

MÉTODOS DE SÍNTESIS DE CHALCONAS

Pasquale, Gustavo Antonio; Ruiz, Diego Manuel

Centro de Investigación en Sanidad Vegetal (CISaV) / Curso de Química Orgánica. Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales, UNLP. Calle 60 y 119, CP 1900. La Plata, Bs. As., Argentina.

gustavopasquale2011@gmail.com

RESUMEN: Este trabajo de recopilación trata de mostrar el estado del arte en relación a las diferentes formas que presenta la investigación en la síntesis de chalconas, las cuales representan una familia de compuestos que no solo son excelentes reactivos para la síntesis orgánica, sino que también poseen múltiples propiedades biológicas y medicinales.

PALABRAS CLAVE: Chalconas, flavanona, Síntesis Orgánica.

METHODS FOR CHALCONES SYNTHESIS

ABSTRACT: This review intends to show the state of the art in relation to the different strategies for the synthesis of chalcones, which represent a family of compounds that are not only excellent reagents for organic synthesis, but also have multiple biological and medicinal properties.

KEYWORDS: Chalcones, flavanone, Odontology.

INTRODUCCIÓN

Bajo el nombre de chalconas, también llamadas 1,3-diaril-2-propenonas, 1,3-difenil-2-propen-1-onas o estilil-fenil-cetonas se agrupan una serie de compuestos de origen natural y sintéticos, pertenecientes a la familia de los flavonoides. Se caracterizan por poseer una estructura base de 15 átomos de carbono dispuestos de la siguiente forma C6-C3-C6. Son cetonas α , β -insaturadas de cadena abierta con dos anillos aromáticos (denominados A y B). Posee un sistema de electrones π deslocalizado que involucra ambos anillos aromáticos y el grupo carbonilo. Existen dos isómeros el trans (E) y el cis (Z) siendo el isómero (E) el más estable desde el punto de vista termodinámico, y la configuración más predominante entre las chalconas [1-2]. La estructura base se muestra en la figura 1.

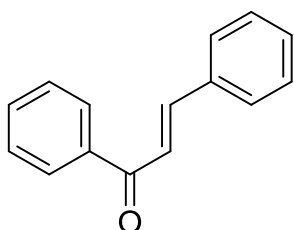


Figura 1 - Estructura base de una chalcona

Esta estructura base puede presentar una importante variedad de grupos funcionales, o sustituyentes, principalmente en ambos anillos. Numerosas chalconas son compuestos naturales, usualmente metabolitos secundarios, y son precursores de los flavonoides e isoflavonoides [3-4] por la ruta biosintética del ácido shikímico, compuestos de gran interés y muy abundantes en las plantas, con una amplia distribución en legumbres, frutas, hortalizas, como también en el té, vino, aceite, y especias. [2, 5]

En los vegetales, las chalconas resulta ciclada debido a la acción de la enzima chalconaisomerasa, convirtiéndose en la correspondiente

flavanona (figura 2). Sintéticamente la ciclación de las chalconas a flavonoides se puede llevar a cabo tanto en medio ácido como alcalino [6].

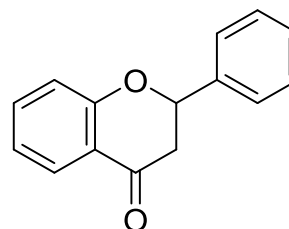


Figura 2 - Estructura de una flavanona

Se han caracterizado más de 5000 flavonoides naturales de varias plantas. Los flavonoides naturales y sintéticos han atraído una atención considerable debido a su amplio espectro de actividades.

Las chalconas y sus derivados son importantes intermediarios en la síntesis de compuestos heterocíclicos biológicamente importantes como pirazolina, oxazolina, tiazina, oxazina, pirimidina. Por lo que la síntesis de chalconas ha generado un gran interés entre los químicos orgánicos y en la medicina [2]

Se conoce que las chalconas son biosintetizadas en los vegetales con el fin de preservar la salud de los mismos frente a diferentes infecciones posibles y la acción de parásitos; asimismo desempeñan diversas funciones fisiológicas, como atraer los polinizadores (mariposas y abejas), ya que las chalconas presentes en las flores poseen absorción en la región visible y/o en la región UV del espectro de la luz solar; y son repelentes de algunas especies de insectos. En varias especies vegetales se observa una acumulación de flavonoides en respuesta a un ataque de organismos patógenos [7].

Las chalconas son biocidas naturales, es decir son compuestos químicos que pueden destruir, contrarrestar, neutralizar, impedir la acción o ejercer un control de otro tipo sobre cualquier organismo considerado nocivo para el ser humano. Por ello se las considera moléculas biológicamente activas, con una estructura privilegiada desde el punto de vista químico, con un uso medicinal, ya que es de gran utilidad en el desarrollo de nuevos medicamentos, para generar nuevas alternativas terapéuticas para el tratamiento de diversas enfermedades.[8].

Se ha visto que dependiendo de los sustituyentes en los anillos aromáticos, las chalconas presentan diferentes actividades, como antioxidantes, antiinflamatoria, antiviral, antituberculosa, antimaláricas, diurética, antiparasitaria, antitumoral, y fungistática [8-10]. Estas numerosas propiedades farmacológicas, han motivado la investigación en variaciones estructurales, que generaron nuevos compuestos que resultaron útiles para el desarrollo de nuevos medicamentos con mejor potencial y menor toxicidad. En los últimos años se ha publicado que las chalconas y sus derivados se consideran como uno de los futuros fármacos antidiabéticos. [11].

Las chalconas han encontrado aplicaciones en el campo de los agroquímicos. Recientes trabajos informan que especialmente algunas chalconas presentan importante actividad como antialimentarios para el control de insectos [10, 12, 13]. También se ha informado derivados de chalconas con actividad antialimentaria frente a *Caster semilloper* y *Achoea janata* L [10]. Estos investigadores encontraron que algunas chalconas, especialmente cloro-chalconas y bromo-chalconas, como por ejemplo la 3,4,4'-tricloro-chalcona presentan una considerable actividad antialimentaria [12-13]. Y se ha publicado las que poseen resto 1,2,4-triazina y con grupos tiofenos presentan actividad antiviral contra el virus del mosaico del tabaco [14-15].

Varias chalconas son usadas en la agricultura, por poseer actividad alelopática [16], y muchas se usan como insecticidas y fungicidas [17]. Algunas chalconas presentan actividad larvicida sobre especies de mosquitos[18]. Dicha actividad se predijo por uso del QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationships) se encontró actividad larvicida contra *Culex quinquefasciatus*, resultando algunas de ellas muy activas [19]. Las que poseen uno o ambos anillos sustituidos por grupos dadores de electrones presentan alta toxicidad, aunque la actividad se ve reducida por la presencia de grupos atractores de electrones [20]. Naznin y colaboradores informaron que la mayoría de las chalconas hidroxiladas mostraban cierta toxicidad para larvas de *Culex quinquefasciatus*, siendo la estructura más favorable para la actividad larvicida, la sustitución de un hidroxilo en la posición 2 del anillo A o del B [20].

Algunas chalconas tienen usos industriales como inhibidores de la corrosión en las industrias de fabricación de utensilios y equipos de hierro y acero. [21], debido a su alto coeficiente de extinción en la región UV-visible; Por ejemplo, algunas chalconas son utilizadas como fotoprotectores de plásticos, en cremas solares, o en aditivos alimentarios [22].

Síntesis

Estos compuestos como ya informamos se pueden obtener a partir de productos naturales o por síntesis [23]. El método más simple, más utilizado y versátil es mediante la reacción de Claisen-Schmidt (un tipo de condensación aldólica) entre derivados de la acetofenona y benzaldehídos (Figura 3). Esta reacción de condensación es de gran importancia en síntesis orgánica ya que posibilita la formación de enlaces C-C, G.A. Pasquale & D.M. Ruiz / *Inv. Jov. 9 (1) (2022) 13-17*

obteniéndose cetonas α,β -insaturadas. La reacción puede ocurrir en medio básico o ácido. Donde la concentración de base utilizada se encuentra entre un 10 y 60 %, con un tiempo de 10 a 12 hs trabajando a 50°C. A temperatura ambiente ocurre al tiempo de una semana, y con un rendimiento menor, ya que tiene lugar la reacción de Cannizzaro. [2]

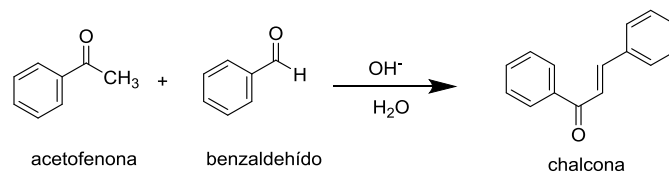


Figura 3 - Reacción de Claisen-Schmidt

Se ha descubierto que este tipo de reacción aldólica también funciona sin ningún disolvente, lo que se conoce como una reacción de estado sólido. [24]

Catálisis homogénea

Este tipo de reacción ocurre en presencia de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio en soluciones alcohólicas alcalinas, los tiempos suelen ser prolongados y los rendimientos bajos, generando grandes cantidades de residuos especialmente en los pasos de neutralización y separación.

Se puede encontrar en la bibliografía la síntesis de laboratorio, con diferentes catalizadores utilizando bases fuertes como NaOH, KOH, Ca(OH)₂, Ba(OH)₂, K₂CO₃, Alumina, MgO, LiOH.2H₂O o NaH en disolventes polares. Y catalizadores ácidos como el HCl, AlCl₃, BF₃-Et₂O, TiCl₄, RuCl₃. En el caso que se usen bases fuertes y al usar benzaldehído y acetofenona con grupos hidroxilos fenólicos, excepto grupos ortohidroxilo, requiere la protección de dichos grupos. [25] [26]. Este tipo de catálisis homogénea con el uso de base y ácidos minerales generan gran cantidad de residuos acuosos de baja y alta acidez generando problemas ambientales y otro de los inconvenientes de este tipo de catálisis, es que el catalizador no suele recuperarse o es de difícil recuperación.

Catálisis heterogénea

El otro tipo de catálisis es la heterogénea, donde los procesos químicos involucrados en la reacción ocurren en una fase diferente a aquella en que se encuentra el catalizador, y requiere de la absorción de algunos reactivos, o de los intermedios de reacción, sobre un sólido. Algunos catalizadores ácidos heterogéneos tienen una acidez similar a los ácidos clásicos y permiten su recuperación y reuso durante numerosos ciclos de reacción, y al ser catalizadores, insumen una cantidad mínima en comparación con las cantidades estequiométricas requeridas por los ácidos minerales.

En este sentido, la catálisis heterogénea es considerada como una alternativa limpia para la síntesis de chalconas, y este tipo de catálisis suele ser preferida por la industria [27]. Los catalizadores sólidos (de naturaleza ácida o básica) han demostrado ser eficientes y fáciles de separar, pudiendo ser reciclados y reutilizados, y reduciendo así la cantidad de residuos. Diversos catalizadores sólidos han sido estudiados, tales como: carbón, zeolitas, alúmina, óxido de magnesio, hidrotalcitas, hidróxido de potasio impregnado sobre sílice, zirconia boratada mesoporosa, o ácido sulfúrico impregnado en sílice.

En el año 2014 se llevó a cabo un trabajo de investigación con el objetivo general de realizar las síntesis sustentables de compuestos con actividad insecticida comprobada o potencial entre las cuales se sintetizó a la familia

de las chalconas. Para ello fue utilizado un material híbrido a base de sílice como catalizador heterogéneo, en reemplazo de los catalizadores básicos tradicionales. Estos materiales híbridos a base de sílice presentan muchas de las ventajas de los catalizadores heterogéneos como elevada actividad, facilidad de manejo, muy baja o nula incidencia de corrosión, bajo costo y facilidad de su separación de la mezcla de reacción, lo que posibilita su reutilización. Se ha demostrado que la síntesis de las chalconas usando estos materiales híbridos a base de sílice sintetizados son eficientes y selectivos, asimismo su costo es bajo. La simplicidad operativa de la reacción y el simple aislamiento de los productos de reacción, configuran un procedimiento ambientalmente amigable y una opción de proceso limpio para la industria química.

La síntesis de las diferentes chalconas fue llevada a cabo en tubos sellados en condiciones libres de solvente. Se mezclaron íntimamente el correspondiente aldehído (1,3 mmol), la correspondiente acetofenona (1 mmol) y el catalizador a 20°C y posteriormente se calentó la mezcla de reacción a 140°C por espacio de 4 h. El grado de avance de la reacción se controló por CCD, utilizándose mezclas de hexanoacetato de etilo como solvente de desarrollo. Finalizada la reacción, se agregaron 10 ml de tolueno y se filtró en caliente con el fin de separar el catalizador; este se lavó con el mismo solvente (2 x 5 ml). El catalizador filtrado fue secado en estufa a vacío hasta peso constante.

La fase orgánica reunida se secó empleando Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se resolvió por cromatografía en columna de silicagel empleando mezclas de hexano-acetato de etilo de polaridad creciente, para obtener las chalconas puras.

Otras técnicas

En los últimos años surgieron trabajos de investigación de síntesis de chalconas usando métodos de irradiación de microondas, irradiación de ultrasonido y técnicas de molienda [28]; A continuación, hacemos un breve comentario en relación a dichos métodos:

Uso de la irradiación por microondas

El objetivo del uso de la irradiación por microondas es mejorar la síntesis, y hace que el procedimiento sea más sencillo, reduciendo los tiempos de reacción, aumenta el rendimiento del producto, al reducir las reacciones secundarias no deseadas, al compararla con los métodos de calentamiento convencionales [29-30]. Este tipo de calentamiento por microondas es instantáneo y muy específico, y no se requiere un contacto entre la fuente de energía y el recipiente de reacción. Esto va a depender de la capacidad ya sea del disolvente o reactivo para absorber energía de microondas y convertirla en calor. Las microondas se definen como ondas electromagnéticas con una longitud de onda de vacío que varía entre 10 y 100 cm, de forma equivalente, con frecuencias entre 30 y 300 GHz.

La química verde es el diseño de productos y procesos químicos para reducir o eliminar el uso y la generación de sustancias peligrosas, es por ello que la química de las microondas, es parte de lo denominado química verde, ya que hace la reacción más rápida y más limpia [31].

Se han informado diferentes tipos de catalizadores para uso con microondas en la síntesis de chalconas, como por ejemplo bentonita/montmorillnita, hidróxido de sodio en etanol, óxido de calcio y acetato de paladio [32-33].

Un procedimiento típico de obtención de chalconas usando radiación de microondas consiste en hacer una mezcla equimolar de cetona y aldehído aromático con NaOH (40%) disuelta en una cantidad mínima de etanol en

un balón de vidrio y luego se llevó a un horno de microondas. La mezcla de reacción se irradió a 160-320 Watts durante 60-120 seg. El progreso de la reacción se controló por TLC cada 30 segundos. La mezcla de reacción se enfrió y el sólido obtenido se recristalizó en un disolvente adecuado. [29]

Uso de la radiación de ultrasonido

La sonoquímica, consiste en la aplicación del ultrasonido a la química, es un campo de investigación de las últimas décadas. Se ha encontrado que los efectos químicos del ultrasonido son diversos con un aumento en las reacciones químicas estequiométricas y catalíticas. En algunos casos, la irradiación ultrasónica puede aumentar las reactividades en casi un millón de veces. Las reacciones pueden tener lugar en sistemas homogéneos de líquidos, o sistemas heterogéneos líquido-líquido o sólido-líquido. Hay aplicaciones recientes en la literatura de la aplicación de esta técnica en síntesis orgánica, como la condensación de Claisen-Schmidt. [34]

Las chalconas se han sintetizado bajo irradiación sonoquímica por condensación de Claisen-Schmidt entre benzaldehído y acetofenona. Se han informado diferentes tipos de catalizadores como carbonos activados básicos: NaOH / EtOH, KOH/ EtOH, KF – Al₂O₃ [35]. Se observó un efecto mejorador en el rendimiento cuando el catalizador se activó bajo ondas ultrasónicas, en todos los casos, se observa excelentes actividades y selectividades

Un estudio comparativo bajo activación no sónica ha demostrado que los rendimientos son menores en condiciones silenciosas, lo que indica que la sonicación ejerce un efecto positivo sobre la actividad del catalizador. [36]. Se han comunicado la síntesis de una chalconas clásica asistida por ultrasonido, donde se muestran que la reacción es 225 veces más rápida que la reacción convencional, y con excelente selectividad, no se observa productos secundarios ni el isomero cis [37].

Un procedimiento típico de obtención de chalconas, usando radiación de ultrasonido consiste en hacer una mezcla equimolar de acetofenona y aldehído aromático en etanol, con KOH pulverizado. La mezcla fue irradiada en el baño de agua a la temperatura ambiente durante 25 minutos con rendimientos de 80% [35].

Uso de la técnica de molienda

La técnica de molienda tiene lugar en estado sólido, estas reacciones en estados sólidos ocurren de manera más eficiente y selectiva que las reacciones que ocurren en solución, esto se da ya que las moléculas en estados sólido están más cerca. [38]. En este tipo de técnica se produce la reacción mediante la generación de calor por la trituración de los cristales de los reactivos dentro del mortero. La reacción se ve iniciada al comienzo de la molienda con pequeños aportes de energía por fricción.

La técnica de molienda posee grandes ventajas, es simple, fácil de manejar, reduce la contaminación, no se necesitan equipos especiales, son de alto rendimiento, son más económicas, y son reacciones más ecológicas [39-40]

Las chalconas se sintetizaron también por la técnica de molienda sin solventes y usando el método convencional en presencia de catalizadores básicos. Por ejemplo se reportó la reacción entre el benzaldehído y la acetofenona en presencia NaOH sólido, en una reacción que tiene lugar sin solvente en un mortero, con rendimientos de producto crudo que van del 81 al 94%. [41].

- [1] M.N. Gomes, E.N. Muratov, M. Pereira, J.C. Peixoto, L.P. Rosseto, P.V.L. Cravo, C.H. Andrade, B.J. Neves. "Chalcone Derivatives: Promising Starting Points for Drug Design". *Molecules*, **22**, **2017**, 1210
- [2] P. Jaiswal, D.P. Pathak, H. Bansal, U. Agarwal. "Chalcone and their Heterocyclic Analogue: A Review Article". *J Chem. Pharm. Res.*, **10**, **2018**, 160-173.
- [3] D. Mulugeta, B. Abdica, A. Belay, M. Endale. "Synthesis of Chalcone and Flavanone Derivatives using ZnO Nanoparticle as Catalyst for Antibacterial Activity" *Chem. Mater. Res.* **10**, **2018**, 1-11.
- [4] D. Septianingtyas, N. Zafira, Zulhipri, F. Kurniadewi, H. Dianhar. "Green synthesis of chalcones derivatives" *AIP Conference Proceedings* **2331**, **2021**, 040020.
- [5] T. Narender, K. Papi Reddy. "A simple and highly efficient method for the synthesis of chalcones by using borontrifluoride-etherate". *Tetrahedron Lett.*, **48**, **2007**, 3177-3180.
- [6] B.M. Choudary, K.V.S. Ranganath, Jagajit Yadav, M. Lakshmi Kantam. "Synthesis of flavanones using nanocrystalline MgO". *Tetrahedron Lett.*, **46**, **2005**, 1369-1371.
- [7] J.B. Harborne. *The Flavonoids. Advances in Research Science*. Chapman and Hall, Londres, **1986**.
- [8] Z. Arlindo Pascual, S. Carrera González. "Síntesis de Chalconas: Estructuras Privilegiadas en la Síntesis de Heterociclos con Actividad Biológica". *Psychologia Latina*. **2018**. Vol. Especial, 20-23.
- [9] P. Patil, P. Amjad Khan, S. Zangade. "Synthesis of 1, 3-diaryl-2-propene-1-one derivatives using Tripotassium phosphate as an alternative and efficient catalyst and study its cytotoxic and antimicrobial properties" *Curr. Chem. Lett.*, **9**, **2020**, 183-198.
- [10] G. Thirunarayanan, K. Thirumurthy, G. Vanangamudi, M. Subramanian, R. Arulkumar, D. Kamalakkannan, R. Sundararajan, S.P. Sakthinathan, S. Vijayakumar, K. Ranganathan, R. Suresh. "Fly-ash:water catalyzed greener synthesis and insect antifeedant activities of some chalcones". *Elixir Org. Chem.* **45**, **2012**, 7898-7905.
- [11] S.W. Kahssay, G.S. Hailu, K.T. Desta. "Design, Synthesis, Characterization and in vivo Antidiabetic Activity Evaluation of Some Chalcone Derivative". *Drug Des. Devel. Ther.*, **15**, **2021**, 3119-3129.
- [12] Z. Nowakowska, Z. "A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones". *Eur. J. Med. Chem.* **42**, **2007**, 125-137.
- [13] G. Tyrunarayanan, S. Surya, S. Srinivasan, G. Vanangamudi, V. Sathiyendiran, V. "Synthesis and insect antifeedant activities of some substituted styryl 3,4-dichlorophenyl ketones". *Spectrochim. Acta A*, **75**, **2010**, 152-156.
- [14] X. Tang, S. Su, M. Chen, J. He, R. Xia, T. Guo, Y. Chen, C. Zhang, J. Wang, W. Xue "Novel chalcone derivatives containing a 1,2,4-triazine moiety: design, synthesis, antibacterial and antiviral activities". *RSC Adv.*, **9**, **2019**, 6011-6020.
- [15] T. Guo, R. Xia, M. Chen, J. He, S. Su, L. Liu, X. Li, W. Xue. "Biological activity evaluation and action mechanism of chalcone derivatives containing thiophene sulfonate". *RSC Adv.*, **9**, **2019**, 24942-24950.
- [16] G. Thirunarayanan, G. Vanangamudi. "Insect antifeedant potent chalcones". *J. Indian Chem. Soc.* **85**, **2008**, 447-451.
- [17] H. Jin, Y. Geng, Z. Yu, K. Tao, T. Hou. "Lead optimization and anti-plant pathogenic fungi activities of daphneolone analogues from *Stellera chamaejasme L.*". *Pest Biochem. Physiol.* **93**, **2009**, 133-137.
- [18] S-H. Lee, J.Y. Choi, B.R. Lee, Y. Fang, J.H. Kim, D.H. Park, M.G. Park, R.M. Woo, W.J. Kim, Y.H. Je. "Insect growth regulatory and larvicidal activity of chalcones against *Aedes albopictus*" *Entomol. Res.*, **48**, **2018**, 55-59.
- [19] G. Pasquale, G. Romanelli, J. Autino, J. García, E. Ortiz, P. Duchowicz. "Quantitative structure-activity relationships of mosquito larvicidal chalcone derivatives" *J. Agric.Food Chem.* **60**, **2012**, 692-697.
- [20] S.R. Satyavani, S. Kanjilal, M.S. Rao, R.B.N. Prasad, U.S.N. Murthy. "Synthesis and mosquito larvicidal activity of furanochalcones and furanoflavonoids analogous to karanjin". *Med. Chem Res*, **24**, **2015**, 842-850.
- [21] R. Sundararajan, R. Arulkumar, S. Vijayakumar, D. Kamalakkannan, R. Suresh, S. John Joseph, K. Ranganathan, S. P. Sakthinathan, G. Vanangamudi, G. Thirunarayanan. "Assessment of Substituent Effects and Antimicrobial Activities of some 2',5'-Dimethyl Phenyl Chalcones". *Int. Lett. Chem. Phys. Astron.*, **1**, **2014**. 67-73.
- [22] M.J. Climent, A. Corma, S. Iborra, J. Primo, J. "Base Catalysis for Fine Chemicals Production: Claisen-Schmidt Condensation on Zeolites and Hydrotalcites for the Production of Chalcones and Flavanones of Pharmaceutical Interest" *J. Catal.*, **151**, **1995**, 60-66.
- [23] M. Ritter, R.M. Martins, S.A. Rosa, J.L. Malavolta, R.G. Lund, A.F.C. Flores, C.M.P. Pereira. "Green Synthesis of Chalcones and Microbiological Evaluation". *J. Braz. Chem. Soc.*, **26**, **2015**, 1201-1210.
- [24] G.D. Carlo, N. Mascolo, A.A. Izzo, F. Capasso. "Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs". *Life Sci.* **65**, **1999**, 337-353.
- [25] H. Yin, X. Shi, H. Wang, G. Liu, L. Ma. "VB1 Promoted Green Synthesis of Chalcones and Its Neuroprotection Potency Evaluation". *Processes*, **7**, **2019**, 236
- [26] D. Mulugeta. "Synthesis of Chalcone and Flavanone Derivatives using ZnO Nanoparticle as Catalyst for Antibacterial Activity". *Chem. Mater. Res.* **10**, **2018**, 1-11.
- [27] M.J. Climent, A. Corma, S. Iborra, A. Velty. "Activated hydrotalcites as catalysts for the synthesis of chalcones of pharmaceutical interest". *J. Catal.*, **221**, **2004**, 474-482.
- [28] P. Patil, P.A. Khan, S. Zangade. "Synthesis of 1, 3-diaryl-2-propene-1-one derivatives using Tripotassium phosphate as an alternative and efficient catalyst and study its cytotoxic and antimicrobial properties". *Curr. Chem. Lett.*, **9**, **2020**, 183-198.
- [29] A.H. Shntaif. "Green Synthesis of Chalcones under microwave Irradiation". *ChemTech.*, **9**, **2016**, 36-39.
- [30] P. Kulkarni. "Calcium Oxide Catalyzed Synthesis of Chalcone Under Microwave Condition". *Curr. Microwave Chem.*, **2**, **2015**, 144-149
- [31] A. Patel, I. Panchal, I. Parmar, B. Mishtry. "Synthesis of New Flavanoid and Chalcone derivatives as antimicrobial agent by Green Chemistry Approach". *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, **8**, **2017**, 2725-2730.
- [32] G. Ibieta Jiménez, J.A. Bravo, J.L. Vila. "Synthesis of Benzylideneacetophenone under Microwave Irradiation" *Rev. Bol. Quim.*, **33**, **2016**, 179-182.
- [33] L.C.C. Vieira, M. Weber Paixão, A.G. Corrêa. "Green synthesis of novel chalcone and coumarin derivatives via Suzuki coupling reaction". *Tetrahedron Lett.*, **53**, **2012**, 2715-2718.
- [34] J-T. Li, S-X. Wang, G-F. Chen, T-S. Li. "Some Applications of Ultrasound Irradiation in Organic Synthesis". *Curr. Org. Synth.*, **2**, **2005**, 415-436.
- [35] J-T. Li, W-Z. Yang, S-X. Wang, S-H. Li, T-S. Li. "Improved synthesis of chalcones under ultrasound irradiation". *Ultrason. Sonochem.*, **9**, **2002**, 237-239.
- [36] V. Calvino, M. Picallo, A.J. Lopez-Peinado, R.M. Martin-Aranda, C.J. Duran-Valle. "Ultrasound accelerated Claisen-Schmidt condensation: A green route to chalcones". *Appl. Surf. Sci.*, **252**, **2006**, 6071-6074.

- [37] N. Cancio, A.R. Costantino, G.F. Silbestri, M.T. Pereyra. "Ultrasound-Assisted Syntheses of Chalcones: Experimental Design and Optimization". *Proceedings*. 41, **2019**, 13.
- [38] G. Rothenberg, A.P. Dowine, C.L. Raston, J.L. Scott. "Understanding Solid/Solid Organic Reactions" *J. Am. Chem. Soc.*, 123, **2001**, 8701-8708.
- [39] S. Zangade, S. Mokle, A. Vibhute, Y. Vibhute. "An Efficient and Operationally Simple Synthesis of Some New Chalcones by Using Grinding Technique". *Chem. Sci. J.* **2011**, 2011-CSJ-13.

- [40] G. Senthilkumar, K. Neelakandan, H. Manikandan. "A convenient, green, solvent free synthesis and characterization of novel fluoro chalcones under grind-stone chemistry". *Der Chemica Sinica*, 5, **2014**, 106-113.
- [41] D.R. Palleros. "Solvent-Free Synthesis of Chalcones". *J. Chem. Educ.*, 81, **2004** 1345-1347