



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

TESIS

“SÍNTESIS DE DERIVADOS DE CURCUMINA”

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA

PRESENTA

CECILIA VÁZQUEZ HEREDIA



MÉXICO, D.F.

2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Dr. Carlos Antonio Rius Alonso

VOCAL: Q. Juan Gómez Dueñas

SECRETARIO: Dr. Daniel Méndez Iturbide

1er. SUPLENTE: Dra. Guillermina Yazmín Arellano Salazar

2do.SUPLENTE: M. en C. Martha Yolanda González Quezada

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Laboratorio 204, Departamento de Química Orgánica. Unidad de Posgrado.
Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.

ASESOR DEL TEMA:

Dr. Carlos Antonio Rius Alonso

SUPERVISOR TÉCNICO:

M. en C. Martha Yolanda González Quezada

SUSTENTANTE:

Cecilia Vázquez Heredia

LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura

VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
g	Gramo
pH	Potencial de hidrógeno
M	Molar
°C	Grados Celcius
NaOEt	Etóxido de sodio
AcOH	Ácido acético
EtOAc	Acetato de etilo
<i>t</i> -ButONa	Ter-butóxido de sodio
THF	Tetrahidrofurano
LDA	Diisopropilamida de litio
T	Temperatura
t	Tiempo
R%	Rendimiento
RMN	Resonancia magnética nuclear
mL	Mililitro
mmol	Milimol

LISTA DE FIGURAS

Figura	Título	Páginas
1	Curcumina y Ubiquinol	1
2	Curcuminoides	1
3	Esquema general de ruta de síntesis	2
4	Curcuma longa L.	4
5	Ubiquinol	5
6	Productos de la degradación de la curcumina	6
7	Equilibrio tautomérico (ceto-enólico) de la curcumina	7
8	Propiedades de la curcumina	8
9	Esquema de la primera síntesis de curcumina	9
10	Segundo método de síntesis de curcumina con trióxido de boro	10
11	Ejemplo de la síntesis de Pabon	10
12	Curcuminoides 2	11
13	Centros de reactividad de la curcumina	12
14	Esquema general de la síntesis de cetonas mediante la oxidación de alcoholes secundarios	13
15	Conversión del oxidante en ácido crómico	13
16	Esquema general de la acilación de Friedel-Crafts con cloruro y anhídrido de ácido carboxílico	14
17	Esquema general de la reacción de hidratación de alquinos	14
18	Esquema general de la síntesis de cetonas saturadas	15
19	Ejemplo de síntesis de cetonas α,β -insaturadas mediante la deshidratación de un aldol	16

20	Esquema general de la reacción de síntesis de cetonas α,β -insaturadas tipo Blaise/ Blaise-Maire	16
21	Esquema general de la reacción de síntesis de cetonas α,β -insaturadas	17
22	Esquema general de la reacción de síntesis de ésteres saturados	18
23	Ejemplo de síntesis de ésteres saturados a partir de anhídridos de ácidos	18
24	Esquema general del método usado para sintetizar ésteres saturados	19
25	Ejemplo de la esterificación para obtener ésteres saturados	21
26	Esquema general de la reacción de Reformatsky	22
27	Ejemplo de la reacción de Wittig	24
28	Esquema general de la condensación mixta de Claisen	25
29	Esquema general de la ruta de síntesis	26
30	Esquema general de la síntesis de cetonas saturadas	27
31	Método de alquilación del acetoacetato de etilo con carbonato de potasio	27
32	Subproducto dialquilado	28
33	Reacción de alquilación del acetoacetato de etilo mediante el método dos	29
34	Reacción de hidrólisis	30
35	Reacciones secundarias en la hidrólisis básica del acetoacetato de etilo	31
36	Reacción de hidrólisis/descarboxilación	32
37	RMN- H^1 del crudo de reacción de carboxilación directa del compuesto alquilado para obtener la cetona saturada (compuesto 1.1)	33

38	Esquema general de la síntesis de cetonas α,β -insaturadas	34
39	Deshidratación del sistema β-hidroxi	36
40	RMN- H^1 del crudo de reacción de la síntesis del compuesto 1.5	37
41	RMN- H^1 de la purificación por recristalización del crudo de reacción para la síntesis del compuesto 1.5	38
42	RMN- H^1 del crudo de reacción de la síntesis de la cetona 1.3	39
43	RMN- H^1 de la cetona 1.3 recristalizada	40
44	Producto de la doble condensación	41
45	Esquema general de la síntesis de ésteres saturados	41
46	RMN- H^1 ácido producto de la descarboxilación (crudo de reacción)	44
47	RMN- H^1 éster 2.1 (crudo de reacción)	45
48	Esquema general de ésteres saturados	45
49	Equilibrio ceto-enólico	47
50	RMN- H^1 del crudo de reacción de la hidrólisis del producto de alquilación p -NO ₂	48
51	RMN- H^1 de la purificación del éster 2.2	49
52	Esquema general de la reacción modificada de Wittig	50
53	RMN- H^1 del crudo de reacción para obtener el éster 2.3	52
54	RMN- H^1 de la purificación del éster 2.3	53
55	Producto de alquilación	57
56	Cetona 1.1	58

TABLAS

Tabla	Título	Páginas
1	Precusores y derivados sintetizados	3
2	Ejemplos de reacción y condiciones	20
3	Condiciones de reacción para la alquilación del acetoacetato con carbonato de potasio	28
4	Condiciones de reacción para la alquilación del acetoacetato de etilo con <i>ter</i> -butóxido de sodio	29
5	Condiciones de reacción para la hidrólisis del producto de alquilación	30
6	Condiciones de reacción para la descarboxilación	32
7	Condiciones generales de reacción	34
8	Cetonas sintetizadas	35
9	Condiciones de alquilación	42
10	Condiciones de hidrólisis	43
11	Condiciones de descarboxilación	43
12	Condiciones de esterificación	44
13	Sustituyentes del anillo aromático para los ésteres saturados 2.1 y 2.2	46
14	Productos de la alquilación (R% experimental)	46
15	Ésteres α,β -insaturados	53
16	Productos de condensación	54
17	Cetonas α,β-insaturadas	58-60
18	Productos de alquilación	61
19	Productos de hidrólisis	62
20	Productos de descarboxilación	62-63
21	Productos de esterificación	63
22	Ésteres α,β-insaturados	64-65
23	Derivados de curcumina	66-67 V

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS.....	I
LISTA DE FIGURAS	II
TABLAS.....	V

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ANTECEDENTES.....	4
2.1 Curcumina.....	4
2.1.1 Propiedades fisicoquímicas.....	5
2.1.2 Aplicaciones.....	7
2.1.3 Síntesis de la curcumina	9
2.2 Curcuminoides.....	11
2.3 Síntesis de derivados de curcumina y curcuminoides.....	12

ANTECEDENTES DE LA ETAPA I

2.4 Síntesis de cetonas saturadas	
2.4.1 Métodos para la síntesis de cetonas saturadas.....	13
2.4.2 Método empleado para la síntesis de cetonas saturadas.....	15
2.5 Síntesis de cetonas α,β-insaturadas.....	16
2.5.1 Métodos para la síntesis de cetonas α,β-insaturadas.....	16
2.5.2 Método empleado para la síntesis de cetonas α,β-insaturadas.....	17

ANTECEDENTES DE LA ETAPA II

2.6 Síntesis de ésteres saturados.....	18
---	-----------

2.6.1	Métodos para la síntesis de ésteres saturados.....	18
2.6.2	Método empleado para la síntesis de ésteres saturados.....	19
2.7	Síntesis de ésteres α,β -insaturados.....	22
2.7.1	Métodos para la síntesis de ésteres α,β -insaturados.....	22
2.7.2	Método empleado para la síntesis de α,β - insaturados.....	23
ANTECEDENTES DE LA ETAPA III		
2.8	Condensación de cetonas y ésteres.....	25
2.8.1	Métodos para la condensación de cetonas y ésteres	
2.8.2	Método empleado para la condensación de cetonas y ésteres	
3.	OBJETIVOS.....	26
3.1	Objetivo general	
3.2	Objetivos particulares	
4.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	27
RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE LA ETAPA I		
4.1	Síntesis de cetonas saturadas.....	27
4.2	Síntesis de cetonas α,β -insaturadas.....	34
RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE LA ETAPA II		
4.3	Síntesis de ésteres saturados.....	41
4.4	Síntesis de ésteres α,β -insaturados.....	50

RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE LA ETAPA III

4.5 Síntesis de derivados de curcumina.....	54
--	-----------

5. CONCLUSIONES.....	56
-----------------------------	-----------

6. PARTE EXPERIMENTAL.....	57
-----------------------------------	-----------

PARTE EXPERIMENTAL DE LA ETAPA I

6.1 Síntesis de cetonas saturadas.....	57
---	-----------

6.2 Síntesis de cetonas α,β-insaturadas.....	58
---	-----------

PARTE EXPERIMENTAL DE LA ETAPA II

6.3 Síntesis de ésteres saturados.....	60
---	-----------

6.4 Síntesis de ésteres α,β-insaturados.....	64
---	-----------

PARTE EXPERIMENTAL DE LA ETAPA III

6.5 Síntesis de derivados de curcumina.....	67
--	-----------

BIBLIOGRAFÍA.....	68
--------------------------	-----------

1. INTRODUCCIÓN

La curcumina es un polifenol cuya estructura es semejante a la de los ubiquinoles y otros fenoles que tienen actividad antioxidante y poseen buena absorción dentro del epitelio intestinal. Es un pigmento de color naranja-amarillento presente en alrededor del 5% en las raíces de la planta *Curcuma longa L.* de la familia *Zingiberaceae* mejor conocida como palillo, azafrán indio o de las Indias, o cúrcuma, abundante en países asiáticos, principalmente en la India.

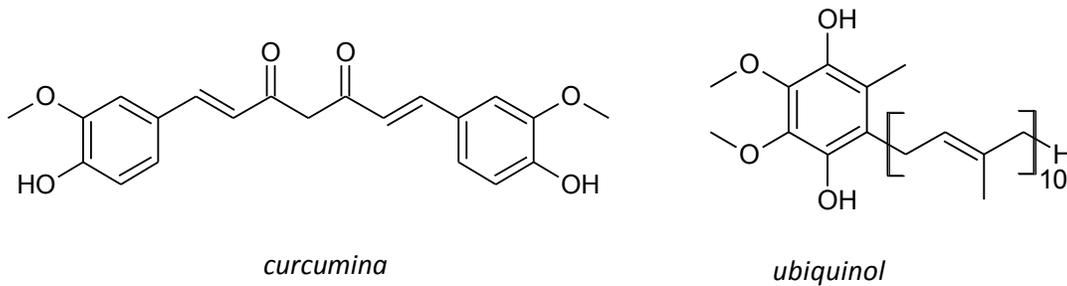


Figura 1. Curcumina y ubiquinol

En esta raíz, es posible encontrar otros compuestos en distintas proporciones, cuya estructura es análoga a la de la curcumina, a estos se les llama curcuminoides.

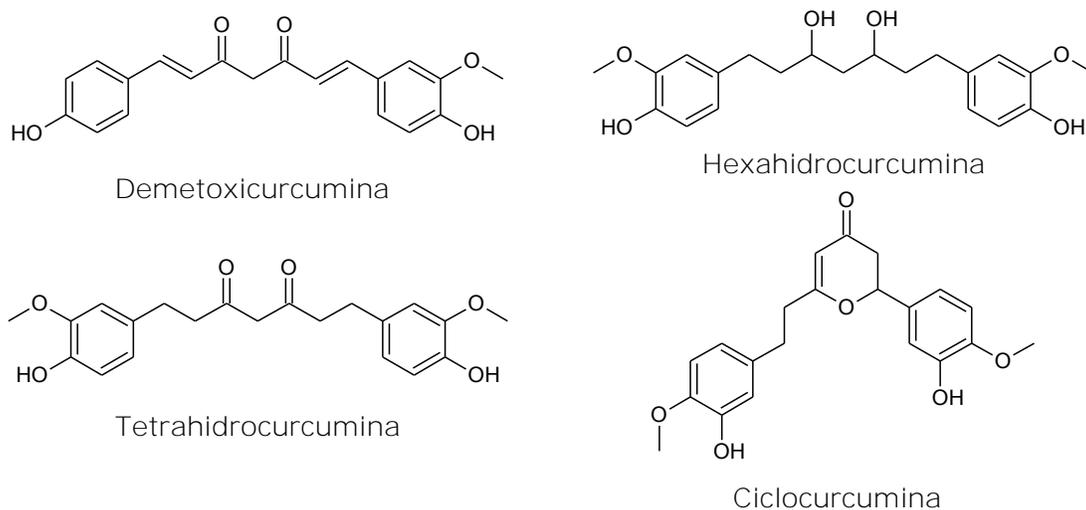


Figura 2. Curcuminoides

Tanto la curcumina como los curcuminoides presentan diversas propiedades que son de sumo interés en particular en el área médica, como la actividad analgésica, antiinflamatoria, antioxidante y anticancerígena, entre otras. Dichas propiedades han capturado la atención en el área de síntesis para desarrollar tanto nuevas rutas sintéticas, como diversos compuestos derivados de estos.

Este trabajo, plantea rutas de síntesis simples y accesibles de curcumina y curcuminoides, la síntesis propuesta consiste de tres etapas. En las primeras dos etapas, se generaron mediante distintas rutas dos tipos de precursores: ésteres y cetonas, los cuales se condensan en la etapa III para generar los distintos compuestos de interés.

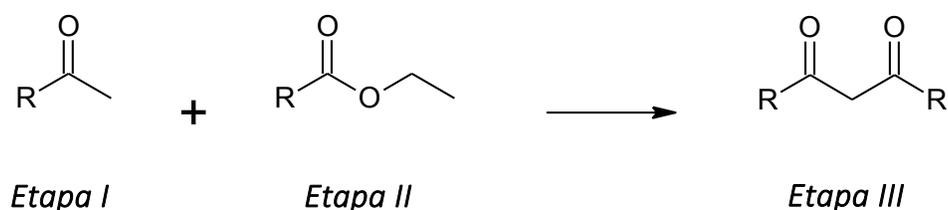


Figura 3. Esquema general de ruta de síntesis

En la etapa I se sintetizó una cetona saturada y seis cetonas insaturadas. En la etapa II se sintetizaron dos ésteres saturados y cuatro insaturados. Para la etapa III se hicieron distintas combinaciones de ésteres y cetonas formando cuatro nuevos derivados asimétricos de la curcumina. Los productos que fueron sintetizados y caracterizados mediante RMN-¹H son:

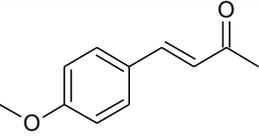
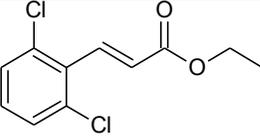
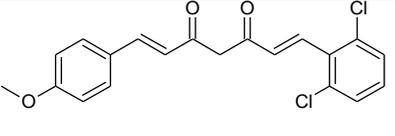
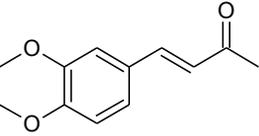
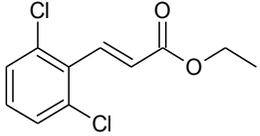
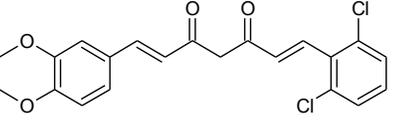
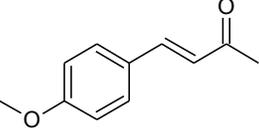
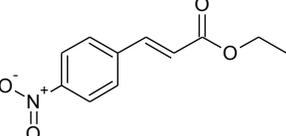
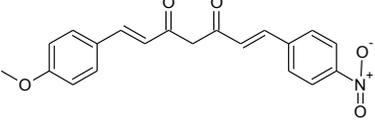
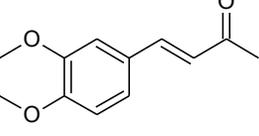
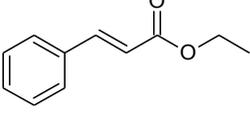
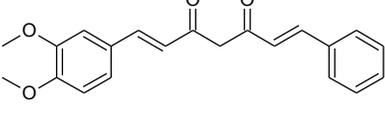
Cetona	Éster	Producto
		
		
		
		

Tabla 1. Precursores y derivados sintetizados

2. ANTECEDENTES

2.1 Curcumina

La planta *Curcuma longa L.* de la *familia Zingiberaceae* mejor conocida como palillo, azafrán indio o de las Indias y cúrcuma posee rizomas gruesos y ramificados, comúnmente de rama corta; es de gran importancia en países asiáticos, particularmente en la India, donde se producen aproximadamente 900 000 toneladas por año.



Figura 4. Curcuma longa L.

Algunos de los componentes de la raíz de la cúrcuma son: carbohidratos (4.7%-8.2%), aceites esenciales (2.4%-4%), ácidos grasos (1.7-3.3%), polipéptidos (0.1%) y curcuminoides incluida la curcumina entre un 2% y 5%.¹

1. Mesa, M. D.; *Ars Pharmaceutica*, **2000**, 41 (3), 307-321.

2.1.1 Propiedades fisicoquímicas

La curcumina es un compuesto fenólico cuya estructura es parecida a la de los ubiquinoles, su estructura (bis- α,β - insaturado β -dicetona de dos unidades de ácido ferúlico conectado a través de un grupo metileno) dota a esta sustancia de diversas propiedades como la sensibilidad frente a diferentes pH. Se sabe que a pH básico la curcumina es inestable, mientras que a pH de estómago e intestino (1-2 y 6.5 respectivamente) es estable. Su naturaleza lipofílica permite su rápida absorción gastrointestinal. Esta sustancia, es de color amarillo o naranja, se extrae de las raíces de la planta utilizando alcohol, es insoluble en éter y agua.

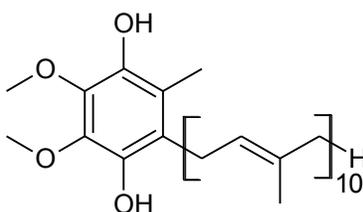


Figura 5. Ubiquinol

En cuanto a la degradación que sufre la curcumina en presencia de distintos valores de pH, las reacciones proceden acorde con una cinética de primer orden. La degradación rápida se observa en un rango de pH de entre 8.2 y 8.5 y el máximo de degradación se alcanza a pH alrededor de 10.2. Los productos de degradación son principalmente *trans*-6-(4'-hidroxi-3'-metoxifenil)-2,4-dioxo-5-hexanal y en menor cantidad vainillina, ácido ferúlico y 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil) but-3-en-2-ona (ferulometano).²

2. Alok Vyas, P. Dandawate, Subhash P., Aamir A., *Curr Pharm Des.*, **2013**; 19(11): 2047–2069.

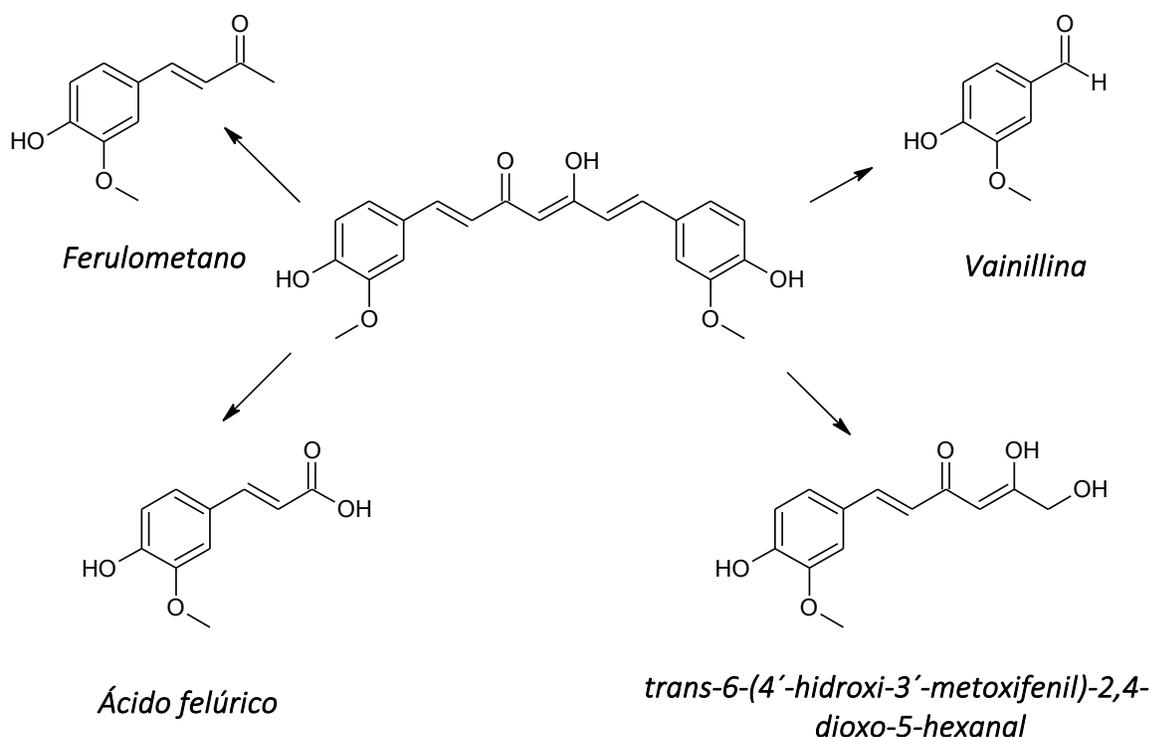


Figura 6. Productos de la degradación de la curcumina. (0.1M buffer de fosfato, pH 7.2, 37°C)²

La presencia del equilibrio tautomérico ceto-enólico es una característica muy importante dentro de la reactividad de esta sustancia. La forma predominante en este equilibrio dependerá del pH y de la polaridad del disolvente en el que se encuentre. En presencia de disolventes no polares existe en forma de dicetona y en disolventes polares como enol. En cuanto al pH, en medios ácidos y neutros se encuentra como dicetona, mientras que a pH alrededor de 8 se encuentra como enol.³

3. Goel A., Kunnumakkara A. B. y Aggarwal B. B., **2008**, *Biochemistry Pharmacology*, 75: 787-809.

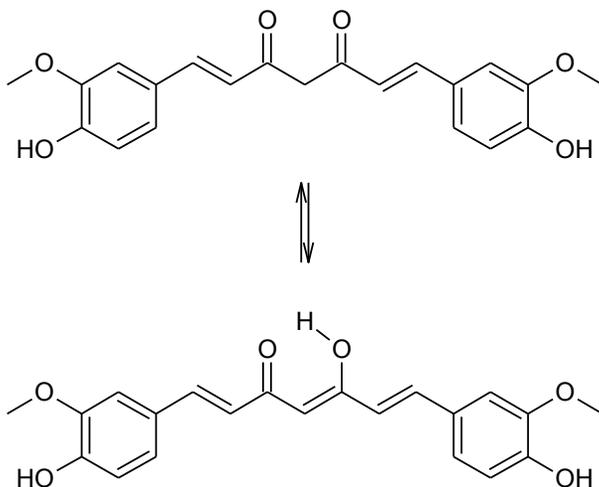


Figura 7. Equilibrio tautomérico (ceto-enólico) de la curcumina

2.1.2 Aplicaciones

Son diversos los usos de la curcumina, por ejemplo, es utilizado como colorante, como condimento de la comida típica hindú y por su cambio de coloración frente a medios ácidos y básicos es usado en análisis espectrofotométricos.

Las propiedades de la cúrcuma y por ende del principio activo la curcumina, fueron acuñadas durante generaciones en la medicina tradicional asiática, el enfoque de estas propiedades radicó en los tratamientos de alteraciones inflamatorias, como la artritis, colitis y hepatitis.⁴ En la actualidad, se han descubierto muchas más propiedades medicinales, como su potencial antibacteriano, antifúngico y antiparasitario, antiinflamatorio, antioxidante y anticancerígeno, también se han hecho investigaciones sobre el efecto en los tratamientos de enfermedades como el Alzheimer, la fibrosis y el VIH, obteniendo resultados prometedores.

El interés particular del área farmacéutica por esta sustancia radica en que además de sus múltiples bondades posee baja toxicidad. Se ha demostrado que la ingesta de hasta 8 g al día no muestra efectos secundarios ⁽¹⁰⁻¹²⁾, por lo cual, la curcumina y sus análogos tienen al área síntesis enfocada en trabajar para desarrollar nuevas formas de obtener esta familia de sustancias.

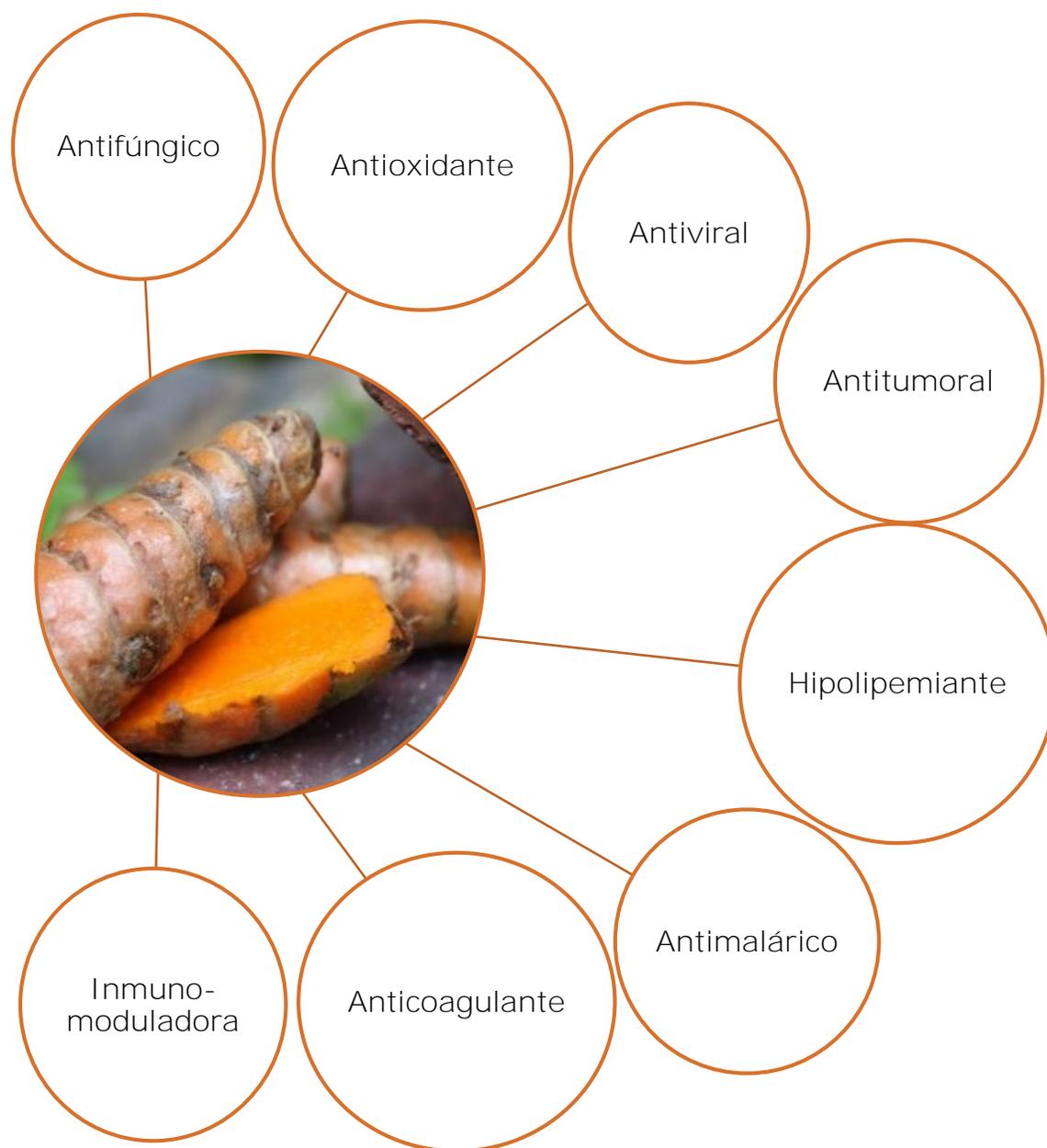


Figura 8. Propiedades de la curcumina ⁽⁴⁻¹²⁾

4. Wing-Hin Lee¹, Ching-Yee Loo, Mary Bebawy, *Current Neuropharmacology*, **2013**, *11*, 338-378.
5. Yali Zhang, Chengguang Zhao, Wenfei He, Drug Design, Development and Therapy **2014**, *8*,373-382.
6. Zoran M. Marković¹, Jovana R. Prekodravac¹, Dragana D. Tošić¹J, *Serb. Chem. Soc.*, **2015**, *80* (1), 63-72.
7. Ferrari E, Pignedoli F, *J Med Chem*, **2011**, *54*, 8066-8077.
8. Fujisawa S, Atsumi T, *Anticancer Res*, **2004**, *24*,563-569.
9. Girija CR, Karunakar P, Poojari CS., *J Proteom Bioinform*, **2010**, *3*,200-203.
10. Corson T., Crews M. C., *Cell*, **2007**, *130*,769-774.
11. Bravani Shankar TN, Shantha NV, *Indiana J Exp Biol*, **1980**; *18*, 73-75.
12. Ammon HPT, Safayhi H, Mark T, Sabieraj J., *J Ethnopharmacol*, **1993**, *38*, 113-119.

2.1.3 Síntesis de la curcumina

Por vez primera, Lampe y colaboradores sintetizaron curcumina. La síntesis que propuso, es una síntesis de cinco pasos que partía de acetoacetato de etilo y cloruro de ferulocarbometoxi. La síntesis consiste en una condensación cuyo producto se saponifica y descarboxila, dicho producto se hace reaccionar de nuevo con el cloruro de ácido empleado al inicio de la síntesis. El producto de esa condensación se acidifica y calienta obteniendo la curcumina.^{13, 14}

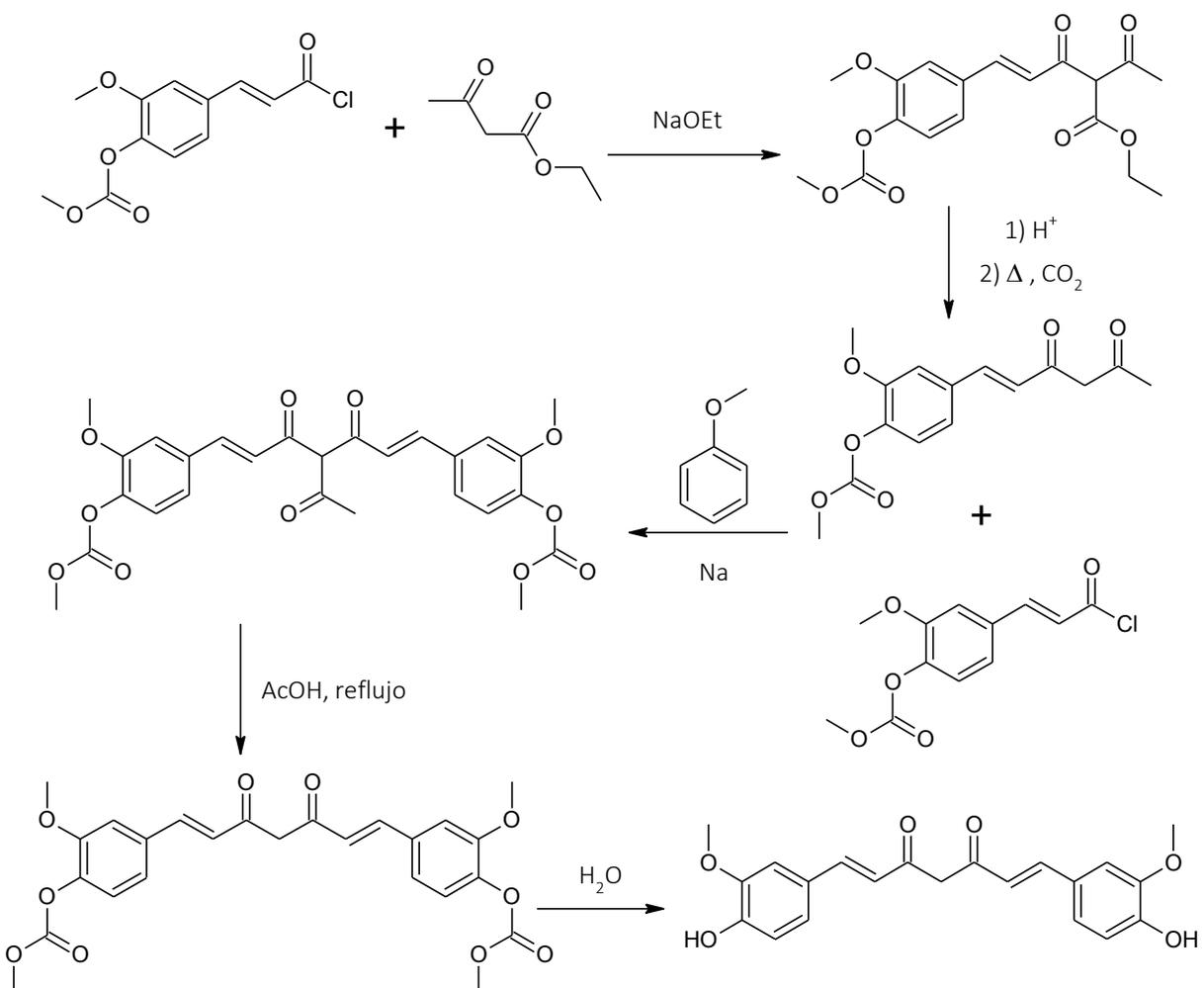


Figura 9. Esquema de la primera síntesis de curcumina

13. Milobedeska, J.; Kostanecki, V.; Lampe, V; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 2163.

14. Lampe, V.; Milobedeska, J; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1913**, *46*, 2235.

Para 1937, se expone una nueva técnica en la cual se hace reaccionar acetilacetona con dos equivalentes de vainillina en presencia de trióxido de boro. A pesar de la relativa facilidad de la técnica que implica sólo un paso, el rendimiento de la reacción está al rededor del 10% y el producto monosustituido como mayoritario.¹⁵

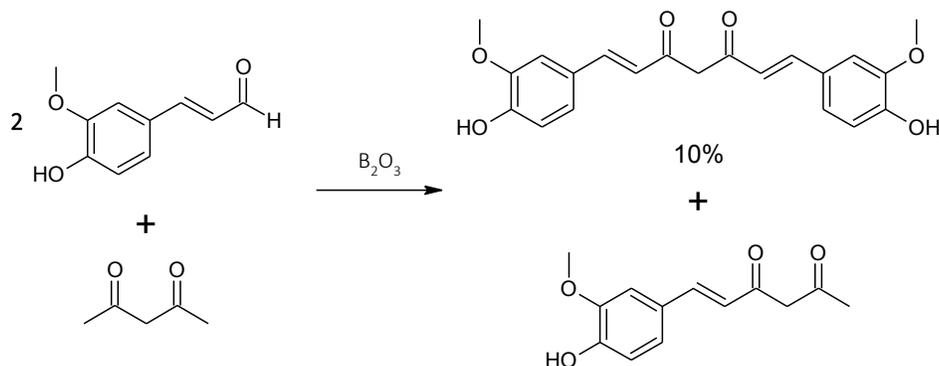


Figura 10. Segundo método de síntesis de curcumina con trióxido de boro

Pabon en 1964, desarrolló un método cuyo rendimiento se incrementó al 80%, utilizando boratos y *n*-butilamina. Esta síntesis se enfoca únicamente a la producción de derivados simétricos.

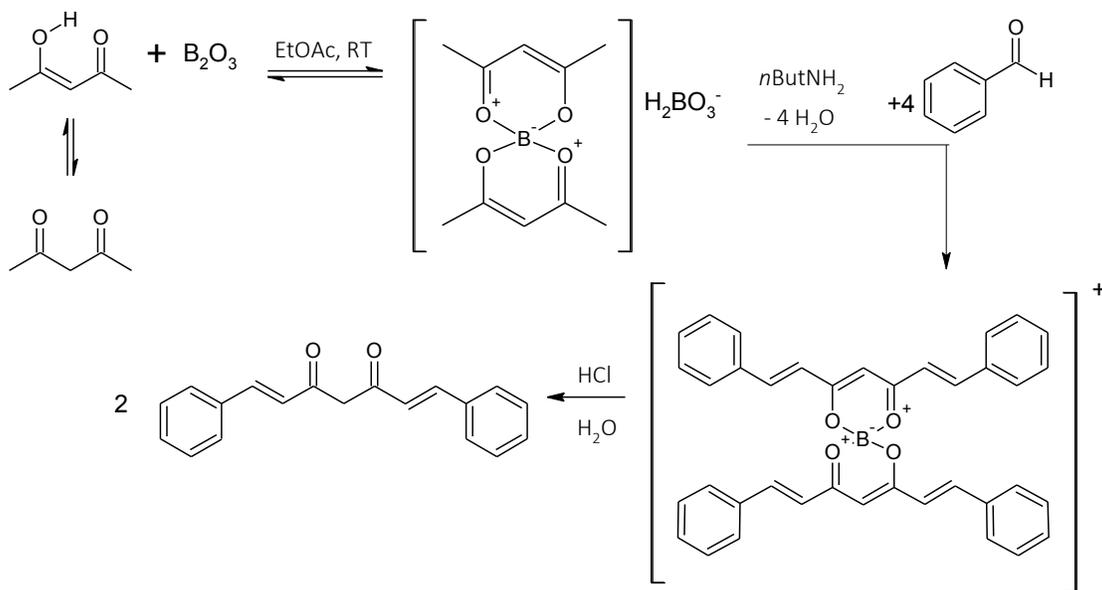


Figura 11. Ejemplo de la síntesis de Pabon

15. Pavolini, T.; *Riv. Ital. Essenze, Profumi Piante Off.* **1937**, *19*, 167.

16. Pabon, H. J. J.; *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1964**, *83*, 379.

2.2 Curcuminoides

Además de la curcumina, el extracto de la cúrcuma contiene algunos otros fitoquímicos que forman parte en una proporción de 2% hasta 5% del peso seco, estos tales como: la demetoxicurcumina, bisdemetoxicurcumina, zingibereno, curcumenol, curcumol, eugenol, tetrahidrocurcumina, entre otros. A este conjunto de compuestos se les llama curcuminoides.

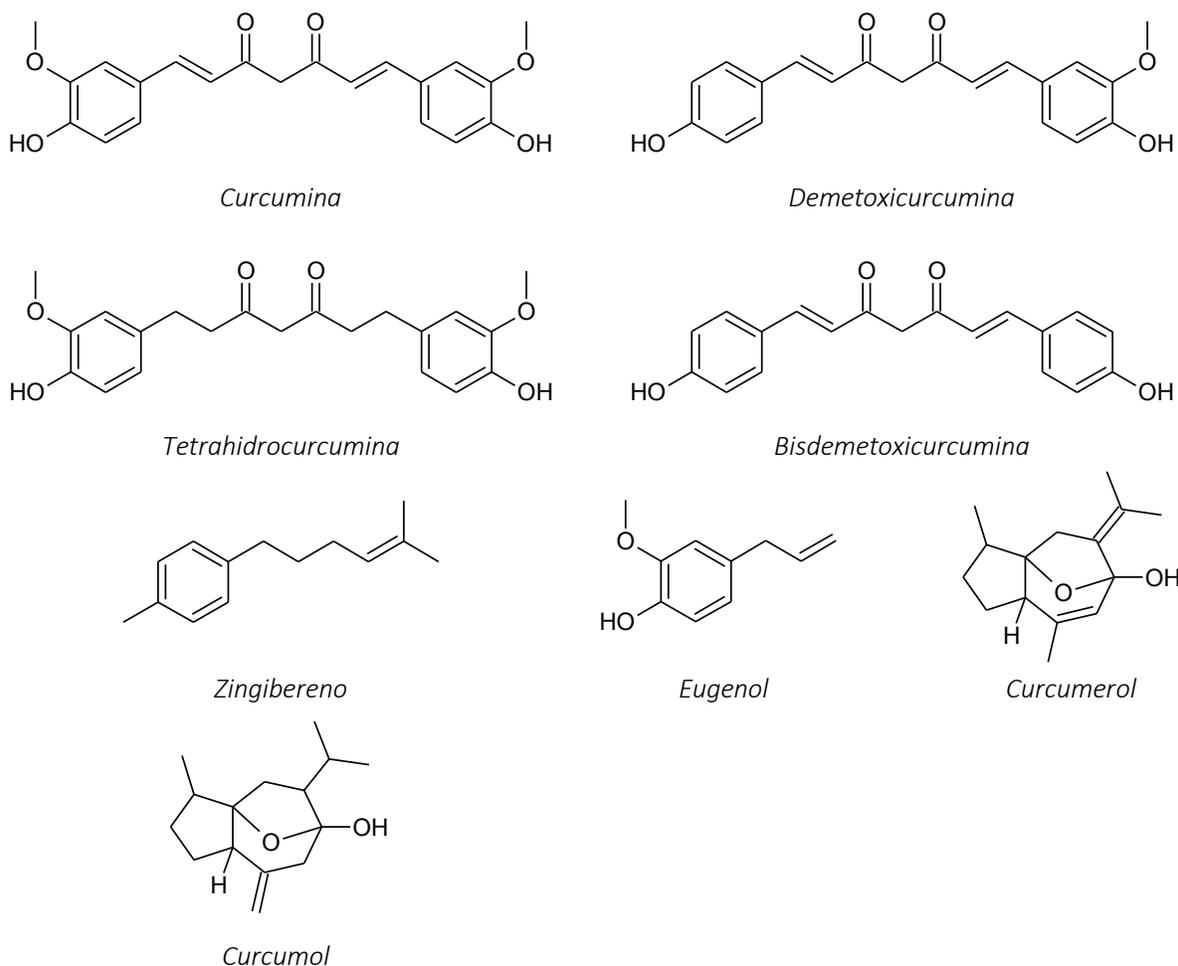


Figura 12. Curcuminoides 2

Al igual que a la curcumina a estos compuestos se les ha encontrado diversas aplicaciones, en particular en el ámbito médico lo que es de gran interés sintético.

17. Yadav D, Yadav SK, Khar RK, Mujeeb M, Akhtar, *J Green Pharm* **2013**; 7, 5-9.

18. V.A. Parthasarathy, B. Chempakam and T.J. Zachariah, *Chemistry of Spices*, **2008**, 97-106.

2.3 Síntesis de derivados de la curcumina y curcuminoides

Al conocerse los centros de reactividad de la curcumina, el área sintética ha emprendido una carrera por fabricar más compuestos cuya estructura sea similar, en busca de mejorar las propiedades ya encontradas o generar un compuesto con nuevas propiedades que sean aprovechables.

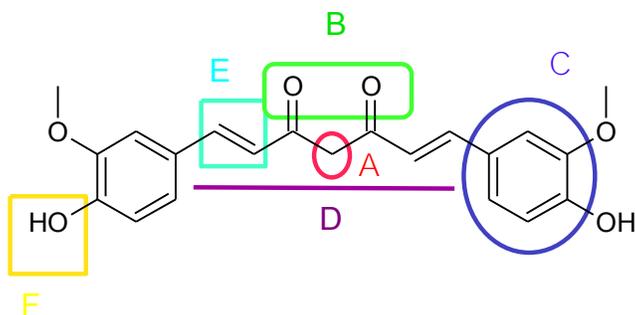


Figura 13. Centros de reactividad de la curcumina

Algunas de las reacciones con las que se ha modificado la estructura base son:

- A. Alquilación del C2 del sistema 1,3- dicarbonílico, utilizando la acidez de los protones de ese carbono otorgada por la vecindad con los carbonilos.
- B. Ciclación heteroatómica, usando el sistema 1,3-dicarbonílico.
- C. Sustitución de grupos aromáticos.
- D. Incremento y reducción del número de carbonos de la cadena central.
- E. Reducción y oxidación de los sistemas insaturados.
- F. Glucosilación del grupo -OH del anillo aromático.

Todas estas reacciones han dado como producto una gran cantidad de compuestos que prometen ser de utilidad, cuyos estudios sobre sus actividades son alentadores.^(4-12,17,18)

ANTECEDENTES DE LA ETAPA I

2.4 Síntesis de cetonas saturadas

2.4.1 Métodos para la síntesis de cetonas saturadas

A. Oxidación de alcoholes secundarios

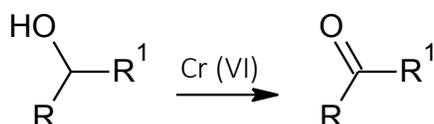


Figura 14. Esquema general de la síntesis de cetonas mediante la oxidación de alcoholes secundarios

Esta reacción permite usar una amplia variedad de agentes oxidantes, se pueden usar el PDC (dicromato de piridinio) o el PCC (clorocromato de piridinio), tanto como agentes basados en el cromo (VI).

En particular para los agentes oxidantes basados en el cromo (VI), hay una primera etapa que es la conversión del oxidante en ácido crómico, esta se lleva a cabo en disolución acuosa y como en general los compuestos orgánicos no son solubles en agua, se agrega un segundo disolvente inerte. Esta reacción se lleva a cabo generalmente con buenos rendimientos (al rededor del 90%).

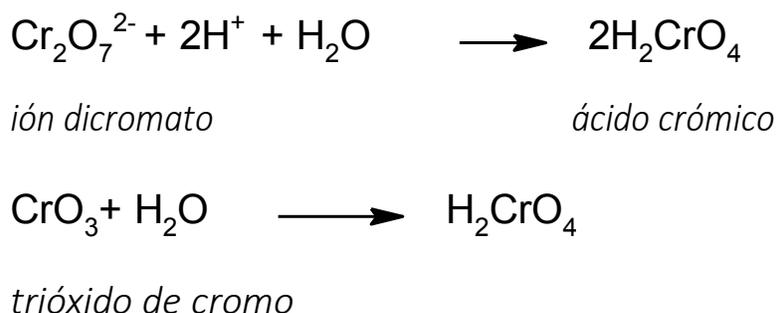


Figura 15. Conversi3n del oxidante en 3cido cr3mico

B. Acilación de Friedel-Crafts de compuestos aromáticos

Mediante la reacción de anillos aromáticos y cloruros o anhídridos de ácido carboxílico, es posible obtener metilcetonas aromáticas.

Esta es una reacción de sustitución aromática electrófila donde se generan iones acilo que reaccionan con el anillo, se lleva a cabo con rendimientos de cerca del 90%.

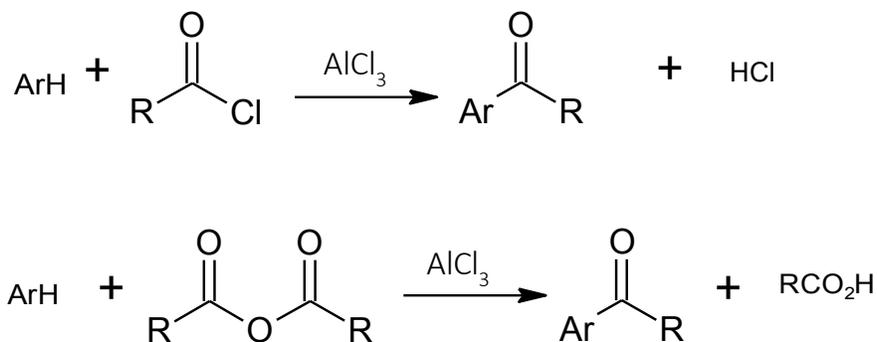


Figura 16. Esquema general de la acilación de Friedel-Crafts con cloruro y anhídrido de ácido carboxílico

C. Hidratación de alquinos

Los alquinos reaccionan con ácido sulfúrico acuoso en presencia de un catalizador de mercurio, formando como intermediario un enol a través de una adición Markovnikov de agua al triple enlace. La reacción se lleva a cabo con rendimientos de alrededor del 90%.

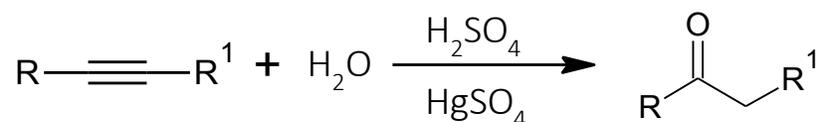


Figura 17. Esquema general de la reacción de hidratación de alquinos

2.4.2 Método empleado para la síntesis de cetonas saturadas

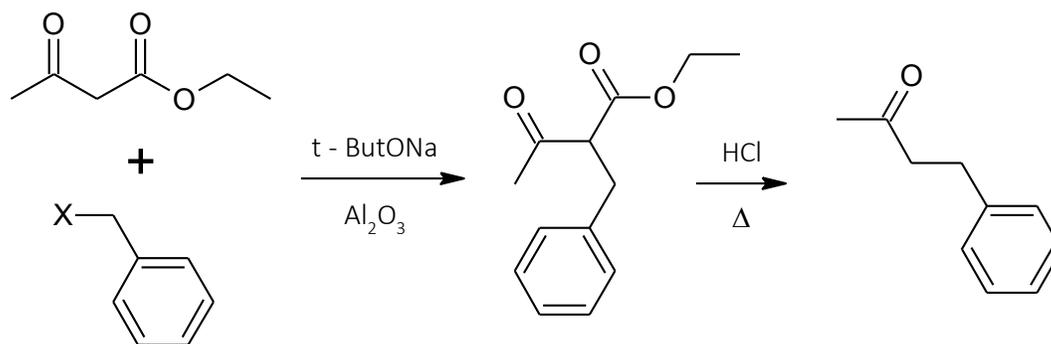


Figura 18. Esquema general de la síntesis de cetonas saturadas

La síntesis de cetonas saturadas se realizó tomando en cuenta distintas técnicas descritas en la literatura conformando una técnica descrita a continuación: En la primera parte, se alquila acetoacetato de etilo con bromuro de bencilo, usando como base el *ter*-butóxido de sodio que se genera a partir de *ter*-butanol y sodio metálico; una vez formada la base, se impregna en alúmina y el alcohol sobrante se evapora. Esta reacción se lleva a cabo en condiciones anhidras obteniéndose el producto de alquilación con rendimientos de alrededor del 90%.²⁰ Al producto de alquilación se le efectúa una descarboxilación usando HCl (9M) con calentamiento, se obtiene la cetona saturada con un rendimiento de alrededor del 90%.²¹

20. Brindaban C. R., *J. Org. Soc.*, **1992**, 365-367

21. *J.Org.Chem*, **2006**, 71, 1037

2.5 Síntesis de cetonas α,β -insaturadas

2.5.1 Métodos para la síntesis de cetonas α,β -insaturadas

A. Deshidratación de los productos aldólicos

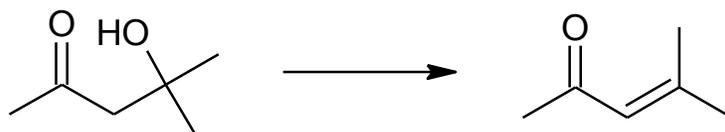


Figura 19. Ejemplo de síntesis de cetonas α,β -insaturadas mediante la deshidratación de un aldol

Los aldoles son productos que se obtienen mediante condensaciones aldólicas entre cetonas, al aplicar calor a estos productos en medios ácidos o básicos es posible obtener una cetona α,β -insaturada. La reacción sigue un mecanismo de eliminación E2.

B. Reacción de Blaise-Maire

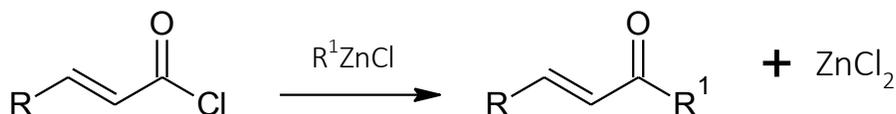


Figura 20. Esquema general de la reacción de síntesis de cetonas α,β -insaturadas tipo Blaise/ Blaise-Maire

Una variante de la reacción de Blaise* para la síntesis de β -cetoésteres es la reacción de Blaise-Maire, esta reacción emplea cloruros de ácido α,β -insaturados para obtener la cetona α,β -insaturada en presencia de ácido sulfúrico.²²

***Reacción de Blaise:** adición de un compuesto organometálico, generado *in situ* mediante la reacción entre el zinc con un α -bromoéster, a la instauración de un nitrilo.

22. Blaise, E. E.; Maire, M. *Compt. Rend.* **1907**, *145*, 73.

2.5.2 Método empleado para la síntesis de cetonas α,β -insaturadas

- Condensación de Claisen-Schmidt

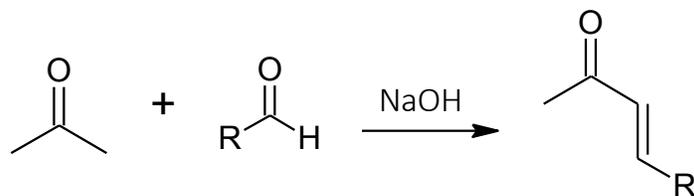


Figura 21. Esquema general de la reacción de síntesis de cetonas α,β -insaturadas

Se ha empleado un método de síntesis que consiste en la reacción de condensación entre la acetona y distintos aldehídos a temperatura ambiente, utilizando como base hidróxido de sodio al 10%. Este método de síntesis reporta rendimientos de entre el 80% y 90%.²³

En particular, cabe mencionar que las reacciones de este tipo con aldehídos aromáticos varían en rendimiento dependiendo del tipo de sustituyente que tenga el anillo aromático. Para sustituyentes electro-donadores se obtiene además de la cetona α,β -insaturada, un porcentaje de producto que no se deshidrata.

23. W. Gladkowski et.al. *Tetrahedron* 69. **2013**, 10419.

ANTECEDENTES DE LA ETAPA II

2.6 Síntesis de ésteres saturados

2.6.1 Métodos para la síntesis de ésteres saturados

A. Alcoholólisis de cloruros de ácido

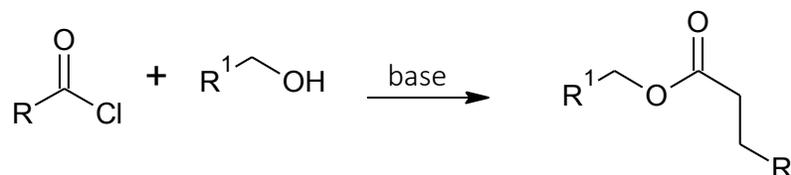


Figura 22. Esquema general de la reacción de síntesis de ésteres saturados

Los cloruros de ácido reaccionan con alcoholes para producir ésteres, el proceso que sigue esta reacción es análogo al que ocurre con el agua para producir ácidos. Es uno de los métodos más comunes, se realiza por lo general en presencia de piridina o hidróxido de sodio para neutralizar el ácido clorhídrico que se forma.

B. A partir de anhídridos

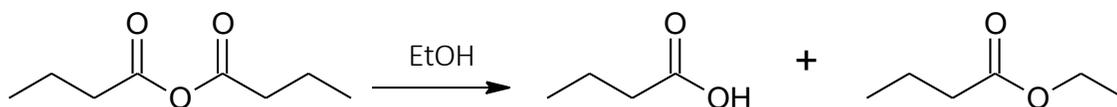


Figura 23. Ejemplo de síntesis de ésteres saturados a partir de anhídridos de ácidos

La reacción de anhídridos de ácido con alcoholes da como producto ésteres, durante el proceso se libera un equivalente del ácido carboxílico, el cual al no ser el producto de interés se elimina mediante un lavado básico.

2.6.2 Método empleado para la síntesis de ésteres saturados

En este trabajo se ha conseguido plantear una síntesis de cuatro pasos para ésteres saturados, empleando la fusión de un par técnicas que a continuación se detallan.

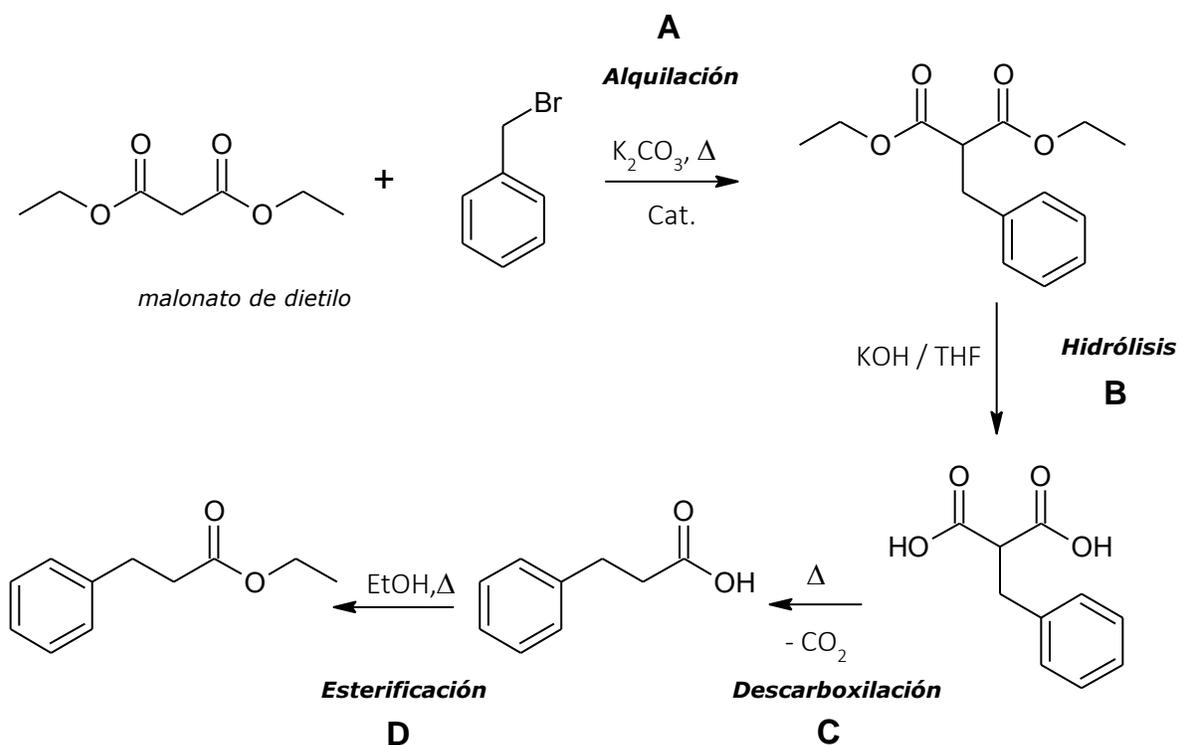


Figura 24. Esquema general del método usado para sintetizar ésteres saturados

A. Alquilación de malonato de dietilo

En 1978, un grupo polaco del Instituto de Química Orgánica y Tecnología planteó un método de síntesis para obtener compuestos alquilados a partir de especies con grupos electroattractores como especies con sistemas de carbonilos y grupos ciano, añadiendo halogenuros de acilo, arilo o alquilo, una base (K_2CO_3 o Na_2CO_3) y un catalizador (sales de tetraalquilamonio).

Estas reacciones se lleva a cabo en dos fases (líquido-sólido), y se genera una base más fuerte para la alquilación (carbanión). Este grupo de trabajo reporta una variedad de agentes alquilantes, catalizadores y especies con grupos electroattractores para alquilar, lo ejemplifica la flexibilidad de la técnica para obtener distintos productos.²⁵

Materias primas	Relación molar	Base y catalizador	Condiciones de reacción	Producto	R%
Malonato de dietilo Bromuro de butilo	1:1	K ₂ CO ₃ TBAB	110 °C 1h	Malonato <i>n</i> -butil de dietilo	93
Cianoacetato de metilo Cloruro de bencilo	1:2	Na ₂ CO ₃ TBAB	90 °C 3h	Metil dibencil cianoacetato	94

Tabla 2. Ejemplos de reacción y condiciones

B. Hidrólisis del producto de alquilación

Es posible hidrolizar ésteres con la ayuda de la catálisis básica o ácida. En medio básico, el ácido producido se convierte en su base conjugada y esta reacción secundaria desplaza completamente el equilibrio hacia productos, generando una sal alcalina del éster.²⁶

C. Descarboxilación de diácido

Los ácidos que tienen un carbonilo en la posición β son bastante inestables lo permite que al ser calentados desprendan CO₂ gracias a la transferencia del hidrógeno.

25. H. Dupont, **1974**, *J. Org. Chem.*, 39 (22), 3271-3274.

26. K.A. Connors, *Ed. Reverté, S. A.*, **1981**, 548.

D. Esterificación. Esterificación de Fisher.

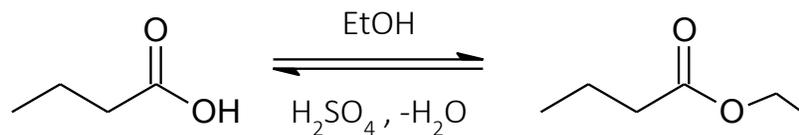


Figura 25. Ejemplo de la esterificación para obtener ésteres saturados

Una vez que se obtiene el ácido proveniente de la descarboxilación del diácido, se hace reaccionar con un exceso de alcohol y ácido catalítico.

Esta reacción es un equilibrio que puede desplazarse hacia productos al retirar el agua del seno de la reacción. Para ello se coloca una trampa de Dean-Stark en combinación con el refrigerante y se pone a reflujo la reacción añadiendo un poco de disolvente que forme un azeótropo con el agua, como el THF (agua-THF 63.4°C), se busca que dicha mezcla tenga un punto de ebullición menor al del alcohol que se utilizara para la esterificación, para que de este modo se pueda separar el agua de la reacción.²⁷

27. J. Martínez Lara, *Chemical Engineering International Symposium*. **2007**, 194-199.

2.7 Síntesis de ésteres α,β -insaturados

2.7.1 Métodos para la síntesis de ésteres α,β -insaturados

A. Reacción de Reformatsky

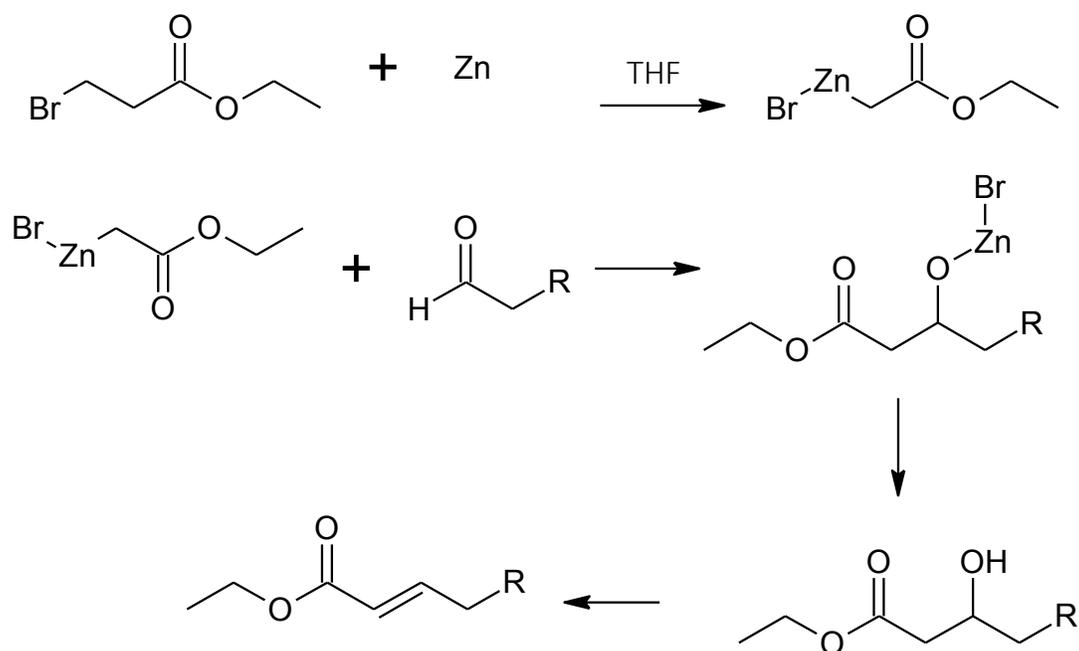


Figura 26. Esquema general de la reacción de Reformatsky

Esta reacción consta de dos pasos, en el primero se genera una especie organometálica a partir de la reacción entre un metal y bromoacetato de etilo, dicha especie en el segundo paso reacciona con el aldehído, dando como producto el **alcóxido correspondiente**, al ser tratado con ácido permite obtener el β -hidroxiéster del cual, mediante deshidratación es posible obtener ésteres α,β -insaturados.

2.7.2 Método empleado para la síntesis de ésteres α,β -insaturados

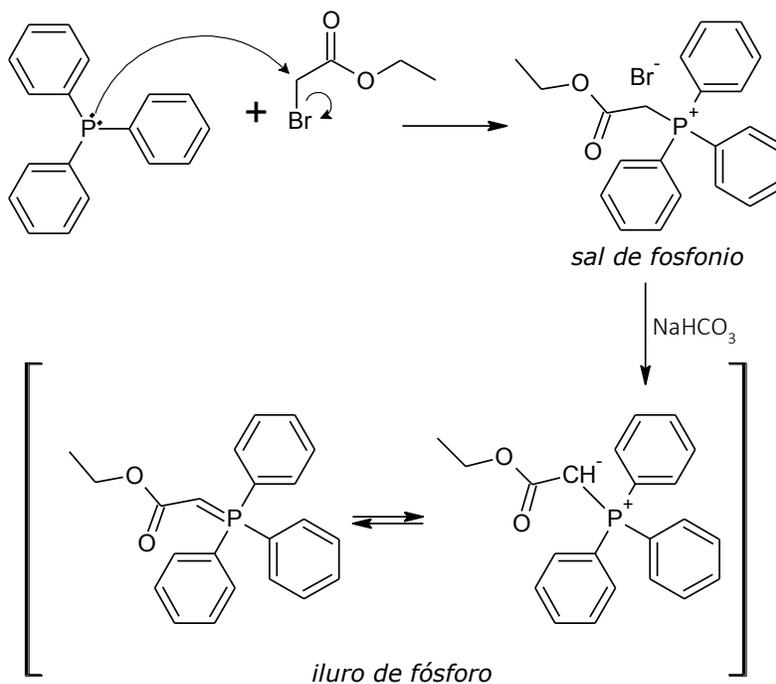
- Reacción de Wittig modificada

Para esta reacción es necesaria la formación de un iluro, este se obtiene a partir de la reacción entre la trifenilfosfina (Ph_3P) y el bromo acetato de etilo, seguida de la reacción de la sal de fosfonio con una base. Esta última reacción genera un carbanión que reacciona con el aldehído formando el compuesto de interés. *Ver figura 27.*

Durante muchos años se han explorado condiciones alternativas para esta reacción, con el fin de mejorar los rendimientos y la regioselectividad. Se ha demostrado que el agua es un buen medio para la reacción, a pesar de la baja solubilidad de los reactivos da rendimientos entre el 80% y 98%, los rendimientos se incrementan entre más hidrófobas sean las especies de partida. En cuanto a la regioselectividad, la relación entre los isómeros E/Z depende de la naturaleza de los sustituyentes aromáticos y su posición en el anillo aromático.²⁸

28. Amer E.B. *J. Org. Chem.*, **2007**, 72 (14), 5244–5259.

Formación del iluro



Reacción de formación de éster

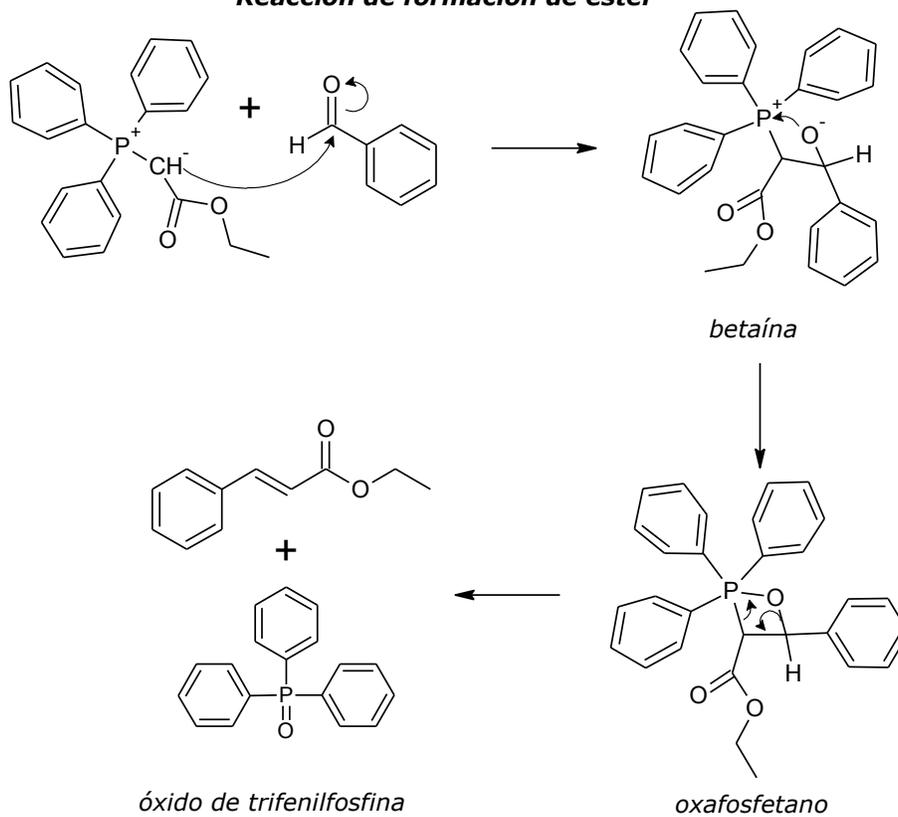


Figura 27. Ejemplo de la reacción de Wittig

ANTECEDENTES DE LA ETAPA III

2.8 Condensación de cetonas y ésteres

2.8.1 Métodos para la condensación de cetonas y ésteres

En general, los métodos para la condensación de ésteres y cetonas se basan en la extracción de uno de los protones terminales de la acetona mediante el uso de una base para generar un anión que posteriormente reacciona con el carbonilo del éster. Hay una amplia variedad de bases que pueden ser empleadas en estas reacciones. Ejemplo de ello es la base LDA (Diisopropilamida de litio), ésta comúnmente se genera *in situ* tratando una solución de diisopropilamina en THF con *n*-butilitio a -78°C . La base formada es una base fuerte y por tanto muy reactiva, lo que hace delicado su uso.²⁹

2.8.2 Métodos empleado para la condensación de cetonas y ésteres

- Condensación mixta de Claisen

Las condensaciones entre un éster y una cetona generan compuestos 1,3-dicarbonílicos. Estas reacciones proceden por un mecanismo que comienza con la formación de enolatos de las cetonas que en un siguiente paso, reaccionan con el carbonilo del éster.

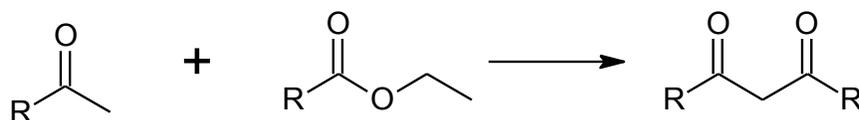


Figura 28. Esquema general de la condensación mixta de Claisen

29. Smith, A. P; **2004**. *Org. Synth*, (10), 107.

30. Carey, F. A.; **1999**. Mc Graw Hill.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

- Plantear una ruta de síntesis para curcumina y análogos y sintetizar dichos compuestos.

3.2 Objetivos particulares

- Obtener, purificar y caracterizar los precursores de las etapas I y II.
- Sintetizar, purificar y caracterizar los análogos de la curcumina. (Etapa III)
- En la manera de lo posible, hacer eficiente la ruta de síntesis.

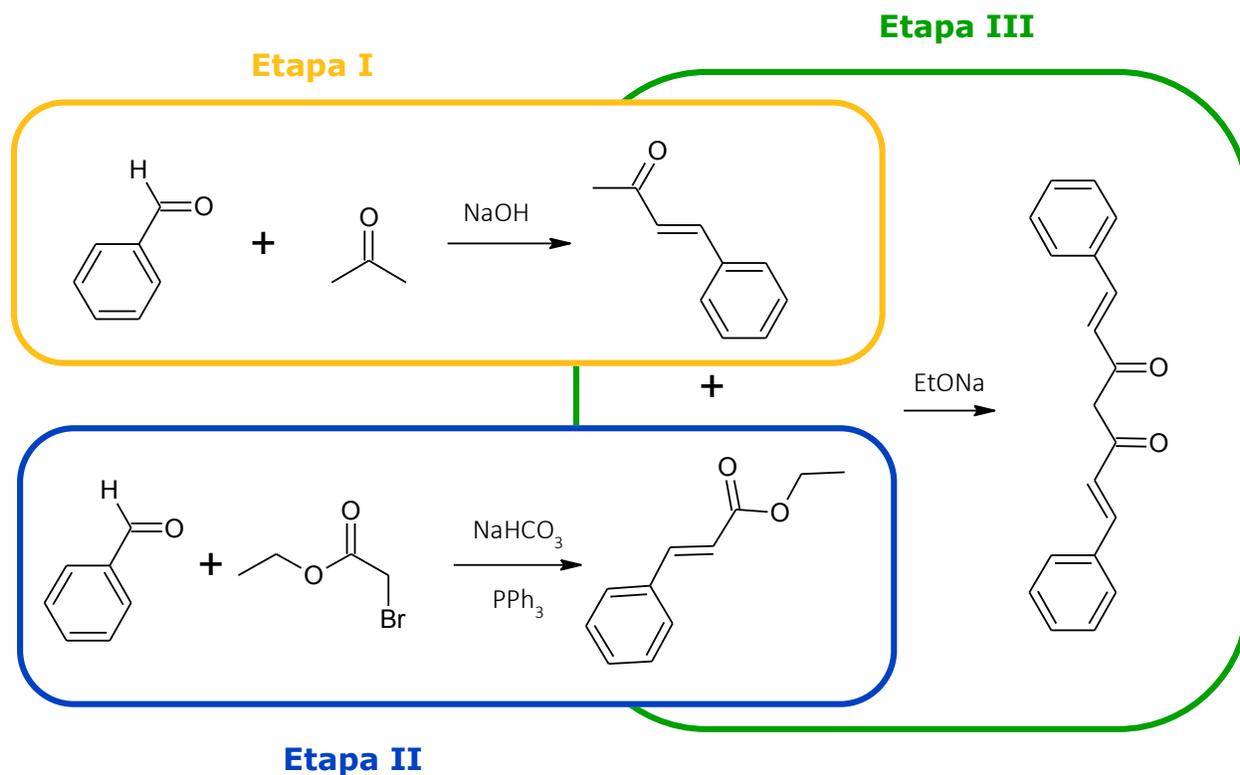


Figura 29. Esquema general de la ruta de síntesis

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE LA ETAPA I

4.1 Síntesis de cetonas saturadas

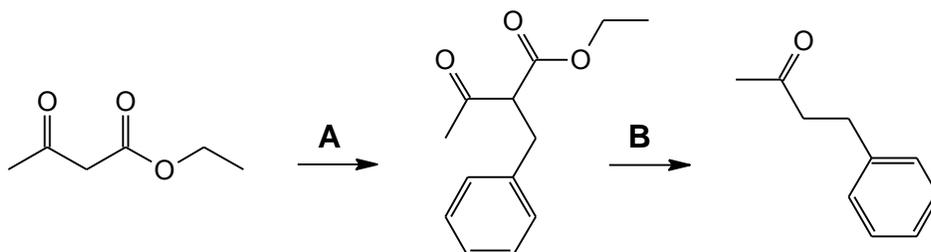


Figura 30. Esquema general de la síntesis de cetonas saturadas

Donde: **A.** Reacción de alquilación de acetoacetato de etilo (A.1. Método uno de alquilación, A.2. Método dos de alquilación). **B.** Hidrólisis/descarboxilación del producto de alquilación.

A. Alquilación de acetoacetato de etilo

Para la alquilación se probaron dos metodologías que a continuación se detallan.

A.1 Método de alquilación I

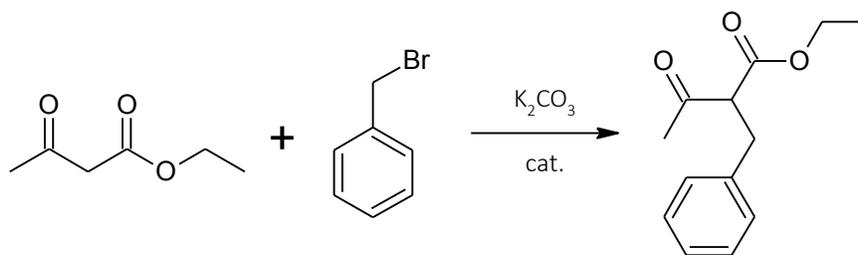


Figura 31. Método de alquilación del acetoacetato de etilo con carbonato de potasio

Reacción	Catalizador	t (hrs)	T (°C)	R%
1	TBAB (1:100)	3	90	24
1.1	TBAB (1:100)	21	90	50
2	BTAC (1:100)	18	100	27

Tabla 3. Condiciones de reacción para la alquilación del acetoacetato con carbonato de potasio

Donde: TBAB: Bromuro de tetra n-butilamonio BTAC: Cloruro de benciltrimetilamonio. (1:100 respecto al malonato de dietilo). En todas las reacciones se utilizó K₂CO₃ como base, con una relación (1:1:1) entre el malonato de dietilo, el bromuro de bencilo y la base. R% mediante RMN-H¹.

Se efectuaron dos pruebas con distintos catalizadores. En la prueba 1- 1.1 se tomó una primera alícuota a las 3 horas de reacción, al analizarse con RMN-H¹ se observó la formación del producto, sin embargo, también se forman varios subproductos como la dialquilación (7%) y aún tiene materia prima. Se continuó la reacción 1 hasta alcanzar las 21 horas de reacción (reacción 1.1), mediante la misma técnica de análisis, se apreció el incremento de la formación del producto pero también el de los subproductos (dialquilación 38%), sin que la materia prima se acabara completamente.

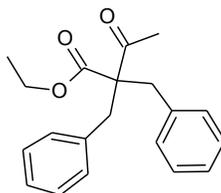


Figura 32. Subproducto dialquilado

Las condiciones de la prueba 2 no favorecen el producto deseado, el subproducto de dialquilación se encuentra en una relación de (1:1) respecto al producto consumiéndose así toda la materia prima. Bajo estas condiciones se hace evidente la aparición del producto de la descarboxilación del compuesto monoalquilado (7%).

Todas las pruebas de alquilación dieron como resultado una mezcla compleja de subproductos, entre ellos la dialquilación del acetoacetato de etilo y la descarboxilación del compuesto monoalquilado, esto hizo difícil la purificación y debido a que los rendimientos no fueron esperanzadores se optó por cambiar de técnica. (Método de alquilación II)

A.2 Método de alquilación II

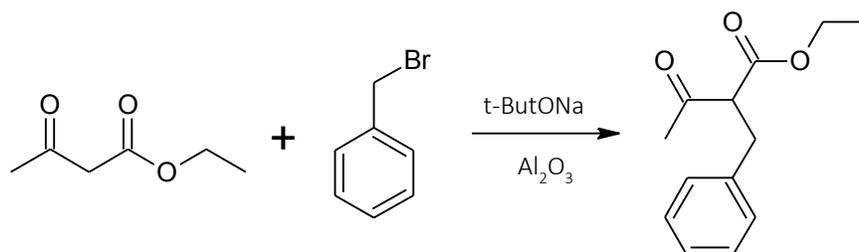


Figura 33. Reacción de alquilación del acetoacetato de etilo con *ter*-butóxido de sodio

Reacción	Relación	Base	t (hrs)	R%
1	(1:1)	<i>t</i> -ButONa	16	40
2	(1:1)	<i>t</i> -ButONa	24	84

Tabla 4. Condiciones de reacción para la alquilación del acetoacetato de etilo con *ter*-butóxido de sodio

Todas las reacciones se realizaron en condiciones anhidras, a temperatura ambiente. El rendimiento (R%) se determinó mediante RMN-¹H.

En las pruebas 1 y 2 es posible observar que no se formaron subproductos desconocidos como con la técnica A1, el único subproducto es la dialquilación que se encuentra en 3% y 4% respectivamente para cada una de las pruebas. Las mejores condiciones de alquilación son las de la reacción 2.

B. Hidrólisis /Descarboxilación del producto de alquilación

1. Hidrólisis del producto de alquilación

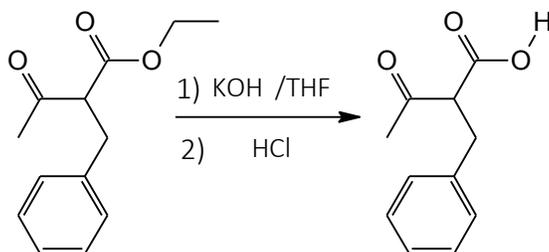


Figura 34. Reacción de hidrólisis

Reacción	Relación (producto alquilado: base)	Base	T (°C)	t (hrs)	R%
1	(1:11.2)	KOH	Ambiente	90	21
2	(1:11.2)	KOH	Ambiente	84	20
3	(1:11.2)	KOH	70-80	22	62

Tabla 5. Condiciones de reacción para la hidrólisis del producto de alquilación

Relación: (producto alquilado: base). KOH (0.48M). 1mL de THF por cada 0.13 mmol de compuesto alquilado. El rendimiento (R%) se determinó mediante RMN- H^1 .

Al ser analizados los espectros de RMN- H^1 de los crudos de las reacciones 1, 2 y 3, se aprecia la transformación total de la materia prima en el producto deseado y una mezcla de subproductos que no se lograron caracterizar. Esto se debe a que el β -cetoéster en las condiciones básicas necesarias para que ocurra la hidrólisis, experimenta varios tipos de reacción: adición nucleofílica a la cetona, adición-eliminación en el éster y reacción ácido-base en la posición alfa a los dos grupos carbonilo.

La adición nucleofílica en los centros deficientes de carga es una reacción necesaria para la formación del producto, si esta se lleva a cabo en el carbonilo del éster es

posible obtener el producto. En este caso, existe una competencia entre el carbonilo de la cetona y el del éster como centros deficientes de carga. La adición sobre el grupo carbonilo de la cetona, aunque reversible está favorecida sobre la adición-eliminación en el éster, al llevarse mayormente la adición sobre el carbonilo de la cetona no es posible obtener el producto deseado.

Además, hay que considerar que existen reacciones ácido-base entre el protón del alfa al carbonilo del éster, que tampoco permiten la obtención del producto de interés.

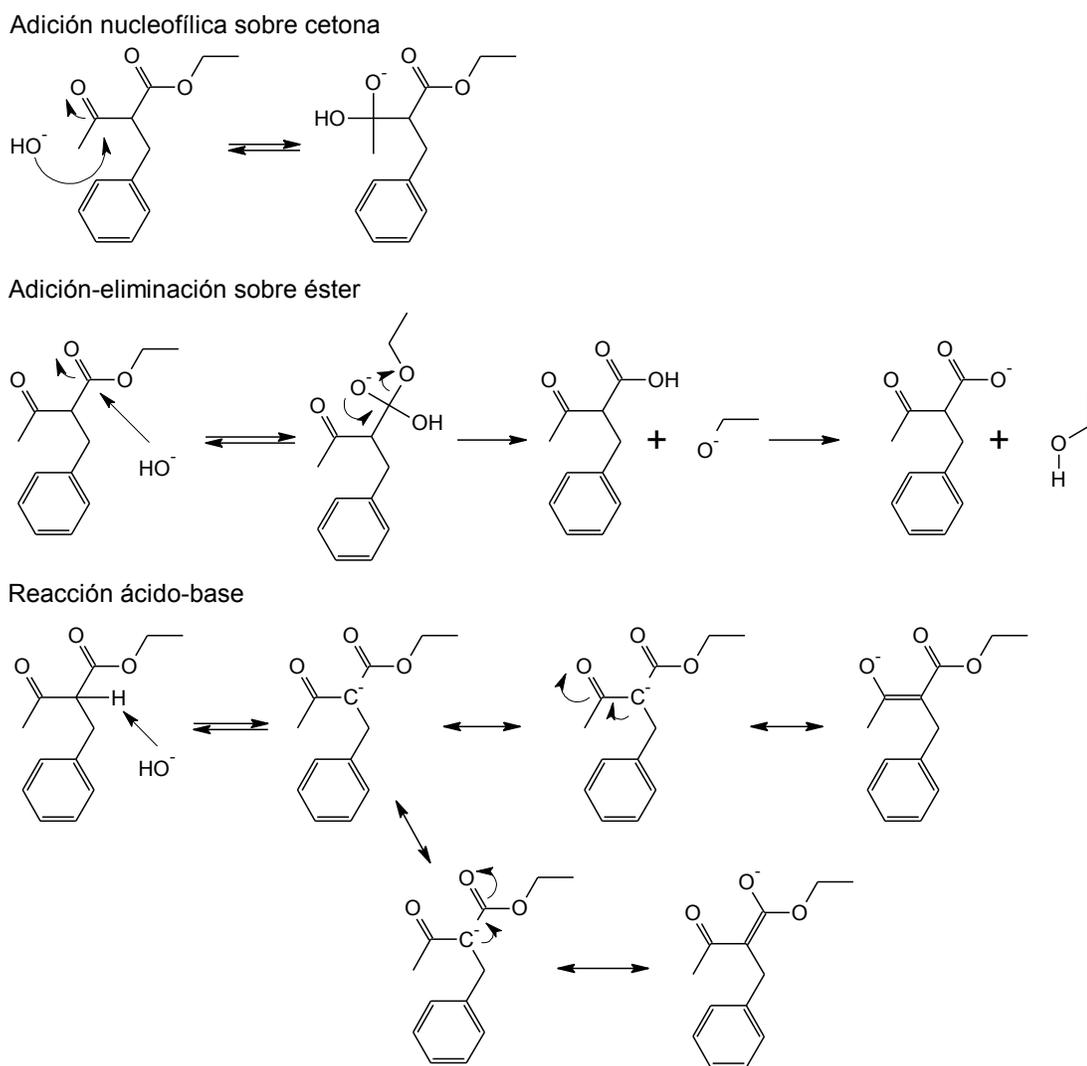


Figura 35. Reacciones secundarias en la hidrólisis básica del acetoacetato de etilo

Se buscó una alternativa de síntesis la cual se presenta a continuación (Descarboxilación directa del producto de alquilación).

2. Descarboxilación directa del producto de alquilación

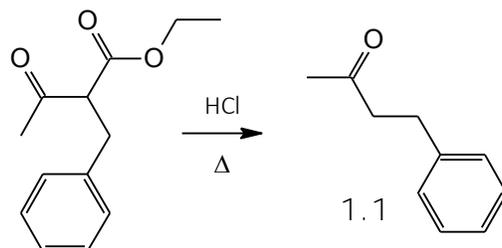


Figura 36. Reacción de hidrólisis/descarboxilación

Reacción	Relación (producto alquilado: ácido)	Ácido	T (°C)	t(hrs)	R%
1	(5: 288)	HCl	90	20	≈100
2	(5: 288)	HCl	100	25	≈100

Tabla 6. Condiciones de reacción para la descarboxilación

Relación: (producto alquilado: ácido). HCl (9M). El rendimiento (R%) se determinó mediante RMN- H^1 .

Al hidrolizar el éster empleando HCl y con calentamiento, la molécula se descarboxila y se obtiene el producto deseado (compuesto 1.1) con muy buenos rendimientos, cercanos al 100%. Es importante mencionar que el uso de estas condiciones disminuye radicalmente la aparición de subproductos.

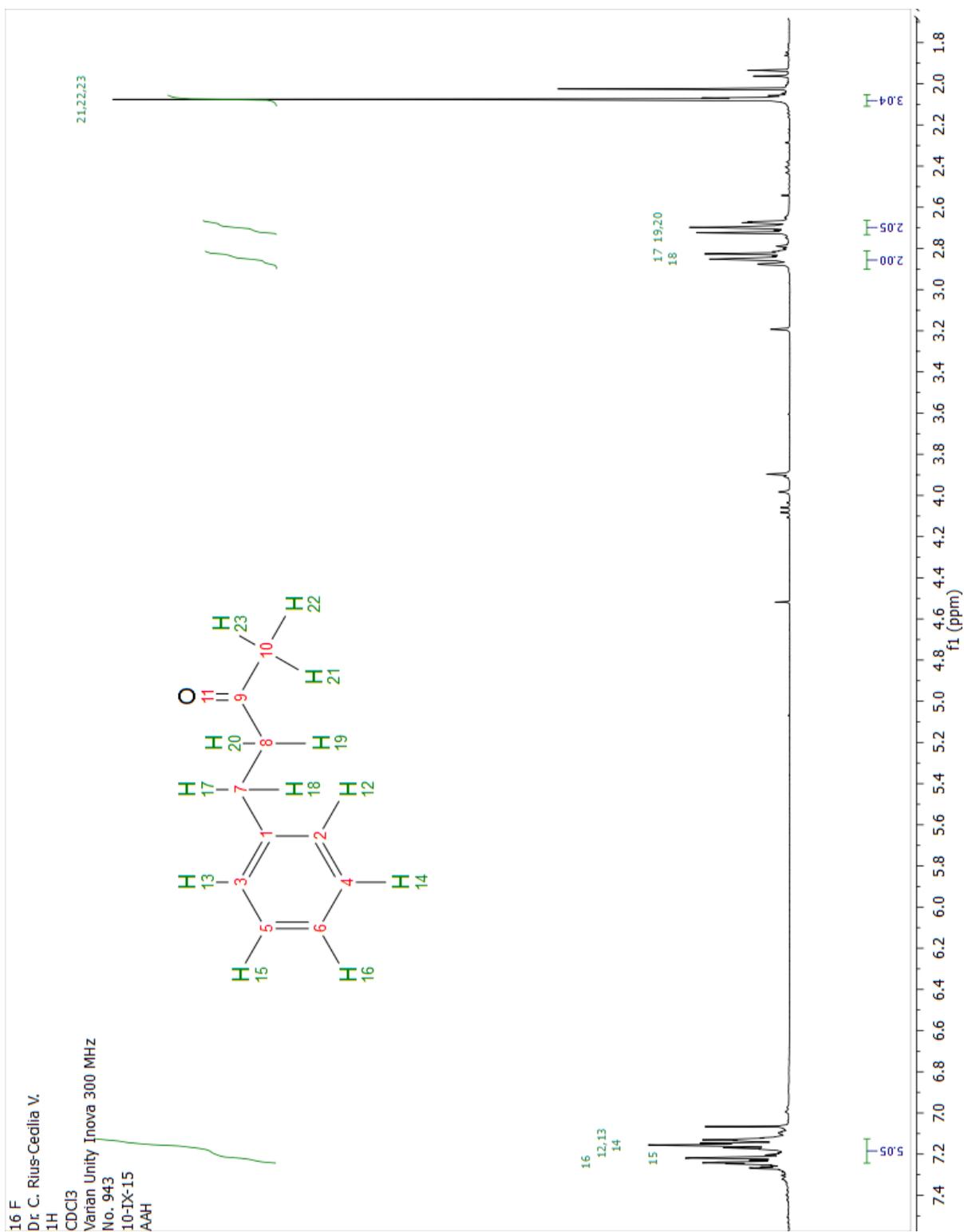


Figura 37. RMN- H^1 del crudo de reacción descarboxilación directa del compuesto alquilado para obtener la cetona saturada (compuesto 1.1)

4.2 Síntesis de cetonas α,β -insaturadas

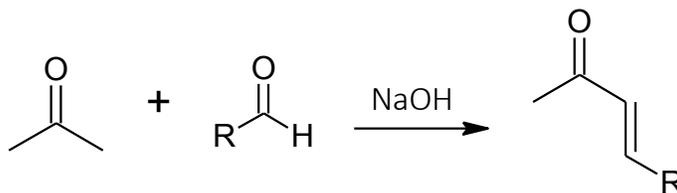


Figura 38. Esquema general de la síntesis de cetonas α,β -insaturadas

Las condiciones de reacción se probaron con benzaldehído y posteriormente se repitieron para otros aldehídos aromáticos.

Relación (cetona: aldehído)	Base	t (hrs)	R%
(135:33)	NaOH	18-20	≈ 100

Tabla 7. Condiciones generales de reacción

Las reacciones se realizaron con un exceso de acetona (10 mL por cada 33 mmol de aldehído), con un volumen de agua equivalente al de la base (NaOH (10%)) y a temperatura ambiente. Excepto la reacción 6 a la cual se le puso 13.2 veces más NaOH.

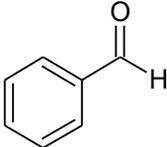
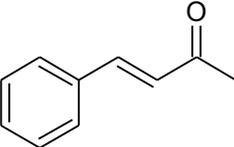
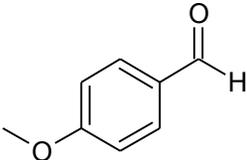
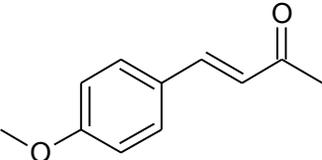
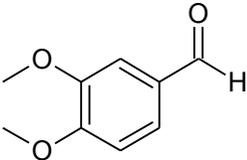
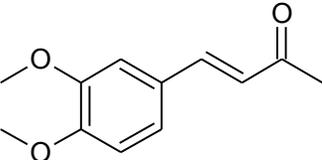
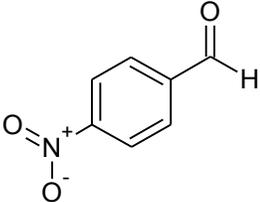
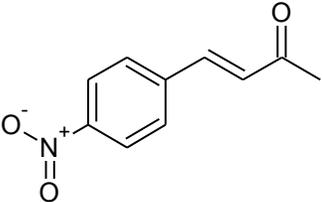
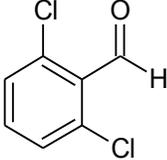
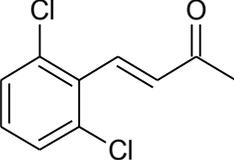
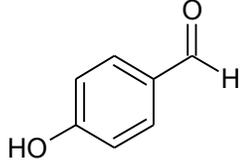
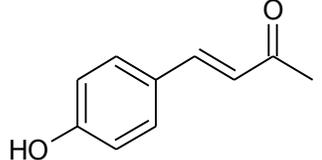
#R	Aldehído	Producto	T (hrs)	R%	RE%
1			20	≈100	78
2			20	≈100	100
3			18	≈100	100
4			24	50	-
5			23	58	-
6			24	35	-

Tabla 8. Cetonas sintetizadas

El rendimiento (%R), se determinó mediante RMN- H^1 , RE% rendimiento experimental. Para los compuestos 1.5-1.7 no se tiene rendimiento experimental ya que los espectros muestran subproductos. #R número de reacción.

En todos los casos en los que se prepararon las cetonas α,β -insaturadas, no se observa recuperación de materia prima (aldehído) de lo que se puede inferir que las reacciones se completaron en un 100%.

Aunque la transformación de la materia prima fue total, los compuestos cuyo aldehído de partida tiene sustituyentes electroattractores como en los productos 1.5 y 1.6 (ver tabla 8) mostraron una deshidratación parcial. Se obtiene una mezcla de productos: la β -hidroxicetona y la cetona α,β -insaturada.

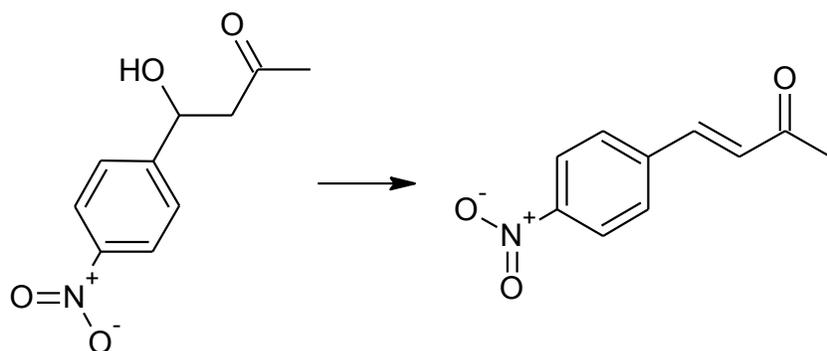


Figura 39. Deshidratación del sistema β -hidroxicetona de la cetona 1.5

El espectro de RMN- H^1 que se muestra en la figura 40 el cual corresponde al crudo de reacción para la síntesis de la cetona 1.5, nos permite observar lo ocurrido. La señal doble de dobles en el intervalo de 5.24-5.3 ppm confirma la presencia de un protón de base alcohol, que en este caso es del compuesto que no se deshidrató (Figura 39). La relación entre la β -hidroxicetona y la cetona α,β -insaturada es (1:1). A estos compuestos cuya reacción de deshidratación es incompleta en estas condiciones (1.5-1.6), no pudo purificárseles mediante recristalización.

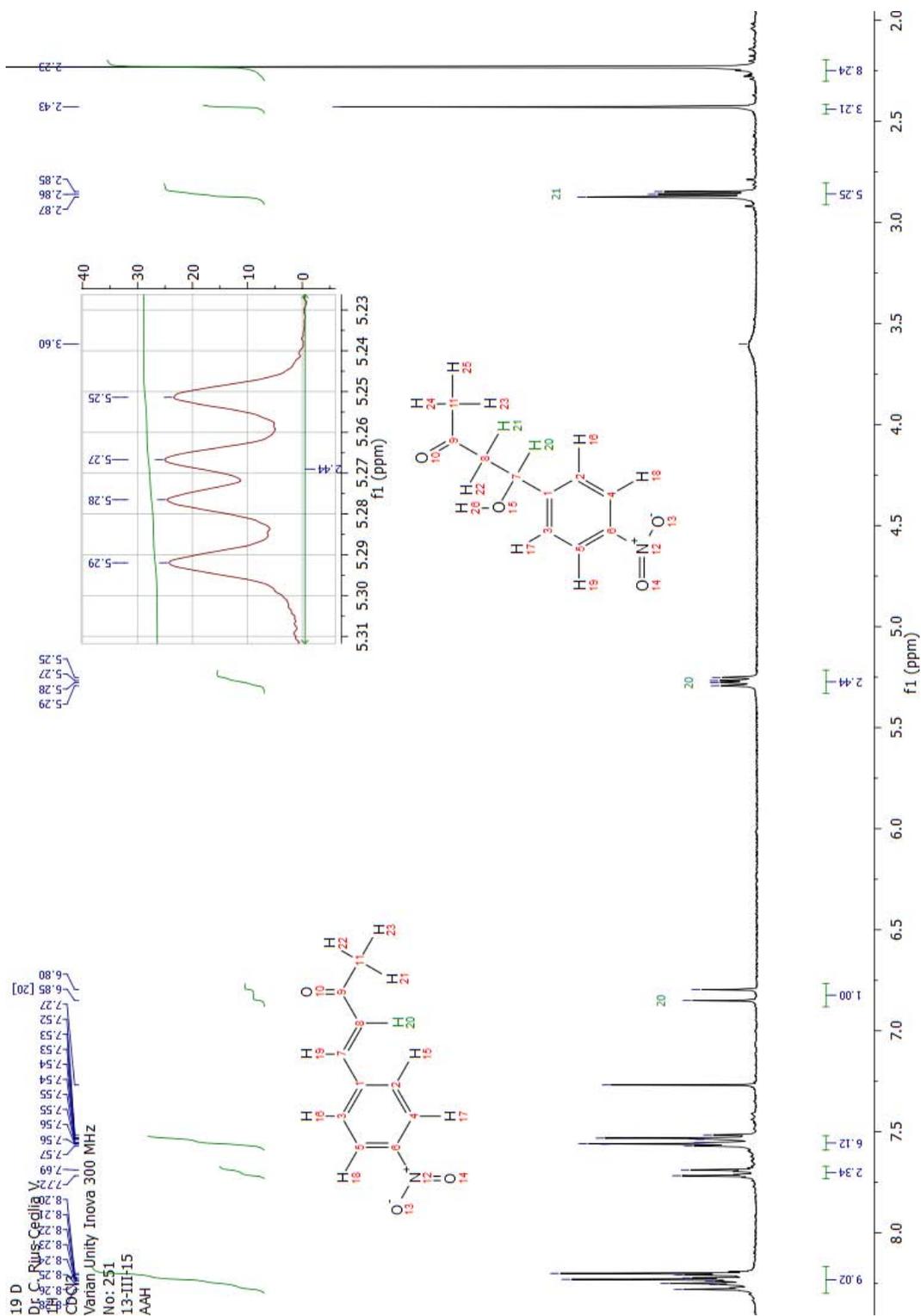


Figura 40. RMN- H^1 del crudo de reacción de la síntesis del compuesto 1.5

Los demás productos a excepción de la cetona 1.7, se purificaron mediante recristalización con hexano, el compuesto 1.2 se descompuso en la recristalización, los compuestos 1.3 y 1.4 se recristalaron exitosamente aunque las tazas de recuperación no son muy favorables.

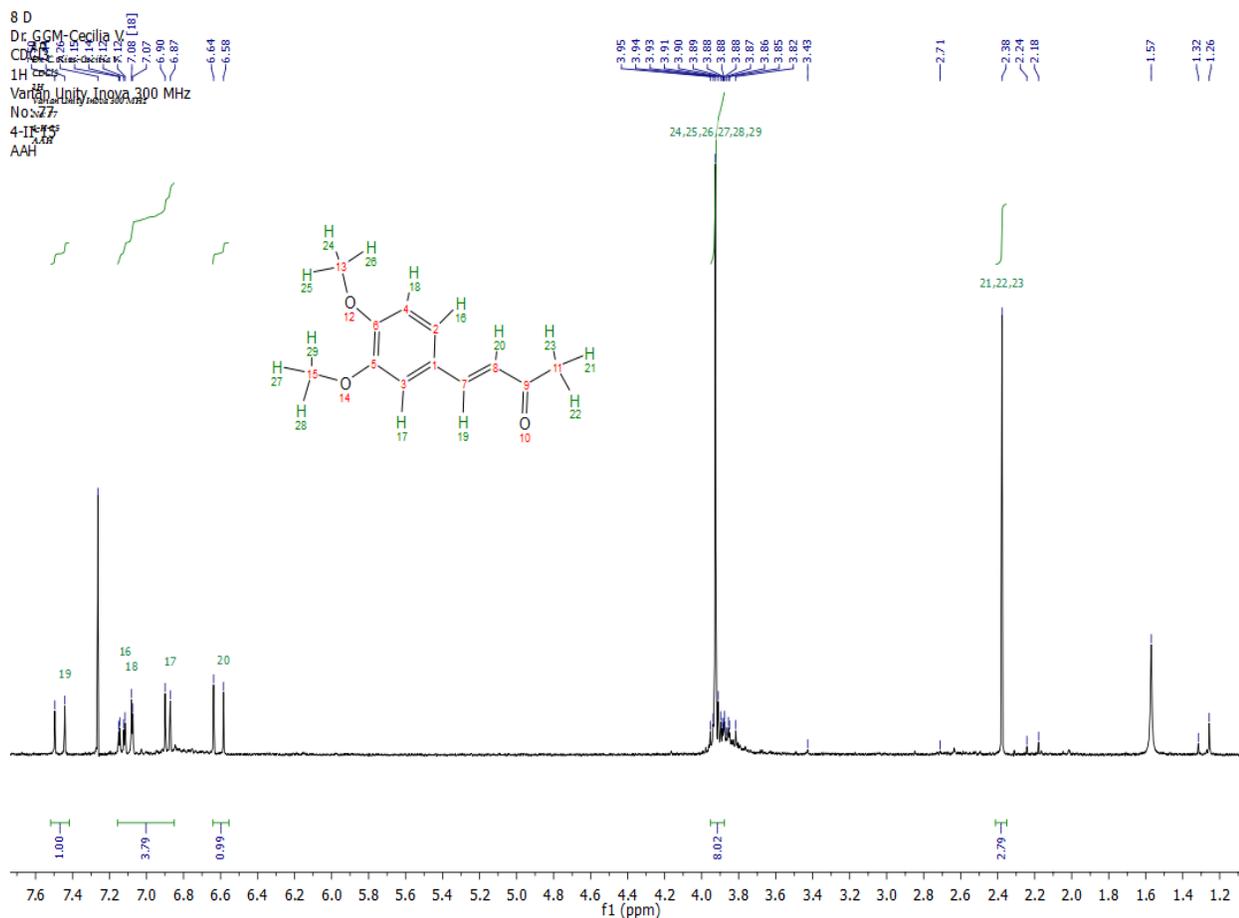


Figura 42. RMN- H^1 del crudo de reacción de la síntesis de la cetona 1.3

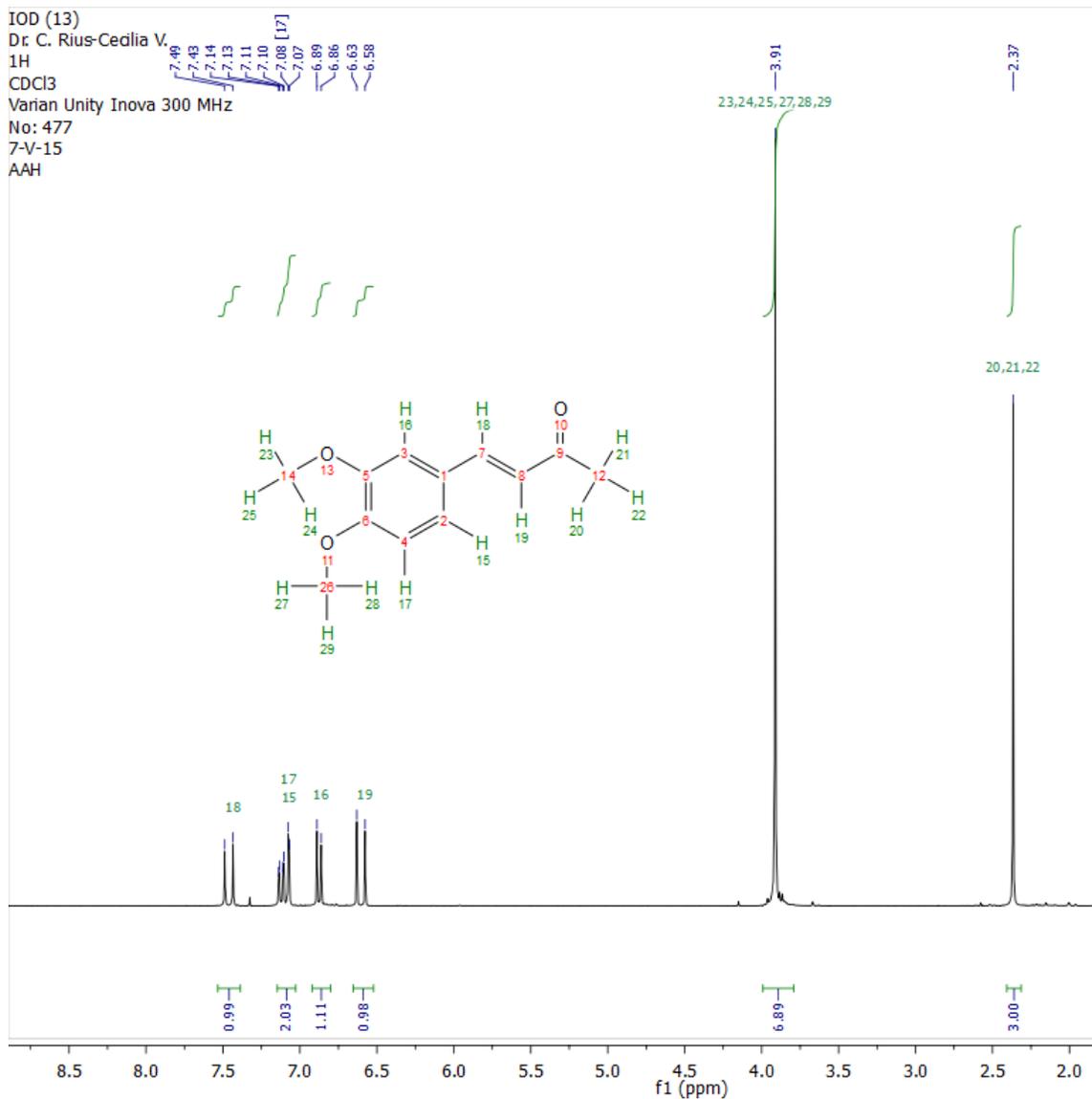


Figura 43. RMN- H^1 de la cetona 1.3 recristalizada

Los espectros de **RMN- H^1** de las figuras 42 y 43 muestran el crudo de reacción y la purificación de la cetona 1.3, en ellos se puede observar que la purificación quita un mínimo de impurezas. Evaluando la pérdida de producto en la recristalización y la pureza, se decidió no purificar estos compuestos (cetonas 1.2, 1.3, 1.4).

El único aldehído que no fue tratado bajo las mismas condiciones, fue el *p*-hidroxibenzaldehído en la reacción 6. Al poner un exceso de base 13.2 a 1 del aldehído, se obtuvo la condensación de dos aldehídos sobre una acetona. No se purificó la cetona de interés.

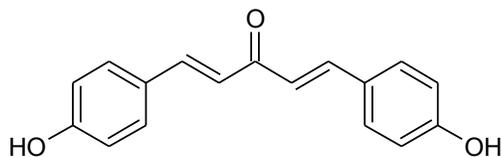


Figura 44. Producto de la doble condensación

En general, la síntesis de cetonas con este método es muy favorable, da buenos rendimientos y el trabajo de reacción es sencillo, ya que una vez evaporada la acetona, los productos tienden a precipitar y se pueden decantar de la fase acuosa. Esta síntesis transcurre mejor con aldehídos aromáticos cuyos sustituyentes son electroattractores, con ellos se obtienen los mejores rendimientos sin subproductos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE LA ETAPA II

4.3 Síntesis de ésteres saturados

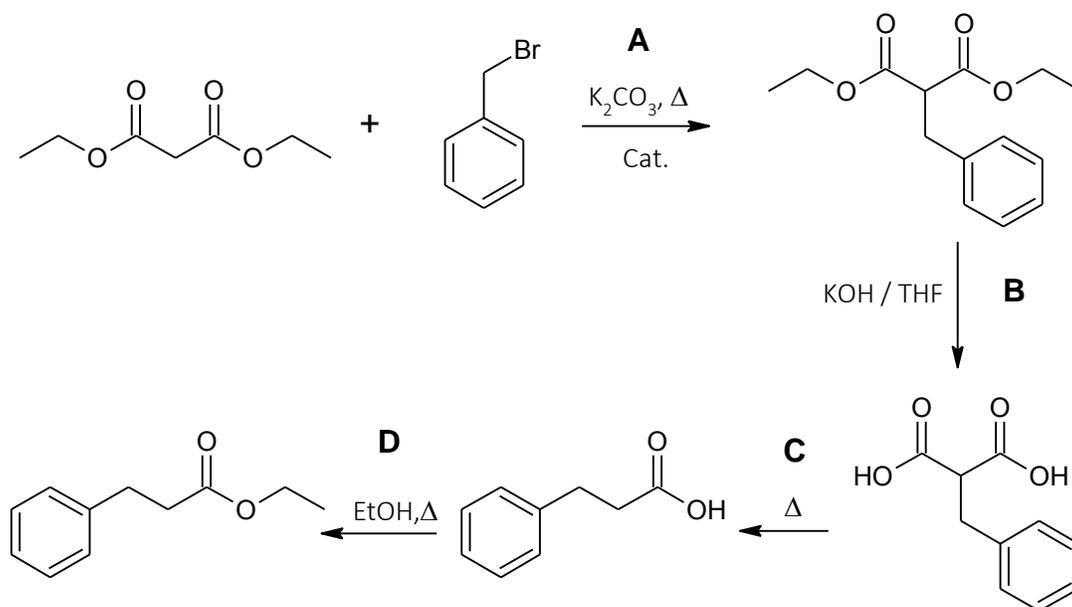


Figura 45. Esquema general de la síntesis de ésteres saturados

A. Alquilación del malonato de dietilo con bromuro de bencilo

Se probaron una gama de condiciones, variando: catalizadores, proporción de la base, temperatura y proporción de malonato de dietilo. En particular esta reacción, genera diversos subproductos entre ellos la dialquilación. Esto se debe a que la base no es voluminosa y puede desprotonar al producto ya alquilado.

Las reacciones se llevan a cabo en dos fases (sólido-líquido), la fase sólida está formada por K_2CO_3 y el catalizador y la fase líquida por la mezcla de malonato de dietilo y en algunos casos el halogenuro, por lo que el trabajo de reacción es relativamente sencillo, se puede lavar la base con algún disolvente orgánico y así obtener el producto. Las condiciones de reacción que se probaron son las siguientes:

#R	Rm (M-B)	Rm (M-Br)	Cat.	t (hrs)	T (°C)	R%
1	(1:1)	(1:1)	TBAB	18	90	39
1.1	(1:1)	(1:1)	TBAB	37	90	89
2	(1:1)	(1:1)	BTAC	25	92	89
3 ^a	(1:1)	(1:1)	BTAC	25	96	89
4	(1:1)	(1.5:1)	BTAC	23	100	88
5	(1.5:1)	(1.5:1)	BTAC	24	100	98
6	(1.2:1)	(1.2:1)	BTAC	24	100	93

Tabla 9. Condiciones de alquilación

TBAB: Bromuro de tetra n-butilamonio BTAC: Cloruro de benciltrimetilamonio. (1:100 respecto al malonato de dietilo). En todas las reacciones se utilizó K_2CO_3 como base, con una relación (1:1:1) entre el malonato de dietilo, el bromuro de bencilo y la base. Rm (M-B): Relación malonato de dietilo-base, Rm (M-Br): relación molar malonato de dietilo- bromuro de bencilo. ^a5mL de tolueno.

Las mejores condiciones se dieron cuando había un exceso (1.5:1) tanto de la base como del malonato de dietilo (Reacción 5). Esto disminuyó la formación de subproductos y mejoró el rendimiento.

B. Hidrólisis del producto de alquilación

Reacción	Relación (éster: base)	Base	T (°C)	t (hrs)	R%
1	(1:11.2)	KOH	Ambiente	24	≈100

Tabla 10. Condiciones de hidrólisis

R% mediante RMN-H¹

No se encontraron más señales del producto de alquilación, con la técnica FT-IR por reflectancia ATR se corroboró el cambio de grupo funcional.

C. Descarboxilación

Reacción	T (°C)	t (hrs)	R%
1	210	1.25	≈100

Tabla 11. Condiciones de descarboxilación

La reacción de descarboxilación se lleva a cabo al calentar a 210°C el diácido, durante el proceso se separaron dos muestras, que se mandaron a analizar mediante RMN-H¹, una del seno de la reacción y otra de una parte condensada en la parte superior del matraz. La parte superior del matraz mostro la descarboxilación completa del producto, mientras que la fracción del seno de la reacción queda un poco de materia prima. La conversión prácticamente es total.

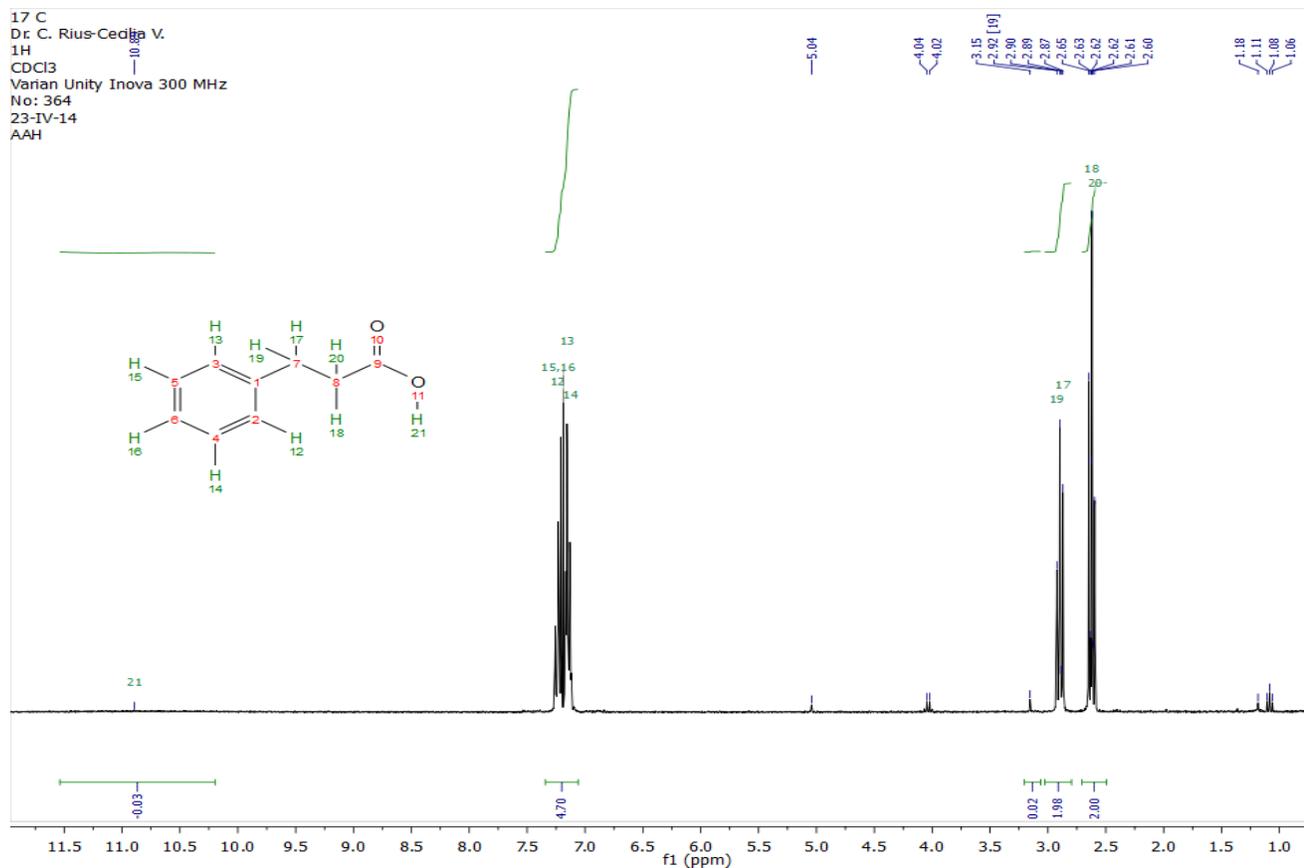


Figura 46. RMN- ^1H ácido producto de la descarboxilación (crudo de reacción)

D. Esterificación

Reacción	Relación	Ácido	T (°C)	t (hrs)	R%
1	(1:124)	H ₂ SO ₄	Reflujo	24	98

Tabla 12. Condiciones de esterificación

Relación: (ácido a esterificar: alcohol). H₂SO₄ catalítico (1.5 g por cada mol de ácido a esterificar).

La reacción procedió con un excelente rendimiento, se afirma que durante el proceso que debe pasar para llegar hasta el éster, las impurezas mínimas presentes al inicio de la esterificación se eliminan en la fase acuosa.

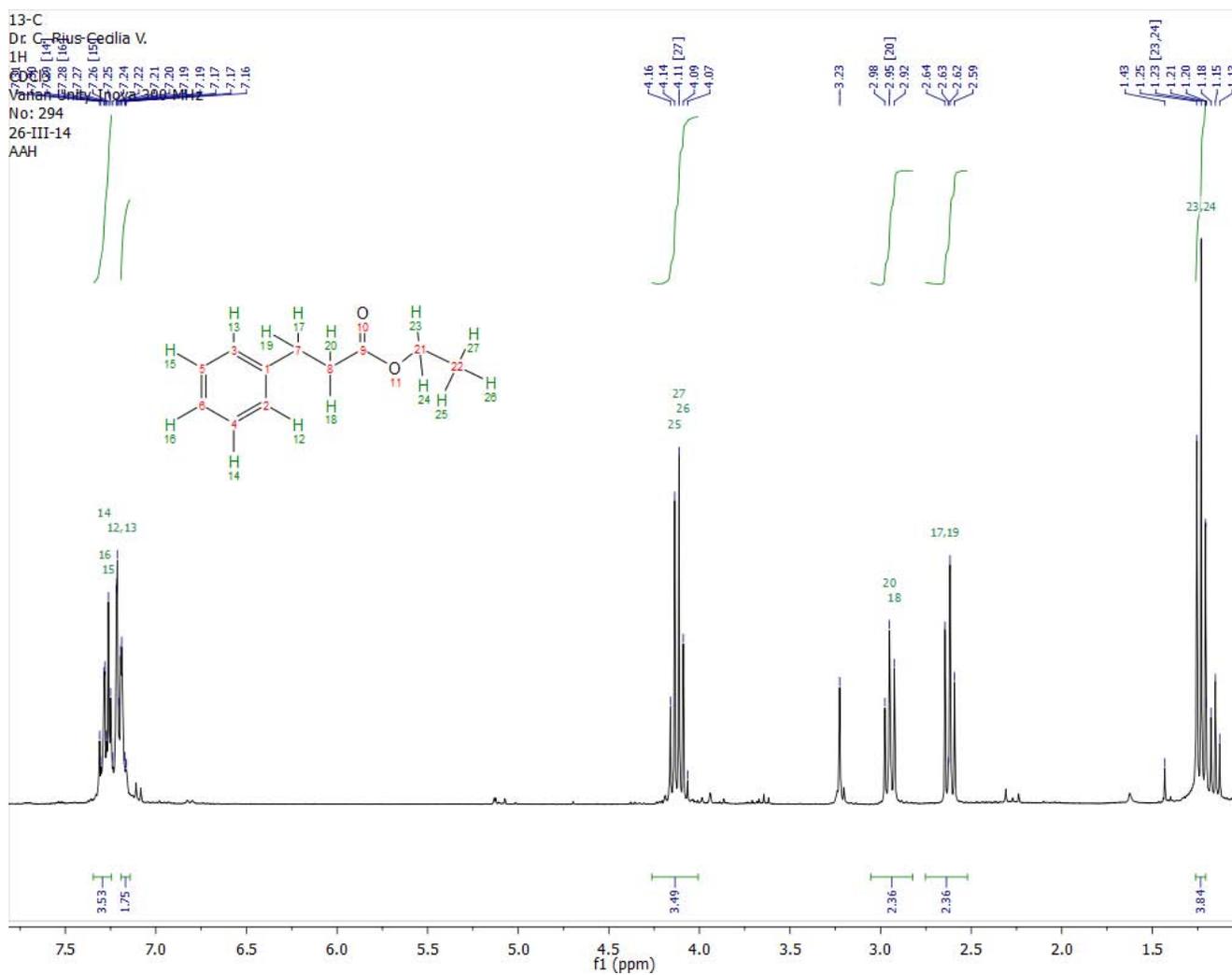


Figura 47. RMN- ^1H éster 2.1 (crudo de reacción)

Una vez que se determinaron las mejores condiciones de reacción para sintetizar, se formaron dos ésteres saturados.

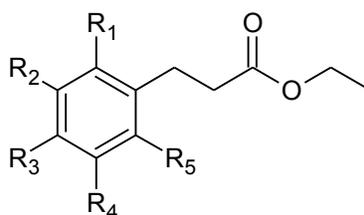


Figura 48. Esquema general de ésteres saturados

Éster saturado	R₁	R₂	R₃	R₄	R₅
2.1	-H	-H	-H	-H	-H
2.2	-H	-H	-NO ₂	-H	-H

Tabla 13. Sustituyentes del anillo aromático para los ésteres saturados 2.1 y 2.2

La síntesis del éster 2.2 presentó problemas en la alquilación, generando una gama de subproductos entre los cuales se encuentra el de la dialquilación. Se llevó a cabo con un rendimiento del 50%.

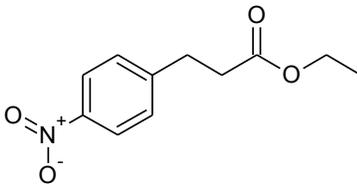
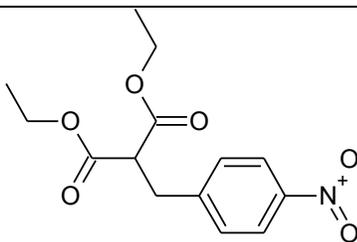
Productos de reacción	R%
	0.5
	50
Subproductos	49.5

Tabla 14. Productos de la alquilación (R% experimental)

La hidrólisis del producto de la alquilación utilizado las mismas condiciones ya mencionadas, generó un precipitado que se separó del resto de la reacción el cual corresponde a subproductos, dejando puro el compuesto de interés. La reacción se lleva a cabo con un rendimiento del 98%.

El espectro de RMN- H^1 del producto de la hidrólisis sugiere que está en la forma enólica, pues se observa un singulete en 4.8 ppm que corresponde a la estructura del compuesto cuando se encuentra en forma enólica. Esto se confirmó con las integraciones, con la técnica FTIR-ATR y con el hecho de que al descarboxilar este compuesto se obtiene el producto esperado.

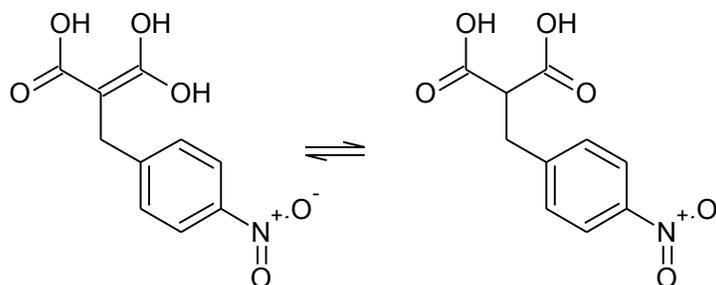


Figura 49. Equilibrio ceto-enólico

La descarboxilación se lleva a cabo con un rendimiento del 85% y la esterificación con un rendimiento del 98%.

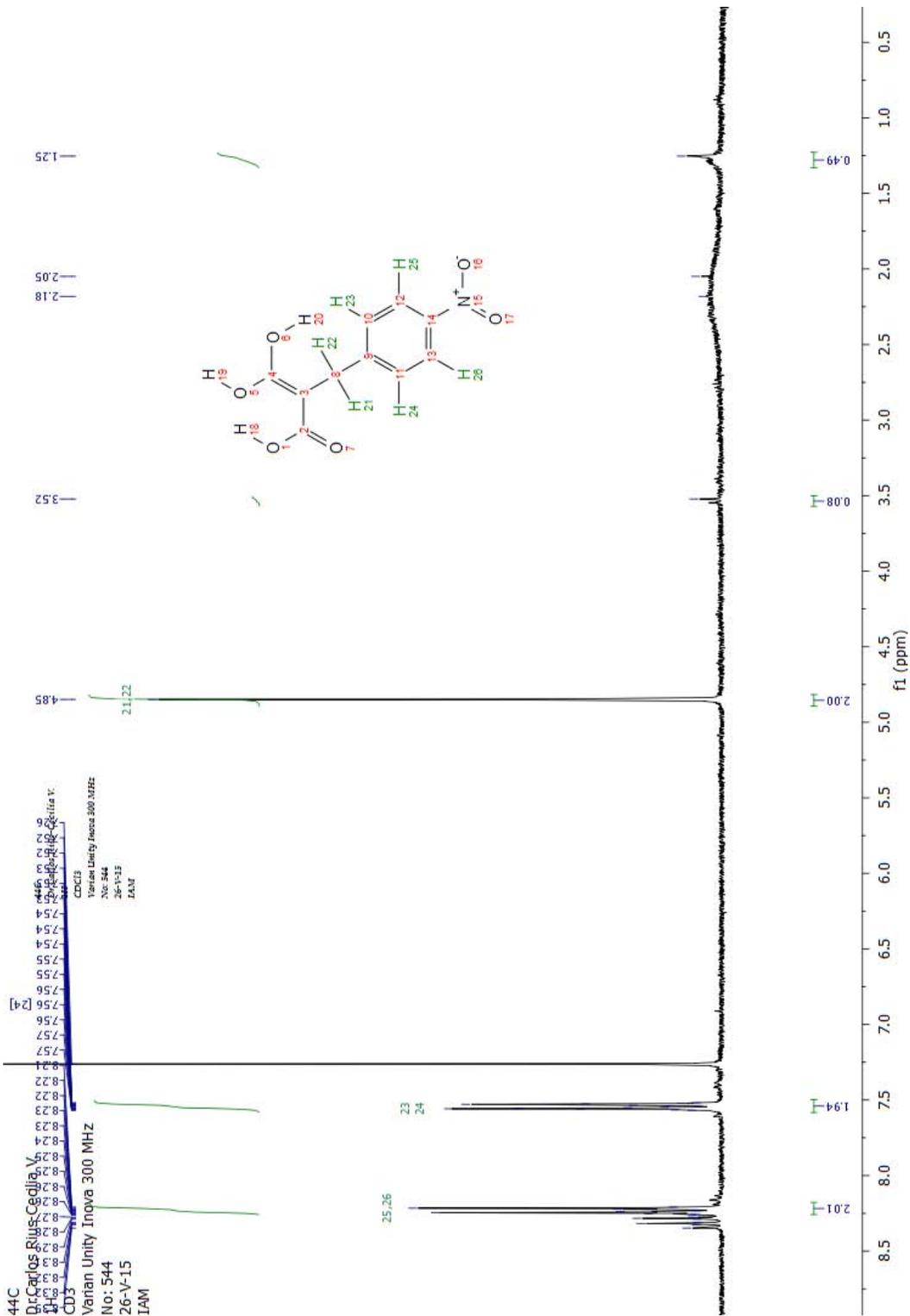


Figura 50. RMN- H^1 del crudo de reacción de la hidrólisis del producto de alquilación $p-NO_2$

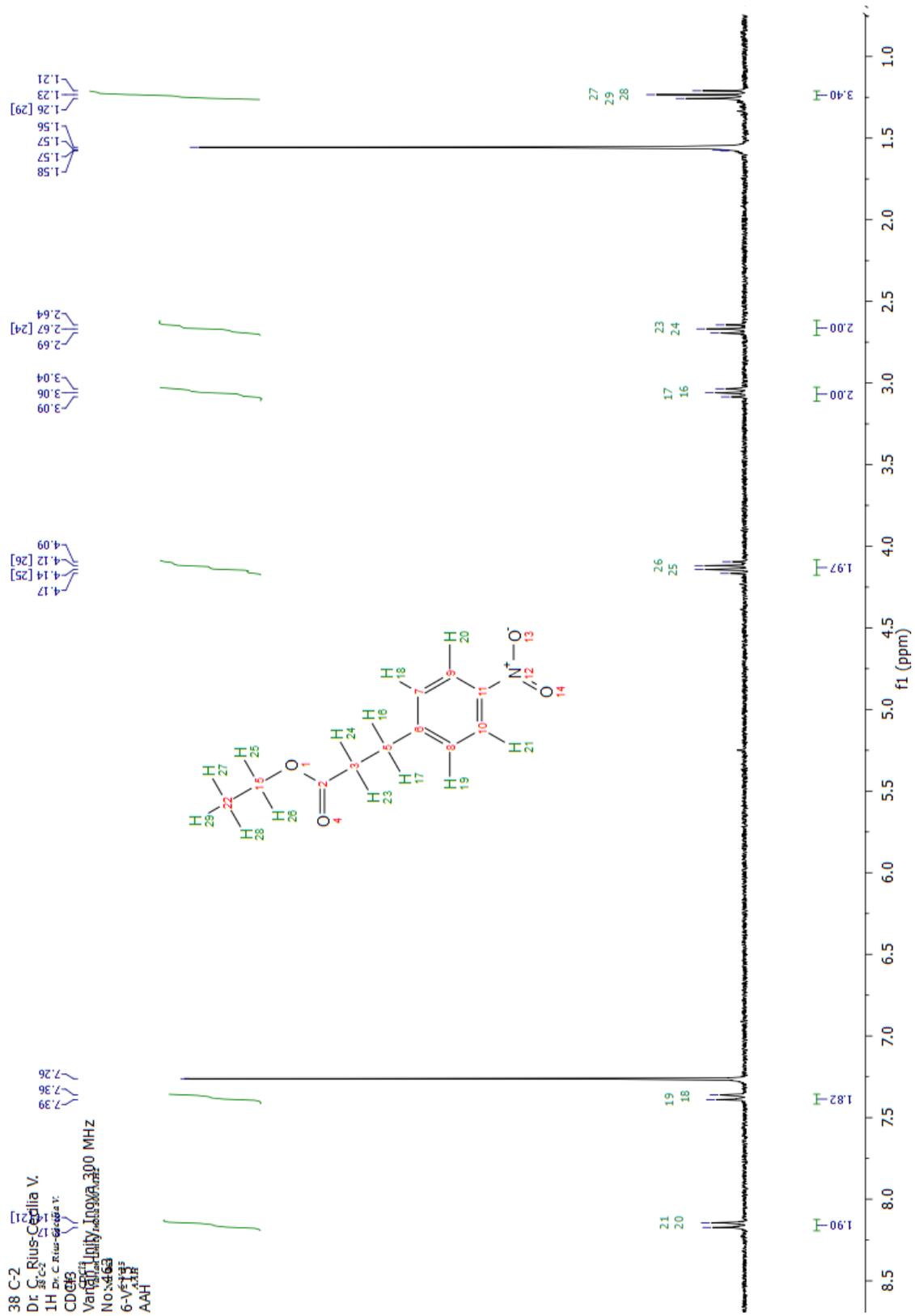


Figura 51. RMN-¹H de la purificación del éster 2.2

4.4 Síntesis de ésteres α,β -insaturados

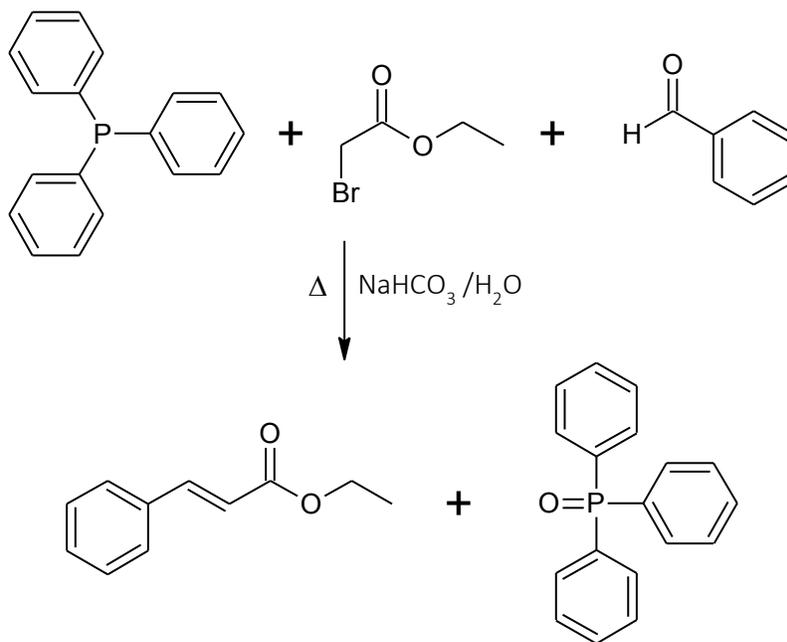


Figura 52. Esquema general de la reacción modificada de Wittig

La síntesis de ésteres tipo Wittig, se realizó en medio acuoso con la formación *in situ* del iluro de fósforo. Partiendo de bromuro de acetoacetato de etilo (1.8: 1 respecto al aldehído) y trifenilfosfina, usando como base una solución saturada de NaHCO_3 y los respectivos aldehídos. A una temperatura de 90°C durante 2 horas.

Se purificaron haciéndolos pasar por una columna de sílica, para retener el óxido de trifenilfosfina y así dejar los compuestos puros. En general, todas las reacciones se llevan a cabo con un excelente rendimiento, sin generación de subproductos, la forma *trans* predomina en todas las reacciones. Es un magnífico método para la síntesis de ésteres de este tipo.

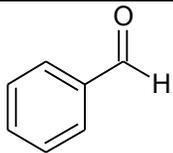
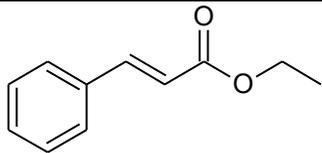
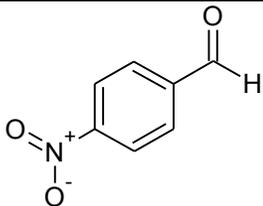
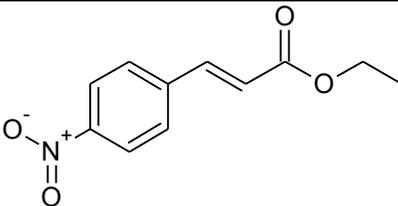
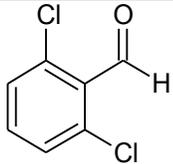
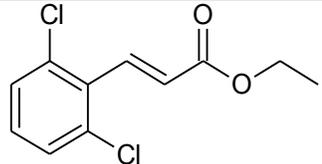
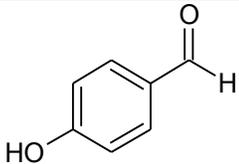
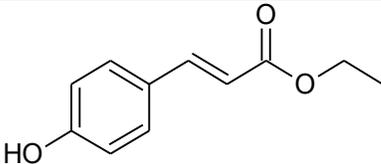
#R	Aldehído	Producto	R%	RP%	T%
1		2.3 	100	88	95
2		2.4 	100	100	87
3		2.5 	100	96	100
4		2.6 	100	50	100

Tabla 15. Ésteres α,β -insaturados

#R Número de reacción, R% rendimiento obtenido de RMN- H^1 , RP% rendimiento de la purificación, T% porcentaje de producto trans.

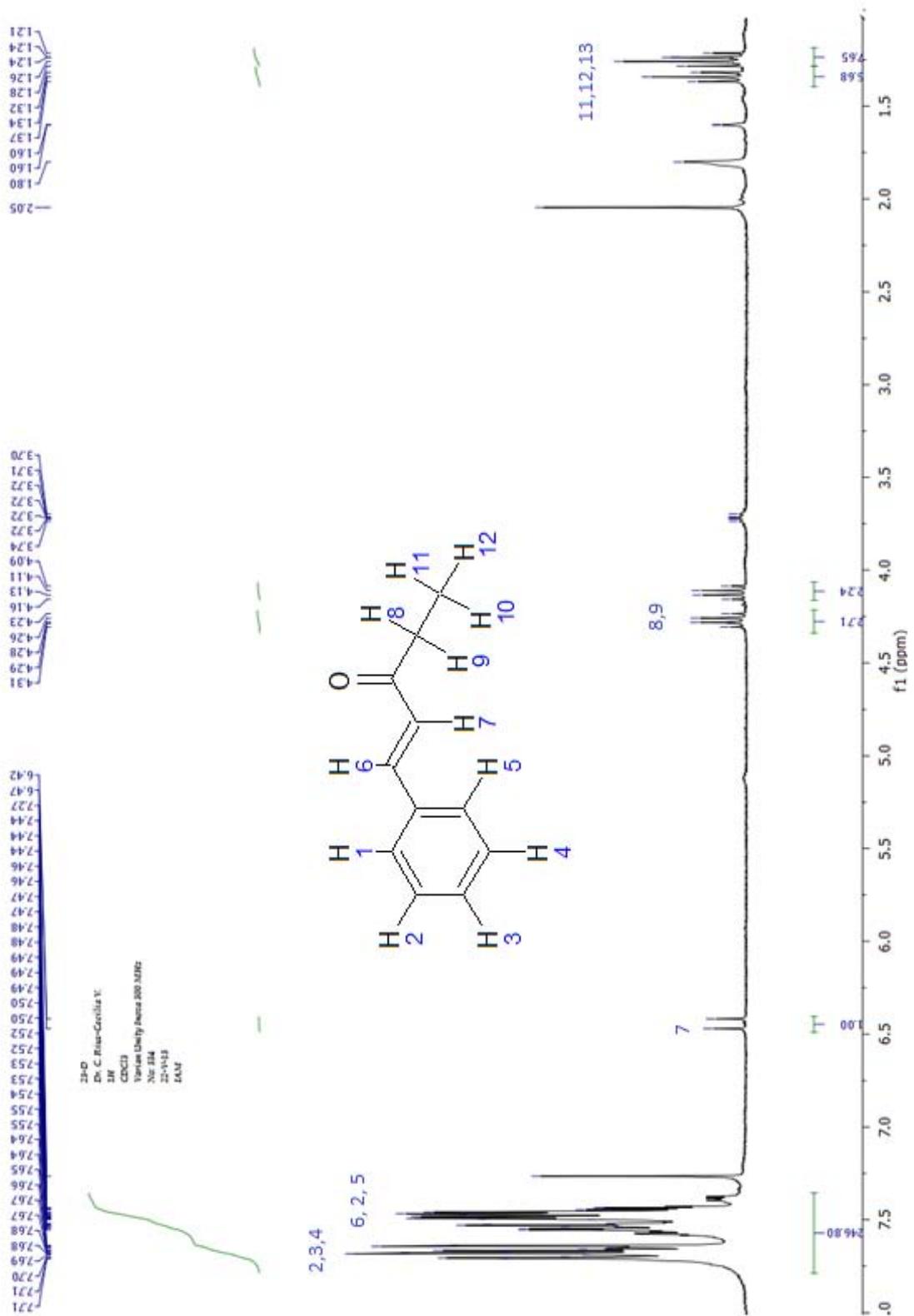


Figura 53. RMN- H^1 del crudo de reacción para obtener el éster 2.3

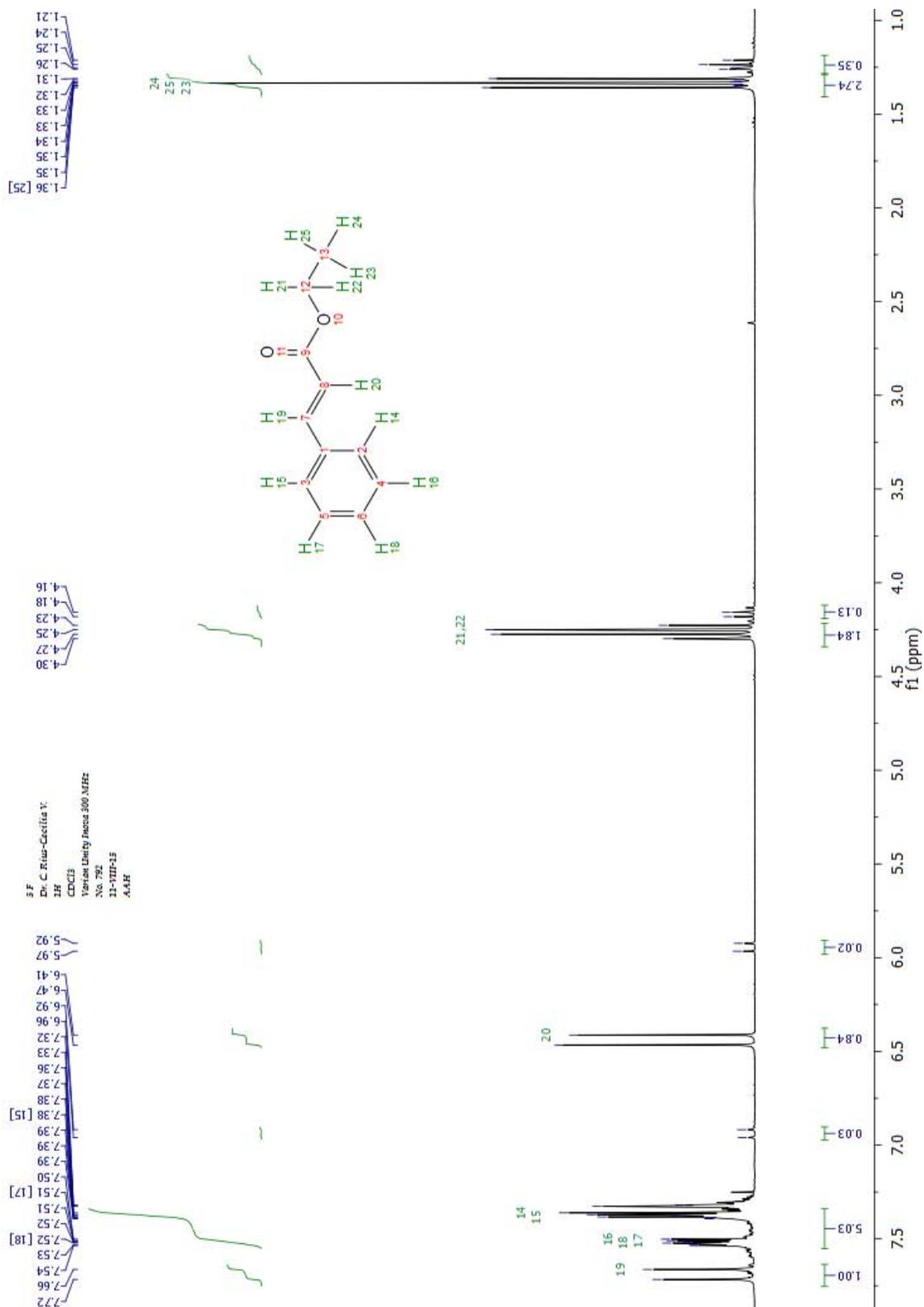


Figura 54. RMN- H^1 de la purificación del éster 2.3

RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE LA ETAPA III

4.5 Síntesis de derivados de curcumina

Con base en los resultados obtenidos en la síntesis de precursores, se optó por utilizar los ésteres y cetonas cuyas síntesis fueran eficientes para posteriormente realizar las condensaciones que dan lugar a los nuevos derivados.

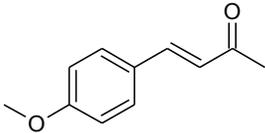
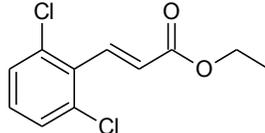
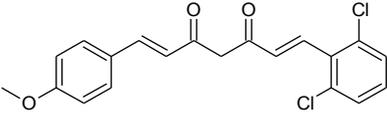
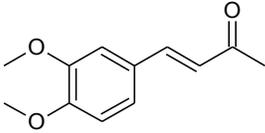
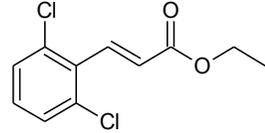
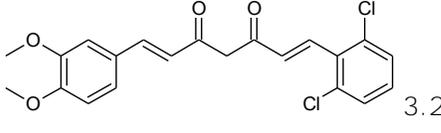
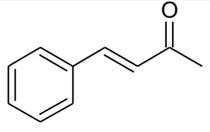
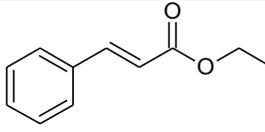
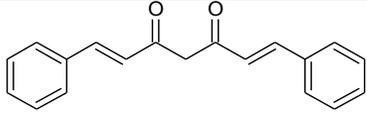
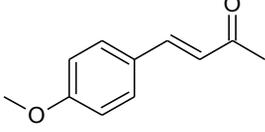
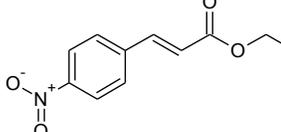
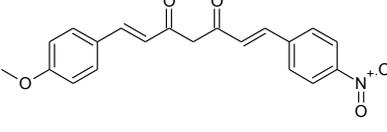
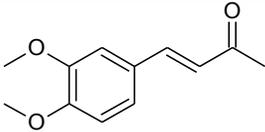
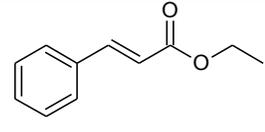
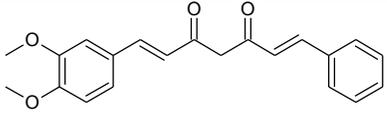
Cetona	Éster	Producto	R%
 1.3	 2.5	 3.1	43
 1.4	 2.5	 3.2	80
 1.2	 2.3	 3.3	<5
 1.3	 2.4	 3.4	89
 1.4	 2.3	 3.5	66

Tabla 16. Productos de condensación

Condiciones de reacción: 30 mmol de EtONa en 11.33 mL de EtOH, 10 mmol de cetona y 15 mmol de éster disueltos en 40 mL de EtOH. Temperatura ambiente. 18 horas.

Los productos de condensación fueron purificados en una cromatoplaca de 20x20 cm y caracterizados.

En general, las reacciones se llevan a cabo con rendimientos aceptables, a excepción de la reacción para obtener el producto 3.3 con el rendimiento más bajo. Esto se debe a que la cetona 1.2 usada para generar el anión no posee grupos electrodonadores, dicha cetona genera un anión menos reactivo en comparación a los demás que si poseen grupos electrodonadores (cetonas 1.3 y 1.4). Lo que se traduce en bajos rendimientos para estas condiciones de reacción.

Se puede apreciar que las reacciones cuyos productos son un sistema resonante más efectivo, son las reacciones en las que obtiene el producto con un mejor rendimiento.

Es probable que los compuestos menos estables se hayan degradado, bajo el medio básico de las condiciones de reacción. Disminuir el tiempo de reacción, podría mejorar los rendimientos.

5. CONCLUSIONES

- Se logró sintetizar y caracterizar precursores para la síntesis de derivados de curcumina.
 - Se sintetizó una cetona saturada, seis cetonas α,β -insaturadas, dos ésteres saturados y cuatro ésteres α,β -insaturados.
- Se generó una síntesis distinta a las reportadas para derivados asimétricos de curcumina.
- Se sintetizaron y caracterizaron cuatro derivados de curcumina.

6. PARTE EXPERIMENTAL

PARTE EXPERIMENTAL DE LA ETAPA I

6.1 Síntesis de cetonas saturadas

A. Alquilación de acetoacetato de etilo

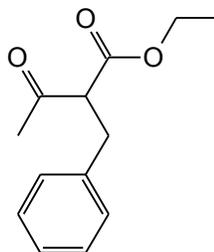


Figura 55. Producto de alquilación

A.1. Preparación del *ter*-butóxido de sodio

En condiciones anhidras, se preparó la base (1:1) respecto acetoacetato de etilo, se formó añadiendo sodio metálico en un exceso *t*-butanol seco, la reacción se mantuvo en agitación hasta que reaccionó todo el sodio.

Se agregó la alúmina neutra activada previamente durante 4 horas a 180°C a presión reducida. Una vez que se impregnó la base en la alúmina, se destiló el exceso de alcohol, obteniendo un polvo amarillento. Posteriormente, se agregó el acetoacetato de etilo y después de media hora en agitación, el bromuro de bencilo. La reacción se dejó durante 24 horas a temperatura ambiente y con agitación. Al finalizar la reacción, se llevó a pH 7 con HCl al 10%, el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL) y se filtró la alúmina. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente, obteniéndose un líquido incoloro (84%). RMN-H¹ [300 MHz, CDCl₃] (δ , ppm): 7.30- 7.16 (m, 5H), 3.78 (t, 1H), 3.16 (d, 2H), 2.18 (s, 3H). FTIR-ATR (ν , cm⁻¹): 3087.37- 2937.04, 1737.00, 1714.09, 1144.63

B. Hidrólisis/descarboxilación del producto de alquilación

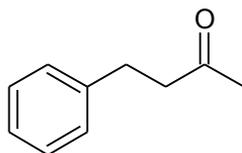


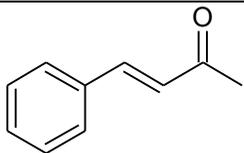
Figura 56. Cetona 1.1

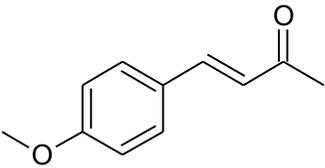
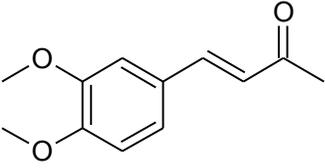
Por cada 12.5 mmol de producto de alquilación se colocaron 80 mL de HCl (9M), se calentó la mezcla a 90°C durante 20 horas en agitación.

Una vez terminada la reacción, se llevó a pH 7, se extrajo el producto con acetato de etilo (3 x 25 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente, obteniéndose un líquido incoloro (100%). RMN- H¹ [300 MHz, CDCl₃] (δ , ppm): 7.267-7.131 (m, 5H), 2.826 (t, 2H), 2.703 (t, 2H), 2.076 (s, 3H). RMN-C¹³ [300 MHz, CDCl₃] (δ , ppm): 207.991, 140.671, 128.439, 128.271, 125.744, 44.79, 29.71, 29.405.

6.2 Síntesis de cetonas α,β -insaturadas

Se colocaron 10 mL de acetona por cada 33 mmol de aldehído, 1 mL de agua y 1 mL de NaOH (10%). Se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se evaporó la acetona, decantó la fase acuosa y se secó la fase orgánica (30°C). Obteniéndose los productos:

Producto	R%	Caracterización
<p>1.2</p>  <p>0.5413 g</p> <p>Líquido amarillo</p>	100	RMN- H ¹ [300 MHz, CDCl ₃] (δ , ppm): 7.56-7.47 (m, 6H), 6.72 (d, 1H), 2.39 (s, 3H).

<p>1.3</p>  <p>0.6510 g</p> <p>Sólido amarillo</p> <p>Pf. (48-50) °C</p>	<p>100</p>	<p>RMN- H^1 [300 MHz, $CDCl_3$] (δ, ppm): 7.49-7.43 (m, 3H), 6.91-6.89 (d, 2H), 6.62-6.56 (d, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). RMN-C^{13} [300 MHz, $CDCl_3$] (δ, ppm): 198.22, 161.437, 143.1, 129.80, 126.849, 124.814, 114.263, 55.213, 27.223. FTIR-ATR (ν, cm^{-1}): 3035.02 - 2847.79, 1586.70, 1246.67, 1206.63, 1187.64, 988.58, 970.88, 816.96, 515.76. EMAR (ESI-TOF): Calculado: 176.21, Obtenido: 176</p>
<p>1.4</p>  <p>0.6278 g</p> <p>Sólido amarillo</p> <p>Pf. (80-82) °C</p>	<p>100</p>	<p>RMN- H^1 [300 MHz, $CDCl_3$] (δ, ppm): 7.488 - 7.434 (d, 1H), 7.138 - 7.111 (d, 2H), 6.889 - 6.862 (d, 1H), 6.63 - 6.576 (d, 1H), 3.912 (s, 6H), 2.366 (s, 3H). RMN-C^{13} [300 MHz, $CDCl_3$] (δ, ppm): 198.091, 151.109, 149.018, 143.302, 127.076, 124.974, 122.801, 110.848, 109.382, 55.742, 55.648, 27.126. FTIR-ATR (ν, cm^{-1}): 2992.1-2847.79, 1680.26, 1661.67, 1572.47, 1508.94, 1467.75, 1357.40, 1310.75, 1246.67, 1019.92, 988.58, 556.24. EMAR (ESI-TOF): Calculado: 206.24, Obtenido: 206</p>

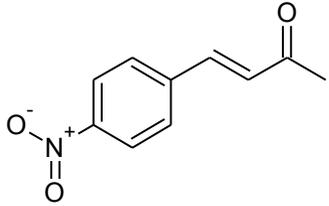
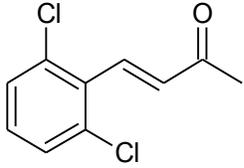
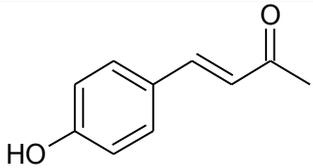
1.5	 <p>Sólido amarillo</p>	50	RMN- H^1 [300 MHz, $CDCl_3$] (δ , ppm): 8.23 (m, 3H), 7.55 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 2.43 (s, 3H).
1.6	 <p>Sólido naranja</p>	58	RMN- H^1 [300 MHz, $CDCl_3$] (δ , ppm): 7.61 (d, 1H), 7.28 (m, 4H), 6.82 (d, 1H), 2.43 (s, 3H).
1.7	 <p>Sólido café</p>	35	RMN- H^1 [300 MHz, $CDCl_3$] (δ , ppm): 7.47 (m, 3H), 6.90 (d, 2H), 6.61 (d, 1H), 2.40 (s, 3H).

Tabla 17. Cetonas α,β -insaturadas

PARTE EXPERIMENTAL DE LA ETAPA II

6.3 Síntesis de ésteres saturados

A. Alquilación del malonato de dietilo

En condiciones anhidras se colocó 1.5 mol de malonato de dietilo, 1 mol bromuro de bencilo, como base 1.5 mol K_2CO_3 y 0.001 mol de bromuro de tetra *n*-butilamonio como catalizador. La reacción se colocó en un baño a $100^\circ C$ durante 18 horas. Pasado este tiempo se decantó la fase líquida y el K_2CO_3 se lavó con acetato de etilo. Se evaporó el disolvente.

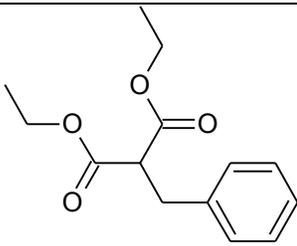
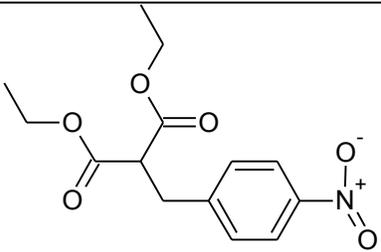
Producto	R%	Caracterización
 <p>Líquido incoloro</p>	98	RMN- H^1 [300 MHz, $CDCl_3$] (δ , ppm): 7.27 (m, 5H), 4.17 (m, 4H), 3.64 (t, 1H), 3.21 (d, 2H), 1.24 (t, 6H). FTIR-ATR (ν , cm^{-1}): 3064.61 - 2907.94, 1729.19, 1032.00, 1145.90, 751.36, 699.80.
 <p>Sólido amarillo</p>	50	RMN- H^1 [300 MHz, $CDCl_3$] (δ , ppm): 8.169 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 4.183 (m, 4H), 3.663 (t, 1H), 3.331 (d, 2H), 1.225 (t, 6H).

Tabla 18. Productos de alquilación

B. Hidrólisis del producto de alquilación

En 1 mL de THF se disolvieron 0.13 mmol de compuesto alquilado y se agregaron 11.2 equivalentes de KOH (0.48M). Se mantuvo a temperatura ambiente con agitación durante 2 horas. Al finalizar, se añadió HCl (1M) hasta pH 2 y se realizó una extracción con acetato de etilo (3 x 25 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente.

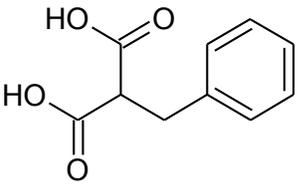
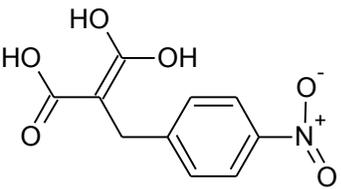
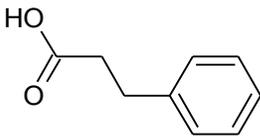
Producto	R%	Caracterización
 <p>Sólido blanco</p>	87	RMN- H^1 [300 MHz, $CDCl_3$] (δ , ppm): 7.25 (m, 5H), 3.76 (t, 1H), 3.24 (d, 2H).
 <p>Sólido amarillo</p>	98	RMN- H^1 [300 MHz, $CDCl_3$] (δ , ppm): 8.169 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 4.183 (m, 4H), 3.663 (t, 1H), 3.331 (d, 2H), 1.225 (t, 6H). FTIR-ATR (ν , cm^{-1}): 3511.72 - 2621.74, 1703.74, 1513.98.

Tabla 19. Productos de hidrólisis

C. Descarboxilación del diácido

En atmósfera inerte, se colocó el diácido y se calentó a una temperatura de 180°C con agitación durante 1 hora y 30 minutos.

Producto	R%	Caracterización
 <p>Sólido blanco</p>	100	RMN- H^1 [300 MHz, $CDCl_3$] (δ , ppm): 7.263 (m, 5H), 2.972 (t, 2H), 2.698 (t, 2H). FTIR-ATR (ν , cm^{-1}): 3029.47-2556.38, 1693.40, 1300.60, 1217.70, 929.18, 700.56, 464.24, 531.84.

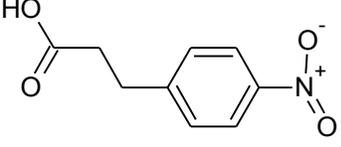
 <p>Sólido amarillo</p>	85	RMN- H ¹ [300 MHz, DMSO] (δ , ppm): 8.12 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 2.944 (t, 2H), 3.606 (t, 2H). RMN-C ¹³ [300 MHz, DMSO] (δ , ppm): 173.445, 165.851, 149.388, 148, 130.74, 123.773, 34.374, 30.107.
--	----	--

Tabla 20. Productos de descarboxilación

D. Esterificación del ácido

En condiciones anhidras, se colocaron 1 mol de ácido, 1260 mL de tolueno seco, 43 mol de EtOH seco y H₂SO₄ en cantidades catalíticas, esta mezcla se puso a reflujo con una trampa de Dean-Stark durante 24 horas. Se evaporaron los disolventes.

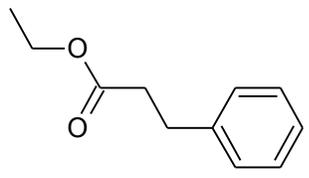
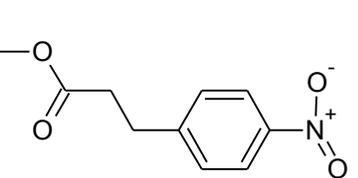
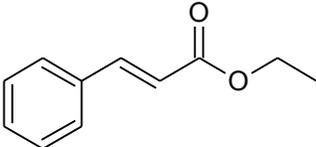
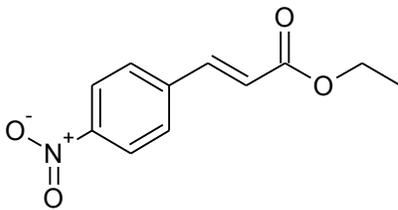
Producto	R%	Caracterización
2.1  <p>Líquido Incoloro</p>	98	RMN- H ¹ [300 MHz, CDCl ₃] (δ , ppm): 7.237 (m, 5H), 4.072 (m, 4H), 2.674 (t, 2H), 2.605 (t, 2H), 1.16 (t, 3H). RMN-C ¹³ [300 MHz, CDCl ₃] (δ , ppm): 172.607, 140.272, 130.03, 128.796, 128.391, 128.192, 60.318, 35.841, 30.861, 14.105. FTIR-ATR (ν , cm ⁻¹): 3087.41- 2872.39, 1730.89, 1177.69, 1159.21, 748.25, 697.96.
2.2  <p>Sólido amarillo</p>	98	RMN- H ¹ [300 MHz, CDCl ₃] (δ , ppm): 8.173 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 4.142 (c, 2H), 3.06 (t, 2H), 2.669 (t, 2H), 1.234 (t, 3H).

Tabla 21. Productos de esterificación

6.4 Síntesis de ésteres α,β -insaturados

A 1 mmol de aldehído se le agregaron 1.8 mmol de bromoacetato de etilo, 1.5 mmol de trifenilfosfina y 5 mL de una solución saturada de NaHCO_3 . Se calentó a 90°C durante 2 horas.

Al finalizar el tiempo de reacción, se decantó la fase acuosa, la fase orgánica se secó (30°C). Con el fin de purificar, se pasaron los distintos productos por una columna de sílica con diferentes proporciones (hexano: acetato de etilo).

Producto	R%	Caracterización
2.3  Líquido incoloro	100	RMN- H^1 [300 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 7.69 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 6.44 (d, 1H), 4.26 (m, 2H), 1.33 (t, 3H). RMN- C^{13} [300 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 166.95, 144.53, 134.37, 128.81, 128.65, 128.47, 127.98, 118.18, 60.45, 14.28. FTIR-ATR (ν , cm^{-1}): 3185.41, 3026.39, 2984.28, 1679.78, 1631.23, 1599.82, 1583.84, 1186.84, 1166.64, 826.16, 747.35, 686.66, 642.95, 546.95, 513.90.
2.4  Sólido amarillento	100	RMN- H^1 [300 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 8.266 (d, 2H), 7.539 (m, 3H), 6.595 (d, 1H), 4.286 (q, 2H), 1.358 (t, 3H). RMN- C^{13} [300 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 165.939, 148.341, 141.522, 140.489, 128.543, 124.078, 122.477, 60.930, 14.187.

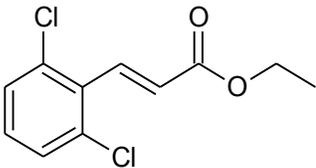
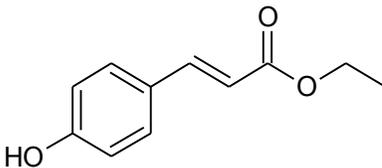
<p>2.5</p>  <p>Líquido incoloro</p>	<p>100</p>	<p>RMN- H^1 [300 MHz, $CDCl_3$] (δ, ppm): 7.79 (d, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.59 (d, 1H), 4.29 (q, 2H), 1.35 (t, 3H).</p> <p>RMN-C^{13} [300 MHz, $CDCl_3$] (δ, ppm): 166.04, 137.82, 134.71, 129.64, 128.61, 126.7, 60.69, 14.14.</p>
<p>2.6</p>  <p>Sólido incoloro</p>	<p>100</p>	<p>RMN- H^1 [300 MHz, $CDCl_3$] (δ, ppm): 7.64 (d, 1H), 7.4 (m, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.29 (d, 1H), 4.27 (q, 2H), 1.34 (t, 3H).</p> <p>RMN-C^{13} [300 MHz, $CDCl_3$] (δ, ppm): 168.3, 158.46, 145.09, 130.00, 126.55, 115.95, 114.86, 60.74, 14.23.</p> <p>(ESI-TOF): Calculado: 192.21, Obtenido: 192.</p>

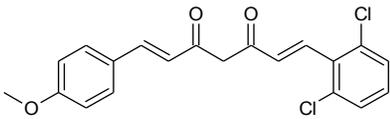
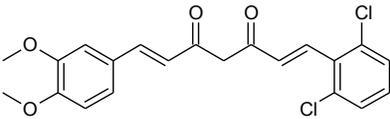
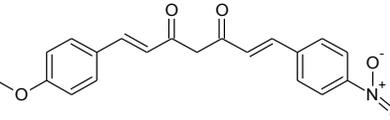
Tabla 22. Ésteres α,β -insaturados

PARTE EXPERIMENTAL DE LA ETAPA III

6.5 Síntesis de derivados de curcumina

En condiciones anhidras, se preparó a partir de sodio metálico y EtOH, una dilución 30 mmol de EtONa en 11.33 mL de EtOH, se agregaron 10 mmol de cetona y 15 mmol de éster disueltos en 40 mL de EtOH. Se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas.

Al terminar el tiempo de reacción, se llevó a pH 7 con HCl (10%), se realizó una extracción con acetato de etilo (3 x 25 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente.

Producto	R%	Caracterización
 <p style="text-align: center;">3.1</p> <p style="text-align: center;">Sólido rojizo</p>	43	<p>RMN- H^1 [300 MHz, MeOD] (δ, ppm): 7.70 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.98 (m, 7H), 6.53 (d, 1H), 3.77 (m, 3H), 3.72 (s, 2H).</p> <p>RMN-C^{13} [300 MHz, $CDCl_3$] (δ, ppm): 207.121, 192.114, 139.589, 134.96, 129.955, 128.746, 114, 56.</p> <p>FTIR-ATR (ν, cm^{-1}): 3442.50, 2996.39, 1932.77, 2834.77, 1712.23, 1509.49, 1462.41, 1245.67, 1175.52, 1031.41, 827.68, 540.60, 467.42.</p>
 <p style="text-align: center;">3.2</p> <p style="text-align: center;">Sólido rojizo</p>	80	<p>RMN- H^1 [300 MHz, $CDCl_3$] (δ, ppm): 7.71 (d, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 6.92 (m, 2H), 6.53 (d, 1H), 3.81 (m, 8H).</p> <p>FTIR-ATR (ν, cm^{-1}): 3509.34, 2996.24, 2933.97, 2833.96, 1652.01, 1589.67, 1512.09, 1462.91, 1256.49, 1139.49, 1024.21, 806.41, 763.67, 541.20, 460.30.</p>
 <p style="text-align: center;">3.4</p> <p style="text-align: center;">Sólido naranja</p>	89	<p>RMN- H^1 [300 MHz, $CDCl_3$] (δ, ppm): 8.25 (d, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.72 (d, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.54 (d, 2H), 6.61 (d, 2H), 3.83 (s, 5H).</p> <p>RMN-C^{13} [300 MHz, $CDCl_3$] (δ, ppm): 195.94, 162, 148.71, 132.16, 132.11, 132.03, 128.64, 128.47, 127.32, 123.90, 65.15, 55.</p>

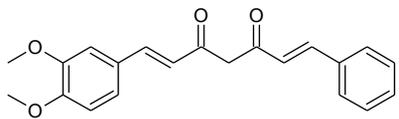
		FTIR-ATR (ν , cm^{-1}): 3111.16, 3055.04, 2918.95, 2849.57, 1683.77, 1630.46, 1603.70, 1512.38, 1464.18, 1437.45, 1416.47, 1343.05, 1240.41, 1205.49, 1173.83, 987.02, 941.41, 867.28, 848.97, 540.40, 479.61.
 <p>3.5</p> <p>Sólido naranja</p>	66	RMN- ^1H [300 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 7.65 (m, 9H), 6.92 (m, 3H), 3.90 (m, 8H). FTIR-ATR (ν , cm^{-1}): 3385.99, 3055.53, 2992.41, 2934.13, 2835.59, 1654.00, 1613.65, 1582.29, 1513.59, 1484.49, 1463.24, 1437.53, 1256.58, 1182.36, 1156.51, 1140.59, 1118.96, 719.52, 694.28, 535.03, 457.41.

Tabla 23. Derivados de curcumina

BIBLIOGRAFÍA

1. Mesa, M. D.; *Ars Pharmaceutica*, **2000**, 41 (3), 307-321.
2. Alok Vyas, P. Dandawate, Subhash P., Aamir A., *Curr Pharm Des.*, **2013**; 19(11): 2047–2069.
3. Goel A., Kunnumakkara A. B. y Aggarwal B. B., **2008**, *Biochemistry Pharmacology*, 75:787-809.
4. Wing-Hin Lee¹, Ching-Yee Loo, Mary Bebawy, *Current Neuropharmacology*, **2013**, **11**, 338-378.
5. Yali Zhang, Chengguang Zhao, Wenfei He, Drug Design, Development and Therapy **2014**, 8,373–382.
6. Zoran M. Marković¹, Jovana R. Prekodravac¹, Dragana D. Tošić¹, *Serb. Chem. Soc.*, **2015**, **80** (1), 63–72.
7. Ferrari E, Pignedoli F, *J Med Chem*, **2011**, 54, 8066–8077.
8. Fujisawa S, Atsumi T, *Anticancer Res*, **2004**, 24,563–569.
9. Girija CR, Karunakar P, Poojari CS., *J Proteom Bioinform*, **2010**, 3,200–203.
10. Corson T., Crews M. C., *Cell*, **2007**, 130,769-774.
11. Bravani Shankar TN, Shantha NV., *Indiana J Exp Biol*, **1980**; 18,73-75.
12. Ammon HPT, Safayhi H, Mark T, Sabieraj J., *J Ethnopharmacol*, **1993**, 38, 113-119.
13. Milobedeska, J.; Kostanecki, V.; Lampe, V; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, **43**, 2163.
14. Lampe, V.; Milobedeska, J; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1913**, **46**, 2235.
15. Pavolini, T.; *Riv. Ital. Essenze, Profumi Piante Off.* **1937**, **19**, 167.
16. Pabon, H. J. J.; *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1964**, **83**, 379.
17. Yadav D, Yadav SK, Khar RK, Mujeeb M, Akhtar, *J Green Pharm* **2013**; 7, 5-9.
18. V.A. Parthasarathy, B. Chempakam and T.J. Zachariah, *Chemistry of Spices*, **2008**, 97-106.
19. V.A. Parthasarathy, B. Chempakam and T.J. Zachariah, *Chemistry of Spices*, **2008**, 97-100.
20. Brindaban C. R., *J. Org. Soc.*, **1992**, 365-367
21. *J.Org.Chem*, **2006**, **71**, 1037
22. Blaise, E. E.; Maire, M. *Compt. Rend.* **1907**, **145**, 73.
23. W. Gladkowski et.al. *Tetrahedron* **69**. **2013**, 10419.
24. P.C. García, *Textos Docentes* **294**, **2005**, 63, 64.
25. H. Dupont, **1974**, *J. Org. Chem.*, 39 (22), 3271-3274.
26. K.A. Connors, *Ed. Reverté, S. A.*, **1981**, 548.
27. J. Martínez Lara, *Chemical Enginnering International Symposium*. **2007**, 194-199.
28. Amer E.B. *J. Org. Chem.*, **2007**, 72 (14), 5244-5259.
29. Smith, A. P; **2004**. *Org. Synth*, (**10**), 107.
30. Carey, F. A.; **1999**. Mc Graw Hill.