



Efecto bioisósterico para la actividad antimicótica y antioxidante de cuatro tiofenilchalconas

Fernando Hernández Hernández, Quirino Torres-Sauret*, Nancy Romero Ceronio, Miguel Ángel Vilchis Reyes, Abraham Gómez Rivera, Carlos Ernesto Lobato García

División Académica de Ciencias Básicas, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Km. 1. Carretera Cunduacán-Jalpa de Méndez, Cunduacán, Tabasco, 86690.

[*quirino.sauret@gmail.com](mailto:quirino.sauret@gmail.com)

Resumen

Las chalconas son compuestos formados por dos anillos aromáticos unidos por un sistema carbonílico α,β -insaturado, con una amplia variedad de propiedades farmacológicas dependiendo de su composición estructural. En este trabajo, se describe el proceso de síntesis de cuatro compuestos de tipo chalconas mediante la reacción de Claisen-Schmidt con rendimientos por arriba del 80%. El análisis obtenido de la RMN ^1H y ^{13}C ayudaron a determinar la composición estructural. Se evaluaron las propiedades anti-fúngica y anti-oxidante de los cuatro compuestos, los cuales presentaron efecto anti-fúngico (10-19 mm a partir de 25 μg) frente a *C. albicans*, mientras que no se presentó efecto anti-oxidante en el método DPPH. Demostrando la importancia que tienen la estructura y posiciones de sustituyentes en este tipo de sistemas en relación con su actividad biológica.

Palabras Clave: Bioisósterico, antioxidante, respuesta biológica.

Abstract

Chalcones are compounds formed by two aromatic rings linked by an α,β -unsaturated carbonyl system, with a wide variety of pharmacological properties depending on their structural composition. This work describes the synthesis process of four chalcone-type compounds employing the Claisen-Schmidt reaction. The overall yield in these reactions was above 80 %. The ^1H and ^{13}C NMR analysis helped determine the compounds' structure. The anti-fungal and antioxidant properties of the four compounds were evaluated. They presented an anti-fungal effect (10-19 mm from 25 μg) against *C. albicans*, while no antioxidant effect was presented by the method employed. These results demonstrate the importance of the structure and positions of substituents in this type of system in relation to their biological activity.

Keywords: Bioisosteric, antioxidant, biological response.

Recibido: 03 de enero de 2023. Aceptado: 10 de marzo de 2023. Publicado: 14 de abril de 2023.

1. Introducción

La síntesis orgánica es una de las ramas de la química, que se ha interesada en la búsqueda de moléculas para su aprovechamiento en la investigación, así como en los diferentes sectores productivos tales como, la farmacéutica, alimentaria, agrícola entre otros, buscando optimizar los tiempos y costos [1]. Dentro de su búsqueda resalta un conjunto de compuestos conocidos como chalconas cuyas propiedades farmacológicas reportadas hasta el día de hoy la convierten en un excelente modelo de investigación [2].

(E)-1,3-difenilprop-2-en-1-ona y sus derivados, pueden obtenerse por aislamiento de extractos vegetales o mediante diversos procesos de síntesis, siendo la condensación entre un benzaldehído y una acetofenona, la principal forma de obtención, esta reacción es conocido

como Claisen-schmidt.[3] Su estructura está formado por la presencia de dos anillos aromáticos unidos por 3 átomos de carbono con insaturación en α , β [4,5] Figura 1.

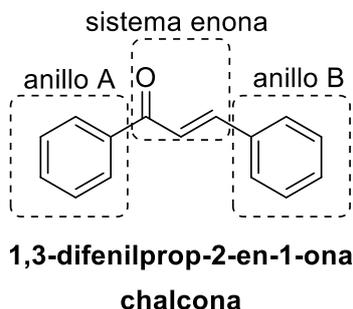


Figura 1. Composición estructural de (*E*)-1,3-difenilprop-2-en-1-ona.

A lo largo del tiempo estos compuestos han sufrido modificaciones en su estructura. Por ejemplo, el reemplazo de los anillos aromáticos por heterociclos, o de algunos de los hidrogeno por grupo electroattractor o electrodonador [6]. Estos cambios, pueden beneficiar o perjudicar la biodisponibilidad, solubilidad y potencialidad farmacológico para la actividad que se estudie [7, 8, 9]. Cuando este fenómeno sucede, recibe el nombre de bioisósterismo, término que fue introducido en 1950 por Friedman y Thornber, [10] y reafirmado años más tarde por Alfred Burger [11].

En la actualidad, el término define la sustitución de fragmentos y/o grupos funcionales de una molécula que presenta actividad farmacológica para aumentar o disminuir el potencial biológico [12,13]. Derivados y análogos de (*E*)-1,3-difenilprop-2-en-1-ona, han tenido un gran auge dentro de la investigación en química medicinal, ya que se puede hacer modificaciones en su estructura dirigiéndolo hacia una actividad específica, lo que puede resultar en el descubrimiento de compuestos con potencial farmacéutico que puedan ser usados como tratamientos alternos a las enfermedades que han presentado resistencia a los medicamentos actuales o que ocasionan efectos secundarios severo para el receptor [14,15,16].

En nuestro laboratorio de investigación, se han modificado diversos procesos de síntesis, obteniendo buenos resultados en los rendimientos de los compuestos de tipo chalcona. En este trabajo se reporta la síntesis para la obtención de los siguientes compuestos: (*E*)-3-fenil-1-(2-tiofenil)-prop-2-en-1-ona **6** y tres derivados fluoro-sustituídos **7-9**, enfatizando el efecto bioisotérico para evaluar su influencia en las actividades antimicótica y antioxidante. La relación estructura-actividad se realizó a través de los halos (mm) de inhibición sobre la *C.albicans* y el porcentaje (%) de radicales libre inhibido en el método DPPH.

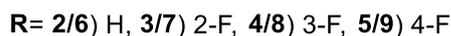
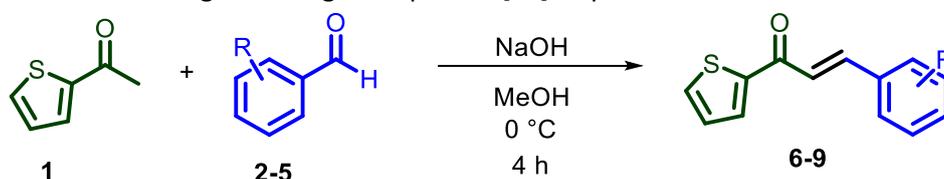
2. Metodología experimental

Los solventes orgánicos, 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH), 2-acetiltiofeno, benzaldehído, 2-fluorobenzaldehído, 3-fluorobenzaldehído, 4-fluorobenzaldehído e hidróxido de potasio fueron obtenido comercialmente de la compañía química Sigma-Adrich (Toluca, México). Todas las reacciones fueron monitoreadas por cromatografía en capa fina (TLC, por su sigla en inglés de thin-layer chromatography) realizado sobre cromafolio Merck de gel de sílice 60 (indicador fluorescente de 254 nm y espesor de 0.2 mm) usando permanganato de potasio (K_2MO_4) como agente revelador. La agitación se llevó a cabo en una parrilla de agitación y calentamiento marca CORNING modelo PC-420D. Los compuestos **7-9** se purificaron por columna cromatográfica gel de sílice 60 de alto grado de pureza (malla 70-230). El compuesto **6** se purifico por recristalización por par de solvente (acetato de etilo/hexano). Los puntos de fusión se expresan en °C determinado en un equipo Fisher-Jones y no están corregidos. La composición estructural se determinó mediante el análisis espectroscópico de resonancia magnética nuclear de protón (RMN- 1H ; 600 MHz) y carbono 13 (RMN- ^{13}C ; 150 MHz) usando un espectrómetro modelo Bruker

Ascend™ 600 MHz. Los desplazamientos químicos se expresan en δ (ppm) empleando cloroformo deuterado con tetrametilsilano (TMS) como referencia. Las constantes de acoplamiento J se expresan en Hertz (Hz). Las multiplicidades están descritas como s (singulete), d (doble), dd (doble de doble), dt (doble de triple), t (triple), q (cuarteto) o m (multiplete). Para el análisis espectrofotométrico se empleó un Genesys™ 10S Uv-vis (Thermo Fisher Scientific). Las placas de cultivos se incubaron en una estufa RIOS.ROCHA S.A (RiosSA).

2.1 Síntesis y caracterización estructural de (E)-3-fenil-1-(2-tiofenil)-prop-2-en-1-ona 6 y sus derivados 7-9

a) *Síntesis de los compuestos 6-9*: En un matraz redondo de 10 mL se disolvió el benzaldehído correspondiente 2-5 (1 mmol) en 2 mL de etanol. Esta mezcla se agitó a 0 °C. A esta solución se le adicionó 2-acetiltiofeno 1 (1 mmol) y se continuó en agitación por 5 minutos. Posteriormente, se le adicionó por goteo una solución de NaOH 1 M (1 mmol, 1 mL). Al finalizar la adición, la mezcla se mantuvo en agitación vigorosa por 4 h [17] Esquema 1.



Esquema 1. Proceso de síntesis para la obtención de las tiofenilchalconas 7-10.

El consumo de la materia prima fue corroborado por TLC (hexano-AcOEt 9:1) y visualizado mediante *quenching* de la fluorescencia en luz ultravioleta. El sólido formado se separó por filtración a gravedad y se lavó con agua fría. Para las fluoro-sustituidas 7-9 fue necesario la purificación por columna cromatografía.

b) *Caracterización espectroscópica de los compuestos 6-9*: La elucidación de los compuestos obtenidos fue determinado mediante el análisis de la resonancia magnética nuclear de protón (RMN ^1H) y carbono 13 (RMN ^{13}C) en un espectrómetro modelo Bruker Ascend™ 600 MHz.

2.2 Evaluación de actividad anti-fúngica y anti-oxidante de los compuestos 6-9.

a) Evaluación anti-fúngica:

Una cepa de *C. albicans* proveniente de una muestra clínica, fue aislada en agar dextrosa y papa DIBICO®. La activación de esta cepa se realizó mediante la sembrada estría simple como lo marca la CLSI [18]. Bajo condiciones de esterilidad, un raspado de la cepa activada fue tomada con un asa bacteriológica, y disuelta en 4 mL de solución salina (0.9%) y cuantificada de acuerdo con la escala de McFarland en un espectrofotómetro Genesys™ 10S UV-Vis (Thermo Fisher Scientific) a 625 nm, procurando una concentración final de $1.5\text{-}2.5 \times 10^8$ UFC/mL por inóculo. Los ensayos siguieron el método de difusión en disco descrito por la CLSI usando fluconazol (25 μg) como fármaco de referencia, dimetilsulfóxido (DMSO) como disolvente y diferentes concentraciones (25, 50, 100, 200 $\mu\text{g}/10 \mu\text{L}$) de los compuestos 6-9. En cada placa previamente sembrada por triple estría con el inóculo, fueron colocados 4 sensidiscos (6mm de diámetro). Cada sensidisco fue impregnado con 10 μL de agua, solución del fármaco, DMSO y solución de los compuestos. Todas las placas fueron incubadas durante 48 h en una estufa de cultivo RIOS. ROCHA® S.A (RiosSA). Los resultados de los antibiogramas fueron registrados como inhibición del crecimiento (mm).

b) Evaluación antioxidante por el método DPPH:

El método empleado para determinar la actividad antioxidante se basó en la estabilidad del 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH). Se procedió a preparar una concentración de 204.8 μM de DPPH



disuelto en etanol grado ACS, mientras que los estándares: quercetina y ácido ascórbico, así como los compuestos **6-9** fueron evaluados en las concentraciones 1, 5, 25, 125, 625 y 3, 125 μM , también disueltos en etanol. La reacción se desarrolló durante 25 minutos a 22 °C y bajo condiciones de oscuridad. Al finalizar el tiempo establecido se procedió a leer la densidad óptica en un espectrofotómetro GenesysTM 10S Uv-vis (Thermo Fisher Scientific) a una longitud de onda de 517 nm. Los experimentos fueron realizados por cuadruplicado. Con las lecturas obtenidos se calculó el porcentaje de inhibición de radicales libres (actividad antioxidante) de cada compuesto, siguiendo la ecuación 1 [3].

$$\% \text{ de actividad antioxidante} = \frac{(Abs_{control} - Abs_{compuesto})}{Abs_{control}} * 100 \quad (1)$$

3. Resultados experimentales

3.1 Síntesis y caracterización estructural

Durante el proceso de síntesis se obtuvieron cuatro compuestos de tipo chalconas producto de la reacción de condensación entre los benzaldehídos sustituidos **2-5** con 2-acetiltofeno **1**. La reacción procedió en un tiempo de 4 horas. Los compuestos obtenidos fueron sólidos blancos y los rendimientos oscilaron entre 82-92 %, después del proceso de purificación. Los espectros obtenidos del análisis de RMN ¹H y ¹³C ayudaron a determinar y elucidar la composición estructural. Ver tabla 1 y figura 2.

A continuación, se describe los desplazamientos, integridad, multiplicidad y constantes de acoplamiento de las señales obtenidas de RMN-¹H y ¹³C.

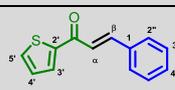
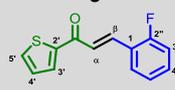
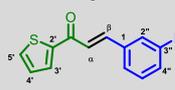
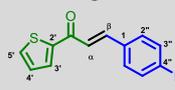
(E)-1-(2-tiofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona 6 [19,20]. Se obtuvo 92 % de un sólido blanco. RMN ¹H (600 MHz, Cloroformo-*d*) δ : 8.14 (dd, *J* = 3.8, 1.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 5.0, 1.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.79 – 7.75 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 3H), 7.28 (dd, *J* = 5.0, 3.9 Hz, 1H). RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ : 182.76, 145.31, 143.94, 134.71, 134.61, 132.88, 130.42, 128.69, 128.38, 128.31, 121.25.

(E)-3-(2-fluorofenil)-1-(2-tiofenil)-prop-2-en-1-ona 7 [21]. Se obtuvo 85 % de un sólido blanco. RMN ¹H (600 MHz, Cloroformo-*d*) δ : 7.93 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 3.8, 1.1 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 5.0, 1.1 Hz, 1H), 7.63 (dt, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 16.0, 15.5 Hz, 1H), 7.38 (ddd, *J* = 7.9, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 7.22 – 7.19 (m, 1H), 7.19 – 7.17 (m, 1H), 7.13 (ddd, *J* = 7.9, 1.7, 1.0 Hz, 1H). RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ : 182.11, 162.82, 160.80, 145.44, 136.89, 134.17, 132.08, 131.97, 130.00, 128.33, 124.54, 124.30, 122.89, 116.25.

(E)-3-(3-fluorofenil)-1-(2-tiofenil)-prop-2-en-1-ona 8 [22]. Se obtuvo 82 % de un sólido blanco. RMN ¹H (600 MHz, Cloroformo-*d*) δ : 8.15 (dd, *J* = 3.8, 1.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 5.0, 1.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.57 – 7.55 (m, 1H), 7.47 (ddd, *J* = 7.1, 2.5, 0.8 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 7.19 (dt, *J* = 7.1, 2.5 Hz, 1H). RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ : 182.48, 164.14, 145.20, 142.25, 137.19, 134.85, 133.15, 130.41, 128.35, 124.68, 122.70, 116.84, 114.28.

(E)-3-(4-fluorofenil)-1-(2-tiofenil)-prop-2-en-1-ona 9 [22]. Se obtuvo 86 % de un sólido blanco. RMN ¹H (600 MHz, Cloroformo-*d*) δ : 7.86 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.6, 6.0 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H). RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ : 181.86, 164.93, 163.26, 145.32, 142.76, 134.02, 131.89, 130.98, 130.46, 128.32, 121.33, 116.08.

Tabla 1. Datos espectroscopico RMN-¹H/RMN-¹³C de los compuestos **6-9** in CDCl₃-d.

Compuesto	(2') δ (ppm)	(3') δ (ppm)	(4') δ (ppm)	(5') δ (ppm)	C=O δ (ppm)	(α) δ (ppm)	(β) δ (ppm)	JHα-Hβ (Hz)
 6	145.3	8.14/132.9	7.18/128.3	7.91/134.6	182.8	7.71/121.3	7.82/144	15.6
 7	136.9	7.87/132	7.18/128.3	7.63/134.2	182.1	7.54/124.3	7.93/145.4	16
 8	145.2	8.15/133.1	7.27/128.3	7.91/134.9	182.5	7.73/122.7	7.78/142.2	15.6
 9	145.3	7.86/131.9	7.18/128.3	7.65/134.0	181.9	7.35/121.3	7.8/142.8	15.6

La presencia de los protones H-α y H-β del sistema insaturado fue determinado por su multiplicidad (doble) y su constante de acoplamiento *J* (15-16 Hz), este valor indica que los compuestos obtuvieron exclusivamente la isomería *trans* (*E*). Tabla 1.

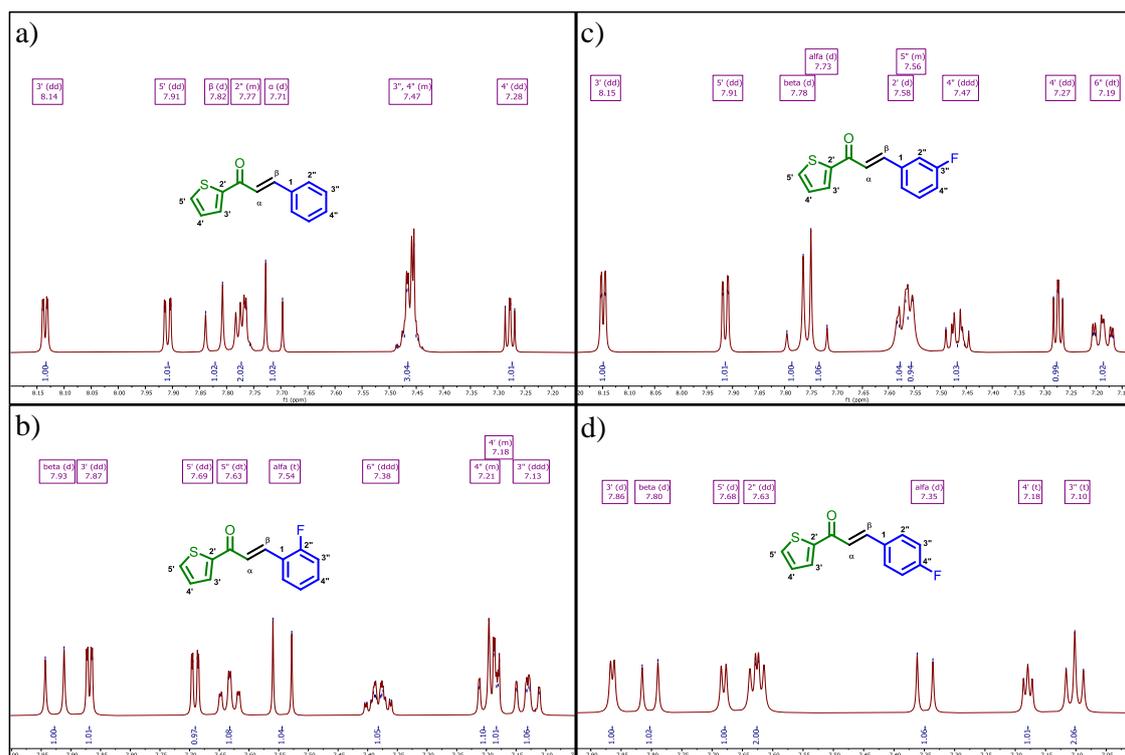


Figura 2. Espectro de RMN-¹H de: a) (*E*)-1-(2-tiofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona **6**, b) (*E*)-3-(2-fluorofenil)-(2-tiofenil)-prop-2-en-1-ona **7**, c) (*E*)-3-(3-fluorofenil)-1-(2-tiofenil)-prop-2-en-1-ona **8** y d) (*E*)-3-(4-fluorofenil)-1-(2-tiofenil)-prop-2-en-1-ona **9**.

Cabe mencionar que los cuatros compuestos obtenidos comparten algunos fragmentos estructurales (tiofeno) por lo que demuestran multiplicidad, integridad e intensidad similares. Ver figura 2 y tabla 1.

3.2 Evaluación de actividad anti-fúngica y anti-oxidante

a) Actividad anti-fúngica [23]:

Como se puede observar en la figura 3, se observaron halos de inhibición en el crecimiento de *C. albicans* para los compuestos **7**, **8** y **9**, mientras que **6** no presenta actividad antifúngica.

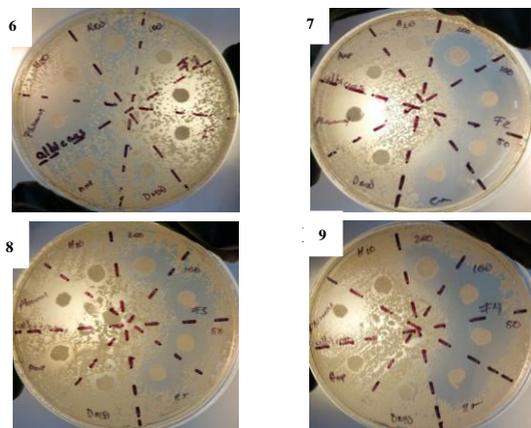


Figura 3. Efecto antimicótico de los compuestos 6-9.

La cuantificación del efecto antifúngico se resume en la tabla 2. Como ya se mencionó, se encontró que el compuesto **6** no presentó efecto inhibitorio mientras que los demás mostraron inhibición al crecimiento de la cepa de hongo en todas las concentraciones, siendo el compuesto **7** el más efectivo contra la cepa evaluada ya que supera la inhibición observada del fármaco de referencia a la misma concentración, seguido del compuesto **9**, que presenta una inhibición de 18 mm a 25 μ g y por último el compuesto **8**, observando un diámetro del halo de inhibición de 10.5 mm a 25 μ g.

Tabla 2. Diámetro de inhibición* frente a *C. albicans*.

Concentración (μ g)	6	7	8	9
200	6	23 \pm 1.4	13.5 \pm 0.7	20.5 \pm 0.7
100	6	22 \pm 1.4	13.5 \pm 0.7	18.5 \pm 0.7
50	6	21 \pm 1.4	12	17.5 \pm 0.7
25	6	19.5 \pm 0.7	10.5 \pm 0.7	18
Fluconazol (25 μ g)	18.5 \pm 0.7	17.5 \pm 0.7	15.5 \pm 0.7	17 \pm 1.4

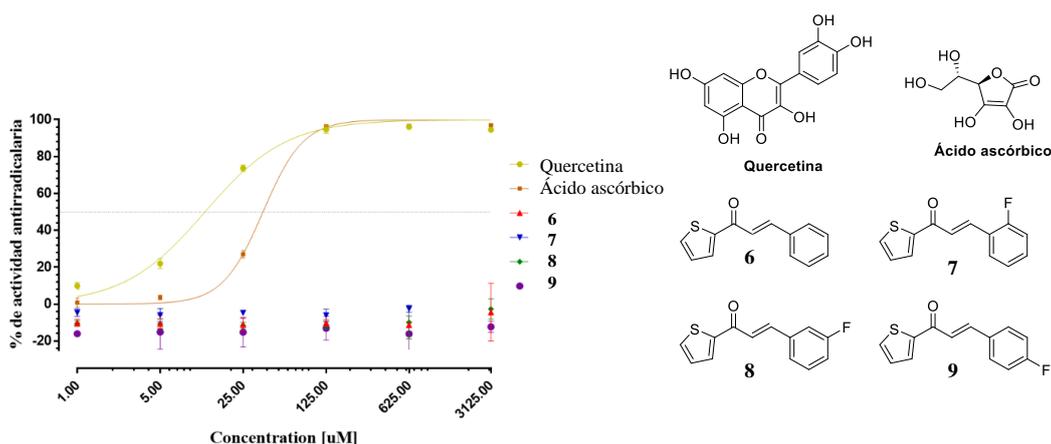
*Tamaño del sensidisco= 6 mm

Los resultados obtenidos del ensayo pueden correlacionarse con la posición del flúor, el cual está orientado en la posición *orto* en **7** y en posición *para* en **9**. En ambos casos el flúor puede tener efectos inductivos sobre el sistema de enona y de esta forma potenciar el efecto inhibitorio, fenómeno que no sucede con el isómero *meta* **9**.

2.2) Actividad antioxidante [24]:

El ensayo de la actividad antioxidante se realizó mediante el ensayo DPPH, el cual se basa en la capacidad de reducir el DPPH observándose en la disminución de la absorbancia en comparación del tiempo [25]. De acuerdo con la revisión literaria, los compuestos de tipo chalcona pueden presentar esta propiedad [26].

Un agente antioxidante tiene la función de inhibir el proceso de formación de radicales libre, lo que no se pudo observar en las diferentes concentraciones de los compuestos **6-9**, considerándolos como sin actividad antioxidante. En la gráfica 1 se observa que la quercetina y el ácido ascórbico muestran el 80% y 95% de inhibición en la formación de radicales libres a partir de 25 mM y 125 mM respectivamente. Se cuenta esa concentración porque supera el 50% de actividad antirradicalaria.



Gráfica 1. Porcentaje de la actividad anti-oxidante de los estándares y de los compuestos 6-9.

A pesar de que los compuestos 6-9 presentan resonancia electrónica del anillo de tiofeno al anillo benzénico, pasando por el sistema de la enona, la ausencia de grupos hidroxilo y la presencia del átomo de flúor pueden ser factores que inactiven la capacidad antioxidante. ver figura 4.

Aunado a estos, diversos autores indican que la actividad antioxidante se aprecia con compuestos que contienen hidroxilos o metóxidos (grupos electro-donadores) en su estructura, [27] como la quercetina y el ácido ascórbico ya que son capaces de retener radicales libres, por lo que, la potencialidad antioxidante será acorde a la cantidad esos grupos (-OH; OR), siendo la quercetina la más activa, obteniendo un 80% a partir de 25 mM, mientras que el ácido ascórbico inhibe el 25% a esa misma concentración.

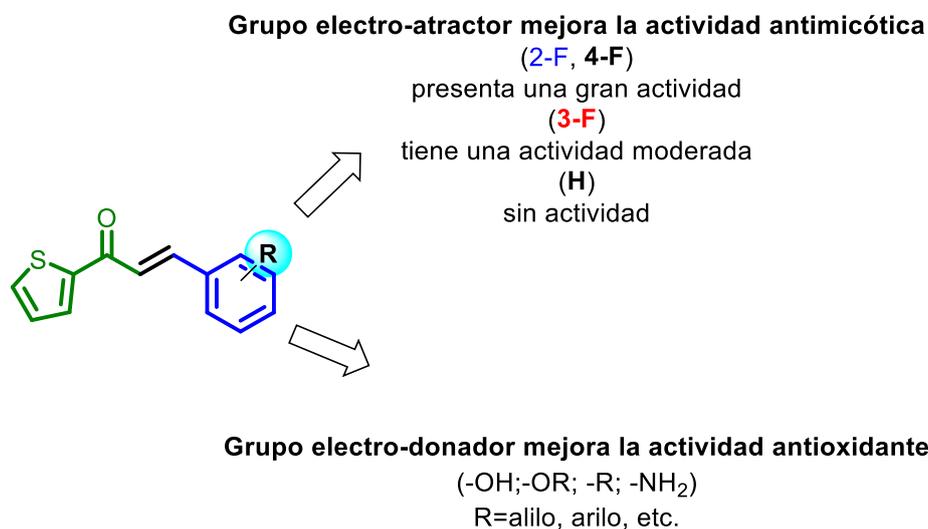


Figura 4. Relación estructura-actividad de los compuestos obtenidos 6-9.

Las propiedades farmacológicas de estos compuestos recaen en el sistema α , β -insaturado ayudado con el desplazamiento electrónico de los diversos sustituyentes, favoreciendo y/o interfiriendo con la interacción con las dianas.

4. Conclusiones

Se obtuvieron cuatro compuestos de tipo chalcona mediante la condensación tipo Claisen-Schmidt de acetiltiofeno con benzaldehído y sus tres derivados fluorados. Los rendimientos oscilaron entre 82 y 92 %. La caracterización estructural se llevó a cabo mediante espectroscopía

de RMN de ^1H y ^{13}C , observándose en el espectros, desplazamiento, integridad y multiplicidad que confirma la obtención del isómero *trans* en el sistema de la enona de una chalcona. Los compuestos a excepción del compuesto **6** demostraron ser buenos agentes antimicóticos a partir de 25 μg con halos entre 10-19 mm, siendo el compuesto **7** el más activo, seguido del compuesto **9**, después el compuesto **8**. Figura 5

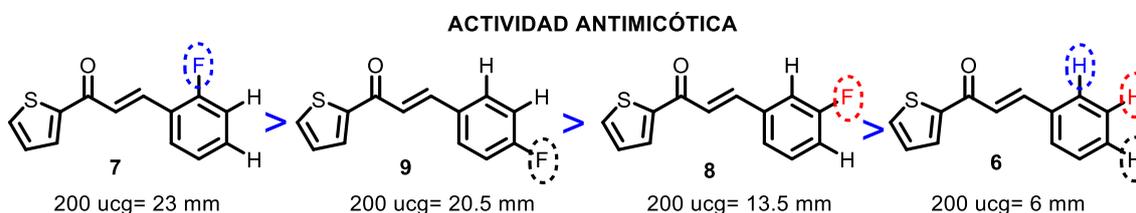


Figura 5. Bioisósterismo de la actividad antimicótica representado por la sustitución del hidrógeno por el flúor en diversas posiciones.

Los resultados que se obtuvieron de la actividad antioxidante indican que los compuestos que suelen poseer en su estructura grupos electro-atractivos como es en el caso del halógeno de flúor (F), no suele ser capaces de inhibir la iniciación y/o propagación de radicales libre, por lo que se debe considerar reemplazarlo por grupos electro-donadores como el hidroxilo (-OH). Ver figura 4.

Esto se explica por el reemplazo bioisotérico, ya que se sustituye los protones del anillo B por el flúor, confiriendo la propiedad antimicótica donde su potencial está relacionado con la distribución del flúor potenciando o disminuyendo la densidad electrónica del sistema α , β -insaturado, fragmento de la molécula que interactúa con los sitios receptores de las células para desencadenar una respuesta biológica como la capacidad de impedir la proliferación microbiana. Los resultados indica que estos compuestos pueden emplearse como fármacos alternos para los tratamientos hacia los microorganismos causantes de enfermedades en el ámbito de la salud pública.

5. Agradecimientos

FHH agradece a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco por el espacio otorgado en la elaboración de este trabajo.

6. Referencias

- [1] Guo T, Xia R, Liu T, Peng F, Tang X, Zhou Q, et al. Synthesis, Biological Activity and Action Mechanism Study of Novel Chalcone Derivatives Containing Malonate. *Chem Biodivers* 2020;17. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202000025>.
- [2] Zerpa R, Belandria LM, Al-Maqtari HM, Sirat HM, Jamalis J, Delgado GE. Síntesis y caracterización estructural de una nueva chalcona conteniendo dos anillos tiofénicos. *Av En Química* 2018;13:55–60.
- [3] Kucerova-Chlupacova M, Dosedel M, Kunes J, Soltesova-Prnova M, Majekova M, Stefek M. Chalcones and their pyrazine analogs: synthesis, inhibition of aldose reductase, antioxidant activity, and molecular docking study. *Monatshefte Für Chemie - Chem Mon* 2018;149:921–9. <https://doi.org/10.1007/s00706-018-2146-6>.
- [4] Gao F, Huang G, Xiao J. Chalcone hybrids as potential anticancer agents: Current development, mechanism of action, and structure-activity relationship. *Med Res Rev* 2020;40:2049–84. <https://doi.org/10.1002/med.21698>.
- [5] Bano S, Javed K, Ahmad S, Rathish IG, Singh S, Chaitanya M, et al. Synthesis of some novel chalcones, flavanones and flavones and evaluation of their anti-inflammatory activity. *Eur J Med Chem* 2013;65:51–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.04.056>.
- [6] Nielsen SF, Boesen T,



- Larsen M, Schønning K, Kromann H. Antibacterial chalcones—bioisosteric replacement of the 4'-hydroxy group. *Bioorg Med Chem* 2004;12:3047–54. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2004.03.071>.
- [7] Synthesis and antimicrobial evaluation of some 4-quinolinylazo-N-pyrimidinyl benzenesulfonamide derivatives. *Biointerface Res Appl Chem* 2019;10:4846–52. <https://doi.org/10.33263/BRIAC101.846852>.
- [8] Co(III) and VO(IV) complexes with a new bidentate Schiff base: Interaction with BSA and antimicrobial studies. *Biointerface Res Appl Chem* 2019;9:3776–82. <https://doi.org/10.33263/BRIAC91.776782>.
- [9] Langdon SR, Ertl P, Brown N. Bioisosteric Replacement and Scaffold Hopping in Lead Generation and Optimization. *Mol Inform* 2010;29:366–85. <https://doi.org/10.1002/minf.201000019>.
- [10] Lima L, Barreiro E. Bioisosterism: A Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design. *Curr Med Chem* 2005;12:23–49. <https://doi.org/10.2174/0929867053363540>.
- [11] Meanwell NA. Synopsis of Some Recent Tactical Application of Bioisosteres in Drug Design. *J Med Chem* 2011;54:2529–91. <https://doi.org/10.1021/jm1013693>.
- [12] Patani GA, LaVoie EJ. Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design. *Chem Rev* 1996;96:3147–76. <https://doi.org/10.1021/cr950066q>.
- [13] Farooq S, Ngaini Z, Daud AI, Khairul WM. Microwave Assisted Synthesis and Antimicrobial Activities of Carboxylpyrazoline Derivatives: Molecular Docking and DFT Influence in Bioisosteric Replacement. *Polycycl Aromat Compd* 2022;42:5422–35. <https://doi.org/10.1080/10406638.2021.1937236>.
- [14] Atukuri D, S V, R S, L V, R P, M.M R. Identification of quinoline-chalcones and heterocyclic chalcone-appended quinolines as broad-spectrum pharmacological agents. *Bioorg Chem* 2020;105:104419. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104419>.
- [15] Shaik AB, Vani satya KL, Babu Srinivasa P, Afrin S, Supraja K, Harish BS. Synthesis and screening of novel lipophilic diarylpropeones as prospective antitubercular, antibacterial and antifungal agents. *Biointerface Res Appl Chem* 2019;9:3912–8. <https://doi.org/10.33263/BRIAC93.912918>.
- [16] Jeronimo Contreras DC, Torres-Sauret Q, Gónzalez Garrido JA, Olivares Corichi IM, García Sánchez JR. Efecto bioisostérico de dos heterochalconas: síntesis, caracterización y evaluación como agente anticancerígeno y antibacterial. In: Pérez Sánchez A, Gónzalez Alonso LC, editors. *Educación, Conoc. y Cienc. desde la Perspect. Multidiscip. en el sureste Mex. Universida*, 2019, p. 586–98.
- [17] Torres-Sauret Q, Alvarado Sánchez C, Roa de la Fuente LF, Pedraza Montero P, Flores Dorantes MT, Méndez-Moreno J del C, et al. Síntesis de (E)-1,3-difenil-prop-2-en-1-ona y su evaluación sobre el crecimiento de una cepa de *S. aureus* fármacorresistente. *Rev Mex Ciencias Farm* 2017;48:67–74.
- [18] Clinical and Laboratory Standards Institute. M11-A8 Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Approved Standard-Eighth Edition. 2012.
- [19] De R, Savarimuthu A, Ballav T, Singh P, Nanda J, Hasija A, et al. DBU-Catalyzed Rearrangement of Secondary Propargylic Alcohols: An Efficient and Cost-Effective Route to Chalcone Derivatives. *Synlett* 2020;31:1587–92. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1707909>.
- [20] Laroche B, Saito Y, Ishitani H, Kobayashi S. Basic Anion-Exchange Resin-Catalyzed Aldol Condensation of Aromatic Ketones with Aldehydes in Continuous Flow. *Org Process Res Dev* 2019;23:961–7. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.9b00048>.
- [21] Mathew B, Ucar G, Yabanoglu-Ciftci S, Baysal I, Suresh J, Mathew G, et al. Development of Fluorinated Thienylchalcones as Monoamine Oxidase-B Inhibitors: Design, Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Docking Studies. *Lett Org Chem* 2015;12:605–13.



- <https://doi.org/10.2174/1570178612666150903213416>.
- [22] Thakor KP, Lunagariya M V., Bhatt BS, Patel MN. Synthesis, characterization and biological applications of some substituted pyrazoline based palladium (II) compounds. *Appl Organomet Chem* 2018;32:e4523. <https://doi.org/10.1002/aoc.4523>.
- [23] Gładkowski W, Siepka M, Janeczko T, Kostrzewa-Susłow E, Popłoński J, Mazur M, et al. Synthesis and Antimicrobial Activity of Methoxy- Substituted γ -Oxa- ϵ -lactones Derived from Flavanones. *Molecules* 2019;24:4151. <https://doi.org/10.3390/molecules24224151>.
- [24] Polo E, Ibarra-Arellano N, Prent-Peñaloza L, Morales-Bayuelo A, Henao J, Galdámez A, et al. Ultrasound-assisted synthesis of novel chalcone, heterochalcone and bis-chalcone derivatives and the evaluation of their antioxidant properties and as acetylcholinesterase inhibitors. *Bioorg Chem* 2019;90:103034. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103034>.
- [25] Soto M, Sanz-Machín I, Rodríguez-Solla H, Gotor-Fernández V. Chemoenzymatic Stereoselective Synthesis of trans-Flavan-4-ols via Lipase-Catalyzed Kinetic Resolutions. *Catalysts* 2021;11:1296. <https://doi.org/10.3390/catal11111296>.
- [26] Belsare DP, Pal SC, Kazi AA, Kankate R, Vanjari SS. Evaluation of antioxidant activity of chalcones and flavonoids. *Int J ChemTech Res* 2010;2.
- [27] López T, Morllo M, Visbal T, Carmona J. Estudio fitoquímico, actividad antioxidante y toxicidad sobre *Artemia salina* de los extractos de las hojas de *Justicia secunda* Vahl. (Acanthaceae), recolectada en Mérida-Venezuela. *Rev Colomb Ciencias Químico-Farmacéuticas* 2022;51:213–29. <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v51n1.95333>.