

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y MATEMÁTICA
ESCUELA DE QUÍMICA



SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE MOLÉCULAS UTILIZADAS
EN QUIMIOPREVENCIÓN DEL CÁNCER DERIVADAS DE LA
2- HIDROXIACETOFENONA Y ACETOFENONA, IMPLEMENTANDO
MÉTODOS DE QUÍMICA VERDE.

TRABAJO DE GRADUACIÓN

PRESENTADO POR:

SANDRA LISSETH LÓPEZ GUERRA.

PARA OPTAR AL GRADO DE:

LICENCIADA EN CIENCIAS QUIMÍCAS

DOCENTE ASESOR: **Lic. CARMEN ELENA ARIAS RIVAS**

CIUDAD UNIVERSITARIA, JULIO DEL 2020

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

AUTORIDADES:

MSc. ROGER ARMANDO ARIAS ALVARADO.

RECTOR

ING. FRANCISCO ALARCÓN

SECRETARIO GENERAL

Lic. RAFAEL HUMBERTO PEÑA MARÍN

FISCAL GENERAL

FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y MATEMÁTICA.

Lic. MAURICIO HERNÁN LOVO CÓRDOVA.

DECANO

Lic. JAIME HUMBERTO SALINAS ESPINOZA.

SECRETARIO

Lic. NELSON MAURICIO COTO

DIRECTOR DE LA ESCUELA DE QUÍMICA

AGRADECIMIENTOS

Doy gracias primeramente a Dios Creador, porque ante pruebas difíciles, jamás me abandonó, sino que me brindó consuelo, sabiduría, protección y las fuerzas necesarias para seguir adelante durante el desarrollo y finalización de la carrera profesional, así mismo por proveer los medios necesarios para realizar este trabajo. ¡A Dios sea la gloria por siempre!

Quiero expresar mis más sinceros agradecimientos a mi asesora: Licda. Carmen Elena Arias Rivas, por su dirección en el trabajo de graduación, confianza, paciencia y apoyo incondicional durante todo el desarrollo de esta investigación, por todos los conocimientos que he adquirido al trabajar con ella, compartiendo cada idea que pudiera hacer de mi tesis un mejor trabajo, además por su dedicación y tiempo invertido.

Agradezco al Centro de Investigaciones Científicas de El Salvador (CICES), por brindarme la disposición de realizar parte de los experimentos en el laboratorio. Así como también los análisis espectroscópicos de IR y CG-Masas presentados en este trabajo. Así mismo agradecer la contribución de la Licda Ana Karina Cuchilla de Merlos por su colaboración y guía en la realización de los análisis CG-Masas y por hacer el lugar de trabajo más ameno.

De la misma forma agradecer al Dr. Guzmán Ignacio Álvarez Touron del laboratorio de Moléculas Bioactivas, del Centro Universitario Regional Litoral Norte (CENUR), Universidad de la República, por hacer posible la realización de los espectros de $^1\text{H-RMN}$.

A la Escuela de Química por poner a disposición el laboratorio de investigación, también los recursos provenientes de los proyectos 0252 y 0253, CIC-UES.

Agradecer también a todos los docentes que fueron parte de mi formación académica.

De igual manera agradecer a mi Familia por su comprensión y apoyo durante todo el tiempo en mi formación académica.

Finalmente agradecer a mis compañeros(as) quienes compartieron su amistad y su ayuda en determinado momento.

A todos Muchas Gracias.

ÍNDICE DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	6
2.1 Objetivo general	6
2.2 Objetivos Específicos	6
3. MARCO TEÓRICO	8
3.1 Química Verde.....	8
3.2 Métodos basados en la Química Verde en Síntesis Orgánica.....	10
3.2.1 Reacciones en ausencia de disolventes.....	10
3.2.1.1 Reacciones sobre soportes minerales sólidos.....	11
3.2.1.2 Reacciones sin disolvente, soporte o catalizador.....	11
3.2.1.3 Catálisis de transferencia de fase sólido-líquido (PTC).....	11
3.2.1.4 Catalizadores heterogéneos.	12
3.2.1.4.1 Alúmina como soporte y catalizador.....	12
3.2.1.4.2 Reacciones en alúmina	14
3.3 Interacción onda-materia. Tecnología de microondas.....	15
3.3.1 Energía.....	16
3.3.2 Proceso del calentamiento inducido por microondas.....	16
3.3.3 Incremento de la velocidad de reacción inducido por microondas	17
3.3.4 Desarrollo de la química orgánica asistida por microondas.....	19
3.3.4.1 Activación por microondas en reacciones sin disolventes.....	19
3.4 Generalidades de las chalconas.	21
3.4.1 Estructura química de las chalconas.....	21
3.4.2 Antecedentes sintéticos.....	22
3.4.2.1 Método convencional de síntesis: vía Condensación Claisen-Schmidt.....	22

3.4.3 Bioactividad de las Chalconas.....	28
3.4.3.1 Relación Estructura-Actividad Biológica.....	29
3.4.3.2 Actividad Quimiopreventiva y Antitumoral.....	30
3.5. Generalidades de las Flavanona.....	34
3.5.1 Estructura química de las Flavanonas.....	34
3.5.2 Antecedentes sintéticos.....	35
3.5.3 Actividad Biológica de las Flavanonas.	38
4. METODOLOGÍA.....	40
5. PARTE EXPERIMENTAL.....	43
5.1 Preparación de (E)-1-(2-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (2'-hidroxichalcona)	45
5.2 Preparación de 2-fenil-2,3-dihidrocromen-4-ona (Flavanona).....	49
5.3 Preparación de (E)-1,3-bis (2-hidroxifenil) prop-2-en-1-ona (2,2'-dihidroxichalcona)	53
5.4 Preparación de (E)-1,3-difenilprop-2-en-1-ona (Chalcona)	56
6. INTRODUCCIÓN A LOS RESULTADOS Y ANÁLISIS DE DATOS ESPECTROSCÓPICOS OBTENIDOS.	60
6.1 RESULTADOS Y ANALISIS DE DATOS ESPECTROSCÓPICOS OBTENIDOS.	61
6.2 (E)-1-(2-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (2'-hidroxichalcona)	61
6.3. 2-fenil-2,3-dihidrocromen-4-ona (Flavanona).....	89
6.4 (E)-1,3-bis (2-hidroxifenil) prop-2-en-1-ona (2,2'-dihidroxichalcona)	114
6.5 (E)-1,3-difenilprop-2-en-1-ona (Chalcona)	120
7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	124
7.1 Síntesis de 2'-hidroxichalcona.	125
7.2 Síntesis de Flavanona.....	129
7.3 Síntesis de 2,2'- dihidroxichalcona.	140
7.4 Síntesis de Chalcona.	141

7.5 CONDICIONES ÓPTIMAS DE REACCION PARA LOS CUATRO COMPUESTOS OBTENIDOS.....	144
8. CONCLUSIONES	147
9. RECOMENDACIONES	150
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	151
11. ANEXOS	156

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Condiciones de reacción de la síntesis de quinona herocíclica fusionada.....	20
Tabla 2. Métodos comparativos para la isomerización catalizada por bases de safrol.....	21
Tabla 3. Reactivos utilizados.....	45
Tabla 4. Fragmentos del compuesto 2'-hidroxichalcona.	63
Tabla 5. Fragmentos del compuesto flavanona.	91
Tabla 6. Resumen de las experiencias realizadas para obtención de 2'-hidroxichalcona..	126
Tabla 7. Resumen de resultados obtenidos por métodos de síntesis para obtener 2'- hidroxichalcona.....	129
Tabla 8. Resumen de las experiencias realizadas para obtención de flavanona.....	130
Tabla 9. Resumen de las experiencias adicionales realizadas para obtención de flavanona.	136
Tabla 10. Resumen de resultados obtenidos por métodos de síntesis para obtención de Flavanona.....	139
Tabla 11. Resumen de las experiencias realizadas para obtención de 2,2'- hidroxichalcona.....	140
Tabla 12. Resumen de resultados obtenidos por métodos de síntesis para obtención de 2,2'- dihidroxichalcona.....	141
Tabla 13. Resumen de las experiencias realizadas para obtención de chalcona.	142
Tabla 14. Resumen de resultados obtenidos por métodos de síntesis para obtención de Chalcona.....	143
Tabla 15. Cuadro resumen de procedimientos más favorables de síntesis de los cuatro compuestos, en cuanto a rendimiento y pureza de los productos.....	144

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Formación de puentes de oxígeno tensos en la superficie de alúmina.....	13
Figura 2. Espectro electromagnético.....	15
Figura 3. Interacción dipolar con el campo.....	16
Figura 4. Conducción iónica.....	17
Figura 5. Transferencia del calor desde las paredes al interior del recipiente.....	18
Figura 6. Isómero <i>Trans</i> y <i>Cis</i> de las chalconas.....	22
Figura 7. Relación estructura-actividad anticancerígena de los compuestos de chalcona...	30
Figura 8. La carcinogénesis puede ser dividida en 3 etapas.....	32
Figura 9. Estructura de flavanona, con asterisco se indica el centro estereogénico.....	35
Figura 10. Cromatografía del producto obtenido en experiencia 1.....	61
Figura 11. Espectro de masas del compuesto a t_R 14.64 min, obtenido en experiencia 1	62
Figura 12. Espectro de masas del compuesto a t_R 18.65 min, obtenido en experiencia 1...	62
Figura 13. Cromatograma de áreas para el producto obtenido en experiencia 1.	63
Figura 14. Formación del enlace de hidrógeno intramolecular.....	65
Figura 15. Espectro IR del producto obtenido en la experiencia 1.....	66
Figura 16. Cromatograma del producto obtenido en experiencia 3.....	67
Figura 17. Espectro de masas del compuesto a t_R 18.77 min, obtenido en experiencia 3	67
Figura 18. Espectro de masas del compuesto a t_R 14.66 min, obtenido en experiencia 3.....	68
Figura 19. Cromatograma de áreas para el producto obtenido en experiencia 3.....	69
Figura 20. Cromatograma del producto obtenido en experiencia 4.....	70
Figura 21. Espectro de masas del compuesto a t_R 18.79 min, obtenido en experiencia 4.....	71

Figura 22. Espectro de masas del compuesto a t_R 14.61 min, obtenido en experiencia 4.....	71
Figura 23. Cromatograma de áreas para el producto obtenido en experiencia 4.	72
Figura 24. Cromatograma del producto obtenido en experiencia 7.	73
Figura 25. Espectro de masas del compuesto a t_R 19.04 min, obtenido en experiencia 7... ..	74
Figura 26. Espectro de masas del compuesto a t_R 14.73 min, en experiencia 7.....	74
Figura 27. Espectro IR del producto obtenido en la experiencia 7.....	75
Figura 28. Cromatograma del producto obtenido en la experiencia 7.....	75
Figura 29. Cromatograma de áreas para el producto obtenido en experiencia 7, corrido en cromatografía en columna.....	76
Figura 30. Espectro de RMN- 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) del compuesto obtenido en experiencia 7.....	77
Figura 31. Cromatograma del producto obtenido en experiencia 8.....	79
Figura 32. Espectro de masas del compuesto a t_R 18.74 min, obtenido en experiencia 8...79	
Figura 33. Espectro de masas del compuesto a t_R 14.68 min, obtenido en experiencia 8.....	80
Figura 34. Espectro IR del producto obtenido en la experiencia 8.	80
Figura 35. Espectro de RMN- 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) del producto obtenido en experiencia 8.....	81
Figura 36. Cromatograma del producto obtenido en experiencia 9.	82
Figura 37. Espectro de masas del compuesto a t_R 14.52 min, obtenido en experiencia 9.....	82
Figura 38. Espectro de masas del compuesto a t_R 20.28 min, obtenido en experiencia 9... ..	83
Figura 39. Cromatograma del producto obtenido en experiencia 14.	83
Figura 40. Espectro de masas del compuesto a t_R 18.85 min, obtenido en experiencia 14.....	84
Figura 41. Espectro de masas del compuesto a t_R 14.61 min, obtenido en experiencia 14.....	84

Figura 42. Cromatograma de áreas para el producto compuesto obtenido en experiencia 14, corrido en cromatografía en columna.....	85
Figura 43. Cromatograma del producto obtenido en experiencia 15	86
Figura 44. Espectro de masas del compuesto a t_R 18.53 min, obtenido en experiencia 15... ..	86
Figura 45. Espectro de masas del compuesto a t_R 14. 56, obtenido en experiencia 15	87
Figura 46. Cromatograma de áreas para el producto obtenido en experiencia 15.....	88
Figura 47. Cromatograma del producto obtenido en experiencia 11.....	89
Figura 48. Espectro de masas del compuesto a t_R 14.99 min, obtenido en experiencia 11.	90
Figura 49. Espectro de masas del compuesto a t_R 18.55 min, obtenido en experiencia 11.....	92
Figura 50. Cromatograma de áreas para el producto compuesto obtenido en experiencia 11	93
Figura 51. Cromatograma del producto obtenido en experiencia 12.	94
Figura 52. Espectro de masas del compuesto a t_R 14.77 min, obtenido en experiencia 12	95
Figura 53. Espectro IR del producto obtenido en la experiencia 12	95
Figura 54. Cromatograma del producto obtenido en experiencia 16.....	96
Figura 55. Espectro de masas del compuesto a t_R 14. 68 min, obtenido en experiencia 16	97
Figura 56. Espectro de masas del compuesto a t_R 18.52, obtenido en experiencia 16.....	97
Figura 57. Cromatograma de áreas del producto obtenido en experiencia 16.....	98
Figura 58. Cromatograma del producto obtenido en experiencia 20.	99
Figura 59. Espectro de masas del compuesto a t_R 18.88 min, obtenido en experiencia 20.....	100
Figura 60. Espectro de masas del compuesto a t_R 14.80 min, obtenido en experiencia 20.....	100
Figura 61. Cromatograma de áreas del producto obtenido en experiencia 20.	101

Figura 62. Cromatograma del producto btenido en experiencia 21.....	102
Figura 63. Espectro de masas del compuesto a t_R 14.61 min, obtenido en experiencia 21.....	103
Figura 64. Espectro de masas del compuesto a t_R 18.48 min, obtenido en experiencia 21.....	103
Figura 65. Cromatograma de áreas del producto obtenido en experiencia 21.....	104
Figura 66. Cromatograma del producto obtenido en experiencia 22.	105
Figura 67. Espectro de masas del compuesto a t_R 14.54 min, obtenido en experiencia 22.....	106
Figura 68. Espectro de masas del compuesto a t_R 18.41 min, obtenido en experiencia 22.	106
Figura 69. Cromatograma de áreas para el producto obtenido en experiencia 22.	107
Figura 70. Cromatograma del producto obtenido en experiencia 23.....	108
Figura 71. Espectro de masas del compuesto a t_R 14.56 min, obtenido en experiencia 23.....	109
Figura 72. Espectro de masas del compuesto a t_R 18.62 min, obtenido en experiencia 23.	109
Figura 73. Cromatograma de áreas del producto obtenido en experiencia 23.....	110
Figura 74. Cromatograma del producto obtenido en experiencia 24.	111
Figura 75. Espectro de masas del compuesto a t_R 18.84 min, obtenido en experiencia 24.....	112
Figura 76. Espectro de masas del compuesto a t_R 14.57 min, obtenido en experiencia 4.....	112
Figura 77. Cromatograma de áreas del producto obtenido en experiencia 24.	113
Figura 78. Cromatograma del producto obtenido en experiencia 28.....	114
Figura 79. Espectro de masas del compuesto a t_R 22.99 min, obtenido en experiencia 28.....	115
Figura 80. Espectro IR del producto obtenido en la experiencia 28.	116
Figura 81. Espectro de RMN- 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) del producto obtenido en experiencia 28.....	117

Figura 82. Cromatograma del producto obtenido en experiencia 31.....	118
Figura 83. Espectro del compuesto a t_R 25.0 min, obtenido en experiencia 31.....	119
Figura 84. Espectro del compuesto a t_R 17.64. min, obtenido en experiencia 31.....	119
Figura 85. Cromatograma del producto obtenido en experiencia 39.....	120
Figura 86. Espectro de masas del compuesto a t_R 11.35 min, obtenido en experiencia 28.....	121
Figura 87. Espectro de masas del compuesto a t_R 15.29 min, obtenido en experiencia 28.....	121
Figura 88. Representación del puente de partículas de alúmina con agua	137
Figura 89. Superficie de alúmina a pH ácido, neutro y básico.....	138

ÍNDICE DE ESQUEMAS

<i>Esquema 1.</i> Especies nucleófilas generadas a partir de los ácidos conjugados con alúmina.	14
<i>Esquema 2.</i> Reacciones de adición y condensación.	14
<i>Esquema 3.</i> Condensación de benzaldehído y acetofenona en alúmina.	15
<i>Esquema 4.</i> Síntesis de quinona heterocíclica fusionada.....	20
<i>Esquema 5.</i> Reacción general para síntesis de chalconas.	23
<i>Esquema 6.</i> Mecanismo de la reacción de Claisen-Schmidt en condiciones ácidas (vía enol) o en condiciones básicas (vía enolato).	23
<i>Esquema 7.</i> Mecanismo de la condensación Claisen-Schmidt entre acetofenona y benzaldehído en medio básico.....	24
<i>Esquema 8.</i> La Chalcona <i>trans</i> , favorecida en la reacción de condensación Claisen-Schmidt.	24
<i>Esquema 9.</i> Mecanismo de reacción de Cannizzaro.....	25
<i>Esquema 10.</i> Ciclación catalizada por ácido de 2'-hidroxichalcona para formar flavanona.	25
<i>Esquema 11.</i> Ciclación catalizada por base de 2'-hidroxichalcona para formar flavanona.	26
<i>Esquema 12.</i> Síntesis de 2'-hidroxichalcona.....	26
<i>Esquema 13.</i> Síntesis de 2'-dihidroxichalcona.....	27
<i>Esquema 14.</i> Síntesis de benzalacetofenona (Chalcona).	28
<i>Esquema 15.</i> La primera ciclación mediada por ácido de 2'-hidroxichalcona publicada por (Von Konstantecki, 1904).....	35
<i>Esquema 16.</i> Mecanismo de reacción para la síntesis de la flavanona simple.	37
<i>Esquema 17.</i> Síntesis de flavanona.....	38
<i>Esquema 18.</i> Propuesta de fragmentación de 2'-hidroxichalcona.....	64
<i>Esquema 19.</i> Fragmentos del análisis de los espectros de masas de 2'-hidroxichalcona y flavanona.	65
<i>Esquema 20.</i> Patrón de fragmentación de flavanona.	91
<i>Esquema 21.</i> Propuesta de fraccionamiento de 2,2'-dihidroxichalcona.....	115
<i>Esquema 22.</i> Propuesta de fragmentación de chalcona.....	122

Esquema 23. Equilibrio en solución entre pH 10.5 y pH 13 donde prevalece el anión chalconato.	133
Esquema 24. Mecanismo del carbanion intermediario para el equilibrio de isomerización flavanona-chalcona de la flavanona en medios básicos. Donde K_{cy} es la constante de ciclación y K_{op} la constante de apertura.	134

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

CG-Masas: Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas.

Col: Colaboradores.

2'-DHC: 2,2'-dihidroxichalcona.

FT-IR: Espectroscopía Infrarroja con Transformada de Fourier.

h: Horas.

2'-HC: 2'-hidroxichalcona.

IR: Infrarrojo.

min: Minutos.

mo: Microondas.

mw: Microondas.

P.f: Punto de fusión.

Ph: Fenilo.

RMN-¹H: Resonancia magnética nuclear de protón.

T.A: Temperatura ambiente.

TLC: Cromatografía en capa fina.

Δ : Calor.

RESUMEN

Se desarrollaron procedimientos sintéticos basados en los principios de la química verde, para la obtención de cuatro derivados de la 2-hidroxiacetofenona y acetofenona, los cuales pertenecen a la familia de los fenilpropanoides, tres de ellos se clasifican como chalconas y uno como flavonoide. Las condiciones de reacción fueron usando el método clásico de condensación Claisen Schmidt y aplicando métodos bajo el enfoque de la química verde.

Para ello se realizaron una serie de experiencias referentes a la síntesis de chalconas y flavanona, empleando cinco procedimientos de síntesis con diferentes condiciones de reacción, en las cuales se modificaron las variables de temperatura, tiempo y relación molar, con la finalidad de seleccionar el procedimiento más ventajoso en cuanto a rendimiento, tiempo de reacción y pureza del producto, hasta establecer las mejores condiciones tomando en cuenta la reproducibilidad y los procesos de síntesis de bajo impacto ambiental. Los compuestos sintetizados se caracterizaron usando técnicas espectroscópicas como FT-IR, CG-Masas y en dos compuestos RMN-¹H.

Palabras clave: chalcona, flavanona, actividad biológica, química verde, quimioprevención.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad uno de los problemas más importantes es el deterioro ambiental, debido a la gran cantidad de residuos que se genera, sobre todo, en la industria química; lo cual nos ha puesto en la necesidad de buscar alternativas para prevenir la contaminación desde su origen. Una de las principales tareas asignadas al químico orgánico es estructurar la investigación de tal manera que preserve el medio ambiente y desarrolle procedimientos que sean ambientalmente y económicamente aceptables (Loupy et al., 1999).

Sobre la base de las consideraciones anteriores, la presente investigación, corresponde al campo de la química orgánica, referido al área de síntesis orgánica, se desarrolló con un enfoque a la química verde, para ello se implementaron procedimientos los cuales comparados a los procedimientos clásicos, son menos contaminantes del medio ambiente, económicos y eficientes. El estudio se orientó al desarrollo de procedimientos sintéticos para la obtención de derivados de 2-hidroxiacetofenona y acetofenona, concretamente chalconas y flavanonas, las cuales presentan potencial quimiopreventivo según publicaciones reportadas por Cabrera, Cerecetto, & Gonzáles (2016).

Se ha seleccionado este tipo de compuestos debido a su accesibilidad sintética, y además, la búsqueda de principios activos dentro de las chalconas y flavanonas tiene, desde el punto de vista sintético y farmacológico, algunas ventajas respecto a otros grupos de compuestos naturales, la más importante es la uniformidad de la configuración química de toda la familia, de modo que las relaciones entre estructura y actividad son más fáciles de establecer.

Por otro lado, la facilidad de síntesis favorece la evaluación de sus propiedades (Ávarez Castro & Orallo Cambeiro, 2003), al mismo tiempo, las chalconas y flavanonas representan un grupo de compuestos de origen natural que tienen gran valor como prometedores agentes antitumorales, su amplia bioactividad y su elevada presencia en la dieta humana los hace merecedores de la atención en la investigación para búsqueda de procedimientos de síntesis de fácil manejo en el laboratorio, eficientes y selectivos (Monteiro, 2015).

Resulta oportuno mencionar que las chalconas al poseer el fragmento carbonílico α,β -insaturado, constituyen moléculas de gran interés sintético al convertirse en eslabones para

la generación de diversos tipos de compuestos heterocíclicos que incluyen anillos de 5, 6 ó más miembros, cada uno de ellos con una actividad biológica particular que puede ser aprovechada en campos como la medicina, la industria o el fortalecimiento a la ciencia básica (Monteiro, 2015).

Las chalconas identificadas como benzalacetofenona, 2'-hidroxichalcona, 2,2'-dihidroxichalcona y la flavanona (2-fenil-2,3-dihidrocromen-4-ona), han sido seleccionados para síntesis, debido a que son moléculas de partida para la obtención de compuestos más complejos e importantes como los flavonoides y sus derivados, además poseen un amplio espectro de bioactividades que se presentan en farmacología y en particular la bioactividad quimiopreventiva.

Con respecto a las tres chalconas mencionadas anteriormente, según estudios realizados por Fang, Sheng, & Jun (2014); Ahmed et al. (2010); Rahman, (2011), presentan propiedades antineoplásicas y plantean un efecto quimiopreventivo como agentes interruptores en el proceso de la carcinogénesis, las cuales pueden llegar a bloquear diferentes rutas metabólicas, importantes en el organismo donde se desarrolla el cáncer.

En el caso de las flavanonas, contienen en su estructura un esqueleto de 1,3-diarilpropano que pertenece a la familia de los flavonoides, se han caracterizado como estructuras privilegiadas debido a su capacidad para interactuar con varios receptores de membrana, por lo que exhiben una amplia gama de respuestas biológicas. Diferentes investigaciones han demostrado que estos compuestos poseen actividades biológicas importantes que incluyen propiedades anticancerígenas, antitumorales, antimetástasis, antibacterianas, antioxidantes, antiestrogénicas entre otras (Scheit, Antoinette, Nibbs, & Karl, 2012). Respecto a la flavanona (2-fenil-2,3-dihidrocromen-4-ona), se reporta en la literatura que presenta actividad anticancerígena y además una potente inhibición de la metástasis en células cancerosas de pulmón, según estudios realizados por Yung et al. (2007).

Estos compuestos son de importancia ya que pueden actuar como agentes quimiopreventivos contra el desarrollo del cáncer (Cabrera et al., 2007), además desempeñan un papel importante para el desarrollo de fármacos que pueden suprimir e impedir la formación de tumores malignos, otras bioactividades importantes que poseen son: como antifúngicos,

antibacterianos, analgésicos, antioxidantes, antihipertensivos, antiinflamatorios (Mishra & Murti, 2014) y efecto antimetastásico reportado en la literatura por Yung et al. (2007).

Actualmente, los campos en los que se realizan más estudios con chalconas y flavanonas son el cáncer y las enfermedades cardiovasculares (Monteiro, 2015).

Por lo tanto, se necesita buscar una optimización de los procesos de síntesis para chalconas y flavanonas, tomando en cuenta, que históricamente la síntesis química presenta un incipiente crecimiento de procedimientos que incluyen el tema medioambiental como una prioridad, y debido al aumento de la conciencia ambiental, el sector farmacéutico necesita de tecnologías viables para el diseño, desarrollo y aplicación de procesos en la obtención de productos químicos finales o intermedios. Además, las chalconas y flavanonas son compuestos importantes para el futuro desarrollo de fármacos que pueden prevenir y combatir el cáncer.

Es importante mencionar que el método común para la síntesis de flavanonas es la ciclación intramolecular de 2'-hidroxichalcona a diferentes condiciones sintéticas, las cuales pueden ser ácidas o básicas. Sin embargo, la literatura reporta que los rendimientos de estas reacciones son a menudo moderados, los tiempos de reacción se prolongan y la separación requiere una gran cantidad de disolvente orgánico (Xuxu, Heyan, Jingjing , Zhongyi , & Haidong , 2013).

En las mismas circunstancias el método clásico más reconocido para la obtención de chalconas es la condensación aldólica vía Claisen-Schmidt, en el cual puede darse una reacción secundaria llamada reacción de Cannizzaro que tiende a la formación de subproductos como alcohol bencílico y un ácido carboxílico, los cuales interfieren en la pureza y rendimiento de la síntesis, además los tiempos de reacción para esta metodología son largos, aproximadamente de 24 h (Thornton, 2013).

Por otra parte, el uso excesivo de disolventes orgánicos puede causar daño al medio ambiente y a la salud humana, por lo tanto, resulta conveniente e importante desarrollar métodos de síntesis, selectivos y eficientes, debido a ello, se emplearán procedimientos más limpios basados en los principios de la química verde con la finalidad de aumentar rendimientos, pureza de los productos y reducir o eliminar el uso de disolventes y ácidos minerales que

pueden ser tóxicos para la salud humana. La simplicidad de síntesis, el ahorro de energía, la disminución en los costos de síntesis y los tiempos de reacción más cortos, hacen que estas metodologías sean las más preferibles por la industria química (Pérez Loayza & Meza Silva, 2013).

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS.

2.1 Objetivo general:

Desarrollar procedimientos sintéticos basados en los principios de la química verde para la síntesis de compuestos derivados de la 2-hidroxiacetofenona y acetofenona, los cuales exhiben actividad quimiopreventiva contra el cáncer.

2.2 Objetivos Específicos:

2.2.1 Obtener cuatro compuestos derivados de la 2-hidroxiacetofenona y acetofenona, en ausencia de disolvente orgánico, sustituyendo el uso de bases fuertes por alúmina, en condiciones de calentamiento térmico, microondas y temperatura ambiente.

2.2.2 Comparar los métodos clásicos de síntesis de chalconas y flavanonas con los realizados, mediante la utilización de los principios de la química verde, haciendo una valoración de sus ventajas.

3.2.3 Identificar la flavanona y chalconas obtenidas, mediante análisis de espectroscopia infrarroja y cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas.

MARCO TEÓRICO

3. MARCO TEÓRICO.

3.1 Química Verde.

En la década de los años 90, tomó importancia la filosofía de la “Química verde” o “Química sostenible”, es decir, hacer química en armonía con el medio ambiente. Este tipo de técnicas de reacción son menos contaminantes del medio ambiente, de aquí surge el impulso de desarrollar metodologías limpias (Loupy et al., 1999), esto abre la posibilidad de modificar los procesos clásicos de síntesis para chalconas y flavanonas, por nuevas estrategias experimentales en las cuales se puede disminuir o eliminar el uso de disolventes orgánicos, los ácidos y bases fuertes con la utilización de soportes minerales, y las microondas como fuente de energía para la reacción.

En la actualidad, la tendencia en el campo de la síntesis orgánica es el desarrollo de procedimientos limpios y económicos, es por ello por lo que la presente investigación se centra en ese propósito.

Puede observarse en la literatura, que la concientización ambiental ha crecido entre la población científica, y las normativas legales en cuanto a contaminación son cada vez más estrictas; en consonancia con estos factores, se están desarrollando novedosas técnicas no convencionales como alternativa a la química tradicional. Dentro de las técnicas no convencionales se engloban las reacciones sin disolventes, cuya investigación ha crecido notablemente durante los últimos 20 años. Sus principales ventajas son la simplicidad de la síntesis, el ahorro de energía y disolventes, y reducción de los riesgos y toxicidad (Castro, 2012).

La legislación medioambiental ha sido cada día más exigente con el fin de proteger la salud pública y mejorar la calidad de vida. Es por ello que la oficina de Prevención de la Contaminación y Sustancias Tóxicas, por sus siglas en inglés (OPPT) de la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, por sus siglas en inglés (EPA) empezó a explorar la idea de desarrollar productos y procesos químicos nuevos o mejorar los existentes, a fin de disminuir su peligrosidad (Castro, 2012). En las industrias, principalmente en la farmacéutica, se han desarrollado procesos rentables en los que la formación de

subproductos, vertidos contaminantes y el uso de sustancias tóxicas deben de ser limitados o eliminados (Pérez Loayza & Meza Silva, 2013).

En 1991, la OPPT (Oficina de Prevención de la Contaminación y Sustancias Tóxicas) puso en marcha un programa modelo que otorgó, por primera vez, subsidios para proyectos de investigación que incluyeran la prevención de la contaminación en la síntesis de sustancias químicas. Desde entonces, el programa de Química Verde de la EPA (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos), ha forjado colaboraciones con instituciones académicas, industria, otros organismos gubernamentales y organizaciones no gubernamentales para promover la prevención de la contaminación a través de la Química Verde (Pérez Loayza & Meza Silva, 2013).

En 1998 Paul Anastas y John Warner definen Química Verde como “la utilización de un conjunto de principios que reduzca o elimine el uso o la generación de sustancias peligrosas en el diseño, la fabricación y el uso de productos químicos”.

Los doce principios de la Química Verde.

1. Prevenir la creación de residuos: Es preferible evitar la producción de un residuo que tratar de limpiarlo

2. Maximizar la economía atómica: Los métodos de síntesis deberán diseñarse de manera que incorporen al máximo, en el producto final, todos los materiales usados durante el proceso.

3. Diseñar síntesis químicas menos peligrosas: Siempre que sea posible, los métodos de síntesis deberán diseñarse para utilizar y generar sustancias que tengan poca o ninguna toxicidad, tanto para el hombre como para el medio ambiente.

4. Diseñar productos y compuestos seguros: Los productos químicos deberán ser diseñados de manera que mantengan su eficacia a la vez que reduzcan su toxicidad.

5. Usar disolvente y condiciones de reacciones seguras: Se evitará, en lo posible, el uso de sustancias auxiliares (disolventes, reactivos de separación, etc.) y en el caso de que se utilicen que sean lo más inocuo posible.

6. Incrementar la eficiencia energética (reacciones a temperatura y presión ambientes): Los requerimientos energéticos serán catalogados por su impacto medioambiental y

económico, reduciéndose todo lo posible. Se intentará llevar a cabo los métodos de síntesis a temperatura y presión ambientes.

7. Usar materias primas renovables: La materia prima ha de ser preferiblemente renovable en vez de agotable, siempre que sea técnica y económicamente viable.

8. Evitar derivados químicos: Se evitará en lo posible la formación de derivados (grupos de bloqueo, de protección/desprotección, modificación temporal de procesos físicos/químicos).

9. Usar catalizadores: Se emplearán catalizadores (lo más selectivos posible) en vez de reactivos estequiométricos.

10. Diseñar productos biodegradables: Los productos químicos se diseñarán de tal manera que al finalizar su función no persistan en el medio ambiente sino que se transformen en productos de degradación inocuos.

11. Analizar en tiempo real los procesos químicos para evitar la contaminación:

Metodologías analíticas desarrolladas posteriormente para permitir una monitorización y control en tiempo real del proceso, previo a la formación de sustancias peligrosas.

12. Minimizar los riesgos de accidentes: Se elegirán las sustancias empleadas en los procesos químicos de forma que se minimice el potencial de accidentes químicos, incluidas las emanaciones, explosiones e incendios.

3.2 Métodos en síntesis orgánica basados en la Química Verde.

Son técnicas libres de disolventes que ocupan una posición estratégica ya que los disolventes son muy a menudo tóxicos, costosos, problemáticos de usar y eliminar. Es la razón principal para el desarrollo de tales tecnologías modernas (Loupy et al., 1999).

Estos enfoques también pueden permitir que los experimentos se lleven a cabo sin ácidos minerales fuertes, que a su vez, pueden causar problemas de corrosión, seguridad, manipulación y contaminación como desechos. Estos ácidos pueden sustituirse ventajosamente por sólidos inorgánicos con características ácidas, que pueden ser reciclables, tales como arcillas u otros minerales sólidos (Loupy et al., 1999).

3.2.1 Reacciones en ausencia de disolventes.

La mayor concentración de reactivos en ausencia de disolventes conduce usualmente a una cinética más favorable que en solución. En algunos casos pueden ser necesarios auxiliares

tales como catalizadores o soportes sólidos. Los soportes sólidos y el calentamiento por microondas, en lugar de enfriamiento o calentamiento por convección, se usan frecuentemente en etapas de reacciones libres de disolventes (Tanaka, 2003).

Las reacciones orgánicas realizadas en ausencia de disolvente tienen como ventajas: mayor reactividad, mayor selectividad, procedimientos más simples y tecnologías ecológicamente más limpias y económicas (Loupy et al., 1999).

Dentro de las técnicas sin disolventes se pueden considerar tres tipos de condiciones experimentales:

3.2.1.1 Reacciones sobre soportes sólidos minerales.

Los disolventes se sustituyen por soportes sólidos que pueden actuar simplemente como una fase inerte hacia los reactivos o como un catalizador, de acuerdo con sus sitios activos.

Los reactivos se impregnan primero como líquidos puros sobre soportes sólidos tales como alúminas, sílices y arcillas o a través de sus soluciones en un disolvente orgánico adecuado y eliminación adicional del disolvente en el caso de sólidos. La reacción en "medio seco" se realiza entre reactivos impregnados individualmente, seguido de un posible calentamiento. Al final de la reacción, los productos orgánicos se eliminan simplemente por elución con éter etílico o diclorometano u otro tipo de disolvente de baja toxicidad (Loupy et al., 1999).

3.2.1.2 Reacciones sin disolvente, soporte o catalizador.

Estas reacciones heterogéneas se realizan entre reactivos puros en cantidades cuasiequivalentes. En el caso de mezclas sólido-líquido, la reacción implica la solubilización del sólido en la fase líquida o la adsorción del líquido sobre la superficie sólida como una reacción interfacial (Loupy et al., 1999).

3.2.1.3 Catálisis de transferencia de fase sólido-líquido (PTC).

Las reacciones se producen entre reactivos puros en cantidades cuasiequivalentes en presencia de una cantidad catalítica de sales de tetraalquilamonio o agentes complejantes de cationes. Cuando se realizan en ausencia de disolvente, la fase orgánica líquida consiste en el reactivo electrófilo, posiblemente el producto de reacción. Las especies aniónicas

nucleofílicas pueden generarse in situ haciendo reaccionar sus ácidos conjugados con bases sólidas de mayor resistencia debido al intercambio de pares de iones. (Loupy et al.,1999)

3.2.1.4 Catalizadores heterogéneos.

Las reacciones en condiciones catalíticas en fase heterogénea, en general, se llevan a cabo mediante el empleo de catalizadores sólidos con reactivos en fase líquida o gaseosa, son ampliamente utilizadas en la industria química fina, incluyendo la farmacéutica. En efecto, el empleo de catalizadores sólidos de carácter ácido, en sustitución de los tradicionales ácidos minerales, permite eliminar riesgos de corrosión y toxicidad conduciendo a procesos más seguros, económicos y respetuosos con el medio ambiente. Además, el empleo de este tipo de catalizadores conduce a simplificar las fases de purificación, ya que son fácilmente eliminables por filtración.

Se destaca el empleo de arcillas, zeolitas, óxidos metálicos y resinas ácidas de intercambio iónico. Por otro lado, numerosos ejemplos en la literatura, han demostrado la compatibilidad de estos catalizadores con la irradiación por microondas, permitiendo que las reacciones puedan realizarse con cantidades reducidas e incluso en ausencia de disolvente (Rocchi, 2015).

3.2.1.4.1 Alúmina como soporte y catalizador.

Las alúminas no activadas (grado cromatográfico) son soportes básicos, capaces de extraer hidrógenos y reaccionar posteriormente. Cuando se calinan hasta 400-600 °C, se comportan como ácidos de Lewis, debido a la liberación de los grupos hidroxilo superficiales. La alúmina posee gran área superficial y alta porosidad, esto facilita el acceso y difusión de reactivos y productos (Loupy et al., 1999).

Las alúminas son muy buenos catalizadores debido a su capacidad de dispersar la fase soportada, la capacidad de dispersarse está asociada con el carácter ácido-básico de las superficies de Al_2O_3 , su acidez de Lewis y su polaridad elevada de los pares ácido-base superficiales, proporciona sitios específicos para anclar especies catiónicas, aniónicas y metálicas (Kasprzyk-Hordern, 2004).

La catálisis ácida de la alúmina se debe a los grupos OH en la superficie, estos grupos hidroxilo presentes en la superficie de alúmina se comportan como sitios ácidos de Brønsted. Sin embargo, la deshidratación con el aumento de la temperatura provoca, la formación de puentes de oxígeno tensos y sitios activos de ácido de Lewis, como se muestra en la siguiente figura:

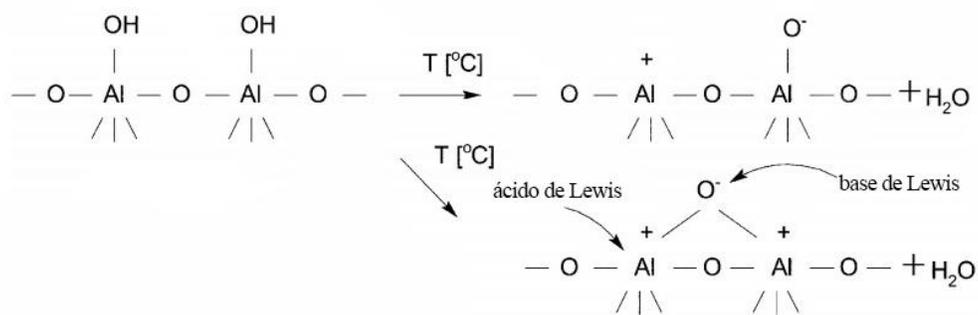
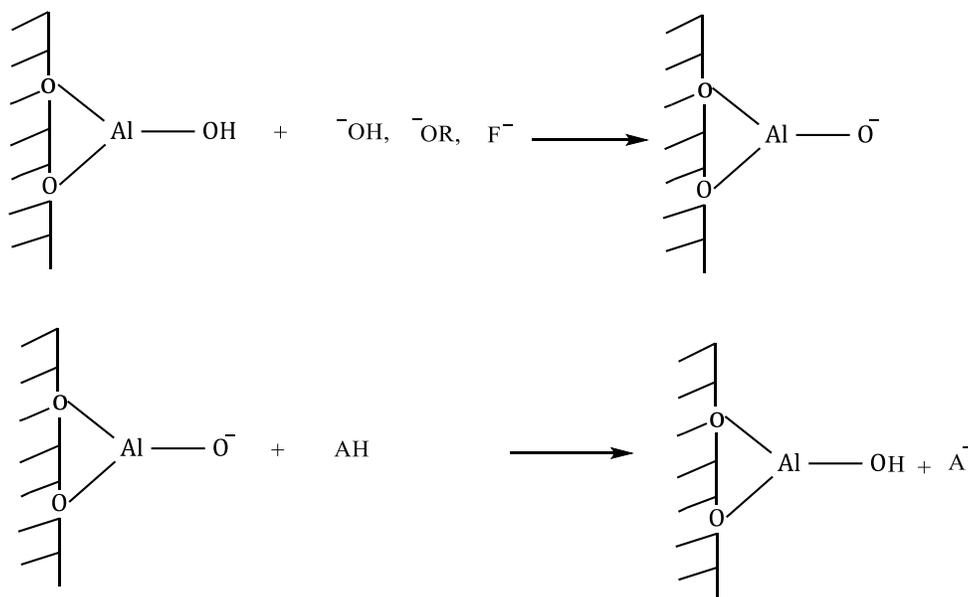


Figura 1. Formación de puentes de oxígeno tensos en la superficie de alúmina.

La activación se puede realizar de acuerdo a dos procesos:

1) Los reactivos soportados en alúmina son nucleófilos. La alúmina se impregna con una solución de una sal nucleofílica estable en agua o en un disolvente orgánico hidroxílico, luego se evapora el disolvente. Este reactivo impregnado reacciona con el reactivo electrofílico en presencia o en ausencia (condiciones en medios secos) de un disolvente orgánico, a veces la sal se mezcla directamente con alúmina, sin impregnación (reactivo dispersado). En otros casos, la especie nucleófila se genera *in situ* por adsorción de los ácidos conjugados en alúmina.

2) Las especies nucleófilas se generan a partir de los ácidos conjugados con alúmina básica obtenida por impregnación con una solución de un reactivo básico como hidróxido de metal alcalino, alcóxido de metal alcalino o fluoruro de metal alcalino) seguida de evaporación del disolvente. Las especies nucleófilas A^- se generan "*in situ*" cuando los ácidos conjugados AH reaccionan con ésta "alúmina básica". La formación de los aniones y sus reacciones posteriores se pueden realizar en presencia o en ausencia de un disolvente orgánico (Loupy & Georges, 2012), según el siguiente esquema:



Esquema 1. Especies nucleófilas generadas a partir de los ácidos conjugados con alúmina.

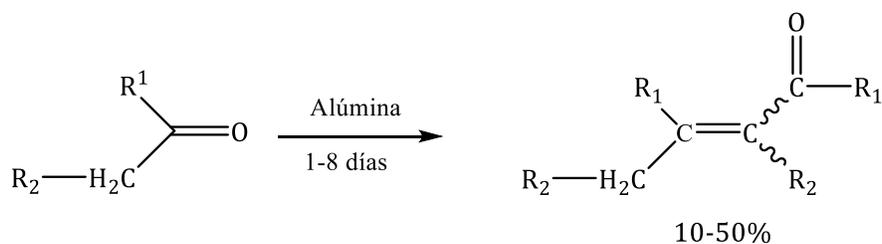
3.2.1.4.2 Reacciones en alúmina

- Reacciones aniónicas

Activación aniónica: debido a la fisiorción de moléculas de agua, la alúmina puede comportarse como un óxido hidratado ($\text{Al}_2\text{O}_3, n\text{H}_2\text{O}$) con propiedades anfóteras. Por lo tanto, puede llevar a interacciones específicas entre iones que actúan como donante (base) catión y como aceptor (ácido de Lewis o Brönsted) hacia el anión (Loupy et al., 1999).

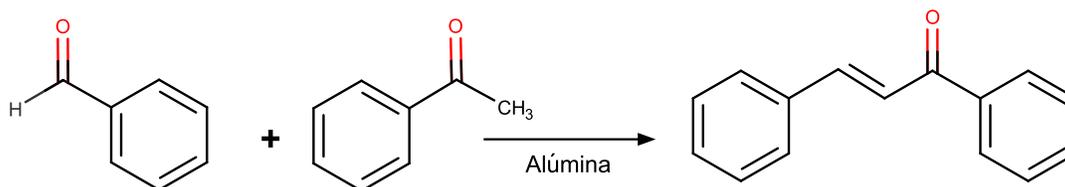
- Reacciones de adición y condensación.

Varias reacciones de adición, eventualmente seguidas de deshidratación, han sido catalizadas por alúmina. Se ha demostrado que la condensación de cetonas puede ser catalizada por óxido de aluminio básico. Según el esquema 2.



Esquema 2. Reacciones de adición y condensación.

También se ha verificado que una dimerización aldólica eficaz de las cetonas, puede llevarse a cabo simplemente mediante la adsorción de la cetona neta en alúmina. Por otra parte la condensación de benzaldehído con cetonas enolizables en alúmina, en medios secos, ha sido reportada en la literatura por Loupy y Georges (2012). Ver esquema 3.



Esquema 3. Condensación de benzaldehído y acetofenona en alúmina.

3.3 Interacción onda-materia. Tecnología de microondas.

El calentamiento por microondas o calentamiento dieléctrico, es una alternativa al calentamiento por conducción/convección convencional, que permite aprovechar las propiedades de algunos compuestos (líquidos o sólidos) de transformar la energía electromagnética en calor. En el espectro electromagnético (figura 2), la radiación microonda está situada en un área de transición entre la radiación infrarroja y las ondas de radiofrecuencia. Su longitud de onda está comprendida entre 1cm y 1m que corresponde a frecuencias entre 30 GHz y 300 MHz.

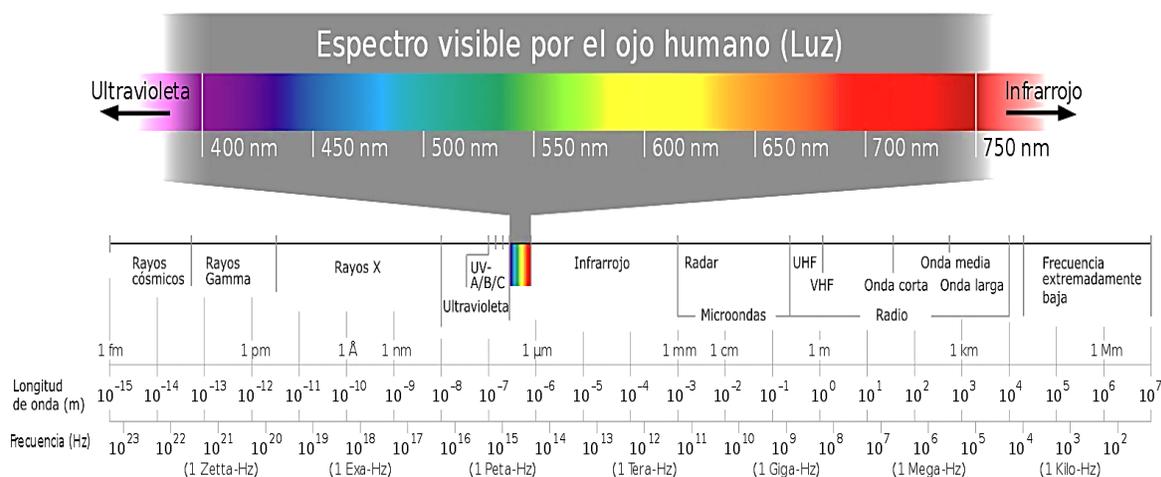


Figura 2. Espectro electromagnético.

3.3.1 Energía.

Los fotones γ o X tienen energías capaces de producir la excitación de electrones internos. La radiación ultravioleta-visible que excita los electrones de la capa de valencia se puede usar para iniciar reacciones químicas (fotoquímica). A su vez la radiación infrarroja excita las vibraciones de los enlaces, mientras que las microondas excitan las rotaciones moleculares (Reboredo, 2007).

3.3.2 Proceso del calentamiento inducido por microondas

Los dos mecanismos que describen la interacción que se produce entre los materiales y las microondas son:

1- Interacción dipolar: Se produce en presencia de moléculas polares. La rotación dipolar es una interacción que induce a las moléculas polares a alinearse con el campo eléctrico rápidamente cambiante de las microondas. El movimiento rotacional de las moléculas al intentar orientarse con el campo produce fricciones y colisiones responsables del calentamiento, según figura 3.

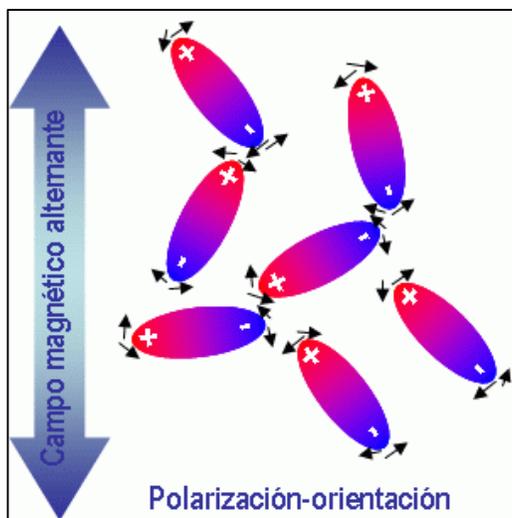


Figura 3. Interacción dipolar con el campo

2- La conducción iónica: La segunda forma de transferencia de energía es la conducción iónica, que tiene lugar si hay iones libres o especies iónicas presentes en la sustancia. Según este mecanismo el calor se genera a través de pérdidas por fricción, que resultan de la

migración de iones disueltos cuando sobre ellos actúa un campo electromagnético. Las pérdidas dependen del tamaño, carga, conductividad de los iones disueltos e interacción de estos últimos con el disolvente. La temperatura de la sustancia también afecta a la conducción iónica, cuanto mayor sea la temperatura más eficiente será la transferencia de energía. Ocurre según figura 4.

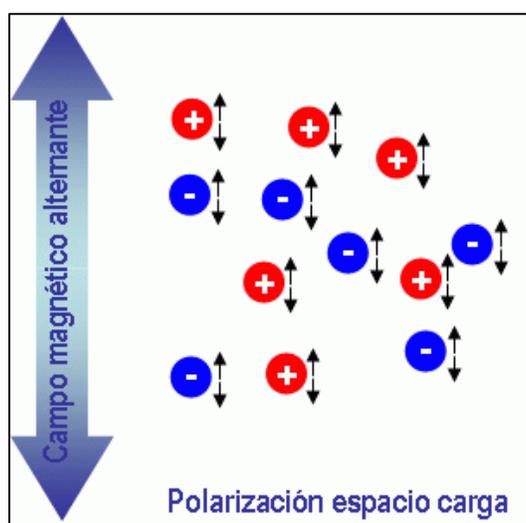


Figura 4. Conducción iónica.

Estos mecanismos necesitan que el acoplamiento entre las componentes del material irradiado y el campo eléctrico de las microondas sea efectivo. Ambos están influenciados por varios factores:

- Longitud de onda de la radiación
- Propiedades físicas de la sustancia: Constante dieléctrica, Polaridad, Temperatura, Viscosidad y Capacidad térmica.
- Características del ion: Tamaño, Concentración, Carga y Movilidad.

3.3.3 Incremento de la velocidad de reacción inducido por microondas

Tradicionalmente, la síntesis química se realiza proporcionando energía térmica a las moléculas empleando una fuente de calor externa. El calor se transmite a la sustancia pasando primero a través de las paredes del recipiente, para posteriormente alcanzar al disolvente y a los reactivos (según figura 5a), el resultado es que la temperatura del recipiente siempre es mayor a la temperatura de la mezcla de reacción, mientras no transcurra el tiempo suficiente para que el recipiente y el contenido alcancen un equilibrio térmico; este proceso puede ser

largo. Además la conductividad térmica también dificulta el control de temperatura de la reacción.

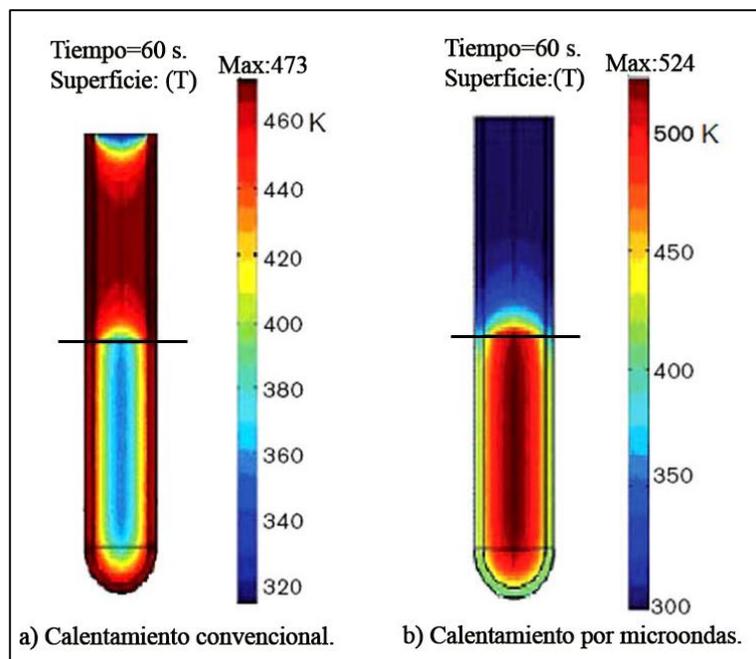


Figura 5. Transferencia del calor desde las paredes al interior del recipiente.

La figura 5, muestra la transferencia del calor desde las paredes al interior del recipiente. El perfil de temperatura después de 60 segundos se ve afectado por la irradiación de microondas (b) en comparación con el tratamiento en un baño de aceite (a). La irradiación con microondas eleva la temperatura de todo el volumen de reacción simultáneamente, mientras que en el tubo calentado con aceite, se calienta primero la pared del recipiente en contacto con la mezcla de reacción (De la Hoz, Díaz, & Moreno, 2005).

El calentamiento por microondas es un proceso muy diferente. Las microondas se acoplan directamente con las moléculas que están presentes en la mezcla de reacción, permitiendo una rápida elevación de la temperatura, (según figura 5b). Como el mecanismo no depende de la conductividad térmica de los materiales de los recipientes, el resultado es un calentamiento instantáneo y localizado de cualquier sustancia que reaccione, ante la polarización dipolar y/o la conducción iónica de los dos mecanismos fundamentales de transferencia energética por microondas a las sustancias que están siendo calentadas (Reboredo, 2007).

3.3.4 Desarrollo de la química orgánica asistida por microondas.

En 1986 los grupos de Gedge y Guigere (Gedye (1986) publicaron los primeros ejemplos del uso del calentamiento por irradiación con microondas para acelerar la cinética de las reacciones orgánicas, el uso de ésta técnica (MAOS, Microwave-Assisted Organic Synthesis) se ha extendido como una herramienta fundamental en la síntesis orgánica, lográndose encontrar en la actualidad numerosas revisiones e investigaciones sobre este asunto. Según Rocchi (2015), el calentamiento mediante el uso de microondas se ha convertido en un gran aliado de la química verde, por varios motivos:

- a) Conduce a reacciones más rápidas.
- b) Las reacciones son con frecuencia más limpias, lo cual disminuye la generación de residuos y facilita la purificación de los compuestos, con un menor consumo de disolventes.
- c) Permite el uso de disolventes verdes, tales como agua, etanol y acetona, que son excelentes para el calentamiento inducido por microondas, ya que poseen valores altos de momento dipolar.
- d) Permite realizar las reacciones sin disolvente.
- e) El consumo de energía es menor que en el caso del calentamiento tradicional.
- f) Desde el punto de vista de la reactividad química, el uso de microondas permite un calentamiento más homogéneo y rápido que el calentamiento tradicional ya que las condiciones de irradiación con microondas permiten un control termodinámico de los procesos, evitando en gran medida la aparición de mezclas de compuestos no deseados.

3.3.4.1 Activación por microondas en reacciones sin disolventes.

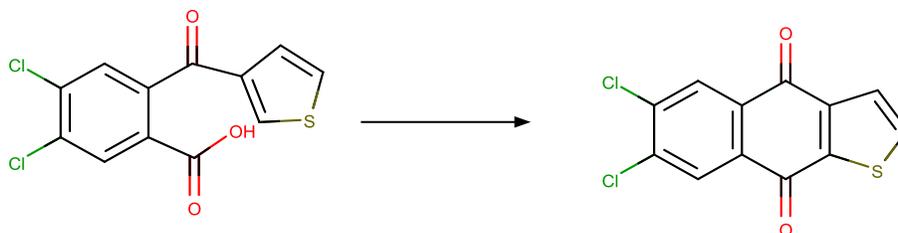
Se han desarrollado estrategias dirigidas a trabajar sin disolventes siendo posible activar procesos por medios físicos como ultrasonido, presión o microondas. Entre estos nuevos métodos no convencionales en síntesis orgánica, la irradiación por microondas, ocupa un lugar particular, ya que induce interacciones entre materiales y ondas de naturaleza electromagnética comparada al calentamiento dieléctrico. Este procedimiento original

implica calentar los materiales que luego se vuelven reactivos en situaciones donde los tratamientos tradicionales no dan ninguna reacción (Loupy et al.,1999).

La técnica de microondas para la aceleración de reacciones orgánicas utiliza soportes sólidos minerales que a veces también actúan como catalizadores (alúmina, sílicagel, arcillas y zeolitas, son las más usuales), en ausencia de disolvente, ha provocado un profundo impacto en este tipo de reacciones heterogéneas. Estas reacciones son efectuadas con los reactivos inmovilizados sobre soportes sólidos porosos y presentan ventajas sobre las reacciones en disolución, debido a la buena dispersión de los centros activos del reactivo que conlleva a una mayor selectividad y una más fácil obtención.

La posibilidad de reutilización de algunos de estos soportes sólidos hace que estos procesos sean cuidadosos con el medio ambiente. Esta metodología ha sido extensamente utilizada en reacciones de protección-desprotección, condensación, reordenamientos, oxidación, reducción, síntesis de heterociclos, e incluso en la síntesis de una serie de precursores con utilidad industrial (Reboredo, 2007).

Un ejemplo del uso de procedimientos con enfoque en la química verde frente a métodos clásicos, se muestra en la tabla 1, donde se realiza una comparación de las condiciones de reacción para la síntesis de quinona heterocíclica fusionada (ver esquema 4).



Esquema 4. Síntesis de quinona heterocíclica fusionada.

Tabla 1. Condiciones de reacción de la síntesis de quinona herocíclica fusionada.

<i>Método Clásico</i>	<i>PCl_5 (1.5 eq)</i>	<i>$AlCl_3$ (1.5 eq)</i>	<i>Nitrobenceno</i>	<i>4h</i>	<i>140 °C</i>	<i>70%</i>
Medio seco		K10	M.O.	3min.	320 °C	92%
			Δ	1h	320°C	41%

De la misma forma, se presenta un ejemplo en el que se emplean diferentes técnicas sin disolvente, donde se compara la isomerización de safrol a isosafrol (Tabla 2), observándose que la reacción sin disolvente requiere una cantidad estequiométrica de base. El uso de una base muy fuerte como KOtBu, significa que se puede eliminar el catalizador y se puede alcanzar un resultado en 5 min a 3 horas a 80 °C (Loupy, 1999).

Tabla 2. Métodos comparativos para la isomerización catalizada por bases de Safrol

Al_2O_3 (20 eq.)	etilenglicol	20 min, 150°C	75%
	medio seco	20 min, 150°C	91%
KOH (1.1 eq.), Aliquat 5%	sin disolvente	5 min, 80°C	96%
KOtBu (1.1 eq.), Aliquat 5%	sin disolvente	5 min, 80°C	99%
KOtBu (1.1 eq.)	sin disolvente	3 h, 80°C	96%

Aliquat: Cloruro de tri-octil-metil amonio.

3.4 Generalidades de las chalconas.

La palabra Chalcona proviene de la palabra griega “chalcos” que significa bronce, son compuestos de origen natural, se encuentran presentes en algunas frutas, flores y verduras. Las chalconas se consideran precursores biosintéticos de flavonoides, que representan una de las principales clases de compuestos naturales ampliamente distribuidos en el reino vegetal. Son compuestos polifenólicos que surgen como producto del metabolismo secundario de algunas plantas (Monteiro, 2015).

3.4.1 Estructura química de las chalconas.

Las chalconas son una clase de compuestos con una estructura común de 1,3-difenil-2-propen-1-ona, y se consideran flavonoides de cadena abierta donde los dos anillos aromáticos están ligados por un grupo carbonilo α , β -insaturado. Las chalconas pueden existir en dos formas isoméricas, *cis* y *trans*, (ver figura 6), siendo el isómero *trans* considerado termodinámicamente más favorable (Monteiro, 2015).

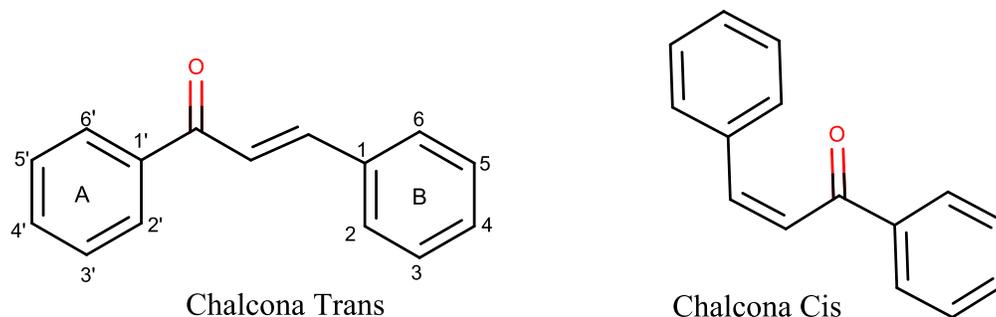


Figura 6. Isómeros *Trans* y *Cis* de las chalconas.

Las chalconas poseen dobles enlaces conjugados y un sistema de electrones π completamente desplazados en los anillos bencénicos. Las moléculas que poseen este sistema tienen un potencial redox relativamente bajo y una mayor probabilidad de sufrir reacciones de transferencia de electrones. La coloración de las chalconas se debe a la presencia del grupo cromóforo $-\text{COCH}=\text{CH}-$

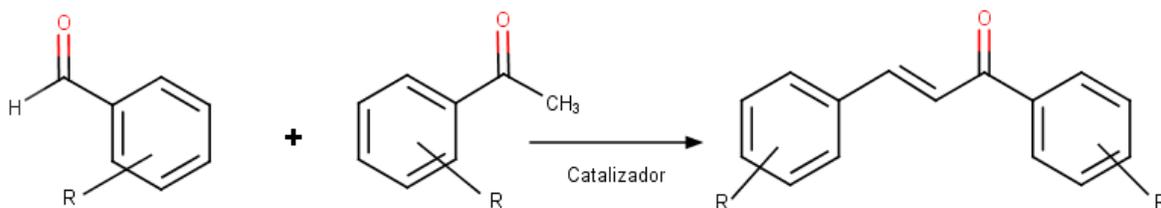
La presencia del sistema conjugado grupo carbonilo-unidad olefínica, confieren a las chalconas gran reactividad, situándolas como una interesante clase de moléculas a estudiar, tanto en ciencia básica, como por las aplicaciones en el área de la medicina, la agricultura y la industria (Monteiro, 2015).

3.4.2 Antecedentes sintéticos.

Su principal forma de obtención usualmente es por medio de la condensación aldólica de aldehídos aromáticos y cetonas, en condiciones básicas o ácidas, con cantidades estequiométricas adecuadas. Esta metodología implica el empleo de disolventes y en muchos casos conduce a mezclas de productos que hacen necesaria la purificación de la chalcona. Se han descrito numerosas modificaciones de este método con el fin de hacerlo más eficiente y amigable con el medio ambiente, incluyendo la irradiación por microondas o ultrasonido, así como el empleo de diversos catalizadores heterogéneos o biocatalizadores (Rocchi, 2015).

3.4.2.1 Método convencional de síntesis: vía Condensación Claisen-Schmidt.

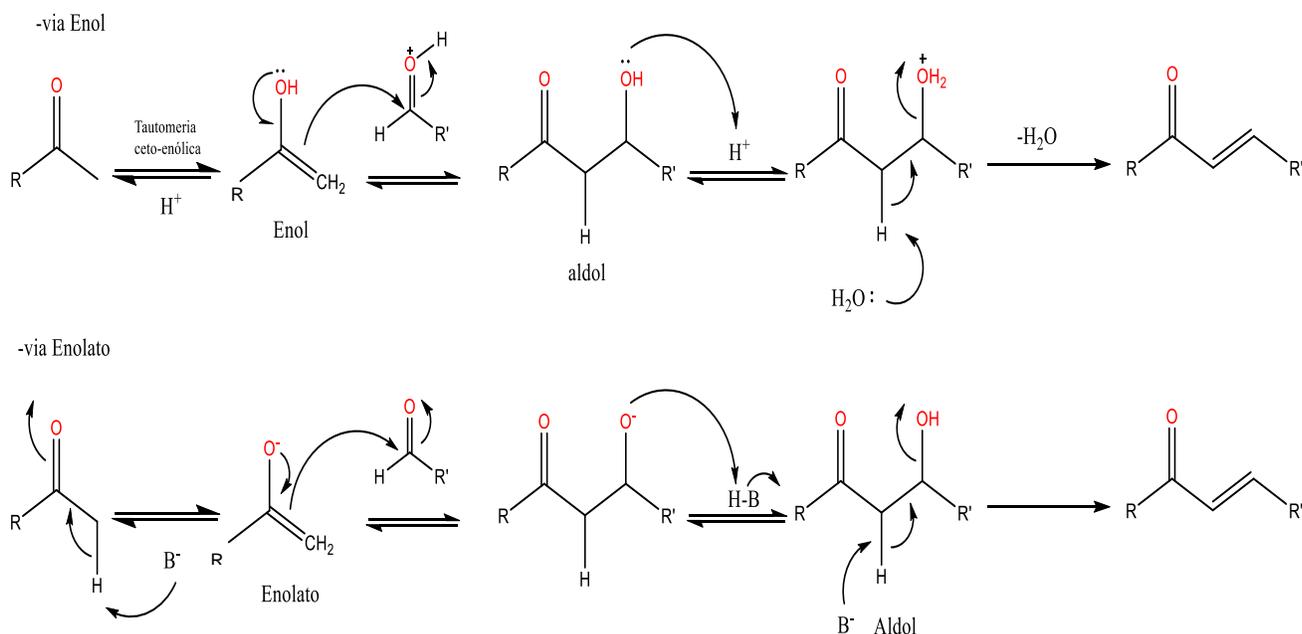
Las chalconas son sintetizadas por condensaciones de Claisen-Schmidt en medio ácido o básico, que actúa como catalizador en condiciones homogéneas. Según esquema 5.



Esquema 5. Reacción general para síntesis de chalconas.

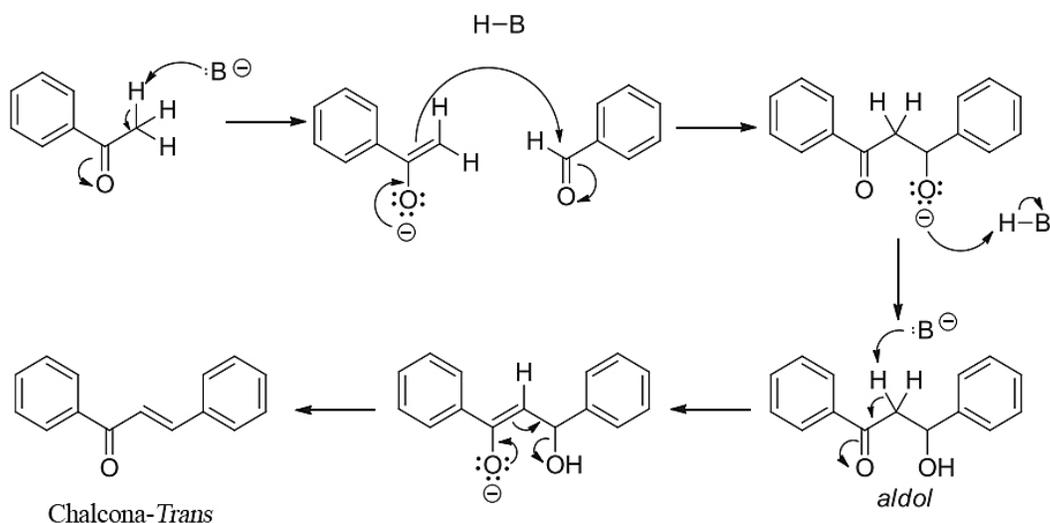
La reacción de Claisen-Schmidt pertenece al grupo de las condensaciones aldólicas, las cuales son transformaciones catalíticas que pueden ocurrir a través de dos mecanismos distintos; por otra parte la condensación de Claisen-Schmidt es una importante reacción en la que se forman enlaces C—C en la síntesis de chalconas.

Dependiendo de la naturaleza ácida o básica del catalizador que se utiliza en la reacción, ésta puede ocurrir vía enol o vía enolato, respectivamente, como se presenta en el esquema 6.



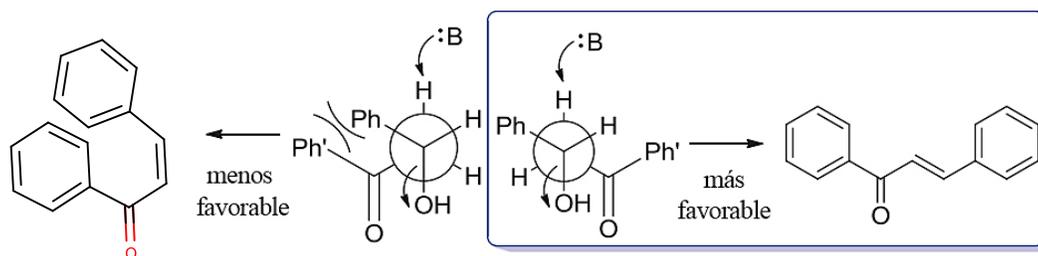
Esquema 6. Mecanismo de la reacción de Claisen-Schmidt en condiciones ácidas (vía enol) o en condiciones básicas (vía enolato).

El mecanismo de la condensación de Claisen-Schmidt para la formación de chalcona *trans* es el que se muestra en el esquema 7. Primero, la base (B) elimina un protón en posición α de la acetofenona, y el enolato resultante ataca al carbonilo electrófilo del benzaldehído. A esto le sigue la protonación del oxígeno cargado negativamente para formar el aldol. Finalmente se da la deshidratación la cual proporciona la chalcona *trans*.



Esquema 7. Mecanismo de la condensación Claisen-Schmidt entre acetofenona y benzaldehído en medio básico.

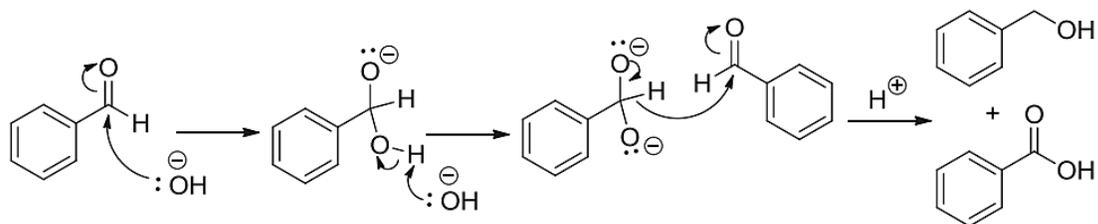
La estereoselectividad de la reacción (donde se forma el producto *trans* en lugar de *cis*) surge durante la etapa de deshidratación. Debido a la presencia de una interacción estérica desfavorable entre los dos grupos fenilo de la chalcona, se favorece el producto *trans* (esquema 8).



Esquema 8. La Chalcona *trans*, favorecida en la reacción de condensación Claisen-Schmidt.

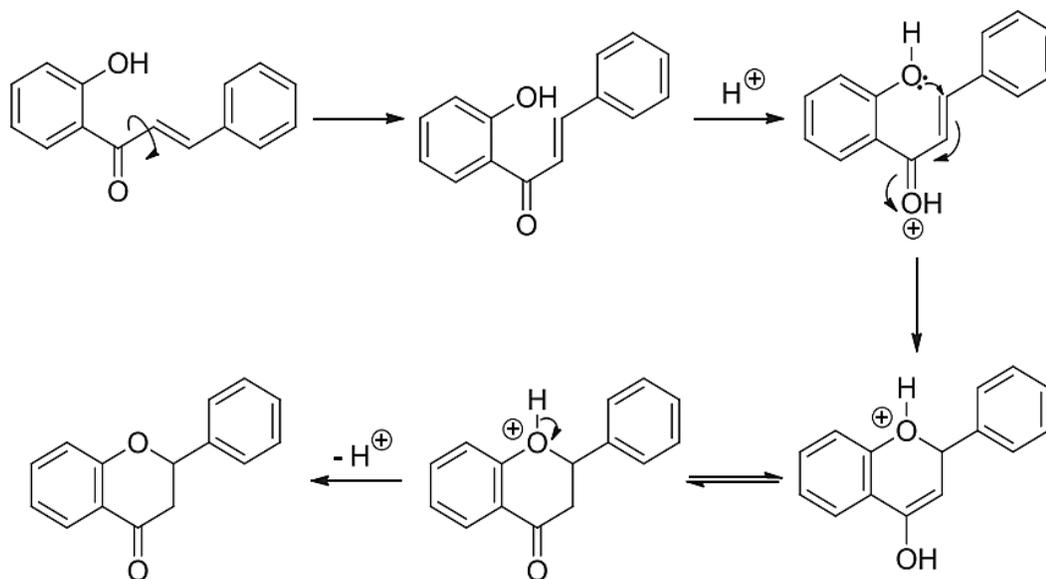
Una reacción secundaria indeseable de las reacciones de condensación de Claisen-Schmidt catalizadas por base es la reacción de Cannizzaro (Thornton, 2013).

Esta reacción ocurre entre dos moléculas de benzaldehído y una base (NaOH, KOH) para producir alcohol bencílico y un ácido carboxílico (ver esquema 9). Dado que estos reactivos están presentes en la condensación de Claisen-Schmidt, es comprensible que haya informes de que la reacción de Cannizzaro produce el alcohol bencílico no deseado y un ácido carboxílico en la síntesis.

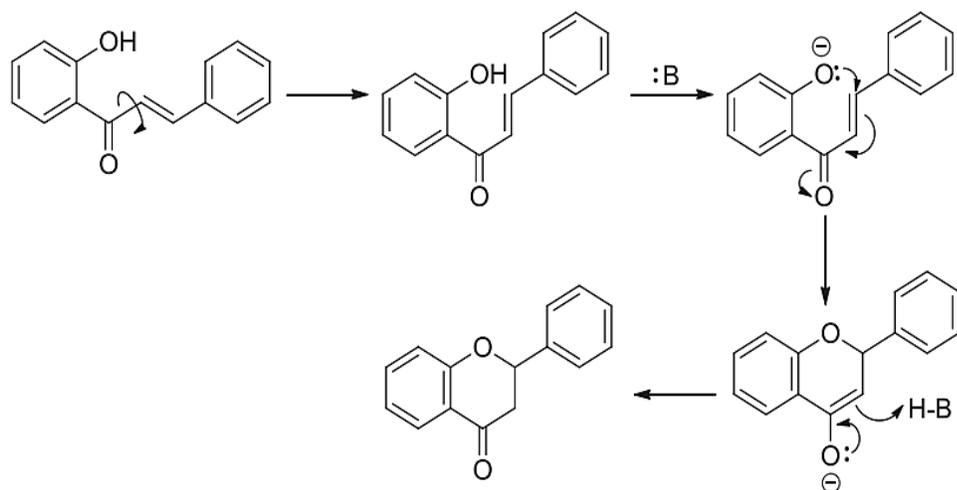


Esquema 9. Mecanismo de reacción de Cannizzaro.

Un inconveniente más que debe evitarse en la síntesis de 2'-hidroxichalcona por condensación de Claisen Schmidt, es su conversión a la flavanona o isomerización, que puede ocurrir a través de un proceso ácido o básico (Thornton, 2013). (Observar esquemas 10 y 11 respectivamente)



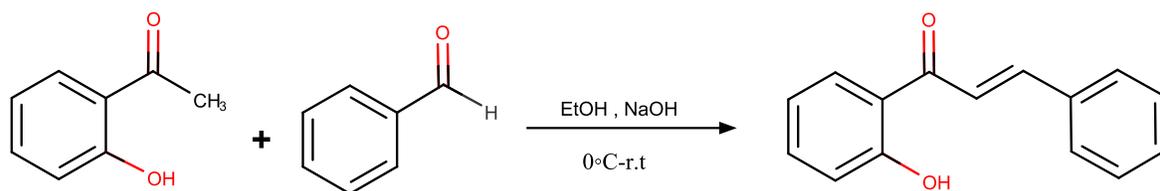
Esquema 10. Ciclación catalizada por ácido de 2'-hidroxichalcona para formar flavanona.



Esquema 11. Ciclación catalizada por base de 2'-Hidroxicalcona para formar Flavanona.

3.4.2.2 Procedimientos reportados en la literatura.

Síntesis de 2'-hidroxichalcona.



Esquema 12. Síntesis de 2'-hidroxichalcona.

Procedimiento general:

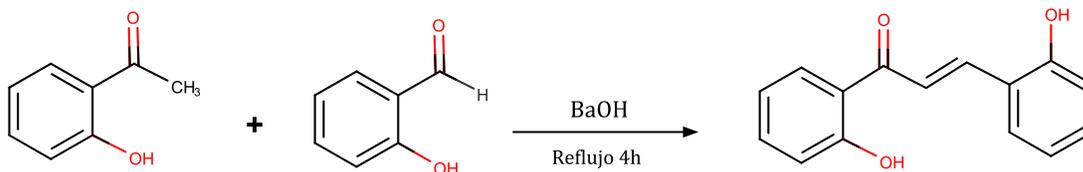
A una solución con agitación de 2-hidroxiacetofenona (1,0 mmol) en etanol (15 ml) se le añade una solución de hidróxido de sodio al 40% (2,0 ml) en un baño de sal con hielo. Después de agitar durante 30 minutos, se añade el aldehído aromático (benzaldehído) (1,2 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 12 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controla mediante TLC. Una vez completado, la mezcla de reacción se neutraliza con ácido clorhídrico. Los precipitados se filtran y se lavan con agua y, en consecuencia, se recrystalizan en etanol para proporcionar el compuesto sólido (Fang, Sheng, Bao, & Jun, 2014).

La publicación anterior utiliza la reacción de Claisen Schmidt para obtener la 2'-hidroxichalcona, con la variante que la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente y no a 50 °C.

Síntesis de 2, 2'-dihidroxichalcona.

Procedimiento general:

La 2-hidroxiacetofenona, (0.02 mol) y el aldehído sustituido 2-hidroxibenzaldehído, (0.02 mol) se mezclan con 20 mL de EtOH (96%). Luego se adiciona el catalizador, Ba(OH)₂, la mezcla se somete a reflujo durante 4 h. A continuación, se añade HCl acuoso (20 mL, 1 M) para solubilizar el sólido, y los productos se recrystalizan en EtOH / H₂O (80/20 v/v). Los productos líquidos se extraen con éter etílico, se lavan dos veces con agua (20 mL), y luego, los productos se separan mediante cromatografía en columna con sílica gel como fase estacionaria, y como eluyente usando una mezcla de cloroformo/ciclohexano /benceno (49/49/2 v/v/v) (Alcantara, Sinisterra, Marinas, & J.V, 1987).

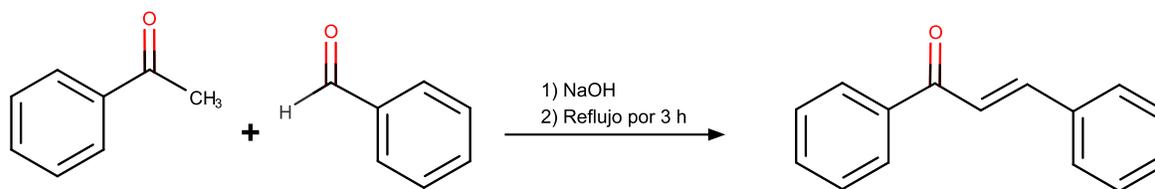


Esquema 13. Síntesis de 2'-dihidroxichalcona.

Síntesis de Chalcona (Benzalacetofenona).

Se mezcla el benzaldehído y la acetofenona (1:1) en una cantidad suficiente de etanol en un matraz de fondo redondo equipado con un agitador magnético. Luego se añade gota a gota la solución saturada de NaOH (1 g en 10 mL de H₂O), la mezcla de reacción se mantiene con agitación por 1 hora. Luego se mantiene a reflujo y agitación vigorosa durante tres horas. El progreso de la reacción se controla mediante TLC usando placas de sílica gel. La mezcla de disolventes es n-hexano/acetona (3:1) y las bandas se observan mediante una cámara de yodo. Una vez completada la reacción, la mezcla se vierte rápidamente y se filtra en un recipiente para precipitar sólidos, que se mantiene aproximadamente a 10-15 °C. Se obtiene un

compuesto cristalino de color amarillo. Después de filtrar, el producto crudo se seca al aire y se recrystaliza con etanol (Manuvesh & Pathak, 2016).



Esquema 14. Síntesis de benzalacetofenona (Chalcona).

3.4.2.3 Condensación Claisen-Schmidt Asistida por Microondas.

La síntesis de chalcona asistida por microondas se ha introducido en los últimos 15 años, y se han logrado tiempos de reacción muy reducidos de 2 a 60 minutos. El primer informe de síntesis de 2'-hidroxicalcona asistida por microondas empleó una técnica usando un reactor de microondas doméstico, y se sintetizaron otras ocho chalconas mas que variaban únicamente en la funcionalidad del benzaldehído.

También se ha explorado el uso de soportes sólidos y catalizadores heterogéneos en lugar de disolventes para sintetizar chalconas, los cuales incluyen la arcilla montmorillonita K10, Al₂O₃ (Swapnil R. Sarda, 2009) hidroxiapatita, y fosfato de circonio mesoporoso (Thornton, 2013).

3.4.3 Bioactividad de las Chalconas.

La primera evidencia de chalconas con actividad anticancerosa de origen sintético se remonta al trabajo de Edwards y col. en 1990, quienes describieron una familia de chalconas que inhibían la dinámica de microtúbulos y manifestaban efectos antitumorales, tanto *in vitro* como *in vivo* (Gomez, 2014).

Las chalconas reflejan un tipo de selección evolutiva capaz de formar “estructuras privilegiadas”, que confieren la habilidad de interactuar y unirse a múltiples proteínas, ya que son aceptores de Michael lo que les lleva a exhibir propiedades biológicas de interés terapéutico (Zhuang, Zhang, Sheng, Xing, & Miao, 2017).

La mayoría de los estudios farmacológicos realizados sobre las chalconas se han dirigido a la identificación de nuevos agentes antibacterianos, antiprotozoarios, antifúngicos,

antivirales, antineoplásicos, antioxidantes, entre otros. Es importante destacar el potencial de esta clase de compuestos como analgésicos, anti-inflamatorios, antihistamínicos y antimicóticos (Zhuang et al., 2017).

Según Monteiro (2015), las plantas producen una gran variedad de antioxidantes, como respuesta al daño molecular que las especies reactivas de oxígeno producen. Los compuestos fenólicos originan la mayor clase de antioxidantes naturales del mundo vegetal.

Así mismo las actividades antiproliferativas y de reducción tumoral han sido estudiadas, y, se ha observado que una ingesta de flavonoides presentes en una dieta vegetal es segura y no está asociada a ningún efecto adverso para la salud, siendo ésta una de las razones del alto interés en esta clase de compuestos.

Entre los agentes antitumorales identificados, las chalconas representan una importante clase de pequeñas moléculas útiles en la quimioterapia del cáncer. El Xanthohumol, por ejemplo, es uno de los mayores ingredientes presentes en la cerveza, que puede ser potencialmente útil no sólo como antioxidante, sino también como agente quimiopreventivo (Xia, Yang, Bastow, Nakanishi, & Lee, 2000).

3.4.3.1 Relación Estructura-Actividad Biológica.

Las chalconas exhiben un amplio espectro de actividades biológicas, las cuales están determinadas dependiendo de la sustitución en los anillos aromáticos de la estructura. Probablemente debido a sus estructuras y características de aceptor de Michael, las hacen tolerantes a diferentes moléculas biológicas y les permiten unirse fácilmente o reactivamente con ellas (Zhuang et al., 2017).

Las chalconas son aceptores de Michael que podrían ser modificados covalentemente por proteínas, que es uno de los principales mecanismos de sus potenciales terapéuticos, éstas demuestran la actividad inhibitoria de NF- κ B(factor de transcripción nuclear) mediante la modificación covalente de las proteínas que contienen residuos de aminoácidos de cisteína el cual posee el grupo sulfhídrido que es el que interactúa con los carbonos α - β insaturados de la estructura de la chalcona (Zhuang et al., 2017).

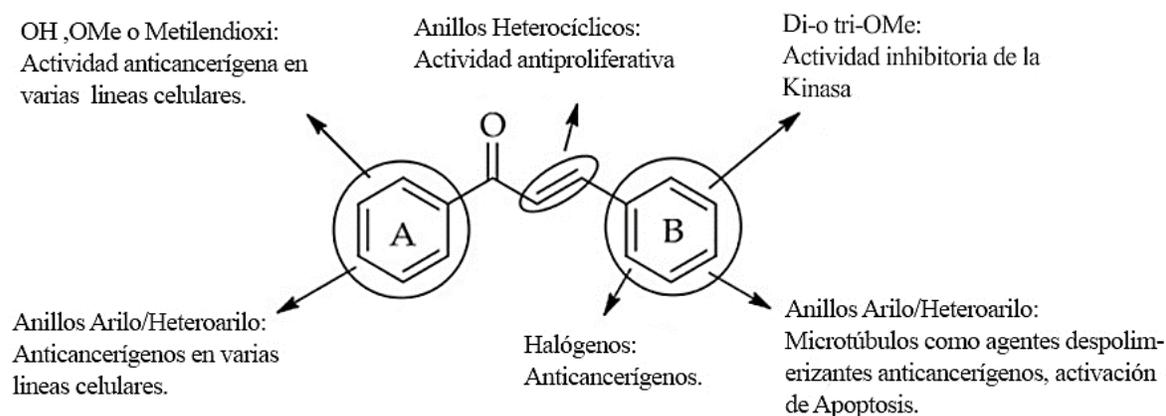


Figura 7. Relación estructura-actividad anticancerígena de los compuestos de chalcona (Tuong-Ha Do, 2016).

3.4.3.2 Actividad Quimiopreventiva y Antitumoral.

El cáncer es la principal causa de mortalidad a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado que alrededor del año 2012 se registraron alrededor de 14 millones de nuevos casos, en el año 2015, ocasionó 8,8 millones de defunciones. Casi una de cada seis defunciones en el mundo se debe a esta enfermedad, alrededor de un tercio de las muertes por cáncer se debe a los cinco principales factores de riesgo: índice de masa corporal elevado, ingesta reducida de frutas y verduras, falta de actividad física, consumo de tabaco y consumo de alcohol (Organización Mundial de la Salud, 2017). Otros factores son: la contaminación del aire urbano y el humo por la utilización doméstica de combustibles sólidos como la leña, (Sánchez, 2009). El impacto económico del cáncer es sustancial y va en aumento. Según las estimaciones, el costo total atribuible a la enfermedad en 2010 ascendió a US\$ 1,16 billones (Organización Mundial de la Salud, 2017).

En términos generales el cáncer constituye una gran variedad de enfermedades neoplásicas cuyo factor común es la presencia de células anormales que se dividen de forma autónoma y sin control, invadiendo a nivel local y a distancia distintos tejidos. Es un desequilibrio en la relación proliferación /muerte celular, provocado por una división descontrolada de células malignas que escapan a los mecanismos de control del ciclo celular, adquiriendo la capacidad de invasión y destrucción tisular (Gomez, 2014).

Por consiguiente el cáncer es el resultado de alteraciones en genes fundamentales en el ciclo celular, aquéllos que controlan los procesos fisiológicos implicados en el crecimiento, la división y la muerte celular. Aunque estos cambios genéticos pueden ser debidos a factores hereditarios, la mayoría de ellos son causados por factores ambientales o el estilo de vida (Gomez, 2014).

Dado el aumento constante en la incidencia global de cáncer y su mortalidad asociada, junto con los costos crecientes de atención médica del tratamiento, existe un interés creciente en las estrategias para la prevención de esta enfermedad. Un enfoque con enorme potencial es la **quimioprevención**, la cual fue definida por primera vez por Sporn, Dunlop, Newton, y Smith (1976), como el uso de agentes químicos naturales, sintéticos o biológicos, para revertir, suprimir o prevenir la carcinogénesis. El valor potencial de este enfoque se ha demostrado con ensayos en cáncer de mama, próstata y colon (Steward & Brown, 2013).

Tres tipos de estrategia de quimioprevención apuntan a interrumpir el proceso de carcinogénesis:

- **Prevención primaria:** que intenta bloquear el desarrollo de malignidad (presentación por primera vez de cáncer en el cuerpo.)
- **Prevención secundaria:** que involucra la prevención de la progresión de lesiones pre-malignas y la administración de agentes para prevenir la progresión a cáncer invasivo.
- **Prevención terciaria:** que se centra en evitar la aparición de segundos tumores primarios en pacientes curados de un cáncer previo o en lesiones pre-malignas.

Es posible volver al organismo más resistente a los agentes carcinógenos, inhibir la progresión de la enfermedad, o ambas, mediante la administración de agentes quimiopreventivos.

Un agente quimiopreventivo eficaz debería actuar en las etapas tempranas de la carcinogénesis para eliminar las células pre-malignas antes de que se desarrollen completamente, o proteger a las células normales del proceso de transformación.

La mayoría de los agentes quimiopreventivos pueden clasificarse como agentes bloqueantes o como agentes supresores: **Los agentes bloqueantes** apuntan a prevenir la aparición de

mutaciones en el ADN causadas por los carcinógenos e incluyen diversos grupos de compuestos: sustancias químicas que reducen la síntesis de carcinógenos, o que inhiben su activación metabólica o potencian su detoxificación, agentes antioxidantes que atrapan radicales libres y compuestos químicos que secuestran carcinógenos previniendo su interacción con el ADN (Cabrera, 2012).

Los agentes supresores interfieren con la promoción o progresión de la carcinogénesis, y su actividad quimiopreventiva se atribuye a su influencia sobre la proliferación celular, diferenciación, o apoptosis (Cabrera, 2012). Así, algunos agentes supresores actúan modulando las vías de señalización intracelular. (Ver figura 8)

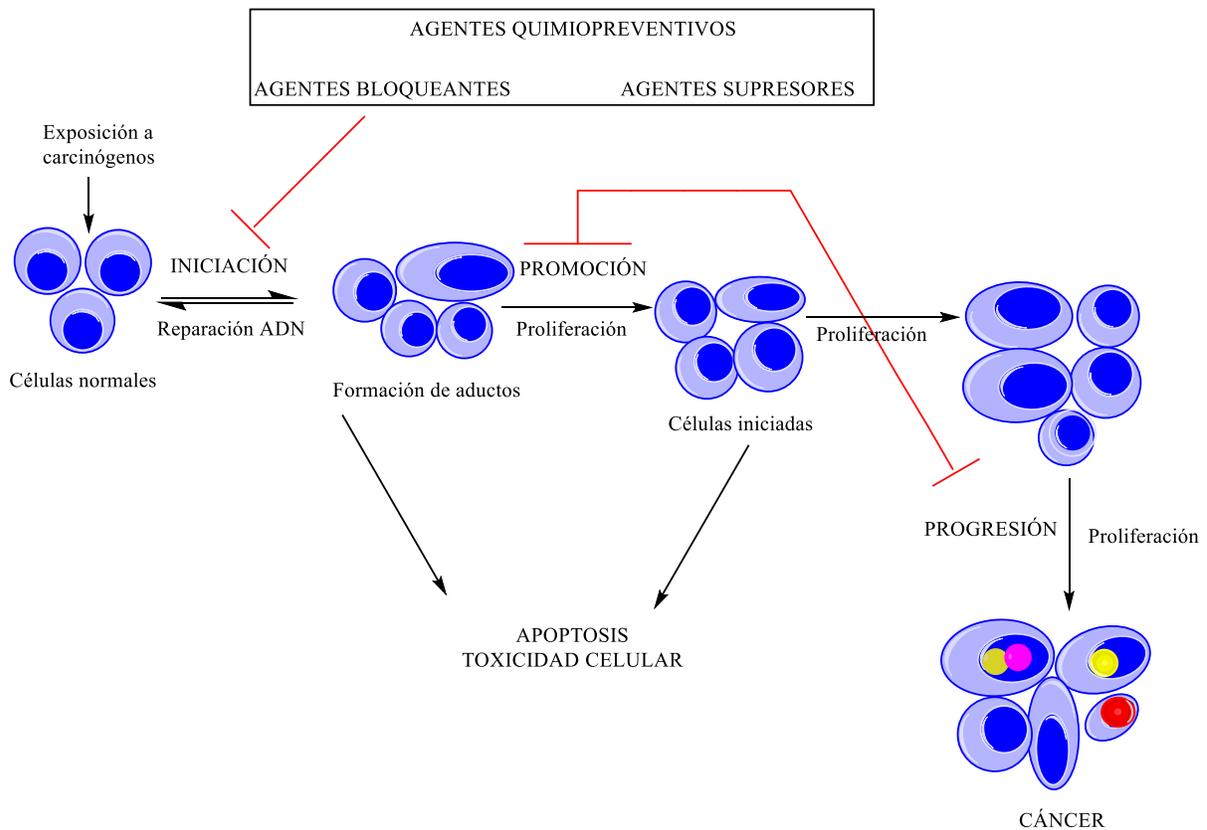


Figura 8. La carcinogénesis puede ser dividida en 3 etapas:

Iniciación, promoción y progresión. Los agentes bloqueantes inhiben la iniciación, paso en el cuál una célula normal se transforma en una célula mutada. Los agentes supresores inhiben las etapas subsiguientes que llevan a la formación del tumor maligno (Cabrera, 2012).

Las chalconas como agentes quimiopreventivos.

Los diversos estudios farmacológicos pre-clínicos realizados con chalconas en experimentos *in vitro* e *in vivo*, demuestran su efecto quimiopreventivo.

La interferencia con una gran cantidad de factores como el crecimiento celular, factores de transcripción, receptores y otras proteínas que regulan la función celular y la supervivencia, da como resultado efectos quimiopreventivos y anticancerosos concurrentes (Steward & Brown, 2013).

En la presente investigación las chalconas seleccionadas para ser sintetizadas, son: benzalacetofenona, 2'-hidroxichalcona y 2,2'-dihidroxichalcona.

En la literatura científica se reporta una gran variedad de chalconas que presentan propiedades quimiopreventivas y antitumorales, por ejemplo la chalcona *trans* (benzalacetofenona) se ha demostrado mediante estudios realizados por Silva, Mozart, Fachin, Seong y Seung (2015), que induce apoptosis en células cancerosas humanas (mecanismo importante para la quimioprevención del cáncer), además se encontró que el tratamiento con benzalacetofenona inhibió el crecimiento de células de osteosarcoma de manera dependiente de la dosis y el tiempo, la benzalacetofenona y sus derivados podrían ser importantes para el desarrollo de futuros ensayos clínicos en osteosarcoma. Mientras que la investigación realizada por Visakh Prabhakar (2014), evalúa la actividad de algunas chalconas para determinar la actividad citotóxica potencial contra cinco líneas celulares de cáncer humano, encontraron que la chalcona (benzalacetofenona) mostraba una mayor actividad citotóxica contra células cancerígenas que los derivados sustituidos evaluados en el estudio.

Respecto a la 2'-hidroxichalcona, Fang et al. (2014) reporta en la literatura un estudio sobre la actividad quimiopreventiva, los resultados obtenidos en la investigación ponen en evidencia que el compuesto 2'-hidroxichalcona muestra los efectos inhibitorios más significativos sobre el crecimiento de las células de cáncer de pulmón, mediante la combinación de apoptosis (muerte celular programada) y autofagia (proceso regenerativo). De la misma manera Ahmed et al. (2010), en su investigación, obtiene resultados que muestran los múltiples mecanismos de actividad antitumoral de 2,2'-dihidroxichalcona en

células de cáncer de próstata, además demuestran que este compuesto es considerablemente potente en la inducción de la apoptosis en células con cáncer de próstata.

Con lo anterior queda de manifiesto que las evaluaciones biológicas que involucran a las chalconas y flavanonas, sería valorable para posteriores estudios como fármacos.

3.5. Generalidades de las flavanonas.

Las flavanonas (2-fenilcromen-4-onas) son metabolitos secundarios, perteneciente a la familia de los flavonoides.

En la naturaleza, la chalcona isomerasa (CHI) es responsable de la ciclación de 2-hidroxicalconas a flavanonas, y varias enzimas diferentes son responsables de la conversión de flavanonas en otros metabolitos de las plantas (Scheit et al., 2012).

Con relación a las flavonas y flavonoles, las flavanonas se encuentran menos distribuidas en la naturaleza. Las más encontradas son la naringenina y el eriodictiol, relacionadas con la apigenina y la luteolina, respectivamente. Las flavanonas se encuentran presentes en altas concentraciones en los cítricos (Pereira, 2009).

Estos compuestos se han caracterizado como "estructuras privilegiadas" debido a su capacidad para interactuar con varios receptores diferentes en el cuerpo, lo que precipita una amplia gama de respuestas biológicas. Se ha demostrado que estos productos naturales exhiben actividades biológicas que incluyen propiedades anticancerígenas, antitumorales, antibacterianas, antimicrobianas, antioxidantes, estrogénicas y antiestrogénicas (Xuxu, 2013).

3.5.1 Estructura química de las Flavanonas.

La estructura de flavanona es equivalente al anillo cerrado de 2'-hidroxichalcona, se caracteriza por un núcleo de benzopirano sustituido en la posición C2 con posible sustitución en el esqueleto de arilo del núcleo de benzopirano. Muchos flavonoides que contienen sustituciones fenólicas alrededor del núcleo de flavanona se han aislado y ambos se han relacionado con las bioactividades de estos productos naturales. En una búsqueda bibliográfica de compuestos basados en el núcleo de flavanona se revela que más de tres mil

miembros de la familia de flavanoides de productos naturales han sido identificados como poseedores de alguna actividad biológica (Xuxu, 2013).

Las flavanonas se caracterizan por la ausencia del doble enlace entre C2 y C3 y porque poseen un centro quiral en la posición 2. Su estructura base se puede observar en la figura 9. (Rougier, 2011).

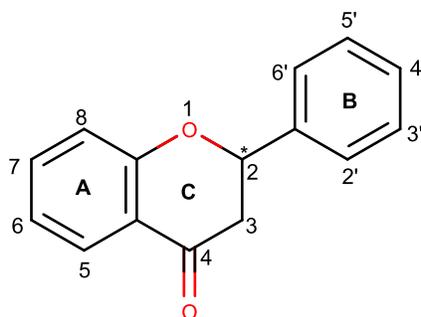
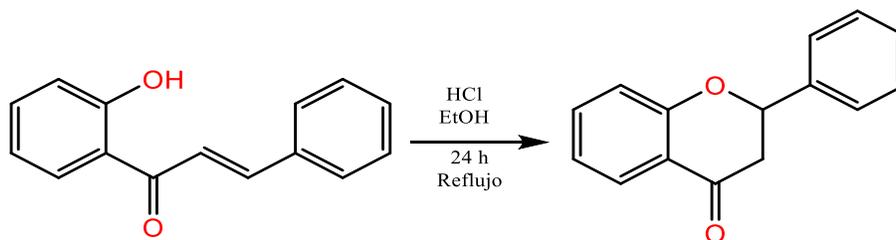


Figura 9. Estructura de flavanona, con asterisco se indica el centro estereogénico.

3.5.2 Antecedentes sintéticos.

Las flavanonas se pueden preparar mediante la reacción de ciclación intramolecular tipo adición de Michael de las 2-hidroxicalconas, que es el método más común. La ciclación se puede hacer bajo un catalizador ácido o básico. En la literatura, también se reportan vías biosintéticas para esta transformación (Yung et al., 2007).

Kostanecki (1904), fue el primero en lograr la ciclación catalizada por ácido, usando ácido clorhídrico, aunque no se publicó ningún rendimiento (esquema 15), desde entonces, muchos ácidos se han aplicado a la ciclación, incluyendo H_2SO_4 y CF_3COOH (Thornton, 2013).



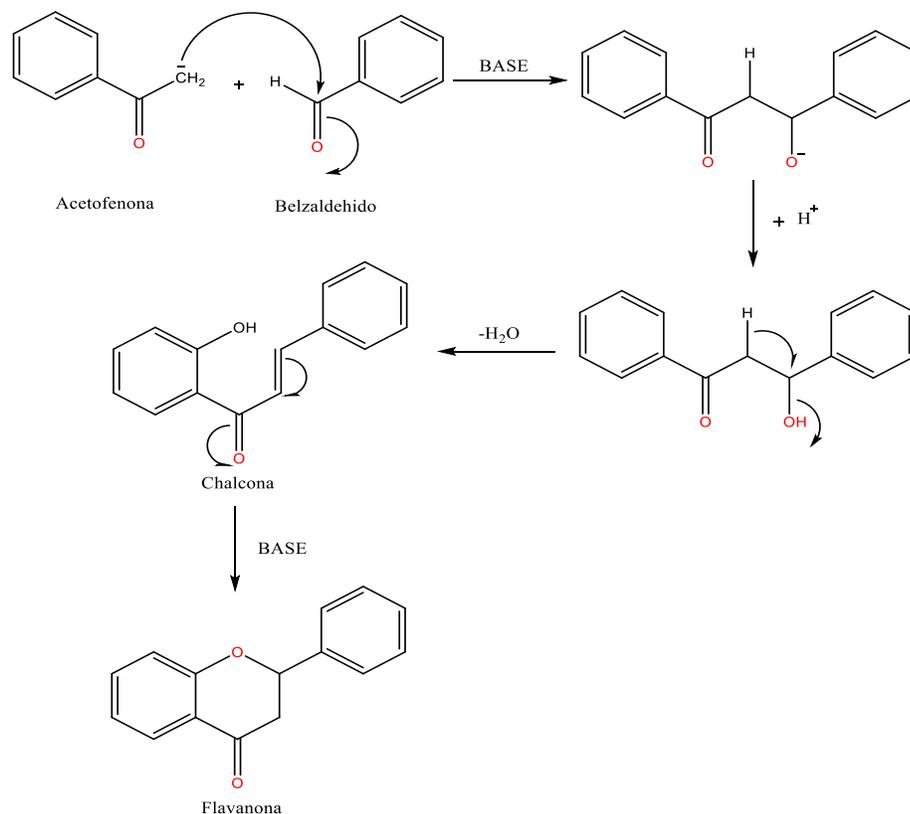
Esquema 15. La primera ciclación mediada por ácido de 2'-hidroxicalcona publicada por Konstanecki (1904).

Las ciclizaciones catalizadas por base han utilizado piridina (Dutta & Roy, 1975) y un complejo de base de Schiff de cobalto en presencia de O₂, KOH en MeOH (pH 10), y NaOAc calentado en EtOH a reflujo. Sin embargo, como lo señaló Sagrera, las condiciones básicas son menos utilizadas debido a que pueden conducir a una reacción retro-aldólica, en la que se vuelven a formar los materiales de partida, acetofenona y benzaldehído (Sagrera & Seoane, 2005).

Se han informado varias condiciones (ácidos, bases, termólisis, electrólisis, fotólisis e irradiación de microondas), sin embargo, los rendimientos de estas reacciones son a menudo moderados, los tiempos de reacción se prolongan y la separación requiere una gran cantidad de disolvente orgánico (Tanaka, 2003).

Una de las transformaciones más simples de 2-hidroxichalconas a flavanona es el reflujo en ácido acético glacial, como lo comenta Cabrera et al. (2007).

La flavanona "simple" se sintetizó según Baugaard (2013), a través de la condensación de Claisen Schmidt de 2-hidroxiacetofenona y benzaldehído en medio básico (KOH), para la formación del intermediario de 2'-hidroxichalcona, el rendimiento reportado es 78%, luego se cicla nuevamente en condiciones básicas, usando acetato de sodio, en reflujo por 24 horas para formar la correspondiente flavanona, obteniendo un rendimiento de 92.8%. El esquema 16, muestra el posible mecanismo de reacción.



Esquema 16. Mecanismo de reacción para la síntesis de la flavanona simple.
(Baugaard, 2013)

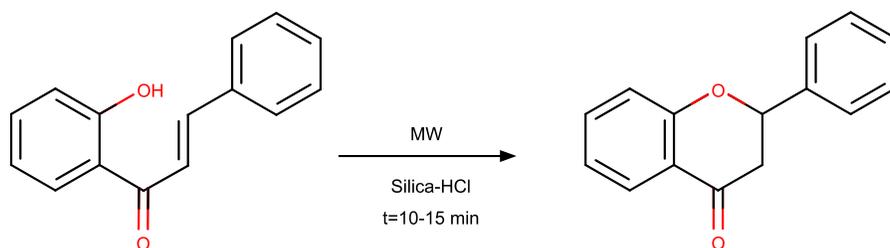
3.5.2.1 Procedimiento descrito en la literatura.

Síntesis de Flavanona.

Según Barge y Bhosale (2015), se utiliza silica-HCl como catalizador para la conversión de chalcona en flavanona bajo irradiación de microondas.

Método para la síntesis de flavanona utilizando microondas:

Se añade en un balón de fondo redondo silica gel y una cantidad estequiometrica de 2'-hidroxichalcona, disuelta en 5 ml de etanol, luego se agregan de 2-3 gotas de HCl. La mezcla de reaccion se mantiene en el horno microondas durante 10-15 minutos a un nivel de potencia 4. La reacción se controla mediante TLC. La mezcla de reacción se vierte en hielo y se filtra el sólido, se recrystaliza en etanol y se seca en horno al vacío.



Esquema 17. Síntesis de flavanona.

3.5.3 Actividad Biológica de las Flavanonas.

Poseen bioactividades como anticancerígenos, antimicrobianos, antiproliferativos, antiinflamatorios, cardiovasculares, antimaláricos, Actividades antiangiogénicas, e hipotensivas (Abdullah, Usama, Ahmed, M. Khan, & Abdullah Al-Mazroa, 2012).

3.5.3.1 Actividad referente a la quimioprevención

En la literatura científica se reporta una serie de flavanonas, las cuales tienen una fuerte eficacia anticancerígena contra los cultivos de células de carcinoma de próstata humano independiente y dependiente de andrógenos humanos. Esta flavanona inhibe fuertemente el crecimiento celular y la síntesis de ADN, causando la muerte celular apoptótica en células de cáncer de próstata (Akcok, 2009).

Además de la actividad anticancerígena, se reporta un estudio sobre los efectos de la inhibición de la metástasis, Yung et al. (2007), estudiaron una serie de flavanonas como potenciales inhibidores de la metástasis de células cancerígenas de pulmón cuyo crecimiento y proliferación depende de las CDKs (quinasas dependiente de ciclinas), enzimas involucradas en el ciclo celular.

La flavanona seleccionada para síntesis en la presente investigación reporta según estudios de Yung et al. (2007), una potente inhibición del crecimiento celular de células cancerosas de pulmón, este compuesto podría suprimir el crecimiento del tumor de pulmón y podría actuar como candidato para la quimioprevención del cáncer. El estudio sugirió que la flavanona puede tener un potencial inhibidor para el desarrollo de tumores de pulmón *in vivo* sin mostrar ningún signo aparente de toxicidad verificado por el perfil de peso corporal.

METODOLOGÍA

4. METODOLOGÍA

La serie de etapas que comprenden la investigación se plantea de la siguiente forma:

4.1 Investigación bibliográfica sobre Química Verde, Síntesis en Ausencia de Disolvente

Asistidas por Microondas, y Síntesis de Chalconas y Flavanonas.

Se realizó la investigación bibliográfica sobre química verde y síntesis orgánica por métodos no convencionales, los procedimientos de síntesis reportados para chalconas y flavanonas y las propiedades quimiopreventivas que presentan.

4.2 Selección de moléculas a sintetizar.

Se consideró la accesibilidad de las moléculas de partida. Se emplearon los siguientes reactivos: acetofenona, 2-hidroxiacetofenona, benzaldehído, 2-hidroxibenzaldehído, para la síntesis de las chalconas y flavanonas de interés. Según el anexo 1, 2, 3 y 4.

4.3 Establecimiento de las diferentes condiciones de trabajo experimental para las reacciones seleccionadas.

Las reacciones se trabajaron con las siguientes condiciones:

Tipo de calentamiento: clásico, irradiación microondas y temperatura ambiente.

Se trabajó con alúmina como soporte.

Para el calentamiento clásico, se utilizó un sistema de reflujo en una placa calefactora.

La irradiación microondas se realizó en un horno doméstico, al cual se le determinaron los puntos calientes en su interior y se colocan las muestras en un punto fijo, de tal manera que todas las muestras reciben la irradiación de manera constante. Los recipientes en los cuales se colocaron las muestras son fabricados de un material transparente a la irradiación microondas.

4.4 Realización de procedimientos de síntesis reportada en la literatura.

Se realizó en la medida de lo posible el procedimiento clásico de síntesis reportado en la literatura para chalconas y flavanonas.

4.5 Diseño de los procedimientos experimentales empleando soportes en ausencia de disolvente.

El procedimiento que se seleccionó es por dispersión de los reactivos sobre el soporte.

4.6 Optimización del método de síntesis, considerando el calentamiento clásico, microondas y temperatura ambiente.

Se optimizó el procedimiento más ventajoso en cuanto a rendimiento, tiempo de reacción y pureza del producto. El procedimiento se afinó hasta establecer las mejores condiciones, tomando en cuenta la reproducibilidad.

4.7 Seguimiento de las síntesis.

El avance de las reacciones se evaluó mediante monitoreo por cromatografía de capa fina.

4.8 Identificación y pureza de productos de reacción.

La identificación de los compuestos formados se realizó mediante cromatografía de capa fina, constantes físicas, espectroscopia de infrarrojo, CG-Masas y en algunos compuestos por RMN-¹H.

PARTE EXPERIMENTAL

5. PARTE EXPERIMENTAL

El trabajo experimental desarrollado en el presente trabajo de tesis, se realizó en el laboratorio de Investigación de la Escuela de Química, Facultad de Ciencias Naturales y Matemática de la Universidad de El Salvador, y en el laboratorio del Centro Nacional de Investigaciones Científicas de El Salvador (CICES).

5.1 Equipos utilizados.

Los puntos de fusión de los compuestos 2'-hidroxichalcona y 2,2'-dihidroxichalcona, se obtuvieron en un aparato FISCHER-JOHNS melting point apparatus, con corrección.

Los puntos de fusión de los compuestos flavanona y chalcona, se obtuvieron en un melting point Thermo SCIENTIFIC, con corrección.

La cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas se utilizó para la determinación de los cuatro compuestos principales.

Los cromatogramas y espectros de CG-Masas, se realizaron en el laboratorio de análisis instrumental del Centro de Investigaciones Científicas de El Salvador, CICES y se determinaron en un cromatógrafo de gases acoplado a espectrómetro de masas PerkinElmer Clarus SQ8S, de ionización por impacto electrónico (EI), con columna capilar 95% dimetilpolisiloxano. 30 m × 0.25 mm ID, df 0.25 µm, temperatura de [150 °C - 200 °C], el volumen de inyección fue de 2.5µL y el tiempo de corrida fueron de 25-30 minutos.

Los análisis de cromatografía acoplada a espectrometría de masas, se realizaron a una temperatura de 24 °C, en acetato de etilo. Los iones observados se expresan como m/z.

Los análisis de espectroscopia de infrarrojo, se realizaron en el laboratorio de análisis instrumental del Centro de Investigaciones Científicas de El Salvador y se determinaron en un espectrofotómetro de infrarrojo SHIMADZU IR AFFINITY-1S, en pastilla de KBr. Los valores de número de onda de máxima vibración ($\nu_{\text{máx}}$) se expresan en cm^{-1} .

La resonancia magnética nuclear de protones RMN^{-1}H , se utilizó para la determinación estructural de dos compuestos.

Los análisis de resonancia magnética nuclear de protones, se realizaron en el laboratorio de Espectroscopía y Fisicoquímica Orgánica, departamento de Química del Litoral, Centro Universitario Regional Litoral Norte CENUR, Universidad de la República, Uruguay, y se determinaron en un espectrómetro Bruker Avance III 400 MHz. Los productos se disuelven en cloroformo deuterado (CDCl_3), los valores de desplazamiento químico (δ) se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz. La multiplicidad de las señales se indica por las abreviaturas: (s) singulete, (d) doblete y (m) multiplete.

Las reacciones con el microondas, se realizaron en el laboratorio del CICES, y se llevaron a cabo en un horno de microondas doméstico **LG 850 W**.

La temperatura para las reacciones en microondas fue tomada con un termómetro infrarrojo (pirómetro óptico) VWR Power, INFRARED Type K.

Para tomar los pesos de los sólidos obtenidos se utilizó una balanza analítica citizen CX-320.

El grado de avance de las reacciones, se monitorearon por cromatografía en capa fina, usando como fase estacionaria cromatofolios de óxido de aluminio neutro 60 F254 Merck, y como revelador, una lámpara de luz ultravioleta.

5.2 Reactivos y materiales

Tabla 3. Reactivos utilizados.

<i>Reactivos</i>	<i>Marca</i>
2-Hidroxiacetofenona	Merck
2-Hidroxibenzaldehido	Merck
Acetofenona	Fisher Scientific
Benzaldehído	Sigma aldrich
Hidróxido de sodio	Merck
Etanol	Merck
Acetato de Etilo	Merck
Hexano	Fisher Scientific
Alúmina Básica	Fisher Scientific
Alúmina neutra	Fisher Scientific
Alúmina ácida	Fisher Scientific
Silica gel granular azul, como agente desecante.	

5.3 EXPERIENCIAS REALIZADAS.

La obtención de los compuestos derivados de la 2-hiroxiacetofenona y acetofenona, se realizaron mediante el uso de técnicas con el enfoque de la química verde, y mediante técnicas tradicionales (método Claisen Schmidt).

5.1 Preparación de (E)-1-(2-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (2'-hidroxichalcona)

Experiencia 1: La obtención de 2'-hidroxichalcona se llevó a cabo mediante la reacción entre la 2-hidroxiacetofenona y el benzaldehído en relación molar de 1:1.1, utilizando el método de Claisen Schmidt.

A un balón de 25 mL que contenía una solución en agitación de 2-hidroxiacetofenona (1mL) y etanol (10 mL), se añadió hidróxido de sodio (0.3644g) en una mezcla frigorífica. Después de agitar durante 30 minutos, se agregó el aldehído aromático (benzaldehído) (0.91 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Finalizado el tiempo, se

filtró el precipitado de consistencia gomosa y coloración amarillo blanquesino, luego se lavó con agua fría-etanol.

El sólido obtenido se purificó por cristalización en etanol.

El punto de fusión fue de 74-79°C, (lit.p.f.: 86-88 °C. Chemicalbook)

Obteniéndose un rendimiento de 22%

Experiencia 2: Se llevó a cabo entre la 2-hidroxiacetofenona y el benzaldehído en relación molar de 1:1.2, utilizando el método de mezcla entre reactivos, sin soporte y en ausencia de disolvente.

En un mortero se mezcló 0.5 mL de 2-hidroxiacetofenona, 0.5 mL de benzaldehído y NaOH (0.1964g), se agitó la mezcla con el pistilo por 15 minutos, luego se dejó en reposo, se filtró y lavó el sólido con etanol-agua, luego se secó en cámara desecadora con silica gel desecante. Se obtuvo un sólido de color blanco, al cual se le tomó el punto de fusión que sobrepasaba los 200 °C.

Experiencia 3: La reacción se llevó a cabo entre la 2-hidroxiacetofenona y el benzaldehído en relación molar de 1:1.2, utilizando el método soportado en ausencia de disolvente.

Se mezcló en un mortero conteniendo alúmina básica en relación de 1:10, 0.5 mL de 2-hidroxiacetofenona y 0.5 mL de benzaldehído, se agitó con el pistilo por 5 min, luego se dejó en reposo a temperatura ambiente por 2 horas. El grado de avance de la reacción se controló por TLC, utilizando mezcla de acetato de etilo/etanol (50:50) como solvente de desarrollo.

La mezcla de reacción se extrajo con tres porciones (6 mL) de acetato de etilo.

El producto de reacción cristalizó en etanol, en forma de cristales de aguja de color amarillo.

El punto de fusión del sólido fue de 83-85°C, (lit.p. f: 86-88°C. Chemicalbook)

La reacción alcanzó un rendimiento de 36%

Experiencia 4: Se procedió como en la experiencia 3, con tiempo de reposo fue de 2 horas y 30 minutos.

El punto de fusión del sólido fue de 77-81°C, (lit.p.f.: 86-88°C. Chemicalbook)

La reacción alcanzó un rendimiento de 79%.

Experiencia 5: Fue llevada a cabo como en la experiencia 3, en este caso el punto de fusión del producto obtenido fue de 82-85°C, (lit.p.f.: 86-88°C. Chemicalbook)

Obteniéndose un rendimiento del 27%.

Experiencia 6: Se procedió como en la experiencia 3, en este caso el tiempo de reposo de la mezcla de reacción fue de 4 horas.

El punto de fusión del sólido fue de 80-83°C, (lit.p.f.: 86-88°C. Chemicalbook)

La reacción alcanzó un rendimiento de 24%.

Experiencia 7: Fue llevada a cabo como en la experiencia 3, en este caso la cantidad de reactivos son diferentes, ya que se mezclaron 2.5 mL de 2-hidroxiacetofenona y 2.5 mL de benzaldehído.

El punto de fusión de los cristales amarillos obtenidos fue de 87-90°C, (lit. p.f.: 90°C. PubChem).

La reacción alcanzó un rendimiento de 51%.

Se realizó cromatografía en una columna con dimensiones 20 x 2.5 cm, compactando una suspensión del adsorbente (óxido de aluminio neutro 90, de 70-230 mesh). La fase móvil fue hexano/acetato de etilo (70:30).

Experiencia 8: Se procedió como en la experiencia 3, en este caso el tiempo que se dejó en reposo la mezcla de reacción fue de 4 horas, y la relación molar utilizada fue de 1:1.8, este último respecto al benzaldehído (0.8ml) y 2-hidroxiacetofenona (0.5ml).

El punto de fusión del sólido fue de 77-79°C, (lit. p.f.: 86-88°C. Chemicalbook)

La reacción alcanzó un rendimiento de 71%.

Experiencia 9: Se llevó a cabo como en la experiencia 7, la variante fue el tiempo de reacción, en este caso fue de 4 horas.

El punto de fusión del sólido fue de 87-89°C, (lit.p.f.: 86-88°C. Chemicalbook)

Se obtuvo un rendimiento de 41%.

Experiencia 10: Se utilizaron las mismas condiciones que en la experiencia 9, en este caso el tiempo de reacción fue 3 horas.

El punto de fusión obtenido fue de 75-77°C, (lit.p.f.: 86-88°C. Chemicalbook)

El rendimiento de 31%.

Experiencia 14: La reacción se llevó a cabo entre la 2-hidroxiacetofenona y el benzaldehído en relación molar de 1:1.1 respectivamente, utilizando el método soportado en ausencia de disolvente.

Se mezcló en un mortero conteniendo alúmina básica en relación de 1:10 (respecto al reactivo 2-hidroxiacetofenona) se agregó 2.5 mL de dicho reactivo, se agitó con el pistilo por 30 min, después se adicionó 2.41 mL de benzaldehído, luego se dejó en reposo a temperatura ambiente por 24 horas. El grado de avance de la reacción se controló por TLC con placas de alúmina, utilizando mezcla de acetato de etilo/etanol (50:50) como solvente de desarrollo.

La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El producto obtenido se dejó en reposo en el refrigerador, luego se obtuvo el producto sólido en forma de cristales color naranja, con punto de fusión de 78-82°C.

Al soporte alúmina se le realizaron tres lavados con porciones de 2 mL de mezcla etanol-agua, en este caso se observó precipitado sólido de color amarillo pálido, el cual se dejó en desecador con perlas de sílica-gel. El punto de fusión del sólido obtenido fue de 75-78°C, (lit.p.f.: 76-78°C. Chemicalbook). Tratándose del mismo producto según análisis.

La reacción alcanzó un rendimiento de 99%.

Experiencia 15: Se procedió como en la experiencia 14, utilizando las mismas condiciones, la diferencia que la relación molar fue de 1:1.2, por tanto, la cantidad de benzaldehído 2.5 mL.

La mezcla de reacción se extrajo con etanol caliente y realizaron lavados del soporte con agua fría.

Se observó precipitado color amarillo.

Punto de fusión 81-84°C, (lit.p.f.: 76-78°C.Chemicalbook)

Se obtuvo un rendimiento de 92%.

Experiencia 18: La reacción se llevó a cabo entre la 2-hidroxiacetofenona y el benzaldehído en relación molar de 1:1.1, utilizando el método soportado en ausencia de disolvente con calentamiento convencional.

Se adicionó a un erlenmeyer, alúmina básica en relación de 1:10 con respecto al reactivo 2-hidroxiacetofenona, se adicionó 1.0 mL de 2-hidroxiacetofenona y, se agitó la mezcla por 30 min, después se agregó el benzaldehído (0.91 mL) y se continuó la agitación con calentamiento de 57-97 °C por 2 horas.

El disolvente de extracción fue acetato de etilo y se trató de cristalizar con etanol, se obtuvo una mezcla de color amarillo de consistencia gomosa.

Experiencia 19: La reacción se llevó a cabo entre la 2-hidroxiacetofenona y el benzaldehído en relación molar de 1:1.1, utilizando el método soportado en ausencia de disolvente con calentamiento por microondas.

Se adicionó a un erlenmeyer de 100 mL, alúmina básica en relación a la 2-hidroxiacetofenona 1:10, 1.0 mL de 2-hidroxiacetofenona y, se mezclaron durante 30 min, después se agregó el benzaldehído (0.91 mL), mezclando los componentes con ayuda de una varilla de vidrio, luego se colocó la mezcla en un microondas doméstico y se irradió por 5 min, alcanzando un rango de temperatura de 57-64°C por 5.48 min. La temperatura se midió con un termómetro de infrarrojo.

La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se trató de cristalizar en etanol, sin embargo se obtuvo una mezcla de color amarillo de consistencia viscosa.

5.2 Preparación de 2-fenil-2,3-dihidrocromen-4-ona (Flavanona)

Experiencia 11: La obtención de flavanona se llevó a cabo entre la 2-hidroxiacetofenona y el benzaldehído en relación molar de 1:1.1 respectivamente, utilizando el método de Claisen Schmidt.

A un balón de 25 mL conteniendo una solución en agitación de 2-hidroxiacetofenona (2.5 mL), etanol (10 mL) y agua (5 mL) se añadió hidróxido de sodio (0.9118 g) en un baño de hielo. Después de agitar durante 30 minutos, se agregó el aldehído aromático (benzaldehído) (2.41 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente, finalizado el tiempo, se obtuvo un sólido de consistencia gomosa y coloración amarillo blanquesino, luego se lavó con acetato de etilo y con agua fría. El sólido obtenido se purificó por cristalización en etanol.

El punto de fusión del producto obtenido fue de 69-74°C, (lit.p.f.: 76-78°C. Chemicalbook)

Obteniéndose rendimiento de 36%.

Experiencia 12: Se llevó a cabo como en la experiencia 11, con relación molar, 2-hidroxiacetofenona y benzaldehído que en este caso fue de 1:1.2.

Se utilizó etanol caliente para extraer la mezcla de reacción y se lavó el precipitado con agua fría.

El producto obtenido fue un sólido de color blanco cristalino.

Punto de fusión obtenido 74-76°C, (lit.p.f.: 76-78°C. Chemicalbook).

El rendimiento fue de 63%.

Experiencia 13: Se realizó mezclando en un mortero los reactivos 2-hidroxiacetofenona (0.5 mL), benzaldehído (0.5 mL) y NaOH (0.1936 g), en relación molar de 1:1.2 para las moléculas orgánicas.

Se agitó la mezcla con el pistilo por 30 minutos, luego se dejó en reposo, se filtró y lavó el sólido con etanol-agua.

No se observó formación del compuesto esperado, se obtuvo un sólido de color blanco, al cual se le tomó el punto de fusión que sobrepasaba los 200 °C.

Experiencia 16: La reacción se llevó a cabo entre la 2-hidroxiacetofenona y el benzaldehído en relación molar de 1:1.1, utilizando el método soportado en ausencia de disolvente.

Se mezcló en un mortero conteniendo alúmina básica en relación de 1:10, 1.0 mL de 2-hidroxiacetofenona y, se agitó con el pistilo por 5 min, después se adicionó 0.9 mL de benzaldehído, luego se dejó en reposo a temperatura ambiente por 10 días. El grado de avance de la reacción se controló por TLC usando placas de alúmina, utilizando mezcla de acetato de etilo/etanol (50:50) como solvente de desarrollo.

La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y el producto cristalizó en etanol.

El punto de fusión del producto fue de 79-83°C.

Se obtuvo un rendimiento de 66%.

Experiencia 17: La reacción se llevó a cabo entre la 2-hidroxiacetofenona y el benzaldehído en relación molar de 1:1.1, utilizando el método soportado en ausencia de disolvente con calentamiento térmico.

Se adicionó a un erlenmeyer, alúmina básica en relación de 1:10 con respecto al reactivo 2-hidroxiacetofenona, se adicionó 1.0 mL de 2-hidroxiacetofenona y, se agitó la mezcla por 30 min, después se agregó el benzaldehído (0.91 mL) y se continuó la agitación con calentamiento a 94 °C por 1 hora.

El disolvente de extracción fue acetato de etilo y se trató de cristalizar en etanol.

Se obtuvo una mezcla de color amarillo con aspecto viscoso.

Experiencia 19: La reacción se llevó a cabo entre la 2-hidroxiacetofenona y el benzaldehído en relación molar de 1:1.1, utilizando el método soportado en ausencia de disolvente con calentamiento por microondas.

Se adicionó a un erlenmeyer de 100 mL, alúmina básica en relación a la 2-hidroxiacetofenona 1:10, 1.0 mL de 2-hidroxiacetofenona y, se mezclaron durante 30 min, después se agregó el benzaldehído (0.91 mL), mezclando los componentes con ayuda de una varilla de vidrio, luego se colocó la mezcla en un microondas doméstico y se irradió por 5 min, alcanzando un rango de temperatura de 57-64°C por 5.48 min. La temperatura se midió con un termómetro de infrarrojo.

El disolvente de extracción fue acetato de etilo y se trató de cristalizar en etanol, se obtuvo una mezcla de color amarillo de consistencia viscosa.

Experiencia 20: La reacción se llevó a cabo entre la 2-hidroxiacetofenona y el benzaldehído en relación molar de 1:1.1 respectivamente, utilizando el método soportado en ausencia de disolvente.

Se mezcló en un mortero, alúmina ácida en relación 1:10 respecto al reactivo 2-hidroxiacetofenona, se adicionó 2.5 mL de 2-hidroxiacetofenona y, se agitó con ayuda del pistilo por 30 min, después se adicionó 2.41 mL de benzaldehído, luego se dejó en reposo a temperatura ambiente por 3 días. Se extrajo del soporte la mezcla de reacción con acetato de etilo y luego se lavó el soporte con agua caliente. El producto obtenido se cristalizó en etanol.

El rendimiento del producto obtenido fue 58%.

El punto de fusión: 85-88 °C

Experiencia 21: Fue llevada a cabo igual que la experiencia 20, pero en este caso el soporte utilizado fue alúmina neutra.

Se alcanzó un rendimiento de 57%.

Punto de fusión: 74-76 °C.

Experiencia 22: Se realizó como en la experiencia 21, con una relación molar 1:1 entre los reactivos. Las cantidades fueron de 2-hidroxichalcona 1.0 mL y de benzaldehído 0.91 mL. Luego de 4 horas se le agregó 3 mL agua caliente a la mezcla de reacción, se observó cambio de coloración de amarillo fuerte a amarillo pálido. La mezcla se dejó por 24 horas, luego se extrajo con agua caliente-etanol y el soporte se lavó con etanol-agua fría.

El precipitado se dejó en desecador, sin recrystalizar.

El punto de fusión fue de 75-78°C.

Con un rendimiento alcanzado de 66%

Experiencia 23: Fue llevada a cabo igual que la experiencia 22, en este caso el soporte utilizado fue alúmina ácida.

Se alcanzó un rendimiento de 58%.

El punto de fusión fue de 76-79 °C.

Experiencia 24: Se realizó como en la experiencia 22, pero en este caso el soporte usado fue alúmina básica.

Se alcanzó un rendimiento de 77%.

El punto de fusión: 81-84°C.

5.3 Preparación de (*E*)-1,3-bis (2-hidroxifenil) prop-2-en-1-ona (2,2'-dihidroxichalcona)

Experiencia 25: La obtención de 2,2'-dihidroxichalcona se llevó a cabo entre la 2-hidroxiacetofenona y el 2-hidroxibenzaldehído en relación molar de 1:1.2 respectivamente, utilizando el método de Claisen Schmidt.

Se mezcló 0.5 mL de 2-hidroxiacetofenona y 0.5 mL de 2-hidroxibenzaldehído en un balón de fondo redondo, se le agregaron 4 mL de etanol y 0.341 g de KOH. Luego se sometió a calentamiento a 75-80 °C y reflujo por 4 horas, observándose una coloración rojiza. Luego se enfrió en baño de hielo y se observó un precipitado de color amarillo intenso, que luego se disolvió al neutralizar la mezcla con 2 mL de HCl (30%), luego se extrajo la mezcla con éter etílico y se le agregó 1 mL de etanol y se dejó evaporar el disolvente, el producto no cristalizó, sino que se observó un líquido muy viscoso de color negro con pequeñas porciones rojizas.

No se logró obtener rendimiento, debido a que no se obtuvo producto esperado, por lo tanto no se pudo determinar constantes físicas.

Experiencia 26: Se utilizaron las mismas condiciones de la experiencia 25, pero usando NaOH como base y variando el tiempo de reacción a 5 horas.

Los resultados obtenidos fueron similares a la experiencia 25.

Experiencia 27: Se realizó mezclando de forma directa los reactivos 2-hidroxiacetofenona (2.5 mL) y NaOH (0.1989 g), en relación molar de 1:1.1.

Se agitó la mezcla con por 30 minutos, luego se agregó el 2-hidroxibenzaldehído (2.5 mL), se dejó en agitación constante por 2 horas.

No se observó formación del compuesto esperado, si no que se obtuvo un precipitado coloidal de color blanco de consistencia gelatinosa, y la solución se tornó de color verde oscuro.

Experiencia 28: La reacción se llevó acabo entre la 2-hidroxiacetofenona y el 2-hidroxibenzaldehído en relación molar de 1:1 respectivamente, utilizando el método soportado en ausencia de disolvente.

Se mezcló en un mortero conteniendo alúmina básica en relación de 1:10 respecto a la 2-hidroxiacetofenona, 0.5 mL de 2-hidroxiacetofenona y, se agitó con el pistilo por 30 min, después se adicionó 0.44 mL de 2-hidroxibenzaldehído, luego se dejó en reposo a temperatura ambiente por 2 horas.

La mezcla de reacción se separó del soporte con acetato de etilo y se recristalizó con etanol. El rendimiento de la reacción fue de 40%.

El punto de fusión obtenido: 159-161 °C, (lit.p.f.: 161-162°C. Chemicalbook)

Experiencia 29: Se realizó igual que la experiencia 28, pero en este caso la relación molar fue de 1:1.5 respecto al 2-hidroxibenzaldehído (0.65 mL), el tiempo de la reacción fue de 2:30 minutos, y el disolvente de extracción fue diclorometano.

El punto de fusión del producto obtenido fue de 136-140°C, (lit.p.f.: 161-162°C. Chemicalbook)

Se obtuvo un rendimiento de 12%.

Experiencia 30: Se procedió como en la experiencia 28, pero en este caso se utilizó acetato de etilo-hexano como solvente de cristalización.

El punto de fusión obtenido fue: 159-161°C, (lit.p.f.: 161-162°C. Chemicalbook)

Se obtuvo un rendimiento de 30%.

Experiencia 31: Se realizó como en la experiencia 28, con una relación molar 1:1.1, con cantidades de 2-hidroxiacetofenona de 2.5 mL y 2-hidroxibenzaldehído 2.5 mL, en un tiempo de 3 horas.

Se alcanzó un rendimiento de 38%.

El punto de fusión del producto fue de 157-159°C, (lit.p.f.: 161-162°C. Chemicalbook)

Experiencia 32: Usando las condiciones de la experiencia 29, pero en este caso la relación molar de 1:1, respecto a los reactivos orgánicos, con un tiempo de 3 horas. Se alcanzó un rendimiento de 20% y el punto de fusión del producto fue de 155-159°C, (lit.p.f.: 161-162°C. Chemicalbook)

Experiencia 33: La reacción se llevó a cabo entre la 2-hidroxiacetofenona y el 2-hidroxibenzaldehído en relación molar de 1:1, utilizando el método soportado en ausencia de disolvente con calentamiento térmico a 60°C, por un tiempo de 20 minutos con agitación constante, el disolvente de extracción fue acetonitrilo y el de cristalización una mezcla de acetonitrilo-etanol.

El punto de fusión del sólido obtenido fue de 133-136°C, (lit.p.f.:161-162°C. Chembook)

Alcanzó un rendimiento de 16%.

Experiencia 34: La reacción se llevó a cabo entre la 2-hidroxiacetofenona y el 2-hidroxibenzaldehído en relación molar de 1:1, utilizando el método soportado en ausencia de disolvente con irradiación por microondas.

Se adicionó a un erlenmeyer, alúmina básica en relación de 1:10, respecto a la 2-hidroxiacetofenona, después se agregó 0.5 mL de 2-hidroxiacetofenona y se agitó la mezcla por 30 min, luego se añadió el benzaldehído (0.44 mL) y se continuó la agitación con ayuda de una varilla de vidrio, luego la mezcla de reacción se colocó en un microondas y se irradió por 3 min, alcanzando la mezcla de reacción una temperatura entre 55-70°C por 3 min. La temperatura se determinó con un termómetro de infrarrojo.

El disolvente de extracción fue acetato de etilo y se trató de cristalizar con etanol. Obteniéndose una mezcla de color amarillo de consistencia viscosa

5.4 Preparación de (*E*)-1,3-difenilprop-2-en-1-ona (Chalcona)

Experiencia 35: La obtención de chalcona se llevó a cabo entre la acetofenona y el benzaldehído en relación molar de 1:1, utilizando el método de Claisen Schmidt.

Se mezcló 1.0 mL de acetofenona y 0.87 mL de benzaldehído en un balón de 25 mL, se le agregaron 10 mL de etanol y 0.3570 g de NaOH. Luego se sometió a agitación por 2 horas, observándose una coloración amarilla en la mezcla. Luego se enfrió en baño de hielo y se observó un sólido de color amarillo tenue de consistencia viscosa, luego se lavó el precipitado con etanol-agua, y se dejó en desecador con silica gel desecante.

El producto permaneció como una mezcla de consistencia gomosa.

Experiencia 36: Se llevó a cabo entre la acetofenona y el benzaldehído en relación molar de 1:1, utilizando el método de mezcla entre reactivos sin soporte ni disolvente a temperatura ambiente.

Se mezclaron en un mortero 1.0 mL de acetofenona, 0.87 mL de benzaldehído y NaOH (0.3429 g), se agitó la mezcla con el pistilo cada 10 min, hasta completar 47 minutos, luego se dejó en reposo, se filtró y lavó el sólido con etanol.

Se obtuvo un sólido amarillo tenue de aspecto gomoso.

Con un rendimiento de 28%.

Experiencia 37: Se llevó a cabo como en la experiencia 36, en este caso la temperatura de la mezcla fue de 10 °C hasta llegar a temperatura ambiente, en un tiempo de 2 horas.

Se obtuvo un sólido de consistencia gomosa, el cual dio un rendimiento de 55%.

Experiencia 38: Se procedió de manera similar a la experiencia 36, con un tiempo de reacción de 1 hora.

El rendimiento fue de 30%. Y el punto de fusión de. 49-53°C, (lit.p.f.: 55-59°C. Chemicalbook).

Experiencia 39: Usando las condiciones de la experiencia 36, con un tiempo de reacción de 1 hora, utilizando como solvente de extracción acetato de etilo y cristalización diclorometano-etanol, en relación de 30:70.

Se obtuvo un rendimiento de 39% de producto.

El punto de fusión del producto obtenido fue de 50-54°C.

Experiencia 40: La reacción se llevó a cabo entre la acetofenona y el benzaldehído en relación molar de 1:1, utilizando el método soportado en ausencia de disolvente.

Se mezcló en un mortero conteniendo alúmina básica en relación de 1:10, respecto a la cetona, 1.0 mL de acetofenona y 0.87 mL de benzaldehído, se agitó con el pistilo por 5 min, luego se dejó en reposo a temperatura ambiente aproximadamente por 6 días.

La mezcla de reacción se extrajo con etanol, pero la alúmina no mostró ningún cambio de color y no se formó sólido.

Experiencia 41: Se procedió como en la experiencia 40, en este caso se empleó el método soportado con calentamiento convencional a 60 °C. El tiempo de la reacción fue de 1 hora, no se observó formación de sólido, la mezcla permaneció líquida con consistencia viscosa, no se obtuvo producto.

Experiencia 42: Se utilizaron las mismas condiciones que en la experiencia 41, la única diferencia fue la temperatura de calentamiento a 70 °C. Los resultados fueron los mismos que en la experiencia 41.

Experiencia 43: Se procedió como en la experiencia 41, la única diferencia fue la temperatura de calentamiento a 83 °C. Los resultados fueron los mismos que en la experiencia 41.

Experiencia 44: La reacción se llevó a cabo entre la acetofenona y el benzaldehído en relación molar de 1:1, utilizando el método soportado en ausencia de disolvente con calentamiento por microondas.

Se adicionó a un erlenmeyer, alúmina básica en relación de 1:10 respecto a la cetona, 1.0 mL de acetofenona y, se agitó la mezcla, después se agregó el benzaldehído (0.87 mL) y se colocó en un microondas, la mezcla de reacción alcanzó una temperatura entre 55-83°C.

La mezcla de reacción se extrajo con etanol, se trató de cristalizar, sin embargo se obtuvo una mezcla de color amarillo tenue de consistencia gomosa.

Experiencia 45: Se llevó a cabo como en la experiencia 44, en este caso el tiempo de irradiación en el microondas fue de 3 minutos, la temperatura alcanzada por la mezcla fue de 80 °C, el disolvente de extracción fue acetato de etilo.

Se observó la formación de mezcla de consistencia gomosa de color amarillo.

Experiencia 46: Se realizó como en la experiencia 44, en este caso el tiempo de irradiación en el microondas fue de 3 minutos, la temperatura que alcanzó la mezcla fue de 64 °C, el disolvente de extracción fue acetato de etilo. Se observó formación de mezcla de consistencia viscosa de color amarillo suave.

RESULTADOS

6. INTRODUCCIÓN A LOS RESULTADOS Y ANÁLISIS DE DATOS ESPECTROSCÓPICOS OBTENIDOS.

De las 46 experiencias realizadas, se seleccionaron para análisis espectroscópicos, las experiencias en las cuales se obtuvo producto esperado y las que exhibieron mejores resultados.

Las experiencias 5, 6 y 10, no se les realizó análisis espectroscópico, debido a que fueron ensayos para optimización de la experiencia 3 y 9 respectivamente.

En el caso de las experiencias 2 y 13, se obtuvieron sólidos con punto de fusión mayor a 200°C, por lo cual no se realizó análisis espectroscópicos para ambas.

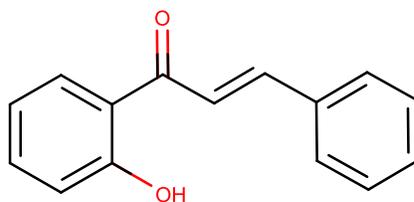
En las experiencias 17, 18, 19, 25, 26, 27, 34, 35, 36, 37, se obtuvo una mezcla compleja de aspecto gomoso, por lo cual no fue posible realizar análisis espectroscópicos.

Con respecto a las experiencias 29, 30, 32, 33, no se realizaron análisis espectroscópicos debido a que fueron ensayos de optimización de condiciones experimentales para la experiencia 28, la cual proporcionó mejores resultados, lo mismo sucedió con la experiencia 38, ya que fue un ensayo de optimización para la experiencia 39.

Respecto a las experiencias, comprendidas de la 40 a la 46, no se realizaron análisis espectroscópicos, ya que no se obtuvo producto sólido esperado, sino mezclas complejas de aspecto gomoso (que no se logró separar con las fases utilizadas en TLC).

6.1 RESULTADOS Y ANALISIS DE DATOS ESPECTROSCÓPICOS OBTENIDOS.

6.2 (E)-1-(2-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (2'-hidroxichalcona)



Experiencia 1. Método Claisen Schmidt.

Sólido amarillo tenue, rendimiento 22%. P.f: 74-79°C, (lit.p.f: 86-88°C. Chemicalbook).

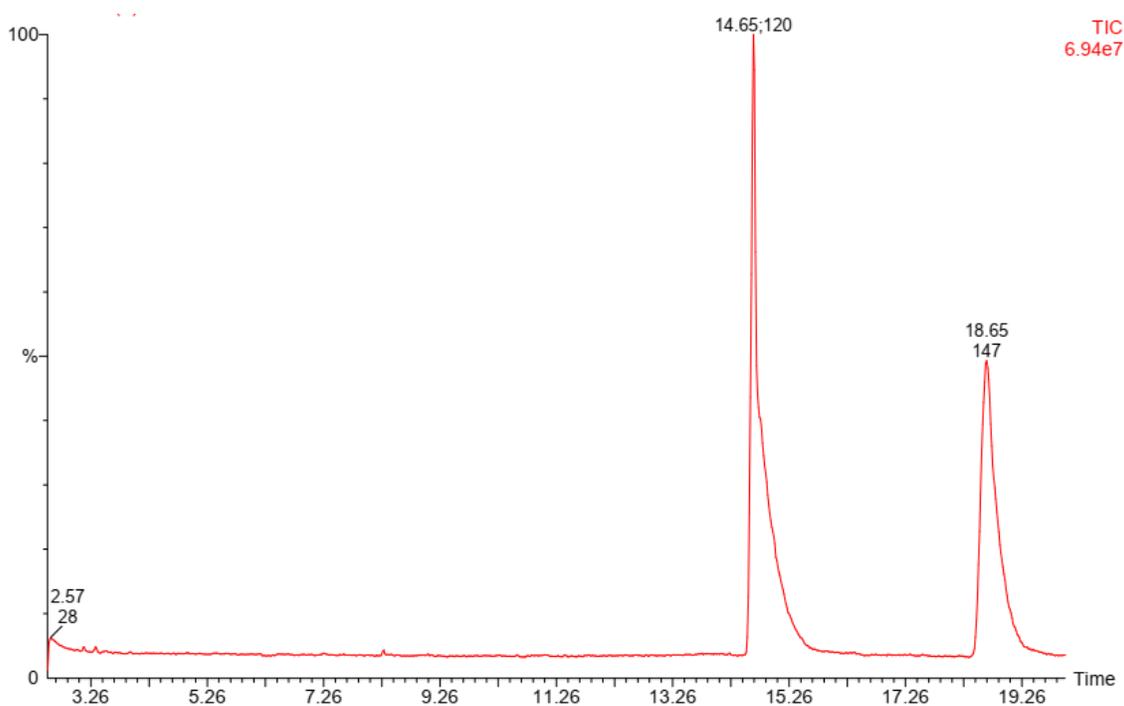


Figura 10. Cromatograma del producto obtenido en experiencia 1.

El eje de las abcisas se muestra el tiempo de retención de los compuestos. Se obtienen dos picos, los cuales indican la presencia de dos compuestos, el más abundante con un tiempo de retención de 14.65 min y el segundo pico a un tiempo de 18.65 min.

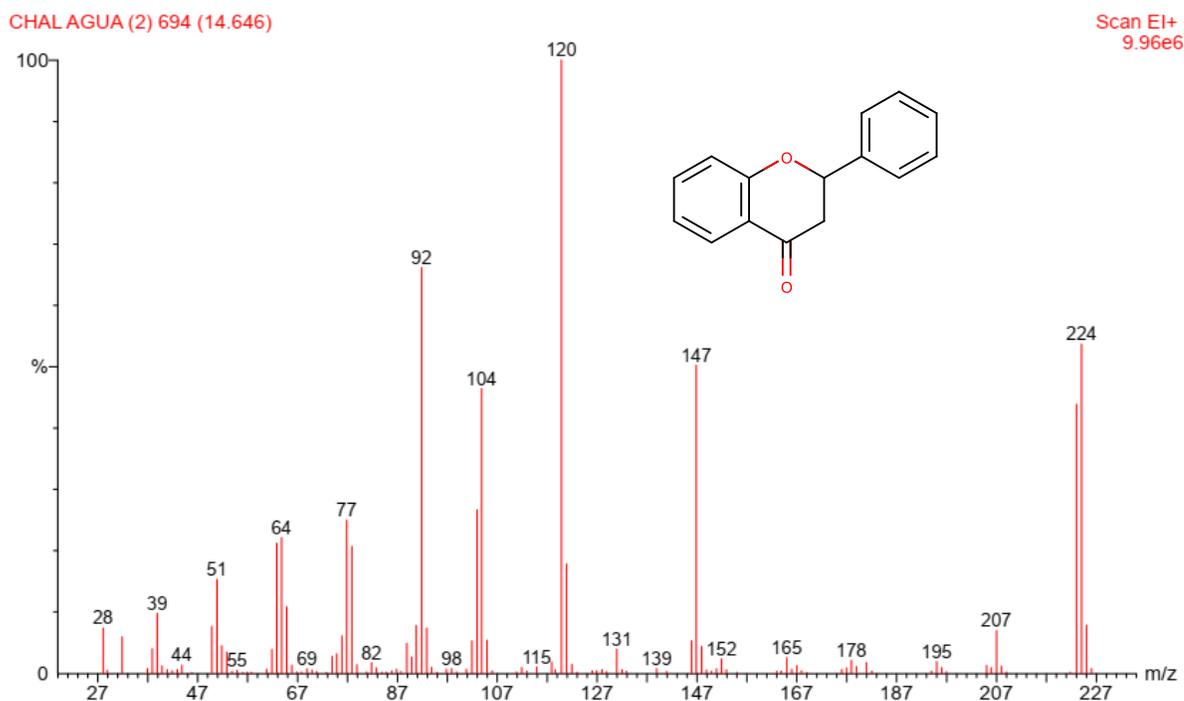


Figura 11. Espectro de masas del compuesto a tR 14.64 min, obtenido en experiencia 1.

Correspondiente a flavanona (isómero de 2'-hidroxichalcona) identificado por su fragmentación y por la biblioteca del equipo. EM m/z (%): 224 (M⁺), 147 [M-Ph]⁺, 207 [M-OH]⁺.

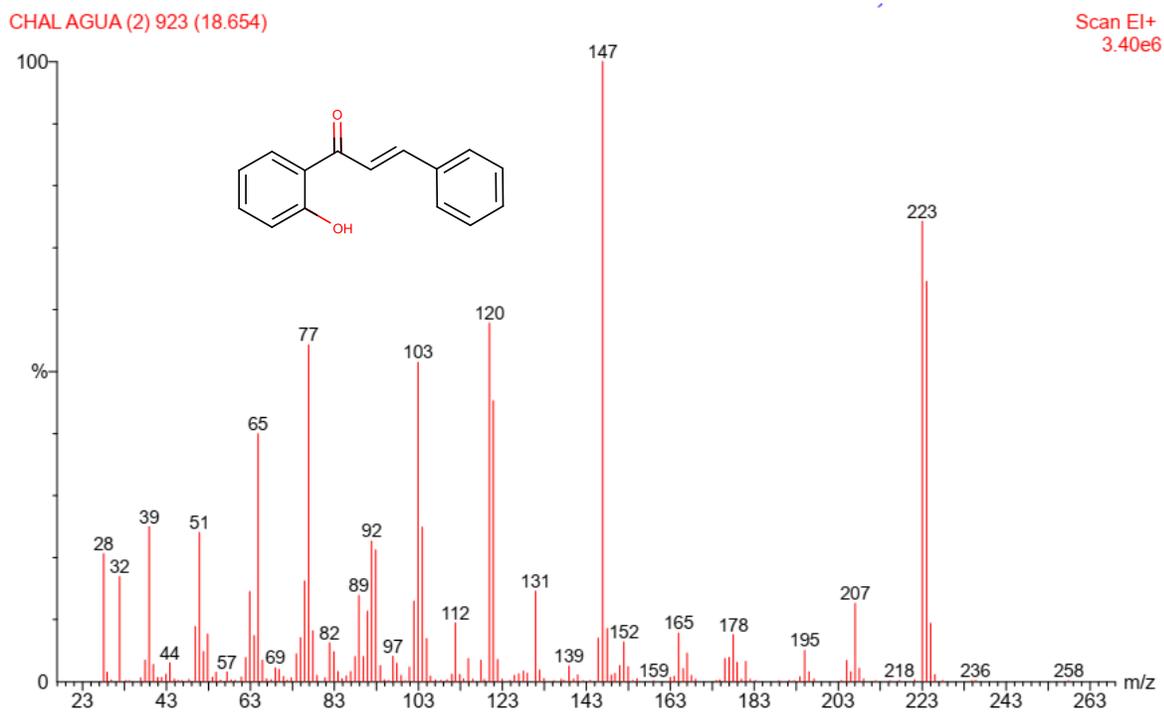
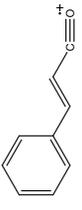
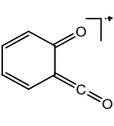
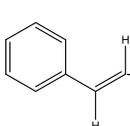
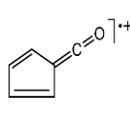
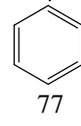


Figura 12. Espectro de masas del compuesto a tR 18.65 min, obtenido en experiencia 1.

Corresponde a 2'-hidroxichalcona, identificado por su ruta de fragmentación y confirmado en la biblioteca del equipo.

EM m/z (%): 223 [M⁺-1], 147 [M-Ph]⁺, 207 [M-OH]⁺

Tabla 4. Fragmentos del compuesto 2'-hidroxichalcona.

[M-1] ⁺ 223	[M-OH] ⁺ 207	[M-Ph] ⁺ 147	 131	 120	 103	 92	 77	 65
---------------------------	----------------------------	----------------------------	--	--	---	---	---	---

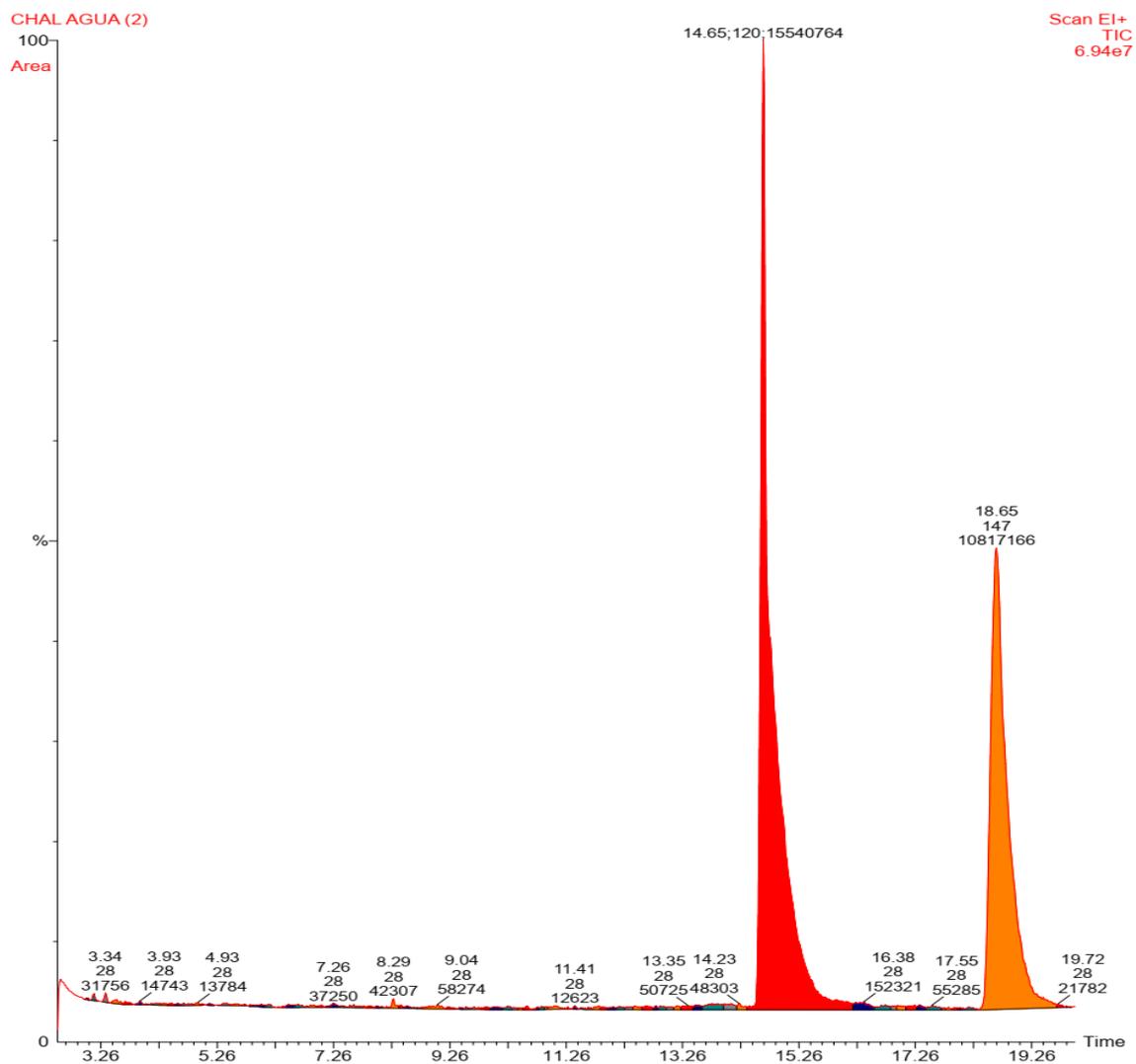


Figura 13. Cromatograma de áreas para el producto obtenido en experiencia 1.

El pico más grande corresponde a flavanona, con un tiempo de retención de 14.65, posee un área de 15540764. El pico pequeño corresponde a 2'-hidroxichalcona, con un tiempo de retención a 18.65 min, posee un área de 10817166.

Aplicando la ecuación 1: normalización de áreas:

Area total: 26357930

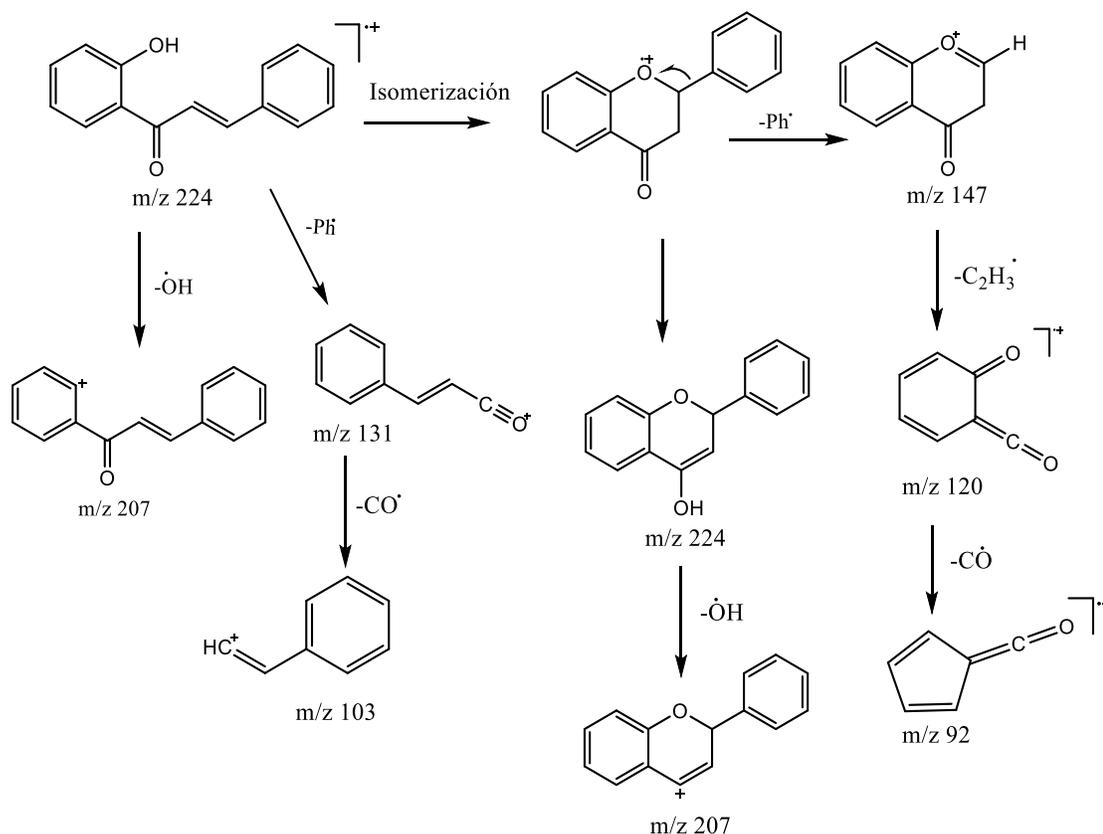
$$A = \frac{\text{Área } A}{\text{Área total}} \times 100 = \%$$

$$A = \frac{15540764}{26357930} \times 100 = 59\%$$

$$A = \frac{10817166}{26357930} \times 100 = 41\%$$

El porcentaje de flavanona es 59%.

El porcentaje de 2'-hidroxichalcona en la muestra es 41%. Por lo tanto, el análisis cuantitativo por normalización del área, establece que el compuesto mayoritario en la muestra es la flavanona, con un 59%.



Esquema 18. Propuesta de fragmentación de 2'-hidroxichalcona.

Se producen iones de tipo flavanona ya que la 2'-hidroxichalcona se isomeriza. La fragmentación ocurre a través de la mezcla en equilibrio de 2'-hidroxichalcona y flavanona.

La posición orto del OH en la hidroxichalcona, provoca el efecto orto, en el cual se forma un enlace de hidrógeno intramolecular (ver figura 14), haciendo más difícil la desprotonación del grupo OH. La transferencia del átomo de hidrógeno es necesaria para la ciclación (Marek et al., 2014).

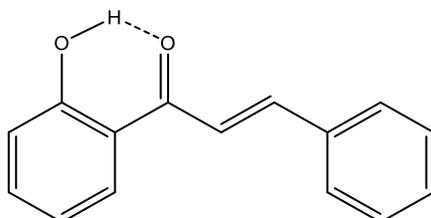
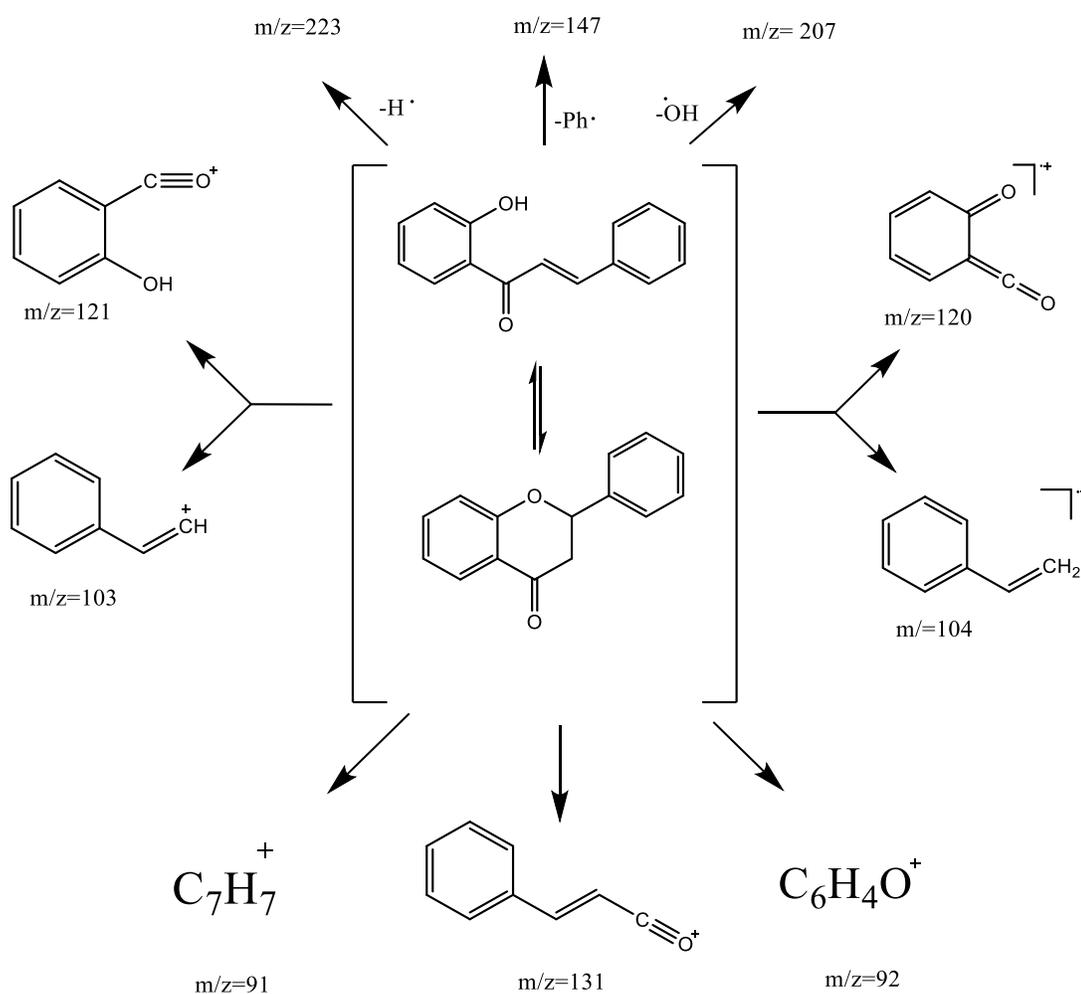


Figura 14. Formación del enlace de hidrógeno intramolecular. La 2'-hidroxichalcona forma enlace de hidrógeno entre el oxígeno del carbonilo y el grupo OH por vía intramolecular.



Esquema 19. Fragmentos del análisis de los espectros de masas de 2'-hidroxichalcona y flavanona.

Ambos isómeros dan lugar a la misma mezcla de iones, un ion de tipo chalcona que se degrada y un ion de tipo flavanona que se fragmenta, por lo tanto, los espectros son casi idénticos.

En ambos espectros de flavanona y 2'-hidroxichalcona, aparecen los mismos picos, ya que la ruta de fragmentación es casi idéntica, esto se debe a que existe un equilibrio intramolecular entre la 2'-hidroxialcona y un ion de tipo flavanona.

La isomerización intramolecular ocurre debido a un desplazamiento de hidrógeno (Sande, Serum, & M.Vandewalle, 1972).

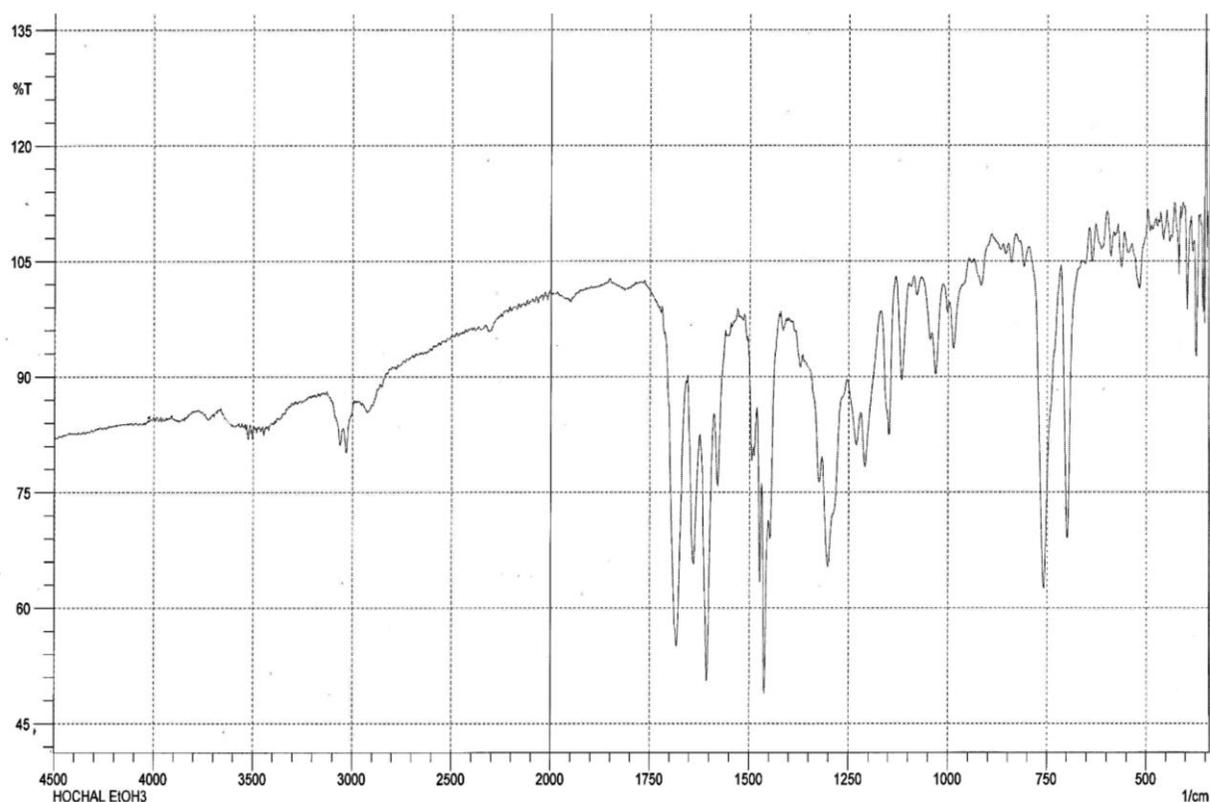


Figura 15. Espectro IR del producto obtenido en la experiencia 1.

IR (KBr) V: 3100-3050 (C-H Ar), 1650-1600 (C=C), 1700 (C=O), 1300 (C-O), 1500-1450 (C-H) cm^{-1}

Por espectroscopia de IR, no podemos observar claramente la existencia de los dos compuestos isómeros, ya que ambos tienen grupos funcionales similares, únicamente varía el enlace C-O de la flavanona, el cual se evidencia en la banda de absorción a 1300 cm^{-1} .

Experiencia 3. Método soportado en alúmina a T.A

Cristales amarillos, rendimiento 36% P.f: $83-85^{\circ}\text{C}$, (lit.p.f: $86-88^{\circ}\text{C}$. Chemicalbook).

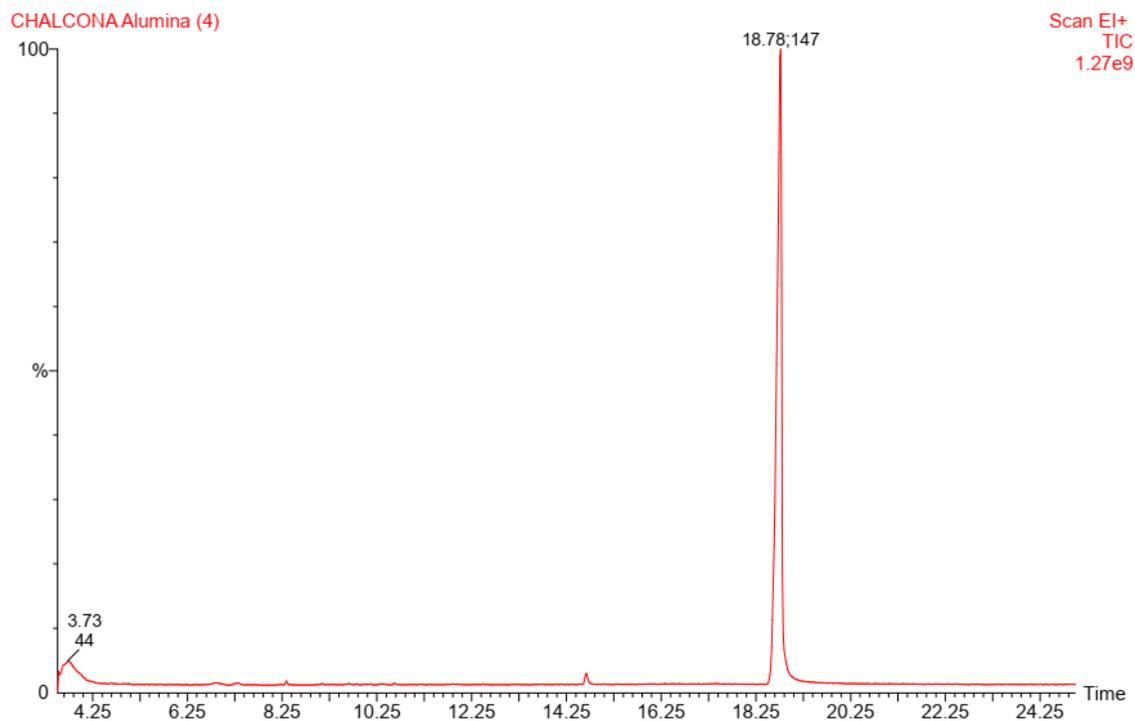


Figura 16. Cromatograma del producto obtenido en experiencia 3.

El cromatograma presenta dos picos, indicando la presencia de dos compuestos, el pico intenso y por ende más abundante con un tiempo de retención de 18.78 min y el segundo pico muy pequeño a un tiempo de 14.64 min.

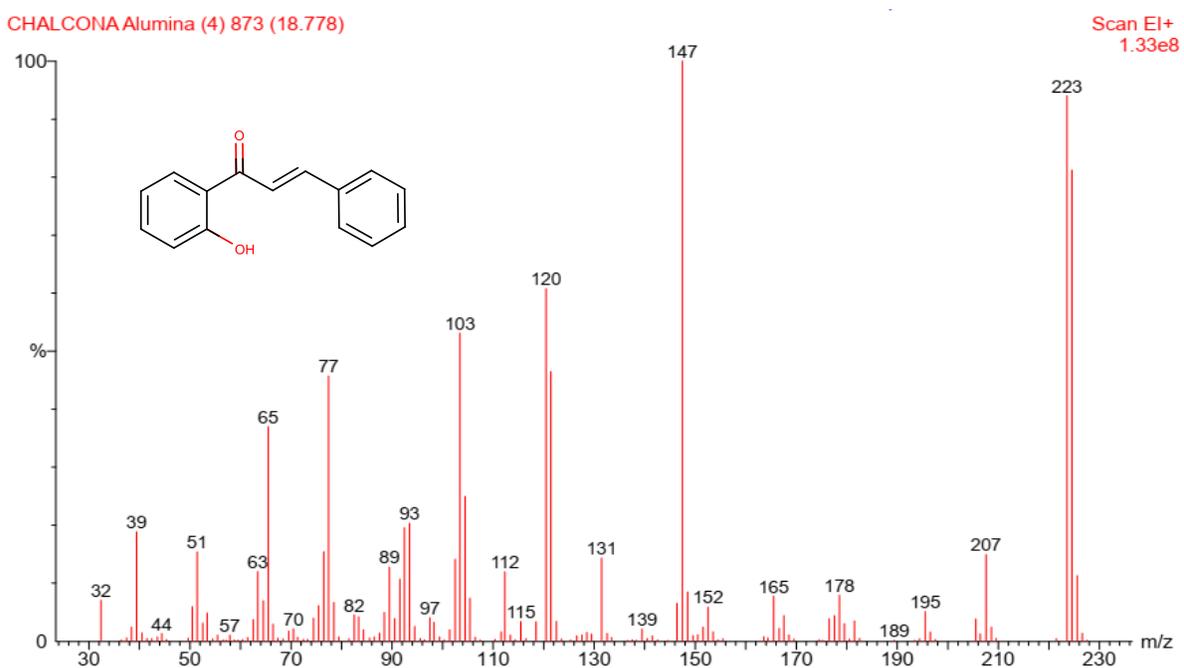


Figura 17. Espectro de masas del compuesto a t_R 18.77 min, obtenido en experiencia 3.

Corresponde a 2'-hidroxichalcona, identificado por su ruta de fragmentación y confirmado en la biblioteca del equipo.

EM m/z (%): 223 [M⁺-1], 147 [M-Ph]⁺, 207 [M-OH]⁺

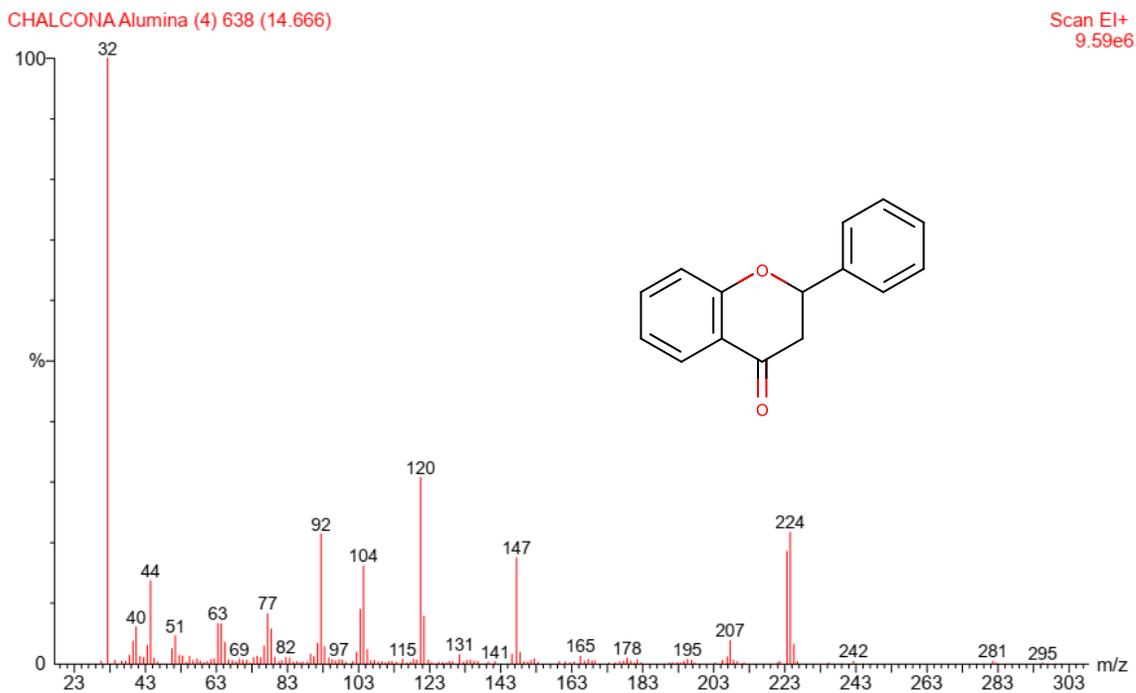


Figura 18. Espectro de masas del compuesto a t_R 14.66 min, obtenido en experiencia 3.

Corresponde a flavanona, identificado por su ruta de fragmentación y confirmado en la biblioteca del equipo.

EM m/z (%): 224 (M⁺, 1), 147 [M-Ph]⁺, 207 [M-OH]⁺.

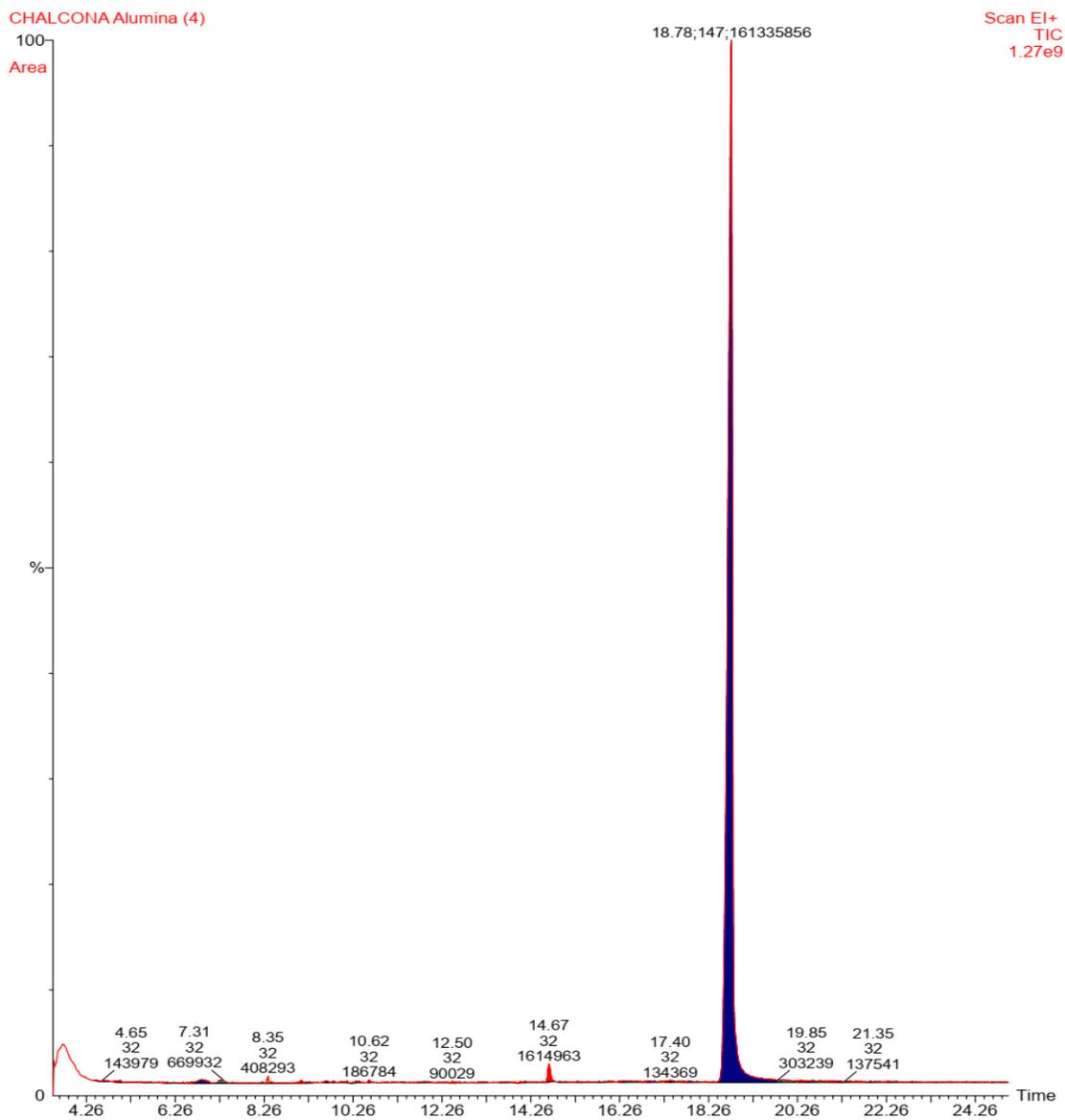


Figura 19. Cromatograma de áreas para el producto obtenido en experiencia 3.

El pico más grande corresponde a 2'-hidroxichalcona, con un tiempo de retención a 18.78, posee un área de 161335856

El pico pequeño corresponde a flavanona, con un tiempo de retención de 14.67, posee un área de 1614963

Área total: 162950819

Aplicando la ecuación 1, se obtiene que, el porcentaje de 2'-hidroxichalcona en la muestra es de 99%, y el porcentaje de flavanona es de 1.0%.

Por lo tanto, el análisis cuantitativo por normalización del área, establece que el compuesto mayoritario en la muestra es la 2'-hidroxichalcona, con un 99%.

Experiencia 4.

Cristales de color amarillo. Rendimiento 79%.

p.f.: 77-81°C, (lit.p.f.: 86-88°C.chemicalbook)

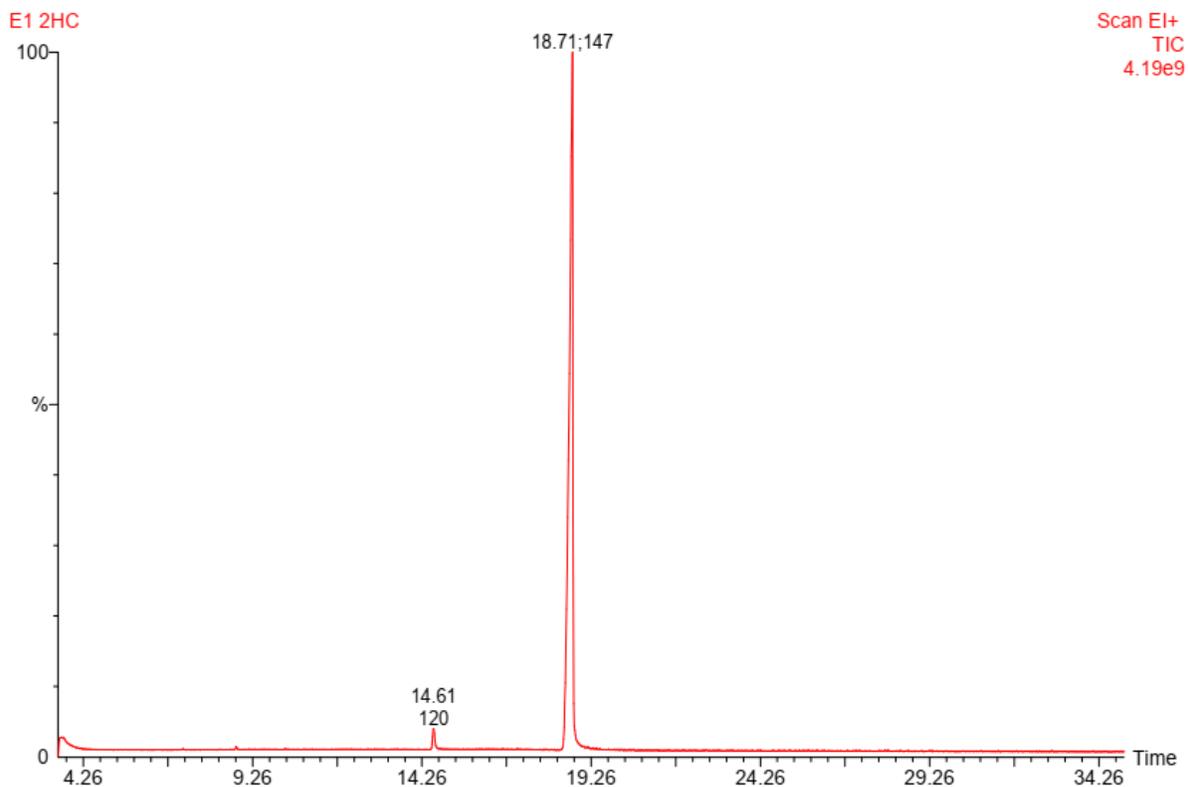


Figura 20. Cromatograma del producto obtenido en experiencia 4.

El cromatograma presenta dos picos, indicando la presencia de dos compuestos, el pico intenso y por ende más abundante con un tiempo de retención de 18.71 min y el segundo pico muy pequeño a un tiempo de 14.61 min.

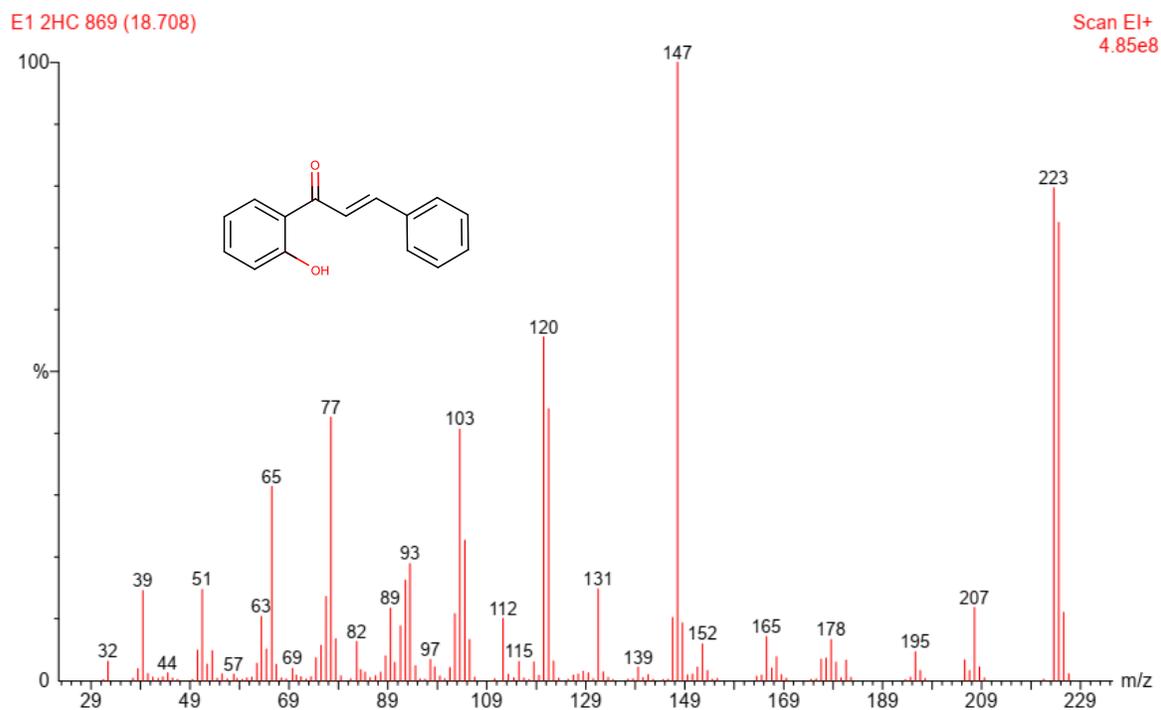


Figura 21. Espectro de masas del compuesto a t_R 18.79 min, obtenido en experiencia 4.

Corresponde a 2'-hidroxichalcona, identificado por su ruta de fragmentación y confirmado en la biblioteca del equipo.

EM m/z (%): 223 (M^+-1), 147 [$M-Ph$] $^+$, 207 [$M-OH$] $^+$.

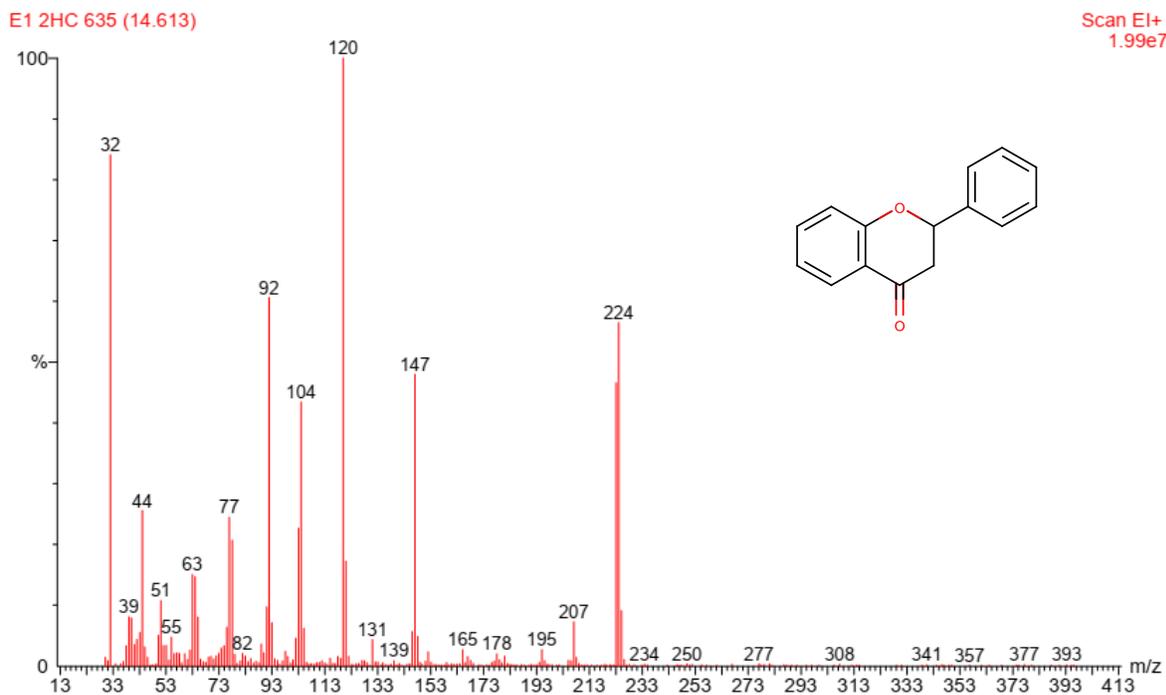


Figura 22. Espectro de masas del compuesto a t_R 14.61 min, obtenido en experiencia 4.

Corresponde a flavanona, identificado por su ruta de fragmentación y confirmado en la biblioteca del equipo.

EM m/z (%): 224 (M⁺), 147 [M-Ph]⁺, 207 ([M-OH])⁺.

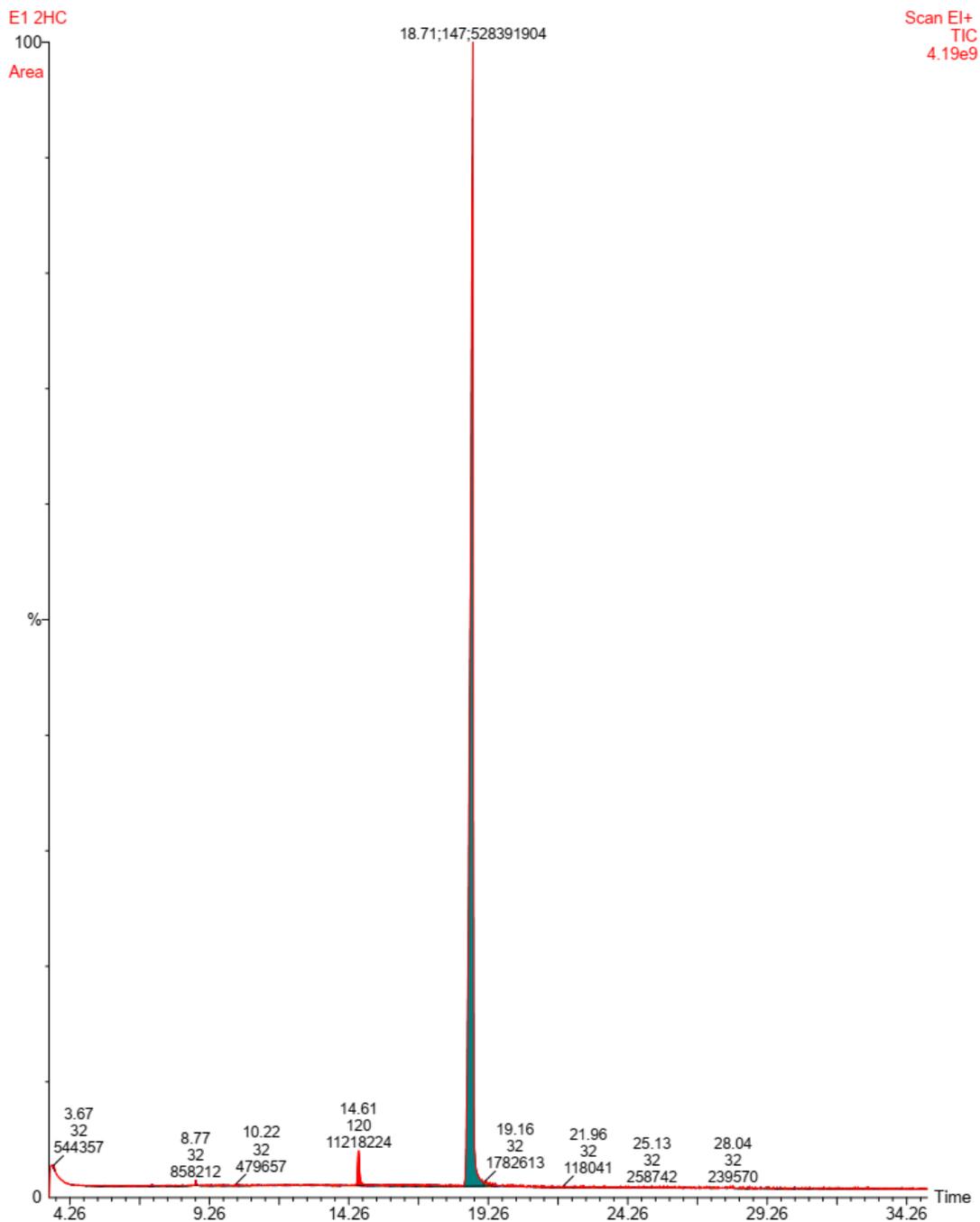


Figura 23. Cromatograma de áreas para el producto obtenido en experiencia 4.

El pico más grande corresponde a 2'-hidroxichalcona, con un tiempo de retención a 18.71, posee un área de 528391904.

El pico pequeño corresponde a flavanona, con un tiempo de retención de 14.61, posee un área de 11218224.

Área total: 543891320

Aplicando la ecuación 1: normalización de áreas, se encontró que el porcentaje de 2'-hidroxichalcona en la muestra es de 97%, y el porcentaje de flavanona es de 2.0%.

Por lo tanto, el análisis cuantitativo por normalización del área, establece que el compuesto mayoritario en la muestra es la 2'-hidroxichalcona, con un 97%.

Experiencia 7. Método soportado a temperatura ambiente

Cristales amarillos, rendimiento 51%. P.f: 87-90°C°C, (lit.p.f: 88-90°C. PubChem).

Se realizó cromatografía en columna (20cmx2.5) compactando una suspensión del adsorbente (óxido de aluminio neutro 90, de 70-230 mesh). La fase móvil fue hexano/acetato de etilo (70:30).

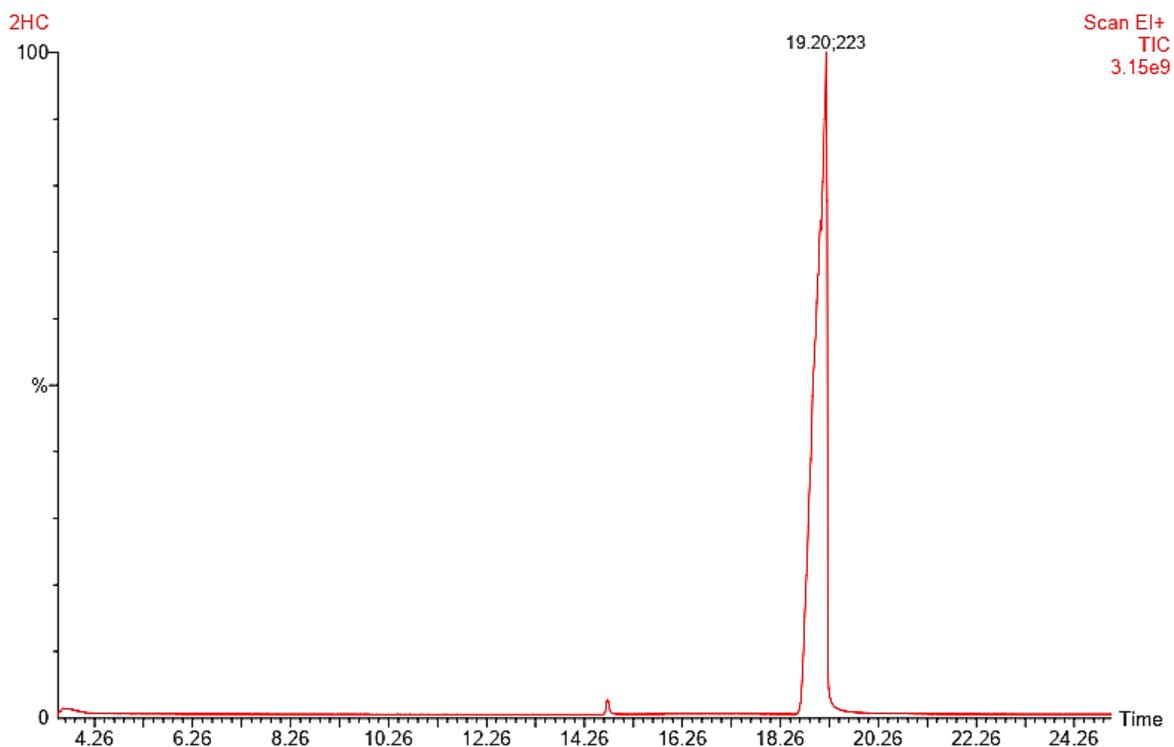


Figura 24. Cromatograma del producto obtenido en experiencia 7.

El cromatograma presenta dos picos, indicando la presencia de dos compuestos, el pico intenso y por ende el más abundante con un tiempo de retención de 19.20 min y el segundo pico muy pequeño a un tiempo de retención de 14.73 min.

2HC 888 (19.041)

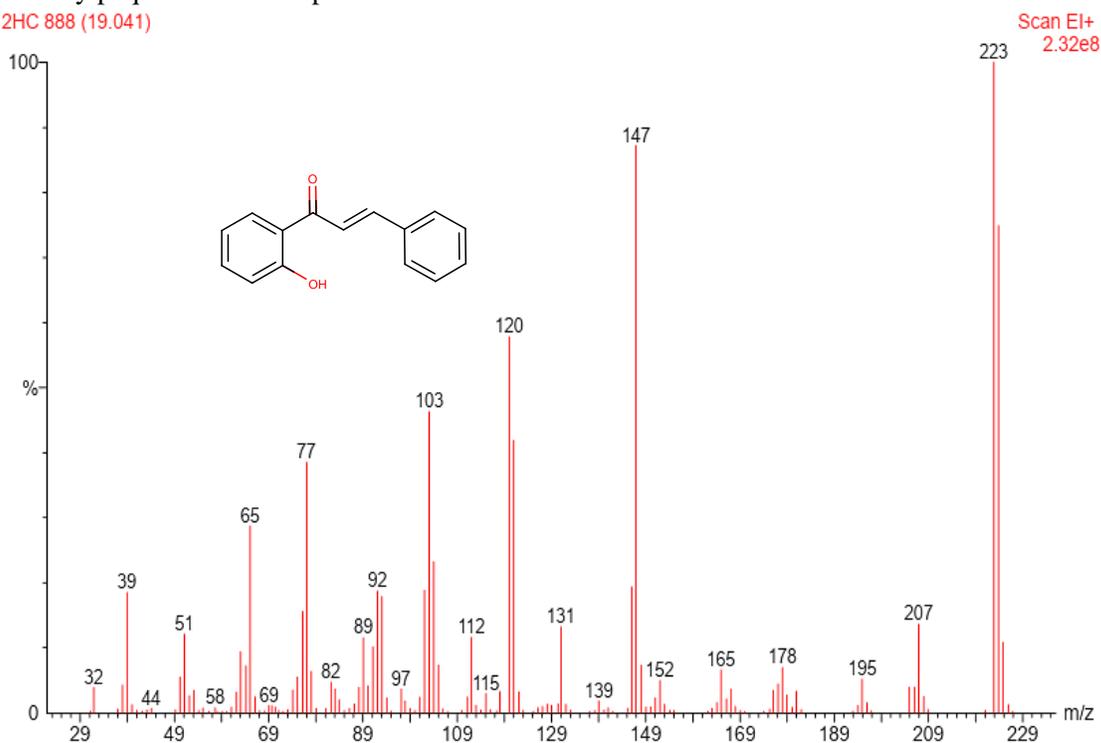


Figura 25. Espectro de masas del compuesto a t_R 19.04 min, obtenido en experiencia 7.

Corresponde a 2'-hidroxichalcona, identificado por sus fragmentos y confirmado en la biblioteca del equipo. EM m/z (%): 223 (M^+-1), 147 [$M-Ph^+$], 207 [$M-OH^+$].

2HC 642 (14.736)

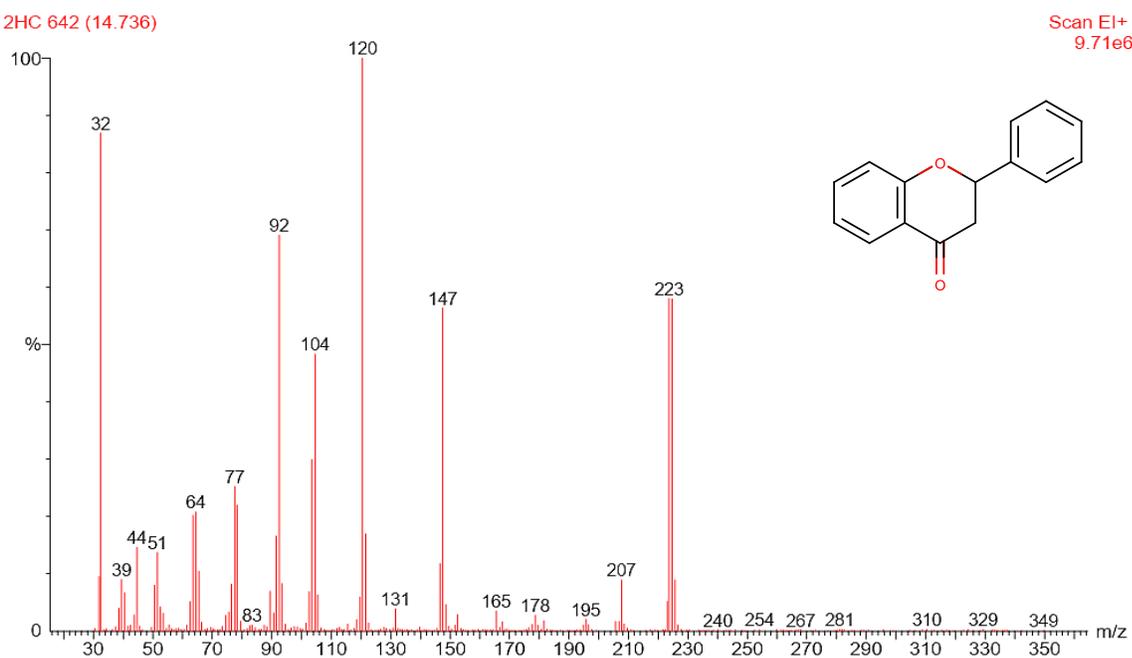


Figura 26. Espectro de masas del compuesto a t_R 14.73 min, en experiencia 7.

Corresponde a flavanona, identificado por su fragmentación y confirmado en la biblioteca del equipo.

EM m/z (%): 223 (M^+-1), 147 [$M-Ph^+$], 207 [$M-OH^+$]

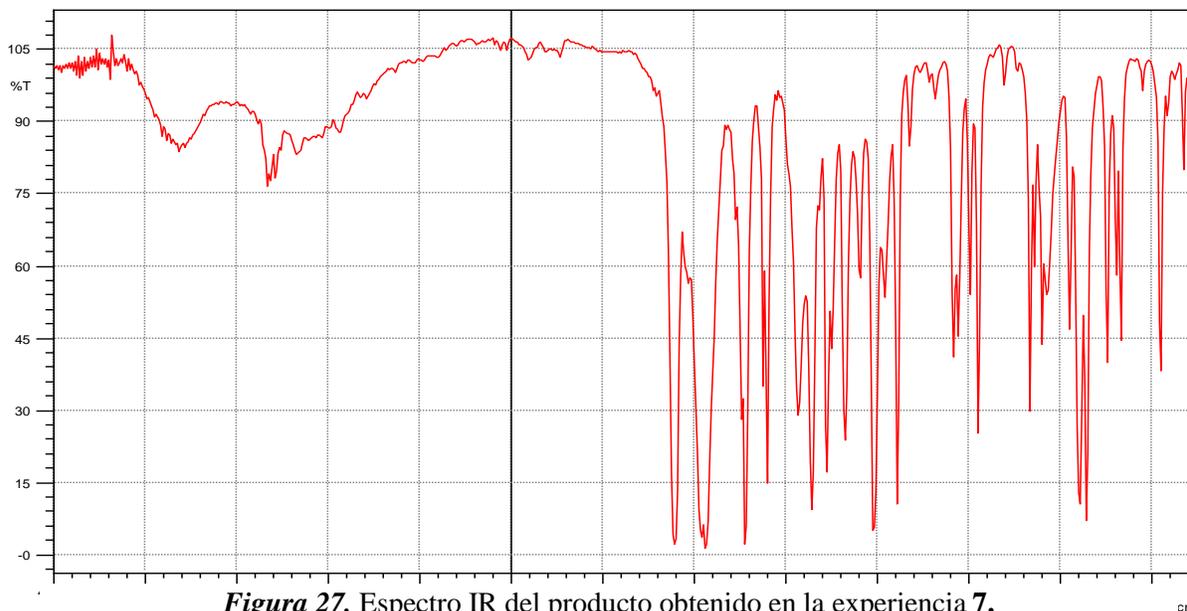


Figura 27. Espectro IR del producto obtenido en la experiencia 7.

IR (KBr) v: 3100-3050 (C-H. Arm), 1550-1580 (C=C), 1650 (C=O), 1500-1450 (C-H) cm^{-1} .

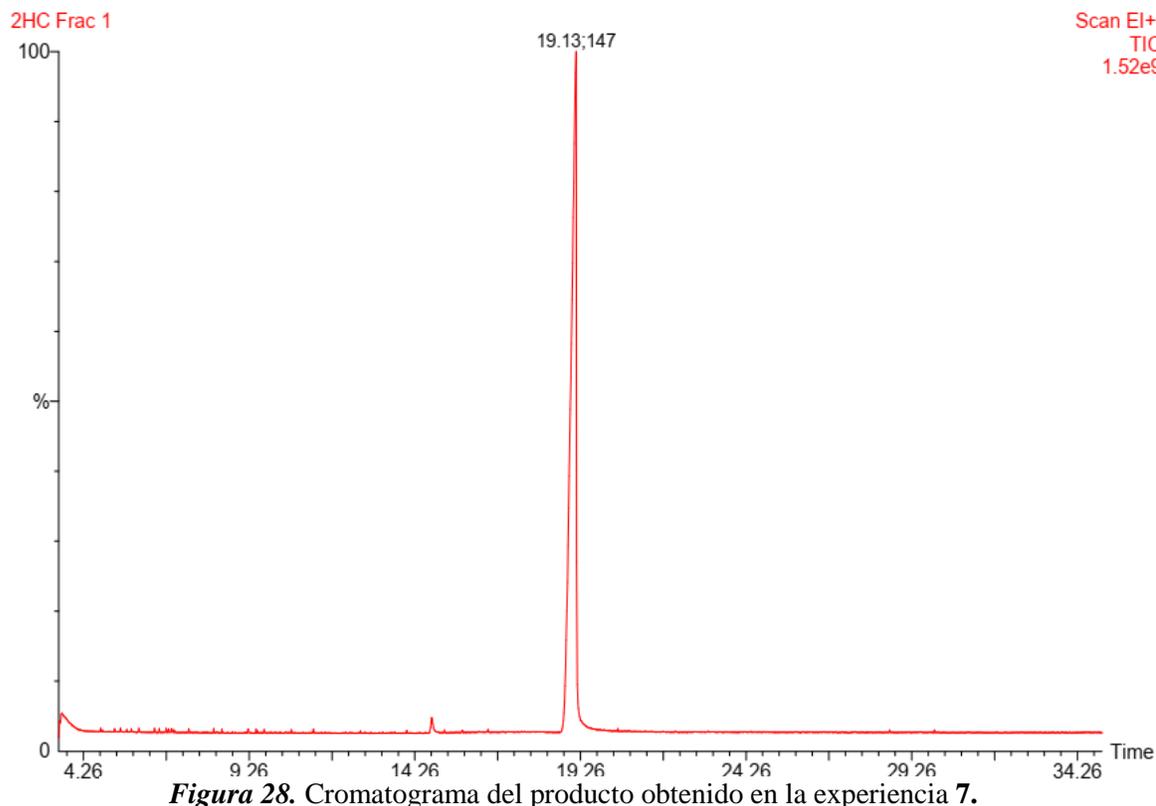


Figura 28. Cromatograma del producto obtenido en la experiencia 7.

El producto fue pasado por cromatografía en columna, el cromatograma presenta dos picos, indicando la presencia de dos compuestos, el pico intenso y por ende el más abundante con un tiempo de retención de 19.13 min y el segundo pico muy pequeño a un tiempo de 14.78 min.

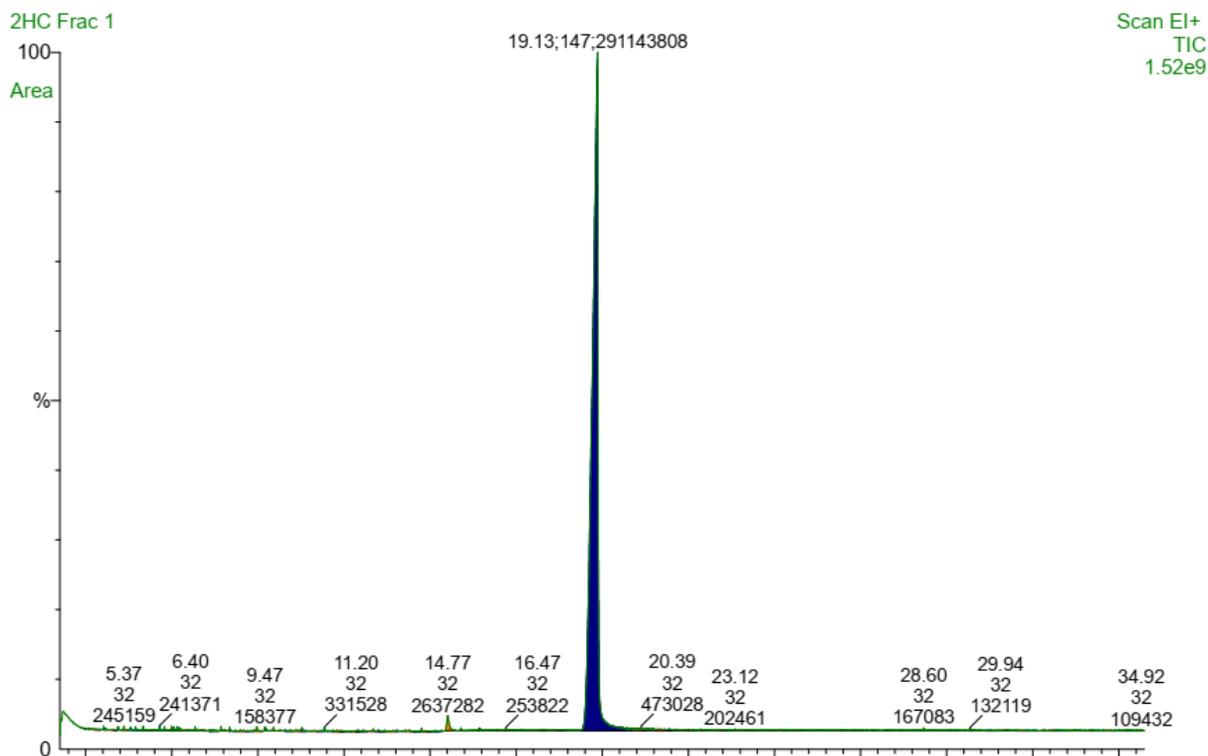


Figura 29. Cromatograma de áreas para el producto obtenido en experiencia 7, corrido en cromatografía en columna.

El pico más grande corresponde a 2'-hidroxichalcona, con tR 19.13 min, posee un área de 291143808.

El pico pequeño corresponde a flavanona, con tR 14.77 min, posee un área de 2637282.

Área total: 298732752

Aplicando la ecuación 1, se encontró que el porcentaje de 2'-hidroxichalcona en la muestra es de 99%, y el porcentaje de Flavanona es de 0.89%.

Por lo tanto el análisis cuantitativo por normalización del área, establece que el compuesto mayoritario en la muestra es la 2'-hidroxichalcona, con un 99%.

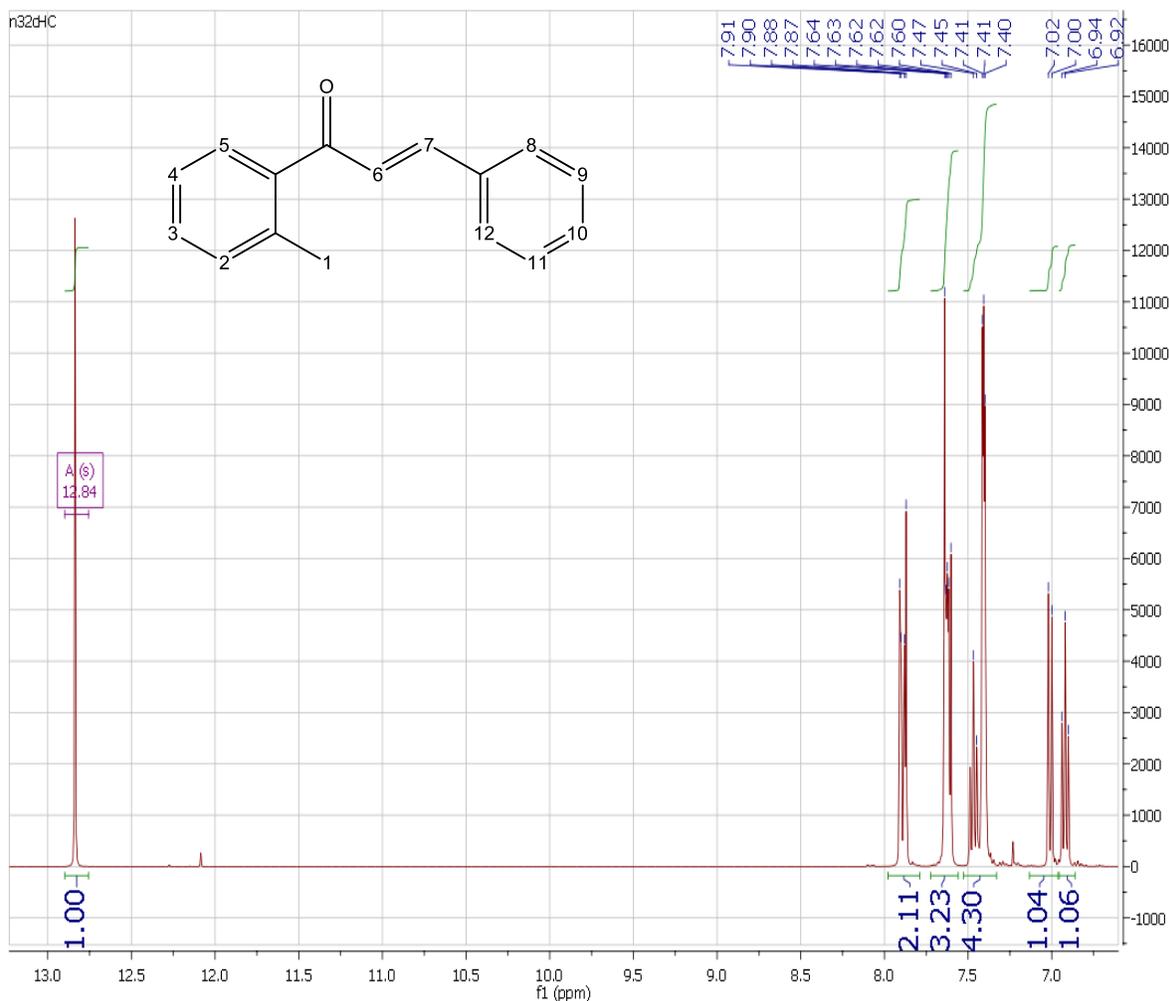


Figura 30. Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) del compuesto obtenido en experiencia 7.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.02 (d, 1H, J = 15.6 Hz, -CH=CH-), 7.87 (d, 1H, J = 15.6 Hz, -CH=CH-), 12.84 (1H, s, OH)

El espectro mostró un singulete con desplazamiento químico de 12.84 ppm, y una integración de 1.0, la señal corresponde a la del hidrógeno del OH, correspondiente al de 2'-hidroxichalcona.

Las señales observadas entre los desplazamientos de δ 6.92 ppm a δ 7.91 ppm corresponden al anillo aromático, y los dos dobletes correspondientes a los hidrógenos olefinicos alfa y beta que están en posición trans y aparecen a un desplazamiento de H α δ 7.02 ppm, mientras que el H β aparece desplazado a campo más bajo δ 7.87 ppm, esto se debe al efecto anisotrópico ejercido por su cercanía al grupo carbonilo.

No hay señal de los hidrógenos CH₂ que aparecen entre los desplazamientos químicos δ 2.83-δ 3.10 ppm, ni señal del hidrógeno unido al carbono estereogénico correspondiente a flavanona que aparece aproximadamente a δ 5.43 ppm, según reporta la literatura, en este no aparece desplazamiento para el isómero flavanona.

No hay señal de CH₂ correspondiente al alcohol bencílico, por lo tanto, no hay trazas de subproductos de cannizzaro.

No hay señal de los hidrógenos del metilo correspondiente a 2-hidroxiacetofenona que aparecen según literatura, entre δ 2.58 ppm, ni señal del hidrógeno correspondiente al benzaldehído entre δ 9.98 ppm, por lo tanto, no hay trazas de reactivos de partida.

De acuerdo al espectro de RMN-¹H se realizó una excelente conversión de los reactivos al producto esperado, con una relación de 1:1.2, en un tiempo de 2 horas a temperatura ambiente, utilizando alúmina básica como medio de reacción.

Analizando el cromatograma, aparecen dos picos, uno abundante a tiempo de retención de 19.20 min, del cual se obtuvo su espectro, identificado como 2'-hidroxichalcona. También se realizó un análisis cuantitativo por normalización del área del cromatograma, estableciendo que el compuesto mayoritario es la 2'-hidroxichalcona con un 99%.

De la misma manera se obtuvo el espectro para el compuesto con tiempo de retención de 14.77, el cual fue identificado mediante biblioteca del equipo como flavanona, de igual forma se realizó el análisis cuantitativo por normalización del área, estableciendo que el compuesto minoritario en la muestra es la flavanona con un 0.89%.

Resulta oportuno mencionar que se realizó cromatografía en columna con la finalidad de separar las trazas del isómero formado según mostró el análisis por GC-Masas y así lograr la purificación de 2'-HC, sin embargo al realizar de nuevo el análisis con los extractos eluidos de la columna, se obtuvo siempre un porcentaje de 0.89% mencionado en el párrafo anterior, del isómero flavanona, lo cual indicó que no se logró separar totalmente.

Examinando el análisis realizado, en RMN-¹H, se observa que no aparecen señales correspondientes a los hidrógenos característicos de flavanona, aparentemente no hay restos del isómero.

Analizando el espectro de infrarrojo, se observan las distintas bandas de absorción características de los grupos funcionales que presenta el compuesto como las bandas de estiramiento de C-H aromático a 3100-3050 cm⁻¹, 1550-1580 cm⁻¹ (C=C), 1650 cm⁻¹ (C=O), y la banda de deformación en el plano de C-H aromático entre 1500-1450 (C-H) cm⁻¹

Experiencia 8. Método soportado en alúmina a T.A

Cristales amarillos, rendimiento 71%. P.f: 79-83°C, (lit.p.f: 86-88°C. Chemicalbook).

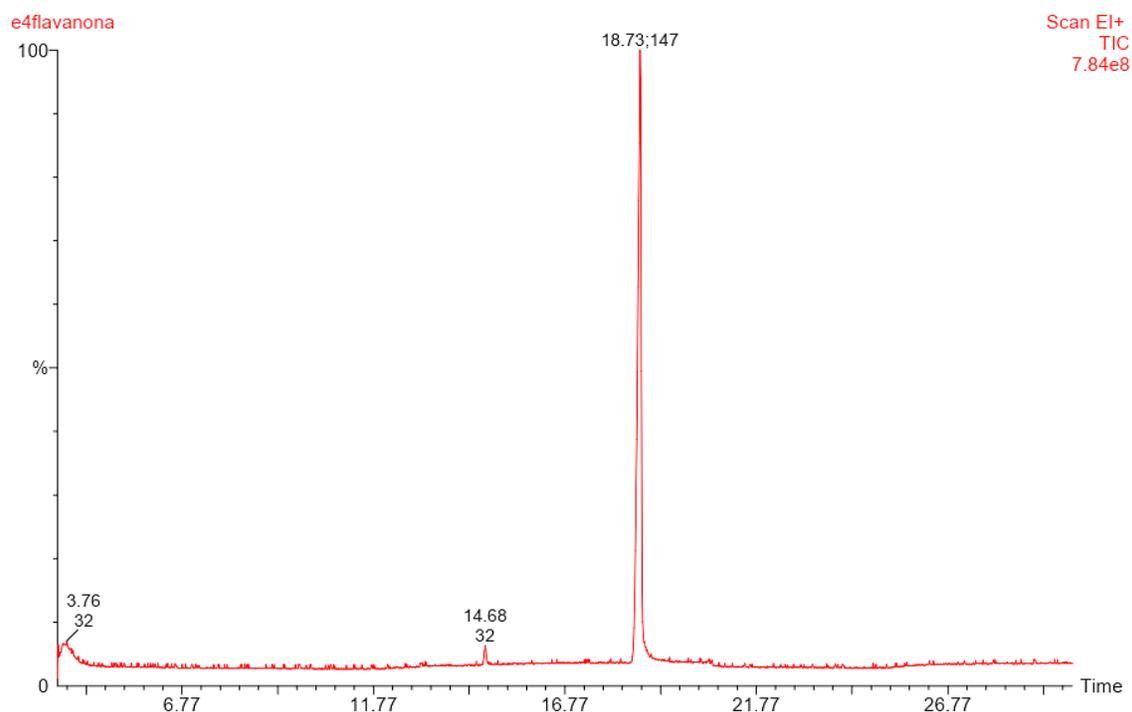


Figura 31. Cromatograma del producto obtenido en experiencia 8.

El cromatograma presenta dos picos, indicando la presencia de dos compuestos, el pico intenso y por ende el más abundante con un tiempo de retención de 18.73 min y el segundo pico muy pequeño a un tiempo de 14.68.min.

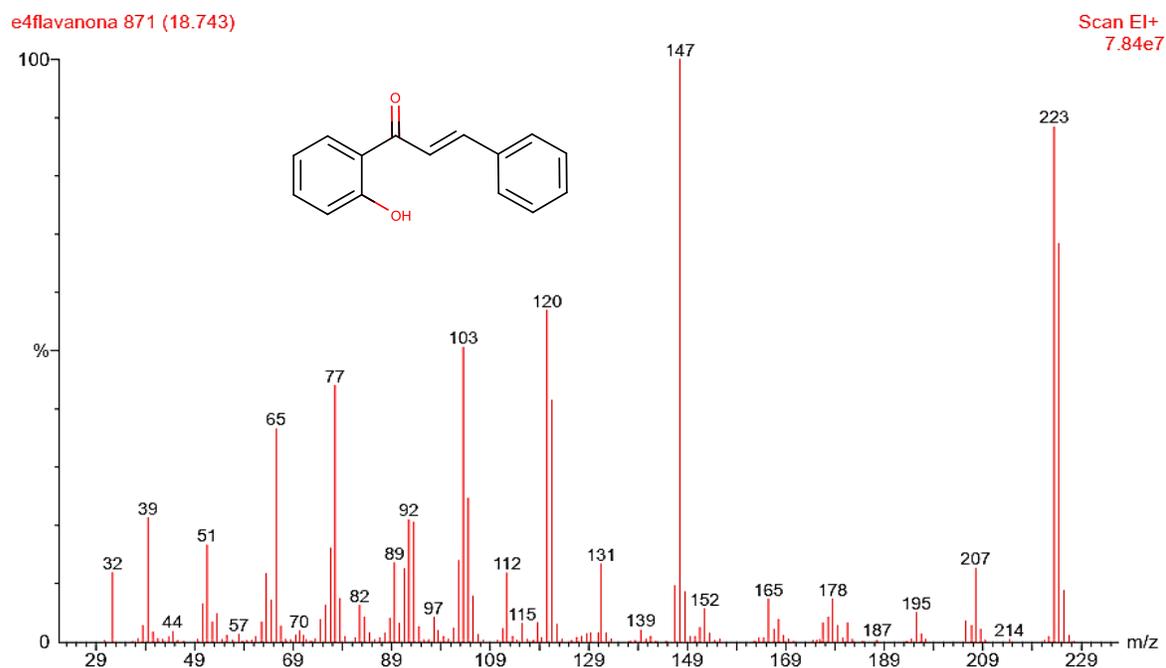


Figura 32. Espectro de masas del compuesto a t_R 18.74 min, obtenido en experiencia 8.

Corresponde a 2'-hidroxichalcona, identificado por su fragmentación y confirmado en la biblioteca del equipo. EM m/z (%): 223 (M⁺-1), 147 [M-Ph]⁺, 207 [M-OH]⁺.

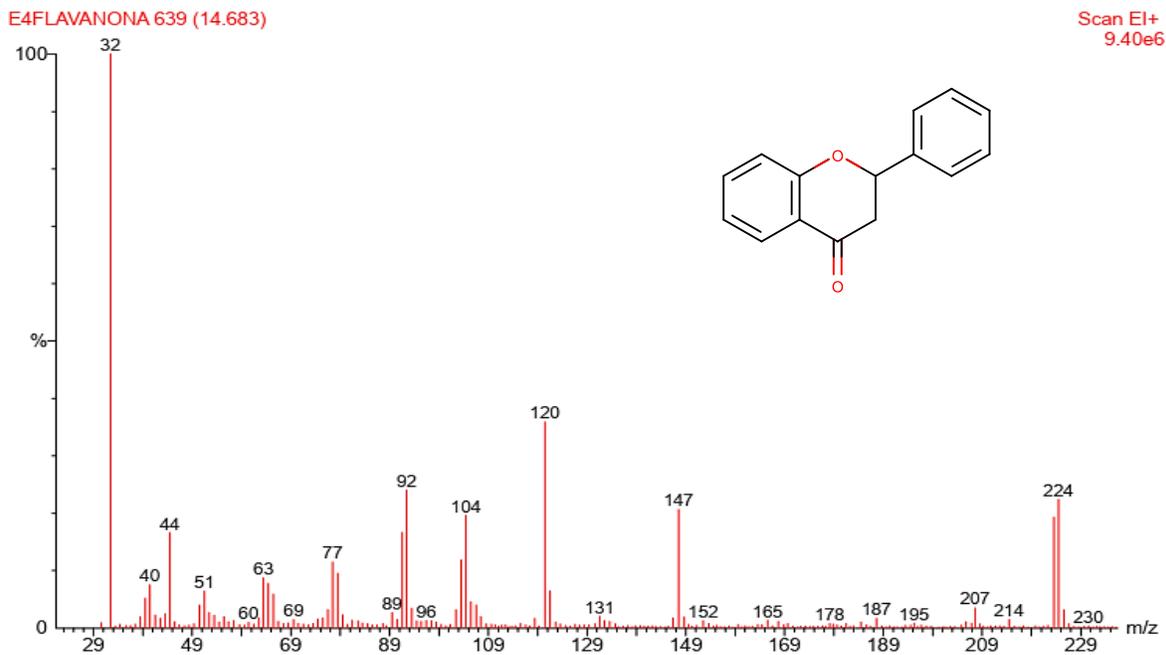


Figura 33. Espectro de masas del compuesto a t_R 14.68 min, obtenido en experiencia 8.

Corresponde a flavanona, identificado por su fragmentación y confirmado en la biblioteca del equipo. EM m/z (%): 224 (M⁺), 147 [M-Ph]⁺, 207 [M-OH]⁺.

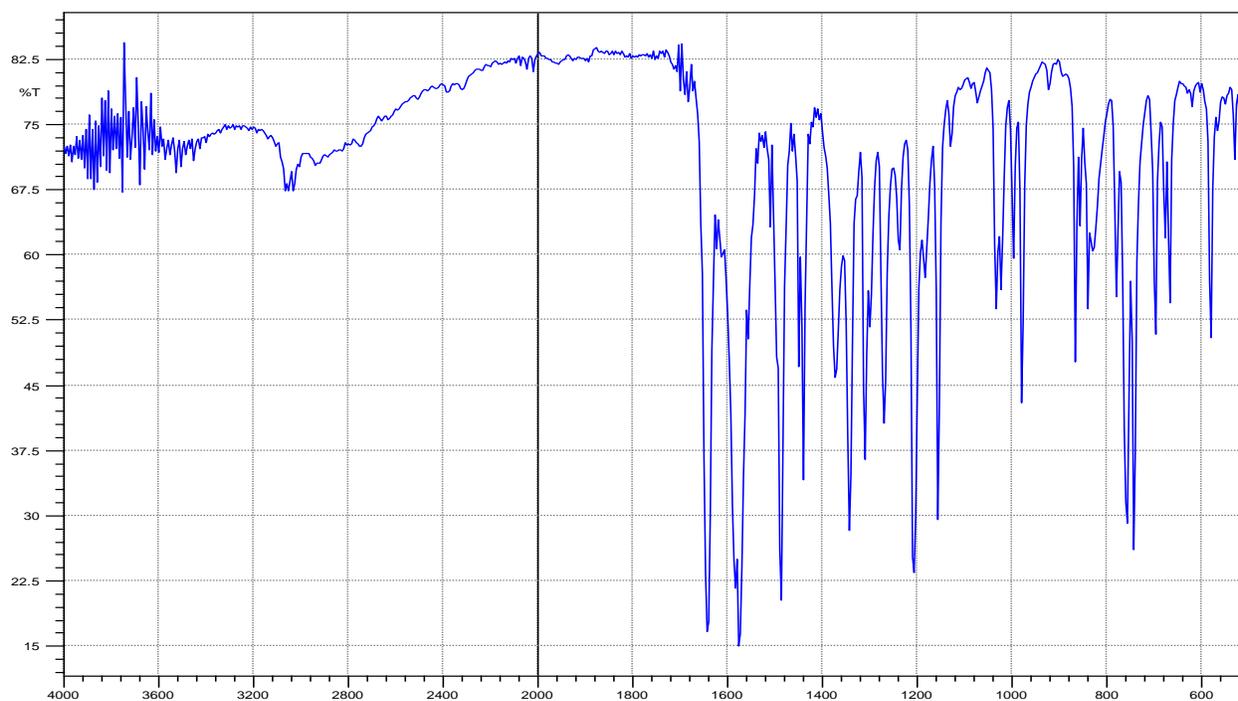


Figura 34. Espectro IR del producto obtenido en la experiencia 8.

IR (KBr) v: 3100-3050 (C-H Arm), 1650 (C=O), 1570-1550 (C=C), 1450-1425 (CH) cm⁻¹

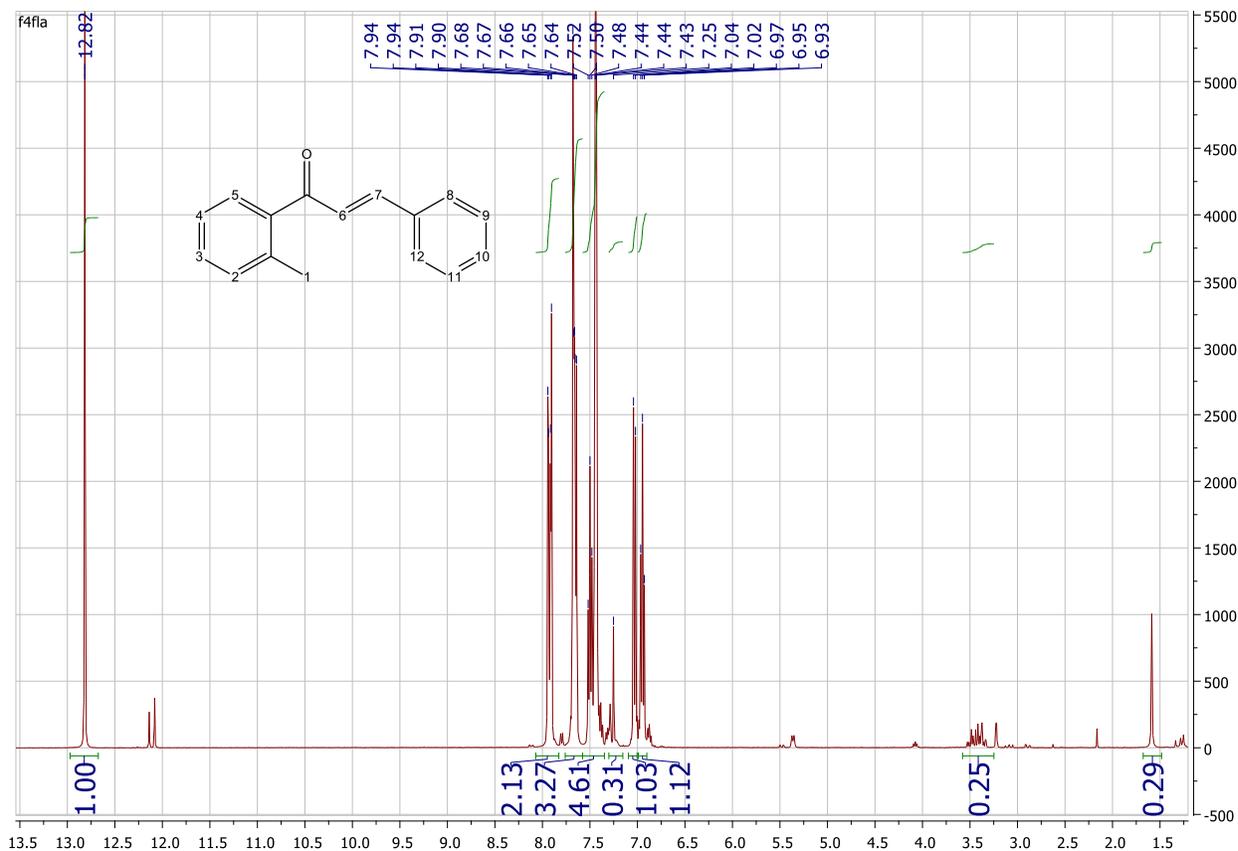


Figura 35. Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) del producto obtenido en experiencia 8.

El espectro muestra trazas del isómero flavanona, la señal con un multiplete e integración de 0.25, corresponde a dicho isómero, con desplazamientos entre 3.5 y 3.8 ppm, son desplazamientos característicos del CH₂ de flavanona. Como se mencionará más adelante, este fenómeno es muy común debido al equilibrio entre flavanona y 2'-HC.

Señales correspondientes a reactivos de partida no se observan, los cuales aparecen a desplazamientos de δ 2.5 ppm correspondiente a los metilos de 2-hidroxiacetofenona y entre δ 9-10 ppm, corresponden al hidrógeno del benzaldehído, también se descarta la presencia de alcohol bencílico, producto característico de la reacción de cannizzaro, la cual suele aparecer como subproducto en este tipo de reacción, dado que no hay señal del característico singulete de CH₂ a desplazamientos entre δ 4.6-4.7 ppm.

Evidentemente el espectro muestra los picos correspondientes a 2'-hidroxichalcona, específicamente la señal que caracteriza a este compuesto, con una integración de uno y un desplazamiento de δ 12.82 ppm del OH, las señales con desplazamientos entre δ 6.93-7.94 ppm, corresponden a la zona aromática de la molécula, incluyendo los hidrógenos olefínicos.

Experiencia 9. Método soportado con alúmina a T.A

Cristales amarillos, rendimiento 41%. P.f: 87-89°C, (lit.p.f: 86-88°C. Chemicalbook).

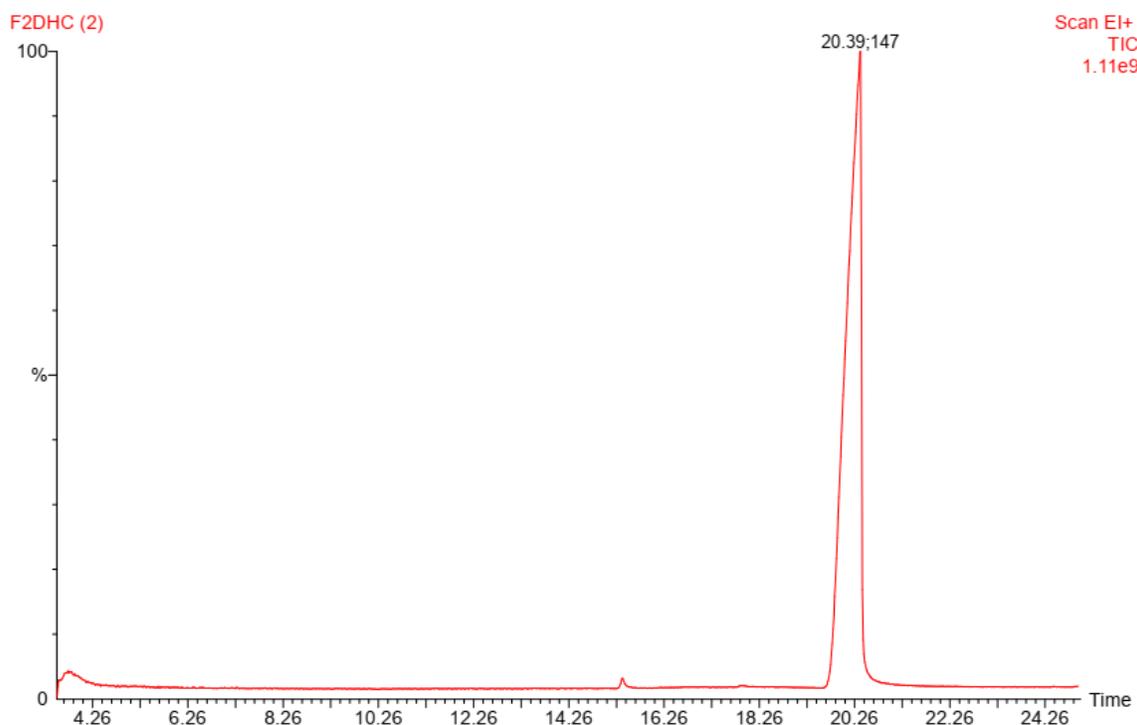


Figura 36. Cromatograma del producto obtenido en experiencia 9.

El cromatograma presenta dos picos, indicando la presencia de dos compuestos, el pico intenso y por ende el más abundante con un tiempo de retención de 20.39 min y el segundo pico muy pequeño a 14.52 min.

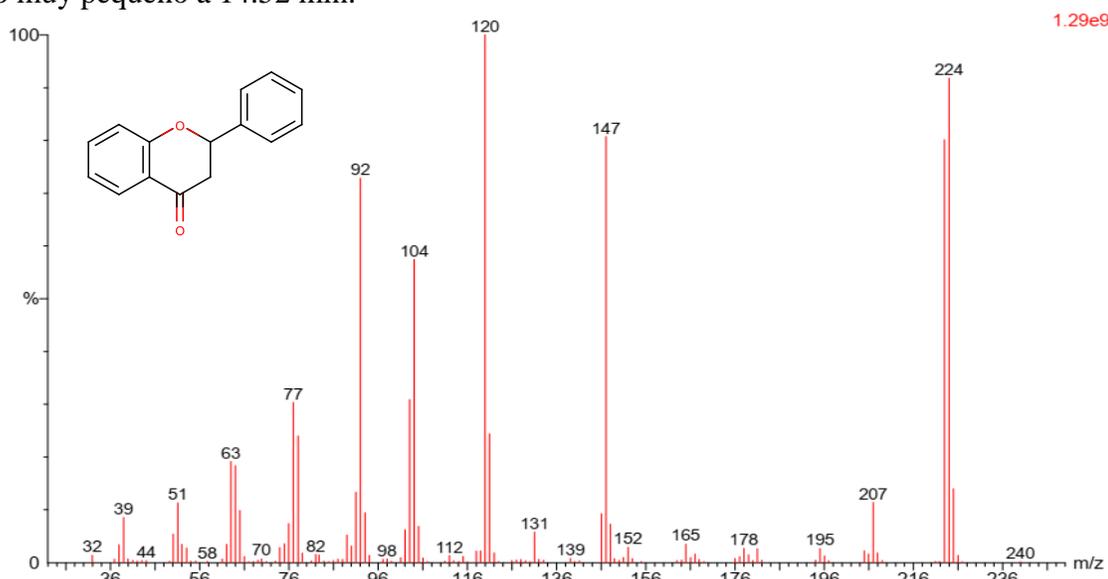


Figura 37. Espectro de masas del compuesto a t_R 14.52 min, obtenido en experiencia 9.

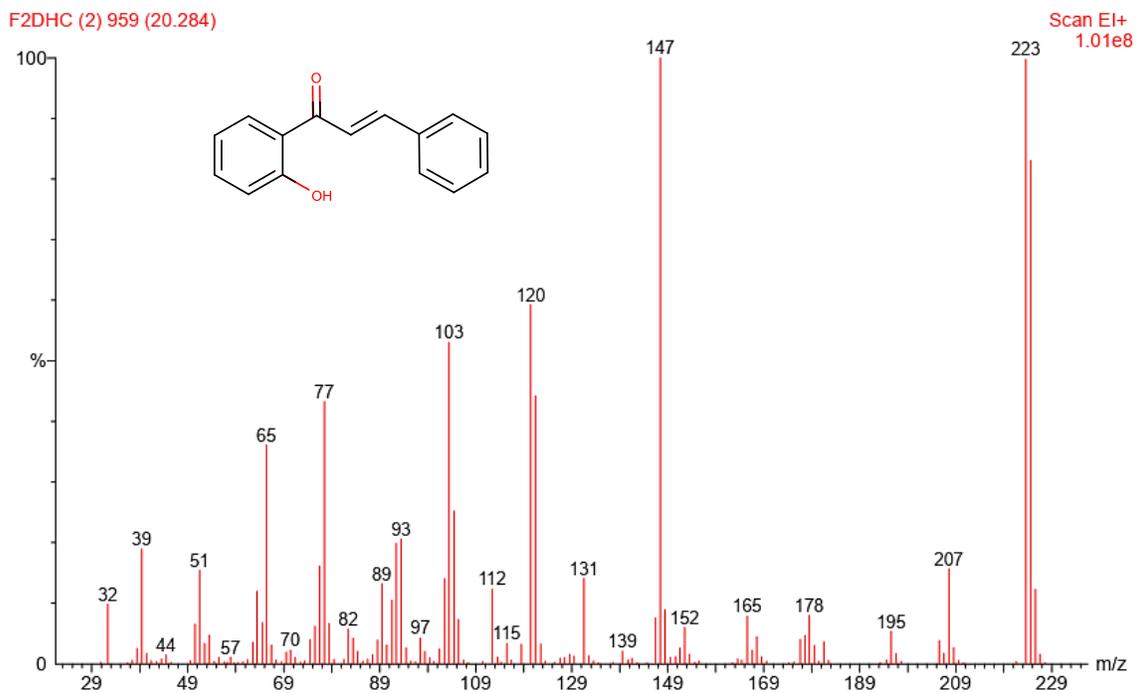


Figura 38. Espectro de masas del compuesto a t_R 20.28 min, obtenido en experiencia 9.

Corresponde a 2'-hidroxichalcona, identificado por su fragmentación y confirmado en la biblioteca del equipo.

EM m/z (%): 223 (M^+-1), 147 [$M-Ph$] $^+$, 207 [$M-OH$] $^+$.

Experiencia 14. Método soportado con alúmina a T.A

Sólido amarillo, rendimiento 99%. P.f: 78-82°C, (lit.p.f: 76-78°C. Chemicalbook).

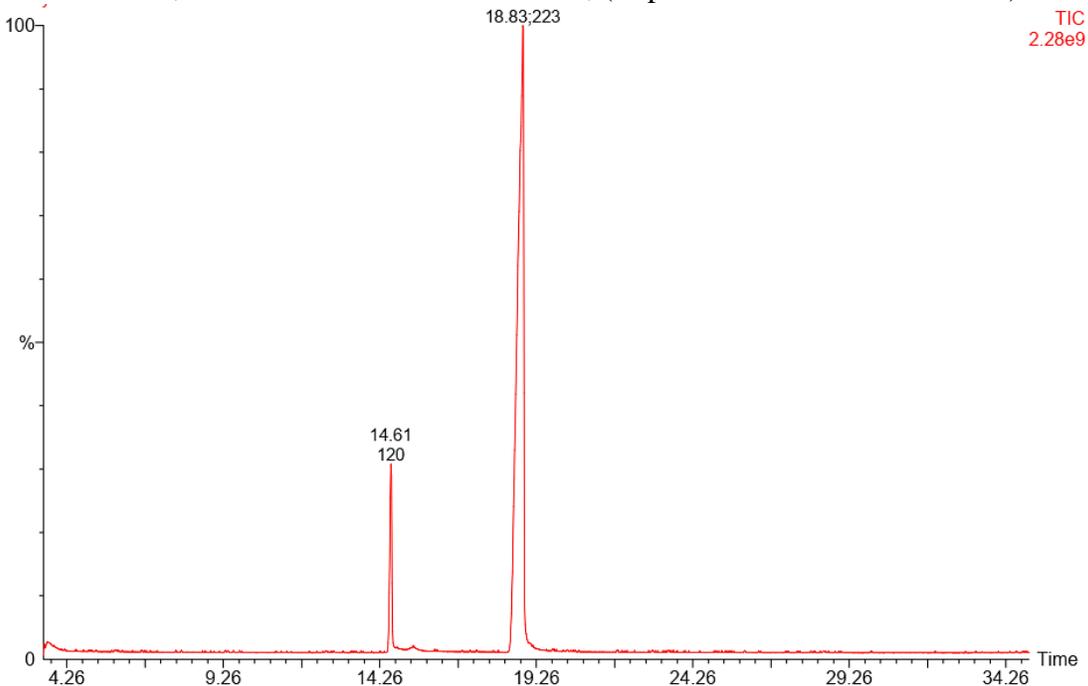


Figura 39. Cromatograma del producto obtenido en experiencia 14.

El cromatograma presenta dos picos, indicando la presencia de dos compuestos, el pico intenso y por ende el más abundante con un tiempo de retención de 18.83 min y el segundo pico pequeño a un tiempo de retención de 14.61 min.

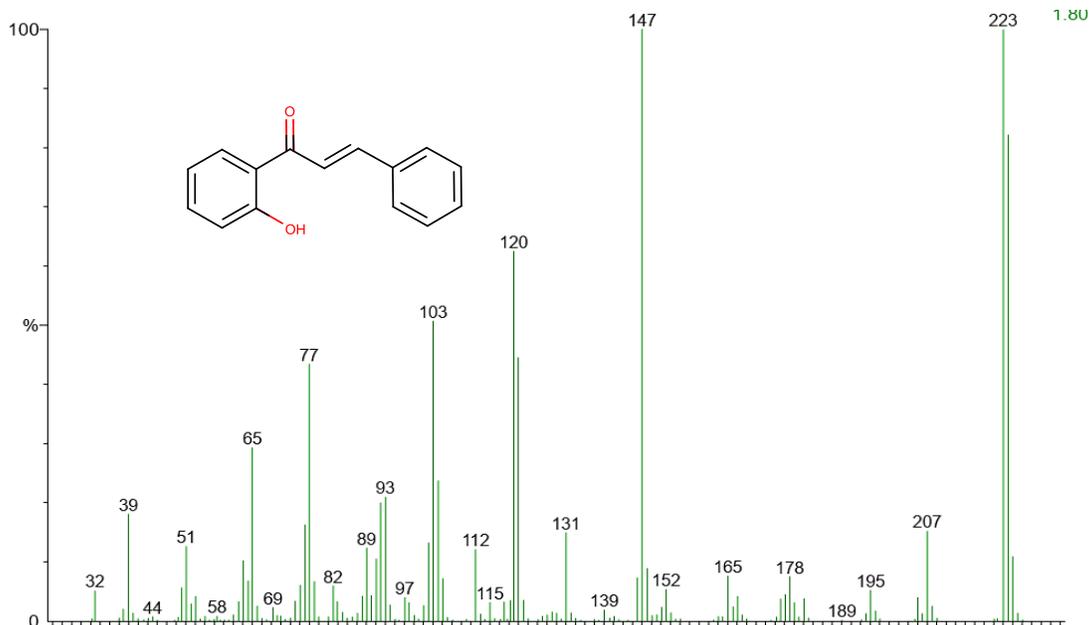


Figura 40. Espectro de masas del compuesto a t_R 18.83 min, obtenido en experiencia 14.

Corresponde a 2'-hidroxichalcona, identificado por su fragmentación y confirmado en la biblioteca del equipo.

M m/z (%): 223 (M^+-1), 147 [$M-Ph$] $^+$, 207 [$M-OH$] $^+$.

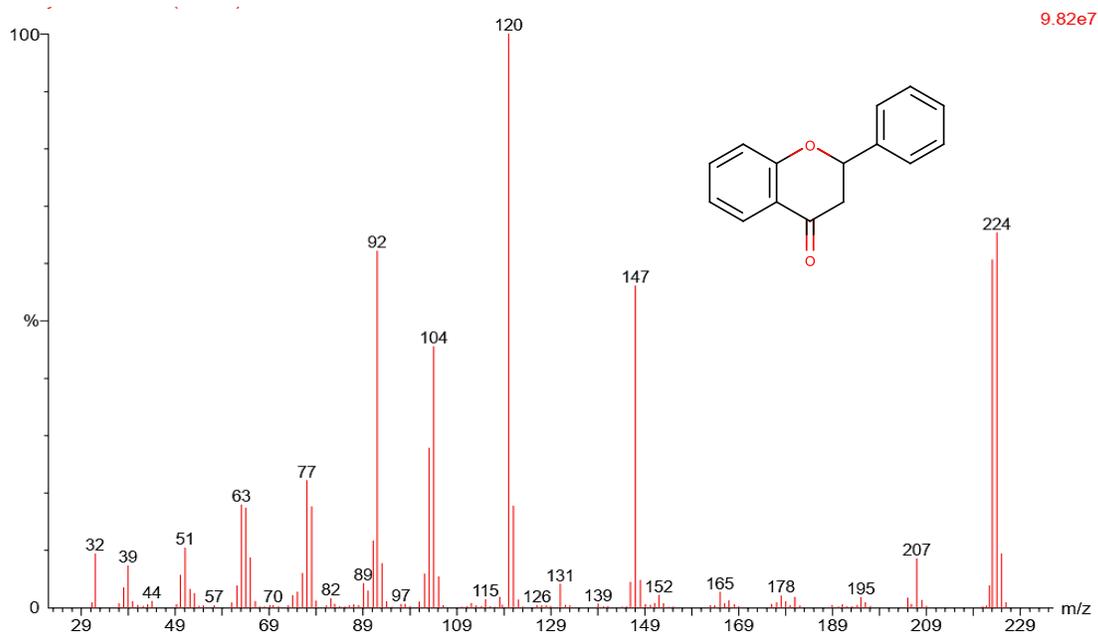


Figura 41. Espectro de masas del compuesto a t_R 14.61 min, obtenido en experiencia 14.

Corresponde a flavanona, identificado por su fragmentación y confirmado en la biblioteca del equipo.

EM m/z (%): 224 (M^+), 147 [$M-Ph$] $^+$, 207 [$M-OH$] $^+$.

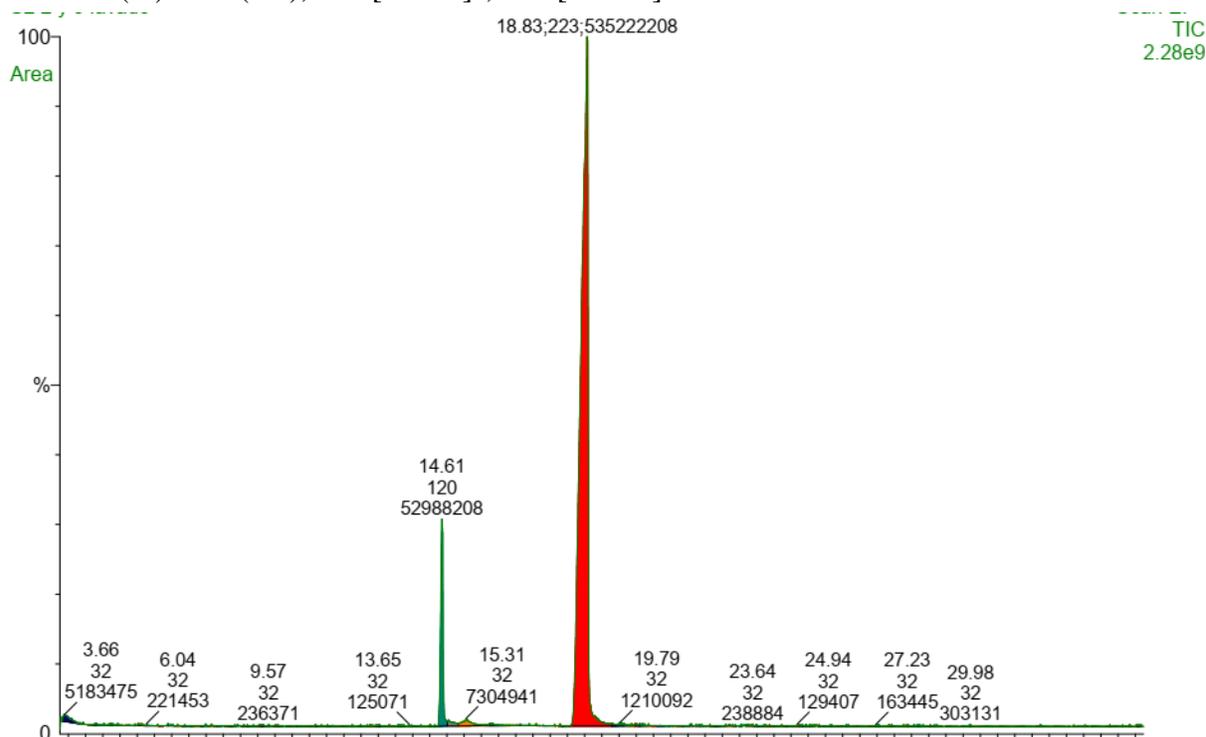


Figura 42. Cromatograma de áreas del producto obtenido en experiencia 14, corrido en cromatografía en columna.

El pico más grande, con un tiempo de retención de 18.83, corresponde a 2'-hidroxichalcona y posee un área de 535222208.

El pico pequeño corresponde a flavanona, con un tiempo de retención de 14.61, posee un área de 52988208.

Área total: 603326686

Aplicando ecuación 1, se obtuvo el porcentaje de flavanona en la muestra de 9%, y el porcentaje de 2'-hidroxichalcona es de 91%.

Por lo tanto, el análisis cuantitativo por normalización del área, establece que el compuesto mayoritario en la muestra es la 2'-hidroxichalcona, con un 91%.

Experiencia 15. Método soportado en alúmina a T.A.

Sólido amarillo, rendimiento 92%. P.f: 83-85°C, (lit.p.f: 76-78°C. Chemicalbook).

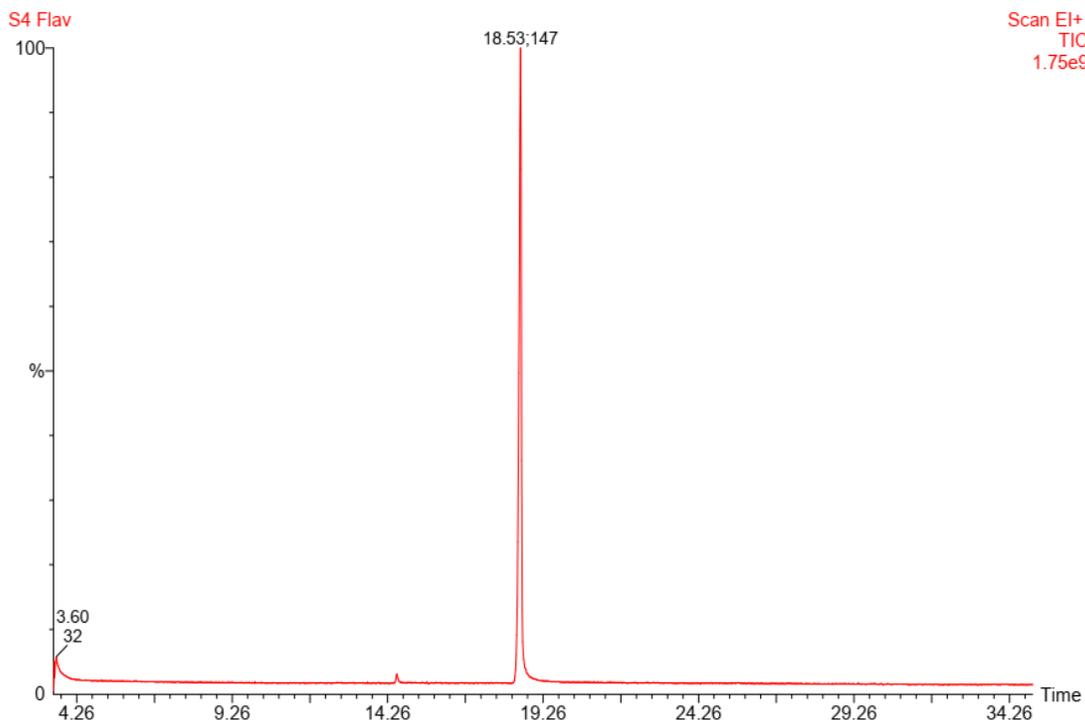


Figura 43. Cromatograma del producto obtenido en experiencia 15.

El cromatograma presenta dos picos, indicando la presencia de dos compuestos, el pico intenso y por ende el más abundante con un tiempo de retención de 18.53 min y el segundo pico pequeño a un tiempo de 14.57 min.

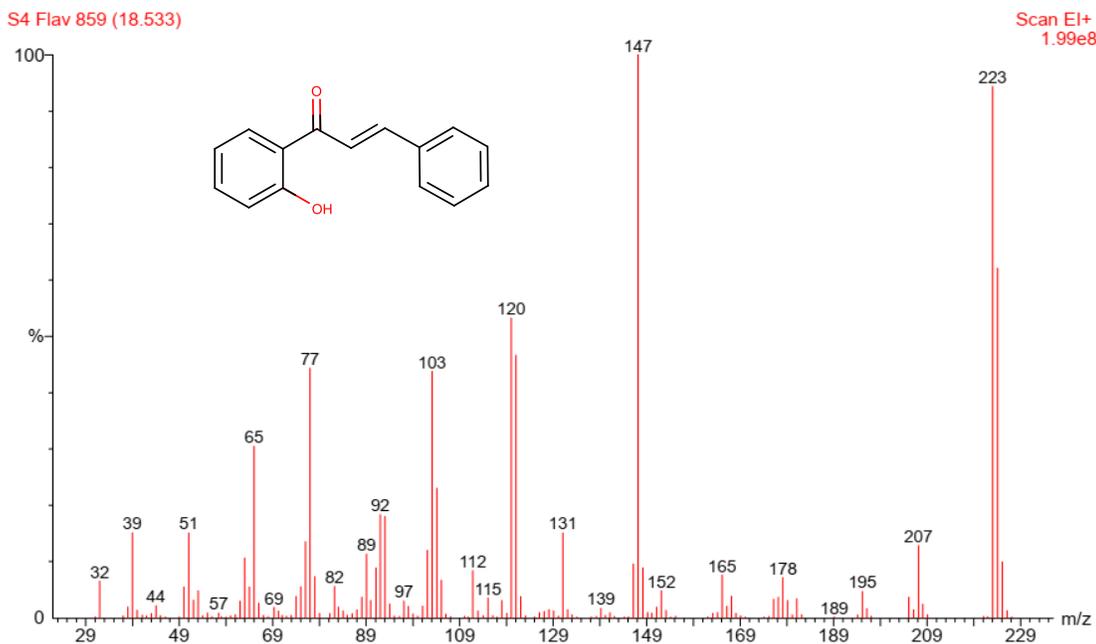


Figura 44. Espectro de masas del compuesto a t_R 18.53 min, obtenido en experiencia 15.

Corresponde a 2'-hidroxichalcona, identificado por su fragmentación y confirmado en la biblioteca del equipo.

EM m/z (%): 223 (M^+-1), 147 [$M-Ph^+$] $^+$, 207 [$M-OH$] $^+$.

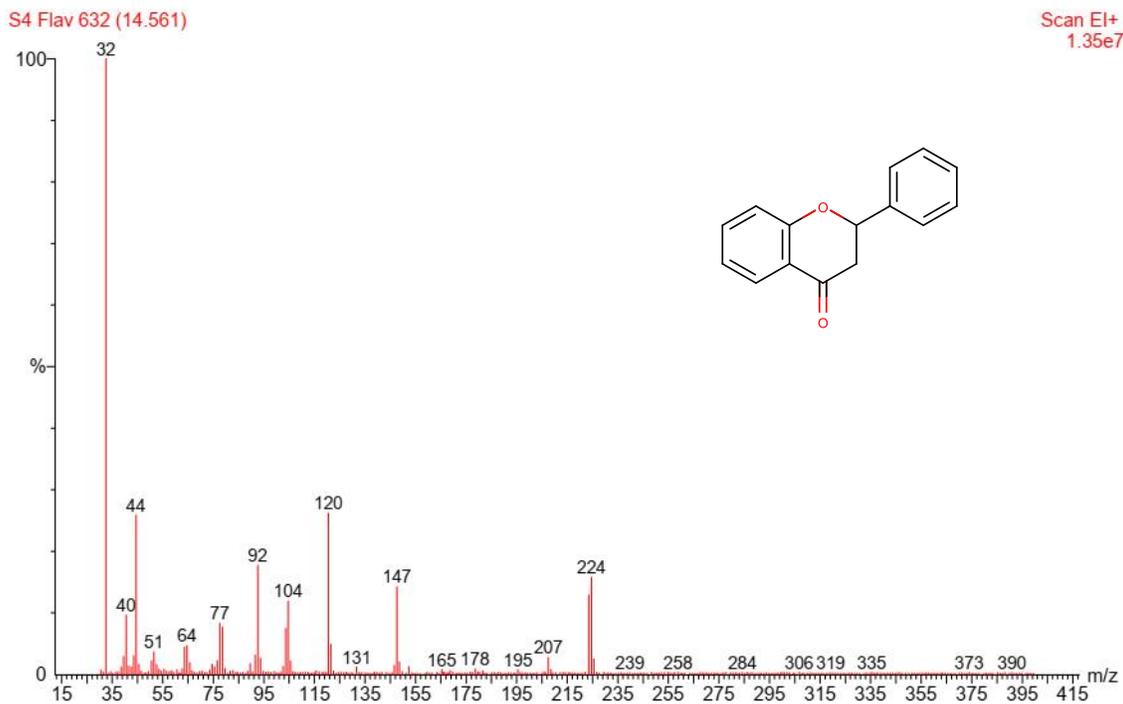


Figura 45. Espectro de masas del compuesto a t_R 14.56, obtenido en experiencia 15.

Corresponde a flavanona, identificado por su fragmentación y confirmado en la biblioteca del equipo.

EM m/z (%): 224 (M^+), 147 [$M-Ph^+$] $^+$, 207 [$M-OH$] $^+$.

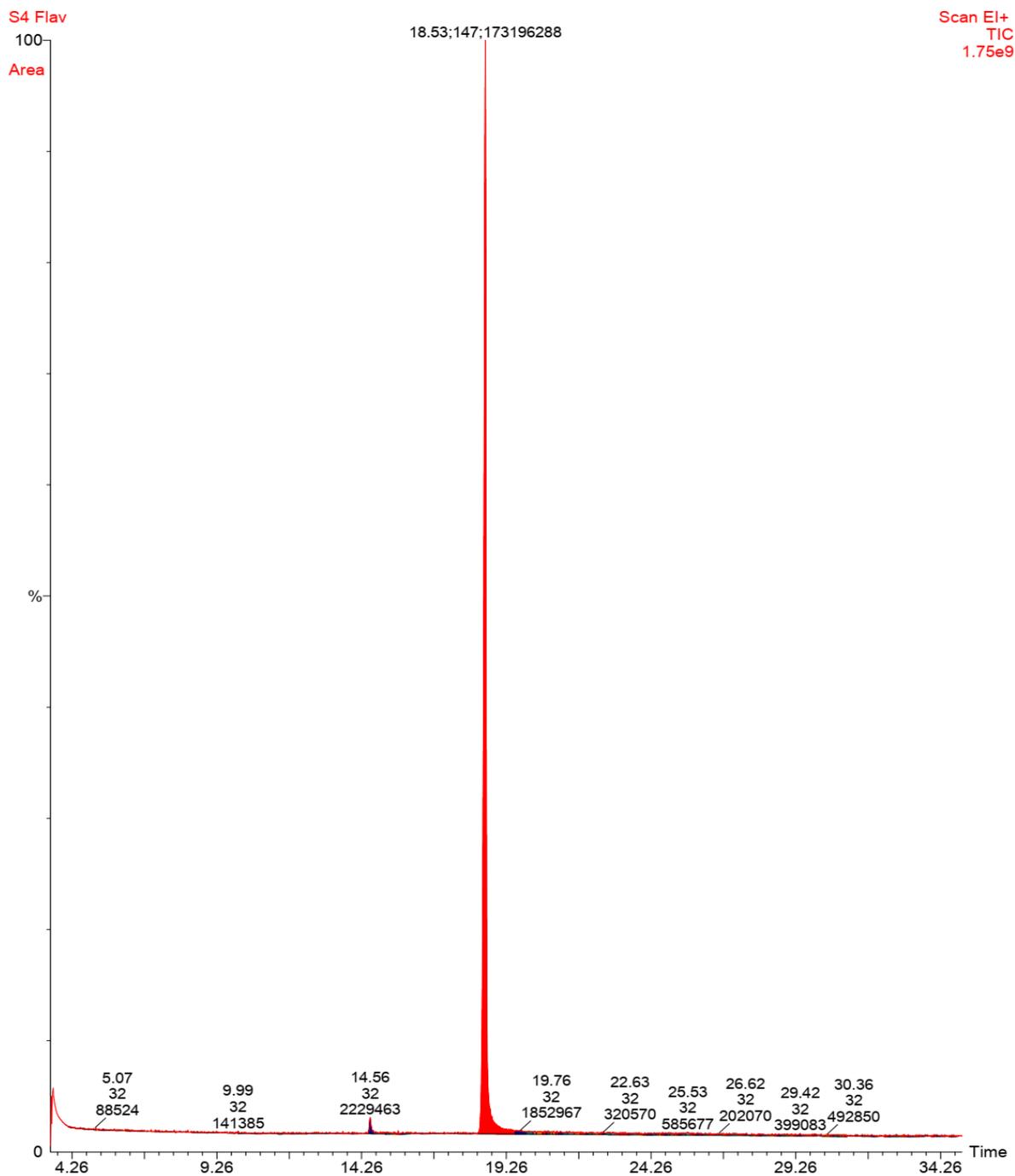


Figura 46. Cromatograma de áreas para el producto obtenido en experiencia 15.

El pico más grande corresponde a 2'-hidroxichalcona, con un tiempo de retención a 18.53 min, posee un área de 173196288.

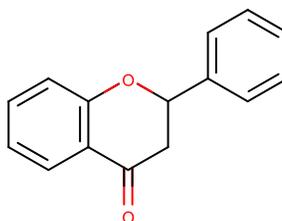
El pico pequeño corresponde a flavanona, con un tiempo de retención de 14.56 min, posee un área de 2229463.

Área total: 179542575

Aplicando la ecuación 1, se tiene que el porcentaje de 2'-hidroxichalcona en la muestra es de 99%, y el porcentaje de falavanona es de 1.0%

Por lo tanto el análisis cuantitativo por normalización del área, establece que el compuesto mayoritario en la muestra es la 2'-hidroxichalcona, con un 99%.

6.3. 2-fenil-2,3-dihidrocromen-4-ona (Flavanona)



Experiencia 11. Método Claisen Schmidt

Sólido amarillo pálido, rendimiento 36%. P.f: 69-74°C, (lit.p.f: 76-78°C. Chemicalbook).

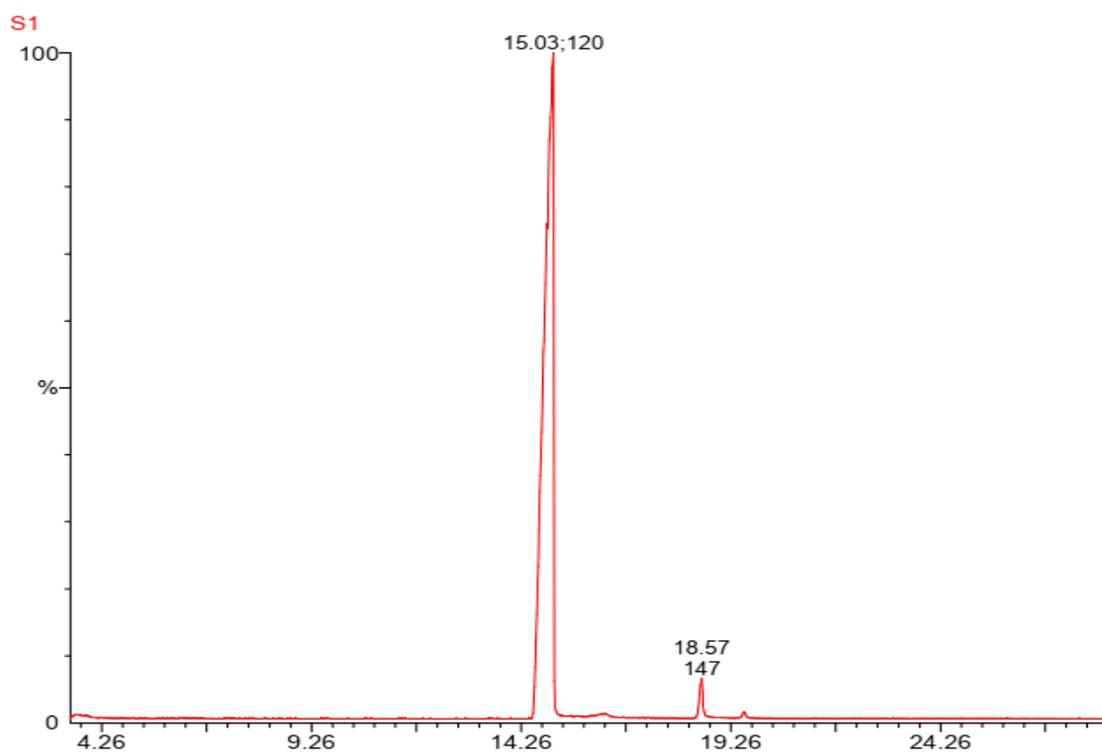


Figura 47. Cromatograma del producto obtenido en experiencia 11.

El cromatograma presenta dos picos, indicando la presencia de dos compuestos, el pico intenso y por ende el más abundante con un tiempo de retención de 15.03 min y el segundo pico muy pequeño a un tiempo de 18.57min.

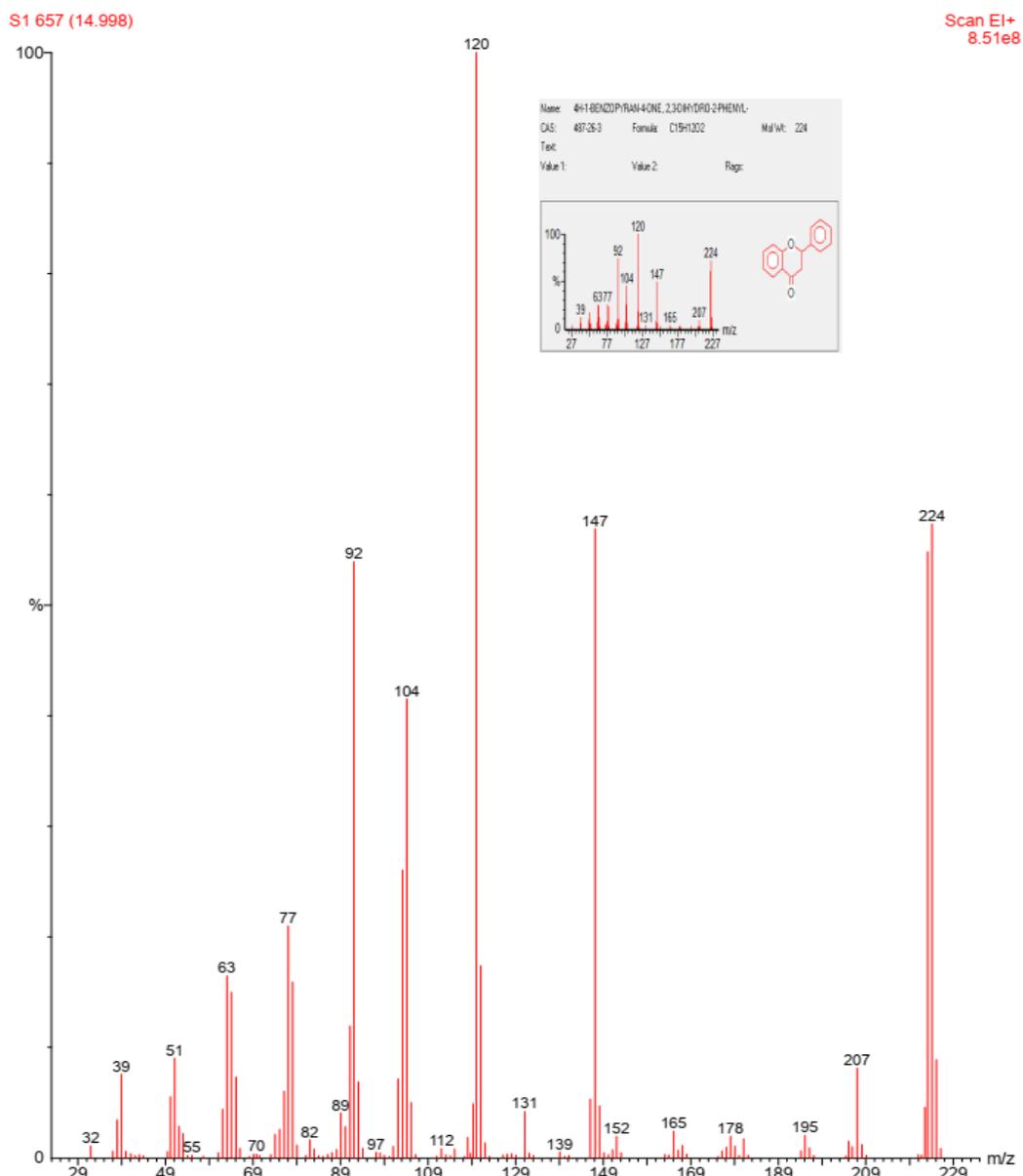
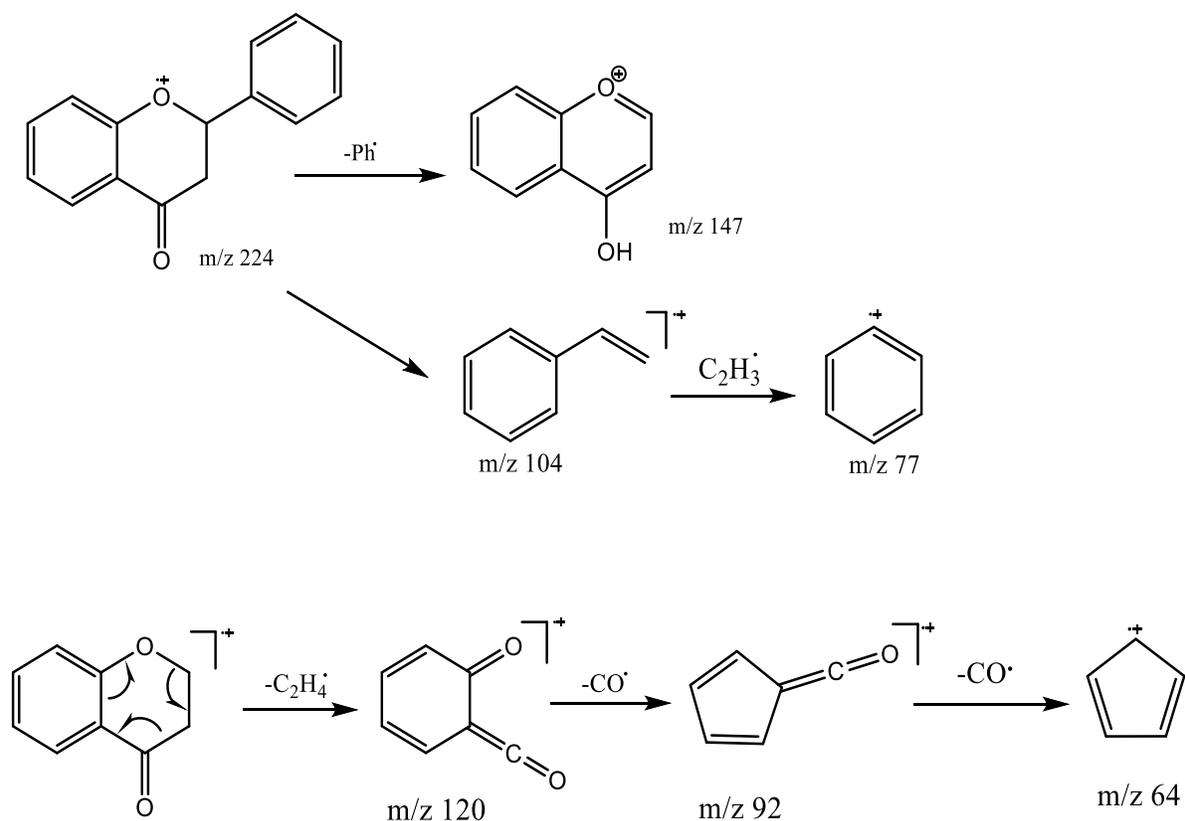


Figura 48. Espectro de masas del compuesto a t_R 14.99 min, obtenido en experiencia 11. Corresponde a flavanona, identificado por su fragmentación y confirmado en la biblioteca del equipo.

EM m/z (%): 224 (M^+), 147 [$M-Ph$] $^+$, 207 [$M-OH$] $^+$.



Esquema 20. Patrón de fragmentación de flavanona.

El tipo de fragmentación retro Diels-Alder es el más importante para este compuesto.

Tras la introducción de un grupo fenilo en C₂, la retención de carga en la olefina eliminada se vuelve importante como puede verse en el patrón de fragmentación.

Tabla 5. Fragmentos del compuesto flavanona.

<p>[M]⁺ 224</p>	<p>[M-OH]⁺ 207</p>	<p>[M-Ph]⁺ 147</p>	<p>120</p>	<p>104</p>	<p>92</p>		<p>C₅H₄⁺ 64</p>
----------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	------------	------------	-----------	--	--

S1 860 (18.551)

Scan EI+
3.68e7

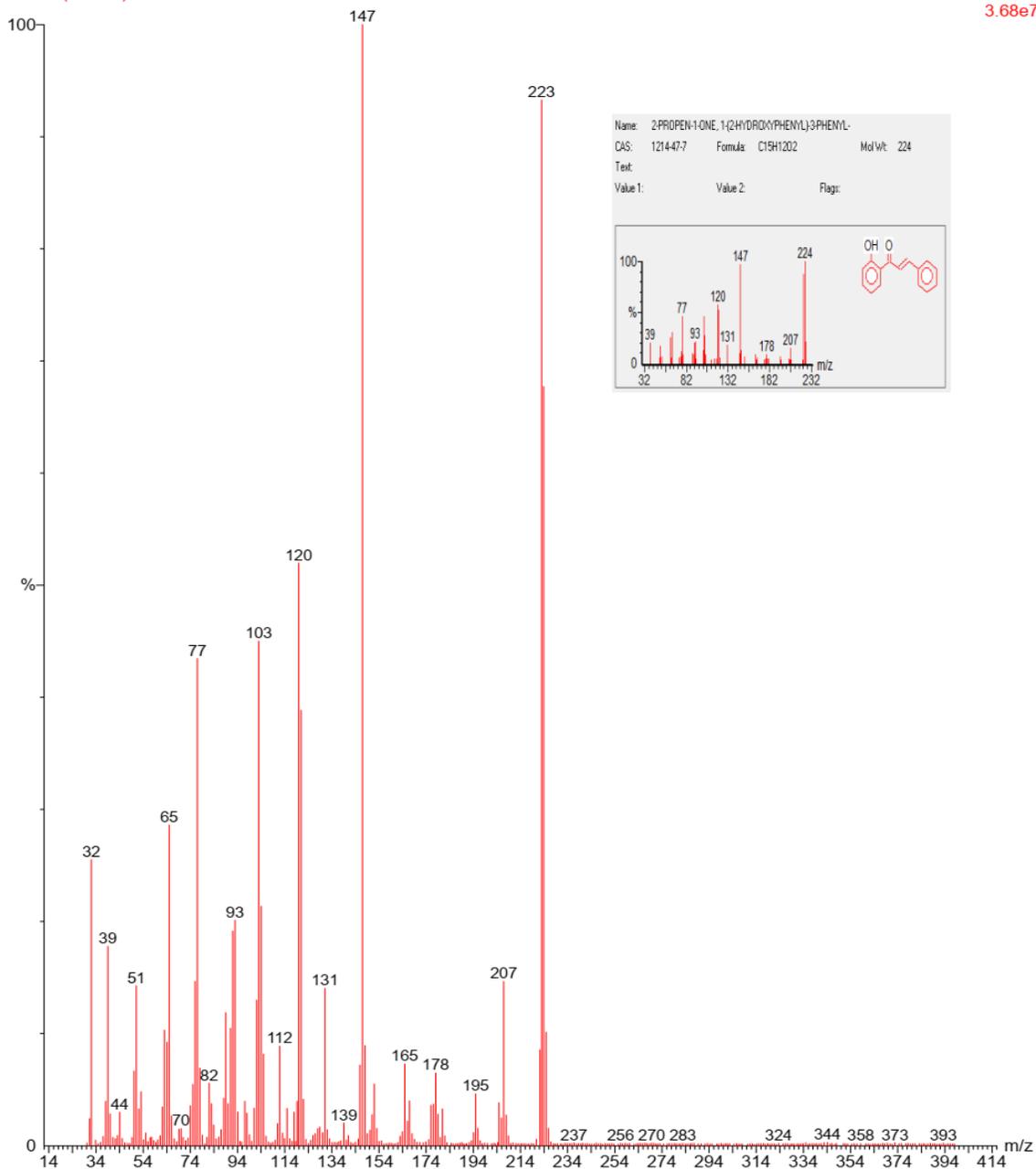


Figura 49. Espectro de masas del compuesto a t_R 18.55 min, obtenido en experiencia 11.

Corresponde a 2'-hidroxichalcona, identificado por su fragmentación y confirmado en la biblioteca del equipo.

EM m/z (%): 223 (M^+-1), 147 [$M-Ph$]⁺, 207 [$M-OH$]⁺.

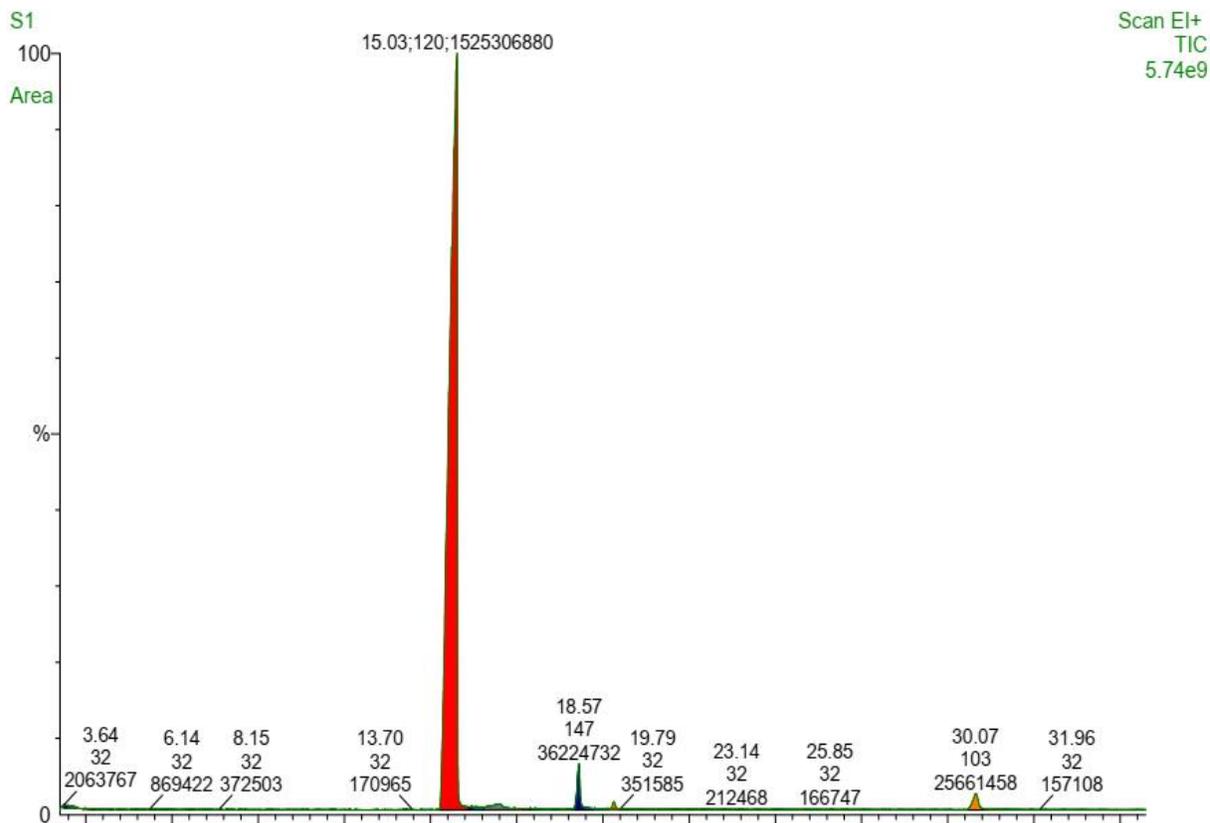


Figura 50. Cromatograma de áreas para el producto compuesto obtenido en experiencia 11.

Cromatograma correspondiente a las áreas de los componentes en la síntesis de flavanona.

El pico intenso corresponde a flavanona, con un tiempo de retención a 15.03, posee un área de 1525306880.

El pico pequeño corresponde a 2'-hidroxichalcona, con un tiempo de retención de 18.57, posee un área de 36224732

Área total: 1591557635

Aplicando ecuación 1.

$$A = \frac{1525306880}{1591557635} \times 100 = 96\%$$

$$A = \frac{36224732}{1591557635} \times 100 = 2.27\%$$

El porcentaje de flavanona en la muestra es de 96%, y el porcentaje de 2'-hidroxichalcona es de 2.27%.

Por lo tanto, el análisis cuantitativo por normalización del área, establece que el compuesto mayoritario en la muestra es la flavanona, con un 96%.

Es una reacción en un solo paso y es selectiva para flavanona.

Experiencia 12. Metodo Claisen Schmidt modificado en este trabajo.

Sólido cristalino de color blanco, rendimiento 63%. Porcentaje de conversión 100%

P.f: 74-76°C °C, (lit.p.f: 76-78°C. Chemicalbook).

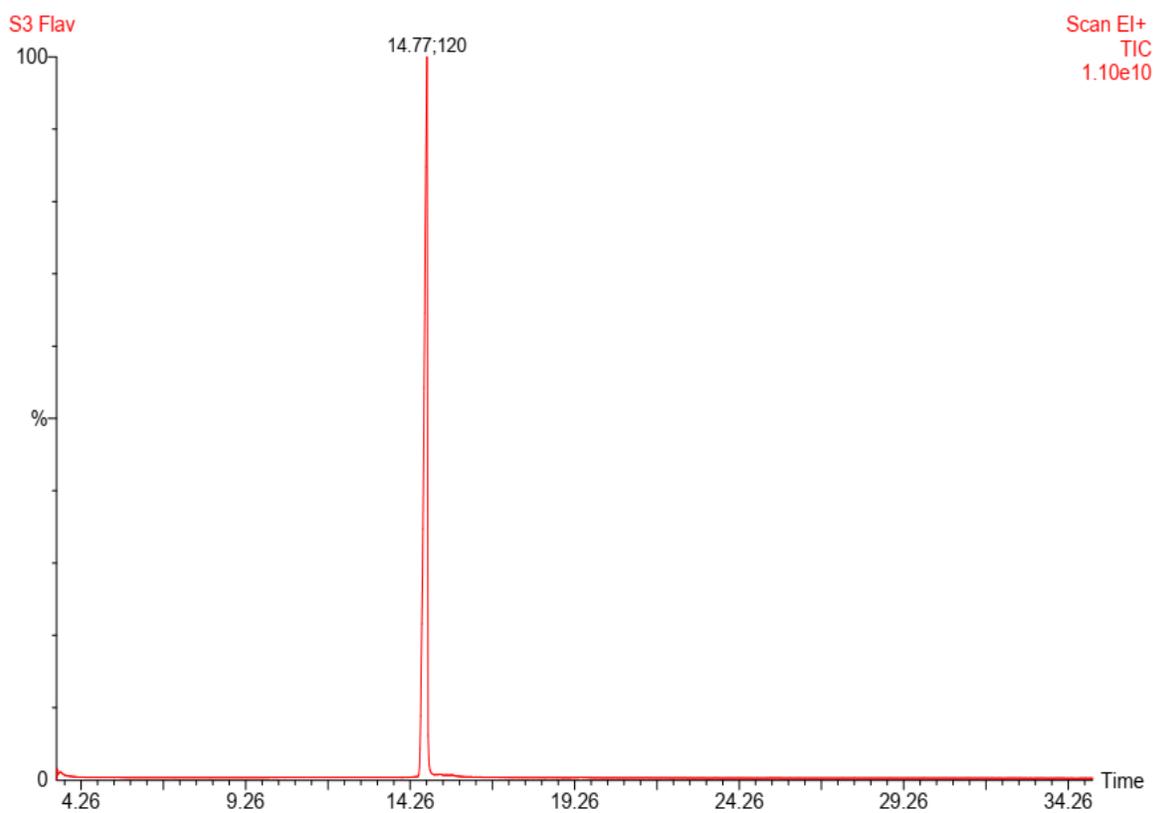


Figura 51. Cromatograma del producto obtenido en experiencia 12.

El cromatograma presenta un solo pico, indicando la presencia de un solo compuesto, a un tiempo de retención de 14.77 min.

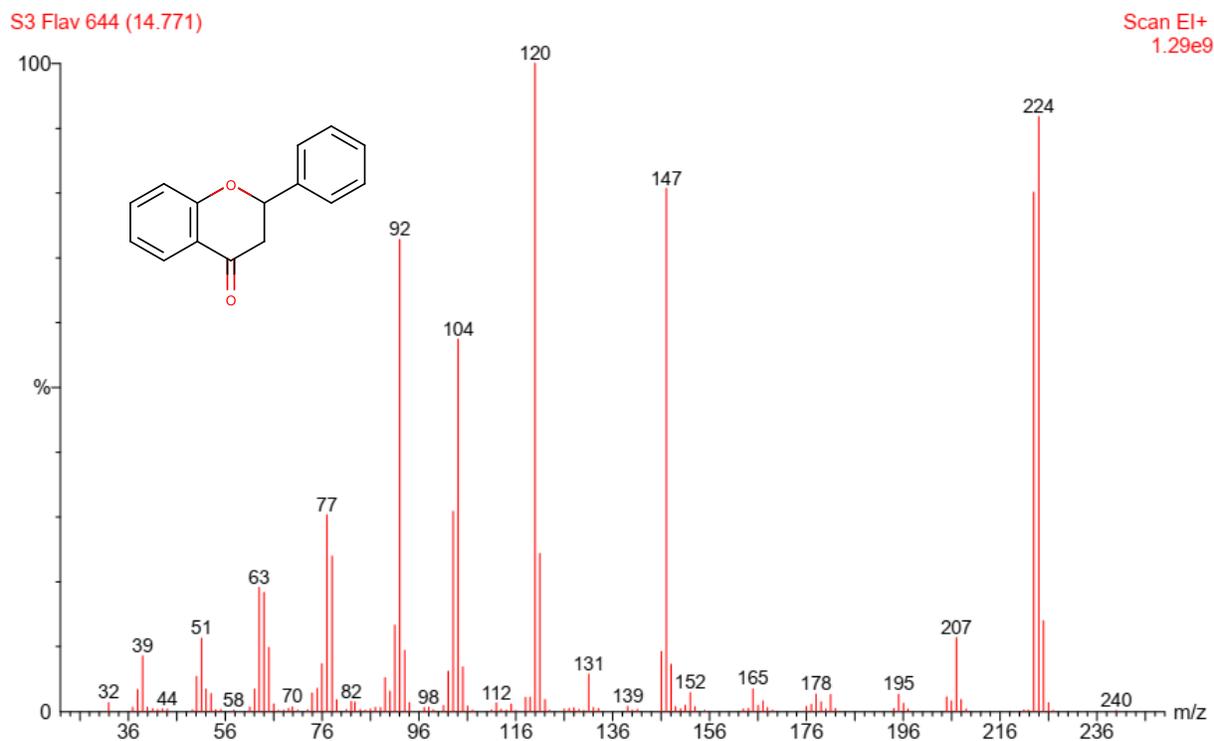


Figura 52. Espectro de masas del compuesto a t_R 14.77 min, obtenido en experiencia 12.

Corresponde a flavanona, identificado por su fragmentación y confirmado en la biblioteca del equipo.

EM m/z (%): 224 (M^+), 147 [$M-Ph^+$]⁺, 207 [$M-OH^+$]⁺.

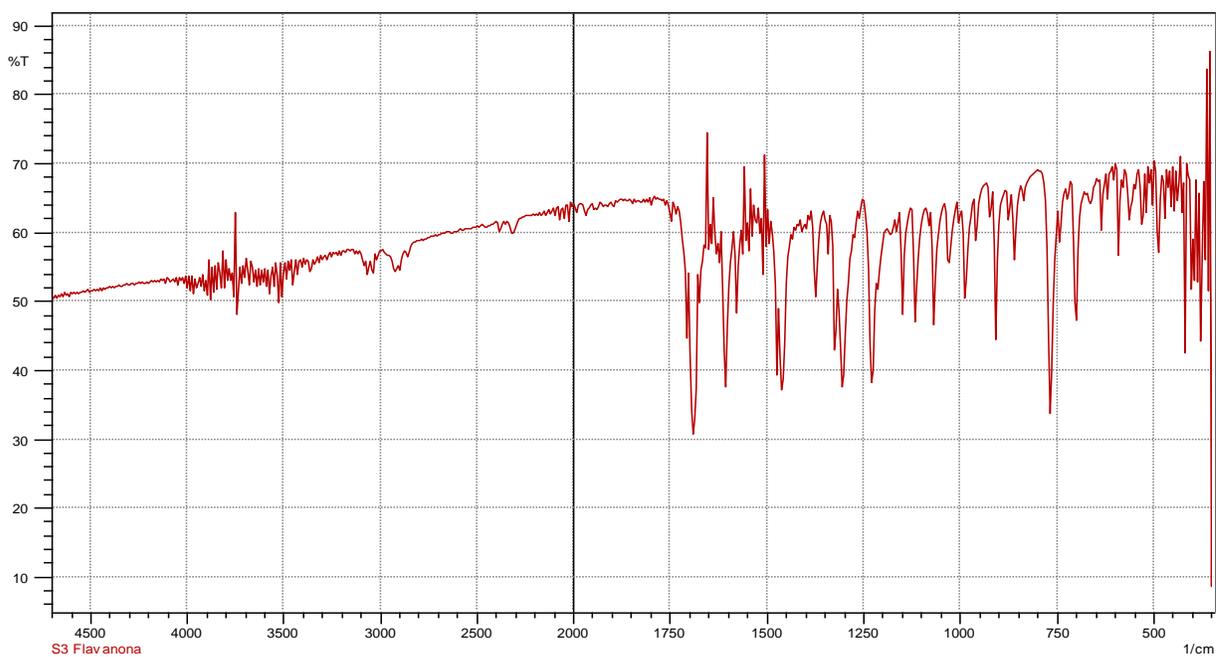


Figura 53. Espectro IR del producto obtenido en la experiencia 12.

IR (KBr) ν : 3050-3025 (C-H Arm), 1700 (C=O), 1600-1550 (C=C), 1300-1325 (C-O), 1500-1450 (C-H) cm^{-1} .

Se observa la banda de estiramiento característica para este compuesto a 1300-1325 cm^{-1} (C-O).

Experiencia 16.

Sólido amarillo pálido, rendimiento.66%

P.f: 79-83°C, (lit.p.f: 76-78°C. Chemicalbook).

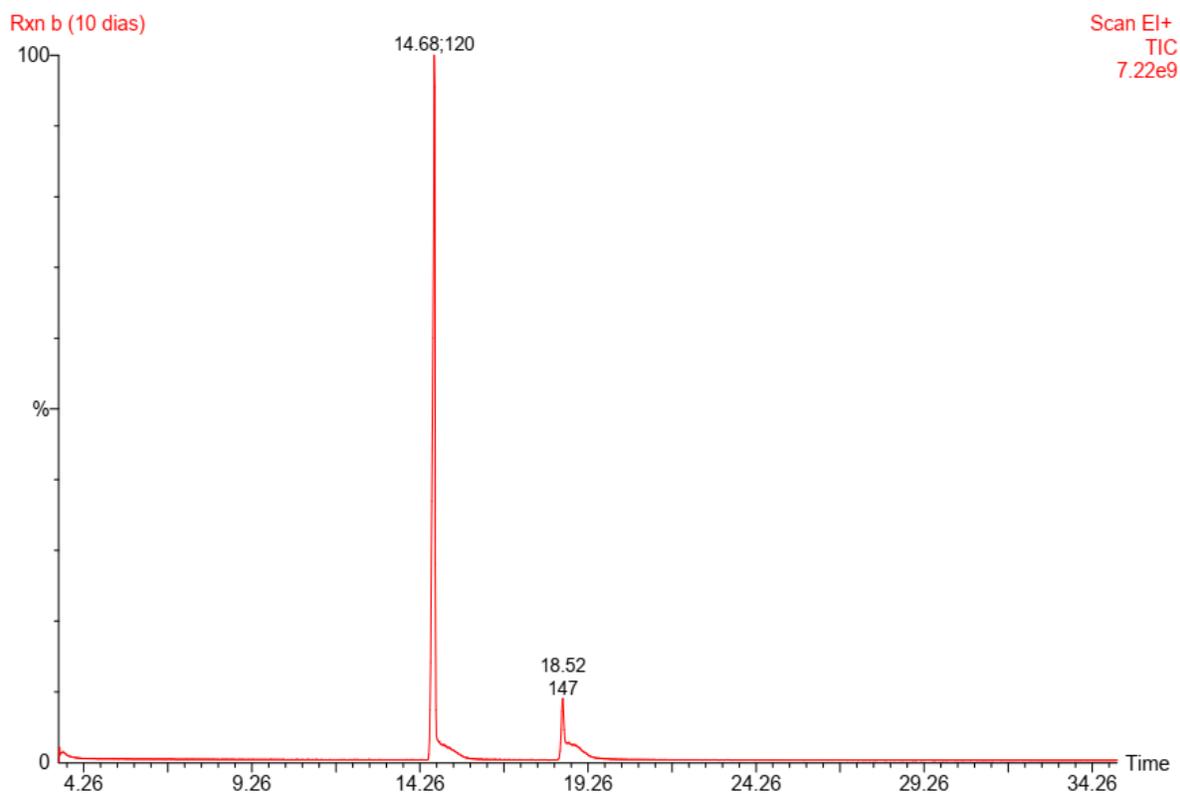


Figura 54. Cromatograma del producto obtenido en experiencia 16.

El cromatograma presenta dos picos, indicando la presencia de dos compuestos, el pico intenso y por ende el compuesto más abundante con un tiempo de retención de 14.68 min y el segundo pico pequeño a un tiempo de 18.52 min.

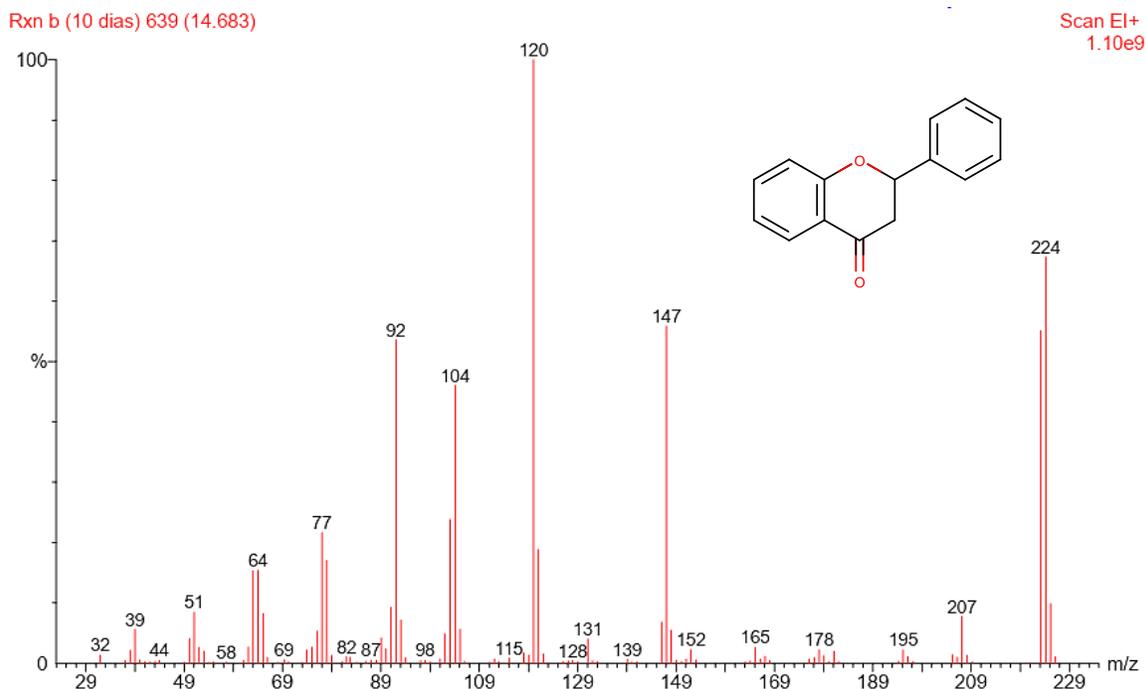


Figura 55. Espectro de masas del compuesto a t_R 14.68 min, obtenido en experiencia 16.

Corresponde a flavanona, identificado por su fragmentacion y confirmado por la biblioteca del equipo.

EM m/z (%): 224 (M^+), 147 [$M-Ph$] $^+$, 207 [$M-OH$] $^+$.

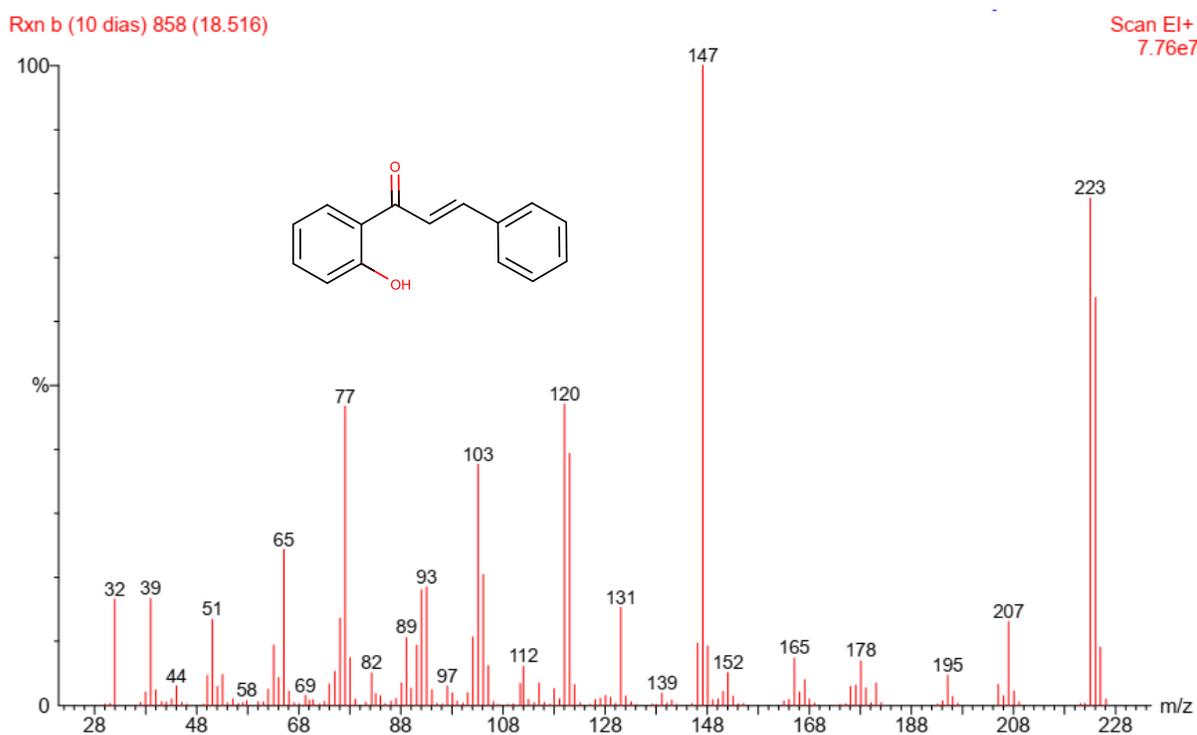


Figura 56. Espectro de masas del compuesto a t_R 18.52, obtenido en experiencia 16.

El pico pequeño corresponde a 2'-hidroxichalcona, con un tiempo de retención de 18.52 min, posee un área de 169143056.

Área total: 907379078.

Aplicando la ecuación 1, se obtiene que el porcentaje de 2'-hidroxichalcona en la muestra es de 19%, y el porcentaje de flavanona es de 81%.

Por lo tanto, el análisis cuantitativo por normalización del área, establece que el compuesto mayoritario en la muestra es la flavanona, con un 81%.

Experiencia 20:

Sólido amarillo 85-88°C, rendimiento.58%. P.f: 74-76 °C. (lit.p.f: 76-78°C. Chemicalbook)

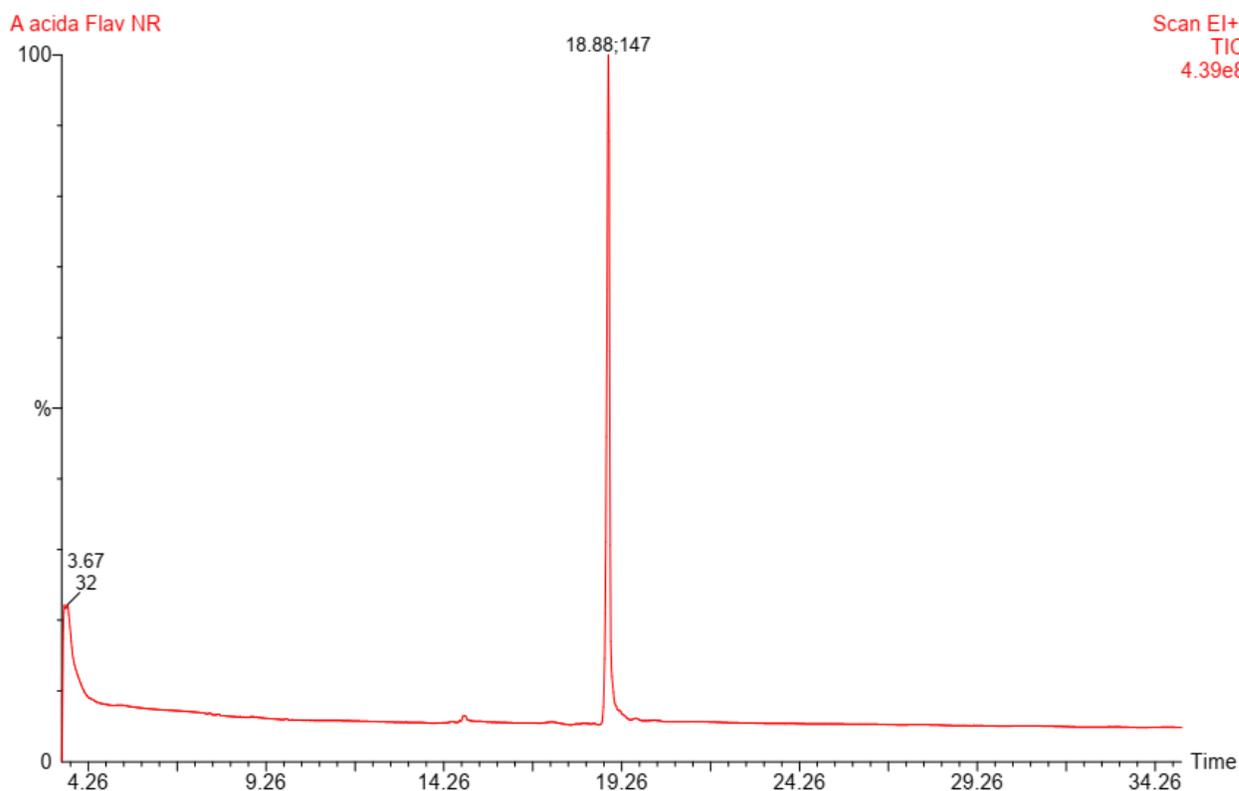


Figura 58. Cromatograma del producto obtenido en experiencia 20.

El cromatograma presenta dos picos, indicando la presencia de dos compuestos, el pico intenso y por ende el compuesto más abundante con un tiempo de retención de 18.88 min y el segundo pico pequeño a un tiempo de 14.80 min.

Acida Flav 879 (18.884)

Scan EI+
5.29e7

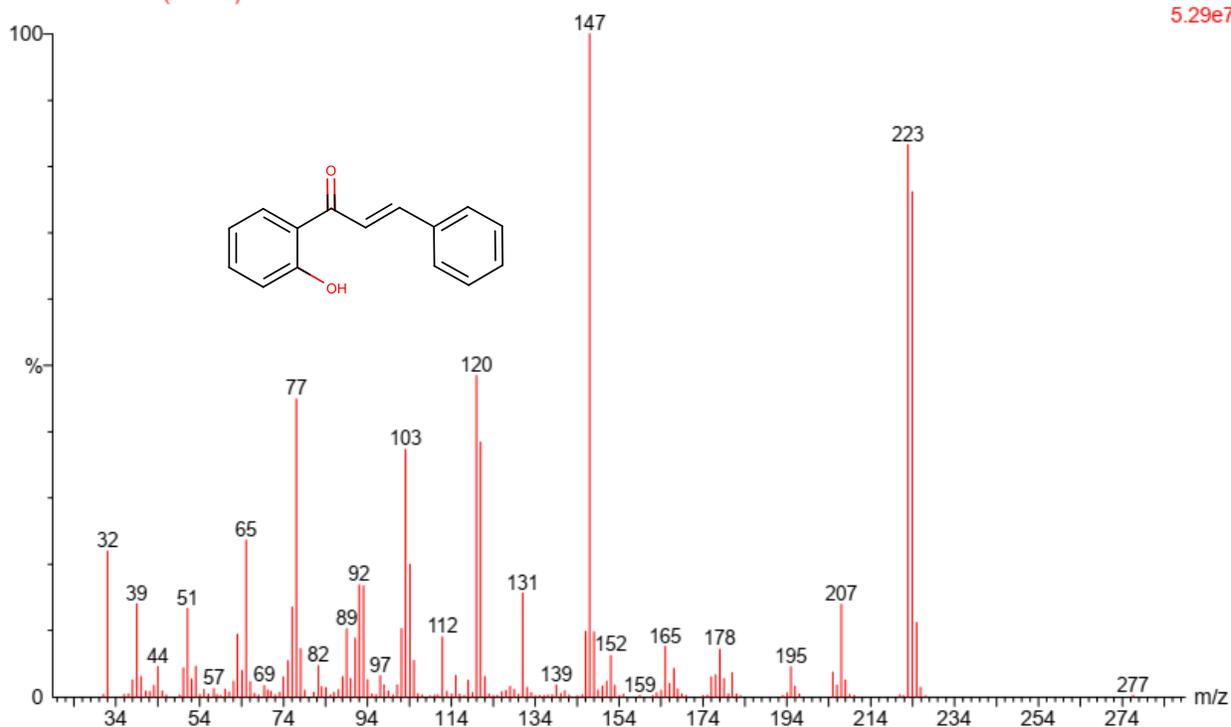


Figura 59. Espectro de masas del compuesto a t_R 18.88 min, obtenido en experiencia 20.

Corresponde a 2'-hidroxichalcona, identificado por su fragmentación y confirmado en la biblioteca del equipo.

EM m/z (%): 223 (M^+-1), 147 [$M-Ph^+$]⁺, 207 [$M-OH^+$]⁺.

Acida Flav 646 (14.806)

Scan EI+
1.30e7

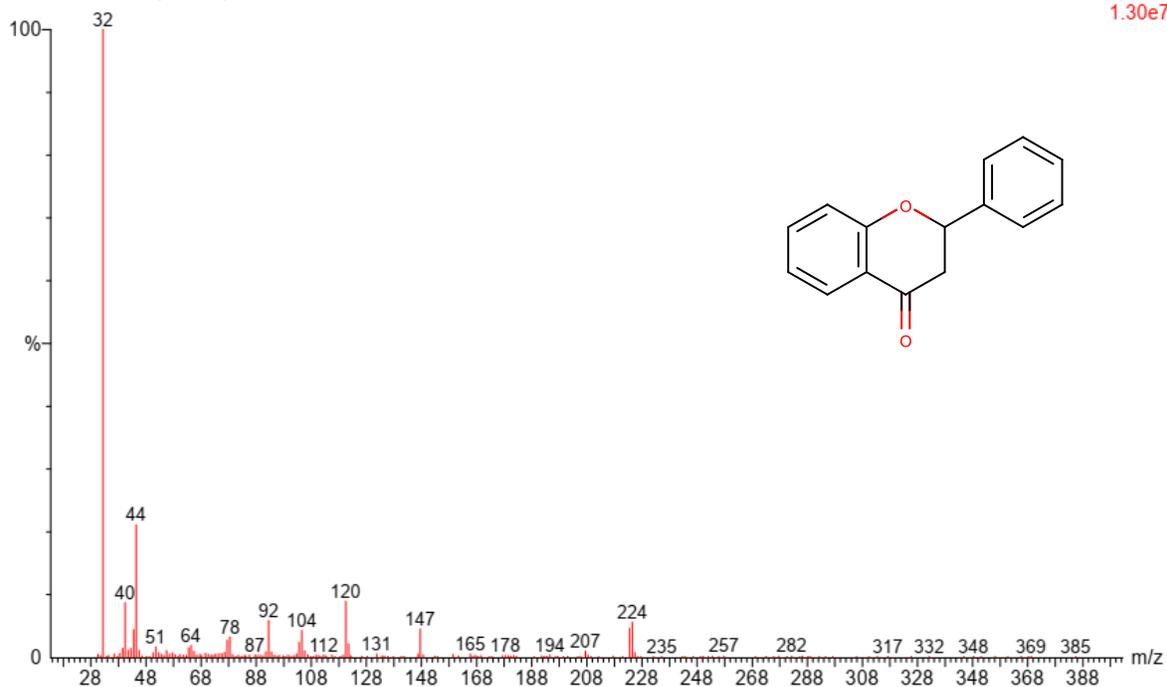


Figura 60. Espectro de masas del compuesto a t_R 14.80 min, obtenido en experiencia 20.

Corresponde a flavanona, identificado por su fragmentación biblioteca del equipo, correspondiente a flavanona.

EM m/z (%): 224 (M⁺), 147 [M-Ph]⁺, 207 [M-OH]⁺.

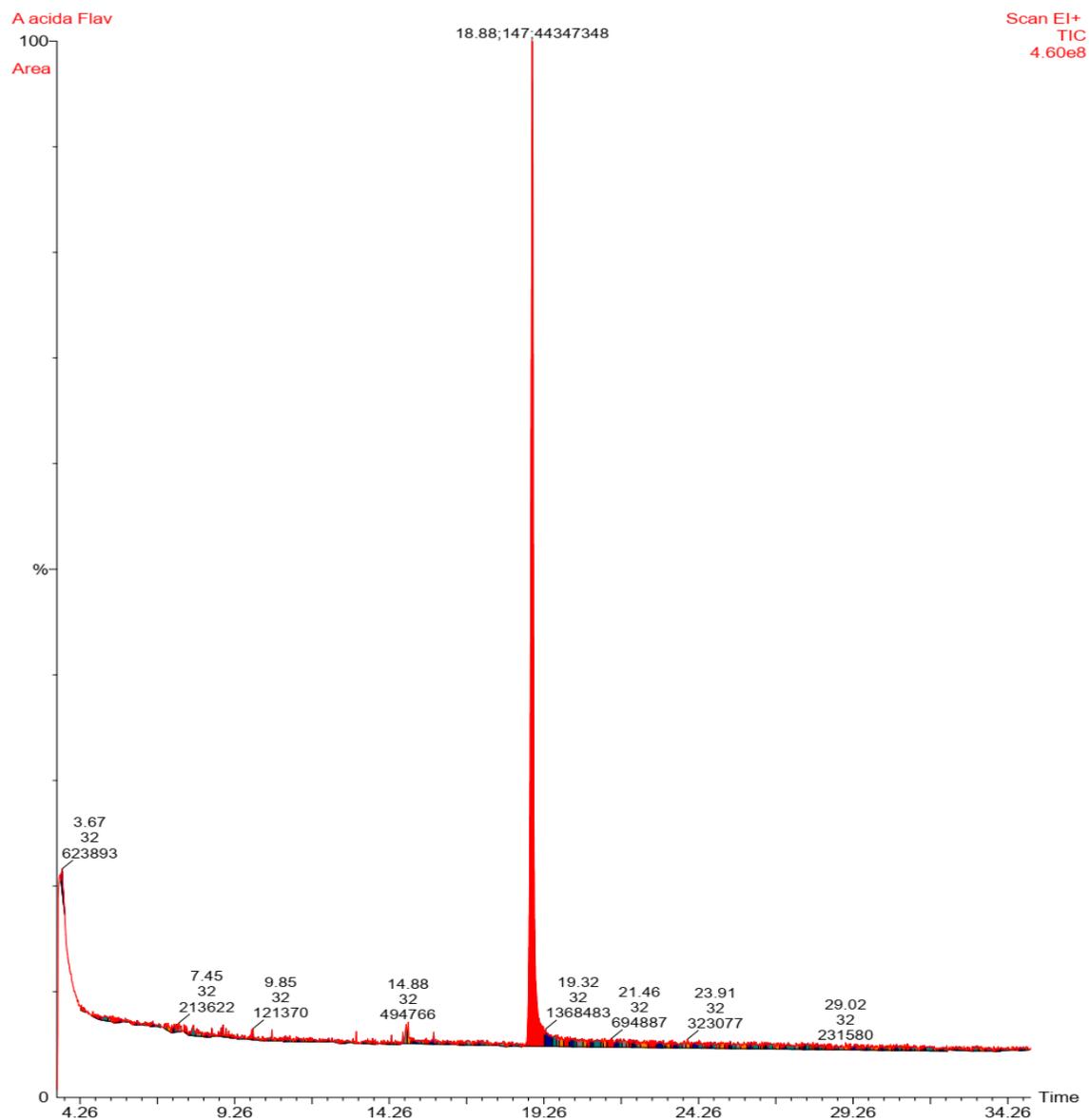


Figura 61. Cromatograma de áreas del producto obtenido en experiencia 20.

El pico intenso corresponde a 2'-hidroxichalcona, con un tiempo de retención a 18.88 min, posee un área de 44347348.

El pico pequeño corresponde a flavanona, con un tiempo de retención de 14.88 min, y posee un área de 494766.

Área total: 48419026.

Aplicando la ecuación 1, se obtiene que el porcentaje de 2'-hidroxichalcona en la muestra es de 98.8%, y el porcentaje de flavanona es de 1.02%.

Por lo tanto, el análisis cuantitativo por normalización del área, establece que el compuesto mayoritario en la muestra es la 2'-hidroxichalcona, con un 98.8%.

Experiencia 21:

Sólido amarillo pálido, rendimiento.57%. P.f: 74-76 °C., (lit.p.f: 76-78°C. Chemicalbook).

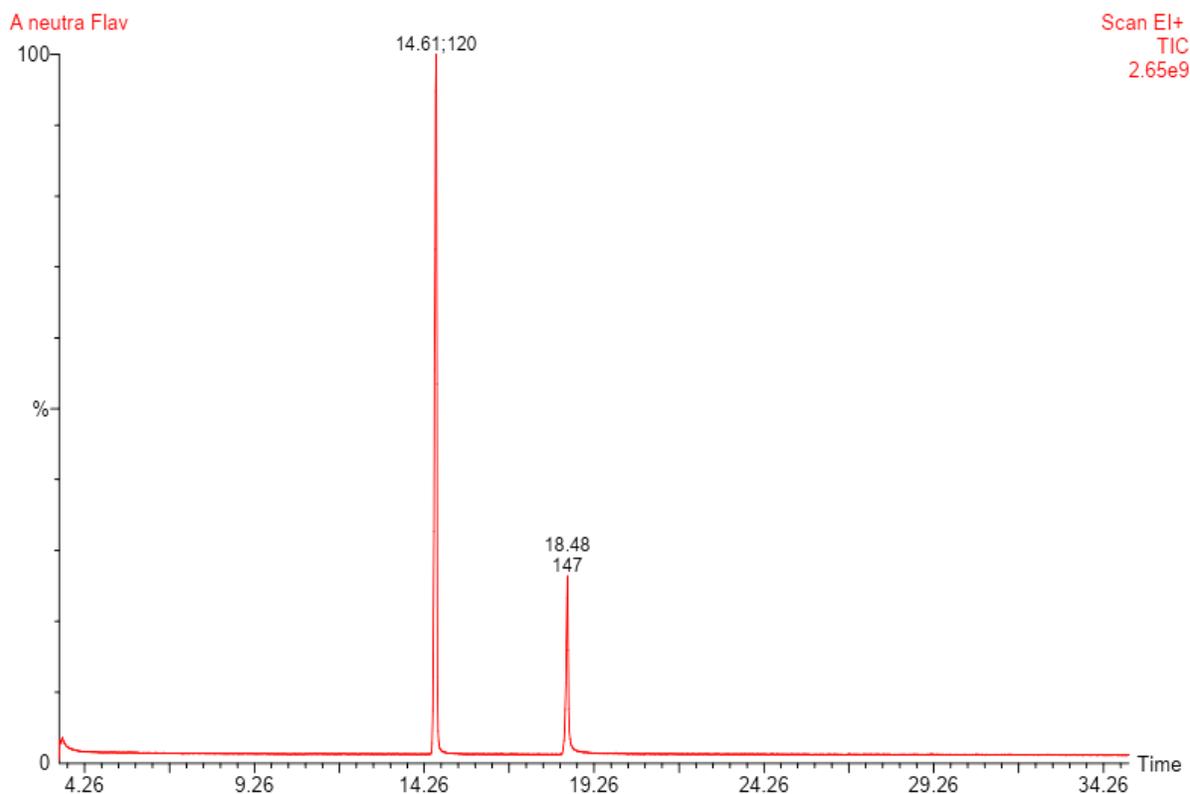


Figura 62. Cromatograma del producto obtenido en experiencia 21.

El cromatograma presenta dos picos, indicando la presencia de dos compuestos, el pico intenso y por ende el compuesto más abundante con un tiempo de retención de 14.61min y el segundo pico pequeño a un tiempo de 18.48 min.

A neutra Flav 635 (14.613)

Scan EI+
3.90e8

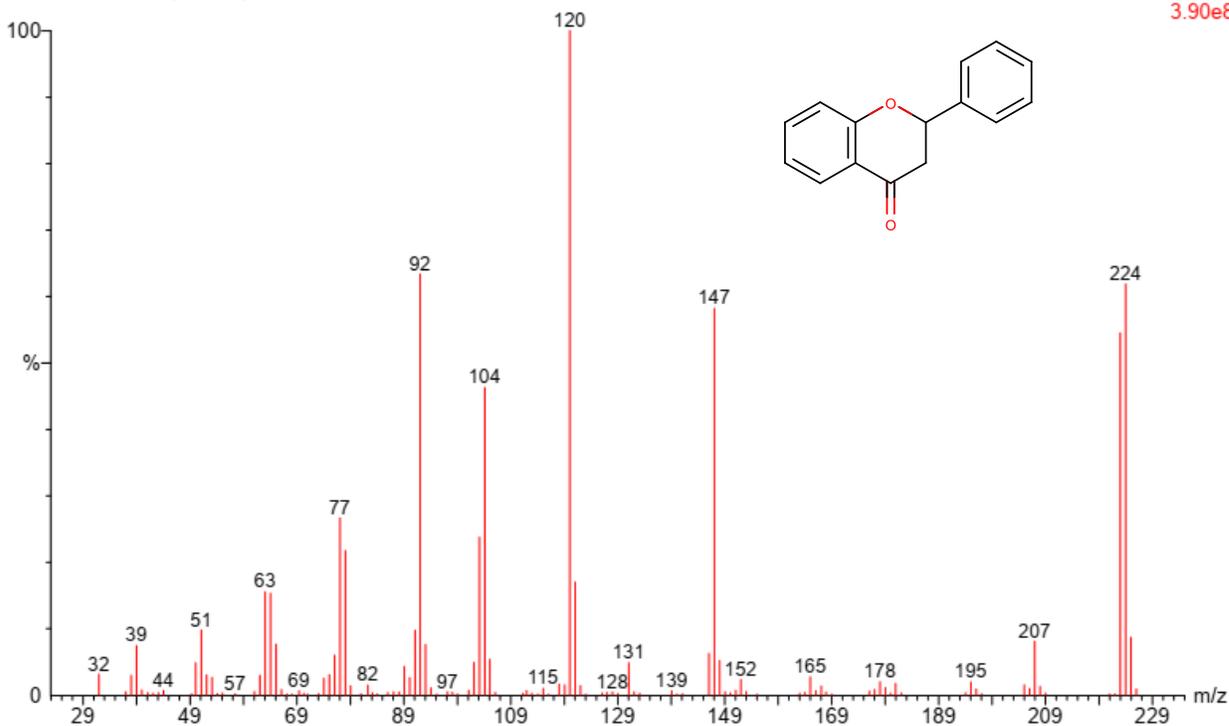


Figura 63. Espectro de masas del compuesto a t_R 14.61 min, obtenido en experiencia 21.

Corresponde a flavanona, identificado por su fragmentacion y confirmado en la biblioteca del equipo. EM m/z (%): 224 (M^+), 147 [$M-Ph^+$]⁺, 207 [$M-OH^+$]⁺.

A neutra Flav 856 (18.481)

Scan EI+
7.98e7

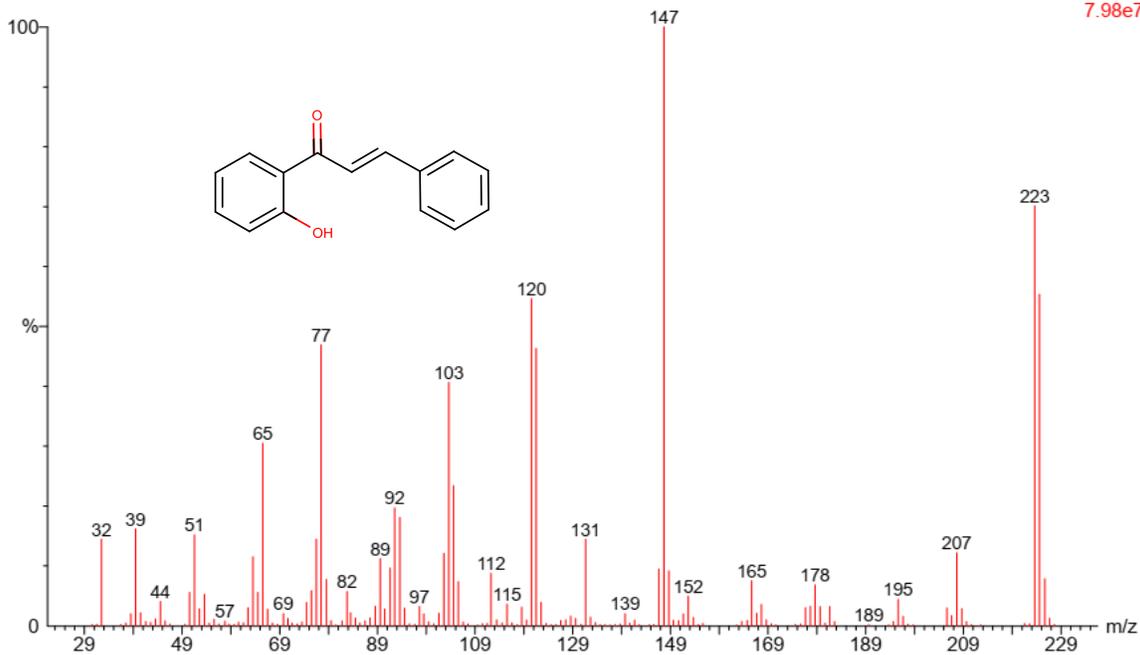


Figura 64. Espectro de masas del compuesto a t_R 18.48 min, obtenido en experiencia 21.

Corresponde a 2'-hidroxichalcona, identificado por su fragmentacion y confirmado en la biblioteca del equipo.

EM m/z (%): 223 (M⁺-1), 147 [M-Ph]⁺, 207 [M-OH]⁺.

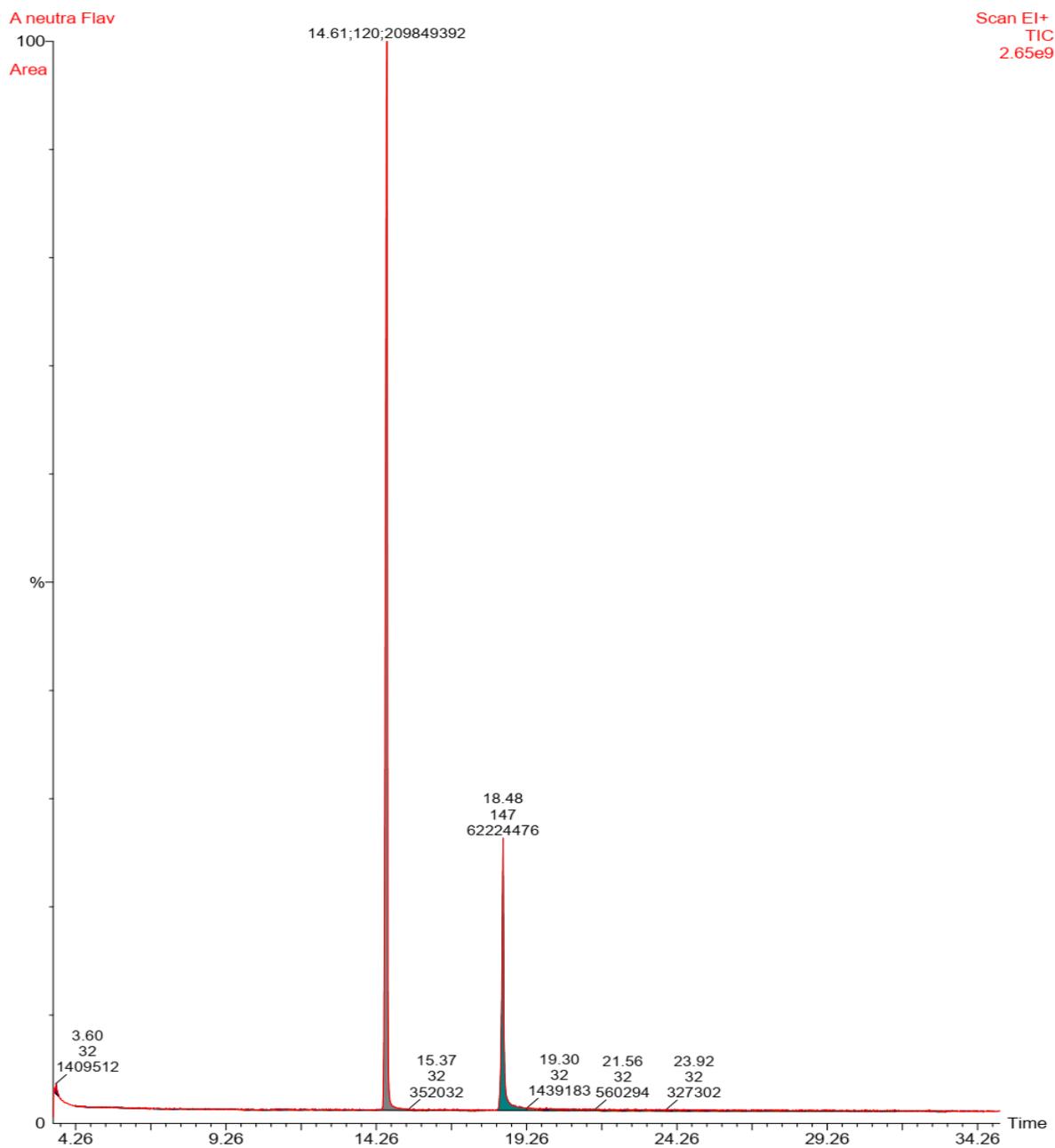


Figura 65. Cromatograma de áreas del producto obtenido en experiencia 21.

El pico más intenso corresponde a flavanona, con un tiempo de retención a 14.61min, posee un área de 209849392.

El pico pequeño corresponde a 2'-hidroxichalcona, con un tiempo de retención de 18.48 min, posee un área de 62224476.

Área total: 272073868.

Aplicando la ecuación 1, se obtiene que el porcentaje de 2'-hidroxichalcona en la muestra es de 23%, y el porcentaje de flavanona es de 77%.

Por lo tanto, el análisis cuantitativo por normalización del área, establece que el compuesto mayoritario en la muestra es la flavanona, con un 77%.

Experiencia 22:

Sólido amarillo pálido, rendimiento.66%

P.f: 75-78°C, (lit.p.f: 76-78°C. Chemicalbook).

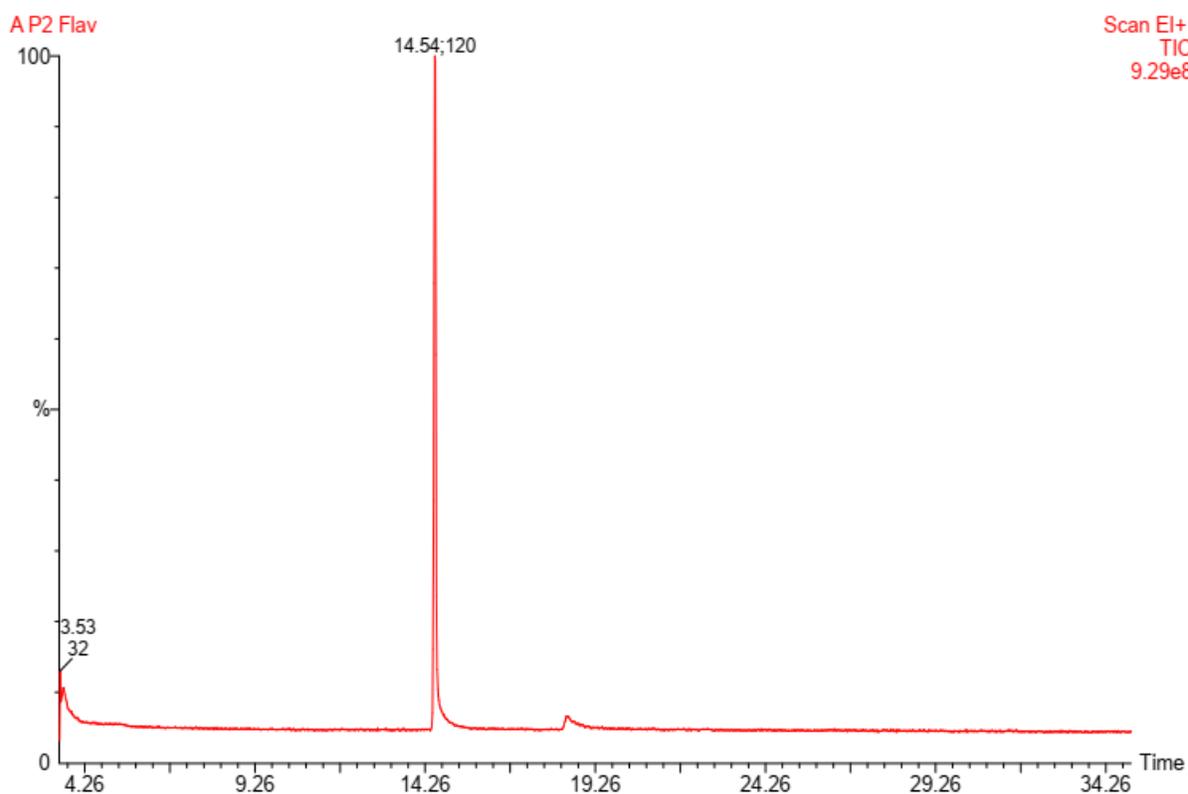


Figura 66. Cromatograma del producto obtenido en experiencia 22.

El cromatograma presenta dos picos, indicando la presencia de dos compuestos, el pico intenso y por ende el compuesto más abundante con un tiempo de retención de 14.54 min y el segundo pico pequeño a un tiempo de 18.41 min.

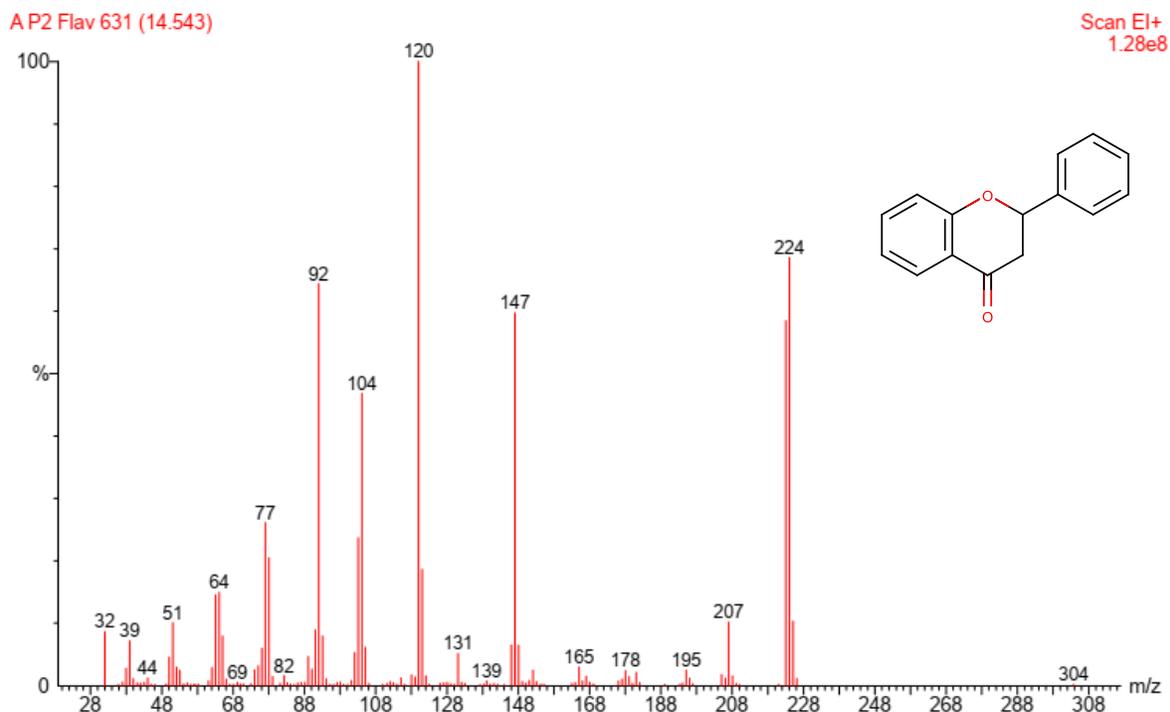


Figura 67. Espectro de masas del compuesto a t_R 14.54 min, obtenido en experiencia 22.

Corresponde a flavanona, identificado por su fragmentación y confirmado en la biblioteca del equipo.

EM m/z (%): 224 (M^+), 147 [$M-Ph\cdot$] $^+$, 207 [$M-OH$] $^+$.

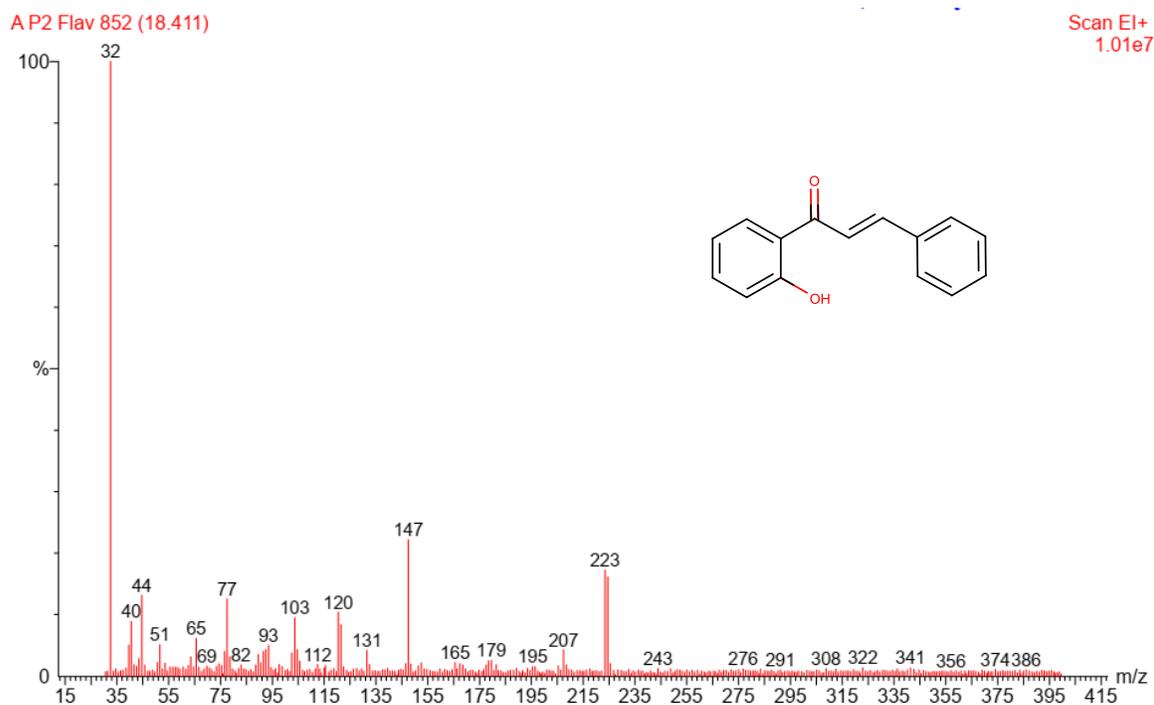


Figura 68. Espectro de masas del compuesto a t_R 18.41 min, obtenido en experiencia 22.

Corresponde a 2'-hidroxichalcona, identificado por su fragmentacion y confirmado en la biblioteca del equipo.

EM m/z (%): 223 (M⁺-1), 147 [M-Ph]⁺, 207 [M-OH]⁺.

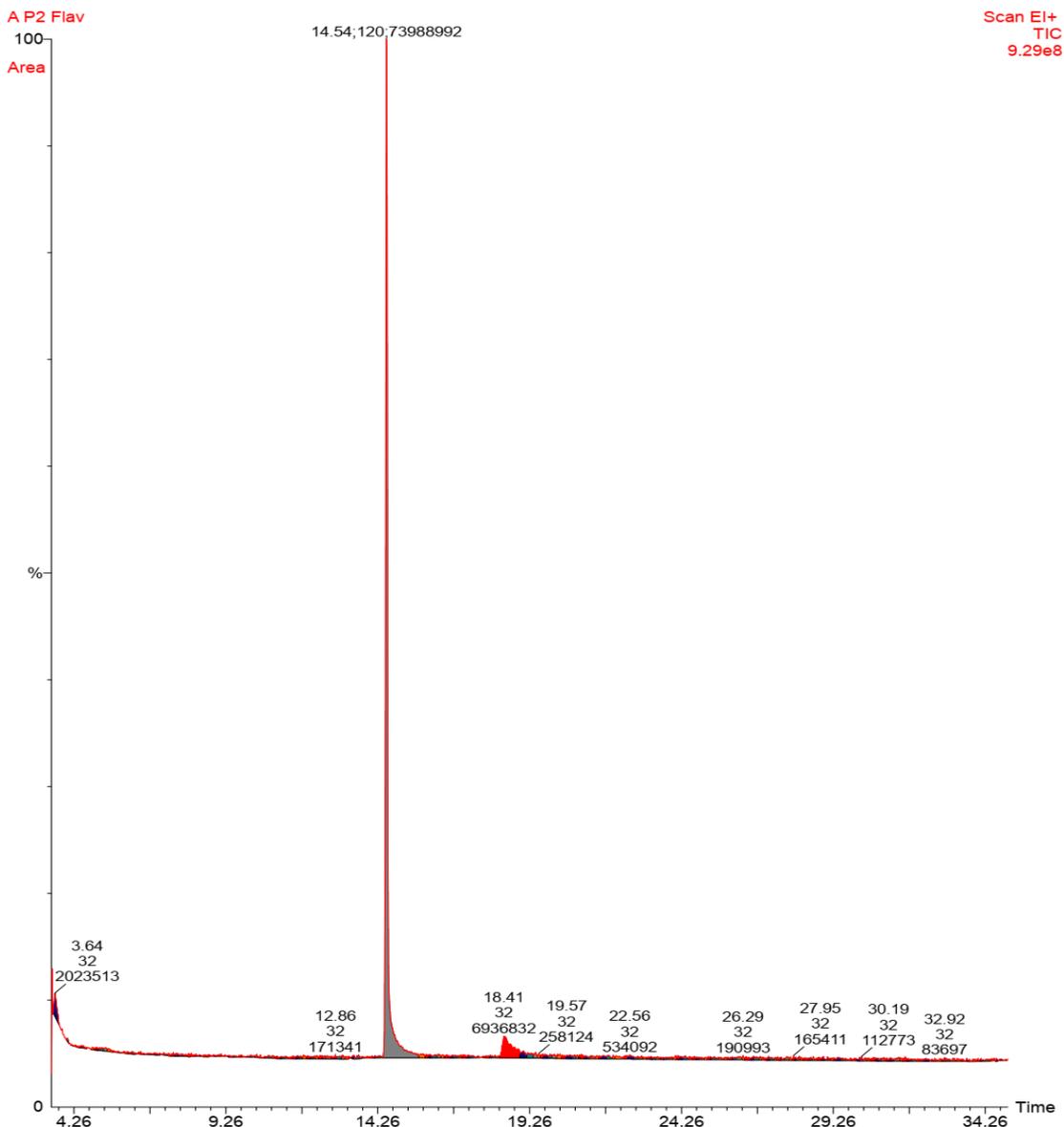


Figura 69. Cromatograma de áreas para el producto obtenido en experiencia 22.

El pico más intenso corresponde a flavanona, con un tiempo de retención a 14.54 min, posee un área de 73988992.

El pico pequeño corresponde a 2'-hidroxichalcona, con un tiempo de retención de 18.41 min, posee un área de 6936832.

Área total: 80925824.

Aplicando la ecuación 1, se obtiene que el porcentaje de 2'-hidroxichalcona en la muestra es de 9%, y el porcentaje de flavanona es de 91%.

Por lo tanto, el análisis cuantitativo por normalización del área, establece que el compuesto mayoritario en la muestra es la flavanona, con un 91%.

Experiencia 23:

Sólido amarillo pálido, rendimiento.58%. P.f: 76-79 °C, (lit.p.f: 76-78°C. Chemicalbook).

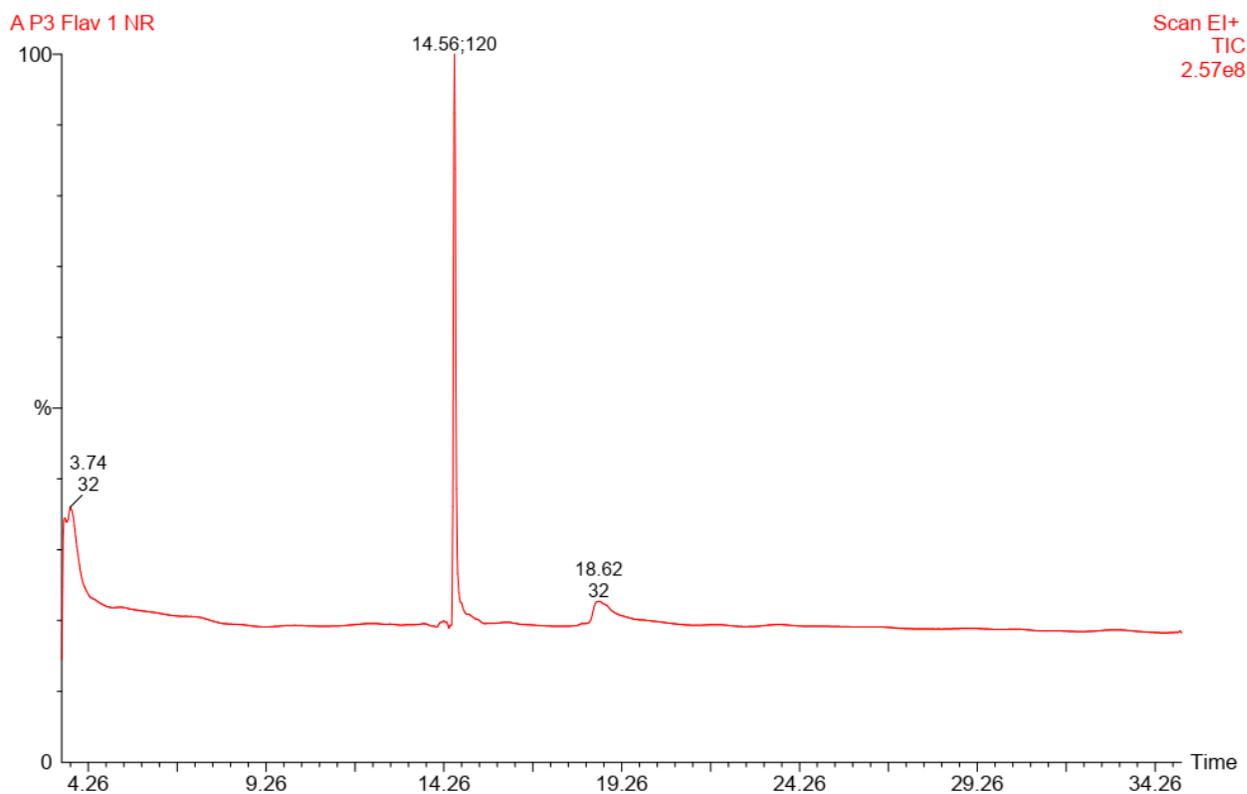


Figura 70. Cromatograma del producto obtenido en experiencia 23

El cromatograma presenta dos picos, indicando la presencia de dos compuestos, el pico intenso y por ende el compuesto más abundante con un tiempo de retención de 14.56 min y el segundo pico pequeño a un tiempo de 18.62 min.

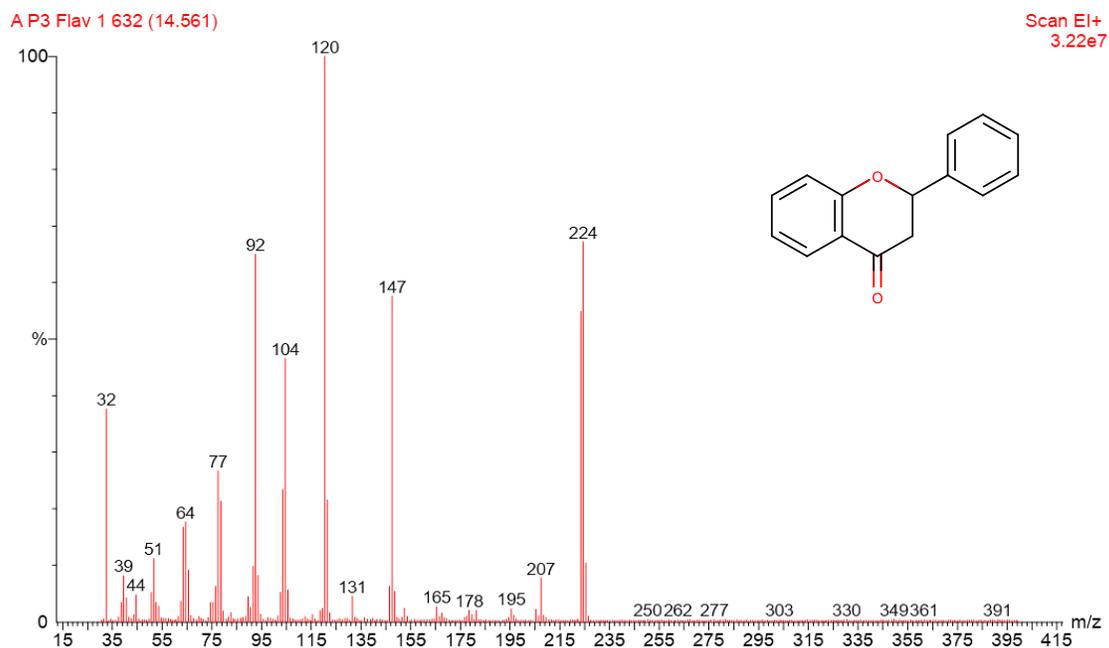


Figura 71. Espectro de masas del compuesto a t_R 14.56 min, obtenido en experiencia 23.

Corresponde a flavanona, identificado por su fragmentacion y confirmado en la biblioteca del equipo. EM m/z (%): 224 (M^+), 147 [$M-Ph^+$]⁺, 207 [$M-OH^+$]⁺.

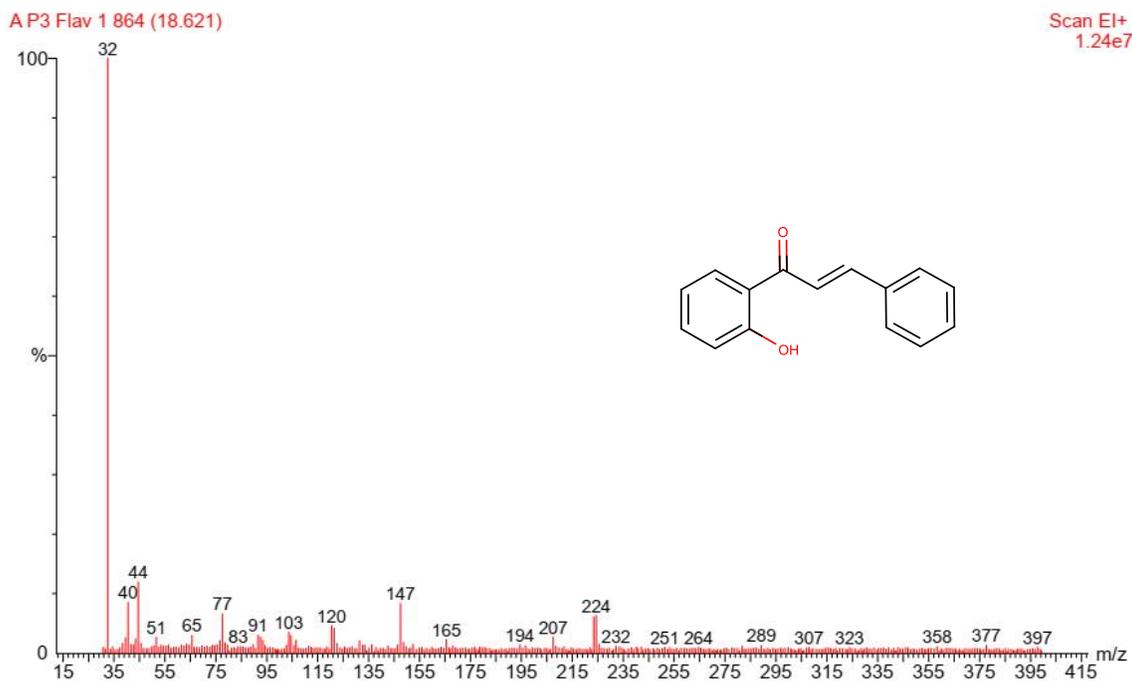


Figura 72. Espectro de masas del compuesto a t_R 18.62 min, obtenido en experiencia 23.

Corresponde a 2'-hidroxichalcona, identificado por su fragmentacion y confirmado en la biblioteca del equipo. EM m/z (%): 223 (M^+-1), 147 [$M-Ph^+$]⁺, 207 [$M-OH^+$]⁺

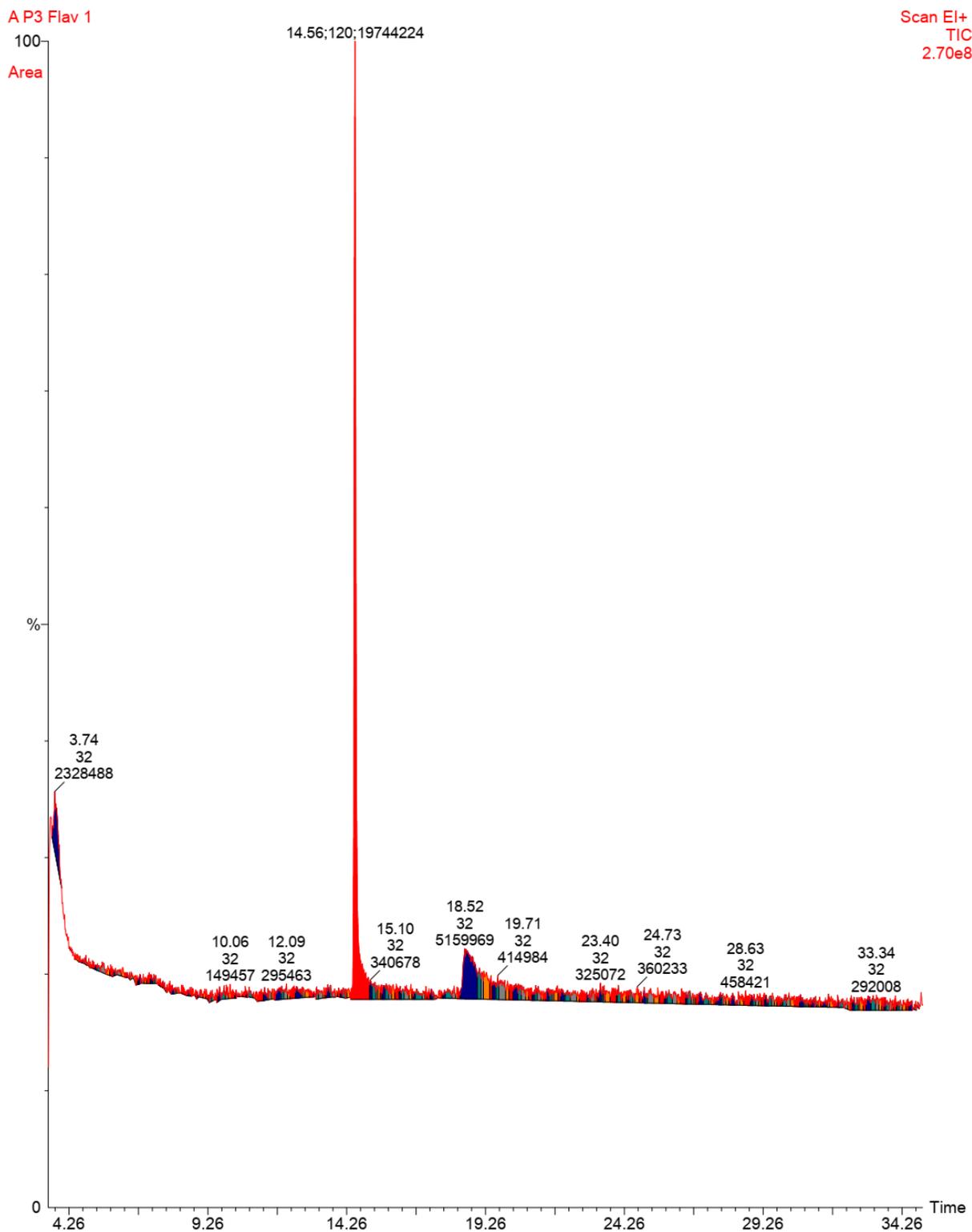


Figura 73. Cromatograma de áreas del producto obtenido en experiencia 23.

El pico más intenso corresponde a flavanona, con un tiempo de retención a 14.56 min, posee un área de 19744224.

El pico pequeño corresponde a 2'-hidroxichalcona, con un tiempo de retención de 18.52 min, posee un área de 5159969.

Área total: 24904193.

Aplicando la ecuación 1, se obtiene que el porcentaje de 2'-hidroxichalcona en la muestra es de 21%, y el porcentaje de flavanona es de 79%.

Por lo tanto, el análisis cuantitativo por normalización del área, establece que el compuesto mayoritario en la muestra es la flavanona, con un 79%.

Experiencia 24:

Sólido amarillo tenúe, rendimiento.77%. P. f: 81-84°C, (lit.p. f: 76-78°C.Chemicalbook).

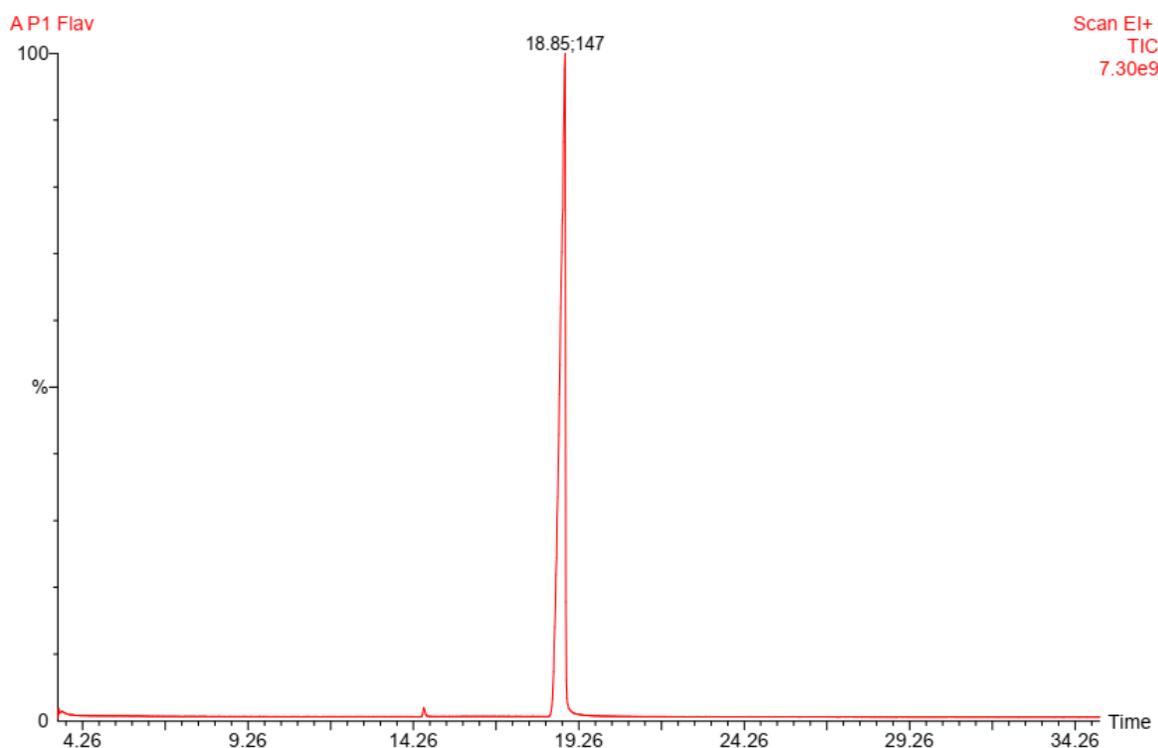


Figura 74. Cromatograma del producto obtenido en experiencia 24.

El cromatograma presenta dos picos, indicando la presencia de dos compuestos, el pico intenso y por ende el compuesto más abundante con un tiempo de retención de 18.85 min y el segundo pico pequeño a un tiempo de 14.57 min.

A P1 Flav 877 (18.849)

Scan EI+
8.62e8

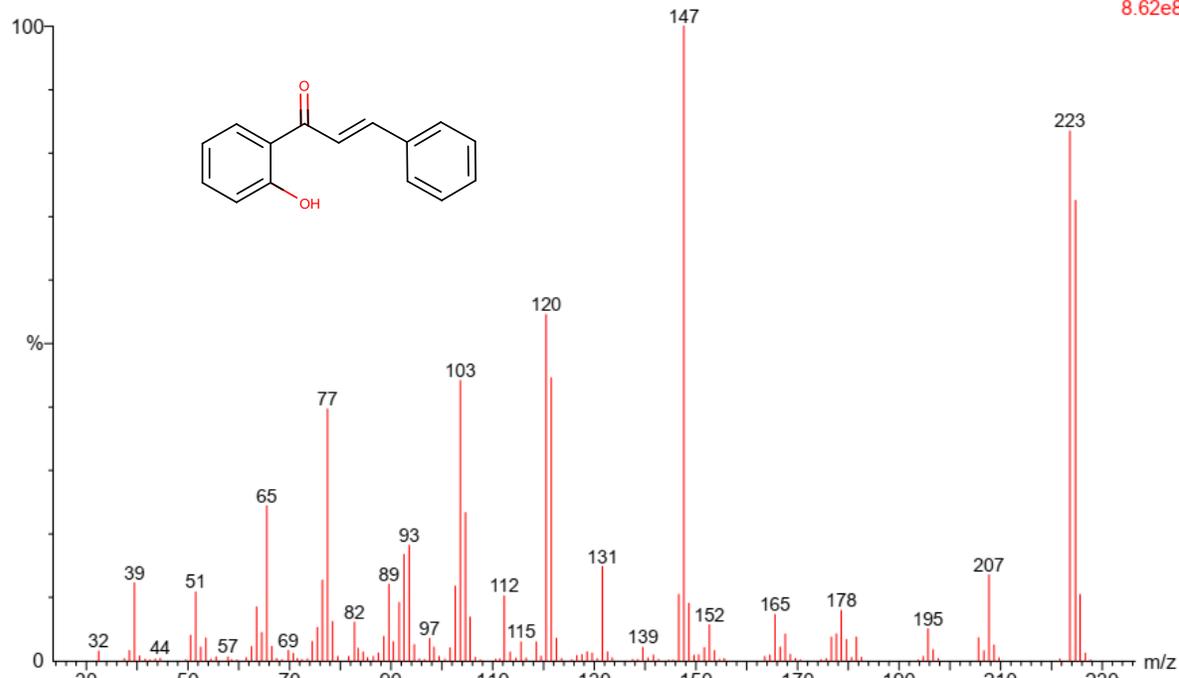


Figura 75. Espectro de masas del compuesto a t_R 18.84 min, obtenido en experiencia 24.

Corresponde a 2'-hidroxichalcona, identificado por su fragmentacion y confirmado en la biblioteca del equipo. EM m/z (%): 223 (M^+-1), 147 [$M-Ph$] $^+$, 207 [$M-OH$] $^+$

A P1 Flav 633 (14.578)

Scan EI+
1.45e7

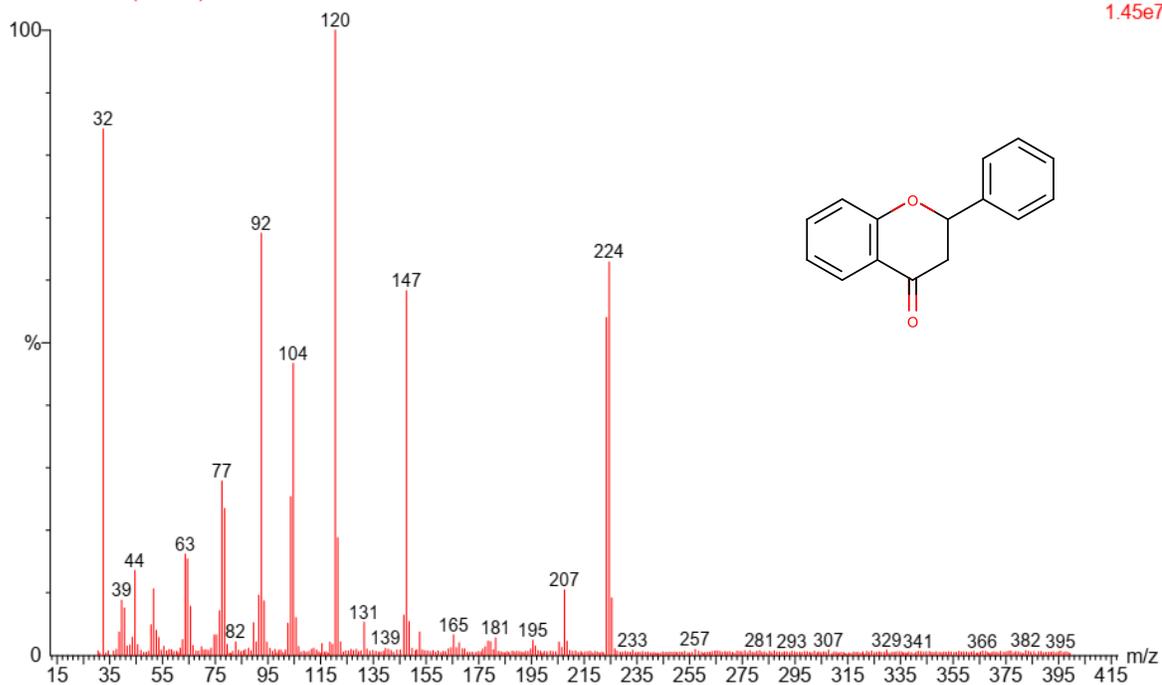


Figura 76. Espectro de masas del compuesto a t_R 14.57 min, obtenido en experiencia 24.

Corresponde a flavanona, identificado por su fragmentacion y confirmado en la biblioteca del equipo. EM m/z (%): 224 (M⁺), 147 [M-Ph]⁺, 207 [M-OH]⁺.

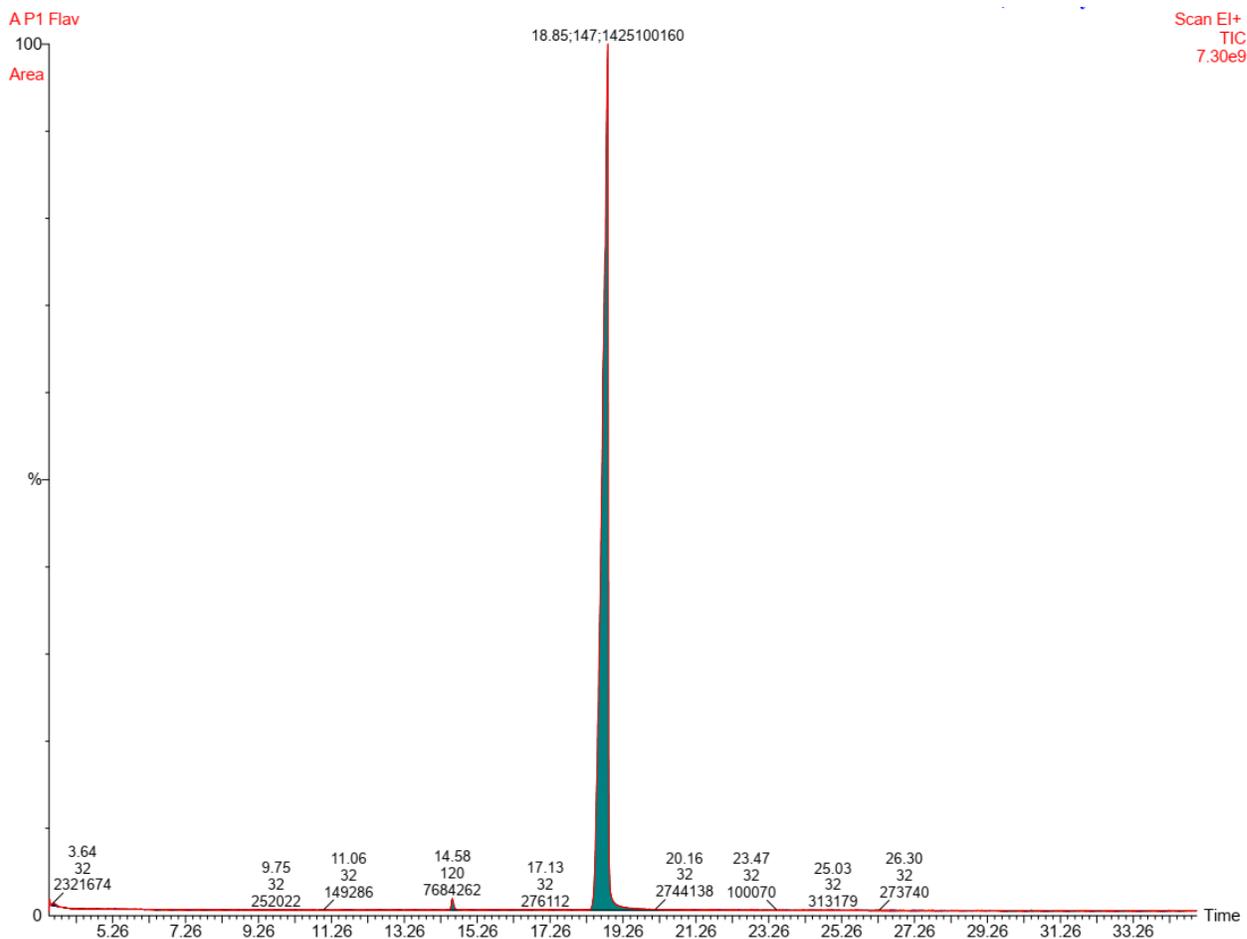


Figura 77. Cromatograma de áreas del producto obtenido en experiencia 24.

El pico más grande corresponde a 2'-hidroxichalcona, con un tiempo de retención a 18.85 min, posee un área de 1425100160.

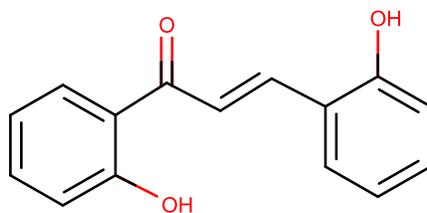
El pico pequeño corresponde a flavanona, con un tiempo de retención de 14.58 min, posee un área de 7684262.

Área total: 1432784422.

Aplicando la ecuación 1, se obtiene que el porcentaje de 2'-hidroxichalcona en la muestra es de 99%, y el porcentaje de flavanona es de 0.54%.

Por lo tanto el análisis cuantitativo por normalización del área, establece que el compuesto mayoritario en la muestra es la 2'-hidroxichalcona, con un 99%.

6.4 (E)-1,3-bis (2-hidroxifenil) prop-2-en-1-ona (2,2'-dihidroxichalcona)



Experiencia 28.

Cristales amarillos, rendimiento 40%. P.f: 159-161°C, (lit.p.f: 161-162°C. Chemicalbook).

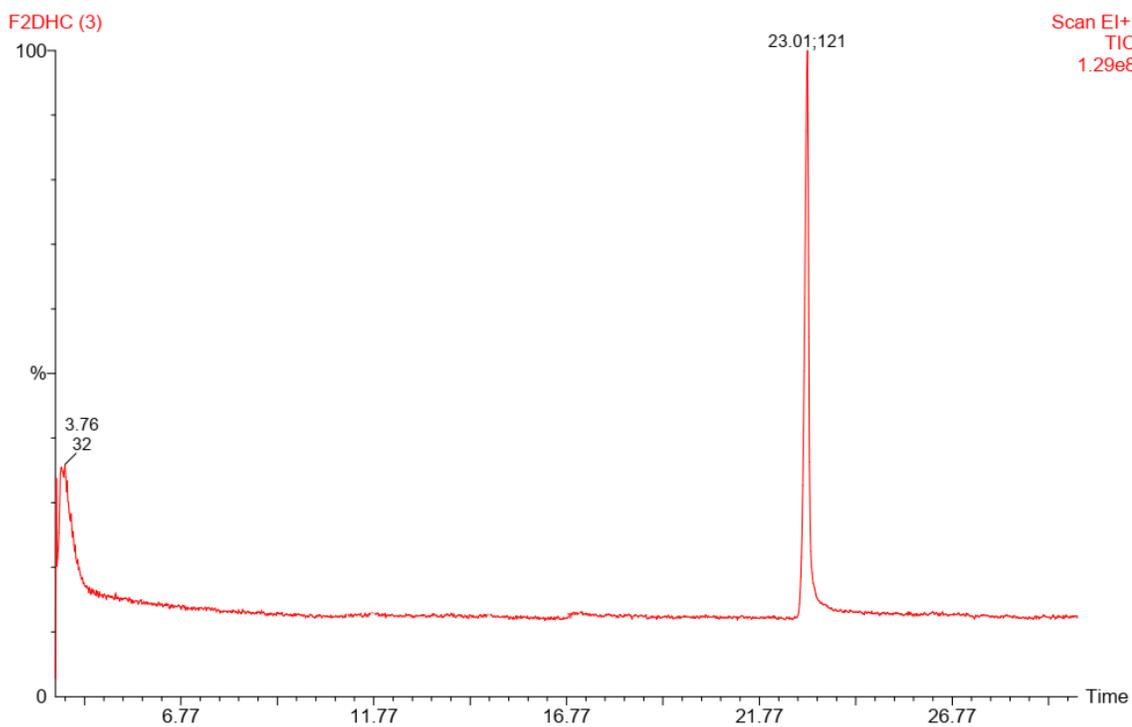


Figura 78. Cromatograma del producto obtenido en experiencia 28.

El cromatograma presenta un solo pico principal, un tiempo de retención de 22.99 min.

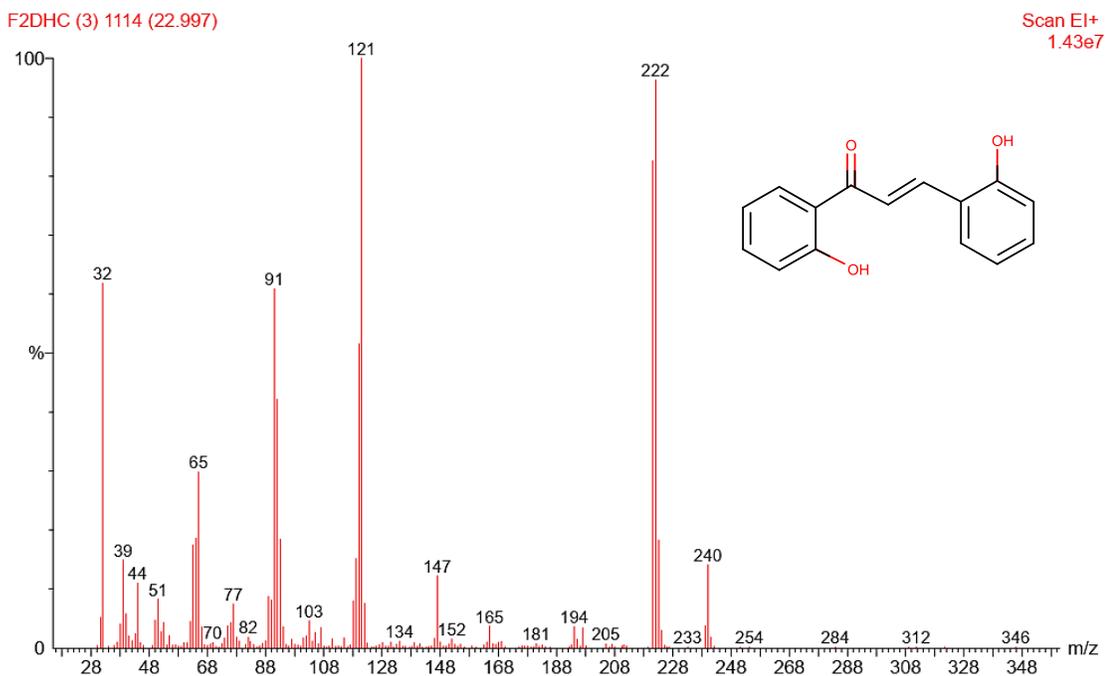
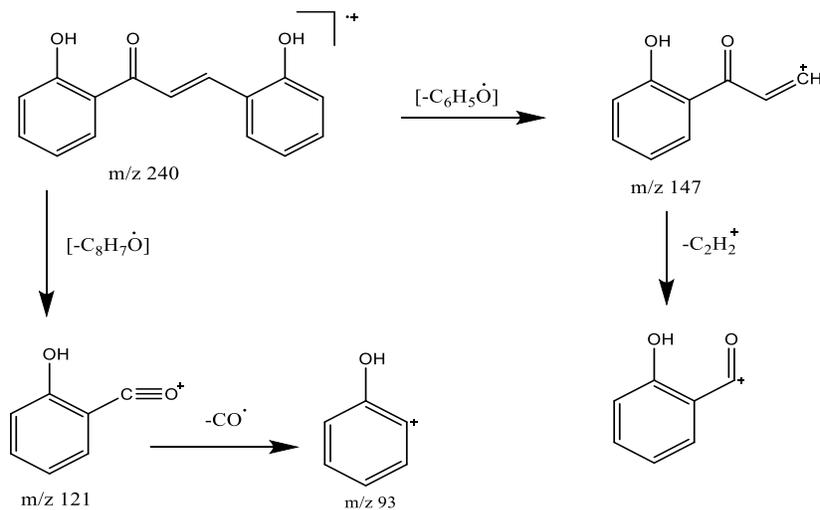


Figura 79. Espectro de masas del compuesto a t_R 22.99 min, obtenido en experiencia 28.

Corresponde a 2,2'-dihidroxichalcona, identificado por su fragmentacion y confirmado en la biblioteca del equipo.

El espectro muestra picos correspondientes a los iones: 240 $[M^+]$, 222 $[M^+-H_2O]$, y iones prominentes a $m/z=194, 147, 121, 91, 65$.



Esquema 21. Propuesta de fraccionamiento de 2,2'-dihidroxichalcona.

El patrón de fragmentación muestra que se da una ruptura directa en ambos lados del grupo carbonilo, y perdida de una molécula de H_2O .

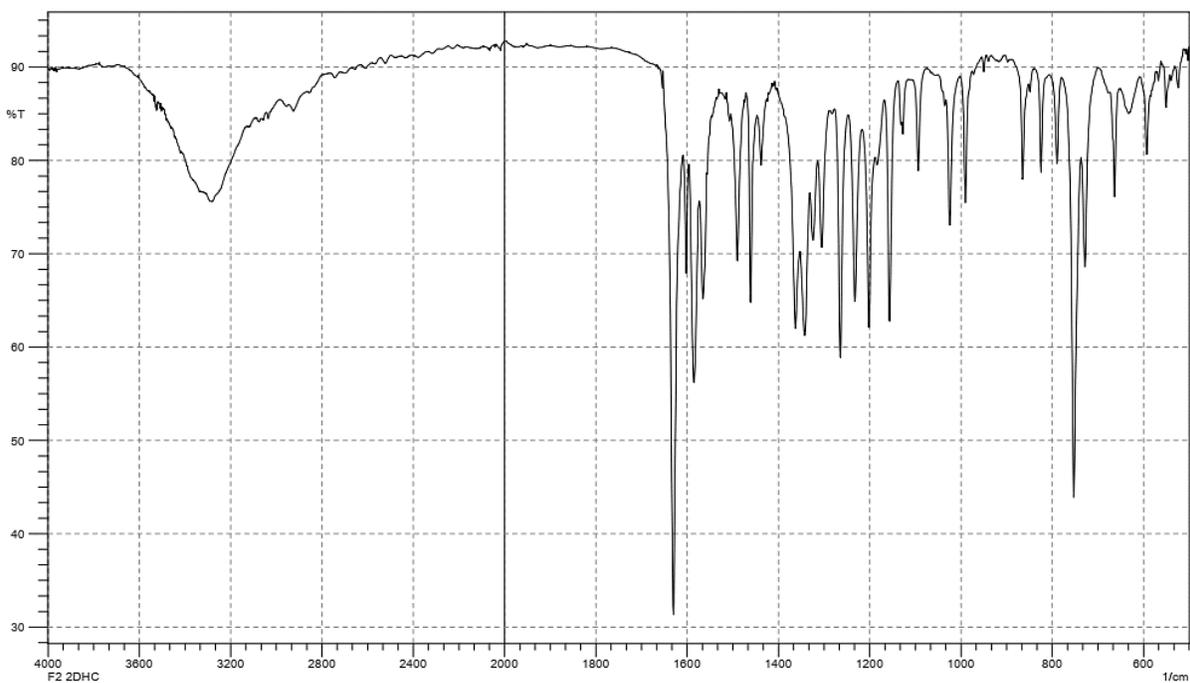


Figura 80. Espectro IR del producto obtenido en la experiencia 28.

IR: (KBr) ν 3300 (O-H), 1625 (C=O), 1600-1550(C=C), 1470-1450 670 (C-H); cm^{-1}

Se observa la banda de estiramiento característica del enlace O-H a 3300 cm^{-1} de la 2,2'-dihidroxichalcona.

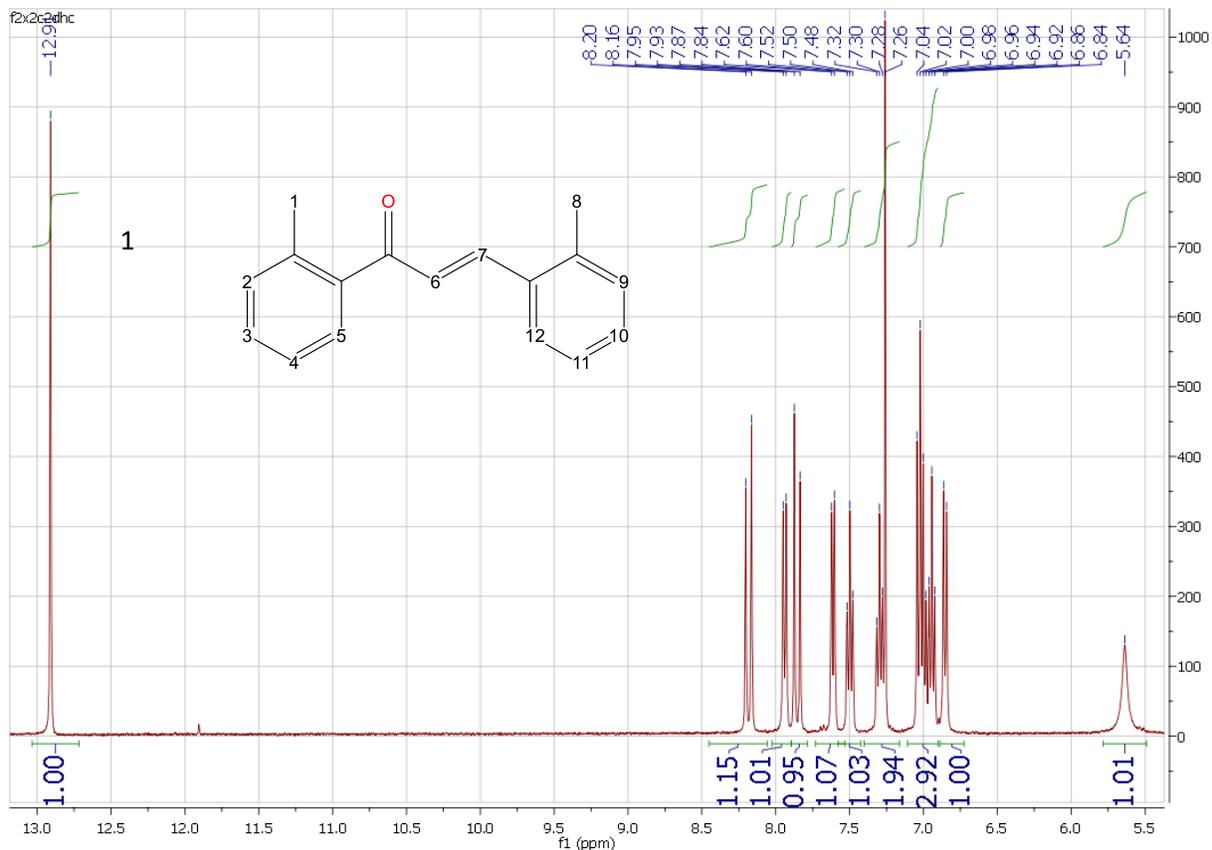


Figura 81. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) del producto obtenido en experiencia 28.

El singlete a desplazamiento químico de δ 12.91 ppm es un pico correspondiente al protón del hidroxilo que aparece a campo bajo, fue integrado a 1.0.

El doblete que aparece integrado a 0.95, posee desplazamientos químicos de δ 7.60 ppm y δ 7.62 ppm, esta señal formada por dos picos corresponde al H_α .

El doblete que aparece integrado a 1.15, posee desplazamientos de δ 8.20-8.16 ppm, los cuales corresponden al H_β .

Experiencia 31.

Cristales amarillos, rendimiento 38%. P.f: 159-161°C, (lit.p.f. 161-162°C. Chemicalbook).

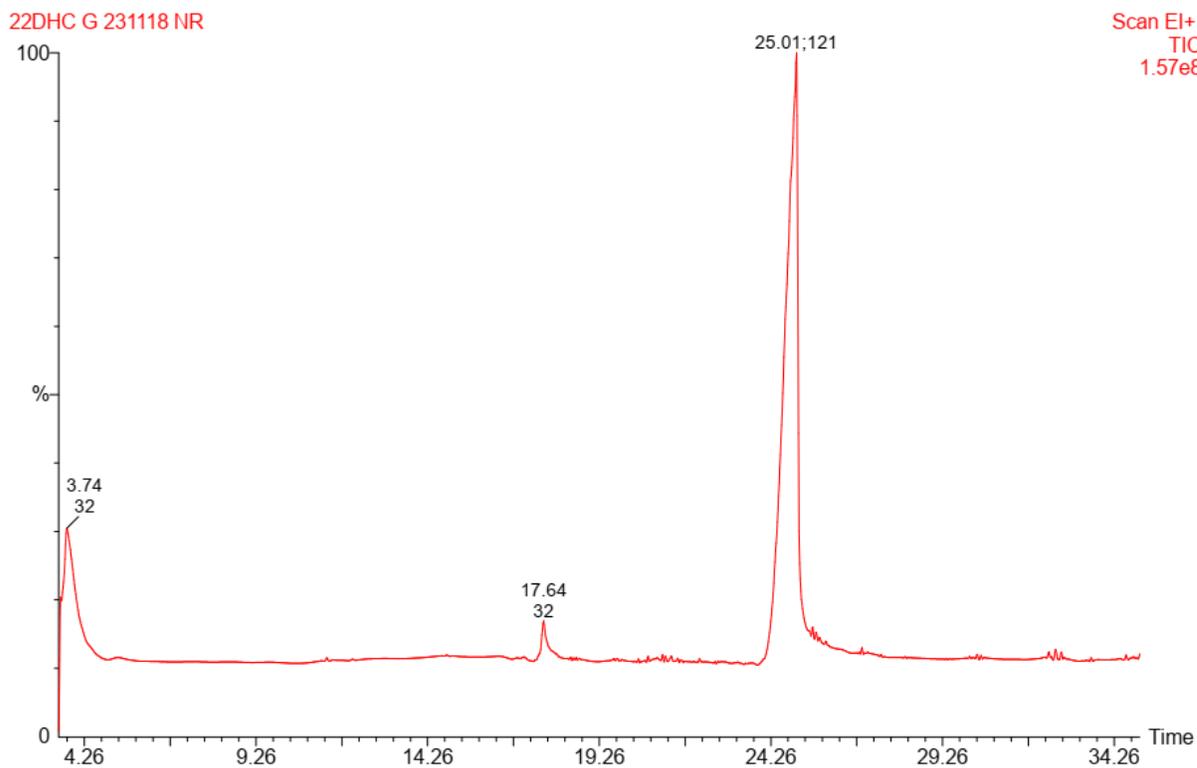


Figura 82. Cromatograma del producto obtenido en experiencia 31.

El cromatograma presenta dos picos principales, indicando la presencia de dos compuestos, el pico intenso y por ende el compuesto más abundante con un tiempo de retención de 25.01 min y el segundo pico pequeño a un tiempo de 17.64 min.

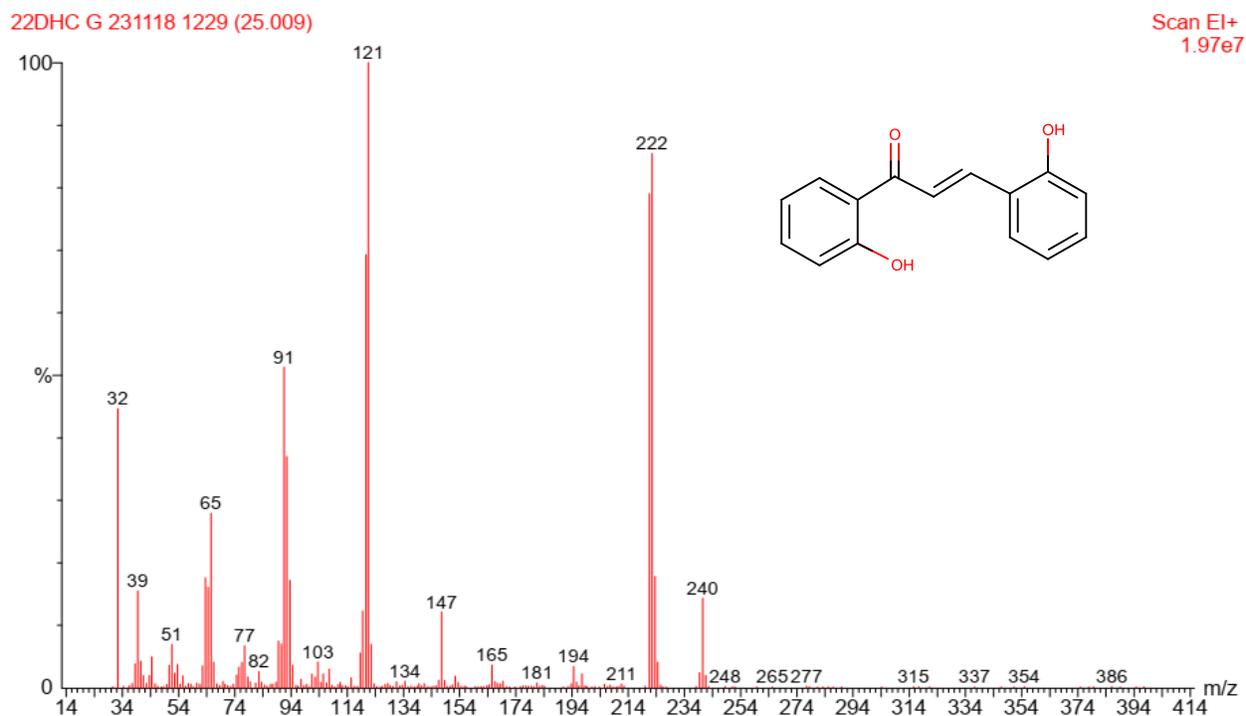


Figura 83. Espectro del compuesto a t_R 25.0 min, obtenido en experiencia 31.

Corresponde a 2,2'-dihidrochalcona, identificado por su fragmentacion y confirmado en la biblioteca del equipo.

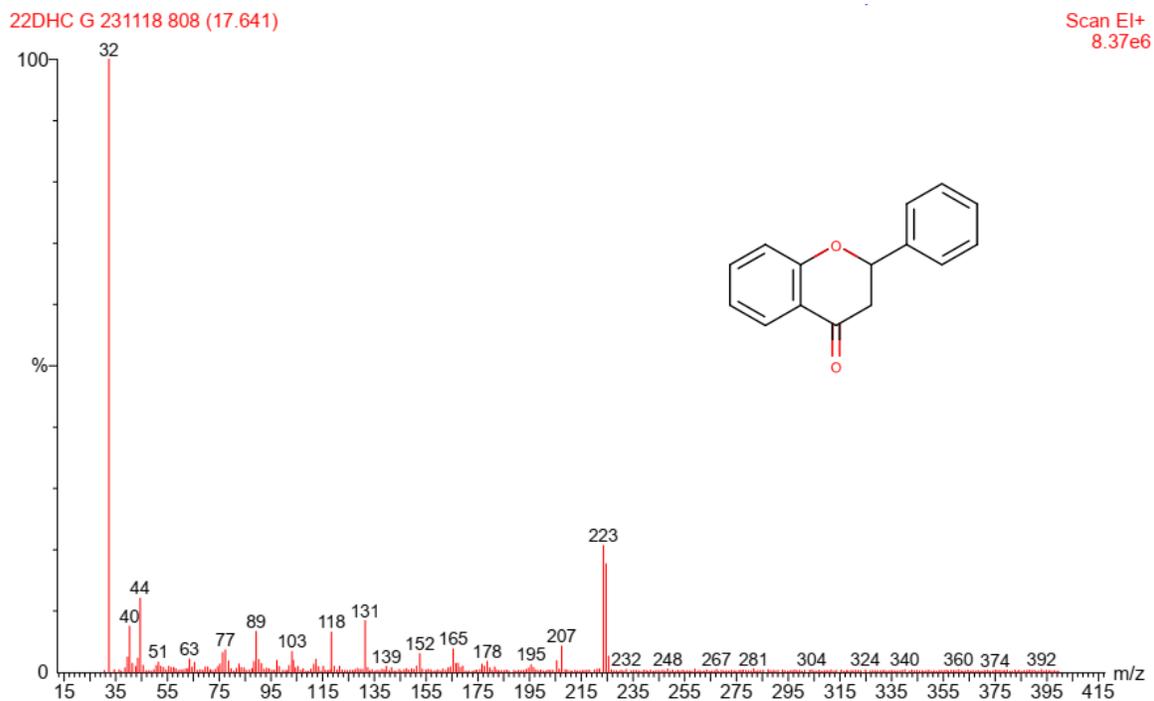
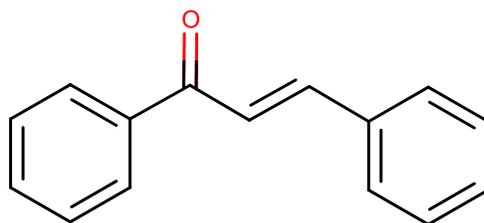


Figura 84. Espectro del compuesto a t_R 17.64 min, obtenido en experiencia 31.

Corresponde a flavanona, identificado por su ruta de fragmentacion y confirmado en la biblioteca del equipo.

6.5 (E)-1,3-difenilprop-2-en-1-ona (Chalcona)



Experiencia 39.

Sólido amarillo pálido, rendimiento 39%. P.f: 50-54°C, (lit. p.f: 55-59°C. Chemicalbook)

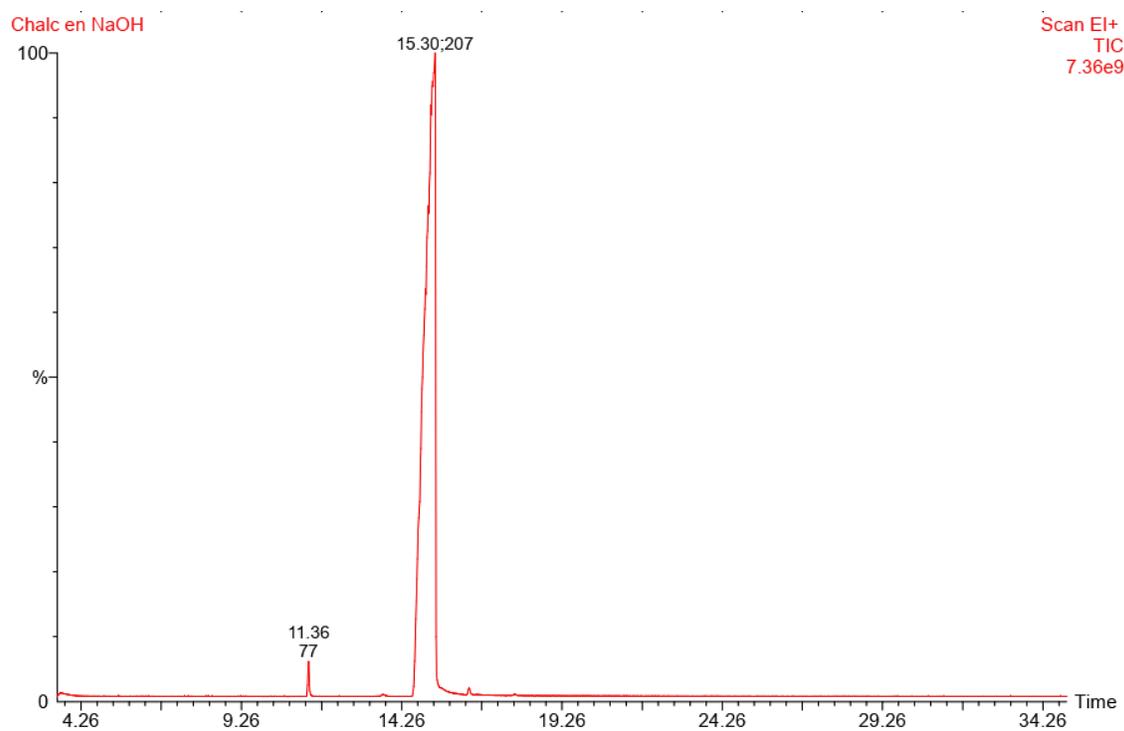


Figura 85. Cromatograma del producto obtenido en experiencia 39.

El cromatograma presenta dos picos, indicando la presencia de dos compuestos, el pico intenso y por ende el más abundante con un tiempo de retención de 15.30 min y el segundo pico pequeño a un tiempo de 11.36 min.

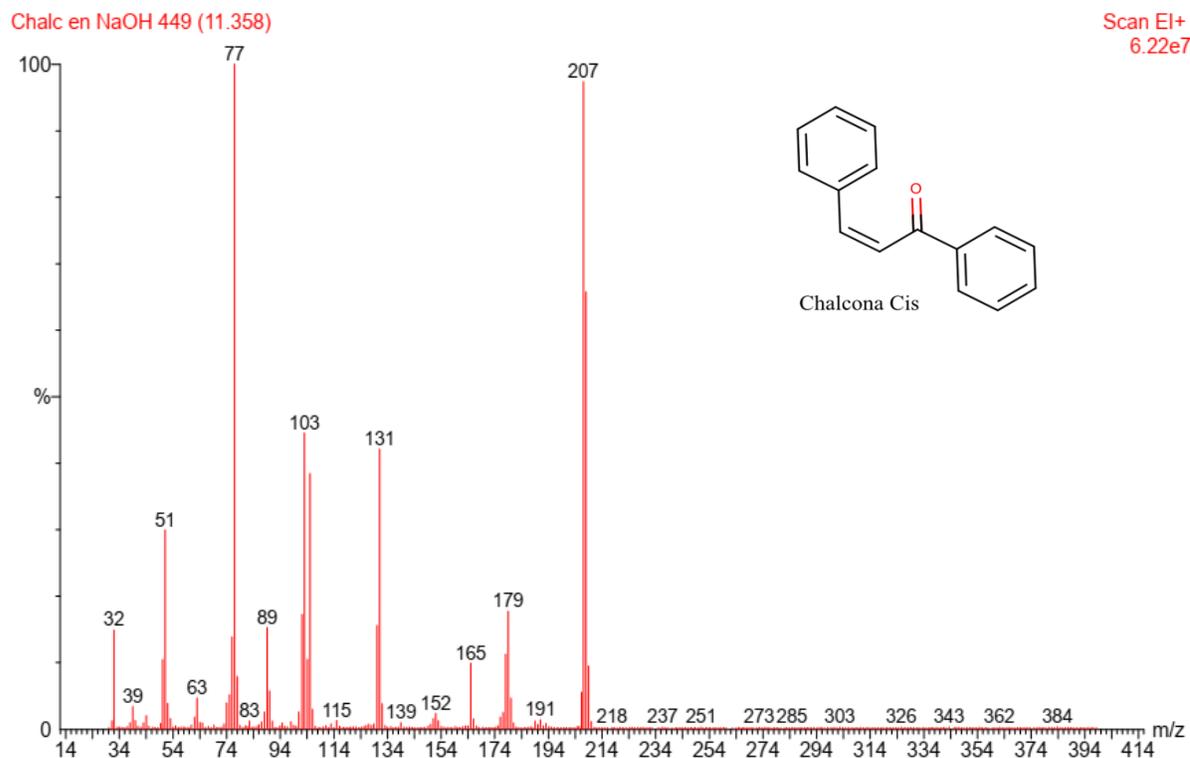


Figura 86. Espectro de masas del compuesto a t_R 11.35 min, obtenido en experiencia 28.

Corresponde al isómero *Cis* de chalcona, identificado por su fragmentacion y confirmado en la biblioteca del equipo.

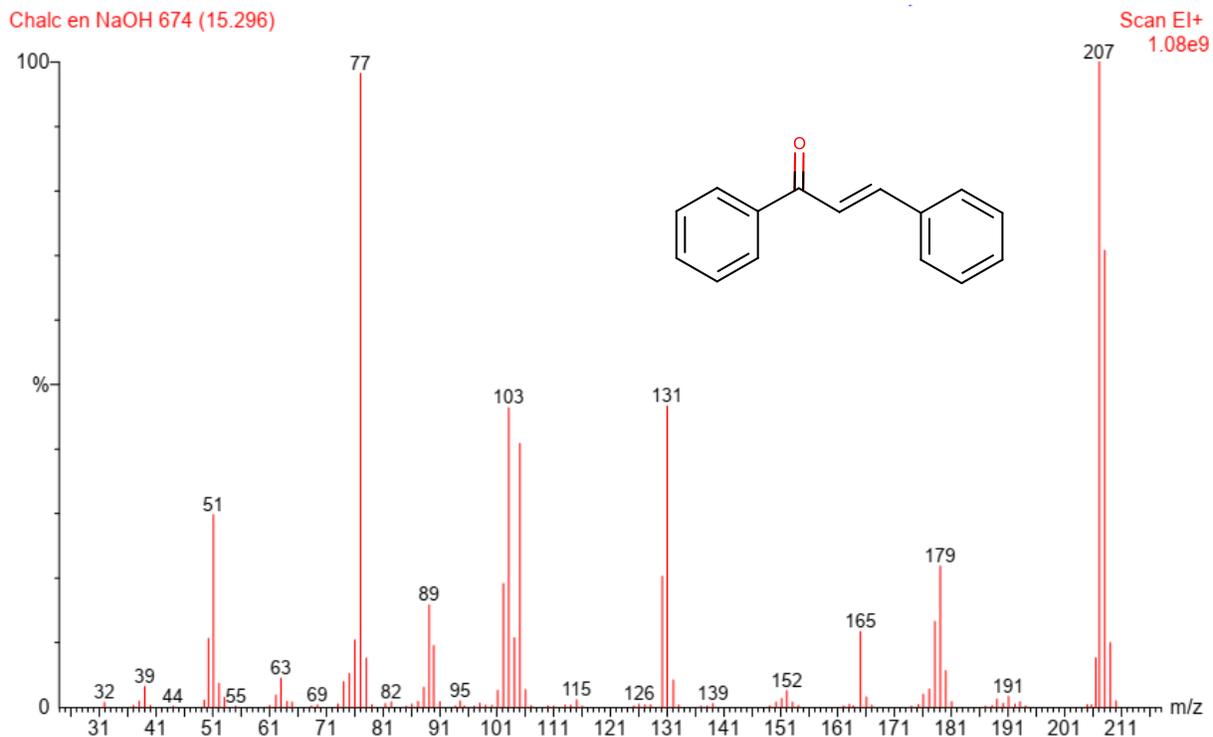
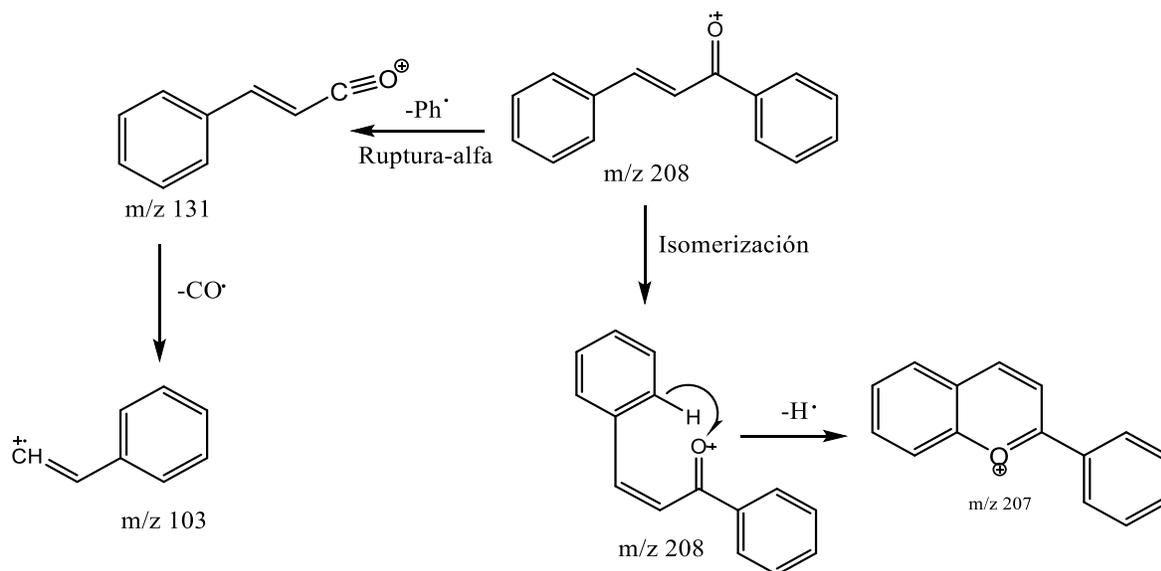


Figura 87. Espectro de masas del compuesto a t_R 15.29 min, obtenido en experiencia 28.

Corresponde a *trans* chalcona, identificado por su fragmentación y confirmado en la biblioteca del equipo.



Esquema 22. Propuesta de fragmentación de chalcona.

La ruptura C-Ph, se produce a través de la isomerización en fase gaseosa de la Chalcona, seguido de un reordenamiento de tipo McLafferty en el que el grupo C=O, facilita la ruptura del enlace C-Ph, dando lugar a la formación del catión (E) - (3-fenilalilideno) oxonio.

Se realizó un espectro IR, dando las señales siguientes: IR: (KBr) ν : 1670-1655 (C=O), 1600-1550 (C=C), 1550-1500(C-H) cm^{-1} .

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

7. DISCUSION DE RESULTADOS

El objetivo general de esta investigación, es el desarrollo de procedimientos sintéticos basados en los principios de la química verde, para la síntesis de compuestos derivados de la 2-hidroxiacetofenona y acetofenona, los cuales exhiben actividad quimiopreventiva del cáncer, por tal motivo el estudio se llevó a cabo realizando transformaciones en ausencia de disolvente mayoritariamente.

Se planteó como uno de los objetivos específicos y relacionado con el desarrollo de procedimientos sintéticos basados en los principios de la química verde, la obtención de cuatro derivados de la 2-hidroxiacetofenona y acetofenona, los cuales pertenecen a la familia de los fenilpropanoides, tres de ellos se clasifican como chalconas y uno como flavonoide. Las condiciones de reacción fueron usando el método clásico de síntesis y en ausencia de disolvente orgánico, sustituyendo el uso de bases fuertes por alúmina, en condiciones de calentamiento térmico, microondas y temperatura ambiente.

Para ello se realizaron una serie de experiencias referentes a la síntesis de chalconas y flavanona, empleando cinco procedimientos de síntesis con diferentes condiciones de reacción, en las cuales se modificaron las variables de temperatura, tiempo y relación molar, con la finalidad de seleccionar el procedimiento más ventajoso en cuanto a rendimiento, tiempo de reacción y pureza del producto, hasta establecer las mejores condiciones tomando en cuenta la reproducibilidad y los procesos de síntesis de bajo impacto ambiental. Se considera que en este trabajo de investigación, se han aplicado 10 de los principios de Química verde, lo cuales son:

Principio 1. Prevención en la generación de residuos, puesto que se trabajó con cantidades pequeñas incluyendo microescala, en relación cuasiestequiométrica.

Principio 2. Economía atómica, se minimizó la formación de subproductos, se trabajó con relaciones molares cuasiestequiométricas en las reacciones, incorporando al máximo los reactivos para transformarlos en el producto final.

Principio 3. Diseño de síntesis menos peligrosas, ya que los métodos de síntesis empleados en ausencia de disolvente, son más seguros de manipular y son amigables con el medio ambiente.

Principio 4. Diseño de productos y compuestos más seguros, los productos obtenidos son de leve toxicidad y de importancia por su aplicación.

Principio 5. Uso de disolvente y condiciones de reacciones seguras, en esta investigación la mayoría de reacciones se trabajaron en ausencia de disolvente y sustituyendo, bases o ácidos fuertes por alúmina.

Principio 6. Incrementar la eficiencia energética, en la mayoría de los procedimientos realizados, se disminuyó el consumo energético, debido a que las reacciones se realizaron a temperatura ambiente y en condiciones que no necesitaron suministro de energía eléctrica.

Principio 8. Evitar derivados químicos, en todas las reacciones realizadas, se evitó la formación de derivados y el uso de procedimientos de protección y desprotección de grupos.

Principio 9. Uso de catalizadores, se emplearon catalizadores más selectivos como la alúmina.

Principio 11. Análisis en tiempo real de los procesos químicos para evitar la contaminación, el avance de las reacciones se monitoreó en tiempo real, utilizando cromatografía en capa fina para evitar contaminación por transformación de los productos.

Principio 12. Minimizar los riesgos de accidentes, se trabajó con procedimientos de síntesis, los cuales redujeron el potencial de accidentes químicos en el laboratorio, ya que los procedimientos fueron de manipulación segura, al evitar o disminuir el uso de disolventes tóxicos y ácidos minerales fuertes.

7.1 Síntesis de 2'-hidroxichalcona.

A continuación, se discuten los resultados obtenidos por las distintas condiciones de reacción (ver tabla 6), en presencia de disolvente, en ausencia de disolvente orgánico, sustituyendo el uso de bases fuerte por alúmina como catalizador y medio de reacción, en condiciones de

calentamiento térmico, microondas y temperatura ambiente, variando la temperatura, tiempo de reacción y la relación molar de las moléculas orgánicas de reacción.

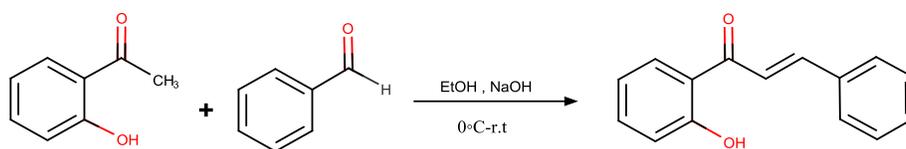


Tabla 6. Resumen de las experiencias realizadas para obtención de 2'-hidroxichalcona.

<i>Exp.</i>	<i>Método</i>	<i>Relación Molar</i>	<i>Catalizador</i>	Δ	<i>Tiempo</i>	<i>Pf</i> (°C)	<i>Rdto</i> (%)	<i>conversion</i> <i>2'-HC</i>
1	clásico	1:1.1	NaOH	T.A	3 h	74-79 °C	22	41%
2	mezcla	1.1.2	NaOH	T.A	15 min	>200 °C	-	
3	soportado	1:1.2	Al ₂ O ₃ básica	T.A	2 h	83-85 °C	36	99%
4	soportado	1:1.2	Al ₂ O ₃ básica	T.A	2:30 min	77-81 °C	79	97%
5	soportado	1:1.2	Al ₂ O ₃ básica	T.A	2 h	82-85 °C	27	
6	soportado	1:1.2	Al ₂ O ₃ básica	T.A.	4 h	80-83 °C	24	
7	soportado	1:1.2	Al ₂ O ₃ básica	T.A	2 h	87-90 °C	51	99%
8	soportado	1:1.8	Al ₂ O ₃ básica	T.A	4 h	79-83 °C	71	
9	soportado	1:1.2	Al ₂ O ₃ básica	T.A.	4 h	87-89 °C	41	
10	soportado	1:1.2	Al ₂ O ₃ básica	T.A.	3 h	75-77 °C	31	
14	soportado	1:1.1	Al ₂ O ₃ básica	T.A	24 h	78-82 °C	99	91%
15	soportado	1:1.2	Al ₂ O ₃ básica	T.A	24 h	81-84 °C	92	99%
18	soportado	1:1.1	Al ₂ O ₃ básica	Δ 97 °C	2 h	-	-	-
19	soportado	1:1.1	Al ₂ O ₃ básica	mw 64 °C.	5:48 min.	-	-	-

Para los análisis espectroscópicos, se seleccionaron las condiciones de reacción según los resultados obtenidos en rendimiento y pureza, los cuales corresponden a las experiencias 1, 3, 4, 7, 8, 14, 15 y 9.

Los resultados para las experiencias 18 y 19, cuando el proceso se realizó con calentamiento térmico y calentamiento por microondas, muestran que estas condiciones de reacción no fueron favorables, ya que los productos obtenidos en ambas condiciones no cristalizaron, sino, permanecieron en estado líquido de consistencia viscosa. Las posibles causas por las

cuales estas reacciones con calentamiento convencional y por microondas no resultaron en los productos esperados, se debe a que primero la temperatura ideal para sintetizar este compuesto según resultados debe ser aproximadamente de 60°C, ya que a temperatura superior, el producto se puede degradar, no obstante la mezcla alcanzó una temperatura final de 97°C por calentamiento térmico, en el caso de la irradiación por microondas, la temperatura máxima final, según el registro del pirómetro óptico fue de 64°C, resulta oportuno mencionar que los hornos de microondas domésticos, tienen el inconveniente que no se puede tener el control de temperatura ni la medición exacta de ésta dentro del horno.

Por lo tanto, se auxilio de un pirómetro óptico para poder realizar la poder realizar la medición de manera confiable.

Por otra parte, las condiciones llevadas a cabo para la experiencia 2, no fueron favorables ya que no se obtuvo el producto deseado, si no que un sólido con punto de fusión arriba de 200°C, muy alejado del punto de fusión del compuesto esperado, posiblemente se trató de la formación de una sal.

En cuanto al método clásico de síntesis conocido como Claisen Schmidt, el cual se lleva a cabo a 50°C durante 12-24 horas o a temperatura ambiente, con la finalidad de acortar el tiempo de reacción, se realizó, pero modificando el tiempo de reacción a 3 horas a temperatura ambiente. Los resultados según datos espectroscópicos (ver sección 6) muestran que se obtuvo la mezcla de ambos isómeros, el isómero flavanona con un 59% en mayor proporción que la 2'-HC con un 41%. Es por eso que, basado en los resultados obtenidos en esta experiencia, se realizó el mismo ensayo, con la diferencia que el compuesto a obtener fue el isómero flavanona, como se detallará en el apartado 7.2 (ver tabla 8), pero esta vez se siguieron los procedimientos descritos en la literatura, y se llevó a cabo el experimento cambiando a temperatura ambiente por 24 horas y la relación estequiométrica de la reacción. Los análisis realizados referentes a la caracterización, muestran que se obtuvo el isómero flavanona con un 100% de conversión (ver tabla 8).

Resulta oportuno mencionar que en ninguno de los procedimientos de síntesis se adicionó algún tipo de ácido mineral, el cual se adiciona clasicamente con el objetivo de neutralizar la

mezcla de reacción, como sugiere la literatura, en este caso se realizaron lavados con agua, hasta alcanzar la neutralidad.

Por lo tanto, la síntesis realizada por el método Claisen Schmidt modificado en esta investigación, dio resultados no esperados respecto a la obtención de 2'-hidroxichalcona, y resultados favorables con tendencia a la formación del isómero flavanona.

Esto se explica de la siguiente forma: la literatura reporta que el método es selectivo para la formación de 2'-hidroxichalcona, sin embargo, el método tiene sus inconvenientes como la tendencia a la formación de subproductos de la reacción de cannizzaro (ver esquema 9) reportado en varias investigaciones, así mismo la conversión a su isómero flavanona, ya que en solventes próticos como el etanol, el isómero es muy estable; En esta investigación ocurrió lo segundo.

Ahora bien, los resultados para las experiencias 14 y 15, muestran que las condiciones de reacción son propicias para la obtención de 2'-HC, ya que el porcentaje de conversión es de 91% y 99%, el rendimiento es muy elevado de 99% y 92%. Según datos espectroscópicos realizados para estas experiencias, revelan que las reacciones tienden a la formación del isómero flavanona con porcentajes de conversión de 9% y 1%, de tal forma que las condiciones no son favorables para la obtención del isómero flavanona.

Evidentemente los resultados obtenidos en esta serie de experiencias, muestran que el mejor método óptimo para la obtención de 2'-HC, es el método soportado en alúmina básica a temperatura ambiente con un tiempo de reacción de 24 horas, con rendimientos entre 92-99%, (Experiencias 14 y 15) según datos espectroscópicos con un porcentaje de conversión máximo de 99% de 2'-HC. (Experiencia 15).

Como uno de los objetivos de la investigación fue realizar una comparación de las ventajas de las metodologías con el enfoque de la química verde frente a las tradicionales, se tiene que:

Comparando el método clásico de Claisen Schmidt con el método soportado en alúmina básica a T.A, se deduce que la reacción utilizando el método soportado, es selectiva, ya que se da en un solo paso para obtener 2'-hidroxichalcona, además en el caso de la experiencia 15, no se formaron subproductos, ya que de acuerdo a los análisis espectroscópicos

realizados, el producto presentó considerable pureza, además se obtuvo un rendimiento alto de 92% y un porcentaje de conversión de 99% para 2'-HC, en un tiempo de 24 horas, sin utilizar energía eléctrica, bases o ácidos fuertes, ni disolvente como medio de reacción, esto provoca una reducción considerable en los costos de síntesis y una reducción en la contaminación medioambiental.

Basándose en las experiencias anteriores, los resultados obtenidos por métodos de síntesis, se agrupan en el siguiente cuadro:

Tabla 7. Resumen de resultados obtenidos por métodos de síntesis para obtención de 2'-hidroxichalcona

<i>Método</i>	<i>Soporte/ Catalizador</i>	<i>Tipo de Calentamiento</i>	<i>Tiempo</i>	<i>Rdto (%)</i>	<i>Conversión 2'-HC</i>
Claisen Schmidt	NaOH	T.A	3 h	22	41%
Mezcla entre reactivos	NaOH	T.A	15 min	-	-
Soportado	Al₂O₃ básica	T.A	24 h	92-99	99%
Soportado	Al ₂ O ₃ básica	Δ 97 °C	2 h	mezcla compleja	-
Soportado	Al ₂ O ₃ básica	mo 64 °C	5:00 min	mezcla compleja	-

7.2 Síntesis de Flavanona.

De manera similar a la obtención de 2'-HC, se llevó a cabo una serie de experimentos para la obtención de flavanona, en un solo paso, empleando distintas condiciones de reacción, con la finalidad de obtener buenos rendimientos y donde la formación de flavanona fuera mayoritaria que su isómero 2'-hidroxichalcona, considerando que el compuesto flavanona es muy difícil obtenerlo en un solo paso por diferentes condiciones de reacción, según reporta la investigación de Reboredo (2007), donde realiza el experimento en un solo paso utilizando las condiciones en ausencia de disolvente, empleando soportes sólidos minerales y en presencia de disolventes orgánicos y bajo irradiación microondas, ante los bajos rendimientos los cuales no superan el 15%, luego de purificar por columna cromatográfica, opta por realizar la síntesis en dos pasos, partiendo de 2'-HC.

A continuación, se discuten los resultados obtenidos por las distintas condiciones de reacción (ver tabla 8) en presencia de disolvente, en ausencia de disolvente orgánico, sustituyendo el

uso de bases fuertes, por alúmina como catalizador y medio de reacción, en condiciones de calentamiento térmico, microondas y temperatura ambiente, así mismo variando la temperatura, el tiempo de reacción y la relación molar de las moléculas orgánicas.

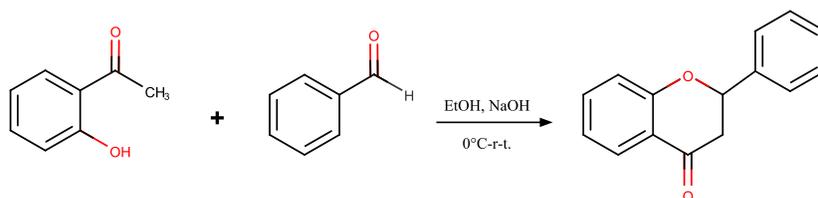


Tabla 8. Resumen de las experiencias realizadas para obtención de Flavanona.

<i>Exp.</i>	<i>Método</i>	<i>Relación Molar</i>	<i>Catalizador</i>	Δ	<i>Tiempo</i>	<i>P.f.</i> (°C)	<i>Rdto</i> (%)	<i>conversión flavanona</i>
11	clásico	1:1.1	NaOH	T.A	24 h	69-74	36	96%
12	clásico	1.1.2	NaOH	T.A	24 h	74-76	63	100%
13	mezcla	1:1.2	NaOH	T.A	2 h	>200	-	-
16	soportado	1:1.1	Al ₂ O ₃ básica	T.A.	10 días	79-83	66	81%
17	soportado	1:1.1	Al ₂ O ₃ básica	Δ 94 °C	1 h	-	-	-
19	soportado	1:1.1	Al ₂ O ₃ básica	mw 64 °C	5:48 min	-	-	-
20	soportado	1:1.1	Al ₂ O ₃ ácida	T.A.	3 días	85-88	58	1%
21	soportado	1:1.1	Al ₂ O ₃ neutra	T.A	3 días	74-76	57	77%

Para los análisis espectroscópicos, se seleccionaron las condiciones de reacción según los resultados obtenidos en rendimiento y pureza, los cuales corresponden a las experiencias 11, 12, 16, 20, 21, 22, 23 y 24.

Los resultados para las experiencias 17 y 19, realizadas con calentamiento térmico e irradiación por microondas, muestran que estas condiciones de reacción no fueron favorables, ya que no se obtuvo sólido alguno, si no que dieron una mezcla de consistencia viscosa de color amarillo difícil de cristalizar.

Por otra parte, se tiene que las condiciones llevadas a cabo para la experiencia 13, fueron desfavorables, ya que no se obtuvo el producto deseado, si no que un sólido con punto de fusión arriba de 200 °C, similar al producto obtenido en la experiencia 2, muy alejado del

punto de fusión del compuesto esperado, evidentemente puede tratarse de la formación de una sal.

Con respecto a la experiencia 16, según Tanaka (2003), el procedimiento para obtener flavanona, partiendo de 2'-HC, calentando a 50-60 °C por 7-20 días, en este trabajo se partió de los reactivos 2-hidroxiacetofenona y benzaldehído, no de 2'-HC, realizando el proceso a temperatura ambiente utilizando alúmina básica, con un tiempo de reacción de 10 días. Los resultados muestran que el porcentaje de flavanona aumentó, el rendimiento fue aceptable de 66%, se deduce que el método soportado con alúmina básica a temperatura ambiente, a medida que se aumenta el tiempo de reacción, favorece la formación de flavanona.

En cuanto al método clásico de síntesis de flavanona, la literatura describe el sometimiento de 2'-hidroxichalcona en ácido acético glacial a reflujo por 72 horas, síntesis que se da en dos pasos, ya que primero se sintetiza la 2'-HC y en el segundo paso la 2'-HC obtenida en el paso uno, es tratada con ácido acético glacial por un tiempo de reacción de 72 horas.

En este trabajo se busca, partiendo de 2-hidroxiacetofenona y benzaldehído, obtener flavanona en un solo paso, basado en los resultados obtenidos (ver sección 7.1 síntesis de 2'-HC) en la síntesis de 2'-hidroxichalcona mediante método Claisen Schmidt modificado en este trabajo, donde el isómero flavanona se obtuvo en mayor cantidad que 2'-HC, se decidió realizar las experiencias 11 y 12, utilizando el método anteriormente mencionado, con el tiempo de reacción a 24 horas.

Los resultados según datos espectroscópicos (ver sección 6) muestran respecto a la experiencia 11, se obtuvo ambos isómeros, la flavanona con un 96% y la 2'-HC con un 2.27% de conversión, respecto a la experiencia 12, se obtuvo un 100% de conversión de flavanona y 0% del isómero 2'-HC, a pesar que el tiempo de reacción fue el mismo para ambas experiencias, los rendimientos fueron distintos, siendo mayoritario para la experiencia 12 con un 63% y en menor cantidad para la experiencia 11 con un 36% (ver tabla 8). Esto se debe a que algunas condiciones de reacción cambian para ambos experimentos, como la relación molar respecto al benzaldehído y el disolvente de extracción ya que para la experiencia 11, se usó acetato de etilo, mientras que para la experiencia 12 se utilizó etanol caliente, demostrando así que el etanol fue el mejor disolvente de extracción para este compuesto.

En este caso se realizaron lavados al crudo con agua, hasta alcanzar la neutralidad, sin agregar ningún ácido mineral.

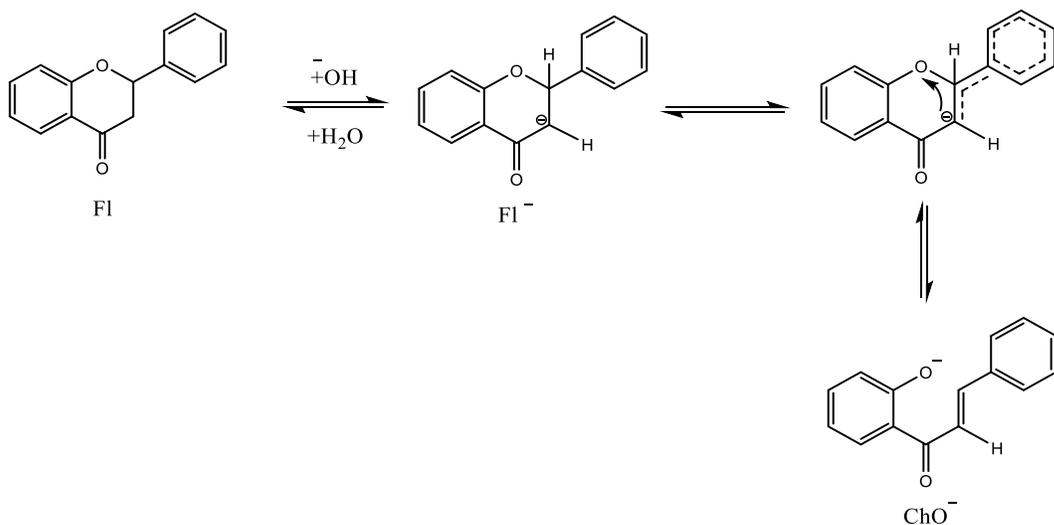
Por lo tanto, la síntesis realizada por el método Claisen Schmidt modificado en esta investigación, dio resultados favorables con tendencia a la formación del isómero flavanona. Se logró obtener flavanona en un solo paso, una reacción limpia sin formación de subproductos como el isómero 2'-HC, sin la necesidad de purificar por columna cromatográfica, y con un rendimiento de reacción aceptable de 63%.

Esto se explica de la siguiente forma: la literatura reporta que el método es selectivo para la formación de 2'-hidroxichalcona, sin embargo, el método tiene sus inconvenientes como la tendencia a la formación de subproductos de la reacción de Cannizzaro (ver esquema 9) reportado en varios informes, así mismo la conversión a su isómero flavanona, que en esta investigación ocurre lo segundo.

Otro aspecto a considerar es que la reacción tiende al equilibrio, ya que la estabilidad de las moléculas de flavonoides así como la flavanona, depende en gran medida del pH, se ha reportado en la literatura que existe un equilibrio de isomerización entre flavanona y 2'-HC, en soluciones neutras, ácidas y alcalinas, según estudio de Andrzej y Mielczarek (1992), obtienen resultados los cuales indican que al menos dos mecanismos diferentes de isomerización funcionan, uno en la región ácida y débilmente alcalina, el segundo en soluciones fuertemente alcalinas.

En ácidos minerales bastante concentrados solo las flavanonas son estables; en álcali concentrado solo se forman las chalconas.

El estudio confirma que las flavanonas son las únicas especies más estables en el intervalo de pH de 0 a 10, y que las chalconas, cuando están presentes, se transforman cuantitativamente en flavanonas, aunque muy lentamente, en soluciones ácidas. Las flavanonas neutras y las chalconas son muy poco solubles en soluciones acuosas que no contienen otros disolventes.



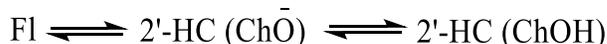
Esquema 23. Equilibrio en solución entre pH 10.5 y pH 13 donde prevalece el anión chalconato.

Reacción en solución de transferencia de protones:



En soluciones alcalinas la solubilidad de las formas ionizadas aumenta con el pH.

En soluciones saturadas interviene otro equilibrio:



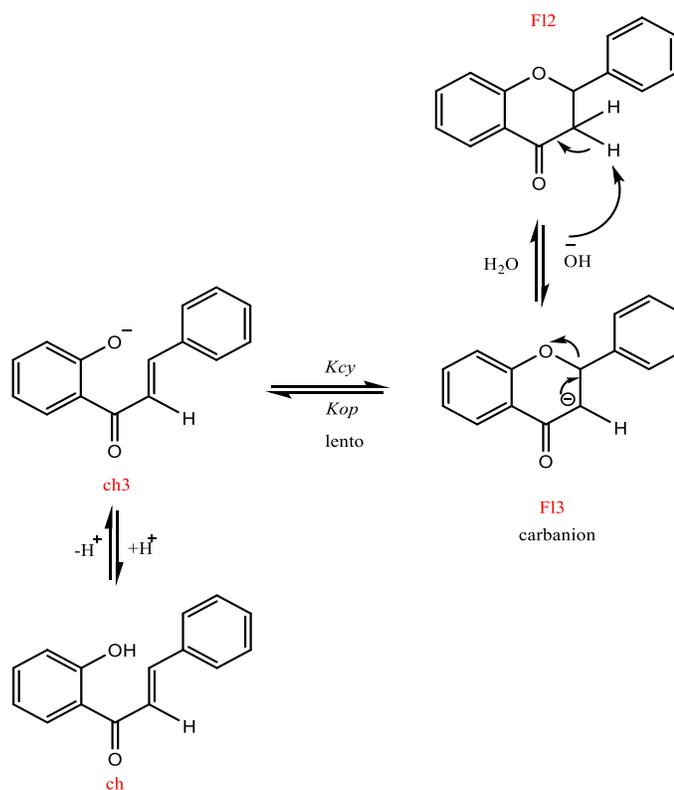
La baja solubilidad de ChOH y velocidad lenta de ciclación hacen que ChOH sea metaestable en soluciones acidas y neutras.

La literatura reporta que a pH 7 y pH <9.57, la flavanona es más estable que 2'-HC, a pH 10, se ha reportado la mezcla de ambos 2'-HC y flavanona o 2'-HC pura, y a pH 15 es más estable la 2'-hidroxichalcona. Resumiendo, se puede generalizar que entre pH 0 y pH 10, las flavanonas son más estables.

El equilibrio en solución entre pH 10.5 y 13 es donde prevalece el anión chalconato, y su concentración define la posición del equilibrio. En solución de NaOH la 2'-HC simplemente se isomeriza a flavanona a cualquier pH menor que 14, los resultados de la investigación realizada por Andrzej y Mielczarek (1992), muestran que la transferencia de protones es la

fuerza impulsora de la reacción de ciclación y de apertura de anillo y apunta a un mecanismo de carbanion a través de un equilibrio pseudoácido.

De manera similar un estudio realizado por González, Nazareno, y D. Borsarelli (2002), explica desde un punto de vista termodinámico el estudio que confiere las condiciones del equilibrio de isomerización flavanona-chalcona, el cual se establece entre las formas ionizadas, la constante de equilibrio indica que el equilibrio se desplaza hacia la forma de chalcona ionizada. El mecanismo del carbanion intermediario a través de un equilibrio pseudoácido se presenta en el esquema siguiente:



Esquema 24. Mecanismo del carbanion intermediario para el equilibrio de isomerización flavanona-chalcona de la flavanona en medios básicos. Donde K_{cy} es la constante de ciclación y K_{op} la constante de apertura.

De acuerdo con este mecanismo, se forma un carbanion F13, mediante eliminación asistida por la base del α -hidrógeno lábil de la flavanona F12. Posteriormente, este carbanion se abre mediante un reordenamiento intramolecular que produce el doble enlace α - β y el anión 2-fenolato de la chalcona ionizada Ch3.

A su vez, para la reacción de ciclación, el grupo desprotonado en la posición 2, beta de la chalcona ataca el doble enlace olefínico, como un nucleófilo fuerte, dando como resultado la formación del carbanion Fl3 que reacciona con cualquier donador de protones (por ejemplo, moléculas de disolvente de agua), para formar la flavanona fl2.

Las moléculas de agua y etanol tienen la fuerte tendencia a participar como donadores de hidrógenos y aceptores. La capacidad formar enlace de hidrógeno de la mezcla con el disolvente, regula la estabilidad del carbanion intermediario, variando la velocidad de reacción de apertura de anillo.

El equilibrio pseudoácido se desplaza completamente a la formación del carbanion. A concentraciones de base más bajas, la reacción de apertura del anillo disminuye y la forma de flavanona prevalece. Se ha afirmado que, en una solución débilmente básica, la reacción de ciclación del isómero de 2'-HC se dirige directamente a la flavanona a través de un mecanismo de enolización (ver esquema 11).

Según esta investigación, ocurre en la reacción un efecto de compensación entalpía-entropía (tanto para los parámetros estándar como para los de activación) siendo especialmente significativo para las soluciones acuosas. Este efecto termodinámico surge en soluciones diluidas cuando los equilibrios dinámicos de soluto-solvente y solvente-solvente que son perturbados por un factor particular.

La evidencia más directa de que el efecto de compensación está operando, es cuando ΔG es constante a lo largo de una serie de reacciones, mientras que ΔH y ΔS varían significativamente, para la reacción de apertura de anillo de la flavanona.

Ciertamente los resultados obtenidos en esta serie de experiencias, muestran que el mejor método óptimo para la obtención de flavanona, es el método tipo Claisen Schmidt modificado a temperatura ambiente con un tiempo de reacción de 24 horas, con las condiciones presentadas en la experiencia 12, teniendo en cuenta la relación molar de los reactivos como un ligero exceso de benzaldehído y con la proporción correcta de base ya que el exceso de base puede conducir a mezcla de ambos isómeros.

Basandose en los resultados obtenidos para las experiencias realizadas con alúmina acida y neutra, se optó por realizar las reacciones utilizando las mismas condiciones, con la variante que se le agregó agua a la alúmina, siguiendo el procedimiento tal como se describe en las experiencias 22, 23 y 24.

A continuación, se discuten los resultados obtenidos para estas experiencias (ver la tabla 9).

Tabla 9. Resumen de las experiencias adicionales realizadas para obtención de flavanona.

<i>Exp.</i>	<i>Método</i>	<i>Relacion molar</i>	<i>Catalizador</i>	<i>pH</i>	Δ	<i>Tiempo</i>	<i>Pf</i> (°C)	<i>Rdto</i> (%)	<i>conversion flavanona</i>
22	soportado	1:1	Al ₂ O ₃ neutra/H ₂ O	7	T.A	24 h	75-78	66	91%
23	soportado	1.1	Al ₂ O ₃ ácida/H ₂ O	4	T.A	24 h	76-79	58	79%
24	soportado	1:1	Al ₂ O ₃ básica/H ₂ O	10	T.A	24 h	81-84	77	0.54%
20	soportado	1:1.1	Al ₂ O ₃ ácida	4	T.A.	3 días	85-88	58	1%
21	soportado	1:1.1	Al ₂ O ₃ neutra	7	T.A	3 días	74-76	57	77%.

Se llevó a cabo una serie de experimentos para la obtención de flavanona, en un solo paso, empleando alúmina básica, ácida y neutra como catalizador y medio de reacción, con el propósito de obtener mejores resultados, buenos rendimientos y donde la formación de flavanona se diera en mayor cantidad que su isómero 2'-hidroxichalcona, ya que este compuesto es muy difícil obtenerlo en un solo paso.

Resulta oportuno hacer mención que las condiciones para las experiencias 20 y 21, son diferentes de las experiencias 22, 23 y 24, ya que a estas últimas se les adicionó agua a determinado tiempo, mientras que a las otras no.

Los resultados muestran respecto a la experiencia 22, que se obtuvo una mezcla de ambos isómeros, la flavanona con mayor porcentaje de 91% y el isómero 2'-HC con 9%, con un rendimiento de la reacción de 66%, como se explicó anteriormente, es de esperar que en alúmina neutra se obtenga mayor cantidad de flavanona debido a que presenta un pH neutro, predominando como flavonoide la forma neutra de flavanona. Comparado con la experiencia 21, en la cual también se utilizó alúmina neutra y se obtuvo mezcla de ambos isómeros, con la diferencia que no se adicionó agua y el tiempo de reacción fue más largo de 3 días, los

resultados muestran que el rendimiento fue menor con 57% y un porcentaje de conversión menor de 77% respecto a la experiencia 22, lo cual indica que la adición de un solvente prótico como el agua influye en la formación de flavanona, como se explicó en el apartado anterior, según el esquema 24, el carbanion intermediario que se forma puede reaccionar con cualquier donador de protones como el agua para formar la flavanona, no obstante esto sucede en solución, pero en este caso el medio de reacción es alúmina, para el caso donde se le agrega agua, la investigación de Bimal, Bhattacharjee y Besra (2002), reporta que la alúmina dispersa en agua a temperatura ambiente, puede adsorber la molécula de agua y formar una capa de hidratación, donde las propiedades químicas de la superficie están determinadas por iones H^+ y ^-OH adsorbidos en la superficie.

La figura 88, muestra una representación esquemática de la formación de puentes de partículas de alúmina con agua mediante enlaces de hidrógeno. El enlace de hidrógeno hace que las partículas de alúmina se interconecten unas con otras y, en consecuencia, conduzcan a la aglomeración.

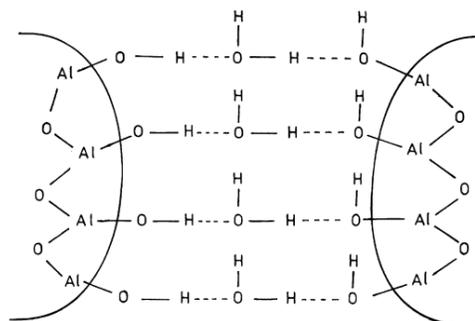


Figura 88. Representación del puente de partículas de alúmina con agua mediante enlace de hidrógeno.

Se explicó en el apartado anterior respecto a la formación de flavanona y 2'-HC, que la estabilidad de ambos compuestos depende en gran medida del pH, pues existe un equilibrio de isomerización entre ambas moléculas el cual se puede dar en soluciones neutras, ácidas y básicas, de modo similar ocurre con el medio de reacción que en este caso es alúmina, ya que las propiedades de la superficie de la alúmina dependen fuertemente del pH. En un medio ácido, por debajo del punto de carga cero, la superficie se carga positivamente. Mientras que en medio básico ($pH > pH$ del punto de carga cero) la superficie se carga negativamente como se muestra en la figura a continuación:

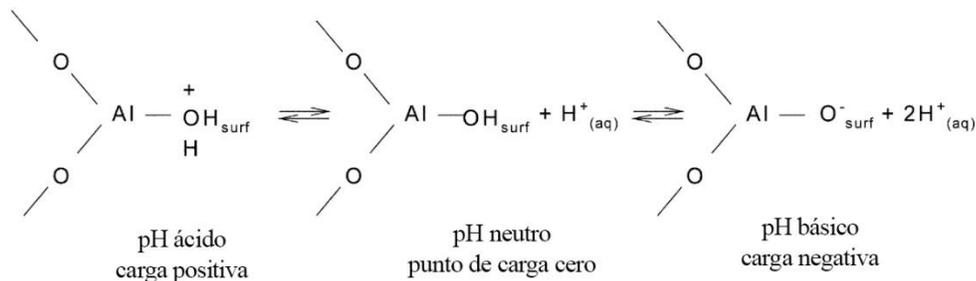


Figura 89. Superficie de alúmina a pH ácido, neutro y básico (Kasprzyk-Horden, 2004).

Según el esquema 89, es de esperar que la formación de ambos isómeros se vean favorecidos ya que dependen de las condiciones de pH en las que se encuentren, como ya se explicó anteriormente que la flavanona es más estable a pH ácido, neutro y levemente básico en solución (pH entre 0 y 10), aunque la literatura reporta estas condiciones en medio acuoso, esto concuerda con los resultados obtenidos en esta investigación en la cual se utilizó alúmina como catalizador y medio de reacción, realizándose la reacción con alúmina neutra en H₂O, el porcentaje de conversión de flavanona fue de 91% (exp 22) y la reacción en alúmina neutra sin adición de H₂O dio un porcentaje de conversión de flavanona de 77% (exp 21), en ambos casos fue mayor cantidad que su isómero 2'-HC, si bien ambos resultados son buenos, la experiencia 22 mostró evidencia de la influencia del agua como disolvente, el cual como ya se explicó antes, actúa como donador de protones en la reacción lo que favorece la tendencia a la formación de flavanona.

De igual forma sucede con la reacción llevada a cabo en alúmina ácida utilizando agua como disolvente (exp 24), el porcentaje de flavanona obtenido fue de 79%, ahora bien en el caso de la reacción llevada a cabo con alúmina ácida sin adición de H₂O y con un tiempo de reacción de 3 días (exp 20), sucede que la formación de flavanona se ve desfavorecida con tan solo 1.02% , mientras que el porcentaje de conversión de 2'-HC fue de 98.8% , evidentemente se puede observar en la experiencia 24, la marcada influencia del agua como aceptor de protones, conduce a la formación de flavanona, caso contrario a la experiencia 20, donde el único medio de reacción es la alúmina sólida, predominando la formación de 2'-HC, un resultado diferente a lo reportado en la literatura, para medio acuoso, donde establece que a pH ácido la flavanona es más estable, cabe mencionar que la formación de 2'-HC puede darse por dos mecanismos distintos de condensación, vía enolato (medio básico) y vía enol

(medio ácido), por lo observado en este caso no aplicaría lo del mecanismo pseudoácido (esquema 24) si no que se ve favorecido el mecanismo de enolización (esquema 6).

Por último se tiene la reacción llevada a cabo en alúmina básica con adición de H₂O (exp 24), donde la formación de flavanona fue muy desfavorecida con tan solo 0.54% de conversión, a pesar de la adición del agua, no se obtuvieron los mismos resultados que en las experiencias 22 y 23, comparando las experiencias 24, 15 y 7 donde las condiciones son similares con la diferencia que la experiencia 24 se agregó agua, en todas estas se obtuvo un porcentaje de conversión de 99% de 2'-HC. Esto coincide con la literatura, la cual reporta que, a pH básico, se ve favorecida la formación de 2'-HC ya que es más estable en estas condiciones. Resulta oportuno mencionar que la alúmina aporta gran basicidad ya que como se mencionó en el apartado anterior, la 2'-HC es estable a un pH muy básico (pH >10) en solución, y si los resultados muestran que en solución a pH básico se obtuvo el isómero flavanona que es estable a pH <10, pero en medio sólido (alúmina básica) se obtuvo la 2'-HC, se puede deducir que el pH de la alúmina fue mayor que 10 en la reacción con alúmina básica y menor que 10 en medio de reacción etanol/acuoso.

Basándose en las experiencias anteriores, los resultados obtenidos por métodos de síntesis, se agrupan en el siguiente cuadro:

Tabla 10. Resumen de resultados obtenidos por métodos de síntesis para obtención de Flavanona.

<i>Método</i>	<i>Soporte/ Catalizador</i>	<i>Tipo de Calentamiento</i>	<i>Tiempo</i>	<i>Rdto (%)</i>	<i>Conversión flavanona</i>
Claisen Schmidt modificado	NaOH	T.A	24 h	63	100%
Mezcla entre reactivos	NaOH	T.A	15 min	-	-
Soportado	Al ₂ O ₃ básica	T.A	10 días	66	81%
Soportado	Al ₂ O ₃ básica	Δ 94- 97°C	1 - 2 h	mezcla compleja	-
Soportado	Al ₂ O ₃ básica	mo 64 °C	5:00 min	mezcla compleja	-
Soportado	Al ₂ O ₃ neutra/H ₂ O	T.A	24 h	66	91%
Soportado	Al ₂ O ₃ ácida/H ₂ O	T.A	24 h	58	79%

7.3 Síntesis de 2,2'-dihidroxichalcona.

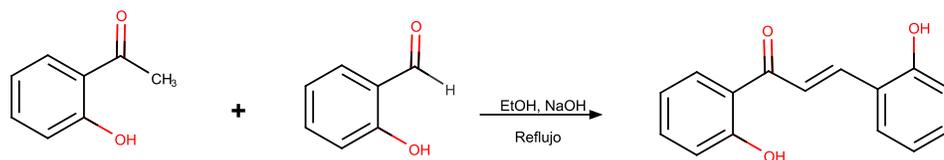


Tabla 11. Resumen de las experiencias realizadas para obtención de 2,2'-hidroxichalcona.

<i>Exp.</i>	<i>Método</i>	<i>Relación Molar</i>	<i>Catalizador</i>	Δ	<i>Tiempo</i>	<i>Pf</i> (°C)	<i>Rdto</i> (%)
25	clásico	1:1.2	KOH	75-80 °C	4 h	-	-
26	clásico	1.1.2	NaOH	75-80 °C	5 h	-	-
27	mezcla	1:1	NaOH	T.A	2 h	-	-
28	soportado	1:1	Al ₂ O ₃ básica	T.A	2 h	159-161	40%
29	soportado	1:5	Al ₂ O ₃ básica	T.A	2:30 min	-	12%
30	soportado	1:1.1	Al ₂ O ₃ básica	T.A.	2 h	155-160	10%
31	soportado	1:1.1	Al ₂ O ₃ básica	T.A	3 h	159-161	38%
32	soportado	1:1	Al ₂ O ₃ básica	T.A	3 h	155-159	20%
33	soportado	1:1	Al ₂ O ₃ básica	Δ 60°C.	20 min	133-136	16%
34	soportado	1:1	Al ₂ O ₃ básica	mw	3 min	-	-

Para los análisis espectroscópicos, se seleccionaron las condiciones de reacción según los resultados obtenidos en rendimiento y pureza, los cuales corresponden a las experiencias 31 y 28.

Los resultados para las experiencias 25, 26, 27 y 34, muestran que estas condiciones de reacción fueron desfavorables, no se obtuvo el producto esperado en ninguna de las dos experiencias, sino una mezcla compleja. En lo que respecta al método clásico, investigaciones reportan que, en algunos casos, esta síntesis requiere de varias etapas que involucran grupos protectores.

Respecto a las experiencias 28-33, se observa la influencia del tiempo de reacción en contraste con los rendimientos, así mismo se evidencia que la experiencia 28, fue la que

mejores resultados dio, en un tiempo de 2 horas y relación molar de 1:1, obteniendo 40%, comparado con la experiencia 30 que tiene las mismas condiciones, con la única diferencia que la relación molar fue de 1:1.1, y el rendimiento de apenas 10%, se observa la influencia de la relación molar.

Basándose en las experiencias anteriores, los resultados obtenidos por métodos de síntesis, se agrupan en el siguiente cuadro:

Tabla 12. Resumen de resultados obtenidos por métodos de síntesis para obtención de 2,2'-dihidroxichalcona

<i>Método</i>	<i>Soporte/ Catalizador</i>	<i>Tipo de Calentamiento</i>	<i>Tiempo</i>	<i>Rdto (%)</i>
Claisen Schmidt	NaOH	Δ 75-80 °C	4-5 h	mezcla compleja
Mezcla entre reactivos	NaOH	T.A	2 h	mezcla compleja
Soportado	Al₂O₃ básica	T.A	2 h	40%
Soportado	Al ₂ O ₃ básica	Δ 60 °C	20 min	16%
Soportado	Al ₂ O ₃ básica	mo	3 min	mezcla compleja

7.4 Síntesis de Chalcona.

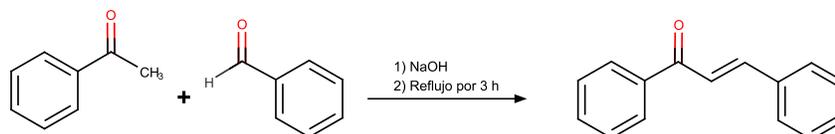


Tabla 13. Resumen de las experiencias realizadas para obtención de chalcona.

<i>Exp.</i>	<i>Método</i>	<i>Relación Molar</i>	<i>Catalizador</i>	Δ	<i>Tiempo</i>	<i>Pf</i> (°C)	<i>Rdto.</i> (%)	<i>Conversión chalcona</i>
35	clásico	1:1	NaOH	T.A	2 h	-	-	-
36	mezcla	1.1	NaOH	T.A	47 min	-	-	-
37	mezcla	1:1	NaOH	T.A	2 h	-	-	-
38	mezcla	1:1	NaOH	T.A	1 h	49-53	30	-
39	mezcla	1:1	NaOH	T.A	1 h	50-54	39	99%
40	soportado	1:1	Al ₂ O ₃ básica	T.A.	6 días	-	-	-
41	soportado	1:1	Al ₂ O ₃ básica	Δ 60 °C	1 h	-	-	-
42	soportado	1:1	Al ₂ O ₃ básica	Δ 70 °C	1 h	-	-	-
43	soportado	1:1	Al ₂ O ₃ básica	Δ 83 °C	1 h	-	-	-
44	soportado	1:1	Al ₂ O ₃ básica	mw 83 °C	4:30 min	-	-	-
45	soportado	1:1	Al ₂ O ₃ básica	mw 80 °C	3 min	-	-	-
46	soportado	1:1	Al ₂ O ₃ básica	mw 64 °C	3 min	-	-	-

Para los análisis espectroscópicos, se seleccionaron las condiciones de reacción según los resultados obtenidos en rendimiento y pureza, los cuales corresponden a la experiencia 39. Los resultados obtenidos para las experiencias de la 40 a la 46, realizadas mediante el método soportado en alúmina básica, muestran que la formación de chalcona fue desfavorable, ya que no se obtuvo producto sólido, si no una mezcla compleja de consistencia viscosa. La razón puede deberse a que el calentamiento de la alúmina puede eliminar reversiblemente los grupos hidroxilo de la superficie de la alúmina, llevando a la formación de los sitios pares ácido-base de Lewis, y por lo tanto aumenta la actividad catalítica de la superficie, pero evidentemente esto no conduce la formación de la chalcona, se observó que a medida que pasaba el tiempo la mezcla a temperatura ambiente fue cambiando de color blanco a amarillo tenue, lo que indica que la reacción es muy lenta, lo mismo ocurrió al calentar la mezcla con placa calefactora y microondas, sin embargo al extraer el compuesto levemente amarillo, no cristalizó, sino que permaneció como mezcla de consistencia viscosa, la cual puede ser debido a la falta de benzaldehído, la cual sugiere que puede evaporarse debido a la baja presión de vapor durante el calentamiento por microondas, así mismo la mezcla se calentó sucesivamente durante los tiempos de 4 y 3 minutos ,seguido con un intervalo entre

radiaciones de 1 minuto de enfriamiento, con el propósito de evitar el sobrecalentamiento de los reactivos.

El sobrecalentamiento de la mezcla, según Sagrera y Seoane (2005), puede afectar la reacción debido a que los hornos de microondas domésticos sin modificar carecen de atributos especiales en términos de potencia y control de temperatura.

En cuanto a la experiencia 39, según espectro de masas obtenido, se observan dos señales correspondientes a los isómeros *cis* y *trans* de la chalcona, de acuerdo a determinadas investigaciones, muestran que ambas conformaciones *cis* y *trans*, existen en el equilibrio, sin embargo, se ve favorecido hacia el isómero *trans*, obtenido con un porcentaje de conversión de 99%, mientras que el isómero *cis* con 0.73% de conversión y un rendimiento másico de 39% en un tiempo corto de 1 hora.

Otro aspecto para considerar es la autocondensación de la acetona se evita, agregando en el orden adecuado los reactivos a la mezcla de reacción, controlando además la cantidad de base en el medio lo que garantiza el nulo desarrollo de la reacción de Cannizzaro. Basándose en las experiencias anteriores, los resultados obtenidos por métodos de síntesis, se agrupan en el siguiente cuadro:

Tabla 14. Resumen de resultados obtenidos por métodos de síntesis para obtención de Chalcona

<i>Método</i>	<i>Soporte/ Catalizador</i>	<i>Tipo de Calentamiento</i>	<i>Tiempo</i>	<i>Rdto (%)</i>	<i>Conversión Chalcona</i>
Claisen Schmidt	NaOH	T.A	2 h	mezcla compleja	-
Mezcla entre reactivos	NaOH	T.A	1 h	30-39	99%
Soportado	Al ₂ O ₃ básica	T.A	6 días	N/R	-
Soportado	Al ₂ O ₃ básica	Δ 60-83 °C	1 h	mezcla compleja	-
Soportado	Al ₂ O ₃ básica	mo 64-83 °C	4:30 seg	mezcla compleja	-

7.5 CONDICIONES ÓPTIMAS DE REACCIÓN PARA LOS CUATRO COMPUESTOS OBTENIDOS.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 15, e indican que en general las reacciones fueron selectivas.

Tabla 15. Cuadro resumen de procedimientos más favorables de síntesis de los cuatro compuestos, en cuanto a rendimiento y pureza de los productos.

<i>Compuesto</i>	<i>Método de Síntesis</i>	<i>Tiempo</i>	<i>Relación molar</i>	<i>Pf (°C)</i>	<i>Rdto (%)</i>	<i>conversión</i>
2'-HC	Soportado en alúmina básica a T.A	24:0 h	1:1.2	83-85	92	99%
Flavanona	Claisen Schmidt a T.A	24:0 h	1:1.2	74-76	63	100%
2,2'-DHC	Soportado en alúmina a T.A	2:00 h	1:1	159-161	40	100%
Chalcona	Mezcla entre reactivos	1:00 h	1:1	50-54	39	99%

Considerando los métodos más ventajosos para la obtención de 2'-HC, el método de síntesis utilizando alúmina básica a temperatura ambiente, fue el que mejores resultados dio, obteniéndose un rendimiento mucho mayor que el método tradicional, con la ventaja que el compuesto final, no contenía subproductos de cannizzaro, ni flavanona, en mayor cantidad y el tiempo de reacción significativamente menor en comparación con el método tradicional. (Ver tabla 15).

Caso contrario ocurrió utilizando el método Claisen Schmidt, obteniéndose una mezcla de 2'-hidroxichalcona y su isómero flavanona en mayor cantidad, y con rendimiento pobre, en condiciones de uso de disolvente como medio de reacción y NaOH como base.

Por lo tanto, las condiciones favorables para la formación de 2'-hidroxichalcona son las que presenta el método soportado en alúmina básica a T.A.

Para la obtención de flavanona, el método más ventajoso y que proporcionó mejores resultados fue Claisen Schmidt modificado, la reacción fue muy selectiva y no se observaron reacciones competitivas debidas a productos de descomposición, reacción de Cannizzaro o isómero 2'-HC. Además se logró obtener flavanona en un solo paso con 100% de conversión,

una reacción limpia sin formación de subproductos como el isómero 2'-HC, sin necesidad de purificar por columna cromatográfica, y con un rendimiento aceptable de 63%, sin embargo se tomó en cuenta el método soportado utilizando alúmina neutra en presencia de agua, ya que los resultados también fueron favorables y ventajosos, con tendencia a la formación de flavanona en mayor cantidad con 91% de conversión, además el rendimiento fue de 66% muy similar al obtenido por el método Claisen Schmidt modificado, y las condiciones de reacción que fueron más amigables con el medio ambiente, por lo tanto se puede evitar la formación de 2'-HC mediante la selección cuidadosa de las condiciones de reacción.

Para la obtención de 2,2'-dihidroxichalcona, el procedimiento mas ventajoso, en cuanto a rendimiento y tiempo de reaccion, fue el soportado en alumina básica a T.A, en un tiempo de dos horas, se obtuvo un rendimiento bueno de 40%. Según el análisis de CG-Masas, se obtiene como compuesto único, y el punto de fusion fue muy cercano al teórico.

Respecto al metodo que mejores resultados dio para la obtencion de chalcona (benzalacetofenona), fue la mezcla entre reactivos con NaOH, con un tiempo corto de reaccion de una hora y un rendimiento aceptable de 39%, comparado con el método clásico, en el cual se obtuvo una mezcla compleja. Según el análisis de CG-Masas, se obtuvo una mezcla de isómeros *cis* y *trans*, formandose en mayor cantidad el isómero *trans*, con un porcentaje de conversión de 99%.

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

- ❖ Se logró realizar un importante avance en la síntesis de flavanona, según literatura, las flavanonas se sintetizan en dos pasos, en el primer paso se preparan las 2'-hidroxichalconas a través del método de condensación Claisen Schmidt, mediante la reacción entre las 2-hidroxiacetofenonas y benzaldehídos, en presencia de bases fuertes como NaOH. El segundo paso implica la ciclación posterior de las 2'-hidroxichalconas para formar flavanonas, sin embargo, la conversión de chalconas en flavanonas casi nunca es completa ya que se obtiene mezcla de ambos productos, resulta un desafío obtener 100% de conversión de flavanona en un solo paso. En este trabajo se desarrollaron procedimientos para obtener la flavanona en un solo paso, sin que se formara la mezcla de 2'-hidroxichalcona y flavanona. Primero, mediante modificación del método de condensación Claisen Schmidt y segundo en alúmina neutra y agua, en ambos procedimientos se obtuvo flavanona en un solo paso y con alta pureza. Al revisar algunos informes mencionados en la discusión de resultados, se encontró que esta es una de las primeras investigaciones en la cual se obtiene flavanona en un solo paso, con un buen rendimiento. Por tanto, es uno de los resultados prometedores de este trabajo.

- ❖ Se ha logrado obtener chalconas y flavanona, las cuales son de gran importancia por sus diversas aplicaciones en la medicina debido a la diversidad de actividades biológicas que presentan y en especial atención en la quimioprevención del cáncer, utilizando una metodología que presenta procedimientos y condiciones suaves de reacción, que reduce los tiempos de reacción, elimina o reduce el uso de disolventes orgánicos para la reacción, y elimina el uso de reactivos químicos auxiliares. Fue posible incorporarse con muy buenos resultados en técnicas de síntesis en ausencia de disolvente, en área de oportunidades para el cuidado del medioambiente, que ofrece la química verde, y además de gran interés científico en la actualidad.

- ❖ Se ha estudiado la síntesis de Chalconas, mediante el método soportado en alúmina básica, a temperatura ambiente, en ausencia de disolvente. Una vez optimizadas las condiciones de reacción se encuentra que fue el mejor método para llevar a cabo la reacción de condensación de Claisen-Schmidt. Las ventajas sobresalientes de este procedimiento incluyen buenos rendimientos y selectividad, temperatura ambiente, preparación rápida y tiempo de reacción corto comparado al método clásico.
- ❖ Uno resultado interesante es que en la síntesis de 2'-hidroxichalcona, se logró obtener un 92% de rendimiento y un 99% de conversión, es decir se obtuvo el producto esperado con alto rendimiento y pureza. En consecuencia, la reacción indica que la alúmina básica puede catalizar las reacciones químicas, sustituyendo una base fuerte como el NaOH, y realizar la reacción en condiciones suaves, con relación estequiométrica cuasiequimolar, con alta eficiencia, menor tiempo de reacción, bajo consumo de energía y en armonía con el medio ambiente.

RECOMENDACIONES

9. RECOMENDACIONES

- ❖ Se recomienda el uso de alúmina básica a temperatura ambiente para la obtención de 2'-hidroxichalcona, ya que se obtiene con elevado rendimiento y alta pureza.
- ❖ Para la obtención de flavanona en un solo paso, se recomienda utilizar el método de Claisen Schmidt modificado en esta investigación y el método soportado en alúmina neutra en presencia de agua, puesto que se obtiene un buen rendimiento y alta pureza del producto.
- ❖ Para las reacciones de obtención de chalconas y flavanonas bajo calentamiento térmico y bajo irradiación por microondas, se recomienda llevarlas a cabo con control de temperatura, debido a que estos compuestos se degradan fácilmente a alta temperatura.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abdullah, S., Usama, K., Ahmed, A., M. Khan, & Abdullah Al-Mazroa, S. (2012). Simple and Efficient One Step Synthesis of Functionalized Flavanones and Chalcones. *Oriental Journal of Chemistry*, 28, 619-626.
2. Ahmed, Q., Fleshner, N., Collen, N., Basil, S., Musquera, M., Vasundara, V., & Laurence, K. (2010). Antiproliferative Mechanisms of the Flavonoids 2,2'-Dihydroxychalcone and Fisetin in Human Prostate Cancer cells. *Nutrition and Cancer*, 62(5), p668-681.
3. Akcok, I. (2009). *Combinatorial Libraries of stilbene fused Chalcone and Flavanone Derivatives: Synthesis and Anti-Proliferative Properties (Requirements for the Degree of Master of Science)*. School of Engineering and Sciences of Gzmir Institute of Technology.
4. Alcantara, A., Sinisterra, Marinas, J., & J.V. (1987). Synthesis of 2'-hydroxychalcones and related compounds in interfacial solid-liquid condition. *Tetrahedron Letters*, 28, p 1515-1518.
5. Anastas, P. W. (1998). *Green Chemistry: Theory and Practice*. Oxford University Press.
6. Andrzej, C., & Mielczarek, C. (1992). Practical and Theoretical Aspects of Flavanone-Chalcone Isomerisations. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*
7. Álvarez Castro, E., & Orallo Cambeiro, F. (2003). Actividad biológica de los flavonoides. Acción frente al cáncer. *OFFARM*, 22, 130-134.
8. Barge, V., & Bhosale, D. (2015). Ecofriendly microwave assisted synthesis of flavanones using Silica-HCl as a solid acid catalyst. *International Journal of Applied Research*, 7, p 259-261.
9. Baugaard, C. (2013). *The synthesis and electrochemical studies of Chalcones and Flavanones: An Investigation of their antioxidant activity (thesis submitted in fulfilment of the requirements for the degree of magister scientiae)*. University of Western Cape, South Africa.
10. Bimal, P., Bhattacharjee, S., & Besra, L. (2002). Influence of surface charge on maximizing solids loading in colloidal processing of alumina. *Materials Letters*, 56, 475– 480.

11. Cabrera, M. (2012). *Flavonoides y análogos como moduladores de enzimas detoxificantes de xenobióticos. Potenciales agentes quimiopreventivos para el cáncer. (Tesis para optar al grado de Doctor)*. Universidad de la República Uruguay.
12. Cabrera, M., Cerecetto, H., & González, M. (2016). New hybrid bromopyridine-chalcones as in vivo phase II enzyme inducers: potential chemopreventive agents. *The Royal Society of Chemistry Med Chem*, 7, 2395-2409.
13. Cabrera, M., Simoens, M., Falchi, G., Lavaggi, M., Piro, O., Castellano, E., González, M. (2007). Synthetic chalcones, flavanones, and flavones as antitumoral agents: Biological evaluation and structure-activity relationships. *Bioorganic & Medicinal Chemistry. ScienceDirect*, p3356-3367.
14. Calvo- Flores, F. G. (2008). Parámetros para el análisis de las reacciones en Química Sostenible. . *Química y Medio Ambiente An.Quim*, 42-49.
15. Castro, J. (2012). *Organocatalizadores bifuncionales basados en líquidos iónicos para la síntesis de heterociclos en reacciones compatibles con la química verde. (Trabajo final de Máster en química sostenible)*. Universidad Politécnica de Valencia., España.
16. De la Hoz, A., Díaz, Á., & Moreno, A. (2005). Microwaves in organic synthesis. Thermal and non-thermal microwave effects. *Chem. Soc. Rev.*, 34, 164-178.
17. Dutta, C. P., & Roy, L. P. (1975). New reagent for conversion of chalcones to flavanones. *Indian Journal of Chemistry*, 13, p 425-425.
18. Fang, W., Sheng, Q., Bao, X., & Jun, Y. (2014). Discovery of 2'-hidroxichalcones as autophagy inducer in A549 lung cancer cells. *Organic & Biomolecular Chemistry. Royal Society of Chemistry*, 12, 3062-3070.
19. Garcia Calvo F, D. J. (2008). Química sostenible: una alternativa creíble. *Anales de Química* .105, 2.
20. Gedye, R. S. (1986). The Use of Microwave Ovens for Rapid Organic Synthesis. *Tetrahedron Letters*, 27, 279-282.
21. Gomez, M. D. (2014). *síntesis y evaluación de nuevos agentes interruptores de la vascularización tumoral.(trabajo para optar al grado de doctor)*. Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

22. González, E., Nazareno, M., & D. Borsarelli, C. (2002). Enthalpy–entropy compensation effect in the chalcone formation from naringin in water–ethanol mixtures. *J. Chem. Soc., Perkin Trans, 2*.
23. Kasprzyk-Hordern, B. (2004). Chemistry of alumina, reactions in aqueous solution and its application in water treatment. *Advances in Colloid and Interface Science, 110*, 19–48.
24. Loupy, A. (1999). Solvent-free Reactions. *Topics in Current Chemistry.*, 153-207.
25. Loupy, A., & Georges, B. (2012). *Preparative Chemistry Using Supported Reagents*. (P. Laszlo, Ed.) Francia: Elsevier.
26. Loupy, A., Cornils, C., Knochel, L., Lincalu, A., Lubineau, M., Ostrowski, D., & Sinou, U. (1999). *Modern Solvents in Organic Synthesis* (Vol. Volumen 206 de Topics in Current Chemistry). (P. S. Knochel, Ed.) Berlin Heidelberg.
27. Manuvesh, S., & Pathak, D. (2016). Synthesis and Biological Activity of Chalcone Derivatives as Anti - Asthmatics Agents. *Chemical Science Transactions, 5*, 579-586.
28. Marek, S., Grazyna, B., Edward, R., Wojciech, L., J. S., & Grzegorz, S. (2014). FAPA mass spectrometry of hydroxychalcones. Comparative studies with classical methods of ionization. *Curr. Issues Pharm. Medical Sciences, 27*(1), 27-31.
29. Mishra, P., & Murti, Y. (2014). Synthesis and Evaluation of Flavanones as Anticancer Agents. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences, 163-165*.
30. Monteiro, C. (2015). *Novas Metodologias Em Química Sustentável*. (Tesis para optar al grado de maestría). Universidad de Coimbra, Portugal.
31. *Organización Mundial de la Salud*. (2017). Obtenido de <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
32. Pereira, O. R. (2009). *Estudio Estructural y Determinacion de propiedades antioxidativas de extractos etanolicos de Thymus citriodorus y Cytisus multiflorus* (Memoria para optar al titulo de grado). Universidad de Salamanca.
33. Pérez Loayza, & Meza Silva. (2013). Los procesos industriales sostenibles y su contribucion en la prevencion de problemas ambientales. *Facultad de ingenieria industrial, 1-2*.
34. Rahman, M. (2011). Chalcone: A Valuable Insight into the Recent Advances and Potential Pharmacological Activities. *Chemical Sciences Journal*.

35. Reboredo, M. R. (2007). *Síntesis asistida por microondas de compuestos de interés biológico e industrial: haloarenos, fulvenos, tricloropirrolidonas, azoles y flavonoides. Modelado de espectros de absorción electrónica de flavonoides. (trabajo para optar al grado de doctora)*. Universidad de Santiago de Compostela.
36. Roberts, R. M. (1979). *Modern Experimental Organic Chemistry*. (R. W. Holt, Ed.) New York.
37. Rocchi, D. (2015). *Síntesis orientada a diversidad de heterociclos nitrogenados a partir de chalconas (trabajo para optar al grado de doctor)*. Universidad Complutense de Madrid, Madrid.
38. Rougier, C. L. (2011). *ESTUDIO DE COMPLEJOS DIASTEREISOMÉRICOS FLAVANONA/ β -CICLODEXTRINAS A TRAVÉS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE PROTONES (Tesis para optar al grado de doctor)*. Universidad de Chile, Santiago-Chile.
39. Sagrera, G. J., & Seoane, G. A. (2005). Microwave accelerated solvent-free synthesis of flavanones. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 16, p851-856.
40. Sánchez, S. R. (2009). *Flavonoides con actividad antitumoral: identificación y estudio de mecanismo de acción. (trabajo para optar al grado de doctor)*. Universidad de las Palmas de Gran Canaria.
41. Sande, C. V., Serum, J., & M. Vandewalle. (1972). Studies in Organic mass spectrometry-XII: Mass spectra of chalcones and flavanones. The isomerisation of 2'-hydroxychalcone and flavanone. *Organic Mass Spectrometry*, 6, p.1333-1345.
42. Scheit, Antoinette, E., Nibbs, & Karl, A. (2012). Asymmetric Methods for the Synthesis of Flavanones, Chromanones, and Azaflavanones. *European J Org Chem*, p449-p462.
43. Silva, G., Mozart, M., Fachin, A., Seong, H., & Seung, J. (2015). Anti-Cancer Activity of trans-Chalcone in Osteosarcoma: Involvement of Sp1 and P53. *Wiley Periodicals, Inc. Molecular Carcinogenesis*.
44. Sporn, M., Dunlop, N., Newton, D., & Smith, J. (1976). Prevention of chemical carcinogenesis by vitamin A and its synthetic analogs (retinoids). 1332-8.
45. Steward, W., & Brown, K. (2013). Cancer chemoprevention: a rapidly evolving field. *British Journal of Cancer*(109), 1-7.

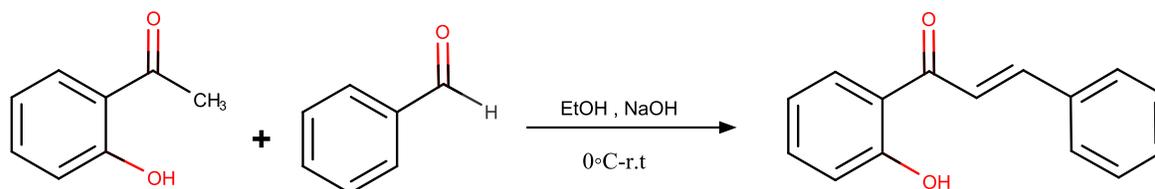
46. Swapnil R. Sarda, W. N. (2009). I₂-Al₂O₃: A suitable heterogeneous catalyst for the synthesis of flavones under microwave irradiation. *International Journal of ChemTech Research CODEN*, P 539-543.
47. Tanaka, K. (2003). *Solvent-free Organic Synthesis*. Tokyo, Japan: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co.
48. Thornton, M. (2013). *SYNTHESIS OF FLAVONOIDS AND FLAVONOID-BASED DESIGNED MULTIPLE LIGANDS FOR HYPERTENSION*. (Trabajo para optar al grado de doctora). Deakin University, Australia.
49. Tuong-Ha, Do., Dai-Minh., Van-Dat, T., Thi-Hong, T., Minh-Thi Le., Than-Quan, P., Khac-Minh., Thanh-Da. (2016). Synthesis and Selective Cytotoxic Activities on Rhabdomyosarcoma and Noncancerous Cells of Some Heterocyclic Chalcones. *Molecules*, 21, p 329-339.
50. Visakh Prabhakar, R. B. (2014). In vitro Anticancer Activity of Monosubstituted Chalcone Derivatives. *International Journal of Tumor Therapy*, 3, 1-9.
51. Von Konstantecki, S., & Szabranski, W. (1904). Synthese des flavanons. *Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft*, 37, p 2634-2635.
52. Xia, Y., Yang, P., Bastow, K., Nakanishi, K., & Lee, K. (2000). Antitumor Agents. Part 202: Novel 2'-amino Chalcones: Design, Synthesis and Biological Evaluation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol 10, p 699-701.
53. Xuxu, Z., Heyan, J., Jingjing, X., Zhongyi, Y., & Haidong, Z. (2013). Highly Efficient and Green Synthesis of Flavanones and Tetrahydroquinolones. *Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry*, p1023-1029.
54. Yung, C., Wu, H., Pei, N., Horng, R., Tseng, H., Wei, E., . . . Shu, C. (2007). Flavanone and 2'-OH flavanone inhibit metastasis of lung cancer cells via down-regulation of proteinases activities and MAPK pathway. *Chemico-Biological Interactions*, 167, 193-206.
55. Yung, C., Yih, S., Wu, H., Hui, L., Shun, F., Whei, L., & Shu, C. (2007). The tumor-growth inhibitory activity of flavanone and 2'-OH flavanone in vitro and in vivo through induction of cell cycle arrest and suppression of cyclins and CDKs. *Journal of Biomedical Science*, 14, 107-119.
56. Zhuang, C., Zhang, Sheng, Xing, & Miao. (2017). Chalcone: A privileged structure in Medicinal Chemistry. *A. Chem.*, (117)P7762-7786.

11. ANEXOS

SINTESIS PROPUESTAS

ANEXO 1:

Síntesis de 2'-hidroxichalcona



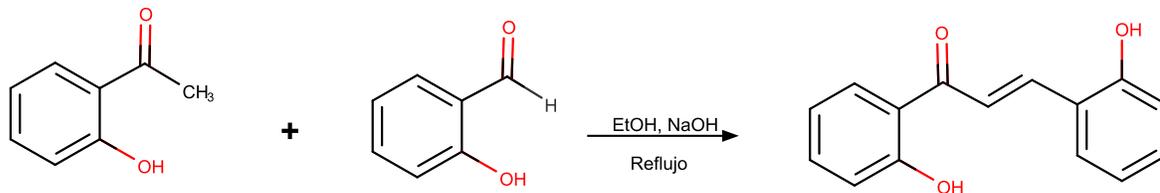
Esquema 1. Síntesis de 2'-hidroxichalcona

Tabla 1. Optimización de condiciones para la síntesis de 2'-hidroxichalcona.

Método	Relación molar	Soporte/Catalizador	Tipo de calentamiento	Disolvente
Método Clásico.	1:1	NaOH	10°C- T.A	Etanol
Mezcla directa de reactivos.	1:1	NaOH	T.A	Sin disolvente
Soportado	1:1	Alúmina	T.A	Sin disolvente
Soportado	1:1	Alúmina	Térmico	Sin disolvente
Soportado	1:1	Alúmina	Microondas	Sin disolvente

ANEXO 2:

Síntesis de 2,2'-dihidroxichalcona.



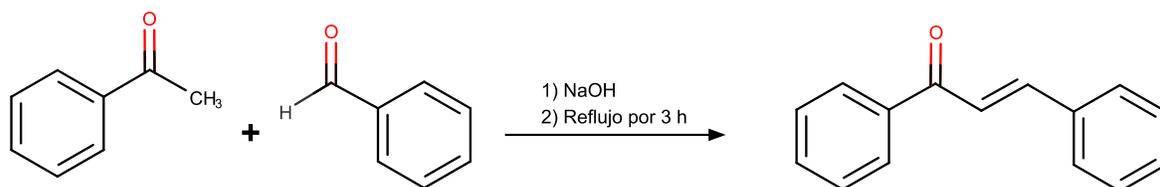
Esquema 2. Síntesis de 2,2'-dihidroxichalcona

Tabla 2. Optimización de condiciones para la síntesis de 2,2'-dihidroxichalcona.

Método	Relación molar	Soporte/Catalizador	Tipo de calentamiento	Disolvente
Método Clásico.	1:1	NaOH	Térmico	Etanol
Mezcla directa de reactivos.	1:1	NaOH	T.A	Sin disolvente
Soportado	1:1	Alúmina	T.A	Sin disolvente
Soportado	1:1	Alúmina	Térmico	Sin disolvente
Soportado	1:1	Alúmina	Microondas	Sin disolvente

ANEXO 3

Síntesis de benzalacetofenona (Chalcona).



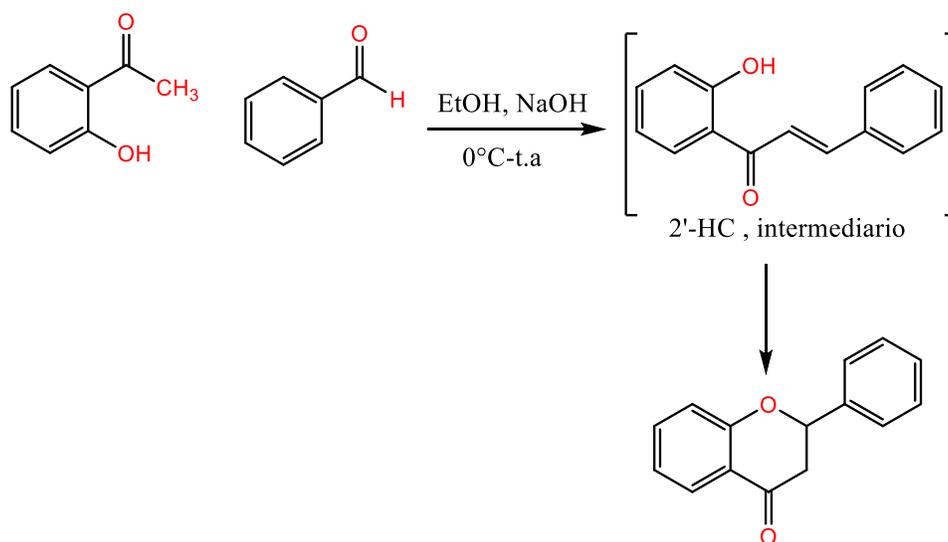
Esquema 3. Síntesis de benzalacetofenona (Chalcona)

Tabla 3. Optimización de condiciones para la síntesis de Benzalacetofenona.

Método	Relación molar	Soporte/Catalizador	Tipo de calentamiento	Disolvente
Método Clásico.	1:1	NaOH	Térmico	Etanol
Mezcla directa de reactivos.	1:1	NaOH	T.A	Sin disolvente
Soportado	1:1	Alúmina	T.A	Sin disolvente
Soportado	1:1	Alúmina	Térmico	Sin disolvente
Soportado	1:1	Alúmina	Microondas	Sin disolvente

ANEXO 4

Síntesis de Flavanona



Esquema 4. Síntesis de Flavanona

Tabla 4. Optimización de condiciones para la síntesis de Flavanona.

Método	Relación molar	Soporte/Catalizador	Tipo de calentamiento	Disolvente
Método Clásico.	1:1	NaOH	T.A	Etanol
Mezcla directa de reactivos.	1:1	NaOH	T.A	Sin disolvente
Soportado	1:1	Alúmina	T.A	Sin disolvente
Soportado	1:1	Alúmina	Térmico	Sin disolvente
Soportado	1:1	Alúmina	Microondas	Sin disolvente