

# Universidad Católica de Santa María

## Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas

### Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica



### “SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTISOLAR IN VITRO DE 4-(4-METOXIFENIL)-3-BUTEN-2-ONA Y 1,5-DI(4-METOXIFENIL)-1,4-PENTADIEN-3-ONA”

Tesis presentada por el Bachiller:

Ortiz Romero, Derly David.

Para optar el Título Profesional de  
Químico–Farmacéutico

Asesor:

Cárdenas García, Jaime Dante, Ph.D.

AREQUIPA – PERÚ

2018

**UNIVERSIDAD CATOLICA DE SANTA MARIA**  
**Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas**  
**y Biotecnológicas**  
**Programa Profesional de Farmacia y Bioquímica**

Expediente N°. **11040399**  
N° Trámite en Fac. **1493-2011**  
Fecha **18-10-2011**

**FORMATO DE TITULACION PROFESIONAL**

DE: **ORTIZ ROMERO, Derly David**



**TITULO DEL PROYECTO DE TESIS:**

**"FORMULACION Y EVALUACION DE UNA CREMA DE ACCION ANTISOLAR Y DESPIGMENTANTE A PARTIR DE LA SINTESIS DE DIPARAMETOXIBENZALACETONA". AREQUIPA 2012**

**DICTAMINADORES: 1) Q. F. Juan Ramírez Orellana 2) Mgter. Roxana Gutiérrez Aranibar**

**DICTAMEN DE PLAN:** Señor Decano de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas, en atención a su designación, como Dictaminadores del Plan de Tesis presentado por el recurrente, se ha procedido a la revisión sugiriendo se cambie el título a **"SINTESIS, CARACTERIZACION Y EVALUACION DE LA ACTIVIDAD ANTISOLAR IN VITRO DE LA 4-(4-METOXIFENIL)-3-BUTEN-2-ONA Y DE LA 1,5-DI (4-METOXIFENIL)-1,4-PENTADIEN-3-ONA"**, y después de realizadas las correcciones y sugerencias correspondientes, consideramos se encuentra APTO para continuar con los trámites estipulados en el Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad

Atentamente

Firmas   (Devolver antes de 8 días hábiles) Fecha **21/05/12**

**ASESOR: Dr. Jaime Cárdenas García**

**DICTAMEN DE ASESOR:** Señor Decano de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas, en atención a su designación como Asesor en el presente Trabajo de Investigación, cumpla con informar que este se ha desarrollado de acuerdo a los objetivos trazados y se encuentra APTO para continuar con los trámites estipulados en el Reglamento de Grados y Títulos de nuestra Facultad.

Atentamente

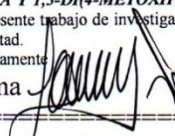
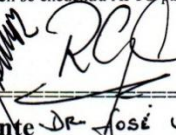
Firma  Fecha **4/4/18**

**DICTAMINADORES BORRADOR DE TESIS:**

- 1) **Dr. José Villanueva Salas** 3) **Dra. Roxana Gutiérrez Aranibar**  
2) **Q. F. Juan Ramírez Orellana**

**DICTAMEN DE BORRADOR:** Señor Decano de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas, en atención a su designación, hemos procedido a revisar el Borrador de Tesis presentado por el recurrente, debiendo cambiar el título a **"SINTESIS, CARACTERIZACION Y EVALUACION DE LA ACTIVIDAD ANTISOLAR IN VITRO DE 4-(4-METOXIFENIL)-3-BUTEN-2-ONA Y 1,5-DI(4-METOXIFENIL)-1,4-PENTADIEN-3-ONA"**, y habiéndose cumplido con las correcciones respectivas, consideramos que el presente trabajo de investigación se encuentra APTO para continuar con el trámite, en conformidad al Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad.


Atentamente

Firma   (Devolver antes de 15 días hábiles) Fecha **11/04/18**

**JURADOS:** Presidente **DR. JOSÉ VILLANUEVA SALAS**  
Vocal **Q.F. JUAN RAMÍREZ ORELLANA**  
Secretario **DRA. ROXANA GUTIÉRREZ ARANIBAR**

**SUSTENTACIÓN DE TRABAJO:**

Fecha: **30/04/18** Hora: **19.00** Local: **C- 402 (SUM)**

  
DECANO  
**24/04/18**

Al creador del cielo y de la tierra,  
de todo lo visible y lo invisible:  
YAHVÉ.

A mis QUERIDOS PADRES,  
Vidal y Deysi, por su apoyo y amor  
incondicional a cada instante.

A mi HERMANITA,  
Dayana, por enseñarme lo bello que es la  
vida, con su ternura, carisma y emoción.

A mis ADORADOS ABUELOS,  
David y Yolanda, por sus consejos,  
preocupación, amor y entrega total.

A mis RECORDADOS ABUELOS,  
Luis y Zoila, por cuidar y guiar mis pasos  
desde el cielo.

A mi GRAN AMOR, por ser lo más  
lindo que me pasó y por haber  
compartido tantos momentos.

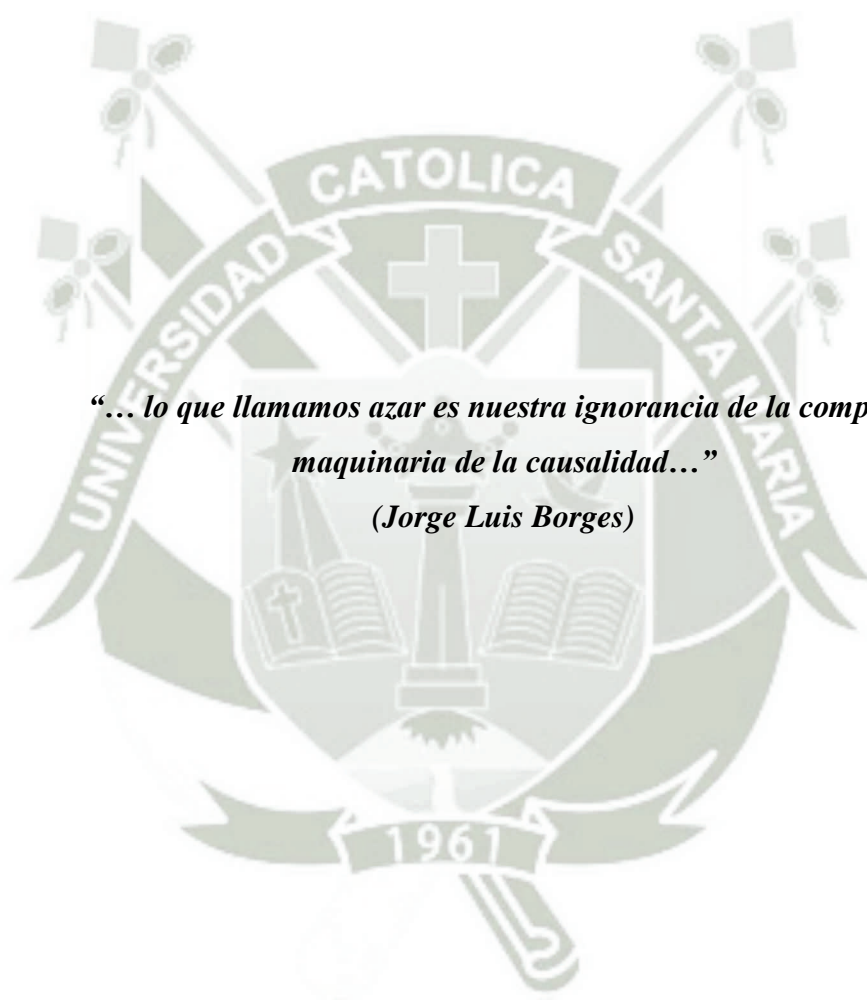
### Agradecimientos:

Al Dr. Jaime Cárdenas García, por su amistad, consejos y constante compromiso en el desarrollo de la presente investigación, permitiéndome desarrollar mi pasión y gusto por la Química Orgánica.

A la Universidad Católica de Santa María, que a través de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica y de todo su equipo de docentes, me brindó una formación rica en valores y sólida en ciencias.

Al equipo del Laboratorio de Ensayo y Control de Calidad de la Universidad Católica de Santa María: Ricardo, Kukuli y Tiffany, por proporcionarme todas las facilidades para que el presente trabajo sea una realidad.

Al Mgter. Stamber Ramírez Revilla, por el apoyo facilitado para realizar los análisis de identificación estructural por espectroscopia infrarroja (IR).



*“... lo que llamamos azar es nuestra ignorancia de la compleja  
maquinaria de la causalidad...”*

*(Jorge Luis Borges)*

## ÍNDICE

|   |    |
|---|----|
| RESUMEN   | i  |
| ABSTRACT  | ii |
| INTRODUCCIÓN  | 1  |
| HIPÓTESIS   | 2  |
| OBJETIVOS   | 3  |
|   |    |
| CAPÍTULO I  |    |
| MARCO TEÓRICO   | 4  |
| 1. Métodos generales de síntesis de sistemas de interés farmacéutico. | 4  |
| 1.1. Estrategias generales en síntesis de fármacos.                   | 4  |
| 1.2. Nomenclatura de fármacos.  | 5  |
| 2. Tipos de reacción en química orgánica e intermedios carbonados.    | 7  |
| 2.1. Mecanismo de reacción.   | 7  |
| 2.2. Ruptura homolítica y ruptura heterolítica.                       | 7  |
| 2.3. Tipos fundamentales de intermedios carbonados.                   | 8  |
| 2.4. Reactivos electrófilos y nucleófilos.                            | 9  |
| 3. Compuestos con enlace doble C=O. El grupo carbonilo.               | 9  |
| 3.1. Estructura del grupo carbonilo.                                  | 9  |
| 3.2. Propiedades físicas de cetonas y aldehídos.                      | 11 |
| 3.3. Propiedades químicas de los compuestos carbonílicos.             | 12 |
| 4. Reacciones de condensación del grupo carbonilo.                    | 13 |
| 4.1. La reacción aldólica.  | 14 |
| 4.2. Deshidratación de productos aldólicos: Síntesis de enonas.       | 14 |
| 4.3. Utilidad de las condensaciones aldólicas en síntesis.            | 17 |
| 4.4. Condensaciones aldólicas cruzadas.                               | 18 |
| 5. La luz solar.  | 20 |

|  |    |
|--|----|
| 5.1. La luz ultravioleta.  | 22 |
| 5.1.1. Ultravioleta A (UVA).                                       | 22 |
| 5.1.2. Ultravioleta B (UVB).                                       | 22 |
| 5.1.3. Ultravioleta C (UVC).                                       | 23 |
| 6. Protectores solares.  | 23 |
| 6.1. Filtros solares químicos.                                     | 23 |
| 6.1.1. Derivados de la benzofenona.                                | 24 |
| A. Oxibenzona (Eusolex <sup>®</sup> 4360).                         | 24 |
| 6.1.2. Dibenzalacetona.  | 25 |
| 6.1.3. Aminobenzoatos.   | 25 |
| A. Ácido aminobenzoico.  | 25 |
| 6.1.4. Salicilatos.  | 26 |
| A. Homosalato (Eusolex <sup>®</sup> HMS).                          | 26 |
| 6.1.5. Metoxicinamatos.  | 26 |
| A. Etilhexil <i>p</i> -metoxicinamato (Eusolex <sup>®</sup> 2292). | 26 |
| 6.2. Filtros solares físicos.                                      | 27 |
| 6.2.1. Dióxido de titanio (TiO <sub>2</sub> ).                     | 27 |
| 6.2.2. Óxido de zinc (ZnO).  | 28 |
| <br>   |    |
| CAPÍTULO II  |    |
| MATERIAL Y MÉTODOS   | 29 |
| 1. Lugar de investigación.   | 29 |
| 2. Materiales.   | 29 |
| 2.1. Materiales de laboratorio.                                    | 29 |
| 2.2. Equipos.  | 30 |
| 2.3. Reactivos.  | 30 |
| 3. Métodos.  | 31 |
| 3.1. Análisis retrosintético.                                      | 31 |
| 3.2. Purificación de reactivos.                                    | 32 |

|   |    |
|---|----|
| 3.2.1. Destilación a vacío de 4-metoxibenzaldehído.   | 32 |
| 3.2.2. Acetona.   | 33 |
| 4. Determinación de la pureza de los reactivos.   | 34 |
| 4.1. Cromatografía en capa fina (TLC) de 4-metoxibenzaldehído.  | 34 |
| 4.1.1. Procedimiento experimental.  | 35 |
| 4.1.2. Revelado de la placa.  | 35 |
| 4.1.3. Determinación del $R_f$ .  | 35 |
| 4.2. Espectroscopia infrarroja (IR).  | 35 |
| 4.2.1. Espectro IR de 4-metoxibenzaldehído.   | 35 |
| A. Procedimiento Experimental.  | 36 |
| 5. Métodos de obtención.  | 36 |
| 5.1. Síntesis de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.   | 37 |
| 5.1.1. Reacción.  | 37 |
| 5.1.2. Procedimiento experimental.  | 37 |
| 5.1.3. Porcentaje de rendimiento.   | 38 |
| 5.2. Síntesis de 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.  | 38 |
| 5.2.1. Reacción.  | 38 |
| 5.2.2. Procedimiento experimental.  | 38 |
| 5.2.3. Porcentaje de rendimiento.   | 39 |
| 6. Métodos físicos de caracterización y separación.   | 39 |
| 6.1. Determinación del punto de fusión de<br>4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.   | 39 |
| 6.1.1. Procedimiento experimental.  | 40 |
| 6.2. Determinación del punto de fusión de<br>1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.                                  | 40 |
| 6.3. Cromatografía en capa fina (TLC) de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona<br>y 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona. | 41 |

|        |   |     |
|--------|---|-----|
| 7.     | Determinación estructural.  | 41  |
| 7.1.   | Espectroscopia infrarroja (IR).   | 41  |
| 7.1.1. | Espectroscopia IR de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.                         | 41  |
| 7.1.2. | Espectroscopia IR de<br>1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.           | 42  |
| 7.2.   | Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN).                         | 42  |
| 7.2.1. | Procedimiento experimental.   | 42  |
|        | A. Espectroscopia de RMN de<br>4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.               | 43  |
|        | i. Espectro de RMN <sup>1</sup> H.  | 43  |
|        | ii. Espectro de RMN <sup>13</sup> C.  | 44  |
|        | iii. Espectro de RMN bidimensional COSY.                                      | 44  |
|        | B. Espectroscopia de RMN de<br>1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.    | 44  |
|        | i. Espectro de RMN <sup>1</sup> H.  | 44  |
|        | ii. Espectro de RMN <sup>13</sup> C.  | 45  |
|        | iii. Espectros de RMN bidimensional COSY.                                     | 45  |
| 8.     | Evaluación de la actividad antisolar in vitro.                                | 45  |
| 8.1.   | Estudio espectrofotométrico de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.               | 45  |
| 8.1.1. | Determinación de la longitud de onda de máxima absorción.                     | 45  |
| 8.1.2. | Preparación de la gráfica de calibración.                                     | 46. |
| 8.1.3. | Evaluación estadística de la linealidad.                                      | 47  |
| 8.1.4. | Cálculo del coeficiente de absortividad molar (ε).                            | 51  |
| 8.2.   | Estudio espectrofotométrico de<br>1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona. | 51  |
| 8.2.1. | Determinación de la longitud de onda de máxima absorción.                     | 51  |
| 8.2.2. | Preparación de la gráfica de calibración.                                     | 52  |
| 8.2.3. | Evaluación estadística de la linealidad.                                      | 52  |
| 8.2.4. | Cálculo del coeficiente de absortividad molar (ε).                            | 53  |

|                        |   |    |
|------------------------|---|----|
| 9.                     | Evaluación de la actividad antisolara in vitro de dos filtros solares certificados.   | 53 |
| 9.1.                   | Estudio espectrofotométrico de Eusolex <sup>®</sup> 2292.                             | 53 |
| 9.1.1.                 | Determinación de la longitud de onda de máxima absorción.                             | 53 |
| 9.1.2.                 | Preparación de la gráfica de calibración.   | 54 |
| 9.1.3.                 | Evaluación estadística de la linealidad.  | 54 |
| 9.1.4.                 | Cálculo del coeficiente de absorptividad molar ( $\epsilon$ ).                        | 55 |
| 9.2.                   | Estudio espectrofotométrico de Eusolex <sup>®</sup> 9020.                             | 55 |
| 9.2.1.                 | Determinación de la longitud de onda de máxima absorción.                             | 55 |
| 9.2.2.                 | Preparación de la gráfica de calibración.   | 55 |
| 9.2.3.                 | Evaluación estadística de la linealidad.  | 56 |
| 9.2.4.                 | Cálculo del coeficiente de absorptividad molar ( $\epsilon$ ).                        | 56 |
| <br>                   |   |    |
| CAPÍTULO III           |   |    |
| RESULTADOS Y DISCUSIÓN |   |    |
| 1.                     | Purificación de 4-metoxibenzaldehído.   | 57 |
| 1.1.                   | Cromatografía en capa fina (TLC) del 4-metoxibenzaldehído.                            | 57 |
| 1.2.                   | Espectro infrarrojo (IR) de 4-metoxibenzaldehído.                                     | 59 |
| 2.                     | Síntesis de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.  | 64 |
| 2.1.                   | Determinación del punto de fusión de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.                 | 66 |
| 2.2.                   | Cromatografía en capa fina (TLC) de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.                  | 66 |
| 2.3.                   | Espectro IR de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.                                       | 67 |
| 2.4.                   | Espectro de RMN <sup>1</sup> H de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.                    | 68 |
| 2.5.                   | Espectro de RMN <sup>13</sup> C de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.                   | 72 |
| 2.6.                   | Espectro de RMN bidimensional COSY de<br>4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.             | 75 |
| 3.                     | Evaluación de la actividad antisolara in vitro de<br>4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona. | 76 |
| 3.1.                   | Estudio espectrofotométrico de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.                       | 76 |

|  |     |
|--|-----|
| 4. Síntesis de 1,5-di(4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.  | 80  |
| 4.1. Determinación del punto de fusión de<br>1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.   | 83  |
| 4.2. Cromatografía en capa fina (TLC) de<br>1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.  | 83  |
| 4.3. Espectro IR de 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.  | 84  |
| 4.4. Espectro RMN <sup>1</sup> H de 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.  | 85  |
| 4.5. Espectro de RMN <sup>13</sup> C de 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.  | 89  |
| 4.6. Espectroscopia de RMN bidimensional COSY de<br>1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.                                  | 91  |
| 5. Evaluación de la actividad antisolar in vitro de<br>1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.                               | 92  |
| 5.1. Estudio espectrofotométrico de<br>1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-ona.   | 92  |
| 6. Determinación del coeficiente de absortividad molar de dos<br>filtros solares certificados.                                   | 96  |
| 6.1. Estudio espectrofotométrico del Eusolex <sup>®</sup> 2292.  | 96  |
| 6.2. Estudio espectrofotométrico del Eusolex <sup>®</sup> 9020.  | 99  |
| 7. Comparación de los coeficientes de absortividad molar de<br>los productos sintetizados y de dos filtros solares certificados. | 102 |
| CONCLUSIONES   | 103 |
| SUGERENCIAS  | 104 |
| REFERENCIAS  | 105 |
| ANEXOS   | 112 |

## RESUMEN

La presente investigación tuvo como objetivo sintetizar dos moléculas orgánicas haciendo uso de la condensación aldólica cruzada de Claisen-Schmidt, para tal fin se hizo reaccionar en condiciones alcalinas 4-metoxibenzaldehído (0,10 mol) con acetona (0,27 mol) para obtener 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona, mientras que para la obtención de 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona, se hizo reaccionar en condiciones similares 4-metoxibenzaldehído (0,04 mol) y acetona (0,02 mol), Luego se realizó su respectiva determinación estructural utilizando como herramientas la espectroscopia infrarroja (IR) y de resonancia magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y bidimensional COSY logrando su completa identificación. Seguidamente se realizó un análisis espectrofotométrico UV-visible para determinar la longitud de onda de máxima absorción, siendo de 309,50 nm (región UVB) para la 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona, la cual presentó un coeficiente de absorptividad molar de  $21\ 880 \pm 971,98$ ; mientras que la 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona presentó una longitud de onda de máxima absorción de 367,00 nm (región UVA) y un coeficiente de absorptividad molar de  $30\ 493 \pm 605,56$ . De igual forma dichos valores fueron comparados con dos filtros solares certificados, evidenciando un comportamiento similar en cuanto a longitud de onda de máxima absorción y coeficientes de absorptividad molar, razón por la cual podrían ser utilizados como potenciales filtros solares.

**Palabras clave:** Condensación de Claisen-Schmidt, 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona, 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona, espectroscopia IR, espectroscopia de RMN, filtros solares.

## ABSTRACT

The aim of this investigation was to synthesize two organic molecules using the Claisen-Schmidt cross-aldol condensation. For this purpose, 4-methoxybenzaldehyde (0,10 mol) was reacted with acetone (0,27 mol) in alkaline conditions to obtain 4-(4-methoxyphenyl)-3-buten-2-one, meanwhile for the preparation of 1,5-di(4-methoxyphenyl)-1,4-pentadien-3-one, was carried out in similar conditions reacting 4-methoxybenzaldehyde (0,04 mol) and acetone (0,02 mol). Then, their structures were determined by using the infrared (IR) and  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  nuclear magnetic resonance (NMR) spectrometry, and to complete the identification a two-dimensional COSY tool was used. Even more, a UV-visible spectrophotometric analysis was carried out to determine the wavelength of maximum absorption, being at 309,50 nm (UVB region) for the 4-(4-methoxyphenyl)-3-buten-2-one, which presented a molar absorptivity coefficient of  $21\ 880 \pm 971,98$ ; while 1,5-di(4-methoxyphenyl)-1,4-pentadien-3-one showed a maximum absorption wavelength at 367.00 nm (UVA region) and a molar absorptivity coefficient of  $30\ 493 \pm 605,56$ . Similarly, these values were compared with two certified sunscreens, showing a similar behavior in terms of maximum absorption wavelength and molar absorptivity coefficients, whereby they could be used as potential sunscreens.

**Key words:** *Claisen-Schmidt condensation, 4-(4-methoxyphenyl)-3-buten-2-one, 1,5-di(4-methoxyphenyl)-1,4-pentadien-3-one, IR spectroscopy, NMR spectroscopy, sun filters.*

## INTRODUCCIÓN

La región de Arequipa, según informes del Servicio Nacional de Meteorología e Hidrología (SENAMHI) presenta una de las más altas radiaciones solares del mundo, teniendo una intensidad UVB de 16 entre las 11:00 y 14:00 horas, siendo este un valor catalogado como extremo. Las consecuencias de este fenómeno están comenzando a traer serios problemas de salud en sus habitantes, detectándose al año aproximadamente 150 nuevos casos de cáncer de piel.

Recientemente, existe una tendencia por el desarrollo de protectores solares que contengan una baja concentración de filtros químicos UV, los cuales, en su mayoría son moléculas orgánicas que poseen compuestos aromáticos.<sup>79, 80</sup> El tipo de sustituyente y su posición en el anillo aromático, son factores importantes para la evaluación de sus propiedades espectroscópicas UV.<sup>81, 82</sup>

Los filtros químicos UV, absorben la radiación UV y de esta manera protegen la piel de la peligrosa radiación UV y sus efectos dañinos. Actualmente, existen 28 filtros químicos UV disponibles en Australia, 26 en los mercados europeos y 14 en los Estados Unidos.<sup>80</sup> La absorción de radiación UV, conduce a reacciones fotoquímicas en estas moléculas, tal como es la isomerización *trans-cis*, donde la forma *trans* presenta un mayor coeficiente de absorción molar que la forma *cis*, tal como es el caso de 4-fenil-3-buten-2-ona y 1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona.<sup>30</sup>

La posibilidad de sintetizar moléculas que presenten actividad de protección solar, forma parte de las competencias que debe adquirir el Químico-Farmacéutico, razón por la cual, se procedió a modificar la estructura de las dos moléculas nombradas anteriormente, añadiendo un grupo metoxi en la posición *para* de sus anillos aromáticos, con el propósito de mejorar su margen de seguridad y proponer alternativas propias y viables, acordes a nuestra realidad local y nacional, ya que la obtención de nuevas moléculas, trae consigo el fortalecimiento de las tareas de investigación, que finalmente contribuyen con el desarrollo del país.

## HIPÓTESIS

La información científica refiere a 4-fenil-3-buten-2-ona (benzalacetona) como filtro solar, es probable que la síntesis de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona y 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona, derivados de esta molécula orgánica presenten actividad antisolar.

## OBJETIVOS

1. Sintetizar 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona y 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona, derivados de 4-fenil-3-buten-2-ona (benzalacetona), a partir de 4-metoxibenzaldehído y acetona.
2. Caracterizar estructuralmente a 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona y 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona por espectroscopia infrarroja (IR) y por espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y bidimensional COSY.
3. Valorar la efectividad protectora in vitro de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona y 1,5-di(4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona como filtros solares por espectroscopia UV-visible.

## CAPÍTULO I

## MARCO TEÓRICO

## 1. Métodos generales de síntesis de sistemas de interés farmacéutico.

## 1.1. Estrategias generales en síntesis de fármacos.

En la actualidad la mayor parte de fármacos que constituyen el arsenal terapéutico son de naturaleza orgánica, es fácil comprender que la síntesis de fármacos descansa prácticamente en su totalidad en la química orgánica y más concretamente, en la metodología de síntesis orgánica.<sup>1,2</sup>

Una de las más usuales, es la aplicación de los conceptos de desconexiones estratégicas entre enlaces “C–C” y de sintón<sup>2</sup>. Un sintón puede definirse como un fragmento, iónico o radicalario, resultante de una desconexión.<sup>1-3</sup>

En general, la presencia de grupos funcionales en la molécula puede ser útil a la hora de decidir la desconexión más adecuada<sup>2</sup>. El proceso por el que se generan sintones a partir de una molécula se conoce como retrosíntesis<sup>2</sup> y se presenta del modo indicado en la Fig. 1.1.

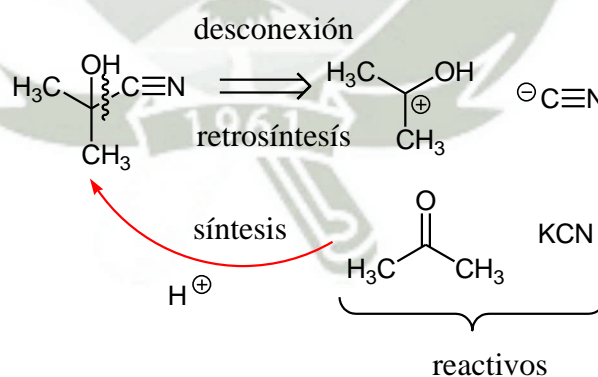
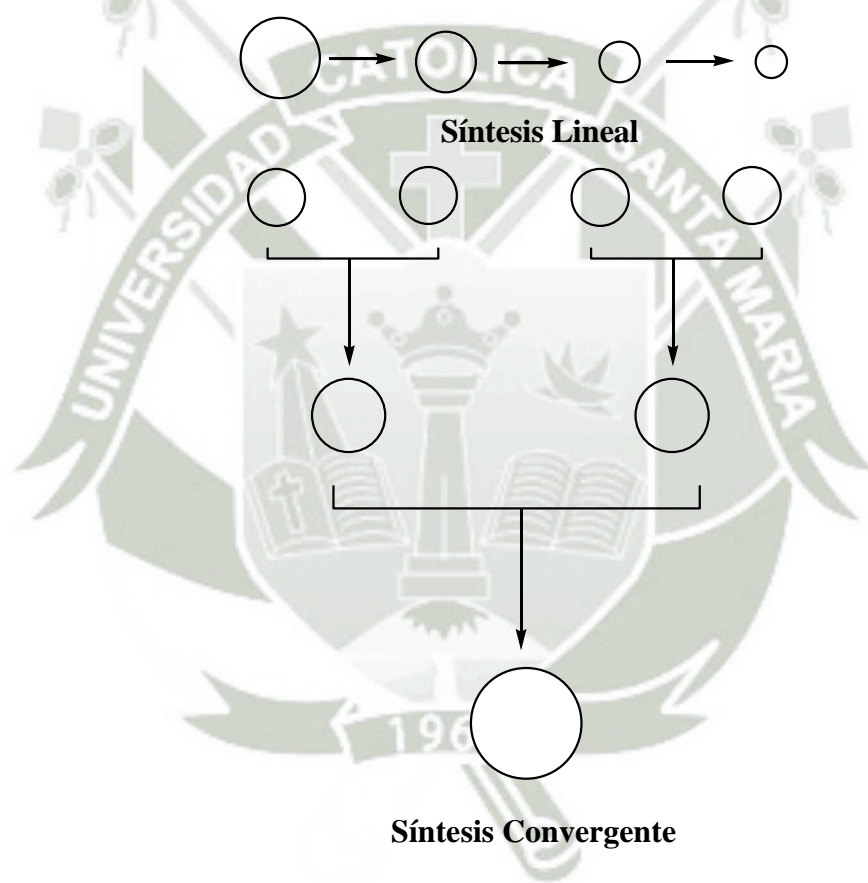


Fig. 1.1. Ejemplo de desconexión y generación de sintones.<sup>1</sup>

Aunque en muchas ocasiones, los sintones suelen confundirse con los reactivos que los contienen, la diferencia fundamental entre ambos es que, mientras

los reactivos son especies reales, los sintones deben considerarse tan sólo como herramientas conceptuales que permiten la planificación de una determinada secuencia sintética. En general, deben emplearse reacciones de elevados rendimientos en secuencias sintéticas con el menor número de etapas posibles.<sup>1,2</sup>

A igualdad de etapas, conviene tener en cuenta que las síntesis convergentes (en las que se forman enlaces entre bloques previamente formados) son más eficaces que las síntesis lineales (cada bloque se enlaza de modo consecutivo).<sup>2</sup> En la Fig. 1.2 se comparan, de forma general, ambas estrategias de síntesis.



**Fig. 1.2.** Comparación entre una secuencia de síntesis lineal y una convergente.<sup>1</sup>

## 1.2. Nomenclatura de fármacos.

El dominio de la nomenclatura de fármacos es indispensable en la búsqueda de información bibliográfica sobre fármacos y medicamentos, y es el vocabulario

sobre el que se construye el lenguaje, no sólo de la química farmacéutica, sino también de la farmacología y, en general de las ciencias farmacéuticas.<sup>4</sup>

Debido a que la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos lo realizan fundamentalmente las empresas farmacéuticas y está, por tanto, sujeto a patentes, es preciso distinguir entre los nombres que podríamos denominar “con propietario” (registrados) y los nombres sin propietario.<sup>4, 5</sup> Existen al menos cuatro tipos de denominaciones:<sup>4</sup>

- A. Nombres “con propietario”:
  - i. Código de fabricante
  - ii. Nombres comerciales
- B. Nombres “sin propietario”:
  - i. Denominaciones comunes (nombres farmacológicos)
  - ii. Nombres químicos sistemáticos

De todos ellos, los nombres químicos sistemáticos, contruidos sobre la base de las reglas aprobadas por la IUPAC<sup>6</sup>, son los únicos que permiten identificar inequívocamente una sustancia, y su uso es imprescindible para la consulta de literatura primaria y de fuente como el *Chemical Abstracts*.<sup>1, 4</sup>

Sin embargo, la complejidad de los nombres químicos hace necesarios los nombres farmacológicos, generalmente representados por la llamada “denominación común internacional” (DCI).<sup>4</sup> Estos dos tipos de nombres suelen englobarse bajo el término “nombres sin propietario”, ya que su uso no está restringido, a diferencia de los nombres comerciales y los códigos de fabricante, que son propiedad de la empresa que produce el fármaco o medicamento, y posee derechos legales sobre estas denominaciones.<sup>1, 4, 5</sup>

## 2. Tipos de reacción en química orgánica e intermedios carbonados.

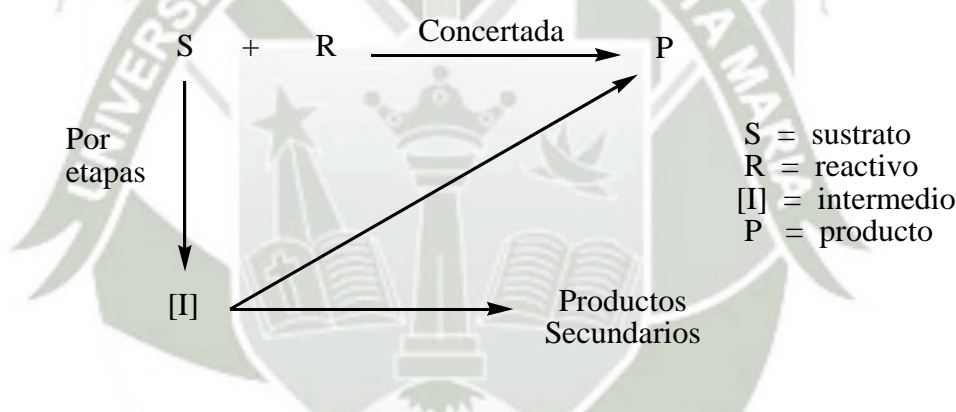
### 2.1. Mecanismo de reacción.

Es el modo en que transcurre una reacción química; el proceso que siguen los reactivos para transformarse en productos.<sup>3, 7, 8</sup> Una reacción puede ser:

A. *Concertada*: Ruptura de enlaces y formación de nuevos enlaces simultáneamente.<sup>7</sup>

B. *Por Etapas*: Primero se rompen enlaces, formándose los intermedios. Después se crean los nuevos enlaces para dar los productos.<sup>7</sup>

La Fig. 1.3 indica los tipos de reacciones anteriormente descritos.



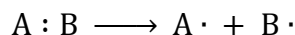
**Fig. 1.3.** Esquemas de un mecanismo de reacción.<sup>7</sup>

El movimiento de los pares electrónicos que tiene lugar cuando los enlaces covalentes se rompen y se forman durante la reacción, se representa mediante flechas curvadas, cuyo origen son los electrones que se desplazan y cuyo extremo coincide con el lugar de la molécula en el que van a situarse finalmente.<sup>2, 7, 8</sup>

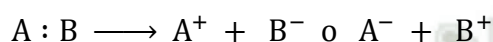
### 2.2. Ruptura homolítica y ruptura heterolítica.

Un enlace covalente puede romperse de dos maneras:

- A. *Ruptura homolítica*: Consiste en una ruptura simétrica, quedando un electrón en cada fragmento. Se obtiene *radicales*.<sup>3, 8, 9</sup>



- B. *Ruptura heterolítica*: Los dos electrones de un enlace covalente se ceden uno de los dos átomos que comparten el enlace. Se obtienen *iones*.<sup>3, 7, 8</sup>



### 2.3. Tipos fundamentales de intermedios carbonados.

Los intermedios son especies formadas en una etapa de la reacción y consumidas en la siguiente.<sup>10</sup> Los principales tipos de intermedios carbonados son:

- A. *Carbocationes o iones carbonio* ( $R_3C^+$ ). Iones carbono cargados positivamente. Contienen un átomo de carbono con sólo seis electrones.<sup>7, 11</sup>

Estabilidad: están estabilizados por efectos electrónicos *dadores*, efecto mesómero + M y efecto inductivo +I.<sup>12, 13</sup>

- B. *Carbaniones* ( $R_3C^-$ ). Son iones cargados negativamente<sup>12</sup>. Contienen un átomo de carbono con tres enlaces y un par electrónico no enlazante.<sup>7, 11</sup>

Estabilidad: estabilizados por efectos electrónicos *atractores*, efecto mesómero -M y efecto inductivo -I.<sup>12, 13</sup>

- C. *Radicales carbono* ( $R_3C\cdot$ ). Son especies que contienen un electrón desapareado.<sup>7, 12</sup>

Estabilidad: estabilizados por efecto mesómero +M y efecto inductivo +I, al igual que los carbocationes.<sup>7, 12</sup>

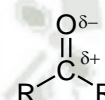
## 2.4. Reactivos electrófilos y nucleófilos.

A. *Nucleófilos* (Nü o Nu<sup>-</sup>). Son especies ricas en electrones.<sup>9, 12</sup> Tienen pares de electrones sin compartir, o están cargados negativamente, o tienen electrones  $\pi$ . Presentan afinidad por núcleos (estructuras moleculares o iónicas) cargados positivamente.<sup>7, 13</sup>

Nucleófilos: OH<sup>-</sup> NH<sub>2</sub><sup>-</sup> X<sup>-</sup> CN<sup>-</sup> RO<sup>-</sup> RS<sup>-</sup> R-C≡C<sup>-</sup>



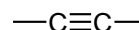
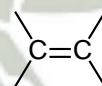
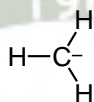
Centros de ataque:



B. *Electrófilos* (E<sup>+</sup>). Son especies pobres en electrones. Reaccionan con especies ricas en electrones. Sienten atracción por las regiones moleculares de elevada densidad electrónica.<sup>7-13</sup>

Electrófilos: H<sup>+</sup>, X<sup>+</sup>, NO<sub>2</sub><sup>+</sup>, AlCl<sub>3</sub>, BF<sub>3</sub>

Centros de ataque:



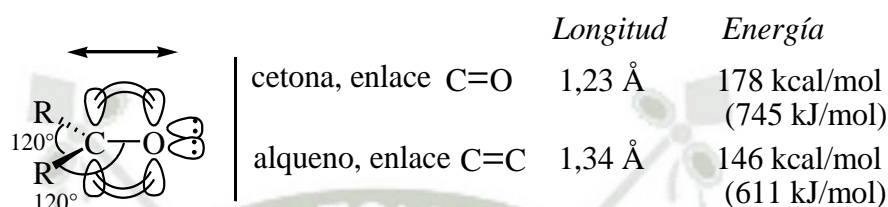
## 3. Compuestos con enlace doble C=O. El grupo carbonilo.

### 3.1. Estructura del grupo carbonilo.

El átomo de carbono del grupo carbonilo tiene hibridación  $sp^2$  y está unido a otros tres átomos a través de enlaces sigmas coplanares con ángulos alrededor de

120° entre ellos. El orbital  $p$  sin hibridación (puro) se traslapa con un orbital  $p$  del oxígeno para formar un enlace  $\pi$ .<sup>3, 8, 10</sup>

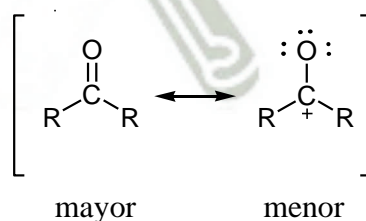
La Fig. 1.4 nos muestra que el enlace doble entre el carbono y el oxígeno es similar al enlace doble de un alqueno  $C=C$ , excepto que el enlace doble del grupo carbonilo es más corto, más fuerte y se encuentra polarizado.<sup>10, 11</sup>



**Fig. 1.4.** Estructura y características del grupo carbonilo.<sup>10</sup>

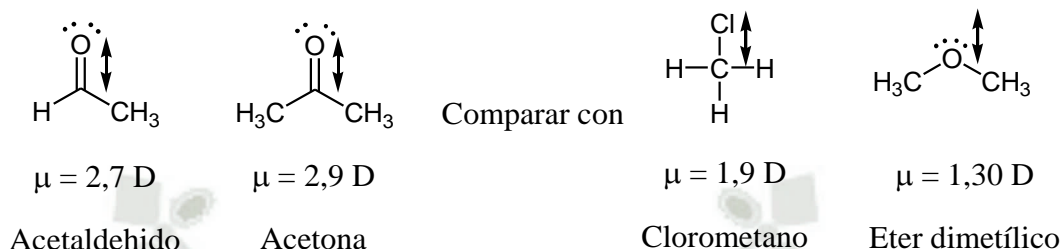
El enlace doble del grupo carbonilo tiene un momento dipolar grande, debido a que el oxígeno es más electronegativo que el carbono y los electrones de enlace no están compartidos de manera equitativa.<sup>10</sup>

En particular, los electrones  $\pi$  enlazados más débilmente son atraídos con más fuerza hacia el átomo de oxígeno, dando lugar a cetonas y aldehídos con momentos dipolares más grandes que la mayoría de los haluros de alquilo y éteres. La Fig. 1.5 usa formas de resonancia para representar esta repartición desigual de los electrones  $\pi$ .<sup>3, 8-13</sup>



**Fig. 1.5.** Formas de resonancia del grupo carbonilo.<sup>10</sup>

La primera forma de resonancia es más importante debido a que involucra más enlaces y menos separación de carga. La contribución de la segunda estructura se pone en evidencia por los momentos dipolares ( $\mu$ ) grandes de las cetonas y aldehídos tal como lo muestra la Fig. 1.6.<sup>3, 10, 13</sup>



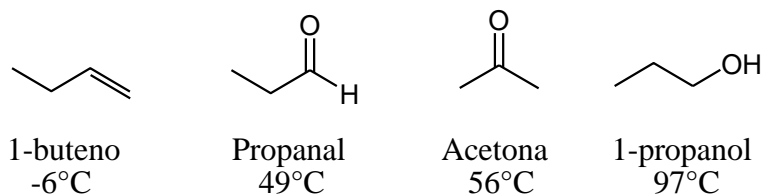
**Fig. 1.6.** Comparación de los momentos dipolares ( $\mu$ ) de un aldehído, una cetona, un alcano y un éter.<sup>10</sup>

Esta polarización del grupo carbonilo contribuye a la reactividad de las cetonas y aldehídos; el átomo de carbono polarizado con carga negativa actúa como un nucleófilo (base de Lewis).<sup>8-15</sup>

### 3.2. Propiedades físicas de cetonas y aldehídos.

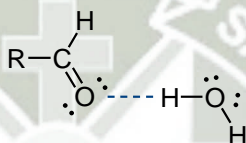
El grupo carbonilo polarizado convierte a aldehídos y cetonas en sustancias polares por lo que tienen puntos de ebullición más elevados que los compuestos no polares de peso molecular comparable; por sí mismas, no son capaces de unirse intermolecularmente por puentes de hidrógeno, debido a que solo poseen hidrógeno unido a carbono.<sup>3, 9, 15</sup>

Como consecuencia de lo anterior, sus puntos de ebullición son inferiores a los alcoholes y ácidos carboxílicos comparables.<sup>3, 9</sup> La Fig. 1.7 presenta diversos ejemplos.



**Fig. 1.7.** Comparación del punto de ebullición de un alqueno, un aldehído, una cetona y un alcohol.<sup>3</sup>

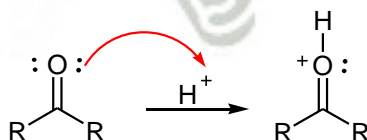
Los aldehídos y cetonas inferiores son solubles en agua, probablemente por los puentes de hidrógeno que pueden establecerse entre las moléculas de disolvente y las de soluto. La Fig. 1.8 muestra esta propiedad.<sup>3, 7, 9, 10, 15</sup>



**Fig. 1.8.** Formación de un puente de hidrógeno del agua con el grupo carbonilo.<sup>15</sup>

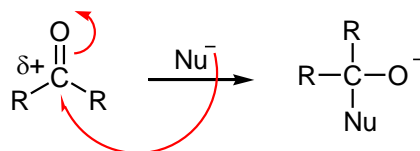
### 3.3. Propiedades químicas de los compuestos carbonílicos.

Las moléculas de los aldehídos y las cetonas tienen cierta basicidad frente a los ácidos, gracias a los pares de electrones no enlazantes que posee el átomo de oxígeno.<sup>7, 11, 15</sup>

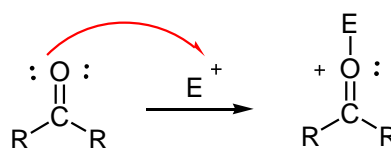


Los compuestos carbonílicos pueden comportarse como *nucleófilos* (por el átomo de oxígeno) o como *electrófilos* (por el átomo de carbono).<sup>3, 7, 15</sup>

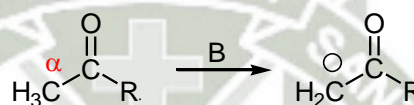
Electrófilos



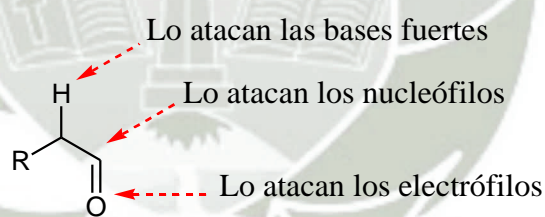
Nucleófilos



También presentan hidrógenos ácidos sobre los átomos de carbono en  $\alpha$ .<sup>3, 15</sup>



Los aldehídos y cetonas pueden reaccionar con nucleófilos, con electrófilos o con bases fuertes, según la parte de la molécula que se vea involucrada en la reacción. La Fig. 1.9 muestra estas características:<sup>3, 7, 9, 12</sup>

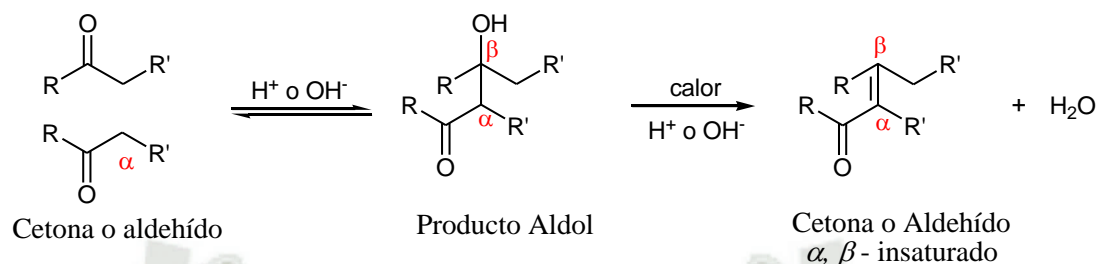


**Fig. 1.9.** Reactividad del grupo carbonilo dentro de una molécula.<sup>7, 12</sup>

#### 4. Reacciones de condensación del grupo carbonilo.

Las condensaciones son una de las reacciones de los enolatos más importante de los compuestos carbonílicos; en las condensaciones se combinan dos o más moléculas con la pérdida de una pequeña molécula como agua o alcohol.<sup>10</sup> En condiciones básicas, en la condensación aldólica se produce la adición nucleofílica de un ión enolato a otro grupo carbonilo.<sup>16, 17</sup>

El producto, una  $\beta$ -hidroxi-cetona o un  $\beta$ -hidroxi-aldehído, se denomina aldol, ya que contiene el grupo aldehído y el grupo hidroxilo de un alcohol. El aldol se puede deshidratar a un compuesto carbonílico  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturado.<sup>3, 10, 16, 17</sup>



#### 4.1. La reacción aldólica.

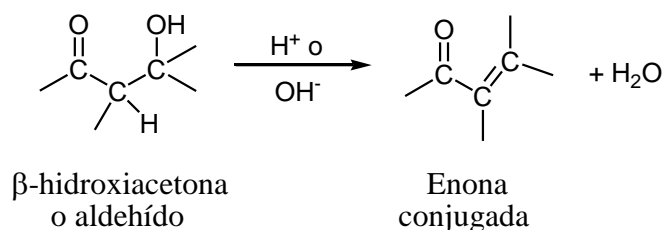
Las reacciones de condensación carbonílica tienen lugar entre dos grupos carbonilos participantes e involucran una combinación de pasos de adición nucleofílica y de sustitución  $\alpha$ .<sup>8-10</sup>

Uno de ellos se convierte en un ion enolato nucleofílico y se adiciona al grupo carbonilo electrofílico del otro, de esta forma, el compuesto carbonílico nucleofílico experimenta una reacción de sustitución  $\alpha$  y el compuesto carbonílico electrofílico experimenta una adición nucleofílica.<sup>8,9</sup>

#### 4.2. Deshidratación de productos aldólicos: Síntesis de enonas.

Los  $\beta$ -hidroxialdehídos y las  $\beta$ -hidroxiacetonas que se originan en las reacciones aldólicas, se deshidratan con facilidad para dar como producto enonas conjugadas.<sup>3, 8, 9, 13</sup>

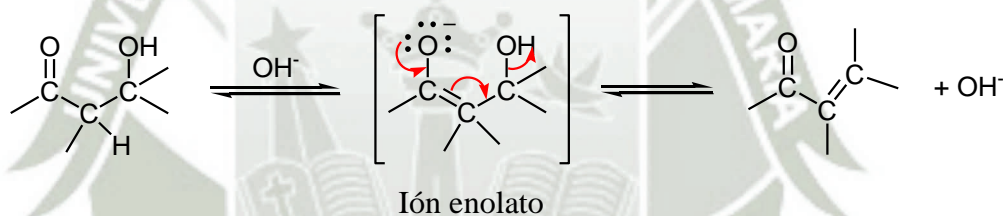
La *condensación aldólica* debe su nombre a la pérdida de agua, dado que esta se condensa fuera de la reacción cuando se forma el producto *enona*. La Fig. 1.10 muestra la reacción.<sup>8, 14, 16</sup>



**Fig. 1.10.** Reacción aldólica para formar una enona conjugada.<sup>8</sup>

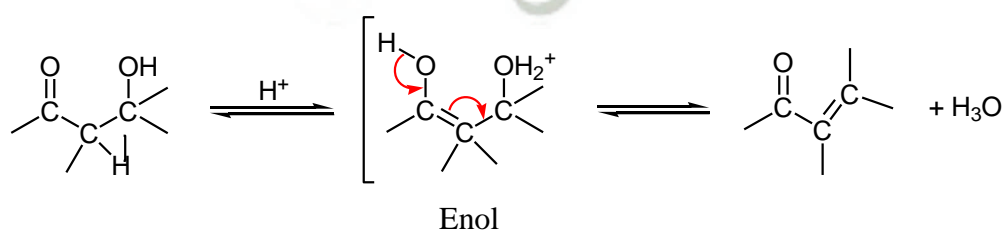
Casi la totalidad de alcoholes son resistentes a la deshidratación por ácidos o bases diluidas, pero los productos aldólicos se deshidratan con suma facilidad debido a la presencia del grupo carbonilo.<sup>2, 3, 8, 9</sup>

En condiciones básicas, se elimina un hidrógeno  $\alpha$ , con lo que se produce un ión enolato que expulsa al grupo saliente  $\text{OH}^-$  en una reacción semejante a una reacción E2.<sup>8, 16</sup> La Fig. 1.11 muestra la reacción.



**Fig. 1.11.** Reacción catalizada con base.<sup>8</sup>

En condiciones ácidas, se forma un enol, el grupo  $-\text{OH}$  se protona y se elimina agua.<sup>8, 16</sup> La Fig. 1.12 hace referencia a esto.

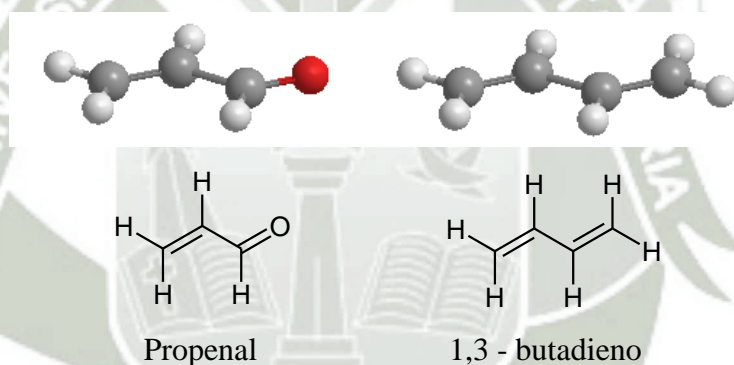


**Fig. 1.12.** Reacción catalizada con ácido.<sup>8</sup>

Frecuentemente las condiciones de reacción para generar la deshidratación del aldol son apenas un poco más vigorosas, que las utilizadas para formar el aldol; por lo tanto se puede obtener de forma directa las enonas conjugadas en las reacciones aldólicas.<sup>2, 3, 8</sup>

Las enonas conjugadas son mucho más estables que las no conjugadas, por la misma razón que los dienos conjugados son más estables que los dienos no conjugados.<sup>3, 8, 10</sup>

La interacción entre los electrones  $\pi$  del enlace C=C y los electrones  $\pi$  del grupo C=O nos llevan a una descripción de orbital molecular para una enona conjugada que muestra una interacción de los electrones  $\pi$  sobre los cuatro centros atómicos. La Fig. 1.13 nos presenta lo indicado.<sup>8-17</sup>



**Fig. 1.13.** Los orbitales de enlace molecular  $\pi$  de una enona conjugada (propenal) y un dieno conjugado (1,3-butadieno), son similares en su forma y están dispersas por todo el sistema  $\pi$ .<sup>8</sup>

El valor real de la deshidratación del aldol es que la eliminación de agua en la mezcla de la reacción es útil para poder dirigir el equilibrio del aldol hacia el producto, permitiendo obtener buenos rendimientos en muchas condensaciones aldólicas.<sup>2, 8, 14</sup>



#### 4.4. Condensaciones aldólicas cruzadas.

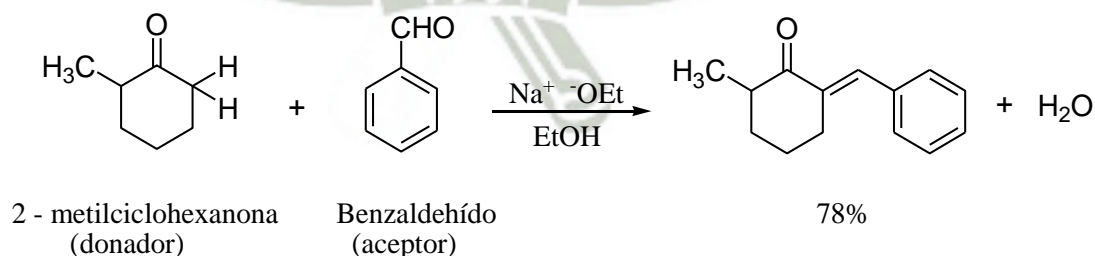
Cuando el enolato de un aldehído (o cetona) se adiciona al grupo carbonilo, al proceso se le conoce como *condensación aldólica cruzada*. Los compuestos a emplearse en este tipo de reacciones han de ser seleccionados cuidadosamente, ya que si no se formaría una mezcla de varios productos en la síntesis.<sup>3, 10, 15, 17</sup>

Por otra parte, las condensaciones aldólicas cruzadas pueden llevar a un solo producto, si se satisface alguna de estas dos condiciones:<sup>8, 16, 17</sup>

1. Cuando uno de los compuesto carbonílicos no posee hidrógenos  $\alpha$  (no pudiendo formar un ión enolato para convertirse en donador), pero contiene un grupo carbonilo no impedido, que resulta siendo un buen aceptor de nucleófilos.<sup>8-11, 13</sup>

Si se utiliza como compuesto carbonílico el benzaldehído, este no puede formar un ión enolato para condensarse consigo mismo o con otro participante por contar con un grupo carbonilo sin impedimento.<sup>3, 8, 13</sup>

Por ejemplo; la cetona 2-metilciclohexanona reacciona con el benzaldehído y da el producto aldólico cruzado. La Fig. 1.16 ilustra el proceso sintético:<sup>8, 11, 13</sup>



**Fig. 1.16.** Síntesis de 2-benziliden-6-metilciclohexanona.<sup>8, 17</sup>

Las condensaciones aldólicas cruzadas en las que la acetona reacciona con un aldehído aromático se llaman *condensaciones de Claisen-Schmidt*.<sup>2,3</sup>

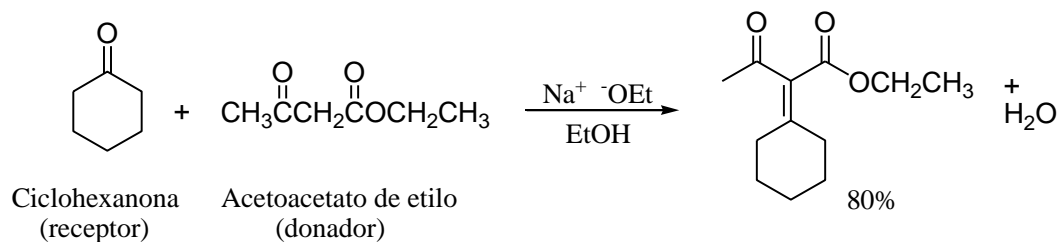
Aquí se ve favorecida la condensación cruzada tanto por la baja tendencia de las cetonas a la autocondensación como por la facilidad con la que es seguida la adición del aldol por la deshidratación para dar un producto en el que el doble enlace se conjuga tanto al grupo carbonilo como al anillo aromático.<sup>2,3,10,14</sup> La Fig. 1.17 ilustra la deshidratación de un aldol:



**Fig. 1.17.** Deshidratación espontánea de un aldol.<sup>14</sup>

2. Si uno de los compuestos carbonílicos es mucho más ácido que el otro y resulta fácil transformarlo en su ión enolato, es probable que la condensación aldólica cruzada tenga éxito.<sup>8,10,12</sup>

Por ejemplo, el acetoacetato de etilo se convierte por completo en su ión enolato, en lugar de dar lugar a la formación de ión enolato de otros compuestos monocarbonílicos. Así, es más frecuente que sucedan condensaciones aldólicas con acetoacetato de etilo para formar el producto cruzado. La Fig. 1.18 muestra un ejemplo.<sup>3,8,17</sup>



**Fig. 1.18.** Condensación aldólica de ciclohexanona y acetoacetato de etilo.<sup>8</sup>

La situación se puede resumir diciendo que una reacción aldólica cruzada da lugar a una mezcla de productos, a menos que uno de los participantes no posea hidrógenos  $\alpha$ , pero sea un buen aceptor electrofílico (como es el caso del benzaldehído) o es un donador nucleófilo extraordinariamente bueno (como lo es el acetoacetato de etilo).<sup>8-17</sup>

## 5. La luz solar.

La energía que recibe la Tierra proviene del sol; el hecho de que la temperatura del planeta permanezca constante indica que la Tierra recibe energía solar pero también que emite energía al espacio, estableciéndose un *balance energético* en el que la atmósfera desempeña un papel clave, ya que se encarga de controlar la cantidad de radiación solar que llega a la superficie terrestre que se emite al espacio.<sup>18-20</sup>

El flujo energético que alcanza la atmósfera es de  $1340 \text{ W m}^{-2}$ . Prácticamente la mitad de la radiación solar que alcanza la atmósfera es absorbida por los gases atmosféricos o reflejada hacia el espacio antes de que alcance la superficie terrestre. La radiación solar que finalmente llega a la corteza terrestre en su mayor parte absorbida y posteriormente emitida en forma de radiación infrarroja, lo que mantiene la temperatura del planeta.<sup>18-20</sup>

La radiación solar está constituida por fotones de muy diferente energía, es decir abarca un rango de longitudes de onda ( $\lambda$ ) muy amplio que se conoce como el *espectro electromagnético* de la luz solar.<sup>18, 19</sup>

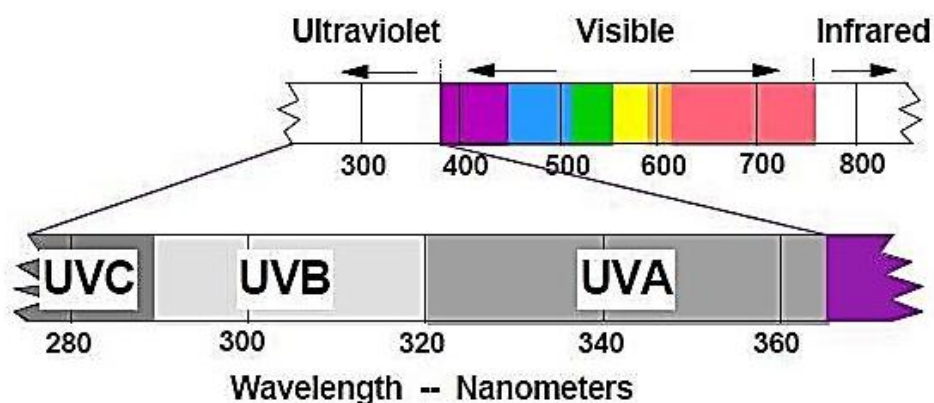
La energía ( $E$ ) y la longitud de onda ( $\lambda$ ) están relacionadas a través de la ecuación (1.1), por lo que las longitudes de onda más cortas son también las más energéticas.<sup>21, 22</sup>

$$E = hv = \frac{hc}{\lambda} \quad (1.1)$$

Dónde:  $E$  es energía (fotón<sup>-1</sup>),  $h$  la constante de Planck ( $6,6256 \cdot 10^{-34}$  J s fotón<sup>-1</sup>)  $c$  es la velocidad de la luz ( $2,9979 \cdot 10^8$  m s<sup>-1</sup>),  $v$  la frecuencia de la radiación y  $\lambda$  la longitud de ondas de la radiación

Como se presenta en la Fig. 1.19, la radiación solar abarca todo el espectro electromagnético, aunque la mayor parte de la energía que alcanza la superficie terrestre se concentra en la región de 380–800 nm.<sup>18, 19</sup> Esta estrecha franja del espectro se denomina *región del visible*.

Desde el punto de vista medioambiental y de la salud, las regiones más interesantes son las comprendidas entre 200–800 nm que abarcan la región ultravioleta (UVA, UVB, UVC) y la región visible.<sup>18</sup>



**Fig. 1.19.** Porción del espectro electromagnético de las radiaciones emitidas por el sol.

La creciente preocupación por el debilitamiento de la capa de ozono está relacionada con su papel de filtro de la radiación UV. La disminución de la capa de ozono se traduce en un aumento de las radiaciones UV que llegan a la superficie terrestre. Estas radiaciones están implicadas en numerosos procesos fotobiológicos y pueden dañar el ADN de las células, inhibir el crecimiento de las plantas, inducir cáncer de piel o cataratas en el hombre, incluso llegando a afectar el sistema inmunológico.<sup>19, 23, 24</sup>

## **5.1. La luz ultravioleta.**

La luz ultravioleta (UV), aunque es invisible al ojo humano, es el componente de la luz solar que tiene el mayor efecto sobre la piel.<sup>23</sup> La luz UV se clasifica en tres tipos:<sup>20, 23, 24</sup>

### **5.1.1. Ultravioleta A (UVA), $\lambda = 320\text{--}400\text{ nm}$ .**

Los fotones de la radiación UVA afectan poco a la dermis, pero inciden de forma constante sobre la dermis, es la radiación que penetra más profundamente la piel y posee efectos acumulativos sobre la misma.<sup>25</sup>

Los rayos UVA son responsables de la pigmentación directa de la piel, debido a ello se produce un bronceado inmediato, debido a que ocasiona la fotooxidación de los precursores de la melanina. La reacción máxima del eritema se obtiene a las 72 horas de exposición.<sup>23-25</sup>

### **5.1.2. Ultravioleta B (UVB), $\lambda = 280\text{--}320\text{ nm}$ .**

Los rayos UVB son responsables de por lo menos tres cuartas partes de los efectos dañinos de la luz UV, incluso del bronceado, de las quemaduras, del envejecimiento prematuro de la piel, de las arrugas y del cáncer de piel. La reacción máxima del eritema se obtiene a las 6-20 horas luego de la exposición.<sup>23, 24</sup>

### 5.1.3. Ultravioleta C (UVC), $\lambda = 100\text{--}280\text{ nm}$ .

La radiación UVC no llega a la tierra debido a que las longitudes de onda por debajo de 280 nm son absorbidas por la capa de ozono en la atmósfera; la región UVC es eritematógena, mutagénica y carcinogénica debido a su alto contenido energético.<sup>26, 27</sup>

## 6. Protectores solares.

Hoy en día es posible lograr una adecuada fotoprotección de los efectos agudos y crónicos de la exposición a la radiación UV por medio de filtros o pantallas solares.<sup>28, 29</sup>

Los principales ingredientes activos de estos preparados son los agentes químicos que absorben la radiación solar incidente de las regiones UVB o UVA y agentes físicos que bloquean o reflejan la energía incidente y disminuyen su transmisión a la piel.<sup>25, 28, 29</sup>

La mayor parte de las preparaciones protectoras solares, son diseñadas para absorber la luz ultravioleta en el intervalo de longitud de onda UVB de 280 a 320 nm, que es el límite que origina casi todos los eritemas y el bronceado relacionado con la exposición solar.<sup>24-29</sup>

### 6.1. Filtros solares químicos.

Son moléculas de estructura química insaturada, que contienen grupos cromóforos absorbentes de la energía de los fotones, a longitudes de onda determinadas, impidiendo la transmisión de la radiación; ya que estos poseen electrones poco ligados.<sup>5, 30</sup>

Estos grupos suelen ser *metoxi* sustituidos en posición *para* dentro de un anillo aromático; esta estructura absorbe la energía electromagnética alcanzando un nivel electrónicamente excitado; inmediatamente retorna a su estado fundamental,

devolviendo la energía en forma de una radiación de longitud de onda mucho más elevada en la zona del infrarrojo (IR), percibiéndose sobre la piel un suave calentamiento.<sup>24, 31</sup>

Asímismo, el grupo *metoxi* parece estar relacionado con el control de la irritabilidad de las moléculas que actúan como protectores solares, ya que la gran mayoría, presenta este grupo en posición *para* de sus anillos aromáticos, siendo muy seguros en su uso, mientras que los que carecen del grupo *metoxi*, presentan problemas de irritabilidad al aumentar su concentración en las formulaciones.<sup>30, 31</sup> Los filtros químicos aprobados se encuentran entre los siguientes grupos:<sup>5</sup>

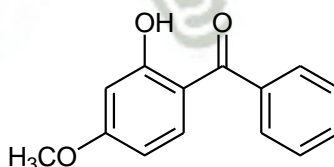
### 6.1.1. Derivados de la benzofenona.

#### A. Oxibenzona (Eusolex<sup>®</sup> 4360)

Polvo blanco a blanco sucio, se congela a no menos de 62 °C, prácticamente insoluble en agua; totalmente soluble en alcohol o tolueno.<sup>5, 24</sup>

Es una pantalla solar con alto coeficiente de absorptividad molar ( $\epsilon$ ), (20 381 a 290 nm) absorbiendo el espectro UV corto y largo, entre 270 y 350 nm.<sup>5, 24</sup>

Por lo tanto, no solo sirve para evitar las quemaduras solares sino también para proteger contra los efectos fotodinámicos, fotosensibilizadores y fototóxicos de diferentes drogas.<sup>5, 20, 24</sup> La Fig. 1.20 muestra su estructura.

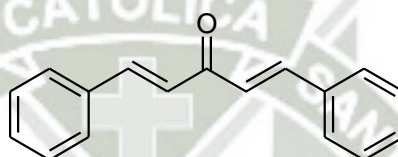


**Fig. 1.20.** Estructura de 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona.<sup>5</sup>

### 6.1.2. Dibenzalacetona.

Cristales de color amarillo claro, obtenidos por condensaciones de Claisen–Schmidt, su nombre químico es 1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona, presenta un peso molecular de 234,28 g/mol, su punto de fusión en la forma *trans–trans* es de 112 °C, insoluble en agua; pero soluble en etanol y cloroformo.<sup>30, 32</sup>

Absorbe la radiación UV a 330 nm, su coeficiente de absortividad molar ( $\epsilon$ ) es de 34 300 en su forma *trans–trans*, la misma que es utilizada en la elaboración de protectores solares.<sup>30, 32</sup> La Fig. 1.21 presenta su estructura:



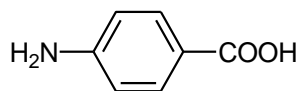
**Fig. 1.21.** Estructura de 1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona (dibenzalacetona).<sup>30</sup>

### 6.1.3. Aminobenzoatos.

#### A. Ácido aminobenzoico

Cristales blancos o levemente amarillentos, inodoros, o polvo cristalino; se funde entre 186 y 189 °C, cambiando de color cuando es expuesto a aire o luz.<sup>5, 32</sup>

Absorbe los rayos UV en la región de 260 a 313 nm, su coeficiente de absortividad molar ( $\epsilon$ ) a 288,5 nm es 18 300. Sin embargo, no absorbe en el espectro UV cercano, de manera que no puede evitar la fotosensibilización y la fototoxicidad producidas por drogas; no obstante, en el espectro de 260 a 313 nm posee el índice de protección más elevado de las pantallas solares actuales.<sup>5, 28, 29, 32</sup> La Fig. 1.22 muestra su estructura.



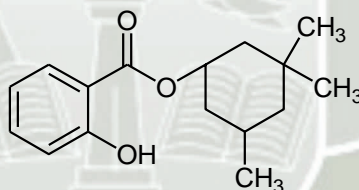
**Fig. 1.22.** Estructura del ácido 4-aminobenzoico (PABA).<sup>5</sup>

#### 6.1.4. Salicilatos.

##### A. Homosalato (Eusolex<sup>®</sup> HMS)

Líquido incoloro que hierve a alrededor de 163 °C a 4 mmHg, posee un coeficiente de absorción molar ( $\epsilon$ ) relativamente bajo (6 720 a 310 nm) y absorción limitada en el espacio cercano al ultravioleta (290 a 315 nm), de forma que es utilizado fundamentalmente para favorecer el sombreado.<sup>5, 20, 24</sup>

Las personas fotosensibles puede que no sean protegidas de las quemaduras ni de la fototoxicidad.<sup>5, 24, 28, 29</sup> La Fig. 1.23 presenta su estructura.

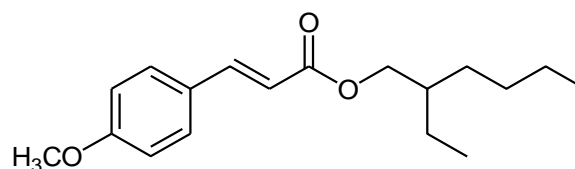


**Fig. 1.23.** Estructura de 2-hidroxibenzoato de 3,3,5-trimetilciclohexilo.<sup>5</sup>

#### 6.1.5. Metoxicinamatos.

##### A. Etilhexil *p*-metoxicinamato (Eusolex<sup>®</sup> 2292).

Líquido de alto punto de ebullición; es una pantalla solar con banda de absorción estrecha, de 290–320 nm y coeficiente de absorción molar moderada. Su máxima absorción es a 308 nm, se disuelve rápidamente en aceite, es virtualmente inodoro y altamente fotoestable.<sup>5, 24, 31</sup> La Fig. 1.24 indica su estructura.



**Fig. 1.24.** Estructura de octil metoxicinamato.<sup>5</sup>

## 6.2. Filtros solares físicos.

Se componen de partículas micronizadas que actúan reflejando las radiaciones; son químicamente inertes, insolubles y presentan gran resistencia al agua, se utilizan principalmente el dióxido de titanio y el óxido de zinc.<sup>30</sup> Aunque estas sustancias se han usado tradicionalmente en cosmética con otras aplicaciones (el primero como base de maquillaje y el segundo como calmante de pieles irritadas en productos infantiles).<sup>29, 31</sup>

Estos óxidos deben presentar una correcta cristalización que deber ser muy fina, para así no dejar un rastro blanco sobre la piel, por otro lado, deben presentar suspensiones suficientemente estables en los productos antisolares para que con el almacenamiento no se separen.<sup>30, 31</sup>

### 6.2.1. Dióxido de titanio (TiO<sub>2</sub>).

Polvo no fundente, blanco, amorfo, insípido e inodoro, presenta gran reflectancia para las regiones UV y visible, por lo tanto sirve como un excelente pigmento blanco.<sup>5, 32</sup>

En ungüentos o lociones refleja una alta proporción de la luz incidente, por lo que protege la piel de quemaduras solares y funciona como un protector solar. Tópicamente carece de toxicidad.<sup>5, 20</sup>

La forma micronizada ofrece protección en el espectro UVB y UVA, pero pierde capacidad de acción frente a UVA (340–400 nm).<sup>20</sup>

### 6.2.2. Óxido de zinc (ZnO).

Polvo muy fino, inodoro, amorfo, blanco o blanco amarillento, sin partículas gruesas. Bajo la forma de distintos ungüentos y pastas oficiales se le emplea con mucha frecuencia para el tratamiento de la piel seca, como también de trastornos e infecciones cutáneas como acné vulgar y erupciones por calor, También forma parte de diversos protectores solares.<sup>5, 20, 32</sup>

Tiene un escaso potencial de irritación o sensibilización. Múltiples estudios han demostrado que incluso las partículas micronizadas no penetran más allá del estrato córneo.<sup>20</sup>



## CAPÍTULO II

### MATERIAL Y MÉTODOS

#### 1. Lugar de investigación.

El presente trabajo de investigación se realizó en los Laboratorios de Control de Calidad y de Química Orgánica ubicados en los pabellones H-204 y F-303 respectivamente, situados en el campus de la Universidad Católica de Santa María, de la ciudad de Arequipa.

#### 2. Materiales.

##### 2.1. Materiales de laboratorio.

- ◆ Matraz de 250 y 500 mL
- ◆ Pipetas de 5 y 10 mL
- ◆ Bureta de 25 mL
- ◆ Fiolas de 10, 25 y 50 mL
- ◆ Probeta de 10, 50 y 100 mL
- ◆ Balones de 25, 50 y 100 mL
- ◆ Matraz de Kitasato de 500 mL
- ◆ Pera de separación de 250 mL
- ◆ Vasos de precipitado de 50, 100, 250 y 500 mL
- ◆ Refrigerante a reflujo
- ◆ Baguetas
- ◆ Capilares
- ◆ Cuba de elución
- ◆ Placas de sílica gel
- ◆ Termómetro
- ◆ Equipo de refrigeración
- ◆ Equipo de destilación al vacío
- ◆ Espátulas

- ◆ Pesafiltros
- ◆ Soporte universal
- ◆ Pinzas

## 2.2. Equipos.

- ◆ Balanza analítica OHAUS PIONEER PA-214
- ◆ Equipo de filtración al vacío ASPIRATOR PUMP 7049-02
- ◆ Equipo con agitador magnético THERMOLYNE CIMAREC-2
- ◆ Equipo de rotavapor BUCHI R-114
- ◆ Espectrofotómetro SHIMADZU UV-1700
- ◆ Ultrasonido ULTRASONS JP SELECTA
- ◆ Cámara con luz UV (254nm)

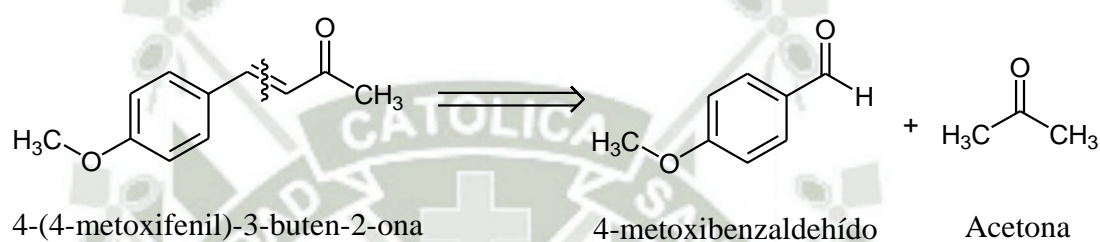
## 2.3. Reactivos.

- ◆ 4-metoxibenzaldehído (p.s. Merck)
- ◆ Acetona (grado HPLC Merck)
- ◆ Etanol (p.a. Merck)
- ◆ Agua destilada
- ◆ Cloroformo (p.a. Merck)
- ◆ Hidróxido de sodio en escamas (q.p.)
- ◆ Ácido clorhídrico al 36% (q.p.)
- ◆ 2,4-dinitrofenilhidrazina (q.p.)
- ◆ Eusolex<sup>®</sup> 2292
- ◆ Eusolex<sup>®</sup> 9020

### 3. Métodos.

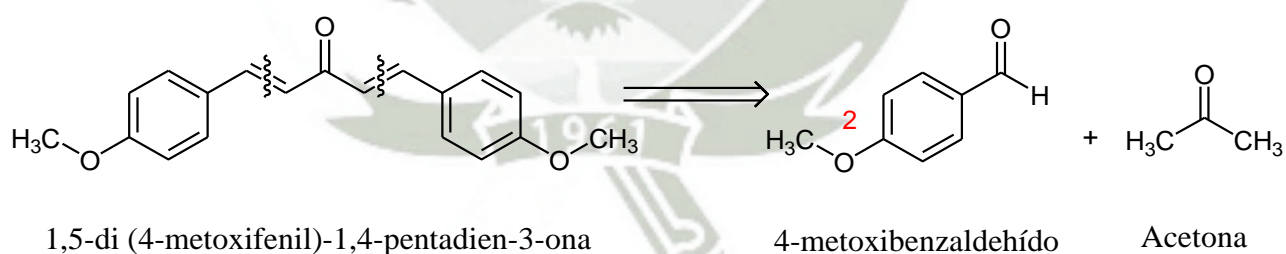
#### 3.1. Análisis retrosintético.

Con la finalidad de encontrar una ruta de condensación aldólica para la obtención de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona se procedió a realizar una desconexión del enlace C=C, de tal forma, que exista un carbono  $\alpha$  unido con el C=O, la Fig. 2.1 justifica el análisis retrosintético de la molécula en estudio.



**Fig. 2.1.** Análisis retrosintético de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.

De la misma forma se procedió a realizar el análisis retrosintético de 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona. La Fig. 2.2 detalla el proceso.



**Fig. 2.2.** Análisis retrosintético de 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.

### 3.2. Purificación de reactivos.

Para realizar un proceso de síntesis orgánica adecuado, se requiere que los reactivos de partida se encuentren con un elevado grado de pureza, razón por la cual se procedió a realizar su purificación utilizando las siguientes metodologías.

#### 3.2.1. Destilación al vacío de 4-metoxibenzaldehído.

Se procedió a ensamblar el equipo de destilación al vacío tal como se muestra en la Fig. 2.3 engrasando el esmerilado de todas las uniones con grasa especial de vacío, logrando así un ajuste perfecto.<sup>33-36</sup>

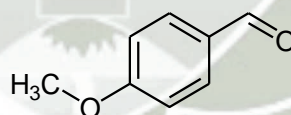


Fig. 2.3. Equipo de destilación a alto vacío.

#### A. Procedimiento experimental.

- i. Se colocó 50 mL de 4-metoxibenzaldehído; con ayuda de un embudo, en el balón de destilación; introduciendo un agitador magnético dentro del balón.
- ii. Se engrasó la columna de fraccionamiento girándola dentro del balón, seguidamente se engrasó la cabeza de destilación girándola en la columna, asimismo se engrasó el esmerilado del termómetro para colocarlo en la cabeza de destilación, consecutivamente se colocó el refrigerante en la salida

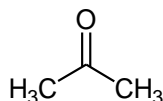
- lateral de la cabeza de destilación, luego se procedió a colocar el colector de fracciones de tipo *chanchito* de cuatro salidas utilizando tres baloncitos.
- iii. A continuación se conectó la bomba de vacío al equipo de destilación mediante una llave triple a través del *chanchito*; así mismo entre la bomba de vacío y la llave triple se colocó una trampa *Dewar* que contenía una mezcla de etanol con hielo seco; esta mezcla actúa como un refrigerante muy eficiente, pues la temperatura llega a descender hasta  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ .
  - iv. Se suministró el calor necesario al sistema utilizando un baño de aceite, calentando muy despacio hasta que la sustancia comenzó a ebullición, observando en todo momento el proceso, ya que la columna Vigreux debe estar empapada pero no inundada.
  - v. Se observó la temperatura de destilación y se fue recogiendo fracciones de destilado en función a una temperatura constante. Se tuvo en cuenta que el destilado recogido a una temperatura estable corresponde a 4-metoxibenzaldehído puro (Fig. 2.4), a diferencia del recogido en un intervalo de temperatura que corresponde a la sustancia destilada con impurezas.
  - vi. Cuando se concluyó la destilación, se retiró el suministro de calor, desconectando a su vez el vacío, abriendo la llave que comunica el sistema con el exterior; finalmente se dejó enfriar el equipo.



**Fig. 2.4.** Estructura de 4-metoxibenzaldehído.

### 3.2.2. Acetona.

Por tratarse de un reactivo grado HPLC, no fue necesario realizar una purificación, por lo tanto se procedió a utilizar directamente el reactivo para la síntesis. Su estructura se presenta en la Fig. 2.5.



**Fig. 2.5.** Estructura de acetona.

#### **4. Determinación de la pureza de los reactivos.**

Con el objetivo de evaluar la eficacia de la purificación por destilación a vacío del 4-metoxibenzaldehído, se llevó a cabo el desarrollo de las siguientes metodologías.<sup>37</sup>

##### **4.1. Cromatografía en capa fina (TLC) de 4-metoxibenzaldehído.**

4-metoxibenzaldehído resultó ser soluble en cloroformo, aprovechando esta propiedad se preparó una solución al 0,01% (V/V), seguidamente se obtuvo capilares para TLC haciendo uso de un mechero Bunsen.

##### **4.1.1. Procedimiento experimental.**

- i. Como fase estacionaria se utilizó una placa de sílica gel de 2,5 x 10 cm y se marcó utilizando un lápiz una línea a una distancia alrededor de 1 cm de la base y otra a 1 cm de la parte superior.<sup>37-40</sup>
- ii. Para la preparación de la fase móvil se empleó cloroformo como eluyente dejando saturar la cuba cromatográfica por espacio de 1 hora.
- iii. Utilizando un capilar se tomó una pequeña cantidad de la solución de 4-metoxibenzaldehído, procediéndose a sembrar sobre la placa de sílica gel en forma de banda, tres veces consecutivas, dejándola secar al ambiente entre una aplicación y otra.
- iv. Seguidamente se introdujo la placa de sílica gel en la cubeta; en posición vertical; cerrándola inmediatamente, así el disolvente ascendió por capilaridad, cuando el solvente llegó a la marca superior de la placa se procedió a retirarla de la cubeta y se dejó secarla al ambiente.

#### 4.1.2. Revelado de la placa.

Como primer revelador se utilizó luz UV (254 nm) y como segundo revelador se pulverizó la placa con 2,4-dinitrofenilhidrazina, reactivo específico para el reconocimiento del grupo carbonilo de aldehídos, marcando con un lápiz el centro de las manchas observadas.

#### 4.1.3. Determinación del $R_f$ .

La relación entre las distancias recorridas por el compuesto dado y por el eluyente desde el origen del cromatograma se conoce como  $R_f$  (abreviatura de *rate factor*).<sup>33, 37, 41</sup> Para el cálculo del  $R_f$  se empleó la ecuación (2.1).

$$R_f = \frac{\text{Distancia recorrida por el compuesto}}{\text{Distancia recorrida por el disolvente}} \quad (2.1)$$

La distancia recorrida por el compuesto se midió desde el lugar de aplicación hasta el centro de la mancha obtenida y de la línea de los puntos de aplicación al frente del disolvente, con estos valores se determinó el  $R_f$  de 4-metoxibenzaldehído.

#### 4.2. Espectroscopia infrarroja (IR).

La espectroscopia infrarroja tiene gran interés en la química orgánica, como método de asignación de estructuras en compuestos obtenidos por síntesis,<sup>42-45</sup> así como también en control de calidad como herramienta de identificación para las materias primas.<sup>42, 46</sup>

##### 4.2.1. Espectro infrarrojo (IR) de 4-metoxibenzaldehído.

Para la obtención del espectro infrarrojo de 4-metoxibenzaldehído, el reactivo purificado fue enviado al Departamento de Control de Calidad

perteneciente a Laboratorios Portugal, ubicado en nuestra ciudad, el cual dispone de un espectrómetro FT-IR Varian 640, tal como lo indica la Fig. 2.6.



**Fig. 2.6.** Espectrómetro FT-IR Varian 640.

#### **A. Procedimiento experimental.**

Se aplicó una gota de 4-metoxibenzaldehído sobre el cristal del equipo IR-ATR, asegurándose de cubrirlo completamente; una vez realizado el análisis se limpió la superficie del cristal, quedando el equipo, listo, para obtener nuevos espectros.

El análisis de ATR resulta menos complicado que la espectroscopia IR convencional, debido a que es rápido y sólo necesita una cantidad muy pequeña de muestra.

#### **5. Métodos de obtención**

Las reacciones de *condensación aldólica* constituyen una de las reacciones más importantes para la formación de enlaces carbono-carbono, tanto en la naturaleza como a nivel de laboratorio.<sup>3, 16</sup>

## 5.1. Síntesis de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona

### 5.1.1. Reacción.

La Fig. 2.7 presenta la reacción de condensación de Claisen–Schmidt entre 4-metoxibenzaldehído y acetona para obtener 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.

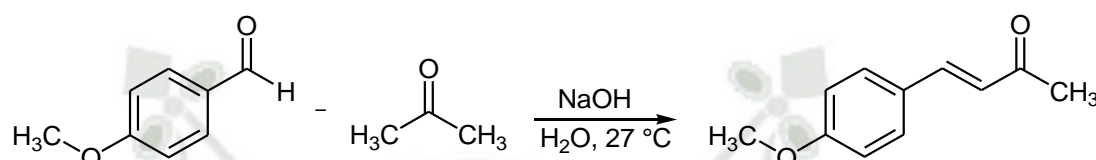


Fig. 2.7. Síntesis de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.

### 5.1.2. Procedimiento experimental.

Se procedió a mezclar 4-metoxibenzaldehído (0,10 mol) y acetona (0,27 mol) en un matraz de 250 mL equipado con un agitador magnético Thermolyne CIMAREC–2. Luego se sumergió el recipiente de reacción en un baño de hielo y se procedió a agregar lentamente (durante aproximadamente 30 minutos) 5 mL de solución de hidróxido de sodio al 10%, haciendo uso de una bureta, ajustando la velocidad de adición de modo que la temperatura se mantenga entre 27 y 30°C. La mezcla se dejó enfriar en constante agitación durante dos horas y media.

Para neutralizar la mezcla se añadió 7 mL de ácido clorhídrico 1 M, luego se transfirió la mezcla a una pera de separación y se añadió 30 mL de cloroformo, se procedió a agitar vigorosamente, formándose 2 fases bien definidas, una traslúcida y otra de color amarillo. Se transfirió la fase de color amarillo a un balón y se procedió a evaporar el cloroformo en exceso haciendo uso de un evaporador rotatorio Buchi R–114, de esa forma se consiguió concentrar el producto.

El producto obtenido fue sometido a destilación al vacío, para conseguir su purificación final.

### 5.1.3. Porcentaje de rendimiento.

El porcentaje de rendimiento de la reacción, se calculó mediante la aplicación de la ecuación (2.2).

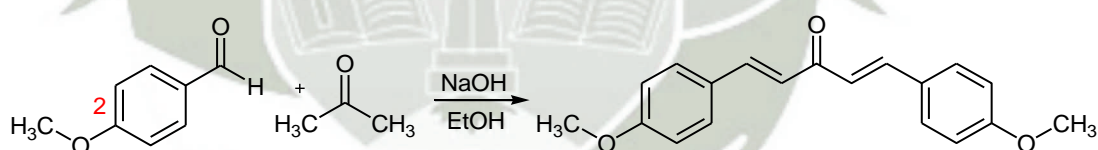
$$\% \text{Rendimiento} = \frac{\text{rendimiento obtenido}}{\text{rendimiento teórico}} \times 100 \quad (2.2)$$

El rendimiento es la cantidad (en gramos) de producto *puro y seco* que se obtuvo del proceso sintético.<sup>33-35</sup>

## 5.2. Síntesis de 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.

### 5.2.1. Reacción.

La Fig. 2.8 presenta la reacción de condensación de Claisen–Schmidt entre 4-metoxibenzaldehído y acetona para obtener 1,5-di(4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.



**Fig. 2.8.** Síntesis de 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.

### 5.2.2. Procedimiento experimental.

En un matraz de 250 mL se mezcló 4-metoxibenzaldehído (0,04 mol) y acetona (0,02 mol), luego se añadió 35 mL de una mezcla previamente preparada (4 g de hidróxido de sodio en escamas, en 40 mL de agua destilada y 30 mL de etanol al 95%). Se colocó el matraz en un equipo con agitador magnético Thermolyne CIMAREC–2, por espacio de 30 minutos, obteniendo un precipitado amarillo,

posteriormente se terminó de añadir 35 mL de la mezcla previamente preparada y se continuó con agitación constante por 30 minutos más; a medida que siguió transcurriendo el tiempo se terminó de formar un precipitado amarillo poco lechoso correspondiente a 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.

Luego se procedió a realizar una filtración al vacío, lavando tres veces el filtrado con agua destilada, seguidamente se dejó secar el producto en un desecador con sílica gel por espacio de 72 horas.

El producto obtenido se purificó por cristalización con etanol al 95%, se colocó 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona en un equipo de reflujo con 50 mL de etanol hasta lograr su completa dilución, seguidamente se filtró por gravedad, asegurándonos que el embudo sin vástago y el matraz donde se recibió la solución madre conteniendo el producto se encontraban calientes, finalmente se procedió a filtrar al vacío, para así obtener el producto purificado.

### 5.2.3. Porcentaje de rendimiento.

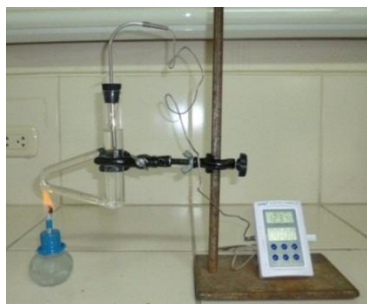
Se calculó el porcentaje de rendimiento de la síntesis de 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona utilizando la ecuación (2.2).

## 6. Métodos físicos de caracterización y separación.

Las propiedades físicas de las sustancias como por ejemplo el punto de fusión y la obtención de cromatogramas de TLC proporcionan información sumamente útil en la determinación estructural de una molécula.

### 6.1. Determinación del punto de fusión de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.

La Fig. 2.9 presenta el equipo para determinar el punto de fusión, el cual está compuesto por un tubo de Thiele, un mechero, un termómetro digital calibrado y el capilar conteniendo la muestra.<sup>32-35</sup>



**Fig. 2.9.** Equipo para determinar el punto de fusión con un tubo de Thiele.

### 6.1.1. Procedimiento experimental.

- i. Se tomó un capilar y se procedió a sellarlo en un extremo utilizando el mechero Bunsen, la muestra finamente pulverizada, se introdujo en el capilar por el extremo abierto golpeando con una espátula la parte abierta del capilar para facilitar el ingreso de la muestra, debiendo de contener de 2 a no más de 3 mm de muestra; una vez hecho esto se procedió a sellar el otro extremo.
- ii. Se amarró el capilar con hilo a la parte inferior de un termómetro, introduciendo todo esto en un tubo de Thiele conteniendo aceite y se procedió a calentar suavemente; observando la evolución del aspecto de la muestra.
- iii. Se registró la temperatura a la que el sólido comenzó a fundir y en la que toda la muestra quedó fundida en su totalidad. Este intervalo de temperaturas se reportó como el punto de fusión de la muestra.

### 6.2. Determinación del punto de fusión de 1,5-di(4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.

Se procedió de forma similar a lo indicado en el apartado 6.1.1, registrándose la temperatura cuando la muestra quedó completamente fundida, de esta forma se determinó el punto de fusión de 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.

### **6.3. Cromatografía en capa fina (TLC) de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona y 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.**

4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona y 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona resultaron ser solubles en cloroformo, aprovechando esta propiedad, se preparó soluciones de ambas sustancias por separado, seguidamente se procedió a realizar un sembrado en placas de sílica gel, utilizando como eluyente cloroformo; se procedió de forma análoga a lo señalado en el apartado 4.1.1 del presente capítulo

Asimismo para el revelado de la placa cromatográfico y el cálculo de los respectivos  $R_f$  se procedió tal como se describe en los puntos 4.1.2 y 4.1.3 del presente capítulo.

## **7. Determinación estructural.**

Una vez obtenidos los productos por la síntesis de Claisen–Schmidt y haber realizado su purificación respectiva y análisis cualitativo por TLC se procedió a su identificación y caracterización; utilizando las técnicas espectroscópicas que se describen a continuación:

### **7.1. Espectroscopia infrarroja (IR).**

Para la obtención de los espectros infrarrojos se procedió de manera similar a lo indicado en la parte A del apartado 4.2.1 del presente capítulo.

#### **7.1.1. Espectroscopia IR de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.**

Se colocó entre 15 y 20 mg de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona para cubrir el cristal ATR, asegurándose de no rayarlo con la espátula, la altura de la muestra no sobrepasó los 4 mm. Una vez colocada la muestra en el área del cristal, el brazo de presión se colocó sobre el área de cristal/muestra; no debiendo superar los 75 PSI

durante el análisis. Luego se limpió la superficie de cristal y el accesorio quedó listo para recoger nuevos espectros.

### **7.1.2. Espectroscopia IR de 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.**

Para la obtención del espectro infrarrojo de 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona; esta fue procesada de forma similar a lo señalado en el apartado anterior.

## **7.2. Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN).**

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear es la herramienta más poderosa con la que cuenta la química orgánica para la determinación de estructuras orgánicas, al igual que la espectroscopia infrarroja.<sup>3, 8, 10, 37</sup>

La cantidad de muestra utilizada es muy pequeña y esta no es destruida durante el análisis.<sup>10, 37, 38</sup> Por otra parte, el espectro de RMN proporciona una gran cantidad de información sobre el esqueleto de los carbonos y los ambientes de hidrógenos unidos a él.<sup>3, 8, 10, 37</sup>

### **7.2.1. Procedimiento experimental.**

Para realizar los estudios de confirmación estructural de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona y 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona, los productos fueron enviados al Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear de la Pontificia Universidad Católica del Perú en la ciudad de Lima que cuenta con un espectrómetro Bruker Avance III 300 a 300,13 MHz para el núcleo de  $^1\text{H}$  y 75,47 MHz para el de  $^{13}\text{C}$ . La Fig. 2.10 presenta el equipo de resonancia magnética nuclear.



**Fig. 2.10.** Espectrómetro Bruker Avance III.

#### **A. Espectroscopia de RMN de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.**

Para la obtención de los distintos espectros de RMN se procedió tal como se detalla a continuación.

##### **i. Espectro de RMN $^1\text{H}$ .**

Para la obtención del espectro de protón ( $^1\text{H}$ -RMN) se preparó una solución de 58 mg del producto en 0,6 mL de  $\text{CDCl}_3$  realizándose un total de 16 adquisiciones utilizando un pulso de 9  $\mu\text{s}$  y un ancho espectral ( $\text{SW} = 6188,119 \text{ Hz}$ ) de 20,6180 ppm.

La ecuación (2.3) define el desplazamiento químico (en ppm) y resulta de suma importancia para el cálculo de las constantes de acoplamiento ( $J$ ).

$$\delta = \frac{\text{desplazamiento químico (número de Hz)}}{\text{frecuencia del espectrómetro (MHz)}} \quad (2.3)$$

Una vez obtenido el espectro, se procedió a calcular las constantes de acoplamiento ( $J$ ), efectuando la diferencia, entre los desplazamientos químicos  $\delta$  (en ppm) de los máximos individuales de los multipletes resultantes por cada señal;

luego a este valor se le multiplicó por la frecuencia (en MHz) del espectrómetro de RMN; obteniendo así los valores de ( $J$ ) en Hz

**ii. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ .**

Para obtener el espectro de carbono ( $^{13}\text{C}$ -RMN), se realizaron un total de 256 adquisiciones utilizando un pulso de 9  $\mu\text{s}$  y un ancho espectral de 240,0248 ppm (SW = 18115,941 Hz).

**iii. Espectro de RMN bidimensional COSY.**

Con la finalidad de asignar la estructura correcta del producto preparado se agregó una secuencia de pulso estándar a un segundo eje de frecuencia del  $^1\text{H}$ , obteniendo así un espectro RMN 2D de la clase COSY-45.

**B. Espectroscopia de RMN de 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.**

Para la obtención de los distintos espectros de RMN se procedió a trabajar tal como se indica a continuación:

**i. Espectro de RMN  $^1\text{H}$ .**

Para obtener el espectro de protón ( $^1\text{H}$ -RMN) se preparó una solución de 22 mg del producto en 0,6 mL de  $\text{CDCl}_3$  realizándose un total de 16 adquisiciones utilizando un pulso de 9  $\mu\text{s}$  y un ancho espectral (SW = 6188,119 Hz) de 20,6180 ppm.

Seguidamente con el espectro obtenido, se procedió a calcular las constantes de acoplamiento ( $J$ ), tal como se indica en el punto i del apartado A de la sección 7.2.1.

## ii. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ .

Para adquirir el espectro de carbono ( $^{13}\text{C}$ -RMN), se realizaron un total de 256 adquisiciones utilizando un pulso de 9  $\mu\text{s}$  y un ancho espectral de 240,0248 ppm (SW = 18115,941 Hz).

## iii. Espectros de RMN bidimensional COSY.

Con el propósito de asignar la estructura correcta del producto sintetizado, se agregó una secuencia de pulso estándar a un segundo eje de frecuencia del  $^1\text{H}$ , obteniendo así un espectro RMN 2D de la clase COSY-45.

## 8. Evaluación de la actividad antisolara in vitro.

Una técnica que resulta muy interesante para realizar este tipo de análisis es la espectroscopia UV-visible.

### 8.1. Estudio espectrofotométrico de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.

Con el propósito de identificar la longitud de onda ( $\lambda$ ) de mayor absorbancia y el coeficiente de absortividad molar ( $\epsilon$ ) de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona, para analizar su posible utilidad como protector solar; se procedió a laborar de la siguiente manera:

#### 8.1.1. Determinación de la longitud de onda de máxima absorción.

Haciendo uso de una balanza analítica Ohaus Pioneer PA-214 previamente verificada, se pesó 17,7 mg de la 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona en un pesafiltros, inmediatamente se transfirió a una fiola de 100 mL, disolviendo el contenido con 50 mL de etanol al 95%, luego se llevó la fiola al baño de ultrasonido Ultrasons JP Selecta por 5 minutos, finalmente se enrazó y tapó. La concentración final de esta solución fue de  $1 \cdot 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ .

De esta solución stock se tomó una alícuota de 2 mL, transfiriéndola a una fiola de 10 ml para finalmente enrazarla con etanol al 95%, con esta solución estándar, se procedió a realizar un barrido en el intervalo de 200 a 600 nm de longitud de onda y en un rango de absorbancia de 0,004 a 0,405.

### 8.1.2. Preparación de la gráfica de calibración.

De la solución stock preparada en el apartado 8.1.1 del presente capítulo, se tomó 5 fiolas de 10 ml, para la preparación de las soluciones estándar por dilución con etanol al 95%.

Para el cálculo del volumen a medir de la solución stock, se utilizó la ecuación (2.4). La dilución es el procedimiento seguido para preparar una solución menos concentrada a partir de otra más concentrada.

$$V_1 \times C_1 = V_2 \times C_2 \quad (2.4)$$

Dónde: Los dos términos de la izquierda ( $V_1$  y  $C_1$ ) son el volumen y concentración molar de la solución concentrada, que será utilizada para preparar una solución diluida cuyo volumen y concentración están dados por los términos correspondientes de la derecha ( $V_2$  y  $C_2$ ). La Tabla 2.1 indica las cantidades a ser medidas de la solución stock, el volumen final y sus respectivas concentraciones.

**Tabla 2.1.** Soluciones estándar para la elaboración de la gráfica de calibración de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.

| N° estándar | Volumen a medir (mL) | Volumen final (mL) | Concentración (mol L <sup>-1</sup> ) |
|-------------|----------------------|--------------------|--------------------------------------|
| 1           | 0,5                  | 10                 | $2,50 \cdot 10^{-6}$                 |
| 2           | 1,0                  | 10                 | $5,00 \cdot 10^{-6}$                 |
| 3           | 1,5                  | 10                 | $7,50 \cdot 10^{-6}$                 |
| 4           | 2,0                  | 10                 | $1,00 \cdot 10^{-5}$                 |
| 5           | 2,5                  | 10                 | $1,25 \cdot 10^{-5}$                 |

Una vez obtenidas las soluciones estándar descritas en la Tabla 2.1, se llevaron a baño de ultrasonido Ultrasons JP Selecta por 5 minutos, para finalmente enrazarlas y tapparlas. La preparación de la gráfica de calibración se realizó por triplicado, procediendo de forma similar.

Finalmente se leyó la absorbancia de las soluciones estándar, utilizando un espectrofotómetro Shimadzu UV-1700 a la longitud de onda encontrada en 8.1.1, empleando como blanco etanol al 95%, de esta forma se determinó la pendiente y ordenada en el origen correspondiente a la gráfica de regresión lineal.

### 8.1.3. Evaluación estadística de la linealidad.

La linealidad es la capacidad de un método analítico para proporcionar resultados que sean directamente proporcionales a la concentración del analito dentro de un rango establecido.<sup>47</sup>

#### A. Ecuación de la recta, pendiente y ordenada en el origen.

En cálculo, es posible que en algún momento tengamos que referirnos a una función no específica sin contar con una fórmula determinada. Una manera simbólica de decir “y es función de x”, consiste en escribir:<sup>48</sup>

$$y = f(x)$$

En esta notación, el símbolo  $f$  representa la función. La letra  $x$ , denominada *variable independiente*, representa el valor de entrada de  $f$ , y  $y$ , la *variable dependiente*, representa el *valor* resultante de  $f$  en  $x$ .<sup>48</sup>

Seguidamente, se establece la relación entre las dos variables, para este caso, se supondrá, que la gráfica de calibración toma la forma algebraica de la ecuación (2.5).<sup>21, 49, 50</sup>

$$y = a + bx \tag{2.5}$$

Dónde:  $y$  corresponde a la absorbancia (Abs),  $x$  es la concentración ( $\text{mol L}^{-1}$ ),  $a$  es la ordenada en el origen y  $b$  al valor de la pendiente.

Es de suponerse que existe una relación lineal entre la señal del analito (absorbancia) y  $y$  la concentración ( $\text{mol L}^{-1}$ )  $x$ , mostrándose el procedimiento para calcular la mejor línea recta a través de los puntos de la gráfica de calibrado, cada uno de los cuales está sometido a un error experimental.<sup>49</sup>

La línea recta buscada se calculó basándose en el *método de los mínimos cuadrados*; como resultado se encuentra que la línea debe pasar por el “*centro de gravedad*” de los puntos  $(\bar{x}, \bar{y})$ .<sup>22, 49</sup> Para calcular la pendiente de la recta se utilizó la ecuación (2.6).

$$b = \frac{\sum x_i y_i - \frac{\sum x_i \sum y_i}{n}}{\sum x_i^2 - \frac{(\sum x_i)^2}{n}} \quad (2.6)$$

Así mismo para realizar el cálculo de la ordenada en el origen se utilizó la ecuación (2.7).

$$a = \frac{\sum y_i - b \sum x_i}{n} \quad (2.7)$$

Siendo  $b$  y  $a$  los estimadores de la pendiente y de la ordenada en el origen respectivamente;  $n$  es el número de mediciones,  $x_i$  la concentración y finalmente  $y_i$  el valor medido en el ensayo.

## B. Coeficiente de correlación ( $r$ ).<sup>47, 49-51</sup>

Independientemente de la apariencia de la recta, resulta de suma utilidad evaluar los estimadores de la regresión en un intervalo de confianza dado ( $p = 0,05$ ). La ecuación (2.8) calcula el coeficiente de correlación  $r$ .

$$r = \frac{\sum x_i y_i - \frac{\sum x_i \sum y_i}{n}}{\sqrt{\left(\sum x_i^2 - \frac{(\sum x_i)^2}{n}\right) \left(\sum y_i^2 - \frac{(\sum y_i)^2}{n}\right)}} \quad (2.8)$$

Cuando el valor de  $r = +1$  indica una correlación lineal positiva perfecta, así mismo cuando  $r = -1$  describe una correlación lineal negativa perfecta, finalmente cuando  $r = 0$  no existe correlación entre  $x$  e  $y$ .

En la práctica analítica,  $r$  es generalmente mayor a 0,99 y los valores menores a 0,90 son poco comunes. Sin embargo, el mejor indicador del modelo lineal no es  $r$  sino un test estadístico.

### C. Test estadístico del coeficiente de correlación ( $r$ ).<sup>49</sup>

El método más sencillo para evaluar estadísticamente la correlación, es calcular un valor de  $t$  utilizando la ecuación (2.9).

$$t = \frac{|r|\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}} \quad (2.9)$$

El valor de  $t$  calculado se comparó con el valor tabulado al nivel de significación deseado, empleando un contraste  $t$  a dos colas y  $(n-2)$  grados de libertad. La hipótesis nula en este caso es que no existe correlación entre  $x$  e  $y$ .<sup>49</sup>

### D. Error típico estándar.<sup>49, 51, 52</sup>

Los errores aleatorios en los valores de la pendiente y ordenada en el origen son de mucha importancia; pues permitirán calcular la desviación estándar de la pendiente ( $S_b$ ) así como la desviación estándar del intercepto ( $S_a$ ).

En primer lugar calcula el estadístico  $S_{y/x}$ , que estima los errores aleatorios en dirección de  $y$ . La ecuación (2.10) calcula el error típico.

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum_i (y_i - \hat{y})^2}{n - 2}} \quad (2.10)$$

**E. Desviación estándar de la pendiente.**<sup>49, 51, 52</sup>

Haciendo uso de la ecuación (2.11) se calculó el límite de confianza para el estimador de la pendiente  $b$ .

$$S_b = \frac{S_{y/x}}{\sqrt{\sum_i (x_i - \bar{x})^2}} \quad (2.11)$$

El valor de  $S_b$  se emplea de manera usual para calcular los límites de confianza de la pendiente; así pues los límites de confianza de la pendiente vienen dados por la ecuación (2.12).

$$b = b \pm t_{(n-2)} \cdot S_b \quad (2.12)$$

Dónde: El valor de  $t$  es obtenido para un nivel de confianza deseado y  $(n - 2)$  son los grados de libertad.

**F. Desviación estándar de la ordenada en el origen.**<sup>49, 51, 52</sup>

El límite de confianza del estimador de la ordenada en el origen  $a$  se calculó en función de la ecuación (2.5).

$$S_a = S_{y/x} \sqrt{\frac{\sum_i x_i^2}{n \sum_i (x_i - \bar{x})^2}} \quad (2.13)$$

Los límites de confianza para la ordenada en el origen vienen dados por la ecuación (2.14).

$$a = a \pm t_{(n-2)} \cdot S_a \quad (2.14)$$

Dónde: El valor de  $t$  es obtenido para un nivel de confianza deseado y  $(n-2)$  son los grados de libertad.

#### 8.1.4. Cálculo del coeficiente de absortividad molar ( $\epsilon$ ).

El coeficiente de absortividad molar; se calculó de forma gráfica, haciendo uso de la recta de regresión encontrada en el apartado 8.1.2, ya que por analogía la pendiente calculada, resulta ser el coeficiente de absortividad molar ( $\epsilon$ ).

$$\epsilon = b \pm t_{(n-2)} \cdot S_b \quad (2.15)$$

### 8.2. Estudio espectrofotométrico de 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.

Con la finalidad de examinar la longitud de onda ( $\lambda$ ) de mayor absorbancia de 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona; así como su coeficiente de absortividad molar ( $\epsilon$ ) para estudiar su posible beneficio como protector solar; se trabajó de la siguiente manera:

#### 8.2.1. Determinación de la longitud de onda de máxima absorción.

Haciendo uso de una balanza analítica Ohaus Pioneer PA-214 previamente verificada, se pesó 14,72 mg de 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona en un pesafiltros, transfiriendo el contenido a una fiola de 50 ml, seguidamente se diluyó con 25 mL de etanol al 95%, llevando la fiola al baño de ultrasonido Ultrasons JP Selecta por 5 minutos; finalmente se enrazó con etanol al 95%, se homogenizó y tapó. La concentración final de esta solución fue de  $1 \cdot 10^{-3}$  M.

Se midió con una microbureta 1 mL de la solución stock preparada anteriormente, trasasándola a una fiola de 10 ml, finalmente se enrazó con etanol al 95%; con esta solución estándar se realizó un barrido de 200 a 600 nm y en un rango de absorbancia de -0,016 a 0,672.

### 8.2.2. Preparación de la gráfica de calibración.

Utilizando la solución stock preparada en el apartado anterior, se tomó 5 fiolas de 10 ml, para la preparación de soluciones estándar por dilución con etanol al 95%. La Tabla 2.2 presenta las cantidades a ser medidas de la solución stock, el volumen final y sus respectivas concentraciones.

**Tabla 2.2.** Soluciones estándar para la elaboración de la gráfica de calibración de 1,5-di(4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.

| N° estándar | Volumen a medir (mL) | Volumen final (mL) | Concentración (mol L <sup>-1</sup> ) |
|-------------|----------------------|--------------------|--------------------------------------|
| 1           | 0,25                 | 10                 | $2,50 \cdot 10^{-6}$                 |
| 2           | 0,50                 | 10                 | $5,00 \cdot 10^{-6}$                 |
| 3           | 0,75                 | 10                 | $7,50 \cdot 10^{-6}$                 |
| 4           | 1,00                 | 10                 | $1,00 \cdot 10^{-5}$                 |
| 5           | 1,25                 | 10                 | $1,25 \cdot 10^{-5}$                 |

Para calcular el volumen a ser medido de la solución stock, se utilizó la ecuación (2.4). La preparación de las soluciones estándar se realizó por triplicado.

Una vez preparadas las soluciones estándar; se leyó sus absorbancias empleando un espectrofotómetro Shimadzu UV-1700 a la longitud de onda encontrada en el apartado A de la sección 8.1.2, utilizando como blanco etanol al 95%.

### 8.2.3. Evaluación estadística de la linealidad.

Se procedió a trabajar de manera similar a lo establecido en el apartado 8.1.3, para calcular:

- A. Ecuación de la recta, pendiente y ordenada en el origen.
- B. Coeficiente de correlación ( $r$ ).
- C. Test estadístico del coeficiente de correlación ( $r$ ).
- D. Error típico estándar.
- E. Desviación estándar de la pendiente.
- F. Desviación estándar de la ordenada en el origen.

#### 8.2.4. Cálculo del coeficiente de absortividad molar ( $\epsilon$ ).

Para el cálculo del coeficiente de absortividad molar ( $\epsilon$ ) se procedió de forma similar a lo indicado en el apartado 8.1.4 del presente capítulo, donde se estableció que:  $\epsilon = b \pm t_{(n-2)} \cdot S_b$ .

### 9. Evaluación de la actividad antisolar in vitro de dos filtros solares certificados.

Con el propósito de evaluar la efectividad de los productos sintetizados en la presente investigación, se procedió a realizar el estudio espectrofotométrico de dos filtros solares certificados (Eusolex<sup>®</sup> 2292 y Eusolex<sup>®</sup> 9020).

#### 9.1. Estudio espectrofotométrico de Eusolex<sup>®</sup> 2292.

Con la finalidad de determinar la longitud de onda ( $\lambda$ ) de mayor absorbanza, así como el coeficiente de absortividad molar ( $\epsilon$ ) de Eusolex<sup>®</sup> 2292, se procedió a trabajar de la siguiente manera:

##### 9.1.1. Determinación de longitud de onda de máxima absorción.

Utilizando una balanza analítica Ohaus Pioneer PA-214 previamente verificada, se pesó 14,26 mg de Eusolex<sup>®</sup> 2292 en un pesafiltros, transfiriendo el contenido a una fiola de 50 mL, luego se diluyó con 25 mL de etanol al 95%, llevando la fiola al baño de ultrasonido Ultrasons JP Selecta por espacio de 5

minutos; finalmente se enrazó, homogenizó y tapó. La concentración final de esta solución fue de  $1 \cdot 10^{-3}$  M.

Después, se midió con una microbureta 1 ml de la solución stock preparada, traspasándola a una fiola de 10 ml. Finalmente, se enrazó con etanol al 95%, realizando un barrido de 200 a 600 nm.

### 9.1.2. Preparación de la gráfica de calibración.

Usando la solución stock preparada en 9.1.1, se tomó 5 fiolas de 10 ml para la preparación de soluciones estándar con etanol al 95%. La Tabla 2.3 presenta los volúmenes a ser medidos de la solución stock, el volumen a ser enrazado y las concentraciones finales.

**Tabla 2.3.** Soluciones estándar para elaborar la gráfica de calibración de Eusolex<sup>®</sup> 2292.

| N° estándar | Volumen a medir (mL) | Volumen final (mL) | Concentración (mol L <sup>-1</sup> ) |
|-------------|----------------------|--------------------|--------------------------------------|
| 1           | 0,25                 | 10                 | $2,50 \cdot 10^{-6}$                 |
| 2           | 0,50                 | 10                 | $5,00 \cdot 10^{-6}$                 |
| 3           | 0,75                 | 10                 | $7,50 \cdot 10^{-6}$                 |
| 4           | 1,00                 | 10                 | $1,00 \cdot 10^{-5}$                 |
| 5           | 1,25                 | 10                 | $1,25 \cdot 10^{-5}$                 |

La preparación de las soluciones estándar se realizó por triplicado. Luego, se leyó las absorbancias de las soluciones estándar, empleando un espectrofotómetro Shimadzu UV-1700 a la longitud de onda encontrada en el apartado 9.1.1. Se utilizó como blanco etanol al 95%

### 9.1.3. Evaluación estadística de la linealidad.

Se trabajó de manera similar a lo indicado en la sección 8.1.3 del presente capítulo.

#### 9.1.4. Cálculo del coeficiente de absortividad molar ( $\epsilon$ ).

Para el cálculo del coeficiente de absortividad molar ( $\epsilon$ ), se procedió de igual forma que lo indicado en la sección 8.1.4, donde se estableció las determinaciones requeridas.

### 9.2. Estudio espectrofotométrico de Eusolex<sup>®</sup> 9020.

Con el proposito de evaluar la longitud de onda ( $\lambda$ ) de mayor absorbancia, así como el coeficiente de absortividad molar ( $\epsilon$ ) de Eusolex<sup>®</sup> 9020, se procedió a trabajar como se detalla a continuación.

#### 9.2.1. Determinación de longitud de onda de máxima absorción.

Utilizando una balanza analítica Ohaus Pioneer PA-214 previamente verificada, se pesó 15,51 mg de Eusolex<sup>®</sup> 9020 en un pesafiltros, transfiriendo el contenido a una fiola de 50 mL, luego se diluyó con 25 mL de etanol al 95%, llevando la fiola al baño de ultrasonido Ultrasons JP Selecta por espacio de 5 minutos; finalmente se enrazó, homogenizó y tapó. La concentración final de esta solución fue de  $1 \cdot 10^{-3}$  M.

Después, se midió con una microbureta 1 ml de la solución stock preparada, traspasándola a una fiola de 10 ml. Finalmente, se enrazó con etanol al 95%, realizando un barrido de 200 a 600 nm.

#### 9.2.2. Preparación de la gráfica de calibración.

Utilizando la solución stock preparada en 9.2.1, se tomó 5 fiolas de 10 ml para la preparación de soluciones estándar con etanol al 95%. La Tabla 2.4 presenta los volúmenes a ser medidos de la solución stock, el volumen a ser enrazado y las concentraciones finales.

**Tabla 2.4.** Soluciones estándar para elaborar la gráfica de calibración de Eusolex<sup>®</sup> 9020.

| N° estándar | Volumen a medir (mL) | Volumen final (mL) | Concentración (mol L <sup>-1</sup> ) |
|-------------|----------------------|--------------------|--------------------------------------|
| 1           | 0,25                 | 10                 | $2,50 \cdot 10^{-6}$                 |
| 2           | 0,50                 | 10                 | $5,00 \cdot 10^{-6}$                 |
| 3           | 0,75                 | 10                 | $7,50 \cdot 10^{-6}$                 |
| 4           | 1,00                 | 10                 | $1,00 \cdot 10^{-5}$                 |
| 5           | 1,25                 | 10                 | $1,25 \cdot 10^{-5}$                 |

La preparación de las soluciones estándar se realizó por triplicado. Luego, se leyó las absorbancias de las soluciones estándar, empleando un espectrofotómetro Shimadzu UV-1700 a la longitud de onda encontrada en el apartado 9.2.1. Se utilizó como blanco etanol al 95%

### 9.2.3. Evaluación estadística de la linealidad.

Se trabajó de manera similar a lo indicado en la sección 8.1.3 del presente capítulo.

### 9.2.4. Cálculo del coeficiente de absortividad molar ( $\epsilon$ ).

Para el cálculo del coeficiente de absortividad molar ( $\epsilon$ ), se procedió de igual forma que lo indicado en la sección 8.1.4, donde se estableció las consideraciones necesarias para su determinación.

## CAPÍTULO III

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 1. Purificación de 4-metoxibenzaldehído.

Una vez realizada la destilación de alto vacío de 4-metoxibenzaldehído se obtuvo un líquido de color transparente, con ligero olor a anís, lo cual parece ser un buen indicador de que las impurezas que pudieron estar presentes han sido removidas, ya que la sustancia inicial, presentaba un color marrón.

La Fig. 3.1 presenta el 4-metoxibenzaldehído purificado por destilación de vacío. Se puede apreciar que se encuentra límpido y transparente.



**Fig. 3.1.** 4-metoxibenzaldehído purificado.

Se obtuvo cantidad suficiente de 4-metoxibenzaldehído para realizar las síntesis planteadas en el presente trabajo de investigación.

##### 1.1. Cromatografía en capa fina (TLC) de 4-metoxibenzaldehído.

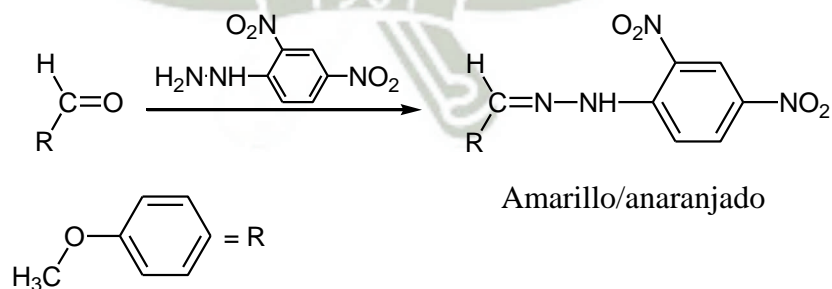
Para comprobar cualitativamente la pureza de 4-metoxibenzaldehído se procedió tal como se indica en el apartado 4.1 del capítulo II, según lo señalado la fase móvil compuesta únicamente por cloroformo presenta una fuerza de elución ( $\epsilon^\circ$ )<sup>53</sup> de 0,26 (utilizando como fase estacionaria sílica gel) que resultó ser apropiada para llevar a cabo la corrida cromatográfica ya que la aparición de una sola mancha, correspondiente a 4-metoxibenzaldehído, se localizó muy cerca del centro de la

placa. La Fig. 3.2 presenta la cromatografía en capa fina (TLC) de 4-metoxibenzaldehído.



**Fig. 3.2.** Cromatografía en capa fina (TLC) de 4-metoxibenzaldehído.

Para corroborar la pureza del reactivo la Fig. 3.3 presenta la reacción entre 4-metoxibenzaldehído y la 2,4-dinitrofenilhidrazina, dando como producto una 2,4-dinitrofenilhidrazona, que se pone de manifiesto por el color anaranjado, observado en la Fig. 3.2, dicha información se utilizó como prueba cualitativa de la presencia de un aldehído.



**Fig. 3.3.** Reacción del grupo carbonilo de 4-metoxibenzaldehído con 2,4-dinitrofenilhidrazina.<sup>54</sup>

De esta forma; se calculó que, la distancia recorrida por el compuesto (4-metoxibenzaldehído) fue de 3,2 cm y la distancia recorrida por el solvente fue de 8,2 cm, con estos datos se procedió a calcular el  $R_f$  haciendo uso de la ecuación (2.1).

$$R_f = \frac{3,2}{8,2}$$
$$R_f = 0,39$$

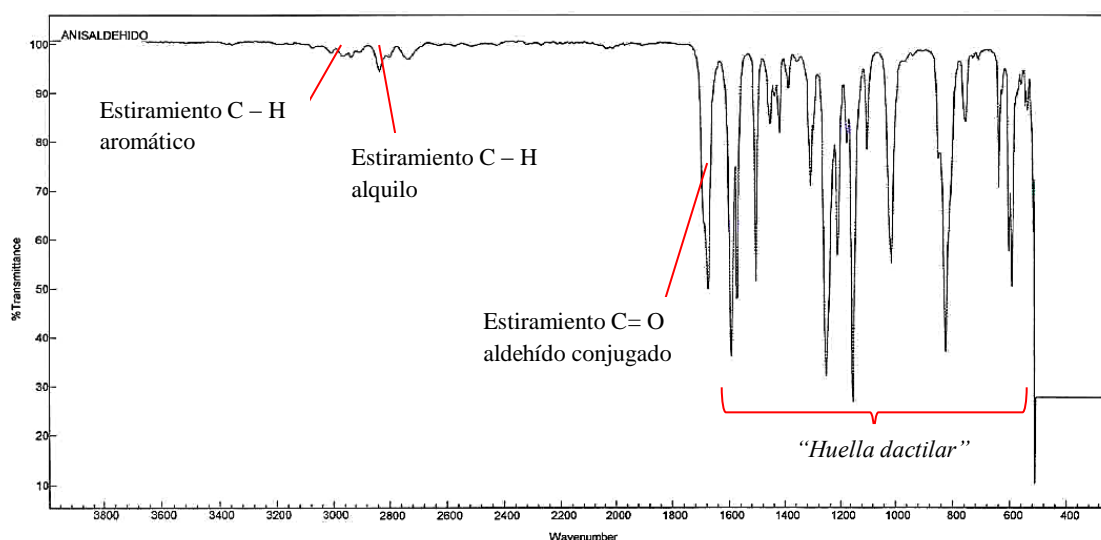
Se pudo concluir que el  $R_f$  de 0,39 es propio del 4-metoxibenzaldehído, dicha afirmación se espera confirmar con el espectro infrarrojo presentado en el siguiente apartado.

## 1.2. Espectro IR de 4-metoxibenzaldehído.

Con el propósito de identificar los principales grupos funcionales del 4-metoxibenzaldehído purificado, se realizó un barrido por espectroscopia infrarroja tal como se indicó en el apartado 4.2.1 del capítulo II.

La Fig. 3.4 presenta el espectro infrarrojo del 4-metoxibenzaldehído; a su vez, se indica cómo se registran los espectros IR.

- ◆ En la escala de las ordenadas se indica el *% de transmitancia*; esto corresponde al porcentaje de radiación de la correspondiente longitud de onda ( $\lambda$ ) que se transmite a través de la muestra, respecto al haz de referencia.
- ◆ En la escala de las abscisas se indica la frecuencia expresada en *números de onda* ( $\text{cm}^{-1}$ ), a menudo llamados *centímetros recíprocos*; siendo estos proporcionales a la frecuencia ( $\nu$ ) de la onda., por lo que también es proporcional a la energía de un fotón de esta frecuencia.



**Fig. 3.4.** Espectro FT-IR de 4-metoxibenzaldehído.

El espectro IR para su mejor estudio se desglosó en dos regiones fundamentales:



- i. La región denominada de los grupos funcionales ( $4000\text{--}1600\text{ cm}^{-1}$ ), en la cual la mayor cantidad de los grupos funcionales absorben. Las bandas en esta región sólo se identifican como intensas (*i*), moderadas (*m*) o débiles (*d*); asimismo, la región del grupo funcional está relativamente libre de superposición o de alguna otra interferencia.
- ii. La denomina región de “*huellas dactilares*” ( $1600\text{--}1000\text{ cm}^{-1}$ ) que resulta con frecuencia bastante compleja; dicha región se utiliza comúnmente para efectuar una comparación banda por banda del espectro de un compuesto conocido con el espectro de un compuesto desconocido, con la finalidad de identificar a este último.

En el espectro presentado en la Fig. 3.4 se puede apreciar bandas de absorción débiles (*d*) entre  $3100\text{ y }3010\text{ cm}^{-1}$  correspondientes al estiramiento C–H de un anillo aromático, también se observa bandas de absorción débiles (*d*) entre  $2900\text{ y }2700\text{ cm}^{-1}$  pertenecientes a un estiramiento C–H de un grupo alquilo; en este caso del metilo unido al oxígeno.

La banda de absorción moderada (*m*) a 1700 cm, corresponde a un estiramiento C=O propio de un compuesto carbonílico conjugado; la deslocalización de los electrones  $\pi$  reduce notablemente la densidad electrónica del enlace doble presente en el grupo carbonilo, debilitándolo y disminuyendo notablemente la frecuencia de estiramiento.

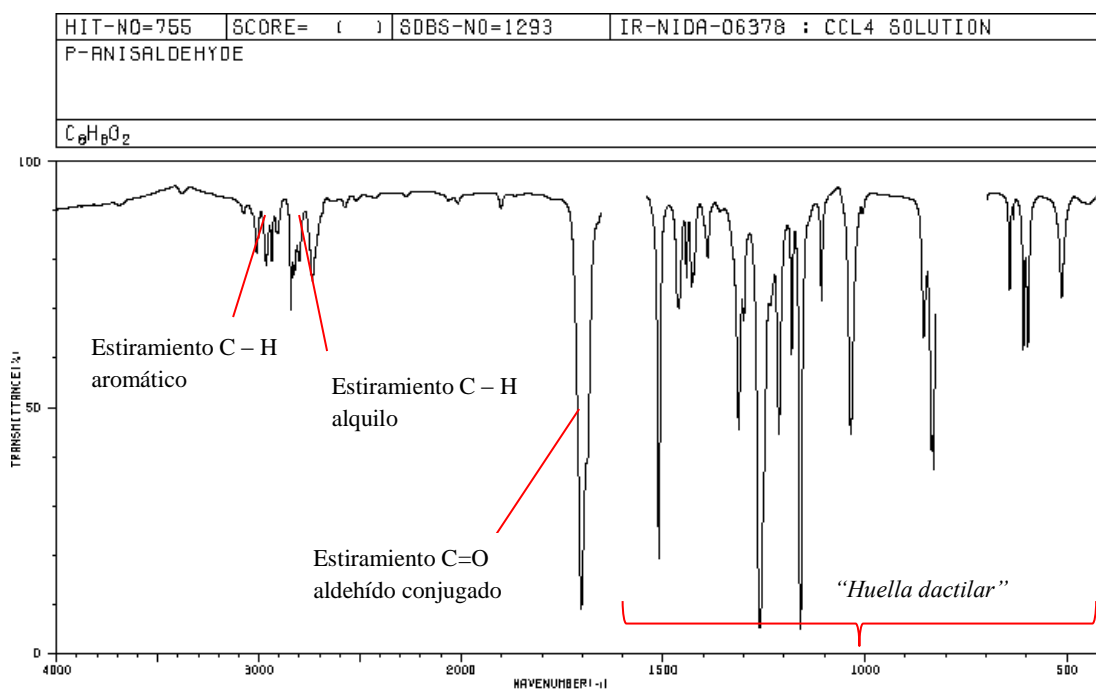
La Tabla 3.1 presenta ordenadamente las señales de los grupos funcionales identificados en el espectro IR del 4-metoxibenzaldehído purificado.

**Tabla 3.1.** Frecuencias de absorción IR características de los grupos funcionales de 4-metoxibenzaldehído purificado.

| Grupo funcional  | Absorción (cm <sup>-1</sup> ) | Intensidad            |
|--|-------------------------------|-----------------------|
| Anillo aromático<br> | 3100 – 3010                   | Débil ( <i>d</i> )    |
| Alquilo<br>CH <sub>3</sub> —   | 2900 – 2700                   | Débil ( <i>d</i> )    |
| Aldehído<br>        | 1700                          | Moderada ( <i>m</i> ) |

Seguidamente se procedió a analizar y comparar el espectro IR obtenido de la base de Datos SDDBS, identificando sus grupos funcionales

La Fig. 3.5 presenta el espectro infrarrojo de 4-metoxibenzaldehído extraído de la base de datos japonesa SBDS.





**Fig. 3.5.** Espectro FT-IR de 4-metoxibenzaldehído (Espectro obtenido de la base de datos japonesa SDBS).

Para su mejor estudio el espectro se desglosó en dos regiones bien definidas:

- i. La zona de los grupos funcionales ( $4000-1600\text{ cm}^{-1}$ ) donde se observa bandas de absorción moderadas (*m*) entre  $3070$  y  $2937\text{ cm}^{-1}$  correspondientes al estiramiento C-H de un anillo aromático, asimismo se examinó las bandas de absorción moderada (*m*) entre  $2841$  y  $2736\text{ cm}^{-1}$  propios del estiramiento C-H del grupo metilo unido al oxígeno. La banda de absorción intensa (*i*) ubicada a  $1702\text{ cm}^{-1}$  corresponde al estiramiento C=O característico del grupo carbonilo; en este caso de un aldehído.
- ii. La región denominada de “*huellas dactilares*” ( $1600-1000\text{ cm}^{-1}$ ), se utilizó para comparar banda por banda los espectros obtenidos, llegando a determinar que las señales de flexión estiramiento y deformación, propias de los grupos funcionales anteriormente descritos, corresponden inequívocamente a 4-metoxibenzaldehído.



La Tabla 3.2, presenta las absorciones identificadas en el espectro IR de 4-metoxibenzaldehído, extraído de la base de datos SDBS.

**Tabla 3.2.** Frecuencias de absorción IR del 4-metoxibenzaldehído extraído de la base de datos SDBS.

| Grupo funcional   | Absorción (cm <sup>-1</sup> ) | Intensidad            |
|---|-------------------------------|-----------------------|
| Anillo aromático<br> | 3070 – 2937                   | Moderada ( <i>m</i> ) |
| Alquilo<br>CH <sub>3</sub> —  | 2841 – 2736                   | Moderada ( <i>m</i> ) |
| Aldehído<br>         | 1702                          | Intensa ( <i>i</i> )  |

De esta forma; como se indicó en el punto 4.2 del capítulo II, se realizó una identificación cualitativa, como método de control de calidad, comprobando la identidad del espectro IR de 4-metoxibenzaldehído purificado con el espectro de la base de datos SDBS. La Tabla 3.3 presenta la comparación entre las frecuencias absorbidas de ambos espectros.

**Tabla 3.3.** Comparación de las frecuencias de absorción IR de 4-metoxibenzaldehído purificado y el obtenido de la base de datos SDBS.

| Grupo funcional   | Purificado<br>Absorción (cm <sup>-1</sup> ) | SDBS<br>Absorción (cm <sup>-1</sup> ) | Enlace           |
|---|---|---------------------------------------|------------------|
| Anillo aromático<br> | 3100 – 3010                                 | 3070 – 2937                           | Estiramiento C-H |
| Alquilo<br>CH <sub>3</sub> —  | 2900 – 2700                                 | 2841 – 2736                           | Estiramiento C-H |
| Aldehído<br>         | 1700  | 1702                                  | Estiramiento C=O |

## 2. Síntesis de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.

Se sintetizó la 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona siguiendo la metodología detallada en el apartado 5.1 del capítulo II (ver Anexo N° 2), obteniendo un sólido de color amarillo con un porcentaje de rendimiento de 80%.<sup>55</sup>

Las condensaciones aldólicas cruzadas de Claisen–Schmidt son las que incluyen dos compuestos carbonílicos diferentes; en las que la acetona reacciona con un aldehído aromático.<sup>54</sup>

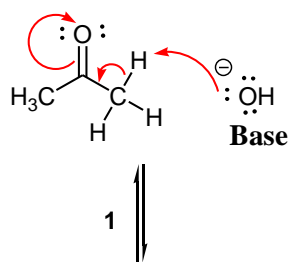
El 4-metoxibenzaldehído, al no poseer átomos de hidrógeno en posición  $\alpha$ , *no puede formar enolatos* y sólo puede actuar como un electrófilo; asimismo, el enolato de la acetona es el único anión que se forma en la reacción. La reactividad de 4-metoxibenzaldehído hacia el ataque nucleofílico es mayor al de la acetona, por consiguiente, aunque es factible el ataque por el ión enolato de la acetona a la acetona misma; esta es mucho más lenta que la reacción de Claisen–Schmidt.<sup>56</sup>

Por otro lado, al desarrollarse la reacción en un baño de hielo, la formación del enolato, será de una forma más ordenada, ocurriendo mayoritariamente en un solo carbono  $\alpha$ , lo que se ve reflejado en la disminución de la entropía del sistema que contiene como reactivo limitante a 4-metoxibenzaldehído, evitando de esta forma la condensación de la acetona por ambos carbono  $\alpha$ .<sup>8, 56, 57</sup>

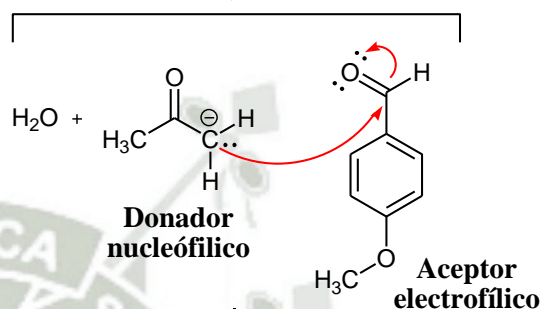
La 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona fue obtenida por el ataque del ión enolato de la acetona al 4-metoxibenzaldehído. La pérdida de agua del producto aldólico formado como intermediario, resulta particularmente simple debido al doble enlace conjugado, no sólo con el carbonilo sino también con el anillo aromático. El producto de la síntesis realizada es de configuración *trans* para el enlace  $\alpha, \beta$  insaturado, dicha configuración fue confirmada por el valor de las constantes de acoplamiento ( $J$ ) en el análisis por RMN de  $^1\text{H}$ .<sup>58-60</sup>

La Fig. 3.6 presenta el mecanismo de reacción que explica la formación de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.

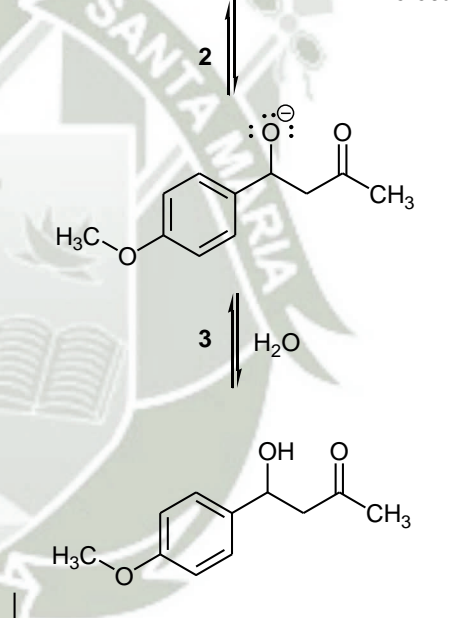
1. La acetona con átomos de hidrógeno  $\alpha$  se convierte en presencia de una base en su ión enolato.



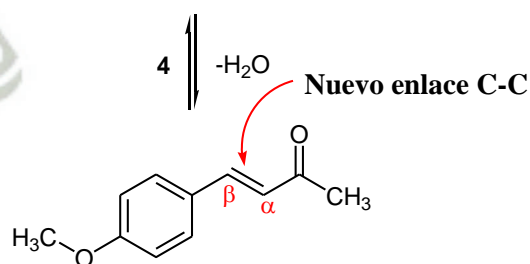
2. El ión enolato actúa como un donador nucleófilo y se adiciona al grupo carbonilo electrofílico del 4-metoxibenzaldehído.



3. Debido a la reacción se produce un ión alcóxido como intermediario tetraédrico; la protonación de este ión produce un aldol neutro.



4. La pérdida de agua es fácil a causa de la conjugación extendida entre el grupo carbonilo y el anillo aromático, resultando un enlace  $\alpha,\beta$  - insaturado.



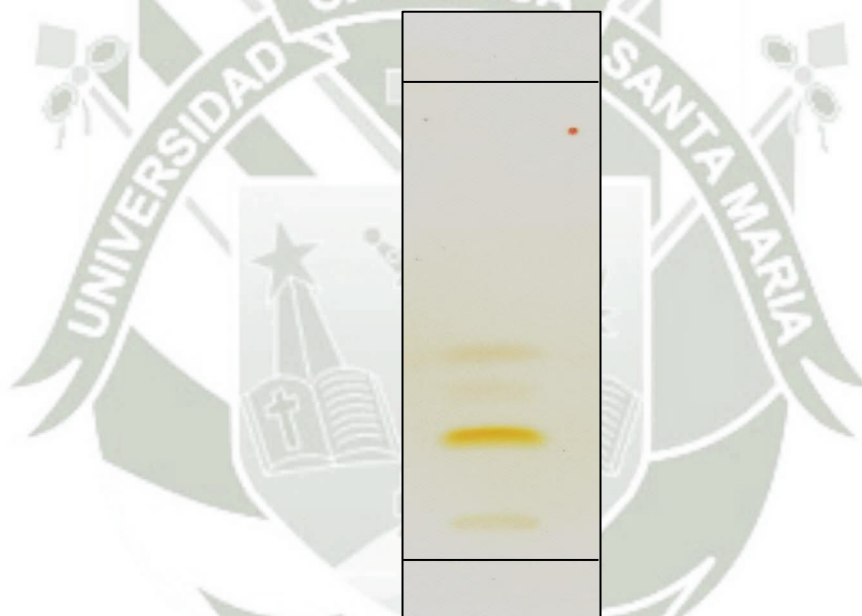
**Fig. 3.6.** Mecanismo de reacción para explicar la formación de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.

### 2.1. Determinación del punto de fusión de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.

El intervalo del punto de fusión encontrado para la 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona fue de 65–69° C, lo cual indica que aún se debe realizar una mayor purificación del producto.

### 2.2. Cromatografía en capa fina (TLC) de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.

La cromatografía en capa fina (TLC), es un excelente indicador de pureza; con este procedimiento, se obtuvo una mancha única para 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona utilizando como fase móvil cloroformo, tal como se muestra en la Fig. 3.7.



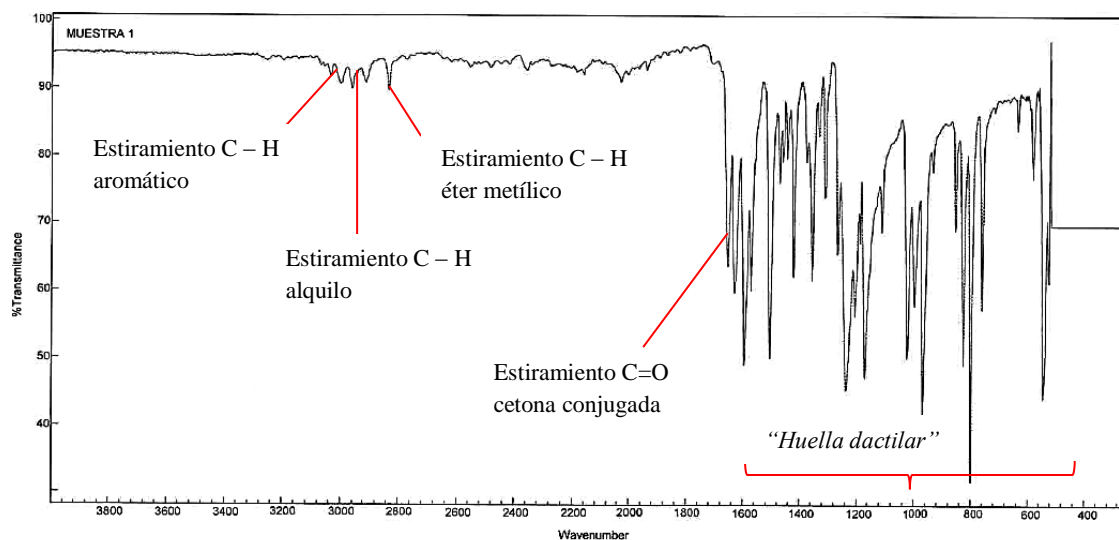
**Fig. 3.7.** Cromatografía en capa fina (TLC) de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.

La distancia recorrida fue de 2,2 cm para el compuesto y de 8,2 cm para el solvente, con estos valores se calculó el  $R_f$ , haciendo uso de la ecuación (2.1).

$$R_f = \frac{2,2}{8,2}$$
$$R_f = 0,27$$

### 2.3. Espectro IR de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.

Con la finalidad de identificar los principales grupos funcionales de la 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona, se ejecutó un barrido por espectroscopia infrarroja tal como se indicó en el numeral 7.1.1 del capítulo anterior. La Fig. 3.8 presenta el espectro obtenido.





**Fig. 3.8.** Espectro FT-IR de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.

En la zona de *los grupos funcionales* ( $4000\text{--}1600\text{ cm}^{-1}$ ) se observa bandas de absorción débiles (*d*) entre  $3100$  y  $3000\text{ cm}^{-1}$  correspondientes al estiramiento C-H del anillo aromático, asimismo se observa bandas de absorción débil (*d*) entre  $3000$  y  $2900\text{ cm}^{-1}$  propios del estiramiento C-H del grupo metilo unido al carbonilo.

Por otro lado, se aprecia una banda de absorción débil (*d*) a  $2839\text{ cm}^{-1}$  propia del estiramiento C-H de un grupo metoxi, de igual modo, se observa una señal moderada (*m*) ubicada a  $1654\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al estiramiento C=O característico del grupo carbonilo (ver Anexo N°8) perteneciente a una enona conjugada, la cual debilita considerablemente su absorción.

La Tabla 3.4 presenta de forma ordenada las señales de los grupos funcionales identificados en el espectro IR de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.

**Tabla 3.4.** Frecuencias de absorción IR características de los grupos funcionales de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.

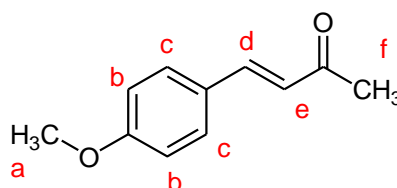
| Grupo funcional   | Absorción (cm <sup>-1</sup> ) | Intensidad            |
|---|-------------------------------|-----------------------|
| Anillo aromático<br> | 3100 – 3000                   | Débil ( <i>d</i> )    |
| Alquilo<br>CH <sub>3</sub> —  | 3000 – 2900                   | Débil ( <i>d</i> )    |
| Éter metílico<br>CH <sub>3</sub> —O—  | 2839                          | Débil ( <i>d</i> )    |
| Cetona<br>           | 1654                          | Moderada ( <i>m</i> ) |

#### 2.4. Espectro de RMN <sup>1</sup>H de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.

Un espectro de RMN <sup>1</sup>H, proporciona información muy útil para conseguir la elucidación estructural de un compuesto sintetizado, que incluye:

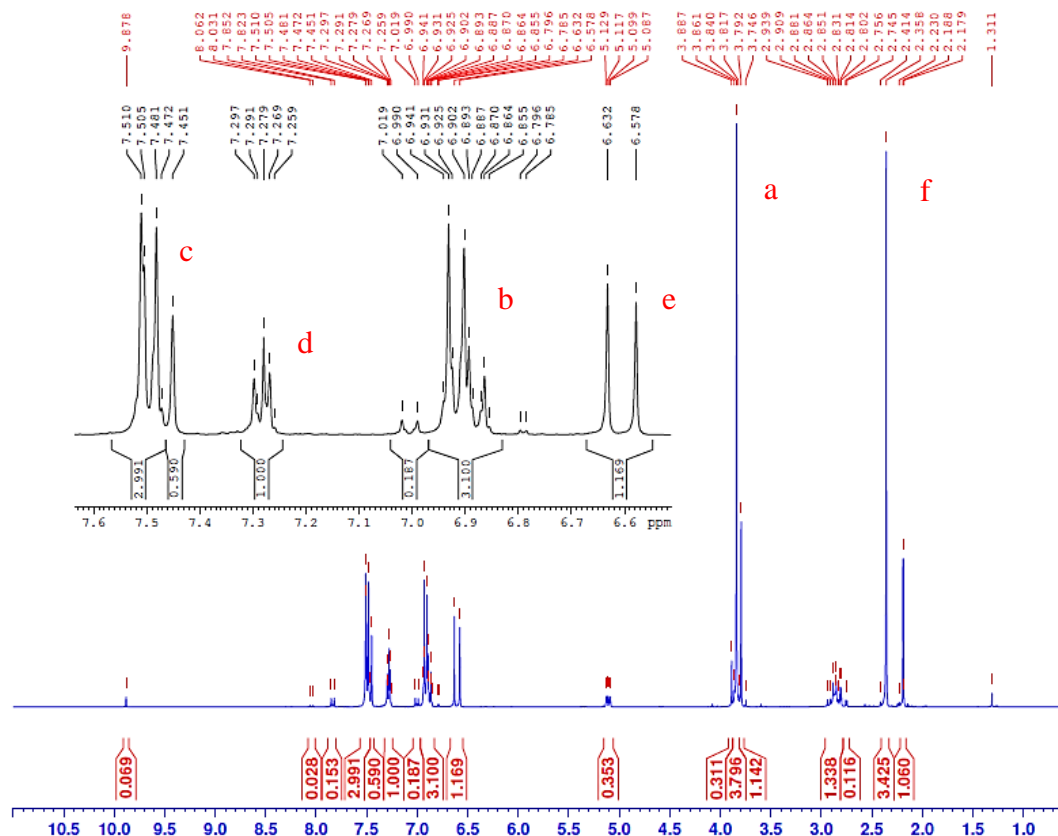
- Las diferentes clases de protones expresadas en el *número de señales*.<sup>59, 60</sup>
- La *intensidad de señales* expresada por el área bajo cada pico, la cual evidencia los diferentes tipos de protones.<sup>61, 62</sup>
- La *multiplicidad o desdoblamiento de cada señal* que indica el número de protones vecinos que está proporcionando cada señal.<sup>63-66</sup>

La Fig. 3.9 presenta la fórmula de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona, a la cual se le ha asignado una letra para cada clase de protón.



**Fig. 3.9.** Estructura de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona identificando las distintas señales de protones con asignación de letras.

Se pudo apreciar la existencia de seis señales distintas, las cuales fueron confirmadas en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  que se presenta en la Fig. 3.10.



**Fig. 3.10.** Espectro RMN  $^1\text{H}$  de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona con las distintas señales de protones.

El espectro presenta diferentes señales en forma de multiplete, de las cuales sólo consideraremos las de mayor área de integración, ya que las de menor área corresponden a impurezas producto de la síntesis.

En la zona denominada *campo bajo* se puede apreciar un doblete (d) entre 7,810 y 7,510 ppm que corresponden a la señal *c* con un área de integración igual a 2,991; seguidamente se aprecia un multiplete (m) entre 7,297 y 7,259 ppm correspondiente a la señal *d* con un área de integración de 1,00.

Luego aparece un doblete (d) comprendido entre 6,931 y 6,902 ppm perteneciente a la señal *b* con un área de integración aproximada de 3,100; seguidamente se observa un doblete (d) entre 6,632 y 6,578 correspondiente a la señal *e* la cual posee un área de 1,169.

En zona denominada *campo alto* aparece una señal a 3,840 ppm que corresponde a un singulete (s) que pertenece al protón *a* y presenta un área de integración de 3,796, asimismo se puede apreciar un singulete (s) a 2,358 ppm, señal que corresponde al protón *f* y reporta un área de 3,425.

Con el propósito de estudiar la configuración del enlace insaturado presente entre las señales *d* y *e*, se procedió a calcular las constante de acoplamiento (*J*) utilizando la ecuación (2,3).<sup>64-66</sup>

$$J_{de} = (7,297 - 7,259) = 0,038 \cdot 300$$

$$J_{de} = 11,4 \text{ Hz}$$

$$J_{ed} = (6,632 - 6,578) = 0,054 \cdot 300$$

$$J_{ed} = 16,2 \text{ Hz}$$

Asimismo se realizó el cálculo para las señales *b* y *c* para confirmar el tipo de sustitución en el anillo aromático.

$$J_{bc} = (6,931 - 6,902) = 0,029 \cdot 300$$

$$J_{bc} = 8,7 \text{ Hz}$$

$$J_{cb} = (7,510 - 7,481) = 0,029 \cdot 300$$

$$J_{cb} = 8,7 \text{ Hz}$$

La Tabla 3.5 presenta el resumen del análisis espectroscópico para la molécula sintetizada.

**Tabla 3.5.** Resumen de la determinación estructural por RMN  $^1\text{H}$  para 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.

| Señal | Número de hidrógenos | Desplazamiento $\delta$ (ppm) | Área  | $J$ (Hz) |
|-------|----------------------|-------------------------------|-------|----------|
| a     | 3                    | 3,840                         | 3,796 | -        |
| b     | 2                    | 6,931-6,902                   | 3,100 | 8,7      |
| c     | 2                    | 7,510-7,481                   | 2,991 | 8,7      |
| d     | 1                    | 7,297-7,259                   | 1,000 | 11,4     |
| e     | 1                    | 6,632-6,578                   | 1,169 | 16,2     |
| f     | 3                    | 2,358                         | 3,425 | -        |

Se puede observar que la constante de acoplamiento ( $J$ ) para los hidrógenos  $b$  y  $c$  es de 8,7 Hz, lo que confirma que dichos hidrógenos se encuentran en posición *orto* entre sí (ver Anexo N° 10)

Por otro lado, la ( $J_{de}$ ) es de 11,4 Hz, mientras que la ( $J_{ed}$ ) es de 16, 2 Hz, dichos resultados confirman la configuración *trans* del doble enlace (ver Anexo N° 10) originado por las señales de los protones  $d$  y  $e$ .

Asimismo, para confirmar la asignación de señales del espectro de RMN  $^1\text{H}$  a los resultados explicados anteriormente, se procede a dividir las áreas de integración y el número de hidrógenos de un carbono de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.

$$\frac{\text{Área H}_a}{\text{Área H}_b} = \frac{3,796}{3,425} = 1,108 \approx \frac{3,00}{3,00} = 1,00$$

$$\frac{\text{Área H}_e}{\text{Área H}_d} = \frac{1,169}{1,000} = 1,169 \approx \frac{1,00}{1,00} = 1,00$$

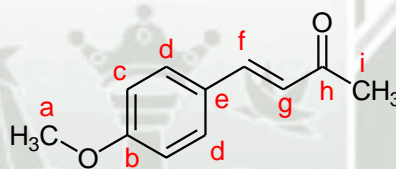
$$\frac{\text{Área H}_b}{\text{Área H}_c} = \frac{3,100}{2,991} = 1,036 \approx \frac{2,00}{2,00} = 1,00$$

Luego de revisar los valores obtenidos; producto de la relación entre áreas experimentales y áreas teóricas, podemos afirmar que la asignación de señales ha sido la correcta y por lo tanto se consiguió sintetizar 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.

## 2.5. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.

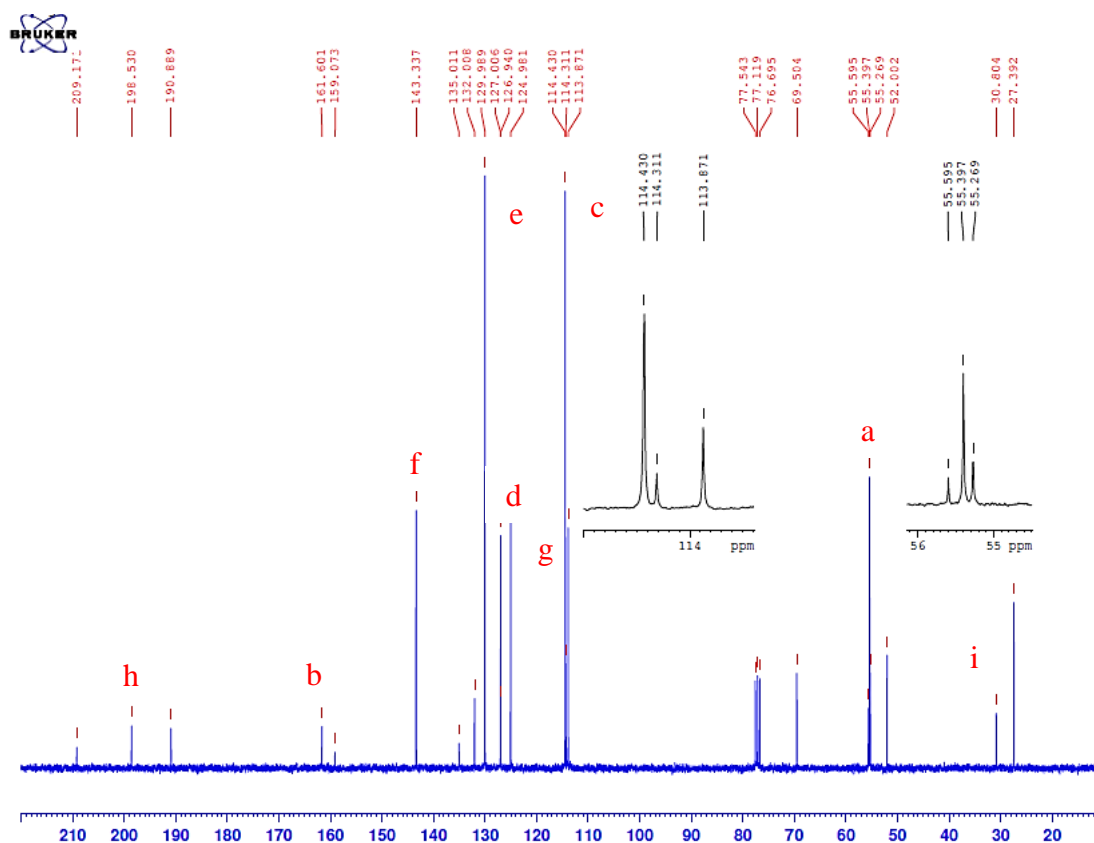
Un espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  tiene como principal ventaja la elucidación del esqueleto carbonado de forma directa, el número de señales informa sobre la variedad de carbonos, y sus desplazamientos químicos se relacionan con ambientes químicos particulares.

En la Fig. 3.11 se presenta la fórmula de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona, a la cual se le ha asignado una letra para cada clase de carbono.



**Fig. 3.11.** Estructura de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona identificando las distintas señales de carbono con asignación de letras.

La Fig. 3.12 presenta el espectro RMN  $^{13}\text{C}$  de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona, donde se puede apreciar que el desplazamiento químico  $\delta$  (ppm) se encuentra en un intervalo de más de 200 ppm, esta mayor extensión facilita su interpretación.



**Fig. 3.12.** Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.





Se puede apreciar diferentes señales, que no sólo corresponden a las propuestas para el producto sintetizado, sino que evidencian la presencia de impurezas que no lograron ser removidas por la destilación de alto vacío. Por otro lado, las señales comprendidas entre 77,543 y 76,695 ppm pertenecen al solvente residual  $\text{CDCl}_3$ .

La señal *h* a 198,530 ppm corresponde al átomo de carbono enlazado al grupo carbonilo, la señal *b* a 161,601 ppm corresponde al carbono aromático que tiene como sustituyente un grupo metoxi, la señal *f* a 143,337 ppm pertenece al CH unido al anillo aromático, la señal *e* a 129,989 ppm se asigna para el carbono aromático que tiene como sustituyente un CH, la señal *d* a 127,006 ppm se asigna a un carbono aromático.

De forma análoga, la señal **g** a 124,981 ppm corresponde al átomo de carbono CH que se encuentra unido al grupo carbonilo; la señal **c** a 114,311 pertenece a un carbono que forma parte del anillo aromático, luego a 55,397 ppm se puede apreciar la señal **a** correspondiente al carbono unido al grupo metoxi (ver Anexo N° 11).

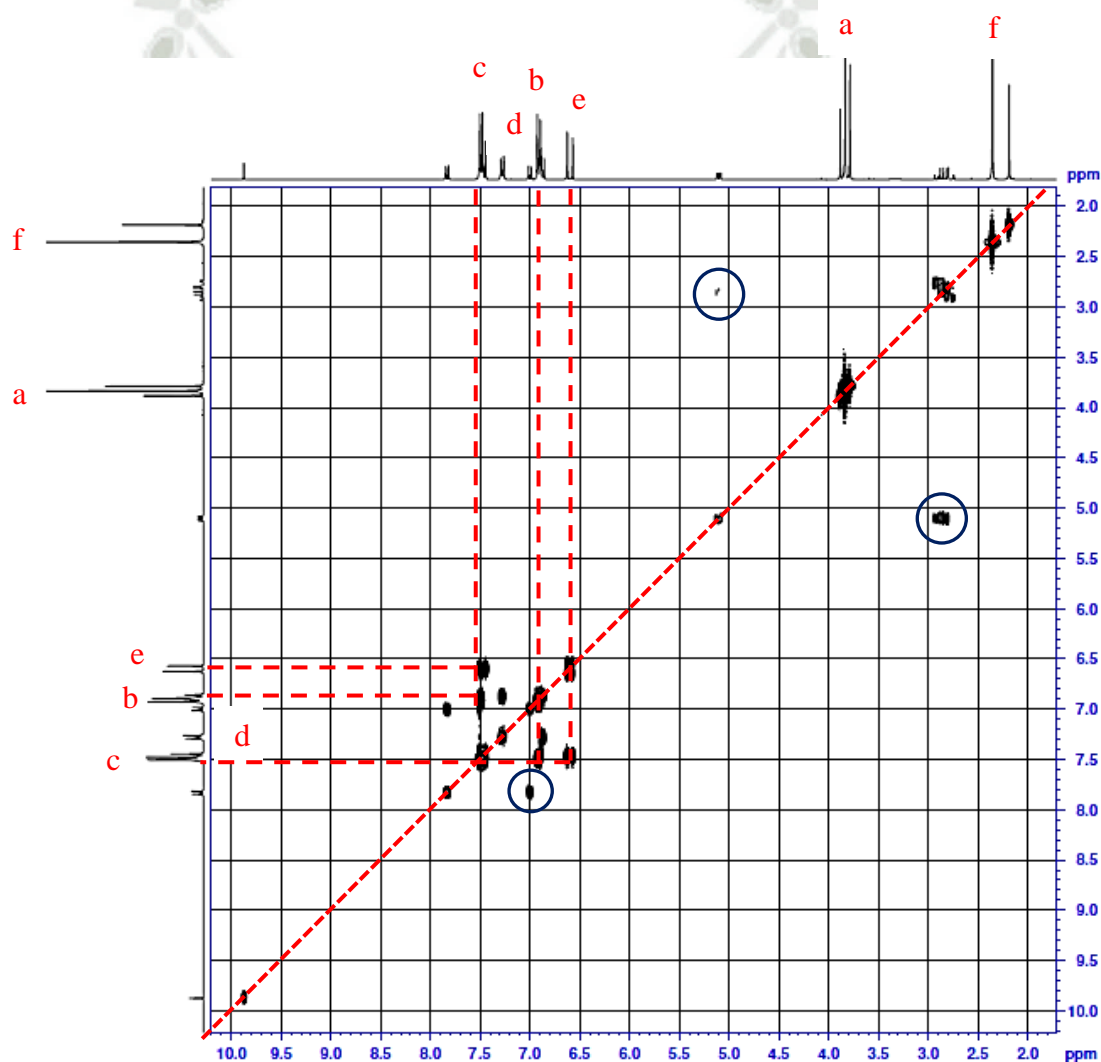
Finalmente, la señal **i** a 30,804 ppm pertenece al carbono del metilo unido al carbonilo. La Tabla 3.6 presenta el resumen del análisis espectroscópico de RMN <sup>13</sup>C para la molécula sintetizada.

**Tabla 3.6.** Resumen de la determinación estructural por RMN <sup>13</sup>C para 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.

| Señal | Desplazamiento $\delta$ (ppm) | Tipo de átomo de carbono  |
|-------|-------------------------------|---|
| a     | 55,397                        | Éter alifático<br>—O—CH <sub>3</sub>  |
| b     | 161,601                       | Aromático heterosustituido<br>C—OR  |
| c     | 114,311                       | Aromático<br>C—H  |
| d     | 127,006                       | Aromático<br>C—H  |
| e     | 129,989                       | Aromático sustituido<br> |
| f     | 143,337                       | Alqueno<br>              |
| g     | 124,981                       | Alqueno<br>              |
| h     | 198,530                       | Cetona conjugada<br>     |
| i     | 30,804                        | Alcano<br>—CH <sub>3</sub>  |

## 2.6. Espectro de RMN bidimensional COSY de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.

La Fig. 3.13 presenta el espectro COSY de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona, donde cada eje es un espectro unidimensional de RMN  $^1\text{H}$ . La diagonal (del extremo inferior izquierdo hasta el extremo superior derecho) indica la correlación de una señal consigo misma, por lo que al trazar esta línea, dichas señales no se toman en cuenta. Las señales que quedan fuera de la diagonal se denominan *picos cruzados* y son los que proporcionan información útil.<sup>37, 44</sup>

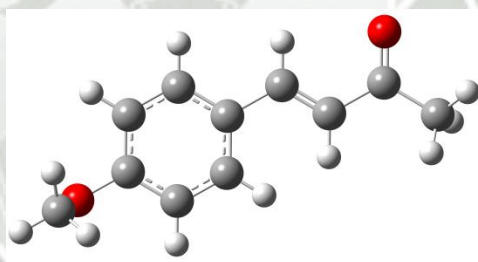


**Fig. 3.13.** Espectro COSY de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.

A partir del espectro COSY presentado en la Fig. 3.13 se realizó las proyecciones de las señales que quedaron fuera de la diagonal. Luego de realizar dicho análisis se concluye que el hidrógeno *b* es adyacente al hidrógeno *c* y este a su vez es adyacente al *b*.

Por otro lado, se puede apreciar la interacción entre el hidrógeno *e* y el hidrógeno *c*, este fenómeno se debe a la naturaleza del doble enlace, ya que al estar en configuración *trans* el hidrógeno *c* se encuentra más próximo al hidrógeno *e*. Estas correlaciones concuerdan con la identificación de hidrógenos realizada en la sección 2.4 del presente capítulo.

Mientras, las señales que se encuentran encerradas en un círculo azul, corresponden a impurezas presentes en la muestra y que carecen de utilidad en el proceso de elucidación estructural. Finalmente, la Fig. 3.14 presenta el modelo de barras y esferas<sup>67</sup> para 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.



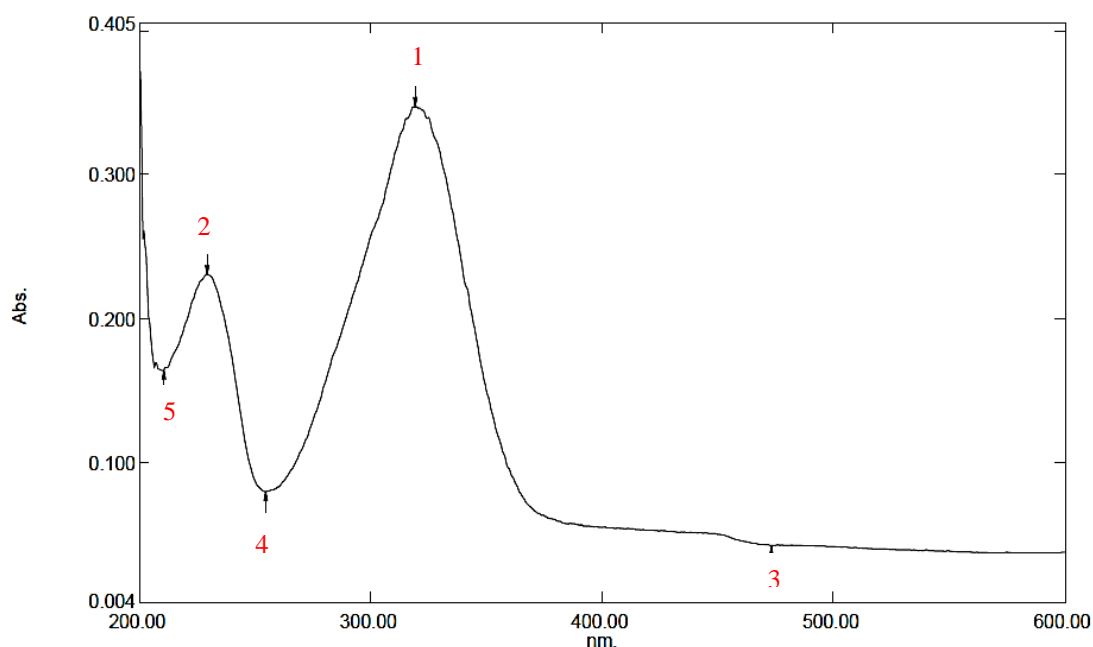
**Fig. 3.14.** Modelo de barras y esferas para 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.

### 3. Evaluación de la actividad antisolar *in vitro* de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.

#### 3.1. Estudio espectrofotométrico de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.

Un punto clave para evaluar la efectividad de una molécula como un potencial protector solar, es su absorción en el espectro UV.<sup>68-70</sup> Para la obtención del espectro de absorción de la molécula sintetizada se procedió tal como se indicó en el apartado 8.1.1 del capítulo II.

La Fig. 3.15 presenta el espectro de absorción en la región UV–visible de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona en etanol, cuya longitud de onda máxima se registró en el pico **1** a los 319,50 nm. Por tratarse de una *enona* conjugada se deduce que las transiciones energéticas del sistema conjugado son del tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$  y  $n \rightarrow \pi^*$ .<sup>44</sup>



**Fig. 3.15.** Espectro UV–visible de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona en etanol.

La Tabla 3.7 presenta todas las señales de absorción generadas por la molécula obtenida y que fueron presentadas en la Fig. 3.15 en forma de índices numéricos. Asimismo, se observa que la mayor región de absorción se produce en la zona catalogada como UVB, lo cual confirma su posible efecto como protector solar.<sup>71, 72</sup>

**Tabla 3.7.** Análisis espectrofotométrico de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.

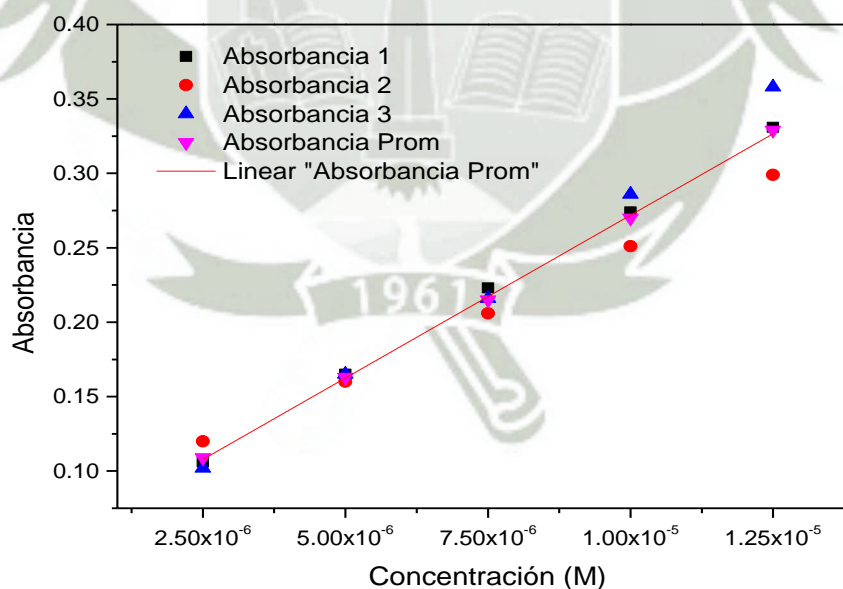
| Señal | Pico/Valle | Longitud de onda $\lambda$ (nm) | Absorbancia |
|-------|------------|---------------------------------|-------------|
| 1     | Pico       | 319,50                          | 0,348       |
| 2     | Pico       | 229,00                          | 0,231       |
| 3     | Valle      | 473,00                          | 0,042       |
| 4     | Valle      | 254,50                          | 0,079       |
| 5     | Valle      | 210,50                          | 0,164       |

Adicionalmente, para calcular el coeficiente de absorptividad molar ( $\epsilon$ ) se procedió tal como se detalló en la sección 8.1 del capítulo II. La Tabla 3.8 presenta los distintos valores de absorbancia obtenidos para cada concentración de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.

**Tabla 3.8.** Concentraciones y absorbancias de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona en etanol.

| Conc. (mg L <sup>-1</sup> ) | Abs 1 | Abs 2 | Abs 3 | Abs Promedio | DS    |
|-----------------------------|-------|-------|-------|--------------|-------|
| $2,50 \cdot 10^{-6}$        | 0,106 | 0,120 | 0,102 | 0,109        | 0,009 |
| $5,00 \cdot 10^{-6}$        | 0,165 | 0,160 | 0,165 | 0,163        | 0,003 |
| $7,50 \cdot 10^{-6}$        | 0,223 | 0,206 | 0,216 | 0,215        | 0,009 |
| $1,00 \cdot 10^{-5}$        | 0,274 | 0,251 | 0,286 | 0,270        | 0,018 |
| $1,25 \cdot 10^{-5}$        | 0,331 | 0,299 | 0,358 | 0,329        | 0,030 |

La Fig. 3.16 presenta la gráfica de regresión lineal obtenida a partir de la correlación entre el rango de concentraciones y el valor promedio de las lecturas de absorbancia para cada punto.



**Fig. 3.16.** Gráfica de calibración para 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.

Se obtuvo un coeficiente de correlación lineal ( $r^2$ ) de 0,9994; una pendiente ( $b$ ) igual a 21 880 y un intercepto ( $a$ ) de 0,053. A continuación se presenta el modelo matemático obtenido por el método de los mínimos cuadrados.

$$y = 21\,880x + 0,0534 \quad (3.1)$$

La relación dada entre la *concentración* y la *absorbancia*, se expresa mediante una estadística de regresión, tal como se indica en la Tabla 3.9.

**Tabla 3.9.** Estudio de linealidad de la gráfica de calibración.

| Estadísticas de la regresión            |        |
|---|--------|
| Coefficiente de correlación múltiple    | 0.9997 |
| Coefficiente de determinación ( $r^2$ ) | 0.9994 |
| ( $r^2$ ) ajustado                      | 0.9992 |
| Error típico                            | 0.0024 |
| Observaciones                           | 5      |

También, se realizó un análisis estadístico para la evaluación del coeficiente de correlación, encontrado los valores de 70,689 para  $t_{regresión}$  y 3,182 para  $t_{tabla}$  (ver Anexo N° 12); de esta forma se confirma la alta correlación existente entre *absorbancia* y *concentración*. Los resultados del análisis de varianza se presentan en la Tabla 3.10.

**Tabla 3.10.** Análisis de varianza para la determinación de la linealidad.

|           | Grados de Libertad | Suma de cuadrados    | Promedio de cuadrados | $F$      | Valor crítico de $F$ |
|-----------|--------------------|----------------------|-----------------------|----------|----------------------|
| Regresión | 1                  | 0,0299               | 0,0299                | 5142,357 | $5,98 \cdot 10^{-6}$ |
| Residuos  | 3                  | $1,75 \cdot 10^{-5}$ | $5,82 \cdot 10^{-6}$  |          |                      |
| Total     | 4                  | 0,0299               |                       |          |                      |

|                   | Coefficientes | Error típico | Estadístico $t$ | Probabilidad         | Inferior 95% | Superior 95% |
|-------------------|---------------|--------------|-----------------|----------------------|--------------|--------------|
| Intercepción      | 0,0534        | 0,0025       | 21,0944         | 0,0002               | 0,0453       | 0,0614       |
| Concentración (M) | 21 880        | 305,1169     | 71,7102         | $5,98 \cdot 10^{-6}$ | 20 908,9820  | 22 851,0180  |

Con los diferentes valores obtenidos en la Tabla 3.10, se calculó el intervalo de confianza al 95% para la *pendiente* ya que esta corresponde al *coeficiente de absortividad molar*, tal como se demostró en la ecuación (2.15).

$$\varepsilon = 21\,880 \pm 971,98$$

De esta manera, se puede corroborar que 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona presenta importantes propiedades de absorción UVB. Asimismo, debido a su alto coeficiente de *absortividad molar*, esta sustancia puede originar un SPF aun mayor cuando este formulada apropiadamente.<sup>73-75</sup>

#### 4. Síntesis de 1,5-di(4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.

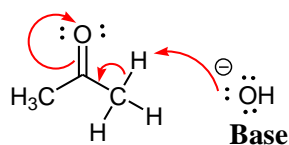
Se sintetizó 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona siguiendo el procedimiento indicado en la sección 5.2 del capítulo II (ver Anexo N° 3), obteniendo cristales de color amarillo con un porcentaje de rendimiento de 85 %.<sup>57</sup>

1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona fue obtenida por el ataque del ión enolato de la acetona a 4-metoxibenzaldehído. La doble pérdida de agua del producto aldólico formado como intermediario, resulta particularmente simple debido al doble enlace conjugado, no sólo con el carbonilo sino también con los dos anillos aromáticos. El producto de la síntesis realizada es de configuración *trans* para el doble enlace  $\alpha, \beta$  insaturado, dicha configuración fue confirmada por el valor de la constante de acoplamiento ( $J$ ) proporcionada en el análisis por RMN de  $^1\text{H}$ .

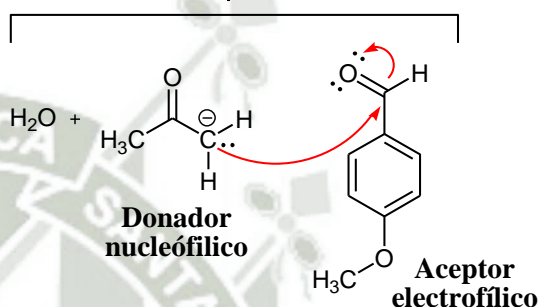
La Fig. 3.17 (A) presenta el mecanismo de reacción para la obtención intermedia de la 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona, que al formar su correspondiente ión enolato es atacada por el 4-metoxibenzaldehido, formando así un nuevo enlace C-C que luego será deshidratado de forma inmediata tal como lo presenta el mecanismo de reacción propuesto en la Fig. 3.17 (B).

Por otra parte, es de resaltar que la formación de este nuevo enlace  $\alpha, \beta$  insaturado, proporcionará una estabilidad mucho mayor al sistema resonante de la molécula obtenida, convirtiéndola a su vez en una estructura simétrica.<sup>56</sup>

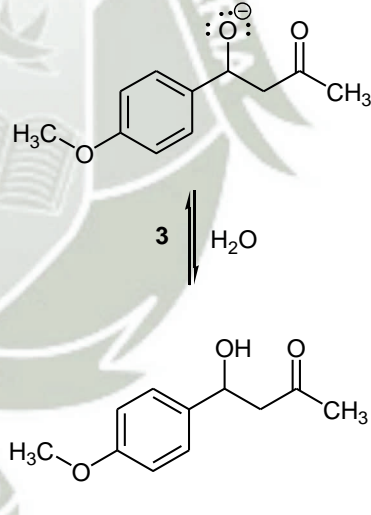
1. La acetona con átomos de hidrógeno  $\alpha$  se convierte en presencia de una base en su ión enolato.



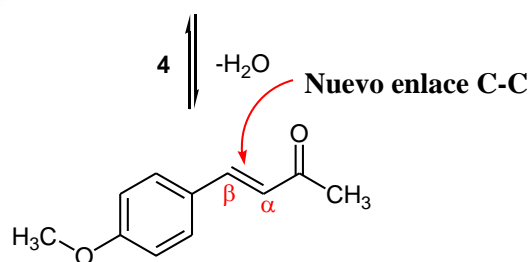
2. El ión enolato actúa como un donador nucleófilo y se adiciona al grupo carbonilo electrofílico del 4-metoxibenzaldehído.



3. Debido a la reacción se produce un ión alcóxido como intermediario tetraédrico; la protonación de este ión produce un aldol neutro.

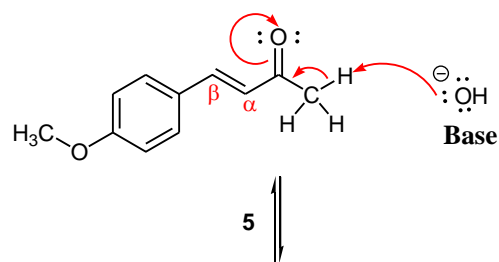


4. La pérdida de agua es fácil a causa de la conjugación extendida entre el grupo carbonilo y el anillo aromático, resultando un enlace  $\alpha, \beta$  - insaturado.

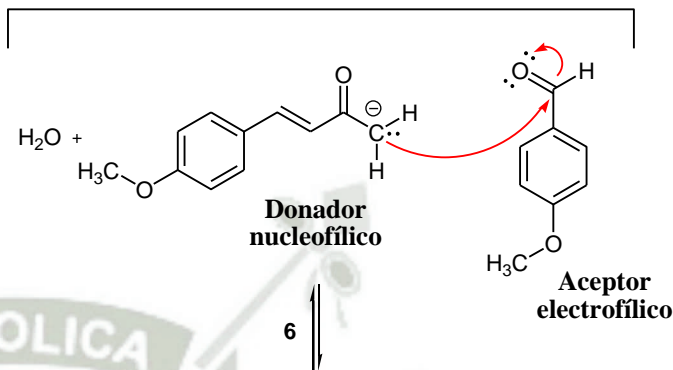


(A)

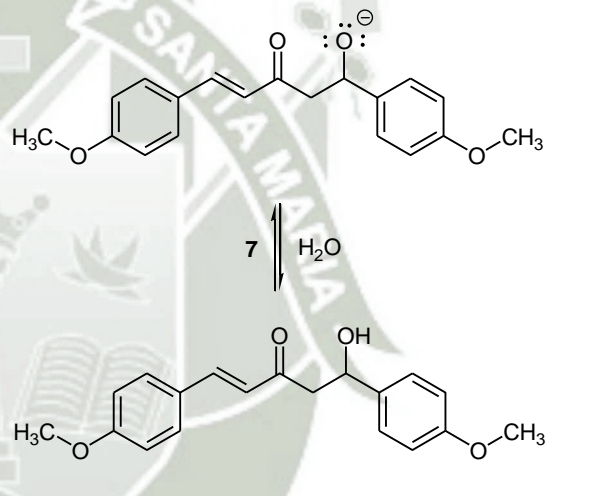
5. La 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona con átomos de hidrógeno  $\alpha$ ; en presencia de una base se convierte en su ión enolato.



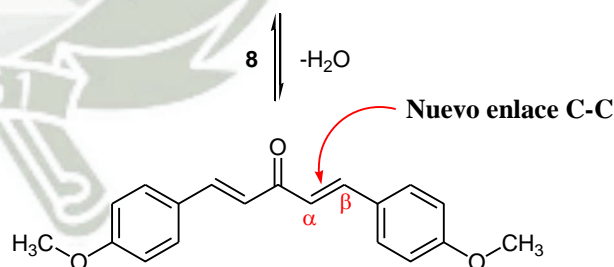
6. El ión enolato actúa como un donador nucleofílico adicionándose al grupo carbonilo electrofílico del 4-metoxibenzaldehído.



7. La reacción produce un ión alcóxido como un intermediario tetraédrico; la protonación de este ión produce un aldol neutro.



8. La deshidratación del aldol es factible debido a la conjugación extendida entre el grupo carbonilo y el anillo aromático, obteniendo un enlace  $\alpha,\beta$ -insaturado



(B)

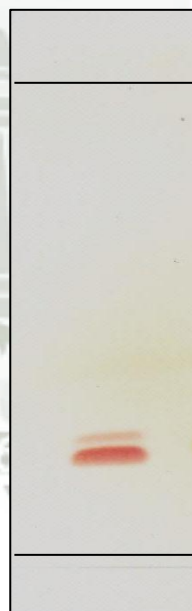
Fig. 3.17. (A) y (B) mecanismo de reacción para explicar la formación de 1,5-di(4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.

#### 4.1. Determinación del punto de fusión de 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.

El intervalo del punto de fusión encontrado para 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona fue de 130,6–131,5° C, lo cual indica que el producto obtenido está puro. Dicho valor corresponde con el reportado por Vanchinathan.<sup>57</sup>

#### 4.2. Cromatografía en capa fina (TLC) de 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.

Para comprobar cualitativamente la pureza del producto sintetizado, se procedió tal como se indica en el apartado 6.2 del capítulo II. La Fig. 3.18 presenta la cromatografía en capa fina (TLC) de 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona, en la cual se aprecia la aparición de una sola mancha de color rojo.

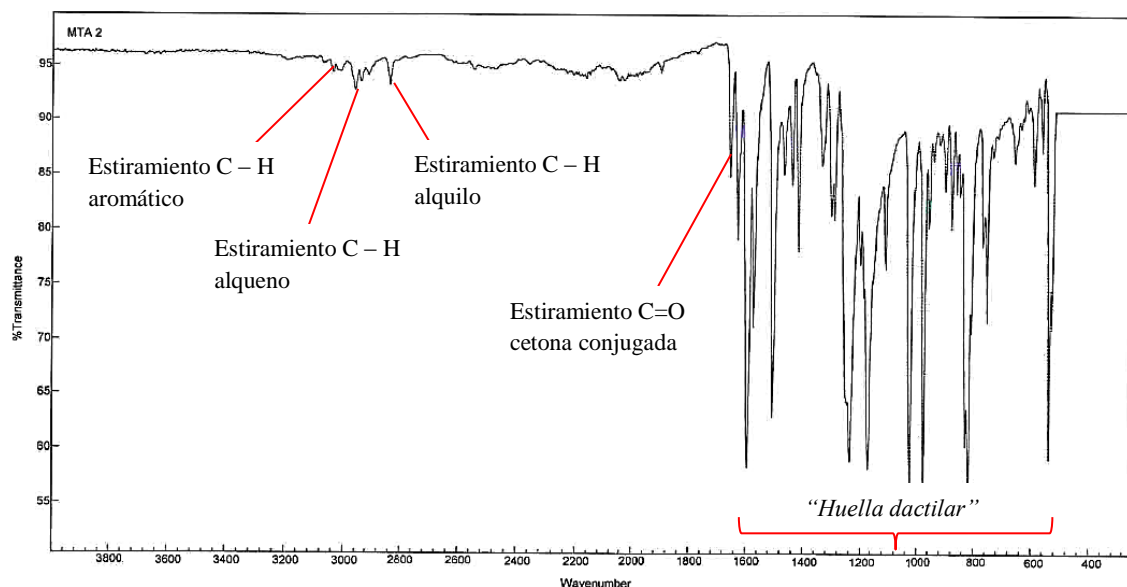


**Fig. 3.18.** Cromatografía en capa fina (TLC) de 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.

La distancia recorrida por 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona fue 1,8 cm, mientras que la del solvente fue de 8,2 cm. Utilizando la ecuación (2.1), se calculó el valor de  $R_f$ , el cual resultó ser de 0,22.

### 4.3. Espectro IR de 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.

Con el objetivo de identificar los principales grupos funcionales de la molécula obtenida, se realizó un barrido por espectroscopia infrarroja tal como se indicó en el numeral 7.1.2 del capítulo II. La Fig. 3.19 presenta el espectro obtenido.





**Fig. 3.19.** Espectro FT-IR de la 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.

En la zona de *los grupos funcionales* ( $4000\text{--}1600\text{ cm}^{-1}$ ) se aprecia bandas de absorción débiles (*d*) entre  $3100$  y  $3000\text{ cm}^{-1}$  correspondientes al estiramiento C-H del anillo aromático, asimismo se observa bandas de absorción débil (*d*) entre  $3000$  y  $2900\text{ cm}^{-1}$  propios del estiramiento C-H del alqueno conjugado con el carbonilo.

Por otro lado, se aprecia una banda de absorción débil (*d*) a  $2839\text{ cm}^{-1}$  propia del estiramiento C-H de un grupo metoxi, de igual modo, se observa una señal moderada (*m*) ubicada a  $1654\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al estiramiento C=O característico del grupo carbonilo perteneciente a una enona conjugada, la cual debilita considerablemente su absorción.

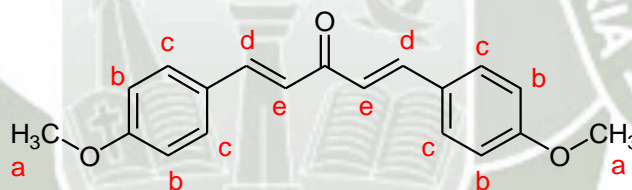
La Tabla 3.11 presenta las principales señales de los grupos funcionales identificados en el espectro IR de 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.

**Tabla 3.11.** Frecuencias de absorción IR de los grupos funcionales de 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.

| Grupo funcional   | Absorción (cm <sup>-1</sup> ) | Intensidad            |
|---|-------------------------------|-----------------------|
| Anillo aromático<br> | 3100 – 3000                   | Débil ( <i>d</i> )    |
| Alqueno conjugado<br>—C=C—  | 3000 – 2900                   | Débil ( <i>d</i> )    |
| Éter metílico<br>CH <sub>3</sub> —O—  | 2839                          | Débil ( <i>d</i> )    |
| Cetona<br>           | 1654                          | Moderada ( <i>m</i> ) |

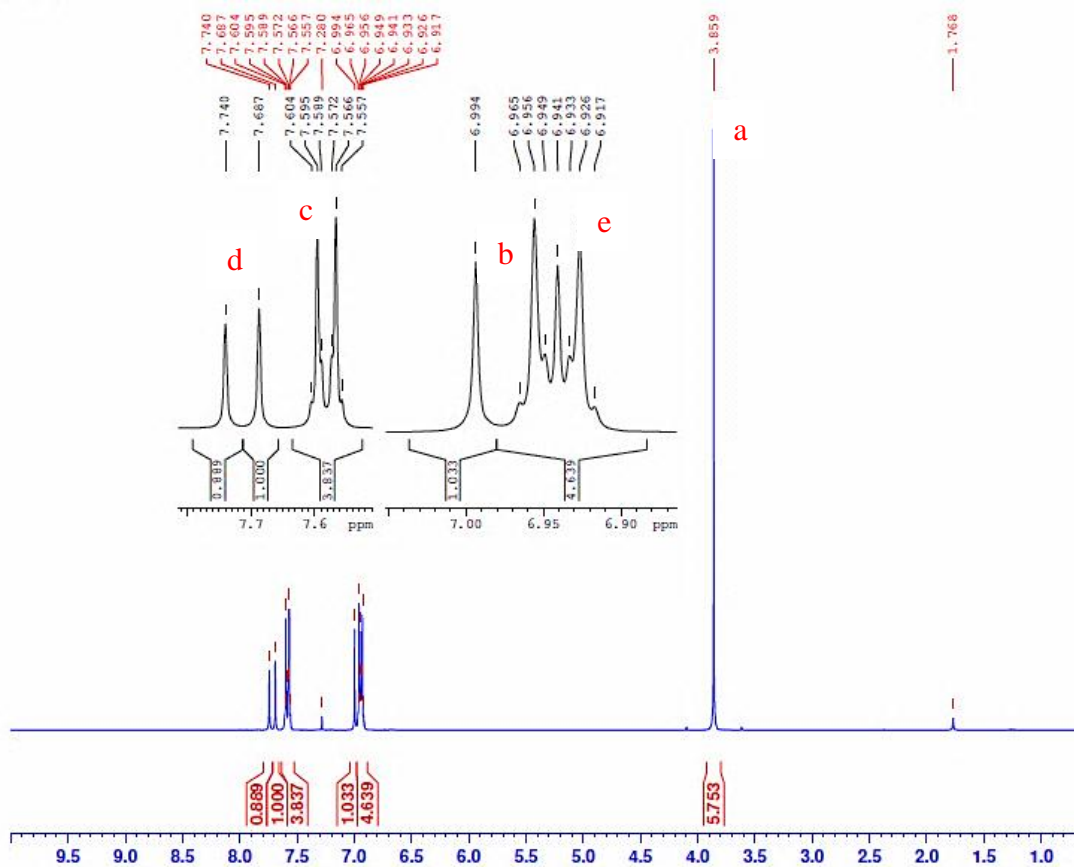
#### 4.4. Espectro RMN <sup>1</sup>H de 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.

La Fig. 3.20 presenta la estructura de 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona, a la cual se le ha asignado una letra distinta para cada clase de protón.



**Fig. 3.20.** Estructura de 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona identificando las distintas señales de protones.

Se pudo apreciar la existencia de cinco señales diferentes, las cuales fueron confirmadas en el espectro de RMN <sup>1</sup>H que se presenta en la Fig. 3.21.



**Fig. 3.21.** Espectro RMN  $^1\text{H}$  de 1,5-di(4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.

En la zona denominada *campo bajo* se puede apreciar un doblete (d) entre 7,740 y 7,687 ppm que corresponden a la señal *d* con un área de integración igual a 1,889; seguidamente se aprecia un multiplete (m) entre 7,595 y 7,566 ppm correspondiente a la señal *c* con un área de integración de 3,837.

A continuación, aparece un doblete (d) comprendido entre 6,994 y 6,965 ppm perteneciente a la señal *b* con un área de integración aproximada de 1,033; luego, se observa un multiplete (m) entre 6,941 y 6,925 correspondiente a la señal *e* la cual posee un área de 4,639.

En zona denominada *campo alto* aparece una señal a 3,859 ppm que corresponde a un singulete (s) que pertenece al protón *a* y presenta un área de integración de 5,753.

Con la finalidad de estudiar la configuración del enlace insaturado presente entre las señales *d* y *e*, se procedió a calcular la constante de acoplamiento (*J*) utilizando la ecuación (2.3).

$$J_{de} = (7,740 - 7,687) = 0,053 \cdot 300$$

$$J_{de} = 15,9 \text{ Hz}$$

$$J_{ed} = (6,941 - 6,926) = 0,015 \cdot 300$$

$$J_{ed} = 4,5 \text{ Hz}$$

Además, se realizó el cálculo para las señales *b* y *c* para confirmar el tipo de sustitución en el anillo aromático.<sup>16-17</sup>

$$J_{bc} = (6,994 - 6,965) = 0,029 \cdot 300$$

$$J_{bc} = 8,7 \text{ Hz}$$

$$J_{cb} = (7,595 - 7,566) = 0,029 \cdot 300$$

$$J_{cb} = 8,7 \text{ Hz}$$

La Tabla 3.12 presenta el resumen del análisis espectroscópico para la molécula sintetizada.

**Tabla 3.12.** Resumen de la determinación estructural por RMN <sup>1</sup>H para 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.

| Señal | Número de hidrógenos | Desplazamiento $\delta$ (ppm) | Área  | <i>J</i> (Hz) |
|-------|----------------------|-------------------------------|-------|---------------|
| a     | 6                    | 3,859                         | 5,753 | -             |
| b     | 4                    | 6,994-6,965                   | 1,033 | 8,7           |
| c     | 4                    | 7,595-7,566                   | 3,837 | 8,7           |
| d     | 2                    | 7,740-7,687                   | 1,889 | 15,9          |
| e     | 2                    | 6,941-6,925                   | 4,639 | 4,5           |

Se aprecia que la constante de acoplamiento ( $J$ ) para los hidrógenos  $b$  y  $c$  es de 8,7 Hz, lo que confirma que dichos hidrógenos se encuentran en posición *orto* entre sí (ver Anexo N° 10), por lo tanto se trata de un anillo aromático disustituido en posición *para*.

Por otro lado, la ( $J_{de}$ ) es de 15,9 Hz, mientras que la ( $J_{ed}$ ) es de 4,5 Hz, la primera ( $J$ ) confirman la configuración *trans* del doble enlace (ver Anexo N° 10) originado por las señales de los protones  $d$  y  $e$ . El Segundo valor de ( $J$ ) resulta ser extraño para confirmar la configuración del enlace insaturado, esto probablemente al alto grado de conjugación que presenta el producto obtenido.

De igual modo, para confirmar la asignación de señales del espectro de RMN  $^1\text{H}$  a los resultados explicados anteriormente, se procedió a dividir las áreas de integración y el número de hidrógenos de un carbono de 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona, tal como se muestra a continuación.

$$\frac{\text{Área H}_a}{\text{Área H}_c} = \frac{5,753}{3,837} = 1,499 \approx \frac{6,00}{4,00} = 1,50$$

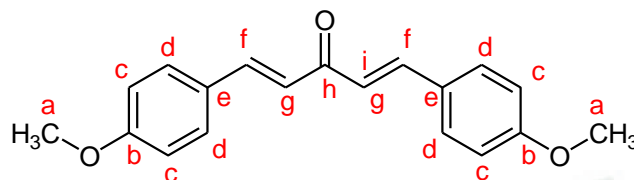
$$\frac{\text{Área H}_b + \text{Área H}_e}{\text{Área H}_d} = \frac{1,033 + 4,639}{1,889} = 3,003 \approx \frac{6,00}{2,00} = 3,00$$

$$\frac{\text{Área H}_c}{\text{Área H}_d} = \frac{3,837}{1,889} = 2,031 \approx \frac{4,00}{2,00} = 2,00$$

Después, de revisar los valores obtenidos; producto de la relación entre áreas experimentales y áreas teóricas, podemos concluir que la asignación de señales ha sido la correcta y por lo tanto se consiguió sintetizar y elucidar 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.

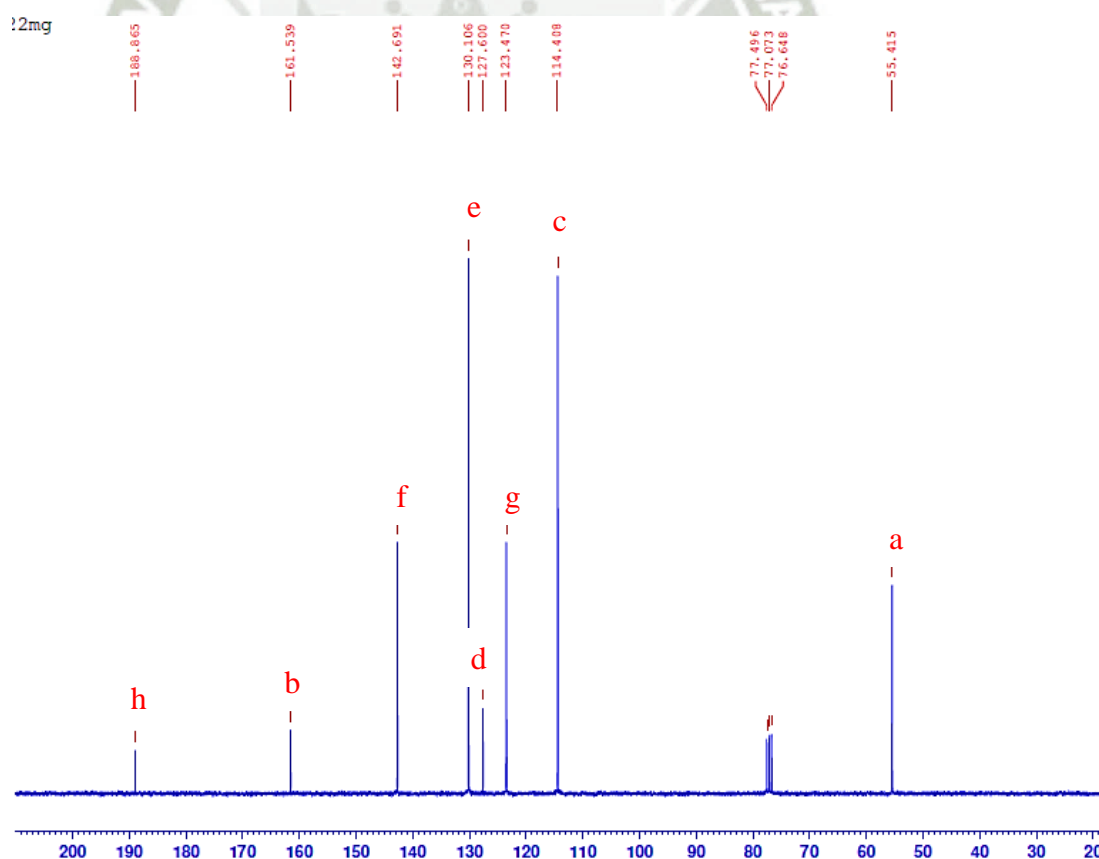
#### 4.5. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ de 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.

La Fig. 3.22 presenta la estructura de 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona, a la cual se le ha asignado una letra para cada tipo de carbono.



**Fig. 3.22.** Estructura de 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona identificando las distintas señales de carbono.

La Fig. 3.23 presenta el espectro RMN  $^{13}\text{C}$  de la sustancia sintetizada, se puede apreciar que el espectro se encuentra completamente desacoplado, lo cual facilita su interpretación.







**Fig. 3.23.** Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  de 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.

La señal *h* a 188,865 ppm corresponde al átomo de carbono enlazado al grupo carbonilo, la señal *b* a 161,539 ppm pertenece al carbono aromático que tiene como sustituyente un grupo metoxi, la señal *f* a 142,691 ppm corresponde al CH unido al anillo aromático, la señal *e* a 130,106 ppm se asigna para el carbono aromático que tiene como sustituyente un CH perteneciente al alqueno, la señal *d* a 127,600 ppm se asigna a un carbono aromático (ver Anexo N° 11)

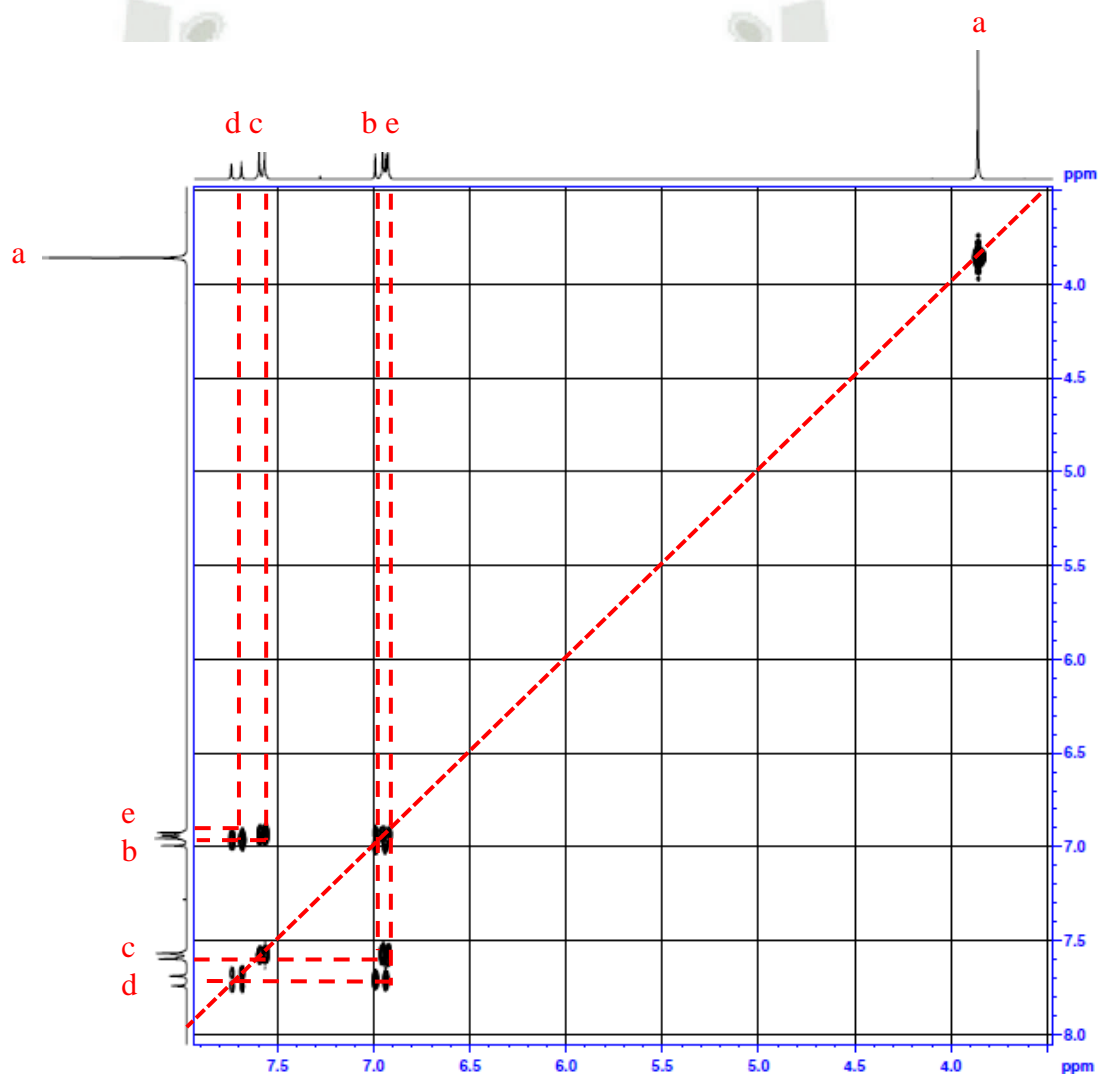
La señal *g* a 123,470 ppm corresponde al átomo de carbono CH del alqueno unido al grupo carbonilo; la señal *c* a 114,408 pertenece a un carbono que forma parte del anillo aromático, luego a 55,415 ppm se puede apreciar la señal *a* correspondiente al átomo carbono unido al grupo metoxi. La Tabla 3.13 resume el análisis espectroscópico por RMN <sup>13</sup>C.

**Tabla 3.13.** Resumen de la determinación estructural por RMN <sup>13</sup>C para 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.

| Señal | Desplazamiento $\delta$<br>(ppm) | Tipo de átomo de<br>carbono   |
|-------|----------------------------------|---|
| a     | 55,415                           | Éter alifático<br>—O—CH <sub>3</sub>  |
| b     | 161,539                          | Aromático<br>heterosustituido<br>C—OR   |
| c     | 114,408                          | Aromático<br>C—H  |
| d     | 127,600                          | Aromático<br>C—H  |
| e     | 130,106                          | Aromático sustituido<br> |
| f     | 142,691                          | Alqueno<br>              |
| g     | 123,470                          | Alqueno<br>              |
| h     | 188,865                          | Cetona conjugada<br>     |

#### 4.6. Espectroscopia de RMN bidimensional COSY de 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.

La Fig. 3.24 presenta el espectro COSY de 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona, donde cada eje es un espectro unidimensional de RMN  $^1\text{H}$ . La diagonal (del extremo inferior izquierdo hasta el extremo superior derecho) indica la correlación de una señal consigo misma, por lo que no se toma en cuenta para la interpretación.<sup>37, 44</sup>

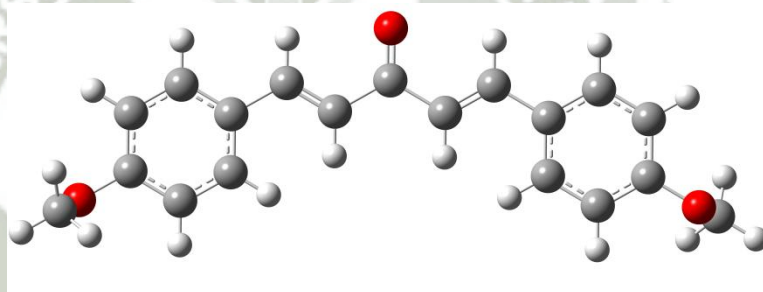


**Fig. 3.24.** Espectro COSY de  
1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.

A partir del espectro COSY presentado en la Fig. 3.24 se realizó las proyecciones de las señales que quedaron fuera de la diagonal. Luego de realizar dicho análisis se concluye que el hidrógeno *b* es adyacente al hidrógeno *c* y este a su vez es adyacente al *b*.

También, se puede apreciar la interacción entre el hidrógeno *d* y el hidrógeno *e*, lo cual confirma la existencia del doble enlace *trans*, asimismo hidrógeno *c* se encuentra más próximo al hidrógeno *e*, producto de esta configuración, se confirma la anomalía de la constante de acoplamiento

Estas correlaciones concuerdan con la identificación de hidrógenos realizada en la sección 4.3 del presente capítulo. Finalmente, la Fig. 3.25 presenta el modelo de barras y esferas para 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.



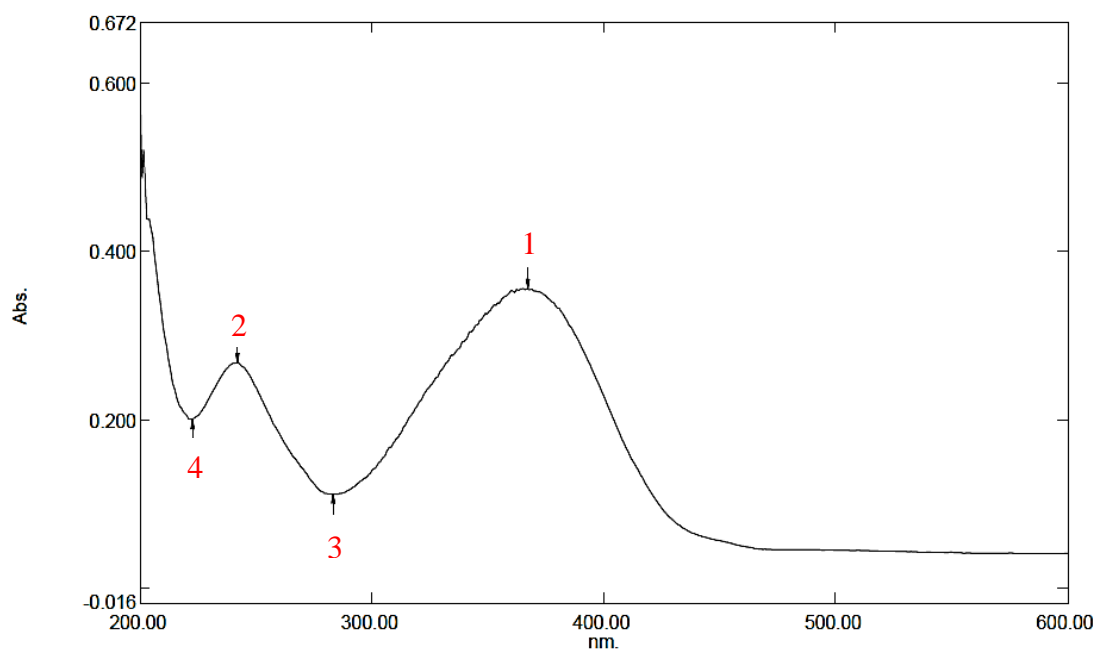
**Fig. 3.25.** Modelo de barras y esferas para 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.

## 5. Evaluación de la actividad antisolar in vitro de 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.

### 5.1. Estudio espectrofotométrico de 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.

La Fig. 3.26 presenta el espectro de absorción en la región UV–visible de 1,5-di(4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona en etanol, cuya longitud de onda máxima se

registró en el pico 1 a los 367,00 nm. Por tratarse de una *enona* conjugada se deduce que las transiciones energéticas del sistema conjugado son del tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$  y  $n \rightarrow \pi^*$ .



**Fig. 3.26.** Espectro UV–visible de 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona en etanol.

La Tabla 3.14 presenta todas las señales de absorción generadas por la molécula en solución etanólica y que fueron presentadas en la Fig. 3.26 en forma de índices numéricos. Se observa que la mayor región de absorción se produce en la zona catalogada como UVA, lo cual resulta interesante, ya que abarca un rango distinto al de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona.

**Tabla 3.14.** Análisis espectrofotométrico de 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.

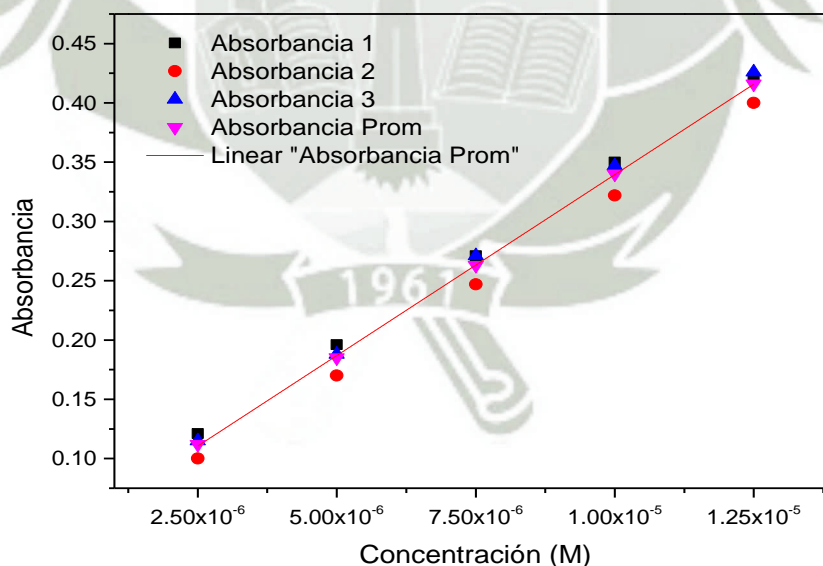
| Señal | Pico/Valle | Longitud de onda $\lambda$ (nm) | Absorbancia |
|-------|------------|---------------------------------|-------------|
| 1     | Pico       | 367,00                          | 0,357       |
| 2     | Pico       | 242,00                          | 0,269       |
| 3     | Valle      | 283,50                          | 0,112       |
| 4     | Valle      | 222,50                          | 0,201       |

Para calcular el coeficiente de absorptividad molar ( $\epsilon$ ) se procedió tal como se detalló en el apartado 8.1.2 del capítulo II. La Tabla 3.15 presenta los distintos valores de absorbancia obtenidos para cada concentración de 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.

**Tabla 3.15.** Concentraciones y absorbancias de 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.

| Conc. (mg L <sup>-1</sup> ) | Abs 1 | Abs 2 | Abs 3 | Abs Promedio | DS    |
|-----------------------------|-------|-------|-------|--------------|-------|
| $2,50 \cdot 10^{-6}$        | 0,121 | 0,100 | 0,115 | 0,112        | 0,011 |
| $5,00 \cdot 10^{-6}$        | 0,196 | 0,170 | 0,188 | 0,185        | 0,013 |
| $7,50 \cdot 10^{-6}$        | 0,271 | 0,247 | 0,271 | 0,263        | 0,014 |
| $1,00 \cdot 10^{-5}$        | 0,350 | 0,322 | 0,347 | 0,340        | 0,015 |
| $1,25 \cdot 10^{-5}$        | 0,421 | 0,400 | 0,426 | 0,416        | 0,014 |

La Fig. 3.27 presenta la gráfica de regresión lineal obtenida a partir de la correlación entre el rango de concentraciones y el valor promedio de las lecturas de absorbancia para cada punto.



**Fig. 3.27.** Gráfica de calibración para 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.

Se obtuvo un coeficiente de correlación lineal ( $r^2$ ) de 0,9999; una pendiente ( $b$ ) igual a 30 493 y un intercepto ( $a$ ) de 0,0343. A continuación se presenta el modelo matemático obtenido por el método de los mínimos cuadrados.

$$y = 30\,493x + 0,0343 \quad (3.2)$$

La relación dada entre la *concentración* y la *absorbancia*, se expresa mediante una estadística de regresión, tal como se indica en la Tabla 3.16.

**Tabla 3.16.** Estudio de linealidad de la gráfica de calibración.

| Estadísticas de la regresión            |        |
|---|--------|
| Coefficiente de correlación múltiple    | 0.9999 |
| Coefficiente de determinación ( $r^2$ ) | 0.9999 |
| ( $r^2$ ) ajustado                      | 0.9998 |
| Error típico                            | 0.0015 |
| Observaciones                           | 5      |

Adicionalmente, se realizó un análisis estadístico para la evaluación del coeficiente de correlación, encontrado los valores de 173,187 para  $t_{regresión}$  y 3,182 para  $t_{tabla}$  (ver Anexo N° 12); de esta forma se confirma la alta correlación existente entre *absorbancia* y *concentración*. Los resultados del análisis de varianza se presentan en la Tabla 3.17.

**Tabla 3.17.** Análisis de varianza para la determinación de la linealidad.

|           | Grados de Libertad | Suma de cuadrados    | Promedio de cuadrados | F           | Valor crítico de F   |
|-----------|--------------------|----------------------|-----------------------|-------------|----------------------|
| Regresión | 1                  | 0,0581               | 0,0581                | 25 681,0262 | $5,36 \cdot 10^{-7}$ |
| Residuos  | 3                  | $6,79 \cdot 10^{-6}$ | $2,26 \cdot 10^{-6}$  |             |                      |
| Total     | 4                  | 0,0581               |                       |             |                      |

|                   | Coefficientes | Error típico | Estadístico t | Probabilidad         | Inferior 95% | Superior 95% |
|-------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
| Intercepción      | 0,0343        | 0,0016       | 21,7400       | 0,0002               | 0,0293       | 0,0393       |
| Concentración (M) | 30 493        | 190,2824     | 160,2530      | $5,36 \cdot 10^{-7}$ | 29 887,7697  | 31 098,8970  |

Con los valores obtenidos en la Tabla 3.17, se calculó el intervalo de confianza al 95% para la *pendiente* ya que esta corresponde al *coeficiente de absortividad molar*, tal como se demostró en la ecuación (2.15).

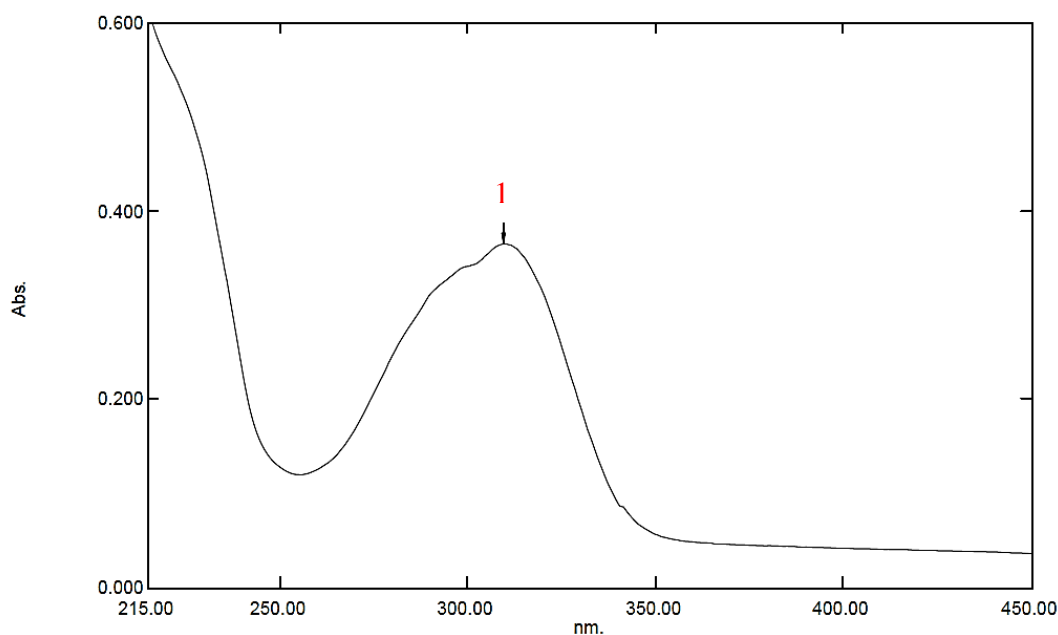
$$\varepsilon = 30\,493 \pm 605,56$$

De esta manera, se puede corroborar que 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona presenta importantes propiedades de absorción UVA

## 6. Determinación del coeficiente de absortividad molar de dos filtros solares certificados.

### 6.1. Estudio espectrofotométrico de Eusolex<sup>®</sup> 2292.

La Fig. 3.28 presenta el espectro de absorción en la región UV–visible del Eusolex<sup>®</sup> 2292 en etanol, cuya longitud de onda máxima se registró en el pico 1 a los 309,50 nm, registrando una absorbancia de 0,365.



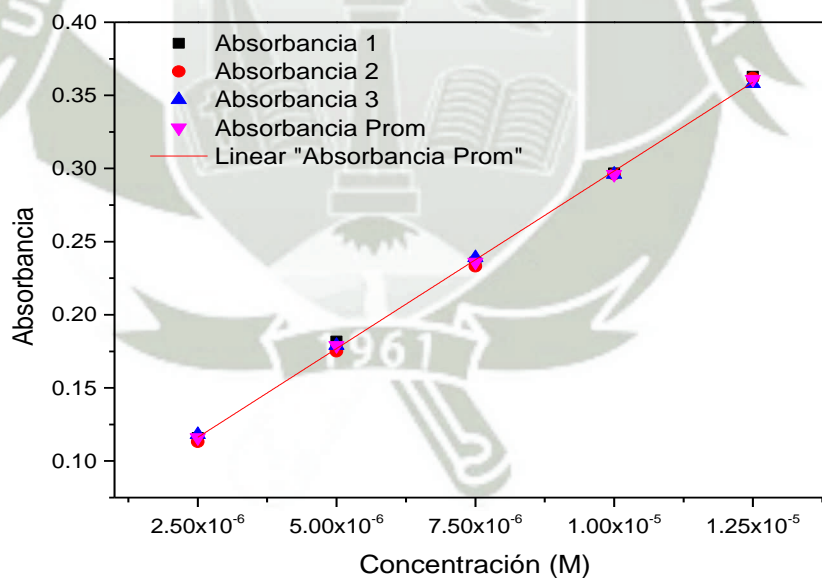
**Fig. 3.28.** Espectro UV–visible de Eusolex<sup>®</sup> 2292.

Para calcular el coeficiente de absortividad molar ( $\epsilon$ ) se procedió tal como se detalló en la sección 9.1 del capítulo II. La Tabla 3.18 presenta los distintos valores de absorbancia obtenidos para cada concentración de Eusolex<sup>®</sup> 2292 cuya estructura se presentó en el apartado A de la sección 6.1.5 del capítulo I.

**Tabla 3.18.** Concentraciones y absorbancias de Eusolex<sup>®</sup> 2292.

| Conc.<br>(mg L <sup>-1</sup> ) | Abs 1 | Abs 2 | Abs 3 | Abs<br>Promedio | DS    |
|--------------------------------|-------|-------|-------|-----------------|-------|
| $2,50 \cdot 10^{-6}$           | 0,116 | 0,113 | 0,118 | 0,116           | 0,003 |
| $5,00 \cdot 10^{-6}$           | 0,182 | 0,175 | 0,179 | 0,179           | 0,004 |
| $7,50 \cdot 10^{-6}$           | 0,236 | 0,233 | 0,239 | 0,236           | 0,003 |
| $1,00 \cdot 10^{-5}$           | 0,297 | 0,296 | 0,296 | 0,296           | 0,001 |
| $1,25 \cdot 10^{-5}$           | 0,363 | 0,362 | 0,358 | 0,361           | 0,003 |

La Fig. 3.29 presenta la gráfica de regresión lineal obtenida a partir de la correlación realizada entre el rango de concentraciones y el valor promedio de las lecturas de absorbancia para cada punto.



**Fig. 3.29.** Gráfica de calibración para Eusolex<sup>®</sup> 2292.

Se obtuvo un coeficiente de correlación lineal ( $r^2$ ) de 0,9996; una pendiente ( $b$ ) igual a 24 333 y un intercepto ( $a$ ) de 0,0550. A continuación se presenta el modelo matemático obtenido por el método de los mínimos cuadrados.

$$y = 24\,333x + 0,0550 \quad (3.3)$$

La relación dada entre la *concentración* y la *absorbancia*, se expresa mediante una estadística de regresión, tal como se indica en la Tabla 3.19.

**Tabla 3.19.** Estudio de linealidad de la gráfica de calibración.

| Estadísticas de la regresión            |        |
|---|--------|
| Coefficiente de correlación múltiple    | 0.9998 |
| Coefficiente de determinación ( $r^2$ ) | 0.9996 |
| ( $r^2$ ) ajustado                      | 0.9995 |
| Error típico                            | 0.0021 |
| Observaciones                           | 5      |

Asimismo, se realizó un análisis estadístico para la evaluación del coeficiente de correlación, encontrado los valores de 86,585 para  $t_{regresión}$  y 3,182 para  $t_{tabla}$  (ver Anexo N° 12); de esta forma se confirma la correlación entre *absorbancia* y *concentración*. Los resultados del análisis de varianza se presentan en la Tabla 3.20.

**Tabla 3.20.** Análisis de varianza para la determinación de la linealidad.

|           | Grados de Libertad | Suma de cuadrados    | Promedio de cuadrados | F         | Valor crítico de F   |
|-----------|--------------------|----------------------|-----------------------|-----------|----------------------|
| Regresión | 1                  | 0,0370               | 0,0370                | 8143,3374 | $2,99 \cdot 10^{-6}$ |
| Residuos  | 3                  | $1,36 \cdot 10^{-5}$ | $4,54 \cdot 10^{-6}$  |           |                      |
| Total     | 4                  | 0,0370               |                       |           |                      |

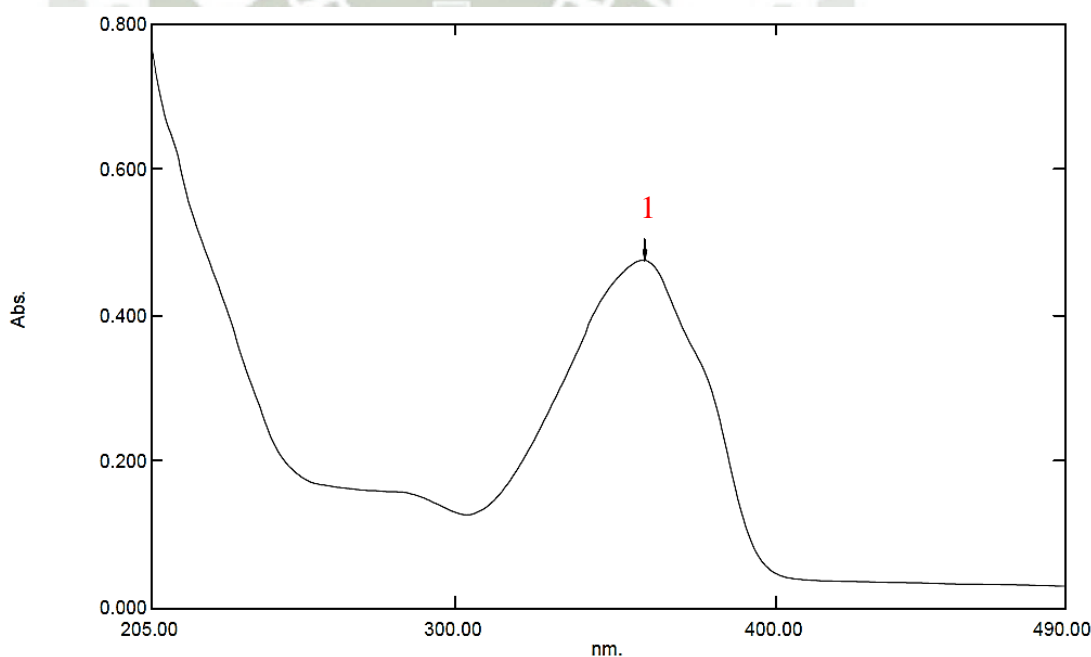
|                   | Coefficientes | Error típico | Estadístico t | Probabilidad         | Inferior 95% | Superior 95% |
|-------------------|---------------|--------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|
| Intercepción      | 0,0550        | 0,0022       | 24,6144       | 0,0001               | 0,0479       | 0,0621       |
| Concentración (M) | 24 333        | 269,6500     | 90,2404       | $2,99 \cdot 10^{-6}$ | 23 475,1868  | 25 191,4799  |

Con los valores obtenidos en la Tabla 3.20, se calculó el intervalo de confianza al 95% para la *pendiente* debido a que dicho valor corresponde al *coeficiente de absortividad molar*.

$$\varepsilon = 24\,333 \pm 858,15$$

## 6.2. Estudio espectrofotométrico de Eusolex<sup>®</sup> 9020.

La Fig. 3.30 presenta el espectro de absorción en la región UV–visible del Eusolex<sup>®</sup> 9020 en etanol, cuya longitud de onda máxima se registró en el pico 1 a los 359 nm, registrando una absorbancia de 0,476.<sup>73-77</sup>



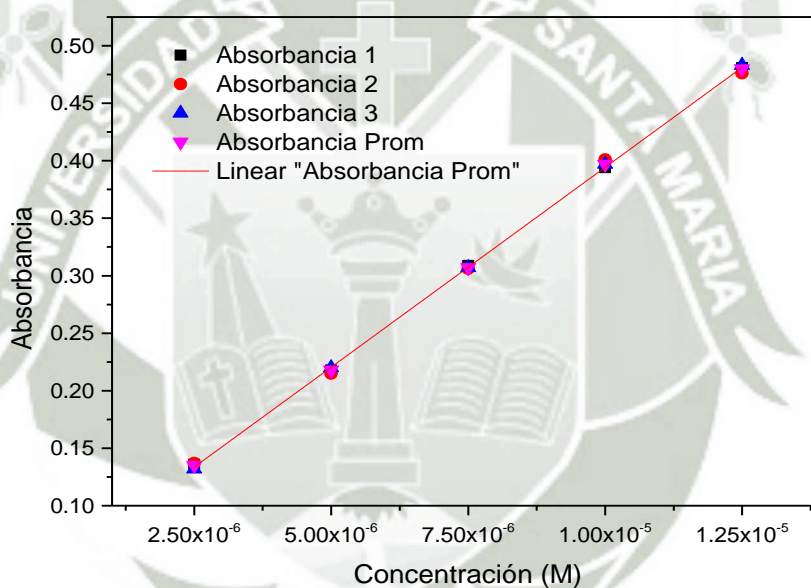
**Fig. 3.30.** Espectro UV–visible del Eusolex<sup>®</sup> 9020.

Para calcular el coeficiente de absortividad molar ( $\varepsilon$ ) se procedió tal como se detalló en el apartado 9.2 del capítulo II. La Tabla 3.21 presenta los distintos valores de absorbancia obtenidos para cada concentración de Eusolex<sup>®</sup> 9020.

**Tabla 3.21.** Concentraciones y absorbancias de Eusolex<sup>®</sup> 9020.

| Conc.<br>(mg L <sup>-1</sup> ) | Abs 1 | Abs 2 | Abs 3 | Abs<br>Promedio | DS    |
|--------------------------------|-------|-------|-------|-----------------|-------|
| $2,50 \cdot 10^{-6}$           | 0,136 | 0,137 | 0,132 | 0,135           | 0,003 |
| $5,00 \cdot 10^{-6}$           | 0,218 | 0,215 | 0,220 | 0,218           | 0,003 |
| $7,50 \cdot 10^{-6}$           | 0,309 | 0,306 | 0,307 | 0,307           | 0,002 |
| $1,00 \cdot 10^{-5}$           | 0,394 | 0,401 | 0,397 | 0,397           | 0,004 |
| $1,25 \cdot 10^{-5}$           | 0,481 | 0,476 | 0,483 | 0,480           | 0,004 |

La Fig. 3.31 presenta la gráfica de regresión lineal obtenida a partir de la correlación realizada entre el rango de concentraciones y el valor promedio de las lecturas de absorbancia para cada concentración.



**Fig. 3.31.** Gráfica de calibración para Eusolex<sup>®</sup> 9020.

Se obtuvo un coeficiente de correlación lineal ( $r^2$ ) de 0,9997; una pendiente ( $b$ ) igual a 34 786 y un intercepto ( $a$ ) de 0,0466. A continuación se presenta el modelo matemático obtenido por el método de los mínimos cuadrados.

$$y = 34\,786x + 0,0466 \quad (3.4)$$

La relación dada entre la *concentración* y la *absorbancia*, se expresa mediante una estadística de regresión, tal como se indica en la Tabla 3.22.

**Tabla 3.22.** Estudio de linealidad de la gráfica de calibración.

| Estadísticas de la regresión            |        |
|---|--------|
| Coefficiente de correlación múltiple    | 0.9999 |
| Coefficiente de determinación ( $r^2$ ) | 0.9997 |
| ( $r^2$ ) ajustado                      | 0.9996 |
| Error típico                            | 0.0026 |
| Observaciones                           | 5      |

Asimismo, se realizó un análisis estadístico para la evaluación del coeficiente de correlación, encontrado los valores de 99,990 para  $t_{regresión}$  y 3,182 para  $t_{tabla}$ ; de esta forma se confirma la correlación entre *absorbancia* y *concentración*. Los resultados del análisis de varianza se presentan en la Tabla 3.23.

**Tabla 3.23.** Análisis de varianza para la determinación de la linealidad.

|           | Grados de Libertad | Suma de cuadrados    | Promedio de cuadrados | $F$        | Valor crítico de $F$ |
|-----------|--------------------|----------------------|-----------------------|------------|----------------------|
| Regresión | 1                  | 0,0756               | 0,0756                | 11 032,222 | $1,90 \cdot 10^{-6}$ |
| Residuos  | 3                  | $2,06 \cdot 10^{-5}$ | $6,85 \cdot 10^{-6}$  |            |                      |
| Total     | 4                  | 0,0756               |                       |            |                      |

|                   | Coefficientes | Error típico | Estadístico $t$ | Probabilidad         | Inferior 95% | Superior 95% |
|-------------------|---------------|--------------|-----------------|----------------------|--------------|--------------|
| Intercepción      | 0,0466        | 0,0027       | 16,9573         | 0,0004               | 0,0378       | 0,0553       |
| Concentración (M) | 34 786        | 331,1931     | 105,0344        | $1,90 \cdot 10^{-6}$ | 33 732,6623  | 35 480,6710  |

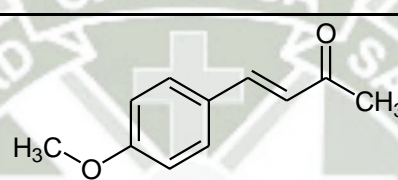
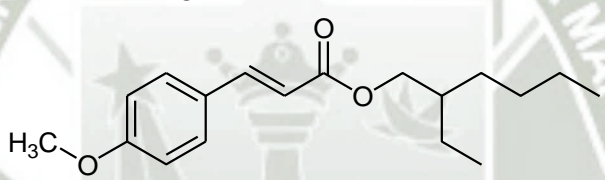
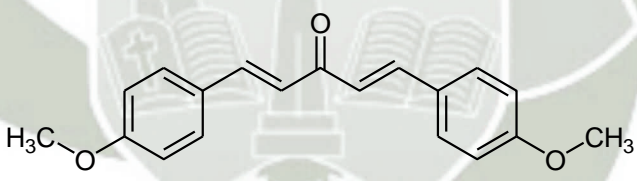
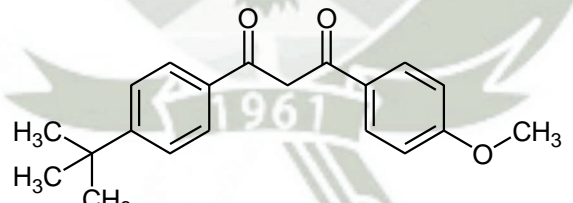
Con los valores obtenidos en la Tabla 3.23, se calculó el intervalo de confianza al 95% para la *pendiente* debido a que dicho valor corresponde al *coeficiente de absortividad molar*.

$$\varepsilon = 34\,786 \pm 1\,054,00$$

## 7. Comparación de los coeficientes de absorptividad molar de los productos sintetizados y de dos filtros solares certificados.

Una vez realizado el análisis espectrofotométrico, se procedió a realizar una comparación de las principales características de los productos obtenidos por síntesis química y los filtros solares certificados. La Tabla 3.24 resume de manera concisa los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación.

**Tabla 3.24.** Comparación de los coeficientes de absorptividad molar de los productos sintetizados versus dos filtros certificados.

| Nombre                                      | Estructura   | $\lambda$ máxima (nm) | ( $\epsilon$ ) |
|---|--|-----------------------|----------------|
| 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona             |   | 319,50                | 21880          |
| Eusolex <sup>®</sup> 2292                   |  | 309,50                | 24333          |
| 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona, |  | 367,00                | 30493          |
| Eusolex <sup>®</sup> 9020                   |  | 359,00                | 34786          |

De la Tabla 3.24, se puede concluir que las estructuras presentan cierta similitud, es decir 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona, presenta similar longitud de onda máxima que el producto comercial Eusolex<sup>®</sup> 2292. Por otro lado, 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona presenta características semejantes al Eusolex<sup>®</sup> 9020, por lo que, se concluye que los productos sintetizados tienen un gran potencial para funcionar como filtros solares en la formulación de bloqueadores.<sup>78, 79</sup>

## CONCLUSIONES

1. Se sintetizó 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona y 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona mediante reacciones de condensación aldólica cruzada de Claisen–Schmidt en medio alcalino, utilizando como reactivos 4-metoxibenzaldehído y acetona.
2. La elucidación estructural de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona y 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona, se realizó empleando técnicas de espectroscopia IR y espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , COSY, comprobando de esta forma la identificación de los productos obtenidos.
3. Mediante la técnica de espectroscopia UV–visible, se demostró la efectividad de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona y 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3- como potenciales filtros solares, ya que ambas moléculas reportaron coeficientes de absorptividad molar ( $\epsilon$ ) muy similares a los de filtros certificados.

### SUGERENCIAS

1. Formular y evaluar un bloqueador solar utilizando como ingredientes activos 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona y 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona, previo estudio de toxicidad.
2. Realizar un estudio para determinar el factor de protección solar (FPS) de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona y 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.
3. Evaluar la absorción percutánea de los bloqueadores formulados a partir de 4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona y 1,5-di (4-metoxifenil)-1,4-pentadien-3-ona.

## REFERENCIAS

1. DELGADO Antonio, MINGUILLOÓN Cristina, JOGLAR Jesús. *Introducción a la Síntesis de Fármacos*. Editorial SINTESIS. Madrid-España; 2002.
2. BARRELL José, TEIXIDÓ Jordi, FALCÓ José L. *Síntesis Orgánica*. Segunda Edición. Editorial SINTESIS. Madrid-España; 2003.
3. CAREY Francis A, GIULIANO Robert M. *Química Orgánica*. Novena Edición. Editorial McGRAW HILL. México; 2014.
4. AVENDAÑO C. *Introducción a la Química Farmacéutica*. Segunda Edición. Editorial McGRAW HILL. Madrid-España; 2004.
5. REMINGTON *Farmacología*. Tomo I y II. Veinteava Edición. Editorial Médica PANAMERICANA. Buenos Aires-Argentina; 2003.
6. HERRANZ SANTOS M.J, PÉREZ PÉREZ M.L. *Nomenclatura de Química Orgánica*. Editorial SINTESIS. Madrid-España; 2008.
7. SOLER MARTÍNEZ V, GONZÁLEZ ROSENDE M. *Química Orgánica para Ciencias de la Salud*. Editorial SINTESIS. Madrid-España; 2008.
8. MCMURRY John. *Química Orgánica*. Novena Edición. Editorial CENGAJE LEARNING. México; 2018.
9. MORRISON Robert Thornton, BOYD Robert Neilson. *Química Orgánica*. Quinta Edición. Editorial ADDISON WESLEY IBEROAMERICANA. México; 1998.
10. WADE L.G. *Química Orgánica*. Novena Edición. Editorial PEARSON. Volumen 1 y 2. México; 2017.
11. FOX Mary Ann, WHITESELL James K. *Química Orgánica*. Segunda Edición. Editorial ADDISON WESLEY LONGMAN. México; 2000.
12. GÓMEZ ASPE Rafael. *Teoría y Problemas Resueltos de Química Orgánica*. Editorial SINTESIS. Madrid-España; 2013
13. EGE Seyhan. *Química Orgánica: Estructura y Reactividad*. Tomo I y II. Tercera Edición Editorial REVERTE. Barcelona-España; 2008.
14. FESSENDEN Ralph J, FESSENDEN Joan S. *Organic Chemistry*. Second Edition. PWS Publishers. United States of America; 1982

15. PRIMO YÚFERA Eduardo. *Química Orgánica Básica y Aplicada De la Molécula a la Industria*. Tomo I y II. Editorial REVERTE. Barcelona-España; 1996.
16. CAREY Francis A. SUNDBERG Richard J. *Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms*. Fifth Edition. Editorial SPRINGER. New York-United States of America; 2007.
17. CAREY Francis A. SUNDBERG Richard J. *Advanced Organic Chemistry Part B: Reactions and Synthesis*. Fifth Edition. Editorial SPRINGER. New York-United States of America; 2007.
18. SIERRA Miguel A, GÓMEZ GALLEGO Mar. *Principios de Química Medioambiental*. Editorial SINTESIS. Madrid-España; 2008.
19. FIGUERUELO Juan E, DÁVILA Martín Marino. *Química Física del Ambiente y de los Procesos Medioambientales*. Editorial REVERTE. Barcelona-España; 2004.
20. CONEJO MIR Julián, MORENO José Carlos, CAMACHO Francisco M. *Tratado de Dermatología* Volumen I y II. Editorial OCEANO. Barcelona-España; 2013.
21. SKOOG D, WEST D, HOLLER F.J, CROUCH S.R. *Fundamentos de Química Analítica*. Octava Edición. Editorial THOMSON. México; 2005.
22. HARRIS Daniel C. *Análisis Químico Cuantitativo*. Tercera Edición. Editorial REVERTE. Barcelona-España; 2007.
23. *NUEVO MANUAL MERCK de Información Médica General*. Volumen I y II. Editorial OCEANO. Barcelona-España; 2003.
24. MERCK: *Filtros UV, Fichas Técnicas, Hojas de Información, Rango de Productos Eusolex®*.
25. *Revista de la Sociedad Peruana de Dermatología*. Volumen 12. Número 2. Edición Especial; 2002; (Páginas 98-101).
26. MARTINI, Marie Claude. *Introducción a la Dermofarmacia y Cosmetología*. Editorial ACRIBIA. Zaragoza-España; 2005.
27. MULERO-ABELLÁN M. *Efecto de la Radiación Ultravioleta sobre los Proceso de Estrés Oxidativo e Inmunodepresión Cutánea. Efecto Protector de los Filtros Solares*. Facultad de Medicina Universidad "Rovira i Virgili". Reus; 2004.

28. BRUNTON Laurence L, LAZO John S, PARKER Keith L. GOODMAN & GILMAN *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Undécima Edición. Editorial McGRAW HILL. México; 2007.
29. KATZUNG Bertram G. *Farmacología Básica y Clínica*. Décima Edición. Editorial EL MANUAL MODERNO. México; 2007.
30. BENAVIDES PORTUGAL J., PAREDES LARCO R. *Formulación y Evaluación de Cremas de Acción Antisolar y Despigmante a partir de Benzalacetona, Dibenzalacetona y Ácido Láctico en el tratamiento del Melasma*. Tesis para optar el Título Profesional de Químico–Farmacéutico. Arequipa–Perú. UCSM; 2006.
31. MONCADA VALERIO C. *Formulación y Evaluación de la Eficacia y Estabilidad de una Crema Protectora Solar a base de Etilhexilmetoxicinamato y Butilmetoxidibenzoilmetano*, Arequipa 2009. Tesis para optar el Título Profesional de Químico–Farmacéutico. Arequipa–Perú. UCSM; 2010.
32. *THE MERCK INDEX*. Eleventh Edition. Editorial ASSISTANT. United States of America; 1989.
33. CSÁKÿ Aurelio G, MARTÍNEZ GRAU M. *Técnicas Experimentales en Síntesis Orgánica*. Segunda Edición. Editorial SINTESIS. Madrid–España; 2012.
34. GIBAJA OVIEDO Segundo. *Guía para el Análisis de los Compuestos de Carbono*. Lima–Perú. UNMSM; 1964.
35. RODRÍGUEZ YUNTA M, GÓMEZ CONTRERAS F, *Curso Experimental en Química Orgánica*. Editorial SINTESIS. Madrid–España; 2008.
36. McCABE Warren L, SMITH Julian, HARRIOTT Peter, *Operaciones Unitarias en Ingeniería Química*. Séptima Edición. Editorial McGRAW HILL. México; 2007.
37. SHRINER R, HERMAN K.F, MORRIL T, CURTIN D, FUSON R, *Identificación Sistemática de Compuestos Orgánicos*. Segunda Edición. Editorial LIMUSA WILEY. México; 2013.
38. PASTO Daniel J, JOHNSON Carl R. *Determinación de Estructuras Orgánicas*. Editorial REVERTE S.A. Barcelona–España; 1977.
39. ROUESSAC Francis, ROUESSAC Annick. *Chemical Analysis Modern Instrumentation Methods and Techniques*. Second Edition. Editorial WILEY. England; 2007.

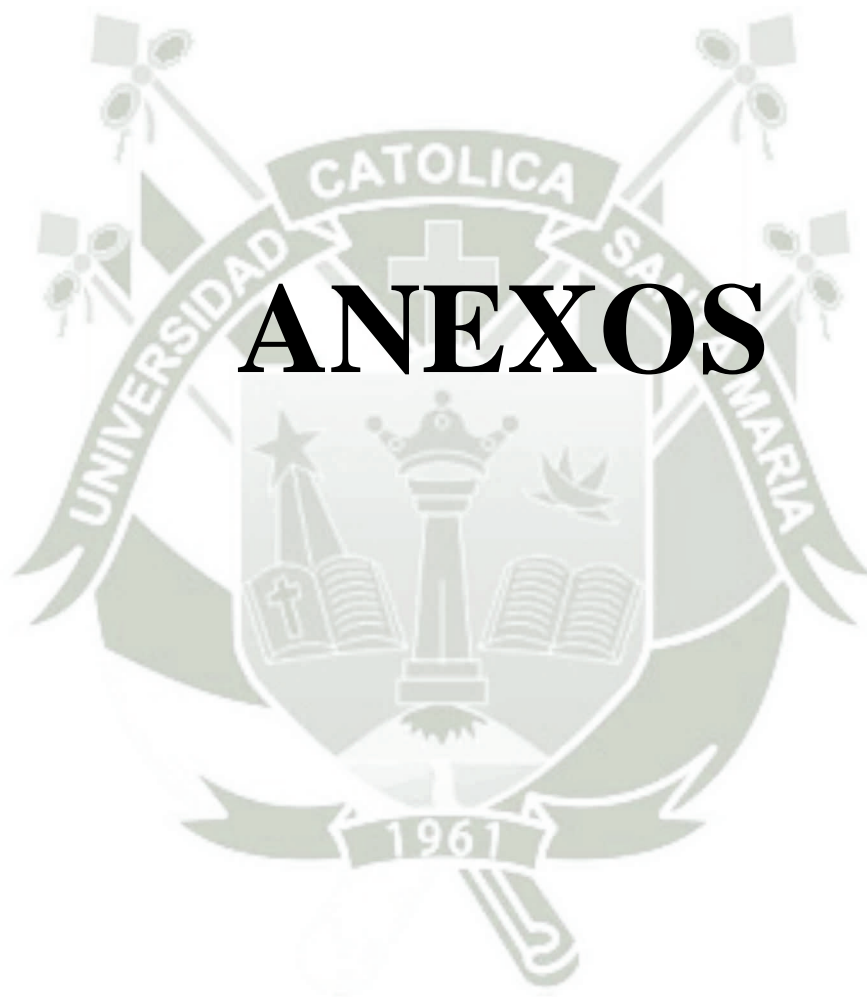
40. SKOOG D, WEST D, HOLLER F.J, CROUCH S.R. *Principios de Análisis Instrumental*. Editorial CENGAGE LEARNING. México; 2008.
41. RUBINSON Kenneth A, RUBINSON Judith F. *Análisis Instrumental*. Editorial PEARSON EDUCACIÓN. Madrid-España; 2001.
42. VALLS Oriol, DEL CASTILLO Benito. *Técnicas Instrumentales en Farmacia y Ciencias de la Salud*. Fondo Editorial de la Universidad Norbert Wiener. Lima-Perú; 2009.
43. BALL David W. *Fisicoquímica*. Editorial THOMSON. México; 2004.
44. HESSE Manfred, MEIER Herbert, ZEEH Bernd. *Métodos Espectroscópicos en Química Orgánica*. Segunda Edición. Editorial SINTESIS. Madrid-España; 2005.
45. ATKINS P, DE PAULA J. *Química Física*. Octava Edición. Editorial Médica PANAMERICANA. Buenos Aires-Argentina; 2008.
46. RIOS CASTRO A, MORENO BONDI M, SIMONET SUAUA B. *Técnicas Espectroscópicas en Química Analítica*. Volumen I: Aspectos Básicos y Espectrometría Molecular. Editorial SINTESIS. Madrid-España; 2012.
47. Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria. *Validación de Métodos Analíticos*. Barcelona-España; 2001.
48. THOMAS George B, *Cálculo Una Variable*. Undécima Edición. Editorial PEARSON EDUCACIÓN. México; 2006.
49. MILLER James, MILLER Jane, *Statistics and Chemometrics for Analytical Chemistry*. Sixth Edition. Editorial PEARSON EDUCATION. England; 2010.
50. HARVEY David. *Modern Analytical Chemistry*. Editorial MCGRAW HILL. USA; 2000.
51. RAMIS RAMOS G, GARCÍA ÁLVAREZ-COQUE M. *Quimiometría*. Editorial SINTESIS. Madrid-España; 2001.
52. CÁRDENAS GARCÍA Jaime D. *Introducción al Diseño Experimental*. UCSM. Arequipa; 2010.
53. MCNAUGHT Alan, WILKINSON Andrew. *Compendio de Terminología Química*. Editorial SINTESIS. Madrid-España; 2003.
54. BRUYCE Paula Yurkanis. *Fundamentos de Química Orgánica*. Tercera Edición. PEARSON. Madrid; 2015.

55. YOGOSAWA S. *et al.* Dehydrozingerone, a Structural Analogue of Curcumin, Induces Cell-Cycle Arrest at the G2/M Phase and Accumulates Intracellular ROS in HT-29 Human Colon Cancer Cells. *Journal of Natural Products* 2012; 75: 2088-2093.
56. SYKES Peter. *Mecanismos de reacción en Química Orgánica*. Editorial REVERTE. Barcelona-España; 2014.
57. VANCHINATHAN K. *et al.* Synthesis, cristal growth and characterization of 1,5-diphenylpenta-1,4-dien-3-one: An organic cristal. *Physica B* 2011; 406: 4195-4199.
58. HOYE Thomas R. *et al.* A Practical Guide to First-Order Multiplet Analysis in <sup>1</sup>H NMR Spectroscopy. *The Journal of Organic Chemistry* 1994; 59: 4096-4103.
59. JOSEPH-NATHAN Pedro. *Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno-1 y de Carbono-13*. Segunda Edición. Secretaria General de la Organización de los Estados Americanos. México; 1982.
60. DEROME Andrew E. *Modern NMR Techniques for Chemistry Research*. PERGAMON. Great Britain; 1997.
61. FIELD L.D, STERNHELL S, KALMAN J.R. *Organic Structures from Spectra*. Second Edition. JOHN WILEY&SONS. England; 1996.
62. CRIDDLE W.J, ELLIS G.P. *Spectral and Chemical Characterization of Organic Compounds. A Laboratory Handbook*. Second Edition. JOHN WILEY&SONS. England; 1980.
63. SERIES G.W. *The Spectrum of Atomic Hydrogen*. OXFORD UNIVERSITY PRESS. England; 1957.
64. PAVIA Donald, LAMPMAN Gary, KRIZ George S. *Introduction to Spectroscopy: A Guide for Students of Organic Chemistry*. SAUNDERS GOLDEN SUNBURST SERIES. England; 1979.
65. CLARIDGE Timothy. *High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry*. PERGAMON. Great Britain; 1997.
66. WILLIAMS Dudley, FLEMING Ian. *Spectroscopic methods in organic chemistry*. Second Edition. MCGRAW HILL. Great Britain; 1973.

67. SUDHA S. *et al.* Spectroscopic (FTIR, FT-Raman, NMR and UV) and molecular structure investigations of 1,5-diphenylpenta-1,4-dien-3-one: A combined experimental and theoretical study. *Journal of Molecular Structure* 2012; 1030: 191-203.
68. SALVADOR A. *et al.* Sunscreen analysis A critical survey on UV filters determination. *Analytica Chimica Acta* 2005; 537: 1-14.
69. TARAZONA TERUEL Isuha. *Desarrollo de métodos analíticos para la determinación de filtros UV: De los productos cosméticos al cuerpo humano y al medio ambiente.* Tesis para optar el grado de Doctor. Valencia. Universidad de Valencia; 2015.
70. GAJARDO S. *et al.* Determination of sun protection factor and antioxidant properties of six Chilean Altiplano plants. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas* 2016; 15 (5): 352-363.
71. WHARTON M. *et al.* A rapid High Performance Liquid Chromatographic (HPLC) method for the simultaneous determination of seven UV filters found in sunscreen and cosmetics. *International Journal of Cosmetic Science* 2011; 33: 164-170.
72. HUONG S.P. Photoreactivity of the sunscreen butylmethoxydibenzoylmethane (DBM) under various experimental conditions. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* 2008; 196: 106-112.
73. FARIA DE FREITAS Z.M. *et al.* A new sunscreen of the cinnamate class: Synthesis and enzymatic hydrolysis evaluation of glyceryl esters of *p*-methoxycinnamic acid. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2005; 25: 67-72.
74. ROBLES VELASCO M.V. *et al.* Broad spectrum bioactive sunscreens. *International Journal of Pharmaceutics* 2008; 363: 50-57.
75. LUND L.P. *et al.* Melanoma, long wavelength ultraviolet and sunscreens: Controversies and potential resolutions. *Pharmacology & Therapeutics* 2007; 114: 198-207.
76. URBACH F. The historical aspects of sunscreens. *Journal of Photochemistry and Photobiology B. Biology* 2001; 64: 99-104.

77. KOCKLER J. *et al.* Photostability of sunscreens. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews* 2012; 13: 91-110.
78. WALTERS C. *et al.* The Spectrophotometric Analysis and Modeling of Sunscreens. *Journal of Chemical Education* 1997; 74: 1.
79. NASH J.F. Human Safety and Efficacy of Ultraviolet Filters and Sunscreen Products. *Dermatologic Clinics* 2006; 24: 35-51.
80. DIVYA R. *et al.* Sunscreens: An overview and update. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2011; 64: 748-758.
81. JANSEN R. *et al.* Photoprotection Part I. Photoprotection by naturally occurring, physical, and systemic agents. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2013; 69: 853.e1-12.
82. JANSEN R. *et al.* Photoprotection Part II. Sunscreen. Development, efficacy, and controversies. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2013; 69: 867.e1-14.



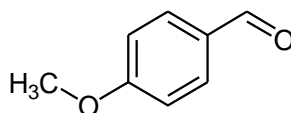


# ANEXOS

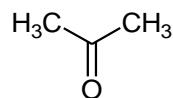
## ANEXO N° 1

PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE LOS REACTIVOS UTILIZADOS  
EN LA SÍNTESIS ORGÁNICA

## A. 4-METOXIBENZALDEHÍDO para síntesis.

 $C_8H_8O_2$ 4 –  $(CH_3O)C_6H_4CHO$ 

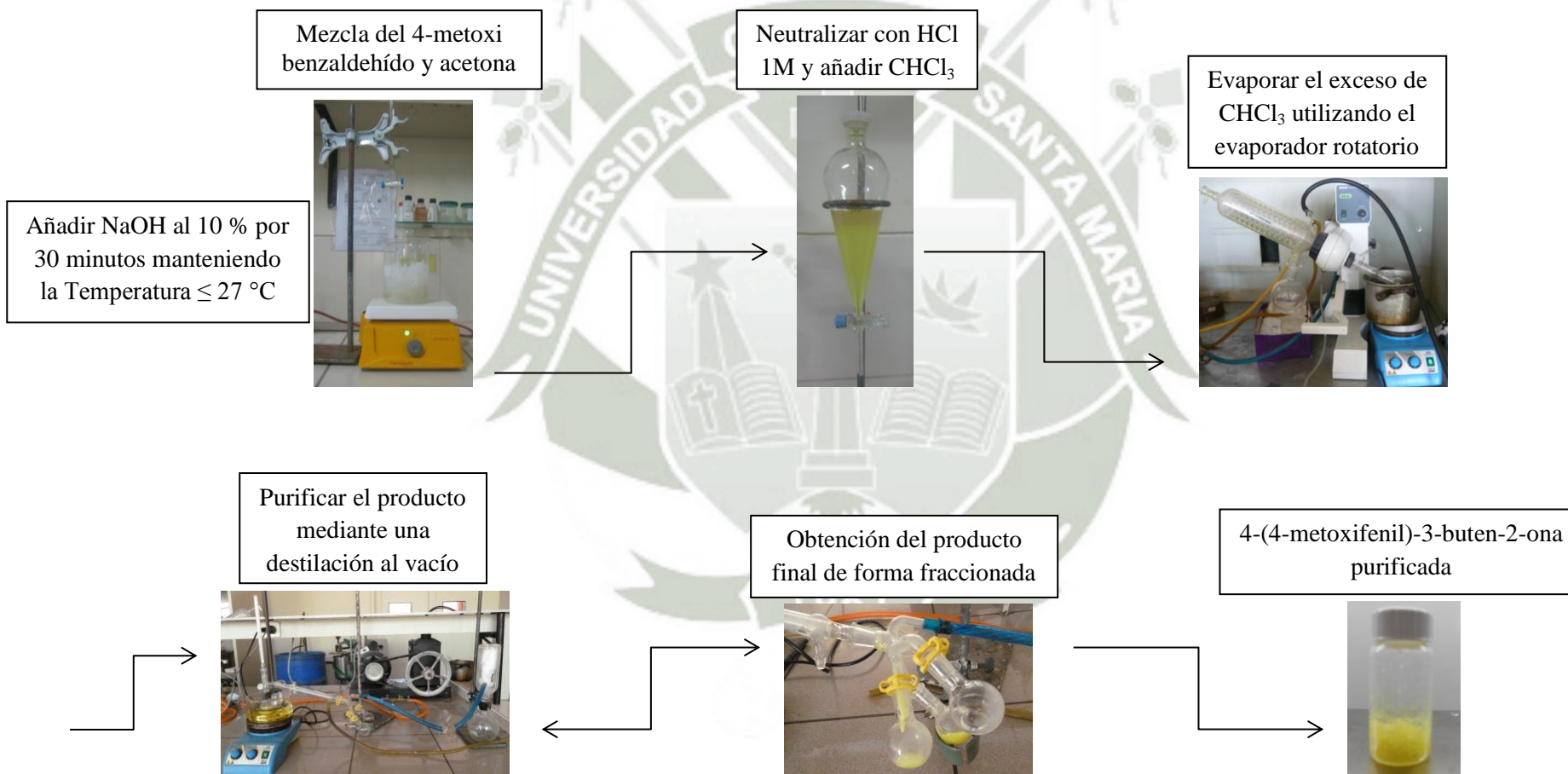
- ◆ Nro. CAS 123 – 11 – 5
- ◆ Nro. CE 204 – 602 – 6
- ◆ Índice de Refracción 1,57 (20 °C)
- ◆ Pres. de vap. < 1 hPa (20 °C)
- ◆ Densidad 1,12 g/cm<sup>3</sup> (25 °C)
- ◆ Lim. de expl. 1,4 – 5,3 % (V)
- ◆ Punto de inflam 116 °C
- ◆ Solub. en agua 2 g/L (20 °C)
- ◆ M = 136,15 g/mol
- ◆ Ph 7 (2 g/L, H<sub>2</sub>O, 20 °C)
- ◆ Punto ebullición 247 – 249 °C
- ◆ Temp. de ignición 20 °C
- ◆ WGK 1
- ◆ DL50 oral rata 3200 mg/kg
- ◆ DL50 dermal conejo > 5000 mg/kg
- ◆ LGK 10
- ◆ Nro. HS 2912 49 00
- ◆ Eliminación 3

**B. ACETONA.** $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$  $\text{CH}_3\text{COCH}_3$ 

- ◆ Nro. CAS 67 – 64 – 1
- ◆ Nro. CE 200 – 662 – 2
- ◆ Índice de refracción 1,35868 (20 °C)
- ◆ Pres. de vap. 233 hPa (20 °C)
- ◆ Densidad 0,79 g/cm<sup>3</sup> (20 °C)
- ◆ Constante dieléctrica 20,7 (20 °C)
- ◆ Lim. de expl. 2,6 – 12,8 % V
- ◆ Punto de inflam. – 18 °C
- ◆ Solub. en agua (20 °C) soluble
- ◆ M = 58,07 g/mol
- ◆ PH 5 – 6 (395 g/L, H<sub>2</sub>O, 20 °C)
- ◆ Punto de fusión – 95,4
- ◆ Punto ebullición 56,2 °C (1013 hPa)
- ◆ Absorción de agua 1000 g/kg
- ◆ Temp. de ignición 465 °C DIN 51794
- ◆ RTECS AL3150000
- ◆ WKG 1
- ◆ GHS: Líquido inflamable, irritación ocular toxicidad específica en determinados órganos – exposición única, Peligro H225, H319, H336, EUH066, P210, P233, P305 + P351 + P338.
- ◆ CL50 rata 76 mg/L
- ◆ CL50 oral rata 5800 mg/kg
- ◆ DL50 dermal conejo 20000 mg/kg
- ◆ Nro. Índice CE 606 – 001 – 00 – 8
- ◆ LGK 3
- ◆ Almacenar por debajo de + 30 °C
- ◆ Nro. HS 2914 11 00
- ◆ Eliminación 1
- ◆ ADR – RID UN 1090 Aceton, 3, II
- ◆ Cód. IMDG UN 1090 ACETONE, 3, II
- ◆ IATA – DGR UN 1090 ACETONE, 3, II

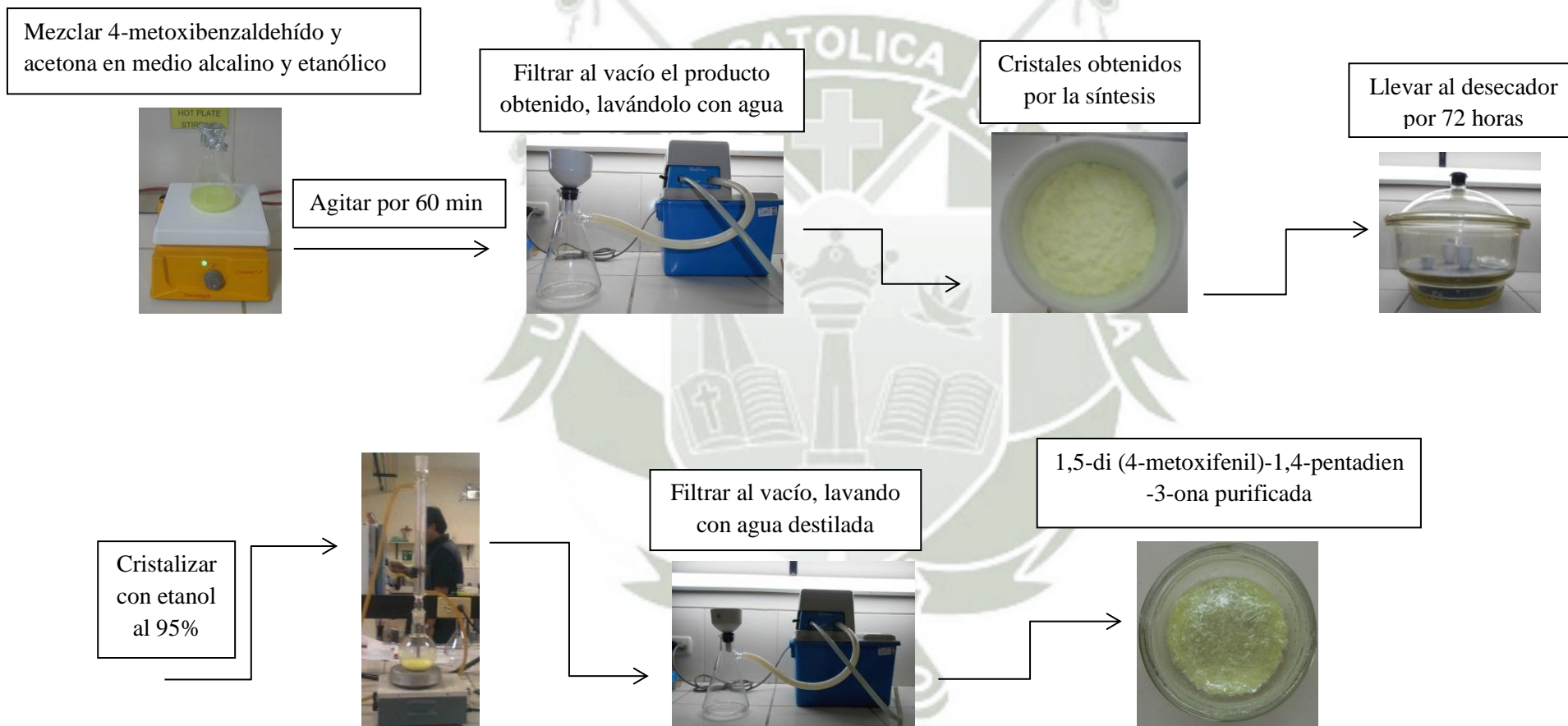
## ANEXO N° 2

### OBTENCIÓN DE 4-(4-METOXIFENIL)-3-BUTEN-2-ONA

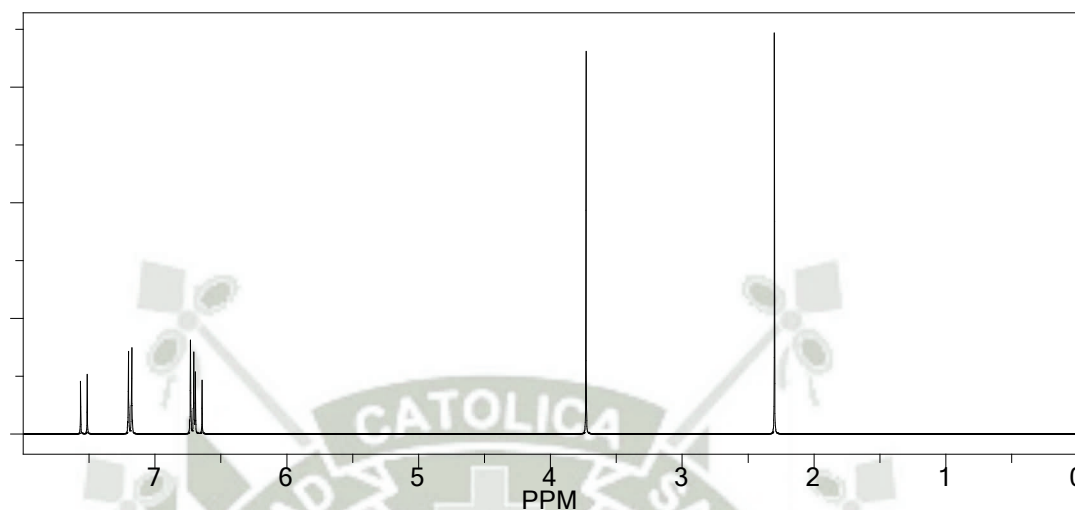


### ANEXO N° 3

#### OBTENCIÓN DE 1,5-DI (4-METOXIFENIL)-1,4-PENTADIEN-3-ONA

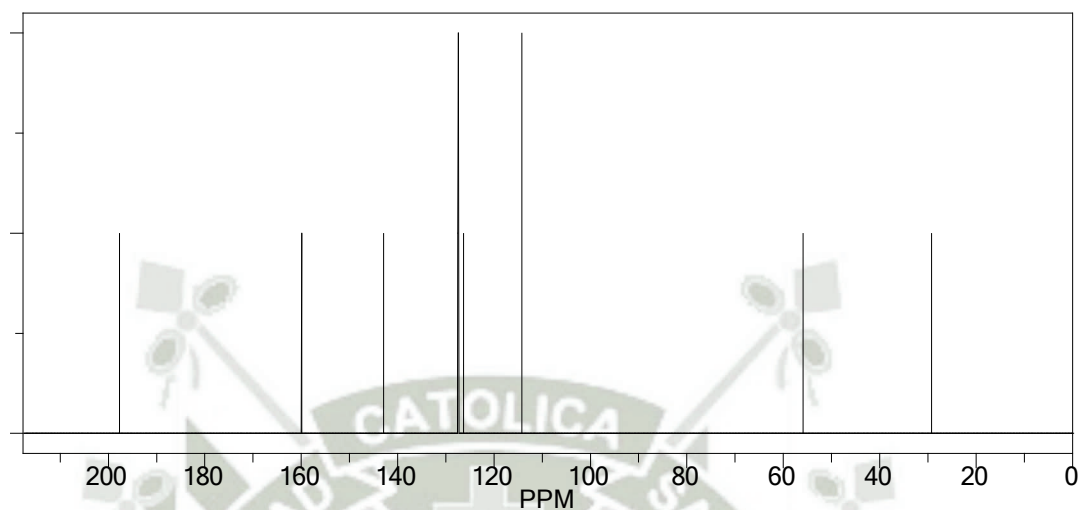


## ANEXO N° 4

 SIMULACIÓN DEL ESPECTRO DE RMN <sup>1</sup>H DE 4-(4-METOXIFENIL)-3-  
 BUTEN-2-ONA MEDIANTE EL SOFTWARE ChemOffice

 Protocol of the <sup>1</sup>H NMR Prediction:

| Node            | Shift | Base + Inc. | Comment (ppm rel. to TMS)      |
|-----------------|-------|-------------|--------------------------------|
| CH              | 6,72  | 7,26        | 1 – benzene                    |
|                 |       | -0,49       | 1 – O – C                      |
|                 |       | -0,05       | 1 – C = C                      |
| CH              | 6,72  | 7,26        | 1 – benzene                    |
|                 |       | -0,49       | 1 – O – C                      |
|                 |       | -0,05       | 1 – C = C                      |
| CH              | 7,19  | 7,26        | 1 – benzene                    |
|                 |       | -0,11       | 1 – O – C                      |
|                 |       | 0,04        | 1 – C = C                      |
| CH              | 7,19  | 7,26        | 1 – benzene                    |
|                 |       | -0,11       | 1 – O – C                      |
|                 |       | 0,04        | 1 – C = C                      |
| CH <sub>3</sub> | 2,30  | 0,86        | Methyl                         |
|                 |       | 1,44        | 1 alpha – C (=O) C=C           |
| CH <sub>3</sub> | 3,73  | 0,86        | Methyl                         |
|                 |       | 2,87        | 1 alpha – O – 1: C*C*C*C*C*C*1 |
|                 |       | 5,25        | 1 – ethylene                   |
| H               | 7,54  | 1,38        | 1 – 1: C*C*C*C*C*C*1 gem       |
|                 |       | 0,91        | 1 – C (=O) – R cis             |
|                 |       | 5,25        | 1 – ethylene                   |
| H               | 6,67  | 0,36        | 1 – 1: C*C*C*C*C*C*1 cis       |
|                 |       | 1,06        | 1 – C (=O) – R gem             |

## ANEXO N° 5

 SIMULACIÓN DEL ESPECTRO DE RMN  $^{13}\text{C}$  DE 4-(4-METOXIFENIL)-3-BUTEN-2-ONA MEDIANTE EL SOFTWARE ChemOffice

 Protocol of the  $^{13}\text{C}$  NMR Prediction:

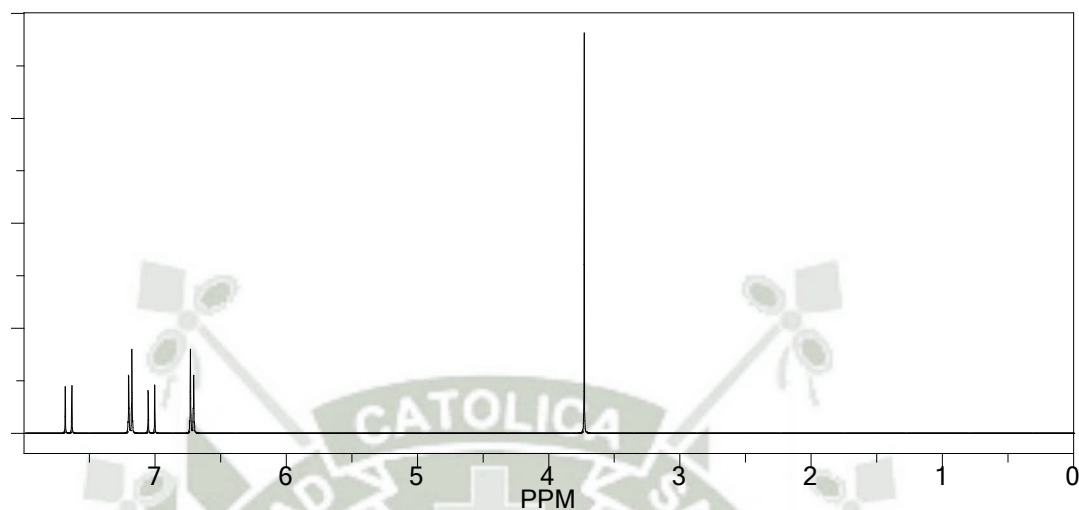
| Node | Shift | Base + Inc. | Comment (ppm rel. to TMS) |
|------|-------|-------------|---------------------------|
| CH   | 114,2 | 128,5       | 1 – benzene               |
|      |       | -14,4       | 1 – O – C                 |
|      |       | -0,1        | 1 – C = C                 |
|      |       | 0,2         | general corrections       |
| C    | 159,9 | 128,5       | 1 – benzene               |
|      |       | 33,5        | 1 – O – C                 |
|      |       | -0,8        | 1 – C = C                 |
|      |       | -1,3        | general corrections       |
| CH   | 114,2 | 128,5       | 1 – benzene               |
|      |       | -14,4       | 1 – O – C                 |
|      |       | -0,1        | 1 – C = C                 |
|      |       | 0,2         | general corrections       |
| CH   | 127,4 | 128,5       | 1 – benzene               |
|      |       | 1,0         | 1 – O – C                 |
|      |       | -2,3        | 1 – C = C                 |
|      |       | 0,2         | general corrections       |
| C    | 127,5 | 128,5       | 1 – benzene               |
|      |       | -7,7        | 1 – O – C                 |
|      |       | 6,4         | 1 – C = C                 |
|      |       | 0,3         | general corrections       |
| CH   | 127,4 | 128,5       | 1 – benzene               |
|      |       | 1,0         | 1 – O – C                 |
|      |       | -2,3        | 1 – C = C                 |
|      |       | 0,2         | general corrections       |

| Node            | Shift | Base + Inc. | Comment (ppm rel. to TMS)  |
|-----------------|-------|-------------|----------------------------|
| CH              | 142,9 | 123,3       | 1 – ethylene               |
|                 |       | 12,5        | 1 – 1: C*C*C*C*C*C*1       |
|                 |       | 4,7         | 1 – C (=O) – C             |
|                 |       | 2,4         | general corrections        |
| CH              | 126,3 | 123,3       | 1 – ethylene               |
|                 |       | -11,0       | 1 – 1: C*C*C*C*C*C*1 cis   |
|                 |       | 14,3        | 1 – C (=O) – c             |
|                 |       | -0,3        | general corrections        |
| C               | 197,7 | 193,0       | 1 – carbonyl               |
|                 |       | -3,0        | 1 – C=C                    |
|                 |       | 6,5         | 1 – C                      |
|                 |       | 1,2         | general corrections        |
| CH <sub>3</sub> | 29,2  | -2,3        | aliphatic                  |
|                 |       | 29,3        | 1 alpha – C (=O) – C       |
|                 |       | -2,5        | 1 gamma – C                |
|                 |       | 0,3         | 1 delta – 1: C*C*C*C*C*C*1 |
| CH <sub>3</sub> | 55,9  | 4,4         | general corrections        |
|                 |       | -2,3        | aliphatic                  |
|                 |       | 49,0        | 1 alpha – O                |
|                 |       | 9,3         | 1 beta – 1: C*C*C*C*C*C*1  |
|                 |       | -0,1        | general corrections        |



ANEXO N° 6

SIMULACIÓN DEL ESPECTRO DE RMN  $^1\text{H}$  DE 1,5-DI (4-METOXIFENIL)-  
1,4-PENTADIEN-3-ONA MEDIANTE EL SOFTWARE ChemOffice



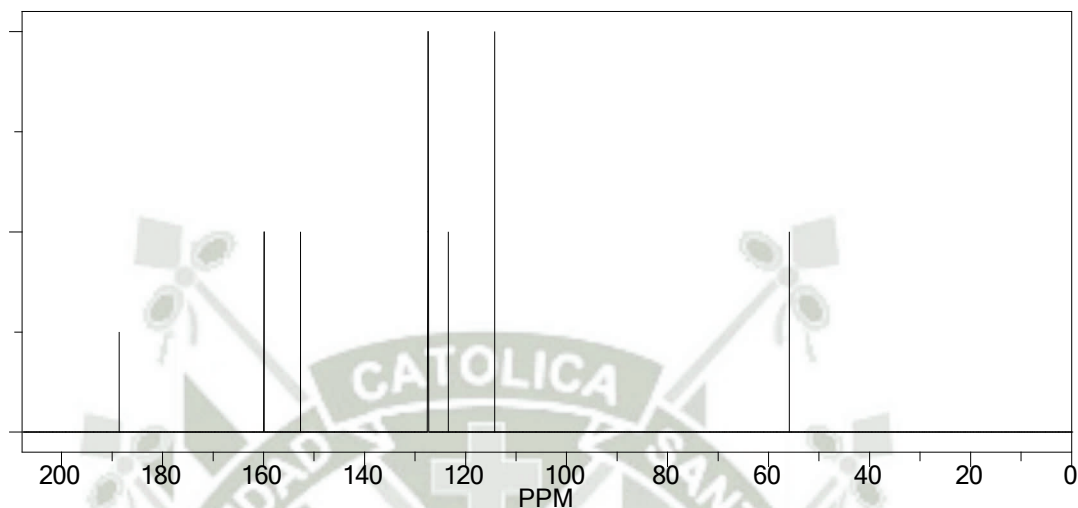
Protocol of the  $^1\text{H}$  NMR Prediction:

| Node | Shift | Base + Inc. | Comment (ppm rel. to TMS) |
|------|-------|-------------|---------------------------|
| CH   | 6,72  | 7,26        | 1 – benzene               |
|      |       | -0,49       | 1 – O – C                 |
|      |       | -0,05       | 1 – C = C                 |
| CH   | 6,72  | 7,26        | 1 – benzene               |
|      |       | -0,49       | 1 – O – C                 |
|      |       | -0,05       | 1 – C = C                 |
| CH   | 7,19  | 7,26        | 1 – benzene               |
|      |       | -0,11       | 1 – O – C                 |
|      |       | 0,04        | 1 – C = C                 |
| CH   | 7,19  | 7,26        | 1 – benzene               |
|      |       | -0,11       | 1 – O – C                 |
|      |       | 0,04        | 1 – C = C                 |
| CH   | 7,19  | 7,26        | 1 – benzene               |
|      |       | 0,04        | 1 – O – C                 |
|      |       | -0,11       | 1 – C = C                 |
| CH   | 6,72  | 7,26        | 1 – benzene               |
|      |       | -0,05       | 1 – O – C                 |
|      |       | -0,49       | 1 – C = C                 |
| CH   | 6,72  | 7,26        | 1 – benzene               |
|      |       | -0,05       | 1 – O – C                 |
|      |       | -0,49       | 1 – C = C                 |

| Node            | Shift | Base + Inc. | Comment (ppm rel. to TMS)      |
|-----------------|-------|-------------|--------------------------------|
| CH              | 7,19  | 7,26        | 1 – benzene                    |
|                 |       | 0,04        | 1 – O – C                      |
|                 |       | -0,11       | 1 – C = C                      |
| CH <sub>3</sub> | 3,73  | 0,86        | methyl                         |
|                 |       | 2,87        | 1 alpha – O – 1: C*C*C*C*C*C*1 |
| CH <sub>3</sub> | 3,73  | 0,86        | methyl                         |
|                 |       | 2,87        | 1 alpha – O – 1: C*C*C*C*C*C*1 |
| H               | 7,66  | 5,25        | 1 – ethylene                   |
|                 |       | 1,38        | 1 – 1: C*C*C*C*C*C*1 gem       |
|                 |       | 1,03        | 1 – C (=O) – C=C cis           |
| H               | 7,03  | 5,25        | 1 – ethylene                   |
|                 |       | 0,36        | 1 – 1: C*C*C*C*C*C*1 cis       |
|                 |       | 1,42        | 1 – C (=O) – C=C gem           |
| H               | 7,03  | 5,25        | 1 – ethylene                   |
|                 |       | 1,42        | 1 – C (=O) – C=C gem           |
|                 |       | 0,36        | 1 – 1: C*C*C*C*C*C*1 cis       |
| H               | 7,66  | 5,25        | 1 – ethylene                   |
|                 |       | 1,03        | 1 – C (=O) – C=C cis           |
|                 |       | 1,38        | 1 – 1: C*C*C*C*C*C*1 gem       |



## ANEXO N° 7

 SIMULACIÓN DEL ESPECTRO DE RMN  $^{13}\text{C}$  DE 1,5-DI (4-METOXIFENIL)-1,4-PENTADIEN-3-ONA MEDIANTE EL SOFTWARE  
 ChemOffice

 Protocol of the  $^{13}\text{C}$  NMR Prediction:

| Node | Shift | Base + Inc. | Comment (ppm rel. to TMS) |             |
|------|-------|-------------|---------------------------|-------------|
| CH   | 114,2 | 128,5       | 1 – benzene               |             |
|      |       | -14,4       | 1 – O – C                 |             |
|      |       | -0,1        | 1 – C = C                 |             |
|      |       | 0,2         | general corrections       |             |
|      |       | 159,9       | 128,5                     | 1 – benzene |
| C    | 159,9 | 33,5        | 1 – O – C                 |             |
|      |       | -0,8        | 1 – C = C                 |             |
|      |       | -1,3        | general corrections       |             |
|      |       | 114,2       | 128,5                     | 1 – benzene |
|      |       | -14,4       | 1 – O – C                 |             |
| CH   | 114,2 | -0,1        | 1 – C = C                 |             |
|      |       | 0,2         | general corrections       |             |
|      |       | 127,4       | 128,5                     | 1 – benzene |
|      |       | 1,0         | 1 – O – C                 |             |
|      |       | -2,3        | 1 – C = C                 |             |
| CH   | 127,4 | 0,2         | general corrections       |             |
|      |       | 127,5       | 128,5                     | 1 – benzene |
|      |       | -7,7        | 1 – O – C                 |             |
|      |       | 6,4         | 1 – C = C                 |             |
|      |       | 0,3         | general corrections       |             |

| Node | Shift | Base + Inc. | Comment (ppm rel. to TMS) |
|------|-------|-------------|---------------------------|
| CH   | 127,4 | 128,5       | 1 – benzene               |
|      |       | 1,0         | 1 – O – C                 |
|      |       | -2,3        | 1 – C = C                 |
|      |       | 0,2         | general corrections       |
| CH   | 152,7 | 123,3       | 1 – ethylene              |
|      |       | 12,5        | 1 – 1: C*C*C*C*C*C*1      |
|      |       | 14,5        | 1 – C (=O)                |
|      |       | 2,4         | general corrections       |
| CH   | 123,4 | 123,3       | 1 – ethylene              |
|      |       | -11,0       | 1 – 1: C*C*C*C*C*C*1      |
|      |       | 17,3        | 1 – C (=O)                |
|      |       | -6,2        | general corrections       |
| C    | 188,6 | 193,0       | 1 – carbonyl              |
|      |       | -6,0        | 2 – C=C                   |
|      |       | 1,6         | general corrections       |
|      |       | 123,4       | 1 – ethylene              |
| CH   | 123,4 | 123,3       | 1 – ethylene              |
|      |       | 17,3        | 1 – C (=O)                |
|      |       | -11,0       | 1 – 1: C*C*C*C*C*C*1      |
|      |       | -6,2        | general corrections       |
| CH   | 152,7 | 123,3       | 1 – ethylene              |
|      |       | 14,5        | 1 – C (=O)                |
|      |       | 12,5        | 1 – 1: C*C*C*C*C*C*1      |
|      |       | 2,4         | general corrections       |
| C    | 127,5 | 128,5       | 1 – benzene               |
|      |       | 6,4         | 1 – C = C                 |
|      |       | -7,7        | 1 – O – C                 |
|      |       | 0,3         | general corrections       |
| CH   | 127,4 | 128,5       | 1 – benzene               |
|      |       | -2,3        | 1 – C = C                 |
|      |       | 1,0         | 1 – O – C                 |
|      |       | 0,2         | general corrections       |
| CH   | 114,2 | 128,5       | 1 – benzene               |
|      |       | -0,1        | 1 – C = C                 |
|      |       | -14,4       | 1 – O – C                 |
|      |       | 0,2         | general corrections       |
| C    | 159,9 | 128,5       | 1 – benzene               |
|      |       | -0,8        | 1 – C = C                 |
|      |       | 33,5        | 1 – O – C                 |
|      |       | -1,3        | general corrections       |
| CH   | 114,2 | 128,5       | 1 – benzene               |
|      |       | -2,3        | 1 – C = C                 |
|      |       | 1,0         | 1 – O – C                 |
|      |       | 0,2         | general corrections       |
| CH   | 127,4 | 128,5       | 1 – benzene               |
|      |       | -2,3        | 1 – C = C                 |
|      |       | 1,0         | 1 – O – C                 |
|      |       | 0,2         | general corrections       |

| Node            | Shift | Base + Inc.                         | Comment (ppm rel. to TMS)   |
|-----------------|-------|-------------------------------------|---|
| CH <sub>3</sub> | 55,9  | -2,3<br>49,0<br>9,3                 | aliphatic<br>1 alpha – O<br>1 beta – 1: C*C*C*C*C*C*1   |
| CH <sub>3</sub> | 55,9  | -0,1<br>-2,3<br>49,0<br>9,3<br>-0,1 | general corrections<br>aliphatic<br>1 alpha – O<br>1 beta – 1: C*C*C*C*C*C*1<br>general corrections |



## ANEXO N° 8

 FRECUENCIAS DE ABSORCIÓN CARACTERÍSTICAS DE ABSORCIÓN  
 INFRARROJA

| Enlace          | Tipo de Compuesto           | Tensión (cm <sup>-1</sup> )   | Flexión (cm <sup>-1</sup> ) |
|-----------------|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| C – H           | Alcanos                     | 2960–2850 ( <i>i</i> )        | 1470–1350 ( <i>i</i> )      |
| C – H           | Alquenos                    | 3080–3020 ( <i>m</i> )        | 1000–675 ( <i>i</i> )       |
| C – H           | Aromáticos                  | 3100–3000 ( <i>v</i> )        | 870–675 ( <i>v</i> )        |
| C – H           | Aldehídos                   | 2900, 2700 ( <i>m</i> , 2b)   |                             |
| C – H           | Alquinos                    | 3300 ( <i>i</i> )             |                             |
| C ≡ C           | Alquinos                    | 2260–2100 ( <i>v</i> )        |                             |
| C ≡ N           | Nitrilos                    | 2260–2220 ( <i>v</i> )        |                             |
| C = C           | Alquenos                    | 1680–1620 ( <i>v</i> )        |                             |
| C = C           | Aromáticos                  | 1600–1450 ( <i>v</i> )        |                             |
| C = O           | Cetonas                     | 1725–1705 ( <i>i</i> )        |                             |
| C = O           | Aldehídos                   | 1740–1720 ( <i>i</i> )        |                             |
| C = O           | Cetonas α, β insaturadas    | 1685–1665 ( <i>i</i> )        |                             |
| C = O           | Aril-cetonas                | 1700–1680 ( <i>i</i> )        |                             |
| C = O           | Ésteres                     | 1750–1735 ( <i>i</i> )        |                             |
| C = O           | Ácidos                      | 1725–1700 ( <i>i</i> )        |                             |
| C = O           | Amidas                      | 1690–1650 ( <i>i</i> )        |                             |
| O – H           | Alcoholes (sin puente H)    | 3650–3590 ( <i>v</i> )        |                             |
| O – H           | Alcoholes (con puente H)    | 3600–3200 ( <i>i</i> , ancha) | 1620–1590 ( <i>v</i> )      |
| O – H           | Ácidos                      | 3000–2500 ( <i>i</i> , ancha) | 1655–1510 ( <i>i</i> )      |
| N – H           | Aminas                      | 3500–3300 ( <i>m</i> )        |                             |
| N – H           | Amidas                      | 3500–3350 ( <i>m</i> )        |                             |
| C – O           | Alcoholes, éteres y ésteres | 1300–1000 ( <i>i</i> )        |                             |
| C – N           | Aminas alifáticas           | 1220–1020 ( <i>d</i> )        |                             |
| C – N           | Aminas aromáticas           | 1360–1250 ( <i>i</i> )        |                             |
| NO <sub>2</sub> | Nitroderivados              | 1560–1515 ( <i>i</i> )        |                             |
|                 |                             | 1385–1345 ( <i>i</i> )        |                             |

Dónde:

*i* = absorción intensa  
*m* = absorción media

*d* = absorción débil  
*v* = absorción variable

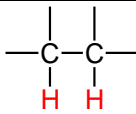
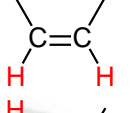
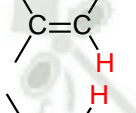
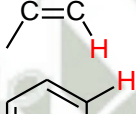
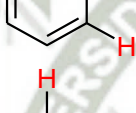
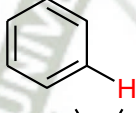
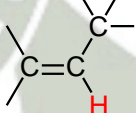
## ANEXO N° 9

 DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS CARACTERÍSTICOS DE LOS  
 DISTINTOS TIPOS DE ÁTOMOS DE HIDRÓGENO ( $^1\text{H}$ )

| Tipo de protón          | Desplazamiento químico<br>( $\delta$ , ppm)  |
|-------------------------|--|
| Alquilo 1°              | $\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{R}-\text{C}-\text{H} \end{array}$ 0,8–1,0                           |
| Alquilo 2°              | $\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{R}-\text{C}-\text{H} \\   \\ \text{R} \end{array}$ 1,2–1,4          |
| Alquilo 3°              | $\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{R}-\text{C}-\text{H} \\   \\ \text{R} \end{array}$ 1,4–1,7          |
| Vinílico                | $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ 4,6–5,9   |
| Acetilénico             | $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ 2,5–3,1  |
| Aromático               | $\text{Ar}-\text{H}$ 6,0–9,5   |
| Bencílico               | $\text{Ar}-\text{C}-\text{H}$ 2,2–2,5  |
| Alílico                 | $\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{C}=\text{C}-\text{C}-\text{H} \\   \\ \text{H} \end{array}$ 1,6–1,9 |
| Fluoruro de alquilo     | $\text{F}-\text{C}-\text{H}$ 4,0–4,5   |
| Cloruro de alquilo      | $\text{Cl}-\text{C}-\text{H}$ 3,6–3,8  |
| Bromuro de alquilo      | $\text{Br}-\text{C}-\text{H}$ 3,4–3,6  |
| Yoduro de alquilo       | $\text{I}-\text{C}-\text{H}$ 3,1–3,3   |
| Alcoholes               | $\text{HO}-\text{C}-\text{H}$ 3,3–4,0  |
| Éteres                  | $\text{RO}-\text{C}-\text{H}$ 3,3–3,9  |
| Esteres                 | $\text{RCOO}-\text{C}-\text{H}$ 3,3–3,9  |
| Esteres                 | $\text{ROOC}-\text{C}-\text{H}$ 2,1–2,6  |
| Ácidos                  | $\text{HOOC}-\text{C}-\text{H}$ 2,0–2,6  |
| Compuestos carbonílicos | $\text{O}=\text{C}-\text{C}-\text{H}$ 2,0–2,7  |
| Aldehídos               | $\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{R}-\text{C}-\text{H} \end{array}$ 9,0–10,0                         |
| Alcohol hidroxílico     | $\text{R}-\text{O}-\text{H}$ 0,5–6,0   |
| Fenólico                | $\text{ArO}-\text{H}$ 4,5–7,7  |
| Enólico                 | $\text{C}=\text{C}-\text{O}-\text{H}$ 15,0–17,0  |
| Carboxílico             | $\text{RCOO}-\text{H}$ 10,5–12,0   |
| Amino                   | $\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{R}-\text{N} \\   \\ \text{H} \end{array}$ 1,0–5,0                   |
| Amida                   | $\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{R}-\text{C}-\text{N} \\   \\ \text{H} \end{array}$ 5,0–9,0         |

ANEXO N° 10

VALORES COMUNES DE LAS CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO ( $J$ )  
DE LOS PROTONES

|   | Tipo de protón   | $J$ aproximada (Hz) |
|---|------------------|---------------------|
|    | (rotación libre) | 7*                  |
|    | ( <i>cis</i> )   | 10                  |
|    | ( <i>trans</i> ) | 15                  |
|    | (geminal)        | 2                   |
|   | ( <i>orto</i> )  | 8                   |
|  | ( <i>meta</i> )  | 2                   |
|  | (alílico)        | 6                   |

\*El valor de 7 Hz en un grupo alquilo es el promedio de la rápida rotación alrededor del enlace carbono – carbono. Si la rotación está restringida por un anillo o por grupos voluminosos, se pueden observar otras constantes de acoplamiento.

ANEXO N° 11

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS CARACTERÍSTICOS DE LOS  
DISTINTOS TIPOS DE ÁTOMOS DE CARBONO (<sup>13</sup>C)

| Tipo de carbono      | Desplazamiento químico<br>( $\delta$ , ppm)  |
|----------------------|--|
| Alquilo 1°           | $R-CH_3$<br>5-40   |
| Alquilo 2°           | $R-CH_2-R$<br>15-55  |
| Alquilo 3°           | $R-\underset{\substack{  \\ R}}{CH}-R$<br>25-60                                    |
| Fluoruros de alquilo | $\begin{array}{c}   \\ -C-F \\   \end{array}$<br>70-80                             |
| Cloruros de alquilo  | $\begin{array}{c}   \\ -C-Cl \\   \end{array}$<br>40-50                            |
| Bromuros de alquilo  | $\begin{array}{c}   \\ -C-Br \\   \end{array}$<br>30-40                            |
| Yoduros de alquilo   | $\begin{array}{c}   \\ -C-I \\   \end{array}$<br>5-15                              |
| Aminas               | $\begin{array}{c}   \\ -C-N- \\   \end{array}$<br>10-70                            |
| Alcoholes            | $\begin{array}{c}   \\ -C-OH \\   \end{array}$<br>45-90                            |
| Éteres               | $\begin{array}{c}   \\ -C-O-C- \\   \end{array}$<br>55-90                          |
| Alquinos             | $\begin{array}{c}   \\ -C\equiv C- \\   \end{array}$<br>60-90                      |
| Alquenos             | $\begin{array}{c} \diagup \\ C=C \\ \diagdown \end{array}$<br>100-170              |
| Arilos               | C en anillo<br>90-160  |
| Amidas               | $\begin{array}{c}   \\ -C-N- \\    \\ O \end{array}$<br>150-180                    |
| Ácidos carboxílicos  | $\begin{array}{c}   \\ -C-OH \\    \\ O \end{array}$<br>160-185                    |
| Ésteres              | $\begin{array}{c}   \\ -C-O-R \\    \\ O \end{array}$<br>150-185                   |
| Anhídridos           | $\begin{array}{c}   \\ -C-O-C- \\    \quad    \\ O \quad O \end{array}$<br>145-175 |
| Aldehídos            | $\begin{array}{c}   \\ -C-H \\    \\ O \end{array}$<br>175-220                     |
| Cetonas              | $\begin{array}{c}   \\ -C- \\    \\ O \end{array}$<br>180-220                      |

ANEXO N° 12

TABLA DE DISTRIBUCIÓN  $-t$

| Valor de $t$ para un intervalo de confianza de valor crítico de $ t $ para valores de $P$ de número de grados de libertad | 90%<br>0,10 | 95%<br>0,05 | 98%<br>0,02 | 99%<br>0,01 |
|---|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 1   | 6,31        | 12,71       | 31,82       | 63,66       |
| 2   | 2,92        | 4,30        | 6,96        | 9,92        |
| 3   | 2,35        | 3,18        | 4,54        | 5,84        |
| 4   | 2,13        | 2,78        | 3,75        | 4,60        |
| 5   | 2,02        | 2,57        | 3,36        | 4,03        |
| 6   | 1,94        | 2,45        | 3,14        | 3,71        |
| 7   | 1,89        | 2,36        | 3,00        | 3,50        |
| 8   | 1,86        | 2,31        | 2,90        | 3,36        |
| 9   | 1,83        | 2,26        | 2,82        | 3,25        |
| 10  | 1,81        | 2,23        | 2,76        | 3,17        |
| 12  | 1,78        | 2,18        | 2,68        | 3,05        |
| 14  | 1,76        | 2,14        | 2,62        | 2,98        |
| 16  | 1,75        | 2,12        | 2,58        | 2,92        |
| 18  | 1,73        | 2,10        | 2,55        | 2,88        |
| 20  | 1,72        | 2,09        | 2,53        | 2,85        |
| 30  | 1,70        | 2,04        | 2,46        | 2,75        |
| 50  | 1,68        | 2,01        | 2,40        | 2,68        |
| $\infty$  | 1,64        | 1,96        | 2,33        | 2,58        |

Los valores críticos de  $|t|$  son adecuados para un contraste de *dos colas*. Para un contraste de *una cola* el valor se toma de la columna para *dos veces* el valor de  $P$  deseado, es decir, para un contraste de una cola,  $P=0,05$ ; 5 grados de libertad, el valor crítico se lee de la columna  $P=0,10$  y es igual a 2,02.