



UNIVERSIDAD TÉCNICA FEDERICO
SANTA MARÍA



UNIVERSIDAD DE VALPARAISO

**UNIVERSIDAD TECNICA FEDERICO SANTA MARIA
UNIVERSIDAD DE VALPARAISO**

PROGRAMA CONJUNTO DOCTORADO EN CIENCIAS,
MENCION QUÍMICA

**“HEMISÍNTESIS Y ESTUDIOS DE RELACIÓN ESTRUCTURA –
ACTIVIDAD DE ANÁLOGOS ESTRUCTURALES DE
ISOBAVACHALCONA Y 4-HIDROXILONCOCARPINA CON
POTENCIAL ACTIVIDAD BIOLÓGICA”**

Tesis de grado presentada por

MARCO ANDRÉS MELLADO GARCÍA

Como requisito para optar al grado de

Doctor en Ciencias, mención Química

Director de Tesis

Dr. Mauricio Cuellar Fritis

Co-Director:

Dr. Cristian Salas Sánchez

Noviembre de 2016

Isobavachalcona (14) y 4-hidroxicarpina (16) son chalconas naturales que poseen varias aplicaciones farmacológicas. Sintéticamente es viable la obtención de estos compuestos mediante la reacción de Claisen – Schmidt, metodología que ha sido ampliamente reportada para la síntesis de chalconas usando acetofenonas y benzaldehídos sustituidos. En este contexto se ha reportado que *S. nutans* (Asteraceae) es una planta que acumula diversidad de acetofenonas con patrones de sustitución análogos a los necesarios para sintetizar los compuestos 14 y 16. A partir del compuesto natural 43 fueron sintetizados siete derivados de isobavachalcona (93a-g) y diecisiete derivados de 4-hidroxicarpina (94a-q). Adicionalmente fueron sintetizados veintidós derivados de 4-metoxiacetofenona (96a-v) y veinticuatro derivados de acetofenona (98a-x). Los compuestos sintetizados fueron evaluados en diferentes dianas farmacológicas de interés actual.

La mayoría de los compuestos evaluados tienen la habilidad de inhibir la enzima MAO-B por lo que son potenciales candidatos para su evaluación en el tratamiento de las enfermedades de Parkinson y Alzheimer en estadios tempranos. Los modelos QSAR y de acoplamiento molecular indican que el fragmento dihidrocromano en el anillo A, el grupo carbonilo y el grupo hidroxilo del anillo B son importantes para la actividad en MAO-B. Sin embargo, un reducido número son activos en la isoforma MAO-A que se relaciona con enfermedades del comportamiento.

La actividad antiproliferativa fue evaluada para todos los compuestos sintetizados en línea tumoral SH-SY5Y y en línea celular control de fibroblastos humanos. El 81,4% restante posee actividad sobre esta línea celular, de ellos el 65,7% es más activo y el 17,4% más selectivo que 5-fluorouracilo. Los modelos QSAR desarrollados tanto para la actividad antiproliferativa como la selectividad están relacionados con los **sustituyentes del anillo A, carbonilo α,β -insaturado y con la posición 2' del anillo B.**

La actividad antioxidante fue medida en todos los compuestos, siendo los compuestos más activos 98r y 96q, los cuales pueden ser oxidados a las quinonas correspondientes. El modelo QSAR desarrollado indica que los descriptores momento dipolar y carga de Mülliken del carbono 5 correlacionan significativamente. Estas variables están relacionadas con la estabilidad del intermediario radicalario formado.

Índice

Resumen.....	vi
Abstract	vii
INDICE DE FIGURAS.....	xiv
INDICE DE ECUACIONES	xix
Capítulo 1: Introducción	1
1. Chalconas: Generalidades.....	2
1.1. Estrategias Sintéticas	5
1.1.1. Condensación Aldólica	5
1.1.2. Acoplamiento tipo Suzuki	7
1.1.3. Acoplamientos Radialarios.....	8
1.1.4. Acoplamiento vía Acilación de Friedel-Craft.....	8
1.2. Síntesis de Chalconas Preniladas	10
1.2.1. Síntesis de Isobavachalcona y Bavachalcona	10
1.2.2. Síntesis de 4-hidroxiionocarpina.....	11
1.3. <i>Senecio nutans</i> : Fuente natural de acetofenonas	12
1.3.1. Metabolitos y propiedades medicinales	12
1.4. Enfermedades no transmisibles y su impacto en Chile	14
1.4.1. Cáncer: Perspectivas y Productos Naturales como Fuente de Potenciales Terapéuticos.....	15
1.4.2. Monoamino Oxidasa: Objetivo terapéutico para Enfermedades Neurodegenerativas.....	17
1.5. Importancia de Compuestos con propiedades antioxidantes	20
1.6. Estudios de relación Estructura-Actividad.....	22
2. Hipótesis	24
3. Objetivos.....	25
3.1. Objetivo General	25
3.2. Objetivos específicos.....	25
4. Propuesta de Tesis Doctoral	26
Capítulo 2: Diseño experimental.....	28
2.1. Consideraciones Generales	29
2.1.1. Materiales y Métodos Químicos	29

2.2. Ensayos Biológicos	30
2.2.1. Determinación Actividad Inhibitoria de Monoamino Oxidasa Humana (<i>hMAO</i>)	30
2.2.2. Determinación de Actividad Citotóxica.....	30
2.2.3. Ensayo Antioxidante	31
2.3. Desarrollo de Modelos Relación Estructura-Actividad y Estructura-Propiedad Cuantitativa (QSAR y QSRR)	31
2.3.1. 2D-QSAR y QSRR	31
2.3.2. 3D-QSAR:.....	32
2.4. Desarrollo de Modelos <i>In Silico</i> de Acoplamiento Molecular sobre Monoamino Oxidasa A y B.	34
2.5. Obtención y Caracterización de Compuestos Naturales y Derivados.....	35
2.5.1. 4-hidroxi-3-prenilacetofenona (43).....	35
2.5.2. 4-metoximetileno-3-prenilacetofenona (43a)	36
2.5.3. Acetofenona-2,2-dimetildihidrocromano (91)	37
2.6. Obtención y Caracterización de <i>O</i> -alquilbenzaldehídos (92u-aa)	38
2.6.1. 2-(hexiloxi)benzaldehído (92u).....	38
2.6.2. 2-(hexiloxi)-3-metoxibenzaldehído (92v).....	39
2.6.3. 2,5-bis(hexiloxi)benzaldehído (92w).	40
2.6.4. 3-hexiloxibenzaldehído (92x).	41
2.6.5. 4-hexiloxibenzaldehído (92y).	42
2.6.6. 4-(hexiloxi)-3-metoxibenzaldehído (92z).	43
2.7. Obtención y Caracterización de nitrobenzaldehídos (92aa-ac).....	44
2.7.1. 2-hidroxi-3-nitrobenzaldehído (92aa).	44
2.7.2. 2-hidroxi-3-nitrobenzaldehído (92ab).....	45
2.7.3. 2-hidroxi-3-metoxi-5-nitrobenzaldehído (92ac)	46
2.8. Síntesis de Chalconas, Prenil-Chalconas e Híbridos de Dihidrocromano-Chalconas.	47
2.8.1. (<i>2E</i>)-3-fenil-1-[4-hidroxi-3-(3-metilbut-2-en-1-il)fenil]prop-2-en-1-ona (93a)	48
2.8.2. (<i>2E</i>) 1-[4-hidroxi-3-(3-metilbut-2-en-1-il)fenil]-3-(2-hidroxifenil)- prop-2-en-1-ona (93b)	49

2.8.3 (2E) 1-[4-hidroxi-3-(3-metilbut-2-en-1-il)fenil]-3-(2-metoxifenil)- prop-2-en-1-ona (93c).....	50
2.8.4. (2E)-3-(2-hexiloxifenil)-1-[4-hidroxi-3-(3-metilbut-2-en-1-il)fenil]prop-2-en-1-ona (93d)	51
2.8.5. (2E) 1-[4-hidroxi-3-(3-metilbut-2-en-1-il)fenil]-3-(4-metoxifenil)- prop-2-en-1-ona (93e).....	52
2.8.6. (2E) 1-[4-hidroxi-3-(3-metilbut-2-en-1-il)fenil]-3-(4- <i>N,N</i> -dimetilaminofenil)-prop-2-en-1-ona (93f).....	53
2.8.7. (2E) 1-[4-hidroxi-3-(3-metilbut-2-en-1-il)fenil]-3-(2,4,5-trimetoxifenil)- prop-2-en-1-ona (93g).....	54
2.8.8. (2E) 1-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -cromen-6-il)-3-fenil-1prop-2-en-1-ona (94a)	55
2.8.9. (2E) 1-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -cromen-6-il)-3-(2-metilfenil)- prop-2-en-1-ona (94b)	56
2.8.10. (2E) 1-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -cromen-6-il)-3-(2-metoxifenil)- prop-2-en-1-ona (94c)	57
2.8.11. (2E) 1-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -cromen-6-il)-3-(2-hexiloxifenil)- prop-2-en-1-ona (94d).....	58
2.8.12. (2E) 1-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -cromen-6-il)-3-(3-hexiloxifenil)- prop-2-en-1-ona (94e)	59
2.8.13. (2E) 1-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -cromen-6-il)-3-(4-hidroxifenil)- prop-2-en-1-ona (94f).....	60
2.8.14. (2E) 1-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -cromen-6-il)-3-(4-metoxifenil)- prop-2-en-1-ona (94g)	61
2.8.15. (2E) 1-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -cromen-6-il)-3-(4-hexiloxifenil)- prop-2-en-1-ona (94h).....	62
2.8.16. (2E)-3-(4- <i>N,N</i> -dimetilaminofenil)-1-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -cromen-6-il)prop-2-en-1-ona (94i)	63
2.8.17. (2E) 1-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -cromen-6-il)-3-(2,5-dimetoxifenil)- prop-2-en-1-ona (94j)	64
2.8.18. (2E)-3-(4-bromo-2-fluorfenil)-1-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -cromen-6-il)prop-2-en-1-ona (94k)	65
2.8.19. (2E) 1-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -cromen-6-il)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (94l).....	66

2.8.20. (2E) 1-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-3-(3,4-dimetoxifenil)- prop-2-en-1-ona (94m)	67
2.8.21. (2E)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)prop-2-en-1-ona (94n)	68
2.8.22. (2E) 1-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-3-(4-hexiloxi-3-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (94o).....	69
2.8.23. (2E) 1-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-3-(2,4,5-trimetoxifenil)-prop-2-en-1-ona (94p).....	70
2.8.24. (2E)-3-(4-bromo-2,5-dimetoxifenil)-1-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)prop-2-en-1-ona (94q)	71
2.8.25. (2E)-3-fenil-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (96a).....	72
2.8.26. (2E)-3-(2-metilfenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (96b)	73
2.8.27. (2E)-3-(2-hidroxifenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (96c)	74
2.8.28. (2E)-3-(2-metoxifenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (96d).....	75
2.8.29. (2E)-3-(2-hexiloxifenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (96e).....	76
2.8.30. (2E)-3-(3-metilfenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (96f)	77
2.8.31. (2E)-3-(3-hidroxifenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (96g)	78
2.8.32. (2E)-3-(3-hexiloxifenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (96h).....	79
2.8.33. (2E)-3-(4-metilfenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (96i)	80
2.8.34. (2E)-3-(4-hidroxifenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (96j)	81
2.8.35. (2E)-3-(4-metoxifenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (96k).....	82
2.8.36. (2E)-3-(4-hexilfenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (96l).....	83
2.8.37. (2E)-3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (96m)..	84
2.8.38. (2E)-3-(2,5-dimetoxifenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (96n)	85
2.8.39. (2E)-3-(2,5-dihexiloxifenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (96o)	86
2.8.40. (2E)-3-(2-hidroxi-3-metoxifenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (96p)	87
2.8.41. (2E)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (96q)	88
2.8.42. (2E)-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (96r)	89
2.8.43. (2E)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (96s).....	90
2.8.44. (2E)-3-(4-hexiloxi-3-metoxifenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (96t)....	91
2.8.45. (2E)-3-(2,4,5-trimetoxifenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (96u)	92
2.8.46. (2E)-3-(4-bromo-2,5-dimetoxifenil)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (96v)	93

2.8.47. (2E)-1,3-difenilprop-2-en-1-ona (98a).....	94
2.8.48. (2E) 1-fenil -3-(2-metilfenil)- prop-2-en-1-ona (98b).....	95
2.8.49. (2E) 1-fenil -3-(2-hidroxifenil)- prop-2-en-1-ona (98c)	96
2.8.50. (2E) 1-fenil -3-(2-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (98d).....	97
2.8.51. (2E) 1-fenil -3-(2-metoxifenil)- prop-2-en-1-ona (98e).....	98
2.8.52. (2E) 1-fenil -3-(3-metilfenil)-prop-2-en-1-ona (98f)	99
2.8.53. (2E) 1-fenil -3-(3-metilfenil)- prop-2-en-1-ona (98g).....	100
2.8.54. (2E) 1-fenil -3-(4-metilfenil)- prop-2-en-1-ona (98h).....	101
2.8.55. (2E) 1-fenil -3-(4-hidroxifenil)- prop-2-en-1-ona (98i)	102
2.8.56. (2E) 1-fenil -3-(4-metoxifenil)- prop-2-en-1-ona (98j).....	103
2.8.57. (2E) 1-fenil -3-(4- <i>N,N</i> -dimetilaminofenil)- prop-2-en-1-ona (98k).....	104
2.8.58. (2E) 1-fenil -3-(2-hidroxi-3-metoxifenil)- prop-2-en-1-ona (98l)	105
2.8.59. (2E) 1-fenil -3-(2-hexiloxi-3-metoxifenil)- prop-2-en-1-ona (98m).....	106
2.8.60. (2E) 1-fenil -3-(2-hidroxi-3-nitroxifenil)- prop-2-en-1-ona (98n).....	107
2.8.61. (2E)-3-(2,5 diacetofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (98o).....	108
2.8.62. (2E)-3-(2,5 dimetoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (98p).....	109
2.8.63. (2E)-3-(2,5 bis hexiloxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (98q)	110
2.8.64. (2E) 1-fenil -3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)- prop-2-en-1-ona (98r)	111
2.8.65. (2E) 1-fenil -3-(3,4-dimetoxifenil)- prop-2-en-1-ona (98s)	112
2.8.66. (2E) 1-fenil -3-(4-hexiloxi-3-metoxifenil)- prop-2-en-1-ona (98t).....	113
2.8.67. (2E)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-fenilprop-2-en-1-ona (98u)	114
2.8.68. (2E) 1-fenil -3-(2-hidroxi-3-metoxi-5-nitrofenil)- prop-2-en-1-ona (98v)	115
2.8.69. (2E) 1-fenil -3-(2,4,5-trimetoxifenil)- prop-2-en-1-ona (98w)	116
2.8.70. (2E)-3-(4-bromo-2,5-dimetoxifenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (98x)	117
Capítulo 3: Resultados y Discusiones	118
3.1. Obtención de Acetofenonas Naturales (43) y Hemisintética (91).	119
3.1.1. Obtención de Acetofenona 43	119
3.1.2. Obtención de Acetofenona 91	120
3.2. Síntesis de <i>n</i> -hexiloxi-benzaldehídos y nitro-benzaldehídos	124
3.2.1. Síntesis de <i>n</i> -hexiloxi-benzaldehídos (92u-aa)	124
3.2.2. Síntesis de nitro-benzaldehídos (92aa-ac).....	127

3.3. Síntesis Chalconas.....	131
3.3.1. Síntesis derivados de Isobavachalcona (93a-g).....	131
3.3.2. Síntesis análogos de 4-hidroxiloncocarpina (94a-q).....	136
3.3.3. Síntesis de 4-metoxichalconas (96a-v).....	140
3.3.4. Síntesis de chalconas (98a-x).....	144
3.3.5. Modelo de Relación Estructura – Reactividad Cuantitativa (QSRR).....	148
3.4. Actividad inhibitoria de Monoamino oxidasa humana (<i>h</i> MAO).....	154
3.4.1. Modelo 3D-QSAR de inhibidores de MAO-B.....	161
3.6. Actividad Antiproliferativa	167
3.6.1. Actividad Antiproliferativa Grupo I: Derivados de Isobavachalcona y 4-hidroxiloncocarpina.....	168
3.6.1.1. 2D-QSAR Antiproliferativo Grupo I:	170
3.6.1.2. 2D-QSAR Selectividad Grupo I	174
3.6.2. Actividad antiproliferativa Grupo II: chalconas sintéticas.....	176
3.6.2.1. 2D-QSAR Antiproliferativo Grupo II.....	180
3.6.1.6. 2D-QSAR Selectividad Grupo II	183
3.6.1.7. Resumen de Modelos QSAR Antiproliferativo en línea tumoral SH-SY5Y.	185
3.8. Actividad antioxidante	186
3.8.1. Modelo QSAR Antioxidante.....	190
Capítulo 4: Conclusiones	197
Conclusiones	198
Referencias.....	202
ANEXOS	211

INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Estructura básica de chalcona y su numeración.	2
Figura 2: Esquema general de biosíntesis de chalconas.....	2
Figura 3: Estructuras generales de productos naturales derivados de chalcona 5.....	3
Figura 4: Metabolitos secundarios aislados desde <i>Psoralea corilyfolia</i> y <i>Angelica keiskei</i>	4
Figura 5: Esquema general de mecanismo de reacción de Claisen-Schmidt en medio ácido para formar chalconas.....	6
Figura 6: Esquema general de mecanismo de reacción de Claisen-Schmidt en medio ácido para formar chalconas.....	6
Figura 7: Esquema general de Acoplamiento tipo Suzuki.....	7
Figura 8: Reacción catalizada por paladio reportada por Rao, <i>et al.</i>	8
Figura 9: Esquema general de acoplamiento radicalario reportado por Zhang, <i>et al.</i>	8
Figura 10: Esquema general de acilación de Friedel-Craft para formación de chalconas.	9
Figura 11: Síntesis total de isobavachalcona reportada por Sugamoto, <i>et al.</i>	10
Figura 12: Síntesis total de Bavachalcona	11
Figura 13: Síntesis total de 3-metoxi-4-hidroxiilnocarpina propuesta por Jeon, <i>et al.</i> .	11
Figura 14: Compuestos fenólicos aislados desde <i>S. nutans</i>	12
Figura 15: Chalconas de origen natural con actividad antiproliferativa en diversas líneas de cáncer.....	16
Figura 16: Neurotransmisores y compuestos sintéticos con actividad inhibitoria de MAO.	17
Figura 17: Fármacos utilizados como inhibidores de MAO-A y MAO-B.	18
Figura 18: Efecto tóxico de productos de reacción de Monoamino oxidasa (MAO).	18
Figura 19: Flavonoides y chalconas con actividad inhibitoria sobre monoamino oxidasa A y B.	19
Figura 20: Chalconas naturales con actividad antioxidante.....	21
Figura 21: Esquema para obtención de análogos estructurales de Isobavachalcona y 4- hidroxilnocarpina a partir de 4-hidroxi-3-(3-metil-2-butenil)-acetofenona	26
Figura 22: Análisis retrosintético de la ruta A	26
Figura 23: Análisis retrosintético de la ruta B.	27
Figura 24: Espectro ¹ H-RMN compuesto 43. Señales características de sistema aromático tri-sustituido.	119
Figura 25: Mecanismo de reacción propuesto para obtención del compuesto 91 a partir de 43	121
Figura 26: Espectro de ¹ H-RMN de compuesto 91. Señales características de CH ₂ - bencílico y homobencílico.	122
Figura 27: Minimización de energía compuesto 91 usando DFT-B3LYP-6-311G++(d)	122

Figura 28: Mecanismo de reacción propuesto para la obtención del compuesto 92w desde 92m.	125
Figura 29: Espectros de RMN de compuesto 92v. a. Espectro ¹ H-RMN y señal característica de CH ₂ -1'. b. Espectro ¹³ C-RMN y señal característica de CH ₂ -1'.	127
Figura 30: Representación densidad electrónica Orbital Molecular más Bajo Ocupado (HOMO) en poliedros verdes. a. HOMO de benzaldehídos 92c. b. HOMO de benzaldehídos 92l. Cálculo DFT-B3LYP-6-31G+. Isovalor 0,02, Densidad 0,0004. ...	128
Figura 31: Espectro de ¹ H-RMN de compuestos 91aa y sus constantes de acoplamiento. Señales con constantes de acoplamiento <i>orto</i>	129
Figura 32: Espectro de ¹ H-RMN de compuestos 92ac y sus constantes de acoplamiento. Señales con constante de acoplamiento <i>meta</i>	130
Figura 33: Espectro de ¹ H-RMN compuesto 43a. Señales características de grupo MOM.	131
Figura 34: Espectro ¹ H-RMN compuesto 93a . Señales características del doble enlace <i>trans</i>	133
Figura 35: Competencia para la formación del enolato de acetofenona 43 en medio alcalino	135
Figura 36: Mecanismo de reacción en cascada propuesto para la obtención del compuesto 94a desde acetofenona 43.	135
Figura 37: Espectro ¹ H-RMN de compuesto 94a. Señales características del doble enlace <i>trans</i>	137
Figura 38: Espectro ¹ H-RMN compuesto 96a. Señales características del doble enlace <i>trans</i>	141
Figura 39: Correlaciones heteronucleares 2D-HMBC de compuesto 96a.	143
Figura 40: Espectro ¹ H-RMN compuesto 98a. Señales características de acoplamiento <i>trans</i>	146
Figura 41: Correlaciones heteronucleares HMBC de compuesto 98a.	147
Figura 42: Gráfico de resultado Relación de Estructura-Propiedad Cuantitativa (QSPR).	150
Figura 43: Mecanismo de reacción de condensación aldólica con paso clave de reacción determinado por modelo QSRR.	150
Figura 44: Gráfico resultado obtenido de modelo QSRR-outlier	152
Figura 45: Mecanismo de reacción de condensación aldólica con paso clave de reacción determinado por modelo QSPR outlier.	152
Figura 46: a. Orbital molecular HOMO de aldol compuesto 96o y sus interacciones intramoleculares. b. Orbital molecular HOMO de aldol compuesto 96u y sus interacciones intramoleculares. Cálculo DFT-B3LYP-6-31G+. Isovalor 0,02, Densidad 0,0004. Representaciones HOMO fase negativa.	153
Figura 47: a. Visualización de acoplamiento molecular compuesto 98l en sitio activo de MAO-A. b. Visualización 2D de interacciones más importantes dentro del sitio activo de MAO-A.	157

Figura 48: Esquema de inhibición de ligando 98l en MAO-A	158
Figura 49: Esquema de interacciones de grupo prenilo e hidroxilo del anillo A del compuesto 93a con residuos de aminoácidos hidrofóbicos en sitio activo de MAO-A.	158
Figura 50: a. Visualización de acoplamiento molecular compuesto 94f en sitio activo de MAO-B. b. Visualización 2D de interacciones más importantes dentro del sitio activo de MAO-B.	160
Figura 51: Superposición de compuestos respecto del núcleo 1,3-diaril-2-propen-1-one para modelos CoMFA y CoMSIA.	161
Figura 52: Gráficos de análisis 3D-QSAR. a. Modelo CoMFA. b. Modelo CoMSIA.	164
Figura 53: a. Esquema de regiones a analizar en análisis CoMFA y CoMSIA basados en ligando 94l b. Mapa Estérico CoMFA. c. Mapa Electroestático CoMFA. d. Mapa Estérico CoMSIA. e. Mapa Electroestático CoMSIA. f. Mapa Donor puente de hidrógeno CoMSIA. g. Mapa aceptor de puente de hidrógeno CoMSIA.	165
Figura 54: Chalconas que activan muerte celular por diferentes mecanismos celulares.	167
Figura 55: a. Hipótesis de interacción del sustituyente en la posición 2' en la carga de Mülliken del carbono β a través de solapamiento de Orbitales moleculares. b. Orbital molecular LUMO de compuesto 94j c. Orbital molecular HOMO 94j. Cálculo DFT-B3LYP-6-31G+. Isovalor 0,02, Densidad 0,0004. Representaciones HOMO fase negativa.	172
Figura 56: Fármacos con actividad antiproliferativa con fragmentos de carbonilo α,β -insaturado	173
Figura 57: Gráfico de ecuaciones obtenidas desde análisis 2D-QSAR_1 y 2D-QSAR_2.	173
Figura 58: Gráfico de ecuaciones obtenidas desde análisis 2D-QSAR_3.	175
Figura 59: Gráfico de ecuaciones obtenidas desde análisis 2D-QSAR_4 y 2D-QSAR_5	182
Figura 60: Gráfico de ecuaciones obtenidas desde análisis 2D-QSAR_6	184
Figura 61: Mecanismo de reacción de DPPH* y compuesto antioxidante	186
Figura 62: Mecanismo de oxidación propuesto para compuesto 96q y 98r mediante la acción de DPPH.	188
Figura 63: Interacción de HOMO-LUMO de compuesto 98l y 98r. a. Orbital LUMO 98l. b. Orbital HOMO 98l. c. Orbital LUMO 98r. d. Orbital LUMO 98r Cálculo DFT-B3LYP-6-31G+. Isovalor 0,015, Densidad 0,0004.	189
Figura 64: Conformación de mínima energía compuestos 98l y 96q. a. Orbital HOMO 98l. b. Orbital HOMO 98q. Cálculo DFT-B3LYP-6-31G+. Isovalor 0,015, Densidad 0,0004.....	189
Figura 65: Resultado ecuación QSAR de antioxidante.....	194
Figura 66: a. Cargas de Mülliken calculadas para compuesto 98r. b. Orbital molecular LUMO de compuesto 98r. c. Orbital molecular HOMO de compuesto 98r. Cálculo DFT-B3LYP-6-31G+. Isovalor 0,02, Densidad 0,0004.	196

INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Correlaciones heteronucleares HMBC y HSQC de compuesto mayoritario desde <i>S. nutans</i>	120
Tabla 2: Rendimientos obtenidos de <i>O</i> -alquilación de benzaldehídos (92u-z).....	124
Tabla 3: Rendimientos de obtención de nitro-benzaldehídos (91n-o)	127
Tabla 4: Rendimientos de síntesis de análogos de isobavachalcona 93a-g	132
Tabla 5: Desplazamiento químico (δ) y constante de acoplamiento (J) del sistema α,β -insaturado formado en los compuestos 93a-g	133
Tabla 6: Correlaciones heteronucleares 2D-HMBC y 2D-HSQC de 93a.....	134
Tabla 7: Rendimientos de síntesis dihidrocromano-chalconas 94a-q	136
Tabla 8: Desplazamientos químicos (δ) y constantes de acoplamiento (J) de protones α y β de dihidrocromano-chalconas 94a-q	138
Tabla 9: Correlaciones heteronucleares para carbonos cuaternarios de compuesto 94a.....	139
Tabla 10: Rendimientos de chalconas derivadas de 4-metoxiacetofenona (96a-v)	140
Tabla 11: Desplazamientos químicos (δ) y constantes de acoplamiento (J) de compuestos de hidrógenos α y β de compuestos 96a-v.	142
Tabla 12: Rendimientos obtenidos para la síntesis de chalconas 98a-x.....	144
Tabla 13: Desplazamientos químicos (δ) y constantes de acoplamiento (J) de hidrógenos α y β de compuestos 98a-v.....	145
Tabla 14: Compuestos y descriptores usados para modelo Relación de Estructura-Propiedad Cuantitativa (QSPR).	148
Tabla 15: Compuestos descartados primer modelo y descriptores usados para modelo QSPR-outlier.....	151
Tabla 16: Evaluación de compuestos como inhibidores de MAO-A, MAO-B y su índice de selectividad (IS).....	154
Tabla 17: Análisis de componentes para estudios CoMFA y CoMSIA.....	162
Tabla 18: Resumen de parámetros estadísticos de los modelos CoMFA y CoMSIA....	163
Tabla 19: Valores de IC ₅₀ de compuestos evaluados como citotóxicos en línea celular fibroblastos, SH-SY5Y y su índice de selectividad.	168
Tabla 20: Descriptores y valores calculados en 2D-QSAR_1 Antiproliferativo de análogos de isobavachalcona y 4-hidroxilnocarpina.....	171
Tabla 21: Descriptores y valores calculados en 2D-QSAR_2 Antiproliferativo de análogos de isobavachalcona y 4-hidroxilnocarpina outliers.....	172
Tabla 22: Descriptores y valores calculados en 2D-QSAR_3 Selectividad de análogos de isobavachalcona y 4-hidroxilnocarpina.....	174
Tabla 23: Evaluación antiproliferativa en células SH-SY5Y y fibroblastos de derivados de 4-metoxichalconas y chalconas	176

Tabla 24: Descriptores y valores calculados en 2D-QSAR_4 Antiproliferativo de análogos de 4-metoxichalcona y chalcona.....	180
Tabla 25: Descriptores y valores calculados en 2D-QSAR_5 Antiproliferativo de análogos de 4-metoxichalcona y chalcona outliers.....	181
Tabla 26: Descriptores y valores calculados en 2D-QSAR_6 Selectividad de análogos de 4-metoxichalcona y chalcona.....	183
Tabla 27: Resumen de modelos 2D QSAR realizados y descriptores utilizados.....	185
Tabla 28: Constante de velocidad de consumo de DPPH 50 μ M para compuestos sintetizados.....	187
Tabla 29: Modelo QSAR para actividad secuestradora de radicales libres DPPH.....	191

INDICE DE ECUACIONES

Ecuación 1: Modelo QSRR.....	150
Ecuación 2: Modelo QSRR-outlier.....	152
Ecuación 3: Resultado 2D-QSAR Antiproliferativo (2D-QSAR_1) derivados de isobavachalcona y 4-hidroxiionocarpina.....	171
Ecuación 4: Resultado 2D-QSAR Antiproliferativo (2D-QSAR_2) derivados de isobavachalcona y 4-hidroxiionocarpina outliers.....	173
Ecuación 5: Resultado 2D-QSAR Selectividad (2D-QSAR_3) derivados de isobavachalcona y 4-hidroxiionocarpina.....	174
Ecuación 6: Resultado 2D-QSAR Antiproliferativo (2D-QSAR_4) derivados de 4-metoxichalcona y chalcona.....	181
Ecuación 7: Resultado 2D-QSAR Antiproliferativo (2D-QSAR_5) derivados de 4-metoxichalcona y chalcona outliers.....	182
Ecuación 8: Resultado 2D-QSAR Selectividad (2D-QSAR_6) derivados de 4-metoxichalcona y chalcona.....	184
Ecuación 9: Modelo 2D-QSAR Antioxidante para compuestos sintetizados.....	194