

## *Trabajo de Fin de Máster*

Chalconas, bioactividad y aplicaciones sintéticas

Sergio Arzola Sierra

Tutor: Dr. Ignacio Brouard  
Martín. Científico Titular del  
CSIC-IPNA (Instituto de  
Productos Naturales y  
Agrobiología)

**Curso 2019-2020**

## Índice

1. Abreviaturas	3
2. Resumen	5
3. Introducción	6
4. Actividad Biológica	15
5. Chalconas Híbridas	24
6. Aplicaciones de chalconas en síntesis	34
7. Conclusiones	46

## *1. Abreviaturas*

FDA	Food and Drugs Administration
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
CoA	Coenzima A
VIH	Virus inmunodeficiencia humana
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
ALR	Aldosa reductasa
ADN	Ácido desoxirribonucleico
DPPH	2,2-Difenil-1-picrylhydrazyl
T-ALL	Leucemia linfocítica aguda
OMS	Organización Mundial de la Salud
NECD	Notch Extracellular Domain
NTM	Notch Transmembrane Domain
NICD	Notch Intracellular Domain
MTA	Microtubule Targeting Agent
LOX	Lipooxigenasa
ELA	Esclerosis Lateral Amiotrófica
MAO-A	Monoamino Oxidasa A
MAO-B	Monoamino Oxidasa B

HT29	Human Tissue 29
MDA-MB-231 caucasiana	Adenocarcinoma de Mama de Mujer de raza caucasiana
CCA	Agentes Quimiopreventivos del Cancer
CCR	Cancer Colorrectal
ROS	Especies Reactivas del Oxigeno
GCHM	Glabridina-Chalcona
TosMIC	Toluenesulfonylmethyl Isocyanide
IMes·HCl	1,3-Dimesitylimidazol-2-ylidene
NHC	N-Heterocyclic Carbene
DMM	Diaminomethylenemalononitrile
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol
CDSA	Coordinationdriven Self-Assembly

## **2. Resumen**

Las chalconas son cetonas aromáticas que forman parte del núcleo central de muchos compuestos biológicos importantes y son las precursoras biogénicas de los flavonoides e isoflavonoides, que abundan en las plantas. Además, podrían ser las cabezas de serie en química medicinal para el descubrimiento de nuevos fármacos. Es por ello que en este documento se enfatiza principalmente en las chalconas con aplicaciones prometedoras, así como en la descripción de la biosíntesis de éstas y de su familia, las propiedades de las mismas, diversos enfoques sintéticos para la preparación de chalconas y aplicaciones terapéuticas y sintéticas de las mismas.

## **Abstract**

Chalcones are aromatic ketones that are part of the core of many important biological compounds. These ones are the biogenetic precursors of flavonoids and isoflavonoids, which are abundant in plants. In addition, they could be the seeds in medicinal chemistry for the discovery of new drugs. That is why this document mainly emphasizes chalcones with promising applications, as well as the description of their biosynthesis and their family, their properties, various synthetic approaches for the preparation of chalcones and therapeutic applications and synthetic of the same.

### **3. Introducción.**

A lo largo de la historia, el descubrimiento de medicamentos ha sido algo basado en la prueba y el error aprovechando las fuentes naturales pero, conforme la ciencia y el conocimiento han avanzado, se ha llegado a ser capaces de diseñar y sintetizar los medicamentos actuales. Esto no quita que el proceso de optimización y de llevar el fármaco al mercado sea muy costoso y requiera de una gran cantidad de tiempo y recursos, tal y como indica la FDA.<sup>1</sup>

Los productos naturales son compuestos orgánicos producidos por seres vivos mediante sus procesos metabólicos, dichos compuestos suelen denominarse metabolitos secundarios los cuales cumplen una funcionalidad muy específica, como aroma, pigmentación o como mecanismo de defensa frente a depredadores tales como insectos o bacterias.<sup>2</sup> Dichas funcionalidades han despertado, desde hace décadas, interés en la comunidad científica por la posibilidad de encontrar compuestos con nueva actividad medicinal.

Teniendo en cuenta lo expresado anteriormente y haciendo uso de la base de datos Newman y Cragg,<sup>3</sup> de 1940 a 2014, se puede observar que la mitad de los productos que tienen actividad anticancerígena son productos naturales o derivados, de ahí su relevancia. Entre los productos naturales de importancia podemos encontrar a los flavonoides, debido a su actividad biológica beneficiosa para el ser humano<sup>4</sup> y al relevante papel que juegan en la naturaleza.

---

<sup>1</sup> Morgan, S.; Grootendorst, P.; Lexchine, J.; Cunningham, C.; Greyson, D. *Health Policy*. **2011**, *100*, 4-17.

<sup>2</sup> Dias, D. A.; Urban, S.; Roessner, U. A Historical Overview of Natural Products in Drug Discovery. *Metabolites*. **2012**, *2*, 303-336.

<sup>3</sup> Newman, D. J.; Cragg, G. M. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311-335.

<sup>4</sup> Hertog, M. G. "Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the seven countries study". *Arch. Int. Med.* **1995**, *155*, 381-386.

### **Flavonoides.**

Es el término genérico con que se identifica a una serie de metabolitos secundarios aislados de las plantas y que se biosintetizan a partir de una molécula de fenilalanina y 3 de malonil-CoA, a través de lo que se conoce como "vía biosintética de los flavonoides", cuyo producto, la estructura base, se cicla gracias a una enzima isomerasa.<sup>5</sup>

Su estructura es un esqueleto C6-C3-C6, que puede sufrir muchas modificaciones estructurales y adiciones de grupos funcionales, por lo que hace de los flavonoides una familia muy diversa de compuestos, aunque todos los productos finales se caracterizan por su naturaleza polifenólica y su solubilidad en agua.

Este grupo de metabolitos secundarios presentan una variedad enorme de actividades biológicas de las cuales la que más que destaca es la antioxidante.<sup>6</sup> Esta actividad se ha conseguido estudiar a través de un mecanismo que poseen plantas superiores que se enfrentan a una variedad de tensiones ambientales y en todos esos estudios lo que se ha visto es que la presencia de flavonoides son claves para la supervivencia de la especie vegetal. La explicación que se le ha dado para que tengan dicha actividad es que son capaces de inhibir las enzimas que inducen la respuesta al estrés.

### **Clasificación.**

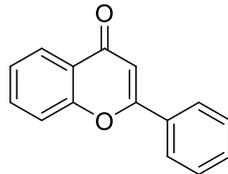
Los flavonoides se pueden subdividir en diferentes subgrupos según el carbono del anillo C al que está unido el anillo B, el grado de insaturación y el grado de oxidación del anillo C. Los flavonoides en los que el anillo B está unido en la posición 3 del anillo C se denominan isoflavonas. Aquellos en los que el anillo B está enlazado en la posición 4 se denominan neoflavonoides mientras que aquellos en los que el anillo B está enlazado en la posición 2 se pueden subdividir en varios subgrupos en función de las características estructurales del anillo C. Estos subgrupos son: flavonas, flavonoles, flavanonas, flavanonoles, antocianinas y chalconas.

---

<sup>5</sup> Winkel-Shirley, B. "It takes a garden. How work on diverse plant species has contributed to an understanding of flavonoid metabolism". *Plant Physiol.* **2001**, *127*, 1399-1404.

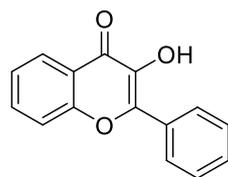
<sup>6</sup> Agatia, G.; ,Azzarello, E.; Pollastri, S.; Tattini, M. Flavonoids as antioxidants in plants: Location and functional significance. *Plant Sci.* **2012**, *196*, 67-76.

1. Las flavonas están caracterizadas por tener un doble enlace entre las posiciones 2 y 3 y una cetona en la posición 4 del anillo C. La mayoría de las flavonas de verduras y frutas tienen un grupo hidroxilo en la posición 5 del anillo A, mientras que la hidroxilación en otras posiciones, en su mayor parte en la posición 7 del anillo A o 3' y 4' del anillo B, puede variar según la clasificación taxonómica de la planta en particular (Figura 1).



*Figura 1: Estructura básica de las flavonas*

2. Los flavonoles suelen ser incoloros o amarillos y se encuentran en las hojas y en muchas flores. En comparación con las flavonas, los flavonoles tienen un grupo hidroxilo en la posición 3 del anillo C, que también puede estar glicosilado (Figura 2). Al igual que las flavonas, los flavonoles también son muy diversos en patrones de metilación e hidroxilación y, considerando los diferentes patrones de glicosilación, son quizás el subgrupo más común y más grande de flavonoides en frutas y verduras. Por ejemplo, la quercetina está presente en muchos alimentos vegetales.



*Figura 2: Estructura básica de los flavonoles*

3. Las flavanonas, también llamadas dihidroflavonas, tienen el doble enlace de la posición 2 del anillo "C" saturado, esta es la única diferencia estructural entre las flavonas y este subgrupo (Figura 3). El ejemplo más importantes de este subgrupo es la naringenina, presente en el zumo de naranja, limón o pomelo, dándole un sabor amargo.

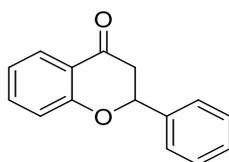


Figura 3: Estructura de una flavanona

4. Los flavanoles, también llamados catequinas, son los 3-hidroxi derivados de las flavanonas. Son un subgrupo altamente diversificado y multisustituido. Los flavanoles también se denominan flavan-3-oles ya que el grupo hidroxilo siempre está unido a la posición 3 del anillo C. A diferencia de muchos flavonoides, no existe un doble enlace entre las posiciones 2 y 3 (Figura 4).

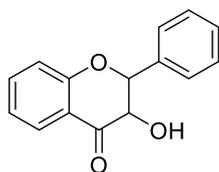


Figura 4: Estructura básica de los flavanoles

4. Las antocianinas, son los pigmentos hidrosolubles presentes en el líquido vacuolar de las células responsables de la mayoría de las coloraciones rojas, azules y violetas de las flores y hojas. La presencia de una insaturación más en el anillo C es lo que caracteriza este grupo (Figura 5).

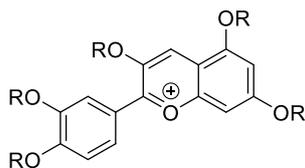


Figura 1; Estructura básica de las antocianinas

5. Las chalconas se caracterizan por la ausencia del "anillo C" de la estructura básica del esqueleto flavonoide. Por lo tanto, también pueden denominarse flavonoides de cadena abierta (Figura 6).

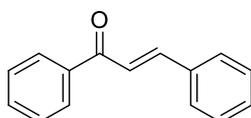
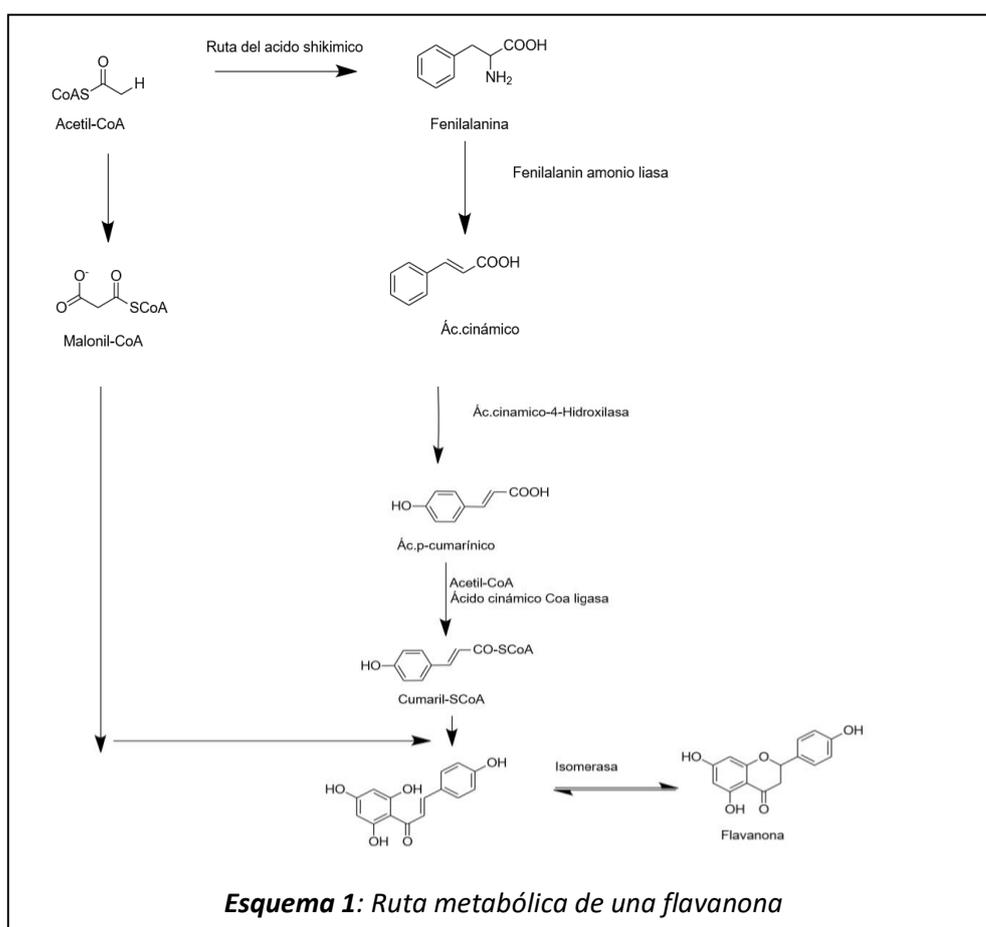


Figura 6: Estructura de una chalcona

## Biosíntesis de flavonoides.

La ruta del ácido shikímico se inicia en los plastos por condensación de dos productos fotosintéticos, la eritrosa 4-P con el piruvato y, por diversas modificaciones se obtiene el ácido shikímico, del cual derivan directamente algunos fenoles en los vegetales. Pero la vía del ácido shikímico normalmente prosigue y la incorporación de una segunda molécula de fosfoenolpiruvato conduce a la formación de fenilalanina. (Esquema 1)

La vía biosintética de los flavonoides comienza cuando la fenilalanina, por acción de la enzima fenilalanina amonoliasa, se transforma en el ácido cinámico que luego es transformado en ácido *p*-cumarínico por incorporación de un grupo hidroxilo en el anillo aromático. La acción de una CoA ligasa lo transforma en cumaril-SCoA, el precursor de la mayoría de los fenoles de origen vegetal.<sup>7</sup>



<sup>7</sup> Ávalos García, A.; Pérez-Urria Carril, E. Metabolismo secundario de plantas. *Reduca*. 2009, 2, 119-145.

## *Chalconas*

Las chalconas son cetonas aromáticas que forman parte del núcleo central de muchos compuestos biológicos importantes. Estas moléculas son los precursores biogénicos de los flavonoides e isoflavonoides que abundan en las plantas, es por ello que se consideran flavonoides de cadena abierta. El núcleo de las chalconas está compuesto por dos anillos aromáticos que están unidos a través de un sistema carbonilo  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturado, es decir, derivado 1,3-difenil-2-propen-1-ona.

Las chalconas son estructuralmente uno de los grupos de flavonoides más diversos, fácilmente ciclables, formando una estructura de flavonoide que es el paso isomérico clave para la modificación estructural de las chalconas. La química de las chalconas sigue siendo una atracción entre los químicos orgánicos, debido al modelo de cadena abierta y la característica de modificación estructural, para producir una nueva clase de compuestos orgánicos con diferentes actividades medicinales.

A las chalconas se les incluye en las denominadas estructuras privilegiadas ya que confieren propiedades deseables (frecuentemente similares a fármacos) en los compuestos que las contienen. A menudo consiste en una estructura semirrígida que es capaz de presentar múltiples residuos hidrofóbicos sin sufrir problemas de hidrofobicidad.<sup>8</sup>

### *Propiedades*

Las chalconas se producen no solo en las flores sino también en las hojas, frutos, raíces, tallos y en la mayoría de los miembros del reino vegetal. Las chalconas naturales son generalmente sólidos cristalinos y poseen diferentes colores, incluyendo amarillo, naranja y marrón. Son más estables que los flavonoides e isoflavonoides y son solubles en alcoholes, soluciones acuosas y alcalinas acuosas, así como en disolventes orgánicos, como acetona, cloroformo y diclorometano. En soluciones alcalinas, exhiben colores rojo oscuro o rojo anaranjado.

También hay que destacar su actividad fluorescente<sup>4</sup> debido a la existencia de anillos aromáticos que permiten utilizarlas en aplicaciones como sondas químicas, materiales electrocrómicos, tintes fluorescentes, sensores, como aditivos en paneles

---

<sup>8</sup> Zhuang, C.; Zhang, W.; Sheng, C.; Xing, C.; Miao, Z. Chalcone a privileged structure in medical chemistry. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 7762-7810.

solares sensibilizadas por colorantes, y más significativamente en el diagnóstico para el desarrollo de nuevos fármacos.

### **Síntesis de chalconas.**

En las últimas dos décadas, ha habido un aumento significativo de interés en publicaciones y patentes relacionadas con chalconas.<sup>9</sup> Una breve búsqueda de la palabra clave "chalcona" utilizando la herramienta de búsqueda de investigación científica, SciFinder® (CAS) reveló un total de 5.225 publicaciones y 522 patentes publicadas desde el año 1999 al 2008. Desde entonces, el número se ha incrementado notablemente hasta 12.897 publicaciones y 932 patentes desde el año 2009 hasta el primer semestre de 2019. Por consiguiente, los continuos avances de los métodos en la síntesis de chalconas seguirán siendo relevantes ya que continuarán sirviendo como una fuente importante de nuevas entidades estructurales en química médica, además del desarrollo efectivo de fármacos en el futuro.<sup>10</sup>

En general, la síntesis de las chalconas se puede lograr fácilmente mediante la reacción de condensación de Claisen-Schmidt,<sup>11</sup> mezclando un benzaldehído con una acetofenona en condiciones básicas o ácidas fuertes. En este punto se pueden mencionar también que, otras reacciones poco comunes como la alquilación Friedel-Crafts, condensaciones de Knoevenagel y de Julia-Kocienski también han sido exploradas y estudiadas.<sup>12</sup>

#### **Condensación de Claisen-Schmidt**

La reacción de Claisen-Schmidt es una reacción muy común en química orgánica y sirve como procedimiento simple para la preparación de chalcona, en la que los derivados de acetofenona y aldehído se condensan en presencia de catalizadores ácidos o básicos en disolventes polares a 50-100°C durante varias horas (Esquema 2). La formación en presencia de base se produce a partir del producto aldólico mediante la deshidratación del enolato mientras que, en el caso de la catálisis ácida, el producto se

---

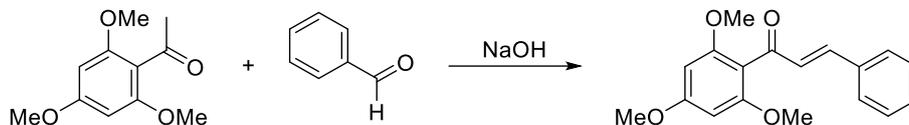
<sup>9</sup> Matos, M. J.; Vazquez-Rodriguez, S.; Uriarte, E.; Santana, L. Potential pharmacological uses of chalcones: a patent review (from June 2011 - 2014). *Exp Opin Ther Pat.* **2015**, *25*, 351-366.

<sup>10</sup> Rammohan, A.; Satyanarayana Reddy, J.; Sravya, G.; Narasimha Rao, C.; Zyryanov, G. Chalcone synthesis, properties and medicinal applications: a review. *Env. Chem. Lett.* **2020**, *18*, 433-458.

<sup>11</sup> Gaonkar, S. L.; Vignesh, U. N. Synthesis and pharmacological properties of chalcones: a review. *Res. Chem. Intermed.* **2017**, *43*, 6043-6077.

<sup>12</sup> Rammohan, A.; Satyanarayana Reddy, J.; Sravya, G.; Narasimha Rao, C.; Zyryanov, G. Chalcone synthesis, properties and medicinal applications: a review. *Env. Chem. Lett.* **2020**, *18*, 433-458.

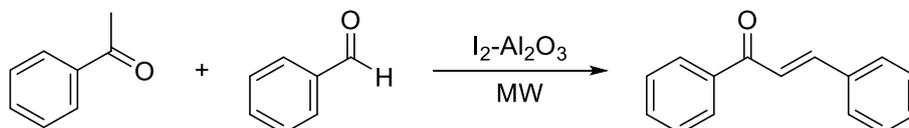
obtiene a partir del enol. Los reactivos básicos generales utilizados para esta condensación son NaOH, KOH y NaH.



Esquema 2: Reacción de Condensación de Claisen-Schmidt

### Síntesis asistida por irradiación con microondas

La técnica de irradiación con microondas es ahora una técnica bien conocida en síntesis orgánica. Este método tiene más ventajas que otros métodos convencionales ya que reduce tanto el tiempo de reacción como los subproductos, la evaporación de los disolventes y, lo que es más importante, produce mejores rendimientos. La reacción descrita por Kakati y Sarma, en la que realizan una reacción de irradiación por microondas de acetofenonas con aldehídos impregnada de yodo molecular en alúmina, es un buen ejemplo de esta técnica. En la que la alúmina neutra actúa como superficie catalítica y el yodo molecular sirve como ácido de Lewis para activar el grupo carbonilo de aldehídos para el ataque nucleofílico con la hidroxiarilcetona y generar la chalcona (Esquema 3).<sup>13</sup>



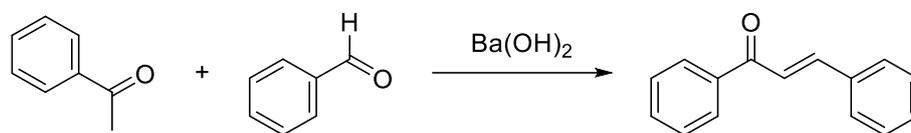
Esquema 3: Reacción descrita por Kakati y Sarma

### Técnica de irradiación con ultrasonidos

La irradiación con ultrasonidos es otra técnica beneficiosa como la síntesis asistida por microondas porque tiene un tiempo de reacción corto y un alto porcentaje de rendimientos de reacción. El principio involucrado en esta técnica es la activación de sitios catalíticos por ondas ultrasónicas.

<sup>13</sup> Kakati, D.; Sarma, J. C. Microwave assisted solvent free synthesis of 1,3-diphenylpropenones. *Chem. Cent. J.* **2011**, 5, 8-13.

La síntesis de chalconas se ha conseguido realizar bajo un procedimiento de irradiación con ultrasonido utilizando catalizadores heterogéneos como  $K_2CO_3$ ,  $Al_2O_3$  básico,  $Ba(OH)_2$ ,  $KF-Al_2O_3$  y zeolita con grupos aminos (Esquema 4).<sup>14</sup>

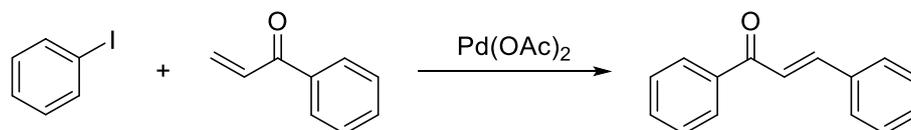


Esquema 2: Reacción en la que se emplean técnicas de ultrasonidos

### Reacciones de acoplamiento

En el diseño de una nueva clase de chalconas con varios sustituyentes, el uso de métodos convencionales a veces conduce a productos indeseables además de productos que se hacen difícil de separar mediante técnicas cromatográficas. Esa es la razón por la que, actualmente, se han utilizado nuevas estrategias como los acoplamientos cruzados con catalizadores de metales de transición, la reacción de Julia-Kocienski y la acilación Witting y Friedel-Crafts para la síntesis de moléculas farmacéuticas potentes, incluidos las chalconas.<sup>15</sup>

Como ejemplo de las reacciones de acoplamiento,<sup>16</sup> se puede destacar la reacción de Heck catalizada con metal, la cual es una metodología eficiente para la síntesis de chalconas mediante el acoplamiento de ácidos aril borónicos y aril vinyl cetonas sobre la formación de enlaces C-C. Las aril vinyl cetonas se combinan con yoduros de arilo o ácidos aril borónicos para producir derivados de chalcona con rendimientos sobresalientes (Esquema 5).



Esquema 5: Reacción de acoplamiento de Heck

<sup>14</sup> Chtourou, M.; Rami, A. M.; Hédi, F.; Mahmoud, T. Solvent free synthesis of 1,3-diaryl-2-propenones catalyzed by commercial acid-clays under ultrasound irradiation. *Ultrasonics Sonochemistry*. **2010**, *17*, 246-249.

<sup>15</sup> Chunlin, Z.; Wen, Z.; Chunquan, C.; Wannian, Z.; Chengguo, X.; Miao, Z. Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. *Chem Rev*. **2017**, *117*, 7762-7810.

<sup>16</sup> Rullah, K.; Fadhlizil, M.; Aluwi, F. M.; Yamin, B.M.; Ching Juan, J.; Kok Wai, L. Palladium-Catalysed Cross-Coupling Reactions for the Synthesis of Chalcones. *Asian J. Org. Chem*. **2019**, *8*, 1174-1193.

#### 4. Actividad biológica de las chalconas.

Las chalconas y sus derivados tienen una enorme importancia en la química médica, incluso en el siglo XXI, debido a su amplio espectro terapéutico y a las propiedades farmacológicas que presentan. Los derivados de las chalconas muestran una variedad de actividades biológicas que incluyen anticancerígenas,<sup>17</sup> antibacterianas,<sup>18</sup> anticonvulsivas, anti-VIH,<sup>19</sup> antihiper glucémicas, antiinflamatorias,<sup>20</sup> antileishmaniales,<sup>21</sup> antimicrobianas, antioxidantes,<sup>22</sup> antiprotozoarias, antituberculares, antivirales y anti-úlceras.<sup>23</sup>

##### Actividad antimicrobiana.

La resistencia a múltiples medicamentos es una de las principales causas del nivel alarmante de enfermedades infecciosas en todo el mundo. Por lo tanto, el descubrimiento de nuevos fármacos con una potente actividad antimicrobiana,<sup>24</sup> particularmente contra las cepas resistentes, es altamente deseable.

Bhale<sup>25</sup> y colaboradores sintetizaron y probaron análogos de chalconas para determinar su actividad antibacteriana *in vitro* frente a *Bacillus coccus*, *Staphylococcus aureus*, *Aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* y actividad antifúngica frente a *Aspergillus niger* utilizando el método de difusión en agar de placa-copa. Con estos estudios se

---

<sup>17</sup> Salum, L. B.; Altei, W. F.; Chiaradia, L. D.; Cordeiro, M. N. S.; Canevarolo, R. R.; Melo, C. P. S.; Winter, E.; Mattei, B.; Daghestani, H. N.; Santos-Silva, M. C.; Creczynski-Pasa, T. B.; Yunes, R. A.; Yunes, J. A.; Andricopulo, A. D.; Day, B. W.; Nunes, R. J.; Vogt, A. Cytotoxic 3,4,5-trimethoxychalcones as mitotic arresters and cell migration inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *63*, 501-510.

<sup>18</sup> Asiri, A. M.; Khan, S. A. Synthesis, characterization, and *in vitro* antibacterial activities of macromolecules derived from bis-chalcone. *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, *49*, 1434-1438.

<sup>19</sup> Sharma, H.; Patil, S.; Sanchez, T. W.; Neamati, N.; Schinazi, R. F.; Buolamwini J. K. Synthesis, biological evaluation and 3D-QSAR studies of 3-keto salicylic acid chalcones and related amides as novel HIV-1 integrase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 2030-2045.

<sup>20</sup> Liu, Z.; Tang, L.; Zou, P.; Zhang, Y.; Wang, Z.; Fang, Q.; Jiang, L.; Chen, G.; Xu, Z.; Zhang, H.; Liang, G. Synthesis and biological evaluation of allylated and prenylated mono-carbonyl analogs of curcumin as anti-inflammatory agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *74*, 671-682.

<sup>21</sup> Reichwald, C.; Shimony, O.; Dunkel, U.; Sacerdoti-Sierra, N.; Jaffe, C. L.; Kunick, C. 2-(3-aryl-3-oxopropen-1-yl)-9-tert-butyl-paullones: a new antileishmanial chemotype. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 659-665.

<sup>22</sup> Sivakumar, P. M.; Prabhakar, P. K.; Doble, M. Synthesis, antioxidant evaluation, and quantitative structure-activity relationship studies of chalcones. *Med. Chem. Res.* **2011**, *20*, 482-492.

<sup>23</sup> Sashidhara, K. V.; Avula, S. R.; Mishra, V.; Palnati, G. R.; Singh, L. R.; Singh, N.; Chhonker, Y. S.; Swami, P.; Bhatta, R. S.; Palit, G. Identification of quinoline-chalcone hybrids as potential antiulcer agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *89*, 638-653.

<sup>24</sup> Khan, S. A.; Asiri, A. M. Green synthesis, characterization and biological evaluation of novel chalcones as antibacterial agents. *Ara. J. Chem.* **2010**, *10*, 2890-2895.

<sup>25</sup> Bhale, P. S.; Dongare, S. B.; Chanshetti, U. B. Synthesis and Antimicrobial screening of Chalcones containing imidazo[1,2-a] pyridine nucleus. *Res. J. Chem.* **2013**, *3*, 38-42.

consiguió ver que la actividad antimicrobiana de las chalconas se debe al carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado ya que es capaz de actuar sobre pared celular de las bacterias inhibiendo su creación.

Como ejemplos de chalconas con actividad antimicrobiana destacan las isobavachalcona<sup>26</sup> y bavachalcona (Figura 7),<sup>27</sup> dos chalconas importantes aisladas de *Psoralea corylifolia* que presentan actividad antimicrobiana bastante notoria. También se ha demostrado que tienen actividades anticancerígenas.

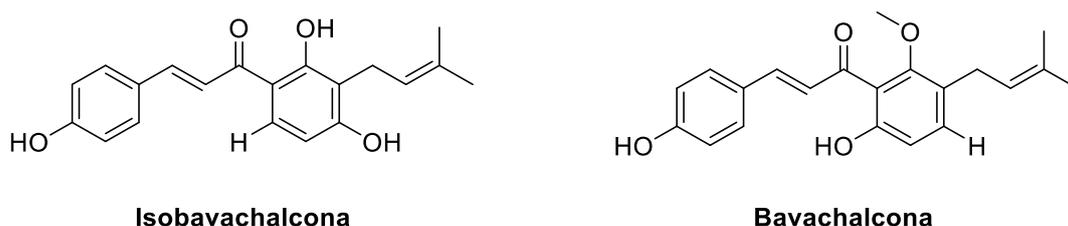
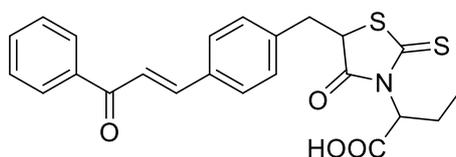


Figura 7: Estructura de isobavachalcona (izq.) y bavachalcona (dcha.)

Otro ejemplo de chalcona con actividad antimicrobiana es la 3-(carboxialquil) rodanina (Figura 8),<sup>28</sup> una chalcona con actividad antimicrobiana que muestra una inhibición potente en baja concentración contra patógenos humanos. Esto es relevante ya que hace que la generación de resistencia a este posible antibiótico sea baja, debido a las bajas concentraciones.



**3-(Carboxialquil) rodanina**

Figura 8: Estructura de la 3- (carboxialquil) rodanina.

### Anti-VIH.

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se ha convertido en una enfermedad devastadora desde su descubrimiento en 1980. El virus (VIH) responsable

26 Oh, K. Y.; Lee, J. H.; Curtis-Long, M. J.; Cho, J. K.; Kim, J. Y.; Lee, W. S.; Park, K. H. Glycosidase inhibitory phenolic compounds from the seed of *Psoralea corylifolia*. *Food Chem.* **2010**, *121*, 940-945.

27 Qiu, R. L.; Li, L.; Zhu, M. H.; Liu, J. Study on the Chemical Constituents of *Psoralea Corylifolia*. *J Chin Med Mater.* **2011**, *34*, 1211-1213.

28 Yanbian University. 3-(Carboxylalkyl) rhodanine derivatives as antibacterial agents and their preparation, pharmaceutical compositions and use in the treatment of bacterial infection. **2012**. CN102391262.

del SIDA debilita el sistema inmunitario del cuerpo haciéndolo propenso a varias neoplasias e infecciones graves.<sup>29</sup>

Los medicamentos disponibles para el tratamiento del SIDA no son adecuadamente eficientes y, por lo tanto, animan a continuar con el desarrollo de nuevos y potentes medicamentos contra el VIH en todo el mundo.

Sharma y colaboradores diseñaron y sintetizaron nuevos derivados del ácido 3-ceto salicílico, una chalcona capaz de inhibir la integrasa del VIH, una enzima requerida para la replicación viral, dando así paso a una posible vía de estudio para conseguir la vacuna contra el SIDA (Figura 9).<sup>30</sup>

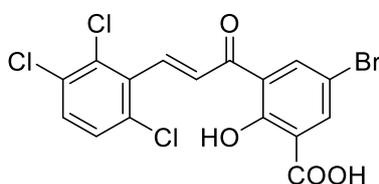


Figura 9: Estructura de la chalcona derivada del ácido salicílico

### **Actividad antidiabética.**

Actualmente, la diabetes mellitus es otro trastorno metabólico de riesgo que sufren las personas en todo el mundo.

Los objetivos moleculares universalmente aceptados contra esta enfermedad son la aldosa reductasa (ALR), la  $\alpha$ -glucosidasa, la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), el receptor activado proliferador de peroxisomas  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) y la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B). A pesar de tener los objetivos terapéuticos bien claros estos muestran numerosas complicaciones.

Es por ello que se han intentado resolver las diferentes complicaciones con numerosos compuestos y se ha visto que las chalconas pueden mostrar un potencial terapéutico prometedor para controlar la diabetes debido a su patrón de sustitución estructural.

<sup>29</sup> World Health Organization. HIV/AIDS: Fact sheet N°360. **2015**.

<sup>30</sup> Sharma, H.; Patil, S.; Sanchez, T. W.; Neamati, N.; Schinazi, R. F.; Buolamwini, J. K. Synthesis, biological evaluation and 3D-QSAR studies of 3-keto salicylic acid chalcones and related amides as novel HIV-1 integrase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 2030-2045.

El grupo 2'-hidroxilo es una característica esencial de las chalconas naturales que confiere una actividad biológica importante ya que forman enlaces de hidrógeno con las moléculas objetivos y permite mantener la estabilidad estructural del resto chalcona.<sup>31</sup>

Dadas las razones mencionadas anteriormente se pueden considerar que las chalconas son buenos precursores como inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa, la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4), los receptores activados peroxisomas  $\gamma$  (PPAR), la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B) y la aldosa reductasa, dando una vía de investigación para el tratamiento de la diabetes mellitus.<sup>32</sup>

### **Actividad antiinflamatoria.**

La persistencia de la inflamación en el cuerpo conduce a diversas enfermedades como la arteriosclerosis, diabetes, artritis e incluso cáncer. Esta persistencia es debida a los macrófagos, estos liberan varias moléculas proinflamatorias, incluido el óxido nítrico (NO) y radicales libres de corta duración cuando se exponen a los estímulos inflamatorios, la sobrestimulación de estos son los que acaban generando las enfermedades.

El uso de medicamentos antiinflamatorios se asocia con varios efectos secundarios, incluidas las toxicidades gastrointestinales y renales. Por lo tanto, el desarrollo de medicamentos antiinflamatorios más eficientes y menos tóxicos es un objetivo prioritario. Entrando en detalle, se vio que la enzima encargada de generar esas moléculas proinflamatorias era la enzima COX que cataliza la conversión de prostaglandinas araquidónicas y tromboxano que ha sido marcado como un objetivo importante para el diseño de nuevos agentes antiinflamatorios.

En un esfuerzo por desarrollar potentes agentes antiinflamatorios, Liu y colaboradores sintetizaron una serie de derivados de la chalconacurcumina cuya actividad antiinflamatoria fue verificada utilizando macrófagos de ratón (Figura 10).<sup>33</sup>

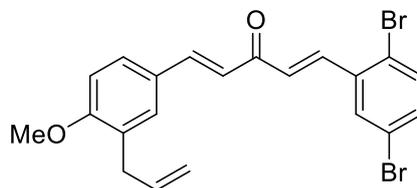
---

<sup>31</sup> Rocha, S.; Sousa, A.; Ribeiro, D.; Correia, C. M.; Silva, V. L. M.; Santos, C. M. M.; Silva, A. M. S.; Araújo, A. N.; Fernandes, E.; Freitas, M. A study towards drug discovery for the management of type 2 diabetes: Mellitus through inhibition of the carbohydrate-hydrolyzing enzymes  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase by chalcone derivatives. *Food Funct.* **2019**, *10*, 5510-5520.

<sup>32</sup> Mahapatra, D. B.; Asati, V.; Bharti, S. B. Chalcones and their therapeutic targets for the management of diabetes: Structural and pharmacological perspectives. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *92*, 839-865.

<sup>33</sup> Liu, Z.; Tang, L.; Zou, P.; Zhang, Y.; Wang, Z.; Fang, Q.; Jiang, L.; Chen, G.; Xu Z.; Zhang, H.; Liang, G. Synthesis and biological evaluation of allylated and prenylated mono-carbonyl analogs of curcumin as anti-inflammatory agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *74*, 671-682.

Se observó que tenía una eficacia bastante alta para la inhibición de la enzima COX dando así una idea del camino a seguir para la síntesis de chalconas como agentes antiinflamatorios.



**Chalconacurcumina**

*Figura 10: Chalcona sintetizada por Liu y colaboradores*

### **Actividad antioxidante.**

Numerosos radicales libres producidos en el cuerpo humano durante el proceso metabólico pueden ser capaces de dañar las biomoléculas como el ADN, las proteínas y los lípidos a través de la oxidación, lo que resulta en varias enfermedades relacionadas con el daño oxidativo como los cánceres y tumores no inflamatorios. Por lo tanto, la eliminación de radicales libres del sistema biológico es muy importante para la sostenibilidad de la maquinaria celular. Los antioxidantes, también conocidos como eliminadores de radicales libres, tienden a atrapar especies de radicales libres.

Los derivados de las chalconas han demostrado su potencial como especies antioxidantes, principalmente porque pueden formar complejos con déficit de electrones, como es en el caso del níquel. El hecho que puedan generar dichos complejos, permite la eliminación de los radicales DPPH y los radicales hidroxilos que son los causantes principales de enfermedades relacionadas con el daño oxidativo.<sup>34</sup>

### **Actividad neuroprotectora.**

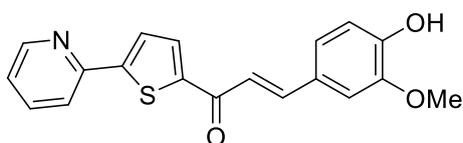
La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo que tiene lugar por la agregación del péptido  $\beta$ -amiloide y es el trastorno metabólico progresivo con mayor incidencia en todo el mundo.<sup>35</sup> Las acetilcolinesterasas (AChE), las

<sup>34</sup> Greeff, J.; Joubert, J.; Malan, S. F.; Dyk, S. Antioxidant properties of 4-quinolones and structurally related flavones. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 809-818.

<sup>35</sup> Zhang, X.; Rakesh, K. P.; Bukhari, S. N. A.; Balakrishna, M.; Manukumar, H. M.; Qin, H. L. Multi-targetable chalcone analogs to treat deadly Alzheimer's disease: current view and upcoming advice. *Bioorg. Chem.* **2018**, *80*, 86-93.

butirilcolinesterasas (BuChE) y los inhibidores de memantina son los enfoques terapéuticos actuales utilizados para tratar el trastorno neurodegenerativo.

Como ejemplo de moléculas que pueden ayudar a esos enfoques terapéuticos destaca la tienilchalcona (Figura 11) que actúa como un potente inhibidor de la transglutaminasa lo que le hace que sea de utilidad para la prevención o el tratamiento de las enfermedades de Alzheimer. También se han encontrado otras chalconas capaces de ayudar contra el Parkinson, pero a día de hoy sigue en estudio ya que no se sabe con certeza como actúa contra estas enfermedades.<sup>36</sup>



**Tienil-chalcona**

*Figura 11: Estructura de la tienilchalcona*

### **Actividad antipalúdica.**

La malaria, causada por parásitos protozoarios del género Plasmodium, es una de las causas importante de morbilidad y mortalidad, especialmente en los países tropicales. Según la encuesta de la OMS, más de 3.000 millones de personas en todo el mundo se han visto afectadas por esta enfermedad mortal.<sup>37</sup> La creciente resistencia de los parásitos de la malaria a los medicamentos disponibles es la razón principal de esta gran estadística.

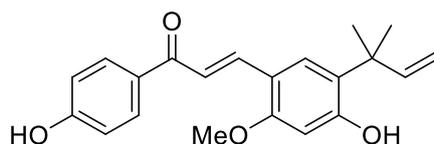
El desarrollo de fármacos antipalúdicos nuevos y más eficientes se considera de especial relevancia. En 1994, Chen y sus colaboradores,<sup>38</sup> informaron por primera vez, sobre el potencial de las chalconas como agente antipalúdico donde demostraron la acción antipalúdica de Licochalcona A (Lic A), presente en las raíces del regaliz chino (Figura 12).

---

<sup>36</sup> Torey Industries; Tissue transglutaminase inhibitors containing chalcone derivatives (1-thienyl-3-phenyl-2-propon-1-ones) and anti-Alzheimer agents containing them. **2013**. JP2013180955.

<sup>37</sup> Okafor, E. E.; Amzat, J. Problems of malaria menace and behavioural intervention for its management in sub-Saharan Africa. *J. Hum. Ecol.* **2007**, *21*, 155-162.

<sup>38</sup> Chen, M.; Theander, T. G.; Christensen, S. B.; Hviid, L.; Zhai, L.; Kharazmi, A. Licochalcone A, a new antimalarial agent, inhibits in vitro growth of the human malaria parasite Plasmodium falciparum and protects mice from P. Yoelii infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1994**, *38*, 1470-1475.



**Licochalcona A**

*Figura 12: Estructura de la Licochalcona A*

Aunque ha habido numerosos informes sobre la eficacia antipalúdica de las chalconas, su potencial antipalúdico aún necesita ser explorado exhaustivamente.

### **Actividad anticancerígena**

El cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. El número de pacientes diagnosticados con diferentes tipos de cáncer casi se ha duplicado en las últimas tres décadas y se espera que aumente aún más en los próximos años si no se desarrollan nuevos métodos de tratamiento eficientes. Aunque hoy en día se encuentran disponibles numerosos tratamientos contra el cáncer, sus limitaciones y efectos secundarios asociados, siguen obligando a los investigadores a desarrollar agentes terapéuticos más seguros, potentes y selectivos.<sup>39</sup>

La presencia de derivados de chalcona como un componente principal, un sustituyente o como una cadena lateral en diferentes compuestos biológicamente activos, ha alentado a los químicos orgánicos sintéticos a generar nuevos compuestos que incluyan este motivo estructural. Por ello se ha investigado las aplicaciones de las chalconas en los diferentes tipos de cáncer teniendo más o menos resultado.

La leucemia es un tipo de cáncer de la sangre que comienza en la médula ósea, el tejido blando que se encuentra en el centro de los huesos, donde se forman las células sanguíneas. Los glóbulos blancos (leucocitos) son producidos en la médula ósea y el cuerpo los utiliza para combatir infecciones y otras sustancias extrañas. La leucemia lleva a un aumento incontrolable de la cantidad de glóbulos blancos que viene dada por una alteración de la señal Notch,<sup>40</sup> un sistema de comunicación intercelular que impulsa

<sup>39</sup> Moku, B.; Ravindar, L.; Rakesh, K. P.; Qin, H. L. The significance of N-methylpicolinamides in the development of anticancer therapeutics: synthesis and structure-activity relationship (SAR) studies. *Bioorg. Chem.* **2019**, *86*, 513-537.

<sup>40</sup> Murthy, Y. L. N.; Suhasini, K. P.; Pathania, A. S.; Bhushan, S.; Sastry, Y. N. Synthesis, structure-activity relationship and mode of action of 3-substitutedphenyl-1-(2,2,8,8-tetramethyl-3,4,9,10-tetrahydro-2H,8H-pyrano[2,3-f]chromen-6-yl)-propanones as novel anticancer agents in human leukaemia HL-60 cells. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *62*, 545-555.

muchos procesos biológicos los cuales abarcan desde la autorrenovación de las células madre hasta la diferenciación, proliferación y supervivencia celular en diferentes tejidos y en un amplio espectro de organismos.<sup>41</sup>

Todo este sistema de comunicación celular se basa en los receptores Notch. Estos se acumulan en la superficie celular como heterodímeros formando diferentes dominios, entre estos está el dominio extracelular Notch (NECD), el dominio transmembrana (NTM) y el dominio intracelular (NICD), unidas entre ellas por interacciones no covalentes. Para que la señal Notch se desencadene es necesario el contacto entre un ligando de membrana de la célula emisora de la señal y un receptor Notch de la célula receptora. Esta interacción con el receptor genera una respuesta en cascada que acaba con la escisión del dominio NICD. Este dominio se acaba translocando al núcleo y acaba regulando la transcripción de genes necesarios el proceso biológico que requiere la célula.<sup>42</sup>

La señal Notch desregulada es debido a la mutación o amplificación de genes, o a modificaciones posteriores a la traducción, contribuye al desarrollo y la progresión de diferentes cánceres sólidos y hematológicos, incluida la leucemia, al conducir directamente la expresión de varios oncogenes y factores relacionados con el ciclo celular, e indirectamente mediante el cruce con otras vías críticas de señalización oncogénica.

Se han desarrollado varios agentes inhibidores de la señal de Notch hasta la investigación preclínica y algunos de ellos se han trasladado a ensayos clínicos para la terapia de tumores. Todos estos agentes de bloqueo se basaban en la supresión de la escisión del dominio NICD. Desafortunadamente estos, generaban efectos secundarios graves en el tracto gastrointestinal y los pocos que no generaban dichos efectos secundarios presentaban poca eficacia.

Es por ello que tras numerosos estudios se ha visto que algunas chalconas son capaces de inhibir la señal Notch sin interferir en la escisión del dominio NICD,

---

<sup>41</sup> Palermo, R.; Checquolo, S.; Bellavia, D.; Talora, C.; Screpanti, I. The molecular basis of notch signaling regulation: a complex simplicity. *Curr. Mol. Med.* **2014**, *14*, 34-44.

<sup>42</sup> Mori, M.; Tottone, L.; Quaglio, D.; Zhdanovskaya, N.; Ingallina, C.; Fusto, M.; Ghirga, F.; Peruzzi, G.; Crestoni, M. E.; Simeoni, F.; Giulimondi, F.; Talora, C.; Botta, B.; Screpanti, I.; Palermo, R.; Identification of a novel chalcone derivative that inhibits Notch signaling in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 2213-2226.

generando que el cáncer no prosiga su curso ya que induce la apoptosis de la célula cancerosa.<sup>43</sup>

También se ha visto que es posible la utilización de derivados de chalcona como piezas de apoyo para el tratamiento de diferentes cánceres, principalmente tratar las resistencias en las quimioterapias.<sup>44</sup>

Las chalconas son capaces de evitar la generación de resistencia, principalmente aquellas inducidas por la sobreexpresión del receptor RACK1 (Kinasa C1),<sup>45</sup> un receptor que en exceso da un efecto en cascada que imposibilita el correcto funcionamiento de la quimioterapia, además de descontrolar el ritmo de apoptosis, de la generación de división celular y otros procesos esenciales de la célula.

---

<sup>43</sup> Mita, A. C.; Mita, M. M.; Nawrocki, S. T.; Giles, F. J. Survivin: key regulator of mitosis and apoptosis and novel target for cancer therapeutics. *Clin. Cancer Res.* **2008**, *14*, 5000-5005.

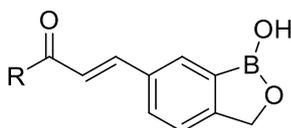
<sup>44</sup> Cong, H.; Zhao, X.; Castle, B.; Pomeroy, E.; Zhou, B.; Lee, J.; Wang, Yi.; Ban, T.; Miao, Z.; Zhang, W.; Yin, Y.; Odde, D.; Eckfeldt, C.; Xing, C.; Zhuang, C. An Indole-chalcone inhibits multidrug resistant cancer cell growth by targeting microtubules. *Mol Pharm.* **2018**, *15*, 3892-3900.

<sup>45</sup> Corsini, E.; Facchetti, G.; Esposito, S.; Maddalon, A.; Rimoldi, I.; Christodoulou, M. Antiproliferative effects of chalcones on T cell acute lymphoblastic leukemia-derived cells: Role of PKC $\beta$ . *Arch. Pharm DPhG.* **2020**, *353*, 2000062-2000071.

## 5. Chalconas Híbridas

Habiendo visto las diferentes actividades biológicas que pueden presentar las chalconas es lógico pensar que si estas moléculas se combinan con otras estructuras diferentes pueden verse potenciadas sus actividades ya conocidas o emplearse para nuevas actividades biológicas, es por ello que, a esta serie de chalconas modificadas se denominan chalconas híbridas.

El primer ejemplo que se puede encontrar son las chalcona-benzoxaborol (Figura 13), una chalcona híbrida basada en la unión de una chalcona y un benzoxaborol. Estos híbridos se pueden sintetizar con diferentes anillos; fenilo, bifenilo, naftilo, piridilo, furanilo, tiofenilo y pirrolilo, pero aun cambiando el anillo no varía de manera significativa su capacidad para inhibir el crecimiento de *T. brucei*.<sup>46</sup>



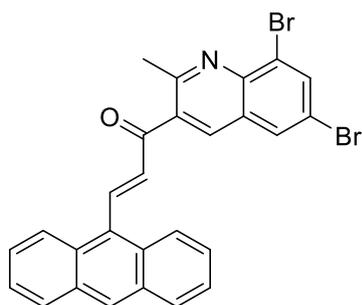
*J. Med. Chem.* **2012**, 55, 3553-3557

Figura 13: Estructura de una chalcona-benzoxaborol

Otro ejemplo de chalcona híbrida es la antracénil chalcona (Figura 14), basada en la unión entre un resto de antraceno y una chalcona. Este híbrido no presenta mucha actividad como tal pero si se le añade una quinolina puede servir como llave para estudios de farmacocinéticas ya que es capaz de unirse a proteínas extracelulares del sistema circulatorio humano, de las cuales la más relevantes es la albúmina sérica humana (HSA), encargada del transporte hormonas y fármacos.<sup>47</sup>

<sup>46</sup> Zhitao, Q.; Qi, W.; Fenglong, Z.; Zhongli, W.; Tana, B.; Bakela, N.; Robert, T. J.; Jiong, Z.; Dazhong, D.; Yangang, L.; Huchen, Z. Chalcone-Benzoxaborole- Hybrid Molecules as Potent antitrypanosomal agents. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 3553-3557.

<sup>47</sup> Kumar, H.; Devaraji, V.; Joshi, R.; Wankar, S.; Ghosh, S. K. A Chalcone-Based Potential Therapeutic Small Molecule That Binds to Subdomain IIA in HSA Precisely Controls the Rotamerization of Trp-214. *ACS Omega.* **2018**, 3, 10114-10128.

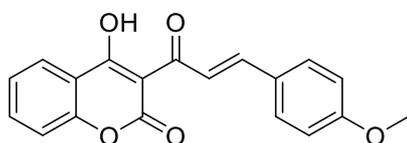


*ACS Omega.* **2018**, 3, 10114-10128

*Figura 14: Estructura de una antracencil chalcona*

La combinación de una cumarina y una chalcona permitió desarrollar un sensor fluorescente que funciona como colorimétrico para  $\text{Cd}^{2+}$  pudiendo detectarlo a concentraciones muy bajas. Esto es debido a la estructura que posee el híbrido. En la que la parte de la cumarina permite detectar el cadmio, al complejarse con el resto hidroxilo de la misma (Figura 15).<sup>48</sup>

La mayoría de los compuestos que tienen este tipo de esqueleto muestran una actividad antiplasmodial favorable contra las cepas sensibles y resistentes a la cloroquina a concentraciones micromolares. Otra actividad que se ha encontrado con este tipo de estructura es la anticancerígena bastante importante ya que es capaz de actuar sobre proteínas reguladoras del ciclo celular.<sup>49</sup>



*New J. Chem.* **2017**, 41, 14746-14753

*Figura 15: Estructura de una chalcona cumarina*

Además se ha visto que añadiendo diferentes cadenas alifáticas al híbrido anteriormente comentando, expresan una capacidad de actuar sobre diferentes receptores bastante buena, lo que los hacen muy versátiles ya que podrían actuar sobre enfermedades glucémicas o bien actuar como antioxidante (Figura 16).<sup>50</sup>

<sup>48</sup> Kumar, A.; Ahmed, N. A coumarin–chalcone hybrid used as a selective and sensitive colorimetric and turn-on fluorometric sensor for  $\text{Cd}^{2+}$  detection. *New J. Chem.* **2017**, 41, 14746-14753.

<sup>49</sup> Wei, H.; Ruanb, J.; Zhang, X. Coumarin–chalcone hybrids: promising agents with diverse pharmacological properties. *RSC Adv.* **2016**, 6, 10846-10860.

<sup>50</sup> Niu, H.; Wang, W.; Li, J.; Lei, Y.; Zhao, Y.; Yang, W.; Zhao, C.; Lin, B.; Song, S.; Wang, S. A novel structural class of coumarin-chalcone fibrates as PPAR $\alpha$ /g agonists with potent antioxidant activities: Design, synthesis, biological evaluation and molecular docking studies. *J. Med. Chem.* **2017**, 212-220.

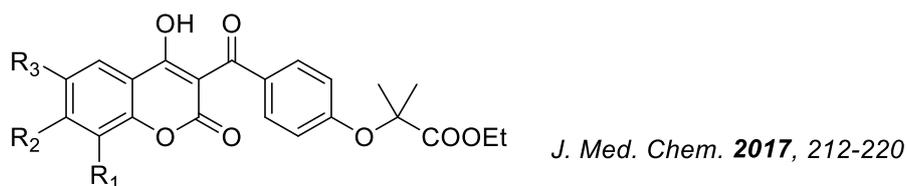


Figura 16: Estructura de un derivado de las chalconas-cumarina

Otro ejemplo de chalconas híbridas son las indol-chalcona (Figura 17), que presentan una actividad antimicrotubular bastante buena. Según diferentes informes las indol-chalconas que mejor resultado presentan son aquellas  $\alpha$ -metil-sustituidas ya que presentaba una citotoxicidad excelente contra células cancerosas bastante resistentes. Esto es debido a que es capaz de interactuar con la tubulina, inhibiendo así la dinámica de formación y expansión de los MTA(microtubulos).<sup>51</sup>

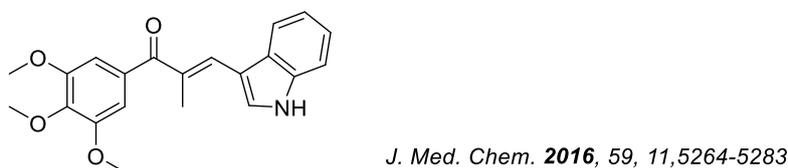


Figura 17: Estructura de una indol-chalcona

Otra estructura que muestra una actividad anticancerígena bastante notoria contra los diferentes linfomas son las indolizinas-chalconas (Figura 18), estas estructuras son capaces de activar el proceso de apoptosis de la célula.<sup>52</sup>

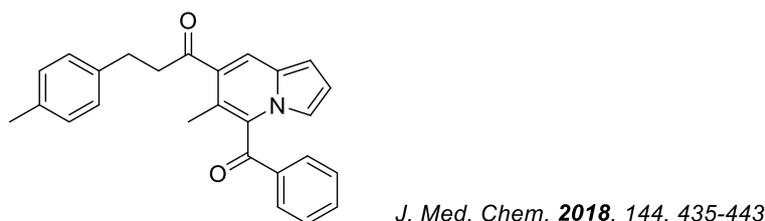


Figura 18: Estructura de una indolizinas-chalconas

Las tiazol chalconas (Figura 19) muestran capacidad de actuar como compuestos antiinflamatorios ya que son capaces de inhibir la enzima 5-LOX, encargada de la

<sup>51</sup> Yan, J.; Chen, J.; Zhang, S.; Hu, J.; Huang, L.; Li, X. Synthesis, Evaluation, and Mechanism Study of Novel Indole Chalcone Derivatives Exerting Effective Antitumor Activity Through Microtubule Destabilization in Vitro and in Vivo. *J. Med. Chem.* **2016**, 59, 11,5264-5283.

<sup>52</sup> Park, S.; Kim, E. H.; Kim, J.; Kim, S. H.; Kim, I. Biological evaluation of indolizine-chalcone hybrids as new anticancer agents. *J. Med. Chem.* **2018**, 144, 435-443.

producción de leucotrienos. Estas moléculas son las que regulan la respuesta inflamatoria, al reducir el  $\text{Fe}^{3+}$  que contiene la enzima a  $\text{Fe}^{2+}$  para que pierda su funcionalidad.<sup>53</sup>

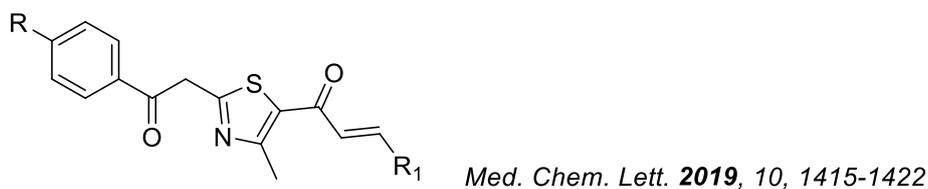


Figura 19: Estructura de una tiazol chalcona

De las moléculas de chalcona-tiazol también se ha visto que presentan una actividad antibacteriana bastante importante ya que son capaces de actuar frente a *Staphylococcus aureus*.<sup>54</sup>

También se ha visto que las tiazolchalconas pueden tener efectividad contra la enfermedad esclerosis lateral amiotrófica (ELA), principalmente porque consigue eliminar los efectos negativos de las especies radicalarias que afectan al ADN de los leucocitos que desencadena el ELA (Figura 20).

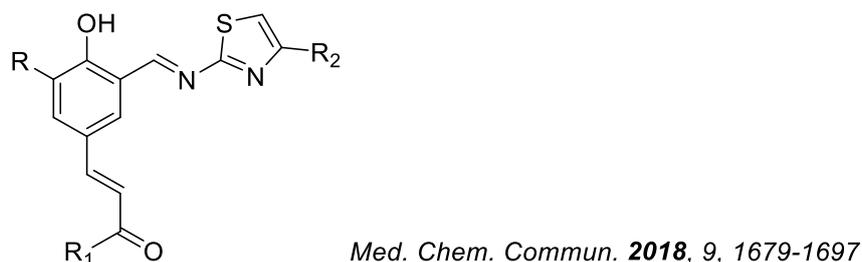


Figura 20: Estructura de una tiazol chalcona que presenta actividad frente el ELA

Otra serie de compuestos híbridos que se han sintetizados son las chalconas unidas a una indanona (Figura 21). Presentan un potencial terapéutico contra el Alzheimer bastante bueno ya que son capaces de inhibir las enzimas MAO-A y MAO-B y  $\alpha\beta$ 1-42, dichas enzimas están altamente relacionadas con el metabolismo de los neurotransmisores, los cuales aparecen en exceso en el Alzheimer.<sup>55</sup>

<sup>53</sup> Sinha, S.; Manju, S. L.; Doble, M. Chalcone-Thiazole Hybrids: Rational Design, Synthesis, and Lead Identification against 5-Lipoxygenase. *Med. Chem. Lett.* **2019**, 10, 1415-1422.

<sup>54</sup> Jakovljević, K.; Joksović, M.; Matić, I.; Petrović, N.; Stanojković, T.; Sladić, D.; Vujčić, M.; Janović, B.; Joksović, L.; Trifunović, S.; Marković, V. Novel 1,3,4-thiadiazole-chalcone hybrids containing catechol moiety: synthesis, antioxidant activity, cytotoxicity and DNA interaction studies. *Med. Chem. Commun.* **2018**, 9, 1679-1697.

<sup>55</sup> Wang, K.; Yu, L.; Shi, J.; Liu, W.; Sang, Z. Multifunctional indanone-chalcone hybrid compounds with anti- $\beta$ amyloid ( $\text{A}\beta$ ) aggregation, monoamine oxidase B (MAO-B) inhibition and neuroprotective properties against Alzheimer's disease. *Med. Chem. Res.* **2019**, 11, 1912-1922.

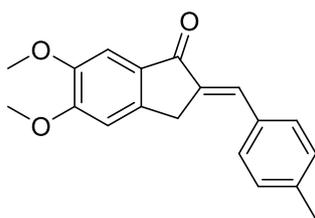


Figura 21: Estructura de una indanona chalcona

Otras chalconas híbridas que presentan interacciones con las enzimas MAO son las que resultan de la combinación de una morfolina y una chalcona (Figura 22), que inhiben la MAO-B de manera satisfactoria tanto *in vitro* como *in vivo*.<sup>56</sup>

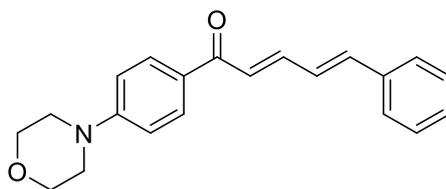
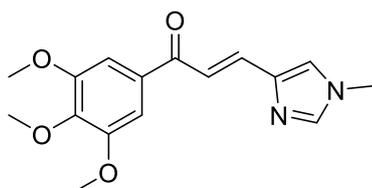


Figura 22: Estructura de una morfolina chalcona

Siguiendo con la línea de síntesis de chalconas-híbridas se ha visto que, combinando los farmacóforos presentes en la sarcodictina y las chalcona, se ha conseguido formar un híbrido llamado urocanico-chalcona (Figura 23). Este compuesto está construido por un resto del ácido urocánico y una chalcona y muestra actividad antiproliferativa selectiva contra las líneas celulares HT29 y MDA-MB-231, estas dos líneas de celulares suelen encontrar en el cáncer de colon y de mama.<sup>57</sup>



*Med. Chem. Commun.* **2011**, 2, 1011-1015

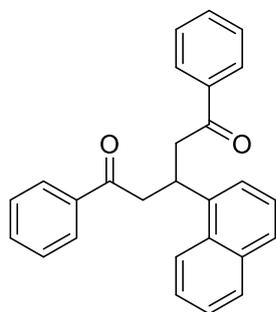
Figura 23: Estructura de una urocanico-chalcona

Otra línea de investigación que se está siguiendo en la síntesis de chalconas híbridas es la utilización de éstas como agentes quimiopreventivos del cáncer (CCA) que pueden lograr prevenir, retrasar o revertir el proceso cancerígeno. Esto es debido a que los CCA pueden inducir enzimas de desintoxicación, especialmente las enzimas

<sup>56</sup> Bijo, M.; Hoon, K.; Nasser, M. 1-[4-(morpholin-4-yl) phenyl]-5-phenylpenta-2,4-dien-1-one as a new potent and selective monoamine oxidase-B inhibitor with extended conjugation in chalcone framework. *ChemMedChem*. 2020. DOI: 10.1002/cmcd.202000305.

<sup>57</sup> Ciupa, A.; Griffiths, N.; Light, S.; Wood, P.; Caggiano, L. Design, synthesis and antiproliferative activity of urocanic-chalcone hybrid derivatives. *Med. Chem. Commun.* **2011**, 2, 1011-1015.

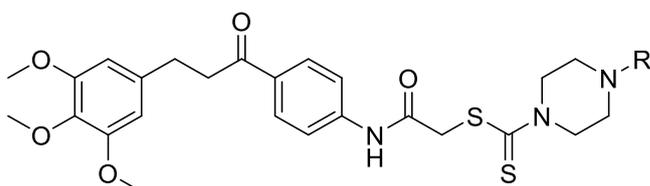
monofuncionales de fase II que actúan como inhibidores. Estos CCA se han conseguido diseñar por la combinación de esqueletos de naftochalcona y bromopiridina, presentando una actividad *in vitro* bastante buena (Figura 24).<sup>58</sup>



*Med. Chem. Commun.* **2016**, 7, 2395-2409

Figura 24: Estructura de una naftochalcona y bromopiridina combinada

Siguiendo con la línea de investigación de prevención y eliminación de cánceres, se ha conseguido nuevos híbridos de ditiocarbamato-chalcona activos contra diferentes cánceres (Figura 25). Dichos híbridos están compuestos por la unión de un ditiocarbamato modificado y una chalcona, presentando un mejor resultado contra el cáncer de próstata. Los estudios del mecanismo celular sobre este tipo de híbrido dan información de cómo actúan y se ha observado que podrían inhibir la formación de colonias, detener el ciclo celular e inducir daño en el ADN contra las células cancerosas.<sup>59</sup>



*Bioorganic Chemistry*, **2019**, 86, 375-385

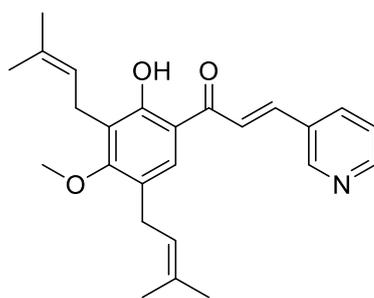
Figura 25: Estructura de una ditiocarbamato-chalcona

Otras chalconas híbridas que también presentan actividad frente el cáncer de próstata son las chalconas unidas a cadenas alifáticas insaturadas, las cuales son capaces de generar la apoptosis de las células mediante la activación de caspasas (Figura 26).<sup>60</sup>

<sup>58</sup> Cabrera, M.; Cerecetto, H.; González, M. New hybrid bromopyridine-chalcones as *in vivo* phase II enzyme inducers: potential chemopreventive agents. *Med. Chem. Commun.* **2016**, 7, 2395-2409.

<sup>59</sup> Fuab, D.; Li, J.; Yang, J.J.; Li, P.; Zhang, Y.B.; Liuc, S.; Lib, Z.R.; Zhang, S.Y. Discovery of novel chalcone-dithiocarbamates as ROS-mediated apoptosis inducers by inhibiting catalase. *Bioorg. Chem.* **2019**, 86, 375-385.

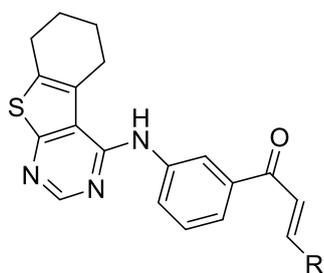
<sup>60</sup> Zhang, Y.; Yang, J.; Wen, Z.; Chen, X.; Yu, J.; Yuan, D.; Xu, B.; Luo, H.; Zhu, J. A novel 3',5'-diprenylated chalcone induces concurrent apoptosis and GSDME-dependent pyroptosis through activating PKC $\delta$ /JNK signal in prostate cancer. *AGING*. **2020**, 10, 9103-9124.



*Aging.* **2020**, *12*, 10

Figura 26: Estructura de una chalcona con actividad frente al cáncer de próstata

Otras de las posibles rutas que ha tomado la síntesis de chalconas híbridas es la relacionada con la evasión apoptótica. Estas chalconas híbridas basadas en la unión de una tienopirimidina con una chalcona, modulan la evasión apoptótica (Figura 27). Este hecho permite que se pueda inducir la muerte celular abriendo una nueva línea de investigación sobre este tipo de moléculas.<sup>61</sup>



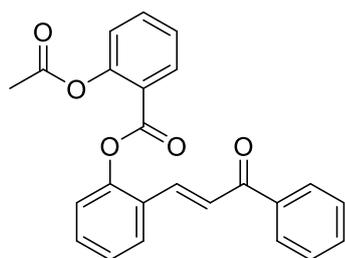
*Mol. Pharmaceutics.* **2018**, *15*, 9, 4173-4189

Figura 27: Estructura de una tienopirimidina chalcona

También se ha visto que las chalconas pueden presentar utilidad contra el cáncer colorrectal (CCR) la cual sigue siendo la cuarta causa de muerte por cáncer en todo el mundo a pesar de la disponibilidad de muchas moléculas pequeñas aprobadas para el tratamiento. Los problemas de estos tratamientos radican en la potencia, selectividad y focalización de estos compuestos. Por lo tanto, se necesitan nuevas moléculas capaces de actuar de manera más selectiva y es aquí donde entran las chalconas híbridas especialmente la formada por un híbrido entre chalconas y ácido acetilsalicílico la cual presenta actividad contra el cáncer de colon tanto *in vitro* como *in vivo* sin los problemas anteriormente mencionados (Figura 28).<sup>62</sup>

<sup>61</sup> Sharif, N.; Parvez, K.; Fawad, K.M.; Saurabha, A.; Gulam, S.; Hasan, M.; Husain, M.; Hassan, I.; Thienopyrimidine-Chalcone Hybrid Molecules Inhibit Fas-Activated Serine/Threonine Kinase: An Approach To Ameliorate Antiproliferation in Human Breast Cancer Cells. *Mol. Pharm.* **2018**, *15*, 9, 4173-4189.

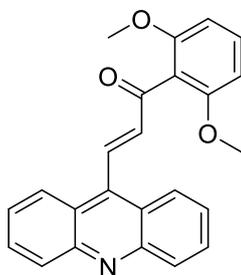
<sup>62</sup> Lu, S.; Obianom, O. N.; Al, Y. Novel hybrids derived from aspirin and chalcones potently suppress colorectal cancer *in vitro* and *in vivo*. *Med. Chem. Commun.* **2018**, *9*, 1722-1732.



*Med. Chem. Commun.* **2018**, *9*, 1722-1732

Figura 28: Estructura de una chalcona combinada con un ácido salicílico

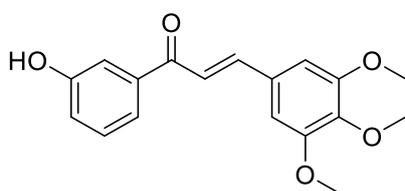
Otras chalconas híbridas que han presentado utilidad contra el cáncer de colon son las acridina-chalconas (Figura 29), basadas en la hibridación de una acridina con una chalcona. Estas moléculas son capaces de aumentar la producción de ROS, que induce la activación de caspasa y la posterior apoptosis de las células cancerosas.<sup>63</sup>



*Biomolecules.* **2020**, *10*, 345

Figura 29: Estructura de una acridina-chalcona

También se ha encontrado que algunas chalconas híbridas pueden ser útiles para el tratamiento del melanoma. Estas chalconas unidas a restos metoxilo son capaces de inhibir el crecimiento de este cáncer debido a que infligen daños en el ADN de la célula generando un aumento en los niveles de ROS que inducen a su vez a la apoptosis de la célula (Figura 30).<sup>64</sup>



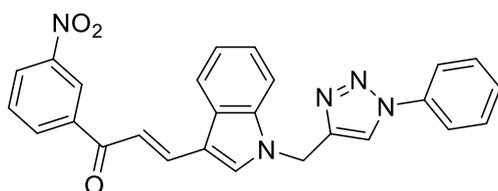
*Cancer Cell Int.* **2020**, *20*, 36

Figura 30: Estructura con actividad frente al cáncer de piel

<sup>63</sup> Takac, P.; Kello, M.; Vilkova, M.; Vaskova, J.; Michalkova, R.; Mojziso, G.; Mojzis, J. Antiproliferative, Effect of Acridine Chalcone Is Mediated by Induction of Oxidative Stress. *Biomolecules.* **2020**, *10*, 345-364.

<sup>64</sup> Li, K.; Zhao, S.; Long, J.; Su, J.; Wu, L.; Tao, J.; Zhou, J.; Zhang, J.; Chen, X.; Peng, C. A novel chalcone derivative has antitumor activity in melanoma by inducing DNA damage through the upregulation of ROS products. *Cancer Cell Int.* **2020**, *20*, 36-53.

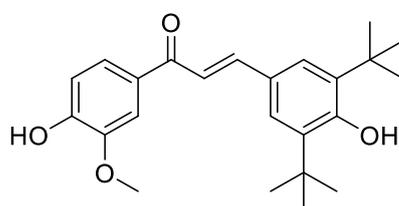
Los triazoles tienen dos formas estructurales: 1,2,3-triazol y 1,2,4-triazol. El resto triazol tiene el potencial de mejorar los perfiles farmacológicos, farmacocinéticos y fisicoquímicos de los compuestos, por lo que los híbridos de una chalcona y un triazol son prototipos potenciales para el descubrimiento de nuevos candidatos contra el cáncer (Figura 31).<sup>65</sup>



*Cancer Cell Int.* **2020**, 20, 256

Figura 31: Estructura de una triazol chalcona

No solo las chalconas híbridas pueden presentar actividad anticancerígena, sino que también puede presentar actividad frente a la leishmania, buen reflejo de ello es que, al realizar hibridación molecular de una apocinina y un hidroxitolueno butilado se genera una estructura que presenta buena actividad frente al parásito (Figura 32), ya que se introduce en las membranas de las células parasitarias impidiendo su correcto funcionamiento.<sup>66</sup>



*Med Res Rev.* **2020**

Figura 32: Estructura generada al realizar hibridación molecular de una apocinina y un hidroxitolueno butilado

Otro ejemplo de chalconas híbridas con actividad diferente son las chalconas que contienen el anillo de 2,4,6-trimetoxifenilo (Figura 33). Estas estructuras muestran una potente actividad antibacteriana, así como actividad antioxidante.<sup>67</sup>

<sup>65</sup> Tang, L.; Long, J.; Li, K.; Zhang, X.; Chen, X.; Peng, C. A novel chalcone derivative suppresses melanoma cell growth through targeting Fyn/ Stat3 pathway. *Cancer Cell Int.* **2020**, 20,256-272.

<sup>66</sup> Alonso, L.; Menegatti, R.; Gomes, R.; Dorta, M. L.; Luzin, R.; Lião, L. M.; Alonso, A. Antileishmanial activity of the chalcone derivative LQFM064 associated with reduced fluidity in the parasite membrane as assessed by EPR spectroscopy. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2020**, 151, 105407-105415.

<sup>67</sup> Shaik, A.; Bhandare, R.; Pallepati, K.; Nissankararao, S.; Kancharlapalli, V.; Shahanaaz, S. Antimicrobial, Antioxidant, and Anticancer Activities of Some Novel Isoxazole Ring Containing Chalcone and Dihydropyrazole Derivatives. *Molecules.* **2020**, 25, 1047-1059.

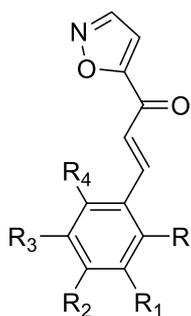


Figura 33: Chalcona híbrida con actividad antibacteriana y antioxidante

Como último ejemplo de chalconas-híbridas destacan las glabridina-chalcona (GCHM), constituida por una glabridina y una chalcona que muestran actividad antibacteriana y reversión de resistencia contra cepas de *Staphylococcus aureus* resistente (Figura 34).<sup>68</sup>

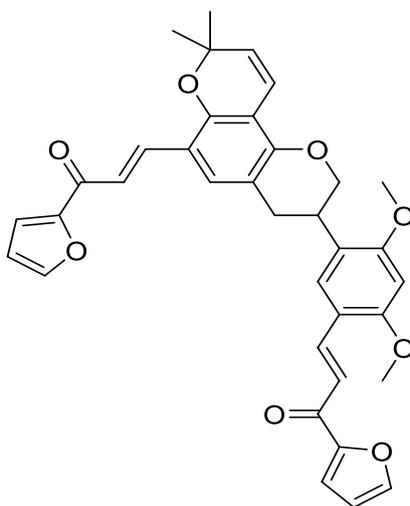


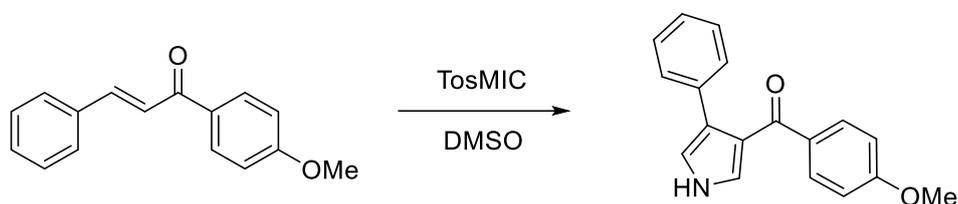
Figura 34: Estructura de una glabridina-chalcona

<sup>68</sup> Singh, D.; Vivek, K.; Gupta, K.; Darokarb, M. P.; Bhakuni, R. S. Glabridin-chalcone hybrid molecules: drug resistance reversal agent against clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Med. Chem. Commun.* **2016**, 7, 693-705.

## 6. Aplicación de chalconas en síntesis

Se ha observado que las chalconas no solo se pueden encontrar formando diferentes híbridos y mostrando diferentes actividades biológicas, sino que también tienen utilidad sintética. Las chalconas son un buen producto de partida como precursor de otras moléculas más complejas.

Un ejemplo relevante de la utilización de chalconas para la obtención de moléculas más complejas es la descrita por Uday para la síntesis de pirroles disustituidos.<sup>69</sup> Para la obtención de dichos pirroles se emplea una reacción que usa TosMIC en presencia de terbutóxido de potasio y DMSO como disolvente (Esquema 6).



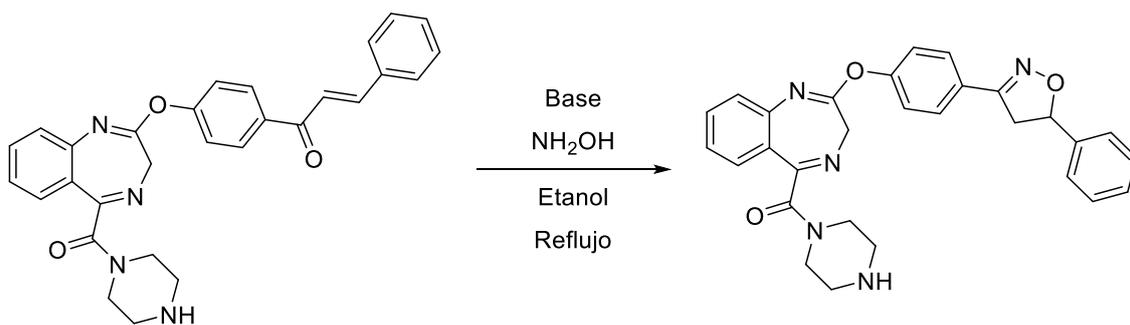
*J. Heterocyclic Chem.* **2019**, *56*, 1283-1290

Esquema 6: Reacción de obtención de pirroles a partir de chalconas.

Otro ejemplo en el que las chalconas se utilizan como producto de partida son las reacciones de síntesis de heterociclos tales como pirazol, isoxazol y pirimidina entre muchos otros. En dichas síntesis se utiliza urea o tiourea en medio básico a reflujo con una posterior oxidación para la obtención de los heterociclos (Esquema 7).<sup>70</sup>

<sup>69</sup> Uday, T.; Yadagiri, K.; Krishnan, T.; Bhattacharya, R. A. Application of Polyphosphoric Acid-Mediated Acyl Migration for Regiospecific Synthesis of Diverse 2-Acylpyrroles from Chalcones. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, *56*, 1283-1290.

<sup>70</sup> Kaur, N.; Kishore, D. Application of chalcones in heterocycles synthesis: Synthesis of 2-(isoxazolo, pyrazolo and pyrimido) substituted analogues of 1,4-benzodiazepin-5-carboxamides linked through an oxyphenyl bridge. *J. Chem. Sci.* **2013**, *125*, 555-560.

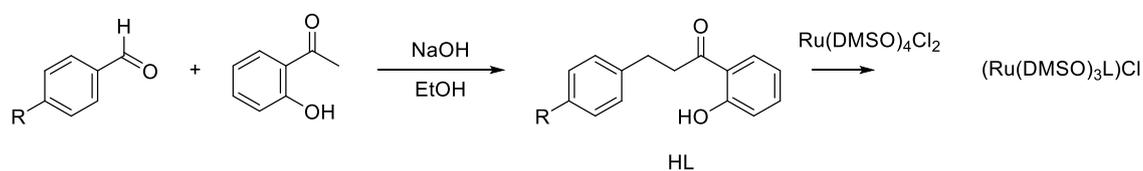


*Journal of Chemical Sciences.* **2013**, 125, 555-560

Esquema 7: Reacción de heterociclos partiendo de derivados de chalcona

También se ha descrito la utilización de chalconas para la formación de estructuras de trifenilciclopenteno, haciendo uso de cinamaldehído y un catalizador orgánico denominado IMes·HCl en medio básico (Esquema 8).<sup>71</sup>

Otra utilidad sintética que tiene las chalconas está relacionada con su uso como ligandos con diferentes metales formando así complejos que presentan actividades diversas. Un ejemplo de lo expresado anteriormente es el uso de chalconas en la síntesis de complejos de rutenio que muestran una actividad anticancerígena bastante notoria.<sup>72</sup> El complejo chalcona-rutenio muestra, a través de diferentes resultados una actividad inhibidora contra células cancerosa, en especial aquellas que dan lugar al cáncer de mama.



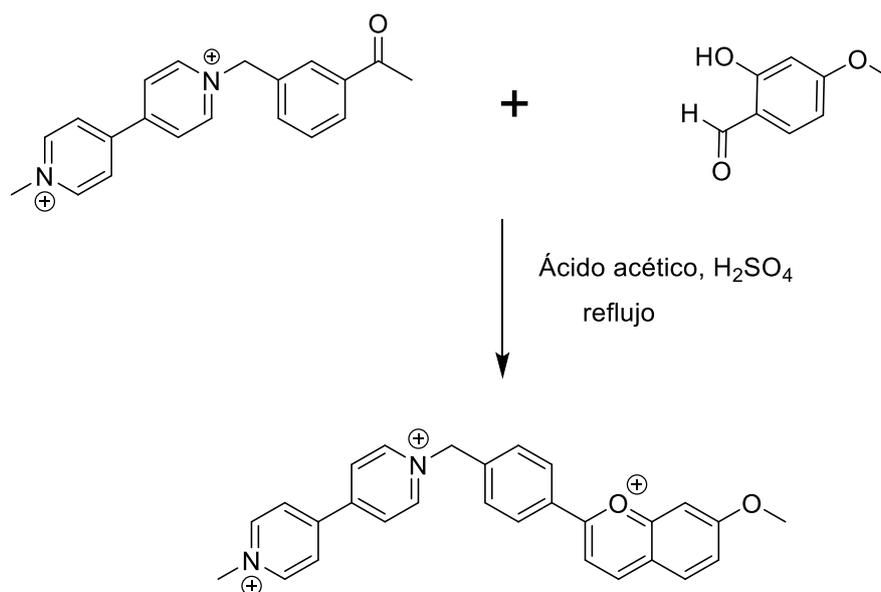
*Molecular Structure.* **2016**, 1111, 90-99

Esquema 8: Reacción de la síntesis del complejo de rutenio

Las chalconas no solo pueden estar unidas a metales sino también a otras especies orgánicas actuando éstas como soporte. Un ejemplo de ello es la utilización de las chalconas con bipyridinio, esta unión permite la interacción con un macrociclo con estructura de pseudorotoxano (Esquema 9).

<sup>71</sup> Snider, B. B. N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Reaction of Chalcone and Cinnamaldehyde To Give 1,3,4-Triphenylcyclopentene Using Organocatalysis To Form a Homoenolate Equivalent. *J. Chem. Educ.* **2015**, 92, 8, 1394-1397.

<sup>72</sup> Singh, A. K.; Saxena, G; Dixit, S; Sachin, H.; Sudheer, K. S.; Arshad, K. M. S.; Konwar, R. Synthesis, characterization and biological activities of some Ru(II) complexes with substituted chalcones and their applications as chemotherapeutics against breast cancer. *Mol. Structure.* **2016**, 1111, 90-99.



*Pure Appl Chem.* **2020**, *92*, 301-313

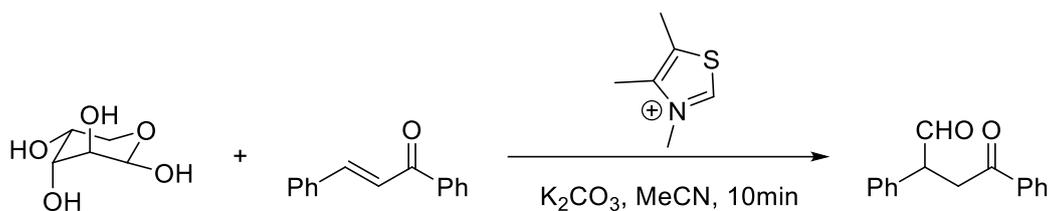
*Esquema 9: Reacción de la síntesis del chalcona bipyridinio*

La unión con el macrociclo puede variar en función del pH y la luz, esto es debido a que el centro de la unión se desplaza del bipyridinio a la chalcona y viceversa. Estos cambios en la interacción conllevan a cambios en las propiedades fotoquímicas del complejo supramolecular lo que da la posibilidad a ser utilizado como un nuevo material fotoquímico.<sup>73</sup>

Las chalconas se pueden emplear para reacciones tipo Stetter en la que actúan como sustrato. Estas reacciones requieren de intermedios de aniones de acilo como nucleófilos, dichos intermedios se han conseguido mediante la activación de carbohidratos por NHC. Esta activación implica la escisión del enlace C-C de los carbohidratos catalizado por el carbeno N-heterocíclico (NHC) a través de un proceso de tipo retro-benzoína para generar los intermedios del anión acilo los cuales son captados por las chalconas (Esquema 10).<sup>74</sup>

<sup>73</sup> Seco, A.; Diniz, M. A.; Sarrato, J.; Henrique, M.; Cruz, H.; Parola, J.; Basilio, N. A pseudorotaxane formed from a cucurbit [7]uril Wheel and a bioinspired molecular axle with pH, light and redox-responsive properties. *Pure Appl Chem.* **2020**, *92*, 301-313.

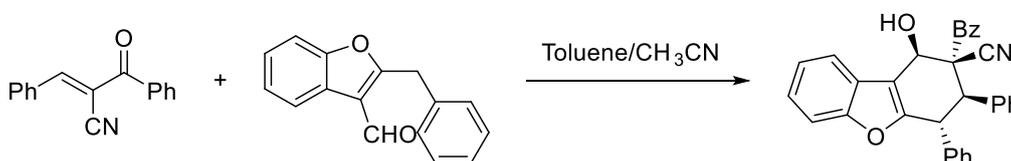
<sup>74</sup> Zhang, E. J.; Chong Xing, C.; Tiwari, B.; Chi, Y. R. Catalytic Activation of Carbohydrates as Formaldehyde Equivalents for Stetter Reaction with Enones. *J Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8113-8116.



*J Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8113-8116

Esquema 10: Reacción de Stetter

Otro ejemplo en el que las chalconas se utilizan en síntesis está relacionado con la aplicación en reacciones asimétricas. Un ejemplo de ello son las reacciones de cicloadición asimétrica [4 + 2] de un 2-bencil-3-furfural con una  $\alpha$ -ciano-chalcona. Esta reacción permite generar tetrahidrobenzofuranos sustituidos con cuatro centros estereogénicos contiguos, con rendimientos relativamente altos y una estereoselectividad muy buena, llegando a dar un exceso enantiomérico mayor del 99% y un d.r. de 19:1 en las condiciones que muestran en la figura adjunta (Esquema 11).<sup>75</sup>



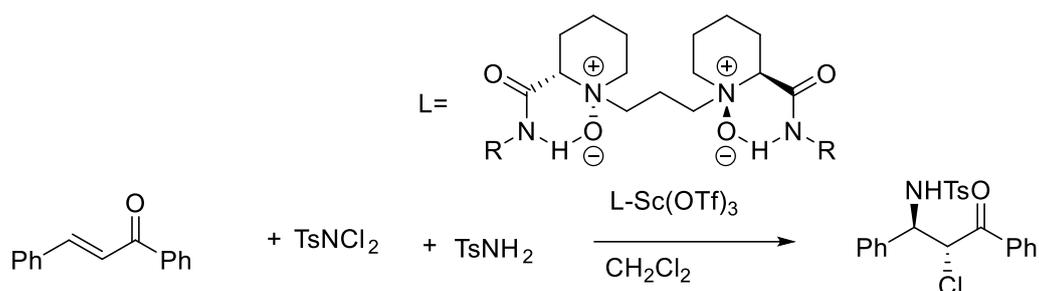
*Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 2057

Esquema 11: Reacción de un 2-bencil-3-furfural con una  $\alpha$ -ciano-chalcona.

La reacción de cloroaminación catalítica esta descrita como altamente eficiente en chalconas por Cai y colaboradores y se explica a través de un mecanismo basado en cloro para generar cloroaminas vecinales. Para ello se ha empleado la combinación de TsNCl<sub>2</sub> y TsNH<sub>2</sub> como reactivos y los catalizadores que se muestra a continuación (Esquema 12). Este proceso se muestra como altamente eficiente, al presentar rendimientos casi cuantitativos y hasta con 99% ee y 99: 1 dr .<sup>76</sup>

<sup>75</sup> Duan, C. Q.; He, X. L.; Du, W.; Chen, Y. C. Asymmetric [4 + 2] cycloadditions with 3-furfural derivatives and  $\alpha$ -cyano- $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated ketones. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 2057-2060.

<sup>76</sup> Cai, Y.; Liu, X.; Jiang, J.; Chen, W.; Lin, L.; Feng, X. Catalytic Asymmetric Chloroamination Reaction of  $\alpha$ ,  $\beta$ -Unsaturated  $\gamma$ -Keto Esters and Chalcones. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5636-5639.



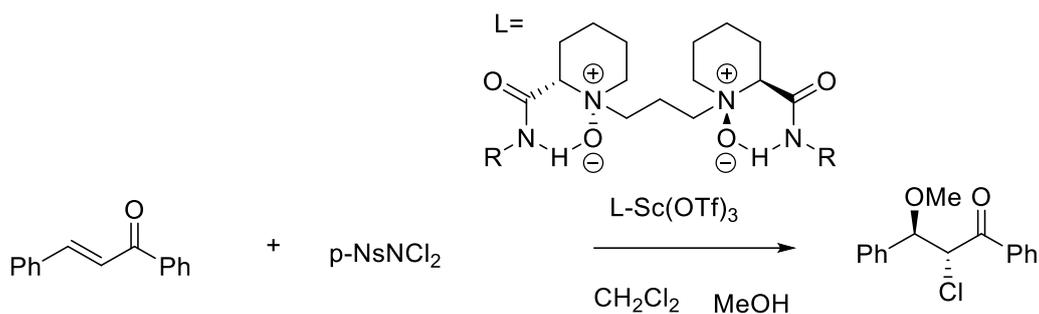
*J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5636-5639

*Esquema 12: Reacción de cloroaminación catalítica*

Se ha observado que la halofuncionalización enantioselectiva de los alquenos deficientes en electrones está menos explorada y se limita aun a las reacciones de haloaminación y carboclorinación basadas en sulfonamidas y en grupos aromáticos  $\pi$ -nucleófilos como fuentes de nitrógeno y carbono, respectivamente. Es por ello que se han planteado varios métodos para la haloeterificación asimétrica de enonas deficientes en electrones mediadas por complejos quirales de N, N'-dióxido/metal. Para ello se han realizado varios estudios en el que se describía la interdependencia de los sustituyentes en las enonas y se observó que, si estos sustituyentes estaban localizados en el grupo fenilo y en el grupo benzoilo afectaban ligeramente a la reactividad, pero que se podía mejorar variando la carga del catalizador. En cambio, si en vez de grupo fenilos se incluían alquilos, la reacción era menos efectiva. También se investigó que el uso de p-NsNCl<sub>2</sub> como reactivo de cloro podría proporcionar el producto de clorometoxilación con un rendimiento del 64% con 88% de ee como un diastereoisómero único a diferencia de las demás cloroaminaciones (Esquema 13).

Al ver que se podía introducir el cloro con unos rendimientos y enantioselectividades altas se comprobó su utilidad sintética mediante la generación de  $\alpha$ -azidecetona y la síntesis de (-) Centrolobina.<sup>77</sup>

<sup>77</sup> Zhou, P.; Cai, Y.; Zhong, X.; Luo, W.; Kang, T.; Li, J.; Liu, X.; Lin, L.; Feng X. Catalytic Asymmetric Intra- and Intermolecular Haloetherification of Enones: An Efficient Approach to (-)-Centrolobine. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 7778-7783.



ACS Catal. **2016**, 6, 7778-7783

Esquema 13: Reacción de cloroaminación catalítica

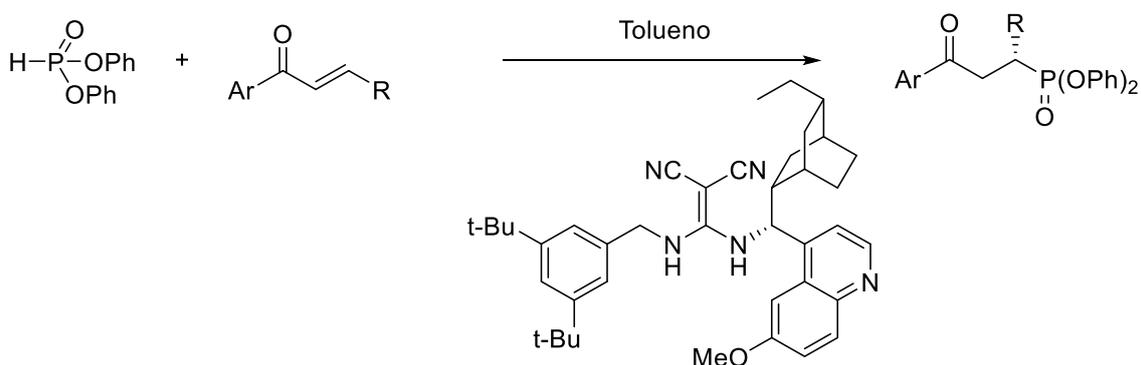
Otra de las aplicaciones de las chalconas que se pueden encontrar de las chalconas en la síntesis asimétrica es su participación en la generación altamente eficiente de  $\gamma$ -cetofosfonatos quirales, mediante la adición asimétrica conjugada de difenilfosfonato a transcrotonofenona y derivados de chalcona usando organocatalizadores DMM (Esquema 14). Esta síntesis surge por la falta de una reacción asimétrica de Michael de un dialquil o diaril fosfonato a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas que sea ambientalmente benigna y que esté libre de metales. Es por ello que varios estudios decidieron realizar la optimización de la síntesis, empezando por los catalizadores. Se probaron 8 diferentes posibles catalizadores y lo que se pudo deducir es que los complejos que llevan un grupo 3,5-di-*tert*-butilbencilamina, proporcionan mayores enantioselectividades que el resto de compuestos estudiados. La optimización de la reacción concluyó que el medio más apropiado era el tolueno frente a los otros 6 que se estudiaron y que se requería una relación de 2:1 entre enonas y fosfato a temperatura ambiente.

Tras los estudios de optimización de las condiciones de reacción se han hecho experimentos para ver cómo varían los ee con los diferentes sustituyentes en el anillo aromático de la enonas y lo que se observó era que los ee se mantenían por encima del 90% pero, en los casos que se añadía un grupo *nitro* en posición *para*, se producía un descenso drástico de los rendimientos de un 94% a un 52%. En el caso de usar chalconas en vez de enonas, la variación de los sustituyentes prácticamente no afectaba al rendimiento manteniéndose en un 50% con un ee de 90%.

Además de esto también se ha examinado la reutilización de este tipo de organocatalizador y se ha encontrado que, en las condiciones de reacción, se recupera fácilmente (87-100%) de la mezcla usando cromatografía en gel de sílice. Y que el

catalizador recuperado se puede reutilizar repetidamente ya que conservaba su actividad catalítica y proporcionaba el mismo nivel de enantioselectividad durante cinco ciclos.

El mecanismo de la reacción no está del todo claro. En varios estudios sugieren que la amina terciaria del grupo quinuclidina extrae un protón del fosfonato para proporcionar un resto fosfito reactivo. Luego, el protón débilmente ácido en el motivo DMM interactúa con los átomos de oxígeno del grupo carbonilo en el sustrato para dirigir el enfoque del fosfito a la cara de la enona, lo que resulta en la formación de productos de adición con excelentes enantioselectividades.<sup>78</sup>



*J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 3872-3878

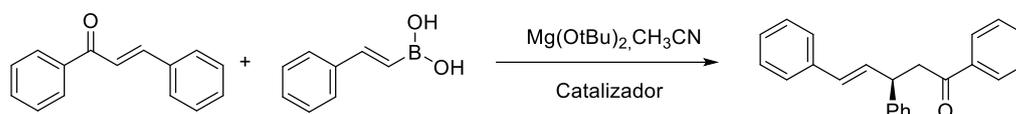
Esquema 14: Reacción asimétrica de Michael de un dialquil o diaril fosfonato a cetonas  $\alpha, \beta$ -insaturadas

Otra de las aplicaciones que se pueden encontrar de las chalconas en la síntesis es en la participación en la construcción de catalizadores quirales metálicos con estructura triangular que presentan una eficiencia alta. El hecho de presentar estos nuevos tipos de catalizadores surge en respuesta a los pocos catalizadores supramoleculares quirales que existen y que presentan utilidad en la catálisis asimétrica. Es por ello que el diseño y síntesis de dichos catalizadores se basan en metalociclos incorporados con BINOL quiral por CDSA. Para verificar su utilidad sintética se empleó la adición asimétrica de ácidos estirilborónicos a  $\alpha, \beta$  enonas (Esquema 15). La optimización de las condiciones de reacción indicó que el disolvente no afectaba ni a los rendimientos ni a los ee y que, si se variaban las sales de magnesio, los cambios en los rendimientos no eran significativos.

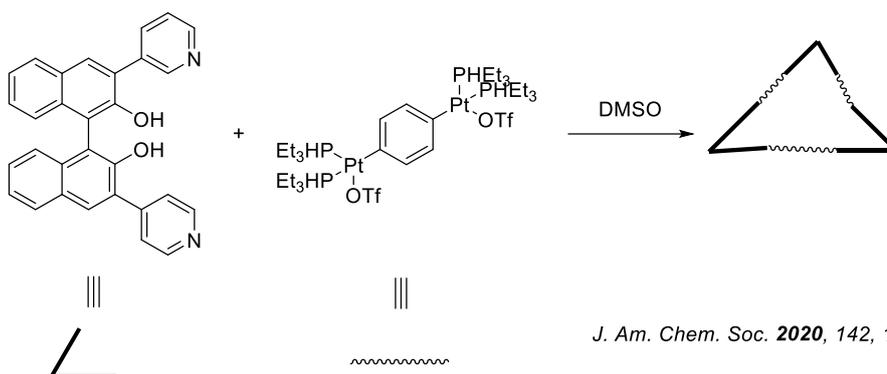
En cambio, al realizar variaciones en las  $\alpha, \beta$  enonas se encontró que, cuando había metilo, los rendimientos de los productos de adición eran más bajos (40-65%) que los que tenían grupos aromáticos (50-98%). Cuando los grupos eran cadenas de alquilo flexibles,

<sup>78</sup> Arai, R.; Hirashima, S.; Nakano, T.; Kawada, M.; Akutsu, H.; Nakashima, K.; Miura, T. Asymmetric Conjugate Addition of Phosphonates to Enones Using Cinchona–Diaminomethylenemalononitrile Organocatalysts. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 3872-3878.

se logran rendimientos intermedios y una enantioselectividad de 87% ee. No obstante, cuando adicionaban sustratos con grupos aromáticos o heteroaromáticos daban enantioselectividades de 94-96% ee independientemente de los sustituyentes.<sup>79</sup>



Catalizador



*J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 10244-10249

Esquema 15: Reacción de adición asimétrica de ácidos estilborónicos a las  $\alpha, \beta$  enonas.

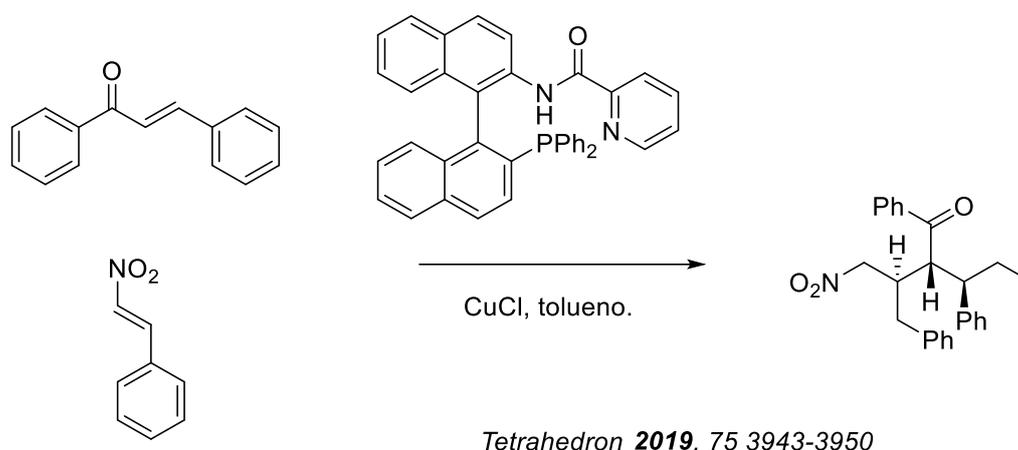
Dada la importancia de las  $\gamma$ -nitroketonas quirales y los compuestos relacionados, el desarrollo de un nuevo sistema catalítico para estas reacciones asimétricas todavía tiene una gran demanda. Es por ello que se sigue investigando sobre este tipo de reacciones asimétricas y se ha encontrado que, la reacción asimétrica de tándem doble de Michael catalizado por cobre a cetonas  $\alpha, \beta$ -insaturadas puede ser una nueva vía de investigación para la síntesis de  $\gamma$ -nitroketonas quirales (Esquema 16).

Las investigaciones que ha habido han usado chalcona,  $\text{Et}_2\text{Zn}$  y *trans*- $\beta$ -nitrostireno como reactivos. En dichas condiciones la reacción tenía un alto rendimiento con excelente diastereoselectividad. Es por ello que, para mejorar aún más los rendimientos, decidieron optimizar las condiciones de reacción. La primera optimización fue sobre las sales de cobre modificadas con ligando. Entre las sales de cobre probadas estaba el  $\text{CuCl}$  el cual demostró ser la mejor opción dando el producto correspondiente

<sup>79</sup> Hong, T.; Zhang, Z.; Sun, Y.; Tao, J.; Tang, J.; Xie, C.; Wang, M.; Chen, F.; Xie, S.; Li, S.; Stang, P. J. Chiral Metallacycles as Catalysts for Asymmetric Conjugate Addition of Styrylboronic Acids to  $\alpha, \beta$ -Enones. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 10244-10249.

con 77% de rendimiento y 88% ee. Otras sales de cobre como CuI, Cu(OAc)<sub>2</sub>\*H<sub>2</sub>O y Cu(OTf)<sub>2</sub> produjeron peores resultados con respecto al rendimiento y la estereoselectividad. La posterior optimización estaba relacionada con los disolventes, probaron cuatro y se observó que el tolueno y el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eran adecuados en términos de reactividad y estereoselectividad.

Cuando ya habían establecidas las condiciones óptimas de reacción, exploraron varias chalconas para evaluar el alcance del sustrato y se encontraron que las propiedades estéricas y electrónicas del grupo sustituyente aromático en las chalconas tenían poco efecto sobre la reactividad y estereoselectividad de esta transformación. Los sustratos con diferentes patrones de sustitución (orto, meta o para) y diferentes propiedades electrónicas en el grupo fenilo de las chalconas eran tolerados en las condiciones de reacción, proporcionando productos con buenos rendimientos (80%) y excelentes enantioselectividades ( $\geq 90\%$ ).<sup>80</sup>



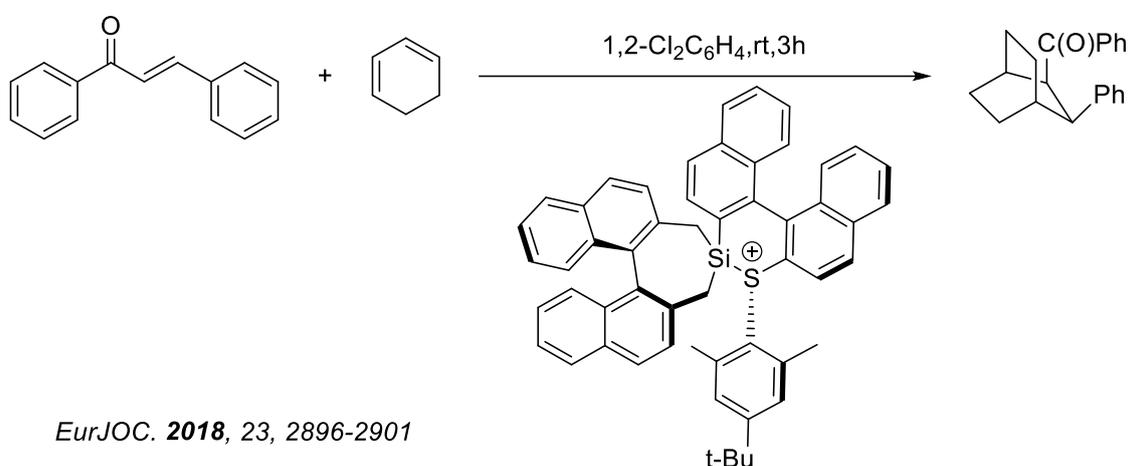
Esquema 16: Reacción asimétrica de tandem doble de Michael catalizado por cobre de dietilzinc a cetonas  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturadas

Otra de las aplicaciones que se pueden encontrar de las chalconas en la síntesis es en su participación en la verificación de la utilidad de diferentes catalizadores basados en silicio estabilizados con azufre, actuando éstos como ácidos de Lewis suficientemente fuertes para la promoción de la reacción de Diels Alder del ciclohexa-1,3-dieno y los dienofilos no reactivos, particularmente las chalconas (Esquema 17). El objetivo que tenía

<sup>80</sup> Wang, Q.; Li, S.; Hou, C.; Chu, T.; Hu, X. Copper-catalyzed asymmetric tandem double Michael reactions of diethylzinc to  $\alpha$ , $\beta$ -unsaturated ketones followed by trapping with nitroolefins. *Tetrahedron* **2019**, 75, 3943-3950.

esta reacción eran el desarrollo de catalizadores quirales que permitirían variantes enantioselectivas de estas cicloadiciones y una mejor comprensión de los elementos estructurales relevantes en estos catalizadores, para ello varían la base de silicio y los grupos arilo tioéter.

Al aplicar diferentes catalizadores a la reacción comentada anteriormente se observó que los catalizadores basados en binaftilo generaban la cicloadición con altos rendimientos y con un ee del 50%.<sup>81</sup> En cambio el resto de catalizadores presentaban problemas con las posiciones de sus sustituyentes dándole unas enantioselectividades bastante pobres.

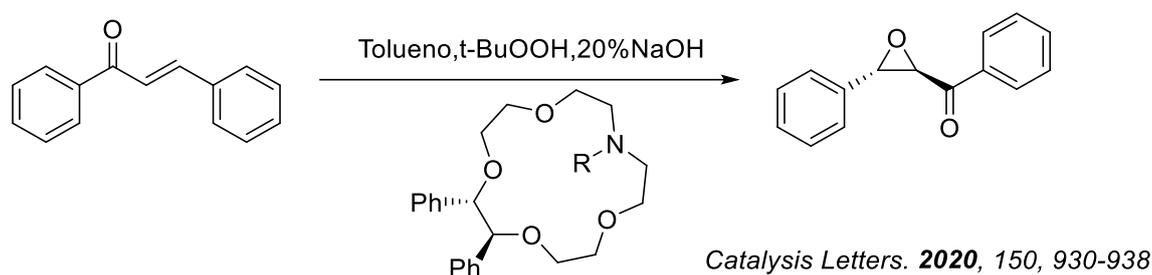


Esquema 17: Reacción de Diels Alder del ciclohexa-1,3-dieno y dienofilos no reactivos

Otra aplicación que se le ha encontrado a las chalconas es la de ayudar a determinar las capacidades que tienen los éteres coronas como catalizadores de transferencia de fase quiral en ciertas reacciones asimétricas. Principalmente estos éteres coronas incorporan monosacáridos en el anillo que les permiten generar inducción asimétrica. Esta idea surge porque la catálisis de transferencia de fase quiral se ha convertido en un área atractiva en la disciplina química "verde" y, en las últimas décadas, se han desarrollado y aplicado muchos tipos de catalizadores quirales con respuesta ligeramente ineficiente.

<sup>81</sup> Shaykhutdinova, P.; Kemper, S.; Oestreich, M. Refinement of the Catalyst Backbone of Chiral Intramolecular Silicon–Sulfur Lewis Pairs: Improved Enantioselectivity in the Diels–Alder Reaction of Cyclohexa-1,3-diene and Chalcone Derivatives. *EurJOC.* **2018**, 23, 2896-2901.

En este campo ha habido varias investigaciones que se centran en la variación del éter corona, de lo que se deduce que, si el éter corona proviene de (R, R) - (+) - y (S, S) - (-) - hidrobencoina, presentan una utilidad sintética buena a reacciones asimétricas en condiciones suaves, hecho que se demuestra al utilizar dichos catalizadores para la epoxidación asimétrica de *trans*-chalcona (Esquema 18). Dicha reacción presenta rendimientos aceptables y una enantioselectividad alta (81% ee).<sup>82</sup> El hecho de que funcione tan bien para esta reacción es común para todos los éteres corona.

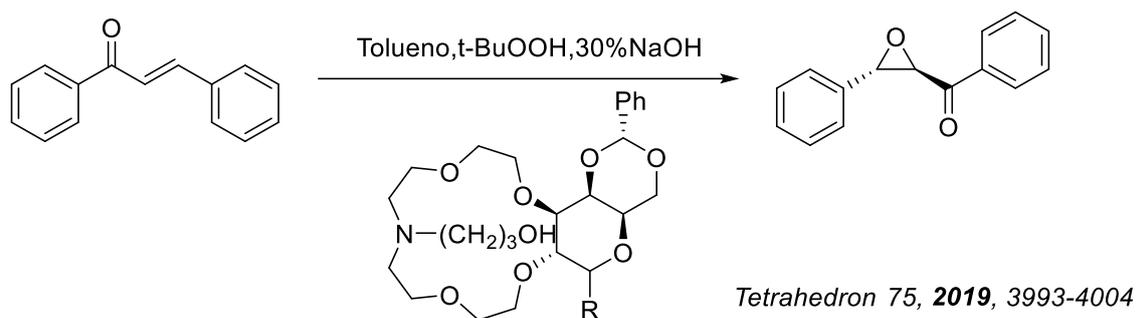


Esquema 18: Reacción de epoxidación asimétrica de *trans*-chalcona

Otra de las variaciones de éteres coronas que se ha probado está basada en el D-galactopiranosido con diferentes sustituyentes alcoxi y ariloxi en posición C-1 de la unidad de azúcar. Al igual que el anterior éter corona, esta variante se probó en diferentes reacciones entre ellas la epoxidación de *trans*-chalconas la cual presentaba rendimientos entorno al 70% y un ee de 60% (Esquema 19). Sin embargo, cuando se realiza la reacción de Darzen asimétrica de cloro-cetonas y benzaldehídos los resultados presentaban rendimientos del 70% y un ee bastante variable del 26 al 61%.<sup>83</sup> Una diferencia entre el anterior catalizador y este es que el anterior se podía recuperar por formación de sal y reutilizarse sin pérdida de actividad en cambio este no.

<sup>82</sup> Nemcsok, T.; Rapi, Z.; Bagi, P.; Oláh, A.; Keglevich, G.; Bakó, P. The Synthesis of Hydrobenzoin-Based Monoaza Crown Ethers and Their Application as Recyclable Enantioselective Catalysts. *Catal. Lett.* **2020**, *150*, 930-938.

<sup>83</sup> Rapi, Z.; Nemcsok, T.; Bagi, P.; Keglevich, G.; Bako, P. Synthesis of chiral crown ethers derived from D-galactose and their application in enantioselective Reactions. *Tetrahedron* **75**. **2019**, 3993-4004.

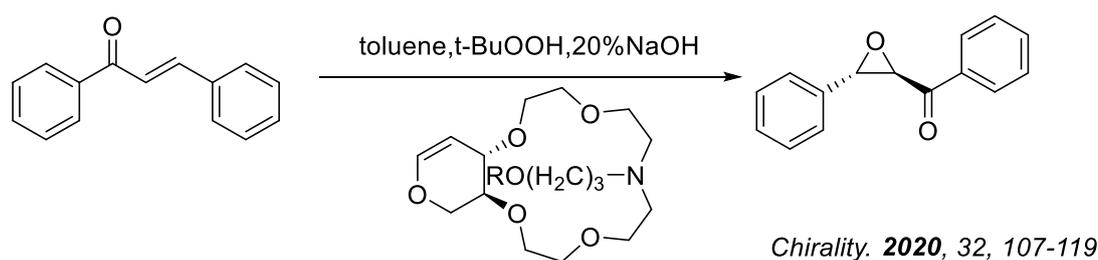


Esquema 19: Reacción de epoxidación asimétrica de trans-chalcona

Otros éteres coronas que se han desarrollado son aquellos que incorporan derivados de azúcares insaturados para formar catalizadores. Para ello se construye el anillo de corona tipo Monoaza-15-corona-5 a partir de D- o L-xilal y D- o L-arabinal. La idea de esto es que el resto de carbohidrato insaturado que da forma a la estructura rígida del macrociclo también sirviera para una mejor enantioselectividad.

La utilidad sintética de dichos catalizadores se evaluó en la epoxidación de chalconas, la cual presentaba rendimientos al 60% y un ee bastante pobre (Esquema 20). Cuando se realiza la misma reacción con enonas los rendimientos eran similares pero los ee se mantenían por encima del 60%.

En muchos de los casos anteriores y en este también los rendimientos y los ee mejoraban al introducir al catalizador un apéndice al macrociclo y para corroborar dicha mejoría se llevó a cabo la reacción de Darzen asimétrica de cloro-cetonas y benzaldehído con resultados rendimientos del 70% y un ee bastante variable.<sup>84</sup>



Esquema 20: Reacción de epoxidación asimétrica de trans-chalcona

<sup>84</sup> Nemcsok, T.; Rapi, Z.; Bagi, P.; Keglevich, G.; Bakó, P. Synthesis of xylal- and arabinal-based crown ethers and their application as asymmetric phase transfer catalysts. *Chirality*. **2020**, 32, 107-119.

## **7. Conclusiones**

Las chalconas tienen una estructura privilegiada con un sistema de carbonilo  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturado, que permiten fácilmente las modificaciones estructurales; por esta razón, los investigadores prestan mucha atención a la modificación de su esqueleto carbonado en el diseño de materiales nuevos y novedosos con diversas aplicaciones. Las chalconas son estructuras innovadoras que juegan un papel importante en el descubrimiento de fármacos y su desarrollo permitirá en un futuro lograr avances en el tratamiento de numerosas enfermedades. Para que esos avances ocurran se tiene que seguir investigando las reacciones que dan lugar a las chalconas híbridas ya que puede ser un punto de partida para nuevos compuestos con actividades farmacológicas diferentes. No solo se tienen que investigar dichas reacciones, sino que también es importante realizar investigaciones sobre reacciones de síntesis asimétricas ya que pueden ser de utilidad en un futuro para la síntesis de chalconas.