

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



Trabajo de graduación:

“Síntesis y caracterización espectroscópica de chalconas derivadas de la 2-furil metil cetona aplicando metodología verde”

Presentado por:

Br. Hugo Miguel Alonso Valladares

Para optar por el grado académico de:

Licenciatura en Ciencias Químicas

Ciudad Universitaria, 18 de marzo de 2025.

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



Trabajo de graduación:

“Síntesis y caracterización espectroscópica de chalconas derivadas de la 2-furil metil cetona aplicando metodología verde”

Presentado por:

Br. Hugo Miguel Alonso Valladares

Asesoras:

Dra. Velia Ruth Sosa Gómez

Licda. Ana Karina Cuchilla de Merlos

Ciudad Universitaria, 18 de marzo de 2025.

AUTORIDADES

M. Sc. JUAN ROSA QUINTANILLA

RECTOR

Lic. PEDRO ROSALÍO ESCOBAR CASTANEDA

SECRETARIO GENERAL

Lic. CARLOS AMILCAR SERRANO RIVERA

FISCAL GENERAL

FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y MATEMÁTICA

Dr. LUIS GILBERTO PARADA GÓMEZ

DECANO

M. Sc. ÁNGELA GUEDELIA PORTILLO DE PÉREZ

SECRETARIA

M. Sc. JORGE ALBERTO VELÁSQUEZ REALES

DIRECTOR DE LA ESCUELA DE QUÍMICA

DEDICATORIA

IN MEMORIAM

Con todo mi amor, a mi tía Elizabeth. Quien me brindó su apoyo y cariño incondicional durante mi formación universitaria. Este logro es un tributo a su legado y a la profunda gratitud que siento en mi corazón.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento al Centro Nacional de Investigaciones Científicas de El Salvador (CICES) del Ministerio de Educación, Ciencia y Tecnología, por haberme brindado todas las facilidades necesarias para la realización de este trabajo de investigación. El acceso a sus materiales, equipos y reactivos fue fundamental para llevar a cabo las síntesis y caracterizaciones propuestas en este estudio. Además, los análisis por GC-MS e IR realizados en sus instalaciones fueron cruciales para la validación de los resultados obtenidos. Agradezco también el constante apoyo y soporte proporcionado por el personal del CICES, quienes me brindaron su acompañamiento durante todo el proceso experimental. Su contribución fue parte del éxito de este proyecto y su colaboración refleja el compromiso del CICES con el desarrollo científico en el país.

Además, expresar mi más profundo agradecimiento a la Licda. Ana Karina Cuchilla de Merlos, asesora externa, (investigadora del CICES) por su invaluable orientación y apoyo a lo largo de todo el proceso de investigación. Su conocimiento, paciencia, sabiduría y dedicación fueron fundamentales para el desarrollo de este proyecto. Desde la concepción inicial de la idea hasta la interpretación de los resultados finales, su guía fue clave para superar los retos y alcanzar los objetivos planteados. Agradezco su constante motivación, sus aportes críticos y su disposición para brindar sugerencias constructivas en cada etapa del trabajo. Este proyecto no habría sido posible sin su compromiso y experiencia, que me inspiraron a mejorar, profundizar y no darme por vencido en mi investigación.

De la misma manera, agradecer sinceramente a la Dra. Velia Ruth Sosa Gómez, asesora interna, por su valiosa contribución y orientación a lo largo de este proyecto. Su apoyo y disposición para brindar comentarios constructivos fueron fundamentales en el desarrollo de esta investigación. Además, su revisión minuciosa de los documentos fue clave para mejorar la calidad y presentación del trabajo final. Estoy profundamente agradecido por su acompañamiento y dedicación durante este proceso.

Adicionalmente, quiero reconocer el invaluable apoyo de la Lic. Carmen Arias, (investigadora del CICES). Su orientación en el análisis de las estructuras de las chalconas y sus valiosas sugerencias sobre los métodos de síntesis fueron fundamentales para el desarrollo de este trabajo. Su compromiso y experiencia contribuyeron significativamente a la obtención de resultados sólidos y al avance de esta investigación.

Agradecer de manera general a la Escuela de Química, en especial a sus docentes, quienes fueron partícipes de mi formación académica a lo largo de todos estos años. Ellos establecieron los cimientos bajo los que ahora he llevado a cabo esta investigación.

Este logro no habría sido posible sin el constante apoyo y comprensión de mi familia durante todo este periodo de formación universitaria.

Finalmente agradecer a mis compañeros y amigos, quienes hicieron que el paso por la universidad fuera una experiencia más amena y quienes me brindaron su apoyo en todo momento. Agradecer especialmente a mi compañera y amiga, la Licda. Ana Isabel Olivar Márquez, quien fue mi compañera de laboratorio y formó parte importante de la concepción inicial de este proyecto.

ÍNDICE DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	14
2. JUSTIFICACIÓN	15
3. OBJETIVOS	16
3.1 Objetivo General.....	16
3.2 Objetivos específicos	16
4. MARCO TEÓRICO	17
4.1 Generalidades de las chalconas.....	17
4.1.1 Definición y estructura	17
4.1.2 Estudios previos sobre síntesis de chalconas	18
4.1.2.1 Método convencional de síntesis. Condensación Claisen – Schmidt	18
4.1.2.2 Métodos diversos para la obtención de chalconas.....	20
4.2 Métodos basados en química verde	20
4.2.1 Química verde	20
4.2.1.1 Principios de la química verde	20
4.2.1.2 Ventajas y desventajas del uso de disolventes en síntesis orgánica	21
4.2.2 Métodos empleados en síntesis orgánica	21
4.2.3 Reacciones en ausencia de disolventes orgánicos.....	21
4.2.3.1 Reacciones con soportes minerales sólidos.....	22
4.2.3.2 Síntesis orgánica asistida por microondas.....	22
4.2.3.3 Catalizador de Alúmina-Yodo	23
4.2.4 Alúmina como catalizador	23
4.2.5 Catalizadores heterogéneos.....	24
4.2.6 Alúmina como soporte y catalizador.....	24
4.2.7 Reacciones en alúmina.....	24
4.3 Generalidades de la 2-furil metil cetona (2-FMK)	26
4.3.1 Estructura y propiedades físicas y químicas	26
4.3.2 Actividad biológica.....	26
4.3.2.1 Actividad biológica de chalconas derivadas de la 2-FMK.....	26
4.4 Técnicas utilizadas para purificación y seguimiento del avance de reacción en síntesis de chalconas.	28
4.4.1 Recristalización.....	28

4.4.2	Cromatografía en capa fina	28
4.5	Técnicas utilizadas para la caracterización de chalconas.	28
4.5.1	Espectroscopía infrarroja	28
4.5.2	Cromatografía de gases acoplada a espectroscopía de masas	29
4.5.3	Propiedades físicas. Punto de fusión.....	30
5.	METODOLOGÍA EXPERIMENTAL	31
5.1	Reactivos.....	31
5.2	Materiales y equipos empleados:.....	31
5.3	Reacciones de síntesis de chalconas.	32
5.4	Metodología para Cromatografía en Capa Fina (TLC).....	33
5.5	Metodología para identificación de productos.....	33
5.5.1	Punto de fusión.....	33
5.5.2	Análisis por espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FT- IR).....	34
5.6	Análisis e interpretación de los espectros	34
5.6.1	Metodología para análisis por Cromatografía de Gases – Espectrometría de Masas (GC – MS).....	34
5.6.1.1	Métodos usados para Cromatografía de gases (GC)	35
5.6.1.2	Métodos usados para Espectrometría de Masas (MS).....	35
5.7	Metodologías propuestas inicialmente para la síntesis de chalconas.....	35
5.7.1	Métodos soportados en alúmina básica y neutra	36
5.7.2	Método soportado en alúmina y con calentamiento por microondas	37
5.8	Resultados obtenidos a partir de las metodologías propuestas inicialmente para la síntesis de chalconas	37
5.8.1	Resultados de los métodos soportados en alúmina básica y neutra.....	37
5.8.2	Resultados del método soportado en alúmina con calentamiento por microondas.....	38
5.9	Métodos variando las proporciones de reactivos soportados en alúmina básica y neutra.....	39
5.9.1	Soporte en alúmina básica aplicando calentamiento clásico.....	40
5.9.2	Soporte en alúmina básica adicionando agua.....	40
5.9.3	Soporte en alúmina básica con variación del tiempo de agitación y calentamiento clásico	40
5.10	Resultados de los métodos variando las proporciones de reactivos soportados en alúmina básica y neutra.....	41
5.10.1	Resultados de las variaciones de proporción de reactivos y soporte.....	41

5.10.2	Resultados del soporte en alúmina básica aplicando calentamiento clásico.....	41
5.10.3	Resultados del soporte en alúmina básica adicionando agua.....	41
5.10.4	Resultados del soporte de alúmina básica con variación del tiempo de agitación y calentamiento clásico.....	42
5.11	Metodología empleando el catalizador Alúmina-Yodo.....	42
5.11.1	Preparación y aplicación del catalizador.....	42
5.12	Resultados de la metodología del catalizador de alúmina-yodo.....	43
5.13	Metodología de referencia: síntesis de Claisen-Schmidt.....	44
5.14	Resultados de la síntesis de Claisen-Schmidt.....	44
5.15	Metodología final usando reactivos soportados en alúmina básica.....	45
5.16	Resultados de la metodología final usando reactivos soportados en alúmina básica.....	46
6.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	48
6.1	Análisis de los datos de GC-MS y FT-IR de la metodología final.....	48
6.1.1	Análisis para (<i>E</i>)-1,3-bis(furan-2-il)prop-2-en-1-ona (BFPONA).....	48
6.1.1.1	Resultados de GC-MS.....	48
6.1.1.2	Resultados de FT-IR.....	51
6.1.2	Análisis para (<i>E</i>)-1-(furan-2-il)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (FMPONA).....	51
6.1.2.1	Resultados de GC-MS.....	51
6.1.2.2	Resultados de FT-IR.....	54
6.1.3	Análisis para (<i>E</i>)-1-(furan-2-il)-3-fenilbut-2-en-1-ona (FFBONA).....	55
6.1.3.1	Resultados de GC-MS.....	55
6.1.3.2	Resultados de FT-IR.....	57
6.1.4	Análisis para (<i>E</i>)-1-(furan-2-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona (FFPONA).....	58
6.1.4.1	Resultados de GC-MS.....	58
6.1.4.2	Resultados de FT-IR.....	60
6.1.5	Análisis para (<i>E</i>)-1-(furan-2-il)-3-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (FHPONA).....	61
6.1.5.1	Resultados de GC-MS.....	61
6.1.5.2	Resultados de FT-IR.....	64
6.2	Determinación del rendimiento de los productos obtenidos.....	65
6.3	Determinación de los puntos de fusión de para las chalconas obtenidas.....	66
6.3.1	Antecedentes de datos teóricos.....	66
6.3.2	Resultados de la determinación de los puntos de fusión.....	66

6.4	Discusión de resultados	67
6.4.1	(<i>E</i>)-1,3-bis(furan-2-il)prop-2-en-1-ona (BFPONA).....	67
6.4.2	(<i>E</i>)-1-(furan-2-il)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (FMPONA).....	67
6.4.3	(<i>E</i>)-1-(furan-2-il)-3-fenilbut-2-en-1-ona (FFBONA).....	67
6.4.4	(<i>E</i>)-1-(furan-2-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona (FFPONA).....	68
6.4.5	(<i>E</i>)-1-(furan-2-il)-3-(2-hidroxifenil)but-2-en-1-ona (FHBONA).....	68
6.4.6	(<i>E</i>)-1-(furan-2-il)-3-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (FHPONA).....	68
6.4.7	(<i>E</i>)-1-(furan-2-il)-3,3-difenilprop-2-en-1-ona (DFPONA)	69
6.4.8	Interpretación de resultados	69
6.4.9	Comparación con estudios previos.....	69
6.4.10	Limitaciones del estudio	69
6.4.11	Implicaciones de los resultados.....	70
6.4.12	Recomendaciones.....	70
7.	CONCLUSIONES	71
7.1	Eficiencia del procedimiento de obtención de chalconas en esta investigación.....	71
7.2	Impacto de la optimización de condiciones	71
7.3	Contribución a la química verde.....	71
7.4	Viabilidad y reproducibilidad	71
8.	REFERENCIAS	72

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Propiedades de la 2-FMK.....	26
Tabla 2.	Reactivos empleados para síntesis de chalconas.....	31
Tabla 3.	Nomenclatura de las moléculas planteadas en las ecuaciones de la Figura 15.	33
Tabla 4.	Configuraciones utilizadas para los métodos de GC.....	35
Tabla 5.	Configuraciones utilizadas para los métodos de MS.....	35
Tabla 7.	Estructuras de los fragmentos representativos de la BFPONA	50
Tabla 8.	Estructuras de los fragmentos representativos de la FMPONA	53
Tabla 9.	Estructuras de los fragmentos representativos de la FFBONA.	56
Tabla 10.	Estructuras de los fragmentos representativos de la FFPONA.	59
Tabla 11.	Estructuras de los fragmentos representativos de la FHPONA.....	64
Tabla 12.	Rendimientos de los productos obtenidos.....	65

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura molecular básica de una chalcona	17
Figura 2. Estructura molecular de una chalcona polihidroxilada.	17
Figura 3. Reacción general para síntesis de chalconas.	18
Figura 4. a) Mecanismo de la reacción de Claisen-Schmidt en condiciones ácidas; b) mecanismo de reacción en condiciones básicas.	18
Figura 5. Mecanismo de la condensación Claisen-Schmidt entre acetofenona y benzaldehído en medio básico.	19
Figura 6. Chalcona trans, favorecida en la reacción de condensación Claisen-Schmidt.	19
Figura 7. Métodos de síntesis para la obtención de chalconas.	20
Figura 8. síntesis de Xanthohumol mediante el uso del catalizador de Alúmina-Yodo.	23
Figura 9. Reacción de activación aniónica de alúmina.	24
Figura 10. Reacciones de adición y condensación. Reacciones de alúmina.	25
Figura 11. Condensación de benzaldehído y una cetona enolizable (acetofenona) en alúmina.	25
Figura 12. Estructura de la 2-FMK	26
Figura 13. Ejemplos de la actividad biológica general que presentan diferentes derivados de chalconas.	27
Figura 14. Regiones de interés del espectro infrarrojo.	29
Figura 15. Ecuaciones de síntesis de chalconas obtenidas en este trabajo de investigación, caracterizadas con GC-MS y H^1 RMN, por reacción de la 2-FMK con los compuestos carbonílicos seleccionados.	32
Figura 16. Esquemización de las metodologías de síntesis empleadas durante el desarrollo de la investigación.	36
Figura 17. Coloración de la mezcla de reacción de la síntesis de FHPONA usando soporte en alúmina básica y neutra, pasados tres días.	38
Figura 18. Sólidos obtenidos de las síntesis de FHPONA utilizando soporte en alúmina básica (derecha) y neutra (izquierda).	38
Figura 19. A) coloraciones expuestas por las soluciones extraídas de los soportes de las síntesis irradiadas en el microondas B) coloración de los soportes de alúmina básica y neutra luego de ser irradiadas en el microondas.	39
Figura 21. Montaje de FHBONA en alúmina básica adicionando agua.	41
Figura 23. Síntesis de FFPONA (izquierda) y FFBONA (derecha) utilizando catalizador básico, luego de ser irradiadas en el microondas.	43
Figura 24. Apariencia de las síntesis de Claisen-Schmidt al momento del filtrado al vacío.	44
Figura 25. Apariencia de los sólidos obtenidos de las síntesis de FHBONA y FFBONA mediante Claisen-Schmidt.	45
Figura 26. Sólidos obtenidos al evaporar el solvente de las síntesis de FMPONA (izquierda) y BFPONA (derecha).	46
Figura 27. Aspecto del sólido de recristalización obtenido para la BFPONA.	46
Figura 29. Sólidos recristalizados obtenidos para la metodología adoptada. a) BFPONA, b) FMPONA, c) FFBONA, d) FFPONA y e) FHPONA.	47

Figura 30. Cromatograma para BFPONA, dónde se observa su único pico cromatográfico, aplicando GC-MS.....	49
Figura 31. Espectro de masas del único pico cromatográfico de BFPONA, aplicando GC-MS.	50
Figura 32. Espectro infrarrojo de BFPONA.....	51
Figura 33. Cromatograma de la FMPONA recristalizada, aplicando GC-MS.....	52
Figura 34. Espectro de masas correspondiente al único pico cromatográfico del análisis de FMPONA, aplicando GC-MS.	52
Figura 35. Espectro infrarrojo de FMPONA.....	54
Figura 36. Cromatograma del análisis de la FFBONA recristalizada, aplicando GC-MS.....	55
Figura 37. Espectro de masas correspondiente al pico mayoritario del cromatograma de la FFBONA, aplicando GC-MS.	56
Figura 38. Espectro infrarrojo de FFBONA.....	57
Figura 39. Cromatograma que muestra el pico correspondiente a la FFPONA.	58
Figura 40. Espectro de masas correspondiente a la elución a 24.08 minutos del análisis de FFPONA.	59
Figura 41. Espectro infrarrojo de FFPONA.	60
Figura 42. Cromatograma correspondiente a la síntesis de FHPONA.	62
Figura 43. A) espectro de masas correspondientes al compuesto que eluye a 27.09 minutos; B) espectro de masas correspondiente al compuesto que eluye a 10.60 minutos, para la FHPONA.....	63
Figura 44. Espectro infrarrojo de FHPONA	64

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

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

FT-IR: Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier

TLC: Cromatografía en Capa Fina (*Thin Layer Chromatography*, en inglés).

2-FMK: 2-furil metil cetona

T.A: temperatura ambiente

MW: microondas

RF: factor de retención

CICES: Centro Nacional de Investigaciones Científicas de El Salvador

FFBONA: (*E*)-1-(furan-2-il)-3-fenilbut-2-en-1-ona

FFPONA: (*E*)-1-(furan-2-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona

FDFPONA: (*E*)-1-(furan-2-il)-3,3-difenilprop-2-en-1-ona

FHBONA: (*E*)-1-(furan-2-il)-3-(2-hidroxifenil)but-2-en-1-ona

FHPONA: (*E*)-1-(furan-2-il)-3-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona

FMPONA: (*E*)-1-(furan-2-il)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona

BFPONA: (*E*)-1,3-bis(furan-2-il)prop-2-en-1-ona

RESUMEN

El presente trabajo de investigación se centra en el planteamiento experimental de procedimientos de síntesis orgánica basados en los principios de la química verde para la obtención de chalconas derivadas de la 2-furil metil cetona, así como su caracterización por métodos espectroscópicos, comparando los resultados con el método tradicional de síntesis de Claisen-Schmidt (que involucra el uso de solventes), en cuanto a los rendimientos y tiempos de reacción de ambos métodos.

Para lograr la obtención de los compuestos en las condiciones mencionadas, se realizaron las investigaciones bibliográficas pertinentes, lo que permitió seleccionar tanto los reactivos como las metodologías más apropiadas para estas síntesis. Fueron seleccionados reactivos que presenten un bajo impacto ambiental, siguiendo los principios de la química verde, así como la disminución o eliminación del uso de solventes orgánicos y ácidos o bases minerales, reemplazándolos por un soporte de alúmina y trabajando a temperatura ambiente.

Algunos de los principios considerados involucran la minimización de residuos, la utilización de reactivos seguros y la reducción del consumo energético. Asimismo, se han evaluado diversas metodologías sustentables para la síntesis de las chalconas propuestas, explorando distintos enfoques dentro de la química verde para optimizar el proceso. Este análisis permitió identificar las estrategias más efectivas y su impacto en la obtención, estructura y relevancia biológica de estos compuestos.

La metodología experimental propuesta para el desarrollo de la investigación plantea la síntesis de siete chalconas derivadas de la 2-furil metil cetona, utilizando los compuestos carbonílicos seleccionados. Se plantea realizar la síntesis de chalconas, en ausencia de solventes orgánicos y bases minerales, empleando el soporte de alúmina como alternativa al método de síntesis tradicional. Además, se realizará un seguimiento del avance de las síntesis por medio de cromatografía de capa fina (TLC) para ajustar y optimizar las condiciones de cada método según corresponda.

Finalmente, se caracterizaron las chalconas obtenidas mediante técnicas espectroscópicas, como la espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR) y la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS), con el objetivo de confirmar su identidad y evaluar la pureza. Asimismo, las moléculas fueron caracterizadas por algunas propiedades físicas, tales como puntos de fusión y solubilidad.

1. INTRODUCCIÓN

En el campo de la química orgánica, la síntesis de compuestos tipo chalcona con una variedad de sustituyentes ha despertado un gran interés en los últimos tiempos debido a su amplio rango de aplicaciones en diversos campos, principalmente en la farmacología por sus variadas actividades biológicas. Por lo tanto, es fundamental realizar estas síntesis de manera sostenible y respetuosa con el medio ambiente.

Sobre la base de las condiciones anteriores, este proyecto está orientado a la aplicación y optimización de metodologías basadas en los principios de la química verde para la síntesis de compuestos del tipo chalcona, a partir de la 2-FMK, y una serie de siete compuestos carbonílicos diferentes: acetofenona, benzaldehído, 2-hidroxibenzaldehído, 2-hidroxiacetofenona, *p*-anisaldehído, furfural y benzofenona para obtener distintas chalconas sustituidas.

Es importante, además, señalar, que el uso excesivo de disolventes orgánicos puede causar daños al medio ambiente y a la salud humana, como daños hepáticos y renales, por lo que resulta conveniente e importante desarrollar las condiciones óptimas de métodos de síntesis, selectivo y eficientes, que sean más amigables con el medio ambiente. Por lo tanto, este proyecto plantea procedimientos más limpios, con la finalidad de obtener compuestos con buenos rendimientos, pureza y eliminación o disminución del uso de disolventes y bases minerales tóxicos.

Con el desarrollo experimental propuesto fue posible lograr: simplicidad en los procedimientos de síntesis, ahorro de energía, disminución en los costos de síntesis y acortar los tiempos de reacción.

Una vez obtenidas las chalconas derivadas de la 2-FMK, se procedió a su caracterización mediante técnicas como la espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR), la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS) y la medición de los puntos de fusión; estas técnicas permitieron determinar la identidad de los compuestos obtenidos y evaluar su pureza.

Se espera que los resultados obtenidos en esta investigación generen nuevas perspectivas para la síntesis sostenible de los compuestos orgánicos propuestos y sienten las bases para futuros estudios en el campo de la química verde y la síntesis orgánica sostenible para la familia de compuestos de las chalconas.

2. JUSTIFICACIÓN

Desde hace algunas décadas existe una creciente preocupación por el impacto ambiental de los procesos químicos, entre estos la síntesis orgánica, lo que ha llevado al desarrollo e implementación de la química verde como una alternativa más sostenible y eficiente (Țucureanu et al., 2016). En este proyecto de investigación se realizó la síntesis de chalconas aplicando principios de la química verde. Debido a esto, es importante conocer las ventajas y desventajas de estos métodos, en términos de su eficiencia en tiempo y consumo de reactivos, en comparación con los métodos tradicionales de síntesis (Yao et al., 2015).

Las chalconas sustituidas son compuestos de interés en el área de la medicina, debido a sus propiedades biológicas, tales como su actividad anticancerígena y antioxidante, lo que las convierte en objeto de estudio en síntesis orgánica (Mohamed et al., 2017). Por lo tanto, es importante conocer la eficiencia de las distintas rutas de síntesis para la obtención de chalconas derivadas de la 2-FMK, que puedan ser más ventajosas aplicando la química verde, para determinar la mejor ruta de síntesis. De esta manera, se contribuiría al desarrollo en la síntesis de compuestos con actividad biológica potencial, obtenidos por métodos más sostenibles.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

Implementar procedimientos de síntesis orgánica basados en los principios de la química verde para la síntesis y caracterización de las chalconas derivadas de la 2-furil metil cetona, por métodos espectroscópicos.

3.2 Objetivos específicos

- 1) Diseñar y optimizar métodos de síntesis de chalconas derivadas de la 2-furil metil cetona, aplicando principios de química verde.
- 2) Obtener chalconas derivadas de la 2-furil metil cetona por reacción con benzaldehído, acetofenona, benzofenona, 2-hidroxibenzaldehído, 2-hidroxiacetofenona, *p*-anisaldehído y furfural, en ausencia de solventes orgánicos, ácidos y bases minerales, sustituyendo su uso con un soporte de alúmina básica y neutra, en condiciones de temperatura ambiente.
- 3) Obtener chalconas derivadas de la 2-furil metil cetona por reacción con benzaldehído, acetofenona, benzofenona, 2-hidroxibenzaldehído, 2-hidroxiacetofenona, *p*-anisaldehído y furfural, en ausencia de solventes orgánicos, ácidos y bases minerales, sustituyendo su uso con un soporte de alúmina básica y neutra, aplicando calentamiento microondas.
- 4) Analizar las chalconas derivadas de la 2-furil metil cetona, mediante cromatografía en capa fina para la verificación de avance de reacción y primer paso de identificación de sus estructuras.
- 5) Caracterizar las chalconas obtenidas, mediante espectroscopía infrarroja y cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC/MS) y el punto de fusión, con el fin de determinar su identidad.

4. MARCO TEÓRICO

4.1 Generalidades de las chalconas

4.1.1 Definición y estructura

Las chalconas son considerados importantes metabolitos secundarios y precursores de flavonoides e isoflavonoides en las plantas. Los chalconas son moléculas pequeñas y no quirales con un peso molecular en el rango de 300-600 g/mol y una lipofilicidad relativamente alta (Matos et al., 2015). Químicamente, los compuestos tipo chalcona tienen una estructura común de 1,3-diaril-2-propen-1-ona (Figura 1) y se consideran flavonoides de cadena abierta en los que los dos anillos aromáticos están unidos por un sistema α, β -insaturado de tres carbonos, que puede ser ciclizado fácilmente para formar flavanonas mediante adición de Michael.

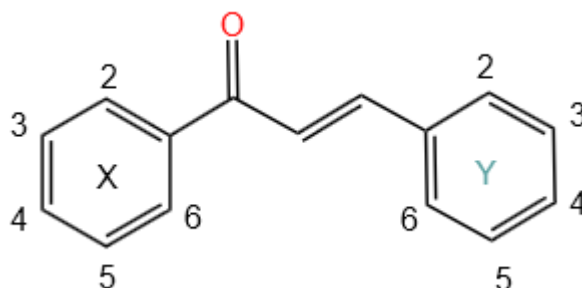


Figura 1. Estructura molecular básica de una chalcona

Las chalconas pueden existir en dos formas isoméricas, *cis* y *trans*, siendo el isómero *trans* el más estable termodinámicamente (Zhuang et al., 2017). Una gran cantidad de chalconas naturales están polihidroxiladas en los anillos arílicos (Figura 2). Otras sustituciones en los anillos confieren a las chalconas diferentes actividades biológicas, por las que han sido ya ampliamente estudiadas (Zhuang et al., 2017; K. Sahu et al., 2012).

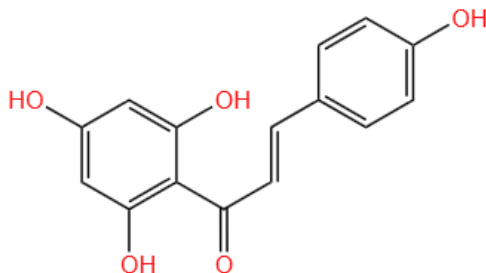


Figura 2. Estructura molecular de una chalcona polihidroxilada.

4.1.2 Estudios previos sobre síntesis de chalconas

4.1.2.1 Método convencional de síntesis. Condensación Claisen - Schmidt

Las chalconas son sintetizadas por condensaciones de Claisen-Schmidt en medio ácido o básico, que actúa como catalizador en condiciones homogéneas (López, 2020).

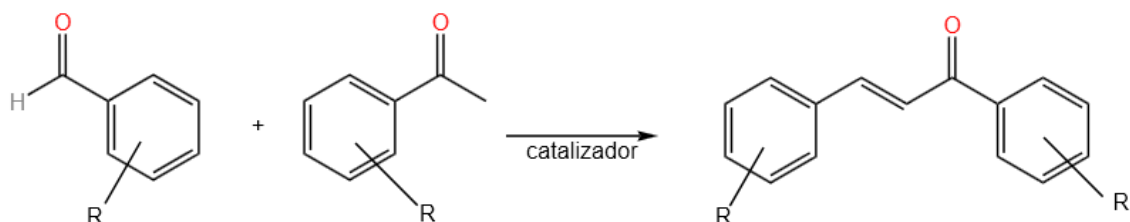


Figura 3. Reacción general para síntesis de chalconas.

La reacción de Claisen-Schmidt pertenece al grupo de las condensaciones aldólicas, 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 la Figura 4.

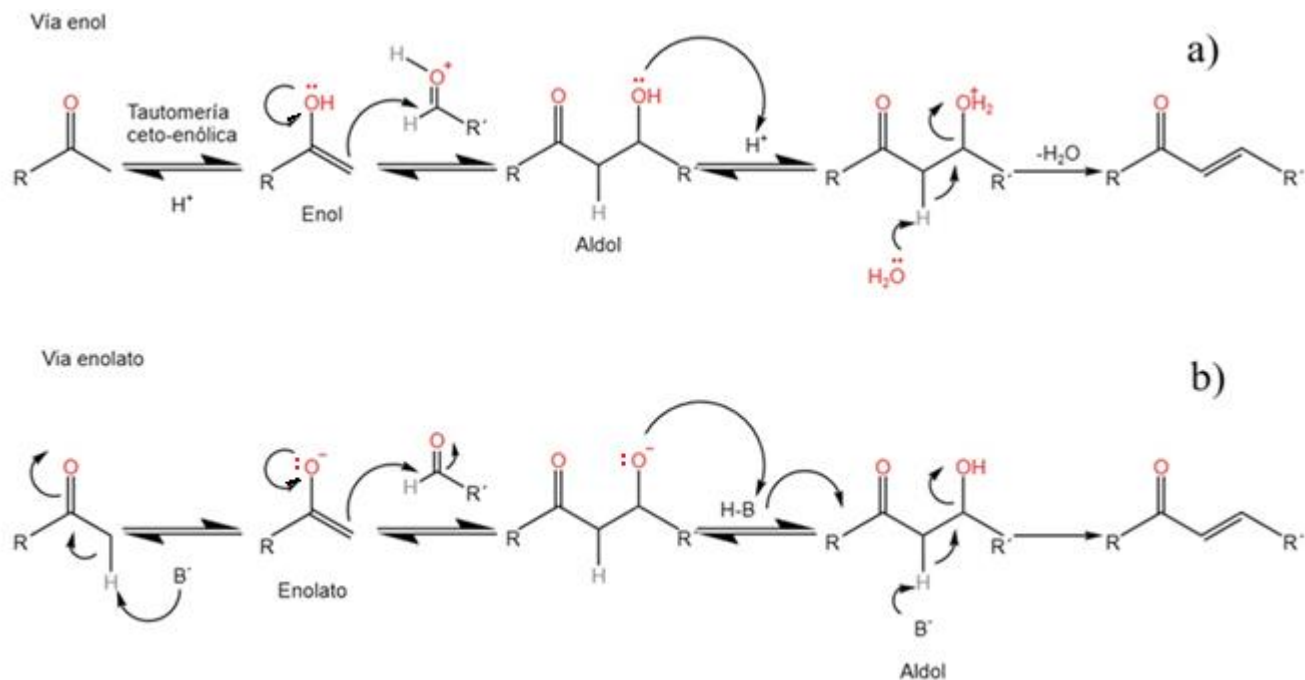


Figura 4. a) Mecanismo de la reacción de Claisen-Schmidt en condiciones ácidas; b) mecanismo de reacción en condiciones básicas.

El mecanismo de la condensación de Claisen-Schmidt para la formación de chalcona *trans* es el que se muestra en la Figura 5. En primer lugar, 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*.

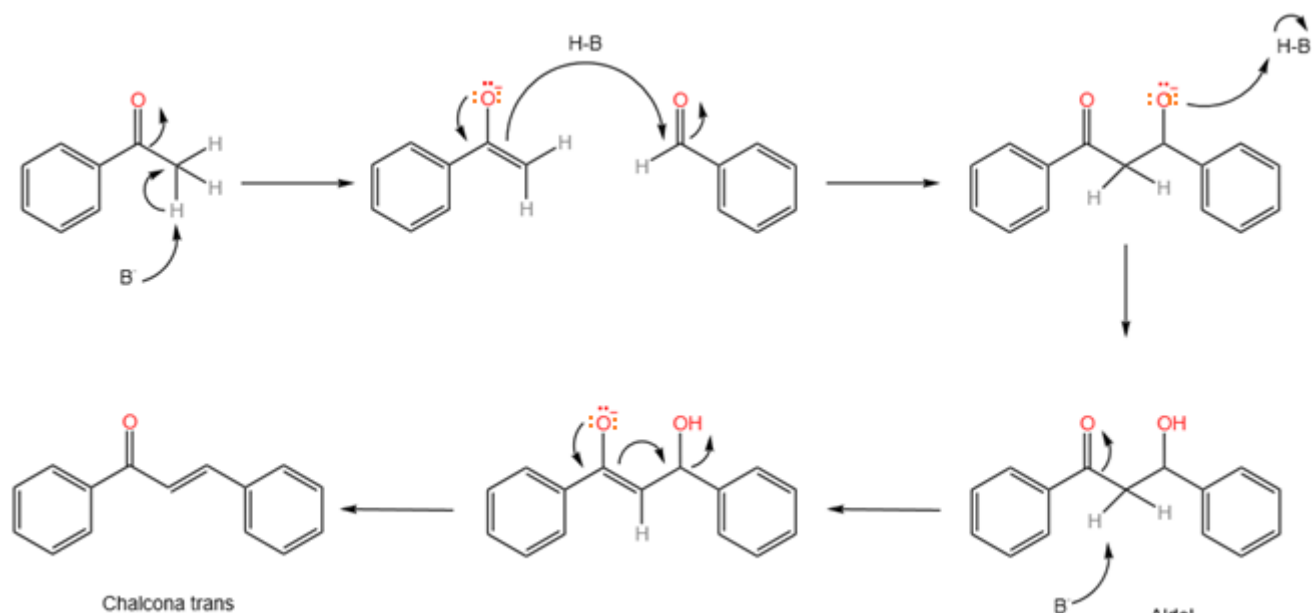
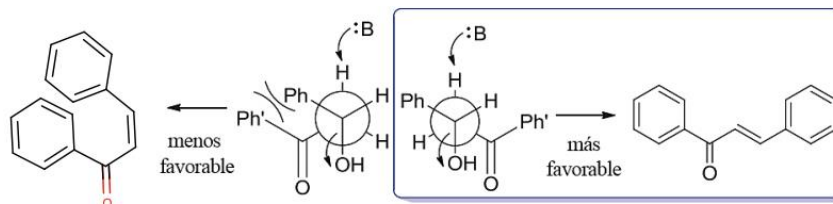


Figura 5. Mecanismo de la condensación Claisen-Schmidt entre acetofenona y benzaldehído en medio básico.

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*.

Figura 6. Chalcona *trans*, favorecida en la reacción de condensación Claisen-Schmidt.



Thornton, M. (2013). La Chalcona *trans*, favorecida en la reacción de condensación Claisen-Schmidt. [Figura]. Síntesis de flavonoides y ligandos múltiples diseñados a base de flavonoides para la hipertensión.

4.1.2.2 Métodos diversos para la obtención de chalconas

Algunos de los métodos utilizados para la obtención de chalconas son las reacciones de acoplamiento tales como las de Suzuki y Heck, las cuales se basan en la utilización de catalizadores de paladio. La ventaja de los métodos que se basan en la utilización de catalizadores de paladio son las condiciones leves de reacción y baja toxicidad. (Eddarir et al., 2003).

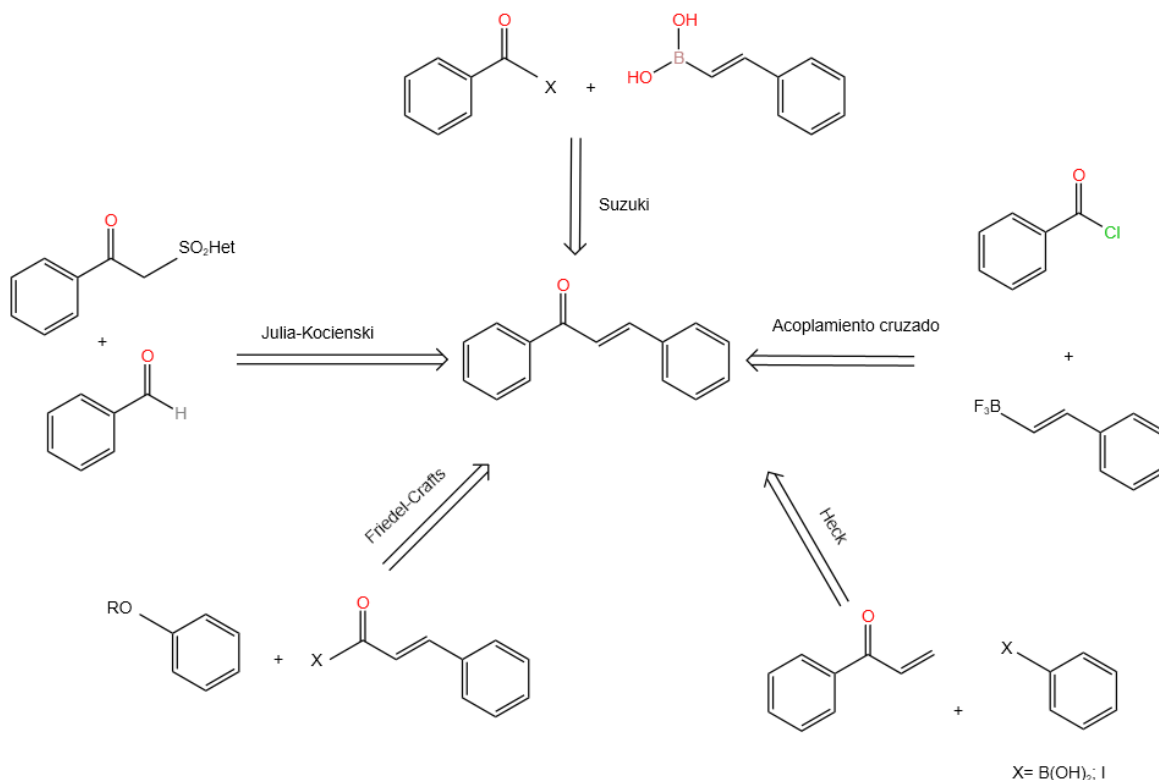


Figura 7. Métodos de síntesis para la obtención de chalconas.

4.2 Métodos basados en química verde

4.2.1 Química verde

La química verde se define como el "diseño de productos químicos y procesos para reducir o eliminar el uso y generación de sustancias peligrosas". Este concepto y definición surgieron a principios de los años 90 y desde entonces ha habido una adopción internacional que ha resultado en la creación de cientos de programas e iniciativas gubernamentales enfocadas en la química verde en todo el mundo. Una de las partes más importantes de la química verde es el concepto de diseño, que incluye novedad, planificación y concepción sistemática. Los doce principios de la química verde son "reglas de diseño" para ayudar a los químicos a lograr el objetivo de sostenibilidad (Anastas & Eghbali, 2010).

4.2.1.1 Principios de la química verde

Los 12 principios de la química verde, establecidos por Anastas y Warner en 1998, se han empleado ampliamente en la elaboración de diversos productos y procesos, con el fin de disminuir

los peligros para la salud y el medio ambiente, reducir la generación de residuos y prevenir la contaminación (Anastas & Warner, 1998), aplicando los principios de la química verde se reduce la inversión económica en la aplicación de técnicas de descontaminación o remediación las cuales tienen un alto costo económico. A continuación, se presentarán los 12 principios:

1. Prevención de residuos
2. Economía atómica
3. Uso de metodologías que generen productos con toxicidad reducida
4. Generar productos eficaces, pero no tóxicos
5. Reducir el uso de sustancias auxiliares
6. Disminuir el consumo energético
7. Utilización de materias primas renovables
8. Evitar la derivatización innecesaria
9. Potenciación de la catálisis
10. Generar productos biodegradables
11. Desarrollar metodologías analíticas para la monitorización en tiempo real
12. Minimizar el potencial de accidentes químicos

4.2.1.2 Ventajas y desventajas del uso de disolventes en síntesis orgánica

La síntesis orgánica con el uso de disolventes tiene ventajas y desventajas. Entre las ventajas, se encuentra su capacidad de disolver reactivos y productos, facilitando la reacción y separación de productos. Además, algunos disolventes pueden mejorar la solubilidad y la reactividad de los reactivos, aumentando la velocidad de reacción. También pueden actuar como agentes de protección, evitando la oxidación o la hidrólisis de los reactivos. Sin embargo, el costo, la toxicidad y peligrosidad para la salud humana y el medio ambiente son desventajas importantes en su uso. La eliminación de los disolventes puede ser un desafío importante (Sheldon, 2007).

Los disolventes orgánicos son una fuente importante de emisiones de compuestos orgánicos volátiles (COV) a la atmósfera, causantes del fenómeno de smog fotoquímico en las ciudades. Algunos disolventes, especialmente los clorados y aromáticos, plantean problemas en cuanto a su toxicidad, inflamabilidad e impacto medioambiental. En general, para prevenir la contaminación, la química verde sugiere el uso responsable de disolventes y la consideración de alternativas más sostenibles, como las reacciones sin disolventes o la síntesis orgánica en agua (Gutiérrez & Campelo, 2011).

4.2.2 Métodos empleados en síntesis orgánica

4.2.3 Reacciones en ausencia de disolventes orgánicos

En los últimos años, ha surgido la disciplina de la mecanoquímica, que combina los principios de la química y la ingeniería mecánica. Esta disciplina se basa en la premisa de que se necesita energía para llevar a cabo una transformación química. Para lograr este objetivo, se pueden utilizar herramientas simples como un mortero y pistilo, o instrumentos más sofisticados como un molino de bolas (Smith et al., 2019).

El uso de un mortero y pistilo es una opción accesible, pero puede haber variaciones significativas en los resultados dependiendo del operador, ya que el tamaño de partícula obtenido al pulverizar los reactivos depende de factores como el tiempo de pulverización y la fuerza utilizada (Johnson et al., 2020).

Varios grupos de investigación están explorando esta nueva tecnología para desarrollar dispositivos basados en la aplicación de fuerza mecánica durante reacciones químicas. En estudios recientes, se han utilizado los principios de la química mecánica para llevar a cabo la formación de chalconas y reacciones de derivatización de chalconas (Chen et al., 2021).

4.2.3.1 Reacciones con soportes minerales sólidos

Los disolventes se sustituyen por soportes sólidos inorgánicos que pueden actuar simplemente como una fase inerte hacia los reactivos o como un catalizador, de acuerdo con sus sitios activos. Estos pueden ser soportes minerales amorfos, como alúminas y sílicas; soportes en capas, como arcillas; y soportes microporosos, como las zeolitas (Sánchez-González et al., 2015).

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 (García et al., 2018). 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 extraen simplemente por elución con acetato de etilo, etanol, éter etílico u otro tipo de disolvente de baja toxicidad.

4.2.3.2 Síntesis orgánica asistida por microondas

La síntesis orgánica asistida por microondas (MAOS) se fundamenta en la transferencia eficiente de calor lograda mediante el calentamiento dieléctrico, el cual depende en gran medida de la capacidad de los solventes o reactivos para absorber la energía de las microondas. La mayor ventaja del calentamiento dieléctrico comparado con el calentamiento tradicional es que las microondas interactúan directamente con los dipolos presentes en la mezcla de reacción, logrando una transferencia de energía en menos de un nanosegundo (10^{-9} s), lo que causa un incremento rápido de la temperatura. Además, la irradiación de microondas genera un calentamiento volumétrico debido al acoplamiento directo del campo electromagnético con las moléculas en la mezcla, reduciendo al mínimo o eliminando los efectos de calentamiento en las paredes del recipiente. La literatura indica que MAOS presenta beneficios sobre el calentamiento convencional debido a tiempos de reacción más cortos y la producción de compuestos más puros (Sharma et al., 2018).

Las reacciones orgánicas comúnmente se realizan con equipos de calentamiento tales como baños de agua, de aceite, de arena y mantas térmicas. Este método es relativamente lento ya que el calor se transfiere desde la superficie exterior de los recipientes hacia el interior de la solución o líquidos, creando un gradiente de temperatura. El sobrecalentamiento de los reactivos puede llevar a la descomposición de estos, así como de los reactivos y/o productos. En contraste, el calentamiento por microondas permite que la radiación atraviese las paredes de los recipientes de reacción transparentes a las microondas, calentando únicamente los reactivos y solventes sin afectar al recipiente. Además, la temperatura se incrementa de manera uniforme en toda la muestra (Sharma et al., 2018).

4.2.3.3 Catalizador de Alúmina-Yodo

Investigaciones previas indican que la presencia de un grupo hidroxilo en el anillo aromático del benzaldehído dificulta la reacción aldólica catalizada por bases. Esto se debe a la disminución de la reactividad del grupo carbonilo causada por la deslocalización del anión fenóxido formado. Por lo tanto, es necesario emplear grupos protectores para evitar la formación del ion fenóxido durante la preparación de hidroxichalconas en condiciones básicas. Como resultado, la utilización de catalizadores surge como una alternativa viable para la síntesis de estos compuestos (Kakati & Sarma, 2011).

Se ha demostrado que el catalizador de yodo-alúmina es altamente efectivo para la síntesis de chalconas bajo irradiación de microondas, logrando rendimientos de entre 79% y 95% en un tiempo de reacción muy breve. Se considera que el yodo, al ser un ácido de Lewis, facilita la enolización de la arilcetona y la activación del carbono carbonílico del benzaldehído para el ataque nucleofílico. La impregnación en alúmina aumenta el área superficial efectiva del catalizador, favoreciendo la reacción (Kakati & Sarma, 2011).

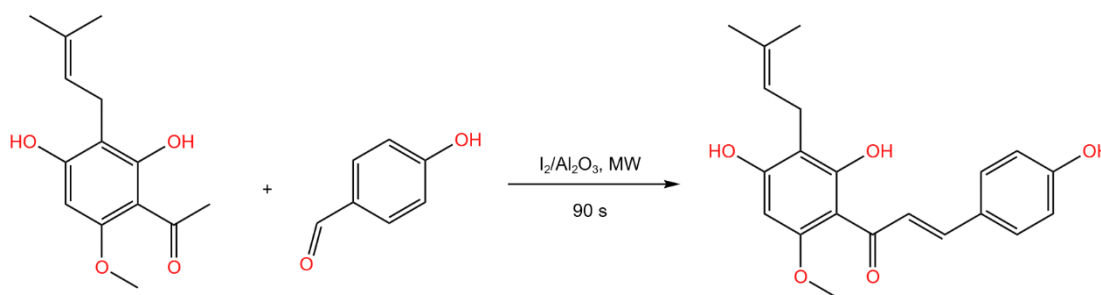


Figura 8. síntesis de Xanthohumol mediante el uso del catalizador de Alúmina-Yodo.

4.2.4 Alúmina como catalizador

Las alúminas de transición, o gamma alúmina (γ -alúmina), se producen mediante la descomposición térmica de hidróxidos de aluminio entre 250 y 900 °C. Se destacan por su alta área superficial y la presencia de centros activos ácidos de Lewis y Brönsted. Estas alúminas son ampliamente utilizadas como desecantes, adsorbentes, catalizadores y soportes catalíticos debido a sus propiedades texturales, resistencia mecánica e hidrotérmica. Aunque un área superficial elevada es beneficiosa para la actividad catalítica, puede afectar negativamente la resistencia mecánica del material, limitando su aplicación en condiciones de alta presión (Villavicencio Cevallos, 2016).

El tamaño de poro en catalizadores, como la alúmina activada, es crucial para la accesibilidad a los sitios activos, la estabilidad, transferencia de calor, y resistencia a la contaminación. Los poros más grandes, superiores a 500 Å, se obtienen añadiendo partículas finas de alúmina. Los poros de tamaño intermedio (20 a 500 Å), generados por deshidratación, son los más relevantes para la actividad catalítica, mientras que los microporos, menores a 20 Å, son preferidos para aplicaciones

específicas por su selectividad. El tamaño del poro en la alúmina activada tiende a reducirse con el aumento de la temperatura y el tiempo de calcinación (Villavicencio Cevallos, 2016).

4.2.5 Catalizadores heterogéneos

Los catalizadores heterogéneos están en una fase distinta a la de los reactivos y facilitan reacciones químicas mediante un proceso de adsorción, en el que los reactivos se adhieren a la superficie del catalizador, debilitando sus enlaces y permitiendo la reacción. Son fundamentales en procesos químicos, producción de energía y eliminación de contaminantes. Su actividad catalítica depende de su estructura, composición y propiedades superficiales (Becker, 2017).

El mecanismo de catálisis heterogénea implica una serie de etapas elementales que pueden influir en la velocidad de reacción. Estas etapas incluyen la adsorción de los reactivos en la superficie del catalizador, la formación de especies intermedias, la reordenación molecular, la transferencia de carga y la desorción de los productos (Sheldon, 2007).

4.2.6 Alúmina como soporte y catalizador

Un ejemplo común de catalizador heterogéneo utilizado en síntesis orgánica sin solventes es el soporte de alúmina. La alúmina es un material poroso que proporciona una superficie activa para la adsorción y reacción de los reactivos. Además, su estabilidad térmica y química lo convierten en un soporte ideal para aplicaciones catalíticas. Los catalizadores de alúmina pueden ser modificados con diferentes metales o grupos funcionales para mejorar su actividad y selectividad en reacciones específicas.

4.2.7 Reacciones en alúmina

Activación aniónica. Debido a la absorción física de las moléculas de agua, la alúmina puede comportarse como un óxido hidratado ($\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$) con propiedades anfóteras. Por lo tanto, puede dar lugar a interacciones específicas con iones que actúan tanto como donante (base) frente al catión como aceptor (ácido de Lewis o Brönsted) del anión (Becker, 2017) (Figura 9):

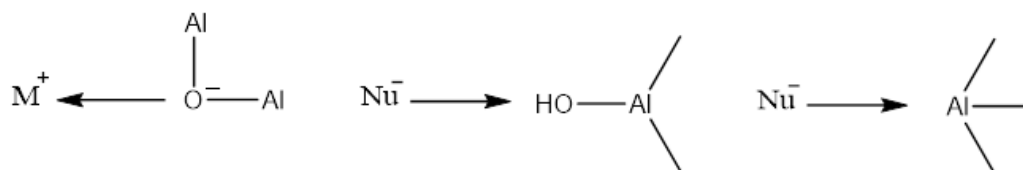
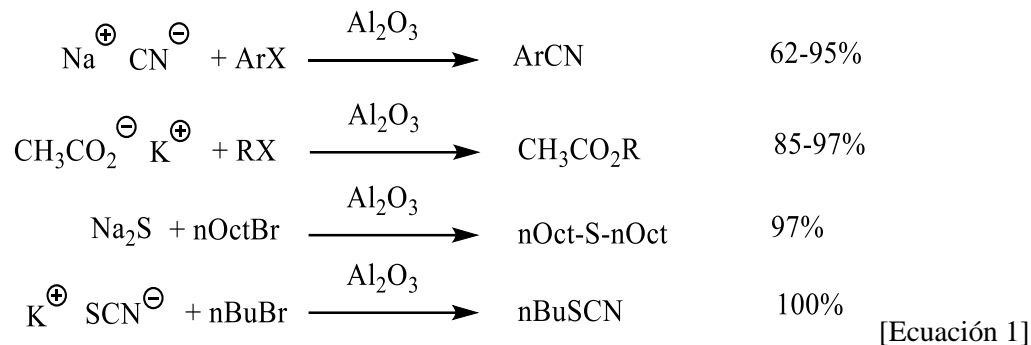


Figura 9. Reacción de activación aniónica de alúmina.

Actúa por tanto como soporte polar con poder ionizante y disociador al igual que los disolventes próticos, teniendo, consecuentemente, altas eficiencias como soportes para reacciones aniónicas, como las mostradas en el grupo de Ecuaciones 1 (Becker, 2017).



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 (Figura 10).

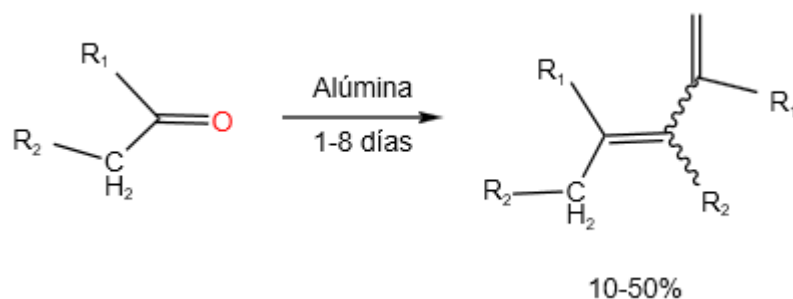


Figura 10. Reacciones de adición y condensación. Reacciones de alúmina.

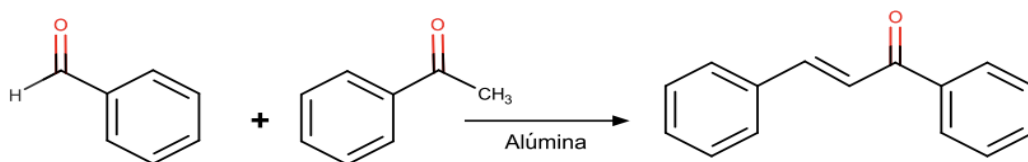


Figura 11. Condensación de benzaldehído y una cetona enolizable (acetofenona) en alúmina.

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 (Becker, 2017). 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), como se muestra en la Figura 11.

4.3 Generalidades de la 2-furil metil cetona (2-FMK)

4.3.1 Estructura y propiedades físicas y químicas

El 2-acetilfurano o 2-furil metil cetona puede ser utilizado como un intermediario en la síntesis farmacéutica, y también puede ser ampliamente utilizado en la industria química y otros campos. Se puede extraer de la perilla, *Perilla frutescens*, una planta del género perilla, que es una hierba anual (Alfa Aesar, s.f.). Entre sus propiedades podemos encontrar las siguientes:

Tabla 1. Propiedades de la 2-FMK

Fórmula	C ₆ H ₆ O ₂	Densidad	1.098 g/cm ³ a 20°C
Peso molecular	110.11 g/mol	Índice de refracción	1.5070
Punto de fusión	27-29 °C	Solubilidad	insoluble en agua
Punto de ebullición	67 °C	Punto de inflamabilidad	71 °C

Fuente: Chemical Database Online, s.f.

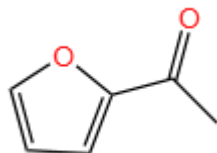


Figura 12. Estructura de la 2-FMK

4.3.2 Actividad biológica

Este compuesto, 2-FMK, ha demostrado poseer actividad antioxidante y actividad antifúngica en un estudio realizado en los aceites y compuestos obtenidos de la planta *Perilla frutescens*. Los resultados de dicho estudio indicaron que todos los compuestos obtenidos de la *Perilla frutescens* presentan cierto rango de actividad antioxidante y antifúngica (Tian et al., 2014)

4.3.2.1 Actividad biológica de chalconas derivadas de la 2-FMK

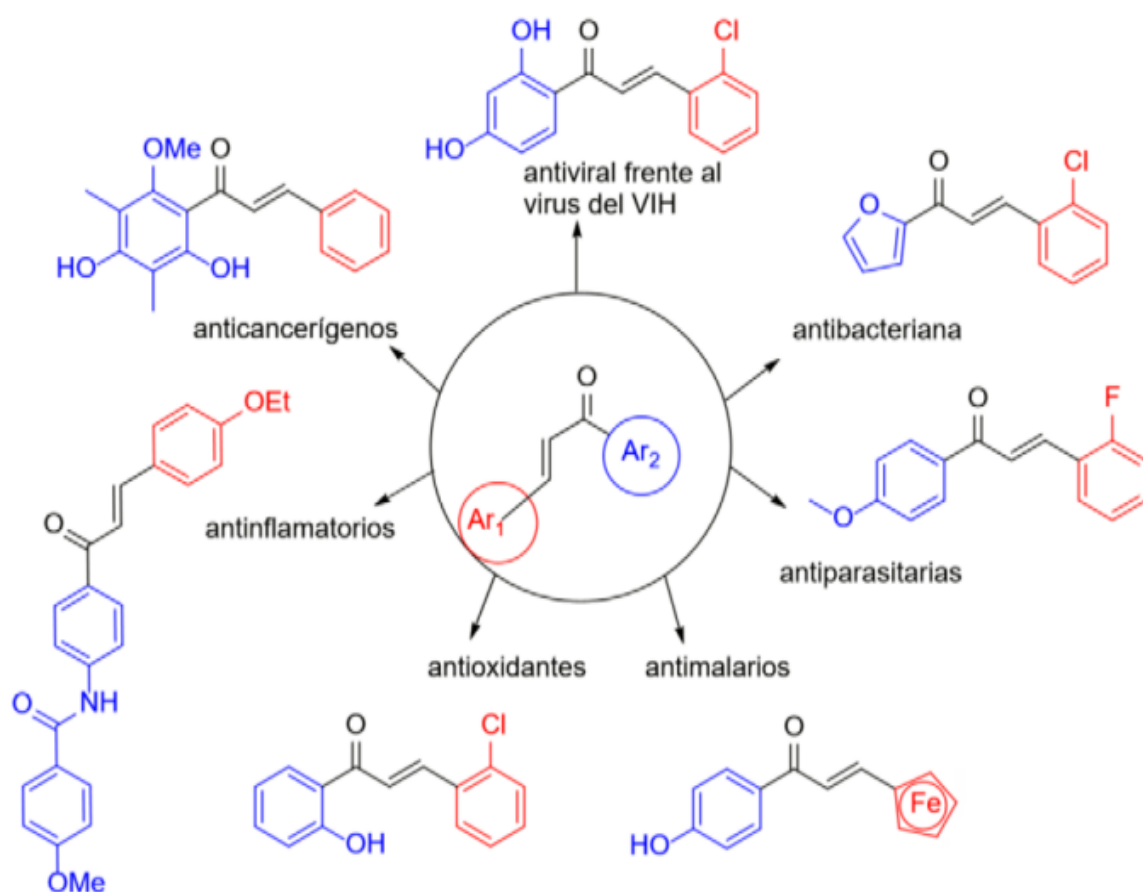
Las chalconas sustituidas con un anillo furilo han demostrado tener actividad antibacteriana según diversas síntesis realizadas. Estos estudios han involucrado la síntesis de chalconas con diferentes anillos furilo, tanto sustituidos como no sustituidos (Karaman et al., 2010).

Se conoce que algunas de las chalconas derivadas de anillos furilo presentan actividad contra bacterias como: *Candida albicans*, *Proteus vulgaris* y *Pseudomonas aeruginosa*. Cuya presencia puede ser un riesgo en unidades de cuidados intensivos, áreas quirúrgicas y dispositivos médicos de hospitales, así como en hogares de ancianos, entre algunos sitios donde la presencia de estas bacterias puede ser mortal. Así también, presentan actividad biológica contra hongos como *Candida albicans*, cuya presencia en hospitales puede implicar un riesgo.

5.

Numerosos informes destacan la amplia gama de actividades farmacológicas de las chalconas (Matos et al., 2015). Por lo tanto, es posible encontrar derivados de chalconas con muchas propiedades útiles, como actividad anticancerígena, antioxidante, antiinflamatoria, como ligandos del receptor de adenosina, antipalúdica, antimicrobiana, anti-VIH o anti-protozoaria, entre otras. Se ha demostrado que la eliminación del sistema carbonilo α,β -insaturado puede obstaculizar sus actividades biológicas, ya que la eliminación de esta funcionalidad las vuelve inactivas o disminuye su actividad (Matos et al., 2015).

Figura 13. Ejemplos de la actividad biológica general que presentan diferentes derivados de chalconas.



Nota: Pascual y González (2018). Ejemplos de chalconas con actividades biológicas. [Figura]. Síntesis de Chalconas: Estructuras privilegiadas en la Síntesis de Heterociclos con Actividad Biológica.

5.1 Técnicas utilizadas para purificación y seguimiento del avance de reacción en síntesis de chalconas.

5.1.1 Recristalización

La recristalización es una técnica de purificación que mejora la calidad de los cristales obtenidos. En la recristalización, los cristales se disuelven en una pequeña cantidad de solvente caliente hasta que se disuelven completamente. Tras filtrar y dejar enfriar lentamente la solución, los cristales se forman de nuevo, esta vez más libres de impurezas. Este proceso puede repetirse varias veces para incrementar la pureza de los cristales (Hunt, s.f, 2023).

5.1.2 Cromatografía en capa fina

La cromatografía en capa fina (TLC, por sus siglas en inglés) es un método de adsorción sólido-líquido que utiliza placas recubiertas con un adsorbente sólido para separar analitos en una muestra. La muestra se aplica en la base de la placa y se desplaza por acción capilar, separándose según su polaridad y la del solvente. La separación se puede visualizar usando técnicas como fluorescencia o luz ultravioleta, y se describe cualitativamente mediante el valor factor de retención (Rf). La TLC es ampliamente utilizada para verificar la pureza y purificar compuestos en múltiples campos, incluyendo farmacéuticos y alimentarios, por su simplicidad, costo-efectividad y alta sensibilidad (Ebere, Obinna & Wirnkör, 2019).

5.2 Técnicas utilizadas para la caracterización de chalconas.

5.2.1 Espectroscopía infrarroja

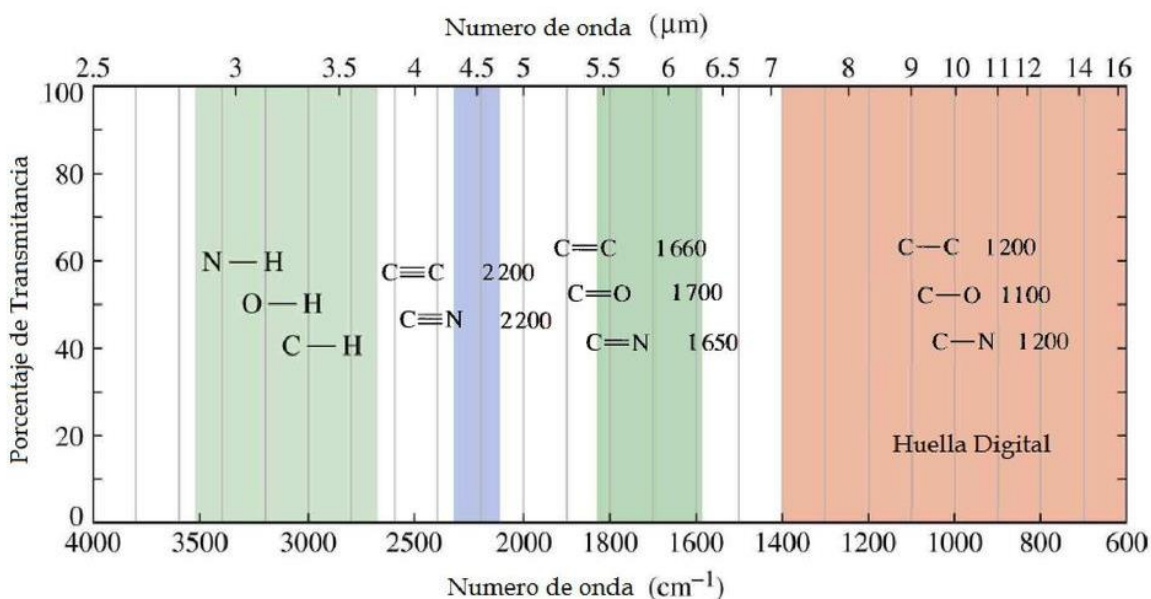
La Espectrometría Infrarroja con Transformada de Fourier (FT-IR, por su nombre en inglés, *Fourier-transform infrared spectroscopy*) es una técnica versátil para la caracterización de compuestos orgánicos. Basada en la interacción de la radiación infrarroja con la materia, esta técnica se puede utilizar para la identificación y caracterización de estructuras químicas.

El espectro de una molécula obtenido a partir de un análisis por este método se encuentra en la región del infrarrojo (IR) medio, entre números de onda de 4000 y 666 cm^{-1} . Las energías de transición correspondientes a cambios en el estado de energía vibracional para muchos grupos funcionales se encuentran en esta región, por lo que la aparición de una banda de absorción en ella puede utilizarse para determinar si existen grupos funcionales específicos dentro de la molécula.

Normalmente hay cuatro regiones de tipos de enlaces que se pueden analizar a partir de los espectros FTIR. Como se muestra en la Figura 14.

En el caso de las chalconas, sus bandas representativas se encuentran entre 300 y 1500 cm^{-1} , ya que en esta región se encuentran patrones de vibración característicos de la molécula en su conjunto, y por lo tanto se pueden utilizar para la identificación (Mohamed, Jaafar, Ismail, Othman & Rahman, 2017).

Figura 14. Regiones de interés del espectro infrarrojo.



Nota: Wade, L.G (2011). Resumen simplificado de las frecuencias de estiramientos IR [Figura].
Química orgánica vol. 1

5.2.2 Cromatografía de gases acoplada a espectroscopía de masas

La cromatografía de gases es una técnica de separación que permite aislar y detectar componentes individuales de mezclas complejas, en la cual se utiliza el tiempo de retención para identificar cada componente, sin embargo, el tiempo de retención puede ser insuficiente para identificar con certeza componentes en mezclas altamente complejas, como las analizadas en cromatografía de gases capilar. Por otro lado, la espectrometría de masas puede identificar sustancias puras con gran precisión, pero tiene dificultades para identificar componentes en mezclas sin separación previa debido a la superposición de espectros.

Por lo tanto, el acoplamiento de ambas técnicas Cromatografía de Gases/Espectrometría de Masas (GC-MS) permite la separación e identificación de mezclas complejas (Bouzán, Gutierrez & Droguet, 2002).

En resumen, para la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas, una mezcla de compuestos inyectada en el cromatógrafo se separa en la columna cromatográfica, permitiendo la elución sucesiva de componentes individuales. Estos componentes se envían al espectrómetro de masas, donde se identifican mediante sus espectros. El espectrómetro actúa como detector cromatográfico al registrar la corriente iónica total (TIC), que muestra los picos cromatográficos. Cada pico gaussiano del TIC representa la concentración de un compuesto, facilitando la identificación y cuantificación de los componentes aislados. (Bouzán, Gutierrez & Droguet, 2002).

5.2.3 Propiedades físicas. Punto de fusión

El punto de fusión indica la temperatura a la que un material sólido se convierte en líquido a presión atmosférica y es útil para determinar la pureza e identificación de compuestos sólidos. Se suele expresar como un rango entre el comienzo y el final de la fusión. Un rango inferior a 5°C de diferencia del punto de fusión teórico del compuesto considerado, sugiere un compuesto puro, mientras que un rango superior a esa medida indica un compuesto mixto o impuro. Sin embargo, las mezclas eutécticas pueden tener un rango de fusión nítido a pesar de ser mezclas. Las impurezas tienden a disminuir el punto de fusión, lo que ayuda a distinguir compuestos puros de mezclas eutécticas. Para identificar sólidos desconocidos, se puede usar la depresión del punto de fusión: combinando la sustancia desconocida con diferentes compuestos conocidos, el punto de fusión mixto puede confirmar si la sustancia es la misma que uno de los compuestos conocidos, lo cual es útil para identificar de manera positiva un sólido desconocido. (Dent, 2006).

6. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

Para la ejecución de la parte experimental propuesta para esta investigación se hizo uso de una metodología en la que se emplearon los reactivos, materiales, equipos y procedimientos detallados a continuación:

6.1 Reactivos

Tabla 2. Reactivos empleados para síntesis de chalconas.

Ítem	Reactivo	Marca
Compuestos carbonílicos		
01	2-furil metil cetona	Sigma Aldrich
02	Acetofenona	Fisher Scientific
03	Benzaldehído	Sigma Aldrich
04	Difenilmetanona	Sigma Aldrich
05	2-hidroxiacetofenona	Merck
06	2-hidroxibenzaldehído	Merck
07	<i>p</i> -anisaldehido	Merck
08	Furfural	J.T. Baker
Disolventes		
09	Acetato de etilo	Merck
10	Hexano	Fisher Scientific
11	Etanol	Merck
Soportes y otros		
12	Alúmina básica	Fisher Scientific
13	Alúmina neutra	Fisher Scientific
14	Yodo	J.T. Baker
15	Sílica gel granular azul, como agente desecante	Merck

Nota 1. La pureza de estos reactivos es calidad síntesis $98\% \pm 1$, dependiendo de la casa comercial y de la disponibilidad de estos.

Nota 2. Los disolventes anteriormente enlistados se emplearon para pruebas de solubilidad, reacción de Claisen-Schmidt, además de otros para la preparación de reactivos soportados y eluyentes para la realización de CCF (TLC).

6.2 Materiales y equipos empleados:

- Placas para CCF (óxido de aluminio 60 F254, neutro) y (sílica gel 60 F254)
- Papel filtro
- Cristalería diversa

- Aparato para punto de fusión análogo, marca Thermo Scientific.
- Horno microondas doméstico LG 850 W.
- Espectrofotómetro infrarrojo (FT-IR), marca Shimadzu, modelo IR Affinity-1S, en pastilla de KBr.
- Cromatógrafo de gases con detector de espectrofotómetro de masas (GC-Masas), marca Perkin Elmer Clarus SQ8S, de ionización por impacto electrónico (EI), con columna capilar 95% dimetilpolisiloxano. 30 m × 0.25 mm ID, df 0.25 μm.

6.3 Reacciones de síntesis de chalconas.

Las ecuaciones mostradas en la Figura 15, representan las reacciones químicas para la formación de las chalconas planteadas en este trabajo. En estas síntesis se emplea la 2-FMK (reactivo 01 de la Tabla 2) con los reactivos carbonílicos respectivamente (reactivos del 02 al 08 de la Tabla 2). En la figura se propone la estructura de las chalconas obtenidas de acuerdo con la caracterización con GC-MS y H^1 RMN.

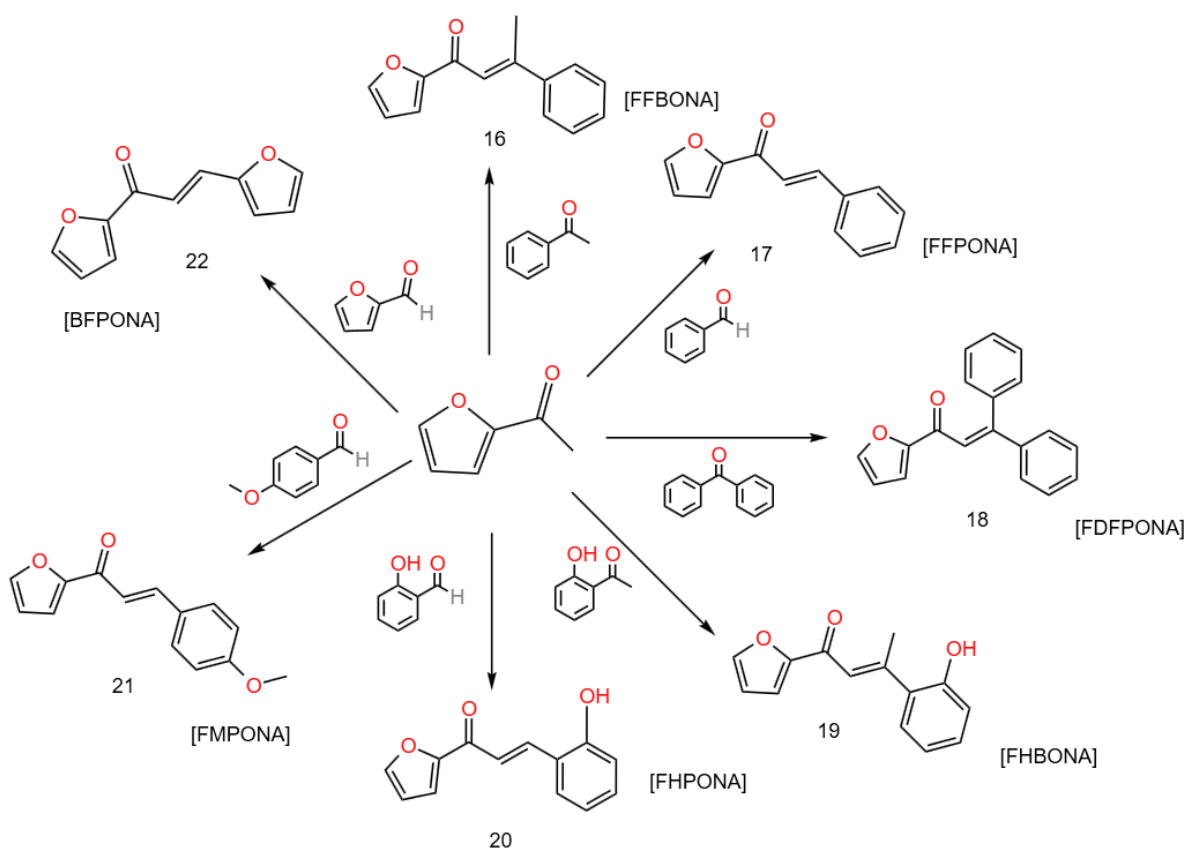


Figura 15. Ecuaciones de síntesis de chalconas obtenidas en este trabajo de investigación, caracterizadas con GC-MS y H^1 RMN, por reacción de la 2-FMK con los compuestos carbonílicos seleccionados.

Tabla 3. Nomenclatura de las moléculas planteadas en las ecuaciones de la Figura 15.

Ítem	Nombre	Abreviatura
16	(E)-1-(furan-2-il)-3-fenilbut-2-en-1-ona	FFBONA
17	(E)-1-(furan-2-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona	FFPONA
18	<i>(E)</i> 1-(furan-2-il)-3,3-difenilprop-2-en-1-ona	FDFPONA
19	<i>(E)</i> -1-(furan-2-il)-3-(2-hidroxifenil)but-2-en-1-ona	FHBONA
20	(E)-1-(furan-2-il)-3-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona	FHPONA
21	(E)-1-(furan-2-il)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona	FMPONA
22	(E)-1,3-bis(furan-2-il)prop-2-en-1-ona	BFPONA

6.4 Metodología para Cromatografía en Capa Fina (TLC)

El avance de las reacciones para la síntesis de chalconas, se monitorearon por cromatografía en capa fina, usando como fase estacionaria cromatofolios de óxido de aluminio neutro 60 F254 Merck, y placas de sílica gel 60 F254 Merck, y una lámpara de luz ultravioleta como revelador.

- 1) Selección y preparación de la fase móvil: se elige un solvente o mezcla de solventes que interactúe con el analito para permitir su desplazamiento o separación a lo largo de la placa.
- 2) Preparación de la muestra: se procede a disolver o suspender la mezcla en un solvente adecuado para obtener la concentración requerida. Aplicar la muestra en la placa por encima de la línea de referencia mediante punteo con tubo capilar.
- 3) Desarrollo de la cromatografía: la placa se coloca en una cámara con la fase móvil, de manera apropiada, permitiendo que la fase móvil ascienda por capilaridad hasta la línea de referencia o cerca de ella, controlando el tiempo de desarrollo.
- 4) Visualización: Antes que el solvente llegue al final de la placa, ésta se retira y marca la posición del frente del solvente. Se usa luz ultravioleta para visualizar los puntos o bandas y se mide la distancia de migración desde la línea de referencia hasta cada punto.
- 5) Se realiza el análisis para el cromatograma obtenido.

6.5 Metodología para identificación de productos

6.5.1 Punto de fusión

- 1) Preparación de la muestra: la cantidad adecuada de la muestra sólida se tritura en un mortero de ágata para obtener un tamaño de partícula homogéneo y fino.
- 2) Colocación de la muestra en el tubo capilar de manera apropiada, procurando introducir una cantidad que permita apreciar la fusión del sólido.
- 3) Determinación del punto de fusión: se inicia el calentamiento y se registra el rango de temperaturas entre el inicio y fusión completa de la muestra.
- 4) Repetición de las mediciones: el proceso se repite con nuevas muestras para obtener resultados precisos y reproducibles.

6.5.2 Análisis por espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR)

- 1) Preparación de la muestra la muestra sólida se pulveriza con un mortero y pistilo hasta obtener un polvo fino y homogéneo. Se realiza la preparación de la pastilla con bromuro de potasio (KBr).
- 2) Preparación de la pastilla: el KBr se pulveriza de la misma manera que la muestra. Luego, se mezcla el compuesto muestra con el KBr en una proporción adecuada para evitar contaminación, usando mortero y pistilo limpios y secos.
- 3) Calibración y ajuste del espectrómetro: el espectrómetro infrarrojo se calibra con una pastilla de KBr pura como patrón de referencia, asegurando precisión y reproducibilidad.
- 4) Análisis en el espectrómetro infrarrojo: se coloca la pastilla con la muestra en el porta muestras del espectrómetro IR, asegurando un buen contacto para óptima transmisión de luz infrarroja.
- 5) Obtención del espectro infrarrojo: se adquiere el espectro infrarrojo de la pastilla y se realiza un barrido en el rango de longitud de onda adecuado para el análisis de las moléculas de interés.
- 6) Interpretación del espectro: mediante la identificación de bandas características.

6.6 Análisis e interpretación de los espectros

6.6.1 Metodología para análisis por Cromatografía de Gases – Espectrometría de Masas (GC – MS)

- 1) Preparación de la muestra: una muestra sólida representativa es disuelta en un solvente apropiado. Se elaboran o ajustan los métodos de cromatografía de gases y espectrometría de masas, de acuerdo con las propiedades de cada compuesto y su masa molar. El análisis se realiza por inyección automática de las muestras disueltas en un solvente adecuado.
- 2) Ajuste de las condiciones para el funcionamiento de los equipos (GC-MS), según las especificaciones del fabricante.
- 3) Proceso de análisis: las muestras disueltas se colocan en el vial adecuado para la inyección. El auto muestreador inyecta la muestra en el GC-MS automáticamente. Se programa el método cromatográfico y el de masas, elaborado para este propósito y se inicia el análisis, modificando condiciones según se necesite.
- 4) Adquisición de datos: durante el análisis, se registran los datos cromatográficos y espectrométricos, como tiempos de retención, espectros de masas e intensidades de iones.
- 5) Procesamiento y análisis de datos los datos adquiridos se procesan con software especializado. Se identifican los componentes presentes en la muestra de acuerdo con la posible ruta de fraccionamiento, propuesta con base en las reglas de fragmentación.

6.6.1.1 Métodos usados para Cromatografía de gases (GC)

Tabla 4. Configuraciones utilizadas para los métodos de GC.

Método GC 1		Método GC 2	
Detector	MS	Detector	MS
Columna cromatográfica	5% fenil – 95% polidimetilsiloxano (30 m x 0.25 mm x 0.25 µm)	Columna cromatográfica	5% fenil – 95% polidimetilsiloxano (30 m x 0.25 mm x 0.25 µm)
Tiempo	47.67 min	Tiempo	35.00 min
Volumen de inyección	4.0 µL	Volumen de inyección	4.5 µL
Temperatura del horno	180 °C	Temperatura del horno	200 °C

6.6.1.2 Métodos usados para Espectrometría de Masas (MS)

Tabla 5. Configuraciones utilizadas para los métodos de MS.

Método MS 1		Método MS 2	
Tiempo	47.67 min	Tiempo	35.0 min
Rango de masas	15 a 230 m/z	Rango de masas	50 a 300 m/z
Energía de ionización	70 eV	Energía de ionización	70 eV

6.7 Metodologías propuestas inicialmente para la síntesis de chalconas.

En la etapa inicial de esta investigación, se hizo uso de dos procedimientos para la síntesis de chalconas: 1) Reactivos soportados en alúmina **neutra**, a temperatura ambiente y asistida por microondas y 2) Reactivos soportados en alúmina **básica**, a temperatura ambiente y asistida por microondas. Los compuestos carbonílicos utilizados fueron: 2-FMK, benzaldehído, acetofenona, 2-hidroxibenzaldehído, 2-hidroxiacetofenona y benzofenona, esperando la obtención de cinco chalconas.

Luego, al pasar por la etapa de ensayos previos y a medida que avanzó la investigación fue necesaria la optimización de los métodos planteados inicialmente. Esto condujo a explorar la modificación de variables como tiempos de agitación, aplicación de calentamiento clásico, la modificación de la potencia del microondas y la utilización de catalizadores. Adicionalmente, se planteó la síntesis de dos compuestos más, estos derivan del furfural y del *p*-anisaldehído. De esta manera entonces, la síntesis de chalconas se realizó mediante una cantidad de métodos mayor a la propuesta inicialmente. Las metodologías aplicadas se muestran de manera resumida en la figura 16.

A continuación, se detallan las metodologías utilizadas y los resultados obtenidos para cada una de estas.

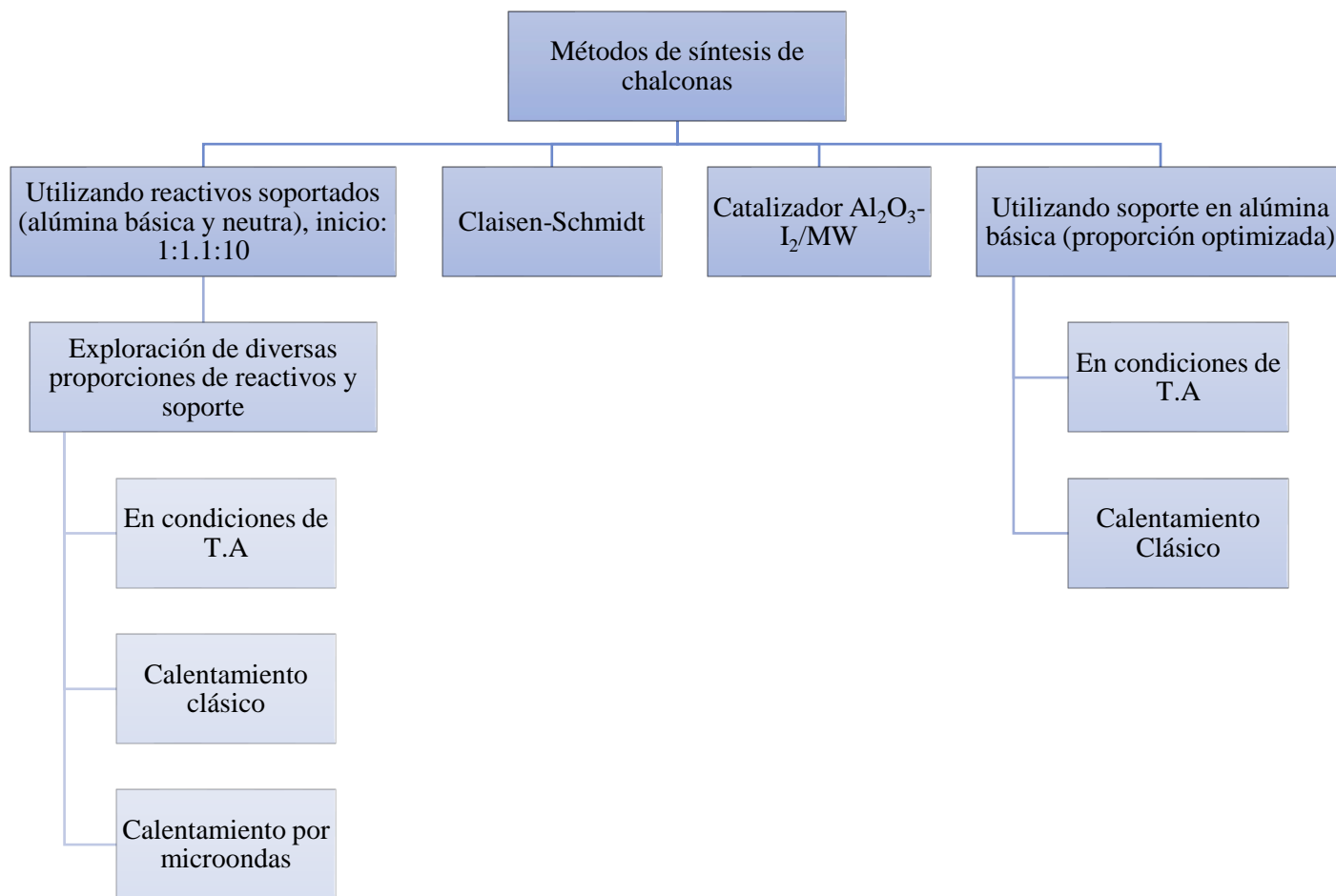


Figura 16. Esquematación de las metodologías de síntesis empleadas durante el desarrollo de la investigación.

6.7.1 Métodos soportados en alúmina básica y neutra

Obtención de chalconas mediante la reacción entre 2-FMK y cada uno de los compuestos carbonílicos incluidos en la Tabla 2 (reactivos 02-08), en la relación molar siguiente: (1:1.1:10), 1 para la 2-FMK, 1.1 para el otro compuesto carbonílico y 10 partes de alúmina neutra, utilizada como soporte. Se repite la misma metodología para la síntesis en alúmina básica.

A manera de ejemplo, se detalla un procedimiento de síntesis por este método para la reacción del compuesto 2-FMK y benzaldehído.

Procedimiento: En un mortero se mezclan los reactivos, en la relación molar mencionada, 0.5 g de 2-FMK, 0.51 mL de benzaldehído y 4.630 g de alúmina. Se agita con el pistilo por 5 min, luego se deja en reposo a temperatura ambiente por 72 horas. Se controla el avance de la reacción por TLC, utilizando solvente o mezcla de disolventes apropiada, como fase móvil de desarrollo. La mezcla de reacción se extrae posteriormente con al menos tres porciones de un disolvente adecuado.

6.7.2 Método soportado en alúmina y con calentamiento por microondas

Para la obtención de las chalconas con este método, se hizo uso del procedimiento empleado en 5.7.1. Con la variante de realizar la reacción, mediante calentamiento asistido por microondas.

Procedimiento: En un mortero se mezclan los reactivos, en la relación molar mencionada, 0.5 g de 2-FMK, 0.51 mL de benzaldehído y 4.630 g de alúmina. Se agita con el pistilo por 5 min, luego la mezcla de reacción se coloca dentro del microondas doméstico y se irradia durante 3.5 minutos a máxima potencia. La mezcla de reacción se extrae posteriormente con al menos tres porciones de un disolvente adecuado.

6.8 Resultados obtenidos a partir de las metodologías propuestas inicialmente para la síntesis de chalconas

A partir de la implementación de las metodologías iniciales, se obtuvieron resultados preliminares, observándose indicios de la formación de chalconas, como evidencias de conversión a productos, a nivel de TLC.

Se estableció la formación de producto, con la dificultad que en esta etapa de la investigación no fue posible separar compuestos para completar otros análisis. No obstante, los hallazgos de estas síntesis preliminares posibilitaron realizar ajustes a los procedimientos originales y continuar con la indagación para la conversión a los compuestos de interés.

6.8.1 Resultados de los métodos soportados en alúmina básica y neutra

Utilizando los soportes, alúmina básica y neutra, se realizó una cantidad considerable de pruebas. Sin embargo, solamente se observó formación de chalcona, en el caso del compuesto FHPONA, usando tanto alúmina básica como neutra. La formación de producto se verificó como una reacción rápida, ya que momentos después de mezclar los reactivos se observa cambio de color en la mezcla de reacción, de color beige a amarillo intenso, y al pasar los días se torna anaranjado (Figura 17).

Además, se realizó el seguimiento del avance de las reacciones mediante la TLC para el grupo de las cinco síntesis. A excepción de FHPONA, los resultados de TLC mostraron solamente la presencia de los reactivos en las mezclas de reacción.

Debido a estos resultados, se extrajo de la síntesis del compuesto FHPONA, utilizando porciones de etanol en caliente. El líquido resultante se evaporó hasta obtener un sólido, este producto se recrystalizó para obtener el compuesto puro (Figura 18).

Para los compuestos obtenidos en las síntesis del compuesto FHPONA, se determinó los rendimientos para estas síntesis. El rendimiento del producto obtenido fue de 14.14% para FHPONA en medio neutro, y de 17.07% para FHPONA en medio básico.



Figura 17. Coloración de la mezcla de reacción de la síntesis de FHPONA usando soporte en alúmina básica y neutra, después de tres días.



Figura 18. Sólidos obtenidos de las síntesis de FHPONA utilizando soporte en alúmina básica (derecha) y neutra (izquierda).

6.8.2 Resultados del método soportado en alúmina con calentamiento por microondas

Como resultado de realizar las síntesis asistidas por microondas, en las mezclas de reacción, se observaron distintas tonalidades, desde color amarillo hasta café (Figura 19). Los análisis por TLC mostraron la presencia de los reactivos (en una proporción mayor) y de varios productos para cada una de las síntesis, a excepción de la FDFPONA, que solamente se observaron las bandas correspondientes a los reactivos.

A partir de los hallazgos anteriores, se procedió a extraer los productos de la matriz de reacción, utilizando etanol caliente para comprobar la conversión a chalcona en las síntesis realizadas. Posteriormente, se analizó cada producto mediante GC-MS. Mediante el análisis de los resultados obtenidos por GC-MS, se determina que se ha logrado la formación de varias de las chalconas esperadas (FFBONA, FFPONA y FHPONA), en porcentajes bajos, según el análisis de áreas realizado. Además, se evidencia la formación de productos secundarios en proporciones mayores a las de las chalconas. Debido a lo expuesto anteriormente, no fue posible obtener una cantidad apreciable de productos de estas síntesis para complementar los análisis de caracterización de los compuestos.

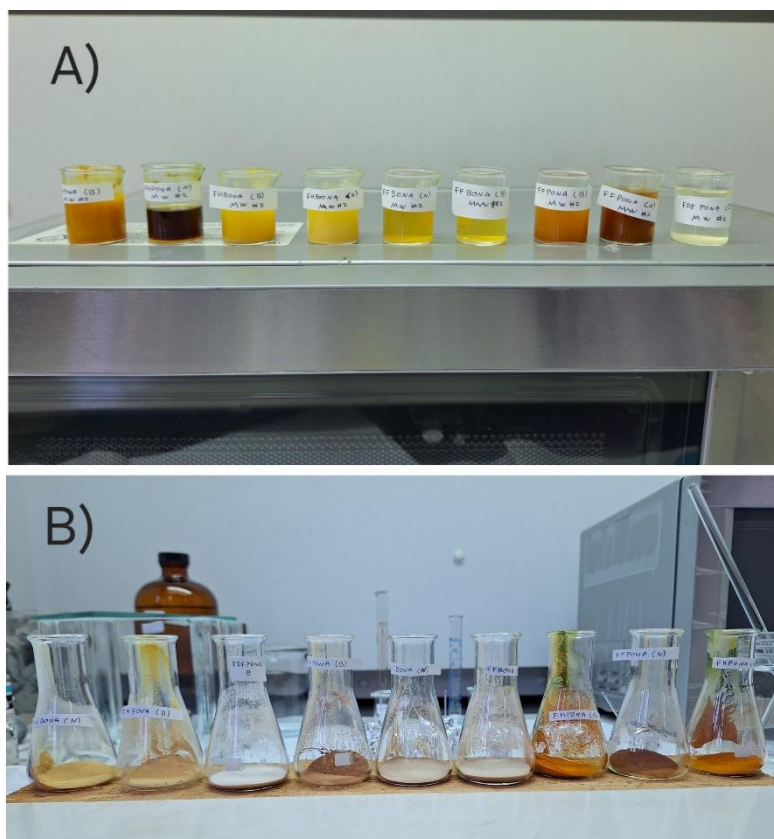


Figura 19. A) coloraciones expuestas por las soluciones extraídas de los soportes de las síntesis irradiadas en el microondas B) coloración de los soportes de alúmina básica y neutra luego de ser irradiadas en el microondas

6.9 Métodos variando las proporciones de reactivos soportados en alúmina básica y neutra.

Para mejorar los resultados obtenidos en la etapa anterior de esta investigación, se consideró necesario explorar otras metodologías para la obtención de compuestos, con rendimientos y pureza más altos.

Se realizaron cambios en la proporción de reactivos y soporte para procurar la conversión a las chalconas de interés. Se experimentó con diferentes proporciones de reactivos y soporte.

Las variaciones en las proporciones exploradas fueron en el rango de: 1 y 1.5 para la 2-FMK y el reactivo carbonilo correspondiente, y entre 10 y 5 para el soporte alúmina.

Estas variantes en los rangos de proporciones expuestos anteriormente se realizaron aplicando los procedimientos presentados en el inciso 5.7.1, donde fue detallada la metodología para realizar las síntesis soportadas en alúmina básica y neutra a temperatura ambiente y con calentamiento por microondas. Estas variaciones se aplicaron para la síntesis de las cinco chalconas propuestas originalmente.

6.9.1 Soporte en alúmina básica aplicando calentamiento clásico

Con base en los resultados obtenidos al realizar las síntesis de chalconas, a temperatura ambiente, para propiciar la formación de los productos de interés, se eligió aplicar calentamiento clásico en las síntesis soportadas en alúmina. Como ejemplo de esta metodología, se presenta la síntesis entre la 2-FMK y el benzaldehído, según se detalla a continuación:

En un mortero se mezclan 0.42 g de 2-FMK, 0.26 mL de benzaldehído y 2.55 g de alúmina, cantidades correspondientes con la relación molar anteriormente mencionada. Se agita con el pistilo por 5 min, luego la mezcla de reacción se transfiere a un balón de fondo redondo, y se calienta a reflujo, con agitación y se mantiene estas condiciones a una temperatura de aproximadamente 75 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se extrae posteriormente con al menos tres porciones de un disolvente adecuado. Este procedimiento se aplicó para la síntesis de todas las chalconas propuestas.

6.9.2 Soporte en alúmina básica adicionando agua

Debido a la función conocida del agua en la reacción de condensación aldólica, se decide incorporar al sistema una pequeña cantidad de agua para promover la formación de las chalconas.

Siguiendo el procedimiento planteado en el inciso 5.8.1, variando únicamente en la adición de 0.5 mL de agua destilada, después de haber realizado la mezcla. A continuación, se homogeniza la mezcla de reacción con el pistilo y se procede a dejar la mezcla en reposo a temperatura ambiente durante 72 horas.

6.9.3 Soporte en alúmina básica con variación del tiempo de agitación y calentamiento clásico

Se aumentó el tiempo de agitación para la preparación del reactivo soportado, 2-FMK en alúmina. Manteniendo una proporción 1:1.2.10, y utilizando alúmina básica. Este cambio se realizó con el objetivo de mejorar la dispersión de la 2-FMK en el soporte sólido para asegurar una mejor distribución e interacción entre los reactivos soportados. A continuación, se detalla el procedimiento de síntesis para la reacción entre 2-FMK y benzaldehído, a manera de ejemplo:

En un mortero se mezclan 0.55 g de 2-FMK y 5.095 g de alúmina básica, luego a la mezcla se aplica agitación magnética durante un tiempo, en el rango de 15 a 30 minutos. Seguidamente se añaden 0.61 mL de benzaldehído, que se incorporan agitando con el pistilo. La mezcla de reacción se tapa y se deja en reposo durante 72 horas. Posteriormente, se extrae con al menos tres porciones de un disolvente adecuado.

Adicionalmente a la modificación incorporada del tiempo de agitación, se realizaron las reacciones para la obtención de chalconas, aplicando calentamiento clásico para las síntesis soportadas en alúmina. Se emplea el mismo procedimiento utilizado el inciso 5.9.2 para el calentamiento clásico de las mezclas de reacción.

6.10 Resultados de los métodos variando las proporciones de reactivos soportados en alúmina básica y neutra

Mediante los resultados obtenidos, a partir de las modificaciones realizadas para procurar la conversión a chalcona, se evidencia que aún no se logran obtener buenos rendimientos y es difícil aislar producto puro, debido a que son obtenidas mezcla de reactivos y productos, confirmado por cromatografía en capa fina y cromatografía de gases, acoplado a espectrometría de masas.

6.10.1 Resultados de las variaciones de proporción de reactivos y soporte

Los resultados obtenidos al implementar estas variaciones son similares a los obtenidos para las metodologías realizadas inicialmente. Es decir, solamente se verificó la formación del compuesto FHPONA al aplicar procedimientos con reactivos soportados en alúmina, tanto básica como neutra, a temperatura ambiente; mientras que con calentamiento por microondas se observó la formación de algunas chalconas y subproductos no deseados.

Las TLC de las síntesis a T.A evidenciaron la formación de FHPONA en alúmina básica y neutra, mientras que para las demás síntesis solamente se observó presencia de bandas correspondientes a los reactivos de partida. Para el caso de las síntesis calentadas por M.W se observaron las bandas correspondientes a los reactivos (en proporciones mayores), y la formación de varios subproductos en proporciones minoritarias.

6.10.2 Resultados del soporte en alúmina básica aplicando calentamiento clásico

Los resultados fueron muy similares a los de los métodos soportados en alúmina básica y neutra a temperatura ambiente, ya que el análisis por TLC mostró solamente la presencia de bandas correspondientes a los reactivos, en la mayoría de los casos. Para los compuestos FHPONA y FFPONA se observaron bandas correspondientes a productos, pero en proporciones muy pequeñas.

6.10.3 Resultados del soporte en alúmina básica adicionando agua

Esta metodología se aplicó para la síntesis de las chalconas FHPONA y FDFPONA, debido a que estos compuestos no se habían obtenido, con ninguna de las variantes de síntesis presentadas a este nivel de la investigación.



Figura 20. Montaje de FHBONA en alúmina básica adicionando agua.

Los resultados no fueron favorables, aun cuando las mezclas de reacción se dejaron en reposo durante una semana aproximadamente. Los productos obtenidos, a partir de la extracción de las mezclas de reacción y analizados por TLC revelaron solamente la presencia de las bandas correspondientes a los reactivos de partida.

6.10.4 Resultados del soporte de alúmina básica con variación del tiempo de agitación y calentamiento clásico

Al aumentar el tiempo para la preparación del reactivo soportado, 2-FMK en alúmina, se obtuvieron mejores resultados para las síntesis de FHPONA y FFONA, observándose evidencias de reacción, cambios en la coloración de la mezcla de reacción, de naranja a amarillo. Esta metodología se aplicó nuevamente para los compuestos FFONA y FFPONA y aproximadamente 30 minutos después de comenzar el calentamiento se observan cambios de color en la mezcla de reacción, coloración más anaranjada.

A partir de las mezclas de reacción para las síntesis de los compuestos FHPONA, FFONA y FFPONA, se extraen los productos utilizando etanol caliente. Después de la evaporación del disolvente, se obtiene producto sólido, únicamente para el compuesto FHPONA, ya que para las demás síntesis solamente se obtienen mezclas viscosas.

Los resultados obtenidos permitieron avances importantes pues al ser más evidentes los cambios de coloración, orientan para continuar incorporando modificaciones adicionales en las condiciones de síntesis, tales que permitan mejorar los resultados.

6.11 Metodología empleando el catalizador Alúmina-Yodo

6.11.1 Preparación y aplicación del catalizador

El catalizador se prepara con 0.20 mmol de yodo por cada gramo de alúmina. El yodo se disuelve en aproximadamente 2 mL de acetona, esta solución se agrega al soporte y se aplica agitación magnética durante 30 minutos. El exceso de solvente se elimina por evaporación.

Para la obtención de chalconas mediante la reacción entre cada uno de los compuestos carbonilos mencionados en la Tabla 2, en relación molar de 1:1.1 (1 para la 2-FMK y 1.1 para el otro compuesto carbonilo), y en relación de masa 1:2 (1 para la 2-FMK y 2 partes del catalizador).

A continuación, se detalla esta metodología de síntesis para la reacción entre la 2-FMK y benzaldehído como ejemplo de ejecución. Para las síntesis con los demás compuestos carbonilo, se llevan a cabo únicamente modificando las cantidades de reactivos según las mismas relaciones molares y de peso.

En un mortero se mezclan en la relación molar antes declarada, 0.1 g de 2-FMK, 0.11 mL de benzaldehído y 0.2 g de catalizador. Se agita con el pistilo hasta homogenizar la mezcla, luego esta se transfiere a un Erlenmeyer y se coloca en el microondas. La mezcla se irradia a máxima potencia durante 3.5 minutos. La mezcla de reacción se extrae posteriormente con al menos tres porciones de un disolvente adecuado. Los tiempos de reacción pueden variar, de un compuesto a otro, dependiendo

de las evidencias de reacción observadas. Esta metodología se aplica tanto para el catalizador neutro, como para el básico.

6.12 Resultados de la metodología del catalizador de alúmina-yodo

El catalizador, yodo-alúmina, en medio neutro y básico fue utilizado para realizar una cantidad considerable de ensayos, debido a que los resultados obtenidos para algunos compuestos no eran reproducibles y las evidencias de reacción no permanecían en el tiempo. No fue posible aislar compuestos, debido a que se obtuvo un producto de consistencia viscosa, a partir del cual no fue posible aislar producto sólido. Los productos resultantes fueron mezclas de compuestos.

Para los compuestos FHPONA, FFONA y FFONA, el análisis por TLC mostro, aparentemente la presencia de las chalconas, ya que se observaron bandas o manchas con colores característicos de chalconas (color amarillo). En los cromatogramas se observaron R.F distintos a los de los reactivos. Complementariamente, los productos de estas síntesis se analizaron mediante GC-MS, observándose picos cromatográficos diferentes a los de los reactivos, al analizar los espectros de masas, correspondiente a estos picos, se observaron posibles iones moleculares, coincidentes con las moléculas esperadas.



Figura 21. Síntesis de FFONA (izquierda) y FFONA (derecha) utilizando catalizador básico, luego de ser irradiadas en el microondas.

Se continuó trabajando estas síntesis, probando con otras modificaciones, variando proporciones de reactivos. Sin embargo, los resultados fueron los mismos y no se logró obtener productos sólidos en estas pruebas.

Debido a los resultados obtenidos y las diferencias encontradas en los productos, utilizando distintas metodologías para la síntesis del compuesto FHPONA, se realizó una comparación entre resultados, lo que permitió determinar que no se trata del mismo compuesto, ya que los R.F observados para los compuestos eran diferentes. Esta evidencia, junto con las encontradas por los análisis GC-MS permitió esclarecer los resultados y poder concluir al respecto.

6.13 Metodología de referencia: síntesis de Claisen-Schmidt

A continuación, se describe la metodología general que se aplicó para la realización de las síntesis a través del método de Claisen-Schmidt:

En un balón se añaden 10 mmol de 2-FMK y 10 ml de etanol 96 ° para disolver la 2-FMK. Una vez disuelta la 2-FMK, el sistema se coloca en baño de hielo. Luego se añaden 7 ml de NaOH 2.5 M frío; esta mezcla se agita durante 30 minutos. A continuación, se añaden 10 mmol del carbonilo correspondiente. Esta mezcla se mantiene en agitación durante 2 horas. Se mezcla, filtra y se recoge el sólido resultante.

6.14 Resultados de la síntesis de Claisen-Schmidt

Como resultado se obtienen mezclas de reacción de colores muy oscuros, no se observaron colores característicos de chalconas (amarillo, anaranjado o rojo claro). A pesar de esto, se procedió a filtrar al vacío para verificar los resultados de las síntesis. Se observaron cristales en forma de agujas, de un tono rojizo oscuro en los casos de FFPONA, FFBONA y FHBONA. Sin embargo, al realizar pruebas de solubilidad se observó que los sólidos obtenidos son solubles en agua. Por lo que, no corresponden a chalconas, sino posiblemente sales.



Figura 22. Apariencia de las síntesis de Claisen-Schmidt al momento del filtrado al vacío.

Para los casos de FHBONA y FFPONA se obtuvieron sólidos negros (con apariencia de carbón). Estos sólidos son insolubles en agua, por lo que se colectan, se secan y posteriormente se les toma el punto de fusión. Al tomar el punto de fusión se observa que estos sólidos no se funden, ya que se llevaron hasta los 250 °C aproximadamente.

Finalmente, para los casos de la FDFPONA, BFPONA y FMPONA, no se obtuvo producto para estas síntesis.



Figura 23. Apariencia de los sólidos obtenidos de las síntesis de FHBONA y FFHONA mediante Claisen-Schmidt.

6.15 Metodología final usando reactivos soportados en alúmina básica

El procedimiento que se describe a continuación constituye las mejores condiciones para la síntesis de chalconas, propuesta en esta investigación con este grupo de compuestos. El procedimiento utiliza reactivos soportados en alúmina básica, incrementando la proporción de los compuestos carbonílicos manteniendo constante la proporción de la 2-FMK y aumento del tiempo de agitación para la preparación del reactivo soportado.

Además de los compuestos carbonilos ya utilizados se emplearon otros dos compuestos carbonilos, no considerados inicialmente: *p*-anisaldehído y 2-furaldehído, aumentado el número, de cinco a siete chalconas.

A continuación, se detalla este procedimiento de síntesis para la reacción entre el compuesto 2-FMK y benzaldehído, como ejemplo de ejecución:

En un mortero se mezclan 0.55 g de 2-FMK y 2.55 g de alúmina básica, luego se aplica a la mezcla agitación magnética, durante 30 minutos. Pasado el tiempo de agitación, se añaden 0.77 mL de benzaldehído, que se incorporan a la mezcla de reacción, agitando con el pistilo durante aproximadamente 30 segundos. La mezcla de reacción se cubre y se deja en reposo durante 72 horas. Posteriormente, se extrae con al menos tres porciones de un disolvente adecuado.

6.16 Resultados de la metodología final usando reactivos soportados en alúmina básica

Desde los inicios de la implementación de la metodología ajustada, se observaron mejoras en los resultados, iniciando con las síntesis para la obtención de las chalconas FMPONA y BFPONA. Las mejoras logradas fueron mediante observación de: cambios rápidos de color de la mezcla de reactivos soportados, y al analizar la mezcla de reacción mediante TLC se observaron bandas correspondientes a los reactivos y debajo de estos se logró visualizar la presencia de bandas correspondientes a productos.

A partir de estos resultados, se extrae de la mezcla de reacción, usando como disolvente etanol caliente. Como producto se obtiene una sustancia sólida, en ambas síntesis, siendo mucho mayor la cantidad del compuesto BFPONA que de FMPONA (figura 26). Por lo que solamente se procede a recristalizar el sólido de la BFPONA (figura 27).



Figura 24. Sólidos obtenidos al evaporar el solvente de las síntesis de FMPONA (izquierda) y BFPONA (derecha).



Figura 25. Aspecto del sólido de recristalización obtenido para la BFPONA.

Con base en los resultados de la implementación de la metodología ajustada, se determina aplicar calentamiento clásico (planteado en el inciso 5.9.2) para la síntesis de FMPONA. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas, luego se extrae con etanol caliente y posteriormente se elimina el solvente. Al evaporar el solvente se observa una mayor cantidad de sólido, por lo que se procede con la recrystalización para este compuesto.

Debido a los buenos resultados para los compuestos BFPONA y FMPONA, se procedió a aplicar esta metodología a la síntesis de FFPONA, obteniéndose también un producto sólido que se recrystalizó. Se continúa con la aplicación de esta metodología con las demás síntesis de chalconas.

Los resultados alcanzados con las dos chalconas antes mencionadas, se reproducen para los compuestos: FFBONA, FFPONA y FHBONA; ya que, mediante la extracción con etanol caliente, seguido de la evaporación del solvente, se obtuvo productos de consistencia sólida en cantidades adecuada para la recrystalización y determinación de rendimientos. (figura 29).

Los sólidos recrystalizados de **FFBONA, FFPONA, FHPONA, FMPONA y FMPONA** se analizaron por GC-MS. Los resultados de estos análisis muestran que los productos están puros para los casos de BFPONA, FMPONA y FFPONA.

Para la FFBONA se observa la presencia de dos picos cromatográficos. El pico mayoritario es el correspondiente a la FFBONA, mientras que el pico minoritario corresponde a la formación de un subproducto.

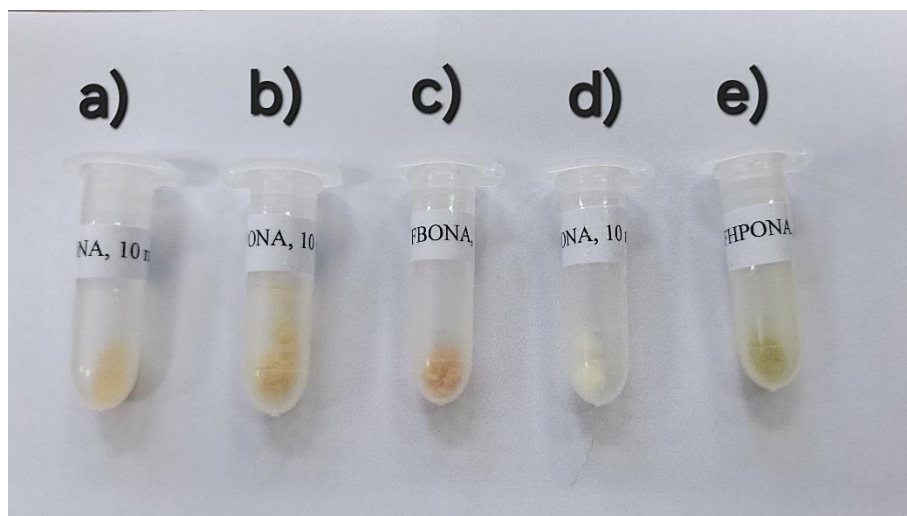


Figura 28. Sólidos recrystalizados obtenidos para la metodología adoptada. a) BFPONA, b) FMPONA, c) FFBONA, d) FFPONA y e) FHPONA

En el caso de la FHPONA también se observan dos picos, uno de los cuales corresponde a la chalcona y otro que posiblemente sea un isómero de esta.

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

7.1 Análisis de los datos de GC-MS y FT-IR de la metodología final

A continuación, se presentan los análisis para los compuestos, aplicando el procedimiento mencionado en el inciso 5.18 del apartado de metodología, se obtuvieron productos sólidos, a partir de la recristalizados de las síntesis para BFPONA, FMPONA, FFBONA, FFPOA y FHPONA. Estos sólidos se analizaron mediante las técnicas de GC-MS y FT-IR.

En la obtención de cromatogramas y espectros que proporcionen información para la identificación de los compuestos, fue necesario ajustar una serie de parámetros, tanto en cromatografía de gases, como espectrometría de masas. Para ello, fue necesario tomar como base las aplicaciones que indica que en el equipo utilizado, es posible analizar mediante estas técnicas acopladas, compuestos volátiles, semivolátiles y no volátiles.

Para los cromatogramas obtenidos, se realizó el análisis de áreas de los picos obtenidos. Con el objetivo de saber el porcentaje que le corresponde a cada uno de los picos en los cromatogramas, de acuerdo con la ecuación:

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

Los resultados obtenidos de estos análisis para cada uno de los compuestos se presentan a continuación.

7.1.1 Análisis para (E)-1,3-bis(furan-2-il)prop-2-en-1-ona (BFPONA)

7.1.1.1 Resultados de GC-MS

En el cromatograma se aprecia la presencia de solamente un pico cromatográfico con tiempo de retención en 18.60 minutos. Se puede descartar que este pico corresponda a alguno de los reactivos, debido a que estos presentan tiempos de retención, entre los 7 y 15 minutos con este método.

Luego, al haber identificado el pico de la chalcona se aplica la ecuación de normalización de áreas para el área correspondiente al pico cromatográfico con tiempo de retención de 18.60 minutos se obtiene el siguiente dato:

$$A = \frac{406329280}{427729338} \times 100$$

$$A = 95.00 \%$$

El porcentaje de BFPONA en la muestra corresponde a un 95.00%.

Además, al observar el espectro de masas correspondiente a este pico cromatográfico, se aprecia que el ion molecular presenta un valor de 188 m/z , que corresponde a la masa molar del compuesto BFPONA.

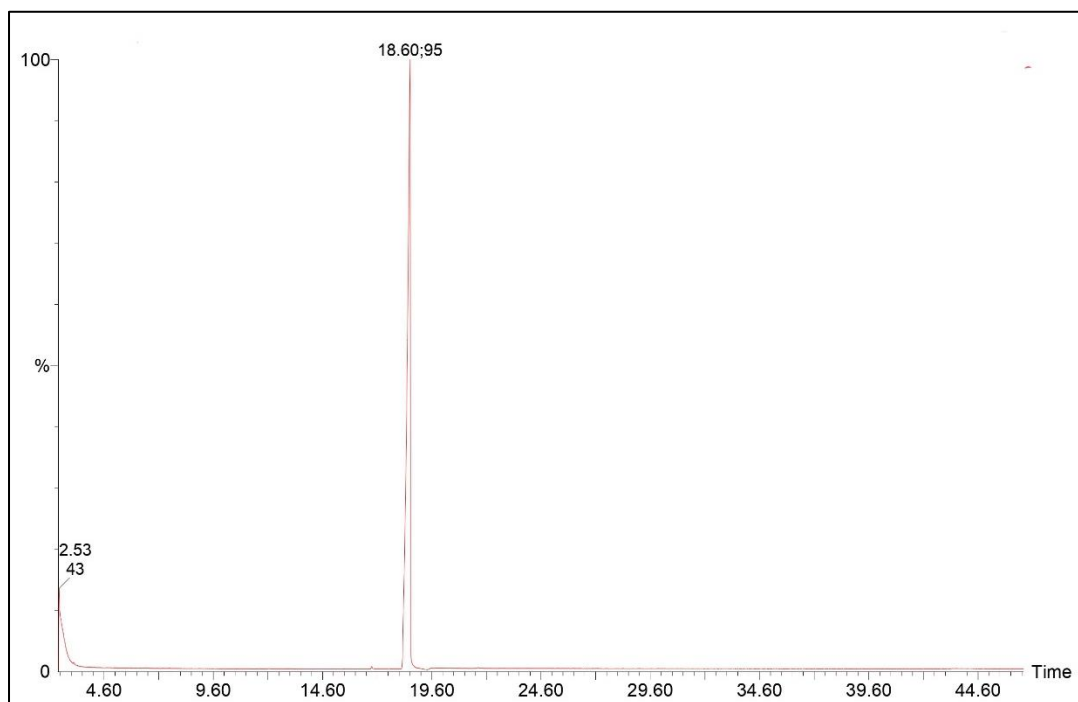


Figura 29. Cromatograma para BFPONA, dónde se observa su único pico cromatográfico, aplicando GC-MS.

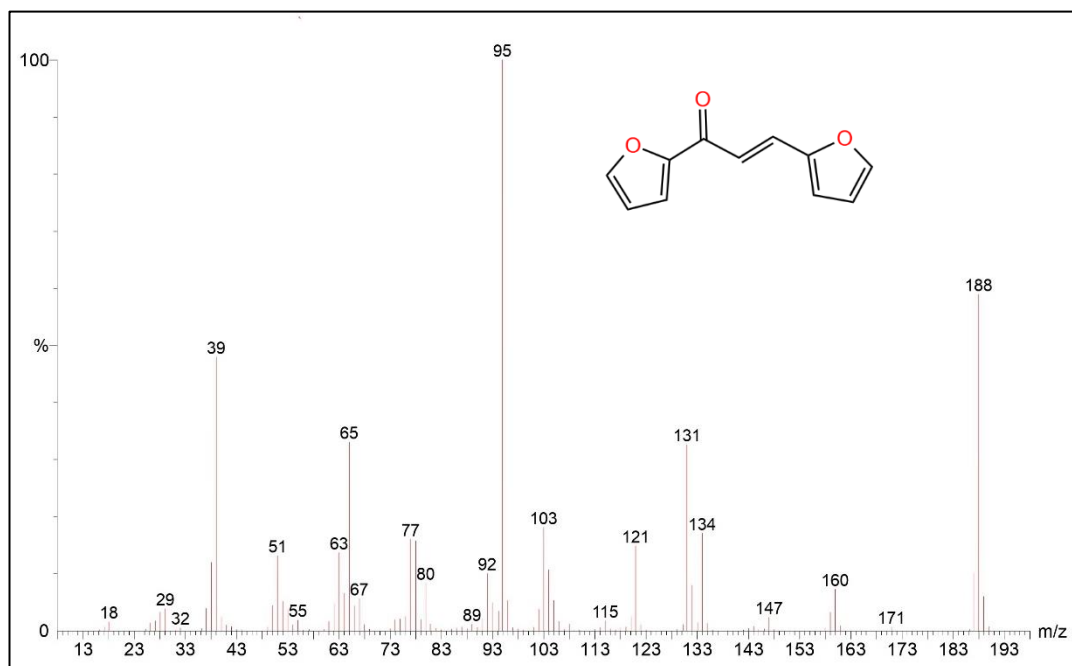


Figura 26. Espectro de masas del único pico cromatográfico de BFPONA, aplicando GC-MS.

Tabla 6. Estructuras de los fragmentos representativos de la BFPONA

m/z= 188	m/z= 121	m/z= 95	m/z= 93	m/z= 67	m/z= 39

Los valores de m/z para los picos, observados en el espectro de masas, que se presentan en la tabla 7, con su correspondiente fragmento, son consistentes con los patrones de fragmentación para el compuesto BFPONA. Estos resultados, orientan sobre la identidad del compuesto y la validez del método de síntesis empleado. Además, la concordancia en los patrones de fraccionamiento sugiere que no se produjeron impurezas significativas durante el proceso de síntesis, lo que subraya la pureza de los compuestos obtenidos.

7.1.1.2 Resultados de FT-IR

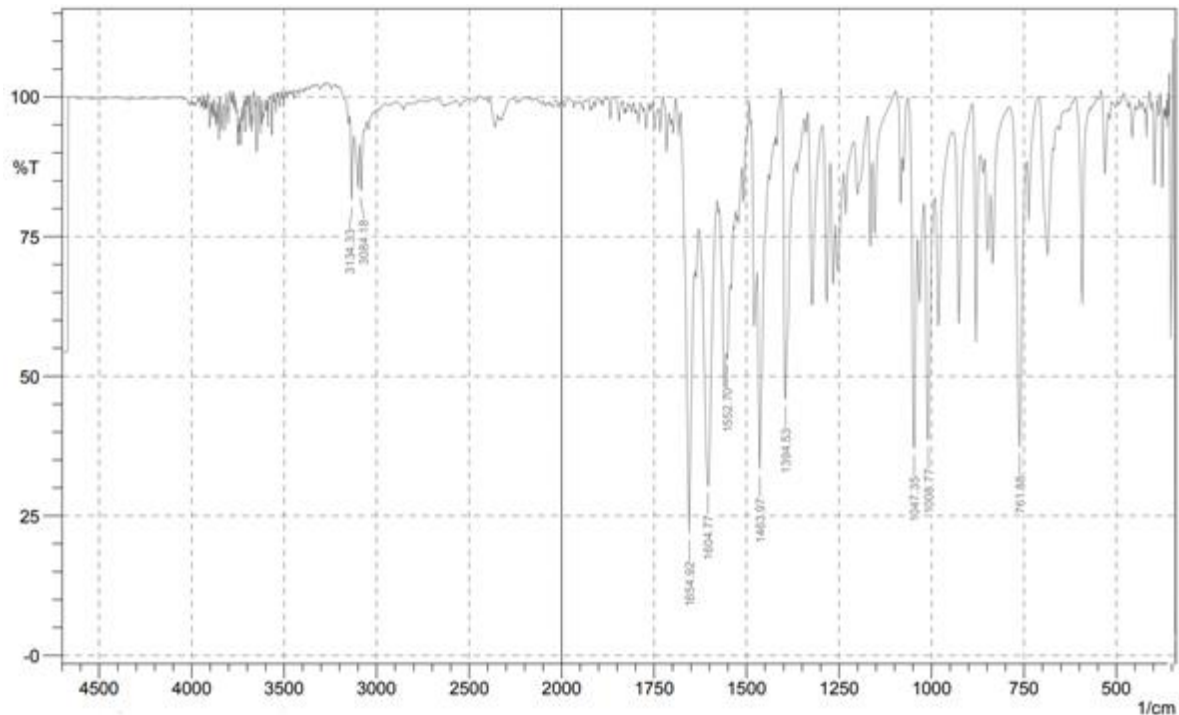


Figura 31. Espectro infrarrojo de BFPOA.

IR (KBr) V: 3100-3050 (C-H Ar), 1700-1650 (C=O), 1650-1600 (C=C), 1150-1050 (C-O-C Ar), 900-700 (C-H Ar) cm^{-1} .

En este espectro podemos apreciar bandas características de las chalconas en 1654 y 1603 cm^{-1} . Estas bandas corresponden al enlace C=O de una cetona α , β - insaturada acíclica y al enlace C=C *trans*-disustituído, respectivamente. Además, se aprecia la presencia de bandas de estiramiento de los enlaces C-H aromático en la región de 3100-3000 cm^{-1} , y del enlace C-O-C representativo del enlace éter del grupo furilo, en la región de 1150-1050 cm^{-1} .

7.1.2 Análisis para (*E*)-1-(furan-2-il)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (FMPONA)

7.1.2.1 Resultados de GC-MS

Para este compuesto, en el cromatograma se observa solamente un pico cromatográfico, a un tiempo de retención de 24.26 minutos, pudiéndose descartar que se trate de la presencia de reactivos en la muestra.

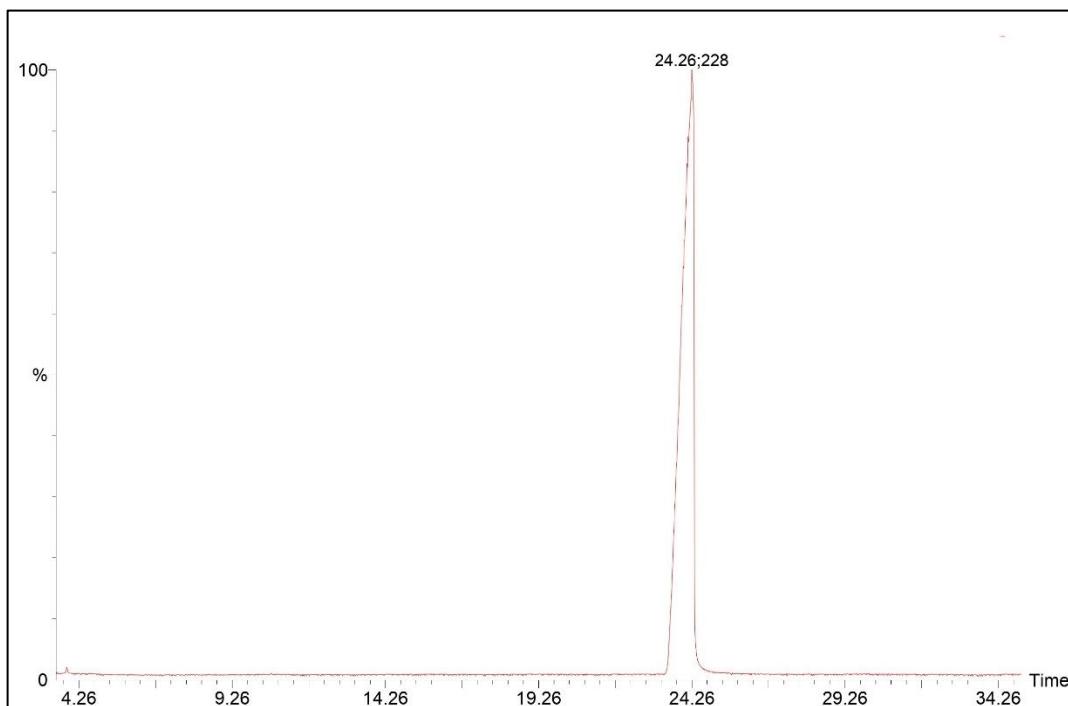


Figura 32. Cromatograma de la FMPONA recristalizada, aplicando GC-MS.

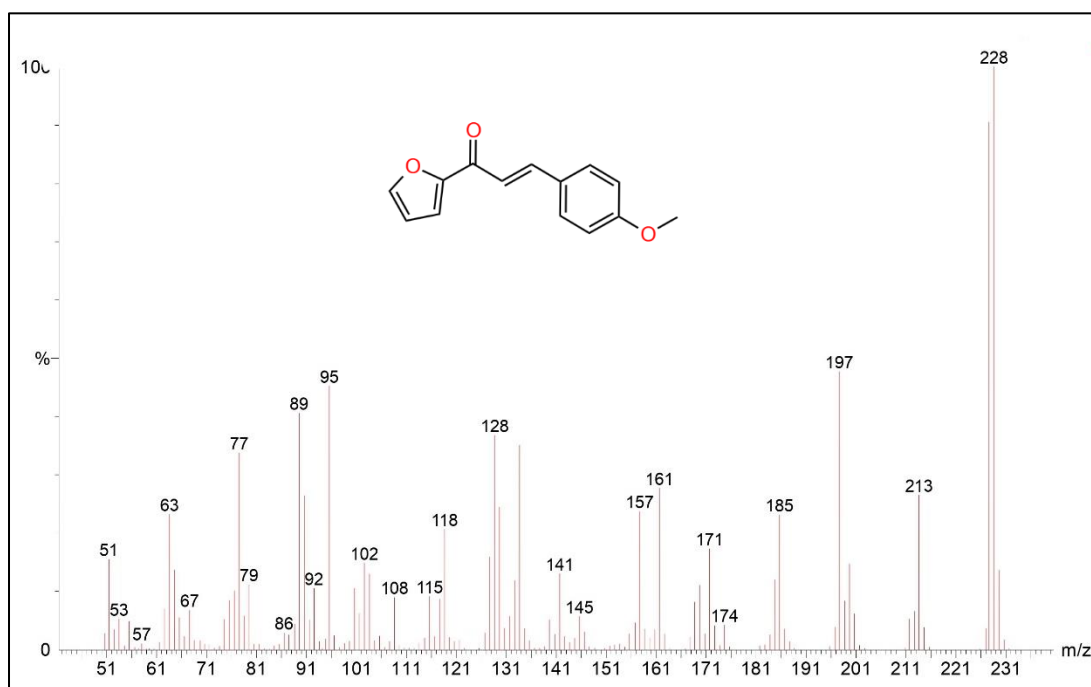


Figura 33. Espectro de masas correspondiente al único pico cromatográfico del análisis de FMPONA, aplicando GC-MS.

Después de haber identificado el pico de la chalcona, se aplica la ecuación de normalización de áreas para el área correspondiente al pico cromatográfico con tiempo de retención de 24.60 minutos se obtiene el siguiente dato:

$$A = \frac{223692560}{225607192} \times 100$$

$$A = 99.15\%$$

El porcentaje de FMPONA en la muestra corresponde a un 99.15%

Al observar el ion molecular obtenido en el espectro de masas, se aprecia que es de 228 m/z, y corresponde con el valor de la masa molar del compuesto de interés.

Tabla 7. Estructuras de los fragmentos representativos de la FMPONA

m/z= 228	m/z= 213	m/z= 197	m/z= 161	m/z= 95

Los valores de m/z para los picos, observados en el espectro de masas, que se presentan en la tabla 8, con su correspondiente fragmento, son consistentes con los patrones de fragmentación para el compuesto FMPONA. Estos resultados, ubican acerca de la identidad del compuesto y la validez del método de síntesis empleado. Además, la concordancia en los patrones de fraccionamiento sugiere que no se produjeron impurezas significativas durante el proceso de síntesis, lo que subraya la pureza de los compuestos obtenidos.

7.1.2.2 Resultados de FT-IR

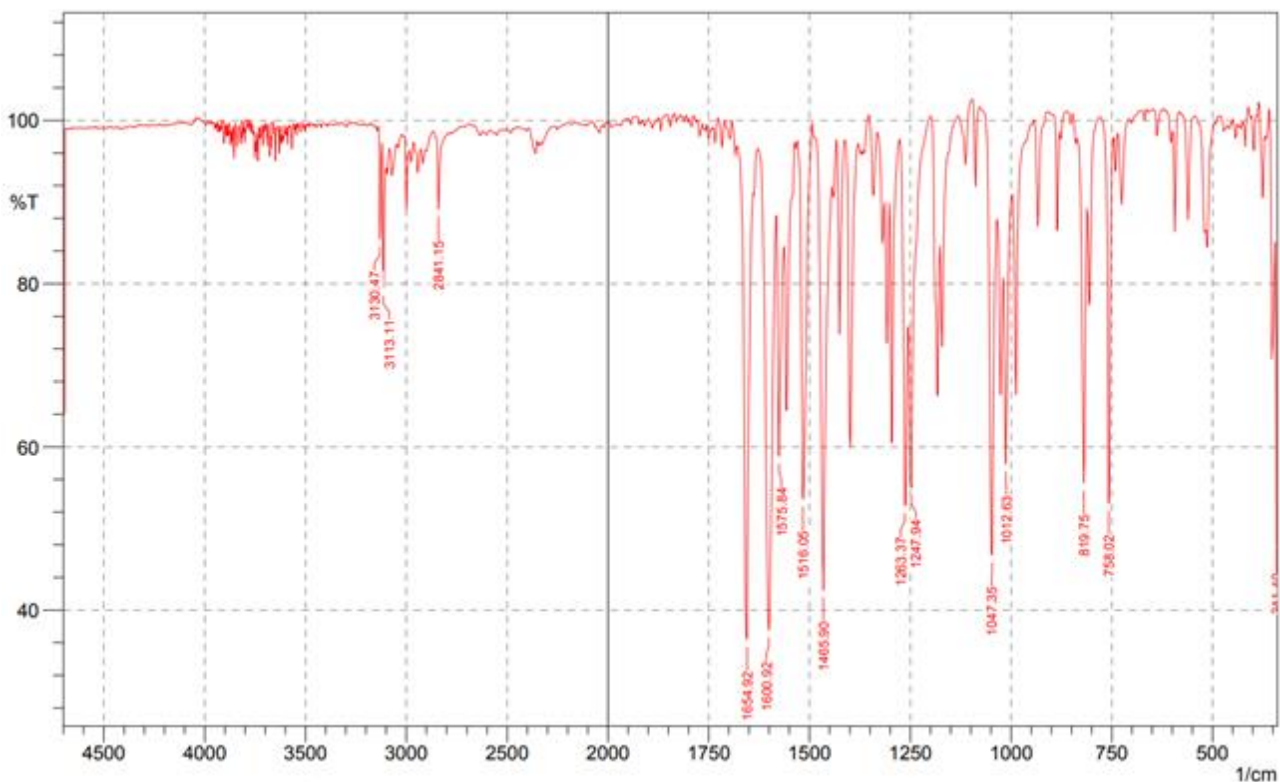


Figura 34. Espectro infrarrojo de FMPONA.

IR (KBr) V: 3100-3050 (C-H Ar), 2830-2820 (C-H metoxi), 1700-1650 (C=O), 1650-1600 (C=C), 1270-1240 (C-O-C metoxi), 1150-1050 (C-O-C Ar), 840-810 (Ar), 900-7000 (C-H Ar) cm^{-1} .

En este espectro podemos apreciar bandas características de las chalconas en 1654 y 1600 cm^{-1} . Estas bandas corresponden al enlace C=O de una cetona α , β - insaturada acíclica y al enlace C=C *trans*-disustituido respectivamente. Además, se aprecia la presencia de bandas de estiramiento de los enlaces C-H aromático, afectadas por el grupo metoxi en la región de 3100-3000 cm^{-1} , y del enlace C-O-C representativo del enlace éter del grupo furilo en la región de 1150-1050 cm^{-1} .

Adicionalmente, es evidente la presencia del sustituyente metoxi en el anillo fenilo, debido a la presencia de bandas en la región de 2830-2820 cm^{-1} que se deben a la deformación del enlace C-H del grupo metoxi, y a la banda en 818 cm^{-1} que se debe al sustituyente en posición -para del anillo fenilo.

7.1.3 Análisis para (E)-1-(furan-2-il)-3-fenilbut-2-en-1-ona (FFBONA)

7.1.3.1 Resultados de GC-MS

El cromatograma obtenido para este compuesto revela la presencia de dos picos, uno minoritario con tiempo de retención, igual a 18.78 minutos, mientras que el pico mayoritario tiene un tiempo de retención de 24.06 minutos.

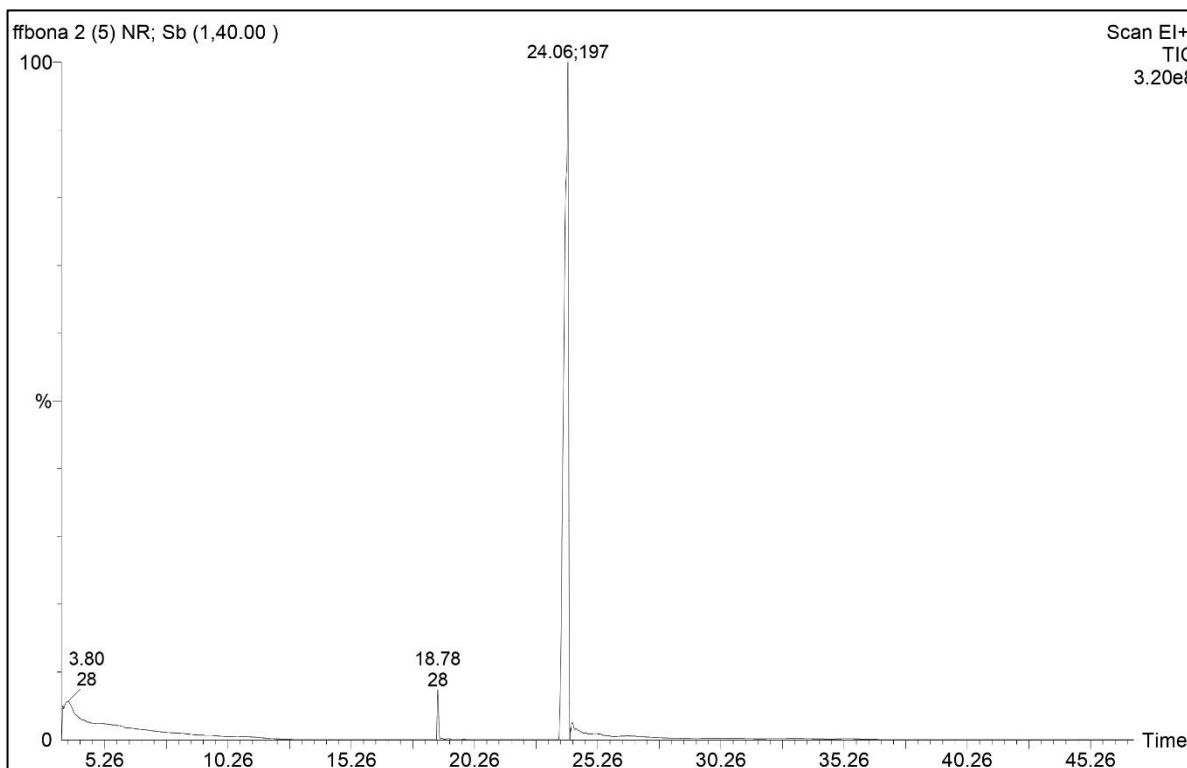


Figura 35. Cromatograma del análisis de la FFBONA recristalizada, aplicando GC-MS.

Posiblemente, el pico minoritario corresponde a un producto secundario no identificado, el cual no logró separarse mediante la recristalización realizada para este producto.

Luego, al haber identificado el pico de la chalcona y el del subproducto, se aplica la ecuación de normalización de áreas para las áreas correspondientes a los picos cromatográficos con tiempos de retención de 18.78 y 24.06 minutos respectivamente. Se obtienen los siguientes datos:

$$A_{chalcona} = \frac{363540320}{390155027} \times 100$$

$$A = 93.18\%$$

$$A_{subproducto} = \frac{10903536}{390155027} \times 100$$

$$A = 2.79\%$$

El porcentaje de FFONA en la muestra corresponde a un 93.18%, mientras que el subproducto corresponde a un 2.79%.

Al observar el espectro de masas se aprecia que el ion molecular es de 196 m/z, este valor corresponde al de la molécula, cuando ha perdido un fragmento metilo, correspondiente con el patrón de fragmentación, siendo la masa molar del compuesto FFONA de 212 g/mol, existe concordancia en el hallazgo.

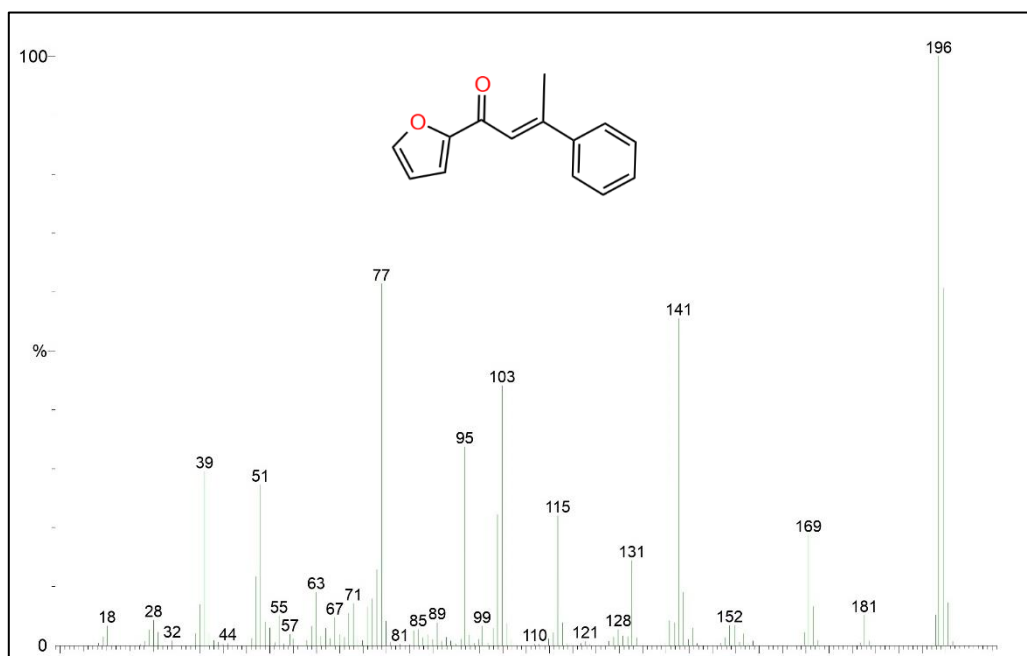
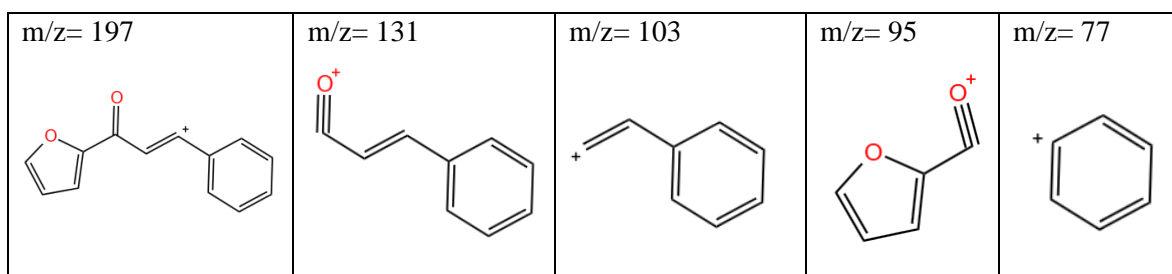


Figura 36. Espectro de masas correspondiente al pico mayoritario del cromatograma de la FFONA, aplicando GC-MS.

Tabla 8. Estructuras de los fragmentos representativos de la FFONA.



Los valores de m/z para los picos, observados en el espectro de masas, que se presentan en la tabla 9, con su correspondiente fragmento, son consistentes con los patrones de fragmentación para

el compuesto FFBONA. Esta información, orienta acerca de la identidad del compuesto de interés, FFBONA, y la validez del método de síntesis utilizado. Además, la concordancia en los patrones de fraccionamiento indica la presencia del compuesto esperado y aunque se obtiene un subproducto durante el procedimiento de síntesis, es considerablemente mayor la cantidad obtenida para el producto chalcona.

7.1.3.2 Resultados de FT-IR

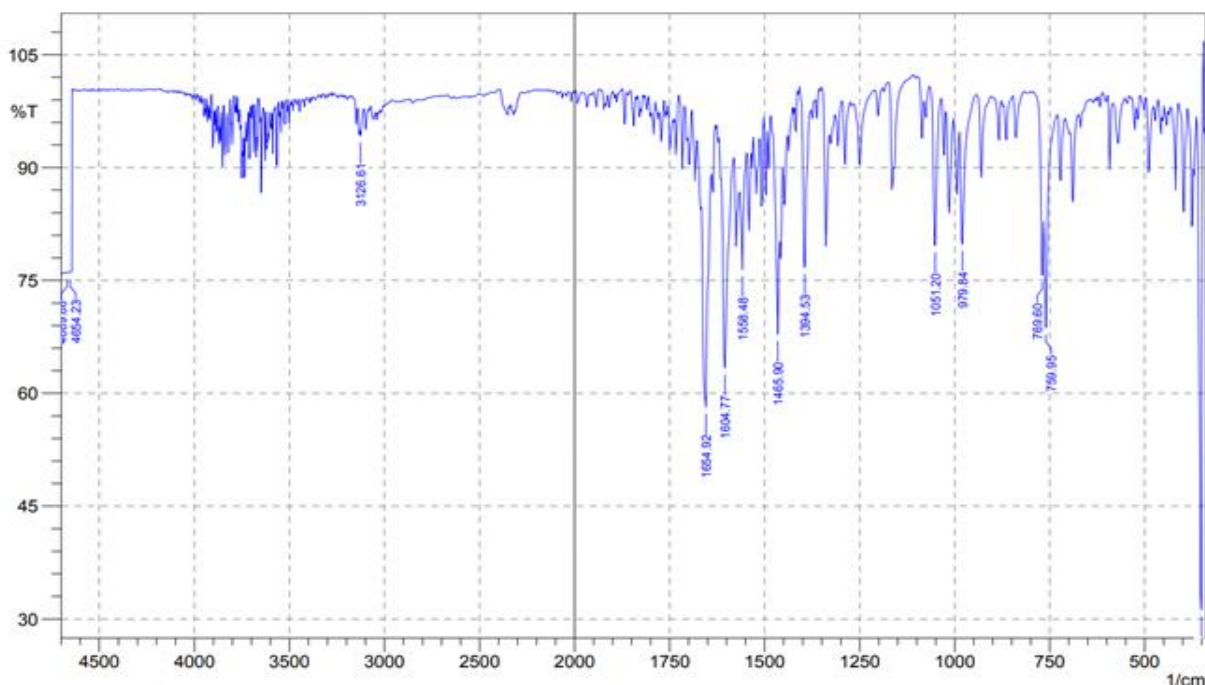


Figura 37. Espectro infrarrojo de FFBONA.

IR (KBr) V: 3100-3050 (C-H Ar), 1700-1650 (C=O), 1650-1600 (C=C), 1500-1450 (C=C Ar), 900-7000 (C-H Ar) cm^{-1} .

En este espectro podemos apreciar bandas características de las chalconas en 1655 y 1604 cm^{-1} . Estas bandas corresponden al enlace C=O de una cetona α , β - insaturada acíclica y al enlace C=C *trans*-trisustituido respectivamente. Además, se aprecia la presencia de bandas de estiramiento de los enlaces C-H aromático en la región de 3100-3000 cm^{-1} , del enlace C=C de la vibración del esqueleto aromático en 1466 cm^{-1} , y bandas de la deformación del enlace C-H del anillo fenilo en la región de 900-700 cm^{-1} .

7.1.4 Análisis para (*E*)-1-(furan-2-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona (FFPONA)

7.1.4.1 Resultados de GC-MS

En el cromatograma obtenido para este compuesto se observa un pico, con tiempo de retención a 24.20 minutos. No se observa otro pico, debido al tiempo de retención observado para este compuesto, se descarta que corresponda a la presencia de reactivos en la muestra.

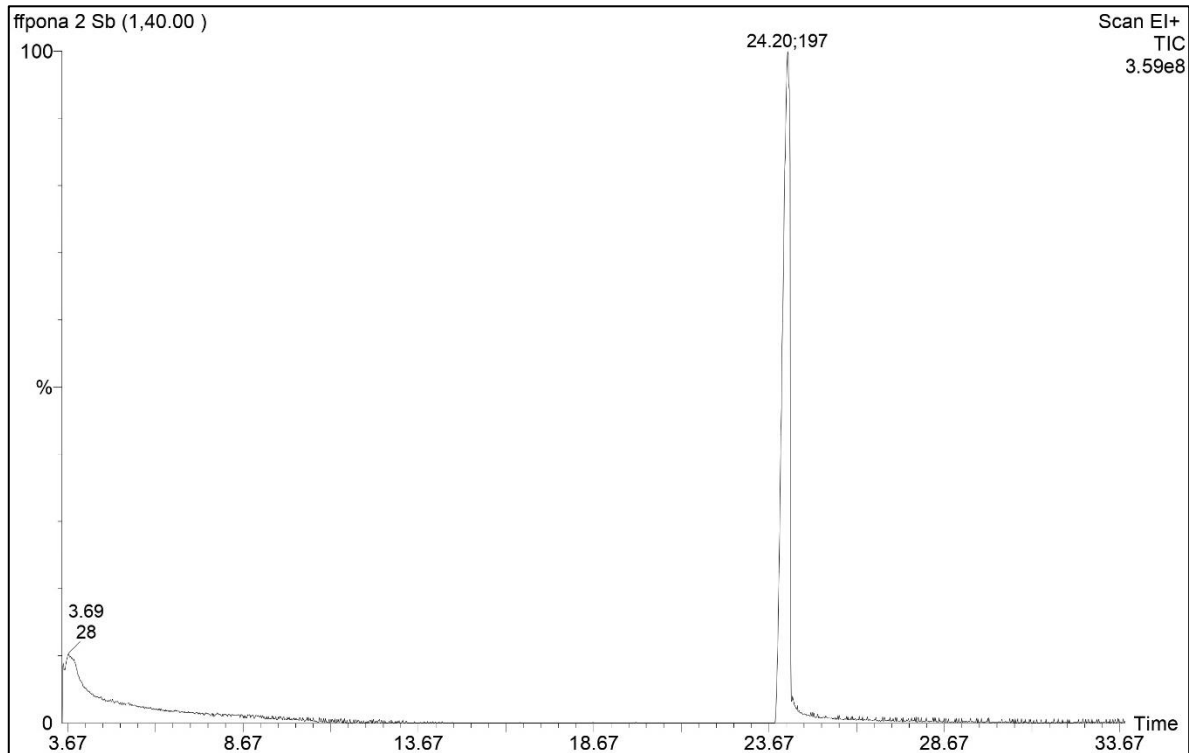


Figura 38. Cromatograma que muestra el pico correspondiente a la FFPONA.

Posterior, a la identificación del pico de la chalcona se aplica la ecuación de normalización de áreas para el pico cromatográfico con tiempo de retención de 24.20 minutos y se obtiene el siguiente dato:

$$A = \frac{243231552}{257221934} \times 100$$

$$A = 94.45\%$$

El porcentaje de FMPONA en la muestra corresponde a un 94.45%

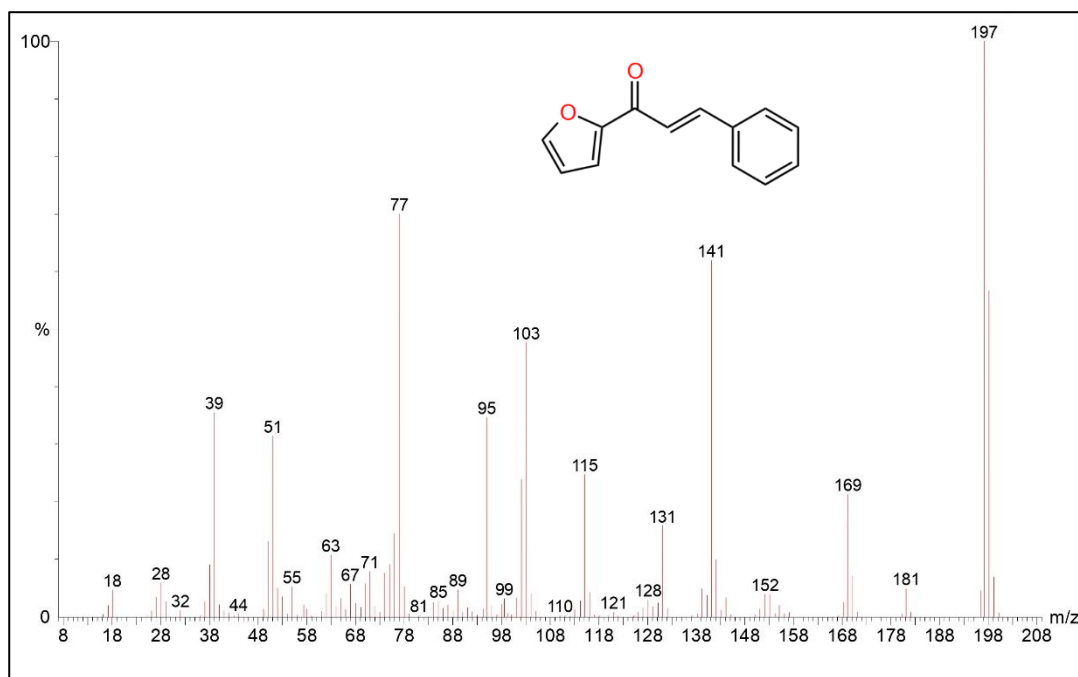


Figura 39. Espectro de masas correspondiente a la elución a 24.08 minutos del análisis de FFPONA.

El ion molecular observado en el espectro de masas obtenido es 197 m/z, por lo que corresponde con el dato de la masa molar para el compuesto FFPONA, que es 198 g/mol.

Los valores de m/z para los picos, observados en el espectro de masas, que se presentan en la tabla 10, con su correspondiente fragmento, son consistentes con los patrones de fragmentación para el compuesto FFPONA. Estos resultados proporcionan información acerca de la identidad del compuesto y la validez del procedimiento de síntesis utilizado. Además, la concordancia en los patrones de fraccionamiento indica que no se formaron impurezas significativas durante el procedimiento de síntesis, lo que recalca la pureza del compuesto obtenido.

Tabla 9. Estructuras de los fragmentos representativos de la FFPONA.

<p>m/z= 197</p>	<p>m/z= 103</p>	<p>m/z= 95</p>	<p>m/z= 77</p>	<p>m/z= 39</p>
-----------------	-----------------	----------------	----------------	----------------

7.1.4.2 Resultados de FT-IR

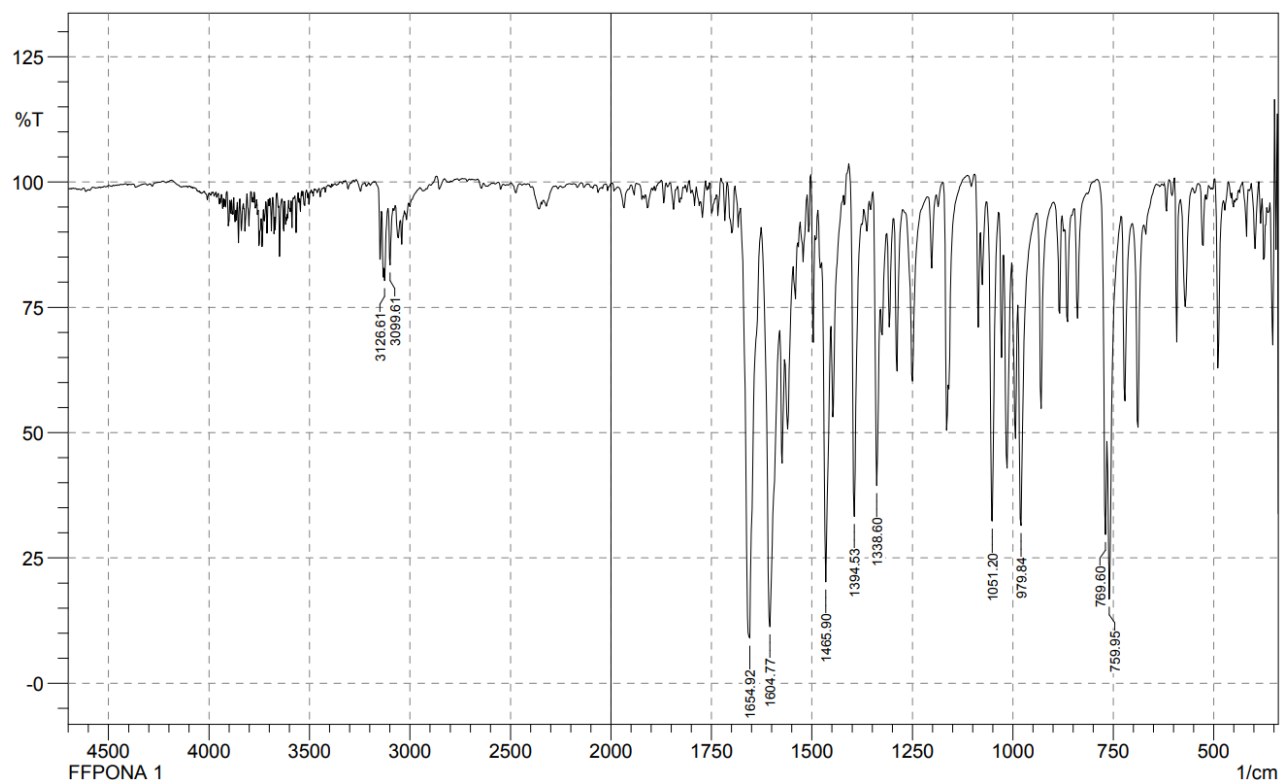


Figura 40. Espectro infrarrojo de FFPONA.

IR (KBr) V: 3100-3050 (C-H Ar), 1700-1650 (C=O), 1650-1600 (C=C), 1500-1450 (C=C Ar), 900-7000 (C-H Ar) cm⁻¹.

En este espectro podemos apreciar bandas características de las chalconas en 1658 y 1605 cm⁻¹. Estas bandas corresponden al enlace C=O de una cetona α , β - insaturada acíclica y al enlace C=C *trans*-disustituido respectivamente. Además, se aprecia la presencia de bandas de estiramiento de los enlaces C-H aromático en la región de 3100-3000 cm⁻¹, del enlace C=C de la vibración del esqueleto aromático en 1466 cm⁻¹, bandas fuertes en la región de 1500-900 cm⁻¹ que están relacionadas con vibraciones del enlace C-H del anillo furano, y bandas de la deformación del enlace C-H del anillo fenilo en la región de 900-700 cm⁻¹.

7.1.5 Análisis para (*E*)-1-(furan-2-il)-3-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (FHPONA)

7.1.5.1 Resultados de GC-MS

Para este compuesto, FHPONA, se observa la presencia de dos picos cromatográficos, uno mayoritario, con tiempo de retención en 10.61 minutos y otro a 27.09 minutos.

Una vez identificados los picos de los productos obtenidos, se aplica la ecuación de normalización de áreas para los picos cromatográficos con tiempos de retención de 10.61 y 27.09 minutos respectivamente. Se obtienen los siguientes datos:

$$A_{10.61 \text{ min}} = \frac{17021050}{111406634} \times 100$$

$$A = 15.28\%$$

$$A_{27.09 \text{ min}} = \frac{92270896}{111406634} \times 100$$

$$A = 82.82\%$$

El porcentaje del compuesto con tiempo de retención de 10.61 minutos corresponde a un 15.28% de la muestra, mientras que el compuesto con tiempo de retención de 27.09 minutos corresponde a un 82.82% de la muestra.

A partir de los resultados obtenidos para la síntesis del compuesto FHPONA, existe la posibilidad de la formación de un subproducto (un isómero). Este subproducto se podría formar, debido a la desprotonación del grupo hidroxilo en posición orto, dando lugar a la formación de un anillo heterociclo de cinco o seis miembros con el sistema α , β - insaturado. La formación de este subproducto podría explicar la presencia de los dos picos cromatográficos observados. Para poder confirmar la identidad de cada uno de los compuestos es necesario realizar el análisis de los espectros de masas, correspondientes a los dos picos cromatográficos y compararlos con los fragmentos obtenidos a partir de patrones de fraccionamiento.

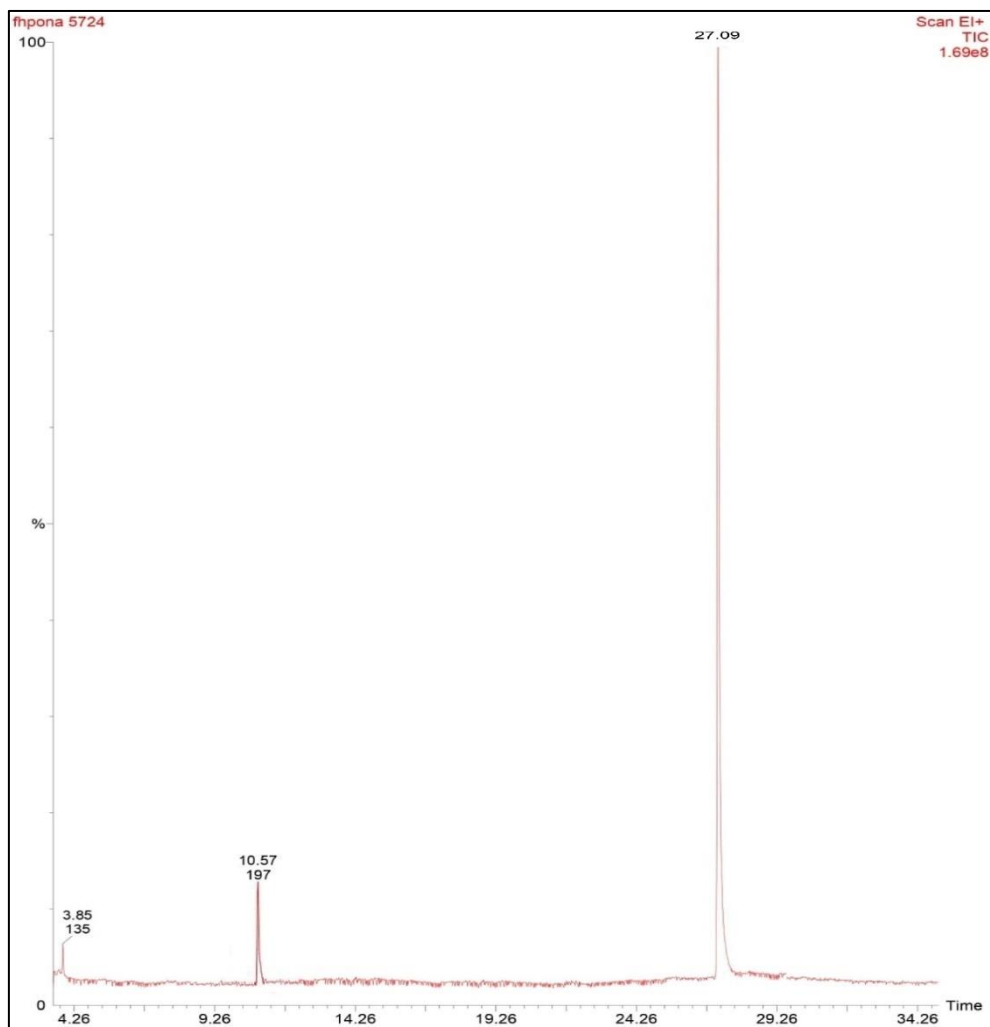


Figura 41. Cromatograma correspondiente a la síntesis de FHPONA.

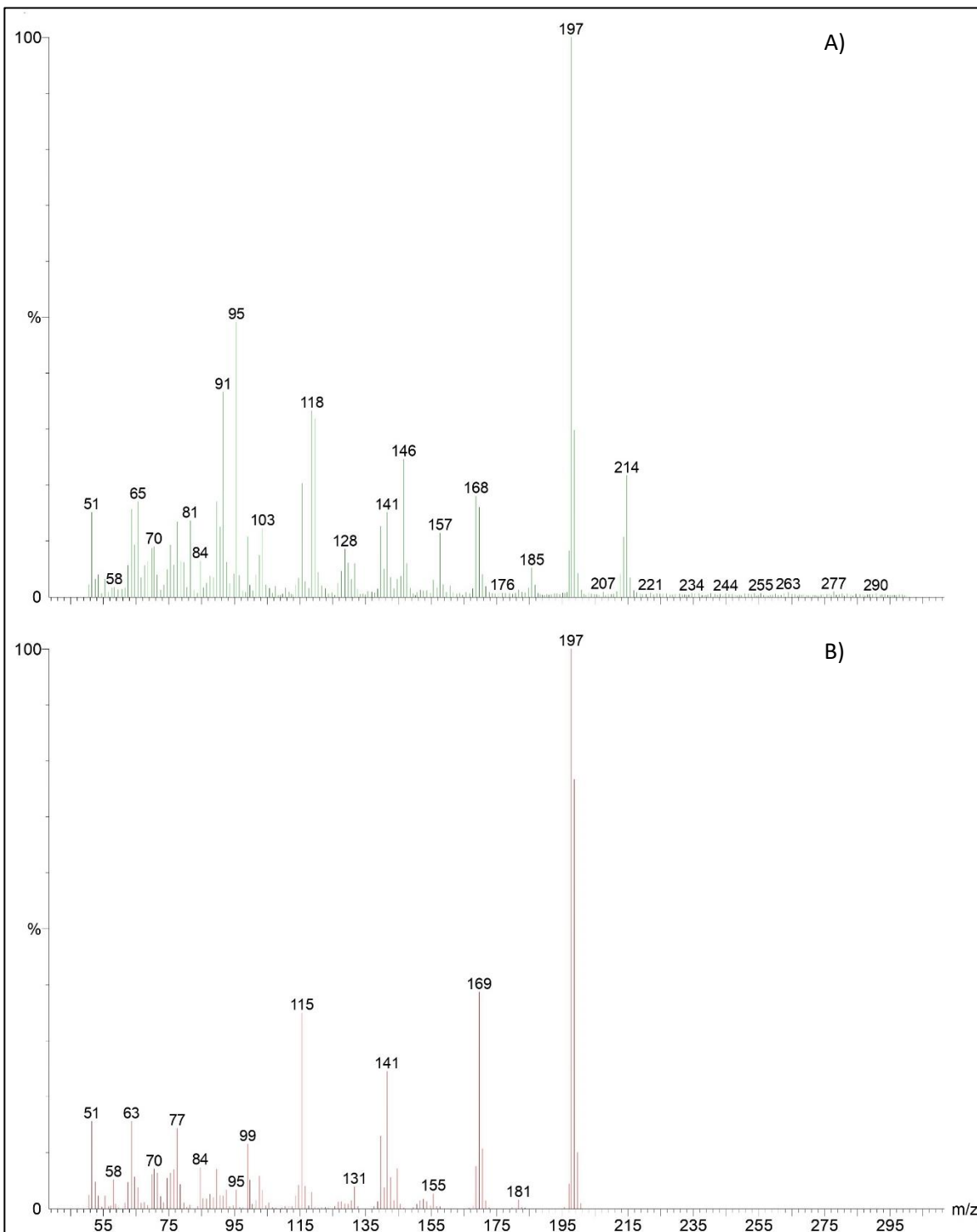
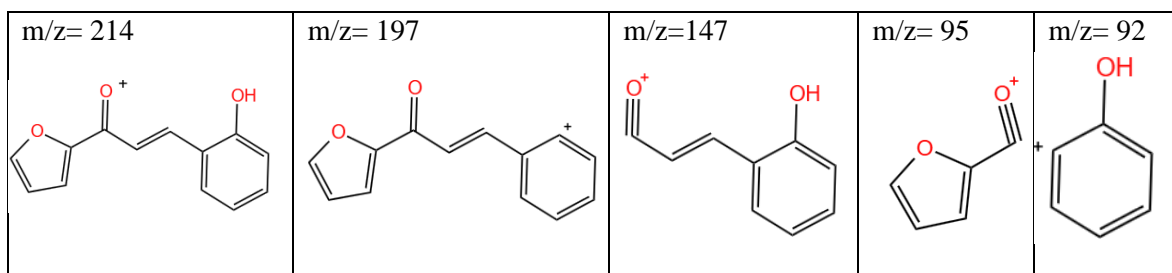


Figura 42. A) espectro de masas correspondientes al compuesto que eluye a 27.09 minutos; B) espectro de masas correspondiente al compuesto que eluye a 10.60 minutos, para la FHPONA.

Tabla 10. Estructuras de los fragmentos representativos de la FHPONA.



Al plantear el fraccionamiento teórico correspondiente a la FHPONA se observa que los fragmentos coinciden con el compuesto que eluye a 27.092 minutos, es decir, el compuesto mayoritario en la muestra de FHPONA. Con esto podemos afirmar que este compuesto se trata de la chalcona FHPONA.

Mientras que el otro compuesto, el minoritario, puede tratarse de la formación de un isómero de la FHPONA. Se sospecha de esto debido a que el ion molecular que se observa para este compuesto, es de $m/z= 197$, y este valor corresponde a la pérdida de un grupo hidroxilo en la molécula de FHPONA; por lo que podría tratarse de la formación de un heterociclo a partir de la estructura inicial de la FHPONA.

7.1.5.2 Resultados de FT-IR

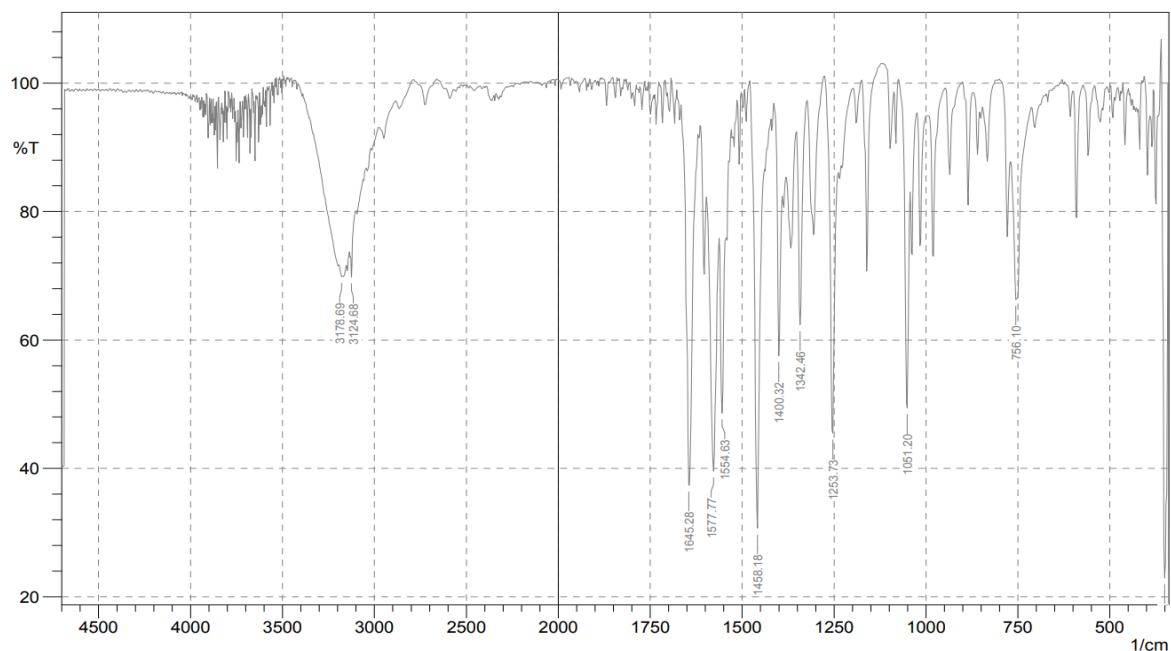


Figura 43. Espectro infrarrojo de FHPONA

IR (KBr) V: 3150-3100 (O-H ensanchado y desplazado debido a la concentración de la muestra), 1685 (C=O de cetona α , β -insaturada), 1600-1450 (C=C aromático), 1250 (C-O fenol) cm^{-1} .

A partir del análisis del espectro se puede observar que las bandas obtenidas en el IR de los compuestos analizados coinciden con las bandas esperadas de los grupos funcionales que contiene la molécula objetivo. La limitante de este método espectroscópico es que no puede determinarse si existe también la presencia de un compuesto isómero de la molécula objetivo (chalcona) debido a que estas comparten los mismos grupos funcionales.

7.2 Determinación del rendimiento de los productos obtenidos

Los rendimientos de las chalconas obtenidas se evaluaron para cada una de las moléculas obtenidas a través de la metodología final. Adicionalmente, en el caso de la FHPONA, también se evalúa el método soportado en alúmina básica y neutra en proporción 1:1.1:10. Esto debido a que esta molécula también fue obtenida mediante este método.

Para todas las síntesis se realizaron los cálculos para la obtención teórica de 1 g de la chalcona correspondiente. Con base en esto a continuación, se presentan los resultados de los rendimientos, expresados como porcentajes del producto aislado en relación con el rendimiento teórico.

Tabla 11. Rendimientos de los productos obtenidos

Molécula	Tipo de alúmina	Masa experimental (g)	% de rendimiento
(<i>E</i>)-1,3-bis(furan-2-il)prop-2-en-1-ona (BFPONA)	básica	0.3039	30.39
(<i>E</i>)-1-(furan-2-il)-3-(4-methoxifenil)prop-2-en-1-ona (FMPONA)	básica	0.2478	24.78
(<i>E</i>)-1-(furan-2-il)-3-fenilbut-2-en-1-ona (FFBONA)	básica	0.2255	22.55
(<i>E</i>)-1-(furan-2-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona (FFPONA)	básica	0.3249	32.49
(<i>E</i>)-1-(furan-2-il)-3-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (FHPONA)	básica	0.2184	21.84
(<i>E</i>)-1-(furan-2-il)-3-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (FHPONA)	básica	0.1707	17.07
(<i>E</i>)-1-(furan-2-il)-3-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (FHPONA)	neutra	0.1414	14.14

Los resultados obtenidos en términos de rendimiento destacan la eficacia de la metodología final optimizada en comparación con los enfoques iniciales y la metodología de referencia. Los rendimientos de la metodología final, que oscilan entre el 21% y el 32%, representan una mejora significativa en comparación con los rendimientos obtenidos con la metodología propuesta

inicialmente, donde solo se logró aislar la FHPONA con rendimientos en el rango de 14% a 17%. Este incremento en los rendimientos evidencia la importancia de las modificaciones realizadas en las condiciones experimentales, como la optimización de la metodología y la exploración de otras variantes, tales como, la agitación prolongada y la aplicación de calentamiento clásico, que contribuyeron a una mayor eficiencia en la síntesis. Además, cabe mencionar que los rendimientos reales de las chalconas son mayores que los reportados, ya que se da una pérdida importante de producto durante la recristalización y también se pierde producto al este quedar impregnado en el papel filtro, esto al momento de filtrar las mezclas de reacción para separar el líquido del soporte.

Es importante resaltar que, aunque los rendimientos obtenidos con la metodología final siguen siendo moderados, la mejora en comparación con las condiciones iniciales es notable. Por otro lado, la metodología de referencia de Claisen-Schmidt no produjo formación de productos bajo las condiciones empleadas, lo que subraya las limitaciones de la metodología clásica en el contexto específico de la síntesis de chalconas derivadas de la 2-FMK. Este contraste refuerza la relevancia de las innovaciones introducidas en la metodología final y su contribución a la viabilidad del proceso.

7.3 Determinación de los puntos de fusión de para las chalconas obtenidas

7.3.1 Antecedentes de datos teóricos

Se realizó una búsqueda bibliográfica de los puntos de fusión de las moléculas de interés, propuestas en esta investigación para poder comparar los datos experimentales, con la información teórica reportada para estos compuestos. **Sin embargo, en la literatura científica consultada, no se encontraron datos teóricos o experimentales de los puntos de fusión de estas moléculas.**

7.3.2 Resultados de la determinación de los puntos de fusión

Las mediciones se realizaron tres veces en aparato para medición de punto de fusión análogo, obteniendo los siguientes datos:

- (*E*)-1,3-bis(furan-2-il)prop-2-en-1-ona (BFPONA): **86.8±0.9 ° C**
- (*E*)-1-(furan-2-il)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (FMPONA): **79.7±0.2 ° C**
- (*E*)-1-(furan-2-il)-3-fenilbut-2-en-1-ona (FFBONA): **79.3±0.2 ° C**
- (*E*)-1-(furan-2-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona (FFPONA): **84.5±0.9 ° C**

Los datos presentados corresponden a cuatro compuestos, debido a que el compuesto FHPONA se obtuvo como mezcla de dos compuestos. A partir de los datos experimentales obtenidos se observa que, los puntos de fusión presentaron rangos aceptables, es decir puntos de fusión bien definidos, esto a su vez constituye un indicador de la pureza de los compuestos sintetizados.

En el caso del compuesto FHPONA se observa que tiene un punto de fusión más elevado que el de los demás compuestos (145.7 ± 0.5 ° C) y que, además, el producto funde con descomposición. En el caso de este compuesto, a partir de las evidencias encontradas mediante los análisis por GC-MS, se intuye que el producto de esta síntesis es una mezcla de dos compuestos, posiblemente la chalcona y su isómero.

7.4 Discusión de resultados

7.4.1 (*E*)-1,3-bis(furan-2-il)prop-2-en-1-ona (BFPONA)

Su formación se produjo de manera eficiente, utilizando alúmina básica como soporte a temperatura ambiente. La observación rápida de un cambio de color en el soporte indicó la formación del compuesto, desde los momentos iniciales de la síntesis, lo que sugiere un procedimiento favorable, en comparación con otras chalconas. La aplicación de calentamiento clásico mejoró significativamente el rendimiento, permitiendo la obtención de una mayor cantidad de producto sólido. Esto podría atribuirse a una mejor activación del sistema de reacción, evidenciándose la necesidad de aportar al sistema energía en forma de calor.

El análisis de las mezclas de reacción mediante TLC, mostró la presencia de reactivos sin reaccionar, junto con un único producto de síntesis, lo que indicaba la selectividad de la reacción hacia la formación de BFPONA. Posteriormente, la presencia del producto único y su identidad fue confirmada por análisis de GC-MS al producto purificado por recristalización, que validó la eficacia de las condiciones utilizadas y la selectividad de la reacción hacia la formación del compuesto BFPONA.

7.4.2 (*E*)-1-(furan-2-il)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (FMPONA)

Inicialmente se obtuvo poca cantidad de producto y un bajo rendimiento de la reacción. Mediante estos resultados se determinó que, a condiciones de temperatura ambiente, la reacción no avanza de manera tan eficiente como en el caso de la BFPONA. Sin embargo, la aplicación de calentamiento clásico permitió aumentar la conversión (con base al análisis de áreas de los cromatogramas), obteniendo una cantidad suficiente para realizar una recristalización adecuada y determinar el rendimiento.

El análisis de la mezcla de reacción mediante TLC reveló la presencia de reactivos sin reaccionar junto con un único producto, lo que indicaba una alta selectividad en la formación de FMPONA. La identidad del compuesto se confirmó finalmente mediante GC-MS, validando la eficacia del método y la pureza del producto obtenido por recristalización.

7.4.3 (*E*)-1-(furan-2-il)-3-fenilbut-2-en-1-ona (FFBONA)

Para el compuesto FFBONA se realizaron varios ensayos previos, sin llegar a obtener el producto deseado. La formación de este compuesto se evidenció hasta que se implementó la metodología considerada como la mejor para esta investigación. Los intentos previos con otras metodologías no resultaron en la obtención de producto alguno, ya que los análisis por TLC mostraban únicamente la presencia de reactivos sin reaccionar. Sin embargo, al aplicar calentamiento por microondas sobre la mezcla de reacción, se observó la formación del compuesto, en proporciones muy bajas, según los análisis por GC-MS y con la presencia de varios subproductos, lo que sugiere que la reacción no era lo suficientemente selectiva bajo esas condiciones.

La metodología con la cual se logró obtener este compuesto incluye el uso de calentamiento clásico, que resultó en la formación rápida y en buenas proporciones del compuesto FFBONA. El producto obtenido pudo ser recristalizado, y el análisis por GC-MS mostró un único pico cromatográfico, confirmando la identidad del compuesto mediante el espectro de masas. Este

hallazgo acentúa la importancia del calentamiento clásico en la obtención de productos puros y en mayores cantidades.

7.4.4 (E)-1-(furan-2-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona (FFPONA)

El comportamiento del compuesto FFPONA fue muy similar al de FFBONA, ya que no se observó su formación hasta la aplicación de la metodología utilizada para el compuesto FFBONA. Los ensayos previos con otras metodologías no mostraron indicios de la formación del producto. Sin embargo, al emplear el calentamiento por microondas en alúmina básica, se detectó la formación de FFPONA, aunque acompañado de varios subproductos, lo que refleja la falta de selectividad de esta metodología.

Al igual que para el compuesto FFBONA la metodología utilizada, que incluye calentamiento clásico, permitió la formación eficiente del compuesto y la obtención de producto en buenas cantidades, lo que destaca la efectividad de estas condiciones. El análisis del producto recristalizado, mediante GC-MS mostró un único pico cromatográfico, confirmando la pureza del producto. Además, el espectro de masas corroboró la identidad del compuesto.

7.4.5 (E)-1-(furan-2-il)-3-(2-hidroxifenil)but-2-en-1-ona (FHBONA)

El compuesto FHBONA no mostró indicios de formación bajo ninguna de las metodologías previas, aplicadas a otras chalconas, a temperatura ambiente. Las mezclas de reacción, a las cuales se verificó el avance de la reacción, mediante TLC, indicaron únicamente la presencia de reactivos sin reaccionar, determinando que las condiciones de síntesis no eran las adecuadas para promover la conversión.

El producto fue obtenido hasta la aplicación de calentamiento clásico a la mezcla de reacción de reactivos soportados. Un cambio evidente en la coloración de la mezcla de reacción y la aparición de una nueva banda en las TLC confirmaron la formación de un nuevo producto. Sin embargo, la cantidad del compuesto obtenido no fue suficiente para recristalizar y así obtener producto para los análisis por GC-MS y FT-IR, lo que limitó la caracterización de la chalcona FHBONA.

Este resultado sugiere que, aunque la metodología permitió la obtención del nuevo producto y mejoró la reactividad, las condiciones aún no son las óptimas para obtener cantidades significativas del compuesto, por lo cual se requieren ajustes adicionales en las condiciones de obtención para una síntesis exitosa de FHBONA.

7.4.6 (E)-1-(furan-2-il)-3-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (FHPONA)

El compuesto FHPONA mostró indicios claros de su formación desde los ensayos previos de la síntesis para este compuesto, evidenciado por el cambio rápido de coloración de la mezcla de reacción. Este comportamiento se observó, en los distintos procedimientos probados, desde las pruebas preliminares, en las cuales, rindió una cantidad considerable de producto.

El análisis por GC-MS de la chalcona FHPONA reveló la presencia de dos picos cromatográficos, indicando la formación de FHPONA y de un isómero. Los espectros de masas correspondientes confirmaron la identidad de la chalcona esperada, y con la FHPONA como el producto mayoritario. Este resultado sugiere que, bajo las condiciones aplicadas, la reacción tiende a

favorecer la formación de FHPONA, aunque la aparición del isómero refleja que la especificidad en el proceso puede orientarse, de acuerdo con el producto de interés.

7.4.7 (E)1-(furan-2-il)-3,3-difenilprop-2-en-1-ona (FDFPONA)

A diferencia de los otros compuestos sintetizados, para FDFPONA no se encontró indicios de formación de esta chalcona, con ninguno de los procedimientos de síntesis, empleados en esta investigación. Se realizó análisis por TLC, para identificar la formación de producto para todas las variantes de síntesis probadas, sin resultados satisfactorios, lo que sugiere que la reacción no procede, a las condiciones aplicadas. Para este caso sería necesario continuar la investigación, probando otras condiciones de síntesis.

7.4.8 Interpretación de resultados

La eficiencia de la alúmina básica puede atribuirse a su capacidad para facilitar la desprotonación del compuesto carbonílico, promoviendo la formación del intermediario enolato. Una proporción de alúmina básica, en relación con los reactivos y la agitación necesaria para la dispersión y preparación de los reactivos soportados, resultó en una reacción más eficiente, en términos de rendimiento y productos de mayor pureza. El calentamiento clásico adicional mejoró aún más la reacción, reduciendo la cantidad de subproductos.

Por otro lado, la metodología utilizada al inicio de la investigación, que no incluía calentamiento clásico, resultó en la formación de solamente una de las chalconas propuestas. Estos resultados sugieren que los factores críticos para la obtención de chalconas puras fueron la proporción adecuada de alúmina, la agitación y el uso de calentamiento clásico.

7.4.9 Comparación con estudios previos

A diferencia de la síntesis clásica de Claisen-Schmidt, que tradicionalmente utiliza condiciones más severas y menos sostenibles, la metodología empleada en este estudio demostró ser más efectiva y ambientalmente amigable. Estudios previos han mostrado variaciones en la pureza y el rendimiento de chalconas sintetizadas, utilizando diferentes soportes y condiciones de reacción. Sin embargo, la combinación de alúmina básica en la proporción adecuada, la agitación apropiada y el calentamiento clásico presenta una mejora notable tanto en términos de rendimiento como de pureza del producto final.

La literatura reporta que el uso de alúmina como soporte puede variar significativamente dependiendo de su tratamiento previo y su forma. En este estudio, la alúmina básica mostró mejores resultados, lo cual es consistente con algunos estudios que sugieren que la basicidad del soporte puede influir positivamente en la reactividad de los reactivos involucrados en la síntesis de chalconas.

7.4.10 Limitaciones del estudio

Una limitación de esta investigación fue la necesidad de diseñar una metodología adecuada, ajustando la estequiometría de la reacción para reactivos, soporte, la forma de calentamiento, el tipo de soporte. Se realizaron una cantidad considerable de ensayos previos.

Para todas las pruebas preliminares se trabajó a microescala, en el orden de los miligramos de reactivos, antes de utilizar escala de gramos, con el propósito de minimizar la cantidad de materiales de desecho, generados a partir de las síntesis.

7.4.11 Implicaciones de los resultados

Estos hallazgos tienen implicaciones significativas para la síntesis de chalconas, ofreciendo una metodología más eficiente y sostenible. Las chalconas obtenidas tienen potencial en diversas aplicaciones industriales y farmacéuticas. El uso de alúmina básica no solo mejora la eficiencia de la reacción, sino que también reduce la necesidad de condiciones drásticas y reactivos tóxicos, alineándose con los principios de la química verde.

7.4.12 Recomendaciones

Para futuras investigaciones, se recomienda explorar la optimización adicional de las condiciones de reacción, incluyendo la temperatura y el tiempo de calentamiento, aplicación de microondas. También sería beneficioso investigar el uso de otros soportes catalíticos para comparar su efectividad con la alúmina básica. Además, se sugiere un estudio a mayor escala para evaluar la viabilidad industrial de esta metodología.

Finalmente, se recomienda estudiar la estabilidad y reutilización de la alúmina básica en múltiples ciclos de reacción. La capacidad de reutilizar el soporte catalítico sin pérdida significativa de actividad catalítica sería un gran avance hacia una metodología más sostenible y económica.

8. CONCLUSIONES

8.1 Eficiencia del procedimiento de obtención de chalconas en esta investigación

La síntesis de chalconas utilizando alúmina básica en una proporción optimizada, junto con la agitación adecuada y el calentamiento clásico, demostró ser una metodología eficiente. Esta metodología resultó en productos con una pureza significativamente mayor, en comparación con metodologías propuestas y aplicadas inicialmente, así como con la síntesis clásica de Claisen-Schmidt. Los análisis espectroscópicos (GC-MS y FT-IR) y los puntos de fusión confirmaron la calidad de las chalconas obtenidas, lo cual valida la efectividad de esta metodología.

8.2 Impacto de la optimización de condiciones

La proporción adecuada de alúmina básica y tiempo de agitación fueron factores determinantes para la dispersión efectiva de la 2-furil metil cetona en el soporte. Este ajuste, combinado con el calentamiento clásico, optimizó la eficiencia de la reacción, aumentando el rendimiento y mejorando la pureza del producto final. Estos hallazgos marcan la importancia de la optimización de las condiciones de reacción para maximizar el rendimiento y la calidad de los productos en síntesis orgánica.

8.3 Contribución a la química verde

La metodología desarrollada en este estudio no solo es más eficiente, sino también más sostenible, al reducir la necesidad de condiciones drásticas y reactivos tóxicos. Este enfoque se alinea con los principios de la química verde, promoviendo prácticas más amigables con el medio ambiente en la síntesis de chalconas. La alta pureza de los productos obtenidos con esta metodología sugiere un gran potencial para aplicaciones industriales y farmacéuticas, donde la pureza del compuesto es crucial.

8.4 Viabilidad y reproducibilidad

La metodología final usando reactivos soportados en alúmina básica proporciona los mejores resultados en esta investigación, ya que con esta se logró la obtención de los compuestos de interés y así cumplir los objetivos de la investigación propuesta, demostrando la viabilidad para futuras aplicaciones a otros compuestos a mayor escala. La optimización de las proporciones de reactivos y las condiciones de reacción mostraron ser esenciales para la reproducibilidad de los resultados. Los datos de los rendimientos presentados para los productos obtenidos corresponden a valores promedios de las repeticiones realizadas para las síntesis, una vez ajustadas las condiciones para la obtención.

9. REFERENCIAS

1. Alfa Aesar. (s.f.). *1192-62-7 - 2-Acetylfuran, 99% - 2-Furyl methyl ketone - A14938* - Alfa Aesar. <https://www.alfa.com/es/catalog/A14938/>
2. *2-Furyl methyl ketone*. (s.f.). Chemical Database Online. <https://www.chembk.com/en/chem/2-Furyl%20methyl%20ketone>
3. Abdulrasheed, A., Jalil, A. A., Gambo, Y., Ibrahim, M., Hambali, H. U., & Shahul Hamid, M. Y. (2019). *A review on catalyst development for dry reforming of methane to syngas: Recent advances. Renewable and Sustainable Energy Reviews, 108, 175–193.* doi:10.1016/j.rser.2019.03.054
4. Anastas, P., & Eghbali, N. (2010). Green Chemistry: Principles and Practice. *Chem. Soc. Rev.*, 39(1), 301–312. <https://doi.org/10.1039/b918763b>
5. Becker, C. (2017). *From Langmuir to Ertl: The “Nobel” History of the Surface Science Approach to Heterogeneous Catalysis. Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering.* doi:10.1016/b978-0-12-409547-2.13527-9
6. Bouzán, M., Gutiérrez, C., & Droguet, M. (2002). “*La cromatografía de gases y la espectrometría de masas: identificación de compuestos causantes de mal olor.*”
7. Dent, S. (2006). Purity and Identification of Solids Using Melting Points. *Department of Chemistry Portland State University Portland.*
8. Doria Serrano, M. d. C. (2009). Química verde: un nuevo enfoque para el cuidado del medio ambiente. *Educación Química, 20(4), 412–420.* [https://doi.org/10.1016/s0187-893x\(18\)30044-2](https://doi.org/10.1016/s0187-893x(18)30044-2)
9. Ebere, E. C., Obinna, I. B., & Wirnkor, V. A. (2019). Applications of column, paper, thin layer and ion exchange chromatography in purifying samples: Mini review. *SF Journal of Pharmaceutical and Analytical Chemistry.*
10. Eddarir, S., Cotelle, N., Bakkour, Y., & Rolando, C. (2003). An efficient synthesis of chalcones based on the Suzuki reaction. *Tetrahedron letters, 44(28), 5359-5363.*
11. Gomes C., Vinagreiro C. S., Damas L., Aquino G., Quaresma J., Chaves C., et al. (2020). Advanced mechanochemistry device for sustainable synthetic processes. *ACS Omega 5, 10868–10877.* 10.1021/acsomega.0c00521.
12. Gutiérrez, A., & Campelo, J. M. (2011). Síntesis Orgánica sin Disolventes. *Anales de Química, 107(2), 94-100.*
13. Hunt, F. (s.f.). *Diferencia entre cristalización y recristalización »Wiki Útil Compare la diferencia entre términos similares - Ciencias - 2023.* strephonsays. <https://es.strephonsays.com/crystallization-and-vs-recrystallization-7761>
14. Joshi, D. R., & Adhikari, N. (2019). Phase transfer catalyst in organic synthesis. *World Journal of Pharmaceutical Research, 8(8), 508-515.*
15. K. Sahu, N., S. Balbhadra, S., Choudhary, J., & V. Kohli, D. (2012). Exploring Pharmacological Significance of Chalcone Scaffold: A Review. *Current Medicinal Chemistry, 19(2), 209–225.* doi:10.2174/092986712803414132
16. Karaman, I., Gezegen, H., Gürdere, M. B., Dingil, A., & Ceylan, M. (2010). Screening of Biological Activities of a Series of Chalcone Derivatives against Human Pathogenic Microorganisms. *Chemistry & Biodiversity, 7(2), 400–408.* <https://doi.org/10.1002/cbdv.200900027>

17. Kakati, D., & Sarma, J. C. (2011). Microwave assisted solvent free synthesis of 1,3-diphenylpropenones. *Chemistry Central Journal*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/1752-153x-5-8>
18. López, S. (2020). Síntesis y caracterización de moléculas utilizadas en quimiopreención del cáncer derivadas de la de 2-hidroxiacetona y acetofenona, implementando métodos de química verde. Trabajo para optar al grado de licenciada en ciencias químicas. Universidad de El Salvador, El Salvador. Recuperado de <https://ri.ues.edu.sv/id/eprint/24423>
19. Loupy, A. (1999). Solvent-free reactions. *Modern Solvents in Organic Synthesis*, 153-207.
20. Loupy, A., Cornils, C., Knochel, L., Lincalu, A., Lubineau, M., Ostrowski, D., & Sinou, U. (1999). *Modern Solvents in Organic Synthesis* (Vol. 206 de Topics in Current Chemistry). (P. S. Knochel, Ed.) Berlin Heidelberg.
21. Marotta L, Rossi S, Ibba R, Brogi S, Calderone V, Butini S, Campiani G, Gemma S. The green chemistry of chalcones: Valuable sources of privileged core structures for drug discovery. *Front Chem*. 2022 Sep 12;10:988376. doi: 10.3389/fchem.2022.988376.
22. Matos MJ, Vazquez-Rodriguez S, Uriarte E, Santana L. Potential pharmacological uses of chalcones: a patent review (from June 2011 - 2014). *Expert Opin Ther Pat*. 2015 Mar;25(3):351-66. doi: 10.1517/13543776.2014.995627.
23. Mohamed, M. A., Jaafar, J., Ismail, A. F., Othman, M. H. D., & Rahman, M. A. (2017). Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy. In *Membrane characterization* (pp. 3-29). elsevier.
24. Sharma, N., Sharma, U. K., & Van der Eycken, E. V. (2018). Microwave-assisted organic synthesis: Overview of recent applications. En *Green Techniques for Organic Synthesis and Medicinal Chemistry* (pp. 441-468). Wiley. <https://doi.org/10.1002/9781119288152.ch17>
25. Sheldon, R. A. (2007). The E factor: fifteen years on. *Green Chemistry*, 9(12), 1273-1283.
26. Thornton, M. (2013). Synthesis of flavonoids and flavonoid-based designed multiple ligands for hypertension. (Trabajo para optar al grado de doctora). Deakin University, Australia
27. Tian, J., Zeng, X., Zhang, S., Wang, Y., Zhang, P., Lü, A., & Peng, X. (2014). Regional variation in components and antioxidant and antifungal activities of *Perilla frutescens* essential oils in China. *Industrial Crops and Products*, 59, 69-79.
28. Țucureanu, V., Matei, A., & Avram, A. M. (2016). FTIR spectroscopy for carbon family study. *Critical reviews in analytical chemistry*, 46(6), 502-520.
29. Villavicencio Cevallos, J. G. (2016). *Obtención de alúmina activada y su aplicación como soporte de catalizador*. Escuela politécnica nacional.
30. Zhuang, C., Zhang, W., Sheng, C., Zhang, W., Xing, C., & Miao, Z. (2017). Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. *Chemical Reviews*, 117(12), 7762-7810. doi:10.1021/acs.chemrev.7b00020