

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**

**SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**

---



---

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE  
**CHIHUAHUA**

**SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN DE NUEVOS  
COMPUESTOS CON ACTIVIDAD BIOLÓGICA FRENTE A  
ENFERMEDADES INFECCIOSAS DESATENDIDAS**

POR:

**JESSICA LIZBETH HERNÁNDEZ RIVERA**

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

**CHIHUAHUA, CHIH., MÉXICO**

**MAYO DE 2022**



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE  
CHIHUAHUA

Chihuahua, Chih., a 30 de mayo de 2022.

Oficio: 18/CA/SIP/22

**Dr. Ildebrando Pérez Reyes**  
**Secretario de Investigación y Posgrado**  
**Facultad de Ciencias Químicas**  
**Universidad Autónoma de Chihuahua**  
**P R E S E N T E**

Los integrantes del comité, informamos a Usted que efectuamos la revisión de la tesis intitulada: **“Síntesis, caracterización y evaluación de nuevos compuestos con actividad biológica frente a enfermedades infecciosas desatendidas”**, presentada por la **M.C. Jessica Lizbeth Hernández Rivera**, alumna del programa Doctorado en Ciencias.

Después de la revisión, indicamos a la tesisista 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.

**A t e n t a m e n t e**  
**“Por la ciencia para bien del hombre”**

**Dr. Alejandro Alberto Camacho Dávila**  
**Director de tesis**

**Dra. Luz María Rodríguez Valdez**  
**Asesora de tesis**

**Dra. Luvia Enid Sánchez Torres**  
**Asesora de tesis**

**Dr. José Carlos Espinoza Hicks**  
**Asesor de tesis**

**Dr. Ildebrando Pérez Reyes**  
**Secretario de Investigación y Posgrado**



**FACULTAD DE**  
**CIENCIAS QUÍMICAS**  
**SECRETARIA**  
**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>



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE  
CHIHUAHUA

Chihuahua, Chih. a 19 de noviembre de 2021.

**Dr. Ildebrando Pérez Reyes**  
**Secretario De Investigación y Posgrado**  
**Facultad de Ciencias Químicas**  
**P R E S E N T E**

Me permito hacer de su conocimiento que la **M.C. Jessica Lizbeth Hernández Rivera** con número de matrícula **247992**, ha concluido satisfactoriamente la tesis **“SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN DE NUEVOS COMPUESTOS CON ACTIVIDAD BIOLÓGICA FRENTE A ENFERMEDADES INFECCIOSAS DESATENDIDAS”**, por lo que se somete a su consideración para revisión.

Sin otro particular por el momento agradecemos de antemano las atenciones brindadas a la presente.

**A T E N T A M E N T E**

**Dr. Alejandro A. Camacho Dávila**  
**DIRECTOR DE TESIS**

## AGRADECIMIENTOS

A mi familia, mi esis Margarita Rivera, mi bebé Keny, la Negris y mi bebi Ro. Gracias por ser mi apoyo infinito, mi motivación y el amor más grande de mi vida. Todos los esfuerzos han valido la pena, los amo infinitamente.

A mi prometido, Ernesto Vera. Gracias a nuestros posgrados nos conocimos y aquí seguimos, apoyándonos para cumplir nuestros sueños personales y de ahora en adelante también en equipo. Gracias por llegar a iluminar mi vida, te amo infinito.

A mis niños Camila y Paquito, mi tía Elsa Rivera, mis compadres Ivonne Rivera y Paco Romero por siempre apoyarme y estar presentes aun en la distancia.

A mi director de tesis el Dr. Alejandro Camacho, por confiar en mi para realizar este proyecto. Por todas la enseñanzas teóricas y prácticas que me brindó y por el apoyo para desarrollar y concluir este proyecto. Admiro mucho su trayectoria como profesor e investigador y agradezco haya sido parte de mi formación académica.

Al Dr. José Carlos Espinoza Hicks por también ser parte central del proyecto, por todo lo que me enseñó, por el soporte y la confianza para poder desarrollar este trabajo. Gracias por ser parte de mi formación académica en esta etapa tan importante, usted es un gran ejemplo de todo lo que podemos lograr.

A la Dra. Luvia Enid Sánchez, asesora de este proyecto que apoyó con los recursos para desarrollar la evaluación biológica en *Leishmania mexicana* mediante los programas de Comisión de Operación y Fomento de Actividades Académicas–IPN (COFAA-IPN) y el Estímulo al Desempeño de los Investigadores–IPN (EDI-IPN) (IPN SIP-20200489 y SIP-20210048).

A la Dra. Luz María Rodríguez, por ser asesora de este trabajo, por el apoyo y las aportaciones realizadas a este trabajo.

A la Dra. Karla Fabiola Chacón, por su valiosa contribución con la evaluación biológica de las chalconas en *Leishmania mexicana*.

Al Dr. Miguel Ángel Ares Jiménez y la Dra. Sandra Rivera del Centro Médico Nacional Siglo XXI por el apoyo con la evaluación biológica de tuberculosis.



Al Dr. César López Camarillo de la Universidad Autónoma de la Ciudad de México por la colaboración en la evaluación de chalconas en líneas celulares de cáncer.

Al Dr. Javier Carrillo Campos por su contribución con los estudios *in silico*.

A mis maestras del doctorado, la Dra. Vicky Nevárez, la Dra. María Elena Fuentes y la Dra. Erika Salas. Son grandes mujeres, maestras e investigadoras que nos inspiran con su ejemplo.

A Anahí, que bonito fue coincidir en este camino que definitivamente fue mejor con tu compañía. Además de ser una gran compañera de laboratorio, te convertiste en una gran amiga que quiero y admiro personal y profesionalmente.

Al Laboratorio de Química II de la FCQ-UACH, a todas las generaciones de tesis con las cuales compartí espacio durante estos 4 años. En especial a Karina, Luis (Monchis), Erick, Velvet, Adrián, Orlando, Normita, Alan, Bety, Karen F., Karen C con los cuales compartí muy buenos momentos, por el apoyo y las amistades formadas. Los quiero equipo.

A mis compañeros de generación del doctorado, Anahí (mi gran compañera de tesis, y amiga, te quiero y admiro), Yani (gracias por tu bonita amistad y por tu apoyo siempre, te quiero y admiro), Nallely (gracias por tus consejos tan acertados, te quiero y admiro) y Daniel (admiro tu tenacidad, gracias por apoyarnos a todas).

A mis amigos los 4F, Ibeth, Ale y Abraham de los cuales aprendo tanto y a quienes admiro profundamente. Gracias por siempre estar, por su apoyo y amor. Son parte esencial en mi vida, los adoro.

A la Universidad Autónoma de Chihuahua a través de la Facultad de Ciencias Químicas y a la Secretaría de Investigación y Posgrado de la FCQ.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, por la beca otorgada para realizar este posgrado (CVU 666468) que me permitió desarrollarme profesionalmente en un posgrado de calidad.

## DEDICATORIAS

*A mi esis, el pilar de mi vida. Mis logros son tuyos también.*

*A Keny y a Romeo, mis bebés. Son mis mejores regalos de vida.*

*A Ernesto, el amor de mi vida. Bendito el azar que nos juntó.*

*El mundo necesita más ciencia y la ciencia  
necesita más mujeres.*



## ÍNDICE GENERAL

<b>ÍNDICE GENERAL</b> .....	<b>I</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b> .....	<b>V</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>IX</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>1</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>2</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>3</b>
<b>II. ANTECEDENTES</b> .....	<b>5</b>
<b>2. 1 ENFERMEDADES INFECCIOSAS DESATENDIDAS</b> .....	<b>5</b>
<b>2.2 Leishmaniasis</b> .....	<b>8</b>
<b>2.2.1 Etiopatogénesis</b> .....	<b>9</b>
<b>2.2.2 Manifestaciones clínicas</b> .....	<b>14</b>
<b>2.2.3 Epidemiología</b> .....	<b>14</b>
<b>2.2.3 Leishmaniasis en México</b> .....	<b>16</b>
<b>2.2.4 Diagnóstico y tratamientos actuales</b> .....	<b>18</b>
<b>2.3 Tuberculosis</b> .....	<b>21</b>
<b>2.3.1 Fisiopatología de la enfermedad</b> .....	<b>24</b>
<b>2.3.2 Diagnóstico y tratamiento</b> .....	<b>26</b>
<b>2.4 Búsqueda de moléculas bioactivas</b> .....	<b>28</b>
<b>2.5 Chalconas: moléculas pequeñas con gran potencial</b> .....	<b>29</b>



<b>2.5.1 Biosíntesis de chalconas</b> .....	<b>31</b>
<b>2.5.2 Métodos de síntesis</b> .....	<b>32</b>
<b>2.5.3 Funcionalización de chalconas mediante prenilación</b> .....	<b>34</b>
<b>2.5.4 Actividad leishmanicida de chalconas preniladas</b> .....	<b>35</b>
<b>2.5.5 Antecedentes de chalconas preniladas con actividad leishmanicida</b> .....	<b>36</b>
<b>2.5.6 Mecanismos de acción de chalconas preniladas</b> .....	<b>38</b>
<b>2.6 Fumarato reductasa</b> .....	<b>39</b>
<b>2.7 Bases de Schiff como agentes antimicrobianos</b> .....	<b>40</b>
<b>2.7.1 Métodos de síntesis</b> .....	<b>41</b>
<b>2.7.2 Actividad contra tuberculosis</b> .....	<b>42</b>
<b>2.6.2 Derivados de isoniacida</b> .....	<b>45</b>
<b>III. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>47</b>
<b>IV. OBJETIVOS</b> .....	<b>48</b>
<b>4.1 General</b> .....	<b>48</b>
<b>4.2 Específicos</b> .....	<b>48</b>
<b>V. MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	<b>49</b>
<b>5.1 Materiales y equipo</b> .....	<b>49</b>
<b>5.2 Síntesis química</b> .....	<b>49</b>
<b>5.2.1 Preparación de O-preniloxi benzaldehídos y acetofenonas</b> .....	<b>49</b>
<b>5.2.3 Síntesis química de bases de Schiff</b> .....	<b>51</b>
5.2.3.1 Síntesis química de hidracidas .....	51
5.2.3.2 Síntesis de 4-aminobenzaldehídos.....	51
5.2.3.3 Síntesis de serie 1 de bases de Schiff.....	52
5.2.3.4 Síntesis de 3-F, 4-aminobenzaldehídos .....	53
5.2.3.5 Síntesis de serie 2 de bases de Schiff.....	54
5.2.3.6 Síntesis de serie 3 de bases de Schiff.....	55
5.2.3.7 Síntesis de serie 4 de bases de Schiff.....	56



<b>5.3 Ensayos biológicos</b> .....	<b>57</b>
5.3.1 Cultivo de parásitos.....	57
5.3.2 Cultivo de bacterias.....	57
5.3.3 Cultivo de macrófagos .....	58
5.3.4 Inhibición metabólica <i>in vitro</i> en parásitos .....	58
5.3.5 Inhibición metabólica <i>in vitro</i> en <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	59
5.3.6 Inhibición metabólica en <i>S. aureus</i> y <i>E. coli</i> .....	59
5.3.7 Efecto citotóxico en macrófagos.....	60
5.3.8 Índice de selectividad.....	60
<b>5.4 Estudios <i>in silico</i></b> .....	<b>60</b>
5.4.1 Análisis <i>in silico</i> de las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas. ....	60
5.4.2 Análisis AMDE-Tox.....	61
5.4.3 Modelado por homología .....	61
5.4.4 Docking molecular.....	61
5.4.5 Predicción de la actividad biológica e identificación de targets .....	61
<b>VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	<b>62</b>
6.1 Síntesis de chalconas <i>O</i> -preniladas.....	62
6.2 Síntesis de bases de Schiff.....	67
6.3 Evaluación biológica de la serie de chalconas en <i>Leishmania mexicana</i> .....	81
6.4 FRD como target de <i>Leishmania mexicana</i> : Análisis <i>in silico</i> .....	87
6.5 Evaluación biológica de serie 1 de bases de Schiff en <i>S. aureus</i> y <i>E. coli</i> .....	95
6.7 Evaluación de la serie 1 de bases de Schiff en <i>M. tuberculosis</i> , <i>M. kumamotonensis</i> y <i>M. smegmatis</i> .....	96
6.8 Evaluación de serie 3 de bases de Schiff en <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	100



<b>6.9 Evaluación biológica de serie 3 de bases de Schiff en <i>Leishmania mexicana</i> .....</b>	<b>101</b>
<b>VII. CONCLUSIONES.....</b>	<b>103</b>
<b>7.1 Perspectivas.....</b>	<b>104</b>
<b>VIII. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>105</b>
<b>IX. APÉNDICES .....</b>	<b>122</b>



## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Enfermadas tropicales desatendidas.....	6
Tabla 2. Métodos de diagnóstico para Leishmaniasis .....	18
Tabla 3. Patrón de sustitución de chalconas O-preniladas.....	63
Tabla 4. Patrón de sustitución de la serie 1 de bases de Schiff.....	71
Tabla 5. Patrón de sustitución de la serie 2 de bases de Schiff.....	73
Tabla 6. Patrón de sustitución de bases de Schiff de la serie 3.....	75
Tabla 7. Patrón de sustitución de bases de Schiff serie 4. ....	80
Tabla 8. Efecto del patrón de sustitución de O-prenil chalconas en la actividad leishmanicida. ...	82
Tabla 9. Efecto inhibitorio y citotoxicidad de chalconas O-preniladas.....	84
Tabla 10. Predicción de propiedades fisicoquímicas y toxicológicas de chalconas O-preniladas.	93
Tabla 11. Inhibición metabólica de <i>S. aureus</i> con derivados de bases de Schiff.....	95
Tabla 12. Actividad antimicobacteriana de la serie 1 de bases de Schiff.....	96
Tabla 13. Evaluación leishmanicida de la serie 3 de bases de Schiff .....	102



## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Distribución geográfica de las especies de <i>Leishmania</i> patógenas para el humano. ....	9
Figura 2. Ultraestructura de <i>Leishmania</i> spp. ....	10
Figura 3. Ciclo de vida de <i>Leishmania</i> spp. en el vector. ....	12
Figura 4. Ciclo de vida de <i>Leishmania</i> spp. en el hospedero. ....	13
Figura 5. Distribución geográfica mundial de Leishmaniasis cutánea en 2020. ....	15
Figura 6. Distribución geográfica mundial de Leishmaniasis visceral en 2020 . ....	16
Figura 7. Distribución geográfica de Leishmaniasis en México. ....	17
Figura 8. Fármacos antileishmaniales . ....	19
Figura 9. Incidencia de tuberculosis en 2020 . ....	22
Figura 10. Incidencia de tuberculosis en México en 2020 . ....	23
Figura 11. Mortalidad por tuberculosis en México en 2020 . ....	24
Figura 12. Mecanismo de infección por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . ....	25
Figura 13. Fármacos de primera línea para la tuberculosis. ....	27
Figura 14. Diseño de moléculas bioactivas a partir de chalconas y bases de Schiff. ....	29
Figura 15. Estructura base de las chalconas. ....	30
Figura 16. Biosíntesis de chalconas y generación de flavonoides. ....	31
Figura 17. Reacción de Claisen-Schmidt en presencia de ácido/base como catalizador. ....	32
Figura 18. Reacciones de acoplamiento cruzado para síntesis de chalconas. ....	34
Figura 19. Estructuras de chalconas preniladas con actividad leishmanicida. ....	36
Figura 20. Chalconas con grupos preniloxi y geraniloxi con potencial leishmanicida. ....	37
Figura 21. Reacción catalizada por la fumarato reductasa. ....	39
Figura 22. Fumarato reductasa de <i>Leishmania mexicana</i> . ....	39
Figura 23. Mecanismo de formación de bases de Schiff. ....	40
Figura 24. Métodos de síntesis para formación de iminas. ....	42
Figura 25. Derivados de bases de Schiff con actividad antifúngica. ....	43
Figura 26. Heterociclos nitrogenados empleados en síntesis de compuestos antimicrobianos. ....	45
Figura 27. Activación de la isoniácida mediante la enzima KatG. ....	45
Figura 28. Acetilación de isoniácida por las NATs y bloqueo de acetilación. ....	46
Figura 29. Espectro $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) de O-prenil vainillina. ....	64
Figura 30. Espectro $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) de O-prenil acetovainillona. ....	65
Figura 31. Espectro $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) de chalcona 8. ....	66





Figura 32. Espectro $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) de chalcona 30.....	67
Figura 33. Espectro $^1\text{H}$ RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz) de isoniacida.....	68
Figura 34. Espectro $^1\text{H}$ RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz) de pirazina 2-carbohidracida.....	68
Figura 35. Espectro $^1\text{H}$ RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz) de 2-hidroxibenzohidracida.....	69
Figura 36. Espectro $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del amino benzaldehído 37.....	70
Figura 37. Espectro $^1\text{H}$ RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz) del compuesto 61.....	72
Figura 38. Espectro $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del amino benzaldehído 71.....	74
Figura 39. Espectro $^1\text{H}$ RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz) del compuesto 79.....	74
Figura 40. Espectro $^1\text{H}$ RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz) del compuesto 89 de la serie 3.....	76
Figura 41. Espectro $^{13}\text{C}$ RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 100 MHz) del compuesto 90 de la serie 3.....	77
Figura 42. Espectro $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del éster prenilado 104.....	78
Figura 43. Espectro $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) de la hidracida 105.....	79
Figura 44. Espectro $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del compuesto 119 de la serie 4.....	79
Figura 45. Análisis de relación estructura-actividad de las moléculas más potentes.....	86
Figura 46. Comparación estructural de la fumarato reductasa.....	88
Figura 47. Conservación de residuos.....	89
Figura 48. Acoplamiento molecular ciego.....	90
Figura 49. Evaluación antifúngica de serie 3 de bases de Schiff.....	101



## ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Síntesis de precursores sustituidos con grupos preniloxi. ....	50
Esquema 2. Síntesis de chalconas O-preniladas por condensación Claisen-Schmidt. ....	50
Esquema 3. Preparación de hidracidas 34-36. ....	51
Esquema 4. Preparación de 4-aminobenzaldehídos. ....	52
Esquema 5. Síntesis de derivados de bases de Schiff 43-69. ....	53
Esquema 6. Preparación de 3-fluoro, 4-aminobenzaldehídos. ....	54
Esquema 7. Síntesis de derivados de bases de Schiff 75-86. ....	55
Esquema 8. Serie 3 de bases de Schiff 86-102 a partir de metil salicilato hidracida. ....	56
Esquema 9. Síntesis de metil salicilato hidracida prenilada 104. ....	56
Esquema 10. Serie 4 de bases de Schiff 106-132 a partir de metil salicilato hidracida prenilada. ....	57



## LISTA DE ABREVIATURAS

ADMET: absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad

CC<sub>50</sub>: Concentración citotóxica 50

CI<sub>50</sub>: Concentración inhibitoria 50

DMF: *N,N*-dimetilformamida

DMSO: Dimetilsulfóxido

EMB: Etambutol

ETD: enfermedades tropicales desatendidas

HRMS: Espectrometría de masas de alta resolución

INH: Isoniacida

IR: Espectroscopía infrarroja

IS: Índice de selectividad

MDR-TB: Tuberculosis resistente a fármacos

PZA: Pirazinamida

QSAR: Relación cuantitativa de estructura-actividad

RIF: Rifampicina

RMN: resonancia magnética nuclear

SAR: Relación estructura-actividad

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

TMS: Tetrametilsilano

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

XDR-TB: Tuberculosis extremadamente resistente



## RESUMEN

La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos para las enfermedades infecciosas desatendidas es una necesidad apremiante. Los fármacos disponibles para el manejo y control de leishmaniasis y tuberculosis presentan baja efectividad, alta toxicidad, resistencia y múltiples efectos secundarios. En este sentido, se vuelve indispensable impulsar la investigación y el desarrollo de entidades químicas con actividad antimicrobiana que puedan servir de base para el desarrollo de tratamientos oportunos. Las chalconas y bases de Schiff representan un gran potencial como agentes bioactivos debido a la versatilidad de su estructura química y a la capacidad de funcionalización. Previamente, se ha reportado que chalconas preniladas tienen actividad leishmanicida. Por otra parte, la isoniacida es un fármaco antifímico y se espera que las bases de Schiff a partir de este compuesto resulten efectivas frente a *Mycobacterium tuberculosis*. En este trabajo se reporta la síntesis y de una serie de chalconas O-preniladas sustituidas con grupos electroattractores, las cuales se obtuvieron por la reacción de condensación Claisen-Schmidt. Esta serie fue evaluada contra *Leishmania mexicana* y once compuestos mostraron una baja toxicidad en macrófagos murinos y una alta selectividad por los parásitos. Por otra parte, se diseñaron y sintetizaron cuatro series de derivados de bases de Schiff a partir de isoniacida, pirazina 2-carbohidracida y 2-hidroxibenzohidracida sustituidos con heterociclos nitrogenados, grupos preniloxi y grupos electroattractores y electrodonadores. La serie 1 mostró inhibición en *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium smegmatis* y *Mycolicibacter kumamotonensis*. De manera contraria, mostró poca efectividad contra *E. coli* y *S.aureus*. Por otra parte, la serie 3 fue evaluada en *M. tuberculosis* y no se observó inhibición a 100 µg/mL. Esta misma serie fue evaluada en *L. mexicana* y se obtuvo una inhibición metabólica <50%. La caracterización estructural de los compuestos fue realizada por RMN, IR y HRMS.



## ABSTRACT

There is an urgent need to find new therapeutic agents for neglected infectious diseases. The available drugs for leishmaniasis, Chagas disease and tuberculosis treatment have low effectiveness, high toxicity, resistance and multiple side effects. In this context, it is essential to promote research and development of chemical entities with antimicrobial activity which can serve as a basis for the development of appropriate treatments. Chalcones and Schiff bases have great potential as bioactive agents due to the versatility of its chemical structure and the capacity of functionalization. Previously, leishmanicidal and trypanocidal activity of prenylated chalcones has been reported. Moreover, isoniazid is a first-line antibiotic, so it is proposed that derivatives Schiff bases from this compound will be effective against *Mycobacterium tuberculosis*. In this work the synthesis of *O*-prenylated chalcones substituted with electroattractor groups was proposed, which were obtained by the Claisen-Schmidt condensation. The series was evaluated against *Leishmania mexicana* and eleven compounds showed a low toxicity in murine macrophages and high selectivity for parasites. On the other hand, four series of Schiff base derivatives were designed and synthesized from isoniazid, pyrazine 2-carbohydrazide and 2-hydroxybenzohydrazide substituted with nitrogen heterocycles, prenyloxy groups and electroattracting and electrodonating groups. Series 1 showed inhibition against *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium smegmatis* and *Mycolicibacter kumamotonensis*. In contrast, it showed little effectiveness against *E. coli* and *S. aureus*. Besides, series 3 was evaluated in *M. tuberculosis* and no inhibition was observed at 100 µg/mL. This series was also evaluated in *L. mexicana* and a metabolic inhibition <50% was obtained. The structural characterization of the compounds was performed by NMR, IR and HRMS.



## I. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades tropicales desatendidas (ETD) son un grupo amplio de enfermedades infecciosas causadas mayormente por bacterias, hongos, virus y parásitos. Estas afectan a los sectores más vulnerables de la población ya que son enfermedades prevalentes en países tropicales con alta pobreza y marginación (Mitra & Mawson, 2017; World Health Organization, 2021b).

La leishmaniasis es una enfermedad que pertenece al grupo de las ETD y es considerada de difícil manejo debido a la falta de tratamientos efectivos (Njoroge et al., 2014). Es causada por protozoos del género *Leishmania* y transmitida al humano por los mosquitos de los géneros *Phlebotomus* y *Lutzomyia* (Ponte-Sucre, Díaz, & Padrón-Nieves, 2013). Su prevalencia es de 12 millones de personas en todo el mundo y 350 millones de personas en riesgo de infección (Pan American Health Organization, 2021). El tratamiento para esta enfermedad incluye: antimoniales pentavalentes, pentamidina, miltefosina, anfotericina B, paromomicina y azoles (Silva, Vinaud, Castro, Cravo, & Bezerra, 2015).

Por otra parte, la tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por *Mycobacterium tuberculosis* (Velezheva et al., 2016). Es una de las 10 principales causas de mortalidad en el mundo, que no pertenece a las ETD pero es de gran relevancia clínica (World Health Organization, 2021c). El tratamiento consiste en la administración combinada de fármacos de primera línea como la isoniacida, rifampicina, pirazinamida, etambutol o estreptomina. Sin embargo, la resistencia a estos fármacos es cada vez más frecuente (Hoagland, Liu, Lee, & Lee, 2016).

El problema en el cual convergen estas enfermedades, son los inconvenientes de los tratamientos actuales. Los cuales presentan limitada efectividad, elevada toxicidad, resistencia y múltiples efectos secundarios (K. Patil, Bagade, Bonde, Sharma, & Saraogi, 2018; Roatt et al., 2020). En este sentido, se vuelve indispensable impulsar la investigación para el desarrollo de entidades químicas con potencial antimicrobiano. Al respecto, las chalconas representan un gran potencial como agentes bioactivos al presentar actividad antiinflamatoria, antiulcerosa, antioxidante, antitumoral, antibacteriana y antiprotozoaria (B. Zhou & Xing, 2015). Químicamente



son cetonas aromáticas que poseen un núcleo compuesto por dos anillos aromáticos unidos por un sistema carbonilo  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturado. Son moléculas de gran interés químico y biológico debido a su versatilidad estructural y a la capacidad de funcionalización (Zhuang et al., 2017). Al respecto, la prenilación de compuestos aromáticos promueve el desarrollo de nuevos análogos (Epifano & Genovese, 2013). Se ha reportado que las chalconas preniladas exhiben mayor actividad antileishmanial que sus análogos no prenilados (Passalacqua et al., 2015). Recientemente, Espinoza-Hicks et al., reportaron una serie de chalconas sustituidos con grupos preniloxi y geraniloxi con actividad leishmanicida y tripanocida (Espinoza-Hicks et al., 2019). La incorporación de cadenas de prenilo permite una mejor interacción con las membranas biológicas y una mayor afinidad por las proteínas diana (Shi, Li, Zhao, Liu, & Song, 2021). Sin embargo, el mecanismo preciso de acción no ha sido reportado. Algunos estudios sugieren que las chalconas preniladas actúan a nivel mitocondrial modulando la actividad de enzimas importantes en la cadena de transporte de electrones (Lin Zhai et al., 1999). La fumarato reductasa (FRD) podría ser considerada un blanco terapéutico debido a su importancia en el metabolismo energético ya que es una enzima específica del parásito (Ming Chen, Zhai, Christensen, Theander, & Kharazmi, 2001).

Con respecto a la búsqueda de tratamientos para la tuberculosis el objetivo principal está dirigido a combatir las cepas fármaco-resistentes. La isoniacida (INH) es el fármaco de primera línea, pero tiene la desventaja de ser hepatotóxico. Además, *Mycobacterium tuberculosis* presenta un mecanismo de resistencia para este compuesto (Castelo-Branco et al., 2018). Sin embargo, la versatilidad de esta estructura ha conducido al diseño y síntesis de nuevos derivados (Tripathi, Nadaf, Bilehal, Nayak, & Gaonkar, 2019). Las bases de Schiff han ganado un gran interés y derivados de la INH se han destacado por su actividad antimicobacteriana (Hameed, al-Rashida, Uroos, Abid Ali, & Khan, 2017). Se ha demostrado que estos derivados presentan una menor toxicidad y facilitan la difusión a través de la membrana de los microorganismos (More, Bootwala, Shenoy, Mascarenhas, & Aruna, 2018). En este sentido, el objetivo de este trabajo es la síntesis de nuevos análogos de chalconas preniladas y bases de Schiff y su evaluación biológica como antimicrobianos.



## II. ANTECEDENTES

### 2. 1 Enfermedades infecciosas desatendidas

Las ETD persisten en poblaciones marginadas y con bajos ingresos económicos principalmente en zonas tropicales de regiones en desarrollo de Asia, África y América (World Health Organization, 2021a). Se estima que dichos padecimientos están presentes en 149 países. Sin embargo, dicha cifra puede incrementar debido a la globalización y el cambio climático (World Health Organization, 2021a).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que más de mil millones de personas son afectadas por al menos una ETD y que hay millones en riesgo de contraer alguna (World Health Organization, 2021b). Estas enfermedades representan una causa importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Además, limitan el desarrollo físico y cognitivo lo cual impacta en las oportunidades económicas y educativas de los individuos.

El término de enfermedades desatendidas se adjudica por diversas razones: (World Health Organization, 2021b).

- La mayoría de estas enfermedades son prevenibles, sin embargo, se tiene acceso limitado a los sistemas de salud.
- No son consideradas una prioridad de salud pública debido a que se presentan en zonas rezagadas con baja influencia política y económica.
- Bajo interés por parte de las industrias farmacéuticas para invertir en el desarrollo y producción de fármacos debido a la baja rentabilidad.
- La investigación para el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico, vacunas y fármacos es baja debido a que las investigaciones son dirigidas principalmente a enfermedades no transmisibles.

La OMS engloba a más de 20 enfermedades en este grupo (Tabla 1) (World Health Organization, 2021a).



**Tabla 1. Enfermedades tropicales desatendidas.**

Agente causal	Enfermedad
<b>Virus</b>	Dengue, chikungunya, rabia.
<b>Bacterias</b>	Tracoma, úlcera de Buruli, treponematosi (Pian), lepra.
<b>Protozoarios</b>	Tripanosomiasis americana, tripanosomiasis africana, leishmaniasis.
<b>Helmintos</b>	Teniasis, cisticercosis, dracunculosis, equinococosis, trematodiasis transmitidas por alimentos, filariasis linfática, oncocercosis, esquistosomiasis, helmintiasis transmitidas por el suelo.
<b>Ectoparásitos</b>	Sarna, miasis.
<b>Hongos</b>	Cromoblastomicosis y otras micosis profundas.

Por su parte, la malaria, el VIH/SIDA y la tuberculosis no entran al grupo de enfermedades tropicales desatendidas. Son una triada de enfermedades infecciosas consideradas una pandemia mundial. A pesar de que se ha designado un mayor número de recursos económicos para combatirlas, las cifras de muertes y número de casos sigue en aumento. El principal problema es la falta de vacunas o tratamientos efectivos para combatirlas (World Health Organization, 2021a).

Dentro de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (2015-2030) propuestos por la Organización de las Naciones Unidas (ONU) se destaca el objetivo tres que corresponde a la *Salud y Bienestar*. Este objetivo busca garantizar una vida sana y promover el bienestar en todas las edades, entre sus metas se destaca poner fin a las epidemias del SIDA, tuberculosis, malaria y enfermedades tropicales desatendidas para el año 2030 (World Health Organization, 2021a).

En conjunto con la ONU, la OMS publicó un plan de acción 2021-2030 creado para prevenir, controlar, eliminar y erradicar las ETD. Entre las principales metas que propone cumplir son:

- a) Reducir en un 90% las personas que requieren intervenciones terapéuticas.
- b) Conseguir que al menos cien países logren eliminar al menos una de las ETD



- c) Erradicar dos de las ETD (dracunculosis y pian).
- d) Eliminar la transmisión de la tripanosomiasis humana africana (gambiense), la lepra y la oncocercosis.
- e) Eliminar como problema de salud pública la enfermedad de Chagas, la tripanosomiasis humana africana (rhodesiense), la leishmaniasis visceral, la filariasis linfática, la rabia, la esquistosomiasis, la helmintiasis transmitida por el suelo y el tracoma.

Para ello también es indispensable lograr el acceso universal a los servicios básicos de agua y saneamiento en zonas endémicas. Finalmente, conseguir que el 90% de países integren a las ETD en sus planes y presupuestos de salud y que atiendan las discapacidades relacionadas a estas enfermedades (World Health Organization, 2021a).

Por otra parte, es importante considerar que existen otros factores que limitan la erradicación de las ETD, como el cambio climático, la desigualdad de recursos y nuevas enfermedades como es el caso de la pandemia por COVID-19. Un reporte de la OMS a inicios de 2021, indicó que la interrupción de los servicios de salud se presentó en el 44% (48/109) de los países de medianos y bajos ingresos (World Health Organization, 2021d).

Entre las principales repercusiones que ha generado la pandemia la OMS reporta:

- ✓ Interrupción de los tratamientos masivos y terapia preventiva, del control de vectores, de la búsqueda de casos y de las campañas de educación y concientización.
- ✓ Retrasos en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los casos.
- ✓ Descontinuación de recursos financieros y reasignación de personal para apoyar la pandemia, así como el recorte de trabajadores de la salud debido a las restricciones.
- ✓ Demoras en la producción y distribución de medicamentos y consumibles.

Esto impacta directamente en la mortalidad y morbilidad, en la recopilación de datos epidemiológicos y como consecuencia retrasa los objetivos planteados para



erradicarlas. En consecuencia, se deben tomar medidas para mitigar el impacto del COVID-19 en las ETD. Por su parte, la OMS está implementando acciones para atender las necesidades de las comunidades. Como ejemplo, se reanudó la producción, transporte y entrega de medicamentos (World Health Organization, 2020b)(World Health Organization, 2021e).

La situación mundial en la que vivimos refleja que es necesario el trabajo multidisciplinario y la suma de esfuerzos para afrontar los problemas de salud que aquejan al mundo. Es importante que las enfermedades de difícil manejo como la leishmaniasis y tuberculosis sean atendidas y que se continúe con la búsqueda de nuevos fármacos eficientes y accesibles.

## 2.2 Leishmaniasis

La leishmaniasis es una enfermedad infecciosa transmitida por vectores que es causada por el parásito del género *Leishmania*, del cual se reportan al menos 53 especies y al menos 20 son patógenas para el humano (Sasidharan & Saudagar, 2021). Estas se encuentran distribuidas en las zonas tropicales de los países del viejo y nuevo mundo (Figura 1). La transmisión ocurre durante la hematofagia de flebotomos hembras; del orden Díptera, familia Psychodidae, subfamilia Phlebotominae y del género *Phlebotomus* en Europa, África y Asia y *Lutzomyia* en América (Kapil, Singh, & Silakari, 2018).

Los factores de riesgo asociados son: la malnutrición, un sistema inmune debilitado, malas condiciones de higiene, escasez de agua potable, cambios ambientales y escasos recursos económicos (Torres-Guerrero, Quintanilla-Cedillo, Ruiz-Esmenjaud, & Arenas, 2017). Adicionalmente, es una enfermedad que discapacita y estigmatiza a quien la padece, lo cual afecta directamente en la calidad de vida. Desafortunadamente continúa siendo un problema de salud que no se ha priorizado por los sistemas de salud y no recibe los recursos necesarios para ser atendida, además tampoco se cuentan con tratamientos adecuados y guías para el manejo de los casos (World Health Organization, 2022).



**LC:** *L. infantum*, *L. mexicana*, *L. pifanoia*, *L. venezuelensis*, *L. garhami*, *L. amazonensis*, *L. braziliensis*, *L. guayanensis*, *L. panamensis*, *L. peruviana*, *L. lainsoni*, *L. lindenbergi*, *L. naiiffi*, *L. shawi*

**LMC:** *L. braziliensis*, *L. panamensis*.

**LV:** *L. infantum* (*L. chagasi*).



**LC:** *L. major*, *L. tropica*, *L. aethiopica*, *L. infantum*, *L. enrietti complex*.

**LV:** *L. donovani*, *L. infantum* (*L. chagasi*).

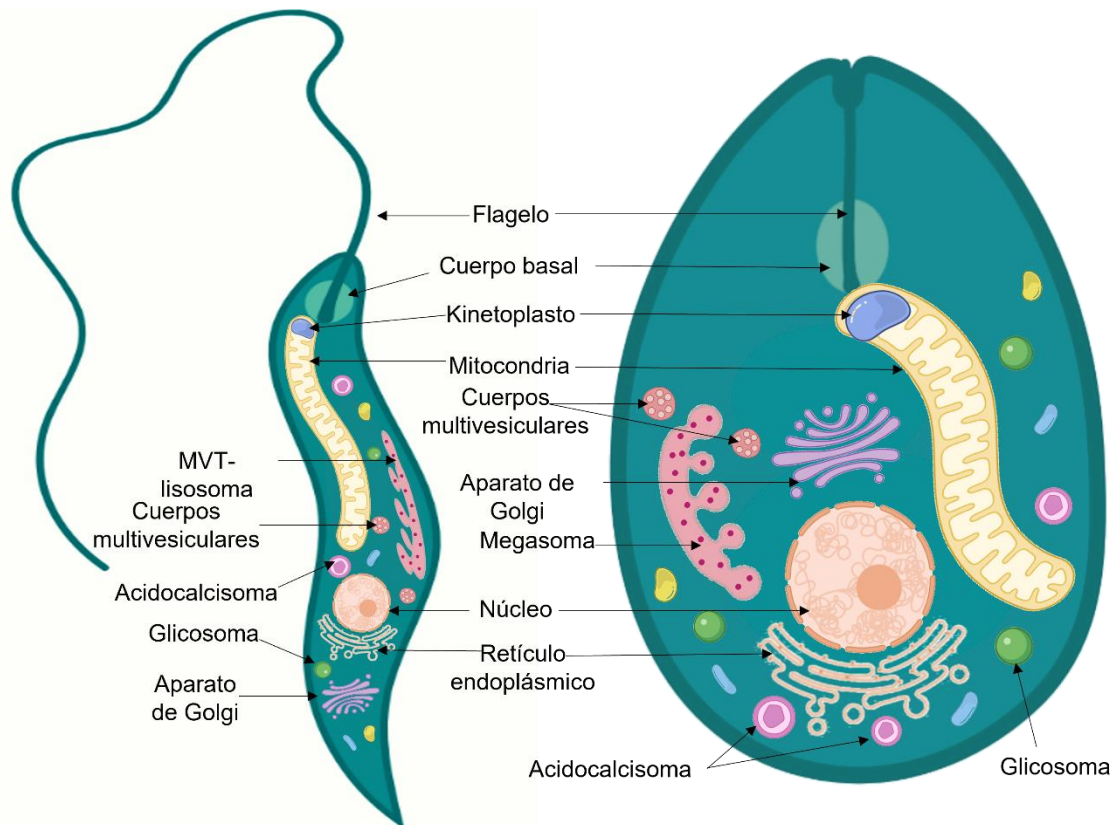
Figura 1. Distribución geográfica de las especies de *Leishmania* patógenas para el humano.

### 2.2.1 Etiopatogénesis

El parásito de *Leishmania* es un eucariota que contiene muchos de los organelos que tienen las células de mamíferos, sin embargo, se distingue por ciertos elementos que son únicos para la familia de los tripanosomátidos (A. L. S. Santos, Branquinho, D'Avila-Levy, Kneipp, & Sodré, 2014). Su ultraestructura se conserva entre sus dos estados morfológicos y entre las diferentes especies. Cuenta con un núcleo definido, membrana plasmática, glicosomas, aparato de Golgi, retículo endoplásmico, acidocalcisomas, lisosomas, vacuolas, flagelo, kinetoplasto y mitocondria (Figura 2) (Sunter & Gull, 2017).

Una de las características particulares de los tripanosomátidos es que contienen una sola mitocondria por lo tanto su funcionalidad es de vital importancia para la supervivencia de estos parásitos (Fidalgo & Gille, 2011). La ultraestructura de este organelo varía dependiendo de la especie y la fase de desarrollo (de Souza, Attias, & Rodrigues, 2009). Su forma y tamaño, así como el número de crestas dependerá del entorno y de los recursos nutricionales disponibles (Figura 2). El metabolismo mitocondrial también se verá modificado dependiendo de la etapa en que se encuentre el parásito (A. L. S. Santos et al., 2014). El genoma mitocondrial está contenido en una estructura llamada kinetoplasto que es distintiva de organismos de

la clase Kinetoplastea (Kaufer, Stark, & Ellis, 2020). Esta estructura se ubica cercano al cuerpo basal flagelar (Figura 2). El ADN del kinetoplasto (kADN) representa el 30% del ADN celular total, su estructura es de forma circular y está compuesta de maxi círculos y mini círculos (de Souza et al., 2009; A. L. S. Santos et al., 2014).



**Figura 2. Ultraestructura de Leishmania spp. Promastigote (izquierda), Amastigote (derecha).**

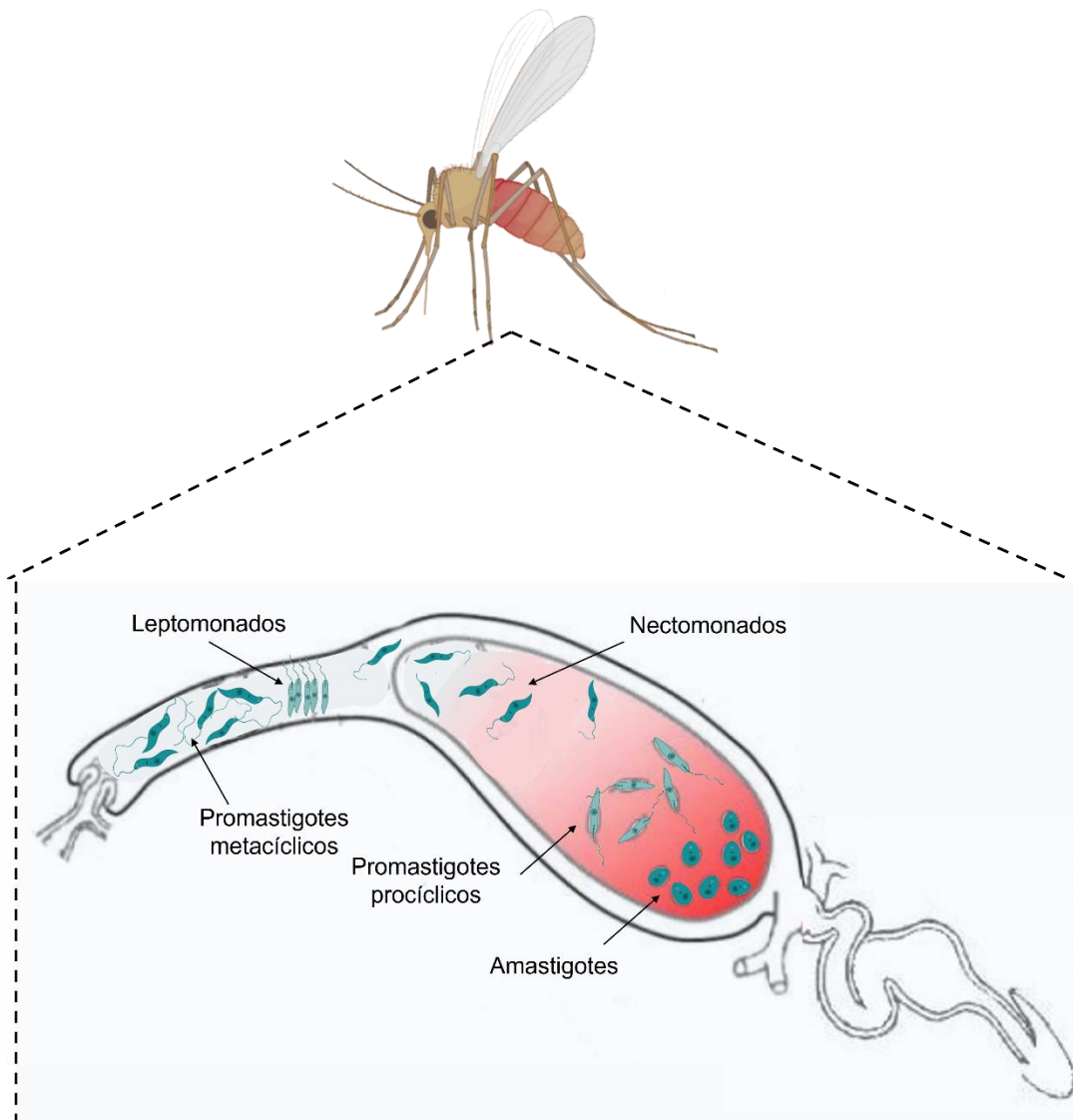
Los glicosomas son organelos esféricos citoplasmáticos característicos de estos parásitos, son similares a los microcuerpos y peroxisomas de otras células eucariotas (Figura 2) (A. L. S. Santos et al., 2014; Tetley & Vickerman, 1991). Están involucrados en el metabolismo de ácidos grasos, el metabolismo de carbohidratos, biosíntesis de purinas y pirimidinas y biosíntesis de isoprenoides y terpenos. El número y tamaño de glicosomas distribuidos en el citoplasma varían de acuerdo a la especie y a la forma morfológica, así como de las necesidades energéticas (Gualdrón-López et al., 2012; Oppendoes & Szikora, 2006; A. L. S. Santos et al.,



2014). Una diferencia entre los dos estados de *Leishmania* es la presencia de estructuras de tipo lisosoma. En el caso de promastigotes, se denomina túbulo multivesicular (MVT) y su estructura es alargada (Figura 2). En los amastigotes ha sido identificada como megasoma debido a su gran tamaño (Figura 2). En ambos casos poseen propiedades de lisosomas y tienen una gran variedad de peptidasas. Todas estas características tienen relevancia biológica pues al ser exclusivo de estos organismos ofrecen la posibilidad de nuevos objetivos terapéuticos para el desarrollo de fármacos selectivos que sean más efectivos y menos tóxicos.

El ciclo de vida es muy similar entre especies y alterna entre dos estados morfológicos. En su forma de amastigote vive como parásito intracelular en los macrófagos de hospederos vertebrados. El estado de promastigote es la forma extracelular que se replica en el intestino del vector invertebrado (de Toledo, Vasconcelos, Ferreira, & Cruz, 2010; Kapil et al., 2018).

El ciclo comienza cuando el mosquito ingiere sangre de un hospedero mamífero infectado. Los amastigotes se diferencian en promastigotes procíclicos. Los promastigotes adquieren formas alargadas de 15-20  $\mu\text{m}$  de largo y 1.5-3.5  $\mu\text{m}$  de ancho. Desarrollan un flagelo de 15-28  $\mu\text{m}$  de largo, lo cual les permite moverse dentro del tracto digestivo y adherirse en el intestino del mosquito (Thakur, Joshi, & Kaur, 2020). Posteriormente las formas procíclicas se dividen en el intestino medio y genera promastigotes nectomonados, los cuales migran a la parte anterior del intestino medio y se diferencian en promastigotes leptomonados. En esta etapa ocurre la multiplicación y colonización de la parte anterior del intestino. La última etapa en el vector es cuando los promastigotes leptomonados se diferencian en promastigotes metacíclicos, los cuales son la forma infectiva, y migran a la probóscide del vector para continuar con la transmisión al hospedero mamífero (Figura 3) (Serafim et al., 2021).



**Figura 3. Ciclo de vida de *Leishmania* spp. en el vector.**

Durante la hematofagia el mosquito transfiere los promastigotes metacíclicos al hospedero. Posteriormente se activa el sistema fagocítico mononuclear y ocurre el reclutamiento de macrófagos y células fagocíticas al sitio de inoculación donde los parásitos son fagocitados por estas células. En esta etapa del ciclo, los promastigotes se transforman en amastigotes y se multiplican por fisión binaria para luego infectar a más células. Los amastigotes se caracterizan por tener forma ovoide y miden de 2-4  $\mu\text{m}$  de diámetro. Una vez que establecen la infección, estos pueden ser retenidos en la piel o migrar mediante el sistema linfático al hígado, bazo y



medula ósea (Serafim et al., 2021). Dependiendo de la especie de *Leishmania*, las manifestaciones clínicas pueden ser cutáneas, mucocutáneas o viscerales (Figura 4).

Sin embargo, dependiendo de la respuesta inmune del hospedero las lesiones pueden estar ausentes y mantenerse asintomáticos, en otros casos pueden presentarse pocas lesiones debido a que la enfermedad se combate fácilmente o en el peor de los casos la enfermedad puede persistir durante años y desarrollar síntomas graves dejando secuelas e incluso ocasionar la muerte (Sasidharan & Saudagar, 2021).

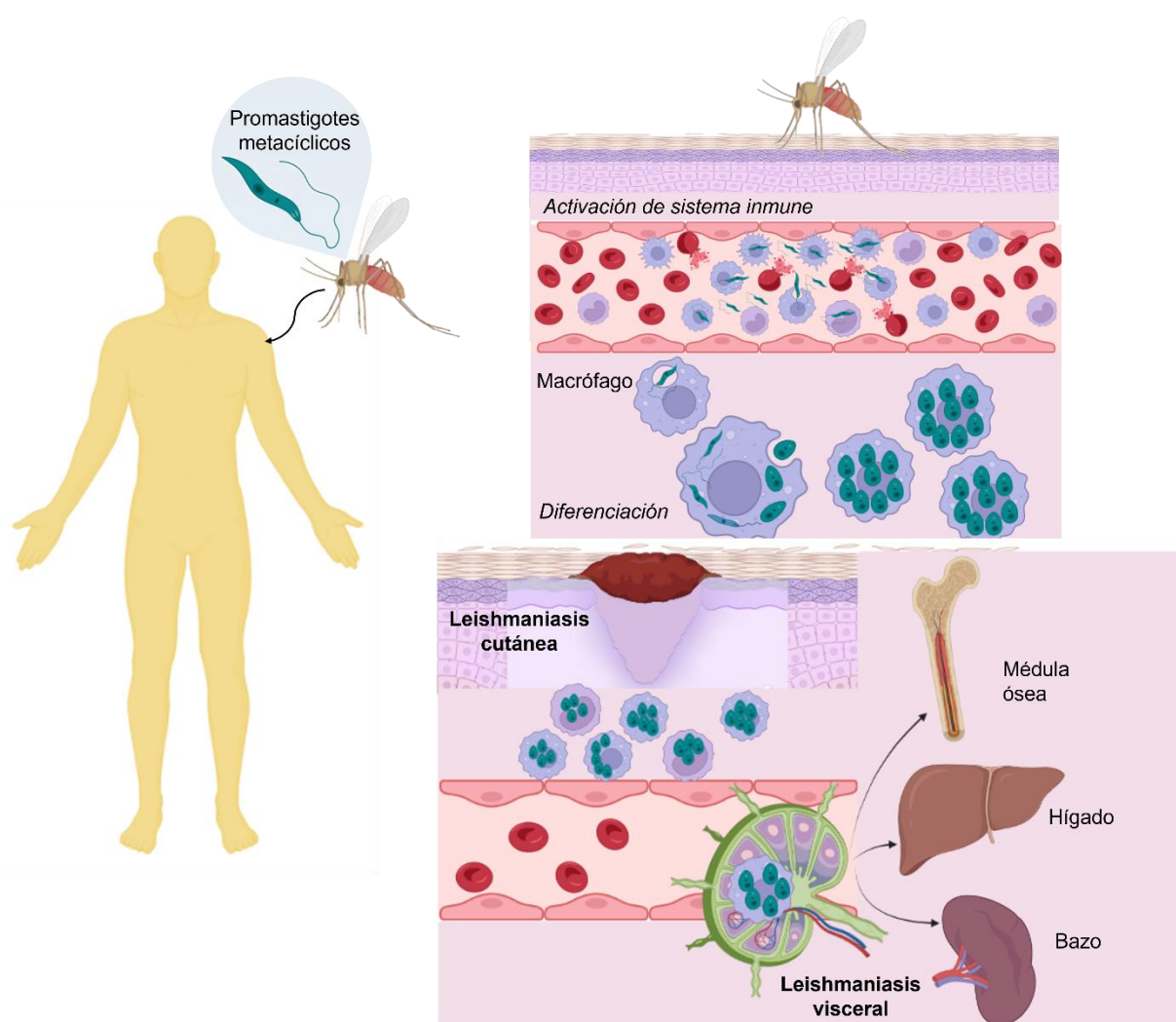


Figura 4. Ciclo de vida de *Leishmania* spp. en el hospedero.



### 2.2.2 Manifestaciones clínicas

Las formas clínicas de la enfermedad dependen de la especie que los cause, así como de la interacción entre el parásito y el hospedero. Al igual que otros tripanosomátidos, *Leishmania* presenta tropismo por los tejidos y como consecuencia las lesiones se pueden presentar a nivel cutáneo, mucocutáneo y visceral (Pereira, Trindade, De Niz, & Figueiredo, 2019).

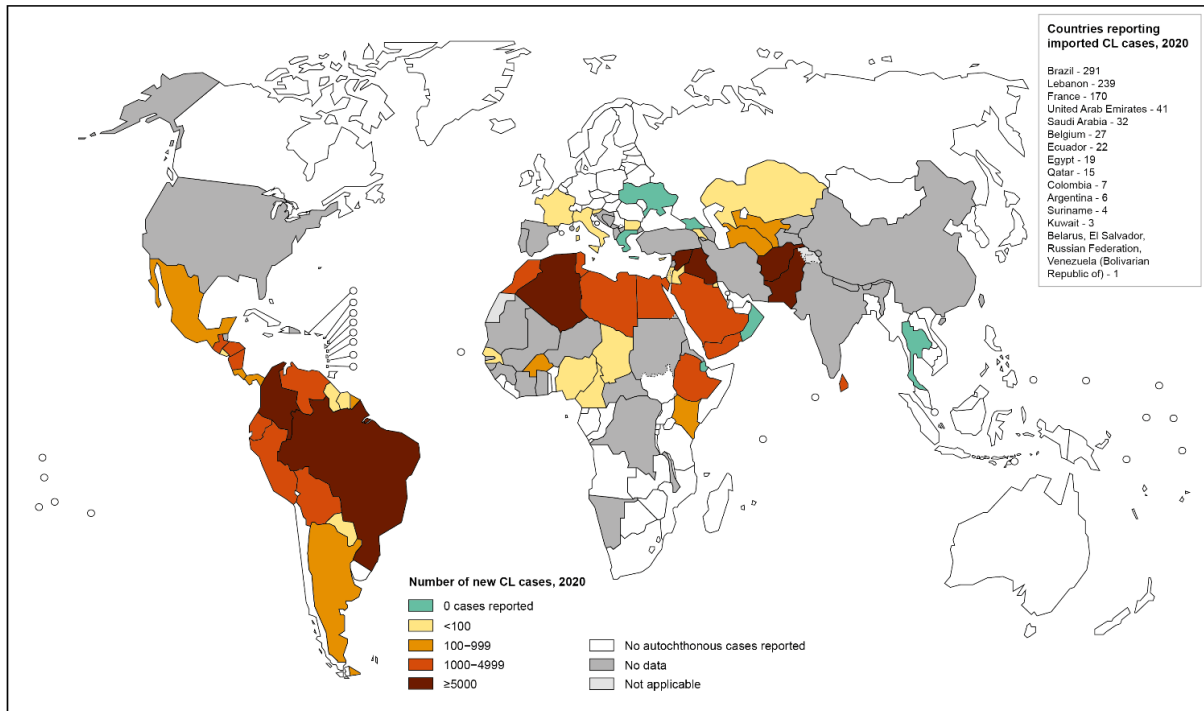
- Leishmaniasis cutánea (LC): *L. major*, *L. tropica*, *L. mexicana*.
- Leishmaniasis mucocutánea (LMC): *L. braziliensis*.
- Leishmaniasis visceral o kala azar (LV): *L. donovani*, *L. infantum*, *L. chagasi*.
- Leishmaniasis cutánea post-kala azar (LCPK). Es una complicación de LC.

Las especies que causan las formas cutáneas y mucocutáneas son sensibles a temperaturas mayores a 35° C y, se multiplican solo en áreas de piel expuestas en el sitio de la picadura del mosquito (Chang, Reed, McGwire, & Soong, 2003). Son las formas más frecuentes de la enfermedad. Producen lesiones ulcerosas en la piel de aspecto desagradable, dejando cicatrices de por vida que pueden llegar a ser discapacitantes. Por otra parte, las especies que causan daño visceral requieren temperaturas de 37°C para diferenciarse a la forma de amastigotes. Luego migran a la médula ósea, bazo e hígado y, ocasionan episodios de fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia y anemia (Ponte-Sucre et al., 2013)(Tiwari et al., 2019).

### 2.2.3 Epidemiología

La incidencia de leishmaniasis ha incrementado considerablemente en las últimas dos décadas. En 2020 se reportó que 98 de 200 (49%) países y territorios son endémicos para dicha enfermedad; principalmente regiones tropicales y subtropicales de África, América, Asia y algunas zonas del sur de Europa. Esta enfermedad infecciosa, afecta alrededor de 12 millones de personas alrededor del mundo y se estima que 350 millones se encuentran en riesgo. La incidencia anual de nuevos casos se encuentra entre 0.9-1.6 millones y entre 20,000-30,000 muertes anuales (Pan American Health Organization, 2021). La LC es la forma más común de la enfermedad y su distribución se concentra principalmente en diez países:

Afganistán, Argelia, Brasil, Colombia, Irak, Libia, Paquistán, Perú, Siria y Túnez. Se estima que ocurren entre 600 000 – 1 000 000 de casos nuevos al año (Figura 5). Alrededor de un 90% de los casos de LMC ocurren en Bolivia, Brasil, Perú y Etiopía.

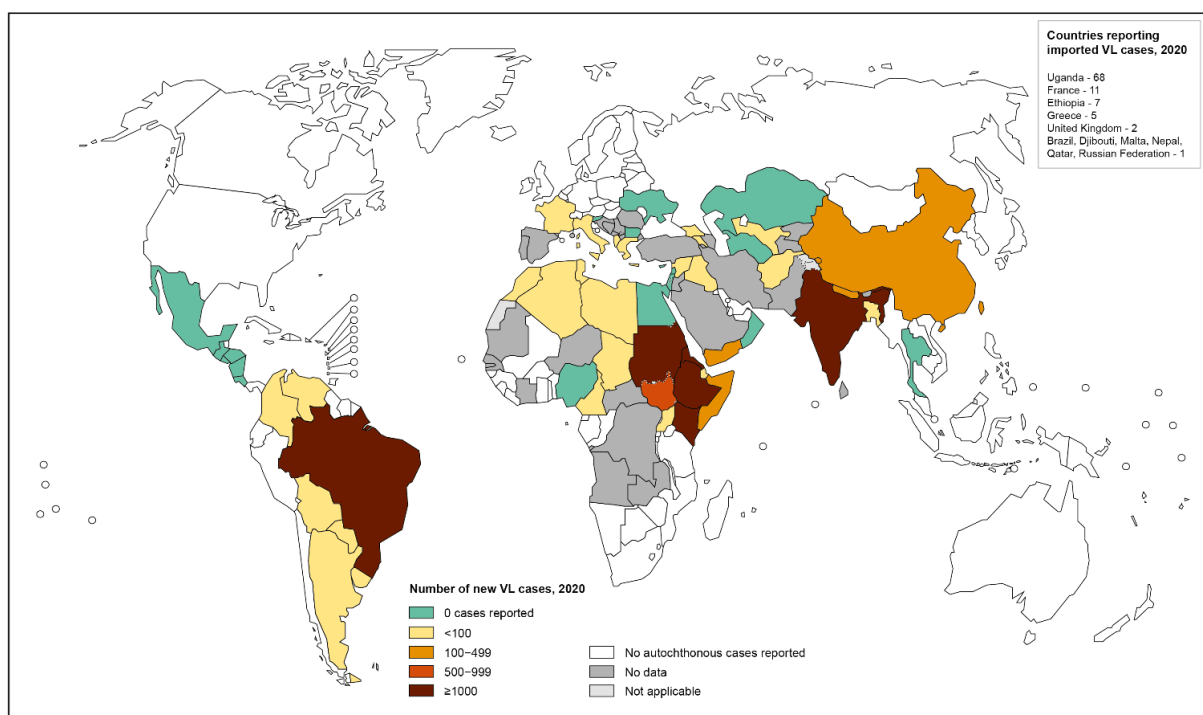


**Figura 5. Distribución geográfica mundial de Leishmaniasis cutánea en 2020 (WHO, 2021).**

Por otra parte, la LV es la forma que más riesgo representa, ya que un 90% de los casos que no son tratados pueden conducir a la muerte. Se registran cerca de 50 000 a 90 000 casos nuevos al año, sin embargo, menos de un 50% de casos son reportados a la OMS. La mayoría incidencia se presenta en Brasil, India y África oriental (Figura 6) (World Health Organization, 2022).

En la región de las Américas la leishmaniasis sigue siendo un reto de salud pública. En el último reporte de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) se notificaron 1 067 759 de casos de LC y LMC en los últimos 20 años y un promedio de 53, 387 casos por años. Esta forma de la enfermedad es endémica en 18 países y en 2020 el mayor número de casos se presentó en Brasil, seguido por Colombia, Perú y Nicaragua. Sin embargo, en ese año se registró la cifra de casos más baja (39 705).

El Salvador y México fueron de los países que registraron disminución en el número de casos con respecto al año anterior de un 83% y 68% respectivamente. Por otra parte, la LV es endémica en 13 países de la región de las Américas y en 2020 el 97% de los casos se registraron en Brasil. En las últimas dos décadas se reportaron 67 922 casos, con un promedio de 3 400 casos al año. En 2020 el número de casos se redujo en un 25% con respecto al año anterior (Pan American Health Organization, 2021).



**Figura 6. Distribución geográfica mundial de Leishmaniasis visceral en 2020 (WHO, 2021).**

### 2.2.3 Leishmaniasis en México

Según los datos de la Secretaría de Salud del Gobierno de México la enfermedad se presenta mayoritariamente en áreas agrícolas donde se siembra y cosecha cacao, café y árboles chicleros (Secretaría de Salud, 2016). Incluso de ahí proviene la denominación de “úlceras de los chicleros” que fue nombrada así por primera vez en Yucatán, debido a que los trabajadores con estos árboles presentaban úlceras principalmente en las orejas que son zonas expuestas a las picaduras de los insectos

(Zavala-Velázquez, 1972). Las especies que ocasionan la leishmaniasis en México son *L. braziliensis* and *L. mexicana* y los vectores que la transmiten son del género *Lutzomyia*: *Lu. anthophora*, *Lu. cruciata*, *Lu. diabolica*, *Lu. gomezi*, *Lu. hartmani*, *Lu. olmeca olmeca*, *Lu. ovallesi*, *Lu. panamensis*, *Lu. shannoni* y *Lu. Ylephiletor*.

Hace casi una década, se hizo una estimación en la cual la población en riesgo era de 9 millones. Actualmente, el último reporte del 2022 del Boletín Epidemiológico del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica reportó 49 casos en la semana 16 y un total de 198 casos acumulados de LC y 0 casos de LV (Secretaría de Salud, 2022). Distribuidos de manera descendente; Quintana Roo (26), Campeche (21) y Tabasco (2). Es notable que el número de casos reportados en el primer cuatrimestre del año supera el número de casos totales (136) reportados en 2021 (Secretaría de Salud, 2021a, 2022)

La distribución geográfica de Leishmaniasis en México (Figura 7) se encuentra de la siguiente forma: Región del Golfo (verde): Veracruz, Tabasco, Campeche, Quintana Roo y Yucatán; región del Pacífico (azul): Chiapas, Guerrero, Jalisco, Nayarit, Oaxaca y Sinaloa y región Centro (amarillo): Morelos y Puebla.



**Figura 7. Distribución geográfica de Leishmaniasis en México.**

## 2.2.4 Diagnóstico y tratamientos actuales

Un diagnóstico preciso y sencillo es esencial para abordar una enfermedad de manera exitosa. La detección de leishmaniasis es de gran importancia para la elección de un tratamiento adecuado. Entre los métodos para detectarla se destacan tres categorías: parasitológicos, inmunológicos y moleculares (Kumari, Perveen, Sharma, & Singh, 2021) (Tabla 2).

**Tabla 2. Métodos de diagnóstico para Leishmaniasis**

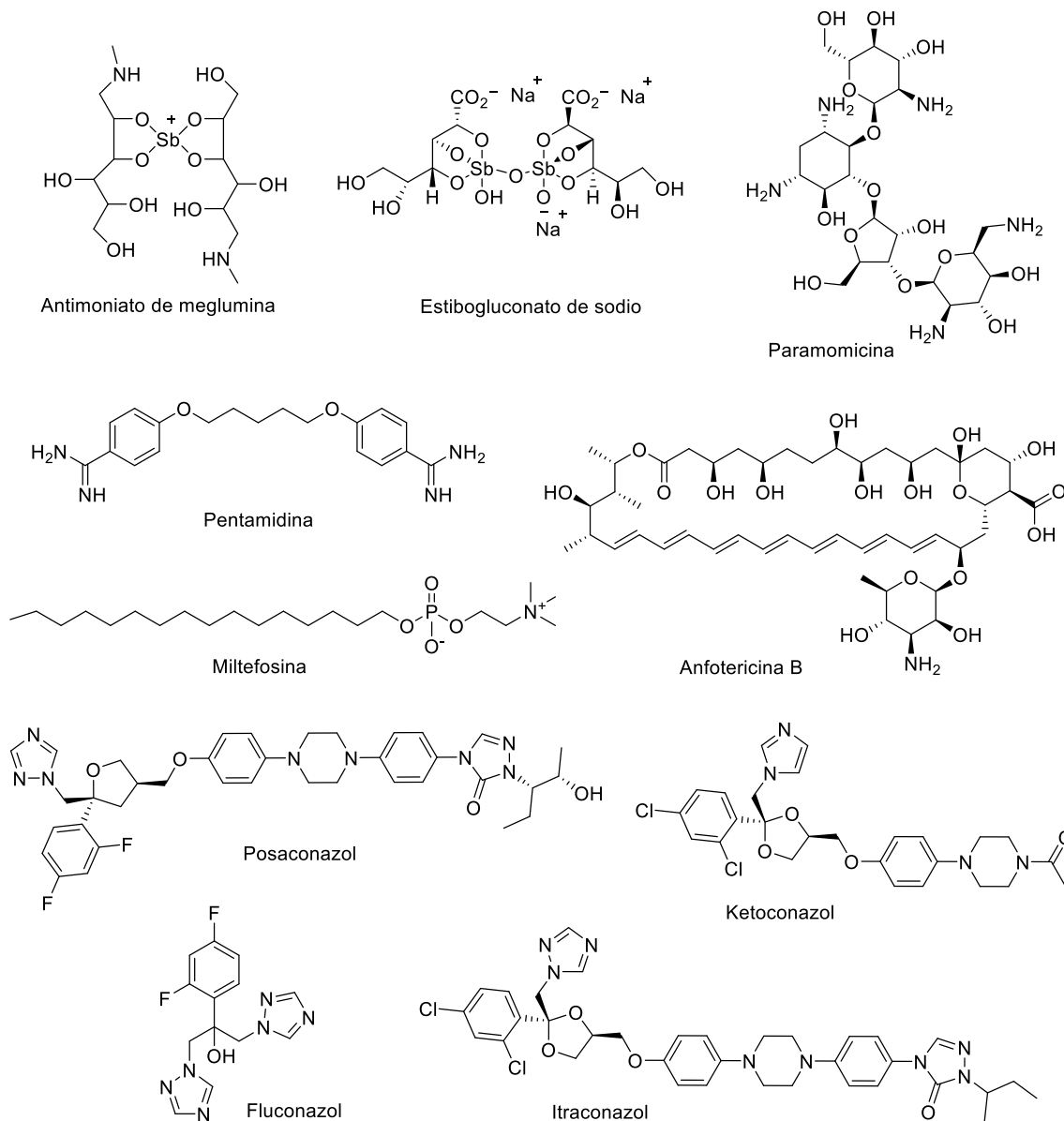
Tipo de método	Técnica	Ventajas y desventajas
<b>Parasitológicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examinación microscópica</li> <li>• Cultivo de parásitos</li> <li>• Modelos experimentales de inoculación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Son de bajo costo.</li> <li>○ Procedimientos sencillos, a excepción de la recolección de muestras para LV que requiere aspirados.</li> <li>○ No permiten identificar las especies causantes.</li> </ul>
<b>Inmunológicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prueba de Montenegro</li> <li>• Prueba DAT</li> <li>• Prueba de anticuerpos por fluorescencia</li> <li>• Ensayo indirecto de hemoaglutinación</li> <li>• Prueba ICT</li> <li>• Prueba de aglutinación en latex</li> <li>• ELISA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Son rápidos y no invasivos.</li> <li>○ Detectan antígenos o anticuerpos de <i>Leishmania</i>.</li> <li>○ Baja sensibilidad e incapacidad para diagnosticar pacientes asintomáticos.</li> </ul>
<b>Moleculares</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PCR convencional</li> <li>• PCR anidada y semianidada</li> <li>• PCR en tiempo real</li> <li>• PCR múltiple</li> <li>• Método NASBA</li> <li>• Método RFLP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mayor sensibilidad y especificidad.</li> <li>○ Permite evaluar una gran cantidad de muestras simultáneas.</li> <li>○ Permite identificar una gran variedad de especies</li> </ul>

DAT: Prueba de antiglobulina directo; ICT: Prueba inmunocromatográfica; ELISA: Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas; PCR: Prueba de reacción en cadena de la polimerasa; NASBA: Amplificación basada en secuencias de ácidos nucleicos; RFLP: Método de polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción.

Actualmente se están desarrollando nuevas metodologías para el diagnóstico de leishmaniasis como la citometría de flujo, análisis de proteómica, métodos moleculares avanzados y pruebas basados en la nanotecnología. Estas técnicas

ofrecen ventajas de mayor sensibilidad y especificidad. No obstante, aún no se encuentran accesibles para todos (Akhoundi et al., 2017; Sundar et al., 2018)

Por otra parte, las opciones para tratar la leishmaniasis incluyen antimoniales pentavalentes como el estibogluconato de sodio (Pentostam) y antimonio de meglumina (Glucantime) los cuales han sido empleados por décadas (Figura 8) (Silva et al., 2015).



**Figura 8. Fármacos antileishmaniales.**

Su mecanismo de acción es la inhibición de la tripanotión reductasa, una enzima que convierte el tripanotión a su forma reducida protegiendo al parásito del estrés oxidativo (Leroux & Krauth-Siegel, 2016). Estos fármacos requieren administración parenteral por largos períodos, producen enrojecimiento y dolor en el sitio de inyección. También presentan algunos efectos adversos que van desde problemas gastrointestinales y arritmias hasta nefrotoxicidad, cardiotoxicidad y hepatotoxicidad (Sasidharan & Saudagar, 2021). Estas desventajas ocasionan que se abandone el tratamiento, lo cual favorece el desarrollo de parásitos resistentes (Vermelho et al., 2014). La pentamidina es un antiprotozoario que surgió en respuesta a la resistencia a los antimoniales y es administrado por vía parenteral (Figura 8). Se sugiere que su mecanismo de acción es la interferencia con la síntesis de ADN, ARN y fosfolípidos. Desafortunadamente también presenta toxicidad y en algunas casos poca eficacia, además se ha asociado con desordenes metabólicos como la diabetes (Briones Nieva et al., 2021; Hellier et al., 2000).

Al respecto, el reposicionamiento de fármacos ha surgido debido a la necesidad de encontrar nuevas alternativas terapéuticas para enfermedades de difícil manejo de una manera rápida y a bajo costo. El uso de fármacos aprobados para otros padecimientos tiene la ventaja de que el perfil farmacocinético y toxicológico ya es conocido (Andrade-Neto et al., 2018). Esta estrategia ha sido aplicada en la búsqueda de tratamientos para Leishmaniasis. Entre estos se destacan los agentes antifúngicos como la anfotericina B y algunos azoles, la miltefosina que es un antineoplásico y la paromomicina como antibiótico (Figura 8) (Braga, 2019).

La anfotericina B ha demostrado ser efectivo contra cepas resistentes a los antimoniales pentavalentes, sin embargo, induce nefrotoxicidad y hepatotoxicidad (J. Singh et al., 2017; Vermelho et al., 2014) Antifúngicos como el ketoconazol, fluconazol, itraconazol y posaconazol de la familia de los triazoles; han resultado efectivos contra tripanosomátidos (Urbina & Docampo, 2003). Estos compuestos actúan inhibiendo la síntesis de ergosterol, un componente esencial de la membrana plasmática del parásito, afectando la permeabilidad y funcionalidad de la membrana (Braga, 2019; Pérez-Molina & Molina, 2018). Por su parte, la miltefosina es un



fármaco contra el cáncer que ha demostrado ser efectivo contra *Leishmania* al afectar el metabolismo de fosfolípidos, el potencial de membrana mitocondrial ocasionando la apoptosis en el parásito (Sunyoto, Potet, & Boelaert, 2018). Otro fármaco que ha sido reasignado es la paromomicina. Este aminoglucósido inhibe la síntesis de proteínas y ocasiona muerte celular programada debido a la ruptura del potencial de membrana mitocondrial (Alcântara, Ferreira, Gadelha, & Miguel, 2018). A pesar de su efectividad, estos fármacos se asocian con diversos efectos toxicológicos y el resurgimiento de resistencia parasitaria. En vista de estas limitaciones y de la escasez de fármacos disponibles, el diseño y desarrollo de nuevos compuestos leishmanicidas es urgente (Kumari et al., 2021).

### **2.3 Tuberculosis**

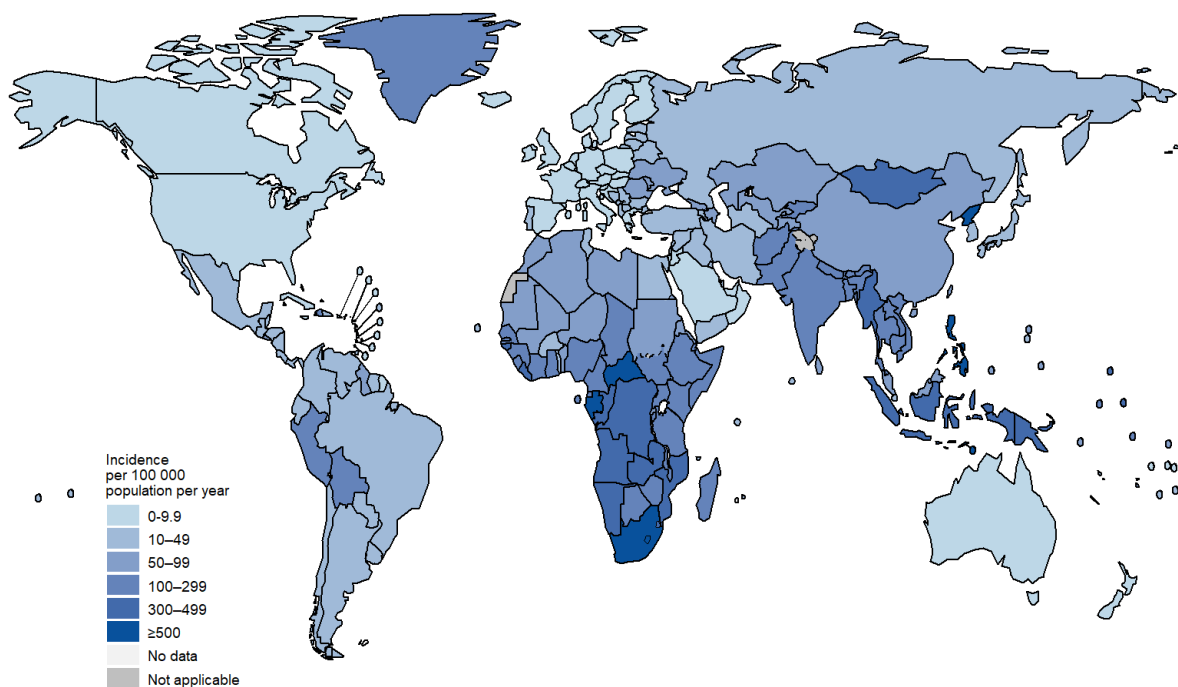
La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa transmitida por el complejo *Mycobacterium tuberculosis* o bacilos de Koch (Barberis, Bragazzi, Galluzzo, & Martini, 2017). Es la segunda causa de muerte por enfermedades infecciosas después del COVID-19 y la 13° causa de muerte a nivel global a pesar de ser prevenible y curable (World Health Organization, 2021f). En 2020, la OMS reportó que 10 millones de personas enfermaron de tuberculosis. De los cuales, 5.6 millones fueron hombres, 3.3 millones mujeres y 1.1 millones de niños. El número de muertes en 2020 fue de 1.5 millones, incluyendo 214 000 de pacientes con VIH (World Health Organization, 2021c).

La TB está integrada en los Objetivos del Desarrollo Sostenible propuestos por la ONU en conjunto con la OMS y la meta es acabar con la epidemia para 2030. Con la situación de la pandemia por COVID-19 el acceso a los servicios de diagnóstico y tratamiento de TB se vieron afectados, por lo tanto, los esfuerzos para combatir esta enfermedad deben incrementarse. La incidencia anual es de un 2% y entre el 2015 y 2022 la reducción acumulada fue del 11%, sin embargo, esa cifra solo representa el 50% del objetivo planeado para el 2020 en la estrategia para poner fin a la tuberculosis (World Health Organization, 2021c, 2021f). Por lo tanto, los esfuerzos por disminuir los casos y aumentar el número de personas que reciban tratamiento debe continuar.



La tuberculosis resistente a fármacos (MDR-TB) es uno de los problemas más críticos de la enfermedad ya que la resistencia bacteriana sigue incrementando. En 2020 solo una de cada tres personas con MDR-TB recibió tratamiento (World Health Organization, 2021c). En 2019 surgieron cerca de 0.5 millones de casos nuevos de tuberculosis resistente a rifampicina y un 82% de estos casos fueron también resistentes a la isoniacida (World Health Organization, 2020a).

La TB afectan mayormente a países en desarrollo la región sureste de Asia, África y la región del Pacífico occidental. Seguido por el Mediterráneo oriental, las Américas y Europa. Los países que concentran dos tercios de los casos de incidencia y prevalencia son India, China, Indonesia, Filipinas, Pakistán, Nigeria, Bangladesh y Sudáfrica (World Health Organization, 2021c) (Figura 9).

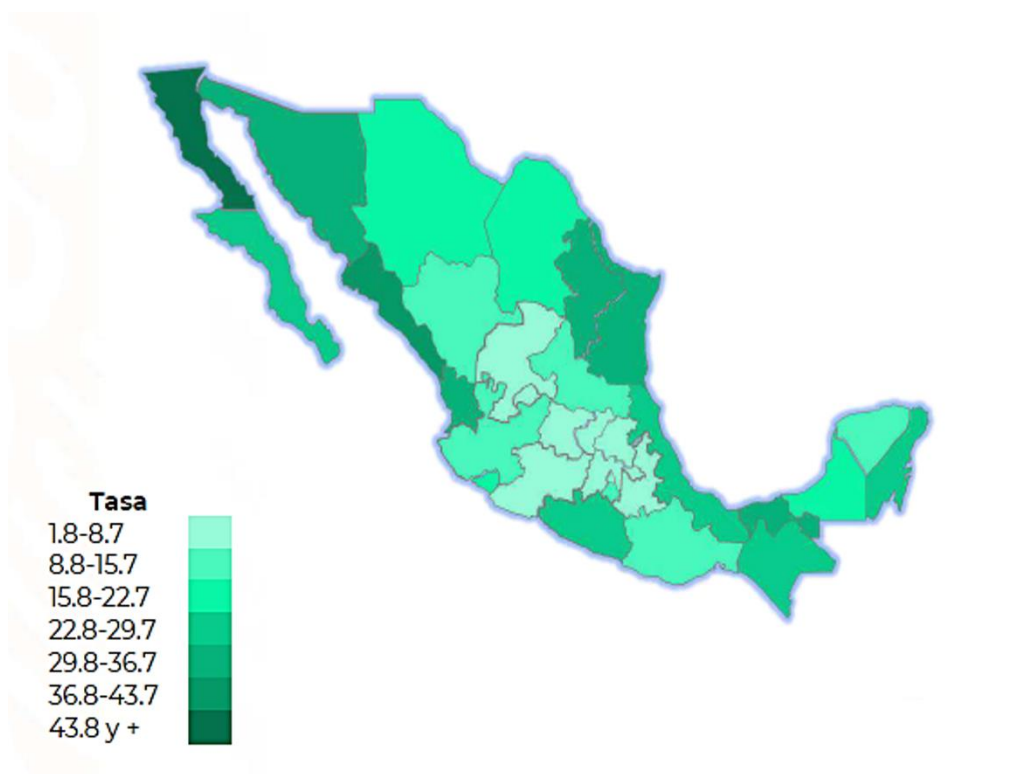


**Figura 9. Incidencia de tuberculosis en 2020 (WHO, 2021).**

En México la Secretaría de Salud informó que en el 2020 fueron registrados 31 590 casos nuevos de TB respiratoria y más de 2 704 casos de otras formas de tuberculosis (Figura 10) (Secretaría de Salud, 2020). En el 2021 se reportaron 16 008

casos de TB respiratoria y 3 612 casos de las otras formas. De manera global se observó un decremento aproximado del 40% (Secretaría de Salud, 2021a). Sin embargo, analizando los casos del 2018 (21 324) y 2019 (52 702) es notable el impacto negativo de la COVID-19 durante el período 2019-2020 que fue la etapa más crítica de la pandemia (Secretaría de Salud, 2019).

Esta enfermedad tiene mayor prevalencia en hombres y el grupo de edad más frecuente se encuentra en un rango de 25 a 44 años. El promedio de defunciones por esta enfermedad es de 2000/año de las cuáles cerca del 90% corresponden a la forma pulmonar que es la más frecuente y la de mayor relevancia por ser la forma infectante (Figura 11). Los estados que han presentado el mayor número de casos en los últimos años son Baja California, Sonora, Nuevo León, Sinaloa, Tamaulipas, Chiapas, Guerrero y Veracruz (Figura 10) (Secretaría de Salud, 2021b).



**Figura 10. Incidencia de tuberculosis en México en 2020 (SS, 2021).**

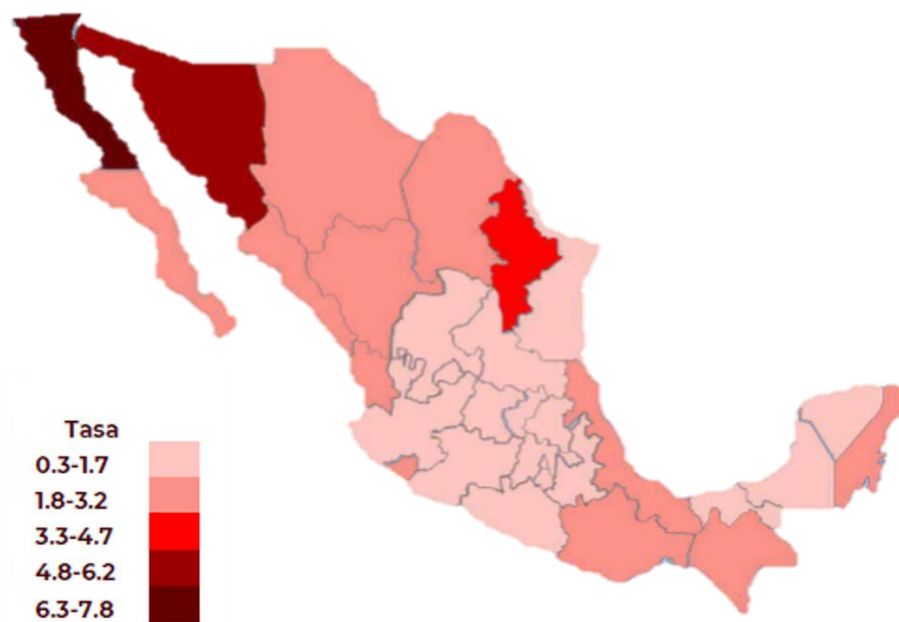


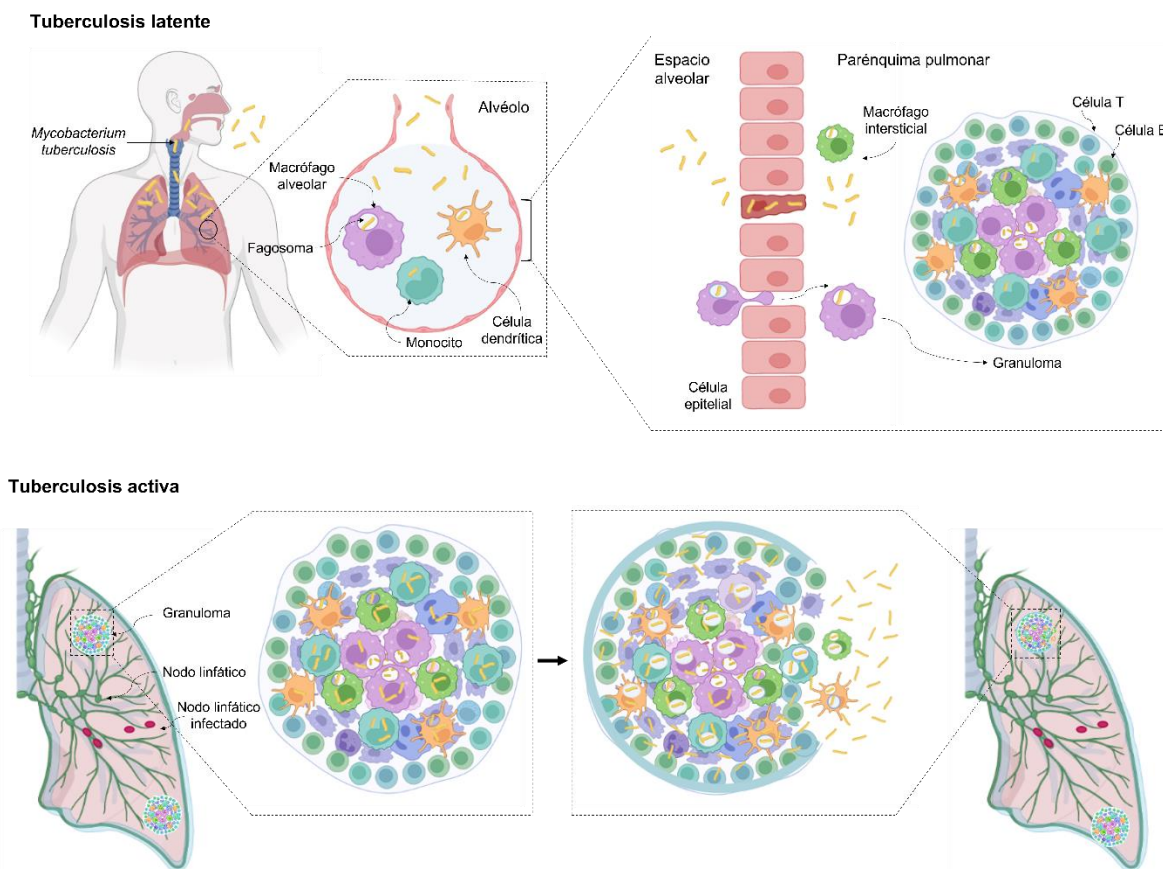
Figura 11. Mortalidad por tuberculosis en México en 2020 (SS, 2021).

### 2.3.1 Fisiopatología de la enfermedad

El complejo *Mycobacterium tuberculosis* incluye a un grupo de diversas especies de micobacterias entre las cuales se destacan: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanun* y *M. microtti*. Siendo la primera el agente más importante y frecuente de la enfermedad en seres humanos (Ahmad, 2011). *M. tuberculosis* es una bacteria aerobia estricta. Resiste a condiciones extremas de frío y desecación, sin embargo, es sensible al calor, luz solar y UV. Su división es muy lenta y si las condiciones no son favorables puede entrar en estado latente, durante días o incluso años.

La transmisión se inicia a través de la inhalación de microgotas expulsadas durante el estornudo o tos de pacientes con la enfermedad activa (Figura 12). Las micobacterias se alojan en el tracto respiratorio inferior donde se encuentran los macrófagos alveolares. Estas células fagocitan e internalizan las bacterias, pero si esta primera línea de defensa no es suficiente *M. tuberculosis* invade el tejido intersticial. Esto puede ocurrir por dos mecanismos, en el primero la bacteria infecta directamente el epitelio alveolar o por los macrófagos alveolares infectados que migran al parénquima pulmonar. Posteriormente, las células dendríticas y monocitos

transportan las micobacterias a los nodos linfáticos pulmonares para la presentación a las células T. Este evento ocasiona el reclutamiento de las células inmunes al parénquima pulmonar, incluyendo las células B y T para formar un granuloma (Figura 12). La micobacteria se replica dentro del granuloma ocasionando que siga creciendo, si el granuloma no puede contener la infección las micobacterias se diseminan y eventualmente infectaran otros tejidos. En esta fase, la bacteria puede entrar al torrente sanguíneo o reingresar al tracto respiratorio para ser liberados. En consecuencia, el hospedero se considera con tuberculosis activa, por lo tanto, presentara síntomas y tendrá la capacidad de transmitir la enfermedad (Figura 12) (Pai et al., 2016).



**Figura 12. Mecanismo de infección por *Mycobacterium tuberculosis*.**



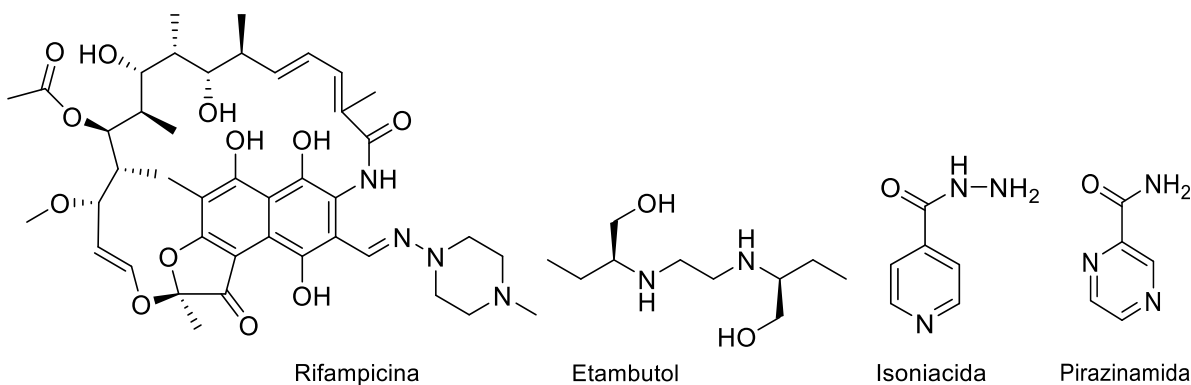
Existen factores que suponen un riesgo para que la forma latente progrese a la forma activa de la enfermedad (Churchyard & Swindells, 2019).

- Inmunosupresión por coinfección con VIH
- Preparación previa a recibir un trasplante
- Contacto directo con pacientes con tuberculosis pulmonar
- Tener silicosis debido a exposición ocupacional

Se estima que una cuarta parte de la población se encuentra infectado y en un 90% los bacilos permanecen latentes. El 10% restante presenta la infección de forma activa, lo cual desencadena el desarrollo de la enfermedad (Natarajan, Beena, Devnikar, & Mali, 2020). La enfermedad se puede dividir de acuerdo con sus manifestaciones clínicas en: tuberculosis pulmonar o extrapulmonar. La primera y la más frecuente presenta síntomas como: tos crónica que puede ir acompañada de esputos hemoptoicos, fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso. Cuando la infección se expande a otros órganos, se puede presentar como: tuberculosis meníngea, ocular, cardiovascular, del sistema nervioso, genitourinaria, ganglionar y osteoarticular. Causando una variedad de síntomas que pueden ser difíciles de identificar (K. Patil et al., 2018).

### **2.3.2 Diagnóstico y tratamiento**

El diagnóstico básico consta de un análisis microscópico de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) y el cultivo microbiológico. Este último es útil para la identificación de la cepa y para evaluar la sensibilidad a los antibióticos. Cuando el estudio bacteriológico no es suficiente, se recurre a otras pruebas diagnósticas. Entre estas se destacan; inmunológicas como la prueba de Mantoux, por radiografía de tórax o microscopia de fluorescencia, entre otras (Long, Liang, Koyfman, & Gottlieb, 2020). El tratamiento de la tuberculosis es complicado ya que requiere largos periodos de administración de diversos fármacos. El tratamiento inicial para tuberculosis sensible a fármacos de primera línea (Figura 13) consiste en la administración de: isoniacida (INH), rifampicina (RIF), etambutol (EMB) y pirazinamida (PZA) por 2 meses, seguido de una administración de INH-RIF por cuatro a siete meses más (De la Cruz et al., 2016).



**Figura 13. Fármacos de primera línea para la tuberculosis.**

Los fármacos de segunda línea se emplean cuando se presenta resistencia a la INH y RIF o cuando surgen efectos indeseables de relevancia clínica. En este grupo se incluyen: fluorquinolonas, capreomicina, protionamida, etionamida, kanamicina y rifabutina que tienen actividad bactericida. Dentro de los que tienen acción bacteriostática se destacan: el ácido *p*-aminosalicílico, cicloserina, clofazimina y macrólidos (Rendon et al., 2016).

La tuberculosis extremadamente resistente a fármacos XDR-TB (extremadamente resistente a fármacos) se presenta cuando se muestra resistencia a los fármacos de primera y segunda línea. Se estima que solo la mitad de los casos de MDR-TB y una tercera parte de XDR-TB son tratados de manera adecuada (World Health Organization, 2021c). En 2018, la Asamblea General de las Naciones Unidas estableció un compromiso para terminar con la epidemia de TB para 2030 (World Health Organization, 2021a). Haciendo énfasis en que la multirresistencia es un desafío de salud global crítico. Por tanto, los retos actuales están dirigidos a la búsqueda de nuevos antibióticos con distintos mecanismos de acción con el fin de evadir la resistencia (Vilchère & Jacobs, 2019). Debe buscarse que la administración de los fármacos sea en tiempos más cortos para reducir los efectos secundarios y además evitar la discontinuación del tratamiento, lo cual contribuye a desarrollar resistencia.





## 2.4 Búsqueda de moléculas bioactivas

Los fármacos disponibles para abordar las enfermedades desatendidas son escasos y muestran diversas limitantes; altos costos, toxicidad, vías administraciones complicadas que pueden requerir hospitalización, períodos de tratamiento prolongados y efectos secundarios indeseables, así como la emergencia y propagación de la resistencia farmacológica (Rycker, Baragaña, Duce, & Gilbert, 2018). Si además le sumamos la falta de interés de las compañías farmacéuticas para desarrollar nuevos fármacos, surge la necesidad de diseñar nuevos agentes antimicrobianos potenciales.

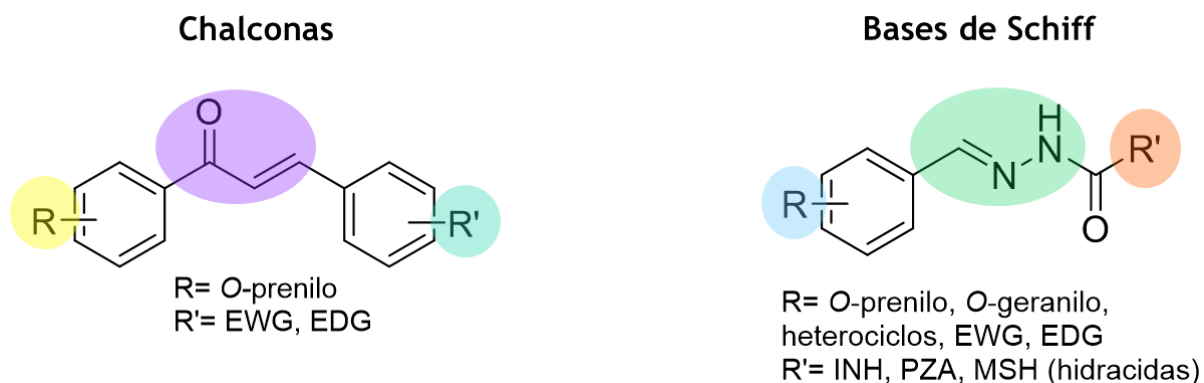
El desarrollo de un nuevo fármaco es un proceso complejo que involucra diversas etapas; desde el descubrimiento de miles de moléculas, fase preclínica (ensayos *in vitro*, *in vivo*), fase clínica (ensayos clínicos en humanos) y finalmente su aprobación por agencias reguladoras (Berdigaliyev & Aljofan, 2020). Se requiere de al menos de una década y de 300 millones a 2.8 billones de dólares para generar un producto que cumpla todos los requisitos (Wouters, McKee, & Luyten, 2020). Con el fin de optimizar tiempos y costos, en la actualidad, el uso de herramientas computacionales es imprescindible.

El diseño de fármacos asistido por computadoras (CADD) por sus siglas en inglés, ha ganado gran interés al ser una herramienta que permite un diseño racional de fármacos y el cual tiene dos vertientes principales. Uno de ellos es el diseño basado en la estructura (SBDD), se emplea cuando se han identificado blancos moleculares y se posee su estructura en 3D y en este caso uno de los métodos más aplicados es el acoplamiento molecular (muy conocido como *docking* en inglés). Por otra parte, el diseño basado en el ligando (LBDD) es un método indirecto que se usa cuando no se conoce el receptor y se basa en la información de las características estructurales de las moléculas y su actividad biológica, el Análisis de Relación Estructura Actividad Cuantitativo (QSAR) es uno de los métodos más empleados en este caso (Brogi, Ramalho, Kuca, Medina-Franco, & Valko, 2020). Un método experimental empleado para el descubrimiento de nuevos fármacos es el Cribado de Alto Rendimiento. Este es un proceso a gran escala donde miles de moléculas son evaluadas de manera

rápida y automatizada para determinar la actividad biológica y seleccionar las moléculas activas. Posteriormente, las moléculas son optimizadas para generar candidatos a fármacos (Aldewachi, Al-Zidan, Conner, & Salman, 2021).

Por lo tanto, en investigación básica se debe seguir trabajando en la generación de nuevas moléculas bioactivas con el objetivo de identificar compuestos líderes que finalmente puedan llegar a ser candidatos clínicos para diversas enfermedades.

A continuación, se describen moléculas de gran interés biológico para las enfermedades infecciosas desatendidas. Para su diseño fueron incorporados grupos funcionales que son conocidos por tener efectos en la actividad biológica. En el caso de las chalconas el diseño se basó en generar isómeros estructurales sustituidos con una cadena de *O*-prenilo y una variedad de grupos electroattractores y electrodonadores. Para las series de base de Schiff, el diseño se enfocó en generar derivados de la isoniacida y por otra parte sustituir heterociclos nitrogenados con actividad antimicrobiana. Asimismo, se incluyeron una variedad de grupos con capacidad de atraer y donar electrones y grupos preniloxi y geraniloxi con el fin de modificar la lipofilicidad de los compuestos (Figura 14).



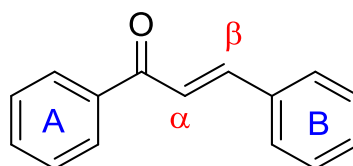
**Figura 14. Diseño de moléculas bioactivas a partir de chalconas y bases de Schiff.**

## 2.5 Chalconas: moléculas pequeñas con gran potencial.

Las chalconas son una clase importante de compuestos de origen natural o sintético que han ganado especial atención para la química orgánica y medicinal debido a la versatilidad de su estructura química (Rammohan, Reddy, Sravya, Rao, & Zyryanov,



2020). Estos compuestos poseen una estructura *1,3-diaril-2-propen-1-ona*, también conocida como chalconoide la cual se conforma por dos anillos aromáticos unidos por un sistema carbonílico  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturado. El anillo unido directamente al grupo carbonilo se denomina anillo A y el anillo unido al doble enlace se denomina anillo B (Figura 15). Existen como isómeros *cis* o *trans*, siendo este último la configuración termodinámicamente más favorable (K. Zhou, Yang, & Li, 2021).



**Figura 15. Estructura base de las chalconas.**

El núcleo de chalconas permite generar una amplia variedad de compuestos al cambiar el patrón de sustitución y ha sido base para la síntesis de compuestos heterocíclicos con importantes actividades biológicas (Jasim et al., 2021). Entre las que destacan actividad antiinflamatoria (Tang et al., 2020), anticancerígena (Michalkova, Mirossay, Gazdova, Kello, & Mojzis, 2021), antibacteriana (Narwal, Kumar, & Verma, 2021), antifúngica (Lagu, Yejella, Bhandare, & Shaik, 2020), antiviral (Yun Fu et al., 2020) y antiparasitaria (Cáceres-Castillo et al., 2019; González et al., 2020; Gopinathan et al., 2020; Salehi et al., 2020; Zulu et al., 2020) Al respecto, algunos derivados como la metochalcona y la sofalcona han sido aprobados para uso clínico como colerético y antiulceroso respectivamente (Gaonkar & Vignesh, 2017; Zhuang et al., 2017).

Además de su importancia para la química medicinal, las chalconas presentan propiedades fluorescentes que han sido empleadas como quimiosensores en pruebas de diagnóstico, estudios de imagen o para detectar analitos como iones metálicos o aniones (A. Gupta, Garg, & Singh, 2020; Karaca & Kazanci, 2022). Las chalconas también presentan otras aplicaciones como fotoiniciadores de polimerización, en celdas solares sensibilizadas por colorantes, como edulcorantes y como agentes de protección solar (Anizaim et al., 2020; Ibrahim-Ouali & Dumur, 2021; Łużny, Kozłowska, Kostrzewa-Susłow, & Janeczko, 2020; Wijayanti, Swasono, Lee, & Jumina, 2021).

### 2.5.1 Biosíntesis de chalconas

Estos compuestos derivan del metabolismo secundario y son precursores de otros metabolitos como los flavonoides (Zhuang et al., 2017). La biosíntesis de chalconas es realizada mediante la chalcona sintasa (CHS), una enzima ubicua en plantas superiores que pertenece a la superfamilia de las policétido sintasa tipo III (Figura 16) (Austin & Noel, 2003).

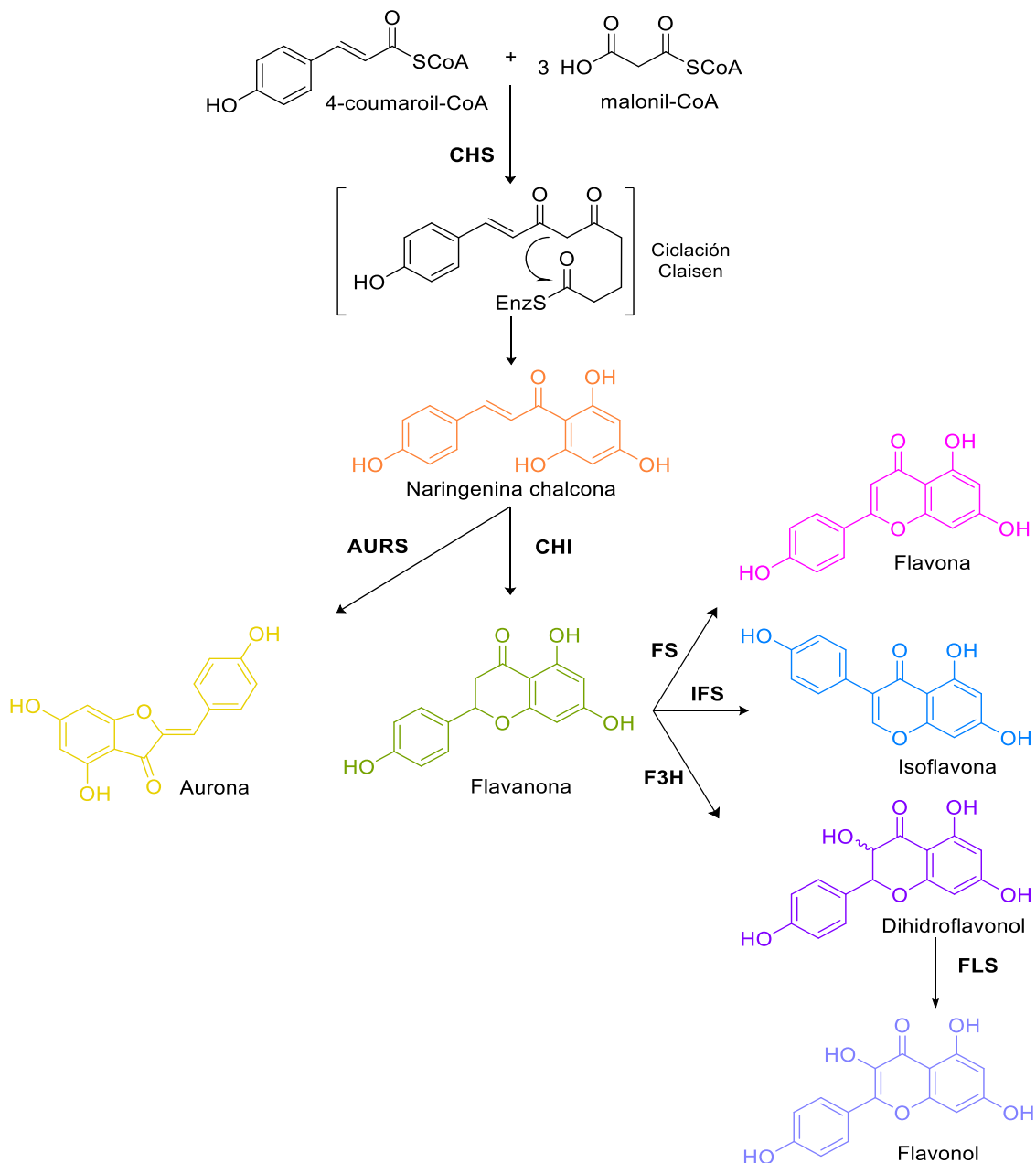


Figura 16. Biosíntesis de chalconas y generación de flavonoides.

Esta cataliza la condensación de una molécula de *p*-coumaroil-CoA con tres unidades de malonil-CoA. Subsecuentemente, al intermediario le ocurre una ciclación tipo Claisen para formar un nuevo anillo que genera la naringenina chalcona. Este es el precursor de flavonoides, estilbenos y auronas. La chalcona es ciclada por acción de la chalcona isomerasa (CHI) para generar la flavanona, la cual es el intermediario para la síntesis de los otros flavonoides. Mediante la flavona sintasa se produce la oxidación para generar las flavonas. La isoflavona sintasa (IFS) cataliza la conversión a isoflavonas. La flavanona 3-hidroxisilasa (F3H) cataliza la conversión a dihidroflavonoles. Por otra parte, la aurona sintasa (AURS) cataliza la biosíntesis de auronas a partir de chalconas (Figura 16) (K. Zhou et al., 2021).

### 2.5.2 Métodos de síntesis

El paso fundamental en la formación de la estructura base de las chalconas es la condensación de dos sistemas aromáticos. Una de las reacciones clásicas y más comunes para la síntesis de chalconas es la condensación de Claisen-Schmidt, debido a que es un método simple que genera productos con buen rendimiento. En ésta, cantidades equimolares de benzaldehído y acetofenona son condensados en presencia de catalizadores ácidos o básicos en solventes polares (Figura 17); siendo las bases (NaOH, KOH, NaH) los agentes condensadores más usados (Gaonkar & Vignesh, 2017). Cuando se emplea base como catalizador, el producto es a partir del aldol mediante el mecanismo de deshidratación del enolato y cuando la reacción es catalizada en presencia de ácido como catalizador, el producto se genera a partir del enol. La condensación de Claisen-Schmidt también puede ser realizada en fase sólida empleando resinas, mediante catálisis con óxidos metálicos y libre de solventes y empleando ácidos de Lewis como catalizadores (Rammohan et al., 2020).

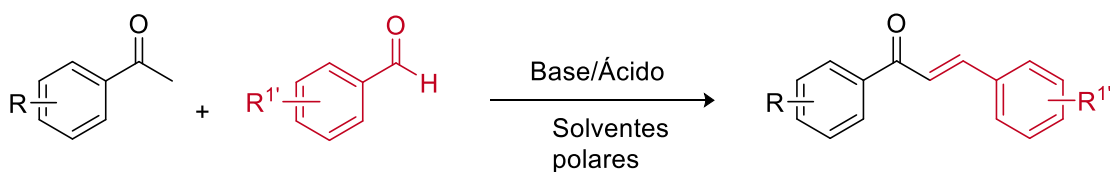


Figura 17. Reacción de Claisen-Schmidt en presencia de ácido/base como catalizador.



El uso de métodos convencionales para la síntesis de chalconas puede generar productos indeseables o difíciles de separar mediante cromatografía según los tipos de sustituyentes. Sin embargo, se han propuesto métodos a través de acoplamiento cruzado para la síntesis de chalconas (Figura 18).

Las reacciones de acoplamiento de Heck catalizada por metales son métodos eficientes para generar derivados de chalcona con rendimientos sobresalientes (>77%) empleando ácidos arilborónicos y aril vinil cetonas en presencia de paladio como catalizador (Hird, Toyne, & Gray, 1993). El acoplamiento Sonogashira es otro método de acoplamiento cruzado entre alquinos terminales con haluros de arilo o vinilo usando paladio como catalizador y CuI como cocatalizador en una mezcla de trimetilamina y THF en atmósfera inerte con tiempos largos de reacción (Müller, Ansorge, & Aktah, 2000). El método Suzuki-Miyaura es otra reacción de acoplamiento para formar enlaces C-C catalizado por paladio a partir de un ácido borónico y un halocarburo. Cuando se emplea ácido estirilborónico en lugar de ácido arilborónico los rendimientos son mayores (Haddach & McCarthy, 1999).

Algunos métodos más recientes para la síntesis de chalconas son la olefinación de Julia-Kocienski la cual produce chalconas de configuración *E* con buena selectividad (Kumar, Sharma, Tripathi, & Srivastava, 2010). Otra metodología que puede ser aplicada para la síntesis de chalconas es la reacción de Wittig que ocurre entre aldehídos o cetonas con iluros de fósforo para generar alquenos (Ramirez & Dershowitz, 1957). La obtención de chalconas polisustituidas pueden obtenerse mediante la reacción de acilación de Friedel-Crafts en presencia de un ácido de Lewis como catalizador (Shotter, Johnston, & Jones, 1978).

Otras metodologías comunes son por el método de molienda que es un proceso mecanoquímico (Rateb & Zohdi, 2009), síntesis asistida por microondas (P. Gupta & Mahajan, 2019) y por ultrasonido (Wei, Qunrong, Liqin, Aiqing, & Duoyuan, 2005) que ambas tienen la ventaja de acortar los tiempos de reacción y aumentar en muchos casos los rendimientos.

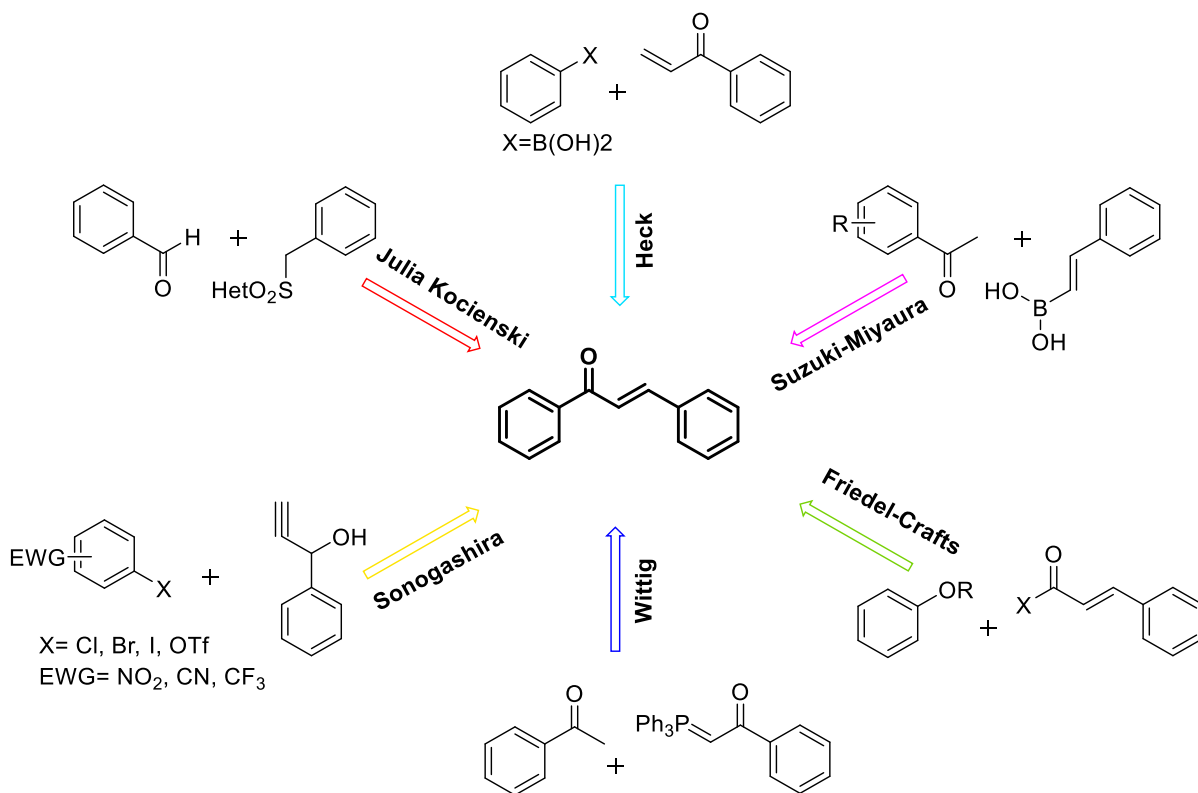


Figura 18. Reacciones de acoplamiento cruzado para síntesis de chalconas.

### 2.5.3 Funcionalización de chalconas mediante prenilación

La prenilación de metabolitos secundarios posee un papel fundamental en la funcionalización de una gran variedad de moléculas, la incorporación de cadenas prenilo permiten una mejor interacción con las membranas biológicas y una mayor afinidad con proteínas blanco. Esta modificación convierte a la molécula original en un compuesto más efectivo desde el punto de vista farmacológico (Botta, Monache, Menendez, & Boffi, 2005; Epifano & Genovese, 2013; Yazaki, Sasaki, & Tsurumaru, 2009)

La prenilación puede ser sobre el carbono del anillo aromático o en el oxígeno fenólico, lo cual puede dar origen a compuestos C-prenilados y O-prenilados. Asimismo, según la longitud de la cadena se pueden tener diferentes tipos de: C5 (prenilo), C10 (geranilo) y C15 (farnesilo) (Epifano, Genovese, Menghini, & Curini, 2007).

Estudios de relación estructura-actividad (SAR) revelan que la presencia de cadenas isoprenoides y la longitud de estas son determinantes para la actividad biológica. Un estudio con flavonoides prenilados demostró que la exposición de bacterias a incrementa la permeabilidad de la membrana lo cual resulta en una potente actividad antibacteriana (Araya-Cloutier, Vincken, Ederen, & Den, 2018). Por otra parte, el xanthohumol una chalcona prenilada de origen natural tiene actividad antihiper glucemiante y al respecto un estudio demostró que es un inhibidor prometedor de la  $\alpha$ -glucosidasa y por tanto un buen candidato para el desarrollo de un agente antidiabético (M. Liu et al., 2014).

Las chalconas C/O-preniladas son una subclase de flavonoides que están muy distribuidas en la naturaleza, y se asocian con un amplio espectro de actividades biológicas tales como antiparasitaria (Passalacqua et al., 2015), antidiabética (M. Liu et al., 2014), antitumoral (Venturelli et al., 2016), antiinflamatoria (Rullah et al., 2014), entre otras.

#### **2.5.4 Actividad leishmanicida de chalconas preniladas.**

Chalconas de origen natural y sintético han mostrado actividad contra diversas especies de *Leishmania*. La licochalcona A **L1** (Figura 19) es un compuesto prenilado de origen natural que ha sido evaluada contra leishmaniasis y actúa afectando la funcionalidad mitocondrial y por tanto la supervivencia del parásito. Se ha demostrado que inhibe el crecimiento *in vitro* de promastigotes de *L. major* con una  $IC_{50} = 21 \mu M$  y amastigotes de *L. donovani* con una  $IC_{50} = 2.7 \mu M$  (M Chen et al., 1993).

Una serie de chalconas preniladas mostraron inhibición contra promastigotes y amastigotes de *L. amazonensis* y *L. infantum*. Los dos compuestos más potentes **L2** y **L3**, fueron los que tenían cadenas de 5 y 15 C (Figura 19), los cuales tuvieron índices de selectividad mayores que los fármacos de referencia. De manera contraria, los precursores no prenilados mostraron una actividad antiparasitaria de baja a media y resultaron altamente citotóxicos. Dicho estudio sugiere que la posición del grupo prenilo es importante para una mejor interacción del compuesto con las

dianas moleculares en el parásito y en consecuencia influye sobre la actividad leishmanicida y citotóxica (Passalacqua et al., 2015).

Por otra parte, la longitud de la unidad de prenilo también es importante para la actividad leishmanicida. Gupta et al., reportaron una serie de chalconas *O*-alquiladas y las que mostraron mayor índice de selectividad contra *Leishmania donovani* fueron el compuesto **L4** sustituido con un grupo *O*-prenilo en el anillo A y un grupo electrodonador en el anillo B (Figura 19) y la chalcona **L5** sustituida con un grupo *O*-geranilo en el anillo A y un grupo metoxilo en el anillo B (Figura 19). Siendo esta última la más activa en un modelo *in vivo* a una dosis de 50 mg/kg durante 10 días (S. Gupta, Shivahare, Korthikunta, & Singh, 2014).

Dichos resultados sugieren que la presencia de grupos que aumenten la lipofilidad de las moléculas es un requisito importante para la actividad leishmanicida. Sin embargo, se requieren mayores estudios para entender los mecanismos de acción de las chalconas preniladas y poder obtener candidatos potenciales a fármacos.

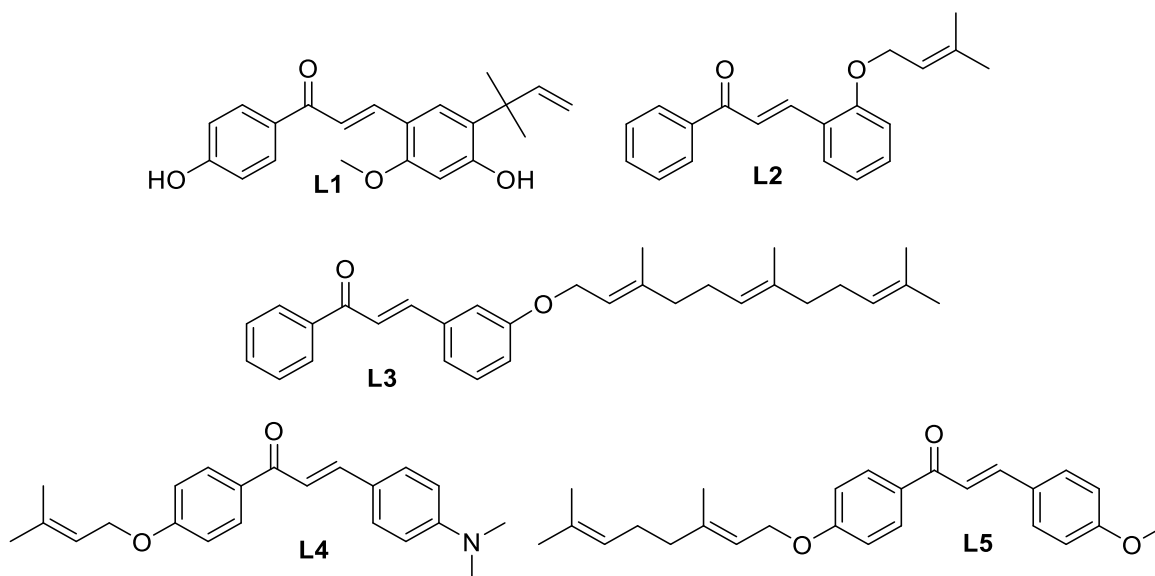
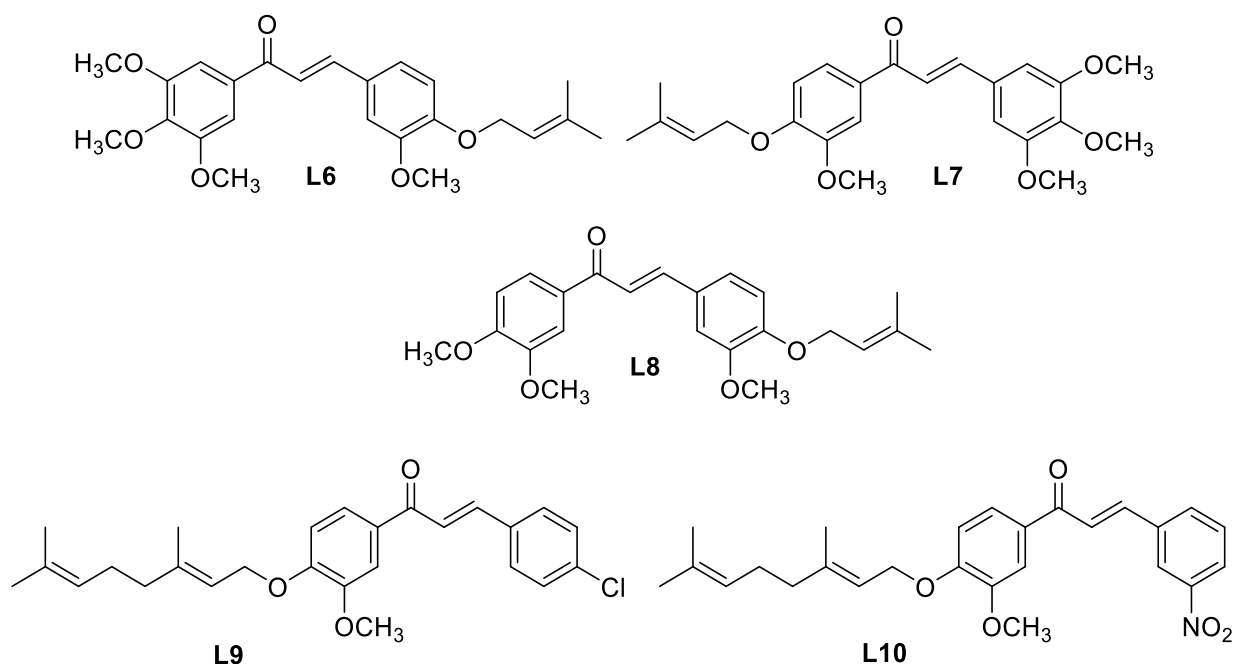


Figura 19. Estructuras de chalconas preniladas con actividad leishmanicida.

### 2.5.5 Antecedentes de chalconas preniladas con actividad leishmanicida

Recientemente en nuestro grupo de trabajo se reportó una serie de 20 chalconas con unidades *O*-prenilo y *O*-geranilo unidos al anillo A y B y sustituyentes metoxi en *orto*,

*meta* y *para* con el fin de evaluar el efecto del patrón de sustitución en la actividad leishmanicida. Las chalconas que resultaron más efectivas fueron los que tenían unidades preniloxi **L6** y **L7** (Figura 20) con los mayores índices de selectividad contra *L. mexicana* (Espinoza-Hicks et al., 2019). Por otra parte, una serie de *O*-geranilchalconas fue evaluada contra tripanosomátidos, sin embargo, solo tuvieron efecto contra *L. mexicana* y no contra *T. cruzi*. Las moléculas con mayor selectividad fueron las sustituidas con grupos electroattractores **L8** y **L9** (Figura 20) (Chacon-Vargas et al., 2019). Adicionalmente, un análisis de relación estructura-actividad demuestra que el patrón de sustitución tiene influencia en la actividad biológica, ya que los compuestos **L6** y **L7** (Figura 20), siendo isómeros estructurales resultaron efectivos, sin embargo, el compuesto **L7** fue altamente tóxico.



**Figura 20. Chalconas con grupos preniloxi y geraniloxi con potencial leishmanicida.**

Aunque el mecanismo de acción aún no ha sido elucidado para estos compuestos; se demostró que la exposición a concentraciones altas del compuesto más potente disminuyó la densidad celular. Indicando que la muerte de los promastigotes es dependiente de la dosis (Espinoza-Hicks et al., 2019). Estos resultados son un





antecedente directo de este trabajo y son la pauta para seguir evaluando derivados de este tipo con características adicionales como la presencia de grupos funcionales electroattractores y electrodonadores.

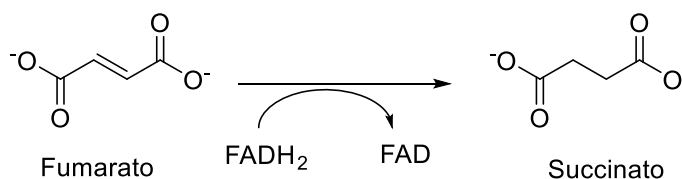
### **2.5.6 Mecanismos de acción de chalconas preniladas**

A la fecha existe poca información respecto a los posibles mecanismos de acción de chalconas preniladas. Hace casi tres décadas Chen et al., reportaron hallazgos importantes que podrían servir como punto de partida para plantear un posible mecanismo (M Chen et al., 1993). En ese primer estudio se reportó que la Licochalcona A exhibía una buena actividad leishmanicida y ocasionó alteración de la ultraestructura y función mitocondrial de manera selectiva, es decir sin afectar la mitocondria de macrófagos (L Zhai, Blom, Chen, Christensen, & Kharazmi, 1995).

Debido a que la mitocondria es un organelo vital para el parásito y posee características que no se presentan en otros eucariotas, esto lo convierte en un excelente blanco terapéutico (Tasbihi, Shekari, Hajjaran, Masoori, & Hadighi, 2019). Otros estudios con derivados de chalconas oxigenadas, diseñadas a partir de la licochalcona demostraron que este tipo de compuestos inhibía la respiración mitocondrial y la actividad de deshidrogenasas mitocondriales (Lin Zhai et al., 1999). Posteriormente, ensayos enfocados en la cadena respiratoria de *Leishmania* reportaron que chalconas oxigenadas, incluyendo a la Licochalcona A, mostraban inhibición de enzimas involucradas en la cadena de transporte de electrones en una manera dependiente de la concentración. Entre esas enzimas se destacan la succinato deshidrogenasa (SDH), la NADH-deshidrogenasa (NDH), la succinato y NADH-citocromo c reductasa (SCC y NCC) y la fumarato reductasa (FRD). De manera interesante la Licochalcona A mostró una mayor selectividad por la FRD, enzima que no se encuentra presente en células mamíferas. Esta enzima es importante para el metabolismo energético anaerobio al catalizar la reducción de fumarato a succinato (M. Chen, Zhai, Christensen, Theander, & Kharazmi, 2001). Esto le brinda una gran ventaja para ser considerada un blanco molecular para el diseño de fármacos antileishmaniales.

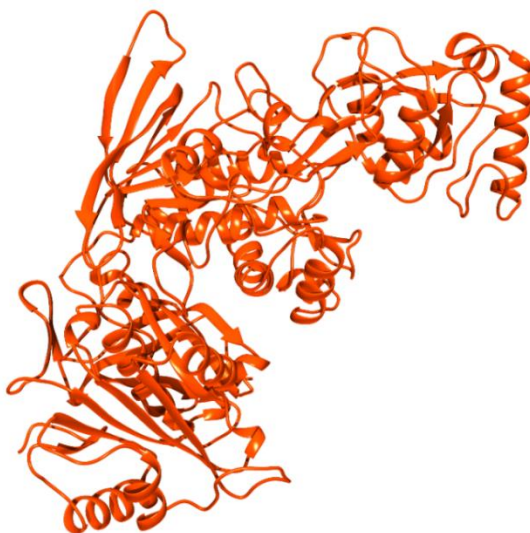
## 2.6 Fumarato reductasa

La fumarato reductasa (FRD) es una enzima de tipo flavoproteína que contiene el cofactor flavina adenina dinucleótido (FAD) el cual permite la reducción de fumarato a succinato. La transferencia de electrones permite la reducción de fumarato en el sitio activo (Kim et al., 2018) (Figura 21).



**Figura 21. Reacción catalizada por la fumarato reductasa.**

Las reductasas son importantes para mantener el balance redox debido a la reoxidación de flavina adenina dinucleótido reducido (FADH<sub>2</sub>) o nicotinamida adenina dinucleótido reducido (NADH) (Tielens & Van Hellemond, 1998). Su participación es esencial para la supervivencia celular manteniendo un ambiente oxidante en condiciones anaerobias, lo cual es contrario a la reacción que cataliza el complejo II de la cadena respiratoria convirtiendo el succinato a fumarato (Kim et al., 2018). La estructura tridimensional de *L. mexicana* fue construida mediante modelado por homología (Figura 22).

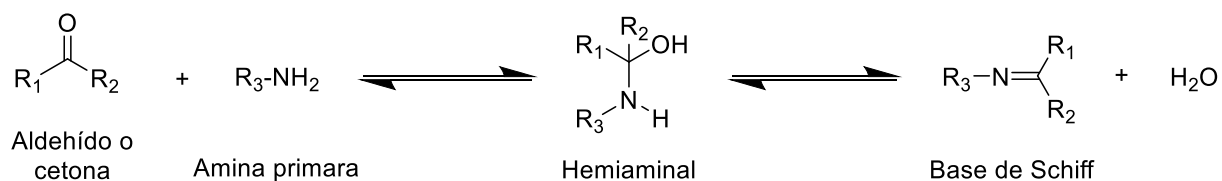


**Figura 22. Fumarato reductasa de *Leishmania mexicana*.**

## 2.7 Bases de Schiff como agentes antimicrobianos

Los compuestos que contienen un doble enlace carbono nitrógeno  $-C=N-$ , también llamado grupo azometino, son llamadas bases de Schiff en honor a Hugo Schiff, quien las describió por primera vez hace más de 150 años. La fórmula general es  $R^1-N=C-R^2R^3$  donde R puede ser algún grupo alquilo o arilo que le confiere estabilidad. La versatilidad de estos compuestos está dada por el enlace imina, el cual permite la unión de nucleófilos y electrófilos sobre el carbono y nitrógeno respectivamente (Abdul, Mariya, Maliha, Syed, & Mohammed, 2017).

La síntesis de estos compuestos se realiza principalmente mediante la condensación de aminas primarias y grupos carbonilos activos generando una imina (Bhowmick, Nath, & Moim, 2019). El mecanismo involucra dos pasos, en el primero ocurre una adición nucleofílica sobre el grupo carbonilo del aldehído o cetona para formar un intermediario inestable denominado hemiaminal. En el segundo paso el nitrógeno pierde su protón y los electrones del enlace N-H empujan el oxígeno del carbono para formar un nuevo enlace  $C=N$  (imina) y adicionalmente la eliminación de una molécula de agua (Figura 23).



**Figura 23. Mecanismo de formación de bases de Schiff.**

La síntesis de bases de Schiff es reversible y puede sufrir hidrólisis en presencia de ácidos o bases. Los derivados de bases de Schiff aromáticos son más estables que los alifáticos al tener más estructuras resonantes y estar más conjugados (Munawar, Haroon, Hussain, & Raza, 2018). Su fácil preparación y los bajos costos de la materia prima proporcionan una ventaja adicional. Además, las bases de Schiff han ganado gran atención debido a sus amplias aplicaciones en diversos campos (Jain, De, & Pranjit Barman, 2022). Desde su aplicación como catalizadores, intermediarios en síntesis orgánica, colorantes, pigmentos, estabilizadores de polímero e inhibidores



de corrosión. Por otra parte, han sido compuestos de gran interés farmacológico. Al respecto, se han reportado diversas actividades biológicas entre las que se destacan: actividad antiinflamatoria, antipirética, antimicrobiana, antitumoral, analgésica, antidiabética, antioxidante, entre otras (Abbas et al., 2016; Abdul et al., 2017; Anupama, Sunita, Shiva Leela, Ushaiah, & Gyana Kumari, 2014; Ceruso et al., 2015; Teran et al., 2019).

### 2.7.1 Métodos de síntesis

Las iminas han ganado gran interés como intermediarios en la síntesis de compuestos biológicamente activos o en procesos industriales. Debido a esto han surgido diversas metodologías para su síntesis (R. D. Patil & Adimurthy, 2013).

El método **A** (Figura 24) para la síntesis de iminas fue originalmente reportado por Hugo Schiff e involucra la condensación de un compuesto carbonilo con una amina para formar el intermediario hemiaminal y finalmente la eliminación de agua da lugar al producto final (Schiff, 1864). Factores como la concentración, pH, temperatura, solventes y efectos estéricos y electrónicos influyen en el equilibrio de la reacción. Por otra parte, se han reportado una gran variedad de catalizadores ( $\text{TiO}_2$ ,  $\text{CeCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5/\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{CuSO}_4$  entre otros) que actúan como ácidos de Lewis que facilitan el ataque nucleofílico y además actúan como agentes deshidratantes (R. D. Patil & Adimurthy, 2013). El método **B** (Figura 24) es la deshidrogenación oxidativa de aminas primarias o secundarias para generar iminas empleando sistemas catalíticos con oxidantes sustentables, principalmente oxígeno o aire en conjunto con metales de transición, fotocatalisis, electrocatalisis y organocatalisis (R. D. Patil & Adimurthy, 2013; Ritter, 1933). El método **C** (Figura 24) involucra el acoplamiento de alcoholes e iminas en presencia de oxidantes (R. D. Patil & Adimurthy, 2013). Por otra parte, el método **D** (Figura 24) es una adición directa de aminas a alquinos. Es una ruta fácil, eficiente y con economía atómica para para la síntesis de aldiminas y cetiminas (Severin & Doye, 2007). En el método **E** (Figura 24) la formación de aminas ocurre mediante una iminación reductiva de compuestos nitro (J. Huang et al., 2011). Finalmente, en el método **F** (Figura 24)

ocurre la adición de haluros de arilo y amoníaco líquido a aldehídos/cetonas (J. M. Huang, Zhang, Dong, & Gong, 2011).

A pesar de la gran variedad de metodologías reportadas se sigue buscando que los métodos para la síntesis de iminas sean energéticamente eficientes, de ser posible que funcionen a temperatura ambiente, que usen reactivos y catalizadores fácilmente disponibles, que eviten los solventes orgánicos y logren una alta conversión y selectividad (R. D. Patil & Adimurthy, 2013).

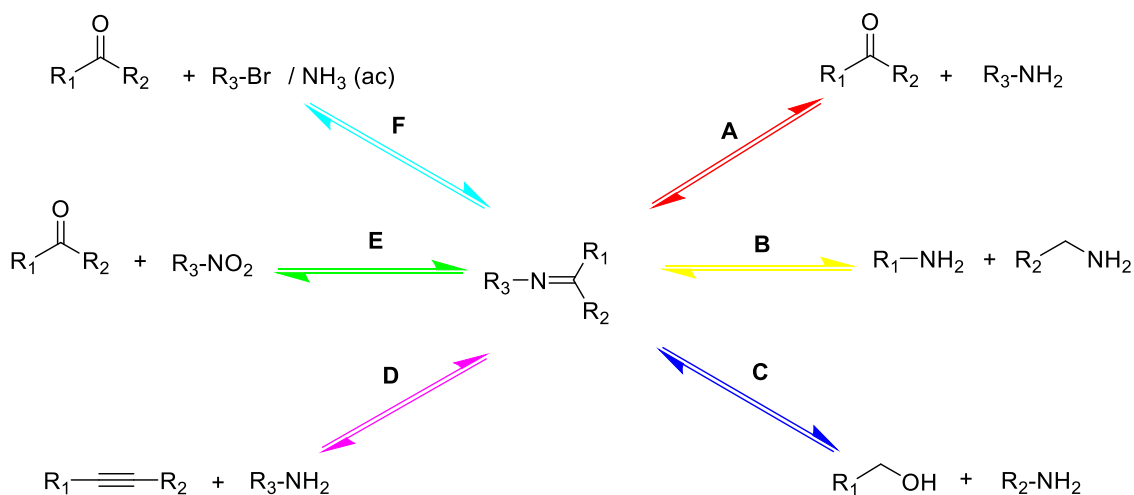


Figura 24. Métodos de síntesis para formación de iminas.

## 2.7.2 Actividad contra tuberculosis

Se ha reportado una amplia variedad de derivados de bases de Schiff que han demostrado ser efectivos como agentes antituberculosos. El grupo azometino se encuentra en la nifuroxazida **T1** y tioacetazona **T2**, fármacos que han sido empleados para la tuberculosis (Figura 25) (Hassan et al., 2020). Fahmi y Kurniawan reportaron una compilación de hidrazonas heterocíclicas con actividad contra *Mycobacterium tuberculosis* (Fahmi & Kurniawan, 2019). Compuestos con furanos y oxazoles tuvieron baja actividad. En contraste, se demostró que la presencia del núcleo de quinaxolina aumenta la actividad antimicobacteriana como es el caso de la molécula **T3** con un valor de IC<sub>50</sub> < 0.58 (Figura 25) (Torres et al., 2011). Por otra parte, derivados de isoniacida también mostraron mejorar el efecto inhibitorio contra

*M. tuberculosis*, como en el caso de la molécula **T4** (Figura 25) (Naveen Kumar et al., 2014). Adicional a esto la presencia de un grupo trifluorometil en un núcleo de carbotiamida en la molécula **T5** mejoró la actividad antifímica con un MIC de 0.59 (Figura 25) (Sriram, Yogeewari, & Yelamanchili Priya, 2009). La incorporación de piperidina y tiofeno en la estructura no mostraron significancia biológica. De manera contraria, derivados de isatina en combinación con fluoroquinolonas como en **T6** mostraron los valores de MIC más bajos, demostrando que tienen un gran potencial contra *M. tuberculosis* (Figura 25) (Aboul-Fadl & Bin Jubair, 2010).

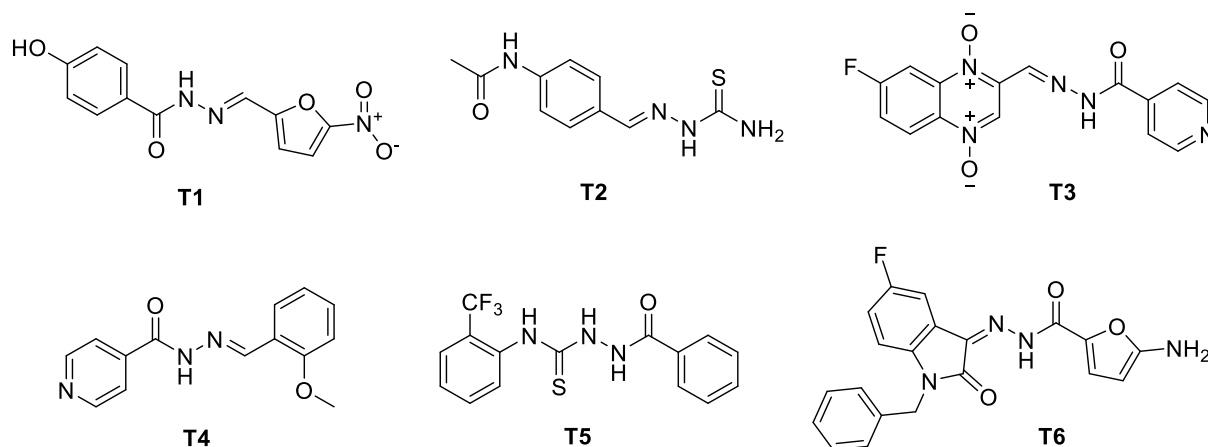


Figura 25. Derivados de bases de Schiff con actividad antifímica.

### 2.7.3 Importancia de heterociclos con nitrógeno

Los heteroátomos que se encuentran con mayor frecuencia en moléculas orgánicas son el nitrógeno, oxígeno y azufre. Los derivados de bases de Schiff con heterociclos que contienen nitrógeno han demostrado tener buena actividad antimicrobiana (Fonkui, Ikhile, Njobeh, & Ndinteh, 2019). Recientemente, fueron reportados una serie de derivados a partir de morfolina y tiomorfolina (Figura 26). Algunos compuestos mostraron una muy buena actividad contra *Mycobacterium smegmatis* comparado con la estreptomycin, el fármaco de referencia (Cebeci, Bayrak, & Şirin, 2019). El anillo de piperazina (Figura 26) ha sido ampliamente usado contra infecciones por micobacterias (V. Singh et al., 2019). Antibióticos como la rifampicina y el ciprofloxacino contienen en su estructura el anillo de piperazina. Al respecto se han sintetizado derivados que han resultado ser efectivos contra cepas de *M.*

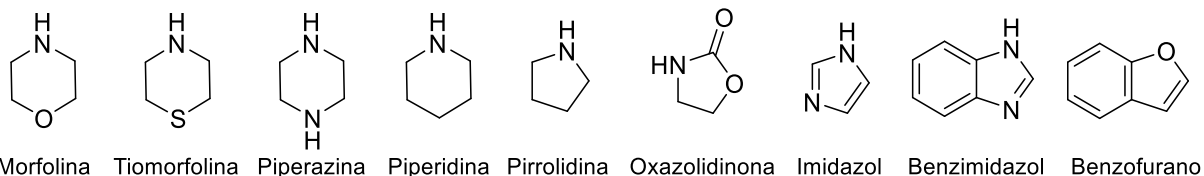


*tuberculosis* MDR y XDR (Girase et al., 2021). El núcleo de piperidina (Figura 26) también juega un papel muy importante en la síntesis de agentes antifímicos (Poce, Coccozza, Consalvi, & Biava, 2014).

Los anillos de pirrolidina y pirrol (Figura 26) son de gran relevancia biológica y con aplicaciones farmacológicas. El núcleo de pirrol se encuentra presente en biomoléculas como la hemoglobina y los citocromos (Jeelan Basha, Basavarajaiah, & Shyamsunder, 2022). Ambos anillos son parte de una gran variedad de fármacos aprobados y por su interés biológico se han sintetizado derivados con actividad antituberculosis (Jeelan Basha et al., 2022; Lang, Kaur, Arora, Saini, & Arora, 2020). Algunos de estos derivados han sido estudiados en la enzima enoil-ACP reductasa, que es considerado una diana molecular de *M. tuberculosis* (Joshi et al., 2018).

Las oxazolidinonas son una clase de antibióticos que contienen el anillo de 2-oxazolidona (Figura 26). Algunos fármacos ya aprobados como la cicloserina es empleado como tratamiento de segunda línea para la tuberculosis. Por otra parte, el Linezolid que fue aprobado como antibiótico para bacterias gram-positivas resistentes, comenzó a ser evaluado para casos de tuberculosis resistente (Poce et al., 2014; Tato et al., 2006).

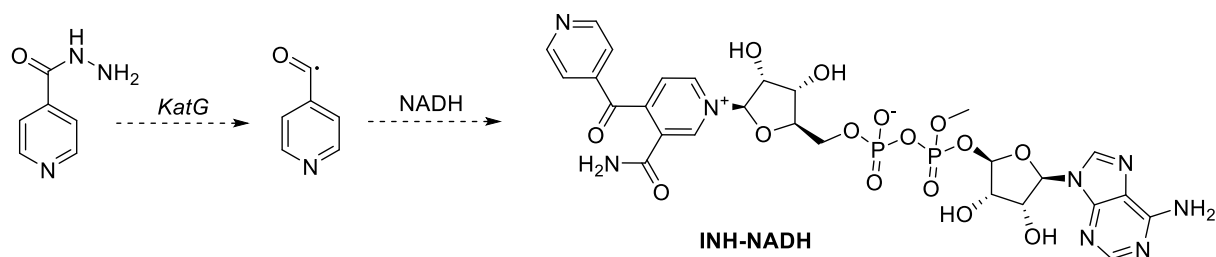
El imidazol y el benzimidazol (Figura 26) son una clase importante de farmacóforos que tienen afinidad por una gran variedad de blancos terapéuticos y en consecuencia sus actividades biológicas son diversas (Gaba & Mohan, 2015). Desai et al., reportaron derivados de benzimidazol sustituidos con 2-piridona que contenían el grupo azometino en su estructura; y aquellos que de manera adicional estaban sustituidos con cloro en posición *orto*, *meta* y *para* mostraron los valores de MIC más bajos *contra M. tuberculosis* (Desai, Shihory, Kotadiya, & Desai, 2014). Por último, núcleo de benzofurano (Figura 26) ha ganado interés farmacológico por sus múltiples propiedades biológicas. Una serie de bases de Schiff sustituidos con benzofurano fueron empleados para la síntesis de complejos metálicos y mostraron una buena actividad *contra M. tuberculosis*, tanto en su forma de ligantes como en complejo (Nazirkar, Mandewale, & Yamgar, 2019).



**Figura 26. Heterociclos nitrogenados empleados en síntesis de compuestos antimicrobianos.**

## 2.6.2 Derivados de isoniacida

La tuberculosis actualmente representa un reto para los sistemas de salud debido a la multirresistencia que presenta *M. tuberculosis*. La isoniacida es el fármaco de primera línea y su mecanismo de acción es inhibir la biosíntesis de ácidos micólicos al unirse a la enzima enoil-ACP reductasa. Debido a que es un profármaco requiere convertirse en su forma activa y esto es realizado por la enzima catalasa-peroxidasa (KatG), la cual permite la formación de un aducto covalente INH-NADH (Figura 27) (Judge, Narasimhan, & Ahuja, 2012; Rozwarski, Grant, Barton, Jacobs, & Sacchettini, 1998).



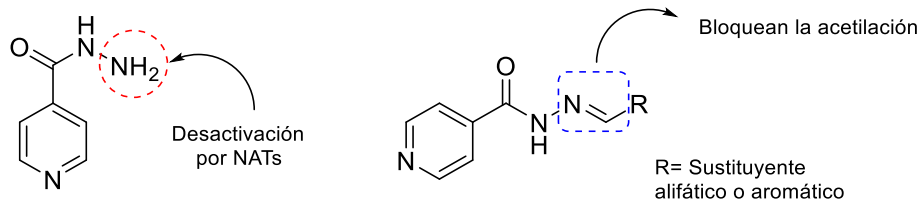
**Figura 27. Activación de la isoniacida mediante la enzima KatG.**

Aun cuando la INH resultó ser efectiva décadas atrás, hoy en día presenta múltiples inconvenientes (Tripathi et al., 2019). Las principales a considerar es la toxicidad y un constante aumento en los casos de tuberculosis resistente a este fármaco. La estructura es considerada un farmacóforo, ya que su núcleo de piridina ha sido reportado con una gran diversidad de funciones. Este heterociclo se encuentra presente en fármacos, colorantes, plantas, alimentos, vitaminas, insecticidas, entre otros (Hamada, 2018). Al ser una molécula muy versátil puede ser incorporada fácilmente en diversas rutas de síntesis para generar una gran variedad de



compuestos. Debido al constante aumento de casos resistentes a este fármaco diversos trabajos han reportado derivados de isoniácida con potencial como agentes antimicrobianos. Al respecto, las bases de Schiff a partir de isoniácida han resultado ser compuestos efectivos contra la tuberculosis (Judge et al., 2012).

Hearn et al., reportó una serie de bases de Schiff a partir de la INH, las modificaciones estructurales aumentaron la lipofilicidad de los compuestos lo cual favorece la permeabilidad a las membranas biológicas favoreciendo su mecanismo de acción. De manera adicional la unidad de hidracina se bloquea y esta variación evita la desactivación por el mecanismo de acetilación que realizan las *N*-acetiltransferasas de arilamina (NATs) (Figura 28) (Hearn et al., 2009).



**Figura 28. Acetilación de isoniácida por las NATs y bloqueo de acetilación.**

Kumar et al., reportaron una serie de bases de Schiff sustituidos con una gran variedad de grupos funcionales y el análisis de relación estructura actividad (SAR) demostró que los grupos electrodonadores (-CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> y -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) incrementaron la actividad antituberculosis. En contraste, la sustitución de flúor en posición *orto* incrementó la actividad antimicrobiana, lo cual indica que los grupos electroattractores también juegan un papel importante. Por otra parte, el remplazo de un fenilo por una cadena de prenilo generó una molécula con una potente actividad antifúngica. De manera opuesta, sustituyentes -OH no mostraron actividad contra *M. tuberculosis* (Naveen Kumar et al., 2014).



### III. JUSTIFICACIÓN

La falta de tratamientos efectivos, seguros y accesibles para las enfermedades infecciosas desatendidas continúa siendo un reto. Adicionalmente el constante aumento a la resistencia antimicrobiana dificulta el objetivo de eliminarlas. Actualmente la pandemia por COVID-19 puso en evidencia la importante necesidad de identificar y generar moléculas bioactivas con el fin de encontrar soluciones a las enfermedades que representan un problema de salud mundial. El desarrollo de fármacos es un proceso largo, complejo y costoso. No obstante, el trabajo multidisciplinario puede mejorar y agilizar este proceso. Desde la investigación básica podemos aportar con la generación de moléculas bioactivas que una vez evaluadas de manera experimental permitan identificar compuestos líder, los cuales puedan ser optimizados para convertirse en candidatos a fármacos. Al respecto, este proyecto propone contribuir mediante la generación de nuevos derivados de chalconas y bases de Schiff con el fin de identificar moléculas bioactivas con potencial antimicrobiano.

Por su parte, las chalconas han ganado gran interés por sus diversas actividades farmacológicas y por la versatilidad de su estructura química que permite generar novedosos compuestos. Para el diseño de la serie la estrategia principal fue la sustitución de una cadena de *O*-prenilo la cual ya se ha reportado que mejora la actividad leishmanicida; asimismo se sustituyeron grupos electroattractores y electrodonadores en el anillo *A* y *B* para generar los isómeros estructurales.

Las bases de Schiff son moléculas de gran importancia química y biológica. El diseño de las series se enfocó en generar derivados de la isoniacida que es el fármaco de primera línea para la tuberculosis. También fueron empleadas otras hidracidas y heterociclos nitrogenados como la morfolina, pirrolidina, piperidina y azoles como el imidazol y benzimidazol, los cuales han demostrado tener potencial antimicrobiano. Además, se incluyeron una variedad de grupos con capacidad de atraer y donar electrones y grupos preniloxi y geraniloxi con el fin de modificar la lipofilidad de los compuestos.



## IV. OBJETIVOS

### 4.1 General

Sintetizar, caracterizar y evaluar la actividad biológica de nuevos análogos de chalconas O-preniladas y derivados de bases de Schiff.

### 4.2 Específicos

1. Sintetizar y caracterizar nuevos análogos de chalconas sustituidos con grupos O-prenilo y grupos electroattractores y electrodonadores en el anillo A y B.
2. Evaluar el efecto de las chalconas sobre la inhibición metabólica en promastigotes de *Leishmania mexicana*.
3. Determinar la citotoxicidad en macrófagos murinos y el índice de selectividad de chalconas O-preniladas.
4. Desarrollar estudios de acoplamiento molecular con la serie de chalconas y la enzima fumarato reductasa como target específico de *Leishmania*.
5. Sintetizar y caracterizar nuevos derivados de bases de Schiff a partir de la isoniácida, pirazina carbohidracida y metil salicilato hidracida integrando heterociclos y grupos electroattractores y electrodonadores.
6. Determinar la concentración mínima inhibitoria de los derivados de bases de Schiff en *S. aureus*, *E. coli* y *Mycobacterium tuberculosis*.



## V. MATERIALES Y MÉTODOS

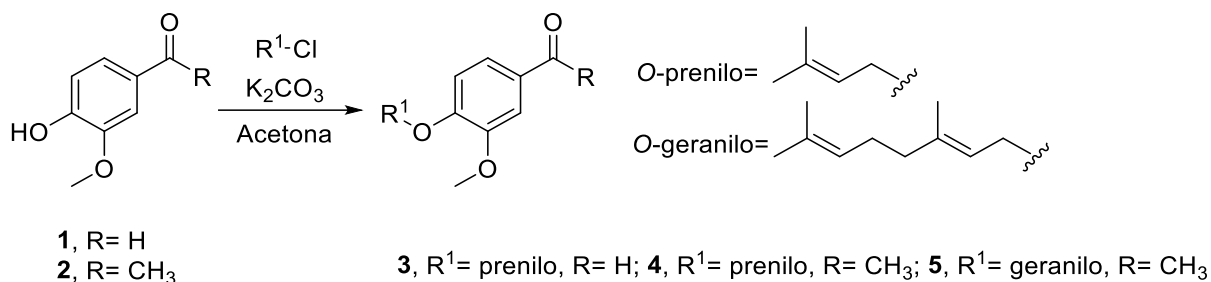
### 5.1 Materiales y equipo

Los puntos de fusión fueron determinados en capilar en el aparato de punto de fusión. El análisis por cromatografía en capa fina se realizó usando placas de gel de sílice 60 de Merck con indicador fluorescente. Para la cromatografía en columna se empleó gel de sílice (230- 400 mesh). Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) fueron adquiridos en un espectrómetro Bruker de 400 MHz, se empleó TMS como estándar interno. Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) fueron determinados por la técnica de impacto electrónico (70 eV) en un espectrómetro Jeol JSM-GCMate-II. Los espectros de infrarrojo fueron obtenidos por la técnica de ATR de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$  en un espectrómetro Agilent Cary 600 Series FTIR. Los ensayos de la evaluación biológica fueron realizados en un lector de microplacas Varioskan Flash de Thermo Fisher Scientific.

### 5.2 Síntesis química

#### 5.2.1 Preparación de O-preniloxi benzaldehídos y acetofenonas

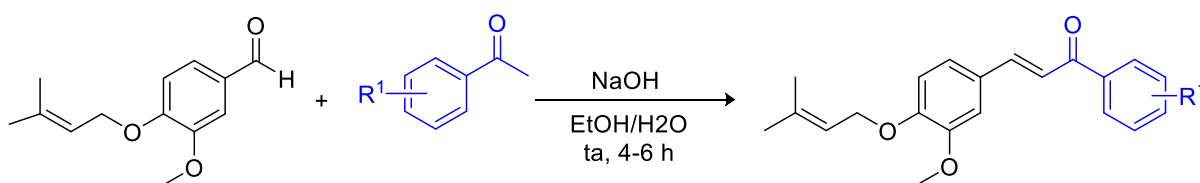
La síntesis de precursores **3** y **4** se inició a partir de vainillina **1** y vainillona **2** respectivamente. El precursor **3** fue obtenido a partir de 1 eq. de vainillina (66.9 mmol) y 1 eq. de acetovainillona (66.9 mmol) para el precursor **4**. Para ambos se emplearon 1.5 eq. de carbonato de potasio (100.4 mmol) en acetona (175 mL) que fueron agitados a temperatura ambiente durante 10 minutos. Posteriormente se añadió gota a gota 1.2 eq. de cloruro de prenilo (80.3 mmol) y se dejó reaccionar a reflujo por 24 horas. El precursor **5** se inició a partir de 1 eq. de vainillina (15 mmol) en presencia de 1.5 eq. de carbonato de potasio (22 mmol) en acetona (30 mL) que fueron agitados durante 10 minutos. Posteriormente se añadió gota a gota 1.2 eq. de cloruro de geraniol y se dejó reaccionar a reflujo por 24 horas. La mezcla de reacción fue filtrada y el solvente fue removido al vacío en un rotavapor. El producto fue diluido en acetato de etilo y lavado con hidróxido de sodio 3N (dos veces). La purificación se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (10g/g de crudo), empleando hexano/acetato de etilo 9:1 como fase móvil (Esquema 1).



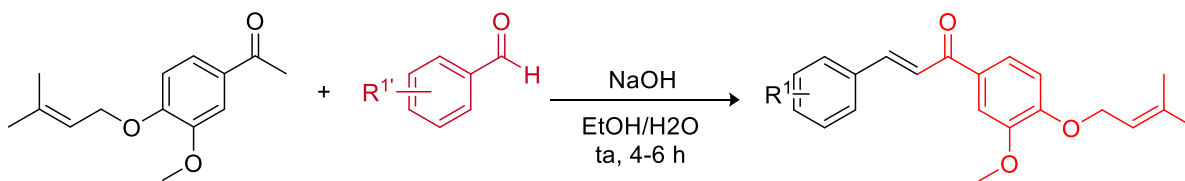
**Esquema 1. Síntesis de precursores sustituidos con grupos preniloxi.**

### 5.2.2 Síntesis de chalconas por condensación Claisen-Schmidt

Se emplearon cantidades equimolares del benzaldehído **3** y acetofenonas sustituidas con los grupos (R<sup>1</sup>=2-NO<sub>2</sub>, 3-NO<sub>2</sub>, 4-NO<sub>2</sub>, 2-F, 3-F, 4-F, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl y 4-*N,N*-dimetilamina) respectivamente, para obtener la serie **6-18**. La reacción se realizó en una mezcla de agua/etanol (1:2) en presencia de NaOH como base, se mantuvo en agitación durante 4-6 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción precipitada fue filtrada y lavada con agua/etanol (1:1) frío. La purificación de los compuestos se realizó por cromatografía en columna gel de sílice (230-400 mesh). La serie **19-30** son los isómeros estructurales de los compuestos **6-18** y se obtuvieron a partir de **4** con aldehídos sustituidos con los grupos anteriormente mencionados (Esquema 2).



**6**, R<sup>1</sup>= 2-NO<sub>2</sub>; **7**, R<sup>1</sup>= 3-NO<sub>2</sub>; **8**, R<sup>1</sup>= 4-NO<sub>2</sub>; **9**, R<sup>1</sup>= 2-F; **10**, R<sup>1</sup>= 3-F; **11**, R<sup>1</sup>= 4-F; **12**, R<sup>1</sup>= 2-Cl; **13**, R<sup>1</sup>= 3-Cl; **14**, R<sup>1</sup>= 4-Cl; **15**, R<sup>1</sup>= 2-CF<sub>3</sub>; **16**, R<sup>1</sup>= 3-CF<sub>3</sub>; **17**, R<sup>1</sup>= 4-CF<sub>3</sub>; **18**, R<sup>1</sup>= 4-*N,N*-dimetilamina



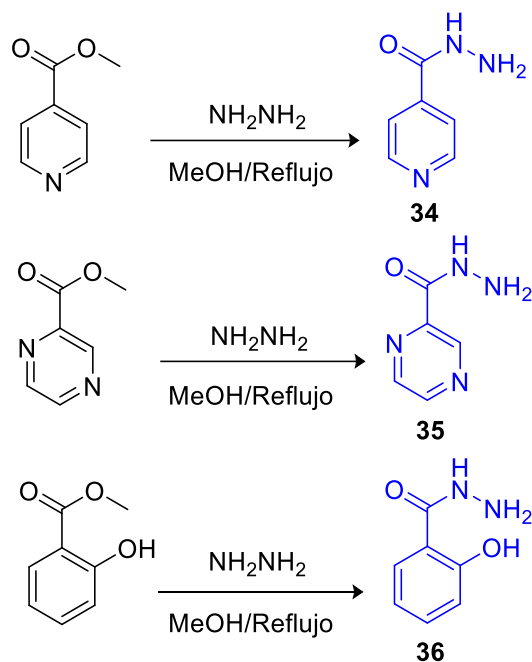
**19**, R<sup>1</sup>= 3-NO<sub>2</sub>; **20**, R<sup>1</sup>= 4-NO<sub>2</sub>; **21**, R<sup>1</sup>= 2-F; **22**, R<sup>1</sup>= 3-F; **23**, R<sup>1</sup>= 4-F; **24**, R<sup>1</sup>= 2-Cl; **25**, R<sup>1</sup>= 3-Cl; **26**, R<sup>1</sup>= 4-Cl; **27**, R<sup>1</sup>= 2-CF<sub>3</sub>; **28**, R<sup>1</sup>= 3-CF<sub>3</sub>; **29**, R<sup>1</sup>= 4-CF<sub>3</sub>; **30**, R<sup>1</sup>= 4-*N,N*-dimetilamina

**Esquema 2. Síntesis de chalconas O-preniladas por condensación Claisen-Schmidt.**

## 5.2.3 Síntesis química de bases de Schiff

### 5.2.3.1 Síntesis química de hidracidas

La preparación de hidracidas **34-36** para la síntesis de bases de Schiff la cual se realizó a partir de los ésteres, metil isonicotinato (**31**), metil pirazina carboxilato (**32**) y metil salicilato (**33**) respectivamente. Para ello, se disolvió 1 eq. del éster en metanol, se añadieron 4 eq. de  $\text{NH}_2\text{NH}_2$  y se dejó en reflujo por 5 h. La reacción fue monitoreada por cromatografía en capa fina empleando cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 80:18:2 como fase móvil. La reacción fue enfriada con agua/hielo, filtrada, lavada con metanol y finalmente se recristalizó en etanol (Esquema 3).

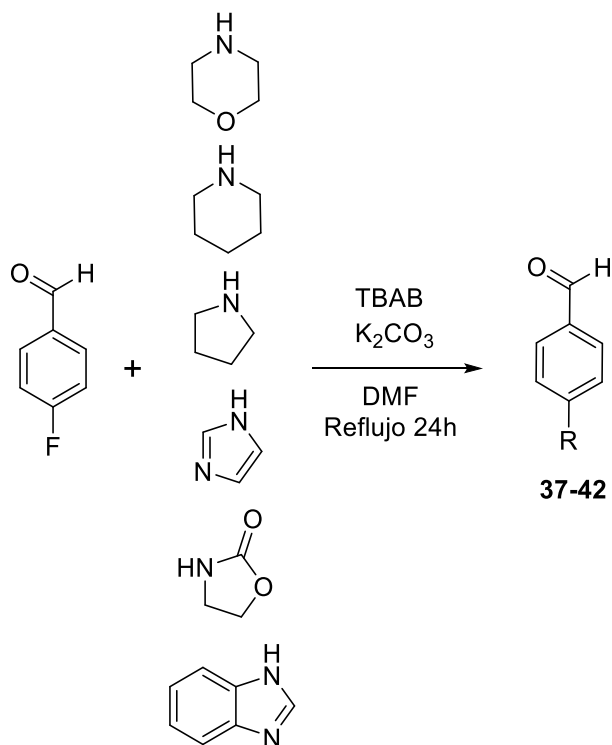


Esquema 3. Preparación de hidracidas 34-36.

### 5.2.3.2 Síntesis de 4-aminobenzaldehídos

Los benzaldehídos **37-42** fueron preparados a partir de 4-fluorobenzaldehído (10 mmol, 1.24 g) y las respectivas aminas secundarias (12 mmol), en presencia de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (10 mmol, 1.38 g) y una cantidad catalítica de bromuro de tetrabutilamonio (300 mg) en DMF (10 mL) a reflujo por 24 h. La mezcla de reacción fue enfriada con

agua-hielo para precipitar el producto. Posteriormente se filtró y el sólido obtenido fue lavado con agua y secado al aire (Esquema 4).

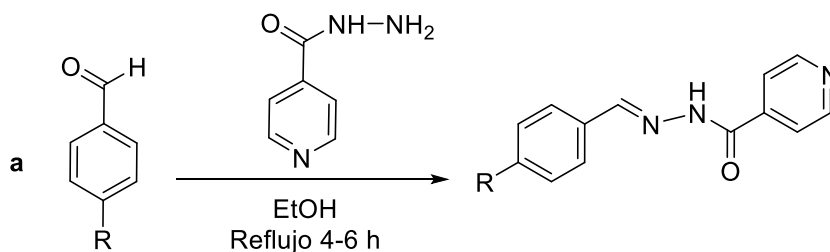


37, R=morfolina; 38, R=piperidina; 39, R=pirrolidina; 40, R=imidazol;  
41, R=benzimidazol; 42, R= 2-oxazolidinona.

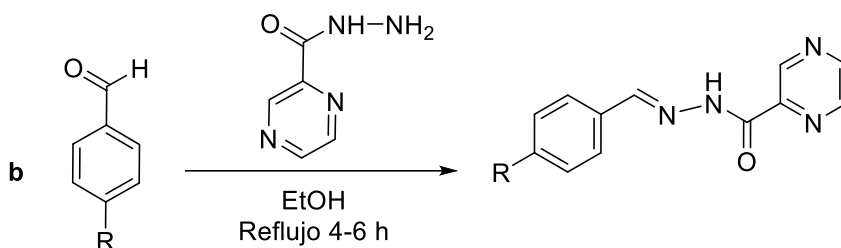
**Esquema 4. Preparación de 4-aminobenzaldehídos.**

### 5.2.3.3 Síntesis de serie 1 de bases de Schiff

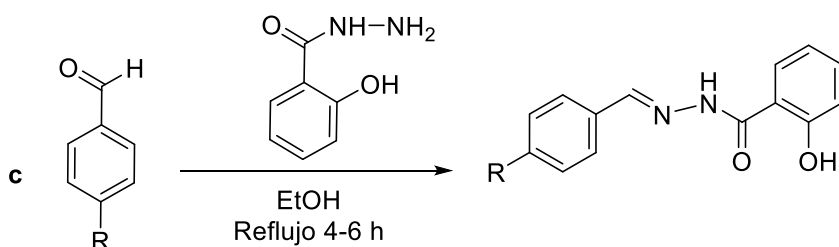
La síntesis de los derivados de bases de Schiff **43-69** se realizó mediante la condensación de los aldehídos (1 mmol) **37-42** con las hidracidas (1 mmol) **34-36** en etanol a reflujo por 4-6 horas. La reacción fue monitoreada por cromatografía en capa fina hasta observar que se consumieran los reactivos de inicio. El precipitado fue filtrado, lavado y secado. Los compuestos fueron purificados por recristalización en etanol (Esquema 5).



**43**, R= morfolina; **44**, R= piperidina; **45**, R= pirrolidina; **46**, R= imidazol; **47**, R= benzimidazol;  
**48**, R= benzofuranil; **49**, R= 2-oxazolidinona; **50**, R= prenil vainillina; **51**, R= geranil vainillina.



**52**, R= morfolina; **53**, R= piperidina; **54**, R= pirrolidina; **55**, R= imidazol; **56**, R= benzimidazol;  
**57**, R= benzofuranil; **58**, R= 2-oxazolidinona; **59**, R= prenil vainillina; **60**, R= geranil vainillina.



**61**, R= morfolina; **62**, R= piperidina; **63**, R= pirrolidina; **64**, R= imidazol; **65**, R= benzimidazol;  
**66**, R= benzofuranil; **67**, R= 2-oxazolidinona; **68**, R= prenil vainillina; **69**, R= geranil vainillina.

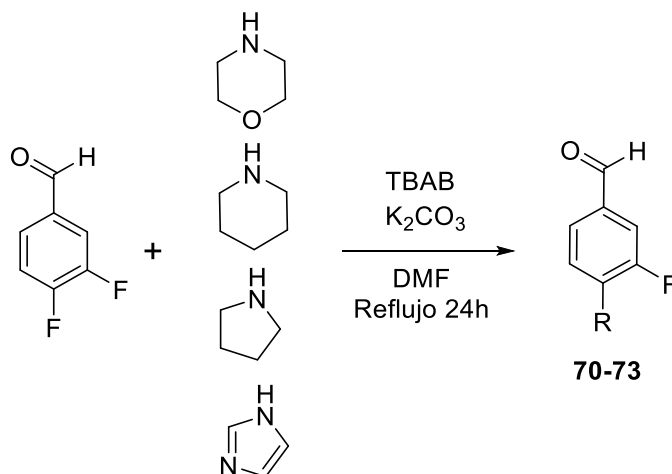
**Esquema 5. Síntesis de derivados de bases de Schiff 43-69.**

### 5.2.3.4 Síntesis de 3-F, 4-aminobenzaldehídos

Los benzaldehídos **70-73** fueron preparados a partir de 3,4-difluorobenzaldehído (10 mmol, 1.42 g) y las respectivas aminas secundarias (12 mmol), en presencia de  $K_2CO_3$  (10 mmol, 1.38 g) y una cantidad catalítica de bromuro de terbutilamonio (300 mg) en DMF (10 mL) a reflujo por 24 h. La mezcla de reacción fue enfriada con agua-



hielo para precipitar el producto. Posteriormente se filtró y el sólido obtenido fue lavado con agua y secado al aire (Esquema 6).

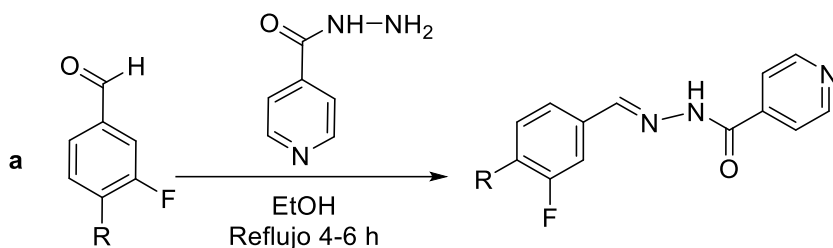


70, R=morfolina; 71, R=piperidina; 72, R=pirrolidina; 73, R=imidazol.

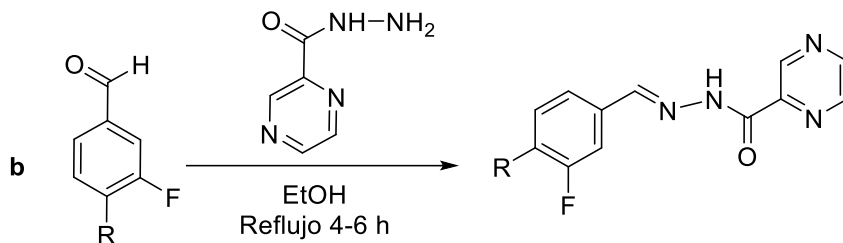
**Esquema 6. Preparación de 3-fluoro, 4-aminobenzaldehídos.**

### 5.2.3.5 Síntesis de serie 2 de bases de Schiff

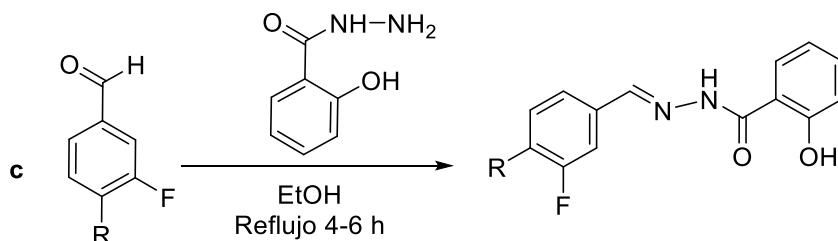
La síntesis de los derivados de bases de Schiff **75-86** se realizó mediante la condensación de los aldehídos **71-74** (1 mmol) con las hidracidas **33-35** (1 mmol) en etanol a reflujo por 4-6 horas como se indica. La reacción fue monitoreada por cromatografía en capa fina hasta observar que se consumieran los reactivos de inicio. El precipitado fue filtrado, lavado y secado. Los compuestos fueron purificados por recristalización en etanol (Esquema 7).



**74**, R= morfolina; **75**, R= piperidina; **76**, R= imidazol; **77**, R= pirrolidina.



**78**, R= morfolina; **79**, R= piperidina; **80**, R= imidazol; **81**, R= pirrolidina.

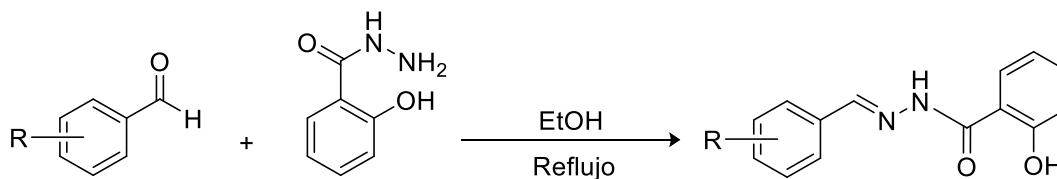


**82**, R= morfolina; **83**, R= piperidina; **84**, R= imidazol; **85**, R= pirrolidina.

**Esquema 7. Síntesis de derivados de bases de Schiff 75-86.**

### 5.2.3.6 Síntesis de serie 3 de bases de Schiff

Para la síntesis se empleó 1 mmol de la hidracida **36** con 1 mmol de los benzaldehídos sustituidos con los grupos (R<sup>1</sup>=2-NO<sub>2</sub>, 3-NO<sub>2</sub>, 4-NO<sub>2</sub>, 2-F, 3-F, 4-F, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl y 4-N, N-dimetilamina) respectivamente. Los precursores fueron condensados en etanol por 4-6 h, la reacción fue monitoreada por cromatografía en capa fina hasta observar que se consumieran los reactivos de inicio. El precipitado fue filtrado, lavado y secado. Los compuestos fueron purificados por recrystalización en etanol para dar los compuestos **86-102** (Esquema 8).



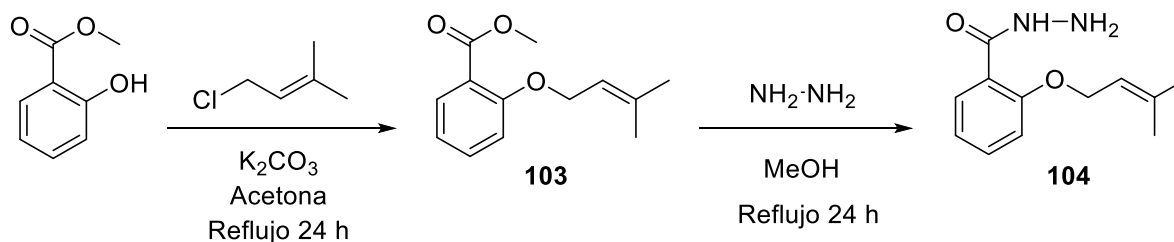
**86**, R= 2-NO<sub>2</sub>; **87**, R= 3-NO<sub>2</sub>; **88**, R= 4-NO<sub>2</sub>; **89**, R= 2-F; **90**, R= 3-F; **91**, R= 4-F; **92**, R= 2-Cl; **93**, R= 3-Cl; **94**, R= 4-Cl; **95**, R= 2-CF<sub>3</sub>; **96**, R= 3-CF<sub>3</sub>; **98**, R= 4-CF<sub>3</sub>; **98**, R= 4-*N,N*-dimetilamina; **99**, R= 4-OH; **100**, R= 4-MeO; **101**, R= 3,4-MeO; **102**, R= 3,4,5-MeO.

**Esquema 8. Serie 3 de bases de Schiff 86-102 a partir de metil salicilato hidracida.**

### 5.2.3.7 Síntesis de serie 4 de bases de Schiff

La hidracida **104** fue obtenida a partir del éster metil salicilato (1 eq) el cual fue alquilado en presencia de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 eq) y cloruro de prenilo (1.2 eq) en acetona a reflujo por 24 h. La reacción fue filtrada y el solvente fue removido al vacío en un rotavapor. El producto **103** fue purificado mediante cromatografía en columna empleando hexano/acetato de etilo 9:1 como fase móvil.

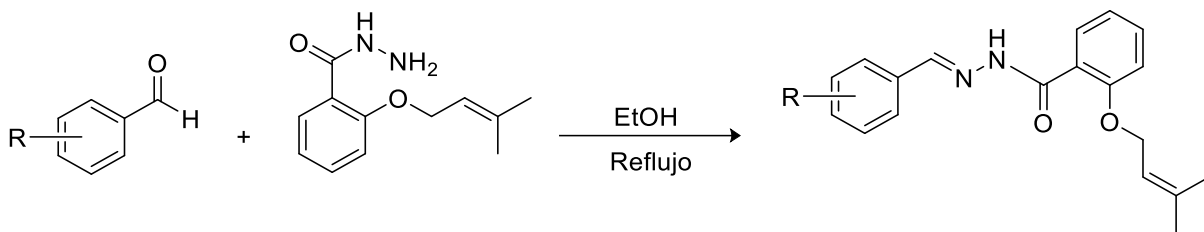
Posteriormente, se disolvió 1 eq. del éster en metanol, se añadieron 4 eq. de NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> y se colocó en reflujo por 24 h. La reacción fue monitoreada por cromatografía en capa fina empleando cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 80:18:2 como fase móvil. La reacción fue concentrada en el rotavapor, se hicieron lavados con cloruro de metileno y agua y se volvió a evaporar el solvente al vacío (Esquema 9).



**Esquema 9. Síntesis de metil salicilato hidracida prenilada 104.**

Para la obtención de bases de Schiff se empleó 1 mmol de la hidracida **104** y 1 mmol de los benzaldehídos sustituidos. La reacción se llevó a cabo en etanol por 24 h y el

precipitado fue filtrado, lavado y secado. Los compuestos fueron purificados por recristalización en etanol para dar los compuestos **105-131** (Esquema 10).



**105**, R= 2-NO<sub>2</sub>; **106**, R= 3-NO<sub>2</sub>; **107**, R= 4-NO<sub>2</sub>; **108**, R= 2-F; **109**, R= 3-F; **110**, R= 4-F; **111**, R= 2-Cl; **112**, R= 3-Cl; **113**, R= 4-Cl; **114**, R= 2-CF<sub>3</sub>; **115**, R= 3-CF<sub>3</sub>; **116**, R= 4-CF<sub>3</sub>; **117**, R= 4-*N,N*-dimetilamina; **118**, R= *O*-prenilo; **119**, R= *O*-geranilo; **120**, R= benzofuranil; **121**, R= 3,4,5-MeO; **122**, R= 3,4-MeO; **123**, R= 4-OH; **124**, R= 4-MeO; **125**, R= salicilaldehído; **126**, R= vainillina; **127**, R= 4-morfolina; **128**, R= 4-piperidina; **129**, R= 4-pirrolidina; **130**, R= 4-imidazol; **131**, R= 4-benzimidazol.

**Esquema 10. Serie 4 de bases de Schiff 106-132 a partir de metil salicilato hidracida prenilada.**

### 5.3 Ensayos biológicos

Se prepararon soluciones stock de todos los compuestos sintetizados y los fármacos de referencia (Anfotericina B, Isoniacida y Rifampicina, Ciprofloxacino) a una concentración de 5 y 10 mg/mL en dimetil sulfóxido (DMSO; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA). Para los ensayos biológicos las diluciones se realizaron en el medio de cultivo del microorganismo o línea celular a evaluar o en buffer de fosfatos salino (PBS), la concentración final de DMSO no excedió el 5% con el fin de evitar toxicidad celular.

#### 5.3.1 Cultivo de parásitos

Los promastigotes de *L. mexicana* (MNYC-BZ/62/M379 ATCC) fueron cultivados en medio RPMI 1640 (Gibco, Carlsbad, CA, USA) suplementado con 10% suero fetal bovino inactivado por calor (FBS; Gibco, Grand Island, NY, USA) y 100 U/mL de penicilina-estreptomicina (In vitro S.A, Ciudad de México, México) a 27°C.

#### 5.3.2 Cultivo de bacterias

Se empleó una cepa de *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, *Mycobacterium kumamotonensis* y *Mycobacterium smegmatis*. Los inóculos fueron preparados a



partir de una fase log cultivada en caldo Middlebrook 7H9. El cual fue suplementado con ácido oleico, albúmina, dextrosa, catalasa y glicerol al 0.2%. Asimismo, se añadió una mezcla de antibióticos que incluye: polimixina B, azlocidina, ácido nalidíxico, trimetoprim y anfotericina B. La turbidez fue ajustada a la escala de McFarland, las diluciones serán realizadas en el mismo caldo. La incubación se realizó a 37°C bajo una atmósfera de 5% CO<sub>2</sub> durante 2-3 semanas, monitoreando el cultivo 1-2 veces por semana.

Las cepas de *S. aureus* ATCC 25923 y *E. coli* ATCC 35218 fueron empleadas para preparar los inóculos en caldo de soya tripticaseína, los cuales fueron incubados por 24 h a 37°C. Posteriormente, se prepararon las diluciones en solución salina 0.85 % para ser ajustados a una turbidez 0.5 en la escala de McFarland ( $1.5 \times 10^8$  UFC/mL).

### 5.3.3 Cultivo de macrófagos

La línea celular de macrófagos J774A.1 (TIB-61 ATCC) fue cultivada en medio RPMI 1640 suplementado con 10% de FBS, 1% de medio MEM-NEAA y 100 U/mL de penicilina-estreptomicina, incubado a 37°C bajo una atmósfera de 5% de CO<sub>2</sub>.

### 5.3.4 Inhibición metabólica *in vitro* en parásitos

La actividad de los compuestos fue evaluada por el ensayo de reducción de resazurina de acuerdo con (Chacon-Vargas et al., 2019). Se emplearon  $5 \times 10^5$  promastigotes de *L. mexicana* en fase estacionaria y fueron cultivados en una microplaca de 96 pozos. Los compuestos se añadieron a una concentración final de 5 µg/mL, empleando anfotericina B como control negativo de viabilidad de *L. mexicana*. El control positivo de viabilidad fueron parásitos no tratados en el mismo medio de cultivo y con la misma concentración de DMSO empleada en los compuestos que serán evaluados. La microplaca fue incubada por 24 h a 27°C en la oscuridad. Pasado este tiempo se añadieron 10 µL por pozo de resazurina al 0.01 % (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) y fueron incubados bajo las mismas condiciones. Después de 24 h la placa fue leída en un fluorómetro a 544 nm de excitación y 590 nm de emisión. Cada condición se ensayó por triplicado. Cada compuesto evaluado se comparó contra el control positivo de viabilidad y se expresa



como porcentaje de inhibición metabólica. Los compuestos que inhiben la actividad metabólica el parásito en al menos 50%, fueron evaluados posteriormente a diferentes concentraciones seriadas comenzando desde 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Los resultados fueron convertidos a concentraciones molares. La metodología anteriormente descrita se aplicó para determinar la concentración que inhibe el 50% ( $\text{CI}_{50}$ ) de la actividad metabólica. La  $\text{CI}_{50}$  fue calculada empleando la herramienta estadística Probit (versión 4.1) (Chacón-Vargas et al., 2018).

### **5.3.5 Inhibición metabólica in vitro en *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycolicibacter kumamotoensis* y *Mycobacterium smegmatis*.**

La actividad antituberculosa de los compuestos fue evaluada por el método de resazurina con algunas modificaciones de acuerdo con las necesidades de crecimiento de los microorganismos. Se prepararon los stocks de los compuestos en DMSO a 5  $\text{mg}/\text{mL}$  y fueron evaluados en un rango de concentración final de 6.25-100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Como control negativo de crecimiento se empleó el fármaco de referencia rifampicina y bacterias sin tratar fueron empleadas como control positivo de crecimiento. La placa fue incubada durante 5 días a 37°C. Después de este tiempo, se añadió resazurina al 0.01% y 10% de Tween 80. Se incubó por 24 h y posteriormente fue leída por fluorescencia en un lector de microplaca. Cada compuesto evaluado fue comparado contra el control positivo y es expresado como porcentaje de inhibición metabólica.

### **5.3.6 Inhibición metabólica en *S. aureus* y *E. coli***

La evaluación fue realizada en placa de 96 pocillos por la técnica de reducción de la resazurina anteriormente descrita. Los compuestos fueron añadidos a una concentración de 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , como control negativo de crecimiento se empleó ciprofloxacino a 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  y control negativo bacterias sin tratar y la misma cantidad de DMSO empleado en los compuestos. La placa fue incubada 24 h a 37°C, posteriormente se adicionó resazurina al 0.01% y pasadas 2-4 h se realizaron las lecturas de fluorescencia a una longitud de 544 nm de excitación y 590 nm de emisión. Todos los ensayos se realizaron por triplicado.



### 5.3.7 Efecto citotóxico en macrófagos

La citotoxicidad de los compuestos fue determinada por el ensayo de dosis-respuesta empleando macrófagos murinos J774A.1 (TIB-61 ATCC). Se empleó una cantidad de  $5 \times 10^4$  células las cuales fueron sembradas e incubadas a 24 h para la formación de monocapa. Posteriormente cada compuesto fue probado en un rango de 500- 31.25  $\mu\text{g}/\text{m}$  (por triplicado). Los macrófagos sin tratar fueron designados como control negativo y el control positivo los tratados con los fármacos de referencia. Todos los grupos fueron evaluados por triplicado y se incubaron por 20 h bajo las condiciones antes especificadas. Posterior a este tiempo, se realizó el ensayo con resazurina al 0.01% y fue incubada por 4 h e inmediatamente fue leído en el fluorómetro. La concentración citotóxica que ocasiona el 50% de muerte celular ( $\text{CC}_{50}$ ) fue determinada como se describe por (Mahmoudvand, Sepahvand, Jahanbakhsh, & Azadpour, 2014)(Weniger et al., 2001).

### 5.3.8 Índice de selectividad

El índice de selectividad (IS) indica la relación entre la  $\text{CC}_{50}$  para células mamíferas y la  $\text{CI}_{50}$  de los parásitos ( $\text{CC}_{50}/\text{CI}_{50}$ ). Se considera una buena actividad biológica cuando el IS es  $\geq 10$  (Weniger et al., 2001)(V. A. F. F. M. Dos Santos et al., 2013).

## 5.4 Estudios *in silico*

### 5.4.1 Análisis *in silico* de las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas.

La predicción de las propiedades fisicoquímicas se realizó empleando los SMILES (especificación de introducción lineal molecular simplificada) de los compuestos. Se emplearon los programas online de libre acceso: Data Warrior <https://openmolecules.org/>, FAFDrugs4 <https://fafdrugs4.rpbs.univ-paris-diderot.fr/>, SwissADME <http://www.swissadme.ch/> y Molsoft <https://www.molsoft.com/>. Los resultados fueron analizados con respecto a las reglas de Lipinski, Veber y Egan (Egan & Lauri, 2002; Lipinski, 2000; Veber et al., 2002).



#### 5.4.2 Análisis AMDE-Tox

Las propiedades farmacocinéticas (ADMET) fueron determinadas en el programa admetSAR <http://lmmd.ecust.edu.cn/admetSar2/>. Estos análisis permiten valorar y descartar compuestos con poca o nula actividad y/o con riesgo de toxicidad previo a ser evaluados de manera experimental.

#### 5.4.3 Modelado por homología

*Leishmania mexicana* posee tres genes que codifican para la enzima fumarato reductasa (Números de acceso: XP\_003879115.1, XP\_003879114.1 and XP\_003879080.1) todos ellos se encuentran en el cromosoma número 34, dos estas enzimas tienen una longitud de más de 1000 aminoácidos y el tercero una longitud de 495 aminoácidos. El software AlphaFold (Jumper et al., 2021; Varadi et al., 2022) fue empleado para obtener el modelo por homología de las tres enzimas. El protocolo de Rd.HMM fue usado para evaluar la idoneidad biológica de los modelos obtenidos por homología (Martínez-Castilla & Rodríguez-Sotres, 2010). Los alineamientos estructurales fueron realizados con la herramienta Match-Maker del software UCSF-Chimera (Pettersen et al., 2004).

#### 5.4.4 Docking molecular

Con el fin de identificar potenciales sitios de unión en la FRD con las 25 chalconas reportadas en este estudio, se realizó un docking ciego empleando el software Pyrx (Dallakyan & Olson, 2015). Todas las figuras fueron preparadas con el software UCSF-Chimera (Pettersen et al., 2004) y el ConSurf server (Ashkenazy et al., 2016) fue empleado para analizar conservación de residuos entre las tres enzimas de FRD de *L. mexicana*, la FRD de *Saccharomyces cerevisiae* (PDB:5ZYN) y la FRD de *Shewanella frigidimarina* (PDB:1QO8).

#### 5.4.5 Predicción de la actividad biológica e identificación de targets

El análisis de predicción de la actividad se realizó en el programa PASS online (<http://www.pharmaexpert.ru/passonline/>) y la identificación de targets se determinó en SwissTargetPrediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) empleando los SMILES como archivo de entrada.





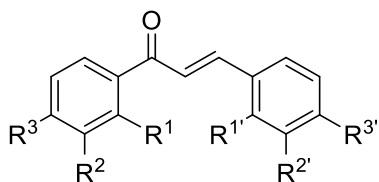
## VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 6.1 Síntesis de chalconas O-preniladas

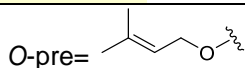
La síntesis de los precursores **3-5** se realizó mediante la reacción de Williamson, obteniéndose rendimientos regulares O-prenil vainillina (63%), O-prenil acetovainillona (47%) y O-geranil vainillina (62%).

El rendimiento teórico (calculado) en una reacción química debería ser del 100% sin embargo, de manera práctica es un valor que no se logra alcanzar. Según lo reportado por Vogel et al., los rendimientos se pueden clasificar como sigue: un rendimiento cercano a 100% se denomina cuantitativo, los rendimientos mayores al 90% se denominan como excelentes, rendimientos mayores al 80% se consideran muy buenos, rendimientos por encima del 70% se consideran buenos, aquellos entre el 60 y 50% son regulares y rendimientos menores al 40% se consideran bajos (Vogel, Tatchell, Furnis, Hannaford, & Smith, 1996).

La obtención de 25 nuevas chalconas por fue realizada por la condensación de Claisen-Schmidt; entre los precursores prenilados **3** y **4** con benzaldehídos y acetofenonas sustituidas con grupos electroattractores y electrodonadores. Se obtuvieron rendimientos de regulares a excelentes en un rango de 45-92% (Tabla 3), lo cual coincide con chalconas preniladas reportadas en la literatura por el mismo método de síntesis (Chacon-Vargas et al., 2019; Espinoza-Hicks et al., 2019; S. Gupta et al., 2014). La presencia de grupos electroattractores no interfiere de manera considerable en los rendimientos. Sin embargo, los compuestos **6-18** derivados de O-prenil vainillina muestran que los sustituidos con grupos electroattractores por efecto inductivo F, Cl y CF<sub>3</sub> en posición *orto* al carbonillo tuvieron los mayores rendimientos (90, 92 y 85% respectivamente). En el caso de las chalconas **6-8** sustituidas con el grupo NO<sub>2</sub>, que es electroattractor por efecto inductivo y resonante la posición *para* favoreció el mejor rendimiento (82%). Las chalconas **19-30** muestran rendimientos variables de regulares a muy buenos (45-80 %) y no muestran un comportamiento en base al patrón de sustitución. La presencia de *N,N*-dimetilamina como grupo electrodonador en las chalconas **18** y **30** mostraron rendimientos buenos en ambos (67 y 76% respectivamente).

**Tabla 3. Patrón de sustitución de chalconas O-preniladas.**


Chalcona	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>1'</sup>	R <sup>2'</sup>	R <sup>3'</sup>	Rendimiento %
6	NO <sub>2</sub>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	73
7	H	NO <sub>2</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	65
8	H	H	NO <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	82
9	F	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	90
10	H	F	H	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	79
11	H	H	F	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	50
12	CF <sub>3</sub>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	92
13	H	CF <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	77
14	H	H	CF <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	80
15	Cl	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	85
16	H	Cl	H	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	75
17	H	H	Cl	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	82
18	H	H	<i>N,N</i> - Dimetilamina	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	67
19	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	H	NO <sub>2</sub>	H	63
20	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	H	H	NO <sub>2</sub>	71
21	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	F	H	H	56
22	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	H	F	H	69
23	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	H	H	F	71
24	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	CF <sub>3</sub>	H	H	80
25	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	H	CF <sub>3</sub>	H	69
26	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	H	H	CF <sub>3</sub>	78
27	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	Cl	H	H	76
28	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	H	Cl	H	45
29	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	H	H	Cl	49
30	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	H	H	<i>N,N</i> - Dimetilamina	76



Todos los compuestos fueron debidamente caracterizados por RMN, IR y HRMS. En la (Figura 29) se muestra el espectro  $^1\text{H}$  RMN del precursor **3** y las señales correspondientes a la cadena de prenil aparecen de la siguiente forma; en 1.76 y 1.79 ppm los metilos geminales aparecen como singuletes en la misma región, el grupo metoxilo aparece en 3.93 ppm como singulete, en 4.68 ppm aparecen los protones del metileno como un doblete y el metino muestra un desplazamiento de 5.52 ppm con un acoplamiento dddt con sus respectivas constantes de acoplamiento de  $J = 6.8, 5.6, 2.8, 1.2$  Hz. Los protones aromáticos se observan como un doblete en 6.98 ppm para el protón H-5', para el H-2' se observa un doblete en 7.41 ppm y un doble de dobles en 7.44 ppm para el H-6'. Finalmente, el protón ácido del aldehído se observa en 9.84 ppm como un singulete (Figura 29). En el precursor **4** las señales tienen desplazamientos muy similares a excepción de que la señal del aldehído desaparece y en cambio se observa una señal de un metilo en 2.96 ppm debido a la presencia de un grupo COR en posición alfa (Figura 30).

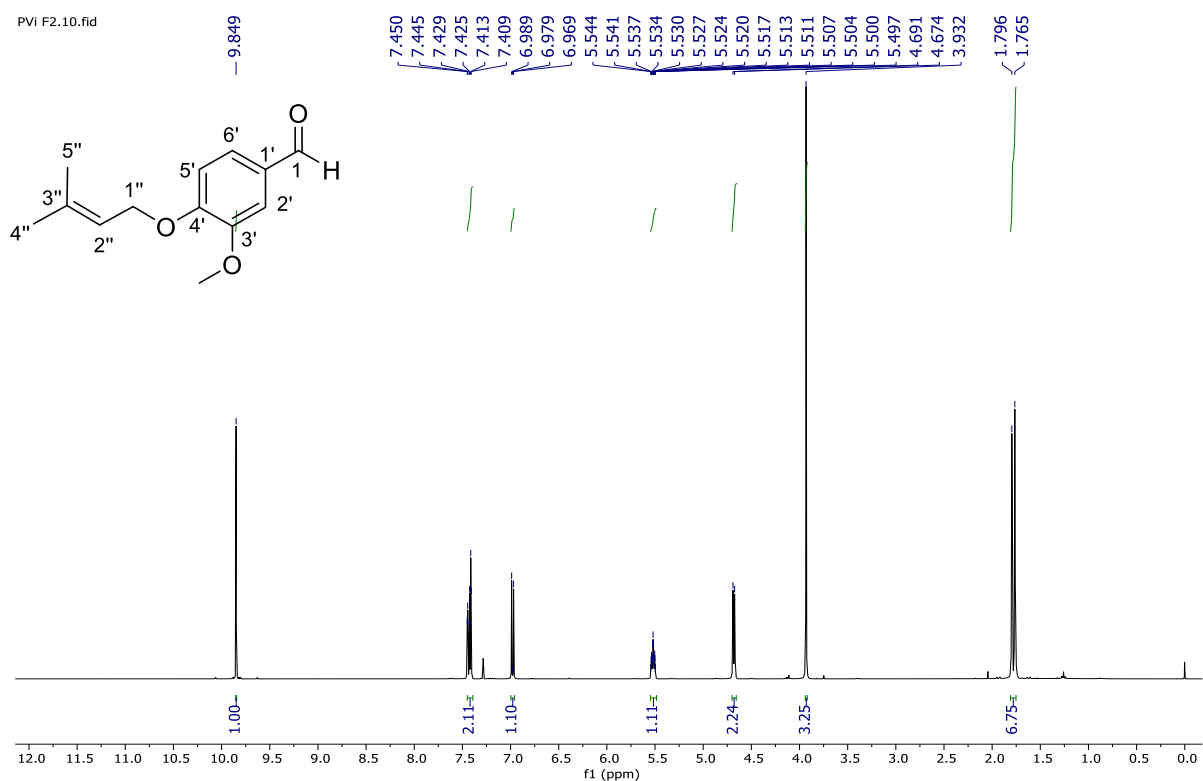


Figura 29. Espectro  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) de O-prenil vainillina

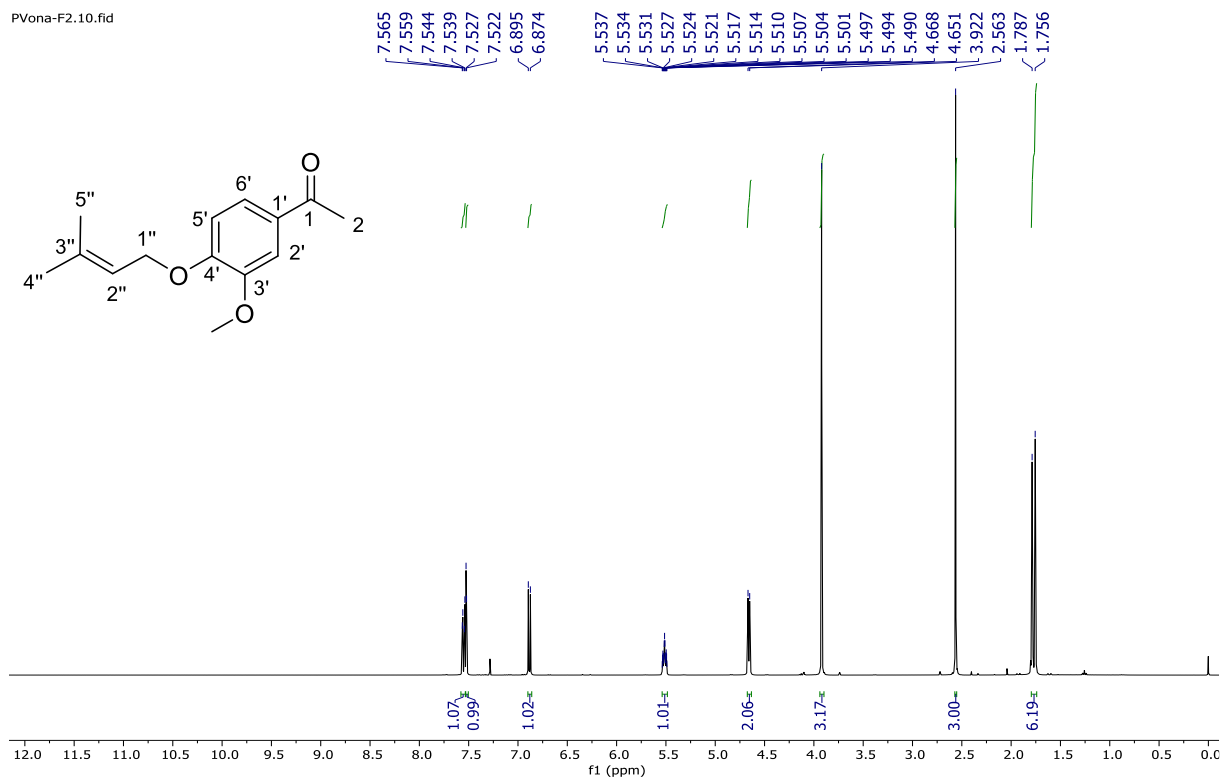


Figura 30. Espectro  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) de O-prenil acetovanillona.

Para demostrar la formación del producto esperado en la (Figura 31) se muestra un espectro de  $^1\text{H}$  RMN de la chalcona **8** sustituida con un grupo electroatractor ( $\text{NO}_2$ ) y una chalcona **30** con un grupo electrodonador (*N,N*-dimetilamina). Como se describió en el precursor, las señales a campo alto corresponden a la cadena prenilo comenzando por los metilos en 1.76 y 1.79 ppm, el grupo  $\text{OCH}_3$  en 3.94 ppm, el metileno en 4.65 ppm y en 5.55 ppm el metino. La asignación de los protones aromáticos para el compuesto **8** comienza con los protones del anillo B de la chalcona; un doblete en 6.91 ppm para el H-5'', un doblete en 7.16 ppm para H-2'' y un doble de dobles en 7.23 ppm para H-6''. Posteriormente, las señales que indican la formación del sistema  $\alpha, \beta$ -insaturado se observan como dobletes con efecto *roof* en 7.34 y 7.79 ppm con una constante de acoplamiento *trans* de  $J=15.6$  Hz. Finalmente, los protones aromáticos del anillo A que se encuentra *para* sustituido con el grupo  $\text{NO}_2$  muestra desplazamientos en 8.13 y 8.34 ppm con un sistema de tipo AA' BB'. En este caso el grupo  $\text{NO}_2$  ejerce un efecto inductivo y resonante, desapantallando y desplazando los protones aromáticos a campo bajo (Figura 31).

PVina-4NO2-PuroJessy.10.fid

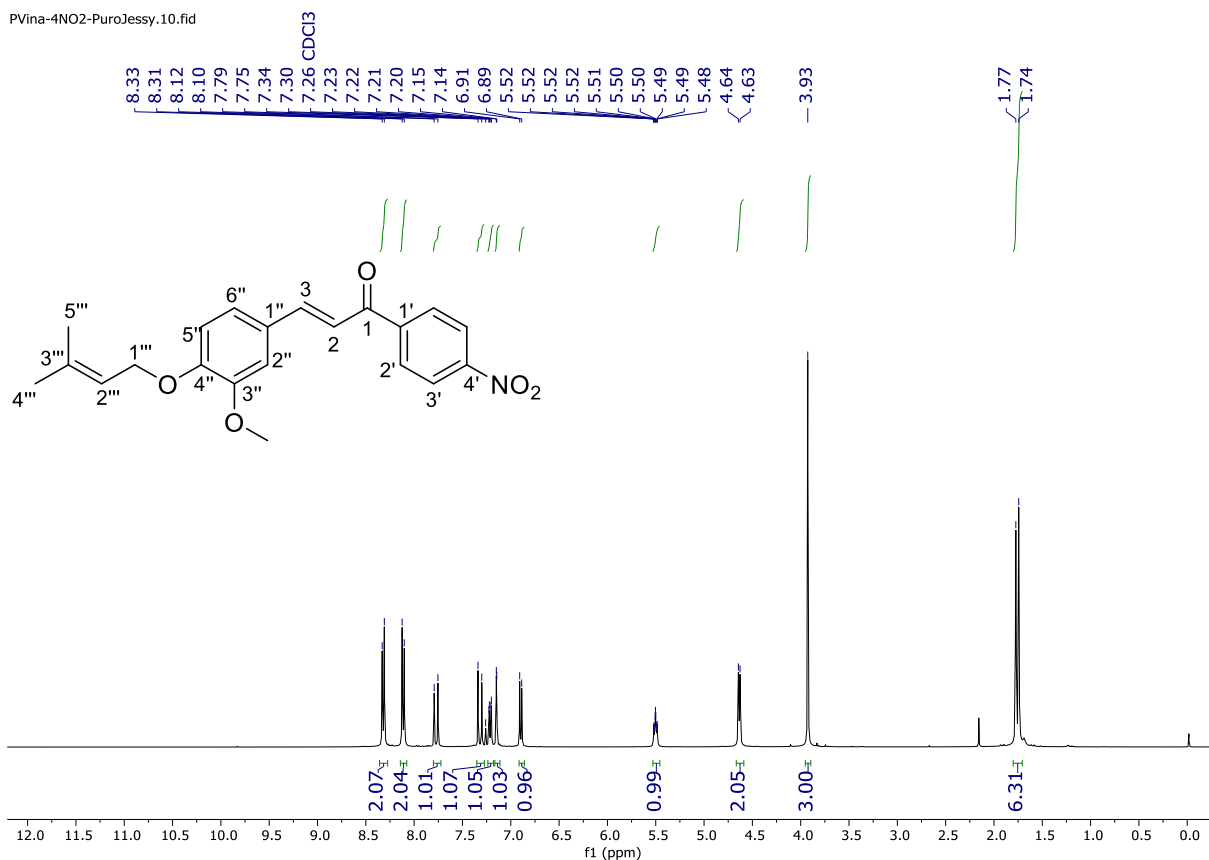


Figura 31. Espectro  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) de chalcona 8.

En la chalcona **30**, podemos observar el efecto contrario con la presencia de un grupo electrodonador como la *N,N*-dimetilamina, quien dona densidad electrónica y los protones aromáticos aparecen apantallados o a campo más alto. De igual forma se observa un sistema de tipo AA' BB' en 6.69 y 7.55 ppm al ser *para* sustituido y para confirmar la formación del sistema  $\alpha, \beta$ -insaturado se determinó la constante de acoplamiento siendo de 15.4 Hz para H-2 y H-3 (Figura 32). La asignación de los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  correspondiente a cada chalcona se encuentran en la sección de anexos.

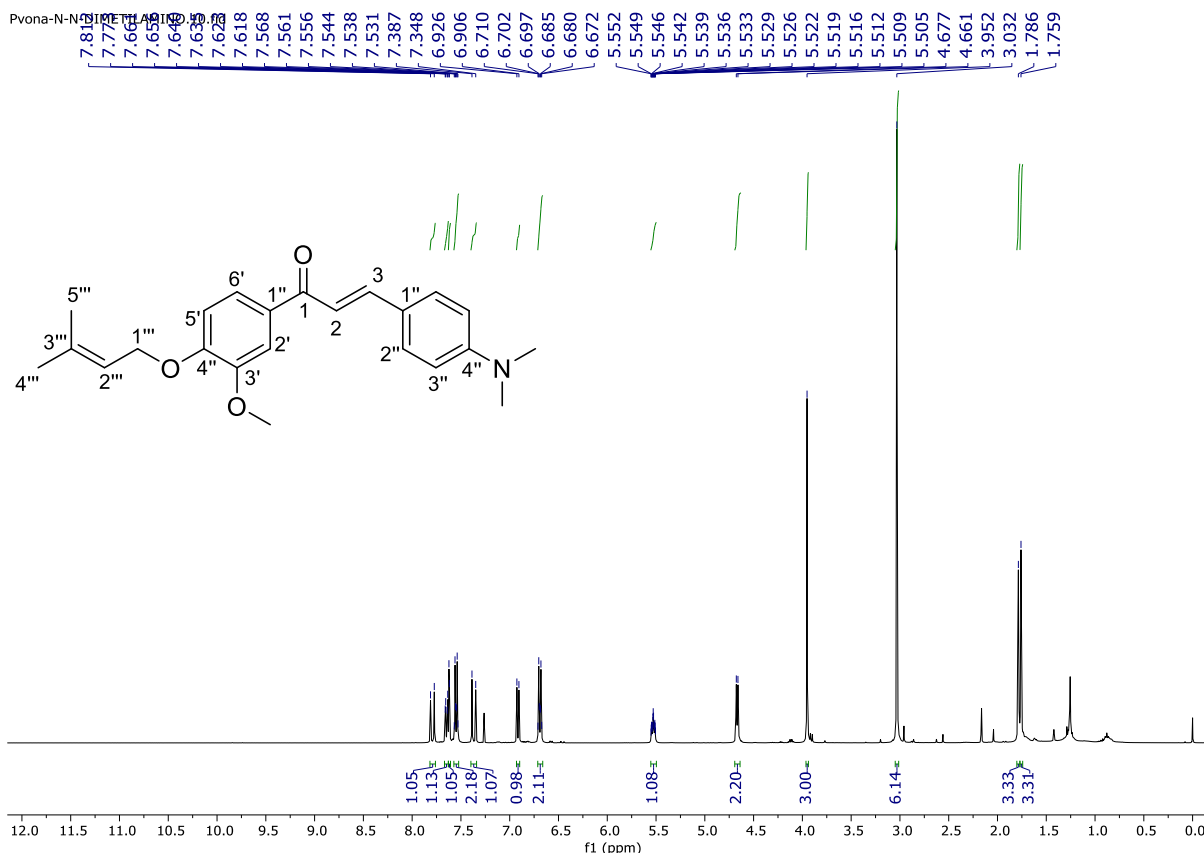


Figura 32. Espectro  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) de chalcona **30**.

## 6.2 Síntesis de bases de Schiff

La síntesis de hidracidas **34-36** a partir de los ésteres comerciales **31-33** resultó en rendimientos bajos a regulares (29-56%).

Los espectros de  $^1\text{H}$  NMR correspondientes a la isoniácida **35** (Figura 33), pirazina 2-carbohidracida **36** (Figura 34) y 2-hidroxibenzohidracida **37** (Figura 35). Aunque la isoniácida fue sintetizada, finalmente se empleó una forma comercial para la síntesis de los compuestos. Para confirmar la síntesis de la hidracida se observa que el  $\text{OCH}_3$  del éster desaparece y en cambio se observan los protones del  $\text{NH}_2$  entre 4 y 5 ppm, y el  $\text{NH}$  en 10 ppm que se desprotege debido al grupo  $-\text{COR}$  en alfa.

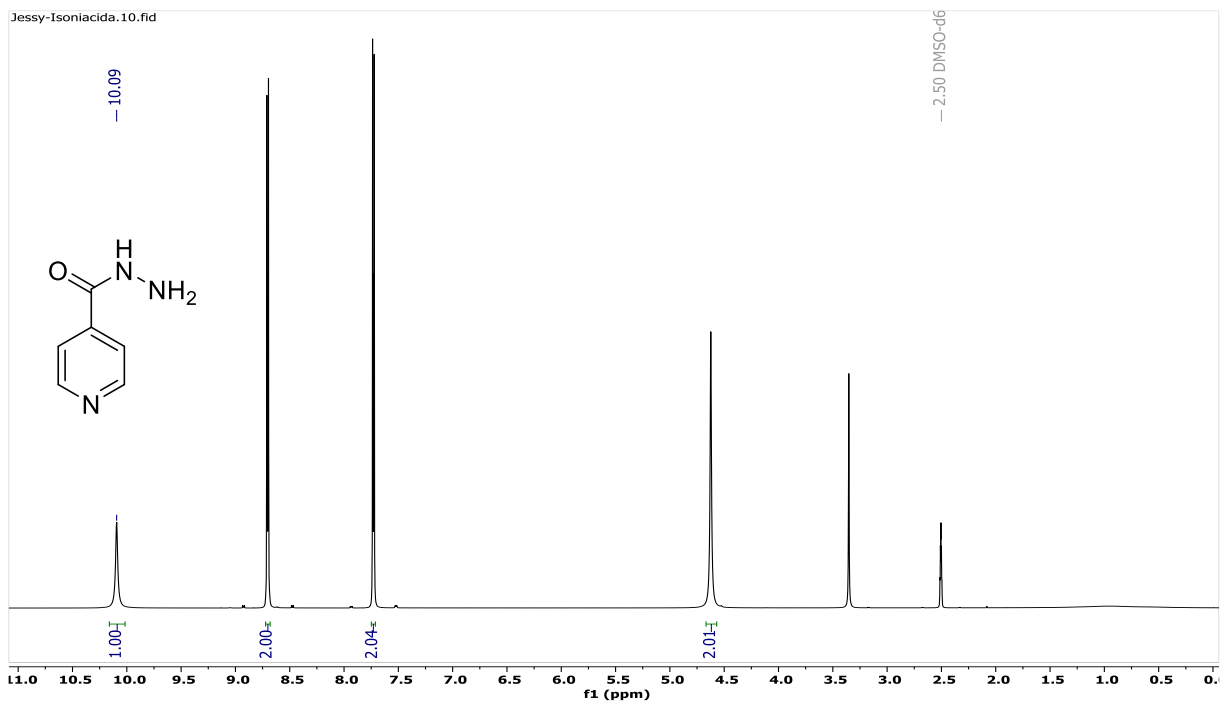


Figura 33. Espectro  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) de isoniácida.

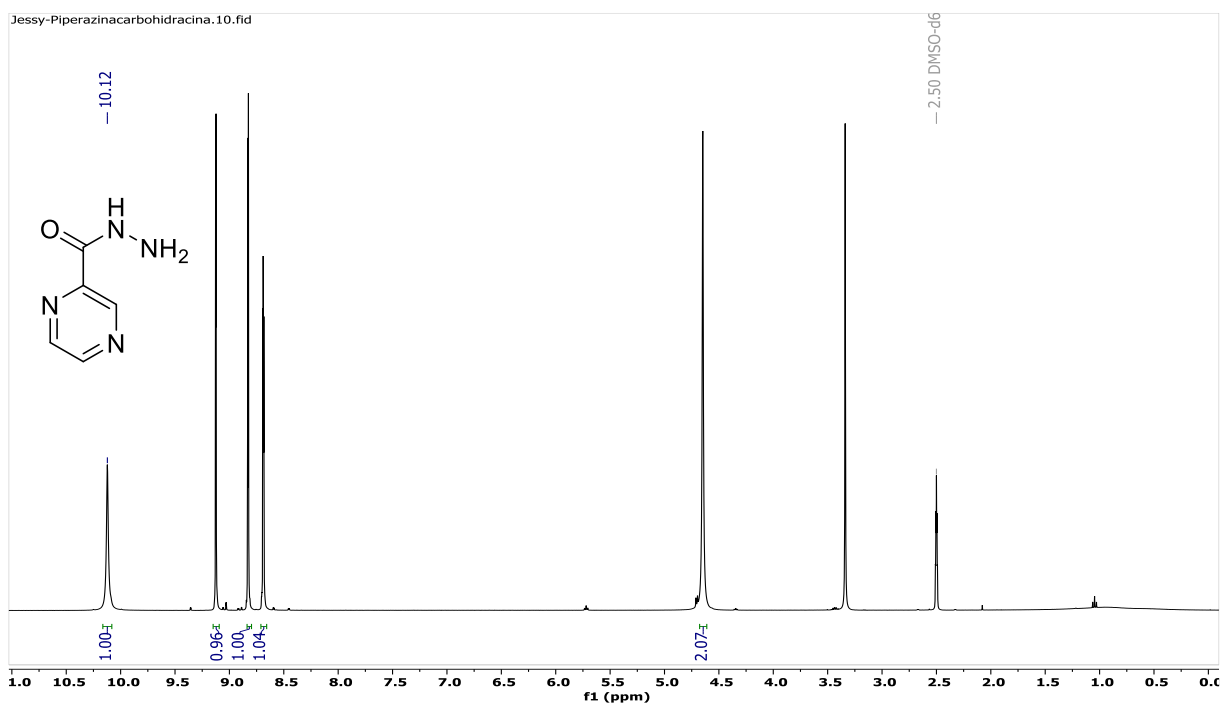


Figura 34. Espectro  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) de pirazina 2-carbohidracida.

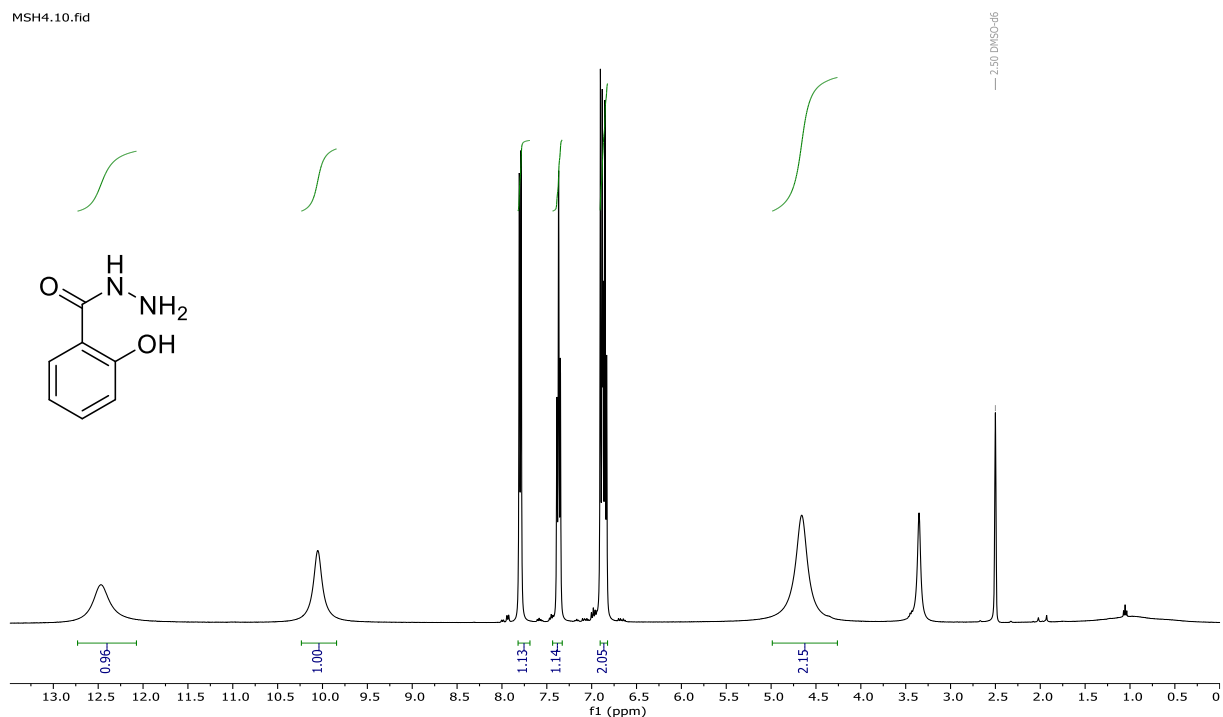


Figura 35. Espectro  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) de 2-hidroxibenzohidracida.

Para la síntesis de los derivados de la serie 1 se partió de la generación de benzaldehídos (**37-42**) sustituidos con aminas heterocíclicas mediante sustitución nucleofílica aromática. Empleando  $\text{K}_2\text{CO}_3$  como base y TBAB como catalizador de transferencia de fase en DMF como solvente, que tras pruebas preliminares dichas condiciones tuvieron los mejores resultados. La sustitución se realizó de acuerdo a (Osmaniye et al., 2018) con algunas modificaciones, obteniéndose rendimientos similares.

Para demostrar la formación de estos compuestos, en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN del precursor **37** se pueden observar los protones metilénicos del anillo de morfolina, en 3.34 ppm los protones alfa al nitrógeno y los protones alfa al oxígeno se observan más desprotegidos a 3.85 ppm. En la zona aromática, entre 6.92 y 7.77 ppm se observa el sistema AA' BB' que corresponden a un benceno *para* sustituido y a campo más bajo cerca de 10 ppm el protón del aldehído (Figura 36).



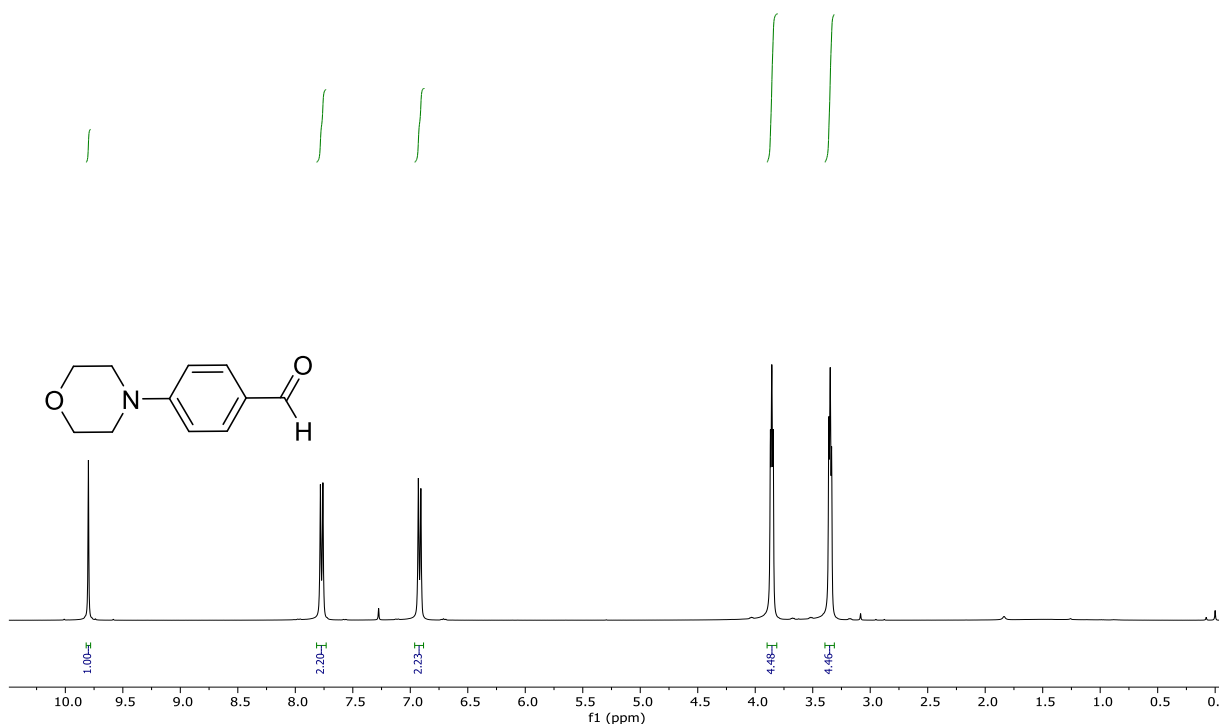


Figura 36. Espectro <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) del amino benzaldehído 37.

Las condiciones para la obtención de las bases de Schiff a partir de estos precursores es sencilla y los rendimientos de los productos (**43-69**) se encuentran en un amplio rango de (14-88%). La mayoría de los derivados de isoniacida (**43-51**) se mantuvieron en rendimientos regulares a buenos. De manera contraria la mayor parte de las bases de Schiff a partir de la pirazina 2-carbohidracida (**52-60**) mostraron rendimientos bajos, esto se atribuye a que su purificación fue mediante recristalización y en el proceso se perdió producto. Finalmente, los derivados de 2-hidroxibenzohidracida (**61-69**) mostraron rendimientos variables desde muy buenos, algunos regulares y otros bajos (Tabla 4). Diversos métodos de síntesis han sido desarrollados, sin embargo, el más simple involucra la condensación en medio orgánico. La formación de la imina comprende de dos pasos. En el primero el nitrógeno de una amina primaria actúa como nucleófilo y ataca al carbono electrofílico del carbonilo de un aldehído o cetona, para formar un hemiaminal. En el siguiente paso se transforma en una imina mediante la pérdida de agua y la formación de un doble enlace del tipo C=N (Dzeikala & Sykula, 2018).

Tabla 4. Patrón de sustitución de la serie 1 de bases de Schiff.

Base de Schiff	Estructura	Rto %	Base de Schiff	Estructura	Rto %
43		57	57		24
44		75	58		14
45		63	59		69
46		52	60		36
47		61	61		42
48		79	62		67
49		16	63		46
50		68	64		51
51		46	65		88
52		24	66		83
53		36	67		15
54		36	68		49
55		48	69		61
56		73			

Para demostrar la formación de los derivados de bases de Schiff, a continuación, se describe el análisis de un espectro de  $^1\text{H}$  NMR del compuesto **61**. Primero se debe identificar la señal que indica la formación de la imina que resulta de la eliminación de una molécula de agua en la condensación del aldehído con la hidracida. El protón del enlace  $\text{N}=\text{CH}$  se observa en 8.35 ppm como un singulete que integra para 1H. Adicionalmente en todos los compuestos, observaremos el protón de la amida de la hidrazona la cual se encuentra más desprotegido y se desplaza hasta 11.68 ppm. Los protones del anillo de la morfolina se encuentran protegidos entre 3 y 4 ppm. Los protones aromáticos de la hidracida y del aldehído *para* sustituido se observan entre 7 y 8 ppm como previamente se describieron. Finalmente, a campo bajo en 12.05 ppm se observa el protón del OH de la hidracida (Figura 37).

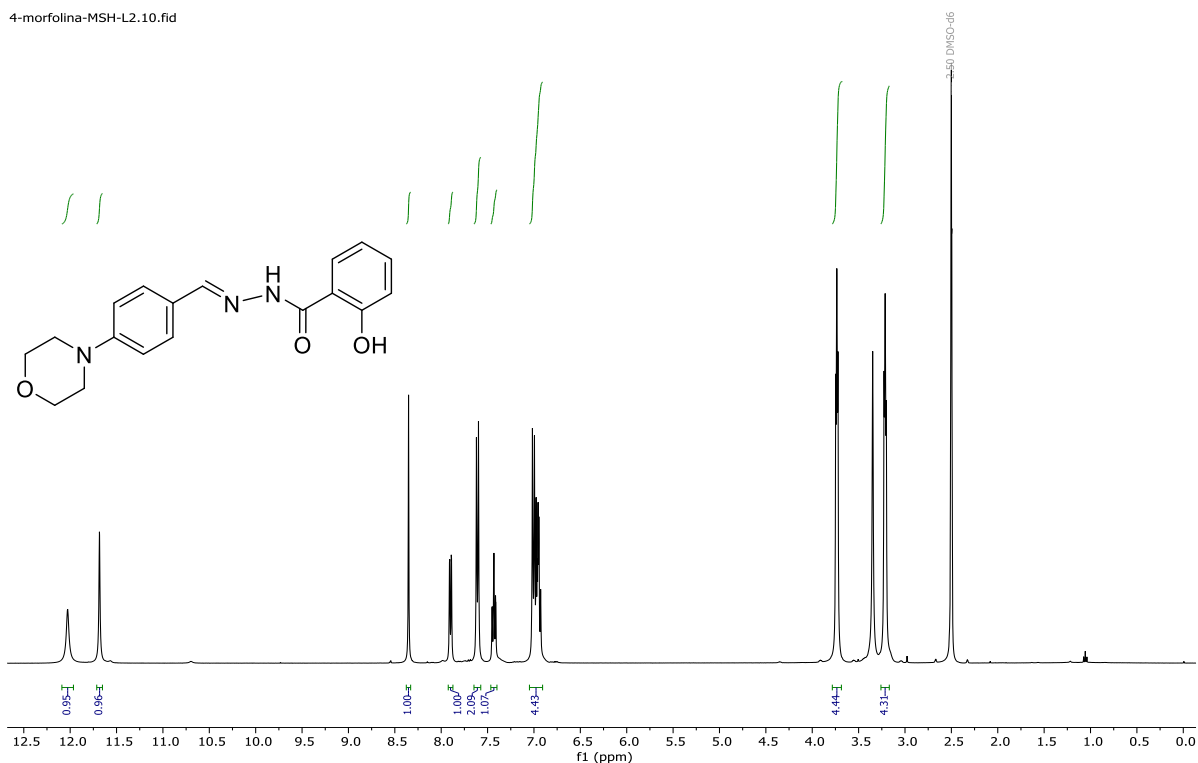


Figura 37. Espectro  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz) del compuesto **61**.

De igual manera se realizó la sustitución de 3,4 difluorobenzaldehído con aminas secundarias para obtener los compuestos **70-73** los cuales se emplearon para la síntesis de la serie 2 de las bases de Schiff **74-85**. Obteniéndose mejores rendimientos (37-88%) (Tabla 5) que la serie 1; desde bajos como el compuesto **80**,

regulares como **81**, **84** y **85**, buenos como **77**, **78** y **82** y muy bueno como el compuesto **74**. Estos resultados pueden asociarse con la presencia de un grupo flúor en posición *meta* al carbonilo.

Tabla 5. Patrón de sustitución de la serie 2 de bases de Schiff.

Base de Schiff	Estructura	Rto %	Base de Schiff	Estructura	Rto %
<b>74</b>		<b>88</b>	<b>80</b>		<b>37</b>
<b>75</b>		<b>78</b>	<b>81</b>		<b>51</b>
<b>76</b>		<b>48</b>	<b>82</b>		<b>77</b>
<b>77</b>		<b>73</b>	<b>83</b>		<b>48</b>
<b>78</b>		<b>76</b>	<b>84</b>		<b>54</b>
<b>79</b>		<b>66</b>	<b>85</b>		<b>68</b>

En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN del precursor **71** se pueden apreciar los protones correspondientes al anillo de pirrolidina apareciendo más desapantallados los que están alfa al nitrógeno en 3.55 ppm e integrando para 4H y en 1.98 ppm se observan los protones metilénicos en posición beta al nitrógeno que de igual forma integran para 4H. Los protones aromáticos se observan entre 6.6 y 7.5 ppm y muestran acoplamiento con flúor. Finalmente, en 9.68 se observa el protón del CHO (Figura 38). Con respecto a la base de Schiff **76**, las señales que confirman la formación de la hidrazona se observan en 8.54 ppm para la imina y en 12.22 ppm el protón de la hidracida, ambos como singuletes debido a la ausencia de protones vecinos. Los protones aromáticos del precursor **71** y de la hidracida **35** ya fueron previamente descritos (Figura 39).

3,4 DF-pirrolidina.10.fid

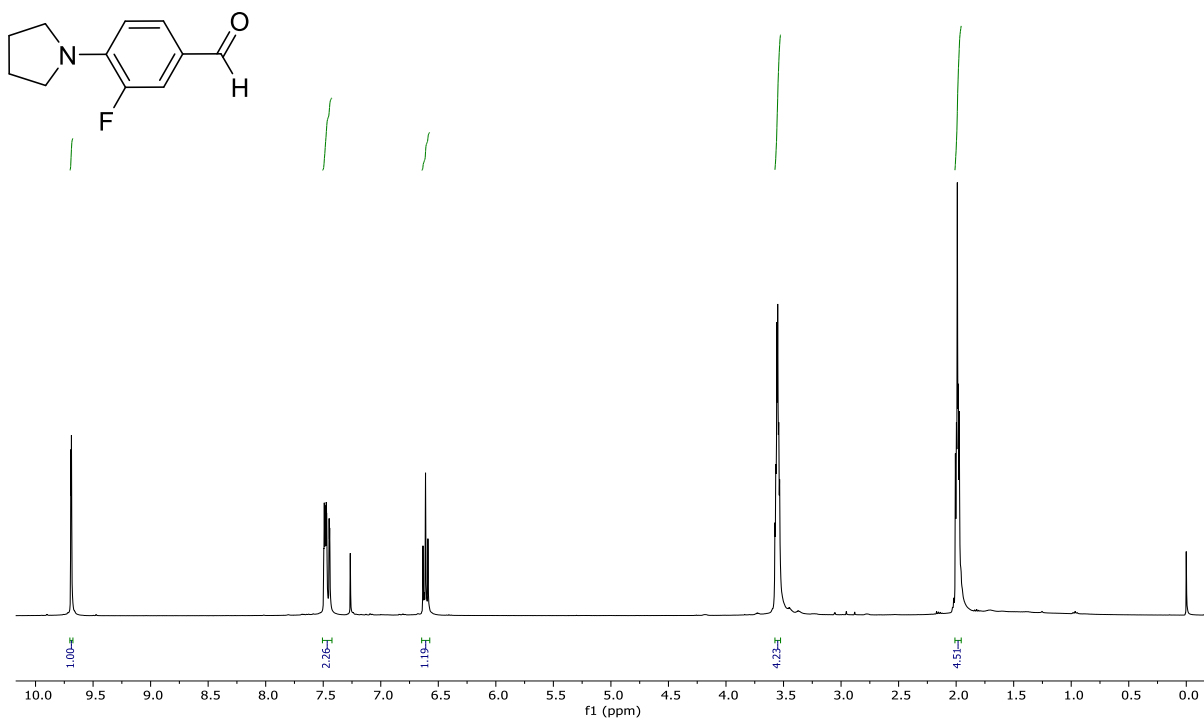


Figura 38. Espectro  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del amino benzaldehído 71.

3F, 4-pirrolidina pirazina recr L4.10.fid

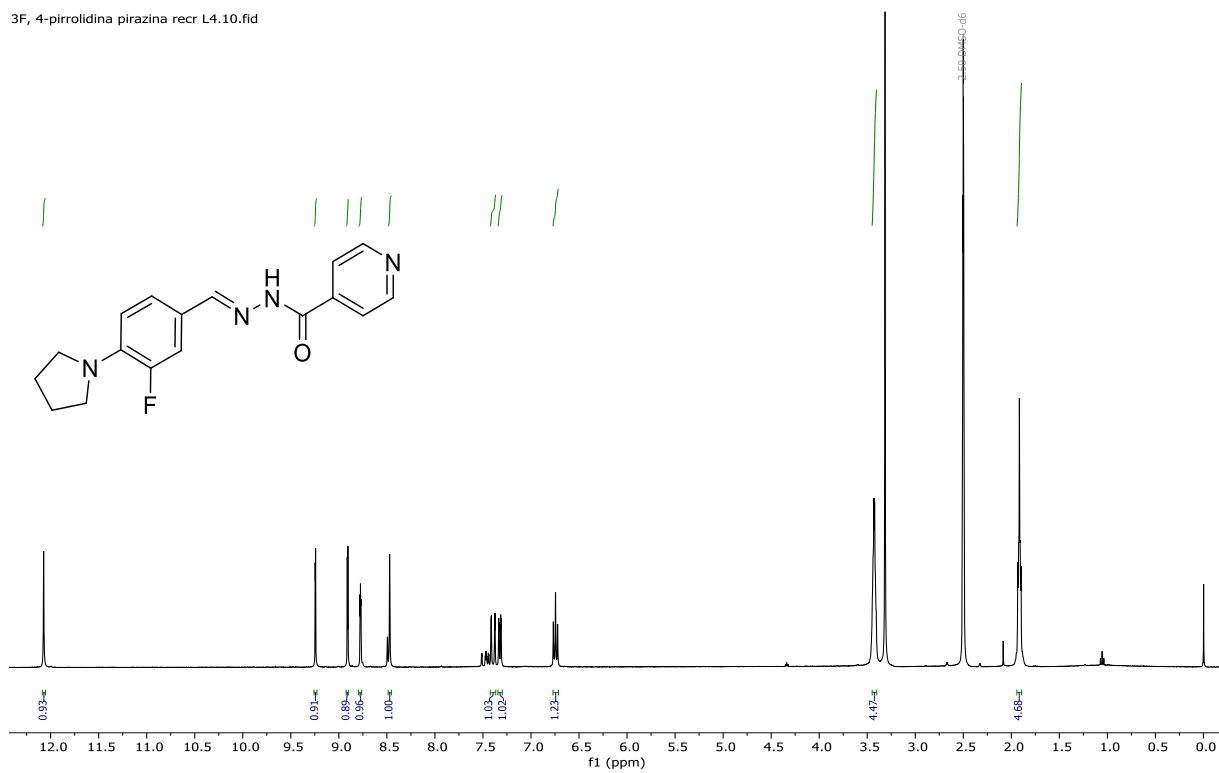
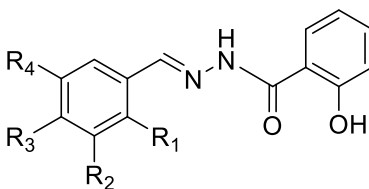


Figura 39. Espectro  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz) del compuesto 76.

La serie 3 de bases de Schiff corresponde a los derivados **86-102** que se obtuvieron a partir de la 2-hidroxibenzohidracida (**36**) y aldehídos sustituidos con grupos principalmente electroattractores. Los rendimientos obtenidos oscilan entre (35-86%), sin embargo, solo dos de diecisiete compuestos mostraron rendimientos bajos; los cuales estaban sustituidos con Cl en posición *orto* y *meta*. Diez de los compuestos mostraron rendimientos de buenos a muy buenos (72-86%) y cinco derivados tuvieron rendimientos regulares (48-66%) (Tabla 6).

**Tabla 6. Patrón de sustitución de bases de Schiff de la serie 3.**



Base de Schiff	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Rto %
<b>86</b>	NO <sub>2</sub>	H	H	H	<b>55</b>
<b>87</b>	H	NO <sub>2</sub>	H	H	<b>74</b>
<b>88</b>	H	H	NO <sub>2</sub>	H	<b>72</b>
<b>89</b>	F	H	H	H	<b>84</b>
<b>90</b>	H	F	H	H	<b>75</b>
<b>91</b>	H	H	F	H	<b>78</b>
<b>92</b>	Cl	H	H	H	<b>35</b>
<b>93</b>	H	Cl	H	H	<b>38</b>
<b>94</b>	H	H	Cl	H	<b>52</b>
<b>95</b>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	<b>56</b>
<b>96</b>	H	CF <sub>3</sub>	H	H	<b>84</b>
<b>97</b>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	<b>77</b>
<b>98</b>	H	H	<i>N,N</i> -Dimetilamina	H	<b>48</b>
<b>99</b>	H	H	OH	H	<b>85</b>
<b>100</b>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	<b>66</b>
<b>101</b>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	<b>72</b>
<b>102</b>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	<b>86</b>

El análisis del espectro de  $^1\text{H}$  RMN del derivado **89** muestra las señales que indican la formación del producto, en 8.7 ppm un singulete corresponde al protón de la imina. En la zona aromática se pueden apreciar los protones correspondientes al aldehído sustituido con flúor en *orto* con un sistema AA' BB' y los protones de la hidracida. Finalmente, los protones del OH y NH se observan desprotegidos en 11.8 y 11.9 ppm respectivamente (Figura 40). Este compuesto será tomado como referencia para explicar la asignación de un espectro de  $^{13}\text{C}$  y sus acoplamientos con flúor (Figura 41). La constante de acoplamiento más grande C-F es a un enlace, en este caso corresponde al C-2'' de esta molécula y fue (d,  $J = 250.3$  Hz) en 161.36 ppm. El acoplamiento C-F a dos enlaces corresponde a (d,  $J = 20.7$  Hz) en 116.51 ppm, la constante a 3 enlaces para 4'' y 6'' es de (d,  $J = 9.9$  Hz) en 122.16 y (d,  $J = 8.7$  Hz) en 132.71 y finalmente la constante de acoplamiento a 4 enlaces fue de (d,  $J = 3.3$  Hz) en 125.44 ppm. Otra señal importante es el carbón de la imina (C-2) que se encuentra desplazado en 141.92 ppm (Figura 41).

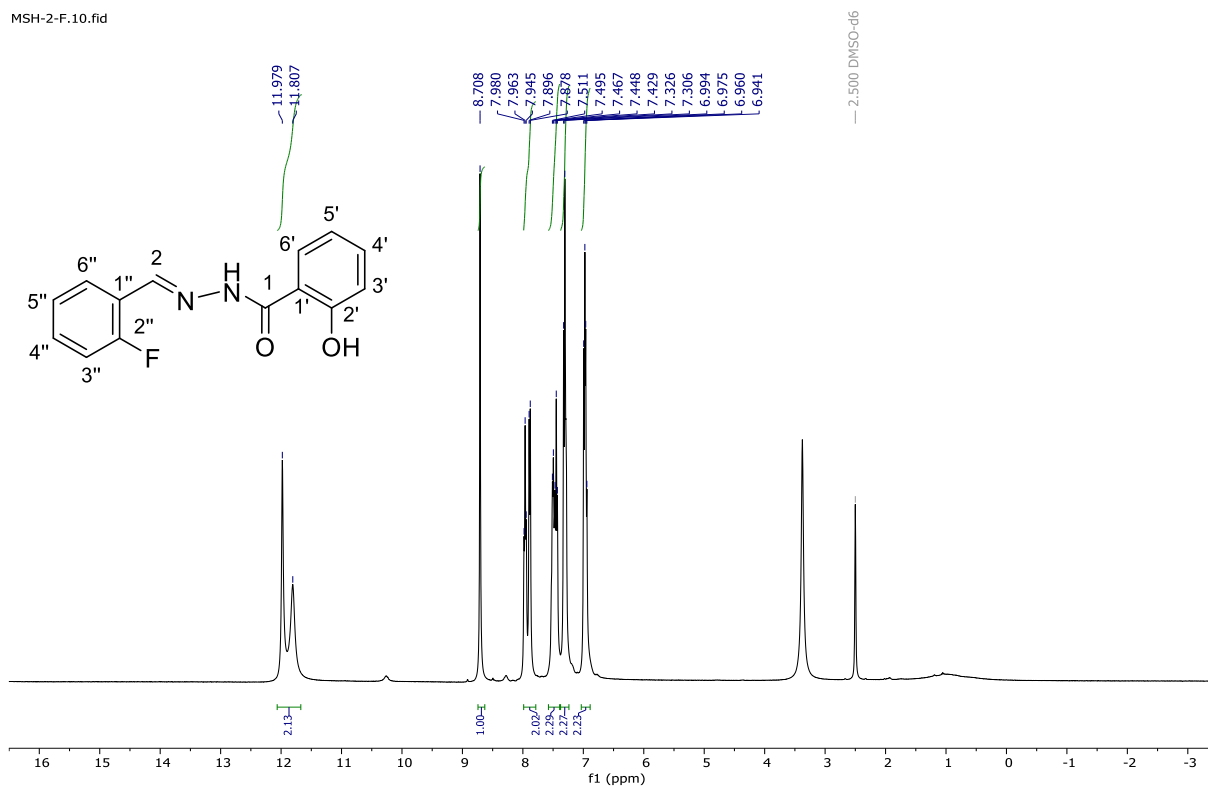
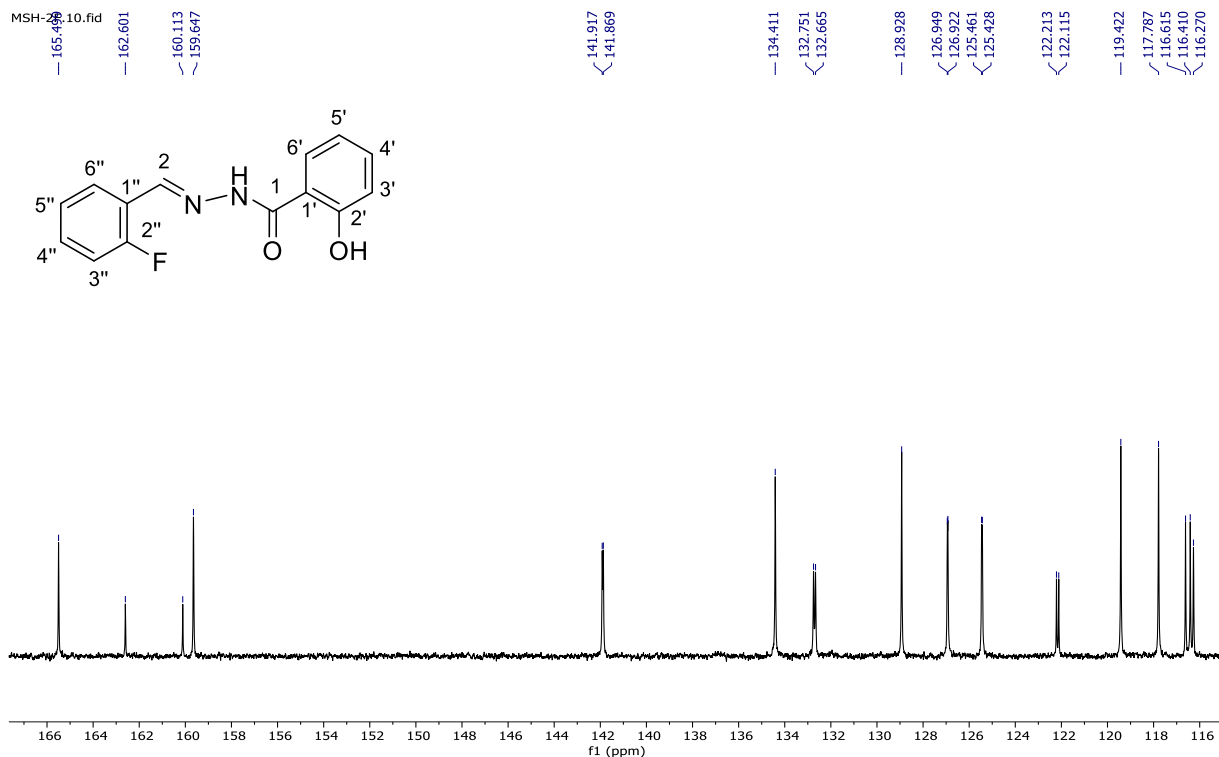


Figura 40. Espectro  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz) del compuesto **89** de la serie 3.



**Figura 41. Espectro  $^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz) del compuesto 90 de la serie 3.**

La serie 4 de bases de Schiff se diseñó con el objetivo de mejorar la lipofilicidad de los derivados de bases de Schiff al incorporar un grupo preniloxi en la hidracida. El compuesto **103** fue obtenido a partir del éster metil salicilato mediante alquilación en presencia de cloruro de prenilo.

En la (Figura 42) se muestra el espectro  $^1\text{H}$  RMN que corrobora la síntesis del precursor **103** donde se confirma la alquilación del éster y la señal del OH desaparece y se observan las señales del prenilo las cuales aparecen de la siguiente forma; en 1.73 y 1.77 ppm aparecen los metilos como singuletes, el grupo metoxilo aparece en 3.88 ppm como singulete, en 4.62 ppm aparecen los protones del metileno como un doblete, el metino muestra un desplazamiento de 5.50 ppm y de 6.94 a 7.78 ppm los protones aromáticos.



MS prenil F18-27.10.fid

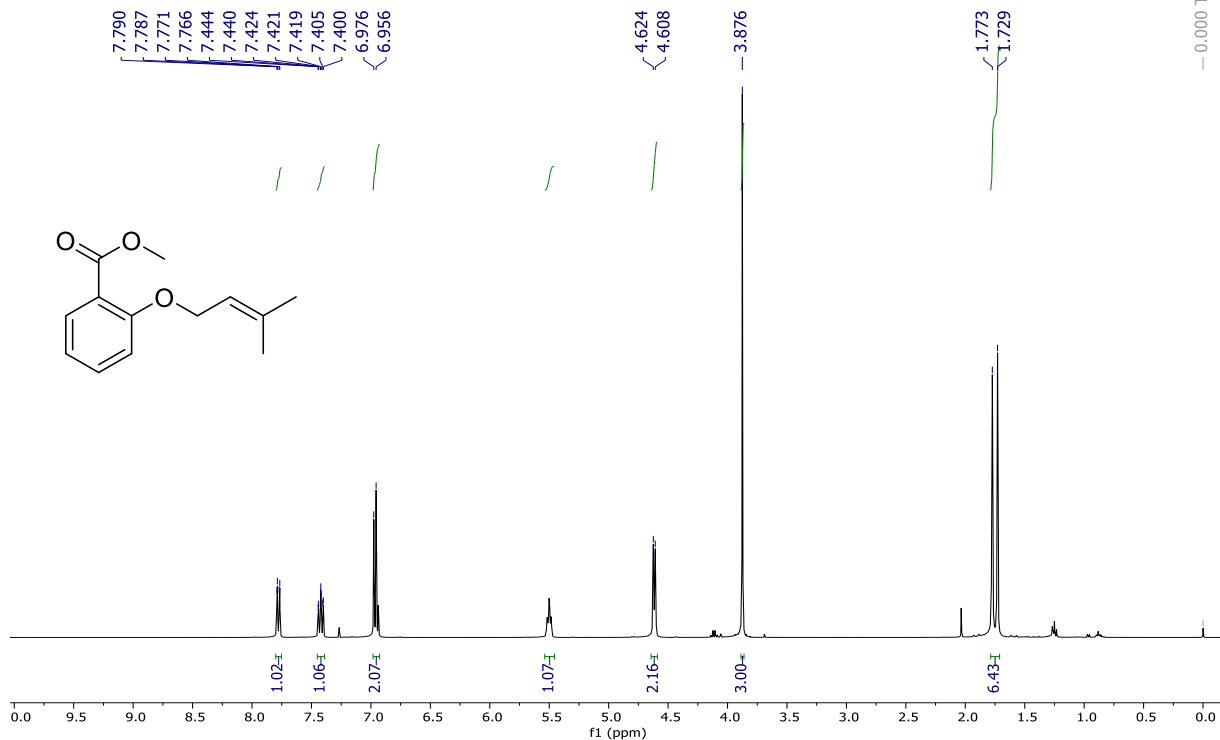


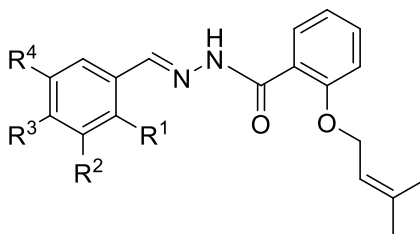
Figura 42. Espectro  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) del éster prenilado **104**.

Posteriormente, en presencia de  $\text{NH}_2\text{NH}_2$  se obtuvo la hidracida **104** y para confirmar la síntesis en el  $^1\text{H}$  RMN se observa que el  $\text{OCH}_3$  del éster desaparece y en cambio se observan los protones del  $\text{NH}_2$  entre 4.14 ppm y el  $\text{NH}$  en 9.07 ppm (Figura 43). Para confirmar la síntesis de bases de Schiff, se observa el espectro de  $^1\text{H}$  para el compuesto **119** y la señal que demuestra la formación de la imina es el singulete en 7.94 ppm y el protón del  $\text{NH}$  en 11.21 ppm. Las señales aromáticas corresponden al benceno *orto* sustituido que corresponde a la hidracida y al benceno trisustituido con grupos metoxi (Figura 44).



Los derivados **105-120** se obtuvieron mediante la condensación con aldehídos sustituidos con grupos electroattractores y electrodonadores. Los rendimientos fueron variables, desde bajos hasta muy buenos (44-75%) (Tabla 7).

**Tabla 7. Patrón de sustitución de bases de Schiff serie 4.**



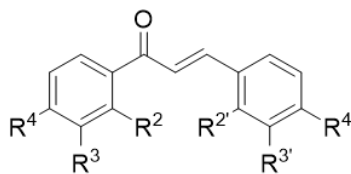
Base de Schiff	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Rto. %
<b>105</b>	NO <sub>2</sub>	H	H	H	<b>93</b>
<b>106</b>	H	NO <sub>2</sub>	H	H	<b>75</b>
<b>107</b>	H	H	NO <sub>2</sub>	H	<b>78</b>
<b>108</b>	F	H	H	H	<b>77</b>
<b>109</b>	H	F	H	H	<b>70</b>
<b>110</b>	H	H	F	H	<b>67</b>
<b>111</b>	Cl	H	H	H	<b>66</b>
<b>112</b>	H	Cl	H	H	<b>63</b>
<b>113</b>	H	H	Cl	H	<b>44</b>
<b>114</b>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	<b>78</b>
<b>115</b>	H	CF <sub>3</sub>	H	H	<b>73</b>
<b>116</b>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	<b>83</b>
<b>117</b>	H	OCH <sub>3</sub>	O-ger	H	<b>67</b>
<b>118</b>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	<b>50</b>
<b>119</b>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	<b>91</b>
<b>120</b>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	<b>77</b>

### 6.3 Evaluación biológica de la serie de chalconas en *Leishmania mexicana*.

Se determinó la capacidad de inhibición metabólica en promastigotes de *Leishmania mexicana* a una concentración inicial de 5 µg/mL (Tabla 8). Los resultados mostraron que once de los veinticinco derivados presentaron un porcentaje de inhibición cercano o mayor al 50%. No obstante, ninguno superó la inhibición producida por el fármaco de referencia.

Como primer análisis de relación estructura-actividad, se observa que la sustitución con el grupo O-prenilo incrementa la actividad con respecto al grupo O-geranilo, como fue reportado por (Chacon-Vargas et al., 2019). Adicionalmente, se observa que cuando la unidad de isopreno se encuentra sustituido en el anillo A los compuestos muestran un mayor efecto de inhibición contra *Leishmania* ya que siete de ellos presentaron porcentajes de inhibición metabólica  $\geq 50\%$ . Mientras que solo cuatro compuestos sustituidos con O-prenilo en el anillo B mostraron una inhibición  $\geq 50\%$ . Esto concuerda con (S. Gupta et al., 2014) quienes sugieren que la naturaleza de sustituciones en el anillo A y B son de gran importancia para la actividad leishmanicida. Entre los análogos sustituidos con grupos O-alquenilos, una chalcona sustituida con el grupo O-geranilo en el anillo A mostró buena inhibición en modelos *in vitro* e *in vivo* contra *L. donovani*.

Como parte de la variabilidad estructural, la serie de chalconas reportadas en este trabajo pusieron en evidencia que la incorporación de grupos nitro, cloro, flúor, trifluorometilo y *N,N*-dimetilamina están relacionados con una mejor actividad leishmanicida en comparación a la sustitución con grupos metoxi, como se reportó previamente (Espinoza-Hicks et al., 2019). En contraste, una serie de chalconas sustituidas con un grupo electroatractor como el flúor, no mostraron una actividad inhibitoria significativa en amastigotes de *L. braziliensis*. Contrario a la presencia de un grupo metoxi, el cual actúa como un sistema electrodonador y resultó ser más activo. Cabe mencionar que esos grupos solo fueron sustituidos en el anillo B de la chalconas (González et al., 2020). Al respecto, una serie de chalconas polimetoxiladas demostró mejor actividad contra *Leishmania* cuando estos grupos fueron localizados en el anillo A (Bello et al., 2011).

**Tabla 8. Efecto del patrón de sustitución de O-prenil chalconas en la actividad leishmanicida.**


Chalcona	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>2'</sup>	R <sup>3'</sup>	R <sup>4'</sup>	[μM]	% Inhibición metabólica
<b>6</b>	NO <sub>2</sub>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	13.61	<b>72.12 ± 3.13</b>
<b>7</b>	H	NO <sub>2</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	13.61	<b>22.60 ± 3.75</b>
<b>8</b>	H	H	NO <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	13.61	<b>4.22 ± 0.37</b>
<b>9</b>	F	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	14.69	<b>7.11 ± 2.17</b>
<b>10</b>	H	F	H	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	14.69	<b>32.27 ± 1.94</b>
<b>11</b>	H	H	F	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	14.69	<b>48.27 ± 1.30</b>
<b>12</b>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	12.81	<b>68.19 ± 2.09</b>
<b>13</b>	H	CF <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	12.81	<b>51.20 ± 1.46</b>
<b>14</b>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	12.81	<b>14.72 ± 5.48</b>
<b>15</b>	Cl	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	14.01	<b>26.35 ± 4.92</b>
<b>16</b>	H	Cl	H	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	14.01	<b>26.73 ± 7.18</b>
<b>17</b>	H	H	Cl	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	14.01	<b>35.0 ± 6.94</b>
<b>18</b>	H	H	<i>N,N</i> - dimetilamina	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	13.68	<b>2.39 ± 0.07</b>
<b>19</b>	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	H	NO <sub>2</sub>	H	13.61	<b>92.27 ± 3.36</b>
<b>20</b>	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	H	H	NO <sub>2</sub>	13.61	<b>28.18 ± 4.88</b>
<b>21</b>	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	F	H	H	14.69	<b>44.01 ± 9.59</b>
<b>22</b>	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	H	F	H	14.69	<b>50.40 ± 3.94</b>
<b>23</b>	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	H	H	F	14.69	<b>25.69 ± 8.44</b>
<b>24</b>	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	CF <sub>3</sub>	H	H	12.81	<b>5.92 ± 5.45</b>
<b>25</b>	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	H	CF <sub>3</sub>	H	12.81	<b>92.56 ± 0.20</b>
<b>26</b>	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	H	H	CF <sub>3</sub>	12.81	<b>88.36 ± 0.72</b>
<b>27</b>	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	Cl	H	H	14.01	<b>21.34 ± 4.66</b>
<b>28</b>	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	H	Cl	H	14.01	<b>63.39 ± 1.99</b>
<b>29</b>	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	H	H	Cl	14.01	<b>66.92 ± 2.33</b>
<b>30</b>	H	OCH <sub>3</sub>	O-pre	H	H	<i>N,N</i> - dimetilamina	13.68	<b>9.26 ± 1.07</b>
<b>Anfotericina B</b>	–	–	–	–	–	–	5.41	<b>99.99</b>



Al evaluar las diferencias entre los isómeros estructurales se puede notar que ocho de las chalconas mostraron inhibición metabólica mientras que sus isómeros estructurales no lo hicieron. Tal es el caso de la chalcona **12** sustituida con un grupo O-prenilo en el anillo *B* y un CF<sub>3</sub> en posición *orto* que mostró una mayor inhibición metabólica (68.19%) que su isómero **24** (5.92%) (Tabla 8). Asimismo, las chalconas **19** (92.27%) y **26** (88.36%) sustituidas con el grupo O-prenilo en el anillo *A* mostraron un mayor porcentaje de inhibición que sus isómeros **7** (22.60%) y **14** (14.72%) respectivamente. De manera contraria, los pares de chalconas **15** y **27** (*orto*-Cl sustituidas), **8** y **20** (*para*-NO<sub>2</sub> sustituidas) donde ningún isómero mostro inhibición ≥50%. Por otra parte, **13** y **25** (*meta*-CF<sub>3</sub> sustituidas) mostraron inhibición ≥50% (Tabla 8).

Las chalconas **6**, **11**, **12**, **13**, **19**, **21**, **22**, **25**, **26**, **27** y **29** fueron seleccionadas y evaluadas a diferentes concentraciones con el objetivo de obtener los valores de CI<sub>50</sub> (Tabla 9). Se puede notar que la mayor inhibición corresponde a los compuestos que tienen grupos electroattractores (CF<sub>3</sub>, F, Cl y NO<sub>2</sub>) en contraste con el grupo electrodonador (*N,N*-dimetilamina) el cual mostró la inhibición más baja contra *L. mexicana*. De los veinticinco compuestos evaluados once mostraron IS>10 y de manera contraria en la serie de chalconas con grupos metoxi previamente reportada, solo 2 de 20 compuestos mostraron selectividad contra *L. mexicana*.

Los resultados mostraron que los sustituyentes en posición *meta* favorecen el efecto leishmanicida como se observa en las chalconas **13**, **19**, **22**, **25** y **28**. Los tres compuestos más activos fueron **12** (*orto*-CF<sub>3</sub> en el anillo *A*), **19** (*meta*-NO<sub>2</sub> en el anillo *B*) y **25** (*meta*-CF<sub>3</sub> en el anillo *B*) con un CI<sub>50</sub> <10 μM. De la misma forma, derivados de trimetoxi-chalconas con sustituyentes en *orto* y *meta* en el anillo *A* reportaron un incremento en la actividad leishmanicida. Un análisis teórico de las propiedades electrónicas señaló la importancia estérica del grupo carbonilo y la contribución electrónica a la actividad biológica en este tipo de derivados (Bello et al., 2011)

**Tabla 9. Efecto inhibitorio y citotoxicidad de chalconas O-preniladas.**

Compuesto	CI <sub>50</sub> (μM) <i>L. mexicana</i>	CC <sub>50</sub> (μM) Macrófagos J774 A.1	IS CC50/IC50
19	4.57 (3.70-5.47)	>1360.91	>297.62
12	8.04 (7.58-8.50)	>1280.74	>159.24
25	8.22 (7.43-8.99)	>1280.74	>155.76
6	10.13 (9.36-10.91)	>1360.91	>134.41
28	11.15 (10.45-11.85)	>1401.19	>125.63
26	10.58 (10.04-11.12)	>1280.74	>121.07
29	13.70 (13.0-14.43)	>1401.19	>102.25
22	16.69 (15.57-17.80)	>1468.90	>88.03
21	17.68 (16.72-19.01)	>1468.90	>82.24
13	15.88 (15.06-16.73)	>1280.74	>80.65
11	18.95 (18.01-19.89)	>1468.90	>77.52
<b>Anfotericina B</b>	0.352 (0.330-0.380)	121.69 (115.80-127.57)	346

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

El análisis del efecto citotóxico en macrófagos murinos destaca que todos los compuestos evaluados mostraron ser menos tóxicos que la anfotericina B, con una CC<sub>50</sub> al menos diez veces mayor (Tabla 9). La concentración exacta a la cual los compuestos reducen la viabilidad celular en un 50% no pudo ser determinada debido a que la máxima concentración evaluada fue de 500 μg/mL donde el DMSO no excede el 5%, ya que concentraciones mayores son citotóxicas. La serie de O-geranilchalconas con Cl, F y NO<sub>2</sub> como grupos funcionales mostraron valores más bajos de CC<sub>50</sub> (55.80-480-39 μM) (Chacon-Vargas et al., 2019) la serie de O-prenilchalconas (>1280.74-1468.90 μM) reportada en este trabajo. En comparación con los valores de citotoxicidad de la serie de chalconas preniloxi con grupos metoxi fueron similares (824.8-1752.6 μM), a excepción del compuesto **L7** (Figura 20) que fue altamente tóxico (25.6 μM).

El índice de selectividad (IS) es usado para estimar la toxicidad de un compuesto sobre las células del hospedero comparado con el patógeno. Un compuesto es considerado selectivo si el  $IS \geq 10$ , lo cual indica que el compuesto afectará principalmente al parásito (V. A. F. F. M. Dos Santos et al., 2013; Weniger et al., 2001). Los resultados mostraron que las once chalconas fueron selectivas contra *L. mexicana* (Tabla 9). La chalcona **19** sustituida con un grupo prenilo en el anillo *A* y un grupo  $NO_2$  en posición *meta* en el anillo *B*, fue el compuesto hit con el mayor IS ( $>297.62$ ), que además fue muy cercano al del fármaco de referencia ( $IS=346$ ). De manera interesante el compuesto **L10** (Figura 20) reportado por (Chacon-Vargas et al., 2019) fue el hit de esa serie con un  $IS=21.46$ , el cual de igual forma fue sustituido con un grupo *meta*- $NO_2$  en el anillo *B* y un grupo geranilo en el anillo *A*. Resumiendo, las chalconas que contienen un sustituyente  $NO_2$  en posición *meta* demostraron el mejor efecto leishmanicida y cuando la unidad de geranilo es cambiada por prenilo, resulta en un incremento de la selectividad. Un estudio realizado con 4-nitrochalcona mostró potencial para reducir la viabilidad de *L. amazonensis* provocando cambios morfológicos y bioquímicos compatibles con una muerte celular por apoptosis (Assolini et al., 2020).

El análisis de relación estructura-actividad de las chalconas seleccionadas como las más activas muestra la posición de los sustituyentes, cinco de ellas sustituidas en posición *meta*, tres en posición *para* y tres en *orto* (Figura 45). Esto sugiere que la posición *meta* es la que más favorece la actividad biológica y debe ser considerada para próximos diseños de compuestos con potencial leishmanicida. Algo interesante que resalta en los resultados, es que siete de los once compuestos que mostraron selectividad contra *L. mexicana* fueron chalconas fluoradas con grupos  $CF_3$  y  $F$  en posición *orto*, *meta* y *para* (Figura 45). En años recientes, un 20% de los fármacos en el mercado son fármacos fluorados (Inoue, Sumii, & Shibata, 2020). Los grupos flúor y trifluorometilo pueden modular las propiedades fisicoquímicas como la lipofilidad y en consecuencia incrementa la afinidad de unión con biomoléculas (Michalkova et al., 2021; Schiesser et al., 2020). En este trabajo el  $F$  y  $CF_3$  son cruciales para conseguir una mayor actividad leishmanicida independientemente si la posición es en *orto*, *meta* o *para* cómo se observó en los compuestos **11**, **12**, **13**, **21**,



22, 28 y 29 (Figura 45). No obstante, el CF<sub>3</sub> sobresale al mostrar aún mayor selectividad. De manera contraria, la presencia simultánea de un grupo CF<sub>3</sub> y O-geranilo, tiende a disminuir la actividad leishmanicida (Chacon-Vargas et al., 2019). Lo cual sugiere que la combinación de un CF<sub>3</sub> y un grupo O-prenilo, son sustituyentes esenciales para ejercer un efecto inhibitorio contra *Leishmania*.

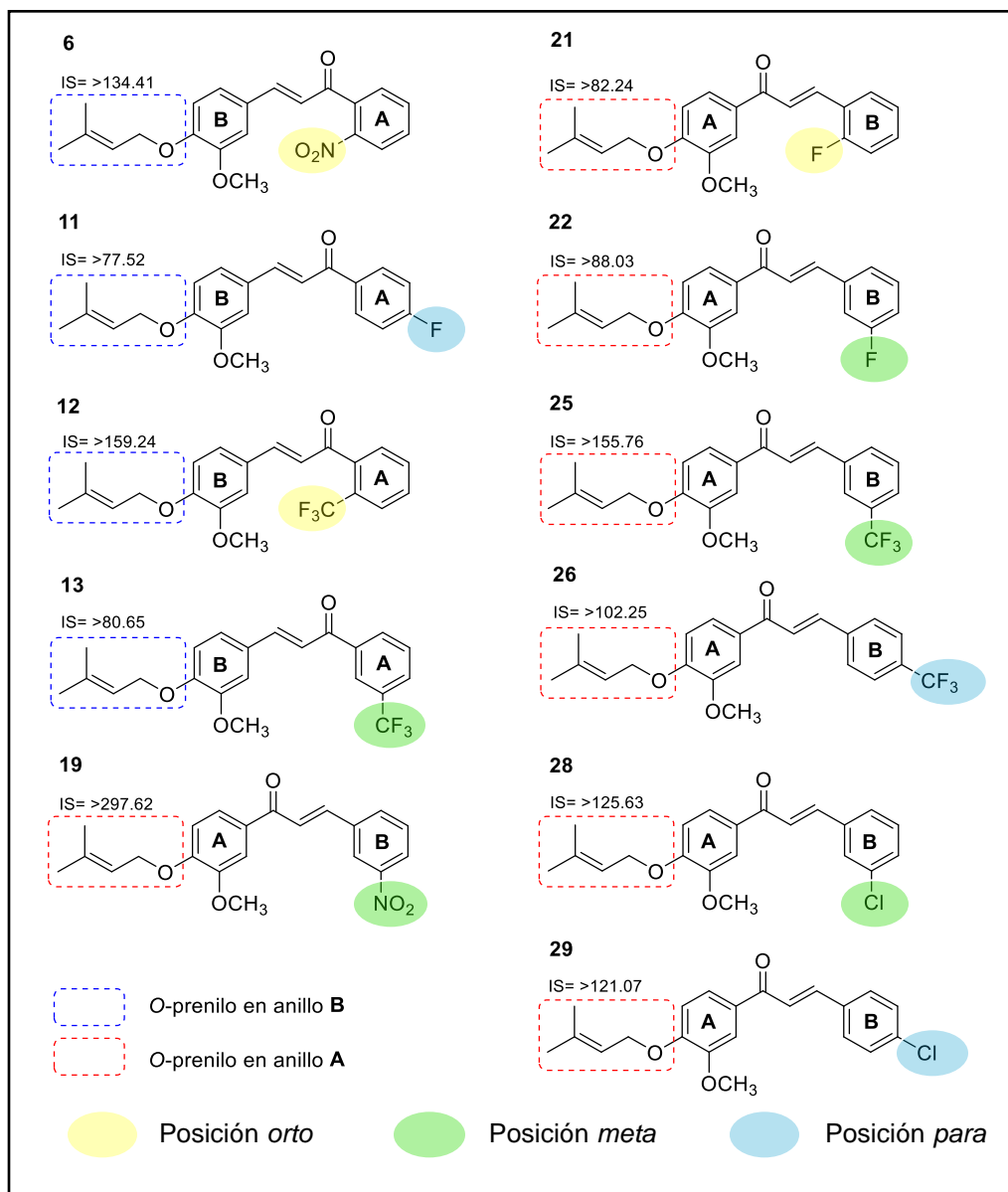


Figura 45. Análisis de relación estructura-actividad de las moléculas más potentes.

#### 6.4 FRD como target de *Leishmania mexicana*: Análisis in silico.

Hasta la fecha no se han reportados estructuras terciarias de la enzima fumarato reductasa de *L. mexicana*. Considerando que la FRD puede ser una diana molecular específica para el diseño de antiparasitarios, en este trabajo se reporta el modelo tridimensional construido por modelado por homología (Figura 46).

La precisión del modelo fue evaluada y se validó que la secuencia de aminoácidos se acomodara con un buen valor de índice de Rd.HMM (Martínez-Castilla & Rodríguez-Sotres, 2010). Posteriormente, con el fin de identificar potenciales sitios de unión en la FRD se realizó un acoplamiento molecular ciego con todas las moléculas de chalconas. Comparado a un enfoque clásico donde el sitio de unión es limitado a una región específica de la proteína, este tipo de enfoque permite explorar la superficie completa de la proteína target con el objetivo de encontrar posibles sitios de unión. Esto resulta de gran utilidad cuando no se conoce el sitio de unión en dianas moleculares con compuestos de interés biológico (Hetényi & Van Der Spoel, 2002; Iorga, Herlem, Barré, & Guillou, 2006; Y. Liu et al., 2019).

Una vez completado el acoplamiento molecular, se inspeccionaron visualmente los conformeros para seleccionar los de menor energía de afinidad de unión (Apéndices-Figuras S1-S22). Asimismo, debían cumplir el criterio de estar acoplado cerca o en el sitio de unión de los sustratos de la enzima. Con el objetivo de identificar los sitios importantes de nuestro modelo se comparó con la estructura de la FRD de *Saccharomyces cerevisiae* la cual si cuenta con una estructura cristalográfica (Kim et al., 2018). Aun cuando la *LmxFRD* comparte una baja identidad en la secuencia de aminoácidos con la *S. cerevisiae*, el alineamiento estructural mostró que la estructura de ambas es muy similar (Figura 46), lo cual es común entre las familias de estas proteínas (Riveros-Rosas, Julián-Sánchez, Villalobos-Molina, Pardo, & Piña, 2003).

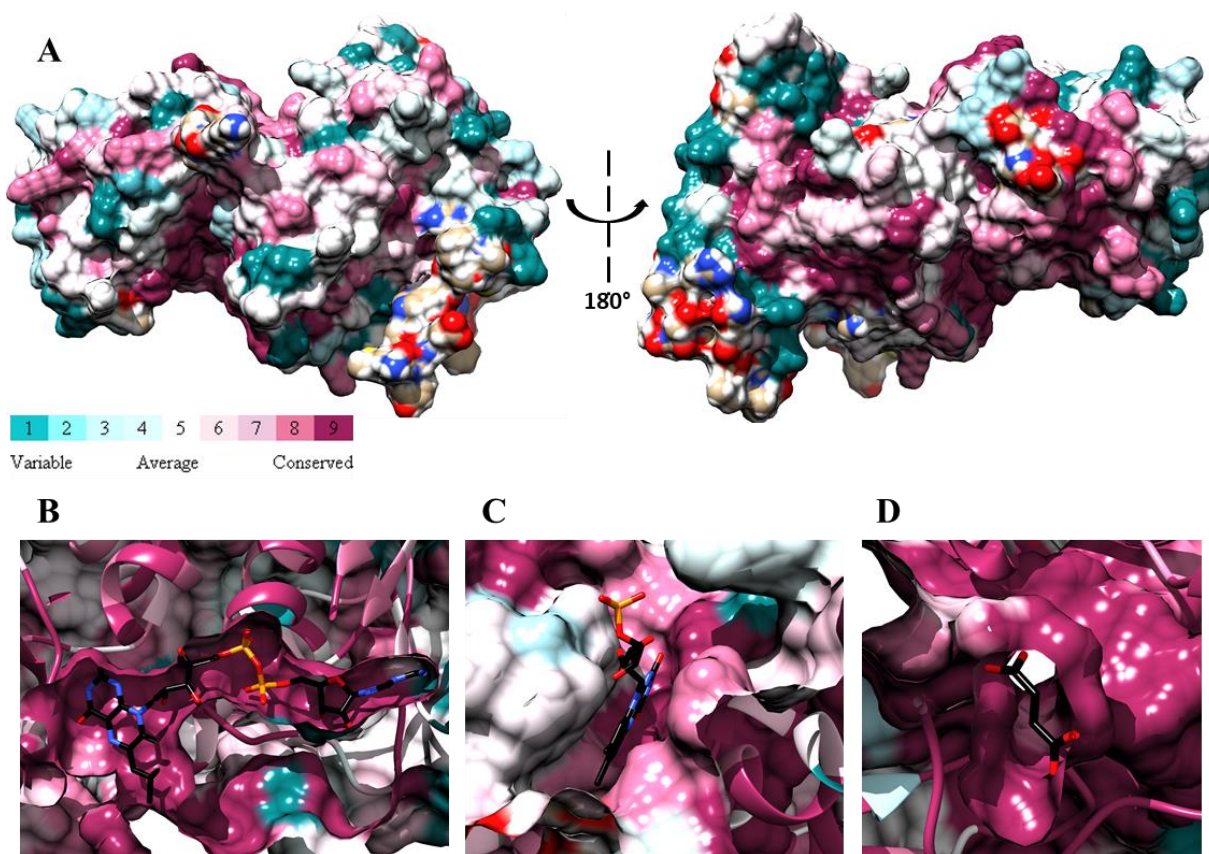


**Figura 46. Comparación estructural de la fumarato reductasa.**

Alineamiento estructural entre el modelo por homología de la fumarato reductasa de *Leishmania mexicana* (naranja) y el cristal de la estructura de la fumarato reductasa de *Saccharomyces cerevisiae* (PDB:5ZYN) (azul).

La fumarato reductasa de *S. cerevisiae* fue cocrystalizada con flavín adenín dinucleótido (FAD), flavín adenín mononucleótido (FMN) y succinato. Los sitios de unión del FAD y el succinato estaban bien respaldados por el mapa de densidad electrónica, además se encontró y caracterizó un segundo sitio de unión de nucleótidos en esta enzima (Kim et al., 2018).

En nuestro modelo dos sitios de unión fueron identificados, los cuales se designaron como sitio I (sitio activo- sitio de unión al fumarato) y sitio II (segundo sitio de unión al FAD). El análisis de conservación de residuos de la FRD de *S. frigidimarina*, *S. cerevisiae* y *L. mexicana* mostró que los residuos involucrados en el sitio de unión al sustrato y a los cofactores son altamente conservados entre estas enzimas (Figura 47).

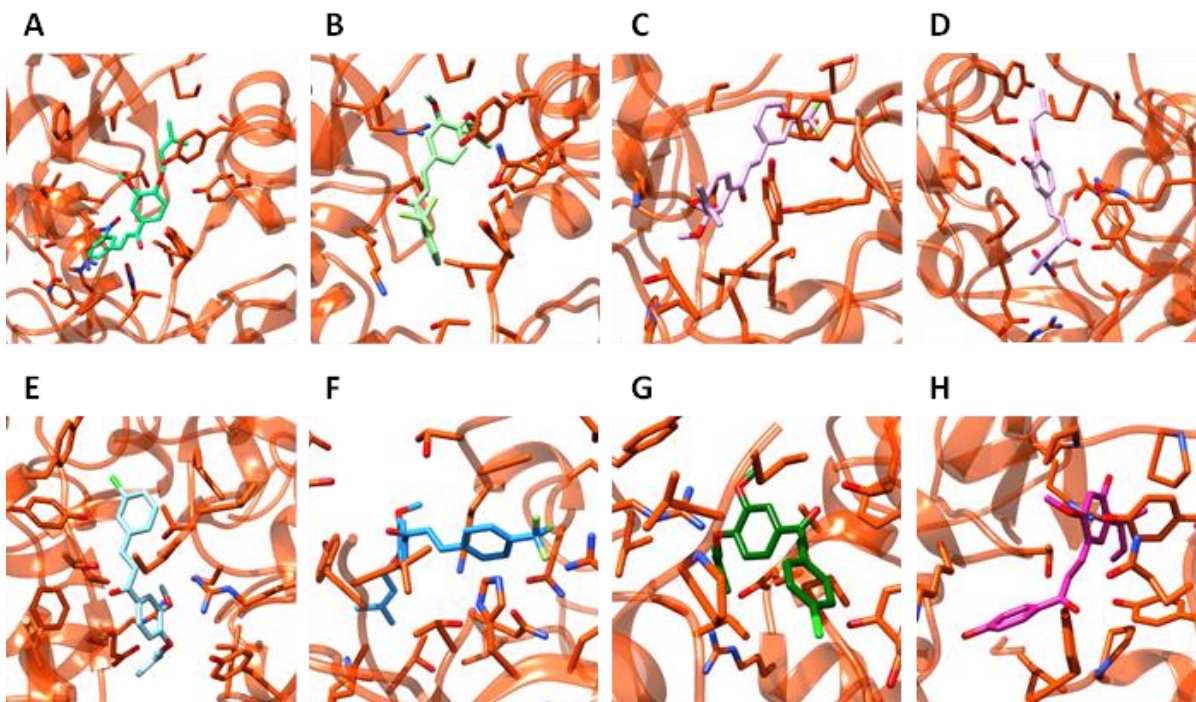


**Figura 47. Conservación de residuos.**

(A) Representación de la superficie del modelo por homología de fumarato reductasa de *L. mexicana*, el esquema de color muestra la conservación de residuos. (B) Sitio de unión al FAD, (C) segunda molécula de FAD y (D) unión de fumarato en la FRD de *L. mexicana*, asimismo se muestra la conservación de residuos. Las moléculas de FAD, FMN y succinato se muestran como barras y se superpusieron en función de la alineamiento estructural entre la fumarato reductasa de *S. cerevisiae* (PDB:5ZYN) y el modelo de homología de fumarato reductasa de *L. mexicana*.

Cuando se analizó el acoplamiento molecular se pudo observar que las chalconas con actividad biológica más relevante **19**, **12**, **25**, **6**, **28**, **29**, **26** ( $IS \geq 100$ ) se unieron al sitio I y sitio II, lo cual puede ser un indicativo de que dependiendo de la presencia o ausencia de fumarato en la LmxFRD las chalconas pueden unirse al sitio I o sitio II. La (Figura 48) muestra el acoplamiento de siete chalconas con mayor relevancia en la actividad biológica y de la LicA, a excepción de la chalcona **26** que se observa unida al sitio II, las otras seis chalconas se encuentran unidas al sitio I. No obstante, estas moléculas también mostraron afinidad por el sitio II.





**Figura 48. Acoplamiento molecular ciego.**

Las chalconas con la selectividad más alta por *Leishmania* (A) 19, (B) 12, (C) 25, (D) 6, (E) 28, (F) 29 acopladas en el sitio I y (G) 26 y LicA (H) unidas en el sitio II del modelo por homología de la fumarato reductasa de *L. mexicana*. Los residuos se localizaron a <math><5 \text{ \AA}</math> de distancia de las moléculas. Los átomos de nitrógeno son azules, los de oxígeno son rojos y los de cloro son verdes.

La relevancia del segundo sitio de unión de nucleótidos ha sido reportada y explorada en la FRD de *S. cerevisiae*. Este sitio extra fue detectado cerca del sitio activo y es capaz de oxidar cofactores de flavina como la riboflavina, FMN y FAD, los cuales son específicos para ese sitio de la proteína. Esto permite una transferencia directa de electrones entre el cofactor y el segundo sitio debido a la proximidad entre estos, esto sugiere que puede ser importante para mantener un ambiente oxidativo debido al remplazo de moléculas oxidadas de FAD (Kim et al., 2018). Por lo tanto, moléculas que sean capaces de unirse con buena afinidad a ese segundo sitio podrían ser capaz de modular la actividad de la fumarato reductasa.

Las conformaciones seleccionadas y la energía de unión de cada chalcona se encuentran reportadas en la (Tabla 10). Las energías de unión calculadas indican que las chalconas tienen afinidad por la *LmxFRD* pero este valor no es capaz de determinar que tan potente es cada ligando. Uno de los principales inconvenientes



del docking es la falta de precisión en las funciones de puntuación (Guedes, Pereira, & Dardenne, 2018; Stanzione, Giangreco, & Cole, 2021). Estas son funciones matemáticas que se emplean para predecir la mejor pose de un ligando y la afinidad por una proteína de interés (Ramaswamy, Balasubramanian, & Rajagopalan, 2021). Las funciones de puntuación deben ser capaces de diferenciar entre compuestos activos o inactivos, ya que la calidad de los resultados del docking dependen de la precisión de estas funciones (Charifson, Corkery, Murcko, & Walters, 1999; Wang, Lu, & Wang, 2003).

En este trabajo más de la mitad de las chalconas evaluadas mostraron buena afinidad por ambos sitios y solo dos de ellos se unieron de manera exclusiva al sitio I. La energía de unión para el sitio I se mantuvo en un rango de -7.0 a -8.6 Kcal/mol, lo cual indica buena afinidad por el sitio de unión al sustrato (Tabla 10). La mayoría de los compuestos mostró acoplamiento en el sitio II. La energía de unión de las chalconas que se unieron a este probable segundo sitio de unión de nucleótidos se mantuvo entre -7.5 a -8.7 Kcal/mol. Debido a los antecedentes de la Licochalcona A, también se exploró su modo de unión con la proteína y de manera interesante esta solo mostró afinidad por el sitio II con una energía de unión de -8.1 Kcal/mol.

La combinación de técnicas computacionales y experimentales ha sido de gran importancia en la identificación y desarrollo de nuevos compuestos con actividad farmacológica (Ferreira, Dos Santos, Oliva, & Andricopulo, 2015). En la búsqueda de moléculas bioactivas es muy importante el análisis de las propiedades farmacocinéticas y de toxicidad, ya que en el desarrollo de fármacos esta es una de las principales razones por la cual los candidatos fallan en las fases clínicas. En consecuencia, es importante que exista un balance entre la potencia y las propiedades de absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad (ADMET) de moléculas con potencial farmacéutico. Al respecto, se han propuesto diversas reglas para predecir que tan similar puede ser una molécula comparado con un fármaco que ya ha sido aprobado, este término se conoce como *drug-likeness*. Las reglas que guían dichas predicciones y están basadas en las propiedades moleculares comenzaron con las propuestas por Lipinski y las cuales se basaron en



fármacos que son administrados por vía oral (Lipinski, 2000). Estas reglas sugieren que una molécula debe tener un peso molecular  $\leq 500$ ,  $\leq 5$  donadores de enlaces por puentes de hidrógeno (HBD),  $\leq 10$  aceptores de enlaces por puentes de hidrógeno (HBA) y un coeficiente de partición octanol-agua (LogP)  $\leq 5$ .

Posteriormente, se han ido añadiendo nuevos filtros como las reglas de Veber, Egan, Ghose que incluyen otros parámetros como el número de enlaces rotables permitidos que no debe ser  $> 10$ , el área de superficie polar topológica (TPSA) los cuales se relacionan con la permeabilidad. Entre otros, se destacan el número total de átomos (20-70), el número de anillos (1-4), la refractividad molar (40-130). Si los compuestos evaluados no infringen más de dos reglas esto sugiere una alta probabilidad de tener una buena biodisponibilidad oral (Veber et al., 2002)(Egan & Lauri, 2002)(Ghose, Viswanadhan, & Wendoloski, 1998).

La serie de chalconas fue sometida a un análisis *in silico* (Tabla 10) para predecir las propiedades fisicoquímicas y de toxicidad empleando el software DataWarrior y el servidor SwissADME (Sander, Freyss, Korff, & Rufener, 2015)(Daina, Michielin, & Zoete, 2017). Los resultados mostraron que todos los compuestos obedecen las reglas para fármacos orales. El peso molecular de las chalconas varía en un rango de (340.4 a 390.4 g/mol), no presenta donadores de hidrógenos (HBD), presentan de 3 a 6 aceptores de hidrógenos (HBA) y el número de enlaces rotables varía entre (5-8). Los parámetros que son considerados para evaluar la capacidad de una molécula de atravesar las membranas biológicas son el área de superficie polar topológica (TPSA) y el coeficiente de partición octanol-agua (LogP). Las chalconas sustituidas con el grupo  $\text{NO}_2$  mostraron valores de TPSA mayores (81.35 Å), mientras que las sustituidas con  $\text{CF}_3$  mostraron los valores más bajos (31.53 Å) lo cual indica una mayor capacidad para atravesar las membranas biológicas. Los valores de LogP variaron entre (3.71 a 5.58) los cuales también indican mayor carácter lipofílico y en consecuencia su solubilidad en agua es de moderada a poco solubles con valores de LogS entre (-5.84 a -5-04).

**Tabla 10. Predicción de propiedades fisicoquímicas y toxicológicas de chalconas O-preniladas.**

Chalcona	Propiedades ADME						Riesgos toxicológicos				Docking		
	PM	HBD	HBA	TPSA	LogP	LogS	SA	MUT	TUM	IRRIT	RE	Energía unión (kcal/mol)	Sitio unión
6	367.4	0	5	81.35	3.74	-5.04	3.30	Ninguno	Alto	Ninguno	Ninguno	-8.0 -8.0	Sitio II Sitio I
7	367.4	0	5	81.35	3.76	-5.04	3.30	Ninguno	Alto	Ninguno	Ninguno	-8.1 -7.0	Sitio II Sitio I
8	367.4	0	5	81.35	3.71	-5.04	3.19	Ninguno	Alto	Ninguno	Ninguno	-8.2	Sitio II
9	340.39	0	4	35.53	4.82	-5.14	3.14	Ninguno	Alto	Ninguno	Ninguno	-7.9	Sitio II
10	340.39	0	4	35.53	4.82	-5.14	3.12	Ninguno	Alto	Ninguno	Ninguno	-8.1	Sitio II
11	340.39	0	4	35.53	4.84	-5.14	3.10	Ninguno	Alto	Ninguno	Ninguno	-8.1 -7.8	Sitio I Sitio II
12	390.4	0	6	35.53	5.56	-5.57	3.32	Ninguno	Alto	Ninguno	Ninguno	-7.8 -7.2	Sitio II Sitio I
13	390.4	0	6	35.53	5.56	-5.57	3.29	Ninguno	Alto	Ninguno	Ninguno	-8.6 -8.3	Sitio I Sitio II
14	390.4	0	6	35.53	5.56	-5.57	3.21	Ninguno	Alto	Ninguno	Ninguno	-8.6	Sitio II
15	356.84	0	3	35.53	5.04	-5.84	3.19	Ninguno	Alto	Ninguno	Ninguno	-7.7	Sitio II
16	356.84	0	3	35.53	5.05	-5.84	3.10	Ninguno	Alto	Ninguno	Ninguno	-7.8 -7.3	Sitio II Sitio I
17	356.84	0	3	35.53	5.02	-5.84	3.10	Ninguno	Alto	Ninguno	Ninguno	-8.0 -7.1	Sitio II Sitio I
18	365.47	0	3	38.77	4.5	-5.22	3.26	Ninguno	Alto	Ninguno	Ninguno	-8.4	Sitio I
19	367.4	0	5	81.35	3.74	-5.04	3.31	Ninguno	Alto	Ninguno	Ninguno	-8.0	Sitio I
20	367.4	0	5	81.35	3.77	-5.04	3.23	Ninguno	Alto	Ninguno	Ninguno	-8.3 -7.8	Sitio I Sitio II
21	340.39	0	4	35.53	4.83	-5.14	3.15	Ninguno	Alto	Ninguno	Ninguno	-7.9 -7.6	Sitio II Sitio I
22	340.39	0	4	35.53	4.8	-5.14	3.14	Ninguno	Alto	Ninguno	Ninguno	-8.0 -7.6	Sitio I Sitio II
23	340.39	0	4	35.53	4.83	-5.14	3.13	Ninguno	Alto	Ninguno	Ninguno	-7.6 -7.5	Sitio I Sitio II
24	390.4	0	6	35.53	5.55	-5.57	3.38	Ninguno	Alto	Ninguno	Ninguno	-8.2 -7.6	Sitio II Sitio I
25	390.4	0	6	35.53	5.58	-5.57	3.31	Ninguno	Alto	Ninguno	Ninguno	-8.7	Sitio II
26	390.4	0	6	35.53	5.56	-5.57	3.28	Ninguno	Alto	Ninguno	Ninguno	-8.5 -8.3	Sitio II Sitio I
27	356.84	0	3	35.53	5.05	-5.84	3.27	Ninguno	Alto	Ninguno	Ninguno	-7.9	Sitio II
28	356.84	0	3	35.53	5.05	-5.84	3.20	Ninguno	Alto	Ninguno	Ninguno	-8.0 -7.3	Sitio II Sitio I
29	356.84	0	3	35.53	5.04	-5.84	3.15	Ninguno	Alto	Ninguno	Ninguno	-8.1 -7.4	Sitio II Sitio I
30	365.47	0	3	38.77	4.53	-5.22	3.29	Ninguno	Alto	Ninguno	Ninguno	-7.7	Sitio II
LicA	338.40	2	4	66.76	3.93	-4.98	3.23	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	-8.1	Sitio II

PM: peso molecular; HBD: donadores de H; HBA: aceptores de H; TPSA: área de superficie polar topológica; LogP: coeficiente de partición octanol/agua; LogS: solubilidad en agua; SA: accesibilidad sintética; MUT: mutagénico; TUM: tumorigénico; IRRIT: irritante; RE: efectos reproductivos.





Otro dato de interés con respecto a su síntesis es el parámetro de accesibilidad sintética la cual se expresa en una escala de 1 (simple de sintetizar) a 10 (complejo de sintetizar). En las chalconas el valor asignado para la accesibilidad sintética se encontró cercano a 3, indicando la facilidad para la obtención de estas moléculas. Ya se ha reportado que las chalconas son moléculas de interés farmacéutico no solo por sus actividades biológicas, sino también a su estructura simple que permite una gran variedad de sustituciones a través de diversos métodos de síntesis (Gaonkar & Vignesh, 2017; Rammohan et al., 2020) Esto les da ventaja sobre moléculas complejas que pueden requerir mayor inversión de tiempo y reactivos.

Finalmente, un análisis de toxicidad predijo que ninguno de los compuestos tiene potencial mutagénico, irritante o efectos en la reproducción, pero si mostraron un efecto tumorigénico. Aun cuando las predicciones sugieren que la serie de *O*-prenil chalconas pueden ser consideradas como posibles candidatos a fármacos al cumplir las reglas para fármacos orales, es estrictamente necesario llevar a cabo ensayos *in vivo* para validar los resultados obtenidos.

En conjunto los resultados sugieren que la actividad biológica de las chalconas podría deberse a un mecanismo de regulación enzimática por inhibición del segundo sitio de unión a nucleótidos. No obstante, el rol que ejerce el segundo sitio en la regulación de la enzima debe explorarse a más detalle. Al respecto, las chalconas que pueden unirse cerca del sitio de unión del fumarato podrían estar causando un impedimento estérico que impida la unión adecuada del sustrato.

Estos hallazgos apoyan los resultados reportados por (Lin Zhai et al., 1999) y (M. Chen et al., 2001) donde demuestran que chalconas oxigenadas entre ellas la LicA, interfieren con la funcionalidad de la mitocondria al inhibir la actividad de algunas deshidrogenasas mitocondriales. La fumarato reductasa es una de las enzimas que mostró mayor selectividad por la LicA. Debido a esto, podemos sugerir que las chalconas alteran la función mitocondrial al afectar la actividad enzimática de la fumarato reductasa en los parásitos de *Leishmania*. En tal sentido, es necesario realizar ensayos con la fumarato reductasa de *L. mexicana* para determinar el efecto de las chalconas sobre la actividad enzimática de manera experimental.

### 6.5 Evaluación biológica de serie 1 de bases de Schiff en *S. aureus* y *E. coli*

Como prueba preliminar de la evaluación biológica de los compuestos, se determinó el porcentaje de inhibición metabólica en *S. aureus* y *E. coli* mediante la técnica de reducción de la resazurina. Para este ensayo fueron evaluados los derivados **44-47**, **51-56** y **60-65** de la serie 1 de bases de Schiff. Cabe destacar que ninguno de los compuestos exhibió actividad contra la cepa de *E. coli* e incluso el fármaco de referencia solo mostró un 6.3% de inhibición. En el caso de *S. aureus*, de los 18 compuestos evaluados una tercera parte mostró algún porcentaje de inhibición (Tabla 11).

**Tabla 11. Inhibición metabólica de *S. aureus* con derivados de bases de Schiff.**

Compuesto	Estructura	[µg/mL]	% Inhibición metabólica
<b>44</b>		125	4.02
<b>52</b>		25	12.93
<b>61</b>		25	12.73
<b>64</b>		25	26.4
<b>69</b>		25	1.93
<b>70</b>		25	1.59
<b>Ciprofloxacino</b>		10	72.2

Sin embargo, comparado con el fármaco de referencia la actividad de los compuestos fue baja. Siendo el compuesto **64** sustituido con un núcleo de pirrolidina y derivado de la hidracida **37**, el que mostró mayor porcentaje de inhibición metabólica con un 26.4 % contra el 72.2% del ciprofloxacino. Las infecciones bacterianas son un problema de salud mundial debido a los mecanismos de

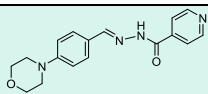
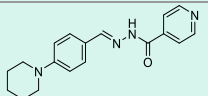
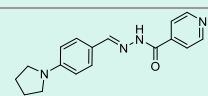
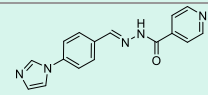
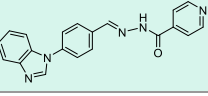
resistencia que los patógenos han desarrollado (Khan & Asiri, 2017). Parte de los resultados observados se atribuye a que actualmente *E. coli* es resistente incluso a los antibióticos de tercera y cuarta generación (Chaudhary, 2016). Por ello es necesario seguir desarrollando nuevos compuestos con actividad antimicrobiana.

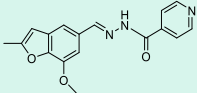
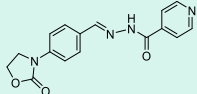
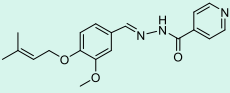
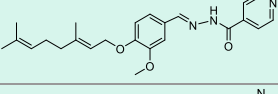
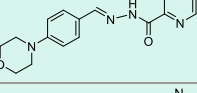
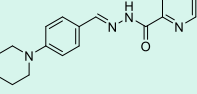
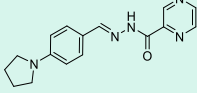
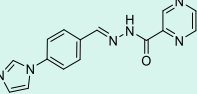
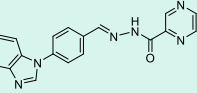
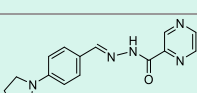
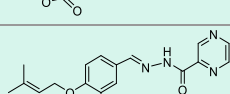
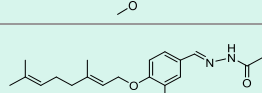
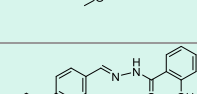
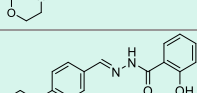
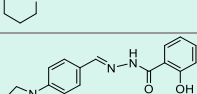
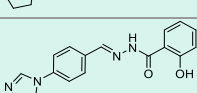
Por otro parte, es importante mencionar que la solubilidad de los compuestos fue un problema durante la evaluación, ya que no fue posible evaluar concentraciones variadas debido a una notable precipitación de los compuestos. Al respecto, con el fin de mejorar su solubilidad para los ensayos posteriores se prepararon las sales de los derivados. Para los derivados de isoniácida y la pirazina 2-carbohidracida se formaron los clorhidratos y sales de potasio para los derivados de la 2-hidroxibenzohidracida.

### 6.7 Evaluación de la serie 1 de bases de Schiff en *M. tuberculosis*, *M. kumamotonensis* y *M. smegmatis*

La serie 1 de bases de Schiff se diseñó con el objetivo de incluir tres hidracidas de relevancia biológica como lo son la isoniácida, la pirazina 2-carbohidracida y la 2-hidroxibenzohidracida en conjunto con diversos heterociclos nitrogenados. Los compuestos **43-68** fueron evaluados en tres cepas de micobacterias de interés clínico (Tabla 12).

**Tabla 12. Actividad antimicrobacteriana de la serie 1 de bases de Schiff.**

Estructura	<i>M. tuberculosis</i> CMI	<i>M. kumamotonensis</i> CMI	<i>M. smegmatis</i> CMI
 <b>43</b>	NI	NI	6.25
 <b>44</b>	NI	NI	6.25
 <b>45</b>	NI	NI	6.25
 <b>46</b>	NI	NI	6.25
 <b>47</b>	6.25	NI	6.25

 <b>48</b>	NI	NI	6.25
 <b>49</b>	6.25	NI	6.25
 <b>50</b>	NI	NI	6.25
 <b>51</b>	NI	NI	6.25
 <b>52</b>	NI	NI	6.25
 <b>53</b>	50	NI	6.25
 <b>54</b>	100	NI	6.25
 <b>55</b>	NI	NI	6.25
 <b>56</b>	NI	NI	6.25
 <b>57</b>	NI	NI	6.25
 <b>58</b>	ND	ND	ND
 <b>59</b>	NI	NI	6.25
 <b>60</b>	100	100	6.25
 <b>61</b>	50	50	6.25
 <b>62</b>	NI	NI	6.25
 <b>63</b>	50	50	6.25

 <b>64</b>	50	50	6.25
 <b>65</b>	25	NI	6.25
 <b>66</b>	NI	NI	6.25
 <b>67</b>	25	100	6.25
 <b>68</b>	6.25	NI	6.25

NI= No inhibió; ND= No determinado.

Los resultados mostraron que once de los veintisiete compuestos mostraron actividad inhibitoria contra la cepa de *M. tuberculosis*. Los derivados **54** y **60** tuvieron un valor de CMI de 100 µg/mL, cuatro de los compuestos **53**, **61**, **63** y **64** inhibieron a 50 µg/mL, a 25 µg/mL inhibieron los compuestos **65** y **67** y finalmente los derivados **47**, **49** y **68** inhibieron a 6.25 µg/mL. Es importante resaltar que de esta serie los derivados de la 2-hidroxibenzohidracida fueron los compuestos más activos y respecto a los heterociclos, los que mostraron mayor inhibicion contra *M. tuberculosis* fueron el benzimidazol, la oxazolidinona y el anillo sustituido con *O*-geranilo.

Los compuestos también fueron evaluados en dos cepas de micobacterias no tuberculosas. En el caso de *Mycolicibacter kumamotoensis* solo cinco de los compuestos mostraron actividad. Los compuestos **60** y **67** tuvieron una CMI de 100 µg/mL, mientras que **61**, **63** y **64** inhibieron a 50 µg/mL. De manera interesante todos estos compuestos fueron derivados de la 2-hidroxibenzohidracida. Este microorganismo fue aislado del complejo *Mycobacterium terrae* y aunque es considerada no patogénica se ha identificado en infecciones de pulmón, ganglios linfáticos y tejidos blandos (Iemura-Kashiwagi et al., 2020). Recientemente se reportó un caso clínico de enfermedad pulmonar severa que no respondió al tratamiento que se da para tuberculosis por lo cual se administraron diversos antibióticos. Esto es relevante porque además de que la cepa no era sensible a diversos fármacos, la CMI de la mayoría fueron altos comparados a otras cepas (Manika et al., 2021). Dichos



resultados demuestran la importancia de generar nuevos compuestos efectivos para distintas especies de micobacterias.

Por último, los resultados obtenidos con *Mycobacterium smegmatis* fueron muy favorables. Todos los derivados **43-68** de la serie mostraron inhibición a la concentración más baja evaluada que fue de 6.25 µg/mL. *M. smegmatis* comparte similitudes con *M. tuberculosis* sin embargo es de más rápido crecimiento. Esta especie se ha asociado con enfermedad pulmonar, endocarditis, bacteriemias por catéter, infecciones en tejidos blandos y piel e infecciones diseminadas (García-Martos & García-Agudo, 2012). La relevancia clínica de estas cepas y la falta de tratamientos efectivos resaltan la necesidad de seguir generando moléculas con potencial antimicrobiano.

La síntesis de compuestos a partir de la INH continúa siendo una área importante de investigación debido al constante aumento de resistencia a este fármaco. Al respecto la síntesis de bases de Schiff resulta una atractiva propuesta para el desarrollo de nuevos agentes contra la tuberculosis (Meeran et al., 2022). Por otra parte, en este trabajo se sintetizaron derivados a partir de la pirazina 2-carbohidracida. El sentido por el cual se integró el núcleo de pirazina es por su relevancia farmacológica, principalmente la actividad antimicrobiana (Abdel-Aziz & Bdel-Rahman, 2010). Al respecto, la pirazinamida es uno de los fármacos para la tuberculosis sin embargo es un profármaco al igual que la INH, que requiere ser activado. En consecuencia, se han desarrollado diversos compuestos contra la tuberculosis a partir de este heterociclo (Hassan et al., 2020). Pocos trabajos han reportado la síntesis de hidrazonas a partir de pirazina 2-carbohidracida, en uno de ellos se reportaron derivados sustituidos con grupos NO<sub>2</sub>, Cl, OH, OCH<sub>3</sub> entre otros los cuales fueron evaluados contra bacterias grampositivas y gramnegativas, siendo más efectivas contra las primeras (Miniyar & Makhija, 2009). La síntesis de bases de Schiff a partir de salicil hidracida no ha sido muy explorado y existen pocos reportes en la literatura. Hemalatha et al., reportó la síntesis de dos bases de Schiff a partir de salicil hidracida, las cuales fueron evaluadas y mostraron importante actividad antifúngica y antibacteriana (Hemalatha, Sudha, Ravikumar, & Ganesan, 2018).



Por otra parte, la importancia de incorporar heterociclos como la morfolina, piridina, pirrolidina, imidazol, benzimidazol, oxazolidinona y benzofurano resulto ser efectivo contra las cepas de micobacterias. Esto se atribuye a que la mayoría se encuentran presentes en una gran variedad de compuestos naturales y de origen sintético con diversas actividades biológicas entre la que se destaca su potencial antimicrobiano (Fonkui et al., 2019)(Hamed, Abdelhamid, Saad, Elkady, & Elsabee, 2020)(Gopalakrishnan, Angamaly, & Velayudhan, 2021). Además de la incorporación de heterociclos de nitrógeno, en esta serie se sintetizaron derivados a partir de aldehídos sustituidos con grupos *O*-prenilo y *O*-geranilo. La síntesis de estos compuestos es novedosa, ya que no se han reportado derivados de bases de Schiff a partir de aldehídos prenilados. Y como pudo observarse con los compuestos **67** y **68**, estos mostraron inhibición en las tres cepas evaluadas lo cual puede atribuirse a que favorecen la permeabilidad a través de la membrana promoviendo mejores efectos biológicos.

En resumen, la combinación de estos núcleos y la variedad de heterociclos resulto en la generación de derivados que mostraron ser efectivos como agentes antimicobacterianos (Sahu & Siddiqui, 2016).

### **6.8 Evaluación de serie 3 de bases de Schiff en *Mycobacterium tuberculosis***

En la búsqueda de compuestos bioactivos contra *M. tuberculosis* los diecisiete derivados de bases de Schiff de la serie 3 se sintetizaron a partir de la hidracida obtenida del metil salicilato y de aldehídos sustituidos con grupos electroattractores y electrodonadores sustituidos en *orto*, *meta* y *para*. Los compuestos fueron evaluados por la técnica de resazurina en microplaca a concentraciones de 100, 50 y 25, 12.5  $\mu\text{g/mL}$ . Sin embargo, ninguno de los compuestos mostró actividad antifúngica comparado con la rifampicina el fármaco de referencia (Figura 49).

Esta serie fue diseñada en base a la evidencia de que compuestos de tipo salicilatos además de ser ampliamente usado como agentes analgésicos y antipiréticos, han demostrado tener propiedades antimicrobianas (Brel, Lisina, & Budaeva, 2015). Asimismo, se ha reportado la síntesis de complejos metálicos de bases de Schiff



derivados de salicilaldehído con actividad antimicrobiana (Adam, Abdel-Rahman, Abu-Dief, & Hashem, 2019; Xue, Zhao, Han, & Feng, 2011). Otra serie de bases de Schiff derivados de salicilaldehído mostraron buena actividad contra *M. tuberculosis* y otras micobacterias no tuberculosas, además algunos resultaron con baja toxicidad y buena selectividad por micobacterias con IS >10 (Krátký et al., 2017).

Los resultados demuestran que la combinación de la 2-hidroxibenzohidracida y anillos aromáticos sustituidos con grupos Cl, F, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, OH, OCH<sub>3</sub> y *N, N*-dimetilamina no resulta efectiva contra *M. tuberculosis*. A pesar de esto, se sugiere la evaluación de la serie en otras especies de micobacterias o en otros microorganismos de interés clínico.

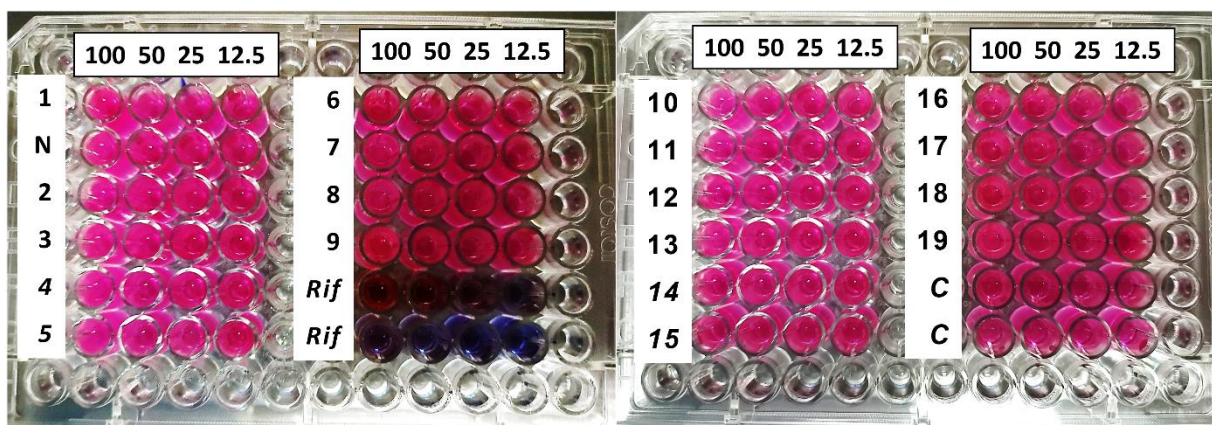


Figura 49. Evaluación antifimica de serie 3 de bases de Schiff.

### 6.9 Evaluación biológica de serie 3 de bases de Schiff en *Leishmania mexicana*

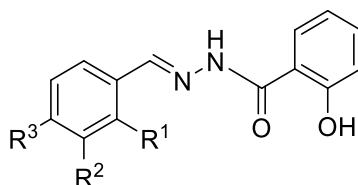
Debido a que los compuestos no mostraron actividad antifimica se decidió explorar su potencial antimicrobiano con parásitos de *Leishmania mexicana* (Tabla 13). Los compuestos fueron preparados en su forma de sal para mejorar la solubilidad y disueltos en DMSO para ser evaluados a una concentración inicial de 5 μg/mL.

Los resultados mostraron que ninguno de los derivados mostró inhibición mayor al 50%, por lo cual ya no se procedió a determinar la IC<sub>50</sub>, la CC<sub>50</sub> y su IS. No obstante, es importante resaltar que los compuestos que mostraron mayor inhibición metabólica fueron aquellos sustituidos con grupos electroattractores tal es el caso de **89, 90, 94 y 98**. Contrario a los compuestos **99-103** que mostraron bajos porcentajes



de inhibición. De manera similar a la serie de chalconas, los grupos  $\text{CF}_3$  y  $\text{NO}_2$  fueron los que mostraron mayor actividad. Esto sugiere que estos grupos funcionales deben mantenerse para asegurar una buena actividad leishmanicida.

Tabla 13. Evaluación leishmanicida de la serie 3 de bases de Schiff.



Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	% Inhibición metabólica
87	$\text{NO}_2$	H	H	23.16 ± 0.95
88	H	$\text{NO}_2$	H	31.12 ± 2.49
89	H	H	$\text{NO}_2$	39.96 ± 7.01
90	F	H	H	29.19 ± 6.73
91	H	F	H	6.77 ± 0.68
92	H	H	F	26.95 ± 5.07
93	Cl	H	H	27.32 ± 2.62
94	H	Cl	H	34.38 ± 2.41
95	H	H	Cl	32.08 ± 2.36
96	$\text{CF}_3$	H	H	0.66 ± 2.61
97	H	$\text{CF}_3$	H	17.57 ± 7.40
98	H	H	$\text{CF}_3$	44.23 ± 0.37
99	H	H	<i>N,N</i> - Dimetilamina	2.66 ± 3.18
100	H	H	OH	6.31 ± 3.23
101	H	H	$\text{OCH}_3$	5.09 ± 2.73
102	H	$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_3$	20.40 ± 1.37
103	$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_3$	-3.20 ± 0.62
<b>Anfotericina B</b>	–	–	–	99.99

## VII. CONCLUSIONES

- La serie de isómeros estructurales de chalconas O-preniladas sustituidas con grupos electroattractores y electrodonadores fue sintetizada mediante la condensación de Claisen-Schmidt.
- Las chalconas mostraron inhibición metabólica en promastigotes de *L. mexicana* a una concentración de 5 µg/mL. Se identificaron once moléculas con buena selectividad por el parásito y baja toxicidad en células mamíferas con IS >10.
- El análisis de relación estructura actividad sugiere que la cadena de O-prenilo es esencial para la actividad leishmanicida. Los sustituyentes en posición *meta* se ven favorecidos y los grupos F y CF<sub>3</sub> son indispensables para incrementar la actividad.
- El análisis *in silico* del acoplamiento de chalconas con la fumarato reductasa de *L. mexicana* mostró que existe afinidad por dos sitios importantes de la enzima, lo cual sugiere que la enzima puede ser un blanco terapéutico para el diseño de agentes antileishmaniales.
- Se diseñaron y sintetizaron cuatro series de bases de Schiff a partir de la isoniácida, pirazina 2-carbohidracida y 2-hidroxibenzohidracida con heterociclos nitrogenados, grupos que atraen y donan electrones y cadenas O-prenilo y O-geranilo para incrementar la lipofilicidad.
- La serie 1 resultó ser la más efectiva contra diferentes especies de micobacterias en un rango de concentración de 100 - 6.25 µg/mL. Sin embargo, no mostró actividad antibacteriana en *E. coli* y *S.aureus*.
- La serie 3 no mostró actividad contra *M. tuberculosis* y tampoco exhibió actividad leishmanicida, lo cual sugiere que la incorporación de grupos electroattractores y electrodonadores, así como la hidracida derivada de metil salicilato no son ideales para ejercer actividad antimicrobiana.
- Por el contrario, se sugiere que los heterociclos nitrogenados son esenciales para la actividad antimicobacteriana.
- Para concluir, se propone que las chalconas y bases de Schiff son agentes antimicrobianos prometedores para el desarrollo de nuevos fármacos contra leishmaniasis y tuberculosis respectivamente.



## 7.1 Perspectivas

Los resultados de la evaluación biológica de chalconas complementan a los obtenidos anteriormente en nuestro grupo de investigación. El estudio del acoplamiento molecular sugiere que las chalconas alteran la función mitocondrial al afectar la actividad enzimática de la fumarato reductasa en los parásitos de *Leishmania*. Por lo tanto, el siguiente paso sería evaluar los compuestos con la enzima de manera experimental. Asimismo, complementar con estudios en amastigotes, evaluar su actividad y toxicidad en modelos *in vivo* y valorar su efecto inhibitorio en otras especies del parásito.

Con respecto a los derivados de bases de Schiff se sugiere optimizar las moléculas que resultaron más activas. Asimismo, se propone la identificación de blancos moleculares de *M. tuberculosis* con el fin de explorar el mecanismo de acción de los compuestos. Al respecto, diseñar moléculas basadas en las dianas terapéuticas e integrar los grupos funcionales que mostraron tener efecto sobre la actividad biológica.

Finalmente, con respecto a la parte de síntesis, las chalconas y bases de Schiff son estructuras versátiles que pueden ser empleados para la formación de otros compuestos como los pirazoles e isoxazoles, tiosemicarbazonas, azoles y la formación de complejos metálicos. Esto puede conducir a derivados que tengan nuevas aplicaciones biológicas. Asimismo, no se descarta que los compuestos ya sintetizados puedan ser evaluados con otro objetivo, ya que al ser estructuras nuevas es importante hacer un cribado para identificar nuevas actividades biológicas.

## VIII. BIBLIOGRAFÍA

- Abbas, G., Al-harrasi, A. S., Hussain, H., Hussain, J., Rashid, R., & Choudhary, M. I. (2016). *Antiglycation therapy : Discovery of promising antiglycation agents for the management of diabetic complications. 0209*. <https://doi.org/10.3109/13880209.2015.1028080>
- Abdel-Aziz, M., & Bdel-Rahman, H. M. A. (2010). Synthesis and anti-mycobacterial evaluation of some pyrazine-2-carboxylic acid hydrazide derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry, 45*(8), 3384–3388. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2010.04.025>
- Abdul, H., Mariya, A.-R., Maliha, U., Syed, A. A., & Mohammed, K. K. (2017). Schiff bases in medicinal chemistry: a patent review (2010-2015). *Expert Opinion on Therapeutic Patents, 27*(1), 63–79. <https://doi.org/10.1080/13543776.2017.1252752>
- Aboul-Fadl, T., & Bin Jubair, S. (2010). Anti-Tubercular Activity of Isatin Derivatives. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences, 1*(2), 113–126. Retrieved from <https://www.researchgate.net/publication/44444743>
- Adam, M. S. S., Abdel-Rahman, L. H., Abu-Dief, A. M., & Hashem, N. A. (2019). Synthesis, catalysis, antimicrobial activity, and DNA interactions of new Cu(II)-Schiff base complexes. *Inorganic and Nano-Metal Chemistry, 50*(3), 136–150. <https://doi.org/10.1080/24701556.2019.1672735>
- Ahmad, S. (2011). Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent mycobacterium tuberculosis infection. *Clinical and Developmental Immunology, 2011*. <https://doi.org/10.1155/2011/814943>
- Akhoundi, M., Downing, T., Votýpka, J., Kuhls, K., Lukeš, J., Cannet, A., ... Sereno, D. (2017). Leishmania infections: Molecular targets and diagnosis. *Molecular Aspects of Medicine, 57*, 1–29. <https://doi.org/10.1016/J.MAM.2016.11.012>
- Alcântara, L. M., Ferreira, T. C. S., Gadelha, F. R., & Miguel, D. C. (2018). Challenges in drug discovery targeting TriTryp diseases with an emphasis on leishmaniasis. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance, 8*(3), 430–439. <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2018.09.006>
- Aldewachi, H., Al-Zidan, R. N., Conner, M. T., & Salman, M. M. (2021). High-Throughput Screening Platforms in the Discovery of Novel Drugs for Neurodegenerative Diseases. *Bioengineering, 8*(2), 30. <https://doi.org/10.3390/BIOENGINEERING8020030>
- Andrade-Neto, V. V., Cunha-junior, E. F., Faioes, S., Pereira, T., Silva, R. L., Leon, L. L., & Torres-santos, E. C. (2018). Leishmaniasis treatment : update of possibilities for drug repurposing. *Frontiers in BioScience, 9*67–996.
- Anizaim, A. H., Zainuri, D. A., Zaini, M. F., Razak, I. A., Bakhtiar, H., & Arshad, S. (2020). Comparative analyses of new donor- $\pi$ -acceptor ferrocenyl-chalcones containing fluoro and methoxy-fluoro acceptor units as synthesized dyes for organic solar cell material. *PLOS ONE, 15*(11), e0241113. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0241113>
- Anupama, B., Sunita, M., Shiva Leela, D., Ushaiah, B., & Gyana Kumari, C. (2014). Synthesis, spectral characterization, DNA binding studies and antimicrobial activity of Co(II), Ni(II), Zn(II), Fe(III) and VO(IV) complexes with 4-aminoantipyrine schiff base of ortho-vanillin. *Journal of Fluorescence, 24*(4), 1067–1076. <https://doi.org/10.1007/s10895-014-1386-z>



- Araya-Cloutier, C., Vincken, J., Ederen, R. Van, & Den, H. M. W. (2018). Rapid membrane permeabilization of *Listeria monocytogenes* and *Escherichia coli* induced by antibacterial prenylated phenolic compounds from legumes. *Food Chemistry*, *240*, 147–155. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.07.074>
- Ashkenazy, H., Abadi, S., Martz, E., Chay, O., Mayrose, I., Pupko, T., & Ben-Tal, N. (2016). ConSurf 2016: an improved methodology to estimate and visualize evolutionary conservation in macromolecules. *Nucleic Acids Research*, *44*(W1), W344–W350. <https://doi.org/10.1093/NAR/GKW408>
- Assolini, J. P., da Silva, T. P., da Silva Bortoleti, B. T., Gonçalves, M. D., Tomiotto-Pellissier, F., Sahd, C. S., ... Pavanelli, W. R. (2020). 4-nitrochalcone exerts leishmanicidal effect on *L. amazonensis* promastigotes and intracellular amastigotes, and the 4-nitrochalcone encapsulation in beeswax copaiba oil nanoparticles reduces macrophages cytotoxicity. *European Journal of Pharmacology*, *884*, 173392. <https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2020.173392>
- Austin, M. B., & Noel, J. P. (2003). The chalcone synthase superfamily of type III polyketide synthases. *Natural Product Reports*, *20*(1), 79–110. <https://doi.org/10.1039/b100917f>
- Barberis, I., Bragazzi, N. L., Galluzzo, L., & Martini, M. (2017). The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*, *58*(1), E9–E12. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28515626>
- Bello, M. L., Chiaradia, L. D., Dias, L. R. S., Pacheco, L. K., Stumpf, T. R., Mascarello, A., ... Rodrigues, C. R. (2011). Trimethoxy-chalcone derivatives inhibit growth of *Leishmania braziliensis*: Synthesis, biological evaluation, molecular modeling and structure–activity relationship (SAR). *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, *19*(16), 5046–5052. <https://doi.org/10.1016/J.BMC.2011.06.023>
- Berdigaliyev, N., & Aljofan, M. (2020). An overview of drug discovery and development. *Future Medicinal Chemistry*, *12*(10), 939–947. <https://doi.org/10.4155/FMC-2019-0307>
- Bhowmick, A. C., Nath, B. D., & Moim, M. I. (2019). Coordination Complexes of Transition Metals and Schiff Base with Potent Medicinal Activity. *American Journal of Chemistry*, *9*(4), 109–114. <https://doi.org/10.5923/j.chemistry.20190904.01>
- Botta, B., Monache, G. D., Menendez, P., & Boffi, A. (2005). Novel prenyltransferase enzymes as a tool for flavonoid prenylation. *Trends in Pharmacological Sciences*, *26*(12), 606–608. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2005.09.012>
- Braga, S. S. (2019). Multi-target drugs active against leishmaniasis: A paradigm of drug repurposing. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *183*, 111660. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2019.111660>
- Brel, A. K., Lisina, S. V., & Budaeva, Y. N. (2015). Derivatives of hydroxybenzoic acids and their salts: Synthesis and pharmacological activity. *Russian Journal of General Chemistry*, *85*(2), 387–391. <https://doi.org/10.1134/S1070363215020073>
- Briones Nieva, C. A., Cid, A. G., Romero, A. I., García-Bustos, M. F., Villegas, M., & Bermúdez, J. M. (2021). An appraisal of the scientific current situation and new perspectives in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Acta Tropica*, *221*, 105988. <https://doi.org/10.1016/J.ACTATROPICA.2021.105988>



- Brogi, S., Ramalho, T. C., Kuca, K., Medina-Franco, J. L., & Valko, M. (2020). In silico Methods for Drug Design and Discovery. In *Frontiers in Chemistry* (Vol. 8). <https://doi.org/10.3389/FCHEM.2020.00612>
- Cáceres-Castillo, D., Carballo, R. M., Quijano-Quiñones, R., Mirón-López, G., Graniel-Sabido, M., Moo-Puc, R. E., & Mena-Rejón, G. J. (2019). Synthesis, in vitro antiangiogenic activity, SAR analysis and docking study of substituted chalcones. *Medicinal Chemistry Research*, 29(3), 431–441. <https://doi.org/10.1007/S00044-019-02492-5>
- Castelo-Branco, F. S., de Lima, E. C., Domingos, J. L. de O., Pinto, A. C., Lourenço, M. C. S., Gomes, K. M., ... Boechat, N. (2018). New hydrazides derivatives of isoniazid against Mycobacterium tuberculosis: Higher potency and lower hepatocytotoxicity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 146, 529–540. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.01.071>
- Cebeci, Y. U., Bayrak, H., & Şirin, Y. (2019). Synthesis of novel Schiff bases and azol-β-lactam derivatives starting from morpholine and thiomorpholine and investigation of their antitubercular, antiurease activity, acetylcholinesterase inhibition effect and antioxidant capacity. *Bioorganic Chemistry*, 88, 102928. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.102928>
- Ceruso, M., Carta, F., Osman, S. M., Alothman, Z., Maria, S., & Supuran, C. T. (2015). Inhibition studies of bacterial, fungal and protozoan β-class carbonic anhydrases with Schiff bases incorporating sulfonamide moieties. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 23(15), 4181–4187. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.06.050>
- Chacón-Vargas, K. F., Andrade-Ochoa, S., Noguera-Torres, B., Juárez-Ramírez, D. C., Lara-Ramírez, E. E., Mondragón-Flores, R., ... 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. <https://doi.org/10.1007/s00436-017-5635-3>
- Chacon-Vargas, K. F., Domínguez-Méndez, V. G., Noguera-Torres, B., Chávez-Flores, D., Camacho-Dávila, A. A., Sánchez-Torres, L. E., & Espinoza-Hicks, J. C. (2019). O-geranylchalcones: synthesis and metabolic inhibition against Leishmania mexicana and Trypanosoma cruzi. *Medicinal Chemistry Research*, 29(1), 156–165. <https://doi.org/10.1007/S00044-019-02469-4>
- Chang, K. P., Reed, S. G., McGwire, B. S., & Soong, L. (2003). Leishmania model for microbial virulence: The relevance of parasite multiplication and pathoantigenicity. *Acta Tropica*, 85(3), 375–390. [https://doi.org/10.1016/S0001-706X\(02\)00238-3](https://doi.org/10.1016/S0001-706X(02)00238-3)
- Charifson, P. S., Corkery, J. J., Murcko, M. A., & Walters, W. P. (1999). Consensus scoring: A method for obtaining improved hit rates from docking databases of three-dimensional structures into proteins. *Journal of Medicinal Chemistry*, 42(25), 5100–5109. <https://doi.org/10.1021/JM990352K/ASSET/IMAGES/LARGE/JM990352KN00001.JPEG>
- Chaudhary, A. S. (2016). A review of global initiatives to fight antibiotic resistance and recent antibiotics' discovery. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 6(6), 552–556. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.06.004>
- Chen, M., Zhai, L., Christensen, S. B., Theander, T. G., & Kharazmi, A. (2001). Inhibition of fumarate reductase in Leishmania major and L. donovani by chalcones. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45(7), 2023–2029. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.7.2023-2029.2001/ASSET/22498BC4-320F-4E8E-865A->





E814B8E3EFAA/ASSETS/GRAPHIC/AC0710125007.JPEG

- Chen, M, Christensen, S. B., Blom, J., Lemmich, E., Nadelmann, L., Fich, K., ... Kharazmi, A. (1993). Licochalcone A, a novel antiparasitic agent with potent activity against human pathogenic protozoan species of *Leishmania*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 37(12), 2550–2556. <https://doi.org/10.1128/AAC.37.12.2550>
- Chen, Ming, Zhai, L., Christensen, S. B., Theander, T. G., & Kharazmi, A. (2001). Inhibition of Fumarate Reductase in *Leishmania major* and *L. donovani* by Chalcones. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45(7), 2023–2029. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.7.2023-2029.2001>
- Churchyard, G. J., & Swindells, S. (2019). Controlling latent TB tuberculosis infection in high-burden countries : A neglected strategy to end TB. *PLoS Medicine*, 16(4), e1002787.
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- Dallakyan, S., & Olson, A. J. (2015). Small-molecule library screening by docking with PyRx. *Chemical Biology. Methods in Molecular Biology*, 1263, 243–250. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2269-7\\_19](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2269-7_19)
- De la Cruz, C. S., Lyons, P. G., Pasnick, S., Weinstock, T., Nahid, P., Wilson, K. C., & Thomson, C. C. (2016). Treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Annals of the American Thoracic Society*, 13(11), 2060–2063. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201607-567CME>
- de Souza, W., Attias, M., & Rodrigues, J. C. F. (2009). Particularities of mitochondrial structure in parasitic protists (Apicomplexa and Kinetoplastida). *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 41(10), 2069–2080. <https://doi.org/10.1016/J.BIOCEL.2009.04.007>
- de Toledo, J. S., Vasconcelos, E. J. R., Ferreira, T. R., & Cruz, A. K. (2010). Using genomic information to understand *Leishmania* biology. *Open Parasitology Journal*, 4(SPEC. ISS.1), 156–166. <https://doi.org/10.2174/1874421401004010156>
- Desai, N. C., Shihory, N. R., Kotadiya, G. M., & Desai, P. (2014). Synthesis, antibacterial and antitubercular activities of benzimidazole bearing substituted 2-pyridone motifs. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 82, 480–489. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2014.06.004>
- Dos Santos, V. A. F. F. M., Leite, K. M., Da Costa Siqueira, M., Regasini, L. O., Martinez, I., Nogueira, C. T., ... Graminha, M. A. S. (2013). Antiprotozoal activity of quinonemethide triterpenes from *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae). *Molecules*, 18(1), 1053–1062. <https://doi.org/10.3390/molecules18011053>
- Dzeikala, A., & Sykula, A. (2018). Schiff Bases as Important Class of Pharmacological Agents. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 6(12), 989–1009. <https://doi.org/10.17265/2328-2150/2018.12.002>
- Egan, W. J., & Lauri, G. (2002). Prediction of intestinal permeability. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54(3), 273–289. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(02\)00004-2](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(02)00004-2)
- Epifano, F., & Genovese, S. (2013). Recent acquisitions on naturally occurring oxyprenylated secondary plant metabolites. *Chemistry and Pharmacology of Naturally Occurring*



- Bioactive Compounds*, 239–257. <https://doi.org/10.1201/b13867>
- Epifano, F., Genovese, S., Menghini, L., & Curini, M. (2007). Chemistry and pharmacology of oxyprenylated secondary plant metabolites. *Phytochemistry*, 68(7), 939–953. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2007.01.019>
- Espinoza-Hicks, J. C., Chacón-Vargas, K. F., Hernández-Rivera, J. L., Noguera-Torres, B., Tamariz, J., Sánchez-Torres, L. E., & Camacho-Dávila, A. (2019). Novel prenyloxy chalcones as potential leishmanicidal and trypanocidal agents: Design, synthesis and evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 167, 402–413. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2019.02.028>
- Fahmi, M. R. G., & Kurniawan, Y. S. (2019). Heterocyclic hydrazone derivatives as potential antitubercular agent against Mycobacterium tuberculosis. *J Exp Clin Microbiol*, 2(2), 16–21. Retrieved from <https://www.researchgate.net/publication/341203488>
- Ferreira, L. G., Dos Santos, R. N., Oliva, G., & Andricopulo, A. D. (2015). Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies. *Molecules*, 20(7), 13384. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES200713384>
- Fidalgo, L. M., & Gille, L. (2011). Mitochondria and trypanosomatids: Targets and drugs. *Pharmaceutical Research*, 28(11), 2758–2770. <https://doi.org/10.1007/S11095-011-0586-3/TABLES/1>
- Fonkui, T. Y., Ikhile, M. I., Njobeh, P. B., & Ndinteh, D. T. (2019). Benzimidazole schiff base derivatives: Synthesis, characterization and antimicrobial activity. *BMC Chemistry*, 13(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/S13065-019-0642-3/FIGURES/2>
- Gaba, M., & Mohan, C. (2015). Development of drugs based on imidazole and benzimidazole bioactive heterocycles: recent advances and future directions. *Medicinal Chemistry Research*, 25(2), 173–210. <https://doi.org/10.1007/S00044-015-1495-5>
- Gaonkar, S. L., & Vignesh, U. N. (2017). Synthesis and pharmacological properties of chalcones: a review. *Research on Chemical Intermediates*, 43(11), 6043–6077. <https://doi.org/10.1007/s11164-017-2977-5>
- García-Martos, P., & García-Agudo, L. (2012). Infecciones por micobacterias de crecimiento rápido. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 30(4), 192–200. <https://doi.org/10.1016/J.EIMC.2011.09.017>
- Ghose, A. K., Viswanadhan, V. N., & Wendoloski, J. J. (1998). A Knowledge-Based Approach in Designing Combinatorial or Medicinal Chemistry Libraries for Drug Discovery. 1. A Qualitative and Quantitative Characterization of Known Drug Databases. *Journal of Combinatorial Chemistry*, 1(1), 55–68. <https://doi.org/10.1021/CC9800071>
- Girase, P. S., Dhawan, S., Kumar, V., Shinde, S. R., Palkar, M. B., & Karpoornath, R. (2021). An appraisal of anti-mycobacterial activity with structure-activity relationship of piperazine and its analogues: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 210, 112967. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2020.112967>
- González, L. A., Upegui, Y. A., Rivas, L., Echeverri, F., Escobar, G., Robledo, S. M., & Quiñones, W. (2020). Effect of substituents in the A and B rings of chalcones on antiparasite activity. *Archiv Der Pharmazie*, 353(12), 2000157. <https://doi.org/10.1002/ARDP.202000157>
- Gopalakrishnan, A. K., Angamaly, S. A., & Velayudhan, M. P. (2021). An Insight into the





- Biological Properties of Imidazole-Based Schiff Bases: A Review. *ChemistrySelect*, 6(40), 10918–10947. <https://doi.org/10.1002/slct.202102619>
- Gopinathan, A., Moidu, M., Mukundan, M., Narayanan, S. E., Narayanan, H., & Adhikari, N. (2020). Design, synthesis and biological evaluation of several aromatic substituted chalcones as antimalarial agents. *Drug Development Research*, 81(8), 1048–1056. <https://doi.org/10.1002/DDR.21727>
- Gualdrón-López, M., Brennand, A., Hannaert, V., Quiñones, W., Cáceres, A. J., Bringaud, F., ... Michels, P. A. M. (2012). When, how and why glycolysis became compartmentalised in the Kinetoplastea. A new look at an ancient organelle. *International Journal for Parasitology*, 42(1), 1–20. <https://doi.org/10.1016/J.IJPARA.2011.10.007>
- Guedes, I. A., Pereira, F. S. S., & Dardenne, L. E. (2018). Empirical scoring functions for structure-based virtual screening: Applications, critical aspects, and challenges. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 1089. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2018.01089/BIBTEX>
- Gupta, A., Garg, S., & Singh, H. (2020). Development of chalcone-based derivatives for sensing applications. *Analytical Methods*, 12(42), 5022–5045. <https://doi.org/10.1039/D0AY01603A>
- Gupta, P., & Mahajan, A. (2019). Sustainable approaches for steroid synthesis. *Environmental Chemistry Letters*, 17(2), 879–895. <https://doi.org/10.1007/S10311-018-00845-X>
- Gupta, S., Shivahare, R., Korthikunta, V., & Singh, R. (2014). Synthesis and biological evaluation of chalcones as potential antileishmanial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 81, 359–366. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.05.034>
- Haddach, M., & McCarthy, J. R. (1999). A new method for the synthesis of ketones: The palladium-catalyzed cross-coupling of acid chlorides with arylboronic acids. *Tetrahedron Letters*, 40(16), 3109–3112. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(99\)00476-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(99)00476-1)
- Hamada, Y. (2018). Role of Pyridines in Medicinal Chemistry and Design of BACE1 Inhibitors Possessing a Pyridine Scaffold. In *Pyridine*. <https://doi.org/10.5772/INTECHOPEN.74719>
- Hamed, A. A., Abdelhamid, I. A., Saad, G. R., Elkady, N. A., & Elsabee, M. Z. (2020). Synthesis, characterization and antimicrobial activity of a novel chitosan Schiff bases based on heterocyclic moieties. *International Journal of Biological Macromolecules*, 153, 492–501. <https://doi.org/10.1016/J.IJBIOMAC.2020.02.302>
- Hameed, A., al-Rashida, M., Uroos, M., Abid Ali, S., & Khan, K. M. (2017, January 2). Schiff bases in medicinal chemistry: a patent review (2010-2015). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, Vol. 27, pp. 63–79. <https://doi.org/10.1080/13543776.2017.1252752>
- Hassan, N. W., Saudi, M. N., Abdel-Ghany, Y. S., Ismail, A., Elzahhar, P. A., Sriram, D., ... El-Hawash, S. A. (2020). Novel pyrazine based anti-tubercular agents: Design, synthesis, biological evaluation and in silico studies. *Bioorganic Chemistry*, 96, 103610. <https://doi.org/10.1016/J.BIOORG.2020.103610>
- Hearn, M. J., Cynamon, M. H., Chen, M. F., Coppins, R., Davis, J., Joo-On Kang, H., ... Wilson, R. (2009). Preparation and antitubercular activities in vitro and in vivo of novel Schiff bases of isoniazid. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(10), 4169–4178.



<https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2009.05.009>

- Hellier, I., Dereure, O., Tournillac, I., Pratlong, F., Guillot, B., Dedet, J. P., & Guilhou, J. J. (2000). Treatment of Old World Cutaneous Leishmaniasis by Pentamidine Isethionate. *Dermatology*, *200*(2), 120–123. <https://doi.org/10.1159/000018343>
- Hemalatha, P. V, Sudha, T., Ravikumar, V. R., & Ganesan, V. (2018). Synthesis, characterization and anti microbial screening of some salicyl hydrazide Schiff bases. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, *7*(1), 1363–1371. <https://doi.org/10.20959/wjpps20181-9577>
- Hetényi, C., & Van Der Spoel, D. (2002). Efficient docking of peptides to proteins without prior knowledge of the binding site. *Protein Science*, *11*(7), 1729–1737. <https://doi.org/10.1110/PS.0202302>
- Hird, M., Toyne, K. J., & Gray, G. W. (1993). Palladium-catalysed cross-coupling reactions in the synthesis of some high polarizability materials. *Liquid Crystals*, *14*(3), 741–761. <https://doi.org/10.1080/02678299308027752>
- Hoagland, D., Liu, J., Lee, R. B., & Lee, R. E. (2016). New agents for the treatment of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *102*, 55–72. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.04.026>
- Huang, J. M., Zhang, J. F., Dong, Y., & Gong, W. (2011). An effective method to prepare imines from aldehyde, bromide/epoxide, and aqueous ammonia. *Journal of Organic Chemistry*, *76*(9), 3511–3514. [https://doi.org/10.1021/JO102455Q/SUPPL\\_FILE/JO102455Q\\_SI\\_001.PDF](https://doi.org/10.1021/JO102455Q/SUPPL_FILE/JO102455Q_SI_001.PDF)
- Huang, J., Yu, L., He, L., Liu, Y. M., Cao, Y., & Fan, K. N. (2011). Direct one-pot reductive imination of nitroarenes using aldehydes and carbon monoxide by titania supported gold nanoparticles at room temperature. *Green Chemistry*, *13*(10), 2672–2677. <https://doi.org/10.1039/C1GC15307B>
- Ibrahim-Ouali, M., & Dumur, F. (2021). Recent Advances on Chalcone-based Photoinitiators of Polymerization. *European Polymer Journal*, *158*, 110688. <https://doi.org/10.1016/J.EURPOLYMJ.2021.110688>
- Iemura-Kashiwagi, M., Ito, I., Ikeguchi, R., Kadoya, M., Iemura, T., Yoshida, S., ... Hirai, T. (2020). Soft tissue infection caused by Mycolicibacter kumamotoensis. *Journal of Infection and Chemotherapy*, *26*(1), 136–139. <https://doi.org/10.1016/J.JIAC.2019.06.013>
- Inoue, M., Sumii, Y., & Shibata, N. (2020). Contribution of Organofluorine Compounds to Pharmaceuticals. *ACS Omega*, *5*(19), 10633–10640. <https://doi.org/10.1021/ACSOMEGA.0C00830>
- Iorga, B., Herlem, D., Barré, E., & Guillou, C. (2006). Acetylcholine nicotinic receptors: Finding the putative binding site of allosteric modulators using the “blind docking” approach. *Journal of Molecular Modeling*, *12*(3), 366–372. <https://doi.org/10.1007/S00894-005-0057-Z/FIGURES/4>
- Jain, A., De, S., & Pranjit Barman, . (2022). Microwave-assisted synthesis and notable applications of Schiff-base and metal complexes: a comparative study. *Research on Chemical Intermediates*, *48*(5), 2199–2251. <https://doi.org/10.1007/S11164-022-04708-7>
- Jasim, H. A., Nahar, L., Jasim, M. A., Moore, S. A., Ritchie, K. J., & Sarker, S. D. (2021).

- Chalcones: Synthetic Chemistry Follows Where Nature Leads. *Biomolecules*, 11(8), 1203. <https://doi.org/10.3390/BIOM11081203>
- Jeelan Basha, N., Basavarajaiah, S. M., & Shyamsunder, K. (2022). Therapeutic potential of pyrrole and pyrrolidine analogs: an update. *Molecular Diversity*, 1, 1–23. <https://doi.org/10.1007/S11030-022-10387-8>
- Joshi, S. D., Dixit, S. R., Basha, J., Kulkarni, V. H., Aminabhavi, T. M., Nadagouda, M. N., & Lherbet, C. (2018). Pharmacophore mapping, molecular docking, chemical synthesis of some novel pyrrolyl benzamide derivatives and evaluation of their inhibitory activity against enoyl-ACP reductase (InhA) and Mycobacterium tuberculosis. *Bioorganic Chemistry*, 81, 440–453. <https://doi.org/10.1016/J.BIOORG.2018.08.035>
- Judge, V., Narasimhan, B., & Ahuja, M. (2012). Isoniazid: The magic molecule. *Medicinal Chemistry Research*, 21(12), 3940–3957. <https://doi.org/10.1007/S00044-011-9948-Y/FIGURES/1>
- Jumper, J., Evans, R., Pritzel, A., Green, T., Figurnov, M., Ronneberger, O., ... Hassabis, D. (2021). Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature*, 596(7873), 583–589. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03819-2>
- Kapil, S., Singh, P. K., & Silakari, O. (2018). An update on small molecule strategies targeting leishmaniasis. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 157, 339–367. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.08.012>
- Karaca, H., & Kazanci, S. (2022). The metal sensing applications of chalcones: The synthesis, characterization and theoretical calculations. *Journal of Molecular Structure*, 1248, 131454. <https://doi.org/10.1016/J.MOLSTRUC.2021.131454>
- Kaufers, A., Stark, D., & Ellis, J. (2020). A review of the systematics, species identification and diagnostics of the Trypanosomatidae using the maxicircle kinetoplast DNA: from past to present. *International Journal for Parasitology*, 50(6–7), 449–460. <https://doi.org/10.1016/J.IJPARA.2020.03.003>
- Khan, S. A., & Asiri, A. M. (2017). Green synthesis, characterization and biological evaluation of novel chalcones as anti bacterial agents. *Arabian Journal of Chemistry*, 10, S2890–S2895. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.11.018>
- Kim, S., Kim, C. M., Son, Y. J., Choi, J. Y., Siegenthaler, R. K., Lee, Y., ... Park, H. H. (2018). Molecular basis of maintaining an oxidizing environment under anaerobiosis by soluble fumarate reductase. *Nature Communications*, 9(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07285-9>
- Krátký, M., Dzurková, M., Janoušek, J., Konečná, K., Trejtnar, F., Stolaříková, J., & Vinšová, J. (2017). Sulfadiazine Salicylaldehyde-Based Schiff Bases: Synthesis, Antimicrobial Activity and Cytotoxicity. *Molecules*, 22(9), 1573. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES22091573>
- Kumar, A., Sharma, S., Tripathi, V. D., & Srivastava, S. (2010). Synthesis of chalcones and flavanones using Julia–Kocienski olefination. *Tetrahedron*, 66(48), 9445–9449. <https://doi.org/10.1016/J.TET.2010.09.089>
- Kumari, D., Perveen, S., Sharma, R., & Singh, K. (2021). Advancement in leishmaniasis diagnosis and therapeutics: An update. *European Journal of Pharmacology*, 910, 174436. <https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2021.174436>



- Lagu, S. B., Yejella, R. P., Bhandare, R. R., & Shaik, A. B. (2020). Design, Synthesis, and Antibacterial and Antifungal Activities of Novel Trifluoromethyl and Trifluoromethoxy Substituted Chalcone Derivatives. *Pharmaceuticals*, 13(11), 375. <https://doi.org/10.3390/PH13110375>
- Lang, D. K., Kaur, R., Arora, R., Saini, B., & Arora, S. (2020). Nitrogen-Containing Heterocycles as Anticancer Agents: An Overview. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 20(18), 2150–2168. <https://doi.org/10.2174/1871520620666200705214917>
- Leroux, A. E., & Krauth-Siegel, R. L. (2016). Thiol redox biology of trypanosomatids and potential targets for chemotherapy. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 206(1–2), 67–74.
- Lipinski, C. A. (2000). Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 44(1), 235–249. [https://doi.org/10.1016/S1056-8719\(00\)00107-6](https://doi.org/10.1016/S1056-8719(00)00107-6)
- Liu, M., Yin, H., Liu, G., Dong, J., Qian, Z., & Miao, J. (2014). Xanthohumol, a Prenylated Chalcone from Beer Hops, Acts as an  $\alpha$  - Glucosidase Inhibitor in Vitro. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62(24), 5548–5554.
- Liu, Y., Grimm, M., Dai, W. tao, Hou, M. chun, Xiao, Z. X., & Cao, Y. (2019). CB-Dock: a web server for cavity detection-guided protein–ligand blind docking. *Acta Pharmacologica Sinica*, 41(1), 138–144. <https://doi.org/10.1038/s41401-019-0228-6>
- Long, B., Liang, S. Y., Koyfman, A., & Gottlieb, M. (2020). Tuberculosis: a focused review for the emergency medicine clinician. *The American Journal of Emergency Medicine*, 38(5), 1014–1022. <https://doi.org/10.1016/J.AJEM.2019.12.040>
- Łużny, M., Kozłowska, E., Kostrzewa-Susłow, E., & Janeczko, T. (2020). Highly Effective, Regiospecific Hydrogenation of Methoxychalcone by *Yarrowia lipolytica* Enables Production of Food Sweeteners. *Catalysts*, 10(10), 1135. <https://doi.org/10.3390/CATAL10101135>
- Mahmoudvand, H., Sepahvand, P., Jahanbakhsh, S., & Azadpour, M. (2014). Evaluation of the antileishmanial and cytotoxic effects of various extracts of garlic (*Allium sativum*) on *Leishmania tropica*. *Journal of Parasitic Diseases*, 40(2), 423–426. <https://doi.org/10.1007/S12639-014-0520-9>
- Manika, K., Kontos, F., Papavasileiou, A., Papaventsis, D., Sionidou, M., & Kioumis, I. (2021). Severe Pulmonary Disease Caused by *Mycolicibacter kumamotoensis*. *Emerging Infectious Diseases*, 27(3), 962. <https://doi.org/10.3201/EID2703.191648>
- Martínez-Castilla, L. P., & Rodríguez-Sotres, R. (2010). A Score of the Ability of a Three-Dimensional Protein Model to Retrieve Its Own Sequence as a Quantitative Measure of Its Quality and Appropriateness. *PLOS ONE*, 5(9), e12483. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0012483>
- Meeran, I. S., William Raja, T., Dusthakeer, V. N. A., Mohamed, M., Ali, N., Syed Tajudeen, S., & Shabeer, T. K. (2022). An insight into antimycobacterial and antioxidant potentials of INH-Schiff base complexes and in silico targeting of MtKasB receptor of *M. tuberculosis*. *New Journal of Chemistry*, 46(10), 4620–4633. <https://doi.org/10.1039/D1NJ04977A>
- Michalkova, R., Mirossay, L., Gazdova, M., Kello, M., & Mojzis, J. (2021). Molecular



- Mechanisms of Antiproliferative Effects of Natural Chalcones. *Cancers*, 13(11), 2730. <https://doi.org/10.3390/CANCERS13112730>
- Miniyar, P. B., & Makhija, S. J. (2009). Synthesis and characterization of pyrazine-2-carbohydrazide derivatives as antimicrobial agents. *Journal of Young Pharmacists*, 1(2), 165. <https://doi.org/10.4103/0975-1483.55750>
- Mitra, A. K., & Mawson, A. R. (2017). Neglected tropical diseases: Epidemiology and global burden. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 2(3). <https://doi.org/10.3390/tropicalmed2030036>
- More, G., Bootwala, S., Shenoy, S., Mascarenhas, J., & Aruna, K. (2018). Synthesis, characterization and in vitro antitubercular and antimicrobial activities of new aminothiophene schiff bases and their Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) metal complexes. *Oriental Journal of Chemistry*, 34(2), 800–812. <https://doi.org/10.13005/ojc/340225>
- Müller, T. J. J., Ansorge, M., & Aktah, D. (2000). An Unexpected Coupling - Isomerization Sequence as an Entry to Novel Three-Component-Pyrazoline Syntheses This work was supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft and the Fonds der Chemischen Industrie. We thank Prof. Dr. H. Mayr for his generous su. *Angewandte Chemie International Edition*, 39(7), 1253–1256. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1521-3773\(20000403\)39:7<1253::aid-anie1253>3.0.co;2-x](https://doi.org/10.1002/(sici)1521-3773(20000403)39:7<1253::aid-anie1253>3.0.co;2-x)
- Munawar, K. S., Haroon, S. M., Hussain, S. A., & Raza, H. (2018). Schiff Bases: Multipurpose Pharmacophores with Extensive Biological Applications. *Journal of Basic & Applied Sciences*, 14(2016), 217–229. <https://doi.org/10.6000/1927-5129.2018.14.34>
- Narwal, S., Kumar, S., & Verma, P. K. (2021). Synthesis and biological activity of new chalcone scaffolds as prospective antimicrobial agents. *Research on Chemical Intermediates*, 47(4), 1625–1641. <https://doi.org/10.1007/S11164-020-04359-6>
- Natarajan, A., Beena, P. M., Devnikar, A. V., & Mali, S. (2020). A systemic review on tuberculosis. *Indian Journal of Tuberculosis*, 67(3), 295–311. <https://doi.org/10.1016/J.IJTb.2020.02.005>
- Naveen Kumar, H. S., Parumasivam, T., Jumaat, F., Ibrahim, P., Asmawi, M. Z., & Sadikun, A. (2014). Synthesis and evaluation of isonicotinoyl hydrazone derivatives as antimycobacterial and anticancer agents. *Medicinal Chemistry Research*, 23(1), 269–279. <https://doi.org/10.1007/S00044-013-0632-2/FIGURES/3>
- Nazirkar, B., Mandewale, M., & Yamgar, R. (2019). Synthesis, characterization and antibacterial activity of Cu (II) and Zn (II) complexes of 5-aminobenzofuran-2-carboxylate Schiff base ligands. *Journal of Taibah University for Science*, 13(1), 440–449. <https://doi.org/10.1080/16583655.2019.1592316>
- Njoroge, M., Njuguna, N. M., Mutai, P., Ongarora, D. S. B., Smith, P. W., & Chibale, K. (2014). Recent approaches to chemical discovery and development against malaria and the neglected tropical diseases human African trypanosomiasis and schistosomiasis. *Chemical Reviews*, 114(22), 11138–11163. <https://doi.org/10.1021/cr500098f>
- Opperdoes, F. R., & Szikora, J. P. (2006). In silico prediction of the glycosomal enzymes of *Leishmania major* and trypanosomes. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 147(2), 193–206. <https://doi.org/10.1016/J.MOLBIOPARA.2006.02.010>
- Osmaniye, D., Levent, S., Karaduman, A. B., Ilgin, S., Zkay, Y., & Kaplancikli, Z. A. (2018).





- Synthesis of new benzothiazole acylhydrazones as anticancer agents. *Molecules*, 23(5), 1–14. <https://doi.org/10.3390/molecules23051054>
- Pai, M., Behr, M. A., Dowdy, D., Dheda, K., Divangahi, M., Boehme, C. C., ... Raviglione, M. (2016). Tuberculosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 16076. <https://doi.org/10.1038/NRDP.2016.76>
- Pan American Health Organization. (2021). *Leishmaniasis: Epidemiological Report of the Americas*. Retrieved from <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55368>
- Passalacqua, T. G., Dutra, L. A., De Almeida, L., Velásquez, A. M. A., Torres Esteves, F. A., Yamasaki, P. R., ... Graminha, M. A. S. (2015). Synthesis and evaluation of novel prenylated chalcone derivatives as anti-leishmanial and anti-trypanosomal compounds. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 25(16), 3342–3345. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.05.072>
- Patil, K., Bagade, S., Bonde, S., Sharma, S., & Saraogi, G. (2018). Recent therapeutic approaches for the management of tuberculosis : Challenges and opportunities. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 99, 735–745. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.01.115>
- Patil, R. D., & Adimurthy, S. (2013). Catalytic Methods for Imine Synthesis. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 2(9), 726–744. <https://doi.org/10.1002/AJOC.201300012>
- Pereira, S. S., Trindade, S., De Niz, M., & Figueiredo, L. M. (2019). Tissue tropism in parasitic diseases. *Open Biology*, 9(5), 190036. <https://doi.org/10.1098/RSOB.190036>
- Pérez-Molina, J. A., & Molina, I. (2018). Chagas disease. *The Lancet*, 391(10115), 82–94. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31612-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31612-4)
- Pettersen, E. F., Goddard, T. D., Huang, C. C., Couch, G. S., Greenblatt, D. M., Meng, E. C., & Ferrin, T. E. (2004). UCSF Chimera—A visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of Computational Chemistry*, 25(13), 1605–1612. <https://doi.org/10.1002/JCC.20084>
- Poce, G., Coccozza, M., Consalvi, S., & Biava, M. (2014). SAR analysis of new anti-TB drugs currently in pre-clinical and clinical development. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 86, 335–351. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2014.08.066>
- Ponte-Sucre, A., Díaz, E., & Padrón-Nieves, M. (2013). Drug Resistance in Leishmania Parasites. In *Drug Resistance in Leishmania Parasites*. <https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1125-3>
- Ramaswamy, A., Balasubramanian, S., & Rajagopalan, M. (2021). Biomolecular Talks—Part 1: A Theoretical Revisit on Molecular Modeling and Docking Approaches. In M. S. Coumar (Ed.), *Molecular Docking for Computer-Aided Drug Design: Fundamentals, Techniques, Resources and Applications* (pp. 31–55). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822312-3.00015-1>
- Ramirez, F., & Dershowitz, S. (1957). Phosphinemethtylenes.1 II. Triphenylphosphineacylmethylenes. *Journal of Organic Chemistry*, 22(1), 41–45. <https://doi.org/10.1021/JO01352A010>
- Rammohan, A., Reddy, J. S., Sravya, G., Rao, C. N., & Zyryanov, G. V. (2020). Chalcone synthesis, properties and medicinal applications: a review. *Environmental Chemistry Letters*, 18(2), 433–458. <https://doi.org/10.1007/S10311-019-00959-W>



- Rateb, N. M., & Zohdi, H. F. (2009). Atom-Efficient, Solvent-Free, Green Synthesis of Chalcones by Grinding. *Synthetic Communications*, 39(15), 2789–2794. <https://doi.org/10.1080/00397910802664244>
- Rendon, A., Tiberi, S., Scardigli, A., D'Ambrosio, L., Centis, R., Caminero, J. A., & Migliori, G. B. (2016). Classification of drugs to treat multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): Evidence and perspectives. *Journal of Thoracic Disease*, 8(10), 2666–2671. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.10.14>
- Ritter, J. J. (1933). A New Camphor Synthesis. *Journal of the American Chemical Society*, 55(8), 3322–3326. [https://doi.org/10.1021/JA01335A046/ASSET/JA01335A046.FP.PNG\\_V03](https://doi.org/10.1021/JA01335A046/ASSET/JA01335A046.FP.PNG_V03)
- Riveros-Rosas, H., Julián-Sánchez, A., Villalobos-Molina, R., Pardo, J. P., & Piña, E. (2003). Diversity, taxonomy and evolution of medium-chain dehydrogenase/reductase superfamily. *European Journal of Biochemistry*, 270(16), 3309–3334. <https://doi.org/10.1046/J.1432-1033.2003.03704.X>
- Roatt, B. M., de Oliveira Cardoso, J. M., De Brito, R. C. F., Coura-Vital, W., de Oliveira Aguiar-Soares, R. D., & Reis, A. B. (2020). Recent advances and new strategies on leishmaniasis treatment. *Applied Microbiology and Biotechnology* 2020 104:21, 104(21), 8965–8977. <https://doi.org/10.1007/S00253-020-10856-W>
- Rozwarski, D. A., Grant, G. A., Barton, D. H. R., Jacobs, W. R., & Sacchettini, J. C. (1998). Modification of the NADH of the isoniazid target (InhA) from Mycobacterium tuberculosis. *Science*, 279(5347), 98–102. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.279.5347.98/ASSET/CAE979E9-A2C9-4735-901A-5BBC9EE30595/ASSETS/GRAPHIC/SE0186156005.JPEG>
- Rullah, K., Fadhilzil, M., Mohd, F., Yamin, B. M., Nazri, M., Bahari, A., ... Kok, L. (2014). Inhibition of prostaglandin E 2 production by synthetic minor prenylated chalcones and flavonoids : Synthesis , biological activity , crystal structure , and in silico evaluation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24, 3826–3834.
- Rycker, M. De, Baragaña, B., Duce, S. L., & Gilbert, I. H. (2018). Challenges and recent progress in drug discovery for tropical diseases. *Nature*, 559(7715), 498–506. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0327-4>
- Sahu, M., & Siddiqui, N. (2016). A review on biological importance of pyrimidines in the new era. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 14.
- Salehi, B., Quispe, C., Chamkhi, I., Omari, N. El, Balahbib, A., Sharifi-Rad, J., ... Les, F. (2020). Pharmacological Properties of Chalcones: A Review of Preclinical Including Molecular Mechanisms and Clinical Evidence. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 2068. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2020.592654>
- Sander, T., Freyss, J., Korff, M. von, & Rufener, C. (2015). DataWarrior: An Open-Source Program For Chemistry Aware Data Visualization And Analysis. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 55(2), 460–473. <https://doi.org/10.1021/CI500588J>
- Santos, A. L. S., Branquinha, M. H., D'Avila-Levy, C. M., Kneipp, L. F., & Sodré, C. L. (2014). Proteins and Proteomics of Leishmania and Trypanosoma. In *Subcellular Biochemistry* (Vol. 74). <https://doi.org/10.1007/978-94-007-7305-9>
- Sasidharan, S., & Saudagar, P. (2021). Leishmaniasis: where are we and where are we



heading? *Parasitology Research*, 120(5), 1541–1554. <https://doi.org/10.1007/S00436-021-07139-2/TABLES/3>

- Schiesser, S., Chepliaka, H., Kollback, J., Quennesson, T., Czechtizky, W., & Cox, R. J. (2020). N-Trifluoromethyl Amines and Azoles: An Underexplored Functional Group in the Medicinal Chemist's Toolbox. *Journal of Medicinal Chemistry*, 63(21), 13076–13089. <https://doi.org/10.1021/ACS.JMEDCHEM.0C01457>
- Schiff, H. (1864). Mittheilungen aus dem Universitätslaboratorium in Pisa: Eine neue Reihe organischer Basen. *Justus Liebigs Annalen Der Chemie*, 131(1), 118–119. <https://doi.org/10.1002/JLAC.18641310113>
- Secretaría de Salud. (2016). LEISHMANIASIS | Secretaría de Salud | Gobierno | gob.mx. Retrieved November 15, 2021, from Leishmaniasis website: <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/leishmaniasis>
- Secretaría de Salud. (2019). Boletín Epidemiológico Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica Sistema Único de Información. In *Sistema Único de Información 2019. Semana 52*. Retrieved from <https://www.gob.mx/salud/documentos/boletinepidemiologico-sistema-nacional-de-vigilancia-epidemiologica-sistema-unico-de-informacion-2019>
- Secretaría de Salud. (2020). Boletín Epidemiológico Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica Sistema Único de Información. In *Sistema Único de Información. Semana 52*. Retrieved from <http://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/direccion-general->
- Secretaría de Salud. (2021a). Boletín Epidemiológico Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica Sistema Único de Información. In *Sistema Único de Información. Semana 52*. Retrieved from <http://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/direccion-general->
- Secretaría de Salud. (2021b). México avanza en la reducción de incidencia y mortalidad por tuberculosis. Retrieved November 15, 2021, from México avanza en la reducción de incidencia y mortalidad por tuberculosis website: <https://www.gob.mx/salud/prensa/129-mexico-avanza-en-la-reduccion-de-incidencia-y-mortalidad-por-tuberculosis>
- Secretaría de Salud. (2022). Boletín Epidemiológico Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica Sistema Único de Información. In *Sistema Único de Información. Semana 16*. Retrieved from <http://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/direccion-general->
- Serafim, T. D., Coutinho-Abreu, I. V., Dey, R., Kissinger, R., Valenzuela, J. G., Oliveira, F., & Kamhawi, S. (2021). Leishmaniasis: the act of transmission. *Trends in Parasitology*, 37(11), 976–987. <https://doi.org/10.1016/J.PT.2021.07.003>
- Severin, R., & Doye, S. (2007). The catalytic hydroamination of alkynes. *Chemical Society Reviews*, 36(9), 1407–1420. <https://doi.org/10.1039/B600981F>
- Shi, S., Li, J., Zhao, X., Liu, Q., & Song, S. J. (2021). A comprehensive review: Biological activity, modification and synthetic methodologies of prenylated flavonoids. *Phytochemistry*, 191, 112895. <https://doi.org/10.1016/J.PHYTOCHEM.2021.112895>
- Shotter, R. G., Johnston, K. M., & Jones, J. F. (1978). Reactions of unsaturated acid halides—IV: Competitive friedel-crafts acylations and alkylations of





- monohalogenobenzenes by the bifunctional cinnamoyl chloride. *Tetrahedron*, *34*(6), 741–746. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(78\)88113-7](https://doi.org/10.1016/0040-4020(78)88113-7)
- Silva, L. A., Vinaud, M. C., Castro, A. M., Cravo, P. V. L., & Bezerra, J. C. B. (2015). In silico search of energy metabolism inhibitors for alternative leishmaniasis treatments. *BioMed Research International*, *2015*. <https://doi.org/10.1155/2015/965725>
- Singh, J., Khan, M. I., Singh Yadav, S. P., Srivastava, A., Sinha, K. K., Ashish, ... Kundu, B. (2017). L-Asparaginase of *Leishmania donovani*: Metabolic target and its role in Amphotericin B resistance. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, *7*(3), 337–349. <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2017.09.003>
- Singh, V., Pacitto, A., Donini, S., Ferraris, D. M., Boros, S., Illyés, E., ... Mizrahi, V. (2019). Synthesis and Structure–Activity relationship of 1-(5-isoquinolinesulfonyl)piperazine analogues as inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis* IMPDH. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *174*, 309–329. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2019.04.027>
- Sriram, D., Yogeewari, P., & Yelamanchili Priya, D. (2009). Antimycobacterial activity of novel N-(substituted)-2-isonicotinoylhydrazinocarbothioamide endowed with high activity towards isoniazid resistant tuberculosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *63*(1), 36–39. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2008.01.012>
- Stanzione, F., Giangreco, I., & Cole, J. C. (2021). Use of molecular docking computational tools in drug discovery. *Progress in Medicinal Chemistry*, *60*, 273–343. <https://doi.org/10.1016/BS.PMCH.2021.01.004>
- Sundar, S., Om, -, Singh, P., Singh, O. P., Sundar, S., & Singh, O. P. (2018). Molecular Diagnosis of Visceral Leishmaniasis. *Molecular Diagnosis & Therapy*, *22*(4), 443–457. <https://doi.org/10.1007/S40291-018-0343-Y>
- Sunter, J., & Gull, K. (2017). Shape, form, function and *Leishmania* pathogenicity: from textbook descriptions to biological understanding. *Open Biology*, *7*(9), 170165. <https://doi.org/10.1098/RSOB.170165>
- Sunyoto, T., Potet, J., & Boelaert, M. (2018). Why miltefosine — a life-saving drug for leishmaniasis — is unavailable to people who need it the most. *BMJ Global Health*, *3*(3), 1–10. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2018-000709>
- Tang, Y. L., Zheng, X., Qi, Y., Pu, X. J., Liu, B., Zhang, X., ... Mao, Z. W. (2020). Synthesis and anti-inflammatory evaluation of new chalcone derivatives bearing bispiperazine linker as IL-1 $\beta$  inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, *98*, 103748. <https://doi.org/10.1016/J.BIOORG.2020.103748>
- Tasbihi, M., Shekari, F., Hajjaran, H., Masoori, L., & Hadighi, R. (2019). Mitochondrial proteome profiling of *Leishmania tropica*. *Microbial Pathogenesis*, *133*, 103542. <https://doi.org/10.1016/J.MICPATH.2019.103542>
- Tato, M., de la Pedrosa, E. G. G., Cantón, R., Gómez-García, I., Fortún, J., Martín-Davila, P., ... Gomez-Mampaso, E. (2006). In vitro activity of linezolid against *Mycobacterium tuberculosis* complex, including multidrug-resistant *Mycobacterium bovis* isolates. *International Journal of Antimicrobial Agents*, *28*(1), 75–78. <https://doi.org/10.1016/J.IJANTIMICAG.2006.02.011>
- Teran, R., Guevara, R., Mora, J., Dobronski, L., Barreiro-Costa, O., Beske, T., ... Heredia-Moya, J. (2019). Characterization of antimicrobial, antioxidant, and leishmanicidal



- activities of Schiff base derivatives of 4-aminoantipyrine. *Molecules*, *24*(15).  
<https://doi.org/10.3390/molecules24152696>
- Tetley, L., & Vickerman, K. (1991). The glycosomes of trypanosomes: number and distribution as revealed by electron spectroscopic imaging and 3-D reconstruction. *Journal of Microscopy*, *162*(1), 83–90. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2818.1991.TB03118.X>
- Thakur, S., Joshi, J., & Kaur, S. (2020). Leishmaniasis diagnosis: an update on the use of parasitological, immunological and molecular methods. *Journal of Parasitic Diseases: Official Organ of the Indian Society for Parasitology*, *44*(2), 253.  
<https://doi.org/10.1007/S12639-020-01212-W>
- Tielens, A. G. M., & Van Hellemond, J. J. (1998). The electron transport chain in anaerobically functioning eukaryotes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*, *1365*(1–2), 71–78. [https://doi.org/10.1016/S0005-2728\(98\)00045-0](https://doi.org/10.1016/S0005-2728(98)00045-0)
- Tiwari, N., Kumar, A., Singh, A. K., Bajpai, S., Agrahari, A. K., Kishore, D., ... Singh, R. K. (2019). Leishmaniasis control: limitations of current drugs and prospects of natural products. In *Discovery and Development of Therapeutics from Natural Products Against Neglected Tropical Diseases* (pp. 293–350). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-815723-7.00008-0>
- Torres-Guerrero, E., Quintanilla-Cedillo, M. R., Ruiz-Esmenjaud, J., & Arenas, R. (2017). Leishmaniasis: A review. *F1000Research*, *6*(May), 1–15.  
<https://doi.org/10.12688/f1000research.11120.1>
- Torres, E., Moreno, E., Ancizu, S., Barea, C., Galiano, S., Aldana, I., ... Pérez-Silanes, S. (2011). New 1,4-di-N-oxide-quinoxaline-2-ylmethylene isonicotinic acid hydrazide derivatives as anti-Myco bacterium tuberculosis agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, *21*(12), 3699–3703. <https://doi.org/10.1016/J.BMCL.2011.04.072>
- Tripathi, A., Nadaf, Y. F., Bilehal, D., Nayak, S., & Gaonkar, S. L. (2019). A review on synthesis of isoniazid derivatives and their biological properties. *International Journal of Pharmaceutical Research*, *11*(1), 21–36. <https://doi.org/10.31838/ijpr/2019.11.01.007>
- Urbina, J. A., & Docampo, R. (2003). Specific chemotherapy of Chagas disease : controversies and advances. *Trends in Parasitology*, *19*(11), 495–501.  
<https://doi.org/10.1016/j.pt.2003.09.001>
- Varadi, M., Anyango, S., Deshpande, M., Nair, S., Natassia, C., Yordanova, G., ... Velankar, S. (2022). AlphaFold Protein Structure Database: massively expanding the structural coverage of protein-sequence space with high-accuracy models. *Nucleic Acids Research*, *50*(D1), D439–D444. <https://doi.org/10.1093/NAR/GKAB1061>
- Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H.-Y., Smith, B. R., Ward, K. W., & Kopple, K. D. (2002). Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*, *45*(12), 2615–2623. <https://doi.org/10.1021/JM020017N>
- Velezheva, V., Brennan, P., Ivanov, P., Kornienko, A., Lyubimov, S., Kazarian, K., ... Apt, A. (2016). Synthesis and antituberculosis activity of indole-pyridine derived hydrazides, hydrazide-hydrazones, and thiosemicarbazones. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, *26*(3), 978–985. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.12.049>
- Venturelli, S., Burkard, M., Biendl, M., Lauer, U. M., Frank, J., & Busch, C. (2016). Prenylated



- chalcones and flavonoids for the prevention and treatment of cancer. *Nutrition*, 32(11–12), 1171–1178. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.03.020>
- Vermelho, A. B., Supuran, C. T., Cardoso, V., Menezes, D., Silva, J. R. de A., Ferreira, J. L., ... Rodrigues, I. A. (2014). Leishmaniasis: Possible New Strategies for Treatment. *Leishmaniasis - Trends in Epidemiology, Diagnosis and Treatment*, 15. <https://doi.org/10.5772/57388>
- Vilchèze, C., & Jacobs, W. R. (2019). The Isoniazid Paradigm of Killing, Resistance, and Persistence in Mycobacterium tuberculosis. *Journal of Molecular Biology*, 431(18), 3450–3461. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.02.016>
- Vogel, A. I., Tatchell, A. R., Furnis, B. S., Hannaford, A. J., & Smith, P. W. G. (1996). *Vogel's Textbook of practical organic chemistry*. (Prentice Hall., Ed.). Longman Scientific & Technical.
- Wang, R., Lu, Y., & Wang, S. (2003). Comparative evaluation of 11 scoring functions for molecular docking. *Journal of Medicinal Chemistry*, 46(12), 2287–2303. <https://doi.org/10.1021/JM0203783>
- Wei, W., Qunrong, W., Liqin, D., Aiqing, Z., & Duoyuan, W. (2005). Synthesis of dinitrochalcones by using ultrasonic irradiation in the presence of potassium carbonate. *Ultrasonics Sonochemistry*, 12(6), 411–414. <https://doi.org/10.1016/J.ULTSONCH.2004.12.009>
- Weniger, B., Robledo, S., Arango, G. J., Deharo, E., Aragón, R., Muñoz, V., ... Anton, R. (2001). Antiprotozoal activities of Colombian plants. *Journal of Ethnopharmacology*, 78(2–3), 193–200. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(01\)00346-4](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(01)00346-4)
- Wijayanti, L. W., Swasono, R. T., Lee, W., & Jumina, J. (2021). Synthesis and Evaluation of Chalcone Derivatives as Novel Sunscreen Agent. *Molecules*, 26(9), 2698. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES26092698>
- World Health Organization. (2020a). *Global tuberculosis report 2020*. Retrieved from <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>
- World Health Organization. (2020b). *Neglected tropical diseases: impact of COVID-19 and WHO's response*. Retrieved from <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9539-461-468>
- World Health Organization. (2021a). *Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals*. <https://doi.org/10.1596/978-1-4648-0524-0/ch17>
- World Health Organization. (2021b). *Fourteenth report of the Strategic and Technical Advisory Group for Neglected Tropical Diseases (STAG-NTDs)*. Retrieved from <https://www.who.int/publications/i/item/9789240035621>
- World Health Organization. (2021c). Global tuberculosis report 2021. In *Global tuberculosis report*. Retrieved from CIP data are available at <http://apps.who.int/iris> website: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2021>
- World Health Organization. (2021d). *Neglected tropical diseases: impact of COVID-19 and WHO's response – 2021 update*. Retrieved from <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9638-461-468>



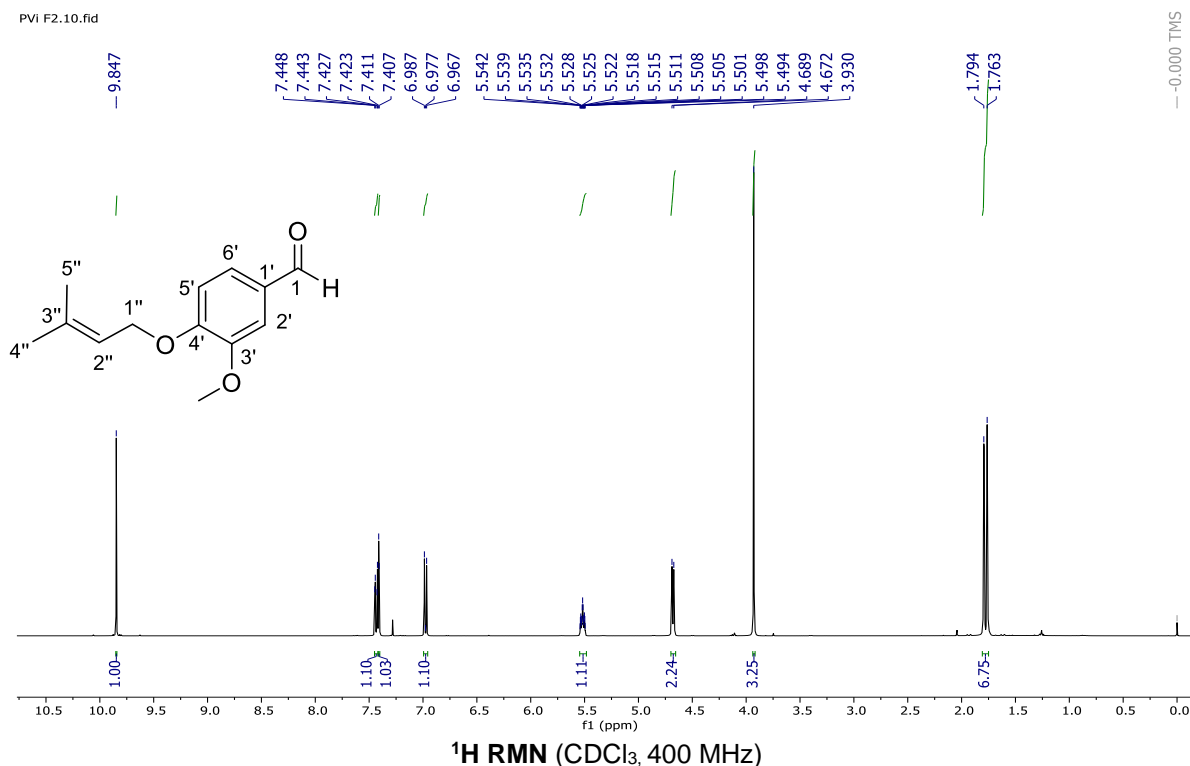
- World Health Organization. (2021e). *Second round of the national pulse survey on continuity of essential health services during the*.
- World Health Organization. (2021f). Tuberculosis. Retrieved May 19, 2022, from Fact sheets website: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
- World Health Organization. (2022). Leishmaniasis. Retrieved May 9, 2022, from <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>
- Wouters, O. J., McKee, M., & Luyten, J. (2020). Estimated Research and Development Investment Needed to Bring a New Medicine to Market, 2009-2018. *JAMA*, 323(9), 844–853. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2020.1166>
- Xue, L. W., Zhao, G. Q., Han, Y. J., & Feng, Y. X. (2011). Synthesis, structures, and antimicrobial activity of nickel(II) and Zinc(II) complexes with 5-methoxy-2-[(3-methylaminopropylimino)methyl]phenol. *Russian Journal of Coordination Chemistry*, 37(4), 262–269. <https://doi.org/10.1134/S1070328411030110>
- Yazaki, K., Sasaki, K., & Tsurumaru, Y. (2009). Phytochemistry Prenylation of aromatic compounds , a key diversification of plant secondary metabolites. *Phytochemistry*, 70(15–16), 1739–1745. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2009.08.023>
- Yun Fu, Dan Liu, Huanan Zeng, Xiaoli Ren, Baoan Song, Deyu Hu, & Xiuhai Gan. (2020). New chalcone derivatives: synthesis, antiviral activity and mechanism of action. *RSC Advances*, 10(41), 24483–24490. <https://doi.org/10.1039/D0RA03684F>
- Zavala-Velázquez, J. (1972). Leishmaniasis in Yucatan. *Gaceta Medica de Mexico*, 104(1), 1–7. Retrieved from <https://europepmc.org/article/med/5070750>
- 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), 2742–2748. <https://doi.org/10.1128/AAC.39.12.2742>
- Zhai, Lin, Chen, M., Blom, J., Theander, T. G., Christensen, S. B., & Kharazmi, A. (1999). The antileishmanial activity of novel oxygenated chalcones and their mechanism of action. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 43(6), 793–803. <https://doi.org/10.1093/JAC/43.6.793>
- Zhou, B., & Xing, C. (2015). Diverse Molecular Targets for Chalcones with Varied Bioactivities. *Medicinal Chemistry*, 5(8), 388–404. <https://doi.org/10.4172/2161-0444.1000291.Diverse>
- Zhou, K., Yang, S., & Li, S.-M. (2021). Naturally occurring prenylated chalcones from plants: structural diversity, distribution, activities and biosynthesis. *Natural Product Reports*. <https://doi.org/10.1039/D0NP00083C>
- Zhuang, C., Zhang, W., Sheng, C., Zhang, W., Xing, C., & Miao, Z. (2017). Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. *Chemical Reviews*, 117(12), 7762–7810. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00020>
- Zulu, A. I., Oderinlo, O. O., Kruger, C., Isaacs, M., Hoppe, H. C., Smith, V. J., ... Khanye, S. D. (2020). Synthesis, Structure and In Vitro Anti-Trypanosomal Activity of Non-Toxic Arylpyrrole-Based Chalcone Derivatives. *Molecules*, 25(7), 1668. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES25071668>

## IX. APÉNDICES

### 9.1 EXPERIMENTAL

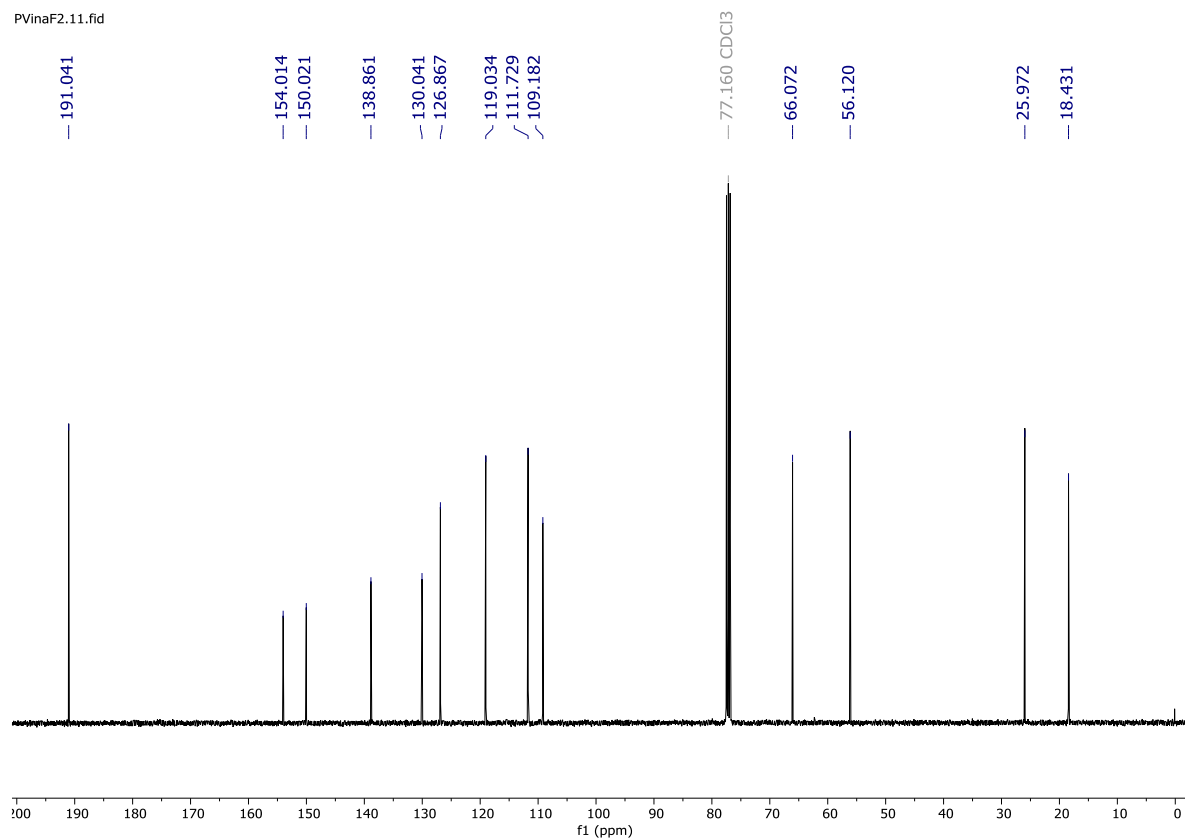
#### 9.1.1. 3-metoxi-4-((3-metilbut-2-en-1-il)oxi) benzaldehído (3)

El precursor **3** fue obtenido a partir de 1 eq. de vainillina (66.9 mmol) y 1.5 eq. de carbonato de potasio (100.4 mmol) en acetona (175 mL) que fueron agitados a temperatura ambiente durante 10 minutos. Posteriormente se añadió gota a gota 1.2 eq. de cloruro de prenilo (80.3 mmol) y se dejó reaccionar a reflujo por 24 horas. La mezcla de reacción fue filtrada y el solvente fue removido al vacío en un rotavapor. El producto fue diluido en acetato de etilo y lavado con hidróxido de sodio 3N dos veces. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (10g/g de crudo), empleando hexano/acetato de etilo 9:1 como fase móvil. El producto se obtuvo con un rendimiento de 63% como un sólido blanco; R<sub>f</sub> 0.40 (hexano/acetato de etilo, 8:2); m.p. 45-47 °C. IR  $\tilde{\nu}$  2933, 1677, 1579, 1506, 1464, 1259, 1232, 1128, 1024, 970, 808, 728, 651 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.76 (s, 3H, CH=C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.79 (s, 3H, CH=C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.68 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-1''), 5.52 (dddt, *J* = 6.8, 5.6, 2.8, 1.2 Hz, 1H, H-2''), 6.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-5'), 7.41 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-2'), 7.44 (dd, *J* = 8.1 Hz, 1.9, 1H, H-6'), 9.85 (s, 1H, CHO). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  =18.43 (CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.97 (CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 56.12 (OCH<sub>3</sub>), 66.07 (C-1''), 109.18 (C-2'), 111.73 (C-5'), 119.03 (C-2''), 126.87 (C-6'), 130.04 (C-1'), 138.86 (C-3''), 150.02 (C-3'), 154.01 (C-4'), 191.04 (CHO). HRMS (EI) *m/z* [M<sup>+</sup>] calculado para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>: 220.1100. Encontrado: 220.1105.

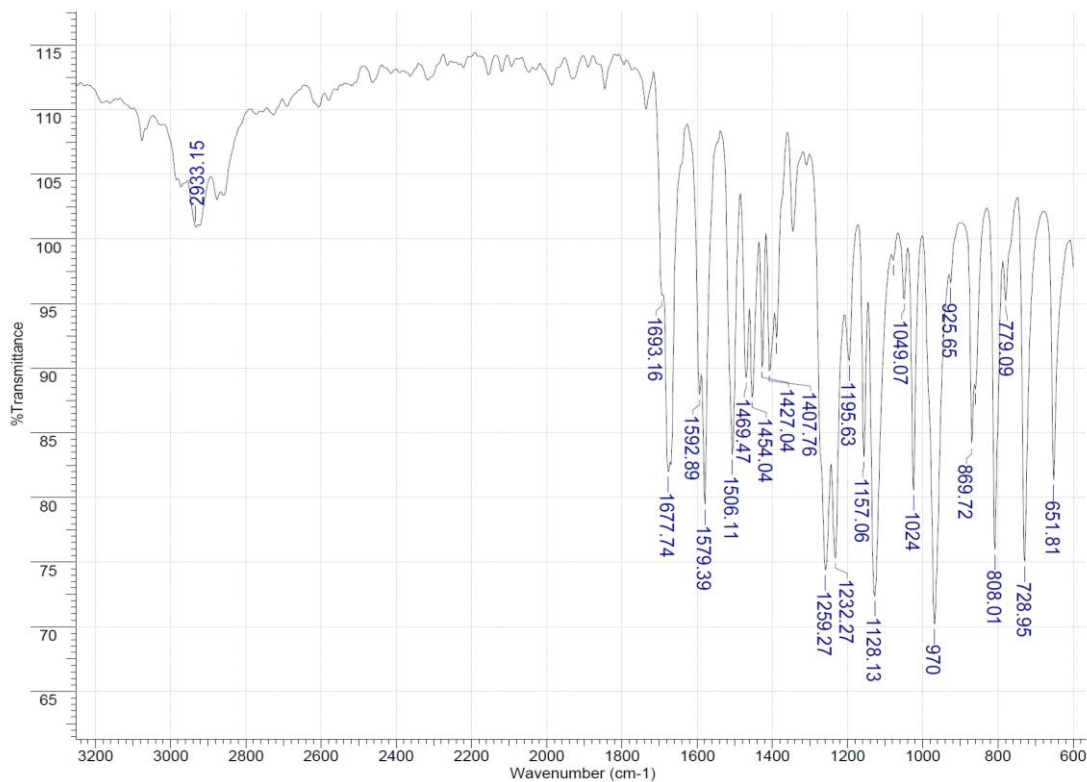




PVinaF2.11.fid



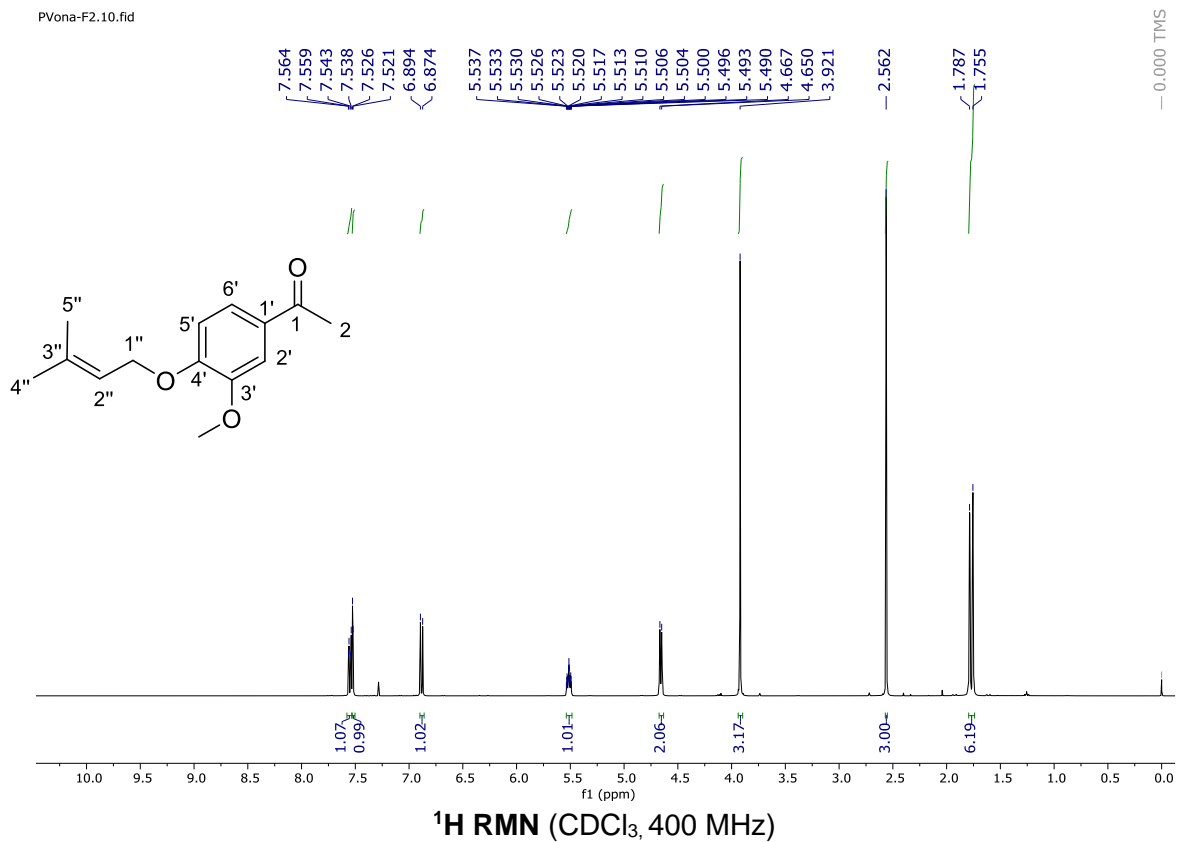
<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz)



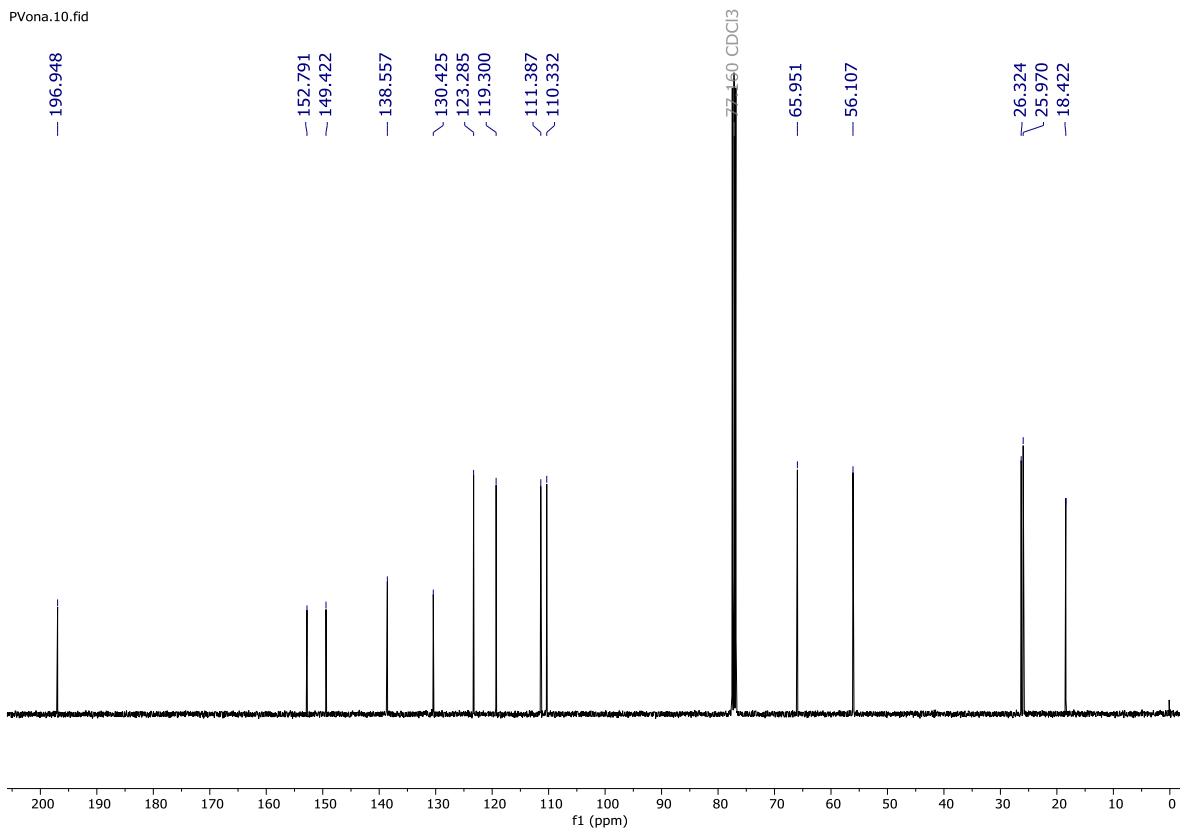
FT-IR espectro de precursor 3

### 9.1.2. 1-(3-metoxi-4-((3-metilbut-2-en-1-il)oxi)fenil)etan-1-ona (4)

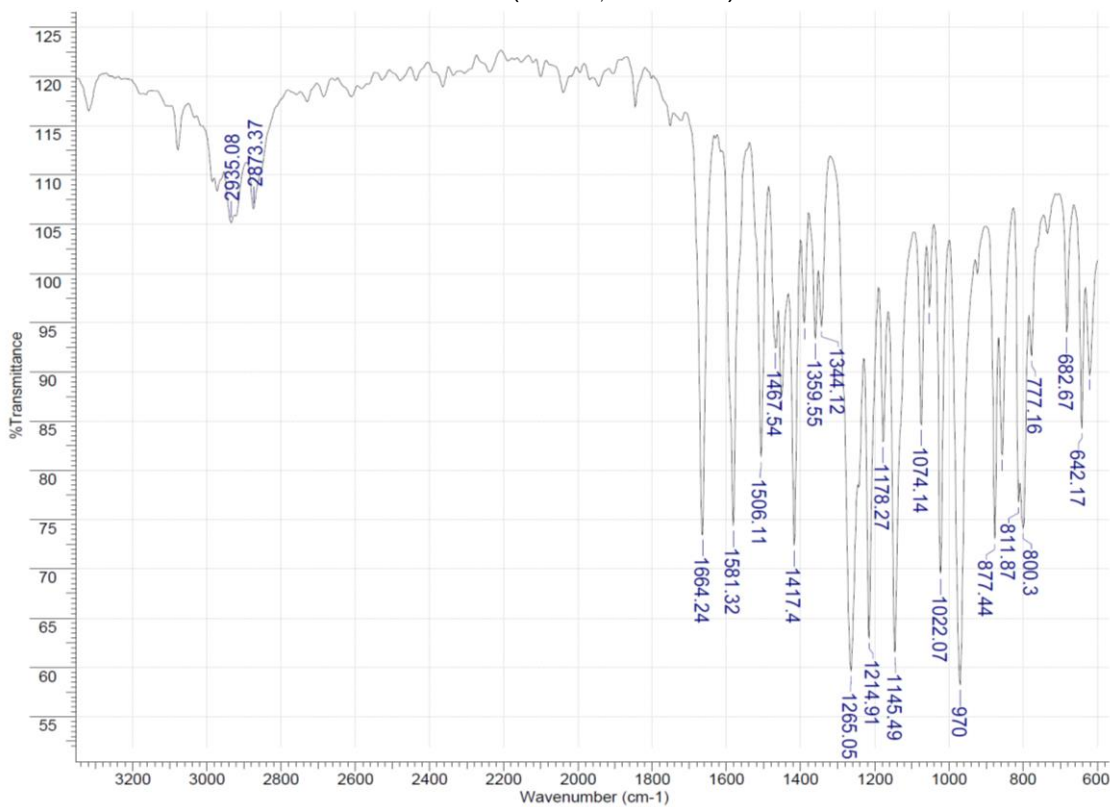
El precursor **4** fue obtenido a partir de 1 eq. de acetovainillona (66.9 mmol), y 1.5 eq. de carbonato de potasio (100.4 mmol) en acetona (175 mL) que fueron agitados a temperatura ambiente durante 10 minutos. Posteriormente se añadió gota a gota 1.2 eq. de cloruro de prenilo (80.32 mmol) y se dejó reaccionar a reflujo por 24 horas. La mezcla de reacción fue filtrada y el solvente fue removido al vacío en un rotavapor. El producto fue diluido en acetato de etilo y lavado con hidróxido de sodio 3N dos veces. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (10g/g de crudo), empleando hexano/acetato de etilo 9:1 como fase móvil. El producto se obtuvo con un rendimiento de 54 % como un sólido blanco; R<sub>f</sub> 0.33 (hexano/acetato de etilo 8:2); m.p. 80-83 °C. IR  $\bar{\nu}$  2935, 1669, 1581, 1506, 1417, 1265, 1214, 1145, 1022, 970, 877, 800, 642 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 1.76 (s, 3H, CH=C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.79 (s, 3H, (s, 3H, CH=C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.56 (s, 3H, C=OCH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.66 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-1''), 5.51 (dddt, *J* = 6.8, 5.6, 2.8, 1.2 Hz, 1H, H-2''), 6.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-5'), 7.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 7.55 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H, H-6'). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =18.42 (CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.97 (CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.32 (C=OCH<sub>3</sub>), 56.11 (OCH<sub>3</sub>), 65.95 (C-1''), 110.33 (C-2''), 111.39 (H-5'), 119.30 (C-2'), 123.28 (C-6'), 130.42 (C-1'), 138.56 (C-3'), 149.42 (C-3'), 152.79 (C-4'), 196.95 (C=O). HRMS (EI) *m/z* [M<sup>+</sup>] calculado para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>: 234.1256. Encontrado: 234.1258.



PVona.10.fid



$^{13}\text{C}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz)

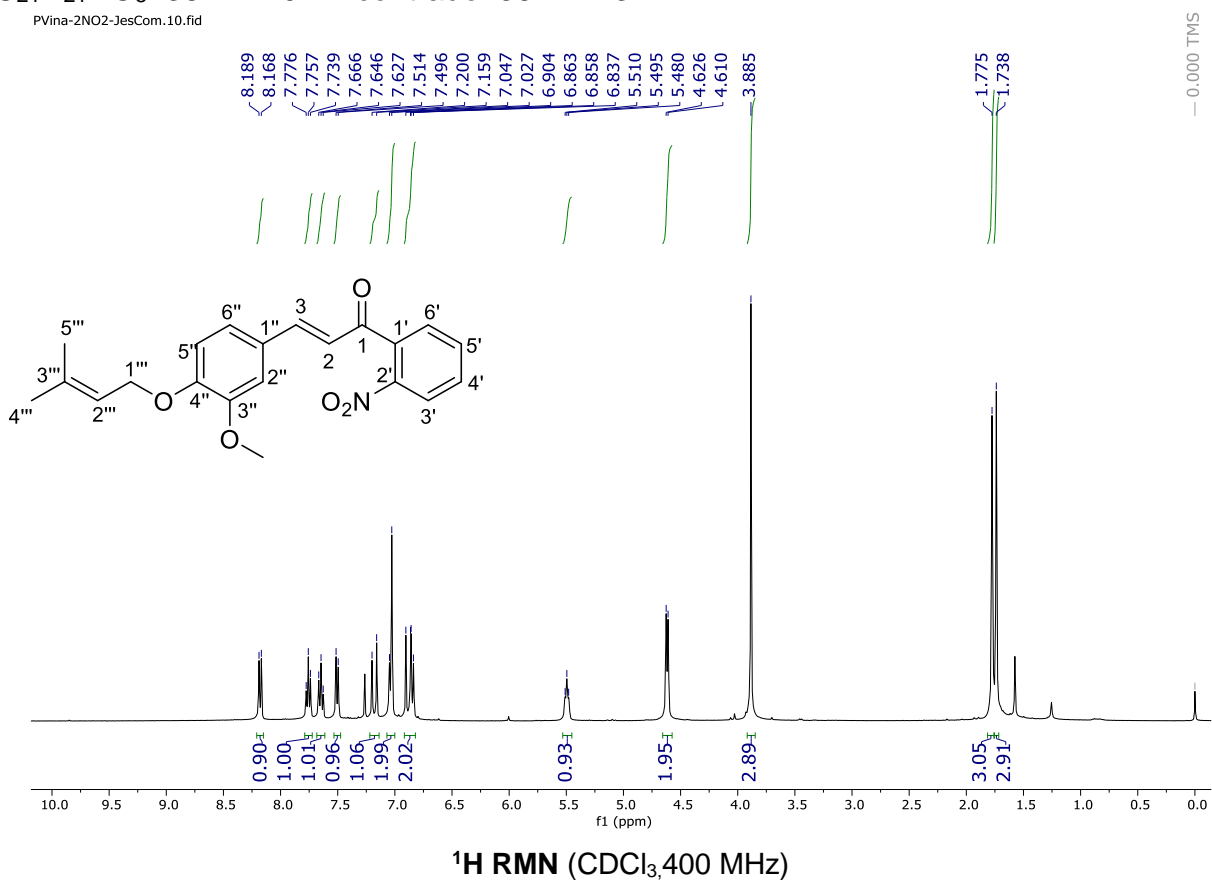


FT-IR espectro de precursor 4

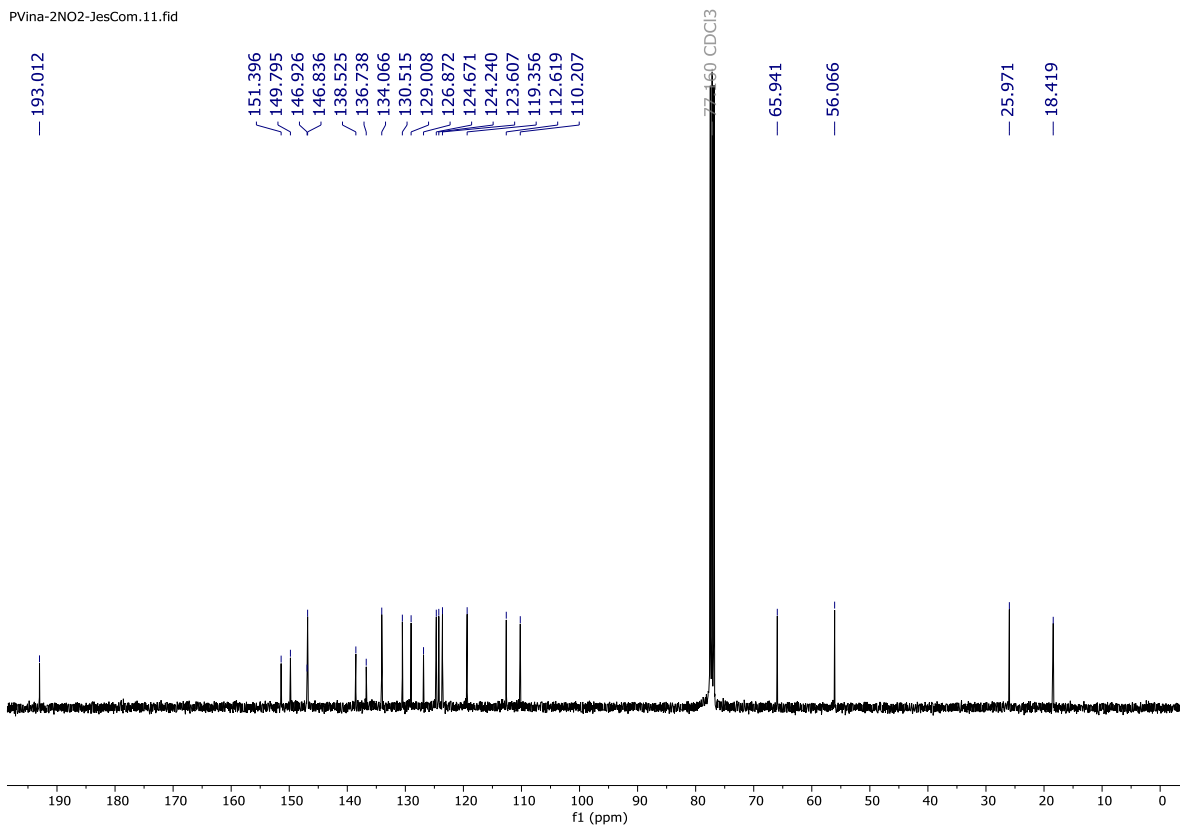


### 9.1.3. (E)-3-(3-metoxi-4-((3-metilbut-2-en-1-il)oxi)fenil)-1-(2-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (6)

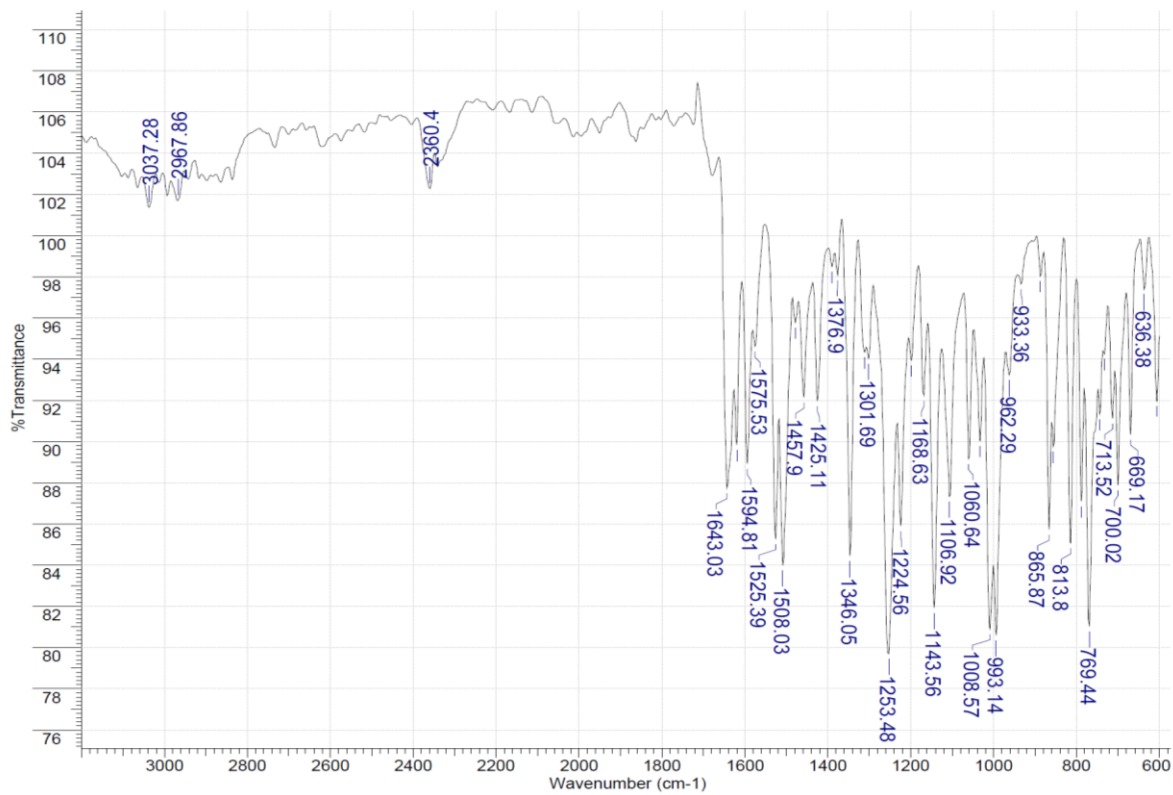
Una mezcla del precursor **3** (1 mmol), 2-nitroacetofenona (1 mmol) y NaOH (20 mmol) en agua/etanol (1:2) (15 mL) fueron agitados a temperatura ambiente durante 6 horas. El producto fue obtenido por precipitado y el solvente fue retirado por filtración al vacío. El sólido obtenido fue lavado con agua/etanol frío (1:1) y se dejó secar, obteniéndose un polvo amarillo con un rendimiento de 73%;  $R_f$  0.14 (hexano/acetato de etilo 8:2); m.p. 98-100°C. IR  $\tilde{\nu}$  3037, 1643, 1594, 1525, 1508, 1346, 1253, 1143, 1008, 993, 865, 813, 769  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.74 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.78 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.88 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.62 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H, H-1'''), 5.50 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H, H-2'''), 6.82 – 6.92 (m, 2H, H-2'' y H-2), 7.01 – 7.07 (m, 2H, H-5'' y H-6''), 7.18 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H, H-3), 7.51 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-3'), 7.65 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H-4'), 7.76 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-5'), 8.18 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, H-6').  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.42 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.97 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 56.07 ( $\text{OCH}_3$ ), 65.94 (C-1'''), 110.21 (C-5''), 112.62 (C-2''), 119.36 (C-2'''), 123.61 (C-6''), 124.24 (C-2), 124.67 (C-6'), 126.87 (C-1''), 129.01 (C-3'), 130.52 (C-4'), 134.07 (C-5'), 136.74 (C-1'), 138.53 (C-3'''), 146.84 (C-3), 146.93 (C-2'), 149.80 (C-3''), 151.40 (C-4''), 193.01 (C-1). HRMS (EI)  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ : 367.1420. Encontrado: 367.1413.



PVina-2NO2-JesCom.11.fid



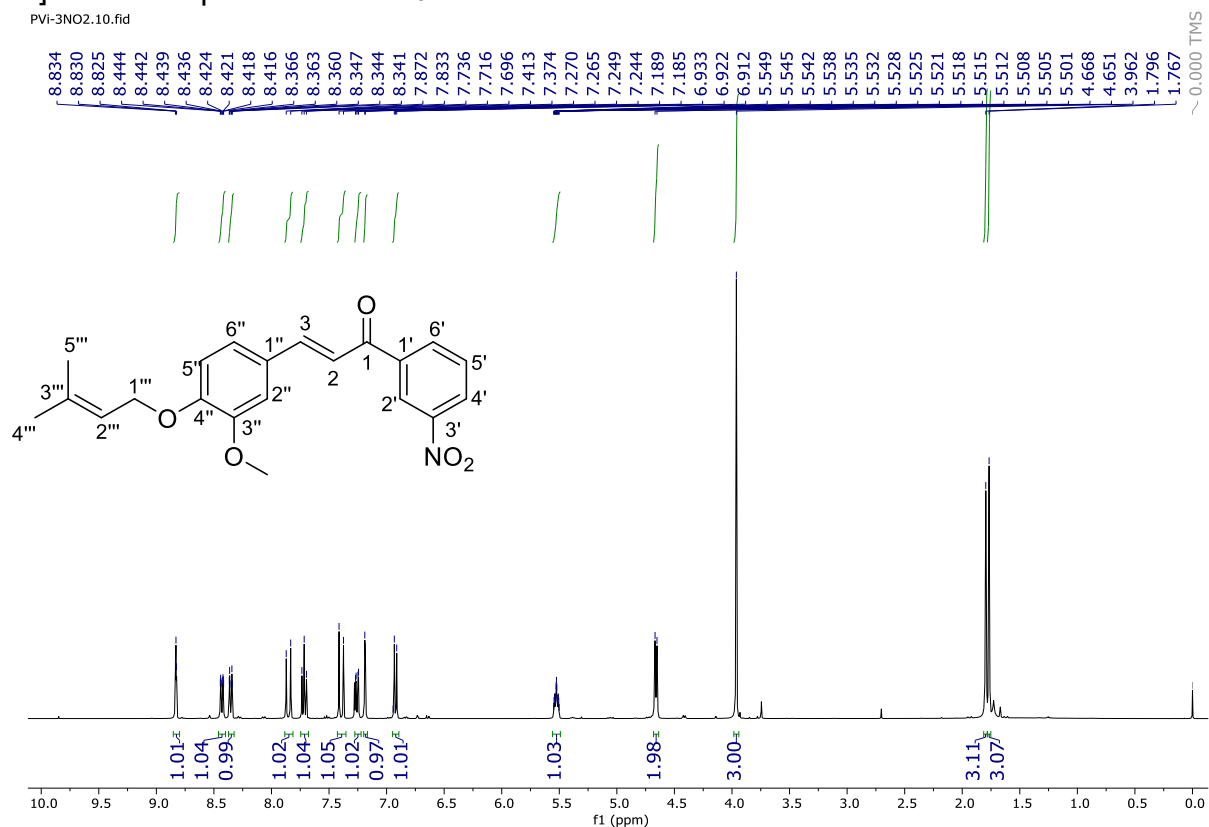
<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz)



FT-IR espectro de chalcona 6

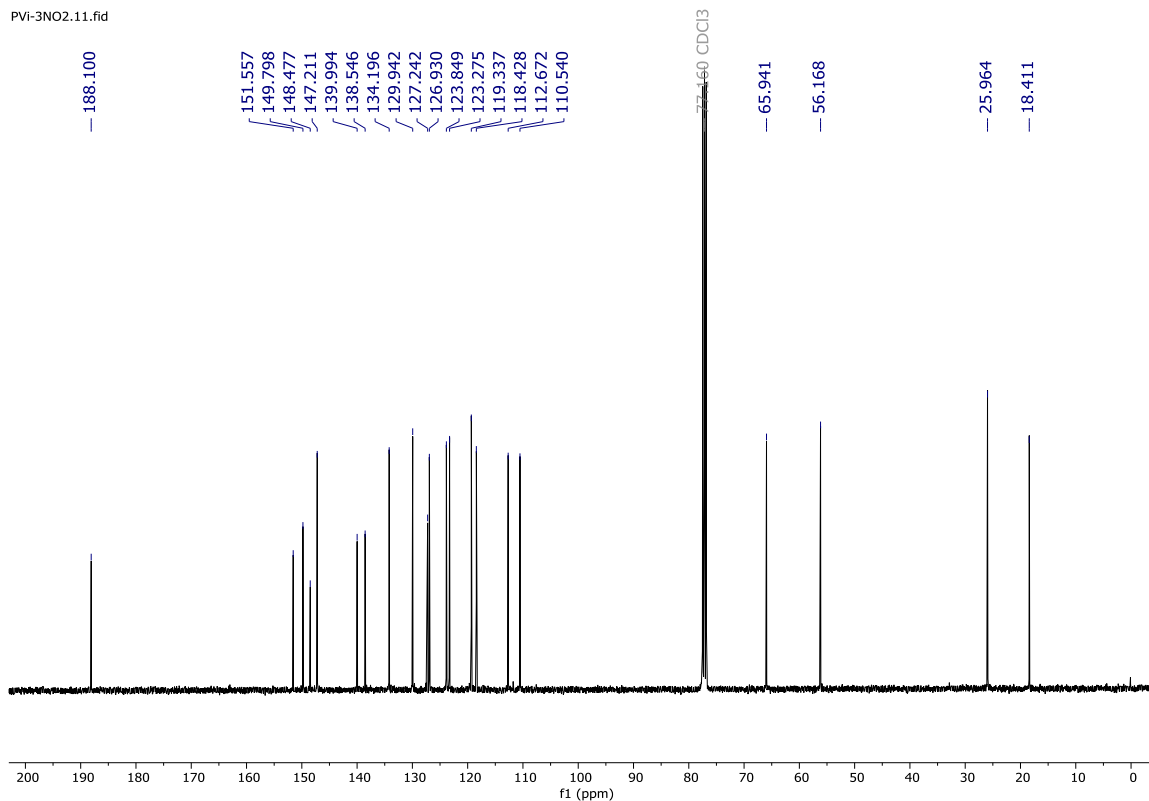
### 9.1.4. (E)-3-(3-metoxi-4-((3-metilbut-2-en-1-il)oxi)fenil)-1-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (7)

Una mezcla del precursor **3** (1 mmol), 3-nitroacetofenona (1 mmol) y NaOH (20 mmol) en agua/etanol (1:2) (15 mL) fueron agitados a temperatura ambiente durante 6 horas. El producto fue obtenido por precipitado y el solvente fue retirado por filtración al vacío. El sólido obtenido fue lavado con agua/etanol frío (1:1) y se dejó secar, obteniéndose un polvo amarillo con un rendimiento de 65%;  $R_f$  0.42 (hexano/acetato de etilo 8:2); m.p. 109-112°C. IR  $\tilde{\nu}$  2923, 1658, 1591, 1508, 1344, 1261, 1211, 1140, 1086, 1039, 976, 845, 800, 706, 688  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.77 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.80 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.66 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H, H-1'''), 5.52 (dddt,  $J = 6.8, 5.6, 2.8, 1.2$  Hz, 1H, H-2'''), 6.92 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H-2''), 7.19 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H, H-5''), 7.26 (dd,  $J = 8.3, 1.9$  Hz, 1H, H-6''), 7.39 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H, H-2), 7.72 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-5'), 7.85 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H, H-3), 8.35 (dt,  $J = 7.7, 1.2$  Hz, 1H, H-6'), 8.43 (ddd,  $J = 8.2, 2.2, 1.0$  Hz, 1H, H-4'), 8.83 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H, H-2').  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.41 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.96 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 56.17 ( $\text{OCH}_3$ ), 65.94 (C-1'''), 110.54 (C-5''), 112.67 (C-2''), 118.43 (C-2), 119.34 (C-2'''), 123.27 (C-2'), 123.85 (C-6''), 126.93 (C-4'), 127.24 (C-1''), 129.94 (C-5'), 134.20 (C-6'), 138.55 (C-3'''), 139.99 (C-3'), 147.21 (C-3), 148.48 (C-1'), 149.80 (C-3''), 151.56 (C-4''), 188.10 (C-1). HRMS (EI)  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ : 367.1420. Encontrado: 367.1420.

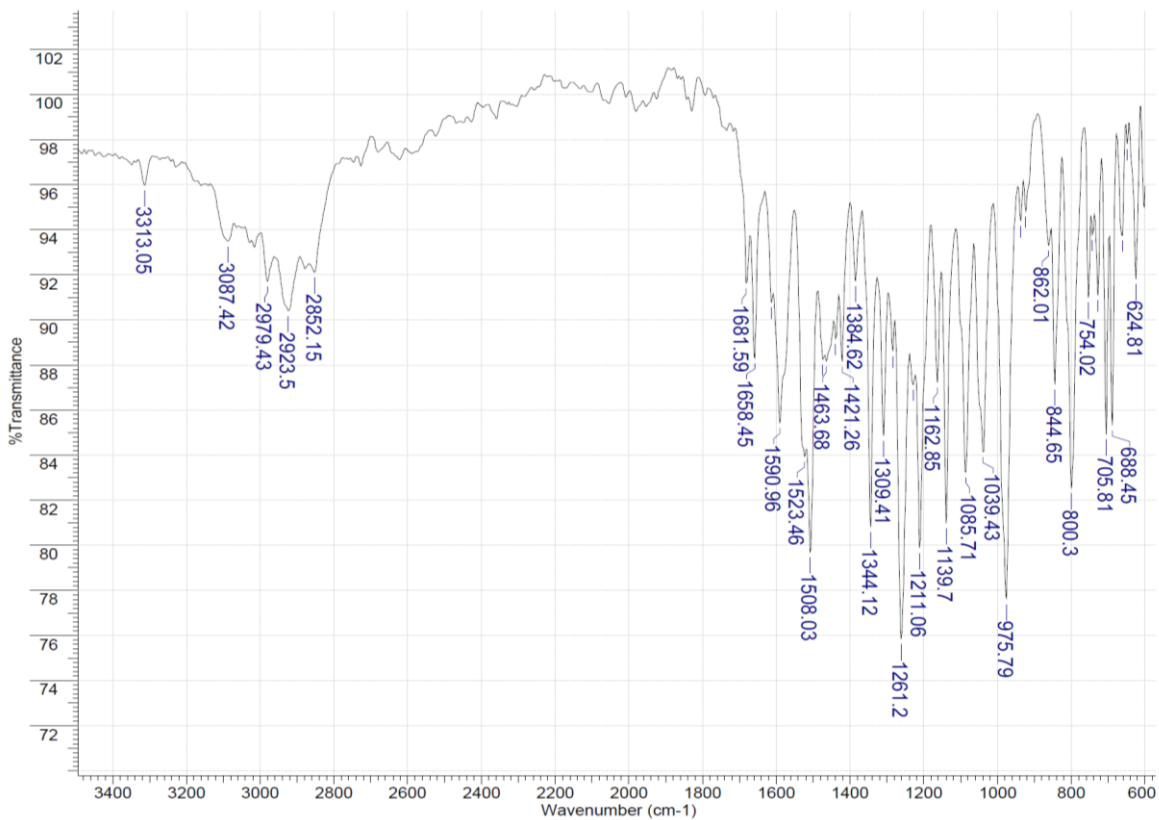


$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)

PVi-3NO2.11.fid



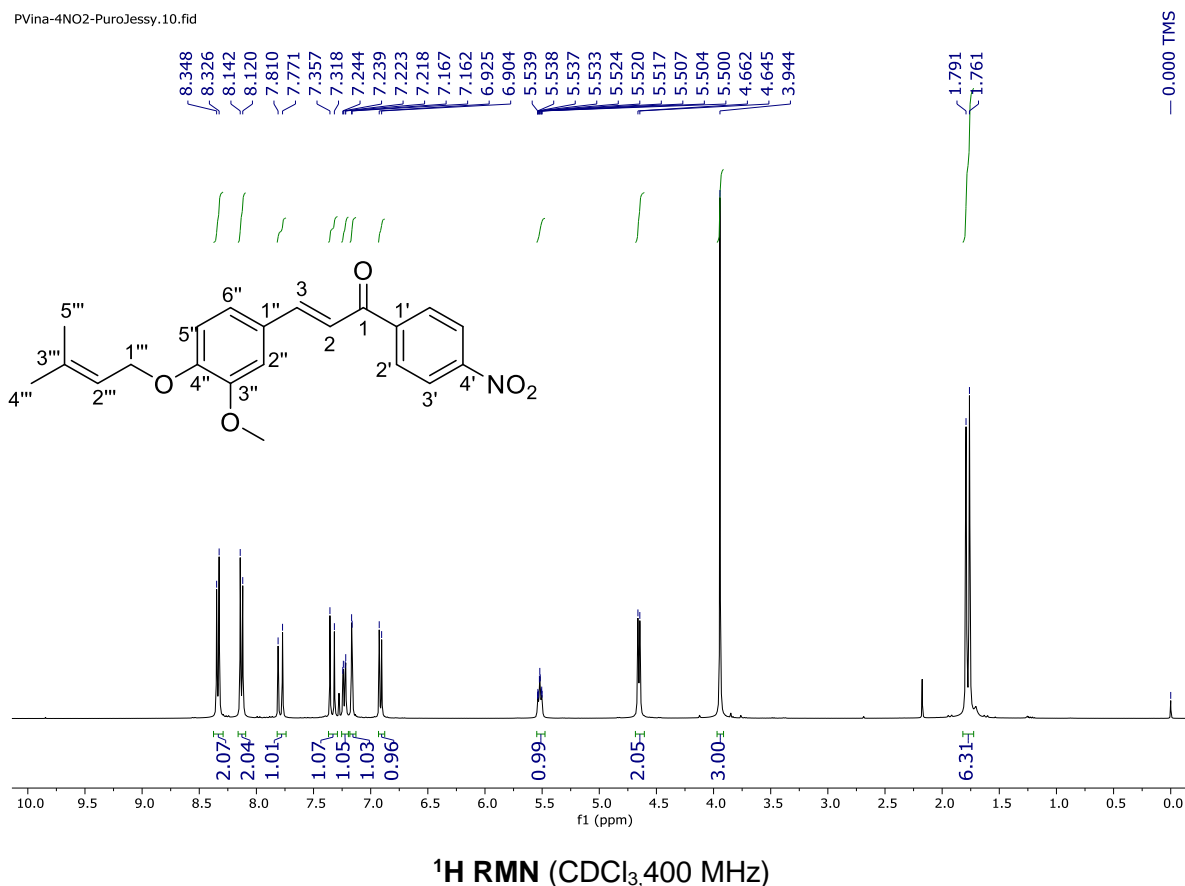
<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz)



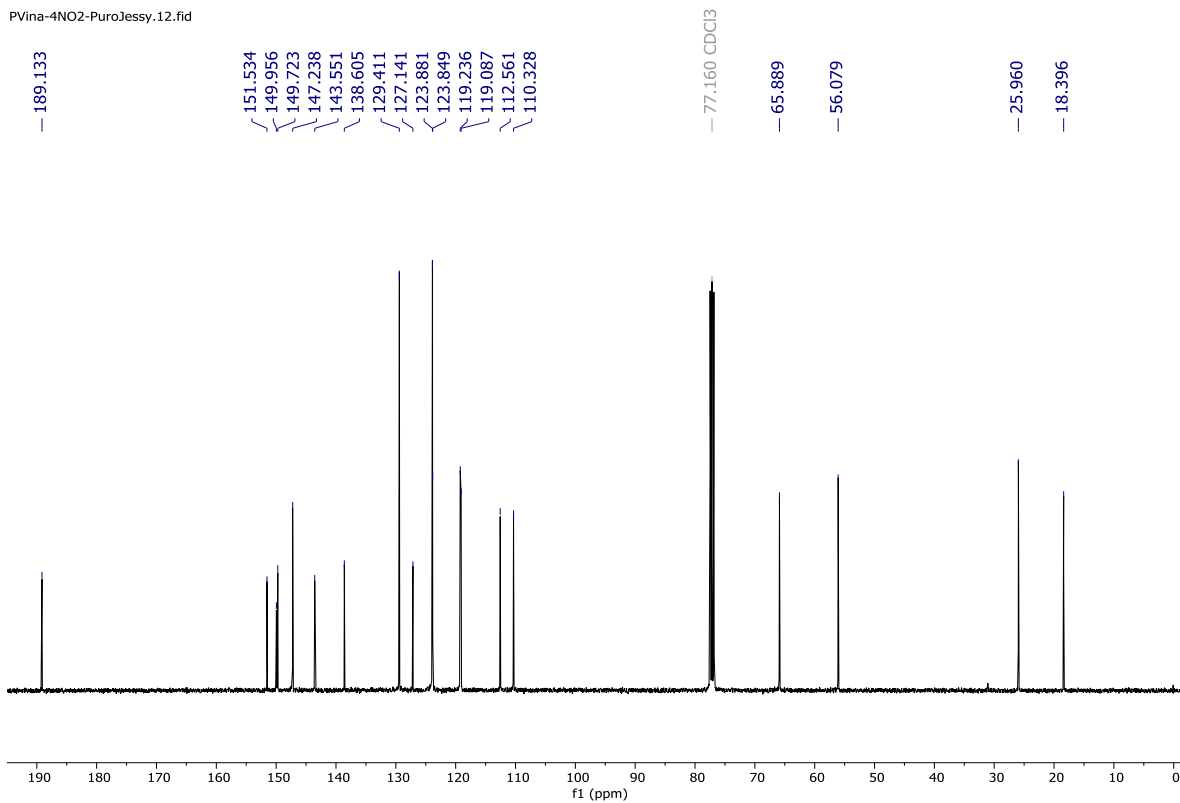
FT-IR espectro de chalcona 7

### 9.1.5. (E)-3-(3-metoxi-4-((3-metilbut-2-en-1-il)oxi)fenil)-1-(4-nitrofenil) prop-2-en-1-ona (8)

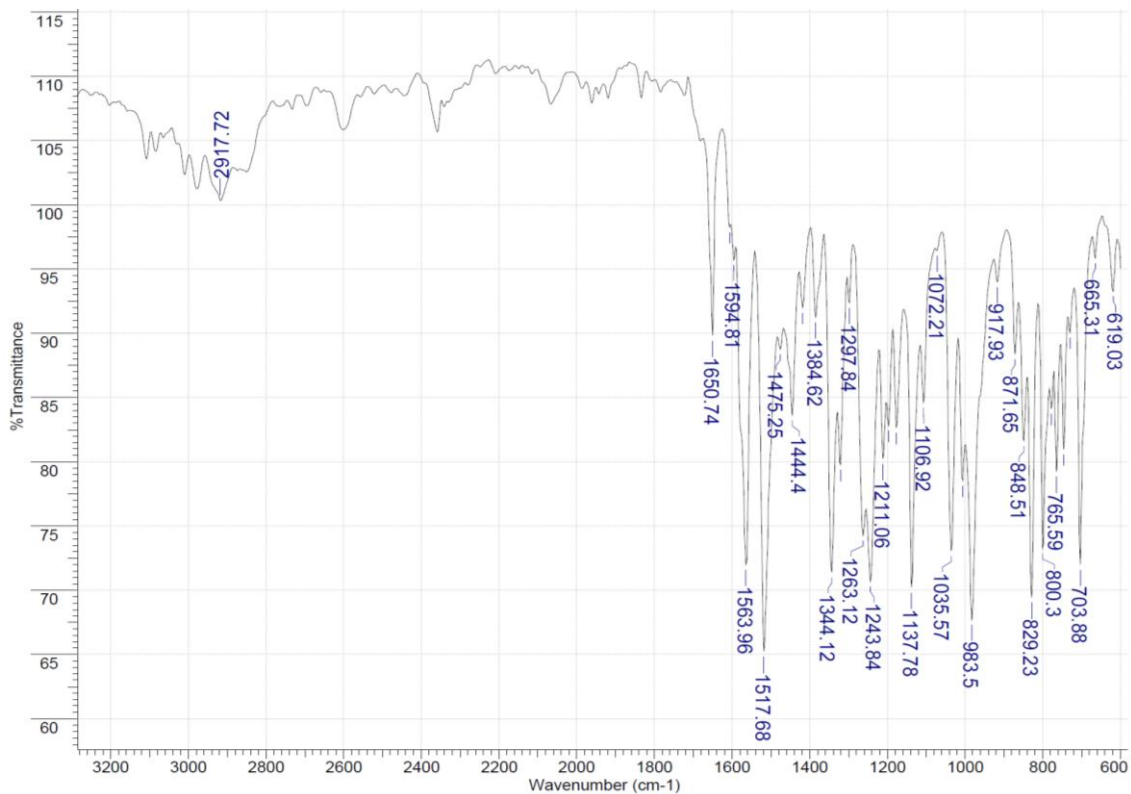
Una mezcla del precursor **3** (1 mmol), 4-nitroacetofenona (1 mmol) y NaOH (20 mmol) en agua/etanol (1:2) (15 mL) fueron agitados a temperatura ambiente durante 6 horas. El producto fue obtenido por precipitado y el solvente fue retirado por filtración al vacío. El sólido obtenido fue lavado con agua/etanol frío (1:1) y se dejó secar, obteniéndose un polvo naranja con un rendimiento de 82%;  $R_f$  0.34 (hexano/acetato de etilo 8:2); m.p. 138-140 °C. IR  $\bar{\nu}$  2917, 1650, 1563, 1517, 1344, 1243, 1137, 1035, 983, 829, 800, 703  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.76 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.79 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.94 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.65 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 2H, H-1'''), 5.48 – 5.55 (m, 1H, H-2'''), 6.91 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, H-5''), 7.16 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H, H-2''), 7.23 (dd,  $J$  = 8.3, 1.9 Hz, 1H, H-6''), 7.34 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H, H-2), 7.79 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H, H-3), 8.13 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H, H-2'), 8.34 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H, H-3').  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.40 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.96 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 56.08 ( $\text{OCH}_3$ ), 65.89 (C-1'''), 110.33 (C-2'''), 112.56 (C-5''), 119.09 (C-2), 119.24 (C-2'''), 123.85 (C-6''), 123.88 (C-3'), 127.14 (C-1''), 129.41 (C-2'), 138.60 (C-3'''), 143.55 (C-4'), 147.24 (C-3), 149.72 (C-3'''), 149.96 (C-1'), 151.53 (C-4''), 189.13 (C-1). HRMS (EI)  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ : 367.1420. Encontrado: 367.1437.



PVina-4NO2-PuroJessy.12.fid



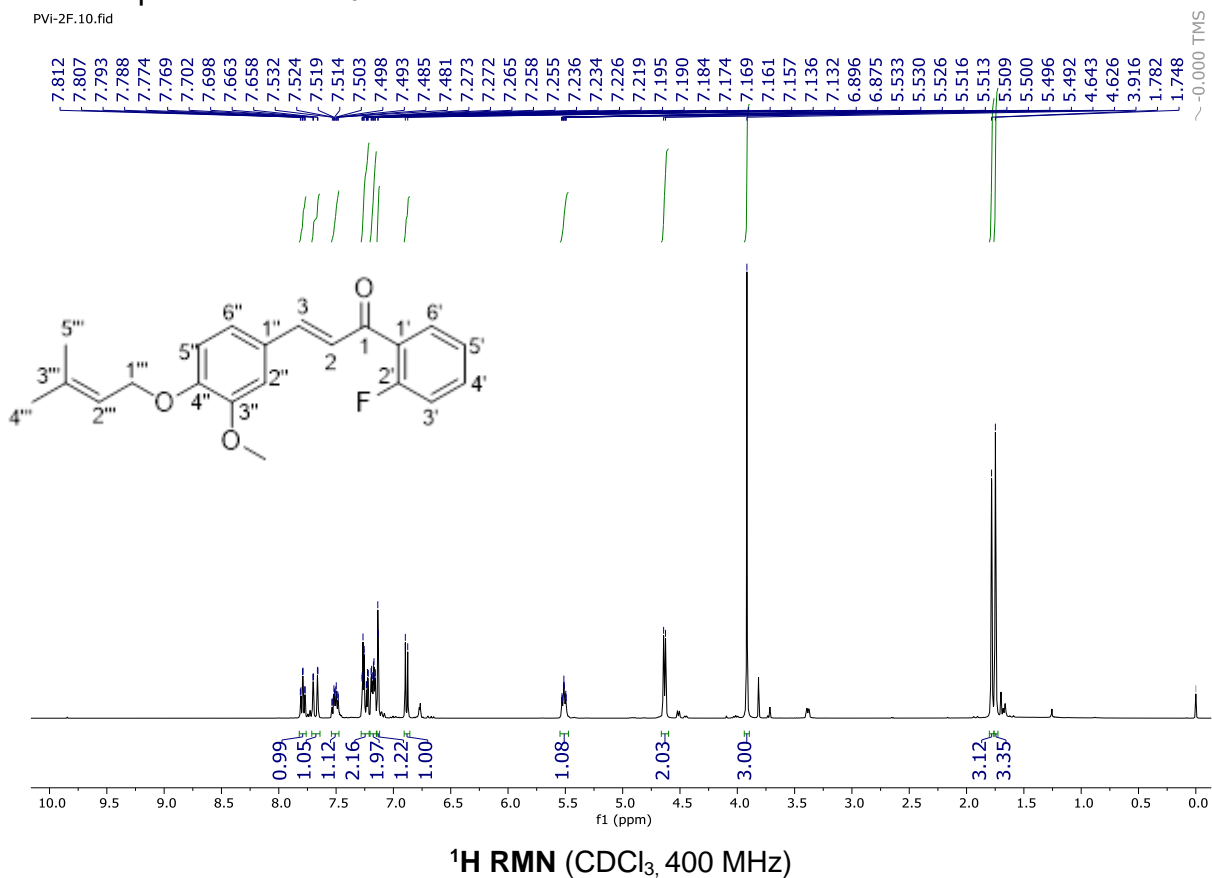
<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz)



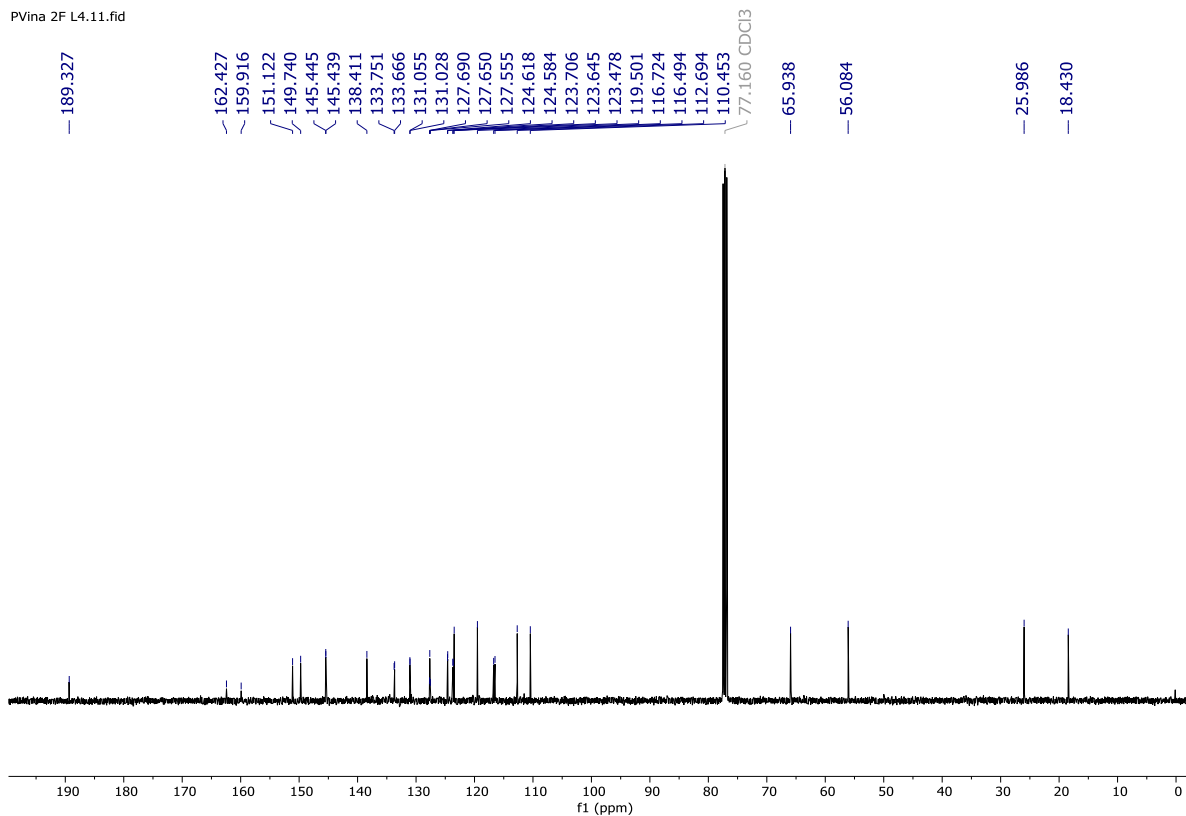
FT-IR espectro de chalcona 8

### 9.1.6. (E)-1-(2-fluorofenil)-3-(3-metoxi-4-((3-metilbut-2-en-1-il)oxi)fenil)prop-2-en-1-ona (9)

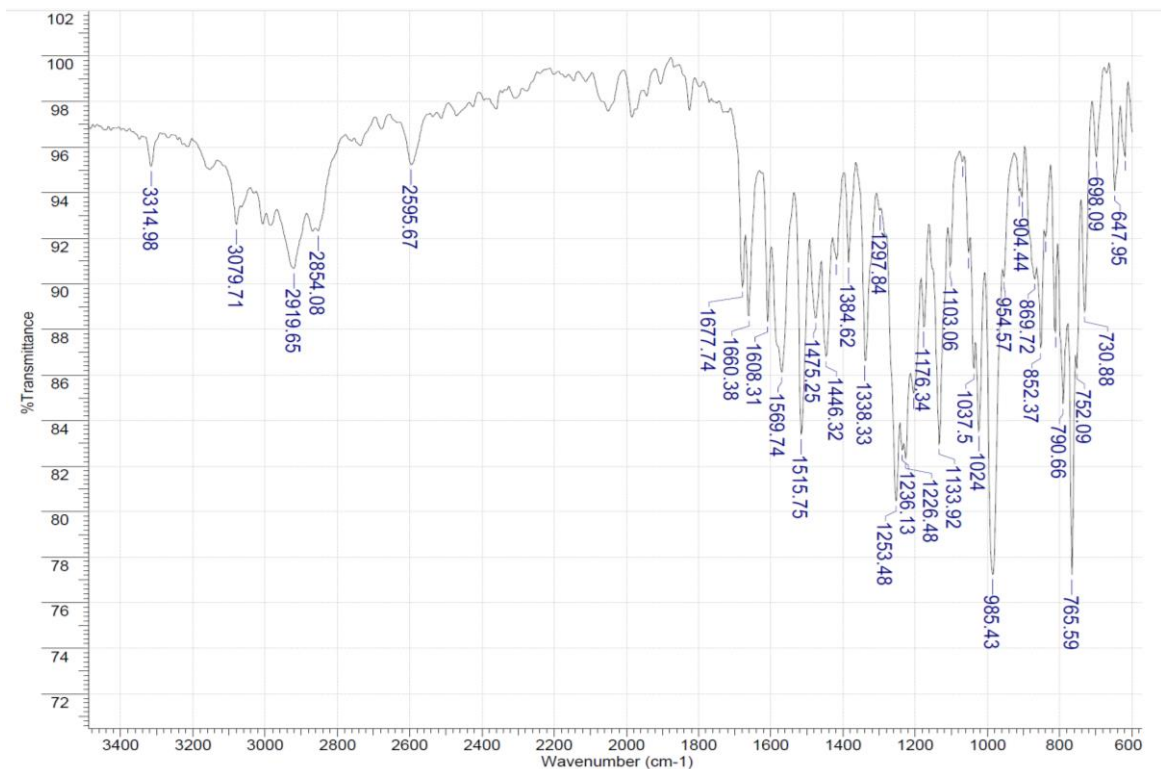
Una mezcla del precursor **3** (1 mmol), 2-fluoroacetofenona (1 mmol) y NaOH (20 mmol) en agua/etanol (1:2) (15 mL) fueron agitados a temperatura ambiente durante 6 horas. El producto fue obtenido por precipitado y el solvente fue retirado por filtración al vacío. El sólido obtenido fue lavado con agua/etanol frío (1:1) y se dejó secar, obteniéndose un polvo amarillo con un rendimiento de 90%;  $R_f$  0.47 (hexano/acetato de etilo 8:2); m.p. 48-51°C. IR  $\tilde{\nu}$  2920, 1660, 1570, 1516, 1338, 1253, 1134, 1024, 985, 852. 766  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.75 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.78 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.92 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.63 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H, H-1'''), 5.51 (tt,  $J = 6.7, 1.5$  Hz, 1H, H-2'''), 6.89 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H-5''), 7.13 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H, H-2''), 7.15 – 7.20 (m, 2H, H-3' y H-6''), 7.21 – 7.28 (m, 2H, H-2 y H-6'), 7.48 – 7.54 (m, 1H, H-4'), 7.68 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H, H-3), 7.79 (t,  $J = 7.5, 1.9$  Hz, 1H, H-5').  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.43 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.99 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 56.08 ( $\text{OCH}_3$ ), 65.94 (C-1'''), 110.45 (C-2''), 112.69 (C-5''), 116.61 (d,  $J = 23.1$  Hz, C-3'), 119.50 (C-2'''), 123.48 (C-6''), 123.68 (d,  $J = 6.2$  Hz, C-4'), 124.60 (d,  $J = 3.5$  Hz, C-5'), 127.56 (C-2''), 127.65 (C-1'), 127.69 (C-1''), 131.04 (d,  $J = 2.7$  Hz, C-5'), 133.71 (d,  $J = 8.6$  Hz, C-4'), 138.41 (C-3'''), 145.44 (C-3), 149.74 (C-3''), 151.12 (C-4''), 161.17 (d,  $J = 252.6$  Hz, C-2'), 189.33 (C-1). HRMS (EI)  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FO}_3$ : 340.1475. Encontrado: 340.1466.



PVina 2F L4.11.fid



<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz)

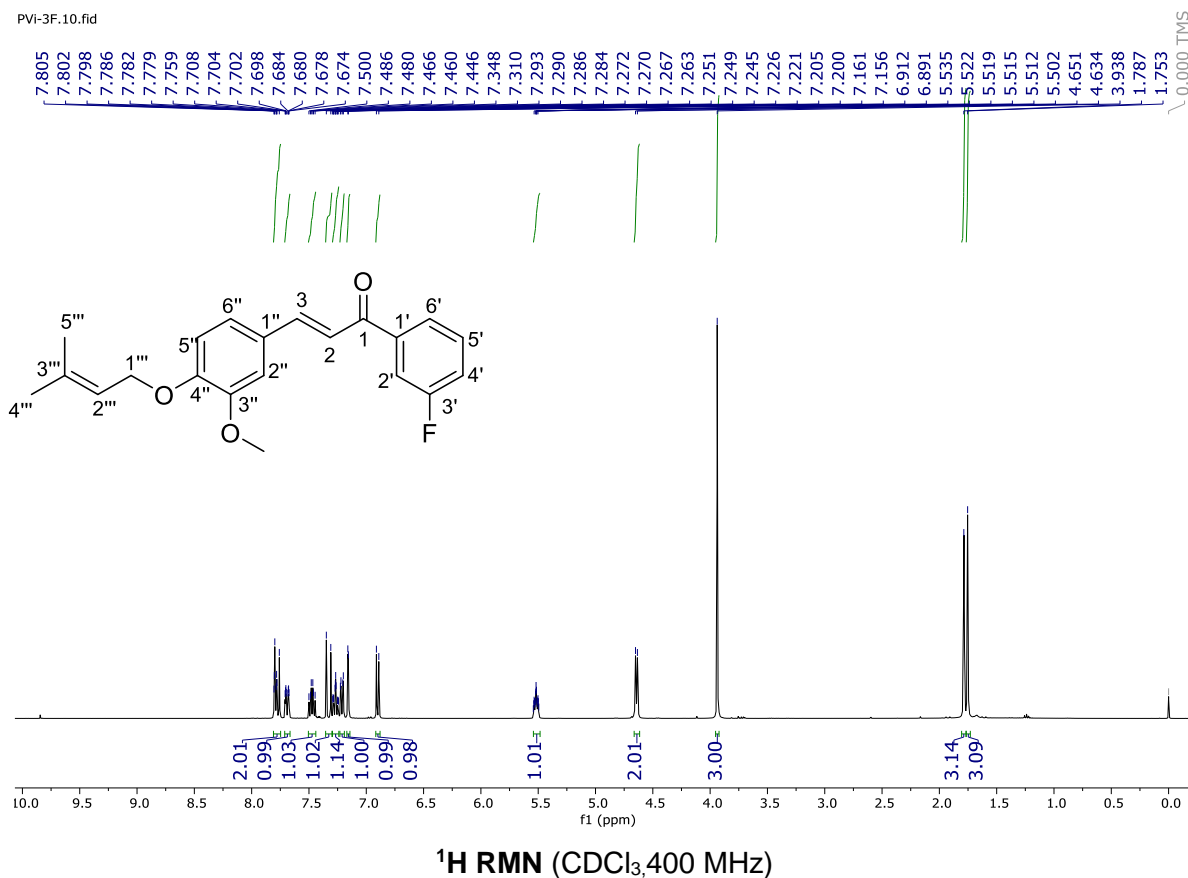


FT-IR espectro de chalcona 9

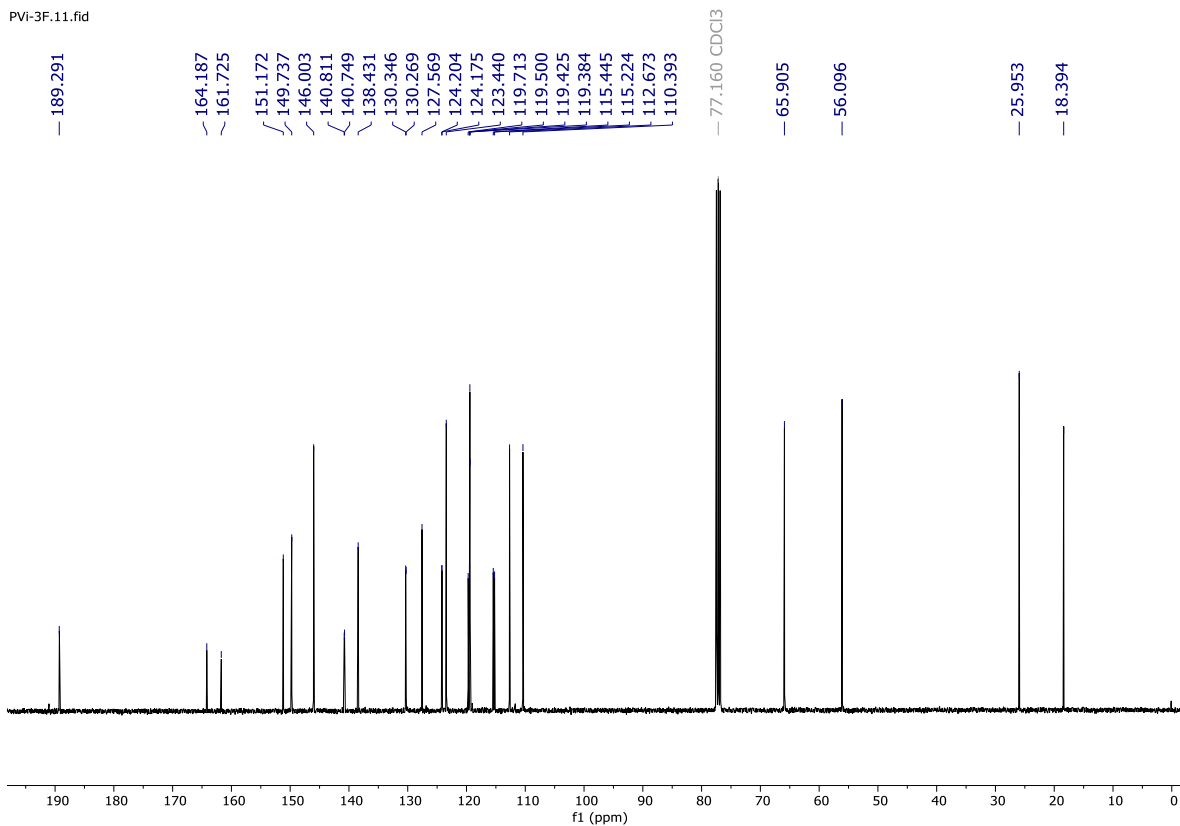


### 9.1.7. (E)-1-(3-fluorofenil)-3-(3-metoxi-4-((3-metilbut-2-en-1-il)oxi)fenil)prop-2-en-1-ona (10)

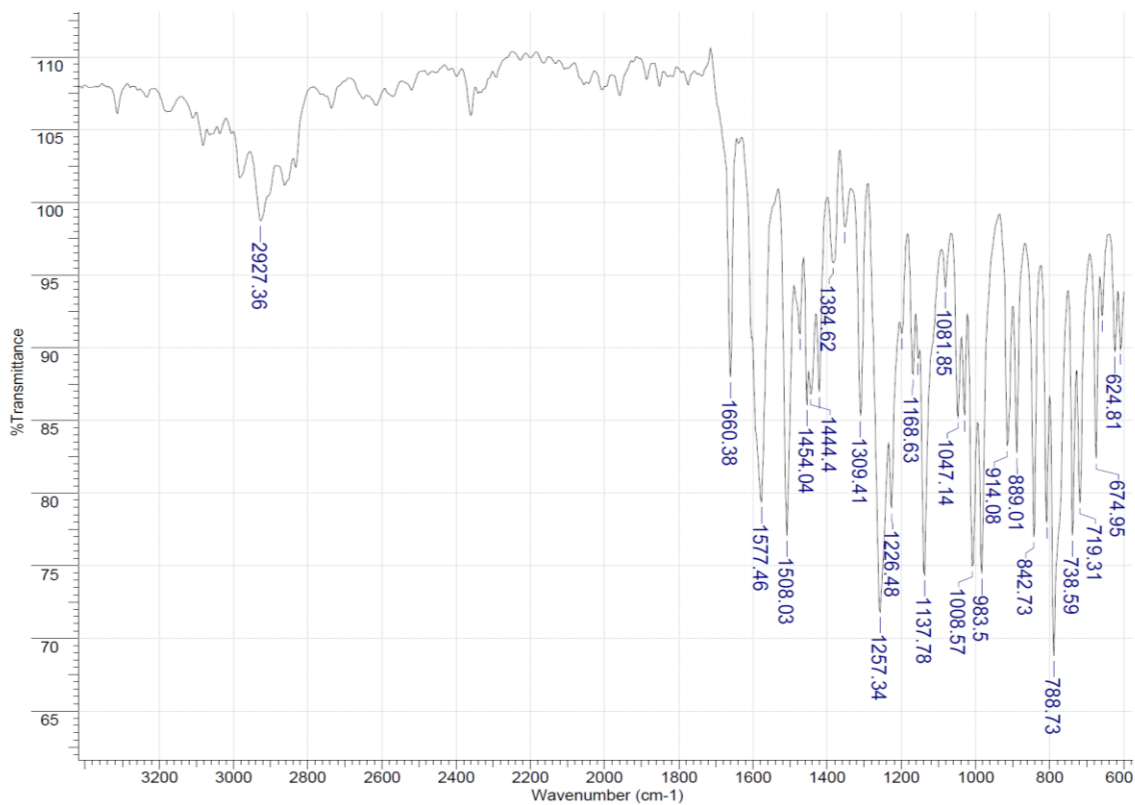
Una mezcla del precursor **3** (1 mmol), 3-fluoroacetofenona (1 mmol) y NaOH (20 mmol) en agua/etanol (1:2) (15 mL) fueron agitados a temperatura ambiente durante 6 horas. El producto fue obtenido por precipitado y el solvente fue retirado por filtración al vacío. El sólido obtenido fue lavado con agua/etanol frío (1:1) y se dejó secar, obteniéndose un polvo amarillo con un rendimiento de 79%;  $R_f$  0.41 (hexano/acetato de etilo 8:2); m.p. 76-79°C. IR  $\tilde{\nu}$  2927, 1660, 1577, 1508, 1309, 1257, 1137, 1008, 983, 842, 788  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.75 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.79 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.94 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.64 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H, H-1'''), 5.52 (dddt,  $J = 6.4, 5.6, 2.8, 1.2$  Hz, 1H, H-2'''), 6.90 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H-5''), 7.16 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H, H-2''), 7.21 (dd,  $J = 8.3, 1.9$  Hz, 1H, H-6''), 7.27 (tdd,  $J = 8.4, 2.6, 0.9$  Hz, 1H, H-5'), 7.33 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H, H-2), 7.47 (dd,  $J = 8.0, 5.6$  Hz, 1H, H-6'), 7.69 (ddd,  $J = 9.5, 2.5, 1.6$  Hz, 1H; H-2'), 7.75 – 7.81 (m, 2H, H-3 y H-4').  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.39 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.95 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 56.10 ( $\text{OCH}_3$ ), 65.91 (C-1'''), 110.39 (C-6''), 112.67 (C-5''), 115.33 (d,  $J = 22.2$  Hz, C-4'), 119.38 (C-2), 119.43 (C-2'''), 119.61 (d,  $J = 21.5$  Hz, C-2'), 123.44 (C-2''), 124.19 (d,  $J = 2.9$  Hz, C-6'), 127.57 (C-1''), 130.31 (d,  $J = 7.7$  Hz, C-5'), 138.43 (C-3'''), 140.78 (d,  $J = 6.2$  Hz, C-1'), 146.00 (C-3), 149.74 (C-3''), 151.17 (C-4''), 162.96 (d,  $J = 247.7$  Hz, C-3'), 189.29 (C-1). HRMS (EI)  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FO}_3$ : 340.1475. Encontrado: 340.1459.



PVi-3F.11.fid



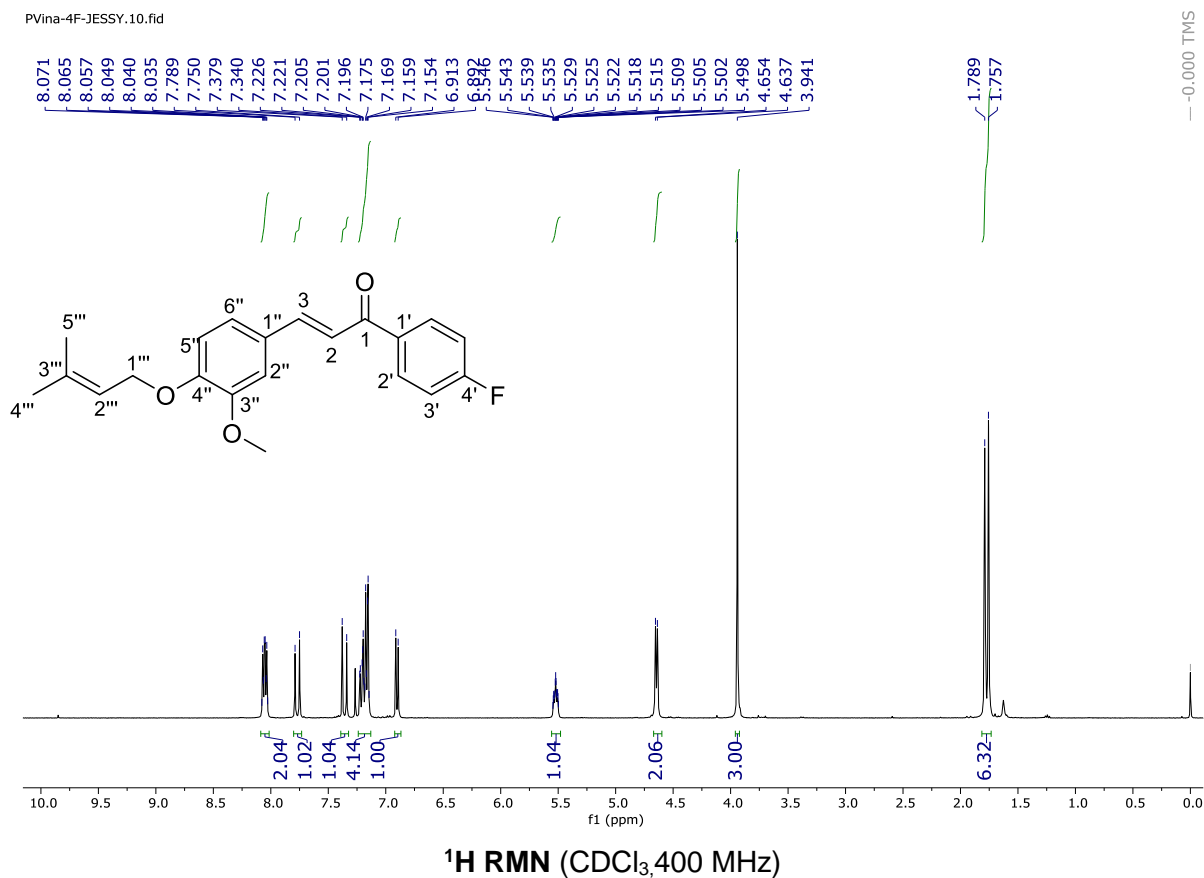
<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz)



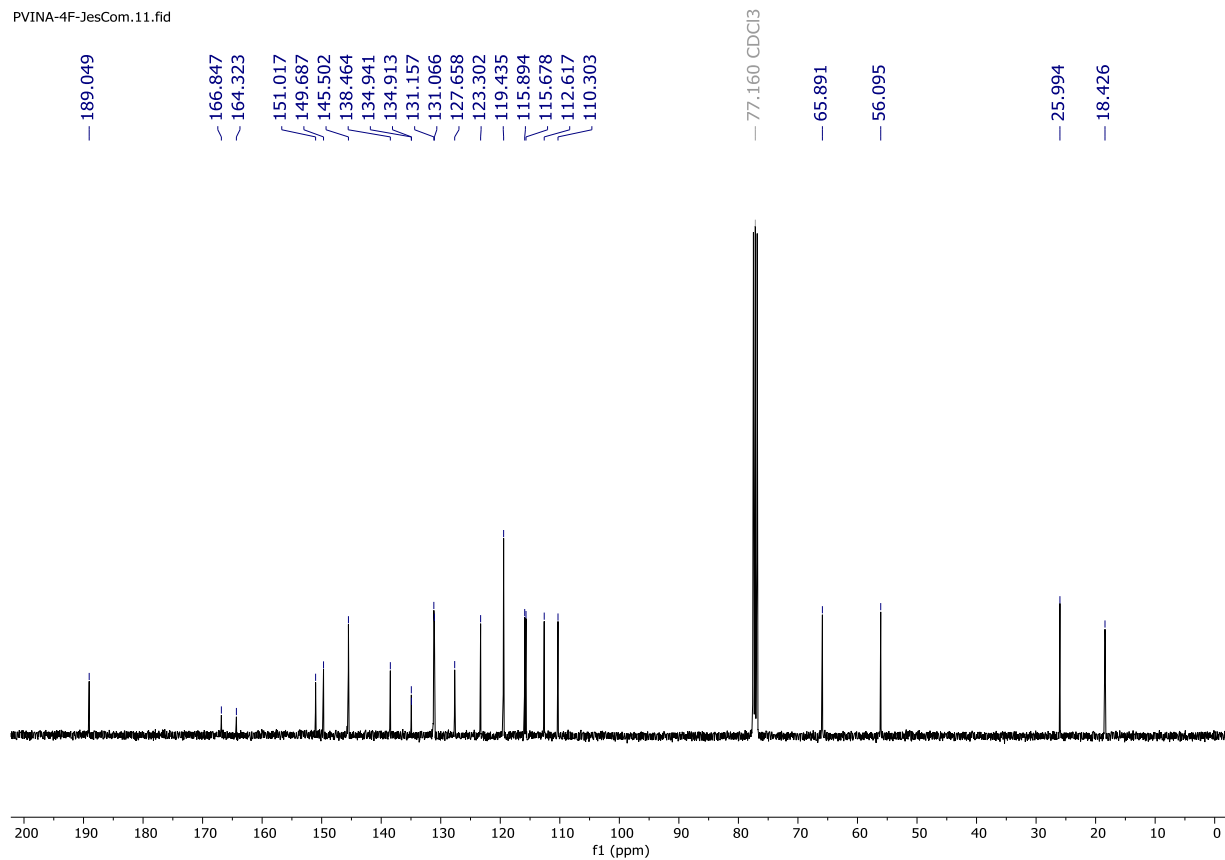
FT-IR espectro de chalcona 10

### 9.1.8. (E)-1-(4-fluorofenil)-3-(3-metoxi-4-((3-metilbut-2-en-1-il)oxi)fenil)prop-2-en-1-ona (11)

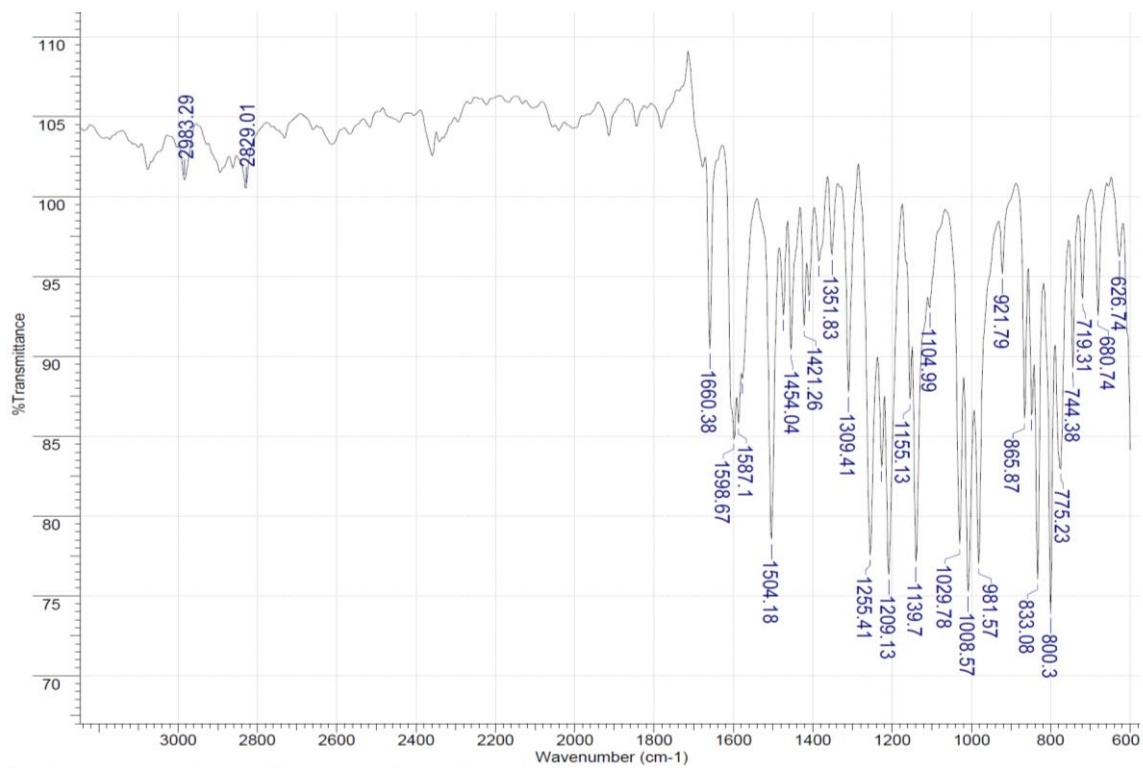
Una mezcla del precursor **3** (1 mmol), 4-fluoroacetofenona (1 mmol) y NaOH (20 mmol) en agua/etanol (1:2) (15 mL) fueron agitados a temperatura ambiente durante 6 horas. El producto fue obtenido por precipitado y el solvente fue retirado por filtración al vacío. El sólido obtenido fue lavado con agua/etanol frío (1:1) y se dejó secar, obteniéndose un polvo amarillo con un rendimiento de 50 %;  $R_f$  0.46 (hexano/acetato de etilo 8:2); m.p. 86-88°C. IR  $\tilde{\nu}$  2983, 1660, 1598, 1504, 1309, 1255, 1209, 1139, 1008, 833, 800  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.76 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.79 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.94 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.65 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 2H, H-1''), 5.49 – 5.55 (m, 1H, H-2''), 6.90 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, H-5''), 7.12 – 7.25 (m, 4H, H-3', H-2'' y H-6''), 7.36 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H, H-2), 7.77 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H, H-3), 8.01 – 8.10 (m, 2H, H-2').  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.43 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.99 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 56.09 ( $\text{OCH}_3$ ), 65.89 (C-1''), 110.30 (C-6''), 112.62 (C-5''), 115.79 (d,  $J$  = 21.8 Hz, C-3'), 119.44 (C-2 y C-2''), 123.30 (C-2''), 127.66 (C-1''), 131.11 (d,  $J$  = 9.2 Hz, C-2'), 134.93 (d,  $J$  = 2.8 Hz, C-1'), 138.46 (C-3''), 145.50 (C-3), 149.69 (C-3''), 151.02 (C-4'), 165.58 (d,  $J$  = 253.9 Hz, C-4'), 189.05 (C-1). HRMS (EI)  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FO}_3$ : 340.1475. Encontrado: 340.1458.



PVINA-4F-JesCom.11.fid



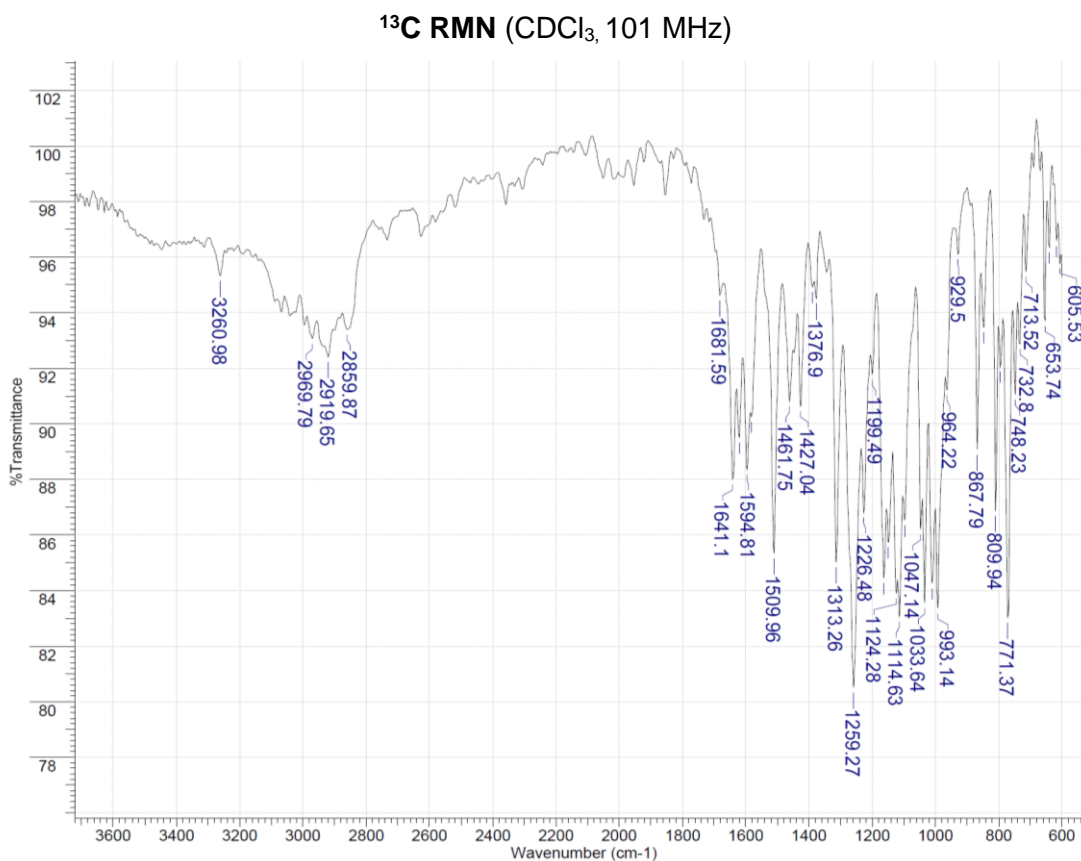
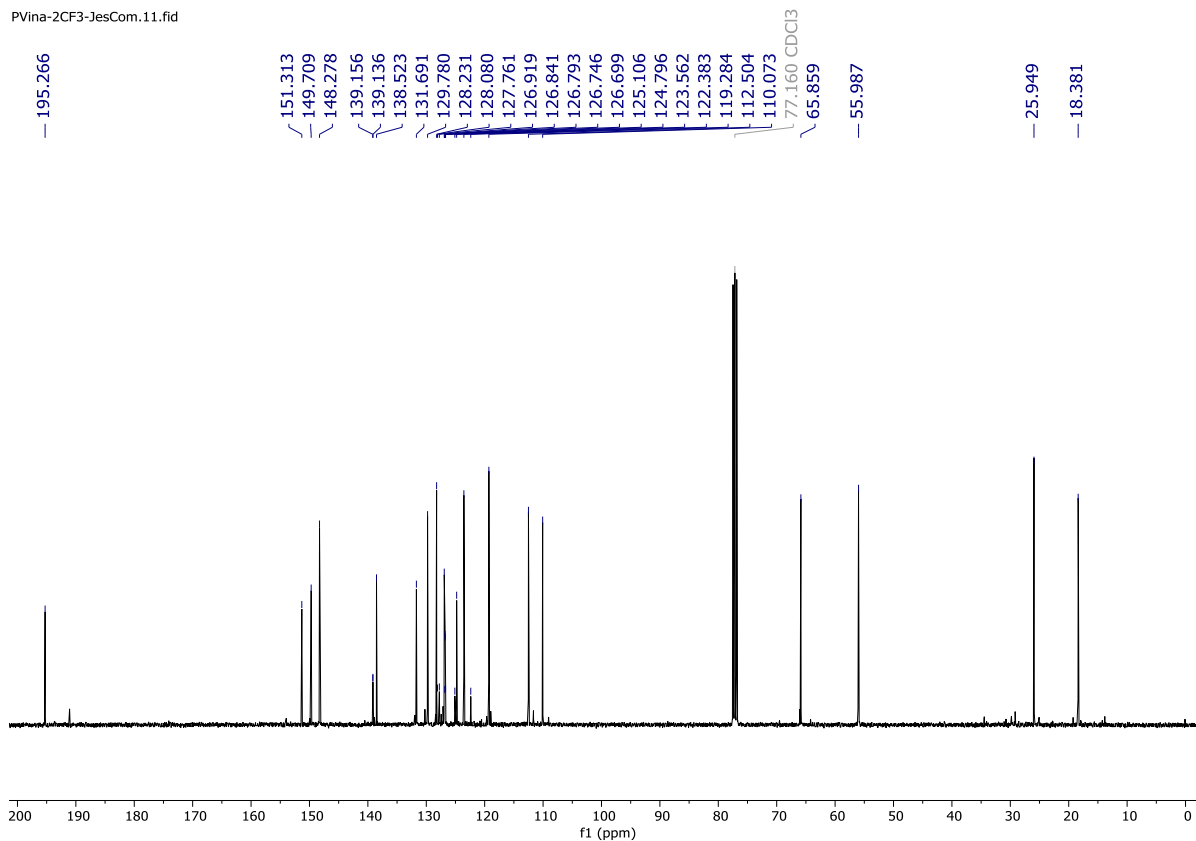
<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz)



FT-IR espectro de chalcona 11

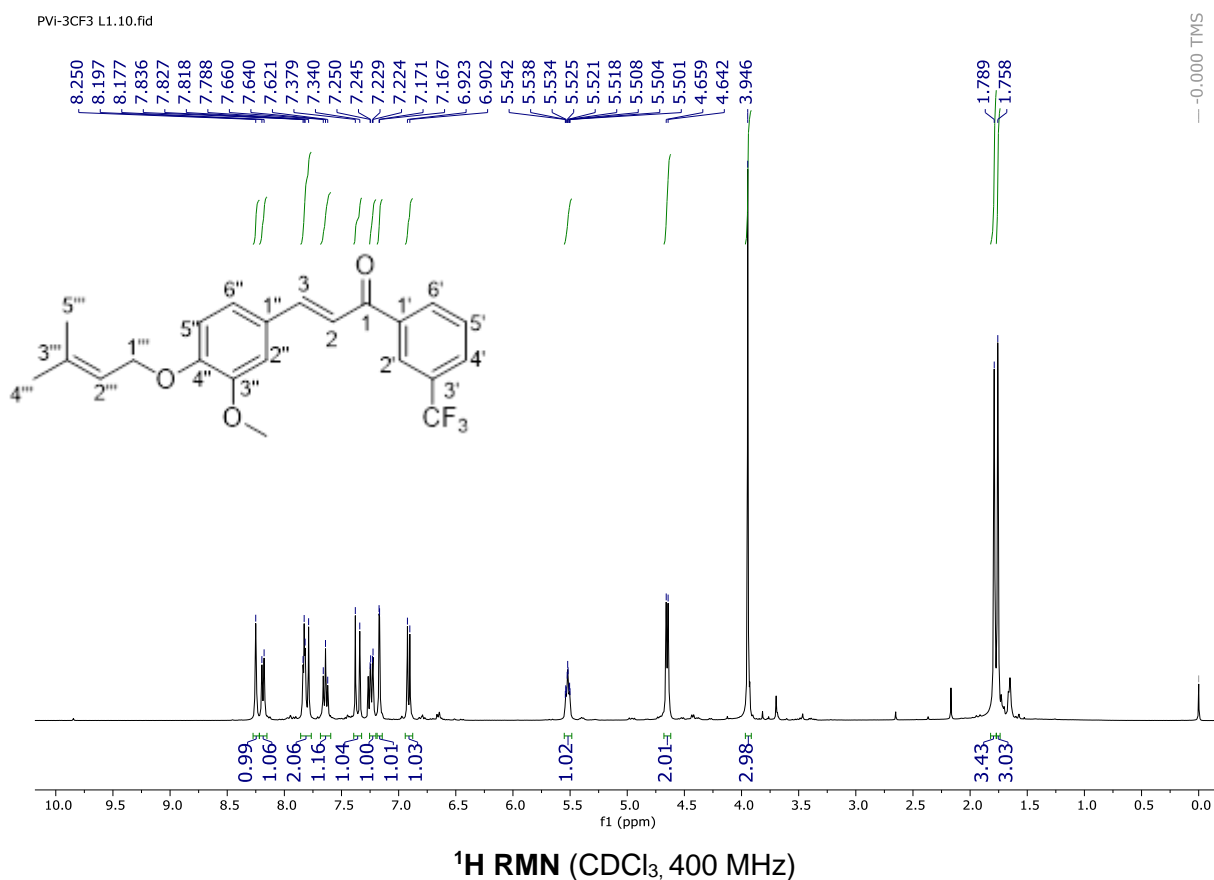


PVina-2CF3-JesCom.11.fid

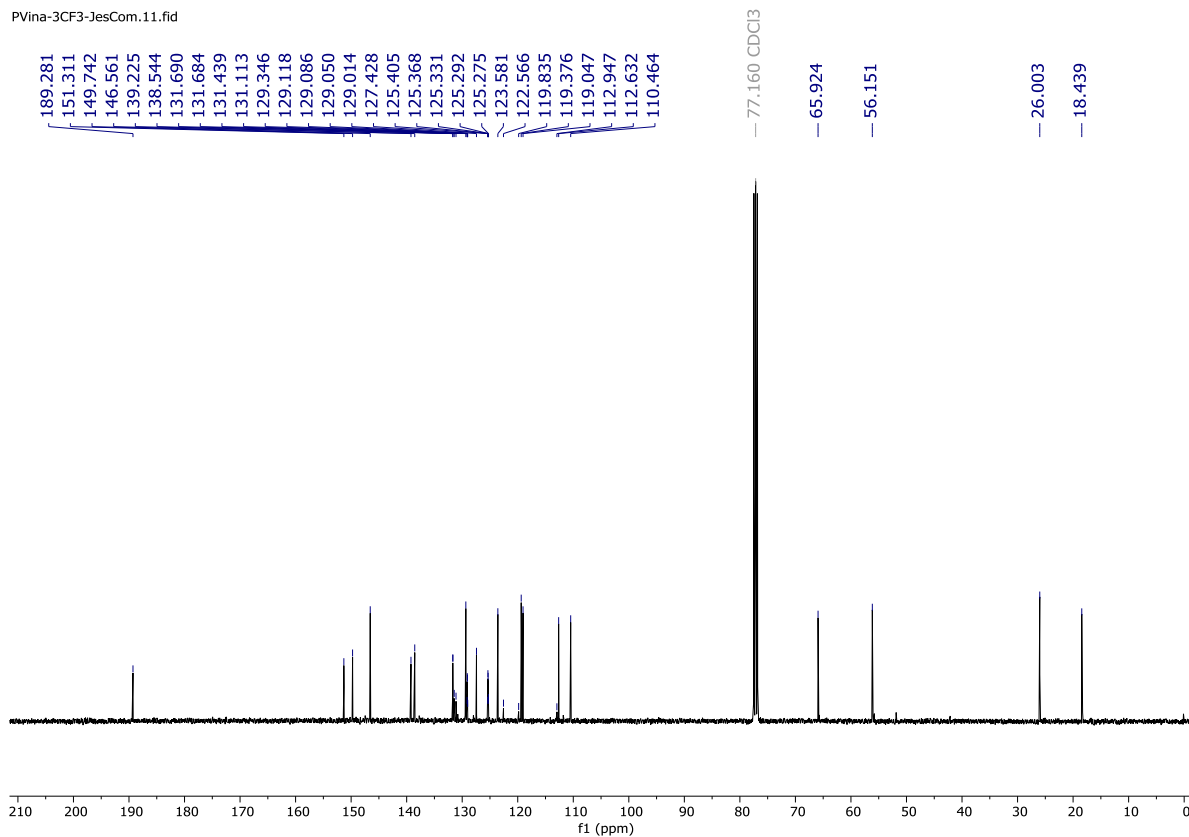


**9.1.10. (E)-3-(3-metoxi-4-((3-metilbut-2-en-1-il)oxi)fenil)-1-(3-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (13)**

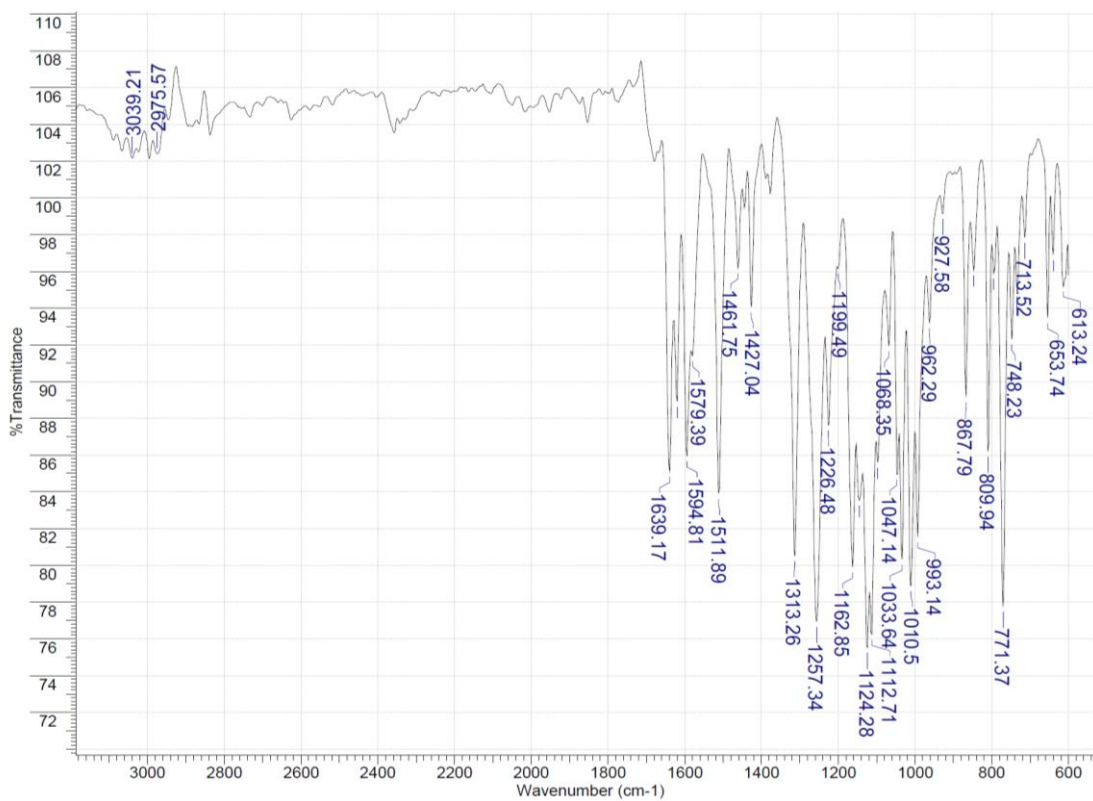
Una mezcla del precursor **3** (1 mmol), 3CF<sub>3</sub>-acetofenona (1 mmol) y NaOH (20 mmol) en agua/etanol (1:2) (15 mL) fueron agitados a temperatura ambiente durante 6 horas. El producto fue obtenido por precipitado y el solvente fue retirado por filtración al vacío. El sólido obtenido fue lavado con agua/etanol frío (1:1) y se dejó secar, obteniéndose un polvo blanco con un rendimiento de 75%; R<sub>f</sub> 0.48 (hexano/acetato de etilo 8:2); m.p. 97-100 °C. IR  $\bar{\nu}$  2920, 1680, 1510, 1333, 1263, 1226, 1120, 987, 806, 694 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.76 (s, 3H, CH=C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.79 (s, 3H, CH=C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.65 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-1''), 5.49 – 5.56 (m, 1H, H-2''), 6.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-5''), 7.17 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-2''), 7.24 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H, H-6''), 7.36 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H-2), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-5'), 7.78 – 7.86 (m, 2H, H-3 y H-4'), 8.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-6'), 8.25 (s, 1H, H-2'). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  18.44 (CH=C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.00 (CH=C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 56.15 (OCH<sub>3</sub>), 65.92 (C-1'''), 110.46 (C-2''), 112.63 (C-5''), 119.05 (C-2), 119.38 (C-2'''), 121.20 (d, *J* = 275.8 Hz, CF<sub>3</sub>), 123.58 (C-6''), 125.35 (q, *J* = 3.8 Hz, C-2'), 127.43 (C-1''), 129.07 (q, *J* = 3.4 Hz, C-4'), 129.35 (C-5'), 131.28 (d, *J* = 32.8 Hz, C-3'), 131.69 (C-6'), 138.54 (C-3'''), 139.22 (C-1'), 146.56 (C-3), 149.74 (C-3'''), 151.31 (C-4''), 189.28 (C-1). HRMS (EI) *m/z* [M<sup>+</sup>] calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 390.1443 Encontrado: 390.1446.



PVina-3CF3-JesCom.11.fid



<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz)

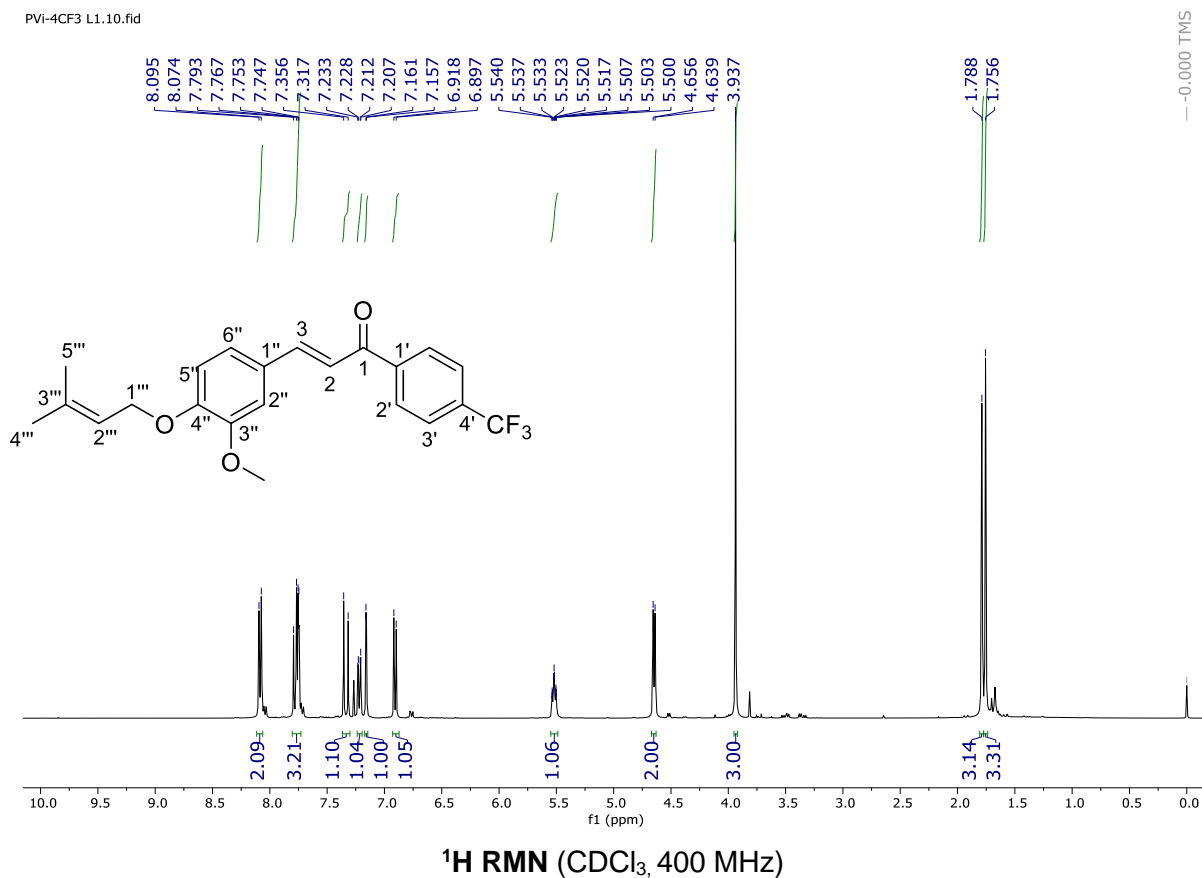


FT-IR espectro de chalcona 13

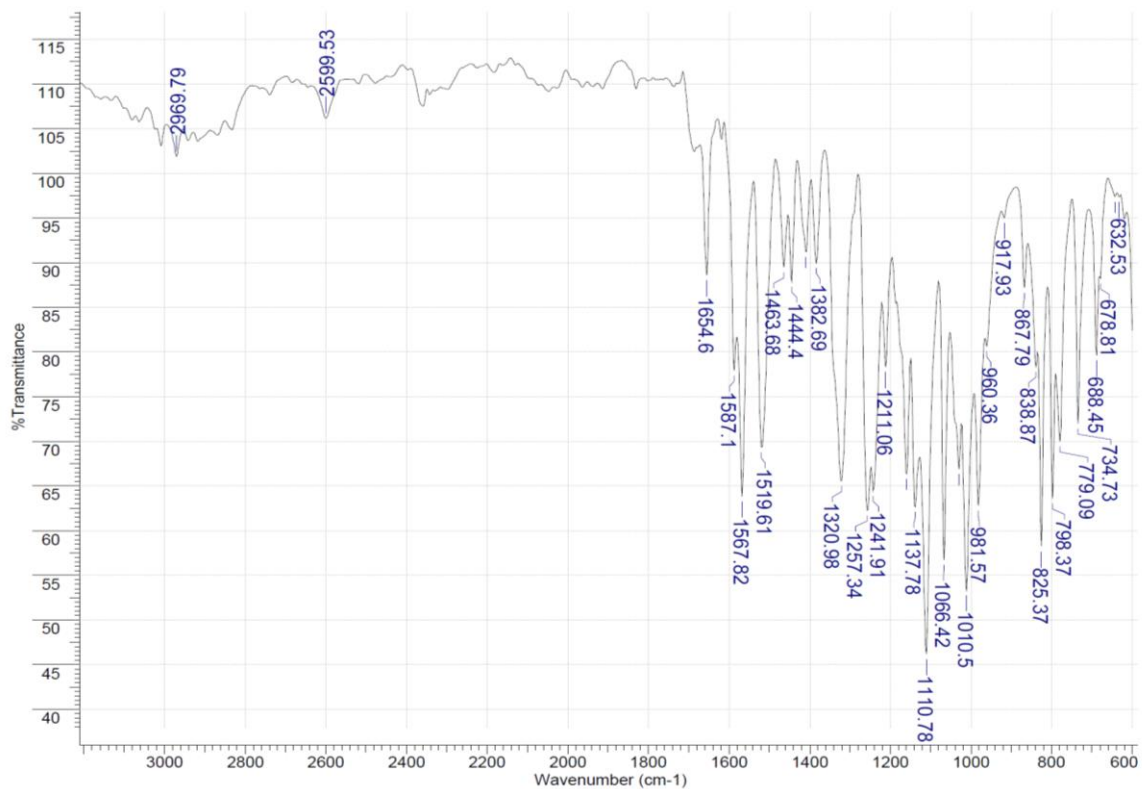
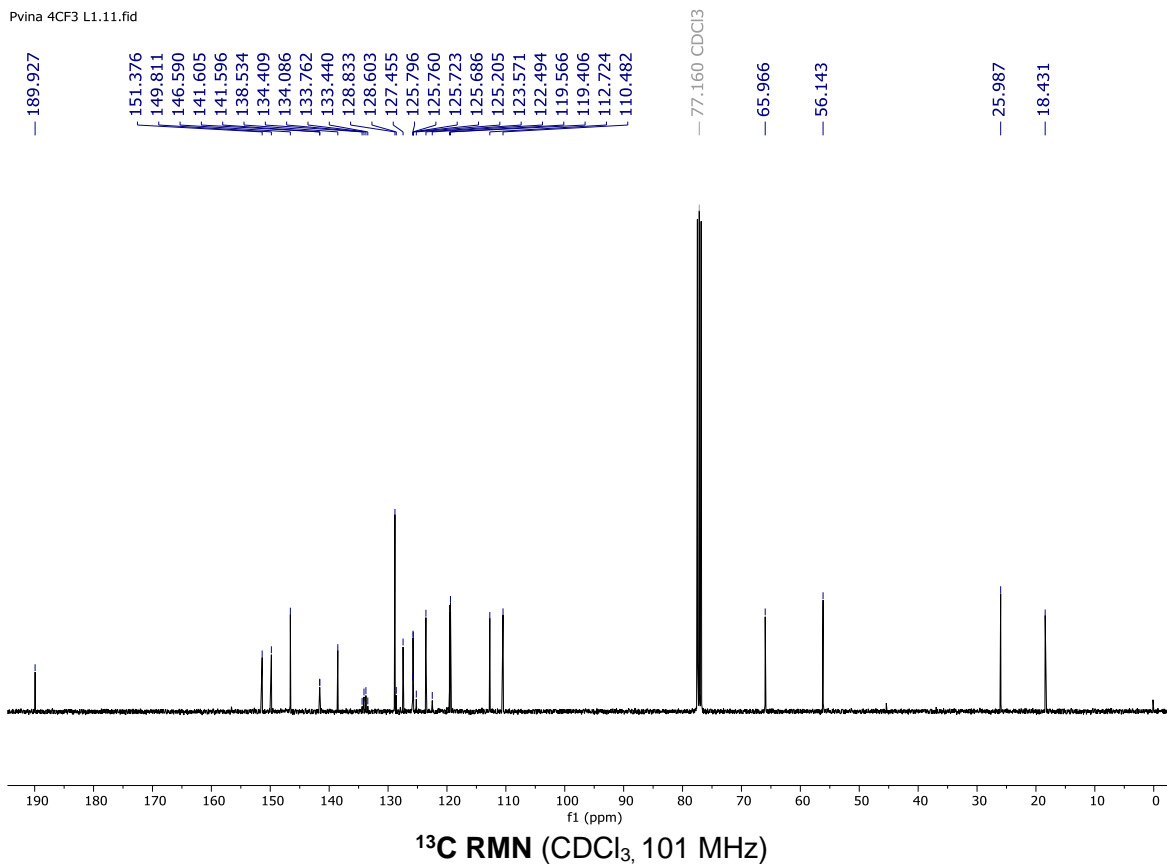


**9.1.11. (E)-3-(3-metoxi-4-((3-metilbut-2-en-1-il)oxi)fenil)-1-(4(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (14)**

Una mezcla del precursor **3** (1 mmol), 4CF<sub>3</sub>-acetofenona (1 mmol) y NaOH (20 mmol) en agua/etanol (1:2) (15 mL) fueron agitados a temperatura ambiente durante 6 horas. El producto fue obtenido por precipitado y el solvente fue retirado por filtración al vacío. El sólido obtenido fue lavado con agua/etanol frío (1:1) y se dejó secar, obteniéndose un polvo blanco con un rendimiento de 82%; R<sub>f</sub> 0.46 (hexano/acetato de etilo 8:2); m.p. 62-65 °C. IR  $\tilde{\nu}$  2969, 1654, 1567, 1519, 1320, 1257, 1110, 1066, 1010, 825, 734 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.76 (s, 3H, CH=C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.79 (s, 3H, CH=C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.65 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-1''), 5.49 – 5.55 (m, 1H, H-2''), 6.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-5''), 7.16 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-2''), 7.22 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H, H-6''), 7.34 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H-2), 7.73 – 7.80 (m, 3H, H-3, H-3'), 8.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-2'). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  18.43 (CH=C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.99 (CH=C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 56.14 (OCH<sub>3</sub>), 65.97 (C-1'''), 110.48 (C-2''), 112.72 (C-5''), 119.41 (C-2'''), 119.57 (C-2), 123.57 (C-6''), 123.85 (d, *J* = 273.8 Hz, CF<sub>3</sub>), 125.74 (q, *J* = 3.7 Hz, C-3'), 127.45 (C-1''), 128.60 (C-2'), 133.92 (q, *J* = 32.5 Hz, C-4'), 138.53 (C-3'''), 141.60 (d, *J* = 0.9 Hz, C-2'), 146.59 (C-3), 149.81 (C-3''), 151.38 (C-4''), 189.93 (C-1). HRMS (EI) *m/z* [M<sup>+</sup>] calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 390.1443 Encontrado: 390.1431.

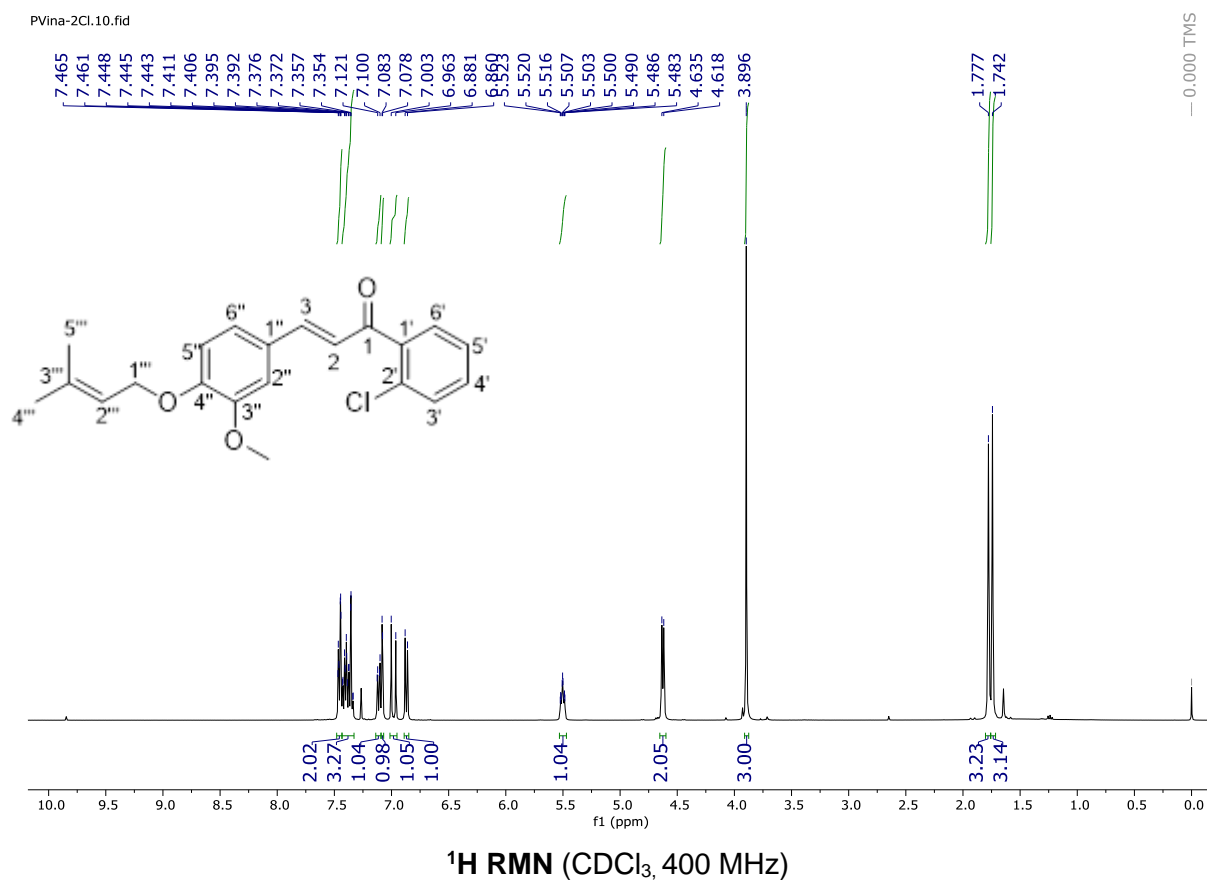


Pvina 4CF3 L1.11.fid



### 9.1.12. (E)-1-(2-clorofenil)-3-(3-metoxi-4-((3-metilbut-2-en-1-il)oxi)fenil)prop-2-en-1-ona (15)

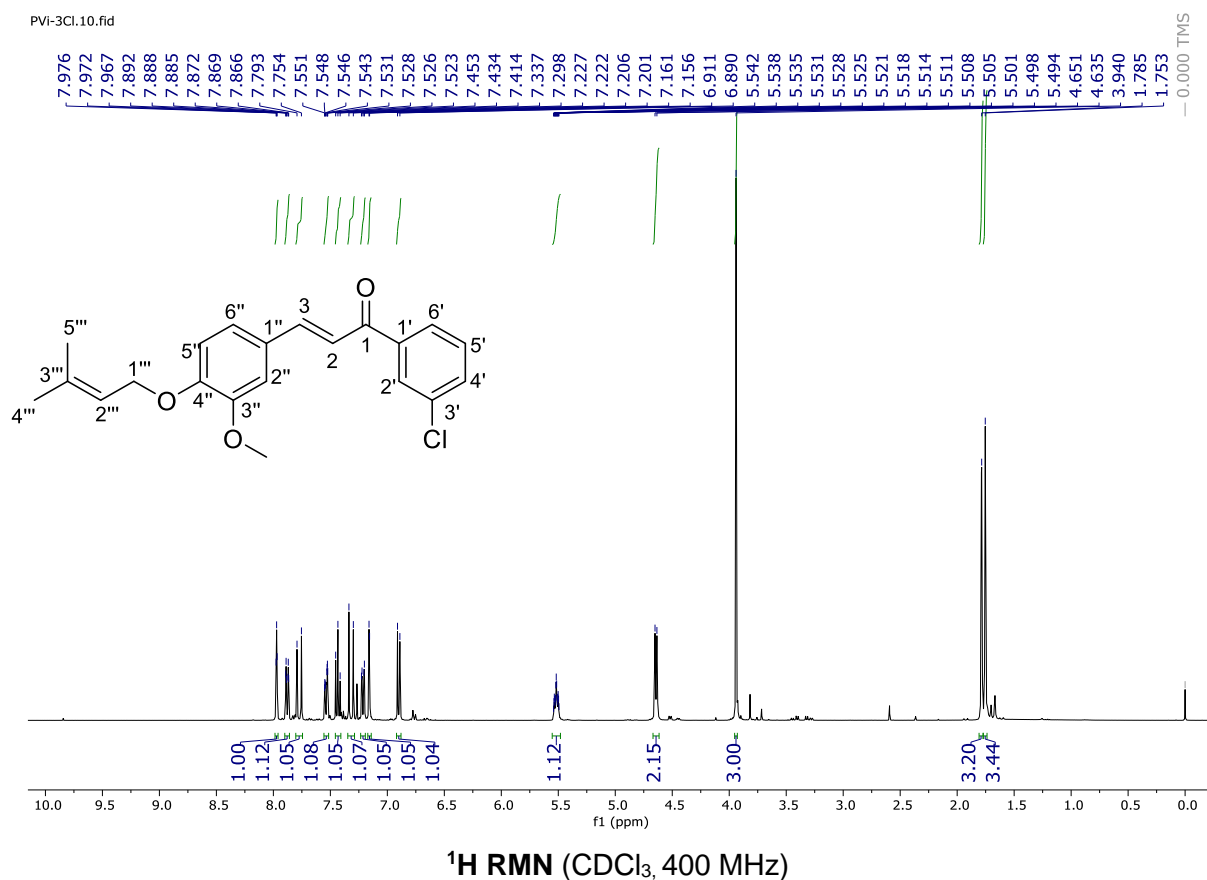
Una mezcla del precursor **3** (1 mmol), 2-cloroacetofenona (1 mmol) y NaOH (20 mmol) en agua/etanol (1:2) (15 mL) fueron agitados a temperatura ambiente durante 6 horas. El producto fue obtenido por precipitado y el solvente fue retirado por filtración al vacío. El sólido obtenido fue lavado con agua/etanol frío (1:1) y se dejó secar, obteniéndose un polvo amarillo con un rendimiento de 92%;  $R_f$  0.39 (hexano/acetato de etilo 8:2); m.p. 89-92 °C. IR  $\tilde{\nu}$  2962, 1635, 1592, 1504, 1303, 1243, 1135, 1031, 977, 869, 802, 761  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.74 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.78 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.63 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H, H-1'''), 5.47 – 5.54 (m, 1H, H-2'''), 6.87 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H-5'''), 6.98 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H, H-2), 7.08 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H, H-2''), 7.11 (dd,  $J = 8.3, 1.8$  Hz, 1H, H-6'''), 7.33 – 7.42 (m, 3H, H-3, H-4' y H-5'), 7.42 – 7.48 (m, 2H, H-3' y H-6').  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.44 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.01 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 56.06 (OCH<sub>3</sub>), 65.91 (C-1'''), 110.22 (C-2''), 112.56 (C-5'''), 119.37 (C-2'''), 123.54 (C-6'''), 124.39 (C-2), 126.92 (C-4'), 127.28 (C-1''), 129.36 (C-3'), 130.37 (C-6'), 131.27 (C-5'), 131.34 (C-2'), 138.53 (C-3'''), 139.50 (C-1'), 147.04 (C-3), 149.72 (C-3'''), 151.24 (C-4'''), 194.19 (C-1). HRMS (EI)  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClO}_3$ : 356.1179. Encontrado: 356.1165.



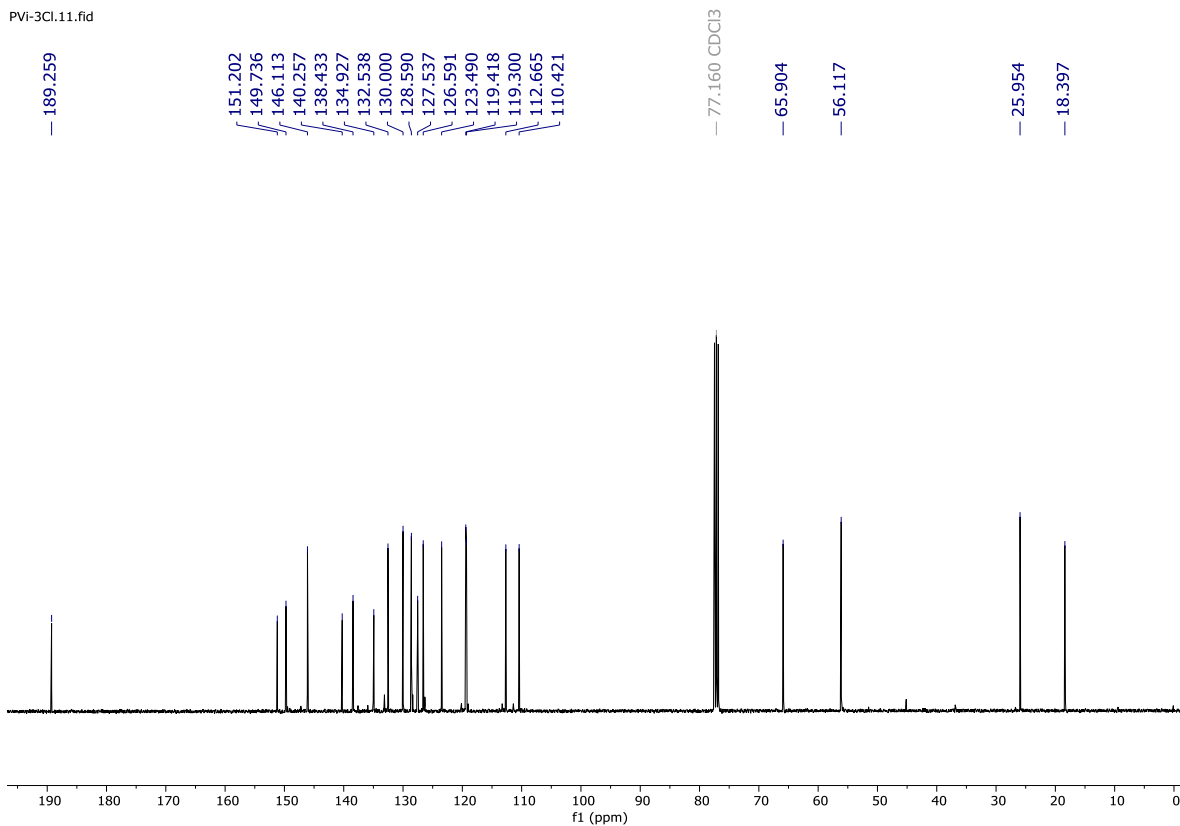


### 9.1.13. (E)-1-(3-clorofenil)-3-(3-metoxi-4-((3-metilbut-2-en-1-il)oxi)fenil)prop-2-en-1-ona (16)

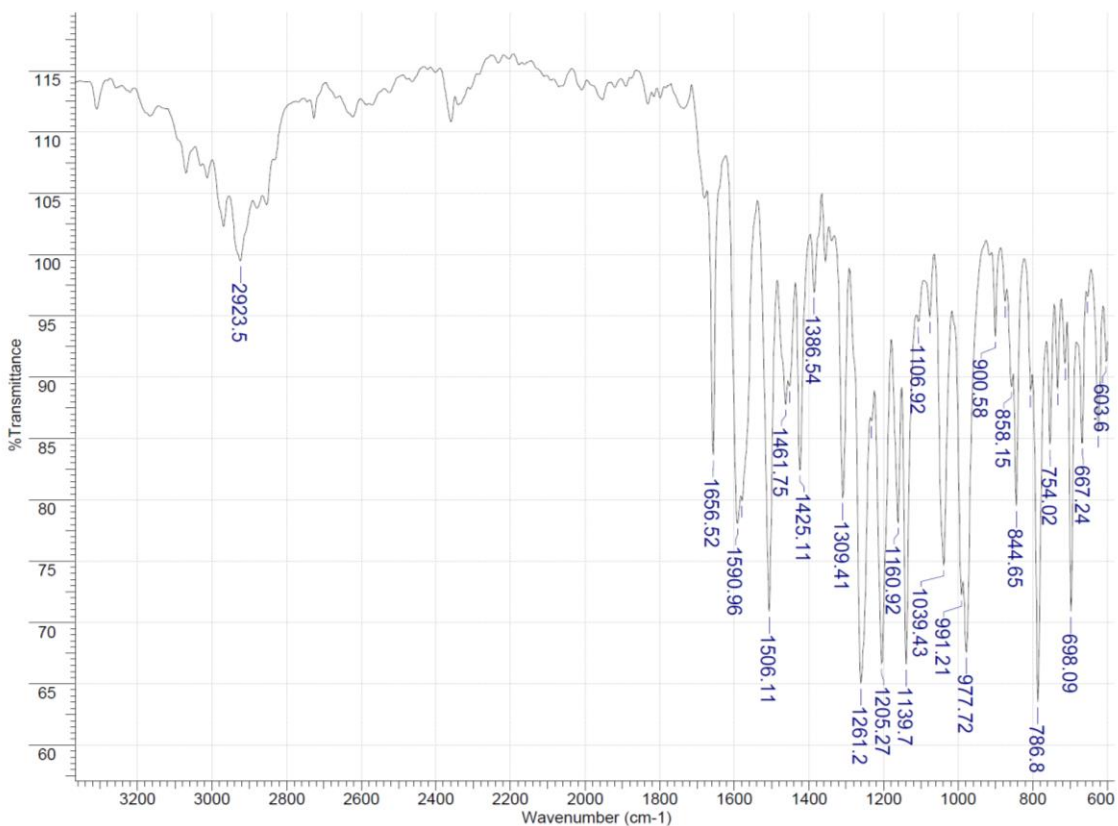
Una mezcla del precursor **3** (1 mmol), 3-cloroacetofenona (1 mmol) y NaOH (20 mmol) en agua/etanol (1:2) (15 mL) fueron agitados a temperatura ambiente durante 6 horas. El producto fue obtenido por precipitado y el solvente fue retirado por filtración al vacío. El sólido obtenido fue lavado con agua/etanol frío (1:1) y se dejó secar, obteniéndose un polvo amarillo con un rendimiento de 77%;  $R_f$  0.43 (hexano/acetato de etilo 8:2); m.p. 64-68 °C. IR  $\tilde{\nu}$  2923, 1656, 1590, 1506, 1309, 1261, 1205, 1139, 1039, 977, 844, 786, 698  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.75 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.79 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.94 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.64 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H, H-1'''), 5.52 (dddt,  $J = 6.8, 5.6, 2.8, 1.2$  Hz, 1H, H-2'''), 6.90 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H-5''), 7.16 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H, H-2''), 7.21 (dd,  $J = 8.3, 1.9$  Hz, 1H, H-6''), 7.32 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H, H-2), 7.43 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H-5'), 7.54 (ddd,  $J = 8.0, 2.1, 1.1$  Hz, 1H, H-6'), 7.77 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H, H-3), 7.88 (dt,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 1H, H-4'), 7.97 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H, H-2').  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.40 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.95 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 56.12 ( $\text{OCH}_3$ ), 65.90 (C-1'''), 110.42 (C-2''), 112.66 (C-5''), 119.30 (C-2), 119.42 (C-2'''), 123.49 (C-6''), 126.59 (C-5'), 127.54 (C-1''), 128.59 (C-6'), 130.00 (C-4'), 132.54 (C-2'), 134.93 (C-3'), 138.43 (C-3'''), 140.26 (C-1'), 146.11 (C-3), 149.74 (C-3''), 151.20 (C-4''), 189.26 (C-1). HRMS (EI)  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClO}_3$ : 356.1179. Encontrado: 356.1155.



PVI-3Cl.11.fid



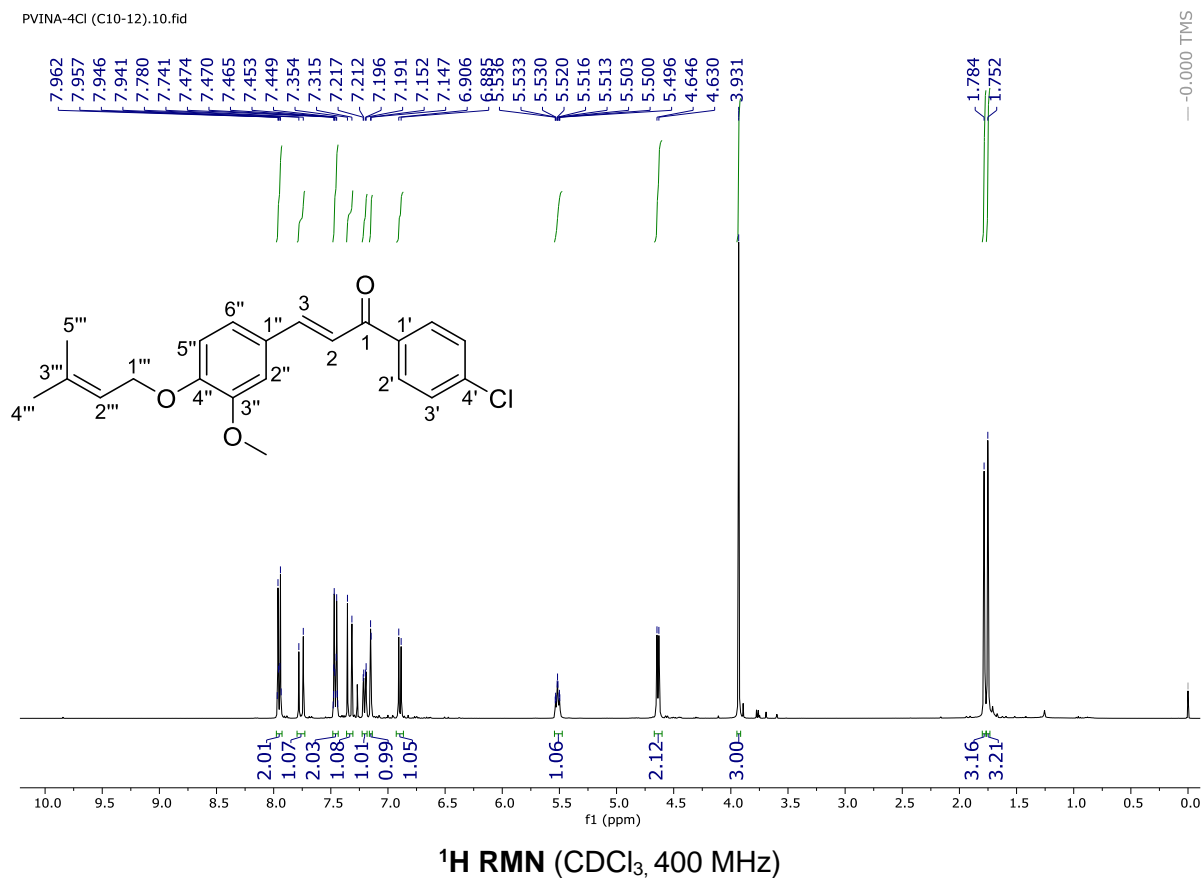
<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz)



FT-IR espectro de chalcona 16

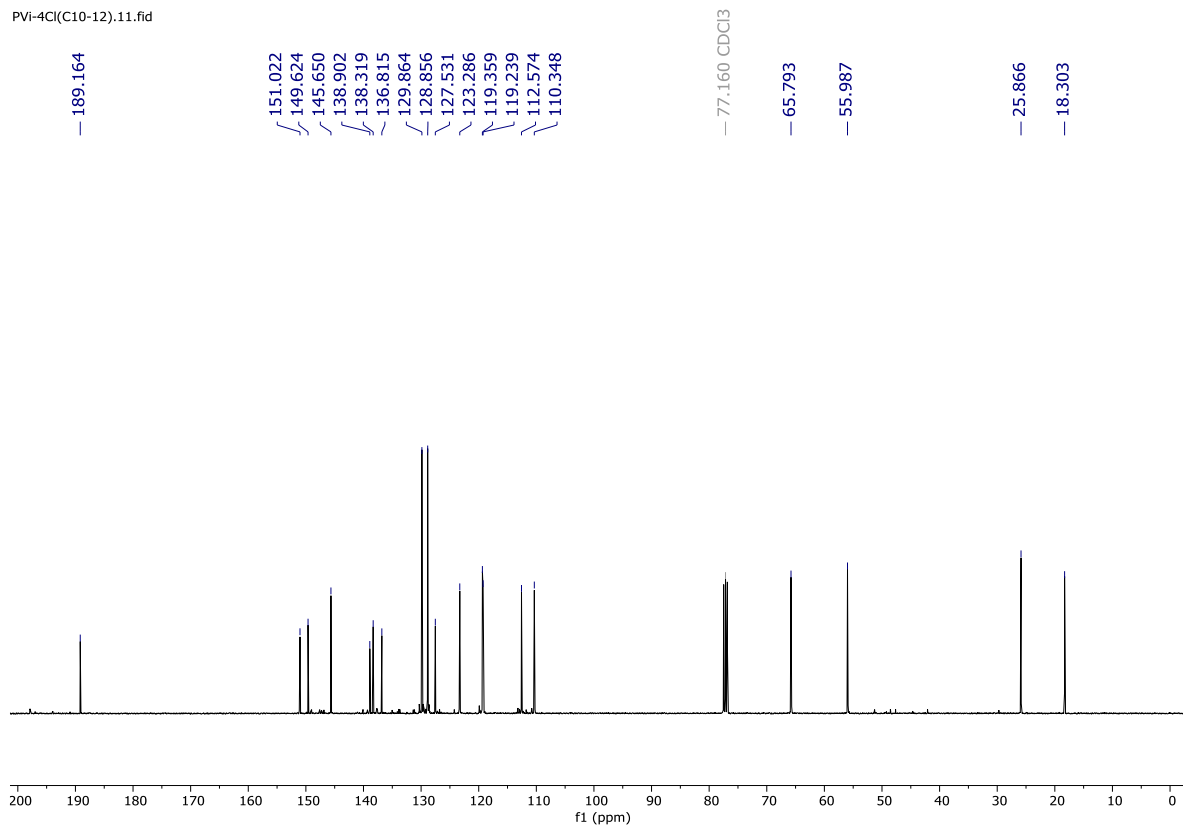
### 9.1.14. (E)-1-(4-clorofenil)-3-(3-metoxi-4-((3-metilbut-2-en-1-il)oxi)fenil)prop-2-en-1-ona (17)

Una mezcla del precursor **3** (1 mmol), 4-cloroacetofenona (1 mmol) y NaOH (20 mmol) en agua/etanol (1:2) (15 mL) fueron agitados a temperatura ambiente durante 6 horas. El producto fue obtenido por precipitado y el solvente fue retirado por filtración al vacío. El sólido obtenido fue lavado con agua/etanol frío (1:1) y se dejó secar, obteniéndose un polvo blanco con un rendimiento de 80%;  $R_f$  0.48 (hexano/acetato de etilo 8:2); m.p. 64-66 °C. IR  $\bar{\nu}$  2925, 1654, 1590, 1508, 1311, 1259, 1209, 1141, 1027, 979, 829, 802  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.75 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.78 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.64 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H, H-1''), 5.48 – 5.55 (m, 1H, H-2''), 6.90 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H-5''), 7.15 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H, H-2''), 7.20 (dd,  $J = 8.3, 1.9$  Hz, 1H, H-6''), 7.33 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H, H-2), 7.43 – 7.48 (m, 2H, H-3'), 7.76 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H, H-3), 7.93 – 7.97 (m, 2H, H-2').  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  17.98 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.55 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 55.67 (OCH<sub>3</sub>), 65.47 (C-1''), 110.03 (C-2''), 112.26 (C-5''), 118.92 (C-2), 119.04 (C-2''), 122.97 (C-6''), 127.21 (C-1'), 128.54 (C-3'), 129.55 (C-2'), 136.50 (C-4'), 138.00 (C-3''), 138.58 (C-1'), 145.33 (C-3), 149.31 (C-3''), 150.70 (C-4''), 188.85 (C-1). HRMS (EI)  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClO}_3$ : 356.1179. Encontrado: 356.1173.

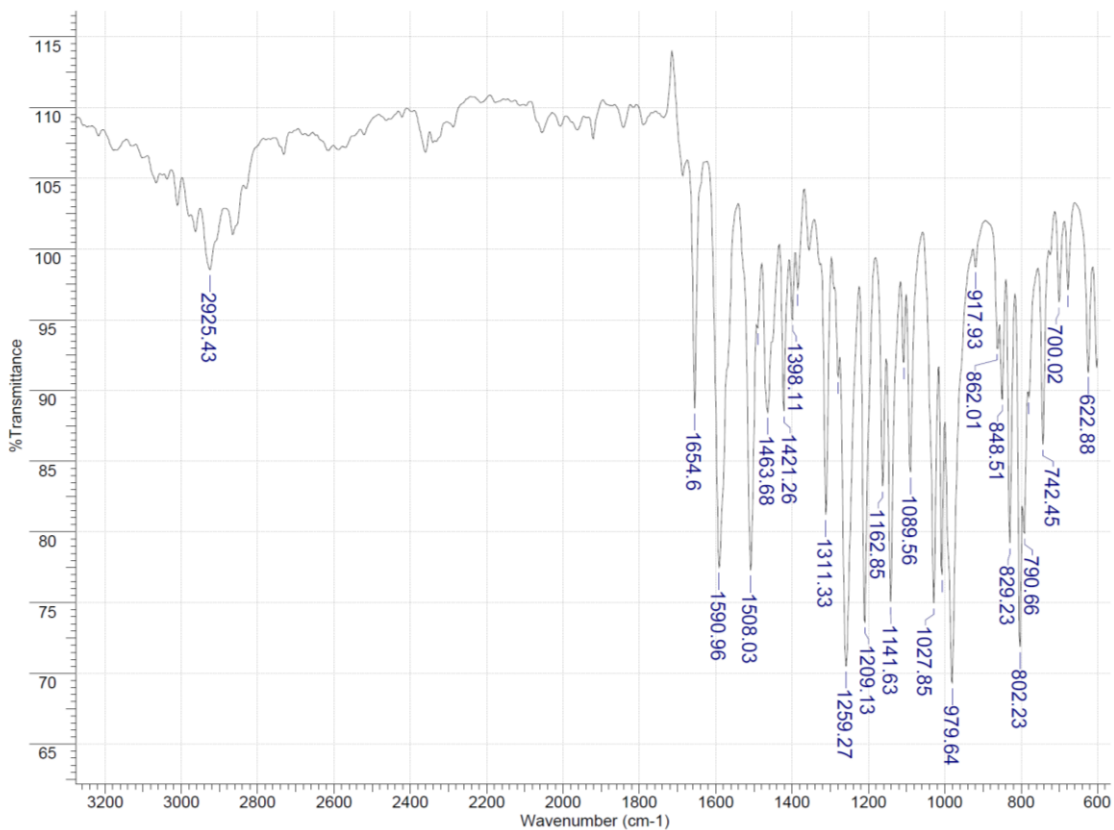




PVI-4Cl(C10-12).11.fid



$^{13}\text{C}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz)

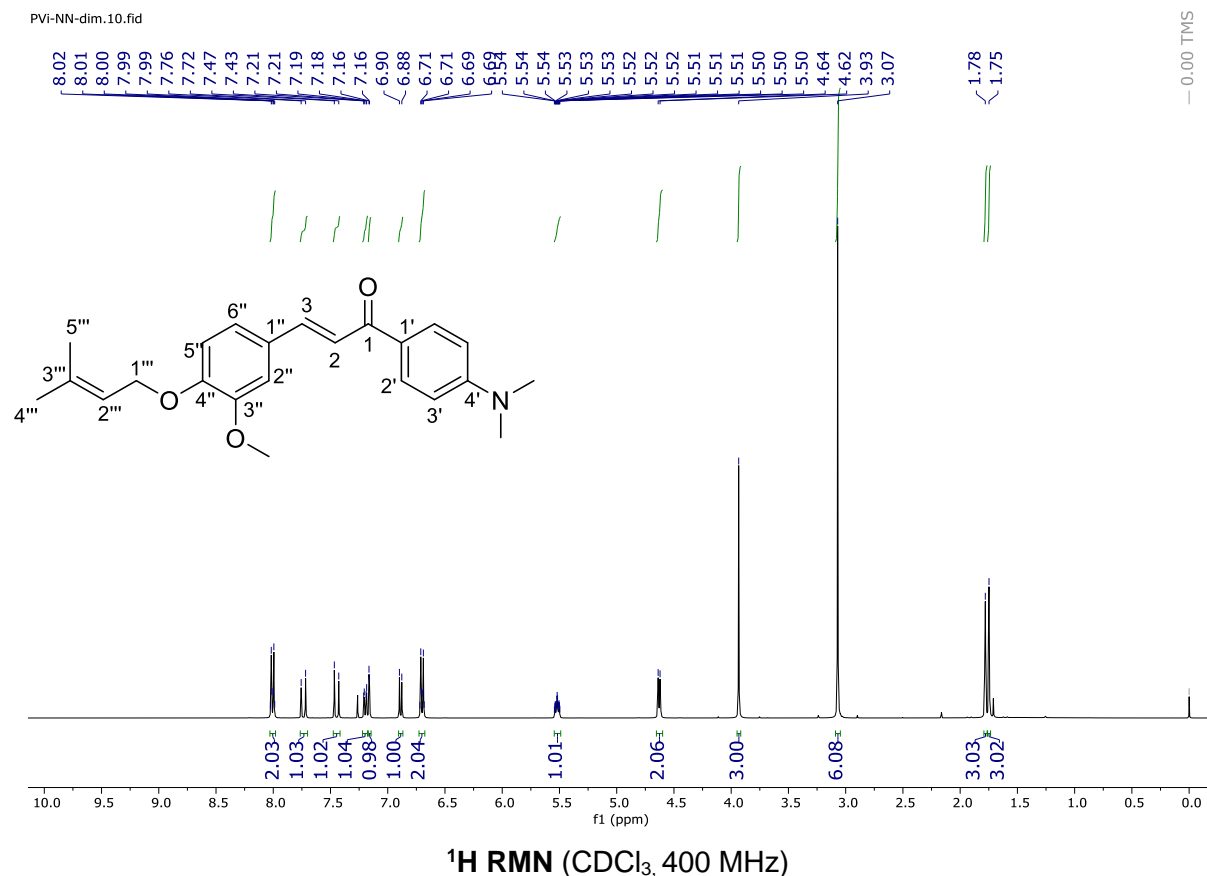


FT-IR espectro de chalcona 17

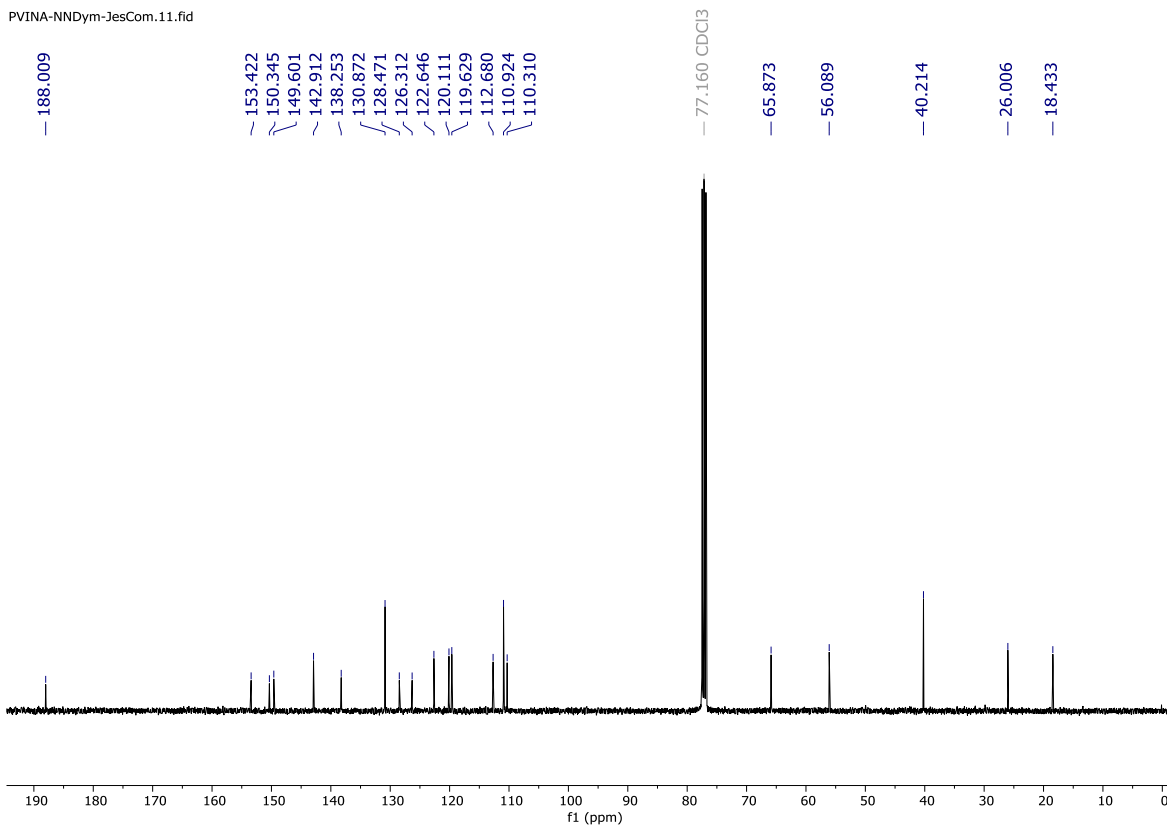


**9.1.15. (E)-1-(4-(dimetilamina)fenil)-3-(3-metoxi-4-((3-metilbut-2-en-1-il)oxi)fenil)prop-2-en-1-ona (18)**

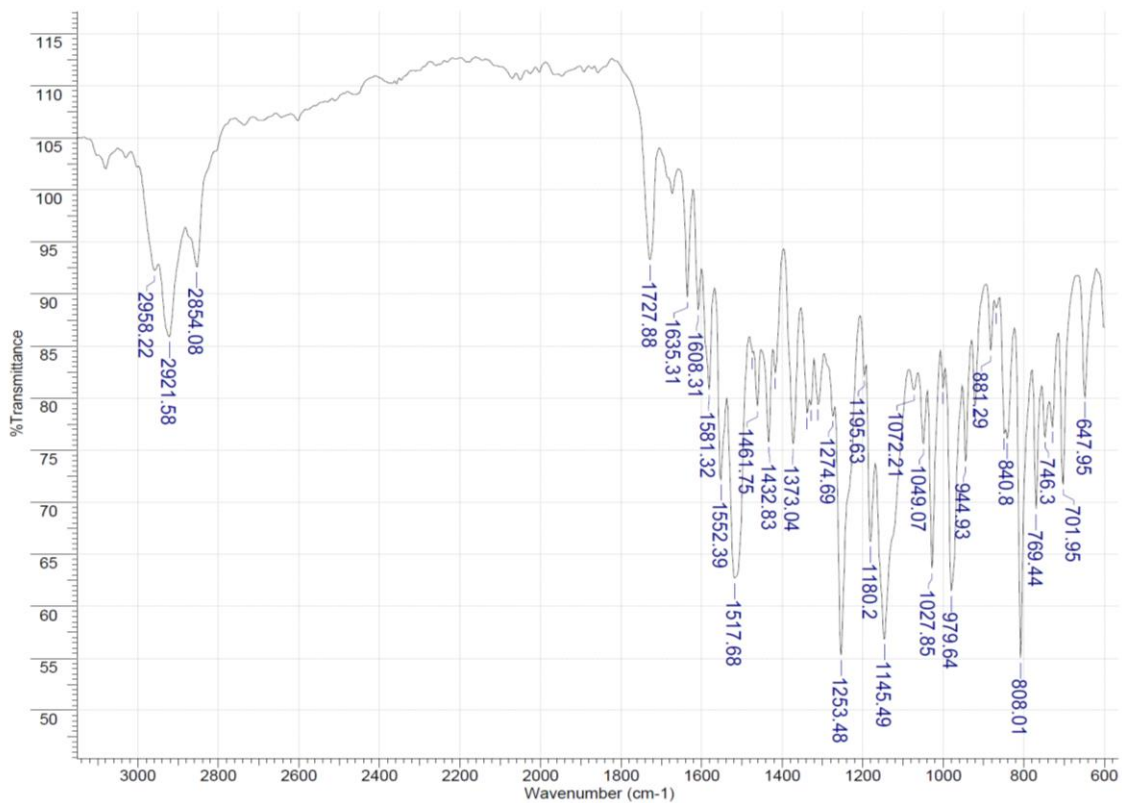
Una mezcla del precursor **3** (1 mmol), 4-*N,N*-dimetilacetofenona (1 mmol) y NaOH (20 mmol) en agua/etanol (1:2) (15 mL) fueron agitados a temperatura ambiente durante 6 horas. El producto fue obtenido por precipitado y el solvente fue retirado por filtración al vacío. El sólido obtenido fue lavado con agua/etanol frío (1:1) y se dejó secar, obteniéndose un polvo amarillo con un rendimiento de 67%;  $R_f$  0.12 (hexano/acetato de etilo 8:2); m.p. 132-134 °C. IR  $\tilde{\nu}$  2925, 1641, 1569, 1506, 1378, 1307, 1253, 1135, 1029, 985, 802  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.75 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.78 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.07 (s, 6H,  $(\text{N}(\text{CH}_3)_2)$ ), 3.93 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.63 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H, H-1'''), 5.52 (dddt,  $J = 6.8, 5.6, 2.8, 1.2$  Hz, 1H, H-2'''), 6.68 – 6.72 (m, 2H, H-3'), 6.89 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H-5''), 7.16 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H, H-2''), 7.20 (dd,  $J = 8.3, 1.9$  Hz, 1H, H-6''), 7.45 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H, H-2), 7.74 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H, H-3), 7.98 – 8.03 (m, 2H, H-2').  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.43 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.01 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 40.21 ( $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 56.09 ( $\text{OCH}_3$ ), 65.87 (C-1'''), 110.31 (C-2'''), 110.92 (C-3'), 112.68 (C-5''), 119.63 (C-2'''), 120.11 (C-2), 122.65 (C-6''), 126.31 (C-1'), 128.47 (C-1''), 130.87 (C-2'), 138.25 (C-3'''), 142.91 (C-3), 149.60 (C-3''), 150.34 (C-4'), 153.42 (C-4''), 188.01 (C-1). HRMS (EI)  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ : 365.1991 Encontrado: 365.2002.



PVINA-NNDym-JesCom.11.fid



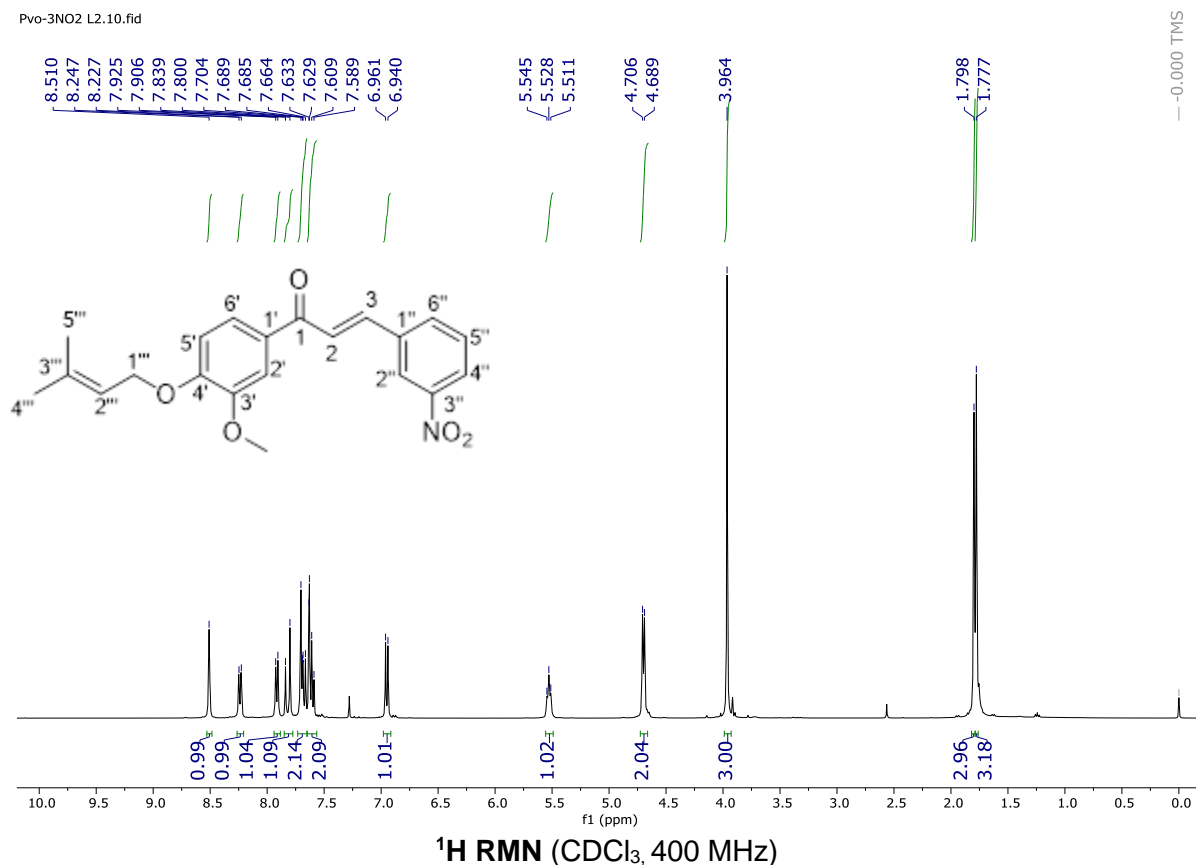
<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz)



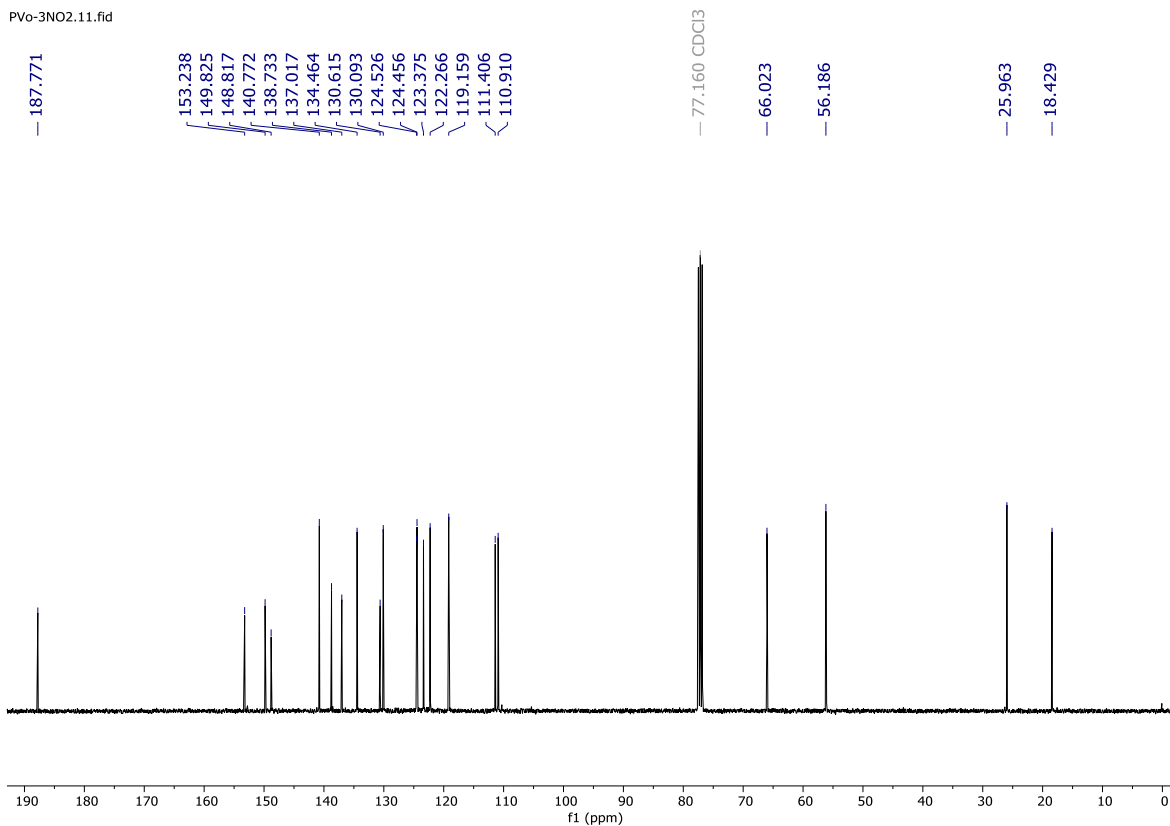
FT-IR espectro de chalcona 18

**9.1.16. (E)-1-(3-metoxi-4-((3-metilbut-2-en-1-il)oxi)fenil)-3-(3-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (19)**

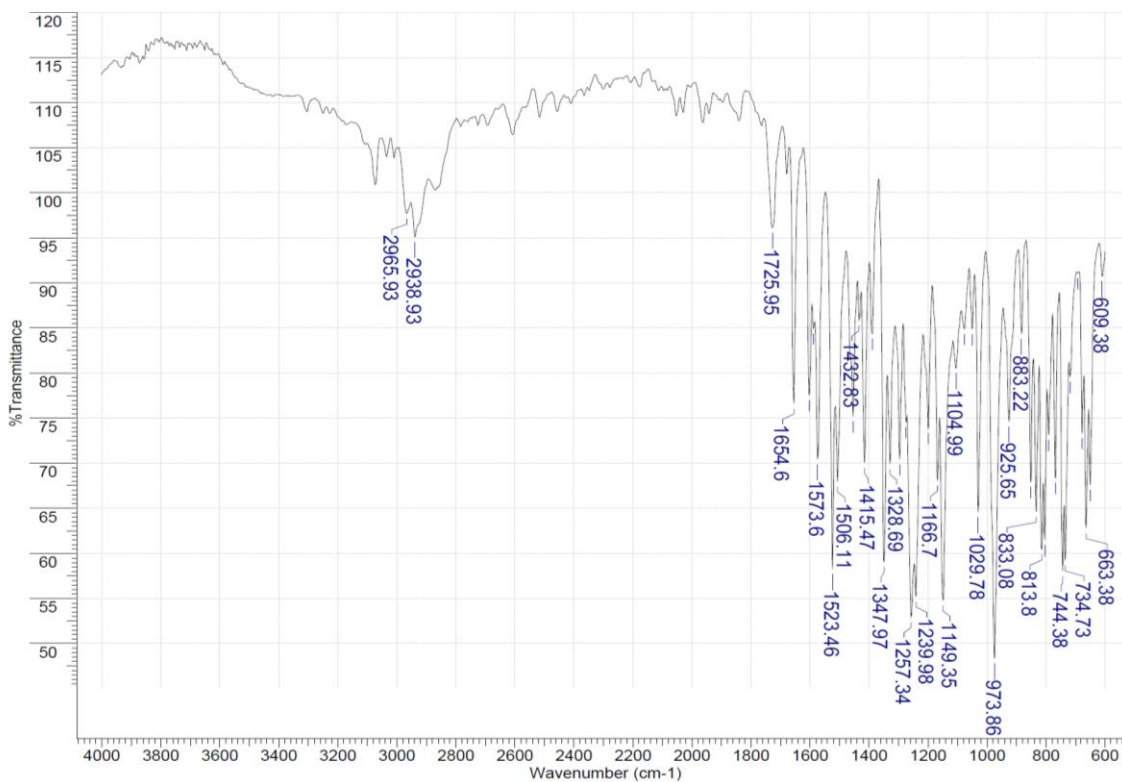
Una mezcla del precursor **4** (1 mmol), 3-nitrobenzaldehído (1 mmol) y NaOH (20 mmol) en agua /etanol (1:2) (15 mL) fueron agitados a temperatura ambiente durante 6 horas. El producto fue obtenido por precipitado y el solvente fue retirado por filtración al vacío. El sólido obtenido fue lavado con agua/etanol frío (1:1) y se dejó secar, obteniéndose un polvo amarillo con un rendimiento de 63 %;  $R_f$  0.25 (hexano/acetato de etilo 8:2); m.p. 132-134 °C. IR  $\tilde{\nu}$  2938, 1654, 1573, 1523, 1415, 1347, 1257, 1149, 1029, 973, 833, 744  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.78 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.80 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.70 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H, H-1'''), 5.53 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H, H-2'''), 6.95 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, H-5'), 7.57 – 7.65 (m, 2H, H-2' y H-5''), 7.65 – 7.73 (m, 2H, H-2 y H-6'), 7.82 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H, H-3), 7.92 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H-6''), 8.24 (ddd,  $J = 8.0, 2.0, 1.2$  Hz, 1H, H-4''), 8.51 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H, H-2'').  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.43 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.96 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 56.19 ( $\text{OCH}_3$ ), 66.02 (C-1'''), 110.91 (C-2'), 111.41 (C-5'), 119.16 (C-2'''), 122.27 (C-2''), 123.37 (C-6'), 124.46 (C-2), 124.53 (C-4''), 130.09 (C-5''), 130.61 (C-1'), 134.46 (C-6''), 137.02 (C-1''), 138.73 (C-3'''), 140.77 (C-3), 148.82 (C-3''), 149.82 (C-3'), 153.24 (C-4'), 187.77 (C-1). HRMS (EI)  $m/z$   $[M]^+$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ : 367.1420. Encontrado: 367.1408.



PV6-3NO2.11.fid



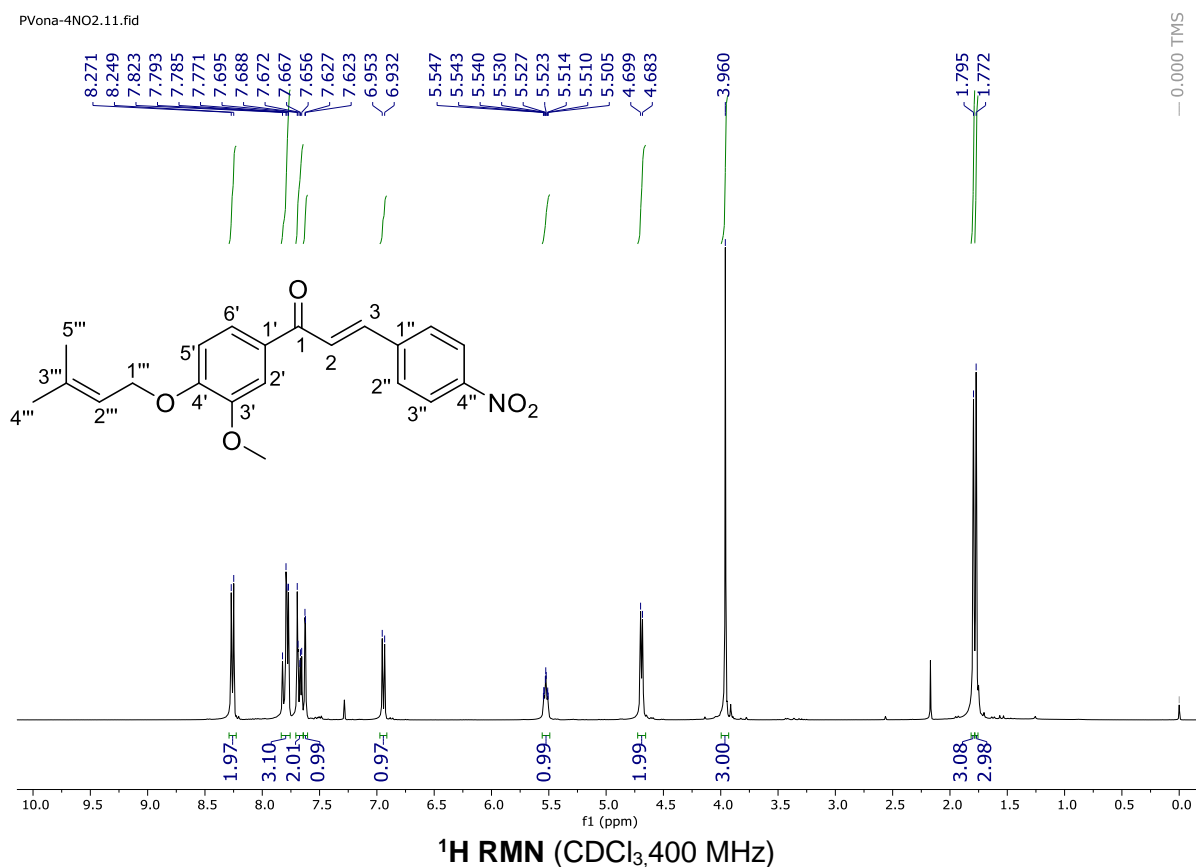
<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz)



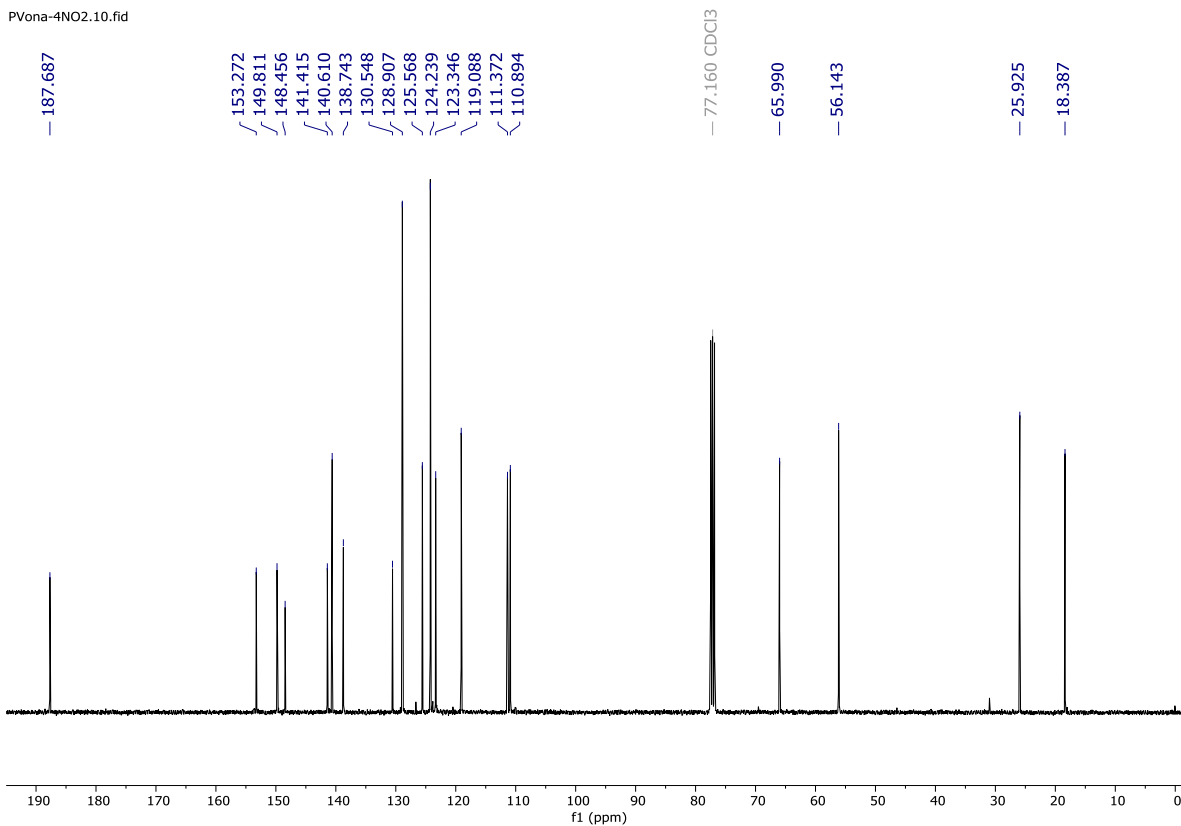
FT-IR espectro de chalcona 19

### 9.1.17 (E)-1-(3-metoxi-4-((3-metilbut-2-en-1-il)oxi)fenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (20)

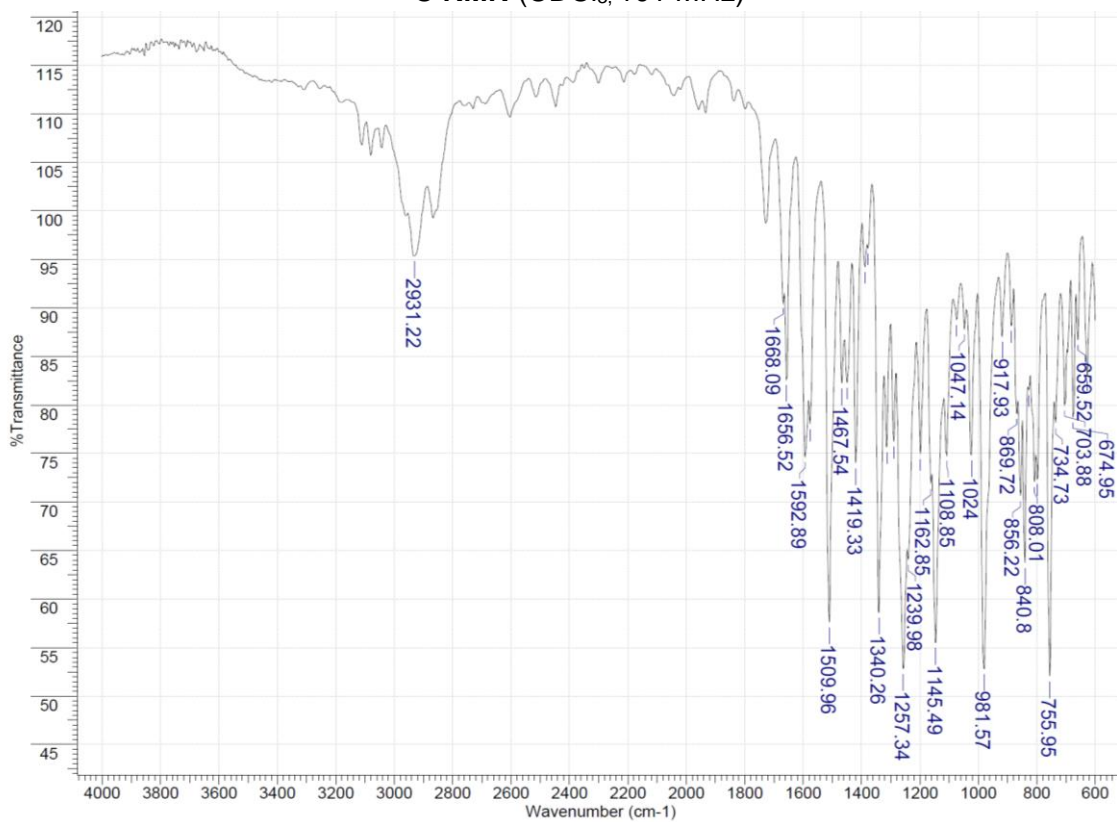
Una mezcla del precursor **4** (1 mmol), 4-nitrobenzaldehído (1 mmol) y NaOH (20 mmol) en agua /etanol (1:2) (15 mL) fueron agitados a temperatura ambiente durante 6 horas. El producto fue obtenido por precipitado y el solvente fue retirado por filtración al vacío. El sólido obtenido fue lavado con agua/etanol frío (1:1) y se dejó secar, obteniéndose un polvo amarillo con un rendimiento de 71 %;  $R_f$  0.41 (hexano/acetato de etilo 8:2); m.p. 134-137 °C. IR  $\tilde{\nu}$  2931, 1656, 1592, 1509, 1419, 1340, 1257, 1145, 981, 840, 755  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.77 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.79 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.69 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H, H-1'''), 5.48 – 5.56 (m, 1H, H-2'''), 6.94 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, H-5'), 7.63 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H, H-2'), 7.64 – 7.71 (m, 2H, H-6' y H-2), 7.75 – 7.84 (m, 3H, H-3, H-6'' y H-2''), 8.26 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, H-5'' y H-3'').  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.39 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.93 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 56.14 ( $\text{OCH}_3$ ), 65.99 (C-1'''), 110.89 (C-2'), 111.37 (C-5'), 119.09 (C-2'''), 123.35 (C-2), 124.24 (C-3''), 125.57 (C-6'), 128.91 (C-2''), 130.55 (C-1'), 138.74 (C-3'''), 140.61 (C-3), 141.41 (C-4''), 148.46 (C-1''), 149.81 (C-3'), 153.27 (C-4'), 187.69 (C-1). HRMS (EI)  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ : 367.1420. Encontrado: 367.1436.



PVona-4NO2.10.fid



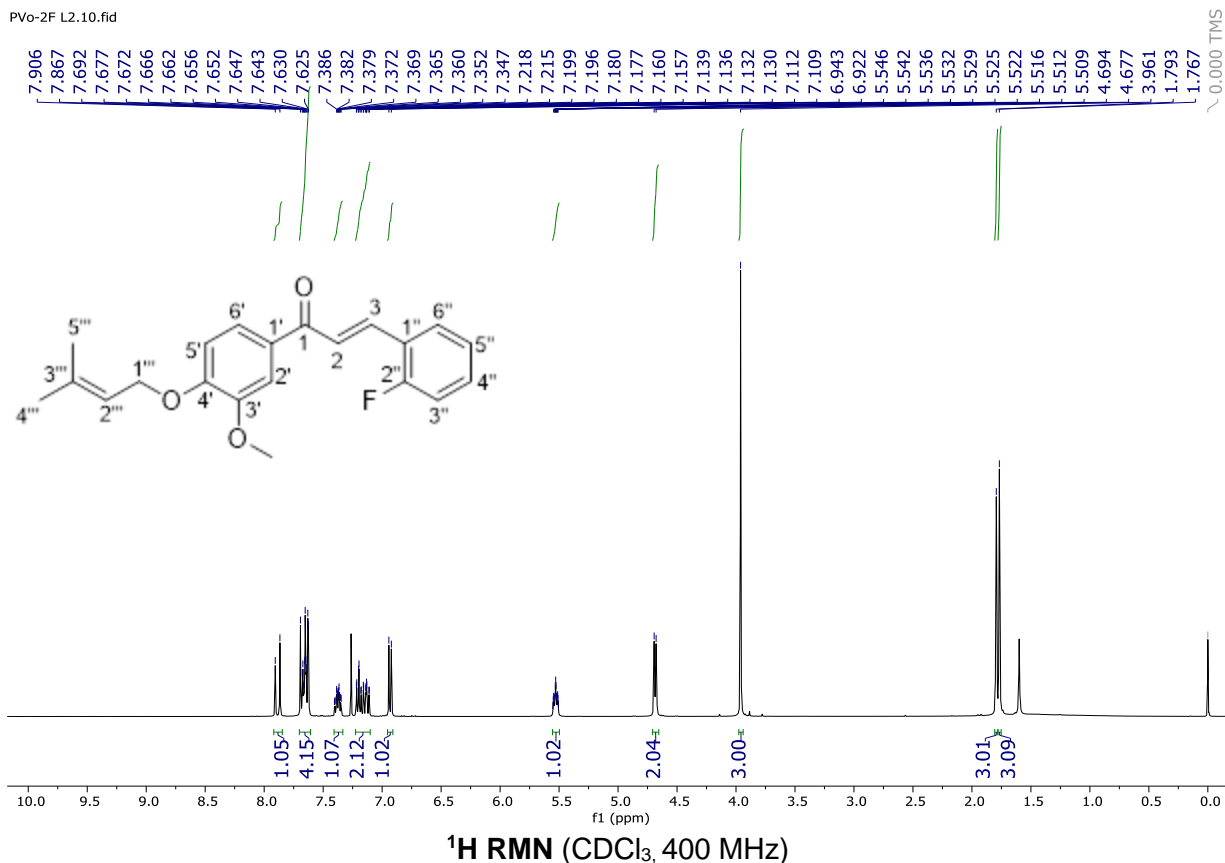
<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz)



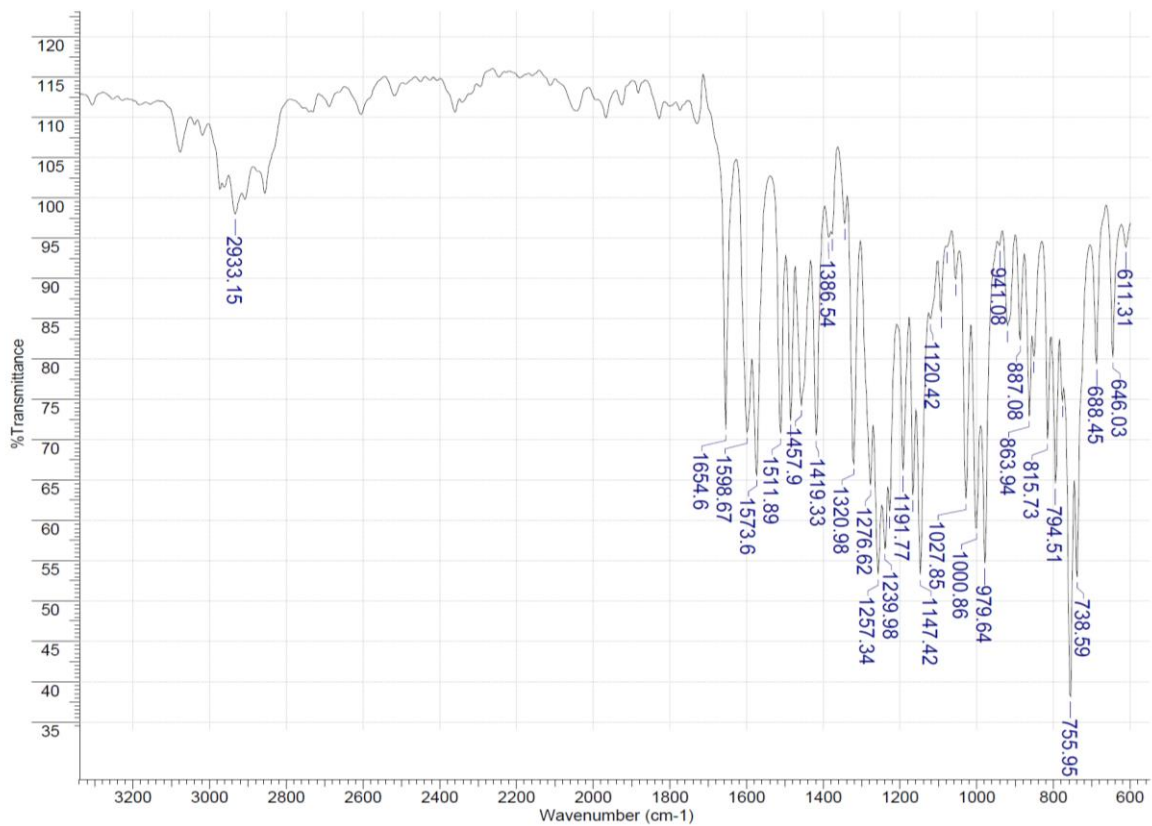
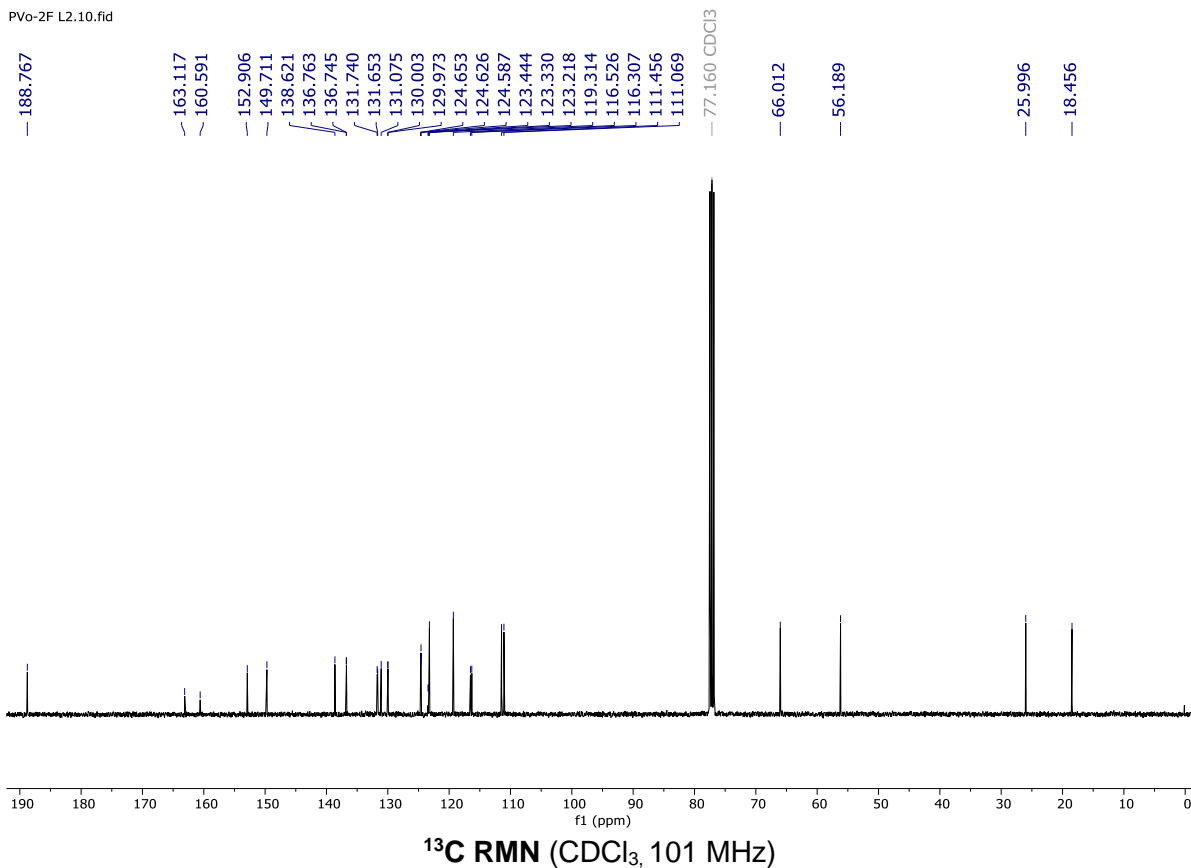
FT-IR espectro de chalcona 20

### 9.1.18. (E)-3-(2-fluorofenil)-1-(3-metoxi-4-((3-metilbut-2-en-1-il)oxi)fenil)prop-2-en-1-ona (21)

Una mezcla del precursor **4** (1 mmol), 2-fluorobenzaldehído (1 mmol) y NaOH (20 mmol) en agua/etanol (1:2) (15 mL) fueron agitados a temperatura ambiente durante 6 horas. El producto fue obtenido por precipitado y el solvente fue retirado por filtración al vacío. El sólido obtenido fue lavado con agua/etanol frío (1:1) y se dejó secar, obteniéndose un polvo blanco con un rendimiento de 56 %;  $R_f$  0.33 (hexano/acetato de etilo 8:2); m.p. 59-62 °C. IR  $\tilde{\nu}$  2933, 1654, 1573, 1511, 1419, 1320, 1257, 1147, 1027, 1000, 979, 755  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.77 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.79 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.69 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H, H-1''), 5.50 – 5.56 (m, 1H, H-2''), 6.93 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, H-5''), 7.10 – 7.22 (m, 2H, H-3'' y H-5''), 7.34 – 7.41 (m, 1H, H-4''), 7.61 – 7.70 (m, 4H, H-2, H-2', H-6' y H-6''), 7.89 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H, H-3).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.46 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.00 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 56.19 ( $\text{OCH}_3$ ), 66.01 (C-1'''), 111.07 (C-2'), 111.46 (C-5'), 116.42 (d,  $J = 22.1$  Hz, C-3''), 119.31 (C-2'''), 123.22 (C-6'), 123.39 (d,  $J = 11.5$  Hz, C-1'), 124.59 (C-2), 124.64 (d,  $J = 2.7$  Hz, C-5''), 129.99 (d,  $J = 3.1$  Hz, C-6''), 131.08 (C-1'), 131.70 (d,  $J = 8.8$  Hz, C-4''), 136.75, (d,  $J = 1.8$  Hz, C-3), 138.62 (C-3'''), 149.71 (C-3'), 152.91 (C-4'), 161.85 (d,  $J = 254.1$  Hz, C-2''), 188.77 (C-1). HRMS (EI)  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FO}_3$ : 340.1475. Encontrado: 340.1493.



PVo-2F L2.10.fid

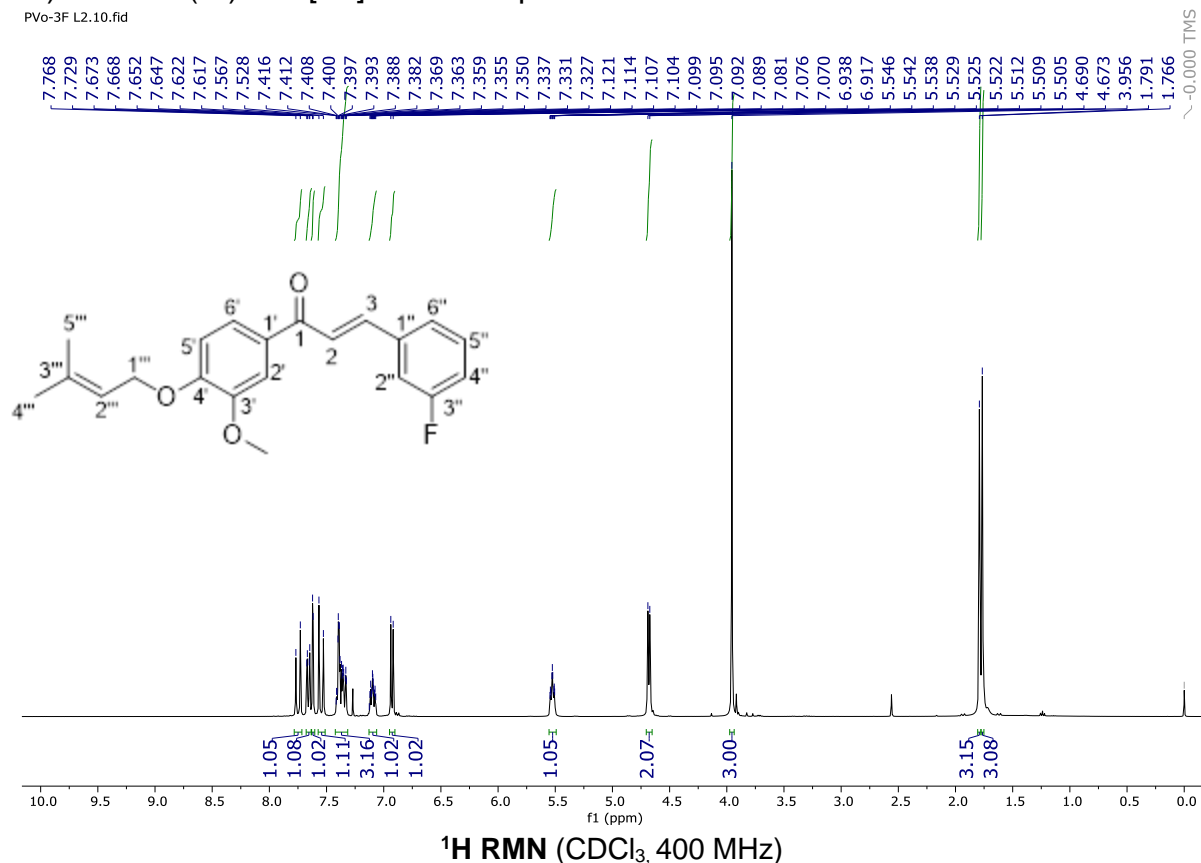


FT-IR espectro de chalcona 21

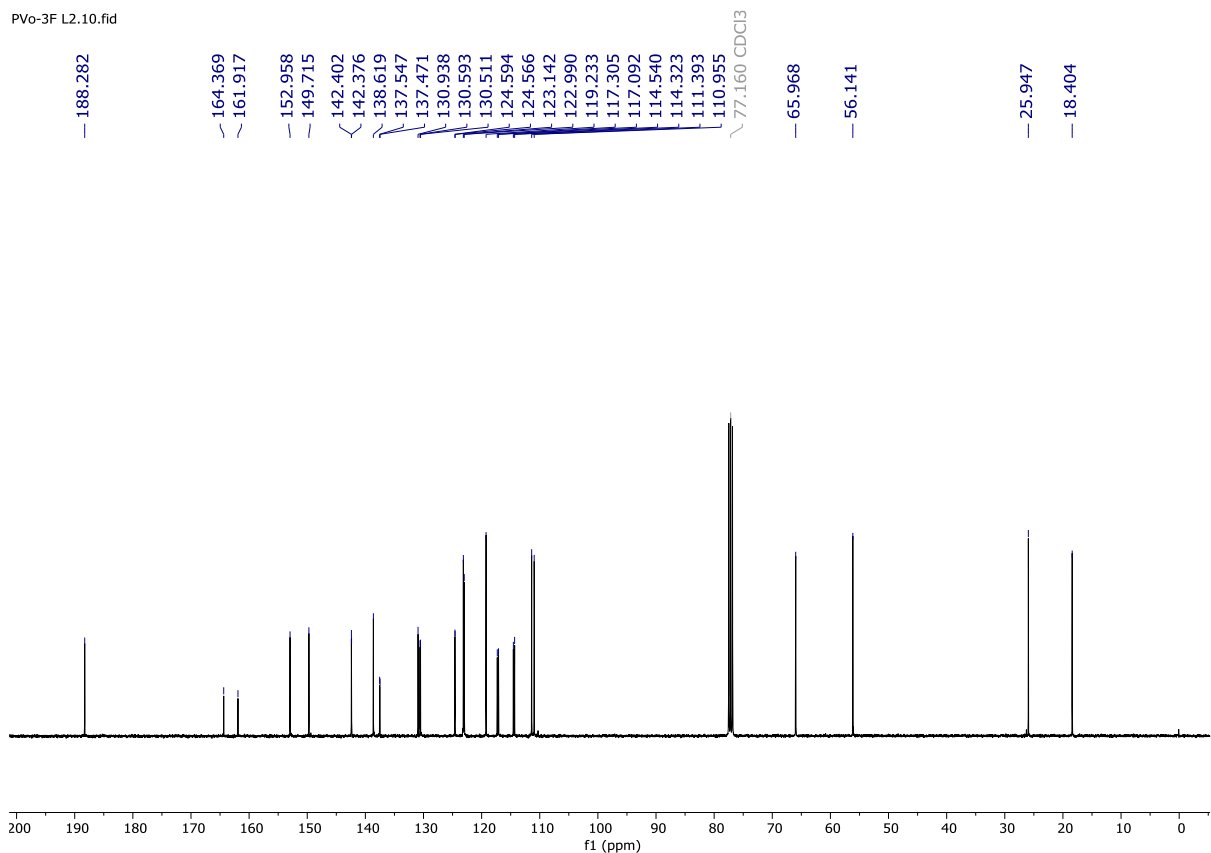


### 9.1.19. (E)-3-(3-fluorofenil)-1-(3-metoxi-4-((3-metilbut-2-en-1-il)oxi)fenil)prop-2-en-1-ona (22)

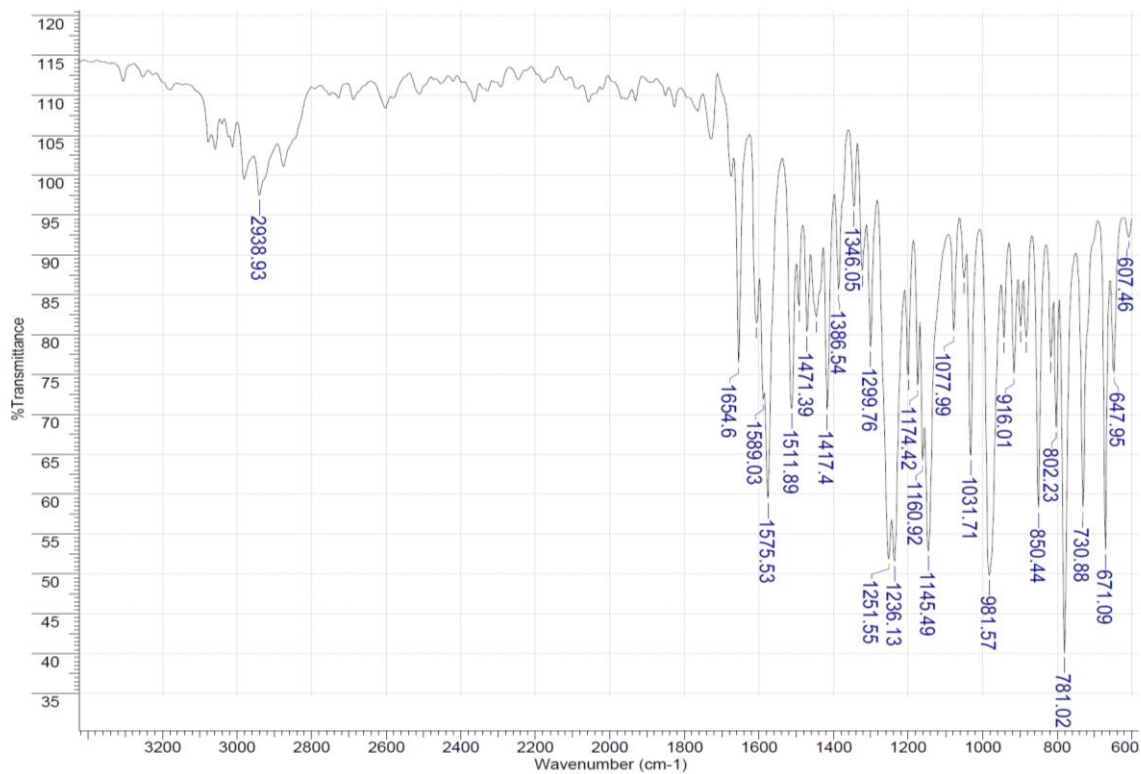
Una mezcla del precursor **4** (1 mmol), 3-fluorobenzaldehído (1 mmol) y NaOH (20 mmol) en agua/etanol (1:2) (15 mL) fueron agitados a temperatura ambiente durante 6 horas. El producto fue obtenido por precipitado y el solvente fue retirado por filtración al vacío. El sólido obtenido fue lavado con agua/etanol frío (1:1) y se dejó secar, obteniéndose un polvo blanco con un rendimiento de 69 %;  $R_f$  0.39 (hexano/acetato de etilo 8:2); m.p. 86-88 °C. IR  $\tilde{\nu}$  2938, 1654, 1575, 1511, 1417, 1251, 1236, 1145, 1031, 981, 850, 781, 730, 671  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.77 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.79 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.68 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H, H-1'''), 5.53 (tt,  $J = 6.6, 1.5$  Hz, 1H, H-2'''), 6.93 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, H-5'), 7.06 – 7.13 (m, 1H, H-2''), 7.31 – 7.43 (m, 3H, H-4'', H-5'' y H-6''), 7.55 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H, H-2), 7.62 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H, H-2'), 7.66 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H, H-6'), 7.75 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H, H-3).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.40 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.95 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 56.14 ( $\text{OCH}_3$ ), 65.97 (C-1'''), 110.95 (C-2'), 111.39 (C-5'), 114.43 (d,  $J = 21.8$  Hz, C-4''), 117.20 (d,  $J = 21.4$  Hz, C-2''), 119.23 (C-2'''), 122.99 (C-2), 123.14 (C-6'), 124.58 (d,  $J = 2.8$  Hz, C-6''), 130.55 (d,  $J = 8.3$  Hz, C-5''), 130.94 (C-1'), 137.51 (d,  $J = 7.6$  Hz, C-1''), 138.62 (C-3'''), 142.39 (d,  $J = 2.7$  Hz, C-3), 149.71 (C-3'), 152.96 (C-4'), 163.14 (d,  $J = 246.7$  Hz, C-3''), 188.28 (C-1). HRMS (EI)  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FO}_3$ : 340.1475. Encontrado: 340.1459.



PVo-3F L2.10.fid



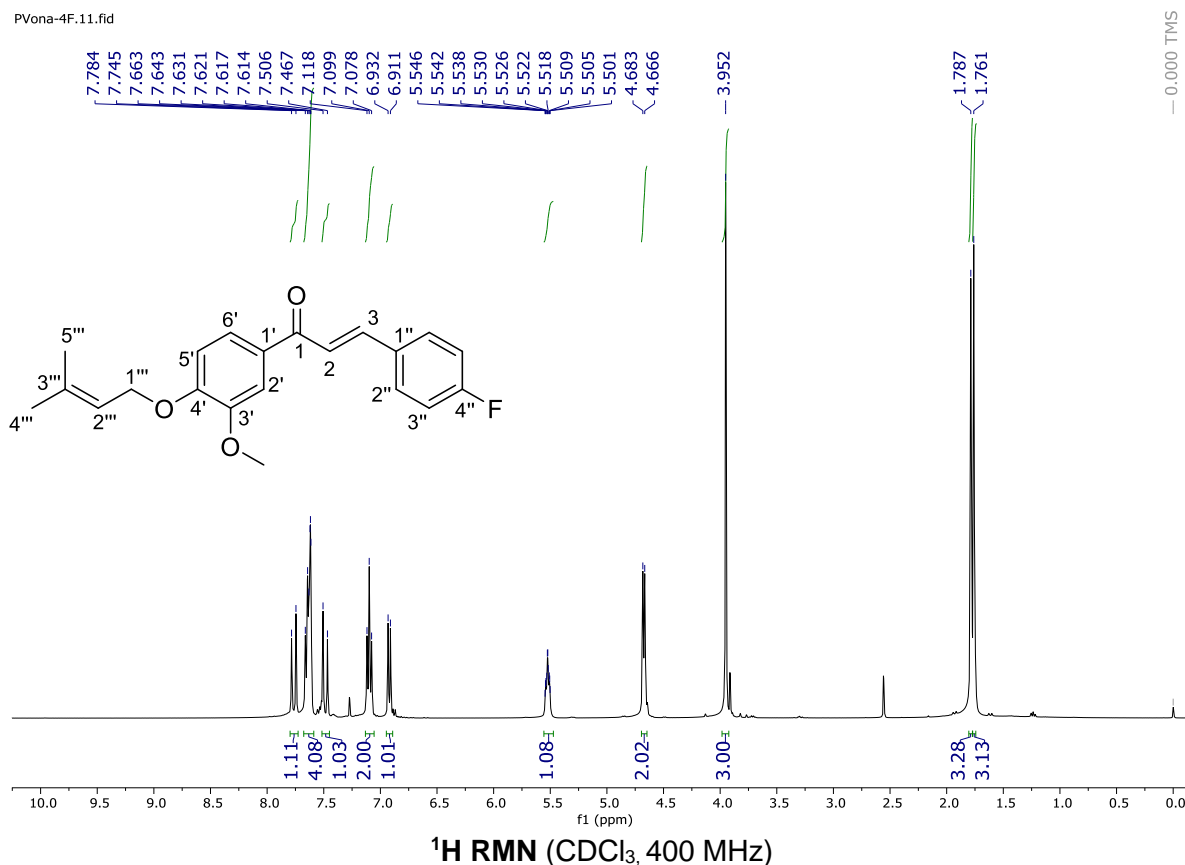
<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz)



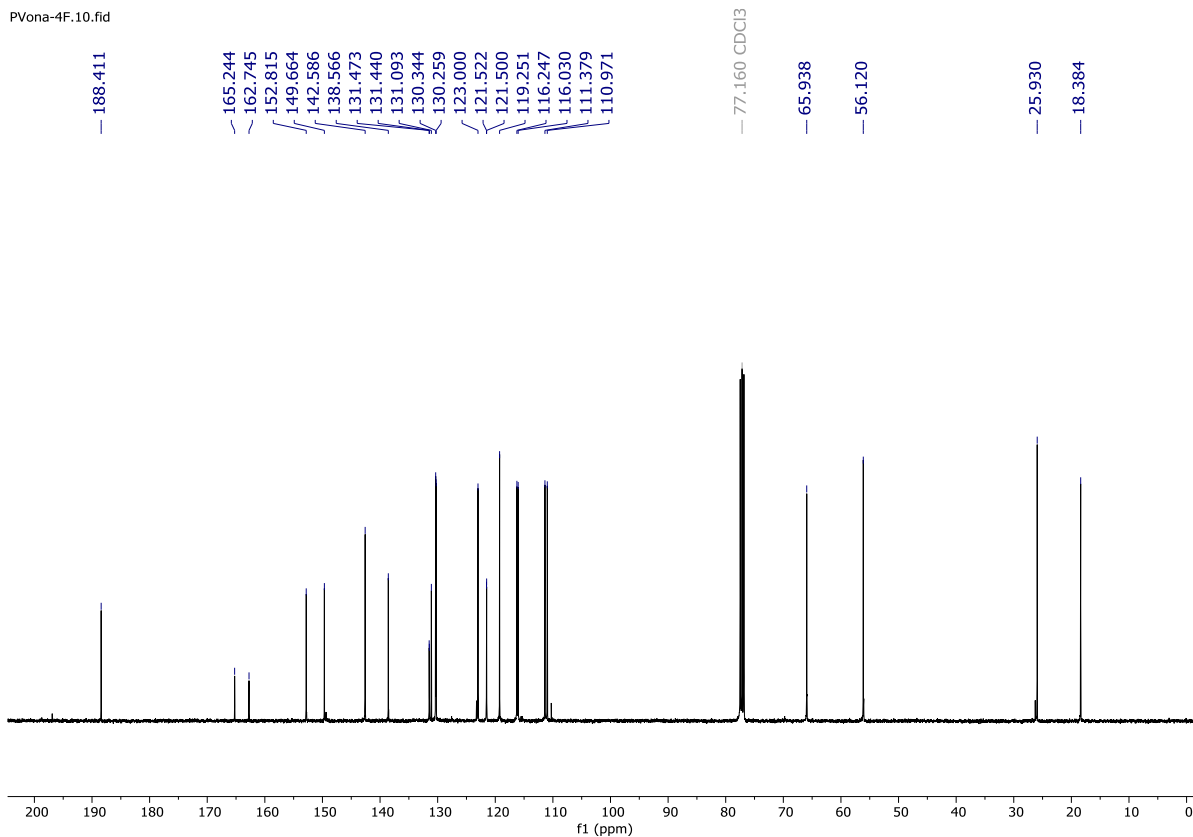
FT-IR espectro de chalcona 22

### 9.1.20. (E)-3-(4-fluorofenil)-1-(3-metoxi-4-((3-metilbut-2-en-1-il)oxi)fenil)prop-2-en-1-ona (23)

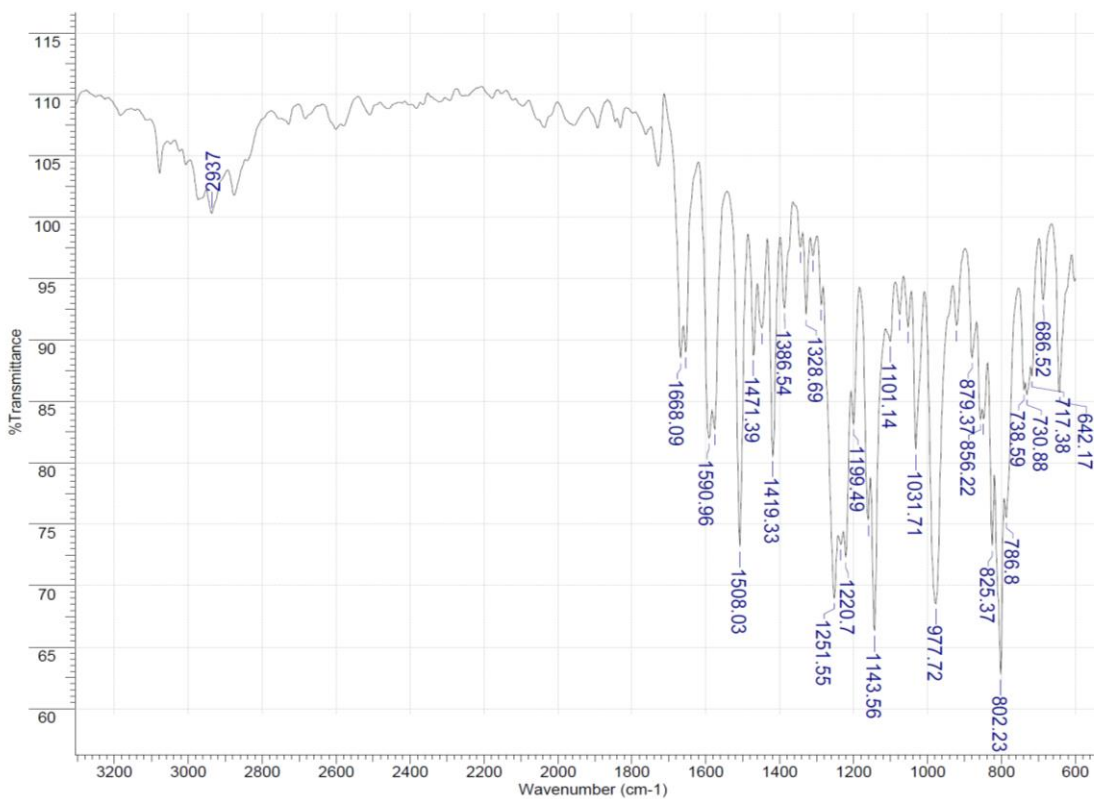
Una mezcla del precursor **4** (1 mmol), 4-fluorobenzaldehído (1 mmol) y NaOH (20 mmol) en agua /etanol (1:2) (15 mL) fueron agitados a temperatura ambiente durante 6 horas. El producto fue obtenido por precipitado y el solvente fue retirado por filtración al vacío. El sólido obtenido fue lavado con agua/etanol frío (1:1) y se dejó secar, obteniéndose un polvo blanco con un rendimiento de 71 %;  $R_f$  0.41 (hexano/acetato de etilo 8:2); m.p. 94-97 °C. IR  $\bar{\nu}$  2937, 1668, 1590, 1508, 1419, 1251, 1143, 977, 802  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.76 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.79 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.95 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.67 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H, H-1'''), 5.49-5.56 (m, 1H, H-2'''), 6.92 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H-5'), 7.10 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H, H-3'''), 7.49 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H, H-2), 7.60 – 7.68 (m, 4H, H-2', H-6' y H-2''), 7.76 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H, H-3).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.38 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.93 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 56.12 ( $\text{OCH}_3$ ), 65.94 (C-1'''), 110.97 (C-2'), 111.38 (C-5'), 116.14 (d,  $J = 21.9$  Hz, C-3'''), 119.25 (C-2'''), 121.50 (C-2), 123.00 (C-6'), 130.30 (d,  $J = 8.5$  Hz, C-2''), 131.09 (C-1'), 131.46 (d,  $J = 3.3$  Hz, C-1''), 138.57 (C-3'''), 142.59 (C-3), 149.66 (C-3'), 152.81 (C-4'), 163.99 (d,  $J = 251.4$  Hz, C-4''), 188.41 (C-1). HRMS (EI)  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FO}_3$ : 340.1475. Encontrado: 340.1479.



PVona-4F.10.fid



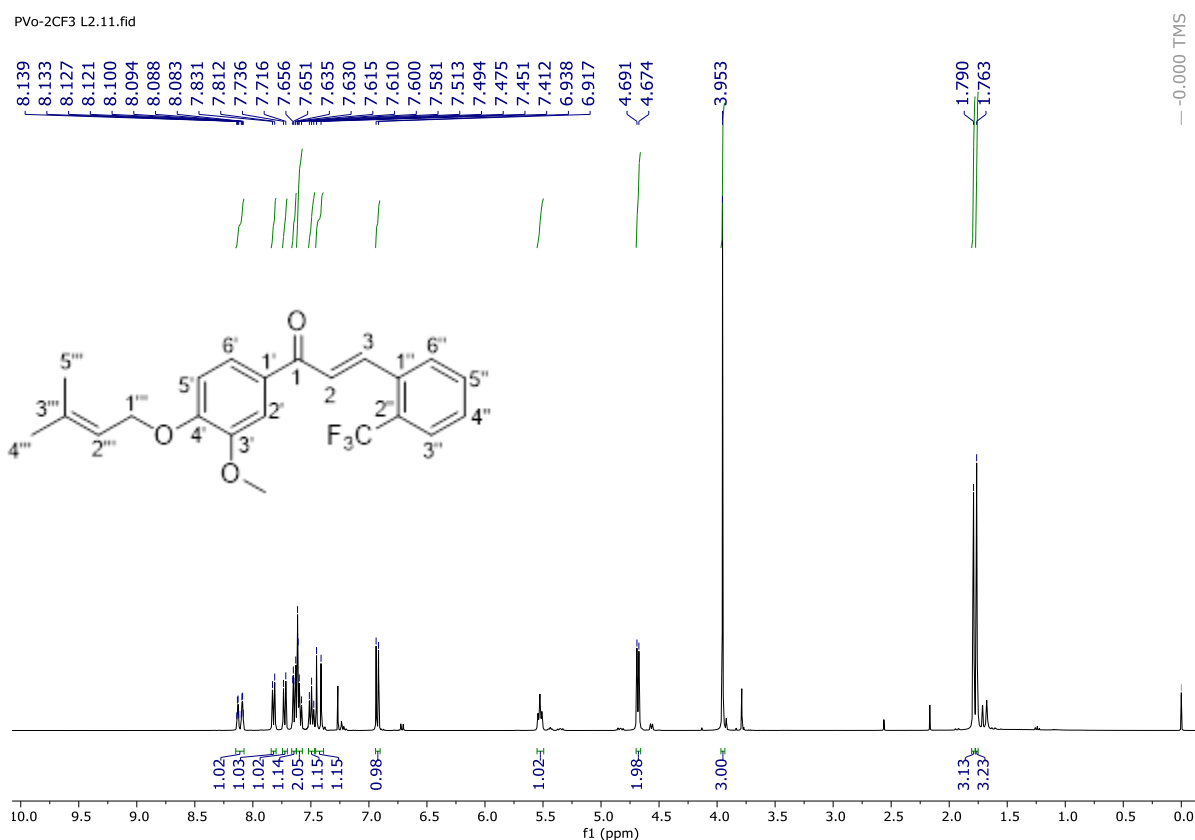
<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz)



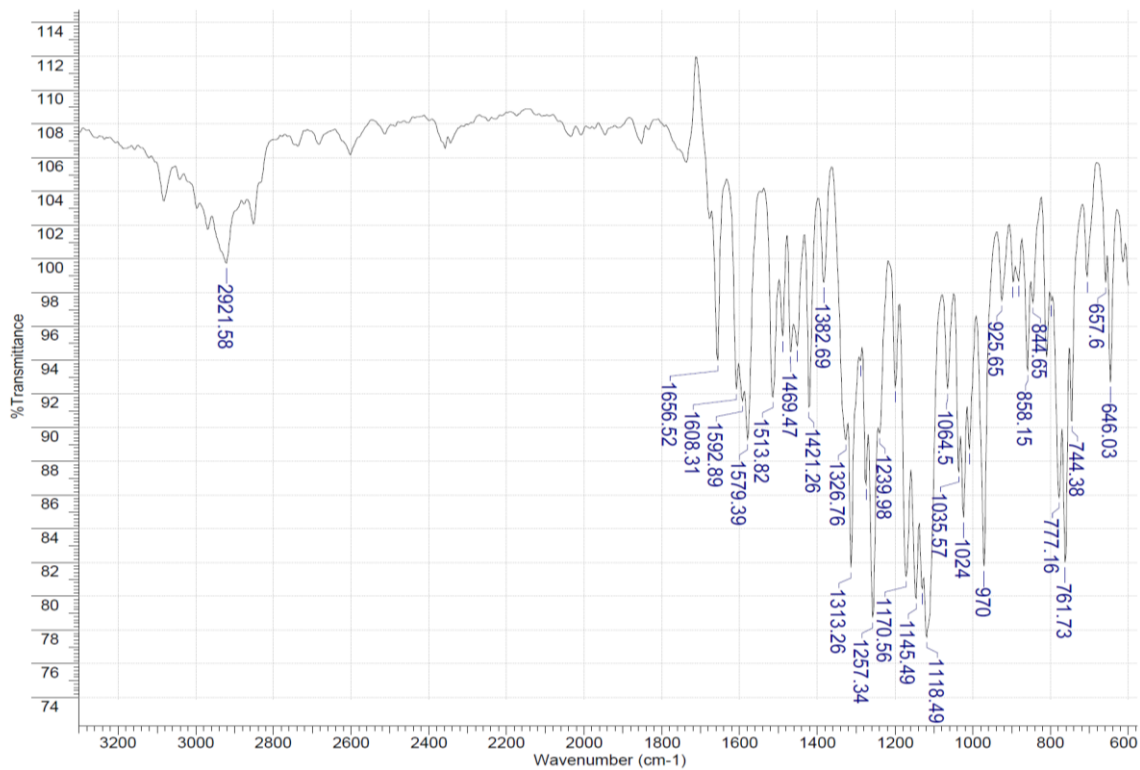
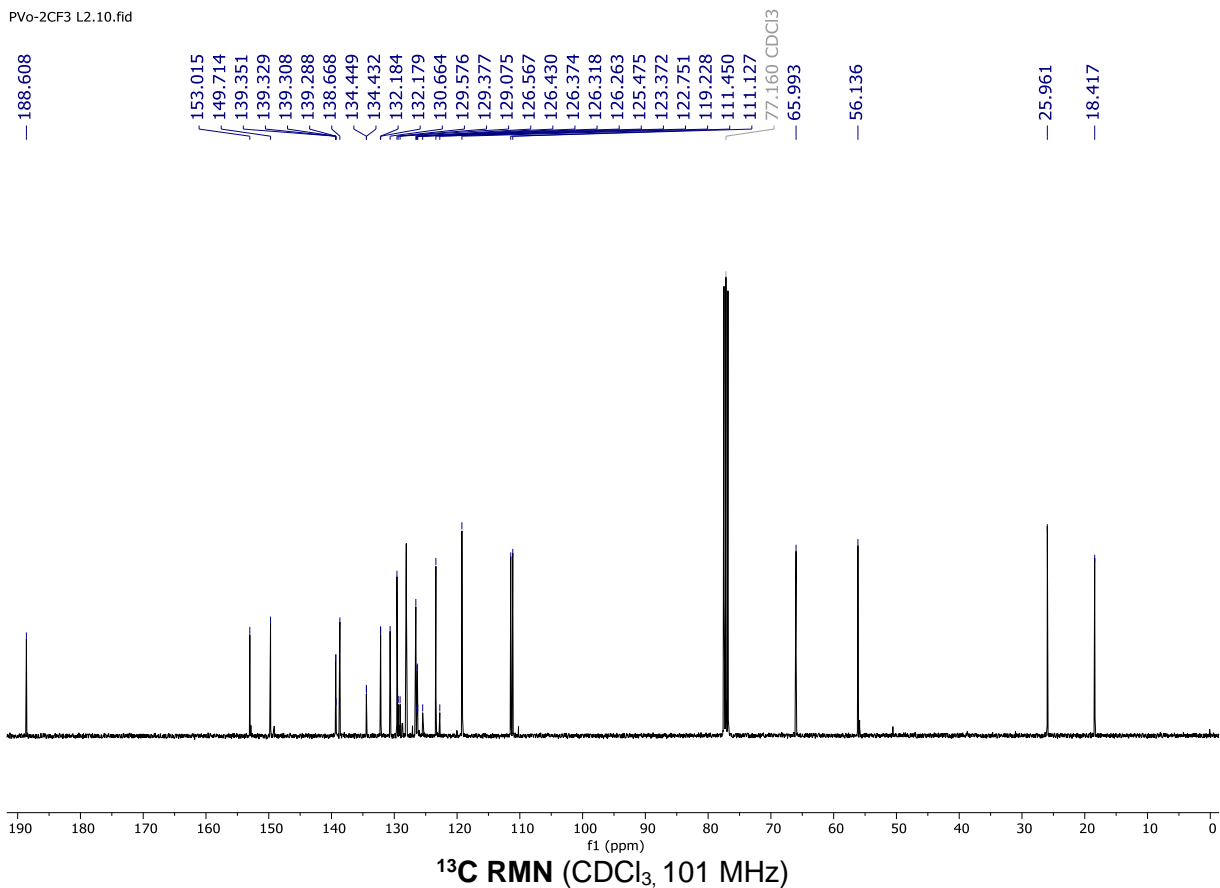
FT-IR espectro de chalcona 23

**9.1.21. (E)-1-(3-metoxi-4-((3-metilbut-2-en-1-il)oxy)fenil)-3-(2(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (24)**

Una mezcla del precursor **4** (1 mmol), 2-trifluorometilbenzaldehído (1 mmol) y NaOH (20 mmol) en agua/etanol (1:2) (15 mL) fueron agitados a temperatura ambiente durante 6 horas. El producto fue obtenido por precipitado y el solvente fue retirado por filtración al vacío. El sólido obtenido fue lavado con agua/etanol frío (1:1) y se dejó secar, obteniéndose un polvo blanco con un rendimiento de 76 %;  $R_f$  0.33 (hexano/acetato de etilo 8:2); m.p. 109-112 °C. IR  $\tilde{\nu}$  2921, 1656, 1579, 1513, 1421, 1313, 1257, 1118, 970, 761  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.76 (s, 3H, (CH=C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.79 (s, 3H, (CH=C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.68 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 2H, H-1'''), 5.52 (dddt,  $J$  = 6.9, 2.8, 1.4 Hz, 1H, H-2'''), 6.93 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H, H-5'), 7.43 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 1H, H-2), 7.49 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, H-5''), 7.57 – 7.62 (m, 2H, H-2' y H-4''), 7.64 (dd,  $J$  = 8.4, 2.0 Hz, 1H, H-6'), 7.73 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, H-3''), 7.82 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, H-6''), 8.11 (dq,  $J$  = 15.4, 2.3 Hz, 1H, H-3).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.42 (CH=C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.96 (CH=C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 56.14 (OCH<sub>3</sub>), 65.99 (C-1'''), 111.13 (C-2'), 111.45 (C-5'), 119.23 (C-2'''), 123.37 (C-6'), 124.11 (d,  $J$  = 275.1 Hz, CF<sub>3</sub>), 126.35 (q,  $J$  = 5.6 Hz, C-3'''), 126.57 (C-2), 129.23 (d,  $J$  = 30.4 Hz, C-2''), 129.58 (C-5''), 130.66 (C-1'), 132.18 (C-4''), 134.44 (d,  $J$  = 1.7 Hz, C-1''), 138.67 (C-3'''), 139.32 (q,  $J$  = 2.1 Hz, C-3), 149.71 (C-3'), 153.02 (C-4'), 188.61 (C-1). HRMS (EI)  $m/z$  [M<sup>+</sup>] calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 390.1443 Encontrado: 390.1434.

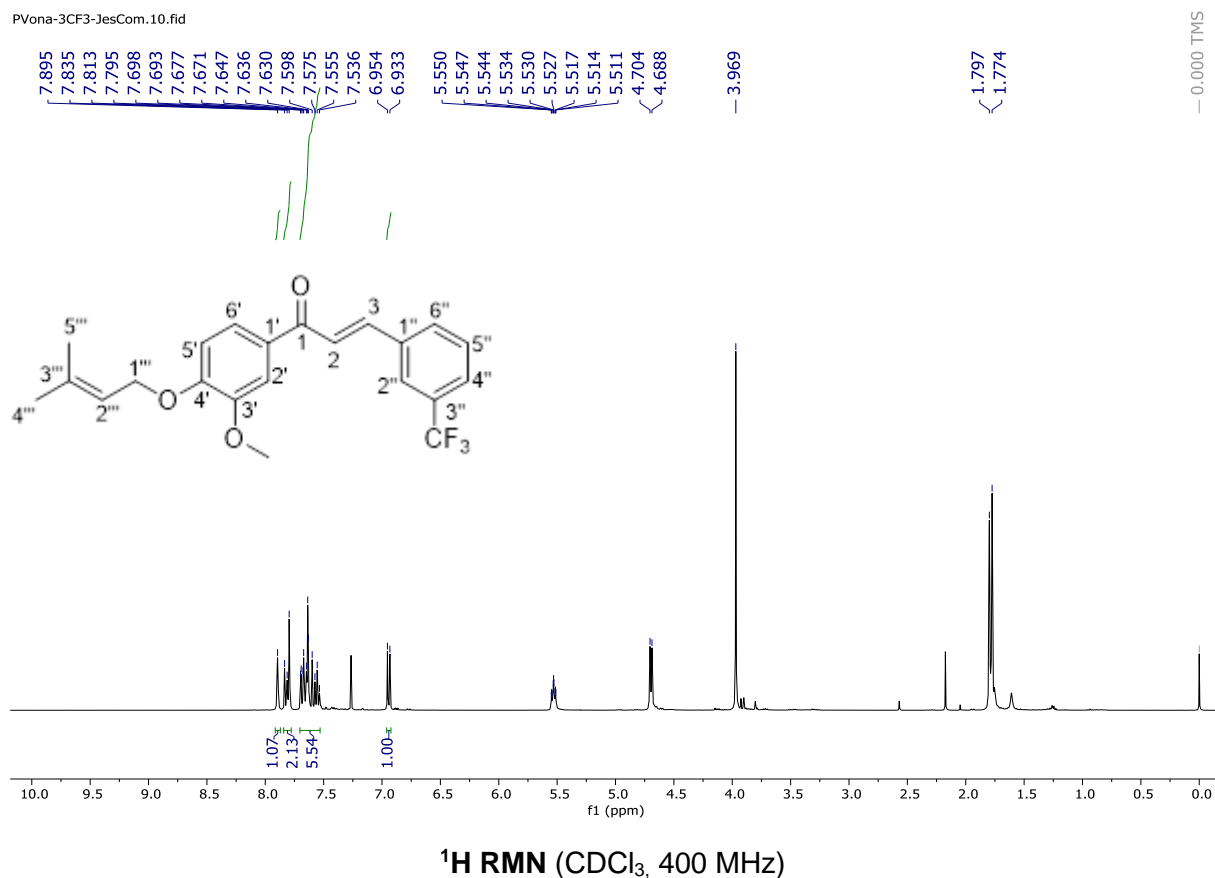

 $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)

PVo-2CF3 L2.10.fid

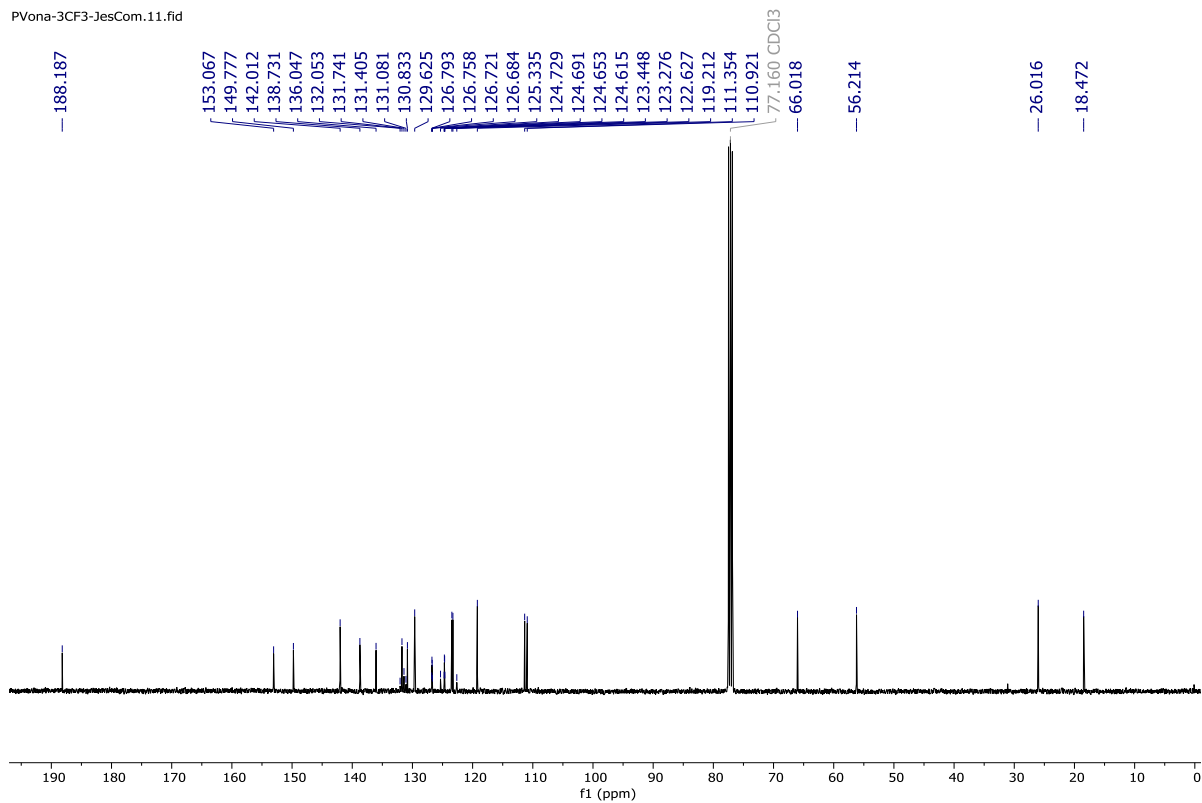


### 9.1.22. (E)-1-(3-metoxi-4-((3-metilbut-2-en-1-il)oxy)fenil)-3-(3(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (25)

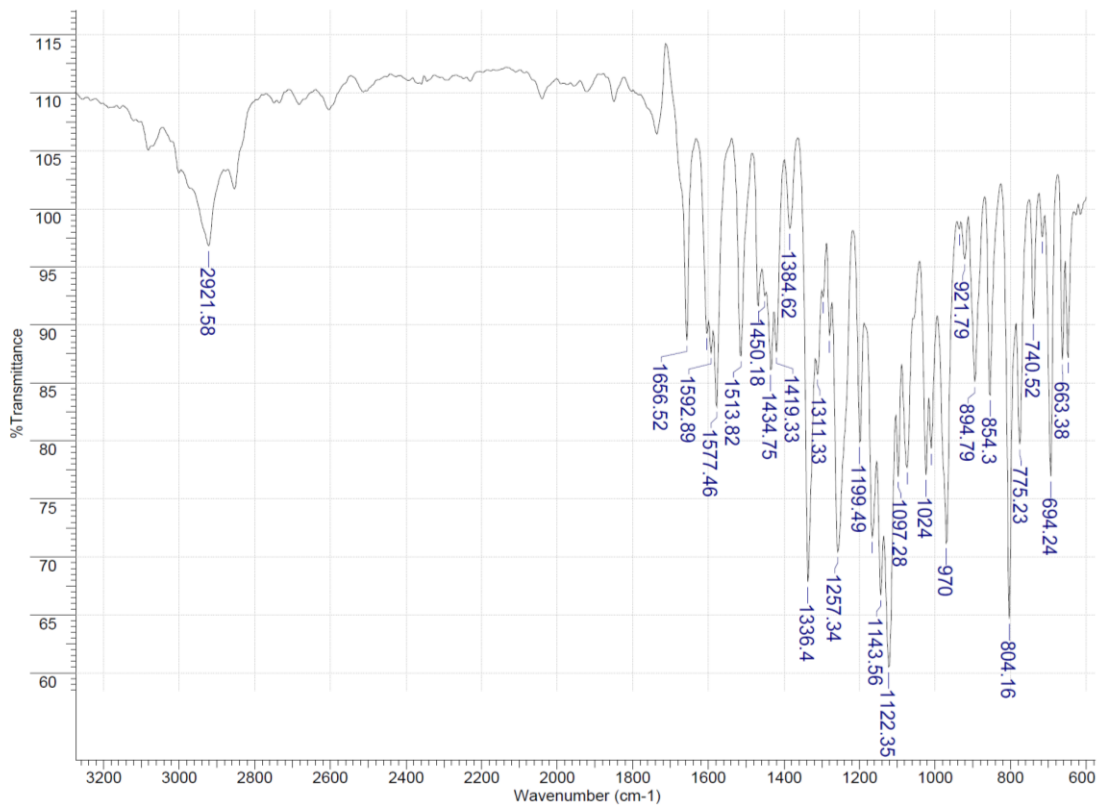
Una mezcla del precursor **4** (1 mmol), 3-trifluorometilbenzaldehído (1 mmol) y NaOH (20 mmol) en agua/etanol (1:2) (15 mL) fueron agitados a temperatura ambiente durante 6 horas. El producto fue obtenido por precipitado y el solvente fue retirado por filtración al vacío. El sólido obtenido fue lavado con agua/etanol frío (1:1) y se dejó secar, obteniéndose un polvo blanco con un rendimiento de 66 %;  $R_f$  0.38 (hexano/acetato de etilo 8:2); m.p. 75-79 °C. IR  $\tilde{\nu}$  2921, 1656, 1577, 1513, 1336, 1257, 1122, 970, 804, 694  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.77 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.80 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.97 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.70 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H, H-1'''), 5.50 – 5.55 (m, 1H, H-2'''), 6.94 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, H-5'), 7.52 – 7.70 (m, 5H, H-2, H-2', H-6', H-4'' y H-5''), 7.78 – 7.84 (m, 2H, H-3 y H-6''), 7.89 (s, 1H, H-2'').  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.47 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.02 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 56.21 ( $\text{OCH}_3$ ), 66.02 (C-1'''), 110.92 (C-2'), 111.35 (C-5'), 119.21 (C-2'''), 123.28 (C-6'), 123.45 (C-2), 124.67 (q,  $J = 3.8$  Hz, C-2''), 123.98 (d,  $J = 273.5$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 126.74 (q,  $J = 3.6$  Hz, C-4''), 129.62 (C-5''), 130.83 (C-1'), 131.41 (d,  $J = 32.6$  Hz, C-3''), 131.74 (C-6''), 136.05 (C-1''), 138.73 (C-3'''), 142.01 (C-3), 149.78 (C-3'), 153.07 (C-4'), 188.19 (C-1). HRMS (EI)  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_3$ : 390.1443 Encontrado: 390.1430.



PVona-3CF3-JesCom.11.fid



<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz)

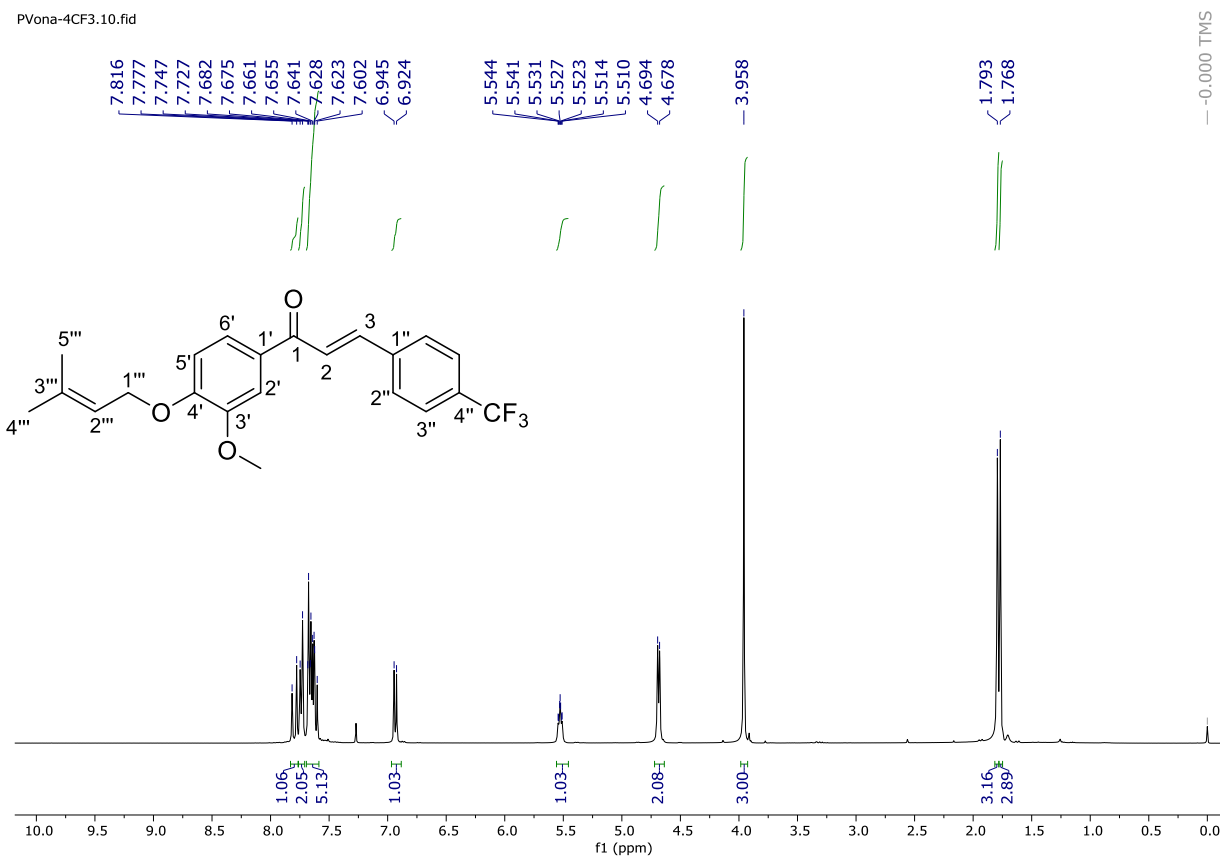


FT-IR espectro de chalcona 25

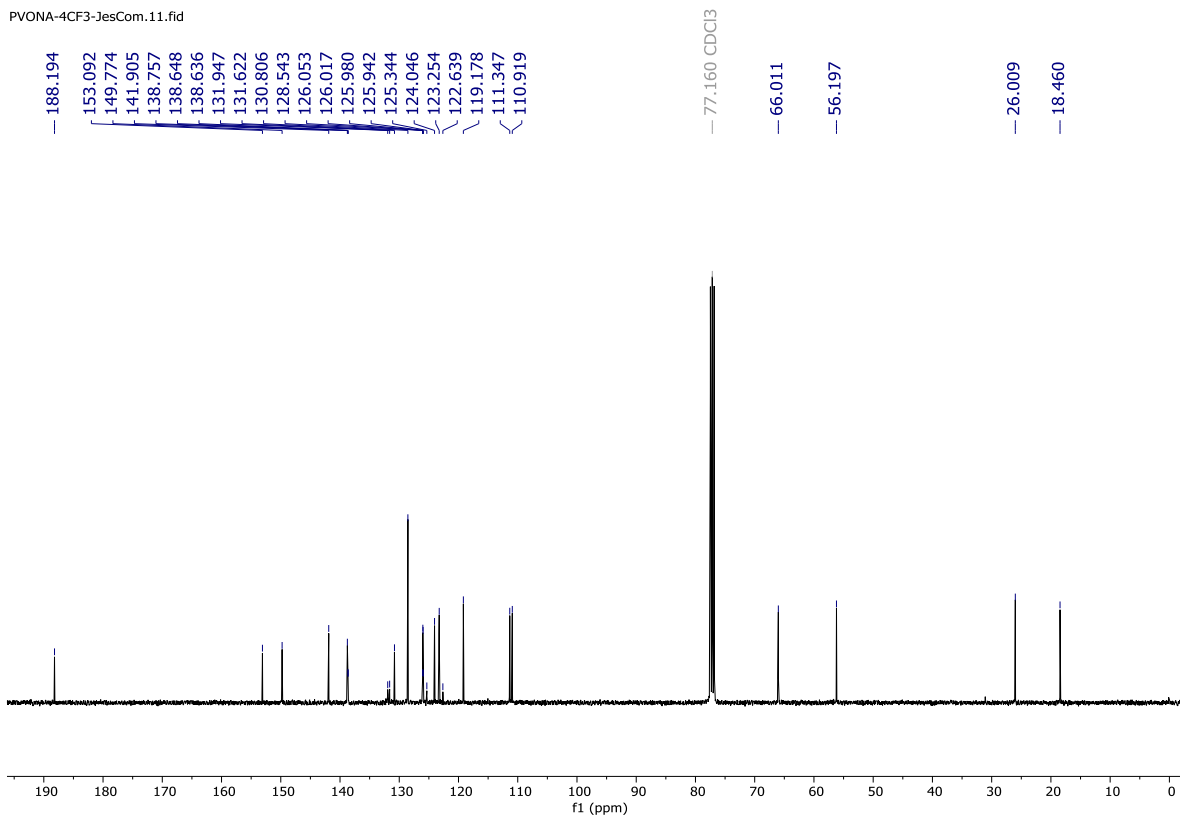


**9.1.23. (E)-1-(3-metoxi-4-((3-metilbut-2-en-1-il)oxy)fenil)-3-(4(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (26)**

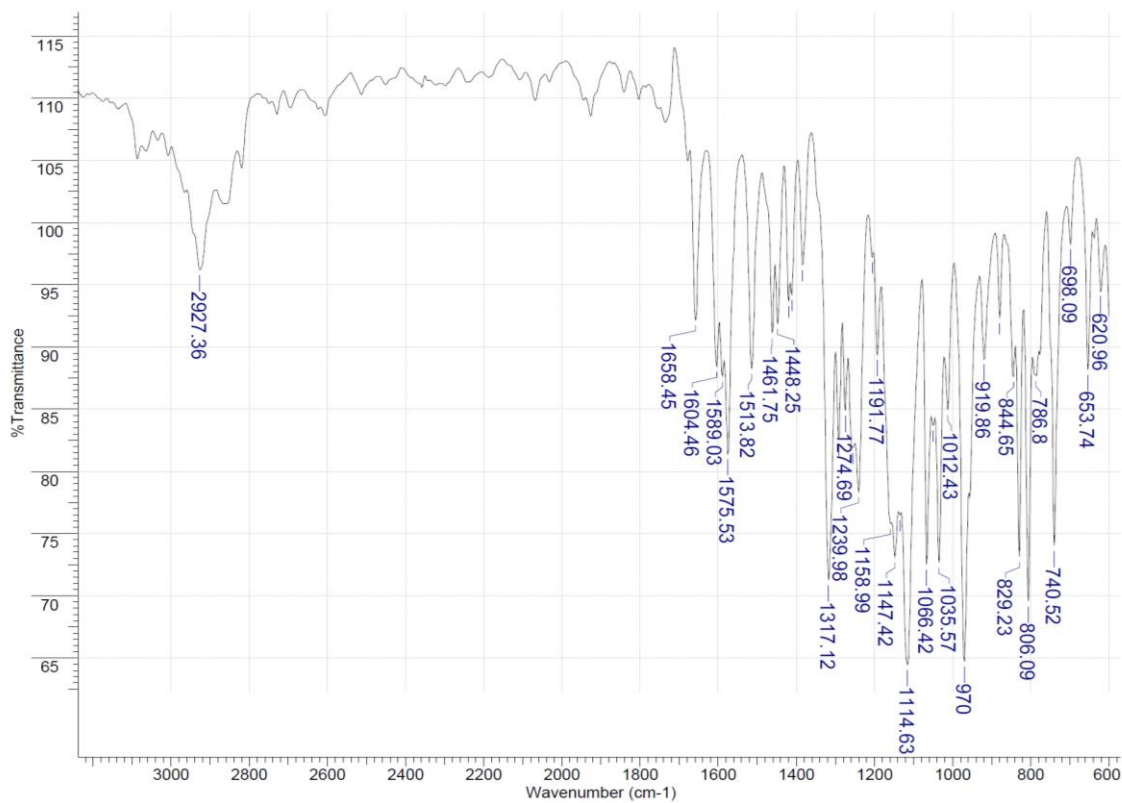
Una mezcla del precursor **4** (1 mmol), 4-trifluorometilbenzaldehído (1 mmol) y NaOH (20 mmol) en agua/etanol (1:2) (15 mL) fueron agitados a temperatura ambiente durante 6 horas. El producto fue obtenido por precipitado y el solvente fue retirado por filtración al vacío. El sólido obtenido fue lavado con agua/etanol frío (1:1) y se dejó secar, obteniéndose un polvo blanco con un rendimiento de 49 %;  $R_f$  0.42 (hexano/acetato de etilo 8:2); m.p. 84-87 °C. IR  $\bar{\nu}$  2927, 1658, 1575, 1513, 1317, 1114, 970, 829, 806, 740  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.77 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.79 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.69 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H, H-1'''), 5.46 – 5.56 (m, 1H, H-2'''), 6.93 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, H-5'), 7.59 – 7.69 (m, 5H, H-2, H-2'' y H-3''), 7.74 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, H-2' y H-6'), 7.80 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H, H-3).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.35 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.90 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 56.09 ( $\text{OCH}_3$ ), 65.90 (C-1'''), 110.81 (C-2'), 111.24 (C-5'), 119.07 (C-2'''), 123.15 (C-6'), 123.94 (C-2), 123.88 (d,  $J = 273.2$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 125.89 (q,  $J = 3.7$  Hz, C-3'''), 128.43 (C-2''), 130.70 (C-1'), 131.68 (d,  $J = 32.6$  Hz, C-4'''), 138.53 (d,  $J = 1.2$  Hz, C-1''), 141.80 (C-3), 149.67 (C-3'), 152.98 (C-4'), 188.08 (C-1). HRMS (EI)  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_3$ : 390.1443 Encontrado: 390.1439.



PVONA-4CF3-JesCom.11.fid



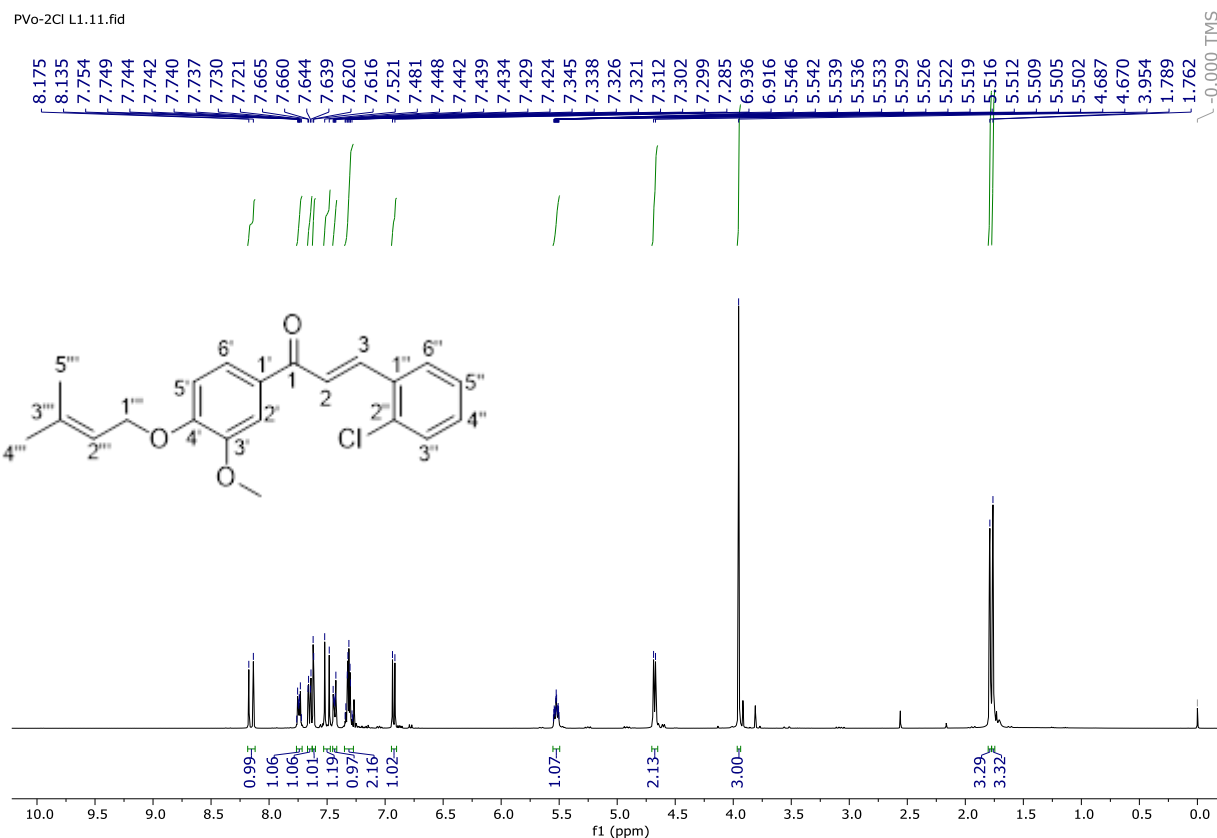
<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz)



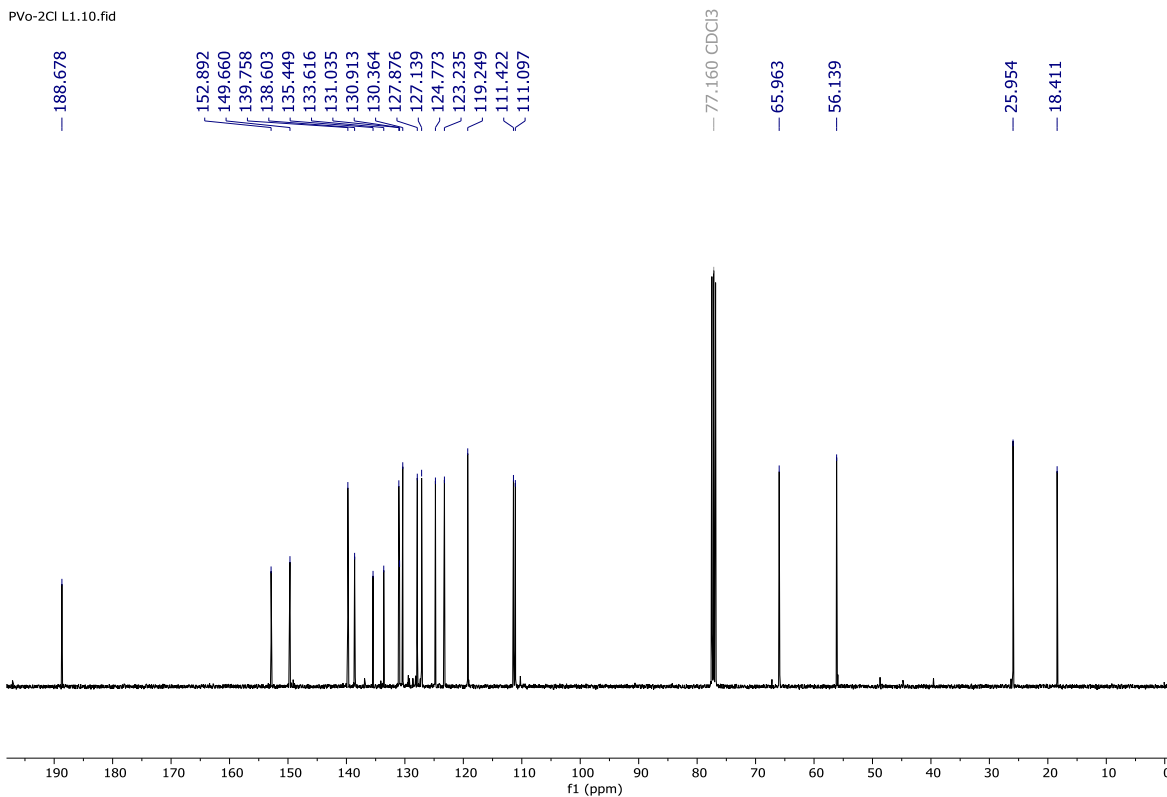
FT-IR espectro de chalcona 26

**9.1.24. (E)-3-(2-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-((3-metilbut-2-en-1-il)oxi)fenil)prop-2-en-1-ona (27)**

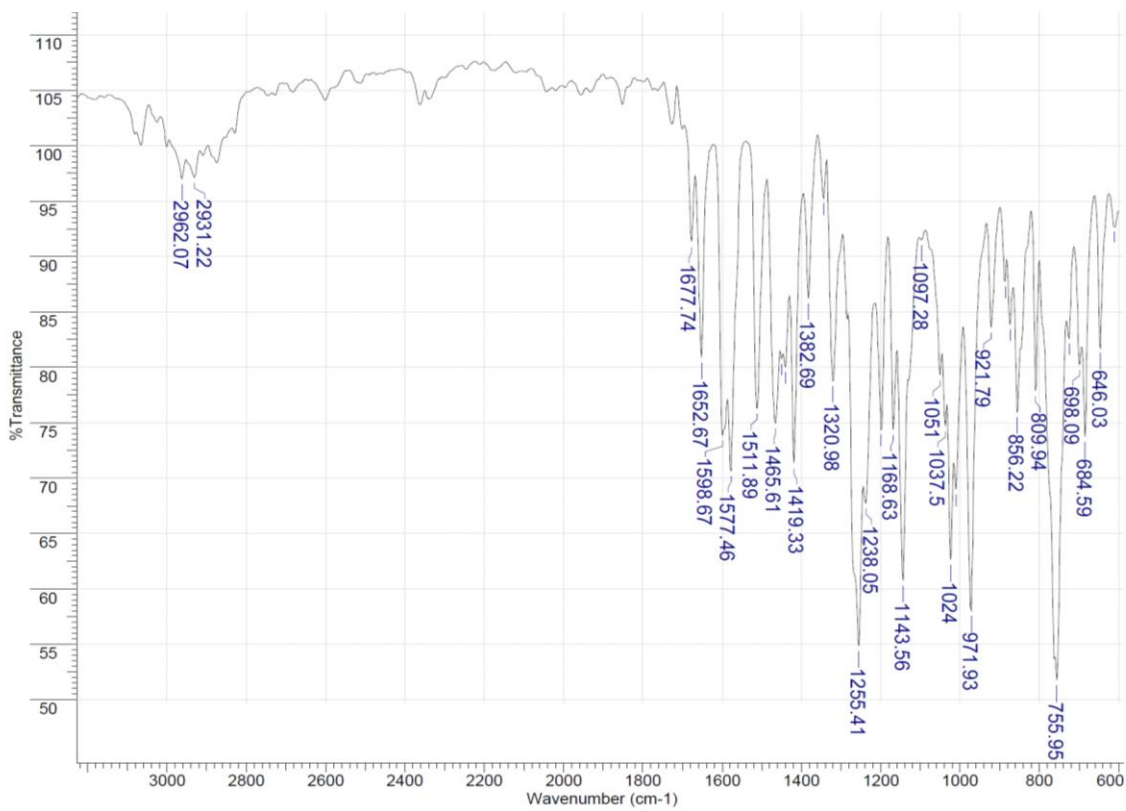
Una mezcla del precursor **4** (1 mmol), 2-clorobenzaldehído (1 mmol) y NaOH (20 mmol) en agua/etanol (1:2) (15 mL) fueron agitados a temperatura ambiente durante 6 horas. El producto fue obtenido por precipitado y el solvente fue retirado por filtración al vacío. El sólido obtenido fue lavado con agua/etanol frío (1:1) y se dejó secar, obteniéndose un polvo blanco con un rendimiento de 80 %;  $R_f$  0.36 (hexano/acetato de etilo 8:2); m.p. 89-92 °C. IR  $\tilde{\nu}$  2962, 1652, 1577, 1511, 1419, 1255, 1143, 971, 755  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.76 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.79 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.95 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.68 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H, H-1'''), 5.52 (dddt,  $J = 8.2, 5.6, 1.4$  Hz, 1H, H-2'''), 6.93 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, H-5''), 7.27 – 7.35 (m, 2H, H-4'' y H-5''), 7.42 – 7.45 (m, 1H, H-6''), 7.50 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H, H-2), 7.62 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, H-2'), 7.65 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H, H-6'), 7.72 – 7.76 (m, 1H, H-3''), 8.16 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H, H-3).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.41( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.95 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 56.14 ( $\text{OCH}_3$ ), 65.96 (C-1'''), 111.10 (C-2'), 111.42 (C-5'), 119.25 (C-2'''), 123.23 (C-6'), 124.77 (C-2), 127.14 (C-5''), 127.88 (C-3'''), 130.36 (C-6''), 130.91 (C-1'), 131.04 (C-4''), 133.62 (C-1''), 135.45 (C-2''), 138.60 (C-3'''), 139.76 (C-3), 149.66 (C-3'), 152.89 (C-4'), 188.68 (C-1). HRMS (EI)  $m/z$  [ $M^+$ ] calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClO}_3$ : 356.1179. Encontrado: 356.1174.


 $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)

PVo-2Cl L1.10.fid



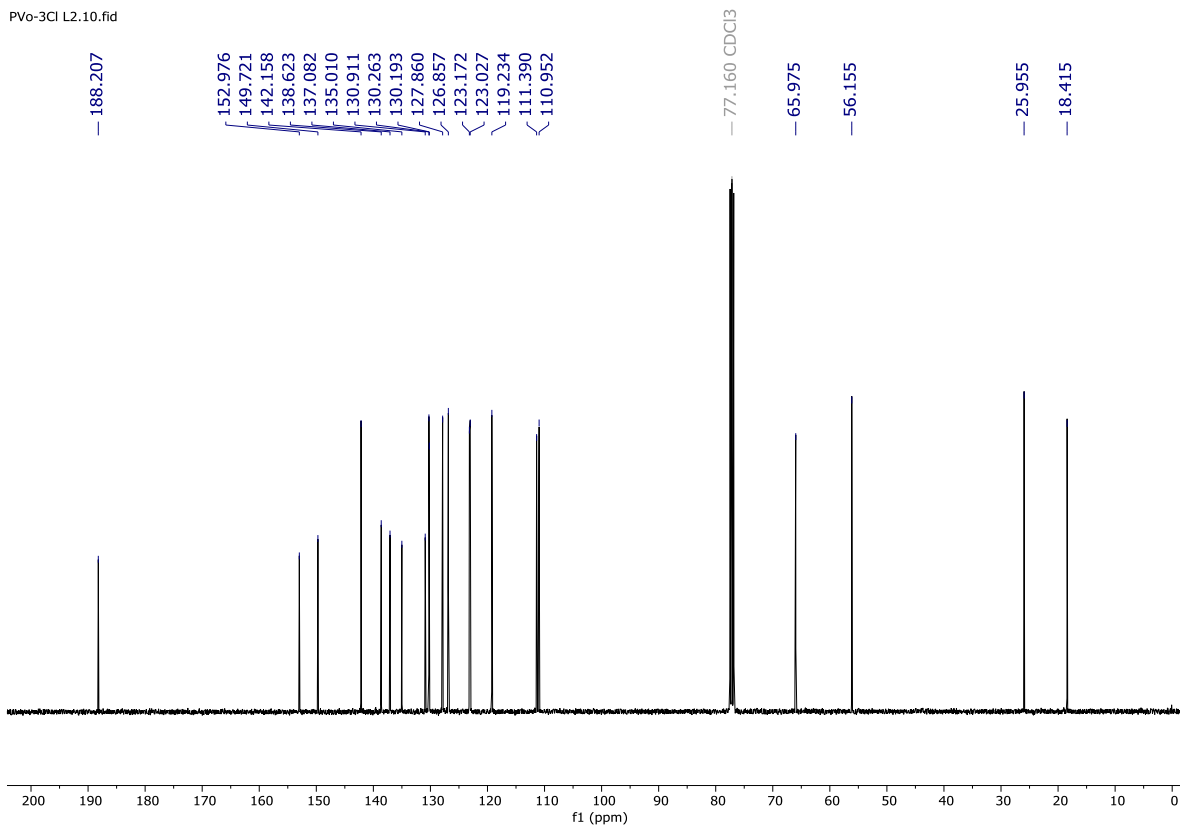
<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz)



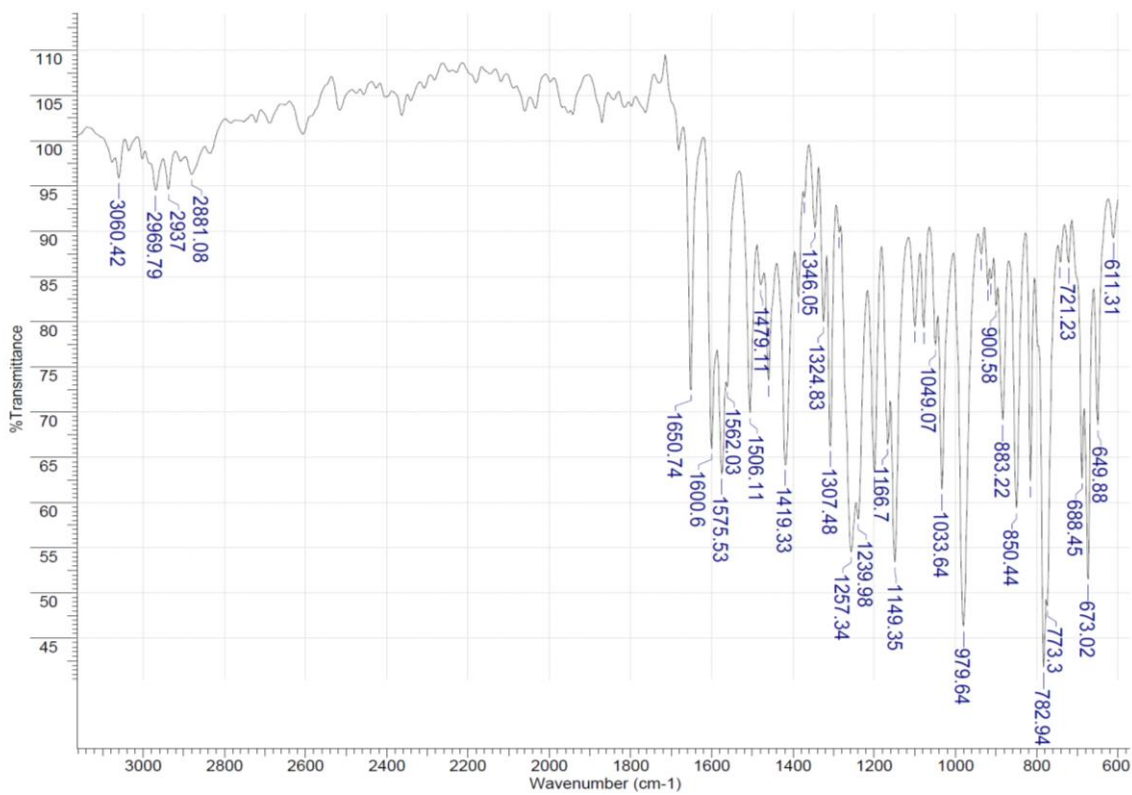
FT-IR espectro de chalcona 27



PVo-3Cl L2.10.fid



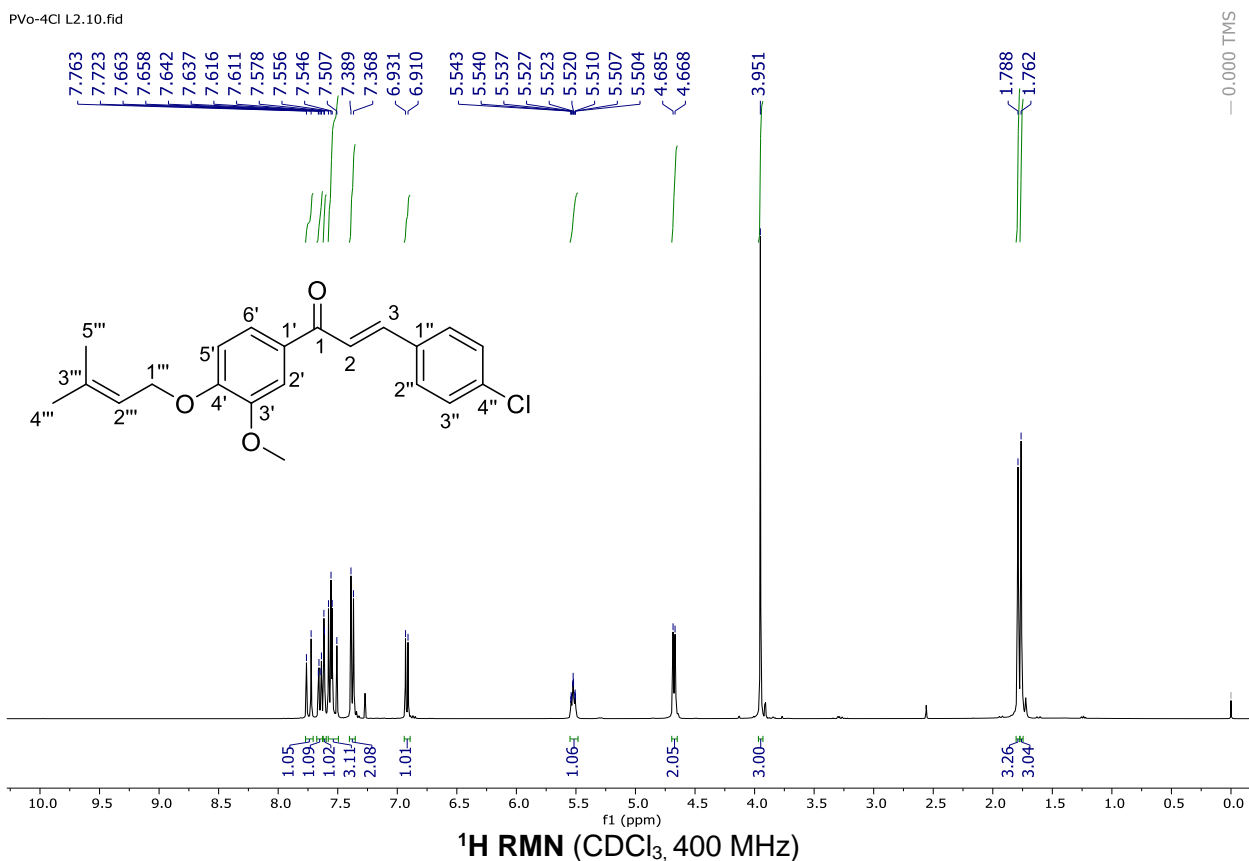
<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz)



FT-IR espectro de chalcona 28

**9.1.26. (E)-3-(4-clorofenil)-1-(3-metoxi-4-((3-metilbut-2-en-1-il)oxi)fenil)prop-2-en-1-ona (29)**

Una mezcla del precursor **4** (1 mmol), 4-clorobenzaldehído (1 mmol) y NaOH (20 mmol) en agua/etanol (1:2) (15 mL) fueron agitados a temperatura ambiente durante 6 horas. El producto fue obtenido por precipitado y el solvente fue retirado por filtración al vacío. El sólido obtenido fue lavado con agua/etanol frío (1:1) y se dejó secar, obteniéndose un polvo blanco con un rendimiento de 78 %;  $R_f$  0.39 (hexano/acetato de etilo 8:2); m.p. 110-114 °C. IR  $\tilde{\nu}$  2964, 1654, 1602, 1492, 1417, 1324, 1255, 1147, 987, 800, 763  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.76 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.79 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.95 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.68 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H, H-1'''), 5.49 – 5.56 (m, 1H, H-2'''), 6.92 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, H-5'), 7.34 – 7.42 (m, 2H, H-3''), 7.50 – 7.59 (m, 3H, H-2 y H-2''), 7.61 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H, H-2'), 7.65 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H, H-6'), 7.74 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H, H-3).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.46 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.01 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 56.19 ( $\text{OCH}_3$ ), 65.99 (C-1'''), 110.93 (C-2'), 111.34 (C-5'), 119.23 (C-2'''), 122.23 (C-2), 123.10 (C-6'), 129.32 (C-3''), 129.63 (C-2''), 131.02 (C-1'), 133.73 (C-4''), 136.28 (C-1''), 138.68 (C-3'''), 142.47 (C-3), 149.70 (C-3'), 152.90 (C-4'), 188.40 (C-1). HRMS (EI)  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClO}_3$ : 356.1179. Encontrado: 356.1193.

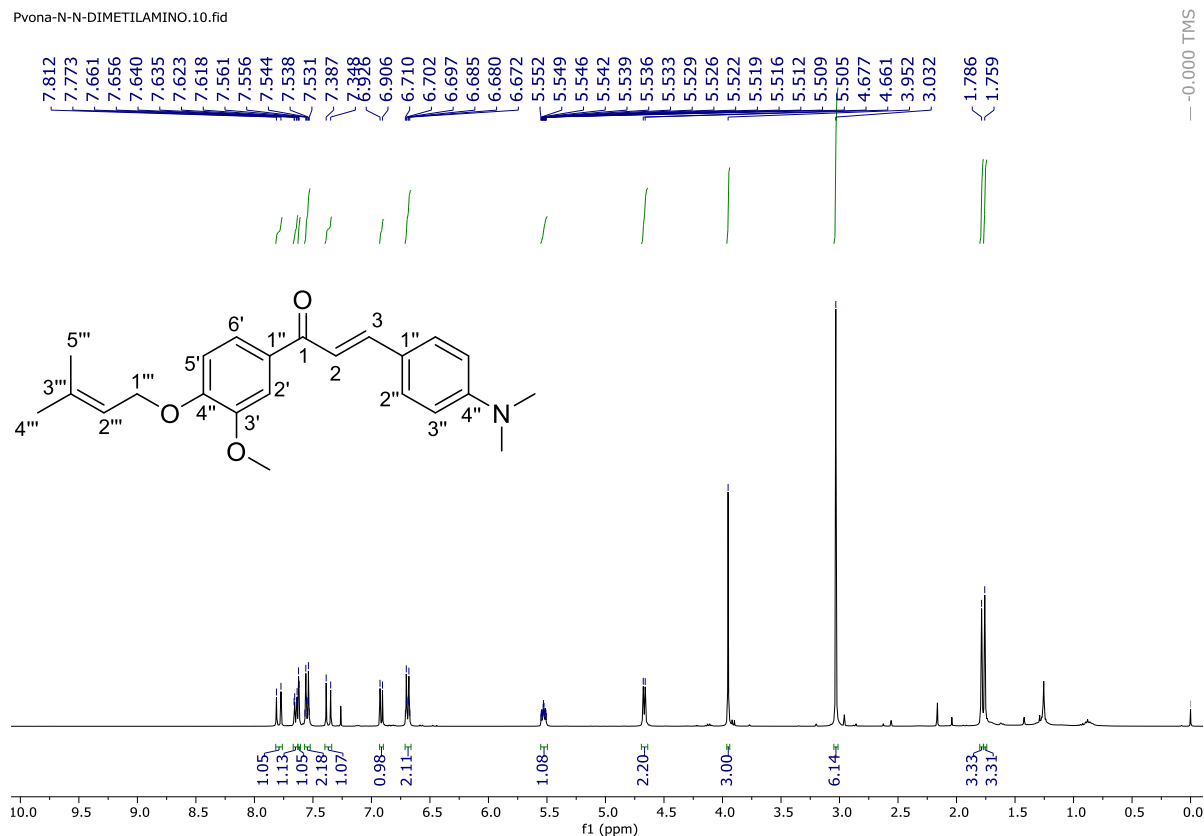






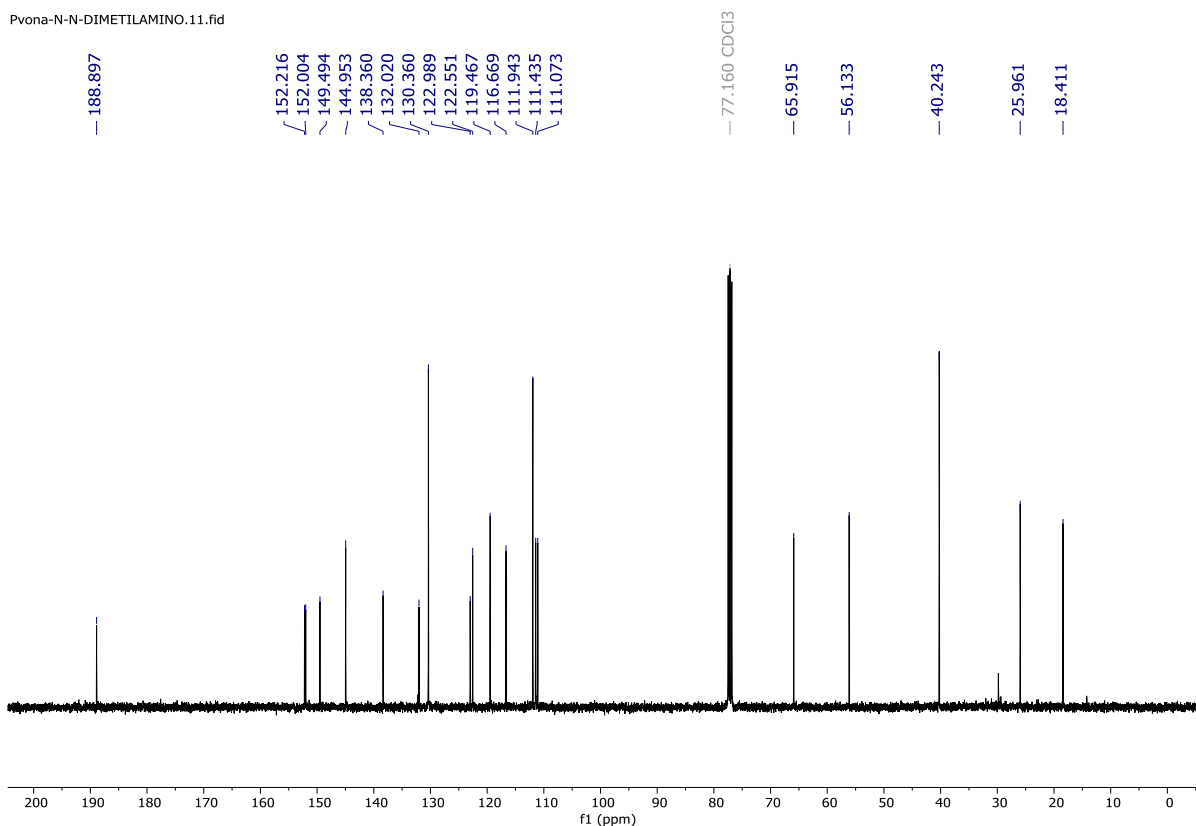
**9.1.27. (E)-3-(4-(dimetilamino)fenil)-1-(3-metoxi-4-((3-metilbut-2-en-1-il)oxi)fenil) prop-2-en-1-ona (30)**

Una mezcla del precursor **4** (1 mmol), 4-*N*, *N*-dimetilbenzaldehído (1 mmol) y NaOH (20 mmol) en agua /etanol (1:2) (15 mL) fueron agitados a temperatura ambiente durante 6 horas. El producto fue obtenido por precipitado y el solvente fue retirado por filtración al vacío. El sólido obtenido fue lavado con agua/etanol frío (1:1) y se dejó secar, obteniéndose un polvo blanco con un rendimiento de 76%;  $R_f$  0.21 (hexano/acetato de etilo 8:2); m.p. 112-116 °C. IR  $\bar{\nu}$  2921, 1727, 1517, 1253, 1145, 1027, 979, 808.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.76 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.79 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.03 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.95 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.67 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H, H-1'''), 5.53 (dddd,  $J = 8.1, 5.2, 2.6, 1.2$  Hz, 1H, H-2'''), 6.66 – 6.71 (m, 2H, H-3''), 6.92 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H-5'), 7.37 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H, H-2), 7.52 – 7.57 (m, 2H, H-2''), 7.62 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H, H-2'), 7.65 (dd,  $J = 8.3, 2.0$  Hz, 1H, H-6'), 7.79 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H, H-3).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.41 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.96 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 40.24 ( $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 56.13 ( $\text{OCH}_3$ ), 65.92 (C-1'''), 111.07 (C-2'), 111.44 (C-5'), 111.94 (C-3''), 116.67 (C-2), 119.47 (C-2'''), 122.55 (C-6'), 122.99 (C-1''), 130.36 (C-2''), 132.02 (C-1'), 138.36 (C-3'''), 144.95 (C-3), 149.49 (C-3'), 152.00 (C-4''), 152.22 (C-4'), 188.90 (C-1). HRMS (EI)  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ : 365.1991 Encontrado: 365.1972.

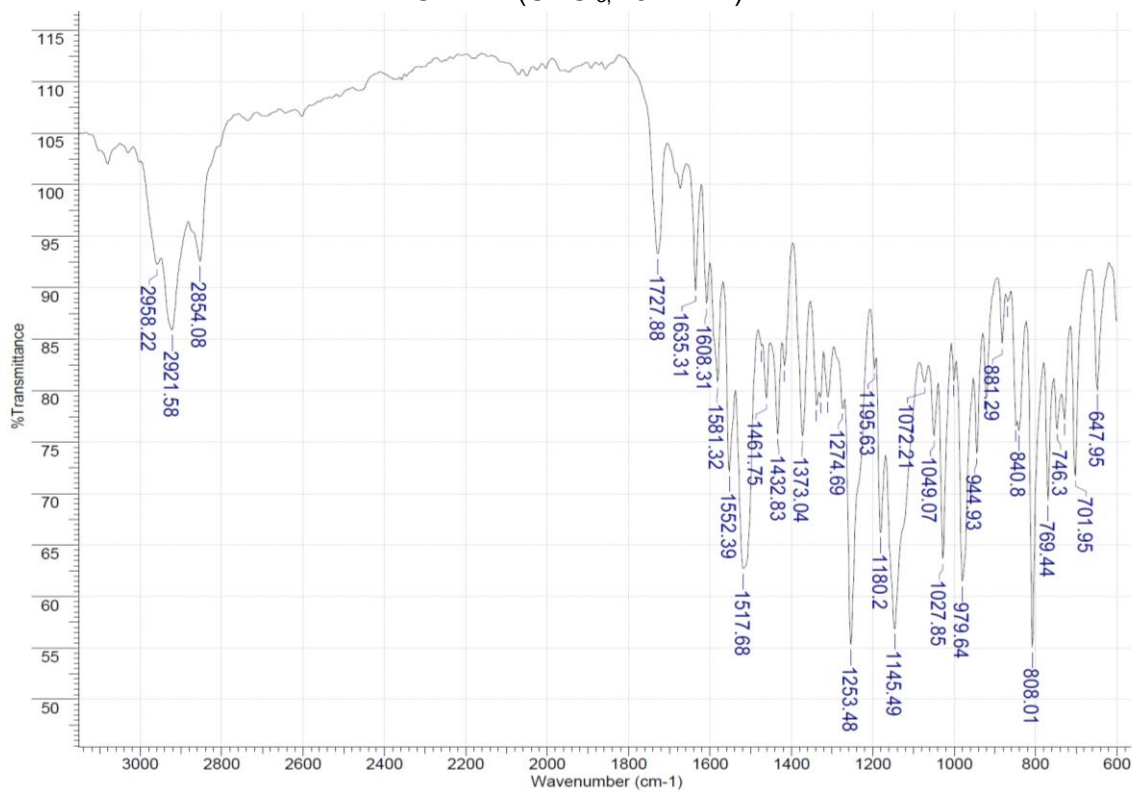


$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)

Pvona-N-N-DIMETILAMINO.11.fid



<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz)



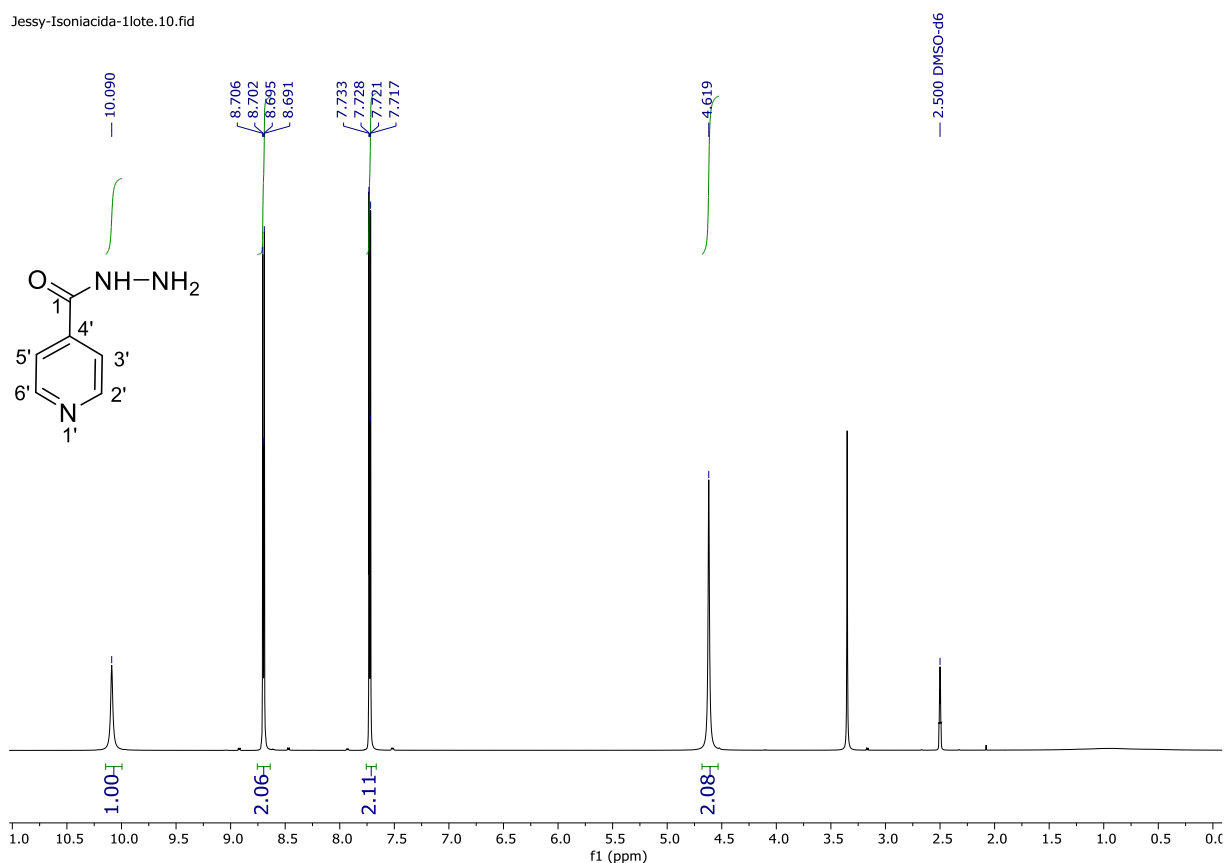
FT-IR espectro de chalcona 30

## 9.2 BASES DE SCHIFF

### 9.2.1. Piridina-4-carbohidracida (34)

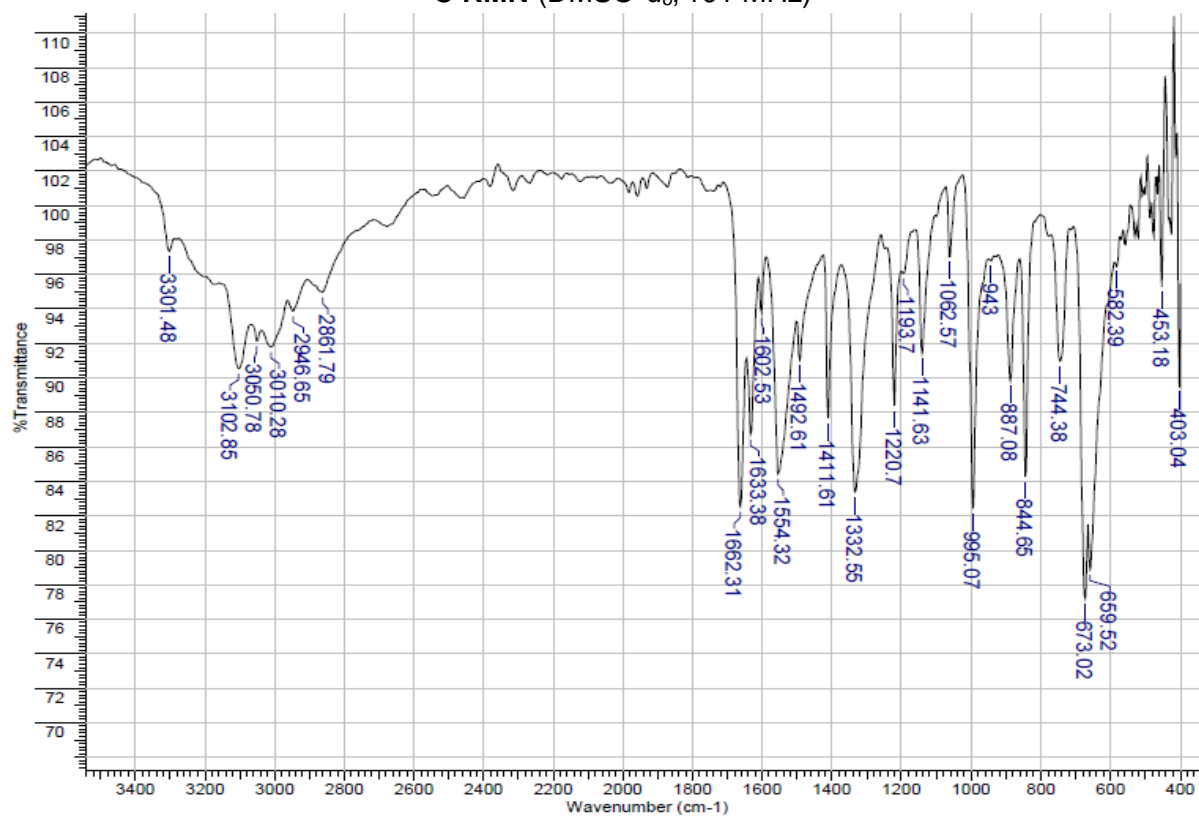
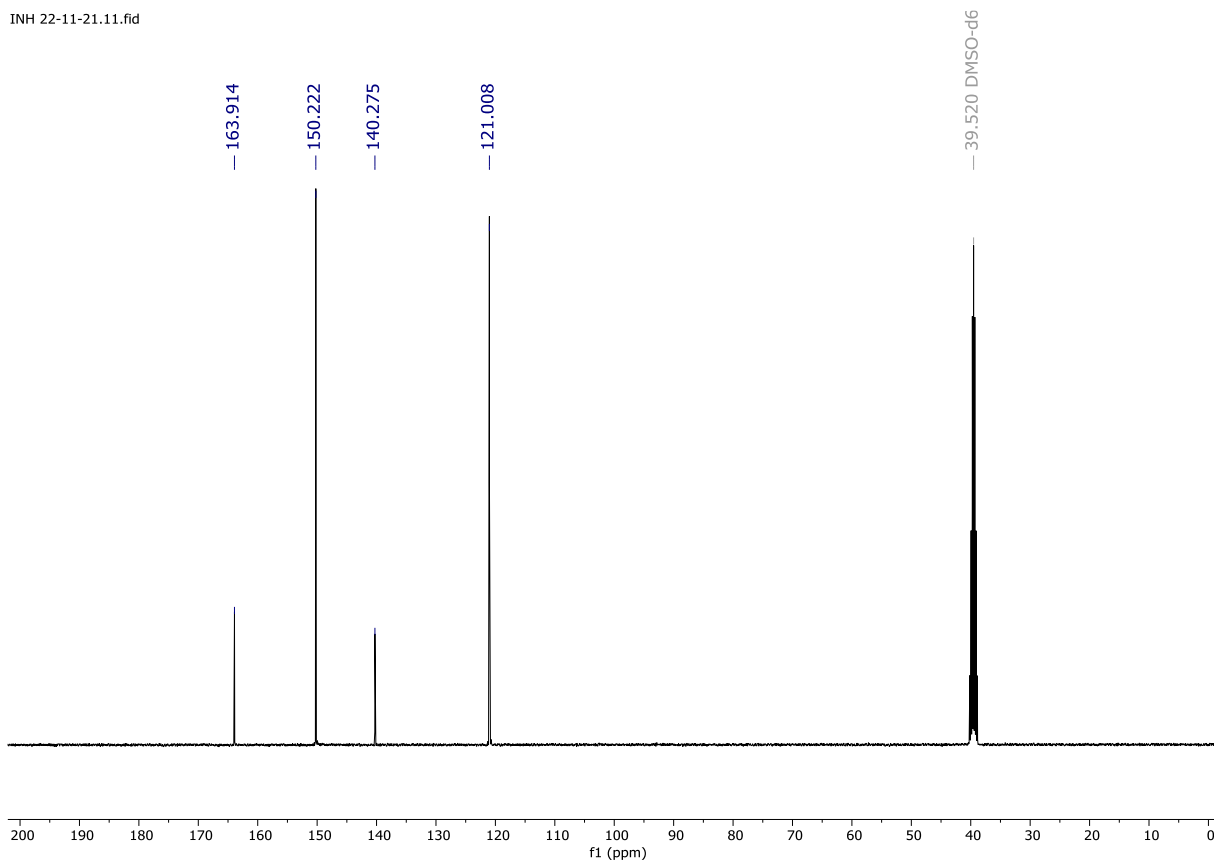
La hidracida **34** fue obtenido a partir de 1 eq. del éster metil isonicotinato **31** y 4 eq. de  $\text{NH}_2\text{NH}_2$  en metanol como solvente, la reacción se llevó a cabo en reflujo durante 5 h. El producto se obtuvo mediante precipitación al añadir agua/hielo, el sólido fue lavado con metanol y recristalizado en etanol para obtener un polvo blanco: Rf 0.21 (cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 90:8:2); m.p. 165-168 °C. IR  $\tilde{\nu}$  3301, 3102, 3010, 2861, 1662, 1633, 1554, 1411, 1332, 1220, 1141, 995, 844, 673, 659  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  = 4.62 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.72 (dd,  $J$  = 4.4, 1.4 Hz, 2H, H-3' y H-5'), 8.70 (dd,  $J$  = 4.4, 1.4 Hz, 2H, H-2' y H-6'), 10.09 (s, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  = 121.01 (C-3' y C-5'), 140.28 (C-1'), 150.22 (C-2' y C-6'), 163.91 (C-1).

Jessy-Isoniacida-1lote.10.fid



$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz)

INH 22-11-21.11.fid

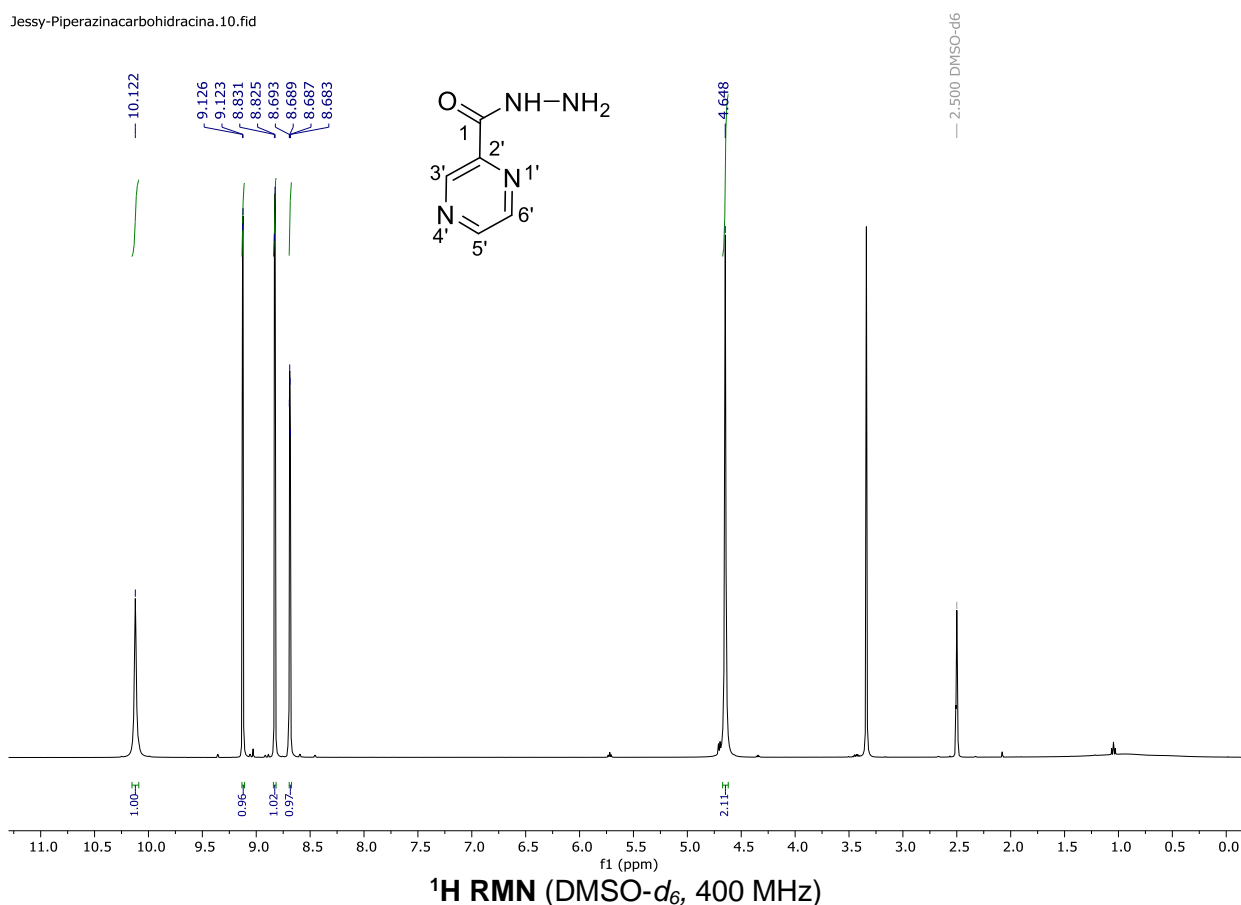


FT-IR espectro de 34

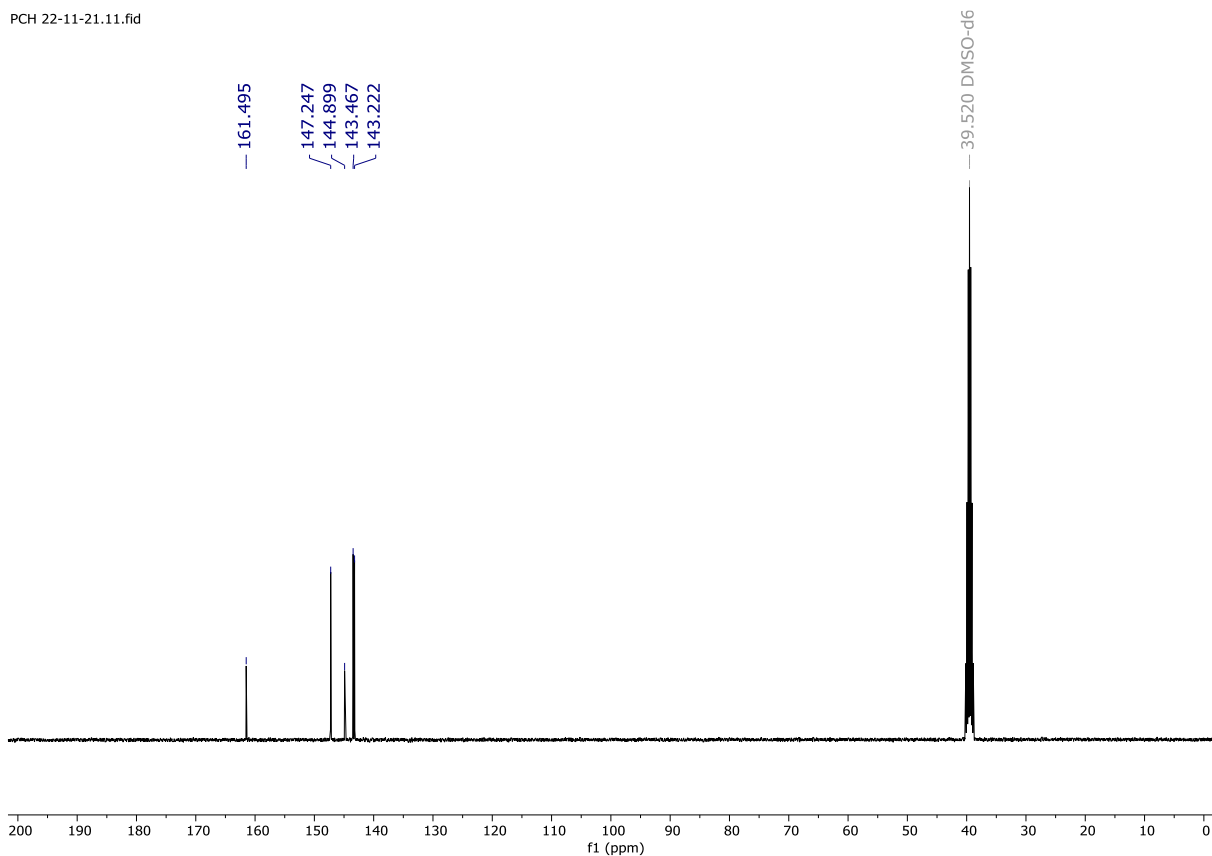
### 9.2.2. Pirazina-2-carbohidracida (35)

La hidracida **35** fue obtenido a partir de 1 eq. del éster metil pirazina carboxilato **32** y 4 eq. de  $\text{NH}_2\text{NH}_2$  en metanol como solvente, la reacción se llevó a cabo en reflujo durante 5 h. El producto se obtuvo mediante precipitación al añadir agua/hielo, el sólido fue lavado con metanol y recristalizado en etanol para obtener un polvo color crema: Rf 0.47 (cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 90:8:2); m.p. 158-163 °C. IR  $\tilde{\nu}$  3305, 3228, 2923, 1673, 1643, 1513, 1459, 1305, 1207, 1162, 960, 860, 750, 665  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 1H NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  4.65 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 8.69 (dd,  $J$  = 2.5, 1.5 Hz, 1H, H-5'), 8.83 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H, H-3'), 9.12 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H, H-6'), 10.12 (s, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 143.22 (C-6'), 143.47 (C-5'), 144.90 (C-2'), 147.25 (C-3'), 161.50 (C-1).

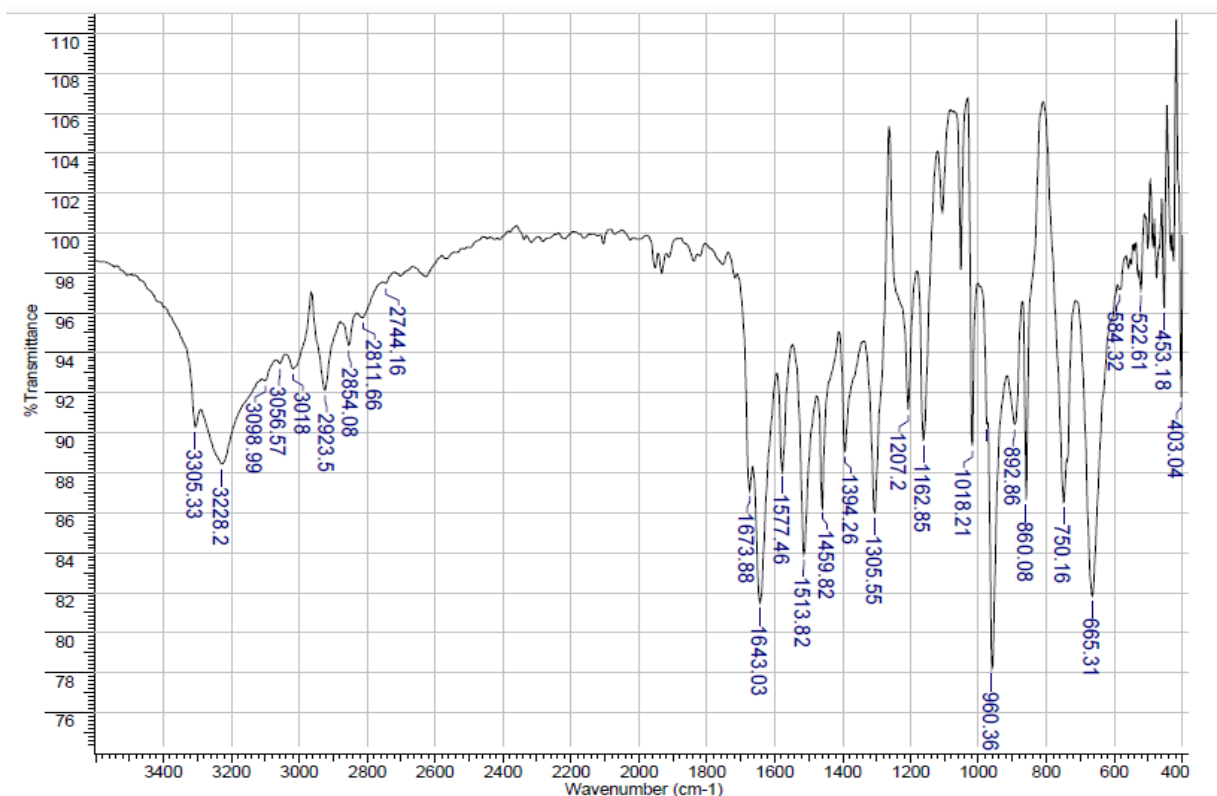
Jessy-Piperazinacarbohidracina.10.fid



PCH 22-11-21.11.fid



<sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 101 MHz)

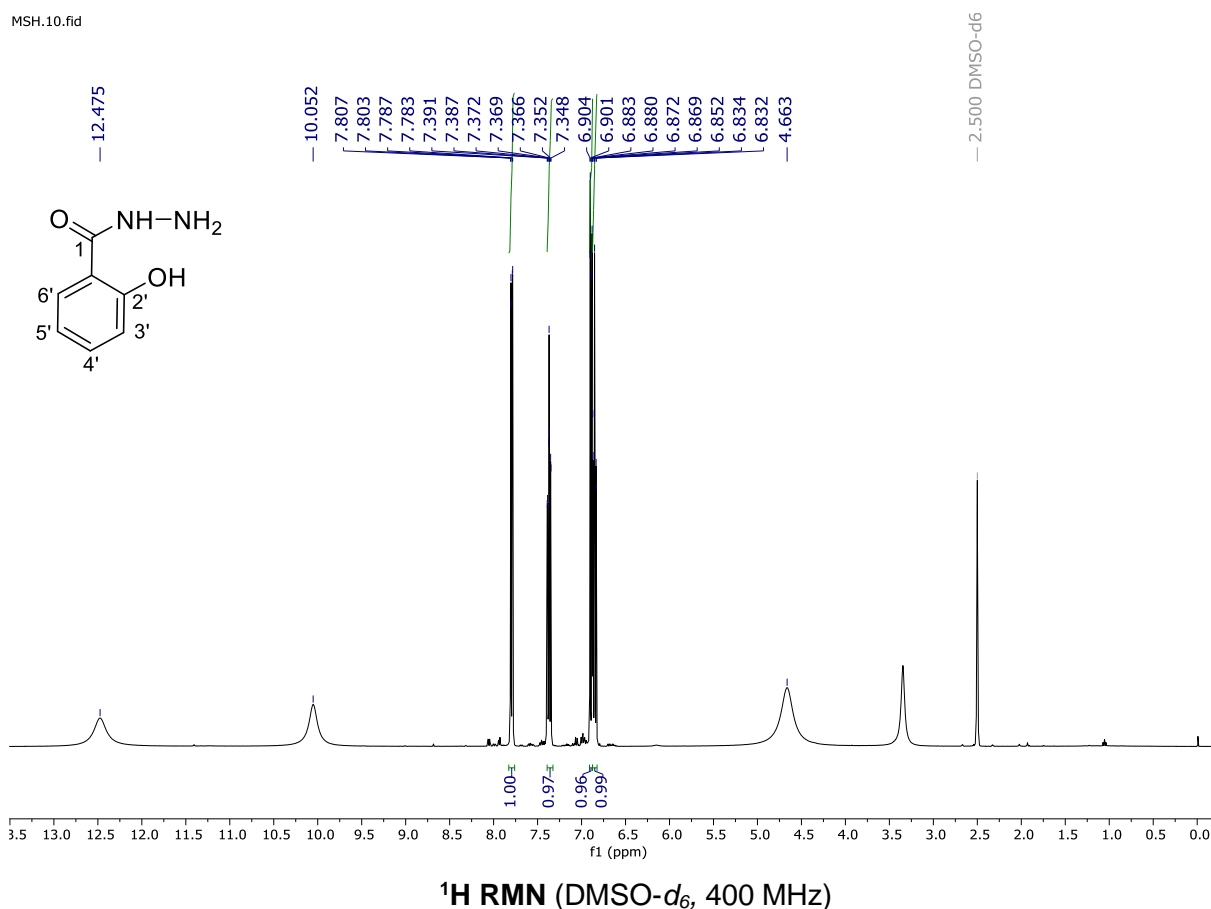


FT-IR espectro de 35

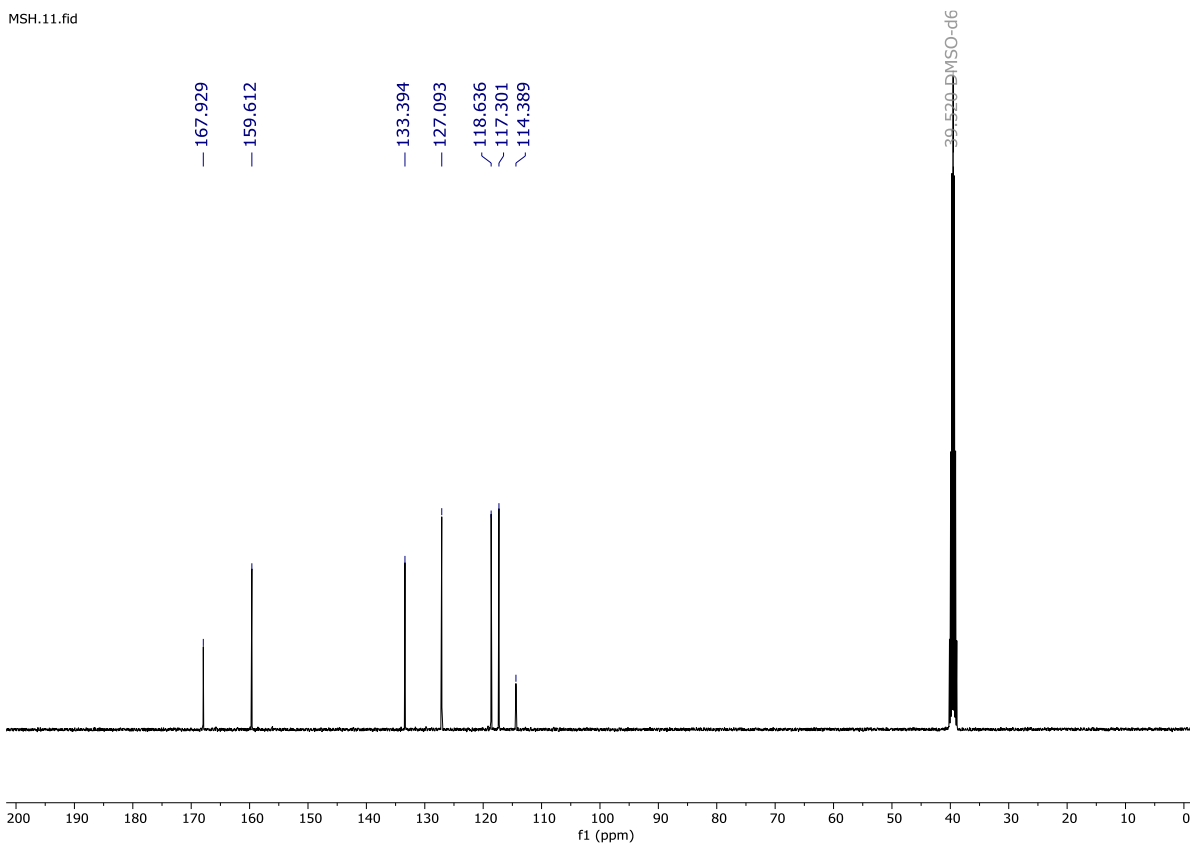
### 9.2.3. 2-hidroxibenzohidracida (36)

La hidracida **36** fue obtenido a partir de 1 eq. del éster metil salicilato **33** y 4 eq. de  $\text{NH}_2\text{NH}_2$  en metanol como solvente, la reacción se llevó a cabo en reflujo durante 5 h. El producto se obtuvo mediante precipitación al añadir agua/hielo, el sólido fue lavado con metanol y recristalizado en etanol para obtener un polvo blanco: Rf 0.78 (cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 90:8:2); m.p. 147-150 °C. IR  $\tilde{\nu}$  3318, 3266, 1644, 1583, 1482, 1349, 1299, 1238, 1133, 962, 790, 757, 663  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  = 4.66 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.82 – 6.87 (m, 1H, H-5'), 6.89 (dd,  $J$  = 8.3, 1.0 Hz, 1H, H-6'), 7.37 (ddd,  $J$  = 8.6, 7.3, 1.6 Hz, 1H, H-4'), 7.80 (dd,  $J$  = 7.9, 1.7 Hz, 1H, H-3'), 10.05 (s, 1H, NH), 12.47 (s, 1H. OH).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  = 114.39 (C-1'), 117.30 (C-6'), 118.64 (C-5'), 127.09 (C-3'), 133.39 (C-4'), 159.61 (C-2'), 167.93 (C-1).

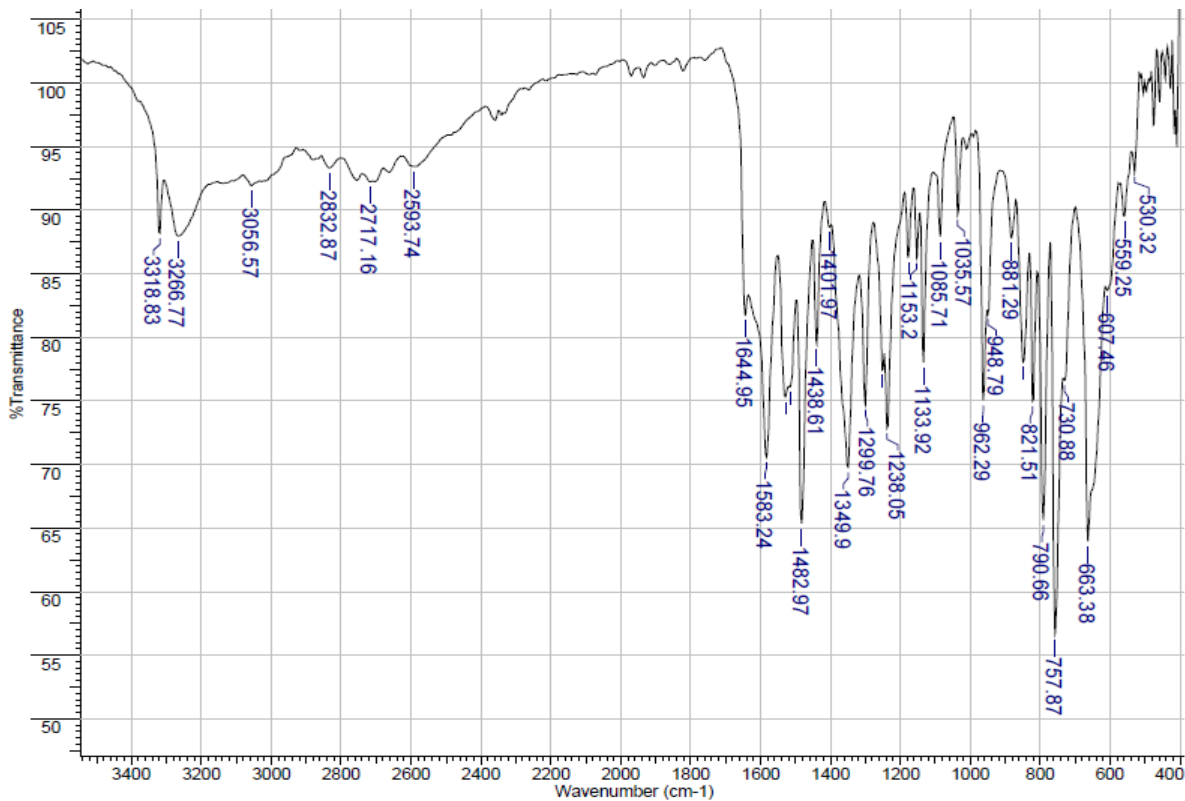
MSH.10.fid



MSH.11.fid



<sup>13</sup>C RMN ((DMSO-d<sub>6</sub>, 101 MHz)



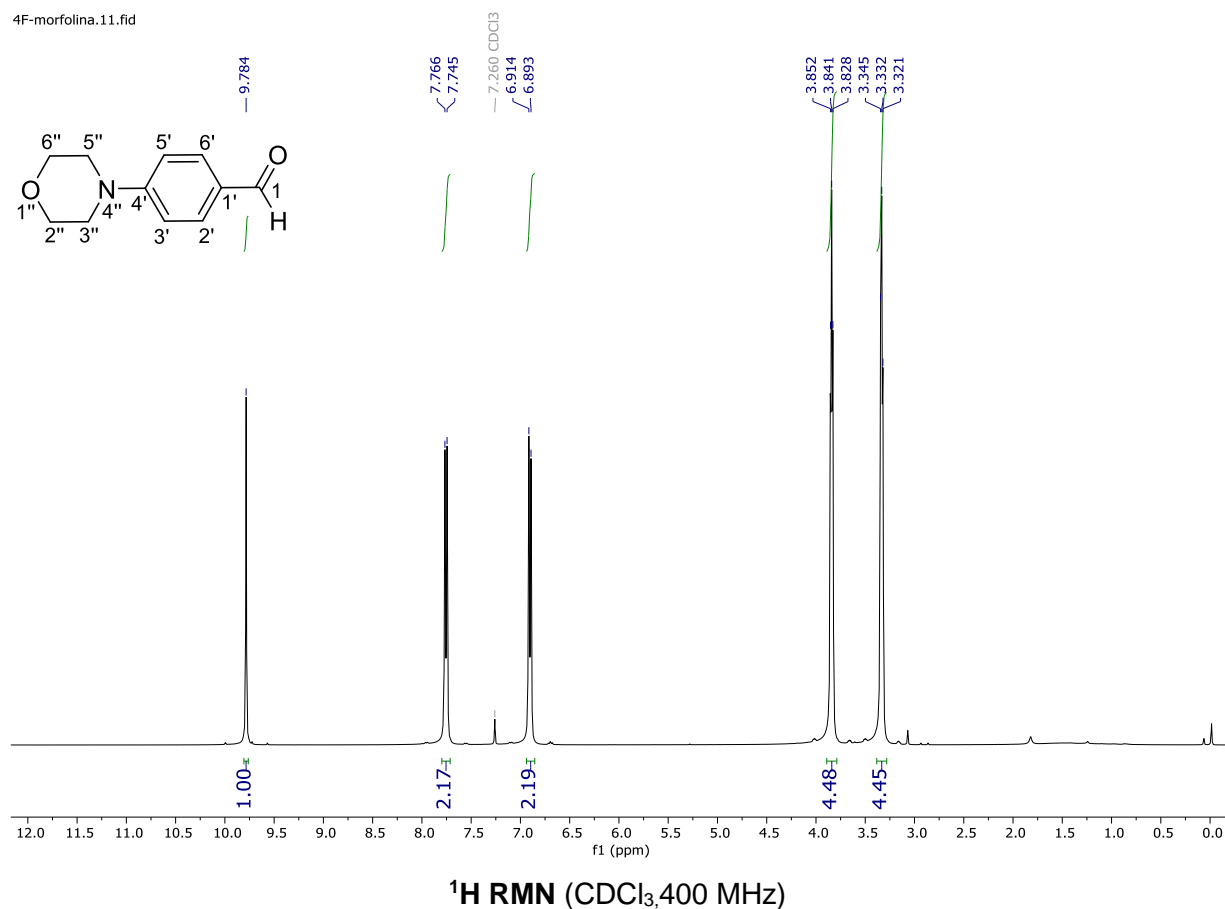
FT-IR espectro de 36



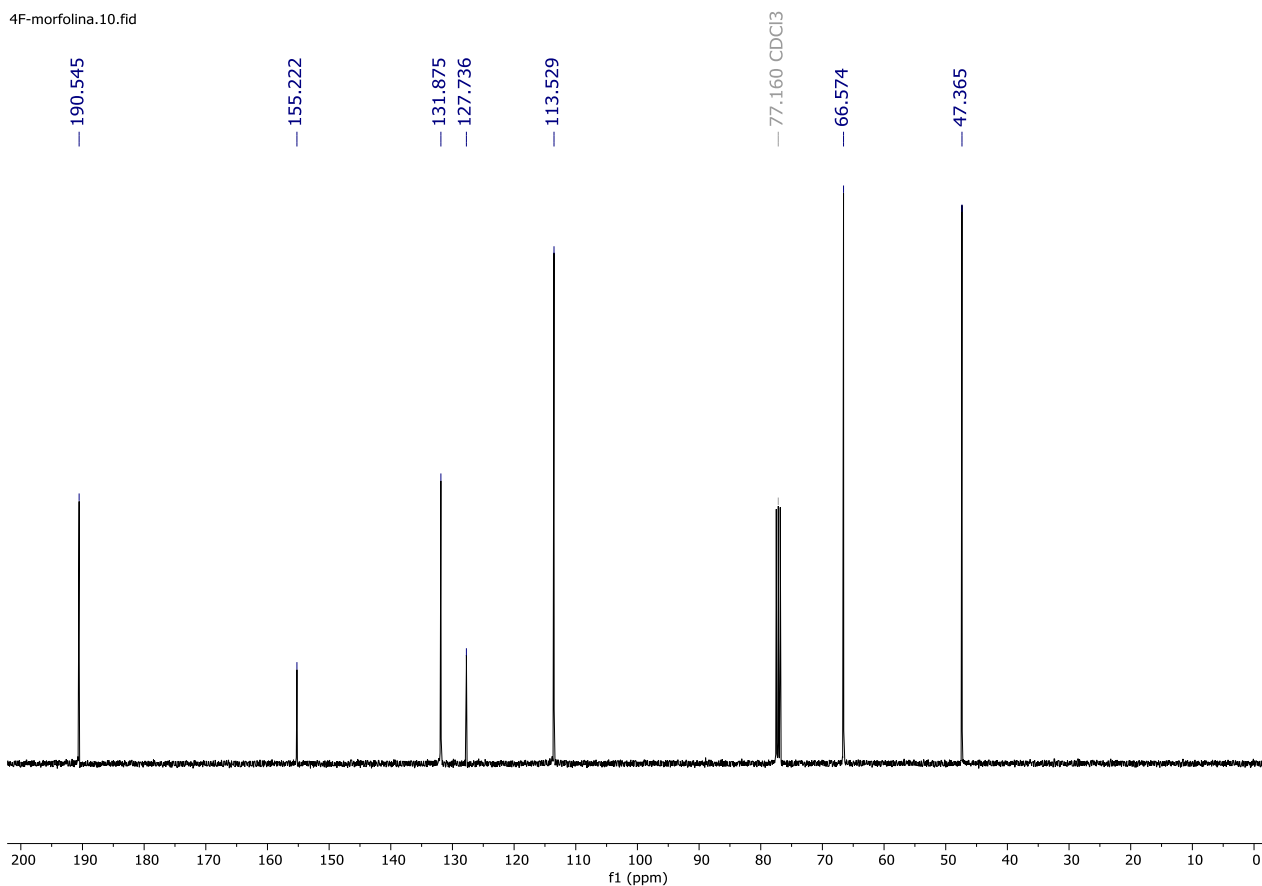
### 9.2.4 4-(*morfolin-4-il*) benzaldehído (**37**)

El amino benzaldehído **37** fue obtenido a partir de 1 eq. del 4-fluorobenzaldehído (10 mmol, 1.24g) y 1.2 eq. de la morfolina (12 mmol, 1.04 g) en presencia de 1 eq. de  $K_2CO_3$  (10 mmol, 1.38 g) como base y una cantidad catalítica de bromuro de tetrabutilamonio (300 mg) en 10 mL de DMF a reflujo por 24 h. La mezcla de reacción se enfrió con agua/hielo para precipitar, se filtró y el sólido fue lavado con agua y se dejó secar para obtener un sólido amarillo canario: Rf 0.78 (cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 90:8:2); m.p. 56-58 °C.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 3.30 – 3.37 (m, 2H, H-3'' y H-5''), 3.81 – 3.88 (m, 2H, H-2'' y H-6''), 6.90 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H, H-2' y H-6'), 7.76 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H, H-3' y H-5'), 9.78 (s, 1H, CHO).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 47.37 (C-3'' y C-5''), 66.57 (C-2'' y C-6''), 113.53 (C-3' y C-5'), 127.74 (C-1'), 131.87 (C-2' y C-6'), 155.22 (C-4'), 190.54 (C-1).

4F-morfolina.11.fid



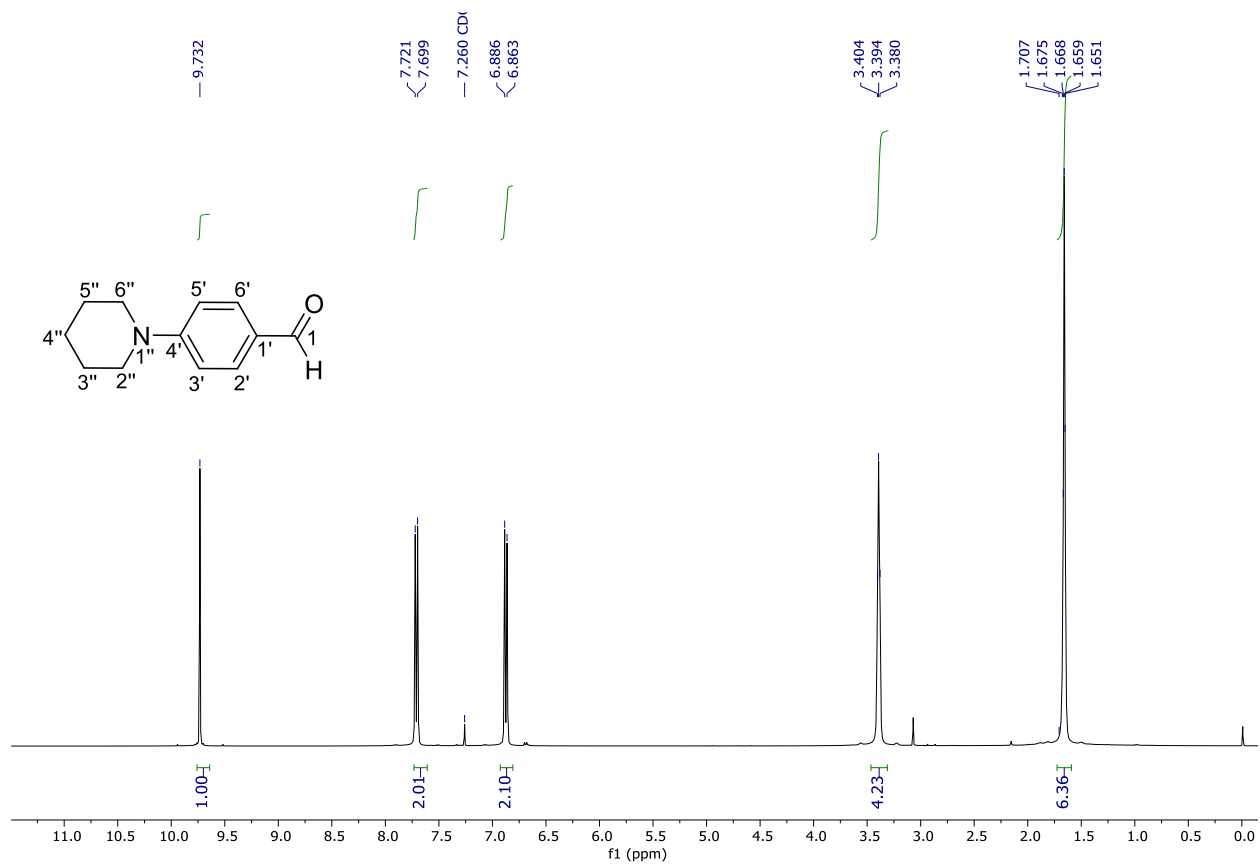
4F-morfolina.10.fid


 $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)

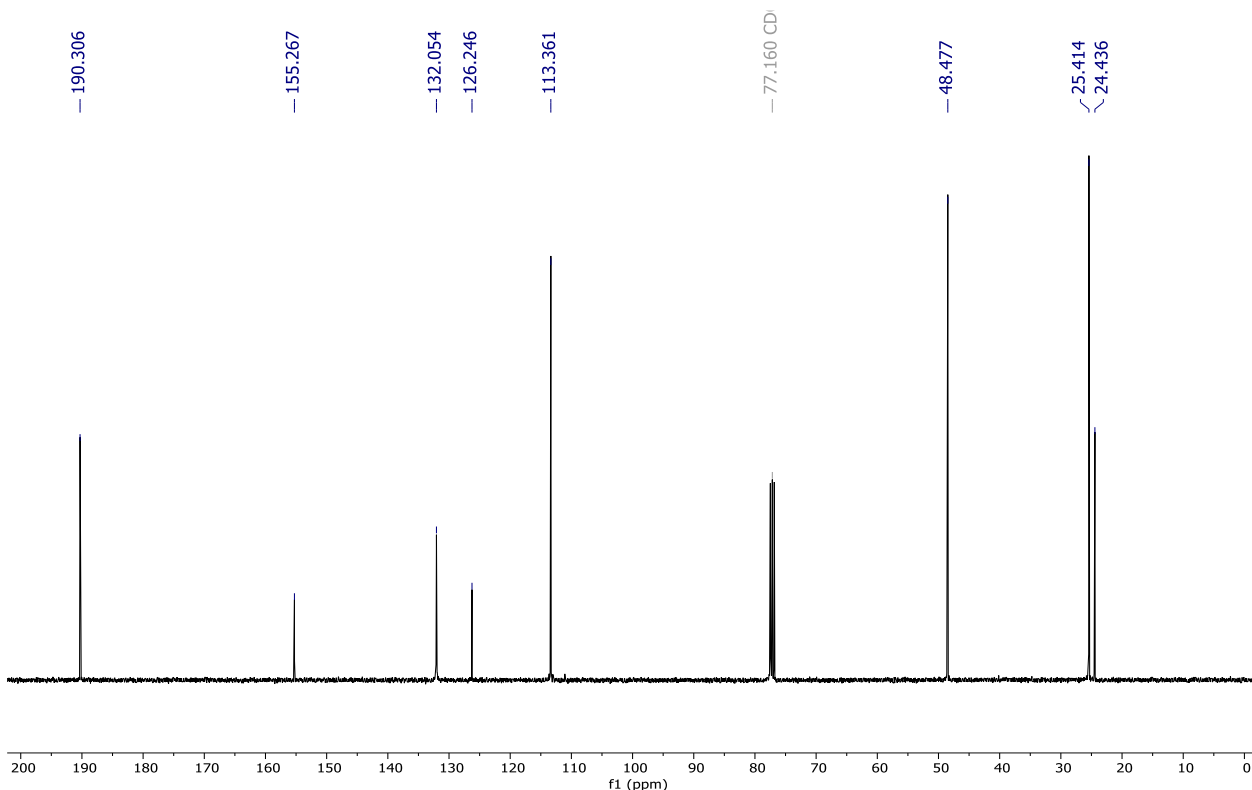
### 9.2.5 4-(piperidin-1-il) benzaldehído (38)

El amino benzaldehído **38** fue obtenido a partir de 1 eq. del 4-fluorobenzaldehído (10 mmol, 1.24g) y 1.2 eq. de la piperidina (12 mmol, 1.02 g) en presencia de 1 eq. de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (10 mmol, 1.38 g) como base y una cantidad catalítica de bromuro de tetrabutilamonio (300 mg) en 10 mL de DMF a reflujo por 24 h. La mezcla de reacción se enfrío con agua/hielo para precipitar, se filtró y el sólido fue lavado con agua y se dejó secar para obtener un sólido amarillo:  $R_f$  0.59 (cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 90:8:2); m.p. 52-55 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.59 – 1.73 (m, 6H, H-3'', H-4'' y H-5''), 3.39 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 4H, H-2'' y H-6''), 6.87 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H, H-6' y H-2'), 7.71 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H, H-3' y H-5'), 9.73 (s, 1H, CHO).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 24.44 (C-4''), 25.41 (C-5'' y C-3''), 48.48 (C-2'' y

C-6''), 113.36 (C-2' y C-6'), 126.25 (C-1'), 132.05 (C-3' y C-5'), 155.27 (C-4'), 190.31(C-1).



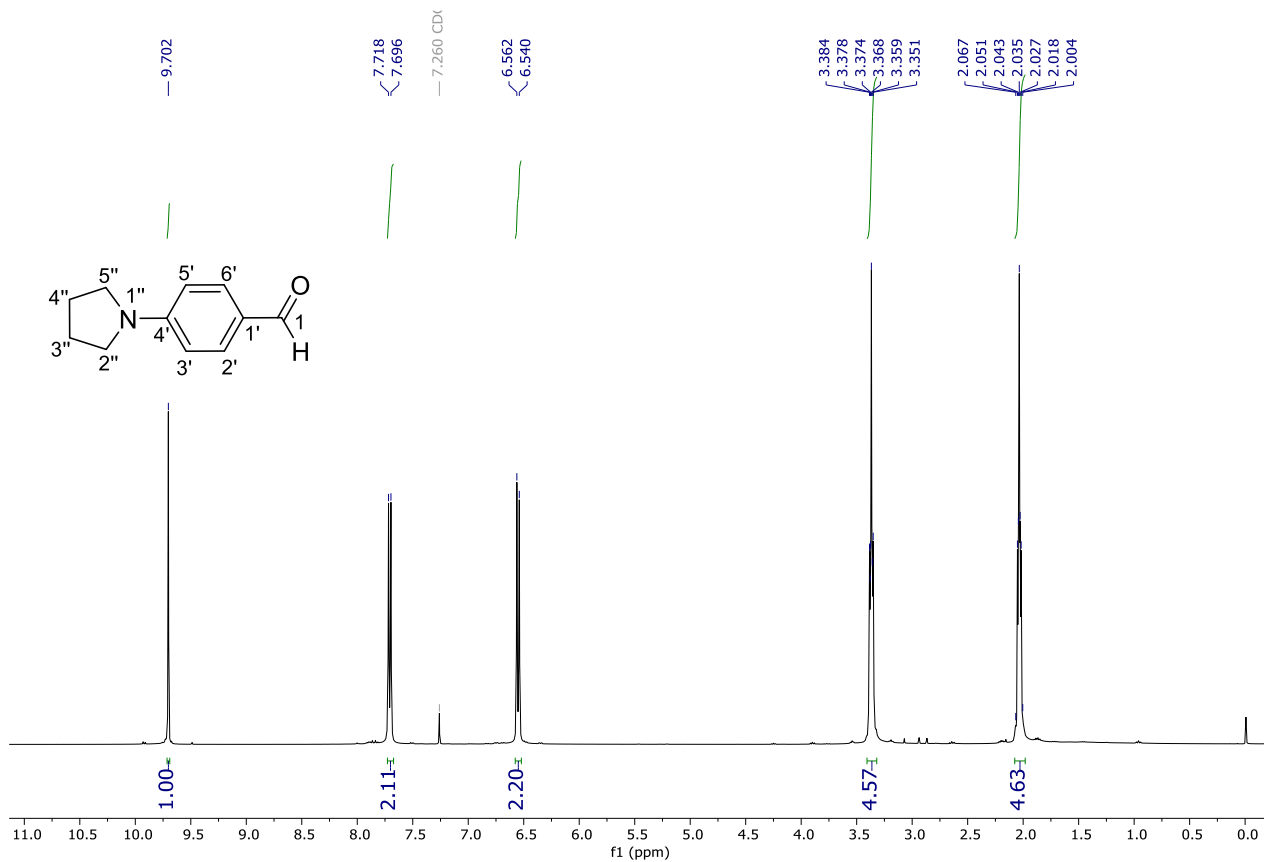
$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)



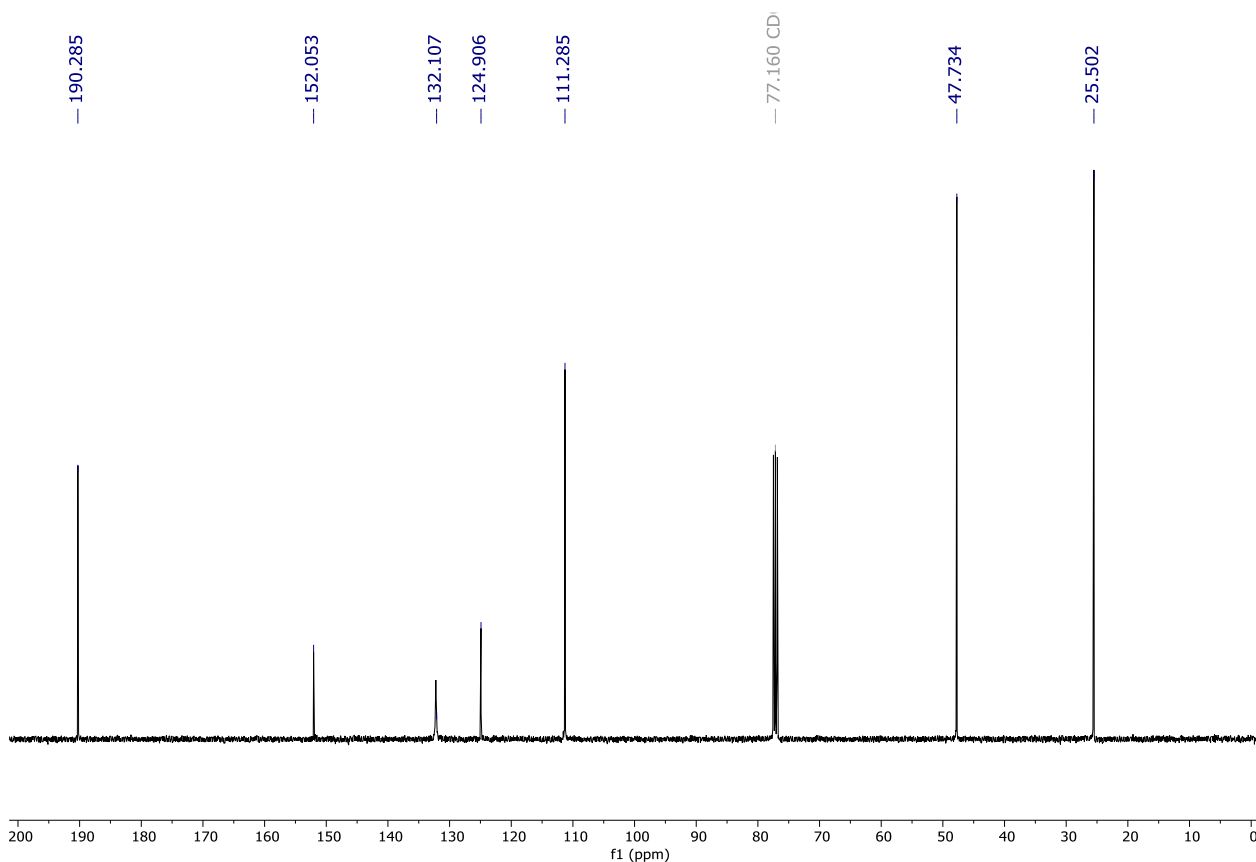
$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)

### 9.2.6 4-(pirrolidin-1-il) benzaldehído (39)

El amino benzaldehído **39** fue obtenido a partir de 1 eq. del 4-fluorobenzaldehído (10 mmol, 1.24g) y 1.2 eq. de la pirrolidina (12 mmol, 0.85 g) en presencia de 1 eq. de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (10 mmol, 1.38 g) como base y una cantidad catalítica de bromuro de tetrabutilamonio (300 mg) en 10 mL de DMF a refujo por 24 h. La mezcla de reacción se enfrío con agua/hielo para precipitar, se filtró y el sólido fue lavado con agua y se dejó secar para obtener un sólido marrón: Rf 0.75 (cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 90:8:2); m.p. 71-74 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2.00 – 2.07 (m, 4H, H-3'' y H-4''), 3.34 – 3.39 (m, 4H, H-2'' y H-5''), 6.55 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H, H-2' y H-6'), 7.71 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H, H-3' y H-5'), 9.70 (s, 1H, CHO).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 25.50 (C-3'' y C-4''), 47.73 (C-2'' y C-5''), 111.29 (C-2' y C-6'), 124.91 (C-1'), 132.11 (C-3' y C-5'), 152.05 (C-4'), 190.28 (C-1).



$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)

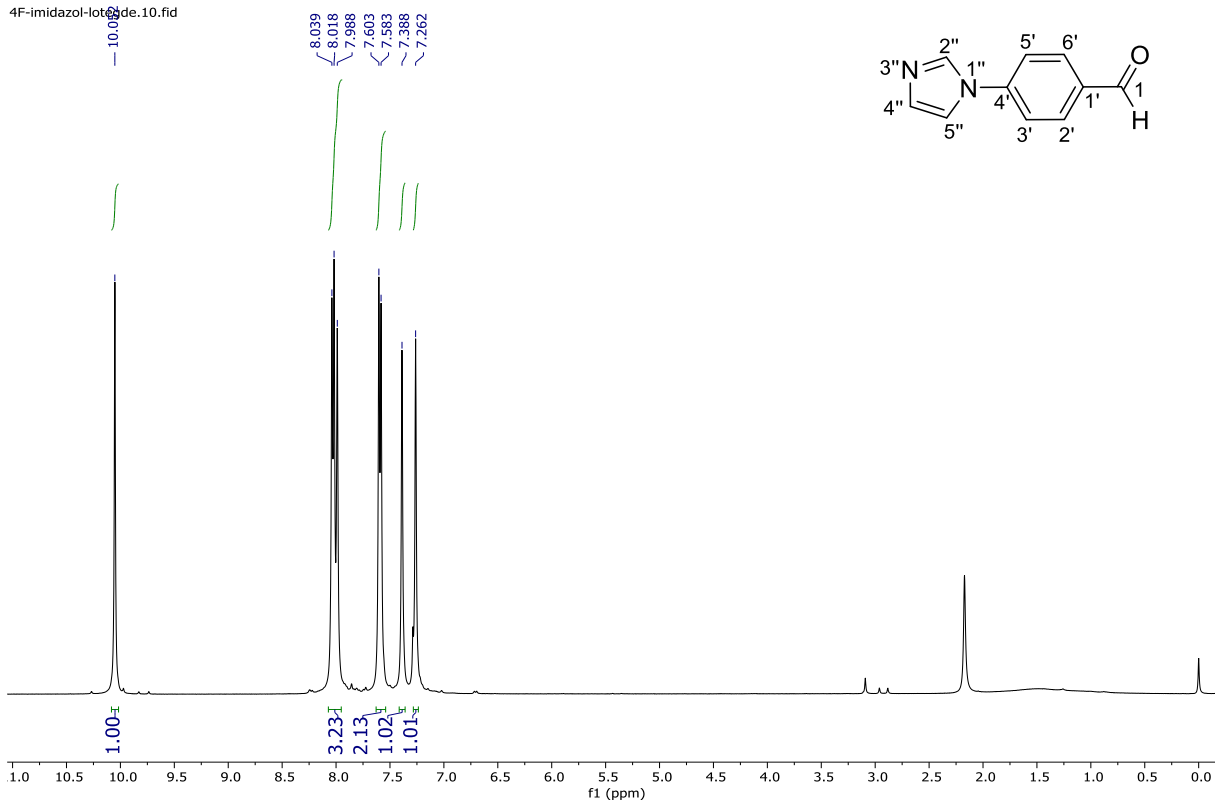


$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)

### 9.2.7 4-(1H-imidazol-1-il) benzaldehído (40)

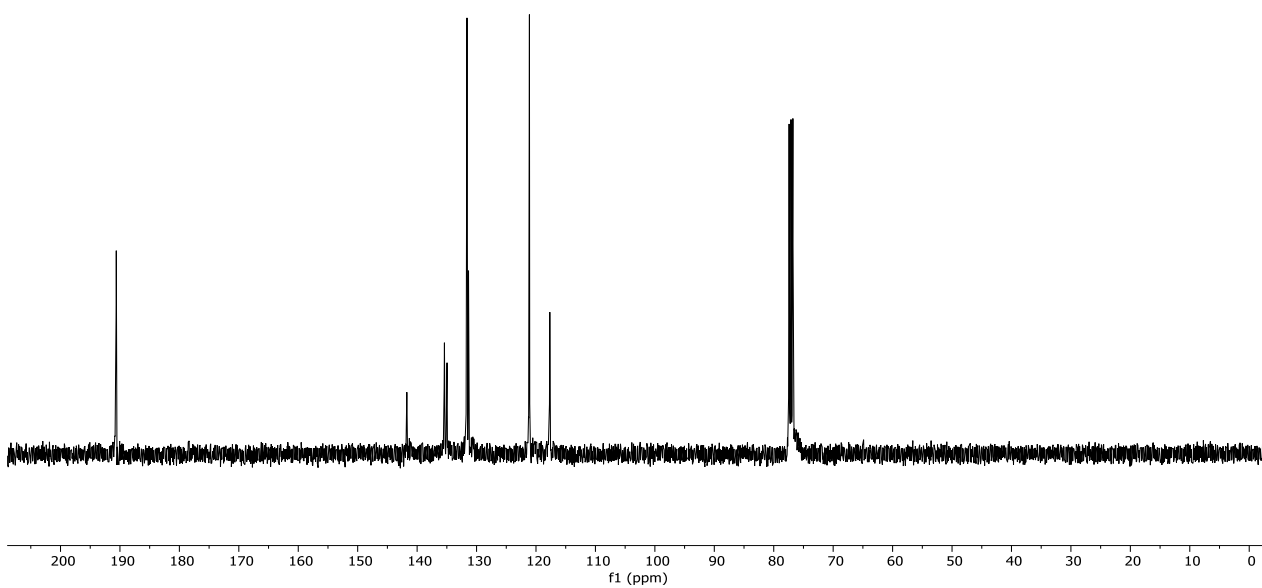
El amino benzaldehído **40** fue obtenido a partir de 1 eq. del 4-fluorobenzaldehído (10 mmol, 1.24g) y 1.2 eq. del imidazol (12 mmol, 0.82 g) en presencia de 1 eq. de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (10 mmol, 1.38 g) como base y una cantidad catalítica de bromuro de tetrabutilamonio (300 mg) en 10 mL de DMF a reflujo por 24 h. La mezcla de reacción se enfrió con agua/hielo para precipitar, se filtró y el sólido fue lavado con agua y se dejó secar para obtener un sólido amarillo claro: Rf 0.47 (cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 90:8:2); m.p. 137-140 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.26 (s, 1H, H-2''), 7.39 (s, 1H, H-5''), 7.59 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H, H-3' y H-5'), 7.96 – 8.07 (m, 3H, H-2', H-6' y H-4''), 10.05 (s, 1H, CHO).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 117.74 (C-5''), 121.16 (C-3' y C-5'), 131.42 (C-2''), 131.67 (C-2' y C-6'), 135.03 (C-1'), 135.47 (C-4''), 141.79 (C-4'), 190.68 (C-1).

4F-imidazol-10.de.10.fid



<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

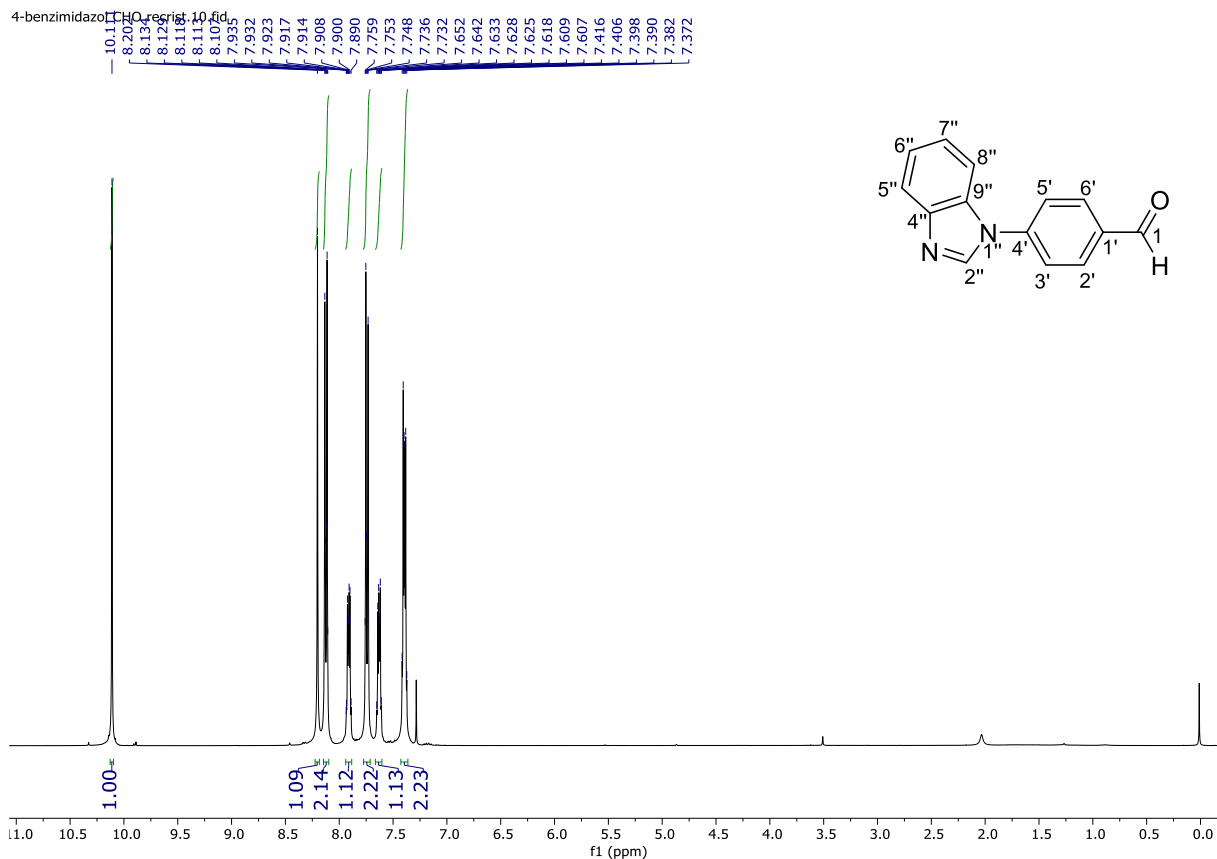
4F-imidazol.10.fid



$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)

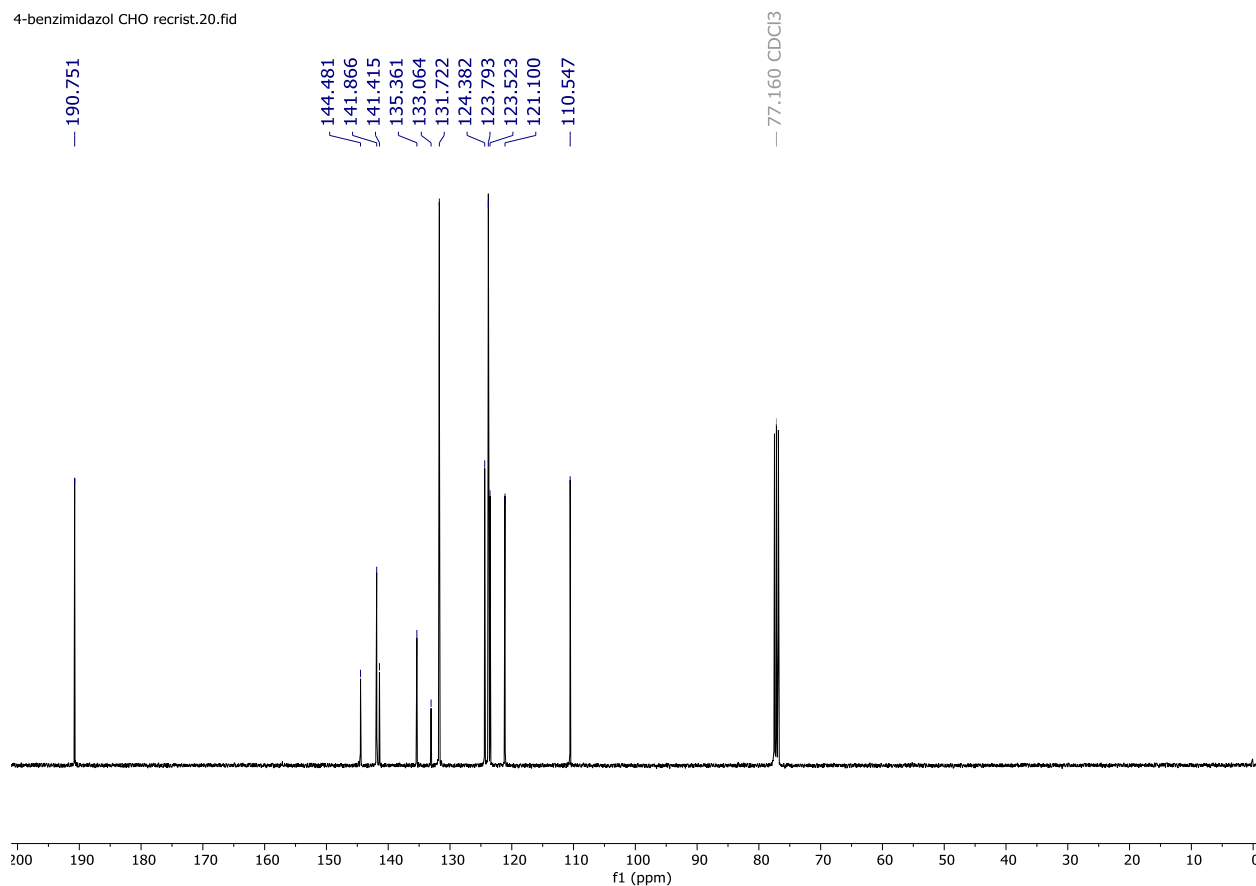
### 9.2.8 4-(1H-benzo[d]imidazol-1-il) benzaldehído (41)

El amino benzaldehído **41** fue obtenido a partir de 1 eq. del 4-fluorobenzaldehído (10 mmol, 1.24g) y 1.2 eq. del benzimidazol (12 mmol, 1.42 g) en presencia de 1 eq. de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (10 mmol, 1.38 g) como base y una cantidad catalítica de bromuro de tetrabutilamonio (300 mg) en 10 mL de DMF a reflujo por 24 h. La mezcla de reacción se enfrió con agua/hielo para precipitar, se filtró y el sólido fue lavado con agua y se dejó secar para obtener un sólido blanco: Rf 0.53 (cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 90:8:2); m.p. 153-156 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.37 – 7.42 (m, 2H, H-6'' y H-7''), 7.60 – 7.66 (m, 1H, H-8''), 7.70 – 7.76 (m, 2H, H-3' y H-5'), 7.89 – 7.94 (m, 1H, H-5''), 8.10 – 8.15 (m, 2H, H-2' y H-6'), 8.20 (s, 1H, H-2''), 10.11 (s, 1H, CHO).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 110.55 (C-8''), 121.10 (C-5''), 123.52 (C-6'' o C-7''), 123.79 (C-3' y C-5'), 124.38 (C-6'' o C-7''), 131.72 (C-2' y C-6'), 133.06 (C-4''), 135.36 (C-1'), 141.42 (C-4'), 141.87 (C-2''), 144.48 (C-9''), 190.75 (C-1).





4-benzimidazol CHO recrist.20.fid



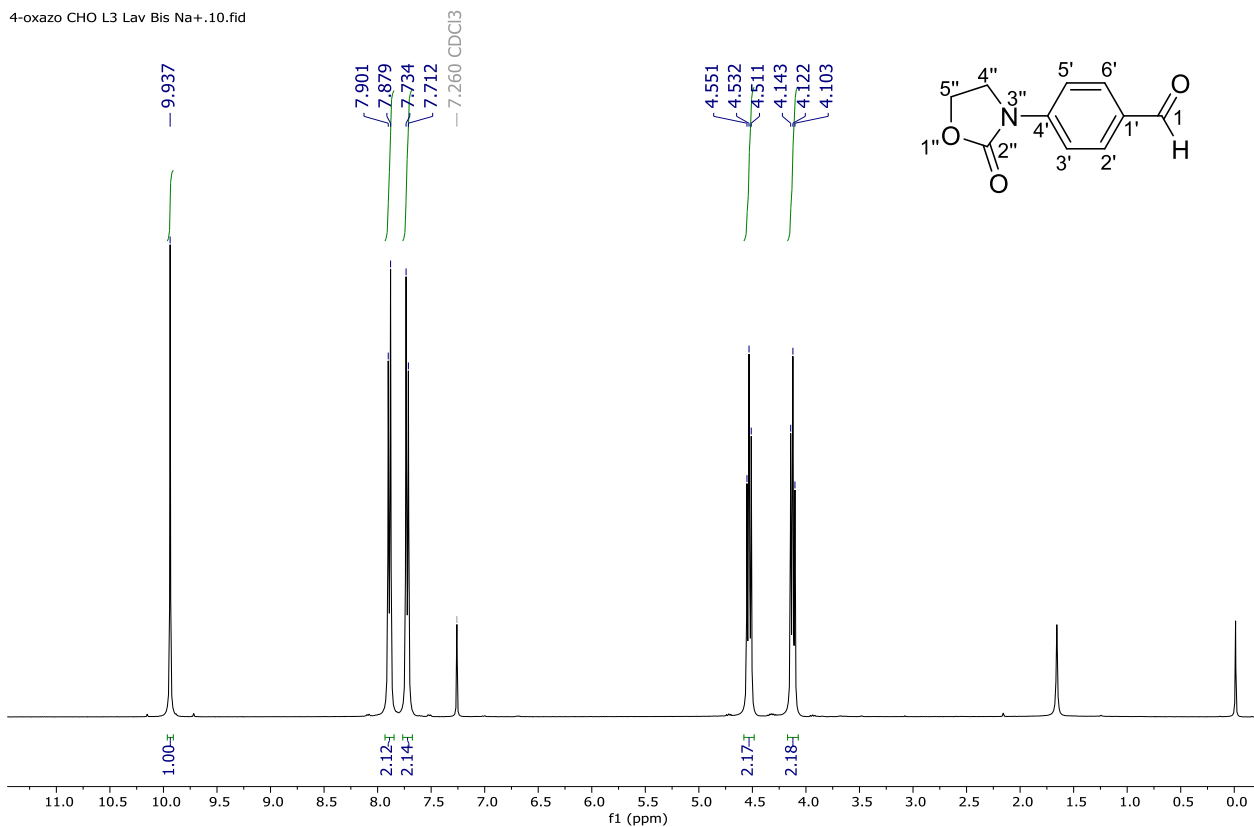
$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 101 MHz)

### 9.2.9 4-(2-oxo-3-oxazolidinil) benzaldehído (42)

El amino benzaldehído **42** fue obtenido a partir de 1 eq. del 4-fluorobenzaldehído (10 mmol, 1.24g) y 1.2 eq. de 2-oxazolidinona (12 mmol, 1.04 g) en presencia de 1 eq. de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (10 mmol, 1.38 g) como base y una cantidad catalítica de bromuro de tetrabutilamonio (300 mg) en 10 mL de DMF a reflujo por 24 h. La mezcla de reacción se enfrió con agua/hielo para precipitar, se filtró y el sólido fue lavado con agua y se dejó secar para obtener un sólido blanco: Rf 0.62 (cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 90:8:2); m.p. 100-105 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 4.06 – 4.18 (m, 2H, H-4''), 4.46 – 4.58 (m, 2H, H-5''), 7.72 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H, H-3' y H-5' ), 7.89 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H, H-2' y H-6'), 9.94 (s, 1H, CHO).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  45.04 (C-4''),

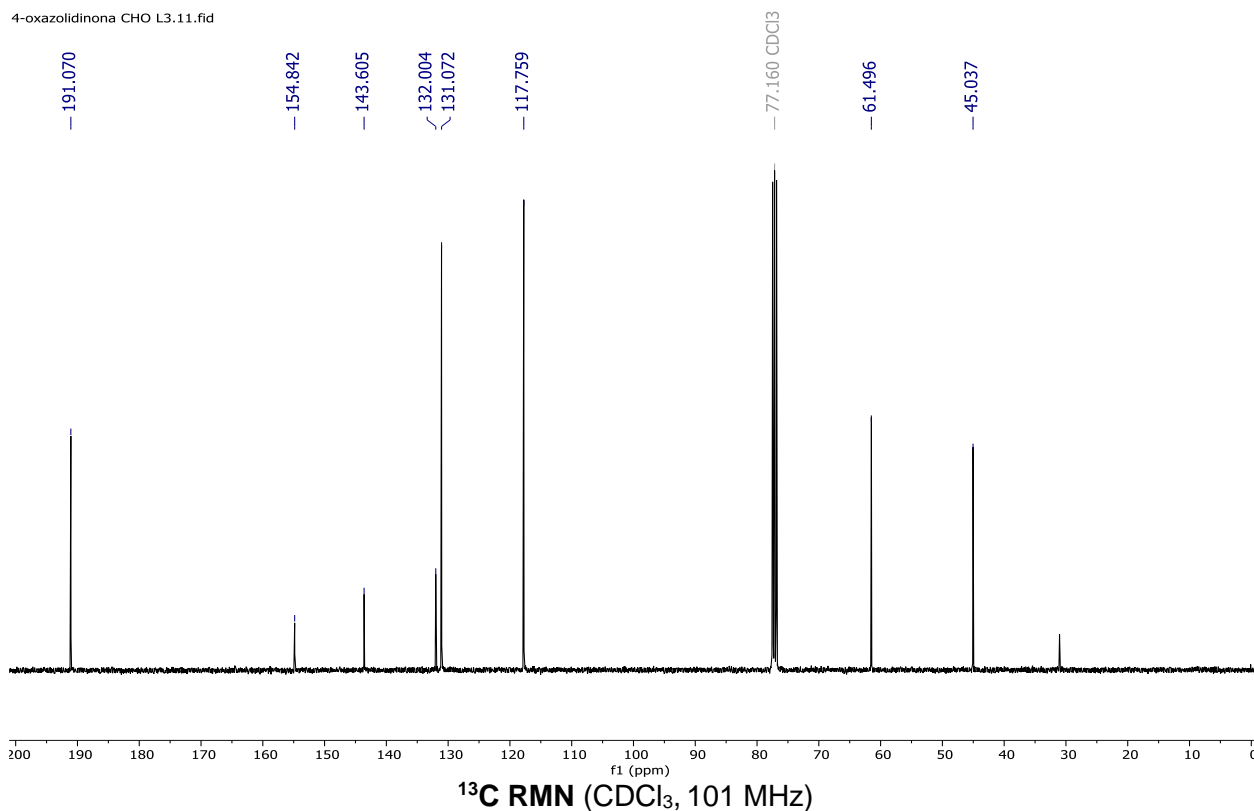
61.50 (C-5''), 117.76 (C-3' y C-5'), 131.07 (C-2' y C-6'), 132.00 (C-1'), 143.61 (C-4'), 154.84 (C-2''), 191.07 (C-1).

4-oxazo CHO L3 Lav Bis Na+.10.fid



<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

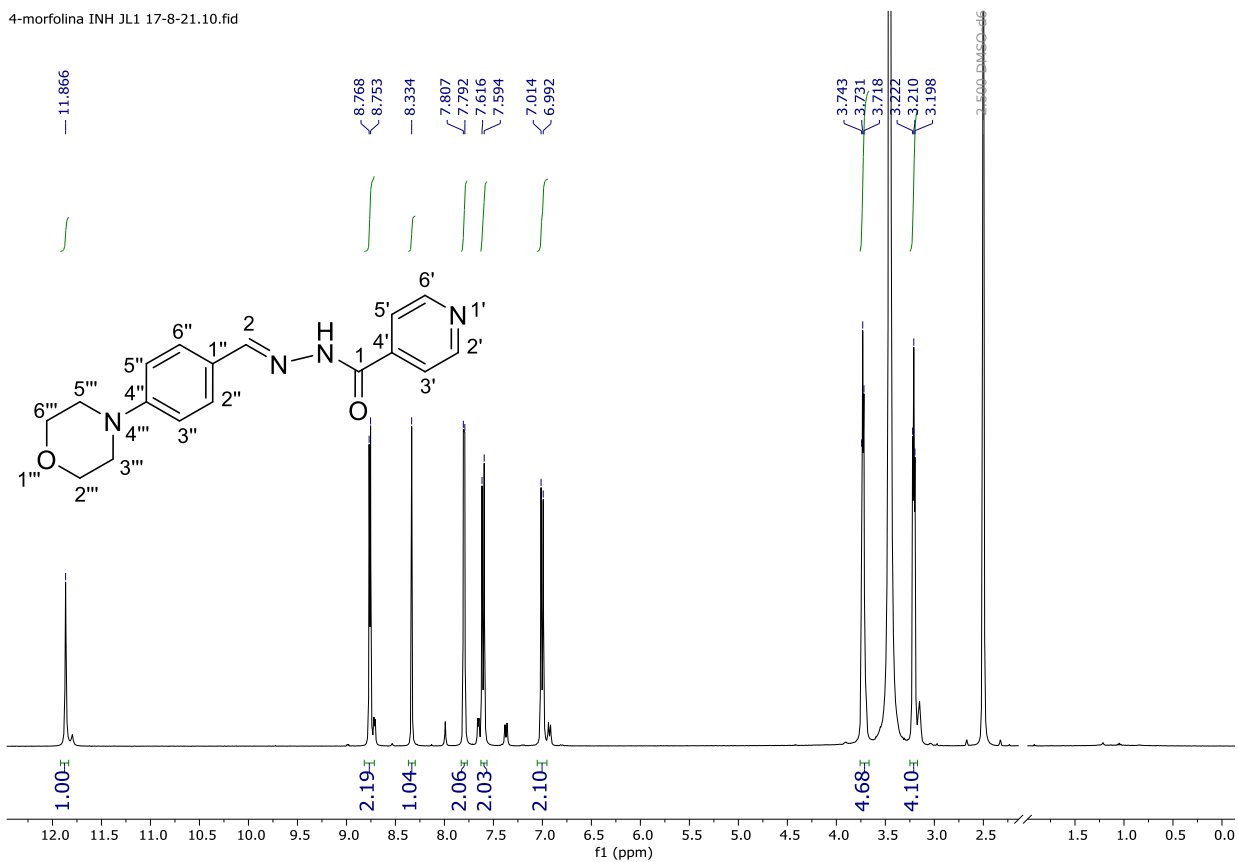
4-oxazolidinona CHO L3.11.fid



### 9.2.10. (E)-N'-(4-morfolinobencilideno) isonicotinhidracida (43)

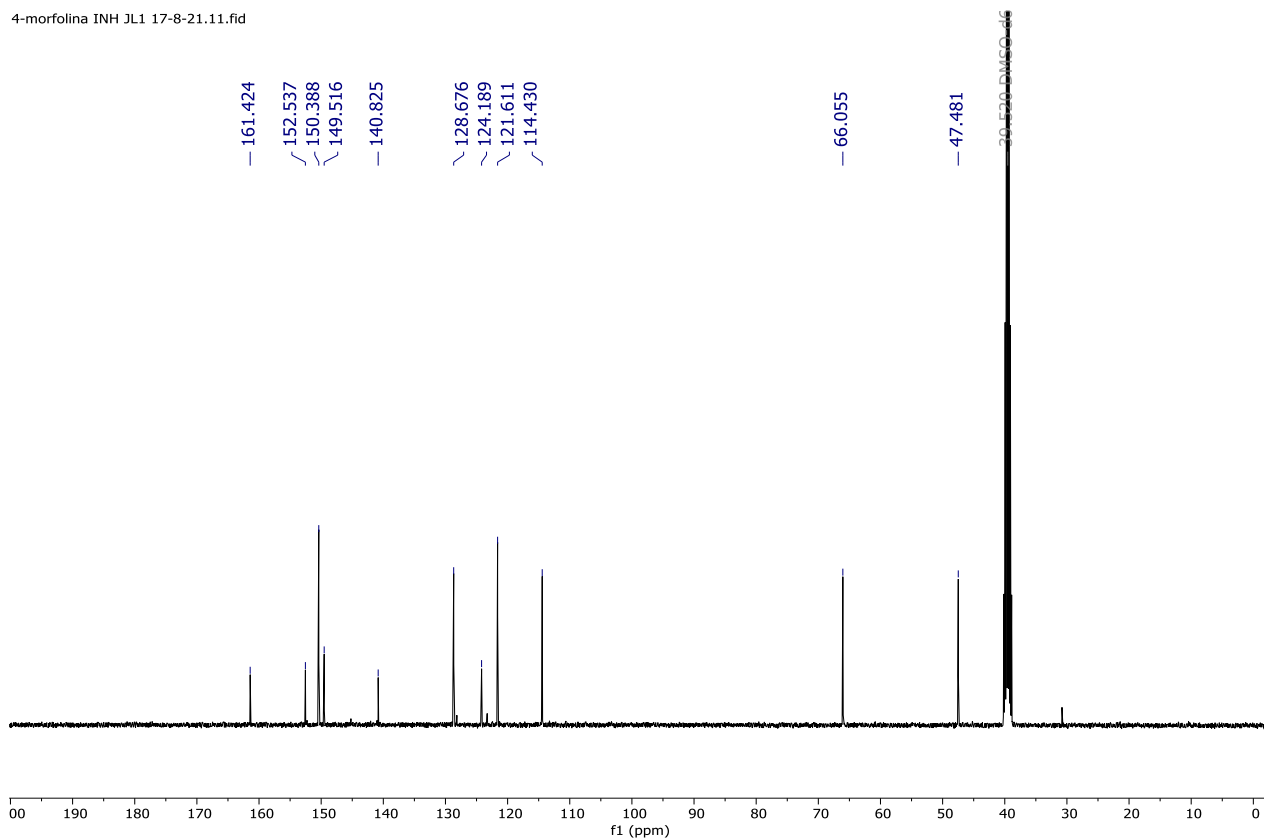
El derivado de bases de Schiff **44** se obtuvo mediante condensación de 1 mmol del aldehído **37** con 1 mmol de la hidracida **34** en etanol a reflujo por 4-6 horas. El producto se obtuvo al precipitar la reacción con agua fría, se filtró el solvente, se lavó con agua/etanol frío y se dejó secar para obtener un sólido amarillo. R<sub>f</sub> 0.42 (cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 90:8:2); m.p. 248-250 °C. IR  $\bar{\nu}$  3266, 3068, 2969, 2854, 1650, 1592, 1542, 1513, 1361, 1288, 1230, 1051, 970, 925, 840, 815, 754, 680 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 3.21 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.73 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 7.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-3'' y H-5''), 7.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-2'' y H-6''), 7.80 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-3' y H-5'), 8.33 (s, 1H, CH=N), 8.76 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-2' y H-6'), 11.87 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 47.48 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 66.06 (O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 114.43 (C-3'' y C-5''), 121.61 (C-3' y C-5'), 124.19 (C-1''), 128.68 (C-2'' y C-6''), 140.83 (C-4'), 149.52 (C=N), 150.39 (C-2' y C-6'), 152.54 (C-4''), 161.42 (C-1).

4-morfolina INH JL1 17-8-21.10.fid

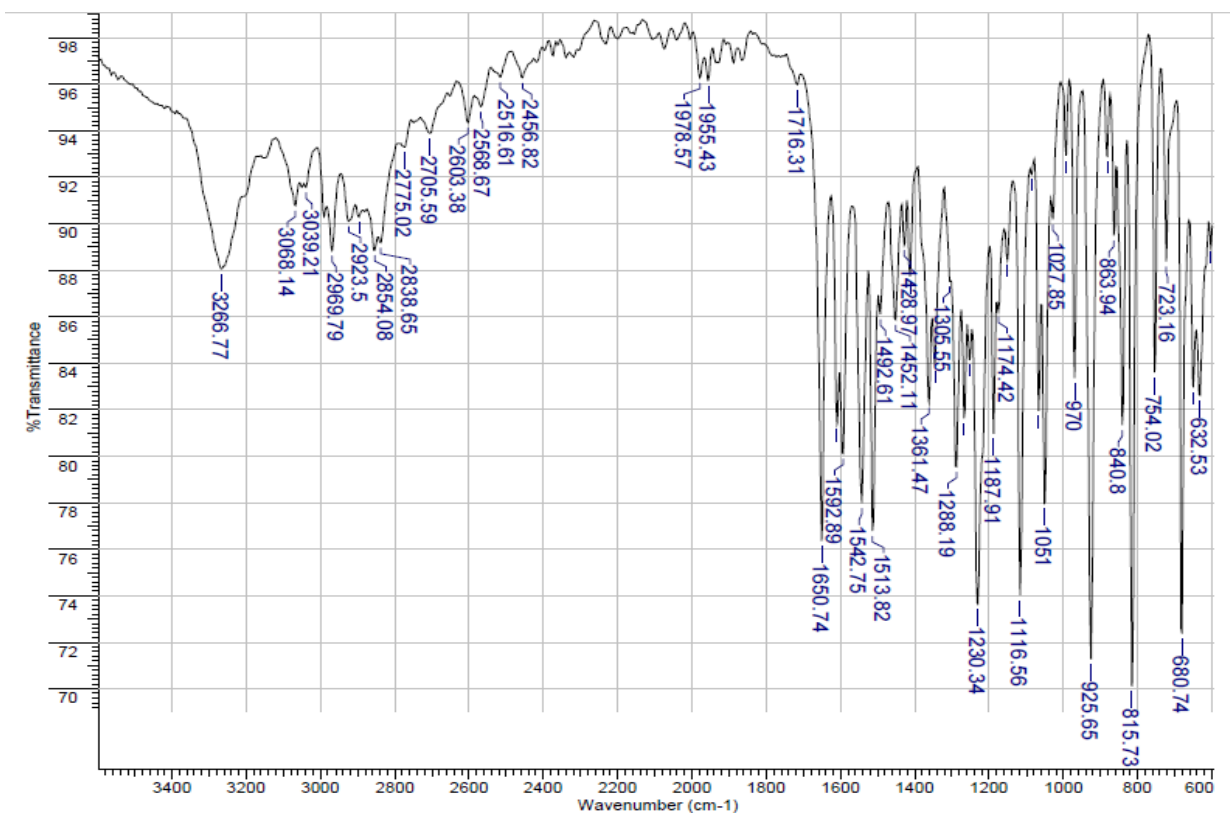


<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)

4-morfolina INH JL1 17-8-21.11.fid



<sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 101 MHz)

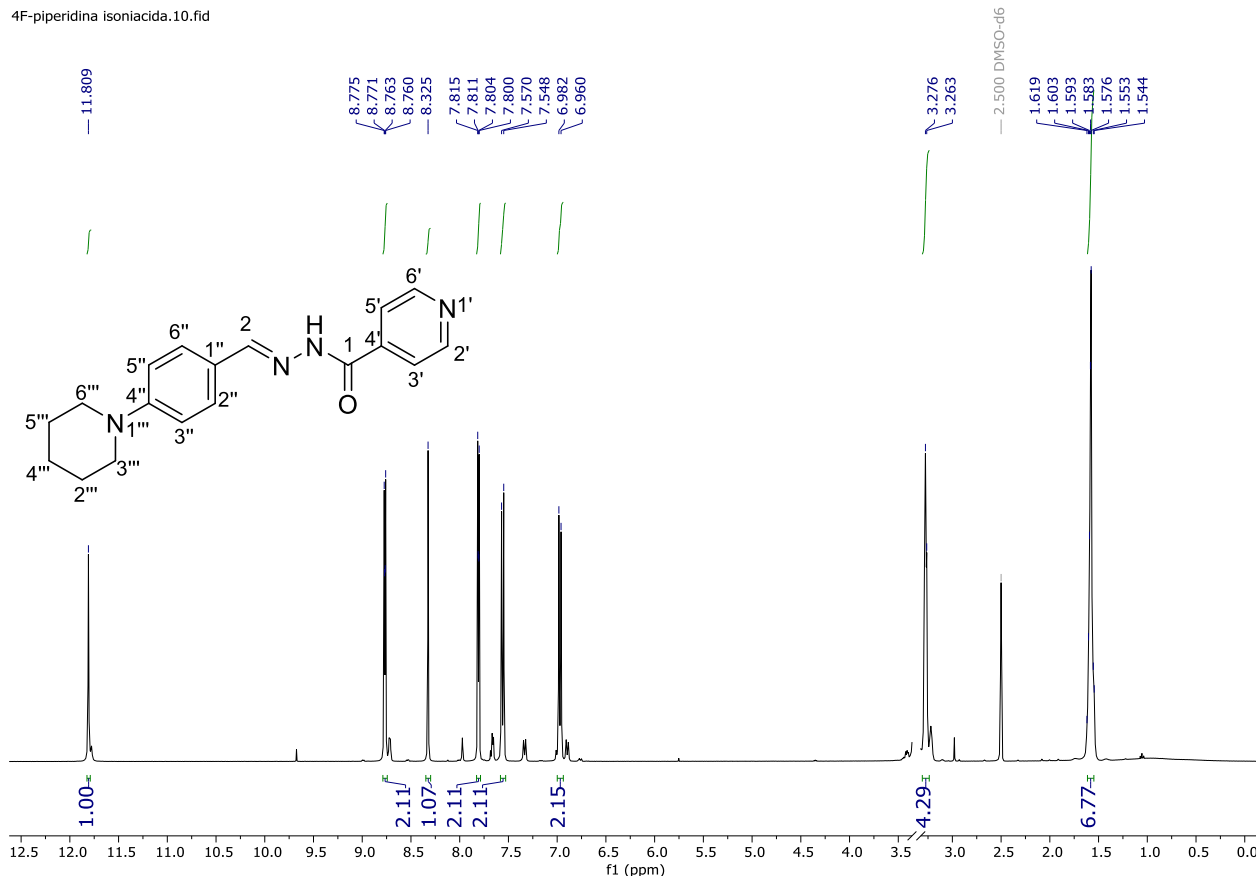


## FT-IR espectro de 43

**9.2.11. (E)-N'-(4-(piperidin-1-il)bencilideno) isonicotinhidracida (44)**

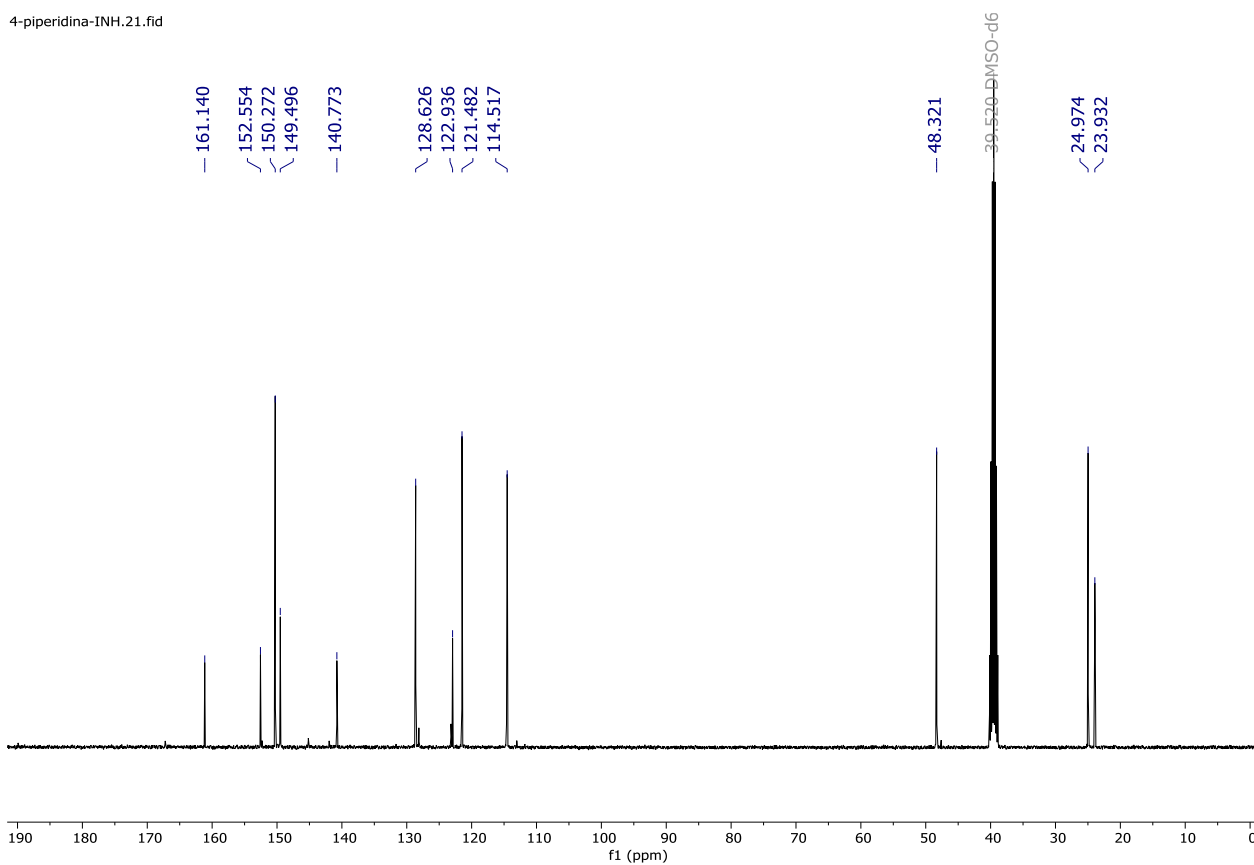
El derivado de bases de Schiff **44** se obtuvo mediante condensación de 1 mmol del aldehído **38** con 1 mmol de la hidracida **34** en etanol a reflujo por 4-6 horas. El producto se obtuvo al precipitar la reacción con agua fría, se filtró el solvente, se lavó con agua/etanol frío y se dejó secar para obtener un sólido amarillo. R<sub>f</sub> 0.45 (cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 90:8:2); m.p. 196-199 °C. IR  $\tilde{\nu}$  3462, 3448, 3183, 2944, 2843, 1660, 1594, 1515, 1357, 1303, 1236, 1189, 1124, 1062, 973, 916, 862, 819, 684 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 1.52 – 1.64 (m, 6H, H-2''', H-4''' y H-5'''), 3.25 – 3.30 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 6.97 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H-3'' y H-5''), 7.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H-2'' y H-6''), 7.78 – 7.83 (m, 2H, H-3' y H-5'), 8.32 (s, 1H, CH=N), 8.74 – 8.78 (m, 2H, H-2' y H-6'), 11.81 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 23.93 y 24.97 (C-2''' C-4''' y C-5'''), 48.32 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 114.52 (C-3' y C-5'), 121.48 (C-3' y C-5'), 122.94 (C-1'''), 128.63 (C-2'' y C-6''), 140.77 (C-4'), 149.50 (C=N), 150.27 (C-2' y C-6'), 152.55 (C-4'), 161.14 (C-1).

4F-piperidina isoniacida.10.fid

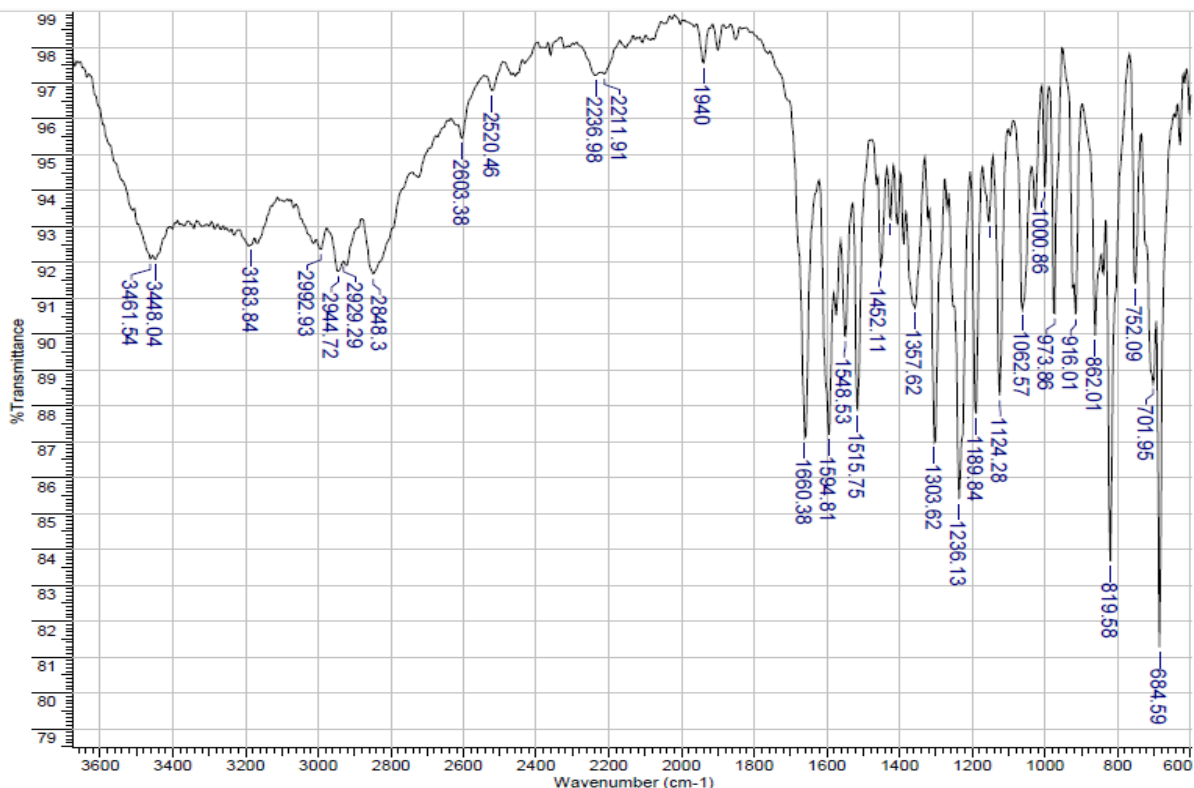


**$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)**

4-piperidina-INH.21.fid



**$^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 101 MHz)**



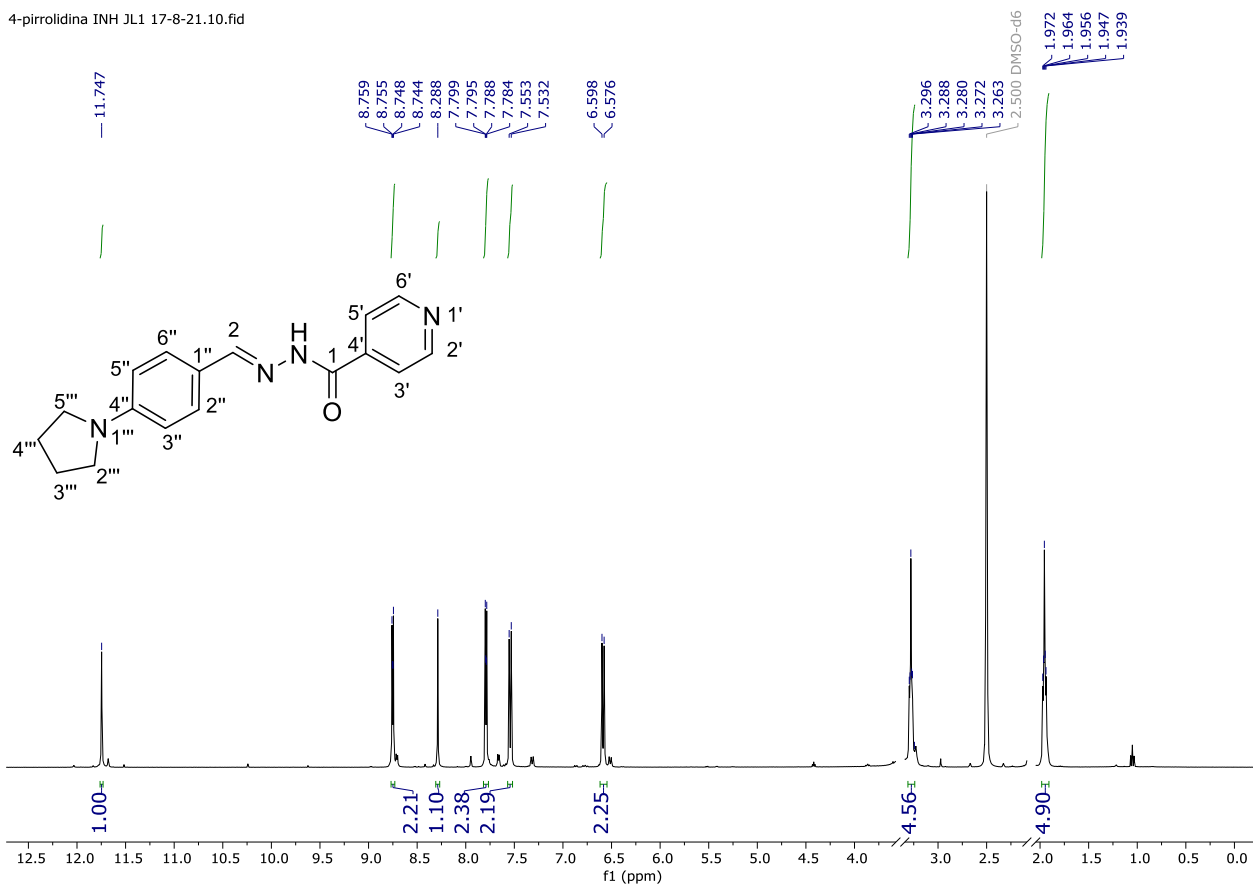
FT-IR espectro de 44

### 9.2.12. (E)-N'-(4-(pirrolidin-1-il)bencilideno) isonicotinhidracida (45)

El derivado de bases de Schiff **45** se obtuvo mediante condensación de 1 mmol del aldehído **39** con 1 mmol de la hidracida **34** en etanol a reflujo por 4-6 horas. El producto se obtuvo al precipitar la reacción con agua fría, se filtró el solvente, se lavó con agua/etanol frío y se dejó secar para obtener un sólido amarillo. R<sub>f</sub> 0.48 (cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 90:8:2); m.p. 209-213 °C. IR  $\tilde{\nu}$  3438, 3187, 2971, 2838, 1589, 1523, 1369, 1303, 1180, 1056, 977, 815, 750, 707, 669 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 1.93 – 1.98 (m, 4H, H-3'' y H-4'''), 3.24 – 3.31 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 6.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-3'' y H-5''), 7.54 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-2'' y H-6''), 7.77 – 7.81 (m, 2H, H-3' y H-5'), 8.29 (s, 1H, CH=N), 8.72 – 8.78 (m, 2H, H-2' y H-6'), 11.75 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 25.08 (C-3''' y C-4'''), 47.36 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 111.72 (C-3'' y C-5''), 120.59 (C-1''), 121.59 (C-3' y C-5'), 128.98 (C-2'' y C-6''), 140.97 (C-4'), 149.27 (C-4''), 150.29 (C=N), 150.36 (C-2' y C-6'), 161.18 (C-1).

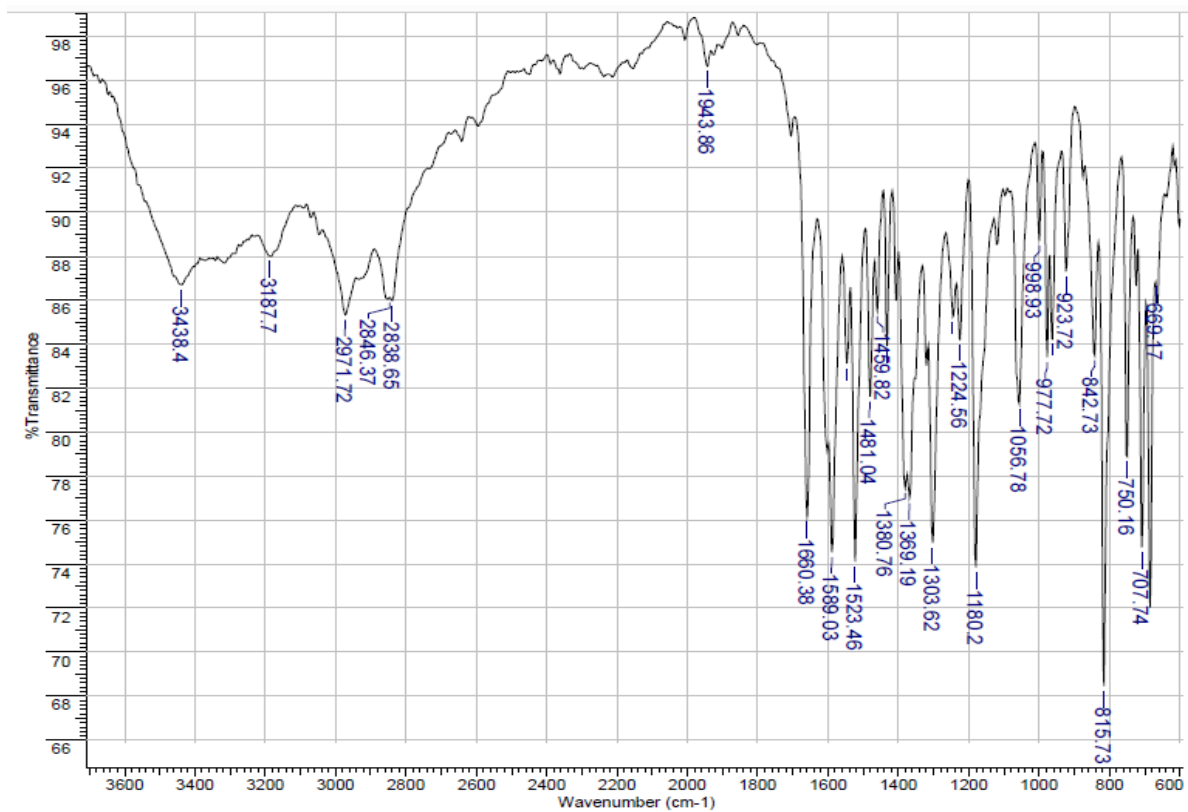
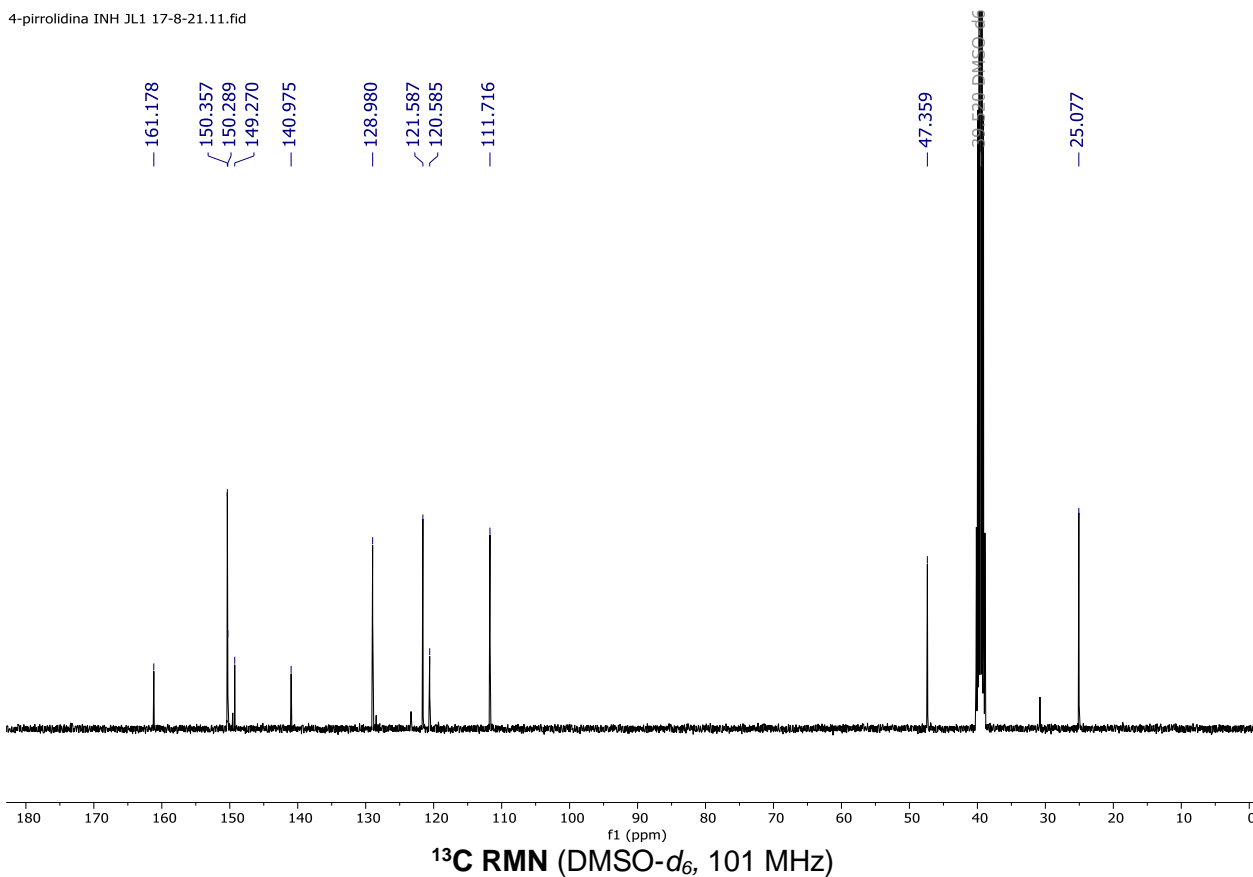


4-pirrolidina INH JL1 17-8-21.10.fid



<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)

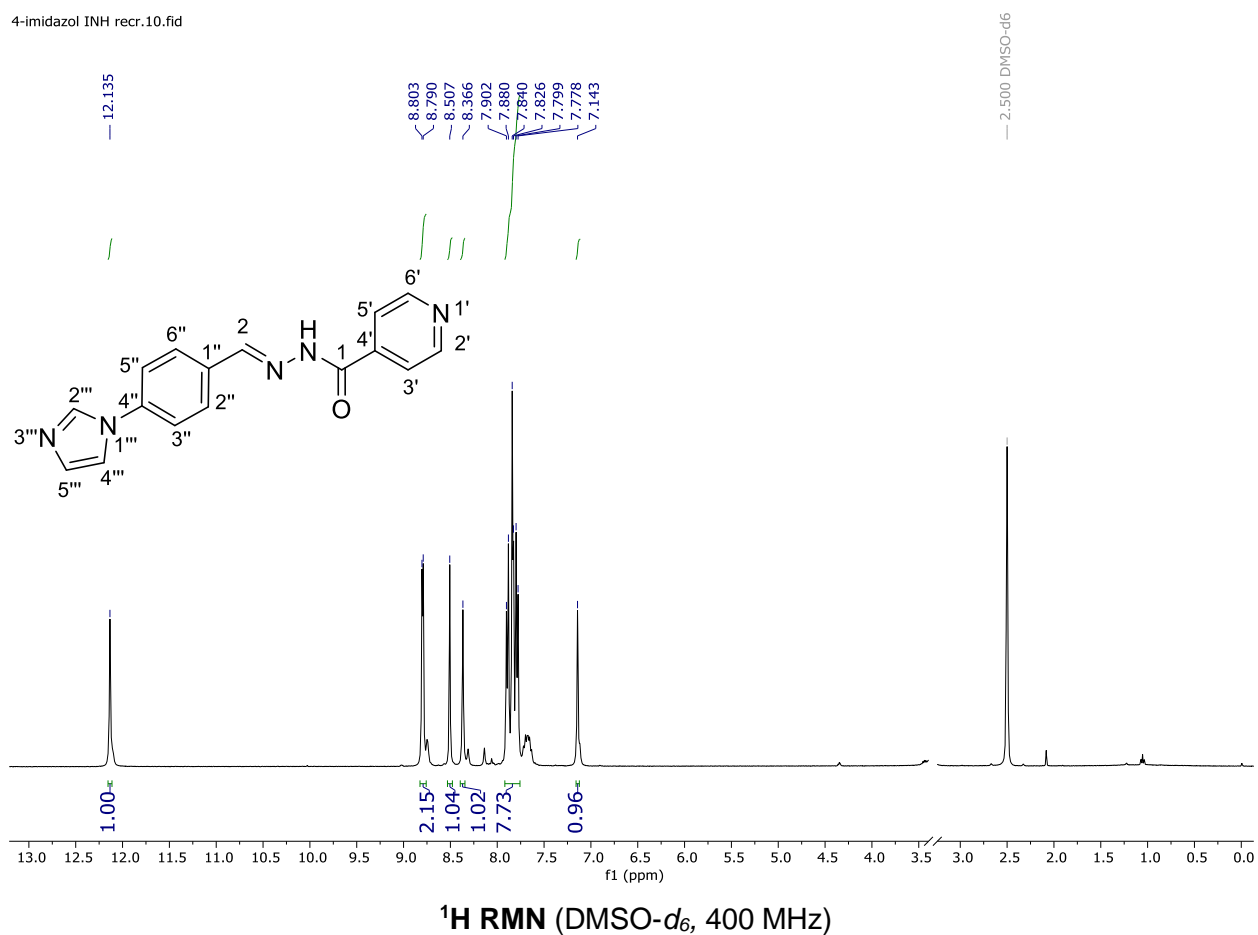
4-pirrolidina INH JL1 17-8-21.11.fid



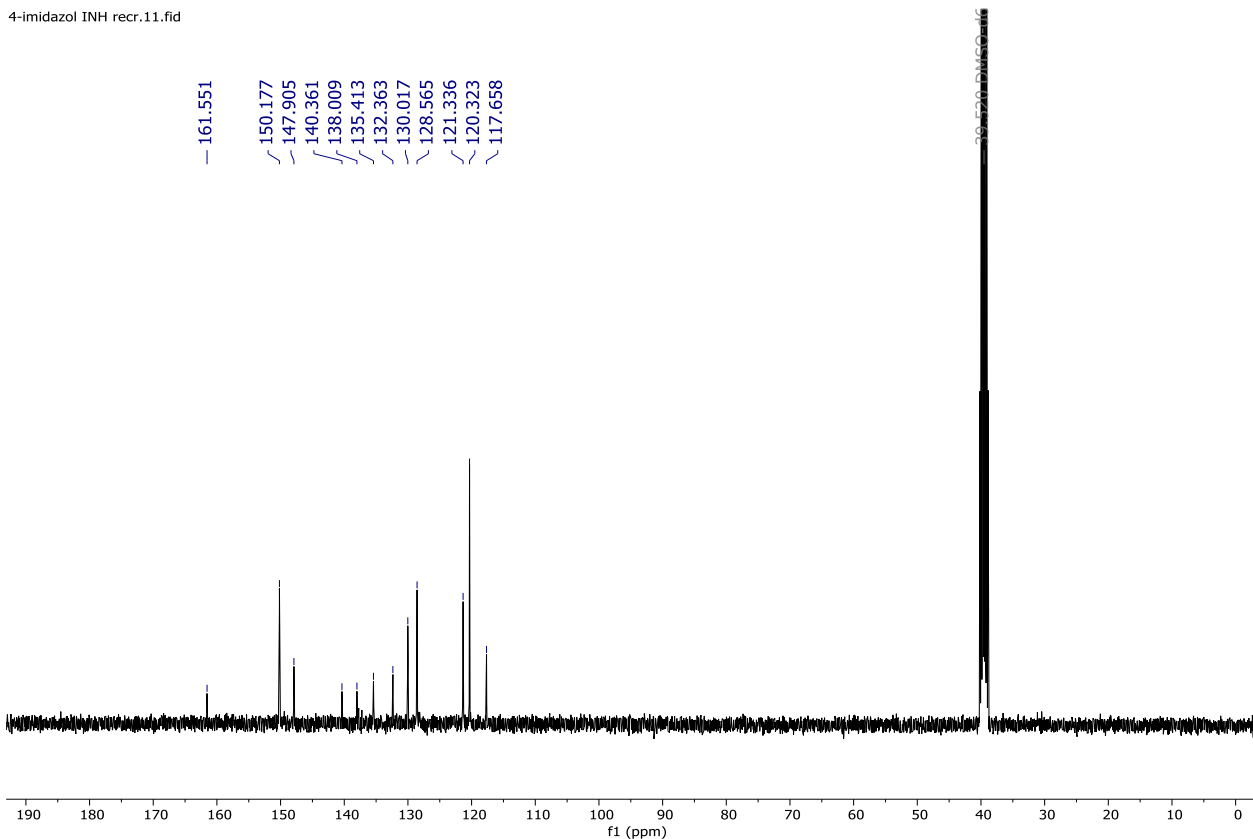
FT-IR espectro de 45

### 9.2.13. (*E*)-*N'*-(4-(1*H*-imidazol-1-*il*))bencilideno) isonicotinhidracida (**46**)

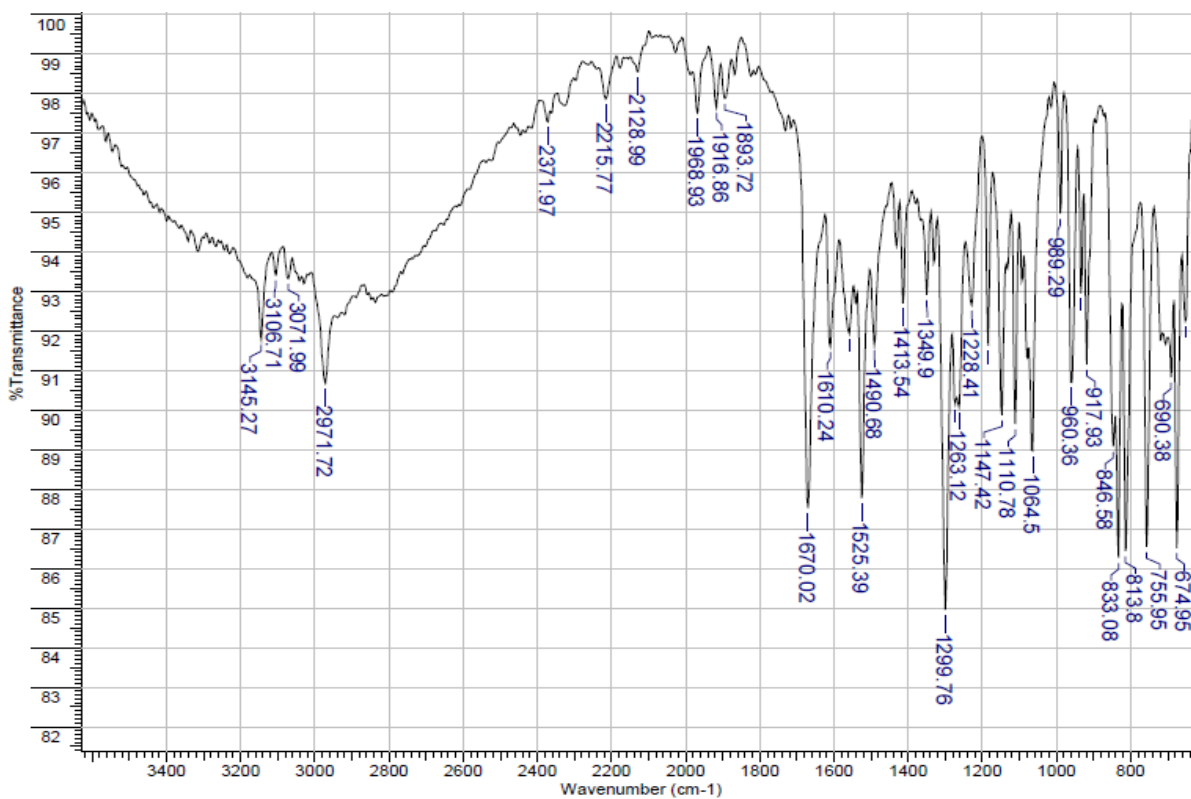
El derivado de bases de Schiff **46** se obtuvo mediante condensación de 1 mmol del aldehído **40** con 1 mmol de la hidracida **34** en etanol a reflujo por 4-6 horas. El producto se obtuvo al precipitar la reacción con agua fría, se filtró el solvente, se lavó con agua/etanol frío y se dejó secar para obtener un sólido color crema claro. R<sub>f</sub> 0.16 (cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 90:8:2); m.p. 262-266 °C. IR  $\tilde{\nu}$  3145, 2971, 1968, 1670, 1525, 1299, 1263, 1147, 1110, 1064, 960, 917, 833, 813, 755, 674 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 7.14 (s, 1H, H-2'''), 7.74 – 7.94 (m, 7H, H-3', H-5', H-2'', H-3'', H-5'', H-6'' y H-5'''), 8.37 (s, 1H, H-4'''), 8.51 (s, 1H, CH=N), 8.80 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H, H-2' y H 6'), 12.13 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 117.66, 120.32, 121.34 y 128.57 (C-3', C-5', C-2'', C-3'', H-5'', H-6'' y H-5'''), 130.02 (C-2'''), 132.36 (C-1'''), 135.41 (C-4'''), 138.01 (C-4'), 140.36 (C-4''), 147.90 (C=N), 150.18 (C-2' y C-6'), 161.55 (C-1).



4-imidazol INH recr.11.fid



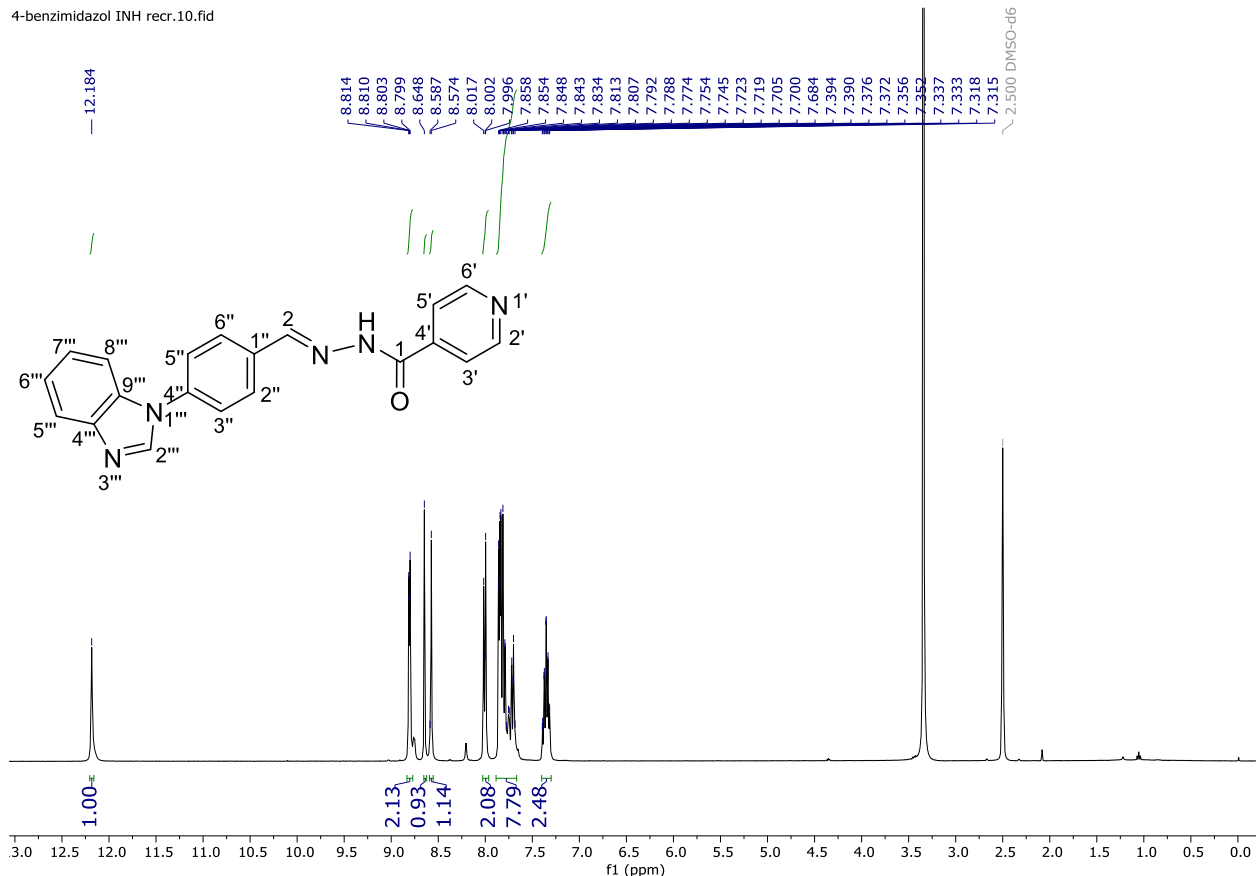
<sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 101 MHz)



## FT-IR espectro de 46

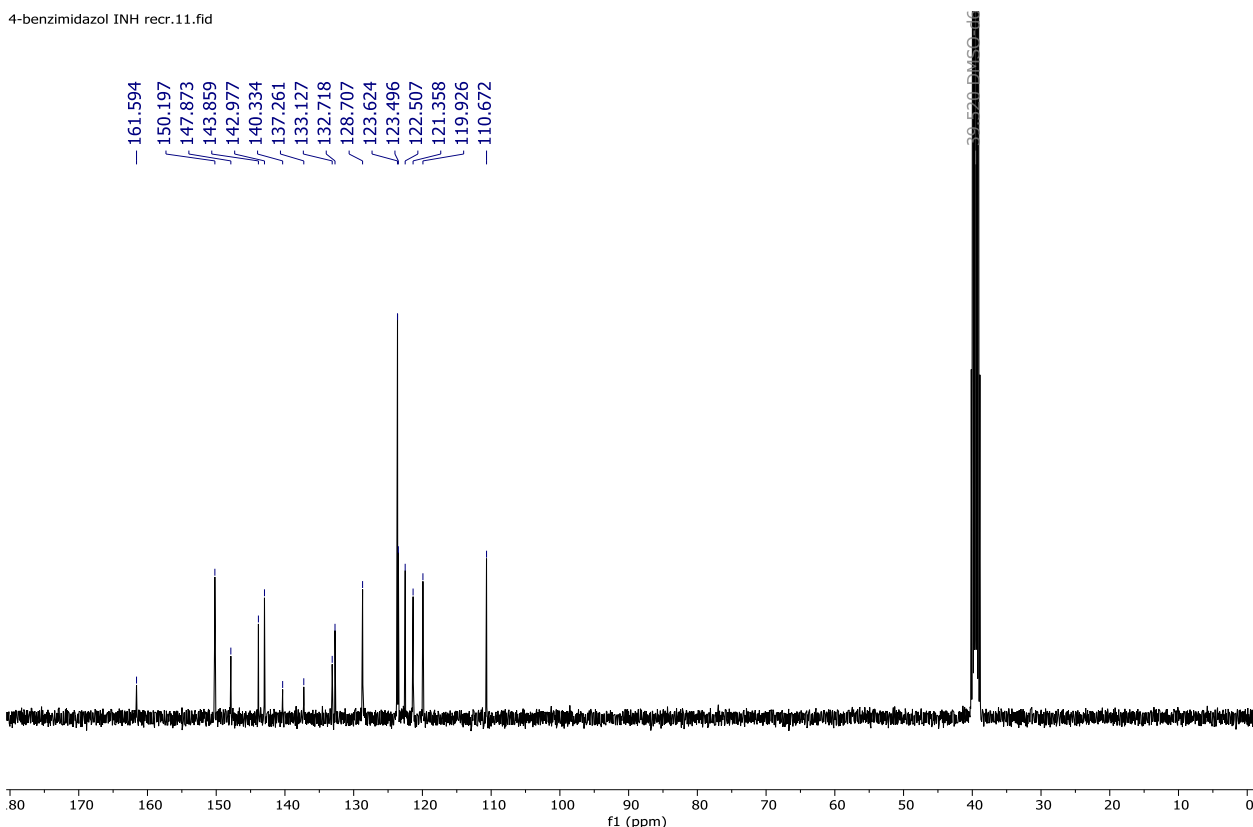
**9.2.14. (E)-N'-(4-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)encilideno) isonicotinhidracida (47)**

El derivado de bases de Schiff **47** se obtuvo mediante condensación de 1 mmol del aldehído **41** con 1 mmol de la hidracida **34** en etanol a reflujo por 4-6 horas. El producto se obtuvo al precipitar la reacción con agua fría, se filtró el solvente, se lavó con agua/etanol frío y se dejó secar para obtener un sólido color crema claro. R<sub>f</sub> 0.19 (cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 90:8:2); m.p. 242-245 °C. IR  $\tilde{\nu}$  3357, 3071, 2971, 2209, 1671, 1554, 1513, 1288, 1232, 1141, 1066, 968, 840, 771, 750, 682 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 7.29 – 7.40 (m, 2H, H-6''' y H-7'''), 7.66 – 7.87 (m, 6H, H-3', H-5', H-3'', H-5'', H-5''' y H-8'''), 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-2'' y H-6''), 8.57 (s, 1H, CH=N), 8.65 (s, 1H, H-2'''), 8.77 – 8.83 (m, 2H, H-2' y H-6'), 12.18 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 110.67, 119.93, 121.36 y 123.62(C-3', C-5', C-3'', C-5'', C-5''' y C-8'''), 122.51 y 123.50 (C-6''' y C-7'''), 128.7 (C-2'' y C-6''), 132.72 (C-9'''), 133.13 (C-1''), 137.26 (C-4''), 140.33 (C-4') , 142.98 (C-2'''), 143.86 (C-4'''), 147.87 (C=N), 150.20 (C-2' y C-6'), 161.59 (C-1).

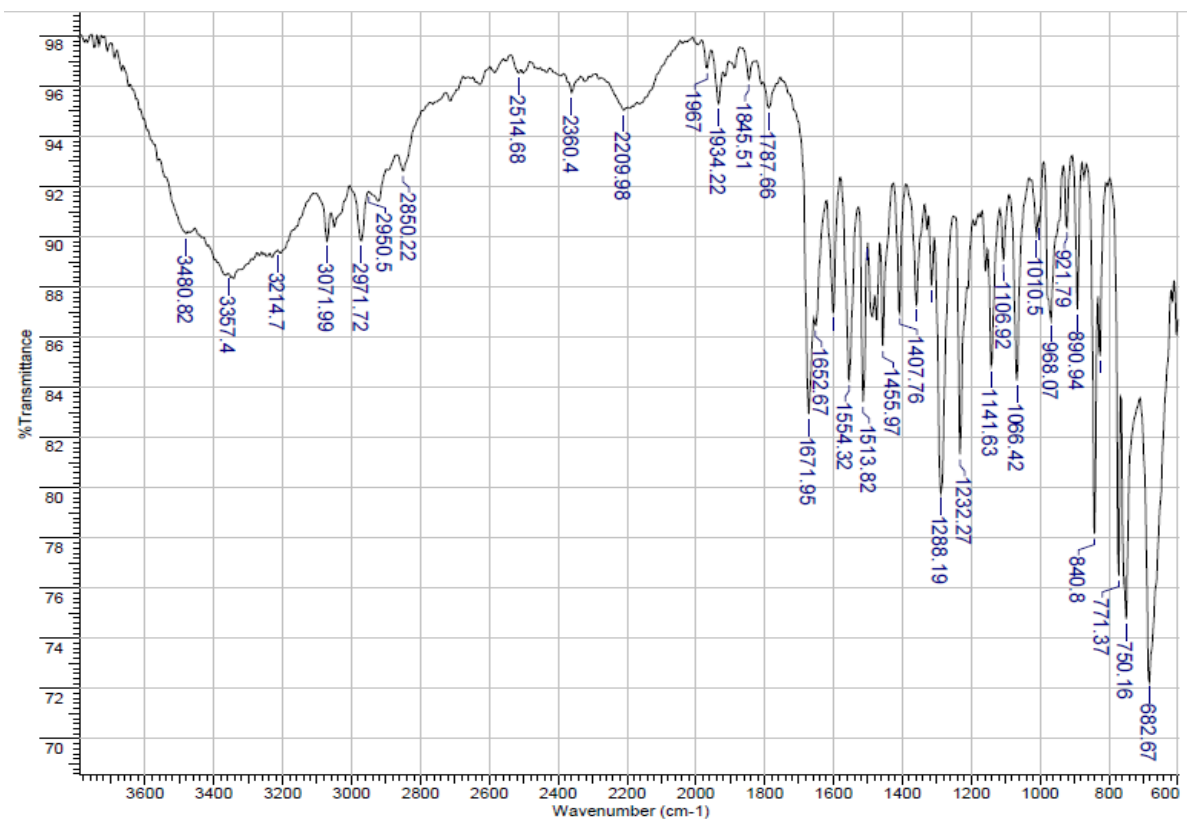


<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)

4-benzimidazol INH recr.11.fid



<sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 101 MHz)

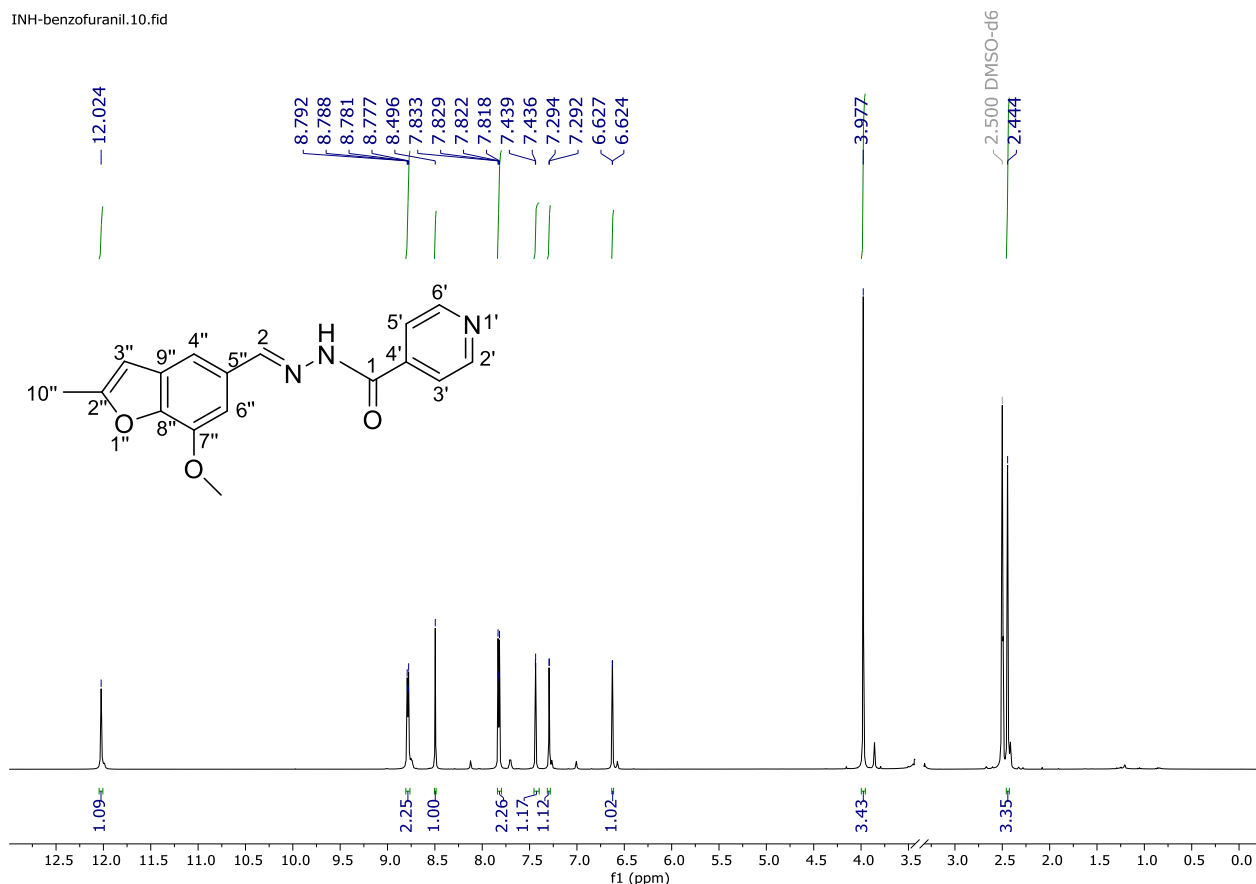


## FT-IR espectro de 47

**9.2.15. (E)-N'-((7-metoxi-2-metilbenzofuran-5-il)metilen) isonicotinhidracida (48)**

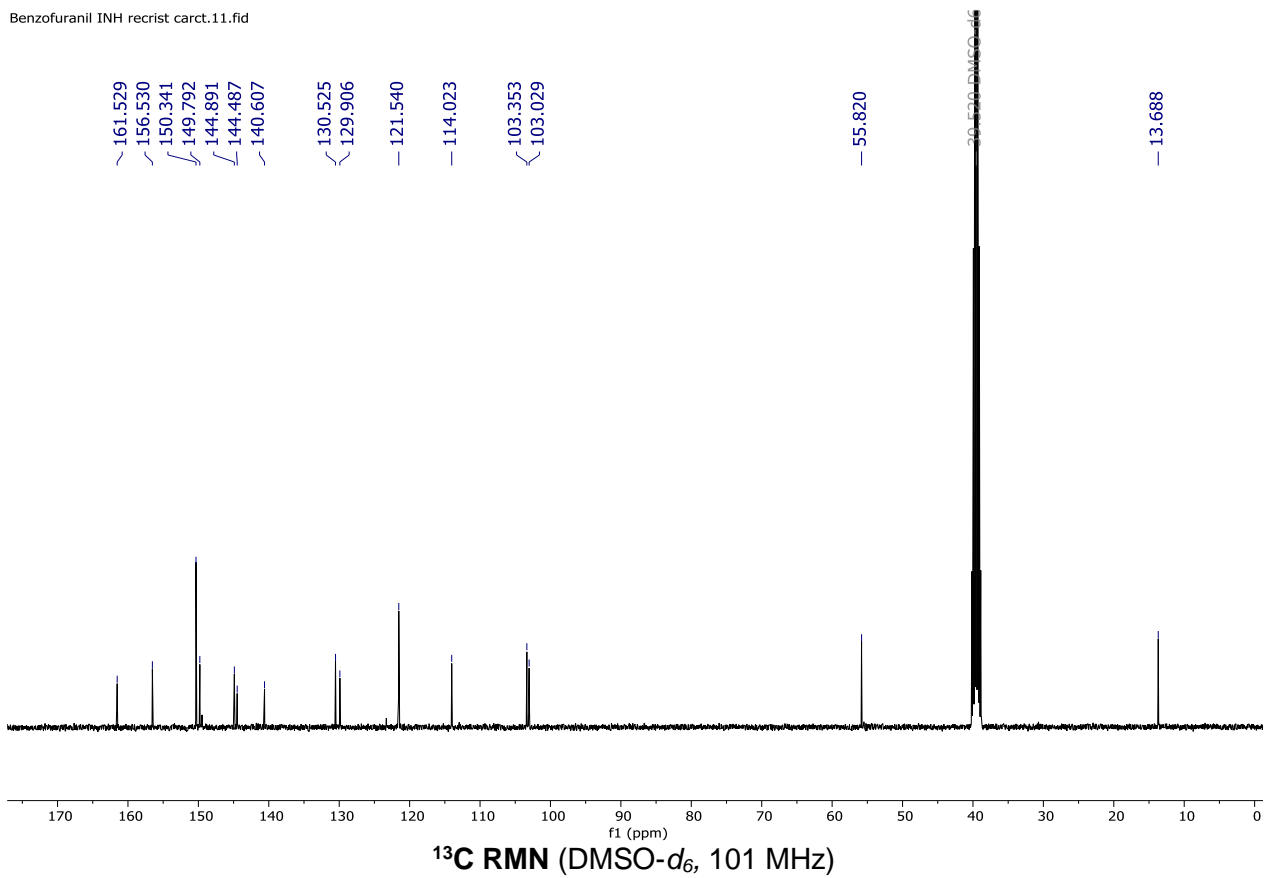
El derivado de bases de Schiff **48** se obtuvo mediante condensación de 1 mmol del aldehído **121** con 1 mmol de la hidracida **34** en etanol a reflujo por 4-6 horas. El producto se obtuvo al precipitar la reacción con agua fría, se filtró el solvente, se lavó con agua/etanol frío y se dejó secar para obtener un sólido blanco aperlado. R<sub>f</sub> 0.45 (cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 90:8:2); m.p. 209-211 °C. IR  $\tilde{\nu}$  3341, 2971, 1650, 1608, 1554, 1467, 1328, 1295, 1195, 1167, 1108, 929, 790, 744, 674 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 2.44 (s, 3H, H-10''), 3.98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.63 (d, J = 1.3 Hz, 1H, H-3''), 7.29 (d, J = 1.0 Hz, 1H, H-6''), 7.44 (d, J = 1.0 Hz, 1H, H-4''), 7.81 – 7.84 (m, 2H, H-3' y H-5'), 8.50 (s, 1H, CH=N), 8.77 – 8.81 (m, 2H, H-2' y H-6'), 12.02 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 13.69 (C-10''), 55.82 (OCH<sub>3</sub>), 103.03 (C-3''), 103.35 (C-6''), 114.02 (C-4''), 121.54 (C-3' y C-5'), 129.91 (C-5''), 130.53 (C-9''), 140.61 (C-4'), 144.49 (C-8''), 144.89 (C-7''), 149.79 (C=N), 150.34 (C-2' y C-6'), 156.53 (C-2''), 161.53 (C-1).

INH-benzofuranil.10.fid

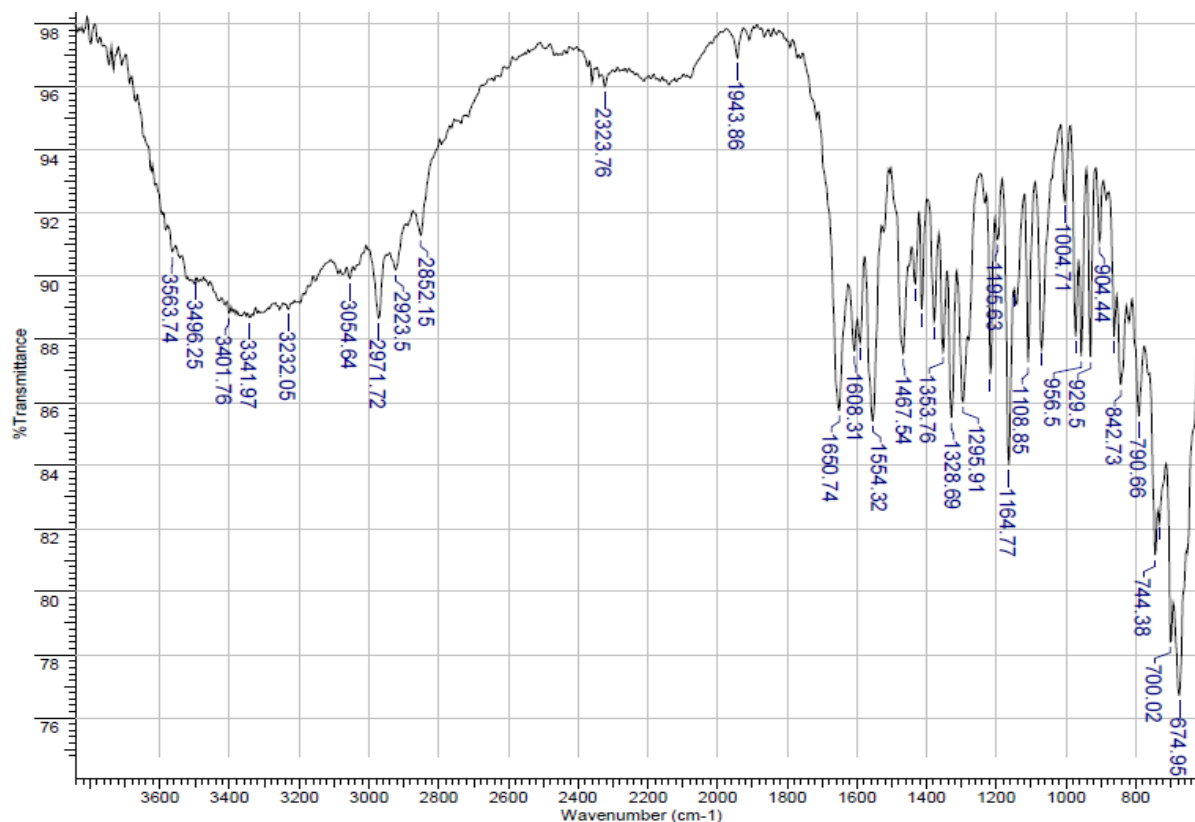


$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)

Benzofuranil INH recrist carct.11.fid





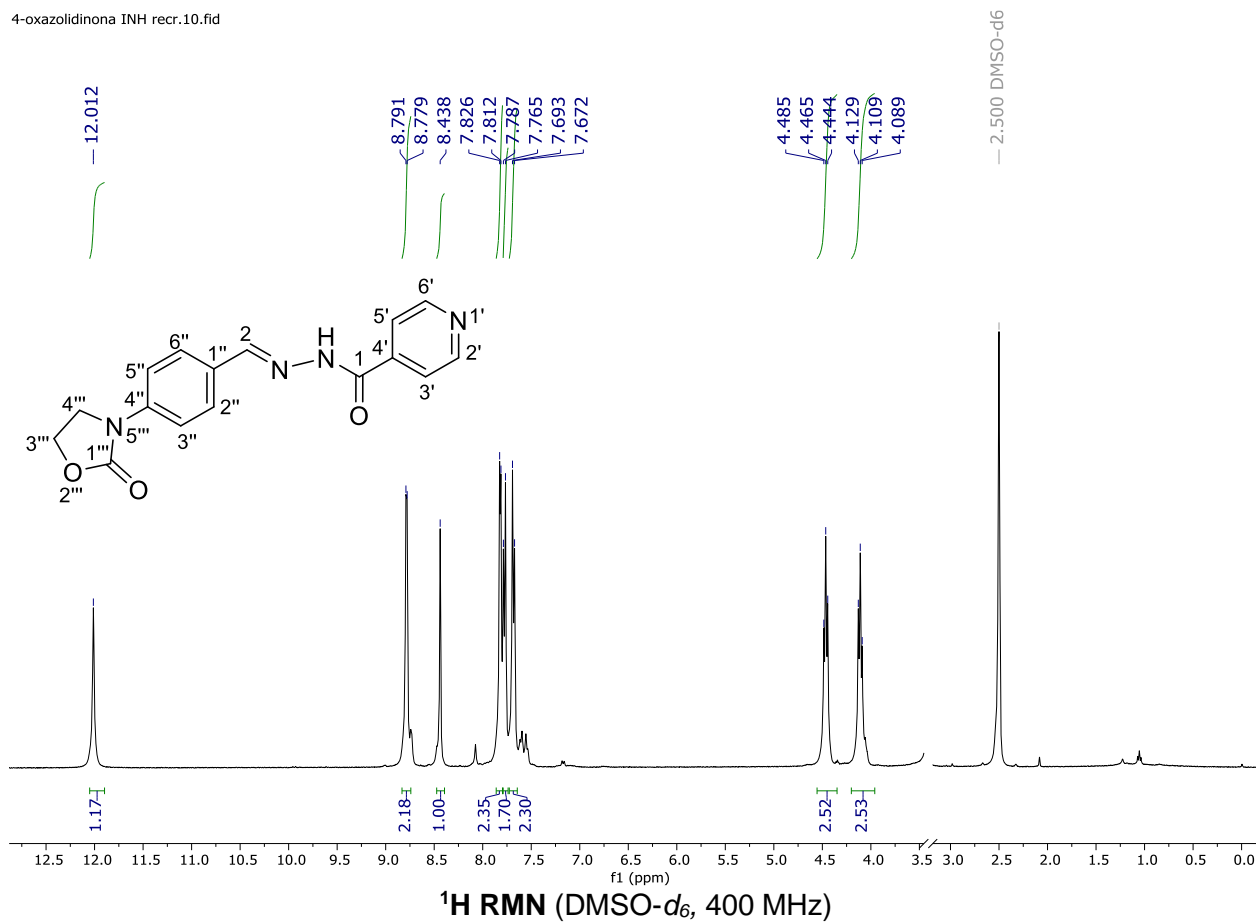


FT-IR espectro de 48

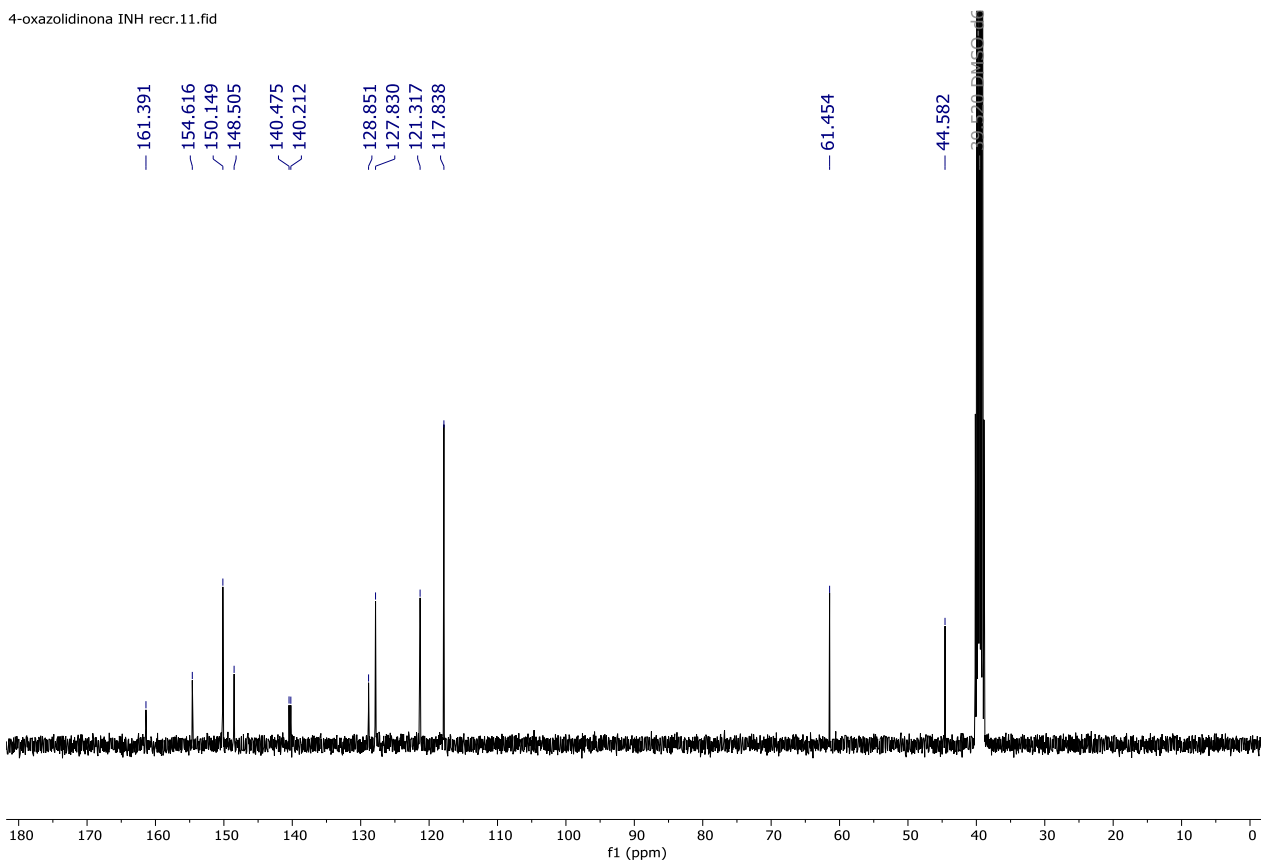
### 9.2.16. (E)-N'-(4-(2-oxo-3-oxazolidinil)encilideno) isonicotinhidracida (49)

El derivado de bases de Schiff **49** se obtuvo mediante condensación de 1 mmol del aldehído **42** con 1 mmol de la hidracida **34** en etanol a reflujo por 4-6 horas. El producto se obtuvo al precipitar la reacción con agua fría, se filtró el solvente, se lavó con agua/etanol frío y se dejó secar para obtener un sólido amarillo claro. R<sub>f</sub> 0.35 (cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 90:8:2); m.p. 254-257 °C. IR  $\tilde{\nu}$  3446, 3284, 2971, 2850, 1743, 1658, 1606, 1515, 1475, 1396, 1309, 1207, 1130, 1114, 1049, 1000, 840, 817, 748, 707, 686 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 4.11 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-4'''), 4.46 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-3'''), 7.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-3'' y H-5''), 7.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-2'' y H-6''), 7.82 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H, H-3' y H-5'), 8.44 (s, 1H, CH=N), 8.78 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H, H-2' y H-6'), 12.01 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 44.58 (C-4'''), 61.45 (C-3'''), 117.84 (C-3'' y C-5''), 121.32 (C-3' y C-5'), 127.83 (C-2'' y C-6''), 128.85 (C-4''), 140.21 (C-1''), 140.48 (C-4'), 148.51 (C=N), 150.15 (C-2' y C-6'), 154.62 (C-1'''), 161.39 (C-1).

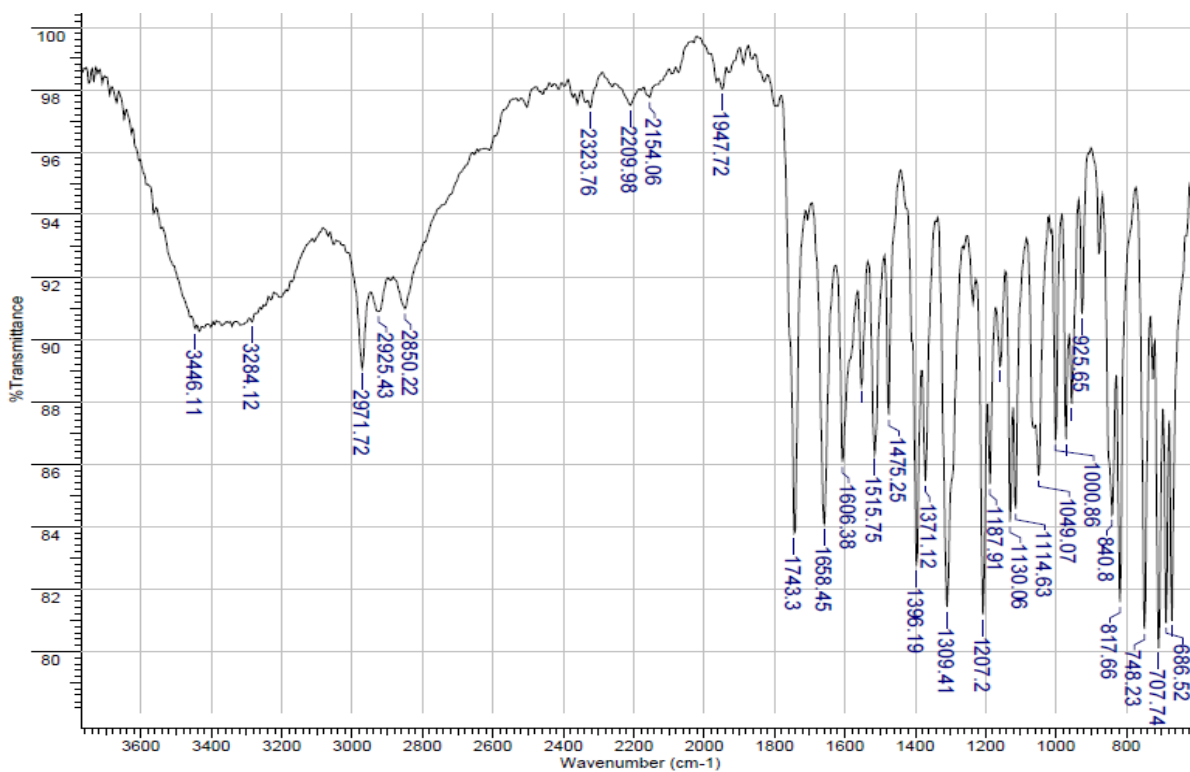
4-oxazolidinona INH recr.10.fid



4-oxazolidinona INH recr.11.fid



<sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 101 MHz)



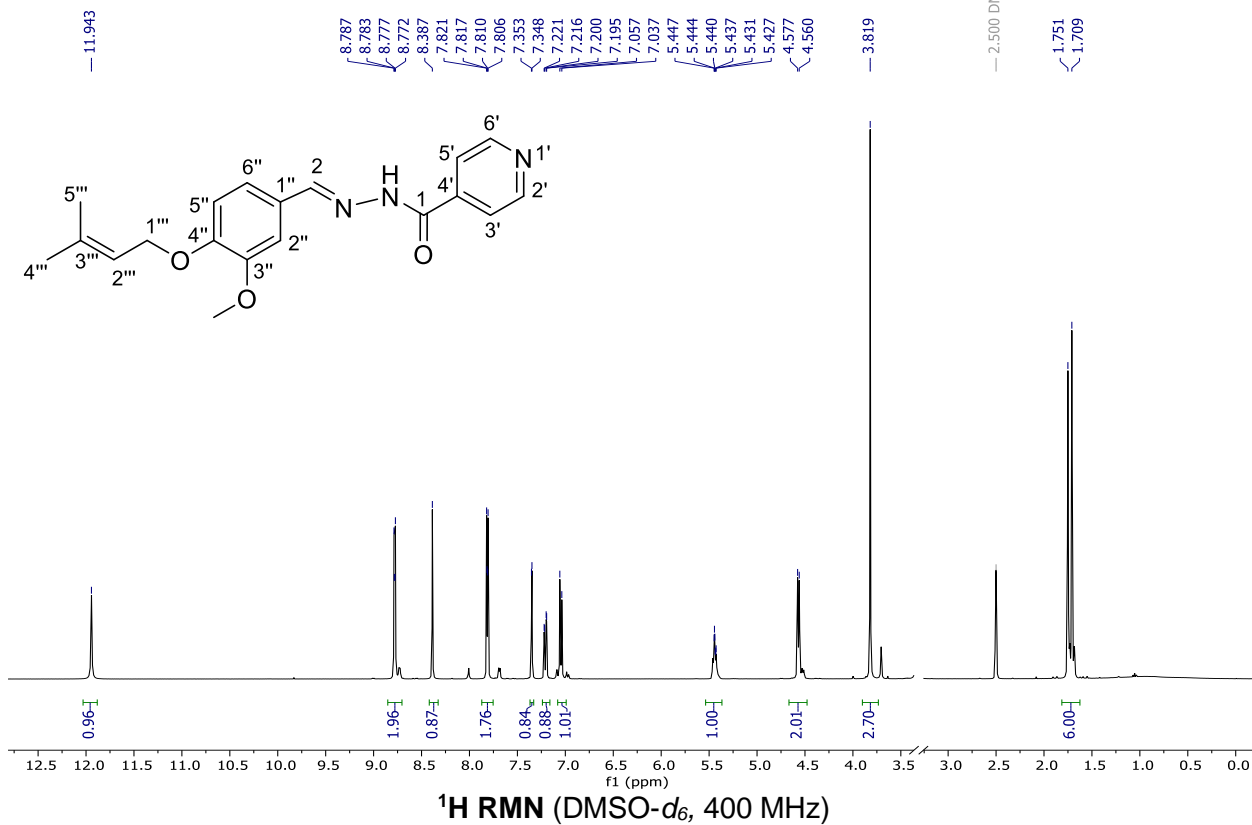


## FT-IR espectro de 49

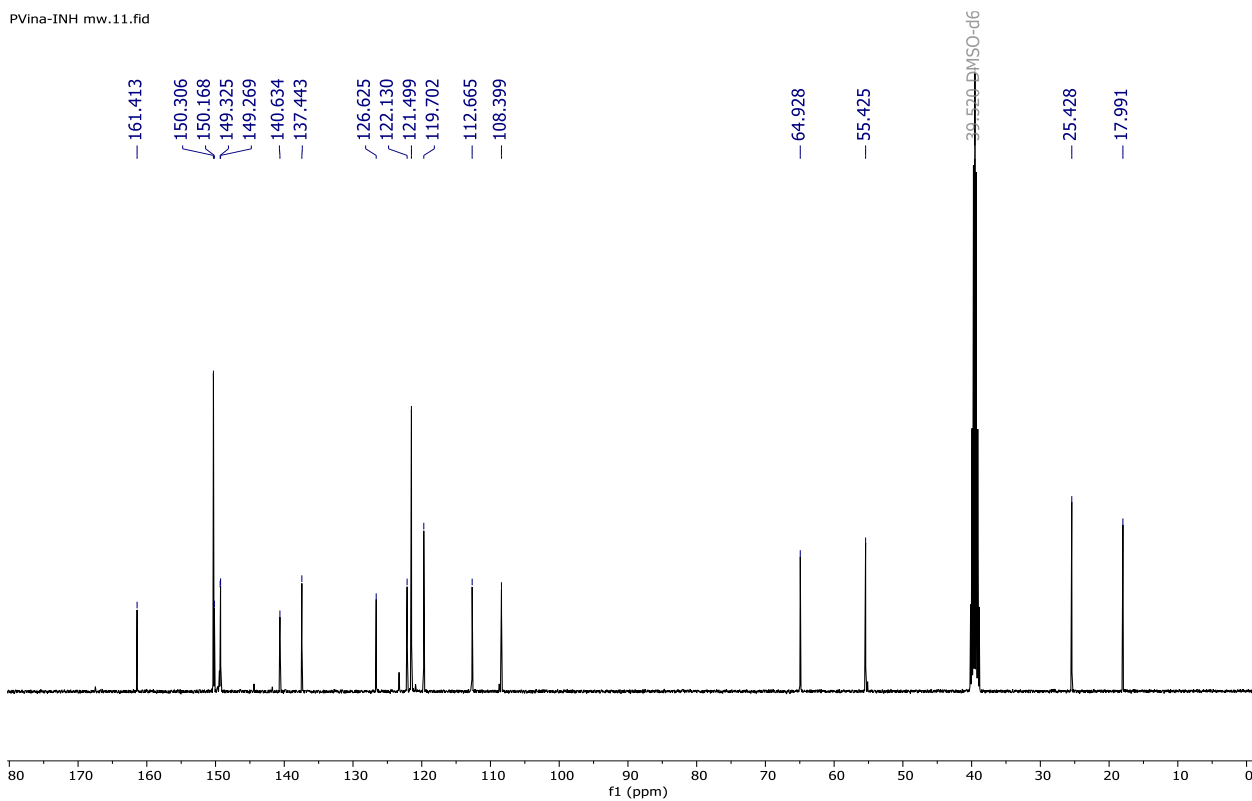
**9.2.17. (E)-N'-(3-metoxi-4-((3-metilbut-2-en-1-il)oxi)bencilideno) isonicotinhidracida (50)**

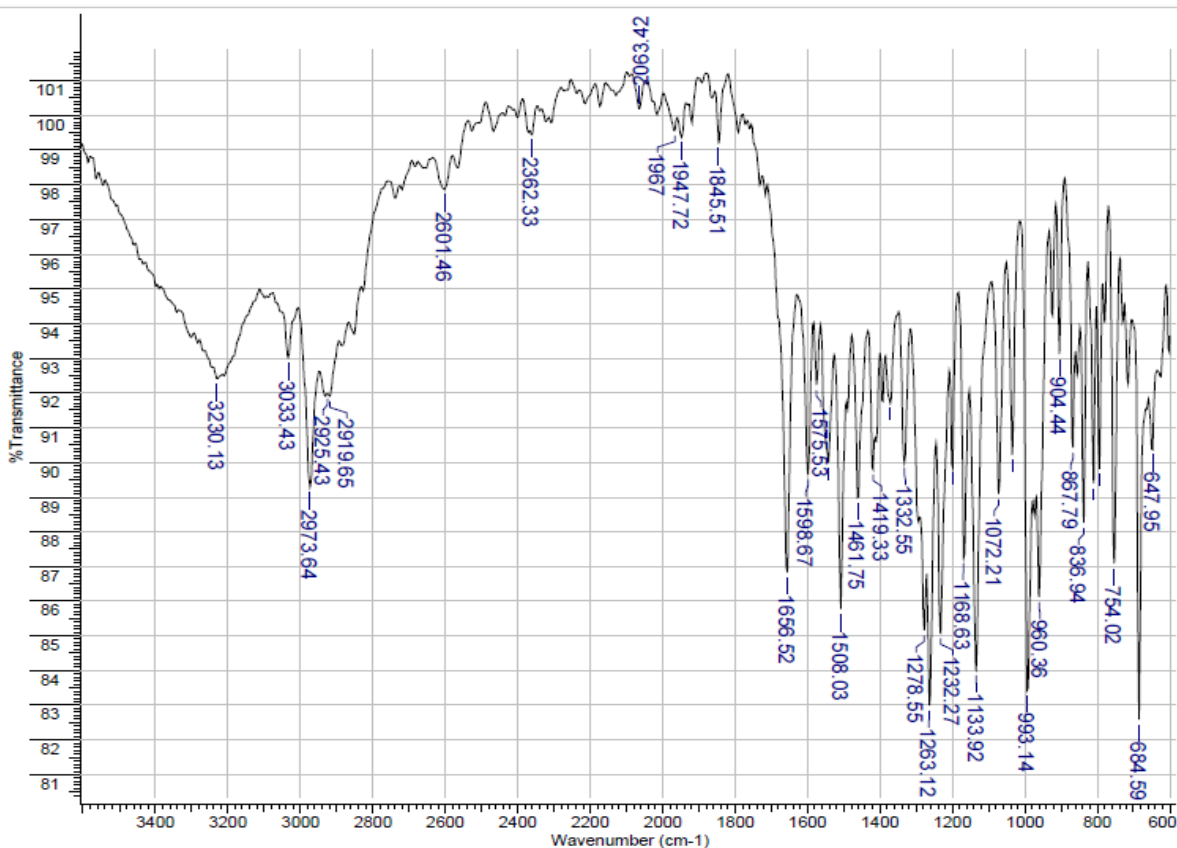
El derivado de bases de Schiff **50** se obtuvo mediante condensación de 1 mmol del aldehído **3** con 1 mmol de la hidracida **34** en etanol a reflujo por 4-6 horas. El producto se obtuvo al precipitar la reacción con agua fría, se filtró el solvente, se lavó con agua/etanol frío y se dejó secar para obtener un sólido blanco. R<sub>f</sub> 0.42 (cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 90:8:2); m.p. 178-180 °C. IR  $\bar{\nu}$  3230, 3033, 2973, 1656, 1598, 1508, 1461, 1263, 1232, 1168, 1133, 1072, 993, 836, 754, 684 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 1.71 (s, 3H, CH=C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.75 (s, 3H, CH=C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.57 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-1'''), 5.29 – 5.54 (m, 1H, H-2'''), 7.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-5''), 7.21 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H, H-6''), 7.35 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-2''), 7.78 – 7.85 (m, 2H, H-3' y H-5'), 8.39 (s, 1H, CH=N), 8.76 – 8.79 (m, 2H, H-2' y H-6'), 11.94 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 17.99 (CH=C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.43 (CH=C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 55.42 (OCH<sub>3</sub>), 64.93 (C-1'''), 108.40 (C-2''), 112.67 (C-5''), 119.70 (C-2'''), 121.50 (C-3' y C-5'), 122.13 (C-6''), 126.63 (C-1''), 137.44 (C-3'''), 140.63 (C-4'), 149.27 (C-3''), 149.32 (C=N), 150.17 (C-4''), 150.31 (C-2' y C-6'), 161.41 (C-1).

Jessy-PVinaIsoniacida.10.fid



PVina-INH mw.11.fid



$^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 101 MHz)


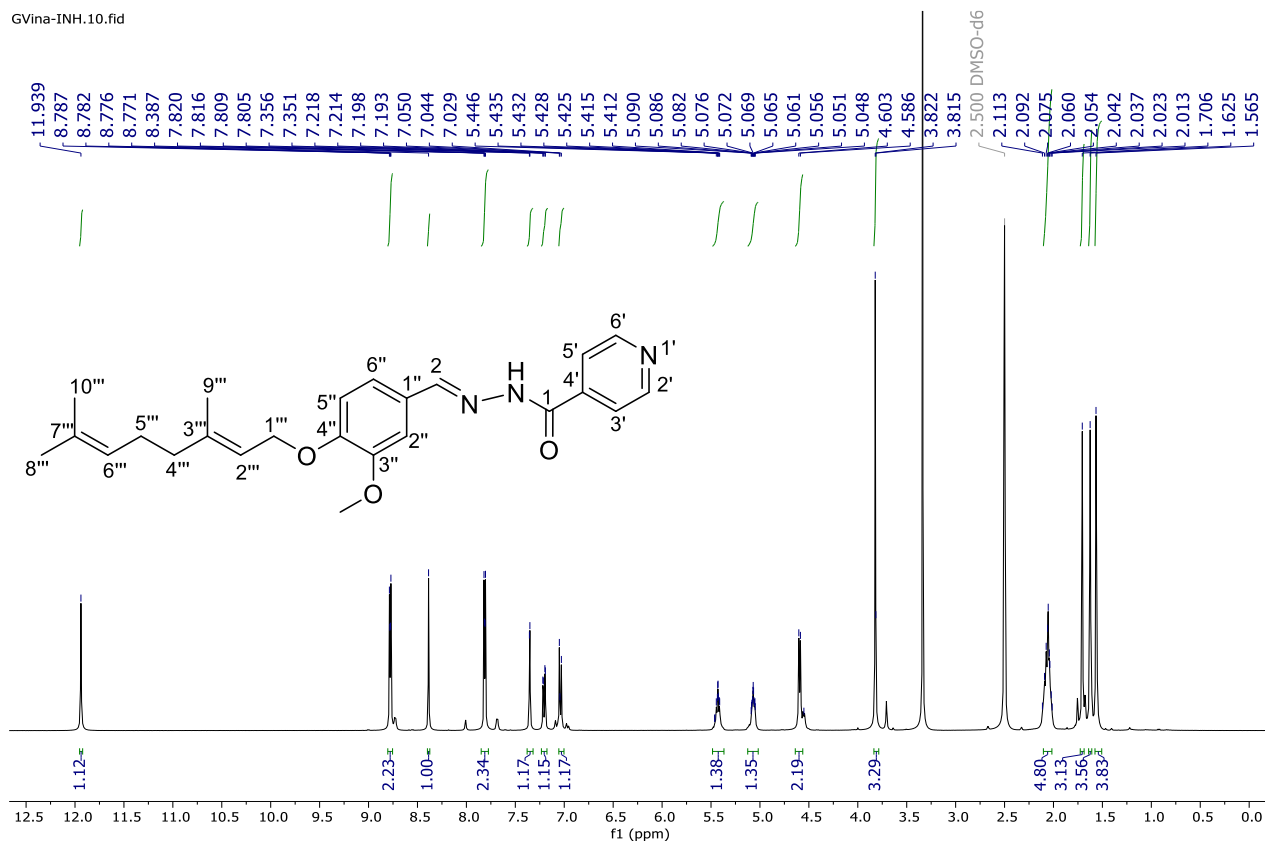
FT-IR espectro de 50

**9.2.18. *N'*-((*E*)-4-(((*E*)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)oxi)-3-metoxibencilideno)isonicotinhidrácida (51).**

El derivado de bases de Schiff **51** se obtuvo mediante condensación de 1 mmol del aldehído **5** con 1 mmol de la hidrácida **34** en etanol a reflujo por 4-6 horas. El producto se obtuvo al precipitar la reacción con agua fría, se filtró el solvente, se lavó con agua/etanol frío y se dejó secar para obtener un sólido blanco aperlado. R<sub>f</sub> 0.45 (cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 90:8:2); m.p. 150-152 °C. IR  $\tilde{\nu}$  3208, 2969, 2919, 1654, 1600, 1544, 1509, 1421, 1330, 1265, 1232, 1135, 995, 838, 754, 684 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 1.57 (s, 3H, CH=C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.63 (s, 3H, CH=C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.71 (s, 3H, CH=C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.00 – 2.13 (m, 4H, H-4'' y H-5'''), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.59 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, H-1'''), 5.02 – 5.10 (m, 1H, H-6'''), 5.39 – 5.47 (m, 1H, H-2'''), 7.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-5''), 7.21 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H, H-6''), 7.35 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-2''), 7.79 – 7.83 (m, 2H, H-3' y H-5'), 8.39 (s, 1H, CH=N), 8.75 – 8.80 (m, 2H, H-2' y H-6'), 11.94 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 16.33 (CH=C

(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 17.56 (CH=C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.47(CH=C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.79 (C-4''' o C-5'''), 30.68 (C-4''' o C-5'''), 55.44 (OCH<sub>3</sub>), 65.00 (C-1'''), 108.43 (C-2''), 112.80 (C-5''), 119.50 (C-2''), 121.49 (C-3' y C-5'), 122.09 (C-6''), 123.77 (C-6'''), 126.65 (C-1''), 131.04 (C-7'''), 140.50 (C-3'''), 140.63 (C-4'), 149.25 (C=N), 149.34 (C-3'''), 150.12 (C-4''), 150.31 (C-2' y C-6'), 161.39 (C-1).

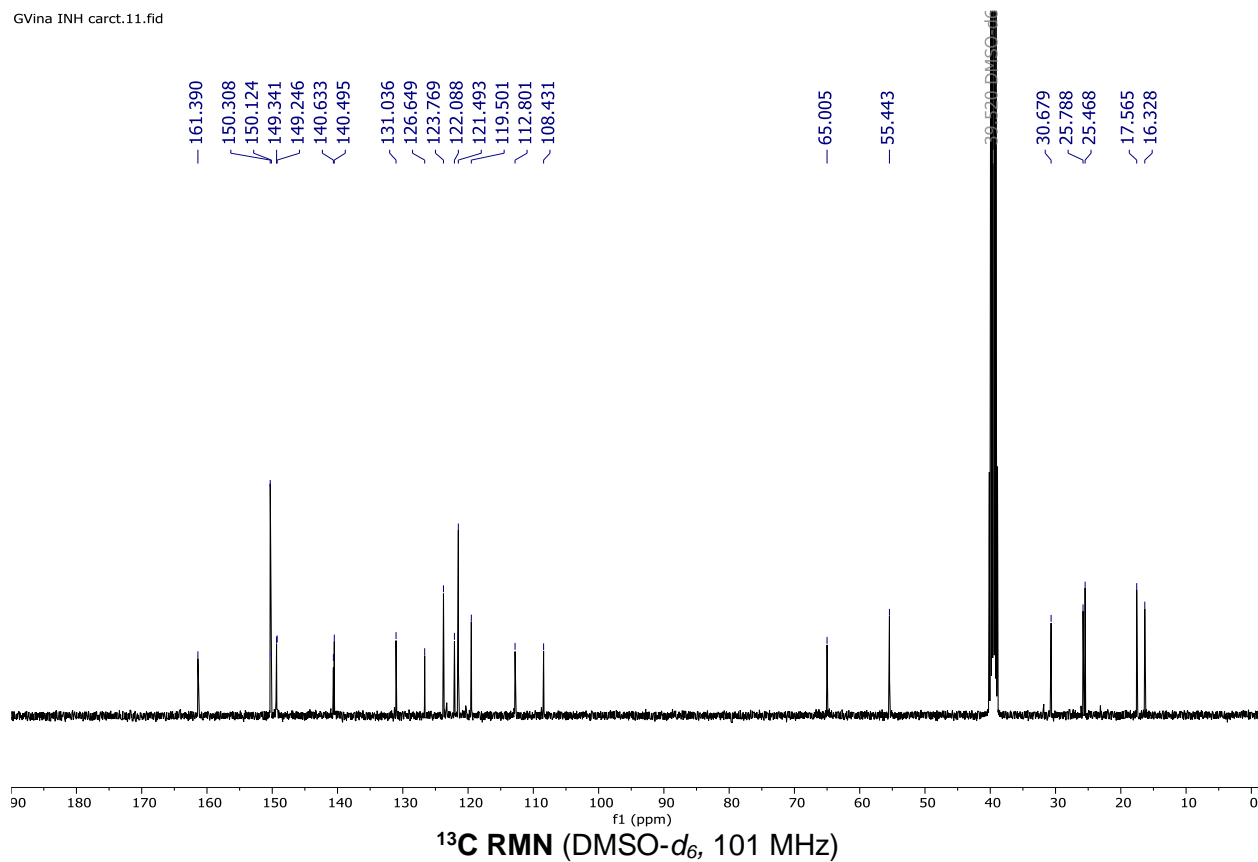
GVina-INH.10.fid



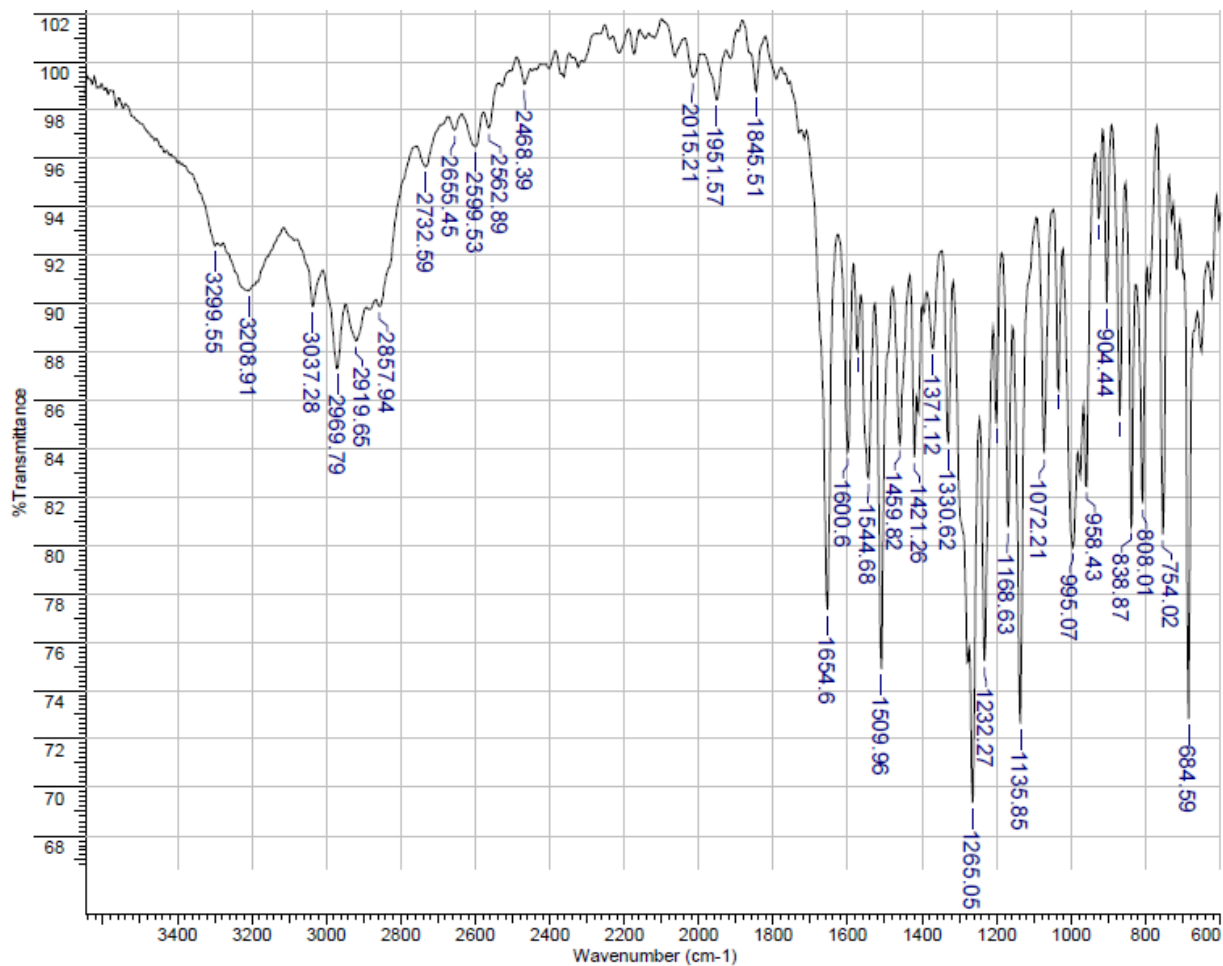
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)



GVina INH carct.11.fid





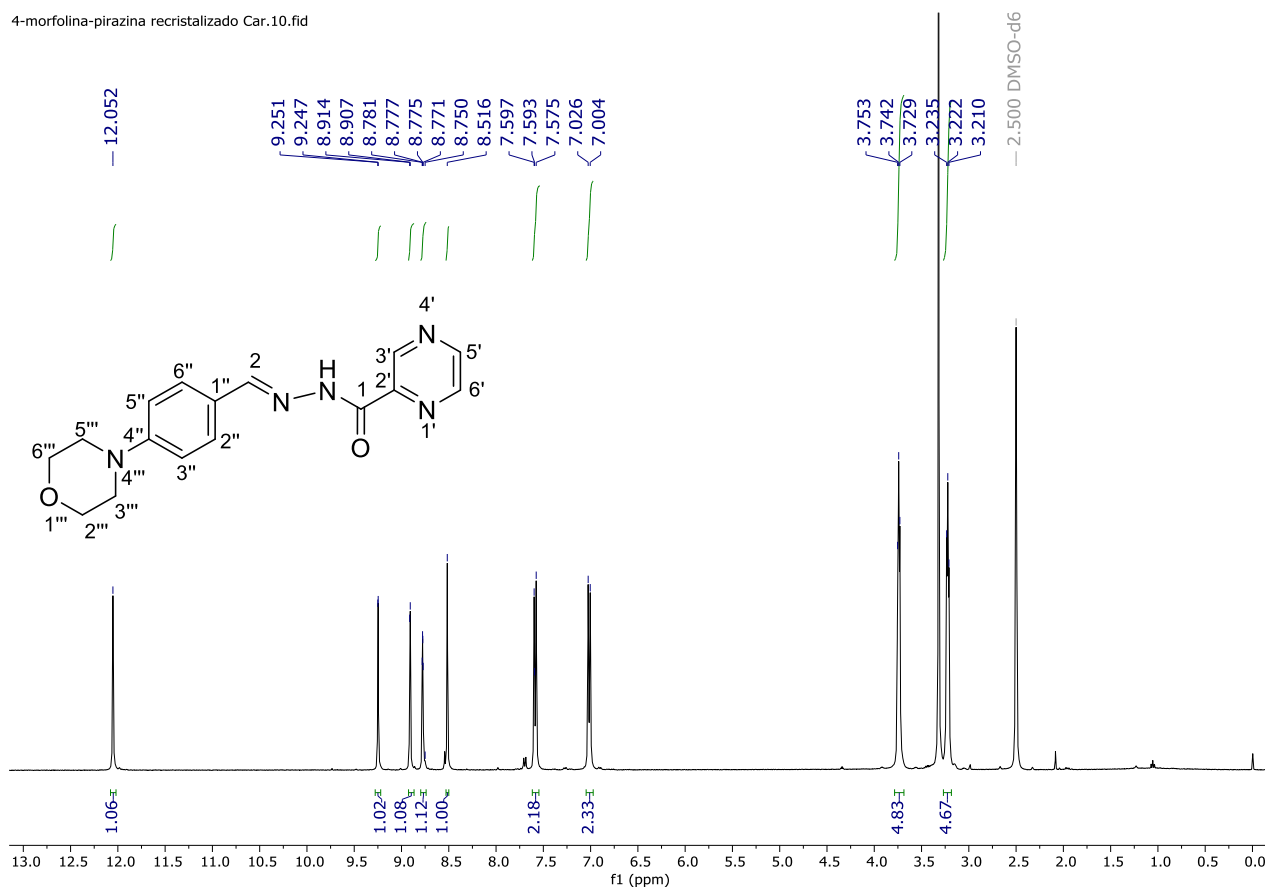


FT-IR espectro de 51

### 9.2.19. (*E*)-*N'*-(4-morfolinobencilideno) pirazina-2-carbohidracida (**52**)

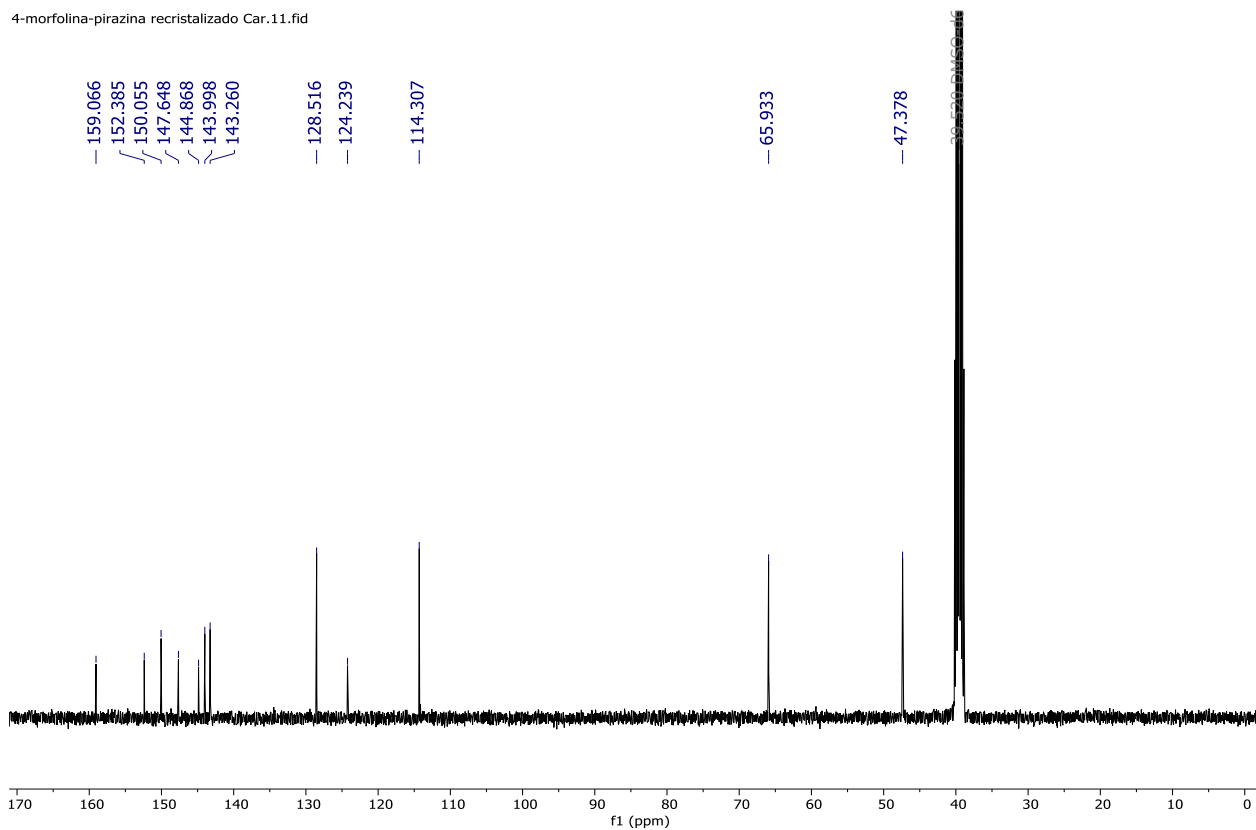
El derivado de bases de Schiff **52** se obtuvo mediante condensación de 1 mmol del aldehído **37** con 1 mmol de la hidracida **35** en etanol a reflujo por 4-6 horas. El producto se obtuvo al precipitar la reacción con agua fría, se filtró el solvente, se lavó con agua/etanol frío y se dejó secar para obtener un sólido amarillo.  $R_f$  0.65 (cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 90:8:2); m.p. 251-255 °C. IR  $\tilde{\nu}$  3345, 3295, 3085, 2829, 1670, 1602, 1509, 1232, 1185, 1118, 1020, 925, 813, 651  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  = 3.22 (t,  $J$  = 4.9 Hz, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.74 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 4H,  $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ), 7.01 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H, H-3'' y H-5''), 7.59 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H, H-2'' y H-6''), 8.52 (s, 1H, CH=N), 8.78 (dd,  $J$  = 2.5, 1.5 Hz, 1H, H-5'), 8.91 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H, H-3'), 9.25 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H, H-6'), 12.05 (s, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  = 47.38 ( $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 65.93 ( $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ), 114.31 (C-3'' y C-5''), 124.24 (C-1''), 128.52 (C-2'' y C-6''), 143.26 (C-5'), 144.00 (C-6'), 144.87 (C-2'), 147.65 (C-3'), 150.06 (C=N), 152.39 (C-4''), 159.07 (C-1).

4-morfolina-pirazina recristalizado Car.10.fid

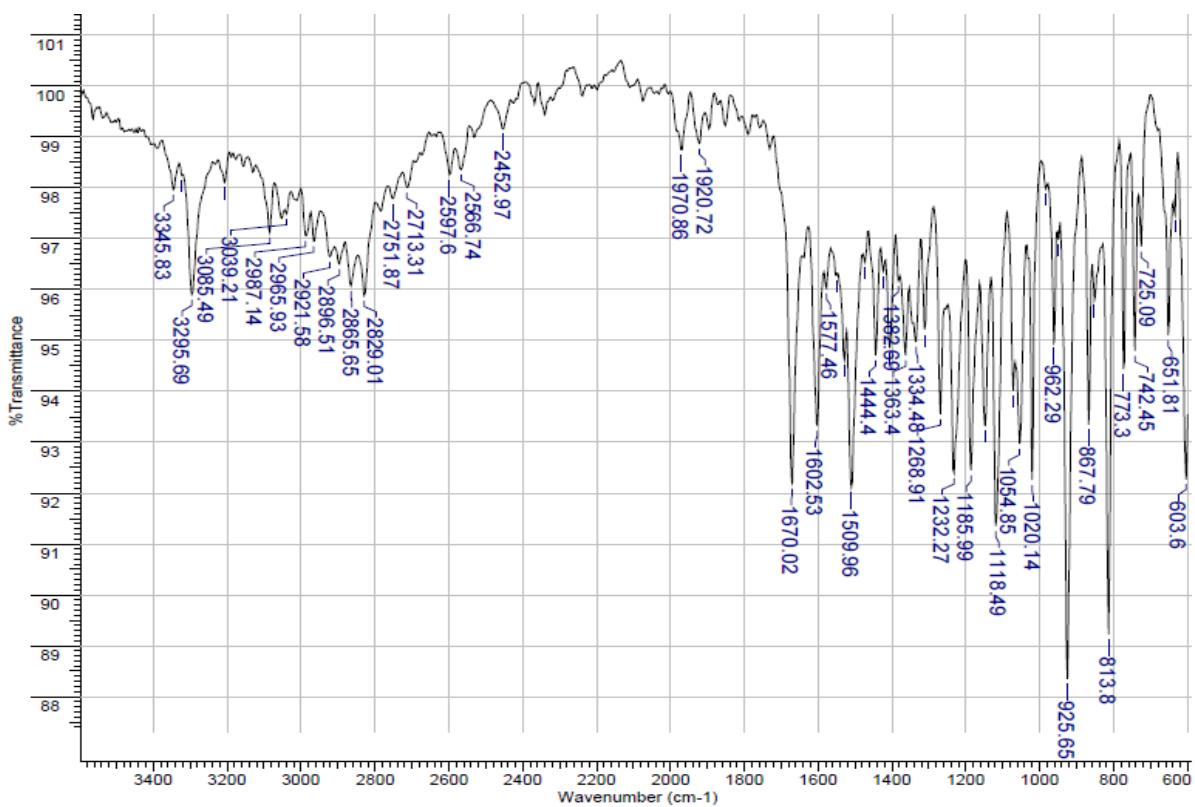


$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)

4-morfolina-pirazina recristalizado Car.11.fid



<sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 101 MHz)

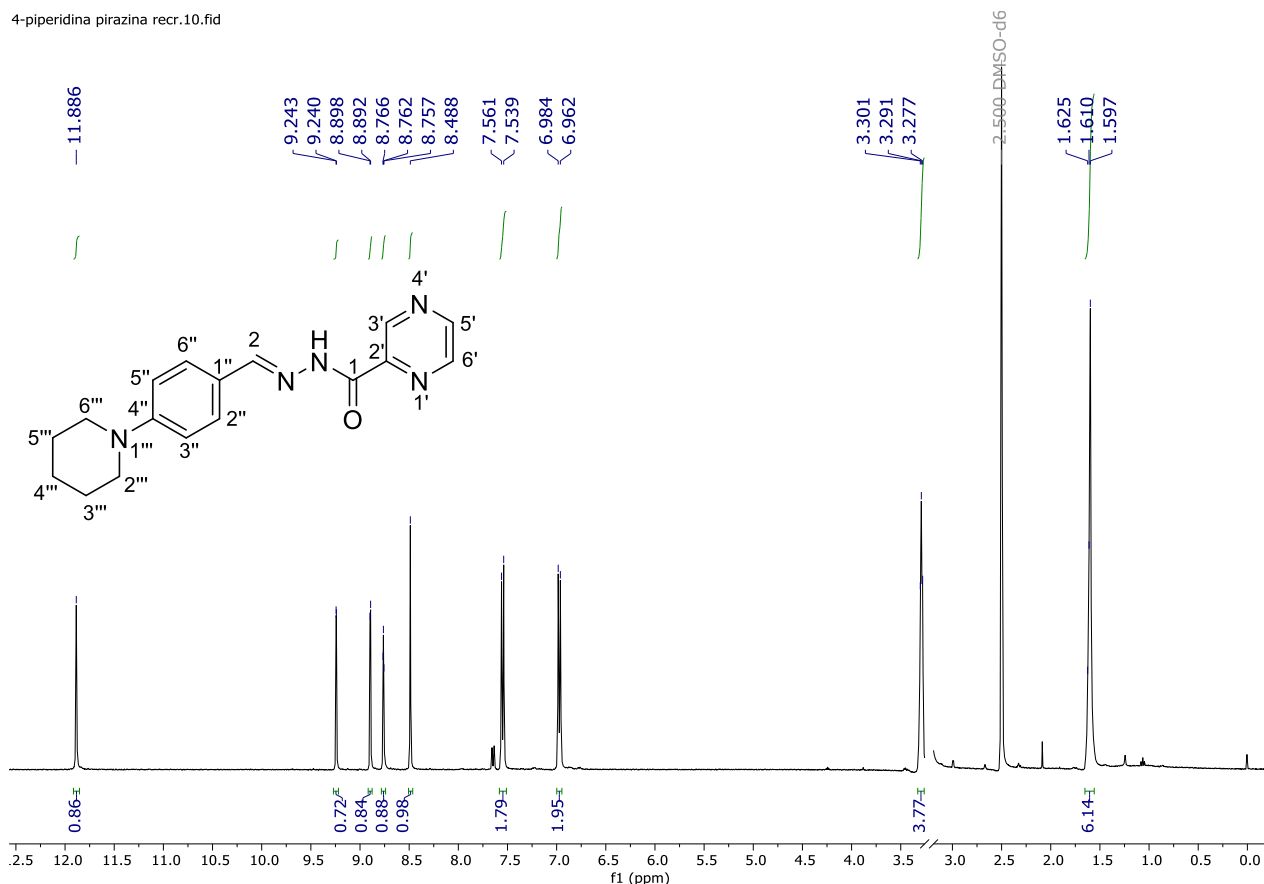


## FT-IR espectro de 52

## 9.2.20. (E)-N'-(4-(piperidin-1-il)bencilideno)pirazina-2-carbohidracida (53)

El derivado de bases de Schiff **53** se obtuvo mediante condensación de 1 mmol del aldehído **38** con 1 mmol de la hidracida **35** en etanol a reflujo por 4-6 horas. El producto se obtuvo al precipitar la reacción con agua fría, se filtró el solvente, se lavó con agua/etanol frío y se dejó secar para obtener un sólido amarillo. R<sub>f</sub> 0.63 (cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 90:8:2); m.p. 230-234 °C. IR  $\bar{\nu}$  3353, 3299, 2923, 2854, 1679, 1600, 1511, 1353, 1224, 1185, 1126, 1018, 917, 862, 813, 622 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 1.55 – 1.66 (m, 6H, H-3''', H-4''' y H-5'''), 3.19 – 3.33 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-3'' y H-5''), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-2'' y H-6''), 8.49 (s, 1H, CH=N), 8.75 – 8.77 (m, 1H, H-5'), 8.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-3'), 9.24 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, H-6'), 11.89 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 23.76 y 24.82 (C-3''', C-4''' y C-5'''), 48.22 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 114.36 (C-3'' y C-5''), 122.96 (C-1''), 128.47 (C-2'' y C-6''), 143.06 (C-5'), 143.79 (C-6'), 144.85 (C-2'), 147.39 (C-3'), 150.18 (C=N), 152.43 (C-4'), 158.84 (C-1).

4-piperidina pirazina recr.10.fid

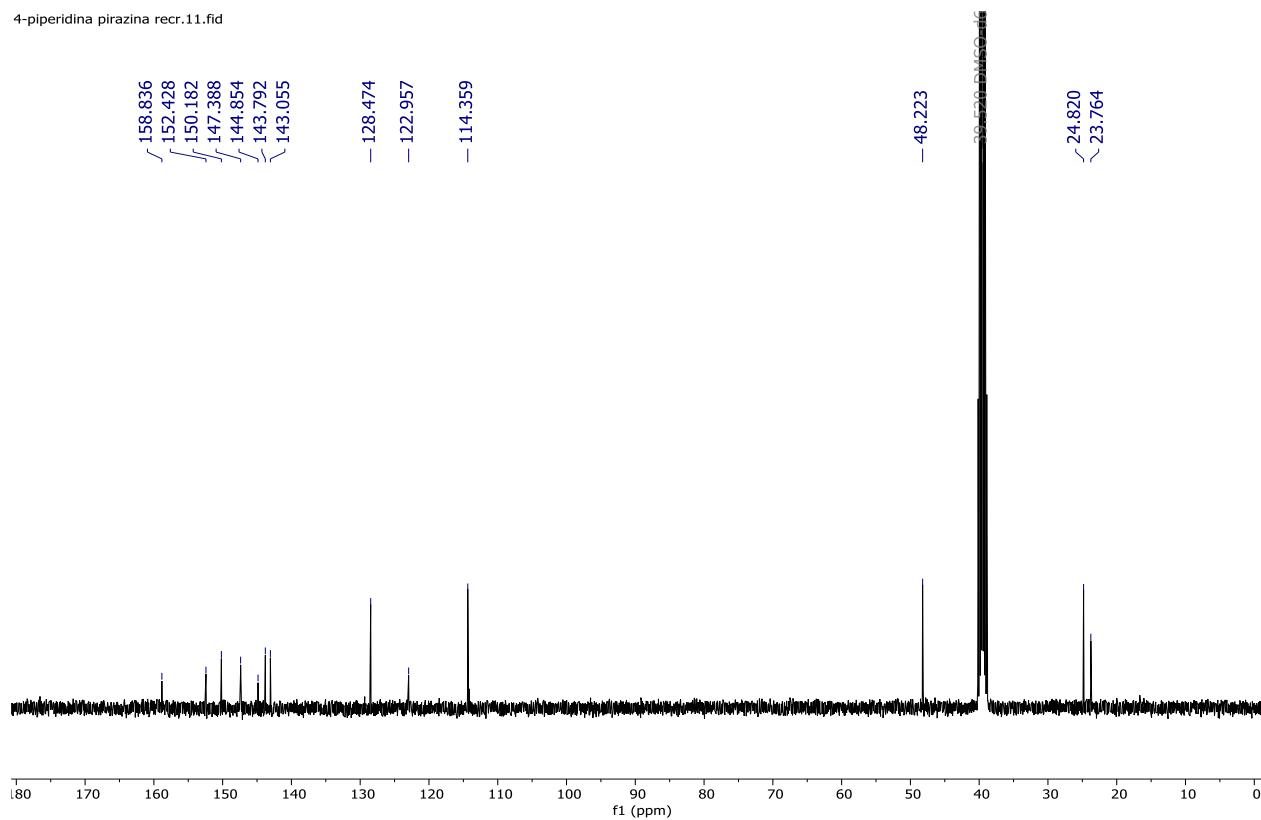




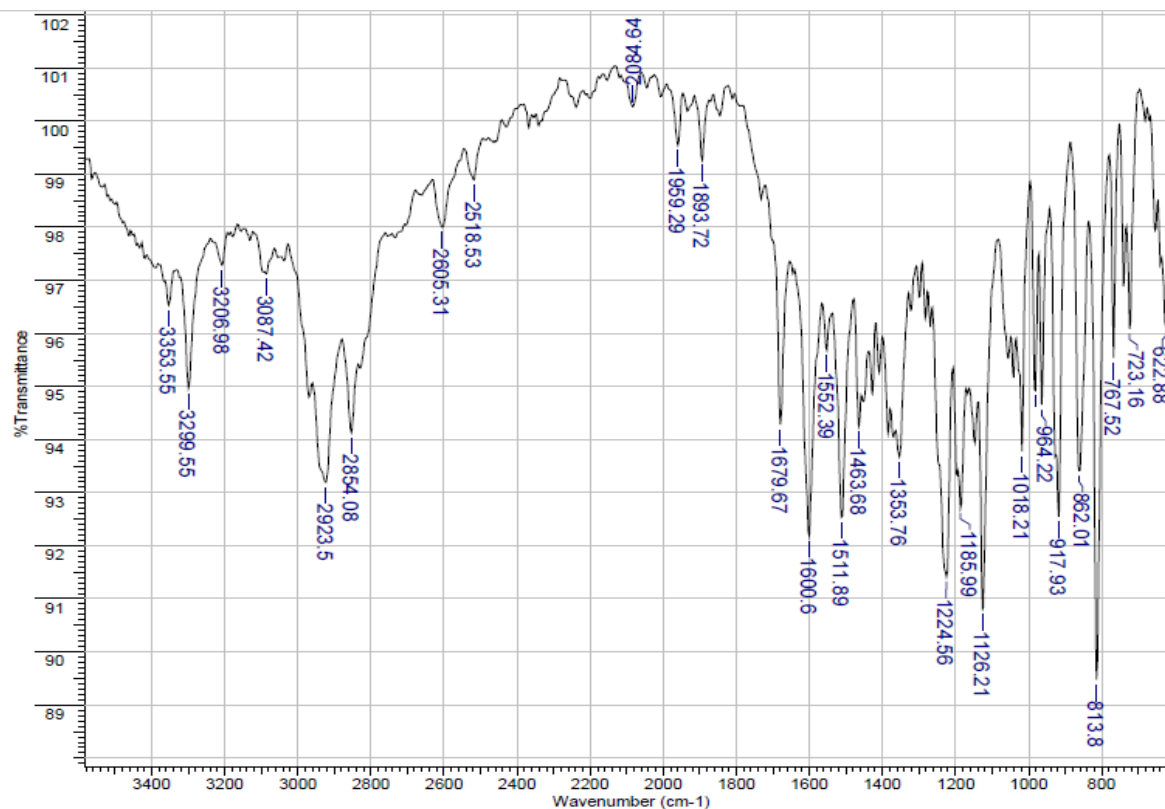
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)

4-piperidina pirazina recr.11.fid



$^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 101 MHz)

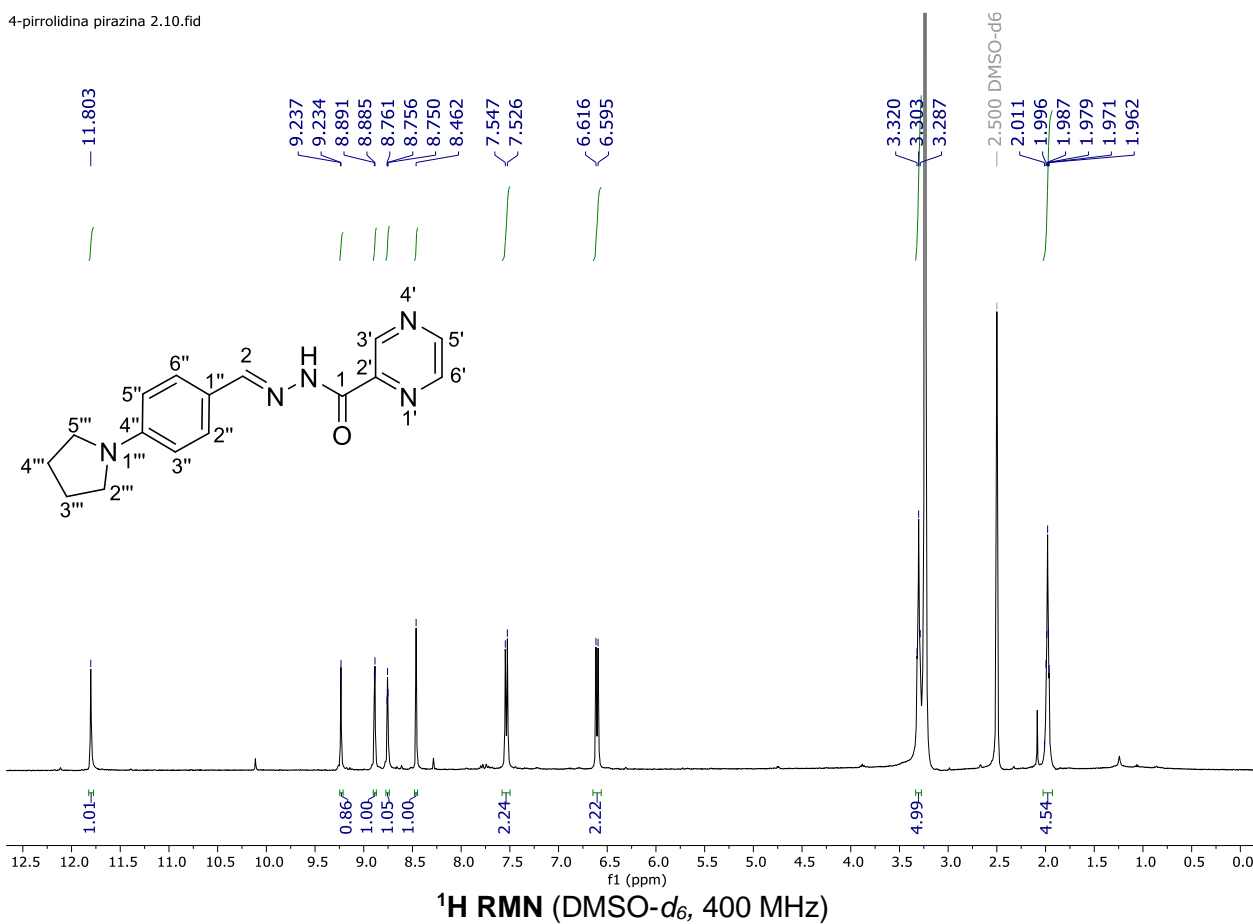


FT-IR espectro de 53

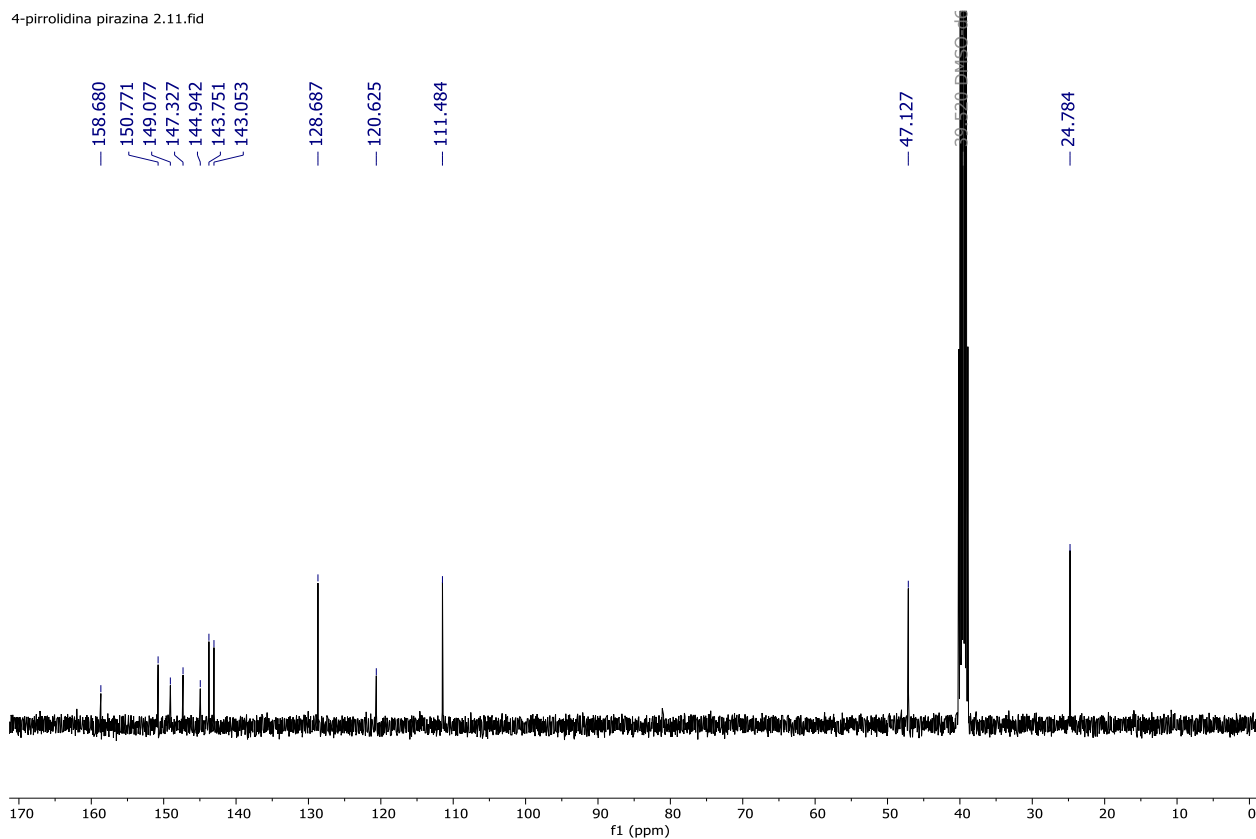
### 9.2.21. (E)-N'-(4-(pirrolidin-1-il)bencilideno) pirazina-2-carbohidracida (54)

El derivado de bases de Schiff **54** se obtuvo mediante condensación de 1 mmol del aldehído **39** con 1 mmol de la hidracida **35** en etanol a reflujo por 4-6 horas. El producto se obtuvo al precipitar la reacción con agua fría, se filtró el solvente, se lavó con agua/etanol frío y se dejó secar para obtener un sólido amarillo mostaza. Rf 0.62 (cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 90:8:2); m.p. 262-265 °C. IR  $\tilde{\nu}$  3303, 2967, 2848, 1675, 1598, 1517, 1388, 1371, 1178, 1018, 962, 809, 769 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 1.93 – 2.02 (m, 4H, H-3''' y H-4'''), 3.27 – 3.34 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 6.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-3'' y H-5''), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-2'' y H-6''), 8.46 (s, 1H, CH=N), 8.73 – 8.78 (m, 1H, H-5'), 8.89 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-3'), 9.22 – 9.25 (m, 1H, H-6'), 11.80 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 24.78 (C-3''' y C-4'''), 47.13 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 111.48 (C-3'' y C-5''), 120.63 (C-1''), 128.69 (C-2'' y C-6''), 143.05 (C-5'), 143.75 (C-6'), 144.94 (C-2'), 147.33 (C-3'), 149.08 (C=N), 150.77 (C-4''), 158.68 (C-1).

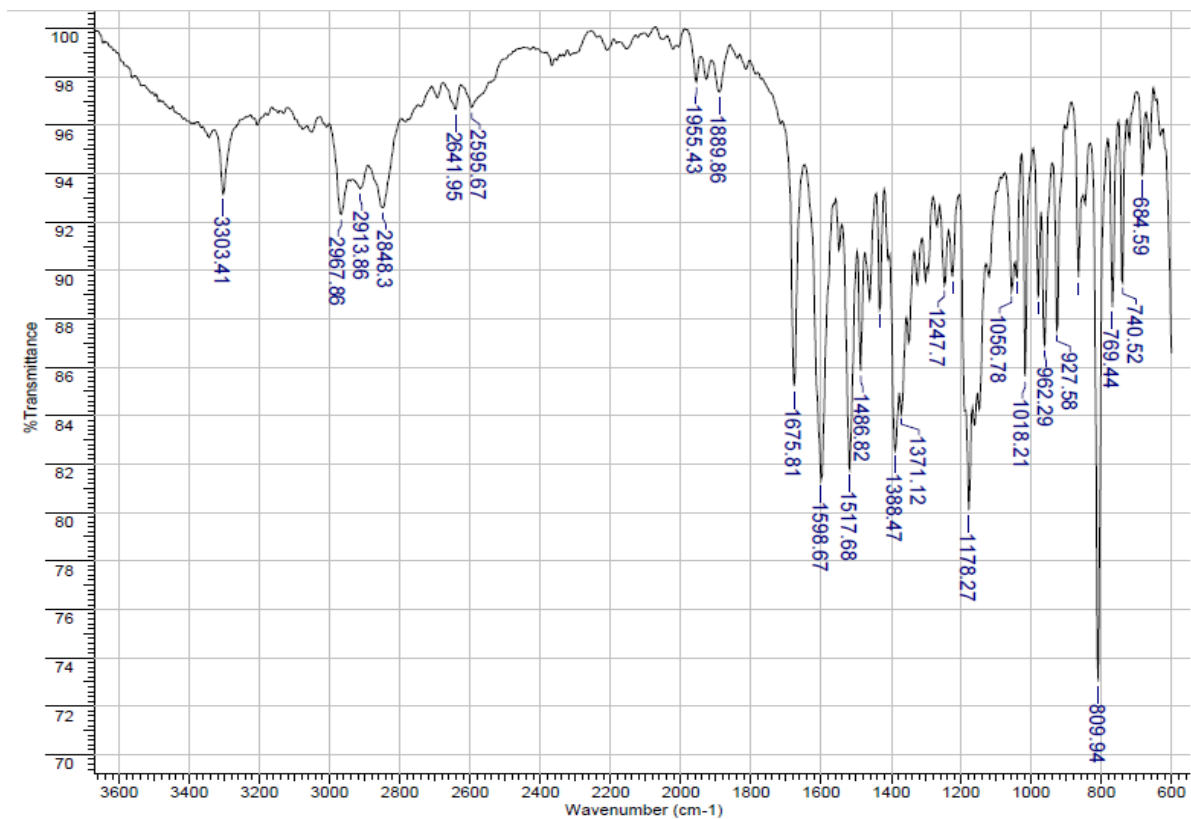
4-pirrolidina pirazina 2.10.fid



4-pirrolidina pirazina 2.11.fid



<sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 101 MHz)



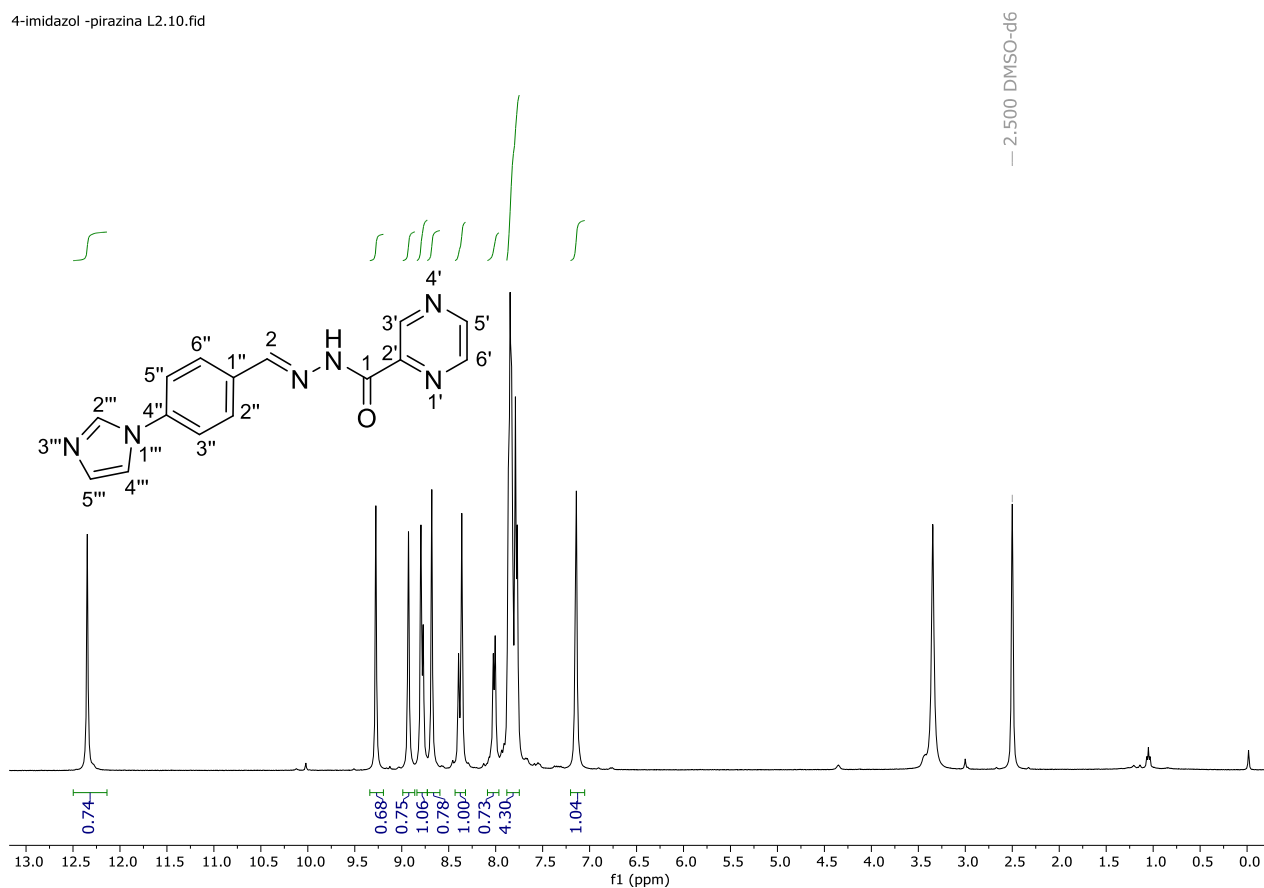
FT-IR espectro de 54



### 9.2.22. (E)-N'-(4-(1H-imidazol-1-il)encilideno)pirazina-2-carbohidracida (55)

El derivado de bases de Schiff **55** se obtuvo mediante condensación de 1 mmol del aldehído **40** con 1 mmol de la hidracida **35** en etanol a reflujo por 4-6 horas. El producto se obtuvo al precipitar la reacción con agua fría, se filtró el solvente, se lavó con agua/etanol frío y se dejó secar para obtener un sólido amarillo. R<sub>f</sub> 0.41 (cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 90:8:2); m.p. 256-260 °C. IR  $\tilde{\nu}$  3137, 3116, 2971, 1911, 1673, 1606, 1519, 1305, 1180, 1056, 960, 835, 740, 659 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 7.14 (s, 1H, H-2'''), 7.73 – 7.90 (m, 4H, H-2'', H-3'', H-5'' y H-6''), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-5'''), 8.38 (m, 1H, H-4'''), 8.68 (s, 1H, CH=N), 8.78 (m, 1H, H-5'), 8.87 – 8.97 (m, 1H, H-3'), 9.28 (m, 1H, H-6'), 12.35 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 120.89 y 129.19 (C-2'', C-3'', C-5'' y C-6''), 130.63 (C-5'''), 132.99 (C-1''), 136.03 (C-4''') 138.55 (C-2'), 143.79 (C-5'), 144.63 (C-6'), 148.34 (C-3'), 149.21 (C=N), 151.92 (C-4''), 160.05 (C-1).

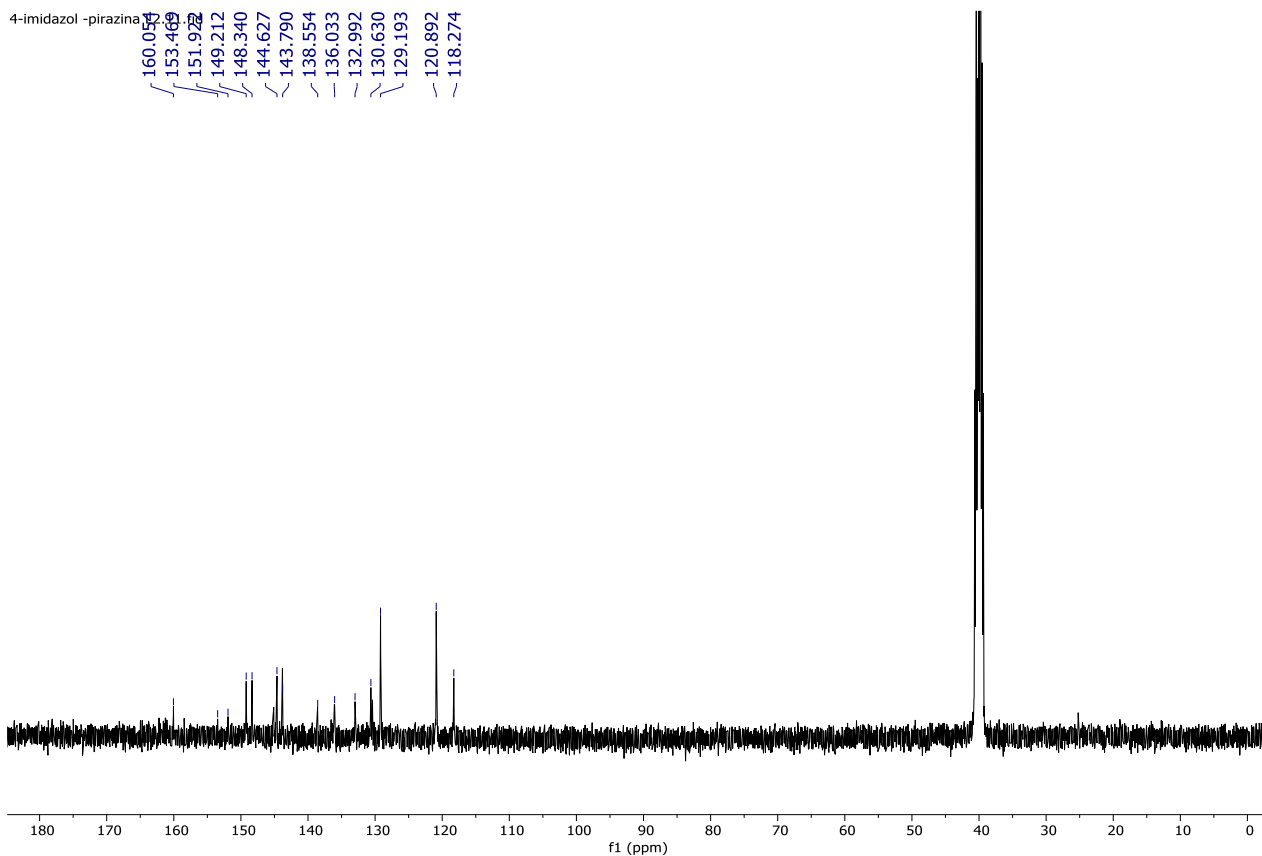
4-imidazol -pirazina L2.10.fid


<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)

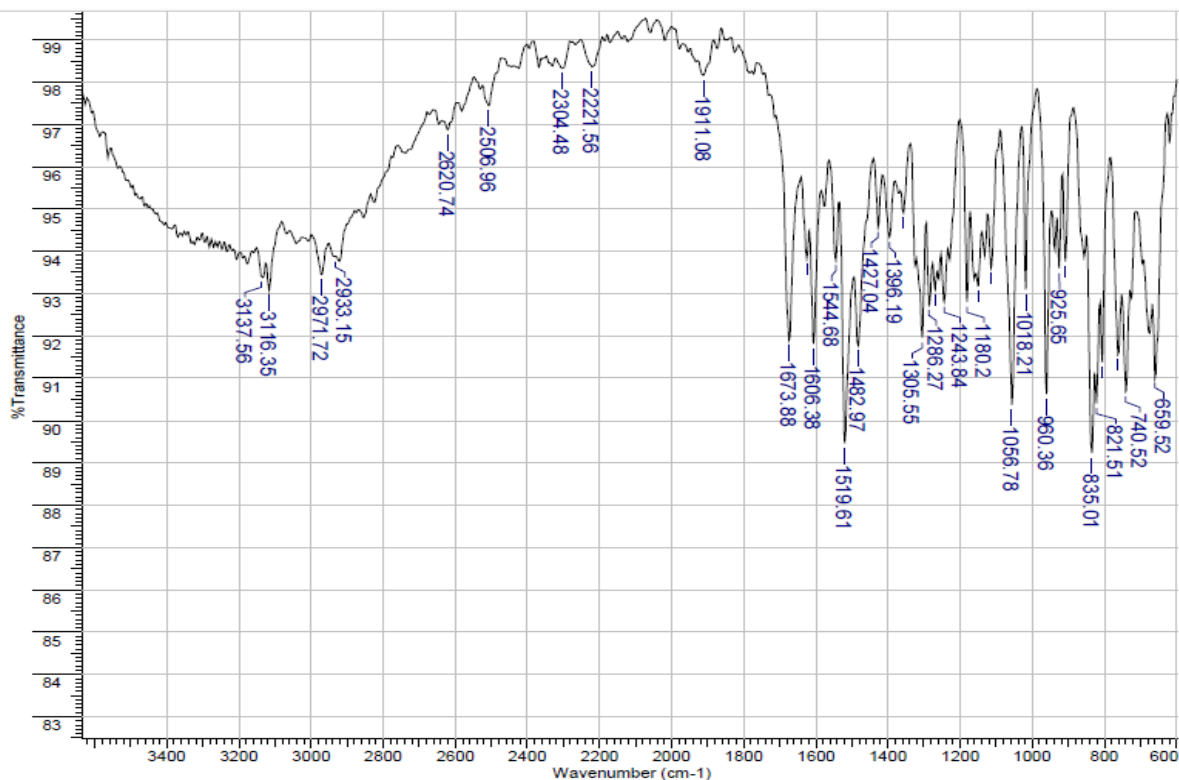


FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

4-imidazol -pirazina



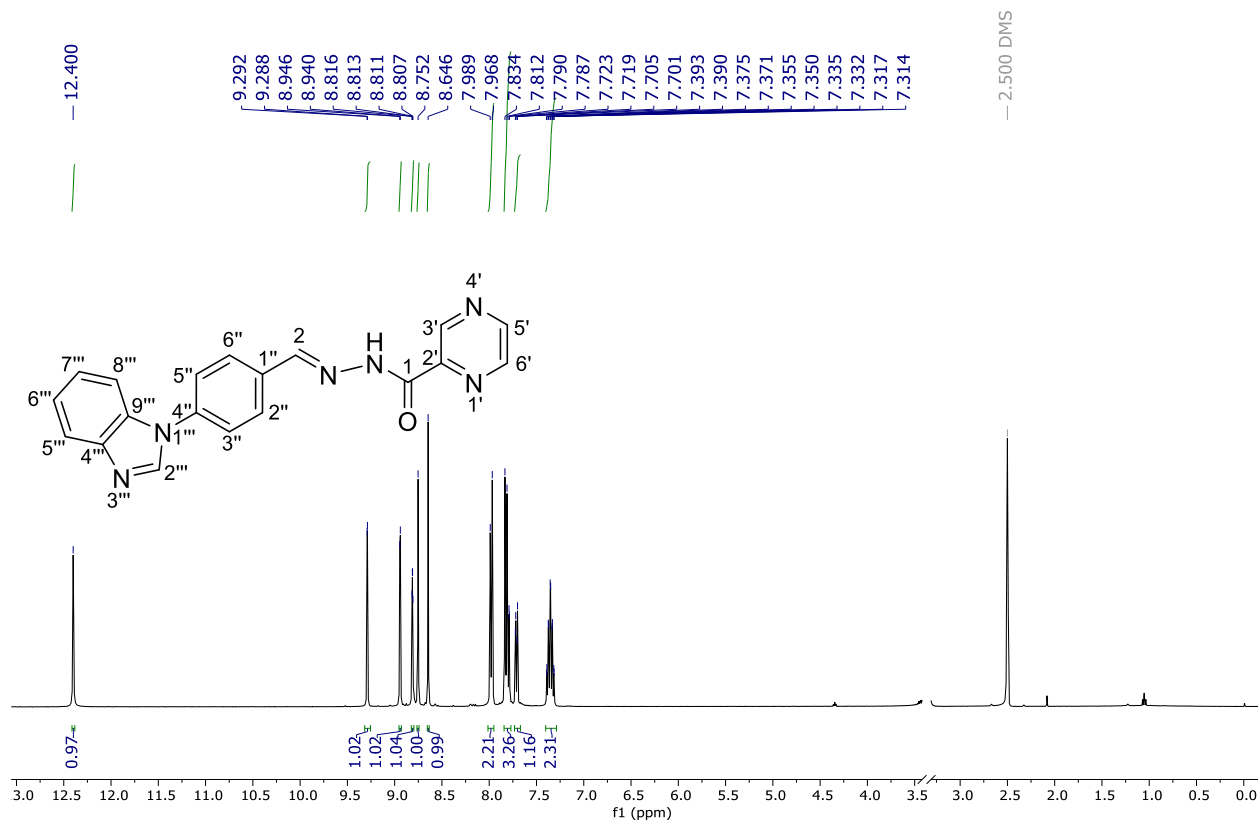
<sup>13</sup>C RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 101 MHz)



FT-IR espectro de 55

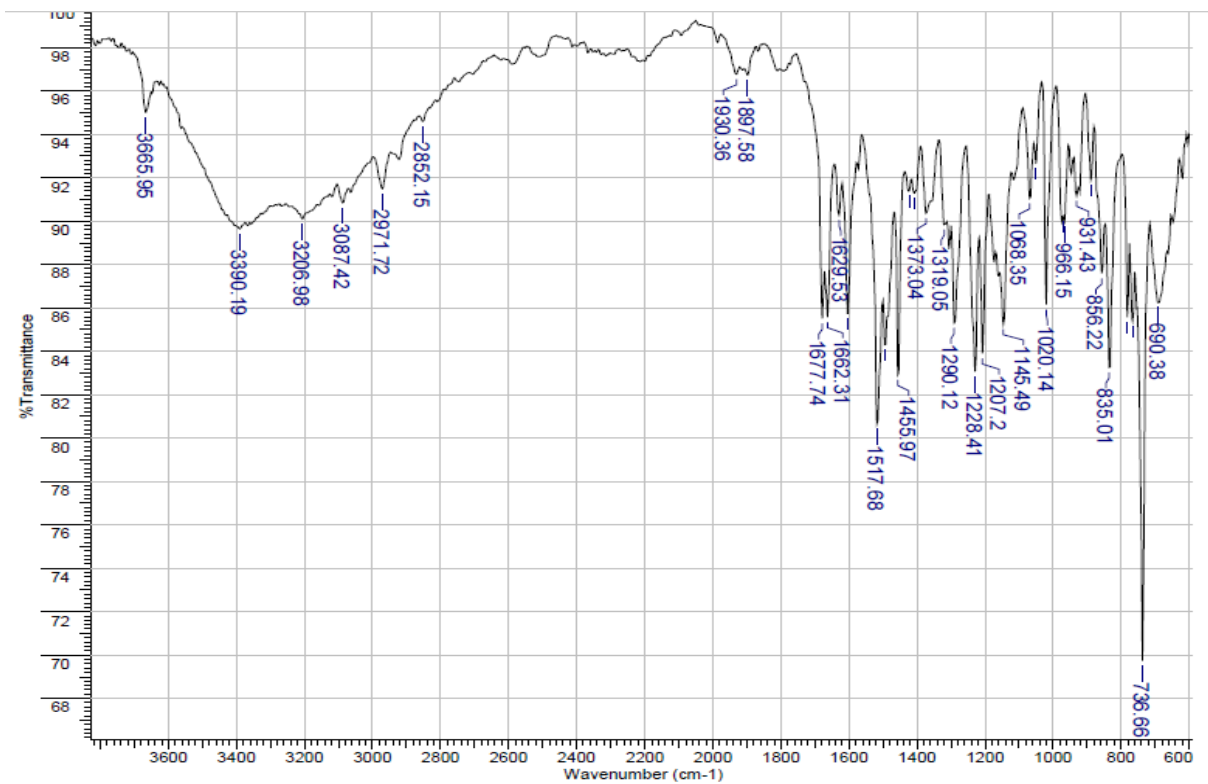
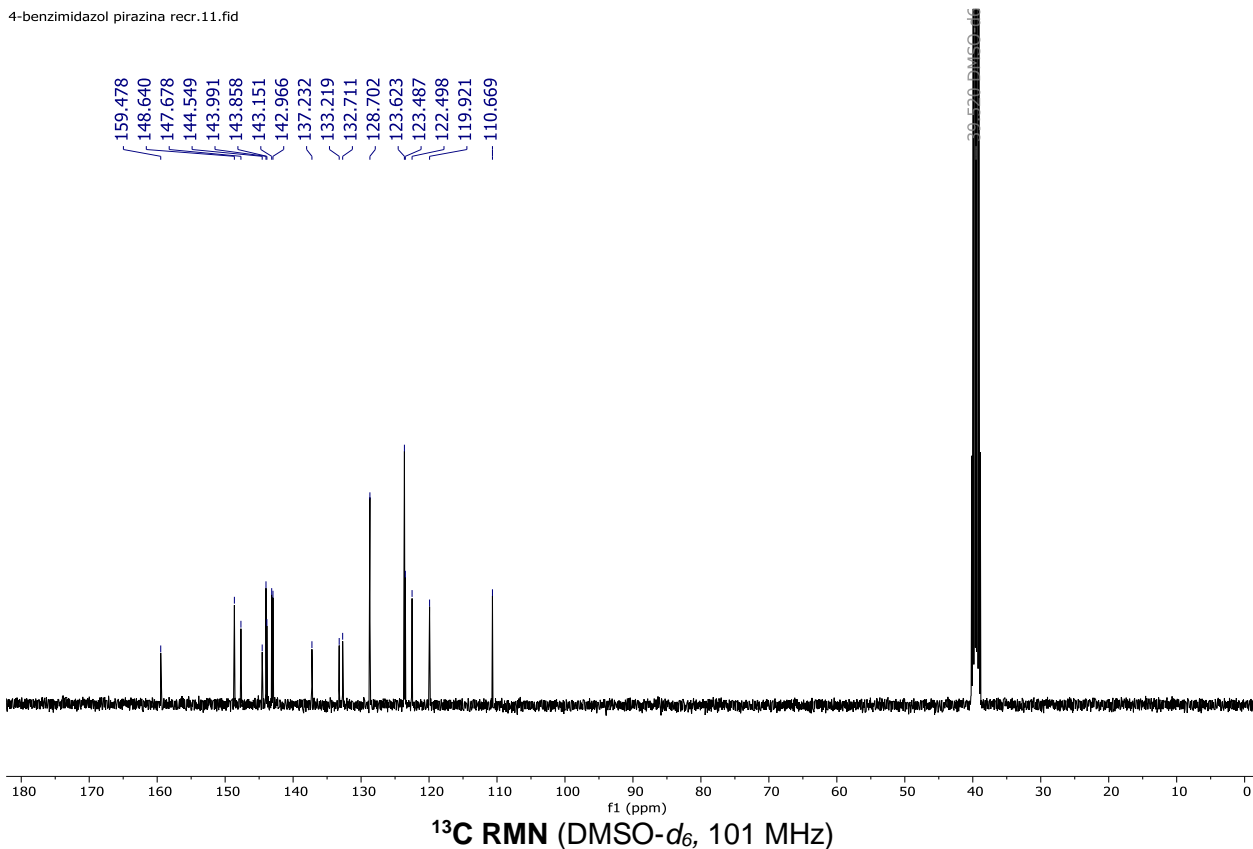
### 9.2.23. (*E*)-*N'*-(4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)bencilideno) pirazina-2-carbohidracida (56)

El derivado de bases de Schiff **56** se obtuvo mediante condensación de 1 mmol del aldehído **41** con 1 mmol de la hidracida **35** en etanol a reflujo por 4-6 horas. El producto se obtuvo al precipitar la reacción con agua fría, se filtró el solvente, se lavó con agua/etanol frío y se dejó secar para obtener un sólido blanco.  $R_f$  0.62 (cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 90:8:2); m.p. 199-203 °C. IR  $\tilde{\nu}$  3665, 3390, 2971, 1677, 1662, 1517, 1455, 1290, 1228, 1207, 1145, 1020, 835, 736, 690  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  = 7.35 (pd,  $J$  = 7.2, 1.4 Hz, 2H, H-6''' y H-7'''), 7.68 – 7.74 (m, 1H, H-5''' o H-8'''), 7.78 – 7.81 (m, 3H, H-3'' y H-5'', H-5''' o H-8'''), 7.98 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H, H-2'' y H-6''), 8.65 (s, 1H, H-2''), 8.75 (s, 1H, CH=N), 8.80 – 8.82 (m, 1H, H-5'), 8.94 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H, H-3'), 9.29 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H, H-6'), 12.40 (s, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  = 110.67 (C-5''' o C-8'''), 119.92 (C-5''' o C-8'''), 122.50 y 123.49 (C-6''' y C-7'''), 123.62 (C-3'' y C-5''), 128.70 (C-2'' y C-6''), 132.71 (C-1'), 133.22 (C-4'''), 137.23 (C-4''), 142.97 (C-2'''), 143.15 (C-5'), 143.86 (C-2'), 143.99 (C-6'), 144.55 (C-9''), 147.68 (C-3'), 148.64 (C=N), 159.48 (C-1).



$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)

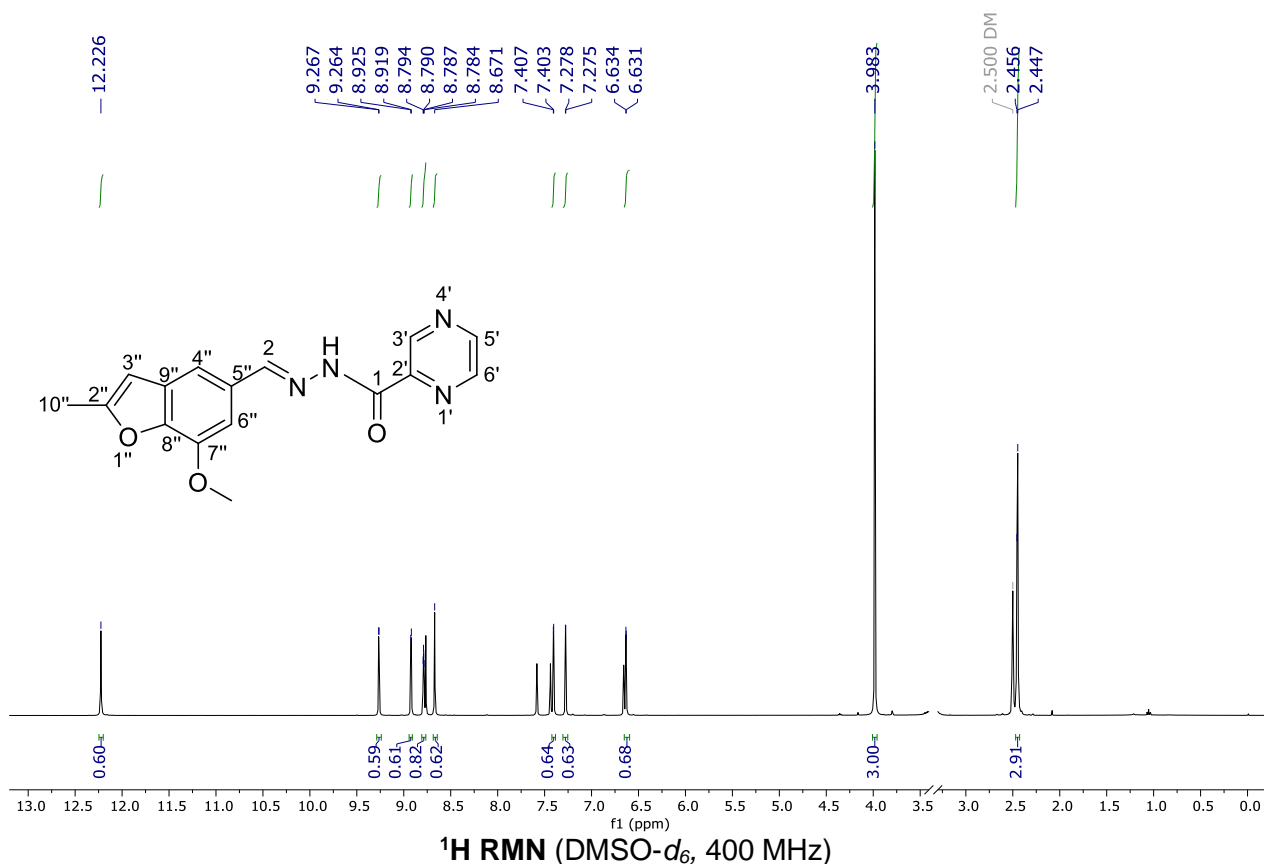
4-benzimidazol pirazina recr.11.fid



FT-IR espectro de 56

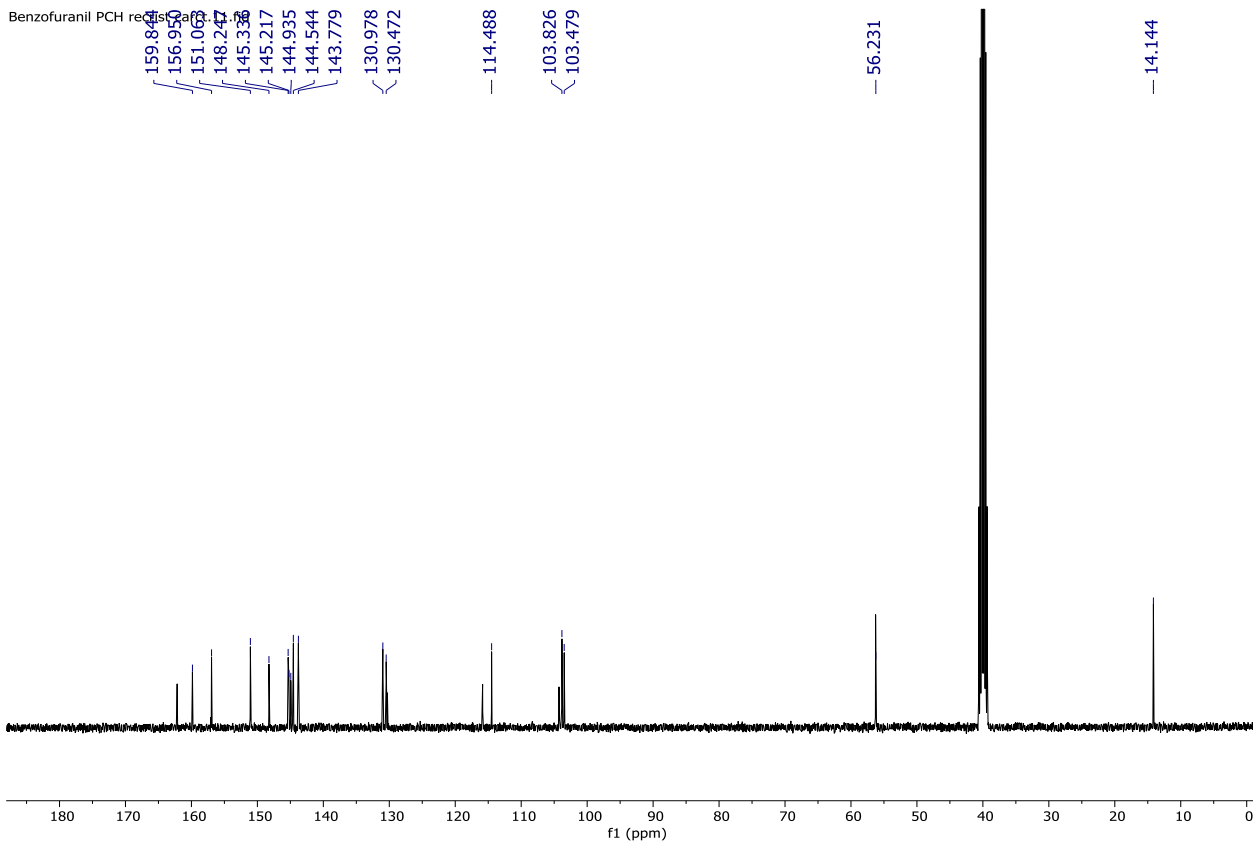
### 9.2.24. (E)-N'-((7-metoxi-2-metilbencofuran-5-il)metilen) pirazina-2-carbohidracida (57)

El derivado de bases de Schiff **57** se obtuvo mediante condensación de 1 mmol del aldehído **121** con 1 mmol de la hidracida **35** en etanol a reflujo por 4-6 horas. El producto se obtuvo al precipitar la reacción con agua fría, se filtró el solvente, se lavó con agua/etanol frío y se dejó secar para obtener un sólido color crema. R<sub>f</sub> 0.72 (cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 90:8:2); m.p. 174-178 °C. IR  $\tilde{\nu}$  3461, 2971, 2073, 1683, 1614, 1590, 1469, 1332, 1276, 1151, 1108, 1025, 968, 929, 850, 744, 684 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 2.45 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-10''), 3.98 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>), 6.63 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, H-3''), 7.28 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H-6''), 7.41 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H-4''), 8.67 (s, 1H, CH=N), 8.79 (dd, *J* = 2.5, 1.5 Hz, 1H, H-5''), 8.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-3'), 9.27 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, H-6'), 12.23 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 14.14 (C-10''), 56.23 (OCH<sub>3</sub>), 103.48 (C-6''), 103.83 (C-3''), 114.49 (C-4''), 130.47 (C-2'), 130.98 (C-9''), 143.78 (C-5'), 144.54 (C-6'), 144.94 (C-5''), 145.22 (C-8''), 145.34 (C-7''), 148.25 (C-3'), 151.06 (C=N), 156.95 (C-2''), 159.84 (C-1).

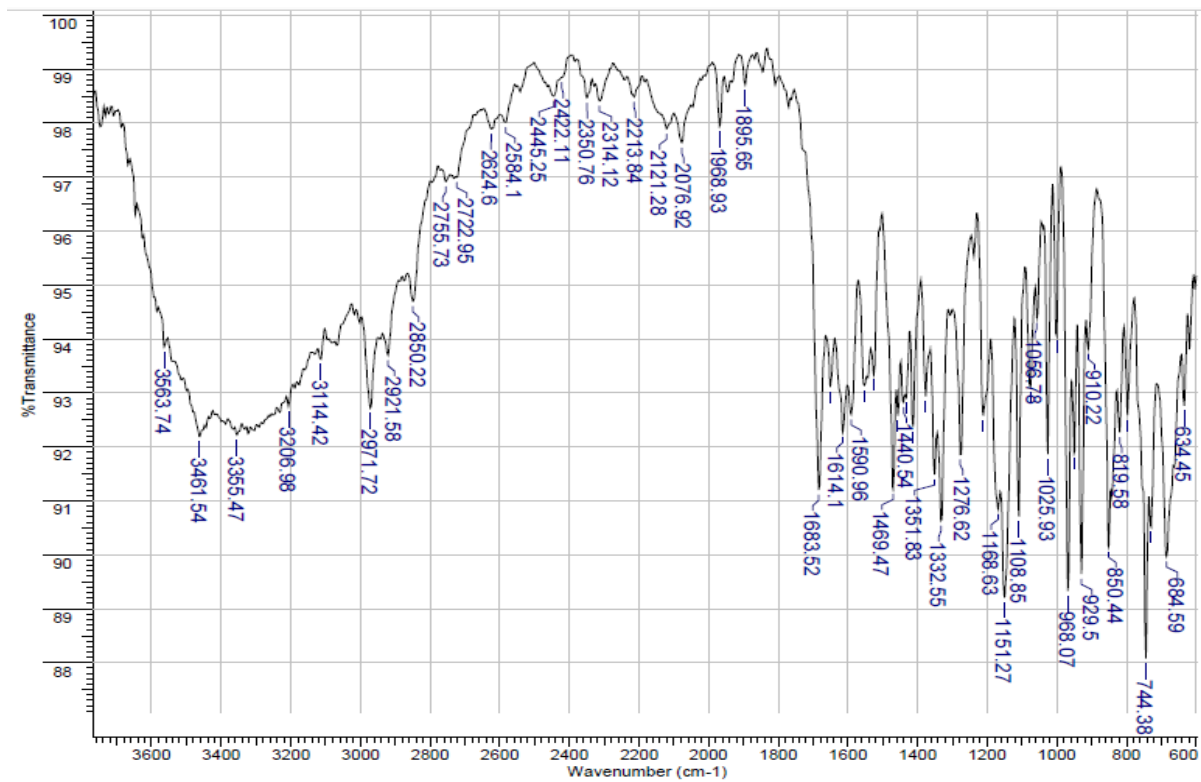




Benzofuranil PCH registro



<sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 101 MHz)

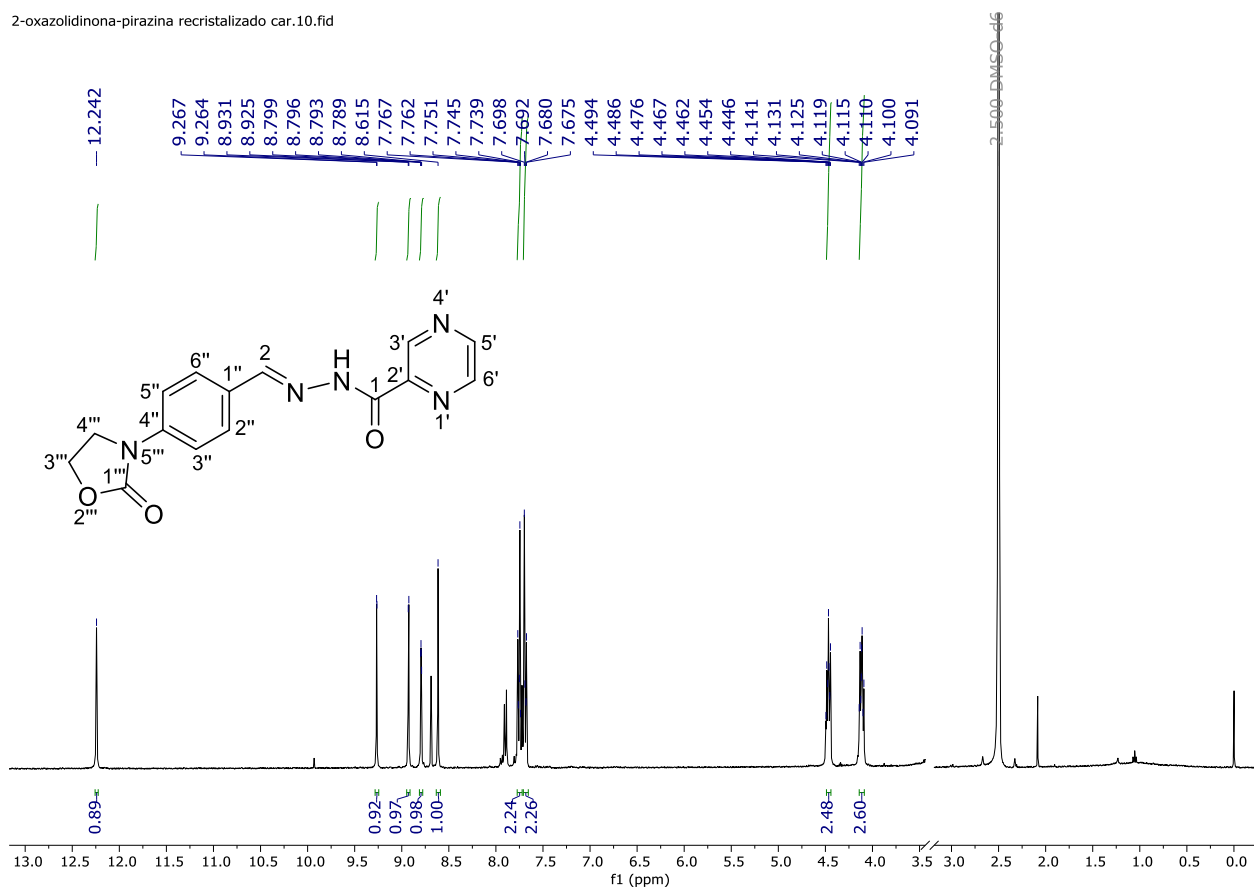


FT-IR espectro de 57

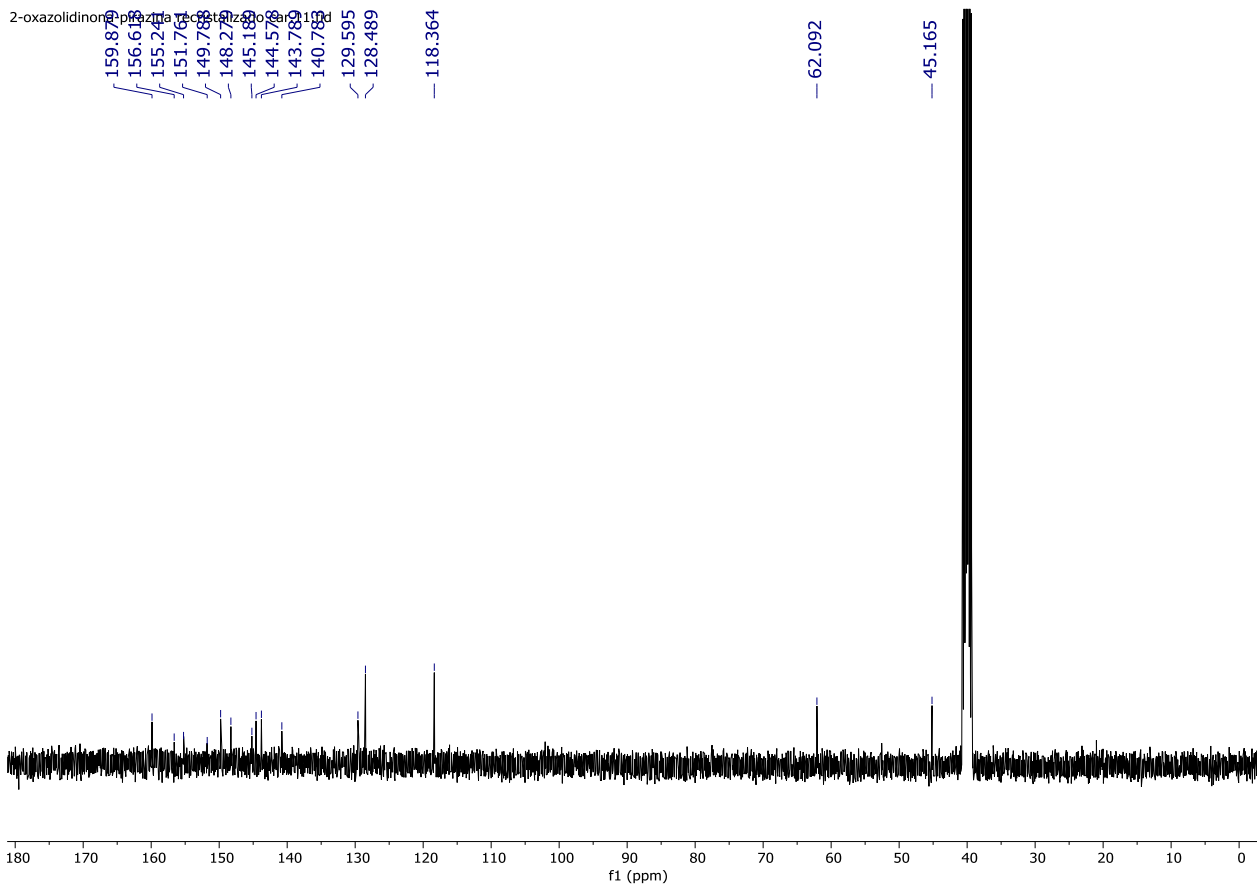
**9.2.25. (E)-N'-(4-(2-oxo-3-oxazolidinil)encilideno)pirazina-2-carbohidracida (58)**

El derivado de bases de Schiff **58** se obtuvo mediante condensación de 1 mmol del aldehído **42** con 1 mmol de la hidracida **35** en etanol a reflujo por 4-6 horas. El producto se obtuvo al precipitar la reacción con agua fría, se filtró el solvente, se lavó con agua/etanol frío y se dejó secar para obtener un sólido blanco. R<sub>f</sub> 0.68 (cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 90:8:2). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 4.08 – 4.15 (m, 3H, H-4'''), 4.44 – 4.50 (m, 3H, H-3'''), 7.67 – 7.71 (m, 2H, H-3'' y H-5''), 7.73 – 7.77 (m, 2H, H-2'' y H-6''), 8.61 (s, 1H, CH=N), 8.78 – 8.81 (m, 1H, H-5'), 8.93 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-3'), 9.27 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H-6'), 12.24 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 45.17 (C-4'''), 62.09 (C-3'''), 118.36 (C-3'' y C-5''), 128.49 (C-2'' y C-6''), 129.59 (C-1'''), 140.78 (C-4''), 143.79 (C-5'), 144.58 (C-6'), 145.19 (C-2'), 148.28 (C-3'), 149.79 (C=N), 155.24 (C-1'''), 159.88 (C-1).

2-oxazolidinona-pirazina recristalizado car.10.fid


**<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)**

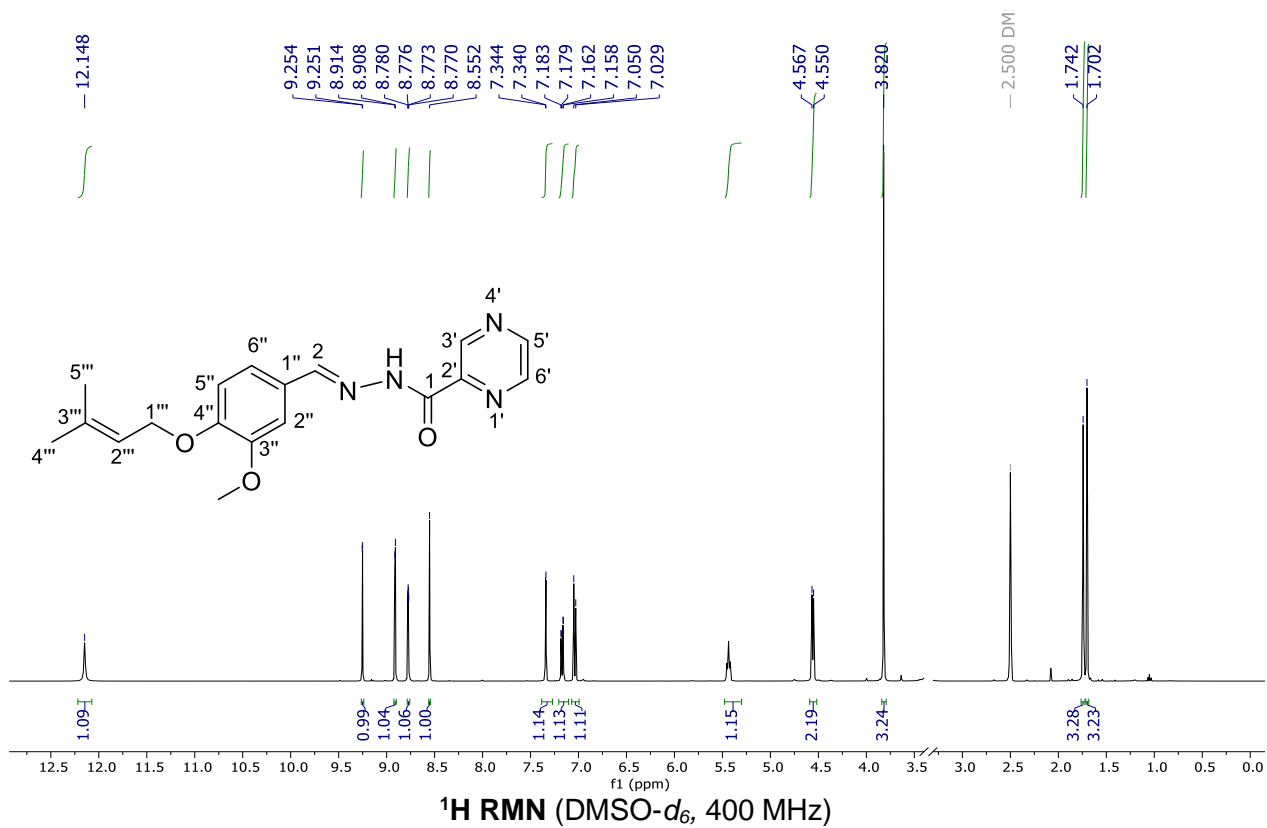




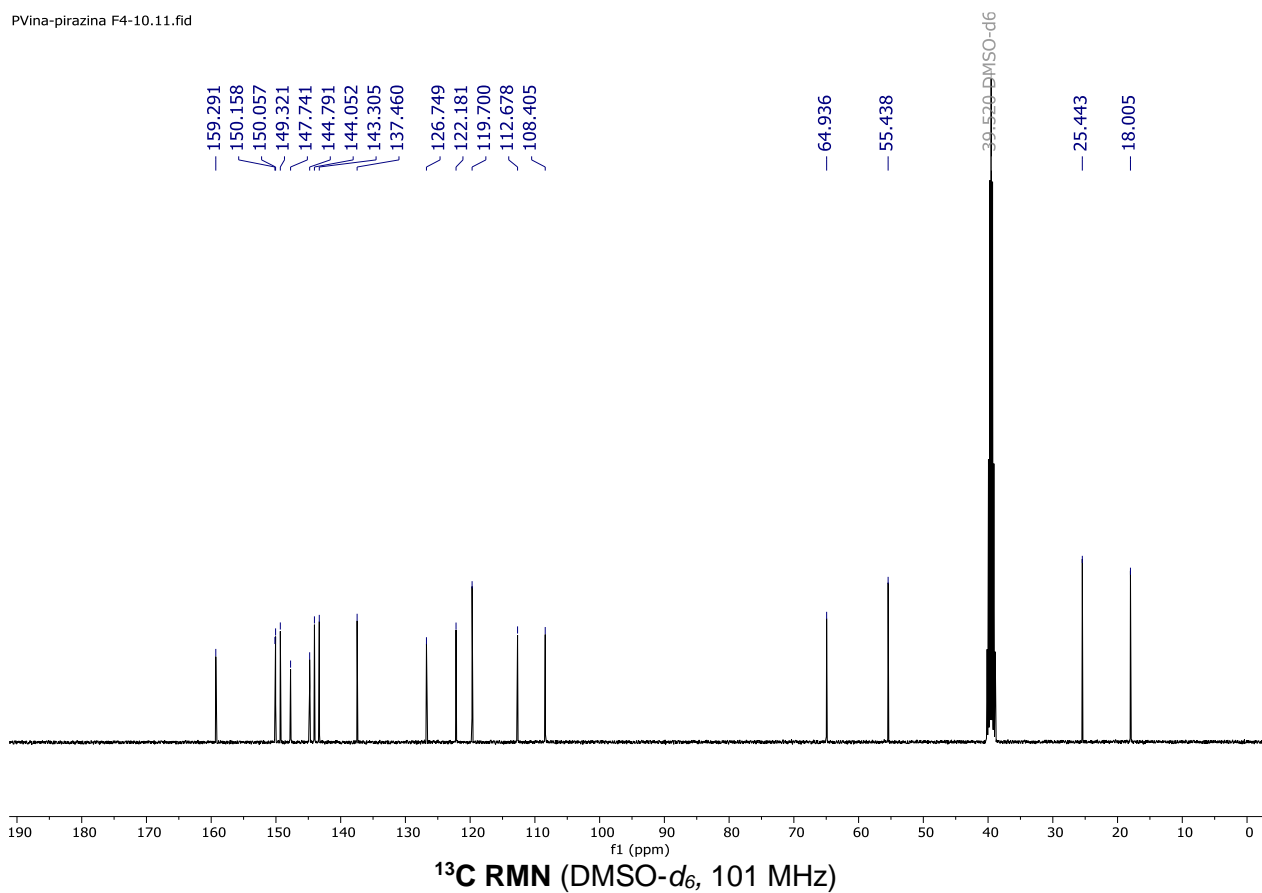
$^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 101 MHz)

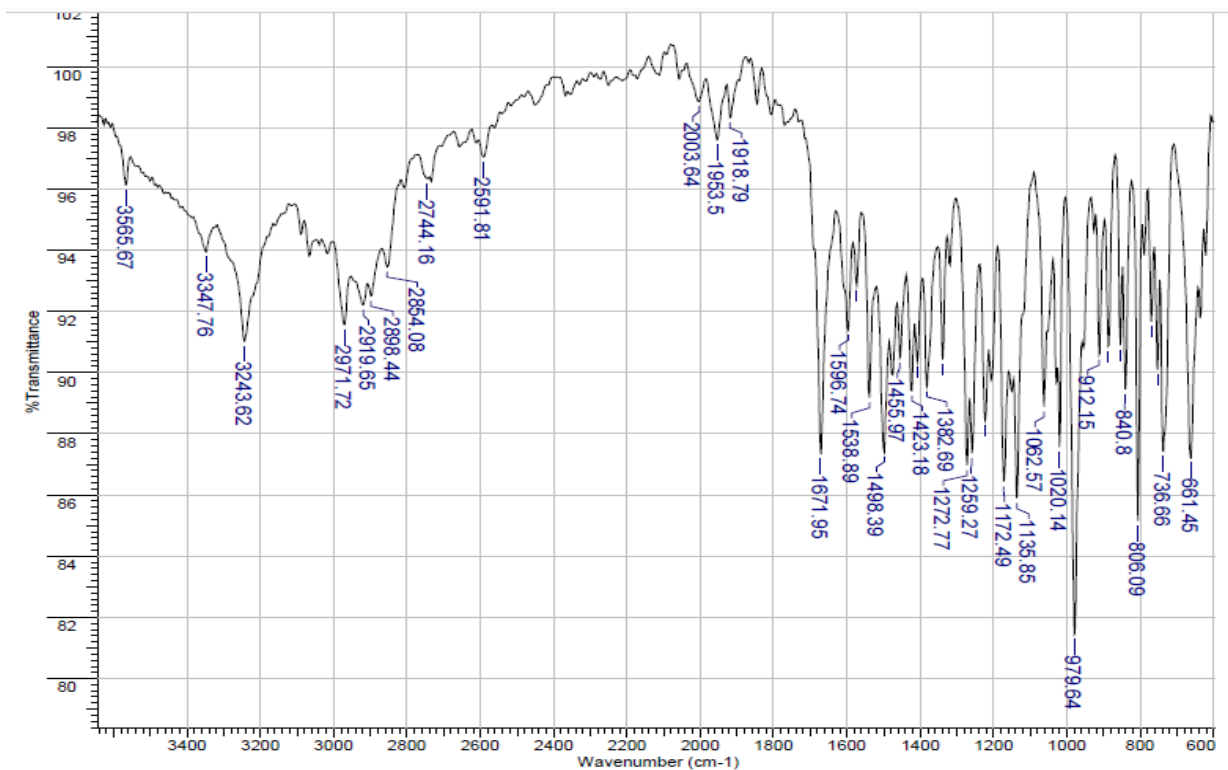
**9.2.26. (E)-N'-(3-metoxi-4-((3-metilbut-2-en-1-il)oxi)bencilideno) pirazina-2-carbohidracida (59)**

El derivado de bases de Schiff **59** se obtuvo mediante condensación de 1 mmol del aldehído **3** con 1 mmol de la hidracida **35** en etanol a reflujo por 4-6 horas. El producto se obtuvo al precipitar la reacción con agua fría, se filtró el solvente, se lavó con agua/etanol frío y se dejó secar para obtener un sólido color crema aperlado. Rf 0.66 (cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 90:8:2); m.p. 153-156 °C. IR  $\tilde{\nu}$  3243, 2971, 1953, 1671, 1498, 1272, 1259, 1172, 1135, 1020, 979, 806, 736, 661  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 1.70 (s, 3H, CH=C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.74 (s, 3H, CH=C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.56 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H, H-1'''), 5.43 (dddt,  $J$  = 8.2, 5.6, 2.8, 1.4 Hz, 1H, H-2'''), 7.04 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, H-5''), 7.17 (dd,  $J$  = 8.3, 1.9 Hz, 1H, H-6''), 7.34 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H, H-2''), 8.55 (s, 1H, CH=N), 8.77 (dd,  $J$  = 2.5, 1.5 Hz, 1H, H-5'), 8.91 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H, H-3'), 9.25 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H, H-6'), 12.15 (s, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 18.01(CH=C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.44 (CH=C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 55.44 (OCH<sub>3</sub>), 64.94 (C-1'''), 108.41 (C-2''), 112.68 (C-5''), 119.70 (C-2'''), 122.18 (C-6''), 126.75 (C-1''), 137.46 (C-3'''), 143.31 (C-5'), 144.05 (C-6'), 144.79 (C-2'), 147.74 (C-3'), 149.32 (C-3''), 150.06 (C=N), 150.16 (C-4''), 159.29 (C-1).



PVina-pirazina F4-10.11.fid



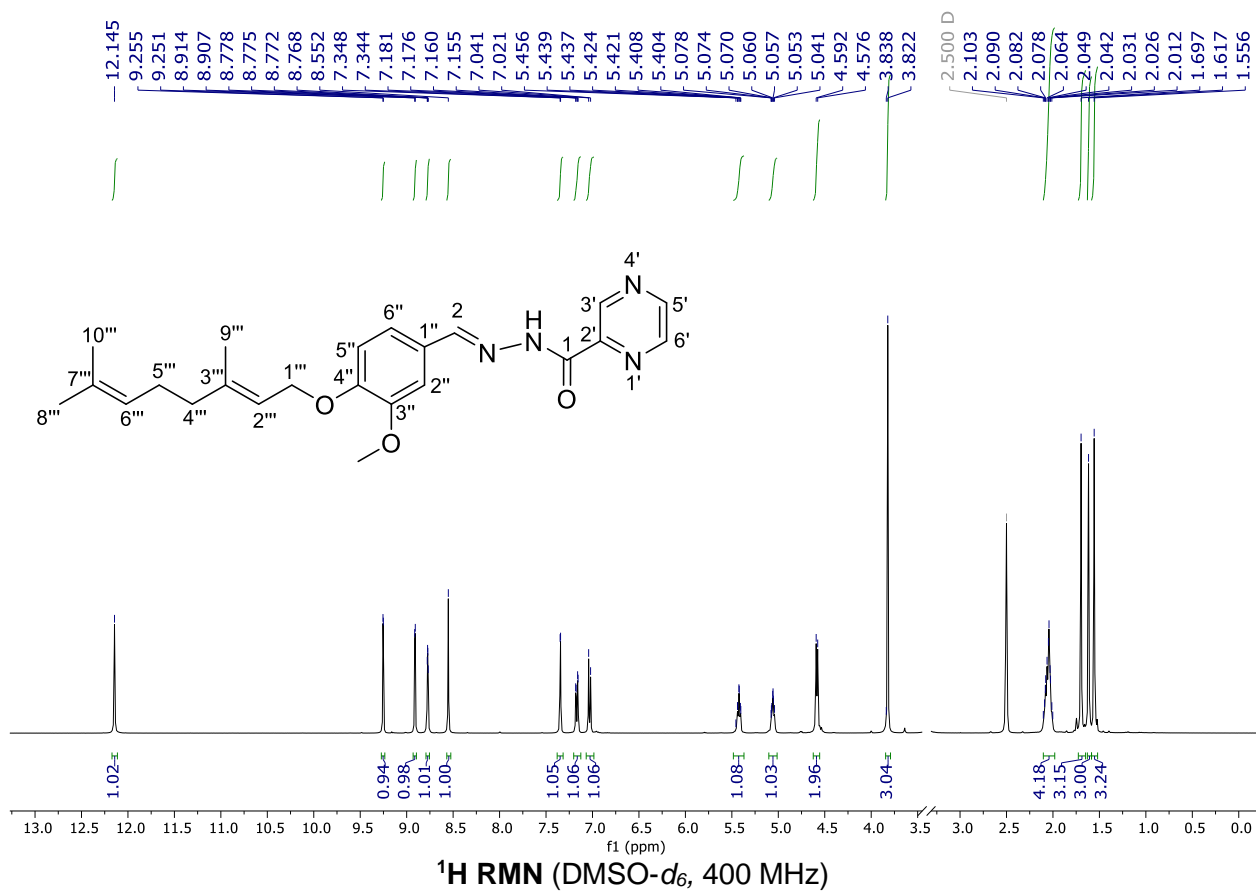


FT-IR espectro de 59

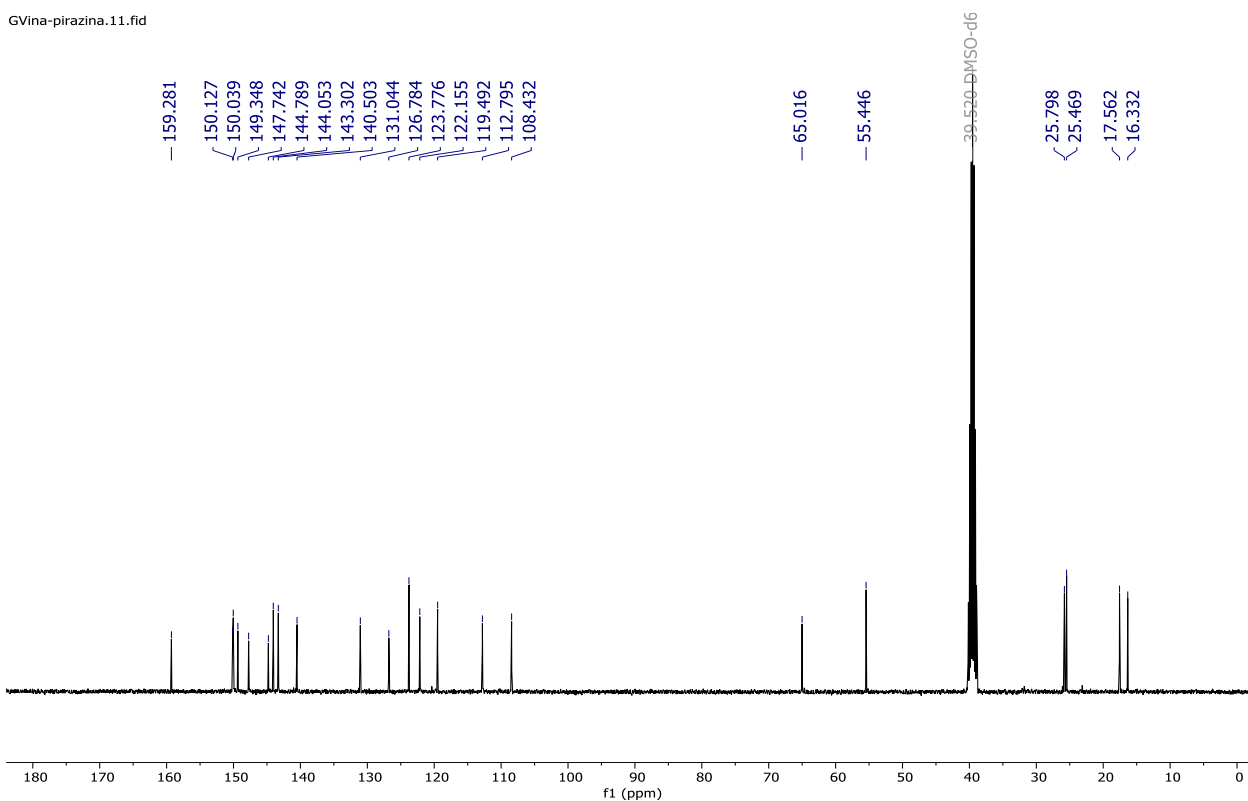
**9.2.27. *N'*-((*E*)-4-(((*E*)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)oxi)-3-metoxibencilideno)pirazina-2-carbohidracida (60)**

El derivado de bases de Schiff **60** se obtuvo mediante condensación de 1 mmol del aldehído **5** con 1 mmol de la hidracida **35** en etanol a reflujo por 4-6 horas. El producto se obtuvo al precipitar la reacción con agua fría, se filtró el solvente, se lavó con agua/etanol frío y se dejó secar para obtener un sólido blanco. Rf 0.69 (cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 90:8:2); m.p. 132-136 °C. IR  $\bar{\nu}$  3241, 2969, 2923, 1670, 1596, 1538, 1498, 1423, 1380, 1270, 1259, 1170, 1135, 1020, 977, 806, 736, 661  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  = 1.56 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.62 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.70 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.97 – 2.12 (m, 4H, H-4''' y H-5'''), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.58 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 2H, H-1'''), 5.06 (dddt,  $J$  = 6.5, 6.1, 3.3 Hz, 1H, H-6'''), 5.43 (dddt,  $J$  = 6.8, 4.2 Hz, 1H, H-2'''), 7.03 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, H-5''), 7.17 (dd,  $J$  = 8.3, 1.9 Hz, 1H, H-6''), 7.35 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H, H-2''), 8.55 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ), 8.77 (dd,  $J$  = 2.5, 1.5 Hz, 1H, H-5'), 8.91 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H, H-3'), 9.25 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H, H-6'), 12.14 (s, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  = 16.33 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 17.56 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.47 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.80 (C-4''' o C-5'''), 38.90 (C-4''' o C-5'''), 55.45 ( $\text{OCH}_3$ ), 65.02 (C-1'''), 108.43 (C-2''), 112.80 (C-5''), 119.49 (C-2'''), 122.15 (C-6''), 123.78 (C-6'''),

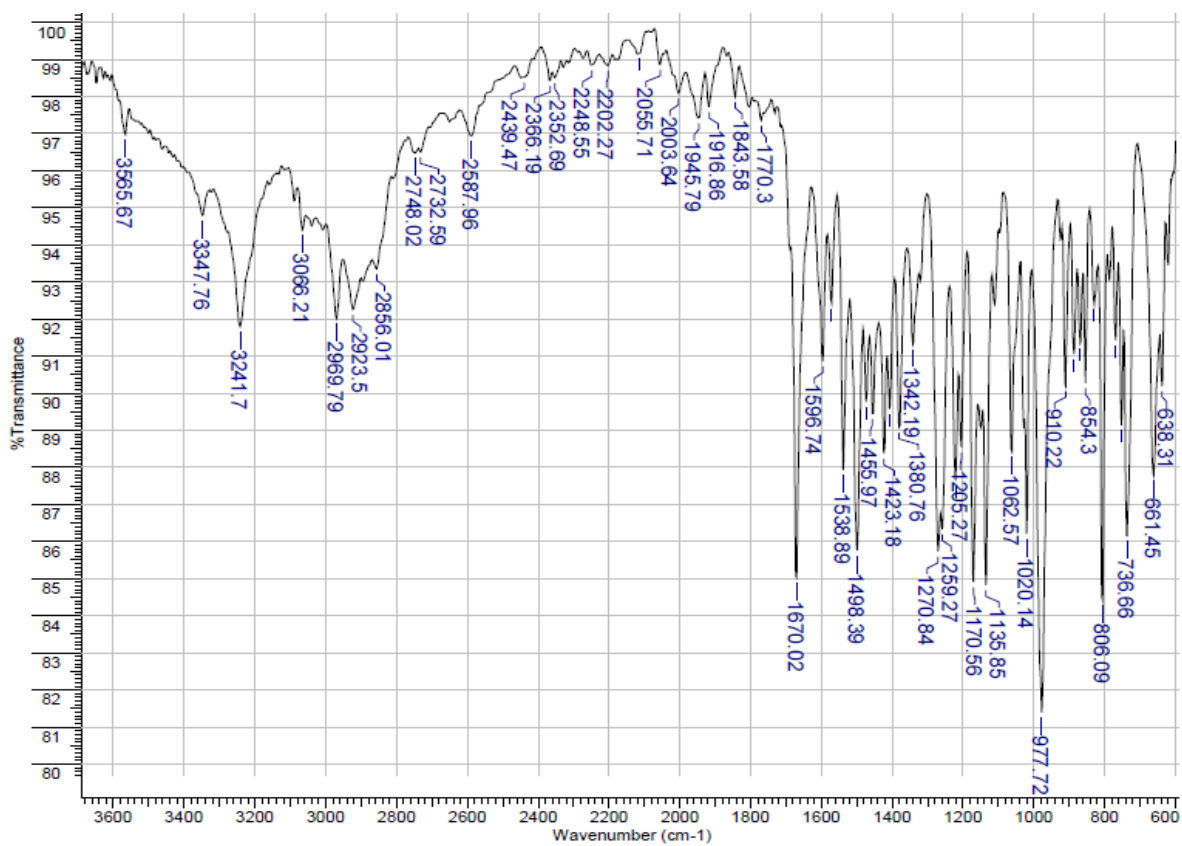
126.78 (C-1''), 131.04 (C-7'''), 140.50 (C-3'''), 143.30 (C-5'), 144.05 (C-6'), 144.79 (C-2'),  
147.74 (C-3'), 149.35 (C-3''), 150.04 (C=N), 150.13 (C-4''), 159.28 (C-1).



GVina-pirazina.11.ftd



<sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 101 MHz)



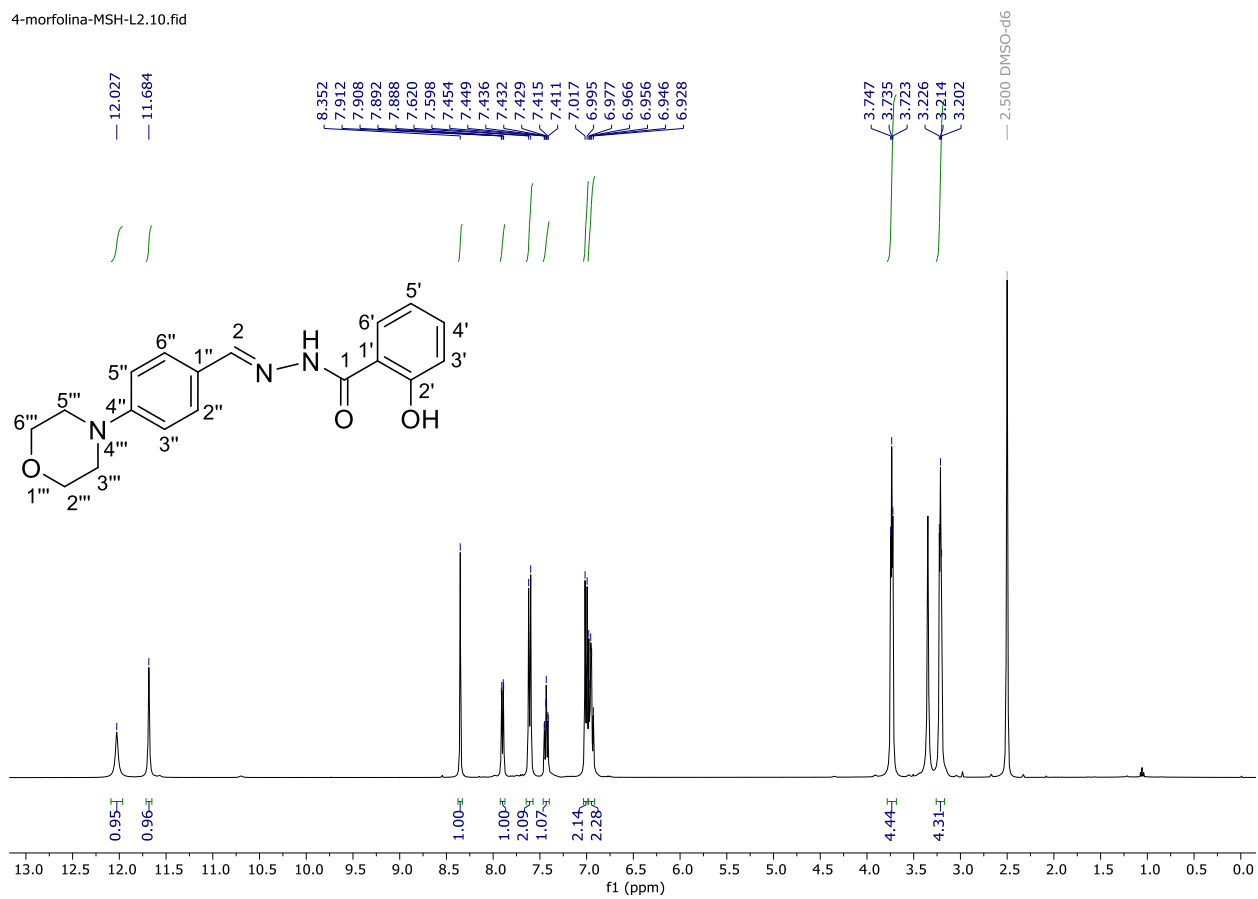
FT-IR espectro de 60



**9.2.28. (E)-2-hidroxi-N'-(4-morfolinobencilideno) benzohidracida (61)**

El derivado de bases de Schiff **61** se obtuvo mediante condensación de 1 mmol del aldehído **37** con 1 mmol de la hidracida **36** en etanol a reflujo por 4-6 horas. El producto se obtuvo al precipitar la reacción con agua fría, se filtró el solvente, se lavó con agua/etanol frío y se dejó secar para obtener un sólido amarillo pálido. Rf 0.57 (cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 90:8:2); m.p. 187-191 °C. IR  $\tilde{\nu}$  3295, 2865, 2829, 1670, 1602, 1509, 1232, 1185, 1118, 1020, 925, 813, 773, 651  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 3.21 (t,  $J$  = 4.9 Hz, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.73 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 4H,  $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ), 6.92 – 6.98 (m, 2H, H-5' y H-6'), 7.01 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H, H-3'' y H-5''), 7.40 – 7.46 (m, 1H, H-4'), 7.61 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H, H-2'' y H-6''), 7.90 (dd,  $J$  = 8.0, 1.7 Hz, 1H, H-3'), 8.35 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ), 11.68 (s, 1H, NH), 12.03 (s, 1H, OH).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 47.58 ( $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 66.15 ( $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ ), 114.52 (C-3'' y C-5''), 115.97 (C-1'), 117.50 (C-5' o C-6'), 119.20 (C-5' o C-6'), 124.34 (C-1''), 128.56 (C-3'), 128.81 (C-2'' y C-6''), 133.98 (C-4'), 149.44 (C=N), 152.59 (C-4''), 159.30 (C-2'), 164.79 (C-1).

4-morfolina-MSH-L2.10.fid



<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)

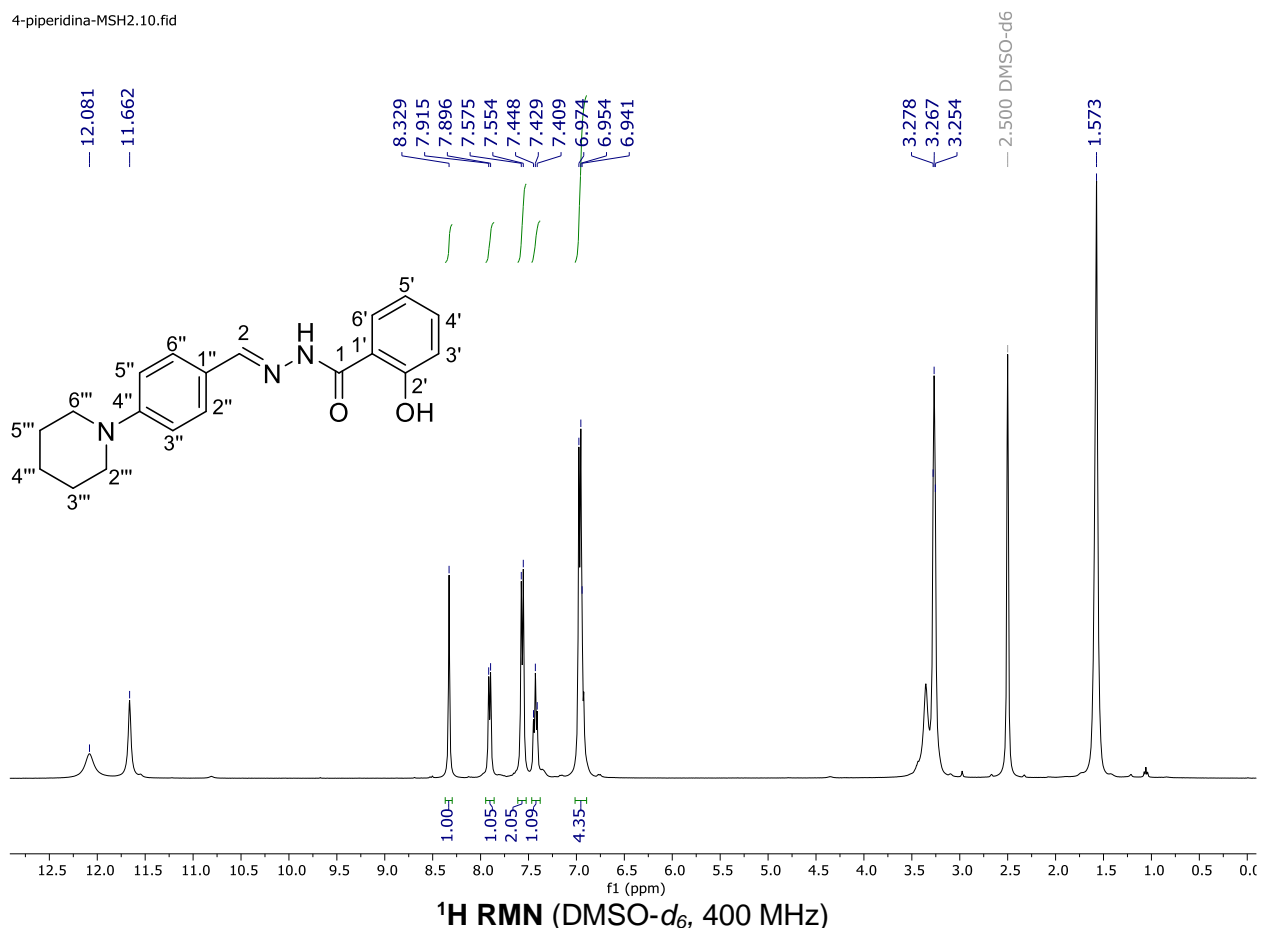




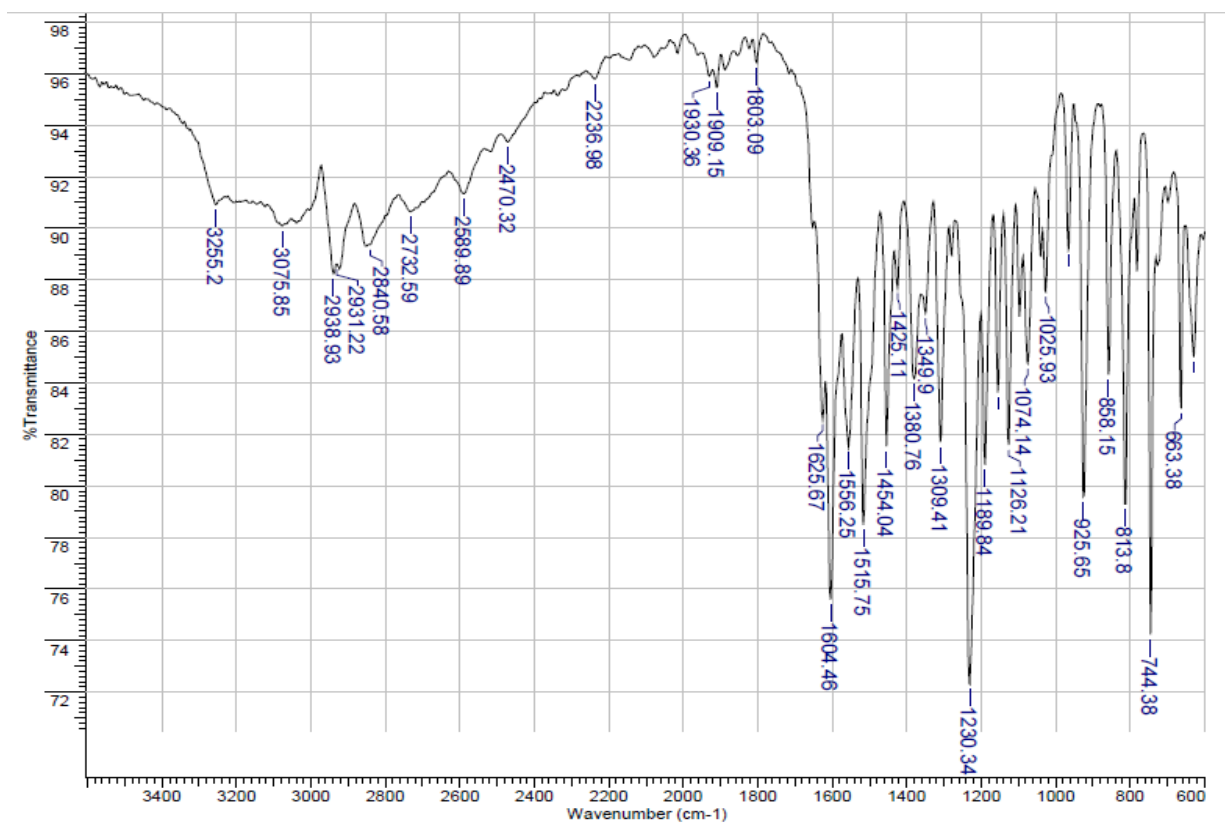
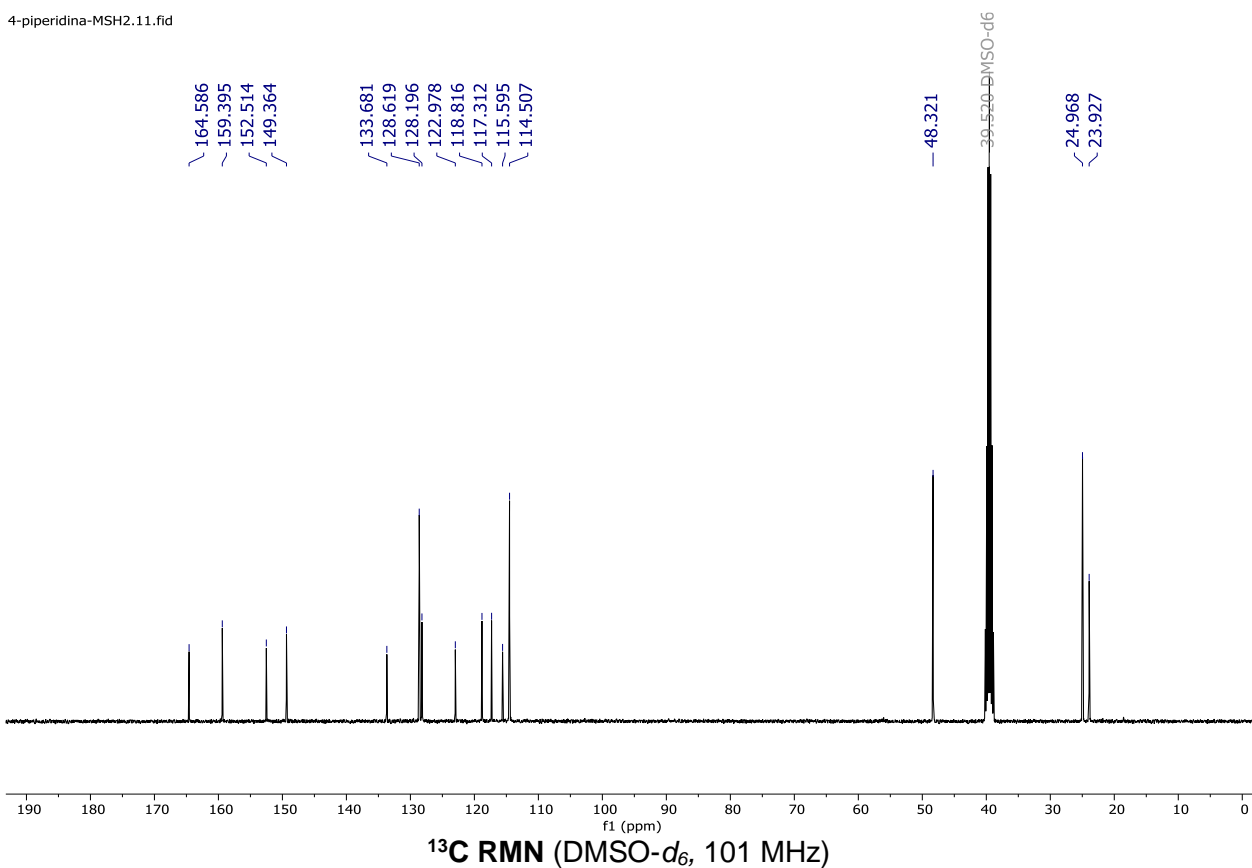
### 9.2.29. (*E*)-2-hidroxi-*N'*-(4-(piperidin-1-il)bencilideno) benzohidracida (**62**)

El derivado de bases de Schiff **62** se obtuvo mediante condensación de 1 mmol del aldehído **38** con 1 mmol de la hidracida **36** en etanol a reflujo por 4-6 horas. El producto se obtuvo al precipitar la reacción con agua fría, se filtró el solvente, se lavó con agua/etanol frío y se dejó secar para obtener un sólido amarillo miel. Rf 0.62 (cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 90:8:2); m.p. 210-214 °C. IR  $\tilde{\nu}$  3256, 3075, 2938, 1604, 1515, 1454, 1309, 1230, 1126, 1025, 925, 858, 813, 744, 663  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  = 1.48 – 1.68 (m, 6H, H-3''', H-4''' y H-5'''), 3.18 – 3.31 (m, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 6.96 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 4H, H-5', H-6', H-3'' y H-5''), 7.43 (m, 1H, H-4'), 7.56 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H, H-2'' y H-6''), 7.91 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H, H-3'), 8.33 (s, 1H, CH=N), 11.66 (s, 1H, NH), 12.08 (s, 1H, OH).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  = 23.93 y 24.97 (C-3''', C-4''' y C-5'''), 48.32 ( $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 114.51 (C-3'' y C-5''), 115.60 (C-1'), 117.31 (C-5' o C-6'), 118.82 (C-5' o C-6'), 122.98 (C-1''), 128.20 (C-3'), 128.62 (C-2'' y C-6''), 133.68 (C-4'), 149.36 (C=N), 152.51 (C-4''), 159.39 (C-2'), 164.59 (C-1).

4-piperidina-MSH2.10.fid



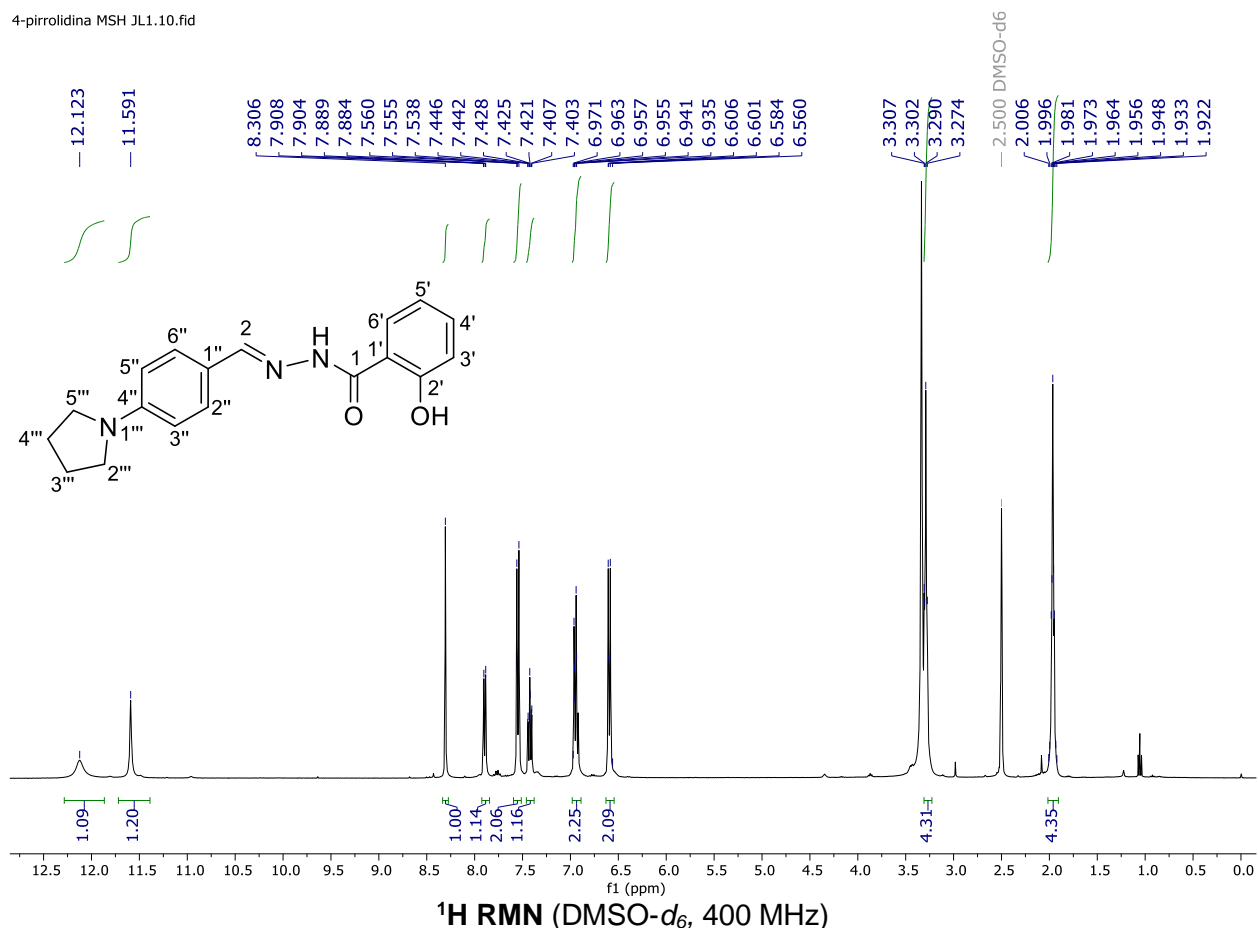
4-piperidina-MSH2.11.fid



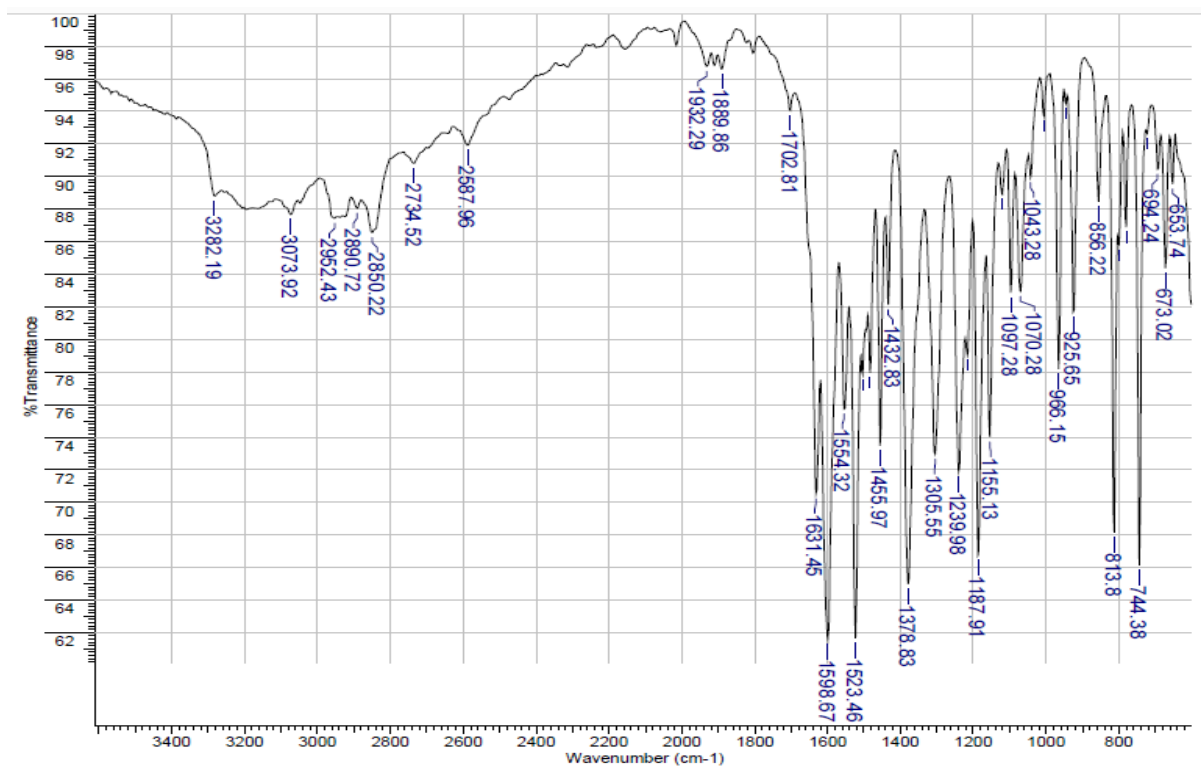
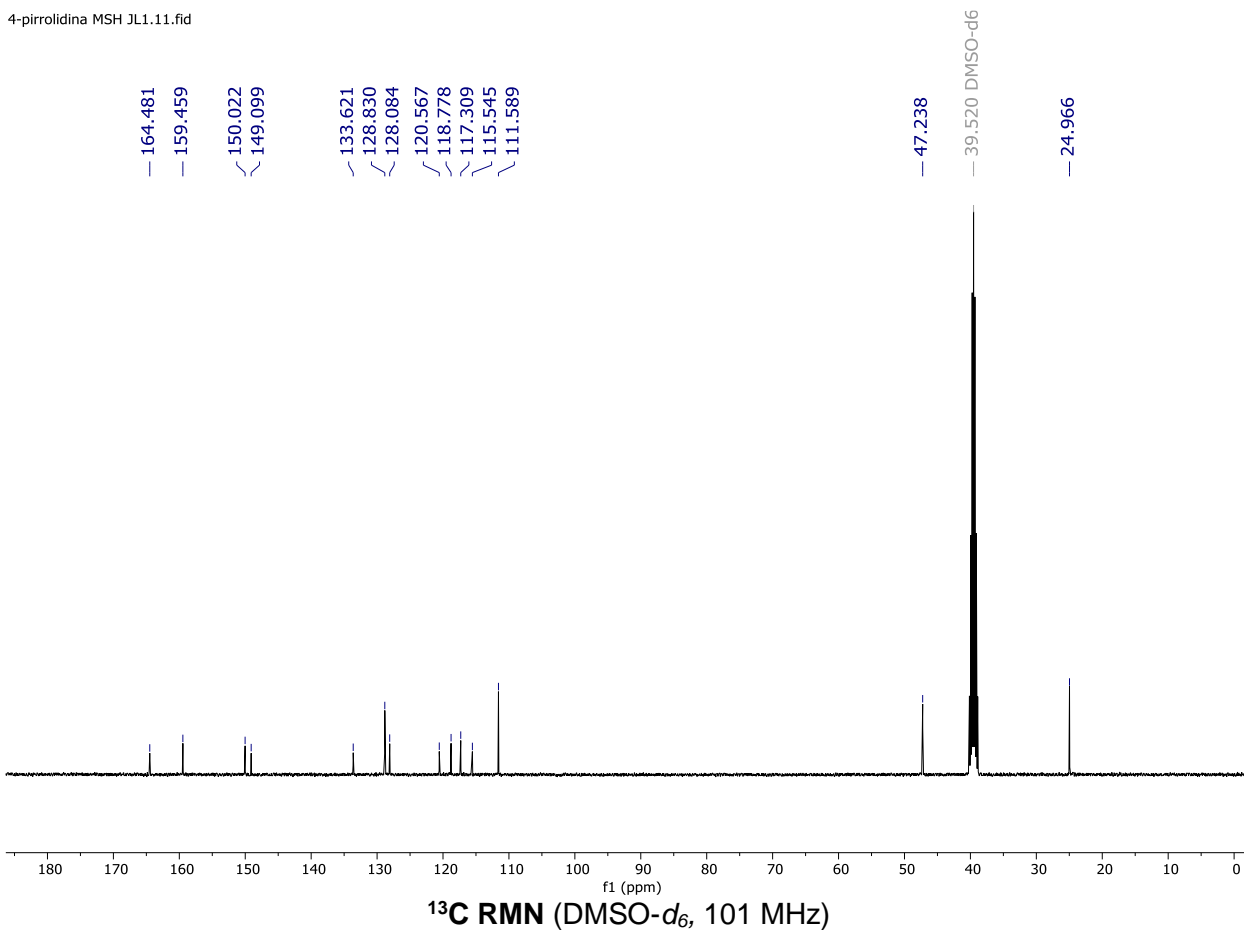
**9.2.30. (E)-2-hidroxi-N'-(4-(pirrolidin-1-il)bencilideno) benzohidracida (63)**

El derivado de bases de Schiff **63** se obtuvo mediante condensación de 1 mmol del aldehído **39** con 1 mmol de la hidracida **36** en etanol a reflujo por 4-6 horas. El producto se obtuvo al precipitar la reacción con agua fría, se filtró el solvente, se lavó con agua/etanol frío y se dejó secar para obtener un sólido amarillo grisáceo. R<sub>f</sub> 0.63 (cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 90:8:2); m.p. 238-241 °C. IR  $\tilde{\nu}$  3282, 3073, 2850, 1631, 1598, 1523, 1455, 1378, 1305, 1239, 1187, 1155, 1070, 966, 925, 813, 744, 673 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 1.91 – 2.01 (m, 4H, H-3''' y H-4'''), 3.24 – 3.32 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 6.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-3'' y H-5''), 6.95 (m, 2H, H-5', H-6'), 7.42 (m, 1H, H-4'), 7.55 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-2'' y H-6''), 7.90 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H, H-3'), 8.31 (s, 1H, CH=N), 11.59 (s, 1H, NH), 12.12 (s, 1H, OH). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 24.97 (C-3''' y C-4'''), 47.24 (N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 111.59 (C-3'' y C-5''), 115.54 (C-1'), 117.31 (C-5' o C-6'), 118.78 (C-5' o C-6'), 120.57 (C-1''), 128.08 (C-3'), 128.83 (C-2'' y C-6''), 133.62 (C-4'), 149.10 (C-4''), 150.02 (C=N), 159.46 (C-2'), 164.48 (C-1).

4-pirrolidina MSH JL1.10.fid



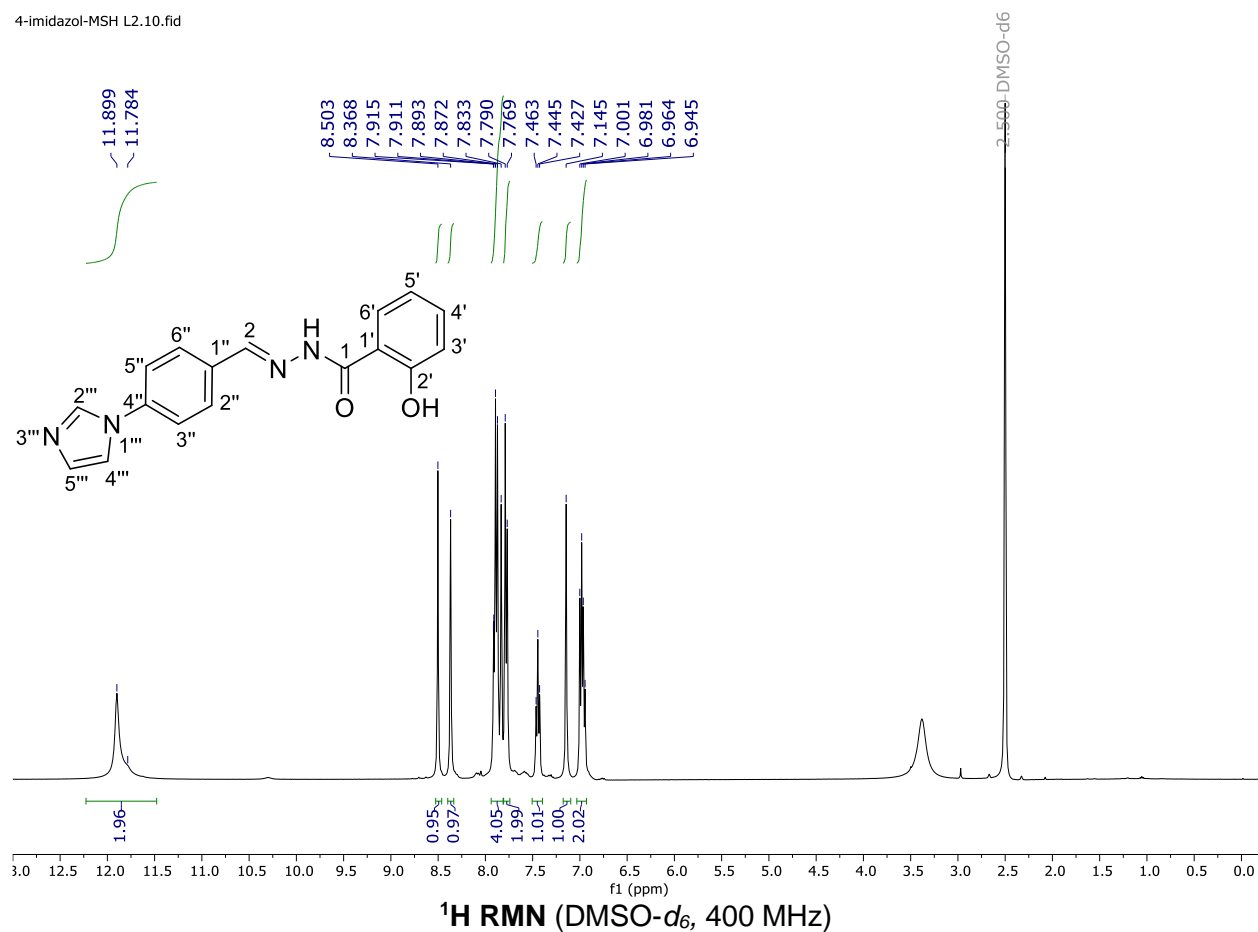
4-pirrolidina MSH JL1.11.fid



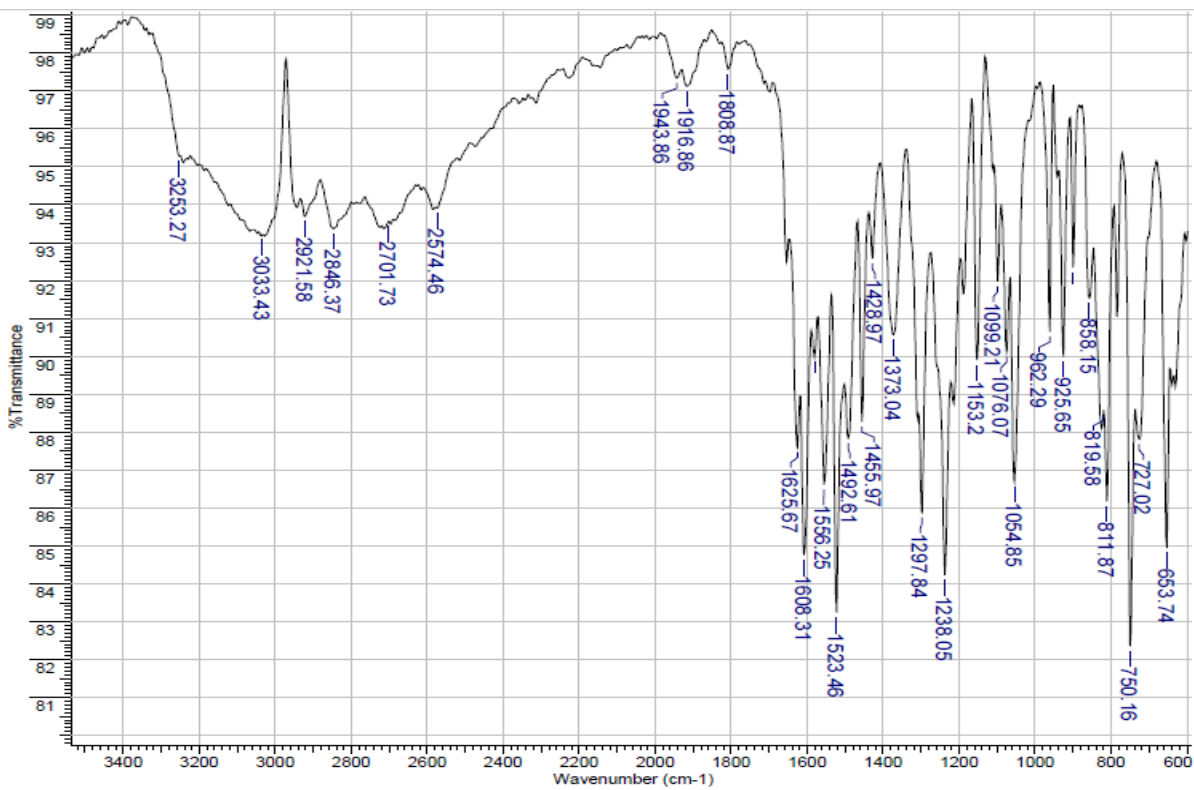
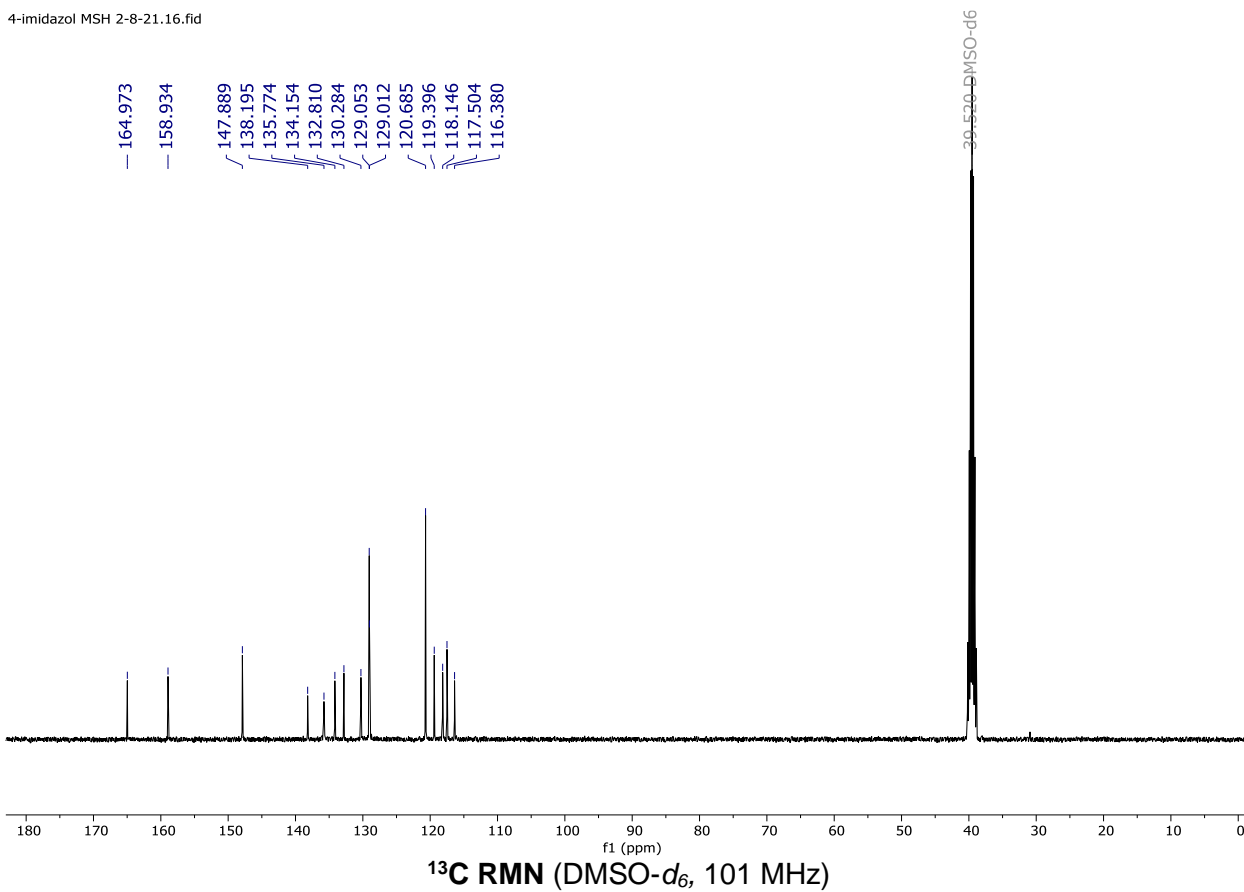
### 9.2.31. (*E*)-*N'*-(4-(1*H*-imidazol-1-*il*)bencilideno)-2-hidroxiacetofenona (**64**)

El derivado de bases de Schiff **64** se obtuvo mediante condensación de 1 mmol del aldehído **40** con 1 mmol de la hidracida **36** en etanol a reflujo por 4-6 horas. El producto se obtuvo al precipitar la reacción con agua fría, se filtró el solvente, se lavó con agua/etanol frío y se dejó secar para obtener un sólido color crema. R<sub>f</sub> 0.32 (cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 90:8:2); m.p. 258-262 °C. IR  $\tilde{\nu}$  3253, 3033, 2701, 1625, 1608, 1523, 1455, 1373, 1297, 1238, 1153, 1054, 925, 811, 750, 653 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 6.93 – 7.02 (m, 2H, H-5' y H-6'), 7.15 (s, 1H, H-2'''), 7.45 (m, 1H, H-4'), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-3'' y H-5''), 7.81 – 7.94 (m, 4H, H-2'', H-6'', H-3' y H-5'''), 8.37 (s, 1H, H-4'''), 8.50 (s, 1H, CH=N), 11.78 (s, 1H, NH), 11.90 (s, 1H, OH). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 116.38 (C-1') , 117.50 (C-5' o C-6'), 118.15 (C-5'''), 119.40 (C-5' o C-6'), 120.69 (C-3'' y C-5''), 129.01 (C-3'), 129.05 (C-2'' y C-6''), 130.28 (C-2'''), 132.81 (C-1''), 134.15 (C-4'), 135.77 (C-4'''), 138.20 (C-4''), 147.89 (C=N), 158.93 (C-2'), 164.97 (C-1).

4-imidazol-MSH L2.10.fid



4-imidazol MSH 2-8-21.16.fid

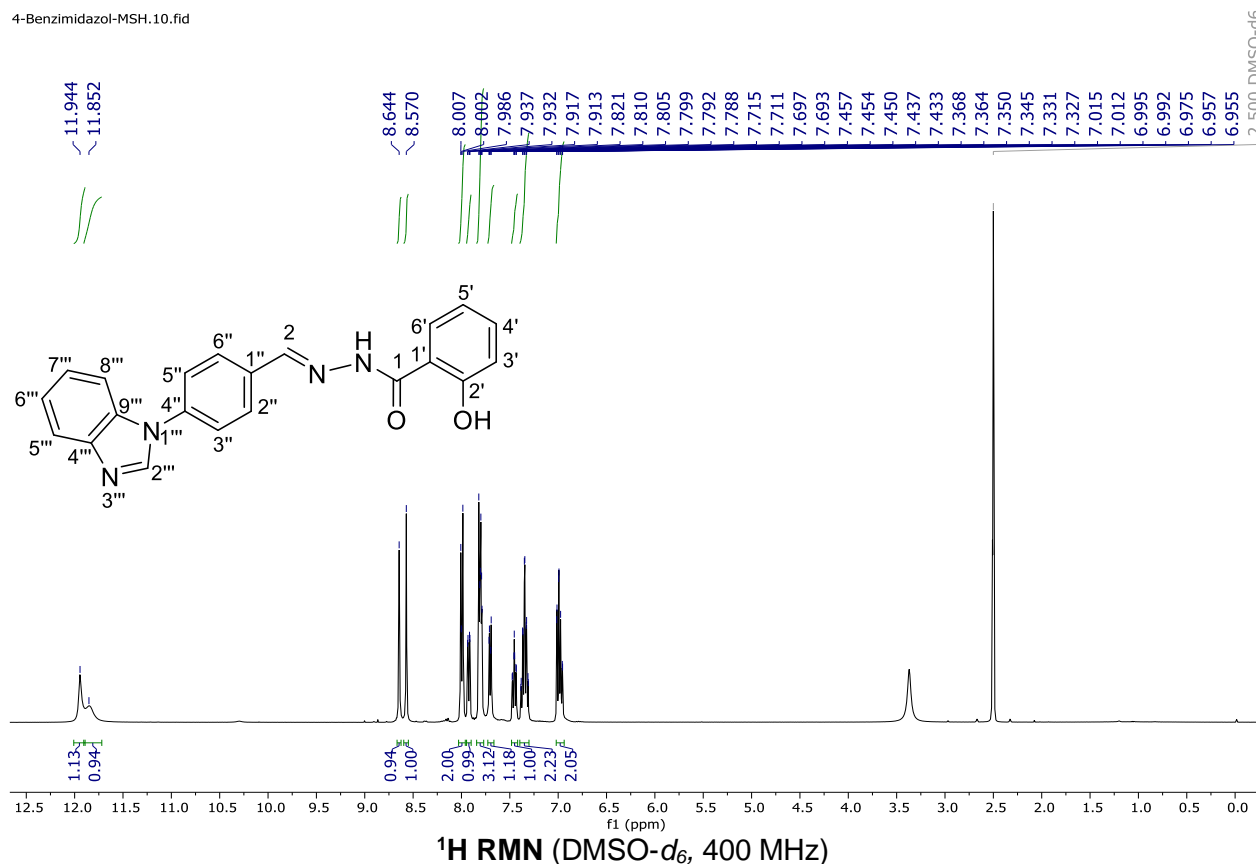


FT-IR espectro de 64

**9.2.32. (E)-N'-(4-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)encilideno)-2-hidroxibenzohidracida (65)**

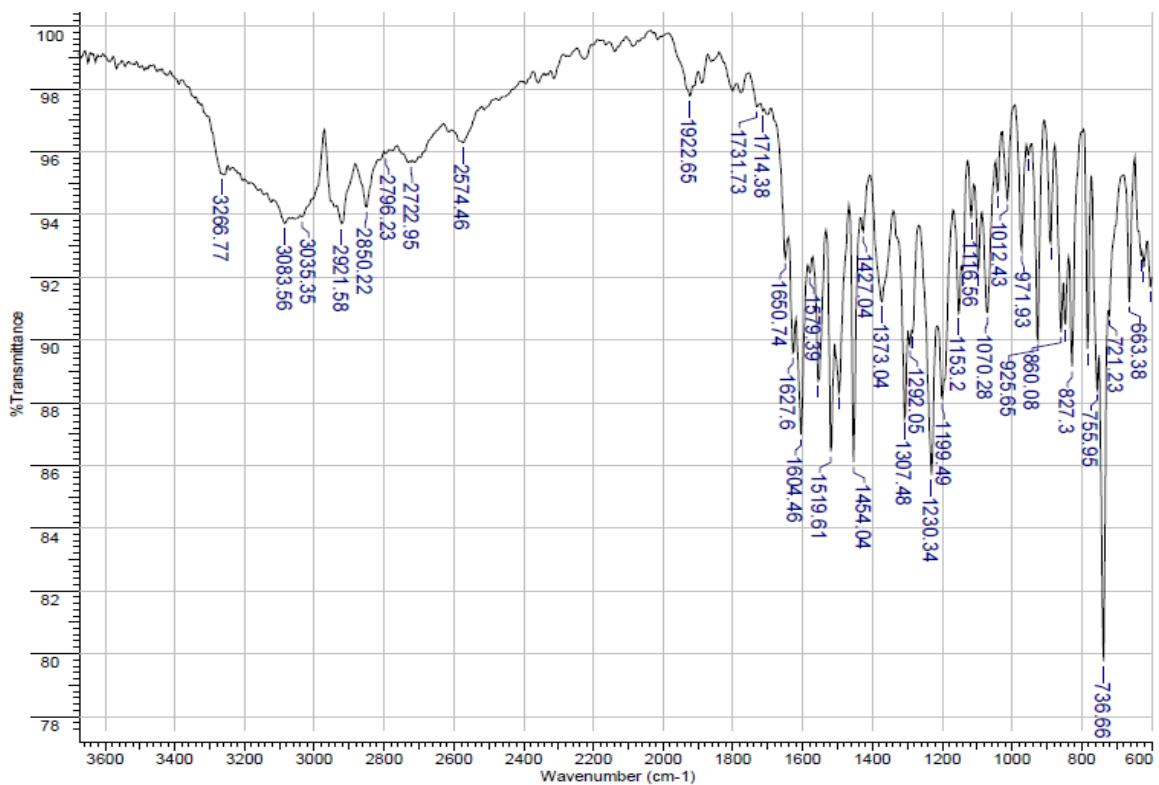
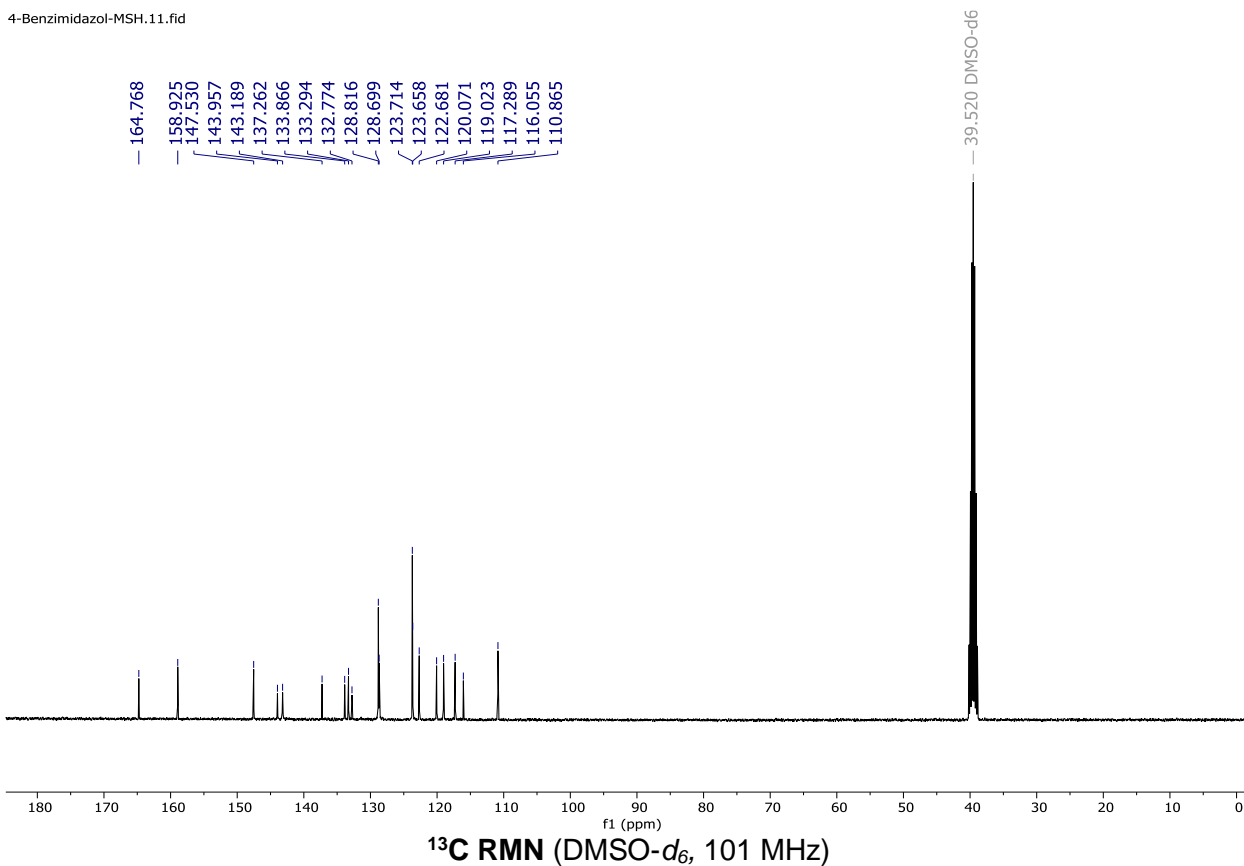
El derivado de bases de Schiff **65** se obtuvo mediante condensación de 1 mmol del aldehído **41** con 1 mmol de la hidracida **36** en etanol a reflujo por 4-6 horas. El producto se obtuvo al precipitar la reacción con agua fría, se filtró el solvente, se lavó con agua/etanol frío y se dejó secar para obtener un sólido color crema. R<sub>f</sub> 0.44 (cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 90:8:2); m.p. 210-213 °C. IR  $\bar{\nu}$  3266, 3083, 2921, 1627, 1604, 1519, 1454, 1373, 1307, 1230, 1070, 860, 736, 663 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 6.94 – 7.02 (m, 2H, H-5' y H-6'), 7.35 (pd, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 2H, H-6''' y H-7'''), 7.42 – 7.48 (m, 1H, H-4'), 7.68 – 7.73 (m, 1H, H-8'''), 7.78 – 7.84 (m, 3H, H-3', H-3'' y H-5''), 7.92 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H, H-5'''), 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-2'' y H-6''), 8.57 (s, 1H, CH=N), 8.64 (s, 1H, H-2'''), 11.85 (s, 1H, NH), 11.94 (s, 1H, OH). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 110.86 (C-8'''), 116.05 (C-1'), 117.29 (C-5' o C-6'), 119.02 (C-5' o C-6'), 120.07 (C-3'), 122.68 (C-6''' o C-7'''), 123.66 (C-6''' o C-7'''), 123.71 (C-3'' y C-5''), 128.70 (C-5'''), 128.82 (C-2'' y C-6''), 132.77 (C-4'''), 133.29 (C-1''), 133.87 (C-4'), 137.26 (C-4''), 143.19 (C-2'''), 143.96 (C-9'''), 147.53 (C=N), 158.93 (C-2'), 164.77 (C-1).

4-Benzimidazol-MSH.10.fid





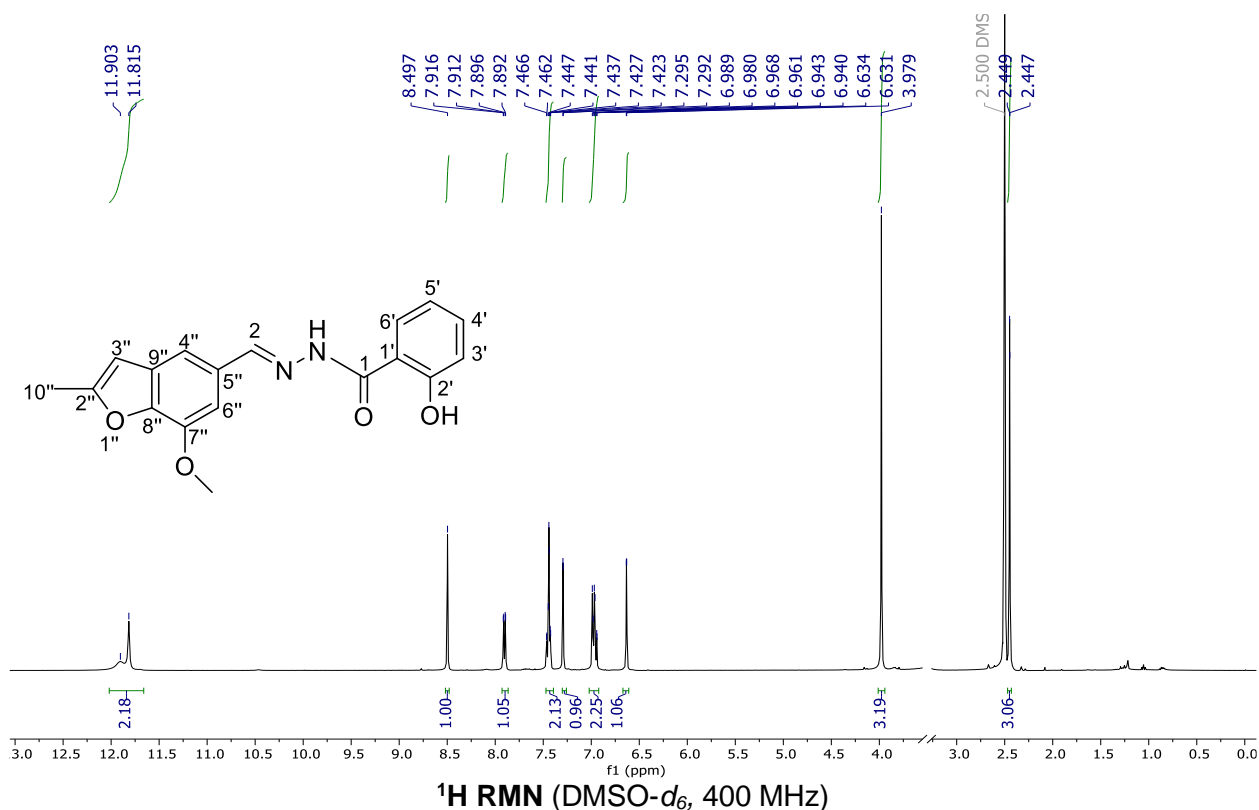
4-Benzimidazol-MSH.11.fid



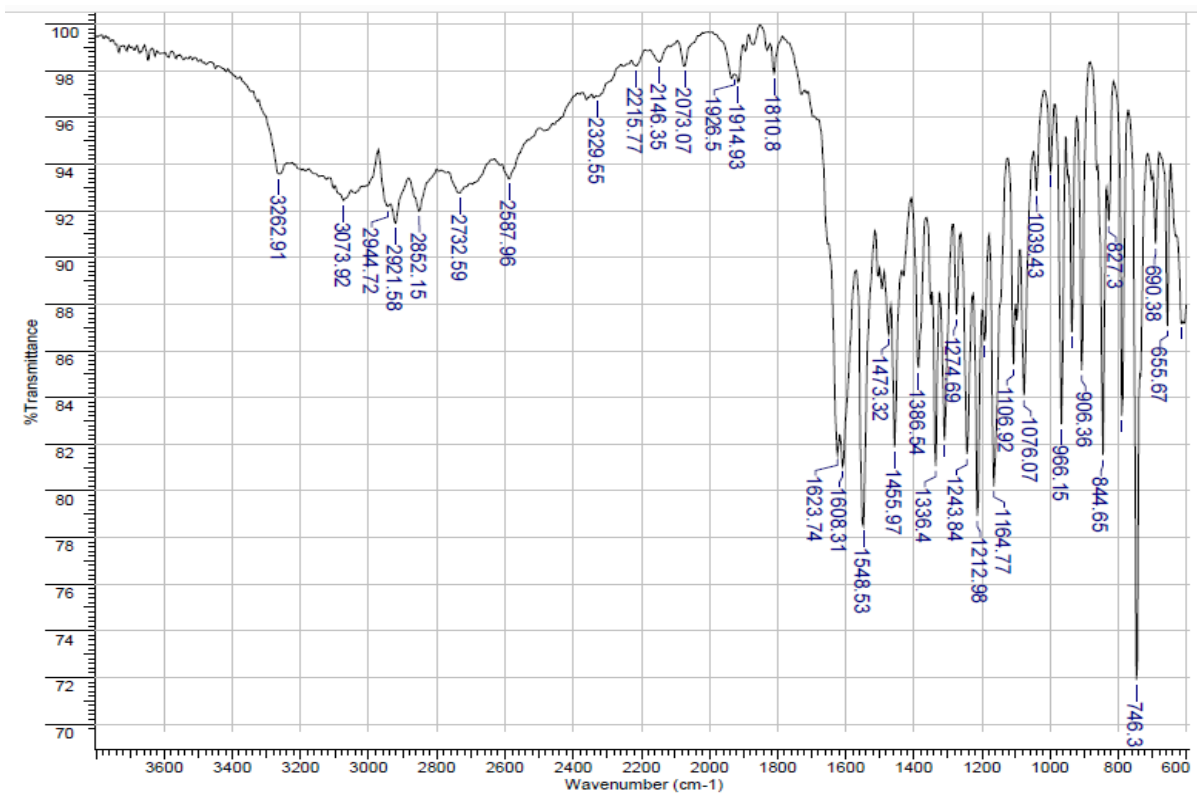
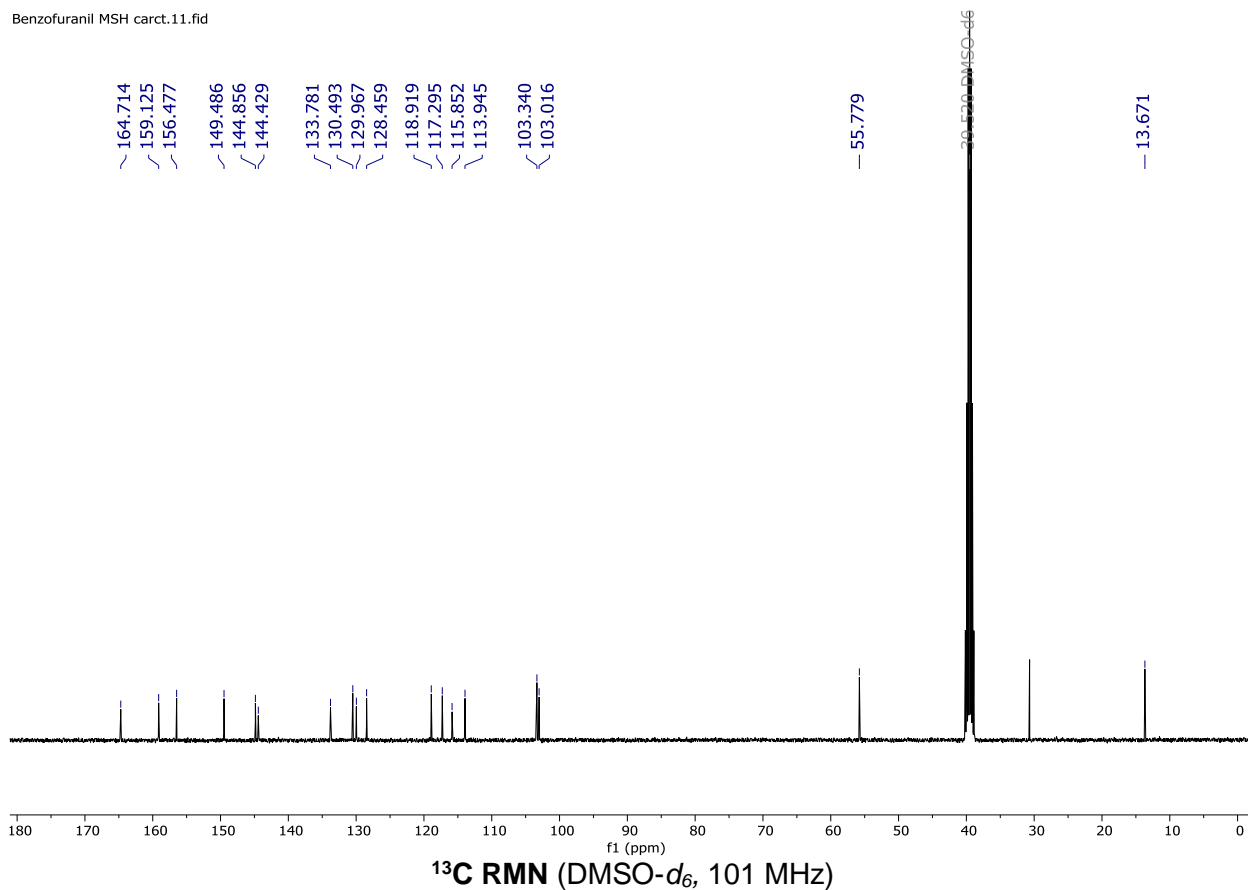
FT-IR espectro de 65

### 9.2.33. (E)-2-hidroxi-N'-((7-metoxi-2-metilbenzofuran-5-il)metilen)benzohidracida (66)

El derivado de bases de Schiff **66** se obtuvo mediante condensación de 1 mmol del aldehído **121** con 1 mmol de la hidracida **36** en etanol a reflujo por 4-6 horas. El producto se obtuvo al precipitar la reacción con agua fría, se filtró el solvente, se lavó con agua/etanol frío y se dejó secar para obtener un sólido blanco marfil. R<sub>f</sub> 0.72 (cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 90:8:2); m.p. 224-228 °C. IR  $\bar{\nu}$  3262, 3073, 2921, 1623, 1608, 1548, 1455, 1386, 1336, 1212, 1164, 1076, 966, 844, 746, 655 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 2.45 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H, H-10''), 3.98 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>), 6.63 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, H-3''), 6.93 – 7.00 (m, 2H, H-5' y H-6'), 7.29 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H-6''), 7.41 – 7.48 (m, 2H, H-4' y H-4''), 7.90 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H, H-3'), 8.50 (s, 1H, CH=N), 11.82 (s, 1H, NH), 11.90 (s, 1H, OH). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 13.67 (C-10''), 55.78 (OCH<sub>3</sub>), 103.02 (C-6''), 103.34 (C-3''), 113.94 (C-4''), 115.85 (C-1'), 117.30 (C-5' o C-6'), 118.92 (C-5' o C-6'), 128.46 (C-3'), 129.97 (C-5''), 130.49 (C-8''), 133.78 (C-4'), 144.43 (C-9''), 144.86 (C-7''), 149.49 (C=N), 156.48 (C-2''), 159.13 (C-2'), 164.71 (C-1).



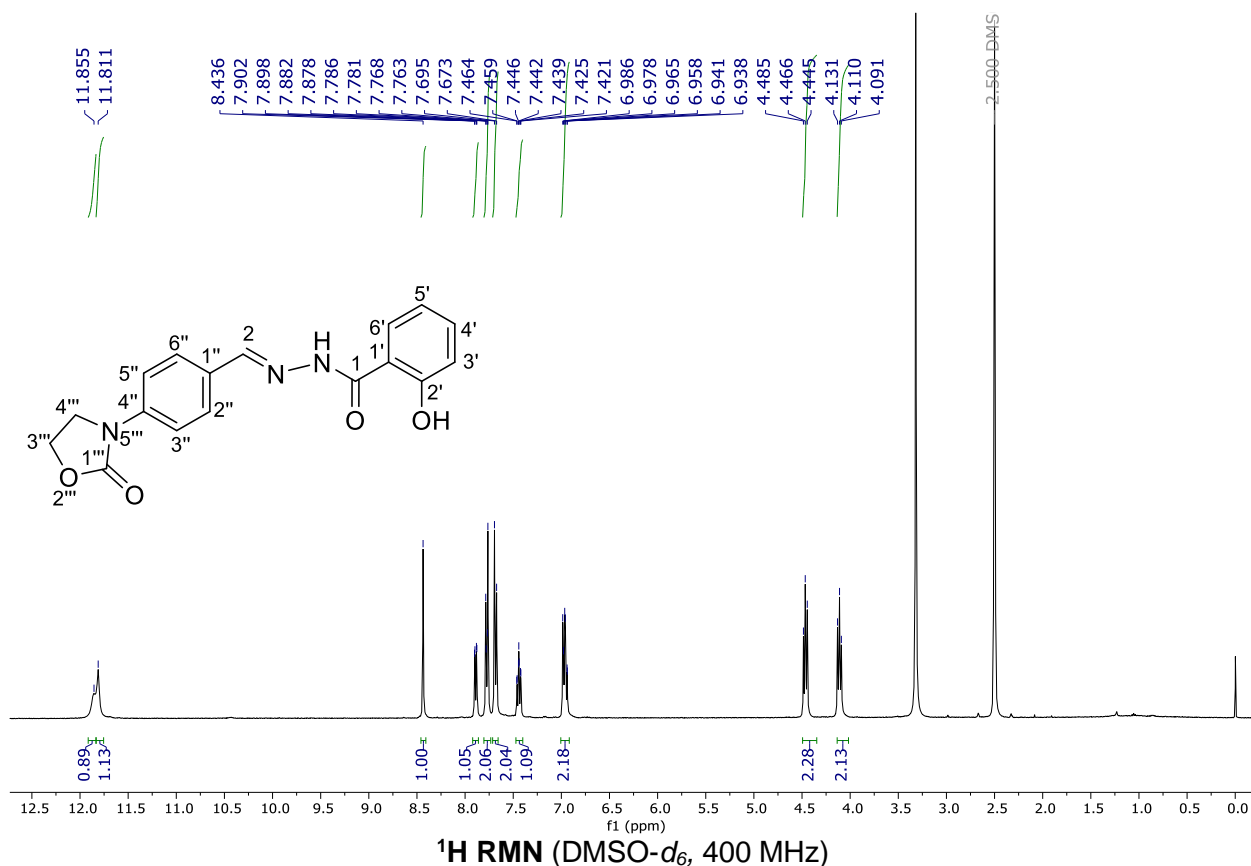
Benzofuranil MSH carct.11.fid



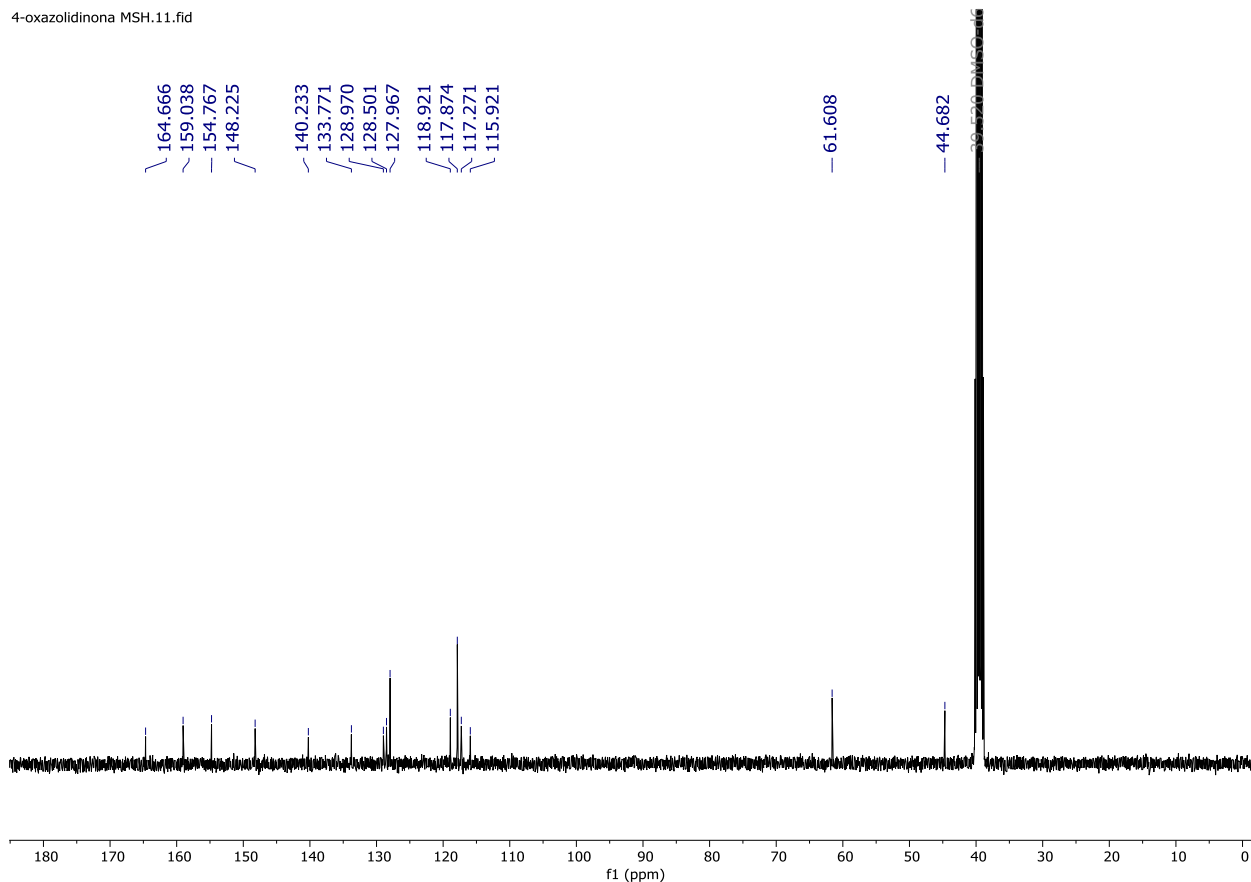
FT-IR espectro de 66

**9.2.34. (*E*)-2-hidroxi-*N'*-4-(2-oxo-3-oxazolidinil)bencilideno benzohidracida (**67**)**

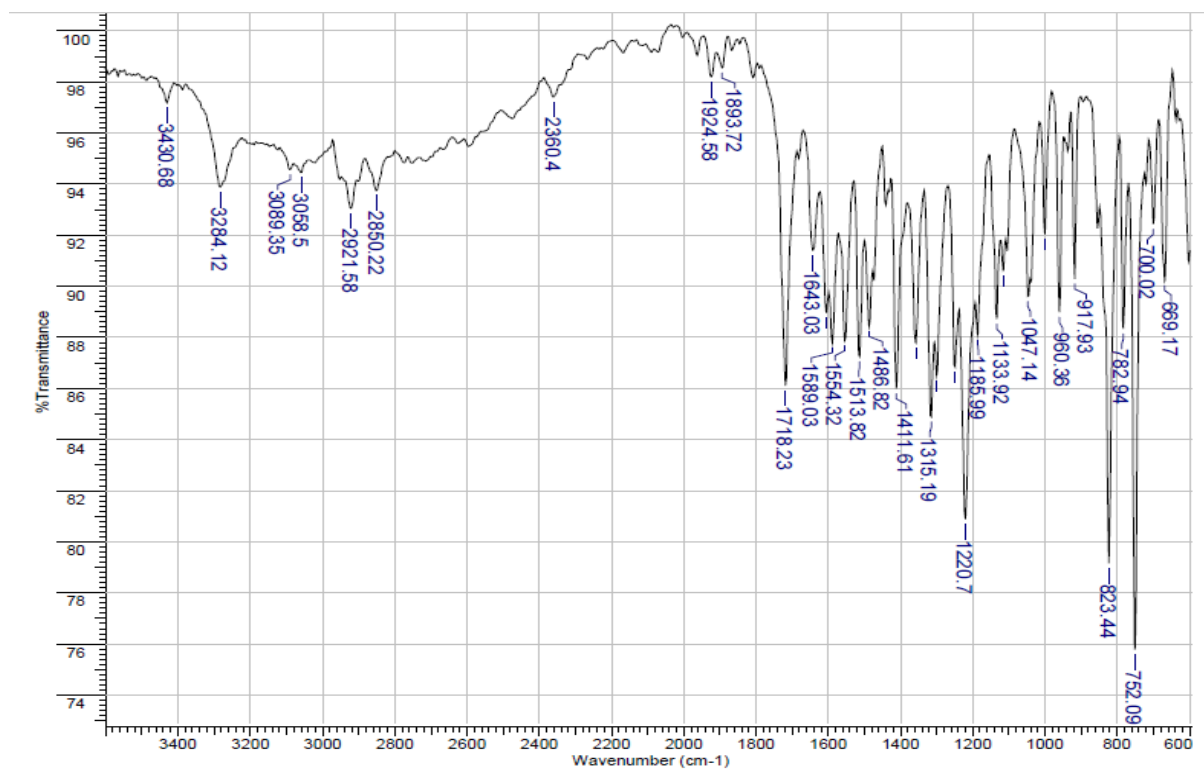
El derivado de bases de Schiff **67** se obtuvo mediante condensación de 1 mmol del aldehído **42** con 1 mmol de la hidracida **36** en etanol a reflujo por 4-6 horas. El producto se obtuvo al precipitar la reacción con agua fría, se filtró el solvente, se lavó con agua/etanol frío y se dejó secar para obtener un sólido amarillo claro. Rf 0.50 (cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 90:8:2); m.p. 263-266 °C. IR  $\tilde{\nu}$  3430, 3284, 2921, 2921, 1924, 1893, 1718, 1589, 1554, 1513, 1411, 1315, 1220, 1047, 960, 823, 752, 669  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  = 4.08 – 4.14 (m, 2H, H-4'''), 4.44 – 4.49 (m, 2H, H-3'''), 6.92 – 7.01 (m, 2H, H-5' y H-6'), 7.41 – 7.47 (m, 1H, H-4'), 7.68 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H, H-3'' y H-5''), 7.77 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H, H-2'' y H-6''), 7.89 (dd,  $J$  = 7.9, 1.7 Hz, 1H, H-3'), 8.44 (s, 1H, CH=N), 11.81 (s, 1H, NH), 11.85 (s, 1H, OH).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  = 44.68 (C-4'''), 61.61 (C-3'''), 115.92 (C-1'), 117.27 (C-5' o C-6'), 117.87 (C-3'' y C-5''), 118.92 (C-5' o C-6'), 127.97 (C-2'' y C-6''), 128.50 (C-3'), 128.97 (C-1''), 133.77 (C-4'), 140.23 (C-4''), 148.22 (C=N), 154.77 (C-1'''), 159.04 (C-2'), 164.67 (C-1).



4-oxazolidinona MSH.11.fid



<sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 101 MHz)



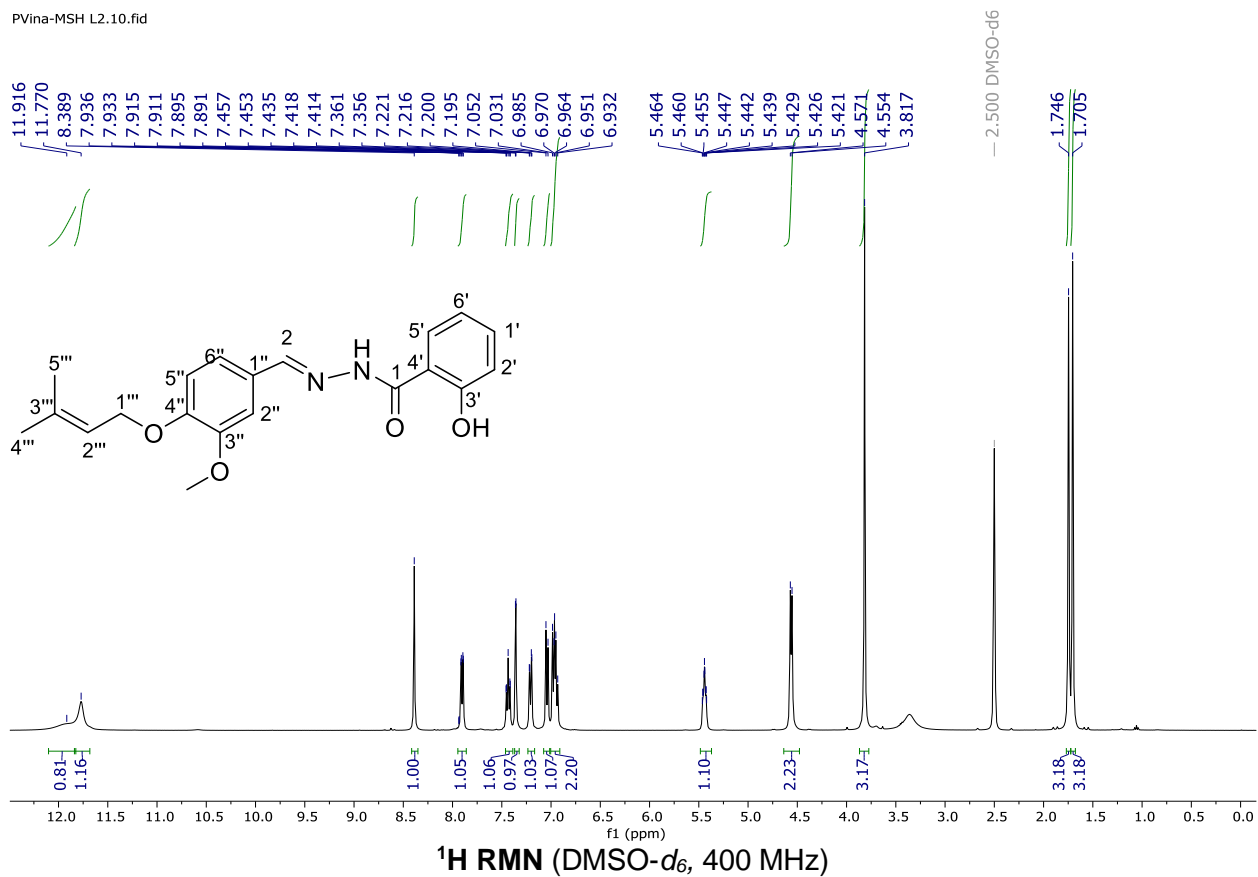
FT-IR espectro de 67



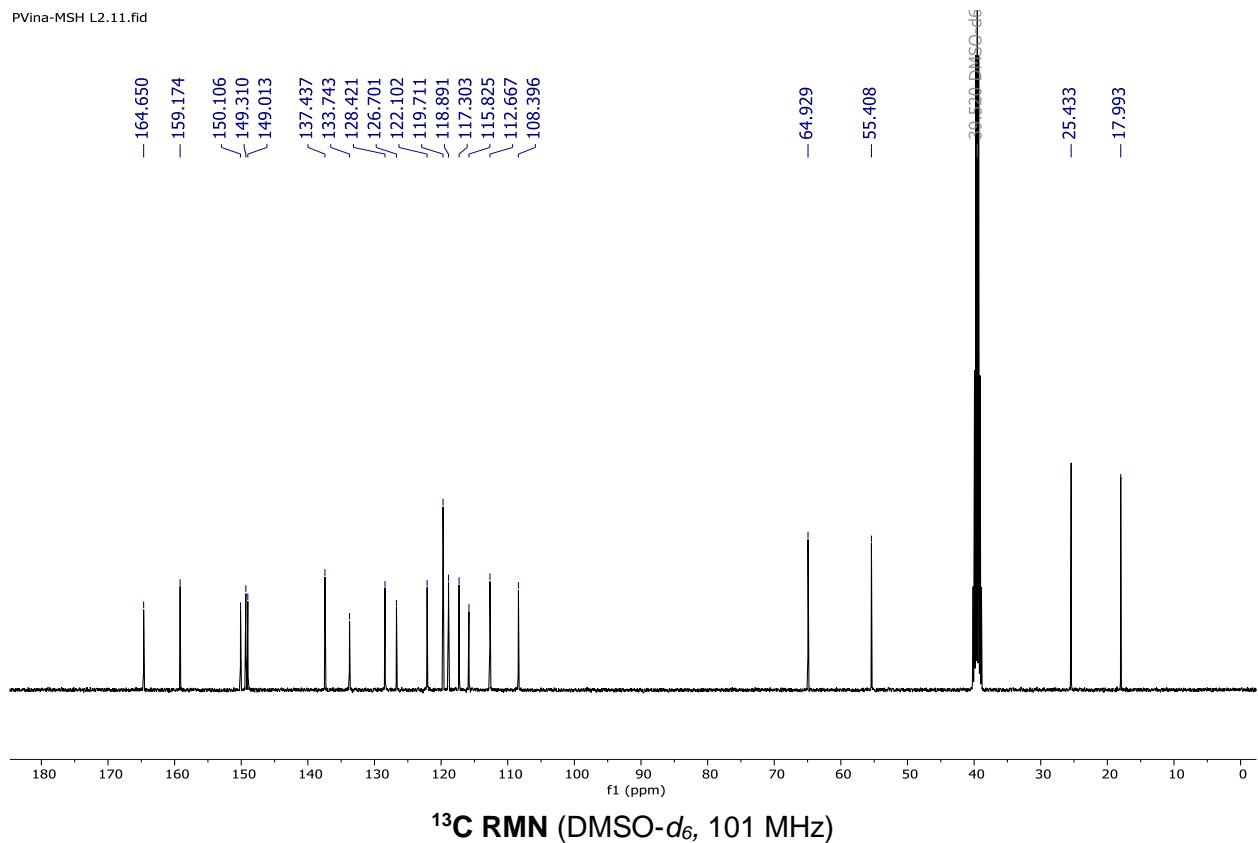
**9.2.35. (E)-2-hidroxi-N'-(3-metoxi-4-((3-metilbut-2-en-1-il)oxi)bencilideno) benzohidracida (68)**

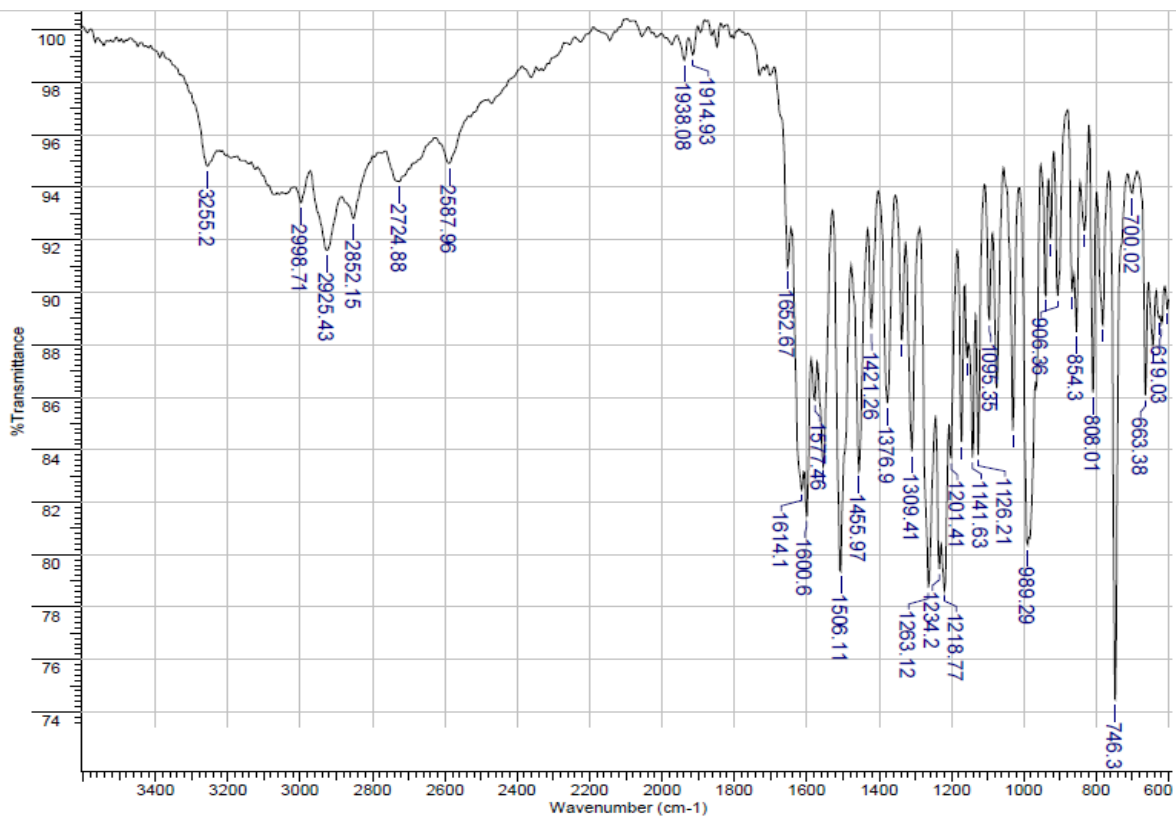
El derivado de bases de Schiff **68** se obtuvo mediante condensación de 1 mmol del aldehído **3** con 1 mmol de la hidracida **36** en etanol a reflujo por 4-6 horas. El producto se obtuvo al precipitar la reacción con agua fría, se filtró el solvente, se lavó con agua/etanol frío y se dejó secar para obtener un sólido blanco aperlado. R<sub>f</sub> 0.66 (cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 90:8:2); m.p. 158-161 °C. IR  $\tilde{\nu}$  3255, 2925, 2587, 1938, 1914, 1614, 1600, 1506, 1455, 1376, 1309, 1263, 1218, 1141, 1126, 989, 808, 746, 663 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 1.70 (s, 3H, CH=C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.75 (s, 3H, CH=C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-1'''), 5.40 – 5.49 (m, 1H, H-2'''), 6.91 – 7.01 (m, 2H, H-5' y H-6'), 7.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-5''), 7.21 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H, H-6''), 7.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-2''), 7.39 – 7.47 (m, 1H, H-4'), 7.90 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H, H-3'), 8.39 (s, 1H, CH=N), 11.77 (s, 1H, NH), 11.92 (s, 1H, OH). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 17.99 (CH=C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.43 (CH=C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 55.41 (OCH<sub>3</sub>), 64.93 (C-1'''), 108.40 (C-2''), 112.67 (C-5''), 115.82 (C-1'), 117.30 (C-5' o C-6'), 118.89 (C-5' o C-6'), 119.71 (C-2'''), 122.10 (C-6''), 126.70 (C-1''), 128.42 (C-3'), 133.74 (C-4'), 137.44 (C-3'''), 149.01 (C-3''), 149.31 (C=N), 150.11 (C-4''), 159.17 (C-2'), 164.65 (C-1).

PVina-MSH L2.10.fid



PVina-MSH L2.11.fid





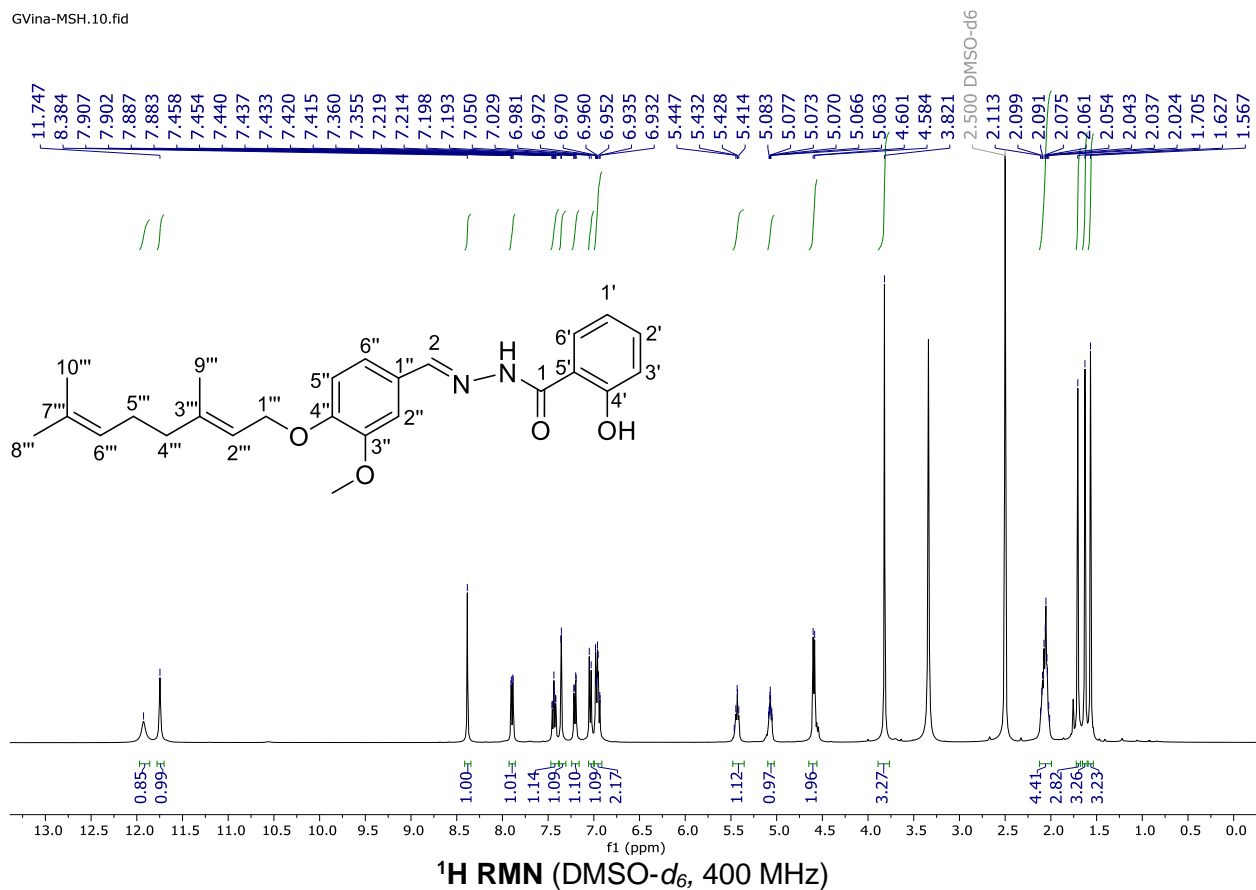
FT-IR espectro de 68



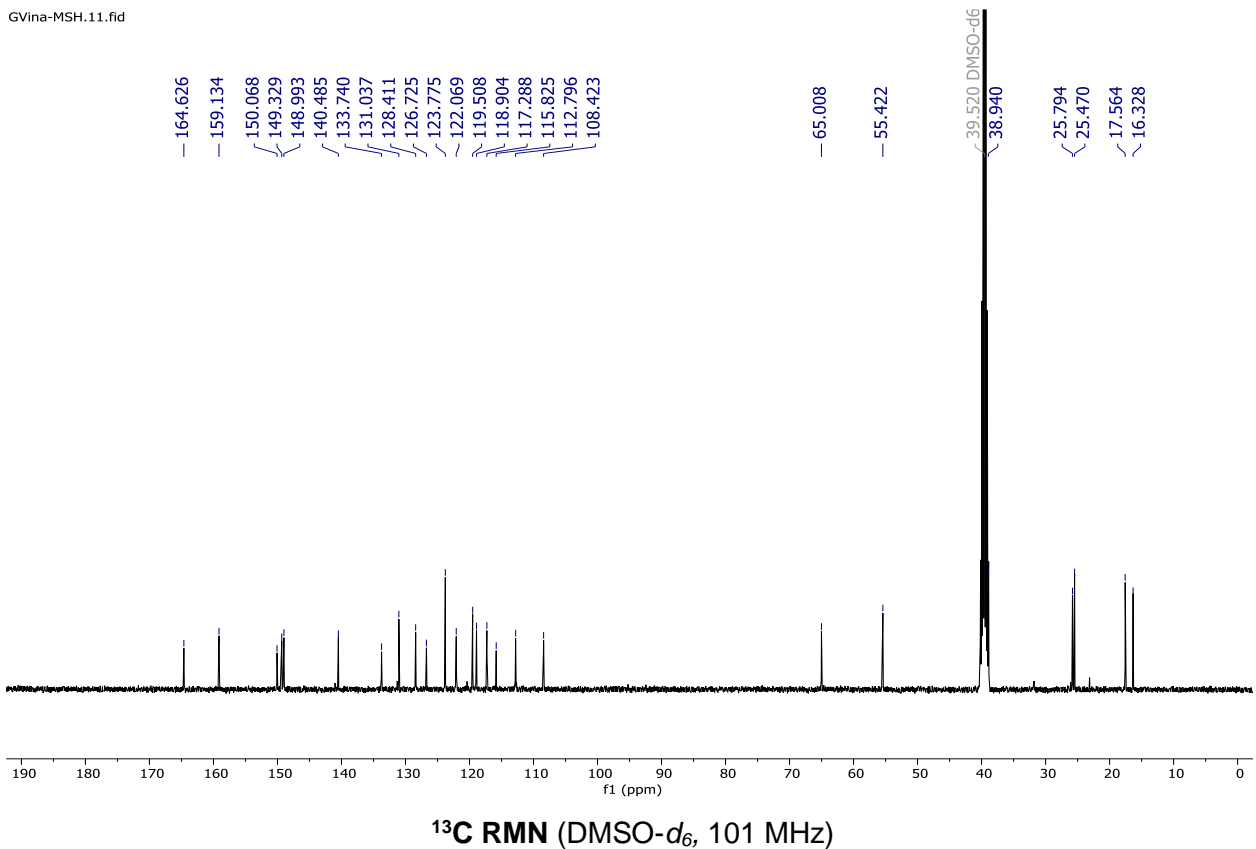
**9.2.36. N'-((E)-4-(((E)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il)oxi)-3-metoxibencilideno)-2-hidroxibenzohidracida (69)**

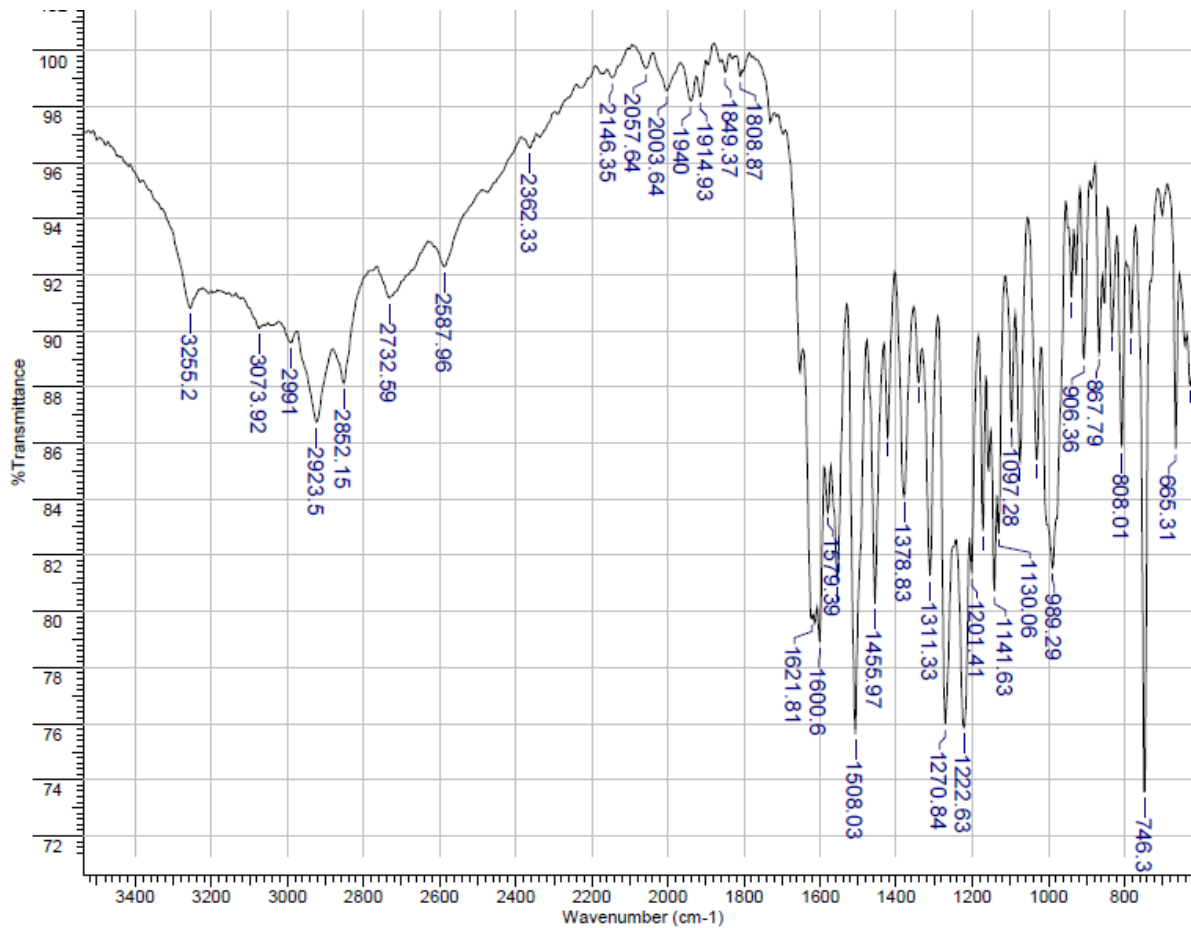
El derivado de bases de Schiff **69** se obtuvo mediante condensación de 1 mmol del aldehído **5** con 1 mmol de la hidracida **36** en etanol a reflujo por 4-6 horas. El producto se obtuvo al precipitar la reacción con agua fría, se filtró el solvente, se lavó con agua/etanol frío y se dejó secar para obtener un sólido color crema. Rf 0.74 (cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 90:8:2); m.p. 112-116 °C. IR  $\tilde{\nu}$  3255, 2923, 2732, 1940, 1914, 1621, 1600, 1508, 1455, 1378, 1313, 1270, 1222, 1141, 989, 746, 665  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 1.57 (s, 3H, CH=C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.63 (s, 3H, CH=C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.71 (s, 3H, CH=C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.96 – 2.15 (m, 4H, H-4''' y H-5'''), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.59 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 2H, H-1'''), 5.03 – 5.10 (m, 1H, H-6'''), 5.40 – 5.47 (m, 1H, H-2'''), 6.92 – 6.99 (m, 2H, H-5' y H-6'), 7.04 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, H-5''), 7.21 (dd,  $J$  = 8.3, 1.9 Hz, 1H, H-6''), 7.36 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H, H-2''), 7.40 – 7.47 (m, 1H, H-4'), 7.89 (dd,  $J$  = 7.9, 1.7 Hz, 1H, H-3'), 8.38 (s, 1H, CH=N), 11.75 (s, 1H, NH), 11.93 (s, 1H, OH).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 16.33 (CH=C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.56 (CH=C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.47 (CH=C (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.79 (C-4''' o C-5'''), 38.94 (C-4''' o C-5'''), 55.42 (OCH<sub>3</sub>), 65.01 (C-1'''), 108.42 (C-2''), 112.80 (C-5''), 115.82 (C-1'), 117.29 (C-5' o C-6'), 118.90 (C-5' o C-6'), 119.51 (C-2'''), 122.07 (C-6''), 123.77 (C-6'''), 126.73 (C-1''), 128.41 (C-3'), 131.04 (C-7'''), 133.74 (C-4'), 140.48 (C-3'''), 148.99 (C-3''), 149.33 (C=N), 150.07 (C-4''), 159.13 (C-2'), 164.63 (C-1).

GVina-MSH.10.fid



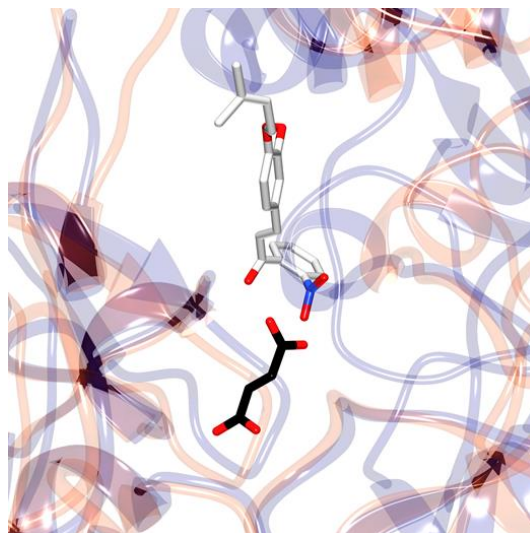
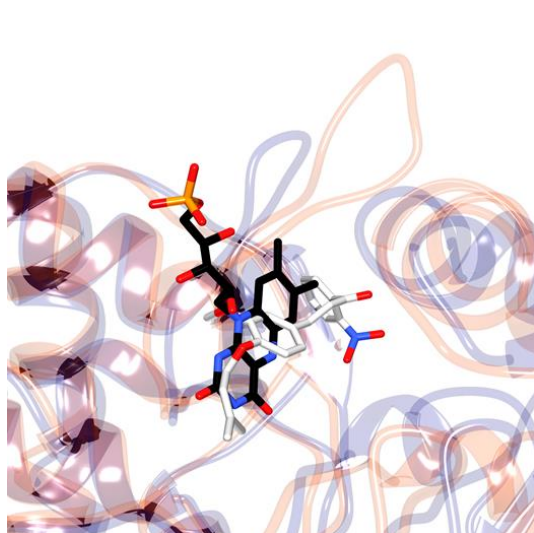
GVina-MSH.11.fid



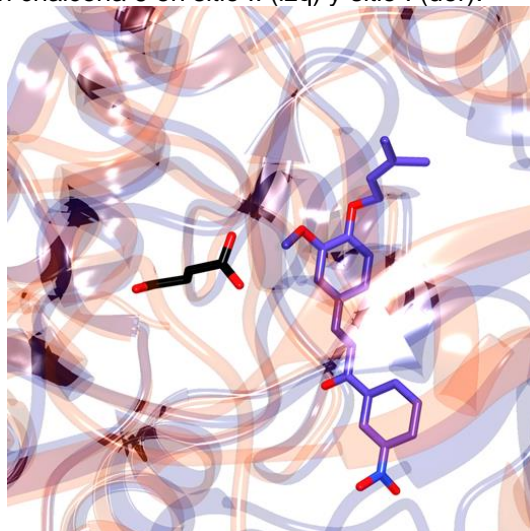
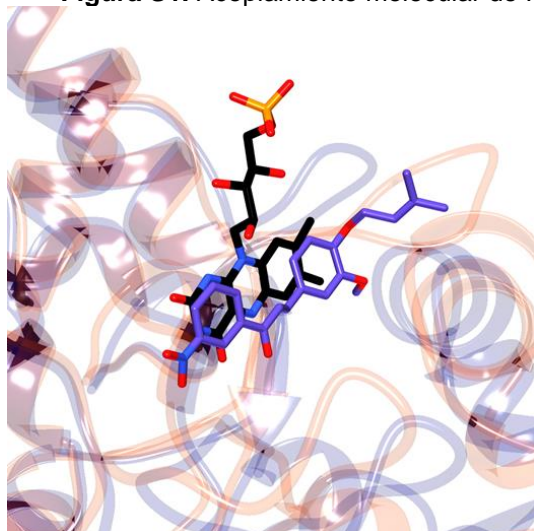


FT-IR espectro de 69

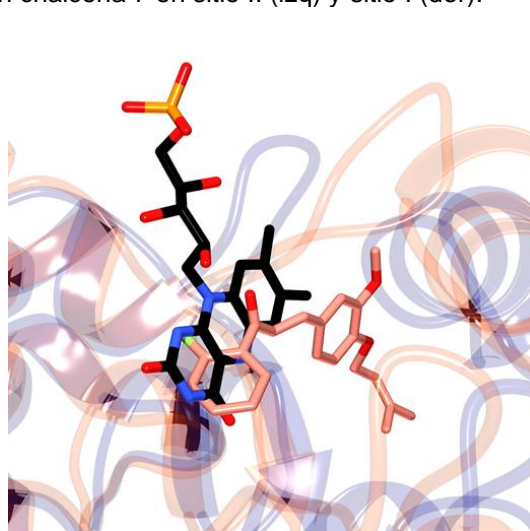
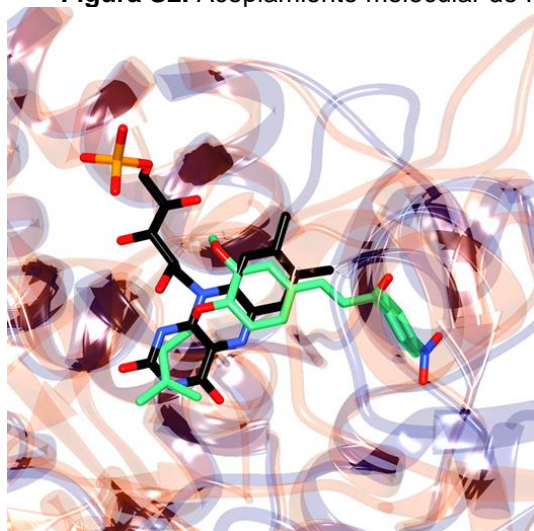
### Figuras suplementarias del acoplamiento molecular



**Figura S1.** Acoplamiento molecular de FRDLmx con chalcona 6 en sitio II (izq) y sitio I (der).

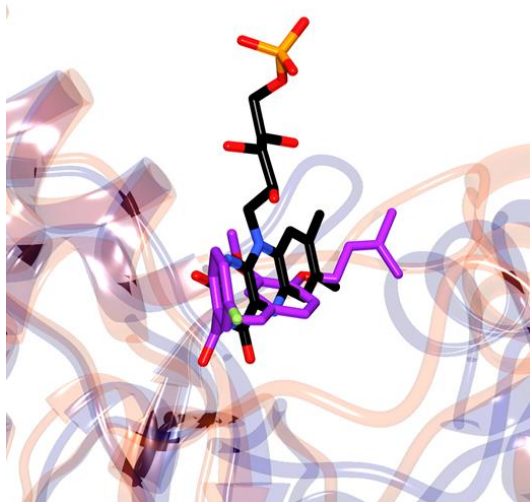


**Figura S2.** Acoplamiento molecular de FRDLmx con chalcona 7 en sitio II (izq) y sitio I (der).

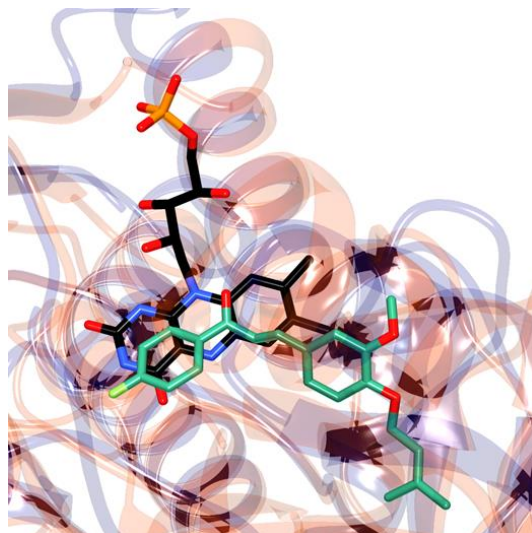
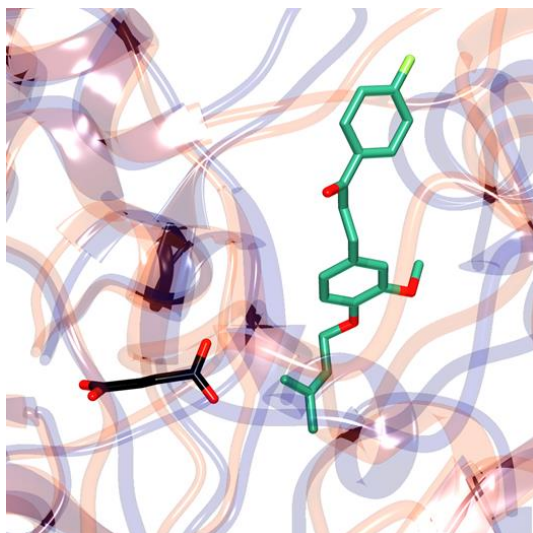


**Figura S3.** Acoplamiento molecular de FRDLmx con chalcona 8 en sitio II (izq) y 9 en sitio II (der).

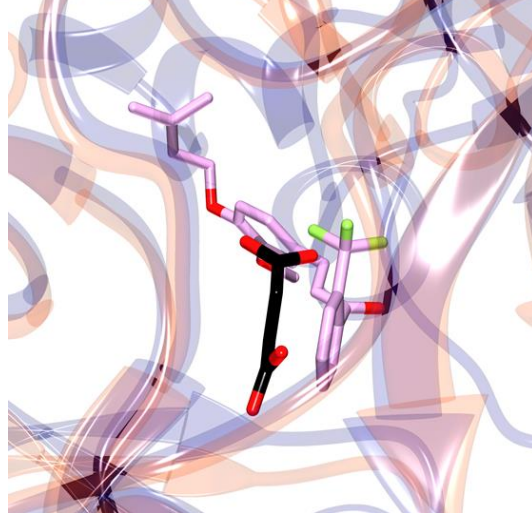
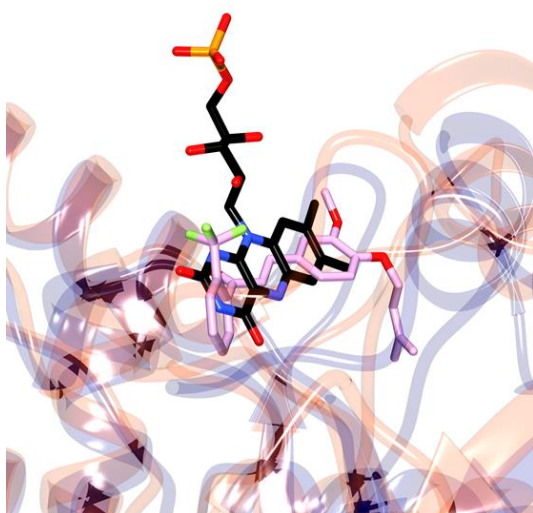




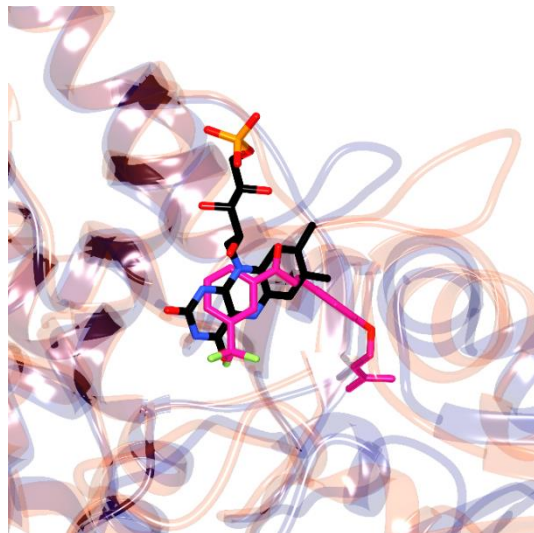
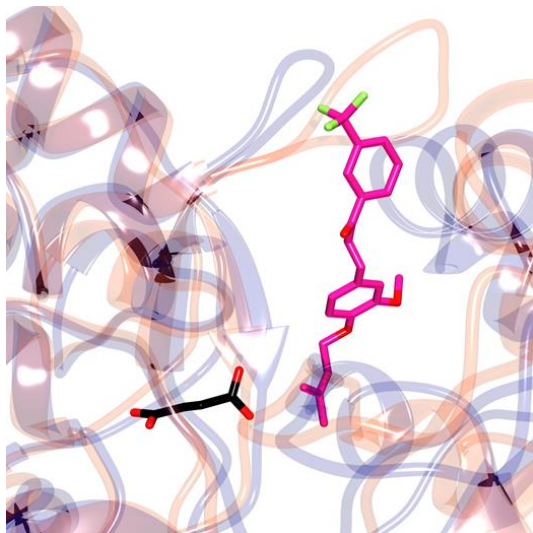
**Figura S4.** Acoplamiento molecular de FRDLmx con chalcona 10 en sitio II



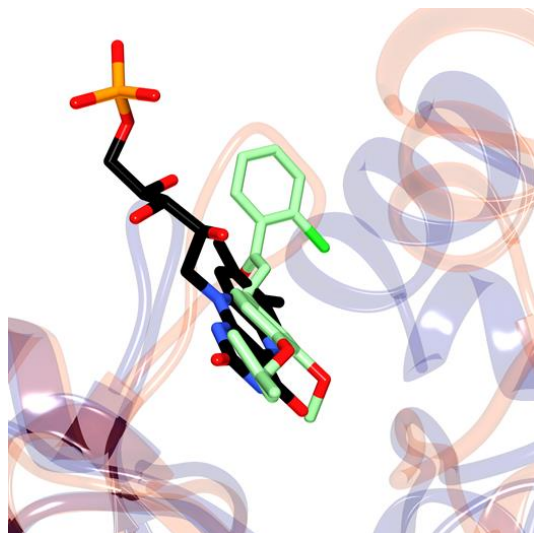
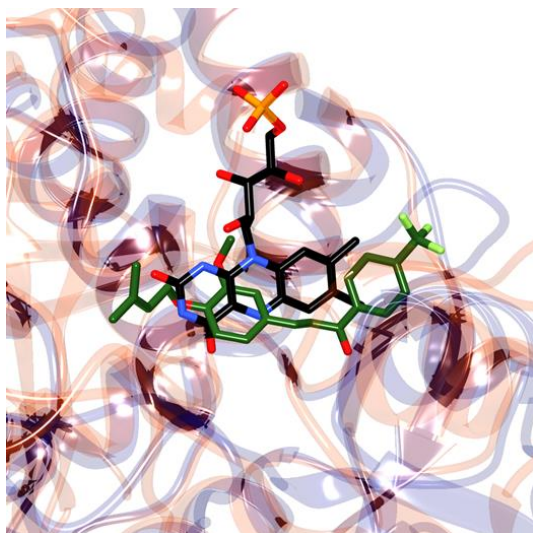
**Figura S5.** Acoplamiento molecular de FRDLmx con chalcona 11 en sitio I (izq) y sitio II (der).



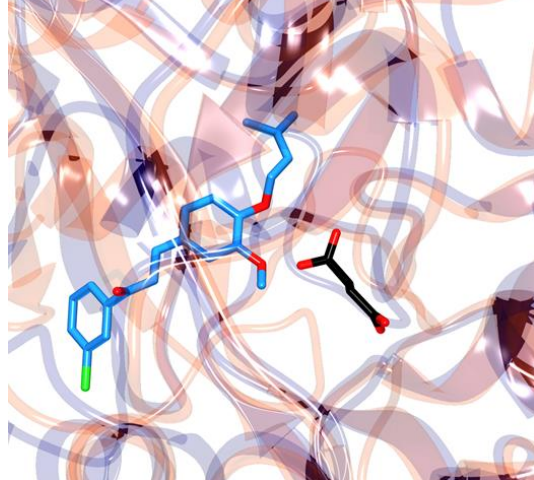
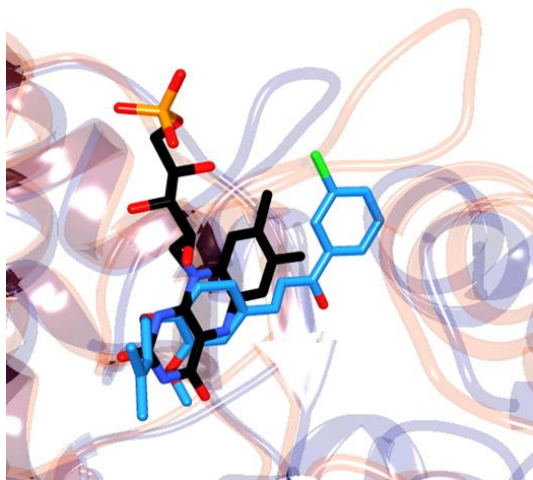
**Figura S6** Acoplamiento molecular de FRDLmx con chalcona 12 en sitio II (izq) y sitio I (der).



**Figura S7.** Acoplamiento molecular de FRDLmx con chalcona 13 en sitio I (izq) y sitio II (der).



**Figura S8.** Acoplamiento molecular de FRDLmx con chalcona 14 en sitio II (izq) y 15 en sitio II (der).



**Figura S9.** Acoplamiento molecular de FRDLmx con chalcona 16 en sitio II (izq) y sitio II (der).



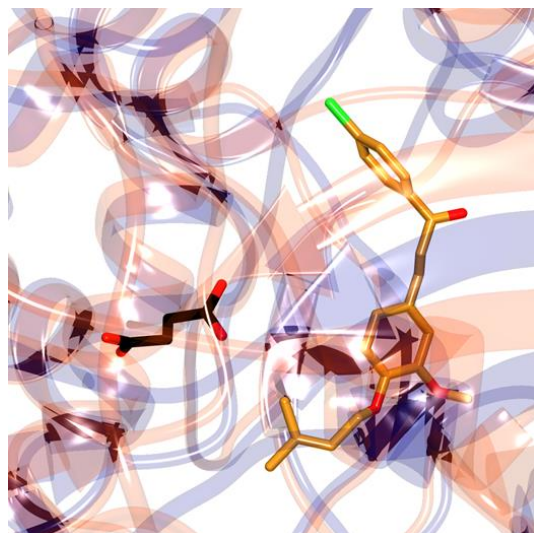
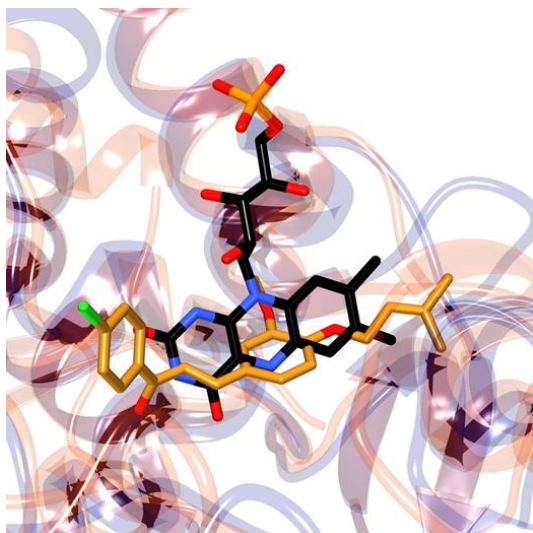


Figure S10. Acoplamiento molecular de FRDLmx con chalcona 17 en sitio II (izq) y sitio I (der).

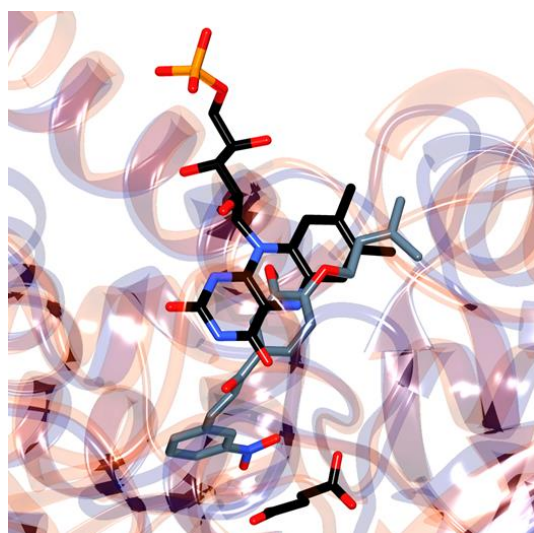
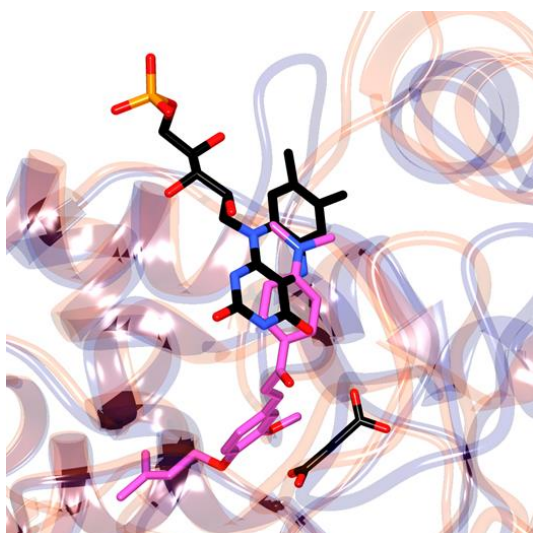


Figura S11. Acoplamiento molecular de FRDLmx con chalcona 18 en sitio I (izq) y 19 en sitio I (der).

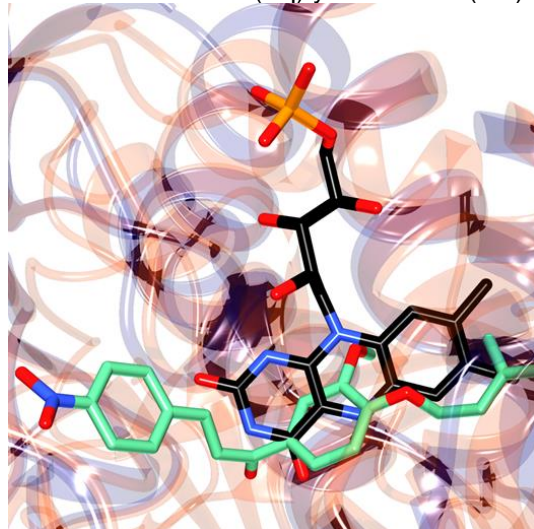
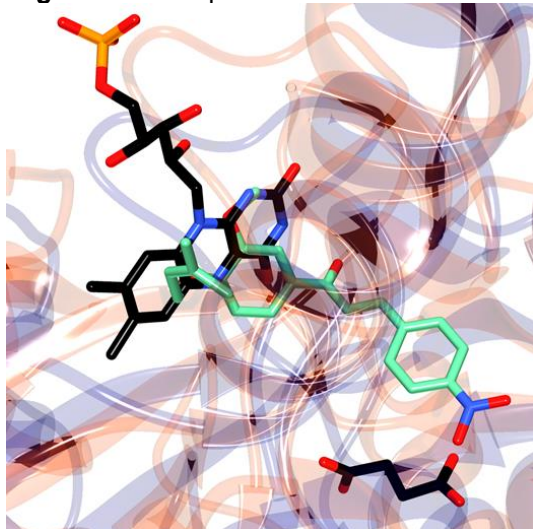
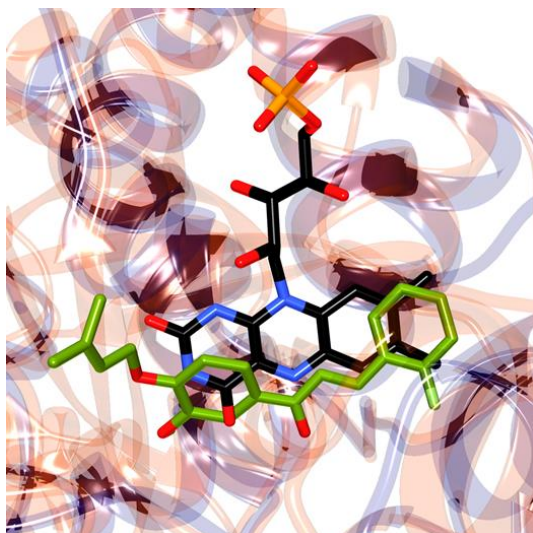
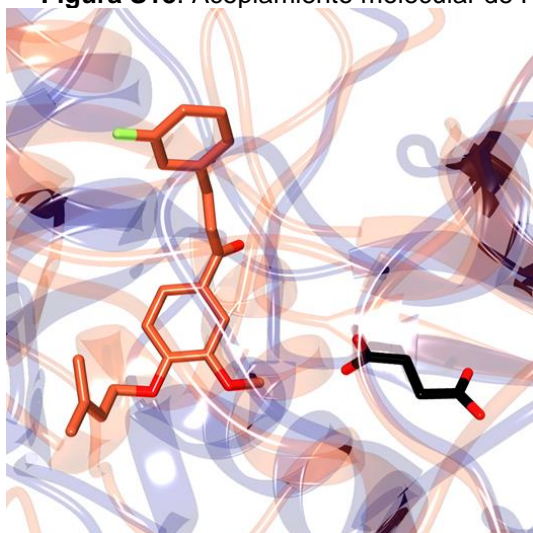
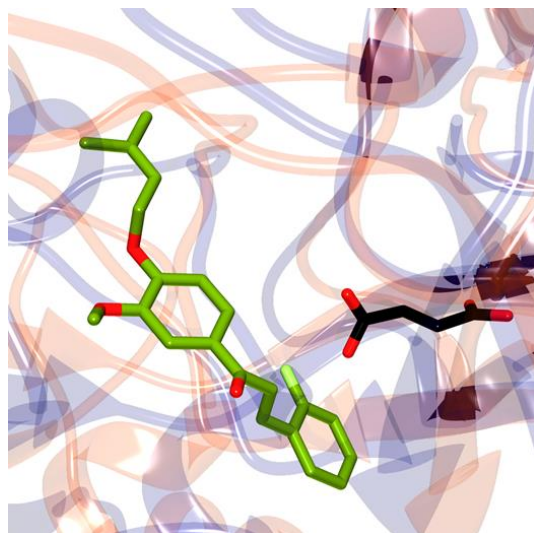


Figura S12. Acoplamiento molecular de FRDLmx con chalcona 20 en sitio I (izq) y sitio II (der).

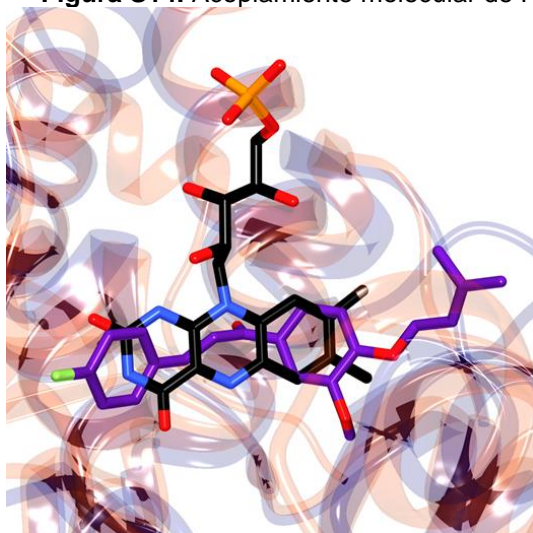
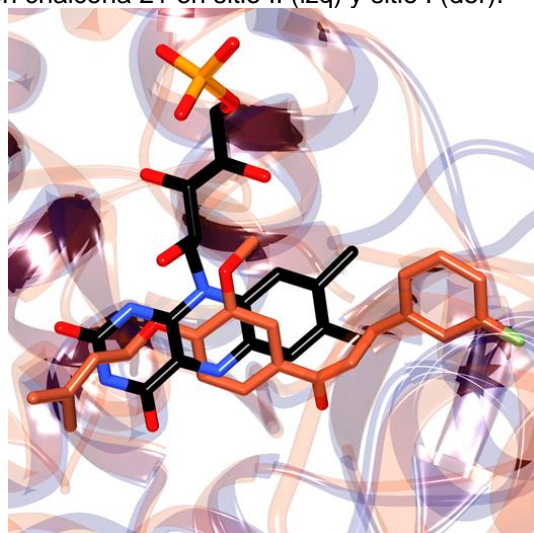




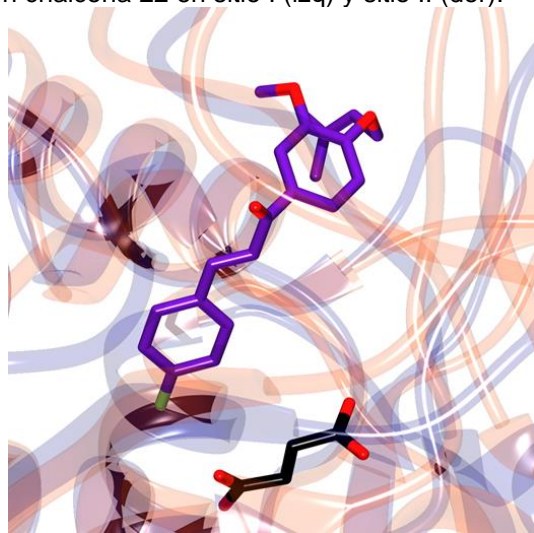
**Figura S13.** Acoplamiento molecular de FRDLmx con chalcona 21 en sitio II (izq) y sitio I (der).



**Figura S14.** Acoplamiento molecular de FRDLmx con chalcona 22 en sitio I (izq) y sitio II (der).



**Figura S15.** Acoplamiento molecular de FRDLmx con chalcona 23 en sitio II (izq) y sitio I (der).





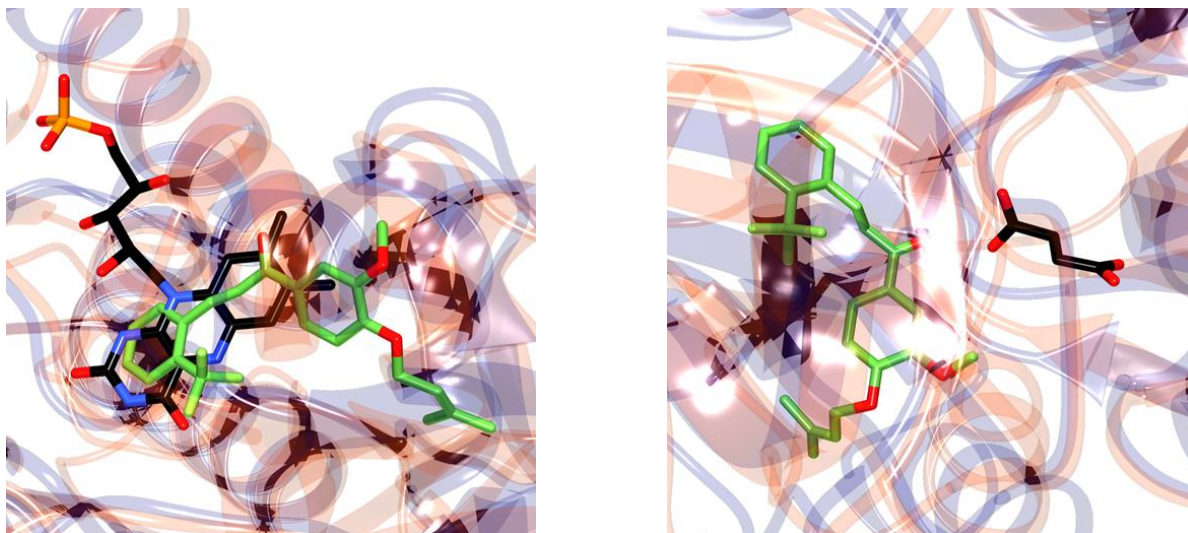


Figura S16. Acoplamiento molecular de FRDLmx con chalcona 24 en sitio II (izq) y sitio I (der).

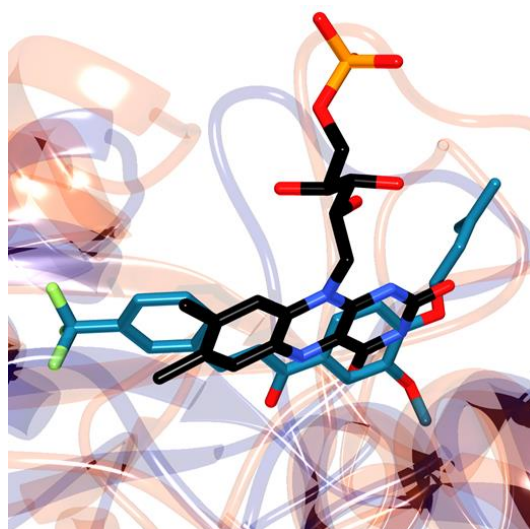


Figura S17. Acoplamiento molecular de FRDLmx con chalcona 25 en sitio II.

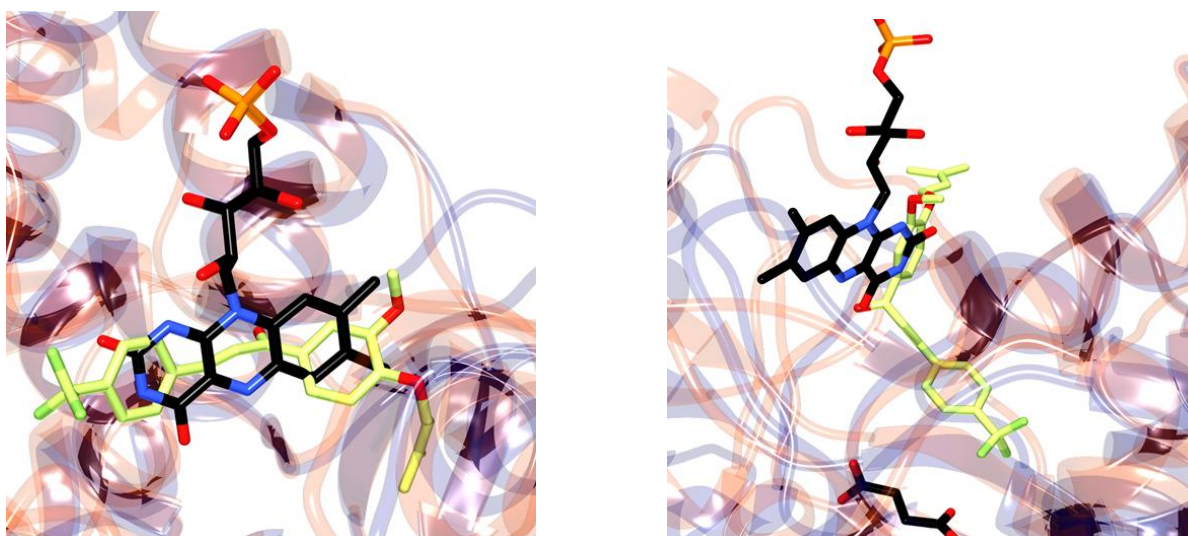
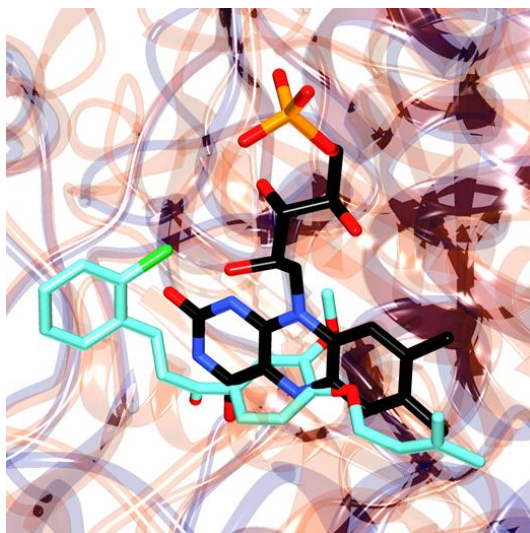
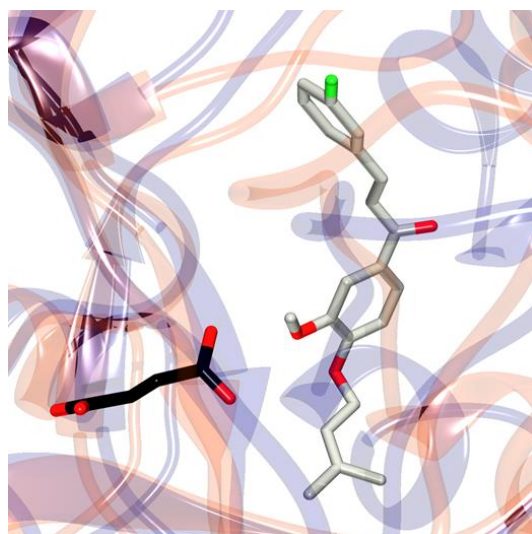
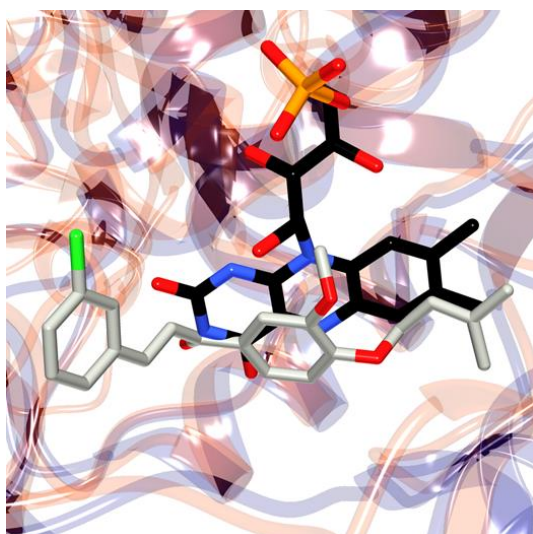


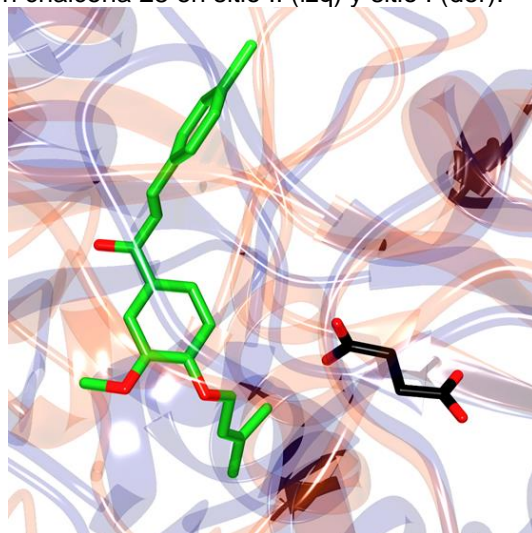
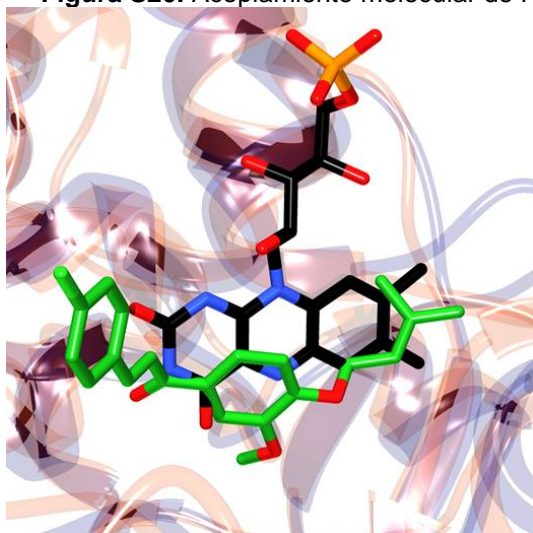
Figura S18. Acoplamiento molecular de FRDLmx con chalcona 26 en sitio II (izq) y sitio I (der).



**Figura S19.** Acoplamiento molecular de FRDLmx con chalcona 27 en sitio II.

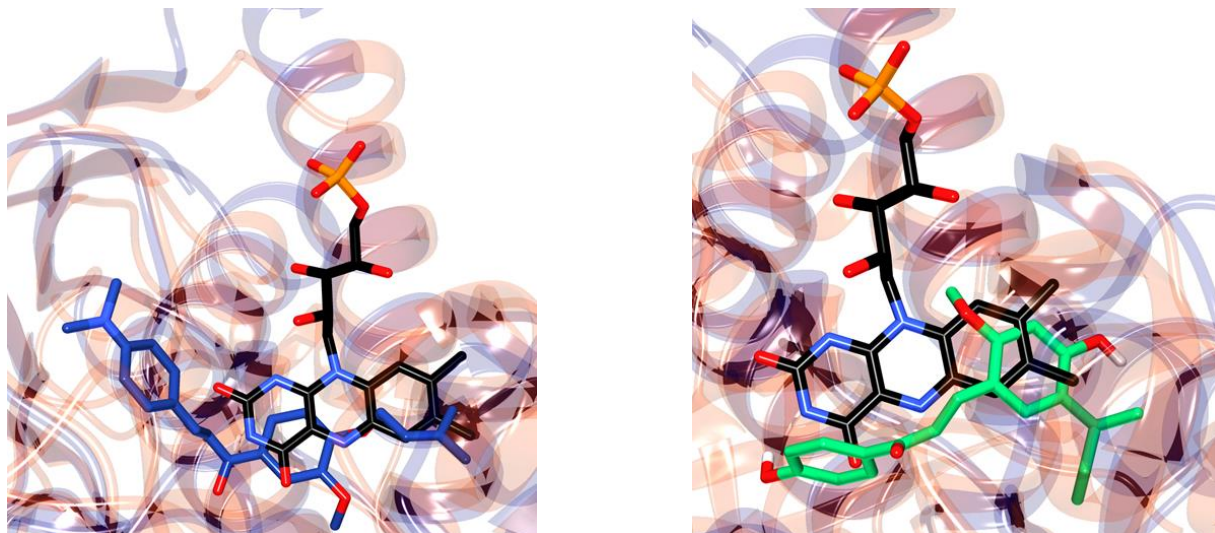


**Figura S20.** Acoplamiento molecular de FRDLmx con chalcona 28 en sitio II (izq) y sitio I (der).



**Figura S21.** Acoplamiento molecular de FRDLmx con chalcona 29 en sitio II (izq) y sitio I (der).



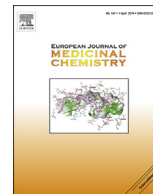


**Figura S22.** Acoplamiento molecular de FRDLmx con chalcona 30 en sitio II (izq) y Licochalcona A en sitio II (der).



Contents lists available at ScienceDirect

## European Journal of Medicinal Chemistry

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ejmech>

## Research paper

## Novel prenyloxy chalcones as potential leishmanicidal and trypanocidal agents: Design, synthesis and evaluation



José C. Espinoza-Hicks <sup>a,1</sup>, Karla Fabiola Chacón-Vargas <sup>b,c,1</sup>, Jessica L. Hernández-Rivera <sup>a</sup>, Benjamín Noguera-Torres <sup>c</sup>, Joaquín Tamariz <sup>d</sup>, Luvia Enid Sánchez-Torres <sup>b,\*\*</sup>, Alejandro Camacho-Dávila <sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Chihuahua, Circuito Universitario, Campus Universitario, Apartado Postal 669, Chihuahua, Chih., Mexico

<sup>b</sup> Departamento de Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Prolongación de Carpio y Plan de Ayala, s/n, 11340, Ciudad de México, Mexico

<sup>c</sup> Departamento de Parasitología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Prolongación de Carpio y Plan de Ayala, s/n, 11340, Ciudad de México, Mexico

<sup>d</sup> Departamento de Química Orgánica, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Prolongación de Carpio y Plan de Ayala, s/n, 11340, Ciudad de México, Mexico

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 17 November 2018

Received in revised form

16 January 2019

Accepted 8 February 2019

Available online 12 February 2019

## Keywords:

Chalcones

Leishmania

Trypanosoma cruzi

Structure-activity relationship

Metabolic inhibition

Selectivity index

## ABSTRACT

The available drugs for treating Leishmaniasis and American trypanosomiasis have high toxicity and multiple side effects, among other problems. More effective and less toxic treatments are urgently needed. A series of chalcones that contained a prenyloxy or geranyloxy substituent was synthesized and characterized. Each substituent was attached to the A ring in some compounds and to the B ring in others, with additional substituents placed on the chalcone moiety. The present aim was to evaluate the effect of the substitution pattern on leishmanicidal and trypanocidal activity. When tested at a single concentration, the compounds exerting a metabolic inhibition close to or exceeding 50% for *Leishmania mexicana* were **11**, **17** and **12**, and for *Trypanosoma cruzi* were **11**, **17**, **15** and **26**. Upon determining the selectivity index (SI = IC<sub>50</sub>/CC<sub>50</sub>), the values were 80.9, 1.24 and 55.12 for **11**, **17** and **12** (respectively) versus *L. mexicana*, and 75.1, 1.43, 27.36 and 33.52 for **11**, **17**, **15** and **26** (respectively) versus *T. cruzi*. Structural isomers **11** and **17** showed activity for both the *L. mexicana* and *T. cruzi* strains, though the greater cytotoxic activity of **17** led to a lower SI. Compounds **12**, **15** and **26** were species specific. For *T. cruzi*, the SI was higher for **11**, **15** and **26** than for the reference drugs nifurtimox and benznidazole. The examination of promastigote morphology after exposing *L. mexicana* and *T. cruzi* to **11** revealed a decrease in cell density. The current findings suggest that **11** could be a useful lead compound for further SAR studies.

© 2019 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## 1. Introduction

Leishmaniasis and American trypanosomiasis are among the neglected tropical diseases (NTDs), which are overlooked because the world pharmaceutical industry does not consider it profitable to invest in the development of new medicines for their treatment

[1]. NTDs prevail in regions with a tropical and subtropical climate where most of the affected population is living in extreme poverty.

Leishmaniasis consists of a variety of diseases resulting from infection by flagellated protozoan parasites of the *Leishmania* genus. This disease is transmitted to humans by the bite of *Lutzomyia* or *Phlebotomus* mosquitoes carrying the protozoa [2]. According to the World Health Organization (WHO) estimate, there are between 700,000 and 1,000,000 new cases each year [3]. Depending on the species of *Leishmania* involved, the disease can be manifested as cutaneous leishmaniasis (with cutaneous ulcers), mucocutaneous leishmaniasis (with massive destruction of nasopharyngeal mucosa), and visceral leishmaniasis (involving organs

\* Corresponding author.

\*\* Corresponding author.

E-mail addresses: [luviasanchez@hotmail.com](mailto:luviasanchez@hotmail.com) (L.E. Sánchez-Torres), [acamach@uach.mx](mailto:acamach@uach.mx) (A. Camacho-Dávila).<sup>1</sup> Equivalent contribution.

such as the liver, leading to a high mortality rate if not properly treated). Whereas the most prevalent condition is cutaneous leishmaniasis in America, it is visceral leishmaniasis in India and Africa [2,3].

The first line treatments for leishmaniasis usually involve drugs derived from pentavalent antimony, including meglumine antimoniate (Glucantime) and sodium stibogluconate (Pentostam). Some alternative treatments are amphotericin B (Amph B), pentamidine and paromomycin. All currently available drugs require prolonged periods of administration and produce high toxicity with several side effects, which limits their clinical use [4].

On the other hand, the potentially lethal American trypanosomiasis (Chagas disease) is caused by the protozoan parasite *Trypanosoma cruzi*. It is transmitted to humans when an infected hematophagous triatomine vector deposits its feces after a blood meal. The parasite-infected feces enter the organism through lesions or mucous membranes [1b,5]. Additionally, *T. cruzi* can be transmitted through transfusions with infected blood, during pregnancy or orally. The WHO estimates that more than 8 million people are infected worldwide, resulting in a death rate of around 12,000 people per year in Latin America [1b]. The pharmacological treatment for Chagas disease is based on the only medications available for this purpose: nifurtimox (Nfx) and benznidazole (Bnz). These drugs not only show limited activity during the acute stage of Chagas disease, but also have high toxicity and multiple side effects [6].

Thus, novel treatments for leishmaniasis and American trypanosomiasis are urgently needed [7,8]. The WHO and the Special Program for Research and Training in Tropical Diseases (TDR) have prioritized the search for new drugs that have cost-effective benefits for combatting the causal agents of NTDs [9]. In the effort of scientists to develop potential agents for treating *Leishmania* spp and *T. cruzi*, novel compounds have been synthesized and natural products isolated [8,10–13].

Substituted phenols are commonly studied in order to develop novel antileishmanial agents [14]. Among these compounds are chalcones, the structural framework of which is a 1,3-diphenyl-2-propen-1-one with one or more free hydroxyl groups or an ether function (Fig. 1) [15].

Natural chalcones are ubiquitous substances existing in various plant species (e.g., *Angelica*, *Glycyrrhiza*, *Piper* and *Ruscus*) [15–17]. They are considered precursors to diverse compounds, especially polyphenols such as flavonoids [16]. The numerous natural chalcones contain different substituents in their phenyl rings, especially hydroxyl and ether groups. A wide spectrum of activity has been found for some of these compounds, including antibacterial, antiviral, cytotoxic, antifungal and antiprotozoal [17,18]. The structural unit of chalcones is easily synthesized by several procedures, especially by Claisen-Schmidt condensation between properly substituted aromatic aldehydes and acetophenones [15]. The combination of diverse biological activity, relatively simple synthesis and readily available precursors has made chalcones a target for the development of novel compounds that can potentially act as medicinal drugs [19–23].

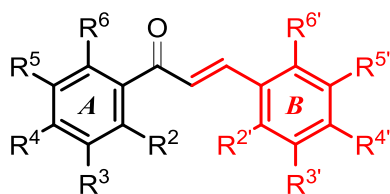


Fig. 1. General structure of the chalcone system.

Among naturally occurring chalcones, those with a prenyl derivative attached to either an oxygen (*O*-prenyl) or carbon (*C*-prenyl) atom are reported to display interesting biological activity (e.g., anti-inflammatory, antioxidant, antifungal, antimicrobial and cytotoxic) [23,24]. The synthesis of all these chalcones is based on a common metabolic pathway involving the isoprene route [25]. For the *O*-prenyl substituted compounds, the type of derivative depends on the size of the prenyl group, which can be the C-5 (prenyl), C-10 (geranyl) or C-15 (farnesyl) unit.

Licochalcone A (**1**), one of the most widely studied *C*-prenyl substituted chalcones, is known for its antileishmanial activity [26]. This compound produces growth inhibition of the promastigote form of *L. donovani* by damaging the ultrastructure of its mitochondria [26]. It also blocks the promastigote respiratory chain by inhibiting the activity of the fumarate reductase enzyme in the mitochondria [27,28]. Also exhibiting antileishmanial activity are *O*-allyl-containing chalcones, such as substituted chalcones with a 4-allyloxy group on ring A and dimethoxy groups on ring B (**2** and **3**, respectively; Fig. 3). The latter compounds have demonstrated strong antileishmanial activity (IC<sub>50</sub> 1.4–88.8 μM) both *in vitro* and *in vivo* in *L. major* and *L. donovani* amastigotes, apparently by interfering with mitochondrial function [29]. In addition, the geranylloxy chalcone **4** (Fig. 2) at a 50 mg/kg dose administered for 10 days showed over 80% inhibition of the *L. donovani* parasite *in vivo* [26]. Another study synthesized and evaluated some chalcones substituted with prenyloxy on the B ring, of the same type as **5–10** in the present work (Fig. 2). The prenyl groups increased inhibitory activity compared to the unsubstituted chalcones when tested against *L. amazonensis* and *L. infantum* promastigotes. Overall, these results suggest that lipophilicity and structural changes may be an important factor in the development of novel antileishmanial agents [30].

Since chalcones containing *O*-prenyl groups are a proven source of new antileishmanial drugs, the present effort was based on synthesizing chalcones with an *O*-5 (prenyl) or an *O*-10 (geranyl) unit on the A ring, and in another compound the same unit on the B ring. Other substituents were added to the chalcone moiety. The aim of this study was to evaluate the activity of these compounds against *L. mexicana* and *T. cruzi*.

## 2. Chemistry

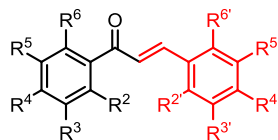
For the preparation of a series of substituted chalcones, a substituent was attached to the A ring in one compound and to the B ring in another. This procedure was carried out for various substituents to determine whether their respective position has an effect on biological activity. The structures of the synthesized chalcones and their antileishmanial activity are summarized in Table 1. The key precursors used herein were vanillin (**31**) and acetovanillone (**32**), which were prenylated by reaction with geranyl chloride or prenyl bromide, respectively (Scheme 1).

Additional hydroxyl- and methoxy-substituted aldehydes and ketones are commercially available. The prenylated chalcones, with substituents on either the A or B ring, were synthesized by Claisen-Schmidt condensation between the appropriately substituted aromatic aldehydes **33**, **34**, **37–40** and acetophenones **35**, **36**, **41–44**. The 20 chalcones obtained (Scheme 2, Table 1) were all appropriately characterized by spectral data (NMR, IR and HRMS).

## 3. Biological assays

### 3.1. Chemical compounds

The synthesized chalcones were evaluated for their *in vitro* leishmanicidal and trypanocidal effects, as well as for cytotoxic



- 1,  $R^2 = R^3 = R^5 = R^6 = R^{3'} = R^{6'} = H$ ,  $R^4 = OH$ ,  $R^{2'} = OCH_3$ ,  $R^{4'} = OH$ ,  $R^{5'} = -(CH_2)_2CH=CH_2$
- 2,  $R^2 = R^3 = R^5 = R^6 = R^{2'} = R^{3'} = R^{5'} = R^{6'} = H$ ,  $R^4 = OCH_2CH=CH_2$ ,  $R^{4'} = OCH_3$
- 3,  $R^2 = R^3 = R^5 = R^6 = R^{2'} = R^{4'} = R^{6'} = H$ ,  $R^4 = OCH_2CH=CH_2$ ,  $R^{3'} = R^{5'} = OCH_3$
- 4,  $R^2 = R^3 = R^5 = R^6 = R^{2'} = R^{3'} = R^{5'} = R^{6'} = H$ ,  $R^4 = geranyl$ ,  $R^{4'} = OCH_3$
- 5,  $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = H$ ,  $R^{2'} = O$ -prenyl,  $R^{3'} = R^{4'} = R^{5'} = R^{6'} = H$
- 6,  $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = R^{2'} = H$ ,  $R^{3'} = O$ -prenyl,  $R^{4'} = R^{5'} = R^{6'} = H$
- 7,  $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = H$ ,  $R^{2'} = O$ -geranyl,  $R^{3'} = R^{4'} = R^{5'} = R^{6'} = H$
- 8,  $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = R^{2'} = H$ ,  $R^{3'} = O$ -geranyl,  $R^{4'} = R^{5'} = R^{6'} = H$
- 9,  $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = H$ ,  $R^{2'} = O$ -farnesyl,  $R^{3'} = R^{4'} = R^{5'} = R^{6'} = H$
- 10,  $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = R^6 = H$ ,  $R^{2'} = H$ ,  $R^{3'} = O$ -farnesyl,  $R^{4'} = R^{5'} = R^{6'} = H$

Fig. 2. Structures of diversely substituted prenyloxy chalcones here in examined for their antileishmanial activity.

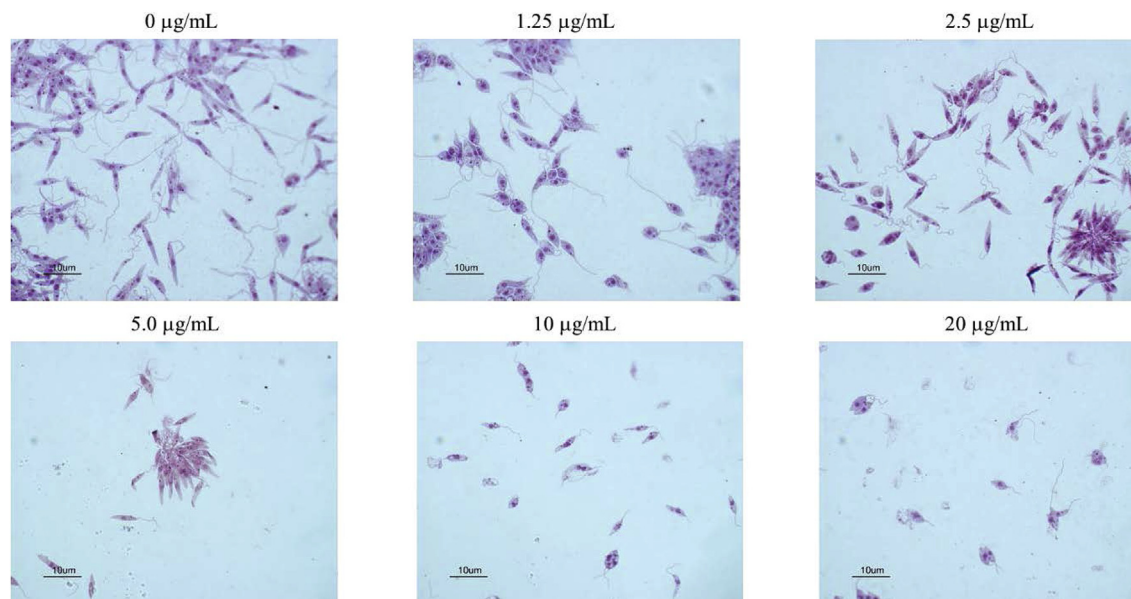


Fig. 3. Effect of compound **11** on the morphology of *L. mexicana* promastigotes. Parasites were exposed to different concentrations of compound **11** for 24 h, stained with Giemsa and analyzed by light microscopy at 100x.

effects on mammalian cells, as described previously [13a–b,31]. For each compound, a known amount (50–100 mg) was dissolved in dimethyl sulfoxide (DMSO; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) to reach a concentration of 10 mg/mL. From this stock solution, the corresponding dilutions were prepared for biological assays in phosphate-buffered saline (PBS).

### 3.2. Evaluation of the compound-induced metabolic inhibition in parasites

*L. mexicana* promastigotes (MNYC-BZ/62/M379 ATCC) and *T. cruzi* INC-5 epimastigotes (MHOM/MX/1994/INC5) were examined by using the MTT colorimetric method. In each case, parasites were used in stationary phase (7-day culture). For *L. mexicana*,  $5 \times 10^5$  metacyclic promastigotes were culture in 100  $\mu$ L supplemented RPMI 1640 medium (Gibco, Carlsbad, CA, USA) containing 10% heat-inactivated fetal bovine serum (FBS; Gibco, Grand Island, NY, USA) and 100 U/mL penicillin-streptomycin (In vitro S.A, Mexico City,

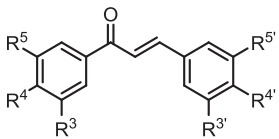
Mexico) and seed in a sterile 96-well microplate. All compounds were assayed in triplicate at a 10  $\mu$ g/mL concentration. Amphotericin B (Amph B) was employed as the reference compound and untreated parasites as the positive viability control [32,13b].

For *T. cruzi*,  $1 \times 10^6$  epimastigotes were seeded in a 96-well plate in 100  $\mu$ L of Brain Heart Infusion (BHI) medium (Becton Dickinson; Heidelberg, Germany) supplemented with 10% heat-inactivated FBS and 100 U/mL penicillin-streptomycin. Each compound was assayed in triplicate at a 10  $\mu$ g/mL concentration. The reference drugs, Nfx and Bnz, served as the negative viability control and untreated parasites as the positive viability control [13a].

Microplates were incubated at 27 °C in the dark for 24 h. Subsequently, 10  $\mu$ L of 5 mg/mL MTT were added to each well and incubated for another 24 h under the same conditions. Upon completion of this time, 100  $\mu$ L of a solution of SDS (10%) and HCl (0.01 N) were added to each well to dissolve the formazan salts. The plates were read on a spectrophotometer (Spectramax Plus 384; Molecular Devices Corp, Sunnyvale, CA, USA) at 570 nm. The

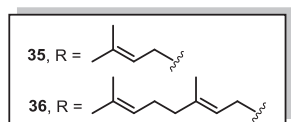
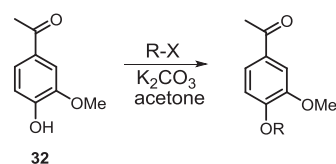
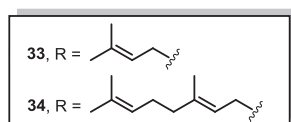
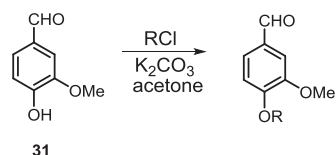
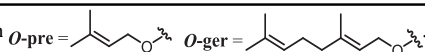


**Table 1**  
Structures of the synthesized chalcones and a preliminary *in vitro* biological evaluation.

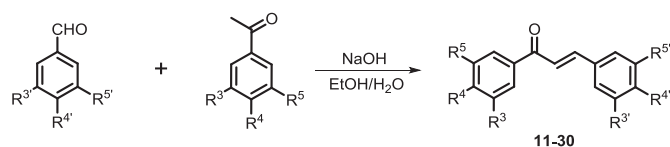


Compound	$\mu\text{M}$ equivalent to $10\mu\text{g/mL}$	$\text{R}^3$	$\text{R}^4$	$\text{R}^5$	$\text{R}^{3'}$	$\text{R}^{4'}$	$\text{R}^{5'}$	% Metabolic inhibition	
								<i>L. mexicana</i>	<i>T. cruzi</i>
<b>11</b>	24.2 $\mu\text{M}$	$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_3$	H	<i>O</i> -pre	$\text{OCH}_3$	$71.3 \pm 0.8$	$84.0 \pm 1.1$
<b>12</b>	26.1 $\mu\text{M}$	H	$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_3$	H	<i>O</i> -pre	$\text{OCH}_3$	$48.3 \pm 0.8$	$11.8 \pm 1.9$
<b>13</b>	28.4 $\mu\text{M}$	H	$\text{OCH}_3$	H	H	<i>O</i> -pre	$\text{OCH}_3$	$25.5 \pm 4.7$	$2.6 \pm 1.8$
<b>14</b>	29.6 $\mu\text{M}$	H	OH	H	H	<i>O</i> -pre	$\text{OCH}_3$	$17.7 \pm 1.0$	$23.8 \pm 2.7$
<b>15</b>	19.8 $\mu\text{M}$	H	<i>O</i> -ger	$\text{OCH}_3$	H	<i>O</i> -pre	$\text{OCH}_3$	$-8.0 \pm 3.8$	$43.9 \pm 3.4$
<b>16</b>	22.9 $\mu\text{M}$	H	<i>O</i> -pre	$\text{OCH}_3$	H	<i>O</i> -pre	$\text{OCH}_3$	$3.9 \pm 4.4$	$20.0 \pm 4.5$
<b>17</b>	24.2 $\mu\text{M}$	H	<i>O</i> -pre	$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_3$	$59.1 \pm 0.5$	$80.3 \pm 1.2$
<b>18</b>	20.7 $\mu\text{M}$	H	<i>O</i> -pre	$\text{OCH}_3$	H	$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_3$	$15.6 \pm 1.7$	$25.3 \pm 4.7$
<b>19</b>	28.4 $\mu\text{M}$	H	<i>O</i> -pre	$\text{OCH}_3$	H	$\text{OCH}_3$	H	$1.0 \pm 2.6$	$7.9 \pm 0.7$
<b>20</b>	29.6 $\mu\text{M}$	H	<i>O</i> -pre	$\text{OCH}_3$	H	OH	H	$4.6 \pm 2.0$	$16.3 \pm 1.3$
<b>21</b>	19.8 $\mu\text{M}$	H	<i>O</i> -pre	$\text{OCH}_3$	H	<i>O</i> -ger	$\text{OCH}_3$	$-3.2 \pm 1.4$	$33.2 \pm 5.2$
<b>22</b>	20.8 $\mu\text{M}$	$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_3$	H	<i>O</i> -ger	$\text{OCH}_3$	$11.3 \pm 0.6$	$31.6 \pm 3.0$
<b>23</b>	22.2 $\mu\text{M}$	H	$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_3$	H	<i>O</i> -ger	$\text{OCH}_3$	$13.5 \pm 1.7$	$22.0 \pm 0.7$
<b>24</b>	23.8 $\mu\text{M}$	H	$\text{OCH}_3$	H	H	<i>O</i> -ger	$\text{OCH}_3$	$0.70 \pm 1.9$	$13.7 \pm 3.1$
<b>25</b>	24.6 $\mu\text{M}$	H	OH	H	H	<i>O</i> -ger	$\text{OCH}_3$	$17.6 \pm 0.4$	$20.4 \pm 1.7$
<b>26</b>	17.5 $\mu\text{M}$	H	<i>O</i> -ger	$\text{OCH}_3$	H	<i>O</i> -ger	$\text{OCH}_3$	$1.0 \pm 1.7$	$45.0 \pm 3.3$
<b>27</b>	20.8 $\mu\text{M}$	H	<i>O</i> -ger	$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_3$	$2.1 \pm 3.6$	$-0.8 \pm 7.1$
<b>28</b>	22.2 $\mu\text{M}$	H	<i>O</i> -ger	$\text{OCH}_3$	H	$\text{OCH}_3$	$\text{OCH}_3$	$27.3 \pm 0.7$	$28.3 \pm 1.6$
<b>29</b>	23.8 $\mu\text{M}$	H	<i>O</i> -ger	$\text{OCH}_3$	H	$\text{OCH}_3$	H	$0.0 \pm 2.8$	$-11.6 \pm 3.2$
<b>30</b>	24.6 $\mu\text{M}$	H	<i>O</i> -ger	$\text{OCH}_3$	H	OH	H	$4.9 \pm 3.7$	$-5.5 \pm 4.0$
<b>Bnz</b>	38.42 $\mu\text{M}$	—	—	—	—	—	—	—	$77.4 \pm 3.8$
<b>AmphB</b> (0.5 $\mu\text{g/mL}$ )	0.54 $\mu\text{M}$	—	—	—	—	—	—	$99.0 \pm 1.2$	—

Bnz = Benznidazole; Amph B = Amphotericin



**Scheme 1.** Synthesis of *O*-prenyl and *O*-geranyl precursors 33–36.



**Scheme 2.** Claisen-Schmidt condensation between substituted benzaldehydes and acetophenones.

absorbance of each treated well was compared to that of the blank and is expressed as a percentage of metabolic inhibition [13a].

Compounds inhibiting the metabolic activity of the parasite by at least 50% were assessed at different concentrations. The same methodology was employed, obtaining the concentrations by serial dilutions starting from 20  $\mu\text{g/mL}$ . Finally, the 50% inhibitory

concentration ( $\text{IC}_{50}$ ) for the active compounds was determined with Probit [13a–b].

### 3.3. Evaluation of compound-induced cytotoxic activity on murine macrophages

From the murine macrophage cell line J774A.1 (TIB-61 ATCC),  $5 \times 10^4$  cells were placed in each well of a 96-well microplate, with a final volume of 100  $\mu\text{L}$ . The plates were incubated at 37  $^\circ\text{C}$  in a 5%  $\text{CO}_2$  atmosphere for 24 h. Each compound was tested at distinct concentrations (in triplicate), utilizing untreated cells as the negative cytotoxicity control. After adding the corresponding compound, incubation was carried out for another 20 h under the same conditions. Then 10  $\mu\text{L}$  of MTT (5 mg/mL) were added and the plates were incubated for an additional 4 h before a solution (100  $\mu\text{L}$ ) of 10% SDS and 0.01 N HCl was added to each well to dissolve the formazan crystals. The concentration-response analysis was conducted as described in the previous section to determine the 50% cytotoxic concentration ( $\text{CC}_{50}$ ) for each compound [33].

### 3.4. Selectivity index (SI)

The SI was calculated as the ratio between the  $\text{CC}_{50}$  for mammalian cells and the  $\text{CI}_{50}$  for parasites ( $\text{CC}_{50}/\text{CI}_{50}$ ). A good biological activity is considered when the  $\text{SI} \geq 10$  [34,35].

### 3.5. Morphological analysis

The morphology of *L. mexicana* promastigotes and *T. cruzi* epimastigotes was analyzed with light microscopy. Parasites treated

under different conditions were washed and resuspended in PBS, then embedded on a slide using cystopin (LaboFuge 400, Thermo Scientific, USA). Following the staining of the samples with Giemsa (dilution 1:10; Merck, Darmstadt, Germany) during 30 min, the slides were examined on a light microscope at 100x (Primo Star, Zeiss). Images were captured with an Axiocam ER 5s camera [13b].

#### 4. Results and discussion

The synthesis of the targeted chalcones was performed by Claisen-Schmidt condensation between the appropriately substituted benzaldehydes and benzophenones to afford the corresponding chalcones in fair to good yields (11–92%). There was a preliminary evaluation of the compound-induced metabolic inhibition on *L. mexicana* promastigotes and *T. cruzi* epimastigotes at a concentration of 10 µg/mL (Table 1). The most active compounds, those producing metabolic inhibition near to or exceeding 50%, were subjected to further testing at various concentrations.

The most active compounds for *L. mexicana* were **11** and **17**, giving rise to 71.3% and 59.1% inhibition, respectively, while compound **12** showed close to 50% inhibition. None of the test compounds exceeded the inhibition produced by Amph B, the reference drug. Compounds **11** and **17** were also the most active for *T. cruzi*, with 84% and 80.3% inhibition, respectively. Both exceeded the activity of Bnz, the reference drug. The inhibition afforded by compounds **15** (43.9%) and **26** (45%) evidenced a lesser degree of trypanocidal activity. Interestingly, compounds possessing medium-level activity (**12**, **15** and **26**) were species-specific.

Compounds exhibiting medium and high inhibitory activity were selected for evaluation at various concentrations to determine their IC<sub>50</sub> for *L. mexicana* promastigotes and *T. cruzi* epimastigotes. Additionally, the CC<sub>50</sub> for murine macrophages was ascertained to calculate the selectivity index (SI). As previously mentioned [35,36], selectivity is considered for compounds with an SI ≥ 10 (Table 2).

Interestingly, there was a lower cytotoxic effect (CC<sub>50</sub>) produced by compounds **11**, **12**, **15** and **26** than by the reference drugs. When applied to the *L. mexicana* strain, compounds **11** and **12** showed a high SI (80.94 and 55.12, respectively), though they were below the value for Amph B. The lower cytotoxic activity of **11** and **12** than Amph B makes them candidates for lead compounds. Compound **17** exhibited a good IC<sub>50</sub> value, but generated cytotoxic activity against mammalian macrophages at reduced concentrations, resulting in an SI value below that of **11** (Table 2).

For the *T. cruzi* epimastigotes, compound **11** also displayed the highest SI (75.11), followed by compounds **15** (27.36) and **26** (33.52). The SI of these three chalcones was better than reference drugs, Bnz (8.31) and Nfx (23.10). As found with *L. mexicana*, compound **17** displayed a low SI value with *T. cruzi* (Table 2).

Since compound **11** showed the best SI for both trypanosomatids, its effect on parasite cell morphology was examined at

concentrations higher and lower than the IC<sub>50</sub> value. Typical promastigote morphology was found when *Leishmania* parasites were incubated without treatment (0 µg/mL), being elongated, thin, flagellated, and with a defined nucleus and kinetoplast. When **11** was added in increasing concentrations, its leishmanicidal activity was evidenced by the corresponding decrease in parasite cell density (Fig. 3). At the highest concentration (equivalent to three times the IC<sub>50</sub>), only a few promastigotes were observed, which were rounded, dead and with a short flagella.

There was also a dose-dependent effect on the cell density of *T. cruzi* epimastigotes induced by **11** as of 2.5 µg/mL (Fig. 4). Although a clear parasitocidal activity was evident for compound **11** at concentrations near its IC<sub>50</sub> (5 and 10 µg/mL), judging by the metabolic inhibition and reduced cell density, the parasites maintained their general structure (Table 2), indicating that light microscopy is not enough sensitive for detecting modifications induced by the compound.

According to the analysis of the structure-activity relationship (SAR) of chalcones for *L. mexicana*, the greatest inhibition corresponded to compounds containing the 3,4,5-trimethoxyphenyl and 3,4-dimethoxyphenyl groups as substituents. Contrarily, the compounds with geranyloxy groups were not active. For *T. cruzi*, the 3,4-dimethoxyphenyl group did not show activity, but inhibition was produced by the geranyloxy and prenyloxy groups when located on either side of the chalcone ring system.

The inhibitory effects were compared for two distinct positions of each substituent, on the A ring and on the B ring. Two structural isomers, compounds **11** and **17**, showed very similar IC<sub>50</sub> values when tested on both *L. mexicana* and *T. cruzi*. However, significantly greater cytotoxic activity against macrophages was caused by **17** than **11**. The only difference between the two molecules is that the prenyloxy group is attached to the A ring of **17** and to the B ring of **11**. Hence, **17** is characterized by a lower selectivity (Fig. 5, Table 2). This highlights the importance of structural modifications on the A and B rings of the chalcone scaffold, suggesting that the nature and position of the substituents probably influences biological activity by an electronic and/or steric interaction with the parasite. In particular, the lipophilicity of the chain length (prenyl vs. geranyl) may affect the absorption of the compound into the parasite and therefore its biological activity.

In addition, an *in silico* analysis was carried out to gain further insights into the drug likeness properties of the synthesized compounds (Table 3).

The biological activity of **15** and **26** was specific to *T. cruzi*. These compounds have some physicochemical characteristics that violate L+6ipinski's rule of five, which could possibly be reflected in their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, such as limited drug availability.

According to the *in silico* results, all the synthesized compounds show lipophilicity and low water solubility. These properties may

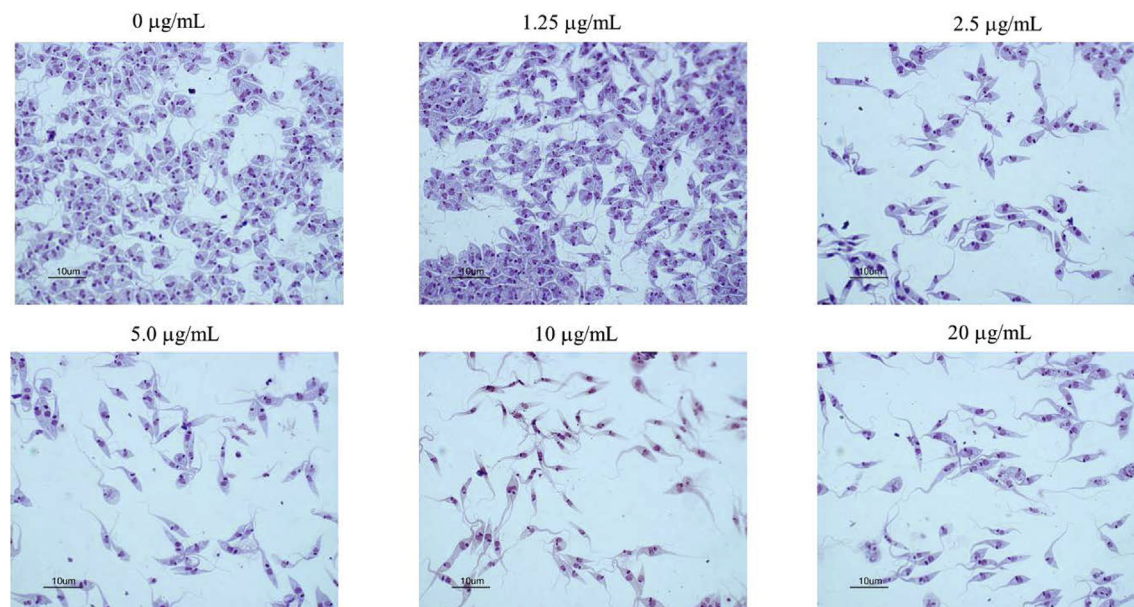
**Table 2**  
IC<sub>50</sub> and CC<sub>50</sub> for the most active compounds.

	<i>L. mexicana</i>	<i>T. cruzi</i> INC-5	Macrophages J774	SI	
	IC <sub>50</sub> (µM)	IC <sub>50</sub> (µM)	CC <sub>50</sub> (µM)	<i>L. mexicana</i>	<i>T. cruzi</i>
<b>11</b>	16.2 (13.4–19.2)	17.5 (13.5–20.6)	1312.9 (1080.4–1544.8)	80.94	75.11
<b>12</b>	31.8 (23.4–40.2)	Nd	1752.6 (1638.7–1866.5)	55.12	Nd
<b>15</b>	Nd	30.1 (23.9–36.3)	824.8 (718.7–931.1)	Nd	27.36
<b>17</b>	20.7 (13.4–32.5)	17.8 (14.9–20.7)	25.6 (11.5–45.3)	1.24	1.43
<b>26</b>	Nd	30.4 (22.9–37.9)	1018.4 (875.5–1161.2)	Nd	33.52
<b>Amph B</b>	0.28 (0.26–0.29)	Nd	60.7 (52.6–68.9)	215.84	Nd
<b>Bnz</b>	Nd	42.3 (36.6–48.1)	352.2 (334.9–369.1)	Nd	8.31
<b>Nfx</b>	Nd	8.7 (4.8–12.5)	201.1 (188.6–213.5)	Nd	23.10

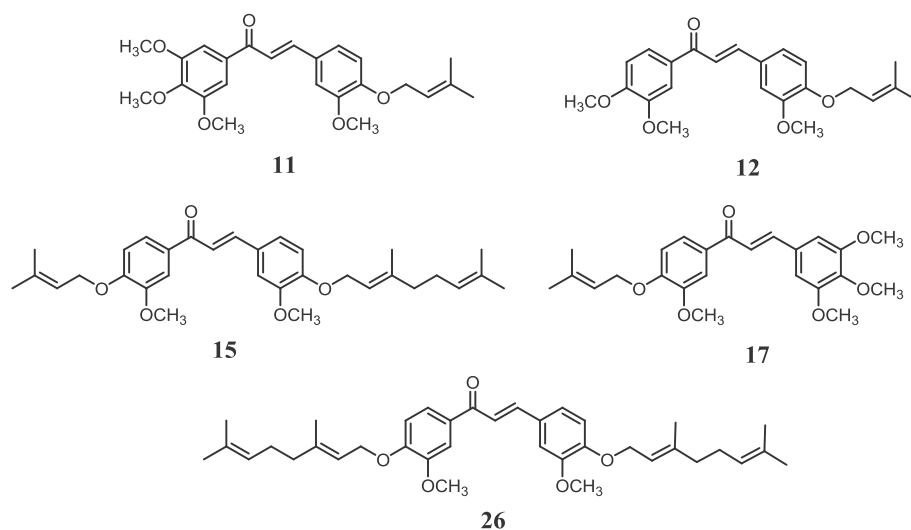
Nd = Not determined.

The values in parentheses represent the confidence interval determined by the Probit method with 95% confidence.





**Fig. 4.** Effect of compound **11** on the morphology of *T. cruzi* epimastigotes. Parasites were exposed to different concentrations of compound **11** for 24 h, stained with Giemsa and examined by light microscopy at 100x.



**Fig. 5.** Chemical structures of the most active synthesized analogs.

be advantageous for the delivery of the active compounds in topical form, specifically as an ointment for the treatment of cutaneous leishmaniasis. However, further structural analysis is required in order to develop analogs with more equilibrated cLogP and cLogS properties for application in other drug delivery forms.

## 5. Conclusions

In summary, a series of chalcones containing a prenyloxy or geranyloxy unit were synthesized and characterized. Compounds **11** and **17** displayed the greatest parasiticidal activity against both trypanosomatids herein tested (*L. mexicana* and *T. cruzi*). For chalcone **12** and derivatives **15** and **26**, a selective activity was found for *L. mexicana* and *T. cruzi*, respectively. The highest SI against *L. mexicana* and *T. cruzi* corresponded to compound **11**, owing itself to lower cytotoxic activity on mammalian macrophages than that found with its structural isomer **17**.

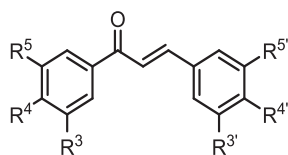
The SAR study demonstrated that the position of the substituents in the molecule, being either on the A or B ring of the chalcone system, has an influence on the biological activity and the selectivity index of these compounds. Although the mechanism of action of the compounds on each parasite is still unclear, the present biological results justify further research on chalcone derivatives, especially by using **11** as a lead compound. The synthesis of chalcones with attracting and donating functional groups other than prenyloxy or geranyloxy substituents is currently underway and will be reported in due time.

## 6. Experimental section

### 6.1. General

Melting points (uncorrected) were determined on a capillary melting point apparatus. The NMR spectra were recorded on a

**Table 3**  
In silico results of the synthesized chalcones.



Comp	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>3'</sup>	R <sup>4'</sup>	R <sup>5'</sup>	Molecular Properties					logS <sub>w</sub>	
							MW	cLogP	cLogS	TPSA	HBA		HBD
11	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	O-pre	OCH <sub>3</sub>	412.48	4.47	-6.12	63.22	6	0	-4.69
12	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	O-pre	OCH <sub>3</sub>	382.45	4.49	-5.95	53.99	5	0	-4.79
13	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	O-pre	OCH <sub>3</sub>	352.42	4.51	-5.78	44.76	4	0	-4.74
14	H	OH	H	H	O-pre	OCH <sub>3</sub>	338.4	4.11	-5.68	55.76	4	1	-4.67
15	H	O-ger	OCH <sub>3</sub>	H	O-pre	OCH <sub>3</sub>	504.66	7.12	-9.43	53.99	5	0	-7.24
16	H	O-pre	OCH <sub>3</sub>	H	O-pre	OCH <sub>3</sub>	436.54	5.64	-7.5	53.99	5	0	-5.7
17	H	O-pre	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	412.48	4.47	-6.12	63.22	6	0	Nd
18	H	O-pre	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	382.45	4.48	-5.95	53.99	5	0	Nd
19	H	O-pre	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H	352.42	4.51	-5.78	44.76	4	0	-4.56
20	H	O-pre	OCH <sub>3</sub>	H	OH	H	338.4	4.1	-5.68	55.76	4	1	Nd
21	H	O-pre	OCH <sub>3</sub>	H	O-ger	OCH <sub>3</sub>	504.66	7.08	-9.43	53.99	5	0	Nd
22	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	O-ger	OCH <sub>3</sub>	480.59	5.95	-8.04	63.22	6	0	-5.87
23	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	O-ger	OCH <sub>3</sub>	450.57	5.93	-7.88	53.99	5	0	-5.67
24	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	O-ger	OCH <sub>3</sub>	420.54	5.97	-7.71	44.76	4	0	Nd
25	H	OH	H	H	O-ger	OCH <sub>3</sub>	406.51	5.57	-7.6	55.76	4	1	Nd
26	H	O-ger	OCH <sub>3</sub>	H	O-ger	OCH <sub>3</sub>	572.77	8.51	-11.36	53.99	5	0	-8.31
27	H	O-ger	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	480.59	5.92	-8.04	63.22	6	0	Nd
28	H	O-ger	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	450.57	5.96	-7.88	53.99	5	0	Nd
29	H	O-ger	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H	420.54	5.97	-7.71	44.76	4	0	-6.07
30	H	O-ger	OCH <sub>3</sub>	H	OH	H	406.51	5.53	-7.6	55.76	4	1	-5.61

Predictions were made by using the web tool SwissADME [36]. MW, molecular weight; cLogP, average predicted octanol/water partition coefficient; cLogS, predicted aqueous solubility; TPSA, calculated topological surface polar area; HBA, number of H-Bond acceptors; HBD, number of H-Bond donors. Prediction of Log S<sub>w</sub> were made using the general solubility equation reported in Ref. [37].

Varian (at 300 MHz) or Bruker (at 400 MHz) spectrophotometer, using TMS as internal standard. High-resolution mass spectra were obtained in the electron impact (EI) mode (70 eV) (Jeol JSM-GCMate-II). Infrared spectra were recorded by the ATR technique from 4000 to 400 cm<sup>-1</sup> (Agilent Cary-600-Series-FTIR).

### 6.1.1. 3-Methoxy-4-((3-methylbut-2-en-1-yl)oxy)benzaldehyde (33)

A mixture of 2.28 g (15.0 mmol) vanillin (**31**), 3.04 g (22.0 mmol) potassium carbonate and 30 mL acetone was stirred at room temperature for 10 min. Subsequently, 1.88 g (18.0 mmol) prenyl chloride were added dropwise and then the mixture was stirred at reflux for 24 h. Upon completion of this time, the mixture was filtered and diluted with EtOAc (25 mL), the organic layer washed with NaOH 3 N (2x25 mL), and finally the solvent removed under vacuum and purified by column chromatography over silica gel (10 g/g crude, hexane/EtOAc, 9:1) to give 1.58 g (48%) as a whitish-lemon solid. R<sub>f</sub> 0.40 (hexane/EtOAc, 8:2); mp 47–49 °C. IR (film)  $\bar{\nu}$  2935, 1679, 1583, 1506, 1464, 1424, 1260, 1232, 1134, 1032, 979, 865, 730 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 1.76 (s, 3H, CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.79 (s, 3H, CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.68 (d, J = 6.7 Hz, 2H, H-1''), 5.52 (dddt, J = 6.7, 5.6, 2.8, 1.4 Hz, 1H, H-2''), 6.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-5'), 7.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H-2'), 7.44 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H, H-6'), 9.84 (s, 1H, CHO). <sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 18.3 (CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.9 (CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 65.9 (C-1''), 108.9 (C-2'), 111.5 (C-5'), 118.9 (C-2''), 126.8 (C-6'), 129.8 (C-1'), 138.8 (C-3''), 149.8 (C-3'), 153.8 (C-4'), 191.0 (CHO). HRMS (EI) m/z [M<sup>+</sup>] calculated for C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>: 220.1100. Found: 220.1105.

### 6.1.2. 1-(3-Methoxy-4-((3-methylbut-2-en-1-yl)oxy)phenyl)ethan-1-one (35)

To a mixture of 2.50 g (15.0 mmol) acetovanillone (**32**) in 30 mL

acetone was added 3.04 g (22.0 mmol) of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and the mixture was stirred at room temperature for 10 min. Afterwards, 1.88 g (18.0 mmol) prenyl bromide was added dropwise and the mixture stirred at reflux for 24 h. The crude was filtered and the solvent removed under vacuum and dissolved in 25 mL of EtOAc, followed by washing the organic layer with NaOH 3 N (2x25 mL). The solvent was removed under vacuum and dissolved in hexane/EtOAc (9:1), the insoluble solid removed by filtration and crystallized to afford 1.58 g (40%) of **35** as a whitish-lemon solid. R<sub>f</sub> 0.35 (hexane/EtOAc, 8:2); mp 42–43 °C. IR (film)  $\bar{\nu}$  2935, 1679, 1583, 1506, 1464, 1424, 1260, 1232, 1134, 1032, 979, 865, 730 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 1.76 (s, 3H, CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.79 (s, 3H, CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.57 (s, 3H, C=OCH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.66 (d, J = 6.7 Hz, 2H, H-1''), 5.51 (dddt, J = 6.7, 5.6, 2.8, 1.4 Hz, 1H, H-2''), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-5'), 7.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 7.56 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H, H-6'). <sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 18.4 (CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.0 (CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.3 (C=OCH<sub>3</sub>), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 65.9 (C-1''), 110.1 (C-2'), 111.2 (H-5'), 119.2 (C-2''), 123.3 (C-6'), 130.3 (C-1'), 138.6 (C-3''), 149.3 (C-3'), 152.7 (C-4'), 197.0 (C=O). HRMS (EI) m/z [M<sup>+</sup>] calculated for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>: 234.1256. Found: 234.1258.

### 6.1.3. 4-((3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl)oxy)-3-methoxybenzaldehyde (34)

A mixture of 2.28 g (15.0 mmol) vanillin (**31**) and 3.04 g (22.0 mmol) potassium carbonate in 30 mL acetone was stirred at room temperature for 10 min. Subsequently, 3.11 g (18.0 mmol) geranyl chloride was added dropwise and the mixture stirred at reflux for 24 h. It was then filtered and diluted with EtOAc (25 mL) and the organic layer washed with 2 x 25 mL NaOH 3 N. The solvent was removed under vacuum and purified by column chromatography over silica gel (10 g/g crude, hexane/EtOAc, 9:1) to furnish 0.21 g (33%) of **34** as a pale-yellow oil. R<sub>f</sub> 0.56 (hexane/EtOAc, 8:2).

IR (film)  $\bar{\nu}$  2968, 2915, 1683, 1682, 1541, 1503, 1440, 1377, 1303, 1264, 1175, 1028, 847, 791, 666  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.60 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.66 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.76 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.03–2.17 (m, 4H, H-4'' and H-5''), 3.94 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.72 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 2H, H-1''), 5.07 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H, H-6''), 5.51 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 1H, H-2''), 6.97 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, H-5'), 7.41 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H, H-2'), 7.44 (dd,  $J$  = 8.2, 1.7 Hz, 1H, H-6'), 9.85 (s, 1H, CHO).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 16.9 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 17.8 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.8 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.3 (C-4'' or C-5''), 39.6 (C-4'' or C-5''), 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 66.1 (C-1''), 109.0 (C-2'), 111.7 (C-5'), 118.8 (C-2''), 123.7 (C-6''), 126.9 (C-6'), 129.9 (C-1'), 132.0 (C-7''), 141.8 (C-3''), 149.9 (C-3'), 153.9 (C-4'), 191.1 (CHO). HRMS (EI)  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3$ : 288.1726. Found: 288.1723.

#### 6.1.4. 1-(4-((3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl)oxy)-3-methoxyphenyl)ethan-1-one (36)

A mixture of 2.50 g (15.0 mmol) acetovanillone (**32**) and 3.04 g (22.0 mmol) potassium carbonate were stirred in 30 mL of acetone at room temperature for 10 min. Afterwards, 3.11 gr (18.0 mmol) geranyl chloride was added dropwise and the mixture stirred at reflux for 24 h before filtration followed by dilution with 25 mL EtOAc. The solution was washed with 2 x 25 mL 3 N NaOH, the organic layer dried, and the solvent removed under vacuum and purified by column chromatography over silica gel (10 g/g crude, hexane/EtOAc, 9:1) to provide 1.78 g (40%) of **36** as a pale-yellow oil.  $R_f$  0.49 (hexane/EtOAc, 8:2). IR (film)  $\bar{\nu}$  2924, 1674, 1586, 1509, 1417, 1356, 1267, 1218, 1148, 1033, 987, 876, 807, 642, 576  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.59 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.66 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.75 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.05–2.17 (m, 4H, H-4'' and H-5''), 2.56 (s, 3H,  $\text{C}=\text{OCH}_3$ ), 3.91 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.69 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 2H, H-1''), 5.02–5.11 (m, 1H, H-6''), 5.50 (tt,  $J$  = 5.2, 2.7 Hz, 1H, H-2''), 6.88 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H, H-5'), 7.52 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H, H-2'), 7.45 (dd,  $J$  = 8.1, 2.1 Hz, 1H, H-6').  $^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.6 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 17.6 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.6 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.1 (C- $\text{OCH}_3$  and C-4'' or C-5''), 39.4 (C-4'' or C-5''), 55.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 65.8 (C-1''), 110.0 (C-2'), 111.2 (C-5'), 118.9 (C-2''), 123.1 (C-6''), 123.6 (C-6'), 130.1 (C-1'), 131.7 (C-7''), 141.3 (C-3''), 149.1 (C-3'), 152.5 (C-4'), 196.7 (C-1). HRMS (EI)  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] calculated for  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3$ : 302.1882. Found: 302.1881.

#### 6.1.5. General procedure for the preparation of chalcones 11–30.

##### (E)-3-(3-Methoxy-4-((3-methylbut-2-en-1-yl)oxy)phenyl)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one (11)

A mixture of 0.220 g (1.00 mmol) **33**, 0.210 g (1.00 mmol) 3,4,5-trimethoxyacetophenone (**41**) and 0.680 g (17.0 mmol) NaOH in 40 mL  $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$  (2:1) was stirred at room temperature for 48 h. Upon completion of this time, the solvent was removed under vacuum and the residue purified by column chromatography over silica gel (10 g/g of crude, hexane/EtOAc, 9:1) to yield 0.050 g (12%) of **11** as a yellow powder.  $R_f$  0.10 (hexane/EtOAc, 8:2); mp 96–98 °C. IR (film)  $\bar{\nu}$  2936, 1732, 1655, 1578, 1505, 1463, 1414, 1337, 1253, 1127, 1001, 808, 702, 573  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.76 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.79 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.94 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.95 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.65 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}$ ), 5.48–5.58 (m, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}$ ), 6.91 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, H-5''), 7.15 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H, H-2''), 7.24 (dd,  $J$  = 8.3, 1.8 Hz, 1H, H-6''), 7.27 (s, 2H, H-2' and H-6'), 7.33 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H, H-2), 7.77 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H, H-3).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 18.4 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 61.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 65.9 (C-1'''), 106.1 (C-6' and C-2'), 110.7 (C-2''), 112.6 (C-5''), 119.4 (C-2''), 119.8 (C-2), 122.9 (C-6'), 127.8 (C-1''), 134.0 (C-1'), 138.4 (C-3'''), 142.3 (C-4'), 145.2 (C-3), 149.6 (C-3''), 150.9 (C-4''), 153.2 (C-3' and C-5'), 189.6 (C-1). HRMS (EI)  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_6$ : 412.1886. Found: 412.1896.

##### 6.1.6. (E)-1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-(3-methoxy-4-((3-methylbut-2-en-1-yl)oxy)phenyl)prop-2-en-1-one (12)

Following the general procedure for the preparation of chalcones, a mixture of 0.220 g (1.00 mmol) **33**, 0.180 g (1.00 mmol) **42** and 0.680 g (17.0 mmol) NaOH produced 0.15 g (39%) of **12** as a yellow powder.  $R_f$  0.07 (hexane/EtOAc, 8:2); mp 104–106 °C. IR (film)  $\bar{\nu}$  2934, 1651, 1594, 1509, 1420, 1259, 1199, 1140, 1025, 982, 804, 766  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.75 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.78 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.94 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.97 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.64 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}$ ), 5.48–5.57 (m, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}$ ), 6.91 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 2H, H-5' and H-5''), 7.17 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H, H-2''), 7.22 (dd,  $J$  = 8.3, 1.6 Hz, 1H, H-6''), 7.43 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 1H, H-2), 7.63 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H, H-2'), 7.66–7.72 (dd,  $J$  = 8.4, 1.2 Hz, 1H, H-6'), 7.77 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 1H, H-3).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 18.4 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.9 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 56.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 65.8 (C-2'''), 109.9 (C-5''), 110.4 (C-2''), 110.8 (C-2'), 112.6 (C-5'), 119.4 (C-2'''), 119.5 (C-2), 122.9 (C-6''), 122.9 (C-6'), 127.9 (C-1''), 131.6 (C-1'), 138.3 (C-3'''), 144.3 (C-3), 149.2 (C-3'), 149.6 (C-3''), 150.7 (C-4''), 153.1 (C-4'), 188.7 (C-1). HRMS (EI)  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_5$ : 382.1780. Found: 382.1771.

##### 6.1.7. (E)-3-(3-Methoxy-4-((3-methylbut-2-en-1-yl)oxy)phenyl)-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one (13)

Following the general procedure for the preparation of chalcones, a mixture of 0.220 g (1.00 mmol) **33**, 0.150 g (1.00 mmol) **43** and 0.680 g (17.0 mmol) NaOH generated 0.14 g (39%) of **13** as a yellow powder.  $R_f$  0.20 (hexane/EtOAc, 8:2); mp 97–98 °C. IR (film)  $\bar{\nu}$  2929, 1734, 1655, 1599, 1508, 1255, 1167, 1024, 983, 833, 596  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.75 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.79 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.89 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.94 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.64 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}$ ), 5.48–5.56 (m, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}$ ), 6.90 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, H-5''), 6.95–7.02 (m, 2H, H-3' and H-5'), 7.16 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H, H-2''), 7.21 (dd,  $J$  = 8.3, 1.8 Hz, 1H, H-6''), 7.41 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 1H, H-2), 7.76 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 1H, H-3), 8.01–8.07 (m, 2H, H-2' and H-6').  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 18.4 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 55.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 65.9 (C-1'''), 110.3 (C-2''), 112.6 (C-5''), 113.9 (C-3' and C-5'), 119.5 (C-2''), 119.7 (C-2), 123.0 (C-6''), 128.0 (C-1''), 130.8 (C-2' and C-6'), 131.4 (C-1'), 138.3 (C-3'''), 144.4 (C-3), 149.6 (C-3''), 150.7 (C-4''), 163.4 (C-4'), 188.9 (C-1). HRMS (EI)  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_4$ : 352.1675. Found: 352.1668.

##### 6.1.8. (E)-1-(4-Hydroxyphenyl)-3-(3-methoxy-4-((3-methylbut-2-en-1-yl)oxy)phenyl)prop-2-en-1-one (14)

Following the general procedure for the preparation of chalcones, a mixture of 0.220 g (1.00 mmol) **33**, 0.136 g (1.00 mmol) **44** and 0.680 g (17.0 mmol) NaOH resulted in 0.14 g (40%) of **14** as a yellow powder.  $R_f$  0.23 (hexane/EtOAc, 8:2); mp 130–131 °C. IR (film)  $\bar{\nu}$  2939, 1733, 1655, 1599, 1508, 1421, 1251, 1166, 1035, 957, 918, 835, 804  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.75 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.78 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.93 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.64 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}$ ), 5.51 (td,  $J$  = 6.1, 5.4, 3.4 Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}$ ), 6.90 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, H-5''), 6.95–7.00 (m, 2H, H-3' and H-5'), 7.15 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H, H-2''), 7.21 (dd,  $J$  = 8.3, 1.9 Hz, 1H, H-6''), 7.41 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 1H, H-2), 7.77 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 1H, H-3), 7.98–8.00 (m, 2H, H-2' and H-6').  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 18.4 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 65.9 (C-1'''), 110.4 (C-2''), 112.7 (C-5''), 115.7 (C-3' and C-5'), 119.4 (C-2''), 119.7 (C-2), 123.2 (C-6''), 127.9 (C-1''), 131.1 (C-1'), 131.3 (C-2' and C-6'), 138.5 (C-3'''), 144.9 (C-3), 149.6 (C-3''), 150.8 (C-4''), 160.6 (C-4'), 189.5 (C-1). HRMS (EI)  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_4$ : 338.1518. Found: 338.1520.

6.1.9. (*E*)-1-(4-((3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl)oxy)-3-methoxyphenyl)-3-(3-methoxy-4-((3-methylbut-2-en-1-yl)oxy)phenyl)prop-2-en-1-one (**15**)

Following the general procedure for the preparation of chalcones, a mixture of 0.220 g (1.00 mmol) **33**, 0.302 g (1.00 mmol) **36** and 0.680 g (17.0 mmol) NaOH promoted the formation of 0.25 g (50%) of **15** as a yellow powder.  $R_f$  0.27 (hexane/EtOAc, 8:2); mp 86–87 °C. IR (film)  $\bar{\nu}$  2929, 1653, 1594, 1509, 1258, 1141, 983, 803, 615  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.60 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.67 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.76 (s, 6H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.79 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.04–2.17 (m, 4H, H-4''' and H-5'''), 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.64 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 2H, H-1'''), 4.72 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 2H, H-1'''), 5.04–5.12 (m, 1H, H-6'''), 5.53 (dt,  $J$  = 6.6, 3.2 Hz, 2H, H-2''' and H-2'''), 6.91 (t,  $J$  = 8.6 Hz, 2H, H-5' and H-5''), 7.16 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H, H-2''), 7.22 (dd,  $J$  = 8.3 Hz, 1.8, 1H, H-6''), 7.42 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 1H, H-2), 7.63 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H, H-2'), 7.66 (dd,  $J$  = 8.4, 1.9 Hz, 1H, H-6'), 7.77 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 1H, H-3).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 16.9 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 17.8 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 18.4 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.8 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.3 (C-4''' or C-5'''), 39.6 (C-4''' or C-5'''), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 65.8 (C-1''' or C-1'''), 66.0 (C-1''' or C-1'''), 110.4 (C-2''), 111.0 (C-2'), 111.4 (C-5''), 112.6 (C-5'), 119.2 (C-2'''), 119.5 (C-2), 119.6 (C-2'''), 122.9 (C-6'), 122.9 (C-6''), 123.8 (C-6'''), 128.0 (C-1''), 131.4 (C-1'), 132.0 (C-7'''), 138.3 (C-3'''), 141.4 (C-3'''), 144.3 (C-3), 149.6 (C-3''), 149.6 (C-3'), 150.7 (C-4''), 152.5 (C-4'), 188.8 (C-1). HRMS (EI)  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] calculated for  $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_5$ : 504.2876. Found: 504.2869.

6.1.10. (*E*)-1,3-Bis(3-methoxy-4-((3-methylbut-2-en-1-yl)oxy)phenyl)prop-2-en-1-one (**16**)

Following the general procedure for the preparation of chalcones, a mixture of 0.220 g (1.00 mmol) **33**, 0.234 g (1.00 mmol) **35** and 0.680 g (17.0 mmol) NaOH delivered 0.188 g (43%) of **16** as a yellow powder.  $R_f$  0.18 (hexane/EtOAc, 8:2); mp 76–78 °C. IR (film)  $\bar{\nu}$  2933, 1736, 1652, 1593, 1508, 1420, 1257, 1140, 982, 804  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.77 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.78 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.81 (s, 6H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.66 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 2H, H-1'''), 4.70 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 2H, H-1'''), 5.50–5.59 (m, 2H, H-2''' and H-2'''), 6.93 (dd,  $J$  = 10.2, 8.4 Hz, 2H, H-5' and H-5''), 7.18 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H, H-2''), 7.24 (dd,  $J$  = 8.3, 1.8 Hz, 1H, H-6''), 7.44 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 1H, H-2), 7.64 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H, H-2'), 7.68 (dd,  $J$  = 8.4, 1.9 Hz, 1H, H-6'), 7.78 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 1H, H-3).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 18.4 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 18.4 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 65.9 (C-1''' or C-1'''), 65.9 (C-1''' or C-1'''), 110.4 (C-2''), 111.0 (C-2'), 111.3 (C-5'), 112.6 (C-5''), 119.3 (C-2''' or C-2'''), 119.5 (C-2), 119.6 (C-2''' or C-2'''), 122.9 (C-6' or C-6''), 122.9 (C-6' or C-6''), 128.0 (C-1''), 131.5 (C-1'), 138.3 (C-3''' or C-3'''), 138.5 (C-3''' or C-3'''), 144.3 (C-3), 149.6 (C-3' or C-3''), 149.6 (C-3' or C-3''), 150.7 (C-4''), 152.6 (C-4'), 188.8 (C-1). HRMS (EI)  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] calculated for  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_5$ : 436.2250. Found: 436.2252.

6.1.11. (*E*)-1-(3-Methoxy-4-((3-methylbut-2-en-1-yl)oxy)phenyl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one (**17**)

Following the general procedure for the preparation of chalcones, with a mixture of 0.234 g (1.00 mmol) **35**, 0.196 g (1.00 mmol) **37** and 0.680 g (17.0 mmol) NaOH, 0.272 g (66%) of **17** were obtained as a yellow oil.  $R_f$  0.07 (hexane/EtOAc, 8:2). IR (film)  $\bar{\nu}$  2937, 1716, 1655, 1579, 1504, 1419, 1317, 1271, 1166, 1126, 1092, 980, 812, 615  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.77 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.79 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.68 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 2H, H-1'''), 5.44–5.61 (m, 1H, H-2'''), 6.88 (s, 2H, H-2'' and H-6''), 6.93 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H, H-5'), 7.45 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 1H, H-2), 7.62 (d,  $J$  = 1.8, 1H, H-2'), 7.67 (dd,  $J$  = 8.4, 1.9 Hz, 1H, H-6'), 7.73 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 1H, H-3).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 18.4 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.0

( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 56.3 (OCH<sub>3</sub>), 61.1 (OCH<sub>3</sub>), 65.9 (C-1'''), 105.6 (C-2'' and C-6''), 111.0 (C-2'), 111.3 (C-5'), 119.2 (C-2'''), 121.2 (C-2), 123.0 (C-6'), 130.7 (C-1''), 131.2 (C-1'), 138.6 (C-3'''), 140.3 (C-4''), 144.1 (C-3), 149.6 (C-3'), 152.7 (C-4'), 153.5 (C-3'' and C-5''), 188.7 (C-1). HRMS (EI)  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_6$ : 412.1886. Found: 412.1886.

6.1.12. (*E*)-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-(3-methoxy-4-((3-methylbut-2-en-1-yl)oxy)phenyl)prop-2-en-1-one (**18**)

Following the general procedure for the preparation of chalcones, a mixture of 0.234 g (1.00 mmol) **35**, 0.166 g (1.00 mmol) **38** and 0.680 g (17.0 mmol) NaOH gave 0.25 g (52%) of **18** as a yellow oil.  $R_f$  0.06 (hexane/EtOAc, 8:2). IR (film)  $\bar{\nu}$  2935, 1716, 1651, 1593, 1578, 1509, 1420, 1309, 1259, 1142, 1025, 981, 805, 615  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.77 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.79 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.96 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 4.68 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 2H, H-1'''), 5.53 (dt,  $J$  = 6.6, 3.3 Hz, 1H, H-2'''), 6.90 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H, H-5''), 6.92 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H, H-5') 7.17 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H, H-2''), 7.25 (dd,  $J$  = 8.3, 1.8 Hz, 1H, H-6''), 7.43 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 1H, H-2), 7.62 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H, H-2'), 7.67 (dd,  $J$  = 8.4, 1.9 Hz, 1H, H-6'), 7.77 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 1H, H-3).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 18.4 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 31.1 (OCH<sub>3</sub>), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 65.9 (C-1'''), 110.2 (C-2''), 111.0 (C-2'), 111.2 (C-5' or C-5''), 111.3 (C-5' or C-5''), 119.3 (C-2'''), 119.3 (C-2''), 119.8 (C-2), 122.9 (C-6' or C-6''), 123.0 (C-6' or C-6''), 128.2 (C-1''), 131.4 (C-1'), 138.6 (C-3'''), 144.2 (C-3), 149.3 (C-3''), 149.6 (C-3'), 151.3 (C-4''), 152.6 (C-4'), 188.9 (C-1). HRMS (EI)  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_5$ : 382.1780. Found: 382.1790.

6.1.13. (*E*)-1-(3-Methoxy-4-((3-methylbut-2-en-1-yl)oxy)phenyl)-3-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one (**19**)

Following the general procedure for the preparation of chalcones, a mixture of 0.234 g (1.00 mmol) **35**, 0.136 g (1.00 mmol) **39** and 0.680 g (17.0 mmol) NaOH afforded 0.324 g (92%) of **19** as a yellow powder.  $R_f$  0.18 (hexane/EtOAc, 8:2); mp 82–83 °C. IR (film)  $\bar{\nu}$  2933, 1735, 1652, 1595, 1572, 1509, 1422, 1252, 1172, 1148, 1030, 982, 829, 799  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.78 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.80 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.69 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H, H-1'''), 5.54 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 1H, H-2'''), 6.91–6.99 (m, 3H, H-5' and H-3''), 7.47 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 1H, H-2), 7.59–7.70 (m, 4H, H-2', H-6' and H-2''), 7.80 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H, H-3).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 18.4 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 65.9 (C-1'''), 110.9 (C-2'), 111.3 (C-5'), 114.5 (C-3''), 119.3 (C-2'''), 119.4 (C-2), 122.8 (C-6'), 127.9 (C-1''), 130.2 (C-2''), 131.4 (C-1'), 138.5 (C-3'''), 143.8 (C-3), 149.5 (C-3'), 152.5 (C-4'), 161.6 (C-4''), 188.7 (C-1). HRMS (EI)  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ] calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_4$ : 352.1675. Found: 352.1675.

6.1.14. (*E*)-3-(4-Hydroxyphenyl)-1-(3-methoxy-4-((3-methylbut-2-en-1-yl)oxy)phenyl)prop-2-en-1-one (**20**)

Following the general procedure for the preparation of chalcones, a mixture of 0.234 g (1.00 mmol) **35**, 0.122 g (1.00 mmol) **40** and 0.680 g (17.0 mmol) NaOH furnished 0.149 g (44%) of **20** as a yellow oil.  $R_f$  0.20 (hexane/EtOAc, 8:2). IR (film)  $\bar{\nu}$  2938, 1716, 1654, 1595, 1508, 1423, 1243, 1171, 1035, 960, 918, 830, 748  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.76 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.78 (s, 3H,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.68 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 2H, H-1'''), 5.52 (ddd,  $J$  = 6.7, 5.4, 1.3 Hz, 1H, H-2'''), 6.89–6.96 (m, 3H, H-5' and H-3''), 7.44 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H, H-2), 7.52–7.57 (m, 2H, H-2''), 7.62 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H, H-2'), 7.67 (dd,  $J$  = 8.4, 2.0 Hz, 1H, H-6'), 7.79 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 1H, H-3).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 18.4 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 66.0 (C-1'''), 111.1 (C-2'), 111.4 (C-5'), 116.2 (C-3''), 119.1 (C-2), 123.1 (C-6'), 127.5 (C-1''), 130.6 (C-2''), 131.3 (C-1'), 138.7 (C-3'''), 144.6 (C-3), 149.6 (C-3'), 152.7 (C-4'), 158.8 (C-4''), 189.5 (C-1). HRMS (EI)  $m/z$  [ $\text{M}^+$ ]

calculated for C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>: 338.1518. Found: 338.1518.

6.1.15. (*E*)-3-(4-((3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl)oxy)-3-methoxyphenyl)-1-(3-methoxy-4-((3-methylbut-2-en-1-yl)oxy)phenyl)prop-2-en-1-one (**21**)

Following the general procedure for the preparation of chalcones, a mixture of 0.234 g (1.00 mmol) **35**, 0.288 g (1.00 mmol) **34** and 0.680 g (17.0 mmol) NaOH provided 0.242 g (48%) of **21** as a yellow oil. R<sub>f</sub> 0.21 (hexane/EtOAc, 8:2). IR (film)  $\bar{\nu}$  2931, 1716, 1653, 1593, 1508, 1420, 1340, 1258, 1140, 1031, 983, 844, 803, 612 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 1.59 (s, 3H, CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.66 (s, 3H, CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.73 (s, 3H, CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.74 (s, 3H, CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.77 (s, 3H, CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.99–2.19 (m, 4H, H-4'''' and H-5'''), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.61–4.69 (m, 4H, H-1''' and H-1'''), 4.99–5.11 (m, 1H, H-6'''), 5.50 (dt, *J* = 5.2, 2.7 Hz, 2H, H-2''' and H-2'''), 6.89 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-5' and H-5''), 7.17 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H, H-6''), 7.43 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H-2), 7.61 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-2'), 7.66 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H, H-6'), 7.76 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H-3). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 16.7 (CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.7 (CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 18.3 (CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.7 (CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.8 (CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.2 (C-4'''' or C-5'''), 39.5 (C-4'''' or C-5'''), 55.9 (OCH<sub>3</sub>), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 65.8 (C-1''' or C-1'''), 65.8 (C-1''' or C-1'''), 110.3 (C-2''), 110.8 (C-2'), 111.2 (C-5'), 112.6 (C-5''), 119.2 (C-2''' and C-3'''), 119.4 (C-2), 122.8 (C-6' or C-6''), 122.8 (C-6' or C-6''), 123.7 (C-6'''), 127.9 (C-1''), 131.3 (C-1'), 131.7 (C-7'''), 138.4 (C-3'''), 141.1 (C-3'''), 144.1 (C-3), 149.5 (C-3' and C-3''), 150.5 (C-4'), 152.4 (C-4'), 188.6 (C-1). HRMS (EI) *m/z* [M<sup>+</sup>] calculated for C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>O<sub>5</sub>: 504.2876. Found: 504.2884.

6.1.16. (*E*)-3-(4-((3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl)oxy)-3-methoxyphenyl)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one (**22**)

Following the general procedure for the preparation of chalcones, a mixture of 0.288 g (1.00 mmol) **34**, 0.210 g (1.00 mmol) **41** and 0.680 g (17.0 mmol) NaOH yielded 0.159 g (33%) of **22** as a yellow powder. R<sub>f</sub> 0.15 (hexane/EtOAc, 8:2); mp 66–67 °C. IR (film)  $\bar{\nu}$  2937, 1655, 1578, 1505, 1463, 1414, 1334, 1253, 1231, 1157, 1127, 1001, 840, 766 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 1.60 (s, 3H, CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.67 (s, 3H, CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.75 (s, 3H, CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.03–2.16 (m, 4H, H-4'''' and H-5'''), 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.95 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 4.69 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-1'''), 5.08 (td, *J* = 6.7, 6.0, 3.3 Hz, 1H, H-6'''), 5.51 (dt, *J* = 6.3, 3.2 Hz, 1H, H-2'''), 6.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-5''), 7.16 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-2''), 7.23 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H, H-6''), 7.27 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, H-2' and H-6'), 7.33 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H-2), 7.77 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H-3). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 16.9 (CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.8 (CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.8 (CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.3 (C-4'''' or C-5'''), 39.7 (C-4'''' or C-5'''), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 56.5 (OCH<sub>3</sub>), 61.1 (OCH<sub>3</sub>), 66.0 (C-1'''), 106.2 (C-2' and C-6'), 110.8 (C-2''), 112.8 (C-5''), 119.3 (C-2'''), 119.8 (C-2), 122.9 (C-6''), 123.8 (C-6'''), 127.8 (C-1''), 132.0 (C-7'''), 134.0 (C-1'), 141.4 (C-3'''), 142.4 (C-4'), 145.2 (C-3), 149.7 (C-3''), 150.9 (C-4''), 153.2 (C-3' and C-5'), 189.6 (C-1). HRMS (EI) *m/z* [M<sup>+</sup>] calculated for C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub>: 480.2512. Found: 480.2510.

6.1.17. (*E*)-1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-(4-((3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)oxy)-3-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one (**23**)

Following the general procedure for the preparation of chalcones, a mixture of 0.288 g (1.00 mmol) **34**, 0.180 g (1.00 mmol) **42** and 0.680 g (17.0 mmol) NaOH produced 0.167 g (37%) of **23** as a yellow powder. R<sub>f</sub> 0.10 (hexane/EtOAc, 8:2); mp 48–49 °C. IR (film)  $\bar{\nu}$  2933, 1652, 1594, 1578, 1509, 1463, 1420, 1259, 1160, 1139, 1024, 984, 803, 766 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 1.60 (s, 3H, CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.67 (s, 3H, CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.75 (s, 3H, CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.02–2.19 (m, 4H, H-4'''' and H-5'''), 3.95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.68 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-1'''), 5.08 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-6'''), 5.45–5.59 (m, 1H, H-2'''), 6.90 (d, *J* = 8.3 Hz,

1H, H-5''), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-5'), 7.17 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-2''), 7.22 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H, H-6''), 7.42 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H-2), 7.63 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-2'), 7.69 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H, H-6'), 7.77 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H-3). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 16.9 (CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.8 (CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.8 (CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.3 (C-4'''' or C-5'''), 39.7 (C-4'''' or C-5'''), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 66.0 (C-1'''), 110.0 (C-5'), 110.5 (C-2''), 110.9 (C-2'), 112.8 (C-5''), 119.4 (C-2'''), 119.6 (C-2), 122.9 (C-6' and C-6''), 123.9 (C-6'''), 128.0 (C-1''), 131.7 (C-1'), 132.0 (C-7'''), 141.3 (C-3'''), 144.4 (C-3), 149.3 (C-3'), 149.6 (C-3''), 150.7 (C-4''), 153.2 (C-4'), 188.8 (C-1). HRMS (EI) *m/z* [M<sup>+</sup>] calculated for C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>: 450.2406. Found: 450.2406.

6.1.18. (*E*)-3-(4-((3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl)oxy)-3-methoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one (**24**)

Following the general procedure for the preparation of chalcones, a mixture of 0.288 g (1.00 mmol) **34**, 0.150 g (1.00 mmol) **43** and 0.680 g (17.0 mmol) NaOH generated 0.130 g (31%) of **24** as a yellow oil. R<sub>f</sub> 0.25 (hexane/EtOAc, 8:2). IR (film)  $\bar{\nu}$  2930, 1736, 1655, 1599, 1508, 1463, 1421, 1308, 1252, 1212, 1165, 1138, 983 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 1.60 (s, 3H, CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.67 (s, 3H, CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.74 (s, 3H, CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.03–2.15 (m, 4H, H-4'''' and H-5'''), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.67 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-1'''), 5.04–5.12 (m, 1H, H-6'''), 5.47–5.55 (m, 1H, H-2'''), 6.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-5''), 6.94–7.01 (m, 2H, H-3'), 7.17 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-2''), 7.20 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H, H-6''), 7.41 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H-2), 7.76 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H-3), 8.01–8.08 (m, 2H, H-2'). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 16.8 (CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.8 (CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.8 (CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.3 (C-4'''' or C-5'''), 39.6 (C-4'''' or C-5'''), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 65.9 (C-1'''), 110.3 (C-2''), 112.7 (C-5''), 113.8 (C-3'), 119.3 (C-2'''), 119.6 (C-2), 123.0 (C-6''), 123.8 (C-6'''), 127.9 (C-1'), 130.8 (C-2'), 131.4 (C-1''), 131.9 (C-7'''), 141.2 (C-3'''), 144.3 (C-3), 149.6 (C-3''), 150.6 (C-4''), 163.3 (C-4'), 188.8 (C-1). HRMS (EI) *m/z* [M<sup>+</sup>] calculated for C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>: 420.2301. Found: 420.2305.

6.1.19. (*E*)-3-(4-((3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl)oxy)-3-methoxyphenyl)-1-(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one (**25**)

Following the general procedure for the preparation of chalcones, a mixture of 0.288 g (1.00 mmol) **34**, 0.136 g (1.00 mmol) **44** and 0.680 g (17.0 mmol) NaOH resulted in 0.126 g (31%) of **25** as a yellow oil. R<sub>f</sub> 0.29 (hexane/EtOAc, 8:2). IR (film)  $\bar{\nu}$  2938, 1655, 1599, 1508, 1421, 1308, 1252, 1212, 1166, 1035, 957, 918, 803 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 1.59 (s, 3H, CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.66 (s, 3H, CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.74 (s, 3H, CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.02–2.16 (m, 4H, H-4'''' and H-5'''), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.67 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-1'''), 5.02–5.11 (m, 1H, H-6'''), 5.46–5.57 (m, 1H, H-2'''), 6.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-5''), 6.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-3'), 7.15 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-2''), 7.20 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H, H-6''), 7.42 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H-2), 7.77 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H-3), 7.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-2'). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 16.9 (CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.8 (CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.8 (CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.3 (C-4'''' or C-5'''), 39.6 (C-4'''' or C-5'''), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 66.0 (C-1'''), 110.4 (C-2''), 112.7 (C-5''), 115.7 (C-3'), 119.2 (C-2'''), 119.7 (C-2), 123.2 (C-6''), 123.9 (C-6'''), 127.9 (C-1''), 130.8 (C-1'), 131.3 (C-2'), 132.0 (C-7'''), 141.4 (C-3'''), 144.9 (C-3), 149.6 (C-3'), 150.8 (C-4'), 161.1 (C-4'), 189.6 (C-1). HRMS (EI) *m/z* [M<sup>+</sup>] calculated for C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>: 406.2144. Found: 406.2148.

6.1.20. (*E*)-1,3-Bis(4-((3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)oxy)-3-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one (**26**)

Following the general procedure for the preparation of chalcones, a mixture of 0.288 g (1.00 mmol) **34**, 0.302 g (1.00 mmol) **36** and 0.680 g (17.0 mmol) NaOH promoted the formation of 0.309 g (54%) of **26** as a yellow powder. R<sub>f</sub> 0.47 (hexane/EtOAc, 8:2); mp 54–55 °C. IR (film)  $\bar{\nu}$  2916, 1654, 1594, 1509, 1420, 1259, 1141, 1032, 985, 801 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 1.60 (s, 6H, CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.67 (s, 6H, CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.75 (d, *J* = 4.1 Hz, 6H,



CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 2.03–2.16 (m, 8H, H-4''', H-5''', H-4'''' and H-5''''), 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.68 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-1''''), 4.72 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-1'''), 5.02–5.15 (m, 2H, H-6''' and H-6''''), 5.52 (q, *J* = 5.0 Hz, 2H, H-2''' and H-2''''), 6.91 (dd, *J* = 10.5, 8.4 Hz, 2H, H-5' and H-5''), 7.17 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-2''), 7.22 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H, H-6''), 7.42 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H-2), 7.63 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-2'), 7.66 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H, H-6'), 7.77 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H-3). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 16.9 (CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.8 (CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.8 (CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.3 (C-4''' or C-5''' and C-4'''' or C-5''''), 39.6 (C-4''' or C-5''' and C-4'''' or C-5''''), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 66.0 (C-1''' or C-1''''), 66.0 (C-1''' or C-1''''), 110.4 (C-2''), 111.0 (C-2'), 111.4 (C-5'), 112.7 (C-5''), 119.2 (C-2''' or C-2''''), 119.3 (C-2''' or C-2''''), 119.6 (C-2), 122.8 (C-6' or C-6''), 122.9 (C-6' or C-6''), 123.8 (C-6''' or C-6''''), 123.8 (C-6''' or C-6''''), 128.0 (C-1''), 131.4 (C-1'), 131.9 (C-7''' or C-7''''), 131.9 (C-7''' or C-7''''), 141.3 (C-3''' or C-3''''), 141.4 (C-3''' or C-3''''), 144.3 (C-3), 149.6 (C-3' or C-3''), 149.6 (C-3' or C-3''), 150.7 (C-4''), 152.5 (C-4'), 188.8 (C-1). HRMS (EI) *m/z* [M<sup>+</sup>] calculated for C<sub>37</sub>H<sub>48</sub>O<sub>5</sub>: 572.3502. Found: 572.3493.

**6.1.21. (E)-1-(4-((3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl)oxy)-3-methoxyphenyl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one (27)**

Following the general procedure for the preparation of chalcones, a mixture of 0.302 g (1.00 mmol) **36**, 0.196 g (1.00 mmol) **37** and 0.680 g (17.0 mmol) NaOH delivered 0.187 g (39%) of **27** as a yellow oil. *R*<sub>f</sub> 0.11 (hexane/EtOAc, 8:2). IR (film)  $\bar{\nu}$  2933, 1653, 1594, 1578, 1463, 1420, 1341, 1309, 1259, 1196, 1143, 1025, 982, 913 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1.59 (s, 3H, CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.66 (s, 3H, CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.75 (s, 3H, CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.02–2.20 (m, 4H, H-4''' and H-5'''), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.71 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-1'''), 5.07 (ddd, *J* = 6.7, 4.0, 1.3 Hz, 1H, H-6'''), 5.46–5.56 (m, 1H, H-2'''), 6.87 (s, 2H, H-2'' and H-6''), 6.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-5'), 7.45 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H-2), 7.62 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-2'), 7.67 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H, H-6'), 7.72 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H-3). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 16.8 (CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.8 (CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.7 (CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.2 (C-4''' or C-5'''), 39.6 (C-4''' or C-5'''), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 61.0 (OCH<sub>3</sub>), 66.0 (C-1'''), 105.5 (C-2'' and C-6''), 110.9 (C-2'), 111.3 (C-5'), 119.0 (C-2'''), 121.1 (C-2), 123.0 (C-6'), 123.7 (C-6''), 130.7 (C-1'), 131.1 (C-1'), 131.9 (C-7'''), 140.2 (C-4''), 141.5 (C-3'''), 144.1 (C-3), 149.6 (C-3'), 152.6 (C-4'), 153.5 (C-3'' and C-5''), 188.6 (C-1). HRMS (EI) *m/z* [M<sup>+</sup>] calculated for C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub>: 480.2512. Found: 480.2505.

**6.1.22. (E)-3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-(4-((3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)oxy)-3-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one (28)**

Following the general procedure for the preparation of chalcones and with a mixture of 0.302 g (1.00 mmol) **36**, 0.166 g (1.00 mmol) **38** and 0.680 g (17.0 mmol) NaOH, 0.284 g (63%) of **13** were obtained as a yellow oil. *R*<sub>f</sub> 0.10 (hexane/EtOAc, 8:2). IR (film)  $\bar{\nu}$  2935, 2840, 1655, 1593, 1579, 1419, 1315, 1259, 1197, 1146, 1127, 1027, 982, 807 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1.60 (s, 3H, CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.67 (s, 3H, CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.76 (s, 3H, CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.03–2.17 (m, 4H, H-4''' and H-5'''), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.71 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, H-1'''), 5.04–5.12 (m, 1H, H-6'''), 5.52 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-2'''), 6.91 (dd, *J* = 9.7, 8.5 Hz, 2H, H-5' and H-5''), 7.17 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-2''), 7.24 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H, H-6''), 7.44 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H-2), 7.63 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-2'), 7.67 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H, H-6''), 7.77 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H-3). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 16.8 (CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.7 (CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.7 (CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.2 (C-4''' or C-5'''), 39.6 (C-4''' or C-5'''), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 66.0 (C-1'''), 110.1 (C-2''), 110.9 (C-2'), 111.1 (C-5''), 111.3 (C-5'), 119.1 (C-2'''), 119.6 (C-2), 122.8 (C-6'), 122.9 (C-6''), 123.7 (C-6'''), 128.1 (C-1''), 131.3 (C-1'), 131.8 (C-7'''), 141.4 (C-3'''), 144.0 (C-3), 149.2 (C-3'), 149.5 (C-3'), 151.2 (C-4''), 152.5 (C-4'), 188.6 (C-1). HRMS (EI) *m/z* [M<sup>+</sup>] calculated for C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>: 450.2406. Found: 450.2416.

**6.1.23. (E)-1-(4-((3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl)oxy)-3-methoxyphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one (29)**

Following the general procedure for the preparation of chalcones, a mixture of 0.302 g (1.00 mmol) **36**, 0.136 g (1.00 mmol) **39** and 0.680 g (17.0 mmol) NaOH gave 0.185 g (44%) of **29** as a yellow powder. *R*<sub>f</sub> 0.26 (hexane/EtOAc, 8:2); mp 84–85 °C. IR (film)  $\bar{\nu}$  2928, 1654, 1596, 1572, 1509, 1463, 1422, 1328, 1294, 1253, 1172, 1031, 984, 828 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1.60 (s, 3H, CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.67 (s, 3H, CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.76 (s, 3H, CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.03–2.17 (m, 4H, H-4''' and H-5'''), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.72 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-1'''), 5.08 (t, *J* = 6.0, 1H, H-6'''), 5.52 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, H-2'''), 6.88–6.97 (m, 3H, H-5' and H-3'), 7.45 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H-2), 7.57–7.65 (m, 3H, H-2'' and H-2'), 7.66 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H, H-6'), 7.79 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H-3). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 16.9 (CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.8 (CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.8 (CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.3 (C-4''' or C-5'''), 39.7 (C-4''' or C-5'''), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 66.1 (C-1'''), 111.0 (C-2''), 111.4 (C-5''), 114.5 (C-3''), 119.2 (C-2'''), 119.5 (C-2), 122.8 (C-6''), 123.8 (C-6'''), 127.9 (C-1''), 130.2 (C-2''), 131.5 (C-1'), 132.0 (C-7'''), 141.5 (C-3'''), 143.8 (C-3), 149.6 (C-3'), 152.5 (C-4'), 161.6 (C-4''), 188.8 (C-1). HRMS (EI) *m/z* [M<sup>+</sup>] calculated for C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>: 420.2301. Found: 420.2304.

**6.1.24. (E)-1-(4-((3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl)oxy)-3-methoxyphenyl)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one (30)**

Following the general procedure for the preparation of chalcones, a mixture of 0.302 g (1.00 mmol) **36**, 0.122 g (1.00 mmol) **40** and 0.680 g (17.0 mmol) NaOH afforded 0.118 g (29%) of **30** as a yellow powder. *R*<sub>f</sub> 0.31 (hexane/EtOAc, 8:2); mp 82–83 °C. IR (film)  $\bar{\nu}$  2936, 1655, 1596, 1573, 1463, 1422, 1324, 1258, 1171, 1147, 1122, 1035, 960 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1.59 (s, 3H, CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.66 (s, 3H, CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.75 (s, 3H, CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.02–2.16 (m, 4H, H-4''' and H-5'''), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.71 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-1'''), 5.01–5.12 (m, 1H, H-6'''), 5.43–5.59 (m, 1H, H-2'''), 6.88–6.98 (m, 3H, H-5' and H-3''), 7.44 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H-2), 7.51–7.56 (m, 2H, H-2''), 7.62 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-2'), 7.67 (dd, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 1H, H-6'), 7.80 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H-3). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 16.9 (CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.8 (CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.8 (CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.3 (C-4''' or C-5'''), 39.6 (C-4''' or C-5'''), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 66.1 (C-1'''), 111.0 (C-2''), 111.5 (C-5'), 116.3 (C-3''), 118.9 (C-2), 119.0 (C-2'''), 123.2 (C-6'), 123.8 (C-6'''), 127.3 (C-1''), 130.6 (C-2''), 131.2 (C-1'), 132.0 (C-7'''), 141.7 (C-3'''), 144.9 (C-3), 149.5 (C-3'), 152.8 (C-4'), 159.0 (C-4''), 189.7 (C-1). HRMS (EI) *m/z* [M<sup>+</sup>] calculated for C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>: 406.2144. Found: 406.2150.

## Acknowledgements

We are thankful to the Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT, Mexico) for a grant to purchase the NMR instrument (INFR-2014-01-226114). J.T. gratefully acknowledges SIP, IPN (Grants 20180198 and 20180869) for financial support. J.T., B.N. and L.E.S are fellows of the EDI-IPN and COFAA-IPN programs.

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.02.028>.

## References

- [1] a) WHO, World Health Organization. Neglected Tropical Diseases. Geneva, 2018. [http://www.who.int/neglected\\_diseases/diseases/en/](http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/). (Accessed 15 June 2018);  
b) WHO, World Health Organization. Chagas Disease (American Trypanosomiasis), 2018. Available online: <http://www.who.int/chagas/en/>. (Accessed 10 June 2018).
- [2] a) J. Alvar, B. Arana, Leishmaniasis, impact and therapeutic Needs, in: L. Rivas,

- C. Gil (Eds.), Drug Discovery for Leishmaniasis, The royal society of chemistry, London, 2018, pp. 3–23;
- b) K. Awanish, Leishmania and Leishmaniasis, Springer, New York, 2013;
- c) T. Jager, O. Koch, L. Flohé (Eds.), Trypanosomatid Diseases. Molecular Routes to Drug Discovery, Wiley-Blackwell, Weinheim, 2013.
- [3] WHO report on leishmaniasis. [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_topics&view=article&id=29&Itemid=40754&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=29&Itemid=40754&lang=en). (Accessed 15 June 2018).
- [4] T. Kobets, I. Grekov, M. Lipoldová, Leishmaniasis: prevention, parasite detection and treatment, *Curr. Med. Chem.* 19 (2012) 1443–1474.
- [5] C. Bern, Chagas disease, *N. Engl. J. Med.* 373 (2015) 456–466.
- [6] a) E. Pinheiro, L. Brum-Souares, R. Reis, J.C. Cubides, Chagas disease: review of needs, neglect, and obstacles to treatment access in Latin America, *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 50 (2017) 296–300;
- b) Á. Moncayo, A.C. Silveira, Current epidemiological trends of chagas disease in Latin America and future challenges: epidemiology, surveillance, and health policies, in: American Trypanosomiasis Chagas Disease, second ed., Academic press, Amsterdam, 2017, pp. 59–88.
- [7] J. Giarolla, E.I. Ferreira, Drug design for neglected disease in Brazil, *Mini Rev. Med. Chem.* 15 (2015) 220–242.
- [8] C.E. Mowbray, Anti-leishmanial drug discovery: past, present and future perspectives, in: L. Rivas, C. Gil (Eds.), Drug Discovery for Leishmaniasis, The Royal Society of Chemistry, London, 2018, pp. 24–36.
- [9] report UNICEF/UNDP/World Bank/WHO Special Program for Research and Training in Tropical Diseases: Joint Coordinating Board (JCB) – Report on Attendance at JCB in 2017. World Health Organization. <http://www.who.int/iris/handle/10665/258540>.
- [10] N. Jaiprakash, F. Sangshetti, A. Kalam, K. Abhishek, A. Kulkarni, R. Arote, R.A. Patil, Antileishmanial drug discovery: comprehensive review of the last 10 years, *RSC Adv.* 5 (2015) 32376–32415.
- [11] a) A.A. Bekhit, E. El-Agroudy, A. Helmy, T.M. Ibrahi, A. Shavandi, A.E.-D.A. Bekhit, Leishmania treatment and prevention: natural and synthesized drugs, *Eur. J. Med. Chem.* 160 (2018) 229–244;
- b) S. Kapil, P.K. Singh, O. Silakari, An update on small molecule strategies targeting leishmaniasis, *Eur. J. Med. Chem.* 157 (2018) 339–367.
- [12] a) C.B. Scarim, D.H. Jornada, R.C. Chelucci, L. de Almeida, J.L. dos Santos, C.M. Chin, Current advances in drug discovery for chagas disease, *Eur. J. Med. Chem.* 155 (2018) 824–838;
- b) M.P. Barrett, I.H. Gilbert, Perspectives for new drugs against trypanosomiasis and leishmaniasis, *Curr. Top. Med. Chem.* 2 (2002) 471–482.
- [13] a) K.F. Chacón-Vargas, B. Nogueira-Torres, L.E. Sánchez-Torres, E. Suarez-Contreras, J.C. Villalobos-Rocha, Y. Torres-Martinez, E.E. Lara-Ramirez, G. Fiorani, R.L. Krauth-Siegel, M.L. Bolognesi, A. Monge, G. Rivera, Trypanocidal activity of quinoxaline 1,4 di-N-oxide derivatives as trypanothione reductase inhibitors, *Molecules* 22 (2017) 1–18;
- b) K.F. Chacón-Vargas, S. Andrade-Ochoa, B. Nogueira-Torres, D.C. Juárez-Ramírez, E.E. Lara-Ramírez, R. Mondragón-Flores, A. Monge, G. Rivera, L.E. Sánchez-Torres, Isopropyl quinoxaline-7-carboxylate 1,4-di-N-oxide derivatives induce regulated necrosis-like cell death on *Leishmania (Leishmania) mexicana*, *Parasitol. Res.* 117 (2018) 45–58.
- [14] A. Rojas de Arias, E. Pandolfi, M.C. Vega, M. Rolón, Selected natural and synthetic phenolic compounds with antileishmanial activity: a five-year review, *Curr. Bioact. Compd.* 8 (2012) 307–333.
- [15] D.N. Nath Dhar, The Chemistry of Chalcones and Related Compounds, Wiley, NY, 1981.
- [16] M.A. Øyvind, K.R. Markham, Flavonoids. Chemistry, Biochemistry and Applications, CRC Press, Boca Raton FL, 2006.
- [17] J.R. Dimmock, D.W. Elias, M.A. Beazely, N.M. Kandepu, Bioactivities of chalcones, *Curr. Med. Chem.* 6 (1999) 1125–1149.
- [18] S. Parvesh, A. Amit, V. Kumar, Recent developments in biological activities of chalcones: a mini review, *Eur. J. Med. Chem.* 85 (2014) 758–777.
- [19] C. Zhuang, W. Zhang, C. Sheng, W. Zhang, C. Xing, Z. Miao, Chalcone: a privileged structure in medicinal chemistry, *Chem. Rev.* 117 (2017) 7762–7810.
- [20] D.K. Mahapatra, S.K. Bharti, V. Asati, Chalcone scaffolds as anti-infective agents: structural and molecular target perspectives, *Eur. J. Med. Chem.* 101 (2015) 496–524.
- [21] M.J. Matos, S. Vazquez-Rodriguez, Uriarte, L. Santana, Potential pharmacological uses of chalcones: a patent review, *Expert Opin. Ther. Pat.* 25 (2015) 351–366.
- [22] N. Tajuddeen, I.-M. Bindawa, M.A. Suleiman, F.R. van Heerden, M.A. Ibrahim, The chemotherapeutic potential of chalcones against leishmaniasis: a review, *Int. J. Antimicrob. Agents* 51 (2018) 311–318.
- [23] F. Epifano, S. Genovesi, L. Menghini, M. Curini, Chemistry and pharmacology of oxyprenylated secondary plant metabolites, *Phytochemistry* 68 (2007) 939–953.
- [24] M. Marín, S. Mániz, Recent trends in the pharmacological activity of isoprenyl phenolics, *Curr. Med. Chem.* 20 (2013) 272–279.
- [25] K. Yazaki, K. Sasaki, Y. Tsurumaru, Prenylation of aromatic compounds, a key diversification of plant secondary metabolites, *Phytochemistry* 70 (2009) 1739–1745.
- [26] S. Gupta, R. Shivahare, V. Korthikunta, R. Singh, S. Gupta, N. Tadigoppula, Synthesis and biological evaluation of chalcones as potential antileishmanial agents, *Eur. J. Med. Chem.* 81 (2014) 359–366.
- [27] L. Zhai, J. Blom, M. Chen, S.B. Christensen, A. Kharazmi, The antileishmanial agent licochalcone A interferes with the function of parasite mitochondria, *Antimicrob. Agents Chemother.* 39 (1995) 2742–2748.
- [28] M. Chen, L. Zhai, S. Brøgger, C. Thor, G. Theander, A. Kharazmi, Inhibition of fumarate reductase in *L. major* and *L. donovani* by chalcones, *Antimicrob. Agents Chemother.* 45 (2001) 2023–2029.
- [29] L. Zhai, M. Chen, J. Blom, T.G. Theander, S.B. Christensen, A. Kharazmi, The antileishmanial activity of novel oxygenated chalcones and their mechanism of action, *J. Antimicrob. Ther.* 43 (1999) 793–803.
- [30] T.G. Passalacqua, L.A. Dutra, L. Almeida, A.M. Arenas-Velásquez, F.A. Esteves-Torres, P.R. Yamasaki, M.B. dos Santos, L.O. Regasini, P.A.M. Michels, V.S. Bolzani, M.A.S. Graminha, Synthesis and evaluation of novel prenylated chalcone derivatives as anti-leishmanial and anti-trypanosomal compounds, *Bioorg. Med. Chem. Lett* 25 (2015) 3342–3345, 2015.
- [31] S. Andrade Ochoa, K.F. Chacón-Vargas, J. Correa-Basurto, L.M. Rodríguez-Váldez, G.V. Nevárez-Moorillón, L.E. Sánchez-Torres, Rational design of new leishmanicidal agents: *in silico* and *in vitro* evaluation, in: A. Méndez-Vilas (Ed.), The Battle against Microbial Pathogens: Basic Science, Technological Advances and Educational Programs, Formatex, 2015, pp. 564–575.
- [32] K. Azizi, F. Shahidi-Hakak, Q. Asgari, G.R. Hatam, M.R. Fakoorziba, R. Miri, M.D. Moemenbellah-Fard, In vitro efficacy of ethanolic extract of *Artemisia absinthium* (Asteraceae) against *Leishmania major* using cell sensitivity and flow cytometry assays, *J. Parasit. Dis.* 40 (2016) 735–740.
- [33] H. Mahmoudvand, P. Sepahvand, S. Jahanbakhsh, M. Azadpour, Evaluation of the antileishmanial and cytotoxic effects of various extracts of garlic (*Allium sativum*), *J. Parasit. Dis.* 40 (2016) 423–426.
- [34] V.F.M. Dos Santos, K.M. Leite, M. Da Costa Siqueira, L.O. Regasini, I. Martinez, C.T. Nogueira, M. Kolos, Antiprotozoal activity of quinonemethide triterpenes from maytenusilicifolia (Celastraceae), *Molecules* 18 (2013) 1053–1062.
- [35] B. Weniger, S. Robledo, G.J. Arango, E. Deharo, R. Aragón, V. Muñoz, J. Callapa, A. Lobstein, R. Anton, Antiprotozoal activities of colombian plants, *J. Ethnopharmacol.* 78 (2001) 193–200.
- [36] A. Daina, O. Michielin, V. Zoete, SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules, *Sci. Rep.* 7 (2017) 42717.
- [37] Y. Ran, S.H. Yalkowsky, Prediction of drug solubility by the general solubility equation (GSE), *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 41 (2001) 354–357.



Universidad Autónoma del Estado de Morelos

otorgan la presente

**Constancia**

a

**Jessica Lizbeth Hernández Rivera, José C. Espinoza-Hicks, Karla F. Chacón-Vargas,  
Luvia E. Sánchez-Torres, Alejandro A. Camacho-Dávila**

Por la presentación del cartel

**Síntesis y caracterización de nuevos análogos de chalconas con potencial  
leishmanicida y tripanocida**

En el marco de la XV Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica  
celebrada los días 11 y 12 de abril de 2019 en la ciudad de Cuernavaca, Mor.



Dra. Ma. Guadalupe Hernández Linares  
Presidente de la AMQO



Dr. Ivan Omar Romero Estudillo  
Comité Organizador Local



September 24, 2021

This is to certify that

*Jéssica L. Hernández-Rivera, José C. Espinoza-Hicks, Karla F. Chacón-Vargas, Luvia E. Sánchez-Torres, and Alejandro A. Camacho-Dávila*

participated in the #LatinXChem Twitter Conference 2021 on Sept. 20, 2021 with the poster #BIO137 entitled:

*Synthesis and metabolic inhibition against Leishmania mexicana of novel O-prenylchalcones*



Gabriel Merino  
on behalf of the  
#LatinXChem Organizing Committee



Luciana Gonzaga de Oliveira  
#LXChemBio organizer

Lorena Betancor  
#LXChemBio organizer

**AMQO**  
Academia Mexicana de Química Orgánica

La Academia Mexicana de Química Orgánica, A. C.  
otorga la presente

# CONSTANCIA

a:

**Jessica Lizbeth Hernández Rivera**

Por su asistencia al curso virtual  
***“Uso e interpretación de programas predictores de propiedades farmacológicas y toxicológicas para compuestos orgánicos”***  
en el marco de las actividades virtuales de la  
***Academia Mexicana de Química Orgánica,***  
***los días 01 y 02 de octubre de 2020 con duración de 8 horas.***

Cuernavaca, Morelos, 07 de octubre de 2020.

  
**Dra. Ma. Guadalupe Hernández Linares**  
Presidente de la Academia Mexicana  
de Química Orgánica

  
**Dr. Gabriel Navarrete Vázquez**  
Profesor-Investigador UAEM  
Ponente



# CONSTANCIA

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS



Otorga la presente constancia a:

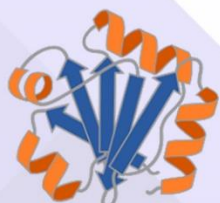
**A: Jessica Lizbeth Hernández Rivera**

Por asistir a la Escuela-Taller #18  
**ESTRUCTURA 3D, SIMULACIÓN Y  
ACOPLAMIENTO MOLECULAR DE PROTEÍNAS**

Realizado los días 22 y 23 de Octubre 2020

Dra. Lilia León López

Dra. Maricela Sarita Montaña Valdéz



Red  
Estructura  
Función y  
Evolución de  
Proteínas



**CONACYT**  
Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología





La Sociedad Mexicana de Resonancia Magnética Nuclear A. C.  
otorga la presente

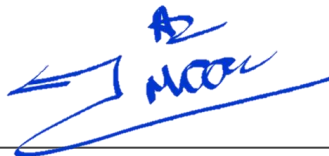
# CONSTANCIA

A:

**Jessica Lizbeth Hernández Rivera**

por su asistencia al curso en línea *"Interpretación de espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y algunos conceptos fundamentales"* que se llevó a cabo del 15 al 26 de febrero del 2021, con una duración de veinte (20) horas.

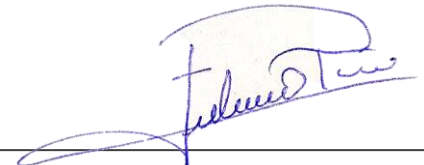
Ciudad de México a 26 de febrero de 2021.



Dr. Armando Ariza Castolo  
Investigador CINVESTAV, IPN.



Dra. Julia Cassani Hernández  
Presidente de la SOMERMN



Dr. José Federico del Río Portilla  
Investigador IQ, UNAM

# La Sociedad Mexicana de Resonancia Magnética Nuclear A. C.

otorga la presente



gCOSY

# CONSTANCIA

A:

## Jessica Lizbeth Hernández Rivera

por su asistencia al curso en línea "Resonancia Magnética Nuclear en Dos Dimensiones" que se llevó a cabo del 28 de junio al 09 de julio del 2021, con una duración de veinte (20) horas.

Ciudad de México a 09 de julio de 2021.



Dr. Armando Ariza Castolo  
Secretario de la SOMERMN



Dra. Julia Cassani Hernández  
Presidente de la SOMERMN



Dr. José Federico del Río Portilla  
Tesorero de la SOMERMN