



Universidad Juárez Autónoma de Tabasco

División Académica de Ciencias Básicas

SÍNTESIS Y EXPLORACIÓN DE LA ADICIÓN TIPO MICHAEL
EN ENONAS Y DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD
ANTIINFLAMATORIA DE NITROCHALCONAS

T E S I S

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

PRESENTA:

L. Q. ERIKA ALARCÓN MATUS

DIRECTORES:

DRA. NANCY ROMERO CERONIO (UJAT)

DRA. HIDEMÍ AGUILAR MARISCAL (UJAT)

DR. JOEL LUIS TERÁN VÁZQUEZ (BUAP)

CUNDUACÁN, TABASCO

AGOSTO 2014



UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"

DIVISIÓN ACADÉMICA DE CIENCIAS BÁSICAS

Dirección



"2014, Conmemoración del 150 Aniversario de
la Gesta Heroica del 27 de Febrero de 1864"

9 de julio de 2014

L. Q. Erika Alarcón Matus
Pasante del Maestría en Ciencias
con orientación en Química Orgánica
Presente.

Por medio del presente y de la manera más cordial, me dirijo a Usted para hacer de su conocimiento que proceda a la impresión del trabajo titulado "**Síntesis y Exploración de la Adición tipo Michael en Enonas y Determinación de la Actividad Antiinflamatoria de Nitrochalconas**" en virtud de que reúne los requisitos para el EXAMEN PROFESIONAL para obtener el grado de Maestro en Ciencias con orientación en: Química Orgánica.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente,

Dr. Víctor Castellanos Vargas
Director

DIVISIÓN ACADÉMICA DE
CIENCIAS BÁSICAS

DIRECCIÓN.

C.c.p.- Archivo
Dr'VCV/Dr'GBG/emt

Miembro CUMEX desde 2008

Consortio de
Universidades
Mexicanas
UNION DE CALIDAD POR LA EDUCACIÓN SUPERIOR

Km. 1, Carretera Cunduacán-Jalpa de Méndez, A.P. 24, C.P. 86690, Cunduacán, Tabasco
Tel/Fax (914)3360928, (993)3581500 Ext. 6702

CARTA AUTORIZACIÓN

El que suscribe, autoriza por medio del presente escrito a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco para que utilice tanto física como digitalmente la tesis de grado denominada Síntesis y Exploración de la Adición tipo Michael en Enonas y Determinación de la Actividad Antiinflamatoria de Nitrochalconas, 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 la difusión, educación y sin fines de lucro; autorización que se hace de manera enunciativa mas no limitativa para subirla a la Red Abierta de Bibliotecas Digitales (RABID) y a cualquier otra red académica con la que la Universidad tenga Relación institucional.

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

Se firma la presente autorización en la ciudad de Comalcalco, Tabasco a los 31 días del mes de Julio del año 2014.

AUTORIZO



Erika Arcón Matus

EL TESISISTA

El presente trabajo de tesis se llevó a cabo en los laboratorios de Química Orgánica y de Instrumentación Analítica de la División Académica de Ciencias Básicas de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco; así como también en el Laboratorio de Farmacología del centro de Investigación y Posgrado de la División Académica de Ciencias de la Salud de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, bajo la dirección de la Dra. Nancy Romero Ceronio y la Dra. Hidemí Aguilar Mariscal. La caracterización espectroscópica se realizó en el Laboratorio de Síntesis Orgánica del Instituto de Ciencias de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, bajo la dirección del Dr. Joel Luis Terán Vázquez.

Apoyo económico recibido por beca por CONACyT con No. 447166, beca PFI UJAT-2013-IB-13 y PISA otorgadas por la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

Todo puede ser vencido incluso la muerte con determinación y perseverancia.
Anónimo

Dedico esta tesis

A mi madre **Olivia Matus Ruiz** por darme fortaleza y preocuparte por mí. Por ayudarme cuando lo he necesitado, por el amor y cariño que nos has brindado a cada uno de tus hijos. Porque has estado ahí aunque no estés cerca. A ti madre dedico este pequeño trabajo. Eres luz en mi vida, *Te quiero*.

A mi padre **Nabor Alarcón Cruz** por brindarme tu apoyo en cada una de las etapas de mi vida.

A mis hermanos **Angel Gerardo** y **Luis Fernando** porque sé que están conmigo. A mi primo **José Miguel** por todos los dolores de cabeza y los momentos gratos.

Y a ti **Dios** mío te agradezco las bendiciones que me has dado las cuales me han permitido seguir adelante en cada uno de los retos que me has puesto y por estar conmigo todos los días de mi vida.

Agradecimientos

A lo largo de este tiempo he tenido el privilegio y la satisfacción de conocer a personas que de una u otra manera me han ayudado y las que estoy profundamente agradecida. En riesgo de olvidar a alguna de ellas, quiero hacer una mención especial de agradecimiento a las siguientes personas.

A mis directores de tesis, la **Dra. Nancy Romero Ceronio**, **Dra. Hidemí Aguilar Mariscal** y al **Dr. Joel Luis Terán Vásquez** por la excelente dirección en el desarrollo de esta tesis, agradezco por su disponibilidad, paciencia, consejos y por la ayuda que me proporcionaron en este proyecto de investigación.

A la **Dra. María Laura Orea Flores**, **Dr. Jorge Juárez Posadas** por el tiempo que me brindaron durante la parte experimental de la tesis.

De manera especial agradezco al **Dr. David Miguel Aparicio Solano** por sus consejos y apoyo brindado.

Al Dr. **Ángel Gabriel Mendoza Martínez** por su apoyo en la caracterización cristalográfica.

A los miembros de este comité revisor por sus comentarios y sugerencias que me permitieron afinar este trabajo.

Dr. Carlos Ernesto Lobato García

Dr. Armando Escobar

Dr. Luis Fernando Roa De La Fuente

A mis amigos **Aracely, Fernando, Arturo, Fermín, Ángel, Héctor, Cesar, Paola y Ricardo** que me ayudaron y apoyaron en mi estancia en Puebla.

A tres grandes amigas que me apoyaron durante la maestría, **Vero, Madeleyne y Antonia**.

A mis compañeros y amigos **Santiago, Adib, Zenaida, Aracely, Wuendy, Tomás y Ruslan** por su apoyo durante estos dos últimos años.

A los profesores y todo el personal del Posgrado en Ciencias de la UJAT y al centro de Química de la BUAP por todo el apoyo otorgado durante el desarrollo de esta tesis.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

ÍNDICE

RESUMEN	i
ABSTRACT	ii
ÍNDICE DE PRODUCTOS	iii
ESTRUCTURAS CRISTALINAS	iv
GLOSARIO	vi
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO 1: MARCO TEÓRICO	4
1.1 Chalconas: generalidades	5
1.2 Adición de michael: generalidades	6
1.3 Zwitterion: generalidades	7
1.4 Inflamación	10
1.5 Modelos de inflamación en animales	11
1.5.1 Modelo de inflamación inducido con carragenina	13
CAPÍTULO 2: ANTECEDENTES	14
2.1 Síntesis de chalconas	15
2.2 Reactividad de las chalconas: adición de Michael	17
2.3 Chalconas: actividad antiinflamatoria	21
CAPÍTULO 3: OBJETIVOS	24
3.1 Objetivo general	25
3.2 Objetivos particulares	25

CAPÍTULO 4: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	26
4.1 Síntesis de chalconas a partir de la condensación de la acetofenona y aldehídos sustituidos.	27
4.2 Adición 1,4- de carbaniones derivados de malonato de etilo a chalconas	42
4.3 Pruebas de solubilidad de las 3 nitrochalconas	53
4.4 Efecto inflamatorio de la carragenina en la pata de la rata.....	53
4.5 Determinación del curso temporal del efecto antiinflamatorio	55
CAPÍTULO 5: CONCLUSIONES	61
CAPÍTULO 6: PARTE EXPERIMENTAL	63
6.1 Equipos, fármacos y reactivos	64
6.2 Síntesis de chalconas a partir de la condensación de la acetofenona y aldehídos sustituidos.	65
6.3 Adición 1,4- de carbaniones derivados de malonato de etilo a chalconas	73
6.4 Animales	83
6.5 Pruebas de solubilidad de las tres nitrochalconas.....	83
6.6 Modelo de inflamación: edema en la pata de la rata inducido con carragenina	83
6.7 Determinación del curso temporal del efecto inflamatorio	84
6.8 Análisis estadístico	86
BIBLIOGRAFÍA	87

RESUMEN

En este trabajo se describe la síntesis de 5 chalconas a partir de la condensación Claisen-Schmidt de aldehídos sustituidos con acetofenona en etanol usando diferentes números de equivalentes de una solución de NaOH al 0.05 M. Los compuestos obtenidos son: (*E*)-3-(3-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona, (*E*)-3-(4-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona, (*E*)-3-(2,6-diclorofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona y (*2E,4E*)-5-(2-nitrofenil)-1-fenilpenta-2,4-dien-1-ona se obtuvieron con mayores rendimientos cuando se utilizó 1 equivalente de la base. Mientras que el compuesto (*E*)-3-(2-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona se obtuvo con 90 % de rendimiento en una reacción de dos pasos a partir de la hidrólisis ácida del aldol correspondiente obtenido previamente por la condensación entre acetofenona y 2-nitrobenzaldehído.

Además se describe la formación de aductos de Michel a partir de la adición de carbaniones de malonato de etilo a las chalconas sintetizadas, utilizando una mezcla de 20 % mol del compuesto (1'*S*)-(-)-[4-Alcoxi-(6*R*)-metil-2-oxo-1-(1'-feniletíl)-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-il]- dimetil sulfonio (zwitterion), con 3.8 equivalentes de carbonato de potasio en tolueno anhidro; los productos de adición se obtuvieron con rendimientos moderados y no se observó inducción asimétrica por parte del zwitterion.

Por otra parte, se determinó y evaluó el máximo efecto protector antiinflamatorio (MEPA) de tres nitrochalconas sustituidas en el anillo B, a dosis de 200 mg/kg con el modelo de inflamación inducido con carragenina en la rata usando meloxicam como fármaco de referencia. Los resultados demuestran que el meloxicam p.o. (10 mg/Kg) es más potente que las nitrochalconas i.p. (200 mg/Kg) y el meloxicam i.p. (10 mg/Kg) los cuales tienen similar efecto antiinflamatorio.

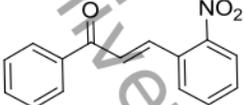
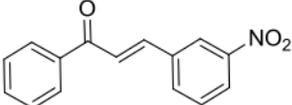
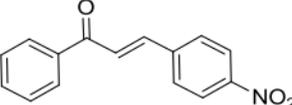
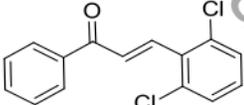
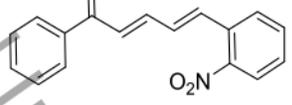
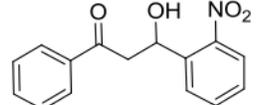
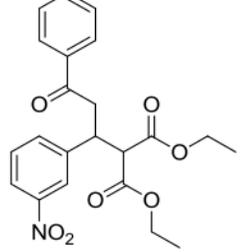
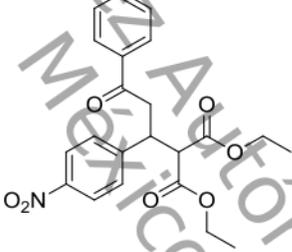
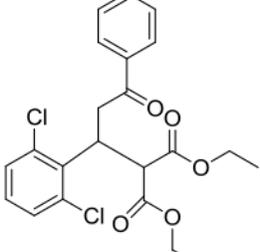
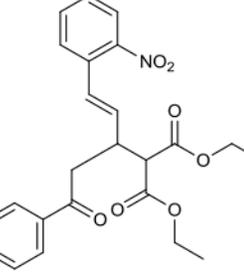
ABSTRACT

In this work, we describe the synthesis of five chalcones was carried out by the Claisen-Schmidt condensation of different aldehydes whit acetophenone in ethanol using different numbers of equivalents of NaOH solution to 0.05 M. The resulting compounds are: (*E*)-3-(3-nitrophenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one, (*E*)-3-(4-nitrophenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one, (*E*)-3-(2,6-dichlorophenyl)-1-phenylprop-2-en -1-one and (*2E*, *4E*)-5-(2-nitrophenyl)-1-phenylpenta-2,4-dien-1-one were obtained in higher yields when was used 1 eq. of the base. While the compound (*E*)-3-(2-nitrophenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one was obtained with 90 % yield in a two steps reaction from the acid hydrolysis of the corresponding aldol obtained previously by condensation between acetophenone and 2-nitrobenzaldehyde .

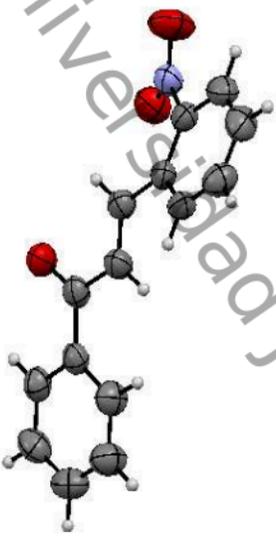
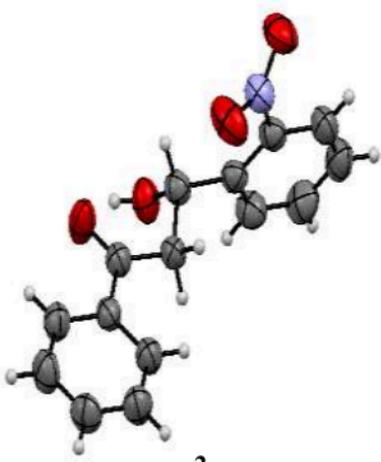
We also describe the formation of Michel adducts. This procedure was carried out by addition of ethyl malonate carbanion to chalcones synthesized, using a mixture of 20 mol % of compound (1'S)-(-)-[4-Alkoxy-(6R)-methyl-2-oxo-1-(1'-phenylethyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl]- dimethyl sulfonium (zwitterion) with 3.8 equivalent of potassium carbonate in anhydrous toluene. Addition products were obtained in moderate yields and no asymmetric induction was observed when we using of zwitterionic compound

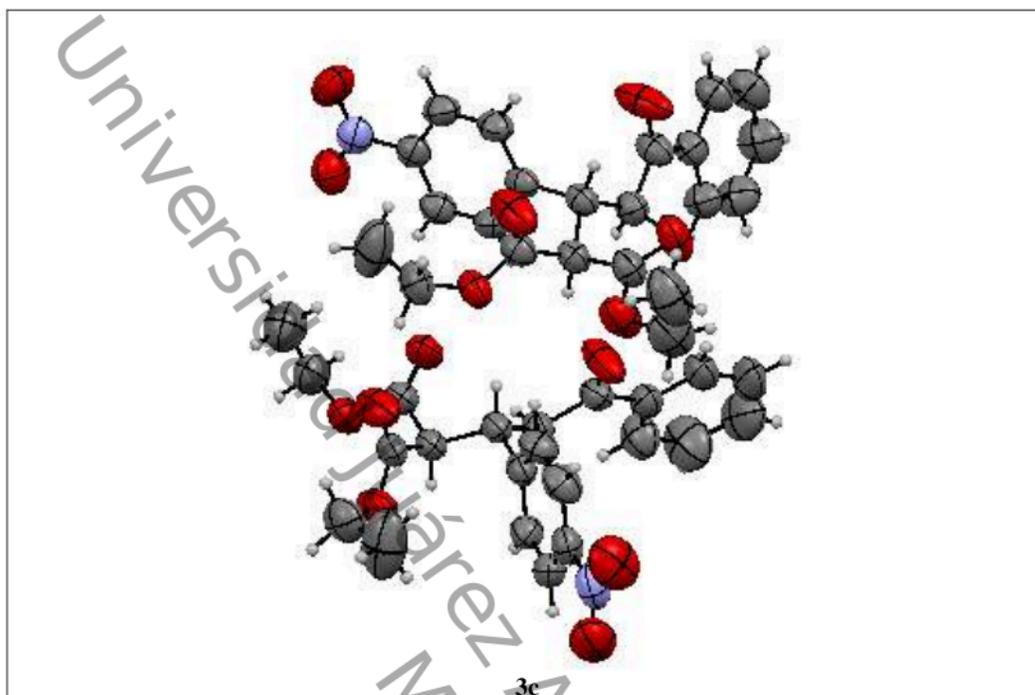
Moreover, were evaluated the maximum anti-inflammatory protective effect (MAPE) of three nitrochalcones substituted on the ring B, at dose of 200 mg/kg whit the carrageenan-induced rat hind paw edema model using meloxicam as reference drug. The results showed that meloxicam p.o. (10 mg/kg) is more potent than nitrochalcones i.p. (200 mg/Kg) and meloxicam i.p. (10 mg/Kg) which have similar anti-inflammatory effect.

ÍNDICE DE PRODUCTOS

 <p>(<i>E</i>)-3-(2-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (1a)</p>	 <p>(<i>E</i>)-3-(3-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (1b)</p>	 <p>(<i>E</i>)-3-(4-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (1c)</p>
 <p>(<i>E</i>)-3-(2,6-diclorofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (1d)</p>	 <p>(2<i>E</i>,4<i>E</i>)-5-(2-nitrofenil)-1-fenilpenta-2,4-dien-1-ona (1e)</p>	 <p>3-hidroxi-3-(2-nitrofenil)-1-fenilpropan-1-ona (2)</p>
 <p>(+/-)-2-[1-(3-nitrofenil)-3-oxo-3-fenil-propil]malonato de dietilo (3b)</p>	 <p>(+/-)-2-[1-(4-nitrofenil)-3-oxo-3-fenil-propil]malonato de dietilo (3c)</p>	 <p>(+/-)-2-[1-(2,6-diclorofenil)-3-oxo-3-fenil-propil]malonato de dietilo (3d)</p>
 <p>(+/-)-(E)-2-[1-(2-nitrofenil)-5-oxo-5-fenilpent-1-en-3-il]malonato de dietilo (3e)</p>		

ESTRUCTURAS CRISTALINAS

 <p style="text-align: center;">1a</p>	<p>Fórmula: $C_{15}H_{11}NO_3$</p> <p>Dimensiones del cristal: $0.497 \times 0.4045 \times 0.1346 \text{ mm}^3$</p> <p>Sistema Cristalino: Monoclínico</p> <p>Grupo Espacial: 1a</p> <p>Dimensiones de la celda unitaria:</p> <p>a: 15.065986 \AA b: $3.94095(18) \text{ \AA}$</p> <p>c: $20.4528(9) \text{ \AA}$</p> <p>Volumen: $1213.99(11) \text{ \AA}^3$</p> <p>Z, Z': 4,0</p> <p>Peso Molecular: 253.07 g/mol</p> <p>Densidad (calc): 1.386 g/cm^3</p> <p>Coefficiente de absorción: 0.098 mm^{-1}</p>
 <p style="text-align: center;">2</p>	<p>Fórmula: $C_{15}H_{13}NO_4$</p> <p>Dimensiones del cristal: $0.4944 \times 0.1784 \times 0.0496$</p> <p>Sistema Cristalino: Monoclínico</p> <p>Grupo Espacial: $P 2_1/n$</p> <p>Dimensiones de la celda unitaria:</p> <p>a: $14.1718(4) \text{ \AA}$ b: $5.546766(17) \text{ \AA}$</p> <p>c: $17.3154(4) \text{ \AA}$</p> <p>Volumen: $1320.42(6) \text{ \AA}^3$</p> <p>Z, Z': 4,0</p> <p>Peso Molecular: 271.26 g/mol</p> <p>Densidad (calc): 1.365 g/cm^3</p> <p>Coefficiente de absorción: 0.832 mm^{-1}</p>



Fórmula: $C_{22}H_{23}NO_7$

Dimensiones del cristal: 0.4718x0.1353x 0.0647 mm³

Sistema Cristalino: Monoclinico

Grupo Espacial: P 2₁/c

Dimensiones de la celda unitaria:

a : 109639(4) Å° b : 18.2684(9) Å° c : 21.6037(8) Å°

Volumen: 4308.08 Å³

Z, Z': 4, 0

Peso Molecular: 413.1(3) g/mol

Densidad (calc): 1.278 g/cm³

Coefficiente de absorción: 0.805 mm⁻¹

GLOSARIO

ABC	Área bajo la curva
AANE's	Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos
Ar	Arilo
AINE's	Antiinflamatorios no esteroideos
ANOVA	Análisis de la varianza
B⁻	Base
Bn	Bencilo
Cc	Carbono de carbonilo
CCF	Cromatografía en capa fina
COSY	Acrónimo de: Homonuclear Correlation Spectroscopy
CDCl₃	Cloroformo deuterado
cm	Centímetro.
CMC	Carboximetilcelulosa
COX	Ciclooxigenasa
COX-1	Ciclooxigenasa 1
COX-2	Ciclooxigenasa 2
δ	Desplazamiento
DMSO	Dimetilsulfóxido
ee	Exceso enantiomérico
Et	Etilo
EtOH	Etanol
eq.	Equivalentes
EWG	Grupo electrotractor; por sus siglas en ingles
Exp.	Experimento
g	Gramos
H	Horas
Hz	Hertz.
i-Pr	<i>Iso</i> -Propilo
i.p.	Vía intraperitoneal
i.pl.	Vía intraplantar.
IR	Infrarrojo.
J	Constante de acoplamiento

M	Molaridad.
MAPE	Maximum anti-inflammatory protective effect
Me	Metilo
MEPA	Máximo efecto protector antiinflamatorio
MHz	Megahertz.
mg/Kg	Miligramo/ Kilogramo.
mg	Miligramos.
mL	Militros.
min	Minutos
mm	Milímetros.
mmol	Milimoles
N	Normalidad
nm	Nanometros
NO	Óxido nítrico
p.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
PGE₂	Prostaglandinas E ₂
p.o.	Vía oral.
ppm	Partes por millón.
RMN-¹³C	Resonancia magnética de carbono ¹³ .
RNM-¹H:	Resonancia magnética de hidrógeno.
SAS	Del ingles <i>Statistical Analysis System</i>
t.a.	Temperatura ambiente
t-Bu	<i>Tert</i> -Butilo
TMS:	Tetrametilsilano.
α	Alfa
[α]_D	Rotación específica
β	Beta
γ	Gama
δ	Delta
°C	Grados Celsius.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

INTRODUCCIÓN

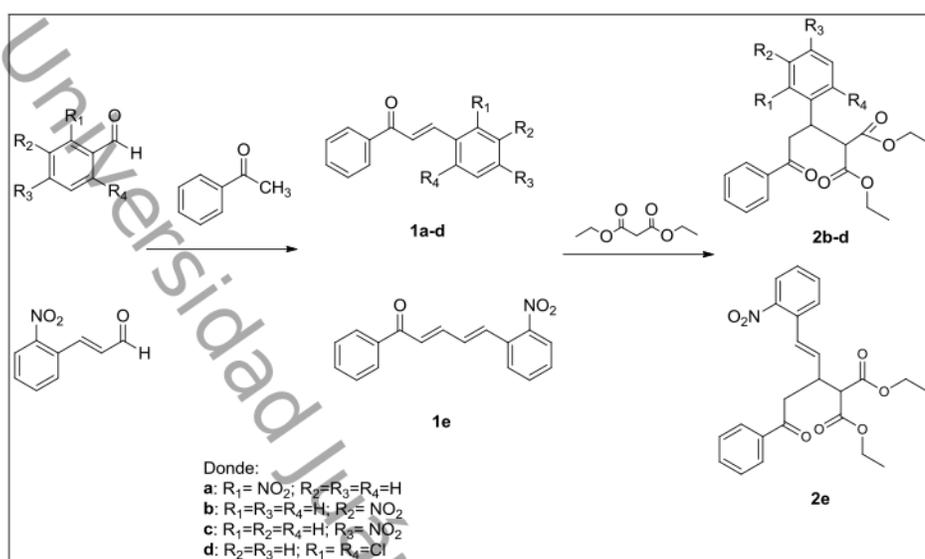
INTRODUCCIÓN

La síntesis orgánica ha constituido, desde los orígenes de la Química Orgánica uno de los objetivos prioritarios de la misma. Los objetivos de la síntesis orgánica varían mucho dependiendo del ámbito en que se desarrolle, a nivel de investigación podemos señalar los siguientes: verificación estructural de productos de origen natural; búsqueda de compuestos con posible actividad biológica, preparación de análogos de productos de actividad conocida y posterior estudio de los mismos; síntesis de compuestos de especial interés estructural y por último al desarrollo de nuevas reacciones, reactivos o metodologías de síntesis.¹

La primera síntesis orgánica data de 1828, cuando Friedrich Wöhler obtuvo urea a partir de cianato de plomo y amónico. Desde entonces más de 10 millones de compuestos orgánicos han sido sintetizados a partir de compuestos más simples, tanto orgánicos como inorgánicos. La síntesis de compuestos valiosos que actúan como intermediarios en la construcción de moléculas más complejas como es caso de los compuesto denominados chalconas es de suma importancia debido a las múltiples aplicaciones que tienen en la formación de compuestos tales como: flavonoides, isoflavonoides,² pirazoles,³ cumarinas,⁴ entre otros; además de contar con valiosas actividades biológicas.

La síntesis de los compuestos conocidos como aductos de Michael a partir de la adición de carbaniones de malonato de alquilo a chalconas es muy importantes pues estos compuestos participan en la formación de ciclopropanos y oxetanos los cuales son significativos en la construcción de taxoles, trambozanos A₂, algunos sesquiterpen lactonas, diterpenos entre otros. Numerosos reportes hacen referencia al uso de diferentes tipos de catalizadores en la preparación de los aductos de Michael, entre estos complejos heterobimetálicos quirales, sales de amonio cuaternarias y catalizadores de transferencia de fases quirales así como el uso de diferentes tipos de catalizadores derivados de L-prolina.⁵⁻⁷

Con el interés de contribuir el presente trabajo consta de dos elementos importantes, el primero enfocado a la síntesis de chalconas en condiciones ecoamigables mediante la condensación entre acetofenona y aldehídos sustituidos, las cuales se hicieron reaccionar con malonato de dietilo para obtener los aductos de Michael correspondientes. Esquema 1



Esquema 1

Por otro lado las chalconas, constituye una importante clase de productos pertenecientes a la familia de los flavonoides, sintéticos o presentes en una variedad de especies de plantas han sido usados en la medicina como antibacterianos, antifúngicos, anticancerígenos, antidepresivos, antiinflamatoria, etc.^{8,9}

La inflamación es resultado de varias condiciones patológicas, por ejemplo artritis, aterosclerosis, síndrome metabólico, alergias y otras enfermedades autoinmunes, así como el cáncer. El proceso de la inflamación se compone de una serie de cambios de la terminal de tejidos, que tienden a eliminar los agentes perjudiciales y reparar el daño tisular. El tratamiento general se basa en fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE's), los cuales son conocidos por la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (implicada en la inflamación). Por lo que la búsqueda de nuevos fármacos antiinflamatorios representa un importante campo en el descubrimiento de nuevos fármacos.^{10,11}

El segundo elemento de esta tesis aborda la evaluación de la actividad antiinflamatoria de tres de las chalconas sintetizadas (**1a-c**) con el modelo de inflamación inducido con carragenina en la rata.

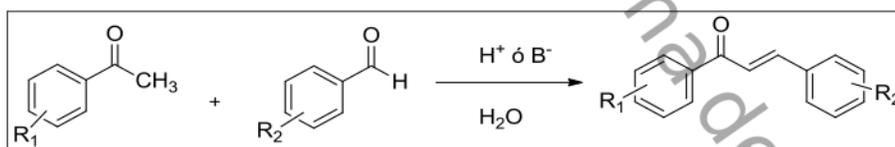
Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

CAPÍTULO 1: MARCO TEÓRICO

1.1 CHALCONAS: GENERALIDADES

Las chalconas constituyen una importante clase de productos pertenecientes a la familia de los flavonoides y están presentes en una variedad de especies de plantas como frutas, vegetales, especias, té y productos hechos a base de soja, además sirven como precursores claves para la preparación de varios flavonoides, isoflavonoides e importantes heterociclos tales como benzodiazepina, pirazolininas, 1,4-dicetonas y flavonas. Las chalconas naturales o sintéticas poseen un amplio espectro de actividades biológicas tales como antiinflamatorias, antituberculosas, antioxidante así como propiedades citotóxicas. Los cambios estructurales presentes en las chalconas le confieren una gran diversidad que puede ser usado para el desarrollo de nuevos agentes medicinales que sean más potentes y menos tóxicos.¹²⁻¹⁴

Las chalconas poseen dobles enlaces conjugados y un sistema de electrones- π deslocalizados por completo en ambos anillos de Aromáticos. Desde una perspectiva clásica las 1,3-diaril-2-propen-1-ona se sintetizan a partir de la condensación de Claisen-Schmidt entre aldehídos y acetofenonas sustituidas siendo catalizadas por el uso de bases fuertes tales como NaOH, KOH, Ba(OH)₂. Hay informes de condensaciones aldólicas catalizadas por ácido, por ejemplo, AlCl₃, BF₃, HCl seco, ZrH₂/NiCl₂ y RuCl₃ (para cetonas cíclicas y acíclicas). Esquema 2.



Esquema 2.

Químicamente las chalconas (1,3-diaril-2-propen-1-onas) son cetonas α,β -insaturados contienen dos anillos aromáticos (anillo A y B) los cuales pueden estar diversamente sustituidos. Los anillos están interconectados por tres átomos de carbonos que tienen un sistema carbonilo α,β -insaturado altamente electrofílico y que asume una estructura lineal o casi plana.¹⁵ Figura 1.

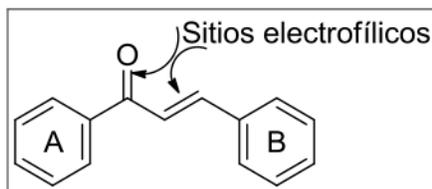
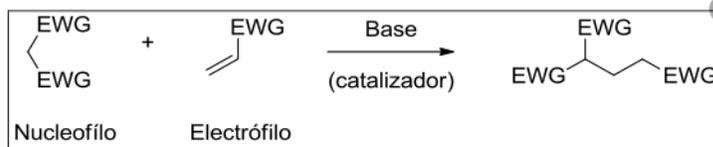


Figura 1.

Al poseer las chalconas dos sitios altamente electrofílicos se les considera buenos aceptores de nucleófilos. Por otro lado, las condensaciones tipo Claisen-Schmidt,¹⁶ pueden llevarse a cabo en medio acuoso pues numerosos reportes han publicado su preparación en soluciones etanol-agua, lo cual ha resultado ser una mezcla que favorece la formación de precursores importantes que intervienen en la síntesis de compuestos más complejos y pueden participar en reacciones como la de adición tipo Michael.

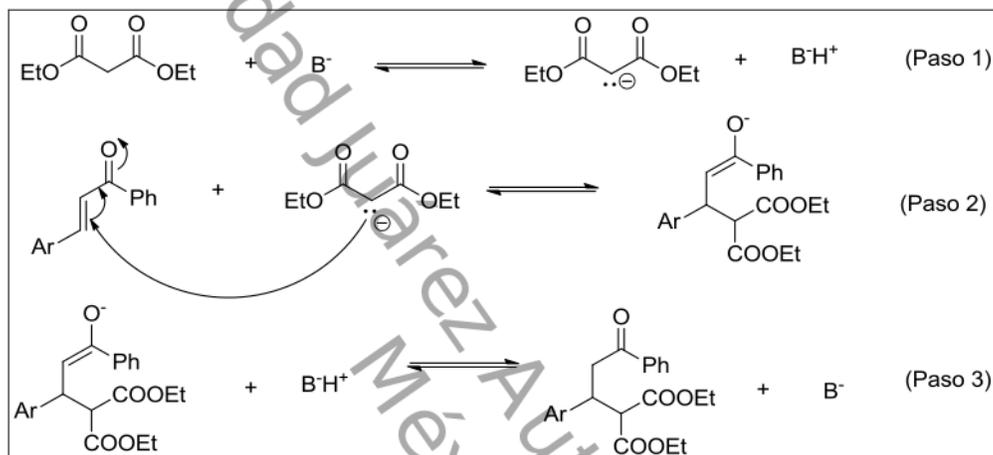
1.2 ADICIÓN DE MICHAEL: GENERALIDADES

La adición de Michael (o adición conjugada) es uno de los métodos más importantes para la formación de un nuevo enlace carbono-carbono, involucra la adición de una especie nucleofílica a un enlace electrofílico. El poder de las reacciones de adición conjugada, emplea una amplia variedad de sustancias que pueden servir como electrófilos (aceptores de Michael) tales como cetonas, aldehídos o ésteres α,β -insaturado u otros que posean un grupo electroattractor (EWG por sus siglas en inglés) como un grupo nitro, ciano, sulfonil, etc.; por otro lado numerosos nucleófilos (donadores de Michael) pueden ser utilizados, tales como nitroalcanos, ésteres malónicos, cetoésteres 1,3-dicetonas, nitroésteres, 1,3-dinitrilos, etc., los cuales son descritos como nucleófilos valiosos para la adición conjugada a sistemas α,β -insaturados.^{17,18} Esquema 3



Esquema 3

En el Esquema 4 se describe el posible mecanismo por el que se lleva a cabo la reacción. En general, esta reacción comienza a partir de la abstracción de un protón por una base (B^-) a partir del compuesto que posee un metileno activo, tal como malonato de dietilo (paso 1). Luego, el carbanión formado se adiciona al carbono β de una cetona α,β -insaturada para formar un nuevo enlace carbono-carbono (paso 2). Por último (paso 3) el enolato se isomeriza para protonarse y generar el producto final.¹⁹



Los aductos producidos mediante esta reacción son compuestos especialmente útiles en síntesis orgánica ya que participan en la construcción de moléculas más complejas.

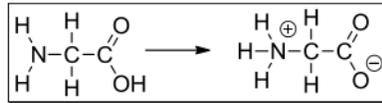
En numerosos reportes donde realizan adiciones de Michael se han utilizado catalizadores quirales, incluyendo complejos heterobimetálicos quirales, catalizadores derivados de L-prolina, complejos de calcio-BINOL y catalizadores de transferencia de fases quirales así como el uso de diferentes tipos de sales de amonio cuaternarias.^{20, 21}

Sin embargo el uso de zwitteriones para este tipo de adiciones no se ha reportado, a continuación se describe que son los compuestos zwitteriónicos.

1.3 ZWITTERION: GENERALIDADES

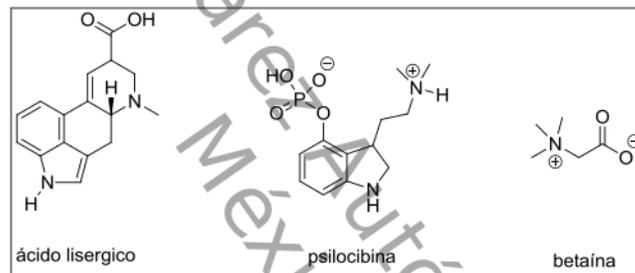
2 Un zwitterion es un compuesto neutro ya que posee una carga eléctrica formal positiva y una carga negativa sobre átomos no adyacentes dentro de la misma molécula, también son

conocidas como sales de par iónico. El ejemplo más común de zwitteriones son los aminoácidos. Estos compuestos tienen un grupo amino (básico) y un ácido carboxílico (ácido). El grupo amino es una base suficientemente fuerte para extraer el hidrógeno del grupo ácido de reacción ácido-base dando lugar al correspondiente zwitterión. Esquema 5



Esquema 5

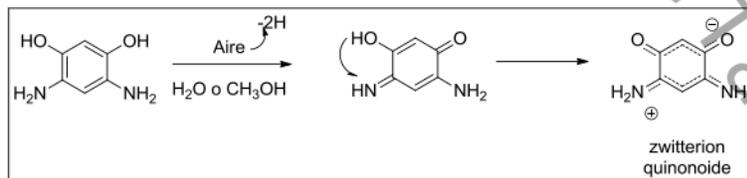
Otro ejemplo de un zwitterion son los alcaloides que contienen un grupo carboxílico como son: ácido lisérgico, psilocibina y también las betaínas. Esquema 6



Esquema 6

También se encuentran los zwitterion quinonoides, que son un tipo especial de zwitterion cuya unidad estructural es la quinona. El 1,3-dihidroxi-4,6-diaminobenceno es fácilmente oxidado por el aire en agua o en metanol hacia el sistema quinonoide. Este compuesto es más estable y existe como un zwitterion después de la transferencia de un protón. Esquema

7



Esquema 7

2

Debido a que estos compuestos poseen una carga negativa y una positiva, pueden actuar como bases o como ácidos, por ello han sido utilizados como organocatalizadores en diversos tipos de reacciones.²²



Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

1.4 INFLAMACIÓN

La inflamación puede ser inducida por diferentes factores, incluyendo el daño físico, precursores químicos, la invasión microbiana y la respuesta. En términos generales, la inflamación controlada es una respuesta beneficiosa que pueda defender y proteger el cuerpo contra los factores nocivos, pero si el cuerpo regula la inflamación de forma disfuncional, entonces la inflamación tendrá un efecto adverso en el cuerpo, tales como la aparición de inflamación crónica y una serie de reacciones en cadena. Un gran número de mediadores inflamatorios conducen a los efectos nocivos sobre el cuerpo, incluyendo la excesiva degeneración, exudación, la necrosis o la formación anormal de granulación, dando como resultado diferentes grados de lesión en el cuerpo. Porque la inflamación implica muchos mediadores de la inflamación y vías que conducen a una amplia gama de cambios en la patología, es difícil identificar el área deseada en el tratamiento de la inflamación. El tratamiento actual de trastornos inflamatorios en la medicina occidental a menudo implica el uso extensivo de drogas no esteroideas antiinflamatorias (AINE's) y los corticosteroides.²³

Los AINE's son una de las terapias clínicas más útiles para el tratamiento del dolor, la fiebre y la inflamación. El mecanismo principal por el cual los AINE's ejercen su actividad antiinflamatoria es a través de la inhibición de derivados de ciclooxigenasa (COX) en la síntesis de prostaglandinas, la cual también es responsable de efectos secundarios como daño hepático, renal o gastrointestinal, que se observa principalmente por el uso de AINE's.

Por lo tanto, existe el reto para la industria farmacéutica para el desarrollo de agentes antiinflamatorios efectivos con mayor perfil de seguridad. Una de las estrategias más importantes que se utilizan para desarrollar fármacos antiinflamatorios no esteroideos sin efectos secundarios, es el diseño de fármacos donadores de óxido nítrico (NO-AINEs) que son capaces de generar el biomedador radical y agente gastroprotector NO. El NO contribuye a la modulación de varias funciones en el sistema digestivo, tiene la capacidad de aumentar el flujo sanguíneo de la mucosa, produciendo una mayor resistencia de la mucosa a la ulceración, el NO también impide la adherencia de los leucocitos al endotelio vascular, que se conoce para modular la secreción de moco gastroduodenal y bicarbonato, el óxido nítrico no solo puede influir profundamente en el sistema inmune de la mucosa,

sino que también aumenta la capacidad de las células de la mucosa a someterse a la curación y reparación de la úlceras. El NO existente también se conoce que actúa sobre el sistema renal, principalmente a través de estimulación del flujo sanguíneo renal. Por otra parte, los derivados de chalconas naturales y sintéticos son de interés actual, debido a su actividad antiinflamatoria.²⁴

1.5 MODELOS DE INFLAMACIÓN EN ANIMALES

Es bien sabido que la inflamación puede inducir hepatitis, neumonía, colitis, asma, artritis y otras enfermedades inflamatorias y autoinmunes, que cada día son más comunes. Actualmente, las aplicaciones en enfermedades relevantes y el uso de modelos animales proporcionan métodos de gran alcance para el estudio de fármacos antiinflamatorios. Además, hay muchos modelos animales de inflamación clásicos, que se utilizan a menudo para probar fármacos antiinflamatorios, como la hinchazón de la pata inducido por carragenina, hinchazón de la oreja inducida por xileno y el granuloma inducido con algodón.

Elegir con precisión el modelo de inflamación puede ser útil para probar los efectos de los medicamentos antiinflamatorios y estudiar las características de dichos medicamentos. Los modelos de inflamación en animales se muestran en la Tabla 1.

El edema producido en la pata con carragenina, formalina, histamina y albúmina en ratones y ratas son los modelos inflamatorios clásicos que no provocan infecciosas agudas. En estos modelos, la dilatación capilar de sangre local, el aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos, la exudación y el edema que se producen, son similares a la respuesta inflamatoria en el ser humano. Estos modelos se utilizan a menudo para probar diferentes agentes antiinflamatorios.²³

Tabla 1: Enfermedades inflamatorias en modelos animales

Enfermedad	Inductor	Especie animal
Pulmonitis	Extracto/ humo de cigarro	Células A549
	Substancia P	Células PA549
	Chlorine gas	Ratón-FVB/N
	LPS	Células A549
Colitis	Ácido Acético	Rata- Macho SD
	TNBS	Rata- Macho SD
	DSS	Ratón-Hembra C57BL/6
	Occlud the superior mesenteric artery	Rata- Macho Wistar
	IL-10-/-deficiencia	Ratones deficientes- IL-10
Hepatitis	CCl4	Rata- Macho SD
	Con A	Ratón-Hembra C57BL/6
Asma	OVA	Macho-BALB/c
Artritis	CFA	Rata- Macho SD
	Tipo II del colágeno	Ratón- Macho DBA/1J
	Carragenina	Rata- Macho SD
	LPS	Conejo- Hembra/New Zelanda
Prostatitis	Yodo acetato mono sódico	Rata- Macho SD
	Bacterial	Rata- Macho SD
	Benzoato de estradiol	Rata- Macho SD
Alzheimer's	Ab	Ratón- Astrocitos
Parkinson's	6-OHDA	Rata- Macho SD
	MTPH	Ratón- Macho C57BL/6
Aterosclerosis	Zymosan A	Rata- Macho Wistar
	Administración excesiva de vitamina D y Colesterol al 1.0. %	Rata- Macho SD
Edema de pata	Carragenina	Ratón- Macho ICR
		Rata Wistar
		Rata- Macho SD
	Formalina	Ratón- Macho ICR
		Ratón- Macho ICR
		Rata- Macho Wistar
Histamina	Ratón Kunming	
	Rata Wistar	
Albumina	Rata Wistar	
	Ratón Kunming	
Edema de la Oreja	Xileno	Rata- Macho SD
		Rata Wistar
	crotonoil	Ratón Kunming
		Ratón- Macho Swiss
TPA	Ratón- Macho ICR	
	Ratón- Macho ICR	
Granulación	Croton Pellet	Rata- Macho SD
		Rata- Macho Wistar
		Ratón- Kunming
Vascular	Ácido Acético	Rata- Macho SD
		Rata- Macho Wistar
		Ratón- Kunming

1.5.1 MODELO DE INFLAMACIÓN INDUCIDO CON CARRAGENINA

La carragenina es una mezcla de polisacáridos sulfatados y la inflamación inducida con esta sustancia es un modelo experimental bien caracterizado que permite la cuantificación tanto del edema como de la hiperalgesia presente en el sitio de aplicación de carragenina. La respuesta inflamatoria a una inyección de carragenina en la pata de la rata fue estudiada por Winter y colaboradores en 1962 y posteriormente desarrollada por estos mismos autores como un modelo de inflamación para la investigación de fármacos antiinflamatorios ya que **5** también se demostró que hay una buena correlación con la eficacia analgésica de este modelo en humanos.²⁵ Se sabe que una inyección intraplantar de carragenina en la rata induce edema asociado con el desarrollo de alodinia mecánica, calor e hiperalgesia mecánica y térmica.²⁶⁻²⁹

Por medio de este modelo se busca estudiar el dolor inflamatorio y edema producido por dilatación e incremento en la permeabilidad de los vasos sanguíneos producidos por la citotoxinas proinflamatorias, productos de la COX y aminas simpaticomiméticas.³⁰

Este modelo ha ganado popularidad como bioensayo para los AANE's por varias razones técnicas:

- a) Permite realizar pruebas independientes en cada pata
- b) La prueba puede realizarse con un manejo mínimo del animal

5 Por lo antes expuesto, se considera que el modelo de hiperalgesia térmica e inflamación inducida con carragenina en la rata es un buen modelo animal que permite cuantificar el efecto antiinflamatorio de los AANEs.

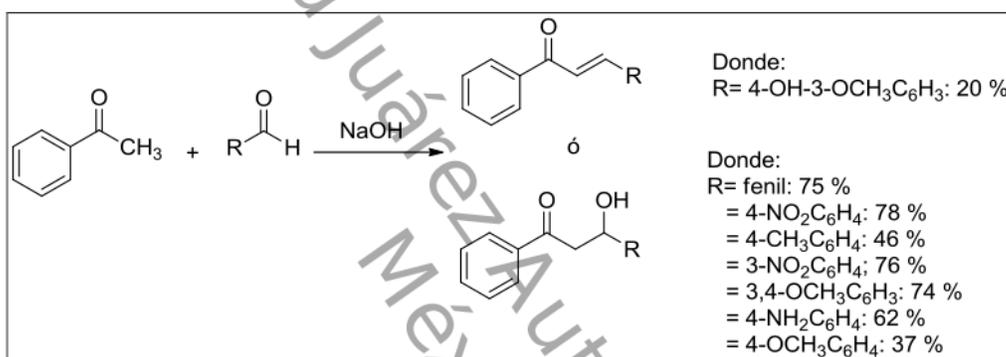
En base a los temas abordados, a continuación se describen los reportes sobre la síntesis de chalconas y de aductos de Michael a partir de la adición de carbaniones de malonatos de alquilo a sistemas enonas así como aquellos trabajos relacionados sobre la actividad antiinflamatoria en chalconas.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

**CAPÍTULO 2:
ANTECEDENTES**

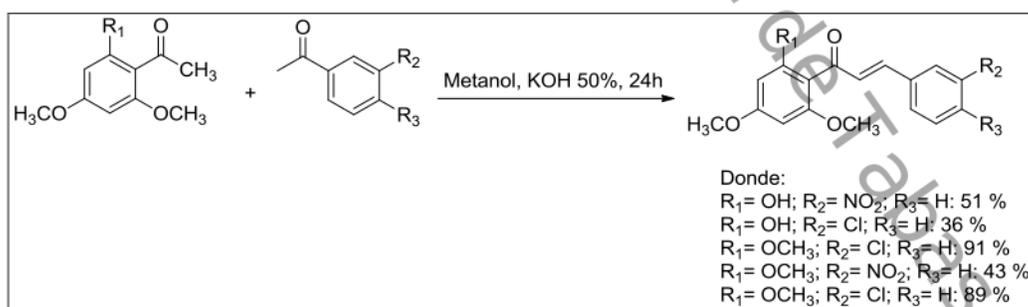
2. 1 SÍNTESIS DE CHALCONAS

La síntesis para la obtención de chalconas es variada, pero desde un punto de vista clásico se puede comentar que en 2003 Cravotto³¹ y colaboradores reportaron el uso de la reacción aldólica como la forma de crear un nuevo enlace carbono-carbono para lo cual hicieron reaccionar acetofenonas aromáticas con aldehídos no enolizables, en presencia de una solución acuosa de NaOH a 1.25×10^{-4} M bajo condiciones ultrasónicas, obteniendo compuestos β -hidroxicetona sustituidos y chalconas con rendimientos de 20 a 78 % y tiempos de reacción menores a 1h. Esquema 8



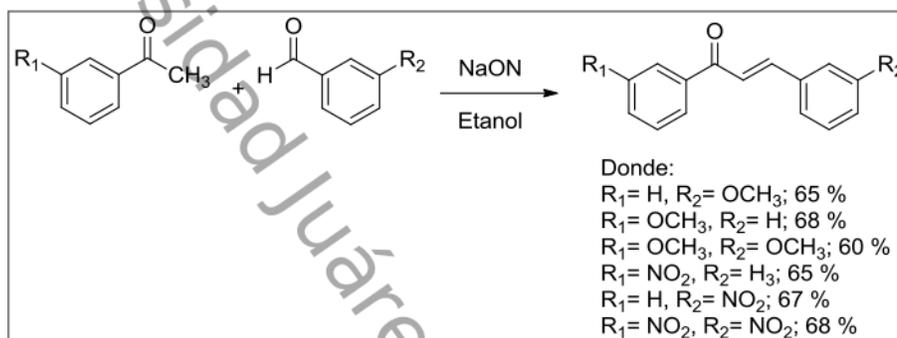
Esquema 8

Terenzi³² y equipo en el 2008 reportaron la síntesis de una serie de chalconas, las cuales fueron preparadas por condensación aldólica entre aldehídos y acetofenonas en metanol, KOH al 50%, 24h; con rendimientos entre el 36 al 91 %. Esquema 9



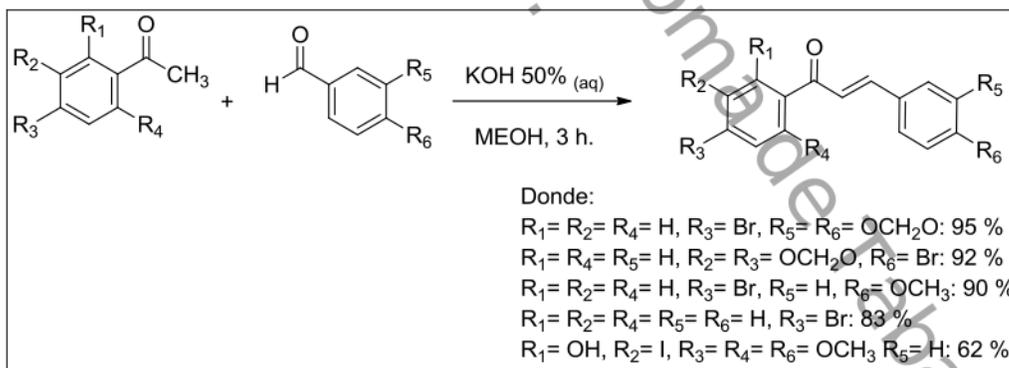
Esquema 9

En el mismo marco de ideas, en 2009 Hormaza³³ y equipo sintetizaron una serie de chalconas con rendimientos moderados mediante la condensación de Claisen-Schmidt a partir de acetofenonas y benzaldehídos sustituidos en posición meta utilizando una solución de NaOH al 1.5 N como catalizador en etanol a reflujo a una temperatura de 60 °C y tiempos de reacción de dos horas. Esquema 10



Esquema 10

En el 2012 Correa³⁴ *et al* reportaron la síntesis de chalconas con rendimientos del 62-95 % a partir de la condensación Claisen-Schmidt de aldehídos 3,4-sustituidos y acetofenonas sustituidas en una mezcla de una solución acuosa de hidróxido de potasio al 50 % y metanol a temperatura ambiente por tres horas. Esquema 11



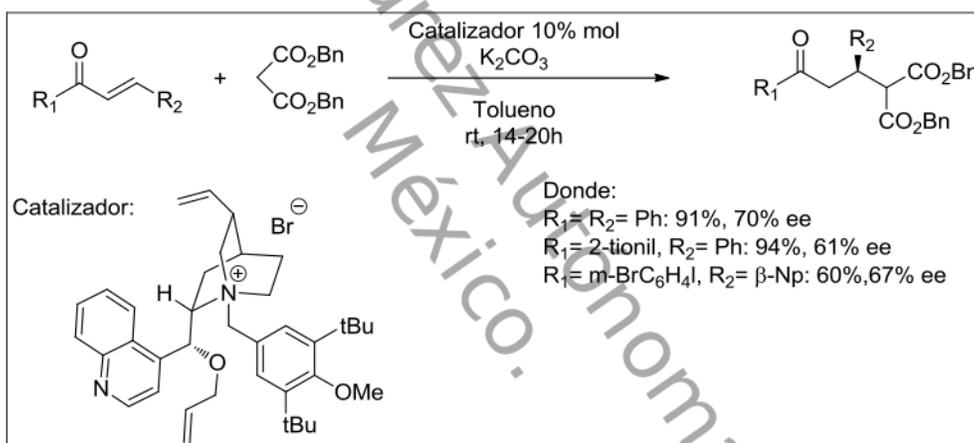
Esquema 11

A continuación se presentan antecedentes sobre la adición de Michael a chalconas en presencia de diferentes catalizadores.

2.2 REACTIVIDAD DE LAS CHALCONAS: ADICIÓN DE MICHAEL

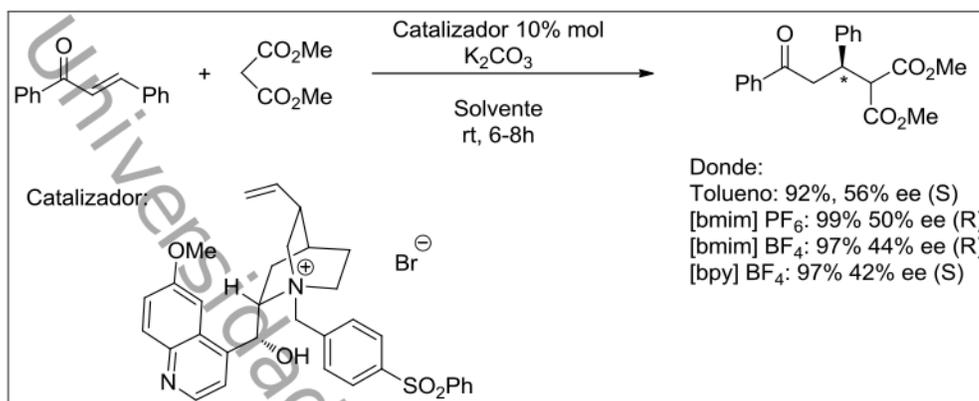
Las chalconas son moléculas muy reactivas que sirven como precursores para la síntesis de otros productos, entre los que se destacan la síntesis de varios flavonoides, isoflavonoides, pirazoles, cumarinas, así como intervienen en la formación de triazoles o en reacciones de Diels-Alder, epoxidación y adición de Michael.^{2-4, 35,36}

En lo que respecta a este tipo de adición de Michael, Kim³⁷ y colaboradores en el 2001 aplicaron el uso de bromuro de *N*-(3,5-di-*tert*-butil-4-metoxi)benzilcinchona como catalizador en la adición de Michael a derivados de chalconas en tolueno a temperatura ambiente generando productos con enantioselectividades moderadas en presencia de 10 % mol del catalizador y exceso de K_2CO_3 . Esquema 12



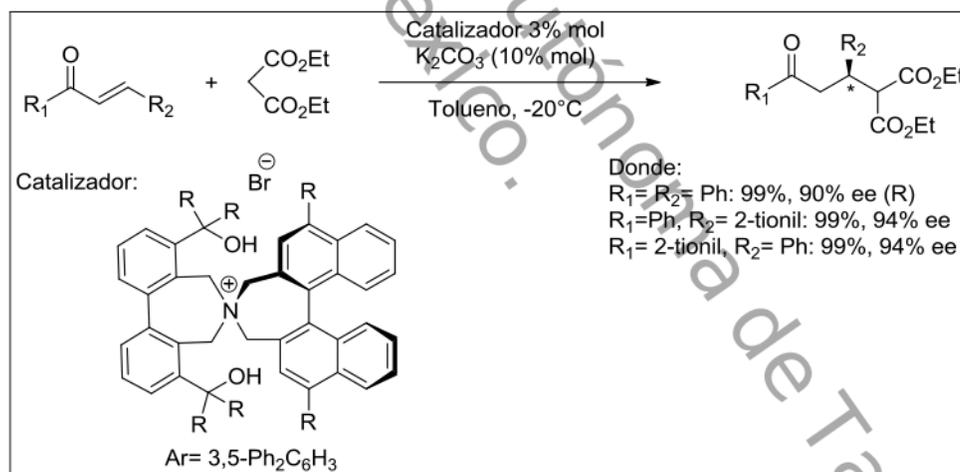
Esquema 12

Salunkhe³⁸ y colaboradores en el 2003 realizaron adiciones tipo Michael a partir de malonatos de dimetilo y chalcona con bromuro de quinina usando líquidos iónicos tales como 1-butil-3-metilimidazolio de hexafluorofosfato ([bmim] PF_6), 1-butil-3-metilimidazolio de tetrafluoroborato ([bmim] BF_4), y 1-butil-3-piridinio de tetrafluoroborato ([bpy] BF_4). Los productos se obtuvieron en excelentes rendimientos en períodos de tiempo relativamente cortos. Favoreciendo el enantiomero S en Tolueno y [bpy] BF_4 , mientras que el enantiomero R fue obtenido en [bmim] PF_6 y [bmim] BF_4 . Esquema 13



Esquema 13

Maruoka³⁹ y equipo reportaron en el 2005, una metodología para la adición de Michael de malonatos a chalconas sustituidas utilizando un catalizador de transferencia de fase quiral doblemente funcionalizado; en la reacción de malonato de dietilo a chalcona en tolueno bajo la presencia de K_2CO_3 y 3 % mol del catalizador a $-20^\circ C$ se obtuvieron altos niveles de enantioselectividad. Esquema 14

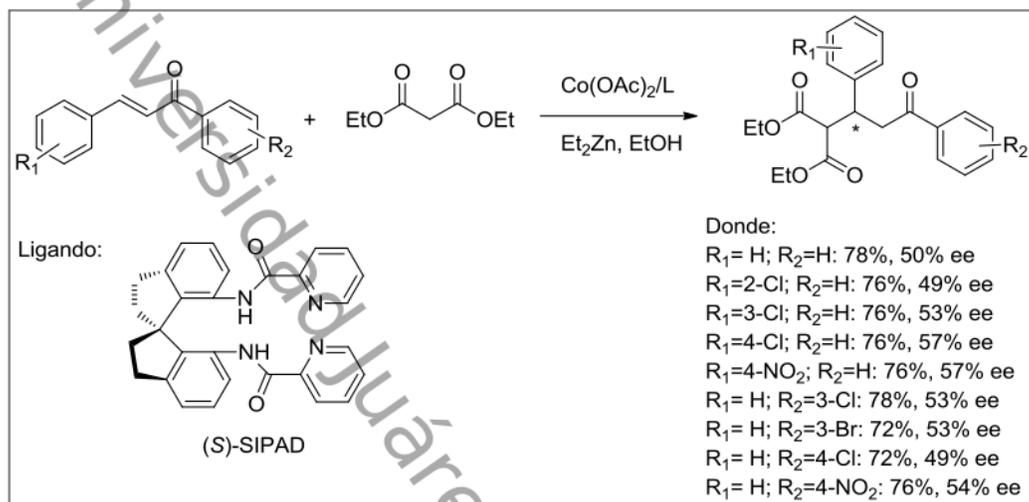


Esquema 14

En 2006 Zhou⁴⁰ y colaboradores usaron ligandos espiro quirales con nitrógeno, el complejo de cobalto preparado a partir de acetato de cobalto y 7,7'-bis (2-pyridinecarboxamido) -1,1'-spirobiindane (ligando denominado SIPAD) catalizaron la reacción, en presencia de Et_2Zn y etanol obteniéndose aductos de Michael con rendimientos del 72 % y

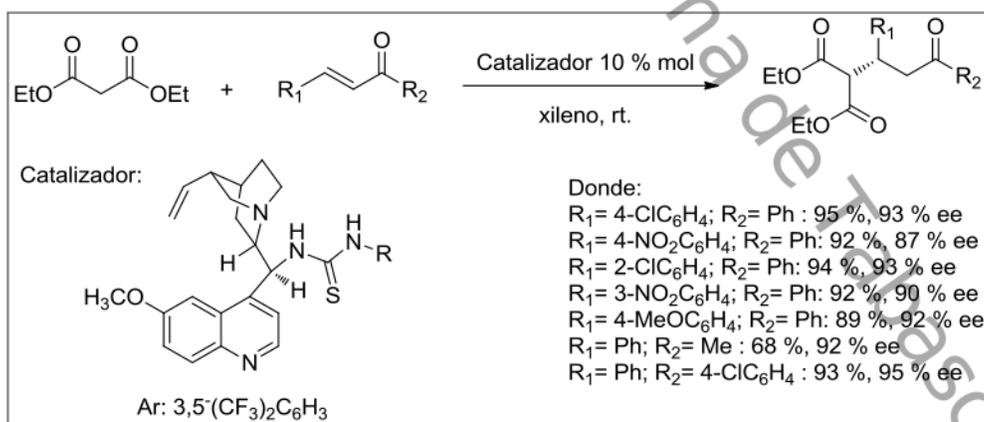
enantioselectividades moderadas; demostrando ser eficiente en este tipo de adición.

Esquema 15



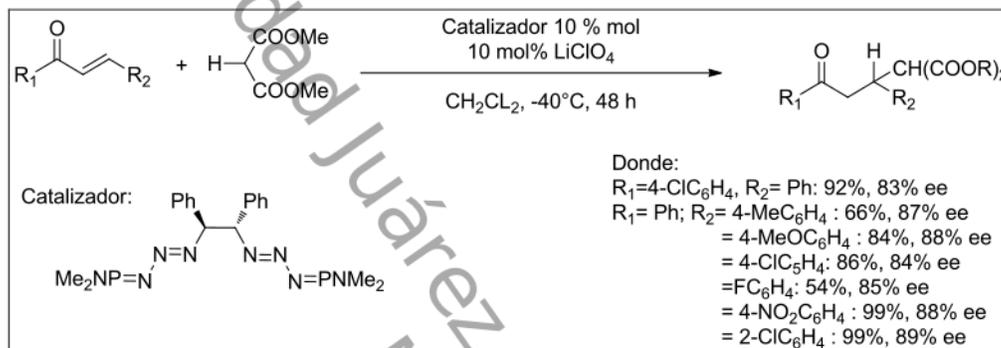
Esquema 15

Por otro lado en el 2006 Wang⁴¹ y colaboradores describen una eficiente adición de un amplio número de nucleófilos a sistemas enonas como electrófilos, utilizando catalizadores derivados del alcaloide chinchona. La adición de Michael la llevaron a cabo a partir de malonato de etilo a chalconas sustituidas en presencia del 10 % mol de catalizador que favoreció la reacción y generó excesos enantioméricos mayores a 87 %. Esquema 16



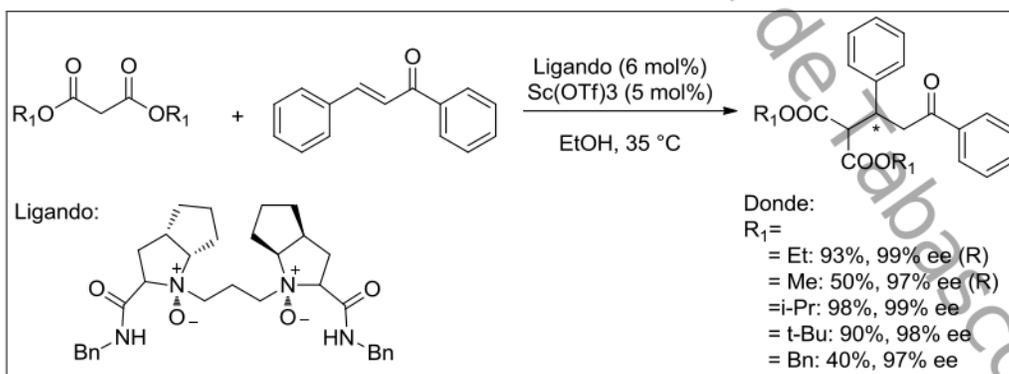
Esquema 16

En el 2008 Kondo⁴² y colaboradores reportaron el uso de complejos quirales bifosfacidas con sales de litio los cuales catalizaron enantioselectivamente la adición 1,4 de malonatos de alquilo a enonas acíclicas. La reacción de Michael se llevó a cabo, usando 10 % mol de catalizador, 10 % mol LiClO₄ en CH₂Cl₂ a -40 °C durante 48 horas, obteniéndose productos estereo y quimioselectivos con rendimientos y enantioselectividades moderadas. Esquema 17



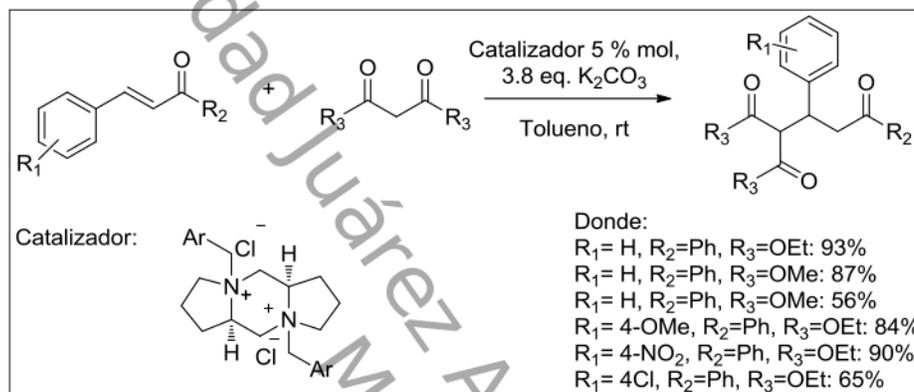
Esquema 17

Feng⁴³ y colaboradores en el 2009 describen la adición de derivados de malonatos a chalconas catalizadas por complejos del ácido L-ramipril derivados de *N,N*'dioxido de escandio(III). En la reacción se empleó la chalcona y derivados de esteres malonicos en 6 % mol del derivado de *N, N*'dioxido con 5 % mol del triflato de escandio (III) en etanol a 35 °C, produciendo los compuestos con excesos enantioméricos mayores a 99 %. Esquema 18



Esquema 18

En otro ejemplo de adición de Michael de esteres malónicos a cetonas α,β -insaturadas, Su⁴⁴ y colaboradores en el 2011 reportan el uso de sales cuaternarias de amonio preparadas a partir de la L-proline, usadas como catalizadores de transferencia de fases (PTC por sus siglas en inglés). En la reacción se empleó 0.3 mmol de chalconas sustituida, 0.45 mmol de ester malónico, 5 mol% del catalizador y 3.8 equivalentes de K_2CO_3 a reflujo de tolueno, generando los productos deseados con rendimientos mayores del 83%. Esquema 19



Esquema 19

De acuerdo con los antecedentes mencionados, no se ha encontrado datos sobre reacciones de adición de Michael a chalconas catalizadas por zwitteriones y de la influencia que pueden tener estas en el curso de estereoquímica de estas reacciones.

2.3 CHALCONAS: ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA

Los cambios estructurales presentes en las chalconas le confieren a una gran diversidad de actividades biológicas y pueden ser usadas en el desarrollo de nuevos agentes medicinales que sean más potentes y menos tóxicos.⁴⁵⁻⁴⁷ A continuación se describen reportes representativos sobre la actividad antiinflamatoria que presentan las chalconas.

En el 2010 Zhang⁴⁸ *et al* en un esfuerzo por desarrollar antiinflamatorios potentes, sintetizó una serie de derivados de chalconas sustituidas y evaluó la actividad antiinflamatoria a través de un ensayo *in vivo* utilizando el modelo del edema en la oreja inducido por xileno en ratones. Algunos de los compuestos probados mostraron actividad significativa siendo la chalcona de la Figura 2 la que tuvo más actividad antiinflamatoria con un 68 % de

inhibición comparable con o incluso ligeramente más potente que el ibuprofeno usado como fármaco de referencia (53%).

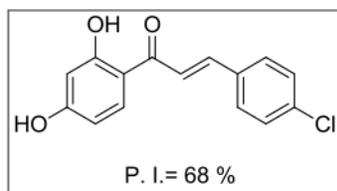


Figura 2

En el 2012 Abdel-Aziz²⁴ *et al.* interesados en el desarrollo de AINE's donadores de NO unieron dos entidades bioactivas (chalconas y NO) en una estructura compacta con el propósito de sinergismo y/o disminuyendo los efectos secundarios ulcerogénicos. Evaluaron su potencial antiinflamatorio utilizando el método del edema en la pata inducido por carragenina en ratas usando indometacina como fármaco de referencia. Los compuestos presentados en la Figura 3, mostraron significativa actividad antiinflamatoria con porcentajes de inhibición entre el 66 al 75 %.

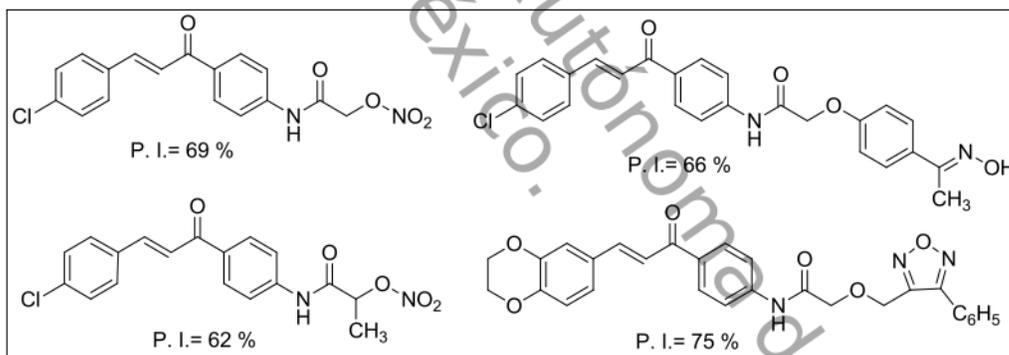


Figura 3

En el 2013 Gómez⁴⁹ *et al.*, reportaron la síntesis de tres chalconas nitro-sustituidas y evaluaron la actividad antiinflamatoria en el modelo de edema plantar inducido con carragenina en la rata, obteniendo chalconas con rendimientos de 72-73 % en un tiempo aproximado de 2 horas. Los tres compuestos evaluados mostraron su máximo efecto protector antiinflamatorio a dosis de 200 mg/Kg tanto por vía oral (30-38 %) como intraperitoneal (48-60 %), siendo la 2-nitrochalcona a dosis de 200 mg/Kg por vía intraperitoneal la que presentó el mayor efecto antiinflamatorio. Figura 4

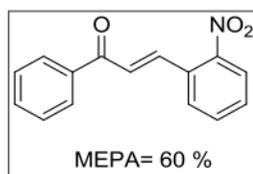


Figura 4

Bajo estos argumentos se decidió llevar a cabo la reacción de adición de Michael a partir de carbaniones derivados de malonato de dietilo a chalconas sustituidas y por otro lado se propuso evaluar la actividad antiinflamatoria de tres chalconas nitro sustituidas en el anillo B del compuesto, con el modelo de inflamación inducido con carragenina en la rata, por lo cual se plantearon los siguientes objetivos.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

CAPÍTULO 3: OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Sintetizar chalconas por medio de química verde y llevar a cabo la adición de Michael con carbaniones derivados de malonato de dietilo. Evaluar la actividad antiinflamatoria de las tres chalconas nitradas por el modelo de edema plantar inducido con carragenina en rata.

3.2 OBJETIVOS PARTICULARES

- 1 Sintetizar chalconas a partir de la condensación de acetofenona con *o*-nitrobenzaldehído, *m*-nitrobenzaldehído, *p*-nitrobenzaldehído, 2,6-diclorobenzaldehído y 2-nitrocinnamaldehído respectivamente.
- Llevar a cabo la adición 1,4 de carbaniones derivados del malonato de dietilo al sistema enona de las chalconas sintetizadas.
- Purificar y caracterizar fisicoquímica y espectroscópicamente de los productos obtenidos.
- Realizar pruebas de solubilidad de las chalconas en solución salina, entre otros disolventes empleados en pruebas farmacológicas
- Realizar el curso temporal de la actividad antiinflamatoria de las nitrochalconas sintetizadas.

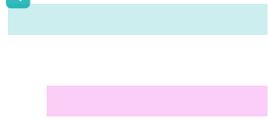
Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

**CAPÍTULO 4:
RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

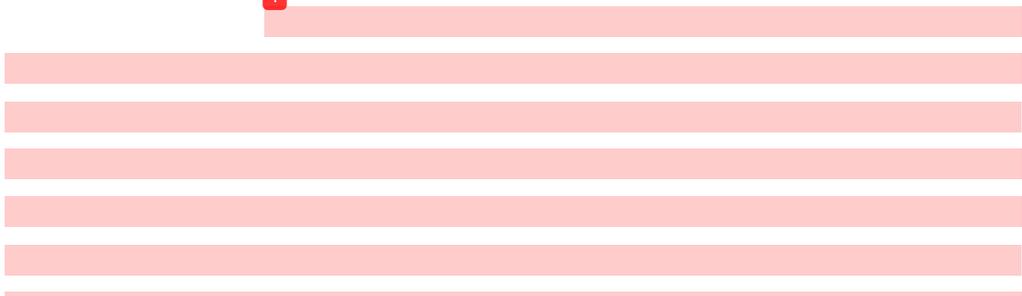
2



4



1



mayores del 90 % (Exp. 6 y 7); Sin embargo la síntesis del compuesto **1a** no procedió (Exp. 5). Una vez realizadas estas comparaciones sobre el uso de la base se sintetizaron los compuestos **1d** y **e** con rendimientos del 92 y 80 % respectivamente (Exp. 8 y 9).

Tabla 2: Resultados de la condensación entre aldehídos sustituidos y acetofenona.

Experimento	No. eq. de NaOH	Tiempo	Producto	Rendimiento
1	0.1	4h	1b	92 %
2	0.1	2h	1c	82 %
3	0.1	2h	2	90 %
4	0.5	3h	1a	34 %
5	1	--	1a	N.P.
6	1	40 min	1b	94 %
7	1	35 min	1c	90 %
8	1	3h	1d	92 %
9	1	2h	1e	80 %

La estabilidad mostrada por el compuesto **2** hace que la deshidratación del compuesto y obtención de la chalcona correspondiente sea más difícil, puesto que el compuesto es estable en esas condiciones de reacción, debido a que posiblemente se está formando un puente de hidrogeno. El compuesto **2** cristalizó de una mezcla de diclorometano: *n*-hexano (1:3) y del análisis de difracción de rayos X se determinó la estructura de este compuesto; utilizando el programa *Avogadro versión 1.0*, se obtuvo la distancia presente entre el oxígeno del grupo cetona y del hidrogeno del grupo hidroxilo (tipo O-H---O), observándose una distancia de 2.287 Å, característica de un puente de hidrogeno⁵⁰, con lo cual se corrobora la suposición anterior. Figura 5

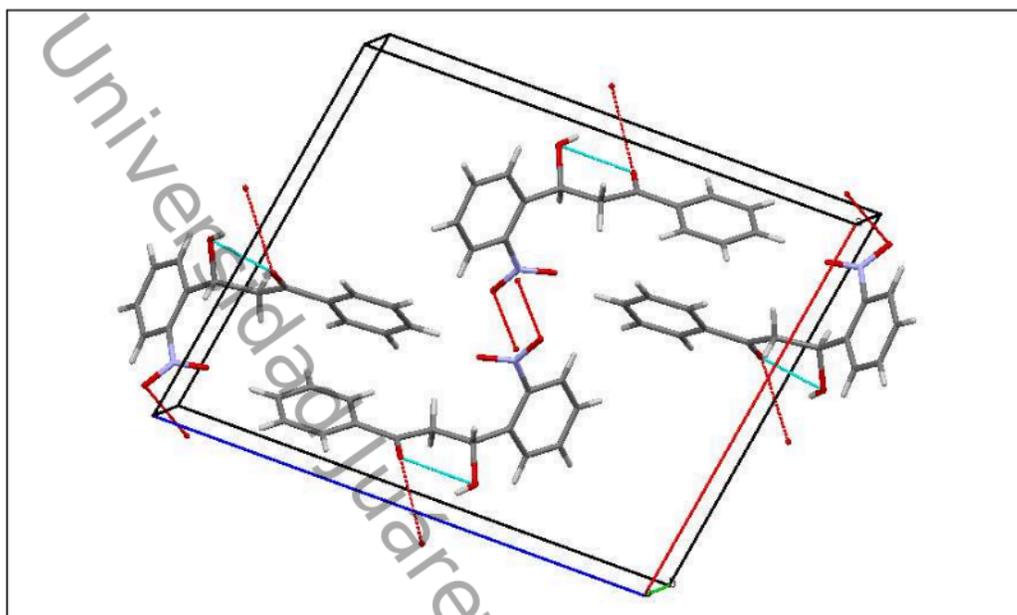
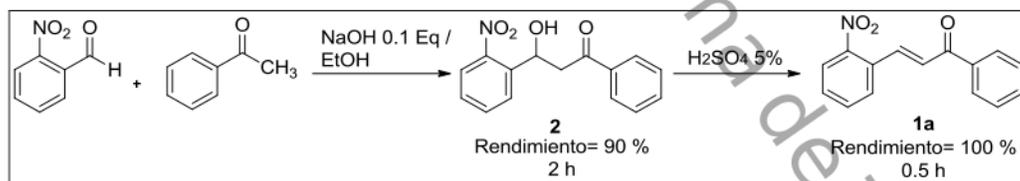


Figura 5: Celda unitaria

Con el objeto de obtener el compuesto **1a** se procedió a realizar la deshidratación de **2**, colocando 50 mg del compuesto a reflujo en 50 mL de una solución de ácido sulfúrico al 5 % hasta su comprobación por CCF del consumo total de materia prima (aproximadamente 30 minutos); El compuesto **1a** se obtuvo por recristalización de par de disolventes (diclorometano/hexano) con 90 % de rendimiento. Esquema 21



Esquema 21

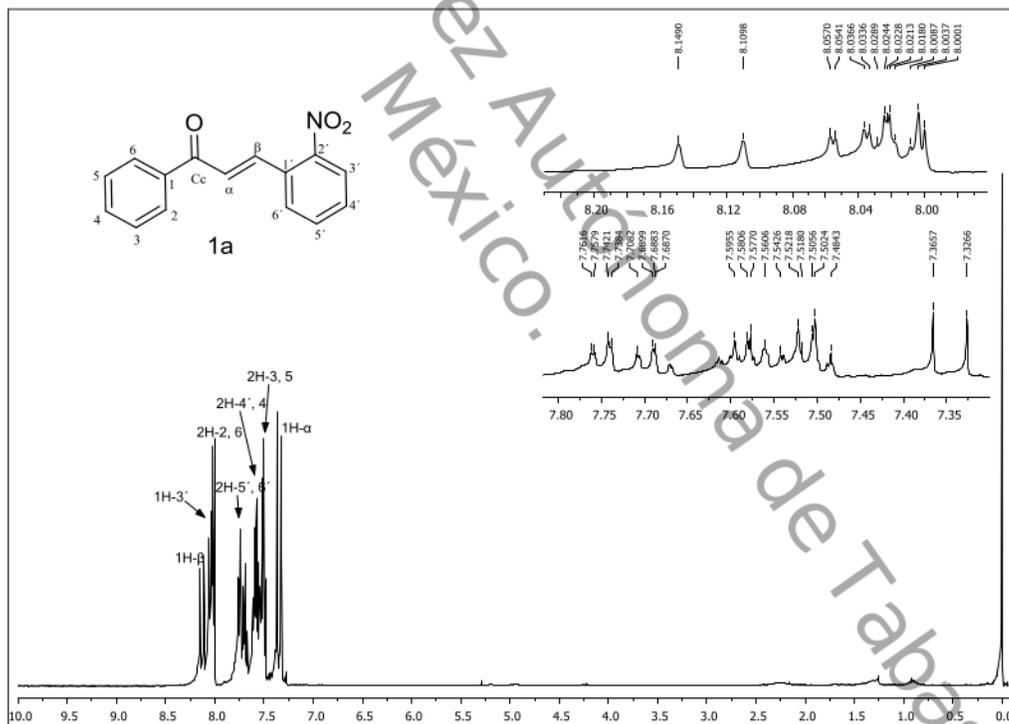
Existen reportes que confirman ¹ que el uso de equivalentes de la base es de suma importancia ya que dependiendo del número de equivalentes de la base se puede producir β -hidroxicetonas o chalconas; se ha reportado el uso del 0.3 % mol de hidróxido de sodio de una solución acuosa al 1.25×10^{-4} M, para la síntesis de diferentes compuestos aldólicos.³¹ Por otro lado el uso de agua para llevar a cabo este tipo de reacciones hace que sean muy viables y amigables con el ambiente.¹⁶

A continuación se describen las características espectroscópicas del producto **1a**, **1d**, **1e** y **3**. Los datos espectroscópicos de todas las chalconas se describen con detalles en la parte experimental.

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

El espectro de infrarrojo del compuesto **1a** mostró una banda en 1663 cm^{-1} que es característica del sistema carbonilo α,β -insaturado, en 1511 y 1337 cm^{-1} se presentan dos bandas características del grupo nitro.⁵¹

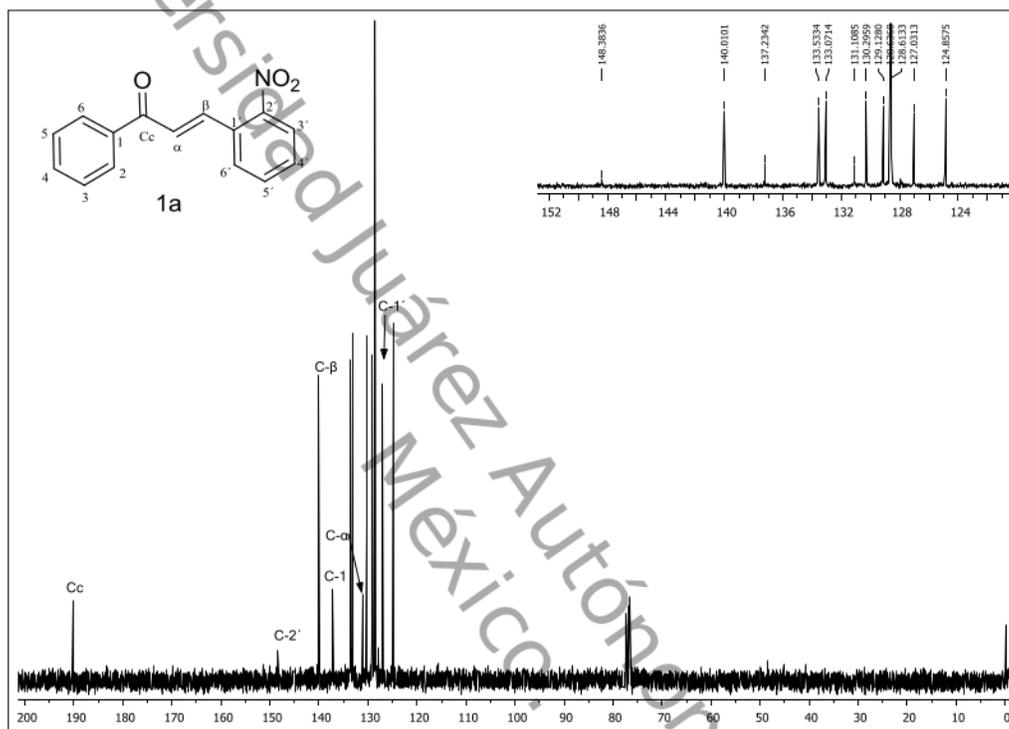
En el Espectro 1 de RMN-¹H, se observan dos señales dobles en 8.1 y 7.3 ppm que integran para un hidrógeno cada una y que tienen una $J = 15.6\text{ Hz}$, característica de un doble enlace *trans*, los cuales fueron asignados a los H β y H α respectivamente.⁵¹



Espectro 1: RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) del compuesto **1a**.

El Espectro 2 de RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) presenta una ampliación del rango donde se encuentran las señales más importantes, se observó que en 190.2 ppm hay una señal que fue

asignada al Carbono de carbonilo (Cc), en 148.3 ppm se encuentra una señal que fue asignada para C-2' que es un carbono *ipso* al que esta enlazado el grupo nitro, en 140.0



Espectro 2: RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **1a**.

Este compuesto ¹ cristalizó de una mezcla de diclorometano:*n*-hexano (1:3) y del análisis de difracción de rayos X se confirmó la estructura de este compuesto. Figura 6

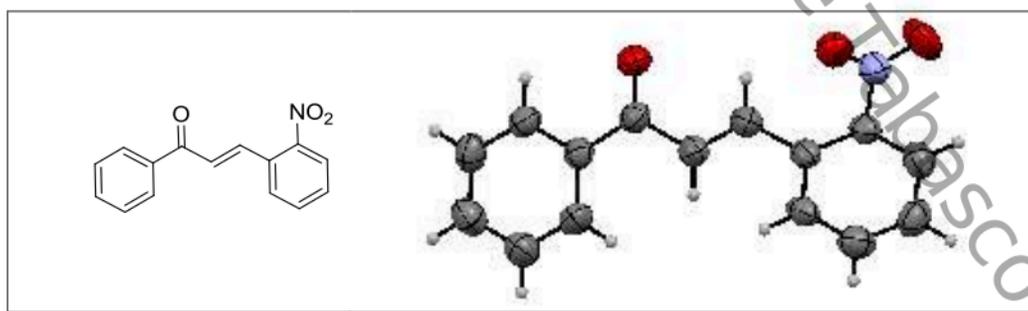
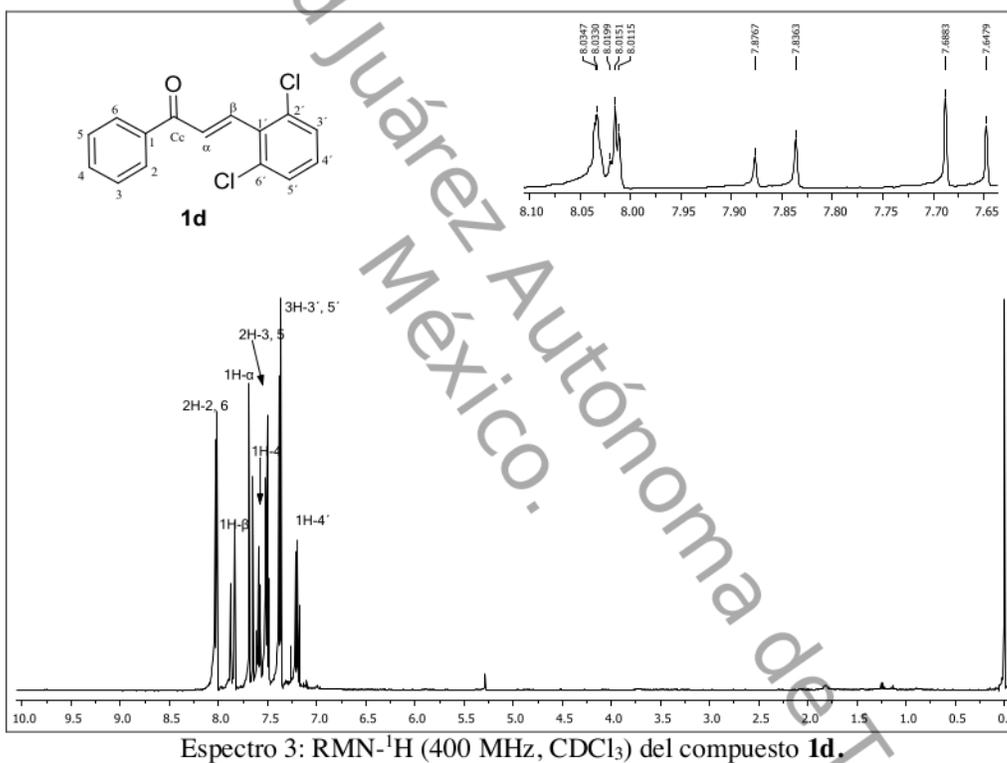


Figura 6. ORTEP del compuesto **1a**

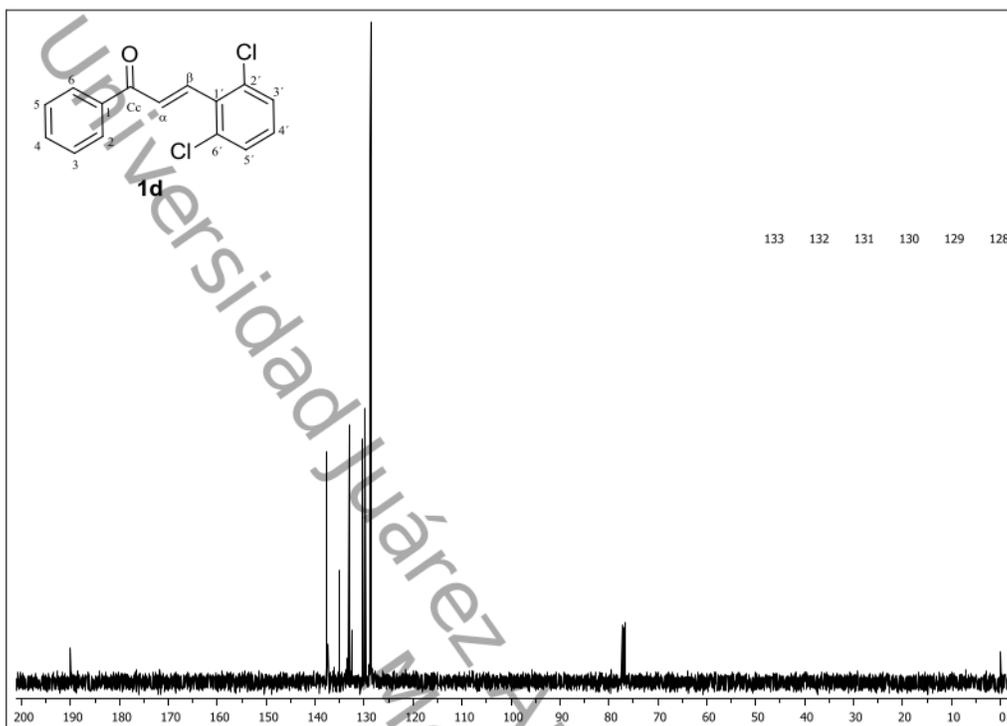
(E)-3-(2,6-diclorofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (1d)

En el espectro de infrarrojo para el compuesto **1d**, se observa una banda en 1669 cm^{-1} que es característica del sistema carbonilo α,β -insaturado. Se observan bandas características de un compuesto clorado en 1011 , 774 y 603 cm^{-1} .

En el Espectro 3 de RMN- ^1H se observan en 7.86 y 7.67 ppm dos dobletes con una $J=16.4$ Hz características de un doble enlace de configuración *trans*⁵¹ los cuales fueron asignados a los H β y H α respectivamente.

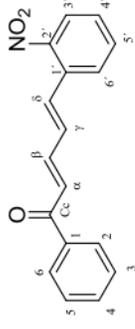


El Espectro 4 de RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), presenta una ampliación del rango donde se encontraron las señales más importantes, se observa que en 190.0 ppm hay una señal que fue asignada al Carbono de carbonilo (C α), en 137.7 ppm se encuentra una señal que fue asignada para C β , en 133.0 y 132.5 ppm se encuentran los carbonos tipo *ipso* al que están enlazados los grupos cloro C2' y C6' respectivamente, y en 129.7 ppm la señal del carbono la señal del C α .



Espectro 4: RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) del compuesto **1d**.

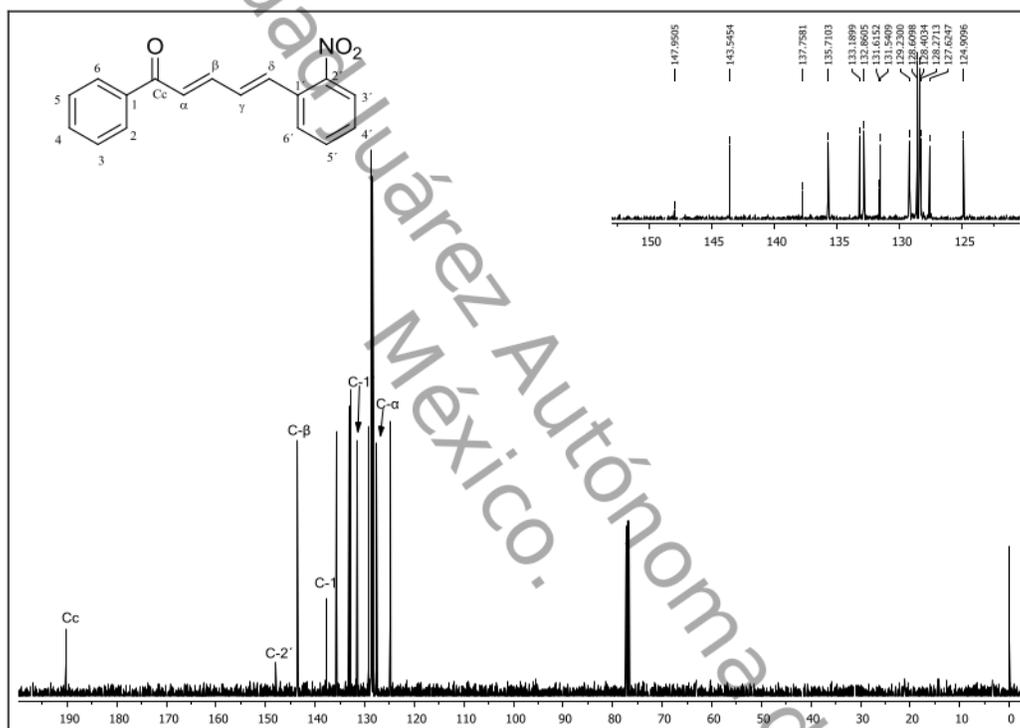
Resultados y Discusión



7.2 7.1 7.0 6.9 6.8

Espectro 6: COSY (400 MHz, CDCl₃) del compuesto **1e**

El Espectro 7 de RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) presenta una ampliación del rango donde se encuentran las señales más importantes, se observa que en 190.3 ppm hay una señal que fue asignada al Carbono de carbonilo (Cc), en 147.9 ppm la señal del carbono β al carbonilo, en 143.5 ppm se encuentra una señal que fue asignada para C-2' que es un carbono *ipso* al que esta enlazado el grupo nitro, en 135.7 ppm la señal del $\text{C}\gamma$, en 133.2 ppm la señal del $\text{C}\delta$ y en 127.6 una señal que representa al $\text{C}\alpha$.

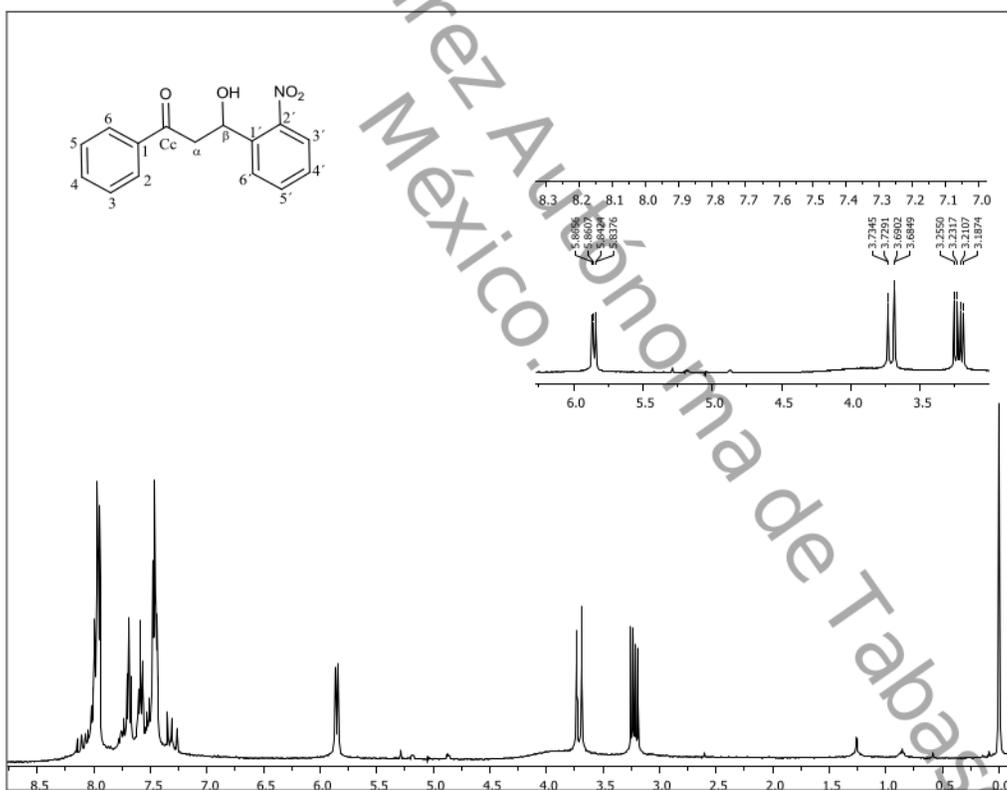


Espectro 7: RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **1e**.

3-hidroxi-3-(2-nitrofenil)-1-fenilpropan-1-ona (2)

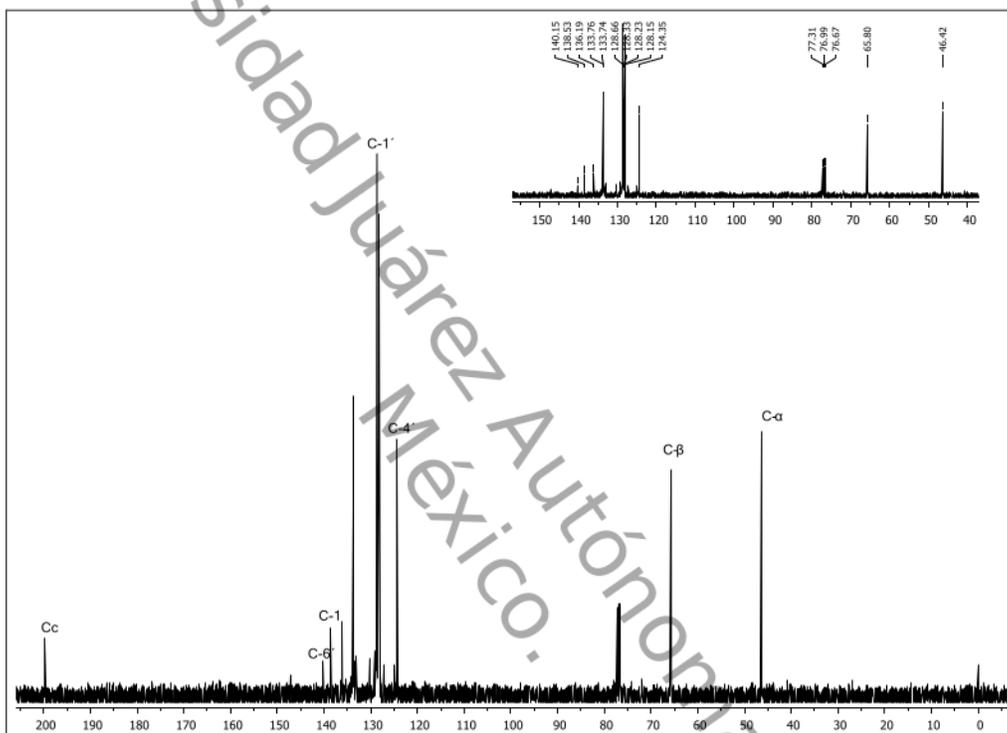
En el espectro de infrarrojo del compuesto **2** se observa una banda en 3431 cm^{-1} que representa al grupo $-\text{OH}$, en 1599 cm^{-1} una banda característica del grupo cetona, en 1525 y 1346 cm^{-1} se aparecen dos bandas características del grupo nitro.

En el Espectro 8 de RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **2**, presenta ampliaciones de las señales características para dicho producto donde se observa en 4.08 ppm una señal ancha que corresponde al hidrogeno del grupo $-\text{OH}$, en 5.845 ppm se encuentra una señal doble de doble que integra para un hidrógeno asignado al H_β , en 3.695 y 3.215 ppm se encuentran dos señales que integran para un hidrogeno cada una las cuales se asignaron a los dos hidrógenos H_α .



Espectro 8: RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **2**.

El Espectro 9 de RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) presenta una ampliación donde se encuentran las bandas más importantes, se observa que en 199.7 ppm hay una señal que fue asignada al Carbono de carbonilo (Cc), en 128.2 ppm se encuentra una señal que fue asignada para C-2' que es un carbono ipso al que esta enlazado el grupo nitro, en 65.5 ppm la señal del carbono β al carbonilo y en 46.4 ppm una señal que representa al C α .



Espectro 9: RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) del compuesto 2.

1

El compuesto **2** cristalizó de una mezcla de diclorometano:*n*-hexano (1:3) y del análisis de difracción de rayos X se confirmó la estructura de este compuesto. Figura 7

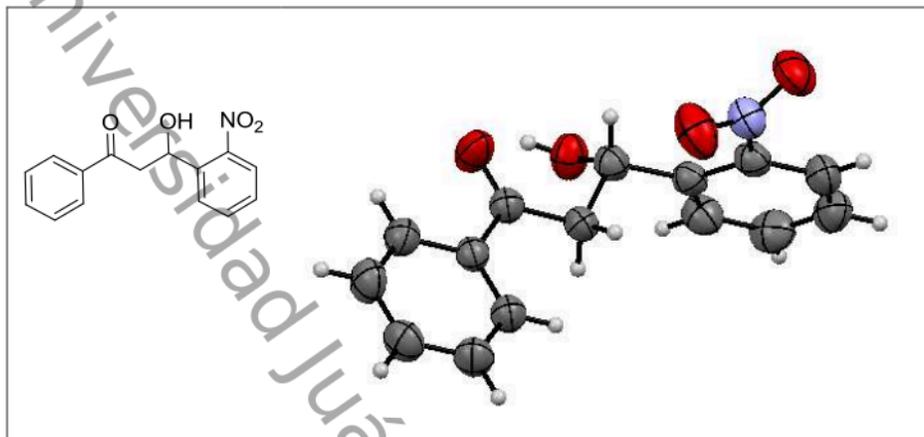
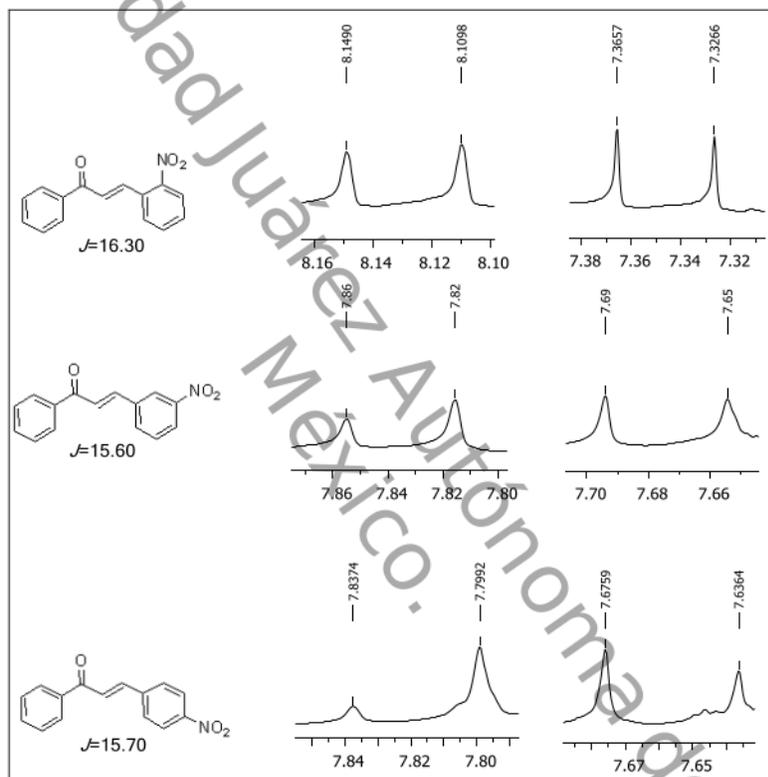


Figura 7. ORTEP del compuesto 2

Con el fin de realizar un análisis entre los desplazamientos de las chalconas nitradas tanto en el anillo B como el A. Primero se realizó la comparación de los desplazamientos químicos de los hidrógenos vinílicos en los compuestos **1a-c**, los cuales poseen en su estructura un grupo $-\text{NO}_2$ en las posiciones *orto*, *meta*, *para* del anillo B respectivamente. En el espectro 10 de RMN- ^1H se encuentran los desplazamientos de las señales dobles que indicaron la presencia del grupo vinílico que se observó en cada caso.



Espectro 10: RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) de los compuestos **1a-c**.

Para llevar a cabo la discusión sobre el efecto de los sustituyentes en la chalconas se utilizan los compuestos reportados por Gómez⁵² y colaboradores, dichas estructuras tienen como sustituyente al grupo $-\text{NO}_2$ en el anillo A en las posiciones *orto*, *meta*, *para* respectivamente (**1a'-c'**) y la chalcona sin sustituyentes (**1**). Figura 8.

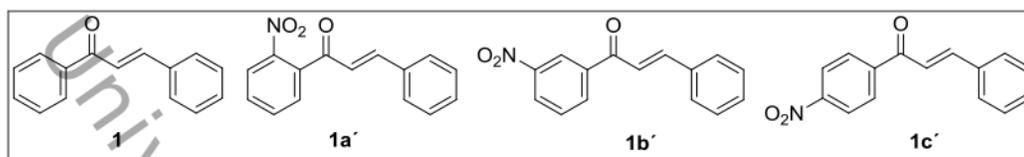


Figura 8

En la Tabla 3 se encuentran los desplazamientos observado para los hidrógenos en posición alfa y beta de los diferentes compuestos observados en los espectros de RMN-¹H. Se observa que cuando el grupo -NO₂ está en el anillo B en posición *-orto* el protón beta se desplaza a campos bajos (8.13 ppm) mientras que cuando se encuentra en el anillo A se desplaza a 7.23 ppm con respecto al H β del compuesto **1**, lo cual ocurre posiblemente debido al efecto anisotrópico del grupo nitro. (Experimento 2 y 5) Por otro lado se observa que cuando el grupo -NO₂ está en el anillo B en posición *-meta* el protón beta no se desplaza a campos altos ni bajos respecto al H β del compuesto **1**. (Experimento 3), lo cual ocurre posiblemente debido a que no existe efecto anisotrópico por parte del grupo nitro; observándose un efecto similar cuando el grupo -NO₂ está en el anillo B en posición *-para* o en el anillo A en posición *-meta* o *-para* pues el desplazamiento ocurrido es pequeño y puede deberse a que. (Experimento 4,6,7)

Tabla 3: Comparación de los compuestos **1**, **1a-c** y **1a'-c'**.

Experimento	Compuesto	Anillo A	Anillo B	(δ ppm)		J (Hz)
				H α	H β	
1	1	H	H	7.5	7.82	15.6
2	1a	H	2-NO ₂	7.34	8.13	15.6
3	1b	H	3-NO ₂	7.66	7.82	15.7
4	1c	H	4-NO ₂	7.65	7.8	15.54
5	1a'	2-NO ₂	H	7.16	7.23	16.3
6	1b'	3-NO ₂	H	7.54	7.88	15.6
7	1c'	4-NO ₂	H	7.49	7.84	15.7

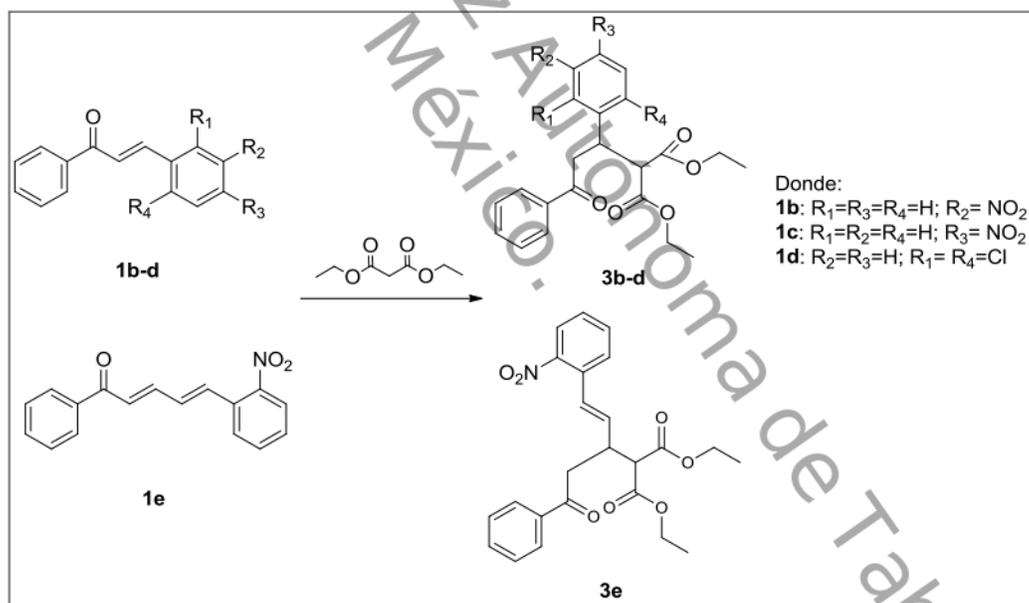
Una vez obtenidas las chalconas **1a-e**, el siguiente objetivo fue establecer las condiciones que permitieran llevar a cabo la reacción de adición de Michael.

4.2 ADICIÓN 1,4- DE CARBANIONES DERIVADOS DE MALONATO DE ETILO A CHALCONAS

Con el propósito de explorar la reactividad de las chalconas obtenidas y sabiendo que los sistemas α,β -insaturados al ser muy electrofílicos pueden experimentar adiciones 1,2 o 1,4 dependiendo de la naturaleza del nucleófilo o bien de las condiciones de reacción.

Así mismo al realizar la adición en la posición beta se genera un nuevo centro quiral, lo que motiva a encontrar condiciones que permitan llevar a cabo dicha adición de manera estereocontrolada y así obtener compuestos enantiopuros.⁵³

De acuerdo con nuestra estrategia sintética, la siguiente etapa consistió en determinar las condiciones de reacción que permitieron llevar a cabo la adición de Michael de los compuestos **1b-e** con malonato de dietilo y de esta forma obtener los correspondientes aductos de Michael **3b-e**. Esquema 22



Esquema 22

El zwitterión empleado fue sintetizado en el laboratorio de Síntesis orgánica de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla por Gordillo y colaboradores en el 2011. El zwitterión es un compuesto quiral con dos centros estereogénicos denominado (1'S)-(-)-[4⁺

Alcoxi-(6*R*)-metil-2-oxo-1-(1'-feniletíl)-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-il]- dimetil sulfonio.²²
Figura 9

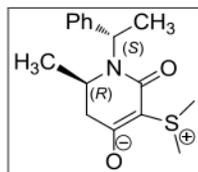


Figura 9

Se exploraron diferentes condiciones de reacción para determinar la mejor forma de síntesis de los aductos de Michael tomando en cuenta la metodología reportada por Su⁴⁴ y colaboradores, quienes utilizan para dichas reacciones una sal de amonio cuaternaria junto a 3.8 equivalentes de carbonato de potasio.

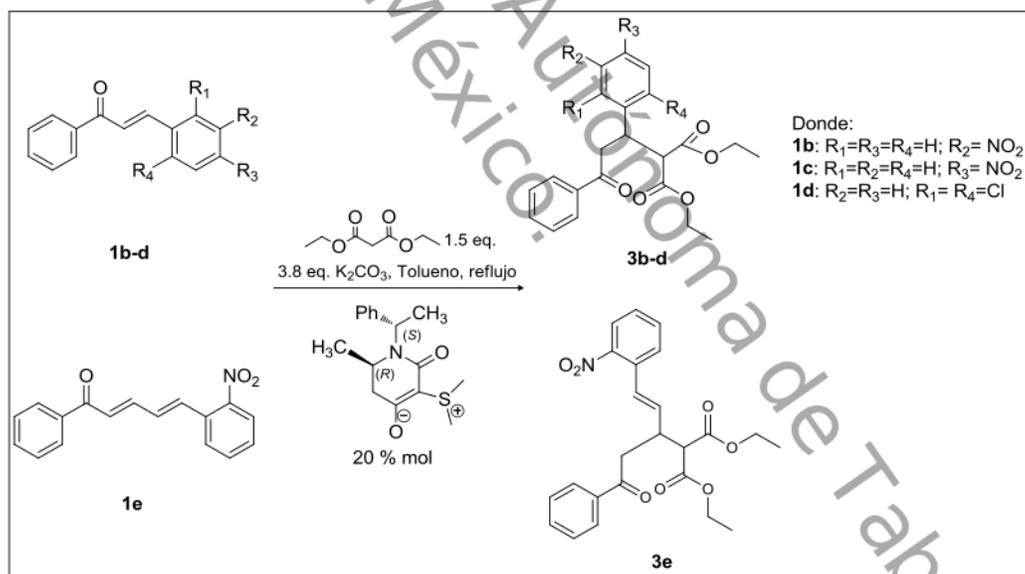
Con el objeto de encontrar las condiciones de reacción adecuadas primero se seleccionó como materia prima el compuesto **1c**, por ser un compuesto que no presenta impedimento estérico por parte del grupo nitro, incrementando así la electrofilia del sistema α,β -insaturado. En los experimentos realizados se utilizaron 1 equivalente de materia prima a reflujo de tolueno.

En la Tabla 4 se muestran los resultados de los experimentos realizados. Cuando se utilizó 1.5 equivalentes de malonato de dietilo y 20 % mol del compuesto zwitteriónico, el producto **3c** se obtuvo con rendimiento del 49 % y con un periodo de reacción de 42 h (Exp 1). Mientras que cuando se utilizó 2 eq. de malonato de dietilo y 3.8 eq. de K_2CO_3 el compuesto esperado se obtuvo con rendimiento del 60 % y tiempos de reacción mayores (Exp 2). Sin embargo cuando se utilizó 1.5 eq. de malonato de dietilo y una mezcla de 0.2 % mol del compuesto zwitteriónico, 3.8 eq. de K_2CO_3 el compuesto **3c** se obtuvo con rendimiento del 78 % y menor tiempo de reacción (Exp 3).

Tabla 4. Resultados para la síntesis del compuesto **3c**.

Experimento	Producto	Condiciones	Tiempo (h)	Rdto. (%)
1	3c	1 eq. de 1c , 1.5 eq. de malonato de dietilo, 0.2 eq. del compuesto zwitteriónico.	42	49
2	3c	1 eq. de 1c , 2 eq. de malonato de dietilo, 3.8 eq. de K ₂ CO ₃ .	47	60
3	3c	1 eq. de 1c , 1.5 eq. de malonato de dietilo, 0.2 eq. del compuesto zwitteriónico, 3.8 eq. de K ₂ CO ₃ .	21	78

En base a los resultados podemos observar que la metodología de síntesis que empleo el 20 % mol del compuesto zwitteriónico en combinación de 3.8 eq. de carbonato de potasio a reflujo de tolueno, obtuvo mayores rendimientos de reacción, resultando ser las condiciones óptimas para llevar a cabo la adición de Michael. Esquema 23



Esquema 23

En la Tabla 5 se describen los rendimientos y tiempos de reacción obtenidos a partir de los sustratos **1a**, **1b**, **1d** y **1e** respectivamente. Los productos **3b**, **d** y **e** obtuvieron rendimientos de reacción del orden de 66%.

Tabla 5. Resultados de la síntesis de los aductos de Michael.

Sustrato	Producto	Tiempo (h)	Rdto. (%)
1a	3a	--	N.P.
1b	2b	17 h	66
1d	2d	18 h	77
1e	2e	8 h	86

De acuerdo a los resultados se puede observar que el compuesto **1a** no experimentó la reacción de adición tipo Michael, posiblemente debido al impedimento esteroelectrónico provocado por la presencia del grupo nitro que se encuentra en posición 2 en el anillo B. El compuesto **1a** cristalizó de una mezcla de diclorometano: *n*-hexano (1:3) y del análisis de difracción de rayos X se calculó la distancia existente entre el oxígeno y carbono beta siendo de 2.752 Å, evidencia el impedimento estérico del grupo nitro lo que imposibilita la adición del nucleófilos al carbono β. Figura 10



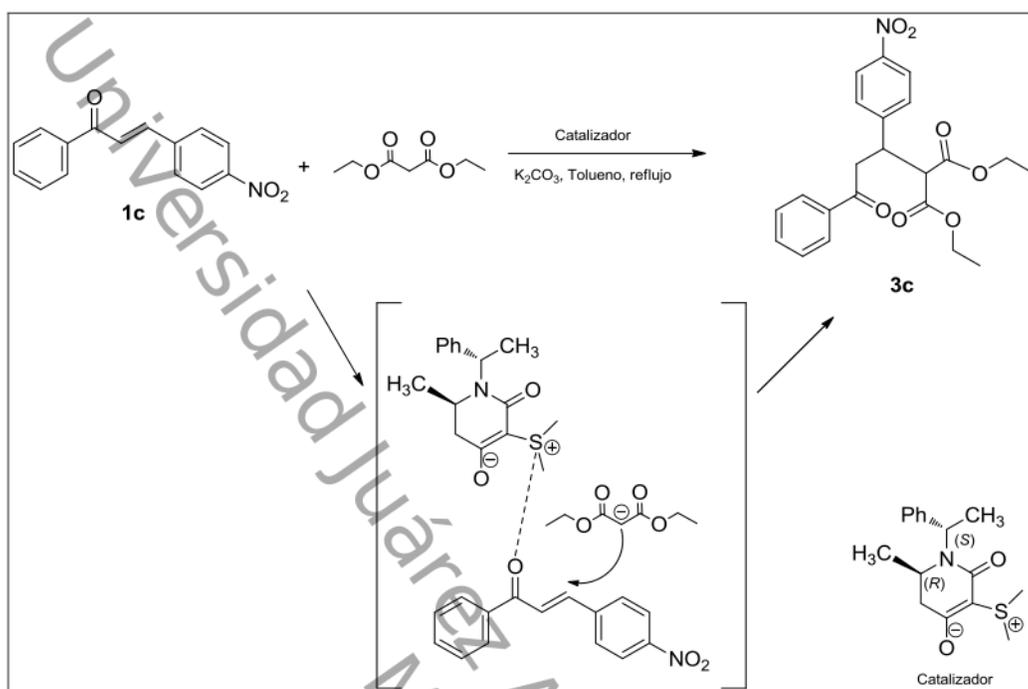
Figura 10

Las rotaciones específicas $[\alpha]_D$ se determinaron con el objetivo de conocer si se obtuvieron compuestos ópticamente activos, sin embargo, se obtuvieron mezclas racémicas, como en el caso del compuesto **3c** que cristalizó y se observa en su rayos X la mezcla enantiomérica.

describen la adición de un amplio número de nucleófilos a chalconas, utilizando catalizadores derivados del alcaloide chinchona, obteniendo entre sus compuestos a los aductos **3b** y **3c** ambos con rendimientos del 92 % y excesos enantiomérico del 90 y 87 % respectivamente. Por otro lado Kondo⁴² y colaboradores obtuvieron el aducto **3c** con 99 % de rendimiento y un 88 % de exceso enantiomérico, usando 10 % mol de complejos quirales bifosfácidos con sales de litio. Otro grupo de investigadores dirigidos por Su⁴⁴ sintetizaron el compuesto **3c** con 99 % de rendimiento, para lo cual utilizaron sales cuaternarias de amonio preparadas a partir de la L-prolina, usadas como catalizadores de transferencia de fases, para lo cual emplearon 0.3 mmol de chalconas sustituida, 0.45 mmol de éster malónico, 5 mol% del catalizador y 3.8 equivalentes de K₂CO₃ a reflujo de tolueno.

Por otra parte en este estudio en compuesto **3c** se obtuvo con rendimiento del 78 % sin enantioselectividad; sin embargo pudimos observar que el rendimiento de reacción de la síntesis fue favorecida cuando se empleó el 20 % mol del compuesto zwitteriónico en combinación de 3.8 eq. de carbonato de potasio a reflujo de tolueno, comprobando de esta forma que el uso de compuestos zwitteriónicos pueden ayudar a la síntesis de aductos de Michael y posiblemente puedan generar compuestos enantiopuros.

Por último se propone el mecanismo posible a través del cual se podría explicar dicha reacción de adición. El modelo del estado de transición se ha propuesto para explicar cómo se lleva a cabo la adición de Michael de carbaniones de malonato de dietilo a chalconas es descrito en el Esquema 24. El modelo propone que un hidrogeno ácido del malonato de dietilo ha sido abstraído por el carbonato de potasio actuando como una base, generando un carbanión de malonato de dietilo. Al mismo tiempo el compuesto zwitteriónico se coordina con el átomo de oxígeno del grupo carbonilo de la chalcona ocasionando con esto una deficiencia electrónica sobre el oxígeno, por lo que el carbono beta se encuentra más electrofílico al intentar el doble enlace cubrir esta deficiencia. Al tener esta zona más electrofílica, el carbanión de malonato de dietilo se une al carbono beta, formando un nuevo enlace carbono-carbono.



Esquema 24

Los datos espectroscópicos de los compuestos **2b-e** se describen con detalles en la parte experimental. A continuación se describen las características espectroscópicas de los compuestos **3c** y **3e**.

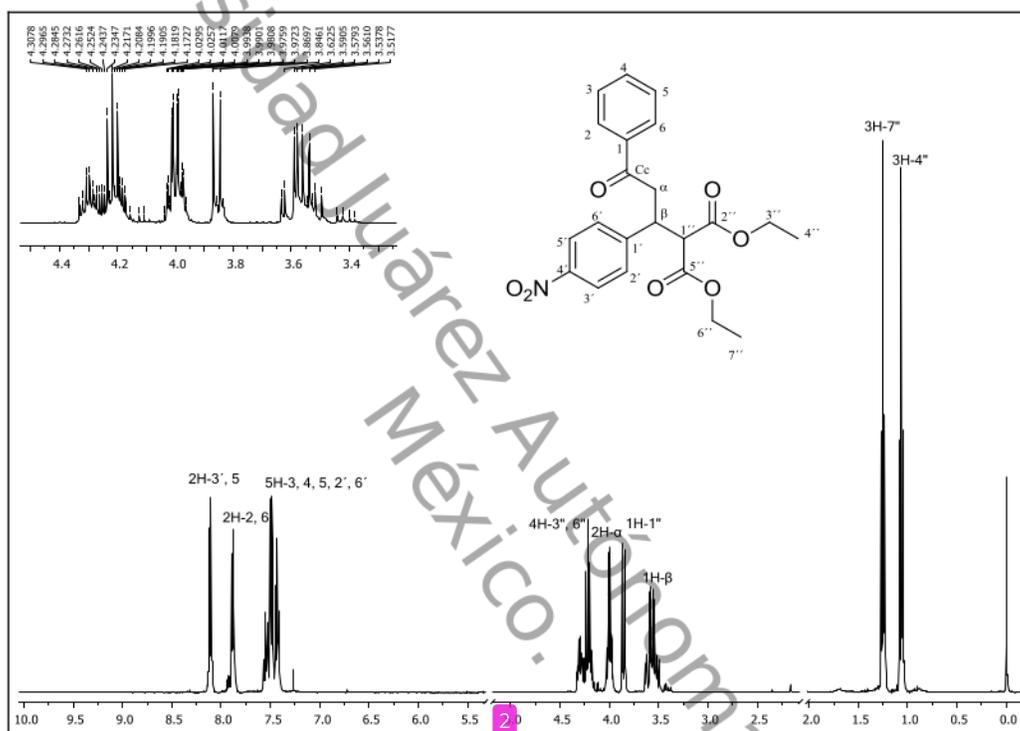
(+/-)-2-[1-(4-nitrofenil)-3-oxo-3-fenil-propil] malonato de dietilo (**3c**)

En el espectro de infrarrojo del compuesto **3c** se observa una banda ancha en 1736 cm^{-1} característica del grupo éster, en 1684 cm^{-1} una banda característica del grupo cetona y en 1521^{-1} y 1346 cm^{-1} se presentan dos bandas características del grupo nitro.

En el Espectro 11 de RMN- ^1H del compuesto **3c**, se observan en 1.06 y 1.245 ppm dos señales triples que integran para tres hidrógenos asignados a H4" y H7". En 3.56 ppm aparece una señal múltiple que integra para un hidrógeno asignado al hidrogeno en posición β al carbonilo de cetona. En 3.86 ppm se encuentra una señal doble que integra para un hidrógeno asignada para el H1". En 3.98 ppm se encuentra una señal múltiple que integra para dos hidrógenos que se asignan a los hidrógenos en posición α al carbonilo de cetona.

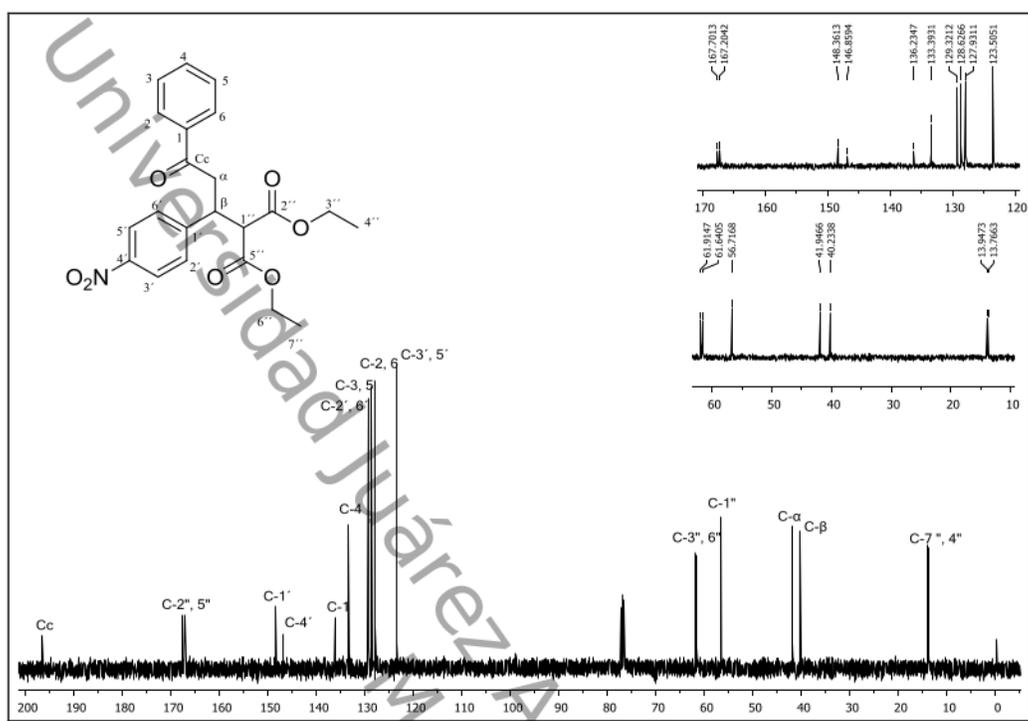
En la región de 4.33-4.17 ppm se encuentra una señal múltiple que integra para cuatro hidrógenos asignados a H-3" y H-6".

Se puede observar que los hidrógenos H-3", H-6" y H-7", H-4" son identificados como metilenos y metilos respectivamente los cuales se pueden considerar como simétricos; sin embargo están diferenciados debido al efecto anisotrópico producido por el grupo nitro.

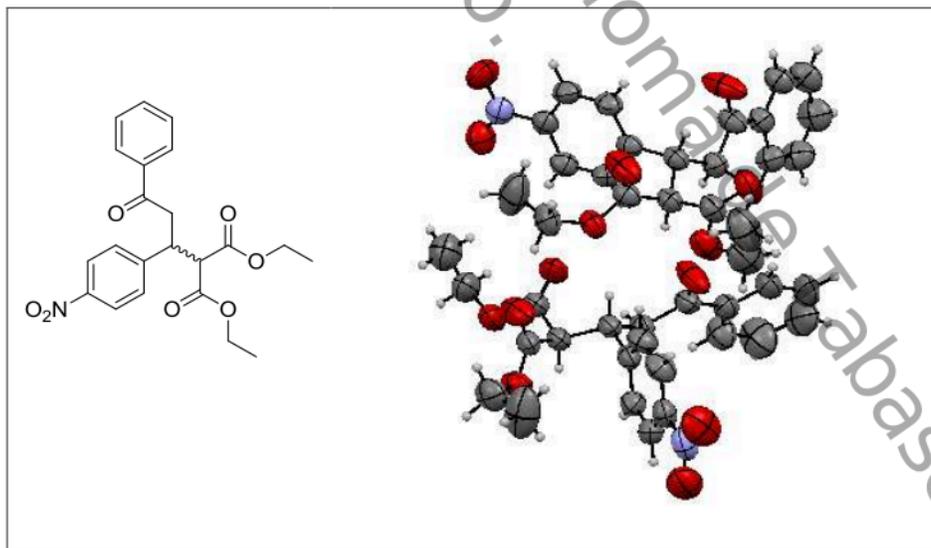


Espectro 11: RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **3c**

En el Espectro 12 de RMN- ^{13}C las señales que confirman la obtención del compuesto **3c** son la que aparece en 196.6 ppm asignada al grupo carbonilo (Cc) de cetona; aparecen dos señales en 167.7 y 167.2 ppm asignadas al C2" y C5" las cuales corresponden a los carbonilos tipo éster. Aparecen dos señales en 61.9 y 61.6 ppm dos señales asignadas a C3" y C6" las cuales pertenecen al grupo metileno unido al carbonilo de éster. En 56.7 ppm aparece una señal asignada al C1". En 41.9 y 40.1 ppm aparecen dos señales que corresponden al C α y al C β , respectivamente. Además aparece dos señales en 13.8 y 13.6 ppm asignadas a los C4" y C7" respectivamente.

Espectro 12: RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **3c**

El compuesto **3c** cristalizó de una mezcla de diclorometano:*n*-hexano (1:3) y del análisis de difracción de rayos X se confirmó la estructura de este compuesto. Figura 11

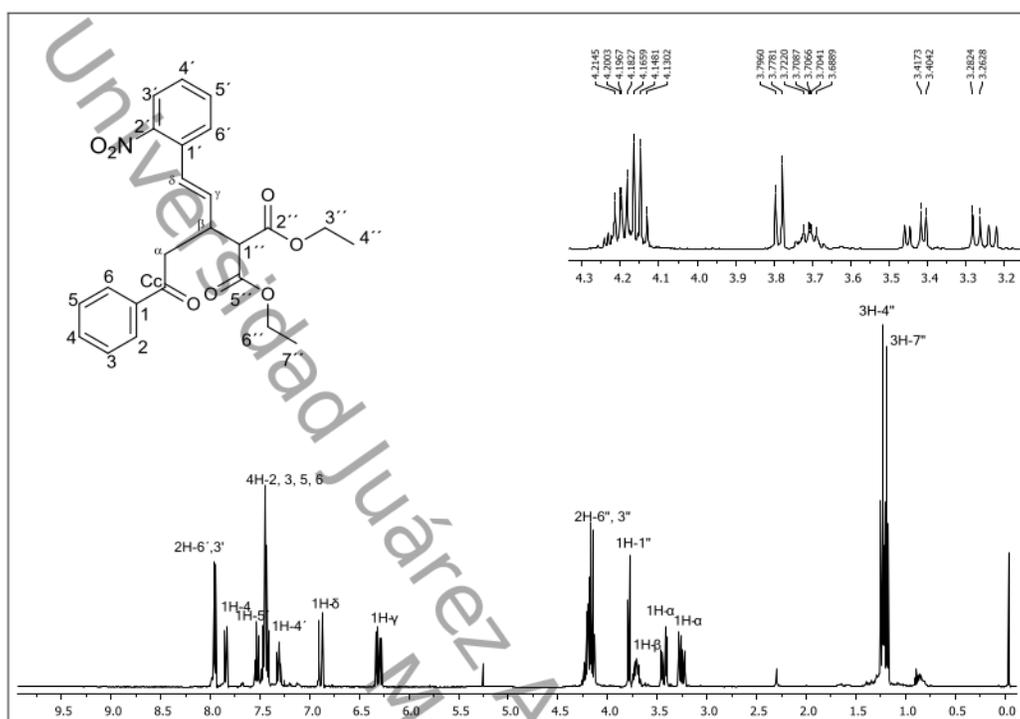
Figura 11. ORTEP del compuesto **3c**

(+/-)-(E)-2-(1-(2-nitrofenil)-5-oxo-5-fenilpent-1-en-3-il) malonato de dietilo (3e)

En el espectro de infrarrojo del compuesto **3e** se observa una banda ancha en 1731 cm^{-1} característica del grupo éster, en 1681 cm^{-1} una banda característica del grupo cetona y en 1521 cm^{-1} y 1345 cm^{-1} se presentan dos bandas características del grupo nitro.

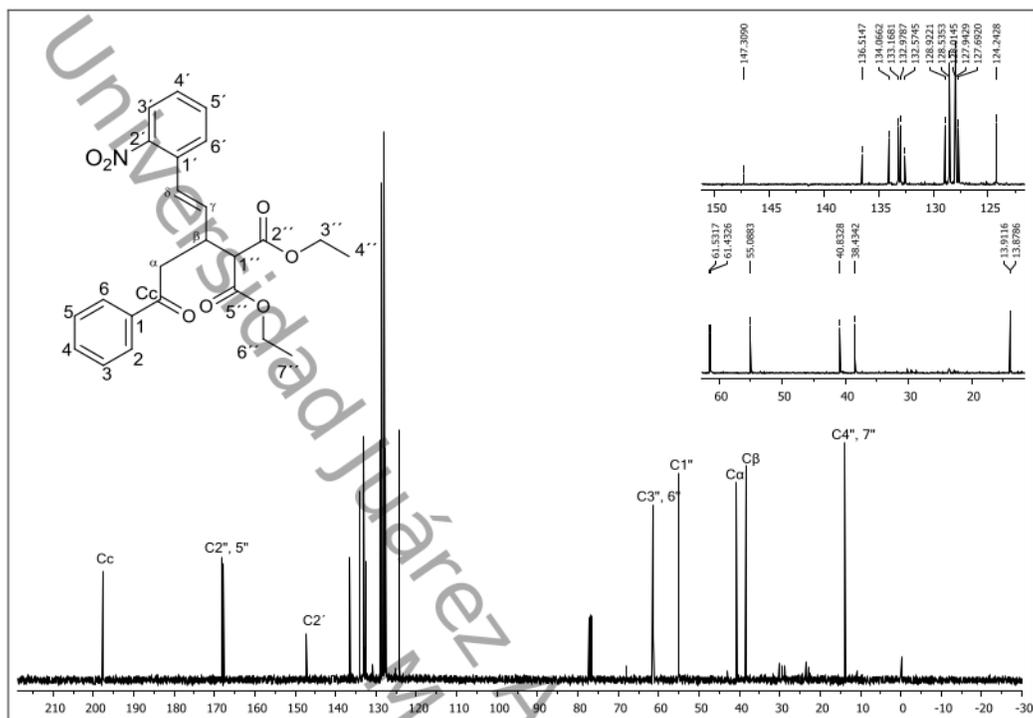
En el Espectro 13 de RMN- ^1H , se observan en 1.19 y 1.235 ppm dos señales triples que integran para tres hidrógenos asignados a H7" y H4" respectivamente. En 3.24 y 3.425 ppm se observan dos señales múltiples que integran para un hidrogeno cada una las cuales se asignaron a los dos hidrógenos en posición alfa al carbonilo de cetona. En 3.7 ppm aparece una señal múltiple que integra para un hidrógeno asignado al hidrogeno en posición β al carbonilo de cetona. En 3.78 hay una señal doble que integra para un hidrogeno asignado al H1". En 4.17 ppm se encuentra una señal múltiple que integra para cuatro hidrógenos asignados a los metilenos de H3" y H6". En 6.3 ppm se observa una señal doble de doble que integra para un hidrogeno y tiene una $J = 15.6\text{ Hz}$ y en 6.90 ppm hay una señal doble que integra para un hidrogeno y tiene una $J = 15.6\text{ Hz}$ ambas señales son características de un doble enlace de configuración *trans* los cuales fueron asignadas al H γ y H δ respectivamente.

Se puede observar que los hidrógenos H-3", H-6" y H-7", H-4" son identificados como metilenos y metilos respectivamente y se pueden considerar como simétricos; sin embargo no están tan diferenciados como en el compuesto **2c**, por lo que el efecto anisotrópico producido por el grupo es menor.



Espectro 13: de RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) del compuesto **3e**

En el Espectro 14 de RMN- ^{13}C las señales que confirman la obtención del compuesto **2e** son la que aparece en 197.7 ppm asignada al grupo carbonilo (Cc) de cetona; aparecen dos señales en 168.0 y 167.8 ppm asignadas al C2'' y C5'' las cuales corresponden a los carbonilos tipo éster. En 147.3 ppm se encuentra una señal que fue asignada para C-2' que es el carbono *ipso* al que esta enlazado el grupo nitro. En 134.0 y 127.9 aparecen dos señales que fueron asignadas al C γ y C δ respectivamente. Aparecen dos señales en 61.5 y 61.4 ppm asignadas a C3'' y C6'' las cuales pertenecen al grupo metileno unido al carbonilo de éster. En 55.0 ppm aparece una señal asignada al C1''. En 40.8 y 38.4 ppm aparecen dos señales que corresponden al C α y al C β , respectivamente. Además aparece dos señales en 13.8 y 13.6 ppm asignadas a los C4'' y C7'' respectivamente.



Espectro 14: RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) del compuesto **3e**.

El último de los objetivos de esta tesis, fue realizar estudios de actividad antiinflamatoria de las chalconas nitradas (**1a-c**). A continuación mostramos los resultados obtenidos.

4.3 PRUEBAS DE SOLUBILIDAD DE LAS 3 NITROCHALCONAS

Con el objetivo de encontrar un vehículo apropiado para la administración de los compuestos **1a-c** en las pruebas de actividad antiinflamatoria se hicieron los ensayos de solubilidad en solución salina, CMC, Tween 80, Hexano, DMSO, los resultados se presentan en la Tabla 6 donde se puede observar que el DMSO fue el disolvente donde las tres chalconas nitradas mostraron completa solubilidad.

Tabla 6. Solubilidad de las nitro chalconas en diversos disolventes.

DISOLVENTE	1a	1b	1c
Solución salina	Insoluble	Insoluble	Insoluble
Tween 80	Insoluble	Insoluble	Insoluble
Hexano	Insoluble	Insoluble	Insoluble
DMSO	Soluble	Soluble	Soluble

Estos disolventes son conocidos por usarse en pruebas de actividad farmacológica, además, no poseen actividad tóxica en los ensayos.⁴⁸ Los resultados obtenidos en la Tabla 6 indican que las chalconas no fueron solubles en disolventes próticos como la solución salina, tampoco fue soluble en Tween 80 el cual es un aceite hidrogenado, ni en hexano que es disolvente no polar, sin embargo mostraron solubilidad total en DMSO, el cual es un disolvente polar aprótico, ideal para la administración de los compuestos en las ratas.

4.4 EFECTO INFLAMATORIO DE LA CARRAGENINA EN LA PATA DE LA RATA

La administración de carragenina en la pata de la rata produjo una respuesta inflamatoria que se caracterizó por dolor, rubor y edema que persistió por más de 24 horas la cual se puede observar en la Figura 12, mientras que en la pata de la rata a la que se administró solución salina, no presentó inflamación (Figura 13) . El efecto inflamatorio de la carragenina se manifestó en un aumento del volumen de la pata; teniendo un valor basal de 1.16 ± 0.02 mL ($p < 0.05$) diferente del volumen máximo alcanzado que correspondió a 1.98 ± 0.12 mL a la tercera hora después de la administración de carragenina. En relación al grupo que recibió solución salina, el volumen basal fue también de 1.16 ± 0.02 mL y no se encontraron diferencias significativas ($p > 0.05$) en los volúmenes del edema de la pata

durante las 6 horas que duró el experimento. Al comparar ambos grupos, carragenina y salina se encontró diferencia significativa ($F= 126.6$; $p<0.001$). La Gráfica 1 muestra el curso temporal del efecto inflamatorio en el grupo tratado con carragenina y del grupo salina (grupo control).

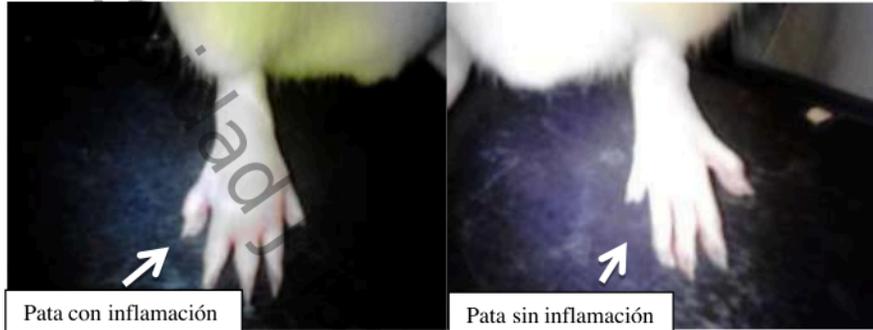
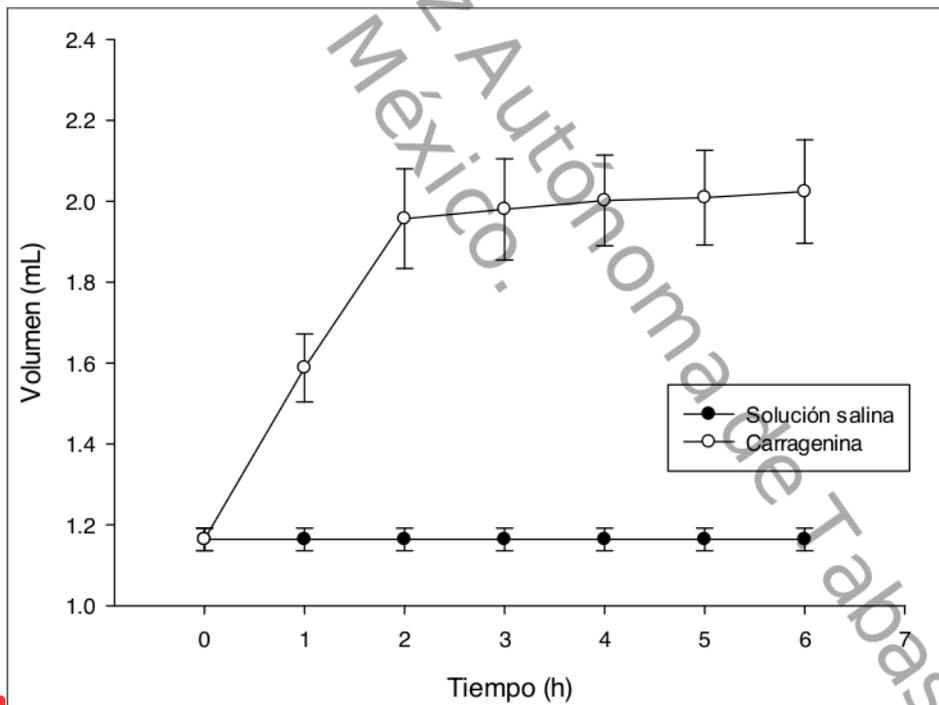


Figura 12

Figura 13



Gráfica 1. Curso temporal del volumen de la pata de la rata. Se describe el aumento en el volumen de la pata tras la administración intraplantar de carragenina 0.3%. Cada punto representa el promedio \pm error estándar ($n=6$).

Hay muchos modelos animales de inflamación clásicos, que se utilizan a menudo para probar fármacos antiinflamatorios, como la hinchazón de la pata inducido por carragenina, el cual tiene como resultado el aumento en el volumen de pata de la rata dependiendo del tiempo, alcanzando el volumen máximo a la tercera hora del experimento. Dicha respuesta involucra una serie de síntesis y liberación de factores inflamatorios a lo largo del tiempo, tales como mediadores proinflamatorios como citosinas y radicales libres o el aumento en la producción de prostaglandinas E₂, vía COX-2.^{54,55}

El edema producido en la pata con carragenina, es un modelo clásico de inflamación que no provoca infecciones agudas. En este modelo, la dilatación capilar de la sangre, el aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos, la exudación y el edema que se producen, son similares a la respuesta inflamatoria en el ser humano.²³

La respuesta observada en los volúmenes de la pata de la rata al grupo que se le administro carragenina puede deberse al aumento de prostaglandinas E₂, vía COX-2, principalmente; mientras que el grupo administrado con solución salina no observo cambios significativos en el volumen de la pata durante el experimento. Por lo anterior, este modelo de inflamación resulto ser un modelo confiable para determinar la actividad antiinflamatoria de los compuestos **1a-c** nitrados en el anillo B de la chalcona, así como para el meloxicam el cual se usó como fármaco de referencia.

4.5 DETERMINACIÓN DEL CURSO TEMPORAL DEL EFECTO ANTIINFLAMATORIO

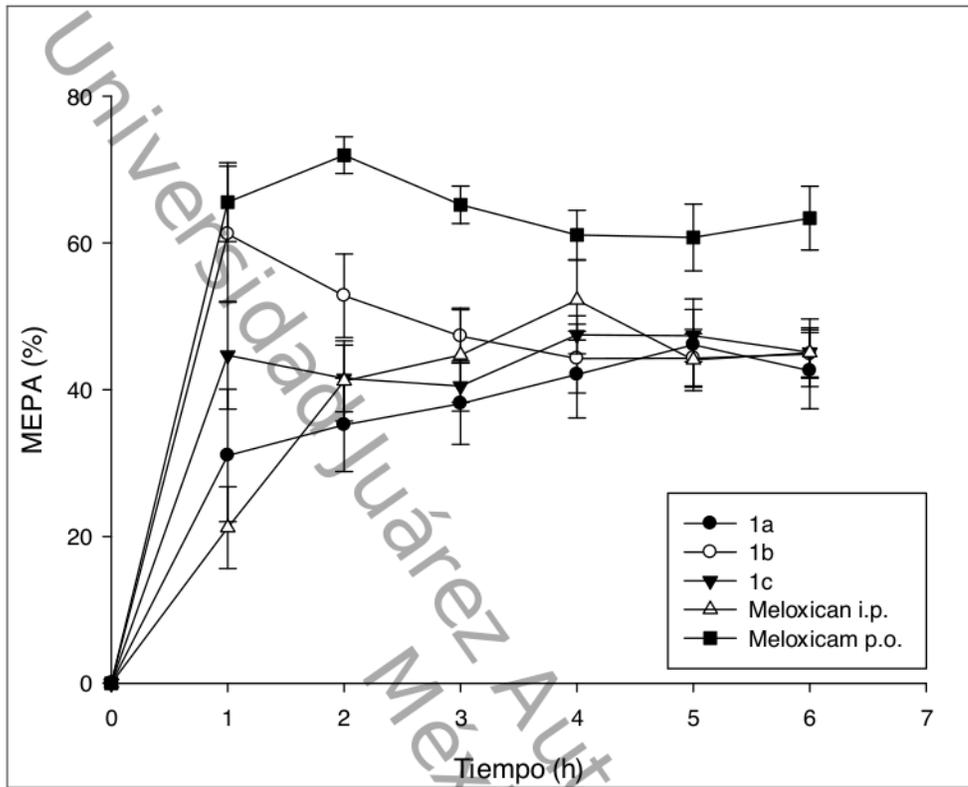
La evaluación del efecto antiinflamatorio se realizó preparando una dosis de 200 mg/Kg para cada una de las chalconas nitradas **1a-c** utilizando el modelo del edema inducido con carragenina. La dosis fue elegida porque las chalconas nitro sustituidas en el anillo A presentaron mayor efecto protector antiinflamatorio.⁴⁹

Se obtuvieron los porcentajes del máximo efecto protector antiinflamatorio (MEPA) de cada una de los compuestos **1a-c** (i.p.), meloxicam 10 mg/Kg (i.p.) y de meloxicam 10 mg/Kg (p.o.) los cuales se presentan en la Gráfica 2. La administración intraperitoneal de cada uno de los compuestos **1a-c** produjo un efecto protector inflamatorio respecto al tiempo obteniéndose para el compuestos **1a** un máximo efecto de 46.1 ± 6.2 % a la quinta

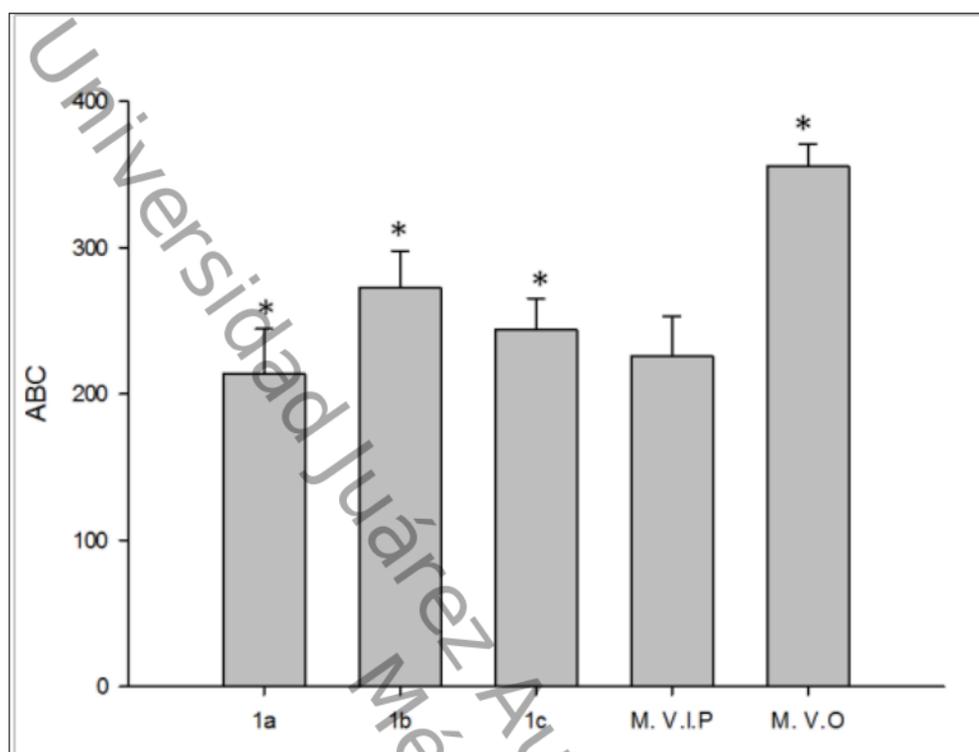
hora a la aplicación, destacándose que los MEPA en las primera cuatro horas oscilo alrededor de 37 %. En relación al compuesto **1b** el mayor valor de MEPA se registró a la primera hora con 61.19 ± 9.2 %, pero a partir de la segunda hora se observaron valores de MEPA alrededor de 47 %; con respecto al compuesto **1c** el mayor valor de MEPA se obtuvieron a la cuarta y quinta hora con 47.4 ± 2.5 % y 47.3 ± 3.5 % respectivamente, observándose en las demás horas valores mayores a 40.5 %.

En relación al meloxicam vía i.p. se observó el máximo valor de MEPA a la cuarta hora con 52.2 ± 5.43 %, mientras que en la demás horas los MEPA se mantuvieron alrededor del 44 %, a excepción de la primera hora que obtuvo un valor de 21.1 ± 5.5 %. Para el meloxicam p.o. el mayor valor de MEPA se alcanzó a la segunda hora con 71.9 ± 2.4 , mientras que los valores de las demás horas oscilaron entre el 63 %. (Ver Gráfica 2)

También se consideró el área bajo la curva (ABC), obtenida a partir de los MEPA de cada compuesto (**1a-c**), así como meloxicam 10 mg/Kg (i.p.) y de meloxicam 10 mg/Kg (p.o.), la cual se presentan en la Gráfica 3. Se observó que los compuestos **1a**, **1b** y **1c** tuvieron valores de 213.8 ± 30.5 , 272.2 ± 25.48 y 244.1 ± 20.9 respectivamente, mientras que el meloxicam vía i.p. fue de 225.9 ± 27.0 y para el meloxicam vía p.o. fue de 355.7 ± 15.0 . Al realizar el análisis de contrastes se observó que los compuestos **1a-c** al comprarlos con el meloxicam i.p. no mostraron diferencia significativa a partir de la segunda hora por lo que podemos decir que los grupos se comportaron igual, mostrando que tienen el mismo efecto antiinflamatorio. Por otro lado al comparar meloxicam p.o. con los compuestos **1a-c** se observaron diferencias significativas a partir de la segunda hora, siendo el meloxicam p.o. el que mostró mayor actividad antiinflamatoria ($p=0.0005$, altamente significativo); a excepción de la quinta hora que no se observó diferencias significativas entre el meloxicam p.o. y los compuestos **1a-c**.



Gráfica 2. . Curso temporal del máximo efecto protector antiinflamatorio (MEPA) de las chalconas **1a-c** administradas por vía i.p. (200 mg/Kg), meloxicam vía i.p. (10 mg/Kg) y meloxicam p.o. (10 mg/Kg) sobre el edema en la pata de la rata inducido con carragenina i.pl. Cada punto representa el promedio \pm error estándar (n=6).



Gráfica 3: Área bajo la curva (ABC) del máximo efecto protector antiinflamatorio de las chalconas **1a-c** administradas por vía i.p. (200 mg/Kg), meloxicam vía i.p. (10 mg/Kg) y meloxicam p.o. (10 mg/Kg). **1a** (202.6 ± 28.4), **1b** (246.3 ± 42.7), **1c** (244.1 ± 20.9), meloxicam v.i.p. (225.9 ± 27.0) y meloxicam p.o. (355.7 ± 15.0). Cada barra representa el promedio ± error estándar (n=6).

*Existe diferencia significativa respecto a meloxicam p.o. (p<0.01).

En relación a los resultados, se demostró que las chalconas **1a-c** nitradas en el anillo B administradas por vía i.p., tuvieron actividad antiinflamatoria similar al efecto producido por meloxicam vía intraperitoneal.

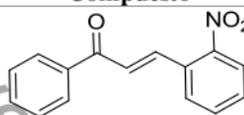
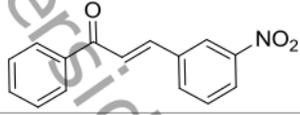
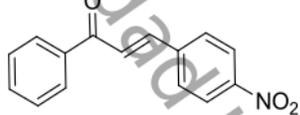
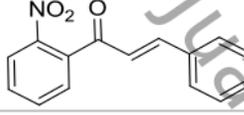
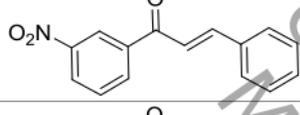
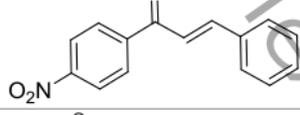
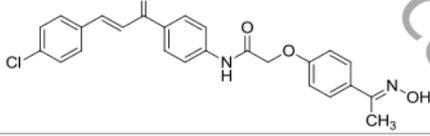
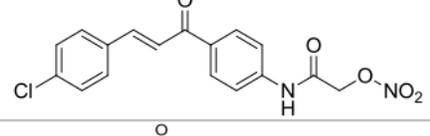
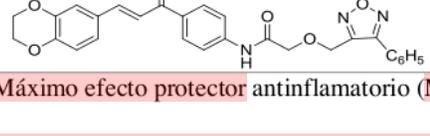
El meloxicam es un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE) de la clase de los ácidos enólicos, que ha demostrado propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Meloxicam ejerce su acción antiinflamatoria a través de un mecanismo común para los efectos antes mencionados, que puede residir en su capacidad para inhibir la biosíntesis de prostaglandinas, conocidos mediadores de la inflamación. Las diferencias en la inhibición

selectiva de la COX-2 sobre la COX-1 proporcionan los efectos terapéuticos de los AINE's, mientras que la inhibición de la COX-1 constitutiva, puede ser responsable de los efectos colaterales gástricos y renales. La selectividad COX-2 del meloxicam se ha confirmado por una mayor inhibición en producción de PGE₂ (COX-2) en comparación con la producción de tromboxano (TX) en sangre coagulada (COX-1). Estos efectos fueron dependientes de la dosis usada.⁵⁶

Los resultados están de acuerdo a lo citado en estudios previos, donde relacionan la actividad antiinflamatoria con la presencia de grupos electroattractores (EWG) en este tipo de moléculas, además de contar con la presencia de un sistema carbonilo α,β -insaturados altamente electrofílico.^{57, 58} Por otro lado son pocos los estudios que relacionan estructura-actividad de chalconas sustituidas. Zhang⁴⁸ *et al* indican que el carácter de la sustitución en el anillo B tiene una influencia significativa en la actividad antiinflamatoria; en donde la posición de diferentes grupos funcionales (animos, alcoxidos, hidróxidos, halógenos, etc.) sustituidos en el anillo fenilo influye en gran medida la actividad antiinflamatoria. Mientras que Yadav⁵⁸ *et al*, sugiere que la actividad antiinflamatoria de los derivados de chalcona se incrementa cuando grupos aceptores de electrones (EWG) estaban presentes en estos compuestos. Otros autores concuerdan que la chalcona al poseer un sistema α,β -insaturado y dos anillos fenilos (A y B), el anillo A debe contener un fragmento deficiente en electrones tales como etilo, metilo o alquilo, mientras que el anillo B debe contener un grupo hidrofóbico tal como halógenos, nitro, ciano; así como describen el que el doble enlace insaturado y la posición *para* del anillo B es importante para mejorar la actividad biológica.

En relación a compuestos que presentan en su estructura grupos electroattractores (como el grupo nitro o amida) podemos observar que los evaluados en este estudio presentaron entre 43 a 61 % de efecto antiinflamatorio. Mientras que los obtenidos por Gómez⁴⁹ y equipo presentan porcentajes de MEPA alrededor de 43 a 68 %. En el caso de los compuestos sintetizados por Abdel-Aziz⁴² y colaboradores (con un grupo amida en el anillo B) presentan los porcentajes de inhibición los cuales varían entre 66 a 75 %, siendo el porcentaje de inhibición directamente proporcional al mayor efecto protector antiinflamatorio. Tabla 7

Tabla 7. Compuestos con actividad antiinflamatoria

Compuesto	Porcentaje (%)	Autor
	43.9*	Este estudio 2014
	61.1*	Este estudio 2014
	47.4*	Este estudio 2014
	58.2*	Gómez <i>et al</i>
	68.0*	Gómez <i>et al</i>
	43.2*	Gómez <i>et al</i>
	66**	¹ Abdel-Aziz <i>et al</i>
	69**	Abdel-Aziz <i>et al</i>
	75**	Abdel-Aziz <i>et al</i>

* Máximo efecto protector antiinflamatorio (MEPA). ** Porcentaje de inhibición.

Por lo anterior, en el presente trabajo se demostró que la presencia del grupo nitro en diferentes posiciones (*orto*, *meta*, *para*) del anillo B en la estructura de la chalcona tuvieron efecto antiinflamatorio.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

**CAPÍTULO 5:
CONCLUSIONES**

CONCLUSIONES

1. El compuesto **1a** se obtuvo con rendimiento del 90 %, en una reacción de dos pasos a partir de la hidrólisis ácida de la β -hidroxicetona correspondiente obtenida de la condensación entre acetofenona y 2-nitrobenzaldehído.
2. Se sintetizaron chalconas (**1b-e**) con buenos rendimientos alrededor del 90 % y tiempos de reacción de 2 horas aproximadamente.
3. Se encontraron las condiciones óptimas para llevar a cabo la adición de carbaniones de malonato de etilo a chalconas produciendo los aductos de Michael correspondientes; utilizando una mezcla de 20 % mol del compuesto zwitteriónico con 3.8 equivalente de carbonato de potasio en tolueno.
4. Se sintetizaron aductos de Michael (**3b-e**) con rendimientos moderados entre el 66 y 86 % y tiempos de reacción de 17 horas aproximadamente.
5. Los productos sintetizados se caracterizaron por espectroscopía (Infrarrojo y Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y de ^{13}C).
6. Se obtuvieron las estructuras cristalinas de tres compuestos (**1a**, **2** y **3c**).
7. Se seleccionó al DMSO como el vehículo para realizar la evaluación del efecto antiinflamatorio de las chalconas nitradas.
8. El meloxicam como fármaco de referencia administrado por vía oral mostró un efecto protector antiinflamatorio mayor que cuando se administró por vía intraperitoneal.
9. Los compuestos **1a-c** mostraron efecto protector antiinflamatorio a dosis de 200 mg/Kg similar al exhibido por el meloxicam vía intraperitoneal.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

CAPÍTULO 6: PARTE EXPERIMENTAL

6.1 EQUIPOS, FÁRMACOS Y REACTIVOS

Los espectros de IR se hicieron en KBr en un espectrofotómetro marca NICOLET modelo Magna FT-IR 750 o en el equipo Spectrum One de Perkin-Elmer.

Los espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , COSY se obtuvieron en los espectrómetros de RMN: Varian VX400 (400MHz), Varian VX300 (300MHz), usando TMS como referencia interna. Las asignaciones de ^1H se confirmaron con técnicas de correlación de ^1H - ^1H y ^1H - ^{13}C . Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm, las constantes de acoplamiento en (J) Hz. La numeración usada para la elucidación espectroscópica es independiente a la nomenclatura IUPAC y fue asignada a conveniencia para simplificación.

Las rotaciones específicas $[\alpha]_D$ se determinaron en un polarímetro Pekin Elmer Modelo 341 a 25°C utilizando la línea D de sodio.

Los puntos de fusión se determinaron en un equipo Fisher –Jones.

Las cromatografías en capa fina (CCF) fueron hechas en un cromatofolios Merck de Gel de Silice 60 con indicador fluorescentes 254nm, con un espesor de 0.2 nm y se revelaron en Dragendorff o una solución de permanganato de potasio. Los productos se detectaron con luz ultravioleta a 254 y 365 nm. Para las cromatografías en columna se utilizó Gel de Silice 60 (0.063- 0.220mm) Merck.

Todos los reactivos empleados para la síntesis, así como para la caracterización espectroscópica como para las pruebas de solubilidad de las chalconas y derivados fueron de grado analítico y espectroscópico respectivamente. (Sigma Aldrich y Fisher Scientific).

En los experimentos para determinar la actividad antiinflamatoria se usó carragenina lambda-kappa (mezcla no gelatinosa marca Sigma) como agente inflamatorio, la cual fue disuelta en solución salina (NaCl al 0.9%). El meloxicam que se empleó como fármaco de referencia fue una solución inyectable Excel Senosian (15 mg/1.5 mL).

El volumen de la pata de rata en mL se determinó en un pletismómetro marca Ugo Basile 7140.

6.2 SÍNTESIS DE CHALCONAS A PARTIR DE LA CONDENSACIÓN DE LA ACETOFENONA Y ALDEHÍDOS SUSTITUIDOS.

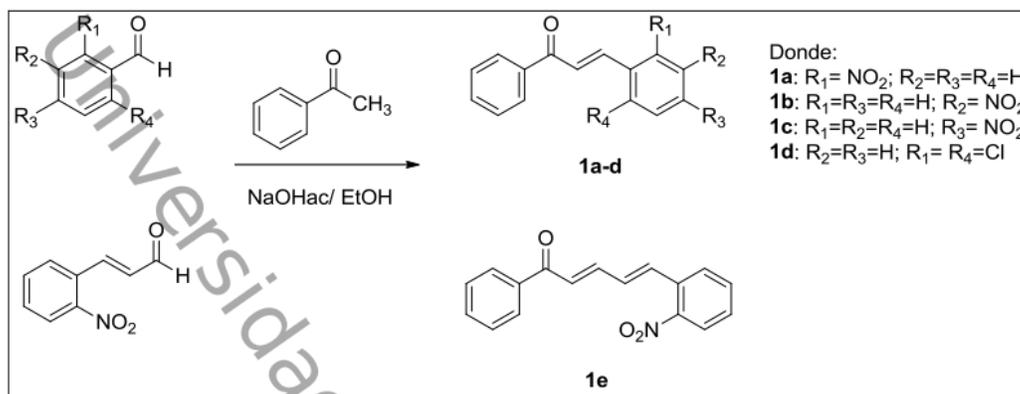
En la síntesis de las chalconas se utilizaron como reactivos de partida el 2-nitrobenzaldehído, 3-nitrobenzaldehído, 4-nitrobenzaldehído, 2,6-diclorobenzaldehído y 2-nitrocinnamaldehído, los cuales reaccionaron con acetofenona. Esquema 25

Por simplificación se describe únicamente la metodología para la obtención del compuesto (*E*)-3-(2-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona **1a**. Este mismo procedimiento se sigue para la síntesis de los compuestos **1b-e**.

1
La síntesis consistió en colocar proporciones equimoleculares de 2-nitrobenzaldehído (1mmol) con acetofenona (1mmol) en un matraz balón de 50 mL utilizando 0.5 equivalentes de hidróxido de sodio.

El procedimiento general consistió en disolver el aldehído en 3 mL de etanol, la mezcla se puso en agitación magnética a una temperatura de 0°C en un baño de hielo, a continuación se procedió a añadir la acetofenona, al mismo tiempo que se añadió 0.5 equivalentes hidróxido de sodio de una solución acuosa al 0.05 M, la forma de adición se hizo gota a gota. La mezcla resultante se mantuvo en agitación vigorosa hasta alcanzar temperatura ambiente, hasta su comprobación por CCF del consumo total de materia prima (aproximadamente 3 horas); una vez transcurrido el tiempo mencionado el producto de reacción se filtró, se lavó con agua fría y se procedió a su recrystalización por par de disolventes (diclorometano/hexano) el producto obtenido se secó en estufa a 70°C y se guardó en recipiente apropiado para pruebas posteriores (rendimiento, solubilidad, espectroscopia de infrarrojo y resonancia magnética nuclear de protón y carbono). El compuesto **1a** de obtuvo como un sólido cristalino de color amarillo con 34% de rendimiento.

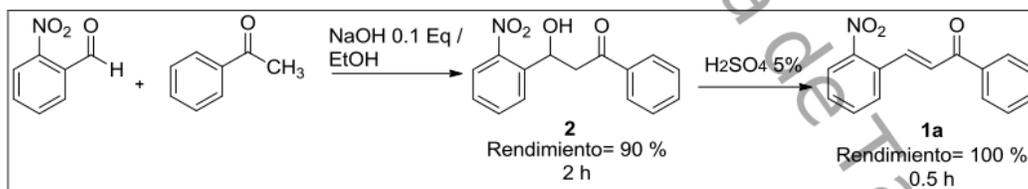
Las chalconas **1b-e** fueron sintetizadas mediante el procedimiento anterior. Obteniéndose con rendimientos del 92, 90, 92, 80% respectivamente.



Esquema 25

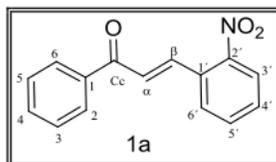
El compuesto **1a** se sintetizó mediante una reacción de dos pasos para mejorar el rendimiento; primero la condensación Claisen-Schmidt con 0.1 equivalentes de hidróxido de sodio de una solución acuosa al 0.05 M, por medio de la metodología descrita anteriormente se obtuvo el compuesto **2** con 90 % de rendimiento. Se procedió a la deshidratación de **2** la cual se realizó colocando 50 mg del compuesto a reflujo en 50 mL de una solución de ácido sulfúrico al 5 % hasta su comprobación por CCF del consumo total de materia prima (aproximadamente 30 minutos); una vez transcurrido en tiempo mencionado el producto de reacción se filtró, se lavó con agua fría y se procedió a su recristalización por par de disolventes (diclorometano/hexano) el producto obtenido se secó en estufa a 70°C y se guardó. El compuesto **1a** de obtuvo con rendimiento del 90 %.

Esquema 26



Esquema 26.

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



Rendimiento	90%
IR [cm⁻¹]	1663(s), 1511(s) y 1337(s)
Características físicas:	Sólido amarillo
p. f.	115-116 °C

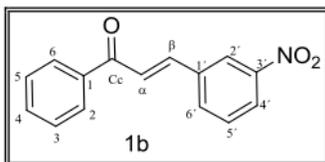
Tabla 8: Asignación del espectro de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	Multiplicidad*	J (Hz)	Asignación
8.13	d	15.6	1H- β
8.06-8.03	dd	--	1H-3'
8.03-8.00	m	--	2H-2,6
7.76-7.68	m	--	2H-5',6'
7.61-7.56	m	--	2H-4',4
7.54-7.48	m	--	2H-3,5
7.34	d	15.6	1H- α

*d= doble, dd= doble de doble, m= múltiple

Tabla 9: Asignación del espectro de RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃)

δ (ppm)	Asignación
190.20	Cc (C=O)
148.38	C-2' (<i>ipso</i>)
140.01	C- β
137.23	C-1 (<i>ipso</i>)
133.53	C-5'
133.07	C-4
131.10	C- α
130.29	C-6'
129.12	C-4'
128.63	C-3,5
128.61	C-2,6
127.03	C-1' (<i>ipso</i>)
124.85	C-3'

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

Rendimiento	92%
IR [cm⁻¹]	1661(s), 1529(s) y 1354(s)
Características físicas:	Sólido blanco
p. f.	132-134°C

Tabla 10: Asignación del espectro de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃).

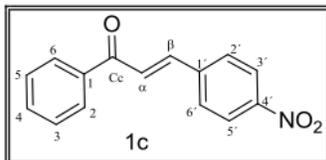
δ (ppm)	Multiplicidad*	J (Hz)	Asignación
8.49	t	--	1H-2'
8.26 - 8.22	m	--	1H-4'
8.06 - 8.03	m	--	2H-5',6'
7.94 - 7.91	dd	--	1H-4
7.85 - 7.80	d	15.7	1H- β
7.69 - 7.64	d	15.7	1H- α
7.65 - 7.59	m	--	2H-2,6
7.55 - 7.53	m	--	2H-3,5

*d= doble, t= triple, dd= doble de doble, m= múltiple

Tabla 11: Asignación del espectro de RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃).

δ (ppm)	Asignación
189.52	Cc (C=O)
148.57	C-3'(<i>ipso</i>)
141.52	C- β
137.42	C-1 (<i>ipso</i>)
136.51	C-1'(<i>ipso</i>)
134.55	C-6'
133.22	C-4
129.95	C-5'
128.71	C-3,5
128.50	C-2,6
124.56	C-4'
124.43	C-2'
122.27	C- α

(E)-3-(4-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (1c)



Rendimiento	90 %
IR [cm⁻¹]	1659(s), 1515(s) y 1342(s)
Características físicas:	Sólido amarillo
p. f.	156-158 °C

Tabla 12: Asignación del espectro de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) del compuesto **1c**.

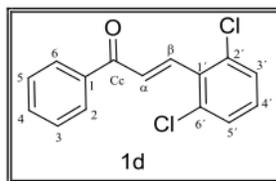
δ (ppm)	Multiplicidad*	J (Hz)	Asignación
8.26	d	8.7	2H-3', 5'
8.02	dd	7	2H-2,6
7.8	d	15.54	1H- β
7.8	d	8.7	2H-2', 6'
7.65	d	15.54	1H- α
7.61	d	7.6	1H-4
7.53	dt	7.6	1H-3,5

*d= doble, dd= doble de doble, dt=doble triplete

Tabla 13: Asignación del espectro de RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) del compuesto **1c**

δ (ppm)	Asignación
189.53	Cc (C=O)
148.43	C-4'(ipso)
141.43	C- β
140.94	C-1 (ipso)
137.41	C-1'(ipso)
133.29	C-4
128.86	C-3, 5
128.73	C-6, 2
128.50	C-2', 6'
125.59	C- α
124.11	C-3, 5

(E)-3-(2,6-diclorofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (**1d**)



Rendimiento	92%
IR [cm⁻¹]	1669(s), 1011(m), 774(s) y 603(w)
Características físicas:	Sólido amarillo
p. f.	75-76 °C

Tabla 14: Asignación del espectro de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃).

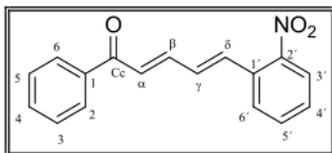
δ (ppm)	Multiplicidad*	J (Hz)	Asignación
8.03 - 8.01	m	--	2H-2, 6
7.86	d	16.4	1H- β
7.67	d	16.4	1H- α
7.61 - 7.57	m	--	1H-4
7.52 - 7.49	m	--	2H-3,5
7.38 - 7.36	m	--	2H-3', 5'
7.20	t	--	1H-4'

*d= doble, m= multiplete, t=triplete

Tabla 15: Asignación del espectro de RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) del compuesto **1d**

δ (ppm)	Asignación
190.04	Cc (C=O)
137.72	C- β
137.53	C-1 (<i>ipso</i>)
135.09	C-1' (<i>ipso</i>)
133.06	C-2' (<i>ipso</i>)
132.50	C-6' (<i>ipso</i>)
130.35	C-4
129.78	C- α
129.66	C-4'
128.77	C-3', 5'
128.64	C-3, 5
128.62	C-2, 6

(2*E*,4*E*)-5-(2-nitrofenil)-1-fenilpenta-2,4-dien-1-one (**1e**)



Rendimiento	80%
IR [cm⁻¹]	1654(<i>m</i>), 1549(<i>s</i>), 1513(<i>s</i>) y 1344(<i>s</i>)
Características físicas:	Sólido amarillo
p. f.	128-130 °C

Tabla 16: Asignación del espectro de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) del compuesto **1e**.

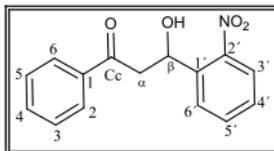
δ (ppm)	Multiplicidad*	<i>J</i> (Hz)	Asignación
7.098 - 7.95	m	--	3H-5', 2, 6
7.72 - 7.70	dd	6.5	1H-3'
7.64 - 7.62	dd	6.5	1H-6'
7.61 - 7.55	m	--	2H- β , 4'
7.51 - 7.45	m	--	4H- δ , 3, 4, 5
7.138	d	15.3	1H- α
7.00 - 6.94	dd	15.3	1H- γ

*s= singlete, d= doble, m= multiplete, t=tripleto

Tabla 17: Asignación del espectro de RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) del compuesto **1e**.

δ (ppm)	Asignación
190.34	Cc (C=O)
147.99	C-2' (<i>ipso</i>)
143.54	C- β
137.75	C-1 (<i>ipso</i>)
135.71	C- γ
133.18	C- δ
132.86	C-3'
131.61	C-4
131.54	C-1' (<i>ipso</i>)
129.23	C-6'
128.60	C-4'
128.40	C-3, 5
128.27	C-2, 6
127.62	C- α
124.90	C-5'

3-hidroxi-3-(2-nitrofenil)-1-fenilpropan-1-ona (3)



Rendimiento	90%
IR [cm⁻¹]	1599(s), 1525(s) y 1346(s)
Características físicas:	Sólido blanco
p.f.	87-89 °C

Tabla 18: Asignación del espectro de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) del compuesto **3**.

δ (ppm)	Multiplicidad*	J (Hz)	Asignación
7.99-7.93	m	--	4H-2, 6, 3', 5'
7.70-7.65	m	--	1H-6'
7.60-7.55	m	--	1H-4'
7.47-7.42	m	--	3H-3, 4, 5
5.86-5.83	dd	4	1H-β
4.08	Banda ancha	--	1H-OH
3.72-3.67	dd	4	1H-α
3.25-3.18	dd	8	1H-α

*d= doble, dd=doble de doble

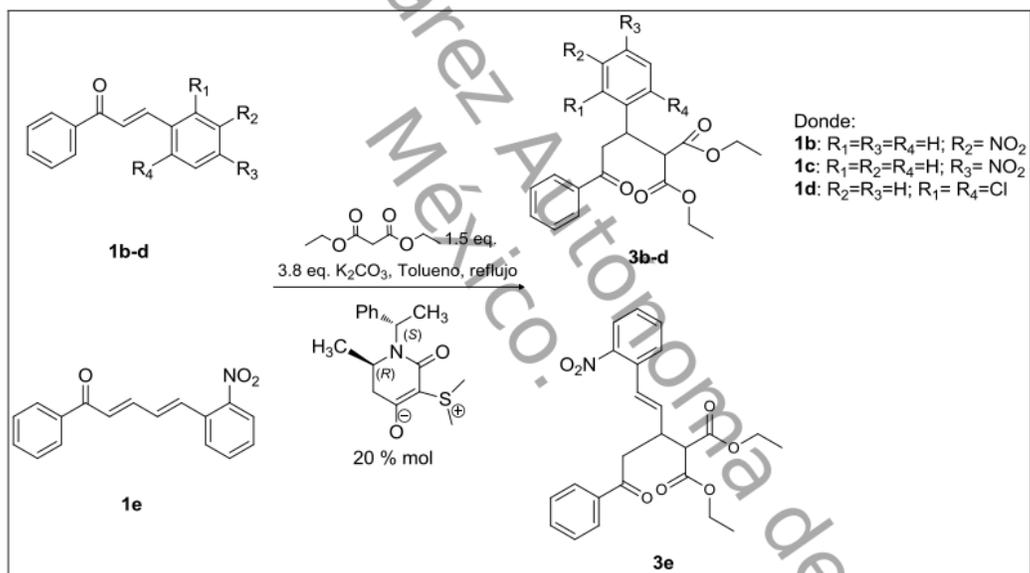
Tabla 19: Asignación del espectro de RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) del compuesto **3**.

δ (ppm)	Asignación
199.76	Cc (C=O)
140.15	C-6'
138.53	C-1 (<i>ipso</i>)
136.19	C-5
133.76	C-4
133.74	C-3'
128.66	C-1' (<i>ipso</i>)
128.33	C-2,6
128.23	C-2' (<i>ipso</i>)
128.15	C-3,5
124.35	C-4'
65.80	C-β
46.42	C-α

6.3 ADICIÓN 1,4- DE CARBANIONES DERIVADOS DE MALONATO DE ETILO A CHALCONAS

Por simplificación se describe la metodología usada para la obtención del (+/-)-2-[1-(4-nitrofenil)-3-oxo-3-fenil-propil] malonato de dietilo (**3e**), aducto de Michael producido por la adición 1,4- de carbaniones derivados de malonato de etilo al compuesto **1c**.

En el Esquema 27 se muestra el procedimiento general para la síntesis de los aductos de Michael. El compuesto zwitterionico, (1'S)-(-)-[4-Alcoxi-(6R)-metil-2-oxo-1-(1'-feniletil)-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-il]- dimetil sulfonio, utilizado en la preparación de aductos de Michael fue proporcionado por el Laboratorio de Síntesis Orgánica del Instituto de Ciencias de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.²²



Esquema 27

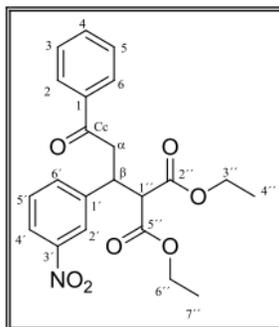
En un matraz de 50 mL, se adicione 75 mg del compuesto **1c** (0.3mmol), 17.4 mg de zwitterion (0.06 mmol), 15.7 mg de carbonato de potasio (1.14 mmol), posteriormente a esta mezcla se agregó 10 mL de tolueno anhidro como disolvente y por último se adicione 72 mg de malonato de dietilo (0.45 mmol). La mezcla resultante se mantuvo en agitación vigorosa con reflujo de tolueno hasta la comprobación por CCF del mayor consumo de la materia prima (aproximadamente 20 horas). El excedente de tolueno se eliminó a presión

reducida, obteniéndose una mezcla de color amarillo. El crudo de reacción se purificó por columna (SiO_2 , hexano-acetato de etilo), el zwitterion se recuperó con metanol al final de la columna y fue sometido a presión reducida para su uso posterior, para poder reutilizar el zwitterion se le hicieron pruebas de resonancia magnética de protón y de carbono 13. El compuesto **3c** de obtuvo como un sólido de color amarillo con 78% de rendimiento.

Los aductos de Michael **3b**, **3d**, **3e** fueron sintetizadas mediante el procedimiento anterior. Obteniéndose con rendimientos del 66, 77, 86 % respectivamente.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

(+/-)-2-[1-(3-nitrofenil)-3-oxo-3-fenil-propil] malonato de dietilo (3b)



Rendimiento	66 %
IR [cm⁻¹]	1743(s), 1684(s), 1530(s), 1353(s)
Características físicas:	Sólido blanco
p.f.	79-81 °C

Tabla 20: Asignación del espectro de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) del compuesto **3b**.

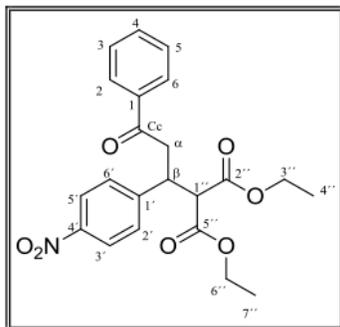
δ (ppm)	Multiplicidad*	J (Hz)	Asignación
8.10	t	-	1H-2'
7.99 - 7.95	m	-	1H-4'
7.83 - 7.81	dd	-	2H-2,6
7.64 - 7.62	m	-	1H-6'
7.49 - 7.44	m	-	1H-5'
7.38 - 7.33	m	-	3H-3, 4, 5
4.26 - 4.21	m	-	1H-β
4.17 - 4.10	m	-	2H-3''
3.95 - 3.89	m	-	2H-6''
3.79	d	-	1H-1''
3.58 - 3.52	m	-	1H-α
3.51 - 3.44	m	-	1H-α
1.19 - 1.15	t	-	3H-4''
0.99 - 0.95	t	-	3H-7''

*d= doble, dd= doble de doble, t= triple, m= multiplete

Tabla 21: Asignación del espectro de RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) del compuesto **3b**

δ (ppm)	Asignación
196.66	Cc (C=O)
167.71	C-2"
167.23	C-5"
148.03	C-3'
142.83	C-1'
136.23	C-1
135.17	C-6'
133.33	C-4
129.19	C-3, 5
128.58	C-2, 6
127.90	C-5'
122.92	C-2'
122.15	C-4'
61.85	C-3"
61.56	C-6"
56.78	C-1"
41.91	C- α
40.00	C- β
13.90	C-4"
13.71	C-7"

(+/-)-2-[1-(4-nitrofenil)-3-oxo-3-fenil-propil]malonato de dietilo (3c)



Rendimiento	78 %
IR [cm⁻¹]	1736(s), 1684(s), 1521(s), 1346(s)
Características físicas:	Sólido amarillo
p.f.	85-87 °C

Tabla 22: Asignación del espectro de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) del compuesto **3c**.

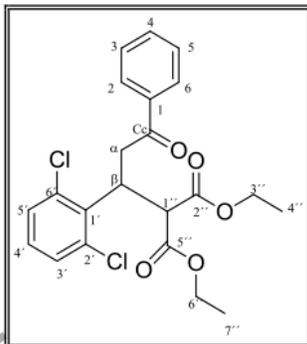
δ (ppm)	Multiplicidad*	J (Hz)	Asignación
8.13 - 8.09	m	-	2H-3', 5
7.89 - 7.87	m	-	2H-2, 6
7.56 - 7.41	m	-	5H-3, 4, 5, 2', 6'
4.33 - 4.17	m	-	4H-3'', 6''
4.02 - 3.96	m	-	2H- α
3.86	d	--	1H-1''
3.63 - 3.49	m	-	1H- β
1.26 - 1.23	t	-	3H-4''
1.08 - 1.04	t	--	3H-7''

*d= doble, t= triple, m= multiplete

Tabla 23: Asignación del espectro de RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) del compuesto **3c**

δ (ppm)	Asignación
196.64	Cc (C=O)
167.70	C-2''
167.20	C-5''
148.36	C-1'
146.85	C-4'
136.23	C-1
133.35	C-4
129.32	C-2', 6'
128.62	C-3, 5
127.93	C-2, 6
123.50	C-3', 5'
61.91	C-3''
61.64	C-6''
56.71	C-1''
41.94	C- α
40.23	C- β
13.94	C-7''
13.76	C-4''

(+/-)-2-[1-(2,6-diclorofenil)-3-oxo-3-fenil-propil]malonato de dietilo (3d)



Rendimiento	77 %
IR [cm⁻¹]	1734(s), 1685(s), 1027(s), 694(m)
Características físicas:	Líquido amarillo

Tabla 24: Asignación del espectro de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) del compuesto **3d**

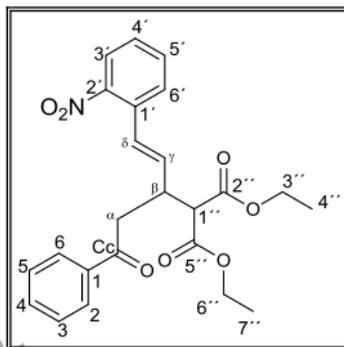
δ (ppm)	Multiplicidad*	J (Hz)	Asignación
7.95 - 7.92	m	-	2H-3', 5'
7.54 - 7.50	m	--	2H-4
7.44 - 7.39	m	--	2H-3, 5
7.28 - 7.19	m	--	2H-2, 6
7.07 - 7.02	t	--	1H-4'
5.19 - 5.12	m	--	1H- β
4.50	d	-	1H-1''
4.29 - 4.16	m	--	2H-6''
3.97 - 3.84	m	--	3H-3'', α
3.62 - 3.57	dd	--	1H- α
1.26	t	--	3H-7''
0.97	t	--	3H-4''

*d= doble, dd= doble de doble, t= triple, m= multiplete

Tabla 25: Asignación del espectro de RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) del compuesto **3d**

δ (ppm)	Asignación
197.20	Cc (C=O)
168.14	C-2''
167.14	C-5''
137.92	C-1'
136.46	C-2'
135.12	C-6'
134.81	C-1
133.02	C-4
129.70	C-4'
128.79	C-3'
128.69	C-5'
128.48	C-3, 5
128.14	C-2, 6
61.85	C-3''
61.32	C-6''
53.95	C-1''
40.14	C- α
36.69	C- β
13.97	C-4''
13.57	C-7''

(+/-)- (E)-2-(1-(2-nitrofenil)-5-oxo-5-fenilpent-1-en-3-il) malonato de dietilo (3e)



Rendimiento	86 %
IR [cm⁻¹]	1731(s), 1681(m), 1521(s), 1345(s)
Características físicas:	Líquido amarillo

Tabla 26: Asignación del espectro de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) del compuesto 3e

δ (ppm)	Multiplicidad*	J (Hz)	Asignación
7.96 - 7.94	m	--	2H-6', 3'
7.85 - 7.83	dd	--	1H-4
7.55 - 7.49	m	--	1H-5'
7.47 - 7.41	m	--	4H-2, 3, 5, 6
7.33 - 7.28	m	--	1H-4'
6.90	d	15.6	1H- δ
6.33 - 6.27	dd	15.6	1H- γ
4.21 - 4.13	m	--	4H-6'', 3''
3.78	d	7.2	1H-1''
3.72 - 3.68	m	--	1H- β
3.45 - 3.40	dd	16.7	1H- α
3.28 - 3.21	dd	16.7	1H- α
1.25 - 1.22	t	--	3H-4''
1.21 - 1.17	t	--	3H-7''

*d= doble, dd= doble de doble, t= triple, m= multiplete

Tabla 27: Asignación del espectro de RMN-¹³C (400 MHz, CDCl₃) del compuesto **3e**

δ (ppm)	Asignación
197.71	Cc (C=O)
168.04	C2''
167.85	C5''
147.30	C2'
136.51	C1
134.06	C γ
133.16	C3'
132.97	C4
132.57	C1'
128.92	C6'
128.53	C3, 5
128.01	C2, 6
127.94	C4'
127.69	C δ
124.24	C5'
61.53	C3''
61.43	C6''
55.08	C1''
40.83	C α
38.43	C β
13.91	C4''
13.87	C7''

6.4 ANIMALES

Se emplearon ratas Wistar macho adulto de 12-14 semanas de edad y 200-250 g de peso, procedentes de la Unidad de Producción, Cuidado y Experimentación de Animales de la División Académica de Ciencias de la Salud, UJAT, los animales se mantuvieron bajo condiciones de temperatura e iluminación controladas. La ingesta de alimento y agua fue *ad libitum*; retirándose el alimento 12 horas antes de cada experimento dejando el libre acceso a consumo de agua. Las ratas se utilizaron una sola vez y al término del experimento se sacrificaron en cámara saturada de CO₂. Los experimentos se efectuaron de acuerdo con los lineamientos para el cuidado de animales de laboratorio y las guías éticas para la investigación del dolor experimental en animales conscientes.⁵⁹

6.5 PRUEBAS DE SOLUBILIDAD DE LAS TRES NITROCHALCONAS

Las pruebas de solubilidad se realizaron para encontrar el vehículo más apropiado para su administración en ratas. Los disolventes que se emplearon fueron solución salina, carboximetilcelulosa (CMC) al 1% y al 0.5%; Tween 80, hexano y dimetilsulfóxido (DMSO).

En la prueba de solubilidad se colocaron en tubos de ensaye 0.1 g de la nitrochalcona indicada y se agregó a cada tubo un 1 mL de cada disolvente, se agitó y se observó (prueba de solubilidad en frío); si no se disolvió, se aumentó la cantidad del disolvente agregando de mililitro en mililitro hasta completar 3 mL. Se determinó si la chalcona en cuestión era soluble en frío. Las sustancias que fueron insolubles en frío, se hizo el ensayo de la solubilidad en caliente, cada tubo fue colocado en baño María agitando constantemente hasta ebullición y se observó si fue soluble o no en caliente.⁶⁰

6.6 MODELO DE INFLAMACIÓN: EDEMA EN LA PATA DE LA RATA INDUCIDO CON CARRAGENINA

Con el fin de determinar el efecto antiinflamatorio de las chalconas sintetizadas, así como del meloxicam como fármaco testigo, se utilizó el modelo de edema en la pata en rata inducido por la administración intraplantar de carragenina.²⁶ En dicho estudio, a los animales se les midió el volumen de la pata trasera derecha a un tiempo cero (t=0), se le

administro vía intraperitoneal (i.p.) el compuesto correspondiente o el fármaco testigo seguido de la administración de 50 μ L de carragenina al 0.3 % suspendida en solución salina, al tiempo cero, en la pata trasera derecha de la rata. El curso temporal del volumen del edema (mL) en la pata se midió con un pletismómetro. El aparato mide el volumen de agua en mililitros, desplazado por la pata sumergida en una celda de acrílico. Las ratas desarrollaron edema en la pata después de la inyección intraplantar de carragenina, por lo tanto, cuando se midió el volumen de la pata por desplazamiento de agua, se registró un mayor volumen (mL) de agua desplazada por la pata con edema. El registro del volumen de la pata se hizo por triplicado, cada hora durante 6 h. Figura 14



Figura 14. Pletismómetro (Ugo Basile7140)

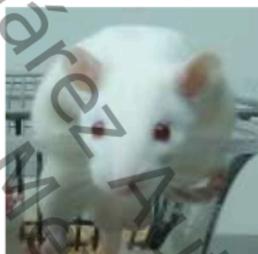
6.7 DETERMINACIÓN DEL CURSO TEMPORAL DEL EFECTO INFLAMATORIO

La determinación del efecto inflamatorio de la carragenina, se realizó conforme a lo descrito en el modelo de inflamación, administrando la solución de carragenina al 0.3 % en la pata de la rata; cabe indicar que dicha concentración fue establecida previamente por el grupo de trabajo del Laboratorio de Farmacología de la DACS-UJAT.

1 La evaluación del efecto antiinflamatorio de cada una de las nitrochalconas sintetizadas **1a-c**, se realizó preparando una dosis de 200 mg/Kg de cada una de las chalconas nitradas suspendidas en DMSO.

Se trabajaron 42 ratas divididas en 7 grupos de 6 ratas. Tres grupos recibieron cada una de las chalconas nitradas **1a-c** por vía intraperitoneal (i.p.), seguido de la administración de carragenina por vía intraplantar (i.pl.). Se estableció un grupo de 6 ratas al cual se le administró únicamente carragenina vía i.pl. y otro grupo de 6 ratas al que se le administró solo solución salina. Dos grupos de ratas (n=6) recibieron Meloxicam, uno vía i.p. y el otro p.o.; a ambos grupos se les administró inmediatamente carragenina por vía i.pl. Esquema

28



Chalconas			Grupo Carragenina	Grupo Salina	Grupo Meloxicam	
1a* (200mg/kg) i.p.	1b* (200mg/kg) i.p.	1c* (200mg/kg) i.p.		Solución salina (NaCl al 0.9 %) i.pl.	Meloxicam (10 mg/kg) i.p.	Meloxicam (10 mg/kg) p.o.
C	C	C	C		C	C

Esquema 28. Diseño experimental para evaluar el efecto antiinflamatorio de las tres nitrochalconas sintetizadas (**1a-c**), i.p; C= Carragenina intraplantar; Meloxicam v.i.p y p.o.; *Vehículo= DMSO.

6.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los resultados se presentan como el promedio \pm error estándar, con 6 ratas por grupo. Para la evaluación del efecto antiinflamatorio, se calculó el porcentaje de máximo efecto protector antiinflamatorio (MEPA) en cada rata y a cada tiempo, dicho porcentaje de efecto fue determinado por la siguiente ecuación:

$$MEPA(\%) = \frac{V_{carr} - V_{trat}}{V_{carr} - V_o} \times 100$$

Donde:

1 V_{carr} = volumen de la pata de la rata que recibió carragenina i.pl.

V_{trat} = volumen de la pata del grupo tratado con chalconas **1a-c** o meloxicam y carragenina.

1 [Redacted text block]

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Borel J. I., Teixido J., Falcó J. I.; Síntesis Orgánica; Editorial Síntesis; **2003**.
- 2 Kumar D., Muruthi K. M., Akamats K., Kukasa E., Harada H., Ito T.; *Bioorganic & Medical Chemistry Letters*; **2010**; 20; 3916.
- 3 Siddiqui Z. N., Mohammed M. T. N., Ahmad A., U. Khan A. U.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*; **2011**; 21; 2860.
- 4 Anup B., Atanu P., Vedavati G. P., Akkattu T. B.; *Organic Letters*; **2013**; 15; 1756.
- 5 Yolacan C.; Oge A.; Mavis M. E.; Aydogan F. *Turk J Chem*, **2012**, 36, 137.
- 6 Gryko D.; Giedyk M.; Chrominski. *Arkivoc*, **2014**; iv, 135.
- 7 Joshi N. N.; Jha S. C. *Arkivoc*, **2002**, vii, 167.
- 8 Kalanithi M., Rajarajan M., Tharmajar P., Sheela C. D., *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*; **2012**; 15; 155.
- 9 Mopuru Vijaya B. R., Shih-Shun C., Meng-Liang L., Hsiu-Hui C., Ping-Chung K., Tian-Shung W.; *Chem. Pharm. Bull.*; **2011**; 59; 1549.
- 10 Vogl S., Picker P., Mihaly-Bison J., Fakhruddin N., Atanasov A. G., Heiss E. H., Wawrosch C., Reznicek G., Dirsch V. M., Saukel J., Kopp B.; *Journal of Ethnopharmacology*; **2013**; 149; 750.
- 11 Bandgar B. P., Patil S. A., Gacche R. N., Korbad B. L., Hote B. S., Kinkar S. N., Jalde S. S.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*; **2010**; 20; 730.
- 12 Hassan S. Y.; *Molecules*; **2013**; 18; 2683.
- 13 Kuete V., Sandjo L. P.; *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine Press*; **2012**; 18; 543.
- 14 Azarifar D., Shaebanzadeh M.; *Molecules*; **2002**; 7; 885.
- 15 Abdelwahab S. I.; Al-Mamary M. A.; Mohan S., Syam S.; *Molecules*; **2012**; 17; 6179.
- 16 Chao-Jun L, Tak-hang C.; *Comprehensive organic reactions in aqueous media*; Editorial wiley-interscience, **2007**.
- 17 Carey F. A. Sundberg R. J.; *Advanced Organic Chemistry*; Editorial springer; **2007**.
- 18 Toma S., Kotrusz P.; *Arkat*; **2006**; v; 100.
- 19 Kubota Y., Ikeya H., Sugi Y., Yamada T., Tatsumi T.; *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*; **2006**; 249; 181.
- 20 Yolacan C., Oge A., Mavis M. E., Aydogan F.; *Turk J Chem*; **2012**; 36; 137.

- 21 Maruoka K., Ooi T., Ohara D.; *Organic Letters*; **2005**; 7; 3195.
- 22 Paola Guadalupe Gordillo Guerra; Benemérita Universidad de Puebla. **2011**. Tesis de Maestría.
- 23 Kuang H., Wang Q., Su Y., Sun Y., Feng J., Guo R., Chan K.; *Journal of Ethnopharmacology*; **2013**; 146; 9.
- 24 Abdel-Aziz M., Abuo-Rahma G. E-D. A.A., Mourad M. A. E., Farag H. H.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry*; **2012**; 20; 195.
- 25 Otterness I. G., Gans D. J.; *J Pharm Sci.*; **1988**; 77(9); 790.
- 26 Winter C. A., Risley G. A., Nuss G. W.; *Proc Soc Exp Biol Med*; **1962**; 648; 80.
- 27 Di Rosa M., Giroud J. P., Willoughby D. A.; *J Pathol*; **1971**; 104(1); 15.
- 28 Hargreaves K., Dubner R., Brown F., Flores C., Joris J.; *Pain*; **1988**; 32(1); 77-88.
- 29 Dirig D. M., Salami A., Rathbun M. L., Ozaki G. T., Yaksh T. L.; *J NeuroSci Methods*; **1997**; 76(2);183.
- 30 Nakamura M., Ferreira S. H.; *Eur. J. Pharmacol.*; **1987**; 135(2); 145.
- 31 Cravotto G., Demetri A., Nano G. M., Palmisano A. P., Tagliaprieta S.; *European Journal of Organic Chemistry*; **2003**; 2003; 4438.
- 32 Terenzi H., Domeneghini C. L., Mascarello A., Purificação M., Vernal J., Sechini C. M. N., Zenteno M. E., Villarino A., Nunes R. J., Yunes R. A.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*; **2008**; 18; 6227.
- 33 Hormaza A. A., Arbelaez O. F., Montes V. N.; *Scientia et Technica*; **2009**; 43, 316.
- 34 Correa A. G., Viera L. C. C., Weber P. M.; *Tetrahedron Letters*; **2012**; 53; 2715.
- 35 Mathew S. P., Gunathilagan S., Roberts S. M., Blackmond D. G.; *Organic Letters*; **2005**; 7; 4847.
- 36 Zhang Y., Li X., Li J., Chen J., Meng X., Zhao M., and Chen B.; *Organic Letters*; **2012**; 14; 26.
- 37 Kim D. Y., Huh S. C., Kim S. M.; *Tetrahedron Lett*; **2001**; 42; 6299.
- 38 Salunkhe M. M., Dere R. T., Pal R. R., Patil P. S.; *Tetrahedron Letters*; **2003**, 44, 5351.
- 39 Maruoka K., Ooi T., Ohara D., Fukumoto K.; *Organic Letters*; **2005**; 7; 3195.
- 40 Zhou Q. L., Chao C., Shou-Fei Z., Wu X. Y.; *Tetrahedron Asymmetry*; **2006**; 17; 2761.
- 41 Wang W., Wang J., Li H., Zu L., Jiang W., Xie H., Duan W.; *Journal of the American Chemical Society Communications*; **2006**; 128; 12652.

- 42 Kondo Y., Naka H., Kanase N., Ueno M.; *Chemistry: A European Journal*; **2008**; *14*; 5267.
- 43 Feng X., Chen D., Chen Z., Xiao X., Yang Z., Lin L., Liu X.; *Chemistry: A European Journal*; **2009**; *15*; 6807.
- 44 Su C., Xie Y. M., Zhang Q. T.; *Catalysis Letters*; **2011**; *141*; 1004.
- 45 Kumar D., Muruthi K. M., Akamats K., Kukasa E., Harada H., Ito T.; *Bioorganic & Medical Chemistry Letters*; **2010**; *20*; 3916.
- 46 Rahman M. A.; *Chemical Sciences Journal*; **2011**; *2011*: CSJ-29.
- 47 Venkata M.U., Sahoo L., Pranay K. K., Suryanarayana U. M.; *Med Chem Res*; **2013**; DOI 10.1007/s00044-013-0876-x
- 48 Zhang X. W., Zhao D. H., Quan Y. C., Sun L. P., Yin X. M., Guan L. P.; *Medicinal Chemistry Research*; **2010**; *19*; 403.
- 49 Gomez R. A., Aguilar M. H., Romero C. N., Roa F. L. F., Lobato G. C. E.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*; **2013**; *23*; 5519.
- 50 Ávila E. E., Mora A. J.; *El enlace puente hidrógeno y sus Aplicaciones*; **2004**.
- 51 Pretsch E., Bühlman, Affolter C., Herrera A., Martínez R.; *Determinación estructural de compuestos orgánicos*; Editorial Masso; **2004**.
- 52 Abraham Gómez Rivera; *Universidad Juárez Autónoma de Tabasco*; **2012**. Tesis de Maestría.
- 53 Shengjian J., Chunhua L., Daming D.; *Chin. J. Chem.*; **2012**; *30*; 2676.
- 54 Seybold V. S., Jia Y. P., Abrahams L. G.; *Pain*; **2003**; *105(1-2)*; 47.
- 55 Granados V.; *Curr Top Pharmacol*; **2003**; *7*; 209.
- 56 <http://www.minsa.gob.pe/portallibreria2/biblio/plm/PLM/productos/32439.htm>;
Boehringer Ingelheim; *Química Suiza S. A.*; 05/05/14
- 57 Foresti R., Hoque M, Monti D., Green C. J., Motterlini R.; *J Pharmacol Exp Ther*; **2005**; *312*; 686.
- 58 Yadav H. L., Gupta P., Pawar P. S., Singour P. K., Patil U. K.; *Medicinal Chemistry Research*; **2010**; *19*;1.
- 59 Zimmermann M.; *Pain*; **1983**; *16*; 109.
- 60 Ávila J. G., García C., Gavilán I. C., León F., Méndez J. M., Pérez G.; *Química Orgánica, Experimentos con un enfoque ecológico*; UNAM; **2001**.

SÍNTESIS Y EXPLORACIÓN DE LA ADICIÓN TIPO MICHAEL EN ENONAS Y DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA DE NITROCHALCONAS

ORIGINALITY REPORT

16%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	archivos.ujat.mx Internet	1687 words — 11%
2	repositorioinstitucional.buap.mx Internet	181 words — 1%
3	www.clinicacfs.com Internet	90 words — 1%
4	www.sefh.es Internet	83 words — 1%
5	tesis.ipn.mx Internet	47 words — < 1%
6	sqm.org.mx Internet	36 words — < 1%
7	pdffox.com Internet	35 words — < 1%
8	hdl.handle.net Internet	33 words — < 1%
9	www.slideshare.net Internet	20 words — < 1%

10	idoc.tips Internet	18 words — < 1%
11	es.slideshare.net Internet	17 words — < 1%
12	es.scribd.com Internet	16 words — < 1%
13	gredos.usal.es Internet	16 words — < 1%

EXCLUDE QUOTES ON

EXCLUDE BIBLIOGRAPHY ON

EXCLUDE SOURCES

EXCLUDE MATCHES

OFF

< 15 WORDS