistad y hacer mi estancia en España muy agradable

Dr. Pedro David García Fernández

Por su amistad y hacer mi estancia en España muy agradable

Mtro. Diego Diaz Bautista

Por su amistad y los buenos momentos en el laboratorio

Mtro. Quirino Torres Sauret

Por su amistad y los buenos momentos en el laboratorio

A los integrantes de la comisión revisora de esta tesis, muchas gracias por su tiempo en la revisión, así como sus valiosas observaciones.

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS	X
ÍNDICE DE FIGURAS.....	XI
ABSTRACT.....	2
INTRODUCCIÓN.....	3
I. ANTECEDENTES.....	6
I.1 ENFOQUES SINTÉTICOS DE LAS CHALCONAS	7
I.1.1 Condensación de Claisen-Schmidt	8
I.1.2 Síntesis mediada por microondas.....	9
I.1.3 Irradiación por ultrasonido	10
I.1.4 Olefinación de Julia-Kocienski	11
I.1.5 Reacción de Wittig	11
I.1.6 Reacción de acoplamiento de Heck.....	12
I.1.7 Acoplamiento de isomerización de Sonogashira.....	13
I.1.8 El acoplamiento Suzuki-Miyaura	14
I.2 ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA DE LAS CHALCONAS	17
I.2.1 Modelo de oreja de ratón inducido por TPA para determinar actividad antiinflamatoria.....	20
I.3 ACTIVIDAD VASORRELAJANTE DE LAS CHALCONAS.....	23
I.3.1 Modelo de órgano aislado para determinar actividad vasorrelajante	25
I.4 DIFRACCIÓN DE RAYOS X EN CHALCONAS.....	27
I.4.1 Interacciones intermoleculares en las estructuras de chalconas.....	29
JUSTIFICACIÓN.....	32
OBJETIVOS.....	33
OBJETIVO GENERAL	33
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	34
II. METODOLOGÍA Y PARTE EXPERIMENTAL	35
II.1 METODOLOGÍA GENERAL.....	36
II.1.1 Primera etapa: Síntesis y caracterización de nitrochalconas	36
II.1.2 Segunda etapa: Evaluación biológica de nitrochalconas.....	37

II.1.3 Tercera etapa: síntesis de derivados de 2-nitrochalconas.....	38
II.2 PARTE EXPERIMENTAL.....	39
II.3 SÍNTESIS DE NITROCHALCONAS Y DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE LOS COMPUESTOS 4a-c.....	40
II.3.1 Síntesis de nitrochalconas.....	40
II.3.2 Caracterización por Rayos X de los compuestos 4a-c.....	40
II.4 EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE LAS NITROCHALCONAS.....	41
II.4.1 Metodología de la evaluación antiinflamatoria.....	41
II.4.2 Metodología de la evaluación vasorrelajante.....	43
II.5 SÍNTESIS DE DERIVADOS DE 2-NITROCHALCONAS.....	43
II.5.1 Síntesis mediada por ultrasonido.....	44
II.5.2 Síntesis por agitación mecánica.....	44
III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:.....	45
<i>Síntesis de nitrochalconas y caracterización de los compuestos dinitrados.....</i>	<i>45</i>
III.1 SÍNTESIS DE CHALCONAS NITRADAS.....	46
III.2.1 Descripción estructural.....	47
III.2.2 Características supramoleculares.....	52
III.3 RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (¹ H, ¹³ C) DE LOS COMPUESTOS 4a-c.....	57
III.4 ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO (IR) DE LOS COMPUESTOS 4a-c.....	59
III.5 CONCLUSIONES.....	61
IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:.....	63
<i>Evaluación de la actividad biológica de las chalconas nitradas.....</i>	<i>63</i>
IV.1 RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN ANTIINFLAMATORIA.....	64
IV.2 RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN VASORRELAJANTE.....	71
IV. 3 CONCLUSIONES.....	74
V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:.....	76
<i>Síntesis y caracterización de derivados de la 2-nitrochalcona.....</i>	<i>76</i>
V.1 SÍNTESIS DE DERIVADOS DE 2-NITROCHALCONAS 5a-c y 6a-c.....	77
V.1.1 Uso de Ultrasonido.....	77
V.1.2 Agitación mecánica.....	78

V.2 CARACTERIZACIÓN POR RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR Y ESPECTROSCOPIA INFRARROJA	80
V.2.1 Caracterización espectroscópica de los compuestos 5a-c y 6a-c	81
V.2.2 Proceso de elucidación espectroscópica del compuesto 5b	86
V.2.3 Proceso de elucidación espectroscópica de 6a	92
V.3 CONCLUSIONES	99
CONSIDERACIONES FINALES Y PERSPECTIVAS	101
CONSIDERACIONES FINALES	102
PERSPECTIVAS	103
REFERENCIAS	104
ANEXOS	123
A.1 ARTÍCULO PUBLICADO	124
A.2 ESPECTROSCOPIA	137

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Ventajas y desventajas de la reacción de Claisen Schmidt [46-50].	16
Tabla 2. Datos de cristal único y detalles de refinamiento de la estructura para los compuestos 4a, 4b y 4c .	48
Tabla 3. Desplazamientos químicos de RMN de ^1H (600 MHz) y ^{13}C (150 MHz) de los compuestos 4a-c . Desplazamientos químicos (δ) en ppm. Disolvente: CDCl_3 , temperatura ambiente, tetrametilsilano como referencia interna.	58
Tabla 4. Asignación de frecuencias vibratorias características para 4a-4c .	59
Tabla 5. Resultados del efecto máximo de la evaluación de la actividad vasorrelajante de nitrochalconas.	71
Tabla 6. Condiciones de reacción para la síntesis de chalconas con ultrasonido.	77
Tabla 7. Condiciones de reacción de chalconas en agitación mecánica.	79
Tabla 8. Pruebas de solubilidad de los derivados de 2-nitrochalconas.	81
Tabla 9. Desplazamientos químicos de RMN de ^1H de los compuestos sintetizados. Datos obtenidos a 600 MHz, desplazamientos químicos (δ) expresados en ppm. Los compuestos 5a-c y 6a-c se disolvieron en CDCl_3 , con tetrametilsilano como referencia interna.	83
Tabla 10. Desplazamientos químicos de RMN-DEPTQ de los compuestos sintetizados. Datos obtenidos a 150 MHz, desplazamientos químicos (δ) expresados en ppm. Los compuestos: 5a-c y 6a-c se disolvieron en CDCl_3 , con tetrametilsilano como referencia interna.	84
Tabla 11. Asignación de frecuencias vibratorias características para 5a-c .	85
Tabla 12. Asignación de frecuencias vibratorias características para 6a-c .	86
Tabla 13. Desplazamientos químicos de RMN de ^1H de los compuestos sintetizados. Datos obtenidos a 600 MHz, desplazamientos químicos (δ) expresados en ppm. Los compuestos 1, 2a-c y 3a-c se disolvieron en CDCl_3 , con tetrametilsilano como referencia interna [55-56].	161

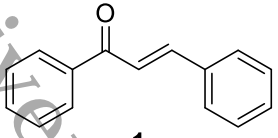
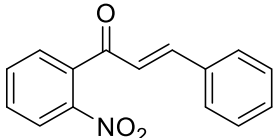
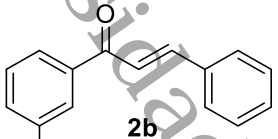
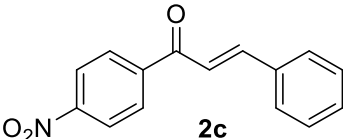
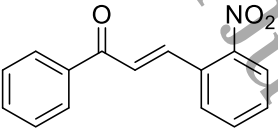
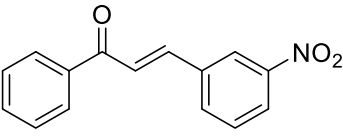
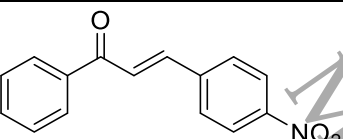
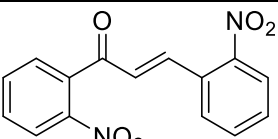
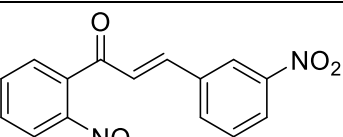
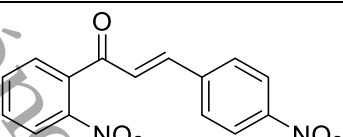
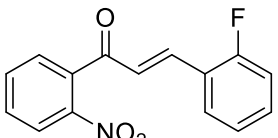
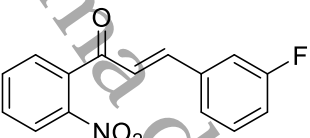
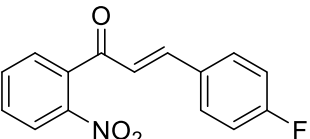
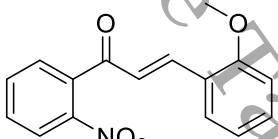
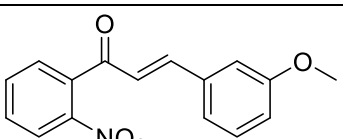
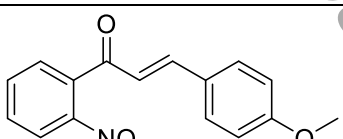
ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema general de trabajo. Elaboración propia.	5
Figura 2. Métodos de obtención de Chalconas. Elaborado a partir del esquema de Rammohan y colaboradores [2].	7
Figura 3. Síntesis de Chalconas por condensación de Claisen-Schmidt.	8
Figura 4. Síntesis de Chalconas por Claisen-Schmidt en fase sólida [26].	9
Figura 5. Síntesis de Chalconas inducida por microondas [28].	9
Figura 6. Síntesis de Chalconas asistida por ultrasonido [30].	10
Figura 7. Síntesis Chalconas por olefinación de Julia Kocienski [34].	11
Figura 8. Síntesis de la Chalcona base por reacción de Wittig [37].	12
Figura 9. Reacción general de Heck [39].	12
Figura 10. Síntesis de Chalconas mediante reacción de Heck catalizada por Pd(OAc) ₂ [40].	13
Figura 11. Síntesis de Chalconas mediante acoplamiento de isomerización de Sonogashira [43].	14
Figura 12. Síntesis de la Chalcona base por acoplamiento Suzuki-Miyaura [45].	15
Figura 13. Hidroxichalconas que inhibieron la actividad de la 12-lipoxigenasa [54].	18
Figura 14. Chalconas evaluadas por Gómez y Alarcón [55, 56].	19
Figura 15. Chalconas evaluadas por Hidalgo et. al. [57].	20
Figura 16. Evaluación en modelo de oreja de ratón inducida por TPA. Elaboración propia.	21
Figura 17. Estructura del TPA.	22
Figura 18. Chalconas evaluadas por Legeay et. al. [72].	24
Figura 19. Chalconas evaluadas por Shekinar et. al. [73].	25
Figura 20. Evaluación de la actividad vasorrelajante mediante el modelo de órgano aislado. Elaboración propia.	26
Figura 21. ORTEP de la bromo Chalcona sintetizada por Firminio et. al. [84].	28
Figura 22. Empaquetamiento de cristal del compuesto con interacciones débiles C-H-O para moléculas con mayor carácter plano [89].	30
Figura 23. Interacciones π -stacking de la Chalcona [91].	31
Figura 24. Estructuras de Chalconas mono y dinitradas. Elaboración propia.	34
Figura 25. Estructuras de Chalconas mono y dinitradas. Elaboración propia.	34
Figura 26. Compuestos sintetizados. Elaboración propia.	36
Figura 27. Evaluación biológica de nitrochalconas. Elaboración propia.	37
Figura 28. Síntesis de derivados de 2-nitrochalconas. Elaboración propia.	38
Figura 29. Nitrochalconas sintetizadas. Elaborado a partir de [23, 55, 56].	46
Figura 30. ORTEP del compuesto 4a , con elipsoides de desplazamiento dibujados al nivel de probabilidad del 50 %. Los átomos de H se muestran como una pequeña esfera de radio arbitrario.	50

Figura 31. ORTEP del compuesto 4b , con elipsoides de desplazamiento dibujados al nivel de probabilidad del 50 %. Los átomos de H se muestran como pequeñas esferas de radio arbitrario.....	51
Figura 32. ORTEP del compuesto 4c , con elipsoides de desplazamiento dibujados al nivel de probabilidad del 50 %. Los átomos de H se muestran como pequeñas esferas de radio arbitrario.....	52
Figura 33. Parte de la estructura cristalina de 4a , mostrando las principales interacciones intermoleculares. El recuadro muestra la superficie de Hirshfeld mapeada con la propiedad del índice de forma (-1,0 a 1,0 a.u.) resaltando regiones azules sobre puntos de color rojo brillante dentro del compuesto 4a . Los anillos aromáticos involucrados en las interacciones de apilamiento se destacan mediante círculos azules discontinuos.....	54
Figura 34. Parte de la estructura cristalina de 4b , que muestra las interacciones intermoleculares entre las moléculas. El recuadro muestra la superficie de Hirshfeld mapeada con la propiedad del índice de forma (-1,0 a 1,0 a.u.) resaltando regiones azules sobre puntos de color rojo brillante dentro del compuesto 4b . Los anillos aromáticos involucrados en las interacciones aromáticas se destacan mediante círculos azules discontinuos.....	55
Figura 35. Vista de la estructura de capas 2D de 4c en el plano ab. El recuadro muestra la superficie de Hirshfeld mapeada en la propiedad d_{norm} (-0,22 a 1,27 Å), donde las líneas discontinuas naranjas muestran los contactos C—H...O con una molécula de chalcona vecina.	56
Figura 36. Espectro FT-IR de 4a-4c	60
Figura 37. Gráfica de la actividad antiinflamatoria de chalconas, todas ellas fueron evaluadas a una dosis de 1mg/oreja de ratón. Los valores se reportan como promedio \pm sem. n=4. ANOVA, Tukey * $p < 0.05$ vs. Indo (indometacina) y ¥ $p < 0.05$ vs compuesto 1	64
Figura 38. Resonancia entre estructuras canónicas selectas para: a) nitrochalcona 2a , b) nitrochalcona 2b , c) nitrochalcona 2c	66
Figura 39. Resonancia entre estructuras canónicas selectas para: a) nitrochalcona 3a , b) nitrochalcona 3b , c) nitrochalcona 3c . Las flechas curvas rojas indican que el movimiento electrónico en esa dirección se encuentra restringido por estabilidad de cargas.....	68
Figura 40. Resonancia entre estructuras canónicas selectas para: a) dinitrochalcona 4a , b) dinitrochalcona 4b , c) dinitrochalcona 4c	70
Figura 41. Curvas concentración-respuesta del efecto relajante sobre anillos aórticos aislados de rata precontraídos con NA (0,1 μ M) a) compuesto 1 con endotelio (E+) y sin endotelio (E-). b) compuesto 3c con endotelio (E+) y sin endotelio (E-). Los resultados se expresan como promedio \pm SEM (n=5) (* $p < 0.05$ experimento contrario).....	73
Figura 42. Reacción general de la síntesis de chalconas con ultrasonido.	77
Figura 43. Reacción general en la síntesis de chalconas en agitación mecánica.....	79
Figura 44. Numeración de estructuras para respectiva elucidación.....	80
Figura 45. Espectro RMN- ^1H (600 MHz, CDCl_3) del compuesto 5b	87
Figura 46. Espectro de COSY (600 MHz, CDCl_3) del compuesto 5b	89
Figura 47. Espectro RMN-DEPTQ (150 MHz, CDCl_3) del compuesto 5b	90

Figura 48. Espectro HSQC (CDCl ₃) del compuesto 5b	91
Figura 49. Espectro FT-IR de 5b	92
Figura 50. Espectro RMN- ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) del compuesto 6a	93
Figura 51. Espectro expandido RMN- ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) del compuesto 6a	94
Figura 52. Espectro de COSY (600 MHz, CDCl ₃) del compuesto 6a	96
Figura 53. Espectro DEPTQ (150 MHz, CDCl ₃) del compuesto 6a	97
Figura 54. Espectro HSQC (CDCl ₃) del compuesto 6a	98
Figura 55. Espectro FT-IR de 6a	99
Figura 56. Espectro RMN- ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) del compuesto 5a	138
Figura 57. Espectro de COSY (600 MHz, CDCl ₃) del compuesto 5a	139
Figura 58. Espectro DEPQT (150 MHz, CDCl ₃) del compuesto 5a	140
Figura 59. Espectro HSQC (CDCl ₃) del compuesto 5a	141
Figura 60. Espectro RMN- ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) del compuesto 5c	142
Figura 61. Espectro de COSY (600 MHz, CDCl ₃) del compuesto 5c	143
Figura 62. Espectro DEPQT (150 MHz, CDCl ₃) del compuesto 5c	144
Figura 63. Espectro HSQC (CDCl ₃) del compuesto 5c	145
Figura 64. Espectro RMN- ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) del compuesto 6b	146
Figura 65. Espectro RMN- ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) expandido del compuesto 6b	147
Figura 66. Espectro de COSY (600 MHz, CDCl ₃) del compuesto 6b	148
Figura 67. Espectro DEPQT (150 MHz, CDCl ₃) del compuesto 6b	149
Figura 68. Espectro HSQC (CDCl ₃) del compuesto 6b	150
Figura 69. Espectro RMN- ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) del compuesto 6c	151
Figura 70. Espectro RMN- ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) expandido del compuesto 6c	152
Figura 71. Espectro de COSY (600 MHz, CDCl ₃) del compuesto 6c	153
Figura 72. Espectro DEPQT (150 MHz, CDCl ₃) del compuesto 6c	154
Figura 73. Espectro FT-IR de 5a	155
Figura 74. Espectro FT-IR de 5b	156
Figura 75. Espectro FT-IR de 5c	157
Figura 76. Espectro FT-IR de 6a	158
Figura 77. Espectro FT-IR de 6b	159
Figura 78. Espectro FT-IR de 6c	160

INDICE DE PRODUCTOS

Productos	Productos
 1	 2a
 2b	 2c
 3a	 3b
 3c	 4a
 4b	 4c
 5a	 5b
 5c	 6a
 6b	 6c

ABREVIATURAS

ANOVA	Análisis de varianza
CCF	Cromatografía en capa fina
CDCl₃	Cloroformo deuterado
COSY	Acrónimo de Homonuclear Correlation Spectroscopy
cm	Centimetro
COX	Ciclooxigenasa
°C	Grados Celsius
Equiv.	Equivalente
E+	Con endotelio
E-	Sin endotelio
E_{max}	Efecto máximo
EC₅₀	Concentración efectiva 50
g	Gramos
h	Horas
Indo	Indometacina
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
L	Litros
mg	Miligramos
MHZ	Megahertz
mL	Militros
mm	Milímetros
mmol	Milimol
MP	Modelos de predicción
mol	Mol
NO	Óxido nítrico
p.f	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
RMN ¹H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
RMN DEPTQ	Resonancia Magnética Nuclear-Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer Including the Detection of Quaternary Nuclei (siglas en inglés)
PKC	Proteína quinasa C
t.a	Temperatura ambiente
TPA	12-o-tetradecanoilforbol-13-acetato
µg	Microgramos
µM	Micromolar
µL	Microlitro

RESUMEN

El siguiente trabajo se llevó a cabo en tres etapas: la primera consistió en la síntesis de chalconas mono y dinitradas tanto en anillo A y B (**2a-c**, **3a-c**, **4a-c**), además de la chalcona base **1**. La obtención de los compuestos se realizó mediante la condensación de Claisen-Schmidt con rendimientos del 42-91% y fueron confirmados mediante RMN ¹H. Para el caso de las chalconas dinitradas **4a-c** se hizo una descripción cristalográfica y un análisis de Hirshfeld, los cuales fueron reportados en una publicación en la revista *Crystals* de MPDI. En la segunda etapa se trabajó en la evaluación antiinflamatoria y vasorrelajante de todos los isómeros sintetizados en la primera parte de este trabajo (**1**, **2a-c**, **3a-c** y **4a-c**). Para la evaluación antiinflamatoria se utilizó el modelo de edema de oreja de ratón inducido por TPA, en donde se encontró que los compuestos más activos fueron: (**3a**, **2a**, **4b** y **2c**). Para el caso del estudio de la actividad vasorrelajante se utilizó el modelo de órgano aislado, en este experimento los compuestos que mostraron mayor efecto máximo fueron: (**1**, **2b** y **3c**). Sin embargo, todos los compuestos mostraron actividad farmacológica en ambos estudios. En la última etapa de este trabajo se exploró la síntesis de derivados de la 2-nitrochalcona sustituida en anillo A con modificaciones estructurales en el anillo B con un grupo electroattractor *F* (flúor) y uno electrodonador *OMe* (metoxi) utilizando una metodología convencional (agitación mecánica) y una no convencional (ultrasonido). Los resultados mostraron que la metodología convencional dio mejores rendimientos 70-93% que la metodología no convencional. Además, se realizó la caracterización por FT-IR y RMN ¹H, DEPTQ, COSY y HSQC.

ABSTRACT

The following work was carried out in three stages. In the first stage, the synthesis of mono- and dinitrated chalcones was performed, both in ring A and B (**2a-c**, **3a-c**, **4a-c**), in addition to the base chalcone **1**. The compounds were obtained through Claisen-Schmidt condensation with yields of 42-91% and were confirmed by ¹H NMR. For the dinitrated chalcones **4a-c**, a crystallographic description and a Hirshfeld analysis were performed, which were reported in a publication in the *Crystals* journal by MPDI. In the second stage, the anti-inflammatory and vasorelaxant evaluation of all the isomers synthesized in the first part of this work (**1**, **2a-c**, **3a-c**, and **4a-c**) was carried out. The ear edema mouse model induced by TPA was used for the anti-inflammatory evaluation, where it was found that the most active compounds were (**3a**, **2a**, **4b**, and **2c**). For the study of vasorelaxant activity, the isolated organ model was used. In this experiment, the compounds that showed the highest maximum effect were (**1**, **2b**, and **3c**). However, all the compounds exhibited pharmacological activity in both studies. In the final stage of this work, the synthesis of derivatives of 2-nitrochalcone substituted in ring A with structural modifications in ring B using an electron-withdrawing group *F* (fluorine) and an electron-donating group *OMe* (methoxy) was explored. Conventional methodology (mechanical stirring) and unconventional methodology (ultrasound) were employed. The results showed that the conventional methodology gave better yields (70-93%) than the unconventional methodology. Furthermore, characterization was performed using FT-IR and ¹H NMR, DEPTQ, COSY and HSQC.

INTRODUCCIÓN

Las chalconas de origen natural están multisustituidas en los anillos aromáticos por diferentes grupos, principalmente sustituyentes como hidroxilo, metoxi y alqueno, mientras que sus análogos sintéticos contienen uno o más sustituyentes en sus anillos, como halógenos, alquilo, amina, nitro, nitrilo, acetamida, carboxílico, grupos heterocíclicos, benceno y anillos condensados, etc [1-4]. Entre estos derivados sintéticos, las chalconas sustituidas con el grupo nitro han generado un interés, porque actúan como sustancias precursoras para la obtención de otros compuestos más complejos, por ejemplo, anillos heterocíclicos a partir de 2-nitrochalcona ya sea sustituida en el anillo proveniente de la nitroacetofenona o del nitrobenzaldehído, dando como resultados indoles, tioaurones, carbazoles, sulfamidas, benzotiofenos, quinolinas e indolin-3-onas [5-13]. Se han reportado diversas aplicaciones para las nitrochalconas, siendo la más relevante en la química medicinal, como posible herramienta farmacológica [14-22].

En este proyecto se exploró el papel del grupo nitro de una batería de nitrochalconas, sintetizando y evaluando su actividad antiinflamatoria y vasorrelajante. Dado que el desarrollo de este proyecto fue multidisciplinario, los resultados se discutieron en tres capítulos correspondientes a las tres etapas de esta tesis. Esto se hizo con el fin de **cumplir con cada uno de los objetivos específicos planteados en este trabajo**. Por lo que, en la primera etapa se abordó la síntesis de tres chalconas nitrosustituidas en el anillo A (compuestos **2a-c**), tres nitrosustituidas en el anillo B (compuestos **3a-c**), tres dinitrosustituidas tanto en el anillo A como en el B (compuestos **4a-c**). En el caso particular de esta última serie **4a-c** se confirmó su elucidación estructural cristalográfica, así como el análisis de superficie de Hirshfeld y la caracterización

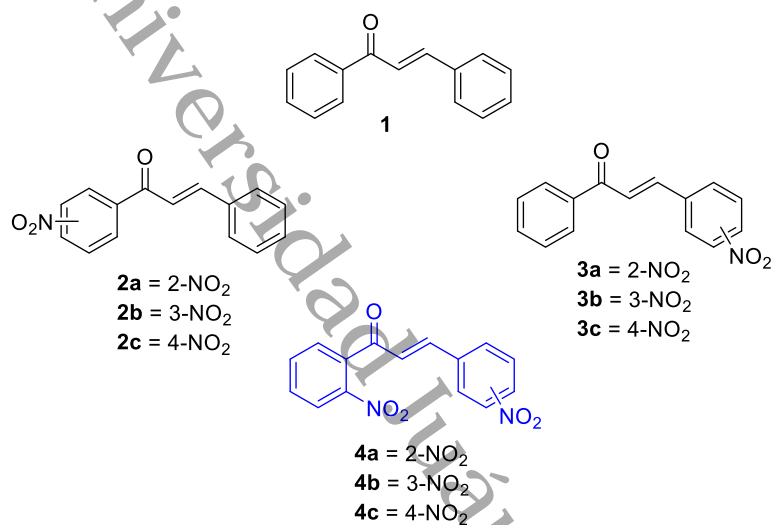
espectroscópica mediante espectrofotometría infrarroja y RMN (^1H y DEPTQ) [23]. Los resultados de esta etapa se discuten en el capítulo 3.

Por otro lado, se determinó la actividad antiinflamatoria y vasorrelajante de los nueve compuestos mono y dinitrados sintetizados previamente, además de la chalcona base **1**, empleando para el estudio antiinflamatorio el modelo de oreja de ratón inducido por TPA y para los estudios vasorrelajante el modelo de órgano aislado. Los resultados de esta etapa se discuten en el capítulo 4.

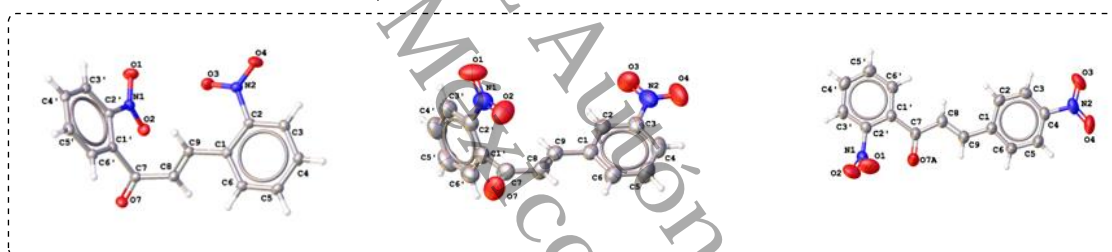
En la última parte de este trabajo se exploró la síntesis de chalconas derivadas de la 2-nitrochalcona, modificando estructuralmente el anillo B, sustituyendo en las tres posiciones isómeras tanto un sustituyente electroattractor como es el flúor (compuestos **5a-c**) como un sustituyente electrodonador como es el grupo metoxilo (compuestos **6a-c**). El desarrollo de esta fase del proyecto se enfocó en la aproximación al uso de energías no convencionales, obteniéndose buenos rendimientos para los seis compuestos objetivos, los cuales fueron caracterizados espectroscópicamente. Los resultados de esta etapa del trabajo se discuten en el capítulo 5.

En la Figura 1 se presenta un esquema general que describe las diferentes etapas del proyecto antes descritas.

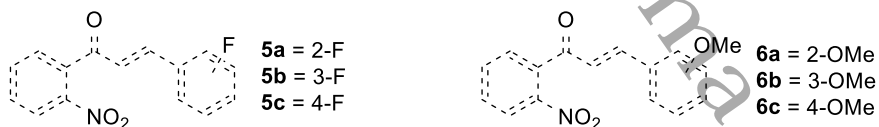
Síntesis de nitrochalconas y evaluación biológica



Caracterización por Rayos X,
publicados en *Crystals MPDI*



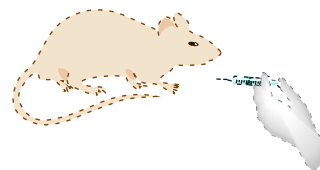
Síntesis de derivados de 2-nitrochalconas



Caracterización

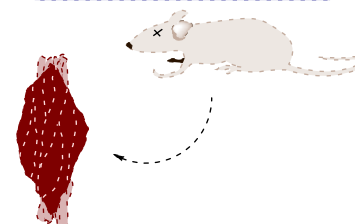
- 1.- Punto de fusión.
- 2.- RMN (¹H, DEPTQ, COSY y HSQC).
- 3.- Infrarrojo.

Actividad antiinflamatoria



Modelo de oreja de ratón inducido por TPA

Actividad vasorrelajante



Modelo de órgano aislado

Figura 1. Esquema general de trabajo. *Elaboración propia.*

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

CAPÍTULO

I. ANTECEDENTES

I.1 ENFOQUES SINTÉTICOS DE LAS CHALCONAS

Las chalconas tienen una estructura modesta y privilegiada, utilizada para el descubrimiento de nuevos compuestos con diversas aplicaciones [1]. El modelo de cadena abierta de la estructura de la chalcona y la fácil sustitución de las posiciones isómeras de los anillos aromáticos, han provocado la búsqueda de nuevos métodos de síntesis que se resumen en la Figura 2 [24].

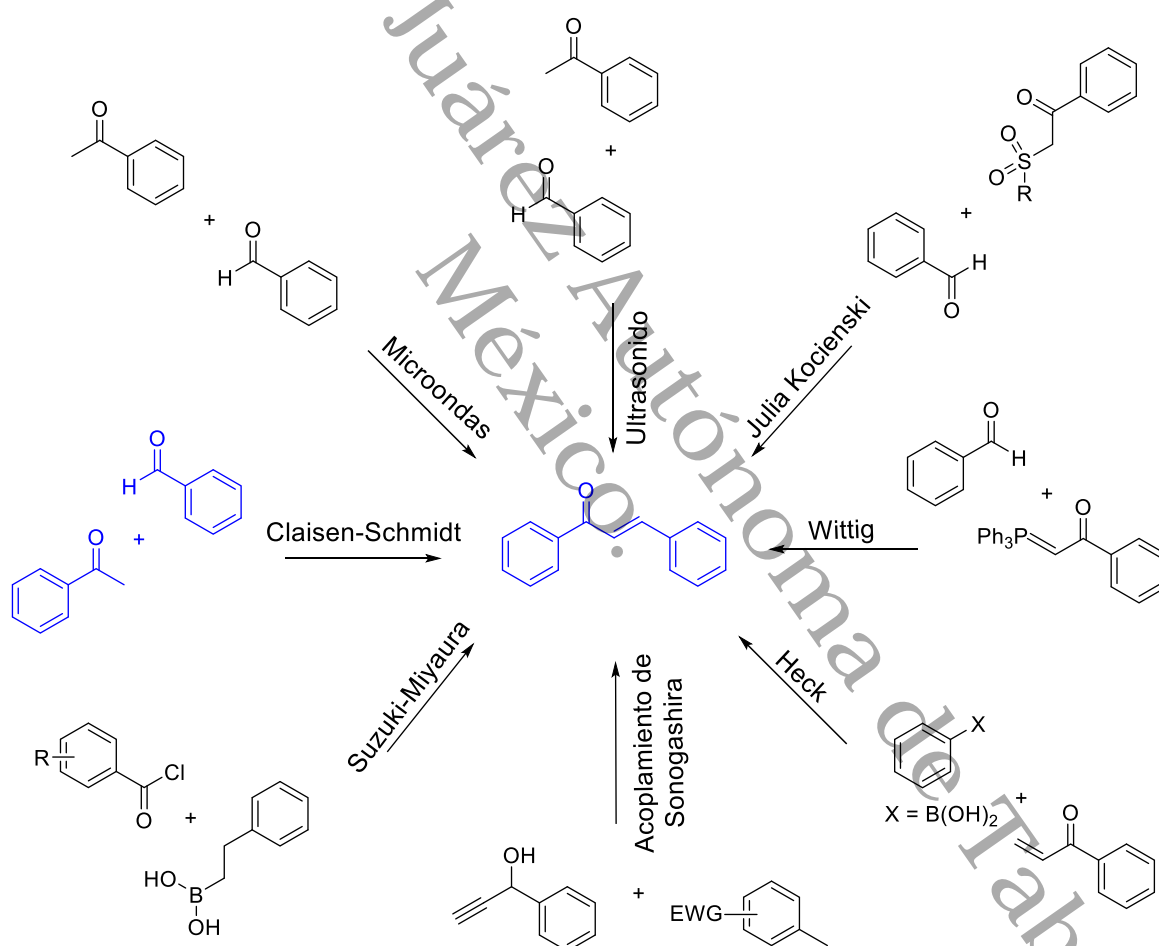


Figura 2. Métodos de obtención de Chalconas. *Elaborado a partir del esquema de Rammohan y colaboradores [2].*

En general, la síntesis de chalconas se ha llevado a cabo de manera tradicional, bajo las condiciones de la reacción de Claisen Schmidt. En la actualidad, esta reacción ha sido llevada a cabo con ayuda de fuentes de energía alternativa, como las microondas o el ultrasonido. A continuación, se describen algunas técnicas de síntesis de las chalconas, algunas incluyen condiciones no convencionales.

I.1.1 Condensación de Claisen-Schmidt

La condensación de Claisen-Schmidt es una reacción clásica y la más utilizada para la síntesis de las chalconas debido a su simple manejo. La reacción consiste en la condensación de derivados de acetofenona y benzaldehído en presencia de catalizadores ácidos o básicos (Figura 3). La energía de activación usual es agitación mecánica, pero se ha modificado con energías alternativas como veremos más adelante [25]. A diferencia de la reacción aldólica, la reacción de Claisen-Schmidt se lleva a cabo solo entre cetonas aromáticas y derivados de benzaldehído.

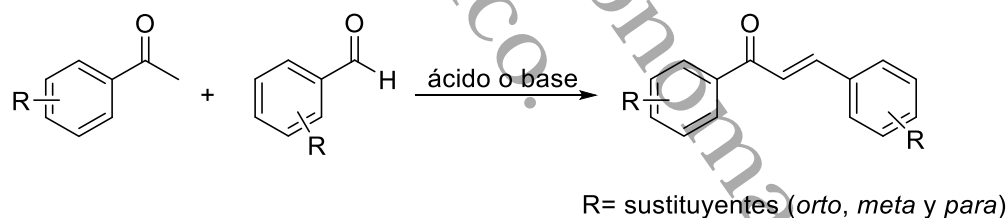


Figura 3. Síntesis de Chalconas por condensación de Claisen-Schmidt.

La reacción de Claisen-Schmidt ha sufrido modificaciones, por ejemplo, la realizada por Cheng y colaboradores, los cuales sintetizaron chalconas en fase sólida a través de una resina. En el proceso la respectiva acetofenona se une a la resina para después hacerse reaccionar con un respectivo benzaldehído. La liberación de la resina se lleva a cabo mediante un tratamiento con ácido trifluoroacético (Figura 4) [26].

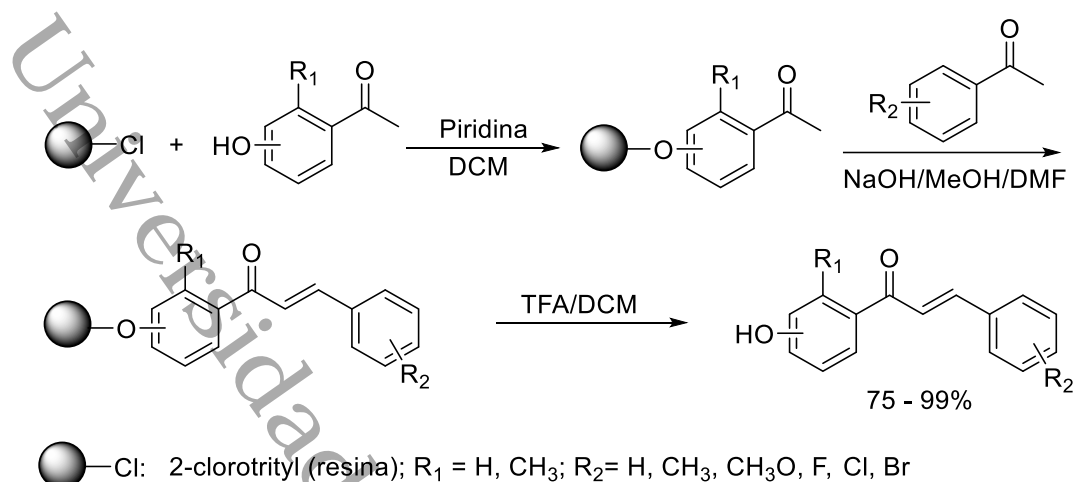


Figura 4. Síntesis de Chalconas por Claisen-Schmidt en fase sólida [26].

I.1.2 Síntesis mediada por microondas

La síntesis orgánica inducida por microondas ganó popularidad en los últimos años como una técnica no convencional. Las características importantes de esta técnica son el fácil acceso a temperaturas muy altas, buen control sobre el aporte de energías en una reacción, mayores rendimientos y tiempos cortos de reacción [27].

Borade y colaboradores desarrollaron la síntesis de chalconas inducida por microondas utilizando un catalizador de nanoferrita de zinc preparado previamente. Además, la reacción se llevó a cabo libre de disolventes (Figura 5) [28].

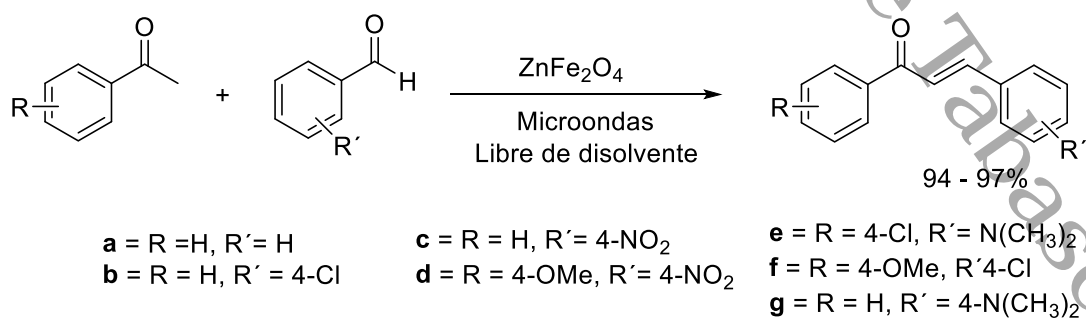


Figura 5. Síntesis de Chalconas inducida por microondas [28].

I.1.3 Irradiación por ultrasonido

La irradiación ultrasónica difiere de las fuentes de energía convencionales (como el calor, la luz o la radiación ionizante) en tiempo, presión y energía por molécula. Es una técnica única utilizada para la interacción de materia y energía, que mejora los cambios químicos y físicos en un medio líquido a través de la generación y posterior destrucción de burbujas de cavitación. Este método es considerado un protocolo limpio y útil en la síntesis de chalconas y muchas reacciones orgánicas [29].

Wei y colaboradores sintetizaron nitrochalconas asistida por ultrasonido utilizando como base K_2CO_3 en metanol a una temperatura de 30-35 °C en un tiempo de 5 minutos (Figura 6) [30].

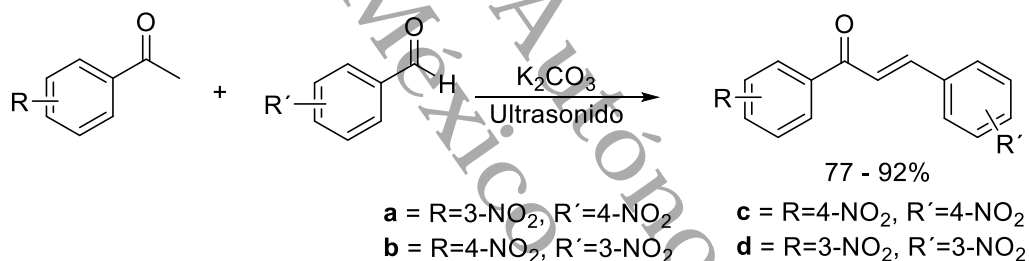


Figura 6. Síntesis de Chalconas asistida por ultrasonido [30].

Además de la reacción clásica de Claisen-Schmidt y sus modificaciones energéticas existen otros métodos de síntesis para las chalconas que se han estado reportando últimamente. Un ejemplo de ello son las reacciones de acoplamiento cruzado, de las cuales algunas de ellas están mediadas por paladio u otro metal de transición [31].

I.1.4 Olefinación de Julia-Kocienski

La reacción de olefinación de Julia está basada en la eliminación reductora de dos pasos de β -aciloxi aril sulfonas [32]. La reacción modificada de Julia, conocida como la olefinación de Julia Kocienski, implica el acoplamiento directo de hetero aril sulfonas con compuestos carbonílicos. [33]. Utilizando las condiciones de esta reacción Kumar y colaboradores sintetizaron chalconas utilizando 2-(benzo[*d*]tiazol-2-ilsulfonil)-1-(2-hidroxifenil)etanona como nuevo reactivo para la olefinación directa de Julia-Kocienski con aldehídos en presencia de DBU como base, lo cual produjo las chalconas con buen rendimiento (Figura 7) [34].

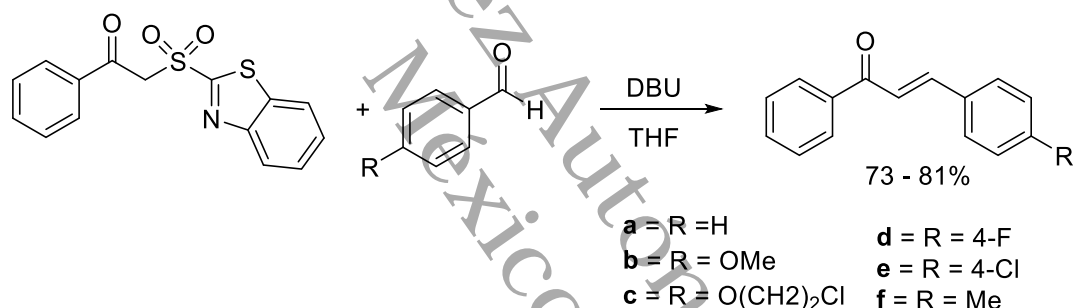


Figura 7. Síntesis Chalconas por olefinación de Julia Kocienski [34].

I.1.5 Reacción de Wittig

La reacción de Wittig es una reacción entre un aldehído o una cetona con un iluro de fósforo [35, 36]. La reacción de Wittig es un medio para obtener chalconas, si se considera como función básica los derivados de carbonilo α , β -insaturados.

Xu y colaboradores reportaron la síntesis de la chalcona base mediante la reacción de Wittig asistida por microondas durante 5 a 6 minutos como tiempo de reacción, con un rendimiento favorable (Figura 8) [37].

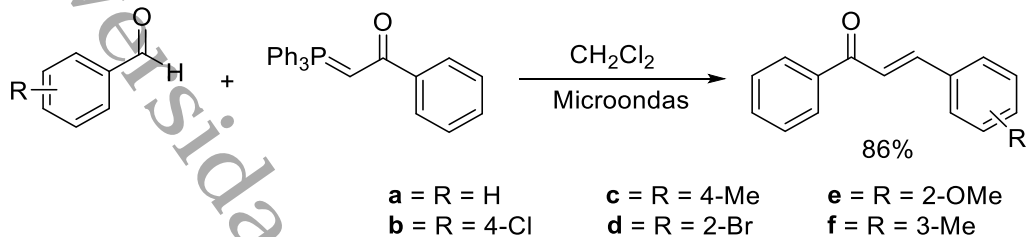


Figura 8. Síntesis de la Chalcona base por reacción de Wittig [37].

I.1.6 Reacción de acoplamiento de Heck

La reacción de Heck (acoplamiento cruzado catalizado por paladio) se lleva a cabo cuando dos moléculas se unen al paladio mediante la formación del enlace carbono-metal. Para que después, los dos átomos de carbono de ambas moléculas se unan entre sí, formando un nuevo enlace sencillo C-C [38]. La reacción de Heck es una alternativa para la obtención de chalconas mediada por el acoplamiento entre ácidos arilborónicos y arilvinilcetonas. Las arilvinilcetonas se acoplan con yoduros de arilo o ácidos arilborónicos para producir derivados de chalcona (Figura 9) [39].

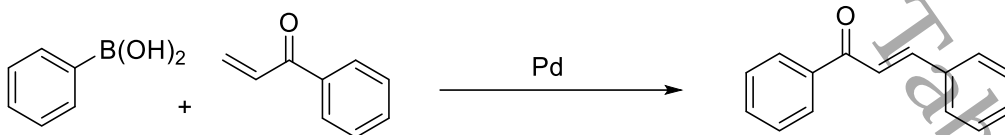


Figura 9. Reacción general de Heck [39].

4

Guao y colaboradores reportaron la síntesis de chalconas a través de una vinilación carbonilativa de haluros con estireno usando paladio como catalizador en presencia de trifenilfosfina y carbonato de potasio en dimetilformamida con un rendimiento de reacción de 92% (Figura 10) [40].

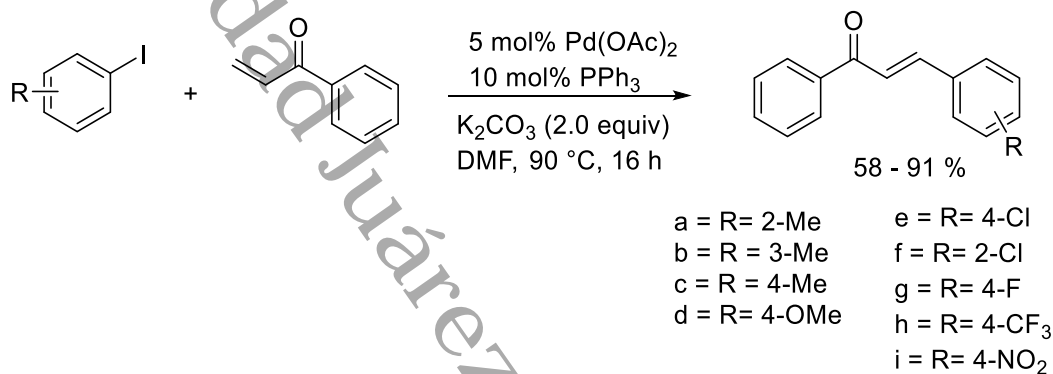


Figura 10. Síntesis de Chalconas mediante reacción de Heck catalizada por Pd(OAc)₂ [40].

I.1.7 Acoplamiento de isomerización de Sonogashira

El acoplamiento de isomerización de Sonogashira es un acoplamiento entre un alquino terminal y un haluro de arilo sustituido con un grupo electroatractor en presencia de una cantidad catalítica de paladio [41, 42].

Müller y colaboradores sintetizaron dos chalconas mediante la reacción de Sonogashira entre el alquino terminal y los respectivos haluros de alquilos sustituidos con grupos electroattractores en presencia de un catalizador de paladio combinado con CuI, el cual se hicieron reaccionar con trietilamina hasta ebullición, usando THF como disolvente en condiciones de inertes de 16 a 24 h (Figura 11) [43].

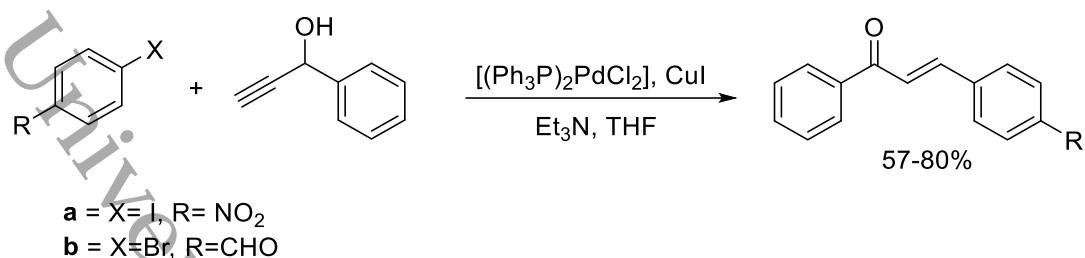


Figura 11. Síntesis de Chalconas mediante acoplamiento de isomerización de Sonogashira [43].

I.1.8 El acoplamiento Suzuki-Miyaura

El acoplamiento Suzuki-Miyaura (o acoplamiento Suzuki) es una reacción catalizada por un metal, normalmente paladio, entre un alqueno (vinilo), arilo o alquínico organoborano (ácido borónico o éster borónico, o casos especiales con aril trifluoroborano) y un haluro o triflato bajo condiciones básicas [44].

La síntesis de chalconas por la reacción de Suzuki-Miyaura fue demostrada por primera vez por Eddarir y colaboradores en 2006. Ellos reportaron dos rutas; la primera involucró el acoplamiento de ácidos arilborónicos con cloruro cinamoilo (ruta A), mientras que la segunda vía involucró el acoplamiento de ácido estirilborónico con cloruros de benzoílo (ruta B) (Figura 12) [45].

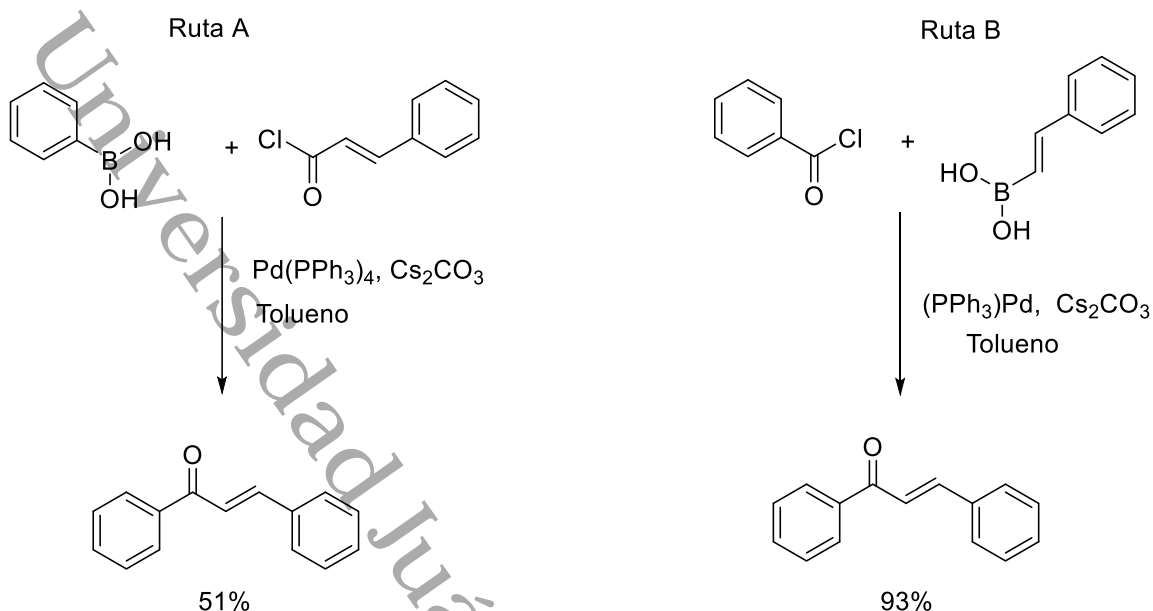


Figura 12. Síntesis de la Chalcona base por acoplamiento Suzuki-Miyaura [45].

Las reacciones anteriores son algunas de las diversas formas de preparar chalconas, pero en este trabajo todos los compuestos se obtuvieron mediante la reacción de Claisen-Schmidt y en algunos experimentos se realizaron modificaciones en la energía de activación como en el caso de la serie de compuestos **5a-c** y **6a-c** como se verá en el capítulo 5 [25, 26]. En el proceso de selección de la síntesis de Claisen Schmidt para el desarrollo de este trabajo, se analizaron las ventajas y desventajas de esta reacción aplicados a las reacciones realizadas en esta tesis, la ponderación se resumen el Tabla 1.

Tabla 1. Ventajas y desventajas de la reacción de Claisen Schmidt [46-50].

Reacción de Claisen-Schmidt	
Ventajas	Ponderación para este proyecto
Síntesis de compuestos α , β -insaturados, la reacción de Claisen-Schmidt se utiliza ampliamente para la formación de enlaces C-C dobles conjugados, logrando la síntesis de compuestos α , β -insaturados de interés en la química orgánica.	La aplicación de esta síntesis permitió la obtención del sistema α , β -insaturado característico de la chalcona.
Selectividad química: la reacción de Claisen-Schmidt puede ser altamente selectiva, permitiendo la formación de enlaces entre grupos específicos en una molécula. Esto facilita la construcción de estructuras complejas y la modificación selectiva de compuestos orgánicos.	Esta característica se presentó como una ventaja al acoplar dos sistemas aromáticos.
Variedad de grupos funcionales: la reacción de Claisen-Schmidt es compatible con una amplia gama de grupos funcionales, lo que permite la incorporación de diferentes funcionalidades en el producto final.	Dentro de las materias primas se incluyeron grupos funcionales como nitro, metoxilo o halógenos, que no fueron afectados por esta reacción.
Desventajas	Ponderación para este proyecto
Reacciones laterales y competencia: la reacción de Claisen-Schmidt puede ser propensa a reacciones laterales y competencia, lo que puede generar productos no deseados o complicar la purificación del producto deseado.	La experiencia previa con esta reacción generó buenos rendimientos.
Condiciones reactivas: en algunos casos, la reacción de Claisen-Schmidt puede requerir condiciones reactivas y reactivos que pueden ser costosos o difíciles de obtener. Además, las condiciones de reacción pueden ser sensibles a factores como la temperatura y el pH.	Como se discute en la metodología, las condiciones de reacción no fueron reactivas.

Estereoquímica: la reacción de Claisen-Schmidt puede presentar desafíos estereoquímicos, ya que la formación del enlace C-C doble conjugado puede afectar la estereoquímica de la molécula. Esto puede limitar su aplicabilidad en la síntesis de compuestos con estereoquímica específica.	Para los productos proyectados no se consideró la presencia de centros quirales que pudieran ser afectados por la reacción.
---	---

La exploración de las metodologías para la obtención de chalconas es importante, porque el esqueleto por sí solo presenta actividad farmacológica, lo que significa que su modificación estructural es precursora para la síntesis de moléculas con mayor actividad biológica [51].

En el siguiente apartado se describe en particular la actividad antiinflamatoria y vasorrelajante de las nitrochalconas.

1.2 ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA DE LAS CHALCONAS

Una de las principales actividades biológicas en reportarse para las chalconas fue la actividad antiinflamatoria [52]. Los estudios realizados hasta este momento reportan a la estructura de la chalcona como un blanco para la búsqueda de nuevos compuestos con efecto antiinflamatorio [53].

Nakadate y colaboradores fue uno de los primeros grupos en realizar estudios de actividad antiinflamatoria de una serie de hidroxichalconas sobre la 12-lipoxigenasa y la ciclooxigenasa de la epidermis de ratón. En la Figura 13 se muestran las hidroxichalconas que inhibieron potentemente la actividad de la 12-lipoxigenasa epidérmica. Aunque algunos de ellos también inhibieron la actividad de la ciclooxigenasa en concentraciones relativamente altas, la potencia del inhibidor de

estos derivados de chalcona sobre la 12-lipoxigenasa fue 10 veces o más que el efecto inhibitor sobre la ciclooxygenasa [54].

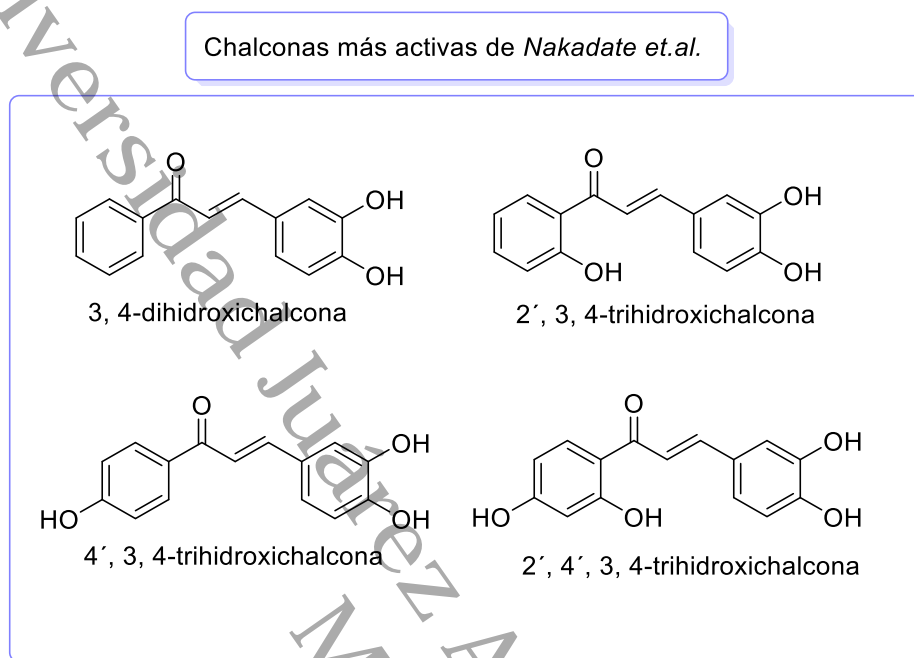


Figura 13. Hidroxicalconas que inhibieron la actividad de la 12-lipoxigenasa [54].

Basándose en los reportes anteriores sobre actividad antiinflamatoria de chalconas, en el 2012 Gómez y colaboradores realizaron la evaluación antiinflamatoria de isómeros de chalconas sustituidas en el anillo A con el grupo nitró, en un modelo de edema plantar inducido con carragenina. El compuesto con mayor efecto antiinflamatorio fue el isómero sustituido en posición 2 (Figura 14) [55].

En la misma línea de investigación Alarcón y colaboradores realizaron la evaluación antiinflamatoria de chalconas sustituidas con el grupo nitró, pero ahora en el anillo B. Realizaron la evaluación en el mismo modelo de edema plantar inducido con carragenina. El isómero con mayor actividad antiinflamatoria fue la chalcona sustituida en posición 3 (Figura 14) [56].

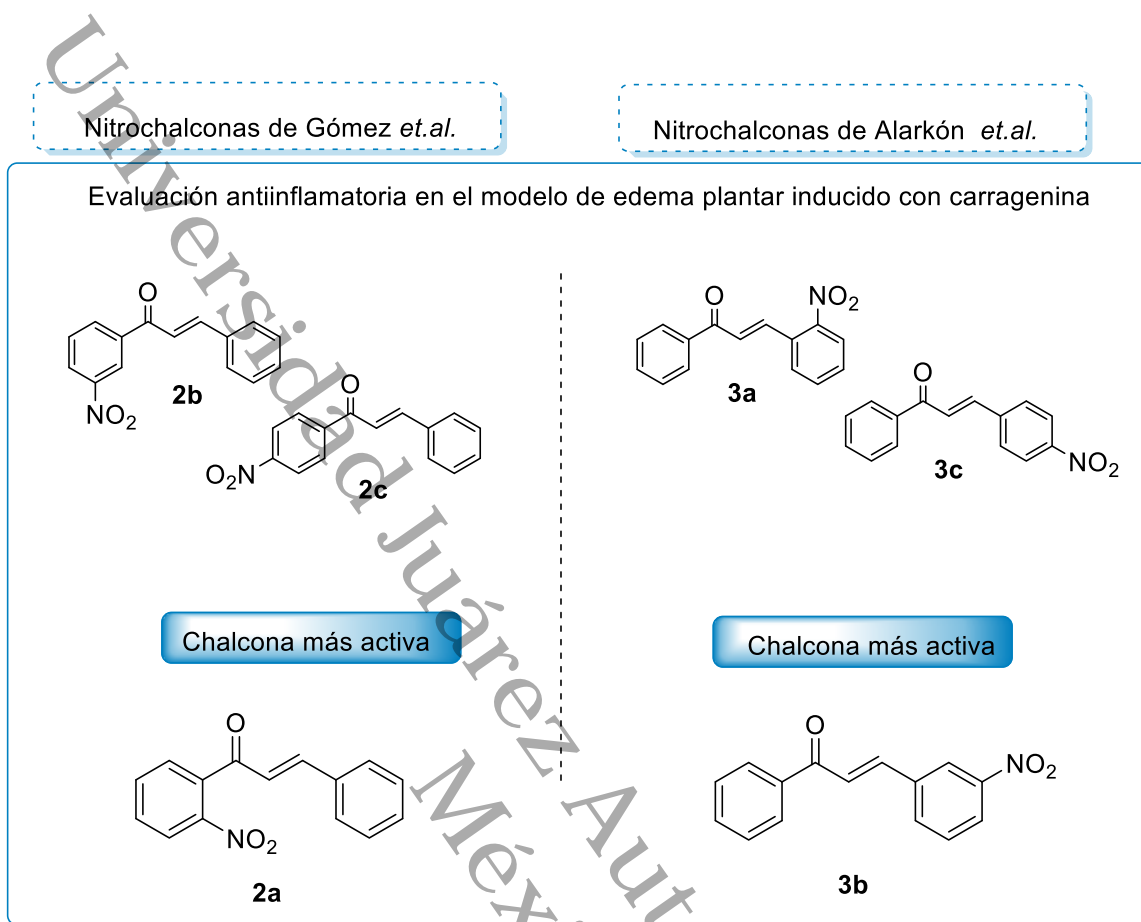


Figura 14. Chalconas evaluadas por Gómez y Alarcón [55, 56].

Debido al buen efecto antiinflamatorio que mostraron las chalconas mononitradas, en el 2019 Hidalgo y colaboradores realizaron la evaluación antiinflamatoria de una chalcona que contenía las posiciones fusionadas de las nitrochalconas más activas de Gómez *et. al.* y Alarcón *et. al.* el estudio se llevó a cabo en un modelo de oreja de ratón inducido por TPA (12-o-tetradecanoilforbol-13-acetato) ver Figura 15. Los resultados mostraron que el compuesto tuvo un porcentaje de inhibición de $61 \pm 1\%$ [57].

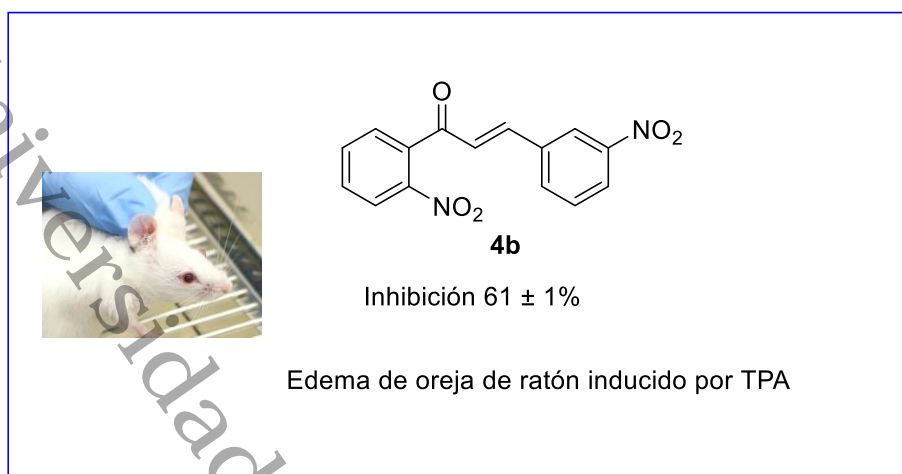


Figura 15. Chalconas evaluadas por *Hidalgo et. al.* [57].

Para la determinación de la actividad antiinflamatoria existen varios modelos diseñados, mayormente rata o ratón. En este proyecto se utilizó el modelo de edema de ratón inducido por TPA para el estudio del efecto antiinflamatorio.

I.2.1 Modelo de oreja de ratón inducido por TPA para determinar actividad antiinflamatoria

1 El modelo de edema de oreja de ratón inducido por TPA fue diseñado de Young y colaboradores en 1989 y después modificada por Payaá y colaboradores en el año 1993, para realizar el estudio de la actividad antiinflamatoria de unos extractos de algas y esponjas de la costa mediterránea [58].

El modelo de TPA (Figura 16), es un modelo específico para evaluar la inhibición de la inflamación aguda, por la vía de administración tópica. Su manipulación es más fácil y accesible por ser un modelo tópico, además no se utiliza un equipo para medir el edema generado durante la inflamación como en el caso de otros modelos de evaluación antiinflamatoria. La forma de obtener los datos del porcentaje de

inhibición es por diferencia de pesos de la oreja inflamada y evaluada, contra la oreja control [59].



Figura 16. Evaluación en modelo de oreja de ratón inducida por TPA. *Elaboración propia.*

El TPA es un compuesto muy potente para inducir inflamación. Posee propiedades irritantes, proinflamatorias y promotora de edemas. El TPA desencadena todos los procesos característicos de la inflamación: vasodilatación, eritema, extravasación y edema [59-62]. También se ha identificado al TPA como un promotor tumoral, activador de la proteína quinasa C (PKC) [63-65].

El 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA) es un compuesto que se descubrió por primera vez en un arbusto denominado *Crotón* ubicado en el sudeste asiático. Estructuralmente el TPA es un derivado de forbol con la diferencia que el TPA tiene dos ácidos carboxílicos en su tercer anillo que forman el diéster (Figura 17) [66, 67].

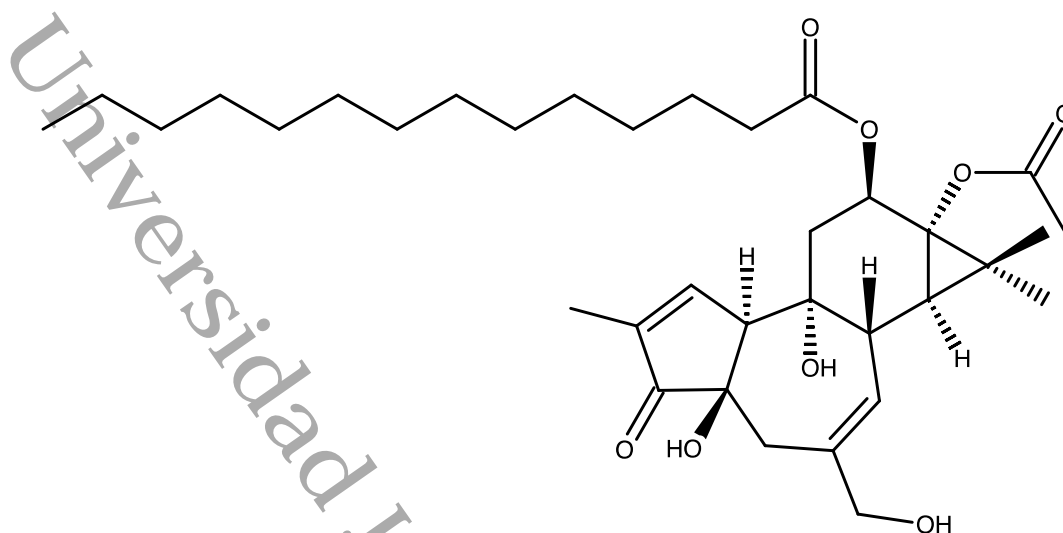


Figura 17. Estructura del TPA.

Otra de las actividades biológicas que se han reportado para las chalconas es la actividad vasorrelajante [68]; a diferencia de la actividad antiinflamatoria, esta actividad no está profundamente estudiada en las nitrochalconas. A continuación, se realiza una breve descripción de la actividad vasorrelajante de las chalconas.

1.3 ACTIVIDAD VASORRELAJANTE DE LAS CHALCONAS

Los indicios de la actividad vasorrelajante de las chalconas tuvieron origen en los 90s, cuando se reportó que los flavonoides mostraban efecto vasorrelajante [68]. Más adelante, principios del año 2000 se iniciaron los estudios de la evaluación vasorrelajante en chalconas. Estos estudios mostraron que las chalconas bloqueaban los canales de calcio [69]. Estos canales, son una de las vías que permiten el paso de calcio haciendo que el músculo liso se contraiga, lo que aumenta el flujo de sangre y, por consiguiente, la presión arterial [70, 71].

Debido a la importancia que tiene el efecto vasorrelajante en las enfermedades cardiovasculares y la actividad que han mostrado las chalconas, actualmente se siguen realizando estudios.

Por ejemplo, Legeay y colaboradores realizaron la evaluación vasorrelajante de una batería de chalconas oxigenadas para identificar compuestos con alto potencial vasorrelajante. La evaluación del potencial de vasorrelajación se realizó en un modelo de órgano aislado mediante miografía en la aorta de los ratones tipo salvaje. Los compuestos que se muestran en la Figura 18. mostraron un fuerte efecto vasorelajante (más del 80 % de efecto máximo) [72].

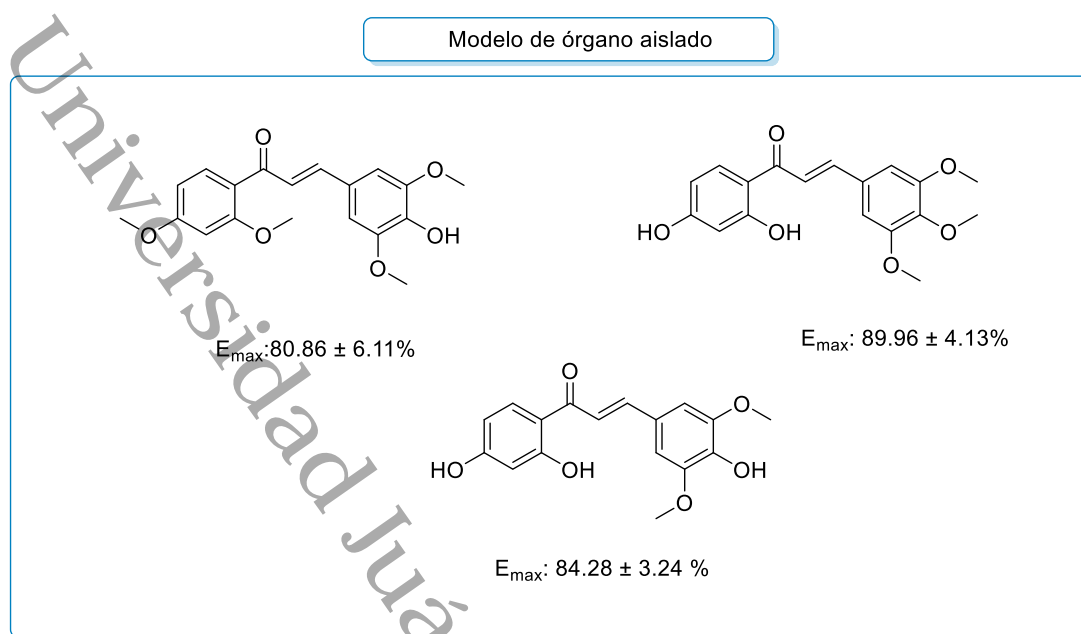


Figura 18. Chalconas evaluadas por *Legeay et. al.* [72].

Shekinar y colaboradores [73] realizaron un estudio reciente, donde evaluaron la actividad vasorrelajante de chalconas sustituidas con el grupo nitro. El experimento lo llevaron a cabo en un modelo de órgano aislado, en tejido aórtico de cabra adulto. Además, estudiaron la liberación de NO de las moléculas y su relación con el efecto relajante. Los resultados mostraron que las chalconas que tenían en su estructura grupos donadores de NO fueron las que tuvieron el efecto máximo, estos compuestos. Por lo que concluyeron que la actividad vasorrelajante está altamente relacionada con la liberación de NO. En la Figura 19 se muestra la nitrochalcona que tuvo mayor efecto máximo.

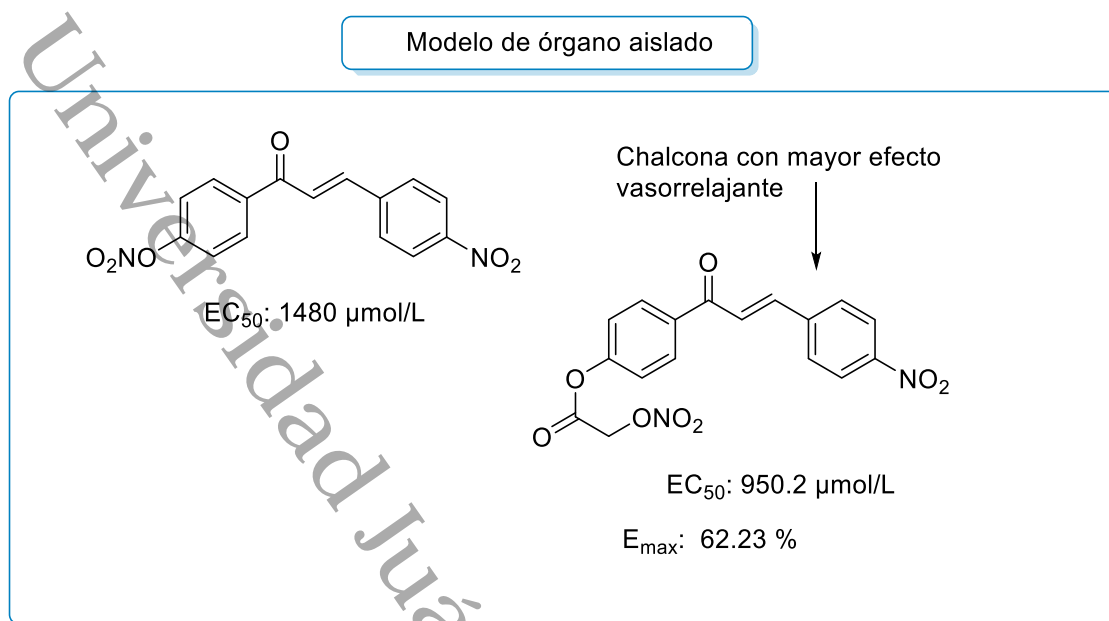


Figura 19. Chalconas evaluadas por *Shekinar et. al.* [73].

I.3.1 Modelo de órgano aislado para determinar actividad vasorrelajante

El modelo de órgano aislado es una técnica *in vitro* útil para el estudio de la actividad farmacológica de compuestos en los receptores, canales y enzimas de un tejido específico (Figura 20). Actualmente, se ha incrementado el uso de la técnica de órgano aislado en las áreas de la química médica para evaluar la síntesis de compuestos activos y la etnofarmacología para estudiar el efecto de los extractos y compuestos provenientes de plantas. Esto se debe a que es menos costosa que un modelo *in vivo*, ya que requieren una menor cantidad de animales y permite evaluar en poco tiempo el efecto farmacológico de un compuesto [74, 75].

Una característica de este modelo es que no es específico para determinar actividad vasorrelajante, ya que se puede evaluar todo órgano que se aíse del animal y logre permanecer en condiciones fisiológicas. Lo anterior aumenta la posibilidad de poder evaluar otras actividades farmacológicas [74, 75] como la actividad broncorrelajante [76] y la actividad espasmolítica [77].



Figura 20. Evaluación de la actividad vasorrelajante mediante el modelo de órgano aislado. *Elaboración propia.*

La evaluación mediante el método de órgano aislado se lleva a cabo con la ayuda de un equipo de sistemas de adquisición de datos MP (Modelos de predicción), que permite la evaluación de parámetros fisiológicos, es decir traduce los impulsos fisiológicos del cuerpo. La información fisiológica que se obtiene del respectivo tejido se transfiere por un cable al sistema de adquisición de datos que lo convierte en una señal digital que se podrá observar en la pantalla de la computadora. El tiempo que transcurre desde que un sensor reconoce la señal hasta que aparece en la pantalla del ordenador es de $1/1,000$ s [78-80].

Todo lo anterior ocurre porque los tejidos poseen impulsos eléctricos, por lo que los sensores adheridos del equipo detectan esta electricidad y la transforman a una señal digital [79]. Las señales eléctricas del respectivo tejido se detectan con transductores y electrodos, las cuales se remiten a través de un cable a la unidad de adquisición MP. Las señales eléctricas pueden aparecer con una amplitud en el rango de microvoltios ($1/1,000,000$ de un voltio), debido a esto la unidad de MP amplifica las señales, filtra las interferencias o ruido eléctrico de las señales y transforma estas señales en números que la computadora interpreta como ondas [78].

I.4 DIFRACCIÓN DE RAYOS X EN CHALCONAS.

La difracción de Rayos X de monocristal es una técnica de elucidación estructural, que permite determinar cómo está conformada la disposición atómica de un compuesto o sustancia química en el espacio tridimensional [81]. La interacción radiación-materia es la que produce la determinación de los parámetros térmicos y posicionales de los átomos de una estructura química en un determinado sistema cristalino. Lo anterior permite interpretar la estructura interna de los cristales [82].

Las estructuras cristalinas son una red tridimensional de puntos, con un grupo de átomos y moléculas posicionados en algún punto de la red. La unidad mínima de la red se denomina celda unitaria, la cual se replica de una forma ordenada a lo largo de tres dimensiones espaciales [82].

La difracción de Rayos X de monocristal es útil para confirmar las estructuras propuestas de las chalconas. Así como conocer el sistema en que cristaliza, esto es muy importante, ya que las chalconas presentan el fenómeno de polimorfismo [83]. Lo que significa, que un compuesto puede cristalizar en otro sistema cristalino y poseer otras propiedades.

El grupo de Firminio y colaboradores sintetizaron una bromo chalcona y realizaron estudios cristalográficos como una herramienta para confirmar la estructura de la respectiva chalcona. En la Figura 21 se observa, que los átomos enlazados coinciden con la estructura esperada [84].

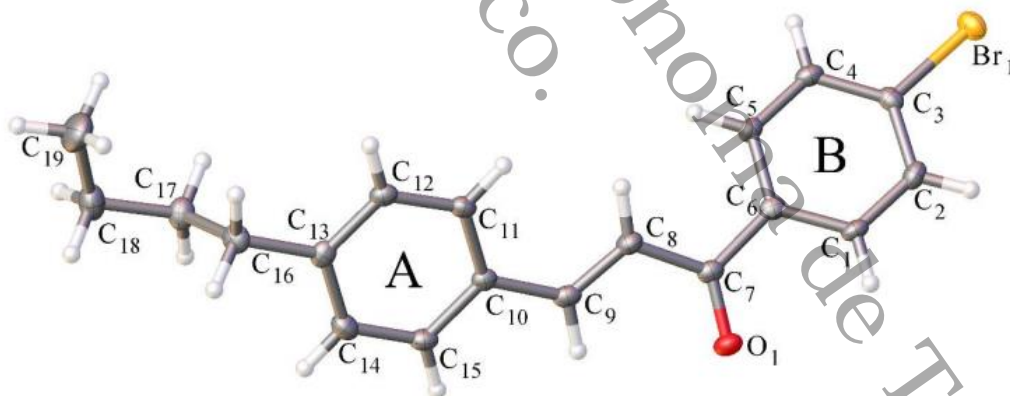


Figura 21. ORTEP de la bromo Chalcona sintetizada por *Firminio et. al.* [84].

Los cristales se forman a través de una serie de combinaciones de interacciones covalentes y no covalentes como los enlaces de hidrógeno, ion-ion, dipolo-dipolo, por mencionar algunos [85]. Estas interacciones son importantes para entender las propiedades físicas y químicas de los materiales

I.4.1 Interacciones intermoleculares en las estructuras de chalconas

Las interacciones intermoleculares son fuerzas electrostáticas que existen entre las moléculas conforme a su naturaleza. En estas interacciones influyen varios parámetros importantes como el tipo de enlace, la polaridad, la estabilidad y la conformación. Esta última es muy importante debido a que a través del tipo de conformación que presente la molécula, serán las interacciones que presente [86].

Dentro de las interacciones intermoleculares se encuentra un tipo de interacción entre N, O ó F a la cual se le conoce como enlace de hidrógeno propio o convencional. Pero también se ha comprobado en estudios teóricos y experimentales la existencia de otro tipo de interacción C-H-O en donde hay un átomo de electronegatividad similar al H. A este tipo de enlace se ha llamado enlace impropio o no convencional [87].

La probabilidad de que esta interacción entre C-H-O exista en una estructura cristalina está sujeto a tres factores [87]:

- 1.- La habilidad adecuada de los donadores para ceder átomos de hidrógeno.
- 2.- La habilidad adecuada de los aceptores para albergar protones.
- 3.- La estequiometría de la estructura cristalina.

Las chalconas han mostrado tener este tipo de interacciones no convencionales a través del análisis de superficie de Hirshfeld, que permite determinar una comprensión visual tridimensional de los contactos intermoleculares y del empaquetamiento de cristales de un compuesto, bajo diferentes tipos de propiedades superficiales. Además de mostrar la distribución estadística cuantitativa de interacciones específicas [88].

Zaini y colaboradores reportaron este tipo de interacciones débiles C-H-O con mayor abundancia que otras interacciones en chalconas halogenadas. Las estructuras cristalinas que presentaron un mayor carácter plano tuvieron este tipo de interacciones, lo que explica porque estas interacciones son las que más predominaron para estos compuestos (Figura 22) [89].

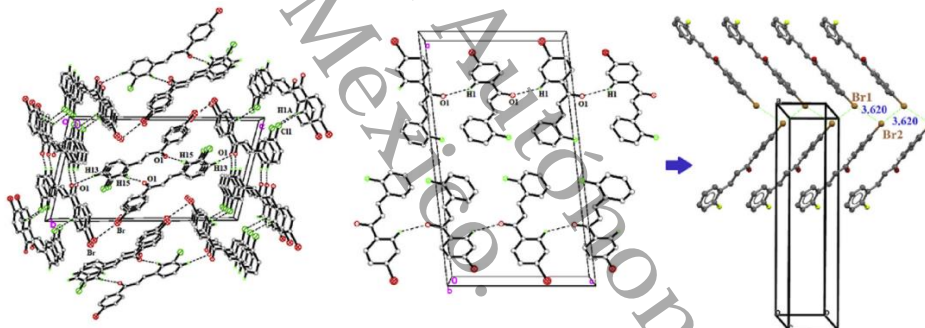


Figura 22. Empaquetamiento de cristal del compuesto con interacciones débiles C-H-O para moléculas con mayor carácter plano [89].

Otro tipo de interacción intermolecular que se ha reportado para las estructuras cristalinas de la chalcona es la π -stacking. Esta interacción es la que se forma entre los anillos aromáticos, son interacciones atractivas no covalentes (superposición de orbitales) entre los enlaces pi de los anillos aromáticos [90].

Un ejemplo de este tipo de interacciones lo reportó Pramodh y colaboradores mediante un estudio de análisis de Hirshfeld sobre una estructura de la chalcona, en la Figura 23 representa una zona mapeada de la molécula, la cual indica las interacciones que sufre una estructura. En ella se observa en color rojo las interacciones π -stacking de la estructura de la chalcona [91].

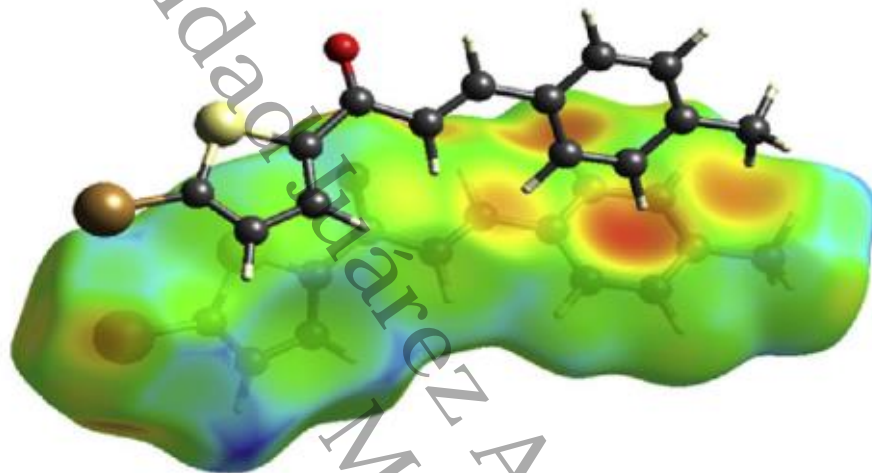


Figura 23. Interacciones π -stacking de la Chalcona [91].

JUSTIFICACIÓN

Trabajos previos realizados por el Cuerpo Académico de Química Orgánica de la DACB-UJAT se han enfocado hacia las chalconas mono y disustituidas con el grupo nitro. Por lo que, durante los últimos años, se han sintetizado una serie de nueve isómeros de nitrochalconas, las cuales han sido evaluadas en su actividad antiinflamatoria en dos diferentes modelos biológicos. Debido a esta diferencia de resultados entre estos compuestos, se ha propuesto volver a realizar la síntesis de todos los isómeros de nitrochalconas y homologar el modelo de la evaluación antiinflamatoria en el modelo de edema de ratón inducido por TPA. Esto con el fin de poder obtener datos precisos y comparables que puedan ser analizados. Además de realizar la evaluación vasorrelajante de estos compuestos, en un modelo de órgano aislado.

Por otro lado, el buen efecto antiinflamatorio de las chalconas sustituidas con nitro en la posición 2 del anillo A, causó interés en nuestro grupo. Por esto se propuso realizar modificaciones estructurales al anillo B de la chalcona con grupos electroattractores y electrodonadores, conservando el grupo nitro en posición 2 del anillo A. Con la perspectiva que puedan ser evaluadas en su actividad antiinflamatoria y poder analizar el comportamiento del efecto de la sustitución del anillo B. Además de explorar la actividad vasorrelajante.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Explorar la síntesis y caracterización de una serie de nitrochalconas sustituidas en posiciones isómeras (*orto*, *meta* y *para*) tanto del anillo A como del anillo B y evaluar la actividad antiinflamatoria y vasorrelajante de los compuestos mono y dinitrados.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1) Sintetizar una serie de chalconas sustituidas por el grupo nitro tanto en anillo A como en anillo B (**1**, **2a-c**, **3a-c**, **4a-c**) ver Figura 24.

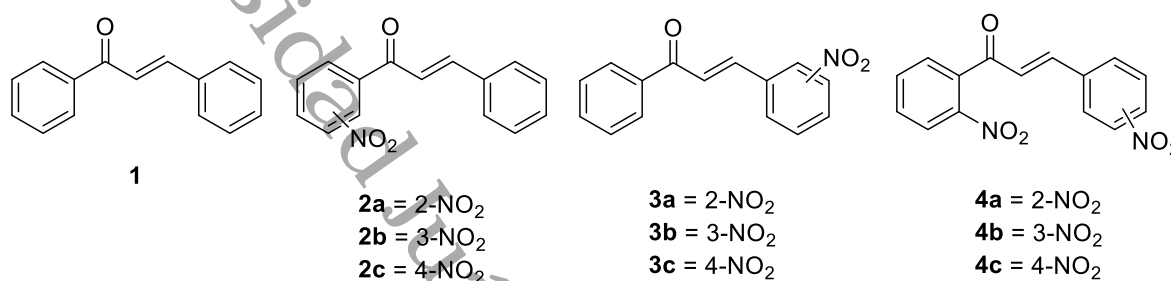


Figura 24. Estructuras de Chalconas mono y dinitradas. *Elaboración propia.*

2) Realizar la evaluación antiinflamatoria y vasorrelajante de las chalconas de las series **1** a la **4**.

3) Explorar la eficiencia de la síntesis mediada por ultrasonido para la obtención de derivados de 2-nitrochalcona con grupo electroattractor (**5a-c**) y con grupo electrodonador (**6a-c**). Además de realizar la elucidación espectroscópica por RMN e IR (Figura 25).

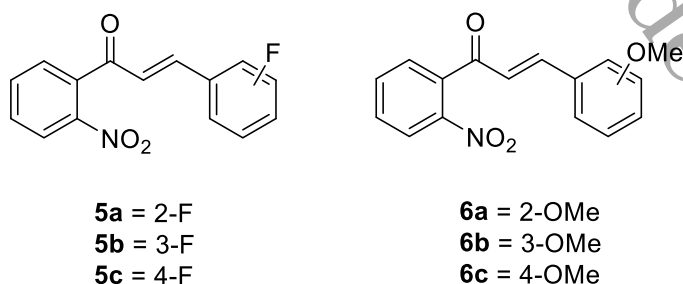


Figura 25. Estructuras de Chalconas mono y dinitradas. *Elaboración propia.*

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

CAPÍTULO

II. METODOLOGÍA Y PARTE EXPERIMENTAL

II.1 METODOLOGÍA GENERAL

Este trabajo se desarrolló en tres etapas de acuerdo con los objetivos mencionados, las cuales se describen alrededor de este segundo capítulo.

II.1.1 Primera etapa: Síntesis y caracterización de nitrochalconas

En la primera etapa de este trabajo se realizó la síntesis y caracterización espectroscópica por RMN ^1H de la serie de nitrochalconas (**2a-c**, **3a-c** y **4a-c**) [23, 55, 56], además de la chalcona base **1**. Las chalconas dinitradas **4a-c** fueron caracterizadas por Rayos X, IR y RMN ^{13}C (Figura 26).

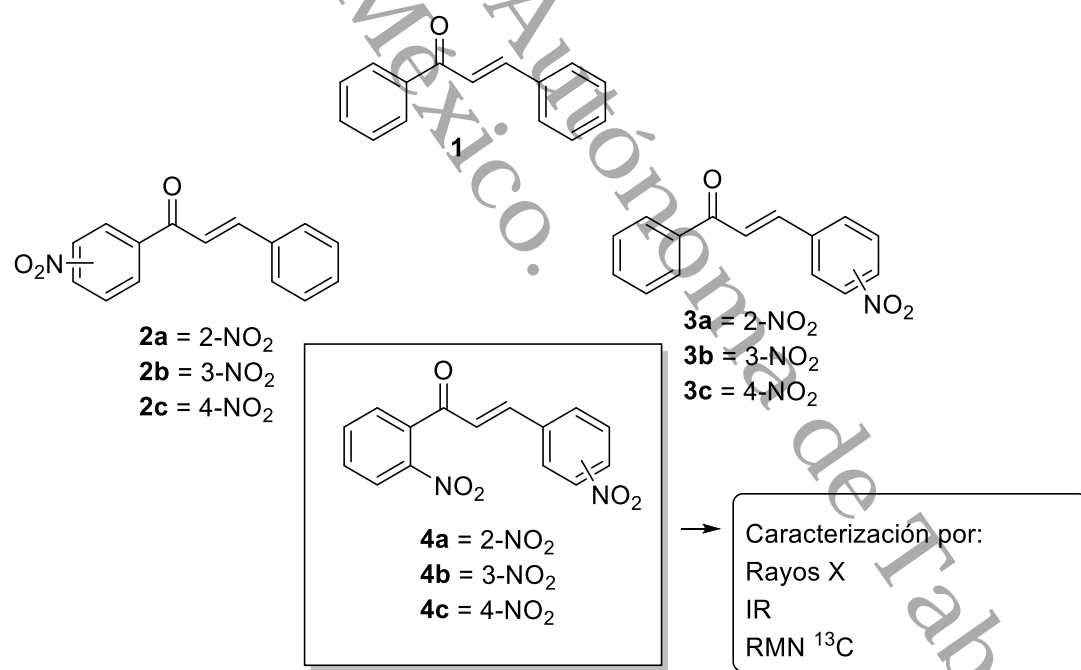


Figura 26. Compuestos sintetizados. *Elaboración propia.*

II.1.2 Segunda etapa: Evaluación biológica de nitrochalconas

En la segunda etapa de este trabajo se realizó la evaluación antiinflamatoria y vasorrelajante de las nitrochalconas (**2a-c**, **3a-c** y **4a-c**). Para este estudio la chalcona base **1** se tomó como referencia para estudiar el efecto del grupo nitro de la, debido a que no tiene sustituyente.

11 Para la evaluación de la actividad antiinflamatoria se utilizó el modelo de edema de oreja de ratón inducido por TPA. Y para la evaluación de la actividad vasorrelajante se usó el modelo de órgano aislado (Figura 27).

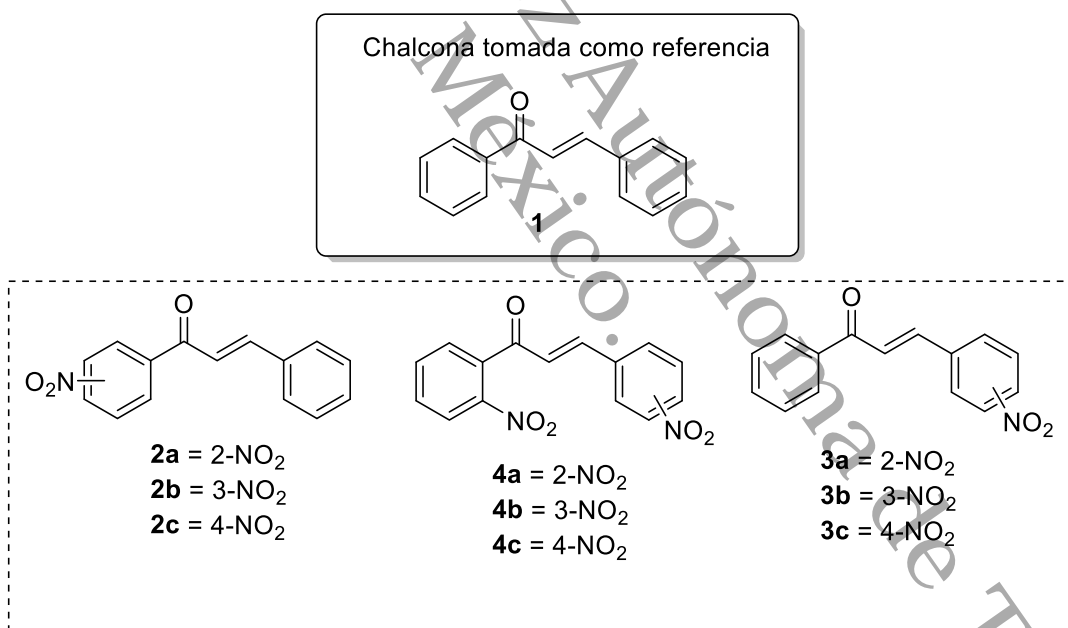


Figura 27. Evaluación biológica de nitrochalconas. *Elaboración propia.*

II.1.3 Tercera etapa: síntesis de derivados de 2-nitrochalconas

La tercera etapa del proyecto consistió en realizar la síntesis y caracterización espectroscópica por RMN (^1H , DEPTQ, COSY y HSQC) e IR, de los derivados de la 2-nitrochalconas. Manteniendo el grupo nitro en posición 2 del anillo A de chalcona y sustituyendo el anillo B con los grupos flúor y metoxi en posiciones *orto*, *meta* y *para*.

Para la síntesis se probaron primeramente condiciones no convencionales, usando ultrasonido como medio de activación, y una metodología convencional, es decir agitación magnética (Figura 28).

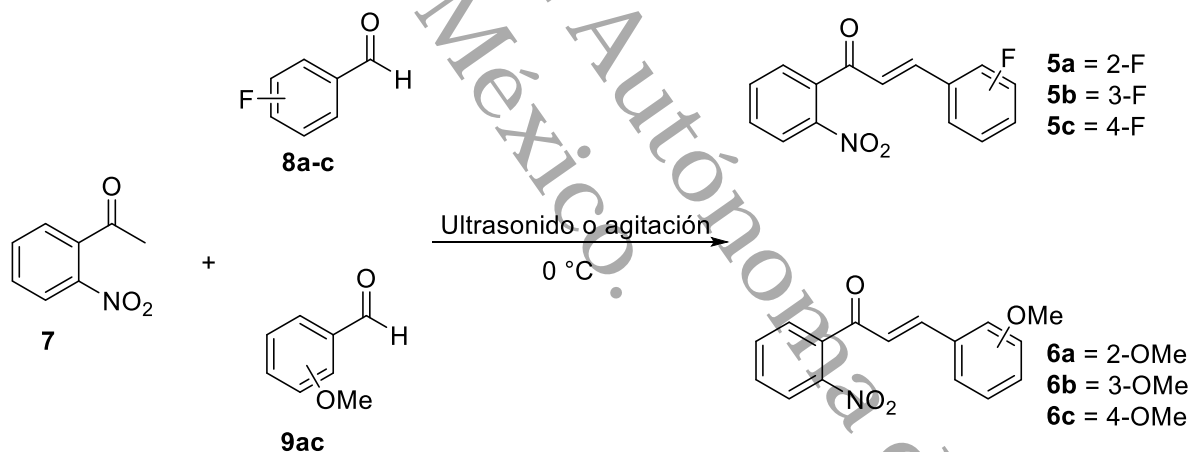


Figura 28. Síntesis de derivados de 2-nitrochalconas. *Elaboración propia.*

II.2 PARTE EXPERIMENTAL

1 Todos los reactivos empleados en este proyecto fueron de grado analítico marca Sigma Aldrich y se utilizaron sin previa purificación. El progreso de las reacciones y la pureza de los productos fueron monitoreados por cromatografía en capa fina (CCF), utilizando cromatofolios de gel de sílice de la marca Merk 60 con indicador fluorescencia de 254 nm y espesor de 2 mm. Todos los productos se revelaron mediante irradiación ultravioleta a 254 o 365 nm. Para la determinación del punto de fusión se utilizó el equipo STUART modelo SMP 10, empleando la técnica del capilar y no fueron corregidos. Las reacciones en ultrasonido se llevaron a cabo en un equipo de ultrasonido Cole-Palmer modelo 08890-21.

1 Para la obtención de los espectros de RMN se emplearon tubos marca Aldrich de 5 mm de diámetro. Se corroboró que la muestra estuviese completamente libre de disolvente. Se pesaron 20 mg del compuesto a analizar y se disolvieron en 0.5 mL del respectivo disolvente deuterado. Los espectros de RMN de ^1H , DEPTQ y COSY, se realizaron en un espectrómetro de RMN Bruker Ascend™ 600 MHz. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm), las constantes de acoplamiento (J) en Hz.

1 Los estudios de difracción de Rayos X se llevaron a cabo con un difractómetro Bruker P4, con radiación Mo- $k\alpha$ ($\lambda=0.71073 \text{ \AA}$).

Los espectros IR se obtuvieron utilizando un espectrómetro FT-IR, Spectrum One, Perkin Elmer.

II.3 SÍNTESIS DE NITROCHALCONAS Y DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE LOS COMPUESTOS 4a-c.

II.3.1 Síntesis de nitrochalconas

Para la síntesis de la chalcona base como de las nitrochalconas mono y dinitradas se utilizaron las metodologías ya reportadas [23, 55, 56].

1 Para la chalcona base **1** se usaron (1 g) 8.3 mmol de acetofenona y 8.3 mmol (0.88 g) de benzaldehído en 10 mL de metanol y 1 equivalente (0.33 g) 8.3 mmol de NaOH. Para la síntesis de la serie de las nitrochalconas sustituidas en anillo A **2a-c**, se utilizaron (1 g) 6.5 mmol de la respectiva nitroacetofenona y (0.64 g) 6.5 mmol del benzaldehído disueltos en 10 mL de etanol, 0.5 equivalentes (0.12 g) 3.25 mmol de NaOH. Para la síntesis de la serie de nitrochalconas sustituidas en el anillo B **3a-c**, se utilizaron 8.3 mmol (1 g) de acetofenona y 8.3 mmol (1.25 g) del respectivo nitrobenzaldehído en 10 mL de etanol y 1 equivalente (0.33 g) 8.3 mmol de NaOH. Para la serie de nitrochalconas dinitradas **4a-c**, se usaron 6.0 mmol (1 g) de la respectiva nitroacetofenona y 6.0 mmol (0.92 g) del respectivo nitrobenzaldehído en 10 mL de metanol y 1 equivalente (0.24 g) 6.0 mmol de NaOH.

II.3.2 Caracterización por Rayos X de los compuestos 4a-c

Los cristales individuales de **4a-c**, adecuados para el estudio de rayos X, se purificaron mediante una técnica de recristalización con dos disolventes a temperatura ambiente hexano/diclorometano (1:3). La corrección de absorción de los tres compuestos se realizó utilizando mediciones de intensidades relacionadas con la simetría (X-AREA). Las soluciones de estructura se obtuvieron usando

métodos directos implementados en SHELXS, y el refinamiento final se realizó con mínimos cuadrados de matriz completa en F^2 usando SHELXL. En el caso de **4c**, se resolvió un desorden posicional para el átomo de carbonilo O7, que se dividió en dos posiciones, O7a y O7b, con ocupaciones refinadas 0.41(4) y 0.59(4). Los programas ORTEP-3 y SHELXS/SHELXL se utilizaron dentro del WinGX paquete de software. Todos los átomos de hidrógeno se colocaron en posiciones calculadas y se refinaron como si estuvieran montados en sus átomos C principales, con C-H = 0,95 Å (**4a**) o C-H = 0,93 Å (**4b-c**). Todos los átomos de H se refinaron isotrópicamente, con $U_{iso}(H) = 1,2 U_{eq}$ (portador C). Los parámetros geométricos de (**4a-c**) fueron validados y estudiados a través del software Mercury y Platon. Los datos de cristal, la recopilación de datos y los detalles de refinamiento de la estructura se resumen en la Tabla 2 que se encuentra en resultados. Los archivos de información cristalográfica de los tres derivados de chalcona se depositaron en la base de datos estructural de Cambridge con los códigos 2036696, 2036697 y 2036695, respectivamente.

II.4 EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE LAS NITROCHALCONAS

II.4.1 Metodología de la evaluación antiinflamatoria

10 El estudio de la actividad antiinflamatoria se llevó a cabo en el modelo de edema de oreja de ratón inducido con TPA. Para ello se emplearon 60 ratones macho de cepa ICR entre 25-30 g. Los animales se colocaron en cajas de acrílico transparente a temperatura ambiente de 24 °C con un fotoperiodo de 12/12 horas luz/oscuridad y con agua y alimento *ad libitum*. Para facilitar la manipulación de los ratones, se le administró pentobarbital sódico al 10% por peso del animal vía intraperitoneal. El

pentobarbital tiene un efecto sedante. Para el ensayo preliminar de los compuestos (1, 2a-c, 3a-c y 4a-c) se evaluó a una dosis de 1 mg/oreja de ratón con una n = 5, en la oreja derecha de cada ratón se aplicaron de forma tópica 20 µL del vehículo (acetona) y en la oreja izquierda de igual manera de cada ratón se aplicó una solución de TPA (2.5 µg/oreja). Pasados 10 min, se aplicaron 20 µL de la chalcona de prueba a diferentes concentraciones, vía tópica en la oreja izquierda del ratón.

1 Cuatro horas después los animales se sacrificaron de acuerdo con la NORMA oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, que establece los criterios para el sacrificio humanitario de animales. Los roedores fueron sacrificados por dislocación cervical y se removi6 un corte de 6 mm de diámetro del pabell6n auricular de ambas orejas. El incremento del peso de la muestra derecha con respecto a la izquierda representa el edema. Como control positivo se utiliz6 indometacina a una dosis de 1 mg/oreja de rat6n, como control negativo se emple6 el veh6culo de cada muestra (acetona).

La inhibici6n del edema se calcul6 mediante la siguiente f6rmula:

$$\% \text{ de inhibici6n} = \frac{C-E}{C} \times 100$$

en donde:

1 C= Edema del grupo control (inducido con TPA)

E= Edema del grupo experimental (TPA m6s la muestra).

1 Las gr6ficas que muestran los resultados fueron procesadas por el software Origin 6.0 y el an6lisis de varianza (ANOVA) y prueba de Tukey (p<0.05) se realiz6 usando el software estad6stico IBM SPSS Statistics 23.

II.4.2 Metodología de la evaluación vasorrelajante.

Para el modelo de órgano aislado (evaluación vasorrelajante) se emplearon 12 Ratas Wistar macho (250–300 g) las fueron suministradas por la División Académica de Ciencias de la Salud (UJAT). Todos los animales se mantuvieron en condiciones estándar de laboratorio con agua y alimento *ad libitum*. Todos los procedimientos con animales se realizaron de acuerdo con nuestra Normativa Federal para el Cuidado y Experimentación Animal (SAGARPA, NOM-062-ZOO-1999, México).

Mediante inyección de pentobarbital sódico (60 mg/kg, ip) todos los animales fueron anestesiados y sacrificados por dislocación cervical. Se limpió la aorta torácica de tejido conjuntivo adherido y se cortó en anillos de 3 a 5 mm de longitud. Para obtener anillos de endotelio desnudo, el tejido vascular interno se frotó mecánicamente con unas pinzas. Todas las preparaciones de anillos de aorta se colocaron en una cámara de incubación utilizando ganchos de acero inoxidable. Los tejidos se dibujaron bajo una tensión óptima de 3 g. Una solución de Krebs (composición, mM: NaCl, 118; KCl, 4,7; CaCl₂, 2,5; MgSO₄, 1,2; KH₂PO₄, 1,2; NaHCO₃, 25,0; EDTA, 0,026 y glucosa, 11,1, pH 7,4). La solución fue burbujeada a 37 °C, se usó oxígeno (O₂/CO₂, 19:1) para la incubación.

II.5 SÍNTESIS DE DERIVADOS DE 2-NITROCHALCONAS

La síntesis de los derivados de 2-nitrochalcona se llevó a cabo a través de dos metodologías, la primera en condiciones de ultrasonido y la segunda mediante agitación mecánica, ambas a 0 °C.

II.5.1 Síntesis mediada por ultrasonido

1 En un matraz de bola se adicionaron cantidades equimolares (0.1 g) 0.6 mmol de la 2-nitroacetofenona y 0.6 mmol del respectivo benzaldehído fluorado o metoxilado, los cuales fueron disueltos en 3 mL de metanol o etanol anhidro, una vez disueltas las materias primas, se agregaron 0.4 equivalentes (0.033 g) 0.2 mmol de K_2CO_3 . La mezcla de reacción se irradió con ultrasonido durante 2 horas. El proceso de la reacción se monitoreó por CCF (SiO_2 ; 8:2 hexano:EtOAc). El sólido formado fue filtrado y lavado con agua fría (2x15mL). El producto fue caracterizado.

II.5.2 Síntesis por agitación mecánica

En un matraz de bola de 10 mL se adicionó (0.1) 0.6 mmol de la 2-nitroacetofenona juntamente con 0.6 mmol del respectivo benzaldehído fluorado o metoxilado y fueron disueltos en 3 mL de metanol o etanol a 0 °C, después se añadieron 1 equivalente de (0.024 g) 0.6 mmol de NaOH en solución y la reacción se dejó durante 1 h en agitación mecánica a 0 °C. Al término de la reacción se obtuvo un sólido, el cual se separó por decantación y se procedió a realizar dos lavados con agua fría, por último, se cristalizó por par de disolventes diclorometano/hexano 3:1.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

CAPÍTULO

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

*Síntesis de nitrochalconas y caracterización
de los compuestos dinitrados*

III.1 SÍNTESIS DE CHALCONAS NITRADAS

Se realizó la síntesis de la serie de nitrochalconas mono y dinitradas, así como la chalcona base **1**, **2a-c**, **3a-c**, **4a-c** (Figura 29). La metodología empleada para la síntesis de estos compuestos esta descrita en el apartado de la parte experimental de este trabajo.

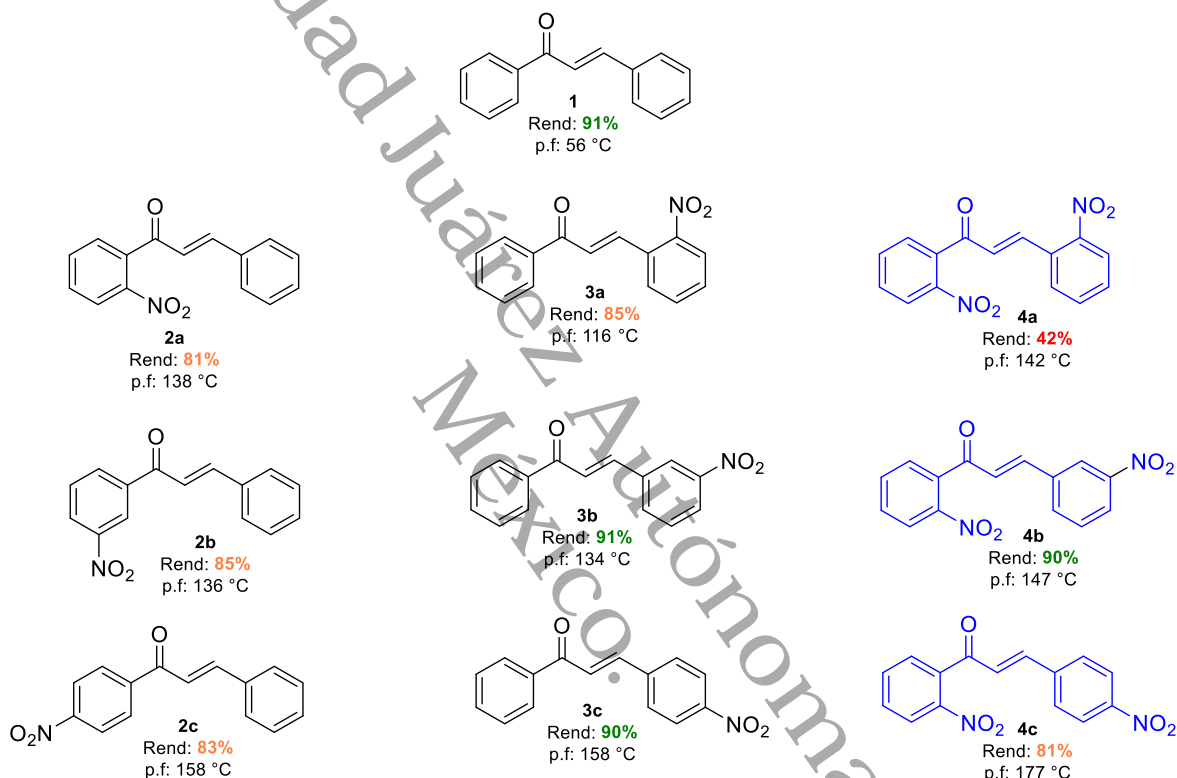


Figura 29. Nitrochalconas sintetizadas. *Elaborado a partir de [23, 55, 56].*

Los compuestos fueron obtenidos con rendimientos del 42% al 91%. Todas las estructuras propuestas para las nitrochalconas y para la chalcona base (**1**, **2a-c**, **3a-c**, **4a-c**) fueron confirmadas mediante espectroscopia de RMN ^1H , así como la determinación de los puntos de fusión. Los datos de caracterización coincidieron con los datos ya reportados [23, 55, 56].

Para los compuestos **4a-c**, la información cristalográfica, el análisis de superficie de Hirshfeld mostró las interacciones presentes en las estructuras empaquetadas, así como los datos espectroscópicos de infrarrojo y RMN, se publicaron en un artículo derivado de este proyecto [23].

III.2 ANÁLISIS DE RAYOS X DE LOS COMPUESTOS 4a-c

III.2.1 Descripción estructural

Debido a la importancia de las chalconas [92] se realizó un estudio más detallado sobre la descripción estructural para la serie de compuestos **4a-c**, ya que estos se lograron cristalizar. Los datos cristalográficos y los detalles de refinamiento de las estructuras **4a-c** se presentan en la Tabla 2. A partir de esta información se realizó un análisis estructural para cada compuesto. De esta forma, se encontró que **4a** cristalizó en una celda triclinica con el grupo espacial $P\bar{1}$. La unidad asimétrica contiene dos anillos aromáticos sustituidos con nitro en la posición *orto*, unidos por un sistema de carbonilo α, β -insaturado de tres carbonos (Figura 30). Se encontró que la molécula adopta la conformación *s-trans* más estable con respecto al C8=C9 [1,336(14) Å] y C7=O7 [1.217(12) Å] de los grupos funcionales, ubicados en el resto enona [92]. El análisis determinó que la estructura experimenta una torsión alrededor de los enlaces simples C1'-C7 y C9-C1 con ángulos de torsión de 79.82(13)° y 142.81(11)° para C8-C7-C1'-C2' y C2-C1-C9-C8, respectivamente, además la molécula adopta una conformación en la que los grupos -NO₂ están más cerca unos de otros, generando una unidad asimétrica ligeramente más compacta en comparación con los compuestos **4b** y **4c**, que tienen un esqueleto molecular más extenso. Por lo tanto, esta estructura puede considerarse termodinámicamente menos estable en comparación con los compuestos **4b** y **4c**.

Tabla 2. Datos de cristal único y detalles de refinamiento de la estructura para los compuestos **4a**, **4b** y **4c**.

	4a	4b	4c
Fórmula empírica	C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O ₅	C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O ₅	C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O ₅
Peso de la fórmula	298.25	298.25	298.25
Sistema Cristalino	Triclinica	Ortorhombico	Triclinica
T (K)	123(1)	295(1)	295(1)
Grupo espacial	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>Pbca</i>	<i>P</i> $\bar{1}$
Números CCDC	2036696	2036697	2036695
Conformación	<i>s-trans</i>	<i>s-trans</i>	<i>s-cis</i>
<i>a</i> [Å]	7.6303(4)	11.1553(4)	7.6817(9)
<i>b</i> [Å]	7.8424(5)	14.1772(5)	7.8867(7)
<i>c</i> [Å]	12.5262(8)	17.6747(8)	12.4081(13)
α (°)	94.327(5)	90	84.587(8)
β (°)	90.696(5)	90	74.210(9)
γ (°)	117.716(4)	90	69.877(8)
<i>V</i> (Å ³)	660.72(7)	2795.27(19)	679.20(13)
<i>Z</i>	2	8	2
Tipo de radiación	0.56083 Å	0.56083	0.56083
θ rango	2.430 to 23.000°	2.320 to 21.498°	2.553 to 21.497°
<i>D</i> _{calc.} (g/cm ³)	1.499	1.417	1.458
μ (mm ⁻¹)	0.070	0.067	0.068
Transm. factores	0.572-1.000	0.428-1.000	0.429-1.000
Reflexiones recogidas	16132	61499	14368
Reflections independientes	3743	3270	3166
Parámetros	199	200	209
<i>R</i> _{int}	0.0241	0.0527	0.0429
Ajuste en <i>F</i> ²	1.086	1.012	0.892
Índice de R Final [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0.0354	0.0386	0.0424
<i>wR</i> ₂ (todos los datos)	0.1002	0.1119	0.1199
Mayor diferencia de pico y agujero (e/Å ³)	0.341, -0.235	0.166, -0.174	0.230, -0.187

Un análisis en la *verificación de la geometría Mogul* confirmó la desviación de los ángulos de torsión, C8-C7-C1'-C2' [79.82(13)°] y O7-C7-C1'-C6' [72.54(13)°], de los valores típicos encontrados en derivados de chalcona. De las 48 estructuras cristalinas analizadas de la biblioteca *Mogul del CSD* [93], solo tres estructuras cristalinas (códigos de referencia CSD: CNCHAL, BRNICH y NIPFUP) con al menos un anillo aromático sustituido con nitro tienen ángulos de torsión similares a los del compuesto **4a** [94, 95]. De estos datos podemos deducir que los grupos nitro tienen un efecto directo sobre el grado de torsión de la molécula. Esto es más evidente en este compuesto debido a los grupos electroattractores que se encuentran en posición *orto* en ambos sistemas aromáticos [96]. Como se discute más adelante, a medida que el anillo B aromático cambia su patrón de sustitución, las moléculas asumen un mayor carácter plano. Por otro lado, los dos sistemas aromáticos relacionados por el grupo enona forman un ángulo diedro de 63,21(4)°. Finalmente, los grupos nitro se desvían ligeramente de los planos principales de los anillos aromáticos con ángulos de torsión de 13.35(14)° y -9.86(15)° para O2-N1-C2'-C1' y O3-N2-C2-C1, respectivamente.

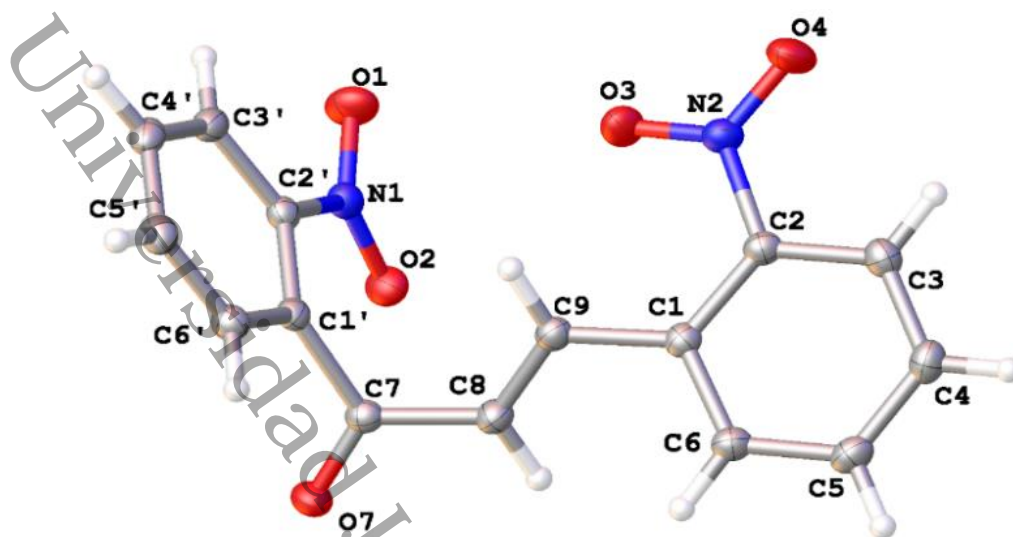


Figura 30. ORTEP del compuesto **4a**, con elipsoides de desplazamiento dibujados al nivel de probabilidad del 50 %. Los átomos de H se muestran como una pequeña esfera de radio arbitrario.

El compuesto **4b** cristalizó en una celda ortorrómbica con un grupo espacial *Pbca* (Tabla 2). A diferencia del compuesto **4a**, los anillos aromáticos están sustituidos con nitro en posiciones *orto* y *meta*, que están conectados a través del sistema plano $-C=C-C=O$ (Figura 31). Ambos sustituyentes NO_2 son coplanares con los anillos aromáticos [$O2-N1-C2'-C1' = -1.3(2)^\circ$ y $O3-N2-C3-C2 = -9.0(2)^\circ$]. El cambio en el patrón de sustitución (de *orto* a *meta*) en el anillo B aromático hace que la molécula adopte un resto plano, y tanto el grupo enona central como el anillo aromático C1-C6 son casi coplanares, con un ángulo de torsión C8-C9-C1-C2 de $-163,35(15)^\circ$. En contraste, el anillo A aromático forma un ángulo de torsión $C6'-C1'-C7-C8$ con el $-C=C-C=O$ grupo central de $90.33(19)^\circ$. El distanciamiento de los anillos aromáticos hace que los grupos nitro tiendan a estar muy separados entre sí, minimizando las fuerzas repulsivas de *Van Der Waals*. Los ángulos de torsión formados entre la unidad enona y los anillos aromáticos también están fuera de los valores típicos; sin embargo, esto es de esperar, considerando el efecto del sustituyente NO_2 sobre los

parámetros geométricos de la molécula. El compuesto **4b** existe en la conformación estereoselectiva *s-trans* con respecto al C8=C9 [1,324(2) Å] y C7=O7 [1.217(18) Å] enlaces dobles. Aparentemente, esta conformación es la forma predominante en las moléculas de derivados de chalcona cristalizados con baja planaridad [97-100].

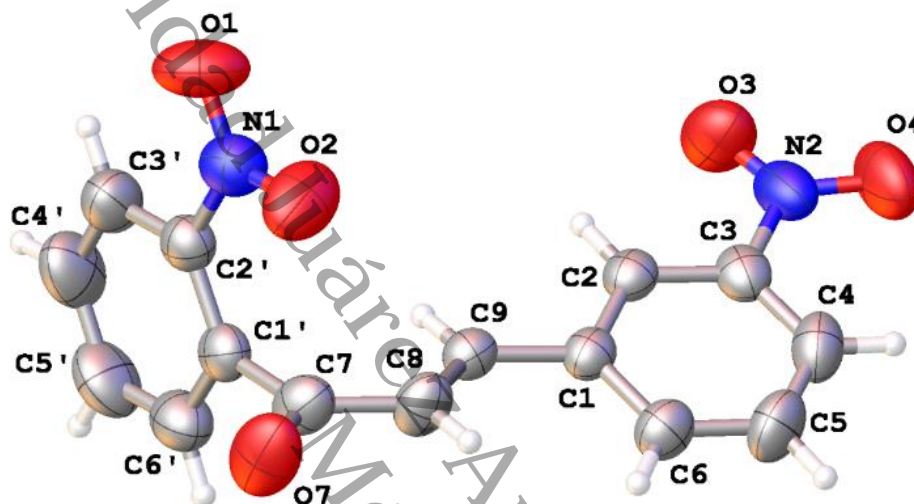


Figura 31. ORTEP del compuesto **4b**, con elipsoides de desplazamiento dibujados al nivel de probabilidad del 50 %. Los átomos de H se muestran como pequeñas esferas de radio arbitrario.

El compuesto **4c** cristalizó en una celda triclínica con el grupo espacial $P\bar{1}$ (Tabla 2). Se encontró que la geometría de la molécula viene impuesta por el cambio de posición del sustituyente nitro unido al C4, que está en posición para con respecto al carbonilo del sistema α, β -insaturado (Figura 32). El anillo A aromático retiene el patrón de sustitución en *orto* de manera similar a los compuestos **4a** y **4b**. Los ángulos de torsión entre los átomos C8-C9-C1-C6 y C8-C7-C1'-C2' son 177,6(2)° y 165,62(15)°, respectivamente, lo que indica que los sistemas aromáticos sustituidos y la unidad de enona central son coplanares. Por tanto, la molécula adopta la

conformación *s-cis* con respecto a los dobles enlaces C8=C9 [1,321(2) Å] y C7=O7B [1.214(7) Å], con un ángulo de torsión C1'—C7—C8—C9 de $-178.78(17)^\circ$. A diferencia de los compuestos **4a** y **4b**, la planaridad del compuesto **4c** favorece la conformación *s-cis*, que está presente en los derivados de chalcona cristalizados con un esqueleto plano [101, 103].

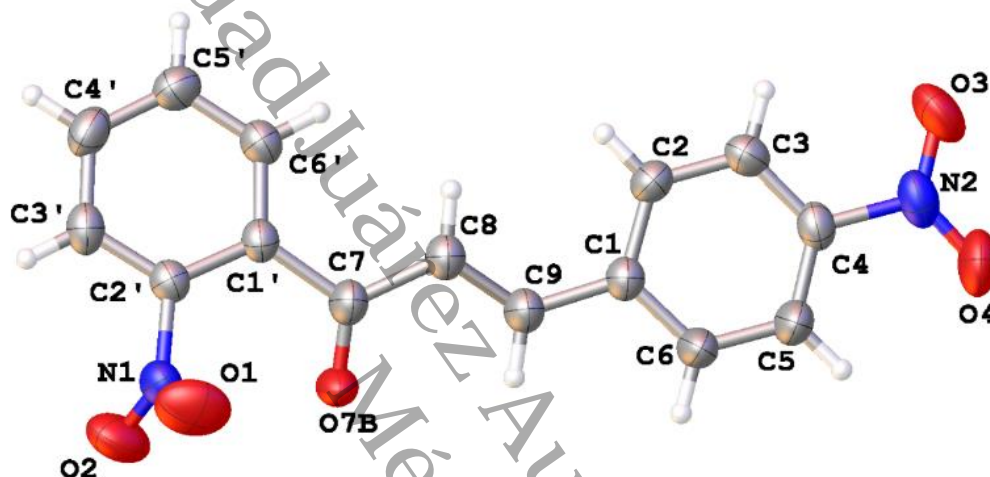


Figura 32. ORTEP del compuesto **4c**, con elipsoides de desplazamiento dibujados al nivel de probabilidad del 50 %. Los átomos de H se muestran como pequeñas esferas de radio arbitrario.

III.2.2 Características supramoleculares

A través del diagrama de empaquetamiento molecular del compuesto **4a**, podemos observar que ambos anillos aromáticos están involucrados en interacciones de apilamiento atractivo con moléculas vecinas ubicadas alrededor de centros de inversión del grupo espacial cristalográfico. Estas interacciones no covalentes parecen dominar la estructura supramolecular de este compuesto debido a la falta de enlaces de hidrógeno convencionales. En este sentido, los anillos aromáticos C1'-

C6' se apilan de forma desplazada paralelamente a lo largo de la dirección [1], y la separación entre los centroides del sistema π 3,647(2) Å, mientras que los anillos aromáticos C1-C6 están apilados en la misma conformación con una distancia centroide a centroide de 3,729(2) Å (Figura 33). En este esquema, el anillo aromático C1'-C6' parece establecer dos contactos cortos C-H...O con el grupo carbonilo y nitro como aceptores, con distancias intermoleculares de 2,680(7) Å y 2,579(8) Å para C5'-H5'...O7 y C4'-H4'...O2, respectivamente, pero con ángulos (D-H...A) inferiores a 154° debe considerarse que la principal característica supramolecular de **4a** es la interacción π -stacking entre las moléculas de chalcona; la cual hemos calculado con el análisis de superficie de Hirshfeld en CrystalExplorer 17.5 [104], pero en lugar de usar la función d_{norm} (comúnmente usada para caracterizar los enlaces de hidrógeno N-H...O u O-H...O), se empleó la forma propiedad de índice para identificar arreglos de apilamiento planos [105-107]. En una función de índice de forma mapeada en una superficie de Hirshfeld, los huecos rojos indican fuerzas no covalentes, como enlaces de hidrógeno débiles o interacciones aromáticas, mientras que las protuberancias azules indican espacios entre moléculas vecinas con poca o ninguna interacción [106].

En el compuesto **4a**, los huecos rojos están ubicados en regiones electronegativas, que están involucradas en contactos cortos a través de enlaces de hidrógeno C-H...O. En otras palabras, el C6' del anillo aromático (fuera de la superficie) establece un enlace de hidrógeno aromático débil con el átomo O7 del grupo carbonilo como aceptor con una distancia C6'-H6'...O7 de 2.60(7) Å (dentro la superficie). Esta interacción débil se representa en el índice de forma como una pequeña depresión roja (Figura 33). Por otro lado, el patrón de triángulos azules y rojos sobre ambos sistemas aromáticos es una fuerte evidencia de estrechos contactos interplanares C...C, mientras que las regiones verdes y amarilla que rodean los anillos aromáticos

son causadas por el efecto simétrico de los grupos nitro. (Figura 33, recuadro). Las interacciones de apilamiento C...C representan el 6,2 % de todas las interacciones contenidas en el cristal según el gráfico de huellas dactilares en 2D [108, 109].

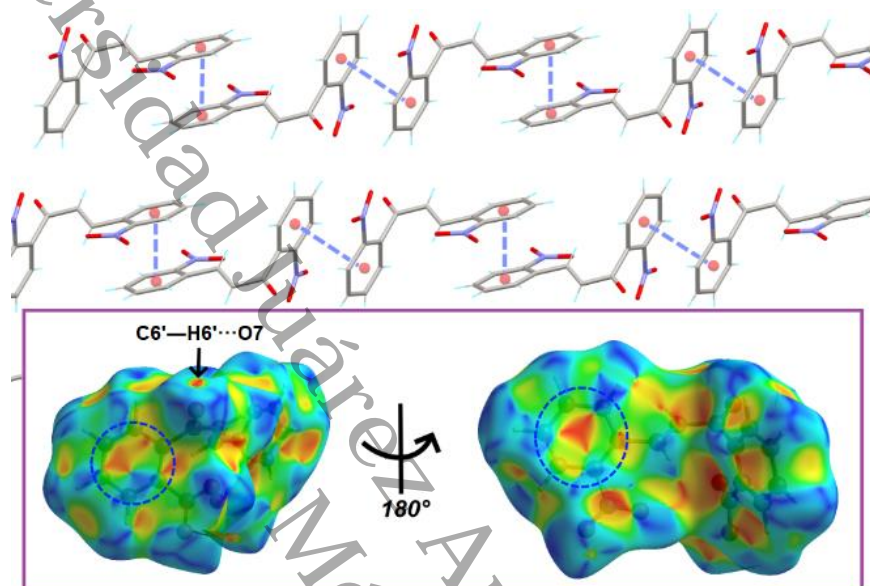


Figura 33. Parte de la estructura cristalina de **4a**, mostrando las principales interacciones intermoleculares. El recuadro muestra la superficie de Hirshfeld mapeada con la propiedad del índice de forma (-1,0 a 1,0 a.u.) resaltando regiones azules sobre puntos de color rojo brillante dentro del compuesto **4a**. Los anillos aromáticos involucrados en las interacciones de apilamiento se destacan mediante círculos azules discontinuos.

En el cristal del compuesto **4b**, las moléculas también se mantienen unidas a través de contactos cortos C-H...O, donde los átomos de O de los grupos carbonilo y nitro sirven como grupos aceptores. De manera similar al compuesto **4a**, las interacciones π -stacking parecen dominar el empaquetamiento de cristales. Las moléculas se empaquetan en dímeros, favoreciendo la interacción entre los restos planos. De esta forma, los anillos aromáticos C1-C6 se apilan de forma desplazada en paralelo con

una distancia de 3,862(13) Å entre los centroides de dos anillos aromáticos relacionados con la inversión (Figura 34). La región triangular azul y roja en el anillo aromático C1-C6 en la superficie del índice de forma, confirma las interacciones de apilamiento C...C entre estos sistemas (Figura 34). El ensamblaje supramolecular también está respaldado por interacciones débiles C-H... π , lo que implica a los anillos de fenilo. De acuerdo con la propiedad del índice de forma, estos contactos se observan como una gran depresión roja causada por la proximidad del anillo aromático C1'-C6' al sistema C1-C6.

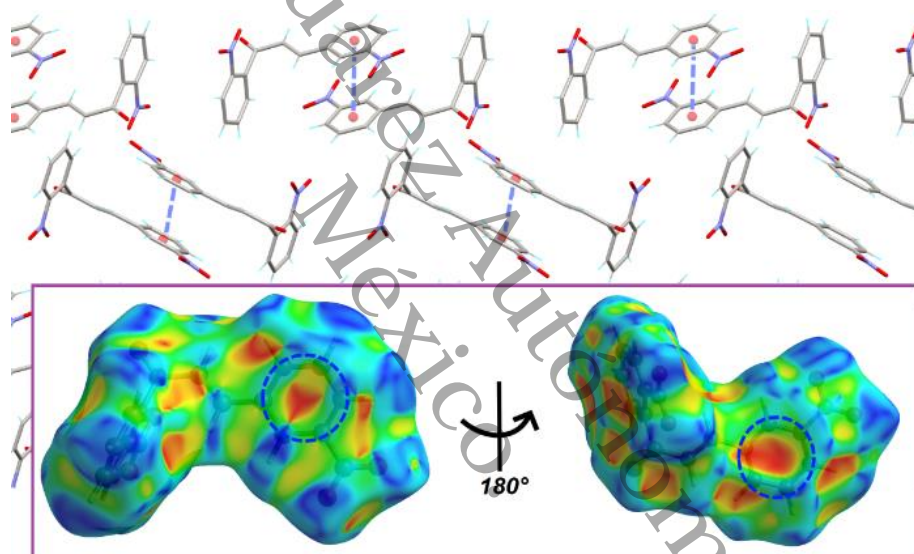


Figura 34. Parte de la estructura cristalina de **4b**, que muestra las interacciones intermoleculares entre las moléculas. El recuadro muestra la superficie de Hirshfeld mapeada con la propiedad del índice de forma (-1,0 a 1,0 a.u.) resaltando regiones azules sobre puntos de color rojo brillante dentro del compuesto **4b**. Los anillos aromáticos involucrados en las interacciones aromáticas se destacan mediante círculos azules discontinuos.

Debido a la geometría plana del compuesto **4c**, la estructura cristalina se caracteriza por una alineación de moléculas en forma de lámina paralela a la dirección [101]. Cada capa está formada por moléculas relacionadas con la inversión que interactúan a través de contactos cortos C-H...O, formando motivos de conjuntos de gráficos $R_2^2(16)$ y $R_4^4(20)$ de acuerdo con la nomenclatura de Etter (Figura 35) [110, 111].

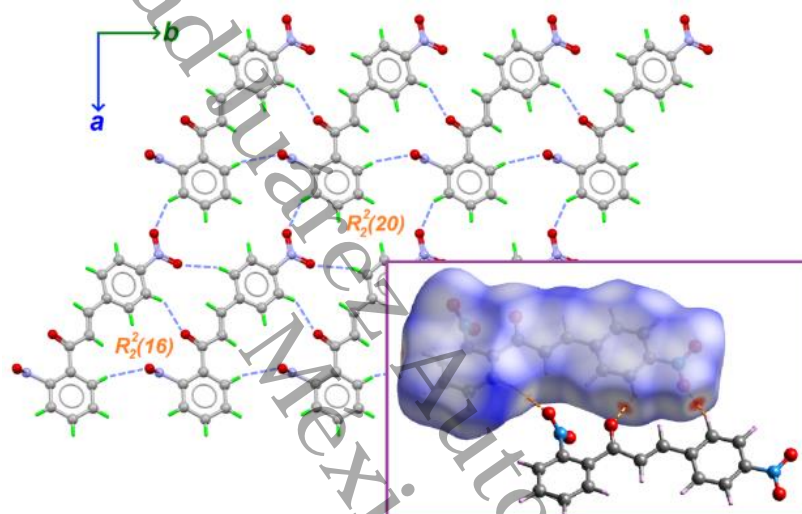


Figura 35. Vista de la estructura de capas 2D de **4c** en el plano ab. El recuadro muestra la superficie de Hirshfeld mapeada en la propiedad d_{norm} (-0,22 a 1,27 Å), donde las líneas discontinuas naranjas muestran los contactos C—H...O con una molécula de chalcona vecina.

Esta capa infinita se apila una sobre otra mostrando interacciones de apilamiento π - π intermoleculares adicionales entre los anillos aromáticos C1'-C6' con una distancia de centroide a centroide de 3.80(4) Å, estabilizando el empaquetamiento cristalino en la dirección de la cristalográfica a -eje. La superficie de Hirshfeld mapeada sobre d_{norm} muestra puntos rojos donde los contactos son más cortos que las separaciones vdW [106-112]. Con respecto al compuesto **4c**, estos puntos están relacionados con

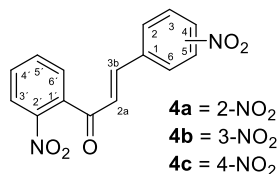
las regiones ocupadas por los grupos nitro y carbonilo que están involucrados en enlaces de hidrógeno C-H...O débiles con moléculas vecinas (ver recuadro, Figura 35). Estas interacciones no covalentes representan 50% de todas las interacciones en el cristal considerando contactos recíprocos según el gráfico de huellas dactilares 2D.

Además de los resultados cristalográficos para los compuestos **4a-c** mostrados en este apartado, a continuación, se presentan los datos espectroscópicos de RMN de ^1H y ^{13}C , cuyas señales son consistentes con las estructuras de las chalconas esperadas.

III.3 RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (^1H , ^{13}C) DE LOS COMPUESTOS 4a-c

En la Tabla 3 se resumen los desplazamientos químicos de los experimentos de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C de las tres estructuras de las chalconas dinitradas.

Tabla 3. Desplazamientos químicos de RMN de ^1H (600 MHz) y ^{13}C (150 MHz) de los compuestos **4a-c**. Desplazamientos químicos (δ) en ppm. Disolvente: CDCl_3 , temperatura ambiente, tetrametilsilano como referencia interna.



Posición	4a		4b		4c	
	^1H (δ , m, J)*	^{13}C (δ)	^1H (δ , m, J)*	^{13}C (δ)	^1H (δ , m, J)*	^{13}C (δ)
C=O	---	192.6		192.6		192.5
2α	7.24, <i>d</i> , 16.1	130.0	7.51, <i>d</i> , 16.3	128.6	7.48, <i>d</i> , 16.2	125.1
3β	7.66, <i>d</i> , 16.1	141.6	7.57, <i>d</i> , 16.3	143.6	7.53, <i>d</i> , 16.2	143.1
1'	---	135.3		135.6		135.4
2'	---	146.9		148.7		148.7
3'	8.08, <i>d</i> , 8.1	125.3	7.74, <i>d</i> , 7.4	129.5	8.24-8.22, <i>m</i>	129.5
4'	7.70, <i>t</i> , 7.9	131.8	7.83, <i>t</i> , 7.7	132.0	7.93, <i>t</i> , 7.4	135.0
5'	7.95, <i>t</i> , 7.3	135.1	5.92, <i>t</i> , 7.4	134.9	7.83, <i>t</i> , 7.7	129.7
6'	8.01, <i>d</i> , 7.7	129.8	8.25-8.22, <i>m</i>	125.4	7.76, <i>d</i> , 7.4	132.1
1		129.7		136.3		140.8
2		148.8	8.58, <i>s</i>	123.9	8.01, <i>m</i>	130.3
3	8.25, <i>d</i> , 8.1	125.1		147.0	8.24-8.22, <i>m</i>	124.3
4	7.85-7.80, <i>m</i>	132.2	8.25-8.22, <i>m</i>	125.0		147.0
5	7.85-7.80, <i>m</i>	134.4	7.70, <i>t</i> , 7.9	130.8	8.24-8.22, <i>m</i>	124.3
6	7.75, <i>d</i> , 7.4	129.6	8.25-8.22, <i>m</i>	135.0	8.01, <i>m</i>	130.3

**m* = multiplicidad (*d*=doble, *dd*=doble de doble, *m*=múltiple), *J*= constante de acoplamiento (Hz)

Es importante mencionar que la espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de los compuestos **4a-c** fue reportada en la publicación derivada de este proyecto antes mencionada. El análisis de todos los datos espectroscópicos fue consistente con el patrón de sustitución correspondiente a cada uno de los compuestos, además que la constante de acoplamiento de los hidrógenos del sistema α , β -insaturado mostró un valor característico para un sistema de alqueno *trans* (entre 16.1 Hz y 16.3 Hz). En el caso de los espectros de RMN ^{13}C , se identificó en los tres casos la señal correspondiente al grupo carbonilo de cetona, además de que el número de señales y sus desplazamientos químicos concuerdan con las estructuras que se habían propuesto.

III.4 ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO (IR) DE LOS COMPUESTOS 4a-c

En la Tabla 4 se presenta el análisis de las bandas principales de infrarrojo para los compuestos **4a-c**, cuyos espectros se muestran en la Figura 36.

Tabla 4. Asignación de frecuencias vibratorias características para **4a-4c**.

Asignación	4a	4b	4c
Vibración aromática de estiramiento C-H.	3104 cm^{-1}	3072 cm^{-1}	3109 cm^{-1}
C=O vibración de estiramiento.	1658 cm^{-1}	1650 cm^{-1}	1667 cm^{-1}
C = C vibración de estiramiento.	1516 cm^{-1}	1523 cm^{-1}	1511 cm^{-1}
Vibración de estiramiento asimétrica N-O del grupo NO_2 .	1568 cm^{-1}	1572 cm^{-1}	1592 cm^{-1}
Vibración de estiramiento simétrica N-O del grupo NO_2 .	1333 cm^{-1}	1345 cm^{-1}	1334 cm^{-1}
C-H en deformación plana de CH = CH.	1202 cm^{-1}	1209 cm^{-1}	1220 cm^{-1}
C = C <i>trans</i> .	977 cm^{-1}	983 cm^{-1}	983 cm^{-1}

8

En la Figura 36 se muestran los tres espectros de IR para la serie de compuestos **4a-c**, en los espectros se observan las principales bandas esperadas que corresponden a los grupos funcionales de las estructuras propuestas.

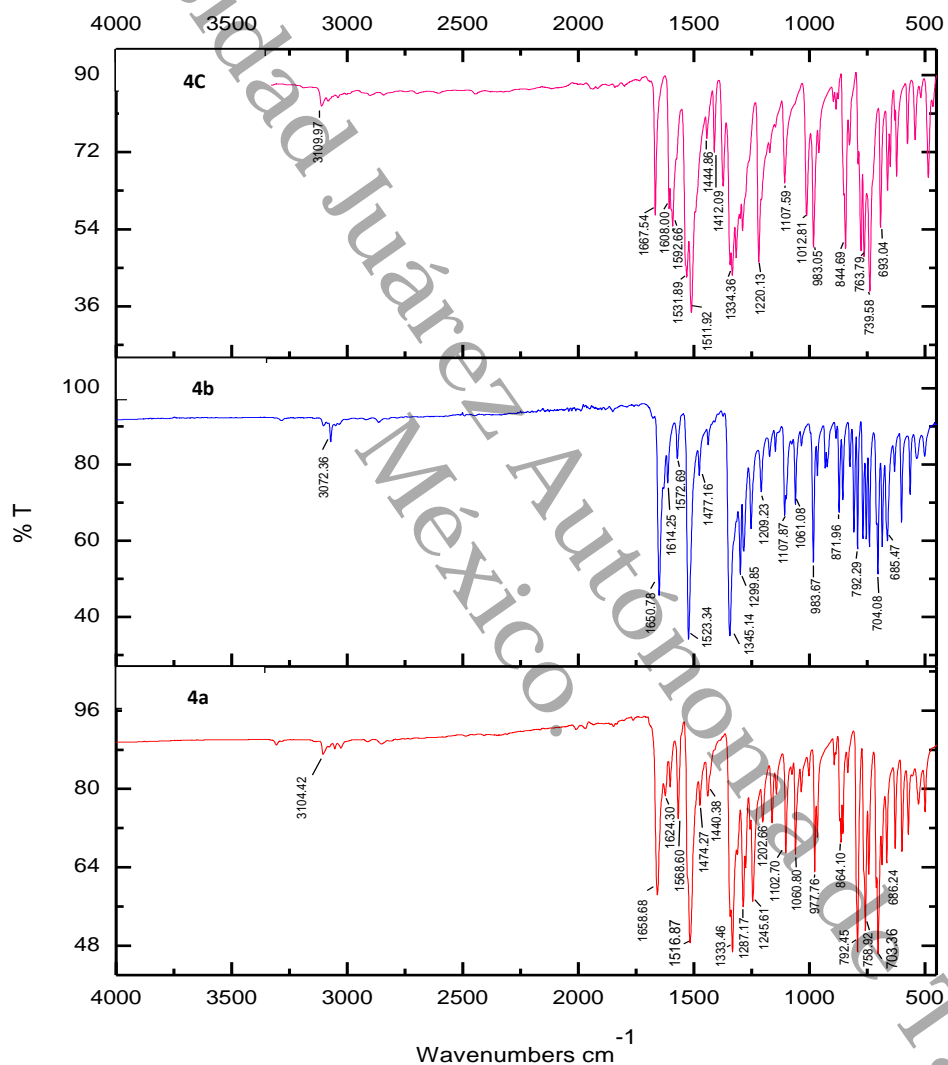


Figura 36. Espectro FT-IR de **4a-4c**.

4

En los espectros anteriores de IR se observan bandas similares características de estos compuestos dentro del mismo rango, esto se debe a que las estructuras son isómeras, por ejemplo, la banda de absorción del estiramiento C-H se ubica en un rango de 3104 cm^{-1} a 3072 cm^{-1} . De la misma forma en un rango de 1667 cm^{-1} a 1650 cm^{-1} se localiza una banda de vibración del estiramiento que corresponde al grupo funcional cetónico C=O de la chalcona. En el rango de 1516 cm^{-1} a 1511 cm^{-1} se ubica la banda correspondiente a la vibración de estiramiento del sistema C=C. También entre 1592 cm^{-1} a 1568 cm^{-1} se observa una banda que corresponde al estiramiento asimétrico de N-O del grupo nitro y entre 1345 cm^{-1} a 1333 cm^{-1} se observa la banda simétrica del mismo grupo nitro. Los compuestos presentan isomería *trans* por lo que entre 983 cm^{-1} a 977 cm^{-1} se observan señales que confirman este sistema.

III.5 CONCLUSIONES

Se realizó la síntesis de las nitrochalconas **2a-c**, **3a-c** y **4a-c**. Además de la chalcona base **1** con rendimientos de reacción de 52 a 92%

Las estructuras sintetizadas fueron caracterizadas por técnicas físicas y espectroscópicas (p.f., FT-IR y RMN ^1H). Los datos espectroscópicos son consistentes con las estructuras esperadas.

2

Las chalconas dinitradas fueron cristalizadas y caracterizadas por Difracción de Rayos X de monocristal. Los datos de la descripción estructural, así como el análisis de Hirshfeld fueron publicados en la revista *Crystals* de la editorial MPDI (Anexos). Cabe mencionar que es la primera vez que se reportan las estructuras cristalinas para estas chalconas dinitradas.

La síntesis y la caracterización espectroscópicas de la chalcona base **1** y las nitrochalconas **2a-c**, **3a-c** y **4a-c** permitieron cumplir con el primer objetivo específico propuesto en este trabajo.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

CAPÍTULO

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

Evaluación de la actividad biológica de las chalconas nitradas

IV.1 RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN ANTIINFLAMATORIA

Las nitrochalconas sintetizadas en la primera parte de este proyecto (**1**, **2a-c**, **3a-c**, **4a-c**) fueron evaluadas en su actividad antiinflamatoria mediante el modelo de edema de oreja de ratón inducido por TPA.

Los resultados de la evaluación antiinflamatoria de las nitrochalconas revelaron que la administración vía tópica de todos los compuestos produce un efecto de inhibición sobre el edema de la oreja del ratón a una concentración de 1 mg/oreja de ratón (Figura 37).

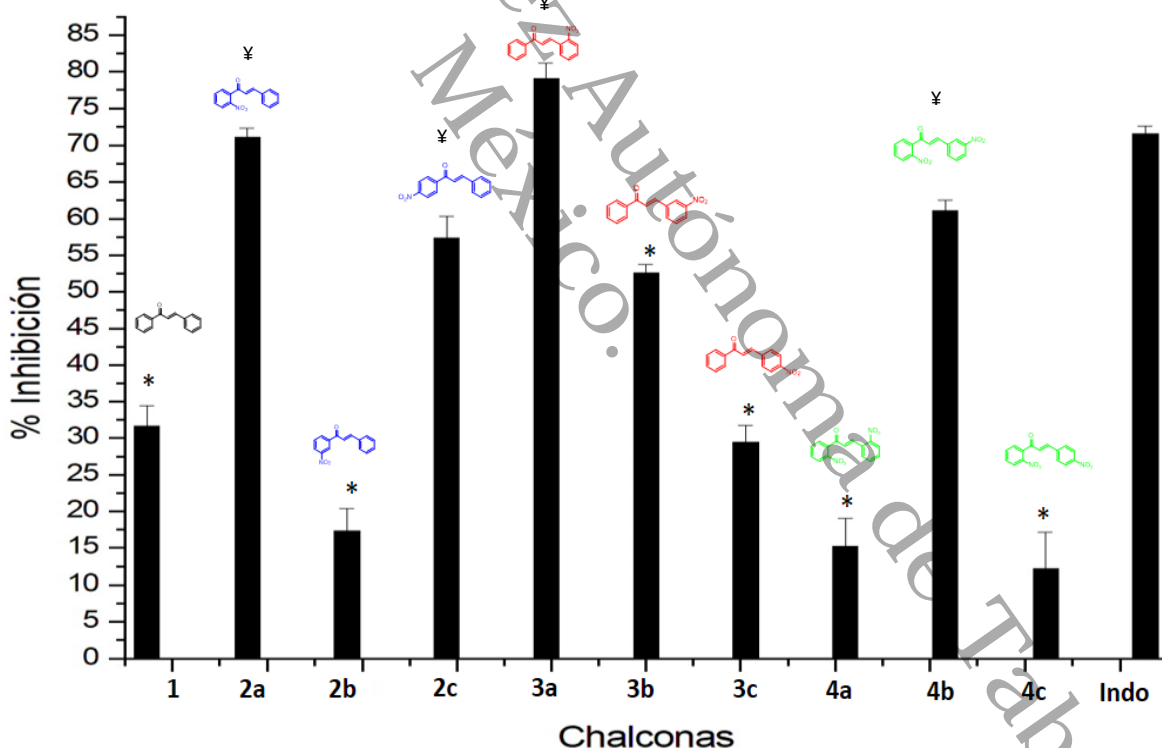


Figura 37. Gráfica de la actividad antiinflamatoria de chalconas, todas ellas fueron evaluadas a una dosis de 1mg/oreja de ratón. Los valores se reportan como promedio \pm sem. $n=4$. ANOVA, Tukey * $p < 0.05$ vs. **Indo** (indometacina) y ¥ $p < 0.05$ vs compuesto **1**.

Además de las chalconas nitradas, se evaluó el esqueleto de la chalcona base **1**, este compuesto mostró un porcentaje de inhibición del $31.65 \pm 2.7\%$. Tomando como referencia este valor, en donde el grupo nitro no está ejerciendo ningún efecto sobre la estructura de la chalcona base, se puede analizar la influencia de la posición del nitro en los dos anillos aromáticos de las chalconas **2a-c**, **3a-c** y **4a-c** (Figura 37).

Los porcentajes de inhibición para las nitrochalconas sustituidas en el anillo A (**2a-c**) fueron: **2a** (71.16 ± 1.1), **2b** (17.35 ± 3.0) y **2c** (57.35 ± 2.9). En estos resultados se observa que la sustitución en la posición 2 del anillo A (**2a**) fue la más favorecida, ya que tuvo el mayor efecto; mientras que la posición 3 (**2b**) fue la menos favorecida de los tres isómeros. Debe recalarse que existen diferencias estadísticamente significativas entre el efecto antiinflamatorio del isómero **2b** al compararse con **2a** y **2c**, mientras que estos dos últimos no presentan diferencias estadísticamente significativas al compararse entre sí. Al comparar los resultados estadísticos de las nitrochalconas sustituidas en el anillo A con el efecto que presentó la chalcona base **1** ($31.65 \pm 2.7\%$) se puede observar que el grupo nitro tiene buen efecto en la posición 2 y un efecto moderado en la posición 4, ya que tuvieron un incremento en la potencia antiinflamatoria del 40 % para el caso del compuesto **2a** y del 27% para el compuesto **2c** con respecto al efecto de la chalcona base **1**. Mientras que la posición menos activa fue la 3, debido a que su potencia disminuyó 14%, y estadísticamente se confirmó que es significativo. Por otro lado, también se comparó el efecto antiinflamatorio de las chalconas contra el ejercido por indometacina (71.48 ± 1.1) encontrándose que no hubo diferencias significativas entre la actividad antiinflamatoria de los compuestos **2a** y **2c**, con la actividad ejercida por el fármaco de referencia.

Es interesante el comportamiento que el grupo nitro muestra en las tres diferentes posiciones. Una aproximación inicial de la dinámica electrónica de las chalconas probadas, puede darse a través de un análisis de la distribución de cargas en las estructuras canónicas de las nitrochalconas probadas. La Figura 38 presenta la resonancia entre diferentes estructuras canónicas para las estructuras **2a-2c**.

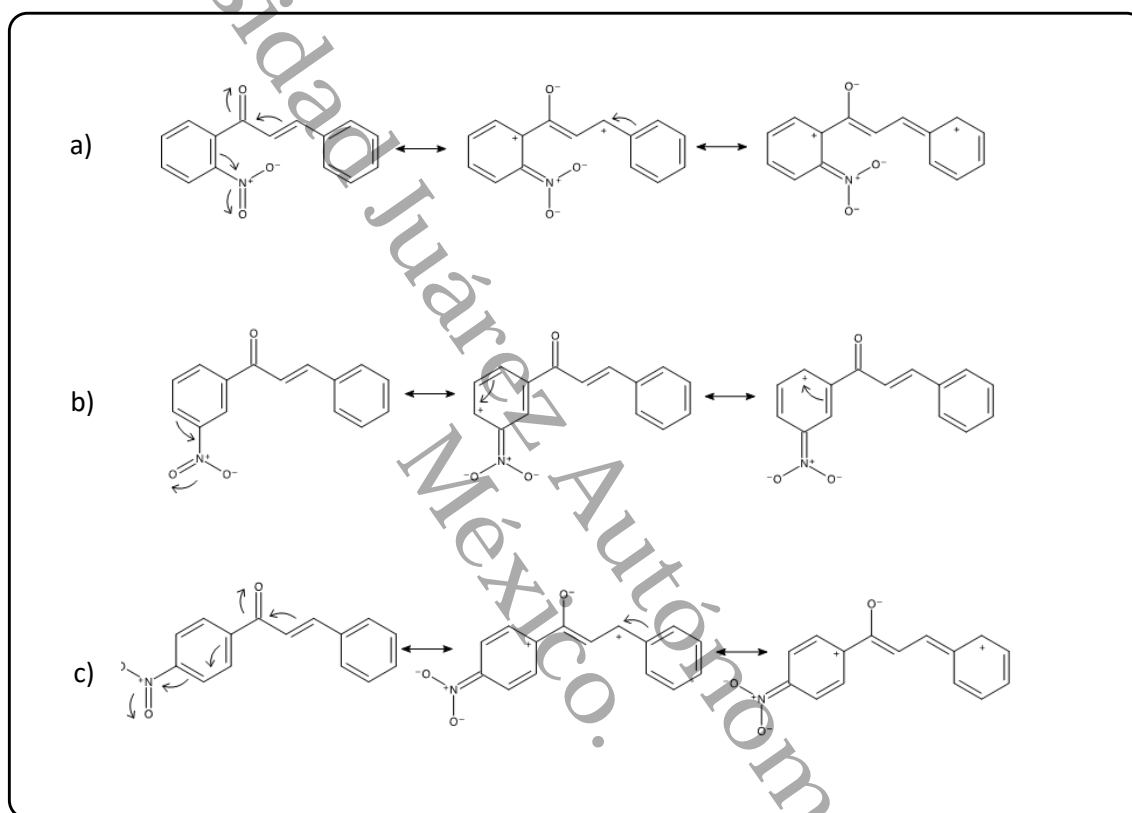


Figura 38. Resonancia entre estructuras canónicas selectas para: a) nitrochalcona **2a**, b) nitrochalcona **2b**, c) nitrochalcona **2c**.

Como puede observarse en las Figuras 38a y 38c, dentro de la resonancia de las estructuras canónicas de las chalconas **2a** y **2c**, el sistema carbonílico α, β -insaturado participa en la estabilización de cargas formales y tiende a estar presente en forma de enolato con la finalidad de estabilizar la carga positiva generada en el anillo A, esto a su vez trae como consecuencia la participación del anillo B dentro del sistema

de resonancia, provocando una mayor distribución de cargas en estas dos estructuras. Por el contrario, como se observa en la Figura 38b, el grupo nitro en la posición meta no provoca la participación del sistema carbonílico α, β -insaturado y la distribución de cargas está localizada en el anillo A. Estas diferencias en la distribución electrónica en las estructuras podrían estar relacionadas con la afinidad de los compuestos con los sitios activos donde se ejerce su actividad biológica [113-116] los hallazgos abren una perspectiva ya que se requieren estudios de modelación molecular que permitan una mejor comprensión del fenómeno.

Las chalconas sustituidas por el grupo nitro en el anillo B (**3a-c**) mostraron los siguientes porcentajes de inhibición: **3a** (79.08 ± 2.1), **3b** (52.65 ± 1.1), **3c** (29.55 ± 2.2). En el caso de estos isómeros se encontró que la posición más favorable fue la 2, para el caso de la posición 3 y 4 va disminuyendo el porcentaje de inhibición conforme el anillo aromático va siendo sustituido por el grupo nitro. Al comparar la chalcona base **1** con el isómero **3a**, se descubrió que la introducción del grupo nitro aumentó considerablemente su efecto. El análisis estadístico mostró que este efecto es significativo en comparación con el compuesto **1**. Sin embargo, para los isómeros **3b** y **3c**, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en su efecto.

En cuanto a la indometacina, se encontró que el efecto del compuesto **3a** no fue significativo, mientras que los compuestos **3b** y **3c** sí mostraron un efecto significativo. Para esta serie de compuestos, en general se observó que el efecto antiinflamatorio disminuye a medida que el grupo nitro se encuentra en una posición más alejada del sistema α, β -insaturado, sitio generalmente asociado con los reportes de la actividad biológica de las chalconas [117]. En la Figura 39 se presentan formas canónicas selectas para los isómeros **3a-3b**.

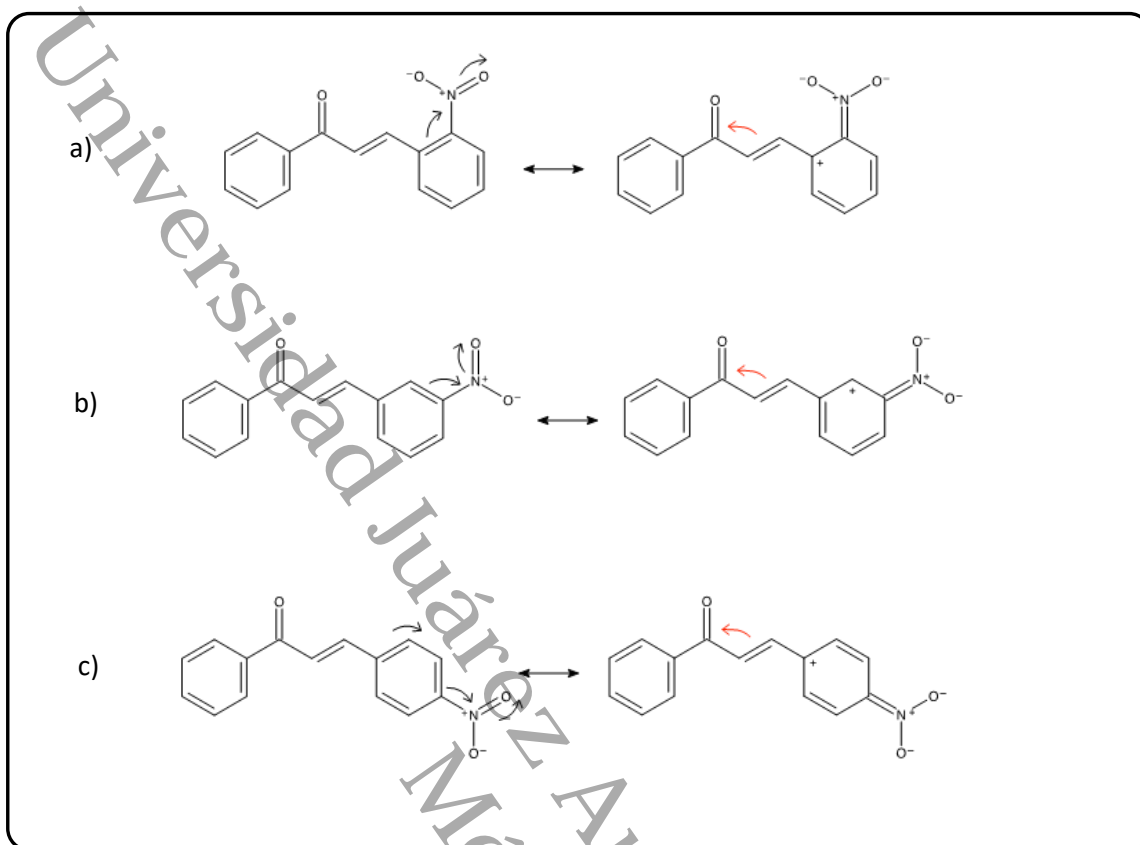


Figura 39. Resonancia entre estructuras canónicas selectas para: a) nitrochalcona **3a**, b) nitrochalcona **3b**, c) nitrochalcona **3c**. Las flechas curvas rojas indican que el movimiento electrónico en esa dirección se encuentra restringido por estabilidad de cargas.

Al analizar la dinámica de las estructuras resonantes de la Figura 39, se observa en primer término, que el sistema carbonílico α, β -insaturado está restringido para intervenir en la distribución de cargas dentro de las estructuras de las tres chalconas nitrosustituidas en el anillo B, esta característica aunada al hecho de que el efecto antiinflamatorio se vea disminuido a medida que el grupo nitro polar se aleja del sitio activo de la chalcona, refuerza la observación, marcada anteriormente, de que se hace necesario un estudio teórico para entender mejor el papel de la dinámica de

la distribución electrónica en las estructuras de chalconas y su posible papel en su actividad biológica.

En relación con las chalconas dinitradas, se obtuvieron los siguientes porcentajes de inhibición: **4a** ($15,23 \pm 3,8$), **4b** ($61,08 \pm 1,4$), **4c** ($12,16 \pm 5,0$). Es interesante destacar el comportamiento de esta serie de chalconas doblemente sustituidas. En principio, se esperaba que la presencia de dos sustituyentes en la estructura de la chalcona **1** potenciara su efecto farmacológico. Sin embargo, se demostró que, cualitativamente, el efecto de los compuestos **4a** y **4c** fue menor, aunque los datos estadísticos indican que las diferencias no son significativas en comparación con el compuesto **1**. Esto sugiere que los sustituyentes no están interactuando de manera aditiva en la actividad farmacológica de la chalcona. Por el contrario, el **4b** resultó el más activo de esta serie y su efecto es significativo estadísticamente frente al compuesto **1**.

Se encontró que el efecto del grupo nitro en el isómero **4b** fue estadísticamente similar al de la indometacina, pero esta similitud es no significativa. En cambio, los compuestos **4a** y **4c** mostraron un efecto significativo en comparación con la indometacina.

Se cree que el comportamiento de este fenómeno se relacione de igual manera con la distribución de cargas. En la Figura 40 muestra las estructuras canónicas selectas para el conjunto de chalconas **4a-c**.

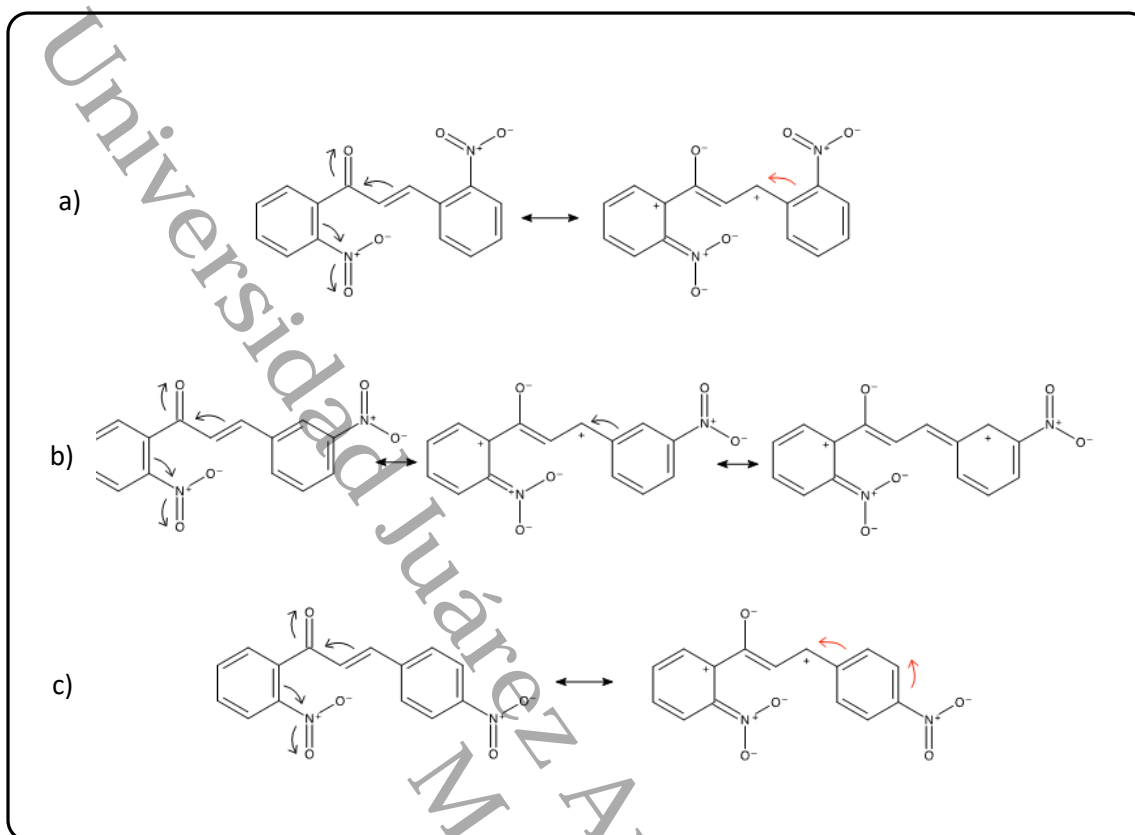


Figura 40. Resonancia entre estructuras canónicas selectas para: a) dinitrochalcona **4a**, b) dinitrochalcona **4b**, c) dinitrochalcona **4c**.

Como puede observarse, nuevamente el análisis de la dinámica electrónica de las estructuras canónicas de las chalconas, presenta particularidades. En la Figuras 40a y 40c correspondientes a las chalconas **4a** y **4c**, con el menor efecto antiinflamatorio, se observa que la distribución de cargas está restringida, mientras que en las estructuras canónicas para la chalcona **4b**, que presenta el mayor efecto antiinflamatorio de este conjunto de compuestos, se observa que se permite una mayor distribución de cargas a lo largo de la estructura (Figura 40b), confirmándose así la necesidad de abundar en la comprensión de la dinámica electrónica que ocurre en este tipo de sistemas, para poder contar con elementos más concretos que correlacionen la estructura con la actividad biológica.

IV.2 RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN VASORRELAJANTE

Todas las chalconas **1**, **2a-c**, **3a-c** y **4a-c** mostraron efecto vasorrelajante en los anillos aórticos intactos con endotelio y sin endotelio con excepción del compuesto **3b**, el cual tuvo un mínimo efecto vasoconstrictor en el experimento con endotelio (Tabla 5). Adicionalmente se observa que los experimentos con mayor porcentaje del efecto máximo fueron los compuestos **1** con E+ y sin E-, **2b** con E+ y **3c** con E+ (Tabla 5).

Tabla 5. Resultados del efecto máximo de la evaluación de la actividad vasorrelajante de nitrochalconas.

Compuesto	Con endotelio (E+)	Sin endotelio (E-)
1	76.99 ± 8.20 %	66.87 ± 9.55 %
2a	57.04 ± 9.54 %	26.45 ± 5.64 %
2b	66.23 ± 13.35 %	12.65 ± 2.09 % ^(*) ‡
2c	43.25 ± 2.91 % ^(‡)	27.52 ± 6.50 % ^(‡)
3a	39.23 ± 5.10 % ^(‡)	23.64 ± 3.24 % ^(‡)
3b	-7.94 ± 11.84 % ^(‡)	16.16 ± 3.56 % ^(‡)
3c	91.94 ± 8.53 %	8.84 ± 3.45 % ^(*) ‡
4a	47.24 ± 1.75 %	53.42 ± 20.45 %
4b	45.00 ± 17.35 %	13.86 ± 1.85 % ^(*) ‡
4c	40.75 ± 7.27 % ^(‡)	28.92 ± 1.97 % ^(‡)

*Prueba Tukey: Diferencia significativa ($p < 0.05$) al comparar experimento E+ vs experimento E- del mismo compuesto. ‡Prueba Tukey: diferencia significativa ($p < 0.05$) al comparar experimentos con E+ y sin E- contra compuesto **1**.

En general, se observó que el efecto vasorrelajante de los compuestos **1**, **2a**, **2c**, **3a**, **3b**, **4a** y **4c** no depende del endotelio, lo que sugiere que este efecto probablemente no esté mediado por óxido nítrico. Sin embargo, los compuestos **2b**, **3c** y **4b** mostraron diferencias significativas entre los experimentos realizados con y sin endotelio, lo que indica que probablemente la actividad vasorrelajante de estas chalconas podría estar mediada por óxido nítrico [118].

Al comparar los efectos de las chalconas nitradas con la chalcona base en experimentos con endotelio, se demostró que la inserción del grupo nitro disminuye el efecto en los compuestos **2c**, **3a**, **3b** y **4c**. Esto se comprobó mediante la prueba Tukey, donde se encontró que las comparaciones fueron significativas. Por otro lado, los compuestos **2a**, **2b**, **3c**, **4a** y **4b** presentaron el mismo efecto farmacológico que la chalcona base. Las pruebas de Tukey no mostraron diferencias significativas en las comparaciones entre estos compuestos y la chalcona base. Al realizar la misma comparación que en el caso anterior, pero con los experimentos sin endotelio, se encontró que todas las concentraciones fueron estadísticamente significativas, excepto para los compuestos **2a** y **4a**. Para estos experimentos sin endotelio se observa que el grupo nitro disminuye su efecto en la mayoría de las chalconas.

A diferencia del efecto antiinflamatorio, no fue posible encontrar un patrón estructural que permitiera abundar en la contribución del grupo nitro en esta actividad biológica. Sin embargo, estas observaciones ayudan en estudios a futuro a poder determinar el mecanismo de acción por la cual las nitrochalconas pueden estar actuando. Ya que la dependencia del endotelio esta mediada por la vía de liberación del óxido nítrico endotelial (NO) y un efecto que se esté comportando independiente del endotelio probablemente esté mediado por la vía de la cinasa C [118].

Para afinar el hallazgo de que el efecto vasorrelajante puede darse en algunos casos de manera independiente del endotelio y en otros de manera dependiente del endotelio, se realizaron curvas dosis respuesta para la chalcona base **1** (que mostró tener una actividad independiente de endotelio) y para la chalcona **3c** (que mostró a su vez una actividad dependiente de endotelio), los resultados se presentan en la Figura 41.

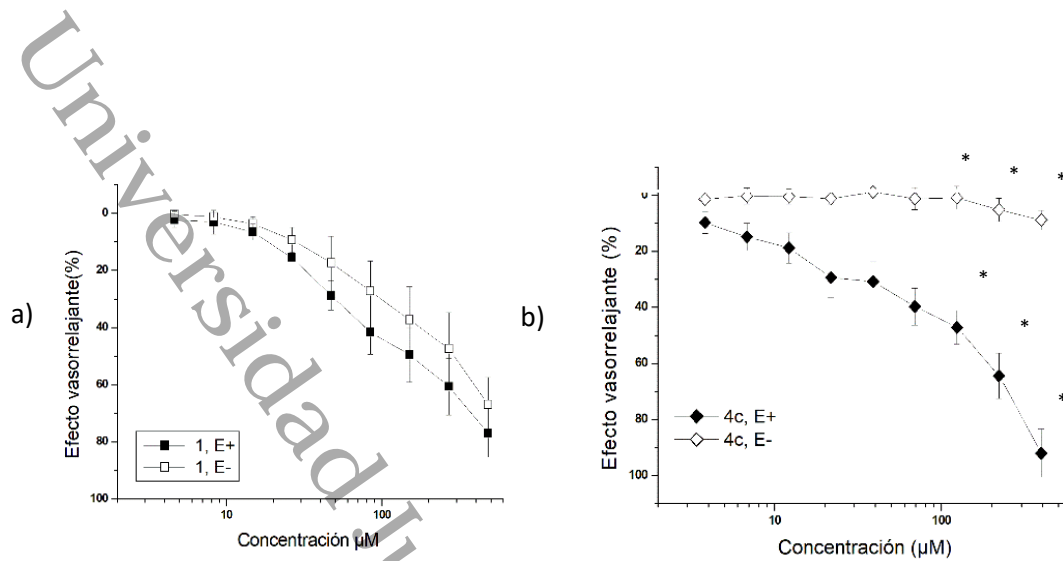


Figura 41. Curvas concentración-respuesta del efecto relajante sobre anillos aórticos aislados de rata precontraídos con NA (0,1 μM) **a)** compuesto **1** con endotelio (E+) y sin endotelio (E-). **b)** compuesto **3c** con endotelio (E+) y sin endotelio (E-). Los resultados se expresan como promedio ± SEM (n=5) (*p<0.05 experimento contrario).

El análisis de varianza ANOVA (Tukey) en los experimentos del compuesto **1** mostró en todas las comparaciones realizadas en el rango de concentraciones probado, que no presentó diferencias significativas. Por lo tanto, se comprobó que el efecto no depende del endotelio. Sin embargo, en el caso del compuesto **3c**, se encontró un fenómeno diferente. Como se puede observar en la Figura 41, a partir de la concentración de 123.87 μM, el efecto con endotelio presenta diferencias significativas con respecto a los efectos que se presentan en la prueba sin endotelio. Por lo que se deduce que el efecto es dependiente del endotelio.

El acercamiento de este estudio sobre el efecto que tiene las nitrochalconas mono y dinitradas sobre la actividad vasorrelajante, nos muestra un panorama en donde de

principio se observa que el grupo nitro si tiene efecto vasorrelajante sobre el esqueleto de la chalcona base y que, además, posiblemente su mecanismo sea por la vía del óxido nítrico en la mayoría de estos compuestos. Aunque todavía hay muchos estudios para comprobar los posibles mecanismos de acción, esta tesis nos da una pauta para poder seguir investigando el efecto vasorrelajante de las nitrochalconas

IV. 3 CONCLUSIONES

Todas las nitrochalconas (**2a-c**, **3a-c**, **4a-c**) mostraron efecto antiinflamatorio, además de la chalcona base **1**, evaluadas en el modelo de edema de oreja de ratón inducido por TPA.

Las nitrochalconas fueron comparadas en su actividad antiinflamatoria con un fármaco de referencia (indometacina) y las pruebas de análisis de varianza mostraron que el efecto ejercido por las nitrochalconas **2a**, **2c**, **3a** y **4b** no presenta diferencias significativas con el de la indometacina.

Se exploró una relación entre el efecto antiinflamatorio y la estructura de las chalconas, para contar con una aproximación inicial sobre la dinámica electrónica de los compuestos evaluados. Se encontró que la posición del grupo nitro esta relacionada con la estabilidad de cada una de las moléculas, permitiendo una distribución de cargas estabilizada por la formación del enolato y en otros casos restringida.

Con respecto a la segunda prueba de actividad biológica. La chalcona base **1** presentó efecto vasorrelajante mayor del 60% tanto para los experimentos con

endotelio y sin endotelio. Las pruebas estadísticas mostraron que el efecto es dependiente del endotelio vascular, por lo que posiblemente su mecanismo de acción se lleve a cabo por la vía del óxido nítrico.

Toda las nitrochalconas mono y dinitradas presentaron efecto vasorrelajante en los experimentos en anillos aórticos con y sin endotelio vascular, con excepción del compuesto **3b** que presentó efecto vasoconstrictor en sus experimentos con endotelio.

El compuesto con mayor efecto vasorrelajante fue la nitrochalcona **3c** en los experimentos con endotelio, ya que en los experimentos sin endotelio su efecto fue menor. Los datos estadísticos mostraron que el efecto de este compuesto es dependiente del endotelio, por lo que su mecanismo posiblemente se lleve a cabo por la vía del óxido nítrico.

Los experimentos realizados en este trabajo dan pauta para seguir investigando sobre el mecanismo de acción de la chalcona base y las nitrochalconas mono y dinitradas, en especial el compuesto **3c** que tuvo el mayor efecto vasorrelajante con un porcentaje mayor a 90%.

Con los resultados encontrados en la exploración preliminar de la evaluación antiinflamatoria y vasorrelajante de las nitrochalconas (**1, 2a-c, 3a-c, 4a-c**) se da cumplimiento al segundo objetivo de este trabajo.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

CAPÍTULO

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

Síntesis y caracterización de derivados de la 2-nitrochalcona.

V.1 SÍNTESIS DE DERIVADOS DE 2-NITROCHALCONAS 5a-c y 6a-c

Para la síntesis de los derivados de 2-nitrochalconas se buscó obtenerlos en condiciones suaves para cuidar lo establecido por la química verde. Por lo que se propuso una metodología con energía de activación alternativa como el ultrasonido, lo cual cumple con el principio siete de la química verde [119].

V.1.1 Uso de Ultrasonido

Las condiciones de reacción de la síntesis de los derivados de 2-nitrochalconas (**5a-c** y **6a-c**) en ultrasonido se describen a continuación en Figura 42, así como los resultados de rendimientos se describen en la Tabla 6.

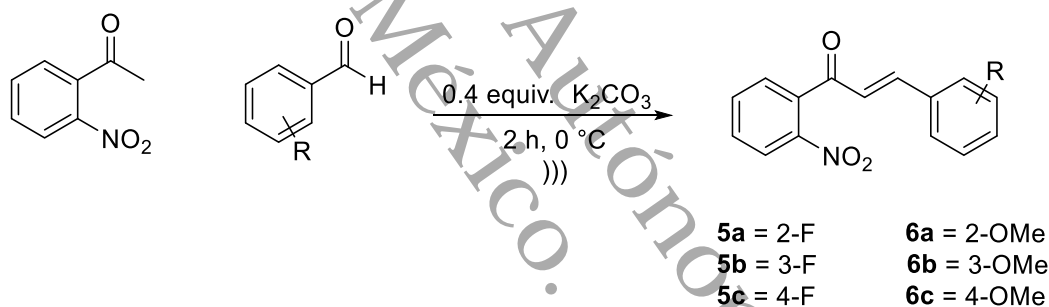


Figura 42. Reacción general de la síntesis de chalconas con ultrasonido.

Tabla 6. Condiciones de reacción para la síntesis de chalconas con ultrasonido.

Compuesto	Disolvente	Rendimiento (%)	p.f (°C)
5a*	Metanol	62	107-109
5b*	Metanol	71	95-98
5c*	Metanol	73	113-115
6a*	Etanol	70	91-93
6b*	Etanol	61	89-91
6c*	Etanol	78	109-111

*temperatura: 0 °C, tiempo: 2 h, base: K²CO₃ 0.4 equiv.

Para las condiciones de síntesis en ultrasonido se utilizó la metodología de Wei y colaboradores [30], ellos utilizaron el K_2CO_3 como catalizador. Este compuesto se ha reportado en la síntesis de chalconas en metodologías que utilizan energías de activación alternativas, esto se debe a que es una base más suave [120].

Los resultados de síntesis para las condiciones de ultrasonido se probaron primero a temperatura ambiente para el compuesto **5b**, en donde se observó que no hubo formación de productos para esta reacción. Se recuperó la materia prima.

Por lo anterior se procedió a llevar la reacción a $0\text{ }^\circ\text{C}$, los resultados fueron favorables y las condiciones finales para cada una de las reacciones se observan en la Tabla 6.

Los rendimientos de reacción para la técnica de ultrasonido fueron buenos, pero se buscó mejorarlos. Se optó por probar una técnica convencional en agitación mecánica a $0\text{ }^\circ\text{C}$.

V.1.2 Agitación mecánica

Las condiciones de reacción de la síntesis de los derivados de 2-nitrochalconas en agitación mecánica se describen a continuación en Figura 43, así como los resultados de rendimientos se describen en la Tabla 7.

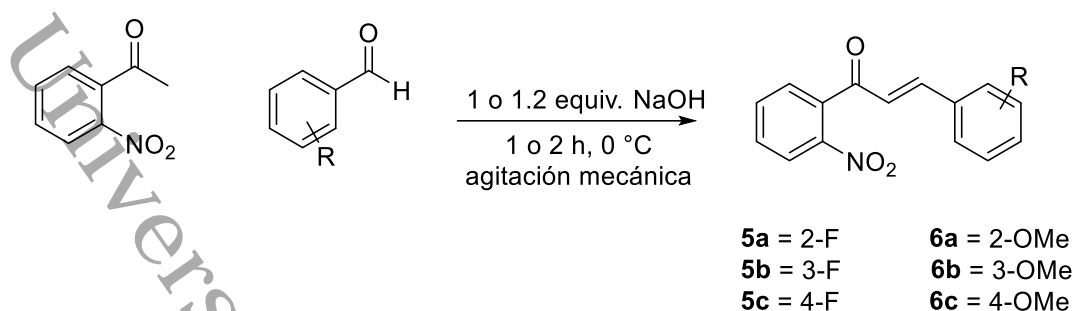


Figura 43. Reacción general en la síntesis de chalconas en agitación mecánica.

Tabla 7. Condiciones de reacción de chalconas en agitación mecánica.

Compuesto	Base (eq.)	Disolvente	Tiempo h	Rendimiento %	p.f (°C)
5a*	NaOH (1)	Metanol	1 h	71	107-109
5b*	NaOH (1)	Metanol	1 h	90	95-98
5c*	NaOH (1)	Metanol	1 h	95	113-115
6a*	NaOH (1.2)	Etanol	2 h	74	91-93
6b*	NaOH (1.2)	Etanol	2 h	70	89-91
6c*	NaOH (1.2)	Etanol	2 h	93	109-111

*temperatura: 0 °C

Para la metodología convencional se utilizó NaOH como base a 0 °C en agitación, los rendimientos mejoraron en todas las reacciones, en estos experimentos. Al comparar ambas metodologías se observa que, en las condiciones convencionales, obtenemos mejores rendimientos que en condiciones no convencionales. El resultado es interesante para discutir, ya que se esperaba que en condiciones de ultrasonido los rendimientos de reacción fueran mejores según los reportes de chalconas sintetizadas en ultrasonido [121]. Lo primero que creemos que influye en estos resultados, son la manipulación de la técnica. Para la metodología en ultrasonido se utiliza K₂CO₃ la cual es un compuesto que necesita extraerse después de haber terminado la reacción, por lo tanto, en esta manipulación se podría estar perdiendo producto, sin embargo, en la metodología por agitación magnética ese paso no se lleva a cabo en la técnica, porque se usa NaOH, el cual es soluble en medio acuoso.

Por otra parte, los puntos de fusión fueron medidos para los compuestos obtenidos en ambas técnicas. El comportamiento descrito a continuación se observó tanto en chalconas fluoradas como metoxiladas. Los isómeros sustituidos en la posición 3 tiene un punto de fusión menor que el isómero sustituido en la posición 2 y el sustituido en la posición 4 es mayor que el de la posición 2 (Tablas 6 y 7).

Deducimos que el comportamiento anterior se debe al empaquetamiento de las moléculas ya que, al ser más planas, las moléculas se empaquetan mejor [122]. Podemos atribuir esta diferencia en los valores de los puntos de fusión a que este último isómero podría tener la conformación más plana, lo que permite un mejor empaquetamiento en la red cristalina, aumentando así el punto de fusión [23].

V.2 CARACTERIZACIÓN POR RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR Y ESPECTROSCOPIA INFRARROJA

En este apartado se describe la caracterización espectroscópica de resonancia magnética nuclear y de Infrarrojo de los derivados de 2-nitrochalconas (**5a-c** y **6a-c**). Para el caso de RMN se llevaron a cabo los siguientes experimentos ^1H , DEPTQ, COSY y HSQC. En la Figura 44 se describe la nomenclatura de todas las estructuras para la respectiva caracterización.

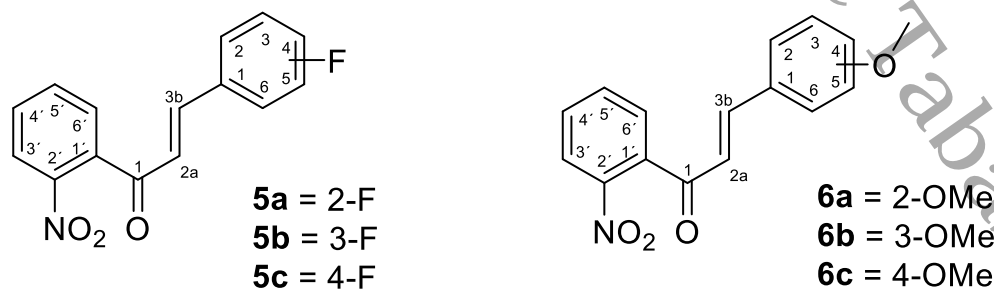


Figura 44. Numeración de estructuras para respectiva elucidación.

Se realizaron las pruebas de solubilidad correspondiente para cada uno de los compuestos obtenidos para la elección del disolvente adecuado. Se encontró como disolvente ideal al cloroformo (Tabla 8).

Tabla 8. Pruebas de solubilidad de los derivados de 2-nitrochalconas.

Solvente	5a	5b	5c	6a	6b	6c
Hexano	Insoluble	Insoluble	Insoluble	Insoluble	Insoluble	Insoluble
Acetona	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble
DMSO	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble
Cloroformo	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble	Soluble
Sol. salina	Insoluble	Insoluble	Insoluble	Insoluble	Insoluble	Insoluble

V.2.1 Caracterización espectroscópica de los compuestos 5a-c y 6a-c

Los compuestos **5a-c** y **6a-c** fueron caracterizados por espectroscopía de RMN de ^1H y ^{13}C , así como espectroscopía IR. A continuación, se presenta un análisis general, mientras que, en los siguientes apartados, se expone de manera representativa un análisis detallado del proceso de elucidación espectroscópica para los compuestos **5b** y **6a**, mismo que se llevó a cabo para la totalidad de los compuestos de las dos series sintetizadas. Cabe mencionar que la espectroscopía completa se presenta en el anexo de este trabajo.

a) Resonancia Magnética Nuclear

En la Tabla 9 se describen todos los desplazamientos químicos de los experimentos de protón para cada uno de los compuestos **5a-c** y **6a-c**. La asignación de las señales fue realizada mediante el análisis del valor de la integración de las señales, los desplazamientos químicos, la multiplicidad y las correlaciones encontradas en los experimentos bidimensionales homo y heteronucleares (COSY y HSQC).

En la siguiente Tabla se observan principalmente las señales que son características del sistema α - β insaturado de las chalconas, estas se localizan como una señal doble con sus respectivas constantes de acoplamiento que oscilan entre 15.5 Hz a 16.5 Hz en frecuencias de entre 6.89 ppm a 7.08 ppm para el hidrógeno α y 7.20 ppm a 7.58 ppm para el hidrógeno β .

También se observan las señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos en el rango de frecuencias de 7.07 ppm a 8.58 ppm, entre las que hay señales dobles y triples correspondientes a los respectivos acoplamientos de hidrógenos, así como sus debidas posiciones isómeras en los anillos de las chalconas. Para el caso de los compuestos metoxilados en el anillo B en posiciones 2, 3 y 4 se observa una señal simple que integra para tres hidrógenos en 3.78 ppm a 3,83 ppm la cual corresponde a los hidrógenos del metóxido.

Tabla 9. Desplazamientos químicos de RMN de ^1H de los compuestos sintetizados. Datos obtenidos a 600 MHz, desplazamientos químicos (δ) expresados en ppm. Los compuestos **5a-c** y **6a-c** se disolvieron en CDCl_3 , con tetrametilsilano como referencia interna.

Posición	5a (δ, m, j)	5b (δ, m, j)	5c (δ, m, j)	6a (δ, m, j)	6b (δ, m, j)	6c (δ, m, j)
2α	7.01 <i>d</i> , 16.4	6.90, <i>d</i> , 16.2	6.92, <i>d</i> , 16.2	7.09, <i>d</i> , 16.4	6.97, <i>d</i> , 16.2	6.89, <i>d</i> , 15.5
3β	7.41, <i>d</i> , 16.5	---	7.22, <i>d</i> , 16.2	7.60, <i>d</i> , 16.4	7.21, <i>d</i> , 16.2	7.21, <i>d</i> , 15.5
1'	---	---	---	---	---	---
2'	---	---	---	---	---	---
3'	8.11, <i>d</i> , 8.2	8.10, <i>d</i> , 8.2	7.50, <i>m</i>	8.10, <i>d</i> , 7.4	8.18, <i>d</i> , 8.22	8.15, <i>d</i> , 8.22
4'	7.59, <i>m</i> , 7.8	7.59, <i>t</i> , 7.8	7.76, <i>td</i> , 7.5, 1.0	7.62, <i>m</i>	7.50, <i>dd</i> , 7.5, 1.3	7.50, <i>dd</i> , 7.5, 1.3
5'	7.44, <i>dd</i> , 7.5, 1.4	7.69, <i>t</i> , 7.4	7.65, <i>m</i>	7.71, <i>m</i>	7.65, <i>m</i> ,	7.66, <i>m</i>
6'	7.70, <i>td</i> , 7.5, 1.2	7.43, <i>d</i> , 7.4	8.17, <i>d</i> , 8.82	7.49, <i>m</i>	7.76, <i>td</i> , 7.5, 1.1	7.74, <i>td</i> , 7.5, 1.1
1	---	---	---	---	---	---
2	---	---	7.07, <i>t</i> , 8.61	---	7.01, <i>s</i>	7.44, <i>m</i>
3	7.01, <i>m</i>	---	7.50, <i>m</i>	6.86, <i>d</i> , 8.2	---	6.89, <i>m</i>
4	7.31, <i>m</i>	---	---	7.33, <i>m</i>	7.08, <i>d</i> , 7.6	
5	7.10, <i>td</i> , 7.6, 1.1	---	7.50, <i>m</i>	6.92, <i>t</i> , 7.6	7.28, <i>t</i> , 7.92	6.89, <i>m</i>
6	7.49, <i>td</i> , 7.6, 1.7	---	7.07, <i>t</i> , 8.61	7.49, <i>m</i>	6.97, <i>m</i>	7.44, <i>m</i>
OMe	---	---	---	3.78, <i>s</i>	3.81, <i>s</i>	3.83, <i>s</i>

**m*= multiplicidad (*d*=doble, *dd*=doble de doble, *m*=múltiple), *J*= constante de acoplamiento (Hz)

En la Tabla 10 se muestran los desplazamientos químicos para los experimentos de DEPTQ, en el espectro se observan los desplazamientos de carbonos olefínicos de las chalconas en el rango de frecuencias de (δ_c 124.13 ppm -130.0 ppm C- α y 138.23 ppm - 146.64 ppm C- β), la señal de carbonilo α, β -insaturado se localiza en un rango de (δ_c 192.4 ppm – 193.4 ppm), carbonos aromáticos (δ_c 111.32 ppm – 177.42 ppm), en todas las moléculas se observaron 4 carbonos que son cuaternarios o C-*ipso*, estas señales salieron hacia abajo del espectro de DEPTQ.

Para las señales cuaternarias del carbono sustituido con flúor se observaron dos señales juntas, esto se debe al desdoblamiento que produce el flúor en el carbono al que está unido. Para el caso de las moléculas metoxiladas, se muestran señales de metoxilo en el rango de frecuencias de (δ c 55.52 ppm 55.85 ppm).

Tabla 10. Desplazamientos químicos de RMN-DEPTQ de los compuestos sintetizados. Datos obtenidos a 150 MHz, desplazamientos químicos (δ) expresados en ppm. Los compuestos: **5a-c** y **6a-c** se disolvieron en CDCl_3 , con tetrametilsilano como referencia interna.

Posición	5a	5b	5c	6a	6b	6c
1 C=O	192.6	192.6	192.49	193.41	193.32	192.91
2 α	124.49	127.39	125.95	126.60	125.05	124.13
3 β	138.23	144.54	144.70	141.99	146.64	146.29
1'	136.11	136.17	136.29	136.52	135.85	136.74
2'	146.73	162.19	146.77	146.93	147.32	146.97
3'	116.23	128.82	128.77	124.44	127.06	124.13
4'	130.62	134.24	133.99	132.47	131.08	133.99
5'	133.97	130.84	130.59	133.91	134.50	124.62
6'	128.74	124.65	124.51	128.90	130.49	128.99
1	122.06	146.73	130.23	122.90	136.86	126.83
2	162.17	114.86	116.12	158.61	113.74	130.51
3	116.09	163.83	130.46	111.32	160.51	114.65
4	132.46	177.99	165.14	130.48	117.58	162.25
5	128.22	130.61	130.46	120.82	129.33	114.65
6	129.01	124.65	116.27	129.15	121.81	130.51
OMe	---	---	---	55.52	55.85	55.56

b) Espectroscopía infrarroja

En las Tablas 11 y 12 se describen las bandas más características de las nitrofluorochalconas **5a-c** y las nitrometoxichalconas **6a-c**.

Tanto para las nitrofluorochalconas como para las nitrometoxichalconas se observan bandas que confirman la estructura propuesta para cada molécula. Entre 3050 cm^{-1} y 3070 cm^{-1} se miran las bandas de vibración aromática de estiramiento del C-1. Entre 1651 cm^{-1} y 1658 cm^{-1} se ubica una banda característica del sistema cetónico de la molécula la vibración del estiramiento de C=O. También entre 1523 cm^{-1} y 1527 cm^{-1} se observa una banda de vibración de estiramiento de C=C. La presencia de los grupos nitro en las moléculas se confirman para el caso del estiramiento asimétrica N-O entre 1580 cm^{-1} y 1604 cm^{-1} y para el estiramiento simétrica N-O entre 1330 cm^{-1} y 1340 cm^{-1} . Para la confirmación de la isomería de la chalcona se observaron bandas *trans* entre 976 cm^{-1} y 996 cm^{-1} .

Tabla 11. Asignación de frecuencias vibratorias características para **5a-c**

Asignación	5a	5b	5c
Vibración aromática de estiramiento C-H.	3060 cm^{-1}	3070 cm^{-1}	3050 cm^{-1}
C=O vibración de estiramiento.	1651 cm^{-1}	1658 cm^{-1}	1651 cm^{-1}
C = C vibración de estiramiento.	1527 cm^{-1}	1523 cm^{-1}	1525 cm^{-1}
Vibración de estiramiento asimétrica N-O del grupo NO ₂ .	1604 cm^{-1}	1580 cm^{-1}	1584 cm^{-1}
Vibración de estiramiento simétrica N-O del grupo NO ₂ .	1338 cm^{-1}	1340 cm^{-1}	1330 cm^{-1}
C-H en deformación plana de CH = CH.	1229 cm^{-1}	1214 cm^{-1}	1216 cm^{-1}
C = C <i>trans</i> .	977 cm^{-1}	976 cm^{-1}	996 cm^{-1}

Tabla 12. Asignación de frecuencias vibratorias características para **6a-c**

Asignación	6a	6b	6c
Vibración aromática de estiramiento C-H.	3006 cm^{-1}	3075 cm^{-1}	2970 cm^{-1}
C=O vibración de estiramiento.	1642 cm^{-1}	1640 cm^{-1}	1649 cm^{-1}
C = C vibración de estiramiento.	1529 cm^{-1}	1521 cm^{-1}	1523 cm^{-1}
Vibración de estiramiento asimétrica N-O del grupo NO_2 .	1591 cm^{-1}	1598 cm^{-1}	1599 cm^{-1}
Vibración de estiramiento simétrica N-O del grupo NO_2 .	1340 cm^{-1}	1352 cm^{-1}	1344 cm^{-1}
C-H en deformación plana de $\text{CH} = \text{CH}$.	1242 cm^{-1}	1236 cm^{-1}	1263 cm^{-1}
C = C <i>trans</i> .	985 cm^{-1}	989 cm^{-1}	993 cm^{-1}

La espectroscopia infrarroja nos permitió reconocer los principales grupos funcionales de la chalcona, el más importante de confirmar era el sistema carbonílico del sistema α, β -insaturado.

En los próximos apartados se discuten dos de los espectros de las nitrochalconas, uno de la serie 5 y otro de la serie 6.

V.2.2 Proceso de elucidación espectroscópica del compuesto 5b

Todos los experimentos se llevaron a cabo en CDCl_3 . A continuación, se presentan los espectros obtenidos de los experimentos de ^1H , COSY, DEPTQ y HSQC para el compuesto **5b**, así como su análisis de las señales observadas.

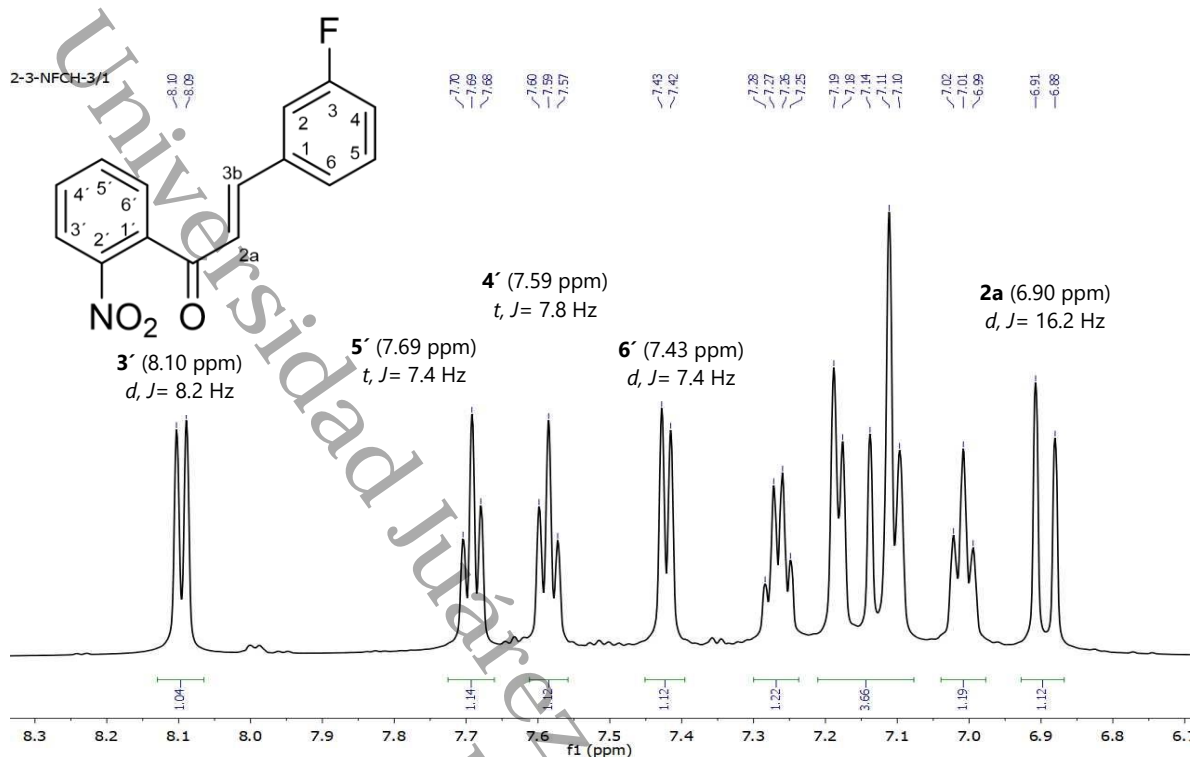


Figura 45. Espectro RMN- ^1H (600 MHz, CDCl_3) del compuesto **5b**.

En el experimento de protón se observó a simple vista una sola señal para el sistema α , β -insaturado en 6.90 ppm que se asignó al H-2a (H- α) con una constante de acoplamiento de 16.2 Hz, sin embargo, la señal que se creía que podía ser para el H-3b (H- β) su constante de acoplamiento no pudo ser medida, esto se debe a que el espectro es de segundo orden y las señales posiblemente se encuentran traslapadas para esta región. Lo mismo sucede con las señales del anillo B de la molécula, se cree que este efecto probablemente lo esté induciendo el flúor que se encuentra en el mismo anillo B. Debido a esto se necesitan experimentos bidimensionales para poder confirmar lo que se observa cualitativamente en el espectro para el anillo B.

Las señales del anillo A se observan con claridad y sus constantes de acoplamiento fueron medibles. Por ejemplo, observamos que en 7.43 ppm se encuentra una señal doble con una constante de acoplamiento de $J= 7.4$ Hz, esta señal podría ser para

las posiciones de los H-3' e H-6', ya que en estas posiciones es donde se esperan señales dobles debido a que ambos hidrógenos tienen un solo vecino, sin embargo, es la posición H-6' la que se encuentra menos desprotegida de las dos posiciones posibles, por lo tanto, se asignó a esta posición. La posición H-3' tiene de vecino al grupo nitro y esto le causa mayor desprotección, por lo que hemos asignado la otra señal doble que se localiza en 8.10 ppm y tiene una constante de acoplamiento de $J = 8.2$ Hz.

De igual forma se observan en el anillo A dos señales triples que pueden ser tanto para la posición del H-4' e H-5', ya que tienen dos hidrógenos vecinos. Pero hemos asignado para el H-5' la señal en 7.69 ppm con una constante de acoplamiento de $J = 7.4$ Hz, la asignación se debe a que, de las dos posibles posiciones, ésta se encuentra más desprotegida. Y se asignó al H-4' la señal de 7.59 ppm con su constante de acoplamiento de $J = 7.8$ Hz.

Para la confirmación de las señales observadas en el experimento de ^1H se realizó el experimento bidimensional (COSY). En este espectro se observaron las correlaciones entre los hidrógenos vecinos. Se observó de manera clara la correlación de los hidrógenos del sistema α , β -insaturado marcados en color azul, con ello confirmamos que el sistema α , β -insaturado sí se localiza en la estructura propuesta. También se observaron las señales del anillo B que no se pudieron mirar en el espectro de protón. Aquí se observaron las correlaciones entre los H-4 e H-5 de igual forma los H-5 e H-6. Para el anillo A se observaron las correlaciones entre los H-3' e H-4', H-4' e H-5' y H-5' e H-6'. Para ningún anillo se observaron correlaciones a dos enlaces.

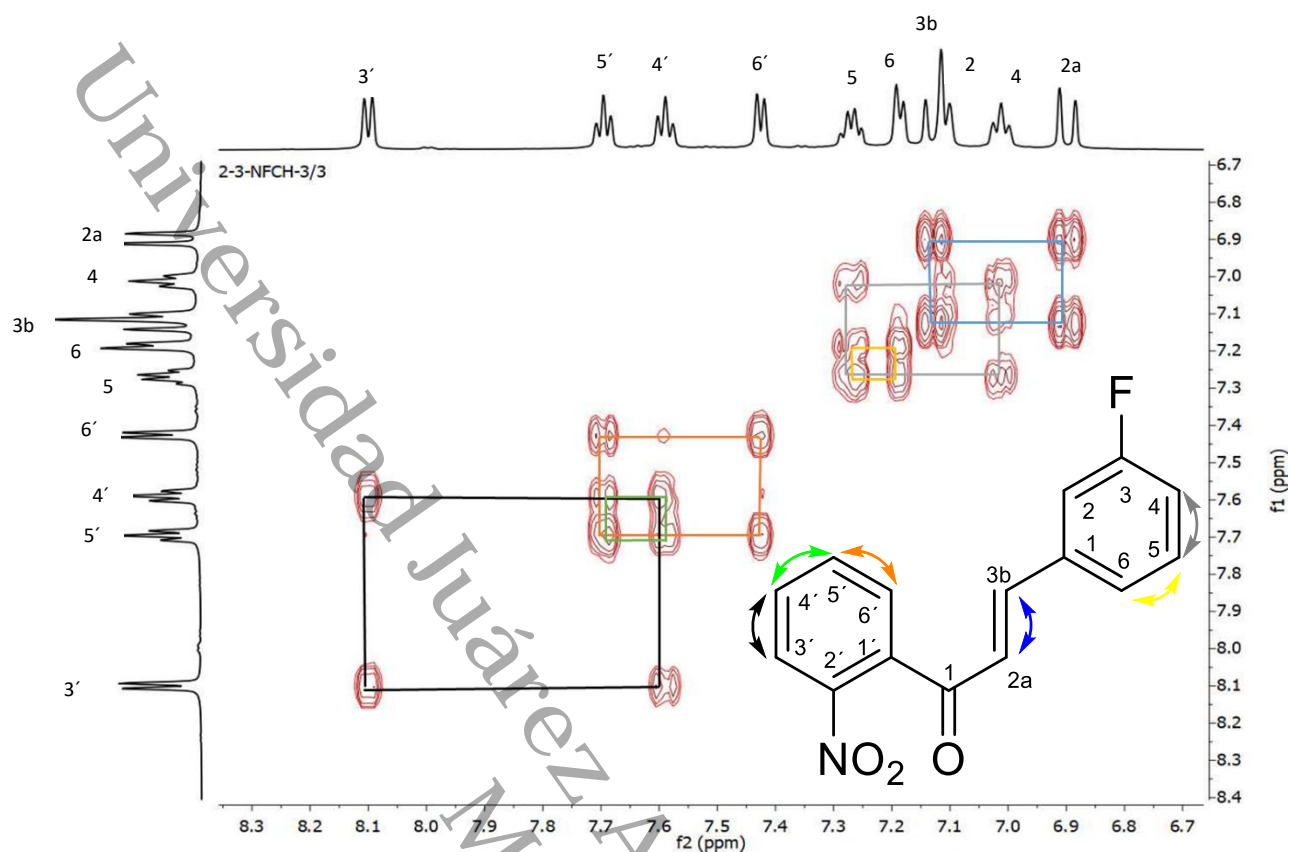


Figura 46. Espectro de COSY (600 MHz, CDCl_3) del compuesto **5b**.

El espectro de DEPTQ confirmó las señales de todos los carbonos que se encuentran en la molécula. Este experimento permite separar en fase negativa los carbonos cuaternarios, así como la señal de $\text{C}=\text{O}$ en 192.63 ppm. Y en fases positivas la señal de los carbonos CH de la estructura, las cuales todas coincidieron con las esperadas. Un fenómeno importante por mencionar en este espectro, son las señales en 163.83 ppm y 162.19 ppm, las cuales son provocadas por el carbono enlazado al flúor. El acoplamiento de estos dos átomos C-F provoca un desdoblamiento en la señal, dando resultado dos señales correspondientes al mismo carbono.

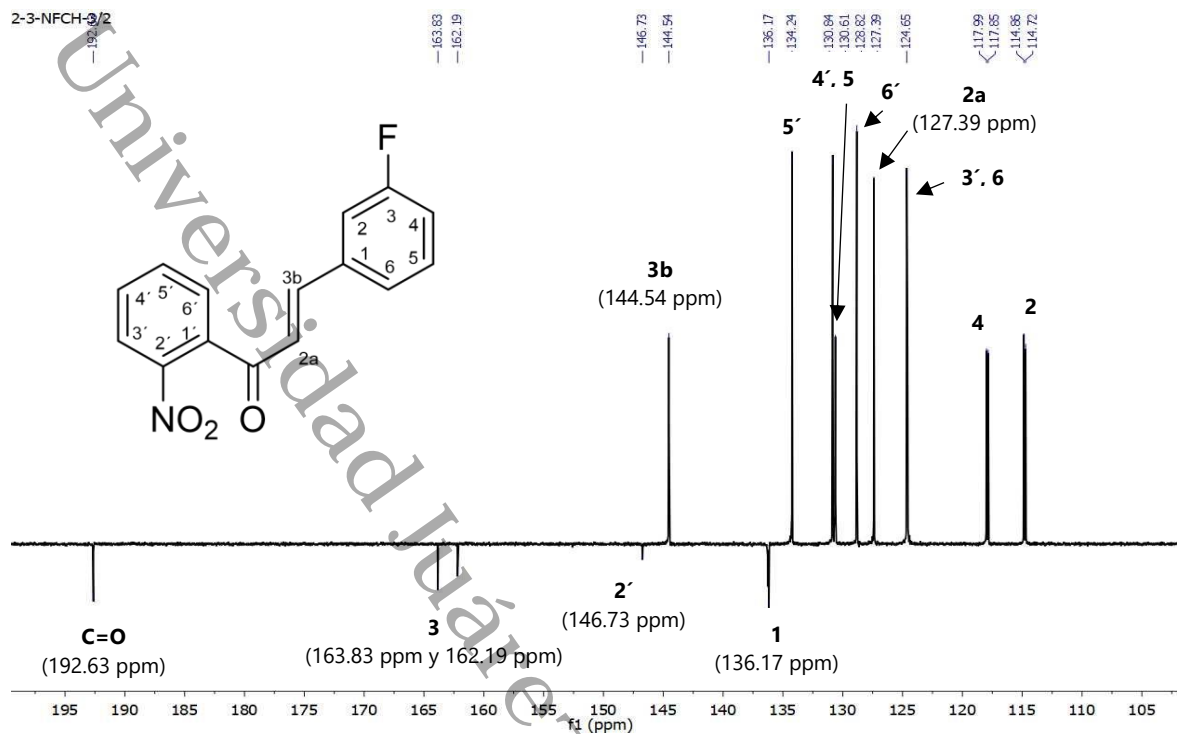


Figura 47. Espectro RMN-DEPTQ (150 MHz, CDCl_3) del compuesto **5b**.

Por último, el espectro de HSQC presenta las correlaciones entre los carbonos y los hidrógenos de los experimentos de ^1H y DEPTQ.

Con este experimento se confirmaron que las señales de hidrógenos y carbonos son los propuestos. Todos los carbonos se correlacionaron con sus respectivos hidrógenos.

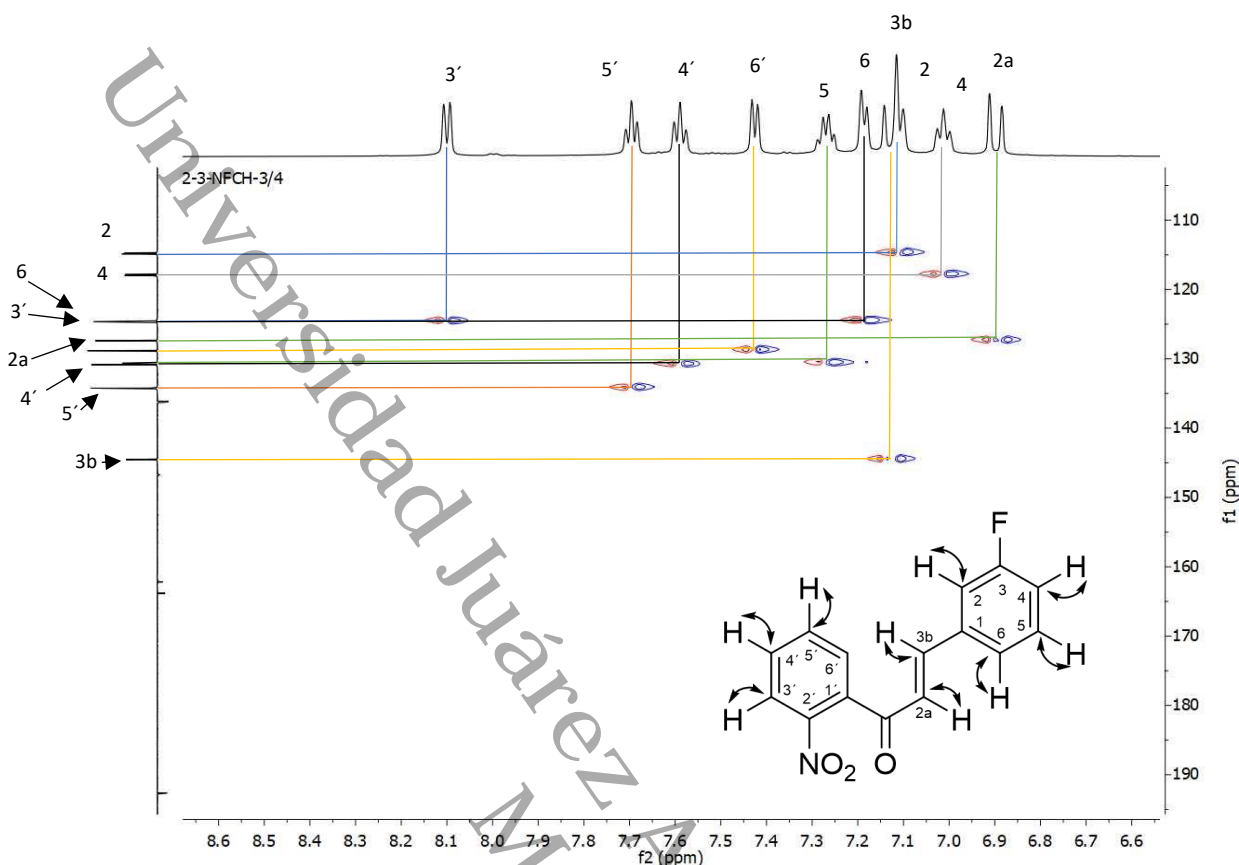


Figura 48. Espectro HSQC (CDCl_3) del compuesto **5b**.

La Figura 49 muestra el espectro de la técnica de IR para el compuesto **5b**. Las señales centradas en 1651 cm^{-1} corresponde a la banda de absorción de la tensión $\text{C}=\text{O}$ del sistema cetónico de la chalcona confirmada con la banda en 1107 cm^{-1} del sistema $\text{C}-\text{C}=\text{O}-\text{C}$. En 1527 cm^{-1} se encuentra la banda de vibración asimétrica de valencia de grupo NO_2 y en 1338 cm^{-1} se observa banda de vibración simétrica de valencia de grupo NO_2 .

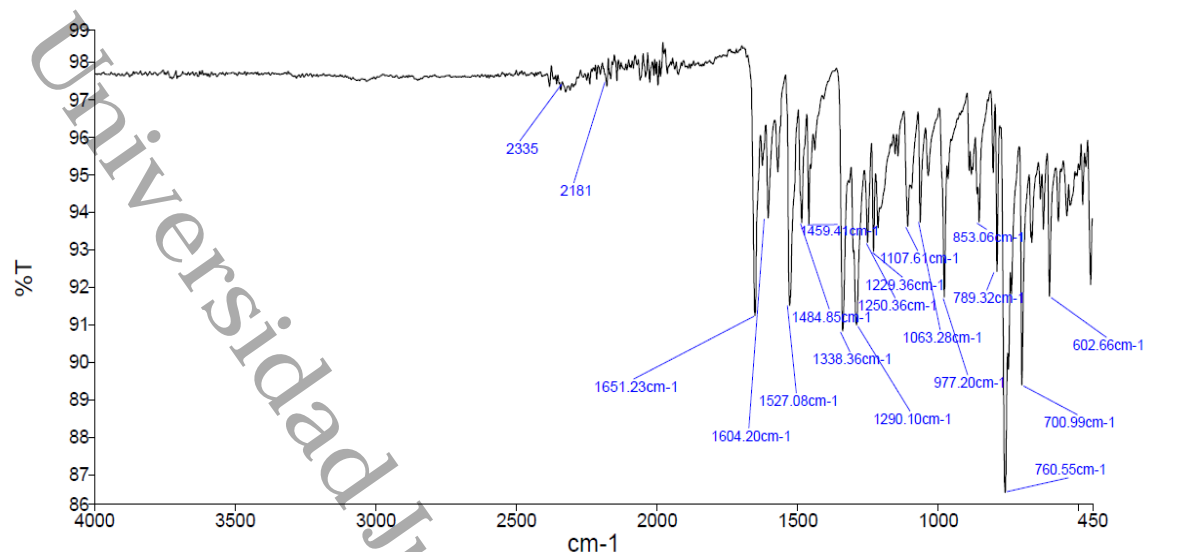


Figura 49. Espectro FT-IR de **5b**.

V.2.3 Proceso de elucidación espectroscópica de **6a**

A continuación, se presentan los espectros de ^1H , COSY, DEPTQ y HSQC obtenidos del compuesto **6a**, así como su análisis de las señales observadas.

En la Figura 50 se muestra el espectro completo de ^1H , donde a frecuencias bajas a 3.78 ppm se observa una señal simple que integra para tres hidrógenos, los cuales provienen del metoxilo que se encuentra en el anillo B de la estructura la chalcona en posición 2. También se observan las señales de los hidrógenos aromáticos de la molécula entre 6.86 - 8.10 ppm aproximadamente.

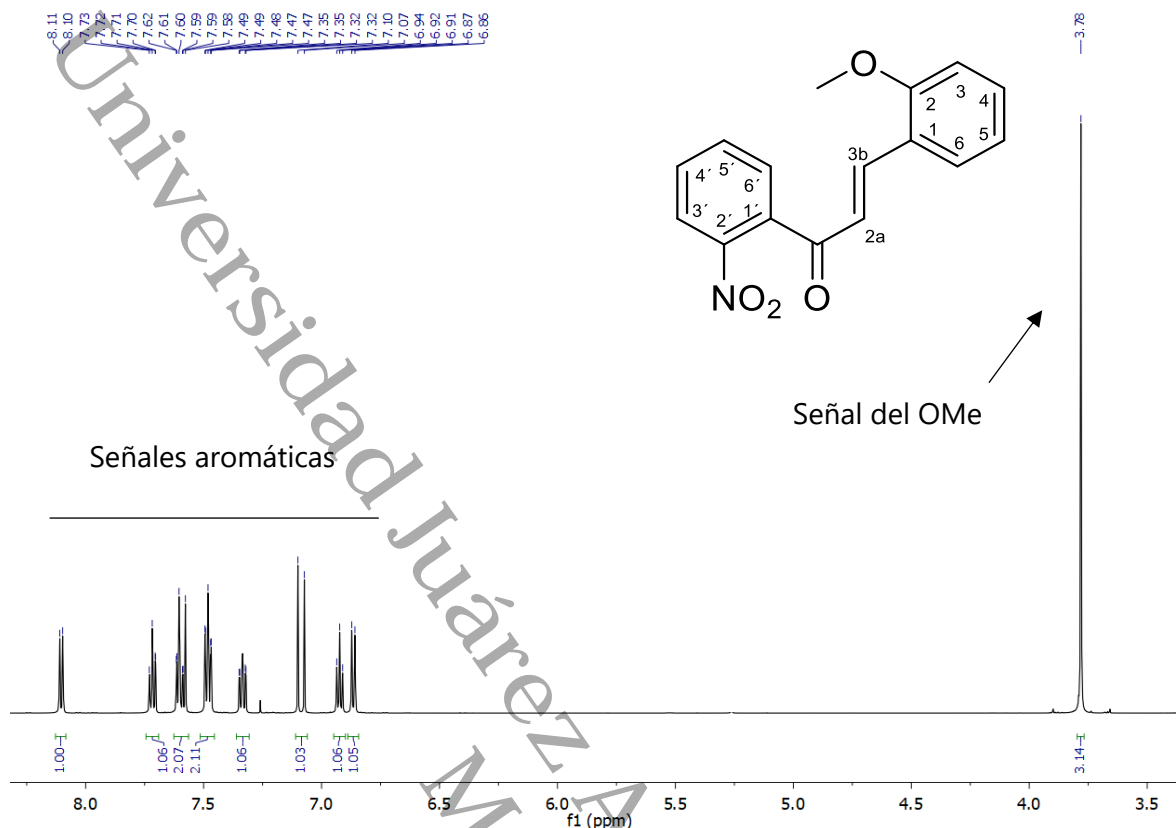


Figura 50. Espectro RMN- ^1H (600 MHz, CDCl_3) del compuesto **6a**.

Para realizar un mejor análisis de las señales en la Figura 51 se observa el espectro expandido de las señales aromáticas del compuesto **6a**. De principio se observan las señales del sistema α, β -insaturado, la primera señal en 7.09 ppm que corresponde a un doblete, la cual se asignó al H-2a con una constante de acoplamiento de 16.4 Hz. La segunda señal, que se encuentra traslapada con otras señales en 7.60 ppm se asignó al H-3b, el cálculo de la constante de acoplamiento para esta señal (16.4 Hz) nos ayudó a poder identificar que el doblete traslapado con otras señales en 7.60 ppm correspondía al sistema α, β -insaturado.

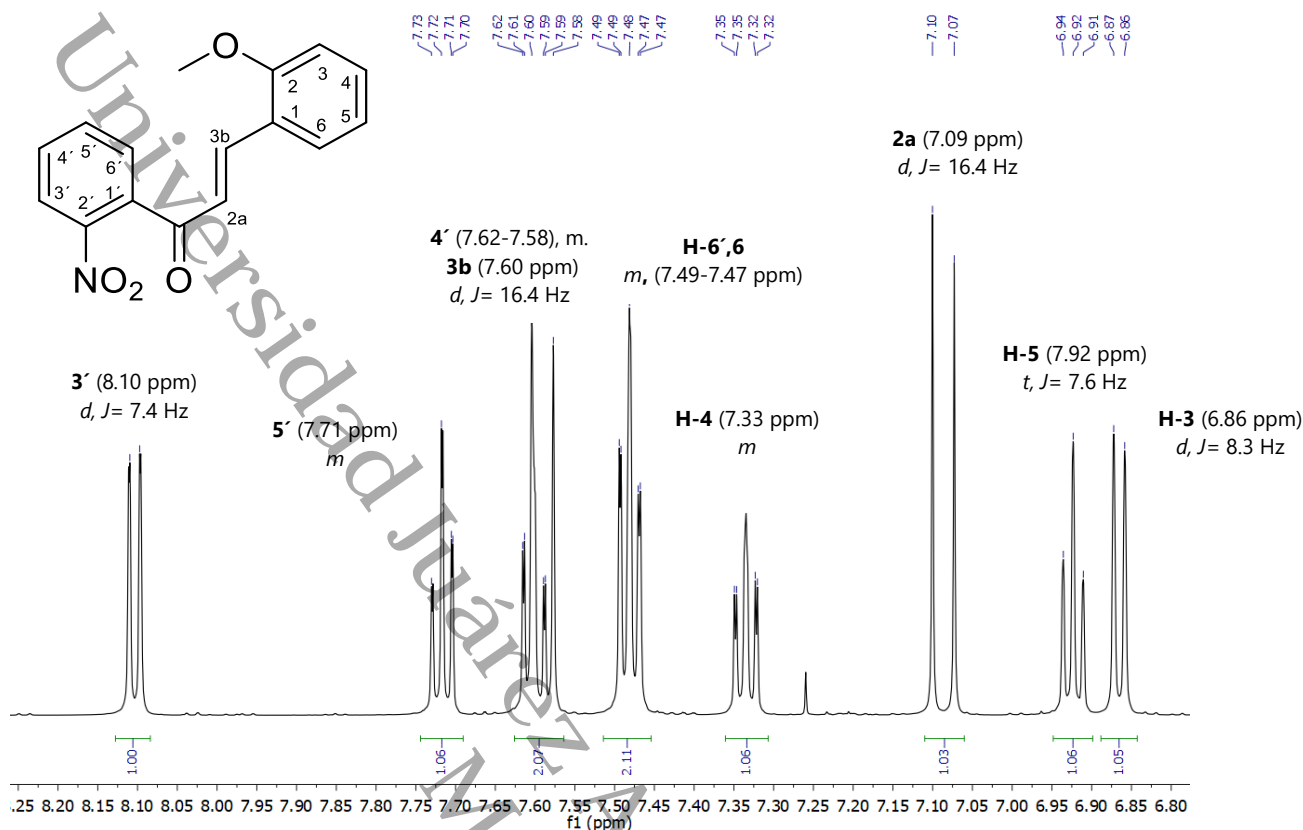


Figura 51. Espectro expandido RMN-¹H (600 MHz, CDCl₃) del compuesto **6a**.

En 6.86 ppm se observa una señal doble que integra para un hidrógeno y se ha asignado al H-3 debido a que se encuentra en posición *orto* con respecto al grupo metoxilo, por lo que solo se está acoplado con el H-4. En 7.92 ppm hay una señal triple que integra para un hidrógeno y fue asignado al H-5, tiene una constante de acoplamiento de $J=7.6$ Hz. La multiplicidad de esta señal triple del H-5 se debe al acoplamiento de H-5 con el H-4 y H-6.

Para la asignación de las siguientes del anillo B señales fue necesario analizar el experimento bidimensional de COSY, ya que algunas señales no se apreciaron correctamente, por lo que no pudimos dar una asignación por medio de la multiplicidad. La señal que se observa en 7.33 ppm es un primer ejemplo, ya que

aparentemente es una señal triple, pero al expandir la señal, se observan dos dobletes sobre los extremos de la misma señal triple, se cree que hay un traspasamiento de tres señales dobles, por lo que hemos decidido asignarlo como una señal múltiple que corresponde al H-4. Lo anterior fue confirmado por el experimento de COSY, donde se observan los acoplamientos con los H-3 y H-5. La última señal para completar la elucidación del anillo B de la estructura se encuentra traslapado en una señal múltiple entre 7.47-7.45 ppm.

Para el anillo A se esperarían dos señales dobles, que corresponderían a los H-3' y 6', sin embargo, sólo se observa una señal doble para este anillo en 8.10 ppm y se asignó al H-3' debido a que es el único hidrógeno vecino del grupo nitro, por lo que la desprotección de este grupo hace que esta señal se encuentre a frecuencias más altas que todos los hidrógenos del sistema. Para el caso del H6' se observa una señal múltiple en 7.47 ppm y no una señal doble como se esperaría, se asignó a este hidrógeno porque el carbonilo al igual que el nitro está causando un efecto de desprotección sólo que el efecto es menor que para el hidrógeno que se encuentra cerca del grupo nitro. Para los protones 4' y 5' se esperarían dos señales triples, debido a que estos dos hidrógenos tienen otros dos hidrógenos vecinos. Sin embargo, la multiplicidad de estos hidrógenos es una señal multiplete para 4' en 7.62-7.58 ppm y para 5' en 7.71 ppm una señal *m*.

Posiblemente las señales de segundo orden que se observan para el caso del anillo A, es causado por el efecto del grupo nitro. Porque para el caso del anillo B, en su mayoría se observan con claridad las señales correspondientes a su ambiente químico. Es decir, los multipletes corresponden a los acoplamientos entre sus hidrógenos correspondientes.

Todas estas señales fueron confirmadas con el experimento bidimensional de COSY que se muestra en la Figura 52. En el espectro se muestra la correlación del sistema α, β -insaturado que es la confirmación más importante para saber si, la condensación se llevó a cabo. Después para confirmar las señales del anillo A se observan las correlaciones de los hidrógenos vecinos a un enlace de los H-6' y H-5', H-5' y H-4', también se observa la correlación a dos enlaces entre los H-4' y H-6'. El anillo B presenta las correlaciones de los hidrógenos vecinos H-3 y H-4, H-4 y H-5, H-5 y H-6. No se observan con exactitud correlaciones de hidrógenos a dos enlaces.

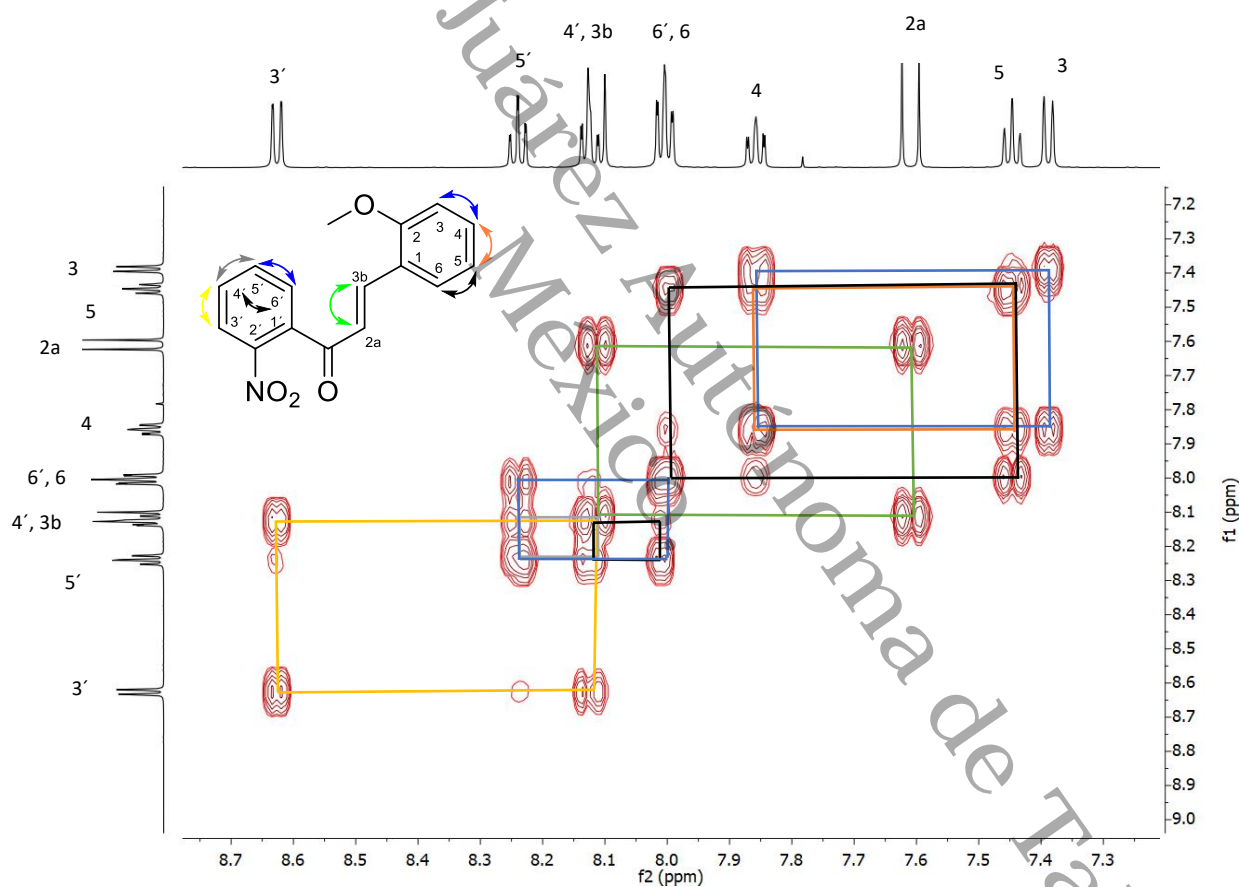


Figura 52. Espectro de COSY (600 MHz, CDCl_3) del compuesto **6a**.

En el espectro de DEPTQ se observan las señales de los átomos de carbono en dos fases, las señales desplazadas hacia abajo del espectro representan los carbonos

cuaternarios, así como el carbono del carbonilo. En el caso de los carbonos cuaternarios, se observa una señal en 158.61 ppm que se asignó al C-2 que se encuentra enlazado directamente al O causando una desprotección. En 146.93 ppm se localiza otra señal asignada para el C-2' que se encuentra unido al grupo nitro, lo que ocasiona la desprotección del carbono al que está unido. En 136.53 ppm se observa otra señal que se asignó al C-1' y por último en 122.91 ppm una señal que fue asignada al C-1. También en 55.53 ppm se muestra la señal muy definida para el OMe del anillo B. Las señales correspondientes a los CH de la estructura.

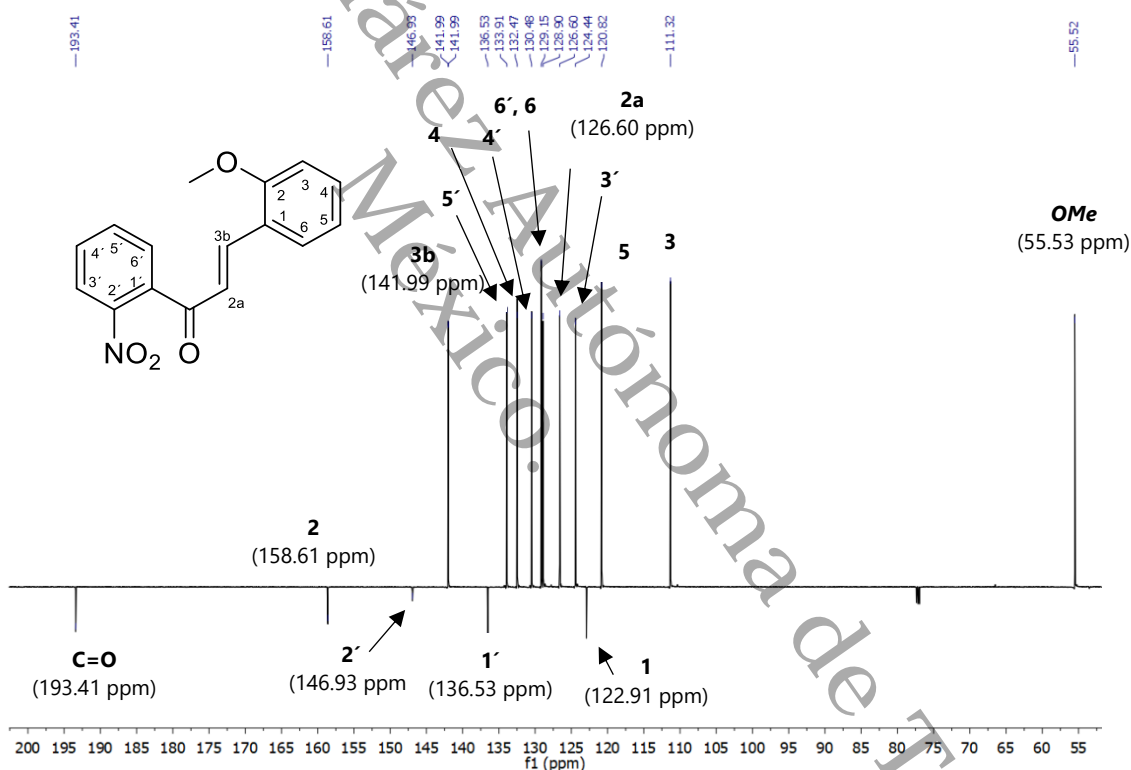


Figura 53. Espectro DEPTQ (150 MHz, CDCl₃) del compuesto 6a.

Por último, el experimento de HSQC permitió la confirmación de los correspondientes hidrógenos para cada carbono. Las correlaciones bidimensionales del DPTQ e ^1H se observan en el siguiente espectro.

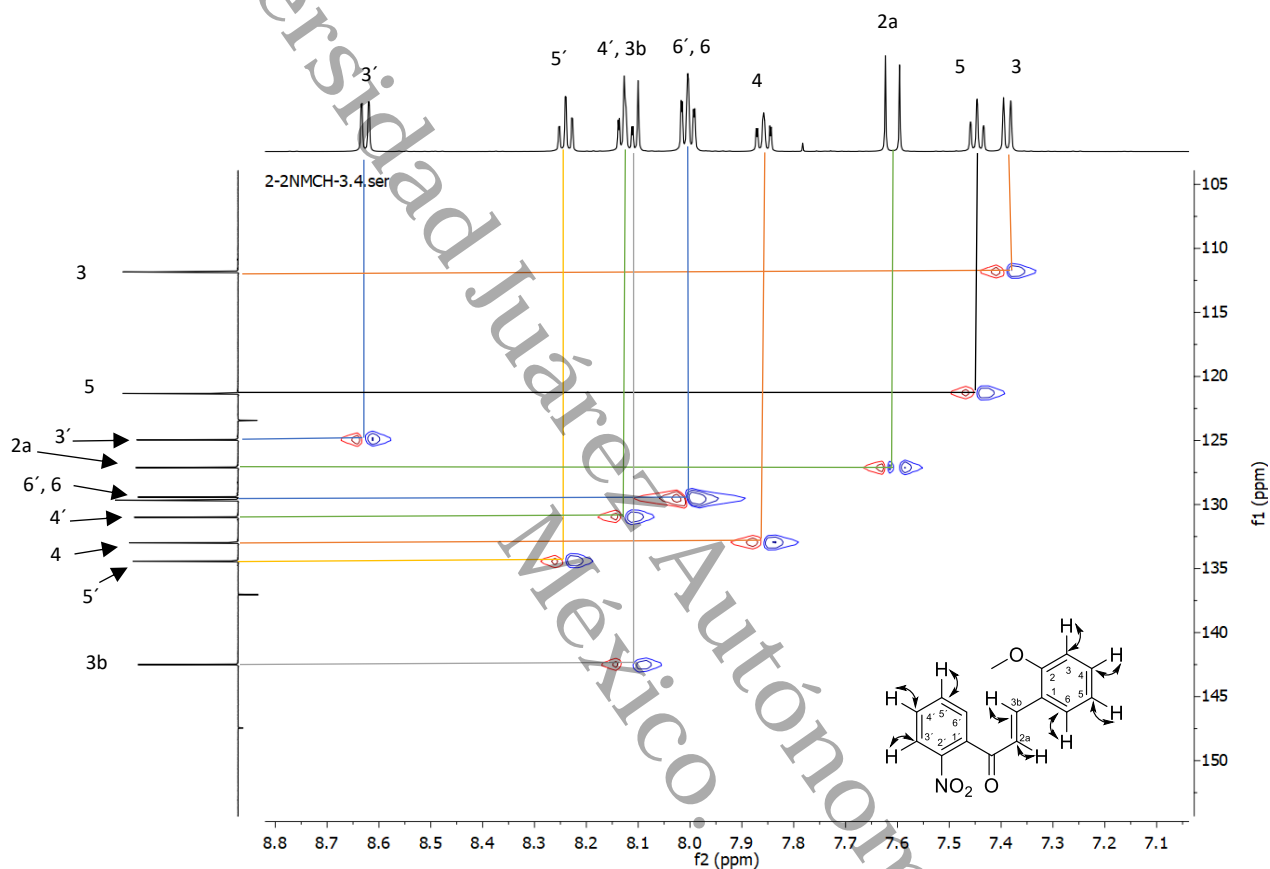


Figura 54. Espectro HSQC (CDCl_3) del compuesto **6a**.

La Figura 55 muestra el espectro IR para el compuesto **6a**. Las señales centradas en 1642 cm^{-1} corresponde a la banda de absorción de la tensión $\text{C}=\text{O}$ del sistema cetónico de la chalcona confirmada con la banda en 1100 cm^{-1} del sistema $\text{C}-\text{C}=\text{O}-\text{C}$. La banda de absorción localizada en 1242 cm^{-1} es característica del aquil aril éter (metoxilo) del anillo B de la molécula. En 1569 cm^{-1} se encuentra la banda de vibración asimétrica de valencia de grupo NO_2 y en 1340 cm^{-1} se observa banda de

vibración simétrica de valencia de grupo NO_2 . Por último, en 3500 cm^{-1} aproximadamente se observan sobretonos de la tensión correspondiente a $\text{C}=\text{O}$.

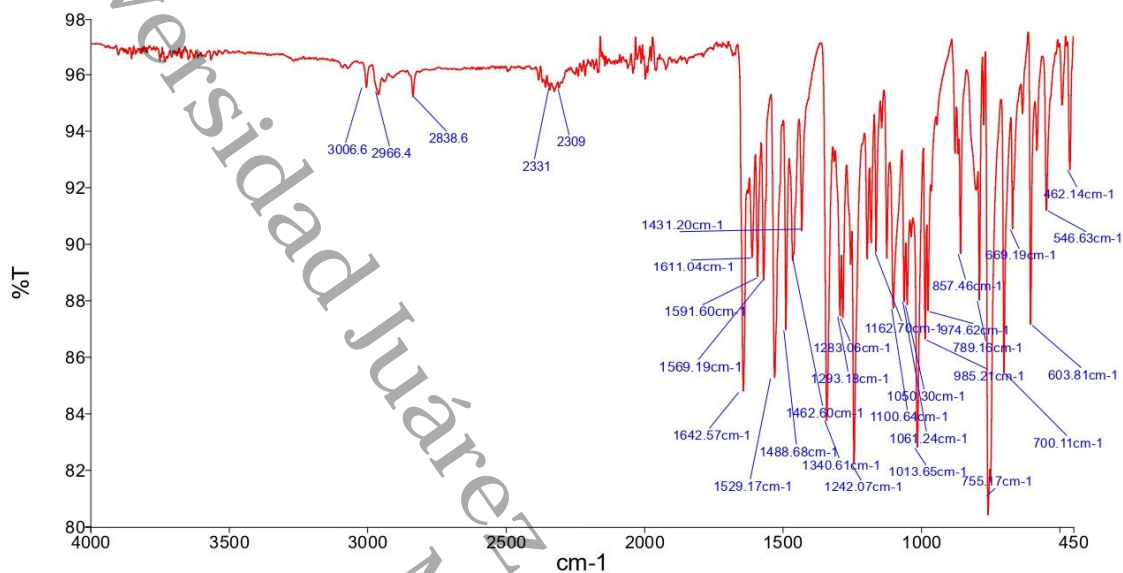


Figura 55. Espectro FT-IR de **6a**.

V.3 CONCLUSIONES

Se realizó la síntesis de los derivados de la 2-nitrochalconas, nitrofluorochalconas **5a-c** y nitrofluorometoxichalconas **6a-c** con rendimientos de 71-95%. Para la obtención de los isómeros de nitrochalconas se probaron dos métodos de activación, uno convencional y uno no convencional. La metodología convencional la cual consistió en agitación mecánica mostró mejores rendimientos que los obtenidos en las reacciones activadas con ultrasonido como método no convencional.

Todos los compuestos sintetizados fueron caracterizados por Resonancia Magnética Nuclear mediante experimentos unidimensionales ^1H y DEPTQ, así como bidimensionales COSY y HSQC.

Se confirmó la presencia de los principales grupos funcionales de las estructuras esperadas con la espectroscopia de infrarrojo, en donde se encontraron bandas características de las chalconas.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

CONSIDERACIONES FINALES Y PERSPECTIVAS

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

CONSIDERACIONES FINALES

El objetivo general de explorar la síntesis y caracterización de una serie de nitrochalconas sustituidas en posiciones isómeras (*orto*, *meta* y *para*) tanto del anillo A como del anillo B, y evaluar la actividad antiinflamatoria y vasorrelajante de los compuestos mono y dinitrados, se ha logrado efectivamente a través de los siguientes alcances:

8 Se llevó a cabo la síntesis de una serie de nitrochalconas con diferentes sustituyentes en las posiciones isómeras de los anillos A y B. Estas sustancias fueron meticulosamente caracterizadas utilizando diversas técnicas analíticas y espectroscópicas, lo que sirvió para determinar su estructura y pureza.

Además, se procedió a evaluar la actividad antiinflamatoria y vasorrelajante de los compuestos mono y dinitrados obtenidos. Se llevaron a cabo ensayos biológicos y experimentos *in vitro* para determinar el efecto de estos compuestos para inhibir la inflamación y promover la vasorrelajación.

Los resultados obtenidos muestran que las nitrochalconas presentan actividad antiinflamatoria y vasorrelajante significativa, lo que sugiere continuar con estudios tendientes a explorar su potencial aplicación terapéutica.

PERSPECTIVAS

Los resultados obtenidos en este trabajo permiten proponer las siguientes perspectivas:

- Realizar las curvas dosis-respuestas de los compuestos con mayor efecto antiinflamatorio.
- Realizar los experimentos para determinar los mecanismos de acción de los compuestos con mayor efecto vasorrelajante.
- Realizar un *docking* molecular de las nitrochalconas con las enzimas COX-2 para el caso de la actividad antiinflamatoria y óxido nítrico sintasa para el caso de la actividad vasorrelajante.
- Realizar la evaluación farmacológica de los compuestos correspondientes a la serie **5a-c** y **6a-c**.

REFERENCIAS

- 1.- Zhuang, C.; Zhang, W.; Sheng, C.; Zhang, W.; Xing, C.; Miao, Z. Chalcone: A privileged structure in medicinal chemistry. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 7762–7810.
- 2.- Rammohan, A.; Reddy, J.S.; Sravya, G.; Rao, C.N.; Zyryanov, G.V. Chalcone synthesis, properties and medicinal applications: A review. *Environ. Chem. Lett.* **2020**, *18*, 433–458.
- 3.- Rozmer, Z.; Perjési, P. Naturally occurring chalcones and their biological activities. *Phytochem. Rev.* **2016**, *15*, 87–120.
- 4.- Riviere, C. Dihydrochalcones: Occurrence in the Plant Kingdom, Chemistry and Biological Activities. *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2016**, *51*, 253–381.
- 5.- Khanal, H. D.; Perumal, M.; Lee, Y. R. Annulation Strategies for Diverse Heterocycles via the Reductive Transformation of 2-Nitrostyrenes. *Org. Biomol. Chem.* **2022**.
- 6.- Nguyen, T.B.; Retailleau, P. Cooperative Activating Effect of Tertiary Amine-DMSO on Elemental Sulfur: Direct Access to Thioaurones from 2'-Nitrochalcones under Mild Conditions. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 186–189.
- 7.- Poudel, T.N.; Lee, Y. R. Construction of highly functionalized carbazoles via condensation of an enolate to a nitro group. *Chem. Sci.* **2015**, *6*(12), 7028–7033.

- 8.- González, J. F.; Rocchi, D.; Tejero, T.; Merino, P.; Menéndez, J. C. One-Pot Synthesis of Functionalized Carbazoles via a CAN-Catalyzed Multicomponent Process Comprising a C—H Activation Step. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7492–7502.
- 9.- Nguyen, T. B.; Retailleau, P. Redox-Neutral Access to Sultams from 2-Nitrochalcones and Sulfur with Complete Atom Economy. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3879–3882.
- 10.- Nguyen, T.B.; Retailleau, P. DIPEA-Promoted Reaction of 2-Nitrochalcones with Elemental Sulfur: An Unusual Approach to 2-Benzoylbenzothiophenes. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4858–4860.
- 11.- Umeda, R.; Kouno, H.; Kitagawa, T.; Okamoto, T.; Kawashima, K.; Mashino, T.; Nishiyama, Y. Selective Synthesis of Quinolines and Indoles: Sulfur-Assisted or Selenium-Catalyzed Reaction of β -(2-Nitrophenyl)- α,β -Unsaturated Ketones with Carbon Monoxide. *Heteroat. Chem.* **2014**, *25*, 698–703.
- 12.- Lin, Z.; Hu, Z.; Zhang, X.; Dong, J.; Liu, J.-B.; Chen, D.-Z.; Xu, X. Tandem Synthesis of Pyrrolo[2,3-b]quinolones via Cadogen-Type Reaction. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5284–5287.
- 13.- Aksenov, N.A.; Aksenov, D.A.; Arutiunov, N.A.; Aksenova, D.S.; Aksenov, A.V.; Rubin, M. Unexpected Cyclization of ortho-nitrochalcones into 2-Alkylideneindolin-3-ones. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 18440–18450.

14.- Damazio, R. G.; Zanatta, A. P.; Cazarolli, L. H.; Mascarello, A.; Chiaradia, L. D.; Nunes, R. J.; Yunes, R. A.; Silva, F. R. M. B. Nitrochalcones: Potential *in vivo* insulin secretagogues. *Biochimie* **2009**, *91*, 1493–1498.

15.- Tajammal, A.; Batool, M.; Ramzan, A.; Samra, M.M.; Mahnoor, I.; Verpoort, F.; Irfan, A.; Al-Sehemi, A.G.; Munawar, M.A.; Basra, M.A.R. Synthesis, antihyperglycemic activity and computational studies of antioxidant chalcones and flavanones derived from 2, 5 dihydroxyacetophenone. *J. Mol. Struct.* **2017**, *1148*, 512–520.

16.- Higgs, J.; Wasowski, C.; Marcos, A.; Jukič, M.; Paván, C.H.; Gobec, S.; de Tezanos Pinto, F.; Colettis, N.; Marder, M. Chalcone derivatives: Synthesis, *in vitro* and *in vivo* evaluation of their anti-anxiety, anti-depression and analgesic effects. *Heliyon* **2019**, *5*, e01376.

17.- Zhang, B.; Duan, D.; Ge, C.; Yao, J.; Liu, Y.; Li, X.; Fang, J. Synthesis of xanthohumol analogues and discovery of potent thioredoxin reductase inhibitor as potential anticancer agent. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 1795–1805.

18.- Mai, C. W.; Yaeghoobi, M.; Abd-Rahman, N.; Kang, Y. B.; Pichika, M. R. Chalcones with electron-withdrawing and electron-donating substituents: Anticancer activity against TRAIL resistant cancer cells, structure-activity relationship analysis and regulation of apoptotic proteins. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *77*, 378–387.

19.- Jardim, G. A. M.; Guimarães, T. T.; Pinto, M.C.F.R.; Cavalcanti, B. C.; de Farias, K. M.; Pessoa, C.; Gatto, C. C.; Nair, D. K.; Namboothiri, I. N.N.; da Silva Júnior, E. N. Naphthoquinone-based chalcone hybrids and derivatives: Synthesis and potent activity against cancer cell lines. *Med. Chem. Commun.* **2015**, *6*, 120–130.

- 20.- Bandeira, P. N.; Lemos, T. L. G.; Santos, H. S.; Carvalho, M.C.S.; Pinheiro, D.P.; Morais-Filho, M.O.; Pessoa, C.; Barros-Nepomuceno, F.W.A.; Rodrigues, T.H.; Ribeiro, P.R.V.; et al. Synthesis, structural characterization, and cytotoxic evaluation of chalcone derivatives. *Med. Chem. Res.* **2019**, *28*, 2037.
- 21.- Dos Santos, P. C. M.; Feuser, P. E.; Cordeiro, A. P.; Scussel, R.; Abel, J. da S.; Machado-de-Ávila, R. A.; Rocha, M. E. M.; Sayer, C.; Hermes de Araujo, P. H. Antitumor Activity Associated with Hyperthermia and 4-Nitrochalcone Loaded in Superparamagnetic Poly (Thioether-Ester) Nanoparticles. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* **2020**, *31* (15), 1895–1911.
- 22.- Zhang, G.; Lin, L.; Yang, K.; Wang, S.; Feng, Q.; Zhu, J.; Song, Q. 3-Aminoindole Synthesis from 2-Nitrochalcones and Ammonia or Primary Amines. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 3718–3722.
- 23.- Hidalgo, A. Y.; Velasco, M.; Sánchez-Lara, E.; Gómez-Rivera, A.; Vilchis-Reyes, M. A.; Alvarado, C.; Herrera-Ruiz, M.; López-Rodríguez, R.; Romero-Ceronio, N.; Lobato-García, C. E. Synthesis, Crystal Structures, and Molecular Properties of Three Nitro-Substituted Chalcones. *Crystals.* **2021**, *11*, 1589.
- 24.- Goyal, K.; Kaur, R.; Goyal, A.; Awasthi, R. Chalcones: A Review on Synthesis and Pharmacological Activities. *J. Appl. Pharm. Sci.* **2021**, *11* (1), 1–14.
- 25.- Kumar, D.; Suresh; Sandhu, J. S. An Efficient Green Protocol for the Synthesis of Chalcones by a Claisen–Schmidt Reaction Using Bismuth (III) Chloride as a Catalyst under Solvent-Free Condition. *Green Chem. Lett. Rev.* **2010**, *3* (4), 283–286.

- 26.- Cheng, M. S.; Li R. S.; Kenyon, G. Solid-Phase synthesis of chalcones by Claisen-Schmidt condensations. *Chin Chem Lett.* **2000**, *11*, 851–854.
- 27.- Ahmad, M. R.; Sastry, V. G.; Bano, N.; Anwar, S. Synthesis of Novel Chalcone Derivatives by Conventional and Microwave Irradiation Methods and Their Pharmacological Activities. *Arab. J. Chem.* **2016**, *9*, S931–S935.
- 28.- Borade, R. M.; Somvanshi, S. B.; Kale, S. B.; Pawar, R. P.; Jadhav, K. M. Spinel Zinc Ferrite Nanoparticles: An Active Nanocatalyst for Microwave Irradiated Solvent Free Synthesis of Chalcones. *Mater. Res. Express* **2020**, *7* (1), 16116.
- 29.- Yadav, G. D.; Wagh, D. P. Claisen–Schmidt Condensation using Green Catalytic Processes: A Critical Review. *ChemistrySelect.* **2020**, *5*(29), 9059–9085.
- 30.- Wei, W.; Qunrong, W.; Liqin, D.; Aiqing, Z.; Duoyuan, W. Synthesis of Dinitrochalcones by Using Ultrasonic Irradiation in the Presence of Potassium Carbonate. *Ultrason. Sonochem.* **2005**, *12* (6), 411–414.
- 31.- Rullah, K.; Mohd Aluwi, M. F. F.; Yamin, B. M.; Juan, J. C.; Wai, L. K. Palladium-Catalysed Cross-Coupling Reactions for the Synthesis of Chalcones. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8* (8), 1174–1193.
- 32.- Kociensky, P. J. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, UK, **1991**; Vol. 6.

- 33.- Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Ruel, O. A direct synthesis of olefins by reaction of carbonyl compounds with lithio derivatives of 2-[alkyl- or (2'-alkenyl)- or benzyl-sulfonyl]-benzothiazoles. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32(9), 1175–1178.
- 34.- Kumar, A.; Sharma, S.; Tripathi, V. D.; Srivastava, S. Synthesis of chalcones and flavanones using Julia–Kocienski olefination. *Tetrahedron*, **2010**, 66(48), 9445–9449.
- 35.- Wittig, G.; Schöllkopf, U. Über Triphenyl-phosphin-methylene Als Olefinbildende Reagenzien (I. Mitteil. *Chem. Ber.* **1954**, 87 (9), 1318–1330.
- 36.- Wittig, G.; Haag, W. Über Trifenil-fosfinmetileno als olefinbildende Reagenzien (II. Mitteil.1)). *Chem. Ber.* **1955**, 88(11), 1654–1666.
- 37.- Xu, C.; Chen, G.; Huang, X. Chalcones by the wittig reaction of a stable ylide with aldehydes under microwave irradiation. *Org Prep Proced Int.* **1995**, 27(5), 559–561.
- 38.- Arismendi, R. G. Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio. *Revista de Química.* **2010**, 24(1-2), 17-21.
- 39.- Hird, M.; Toyne, K. J.; Gray, G. W. Palladium-catalysed cross-coupling reactions in the synthesis of some high polarizability materials. *Liq. Cryst.* **1993**, 14(3), 741–761.
- 40.- Guo, T.; Jiang, Q.; Yu, L.; Yu, Z. Synthesis of chalcones via domino dehydrochlorination/Pd(OAc)₂-catalyzed Heck reaction. *Chinese J. Catal.* **2015**, 36(1), 78–85.

- 41.- Takahashi, S.; Kuroyama, Y.; Sonogashira, K.; Hagihara, N. (1980). A Convenient Synthesis of Ethynylarenes and Diethynylarenes. *Synthesis*. **1980**, 1980(08), 627–630.
- 42.- Braun, R. U.; Ansorge, M.; Muller, T. J. J. Coupling-isomerization synthesis of chalcones. *Chem. A Eur. J.* **2006**, 12, 9081–9094.
- 43.- Müller, TJJ, Ansorge, M. y Aktah, D. An Unexpected Coupling – Isomerization Sequence as an Entry to Novel Three-Component-Pyrazoline Syntheses. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39(7), 1253–1256.
- 44.- Chemler, S. R.; Trauner, D.; Danishefsky, S. J. The B-Alkyl Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction: Development, Mechanistic Study, and Applications in Natural Product Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40(24), 4544–4568.
- 45.- Eddarir, S.; Cotellet, N.; Bakkour, Y.; Rolando, C. An efficient synthesis of chalcones based on the Suzuki reaction. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44(28), 5359–5363.
- 46.- Climent, M. J.; Corma, A.; Iborra, S.; Primo, J. Base Catalysis for Fine Chemicals Production: Claisen-Schmidt Condensation on Zeolites and Hydrotalcites for the Production of Chalcones and Flavanones of Pharmaceutical Interest. *J. Catal.* **1995**, 151(1), 60–66.
- 47.- Yadav, G. D.; Wagh, D. P. Claisen-Schmidt Condensation using Green Catalytic Processes: A Critical Review. *ChemistrySelect*, **2020**, 5(29), 9059–9085.

- 48.- Jioui, I.; Dânoun, K.; Solhy, A.; Jouiad, M.; Zahouily, M.; Essaid, B.; Fihri, A. Modified fluorapatite as highly efficient catalyst for the synthesis of chalcones via Claisen–Schmidt condensation reaction. *J. Ind. Eng. Chem.* **2016**, *39*, 218–225.
- 49.- Hormaza, A. A.; Arbelaez, O. F.; Montes, V. N. Síntesis y Caracterización Espectroscopica de una Serie de Chalconas. *Scientia et technical.* **2009**, *43*, 316.
- 50.- Mousavi, M. R.; Maghsoodlou, M.T.; Gharari, H. Sodium carbonate-catalyzed Claisen–Schmidt condensation: one-pot synthesis of highly functionalized cyclohexenones under environmental conditions. *Res Chem Intermed.* **2016**, *42*, 2233–2246.
- 51.- Burmaoglu, S.; Algul, O.; Anil, D. A.; Gobek, A.; Duran, G. G.; Ersan, R. H.; Duran, N. Synthesis and anti-proliferative activity of fluoro-substituted chalcones. *Bioorg Med Chem Lett.* **2016**, *26*(13), 3172–3176.
- 52.- Hsieh, H.; Lee, T.; Wang, J.; Wang, J.; Lin, C. Synthesis and anti-inflammatory effect of chalcones and related compounds. *Pharm. Res.* **1998**, *15*(1), 39–46.
- 53.- Sogawa, S.; Nihro, Y.; Ueda, H.; Izumi, A.; Miki, T.; Matsumoto, H.; Satoh, T. 3,4-Dihydroxychalcones as potent 5-lipoxygenase and cyclooxygenase inhibitors. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*(24), 3904–3909.
- 54.- Nakadate, T.; Aizu, E.; Yamamoto, S.; Kato, R. Effects of chalcone derivatives on lipoxygenase and cyclooxygenase activities of mouse epidermis. *Prostaglandins.* **1985**, *30*(3), 357–368.

55.- Gómez-Rivera, A.; Aguilar-Mariscal, H.; Romero-Ceronio, N.; Roa-de la Fuente, L. F.; Lobato-García, C. E. Synthesis and anti-inflammatory activity of three nitro chalcones. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2013**, 23(20), 5519–5522.

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

57.- Hidalgo, S. A. Síntesis y estudio de la evaluación antiinflamatoria de dinitrochalconas. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. Tesis de Maestría. México. 2019.

58.- Payá, M.; Ferrándiz, M. L.; Sanz, M. J.; Bustos, G.; Blasco, R.; Rios, J. L.; Alcaraz, M. J. Study of the antioedema activity of some seaweed and sponge extracts from the mediterranean coast in mice. *Phytother Res.* **1993**, 7(2), 159–162.

59.- Gómez-Rivera, A.; González-Cortazar, M.; Herrera-Ruíz, M.; Zamilpa, A.; Rodríguez-López, V. Sessein and isosessein with anti-inflammatory, antibacterial and antioxidant activity isolated from *Salvia sessei* Benth. *J. Ethnopharmacol.* **2018**, 217, 212–219.

60.- Lotem, J.; Sachs L. Regulation of differentiation in mouse and human myeloid leukemic cells by phorbol esters and the mechanism of tumor promotion. *Proc Natl Acad Sci USA.* **1979**, 76, 5158–5162.

61.- Koeffler, H. P.; Bar-Eli M.; Territo, M. C. Phorbol ester effect on differentiation of human myeloid leukemia cell lines blocked at different stages of maturation. *Cancer Res.* **1981**, *41*, 919–926.

62.- Abraham, J. L.; Gerson, S. L.; Hoxie, J. A.; Tannenbaum, S. H.; Cassileth, P. A.; Cooper, R. A. Differential effects of phorbol esters on normal myeloid precursors and leukemic cells. *Cancer Res.* **1986**, *46*, 3711–3716.

63.- Wensheng, W. Protein kinase C α trigger Ras and Raf-independent MEK/ERK activation for TPA-induced growth inhibition of human hepatoma cell HepG2. *Cancer Letters.* **2006**, *239*(1), 27–35.

64.- Radaszkiewicz, K. A.; Beckerová, D.; Woloszczuková, L.; Radaszkiewicz, T. W.; Lesáková, P.; Blanářová, O. V.; Pachernik, J. 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetate increases cardiomyogenesis through PKC/ERK signaling. *Sci Rep.* **2020**, *10*, 15922.

65.- Wen-Sheng, W.; Jun-Ming, H. Activation of protein kinase C alpha is required for TPA-triggered ERK (MAPK) signaling and growth inhibition of human hepatoma cell HepG2. *J. Biomed. Sci.* **2005**, *12*(2), 289–296.

66.- Castagna, M.; Takai, Y.; Kaibuchi, K.; Sano, K.; Kikkawa, U.; & Nishizuka, Y. Direct activation of calcium-activated, phospholipid-dependent protein kinase by tumor-promoting phorbol esters. *J Biol Chem.* **1982**, *257*(13), 7847–7851.

67.- Schaar, D.; Goodell, L.; Aisner, J.; Cui, X. X.; Han, Z. T.; Chang, R.; Strair, R. K. A phase I clinical trial of 12- O-tetradecanoylphorbol-13-acetate for patients with

relapsed/refractory malignancies. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2005**, 57(6), 789–795.

68.- Fitzpatrick, D. F.; Hirschfield, S. L.; Coffey, R. G. Endothelium-dependent vasorelaxing activity of wine and other grape products. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **1993**, 265(2), H774–H778.

69.- Lin, C. N.; Hsieh, H. K.; Ko, H. H.; Hsu, M. F.; Lin, H. C.; Chang, Y. L., Teng, C. M. Chalcones as potent antiplatelet agents and calcium channel blockers. *Drug Dev. Res.* **2001**, 53(1), 9–14.

70.- Sherikar, A.; Dhavale, R.; Bhatia, M. Vasorelaxant Effect of Novel Nitric Oxide-Hydrogen Sulfide Donor Chalcone in Isolated Rat Aorta: Involvement of cGMP Mediated sGC and Potassium Channel Activation. *Curr Mol Pharmacol.* **2020**, 13(2), 126-136.

71.- Sherikar, A. S.; Bhatia, M. S.; Dhavale, R. P.; Identification and Investigation of Chalcone Derivatives as Calcium Channel Blockers: Pharmacophore Modeling, Docking Studies, In vitro Screening, and 3D-QSAR Analysis. *Curr Comput Aided Drug Des.* **2021**, 17(5), 676-686.

72.- Legeay, S.; Trân, K.; Abatuci, Y.; Faure, S.; Helesbeux, J. J. Novel Insights into the Mode of Action of Vasorelaxant Synthetic Polyoxygenated Chalcones. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, 21(5), 1609.

73.- Sherikar, A.; Dhavale, R.; Bhatia, M. Investigation of Anti-inflammatory, Nitric oxide Donating, Vasorelaxation and Ulcerogenic activities of 1, 3-diphenylprop-2-en-1-one derivatives in Animal Models. *Clin. Exp. Pharmacol.* **2019**, *46*, 483–495.

74.- Ramírez, J. H.; Palacios, M.; Gutiérrez, O. Implementación de la técnica en órgano aislado vascular como herramienta para la validación de plantas medicinales: Estudio del efecto vasodilatador de la Salvia scutellarioides. *Colomb. Med.* **2007**, *38(1)*, 28–33.

75.- Rodríguez, M. S.; Ocampo, M. B.; Romero, C. N.; Alvarado, S. C.; Vilchis, R. M. Á.; Roa de la Fuente, L. F.; Hernández-Abreu, O. Profiling of Vasorelaxant Extract from *Malvaviscus arboreus* by LC/QTOF-MS. *Chem. Biodivers.* **2021**, *18(4)*.

76.- Ramanitrahasimbola, D.; Rakotondramanana, D. A.; Rasoanaivo, P.; Randriantsoa, A.; Ratsimamanga, S.; Palazzino, G.; Nicoletti, M. Bronchodilator activity of *Phymatodes scolopendria* (Burm.) Ching and its bioactive constituent. *J. Ethnopharmacol.* **2005**, *102(3)*, 400–407.

77.- Escobar-Ramos, A.; Lobato-García, C.E.; Zamilpa, A.; Gómez-Rivera, A.; Tortoriello, J.; González-Cortazar, M. Homoisoflavonoids and Chalcones Isolated from *Haematoxylum campechianum* L., with Spasmolytic Activity. *Molecules.* **2017**, *22*, 1405.

78.- BIOPAC Systems Inc. Data Acquisition and Analysis System - MP160 System - Windows | MP160WSW, MP160WS | Research | BIOPAC. BIOPAC Systems, Inc. s. f. <https://www.biopac.com/product/mp150-data-acquisition-systems/#product-tabs> (accedido el 16/04/2023).

- 79.- García Roa, D. A. Síntesis de cromonas y de una acilflavona. Evaluación de la actividad vasorrelajante en aorta de rata e inhibición de fosfodiesterasas. Tesis de licenciatura, Universidad Nacional Autónoma de México, México, 2014.
- 80.- Citi, V.; Martelli, A.; Bucci, M.; Piragine, E.; Testai, L.; Vellecco, V.; Calderone, V. Searching for novel hydrogen sulfide donors: the vascular effects of two thiourea derivatives. *Pharmacol. Res.* **2020**, *159*, 105039.
- 81.- Molčanov, K.; Stilinović, V. Chemical Crystallography before X-ray Diffraction. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *53*(3), 638–652.
- 82.- Cortés Hernández, H., Martínez Yépes, P. y Valencia Sánchez, H., 2006. Fundamentos de Cristalografía. Colombia Elizcom SAS, págs. 79-83.
- 83.- Louise S. P.; Sarah L. P. Packing Preferences of Chalcones: A Model Conjugated Pharmaceutical Scaffold. *Cryst. Growth Des.* **2022**, *22*(3), 1801-1816.
- 84.- Firmino, P. P.; Queiroz, J. E.; Dias, L. D.; Wenceslau, P. R. S.; de Souza, L. M.; Iermak, I.; Vaz, W. F.; Custódio, J. M. F.; Oliver, A. G.; de Aquino, G.L.B.; Napolitano, H.B. Synthesis, Molecular Structure, Thermal and Spectroscopic Analysis of a Novel Bromochalcone Derivative with Larvicidal Activity. *Crystals.* **2022**, *12*, 440.
- 85.- Lee, S.; Mallik, A. B.; Fredrickson, D. C. Dipolar–Dipolar Interactions and the Crystal Packing of Nitriles, Ketones, Aldehydes, and C(sp²)–F Groups. *Cryst. Growth Des.* **2004**, *4*(2), 279–290.

86.- La Enciclopedia de las Ciencias y Tecnología en México (13 de octubre de 2009). Química Supramolecular. Archivado desde el original el 25 de agosto de 2012. Consultado el 22 de noviembre de 2013.

87.- Mejía Cabildo, S. Análisis del comportamiento del enlace de hidrógeno intramolecular en lactamas derivadas del auxiliar quiral α -metilbencilamina. Tesis de Maestría, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, 2017.

88.- Wilhelm, A.; Bonnet, S. L.; Twigge, L.; Rarova, L.; Stenclova, T.; Visser, H. G.; Schutte-Smith, M. Synthesis, Characterization and Cytotoxic Evaluation of Chalcone Derivatives. *J. Mol. Struct.* **2022**, 1251, 132001.

89.- Zaini, M. F.; Arshad, S.; Thanigaimani, K.; Khalib, N. C.; Zainuri, D. A.; Abdullah, M.; Razak, I. A. New halogenated chalcones: Synthesis, crystal structure, spectroscopic and theoretical analyses for third-order nonlinear optical properties. *J. Mol. Struct.* **2009**, 1195, 606–619.

90.- Martinez, C. R.; Iverson, B. L. Rethinking the term "pi-stacking. *Chem. Sci.* **2012**, 3(7), 2191.

91.- Pramodh, B.; Lokanath, N. K.; Naveen, S.; Naresh, P., Ganguly, S., Panda, J. Molecular structure, Hirshfeld surface analysis, theoretical investigations and nonlinear optical properties of a novel crystalline chalcone derivative: (E)-1-(5-bromothiophen-2-yl)-3-(p-tolyl)prop-2-en-1-one. *J. Mol. Struct.* **2018**, 1161, 9–17.

- 92.- Gomes, M. N.; Muratov, E. N.; Pereira, M.; Peixoto, J.C.; Rosseto, L.P.; Cravo, P. V. L.; Andrade, C. H.; Neves, B. J. Chalcone derivatives: Promising starting points for drug design. *Molecules*. **2017**, 22, 1210.
- 93.- Bruno, I. J.; Cole, J. C.; Kessler, M.; Luo, J.; Sam Motherwell, W. D.; Parkis, L. H.; Smith, B. R.; Taylor, R.; Copper, R. I.; Harris, S. E. Retrieval of Crystallographic-Derived Molecular Geometry Information. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2004**, 44, 2133–2144.
- 94.- Jungk, A. E.; Schmidt, G. M. J. Conformational studies. Part II. Crystal and molecular structures of 3-bromo-, 3-chloro-, and 4-bromo-2'-nitrochalcone. *J. Chem. Soc. B Phys. Org.* **1970**, 1427–1434.
- 95.- Carpy, A.; Leger, J. M.; Nuhrich, A. 1-(2-nitrophenyl)-3-(5-nitro-2-furanyl)-2-propen-1-one, C₁₃H₈N₂O₆. *Cryst. Struct. Commun.* **1978**, 7, 361–364.
- 96.- Jezuita, A.; Ejsmont, K.; Szatylowicz, H. Substituent effects of nitro group in cyclic compounds. *Struct. Chem.* **2021**, 32, 179–203.
- 97.- Hussein, H. A.; Fadhil, G. F. Theoretical investigation of *para* amino-dichloro chalcone isomers, part I: A DFT structure—stability study. *J. Phys. Org. Chem.* **2020**, 33, e4073.
- 98.- Zainuri, D. A.; Razak, I. A.; Arshad, S. Molecular structure, DFT studies and UV-Vis absorption of two new linear fused ring chalcones:(E)-1-(anthracen-9-yl)-3-(2-methoxyphenyl) prop-2-en-1-one and (E)-1-(anthracen-9-yl)-3-(3-fluoro-4-methoxyphenyl) prop-2-en-1-one. *Acta Crystallogr. Sec. E Crystallog. Commun.* **2018**, 74, 1087–1092.

99.- Ramos, R. R.; da Silva, C. C.; Guimarães, F. F.; Martins, F. T. Polymorphism and conformerism in chalcones. *CrystEngComm*. **2016**, *18*, 2144–2154.

100.- Yu, F.; Wang, M.; Sun, H.; Shan, Y.; Du, M.; Khan, A.; Usman, R.; Zhang, W.; Shan, H.; Xu, C. Tuning the Solid-State Fluorescence of Chalcone Crystals via Molecular Coplanarity and J-Aggregate. *RSC Adv*. **2017**, *7*, 8491–8503.

101.- Almeida, L. R.; Anjos, M. M.; Ribeiro, G. C.; Valverde, C.; Machado, D. F. S.; Oliveira, G. R.; Napolitano, H. B.; de Oliveira, H. C. B. Synthesis, structural characterization and computational study of a novel amino chalcone: A potential nonlinear optical material. *New J. Chem*. **2017**, *41*, 1744–1754.

102.- Kumar, C. S. C.; Loh, W. S.; Ooi, C. W.; Quah, C. K.; Fun, H. K. Heteroaryl chalcones: Design, synthesis, X-ray crystal structures and biological evaluation. *Molecules*. **2013**, *18*, 12707–12724.

103.- Bakarić, D.; Baranović, G. The conformational equilibrium and vibrational properties of chalcone. *J. Mol. Struct*. **2019**, *1196*, 429–438.

104.- Spackman, P. R.; Turner, M. J.; Mckinnon, J. J.; Wolff, S. K.; Grimwood, D. J.; Jayatilaka, D.; Spackman, M. A. CrystalExplorer: A program for Hirshfeld surface analysis, visualization and quantitative analysis of molecular crystal. *J. Appl. Cryst*. **2021**, *54*, 1006–1011.

105.- Mackenzie, C. F.; Spackman, P. R.; Jayatilaka, D.; Spackman, M. A. CrystalExplorer Model Energies and Energy Frameworks: Extension to Metal Coordination

Compounds, Organic Salts, Solvates and Open-Shell Systems. *IUCrJ* **2017**, *4*, 575–587.

106.- Spackman, M. A.; Jayatilaka, D. Hirshfeld surface analysis. *CrystEngComm*. **2009**, *11*, 19–32.

107.- Tan, S. L.; Jotani, M. M.; Tiekink, E. R. Utilizing Hirshfeld surface calculations, non-covalent interaction (NCI) plots and the calculation of interaction energies in the analysis of molecular packing. *Acta Crystallogr. Sec. E Crystallog. Commun.* **2019**, *75*, 308–318.

108.- Parkin, A.; Barr, G.; Dong, W.; Gilmore, C. J.; Jayatilaka, D.; McKinnon, J. J.; Spackman, M. A.; Wilson, C. C. Comparing entire crystal structure: Structural genetic fingerprint. *CrystEngComm*. **2007**, *9*, 648–652.

109.- Spackman, M. A.; McKinnon, J. J. Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals. *CrystEngComm*. **2002**, *4*, 378–392.

110.- Etter, M. C.; MacDonald, J. C.; Bernstein, J. Graph-Set Analysis of Hydrogen-Bond Patterns in Organic Crystals. *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci.* **1990**, *46*, 256–262.

111.- Etter, M. C. Encoding and decoding hydrogen-bond patterns of organic compounds. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 120–126.

112.- McKinnon, J. J.; Jayatilaka, D.; Spackman, M. A. Towards Quantitative Analysis of Intermolecular Interactions with Hirshfeld Surfaces. *Chem. Commun.* **2007**, 3814–3816.

113.- Priya, M. K.; Jonathan, D. R.; Muthu, S.; Asif, F. B.; Shirmila, D. A.; Hemalatha, J.; Laavanya, K.; Usha, G. Structural, spectroscopic and quantum chemical analysis of an exocyclic extended double-bonded chalcone single crystal, with pharmaceutical scanning for breast cancer using MCF-7 cell line and EGFR domain target. *J. Mol. Struct.* **2022**, 133849.

114.- Korkmaz, B.; Hajjar, E.; Kalupov, T.; Reuter, N.; Brillard-Bourdet, M.; Moreau, T.; Juliano, L.; Gauthier, F. Influence of Charge Distribution at the Active Site Surface on the Substrate Specificity of Human Neutrophil Protease 3 and Elastase. *J. Biol. Chem.* **2006**, 282 (3), 1989–1997.

115.-Renuga Parameswari, A.; Rajalakshmi, G.; Kumaradhas, P. A combined molecular docking and charge density analysis is a new approach for medicinal research to understand drug–receptor interaction: Curcumin–AChE model. *Chem.-Biol. Interact.* **2015**, 225, 21–31.

116.- Priya, M. K.; Jonathan, D. R.; Muthu, S.; Shirmila, D. A.; Hemalatha, J.; Usha, G. Structural examination, theoretical calculations, and pharmaceutical scanning of a new tetralone based chalcone derivative. *J. Mol. Struct.* **2022**, 1253, 132296.

117.- Maydt, D.; De Spirt, S.; Muschelknautz, C.; Stahl, W.; Müller, T. J. J. Chemical reactivity and biological activity of chalcones and other α,β -unsaturated carbonyl compounds. *Xenobiotica.* **2013**, 43(8), 711–718.

118. Pawlina, W.; Ross, M. H. *Histology: A Text and Atlas: With Correlated Cell and Molecular Biology*; Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

119.- Anastas, P.; Eghbali, N. *Green Chemistry: Principles and Practice. Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39 (1), 301–312.

120.- M.R.Jayapal, and N.Y. Sreedhar. Anhydrous K_2CO_3 as Catalyst for the synthesis of Chalcones under Microwave Irradiation. *J. Pharm. Sci. & Res.* **2010**, 2(10), 644-647.

121.- Cancio, N.; Costantino, A. R.; Silvestri, G. F.; Pereyra, M. T. Ultrasound-Assisted Syntheses of Chalcones: Experimental Design and Optimization. *Proceedings.* **2019**, 41(1), 13.

122.- Katritzky, A. R.; Jain, R.; Lomaka, A.; Petrukhin, R.; Maran, U.; Karelson, M. Perspective on the Relationship between Melting Points and Chemical Structure. *Cryst. Growth Des.* **2001**, 1(4), 261–265.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

ANEXOS

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

A.1 ARTÍCULO PUBLICADO

Article

Synthesis, Crystal Structures, and Molecular Properties of Three Nitro-Substituted Chalcones

Alam Yair Hidalgo ¹, Manuel Velasco ¹, Eduardo Sánchez-Lara ^{2,†}, Abraham Gómez-Rivera ¹, Miguel A. Vilchis-Reyes ¹, Cuauhtémoc Alvarado ¹, Maribel Herrera-Ruiz ³, Ricardo López-Rodríguez ¹, Nancy Romero-Ceronio ^{1,*} and Carlos E. Lobato-García ¹

¹ División Académica de Ciencias Básicas, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Carretera Cunduacán-Jalpa Km 1, Col. La Esperanza, Cunduacan 86690, Tabasco, Mexico; alam.yair.hidalgo@gmail.com (A.Y.H.); manuel.velasco@ujat.mx (M.V.); abraham.gomez@ujat.mx (A.G.-R.); miguel.vilchis@ujat.mx (M.A.V.-R.); cuauhtemoc.alvarado@ujat.mx (C.A.); ricardo.lopezr@ujat.mx (R.L.-R.); carlos.lobato@ujat.mx (C.E.L.-G.)

² Instituto de Ciencias, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 18 Sur y Av. San Claudio, Col. San Manuel, Puebla 72570, Puebla, Mexico; esl_24@hotmail.com

³ Centro de Investigación Biomédica del Sur, Instituto Mexicano del Seguro Social, Calle Rep. Argentina #1, Xochitepec 62780, Morelos, Mexico; cibis_herj@yahoo.com.mx

* Correspondence: nancy.romero@ujat.mx

† Currently unaffiliated to Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.



Citation: Hidalgo, A.Y.; Velasco, M.; Sánchez-Lara, E.; Gómez-Rivera, A.; Vilchis-Reyes, M.A.; Alvarado, C.; Herrera-Ruiz, M.; López-Rodríguez, R.; Romero-Ceronio, N.; Lobato-García, C.E. Synthesis, Crystal Structures, and Molecular Properties of Three Nitro-Substituted Chalcones. *Crystals* **2021**, *11*, 1589. <https://doi.org/10.3390/cryst11121589>

Academic Editor: Duncan H. Gregory

Received: 22 October 2021

Accepted: 2 December 2021

Published: 20 December 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Three functionalized chalcones containing combinations of nitro functional groups have been synthesized via Claisen-Schmidt condensation between 2-nitroacetophenone and nitrobenzaldehyde, and the crystal structures obtained ((*E*)-1,3-bis(2-nitrophenyl)prop-2-en-1-one, **1a**, (*E*)-1-(2-nitrophenyl)-3-(3-nitrophenyl)prop-2-en-1-one, **1b** and (*E*)-1-(2-nitrophenyl)-3-(4-nitrophenyl)prop-2-en-1-one, **1c**), C₁₅H₁₀N₂O₅, are reported. Compounds **1a** and **1c** crystallized in the triclinic centrosymmetric space group *P* $\bar{1}$, whereas compound **1b** crystallized in the orthorhombic space group *Pbca*. The X-ray analysis reveals that structures **1a** and **1b** exhibits *s-trans* conformation, whereas structure **1c** exists in *s-cis* conformation, concerning the olefinic double bonds. In addition, the results show that the position of the nitro substituent attached to the aromatic B-ring has a direct effect on the molecular coplanarity of these compounds. The Hirshfeld surface analysis suggests that the non-covalent π - π stacking interactions are the most important contributors for the crystal packing of **1a** and **1b**. In **1c**, the crystal packing is mainly stabilized by weak intermolecular C—H...O interactions due to the planar nature of the molecule.

Keywords: nitro chalcone; crystal structure; Hirshfeld surface; NMR-spectroscopy

1. Introduction

Chalcones (systematic name 1,3-diphenyl-2-propen-1-one) are unique structures found in a wide range of natural and synthetic compounds and are considered one of the privileged scaffolds in the field of medicinal chemistry for drug discovery. Naturally occurring chalcones are multisubstituted in the aryl rings by different groups, mainly hydroxyl, methoxy and alkenyl functions, while their synthetic analogs contain one or more aryl substituents such as halogens, alkyl, amine-, nitro-, nitril-, acetamide-, carboxylic groups, heterocyclic, benzene and condensed rings, etc [1–4]. Among these synthetic derivatives, the nitrochalcones have generated continuous interest among chemists and biochemists, mainly because of their applications in medicinal chemistry as potential antimicrobial, anti-hyperglycemic, antinociceptive, antitumor tools [5–13]. In this sense, in a previous report, we synthesized three nitro-substituted chalcones and evaluated their anti-inflammatory activity. We found that the chalcone with the nitro group at the *ortho* position develops the strongest anti-inflammatory protective effect, whereas the chalcone with the nitro group at the *para* position, showed the smallest effect [14]. Another important aspect of

some nitro chalcones is that they can be used as intermediates for synthesizing various heterocyclic compounds like indoles, thioaurones, carbazoles, sultams, benzothiophenes, quinolines and indolin-3-ones [15–23]. On the other hand, the nitro chalcones also find application as chemosensors for anion sensing [24]. Additionally, the use of nitrochalcones as organogelators has also been reported [25].

Base on the above, it is of our interest to synthesize nitro-substituted chalcones due to their potential properties. Therefore, we herein report the synthesis, X-ray crystal structure studies and Hirshfeld surface analysis of three nitrochalcone derivatives.

2. Materials and Methods

2.1. General

All chemicals were purchased from Sigma Aldrich (Toluca, Mexico). All manipulations were carried out at room temperature with no special solvent and reagent purification. Melting points were determined on a Stuart SMP10 apparatus by the open capilar technique and are uncorrected. ^1H NMR and DEPTQ NMR spectra were recorded at 600 MHz and 150 MHz, respectively, in $\text{DMSO-}d_6$ using a Bruker AscendTM Spectrometer. Chemical shifts are given in ppm and reported to the residual solvent peak ($\text{DMSO-}d_6$: 2.50 ppm for ^1H and 39.51 ppm for ^{13}C). Data are reported as follows: chemical shift (δ), multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet), coupling constant(s) (J , Hz) and integration. Analytical TLC was performed on silica gel 60 F254 plates. IR spectra were obtained using an FT-IR spectrometer, Spectrum One, Perkin Elmer.

2.2. X-ray Crystallography

Single crystals of **1a–1c**, suitable for X-ray study, were purified by a two-solvent recrystallization technique at room temperature. Data collection was performed using the Stoe Stadivari diffractometer equipped with an Axo microfocus source Ag-K α ($\lambda = 0.56083 \text{ \AA}$) and a Dectris Pilatus-100K detector. The absorption correction for the three compounds was realized using measurements of symmetry-related intensities (X-AREA [26]). Structure solutions were obtained using direct methods implemented in SHELXS [27], and the final refinement was performed with full-matrix least-squares on F^2 using SHELXL [27]. In the case of **1c**, a positional disorder was resolved for the carbonyl atom O7, which was split over two positions, O7a and O7b, with refined occupancies 0.41(4) and 0.59(4). The programs ORTEP-3 [28] SHELXS/SHELXL [27] were used within the WinGX [28] software package. All hydrogen atoms were placed in calculated positions and refined as riding on their parent C atoms, with C—H = 0.95 Å (**1a**) or C—H = 0.93 Å (**1b–c**). All H atoms were refined isotropically, with $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{carrier C})$. Geometric parameters of **1a–1c** were validated and studied through the Mercury [29] and Platon [30] software. Crystal data, data collection and structure refinement details are summarized in Table 1. Crystallographic information files for the three chalcone derivatives were deposited in the Cambridge Structural Database [31] under codes 2036696, 2036697 and 2036695, respectively. Copies of data can be obtained free of charge at <https://www.ccdc.cam.ac.uk/> (accessed on 29 October 2021).

Table 1. Single crystal data and structure refinement details for compounds **1a**, **1b** and **1c**.

	1a	1b	1c
Empirical formula	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5$	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5$	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5$
Formula weight	298.25	298.25	298.25
Crystal system	Triclinic	Orthorhombic	Triclinic
T (K)	123(1)	295(1)	295(1)
Space group	$P\bar{1}$	$Pbca$	$P\bar{1}$
CCDC-Numbers	2036696	2036697	2036695

Table 1. Cont.

	1a	1b	1c
Conformation	<i>s-trans</i>	<i>s-trans</i>	<i>s-cis</i>
<i>a</i> [Å]	7.6303(4)	11.1553(4)	7.6817(9)
<i>b</i> [Å]	7.8424(5)	14.1772(5)	7.8867(7)
<i>c</i> [Å]	12.5262(8)	17.6747(8)	12.4081(13)
α (deg)	94.327(5)	90	84.587(8)
β (deg)	90.696(5)	90	74.210(9)
γ (deg)	117.716(4)	90	69.877(8)
<i>V</i> (Å ³)	660.72(7)	2795.27(19)	679.20(13)
<i>Z</i>	2	8	2
Radiation type	0.56083 Å	0.56083	0.56083
θ range	2.430 to 23.000°	2.320 to 21.498°	2.553 to 21.497°
<i>D</i> _{calc} (g/cm ³)	1.499	1.417	1.458
μ (mm ⁻¹)	0.070	0.067	0.068
Transm. factors	0.572–1.000	0.428–1.000	0.429–1.000
Reflections collected	16132	61499	14368
Independent reflections	3743	3270	3166
Parameters	199	200	209
<i>R</i> _{int}	0.0241	0.0527	0.0429
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.086	1.012	0.892
Final <i>R</i> index [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0.0354	0.0386	0.0424
<i>wR</i> ₂ (all data)	0.1002	0.1119	0.1199
Largest diff. peak and hole (e/Å ³)	0.341, −0.235	0.166, −0.174	0.230, −0.187

2.3. General Procedure: Synthesis of Nitro Chalcones Derivatives (1a–1c)

To a stirred solution of 2-nitroacetophenone (10 mmol) in ethanol (10 mL) was added a solution of sodium hydroxide (6 mL, 1.0 M) in an ice-salt bath. After stirring for 15 min, the appropriate nitrobenzaldehyde was added and the reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature. The progress of the reaction was monitored by TLC. The product obtained was filtered, washed with water and recrystallized by a solvent pair (dichloromethane/*n*-hexane), which gave the desired nitro chalcone 1.

(*E*)-1,3-bis(2-nitrophenyl)prop-2-en-1-one **1a**. Obtained in 42% yield as a white solid; mp: 140–142 °C [lit. 136–137 °C] [32]; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.85–7.80 (m, 2H), 7.75 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H); DEPTQ NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 192.6, 148.8, 146.9, 141.6, 135.3, 135.1, 134.4, 132.2, 131.8, 130.0, 129.8, 129.7, 129.6, 125.3, 125.1; FTIR: ν_{\max} /cm⁻¹: 1658 (C=O), 1516 (C=C), 1333 (N—O), 977 (C=C *trans*).

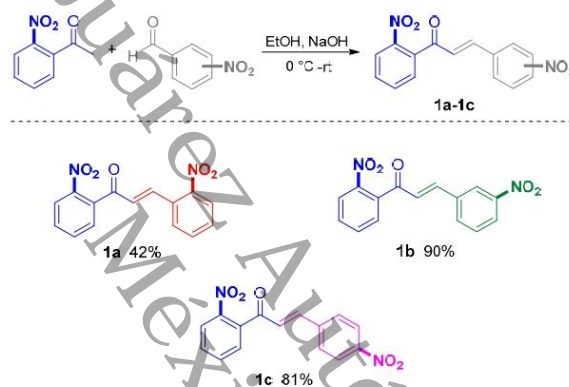
(*E*)-1-(2-nitrophenyl)-3-(3-nitrophenyl)prop-2-en-1-one **1b**. Obtained in 90% yield as a white solid; mp: 145–147 °C [lit. 143–145 °C] [32]; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.58 (s, 1H), 8.25–8.22 (m, 3H), 7.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.83 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H); DEPTQ NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 192.6, 148.7, 147.0, 143.6, 136.3, 135.6, 135.0, 134.9, 132.0, 130.8, 129.5, 128.6, 125.4, 125.0, 123.9. FTIR: ν_{\max} /cm⁻¹: 1650 (C=O), 1523 (C=C), 1345 (N—O), 983 (C=C *trans*).

(*E*)-1-(2-nitrophenyl)-3-(4-nitrophenyl)prop-2-en-1-one **1c**. Obtained in 81% yield as a yellow solid; mp: 175–177 °C [lit. 168–169 °C] [32]; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.24–8.22 (m, 3H), 8.01 (m, 2H), 7.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.83 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H); DEPTQ NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 192.5, 148.7, 147.0, 143.1, 140.8, 135.4, 135.0, 132.1, 130.3, 129.7, 129.5, 125.1, 124.3. FTIR: ν_{\max} /cm⁻¹: 1667 (C=O), 1511 (C=C), 1334 (N—O), 983 (C=C *trans*).

3. Results and Discussion

3.1. Chemistry

The synthetic route of the proposed compound **1a–1c** is shown in Scheme 1. The nitro chalcone derivatives were obtained by the reaction of 2-nitroacetophenone with the appropriate nitrobenzaldehyde in the presence of an alcoholic basic medium [14]. All the compounds were recrystallized using a solvent pair. The yield of the compounds after recrystallization ranged from 42 to 90%. In ^1H NMR spectra, the values of the coupling constants between H_α and H_β ($J = 16.1\text{--}16.3$ Hz) confirm that, for this reaction, the products generated were only *E*-isomers. The ^1H (600 MHz) and DEPTQ (150 MHz) NMR. Spectra are presented in Supplementary Materials (Figures S1–S6). The infrared spectra of the synthesized compounds **1a–1c** exhibited similar spectral patterns (Figure S7). The IR peaks observed are consistent with the functional groups present in the compound and hence, support the structure of **1a–1c**. Table S1 shows the assignments of the main bands [33].



Scheme 1. The synthesis of compounds.

It is important to mention that the behavior observed in the melting points values for the isomers reported as **1a–c** can be described as follows: the isomers **1a** and **1b** present very similar melting points, but in the case of isomer **1c**, this physical constant is higher. We can attribute this difference in the melting points values to the fact that the latter isomer presents the flattest conformation, which allows a better packing in the crystalline lattice, thereby increasing the melting point.

3.2. Structural Description

Compound **1a** crystallized triclinic with the space group $P\bar{1}$ (Table 1). The asymmetric unit contains two nitro-substituted aromatic rings in the *ortho* position, joined by a three-carbon α,β -unsaturated carbonyl system (Figure 1). The molecule adopts the most stable *s-trans* conformation with respect to the $\text{C8}=\text{C9}$ [1.336(14) Å] and $\text{C7}=\text{O7}$ [1.217(12) Å] functional groups, located in the enone moiety [34]. The structure is twisted around the $\text{C1}'\text{—C7}$ and $\text{C9}—\text{C1}$ single bonds with torsion angles of $79.82(13)^\circ$ and $142.81(11)^\circ$ for $\text{C8}—\text{C7}—\text{C1}'—\text{C2}'$ and $\text{C2}—\text{C1}—\text{C9}—\text{C8}$, respectively. The molecule adopts a conformation in which the —NO_2 groups are closer to each other, generating a slightly more compact asymmetric unit compared to compounds **1b** and **1c**, which have a more extended molecular backbone (see below). Therefore, this structure can be considered thermodynamically less stable compared with compounds **1b** and **1c**.

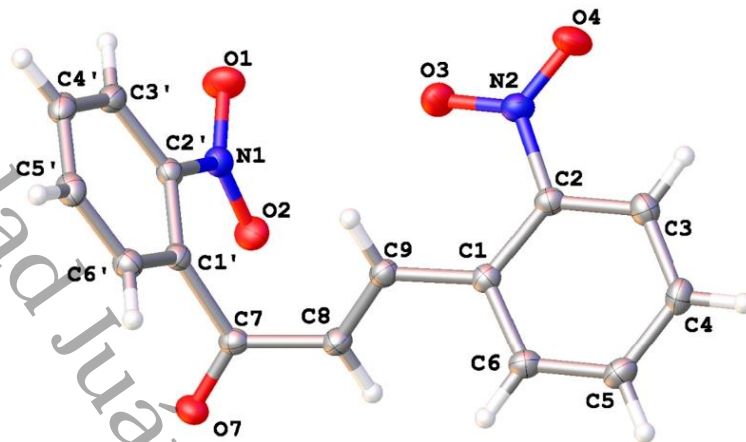


Figure 1. The molecular structure of compound **1a**, with displacement ellipsoids drawn at the 50% probability level. H atoms are shown as small spheres of arbitrary radius.

A quick analysis in *Mogul geometry check* [29] confirms the deviation of the torsion angles, C8—C7—C1'—C2' [79.82(13)°] and O7—C7—C1'—C6' [72.54(13)°], from the typical values found in chalcone derivatives. Out of 48 crystal structures analyzed from the *Mogul* library of the CSD [35], only three crystal structures (CSD refcodes: CNCHAL, BRNICH and NIPFUP) with at least one nitro-substituted aromatic ring have torsion angles similar to those of compound **1a** [36,37]. From these data, we can deduce that nitro groups have a direct effect on the degree of torsion of the molecule. This is more evident in this compound due to the electro-withdrawing groups that are in the *ortho* position in both aromatic systems [38]. As we shall see, as long as the aromatic B-ring changes its substitution pattern, the molecules assume a greater planar character. On the other hand, the two aromatic systems related by the enone group form a dihedral angle of 63.21(4)°. Finally, the nitro groups slightly deviate from the main planes of the aromatic rings with torsion angles of 13.35(14)° and −9.86(15)° for O2—N1—C2'—C1' and O3—N2—C2—C1, respectively.

Compound **1b** crystallizes orthorhombic with space group *Pbca* (Table 1). Unlike compound **1a**, the aromatic rings are nitro-substituted in *ortho* and *meta*-positions, which are connected through the —C=C—C=O planar system (Figure 2). Both NO₂-substituents are coplanar with the aromatic rings [O2—N1—C2'—C1' = −1.3(2)° and O3—N2—C3—C2 = −9.0(2)°]. The change in the substitution pattern (from *ortho*-to-*meta*) in the aromatic B-ring causes the molecule to adopt a planar moiety, and both the central enone group and the C1—C6 aromatic ring are nearly coplanar, with a torsion angle C8—C9—C1—C2 of −163.35(15)°. In contrast, the aromatic A-ring makes a torsion angle C6'—C1'—C7—C8 with the —C=C—C=O central group of 90.33(19)°. The distancing of the aromatic rings makes the nitro groups tend to be far apart from each other, minimizing the repulsive van der Waals forces. The torsion angles formed between the enone unit and the aromatic rings are also outside typical values; however, this is expected, considering the effect of the NO₂-substituent on the geometric parameters of the molecule. Compound **1b** exists in the stereoselective *s-trans* conformation with respect to the C8=C9 [1.324(2) Å] and C7=O7 [1.217(18) Å] double bonds. Apparently, this conformation is the predominant form in crystallized chalcone derivatives molecules with low planarity [39–42].

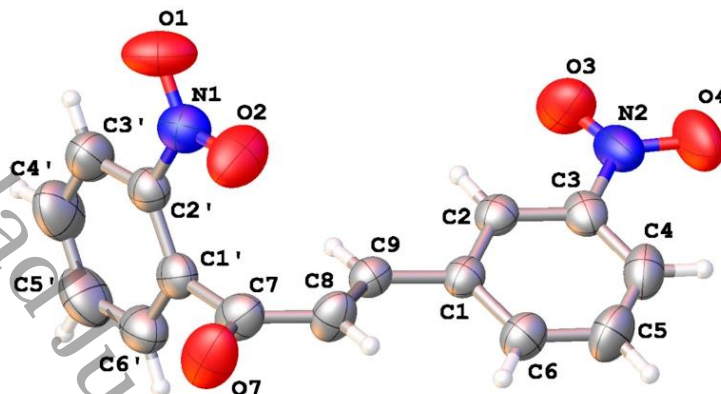


Figure 2. The molecular structure of compound **1b**, with displacement ellipsoids drawn at the 50% probability level. H atoms are shown as small spheres of arbitrary radius.

Compound **1c** crystallized triclinic with space group $P\bar{1}$ (Table 1). The geometry of the molecule is imposed by the change of position of the nitro substituent bonded to the C4, which is in *para* position to the α, β -unsaturated carbonyl system (Figure 3). The aromatic A-ring retains the *ortho* substitution pattern in a similar way to compounds **1a** and **1b**. The torsion angles between the atoms C8—C9—C1—C6 and C8—C7—C1'—C2' are $177.6(2)^\circ$ and $165.62(15)^\circ$, respectively, indicating that the substituted aromatic systems and the central enone unit are coplanar. Therefore, the molecule adopts the *s-cis* conformation with respect to the C8=C9 [1.321(2) Å] and C7=O7B [1.214(7) Å] double bonds, with a torsion angle C1'—C7—C8—C9 of $-178.78(17)^\circ$. In contrast to compounds **1a** and **1b**, the planarity of compound **1c** favors the *s-cis* conformation, which is present in crystallized chalcone derivatives with a planar backbone [43–45].

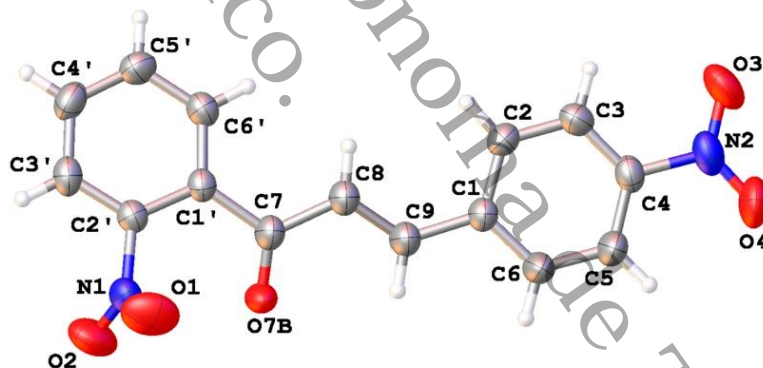


Figure 3. The molecular structure of compound **1c**, with displacement ellipsoids drawn at the 50% probability level. H atoms are shown as small spheres of arbitrary radius.

On the other hand, the dihedral angle formed between the main planes from the aromatic rings is $11.38(18)^\circ$, which is comparatively smaller than those found in **1a** and **1b**. In the molecule, the nitro substituent attached to C4 is coplanar with the aromatic system, with a small torsion angle O4—N2—C4—C5 of $3.5(3)^\circ$, while the nitro group attached to C2' rotates out of the aromatic plane with a torsion angle of $69.1(2)^\circ$ in order to minimize electrostatic repulsions with the C7=O7B carbonyl functional group.

3.3. Supramolecular Features

Through the molecular packing diagram of compound **1a**, we can observe that both aromatic rings are involved in attractive stacking interactions with neighboring molecules placed around inversion centers from the crystallographic space group. These noncovalent interactions seem to dominate the supramolecular structure of this compound due to the lack of conventional hydrogen bonds. In this sense, the C1'—C6' aromatic rings are stacked in a parallel-displaced fashion along the [1] direction, and the separation between the centroids of this π -systems is 3.647(2) Å, while the C1—C6 aromatic rings are stacked in the same conformation with a centroid-to-centroid distance of 3.729(2) Å (Figure 4). In this scheme, the C1'—C6' aromatic ring seems to establish two shorth C—H \cdots O contacts with the carbonyl and nitro-group as acceptors, with intermolecular distances of 2.680(7) Å and 2.579(8) Å for C5'—H5' \cdots O7 and C4'—H4' \cdots O2, respectively, but with angles (D—H \cdots A) less than 154°.

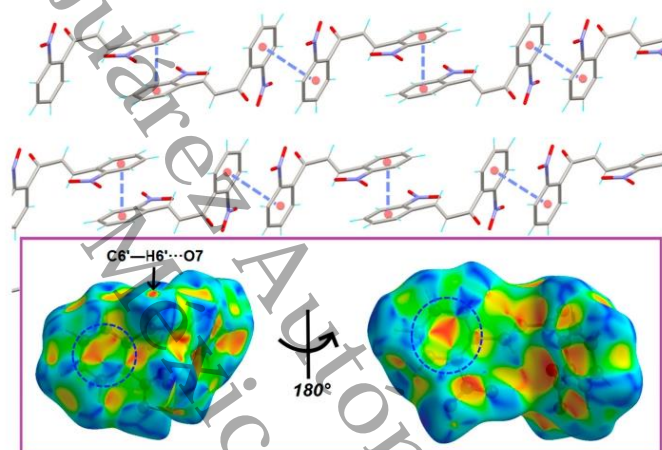


Figure 4. Part of the crystal structure of **1a**, showing the main intermolecular interactions. The inset shows the Hirshfeld surface mapped with the *shape index* property (−1.0 to 1.0 a.u) highlighting blue regions around bright-red spots within compound **1a**. The aromatic-rings involved in stacking interactions are highlighting by dashed blue circles.

It must be considered that the main supramolecular feature of **1a** is the π -stacking between the chalcone molecules; we have calculated the Hirshfeld surface with *Crystal-Explorer 17.5* [46], but instead of using the d_{norm} function (commonly used to characterize N—H \cdots O or O—H \cdots O hydrogen-bonds), we use the *shape index* property to identify planar stacking arrangements [47–49]. In a *shape index* function mapped on a Hirshfeld surface, the red hollows indicate noncovalent forces such as weak hydrogen bonds or aromatic interactions, while the blue bumps indicate spaces between neighboring molecules with little or no interaction [48].

In compound **1a** the red hollows are located on electronegative regions, which are involved in short contacts via C—H \cdots O hydrogen bonds. In other words, the C6' from aromatic ring (outside the surface) establishes a weak aromatic hydrogen-bond with O7 atom from carbonyl group as an acceptor with distance C6'—H6' \cdots O7 of 2.60(7) Å (inside the surface). This weak interaction is represented in the *shape index* as a small red depression (Figure 4). On the other hand, the pattern of blue and red triangles over both aromatic systems is strong evidence for close C \cdots C interplanar contacts, while the green and yellow regions surrounding the aromatic rings are caused by the symmetrical effect of the nitro-

groups (Figure 4, inset). The C···C stacking interactions represent 6.2% of the all interactions contained in the crystal according to the 2D-fingerprint plot (Figure S11) [50,51].

In the crystal of compound **1b**, the molecules also are held together via short C—H···O contacts, where the O atoms from carbonyl and nitro groups serve as acceptor groups. In a similar way to compound **1a**, the π -stacking interactions seem to dominate the crystal packing. The molecules are packing in dimers, favoring the interaction between the planar moieties. In this way, the C1—C6 aromatic rings are stacked in a parallel-displaced fashion with a distance of 3.862(13) Å between the centroids of two inversion-related aromatic rings (Figure 5). The blue and red triangular region on the C1—C6 aromatic ring in the *shape index* surface confirms the C···C stacking interactions between these systems (Figure 5, inset). The supramolecular assembly is additionally supported by weak C—H··· π interactions, implicating the phenyl rings. According to the *shape index* property, these contacts are observed as a large red depression caused by the proximity of the C1'—C6' aromatic ring to the C1—C6 system.

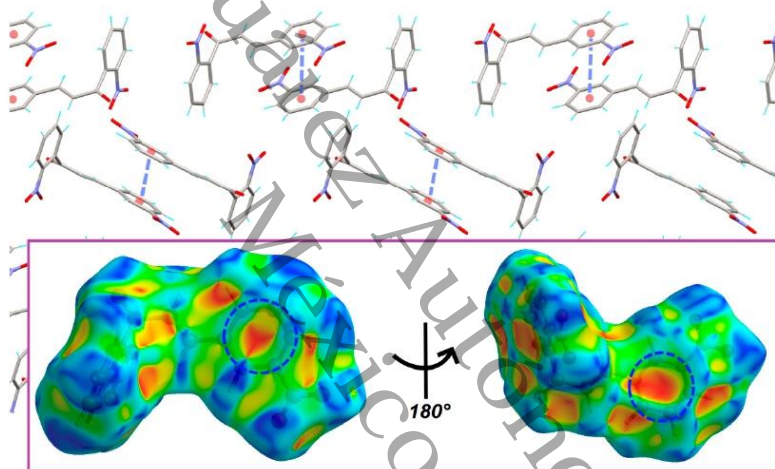


Figure 5. Part of the crystal structure of **1b**, showing intermolecular interactions between the molecules. The inset shows the Hirshfeld surface mapped with the shape index property (−1.0 to 1.0 a.u), highlighting blue regions around bright-red spots within compound **1b**. The aromatic-rings involved in aromatic interactions are highlighting by dashed blue circles.

Due to the planar geometry of compound **1c**, the crystal structure is characterized by a sheet-like alignment of molecules running parallel to the [101] direction. Each layer is formed by inversion-related molecules interacting through C—H···O short contacts, forming $R_2^2(16)$ and $R_4^4(20)$ graph-set motifs according to Etter's nomenclature (Figure 6) [52,53]. These infinite layers are stacked on each other, showing additional intermolecular π - π stacking interactions between the C1'—C6' aromatic rings with a centroid-to-centroid distance of 3.80(4) Å, stabilizing the crystal packing in direction of the crystallographic *a*-axis. The Hirshfeld surface mapped over d_{norm} shows red spots where the contacts are shorter than vdW separations [48–54]. Regarding compound **1c**, these spots are related to regions occupied by the nitro and carbonyl groups, which are involved in weak C—H···O hydrogen bonds with neighboring molecules (see inset, Figure 6). These noncovalent interactions represent ca. 50% of all interactions in the crystal, considering reciprocal contacts, according to the 2D fingerprint plot (Figure S12).

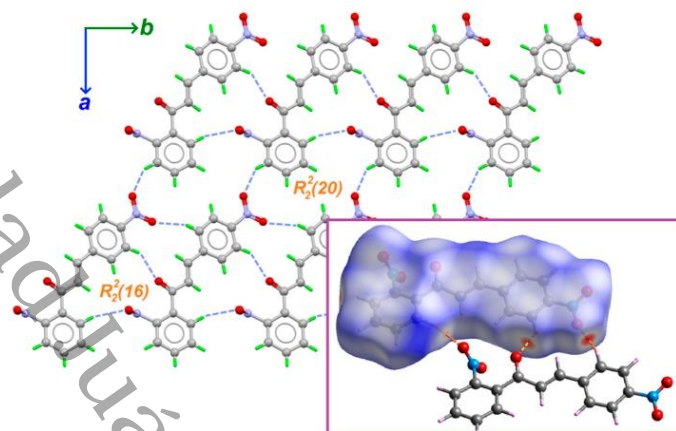


Figure 6. View of the 2D layer structure of **1c** in the *ab* plane. The inset displays the Hirshfeld surface mapped on d_{norm} property (−0.22 to 1.27 Å), where the orange dashed lines show the contacts of C—H...O with a neighboring chalcone molecule.

4. Conclusions

In summary, we have successfully prepared chalcones containing the —NO₂ group. Crystal structures show that **1a** and **1b** exhibit *s-trans* conformation, while **1c** isomer crystallized in the *s-cis* conformation. Varying the position of the nitro group on the aromatic B-ring produces a direct effect on the molecular coplanarity and consequently, on the crystal packing. The chalcone **1c** with the nitro group at the *para* position showed better molecular coplanarity between aromatic rings and the enone moiety. Intermolecular close contacts in the crystal structures of **1a–1c** by Hirshfeld surface analysis were visualized and quantified. Intermolecular π -stacking (in **1a–1b**) and C—H...O (in **1c**) interactions are the most important contributors to the crystal packing.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/cryst11121589/s1>, Figure S1: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) of compound **1a**, Figure S2: DEPTQ NMR (150 MHz, DMSO-d₆) of compound **1a**, Figure S3: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) of compound **1b**, Figure S4: DEPTQ NMR (150 MHz, DMSO-d₆) of compound **1b**, Figure S5: ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) of compound **1c**, Figure S6: DEPTQ NMR (150 MHz, DMSO-d₆) of compound **1c**, Figure S7: FT-IR Spectrum of **1a–1c**, Figure S8: A view of the crystal packing down the *b* axis for compound **1a**, Figure S9: A view of the crystal packing down the *b* axis for compound **1b**, Figure S10: A view of the crystal packing down a axis for compound **1c**, Figure S11: The two-dimensional fingerprint plot of **1a**, Figure S12: The two-dimensional fingerprint plot of **1c**, Table S1: Assignment of characteristic vibrational frequencies for **1a–1c**, Table S2: Selected Bond lengths [Å] and angles [°] for **1a**, Table S3: Selected Bond lengths [Å] and angles [°] for **1b**, Table S4: Selected Bond lengths [Å] and angles [°] for **1c**, Table S5: Hydrogen-bond for **1a**, Table S6: Hydrogen-bond for **1b**, Table S7: Hydrogen -bonds for **1c**.

Author Contributions: Conceptualization and methodology: N.R.-C., M.A.V.-R. and A.Y.H.; Software and validation: E.S.-L. and C.A.; Formal analysis, investigation, resources: A.Y.H., A.G.-R., R.L.-R. and M.H.-R. Data curation writing-original: A.Y.H., E.S.-L. and M.V. Draft preparation, and writing-review and editing: C.E.L.-G., N.R.-C., A.G.-R. and R.L.-R., Visualization: M.V. and C.A.; Supervision, project administration and funding acquisition: A.G.-R., C.E.L.-G., M.A.V.-R., C.A. and N.R.-C. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The authors are grateful to PRODEP and CONACyT by financial support provided for this research by the projects: UJAT-EXB-242, CONACyT-226155 and CONACyT-268178.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: All data have been included in Supplementary Materials.

Acknowledgments: A.Y.H. wish to thank CONACyT (Mexico) for the fellowship support number 861538. M.V. was supported by PRODEP postdoctoral fellowship (14812). R.L.-R. (478597) was supported by CONACyT postdoctoral fellowship (866998). The authors acknowledge Sylvain Bernès for carrying out the X-ray diffraction experiment performed on a Stoe Stadivari diffractometer, and for the refinement process of the reported crystal structures.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Zhuang, C.; Zhang, W.; Sheng, C.; Zhang, W.; Xing, C.; Miao, Z. Chalcone: A privileged structure in medicinal chemistry. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 7762–7810. [\[CrossRef\]](#)
2. Rammohan, A.; Reddy, J.S.; Sravya, G.; Rao, C.N.; Zyryanov, G.V. Chalcone synthesis, properties and medicinal applications: A review. *Environ. Chem. Lett.* **2020**, *18*, 433–458. [\[CrossRef\]](#)
3. Rozmer, Z.; Perjési, P. Naturally occurring chalcones and their biological activities. *Phytochem. Rev.* **2016**, *15*, 87–120. [\[CrossRef\]](#)
4. Rivière, C. Dihydrochalcones: Occurrence in the plant kingdom, chemistry and biological activities. In *Studies in Natural Products Chemistry*; Atta-ur-Rahman, Ed.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2016; Volume 51, Chapter 7; pp. 253–381.
5. Sharma, V.; Singh, G.; Kaur, H.; Saxena, A.K.; Ishaq, M.P.S. Synthesis of β -ionone derived chalcones as potent antimicrobial agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 6343–6346. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
6. Bondock, S.; Naser, T.; Ammar, Y.-A. Synthesis of some new 2-(3-pyridyl)-4,5-disubstituted thiazoles as potent antimicrobial agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *62*, 270–279. [\[CrossRef\]](#)
7. Damazio, R.G.; Zanatta, A.P.; Cazarolli, L.H.; Mascarello, A.; Chiaradia, L.D.; Nunes, R.J.; Yunes, R.A.; Silva, F.R.M.B. Nitrochalcones: Potential in vivo insulin secretagogues. *Biochimie* **2009**, *91*, 1493–1498. [\[CrossRef\]](#)
8. Tajammal, A.; Batool, M.; Ramzan, A.; Samra, M.M.; Mahnoor, I.; Verpoort, F.; Irfan, A.; Al-Sehemi, A.G.; Munawar, M.A.; Basra, M.A.R. Synthesis, antihyperglycemic activity and computational studies of antioxidant chalcones and flavanones derived from 2,5-dihydroxyacetophenone. *J. Mol. Struct.* **2017**, *1148*, 512–520. [\[CrossRef\]](#)
9. Higgs, J.; Wasowski, C.; Marcos, A.; Jukić, M.; Pavan, C.H.; Gobec, S.; de Tezanos Pinto, F.; Coletti, N.; Marder, M. Chalcone derivatives: Synthesis, in vitro and in vivo evaluation of their anti-anxiety, anti-depression and analgesic effects. *Heliyon* **2019**, *5*, e01376. [\[CrossRef\]](#)
10. Zhang, B.; Duan, D.; Ge, C.; Yao, J.; Liu, Y.; Li, X.; Fang, J. Synthesis of xanthohumol analogues and discovery of potent thioredoxin reductase inhibitor as potential anticancer agent. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 1795–1805. [\[CrossRef\]](#)
11. Mai, C.W.; Yaeghoobi, M.; Abd-Rahman, N.; Kang, Y.B.; Pichika, M.R. Chalcones with electron-withdrawing and electron-donating substituents: Anticancer activity against TRAIL resistant cancer cells, structure-activity relationship analysis and regulation of apoptotic proteins. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *77*, 378–387. [\[CrossRef\]](#)
12. Jardim, G.A.M.; Guimarães, T.T.; Pinto, M.C.F.R.; Cavalcanti, B.C.; de Farias, K.M.; Pessoa, C.; Gatto, C.C.; Nair, D.K.; Nambhothiri, I.N.N.; da Silva Júnior, E.N. Naphthoquinone-based chalcone hybrids and derivatives: Synthesis and potent activity against cancer cell lines. *Med. Chem. Commun.* **2015**, *6*, 120–130. [\[CrossRef\]](#)
13. Bandeira, P.N.; Lemos, T.L.G.; Santos, H.S.; Carvalho, M.C.S.; Pinheiro, D.P.; Morais-Filho, M.O.; Pessoa, C.; Barros-Nepomuceno, F.W.A.; Rodrigues, T.H.; Ribeiro, P.R.V.; et al. Synthesis, structural characterization, and cytotoxic evaluation of chalcone derivatives. *Med. Chem. Res.* **2019**, *28*, 2037. [\[CrossRef\]](#)
14. Gómez-Rivera, A.; Aguilar-Mariscal, H.; Romero-Ceronio, N.; Roa-de la Fuente, L.F.; Lobato-García, C.E. Synthesis and anti-inflammatory activity of three nitro chalcones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 5519–5522. [\[CrossRef\]](#)
15. Zhang, G.; Lin, L.; Yang, K.; Wang, S.; Feng, Q.; Zhu, J.; Song, Q. 3-Aminoindole Synthesis from 2-Nitrochalcones and Ammonia or Primary Amines. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 3718–3722. [\[CrossRef\]](#)
16. Nguyen, T.B.; Retailleau, P. Cooperative Activating Effect of Tertiary Amine-DMSO on Elemental Sulfur: Direct Access to Thioaurones from 2'-Nitrochalcones under Mild Conditions. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 186–189. [\[CrossRef\]](#)
17. Poudel, T.N.; Lee, Y.R. Construction of highly functionalized carbazoles via condensation of an enolate to a nitro group. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 7028–7033. [\[CrossRef\]](#)
18. González, J.F.; Rocchi, D.; Tejero, T.; Merino, P.; Menéndez, J.C. One-Pot Synthesis of Functionalized Carbazoles via a CAN-Catalyzed Multicomponent Process Comprising a C—H Activation Step. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7492–7502. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
19. Nguyen, T.B.; Retailleau, P. Redox-Neutral Access to Sultams from 2-Nitrochalcones and Sulfur with Complete Atom Economy. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3879–3882. [\[CrossRef\]](#)
20. Nguyen, T.B.; Retailleau, P. DIPEA-Promoted Reaction of 2-Nitrochalcones with Elemental Sulfur: An Unusual Approach to 2-Benzoylbenzothiophenes. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4858–4860. [\[CrossRef\]](#)
21. Umeda, R.; Kouno, H.; Kitagawa, T.; Okamoto, T.; Kawashima, K.; Mashino, T.; Nishiyama, Y. Selective Synthesis of Quinolines and Indoles: Sulfur-Assisted or Selenium-Catalyzed Reaction of β -(2-Nitrophenyl)- α,β -Unsaturated Ketones with Carbon Monoxide. *Heteroat. Chem.* **2014**, *25*, 698–703. [\[CrossRef\]](#)

22. Lin, Z.; Hu, Z.; Zhang, X.; Dong, J.; Liu, J.-B.; Chen, D.-Z.; Xu, X. Tandem Synthesis of Pyrrolo[2,3-b]quinolones via Cadogen-Type Reaction. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5284–5287. [CrossRef]
23. Aksenov, N.A.; Aksenov, D.A.; Arutiunov, N.A.; Aksenova, D.S.; Aksenov, A.V.; Rubin, M. Unexpected Cyclization of ortho-nitrochalcones into 2-Alkylideneindolin-3-ones. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 18440–18450. [CrossRef]
24. Shan, Y.; Liu, Z.; Cao, D.; Sun, Y.; Wang, K.; Chen, H. Nitro substituted chalcone derivatives as quick-response chemosensors for cyanide anions. *Sens. Actuators B Chem.* **2014**, *198*, 15–19. [CrossRef]
25. Simon, F.-X.; Nguyen, T.-T.-T.; Schmutz, M.; Decher, G.; Nicoud, J.-F.; Mésini, P.J. Nitrochalcones as organogelators: Evidence of the involvement of nitro groups and solvent in gel formation. *New J. Chem.* **2009**, *33*, 2028–2033. [CrossRef]
26. Stoe & Cie. *X-AREA and X-RED32*; Stoe & Cie: Darmstadt, Germany, 2009.
27. Sheldrick, G.M. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* **2015**, *71*, 3–8. [CrossRef]
28. Farrugia, L.J. WinGX and ORTEP for Windows: An update. *J. Appl. Crystallogr.* **2012**, *45*, 849–854. [CrossRef]
29. Macrae, C.F.; Sovago, I.; Cottrell, S.J.; Galek, P.T.A.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Platings, M.; Shields, G.P.; Stevens, J.S.; Towler, M.; et al. Mercury 4.0: From visualization to analysis, design and prediction. *J. Appl. Crystallogr.* **2020**, *53*, 226–235. [CrossRef] [PubMed]
30. Spek, A.L. Single-crystal structure validation with the program PLATON. *J. Appl. Crystallogr.* **2003**, *36*, 7–13. [CrossRef]
31. Groom, C.R.; Allen, F.H. The Cambridge Structural Database in retrospect and prospect. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 662–671. [CrossRef] [PubMed]
32. Kinkle, P.; Gibian, H. Uber Chalkone. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 26–38.
33. Prabhu, S.R.; Jayarama, A.; Chandrasekharan, K.; Upadhyaya, V. Synthesis, growth, structural characterization, Hirshfeld analysis and nonlinear optical studies of a methyl substituted chalcone. *J. Mol. Struct.* **2007**, *1136*, 244–252. [CrossRef]
34. Gomes, M.N.; Muratov, E.N.; Pereira, M.; Peixoto, J.C.; Rosseto, L.P.; Cravo, P.V.L.; Andrade, C.H.; Neves, B.J. Chalcone derivatives: Promising starting points for drug design. *Molecules* **2017**, *22*, 1210. [CrossRef] [PubMed]
35. Bruno, I.J.; Cole, J.C.; Kessler, M.; Luo, J.; Sam Motherwell, W.D.; Parkis, L.H.; Smith, B.R.; Taylor, R.; Copper, R.I.; Harris, S.E.; et al. Retrieval of Crystallographic-Derived Molecular Geometry Information. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2004**, *44*, 2133–2144. [CrossRef] [PubMed]
36. Jungk, A.E.; Schmidt, G.M.J. Conformational studies. Part II. Crystal and molecular structures of 3-bromo-, 3-chloro-, and 4-bromo-2'-nitrochalcone. *J. Chem. Soc. B Phys. Org.* **1970**, 1427–1434. [CrossRef]
37. Carpy, A.; Leger, J.M.; Nuhrich, A. 1-(2-nitrophenyl)-3-(5-nitro-2-furanyl)-2-propen-1-one, C₁₃H₈N₂O₆. *Cryst. Struct. Commun.* **1978**, *7*, 361–364.
38. Jezuita, A.; Ejsmont, K.; Szatylowicz, H. Substituent effects of nitro group in cyclic compounds. *Struct. Chem.* **2021**, *32*, 179–203. [CrossRef]
39. Hussein, H.A.; Fadhil, G.F. Theoretical investigation of para amino-dichloro chalcone isomers, part I: A DFT structure—stability study. *J. Phys. Org. Chem.* **2020**, *33*, e4073. [CrossRef]
40. Zainuri, D.A.; Razak, I.A.; Arshad, S. Molecular structure, DFT studies and UV-Vis absorption of two new linear fused ring chalcones: (E)-1-(anthracen-9-yl)-3-(2-methoxyphenyl) prop-2-en-1-one and (E)-1-(anthracen-9-yl)-3-(3-fluoro-4-methoxyphenyl) prop-2-en-1-one. *Acta Crystallogr. Sec. E Crystallog. Commun.* **2018**, *74*, 1087–1092. [CrossRef]
41. Ramos, R.R.; da Silva, C.C.; Guimarães, F.F.; Martins, F.T. Polymorphism and conformationism in chalcones. *CrystEngComm* **2016**, *18*, 2144–2154. [CrossRef]
42. Yu, F.; Wang, M.; Sun, H.; Shan, Y.; Du, M.; Khan, A.; Usman, R.; Zhang, W.; Shan, H.; Xu, C. Tuning the Solid-State Fluorescence of Chalcone Crystals via Molecular Coplanarity and J-Aggregate. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 8491–8503. [CrossRef]
43. Almeida, L.R.; Anjos, M.M.; Ribeiro, G.C.; Valverde, C.; Machado, D.F.S.; Oliveira, G.R.; Napolitano, H.B.; de Oliveira, H.C.B. Synthesis, structural characterization and computational study of a novel amino chalcone: A potential nonlinear optical material. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 1744–1754. [CrossRef]
44. Kumar, C.S.C.; Loh, W.S.; Ooi, C.W.; Quah, C.K.; Fun, H.K. Heteroaryl chalcones: Design, synthesis, X-ray crystal structures and biological evaluation. *Molecules* **2013**, *18*, 12707–12724. [CrossRef] [PubMed]
45. Bakarić, D.; Baranović, G. The conformational equilibrium and vibrational properties of chalcone. *J. Mol. Struct.* **2019**, *1196*, 429–438. [CrossRef]
46. Spackman, P.R.; Turner, M.J.; Mckinnon, J.J.; Wolff, S.K.; Grimwood, D.J.; Jayatilaka, D.; Spackman, M.A. CrystalExplorer: A program for Hirshfeld surface analysis, visualization and quantitative analysis of molecular crystal. *J. Appl. Cryst.* **2021**, *54*, 1006–1011. [CrossRef] [PubMed]
47. Mackenzie, C.F.; Spackman, P.R.; Jayatilaka, D.; Spackman, M.A. CrystalExplorer Model Energies and Energy Frameworks: Extension to Metal Coordination Compounds, Organic Salts, Solvates and Open-Shell Systems. *IUCr* **2017**, *4*, 575–587. [CrossRef]
48. Spackman, M.A.; Jayatilaka, D. Hirshfeld surface analysis. *CrystEngComm* **2009**, *11*, 19–32. [CrossRef]
49. Tan, S.L.; Jotani, M.M.; Tiekink, E.R. Utilizing Hirshfeld surface calculations, non-covalent interaction (NCI) plots and the calculation of interaction energies in the analysis of molecular packing. *Acta Crystallogr. Sec. E Crystallog. Commun.* **2019**, *75*, 308–318. [CrossRef] [PubMed]
50. Parkin, A.; Barr, G.; Dong, W.; Gilmore, C.J.; Jayatilaka, D.; Mckinnon, J.J.; Spackman, M.A.; Wilson, C.C. Comparing entire crystal structure: Structural genetic fingerprint. *CrystEngComm* **2007**, *9*, 648–652. [CrossRef]

51. Spackman, M.A.; McKinnon, J.J. Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals. *CrystEngComm* **2002**, *4*, 378–392. [[CrossRef](#)]
52. Etter, M.C.; MacDonald, J.C.; Bernstein, J. Graph-Set Analysis of Hydrogen-Bond Patterns in Organic Crystals. *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci.* **1990**, *46*, 256–262. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Etter, M.C. Encoding and decoding hydrogen-bond patterns of organic compounds. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 120–126. [[CrossRef](#)]
54. McKinnon, J.J.; Jayatilaka, D.; Spackman, M.A. Towards Quantitative Analysis of Intermolecular Interactions with Hirshfeld Surfaces. *Chem. Commun.* **2007**, 3814–3816. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

A.2 ESPECTROSCOPIA

2, 2-NFCH-05052022.4.fid

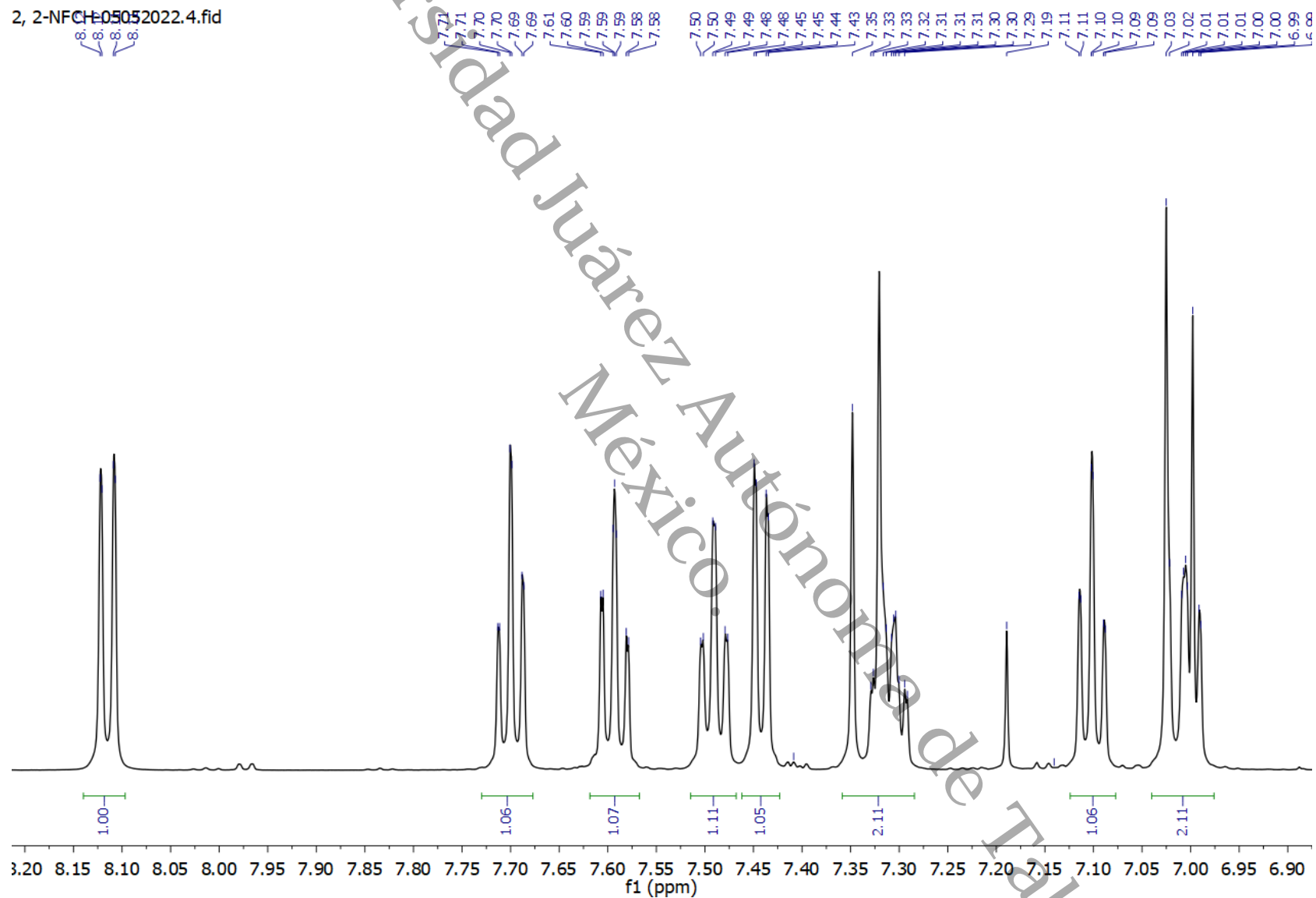
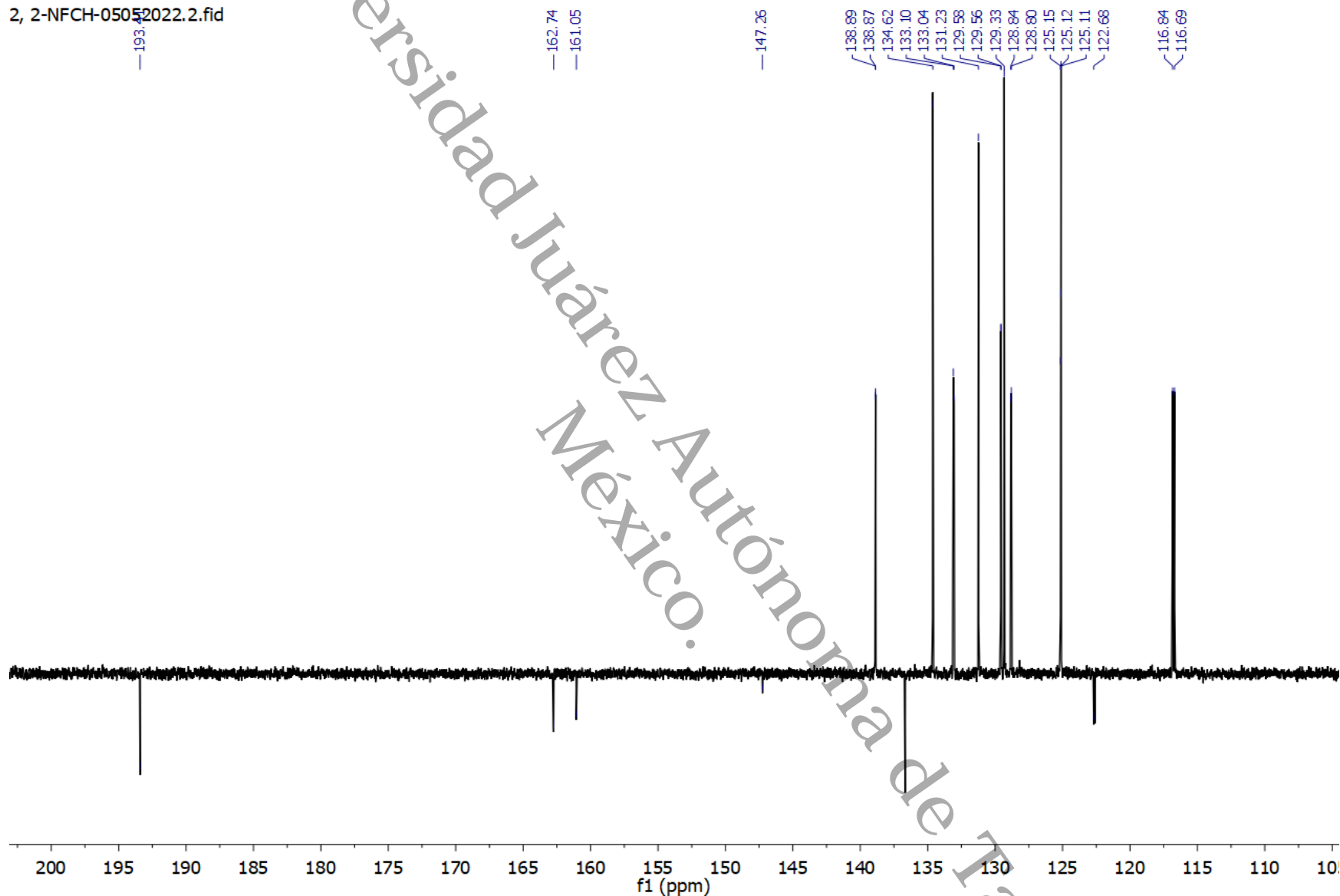


Figura 56. Espectro RMN-¹H (600 MHz, CDCl₃) del compuesto 5a.

2, 2-NFCH-05052022.2.fid

**Figura 58.** Espectro DEPQT (150 MHz, CDCl_3) del compuesto **5a**.

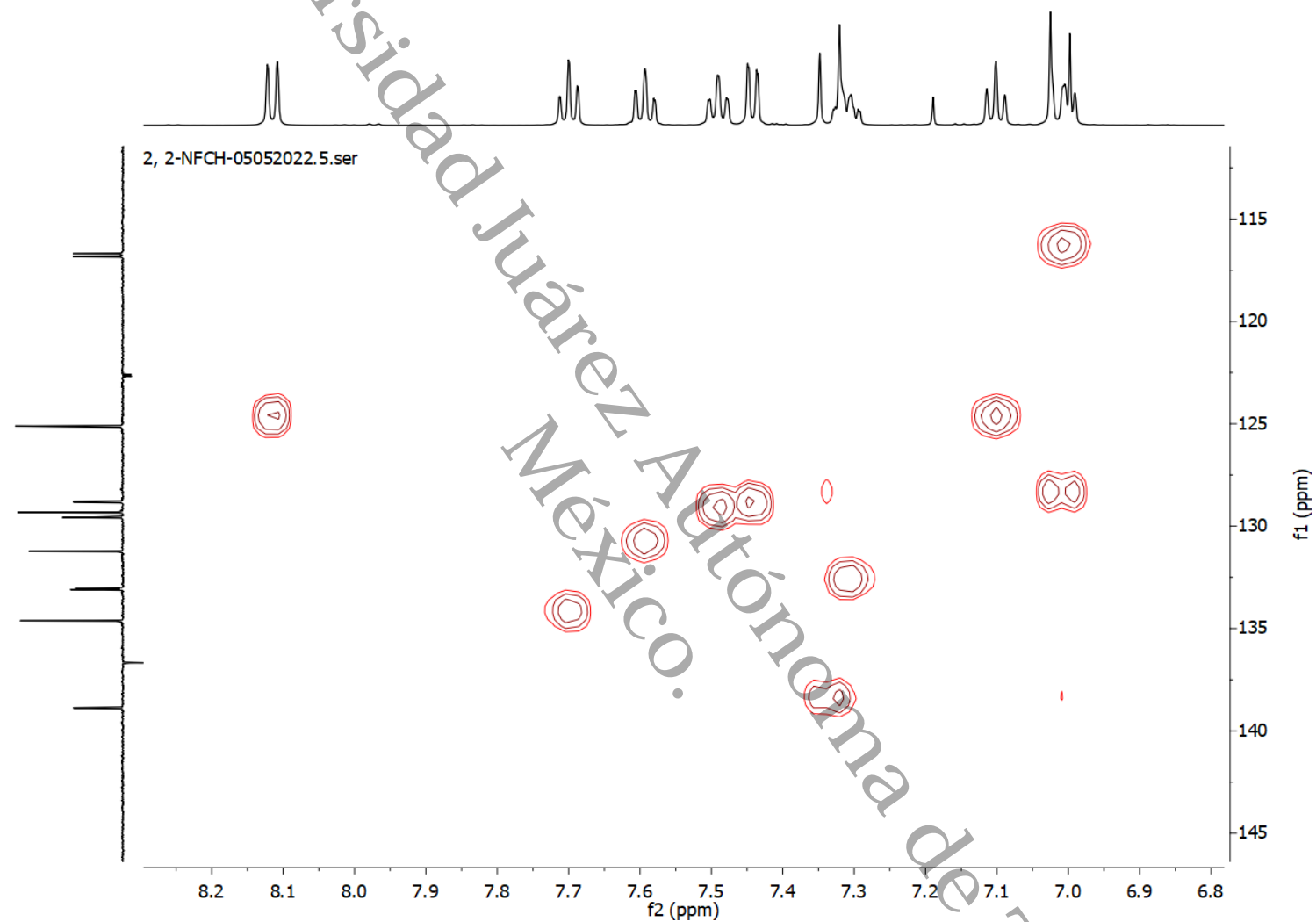


Figura 59. Espectro HSQC (CDCl_3) del compuesto **5a**.

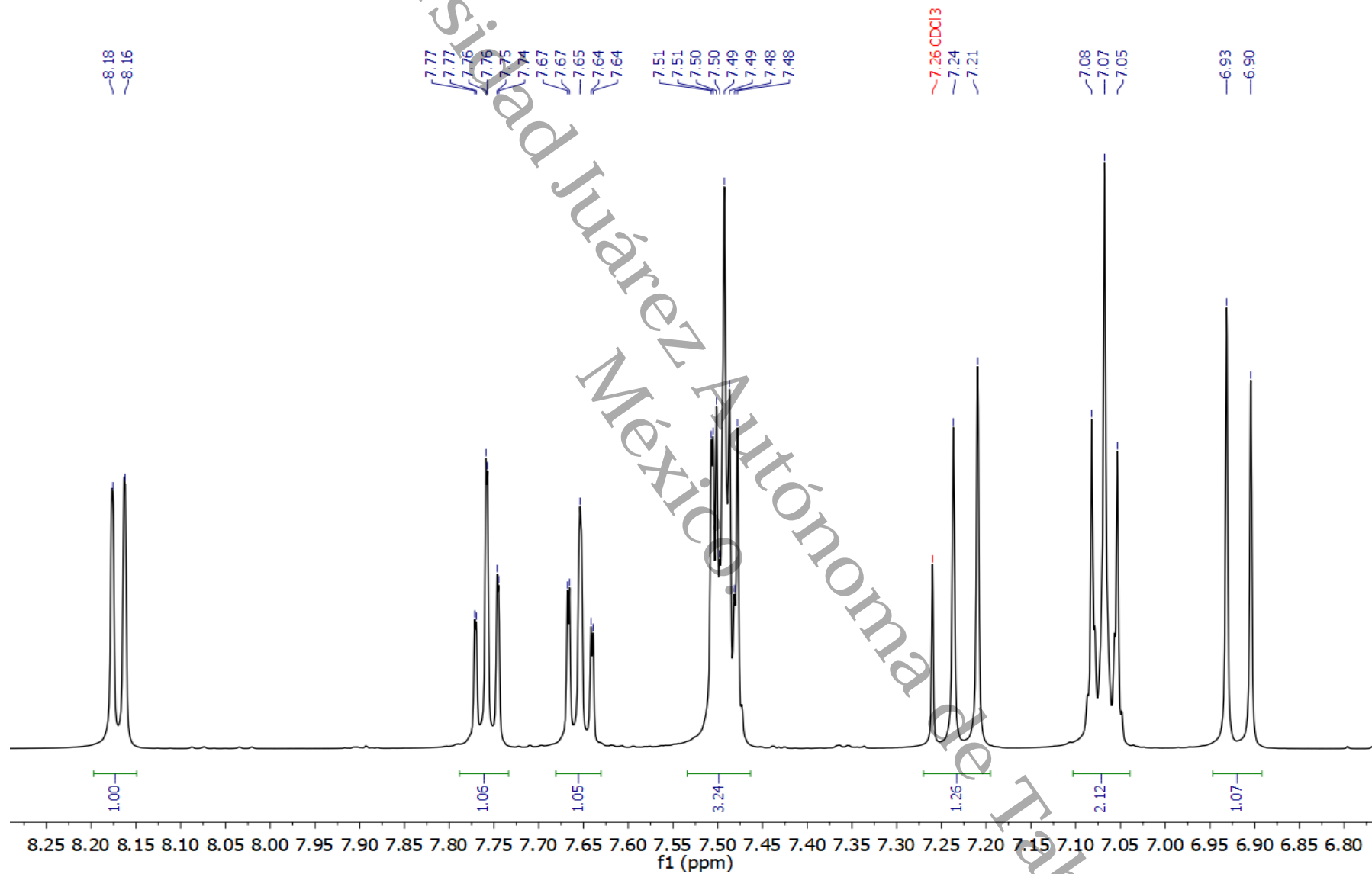


Figura 60. Espectro RMN- ^1H (600 MHz, CDCl_3) del compuesto **5c**.

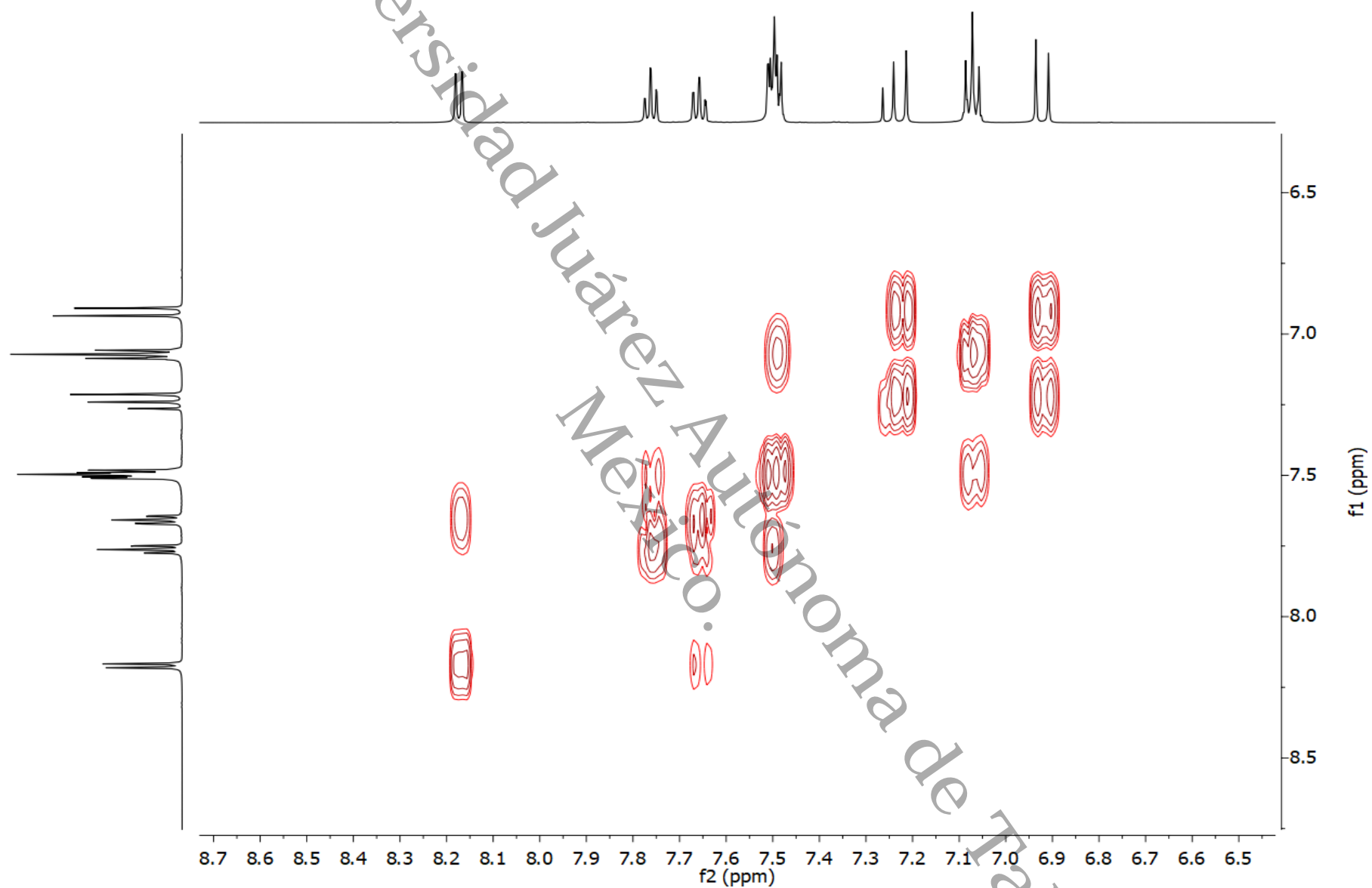


Figura 61. Espectro de COSY (600 MHz, CDCl₃) del compuesto **5c**.

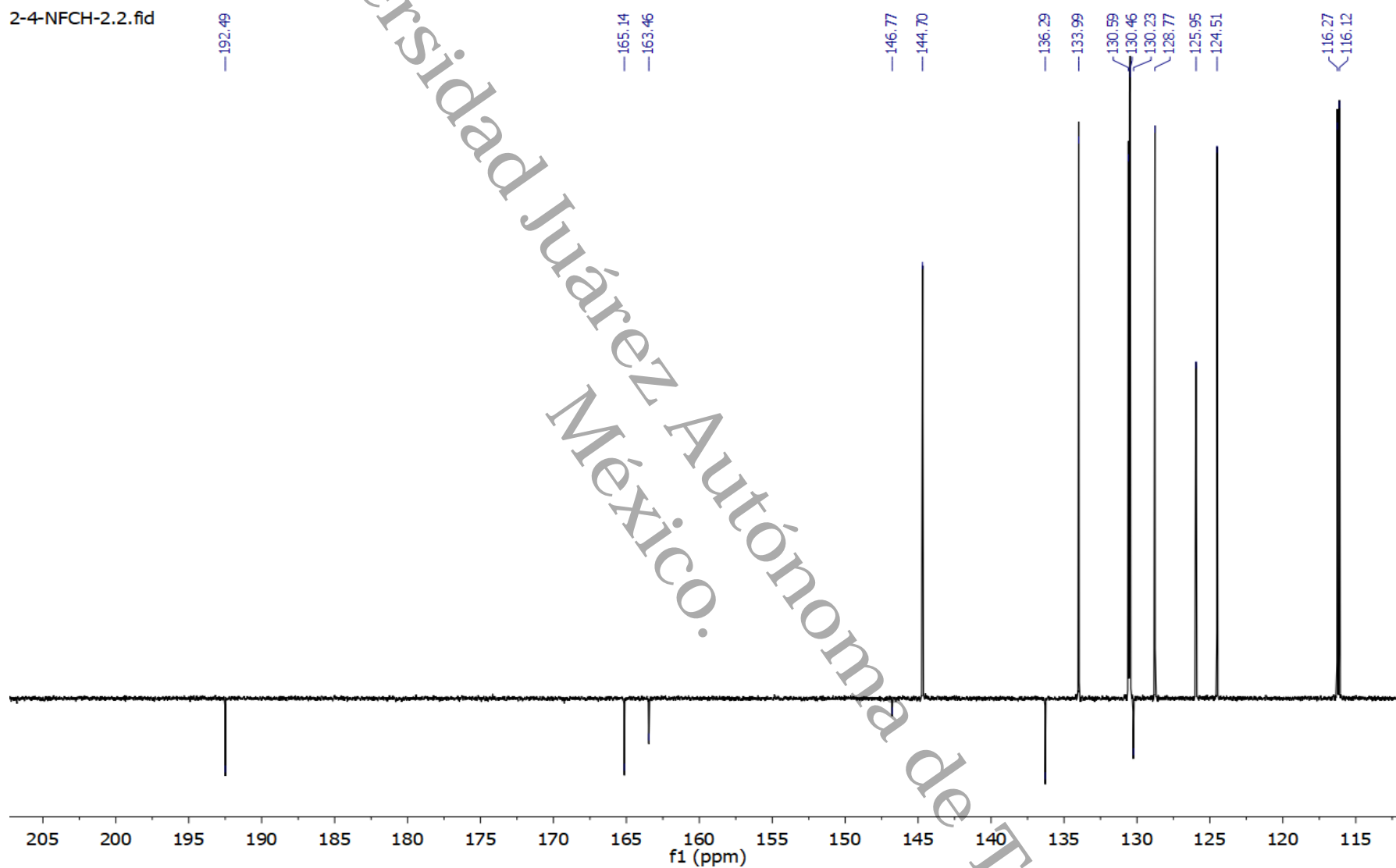


Figura 62. Espectro DEPQT (150 MHz, CDCl_3) del compuesto **5c**.

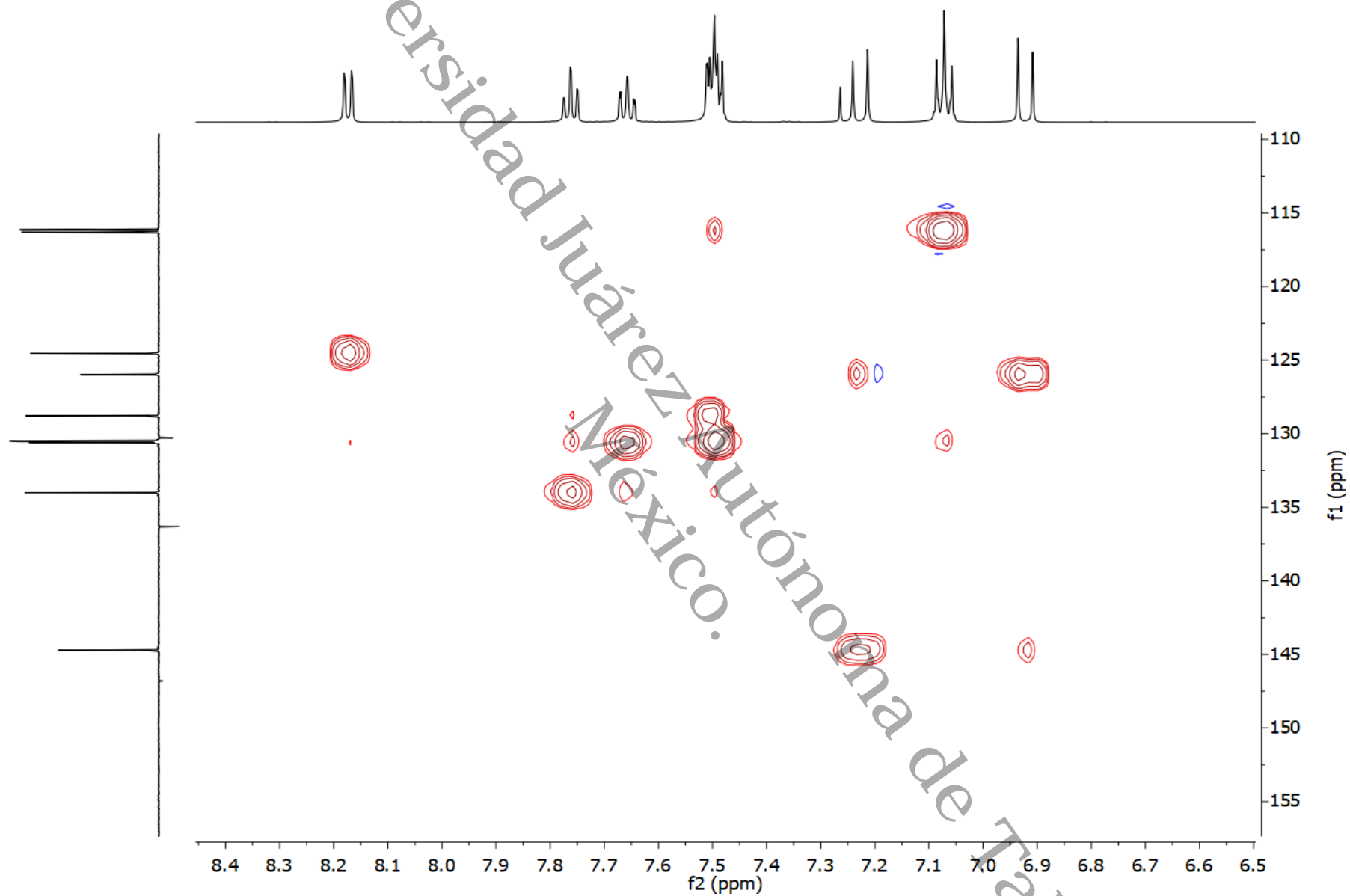


Figura 63. Espectro HSQC (CDCl₃) del compuesto 5c.

2,3-NMCH-1-19-01-21.1.fid

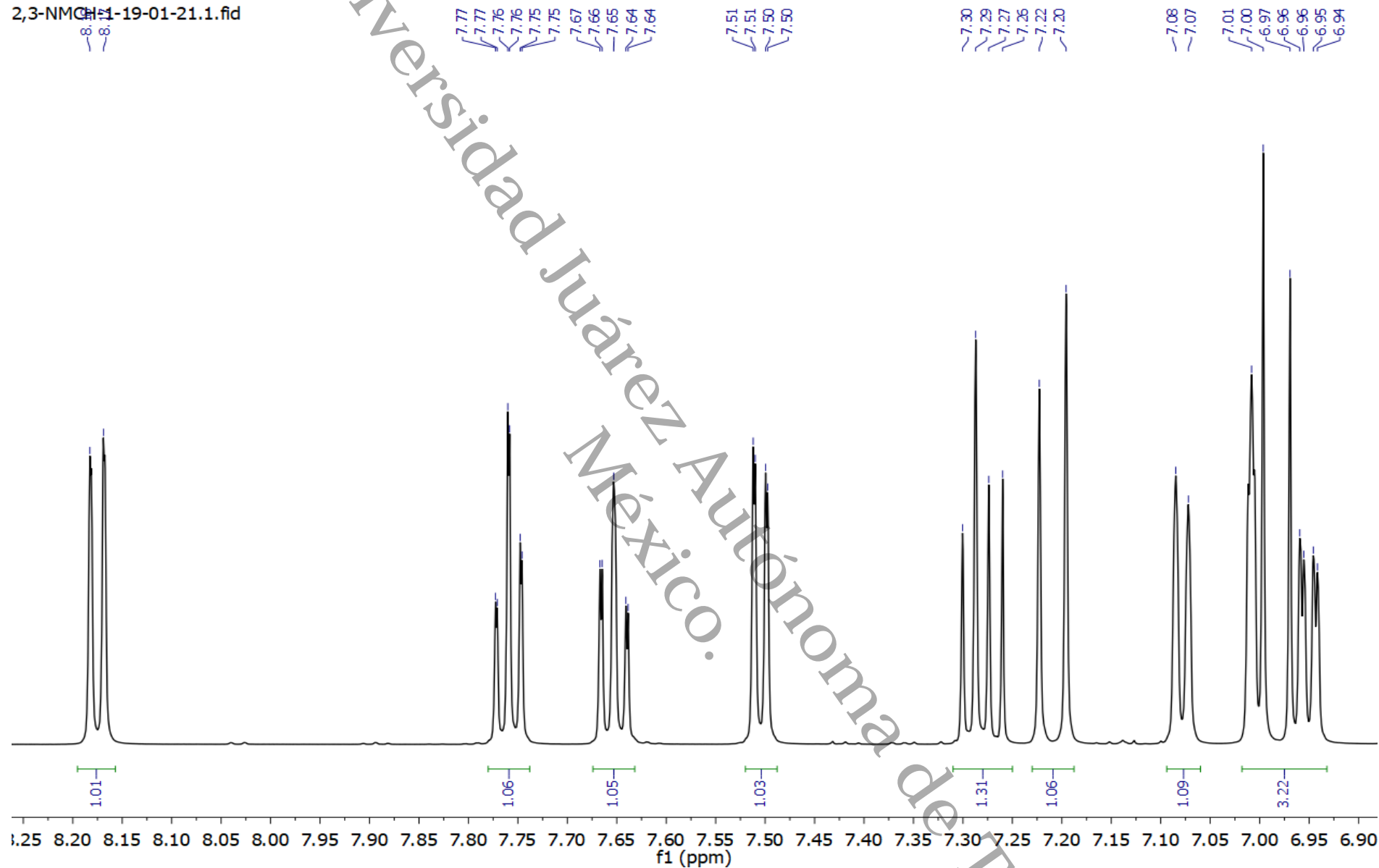


Figura 65. Espectro RMN-¹H (600 MHz, CDCl₃) expandido del compuesto **6b**.

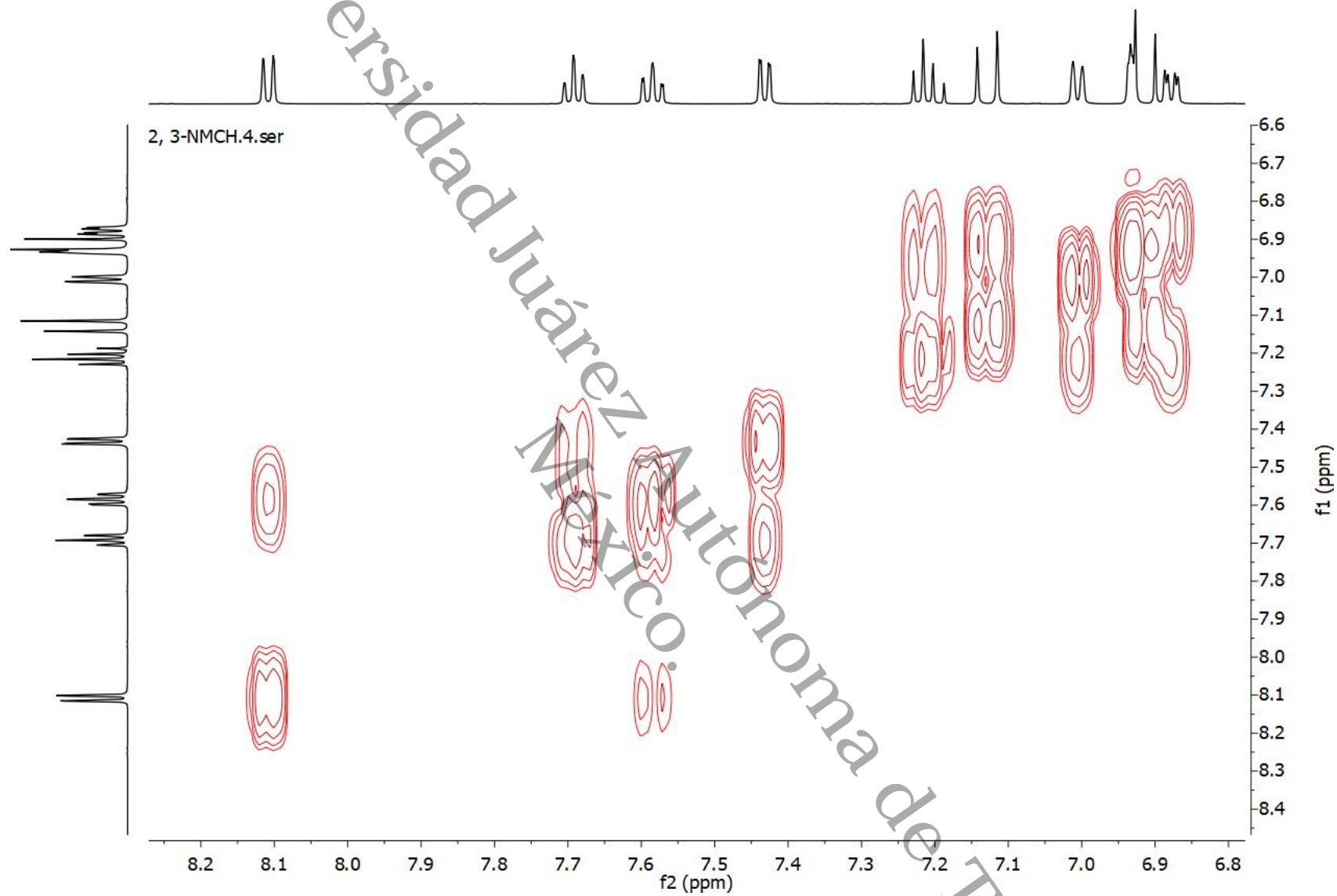


Figura 66. Espectro de COSY (600 MHz, CDCl_3) del compuesto **6b**.

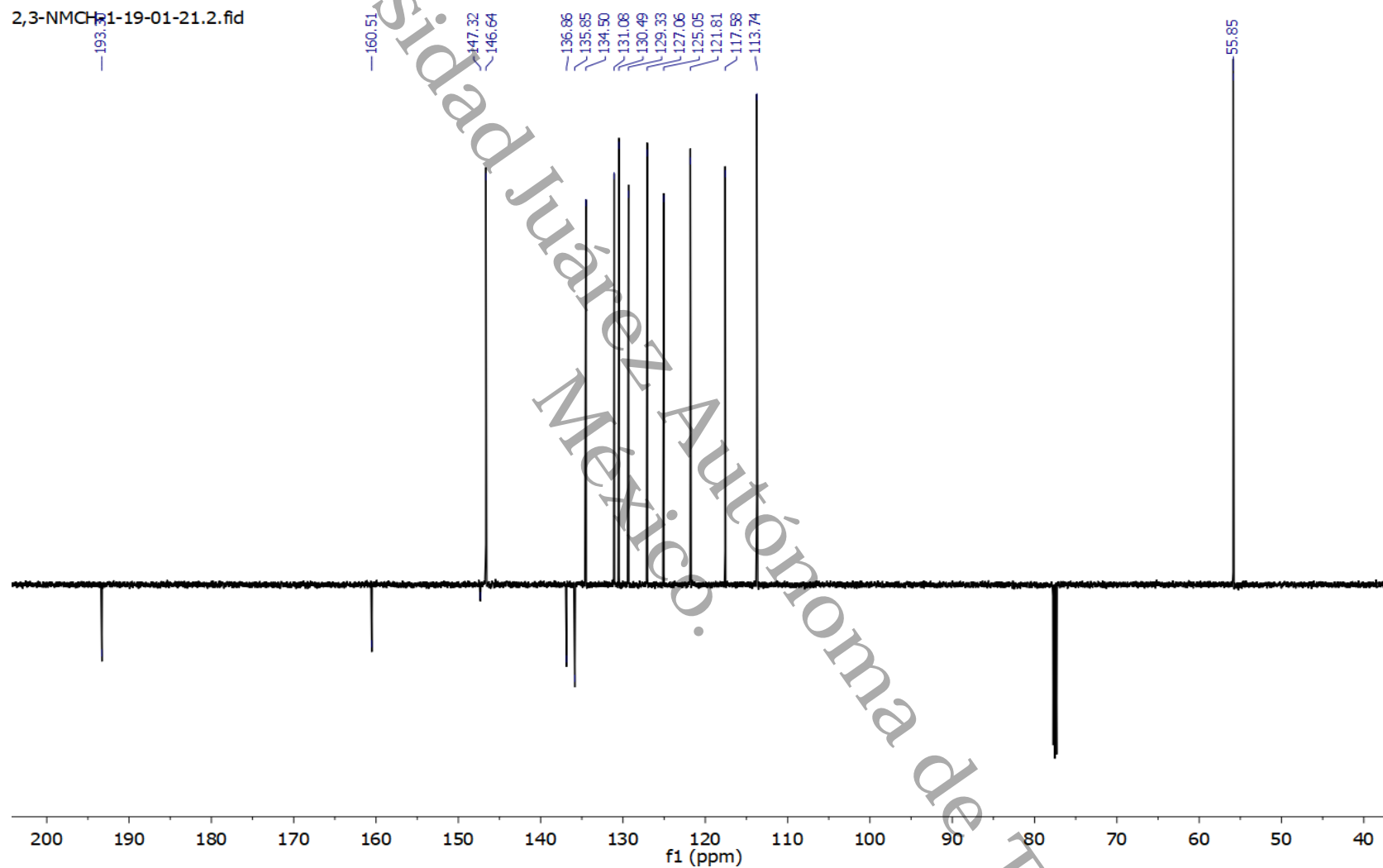


Figura 67. Espectro DEPQT (150 MHz, CDCl_3) del compuesto **6b**.

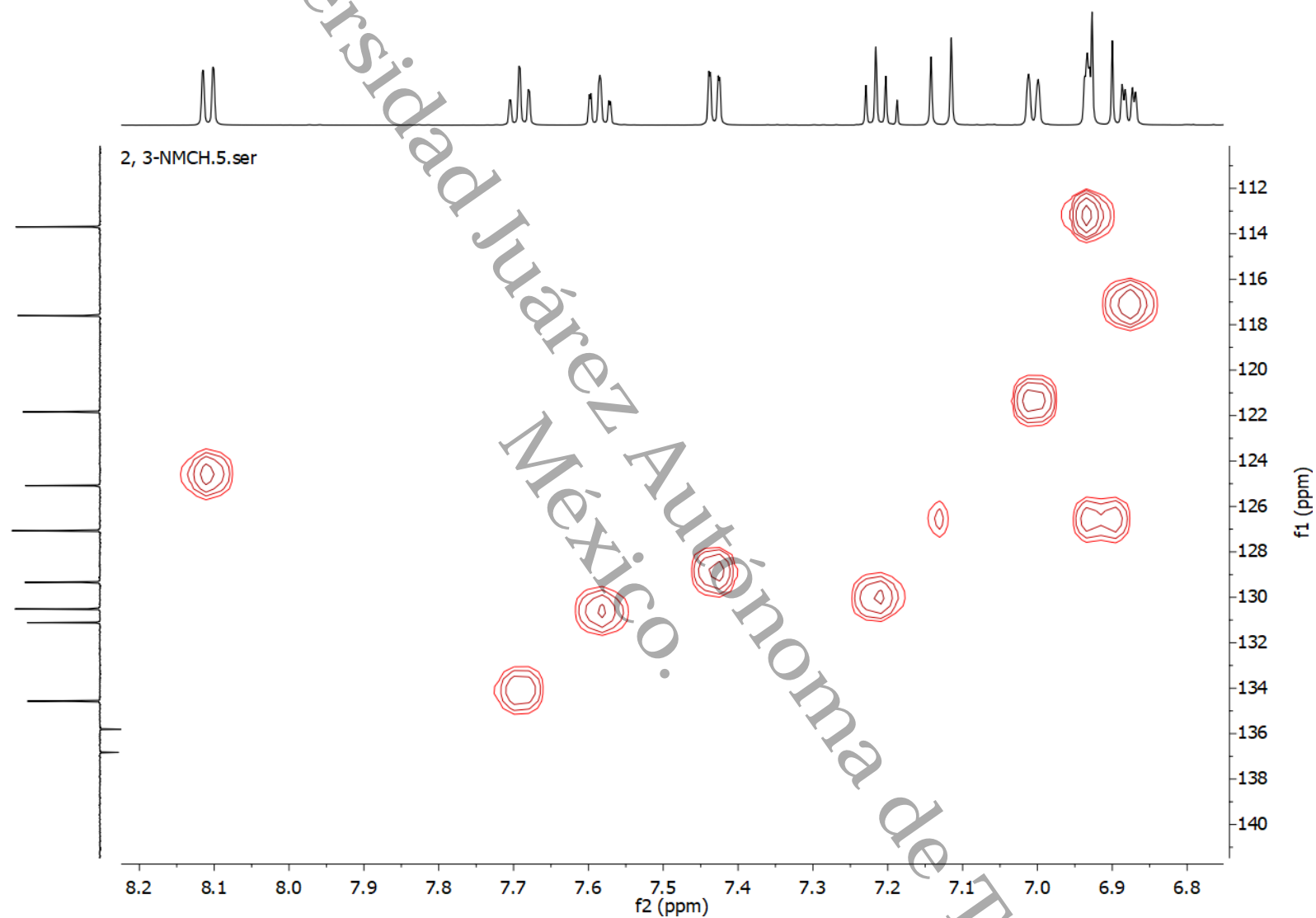


Figura 68. Espectro HSQC (CDCl₃) del compuesto **6b**.

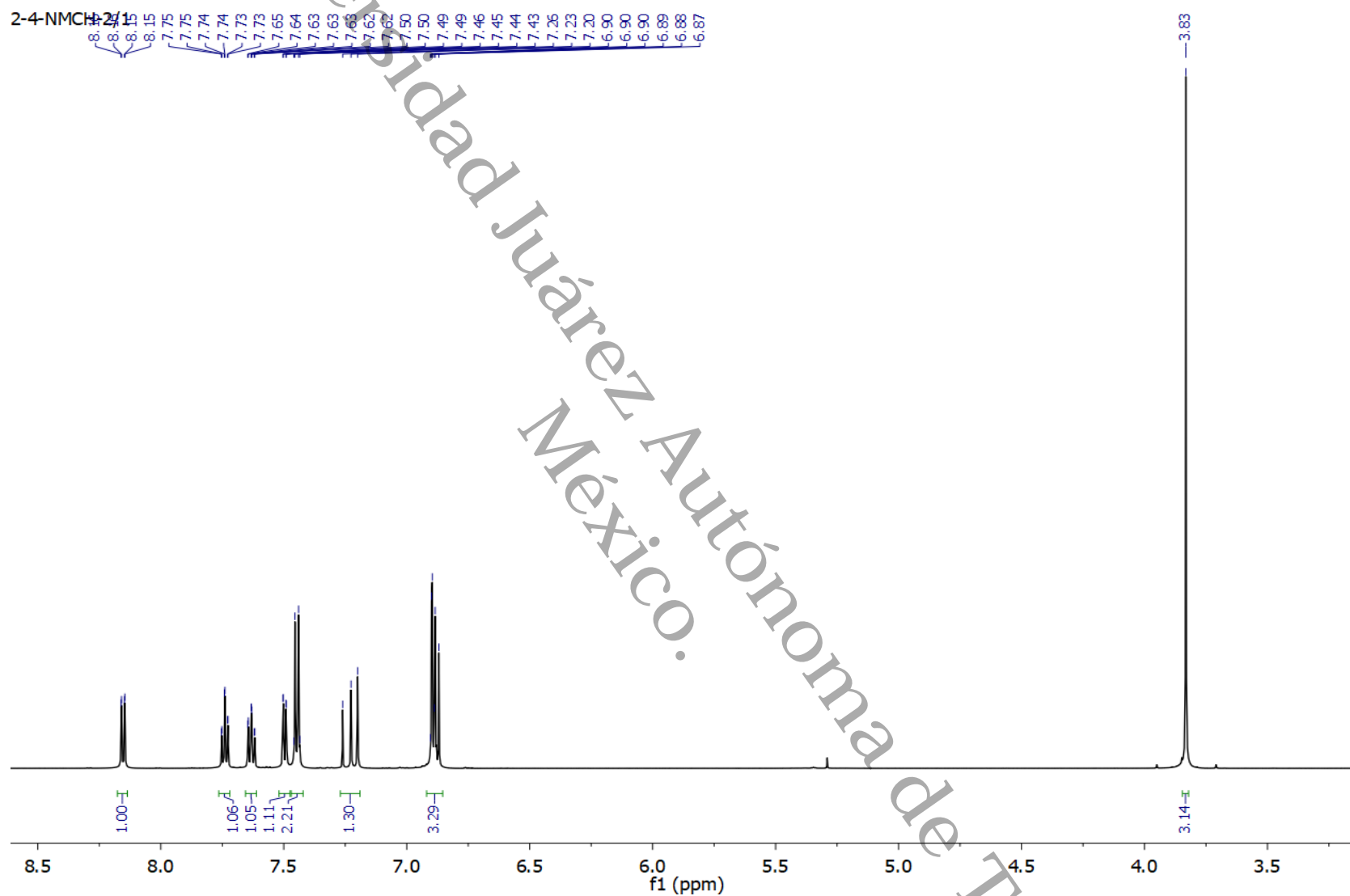


Figura 69. Espectro RMN-¹H (600 MHz, CDCl₃) del compuesto **6c**.

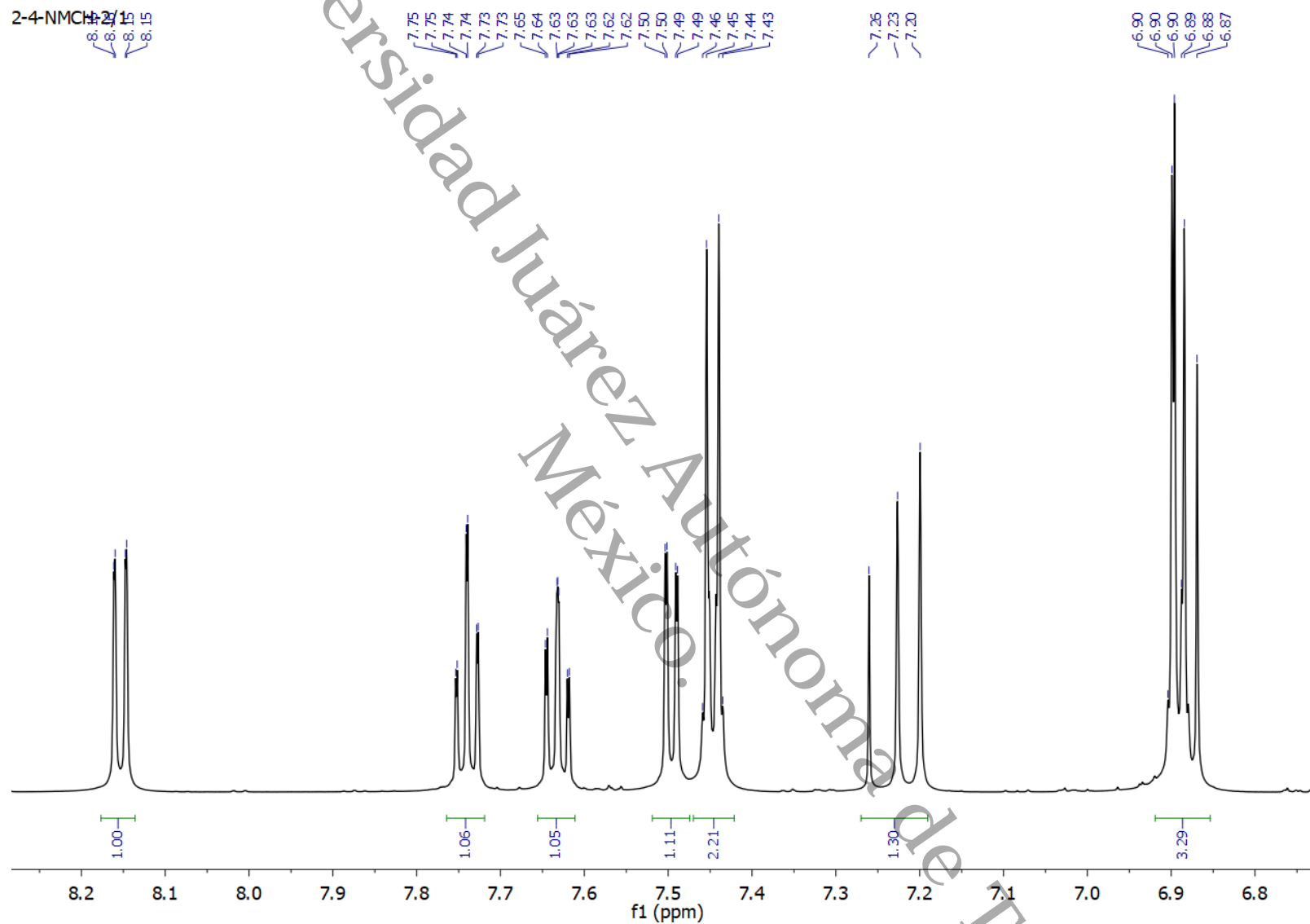


Figura 70. Espectro RMN- ^1H (600 MHz, CDCl_3) expandido del compuesto **6c**.

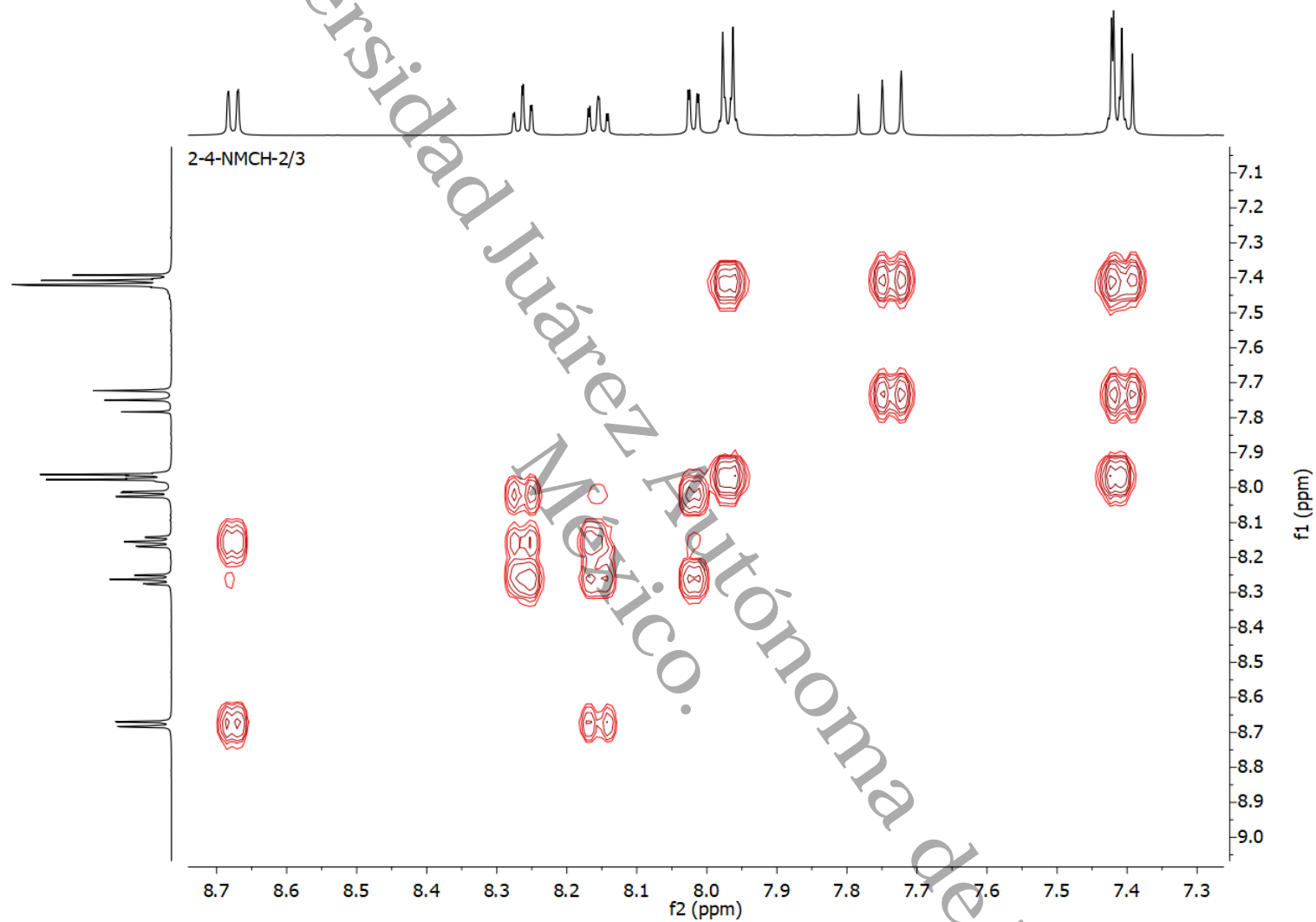


Figura 71. Espectro de COSY (600 MHz, CDCl₃) del compuesto **6c**.

2-4-NMCH-2/2

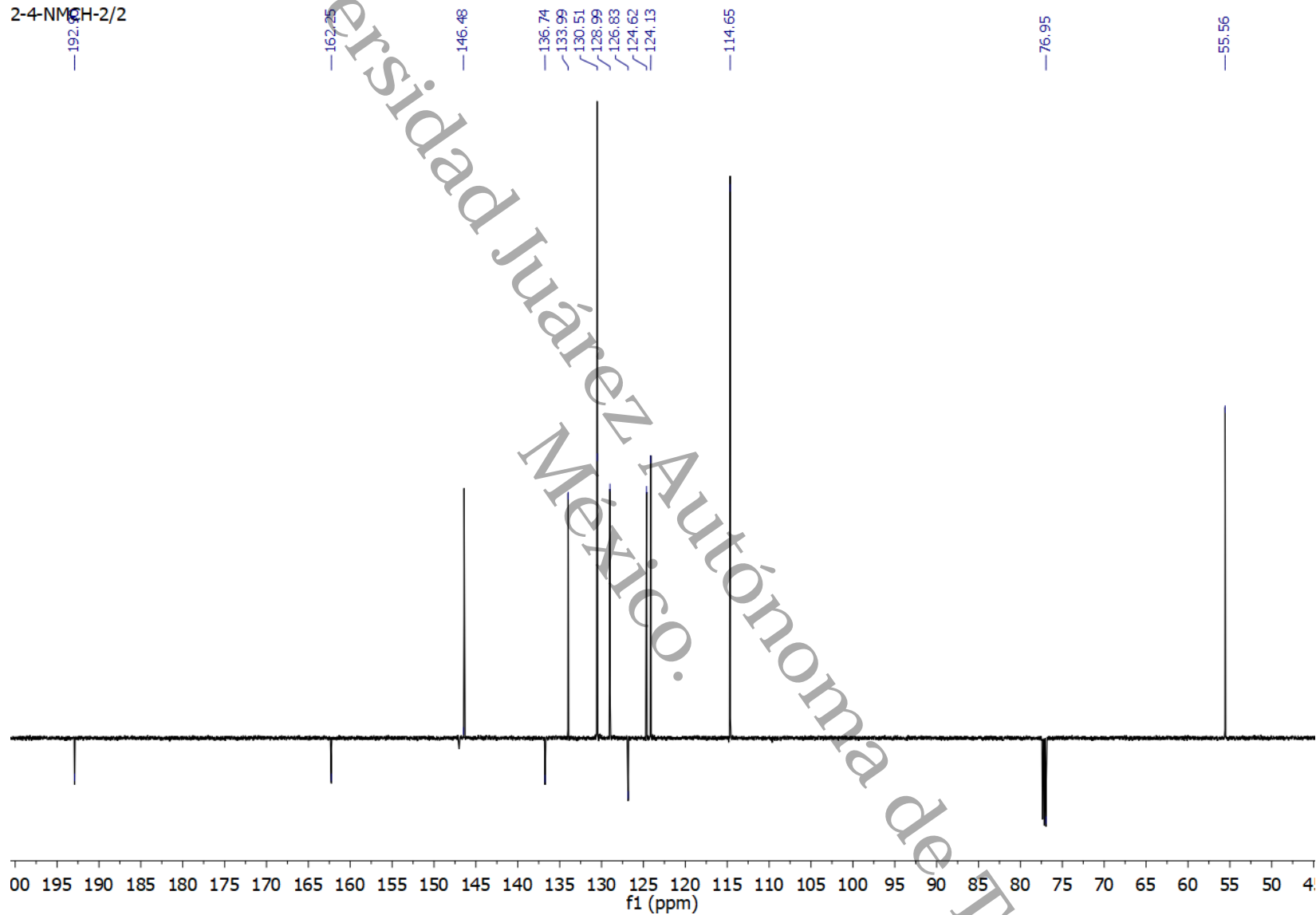


Figura 72. Espectro DEPT (150 MHz, CDCl_3) del compuesto **6c**.

PerkinElmer Spectrum IR Versión 10.6.1
miércoles, 11 de mayo de 2022 04:54 p. m.

Analista Administrator
Fecha miércoles, 11 de mayo de 2022 04:54 p. m.

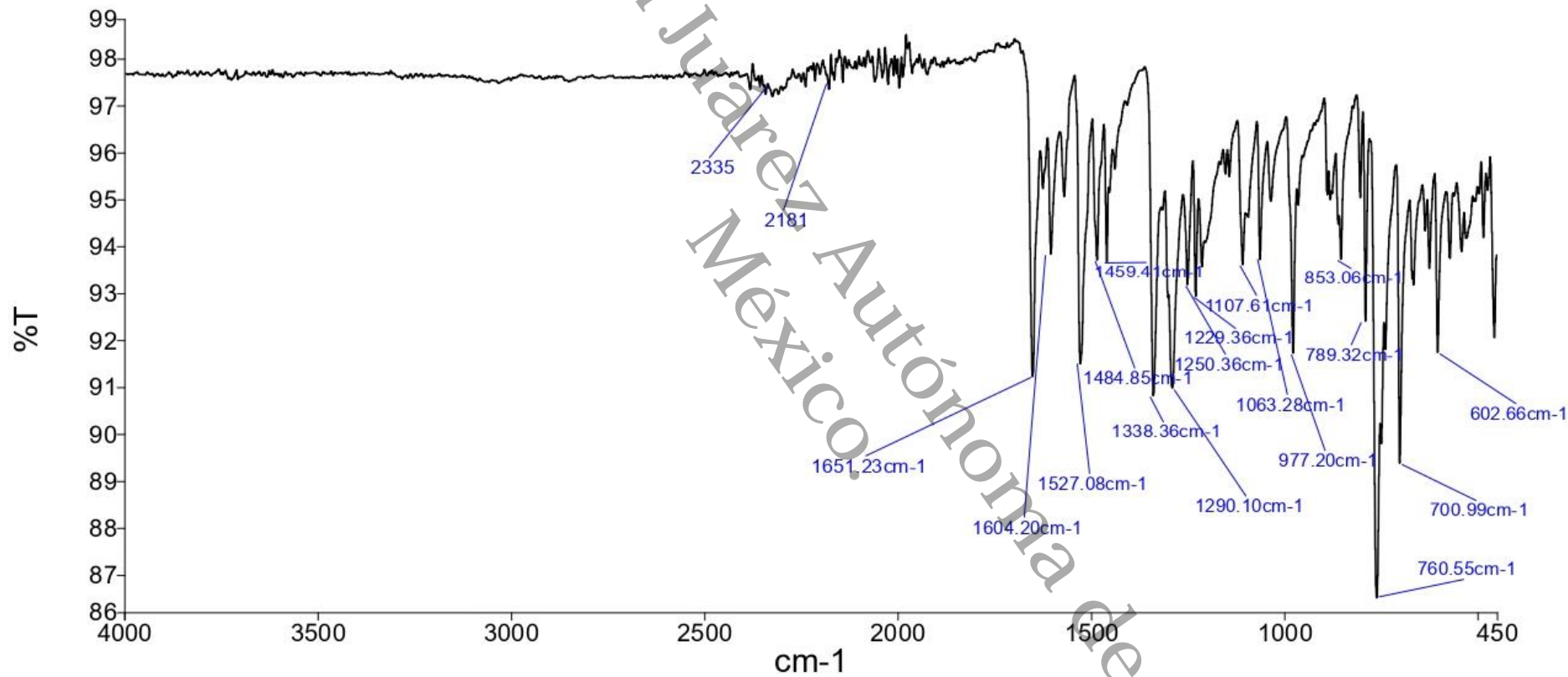


Figura 73. Espectro FT-IR de 5a.

PerkinElmer Spectrum IR Versión 10.6.1
miércoles, 11 de mayo de 2022 05:08 p. m.

Analista Administrator
Fecha miércoles, 11 de mayo de 2022 05:08 p. m.

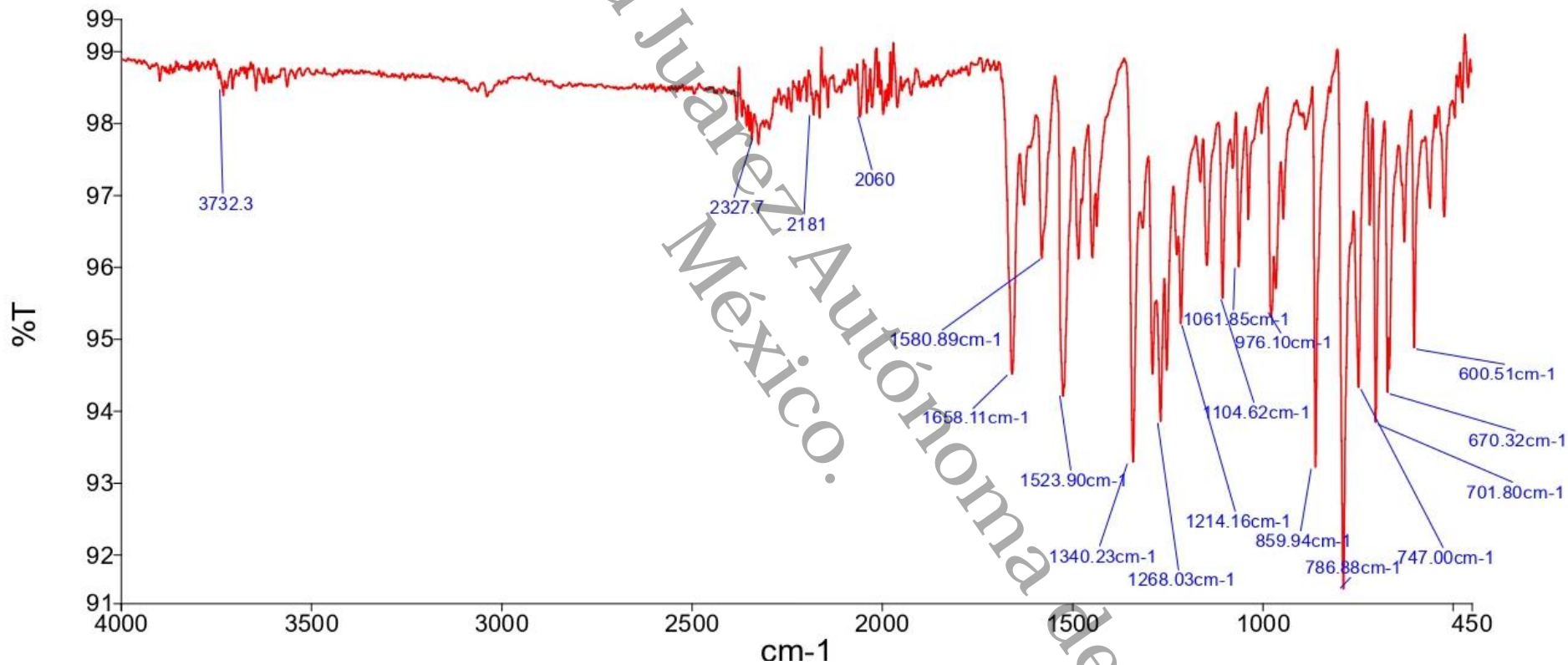


Figura 74. Espectro FT-IR de 5b.

PerkinElmer Spectrum IR Versión 10.6.1
miércoles, 11 de mayo de 2022 04:47 p. m.

Analista
Fecha

Administrator
miércoles, 11 de mayo de 2022 04:47 p. m.

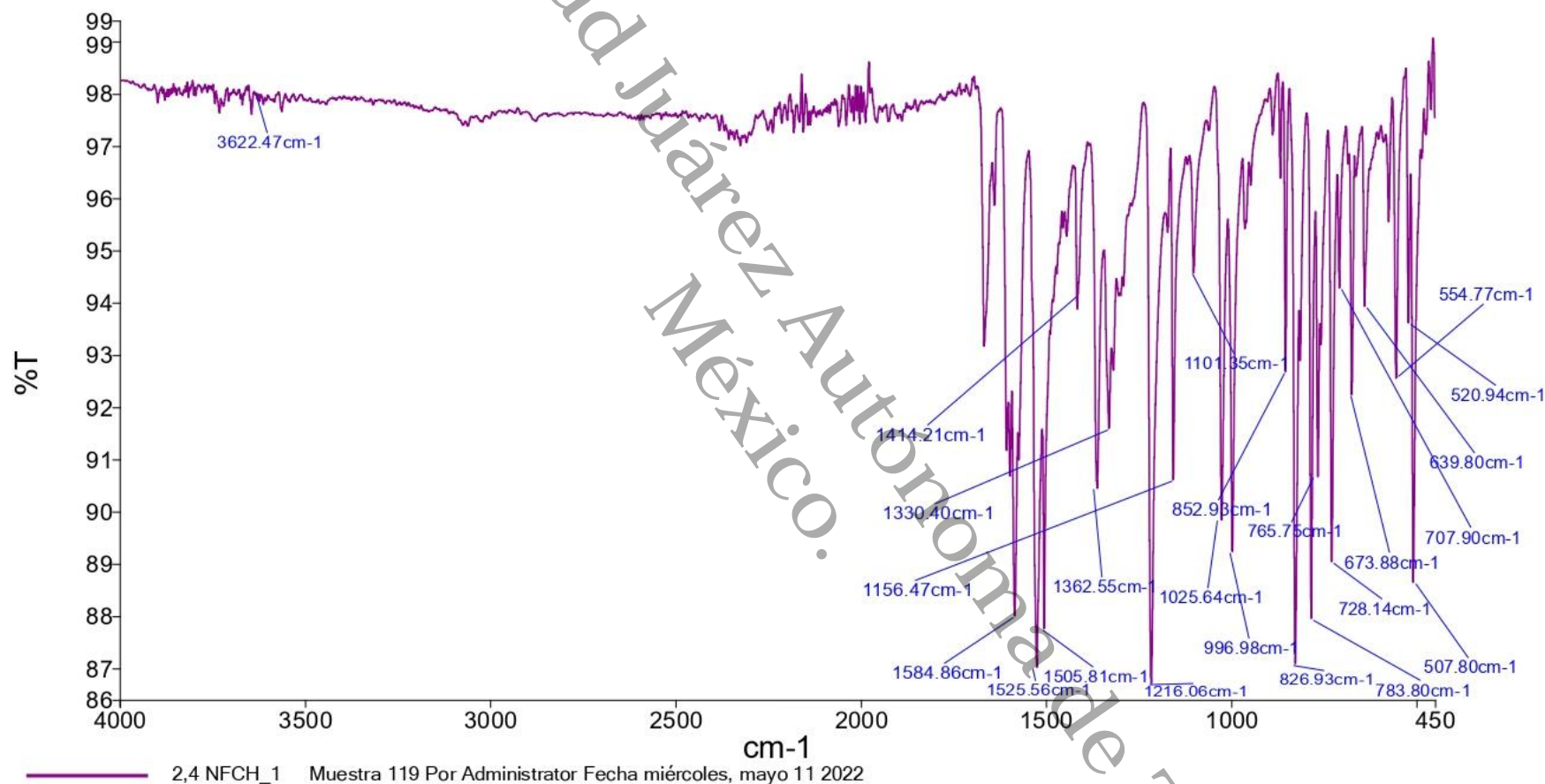


Figura 75. Espectro FT-IR de 5c.

PerkinElmer Spectrum IR Versión 10.6.1
miércoles, 11 de mayo de 2022 05:01 p. m.

Analista
Fecha

Administrator
miércoles, 11 de mayo de 2022 05:01 p. m.

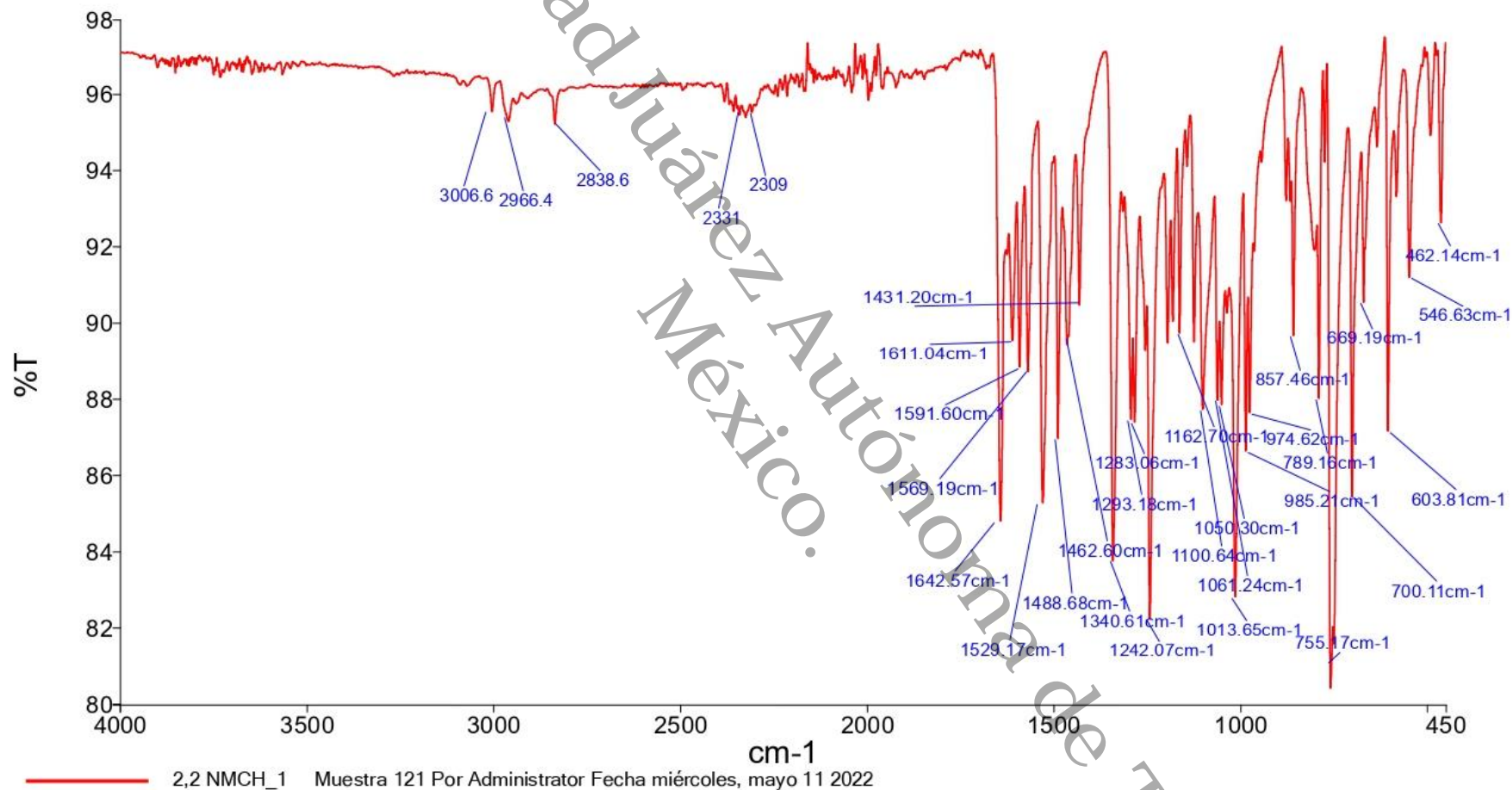


Figura 76. Espectro FT-IR de 6a.

PerkinElmer Spectrum IR Versión 10.6.1
miércoles, 11 de mayo de 2022 05:15 p. m.

Analista
Fecha

Administrator
miércoles, 11 de mayo de 2022 05:15 p. m.

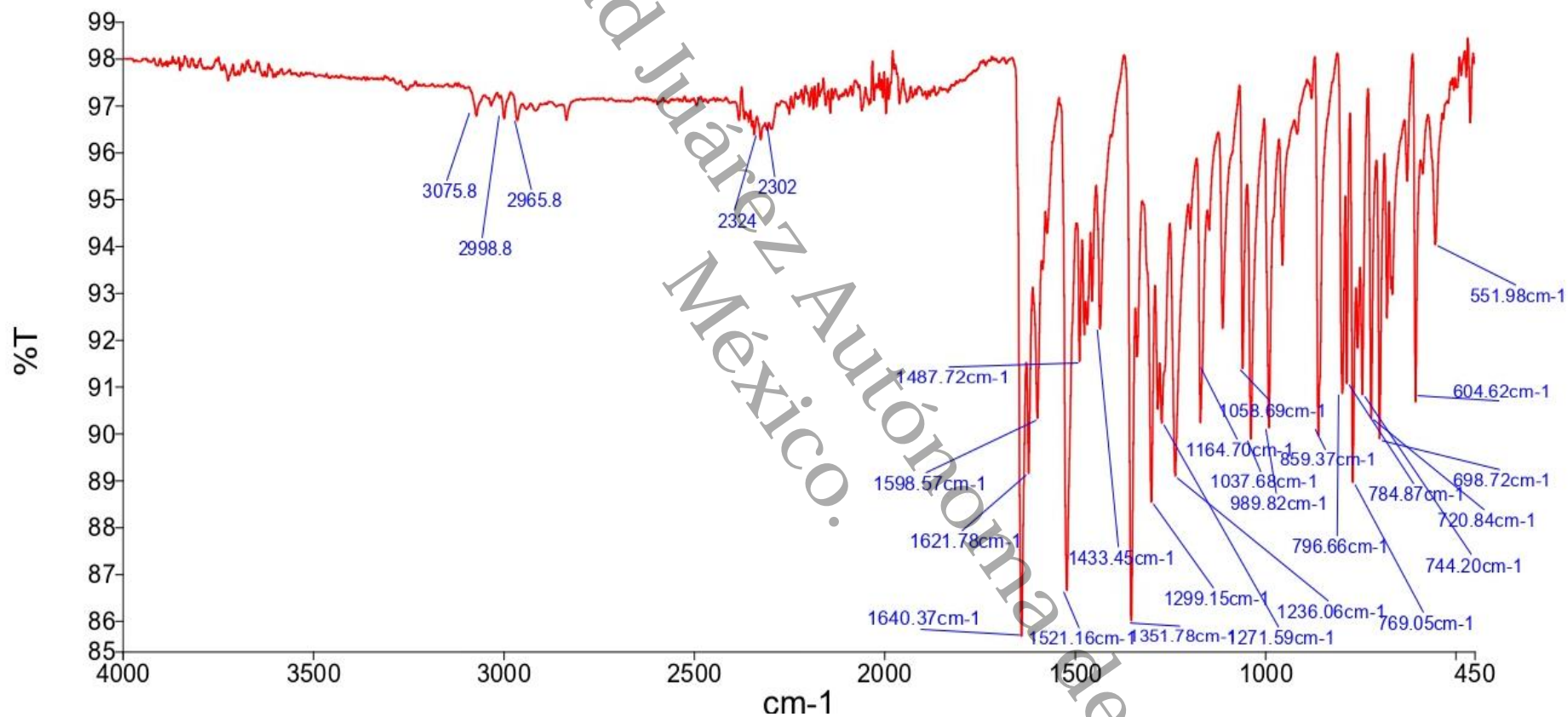


Figura 77. Espectro FT-IR de 6b.

PerkinElmer Spectrum IR Versión 10.6.1
miércoles, 11 de mayo de 2022 04:38 p. m.

Analista
Fecha

Administrator
miércoles, 11 de mayo de 2022 04:38 p. m.

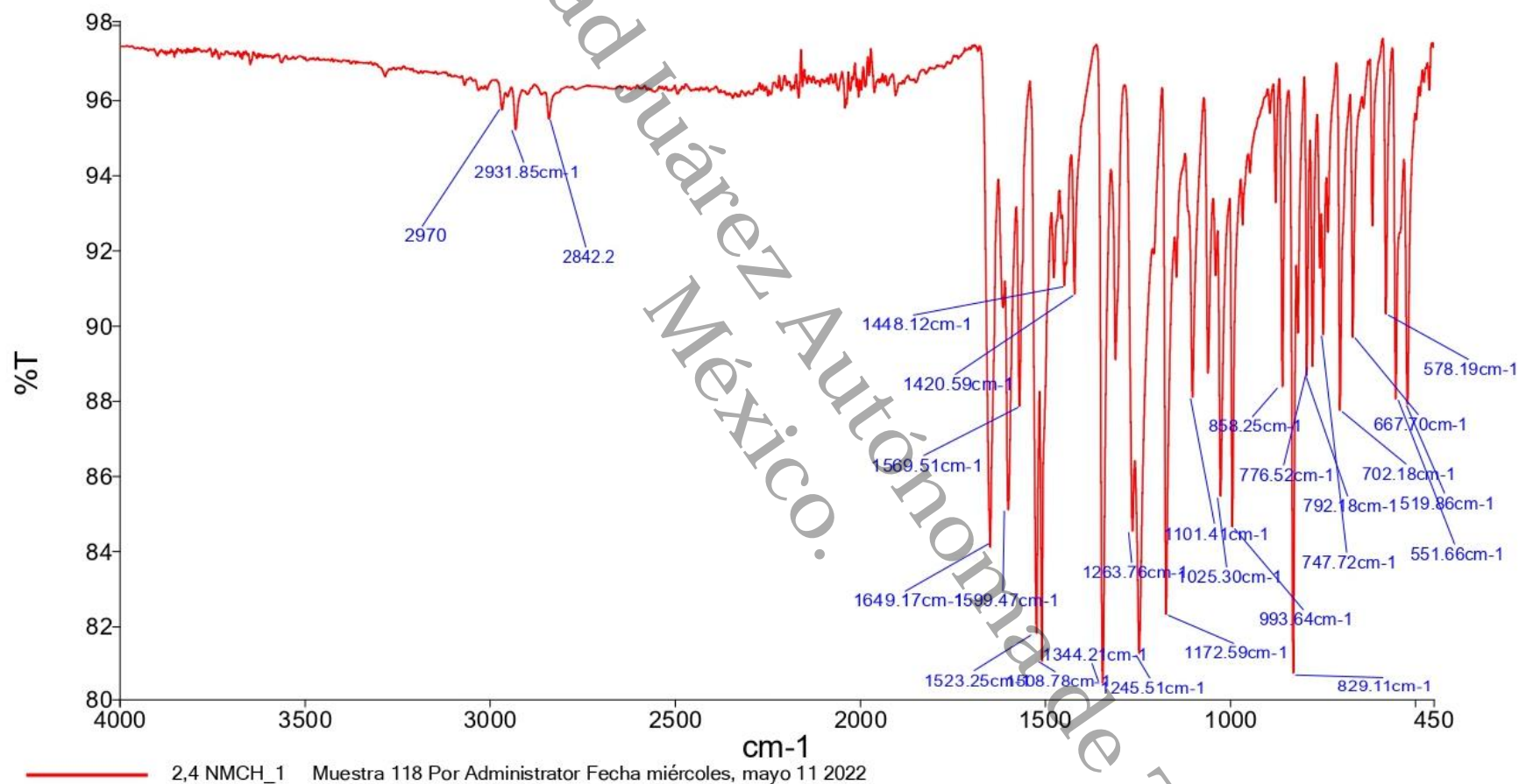


Figura 78. Espectro FT-IR de 6c.

Tabla 13. Desplazamientos químicos de RMN de ^1H de los compuestos sintetizados. Datos obtenidos a 600 MHz, desplazamientos químicos (δ) expresados en ppm. Los compuestos **1**, **2a-c** y **3a-c** se disolvieron en CDCl_3 , con tetrametilsilano como referencia interna [55-56].

Posición	1 (δ , j)	2a (δ , j)	2b (δ , j)	2c (δ , j)	3a (δ , j)	3b (δ , j)	3c (δ , j)
2 α	7.51, <i>d</i> , 15.7	7.01, <i>d</i> , 16.3	7.55, <i>d</i> , 15.7	7.51, <i>d</i> , 15.8	7.32, <i>d</i> , 15.6	7.67, <i>d</i> , 15.7	-----
3 β	7.8, <i>d</i> , 15.7	7.25, <i>d</i> , 16.3	7.89, <i>d</i> , 15.7	7.86, <i>d</i> , 15.7	8.12, <i>d</i> , 15.7	7.83, <i>d</i> , 15.7	-----
1'							
2'	8.01, <i>d</i> , 4.38		8.45, <i>m</i>	8.16, <i>d</i> , 8.9	8.01, <i>dt</i> , 8.4, 1.2	7.62, <i>m</i>	8.02, <i>dd</i> , 7.6, 1.2
3'	7.47, <i>m</i>	8.20, <i>d</i> , 8.2	7.75, <i>t</i> , 7.8	8.35, <i>d</i> , 8.9	7.51, <i>m</i>	7.54, <i>m</i>	7.55, <i>m</i>
4'	7.55, <i>m</i>	7.78, <i>t</i> , 7.5	8.37, <i>d</i> , 7.9		7.57, <i>m</i>	7.92, <i>d</i> , 7.2	7.61, <i>d</i> , 7.6
5'	7.47, <i>m</i>	7.67, <i>t</i> , 7.9		8.35, <i>d</i> , 8.9	7.51, <i>m</i>	7.54, <i>m</i>	7.55, <i>dt</i> , 7.7, 1.2
6'	8.01, <i>d</i> , 4.38	7.51, <i>t</i> , 7.2	8.85, <i>t</i> , 1.8	8.16, <i>d</i> , 8.9	8.01, <i>dt</i> , 8.4, 1.2	7.62, <i>m</i>	8.02, <i>dd</i> , 7.6, 1.2
1							
2	7.62, <i>m</i>	7.51, <i>t</i> , 7.2	7.68, <i>m</i>	7.47, <i>dd</i> , 5.1, 1.2		8.49, <i>t</i> , 7.6	7.8, <i>d</i> , 8.7
3	7.39, <i>m</i>	7.40, <i>m</i>	7.46, <i>m</i>	7.67, <i>m</i>	8.05, <i>dd</i> , 8.2 y 1.4		8.26, <i>d</i> , 8.7
4	7.39, <i>m</i>	7.40, <i>m</i>	7.46, <i>m</i>	7.67, <i>m</i>	7.68, <i>t</i> , 7.6	8.24, <i>m</i>	
5	7.39, <i>m</i>	7.40, <i>m</i>	7.46, <i>m</i>	7.67, <i>m</i>	7.74, <i>d</i> , 7.4	8.04, <i>m</i>	8.26, <i>d</i> , 8.7
6	7.62, <i>m</i>	7.51, <i>t</i> , 7.2	7.68, <i>m</i>	7.47, <i>dd</i> , 5.1, 1.2	7.57, <i>m</i>	8.04, <i>m</i>	7.8, <i>d</i> , 8.7

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

Alam Yair Hidalgo de los Santos.pdf

 Universidad Juárez Autónoma de Tabasco

Detalles del documento

Identificador de la entrega

trn:oid:::3117:579104071

Fecha de entrega

15 abr 2026, 6:31 p.m. GMT-6

Fecha de descarga

15 abr 2026, 6:38 p.m. GMT-6

Nombre del archivo

Alam Yair Hidalgo de los Santos.pdf

Tamaño del archivo

8.3 MB

178 páginas

23.212 palabras

149.390 caracteres




7% Similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para ca...

Filtrado desde el informe


- ▶ Bibliografía
- ▶ Texto citado
- ▶ Coincidencias menores (menos de 10 palabras)
- ▶ Abstract

Fuentes principales

- 7%  Fuentes de Internet
- 1%  Publicaciones
- 0%  Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

Marcas de integridad




N.º de alerta de integridad para revisión

-  **Caracteres reemplazados**
220 caracteres sospechosos en N.º de páginas
Las letras son intercambiadas por caracteres similares de otro alfabeto.

Los algoritmos de nuestro sistema analizan un documento en profundidad para buscar inconsistencias que permitirían distinguirlo de una entrega normal. Si advertimos algo extraño, lo marcamos como una alerta para que pueda revisarlo.

Una marca de alerta no es necesariamente un indicador de problemas. Sin embargo, recomendamos que preste atención y la revise.

Fuentes principales

- 7%  Fuentes de Internet
- 1%  Publicaciones
- 0%  Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

Fuentes principales

Las fuentes con el mayor número de coincidencias dentro de la entrega. Las fuentes superpuestas no se mostrarán.

1	Internet	ri.ujat.mx	3%
2	Internet	www.cgitectijuana.mx	<1%
3	Internet	www.mdpi.com	<1%
4	Internet	hdl.handle.net	<1%
5	Internet	ru.dgb.unam.mx	<1%
6	Trabajos entregados	Universidad Juárez Autónoma de Tabasco on 2025-09-11	<1%
7	Internet	repositorioinstitucional.buap.mx	<1%
8	Internet	www.amqo.org	<1%
9	Internet	archivos.ujat.mx	<1%
10	Internet	sqm.org.mx	<1%
11	Internet	www.silae.it	<1%

12	Internet	qdoc.tips	<1%
13	Internet	www.coursehero.com	<1%
14	Internet	www.mcours.net	<1%
15	Internet	es.unionpedia.org	<1%
16	Internet	tesisdigitales.umich.mx	<1%
17	Internet	vsip.info	<1%
18	Publicación	Sebastián Llopis Pérez. "Materiales híbridos orgánicos-inorgánicos con centros q...	<1%
19	Internet	repositorio.udec.cl	<1%
20	Internet	www.redalyc.org	<1%
21	Internet	core.ac.uk	<1%
22	Internet	repositorio.usanpedro.edu.pe	<1%
23	Internet	riull.ull.es	<1%
24	Publicación	Cruz, Jose Eduardo Cadena. "Preparacion y Caracterizacion de Compuestos con Es...	<1%
25	Publicación	Salvador Sayas Valero. "Desarrollo de catalizadores heterogéneos para la produc...	<1%

26 Trabajos entregados
Universidad Juárez Autónoma de Tabasco on 2025-10-22 <1%

27 Internet
eprints.ucm.es <1%

28 Internet
repositorio.unsch.edu.pe <1%