

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
CHIHUAHUA

**DISEÑO, SÍNTESIS Y EVALUACIÓN LEISHMANICIDA DE NUEVOS
ANÁLOGOS DE BENZOFURANIL CHALCONAS**

POR:

QBP ADRIÁN DURÁN VARGAS

**TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN QUÍMICA**

CHIHUAHUA, CHIH., MÉXICO

AGOSTO DE 2020



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
CHIHUAHUA

Chihuahua, Chih., a 26 de agosto del 2021.
Oficio: 80/CA/SIP/21

Dr. Ildebrando Pérez Reyes
Secretario de Investigación y Posgrado
Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Autónoma de Chihuahua
PRESENTE

Los integrantes del comité, informamos a Usted que efectuamos la revisión de la tesis intitulada: **"Diseño, síntesis y evaluación leishmanicida de nuevos análogos de benzofuranil chalconas"**, presentada por el **Q.B.P. Adrián Durán Vargas**, alumno del programa de Maestría en Ciencias en Química.

Después de la revisión, indicamos al tesista las correcciones que eran necesarias efectuar y habiéndolas realizado, manifestamos que la tesis, de la cual adjuntamos un ejemplar, ha cumplido con los objetivos señalados por el Comité de Tesis, por lo que puede ser considerada como adecuada para que se proceda con los trámites para la presentación de su Examen de Grado.

Atentamente
"Por la ciencia para bien del hombre"

Dra. Karla Fabiola Chacón Vargas
Co-Directora de tesis

Dr. David Chávez Flores
Asesor de tesis

Dr. Alejandro Alberto Camacho Dávila
Asesor de tesis

Dr. José Carlos Espinoza Hicks
Director de tesis

Dr. Ildebrando Pérez Reyes
Secretario de Investigación y Posgrado



FACULTAD DE
CIENCIAS QUÍMICAS
SECRETARÍA
INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

**El que suscribe certifica que las firmas que aparecen en esta acta, son auténticas, y las mismas que utilizan los C. Profesores mencionados.

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
Circuito Universitario
Campus Universitario #2 C.P. 31125
Tel. +52 (614) 236 6000
Chihuahua, Chihuahua, México
<http://www.fcq.uach.mx>



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
CHIHUAHUA

**DISEÑO, SÍNTESIS Y EVALUACIÓN LEISHMANICIDA DE NUEVOS
ANÁLOGOS DE BENZOFURANIL CHALCONAS**

POR:

QBP ADRIÁN DURÁN VARGAS

BAJO LA DIRECCIÓN DE:

**Dr. José Carlos Espinoza Hicks
Dra. Karla Fabiola Chacón Vargas**

COMITÉ

**Dr. Alejandro Camacho Dávila
Dr. David Chávez Flores**

DEDICATORIA

PARA IRMA,

PARA SILVERIO,

PARA KAREN,

PARA MÍ.



AGRADECIMIENTOS

Agradezco de todo corazón a toda la gente que me ha ayudado de forma consciente e inconsciente, que este trabajo sea prueba que uno no puede hacer nada sin la ayuda de los que lo rodean.

A mis compañeros de laboratorio, por toda la ayuda brindada y los buenos ratos, que el destino nos junte de nuevo en esta vida o en la otra.

A mis directores Hicks, Faby y Camacho, por todo el conocimiento brindado, espero algún día poseer al menos una fracción de su conocimiento.



ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS	1
ÍNDICE DE TABLAS	6
ÍNDICE DE ESQUEMAS	7
I. RESÚMEN	8
II. ABSTRACT	9
III. INTRODUCCIÓN	10
IV. ANTECEDENTES	12
4.1 Tripanosomátidos	12
4.1.1 Leishmaniasis	13
4.2 DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS	24
4.2.1 Chalconas	26
4.2.2 Benzofuranos.....	33
4.2.3 Grupos Isoprenoides.....	38
4.2.4 Moléculas híbridas	40
4.3 Antecedentes particulares.....	41
V. JUSTIFICACIÓN	44
VI. OBJETIVOS	45
6.1 OBJETIVO GENERAL	45
6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	45
VII. MATERIALES Y MÉTODOS	46
7.1 METODOLOGÍA	46
7.1.1 Síntesis	46
6.1.2 Evaluación biológica.....	51
VII. RESULTADOS Y DISCUSIONES	53
7.1 Síntesis	53
7.1.1 Síntesis de precursores de nuevos análogos de licochalcona A.	53
7.1.2 Síntesis de <i>O</i> -prenil chalconas	54
7.1.3 Síntesis de <i>C</i> -prenil chalconas 40a-j y 41a-j	56
7.1.4 Síntesis de precursores de benzofuranilchalconas.....	61



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

7.1.4 Síntesis de benzofuranil chalconas	65
7.2 Evaluación biológica	69
VIII.- CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS	79
IX. EXPERIMENTAL	81
X. BIBLIOGRAFÍA	108
XI. ANEXO	117
11.1 Espectros de ^1H NMR, ^{13}C NMR y FT-IR de los compuestos sintetizados	117

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. A) Amastigotes de <i>Leishmania</i> sp. B) Promastigotes de <i>Leishmania</i> sp. (CDC, 2017)...	15
Figura 2. <i>Lutzomyia longipalpis</i> ("PLoS Pathogens Issue Image Vol. 5(8) August 2009," 2009).	16
Figura 3. Ciclo biológico de <i>L. mexicana</i> (CDC, 2017).	17
Figura 4. a-c) La presencia de una pápula o nódulo eritematoso de crecimiento progresivo y tendencia a la ulceración en zonas expuestas, como la cara o las extremidades, es la forma de presentación más característica de la leishmaniasis cutánea. d) En ocasiones es posible encontrar varias lesiones en un mismo paciente, así como presentaciones atípicas como la forma verrucosa de la imagen, que se corresponde a una leishmaniasis cutánea del Nuevo Mundo. e) Imagen clínica y f) dermatoscópica de una lesión de leishmaniasis cutánea en el antebrazo que muestra ulceración central rodeada de un área eritematosa con vasos de morfología polimorfa y en horquilla en la periferia (asteriscos), así como estructuras blanco-amarillentas «en lágrima» (flechas) (luz polarizada, $\times 10$) (Abadías-Granado et al., 2021).	19
Figura 5. Leishmaniasis cutánea difusa-LCD: lesiones con aspecto verrugoso y vegetante distribuidas en la cara, las alas de nariz y muslo izquierdo del paciente. Se observa cicatrices atróficas en varios puntos del muslo y el brazo izquierdo. Polimorfismo lesional en el brazo izquierdo con lesiones en las placas infiltradas (PAHO, 2018).	19
Figura 6. Estado de la endemidad de la leishmaniasis cutánea a nivel mundial en el 2018 (WHO, 2020).	20
Figura 7. Casos nuevos de leishmaniasis. México, 2000-2012 (CENAPRECE, 2012).	21
Figura 8. Fármacos usados para el tratamiento de la leishmaniasis: (1) antimoniato de meglumina, (2) estibogluconato de sodio y (3) anfotericina B	22
Figura 9. Proceso general de investigación y desarrollo de nuevos fármacos (Stow, 2015).	26
Figura 10. Estructura general de una chalcona (para efectos de este trabajo se nombrar al anillo fenólico unido al grupo carbonilo como A y el otro anillo como B).	27
Figura 11. Derivados de chalconas con actividad leishmanicida y tripanocida.	28
Figura 12. Estructura básica de un benzofurano.	34
Figura 13. Ejemplos de benzofuranos con actividades antiparasitarias.	35
Figura 14. Estructura química de los distintos grupos utilizados en la prenilación.	39
Figura 15	39
Figura 16. Moléculas preniladas con actividades biológicas interesantes.	39
Figura 17. Chalconas C-preniladas 22 y O-preniladas 23 .	40
Figura 18. Estructuras de chalconas híbridas.	41
Figura 19. Chalconas con la mayor actividad leishmanicida reportadas por Domínguez-Méndez en 2019 (Chacón-Vargas et al., 2019).	42
Figura 20. Estructuras de las chalconas isoméricas con variación en su citotoxicidad (Espinoza-Hicks et al., 2019)	43
Figura 21. Espectro ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) de 35a .	54
Figura 22. Espectro ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) de 37j .	56
Figura 23. Espectro ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) de la transposición de la chalcona 37j .	58



Figura 24. Espectro ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) del crudo de la reacción 6 (Jeon et al., 2011)...	59
Figura 25. Espectro ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) del crudo de la reacción 7 (Jeon et al., 2011)...	60
Figura 26. Espectro ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) del ensayo de transposición de 35a	61
Figura 27. Espectro ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) de 44a	65
Figura 28. Espectro ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) de 50	68
Figura 29. Estructuras químicas de los compuestos líderes.....	74
Figura 31. Espectro de ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) de 35a	117
Figura 32. Espectro de ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) de 35a	117
Figura 33. Espectro de ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) de 35b	118
Figura 34. Espectro de ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) de 35b	118
Figura 35. Espectro de ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) de 37j	119
Figura 36. Espectro de ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) de 37j	119
Figura 37. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) Espectro de 42a	120
Figura 38. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 42a	120
Figura 39. FT-IR Espectro de 42a	121
Figura 40. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) Espectro de 42b	121
Figura 41. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 42b	122
Figura 42. FT-IR Espectro de 42b	122
Figura 43. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) Espectro de 43a	123
Figura 44. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 43a	123
Figura 45. FT-IR Espectro de 43a	124
Figura 46. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) Espectro de 43b	124
Figura 47. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 43b	125
Figura 48. FT-IR Espectro de 43b	125
Figura 49. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) Espectro de 49a	126
Figura 50. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 49b	126
Figura 51. FT-IR Espectro de 49a	127
Figura 52. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) Espectro de 49b	127
Figura 53. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 49b	128
Figura 54. FT-IR Espectro de 49b	128
Figura 55. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) Espectro de 44a	129
Figura 56. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 44a	129
Figura 57. FT-IR Espectro de 44a	130
Figura 58. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) Espectro de 44b	130
Figura 59. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 44b	131
Figura 60. FT-IR Espectro de 44b	131
Figura 61. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) Espectro de 45a	132
Figura 62. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 45a	132



Figura 63. FT-IR Espectro de 45a	133
Figura 64. ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) Espectro de 45b	133
Figura 65. ¹³ C RMN (101 MHz, CDCl ₃) Espectro de 45b	134
Figura 66. FT-IR Espectro de 45b	134
Figura 67. ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) Espectro de 45c	135
Figura 68. ¹³ C RMN (101 MHz, CDCl ₃) Espectro de 45c	135
Figura 69. FT-IR Espectro de 45c	136
Figura 70. ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) Espectro de 45d	136
Figura 71. ¹³ C RMN (101 MHz, CDCl ₃) Espectro de 45d	137
Figura 72. FT-IR Espectro de 45d	137
Figura 73. ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) Espectro de 45e	138
Figura 74. ¹³ C RMN (101 MHz, CDCl ₃) Espectro de 45e	138
Figura 75. FT-IR Espectro de 45e	139
Figura 76. ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) Espectro de 45f	139
Figura 77. ¹³ C RMN (101 MHz, CDCl ₃) Espectro de 45f	140
Figura 78. FT-IR Espectro de 45f	140
Figura 79. ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) Espectro de 45g	141
Figura 80. ¹³ C RMN (101 MHz, CDCl ₃) Espectro de 45g	141
Figura 81. FT-IR Espectro de 45g	142
Figura 82. ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) Espectro de 45h	142
Figura 83. ¹³ C RMN (101 MHz, CDCl ₃) Espectro de 45h	143
Figura 84. FT-IR Espectro de 45h	143
Figura 85. ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) Espectro de 45i	144
Figura 86. ¹³ C RMN (101 MHz, CDCl ₃) Espectro de 45i	144
Figura 87. FT-IR Espectro de 45i	145
Figura 88. ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) Espectro de 45j	145
Figura 89. ¹³ C RMN (101 MHz, CDCl ₃) Espectro de 45j	146
Figura 90. FT-IR Espectro de 45j	146
Figura 91. ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) Espectro de 45k	147
Figura 92. ¹³ C RMN (101 MHz, CDCl ₃) Espectro de 45k	147
Figura 93. FT-IR Espectro de 45k	148
Figura 94. ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) Espectro de 45l	148
Figura 95. ¹³ C RMN (101 MHz, CDCl ₃) Espectro de 45l	149
Figura 96. FT-IR Espectro de 45l	149
Figura 97. ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) Espectro de 45m	150
Figura 98. ¹³ C RMN (101 MHz, CDCl ₃) Espectro de 45m	150
Figura 99. FT-IR Espectro de 45m	151
Figura 100. ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) Espectro de 45n	151



Figura 101. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 45n	152
Figura 102. FT-IR Espectro de 45n	152
Figura 103. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) Espectro de 45o	153
Figura 104. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 45o	153
Figura 105. FT-IR Espectro de 45o	154
Figura 106. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) Espectro de 45p	154
Figura 107. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) Espectro de 45p	155
Figura 108. FT-IR Espectro de 45p	155
Figura 109. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) Espectro de 45q	156
Figura 110. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 45q	156
Figura 111. FT-IR Espectro de 45q	157
Figura 112. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) Espectro de 46a	157
Figura 113. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 46a	158
Figura 114. FT-IR Espectro de 46a	158
Figura 115. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) Espectro de 46b	159
Figura 116. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 46b	159
Figura 117. FT-IR Espectro de 46b	160
Figura 118. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) Espectro de 46c	160
Figura 119. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 46c	161
Figura 120. FT-IR Espectro de 46c	161
Figura 121. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) Espectro de 46d	162
Figura 122. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 46d	162
Figura 123. FT-IR Espectro de 46d	163
Figura 124. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) Espectro de 46e	163
Figura 125. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 46e	164
Figura 126. FT-IR Espectro de 46e	164
Figura 127. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) Espectro de 46f	165
Figura 128. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 46f	165
Figura 129. FT-IR Espectro de 46f	166
Figura 130. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) Espectro de 46g	166
Figura 131. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 46g	167
Figura 132. FT-IR Espectro de 46g	167
Figura 133. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) Espectro de 46i	168
Figura 134. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 46i	168
Figura 135. FT-IR Espectro de 46i	169
Figura 136. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) Espectro de 46j	169
Figura 137. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 46j	170
Figura 138. FT-IR Espectro de 46j	170



Figura 139. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) Espectro de 46k	171
Figura 140. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 46k	171
Figura 141. FT-IR Espectro de 46k	172
Figura 142. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) Espectro de 46l	172
Figura 143. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 46l	173
Figura 144. FT-IR Espectro de 46l	173
Figura 145. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) Espectro de 46m	174
Figura 146. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 46m	174
Figura 147. FT-IR Espectro de 46m	175
Figura 148. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) Espectro de 46n	175
Figura 149. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 46n	176
Figura 150. FT-IR Espectro de 46n	176
Figura 151. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) Espectro de 46o	177
Figura 152. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 46o	177
Figura 153. FT-IR Espectro de 46o	178
Figura 154. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) Espectro de 46p	178
Figura 155. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 46p	179
Figura 156. FT-IR Espectro de 46p	179
Figura 157. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) Espectro de 46q	180
Figura 158. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 46q	180
Figura 159. FT-IR Espectro de 46q	181
Figura 160. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) Espectro de 50	181
Figura 161. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 50	182
Figura 162. FT-IR Espectro de 50	182



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estructura y rendimientos de precursores para análogos de licochalcona A.....	53
Tabla 2. Estructura y rendimientos de <i>O</i> -prenil chalconas.....	54
Tabla 3. Condiciones de reacción probadas para el rearrreglo sigmatrópico de 37j	56
Tabla 4. Condiciones de reacción probadas para el rearrreglo sigmatrópico de 35a	57
Tabla 5. Estructura y rendimientos de precursores para benzofuranil chalconas.....	62
Tabla 6. Condiciones de reacción probadas para la Iodociclación de 43a y 43b	62
Tabla 7. Condiciones de reacción probadas para la eliminación tipo 2	63
Tabla 8. Estructuras y rendimientos de benzofuranos.....	64
Tabla 9. Estructura y rendimientos de benzofuranil chalconas	66
Tabla 10. Estructura de benzofuranil chalconas y evaluación biológica <i>in vitro</i> preliminar.....	69
Tabla 11. CI ₅₀ y CC ₅₀ de los compuestos más activos.....	71
Tabla 12. Resultados <i>in silico</i> de las chalconas sintetizadas	77



ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Rutas de biosíntesis de chalconas.....	30
Esquema 2. Condensación de Claisen – Schmidt.....	30
Esquema 3. Acoplamiento de Suzuki para la síntesis de chalconas.....	31
Esquema 4. Reacción de Heck para la síntesis de chalconas.....	32
Esquema 5. Acilación de Friedel-Crafts para la síntesis de chalconas.....	32
Esquema 6. Olefinación de Wittig para la síntesis de chalconas.....	33
Esquema 7. Heterociclación de orto-alquilfenoles C y reacción de Sonogashira D para la síntesis de benzofuranos.....	36
Esquema 8. Reacción de Nickl para la síntesis de benzofuranos.....	37
Esquema 9. Reacción de Rapp-Stoermer para la síntesis de benzofuranos.....	37
Esquema 10. Iodocilcación de orto-alilfenoles para la síntesis de benzofuranos.....	38
Esquema 11. Síntesis de vainillina y acetovainillona O-preniladas 35a-b	46
Esquema 12. Síntesis de O-prenil chalconas sustituidas en el anillo A 37a-q	47
Esquema 13. Síntesis de O-prenil chalconas sustituidas en B 39a-q	48
Esquema 14. Rearreglo sigmatrópico de O-prenil chalconas 40a-q y 41a-q	48
Esquema 15. Síntesis de benzofuranos 44a-b	49
Esquema 16. Síntesis de benzofuranil chalconas sustituidas en el anillo A 45a-q	50
Esquema 17. Síntesis de benzofuranil chalconas sustituidas en el anillo B 46a-q	50
Esquema 19. Propuesta para la síntesis de nuevos análogos de Licochalcona A.....	80



I. RESÚMEN

El presente trabajo describe la síntesis y evaluación leishmanicida de 34 nuevos análogos de chalconas conteniendo un anillo de benzofuranilo en el anillo *A* y *B* de la estructura base de la chalcona. Los análogos fueron sintetizados con rendimientos de buenos a moderados (88 – 22%) y caracterizados por técnicas espectroscópicas. La evaluación leishmanicida de los compuestos mostró que 25 de los compuestos sintetizados presentaron una inhibición metabólica superior al 50 % y de éstos los compuestos **45h**, **46c**, **45e**, **46l** y **46b** presentaron una inhibición metabólica superior al 90 % siendo **45h** el de mayor porcentaje de inhibición (91.22%). De los 25 compuestos con inhibición metabólica superior al 50 % se determinó el valor de CI_{50} y CC_{50} para determinar el índice de selectividad de los análogos sintetizados comparándolos contra el fármaco de referencia (Anfotericina B). Los índices de selectividad obtenidos arrojaron a los análogos **46l** ($IS = >666.67$), **45e** ($IS = >462.96$), **46c** ($IS = >370.37$), **45h** ($IS = >344.83$) y **46p** ($IS = >314.47$) se acercan o en algunos casos superan al control de anfotericina B ($IS = 346$), sin embargo el compuesto **46l** ($IS = >666.67$) sustituido con el grupo trifluorometilo en el anillo *B* de la estructura de la chalcona y el benzofuranilo en el anillo *A* mostró el mayor índice de selectividad de todos los análogos sintetizados superando en gran medida al fármaco de referencia.

Se muestran los avances en la síntesis de una nueva propuesta de análogos con potencial actividad leishmanicida la cual contiene al grupo *C*-prenilo en los anillos *A* y *B* de la estructura base de la chalcona. En dicha síntesis se logró la obtención de la *O*-prenilchalcona **37j** con buenos rendimientos, sin embargo, las pruebas para realizar la transposición del grupo prenilo al anillo aromático no tuvieron éxito con las metodologías probadas.



II. ABSTRACT

The present work describes the synthesis and leishmanicidal evaluation of 34 novel chalcone analogs containing a benzofuranyl ring in ring *A* and *B* of the chalcone base structure. Analogs were synthesized in good to moderate yields (88-22%) and characterized by spectroscopic techniques. The leishmanicidal evaluation of the compounds showed that 25 of the synthesized compounds presented a metabolic inhibition greater than 50%, of these compounds **45h**, **46c**, **45e**, **46l** and **46b** presented a metabolic inhibition greater than 90%, **45h** displaying the highest percentage of inhibition (91.22%). Of the 25 compounds with a metabolic inhibition greater than 50%, the IC₅₀ and CC₅₀ values were obtained in order to determine the selectivity index of the synthesized analogs, comparing them against the reference drug (Amphotericin B). The selectivity indexes obtained showed that analogues **46l** (SI = >666.67), **45e** (SI = >462.96), **46c** (SI = >370.37), **45h** (SI = >344.83) y **46p** (SI = >314.47) are closer or in some cases exceed the control of amphotericin B (SI = 346). However, compound **46l** (SI => 666.67) containing a trifluoromethyl group in ring *B* of the chalcone structure and a benzofuranyl group in ring *A* displayed the highest selectivity index of all synthesized analogs greatly outperforming the reference drug.

A new proposal for the synthesis of analogues with potential leishmanicidal activity containing a *C*-prenyl group in either rings *A* and *B* of the base structure of chalcone is reported. In this, *O*-prenylchalcone **37j** was obtained with good yields, however, attempts to carry out the transposition of the prenyl group onto the aromatic ring were not successful with the reported methodologies.



III. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades tropicales desatendidas (ETD) prevalecen en regiones con un clima tropical y subtropical, afectando principalmente a las poblaciones que viven en pobreza extrema. Actualmente se estima que 149 países están en contacto directo con al menos una ETD (WHO, 2020). Dentro de América Latina una de las principales enfermedades tropicales desatendidas es la leishmaniasis, con tasas de infección que superan los 500 mil casos anuales, la leishmaniasis es causada por más de 20 especies de un parásito protozoario del género *Leishmania*, infectando a 1 millón de personas al año en todo el mundo. En países de América Latina como Brasil, Colombia y México (en este último la especie endémica es *Leishmania mexicana*) se reportan miles de casos al año. Esta enfermedad se divide en tres padecimientos: leishmaniasis cutánea (LC), moco cutánea (LMC) y visceral (LV), siendo esta última la que ocasiona una mayor mortalidad (WHO, 2020).

La mayoría de los tratamientos disponibles para estas enfermedades están fuertemente relacionados con desventajas como una alta toxicidad, múltiples efectos secundarios y periodos de administración largos, por lo cual su uso clínico es limitado. Por lo tanto, es necesario producir nuevos fármacos que tengan beneficios rentables para combatir a los agentes causales de las ETD (Kobets et al., 2012; Pinheiro et al., 2017).

Dentro de los compuestos que en la actualidad han despertado el interés debido a su amplia gama de actividad biológica se encuentran las chalconas los cuales son compuestos encontrados en la naturaleza en varias especies de plantas y se consideran precursores de distintas moléculas como los polifenoles y flavonoides, estos compuestos poseen reportes de una gran cantidad de actividades biológicas como: antibacteriana, antiviral, citotóxica, antifúngica y antiparasitaria (Batovska y Todorova, 2010; Sahu et al., 2012; Singh et al., 2014; Zhou y Xing, 2015; Zhuang et al., 2017). Dentro de su actividad antiparasitaria las chalconas han demostrado tener efectos leishmanicidas evitando el crecimiento de los promastigotes de *L. donovani* dañando la mitocondria e inhibiendo la enzima fumarato



reductasa esto provoca que la respiración celular se vea afectada culminando con la lisis de la célula (Zhai et al., 1995)

El presente proyecto plantea la síntesis y evaluación biológica de nuevas benzofuranil chalconas contra la cepa de *L. mexicana* agente causal de la enfermedad conocida como leishmaniasis cutánea, debido a que los tratamientos actuales para esta poseen una fuerte citotoxicidad, varios efectos secundarios y largos periodos de administración.



IV. ANTECEDENTES

4.1 Tripanosomátidos

Los tripanosomátidos son miembros del orden *Trypanosomatida* son parásitos protistas del filo *Euglenozoa*, la gran mayoría de estos parásitos tienen como hospedero a vertebrados y en su mayoría son transmitidos por vectores artrópodos (Hamilton et al., 2004).

Los miembros de este orden poseen una morfología característica como; un único flagelo emergente de una bolsa anterior, el flagelo está adherido a lo largo de toda la célula, otra característica de este orden es la presencia de un cinetoplasto, el cual es una masa de ADN extra nuclear, el ADN se encuentra en una disposición circular formando una red, algunos miembros poseen un citostoma cerca del bolsillo flagelar y no presenta estructuras orales asociadas (Moreira et al., 2004).

Todas las especies que están dentro del orden *Trypanosomatida* comparten por lo menos dos estados dentro de su ciclo biológico (Becerril, 2014; Hoare y Wallace, 1966), sin embargo existen especies que pueden tener hasta cinco estados en su ciclo biológico, estos estados se diferencian principalmente por la ubicación del flagelo:

- Amastigote. - El flagelo se encuentra ausente o ha menguado hasta menos de una cuarta parte.
- Promastigote. - El flagelo anterior se origina en el cuerpo basal y no está conectado al resto del cuerpo.
- Epimastigote. - El flagelo anterior se encuentra unido al cuerpo por medio de una membrana ondulante.
- Opimastigote. - El flagelo ahora se localiza de manera posterior y pasa a través del cuerpo de la célula.
- Trypomastigote. - Posee un flagelo posterior unido al cuerpo de la célula por una membrana ondulante.



Varias especies de tripanosomátidos son agentes de enfermedades en humanos y/o en ganado, particularmente en los ambientes tropicales y subtropicales, por ejemplo: *Trypanosoma brucei* causa tripanosomiasis africana humana o enfermedad del sueño, mientras que *Trypanosoma cruzi* causa la enfermedad de Chagas en América del Sur y Central, en cambio las especies del género *Leishmania* están distribuidas alrededor del mundo.

4.1.1 Leishmaniasis

La leishmaniasis es una enfermedad provocada por protozoarios del género *Leishmania*, dicho genero incluye alrededor de 20 especies capaces de provocarla, es transmitida por flebótomos (*Lutzomyia* presente en América y *Phlebotomus* en Europa) de los cuales se conocen más de 90 especies transmisoras. La leishmaniasis es un conjunto de 3 enfermedades:

Leishmaniasis cutánea (LC) es la forma más frecuente y produce lesiones ulcerosas cuyas cicatrices pueden llegar a ser de por vida.

Leishmaniasis mucocutánea (LMC) provoca lesiones graves y mutilantes en las zonas de nariz, garganta y boca.

Leishmaniasis visceral (LV) también denominada kala-azar, presenta cuadros clínicos irregulares de fiebre, hepatoesplenomegalia, anemia y pérdida de peso es sin dudas la forma más grave de esta enfermedad.

La forma en la que se manifiesta la leishmaniasis depende de la especie infectante.

La leishmaniasis es una enfermedad que ha prevalecido en el tiempo y ha acompañado a la humanidad desde tiempos inmemorables, el registro más antiguo que se tiene de la Leishmaniasis proviene de registros egipcios donde detallan lesiones cutáneas, sumado a estos registros se han encontrado momias con lesiones cutáneas similares a las de la leishmaniasis, esto sitúa a la leishmaniasis entre los años 2,500 – 1,500 Antes de Cristo. No fue hasta comienzos del siglo 20 donde se empezaría a realizar descubrimientos acerca de



la leishmaniasis encabezados por dos científicos de la época: Leishman y Donovan. En 1901 Leishman identificó al protozooario causal, mientras que Donovan en el mismo año confirma la presencia de lo que hoy en día se conoce como cuerpos de Leishman-Donovan en frotis de pacientes infectados (Akhoundi et al., 2016; Herwaldt, 1999).

4.1.1.1 *Leishmania mexicana*

Si bien existen más 20 de especies de *Leishmania* que pueden infectar a humanos y causar el desarrollo de uno de los tres cuadros clínicos (cutánea, mucocutánea y visceral) según la especie infectante, el desarrollo de esta investigación centra su atención sobre *Leishmania mexicana* especie prevalente en México, la cual causa el desarrollo del cuadro clínico cutáneo.

Leishmania mexicana pertenece a la clase de los Kinetoplastidos dentro de la familia de los trypanosomátidos, infecta macrófagos y células dendríticas de piel y vísceras del humano y diversos mamíferos. La morfología de *Leishmania* (Figura 1) se compone por 2 estadios (Becerril, 2014):

- ❖ Amastigote: Localizado dentro del hospedero, su forma es redondeada con un diámetro de 2.5 a 3.5 μm , esta fase pierde su flagelo al redondearse y es intracelular (Becerril, 2014).
- ❖ Promastigote: Esta fase se encuentra dentro del vector, mide de 12 a 20 μm , posee un flagelo antero nuclear el cual se origina en el cuerpo basal situado por delante del cinetoplasto.

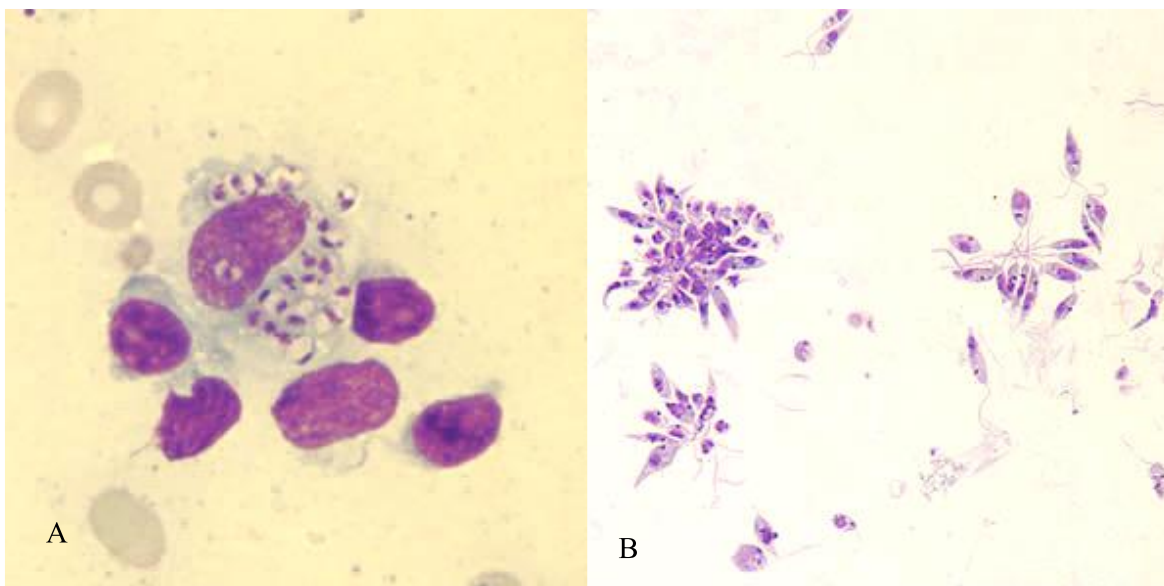


Figura 1. A) Amastigotes de *Leishmania* sp. B) Promastigotes de *Leishmania* sp. (CDC, 2017).

4.1.1.2 Ciclo biológico y transmisión

L. mexicana es transmitido por flebótomos hembra del género *Lutzomyia*, colocando a *Lutzomyia olmeca* y *Lutzomyia longipalpis* (Figura 2) como la especie transmisora principal, aunque se han reportado hasta 50 especies capaces de transmitir esta enfermedad ("PLoS Pathogens Issue Image | Vol. 5(8) August 2009," 2009).





Figura 2. *Lutzomyia longipalpis* ("PLoS Pathogens Issue Image | Vol. 5(8) August 2009," 2009).

La enfermedad comienza una vez que *L. mexicana* es inoculada en el hospedero por la picadura del flebótomo hembra infectado (Figura 3). El flebótomo inyecta los promastigotes de *L. mexicana* cuando esta se alimenta del hospedero, los promastigotes son fagocitados por macrófagos, células de Langerhans o monocitos, dentro de estas células los promastigotes se transforman en amastigotes y empiezan su reproducción por fisión binaria hasta el rompimiento de la célula, los amastigotes liberados a circulación son nuevamente fagocitados por células fagocíticas repitiendo el paso anterior. El flebótomo se infecta al consumir la sangre de un hospedero infectado, dentro del intestino del flebótomo los amastigotes se diferencian a promastigotes procíclicos y luego en promastigotes metacíclicos en un lapso de 4 a 20 días, transcurrido este tiempo los promastigotes metacíclicos migran a la faringe del flebótomo, el ciclo se cierra cuando el flebótomo se alimenta de un hospedero (CDC, 2017).

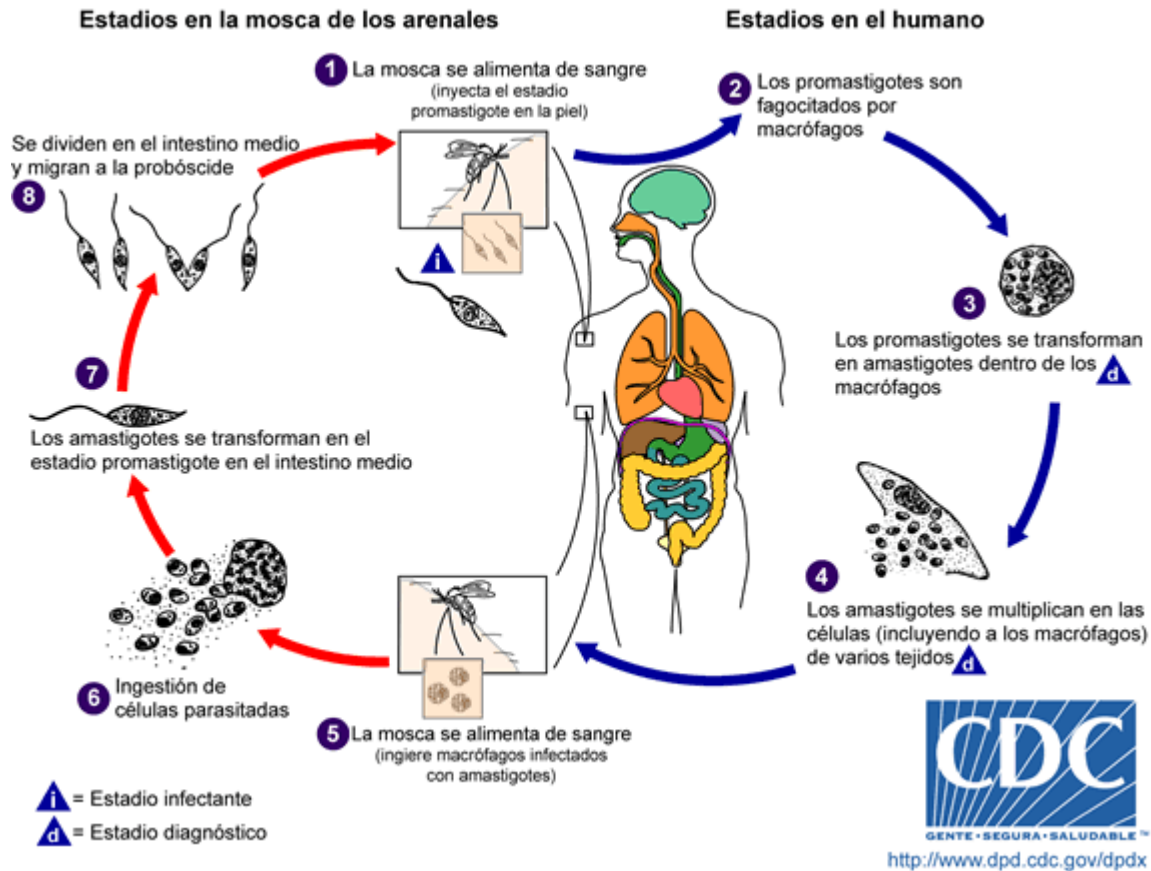


Figura 3. Ciclo biológico de *L. mexicana* (CDC, 2017).

4.1.1.3 Manifestaciones clínicas

La leishmaniasis cutánea es la forma más frecuente de enfermedad y la de mayor distribución en el mundo (Alvar et al., 2012), se subdivide en leishmaniasis cutánea localizada (LCL) y difusa (LCD).

El principal signo de la LCL es la formación de una pápula en el sitio de inoculación del parásito, delimitada al sitio de infección gracias a la protección de la respuesta inmune, esta lesión puede progresar rápidamente hacia una úlcera luego de 15 a 20 días, esta úlcera es de bordes redondeados, de fondo limpio e indolora. (Figura 4), las principales zonas de aparición son la cara y las extremidades (Abadías-Granado et al., 2021), por ejemplo en

México una forma de esta enfermedad es conocida como “ulcera de los chicleros” producida por *L. mexicana*, la ulcera aparece en el pabellón auricular de los recolectores de goma del árbol del chicle, los pacientes que padecen de LCL en la oreja poseen un pronóstico más desfavorable, ya que mientras que en algunos casos la leishmaniasis desaparece espontáneamente de 6 meses a 2 años, las lesiones en las orejas son crónicas y mutilantes (Becerril, 2014).



Figura 4. a-c) La presencia de una pápula o nódulo eritematoso de crecimiento progresivo y tendencia a la ulceración en zonas expuestas, como la cara o las extremidades, es la forma de presentación más característica de la leishmaniasis cutánea. d) En ocasiones es posible encontrar varias lesiones en un mismo paciente, así como presentaciones atípicas como la forma verrucosa de la imagen, que se corresponde a una leishmaniasis cutánea del Nuevo Mundo. e) Imagen clínica y f) dermatoscópica de una lesión de leishmaniasis cutánea en el antebrazo que muestra ulceración central rodeada de un área eritematosa con vasos de morfología polimorfa y en horquilla en la periferia (asteriscos), así como estructuras blanco-amarillentas «en lágrima» (flechas) (luz polarizada, $\times 10$) (Abadías-Granado et al., 2021).

A diferencia de la LCL la leishmaniasis cutánea difusa es una infección que se disemina en el cuerpo dando como resultado la aparición de múltiples nódulos y/o papulas, en las zonas de las extremidades y el rostro (Figura 5), al igual que en la LCL las lesiones son en su mayoría indoloras, aunque se diferencian de esta forma de enfermedad al no presentar ulceración (PAHO, 2018).



Figura 5. Leishmaniasis cutánea difusa-LCD: lesiones con aspecto verrugoso y vegetante distribuidas en la cara, las alas de nariz y muslo izquierdo del paciente. Se observa cicatrices atróficas en varios puntos del muslo y el brazo izquierdo. Polimorfismo lesional en el brazo izquierdo con lesiones en las placas infiltradas (PAHO, 2018).

4.1.1.4 Leishmaniasis como problema a la salud pública

Diversas fuentes como la CDC estima que la leishmaniasis se encuentra presente en más de 80 países (Figura 6) distribuidos en los continentes de África (particularmente África Oriental y del Norte), América (América Central y América del Sur), Europa y Asia oriental (CDC, 2017). Según la Organización Panamericana de la Salud la distribución de la leishmaniasis es mundial y cada año existe un aumento de más de 1.5 millones de casos, mientras que causa la muerte de 60,000 personas (PAHO, 2018; WHO, 2020).

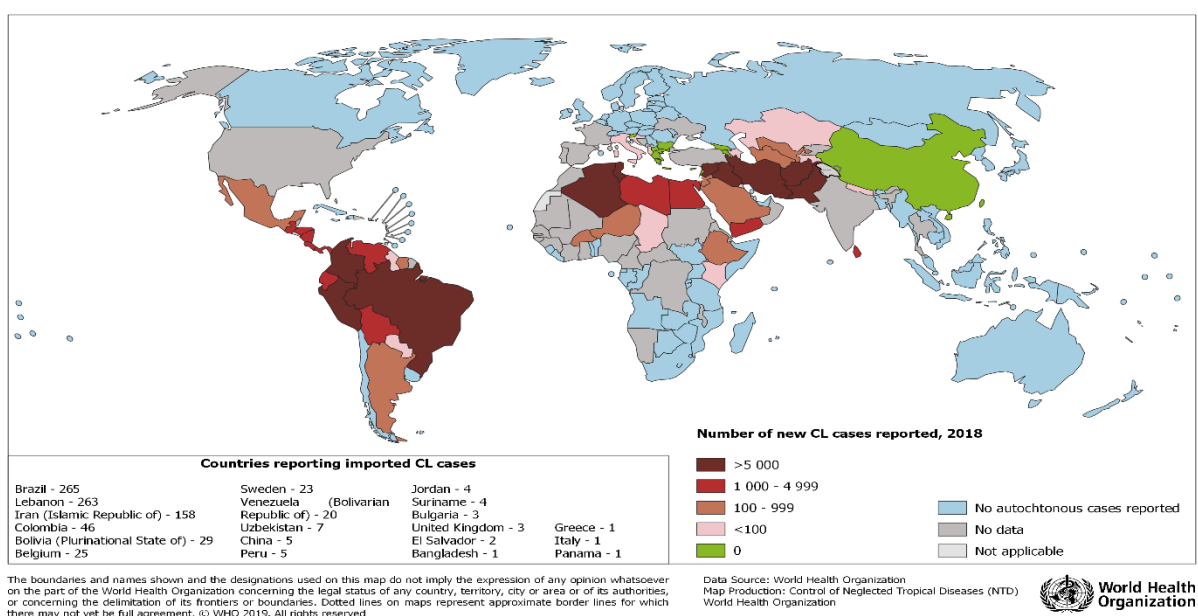


Figura 6. Estado de la endemividad de la leishmaniasis cutánea a nivel mundial en el 2018 (WHO, 2020).

La epidemiología nacional en México reportada hasta 2012 por el Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades (CENAPRECE) indica que a nivel nacional la leishmaniasis se presenta en cuatro formas clínicas siendo la LCL la que representa el 99% de los casos seguida de; la leishmaniasis cutánea difusa (LCD), mucocutánea (LMC) y visceral (LV), hasta el año 2012 se especulaba que al menos 9,000,000 de habitantes se encontraban en riesgo en 13 entidades federativas agrupadas en tres áreas geográficas (Figura 7):

- a) Región del Golfo: Veracruz, Tabasco, Campeche, Quintana Roo y Yucatán.

b) Región del Pacífico: Chiapas, Guerrero, Jalisco, Nayarit, Oaxaca y Sinaloa.

c) Región Centro: Morelos y Puebla

Adicional a los datos, se tienen reportes que al menos 19 entidades federativas han presentado casos de leishmaniasis alguna vez (CENAPRECE, 2012).

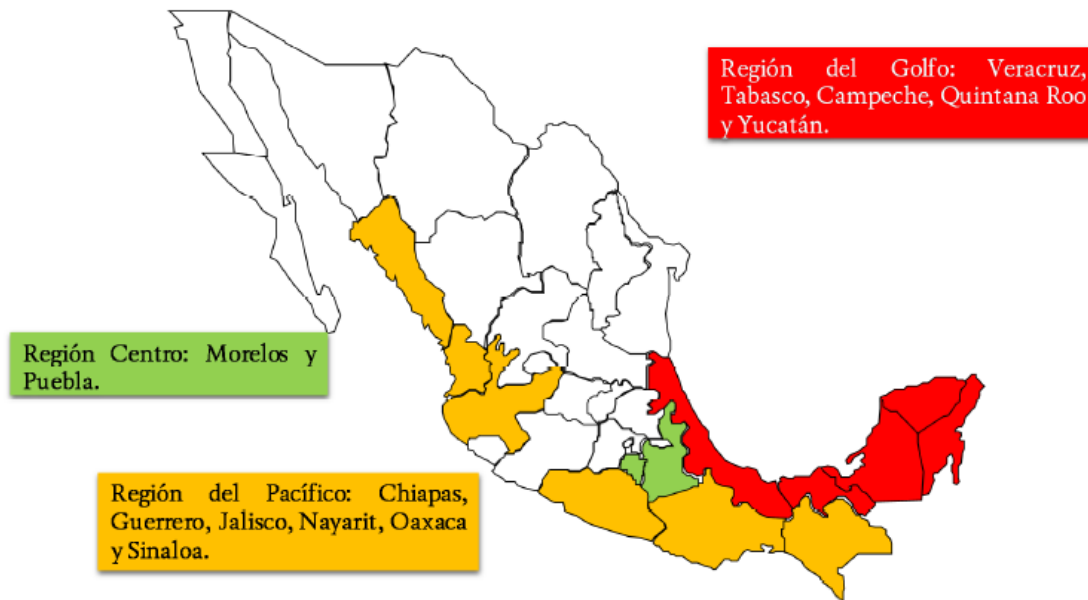


Figura 7. Casos nuevos de leishmaniasis. México, 2000-2012 (CENAPRECE, 2012).

Durante el periodo del 2019 – 2020 el SINAVE reporto 1545 casos nuevos de leishmaniasis en 14 entidades federativas el estado que registro una mayor incidencia fue Quintana Roo con el 46.14 % (713 casos), seguido de Tabasco con un 30.93 % (478 casos), Campeche con un 9.38 % (145 casos), se estima que los casos son superiores a los reportados ya que la población en riesgo se encuentra en áreas selváticas de difícil acceso y sumado al diagnóstico solo clínico de cuatro de diez casos dificulta el seguimiento de la enfermedad (SINAVE, 2020).

4.1.1.5 Tratamientos para la leishmaniasis

Los principales fármacos para el tratamiento de la leishmaniasis (Figura 8), son antimoniales pentavalentes como el antimonio de meglumina (**1**) y el estibogluconato de sodio (**2**), estos fármacos se usan como primera línea para el tratamiento, como último recurso se utiliza la anfotericina B (**3**) (Kobets et al., 2012).

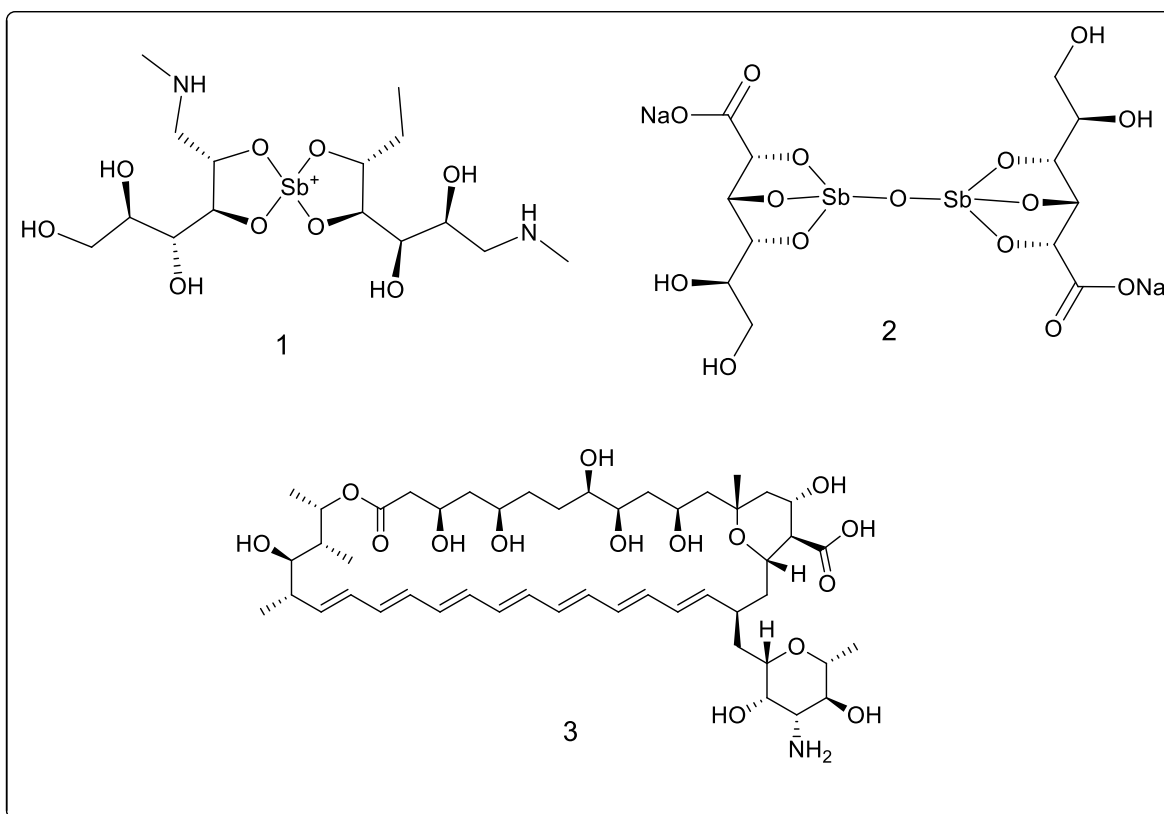


Figura 8. Fármacos usados para el tratamiento de la leishmaniasis: (**1**) antimonio de meglumina, (**2**) estibogluconato de sodio y (**3**) anfotericina B

Los antimoniales pentavalentes son fármacos de difícil absorción, la forma en la que estos son administrados es por vía parenteral debido a la irritación que ocasiona a las mucosas del esófago, el antimonio de meglumina (**1**) y el estibogluconato de sodio (**2**) se consideran equivalentes en términos de farmacocinética, eficacia clínica y efectos secundarios, así como en su contenido de Sb (Chulay et al., 1988). El mecanismo de acción de los antimoniales no ha sido establecido con claridad, la teoría más aceptada es que el Sb actúa directamente sobre



el metabolismo energético, inhibiendo enzimas que participan en la oxidación de los ácidos grasos y en la glucólisis causando un descenso en los niveles de ATP conduciendo al parásito a la muerte. Estudios han indicado que la forma activa de estos fármacos es la reducción del Sb^V a Sb^{III} que ocurre dentro de los macrófagos (De Pedro Medrano, 2004). La dosis usual diaria corresponde a 20 mg por kilogramo de peso corporal por un tiempo de 20 días, sin exceder el máximo de 3 g diarios (SSD, 2008).

Los antimoniales a lo largo de los años han presentado algunos problemas, uno de ellos ha sido la resistencia a estos que ha desarrollado *L. donovani* a estos fármacos, sin embargo el problema más grande que han tenido los antimoniales han sido los efectos adversos que limitan la dosis de este, los efectos adversos que se pueden presentar si el fármaco es administrado en dosis muy altas incluyen artralgia, mialgia, cardiotoxicidad, nefrotoxicidad, hepatitis, pancreatitis, náuseas y vómitos (Goto y Lindoso, 2010).

La anfotericina B (**3**) fue introducida en la década de los 60's como un antifúngico, no fue hasta años después que este fármaco fue redirigido hacia el tratamiento de la leishmaniasis donde es administrado por infusión intravenosa lenta debido a su baja solubilidad en agua (Wei et al., 2020). La anfotericina B (**3**) actúa formando poros en las membranas celulares, debido a su unión con moléculas de esterol presentes en las membranas comprometiendo su estructura, ocasionando así la ruptura de la misma, lamentablemente la unión de **3** no es tan selectiva como para solo unirse a las moléculas de esterol presentes en la membrana de *Leishmania* sino que también se une al colesterol presente en las membranas de los mamíferos ocasionando su alta toxicidad (Neumann et al., 2012). Es administrado en dosis de 0.75-1.00 mg por kilogramo de peso corporal durante 15 días en días alternos (Thakur et al., 1999), la gran desventaja de este fármaco y por lo que se le considera como fármaco de segunda elección pese a su gran eficacia en contra de *Leishmania* es debido a la alta toxicidad que produce dentro del cuerpo, atacando directamente a los riñones lo hacen un tratamiento sumamente desfavorecedor (Cruz et al., 2009; Sundar et al., 2006).



El hecho de que la eficacia de los fármacos de primera línea ha disminuido, sumado a sus efectos adversos, prueba que aún existe una necesidad actual para el desarrollo de nuevos fármacos que posean un efecto leishmanicida de administración segura sin efectos adversos hacia la salud (Jeanine y Elizabeth Igne, 2015).

4.2 DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS

La llegada de un nuevo fármaco al mercado va acompañada de una gran cantidad de estudios y ensayos clínicos previos que las farmacéuticas realizan para establecer la funcionalidad y la seguridad del medicamento.

En EUA, la FDA por sus siglas en inglés Food and Drug Administration, establece que previa la salida de un medicamento este tiene que pasar por una serie de etapas de prueba las cuales van desde prueba *in vitro* hasta ensayos *in vivo*, si el fármaco en cuestión pasa las pruebas se establece que sus beneficios para la salud superan sus riesgos conocidos y por consecuencia el medicamento es aprobado para su venta (FDA, 2016).

Se estima que el tiempo promedio del desarrollo de un fármaco es de al menos 10 años y cuesta al menos 2 billones de dólares, sin contar con que de aproximadamente 10mil prospectos de moléculas 1 llegan a la fase final, aun así, el que esta molécula insignia llegue a la fase final no es sinónimo de que salga a la venta (Stow, 2015). Los ensayos que se realizan para asegurar que el medicamento es seguro varían dependiendo del país y organización que las realiza, sin embargo, todas comparten un esquema general representado en la Figura 9, las etapas de ensayos son las siguientes(GAO, 2017):

1. **Diseño y síntesis.** - Empieza con la identificación de una proteína asociada a una enfermedad humana, posteriormente se realiza una búsqueda bibliográfica y se diseña una serie de moléculas las cuales según estudios teóricos puedan inhibir a la proteína.
2. **Ensayos preclínicos.** - Durante esta etapa se prueba la toxicidad del fármaco en organismos vivos y en células o tejidos con el fin de conocer sus efectos a distintas dosis, en diferentes sistemas y organismos.

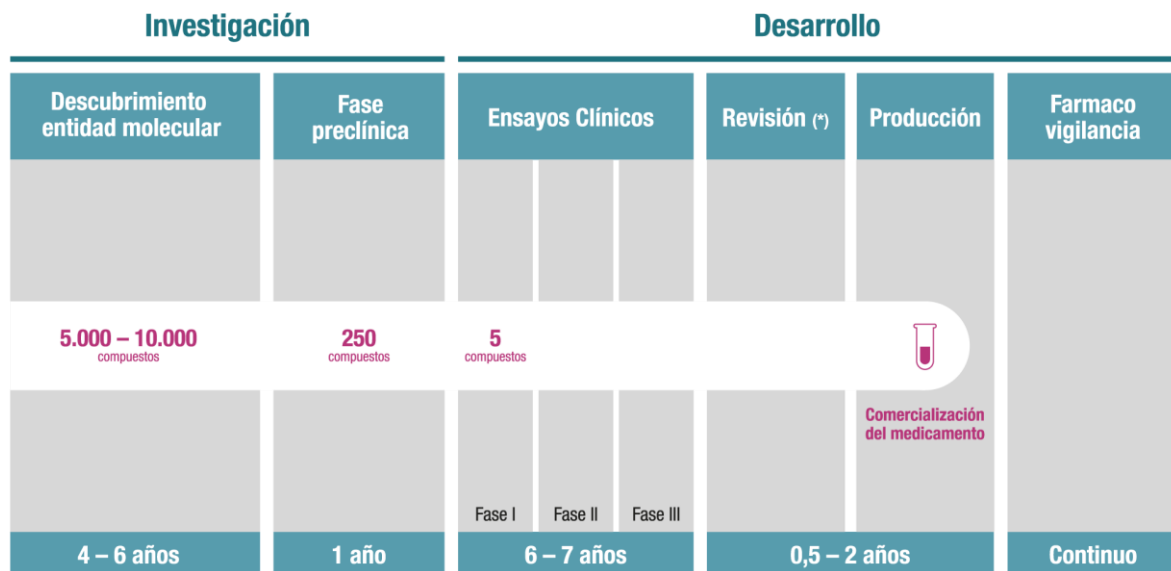


3. Ensayos clínicos:

- a. *Ensayos clínicos Fase 1.*- En esta fase se realizan ensayos con humanos y se busca medir la seguridad del fármaco, así como sus rangos de dosis, se emplean de 20 a 80 sujetos de prueba y aproximadamente el 40% de los fármacos son descartados durante esta etapa.
- b. *Ensayos clínicos Fase 2.*- Los ensayos realizados durante esta etapa son enfocados hacia su eficacia en humanos, los sujetos de prueba usados varían de 50 a 300 personas, de los fármacos que pasaron a esta fase solo el 30% son aprobados.
- c. *Ensayos clínicos Fase 3.*- Al igual que en la fase 2 esta etapa se centra en la eficacia del fármaco con la diferencia que el número de sujetos de prueba aumenta hacia los miles de estos, el 60% de los fármacos son descartados.

4. **Revisión de nuevos medicamentos.** - Una vez que el fármaco paso con éxito los ensayos clínicos se envía una solicitud hacia el organismo encargado de la regulación de fármacos del país en cuestión donde un equipo de científicos compuesto por médicos, químicos y farmacólogos revisan los datos obtenidos durante los ensayos preclínicos y clínicos, aproximadamente el 80% de los fármacos pasan a la siguiente fase.

5. **Resultados de aprobación.** - El organismo encargado de la regulación de fármacos aprueba o niega la salida al mercado del fármaco (GAO, 2017).



(*) Revisión agencias reguladoras

Figura 9. Proceso general de investigación y desarrollo de nuevos fármacos (Stow, 2015).

4.2.1 Chalconas

Las chalconas dentro de la naturaleza se consideran precursores de diversos compuestos, especialmente polifenoles como los flavonoides, su distribución es muy amplia y se encuentran en una gran diversidad de vegetales, futas y diversas plantas (M.A. Øyvind, 2006). La palabra chalcona viene del griego *chalcos* que significa bronce, debido al color de las chalconas encontradas más frecuentemente en la naturaleza. Para que un compuesto sea considerado una chalcona debe compartir la estructura 1,3-diaril-2-propen-1-ona (Figura 10), se pueden encontrar los isómeros *cis* y *trans*, siendo este último el más favorecido termodinámicamente (Sahu et al., 2012).

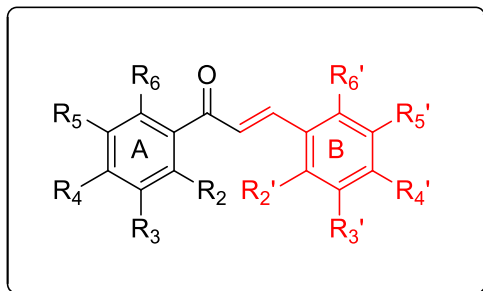


Figura 10. Estructura general de una chalcona (para efectos de este trabajo se nombrar al anillo fenólico unido al grupo carbonilo como *A* y el otro anillo como *B*).

Las chalconas se encuentran en una gran variedad de plantas medicinales, tanto así que de los más de 90,000 compuestos clasificados como chalconas (ya sean chalconas clásicas o algunos derivados de ellas) que se han reportado las cuales han sido encontradas en fuentes naturales, más de 1,000 presentan actividades biológicas, algunos de los efectos biológicos que se les han atribuido a estas son: antibacteriano, antiparasitario, antiviral, antiinflamatorio entre algunos otros (Zhuang et al., 2017).

Dentro de su actividad antiparasitaria las chalconas han demostrado tener efectos leishmanicidas (Figura 13), el primer derivado de chalcona en presentar una actividad leishmanicida fue la licochalcona A (**4**) (Figura 11). Esta evita el crecimiento de los promastigotes de *L. donovani* ya que la licochalcona A daña la mitocondria inhibiendo la enzima fumarato reductasa esto provoca que la respiración celular se vea afectada culminando con la lisis de la célula (Zhai et al., 1995), la licochalcona A no es la única en presentar una actividad leishmanicida ya que en 2018 Palmeira de Mello y colaboradores presentan un compilado de al menos 50 chalconas las cuales presentan actividad biológica contra distintos tipos de *Leishmania* como: *L. major*, *L. donovani*, *L. amazonensis*, *L. infantum* entre algunas otras, las chalconas **5**, **6**, y **7** son los compuestos que han presentado un mayor efecto leishmanicida (de Mello et al., 2018). A su vez se han reportado múltiples chalconas las cuales poseen efectos antitripanosomiales, un ejemplo de esto es Roussaki y colaboradores los cuales en el 2013 realizaron sintetizaron al menos 4 análogos de quinolin

chalconas que presentaban un efecto antiparasitario en contra de *T. brucei* (Roussaki et al., 2013).

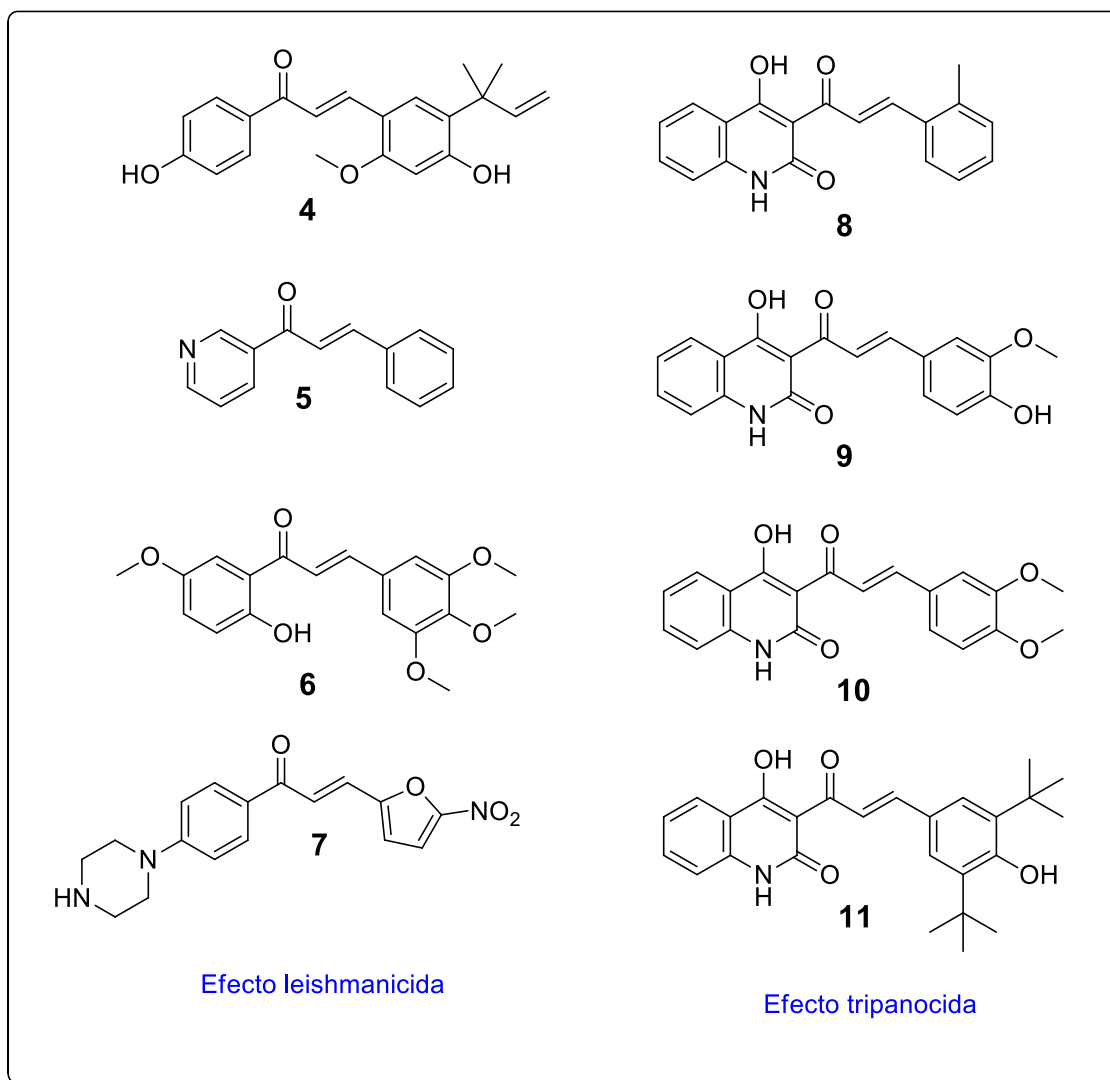
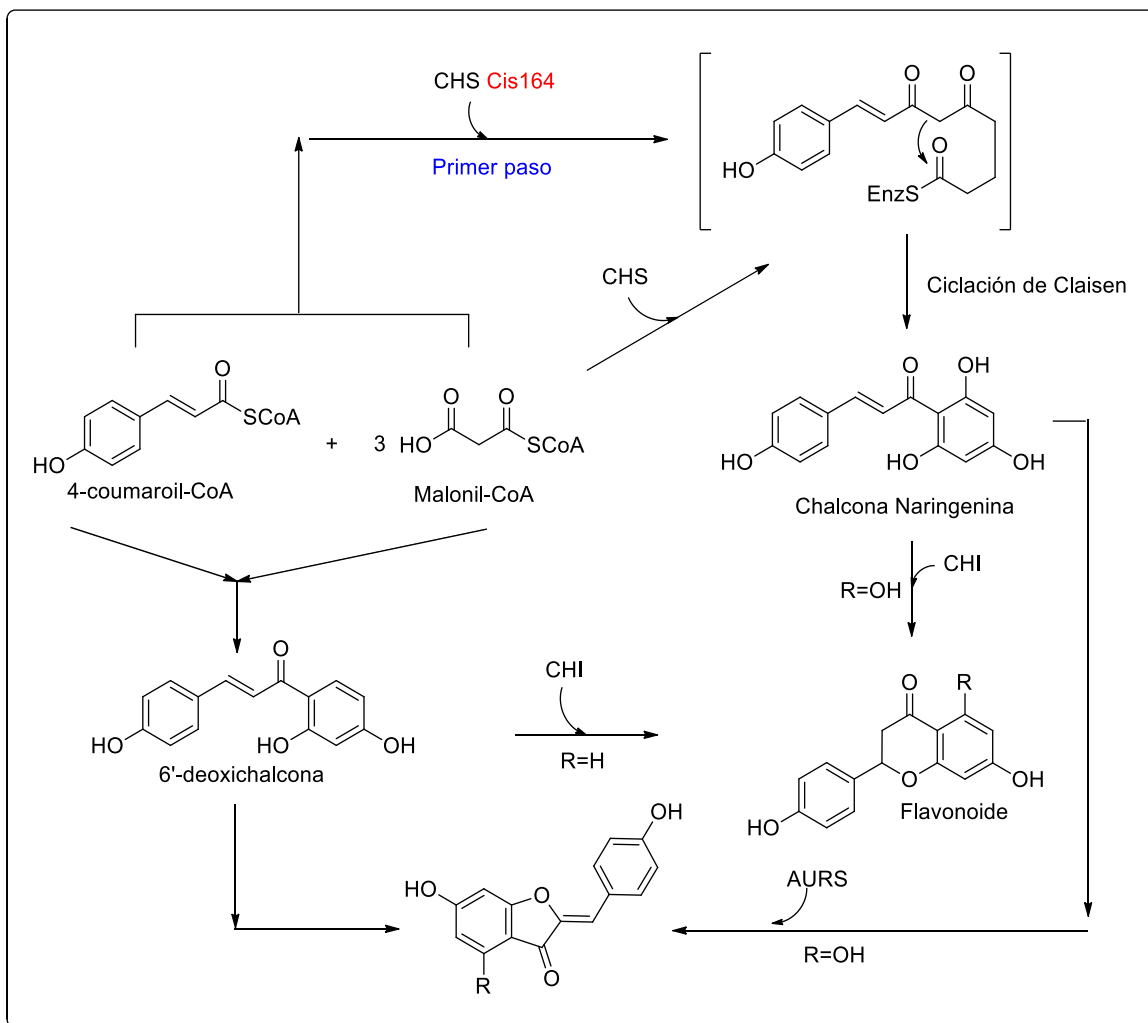


Figura 11. Derivados de chalconas con actividad leishmanicida y tripanocida.

Otra gran propiedad atribuida a las chalconas es su fluorescencia, propiedad que solo expresan las chalconas que posean grupos funcionales que deslocalizan densidad electrónica hacia su sistema conjugado (Zhuang et al., 2017).

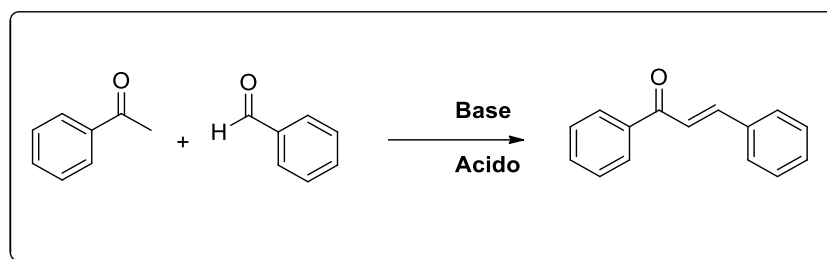
4.2.1.1 Síntesis de chalconas

Dentro de la naturaleza existen diversas rutas para la síntesis de chalconas (Esquema 1), generalmente son las plantas de orden superior las cuales realizan rutas de biosíntesis de estos compuestos, sin embargo, se ha revelado que algunas plantas de orden inferior también poseen las enzimas necesarias para llevar a cabo estas rutas. Dentro de las plantas, las chalconas son usadas como precursores de metabolitos secundarios como los flavonoides entre otros. Derivado de esto es gracias a la gran variedad de metabolitos que se pueden producir en base a su estructura que las chalconas poseen una gran variedad de actividades biológicas.



Esquema 1. Rutas de biosíntesis de chalconas.

A pesar de que existen distintas rutas para la biosíntesis de las chalconas, existen distintos métodos para su síntesis, donde la forma más fácil es por medio de reacciones de condensación catalizadas por base, aunque también se pueden obtener por catálisis ácida (Zhuang et al., 2017). El método de condensación comúnmente empleado es la condensación de Claisen – Schmidt entre un benzaldehído y una acetofenona (Esquema 2) (Dhar, 1981).

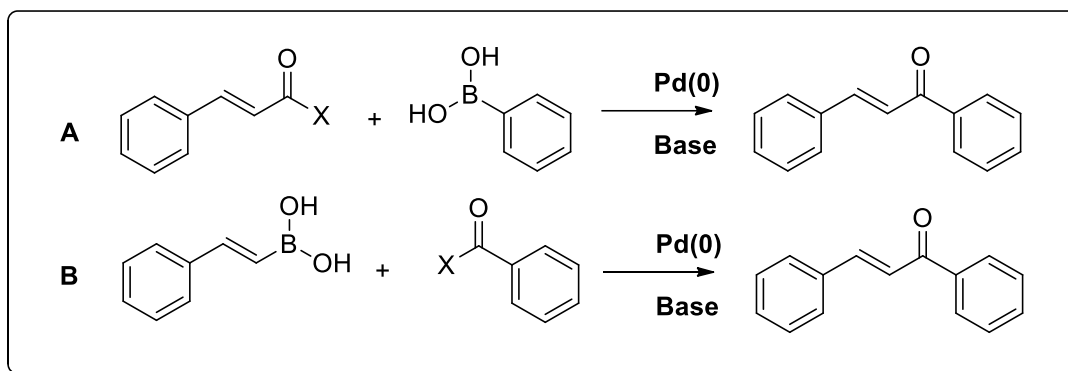
**Esquema 2.** Condensación de Claisen – Schmidt.

La condensación de Claisen – Schmidt es ampliamente utilizada para la obtención de chalconas gracias a la facilidad y versatilidad de esta reacción. No obstante, esta reacción presenta algunos problemas: Algunos de los inconvenientes que presenta la condensación de Claisen – Schmidt es la posible de formación de subproductos, la velocidad de la reacción y la drástica variación que puede presentaren sus los rendimientos, los cuales pueden oscilar entre 10 y 100% (Nielsen y Houlihan, 2011).

Dentro de la reacción de Claisen – Schmidt que sucede en medio básico la chalcona se forma gracias a la deshidratación del producto aldólico por medio de un mecanismo de enolato, mientras que si la reacción sucede en medio ácido, la formación de la chalcona sucede a partir de un mecanismo enólico, no obstante, para la formación de chalconas las condiciones básicas han sido las favoritas (Nielsen y Houlihan, 2011; Zhuang et al., 2017).

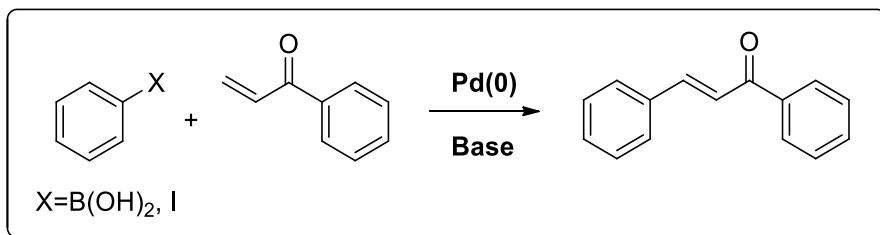
Existen una gran cantidad de rutas sintéticas alternativas que se pueden realizar para sintetizar chalconas, algunas de estas se basan en reacciones de acoplamiento cruzado entre dos hidrocarburos en presencia de un catalizador:

- **Acoplamiento de Suzuki.** – Este acoplamiento se puede realizar entre un ácido borónico y un halogenuro de alquilo catalizada por un complejo de paladio(0) (Miyaura et al., 1979). En el caso de las chalconas su síntesis puede realizarse mediante dos opciones (Esquema 3), **A** un halogenuro de cinamoilo y un ácido fenilborónico o **B** halogenuro de benzoilo y ácido fenilvinilborónico. Una de las grandes ventajas que tiene este método en comparación con las reacciones de condensación es que las propiedades de los sustituyentes presentes en el anillo no afectan a la reacción (Zhuang et al., 2017).



Esquema 3. Acoplamiento de Suzuki para la síntesis de chalconas.

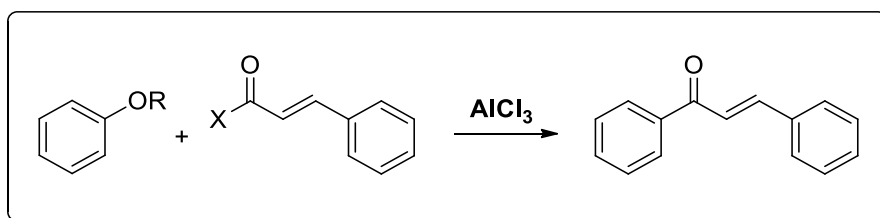
- **Reacción de Heck.** - Las chalconas pueden ser sintetizadas por medio de la reacción de Heck entre un ioduro de arilo y una acetofenona α - β insaturada catalizada por un complejo de Pd⁰ con rendimientos que varían del 71 al 95%. Una ventaja de este método es que se ha ampliado al uso de ácido arilborónico y halogenuros de arilo (Esquema 4) (Wu et al., 2010, 2012).



Esquema 4. Reacción de Heck para la síntesis de chalconas.

Dejando de lado los métodos de síntesis que utilizan complejos metálicos como catalizadores, existen algunas reacciones con mecanismos conocidos que se pueden emplear de una manera segura y relativamente fácil para obtener el esqueleto base de la chalcona, tales reacciones son: la acilación de Friedel-Crafts y la olefinación de Wittig.

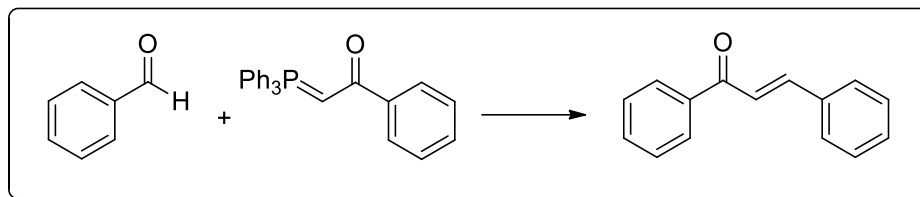
La acilación de Friedel-Crafts es una reacción ampliamente conocida para la sustitución electrofílica aromática, el concepto de esta reacción es que un hidrogeno unido a un anillo aromático sea sustituido por un grupo acilo, para su utilización en la síntesis de la estructura de la chalcona la reacción sucedería entre un éter aromático y un haluro de cinamoilo en presencia de un ácido fuerte de Lewis (Esquema 5). Los primeros en utilizar la acilación de Friedel-Crafts para la síntesis de chalconas fueron Shotter y colaboradores en 1978 (Shotter et al., 1978).



Esquema 5. Acilación de Friedel-Crafts para la síntesis de chalconas.

Por su parte la reacción de olefinación de Wittig es usada para la creación de alquenos a partir de aldehídos o cetonas e iluros de fosforo. la síntesis de chalconas se basa en la

creación del doble enlace del sistema α - β insaturado respecto al carbonilo, para lograr esto la reacción se lleva a cabo entre un trifenilbencilmetilfosforano y un benzaldehído en presencia de microondas (Esquema 6), esta es una reacción de relativa facilidad empleada en el laboratorio (Xu et al., 1995).



Esquema 6. Olefinación de Wittig para la síntesis de chalconas.

Las chalconas se han posicionado como candidatas a nuevos fármacos debido a su síntesis relativamente sencilla, los precursores de fácil disponibilidad y al gran espectro de actividades biológicas que presentan (Espinoza-Hicks et al., 2019).

4.2.2 Benzofuranos

Otro grupo de estructuras químicas con interés biológico son los benzofuranos. Estos se consideran heterociclos claves en química orgánica y biología, generalmente los heterociclos sirven como base para la síntesis y modificación de distintas moléculas (Eren et al., 2010).

Los benzofuranos son moléculas heterocíclicas aromáticas las cuales dentro de su estructura (Figura 12) poseen un anillo heterocíclico de 5 miembros compuesto de 4 átomos de carbono y un átomo de oxígeno conocido como furano fusionado con un anillo de benceno (MOSS et al., 1995). Estos sistemas de anillos han jugado un papel importante en el diseño de una gran cantidad de nuevas moléculas que poseen actividades biológicas (Boudergua et al., 2019).

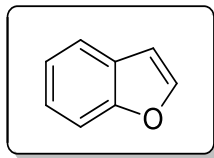


Figura 12. Estructura básica de un benzofurano.

Los heterociclos que contienen oxígeno como los furanos y benzofuranos en sus estructuras son conocidos por mostrar una amplia gama de actividades biológicas tales como antioxidante, antibacterial, anticancerígena, antifúngica, antiviral, antiinflamatoria y antiparasitaria (Khanam y Shamsuzzaman, 2015). Respecto al efecto antiparasitario que presentan los benzofuranos, algunos de ellos poseen efectos leishmanicidas y tripanocidas como el compuesto AMIODER (**12**) en la Figura 13, el cual posee ambos efectos ya que se ha comprobado que inhibe el crecimiento de promastigotes y amastigotes de *L. donovani* localizados en el interior de macrófagos, a su vez impide el crecimiento de epimastigotes de *T. cruzi* (Martinez-Sotillo et al., 2019; Pinto-Martinez et al., 2018), los compuestos **13** y **14** muestran una muy buena actividad biológica en contra de *T. brucei* (Thévenin et al., 2013), existen fármacos ya establecidos que poseen benzofuranos dentro de su estructura los cuales han sido redirigidos para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea como es el caso de la amiodarona (**15**) (Bemani et al., 2019).

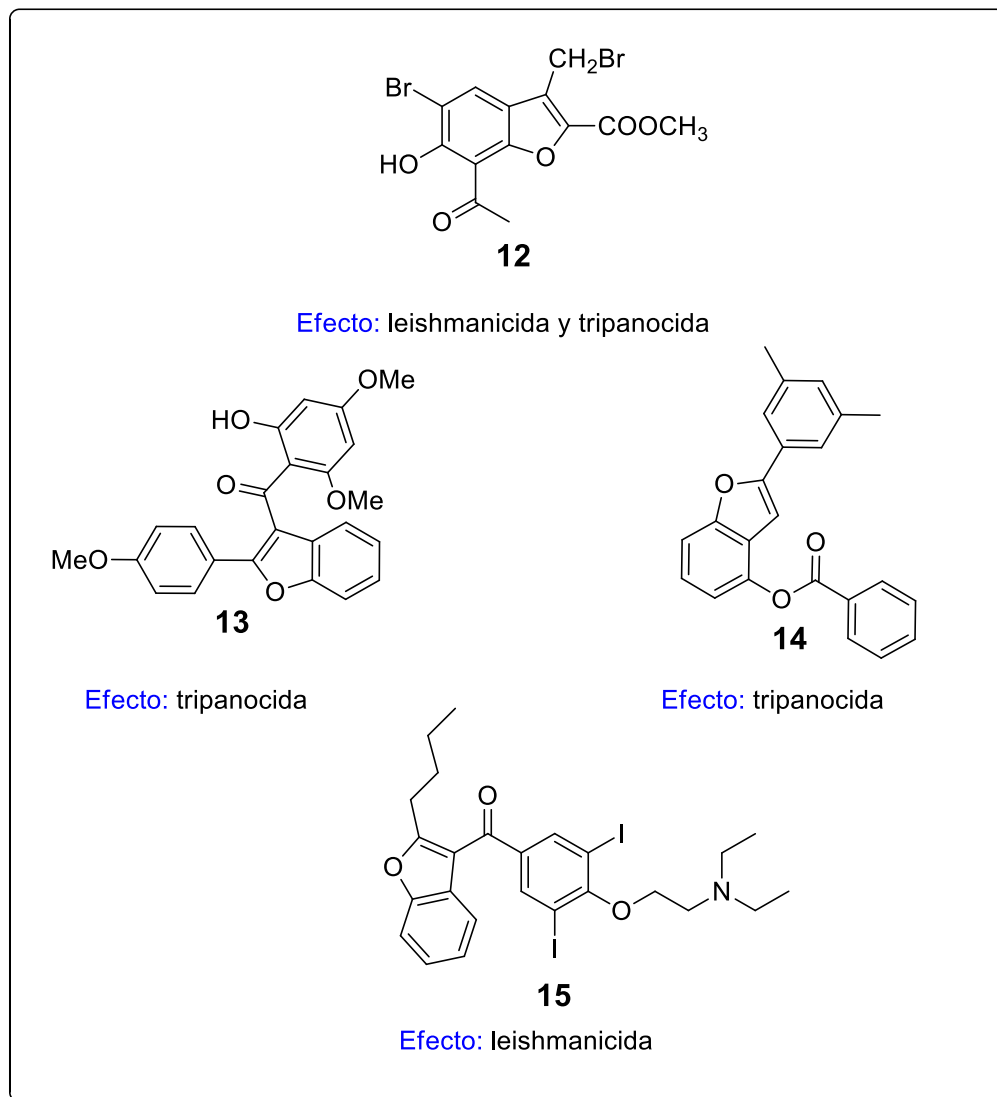


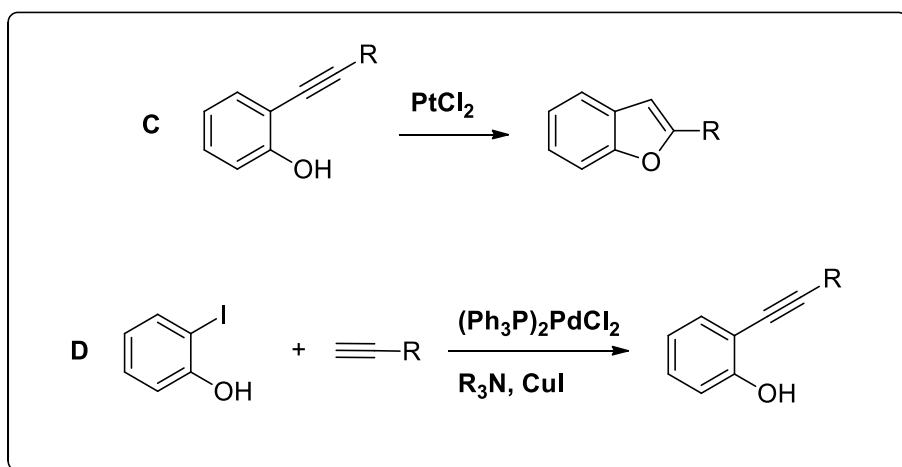
Figura 13. Ejemplos de benzofuranos con actividades antiparasitarias.

4.2.2.1 Síntesis de Benzofuranos

La estructura base de un benzofurano puede lograrse desde con distintos métodos y rutas de síntesis, algunas de las rutas empleadas para lograr esta estructura serán descritas a continuación.

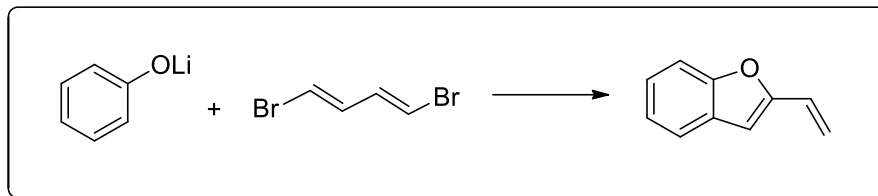
Heterociclación de *o*-alquinilfenoles.- Esta es una reacción catalizada por un complejo de platino (PtCl_2) y tiene la gran ventaja que no requiere el uso de una base para

iniciar la reacción, este método tiene como fundamento la ciclación por medio de una carboxilación intramolecular de alquinos, para la correcta ciclación **C** se necesita un derivado fenólico *orto* sustituido con un alquino en presencia del catalizador (Fürstner y Davies, 2005). Haciendo uso de análisis del retro sintético podemos crear los sintones necesarios para formar la formación del *o*-alquinilfenol usando un 2-iodofenol y un acetileno terminal **D** por medio de la reacción de Sonogashira como se muestra en el Esquema 7. Heterociclación de orto-alquinilfenoles **C** y reacción de Sonogashira **D** para la síntesis de benzofuranos. (Thévenin et al., 2013).



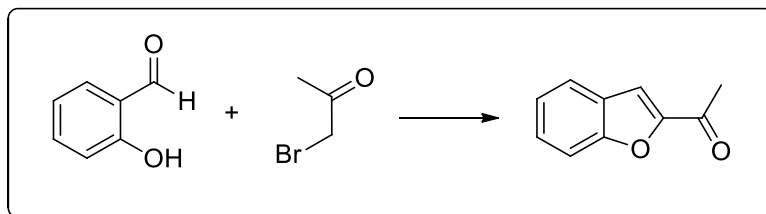
Esquema 7. Heterociclación de orto-alquinilfenoles **C** y reacción de Sonogashira **D** para la síntesis de benzofuranos.

Reacción de Nickl.- Siguiendo la tendencia de utilizar la organometálica para la síntesis de benzofuranos esta reacción presentada en 1958 por Nickl J. ofrece una ruta de un solo paso para la síntesis (Esquema 8) de estos utilizando fenolatos de litio y haluros de alilo (1,4-Dibromobuta-1,3-dieno), la desventaja de esta síntesis radica el rendimiento de la misma el cual puede variar entre un 48 a 77% (Hassner y Namboothiri, 2012a).



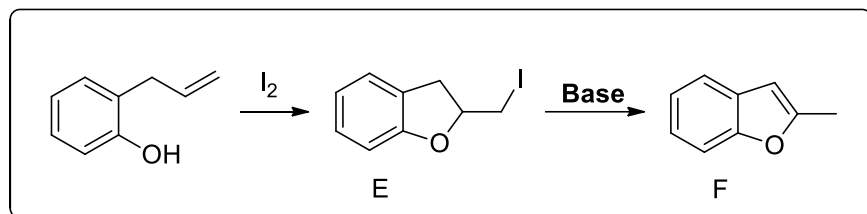
Esquema 8. Reacción de Nickl para la síntesis de benzofuranos.

Reacción de Rapp-Stoermer. - Quizá una de las más antiguas para la síntesis de benzofuranos, realizada por primera vez en 1895 utiliza salicilaldehidos y α -haloacetonas por medio de una condensación aldólica intramolecular (Esquema 9), si bien en un inicio la reacción poseía un rendimiento relativamente pobre del 67% recientemente, este ha sido incrementado hasta un 95% (Hassner y Namboothiri, 2012b; Kumaraswamy et al., 2010).



Esquema 9. Reacción de Rapp-Stoermer para la síntesis de benzofuranos.

Iodociclación de *o*-alilfenoles.- La ciclación de distintos alquenos sustituidos por medio de iodo ha sido ampliamente utilizada para la preparación de distintos heterociclos como pirroles y furanos, este método supone 2 pasos para la síntesis total (Esquema 10), donde la primera es una ciclación intramolecular seguida por una eliminación, el primer paso de la reacción la obtención de **E** sucede entre un *orto*-alilfenol y iodo molecular (I_2), en el siguiente paso de la reacción, el compuesto **F** es obtenido mediante una eliminación mediada por una base para lograr la eliminación del iodo (Pancote et al., 2009).



Esquema 10. Iodocilcación de orto-alilfenoles para la síntesis de benzofuranos.

4.2.3 Grupos Isoprenoides

Una de las unidades estructurales que se encuentran ampliamente distribuidos en moléculas con actividad biológica son los isoprenoides, dentro de los cuales podemos destacar al prenilo y geranilo. Dentro de los organismos algunas proteínas sufren modificaciones de tipo lipídicas, estas son de una gran importancia para los sistemas biológicos ya que actúan en procesos como la señalización celular y el transporte de masivo de distintas moléculas (Resh, 2006).

Uno de los procesos de modificación lipídica de las proteínas es la prenilación, esta se resume en la unión covalente de grupos prenilo (**16**) (3-metil-2-buten-1-il) cuya estructura se muestra en la Figura 14. La unión de estos grupos prenilo a una molécula varía en su repetición y por ende en el tamaño de estos fragmentos, dependiendo del número de carbonos presentes se pueden llegar a clasificar en distintos grupos donde los fragmentos de mayor tamaño son el grupo farnesilo (**17**) (con 15 carbonos) y el grupo geranilgeranilo (**18**) (20 carbonos), estos grupos tienen la función de facilitar la unión de las moléculas hacia las membranas celulares (Görmer et al., 2010).

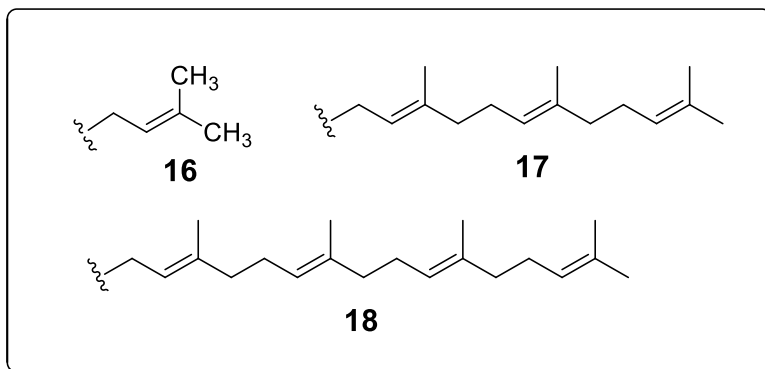


Figura 14. Estructura química de los distintos grupos utilizados en la prenilación.

Las moléculas de un tamaño pequeño también pueden poseer grupos prenilo (Figura 16) en su estructura, uno de los motivos que por lo cual se busca incluir este grupo en las moléculas es para mejorar su permeabilidad hacia la membrana celular además que este grupo puede aportar hacia el desarrollo de actividades biológicas como la propiedad antitumoral que exhibe el flavonoide **19** (Basabe et al., 2010) o la baccharina (**20**) un producto natural extraído del propóleo Brasileño (resina producida por las abejas) usado como un antiinflamatorio (Endo et al., 2014).

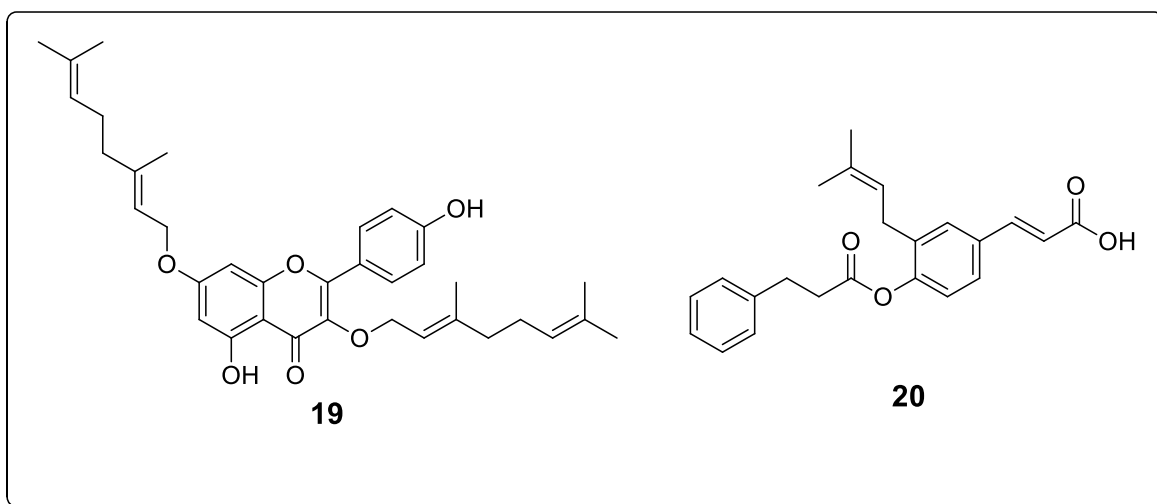


Figura 15

Figura 16. Moléculas preniladas con actividades biológicas interesantes.

Existen chalconas que poseen el grupo prenilo unido a su estructura aromática (Figura 17), este grupo se conoce como derivados C-prenilados, tal como el caso ya mencionado de la licochalcona A (**4**) y la licochalcona C (**21**). Por otra parte, cuando el prenilo se encuentra unido a un heteroátomo como oxígeno se conocen como O-preniladas. Un ejemplo de estas es el compuesto **22**, todas estas chalconas han exhibido una considerable actividad antiparasitaria, a (Espinoza-Hicks et al., 2019; Passalacqua et al., 2015).

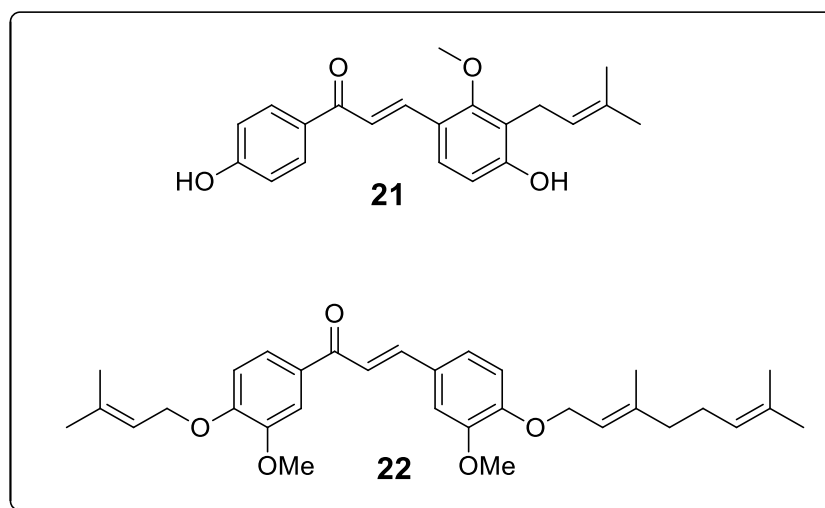


Figura 17. Chalconas C-preniladas **22** y O-preniladas **23**.

4.2.4 Moléculas híbridas

Dentro de la industria farmacéutica un campo muy explotado es la creación de compuestos híbridos para el tratamiento de distintas enfermedades, este campo se basa en la sofisticación de moléculas para atacar a una diana conocida. Las moléculas se mejoran mediante la adición de grupos funcionales o estructuras que posean características contra la diana con el objetivo de potenciar su actividad o hacer que esta funcione en sinergia con otra molécula (Naveen et al., 2020).

Las chalconas son excelentes estructuras que sirven de base para su funcionalización mediante la incorporación de moléculas con distintas actividades, en adición a potencializar

su efecto sobre la diana, estas modificaciones se buscan para incrementar algunas características químicas como su solubilidad entre otras (Zhuang et al., 2017).

Algunas modificaciones (Figura 18) que se han realizado en la estructura de las chalconas reportadas en la literatura han sido chalconas que contiene dentro de su estructura distintos elementos como boro (**23**), cumarina (**24**), indol (**25**), quinoxalina (**26**) entre algunas otras (Zhuang et al., 2017).

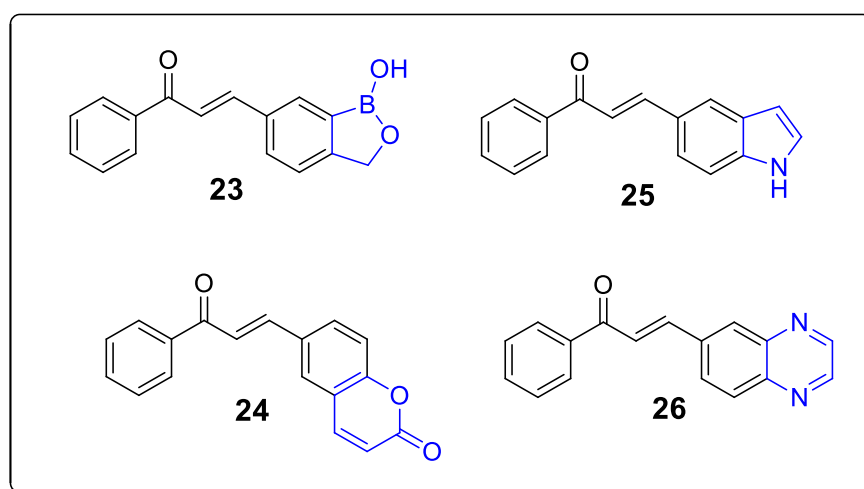


Figura 18. Estructuras de chalconas híbridas.

4.3 Antecedentes particulares

Adicional a los precedentes descritos anteriormente de chalconas que han mostrado actividad leishmanicida, nuestro grupo de investigación ha reportado nueve derivados de chalconas que han presentado una inhibición metabólica de más del 50 % en contra de promastigotes de *Leishmania mexicana* las cuales han sido reportadas en dos artículos distintos.

Uno de los artículos publicados por Dominguez-Mendez y colaboradores en 2019 reporta la síntesis y evaluación en contra de *L. mexicana* y *T. cruzi* de 12 *O*-geranilchalconas sustituidas, donde cinco de ellas (Figura 19) mostraron actividad leishmanicida, gracias a los estudios de citotoxicidad se concluyó que las chalconas sustituidas en la posición *para* del

anillo B con grupos F y Cl presentaban una menor toxicidad, a su vez la chalcona que mostro el mayor índice de selectividad fue **30** con un IS = 21.46 (Chacón-Vargas et al., 2019).

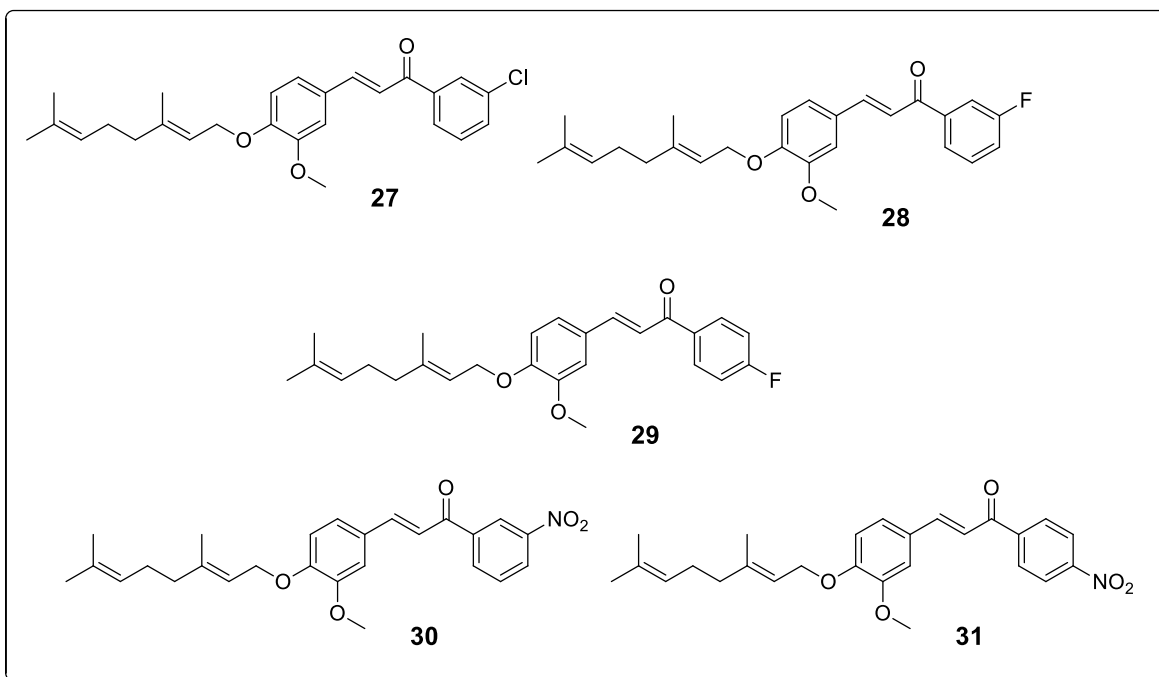


Figura 19. Chalconas con la mayor actividad leishmanicida reportadas por Domínguez-Méndez en 2019 (Chacón-Vargas et al., 2019).

En el año de 2019 Hernández-Rivera y colaboradores presentaron una serie de chalconas *O*-preniladas en contra de *T. cruzi* y *L. mexicana*, las distintas chalconas se presentan cada una con su respectivo isómero estructural (sustituidas en el anillo A y B), durante este estudio se presentan dos chalconas **32** y **33** (Figura 20), ambas siendo isómeros la una de la otra, la actividad biológica de estas moléculas posee una variación significativa, ya que si bien ambas chalconas presentaron una buena actividad biológica en contra de *L. mexicana* 71.3 y 59.1 % respectivamente, estas difieren mucho respecto a la citotoxicidad (CC₅₀) presentada 1312.9 para **32** y 25.6 para **33** (Espinoza-Hicks et al., 2019).

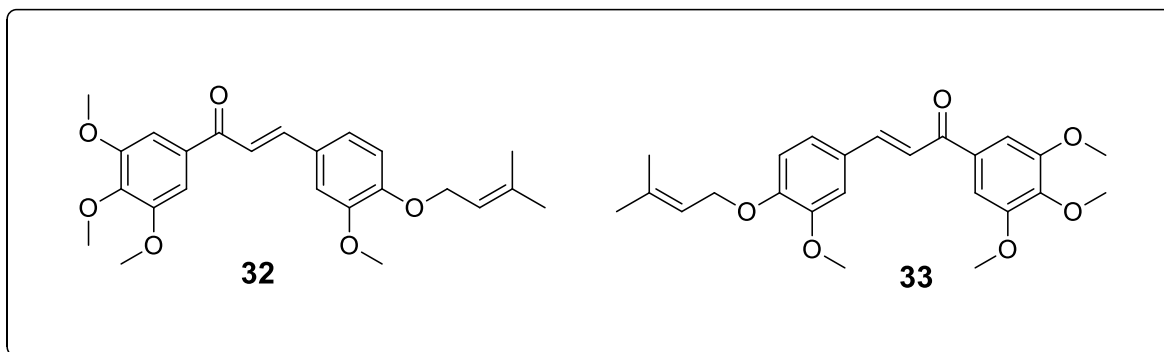


Figura 20. Estructuras de las chalconas isoméricas con variación en su citotoxicidad (Espinoza-Hicks et al., 2019)



V. JUSTIFICACIÓN

Debido a que los tratamientos actuales para la leishmaniasis poseen una fuerte citotoxicidad, varios efectos secundarios y largos periodos de administración, y gracias a las grandes y diversas actividades biológicas que se les han atribuido a las chalconas, como su notable actividad antiparasitaria y a los efectos tan variados que presentan los benzofuranos dentro de moléculas más complejas, se plantea la síntesis de estas dos estructuras para la formación de benzofuranil chalconas apoyada por la adición de distintos grupos electro donadores y electro atractores, además de la síntesis y modificación de la licochalcona A (4) (chalcona poseedora de un efecto leishmanicida) con distintos grupos electro donadores y con el objetivo de potencializar su actividad antiparasitaria en contra de *L. mexicana*.



VI. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

Realizar el diseño y síntesis de nuevos análogos de benzofuranil chalconas y C-prenil chalconas y evaluar su actividad biológica *in vitro* contra la cepa de *Leishmania mexicana*.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ❖ Realizar la síntesis y purificación de las nuevas C-prenil chalconas y caracterizar los análogos obtenidos por técnicas espectroscópicas.
- ❖ Realizar la síntesis y purificación de las nuevas benzofuranil chalconas y caracterizar los análogos obtenidos por técnicas espectroscópicas.
- ❖ Evaluar los análogos sintetizados frente a la cepa de *L. mexicana* para determinar los índices de selectividad de los compuestos líder.

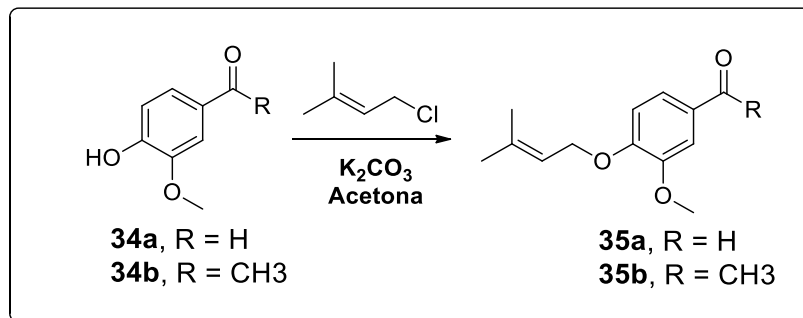
VII. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 METODOLOGÍA

7.1.1 Síntesis

7.1.1.1 Síntesis de nuevos análogos de licochalcona A

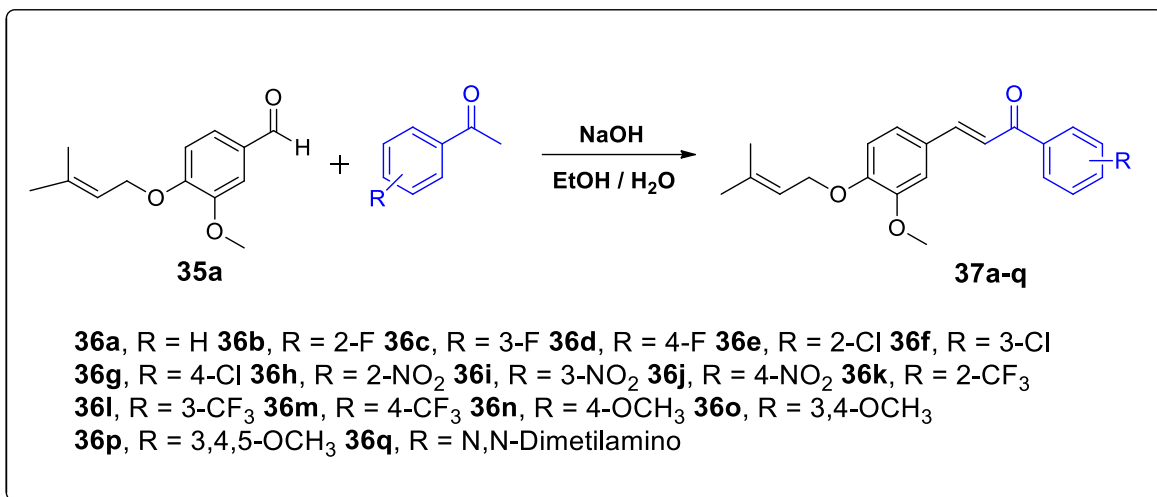
Para la obtención de los precursores requeridos en la síntesis, se partió de la vainillina (**34a**) y de acetovainillona (**34b**), los cuales por reacción con cloruro de prenilo en presencia de carbonato de potasio (K_2CO_3) en acetona proporcionaron los productos *O*-prenilados **35a-b** (Esquema 11).



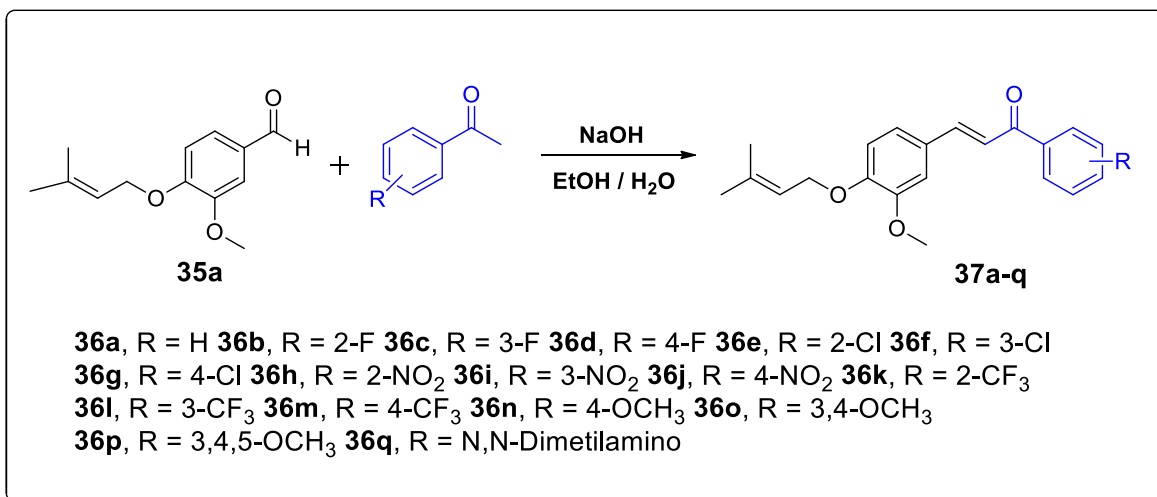
Esquema 11. Síntesis de vainillina y acetovainillona *O*-preniladas **35a-b**.

Una vez sintetizado **35a**, este se hizo reaccionar con distintas acetofenonas sustituidas **36a-q** en presencia de hidróxido de sodio en etanol agua dando lugar a las *O*-prenil chalconas

sustituidas en el anillo A **37a-q** (

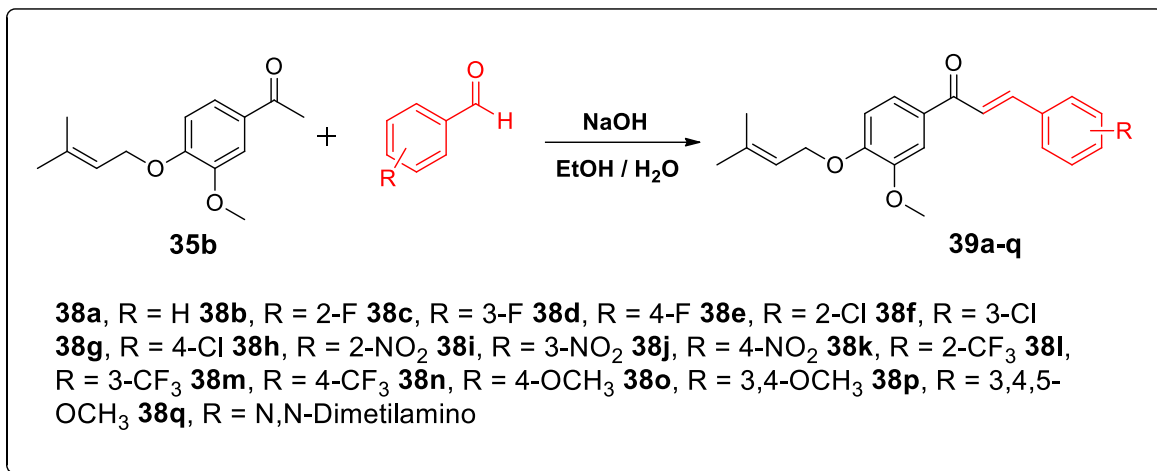


Esquema 12).



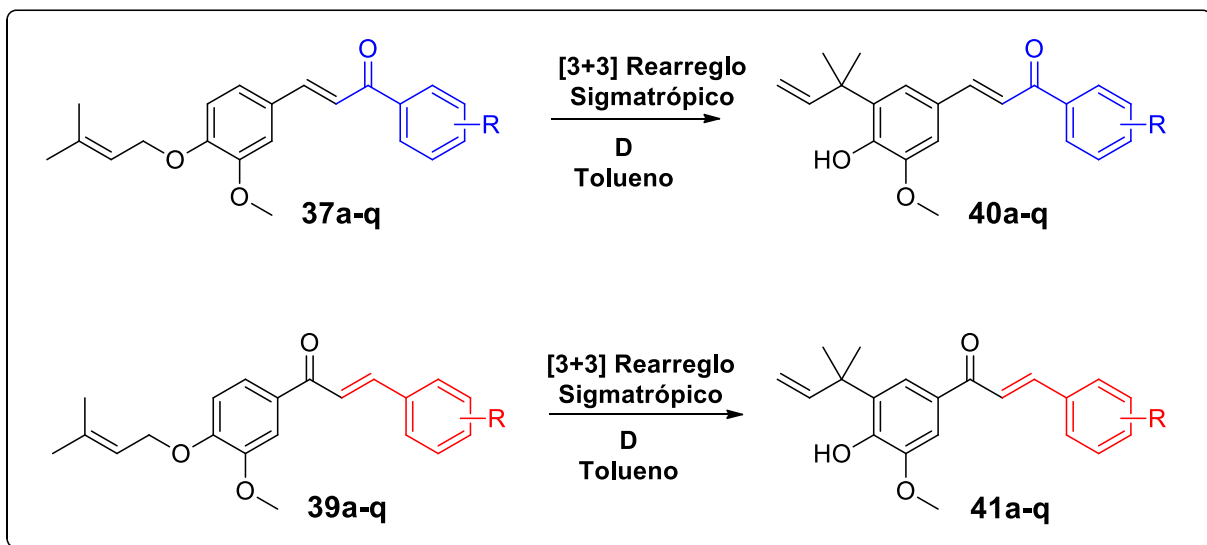
Esquema 12. Síntesis de O-prenil chalconas sustituidas en el anillo A **37a-q**.

En el Esquema 13 se aprecia que el producto **35b** previamente sintetizado se hará reaccionar con distintos benzaldehídos sustituidos **38a-q** con la presencia de NaOH con mezcla de EtOH y H₂O generando O-prenil chalconas sustituidas en el anillo B **38a-q**.



Esquema 13. Síntesis de O-prenil chalconas sustituidas en B **39a-q**.

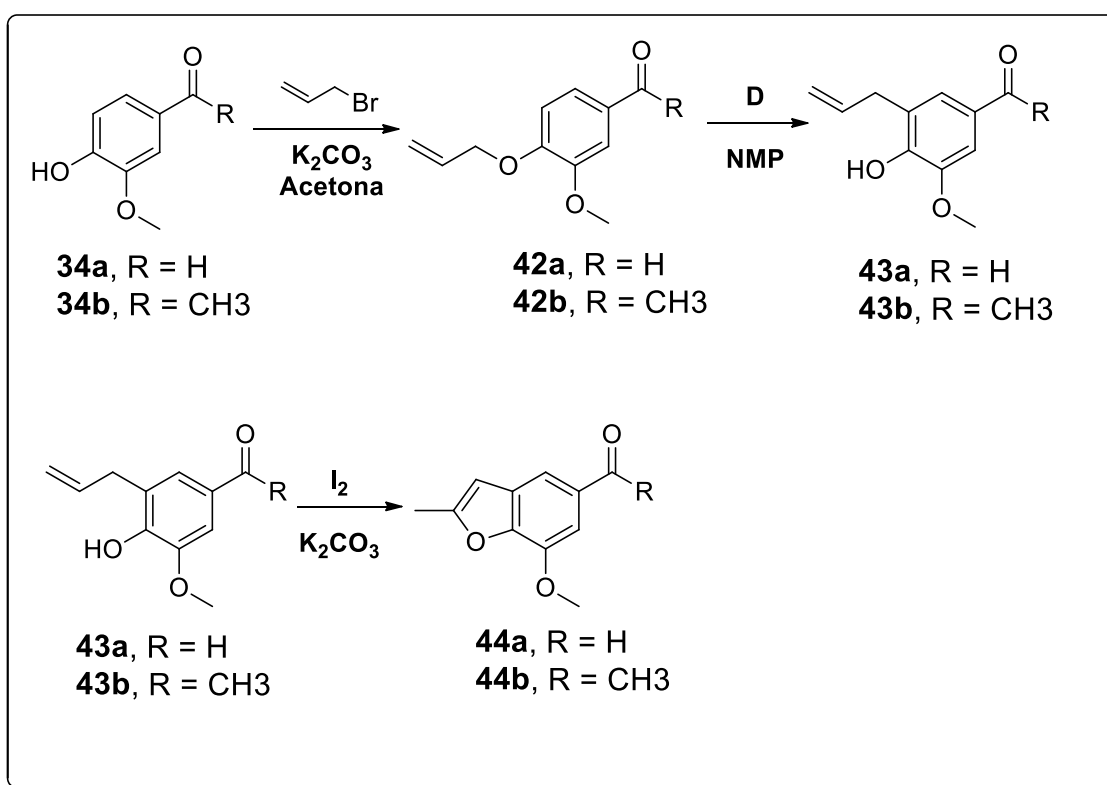
Las C-prenil chalconas sustituidas se generaron por medio de un rearrreglo sigmatrópico [3+3] por calentamiento de los compuestos **37a-q** y **39a-q** en tolueno como disolvente para obtener las C-prenilchalconas **40a-q** y **41a-q** (Esquema 14).



Esquema 14. Rearreglo sigmatrópico de O-prenil chalconas **40a-q** y **41a-q**.

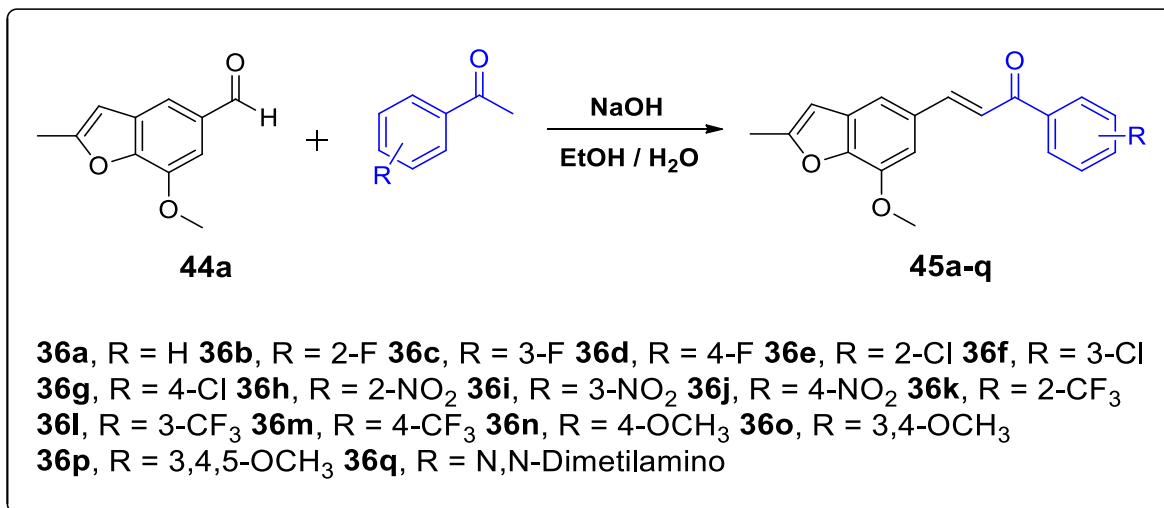
6.1.1.2 Síntesis de benzofuranil chalconas

Inicialmente, por reacción de **34a** o de **34b** con bromuro de alilo en presencia de K_2CO_3 y acetona se obtuvieron el aliloxialdehído **42a** y la aliloxiacetofenona **42b**. Estos fueron calentados en *N*-metilpirrolidona como disolvente para obtener los compuestos **43a** y **43b** respectivamente. Por reacción de los compuestos **43a** y **43b** con yodo molecular y carbonato de potasio, se obtuvieron los benzofuranos **44a** y **44b** respectivamente (Esquema 15).



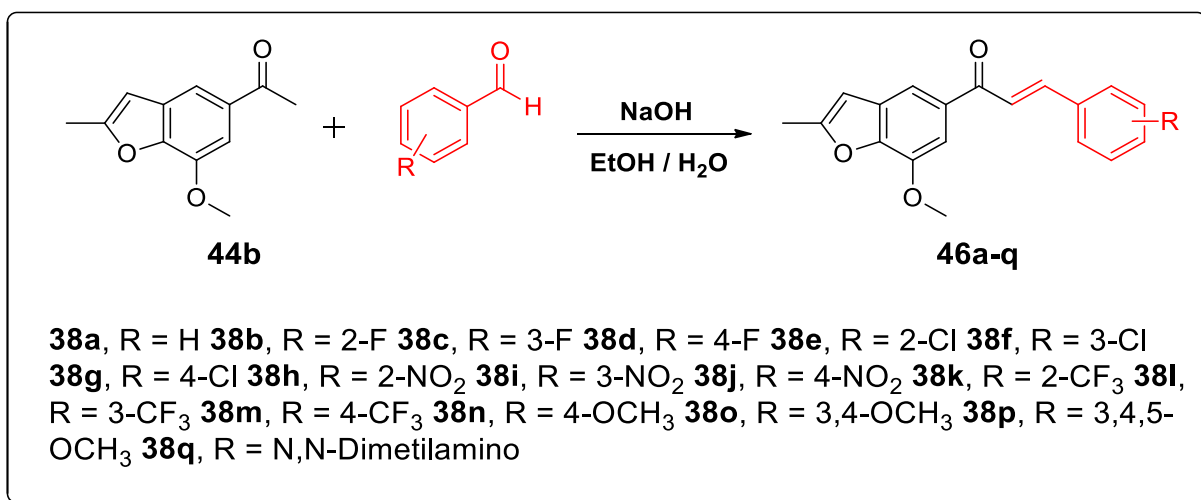
Esquema 15. Síntesis de benzofuranos **44a-b**.

Una vez obtenido el benzofurano **44a**, este se hizo reaccionar con las acetofenonas sustituidas **36a-q** en presencia de NaOH en etanol-agua generando las benzofuranil chalconas sustituidas en el anillo A **45a-q** (Esquema 16).



Esquema 16. Síntesis de benzofuranil chalconas sustituidas en el anillo A **45a-q**.

De manera similar, por reacción de la furilacetofenona **44b** por reacción con los benzaldehídos sustituidos **38a-q** en presencia de NaOH en etanol-agua como disolvente se obtuvieron las benzofuranil chalconas sustituidas en el anillo B **46a-q** (Esquema 17).



Esquema 17. Síntesis de benzofuranil chalconas sustituidas en el anillo B **46a-q**.



6.1.2 Evaluación biológica

La inhibición metabólica de los compuestos sintetizados fue evaluada bajo el ensayo de reducción de resazurina (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA), se realizaron ensayos en dos tipos de células:

- Promastigotes de *L. mexicana* (MNYC-BZ/62/M379 ATCC)
- Macrófagos murinos J774A.1

Las chalconas se disolvieron en solución de dimetilsulfóxido (DMSO) a una concentración conocida de 10 mg/mL, con base en esta solución fueron realizadas las diluciones para los ensayos biológicos en buffer de fosfato salino (PBS) (Espinoza-Hicks et al., 2019).

6.1.2.1 Evaluación de la inhibición metabólica en *Leishmania mexicana*

Se utilizó una cantidad de 5×10^5 promastigotes metacíclicos luego de 7 días de cultivo, estos promastigotes fueron cultivados en una placa de 96 pozos en una solución de 100 μ L de medio RPMI (Roswell Park Memorial Institute) suplementado con 100 U/mL de estreptomicina-penicilina y con un 10% de Suero Fetal Bovino (FBS) (Chacón-Vargas et al., 2018; Espinoza-Hicks et al., 2019).

Todos los compuestos se probaron por triplicado en una concentración de 5 μ g/mL, utilizando anfotericina B como fármaco de referencia, se utilizaron parásitos viables como control negativo (Chacón-Vargas et al., 2017).

Las microplacas fueron incubadas en oscuridad durante 24 h a 27 °C, pasado el tiempo de incubación se agregó resazurina (10 % v/v) a cada pocillo e incubado bajo las mismas condiciones por 24 h más, las placas fueron leídas en un fluorometro (Fluoroskan Ascent FL, Thermo Electron Corporation, Waltham, MA, EE. UU.), El porcentaje de inhibición metabólica se obtuvo comparando la absorbancia obtenida de las placas con la del blanco (Chacón-Vargas et al., 2018; Chacón-Vargas et al., 2019; Chacón-Vargas et al., 2017).



Los compuestos que expresaron al menos un 50% de inhibición metabólica fueron probados a distintas concentraciones mediante disoluciones seriadas empezando en una concentración de 20 $\mu\text{g/mL}$ sin variaciones en su metodología, se determinó su concentración inhibitoria al 50% (IC_{50}) por medio de Probit como último paso (Chacón-Vargas et al., 2018; Chacón-Vargas et al., 2017).

6.1.2.2 Evaluación de la citotoxicidad en macrófagos murinos

En una microplaca de 96 pozos se depositó en cada pocillo una cantidad de 5×10^4 células en un volumen final de 100 μL y se incubaron bajo una atmosfera de un 5% de CO_2 por 24 h, finalizado el tiempo de incubación se agregó cada compuesto y siguiendo las condiciones anteriormente descritas se incubaron por 20 h más, luego se agregó resarzurina (10 % v/v) y fueron incubadas durante 4 h, (Chacón-Vargas et al., 2019).

De igual forma que en la sección anterior cada compuesto fue agregado por triplicado y se empleó macrófagos sin tratar como control negativo, las placas se leyeron en un fluorometro. La concentración citotóxica (CC_{50}) se obtuvo de igual manera que el IC_{50} (Chacón-Vargas et al., 2019).

6.1.2.3 Índice de selectividad (IS)

El IS fue calculado como la relación entre el CC_{50} para células de mamífero y el CI_{50} para parásitos ($\text{CC}_{50} / \text{CI}_{50}$). Se considera una buena actividad biológica cuando el $\text{IS} \geq 10$ (Chacón-Vargas et al., 2019; Espinoza-Hicks et al., 2019).

VII. RESULTADOS Y DISCUSIONES

7.1 Síntesis

7.1.1 Síntesis de precursores de nuevos análogos de licochalcona A.

Partiendo de los precursores Vainillina (**34a**) y vainillona (**34b**) se logró la síntesis de los precursores *O*-prenilados **35a** y **35b** con un rendimiento del 83 y 87 % respectivamente luego de una purificación por cromatografía en columna por gravedad utilizando una mezcla de eluyentes de Hexano: AcOEt (8:2) como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Estructura y rendimientos de precursores para análogos de licochalcona A

Compuesto	R	Rendimiento (%)	R _f
35a	H	83	0.57
35b	CH ₃	87	0.52

En la Figura 21 se aprecia el espectro de ¹H NMR para la molécula **35a**, en este se observa a 1.76 y 1.79 ppm 2 singuletes que integran a tres protones cada uno correspondientes a los metilos 4'' y 5'', en 3.92 ppm muestra un singulete el cual integra a tres protones, correspondiente al grupo OCH₃, en 4.67 ppm se localiza un doblete que integra para dos protones perteneciente al metileno 1'', entre 5.5 a 5.54 ppm se observa un triple de septetos que integra para un protón el cual corresponde al metino 2'', en 6.97 ppm se encuentra un doblete con una constante de acoplamiento *orto* de $J = 8.1$ Hz que integra para un protón correspondiente a H-5', en 7.40 ppm se localiza un doblete con una constante de acoplamiento *meta* de $J = 1.9$ Hz que integra para un protón el cual pertenece a H-2', siguiendo con la escala en 7.40 ppm se observa un doblete con dos constantes de acoplamiento, una *orto* y otra *meta* de $J = 8.1, 1.9$ Hz que también integra para un protón que corresponde a H-6', por último en 9.84 ppm se localiza un singulete que integra para un protón que pertenece al grupo CHO.

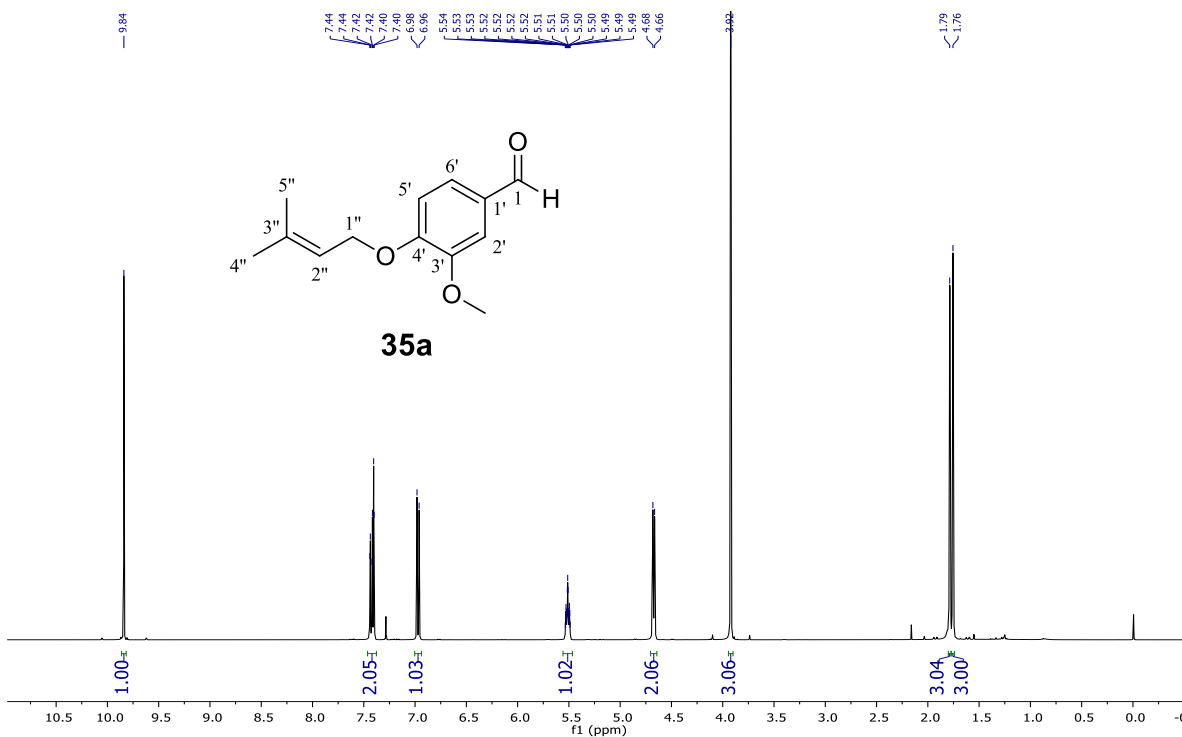


Figura 21. Espectro ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) de **35a**.

7.1.2 Síntesis de *O*-prenil chalconas

Siguiendo con la ruta de síntesis para los análogos de la licochalcona A, el siguiente paso fue la síntesis de chalconas *O*-preniladas, se logró la síntesis del compuesto **37j**, con un rendimiento del 86%, partiendo del precursor **35a** (Tabla 2).

Tabla 2. Estructura y rendimientos de *O*-prenil chalconas

Compuesto	Rendimiento	R_f
<p>37j</p>	89 %	0.62



En la Figura 22 se aprecia el espectro de ^1H NMR para la molécula **37j**, donde podemos encontrar en la región de 1.78 ppm un doblete que integra para seis protones pertenecientes a los carbonos de los metilos H-4''' y H-5''', en 3.95 ppm observamos un singulete de tres protones perteneciente al grupo OCH_3 , en 4.66 ppm un doblete de dos protones perteneciente a H-1''', en 5.52 ppm un triplete de un protón el cual corresponde para H-2''', en 6.92 ppm tenemos un doblete con una constante de acoplamiento *orto* de $J = 8.3$ Hz que integra para un protón perteneciente a H-5'', en 7.17 ppm se encuentra un singulete que integra para un protón correspondiente a H-2'', a 7.23 ppm un doblete con una constante de acoplamiento de $J = 9.7$ Hz que integra para un protón que corresponde a H-6'', en 7.34 y 7.79 ppm se encuentran los dobletes con constantes de acoplamiento de $J = 15.6$ Hz respectivamente que integra cada uno para un protón el cual corresponde al hidrogeno H-3 y H-2 del sistema *trans* de la chalcona, entre 8.13 y 8.33 ppm se encuentra el sistema AA'-BB' correspondiente al anillo *para* sustituido de la chalcona H-2' y H-3'.

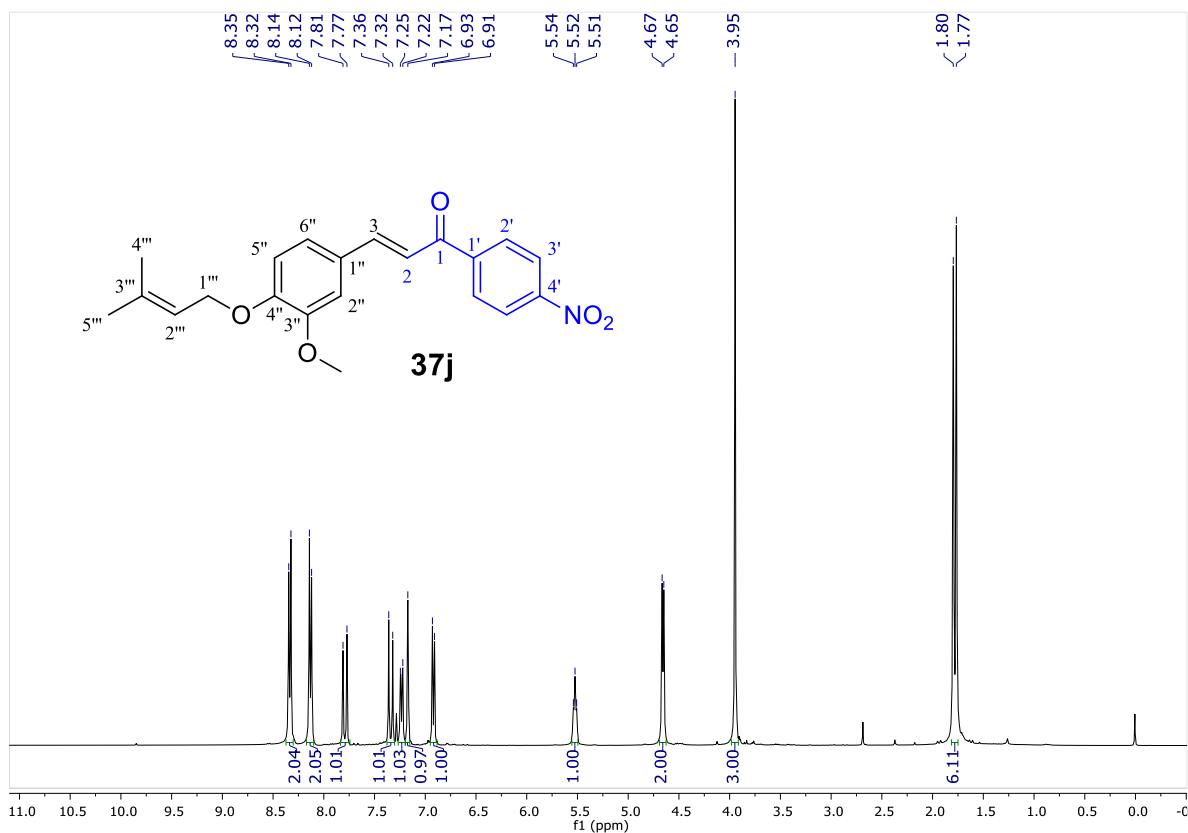
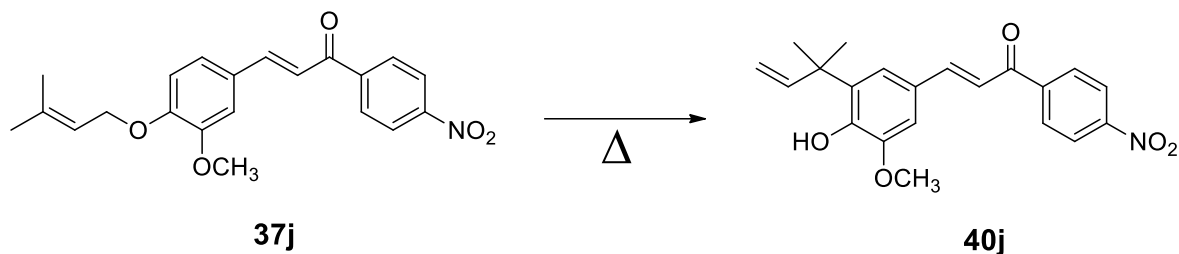


Figura 22. Espectro ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) de **37j**.

Debido a que el análogo **37j** presentaba un rendimiento bastante elevado y las condiciones de reacción empleadas eran suficientes para lograr este compuesto con una pureza elevada fue tomado como base para el diseño de síntesis de los análogos de la licochalcona A.

7.1.3 Síntesis de C-prenil chalconas **40a-j** y **41a-j**.

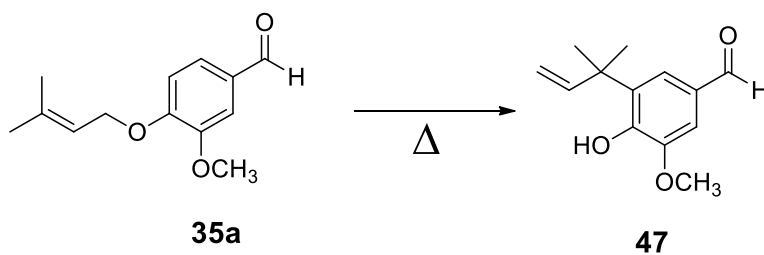
Durante el diseño experimental para la realización del rearrreglo sigmatrópico [3+3] de **37j** para la síntesis de los nuevos análogos de la licochalconas A, se optó por utilizar varias metodologías las cuales se observan en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

Tabla 3. Condiciones de reacción probadas para el rearreglo sigmatrópico de **37j**


Prueba	Cantidad (mg)	Solvente	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	Producto 40j
1 ^a	500	NMP	4	180	N/R
2 ^a	500	NMP	6	160	N/R
3 ^a	250	NMP	8	120	N/R
4 ^a	200	NMP	12	120	N/R
5 ^b	200	EtOH-H ₂ O (8:2)	1.5	130	N/R
6 ^c	200	EtOH-H ₂ O (8:2)	8	210	47

^a Atmosfera de argón en reflujo, ^b Radiación de microondas (300 W), ^c Tubo de ensayo de alta presión

Como se puede observar en la tabla 3 ninguna de las primeras 4 metodologías empleadas mostró la formación del producto de transposición esperado **40j**.

Tabla 4. Condiciones de reacción probadas para el rearreglo sigmatrópico de **35a**


Cantidad (mg)	Solvente	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	Producto 40j
200	NMP	4	180	Mezcla de 47 y 48

En la Figura 23 se muestra el espectro de ^1H RMN del crudo de reacción obtenido para esta reacción en donde se puede observar que no hay presencia de señales características ni del producto **40j** ni de los reactivos **37j** lo que podría indicar una descomposición de la muestra.

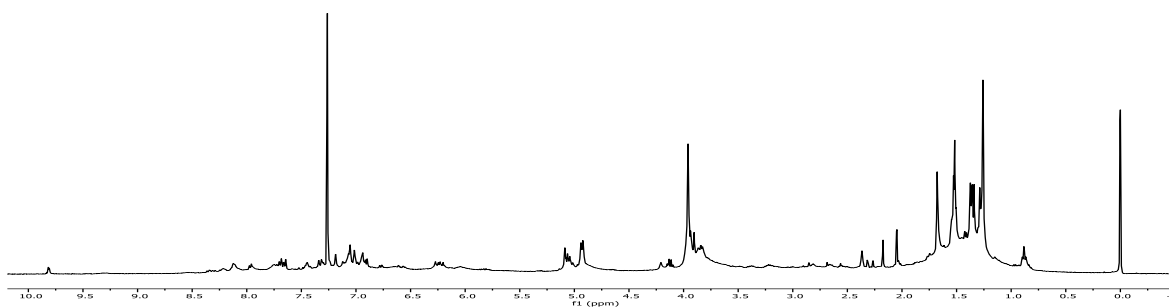


Figura 23. Espectro ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) de la transposición de la chalcona **37j**.

Para las pruebas 5 y 6 (Tabla 3) se empleó la metodología reportada por Jeon y colaboradores, para la prueba 5 el espectro de ^1H NMR (Figura 24) del crudo de reacción no muestra señales claras de la presencia del producto deseado, el espectro muestra señales que indican la degradación de los reactivos (Jeon et al., 2011).

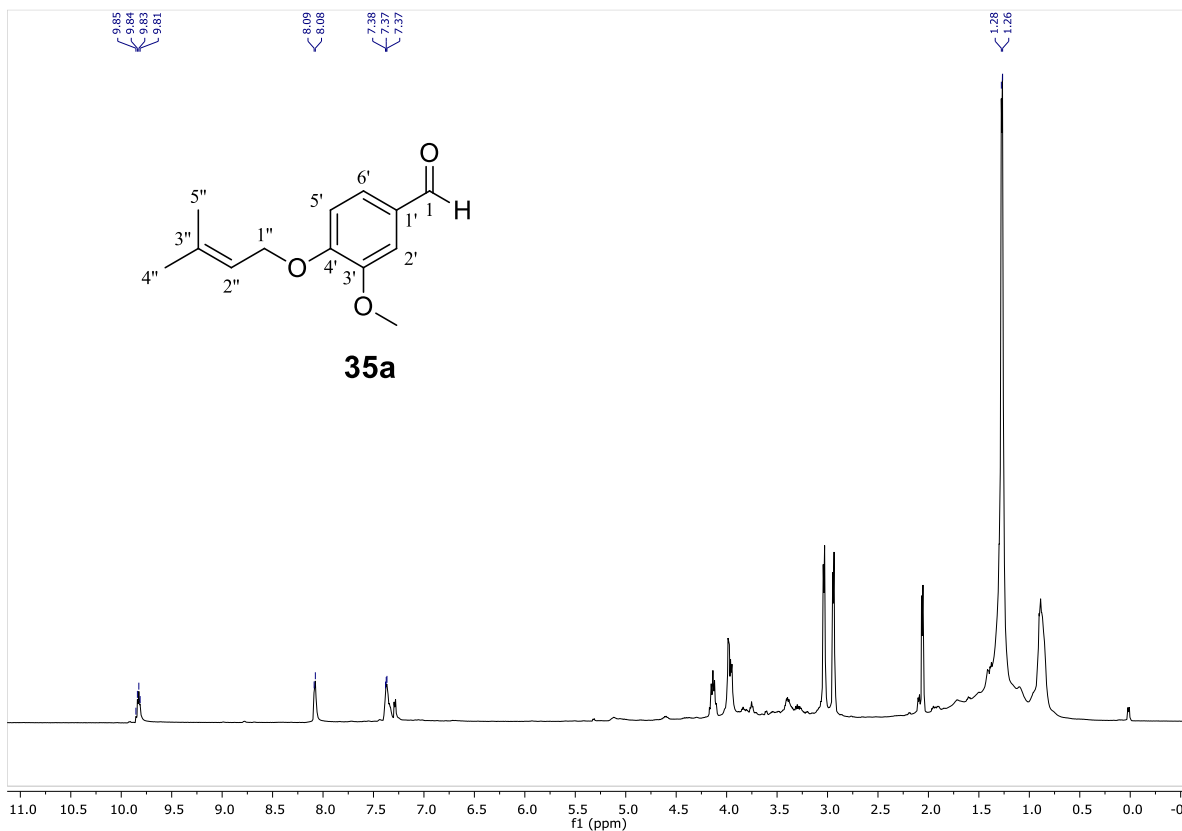


Figura 24. Espectro ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) del crudo de la reacción 6 (Jeon et al., 2011).

En la prueba 6 se observa una probable descomposición de **37j** hacia **35a**, donde **35a** sufrió un probable rearrreglo sigmatrópico [3+3] hacia **47**, ya que el Espectro ^1H NMR (Figura 25) muestra señales de **47** donde en 1.55 ppm observamos un singulete que integra para seis protones posiblemente perteneciente a los metilos de H-2'' y H-3'', en 3.98 ppm tenemos un singulete que integra para tres protones pertenecientes al grupo OCH_3 , en la región de 5.04 a 5.11 observamos un multiplete que integra para 2 protones pertenecientes al metileno de H-5'', en 6.24 ppm se encuentra un doble de dobles que integra para un protón de H-4'', en 6.60 ppm se localiza un singulete que integra para un protón del grupo OH , en 7.36 y 7.47 ppm observamos dos dobletes con una constante de acoplamiento *meta* de $J = 1.8$ Hz cada uno correspondientes a los hidrógenos H-2' y H-6', finalmente en la región de 9.83 ppm se

observa un singulete que integra para un protón correspondiente con el grupo *CHO*, respaldando la creación de un análogo *C*-prenilado (**47**) de **35a**.

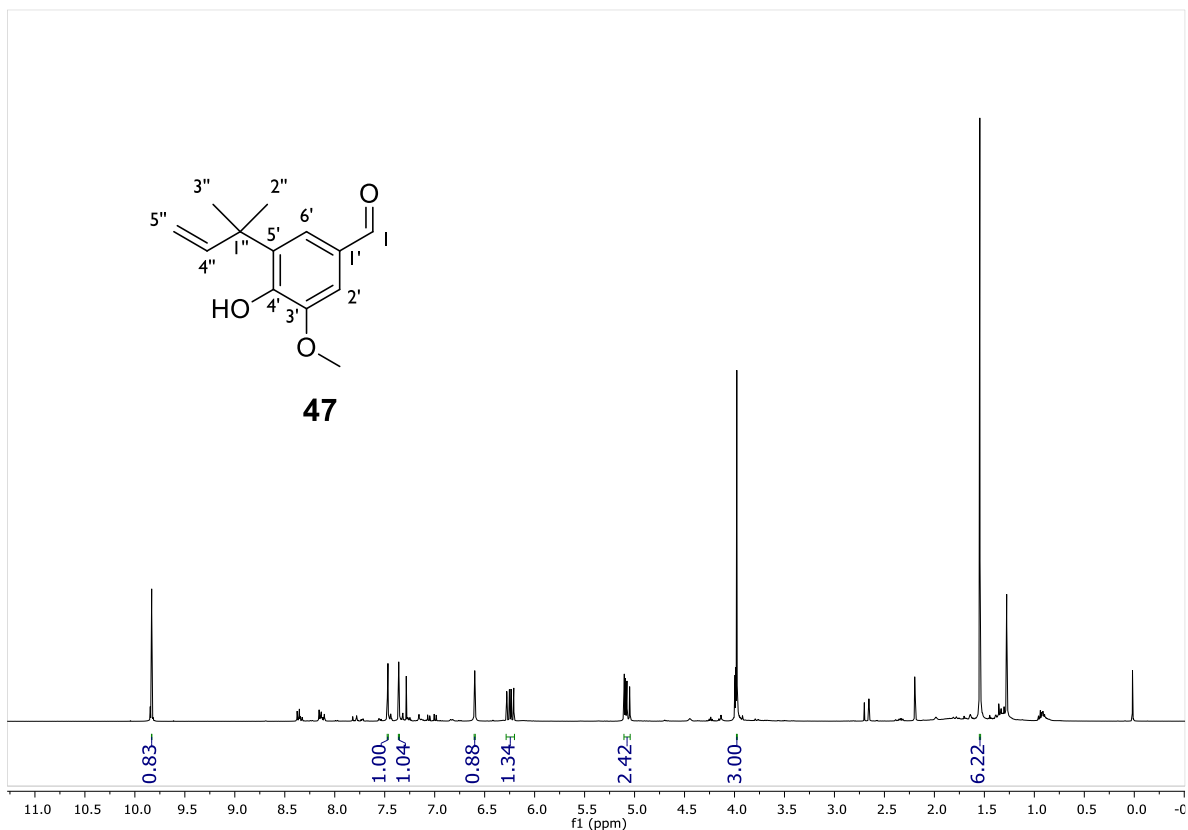


Figura 25. Espectro ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) del crudo de la reacción 7 (Jeon et al., 2011).

Otra de las metodologías probadas para la síntesis de análogos de la Licochalcona A (**40a-q** y **41a-q**) se describe en la Tabla 4 donde la estrategia a seguir, fue el rearrreglo sigmatrópico de **35a** para la síntesis de un análogo *C*-prenilado (**47**), en la Figura 26 se observa el espectro de ^1H NMR del ensayo de transposición de **35a** donde se observan señales del producto **47**, el análisis por TLC reveló la existencia de dos moléculas con distinto R_f , mientras que el reactivo (**35a**) posee un R_f de 0.57 las dos moléculas presentaban valores de R_f de 0.52 y 0.48 (Hexano: AcOEt 8:2 v/v), se probaron distintos eluyentes con el fin de separarlas sin obtener resultados exitosos, se cree que la metodología empleada pudiera haber generado un isómero *C*-prenilado (**48**).

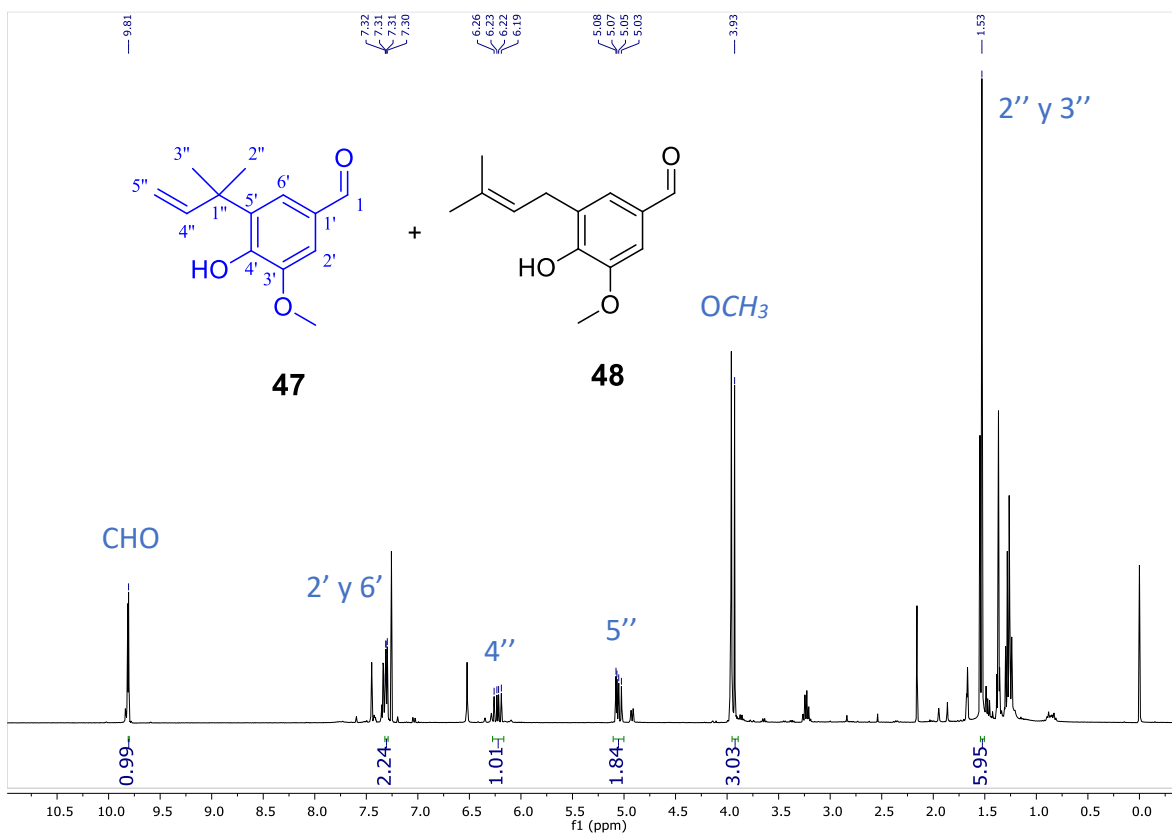


Figura 26. Espectro ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) del ensayo de transposición de **35a**.

Como se pudo observar por los análisis de ^1H RMN la metodología 6 de la Tabla 3 (sujeta a un proceso de optimización) puede ser empleada de manera efectiva para obtener el producto de transposición [3+3] del *O*-prenilbenzaldehído correspondiente.

7.1.4 Síntesis de precursores de benzofuranilchalconas.

El primer paso en la ruta de las benzofuranil chalconas es la *O*-alilación de los precursores **34a** y **34b** dando como resultado un rendimiento del 91 % (**42a**) y 95 % (**42b**) luego de una purificación por cromatografía en columna con un sistema de eluyentes de Hexano: AcOEt (9:1 v/v), subsecuentemente los productos **42a-b** sufrieron un rearrreglo sigmatropico [3+3], convirtiendo a estos productos en **43a** y **43b** con un rendimiento 83 y 88 % de pureza respectivamente (Tabla 5).

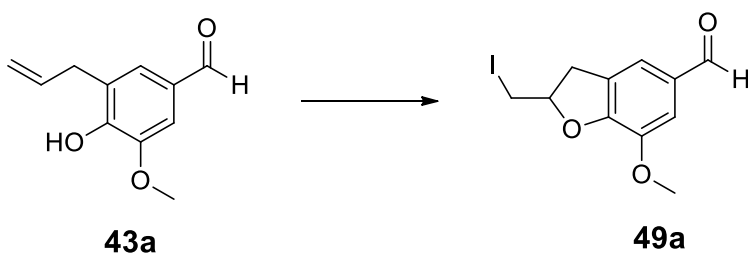
Tabla 5. Estructura y rendimientos de precursores para benzofuranil chalconas

Compuesto	R	R ₄	R ₅	Rendimiento (%)	R _f Hexano: AcOEt (8:2, v/v)
42a	H	<i>O</i> -alil	H	91	0.47
42b	CH ₃	<i>O</i> -alil	H	95	0.42
43a	H	OH	<i>C</i> -alil	83	0.54
43b	CH ₃	OH	<i>C</i> -alil	88	0.58

O-alil =

C-alil =

Siguiendo con el Esquema 15, el siguiente paso en la ruta de síntesis planteada para lograr los precursores de las benzofuranil chalconas se trata de la Iodociclación de **43a-b**, para esta reacción se probaron distintas condiciones como lo muestra la Tabla 6.

Tabla 6. Condiciones de reacción probadas para la Iodociclación de **43a** y **43b**.


Reacción	eq de I ₂	eq de Base*	Solvente	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimiento (%)
1	1.1	-	H ₂ O	1	70	N/R
2	1.1	-	H ₂ O	12	70	14.3
3	1.1	-	H ₂ O	24	70	33.5
4	1.5	-	H ₂ O	24	70	37.1
5	2	-	H ₂ O	24	100	27.2

6	2.5	1.1	H ₂ O	24	T.A.	68
7	1.5	1.1	CH ₂ Cl ₂	24	T.A.	55
8	1.5	1.1	H ₂ O/MeOH	24	T.A.	88

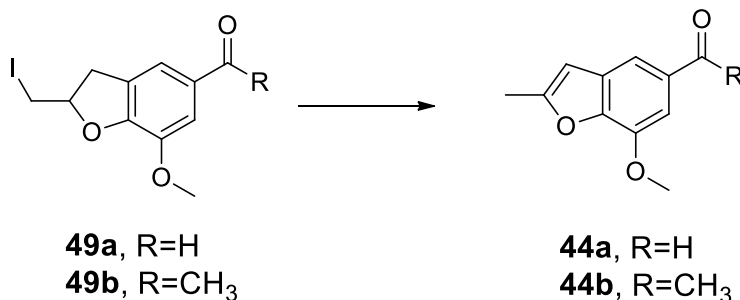
* NaHCO₃ usado como Base

Una vez optimizada la metodología se obtuvo un rendimiento máximo del 88%, esta ruta de síntesis difiere de la reportada en 2007 por Yadav y colaboradores, donde reportaron una iodociclación de fenoles *orto*-alilados, la metodología reportada difiere de la utilizada en este proyecto, ya que reportan rendimientos sumamente altos, en ausencia de base y tiempos menores (Yadav et al., 2007), una metodología más aproximada es la síntesis reportada por Pancote y colaboradores, donde se hace uso de NaHCO₃ como base y un tiempo de reacción aproximado al optimizado, sin mencionar los rendimientos similares que reporta (Pancote et al., 2009).

Las síntesis reportadas por Pancote y Yadav (Pancote et al., 2009; Yadav et al., 2007), concuerdan en que para la Iodociclación de *orto*-alil fenoles existe un intermediario para la formación de benzofuranos, donde el intermediario es un iodobenzofurano, este necesita la presencia de una base no nucleofílica para su eliminación.

La metodología para la eliminación del yodo fue optimizada y se muestra en la Tabla 7.

Tabla 7. Condiciones de reacción probadas para la eliminación tipo 2



Reacción	eq de Base*	Solvente	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimiento (%)
1	1.1	DMF	2	70	35

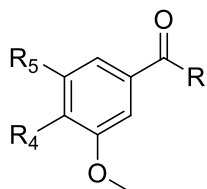
2	1.1	DMF	8	70	55
3	1.1	NMP	12	100	72
4	1.1	Tolueno	24	120	91

* DBU usado como base

La base DBU funciona de una manera sumamente eficiente para realizar la eliminación del iodo y llevar al furano a la aromaticidad, esta base es utilizada en otra síntesis reportada, sin embargo difiere en los tiempos de reacción y el solvente utilizado (Yadav et al., 2007).

Una vez optimizadas ambas metodologías se lograron los compuestos **44a** y **44b** pasando por su intermediario **49a** y **49b** (Tabla 8).

Tabla 8. Estructuras y rendimientos de benzofuranos



Compuesto	R	R ₄	R ₅	Rendimiento (%)	R _f
49a	H	Iodofurano		88	0.67
49b	CH ₃	Iodofurano		86	0.63
44a	H	Furano		91	0.56
44b	CH ₃	Furano		94	0.51

Iodofurano =
 Furano =

El espectro de ¹H NMR de la molécula **44a** (Figura 27) se observa en 2.53 ppm un doblete que integra para tres protones y corresponde al metilo H-3'', en 4.08 ppm se encuentra un singulete correspondiente al grupo OCH₃, en la región aromática en 6.51 ppm tenemos un doblete que integra para un protón correspondiente a H-1'', en 7.33 ppm se encuentra un doblete con una constante de acoplamiento de $J = 1.03$ Hz que integra para un protón correlacionando con H-2', la última señal de la región aromática se encuentra en 7.64

ppm la cual es un doblete con $J = 1.3$ Hz que integra para un protón correspondiente a H-6', en 10.00 ppm se observa un singulete de un protón del grupo CHO.

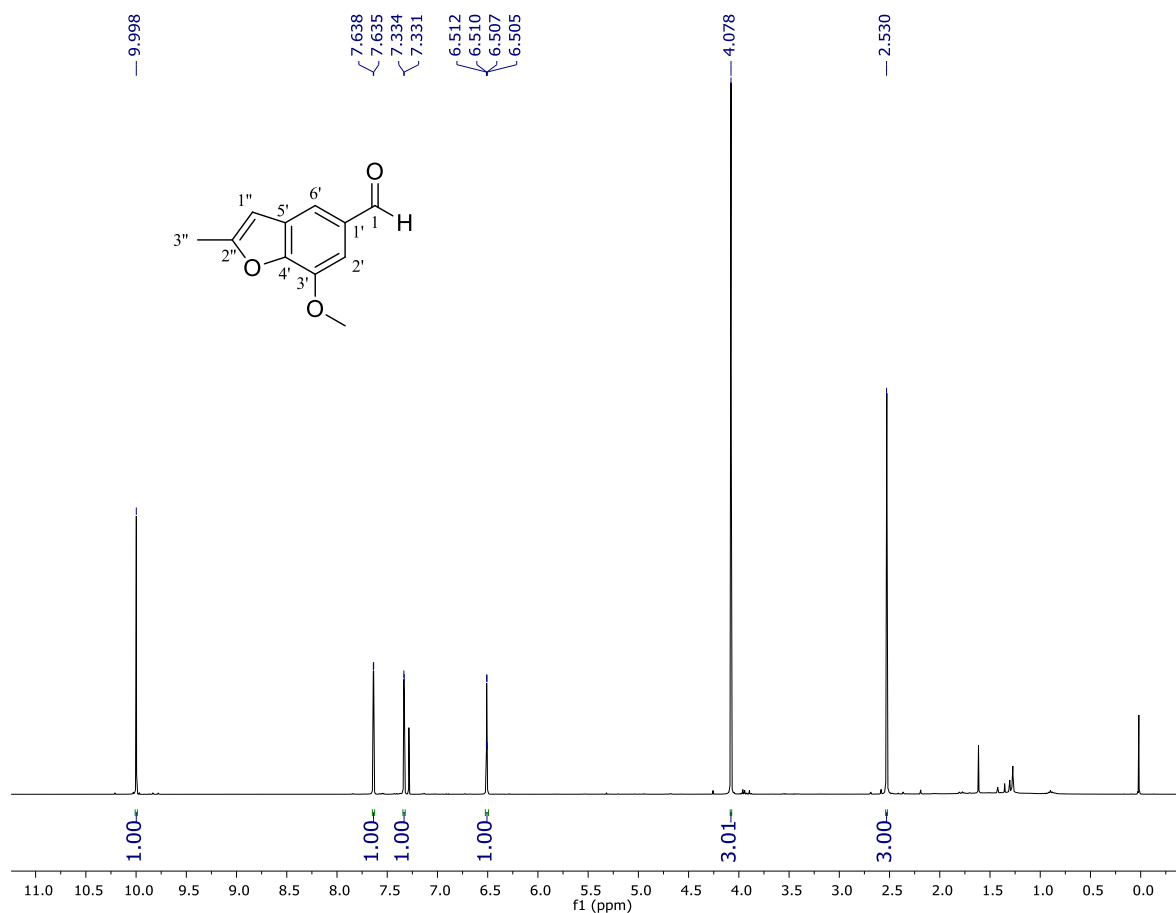


Figura 27. Espectro ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) de **44a**.

7.1.4 Síntesis de benzofuranil chalconas

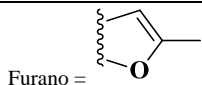
Utilizando las acetofenonas **36a-q** se realizó la condensación de Claisen-Schmidt con **44a**, dando como resultado la síntesis total de las benzofuranil chalconas **45a-q**, obteniendo rendimientos moderados a buenos (24-88 %), a su vez mientras se realizaba la síntesis de los isómeros **46a-q**, utilizando ahora los aldehídos **38a-q** y **44b** (Tabla 9) bajo las mismas condiciones de reacción, se obtuvieron 13 de los 14 análogos, haciendo al análogo **46h** la única benzofuranil chalcona incapaz de ser sintetizada, probablemente debido a que el grupo

NO₂ inhabilita al carbonilo del CHO, impidiendo que el carbono α del carbonilo de la acetofenona realice un ataque nucleofílico a este obstaculizando la síntesis.

Tabla 9. Estructura y rendimientos de benzofuranil chalconas

Compuesto	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ^{2'}	R ^{3'}	R ^{4'}	R ^{5'}	Rendimiento (%)	R _f Hexano: AcOEt (8:2, v/v)
45a	H	H	H	H	H	OCH ₃	Furano		88	0.45
45b	F	H	H	H	H	OCH ₃	Furano		73.6	0.39
45c	H	F	H	H	H	OCH ₃	Furano		81.52	0.50
45d	H	H	F	H	H	OCH ₃	Furano		68	0.52
45e	Cl	H	H	H	H	OCH ₃	Furano		76.5	0.50
45f	H	Cl	H	H	H	OCH ₃	Furano		57.53	0.41
45g	H	H	Cl	H	H	OCH ₃	Furano		69.31	0.47
45h	NO ₂	H	H	H	H	OCH ₃	Furano		76	0.40
45i	H	NO ₂	H	H	H	OCH ₃	Furano		24	0.37
45j	H	H	NO ₂	H	H	OCH ₃	Furano		63.48	0.41
45k	CF ₃	H	H	H	H	OCH ₃	Furano		75	0.29
45l	H	CF ₃	H	H	H	OCH ₃	Furano		86.9	0.46
45m	H	H	CF ₃	H	H	OCH ₃	Furano		92	0.36
45n	H	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	Furano		45	0.20
45o	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	OCH ₃	Furano		50.5	0.17
45p	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	Furano		69.89	0.15
45q	H	H	N(CH ₃) ₂	H	H	OCH ₃	Furano		52	0.18
46a	H	OCH ₃	Furano	H	H	H	H		89.3	0.42
46b	H	OCH ₃	Furano	F	H	H	H		74.19	0.47
46c	H	OCH ₃	Furano	H	F	H	H		70.96	0.51
46d	H	OCH ₃	Furano	H	H	F	H		80	0.40

46e	H	OCH ₃	Furano	Cl	H	H	H	65.9	0.50
46f	H	OCH ₃	Furano	H	Cl	H	H	72.7	0.43
46g	H	OCH ₃	Furano	H	H	Cl	H	49	0.45*
46h	H	OCH ₃	Furano	NO ₂	H	H	H	NR	N/A
46i	H	OCH ₃	Furano	H	NO ₂	H	H	39.76	0.31
46j	H	OCH ₃	Furano	H	H	NO ₂	H	57.8	0.47
46k	H	OCH ₃	Furano	CF ₃	H	H	H	72.5	0.37
46l	H	OCH ₃	Furano	H	CF ₃	H	H	71.94	0.62
46m	H	OCH ₃	Furano	H	H	CF ₃	H	75	0.57
46n	H	OCH ₃	Furano	H	H	OCH ₃	H	63.35	0.30
46o	H	OCH ₃	Furano	H	OCH ₃	OCH ₃	H	28	0.15
46p	H	OCH ₃	Furano	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	61.3	0.14
46q	H	OCH ₃	Furano	H	H	N(CH ₃) ₂	H	31	0.15
50	H	OCH ₃	Furano	H	OCH ₃	Furano		57.4	0.33



*: el R_f de **40f** fue realizado con la mezcla de eluyente Hexano: AcOEt (9:1, v/v)

Adicionalmente se elaboró una benzofuranil chalcona extra uniendo **44a** y **44b** dando como resultado al análogo **50** con un rendimiento de 57.4 %.

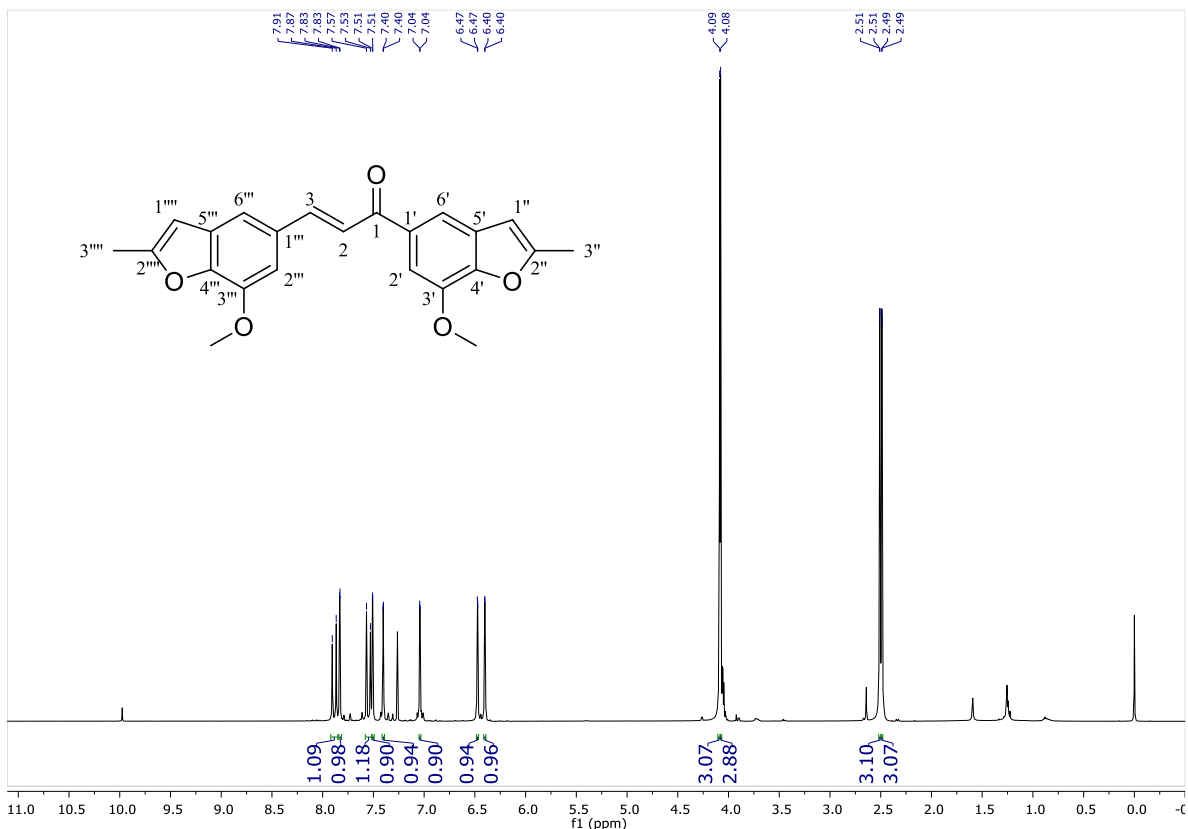


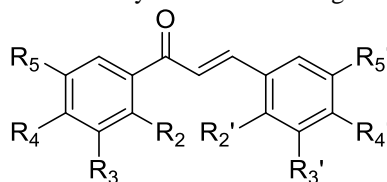
Figura 28. Espectro ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) de **50**

La Figura 28 se muestra el espectro ¹H NMR de la molécula **50**, en esta se podía observar señales iguales casi empalmadas debido a que la molécula **50** es casi química y magnéticamente equivalente, por lo cual en el espectro se encuentran entre 2.49 y 2.51 ppm dos dobletes que integran para tres protones cada uno correspondientes a los metilos H-3'' y H-3''', entre 4.08 y 4.09 ppm se localizan dos singuletes que integran tres protones cada uno correspondientes a los grupos OCH₃, entre 6.40 y 6.47 se encuentran dos dobletes de un protón cada uno los cuales corresponden con H-1'' y H-1''', en 7.04 ppm un doblete que integra para un protón corresponde a H-2'', siguiendo en 7.40 ppm se localiza un doblete de un protón correspondiente a H-6'', en 7.51 ppm un doblete de un protón fue asignado a H-2', en 7.55 y 7.89 ppm se encuentran los dobletes de H-2 y H-3 correspondientes al sistema *trans* de la chalcona con una constante de acoplamiento de $J = 15.5$ Hz. Por último, a 7.83 ppm se observa un doblete correspondiente al hidrógeno aromático H-6'.

7.2 Evaluación biológica

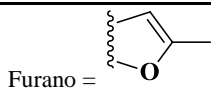
Se realizó una evaluación preliminar de la inhibición metabólica de los análogos de benzofuranil chalconas previamente sintetizadas en promastigotes de *L. mexicana* a una concentración de 5 µg/mL (Tabla 10).

Tabla 10. Estructura de benzofuranil chalconas y evaluación biológica *in vitro* preliminar.



Compuesto	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ^{2'}	R ^{3'}	R ^{4'}	R ^{5'}	<i>L. mexicana</i>
									% Inhibición Metabólica a 5 µg/mL
45a	H	H	H	H	H	OCH ₃	Furano		89.31 ± 0.31
45b	F	H	H	H	H	OCH ₃	Furano		87.85 ± 1.05
45c	H	F	H	H	H	OCH ₃	Furano		89.69 ± 0.62
45d	H	H	F	H	H	OCH ₃	Furano		89.23 ± 0.86
45e	Cl	H	H	H	H	OCH ₃	Furano		90.87 ± 0.54
45f	H	Cl	H	H	H	OCH ₃	Furano		86.66 ± 0.40
45g	H	H	Cl	H	H	OCH ₃	Furano		78.12 ± 0.63
45h	NO ₂	H	H	H	H	OCH ₃	Furano		91.22 ± 0.66
45i	H	NO ₂	H	H	H	OCH ₃	Furano		74.61 ± 0.44
45j	H	H	NO ₂	H	H	OCH ₃	Furano		41.28 ± 3.41
45k	CF ₃	H	H	H	H	OCH ₃	Furano		78.13 ± 1.47
45l	H	CF ₃	H	H	H	OCH ₃	Furano		70.17 ± 2.24
45m	H	H	CF ₃	H	H	OCH ₃	Furano		49.88 ± 4.17
45n	H	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	Furano		80.49 ± 2.32
45o	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	OCH ₃	Furano		87.32 ± 0.43
45p	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	Furano		81.82 ± 1.30
45q	H	H	N(CH ₃) ₂	H	H	OCH ₃	Furano		-0.20 ± 2.53

46a	H	OCH ₃	Furano	H	H	H	H	87.85 ± 0.58
46b	H	OCH ₃	Furano	F	H	H	H	90.36 ± 0.64
46c	H	OCH ₃	Furano	H	F	H	H	91.15 ± 0.42
46d	H	OCH ₃	Furano	H	H	F	H	86.34 ± 0.74
46e	H	OCH ₃	Furano	Cl	H	H	H	78.38 ± 3.91
46f	H	OCH ₃	Furano	H	Cl	H	H	56.26 ± 4.76
46g	H	OCH ₃	Furano	H	H	Cl	H	86.73 ± 1.32
46i	H	OCH ₃	Furano	H	NO ₂	H	H	70.18 ± 3.93
46j	H	OCH ₃	Furano	H	H	NO ₂	H	24.41 ± 6.02
46k	H	OCH ₃	Furano	CF ₃	H	H	H	46.24 ± 5.06
46l	H	OCH ₃	Furano	H	CF ₃	H	H	90.82 ± 0.46
46m	H	OCH ₃	Furano	H	H	CF ₃	H	9.91 ± 7.25
46n	H	OCH ₃	Furano	H	H	OCH ₃	H	27.31 ± 2.85
46o	H	OCH ₃	Furano	H	OCH ₃	OCH ₃	H	63.62 ± 8.71
46p	H	OCH ₃	Furano	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	89.99 ± 0.31
46q	H	OCH ₃	Furano	H	H	N(CH ₃) ₂	H	0.96 ± 2.26
50	H	OCH ₃	Furano	H	OCH ₃	Furano		2.41 ± 6.55
Anfotericina B	-	-	-	-	-	-	-	99.99



De los 34 derivados de benzofuranil chalconas evaluadas, 25 de estas mostraron una actividad inhibitoria superior al 50 %, de las cuales, cinco (**46b**, **46l**, **45e**, **46c** y **45h**) mostraron una inhibición superior al 90%, siendo el compuesto **45h** el compuesto con mayor inhibición metabólica en *L. mexicana* (91.22%). Ninguno de los compuestos de prueba excedió la inhibición metabólica observada por el fármaco de referencia (Anfotericina B 99.99 %).

Los compuestos que presentan una actividad inhibidora media (>50 % y <90%) y alta (>90 %) se seleccionaron para su evaluación a distintas concentraciones para determinar su



CI₅₀ para promastigotes de *L. mexicana* (Tabla 11). Además, se evaluó su inhibición metabólica en macrófagos murinos para determinar su actividad citotóxica (CC₅₀) y para calcular el índice de selectividad (IS).

Tabla 11. CI₅₀ y CC₅₀ de los compuestos más activos

Compuesto	<i>L. mexicana</i>	Macrófagos J774 A.1	IS
	CI ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	(CC ₅₀ /CI ₅₀)
45a	9.13 (8.65 – 9.65)	> 1710.40	> 187.27
45b	8.02 (7.51 – 8.54)	> 1611.24	> 200.80
45c	7.64 (7.15 – 8.15)	> 1611.24	> 210.97
45d	10.80 (10.38 – 11.21)	> 1611.24	> 149.25
45e	3.31 (2.75 – 3.86)	> 1530.13	> 462.96
45f	6.03 (5.48 – 6.58)	> 1530.13	> 253.81
45g	12.09 (11.51 – 12.67)	> 1530.13	> 126.58
45h	4.30 (4.09 – 4.54)	> 1482.23	> 344.83
45i	9.78 (9.22 – 10.38)	> 1482.23	> 151.52
45k	10.82 (10.38 – 11.27)	> 1387.62	> 128.21
45l	11.16 (10.49 – 11.82)	> 1387.62	> 124.38
45n	11.79 (11.32 – 12.22)	> 1551.11	> 131.58
45o	6.44 (6.02 – 6.87)	> 1418.92	> 220.26
45p	7.56 (7.11 – 8.03)	> 1307.50	> 173.01
46a	10.91 (10.26 – 11.53)	> 1710.40	> 156.74
46b	8.54 (8.06 – 8.99)	> 1611.24	> 188.68
46c	4.35 (3.77 – 4.93)	> 1611.24	> 370.37
46d	7.28 (6.80 – 7.80)	> 1611.24	> 221.24
46e	10.86 (10.10 – 11.66)	> 1530.13	> 140.85
46f	15.64 (14.60 – 16.68)	> 1530.13	> 97.85



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

46g	10.99 (10.47 – 11.54)	> 1530.13	> 139.28
46i	6.64 (6.02– 7.26)	> 1482.23	> 223.21
46l	2.08 (1.78 – 2.36)	> 1387.62	> 666.67
46o	5.51 (5.16 – 5.85)	> 1418.92	> 257.73
46p	4.16 (3.95 – 4.34)	> 1307.50	> 314.47
Anfotericina B	0.350 (0.330-0.380)	121.69 (115.80 – 127.58)	346.00

Los valores en paréntesis representan el intervalo de confianza determinado por el método Probit con 96% de confianza.

Los cinco compuestos más activos fueron los compuestos **46l**, **45e**, **46p**, **45h** y **46c**, dichos compuestos obtuvieron los valores de CI_{50} más bajos obteniendo valores de: 2.08, 3.31, 4.16, 4.30 y 4.35 μM respectivamente, posicionando así a **46l** como el compuesto que obtuvo el valor más bajo de CI_{50} de toda la serie evaluada. En comparación los 5 valores más altos de CI_{50} corresponden a los compuestos menos activos; **46g**, **45l**, **45n**, **45g** y **46f** con valores de: 10.99, 11.16, 11.79, 12.09 y 15.64 μM respectivamente, revelando a **46f** como el compuesto con un CI_{50} más alto, el resto de los compuestos evaluados muestran valores de Concentración Inhibitoria del 50 % en el rango de 5.51 y 10.91 μM . Los resultados obtenidos de la evaluación de la Concentración Inhibitoria del 50 % (CI_{50}) arrojaron que ninguno de los compuestos 25 compuestos probados obtuvieron valores de CI_{50} más bajos que el fármaco de referencia (anfotericina B 0.350 μM).

Todos los compuestos evaluados mostraron un efecto citotóxico (CC_{50}) menor que el fármaco de referencia, así mismo se evaluó la cantidad máxima de 500 $\mu\text{g/mL}$ de cada uno de los compuestos ya que la concentración final de DMSO alcanzo el 5 % y una concentración superior seria citotóxica. Los compuestos **45a** y **46a** fueron los que mostraron una menor actividad citotóxica ya que sus valores de CC_{50} fueron los más elevados obteniendo valores de 1710.4 μM cada uno, en comparación **46p** y **45p** exhibieron los valores más bajos con 1307.5 μM . haciendo de estos los compuestos “mas” citotóxicos de los análogos evaluados.



El índice de selectividad (IS) expresa la relación entre la dosis del compuesto que causa la inhibición metabólica del 50 % de la población parasitaria (CI_{50}) y la dosis que causa la inhibición metabólica del 50 % de los macrófagos murinos (CC_{50}), cuanto menor sea el IS más riesgo representa la administración del compuesto, contrariamente mientras un compuesto obtenga un IS alto indica una mayor seguridad para la administración de este, se considera un buen valor mientras el $IS \geq 10$, así bien se calcularon los IS de los 25 compuestos (Tabla 11), donde todos los compuestos mostraron buenos índices de selectividad, ya que los 25 compuestos obtuvieron valores de $IS \geq 97.85$, siendo **46f** el compuesto en revelar un IS más bajo (97.85), los cinco valores más elevados de IS corresponden a los compuestos: **46l** (> 666.67), **45e** (> 462.96), **46c** (> 370.37), **45h** (> 344.83) y **46p** (> 314.47) en orden descendiente, posicionando a estos como compuestos líderes (Figura 29), donde **46l**, **45e** y **46c** obtuvieron un IS más alto que el fármaco de referencia utilizado (anfotericina B $IS = 346$).

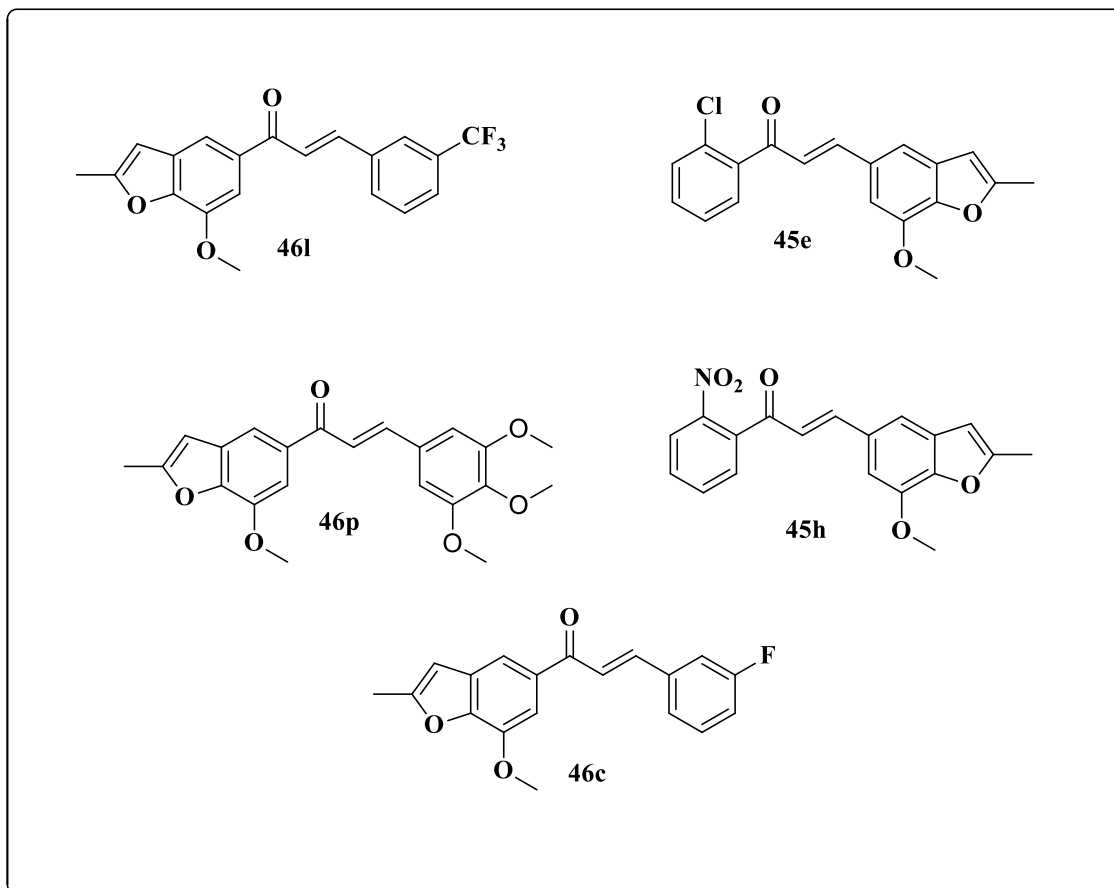


Figura 29. Estructuras químicas de los compuestos líderes.

De acuerdo con el análisis de Relación Estructura-Actividad (REA) de las benzofuranil chalconas, las chalconas muestra un ligero aumento en su actividad leishmanicida cuando el benzofurano se encuentra en el anillo *B*, esto se puede ver reflejado en los compuestos **45a** y **46a** estas chalconas poseen en su estructura un fenilo sin sustituir, en el caso del compuesto **45a** se encuentra sustituido con el benzofurano en el anillo *B* y presenta una inhibición metabólica superior que **46a** (89.31 y 87.85 % respectivamente) comprobando que la adición del grupo furano en el anillo *B* favorece al desarrollo de actividades biológicas. Cuando la chalcona posee una di sustitución de benzofuranos en su estructura como es el caso de **50** esta no muestra ninguna actividad, probablemente debido a



la gran cantidad de estructuras de resonancia que puede llegar a presentar esta molécula en su estructura y a posibles impedimentos estéricos en su sitio de unión.

Si bien la posición del furano aumenta la actividad leishmanicida, la injerencia de los sustituyentes del fenilo contrario poseen una relevancia igual o inclusive mayor, esto se puede observar en una clara disminución en la inhibición metabólica cuando las benzofuranil chalconas se encuentran sustituidas en la posición *para* sin importar las propiedades electrónicas del sustituyente, como es el caso de **45m** y su isómero **46m** ambos sustituidos con un grupo CF₃ en la posición *para*, ambos isómeros mostraron una inhibición metabólica por debajo del 50 % (49.88 y 9.91 % respectivamente) adicionales a estos, los compuestos **45j**, **46j** (isómeros sustituidos en *para* con un grupo NO₂), **45q**, **46q** (isómeros sustituidos en *para* con el grupo *N,N*-dimetilamino) y **46n** (sustituido en *para* con un grupo metoxilo en el anillo B) no mostraron una inhibición metabólica superior al 50 % en contra de *L. mexicana*. La mayor inhibición correspondió a compuestos *orto* y *meta* – sustituidos con grupos electro atractores como los grupos: NO₂, Cl, F y CF₃ como es el caso de los cinco compuestos que mostraron una actividad de más del 90% (**45h**, **46c**, **45e**, **46l** y **46b**), estos resultados correlacionan con los obtenidos por Domínguez-Méndez y colaboradores en 2019, donde se indica que los sustituyentes NO₂, Cl y F favorecen la actividad biológica en contra de *L. mexicana* (Karla Fabiola Chacón-Vargas et al., 2019). Las chalconas sustituidas con grupos metoxilo mostraron actividades que van desde buenas como es el caso de **46p** (89.99 %) a malas como **46n** (27.31 %).

No solo la actividad leishmanicida se ve aumentada cuando el anillo *B* de la chalconas se sustituye con un benzofurano si no que la concentración inhibitoria al 50 % también, en relación tenemos que el compuesto **45a** posee un valor menor de CI₅₀ que su isómero (**46a**), cuando se encuentran más sustituyentes en la estructura de la chalcona su concentración inhibitoria al 50 % puede variar. Los compuestos que están sustituidos con el benzofurano en el anillo *A* y el anillo *B* se encuentra *meta* y/o *para* – sustituido muestran valores de CI₅₀ menores que sus isómeros, esto se ve reflejado en que siete compuestos (**46c**, **46d**, **46g**, **46i**,



46l, 46o y **46p**) mostraron un CI_{50} menor que sus isómeros correspondientes (**45c, 45d, 45g, 45i, 45l, 46o** y **46p**), haciendo de **46f** la única excepción.

Si el anillo *A* se encuentra *orto* sustituido este muestra un valor de CI_{50} menor que su isómero correspondiente como es el caso de **45b** y **45e** los cuales se encuentran *orto* sustituidos con los grupos: F y Cl respectivamente, estos muestran valores menores que sus isómeros correspondientes (**46b** y **46e** respectivamente), los valores de CI_{50} de los isómeros de los compuestos **45h** y **45k** (compuestos *orto* sustituidos en el anillo *A* con los grupos NO_2 y CF_3 respectivamente) no fueron obtenidos debido a que **46h** (isómero de **45h**) no pudo ser sintetizado y **46k** (isómero de **45k**) no superó una inhibición metabólica superior al 50 %, pero se esperaría que estos siguieran la tendencia general mostrando valores de CI_{50} más altos que sus isómeros.

A su vez la actividad citotóxica de las benzofuranil chalconas se ve directamente afectado por el peso molecular de los sustituyentes y del grado de sustitución que estas poseen independientemente del anillo (*A* o *B*), dicho esto los mayores valores de CC_{50} obtenidos correspondientes a los compuestos menos citotóxicos son para **45a** y **46a**, moléculas con el peso molecular más bajo debido a la falta de sustitución de su fenilo, en comparación compuestos mono sustituidos con los grupos F, OMe, Cl, NO_2 y CF_3 otorgan valores más altos de CC_{50} respectivamente, en ca

mbio los compuestos **45o, 45p, 46o, y 46p** moléculas poli sustituidas con grupos OMe acarrearán una citotoxicidad más alta que el resto de las benzofuranil chalconas debido al alto peso molecular de sus sustituyentes.

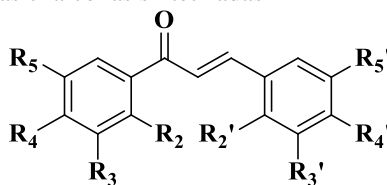
Sumado al análisis REA se presentan algunos compuestos químicos que poseen benzofuranos en sus estructuras los cuales demostraron tener actividad leishmanicida siendo el primero presentado en 2019 Bemani y colaboradores reportaron el reenfoque del fármaco amiodarona (**15**) cuya estructura posee un grupo benzofurano α al carbonilo y de relativa similitud con los compuestos sintetizados en este proyecto, el fármaco en cuestión se evaluó contra ratones BALB/c infectados con *L. major* y se les administró durante 28 días,

obteniendo una reducción significativa de las lesiones cutáneas y de la carga parasitaria (Bemani et al., 2019).

En el 2019 Martínez-Sotillo y colaboradores los cuales presentan a la amioder (**12**), un fármaco basado en un antiarrítmico el cual presenta un benzofurano como estructura núcleo de la molécula, este compuesto presento un CI_{50} en contra de amastigotes de *L. donovani* de 0.14 μM y un CC_{50} en contra de macrófagos no infectados de 14.43 μM obteniendo un índice de selectividad de 103.1, resultados que prueban la buena actividad biológica que los benzofuranos pueden proveer (Martínez-Sotillo et al., 2019), cabe resaltar que los valores de CI_{50} obtenidos por Martínez-Sotillo y colaboradores difieren en gran cantidad de los presentados en este proyecto probablemente debido a que los promastigotes están recubiertos de una pared de glucocálix que varía de 7 a 17 nm de grosor.

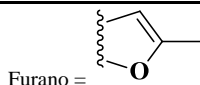
Adicionalmente, se llevó a cabo un análisis *in silico* para obtener más información sobre las propiedades farmacocinéticas utilizando la herramienta web SwissADME (Daina et al., 2017). Este estudio se centró en los compuestos que mostraron una inhibición de más del 50 % (Tabla 12).

Tabla 12. Resultados *in silico* de las chalconas sintetizadas



Compuesto	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ^{2'}	R ^{3'}	R ^{4'}	R ^{5'}	Propiedades Moleculares							
									PM	Log P	Log S	Log K _p	TPSA	HBA	HBD	RB
45a	H	H	H	H	H	OCH ₃	Furano		292.33	3.96	-6.35	-4.92	39.44	3	0	4
45b	F	H	H	H	H	OCH ₃	Furano		310.32	4.23	-6.62	-4.95	39.44	4	0	4
45c	H	F	H	H	H	OCH ₃	Furano		310.32	4.28	-6.62	-4.95	39.44	4	0	4
45d	H	H	F	H	H	OCH ₃	Furano		310.32	4.28	-6.62	-4.95	39.44	4	0	4
45e	Cl	H	H	H	H	OCH ₃	Furano		326.77	4.45	-6.95	-4.68	39.44	3	0	4
45f	H	Cl	H	H	H	OCH ₃	Furano		326.77	4.5	-6.95	-4.68	39.44	3	0	4
45g	H	H	Cl	H	H	OCH ₃	Furano		326.77	4.49	-6.95	-4.68	39.44	3	0	4
45h	NO ₂	H	H	H	H	OCH ₃	Furano		337.33	3.16	-5.71	-5.31	85.26	5	0	5
45i	H	NO ₂	H	H	H	OCH ₃	Furano		337.33	3.21	-5.71	-5.31	85.26	5	0	5

45k	CF ₃	H	H	H	H	OCH ₃	Furano	360.33	4.98	-7.2	-4.7	39.44	6	0	5
45l	H	CF ₃	H	H	H	OCH ₃	Furano	360.33	5.01	-7.2	-4.7	39.44	6	0	5
45n	H	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	Furano	322.35	3.95	-6.46	-5.11	48.67	4	0	5
45o	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	OCH ₃	Furano	352.38	3.93	-6.57	-5.32	57.9	5	0	6
45p	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	Furano	382.41	3.93	-6.68	-5.52	67.13	6	0	7
46a	H	OCH ₃	Furano	H	H	H	H	292.33	3.96	-6.35	-4.92	39.44	3	0	4
46b	H	OCH ₃	Furano	F	H	H	H	310.32	4.29	-6.62	-4.95	39.44	4	0	4
46c	H	OCH ₃	Furano	H	F	H	H	310.32	4.28	-6.62	-4.95	39.44	4	0	4
46d	H	OCH ₃	Furano	H	H	F	H	310.32	4.27	-6.62	-4.95	39.44	4	0	4
46e	H	OCH ₃	Furano	Cl	H	H	H	326.77	4.48	-6.95	-4.68	39.44	3	0	4
46f	H	OCH ₃	Furano	H	Cl	H	H	326.77	4.51	-6.95	-4.68	39.44	3	0	4
46g	H	OCH ₃	Furano	H	H	Cl	H	326.77	4.5	-6.95	-4.68	39.44	3	0	4
46i	H	OCH ₃	Furano	H	NO ₂	H	H	337.33	3.19	-5.71	-5.31	85.26	5	0	5
46l	H	OCH ₃	Furano	H	CF ₃	H	H	360.33	5.01	-7.2	-4.7	39.44	6	0	5
46o	H	OCH ₃	Furano	H	OCH ₃	OCH ₃	H	352.38	3.93	-6.57	-5.32	57.9	5	0	6
46p	H	OCH ₃	Furano	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	382.41	3.91	-6.68	-5.52	67.13	6	0	7



Las predicciones se realizaron utilizando la herramienta web SwissADME (Daina et al., 2017). PM, Peso Molecular; Log *P*, Promedio del coeficiente de partición (o/w); Log *S*, Solubilidad en agua; Log *K_p*, Permeabilidad en piel (cm/s); TPSA, Área de superficie polar topológica en Å²; HBA, Aceptor de Enlaces Hidrogeno; HBD, Donador de Enlaces Hidrogeno; RB, Enlaces Rotables.

La regla de cinco de Lipinski establece que para que un posible fármaco pueda ser administrado por vía oral este debe fallar en un máximo de dos de las condiciones de Lipinski, cuyas condiciones son: $PM \leq 500$, no tener más de cinco átomos donadores de enlace de hidrógeno ($HBD < 5$), $\text{Log } P < 4.15$ y no tener más de 10 átomos aceptores de enlace de hidrógeno ($HBA < 10$).

Algunos de los compuestos analizados (Tabla 12) rompen con la regla de $\text{Log } P < 4.15$, más específicamente de los cinco compuestos líderes tres de ellos (**46l**, **45e** y **46c**) no cumplen con esta condición, la gran mayoría de los 25 compuestos no falla con ninguna de las condiciones de Lipinski lo cual los hace excelentes candidatos para su administración oral, por fortuna aquellos que rompieron la regla $\text{Log } P < 4.15$ poseen valores mayores de $\text{Log } P$ que de $\text{Log } S$, lo cual les confiere un carácter lipofílico y podrían ser administrados por vía tópica para el tratamiento de leishmaniasis cutánea.



VIII.- CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Se logró la síntesis, purificación y caracterización química mediante técnicas de RMN 1D y 2D y FT-IR de las nuevas benzofuranil-chalconas con rendimientos de buenos a moderados (24 – 88 %).

La síntesis del análogo **46h** (*orto*-sustituido con un grupo nitro en el anillo *B* de la chalcona) no fue posible, probablemente debido a que el grupo NO₂ inhabilita al carbonilo del CHO, impidiendo que el carbono α del carbonilo de la acetofenona realice un ataque nucleofílico a este obstaculizando su síntesis.

Se evaluaron 34 nuevos análogos de benzofuranil-chalconas frente a una cepa de *L. mexicana*, donde se encontraron 25 compuestos activos, los 25 compuestos evaluados mostraron una citotoxicidad menor que la anfotericina B (fármaco de Referencia), se seleccionaron cinco compuestos líderes **46l**, **45e**, **46p**, **45h** y **46c**, moléculas que presentaron una inhibición metabólica *in vitro* superior al 89.99 %, cuyos índices de selectividad fueron los más altos. De los cinco compuestos líderes se determinó a **46l** como el compuesto con el IS más alto (> 666.67)

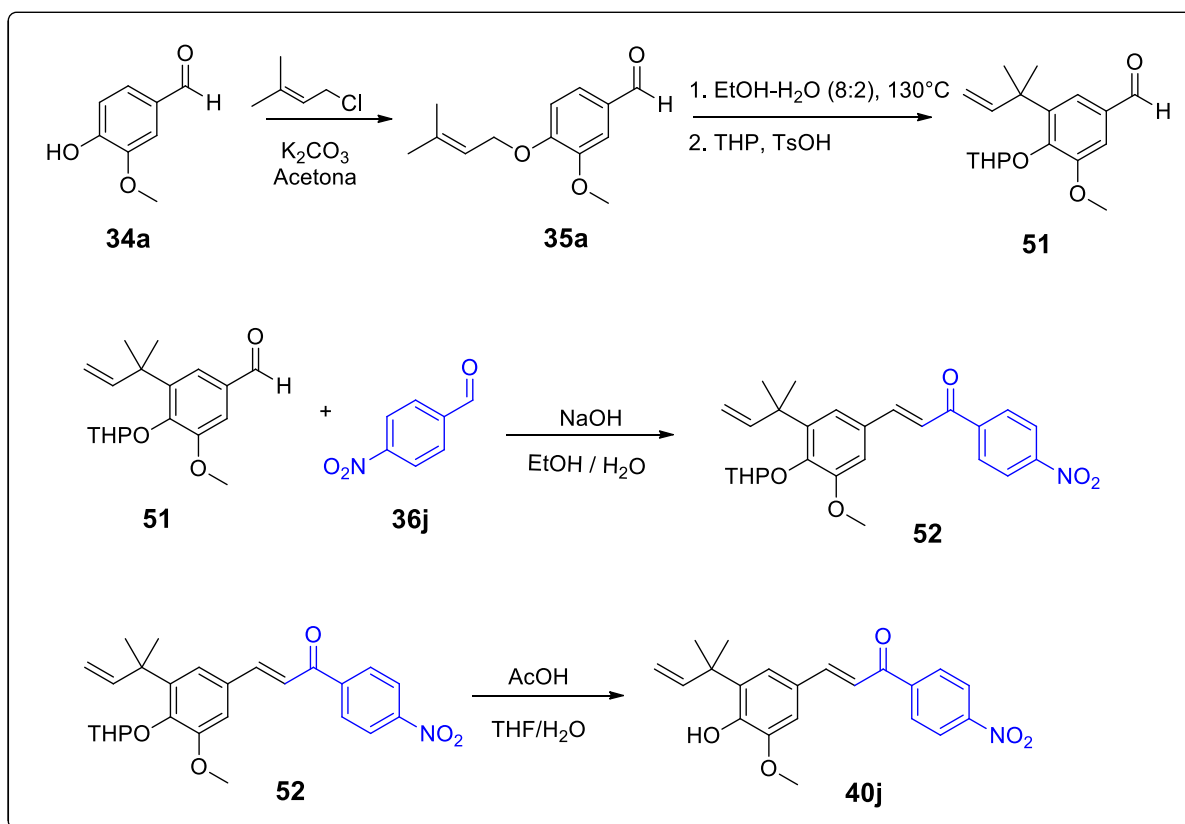
Se encontró que la sustitución del anillo *B* de las chalconas con un benzofurano aumenta su actividad leishmanicida, a su vez las sustituciones con grupos electro atractores en las posiciones *orto* y *meta* aumentan la actividad biológica en contra de *L. mexicana*.

Se encontró que el peso molecular de los sustituyentes tiene una influencia directa en la citotoxicidad sin importar su posición.

Se evaluaron las propiedades farmacológicas de los 25 compuestos que superaron el 50 % de inhibición metabólica, encontrando dos posibles métodos de administración; oral y tópica, donde los compuestos líderes **46l**, **45e** y **46c** serían administrados mediante la vía tópica y los compuestos **46p** y **45h** por vía oral para el posible tratamiento de la leishmaniasis cutánea.

Se logro la síntesis de los precursores para los nuevos análogos de la Licochalcona A, pero no pudo ser obtenida una metodología para la realización de la transposición de **37j** a **40j**.

Como perspectivas para este proyecto se plantea una nueva ruta para la síntesis de **40j** (Esquema 18) utilizando los descubrimientos de la metodología obtenida de Jeon y colaboradores y la utilización de grupos protectores para completar la síntesis de los nuevos análogos de la Licochalcona A para su posterior evaluación leishmanicida.

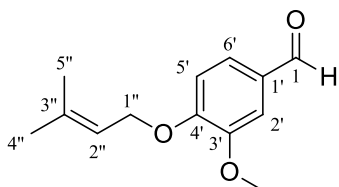


Esquema 18. Propuesta para la síntesis de nuevos análogos de Licochalcona A.

A su vez se plantea la caracterización por medio Espectrometría de Masas (EM) de las nuevas benzofuranil chalconas sintetizadas en este trabajo, así como su evaluación en contra de *T. cruzi* debido a los excelentes resultados obtenidos en este proyecto

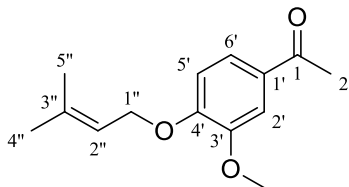
IX. EXPERIMENTAL

General. Los puntos de fusión se determinaron con un aparato de punto de fusión capilar. Espectros ^1H (400 MHz) Y ^{13}C (101 MHz) NMR fueron obtenidos con TMS como estándar interno en un equipo BRUKER. Asignaciones de las señales de NMR fueron hechas por HMQC y HMBC métodos 2D. La cromatografía analítica en capa fina se llevó a cabo utilizando placas de 0,25 recubiertas de gel de sílice, visualizadas por una lámpara UV de onda larga y corta. La cromatografía en columna por gravedad se realizó sobre gel de sílice (malla 230-400).



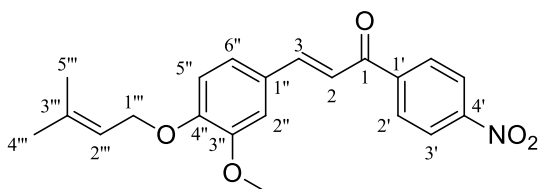
3-metoxi-4-((3-metilbut-2-en-1-il)oxi)benzaldehído (35a)

Una mezcla de 2.28 g (15 mmol) de **34**, 3.04g (22 mmol) de K_2CO_3 y 30mL de acetona fueron agitados a temperatura ambiente durante 10 min, después se agregó por goteo 1.88g (18 mmol) de cloruro de prenilo, luego la mezcla fue puesta en reflujo con agitación durante 24h. una vez completado el tiempo de reacción la mezcla fue filtrada y diluida con AcOEt (25 mL), la fase orgánica fue lavada con NaOH 3N (2x30 mL), finalmente el solvente fue removido bajo presión reducida en rotavapor y purificada bajo columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 8:2) para dar 1.82 g (83%) como un sólido blanquecino. R_f 0.57 (hexano/AcOEt, 8:2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.76 (s, 3H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.79 (s, 3H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 4.67 (d, J = 6.7 Hz, 2H, 1''), 5.51 (dddt, J = 6.6, 5.6, 2.7, 1.3 Hz, 1H, 2''), 6.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H, 5'), 7.40 (d, J = 1.9 Hz, 1H, 2'), 7.43 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H, 6'), 9.84 (s, 1H, CHO). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 18.3 ($\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25.84 ($\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 55.97 (OCH_3), 65.92 (C-1''), 109.05 (C-2'), 111.61 (C-5'), 118.92 (C-2''), 126.73 (C-6'), 129.91 (C-1'), 138.72 (C-3''), 149.88 (C-3'), 153.88 (C-4'), 190.9 (CHO).



1-(3-metoxi-4-((3-metilbut-2-en-1-il)oxi)fenil)etanona (35b)

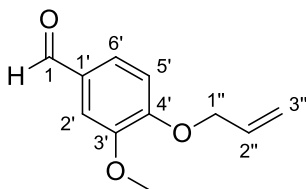
Una mezcla de 2.49 g (15 mmol) de **35**, 3.04g (22 mmol) de K_2CO_3 y 30mL de acetona fueron agitados a temperatura ambiente durante 10 min, después se agregó por goteo 1.88g (18 mmol) de cloruro de prenilo, luego la mezcla fue puesta en reflujo con agitación durante 24h. una vez completado el tiempo de reacción la mezcla fue filtrada y diluida con AcOEt (25 mL), la fase orgánica fue lavada con NaOH 3N (2x30 mL), finalmente el solvente fue removido bajo presión reducida en rotavapor y purificada bajo columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 8:2) para dar 2.03 g (87%) como un sólido blanquecino. R_f 0.52 (hexano/AcOEt, 8:2) 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 1.76 (s, 3H, $CH=C(CH_3)_2$), 1.79 (s, 3H, $CH=C(CH_3)_2$), 2.56 (s, 3H, C-2), 3.92 (s, 3H, CH_3O), 4.65 (dt, $J = 6.7, 1.1$ Hz, 2H, C-1''), 5.48 – 5.54 (m, 1H, C-2''), 6.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, C-5'), 7.52 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, C-2'), 7.55 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H, C-6'). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 18.28 ($CH=C(CH_3)_2$) 25.83 ($CH=C(CH_3)_2$), 26.18 (C-2), 55.96 (CH_3O), 65.80 (C-1''), 110.18 (C-2'), 111.26 (C-5'), 119.17 (C-2''), 123.16 (C-6'), 130.28 (C-1'), 138.41 (C-3''), 149.28 (C-3'), 152.65 (C-4'), 196.79 (C-1).



(E)-3-(3-metoxi-4-((3-metilbut-2-en-1-il)oxi)fenil)-1-(4-nitrofenil) prop-2-en-1-ona (37h)

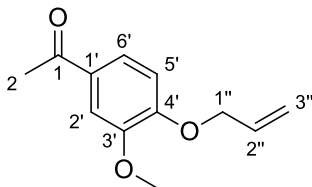
Una mezcla de 0.22 g (1 mmol) de **36**, 0.165 g (1 mmol) de **47** y 0.800 g (25 mmol) de NaOH en 20 mL de $H_2O/EtOH$ (5:5) fueron agitados a temperatura ambiente durante 4 h, una vez completado el tiempo de reacción la mezcla fue filtrada y diluida con AcOEt (25 mL), el precipitado fue colectado dando 0.315 g (86%) como un polvo naranja. R_f 0.62 (hexano/AcOEt, 8:2); mp 85-87 °C. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 1.77$ (s, 3H, $CH=C(CH_3)_2$), 1.80 (s, 3H, $CH=C(CH_3)_2$), 3.95 (s, 3H, OCH_3),

4.66 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, 1'''), 5.57 – 5.48 (m, 1H, 2'''), 6.92 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 5''), 7.17 (s, 1H, 2''), 7.23 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H, 6''), 7.34 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, 2), 7.79 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, 3), 8.13 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-2'), 8.33 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-3'). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 18.3$ ($\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25.86 ($\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 56.02 (OCH_3), 65.84 (C-1'''), 110.36 (C-2''), 112.56 (C-5''), 119.05 (C-2), 119.2 (C-2'''), 123.75 (C-5'), 123.79 (C-3'), 127.11 (C-1''), 129.33 (C-2'), 138.49 (C-3'''), 143.48 (C-4'), 147.14 (C-3), 149.69 (C-3'''), 149.9 (C-1'), 151.49 (C-4''), 189.04 (C-1).



4-(aliloxi)-3-metoxibenzaldehído (42a)

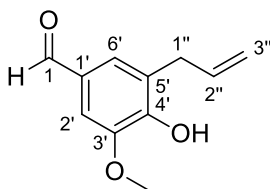
Una mezcla de 0.152 g (1.0 mmol) de vainillina (**34a**), 0.207 g (1.5 mmol) de carbonato de potasio y 30 mL de acetona fue agitada a temperatura ambiente por 10 minutos. Subsecuentemente 0.182 g (1.2 mmol) de bromuro de alilo fue añadido por goteo, luego la mezcla fue agitada durante 24 h en reflujo. Una vez completado el tiempo de reacción, la mezcla fue filtrada y diluida con AcOEt (25 mL), la fase orgánica fue lavada con NaOH 3 N (2x25 mL), finalmente el solvente fue retirado bajo vacío y purificada bajo columna cromatográfica (Hexano: AcOEt, 7:3) para dar 0.173 g (91 %) como un líquido verde. R_f 0.47 (Hexano: AcOEt, 7:3). IR: ν_{max} 1679.67, 1585.17, 1461.75, 1305.55, 1133.92, 1029.78, 808.01, 730.88 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 3.94 (s, 3H, CH_3O), 4.70 (dt, $J = 5.4, 1.4$ Hz, 2H, C-1''), 5.34 (dq, $J = 10.5, 1.3$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.44 (dq, $J = 17.3, 1.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.09 (ddt, $J = 17.3, 10.6, 5.4$ Hz, 1H, C-2''), 6.94 – 7.01 (m, 1H, C-5'), 7.40 – 7.46 (m, 2H, H-2', H-6'), 9.85 (s, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 55.87 (CH_3O), 69.64 (C-1''), 109.14 (C-2'), 111.78 (C-5'), 118.63 (C-3''), 126.44 (C-6'), 130.04 (C-1'), 132.10 (C-2''), 149.73 (C-3'), 153.34 (C-4'), 190.75 (CHO).



1-(4-(aliloxi)-3-metoxifenil)etanona (42b).

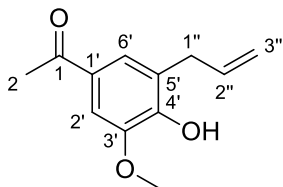


Una mezcla de 0.206 g (1.0 mmol) de vainillona (**34b**), 0.207 g (1.5 mmol) de carbonato de potasio y 30 mL de acetona fue agitada a temperatura ambiente por 10 minutos. Subsecuentemente 0.182 g (1.2 mmol) de bromuro de alilo fue añadido por goteo, luego la mezcla fue agitada durante 24 h en reflujo. Una vez completado el tiempo de reacción, la mezcla fue filtrada y diluida con AcOEt (25 mL), la fase orgánica fue lavada con NaOH 3 N (2x25 mL), finalmente el solvente fue retirado bajo vacío y purificada bajo columna cromatográfica (Hexano: AcOEt, 7:3) para dar 0.195 g (95 %) como un sólido blanquecino. R_f 0.47 (Hexano: AcOEt, 7:3). mp 37-39 °C. IR: ν_{\max} 1675.81, 1583.24, 1509.96, 1401.97, 1178.27, 1079.92, 850.44, 640.24 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 2.56 (s, 3H, C-2), 3.93 (s, 3H, CH_3O), 4.69 (dt, $J = 5.5, 1.6$ Hz, 2H, C-1''), 5.33 (dq, $J = 10.5, 1.4$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.43 (dq, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.08 (ddt, $J = 17.3, 10.6, 5.4$ Hz, 1H, C-2''), 6.89 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, C-5'), 7.51 – 7.58 (m, 2H, H-2', H-6'). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 26.18 (C-2), 55.99 (CH_3O), 69.70 (C-1''), 110.39 (C-2' o C-6'), 111.56 (C-5'), 118.57 (C-3''), 123.04 (C-2' o C-6'), 130.59 (C-1'), 132.45 (C-2''), 149.27 (C-3'), 152.26 (C-4'), 196.76 (C-1).



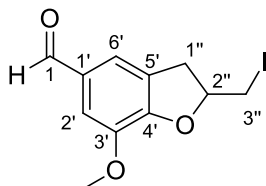
3-alil-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehído (43a)

Una mezcla de 0.500 g (2.6 mmol) de **42a** y 5 mL de NMP fue puesta en agitación en un baño de aceite en reflujo a 180 °C en un ambiente de argón por 6 h. Una vez finalizado el tiempo de reacción la mezcla fue diluida con CHCl_3 (10 mL), lavada con H_2O (5X30 mL) y NaOH 3N (60 mL), la fase acuosa fue colectada y llevada a un pH ácido con HCl 3N, finalmente fue extraída con CHCl_3 (60 mL) y el solvente fue retirado bajo vacío obteniendo 0.415 (83 %) g como un sólido marrón. R_f 0.54 (Hexano: AcOEt, 8:2); mp 65-66 °C. IR: ν_{\max} 1587.10, 1467.54, 1403, 1301, 1201, 1116, 993, 848, 711 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 3.47 (dt, $J = 6.6, 1.6$ Hz, 2H, C-1''), 3.96 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H, CH_3O), 5.10 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.13 (dt, $J = 4.1, 1.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.93 – 6.08 (m, 1H, C-2''), 6.29 (s, 1H, OH), 7.31- 7.32 (m, 2H, H-2', H-6'), 9.81 (s, 1H, CHO). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 33.45 (C-1''), 56.24 (CH_3O), 106.96 (C-2' o C-6'), 116.36 (C-3''), 126.03 (C-5'), 127.99 (C-2' o C-6'), 129.05 (C-1'), 135.52 (C-2''), 146.88 (C-3'), 149.34 (C-4'), 191.10 (CHO).



3-allyl-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehído (43b).

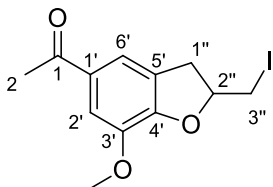
Una mezcla de 0.500 g (2.4 mmol) de **42a** y 5 mL de NMP fue puesta en agitación en un baño de aceite en reflujo a 180 °C en un ambiente de argón por 6 h. Una vez finalizado el tiempo de reacción la mezcla fue diluida con CHCl_3 (10 mL), lavada con H_2O (5X30 mL) y NaOH 3N (60 mL), la fase acuosa fue colectada y llevada a un pH ácido con HCl 3N, finalmente fue extraída con CHCl_3 (60 mL) y el solvente fue retirado bajo vacío obteniendo 0.440 (88 %) g como un sólido marrón. R_f 0.58 (Hexano: AcOEt , 8:2); mp 65-66 °C. IR: ν_{max} 1590, 1496, 1359, 1303, 1216, 1091, 917, 871 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 2.55 (s, 3H, C-2), 3.45 (dt, $J = 6.5, 1.5$ Hz, 2H, C-1''), 3.94 (s, 3H, CH_3O), 5.06 – 5.15 (m, 2H, C-3''), 5.93 – 6.06 (m, 1H, C-2''), 6.21 (s, 1H, OH), 7.42 (s, 2H, H-2', H-6'). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 26.16 (C-2), 33.70 (C-1''), 56.16 (CH_3O), 107.82 (C-2' o C-6'), 116.04 (C-3''), 124.61 (C-2' o C-6'), 125.23 (C-1'), 129.38 (C-5'), 135.83 (C-2''), 146.35 (C-3'), 148.12 (C-4'), 196.94 (C-1).



2-(yodometil)-7-metoxi-2,3-dihidrobenzofuran-5-carbaldehído (49a)

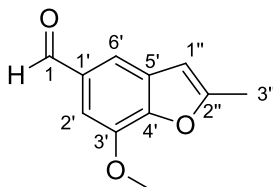
Una mezcla de 0.570 g (3.0 mmol) de **43a**, 0.277 g (3.3 mmol) de NaHCO_3 y 50 mL de una mezcla de $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (5:5) fue puesta en agitación durante 10 min. Subsecuentemente 0.838 g (3.0 mmol) de I_2 fue agregado y puesto en agitación durante 24 h a temperatura ambiente. Una vez transcurrido el tiempo de reacción, esta fue extraída con AcOEt (50 mL), la fase orgánica fue lavada con Na_2SO_4 acuoso (3x50 mL) y NaCl acuoso (2x50 mL), el solvente fue evaporado bajo vacío obteniendo 0.839 g (88 %) como un sólido marrón. R_f 0.67 (Hexano: AcOEt , 8:2); mp 63-64 °C. IR: ν_{max} 1612, 1494, 1430, 1309, 1205, 1126, 1087, 973, 852, 750 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 3.16 (dd, J

= 16.0, 6.9 Hz, 1H, H-1''), 3.37 – 3.58 (m, 3H, H-1'', C-3''), 3.94 (s, 3H, CH₃O), 5.05 (dddd, *J* = 9.3, 8.0, 6.9, 4.0 Hz, 1H, 2''), 7.33 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, C-2'), 7.35 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, C-6'), 9.81 (s, 1H, CHO). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (C-3''), 35.89 (C-1''), 56.13 (CH₃O), 83.52 (C-2''), 111.44 (C-2'), 121.42 (C-6'), 127.38 (C-1'), 131.56 (C-5'), 144.93 (C-3'), 153.26 (C-4'), 190.48 (CHO).



1-(2-(yodometil)-7-metoxi-2,3-dihydrobenzofuran-5-il)etenona (49b)

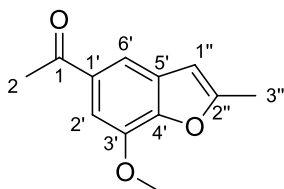
Una mezcla de 0.618 g (3.0 mmol) de **43b**, 0.277 g (3.3 mmol) de NaHCO₃ y 50 mL de una mezcla de MeOH: H₂O (5:5) fue puesta en agitación durante 10 min. Subsecuentemente 0.838 g (3.0 mmol) de I₂ fue agregado y puesto en agitación durante 24 h a temperatura ambiente. Una vez transcurrido el tiempo de reacción, esta fue extraída con AcOEt (50 mL), la fase orgánica fue lavada con Na₂SO₄ acuoso (3x50 mL) y NaCl acuoso (2x50 mL), el solvente fue evaporado bajo vacío obteniendo 0.854 g (86 %) como un sólido marrón. *R_f* 0.63 (Hexano: AcOEt, 8:2); mp 94-96 °C. IR: ν_{\max} 1681, 1589, 1494, 1359, 1326, 1193, 1089, 931, 863, 790 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 2.55 (s, 3H, C-2), 3.09 – 3.19 (m, 1H, H-1''), 3.35 – 3.57 (m, 3H, H-1'', C-3''), 3.93 (s, 3H, CH₃O), 5.02 (dddd, *J* = 9.3, 8.1, 6.8, 4.0 Hz, 1H, C-2''), 7.45 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H, H-2', H-6'). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (C-3''), 26.38 (C-2), 36.06 (C-1''), 56.12 (CH₃O), 83.28 (C-2''), 111.55 (C-2' o C-6'), 118.99 (C-2' o C-6'), 126.74 (C-1'), 131.86 (C-5'), 144.24 (C-3'), 152.02 (C-4), 196.45 (C-1).



7-metoxi-2-metilbenzofuran-5-carbaldehído (44a)

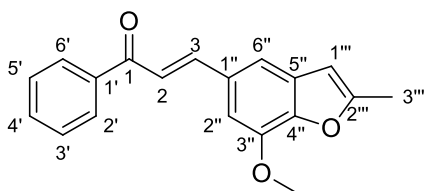
Una mezcla de 0.500 g (1.6 mmol) de **49a**, 0.435 g (1.86 mmol) de DBU y Tolueno (50 mL) fue puesta en agitación bajo reflujo durante 24 h. Transcurrido el tiempo de reacción la mezcla fue diluida

con AcOEt (50 mL), la fase orgánica fue lavada con Na₂SO₄ acuoso (3x50 mL), finalmente el solvente fue retirado bajo vacío y purificada bajo columna cromatográfica (Hexano: AcOEt, 8:2) para dar 0.455 g (91 %) como un sólido blanco. R_f 0.56 (Hexano: AcOEt, 8:2); mp 88-89 °C. IR: ν_{\max} 1594, 1482, 1361, 1276, 1139, 981, 850, 788, 689 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 2.51 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H, C-3''), 4.06 (s, 3H, CH₃O), 6.49 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, C-1''), 7.31 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, C-2'), 7.62 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, C-6'), 9.98 (s, 1H, CHO). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 14.05 (C-3''), 56.11 (CH₃O), 103.55 (C-1''), 103.63 (C-2'), 118.79 (C-6'), 130.67 (C-1'), 133.08 (C-5'), 145.55 (C-3'), 147.47 (C-4'), 157.45 (C-2''), 191.84 (CHO).



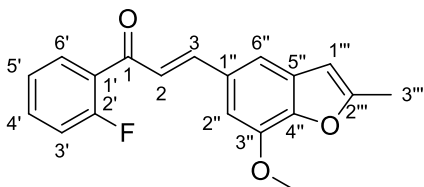
1-(7-metoxi-2-metilbenzofuran-5-il)etenona (44b)

Una mezcla de 0.500 g (1.6 mmol) de **49b**, 0.435 g (1.86 mmol) de DBU y Tolueno (50 mL) fue puesta en agitación bajo reflujo durante 24 h. Transcurrido el tiempo de reacción la mezcla fue diluida con AcOEt (50 mL), la fase orgánica fue lavada con Na₂SO₄ acuoso (3x50 mL), finalmente el solvente fue retirado bajo vacío y purificada bajo columna cromatográfica (Hexano: AcOEt, 8:2) para dar 0.192 g (94 %) como un sólido blanco. R_f 0.51 (Hexano: AcOEt, 8:2); mp 55-56 °C. IR: ν_{\max} 1673, 1616, 1477, 1359, 1280, 1070, 981, 748, 649 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 2.49 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H, C-3''), 2.64 (s, 3H, C-2), 4.05 (s, 3H, CH₃O), 6.44 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, C-1''), 7.43 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, C-2'), 7.73 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, C-6'). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 14.04 (C-3''), 26.56 (C-2), 56.06 (CH₃O), 103.51 (C-1''), 104.68 (C-2'), 115.09 (C-6'), 130.30 (C-1'), 133.40 (C-5'), 144.83 (C-3'), 146.66 (C-4'), 157.08 (C-2''), 197.67 (C-1).



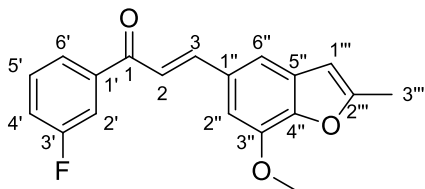
(E)-3-(7-metoxi-2-metilbenzofuran-5-il)-1-fenilprop-2-en-1-ona (45a).

Una mezcla de 0.192 g (1.0 mmol) de **44a**, 0.120 g (1.0 mmol) de acetofenona **36a**, y 0.800 g (25.0 mmol) NaOH en 20 mL de EtOH/H₂O (5:5) fue agitada a temperatura ambiente por 4 h. Una vez completado el tiempo de reacción el solvente fue removido bajo vacío y purificado bajo columna cromatográfica (hexano/AcOEt, 8:2) para dar 0.257 g (**88** %) como un sólido blanquecino. R_f 0.45 (Hexano: AcOEt, 8:2); mp 85-87 °C. IR: ν_{\max} 1587.1, 1475.25, 1346.05, 1278.55, 1147.42, 970, 860.08, 684.59 cm^{-1} . ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 2.49 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, C-3'''), 4.07 (s, 3H, CH₃O), 6.40 (q, $J = 1.1$ Hz, 1H, C-1'''), 7.03 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, C-2''), 7.38 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, C-6''), 7.54 – 7.44 (m, 3H, H-2, H-5', H-3'), 7.62 – 7.55 (m, 1H, H-4'), 7.87 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, C-3), 8.06 – 8.01 (m, 2H, H-2', H-6'). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 14.09 (C-3'''), 56.14 (CH₃O), 103.21 (C-1'''), 104.98 (C-2''), 114.63 (C-6''), 120.84 (C-2), 128.49 (C-2', C-6'), 128.60 (C-3', C-5'), 130.62 (C-1''), 131.18 (C-5''), 132.63 (C-4'), 138.48 (C-1'), 145.07 (C-3''), 145.44 (C-4''), 146.08 (C-3), 156.87 (C-2'''), 190.69 (C-1).

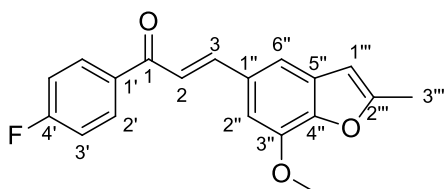


(E)-1-(2-fluorofenil)-3-(7-metoxi-2-metilbenzofuran-5-il)prop-2-en-1-ona (45b).

Siguiendo el procedimiento general para la preparación de chalconas, una mezcla de 0.192 g (1.0 mmol) de **44a**, 0.138 g (1 mmol) de **36b** y 0.800 g (25.0 mmol) de NaOH promovieron la formación de 0.228 g (73.6 %) de **45b** como un sólido amarillento. R_f 0.39 (Hexano/AcOEt, 8:2); mp 84-86 °C. IR: ν_{\max} 1477.18, 1357.62, 1207.2, 1155.13, 1112.71, 1022.07, 854.3 cm^{-1} . ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 2.48 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, C-3'''), 4.05 (s, 3H, CH₃O), 6.39 (q, $J = 1.1$ Hz, 1H, C-1'''), 7.00 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, C-2''), 7.17 (ddd, $J = 10.8, 8.3, 1.1$ Hz, 1H, C-5'), 7.26 – 7.31 (m, 1H, H-3'), 7.31 – 7.36 (m, 2H, H-2, H-6''), 7.52 (dddd, $J = 8.3, 7.1, 5.1, 1.9$ Hz, 1H, C-4'), 7.80 (ddd, $J = 15.0, 7.4, 1.8$ Hz, 2H, H-3, H-6'). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 14.05 (C-3'''), 56.06 (CH₃O), 103.18 (C-1'''), 104.93 (C-2''), 114.91 (C-6''), 116.47 (d, $J = 22.9$ Hz, C-3'), 124.37 (d, $J = 6.3$ Hz, C-1'), 124.47 (d, $J = 3.4$ Hz, C-2), 127.40 (d, $J = 13.5$ Hz, C-1'), 130.38 (C-1''), 130.91 (d, $J = 2.8$ Hz, C-6'), 131.13 (C-5''), 133.64 (d, $J = 8.7$ Hz, C-4'), 145.05 (C-3''), 145.51 (C-4''), 146.17 (C-3), 156.84 (C-2'''), 161.07 (d, $J = 252.7$ Hz, C-2'), 189.18 (d, $J = 2.5$ Hz, C-1).

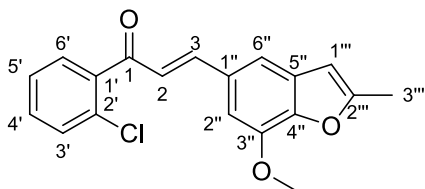

(E)-1-(3-fluorofenil)-3-(7-metoxi-2-metilbenzofuran-5-il)prop-2-en-1-ona (45c).

Siguiendo el procedimiento general para la preparación de chalconas, una mezcla de 0.192 g (1.0 mmol) de **44a**, 0.138 g (1 mmol) de **36c** y 0.800 g (25.0 mmol) de NaOH promovieron la formación de 0.252 g (81.52 %) de **45c** como un sólido blanquecino. R_f 0.50 (Hexano/AcOEt, 8:2); mp 97-99 °C. IR: ν_{max} 1610, 1575, 1440, 1349, 1292, 1145, 1074, 927, 890, 794, 669 cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 2.48 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, C-3'''), 4.07 (s, 3H, CH_3O), 6.40 (q, $J = 1.1$ Hz, 1H, C-1'''), 7.02 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, C-2''), 7.29 (ddd, $J = 8.3, 2.7, 1.0$ Hz, 1H, C-5'), 7.38 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, C-6''), 7.41 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, C-2), 7.48 (td, $J = 8.0, 5.5$ Hz, 1H, C-4'), 7.71 (ddd, $J = 9.4, 2.6, 1.5$ Hz, 1H, C-2'), 7.81 (ddd, $J = 7.7, 1.6, 1.0$ Hz, 1H, C-5'), 7.88 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, C-3). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 14.04 (C-3'''), 56.11 (CH_3O), 103.17 (C-1'''), 104.97 (C-2''), 114.80 (C-6''), 115.24 (d, $J = 22.3$ Hz, C-2'), 119.55 (d, $J = 21.4$ Hz, C-5'), 120.16 (C-2), 124.10 (d, $J = 3.0$ Hz, C-6'), 130.20 (d, $J = 7.6$ Hz, C-4'), 130.34 (C-1''), 131.18 (C-5''), 140.57 (d, $J = 6.2$ Hz, C-1'), 145.08 (C-3''), 145.54 (C-4''), 146.77 (C-3), 156.92 (C-2'''), 162.84 (d, $J = 247.6$ Hz, C-3'), 189.15 (d, $J = 2.1$ Hz, C-1).


(E)-1-(4-fluorofenil)-3-(7-metoxi-2-metilbenzofuran-5-il)prop-2-en-1-ona (45d).

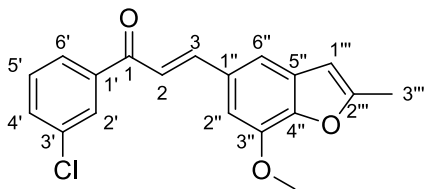
Siguiendo el procedimiento general para la preparación de chalconas, una mezcla de 0.192 g (1.0 mmol) de **44a**, 0.138 g (1 mmol) de **36d** y 0.800 g (25.0 mmol) de NaOH promovieron la formación de 0.210 g (68 %) de **45d** como un sólido amarillento. R_f 0.52 (Hexano/AcOEt, 8:2); mp 101-103 °C. IR: ν_{max} 1958, 1585, 1477, 1347, 1295, 1108, 979, 831, 744 cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 2.51 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, C-3'''), 4.09 (s, 3H, CH_3O), 6.42 (q, $J = 1.1$ Hz, 1H, C-1'''), 7.04 (d, J

= 1.5 Hz, 1H, C-2''), 7.20 (m, 2H, H-3'), 7.40 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, C-6''), 7.46 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, C-2), 7.89 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, C-3), 8.09 (m, 2H, H-2'). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 14.09 (C-3'''), 56.15 (CH_3O), 103.21 (C-1'''), 105.01 (C-2''), 114.66 (C-6''), 115.70 (d, $J = 21.7$ Hz, 2C, C-3'), 120.29 (C-2), 130.50 (C-1''), 131.05 (d, $J = 9.2$ Hz, 2C, C-2'), 131.21 (C-5''), 134.78 (d, $J = 2.9$ Hz, C-1''), 145.09 (C-3''), 145.49 (C-4''), 146.26 (C-3), 156.93 (C-2''), 165.53 (d, $J = 254.1$ Hz, C-4'), 188.91 (C-1).



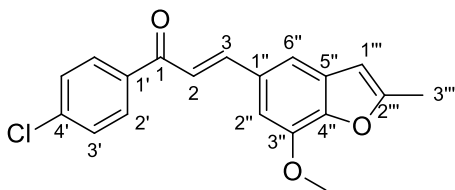
(E)-1-(2-clorofenil)-3-(7-metoxi-2-metilbenzofuran-5-il)prop-2-en-1-ona (45e).

Siguiendo el procedimiento general para la preparación de chalconas, una mezcla de 0.192 g (1.0 mmol) de **44a**, 0.154 g (1 mmol) de **36e** y 0.800 g (25.0 mmol) de NaOH promovieron la formación de 0.249 g (76.5 %) de **45e** como un sólido blanquecino. R_f 0.50 (Hexano/AcOEt, 8:2); mp 82-84 °C. IR: ν_{max} 1666, 1623, 1596, 1432, 1355, 1216, 1112, 979, 935, 848, 707 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 2.47 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, C-3'''), 4.03 (s, 3H, CH_3O), 6.37 (q, $J = 1.1$ Hz, 1H, C-1'''), 6.95 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, C-2''), 7.07 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, C-2), 7.28 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, C-6''), 7.37 (dd, $J = 7.3, 1.6$ Hz, 1H, C-5'), 7.39 – 7.45 (m, 1H, H-4'), 7.45 – 7.52 (m, 3H, H-3, H-3', H-6'). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 14.03 (C-3'''), 56.04 (CH_3O), 103.15 (C-1'''), 104.75 (C-2''), 115.01 (C-6''), 125.10 (C-2), 126.77 (C-5'), 129.22 (C-3'), 130.07 (C-1''), 130.22 (C-6'), 131.12 (C-5''), 131.17 (C-4'), 131.22 (C-2'), 139.31 (C-1'), 145.09 (C-C-3''), 145.58 (C-4''), 147.70 (C-3), 156.91 (C-2''), 193.93 (C-1).



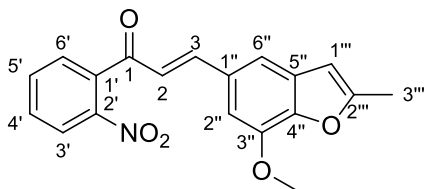
(E)-1-(3-clorofenil)-3-(7-metoxi-2-metilbenzofuran-5-il)prop-2-en-1-ona (45f)

Siguiendo el procedimiento general para la preparación de chalconas, una mezcla de 0.192 g (1.0 mmol) de **44a**, 0.154 g (1 mmol) de **36f** y 0.800 g (25.0 mmol) de NaOH promovieron la formación de 0.187 g (57.53 %) de **45f** como un sólido blanquecino. R_f 0.41 (Hexano/AcOEt, 8:2); mp 103-105 °C. IR: ν_{\max} 1714, 1585, 1367, 1278, 1149, 973, 835, 746, 665 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 2.49 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, C-3'''), 4.07 (s, 3H, CH_3O), 6.40 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, C-1'''), 7.02 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, C-2''), 7.37 – 7.43 (m, 2H, H-2, H-6''), 7.45 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, C-5'), 7.55 (ddd, $J = 8.0, 2.1, 1.1$ Hz, 1H, C-4'), 7.85 – 7.92 (m, 2H, H-3, H-6'), 7.99 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-2'). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 14.06 (C-3'''), 56.15 (CH_3O), 103.18 (C-1'''), 105.02 (C-2''), 114.85 (C-6''), 120.11 (C-2), 126.51 (C-6'), 128.51 (C-2'), 129.90 (C-5'), 130.32 (C-1''), 131.19 (C-5'), 132.50 (C-4'), 134.85 (C-3'), 140.06 (C-1'), 145.09 (C-3''), 145.57 (C-4''), 146.90 (C-3), 156.94 (C-2''), 189.15 (C-1).



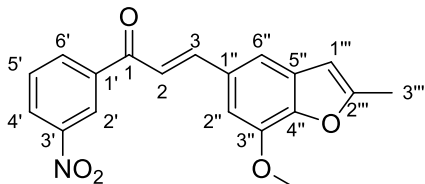
(E)-1-(4-clorofenil)-3-(7-metoxi-2-metilbenzofuran-5-il)prop-2-en-1-ona (45g)

Siguiendo el procedimiento general para la preparación de chalconas, una mezcla de 0.192 g (1.0 mmol) de **44a**, 0.154 g (1 mmol) de **36g** y 0.800 g (25.0 mmol) de NaOH promovieron la formación de 0.225 g (69.31 %) de **45g** como un sólido blanquecino. R_f 0.47 (Hexano/AcOEt, 8:2); mp 132-134 °C. IR: ν_{\max} 1658, 1590, 1477, 1347, 1274, 1149, 1029, 860, 742 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 2.48 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, C-3'''), 4.06 (s, 3H, CH_3O), 6.40 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, C-1'''), 7.01 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, C-2''), 7.38 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, C-6''), 7.41 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, C-2), 7.45 – 7.50 (m, 2H, H-3'), 7.87 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, C-3), 7.95 – 7.99 (m, 2H, H-2'). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 14.05 (C-3'''), 56.11 (CH_3O), 103.17 (C-1'''), 105.00 (C-2''), 114.70 (C-6''), 120.17 (C-2), 128.86 (2C, C-3'), 129.85 (2C, C-2'), 130.39 (C-1''), 131.18 (C-5''), 136.72 (C-1'), 138.99 (C-4'), 145.06 (C-3''), 145.50 (C-4''), 146.53 (C-3), 156.91 (C-2''), 189.21 (C-1).



(E)-3-(7-metoxi-2-metilbenzofuran-5-il)-1-(2-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (45h).

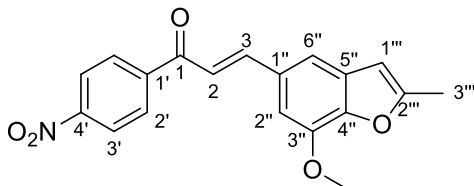
Siguiendo el procedimiento general para la preparación de chalconas, una mezcla de 0.192 g (1.0 mmol) de **44a**, 0.165 g (1 mmol) de **36h** y 0.800 g (25.0 mmol) de NaOH promovieron la formación de 0.256 g (76 %) de **45h** como un sólido amarillento. R_f 0.40 (Hexano/AcOEt, 8:2); mp 144-146 °C. IR: ν_{\max} 1490, 1313, 1274, 1112, 1027, 970, 854, 757, 698 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 2.47 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, C-3'''), 4.01 (s, 3H, CH_3O), 6.35 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, C-1'''), 6.90 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, C-2''), 6.97 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, C-2), 7.21 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, C-6''), 7.30 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, C-3), 7.52 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H, C-6'), 7.65 (ddd, $J = 8.7, 7.6, 1.5$ Hz, 1H, C-5'), 7.76 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, C-4'), 8.18 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H, C-3'). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 14.01 (C-3'''), 56.04 (CH_3O), 103.13 (C-1'''), 104.61 (C-2''), 115.13 (C-6''), 124.51 (C-3'), 124.98 (C-2), 128.84 (C-6'), 129.62 (C-1''), 130.41 (C-5'), 131.09 (C-5''), 133.94 (C-4'), 136.52 (C-1'), 145.10 (C-3''), 145.63 (C-4''), 146.76 (C-2'), 147.57 (C-3), 156.96 (C-2'''), 192.86 (C-1).



(E)-3-(7-metoxi-2-metilbenzofuran-5-il)-1-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (45i).

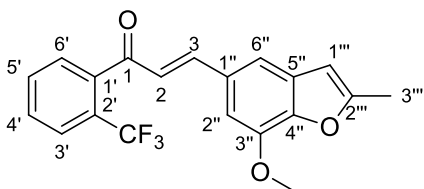
Siguiendo el procedimiento general para la preparación de chalconas, una mezcla de 0.192 g (1.0 mmol) de **44a**, 0.165 g (1 mmol) de **36i** y 0.800 g (25.0 mmol) de NaOH promovieron la formación de 0.88 g (24 %) de **45i** como un sólido marrón. R_f 0.37 (Hexano/AcOEt, 8:2); mp 111-113 °C. IR: ν_{\max} 1479, 1326, 1278, 1153, 971, 840, 705 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 2.49 (s, 3H, C-3'''), 4.08 (s, 3H, CH_3O), 6.42 (s, 1H, C-1'''), 7.04 (s, 1H, C-2''), 7.42 (s, 1H, C-6''), 7.46 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, C-2), 7.71 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, C-5'), 7.95 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, C-3), 8.36 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, C-6'), 8.43 (dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz, 1H, C-4'), 8.84 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H, C-2'). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz,

CDCl_3 δ 14.05 (C-3'''), 56.18 (CH_3O), 103.19 (C-1'''), 105.16 (C-2''), 115.13 (C-6''), 119.22 (C-2), 123.17 (C-2'), 126.86 (C-4'), 129.82 (C-5'), 130.03 (C-1'), 131.24 (C-5''), 134.08 (C-6'), 139.75 (C-1'), 145.15 (C-3''), 145.77 (C-4''), 147.99 (C-3), 148.36 (C-3'), 157.07 (C-2'''), 187.95 (C-1).



(E)-3-(7-metoxi-2-metilbenzofuran-5-il)-1-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (45j).

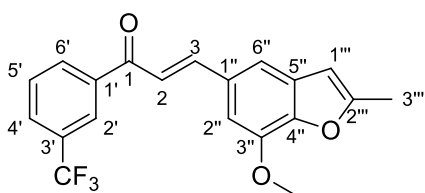
Siguiendo el procedimiento general para la preparación de chalconas, una mezcla de 0.192 g (1.0 mmol) de **44a**, 0.165 g (1 mmol) de **36j** y 0.800 g (25.0 mmol) de NaOH promovieron la formación de 0.213 g (63.48 %) de **45j** como un sólido naranja. R_f 0.41 (Hexano/AcOEt, 8:2); mp 187-189 °C. IR: ν_{max} 1477, 1365, 1272, 1149, 977, 848, 798, 663 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 2.49 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, C-3'''), 4.07 (s, 3H, CH_3O), 6.41 (t, $J = 1.1$ Hz, 1H, C-1'''), 7.02 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, C-2''), 7.39 – 7.44 (m, 2H, H-2, H-6''), 7.90 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, C-3), 8.13 – 8.16 (m, 2H, H-2'), 8.33 – 8.37 (m, 2H, H-3'). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 14.06 (C-3'''), 56.16 (CH_3O), 103.18 (C-1'''), 105.09 (C-2''), 115.12 (C-6''), 119.99 (C-2), 123.80 (2C, C-3'), 129.34 (2C, C-2'), 130.01 (C-1'), 131.27 (C-5''), 143.36 (C-1'), 145.17 (C-3''), 145.79 (C-4''), 148.05 (C-3), 149.95 (C-4'), 157.12 (C-2'''), 189.05 (C-1).



(E)-3-(7-metoxi-2-metilbenzofuran-5-il)-1-(2-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (45k)

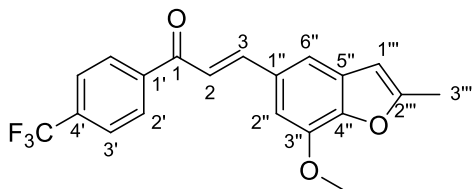
Siguiendo el procedimiento general para la preparación de chalconas, una mezcla de 0.192 g (1.0 mmol) de **44a**, 0.188 g (1 mmol) de **36k** y 0.800 g (25.0 mmol) de NaOH promovieron la formación de 0.270 g (75 %) de **45k** como un sólido blanquecino. R_f 0.29 (Hexano/AcOEt, 8:2); mp 102-104 °C. IR: ν_{max} 1467, 1365, 1288, 1187, 977, 769 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 2.49 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, C-3'''), 4.04 (s, 3H, CH_3O), 6.38 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, C-6''), 6.94 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H,

C-2''), 7.02 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, C-2), 7.26 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, C-6''), 7.36 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, C-3), 7.50 (dd, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 1H, C-6'), 7.63 – 7.67 (m, 2H, C-4', C-5'), 7.80 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H, C-3'). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform- d) δ 14.11 (C-3'''), 56.05 (CH_3O), 103.19 (C-1'''), 104.51 (C-2''), 115.23 (C-6''), 123.66 (d, $J = 273.9$ Hz, CF_3) 125.61 (C-2), 126.73 (q, $J = 4.7$ Hz, C-3'), 127.87 (d, $J = 32.1$ Hz, C-2'), 128.16 (C-6'), 129.76 (C-5'), 129.78 (C-1''), 131.12 (C-5''), 131.64 (C-4'), 138.98 (d, $J = 2.1$ Hz, C-1'), 145.13 (C-3''), 145.65 (C-4''), 149.22 (C-3), 157.03 (C-2''), 195.28 (C-1).



(E)-3-(7-metoxi-2-metilbenzofuran-5-il)-1-(3-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (45l).

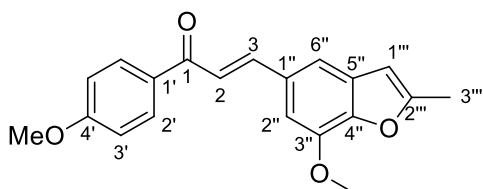
Siguiendo el procedimiento general para la preparación de chalconas, una mezcla de 0.192 g (1.0 mmol) de **44a**, 0.188 g (1 mmol) de **36l** y 0.800 g (25.0 mmol) de NaOH promovieron la formación de 0.312 g (86.9 %) de **45l** como un sólido blanquecino. R_f 0.46 (Hexano/ AcOEt , 8:2); mp 101-103 °C. IR: ν_{max} 1334, 1278, 1189, 1095, 971 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 2.51 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, C-3'''), 4.10 (s, 3H, CH_3O), 6.43 (t, $J = 1.0$ Hz, 1H, C-1'''), 7.05 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, C-2''), 7.43 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, C-6''), 7.46 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, C-2), 7.67 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, C-5'), 7.84 – 7.88 (m, 1H, C-4'), 7.94 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, C-3), 8.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, C-6'), 8.27 – 8.31 (m, 1H, C-2'). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 14.12 (C-3'''), 56.16 (CH_3O), 103.23 (C-1'''), 105.05 (C-2''), 114.97 (C-6''), 119.78 (C-2), 123.81 (d, $J = 272.6$ Hz, CF_3), 125.27 (q, $J = 3.8$ Hz, C-2'), 129.05 (q, $J = 3.7$ Hz, C-4'), 129.27 (C-5'), 130.22 (C-5''), 131.16 (d, $J = 31.7$ Hz, C-3'), 131.21 (C-1''), 131.62 (C-6'), 138.99 (C-1'), 145.11 (C-3''), 145.63 (C-4''), 147.36 (C-3), 157.04 (C-2'''), 189.14 (C-1).



(E)-3-(7-metoxi-2-metilbenzofuran-5-il)-1-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (45m).

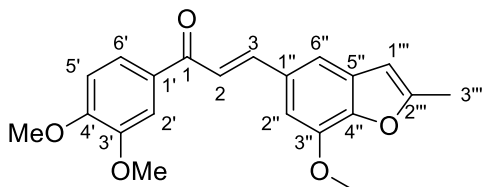
Siguiendo el procedimiento general para la preparación de chalconas, una mezcla de 0.192 g (1.0 mmol) de **44a**, 0.188 g (1 mmol) de **36m** y 0.800 g (25.0 mmol) de NaOH promovieron la formación de 0.331 g (92 %) de **45m** como un sólido amarillento. R_f 0.36 (Hexano/AcOEt, 8:2); mp 104-106 °C.

IR: ν_{\max} 1477, 1346, 1276, 1153, 1108, 981, 863, 790 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 2.51 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H, C-3'''), 4.09 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H, CH_3O), 6.43 (t, $J = 1.1$ Hz, 1H, C-1''), 7.03 – 7.05 (m, 1H, C-2''), 7.41 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, C-6''), 7.44 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, C-2), 7.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, C-3'), 7.90 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, C-3), 8.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, C-2'). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 14.11 (C-3'''), 56.13 (CH_3O), 103.23 (C-1'''), 104.93 (C-2''), 115.00 (C-6''), 120.24 (C-2), 123.72 (d, $J = 272.5$ Hz, CF_3), 125.64 (q, $J = 3.7$ Hz, 2C, C-3'), 128.76 (2C, C-2'), 130.20 (C-1'), 131.21 (C-5''), 133.85 (d, $J = 32.6$ Hz, C-4'), 141.32 (C-1'), 145.12 (C-3''), 145.64 (C-4''), 147.40 (C-3), 157.05 (C-2''), 189.78 (C-1).



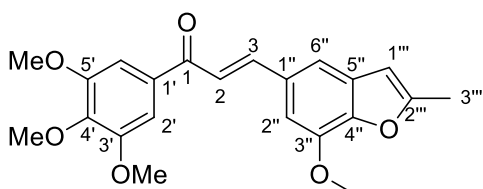
(E)-3-(7-metoxi-2-metilbenzofuran-5-il)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (45n).

Siguiendo el procedimiento general para la preparación de chalconas, una mezcla de 0.192 g (1.0 mmol) de **44a**, 0.150 g (1 mmol) de **36n** y 0.800 g (25.0 mmol) de NaOH promovieron la formación de 0.144 g (45 %) de **45n** como un sólido blanquecino. R_f 0.20 (Hexano/AcOEt, 8:2); mp 116-118 °C. IR: ν_{\max} 1452, 1371, 1272, 1166, 981, 970, 829 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 2.48 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, C-3'''), 3.89 (s, 3H, CH_3O), 4.06 (s, 3H, CH_3O), 6.39 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, C-1'''), 6.97 – 7.01 (m, 2H, H-3'), 7.02 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, C-2''), 7.37 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, C-6''), 7.48 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, C-2), 7.86 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, C-3), 8.02 – 8.08 (m, 2H, H-2'). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 14.04 (C-3'''), 55.45 (CH_3O), 56.08 (CH_3O), 103.16 (C-1'''), 104.94 (C-2''), 113.77 (2C, C-3'), 114.37 (C-6''), 120.54 (C-2), 130.73 (2C, C-2'), 130.77 (C-1'), 131.11 (C-1''), 131.28 (C-5''), 144.98 (C-3''), 145.10 (C-3), 145.26 (C-4''), 156.75 (C-2''), 163.29 (C-4'), 188.75 (C-1).



(E)-1-(3,4-dimetoxifenil)-3-(7-metoxi-2-metilbenzofuran-5-il)prop-2-en-1-ona (45o).

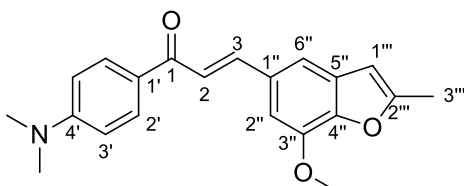
Siguiendo el procedimiento general para la preparación de chalconas, una mezcla de 0.192 g (1.0 mmol) de **44a**, 0.180 g (1 mmol) de **36o** y 0.800 g (25.0 mmol) de NaOH promovieron la formación de 0.177 g (50.5 %) de **45o** como un sólido blanquecino. R_f 0.17 (Hexano/AcOEt, 8:2); mp 90-92 °C. IR: ν_{\max} 1344, 1270, 1162, 1056, 971, 850, 763, 717 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 2.50 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, C-3'''), 3.99 (s, 3H, CH_3O), 4.00 (s, 3H, CH_3O), 4.08 (s, 3H, CH_3O), 6.41 (q, $J = 1.0$ Hz, 1H, C-1'''), 6.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, C-5'), 7.04 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, C-2''), 7.40 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, C-6''), 7.51 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, C-2), 7.66 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, C-2'), 7.72 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H, C-6'), 7.89 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, C-3). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 14.09 (C-3'''), 56.09 (CH_3O), 56.10 (CH_3O), 56.15 (CH_3O), 103.20 (C-1'''), 105.13 (C-2''), 109.96 (C-5'), 110.88 (C-2'), 114.32 (C-6''), 120.41 (C-2), 122.94 (C-6'), 130.81 (C-1'), 131.17 (C-5''), 131.55 (C-1'), 145.02 (C-3''), 145.16 (C-3), 145.32 (C-4''), 149.27 (C-3'), 153.18 (C-4'), 156.82 (C-2''), 188.69 (C-1).



(E)-3-(7-metoxi-2-metilbenzofuran-5-il)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (45p).

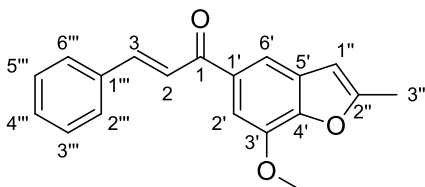
Siguiendo el procedimiento general para la preparación de chalconas, una mezcla de 0.192 g (1.0 mmol) de **44a**, 0.210 g (1 mmol) de **36p** y 0.800 g (25.0 mmol) de NaOH promovieron la formación de 0.267 g (69.89 %) de **45p** como un sólido blanquecino. R_f 0.15 (Hexano/AcOEt, 8:2); mp 134-136 °C. IR: ν_{\max} 1714, 1650, 1540, 1409, 1347, 1272, 1110, 971, 811 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 2.49 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, C-3'''), 3.95 (s, 3H, CH_3O), 3.96 (s, 6H, CH_3O), 4.07 (s, 3H, CH_3O), 6.41 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, C-1'''), 7.01 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, C-2''), 7.29 (s, 2H, H-2'), 7.38 – 7.44 (m, 2H, H-2, H-6''), 7.87 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, H-3). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 14.06 (C-

3'''), 56.17 (CH_3O), 56.45 (2C, CH_3O), 60.96 (CH_3O), 103.14 (C-1'''), 105.40 (C-2''), 106.17 (2C, C-2'), 114.22 (C-6''), 120.58 (C-2), 130.59 (C-1''), 131.19 (C-5''), 133.76 (C-1'), 142.40 (C-4'), 145.02 (C-3''), 145.39 (C-4''), 145.96 (C-3), 153.13 (2C, C-3', C-5'), 156.90 (C-2''), 189.43 (C-1).



(E)-1-(4-(dimetilamino)fenil)-3-(7-metoxi-2-metilbenzofuran-5-il)prop-2-en-1-ona (45q).

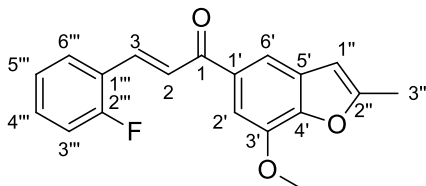
Siguiendo el procedimiento general para la preparación de chalconas, una mezcla de 0.192 g (1.0 mmol) de **44a**, 0.163 g (1 mmol) de **36q** y 0.800 g (25.0 mmol) de NaOH promovieron la formación de 0.174 g (52 %) de **45q** como un sólido amarillo. R_f 0.18 (Hexano/AcOEt, 8:2); mp 181-183 °C. IR: ν_{max} 1344, 1274, 1151, 1091, 971, 852, 781, 740 cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 2.48 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, C-3'''), 3.09 (s, 6H, $(CH_3)_2N$), 4.07 (s, 3H, CH_3O), 6.39 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H, C-1'''), 6.69 – 6.74 (m, 2H, H-3'), 7.03 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, C-2''), 7.37 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, C-6''), 7.53 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, C-2), 7.84 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, C-3), 7.99 – 8.05 (m, 2H, H-2'). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 14.06 (C-3'''), 40.05 ($(CH_3)_2N$), 56.09 (CH_3O), 103.18 (C-1'''), 104.95 (C-2''), 110.81 (2C, C-3'), 114.04 (C-6''), 120.90 (C-2), 130.78 (2C, C-2'), 131.08 (C-1'), 131.22 (C-1''), 131.39 (C-5''), 143.63 (C-3), 144.93 (C-3''), 145.06 (C-4''), 153.34 (C-4'), 156.62 (C-2''), 187.86 (C-1).



(E)-1-(7-metoxi-2-metilbenzofuran-5-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona (46a).

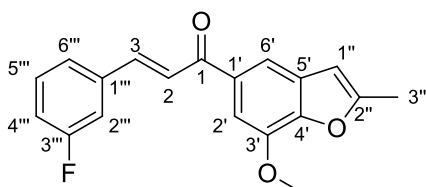
Siguiendo el procedimiento general para la preparación de chalconas, una mezcla de 0.204 g (1.0 mmol) de **44b**, 0.106 g (1 mmol) de **38a** y 0.800 g (25.0 mmol) de NaOH promovieron la formación de 0.260 g (89.3 %) de **46a** como un sólido blanquecino. R_f 0.42 (Hexano/AcOEt, 8:2); mp 62-64 °C. IR: ν_{max} 1602, 1573, 1461, 1346, 1280, 1197, 1045, 987, 796 cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, Chloroform-

d) δ 2.51 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, C-3''), 4.08 (s, 3H, CH_3O), 6.47 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, C-1''), 7.42 (m, 3H, H-3''', H-4''', H-5'''), 7.50 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, C-2'), 7.62 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, C-2), 7.65 – 7.69 (m, 2H, H-2''', H-6'''), 7.80 – 7.86 (m, 2H, H-3, H-6'). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 14.09 (C-3''), 56.16 (CH_3O), 103.57 (C-1''), 105.45 (C-2'), 114.80 (C-6'), 122.23 (C-2), 128.38 (2C, C-2''', C-6'''), 128.92 (C-5'), 130.35 (C-4'''), 134.33 (C-1'), 135.07 (C-1'''), 144.16 (C-3), 145.10 (C-3'), 146.64 (C-4'), 157.12 (C-2''), 189.82 (C-1).



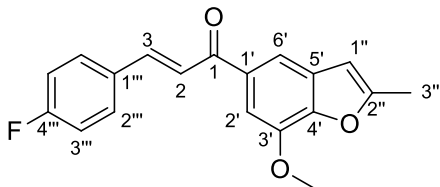
(E)-3-(2-fluorofenil)-1-(7-metoxi-2-metilbenzofuran-5-il)prop-2-en-1-ona (46b).

Siguiendo el procedimiento general para la preparación de chalconas, una mezcla de 0.204 g (1.0 mmol) de **44b**, 0.124 g (1 mmol) de **38b** y 0.800 g (25.0 mmol) de NaOH promovieron la formación de 0.230 g (74.19 %) de **46b** como un sólido amarillento. R_f 0.47 (Hexano/ $AcOEt$, 8:2); mp 87-89 °C. IR: ν_{max} 1481, 1346, 1280, 1155, 1047, 971, 854, 727, 690 cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 2.50 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, C-3''), 4.08 (s, 3H, CH_3O), 6.47 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, C-1''), 7.14 (ddd, $J = 10.9, 8.3, 1.2$ Hz, 1H, C-5'''), 7.20 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, C-3'''), 7.35 – 7.41 (m, 1H, C-6'''), 7.50 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, C-2'), 7.66 (td, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H, C-4'''), 7.72 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, C-2), 7.82 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, C-6'), 7.91 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, C-3). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 14.07 (C-3''), 56.14 (CH_3O), 103.59 (C-1''), 105.45 (C-2'), 114.94 (C-6'), 116.26 (d, $J = 22.0$ Hz, C-5'''), 123.18 (d, $J = 11.4$ Hz, C-1'''), 124.45 (d, $J = 3.6$ Hz, C-3'''), 124.84 (d, $J = 7.3$ Hz, C-2), 129.77 (d, $J = 3.0$ Hz, C-4'''), 130.36 (C-5'), 131.61 (d, $J = 8.8$ Hz, C-6'''), 134.13 (C-1'), 136.85 (d, $J = 2.1$ Hz, C-3), 145.10 (C-3'), 146.70 (C-4'), 157.13 (C-2''), 161.70 (d, $J = 254.2$ Hz, C-2'''), 189.76 (C-1).



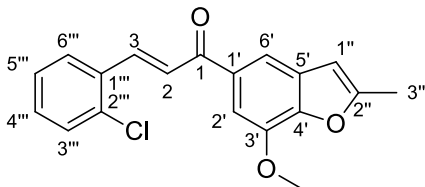
(E)-3-(3-fluorofenil)-1-(7-metoxi-2-metilbenzofuran-5-il)prop-2-en-1-ona (46c).

Siguiendo el procedimiento general para la preparación de chalconas, una mezcla de 0.204 g (1.0 mmol) de **44b**, 0.124 g (1 mmol) de **38c** y 0.800 g (25.0 mmol) de NaOH promovieron la formación de 0.220 g (70.96 %) de **46c** como un sólido amarillento. R_f 0.51 (Hexano/AcOEt, 8:2); mp 104-106 °C. IR: ν_{\max} 1652, 1583, 1479, 1319, 1270, 1147, 1043, 937, 875, 719 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 2.51 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, C-3''), 4.08 (s, 3H, CH_3O), 6.47 (q, $J = 1.1$ Hz, 1H, C-1''), 7.08 – 7.14 (m, 1H, C-4'''), 7.34 – 7.44 (m, 3H, H-C-2''', H-5''', H-6'''), 7.50 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, C-2'), 7.60 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, C-2), 7.77 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, C-3), 7.81 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, C-6'). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 14.07 (C-3''), 56.16 (CH_3O), 103.56 (C-1''), 105.39 (C-2'), 114.35 (d, $J = 21.7$ Hz, C-2'''), 114.89 (C-6'), 117.15 (d, $J = 21.4$ Hz, C-4'''), 123.33 (C-2), 124.49 (d, $J = 2.8$ Hz, C-6'''), 130.37 (C-5'), 130.44 (d, $J = 8.3$ Hz, C-5'''), 134.06 (C-1'), 137.34 (d, $J = 7.8$ Hz, C-1'''), 142.59 (d, $J = 2.8$ Hz, C-3), 145.16 (C-3'), 146.74 (C-4'), 157.20 (C-2''), 163.04 (d, $J = 246.8$ Hz, C-3'''), 189.38 (C-1).



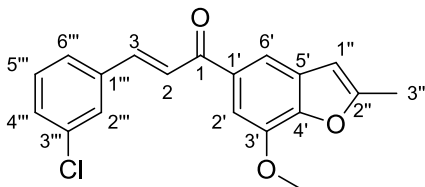
(E)-3-(4-fluorofenil)-1-(7-metoxi-2-metilbenzofuran-5-il)prop-2-en-1-ona (46d).

Siguiendo el procedimiento general para la preparación de chalconas, una mezcla de 0.204 g (1.0 mmol) de **44b**, 0.124 g (1 mmol) de **48d** y 0.800 g (25.0 mmol) de NaOH promovieron la formación de 0.248 g (80 %) de **46d** como un sólido amarillento. R_f 0.40 (Hexano/AcOEt, 8:2); mp 102-104 °C. IR: ν_{\max} 1344, 1226, 1153, 1000, 989, 935, 819, 717 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 2.51 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, C-3''), 4.08 (s, 3H, CH_3O), 6.46 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, C-1''), 7.08 – 7.15 (m, 2H, H-3'''), 7.49 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, C-2'), 7.54 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, C-2), 7.62 – 7.68 (m, 2H, H-2'''), 7.76 – 7.82 (m, 2H, H-3, H-6'). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 14.08 (C-3''), 56.16 (CH_3O), 103.55 (C-1''), 105.41 (C-2'), 114.76 (C-6'), 116.06 (d, $J = 22.0$ Hz, 2C, C-3'''), 121.88 (C-2), 121.89 (d, $J = 2.4$ Hz, C-2), 130.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 2C, C-2'''), 130.34 (C-5'), 131.31 (d, $J = 3.3$ Hz, C-1'''), 134.24 (C-1'), 142.82 (C-3), 145.12 (C-3'), 146.66 (C-4'), 157.16 (C-2''), 163.95 (d, $J = 251.4$ Hz, C-4'''), 189.55 (C-1).



(E)-3-(2-clorofenil)-1-(7-metoxi-2-metilbenzofuran-5-il)prop-2-en-1-ona (46e).

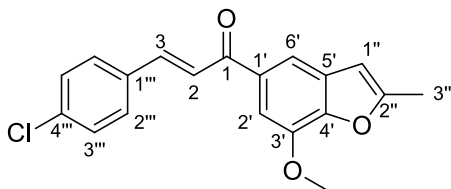
Siguiendo el procedimiento general para la preparación de chalconas, una mezcla de 0.204 g (1.0 mmol) de **44b**, 0.140 g (1 mmol) de **38e** y 0.800 g (25.0 mmol) de NaOH promovieron la formación de 0.214 g (65.9 %) de **46e** como un sólido blanquecino. R_f 0.50 (Hexano/AcOEt, 8:2); mp 121-123 °C. IR: ν_{\max} 1654, 1567, 1442, 1344, 1276, 1158, 970, 862, 692 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 2.51 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, C-3''), 4.08 (s, 3H, CH_3O), 6.47 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, C-1''), 7.31 – 7.35 (m, 2H, H-4''', H-5'''), 7.42 – 7.47 (m, 1H, C-6'''), 7.50 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, C-2''), 7.56 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, C-2), 7.75 – 7.79 (m, 1H, C-3'''), 7.81 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, C-6''), 8.18 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, C-3). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 14.09 (C-3''), 56.16 (CH_3O), 103.58 (C-1''), 105.54 (C-2'), 115.00 (C-6'), 125.11 (C-2), 127.04 (C-4'''), 127.78 (C-3'''), 130.27 (C-6'''), 130.38 (C-5'), 130.98 (C-5'''), 133.48 (C-2''), 134.04 (C-1'), 135.39 (C-1'''), 140.01 (C-3), 145.12 (C-3'), 146.71 (C-4'), 157.18 (C-2''), 189.79 (C-1).



(E)-3-(3-clorofenil)-1-(7-metoxi-2-metilbenzofuran-5-il)prop-2-en-1-ona (46f).

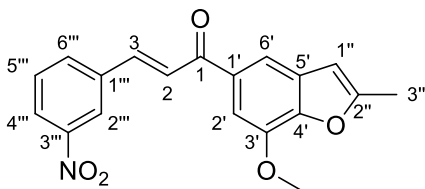
Siguiendo el procedimiento general para la preparación de chalconas, una mezcla de 0.204 g (1.0 mmol) de **44b**, 0.140 g (1 mmol) de **38f** y 0.800 g (25.0 mmol) de NaOH promovieron la formación de 0.237 g (72.7 %) de **46f** como un sólido blanquecino. R_f 0.43 (Hexano/AcOEt, 8:2); mp 127-129 °C. IR: ν_{\max} 1469, 1344, 1276, 1153, 1077, 985, 869, 761 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 2.51 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, C-3''), 4.08 (s, 3H, CH_3O), 6.48 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, C-1''), 7.36 – 7.40 (m, 2H, H-4''', H-5'''), 7.49 – 7.54 (m, 2H, H-2', H-2'''), 7.61 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, C-2), 7.64 – 7.69 (m, 1H, C-6'''), 7.75 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, C-3), 7.82 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, C-6'). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 14.09 (C-3''), 56.18 (CH_3O), 103.58 (C-1''), 105.40 (C-2'), 114.93 (C-6'), 123.37 (C-2),

126.79 (C-2'''), 127.77 (C-6'''), 130.16 (C-4'''), 130.20 (C-5'''), 130.38 (C-5'), 134.04 (C-1'), 134.93 (C-3'''), 136.92 (C-1'''), 142.37 (C-3), 145.18 (C-3'), 146.76 (C-4'), 157.22 (C-2''), 189.32 (C-1).



(E)-3-(4-clorofenil)-1-(7-metoxi-2-metilbenzofuran-5-il)prop-2-en-1-ona (46g).

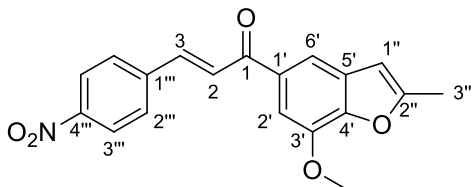
Siguiendo el procedimiento general para la preparación de chalconas, una mezcla de 0.204 g (1.0 mmol) de **44b**, 0.140 g (1 mmol) de **38g** y 0.800 g (25.0 mmol) de NaOH promovieron la formación de 0.160 g (49 %) de **46g** como un sólido amarillento. R_f 0.45 (Hexano/AcOEt, 9:1); mp 101-103 °C. IR: ν_{\max} 1587, 1344, 1162, 1106, 1093, 985, 815, 752 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 2.51 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, C-3''), 4.08 (s, 3H, CH_3O), 6.47 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, C-1''), 7.38 – 7.42 (m, 2H, H-3'''), 7.49 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, C-2'), 7.56 – 7.61 (m, 3H, H-2, H-2'''), 7.77 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, C-3), 7.81 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, C-6'). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 14.08 (C-3''), 56.17 (CH_3O), 103.55 (C-1''), 105.41 (C-2'), 114.81 (C-6'), 122.58 (C-2), 129.19 (2C, C-3'''), 129.51 (2C, C-2'''), 130.36 (C-5'), 133.56 (C-1'''), 134.15 (C-1'), 136.21 (C-4'''), 142.61 (C-3), 145.15 (C-3'), 146.71 (C-4'), 157.19 (C-2''), 189.45 (C-1).



(E)-1-(7-metoxi-2-metilbenzofuran-5-il)-3-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (46i).

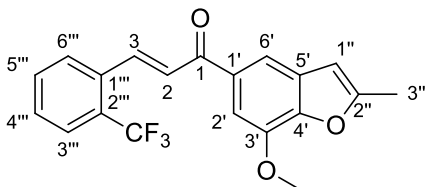
Siguiendo el procedimiento general para la preparación de chalconas, una mezcla de 0.204 g (1.0 mmol) de **44b**, 0.151 g (1 mmol) de **38i** y 0.800 g (25.0 mmol) de NaOH promovieron la formación de 0.134 g (39.76 %) de **46i** como un sólido amarillo. R_f 0.31 (Hexano/AcOEt, 8:2); mp 166-168 °C. IR: ν_{\max} 1585, 1525, 1346, 1185, 1103, 1043, 983, 971, 844, 742 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 2.52 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, C-3''), 4.10 (s, 3H, CH_3O), 6.50 (q, $J = 1.1$ Hz, 1H, C-1''), 7.52 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, C-2'), 7.62 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, C-5'''), 7.74 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, C-2), 7.83 –

7.87 (m, 2H, H-3, H-6'), 7.93 (dt, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H, C-6'''), 8.26 (ddd, $J = 8.2, 2.3, 1.0$ Hz, 1H, C-4'''), 8.54 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H, C-2'''). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 14.11 (C-3''), 56.22 (CH_3O), 103.59 (C-1''), 105.37 (C-2'), 115.11 (C-6'), 122.18 (C-2'''), 124.49 (C-4'''), 124.77 (C-2), 130.00 (C-5'''), 130.46 (C-5'), 133.75 (C-1'), 134.39 (C-6'''), 136.86 (C-1'''), 140.97 (C-3), 145.30 (C-3'), 146.93 (C-4'), 148.74 (C-3'''), 157.37 (C-2''), 188.87 (C-1).



(E)-1-(7-metoxi-2-metilbenzofuran-5-il)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (46j).

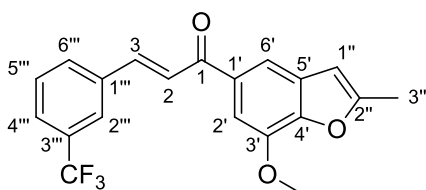
Siguiendo el procedimiento general para la preparación de chalconas, una mezcla de 0.204 g (1.0 mmol) de **44b**, 0.151 g (1 mmol) de **38j** y 0.800 g (25.0 mmol) de NaOH promovieron la formación de 0.194 g (57.8 %) de **46j** como un sólido blanquecino. R_f 0.47 (Hexano/AcOEt, 8:2); mp 151-153 °C. IR: ν_{max} 1349, 1195, 1162, 1110, 989, 833, 746 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 2.52 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, C-3''), 4.09 (s, 3H, CH_3O), 6.49 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H, C-1''), 7.51 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, C-2'), 7.73 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, C-2), 7.79 – 7.86 (m, 4H, H-3, H-6', H-2'''), 8.26 – 8.31 (m, 2H, H-3'''). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 14.10 (C-3''), 56.22 (CH_3O), 103.55 (C-1''), 105.40 (C-2'), 115.07 (C-6'), 124.19 (2C, C-3'''), 125.92 (C-2), 128.86 (2C, C-2'''), 130.46 (C-5'), 133.72 (C-1'), 140.86 (C-3), 141.27 (C-1'''), 145.32 (C-3'), 146.95 (C-4'), 148.46 (C-4'''), 157.42 (C-2''), 188.87 (C-1).



(E)-1-(7-metoxi-2-metilbenzofuran-5-il)-3-(2-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (46k).

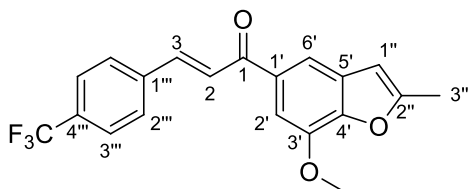
Siguiendo el procedimiento general para la preparación de chalconas, una mezcla de 0.204 g (1.0 mmol) de **44b**, 0.174 g (1 mmol) de **38k** y 0.800 g (25.0 mmol) de NaOH promovieron la formación de 0.261 g (72.5 %) de **46k** como un sólido amarillento. R_f 0.37 (Hexano/AcOEt, 8:2); mp 140-142 °C. IR: ν_{max} 1481, 1347, 1311, 1290, 1158, 1062, 983, 970, 844, 775 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz,

Chloroform-*d*) δ 2.53 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, C-3''), 4.10 (s, 3H, CH_3O), 6.48 (q, $J = 1.1$ Hz, 1H, C-1''), 7.48 – 7.53 (m, 3H, C-2, C-2', C-4'''), 7.61 – 7.66 (m, 1H, C-6'''), 7.74 – 7.78 (m, 1H, C-3'''), 7.82 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, C-6'), 7.85 – 7.89 (m, 1H, C-5'''), 8.15 (dq, $J = 15.7, 2.3$ Hz, 1H, C-3). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 14.15 (C-3''), 56.16 (CH_3O), 103.62 (C-1''), 105.47 (C-2'), 115.21 (C-6'), 124.00 (d, $J = 274.1$ Hz, CF_3), 126.26 (d, $J = 5.6$ Hz, C-3'''), 126.81 (C-2), 127.94 (C-5'''), 129.13 (d, $J = 30.4$ Hz, C-2'''), 129.57 (C-4''') 130.39 (C-5'), 132.12 (C-6'''), 133.74 (C-1'), 134.22 (d, $J = 1.8$ Hz, C-1''), 139.60 (d, $J = 2.2$ Hz, C-3), 145.15 (C-3'), 146.77 (C-4'), 157.28 (C-2''), 189.75 (C-1).



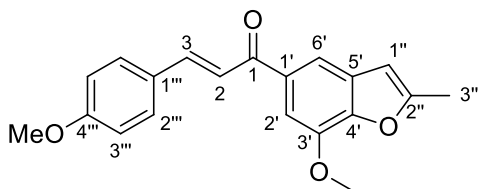
(E)-1-(7-metoxi-2-metilbenzofuran-5-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (46l).

Siguiendo el procedimiento general para la preparación de chalconas, una mezcla de 0.204 g (1.0 mmol) de **44b**, 0.174 g (1 mmol) de **38l** y 0.800 g (25.0 mmol) de NaOH promovieron la formación de 0.259 g (71.94 %) de **46l** como un sólido blanquecino. R_f 0.62 (Hexano/AcOEt, 8:2); mp 115-117 °C. IR: ν_{max} 1347, 1315, 1193, 1104, 1047, 985, 842, 775, 690 cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 2.54 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, C-3''), 4.11 (s, 3H, CH_3O), 6.51 (q, $J = 1.1$ Hz, 1H, C-1''), 7.53 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, C-2'), 7.58 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, C-5'''), 7.66 – 7.72 (m, 2H, C-4''', C-2), 7.82 – 7.88 (m, 3H, C-3, C-6''', C-6'), 7.93 (s, 1H, C-2'''). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 14.16 (C-3''), 56.21 (CH_3O), 103.62 (C-1''), 105.33 (C-2'), 115.06 (C-6'), 123.71 (C-2), 123.86 (d, $J = 273.1$ Hz, CF_3), 124.61 (q, $J = 3.7$ Hz, C-2'''), 126.68 (t, $J = 3.7$ Hz, C-4'''), 129.53 (C-5'''), 130.39 (C-5'), 131.45 (d, $J = 32.4$ Hz, C-3'''), 131.61 (C-6'''), 133.94 (C-1'), 135.85 (C-1'''), 142.23 (C-3), 145.23 (C-3'), 146.82 (C-4'), 157.32 (C-2''), 189.28 (C-1).



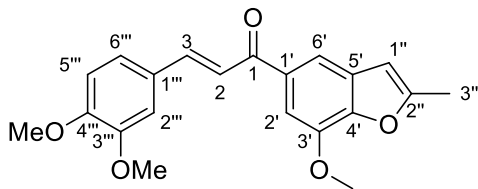
(E)-1-(7-metoxi-2-metilbenzofuran-5-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (46m).

Siguiendo el procedimiento general para la preparación de chalconas, una mezcla de 0.204 g (1.0 mmol) de **44b**, 0.174 g (1 mmol) de **38m** y 0.800 g (25.0 mmol) de NaOH promovieron la formación de 0.270 g (75 %) de **46m** como un sólido amarillento. R_f 0.57 (Hexano/AcOEt, 8:2); mp 193-195 °C. IR: ν_{max} 1324, 1158, 1066, 931, 856, 831, 744 cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 2.53 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, C-3''), 4.11 (s, 3H, CH_3O), 6.50 (q, $J = 1.1$ Hz, 1H, C-1''), 7.52 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, C-2'), 7.67 – 7.73 (m, 3H, C-2, C-3'''), 7.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, C-2'''), 7.81 – 7.86 (m, 2H, C-3, C-6'). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 14.11 (C-3''), 56.21 (CH_3O), 103.59 (C-1''), 105.44 (C-2'), 114.99 (C-6'), 123.87 (d, $J = 272.1$ Hz, CF_3), 124.42 (C-2), 125.89 (q, $J = 3.9$ Hz, 2C, C-3'''), 128.46 (2C, C-2'''), 130.44 (C-5'), 131.75 (d, $J = 32.7$ Hz, C-4'''), 133.97 (C-1'), 142.08 (C-1'''), 145.26 (C-3'), 146.85 (C-4'), 157.32 (C-2''), 189.29 (C-1).



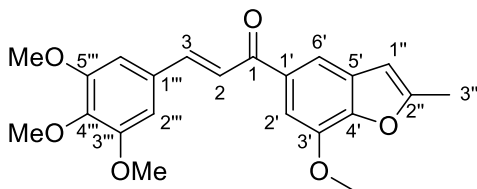
(E)-1-(7-metoxi-2-metilbenzofuran-5-il)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (46n).

Siguiendo el procedimiento general para la preparación de chalconas, una mezcla de 0.204 g (1.0 mmol) de **44b**, 0.136 g (1 mmol) de **38n** y 0.800 g (25.0 mmol) de NaOH promovieron la formación de 0.204 g (63.35 %) de **46n** como un sólido blanquecino. R_f 0.57 (Hexano/AcOEt, 8:2); mp 77-79 °C. IR: ν_{max} 1509, 1347, 1255, 1191, 1160, 1035, 987, 821, 782 cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 2.50 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, C-3''), 3.86 (s, 3H, CH_3O), 4.08 (s, 4H, CH_3O), 6.46 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, C-1''), 6.92 – 6.97 (m, 2H, H-3'''), 7.49 (m, 2H, H-2, H-2'), 7.60 – 7.64 (m, 2H, H-2'''), 7.77 – 7.83 (m, 2H, H-3, H-6'). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 14.07 (C-3''), 55.38 (CH_3O), 56.13 (CH_3O), 103.55 (C-1''), 105.43 (C-2'), 114.36 (2C, C-3'''), 114.58 (C-6'), 119.87 (C-2), 127.78 (C-1'''), 130.11 (2C, C-2'''), 130.29 (C-5'), 134.59 (C-1'), 144.00 (C-3), 145.01 (C-3'), 146.50 (C-4'), 157.01 (C-2''), 161.52 (C-4'''), 189.83 (C-1).



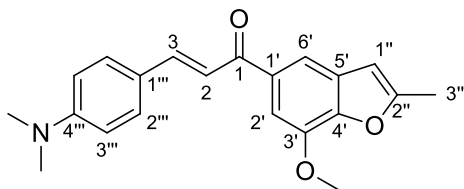
(E)-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-(7-metoxi-2-metilbenzofuran-5-il)prop-2-en-1-ona (46o).

Siguiendo el procedimiento general para la preparación de chalconas, una mezcla de 0.204 g (1.0 mmol) de **44b**, 0.166 g (1 mmol) de **38o** y 0.800 g (25.0 mmol) de NaOH promovieron la formación de 0.99 g (28 %) de **46o** como un sólido blanquecino. R_f 0.15 (Hexano/AcOEt, 8:2); mp 144-146 °C. IR: ν_{\max} 1650, 1571, 1357, 1257, 1147, 1025, 983, 808, 763 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 2.51 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, C-3''), 3.94 (s, 3H, CH_3O), 3.97 (s, 3H, CH_3O), 4.08 (s, 3H, CH_3O), 6.47 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, C-1''), 6.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, C-5'''), 7.18 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, C-2'), 7.24 – 7.27 (m, 1H, C-6'''), 7.47 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, C-2), 7.49 (s, 1H, C-2'''), 7.78 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, C-3), 7.81 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, C-6'). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 14.07 (C-3''), 55.97 (2C, CH_3O), 56.15 (CH_3O), 103.52 (C-1''), 105.47 (C-2'''), 110.18 (C-2'), 111.10 (C-5'''), 114.59 (C-6'), 120.16 (C-2), 122.94 (C-6'''), 128.03 (C-1'), 130.27 (C-5'), 134.56 (C-1'''), 144.35 (C-3), 145.04 (C-3'), 146.51 (C-4'), 149.22 (C-4'''), 151.28 (C-3'''), 157.04 (C-2''), 189.88 (C-1).



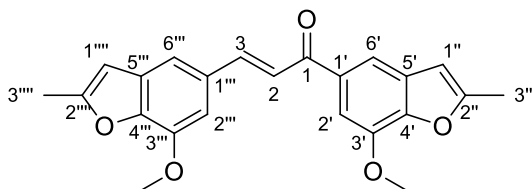
(E)-1-(7-metoxi-2-metilbenzofuran-5-il)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (46p).

Siguiendo el procedimiento general para la preparación de chalconas, una mezcla de 0.204 g (1.0 mmol) de **44b**, 0.196 g (1 mmol) de **38p** y 0.800 g (25.0 mmol) de NaOH promovieron la formación de 0.234 g (61.3 %) de **46p** como un sólido blanquecino. R_f 0.14 (Hexano/AcOEt, 8:2); mp 125-127 °C. IR: ν_{\max} 1502, 1461, 1378, 1280, 1195, 1147, 1037, 970, 819 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 2.51 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, C-3''), 3.91 (s, 3H, CH_3O), 3.94 (s, 6H, CH_3O), 4.08 (s, 3H, CH_3O), 6.48 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, C-1''), 6.89 (s, 2H, H-2'''), 7.46 – 7.50 (m, 2H, H-2, H-2'), 7.74 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, C-3), 7.81 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, C-6'). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 14.08 (C-3''), 56.18 (CH_3O), 56.24 (2C, CH_3O), 60.98 (CH_3O), 103.52 (C-1''), 105.49 (C-2'), 105.63 (2C, C-2'''), 114.71 (C-6'), 121.58 (C-2), 130.29 (C-5'), 130.53 (C-1'''), 134.38 (C-1'), 140.32 (C-4'''), 144.36 (C-3), 145.11 (C-3'), 146.60 (C-4'), 153.47 (2C, C-3''', C-5'''), 157.13 (C-2''), 189.83 (C-1).



(E)-3-(4-(dimetilamino)fenil)-1-(7-metoxi-2-metilbenzofuran-5-il)prop-2-en-1-ona (46q).

Siguiendo el procedimiento general para la preparación de chalconas, una mezcla de 0.204 g (1.0 mmol) de **44b**, 0.149 g (1 mmol) de **38q** y 0.800 g (25.0 mmol) de NaOH promovieron la formación de 0.104 g (31 %) de **46q** como un sólido amarillo. R_f 0.15 (Hexano/AcOEt, 8:2); mp 100-102 °C. IR: ν_{\max} 1481, 1347, 1270, 1155, 1068, 983, 862, 775 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 2.50 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, C-3''), 3.04 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$), 4.08 (s, 3H, CH_3O), 6.46 (q, $J = 1.2$ Hz, 1H, C-1''), 6.68 – 6.72 (m, 2H, H-3'''), 7.42 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, C-2), 7.49 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, C-2'), 7.54 – 7.59 (m, 2H, H-2'''), 7.78 – 7.83 (m, 2H, H-3, H-6'). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 14.08 (C-3''), 40.11 (2C, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$), 56.12 (CH_3O), 103.56 (C-1''), 105.47 (C-2'), 111.81 (2C, C-3'''), 114.31 (C-6'), 117.04 (C-2), 122.82 (C-1'''), 130.23 (C-5'), 130.28 (2C, C-2'''), 135.13 (C-1'), 144.89 (C-3'), 145.17 (C-3), 146.29 (C-4'), 151.92 (C-4'''), 156.84 (C-2''), 189.99 (C-1).



(E)-1,3-bis(7-metoxi-2-metilbenzofuran-5-il) prop-2-en-1-ona (50).

Siguiendo el procedimiento general para la preparación de chalconas, una mezcla de 0.204 g (1.0 mmol) de **44b**, 0.192 g (1.0 mmol) de **44a** y 0.800 g (25.0 mmol) de NaOH promovieron la formación de 0.215 g (57.4 %) de **50** como un sólido blanquecino. R_f 0.33 (Hexano/AcOEt, 8:2); mp 189-191 °C. IR: ν_{\max} 1579, 1475, 1365, 1276, 1162, 1104, 977, 835, 744 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 2.49 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, C-3'''), 2.51 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, C-3''), 4.08 (s, 3H, CH_3O), 4.09 (s, 3H, CH_3O), 6.40 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, C-1'''), 6.47 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, C-1''), 7.04 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, C-2'''), 7.40 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, C-6'''), 7.51 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, C-2'), 7.55 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, C-2), 7.83 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, C-6'), 7.89 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, C-3). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3)



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

δ 14.06 (C-3'''), 14.09 (C-3''), 56.14 (CH_3O), 56.17 (CH_3O), 103.17 (C-1'''), 103.55 (C-1''), 105.10 (C-2'''), 105.50 (C-2'), 114.35 (C-6'''), 114.67 (C-6'), 120.91 (C-2), 130.30 (C-5'), 130.77 (C-1'''), 131.15 (C-5'''), 134.55 (C-1'), 145.01 (C-3'''), 145.07 (C-3'), 145.31 (C-4'''), 145.37 (C-3), 146.56 (C-4'), 156.79 (C-2'''), 157.07 (C-2''), 189.91 (C-1).



X. BIBLIOGRAFÍA

- Abadías-Granado, I., Diago, A., Cerro, P. A., Palma-Ruiz, A. M., & Gilaberte, Y. (2021). Leishmaniasis cutánea y mucocutánea. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, *112*(7), 601-618. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ad.2021.02.008>
- Akhoundi, M., Kuhls, K., Cannet, A., Votýpka, J., Marty, P., Delaunay, P., & Sereno, D. (2016). A Historical Overview of the Classification, Evolution, and Dispersion of Leishmania Parasites and Sandflies. *PLoS neglected tropical diseases*, *10*(3), e0004349-e0004349. doi:10.1371/journal.pntd.0004349
- Alvar, J., Velez, I. D., Bern, C., Herrero, M., Desjeux, P., Cano, J., Jannin, J., & den Boer, M. (2012). Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS One*, *7*(5), e35671. doi:10.1371/journal.pone.0035671
- Basabe, P., de Román, M., Marcos, I. S., Diez, D., Blanco, A., Boderó, O., Mollinedo, F., Sierra, B. G., & Urones, J. G. (2010). Prenylflavonoids and prenyl/alkylphloroacetophenones: Synthesis and antitumour biological evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *45*(9), 4258-4269. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.06.025>
- Batovska, D. I., & Todorova, I. T. (2010). Trends in utilization of the pharmacological potential of chalcones. *Curr Clin Pharmacol*, *5*(1), 1-29. doi:10.2174/157488410790410579
- Becerril, M. A. (2014). *Parasitología médica* (4th ed.). México CDMX: McGraw Hill Education
- Bemani, E., Oryan, A., & Bahrami, S. (2019). Effectiveness of amiodarone in treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major*. *Experimental Parasitology*, *205*, 107747. doi:<https://doi.org/10.1016/j.exppara.2019.107747>
- Boudergua, S., Alloui, M., Belaidi, S., Al Mogren, M. M., Ellatif Ibrahim, U. A. A., & Hochlaf, M. (2019). QSAR Modeling and Drug-Likeness Screening for Antioxidant Activity of Benzofuran Derivatives. *Journal of Molecular Structure*, *1189*, 307-314. doi:<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.04.004>



- CDC. (2017). Leishmaniasis. Retrieved from <https://www.cdc.gov/dpdx/leishmaniasis/index.html>
- CENAPRECE. (2012). *Prevención y Control de las Leishmaniasis 2013-2018*. CENAPRECE Retrieved from http://www.cenaprece.salud.gob.mx/descargas/pdf/PAE_PreveniconControlLeishmaniasis2013_2018.pdf
- Chacón-Vargas, K. F., Andrade-Ochoa, S., Noguera-Torres, B., Juárez-Ramírez, D. C., Lara-Ramírez, E. E., Mondragón-Flores, R., Monge, A., Rivera, G., & Sánchez-Torres, L. E. (2018). Isopropyl quinoxaline-7-carboxylate 1,4-di-N-oxide derivatives induce regulated necrosis-like cell death on *Leishmania (Leishmania) mexicana*. *Parasitology Research*, *117*(1), 45-58. doi:10.1007/s00436-017-5635-3
- Chacón-Vargas, K. F., Domínguez-Méndez, V., Noguera-Torres, B., Chavez, D., Camacho, A., Sanchez-Torres, L., & Espinoza-Hicks, J. (2019). O-geranylchalcones: synthesis and metabolic inhibition against *Leishmania mexicana* and *Trypanosoma cruzi*. *Medicinal Chemistry Research*, *29*. doi:10.1007/s00044-019-02469-4
- Chacón-Vargas, K. F., Noguera-Torres, B., Sánchez-Torres, L. E., Suarez-Contreras, E., Villalobos-Rocha, J. C., Torres-Martinez, Y., Lara-Ramirez, E. E., Fiorani, G., Krauth-Siegel, R. L., Bolognesi, M. L., Monge, A., & Rivera, G. (2017). Trypanocidal Activity of Quinoxaline 1,4 Di-N-oxide Derivatives as Trypanothione Reductase Inhibitors. *Molecules*, *22*(220), 1-18.
- Chulay, J. D., Fleckenstein, L., & Smith, D. H. (1988). Pharmacokinetics of antimony during treatment of visceral leishmaniasis with sodium stibogluconate or meglumine antimoniate. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, *82*(1), 69-72.
- Cruz, A. K., de Toledo, J. S., Falade, M., Terrao, M. C., Kamchonwongpaisan, S., Kyle, D. E., & Uthapibull, C. (2009). Current treatment and drug discovery against *Leishmania* spp. and *Plasmodium* spp.: a review. *Curr Drug Targets*, *10*(3), 178-192. doi:10.2174/138945009787581177



- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci Rep*, 7, 42717. doi:10.1038/srep42717
- de Mello, M. V. P., Abraham-Vieira, B. d. A., Domingos, T. F. S., de Jesus, J. B., de Sousa, A. C. C., Rodrigues, C. R., & Souza, A. M. T. d. (2018). A comprehensive review of chalcone derivatives as antileishmanial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 150, 920-929. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.03.047>
- De Pedro Medrano, J. (2004). Leishmaniosis. *Farmacía Profesional*, 18(8), 72-75.
- Dhar, D. N. N. (1981). *The Chemistry of Chalcones and Related Compounds*. New York: Wiley.
- Endo, S., Hu, D., Matsunaga, T., Otsuji, Y., El-Kabbani, O., Kandeel, M., Ikari, A., Hara, A., Kitade, Y., & Toyooka, N. (2014). Synthesis of non-prenyl analogues of baccharin as selective and potent inhibitors for aldo-keto reductase 1C3. *Bioorg Med Chem*, 22(19), 5220-5233. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.08.007>
- Eren, G., Unlu, S., Nunez, M. T., Labeaga, L., Ledo, F., Entrena, A., Banoglu, E., Costantino, G., & Sahin, M. F. (2010). Synthesis, biological evaluation, and docking studies of novel heterocyclic diaryl compounds as selective COX-2 inhibitors. *Bioorg Med Chem*, 18(17), 6367-6376. doi:10.1016/j.bmc.2010.07.009
- Espinoza-Hicks, J. C., Chacon-Vargas, K. F., Hernandez-Rivera, J. L., Noguera-Torres, B., Tamariz, J., Sanchez-Torres, L. E., & Camacho-Davila, A. (2019). Novel prenyloxy chalcones as potential leishmanicidal and trypanocidal agents: Design, synthesis and evaluation. *Eur J Med Chem*, 167, 402-413. doi:10.1016/j.ejmech.2019.02.028
- FDA. (2016). New Drug Development and Review Process. Retrieved from <https://www.fda.gov/drugs/cder-small-business-industry-assistance-sbia/new-drug-development-and-review-process>
- Fürstner, A., & Davies, P. W. (2005). Heterocycles by PtCl₂-Catalyzed Intramolecular Carboalkoxylation or Carboamination of Alkynes. *Journal of the American Chemical Society*, 127(43), 15024-15025. doi:10.1021/ja055659p



- GAO. (2017). INVESTIGATIONAL NEW DRUGS: FDA Has Taken Steps to Improve the Expanded Access Program but Should Further Clarify How Adverse Events Data Are Used. Retrieved from <https://www.gao.gov/products/GAO-17-564>
- Görmer, K., Waldmann, H., & Brunsveld, L. (2010). 5.17 - Lipidation of Peptides and Proteins. In H.-W. Liu & L. Mander (Eds.), *Comprehensive Natural Products II* (pp. 531-585). Oxford: Elsevier.
- Goto, H., & Lindoso, J. A. (2010). Current diagnosis and treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 8(4), 419-433. doi:10.1586/eri.10.19
- Hamilton, P. B., Stevens, J. R., Gaunt, M. W., Gidley, J., & Gibson, W. C. (2004). Trypanosomes are monophyletic: evidence from genes for glyceraldehyde phosphate dehydrogenase and small subunit ribosomal RNA. *International Journal for Parasitology*, 34(12), 1393-1404. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2004.08.011>
- Hassner, A., & Namboothiri, I. (2012a). NAGATA Aluminium Cyanide Reagent to NUGENT–RAJANBABU Epoxide Homolysis. In A. Hassner & I. Namboothiri (Eds.), *Organic Syntheses Based on Name Reactions (Third Edition)* (pp. 335-350). Oxford: Elsevier.
- Hassner, A., & Namboothiri, I. (2012b). RAMBERG–BACKLUND Olefin Synthesis to RUZICKA–FUKUSHIMA Ketosteroid Rearrangement. In A. Hassner & I. Namboothiri (Eds.), *Organic Syntheses Based on Name Reactions (Third Edition)* (pp. 391-414). Oxford: Elsevier.
- Herwaldt, B. L. (1999). Leishmaniasis. *Lancet*, 354(9185), 1191-1199. doi:10.1016/s0140-6736(98)10178-2
- Hoare, C. A., & Wallace, F. G. (1966). Developmental Stages of Trypanosomatid Flagellates: a New Terminology. *Nature*, 212(5068), 1385-1386. doi:10.1038/2121385a0
- Jeanine, G., & Elizabeth Igne, F. (2015). Drug Design for Neglected Disease in Brazil. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 15(3), 220-242. doi:<http://dx.doi.org/10.2174/138955751503150312122523>



- Jeon, J.-H., Kim, M. R., & Jun, J.-G. (2011). Concise Synthesis of Licochalcone A through Water-Accelerated [3,3]-Sigmatropic Rearrangement of an Aryl Prenyl Ether. *Synthesis*, 2011(03), 370-376.
- Khanam, H., & Shamsuzzaman. (2015). Bioactive Benzofuran derivatives: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97, 483-504. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.11.039>
- Kobets, T., Grekov, I., & Lipoldova, M. (2012). Leishmaniasis: prevention, parasite detection and treatment. *Curr Med Chem*, 19(10), 1443-1474. doi:10.2174/092986712799828300
- Kumaraswamy, G., Ramakrishna, G., Raju, R., & Padmaja, M. (2010). An expedient synthesis of enantioenriched substituted (2-benzofuryl)arylcarbinols via tandem Rap–Stoermer and asymmetric transfer hydrogenation reactions. *Tetrahedron*, 66(52), 9814-9818. doi:<https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.10.074>
- M.A. Øyvind, K. R. M. (2006). *Flavonoids. Chemistry, Biochemistry and Applications*. Boca Raton: CRC Press.
- Martinez-Sotillo, N., Pinto-Martínez, A., Hejchman, E., & Benaim, G. (2019). Antiproliferative effect of a benzofuran derivate based on the structure of amiodarone on *Leishmania donovani* affecting mitochondria, acidocalcisomes and intracellular Ca²⁺ homeostasis. *Parasitology International*, 70, 112-117. doi:<https://doi.org/10.1016/j.parint.2019.02.006>
- Miyaura, N., Yamada, K., & Suzuki, A. (1979). A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides. *Tetrahedron Letters*, 20(36), 3437-3440. doi:[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)95429-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)95429-2)
- Moreira, D., López-García, P., & Vickerman, K. (2004). An updated view of kinetoplastid phylogeny using environmental sequences and a closer outgroup: proposal for a new classification of the class Kinetoplastea. *Int J Syst Evol Microbiol*, 54(Pt 5), 1861-1875. doi:10.1099/ijms.0.63081-0



- MOSS, G. P., SMITH, P. A. S., & TAVERNIER, D. (1995). Glossary of class names of organic compounds and reactive intermediates based on structure. *Pure & Appl. Chem*, 67, 1307-1375.
- Naveen, Tittal, R. K., Ghule, V. D., Kumar, N., Kumar, L., Lal, K., & Kumar, A. (2020). Design, synthesis, biological activity, molecular docking and computational studies on novel 1,4-disubstituted-1,2,3-Triazole-Thiosemicarbazone hybrid molecules. *Journal of Molecular Structure*, 1209, 127951. doi:<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.127951>
- Neumann, A., Czub, J., & Baginski, M. (2012). New Insights into the Membrane Mechanism of Action of Amphotericin B from Molecular Dynamics Simulations. *Biophysical Journal*, 102(3, Supplement 1), 96a. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bpj.2011.11.543>
- Nielsen, A. T., & Houlihan, W. J. (2011). The Aldol Condensation. *Organic Reactions*, 16, 1-438. doi:[doi:10.1002/0471264180.or016.01](https://doi.org/10.1002/0471264180.or016.01)
- PAHO. (2018). Leishmaniasis cutánea y mucosa. Retrieved from https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=6417&Itemid=39345&lang=es
- Pancote, C., Carvalho, B., Luchez, C., Fernandes, J., Politi, M., & Brandt, C. (2009). Simple and Efficient Access to 3-Ethoxycarbonylpyrroles, Benzofurans, and Naphthofurans. *Synthesis*, 3963-3966. doi:[10.1055/s-0029-1217053](https://doi.org/10.1055/s-0029-1217053)
- Passalacqua, T. G., Dutra, L. A., de Almeida, L., Velásquez, A. M. A., Torres, F. A. E., Yamasaki, P. R., dos Santos, M. B., Regasini, L. O., Michels, P. A. M., Bolzani, V. d. S., & Graminha, M. A. S. (2015). Synthesis and evaluation of novel prenylated chalcone derivatives as anti-leishmanial and anti-trypanosomal compounds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25(16), 3342-3345. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.05.072>
- Pinheiro, E., Brum-Soares, L., Reis, R., & Cubides, J. C. (2017). Chagas disease: review of needs, neglect, and obstacles to treatment access in Latin America. *Rev Soc Bras Med Trop*, 50(3), 296-300. doi:[10.1590/0037-8682-0433-2016](https://doi.org/10.1590/0037-8682-0433-2016)



- Pinto-Martinez, A., Hernández-Rodríguez, V., Rodríguez-Durán, J., Hejchman, E., & Benaim, G. (2018). Anti-Trypanosoma cruzi action of a new benzofuran derivative based on amiodarone structure. *Experimental Parasitology*, 189, 8-15. doi:<https://doi.org/10.1016/j.exppara.2018.04.010>
- PLoS Pathogens Issue Image | Vol. 5(8) August 2009. (2009). *PLOS Pathogens*, 5(8), ev05.i08. doi:[10.1371/image.ppat.v05.i08](https://doi.org/10.1371/image.ppat.v05.i08)
- Resh, M. D. (2006). Trafficking and signaling by fatty-acylated and prenylated proteins. *Nature Chemical Biology*, 2(11), 584-590. doi:[10.1038/nchembio834](https://doi.org/10.1038/nchembio834)
- Roussaki, M., Hall, B., Lima, S. C., da Silva, A. C., Wilkinson, S., & Detsi, A. (2013). Synthesis and anti-parasitic activity of a novel quinolinone–chalcone series. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23(23), 6436-6441. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.09.047>
- Sahu, N. K., Balbhadra, S. S., Choudhary, J., & Kohli, D. V. (2012). Exploring pharmacological significance of chalcone scaffold: a review. *Curr Med Chem*, 19(2), 209-225. doi:[10.2174/092986712803414132](https://doi.org/10.2174/092986712803414132)
- Shotter, R. G., Johnston, K. M., & Jones, J. F. (1978). Reactions of unsaturated acid halides—IV11Part III. K.M. Johnston and J.F. Jones, *J. Chem. Soc. (C)*, 814 (1969).: Competitive friedel-crafts acylations and alkylations of monohalogenobenzenes by the bifunctional cinnamoyl chloride. *Tetrahedron*, 34(6), 741-746. doi:[https://doi.org/10.1016/0040-4020\(78\)88113-7](https://doi.org/10.1016/0040-4020(78)88113-7)
- SINAVE. (2020). *Bolín Epidemiológico*.
- Singh, P., Anand, A., & Kumar, V. (2014). Recent developments in biological activities of chalcones: A mini review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 85, 758-777. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.08.033>
- SSD. (2008). *NORMA Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-003-SSA2-2008, Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de enfermedades transmitidas por vector*.: Diario Oficial de la Federación



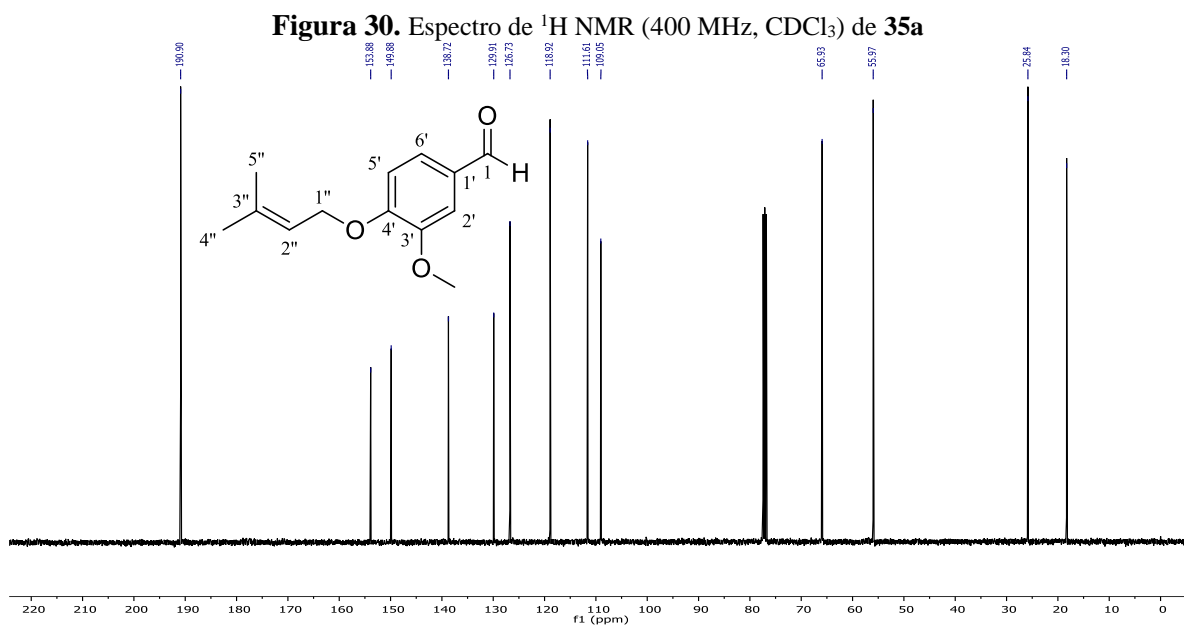
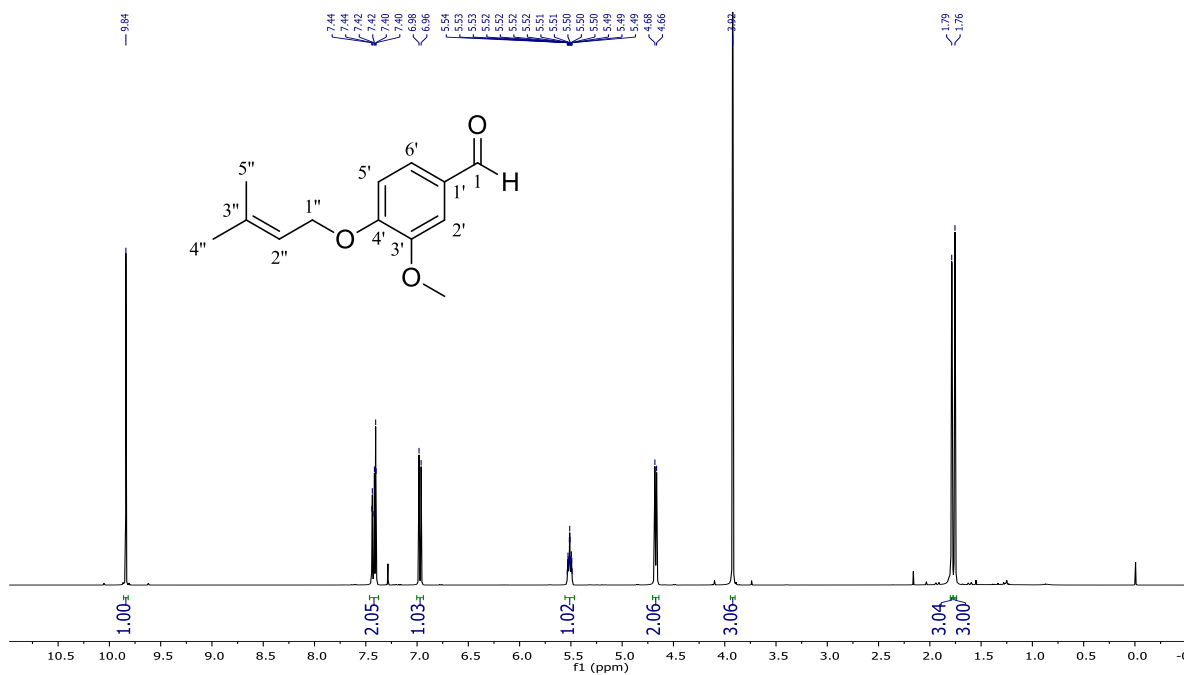
- Stow, T. (2015). The drug development and approval process is about much more than the final “okay”. Retrieved from <https://catalyst.phrma.org/the-drug-development-and-approval-process-is-about-much-more-than-the-final-okay>
- Sundar, S., Mehta, H., Chhabra, A., Singh, V., Chauhan, V., Desjeux, P., & Rai, M. (2006). Amphotericin B colloidal dispersion for the treatment of Indian visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis*, 42(5), 608-613. doi:10.1086/500138
- Thakur, C. P., Singh, R. K., Hassan, S. M., Kumar, R., Narain, S., & Kumar, A. (1999). Amphotericin B deoxycholate treatment of visceral leishmaniasis with newer modes of administration and precautions: a study of 938 cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 93(3), 319-323. doi:10.1016/s0035-9203(99)90037-8
- Thévenin, M., Thoret, S., Grellier, P., & Dubois, J. (2013). Synthesis of polysubstituted benzofuran derivatives as novel inhibitors of parasitic growth. *Bioorg Med Chem*, 21(17), 4885-4892. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.07.002>
- Wei, P., Ye, Z., Cao, S., Bai, S., Seeberger, P. H., Yin, J., & Hu, J. (2020). Combination therapy with amphotericin B and doxorubicin encapsulated in mannosylated nanomicelles for visceral leishmaniasis. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 598, 124804. doi:<https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2020.124804>
- WHO. (2020). Leishmaniasis. Retrieved from <https://www.who.int/leishmaniasis/burden/en/>
- Wu, X. F., Neumann, H., & Beller, M. (2010). Palladium-catalyzed coupling reactions: carbonylative Heck reactions to give chalcones. *Angew Chem Int Ed Engl*, 49(31), 5284-5288. doi:10.1002/anie.201002155
- Wu, X. F., Neumann, H., & Beller, M. (2012). Palladium-catalyzed oxidative carbonylative coupling reactions of arylboronic acids with styrenes to chalcones under mild aerobic conditions. *Chem Asian J*, 7(2), 282-285. doi:10.1002/asia.201100630
- Xu, C., Chen, G., & Huang, X. (1995). CHALCONES BY THE WITTIG REACTION OF A STABLE YLIDE WITH ALDEHYDES UNDER MICROWAVE IRRADIATION. *Organic Preparations and Procedures International*, 27(5), 559-561. doi:10.1080/00304949509458500



- Yadav, A. K., Singh, B. K., Singh, N., & Tripathi, R. P. (2007). An elegant and unprecedented approach to 2-methylbenzofurans. *Tetrahedron Letters*, 48(38), 6628-6632. doi:<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.07.118>
- Zhai, L., Blom, J., Chen, M., Christensen, S. B., & Kharazmi, A. (1995). The antileishmanial agent licochalcone A interferes with the function of parasite mitochondria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 39(12), 2742. doi:10.1128/AAC.39.12.2742
- Zhou, B., & Xing, C. (2015). Diverse Molecular Targets for Chalcones with Varied Bioactivities. *Med Chem (Los Angeles)*, 5(8), 388-404. doi:10.4172/2161-0444.1000291
- Zhuang, C., Zhang, W., Sheng, C., Zhang, W., Xing, C., & Miao, Z. (2017). Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. *Chem Rev*, 117(12), 7762-7810. doi:10.1021/acs.chemrev.7b00020

XI. ANEXO

11.1 Espectros de ^1H NMR, ^{13}C NMR y FT-IR de los compuestos sintetizados



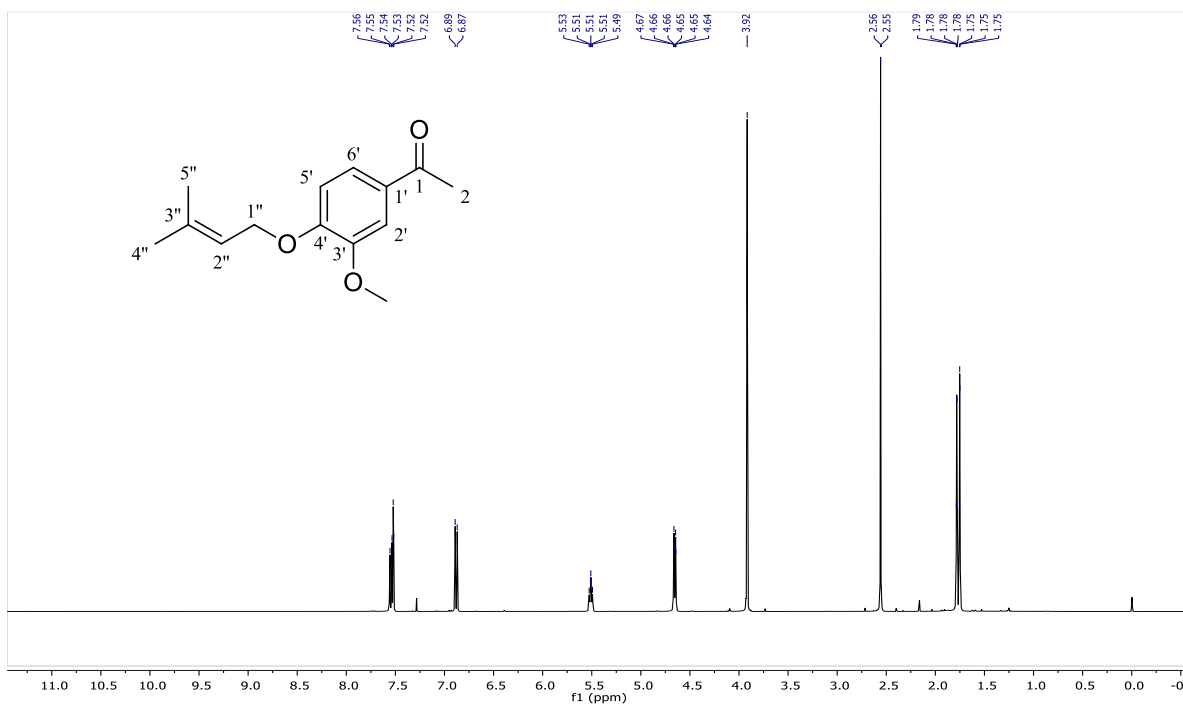


Figura 32. Espectro de $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) de 35b

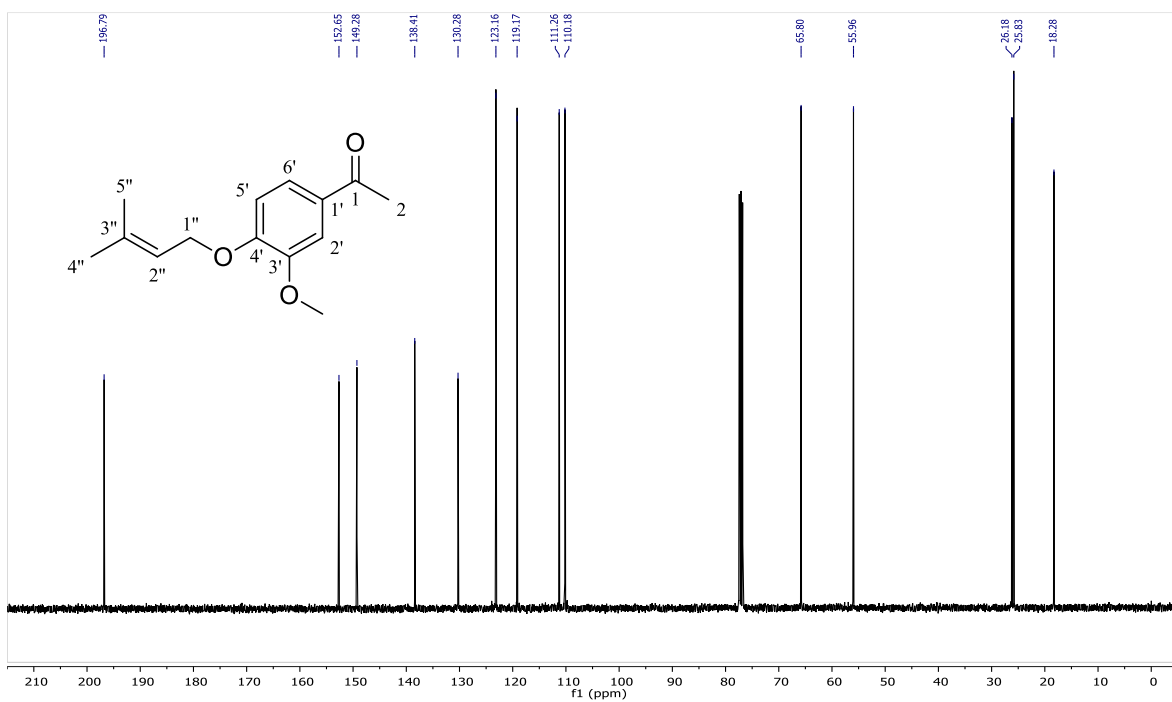


Figura 33. Espectro de $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) de 35b

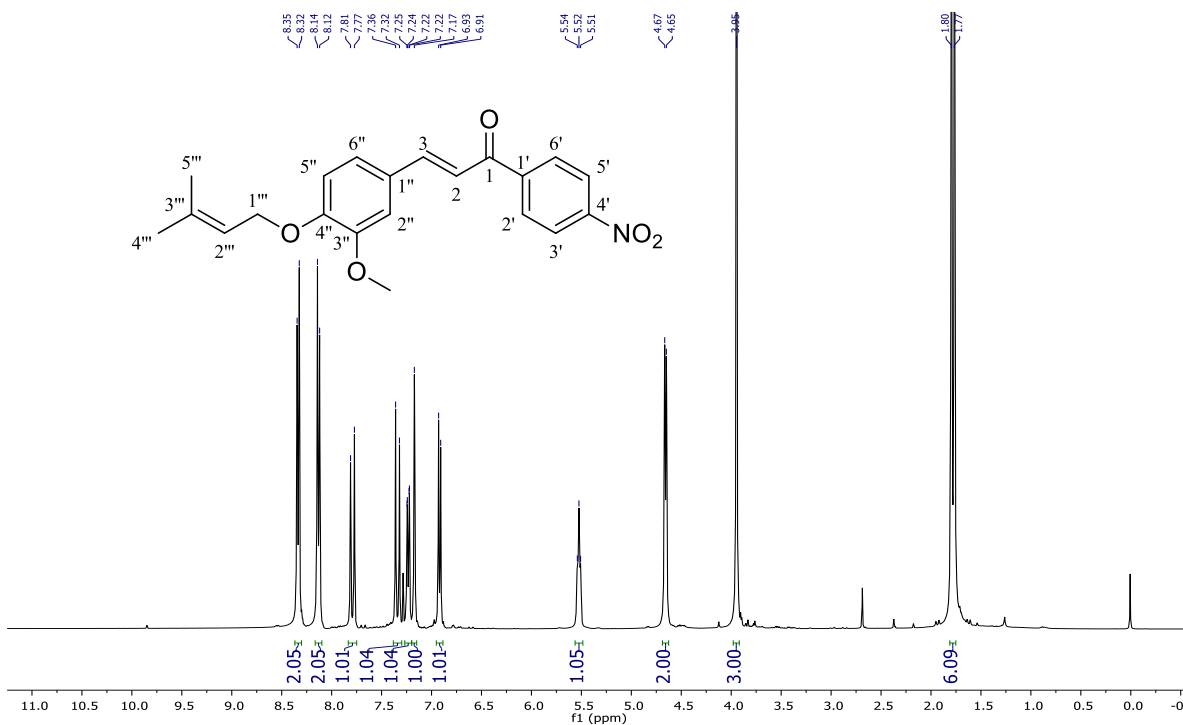


Figura 34. Espectro de ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) de **37j**

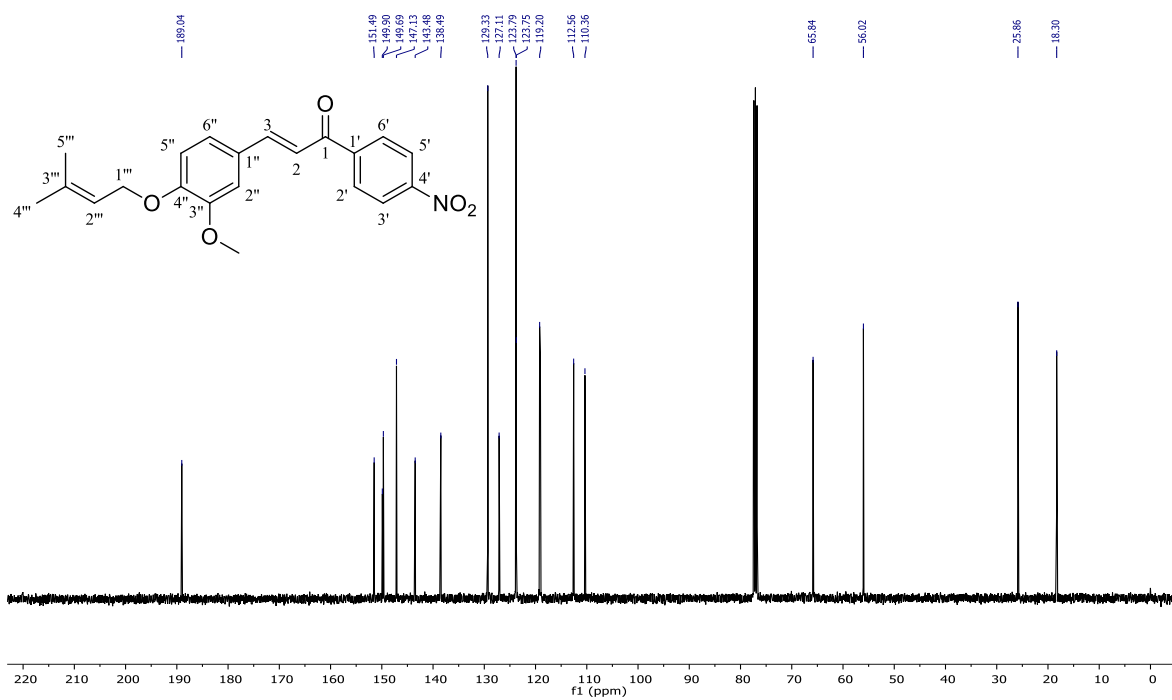


Figura 35. Espectro de ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) de **37j**

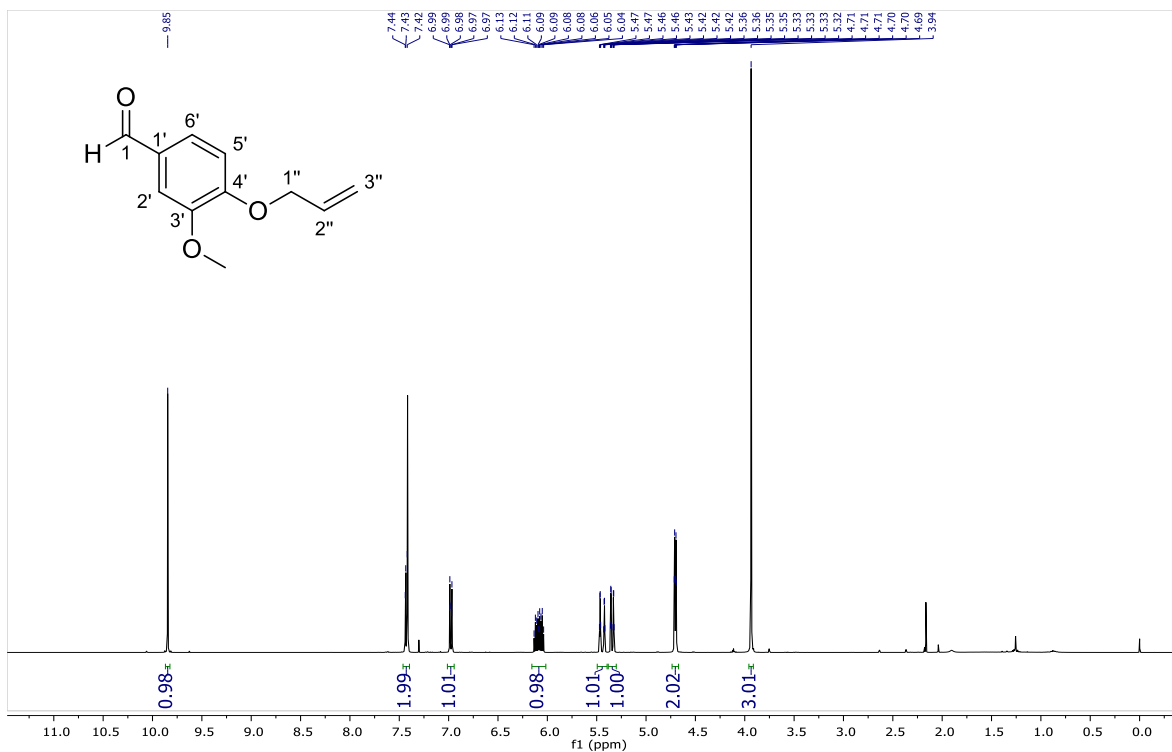


Figura 36. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) Espectro de 42a

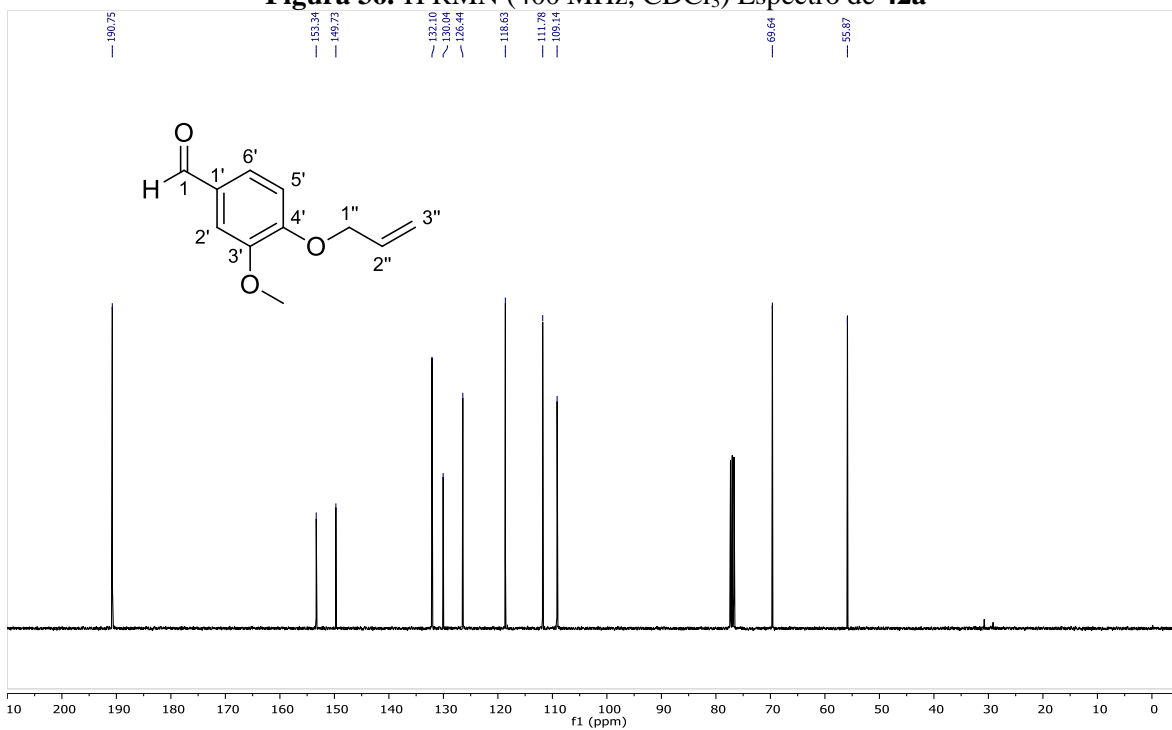


Figura 37. ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) Espectro de 42a

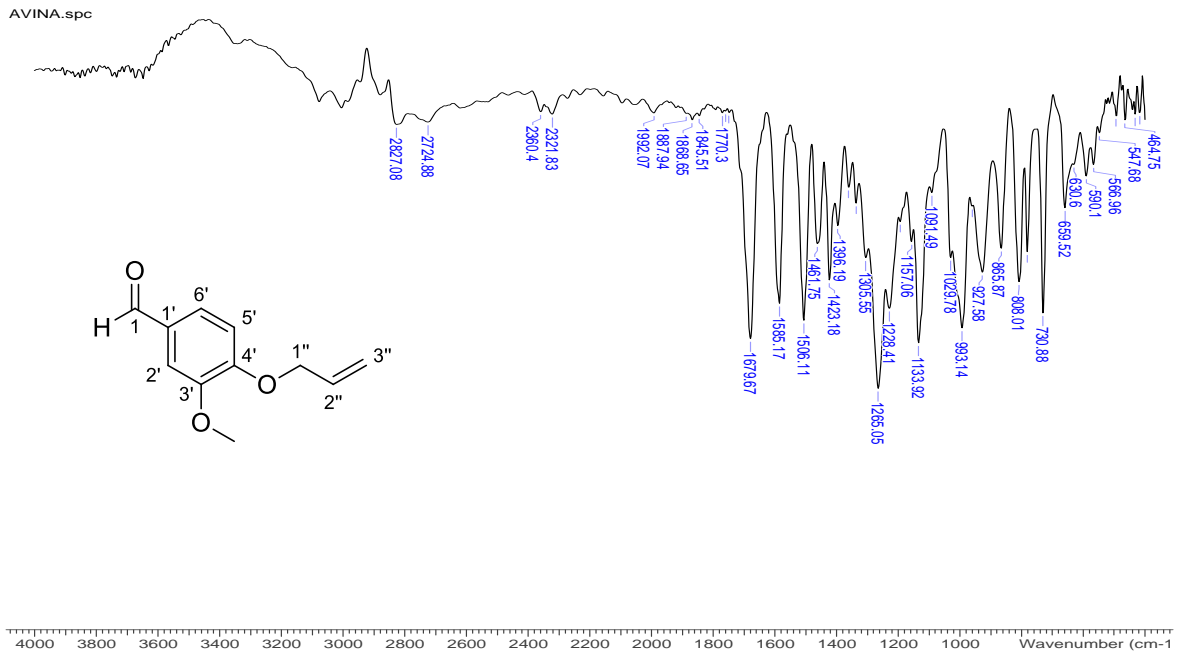
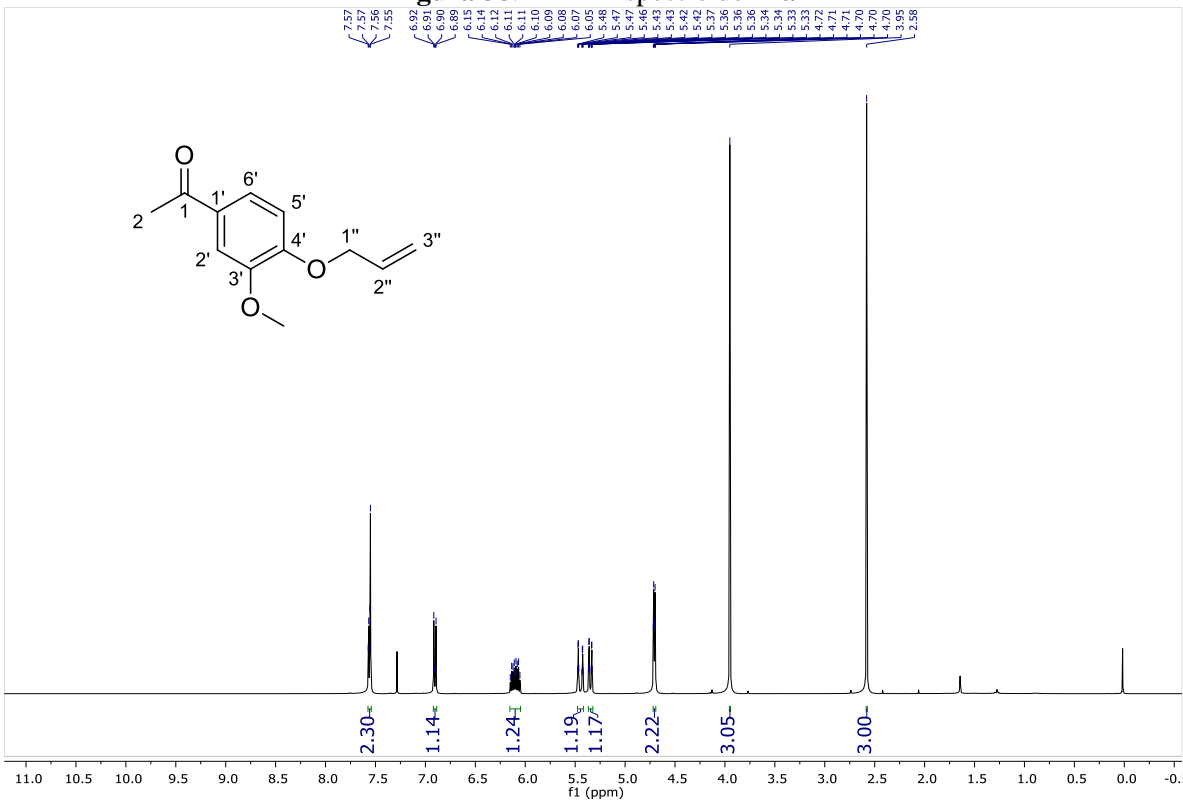


Figura 38. FT-IR Espectro de 42a

Figura 39. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) Espectro de 42b

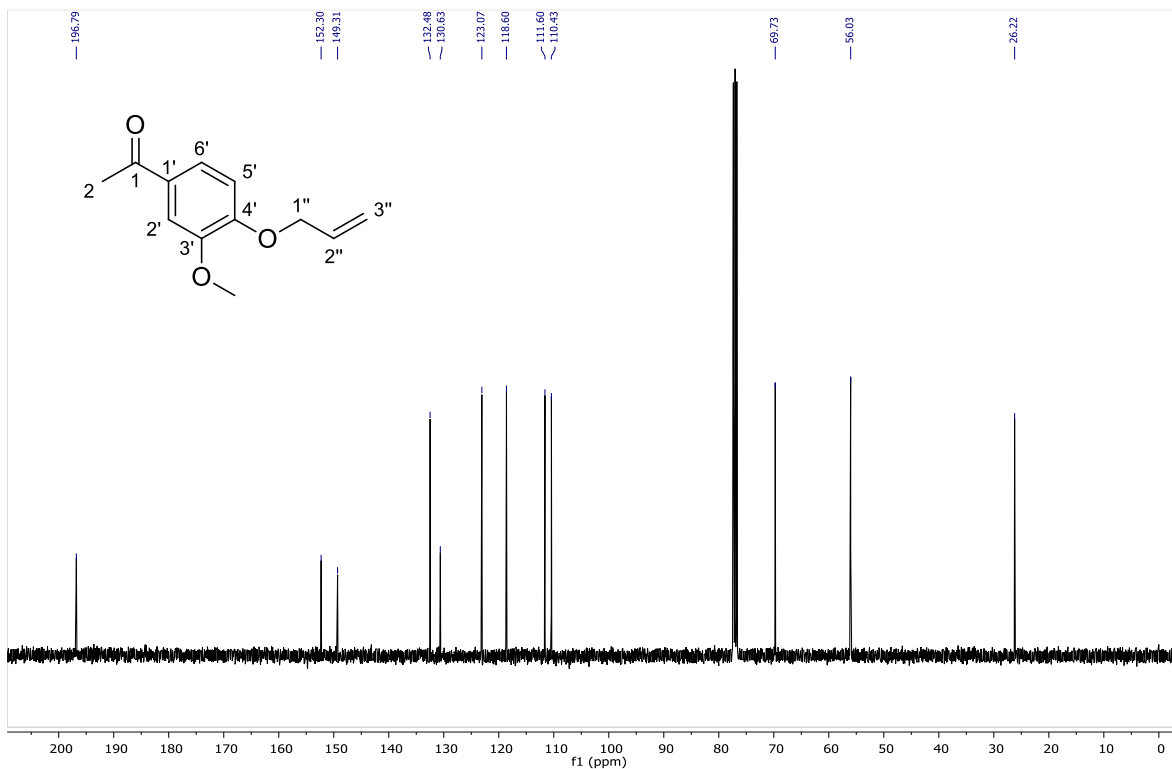


Figura 40. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 42b

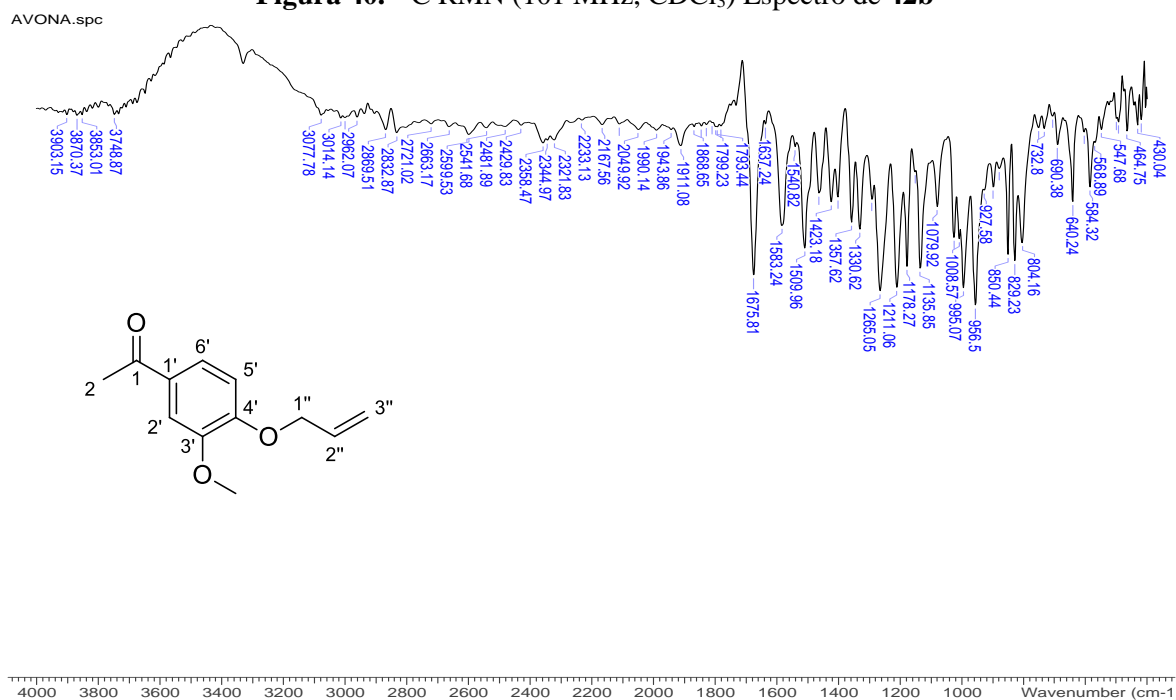


Figura 41. FT-IR Espectro de 42b

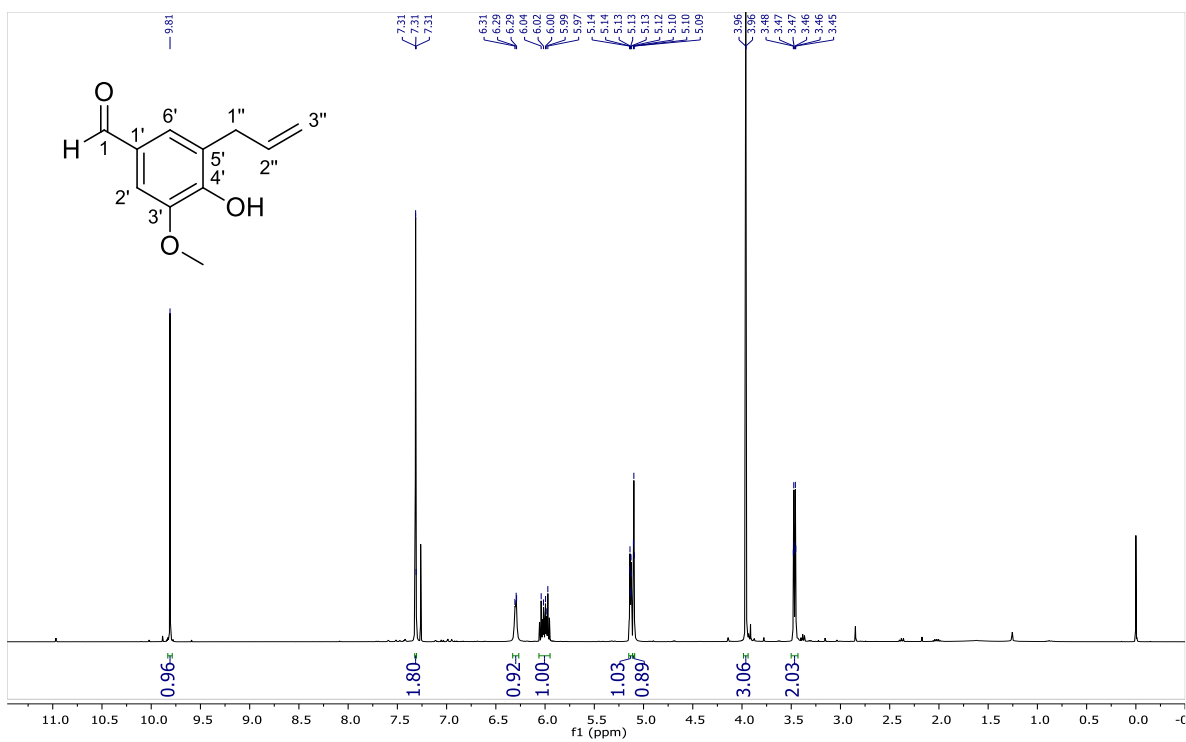


Figura 42. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) Espectro de 43a

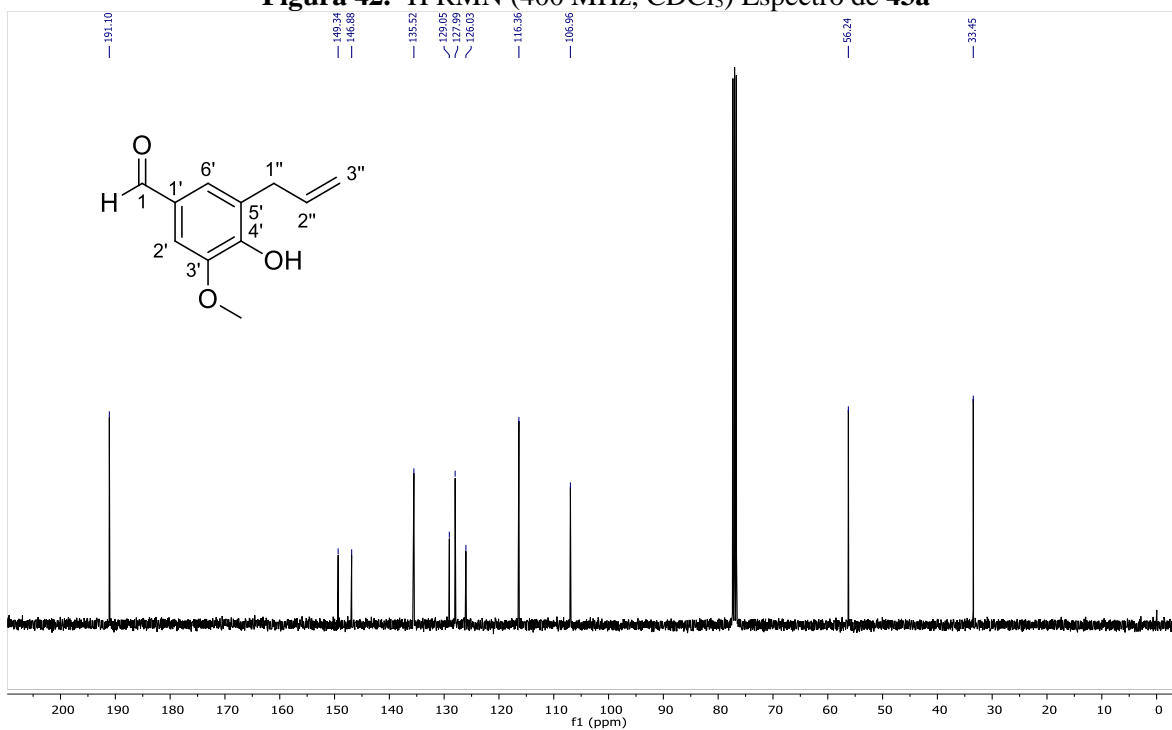


Figura 43. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 43a

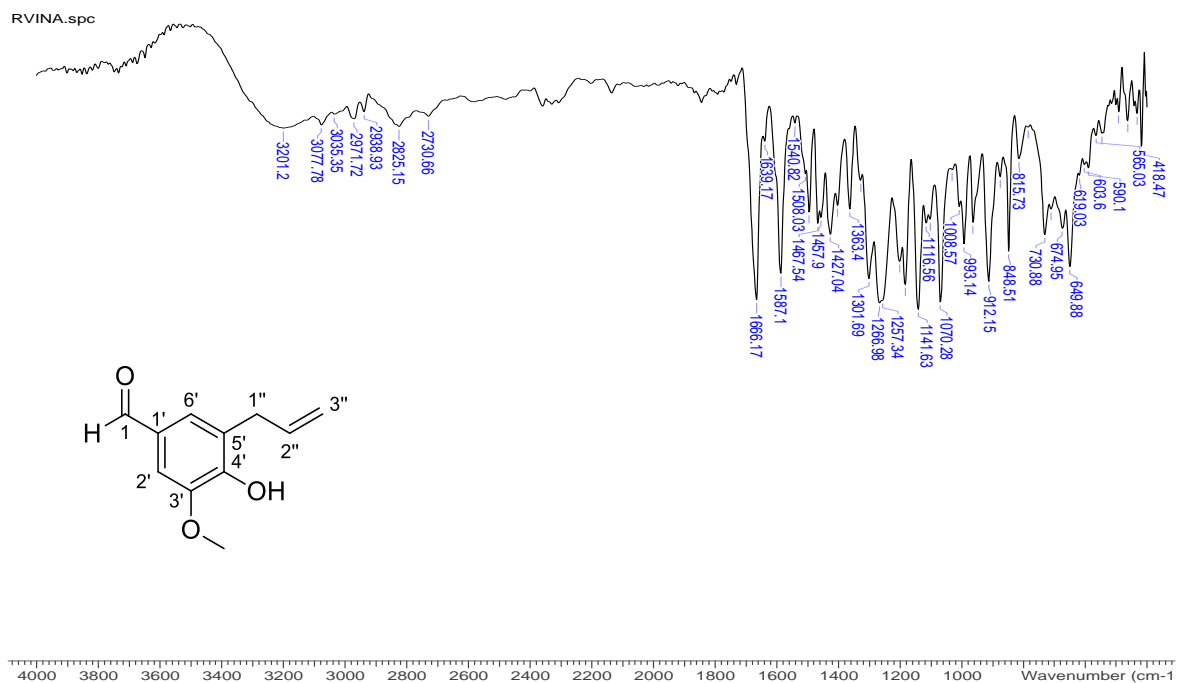


Figura 44. FT-IR Espectro de 43a

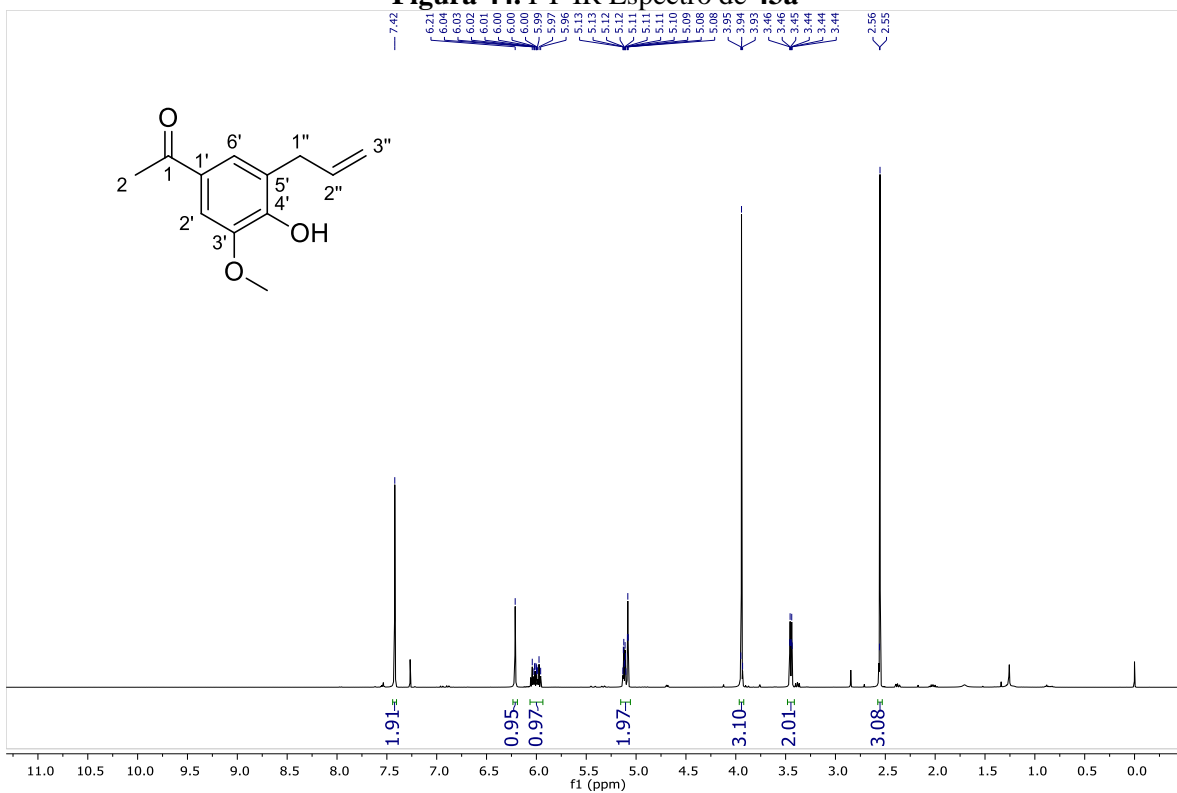


Figura 45. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) Espectro de 43b

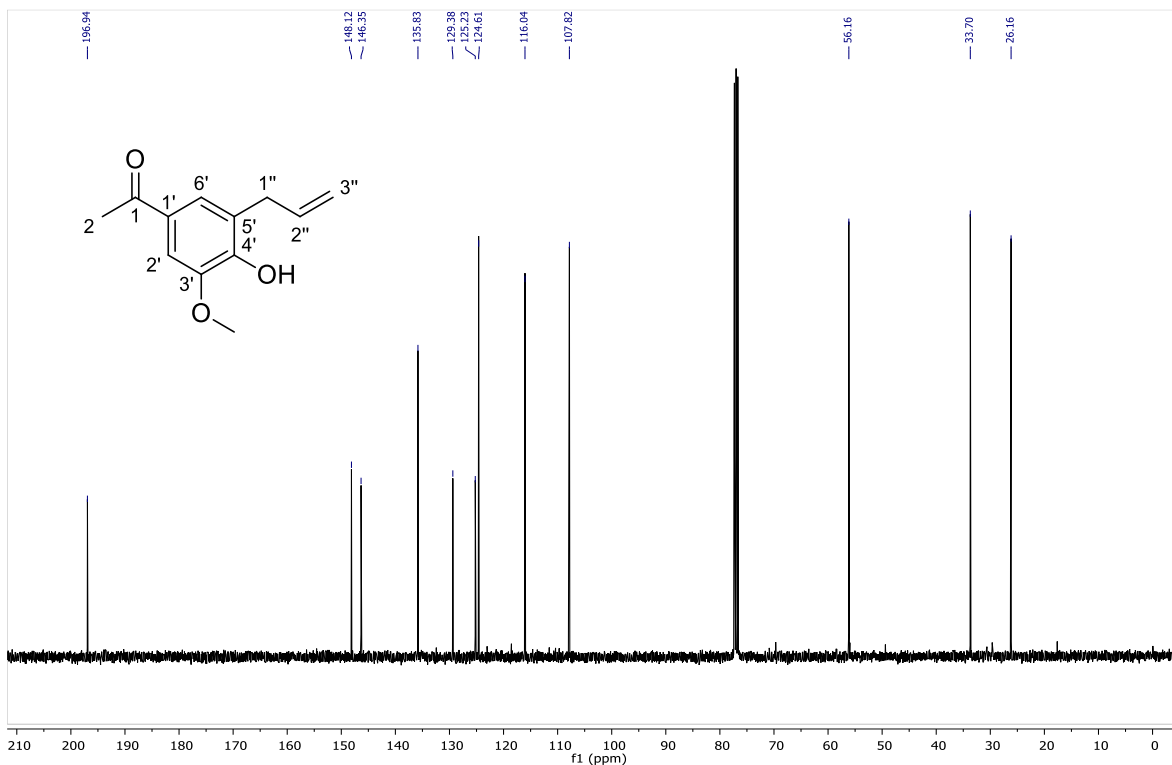


Figura 46. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 43b

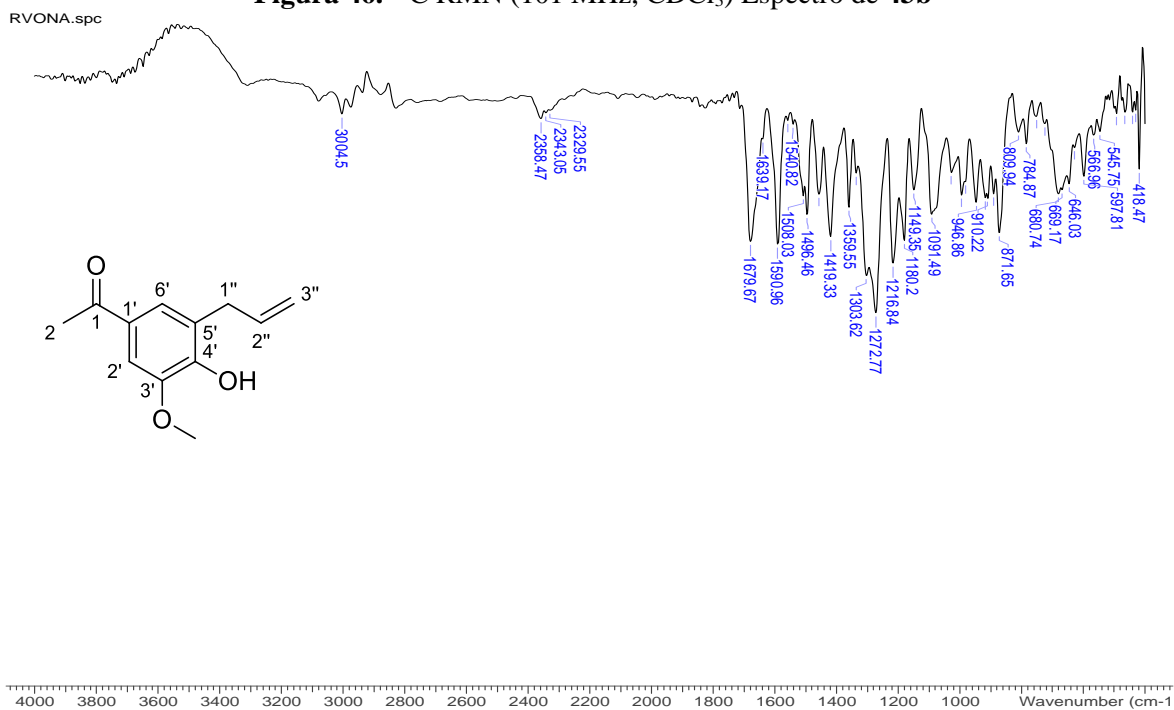


Figura 47. FT-IR Espectro de 43b

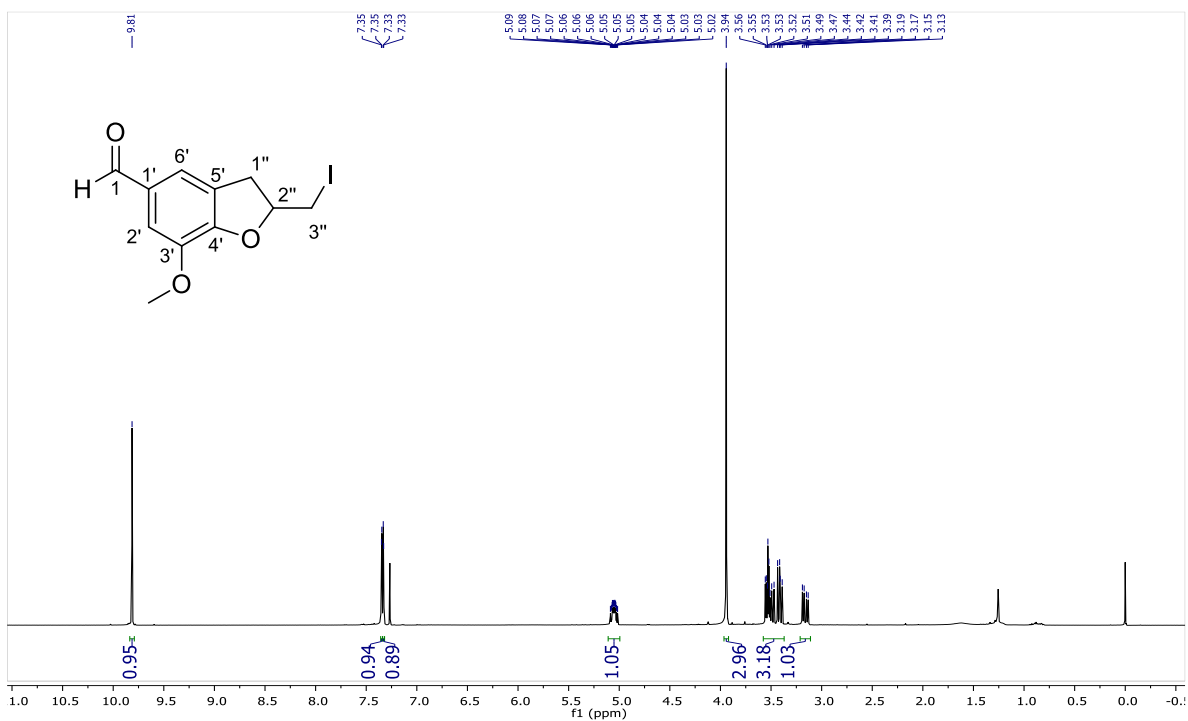


Figura 48. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) Espectro de **49a**

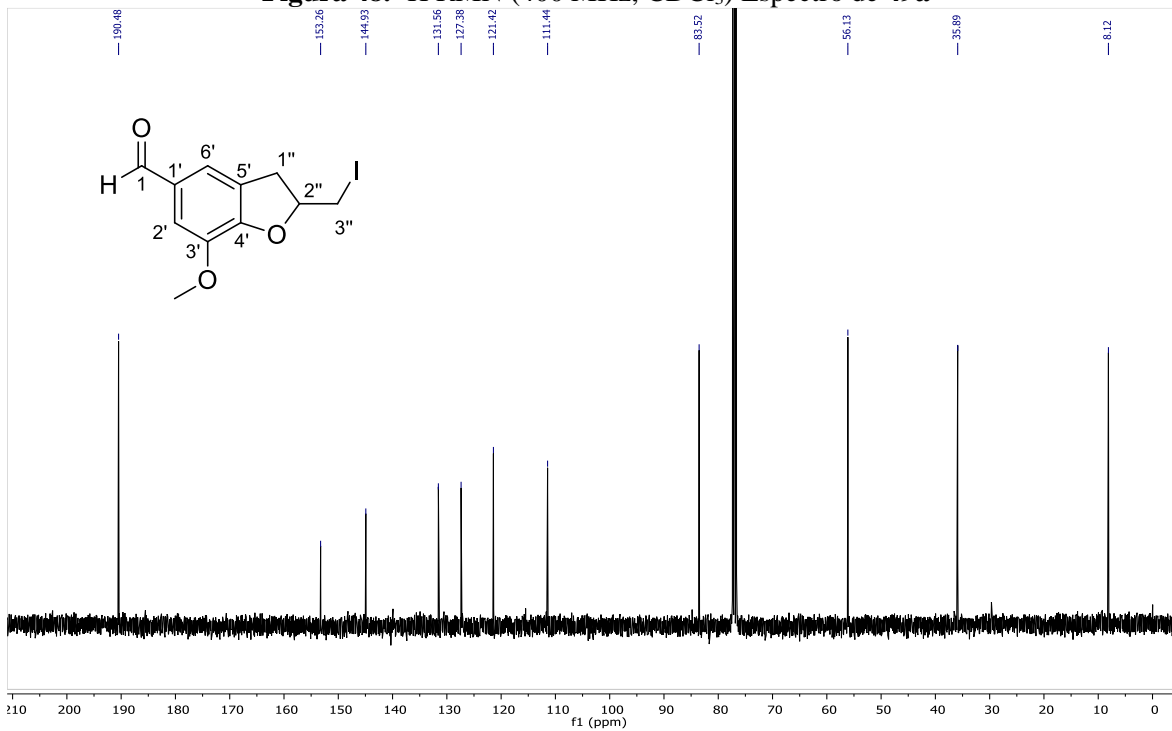


Figura 49. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de **49b**

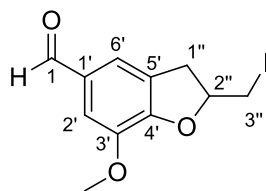
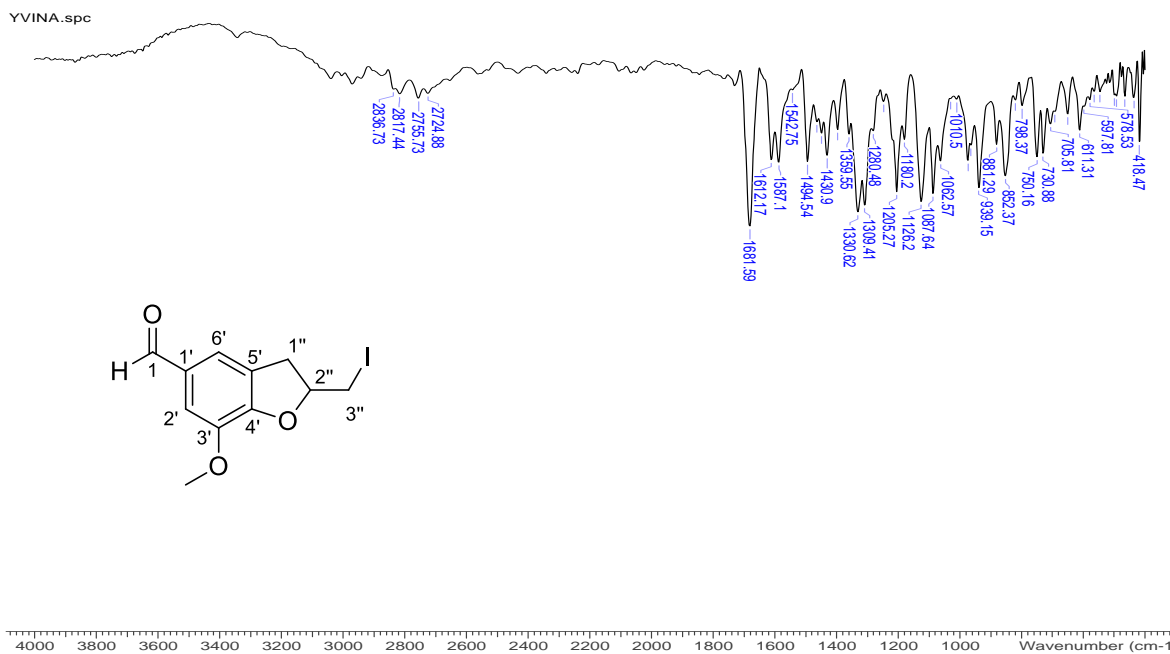


Figura 50. FT-IR Espectro de 49a

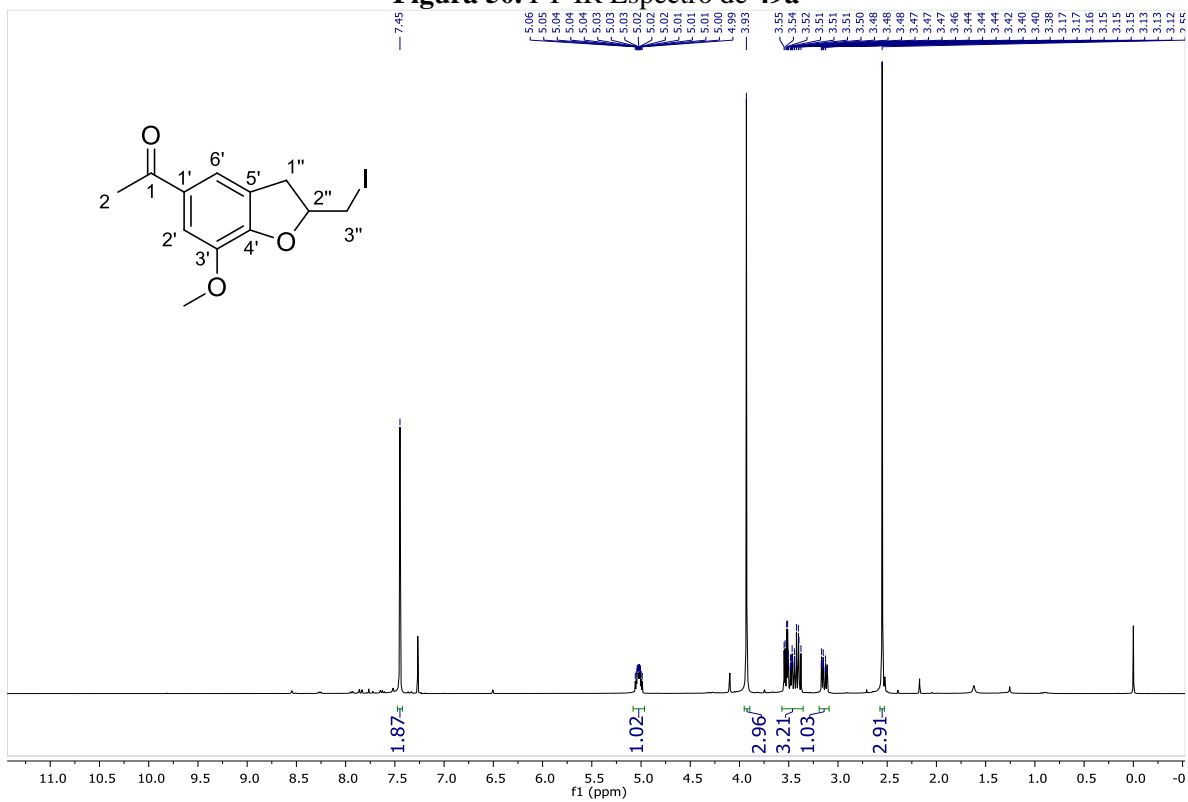


Figura 51. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) Espectro de 49b

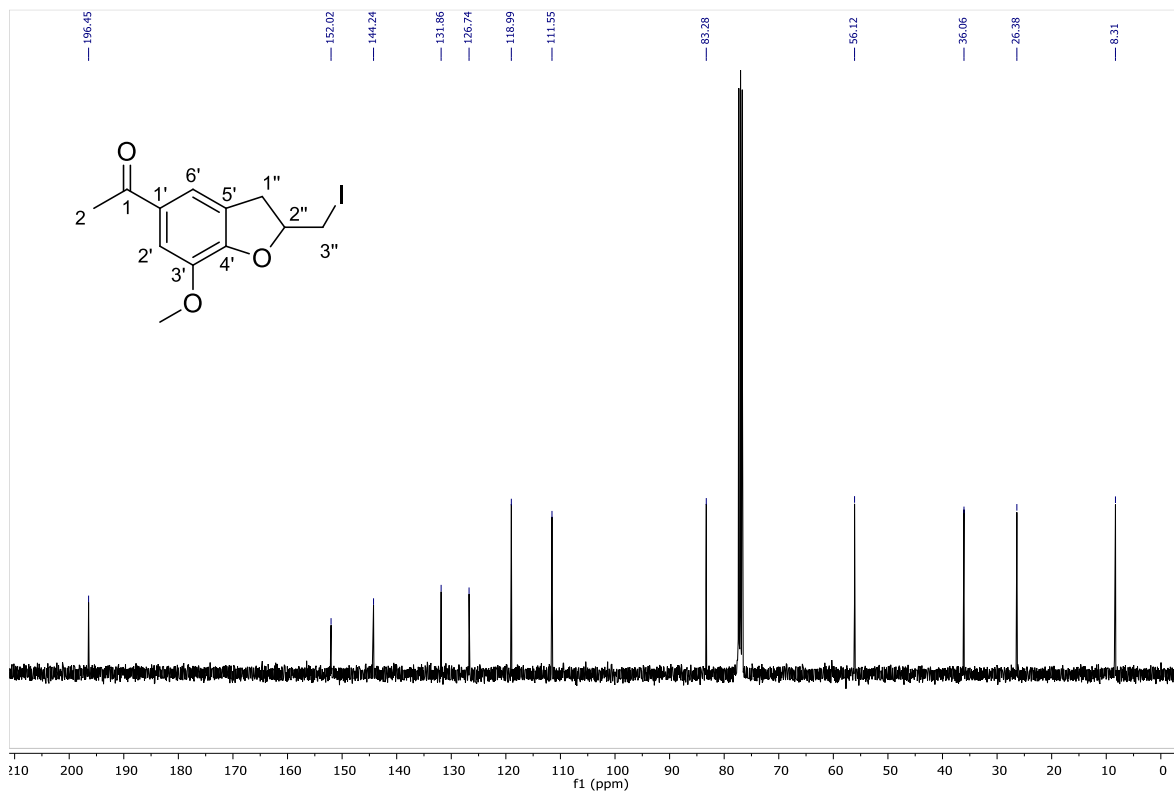


Figura 52. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 49b

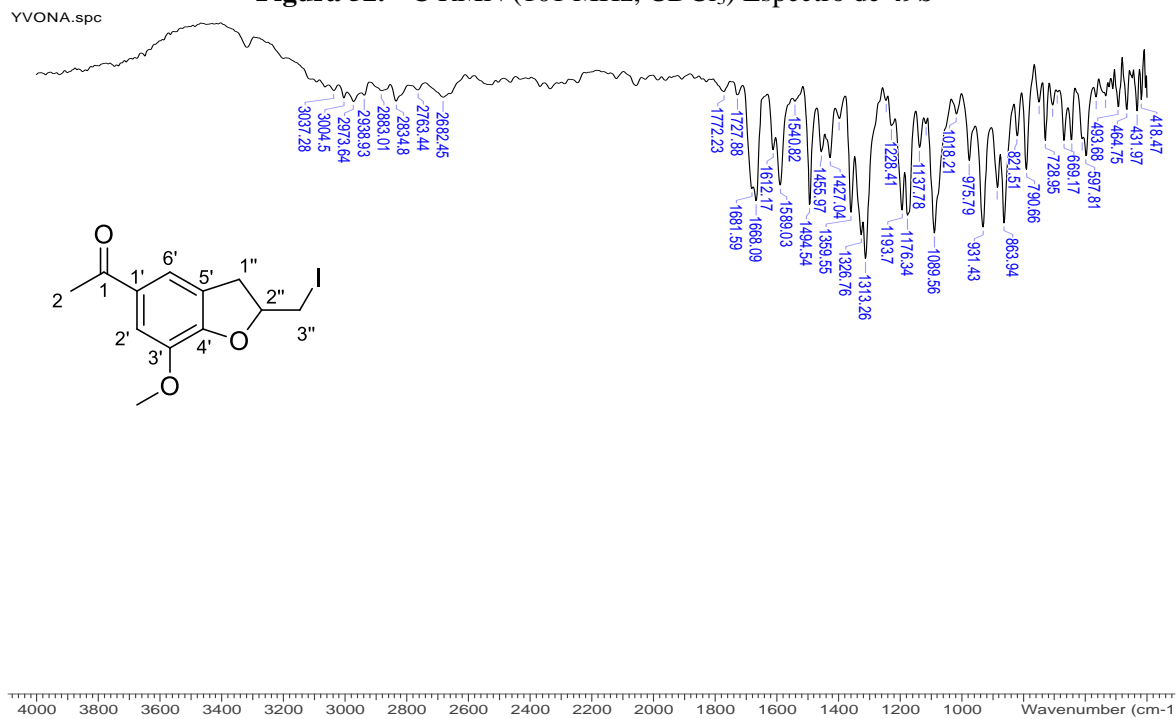


Figura 53. FT-IR Espectro de 49b

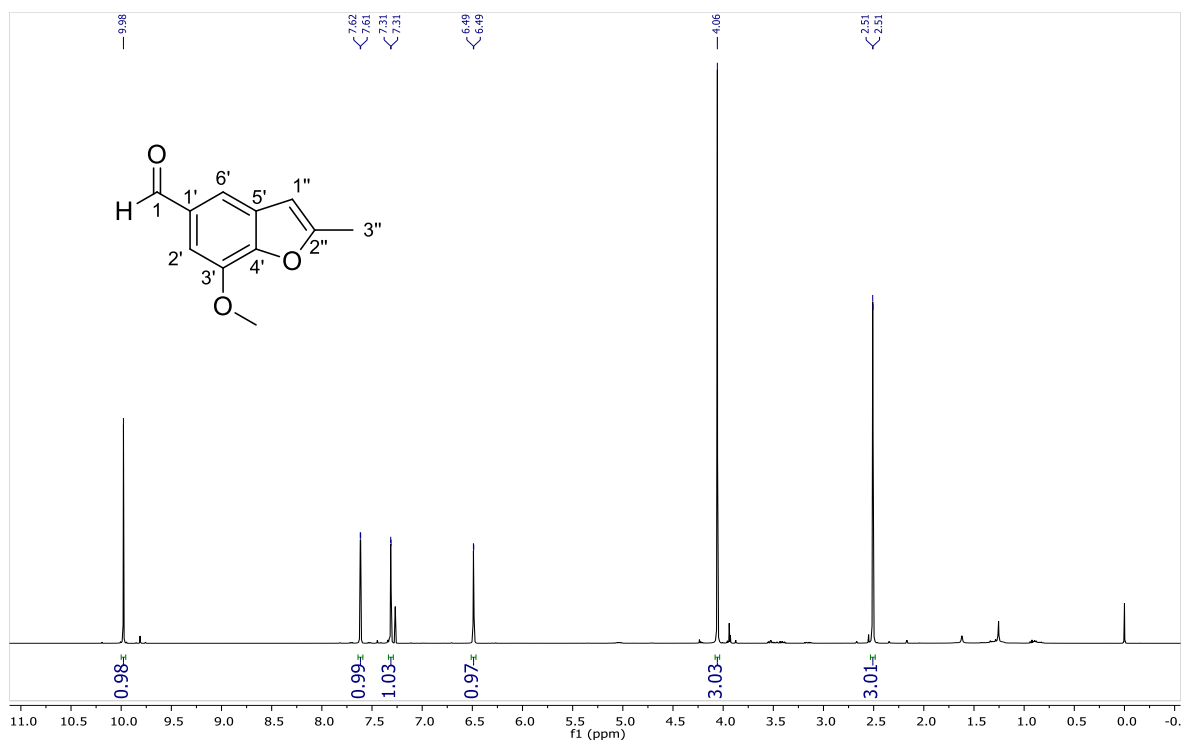


Figura 54. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) Espectro de 44a

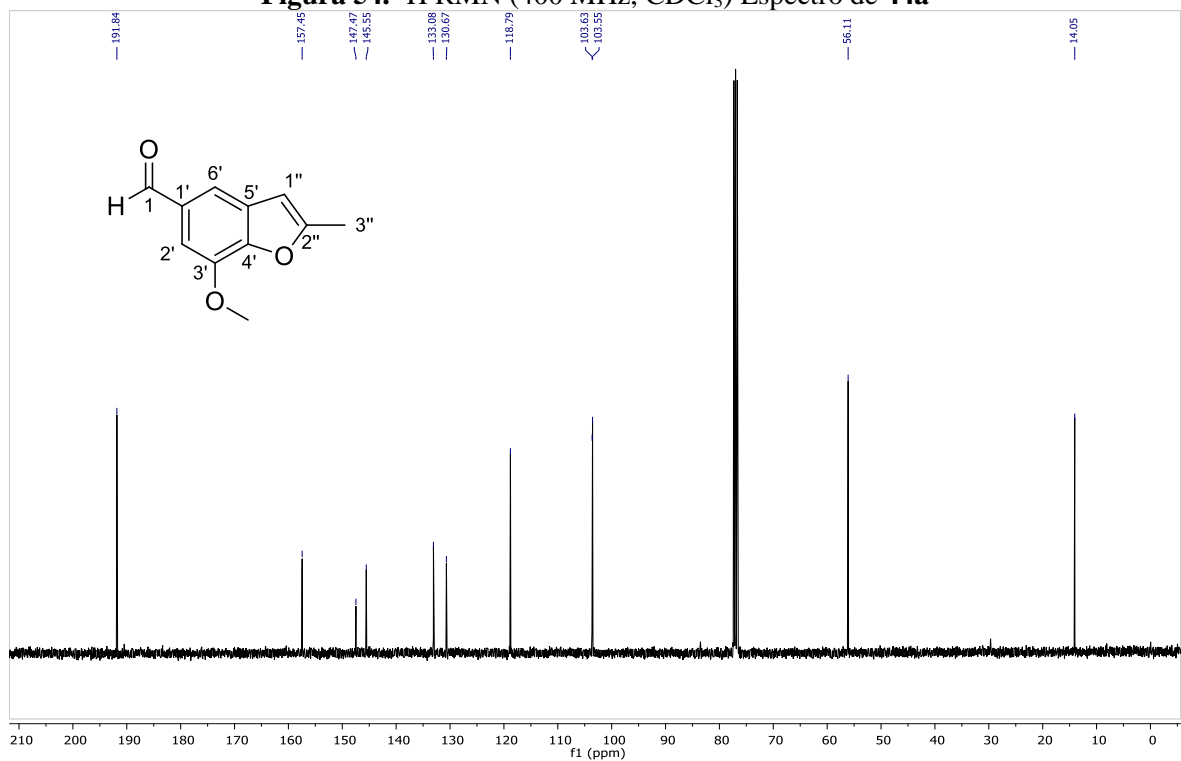


Figura 55. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 44a

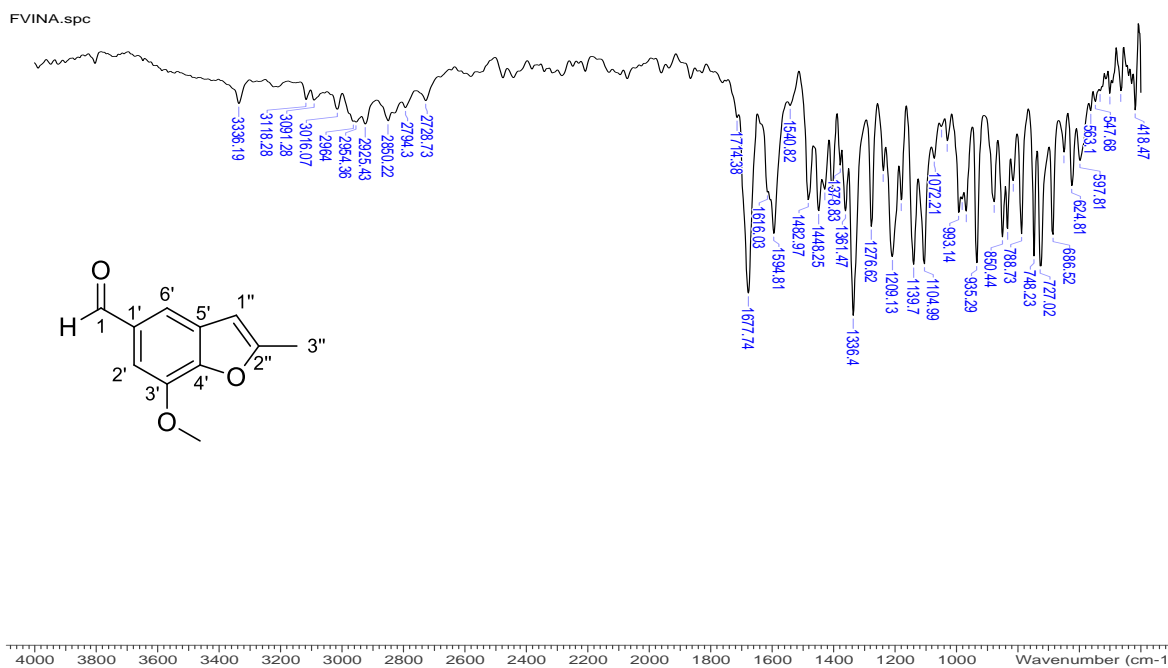


Figura 56. FT-IR Espectro de 44a

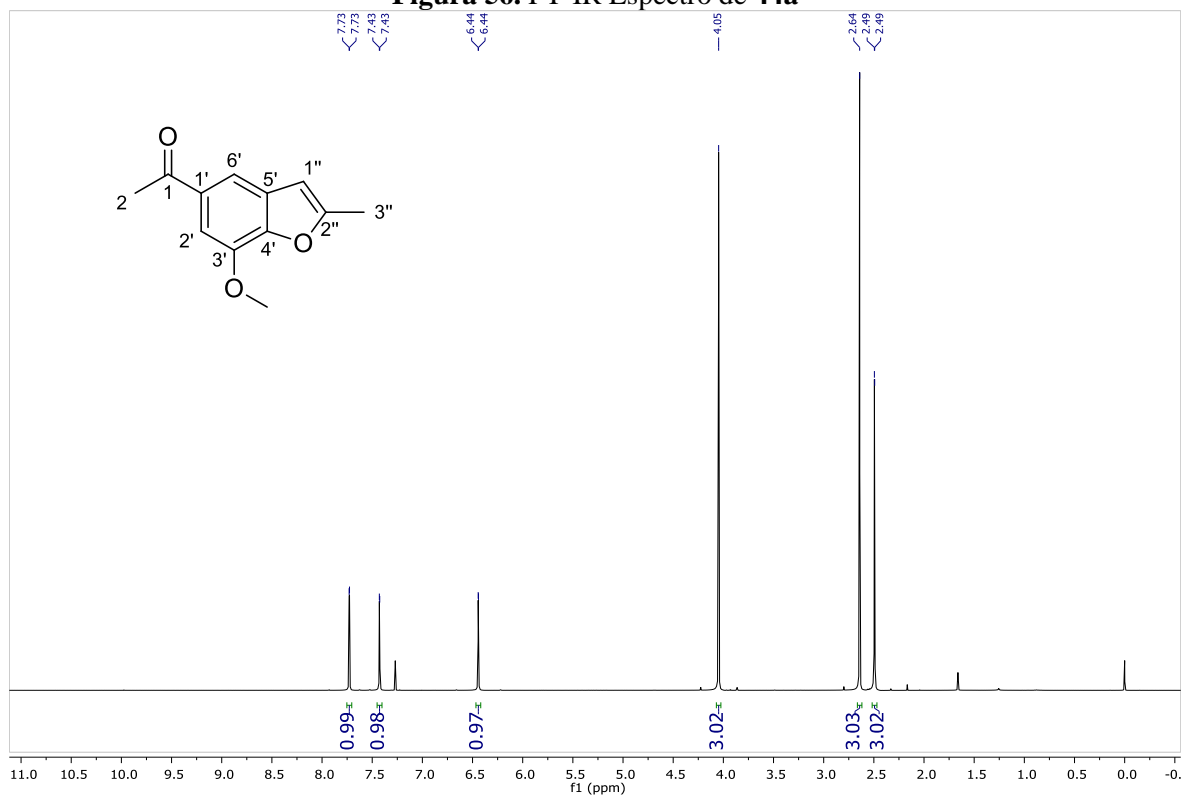


Figura 57. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) Espectro de 44b

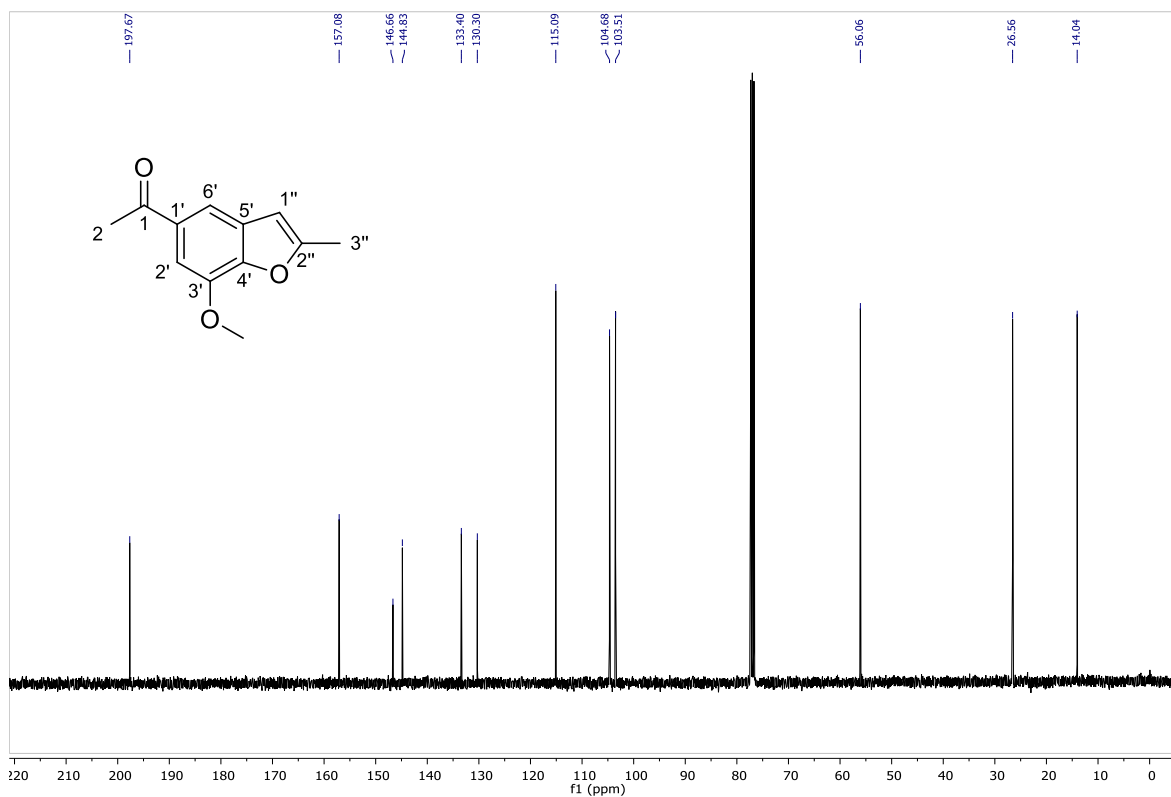


Figura 58. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 44b

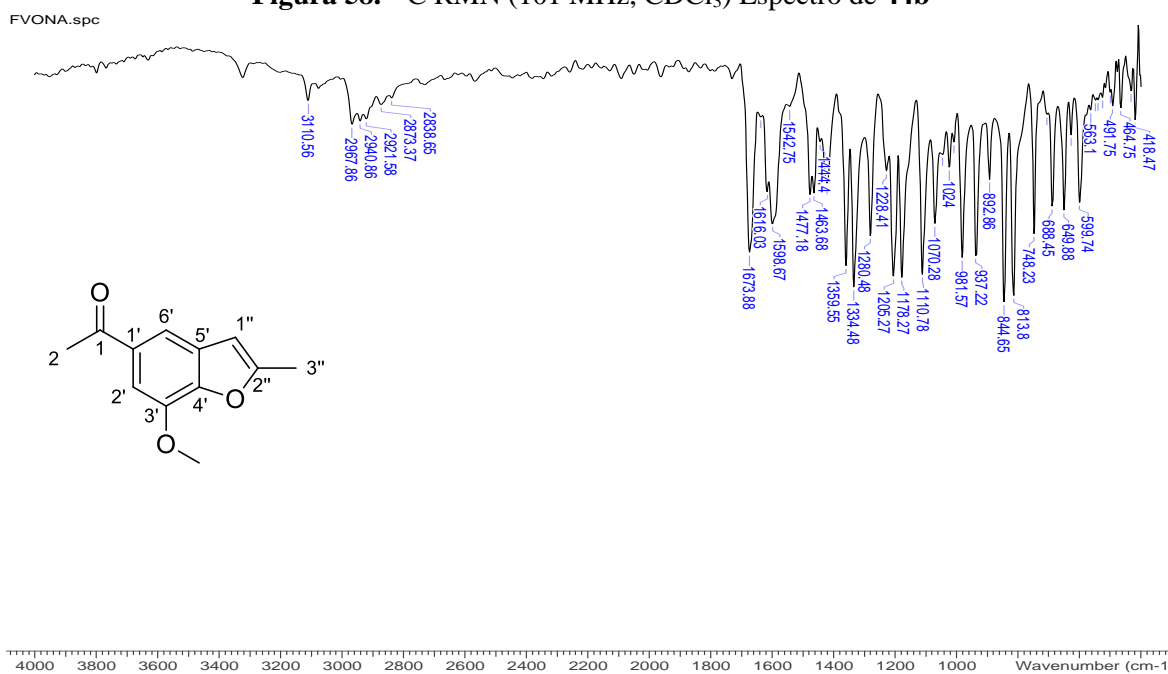
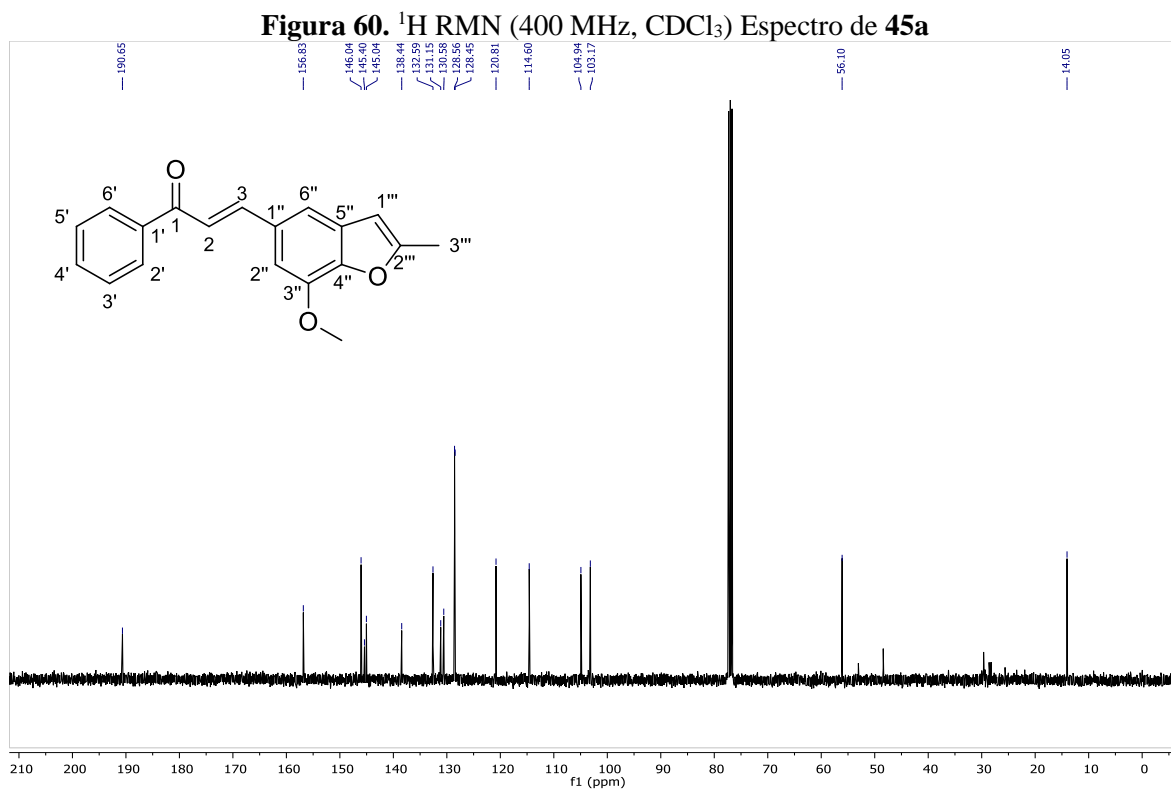
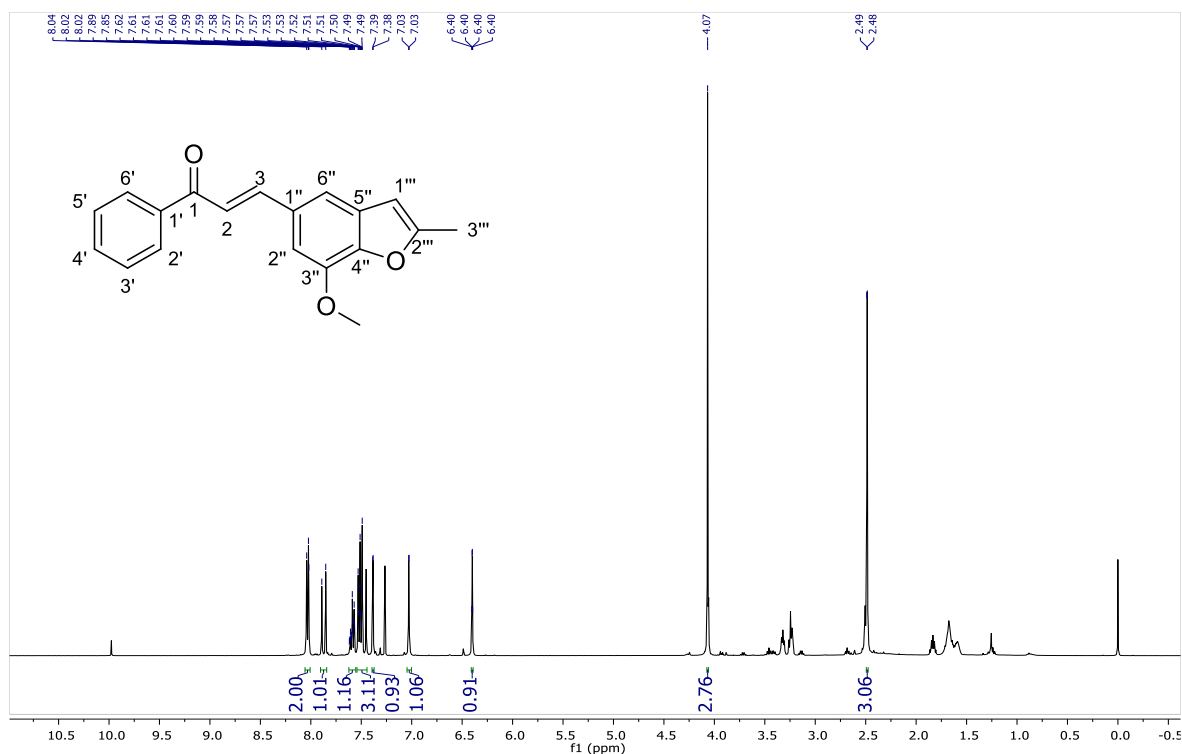


Figura 59. FT-IR Espectro de 44b



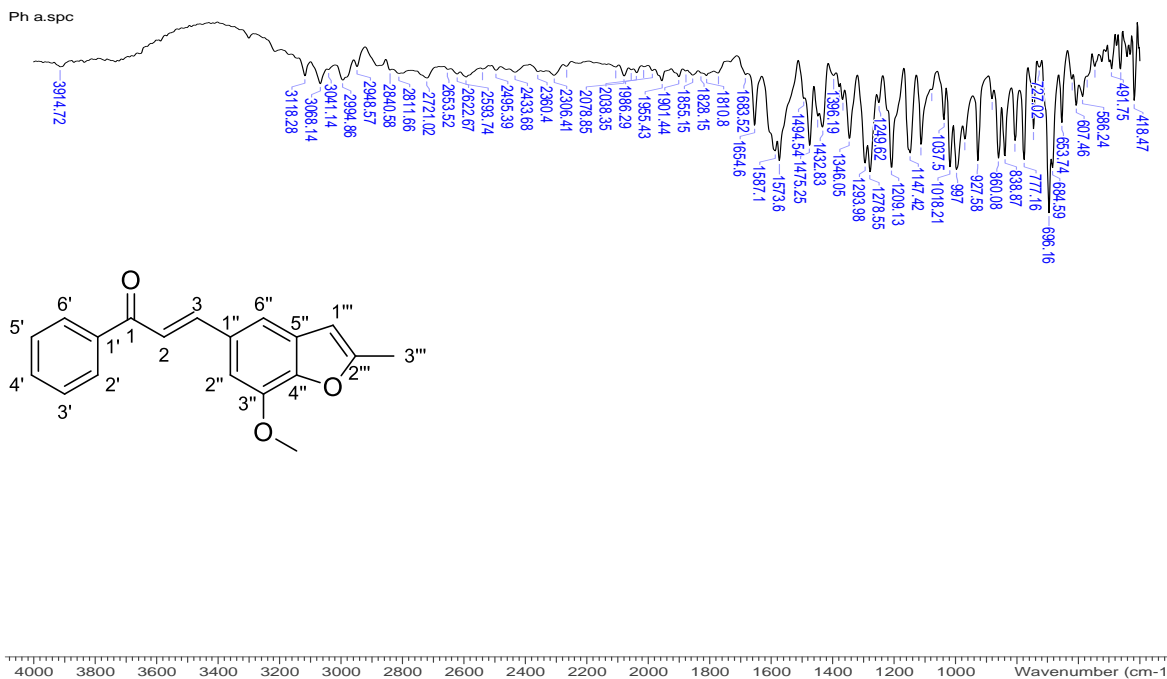


Figura 62. FT-IR Espectro de 45a

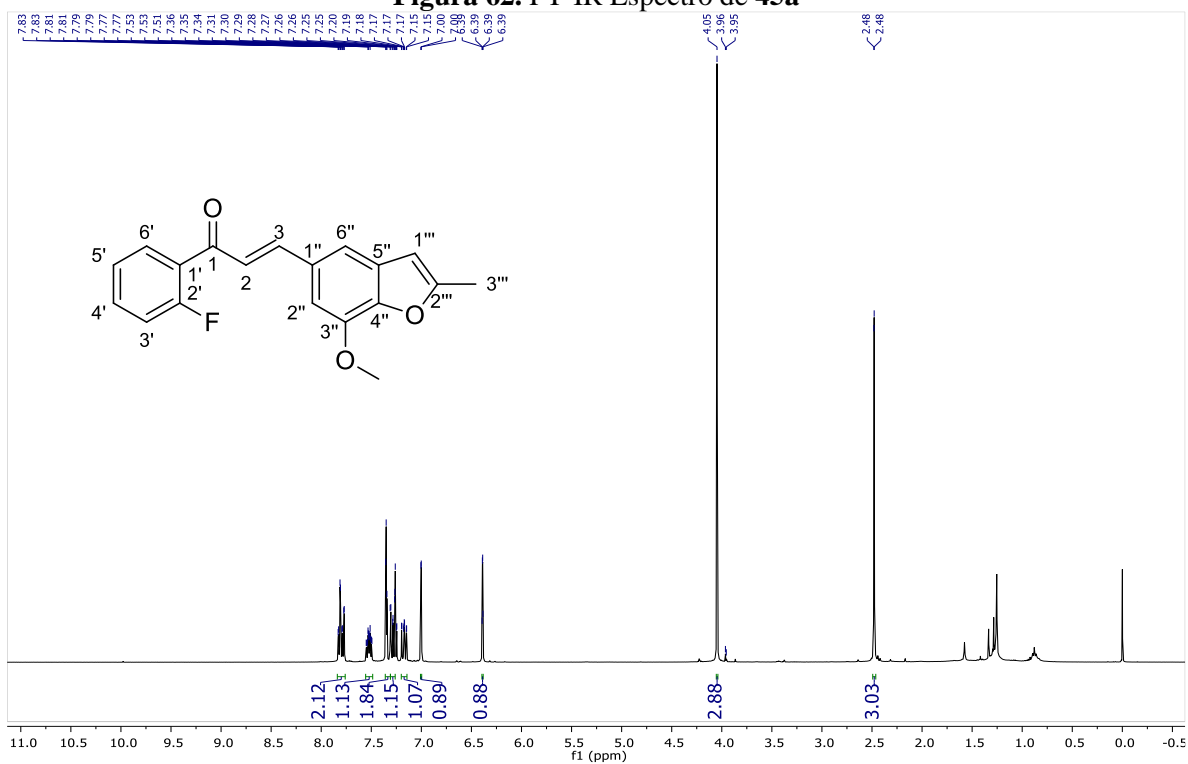


Figura 63. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) Espectro de 45b

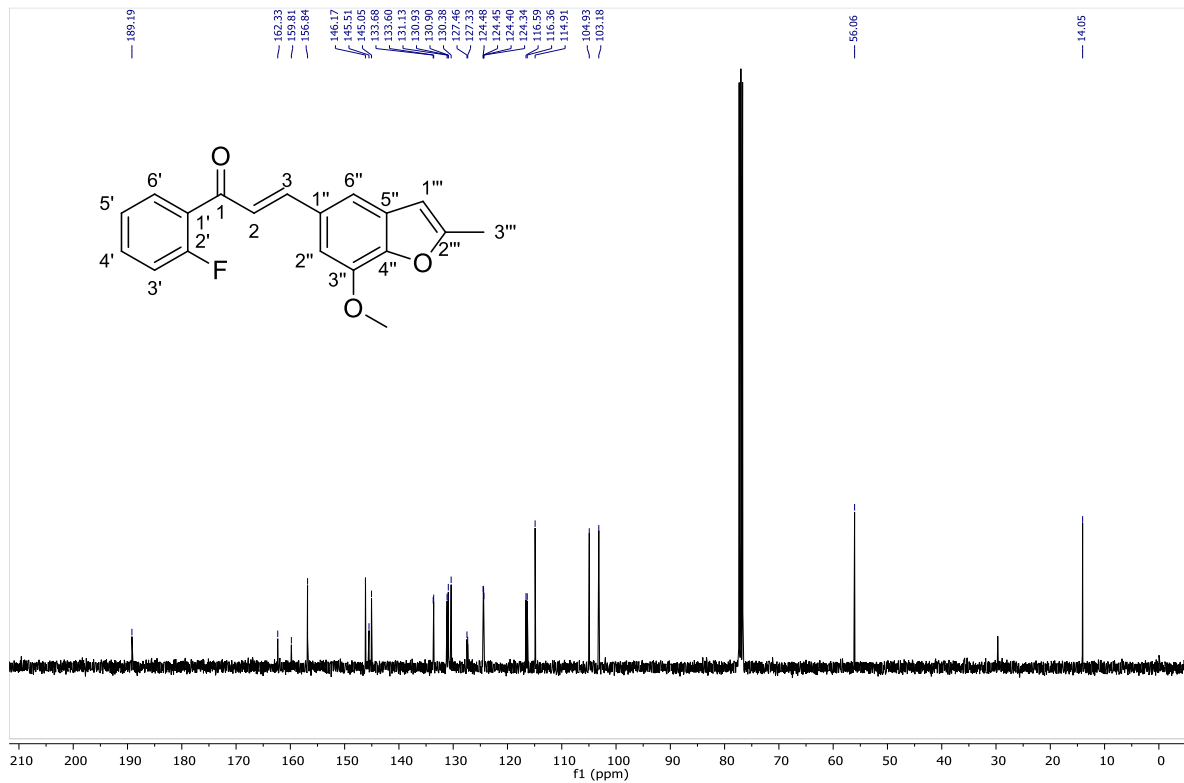


Figura 64. ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) Espectro de **45b**

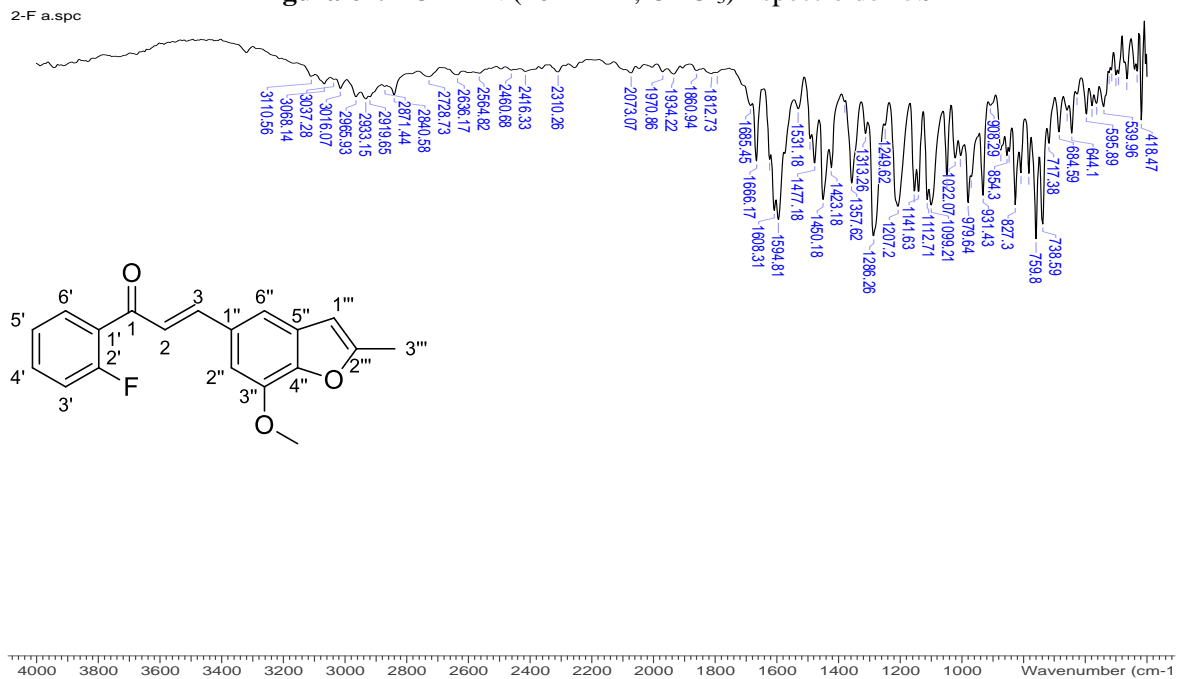


Figura 65. FT-IR Espectro de **45b**

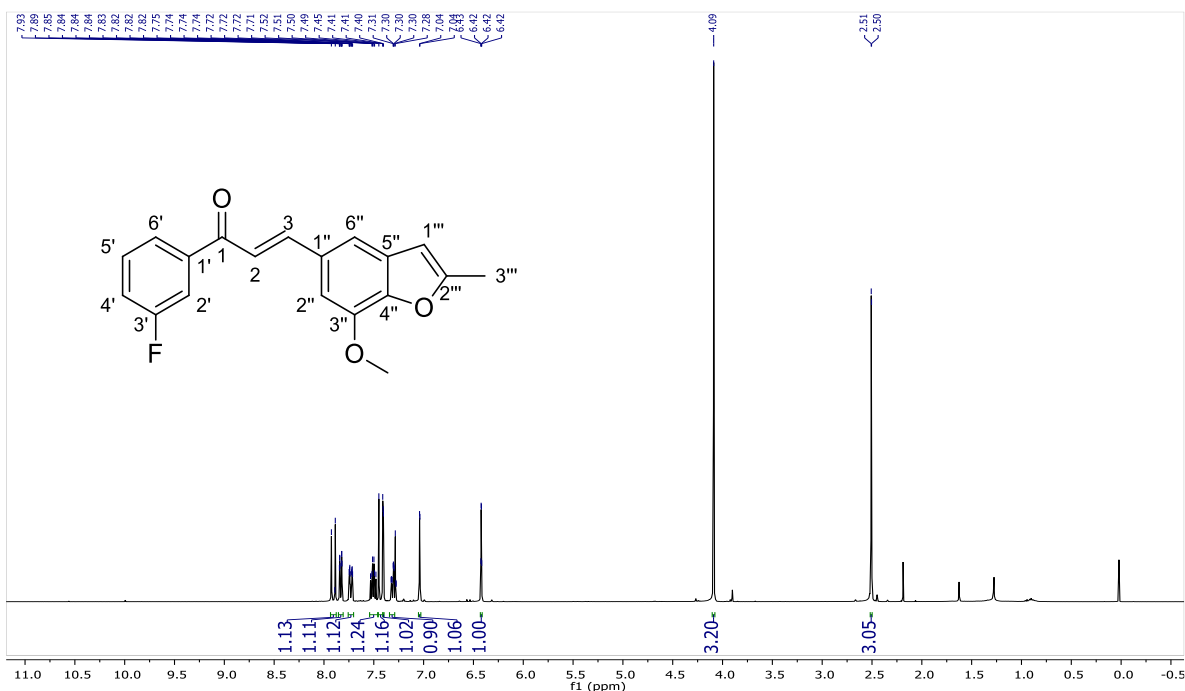


Figura 66. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) Espectro de 45c

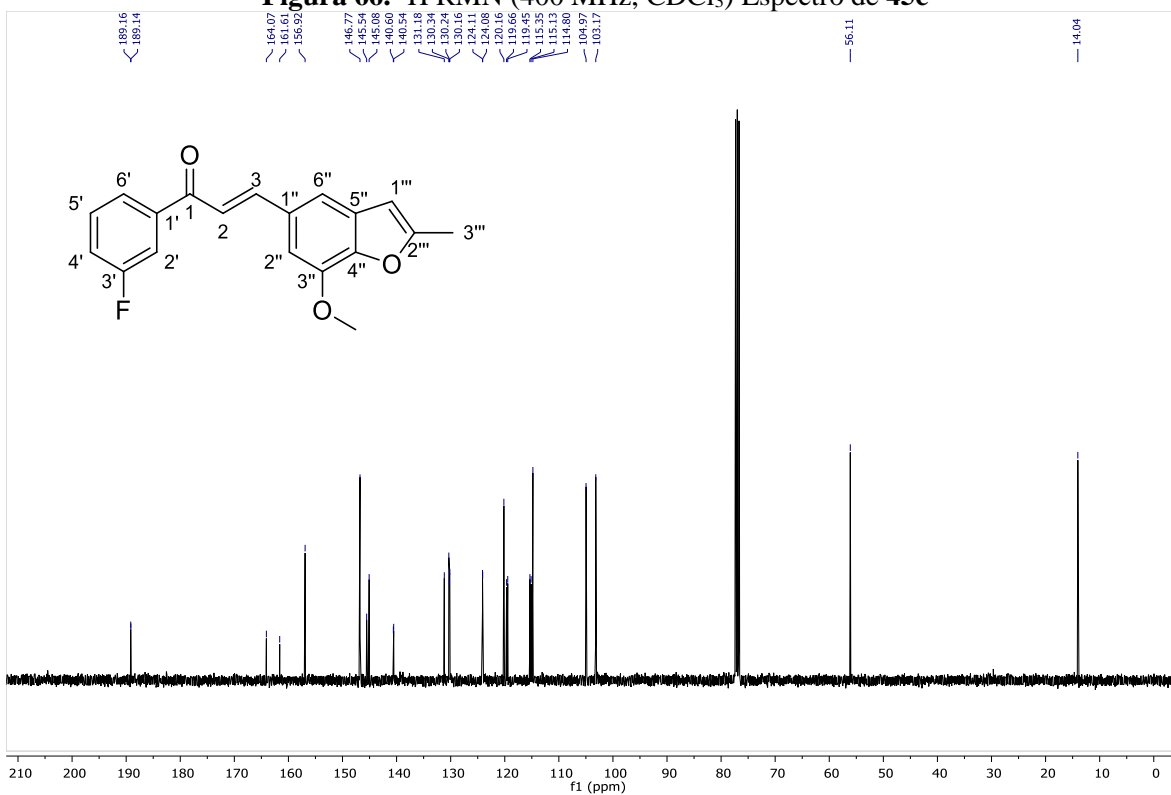


Figura 67. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 45c

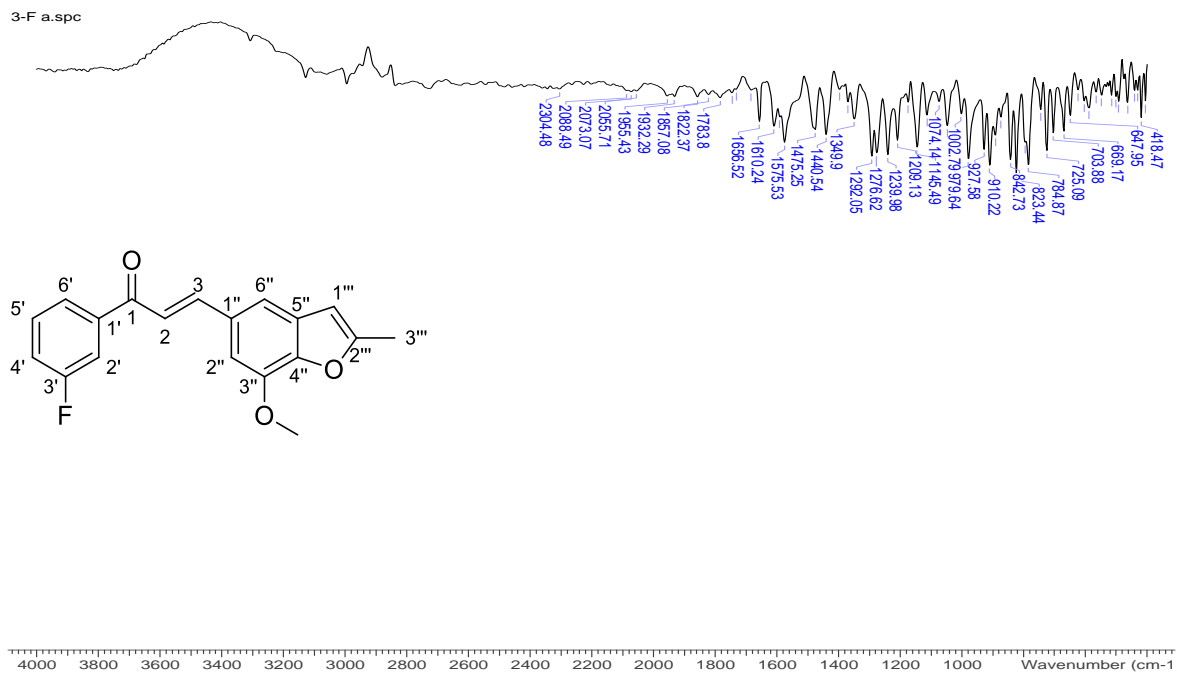


Figura 68. FT-IR Espectro de 45c

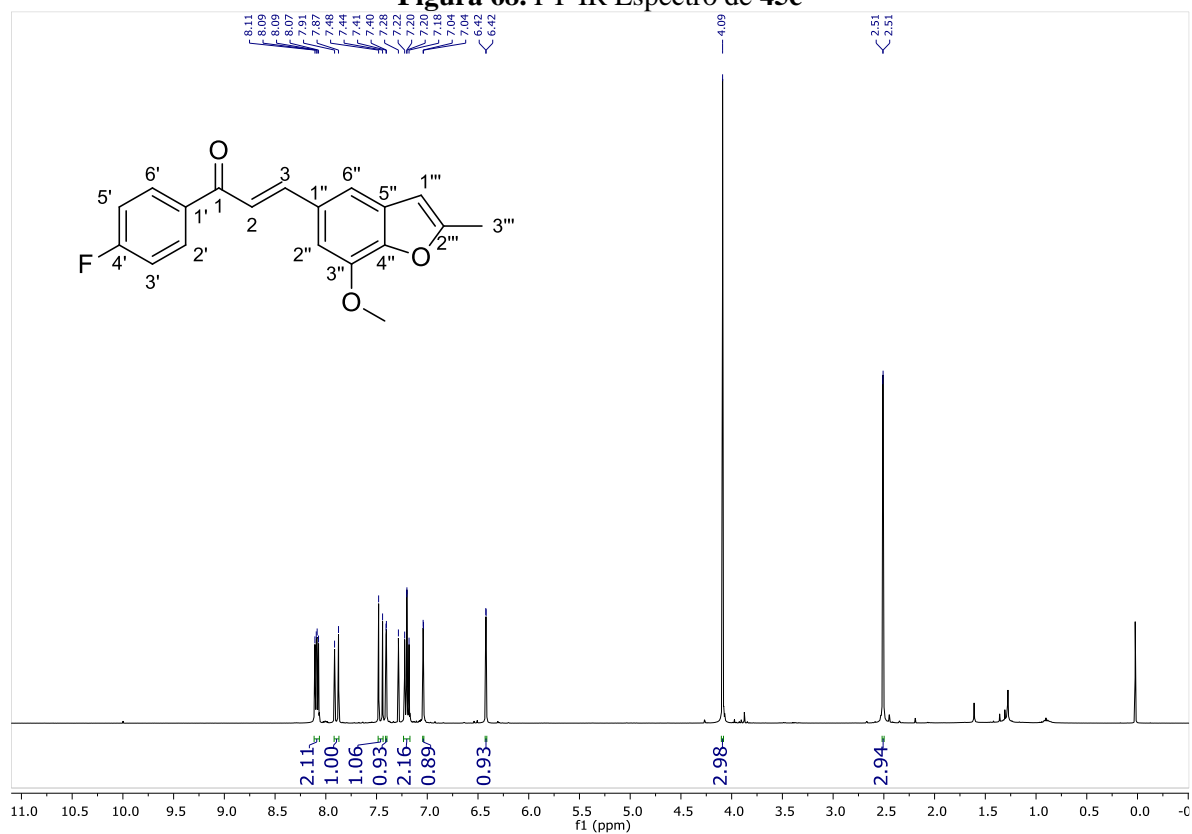
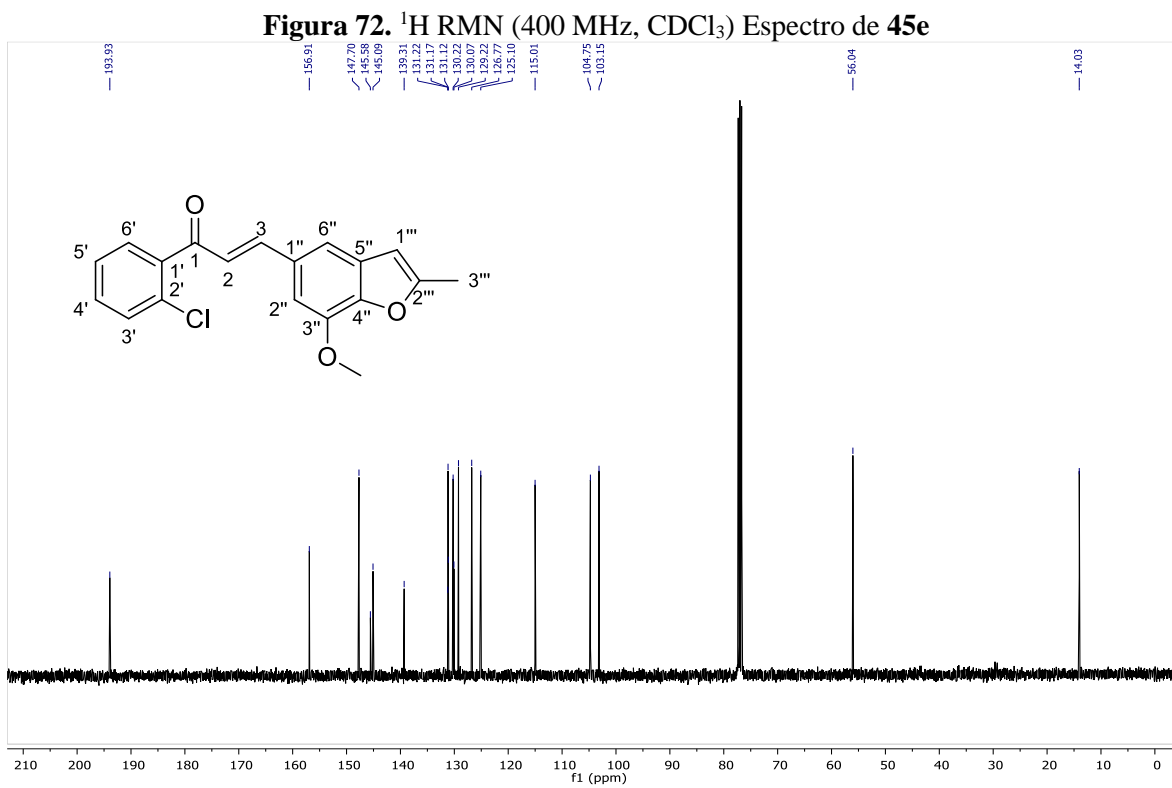
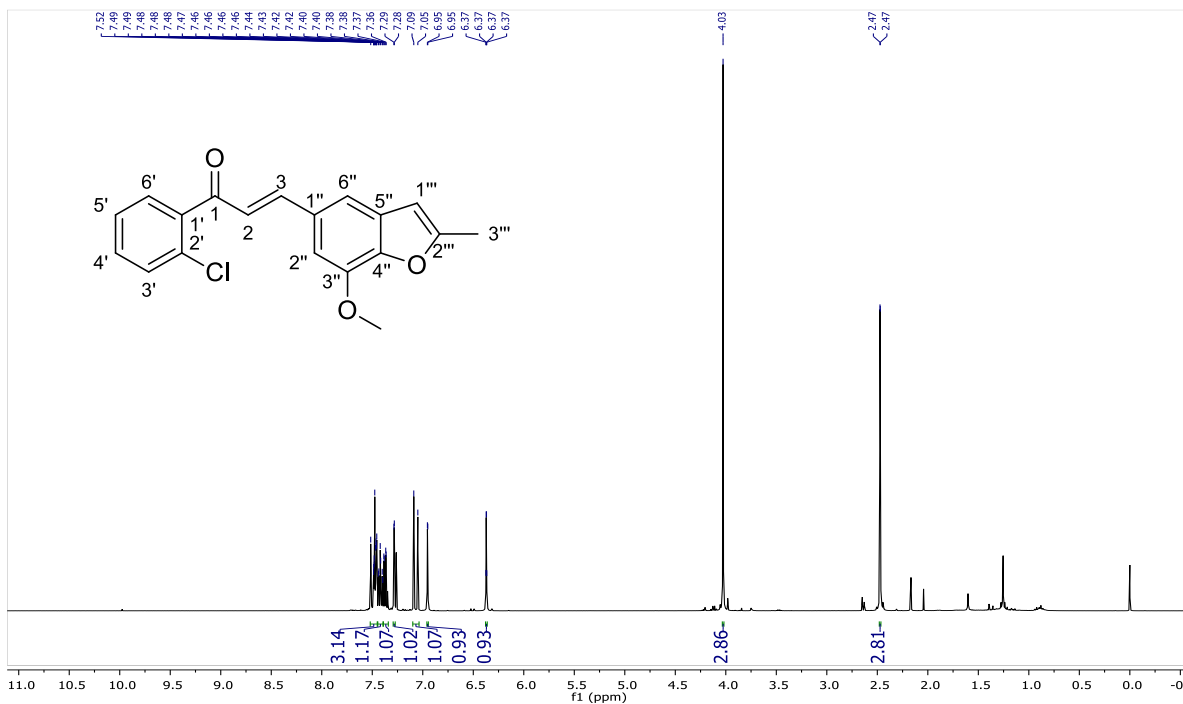


Figura 69. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) Espectro de 45d



2-Cl a.spc

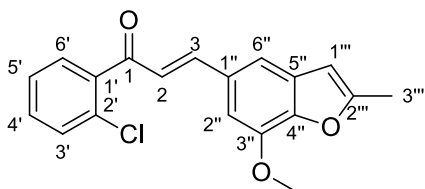
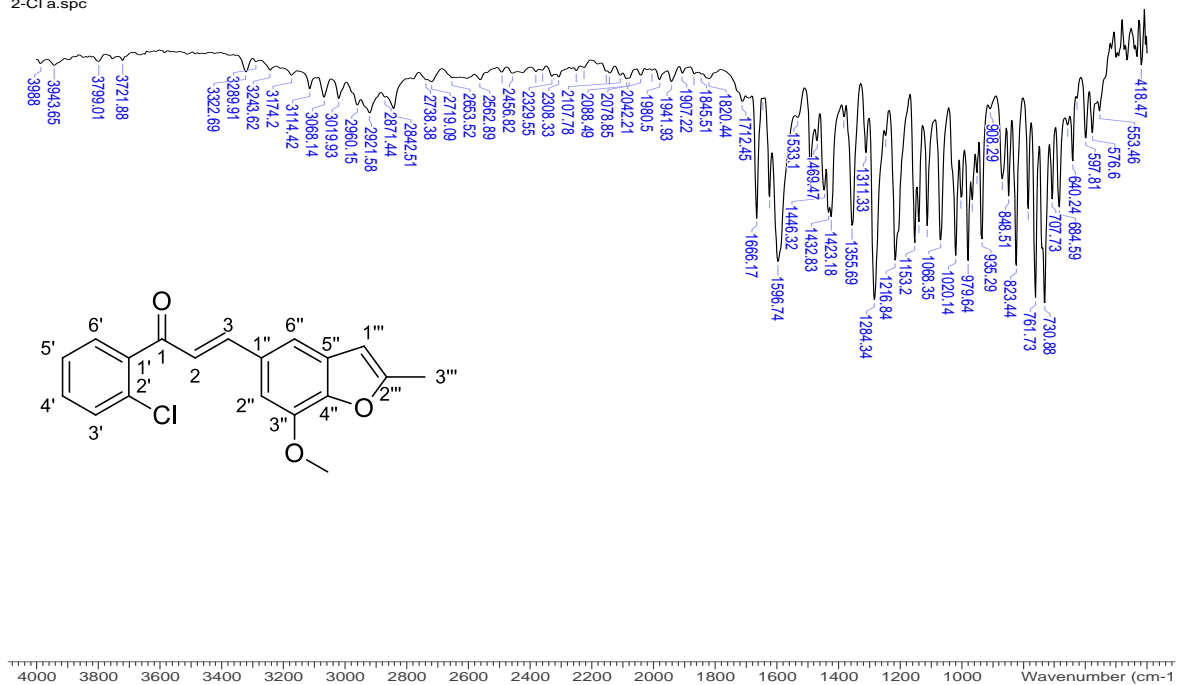


Figura 74. FT-IR Espectro de 45e

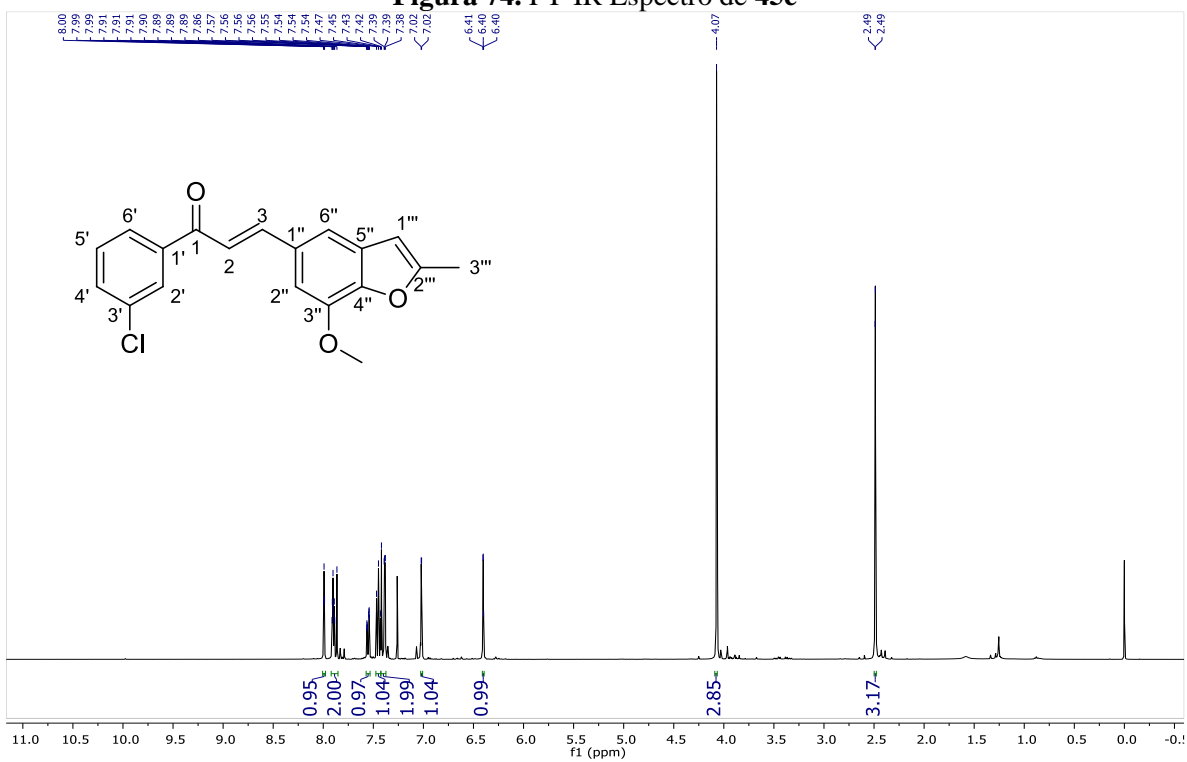


Figura 75. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) Espectro de 45f

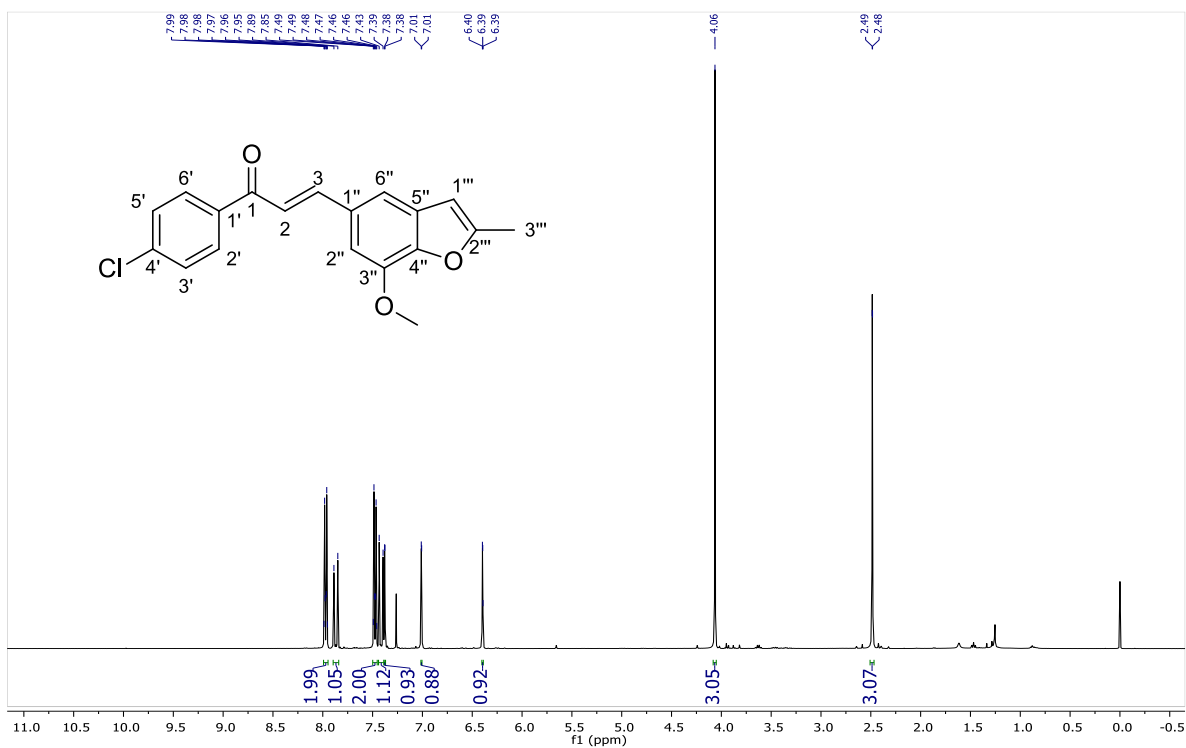


Figura 78. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) Espectro de 45g

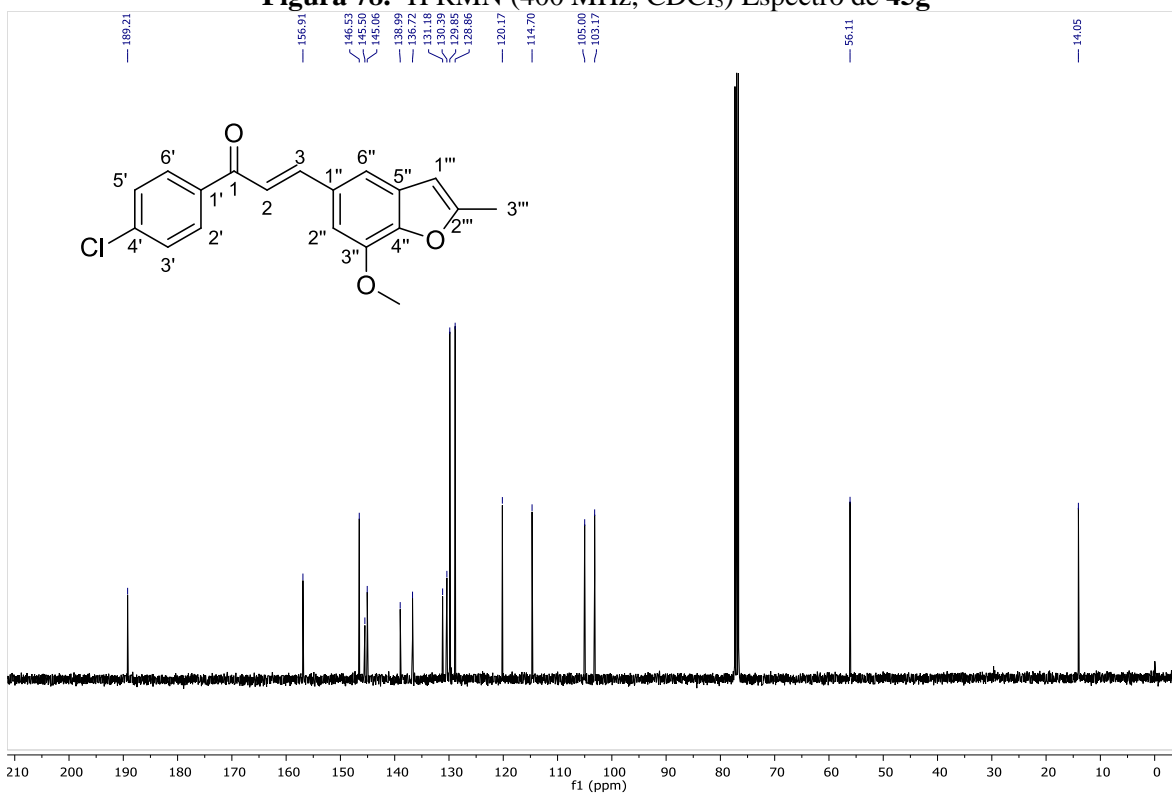


Figura 79. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 45g

4-Cl a.spc

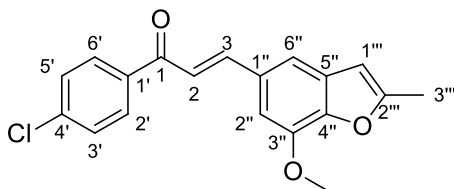
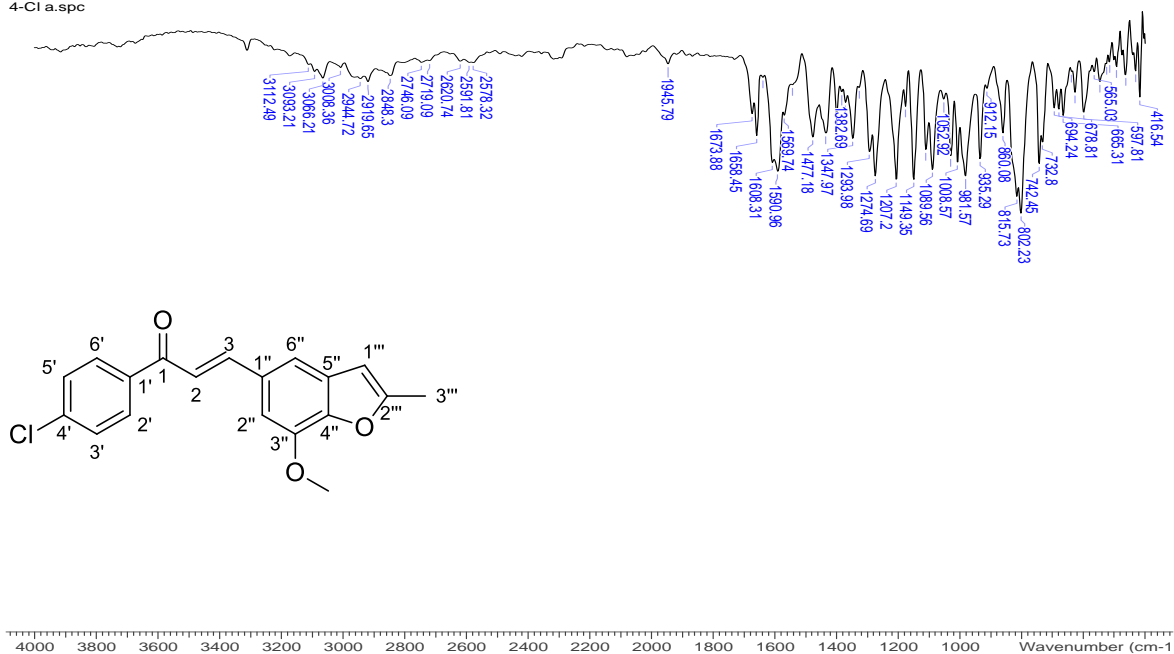


Figura 80. FT-IR Espectro de 45g

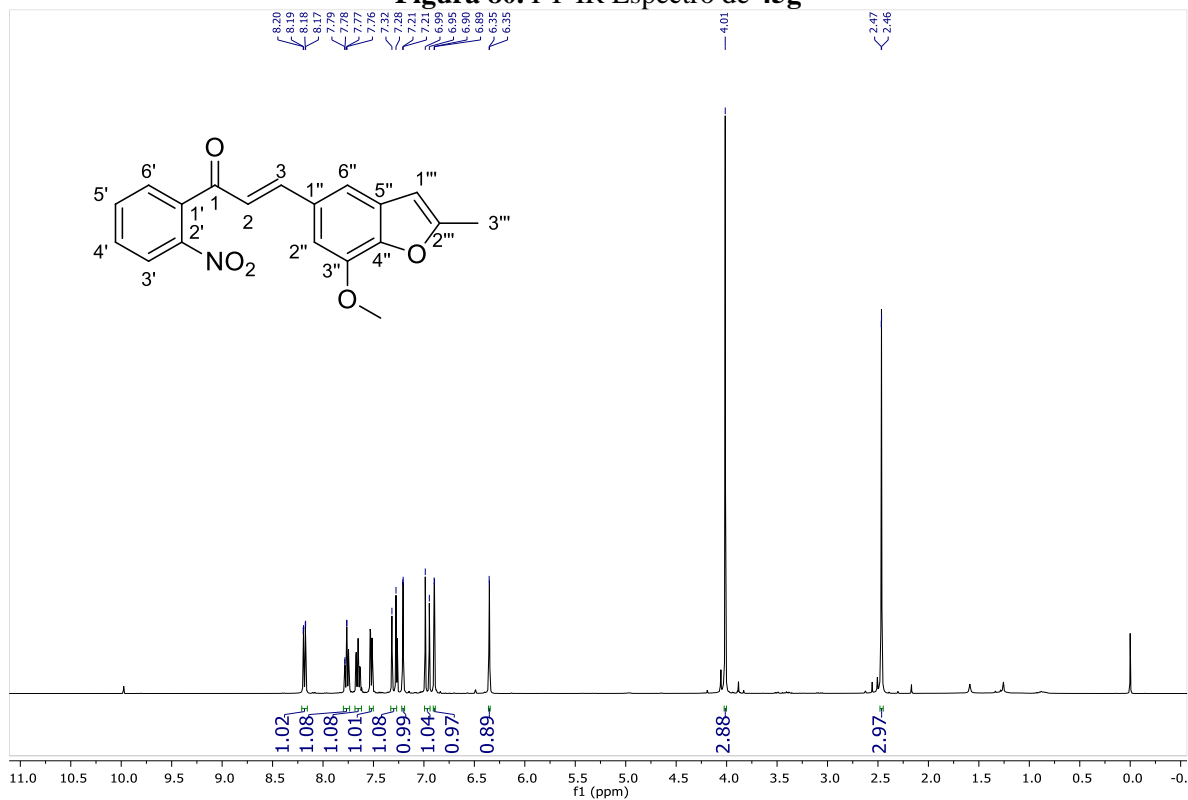
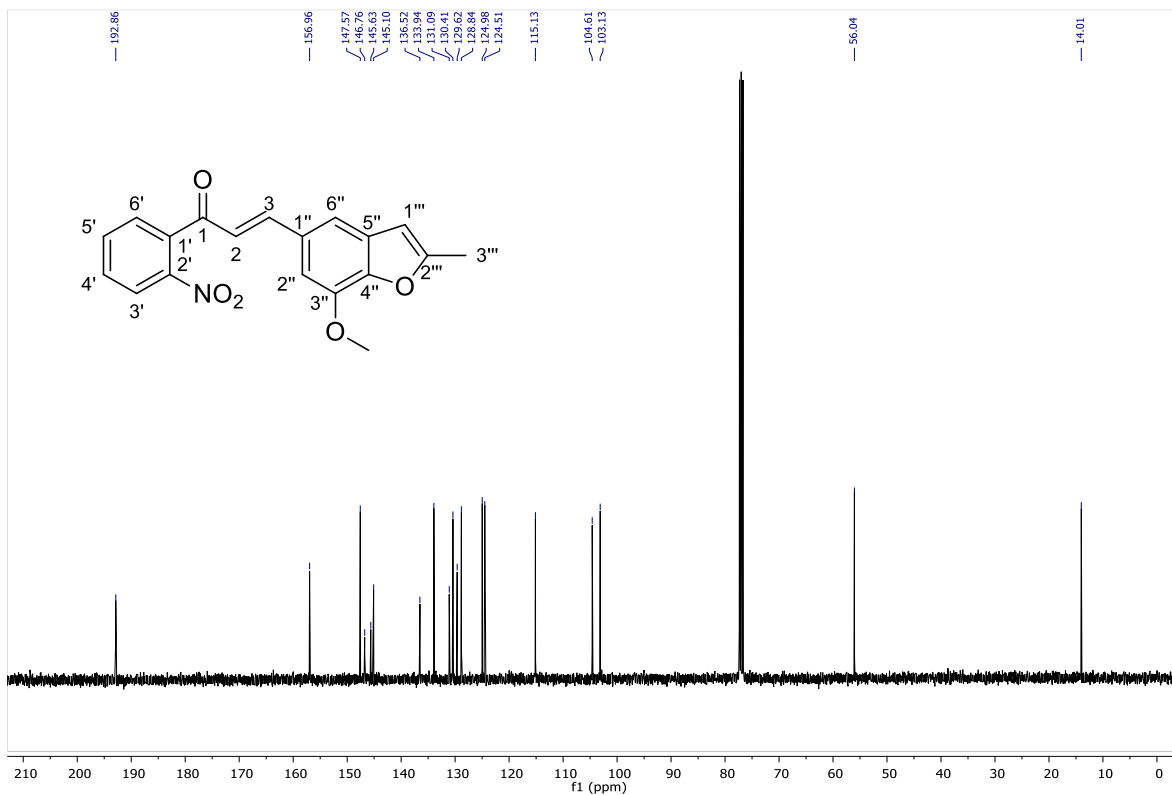
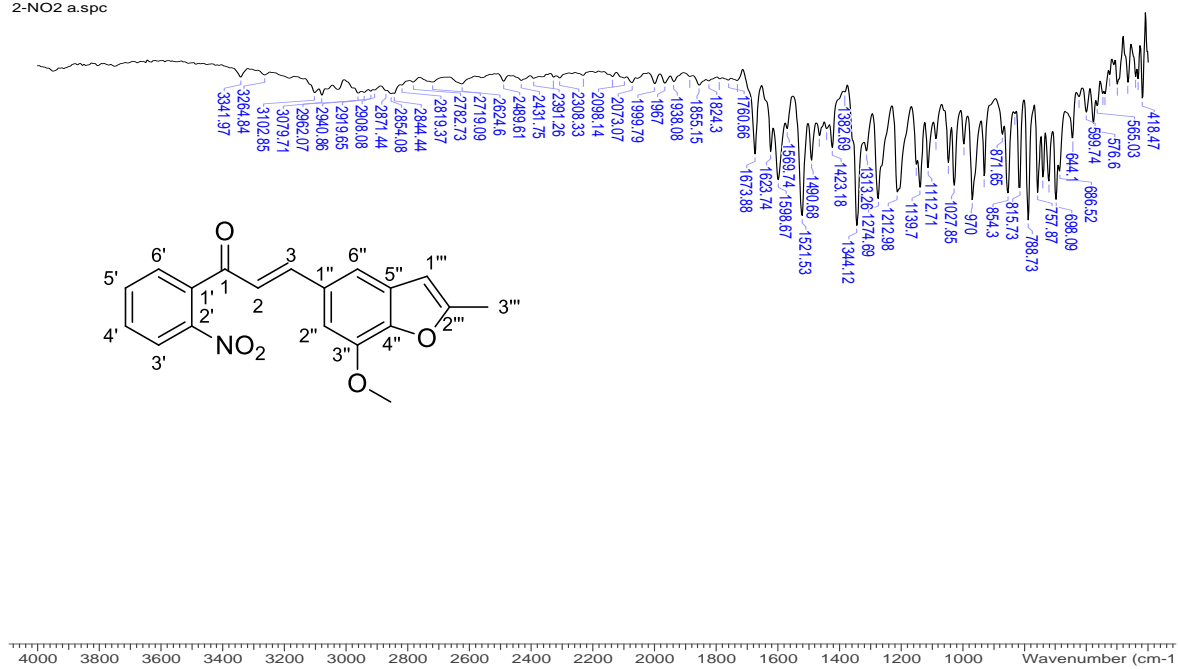


Figura 81. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) Espectro de 45h



2-NO2 a.spc



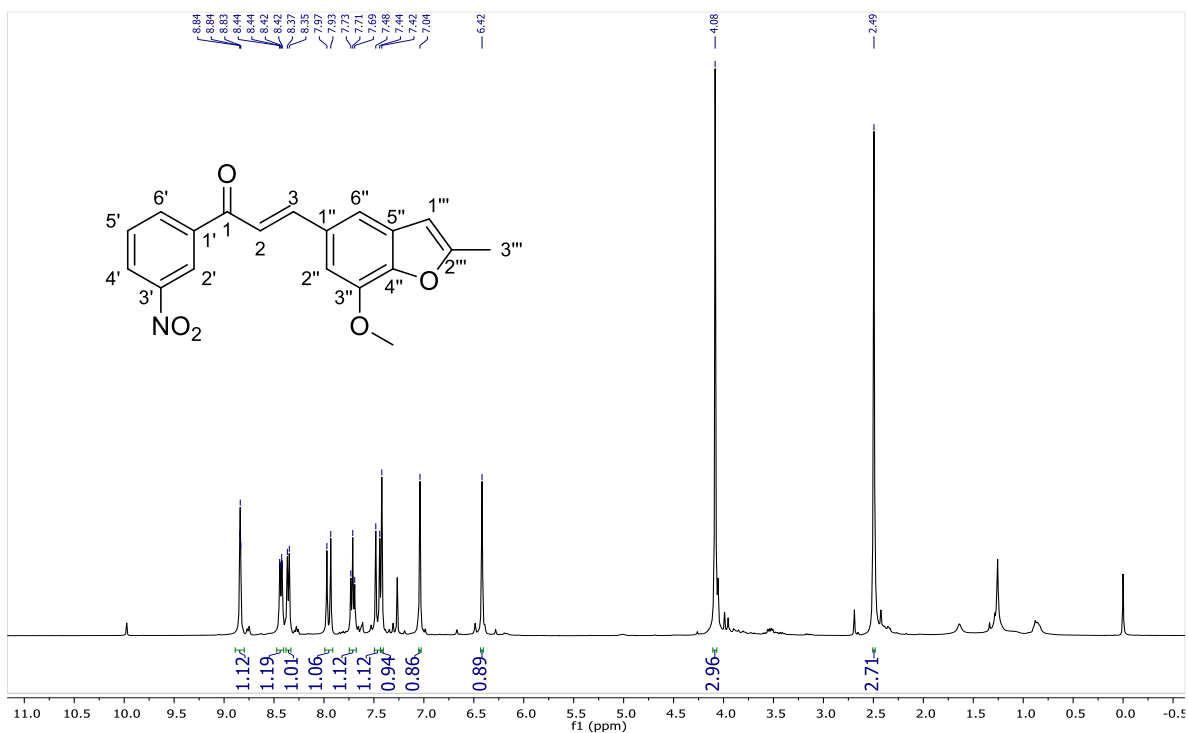


Figura 84. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) Espectro de 45i

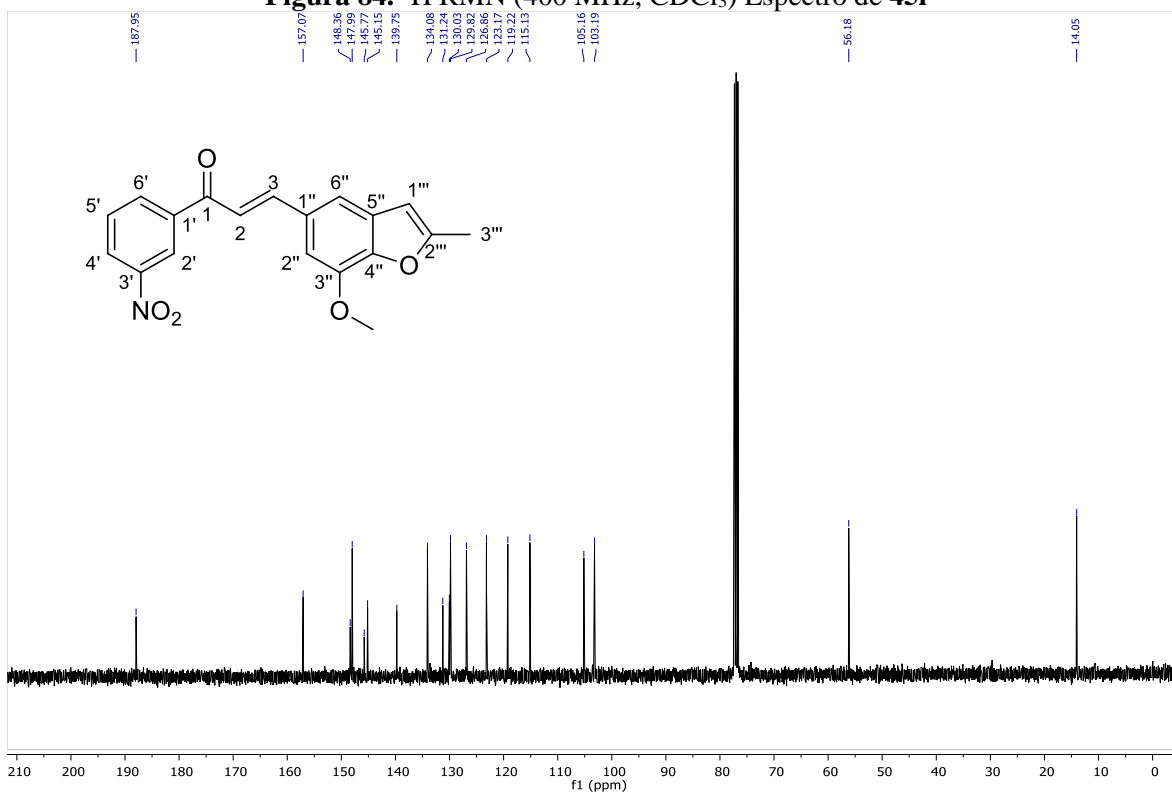


Figura 85. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 45i

3-NO2 a.spc

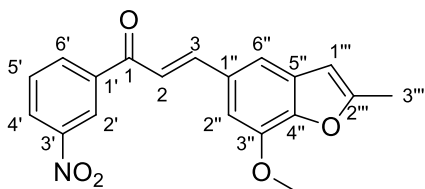
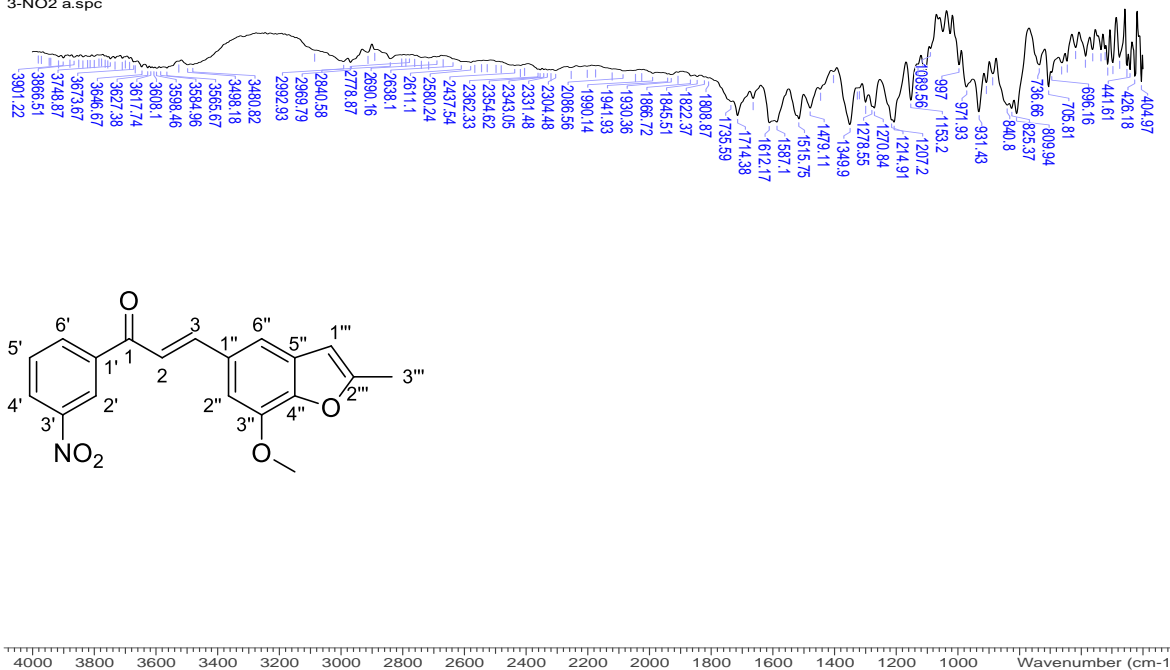


Figura 86. FT-IR Espectro de 45j

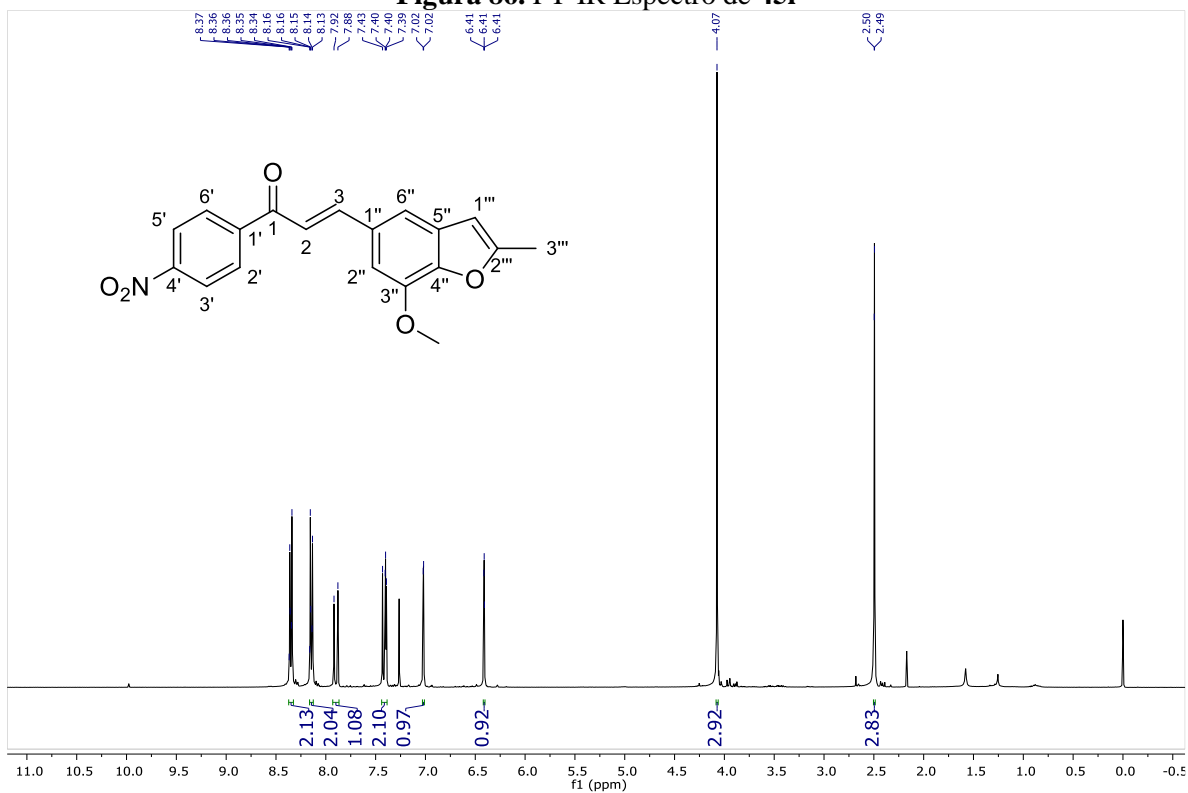


Figura 87. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) Espectro de 45j

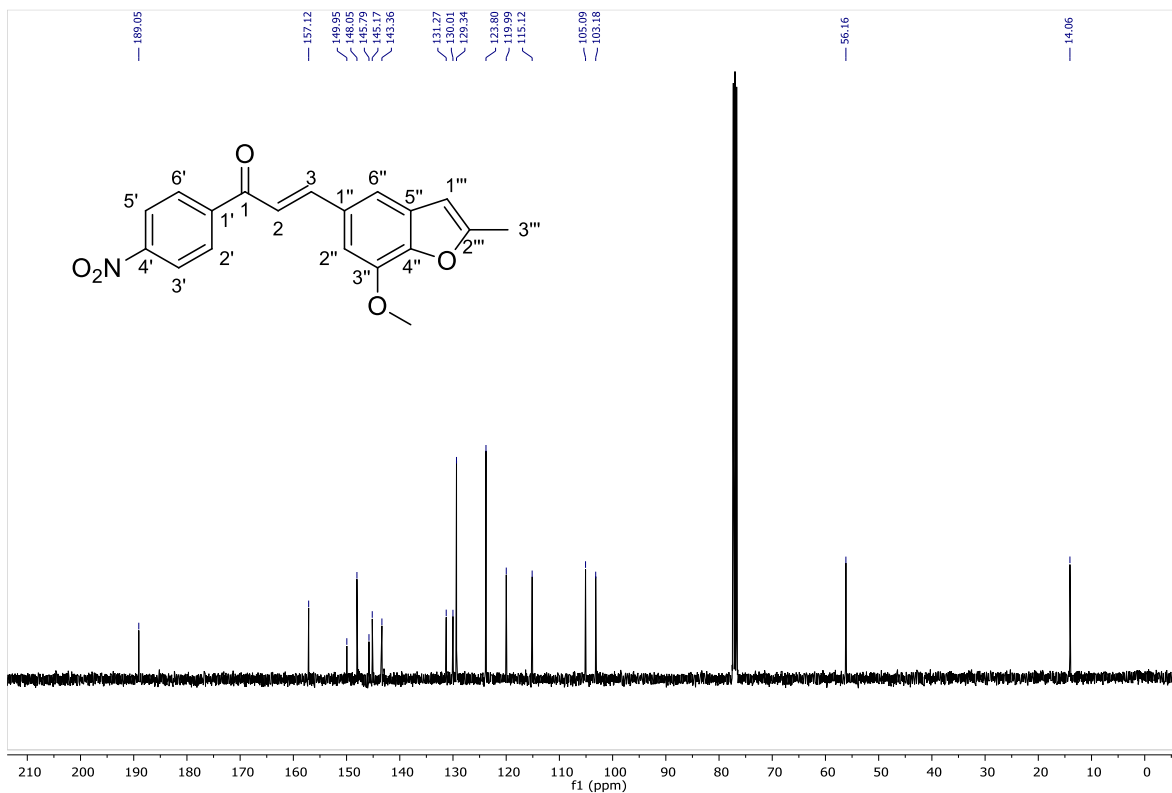


Figura 88. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 45j

4-NO2 a.spc

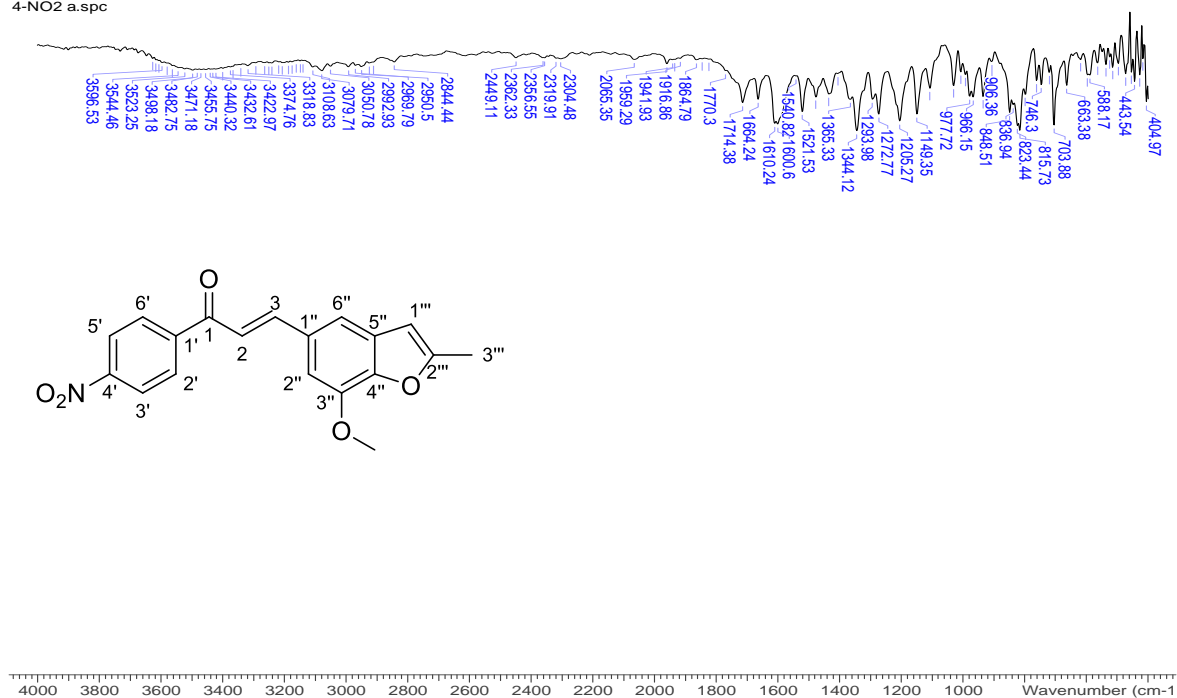
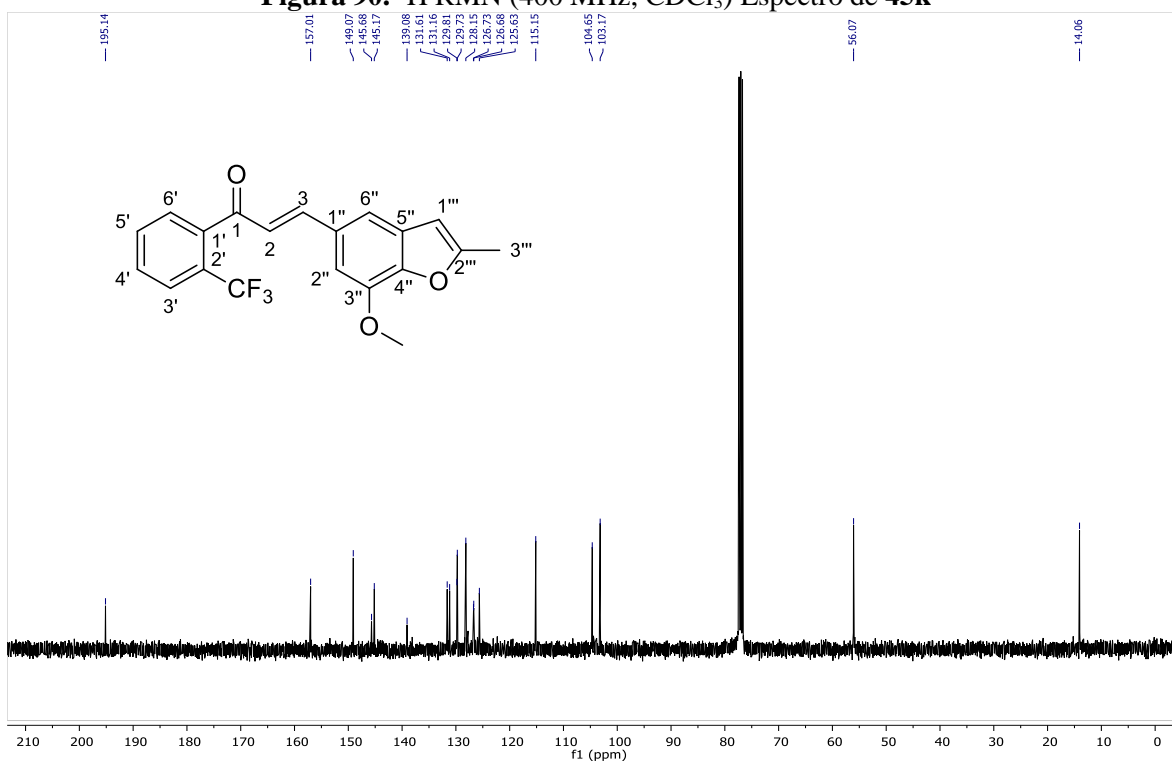
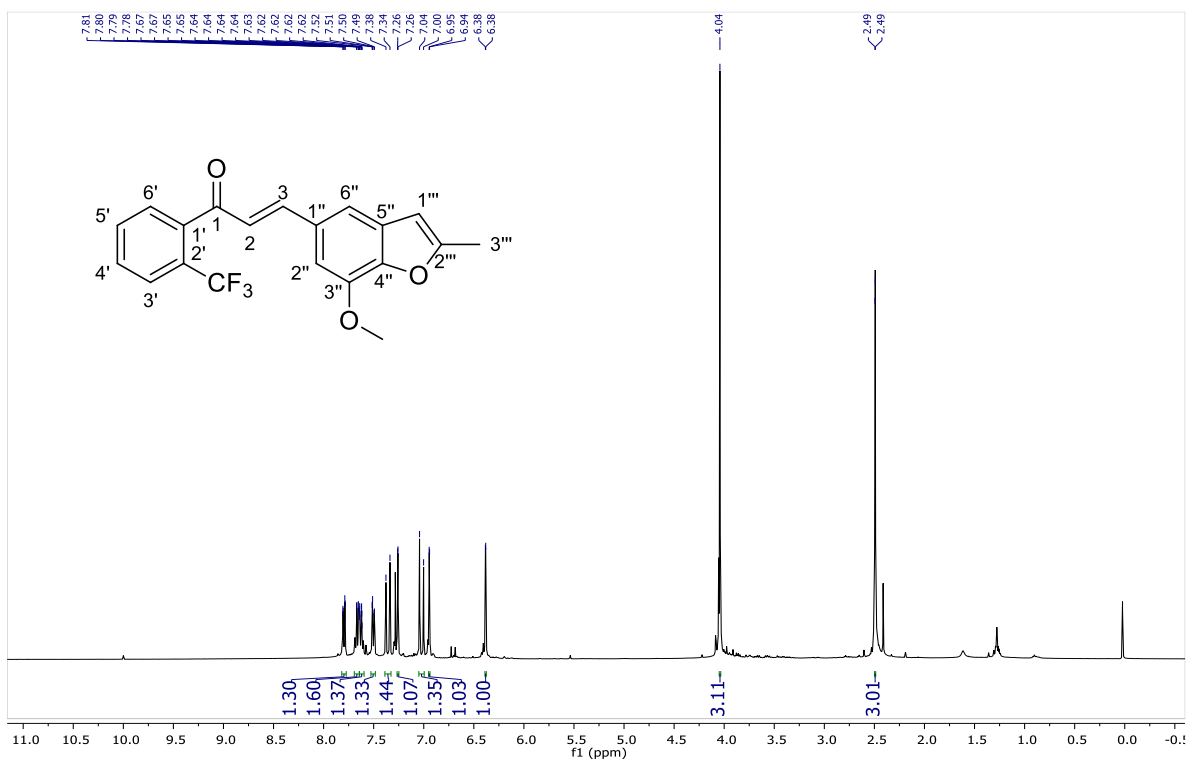


Figura 89. FT-IR Espectro de 45j



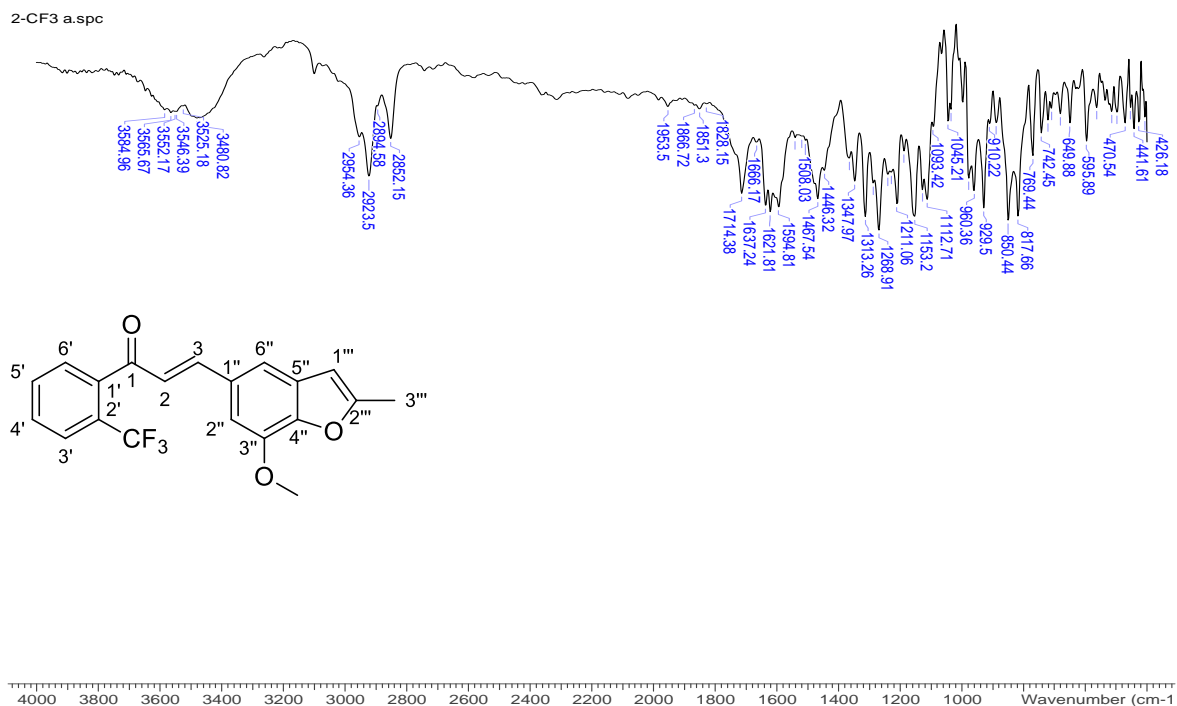


Figura 92. FT-IR Espectro de 45k

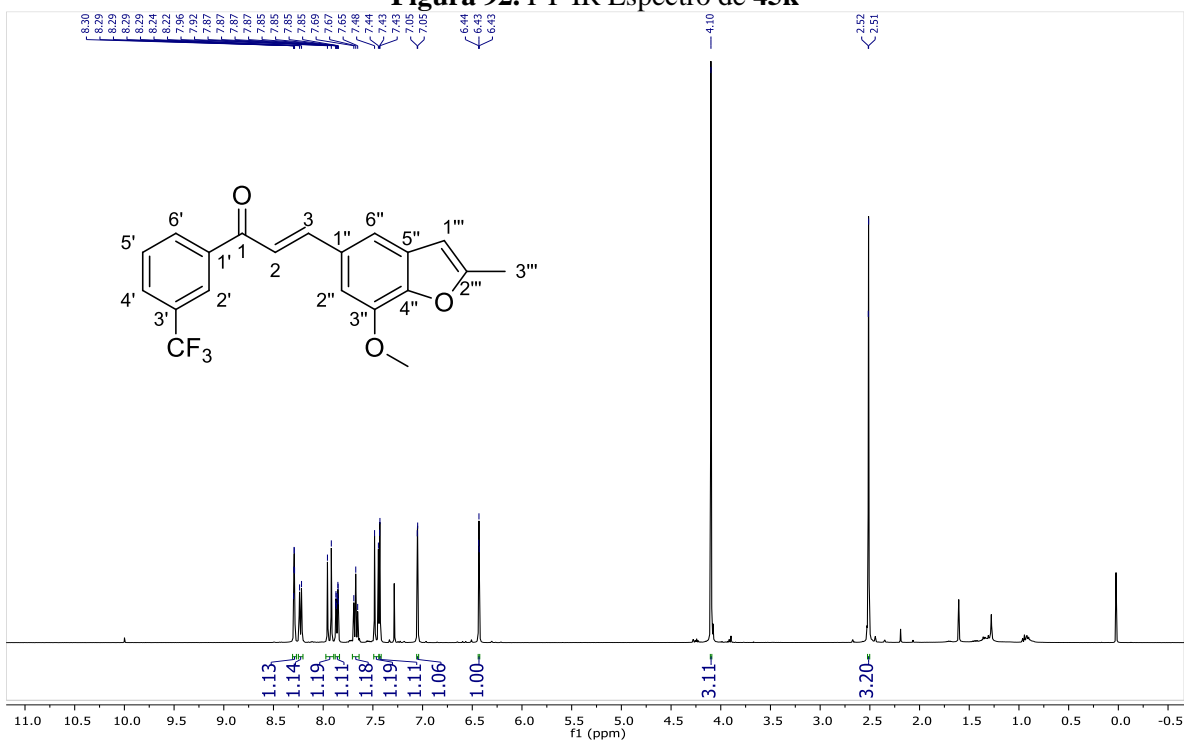


Figura 93. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) Espectro de 45l

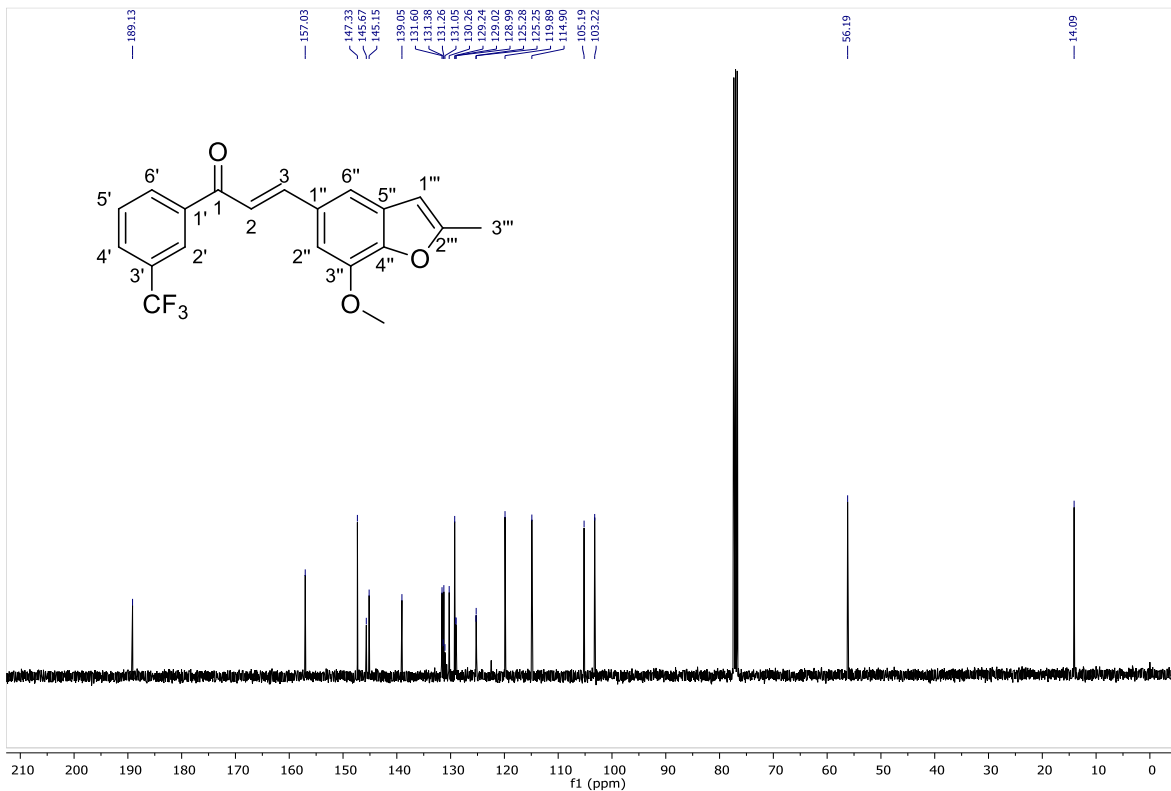


Figura 94. ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) Espectro de 451

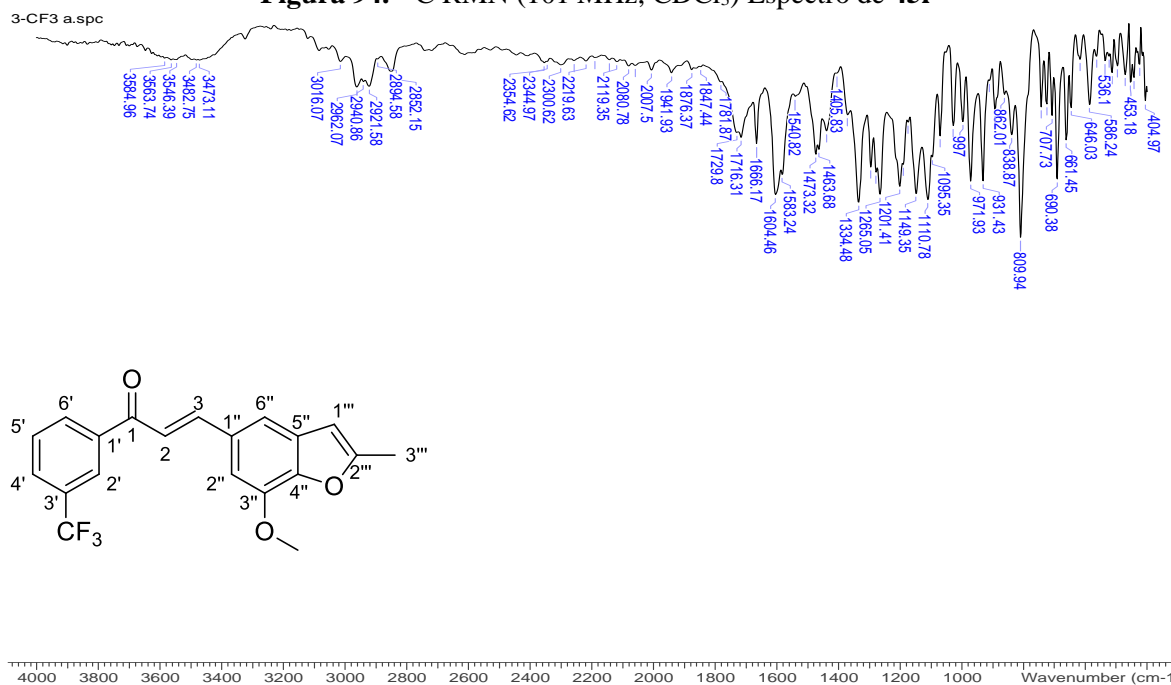
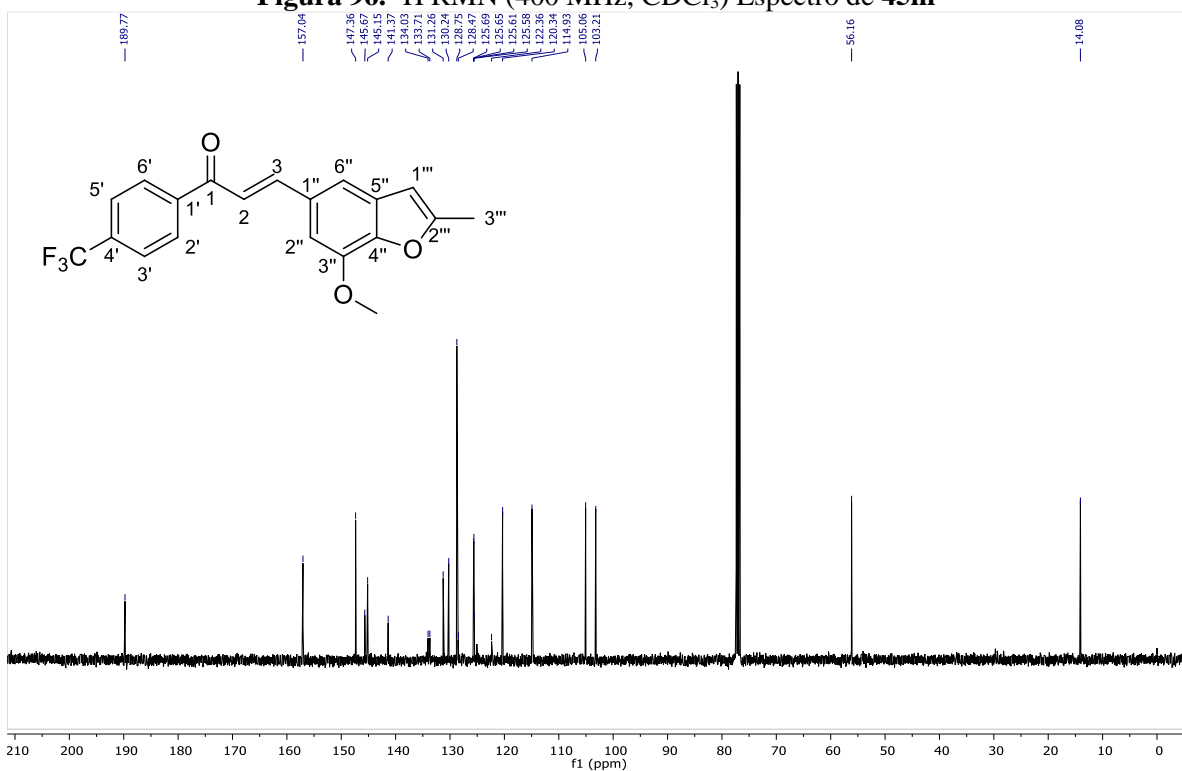
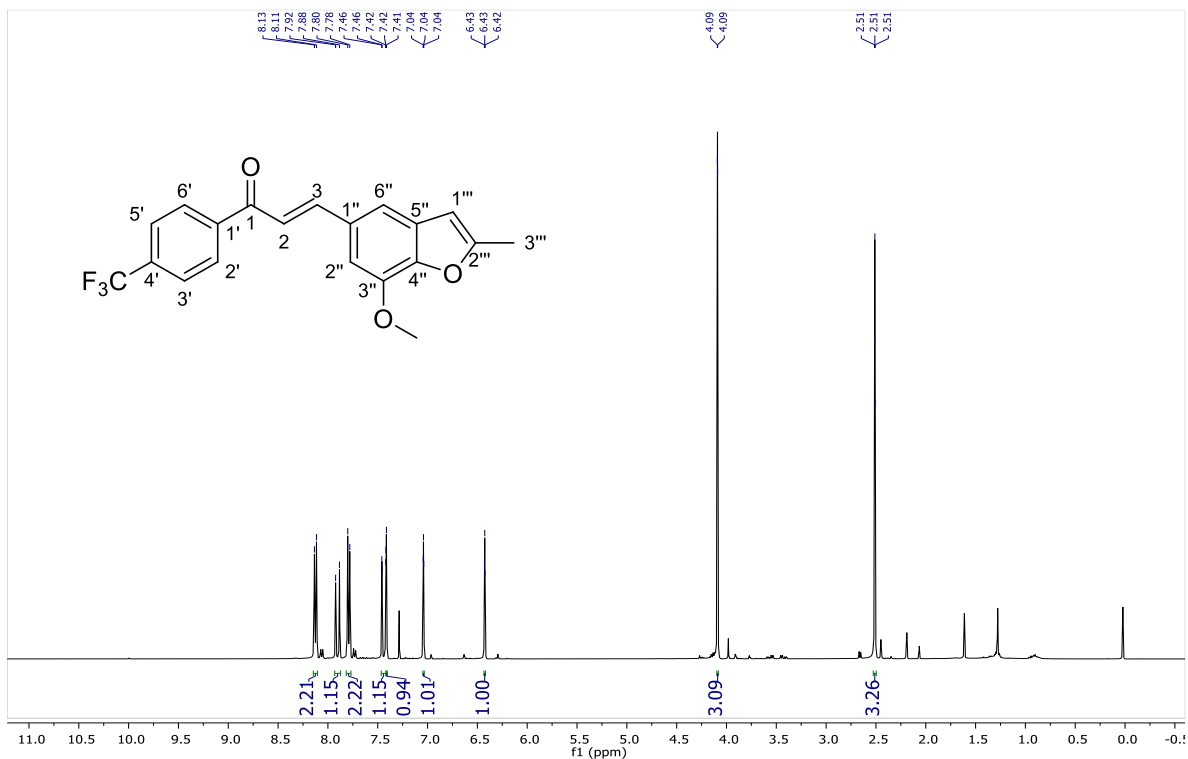


Figura 95. FT-IR Espectro de 451



4-CF3 a.spc

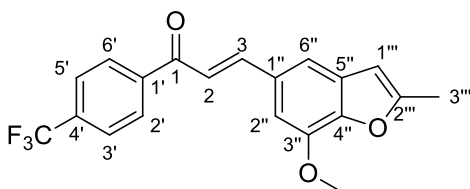
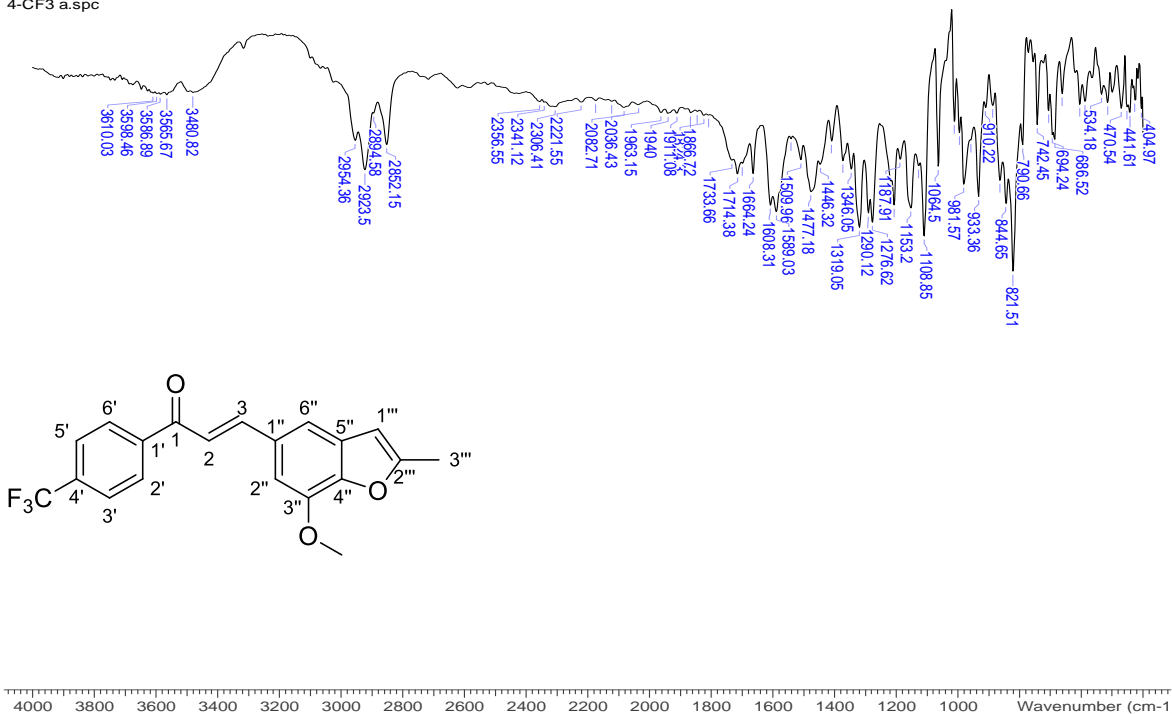


Figura 98. FT-IR Espectro de 45m

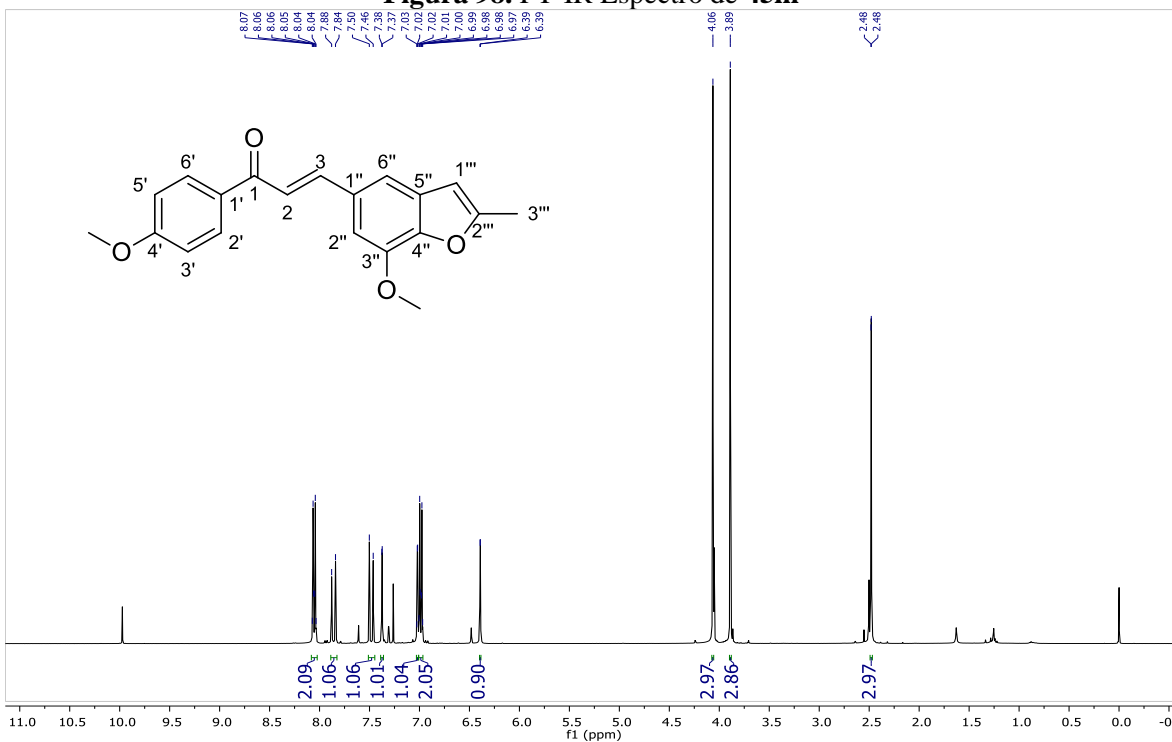


Figura 99. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) Espectro de 45n

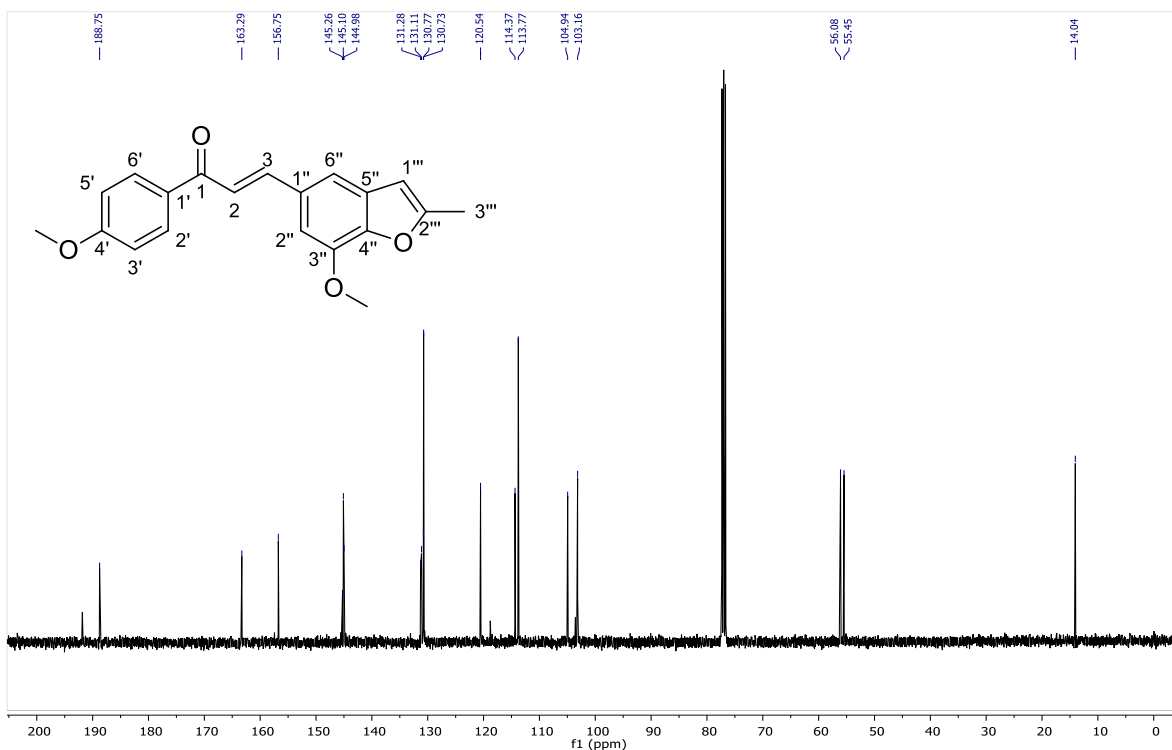


Figura 100. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de **45n**

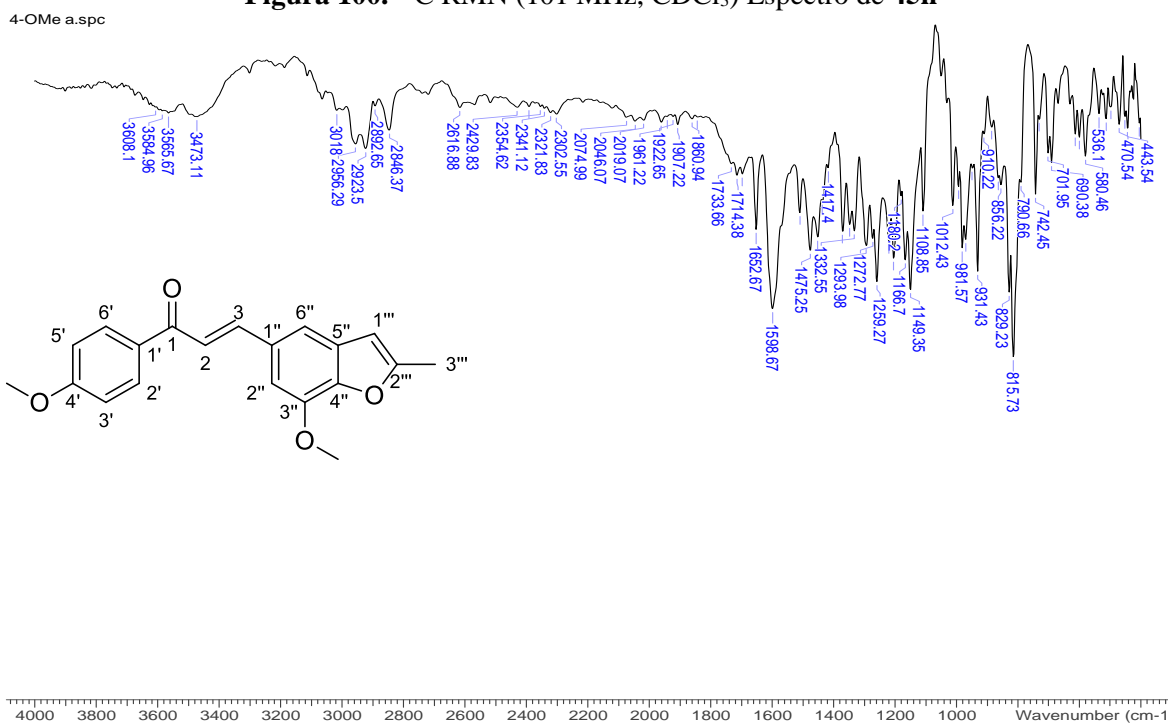


Figura 101. FT-IR Espectro de **45n**

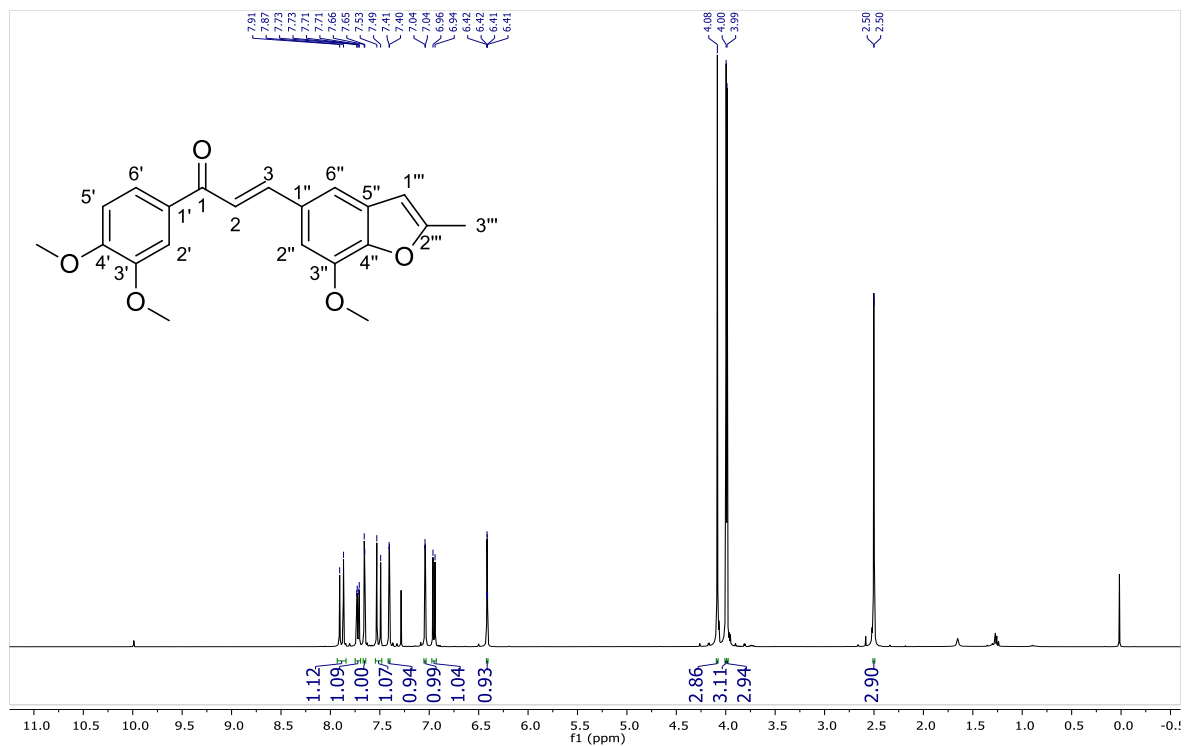


Figura 102. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) Espectro de 45o

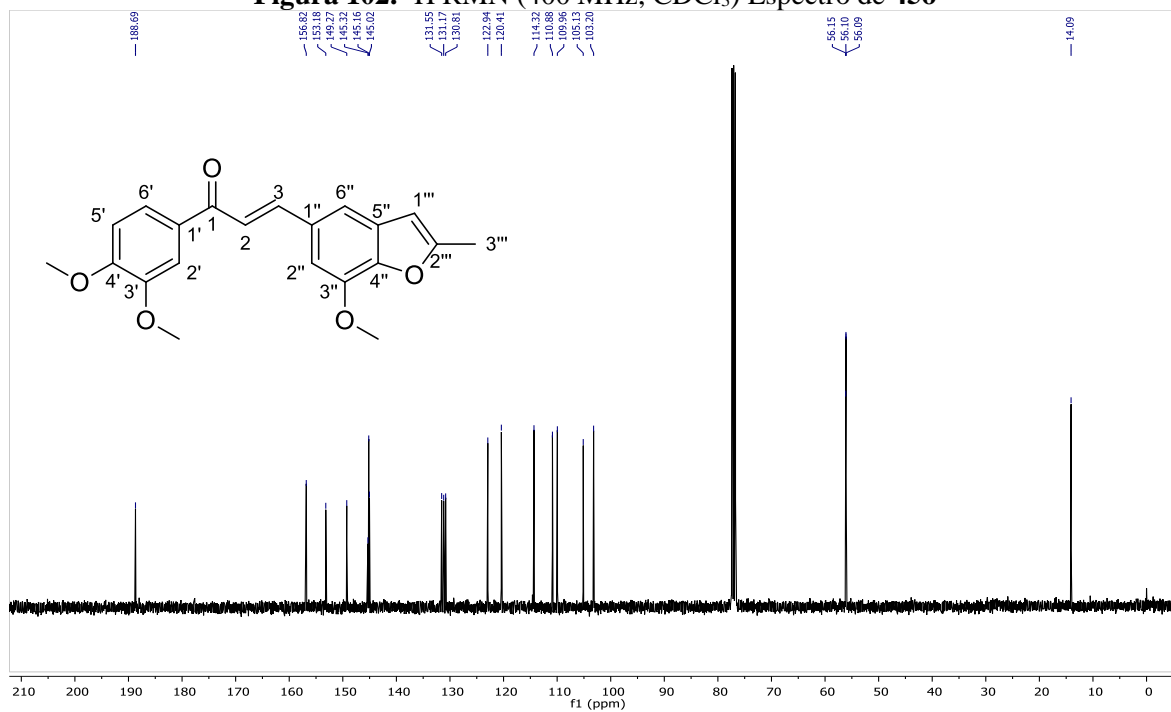


Figura 103. ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) Espectro de 45o

3,4-OMe a.spc

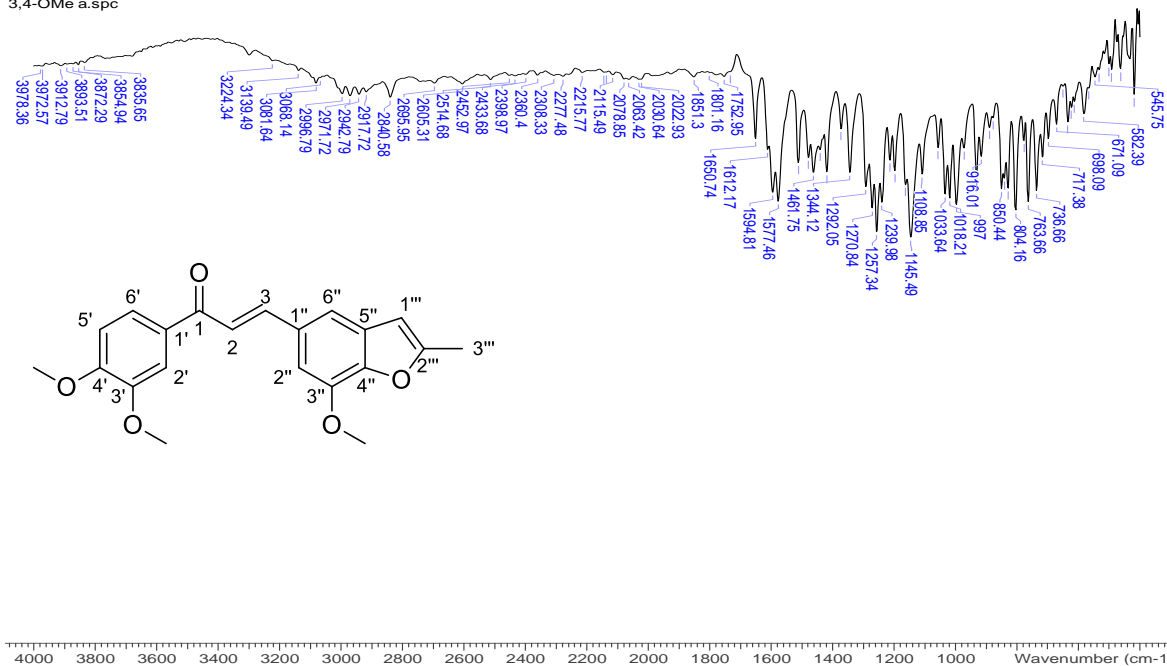


Figura 104. FT-IR Espectro de 45o

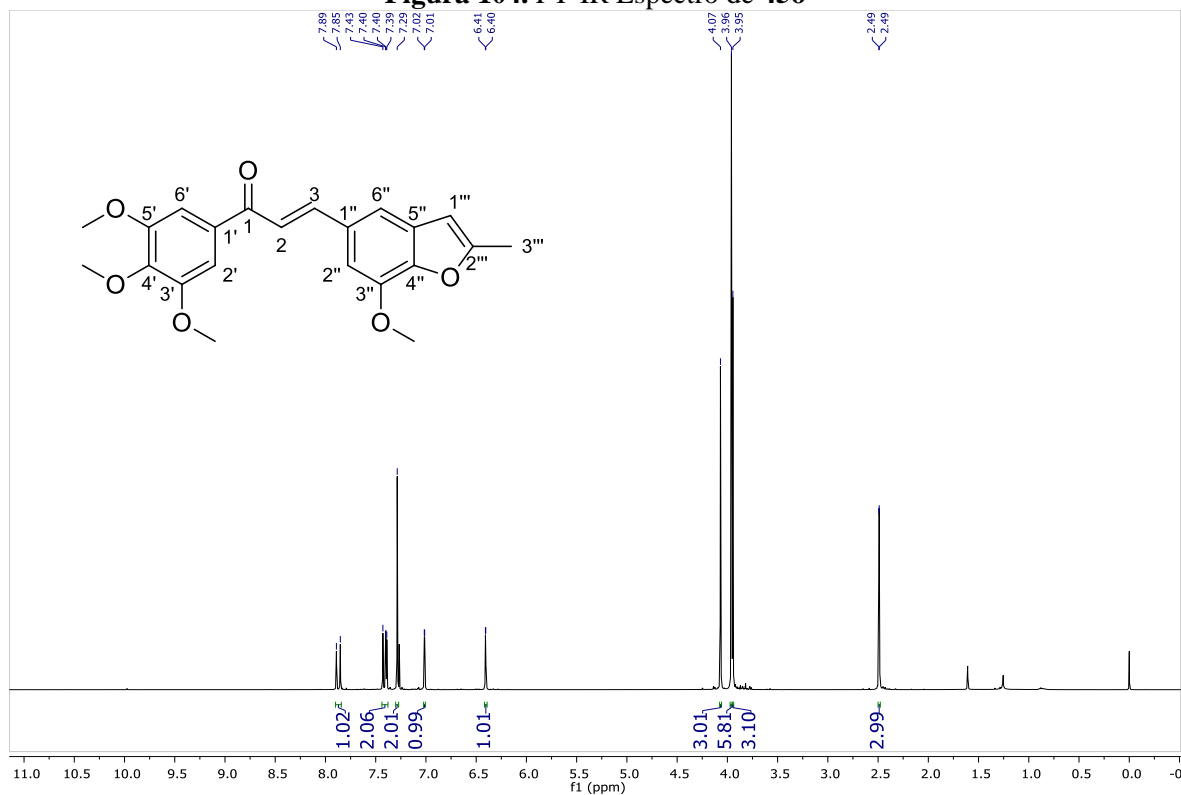


Figura 105. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) Espectro de 45p

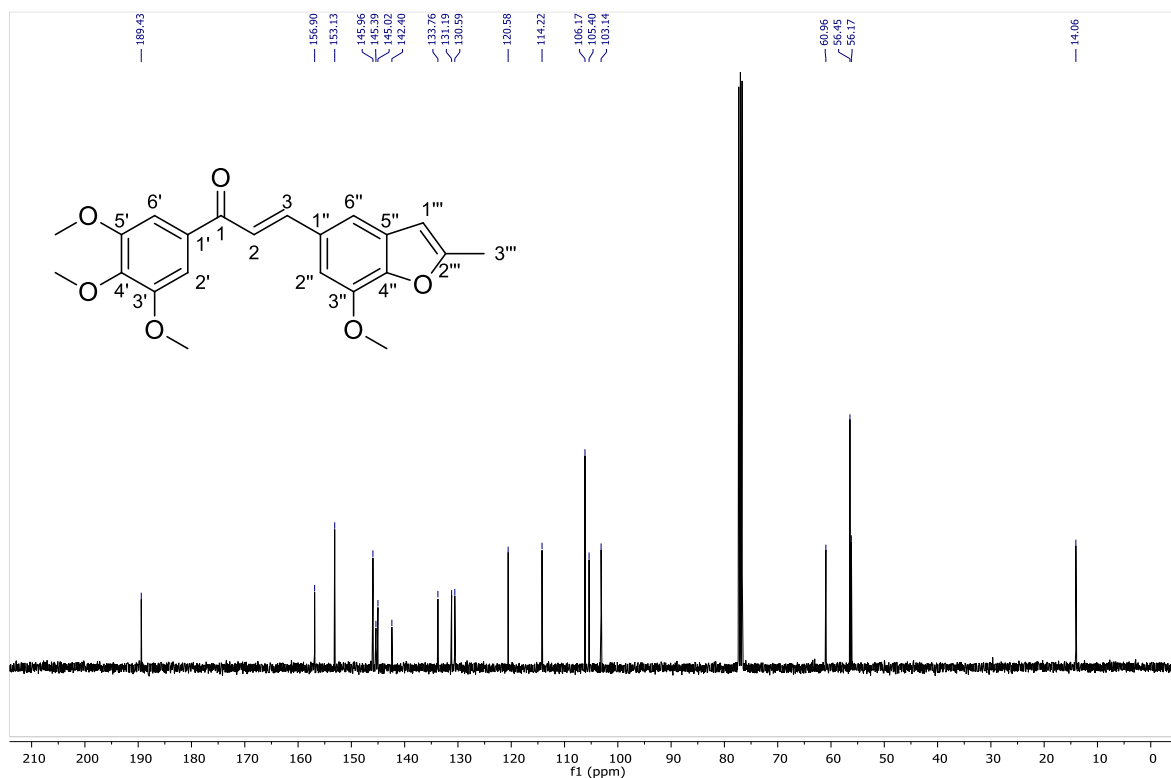


Figura 106. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) Espectro de **45p**

3,4,5-OMe a.spc

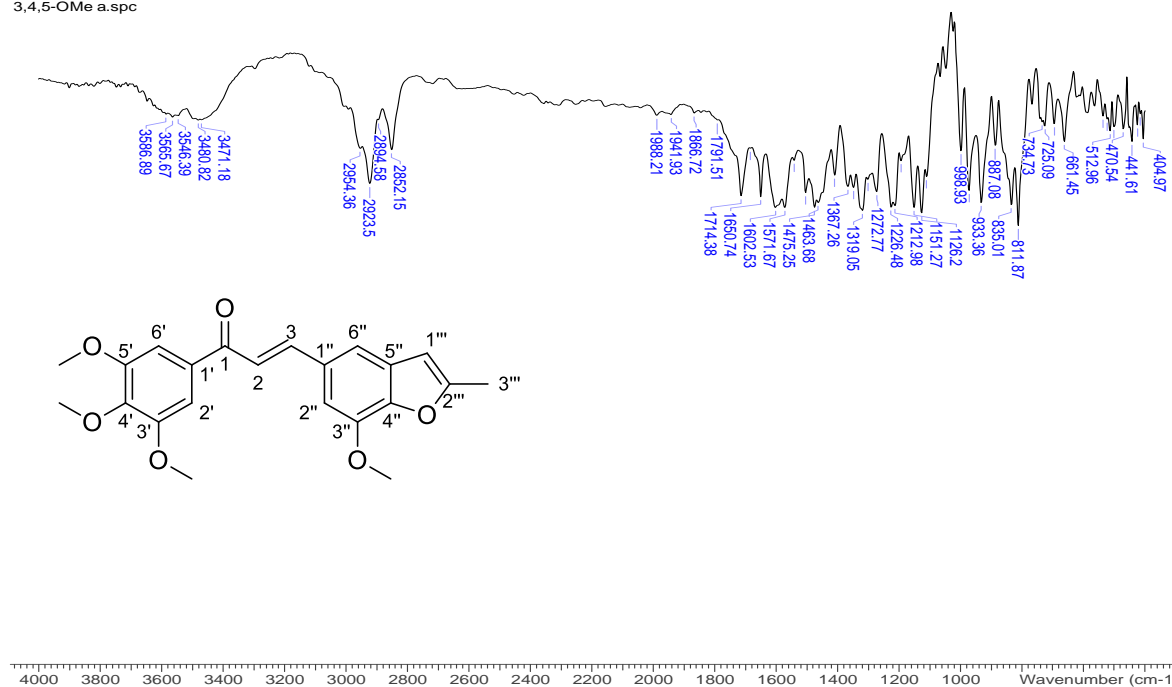


Figura 107. FT-IR Espectro de **45p**

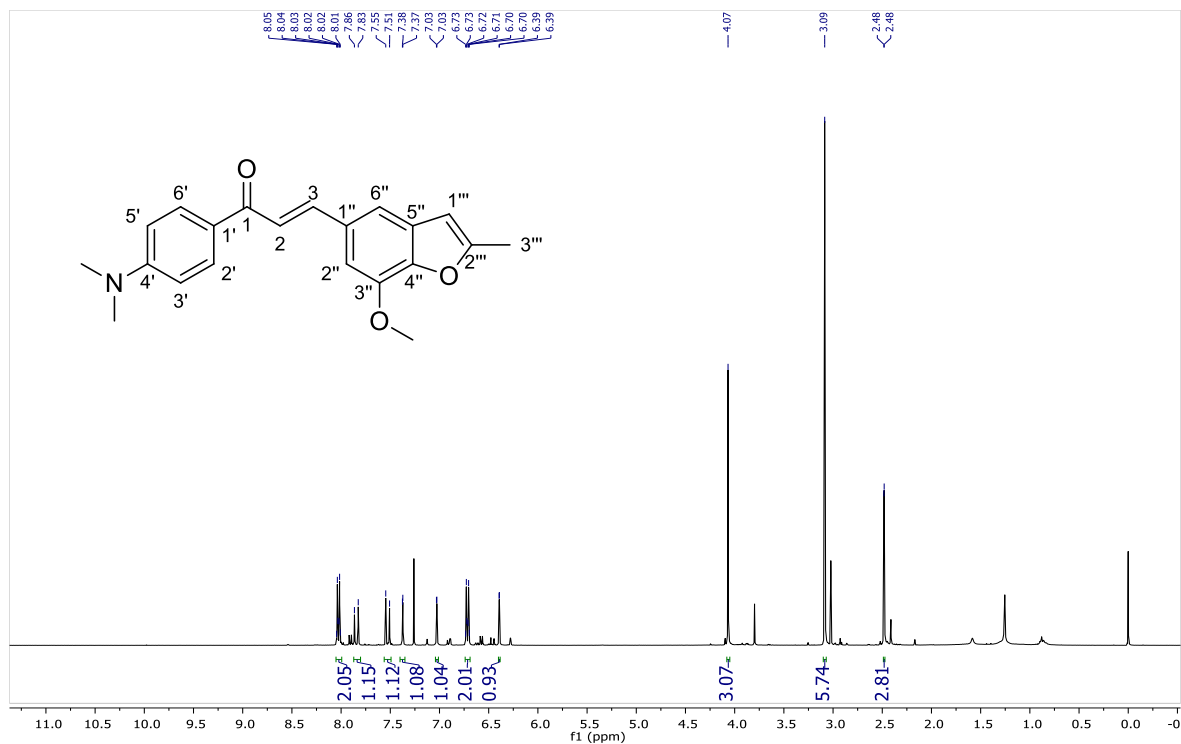


Figura 108. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) Espectro de 45q

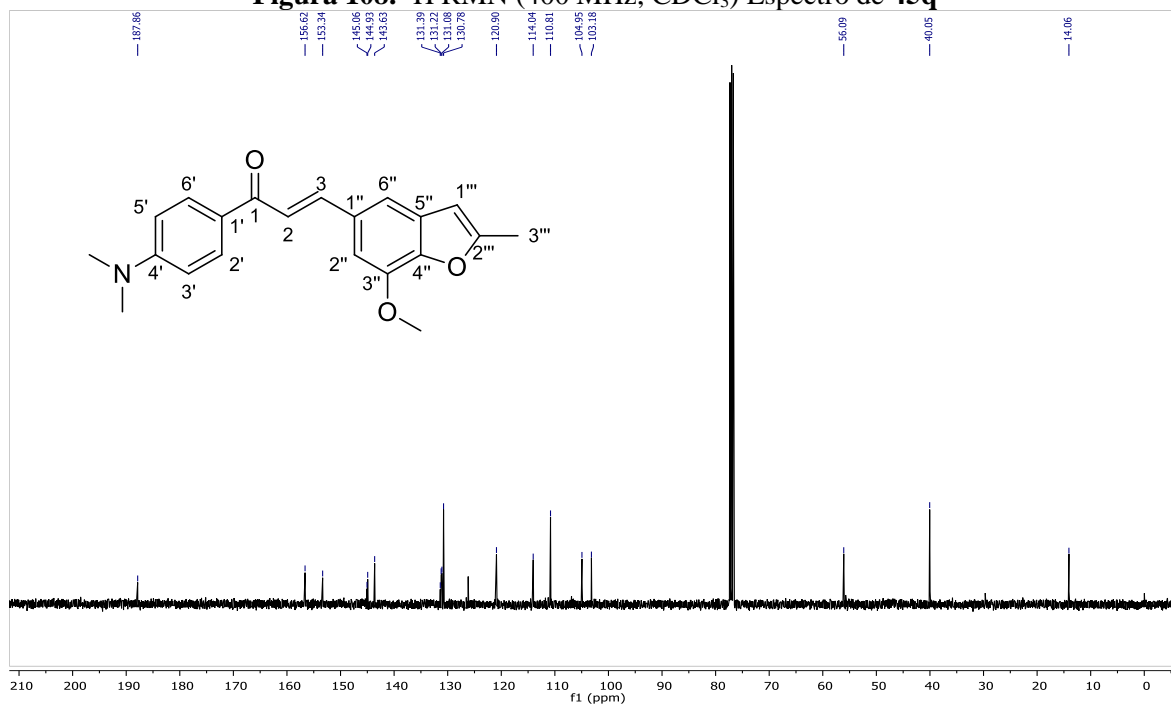


Figura 109. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 45q

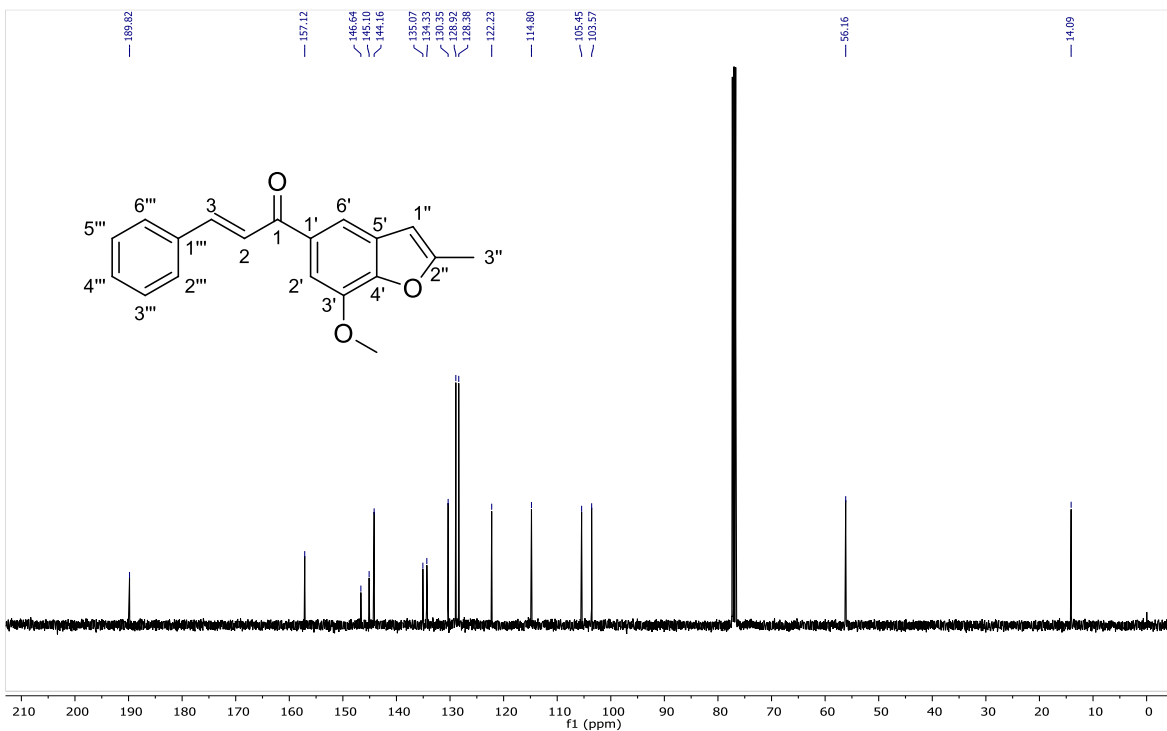


Figura 112. ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) Espectro de 46a

Phb.spc

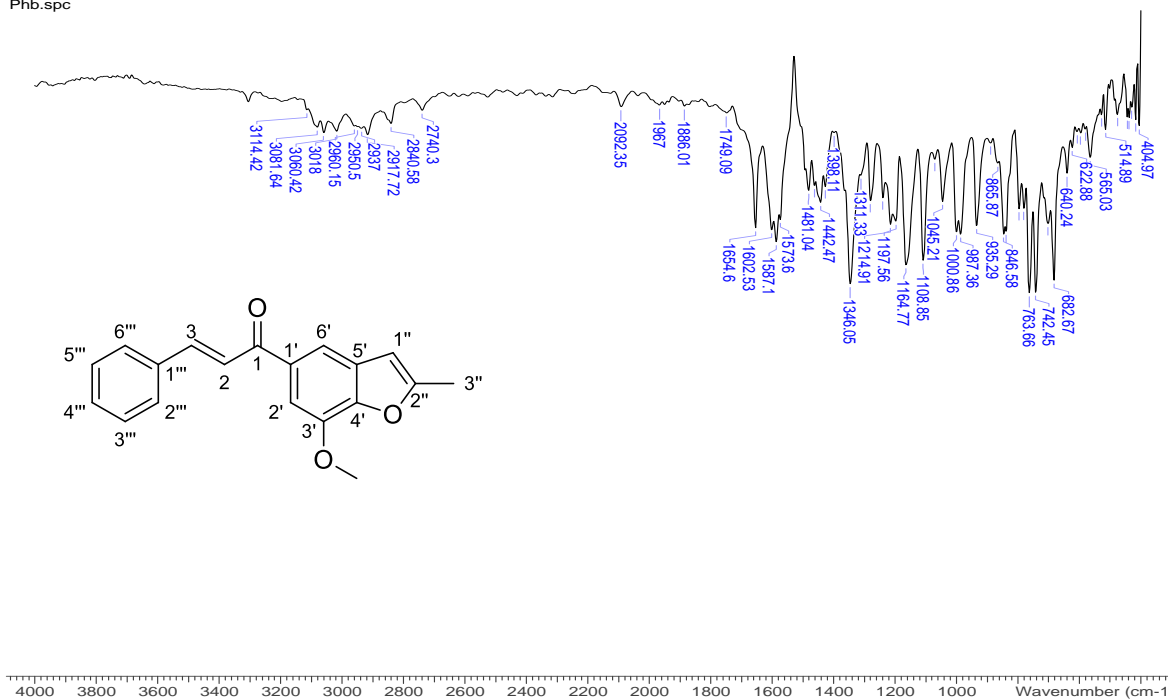


Figura 113. FT-IR Espectro de 46a

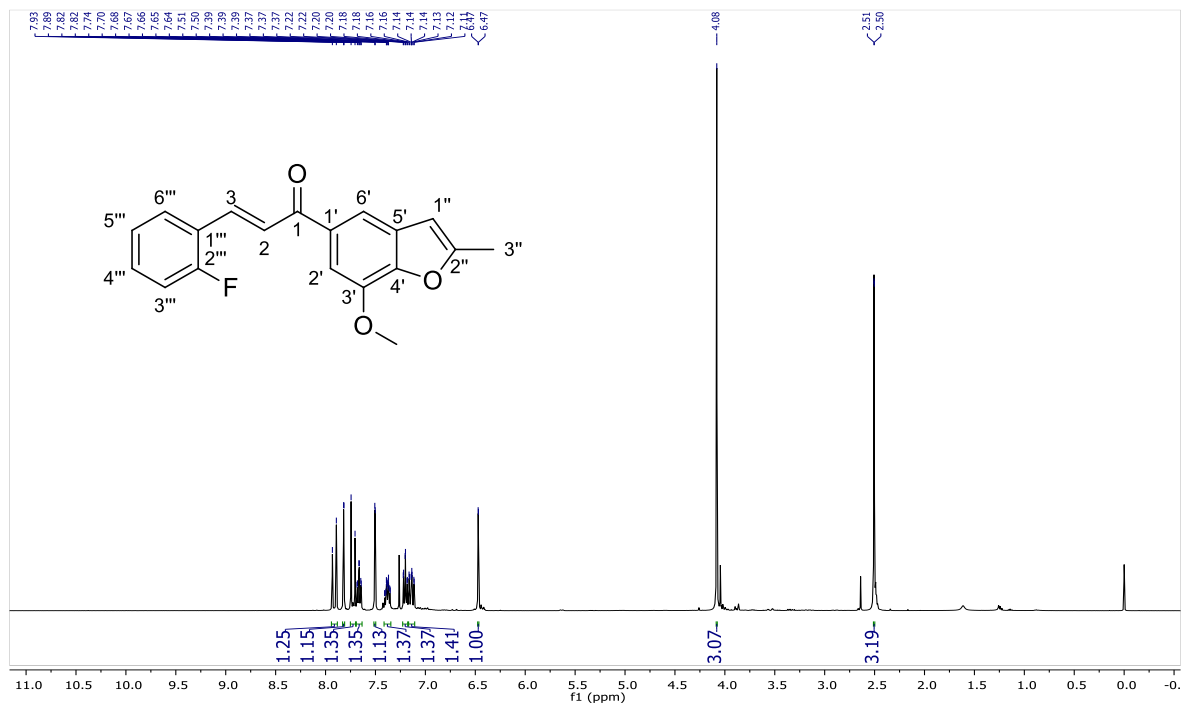


Figura 114. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) Espectro de **46b**

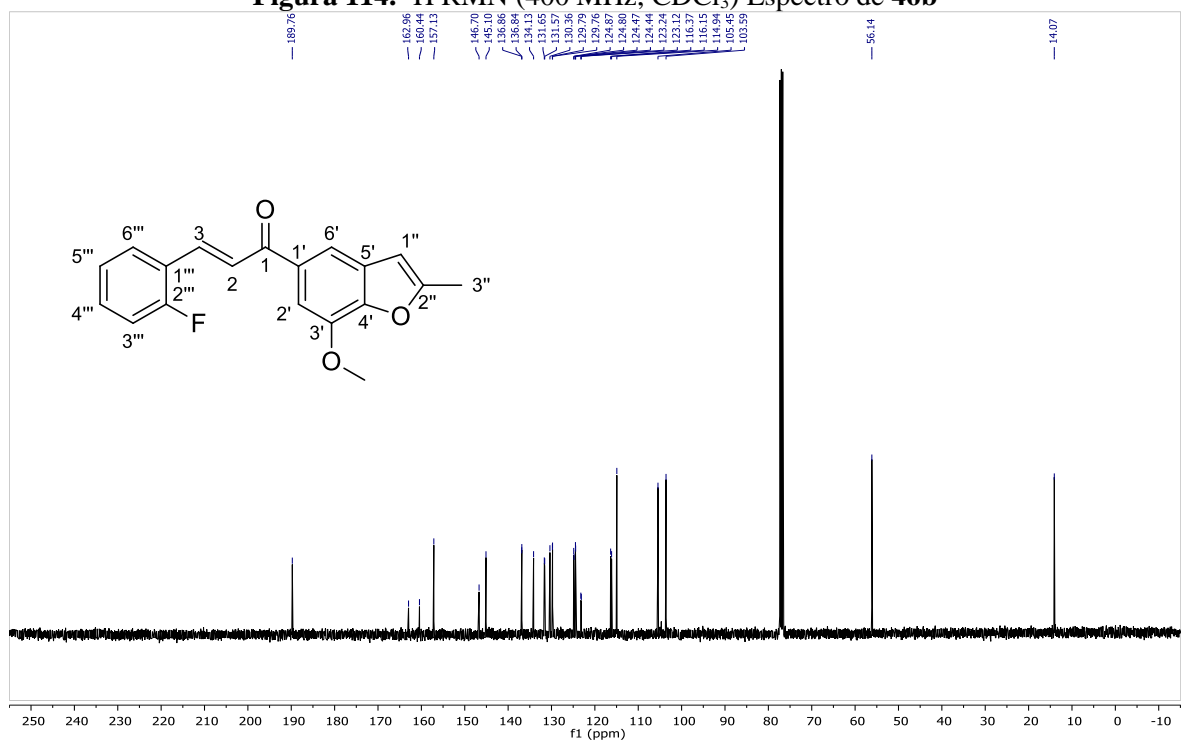


Figura 115. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de **46b**

2-F b.spc

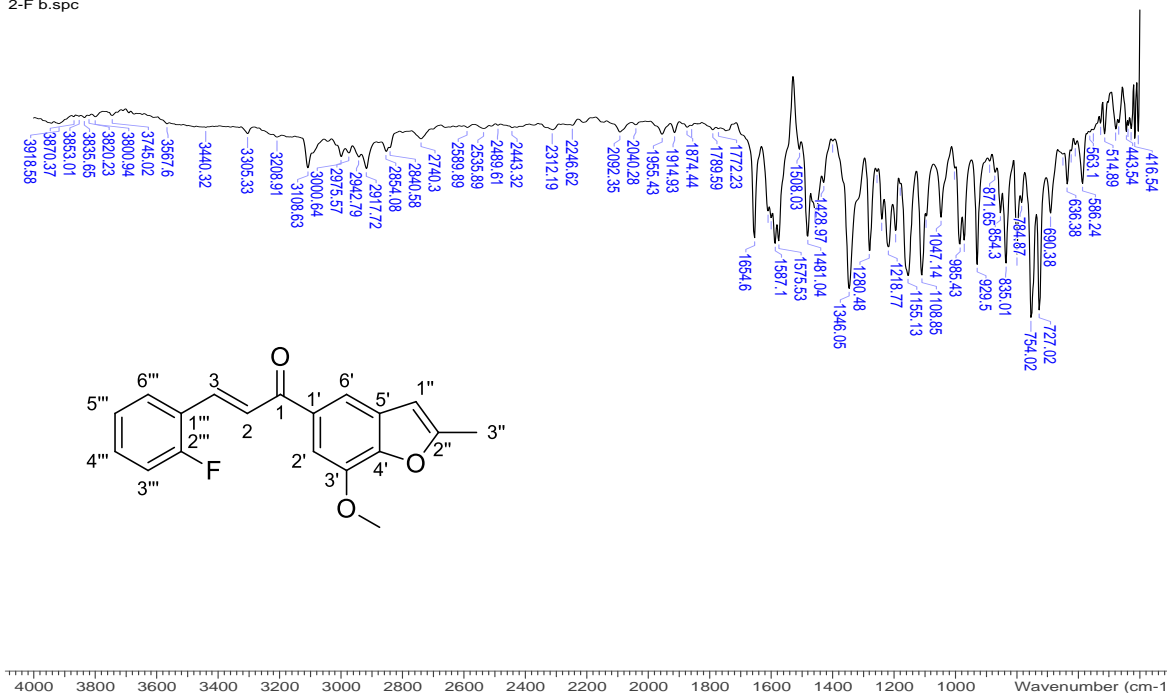


Figura 116. FT-IR Espectro de 46b

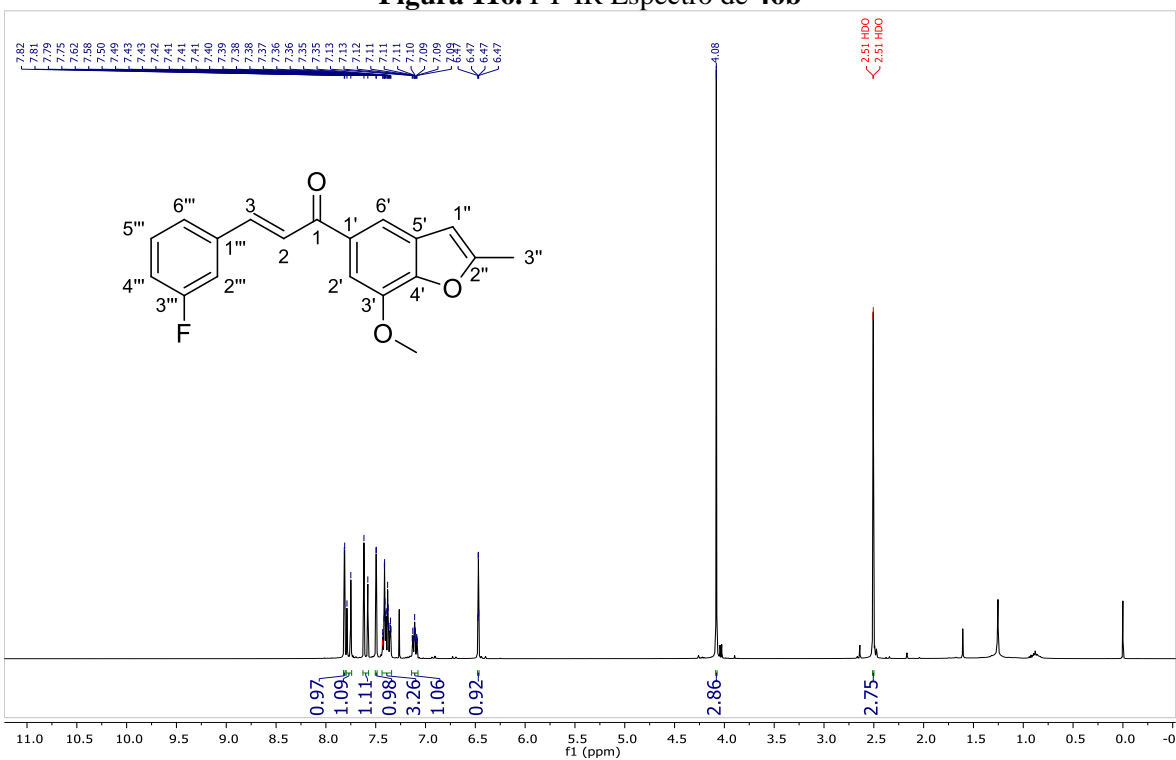


Figura 117. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) Espectro de 46c

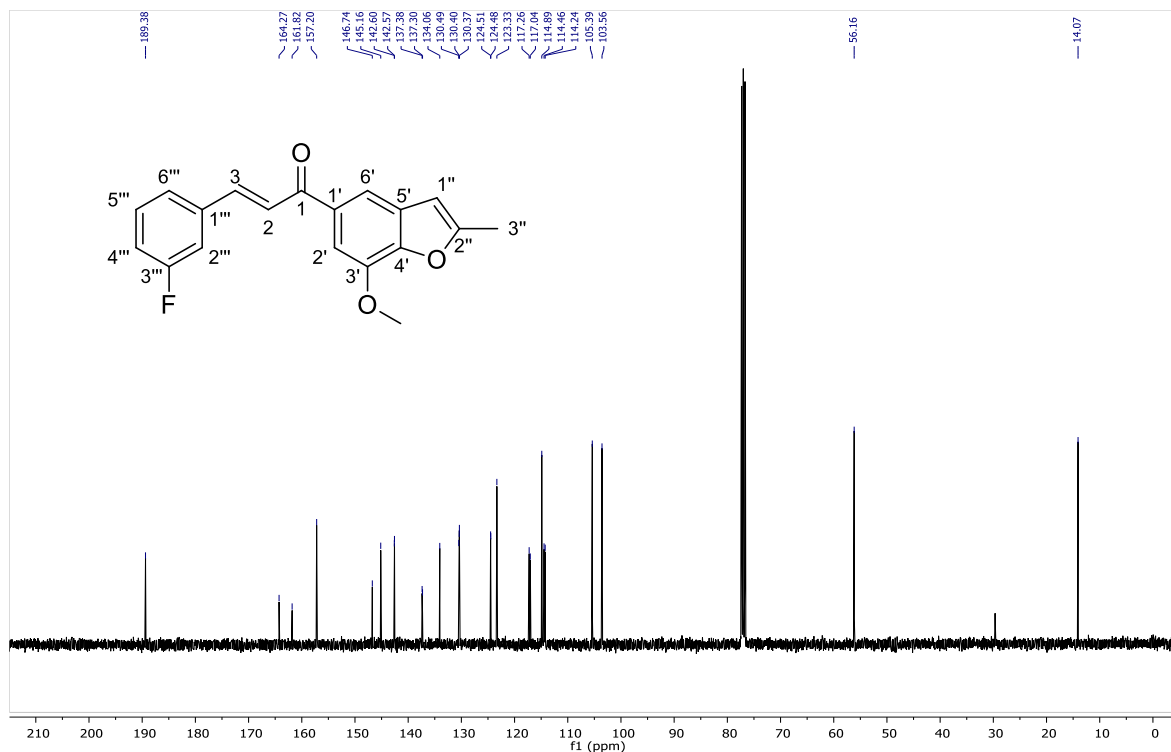


Figura 118. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de **46c**

3-F b.spc

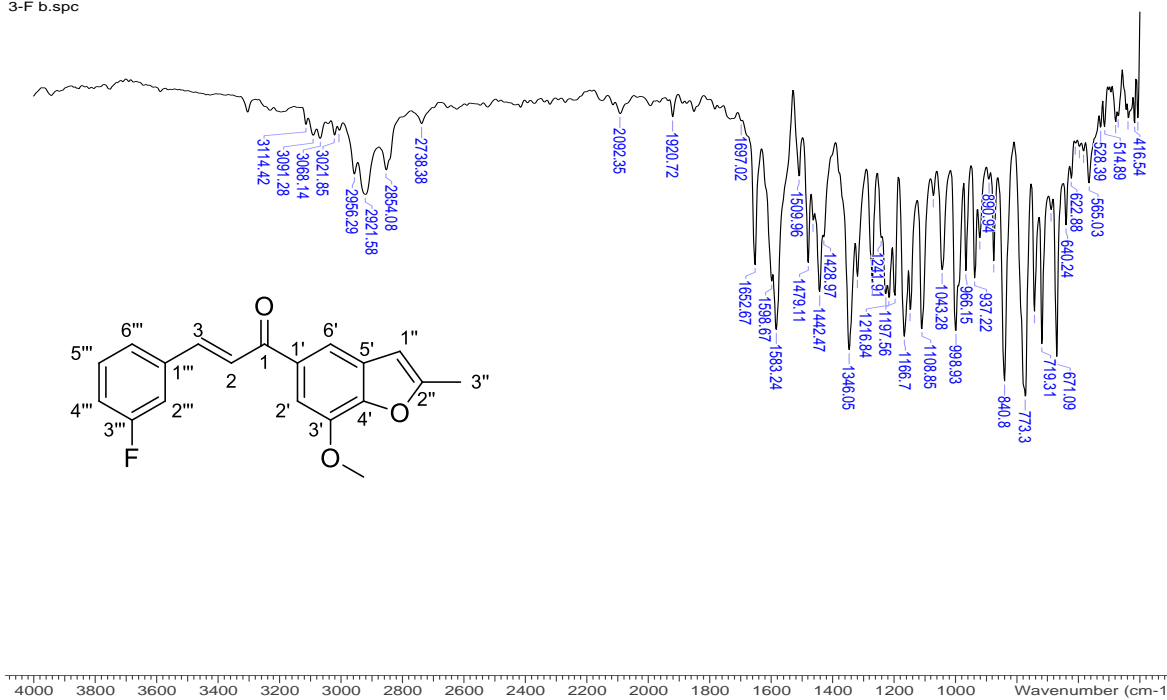


Figura 119. FT-IR Espectro de **46c**

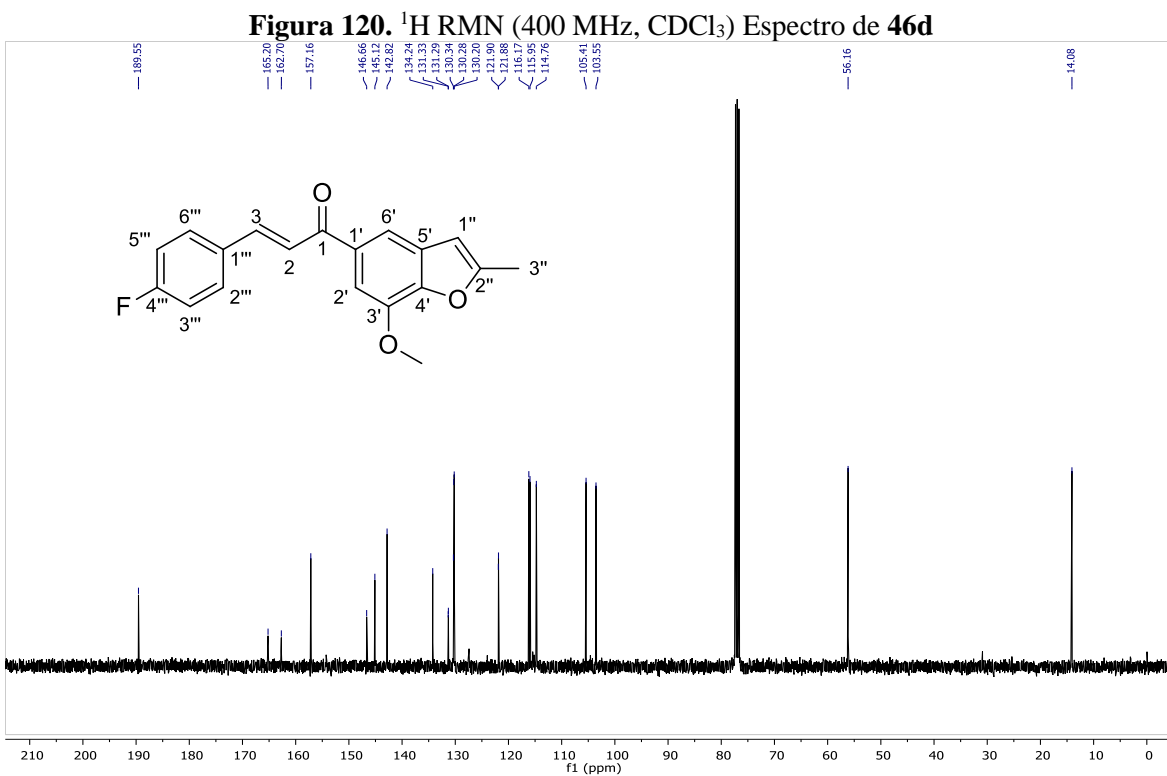
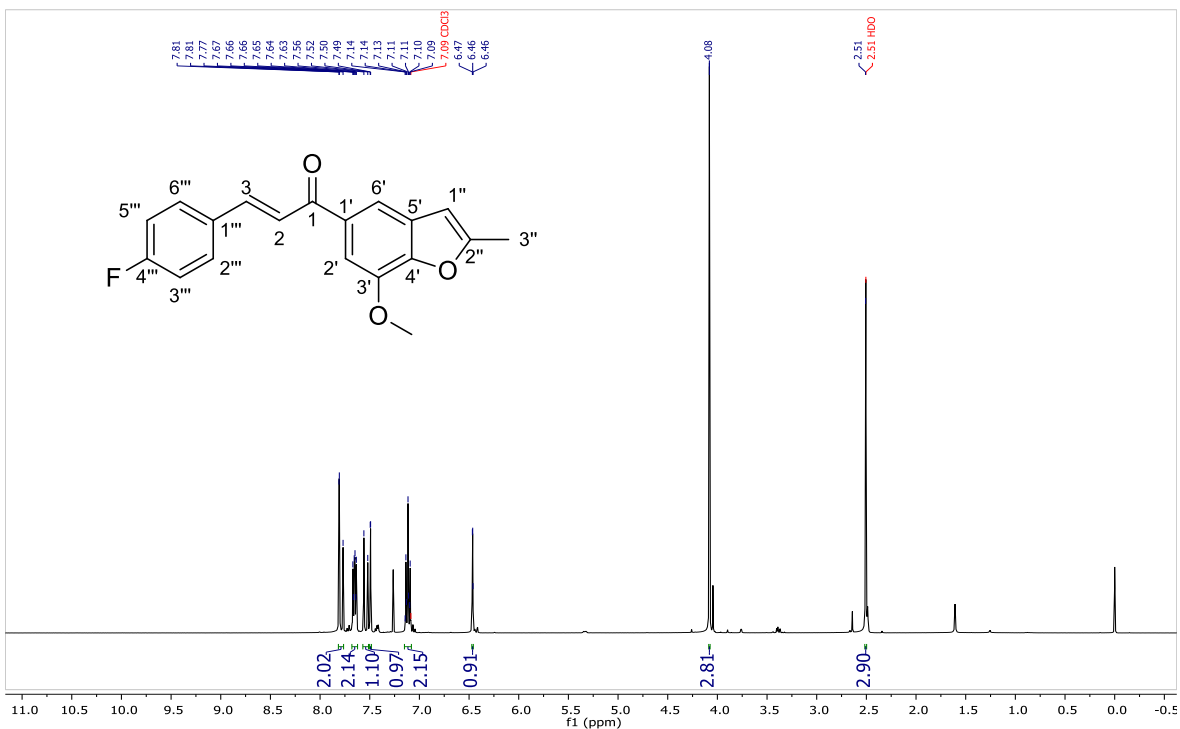


Figure 121. ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) Espectro de 46d

4-F b.spc

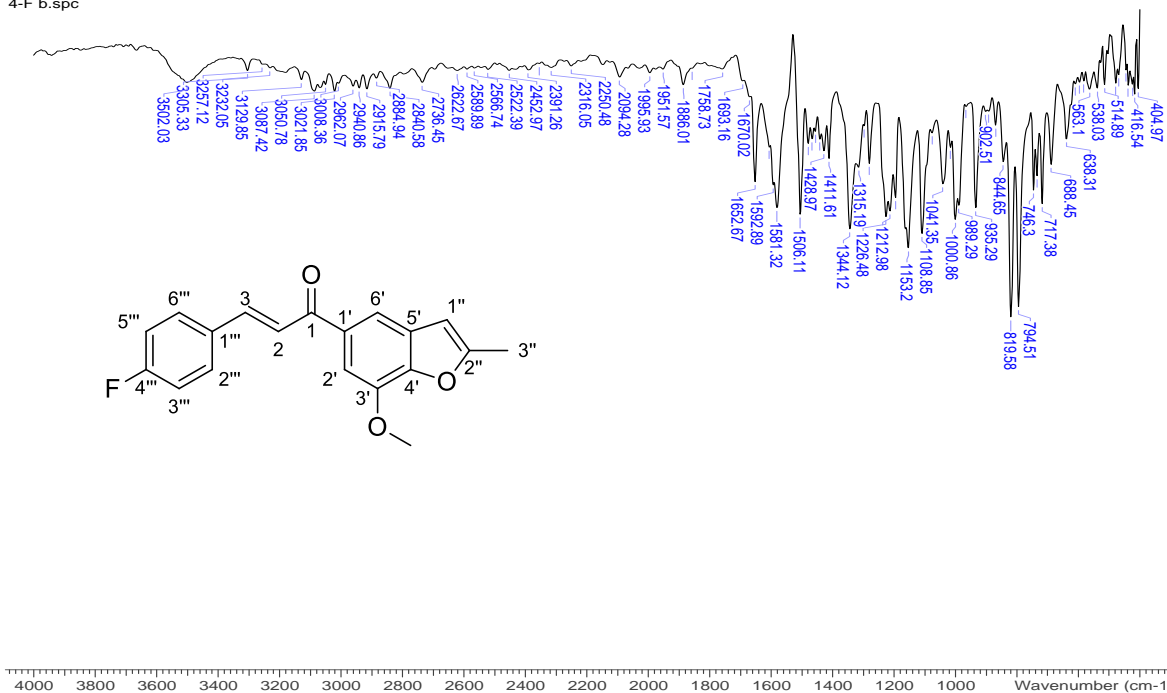


Figura 122. FT-IR Espectro de 46d

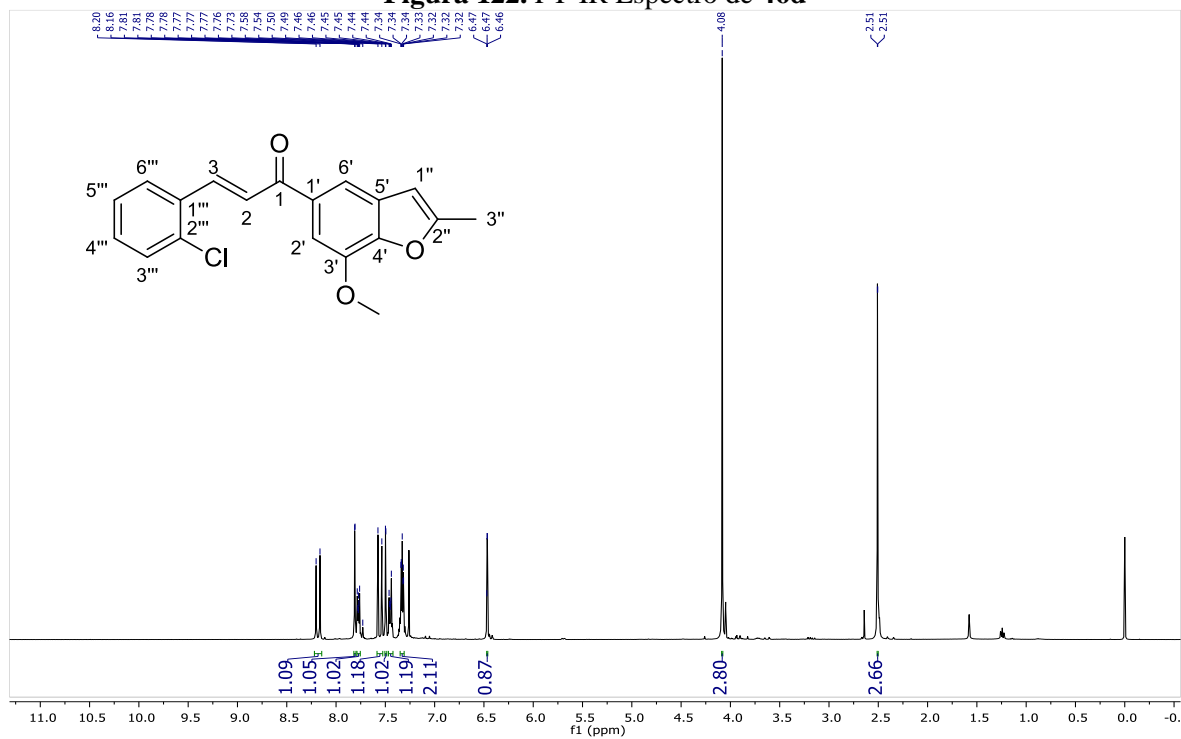


Figura 123. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) Espectro de 46e

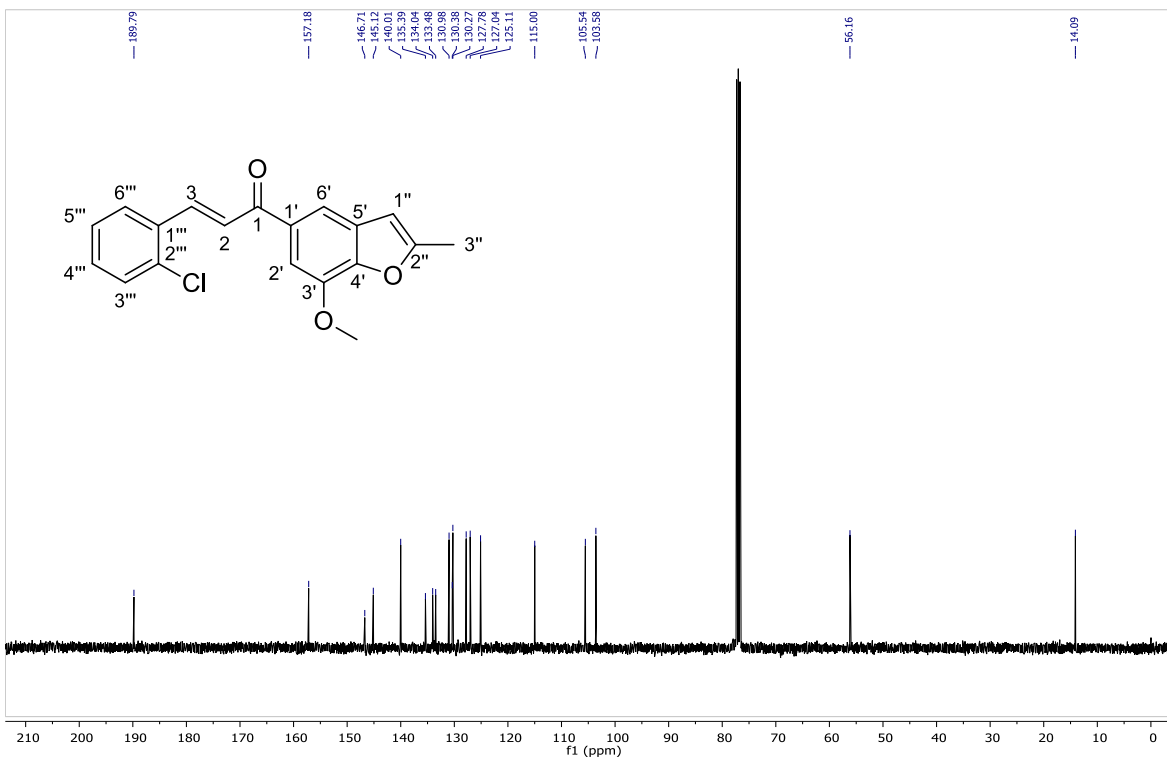


Figura 124. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de **46e**

2-Cl a.spc

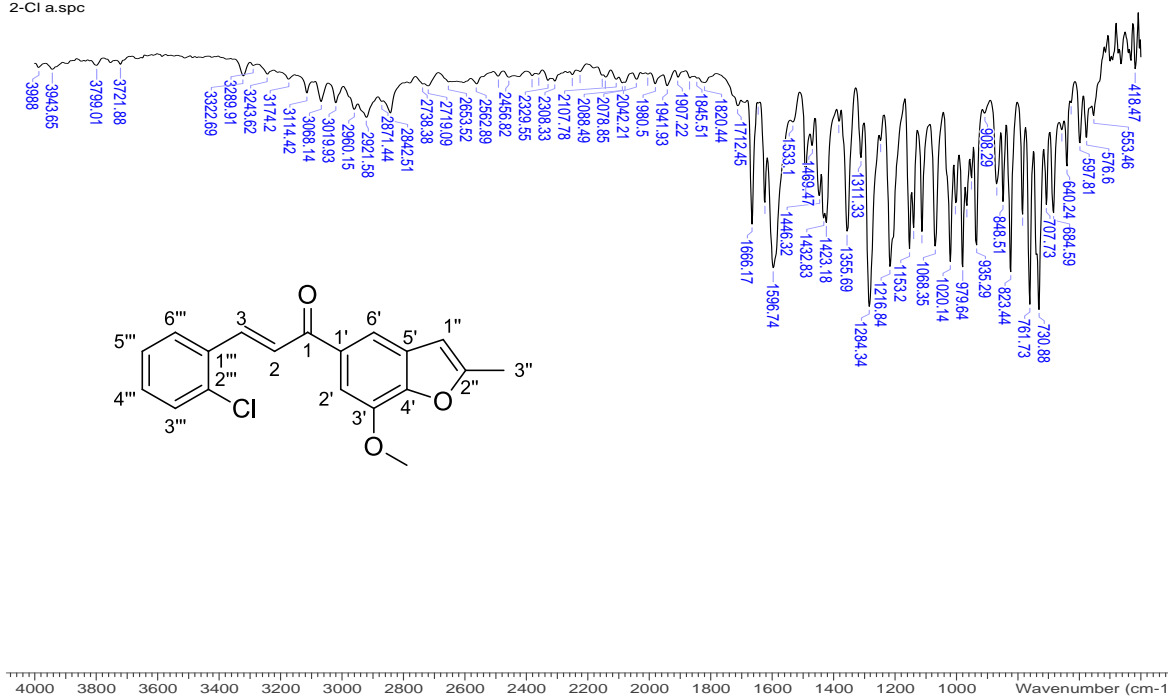


Figura 125. FT-IR Espectro de **46e**

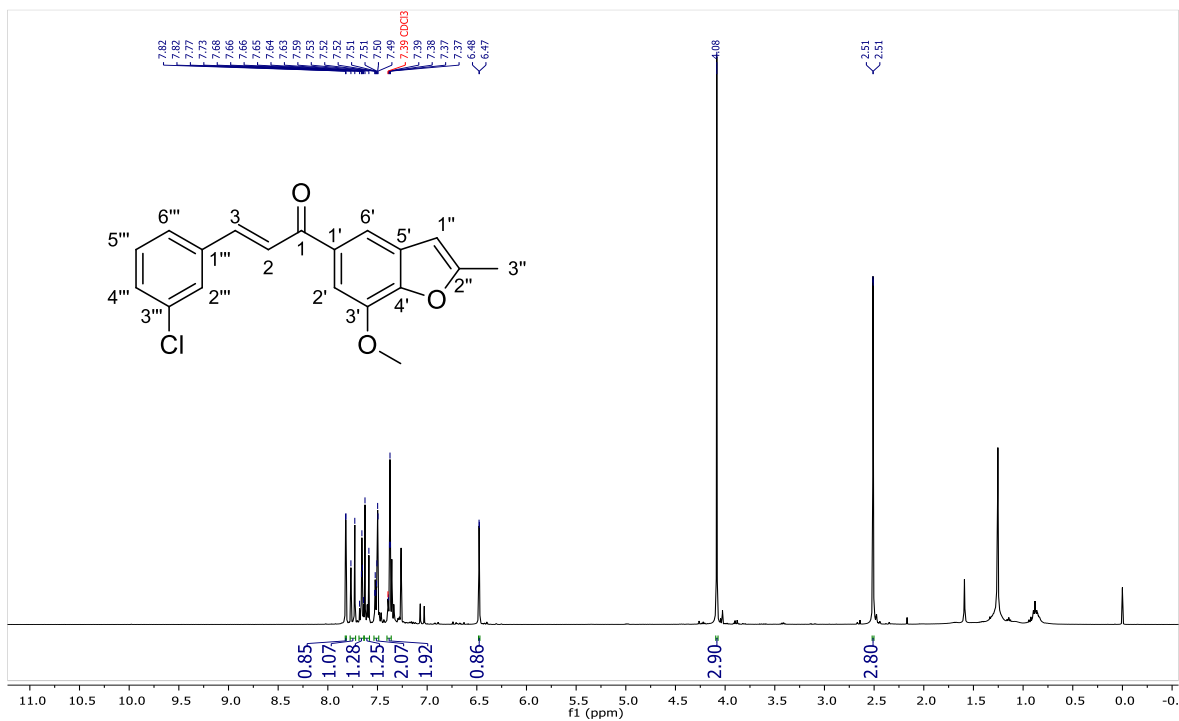


Figura 126. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) Espectro de 46f

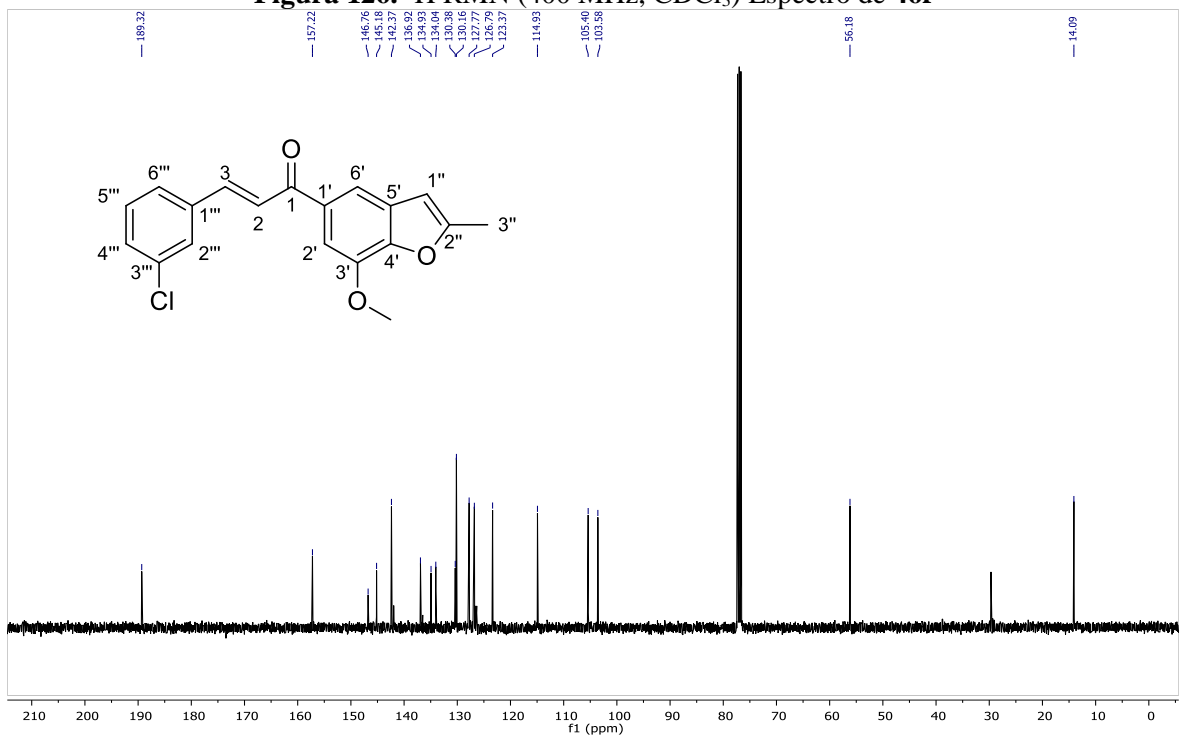


Figura 127. ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) Espectro de 46f

3-Cl b.spc

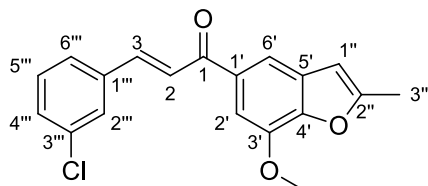
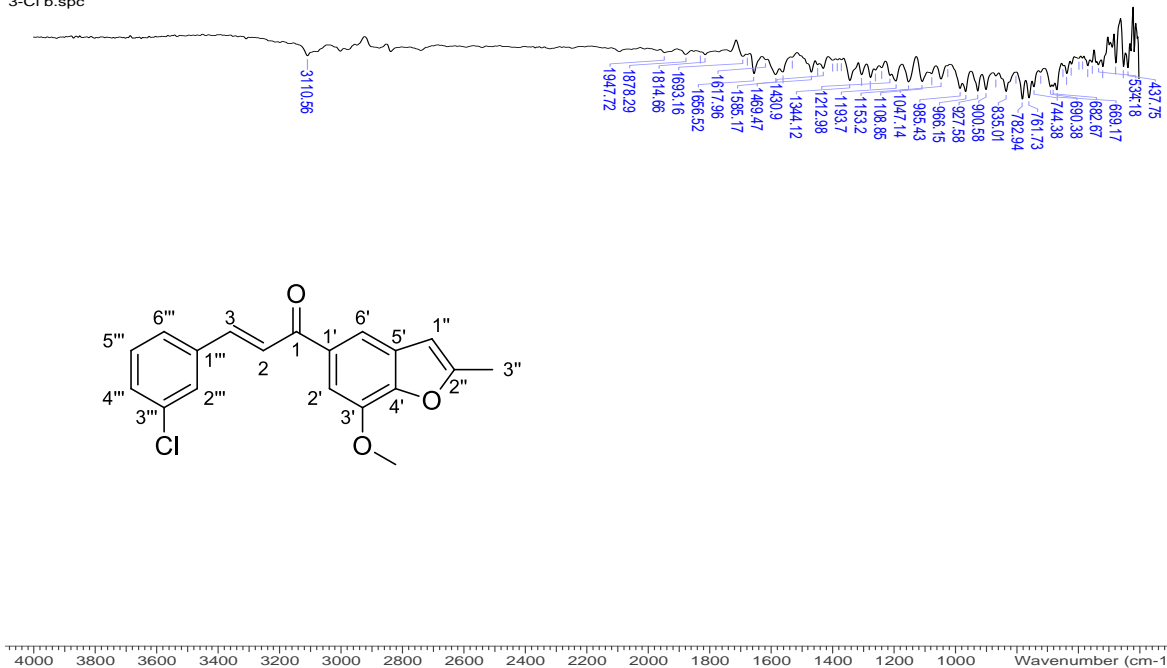


Figura 128. FT-IR Espectro de 46f

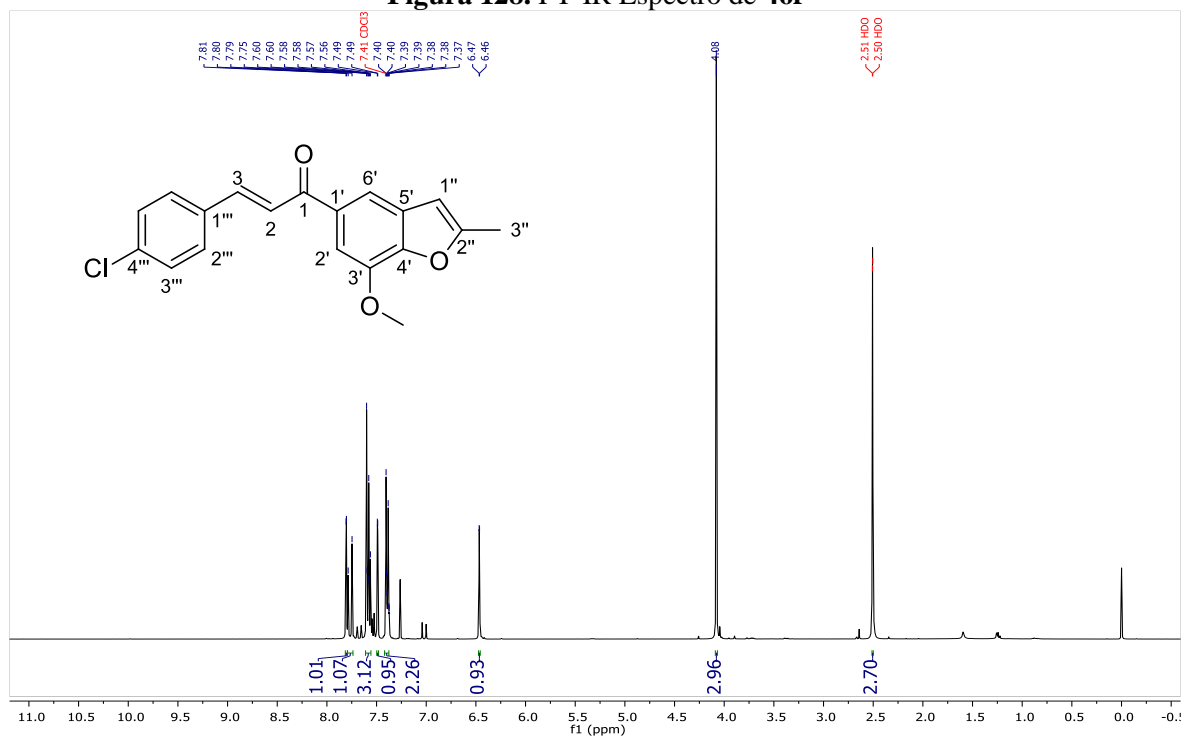
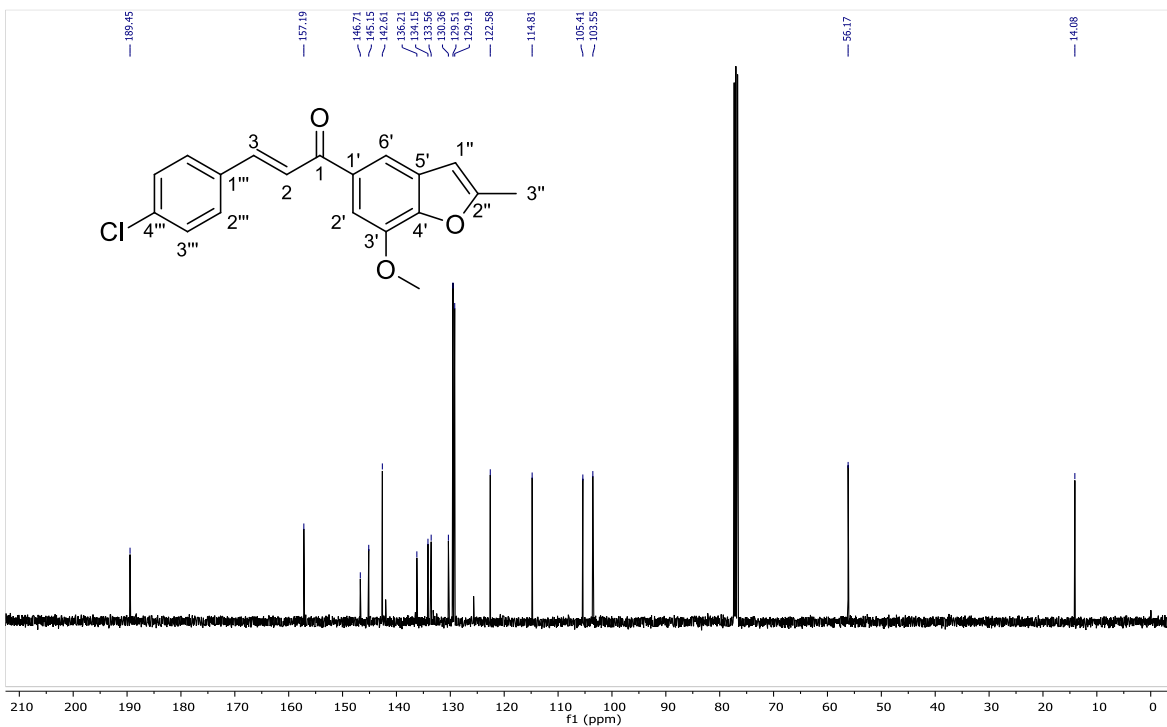


Figura 129. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) Espectro de 46g



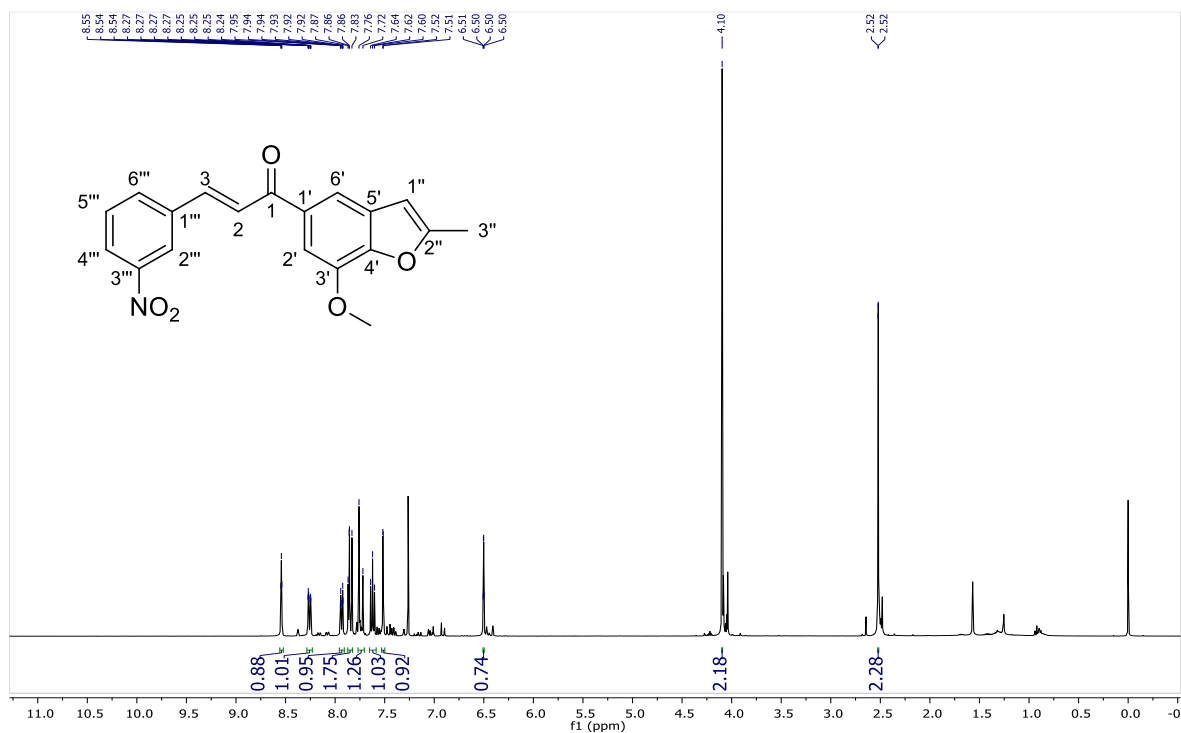


Figura 132. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) Espectro de **46i**

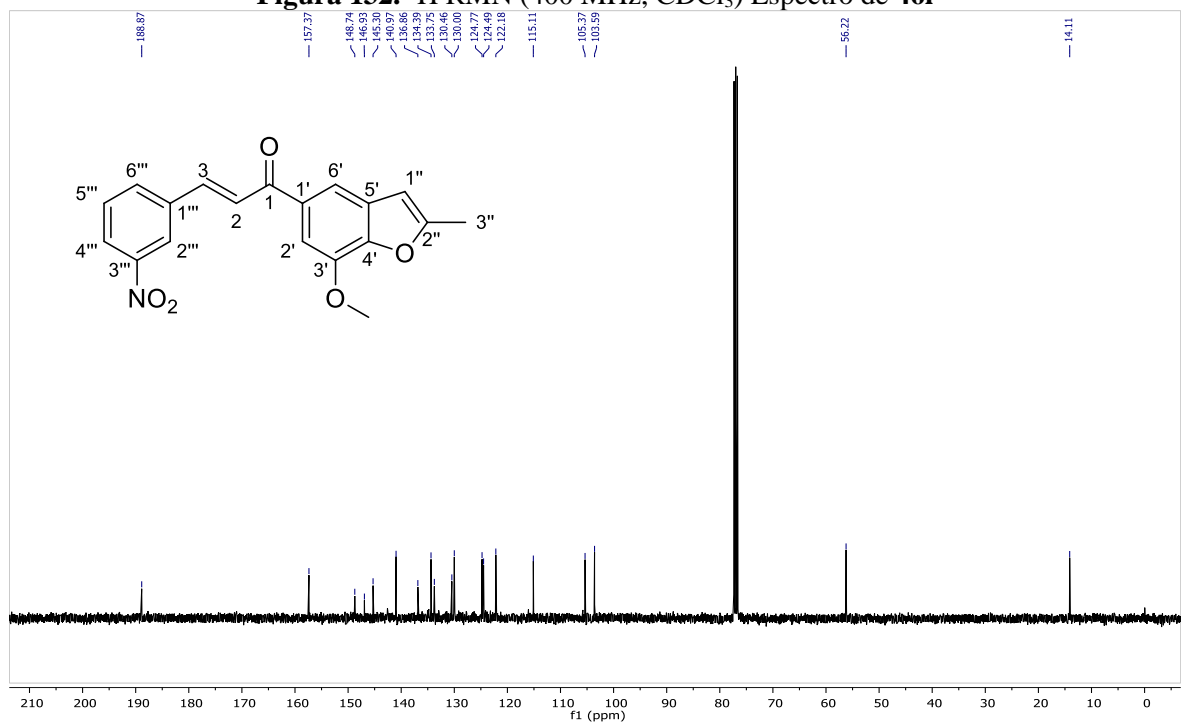


Figura 133. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de **46i**

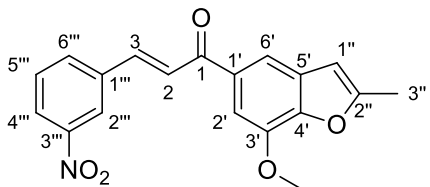
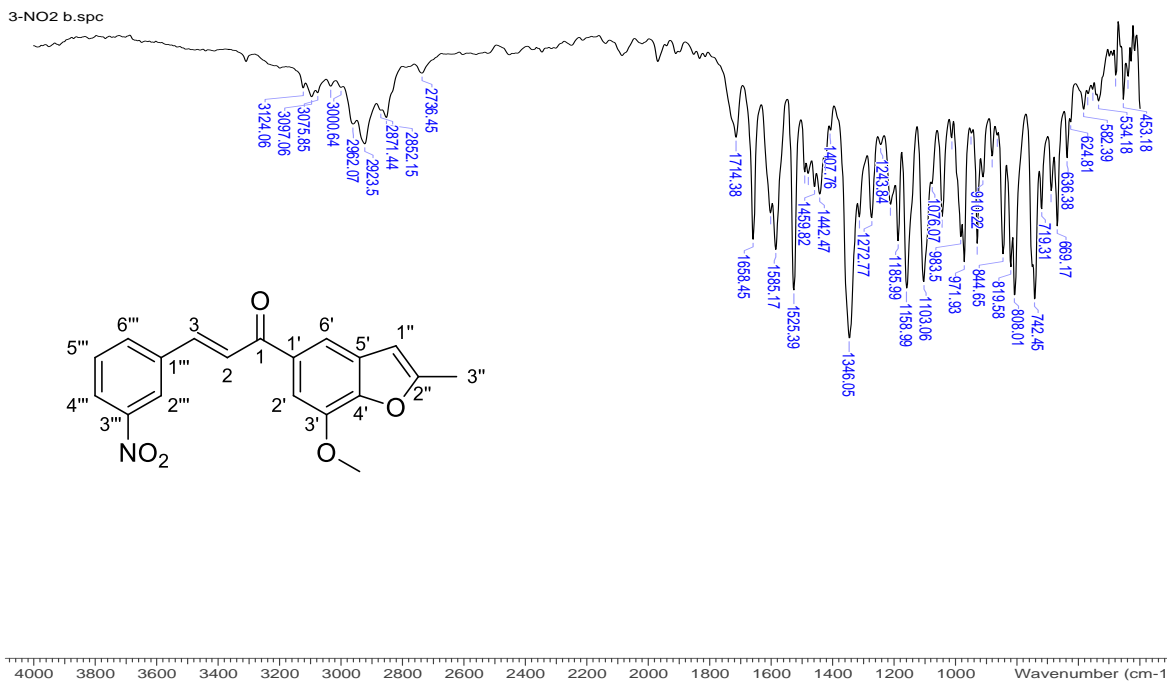


Figura 134. FT-IR Espectro de 46i

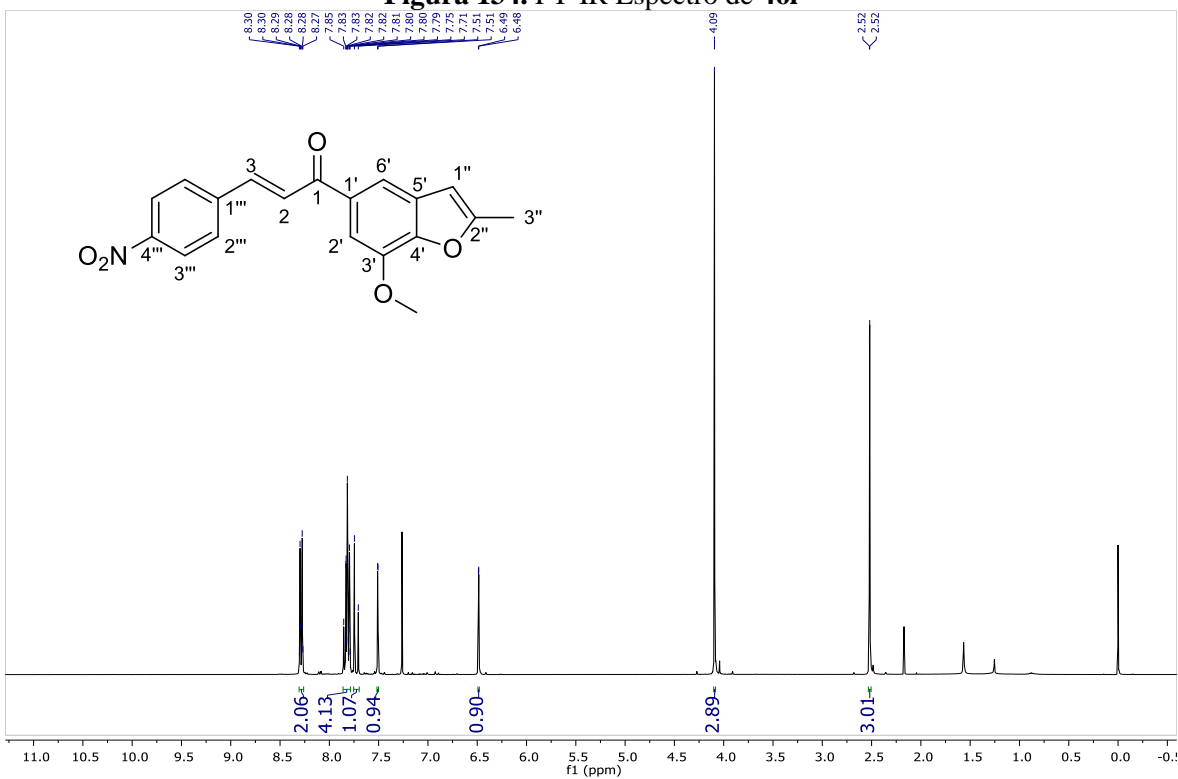


Figura 135. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) Espectro de 46j

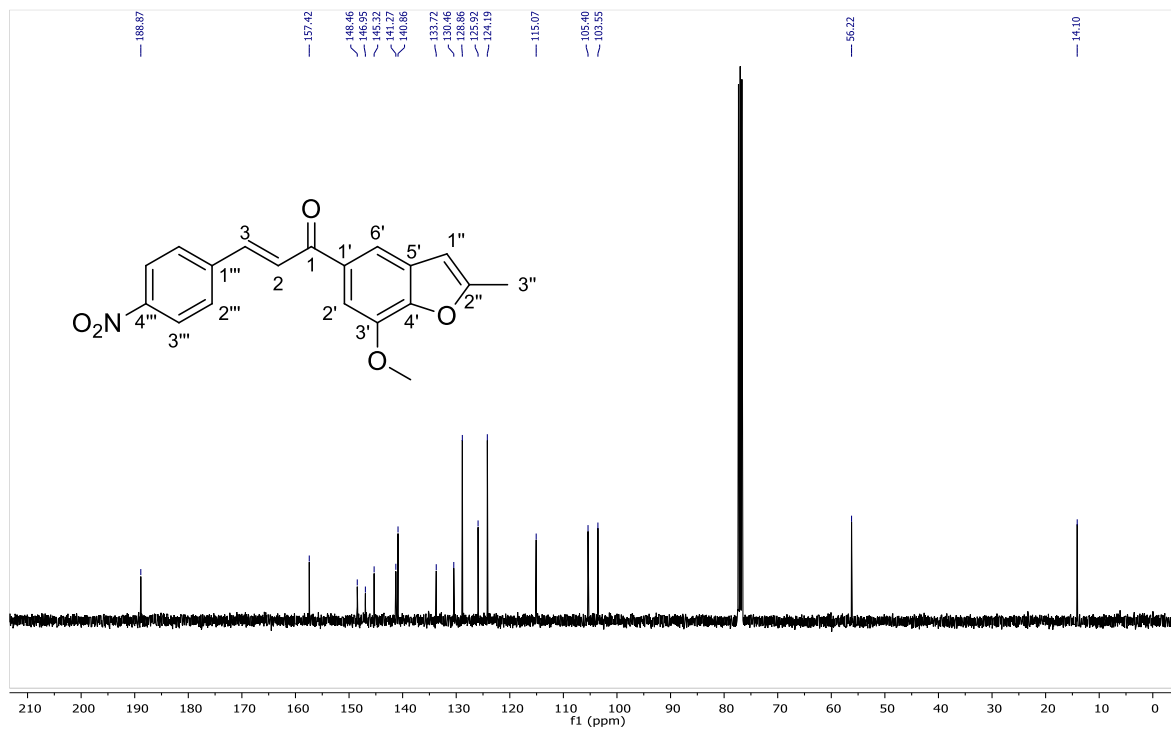


Figura 136. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 46j

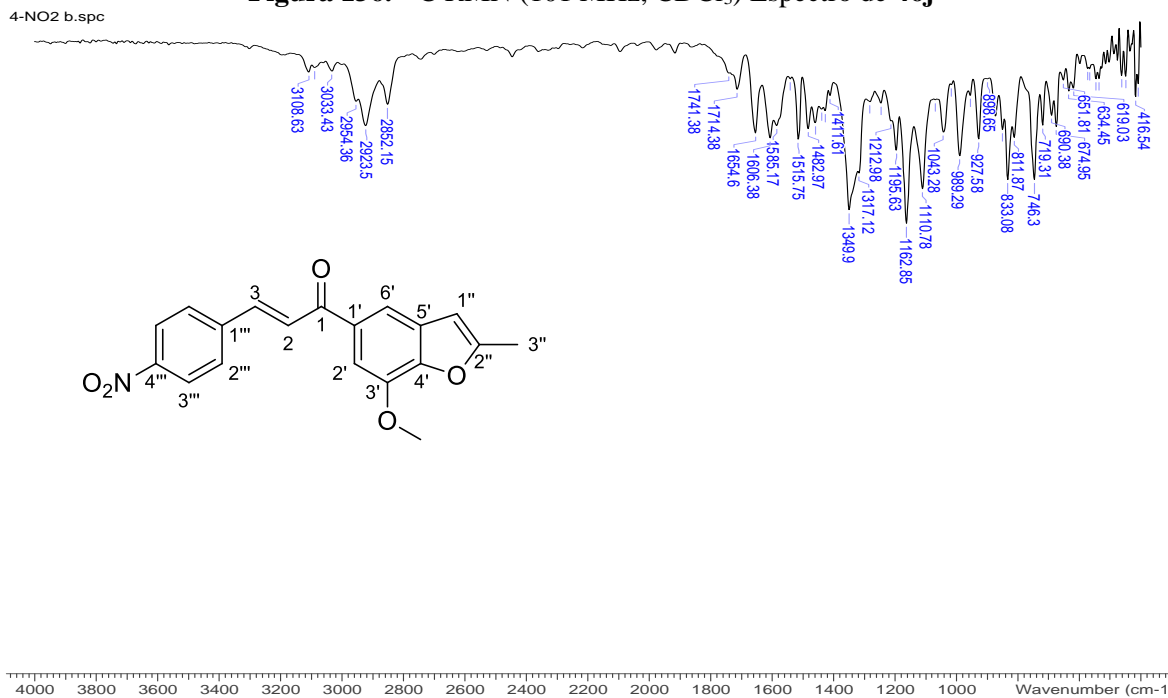


Figura 137. FT-IR Espectro de 46j

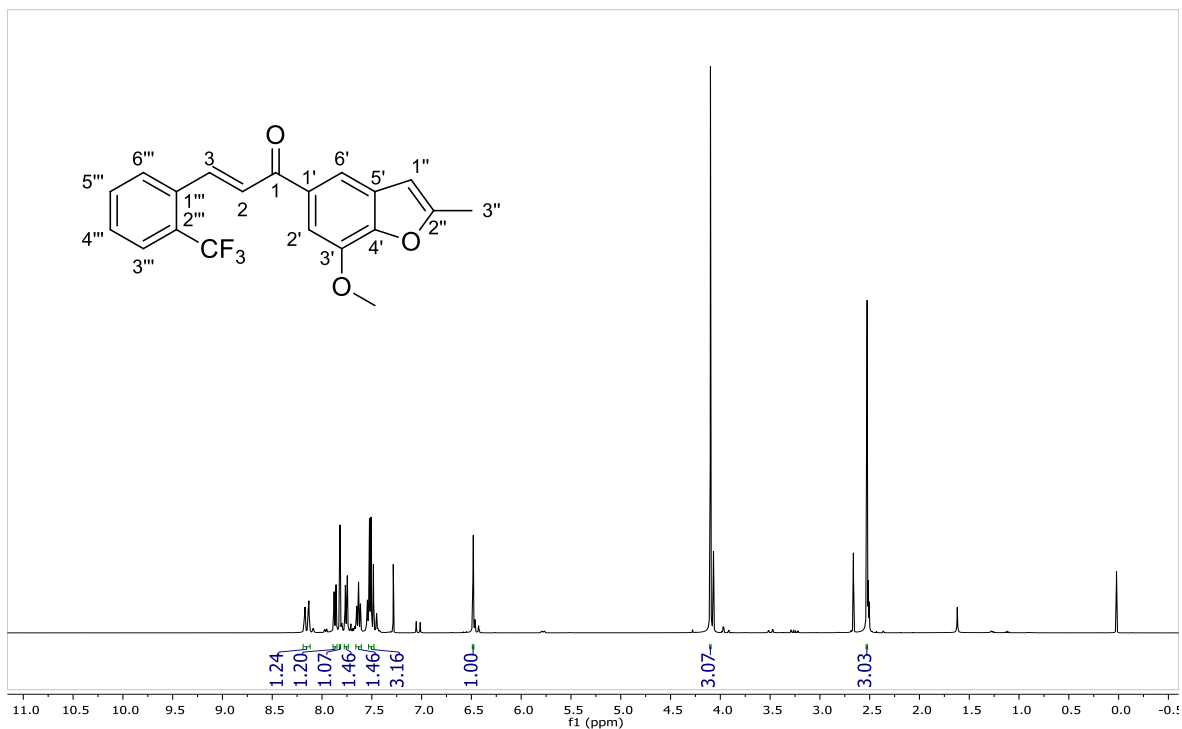


Figura 138. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) Espectro de 46k

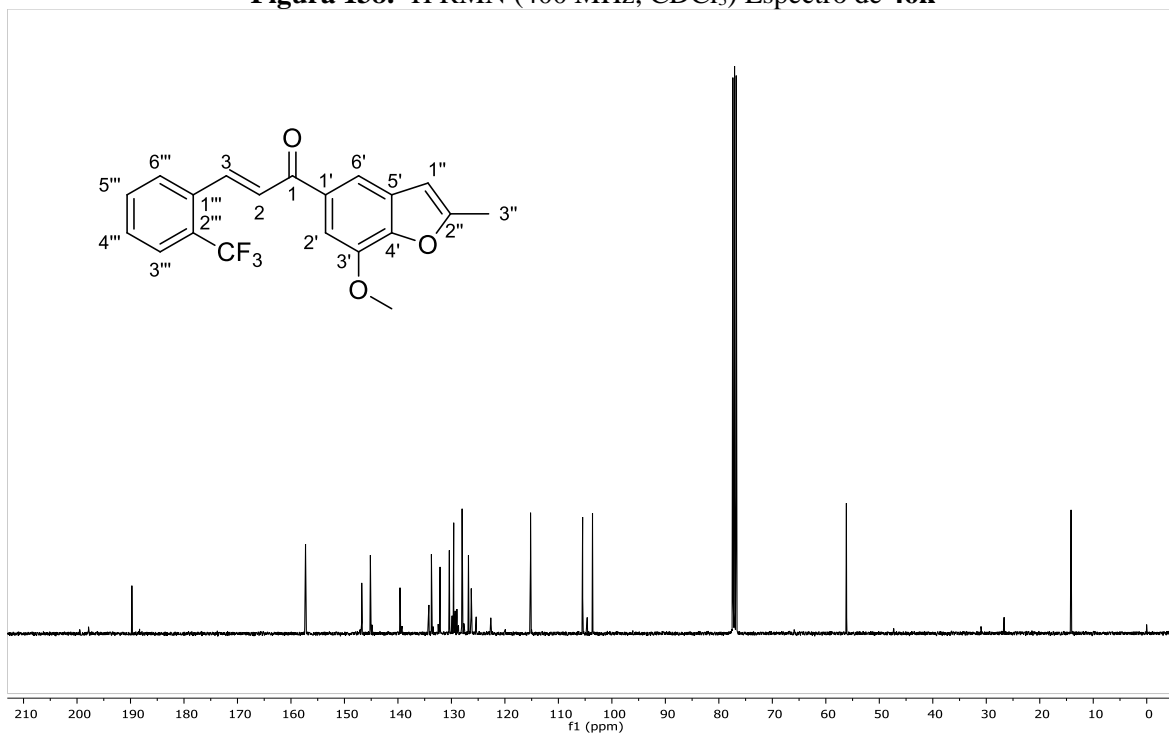


Figura 139. ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) Espectro de 46k

2-CF3 b.spc

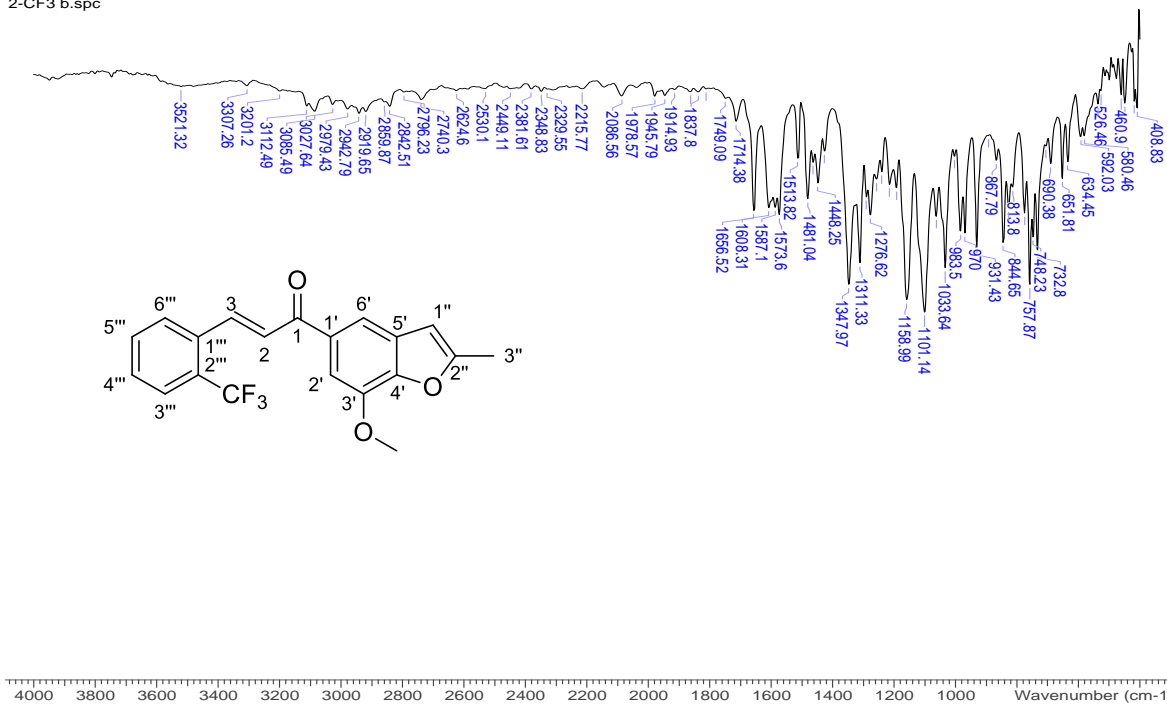


Figura 140. FT-IR Espectro de 46k

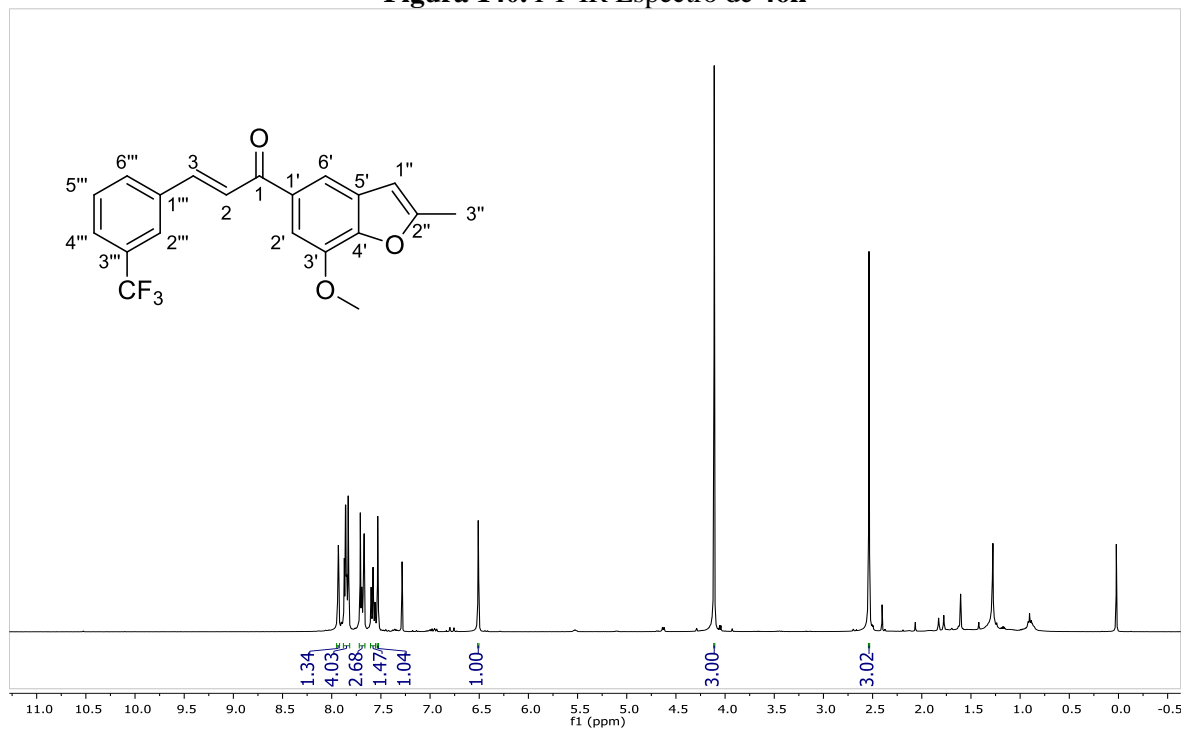


Figura 141. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) Espectro de 46l

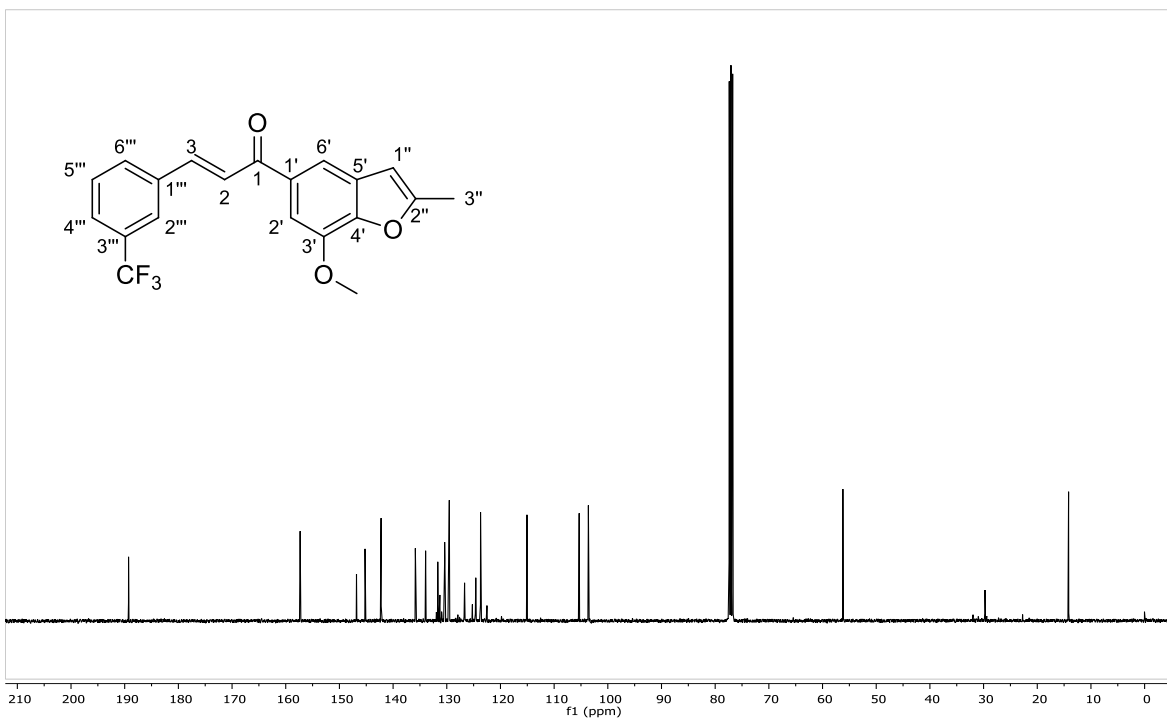


Figura 142. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 461

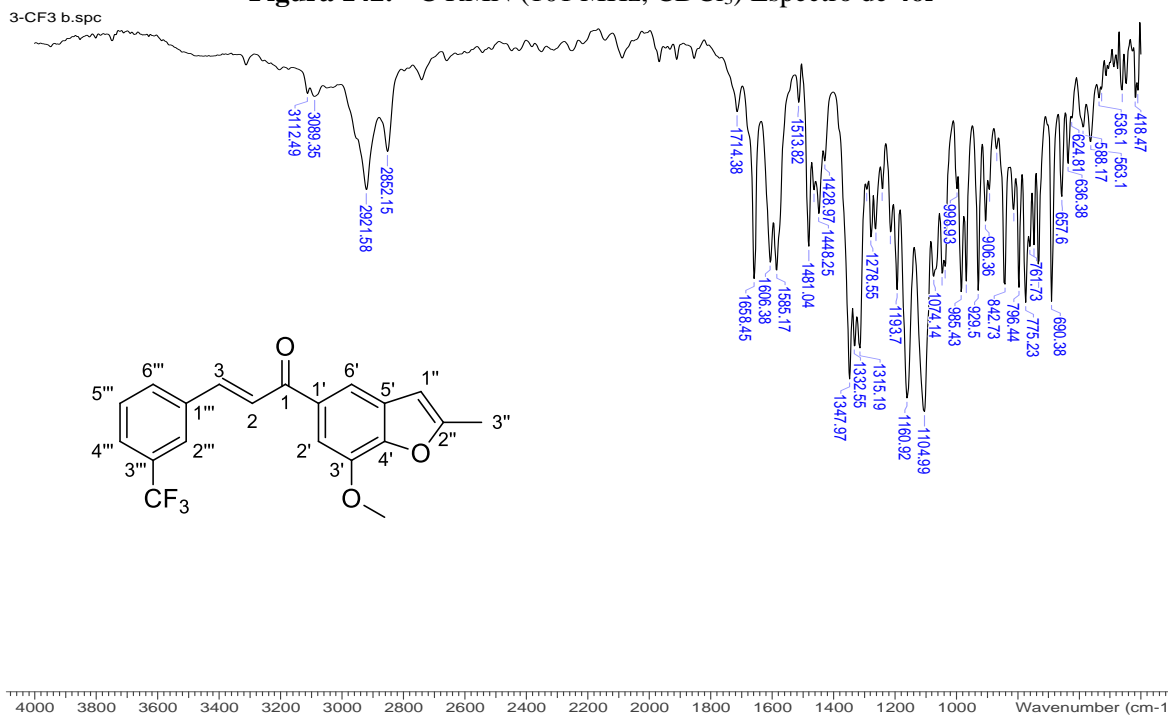


Figura 143. FT-IR Espectro de 461

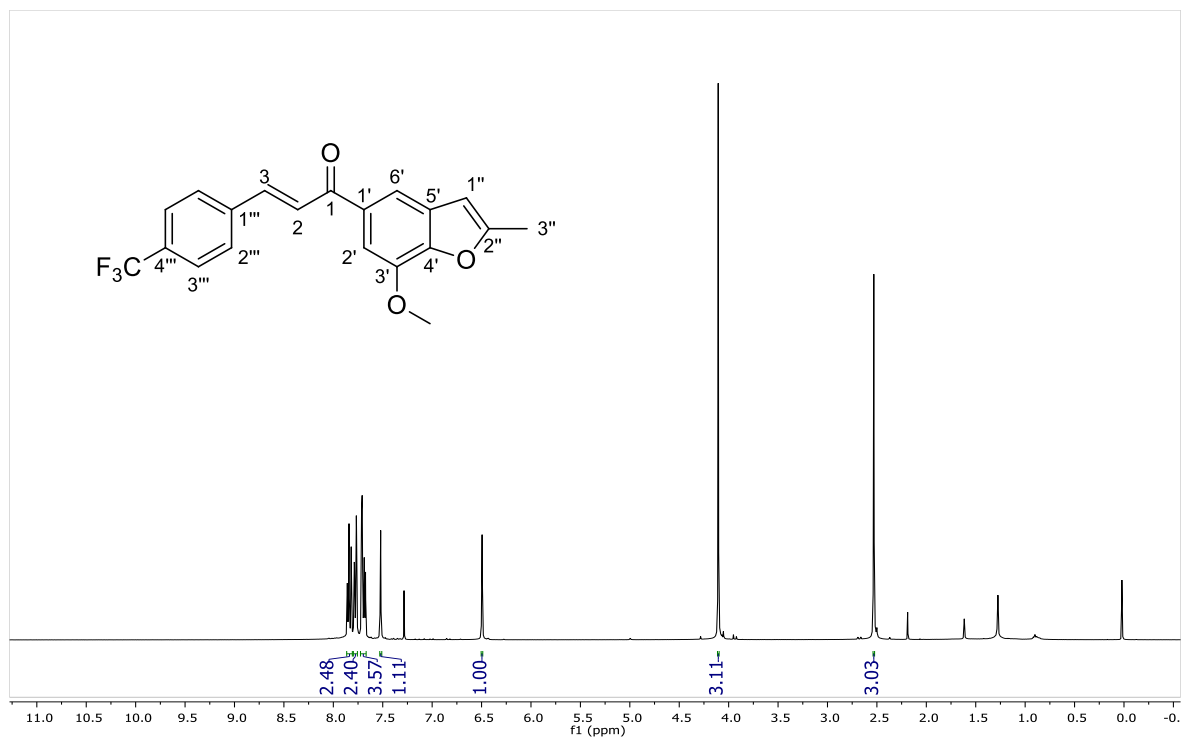


Figure 144. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) Espectro de **46m**

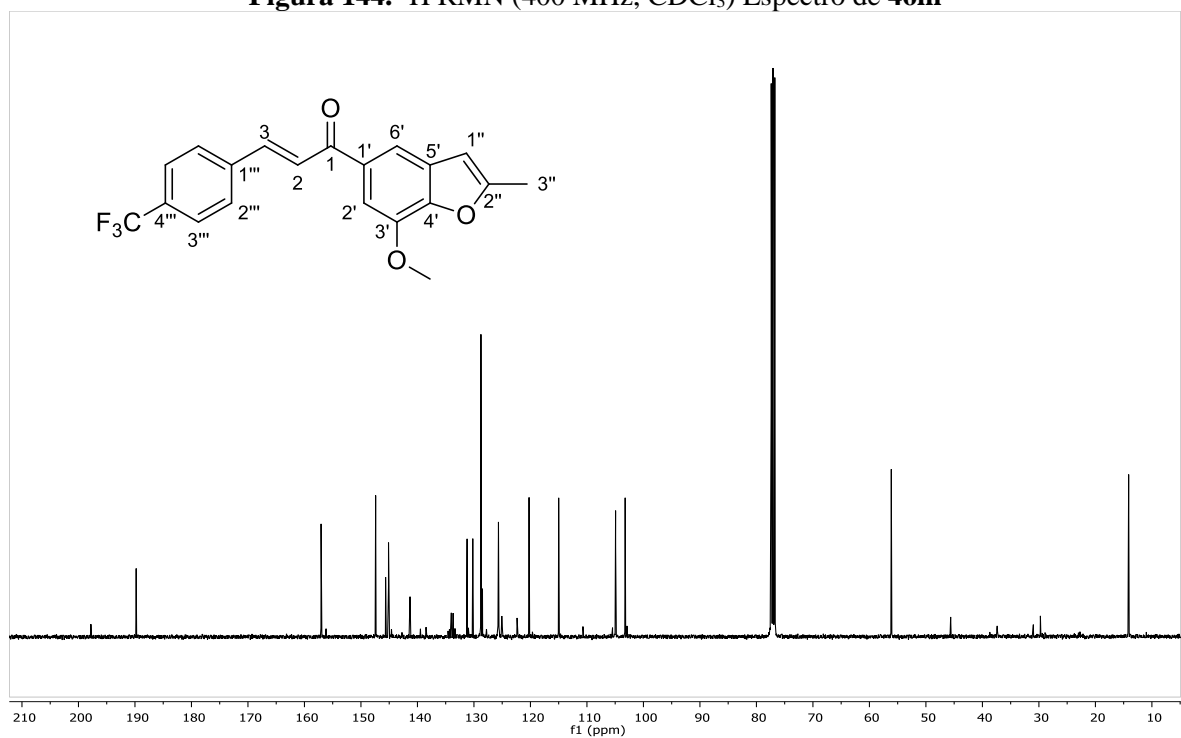


Figure 145. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de **46m**

4-CF3 b.spc

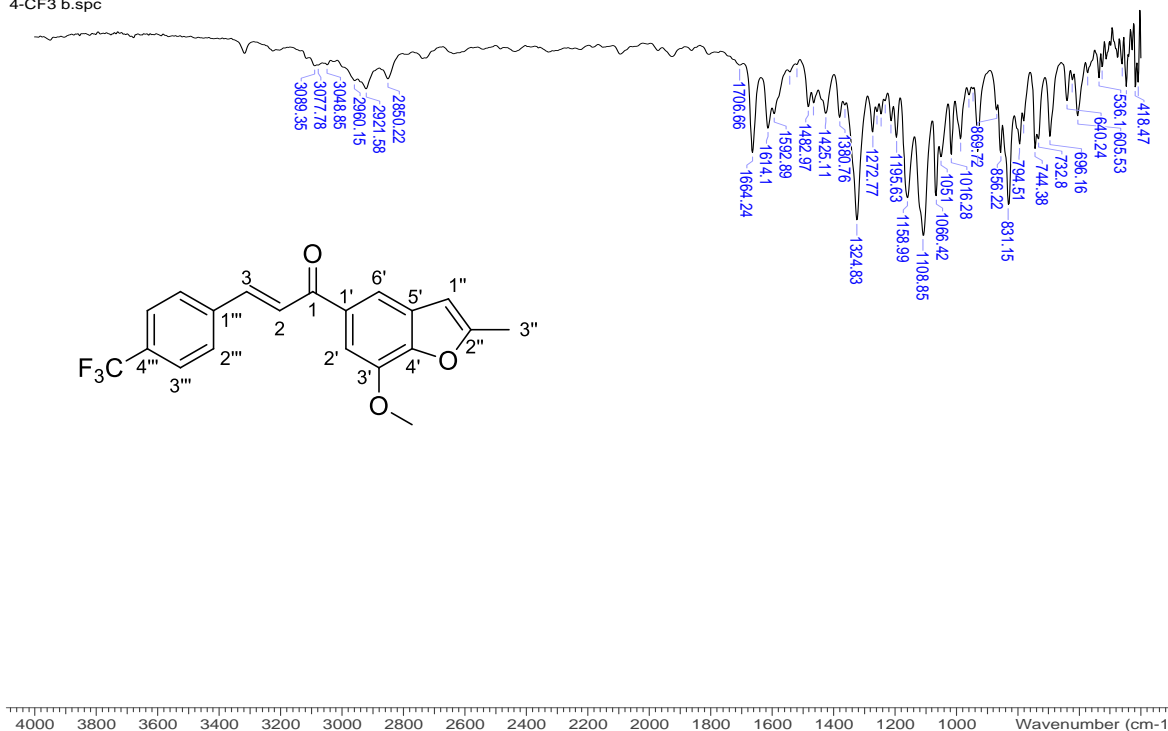


Figura 146. FT-IR Espectro de 46m

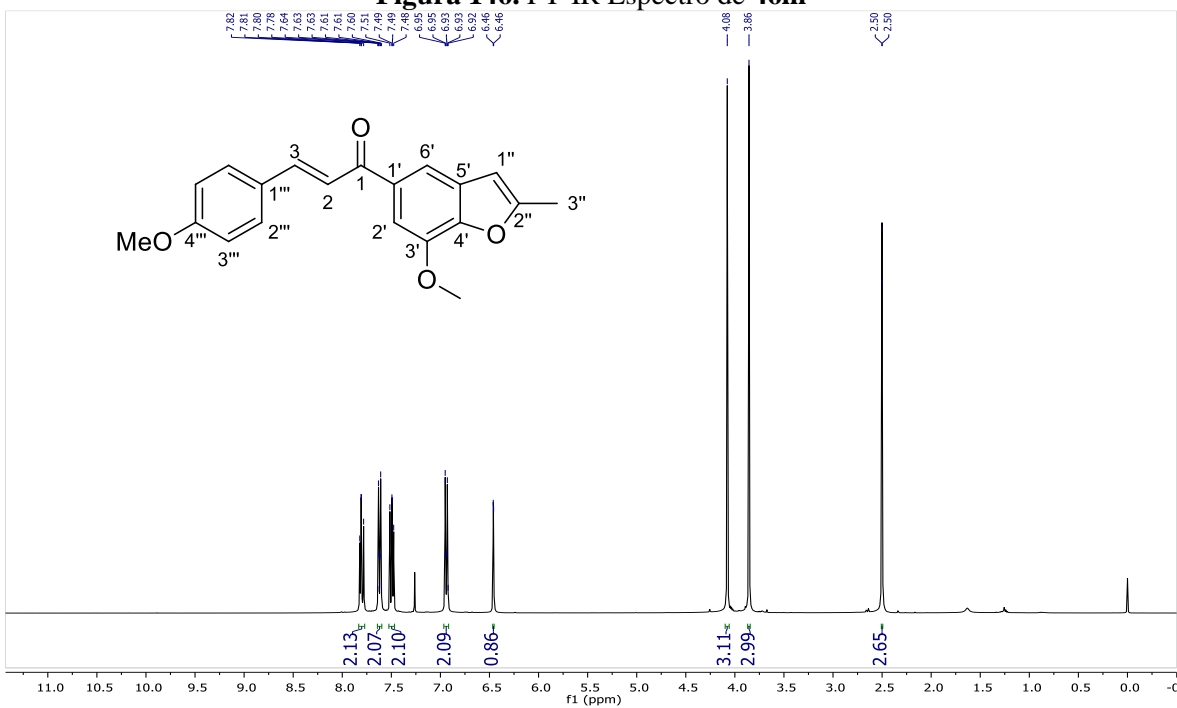


Figura 147. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) Espectro de 46n

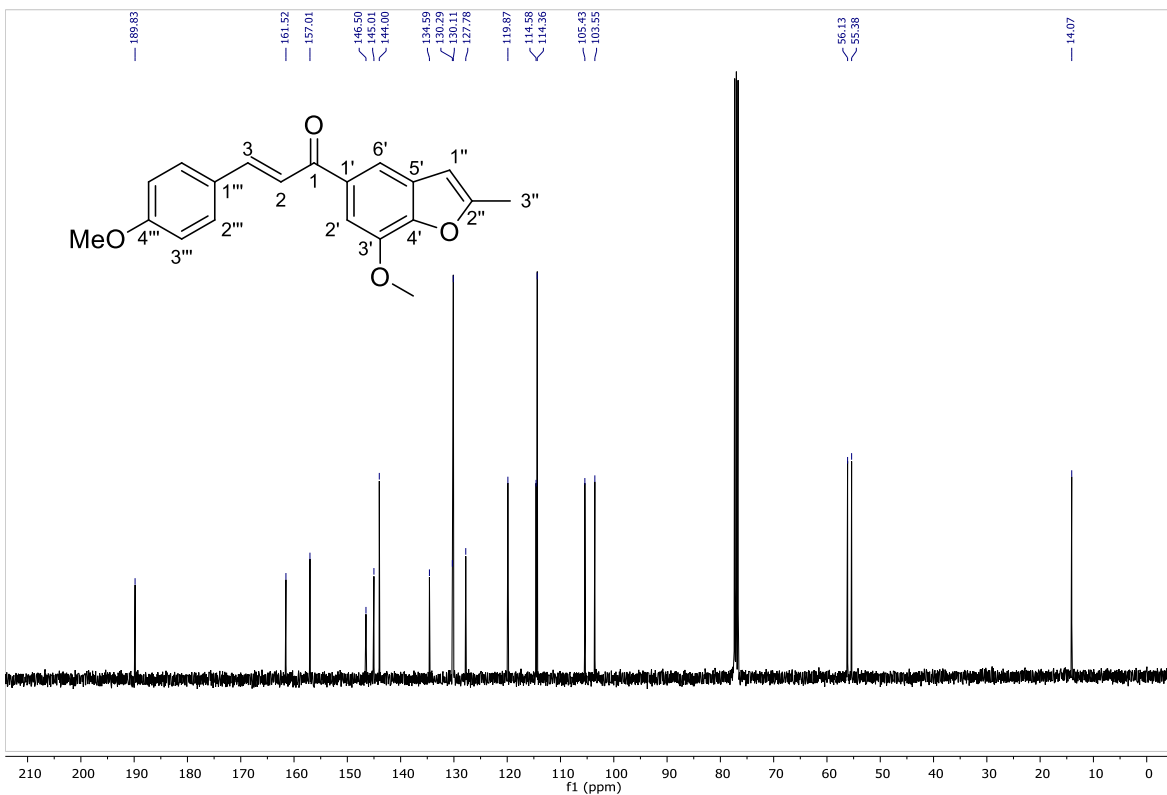


Figura 148. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 46n

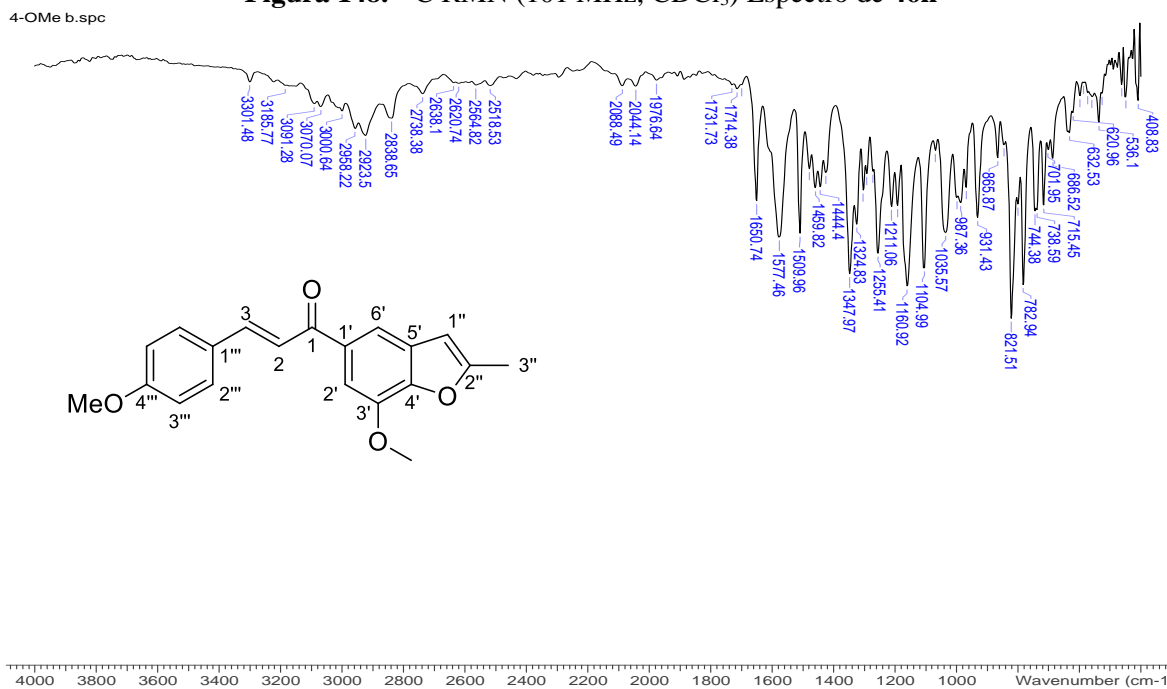


Figura 149. FT-IR Espectro de 46n

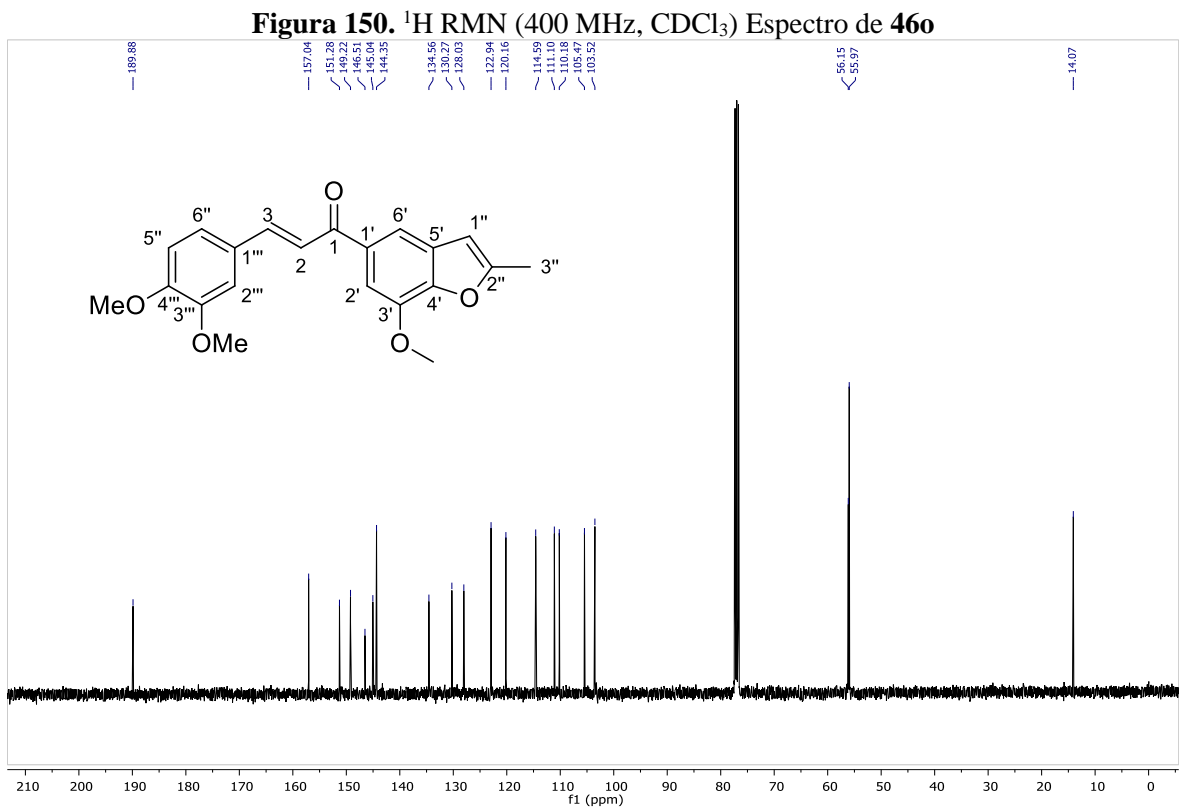
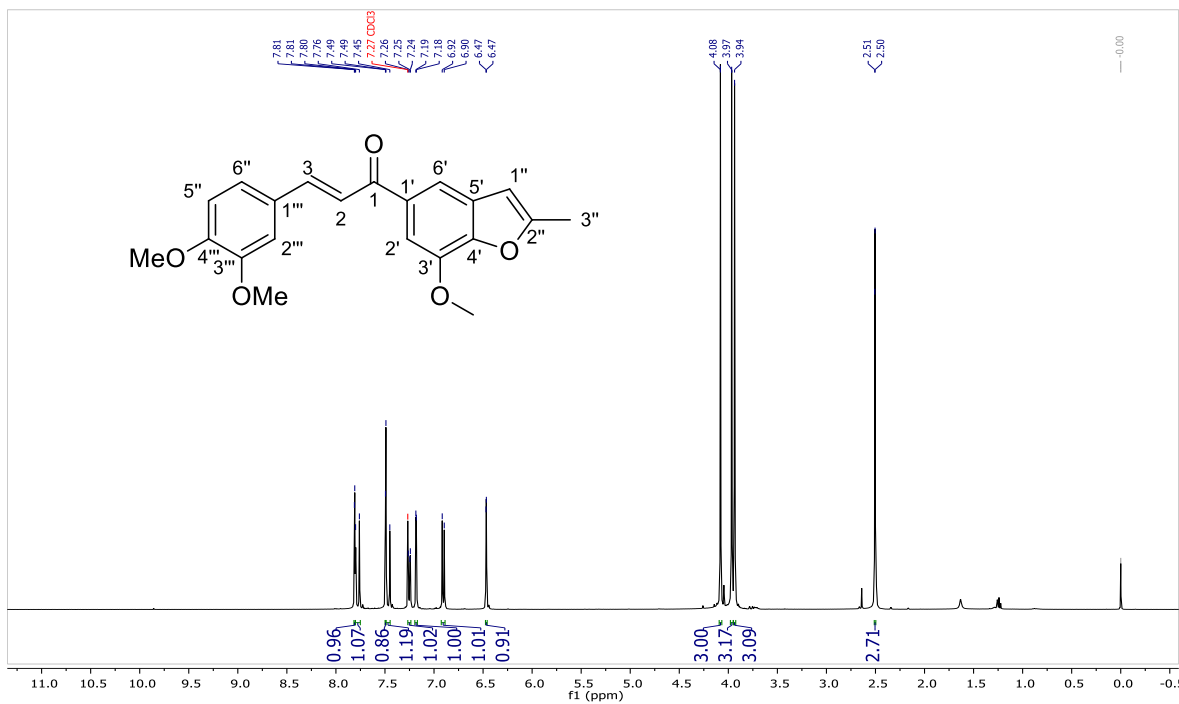


Figure 151. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 460

3,4-OMe b.spc

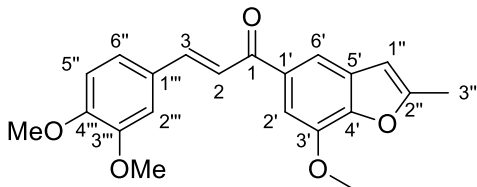
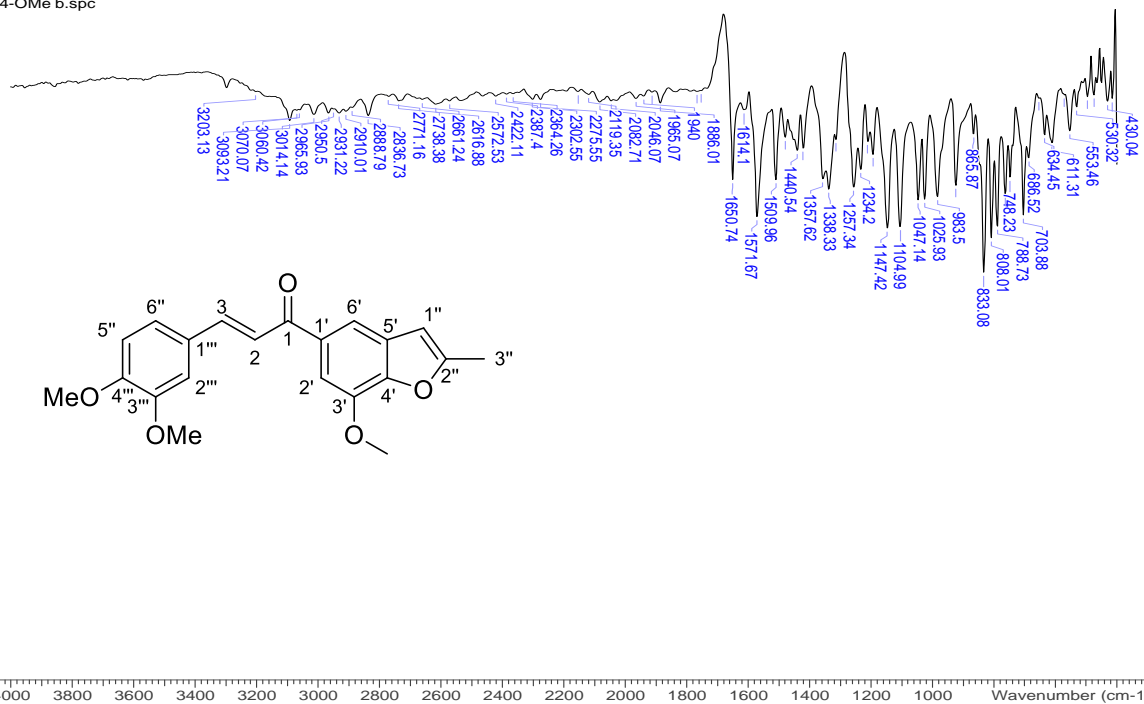


Figura 152. FT-IR Espectro de 46o

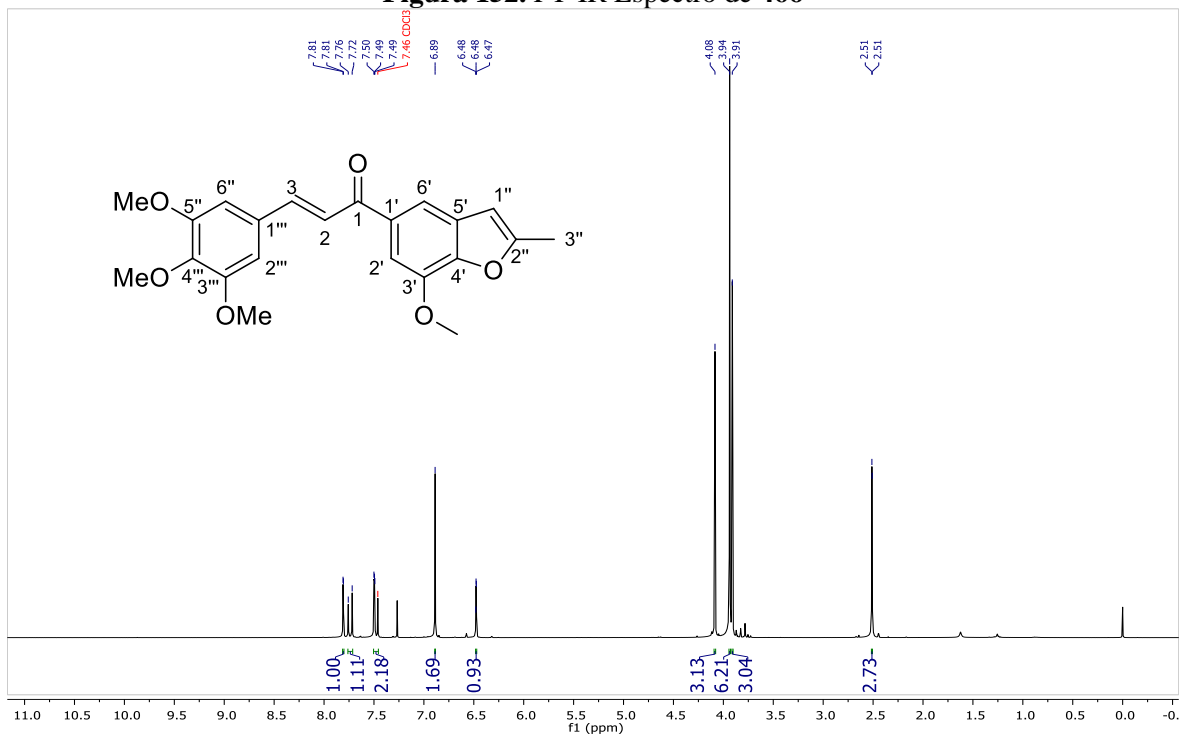


Figura 153. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) Espectro de 46p

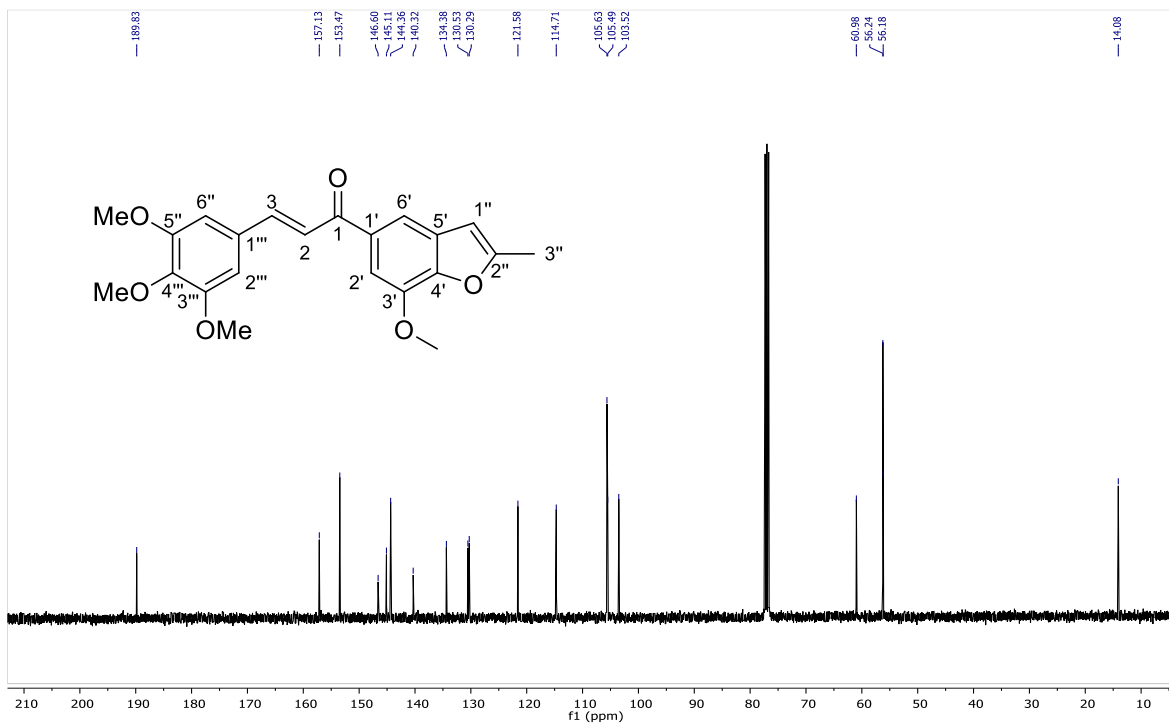


Figura 154. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) Espectro de 46p

3,4,5-OMe b.spc

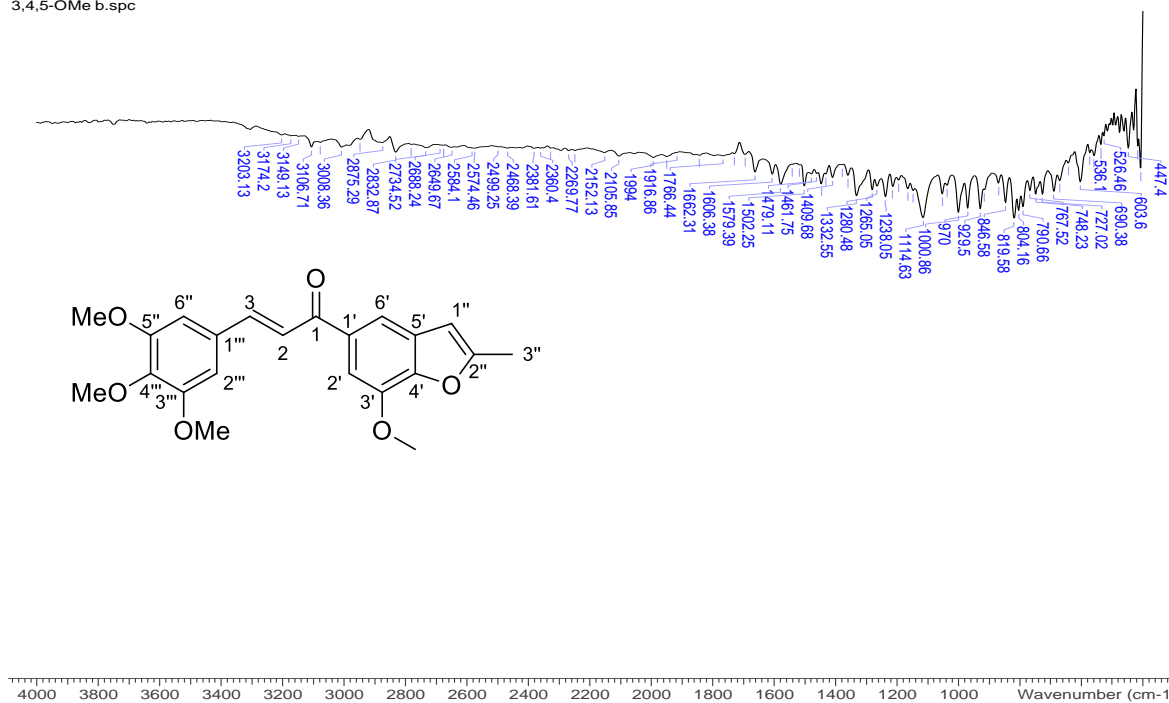
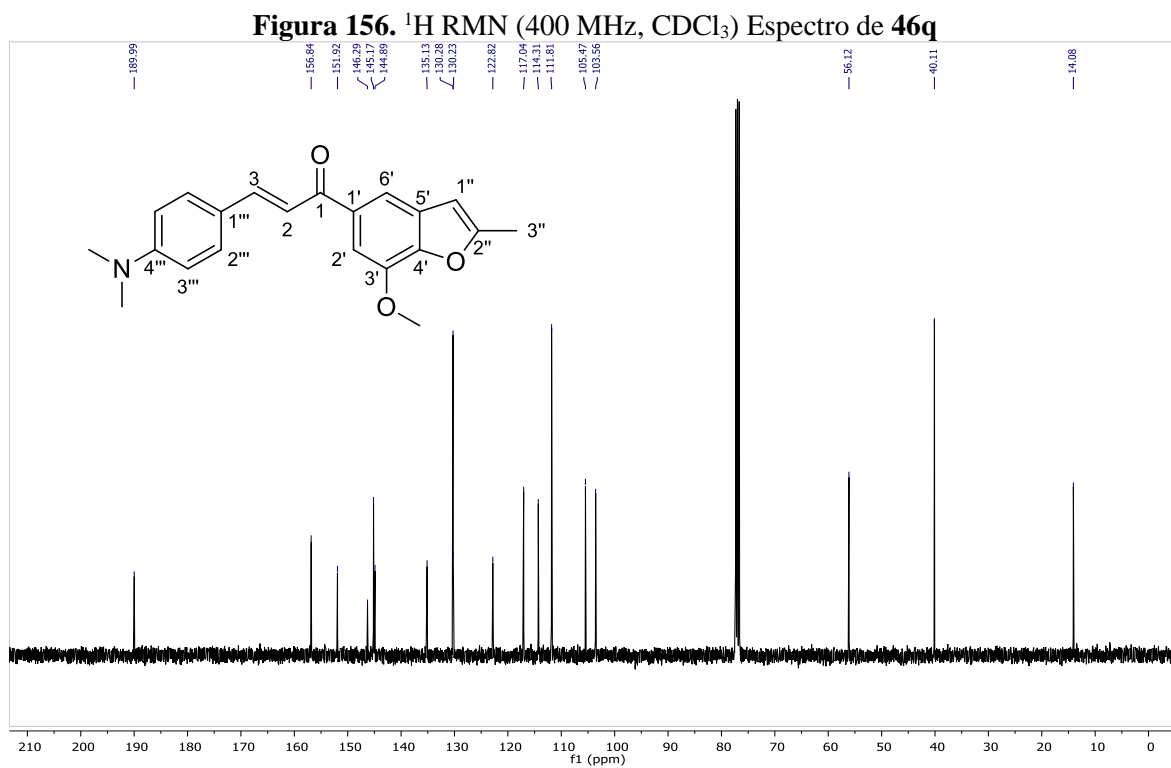
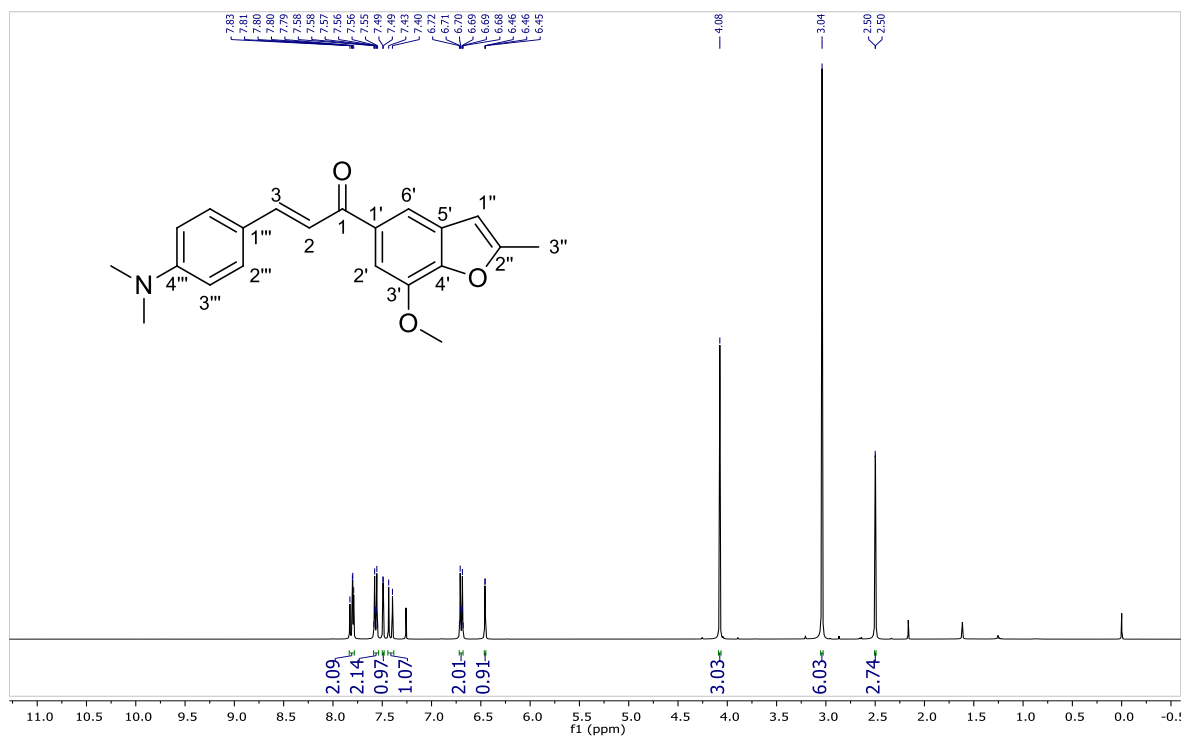


Figura 155. FT-IR Espectro de 46p



N,N b.spc

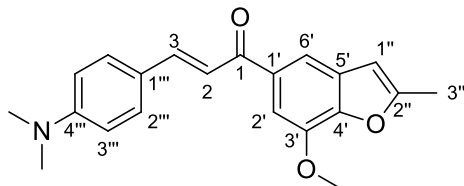
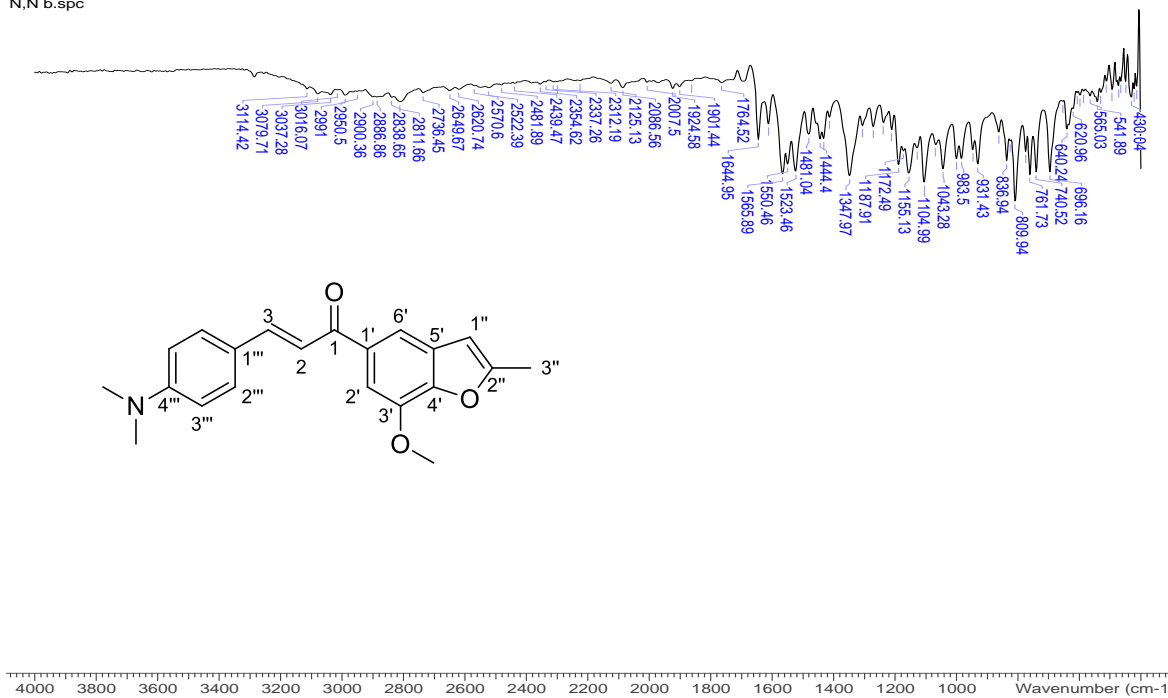


Figura 158. FT-IR Espectro de 46q

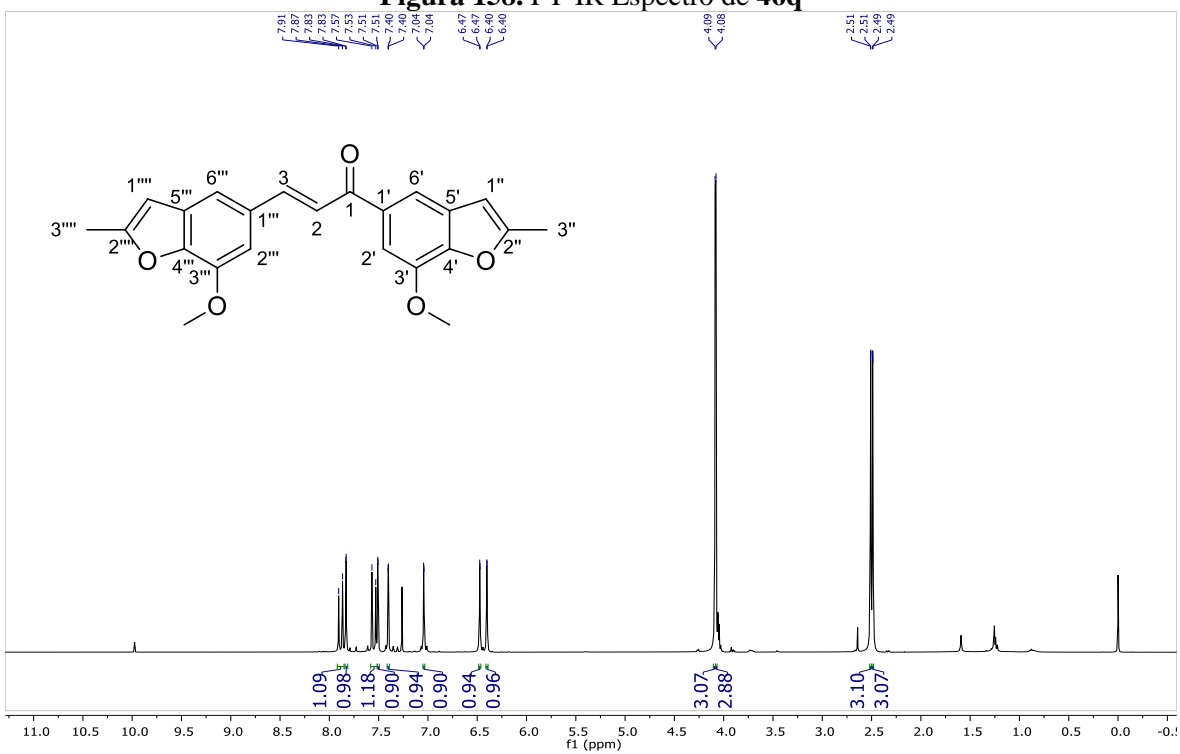


Figura 159. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) Espectro de 50

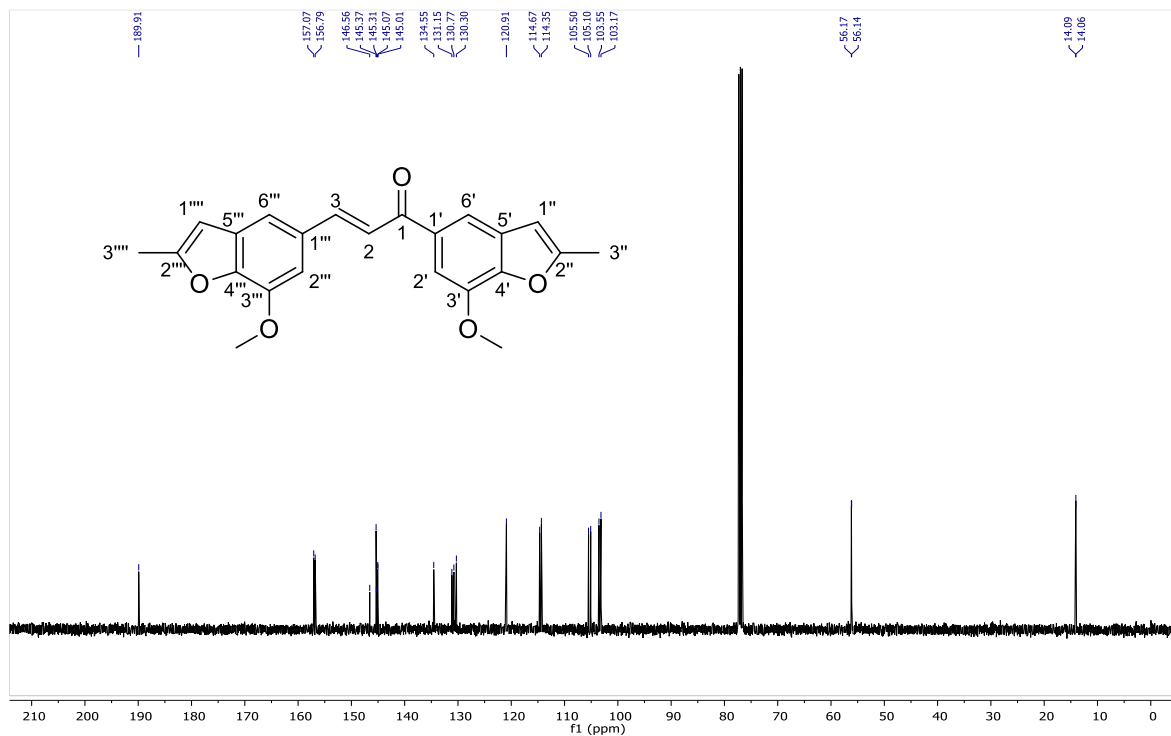


Figura 160. ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) Espectro de 50

F,F.spc

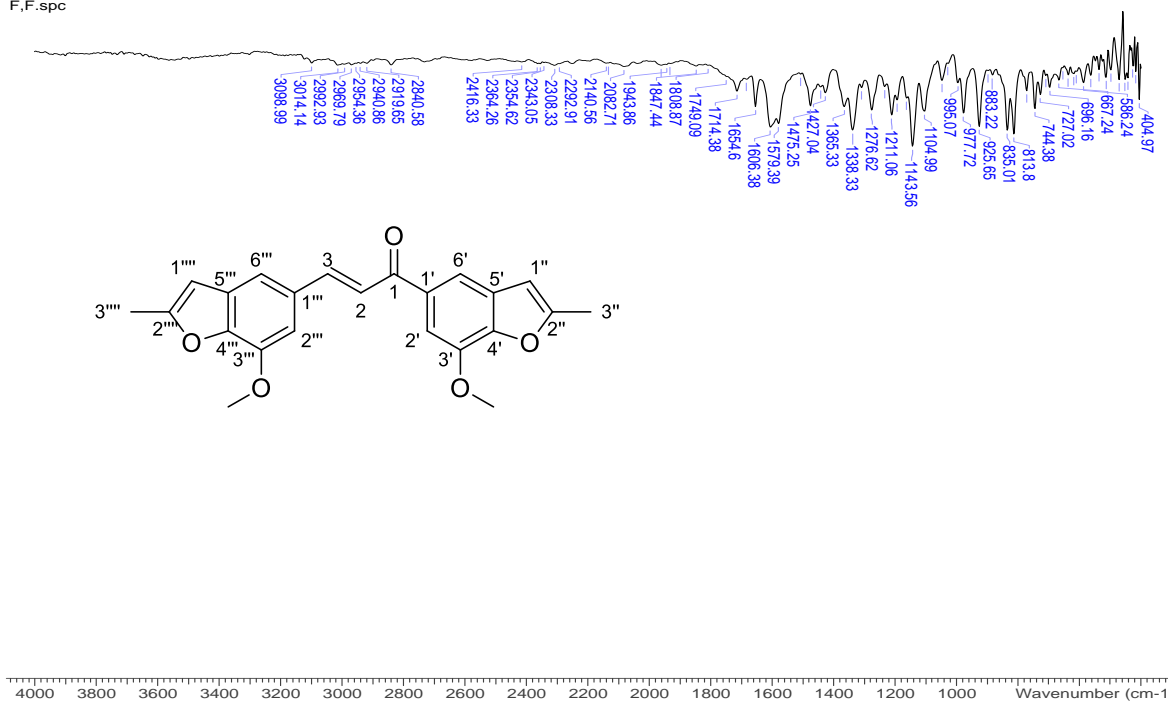


Figura 161. FT-IR Espectro de 50