



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

**“RUPTURA DE ENLACE C-C EN 2,4-
PENTANODIONA EMPLEANDO MICROONDAS”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA

PRESENTA

ITZEL MAGALI HERNÁNDEZ RAZO



CDMX

2017



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 según el tema:

Presidente	Dr. Carlos Antonio Rius Alonso
Vocal	M. en C. Simón Hernández Ortega
Secretario	Dr. Héctor García Ortega
1er. Suplente	Dr. Noé Zúñiga Villareal
2º Suplente	M. en C. Martha Yolanda González Quezada

Sitio donde se desarrolló el tema:

Laboratorio 204, Departamento de Química Orgánica. División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Química, UNAM.

ASESOR DEL TEMA:

Dr. Carlos Antonio Rius Alonso

SUPERVISOR TÉCNICO:

M. en C. Martha Yolanda González Quezada

SUSTENTANTE:

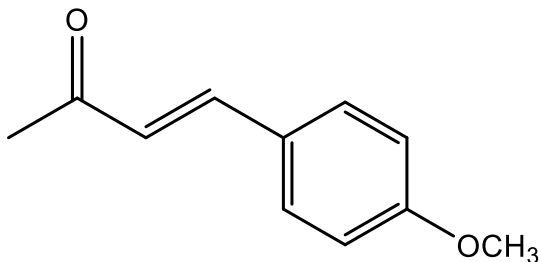
Itzel Magali Hernández Razo

ÍNDICE

	Pág.
ÍNDICE DE COMPUESTOS	I
LISTA DE ABREVIATURAS	II
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	3
2.1. Compuestos carbonílicos	3
2.2 Marco histórico de la curcumina	5
2.3 Reacción de condensación aldólica.	6
2.4 Reacción de condensación aldólica para obtener metil cetonas.	7
2.4.1 Empleando microondas y líquidos iónicos.	7
2.4.2 Condensación aldólica con vainillina y acetona.	8
2.4.3 Condensación aldólica empleando zeolitas como catalizadores.	8
2.5 Reacción de condensación en compuestos 1,3- dicarbonílicos	9
2.5.1 Empleando microondas y óxidos de calcio	10
2.5.2 Empleando microondas y óxidos de boro	11
2.6 Condensación de Knoevenagel.	12
2.7 Ruptura de enlaces C-C en compuestos dicarbonílicos	14
2.7.1 Termólisis de la pentano-2,4-diona.	15
2.7.2 Alcohólisis de 1,3-dicetonas.	16
2.7.3 Ruptura de enlaces C-C empleando metales de transición.	16
2.7.4 Reacción descarboxilativa en β -cetoésteres y formación de nuevos enlaces C-C.	18
2.7.5 Reacción de fragmentación de β -dicetonas promovidas por la etilendiamina.	19
3. JUSTIFICACIÓN	20
4. OBJETIVOS	21
5. DISCUSIÓN Y RESULTADOS	22
5.1 Determinación de las condiciones óptimas de tiempo y temperatura.	24
5.1.1 Matriz de Experimentos	25
5.1.2 Hipótesis para pruebas de efectos principales: tiempo temperatura y relación molar.	25
5.1.3 Resultados para Análisis de Varianza.	26
5.1.4 Efectos Estimados para el rendimiento.	27
5.1.5 Decisión en términos estadísticos	28
5.1.6 Interpretación de resultados	28

5.1.7	Optimización del rendimiento.	28
5.2	Determinación estequiométrica.	29
5.3	Determinación del catalizador.	30
5.3.1	Condiciones de reacción para formar el producto 1.	30
5.3.2	Condiciones de reacción para formar el producto 2.	31
5.3.3	Condiciones de reacción para formar el producto 3.	32
5.4	Síntesis y caracterización de metil cetonas α,β -insaturadas.	33
5.5	Caracterización por espectroscopía infrarroja IR	35
5.6	Caracterización por RMN ^1H .	37
5.7	Caracterización de los catalizadores empleados	39
5.8	Mecanismo de Reacción.	40
6.	CONCLUSIONES	42
7.	PARTE EXPERIMENTAL	43
7.1	Reactivos y catalizadores empleados.	43
7.2	Disolventes empleados.	43
7.3	Activación de catalizadores.	44
7.4	Equipos empleados	44
7.5	Metodología general para la síntesis de productos.	45
7.6	Síntesis de productos.	46
7.7	Purificación de productos.	48
8.	REFERENCIAS	49
	APÉNDICE A	53
	APÉNDICE B	56
	APÉNDICE C	59

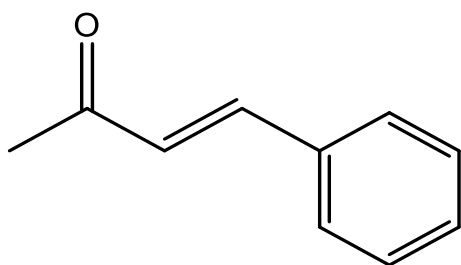
ÍNDICE DE COMPUESTOS



PRODUCTO 1

MR-FP

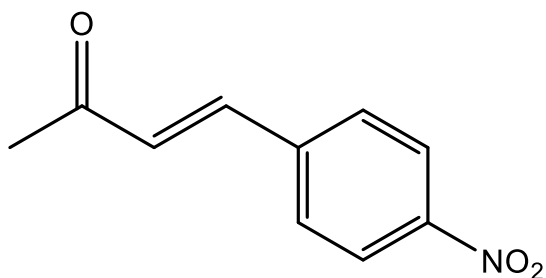
4-(4-metoxifenil)but-3-en-2-ona.



PRODUCTO 2

MR-97-2

4-fenil-but-3-en-2-ona



PRODUCTO 3

MR-88-2

4-(4-nitrofenil)but-3-en-2-ona.

Lista de abreviaturas:

MW	Radiación de microondas
W	Watt (unidad de potencia)
°C	Grados Celsius
Cat.	Catalizador
IR-FT	Espectroscopia de Infrarrojo
RMN ¹ H	Resonancia magnética de hidrógeno
min.	Minutos
C-C	Enlace carbono-carbono
C=O	Grupo carbonilo
Me	Metilo
LI	Líquidos iónicos
NaOH	Hidróxido de sodio
M	Concentración molar
T. amb.	Temperatura ambiente
h.	Hora
K	Kelvin
Δ	Calentamiento
Atm	Atmosferas
EtONa.	Etóxido de sodio
mmol.	Milimol
Rel. Estq.	Relación estequiométrica
Eq.	Equivalentes
mL.	Mililitro
δ	Desplazamiento químico en partes por millón, empleando tetrametilsilano como referencia interna.
ppm	Partes por millón
v _s	Vibración de tensión simétrica
v _{as}	Vibración de tensión asimétrica
v _{st}	Vibración de tensión
δ _{oop}	Vibración fuera del plano
Hex.	Hexano
AcOEt	Acetato de etilo
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
J	Constante de acoplamiento
Hz	Hertz
MHz	Mega Hertz

1. INTRODUCCIÓN

Los compuestos carbonilos son sumamente importantes en química orgánica, bioquímica y biología.⁽¹⁾ Las moléculas que contienen el grupo carbonilo tienen usos y propiedades sumamente diversas, ejemplo de ello es la curcumina, que es un compuesto 1,3-dicarbonílico de uso milenario como especia, para la conservación de los alimentos, y como colorante amarillo de textiles; tiene actividad analgésica, antiinflamatoria, antioxidante, y anticancerígena, entre otras. Debido a que la curcumina presenta diversas propiedades de sumo interés en particular en el área de la salud, el estudio de sus propiedades y la síntesis de análogos se han incrementado en los últimos años.⁽²⁾

Elavarasan, S. et al (2012) ⁽³⁾ describen en la literatura un método para la síntesis de curcumina, emplea microondas y óxidos de calcio al hacer reaccionar 2 eq. de benzaldehído y 1 eq. de pentano-2,4-diona obteniendo así, distintos análogos de curcuminas con excelentes rendimientos.

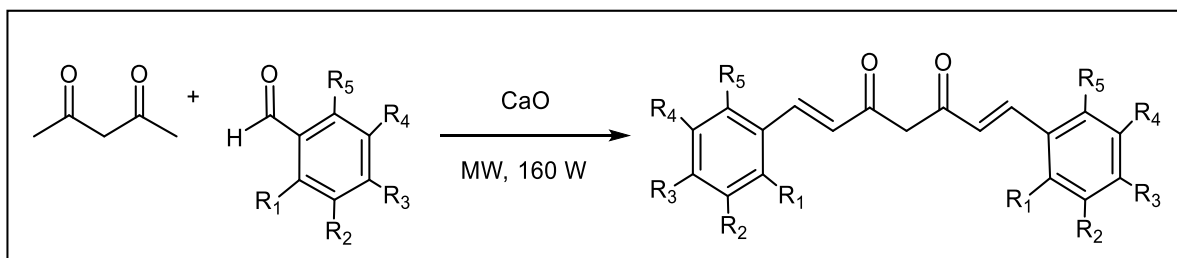


Figura 1. Síntesis de análogos de curcuminas

El propósito inicial de este trabajo fue realizar la síntesis de análogos de curcumina, no obstante, los experimentos realizados con este fin demostraron que siguiendo las condiciones descritas por Elavarasan, S.

et al (2012) ⁽³⁾ conducían a la formación de metil cetonas insaturadas en lugar de la formación de análogos de la curcumina esperados.

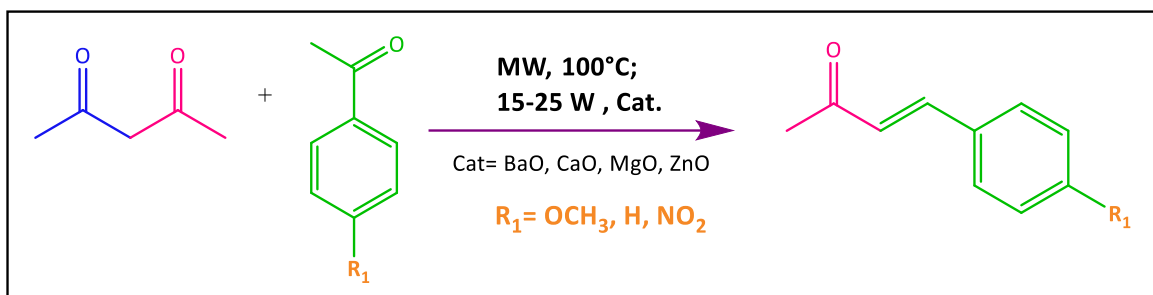


Figura 2. Reacción general para la obtención de metil cetonas.

Estos resultados motivaron el estudio del comportamiento inesperado de la pentano-2,4-diona en la reacción de condensación con aldehídos aromáticos en la cual ocurre la ruptura de un enlace C-C para obtener metil cetonas α,β -insaturadas bajo irradiación con microondas. Los tres aldehídos que se hicieron reaccionar con la pentano-2,4-diona son: benzaldehído, *p*-metoxibenzaldehído y *p*-nitrobenzaldehído; los productos obtenidos: 4-fenil-but-3-en-2-ona, 4-(*p*-metoxifenil)but-3-en-2-ona y 4-(*p*-nitrofenil)but-3-en-2-ona, se caracterizaron mediante las técnicas espectroscópicas de IR-FT, y RMN ¹H.

La reproducibilidad de los experimentos que conducen a la formación de estos productos demostró que las metil cetonas se pueden obtener con un rendimiento mayor al 67% en un medio de reacción sin disolvente y en un tiempo de reacción de 2-3 min. Permitiendo así desarrollar una nueva metodología para obtener metil cetonas conjugadas que tiene ventajas ante otros métodos convencionales gracias a los tiempos cortos de reacción, ausencia de disolventes y sobre todo un proceso en el que ocurren varios tipos de reacción en un solo paso como son: condensación, ruptura de enlace C-C, eliminación y deshidratación.

2. ANTECEDENTES

2.1 Compuestos carbonilos.

Los compuestos carbonilos son sumamente importantes en química orgánica, bioquímica y biología. Algunos de los grupos funcionales que contienen el grupo carbonilo C=O son: aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos, ésteres, amidas, halogenuros de ácido, anhídridos, lactonas, ureas, etc. ⁽¹⁾

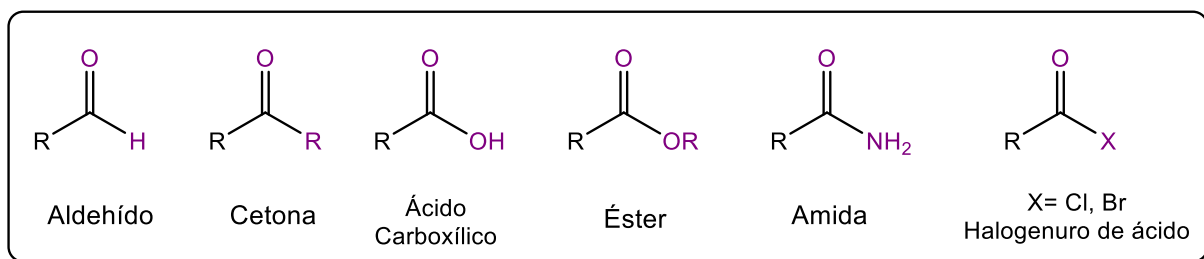


Figura 3. Grupos Funcionales que contienen al grupo carbonilo

Los compuestos que contienen el grupo carbonilo tienen usos y propiedades sumamente diversas, por ejemplo, la acetona se emplea en laboratorio y a nivel industrial como disolvente, en fabricación de plásticos, fibras, medicamentos y otros productos químicos.⁽⁴⁾ Los aldehídos son intermediarios importantes para la síntesis de alcoholes y ácidos carboxílicos, antioxidantes para hule, resinas plastificantes y polímeros. Los sabores de vainilla y de canela los imparten aldehídos de origen natural, vainillina y cinamaldehído respectivamente. Las cetonas carvona y alcanfor imparten los sabores característicos de las hojas de menta. Los ésteres de bajo peso molecular son volátiles, y muchos son responsables del sabor y fragancia de frutas, flores y saborizantes artificiales. El aroma de las naranjas, por ejemplo, contiene 34 aldehídos y cetonas, 30 ésteres diferentes, junto con 10 ácidos carboxílicos, 34 alcoholes, y 36 hidrocarburos. ⁽⁵⁾

El ácido acetil salicílico es un fármaco (de la familia de los AINE'S) empleado como analgésico, antiinflamatorio, antipirético y anticoagulante.

La curcumina es un compuesto 1,3-dicarbonílico, presenta diversas propiedades de sumo interés en particular en el área de la salud. Tiene actividad analgésica, antiinflamatoria, antioxidante, y anticancerígena⁽⁶⁾, entre otras.

En la Figura 4 se muestra la estructura de 8 moléculas que contienen el grupo carbonilo:

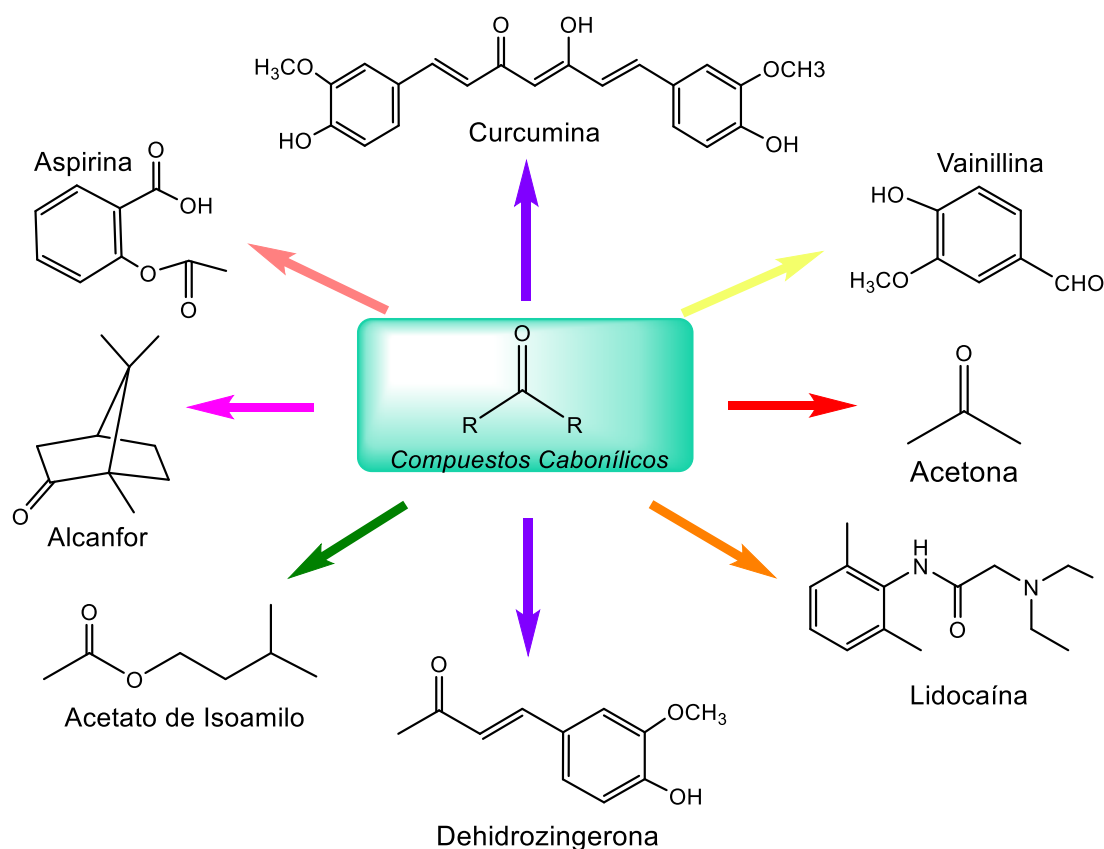


Figura 4. Moléculas con diversas aplicaciones que contienen al grupo carbonilo.

2.2 Marco histórico de la Curcumina

La curcumina es un pigmento de color naranja-amarillento presente en un 5% en las raíces de la planta *Curcuma longa* L. de la familia *Zingiberaceae* mejor conocida como palillo, azafrán indio o cúrcuma. El uso de esta raíz se remonta 5000 años atrás, las culturas de la India y China la han empleado como especia, para la conservación de los alimentos, y como colorante amarillo de textiles. En medicina tradicional tiene una larga lista de usos como analgésico, antiviral, antifúngico, antiinflamatorio, antioxidante y anticancerígeno, entre otras. La curcumina se aisló por primera vez hace 200 años, su estructura se determinó en el año de 1910 por Milobedzka y Lampe.⁽⁷⁾ Se ha demostrado que la mayor parte de las propiedades de la *Curcuma longa* L. están asociadas a la curcumina, por este motivo, la síntesis de precursores y derivados de la curcumina es sumamente atractiva.⁽⁸⁾



Figura 5. Raíz de la planta *Curcuma longa* L.

Principales investigadores que han participado en el aislamiento, determinación de la estructura y síntesis de la curcumina.



A. Vogel (1842):

Aisló por primera vez la curcumina



J. Milobedzka (1910):

Identificó la estructura química de la curcumina.



V. Lampe (1913):

Sintetizó la curcumina.



K. R. Srinivasan (1953):

Descubrió que la curcumina es una mezcla.

Figura 6. Principales investigadores de la curcumina ⁽⁷⁾

Las metil cetonas han sido empleadas como bloques constructores de derivados de las curcuminas. Un ejemplo de ello es la dehidrozingeronona (1) (Figura 7) que es un producto natural, su estructura corresponde a la mitad de la estructura de la curcumina (2), tiene propiedades como potente antioxidante, antiinflamatorio, quimiopreventivo y antitumoral. ^(9,10)

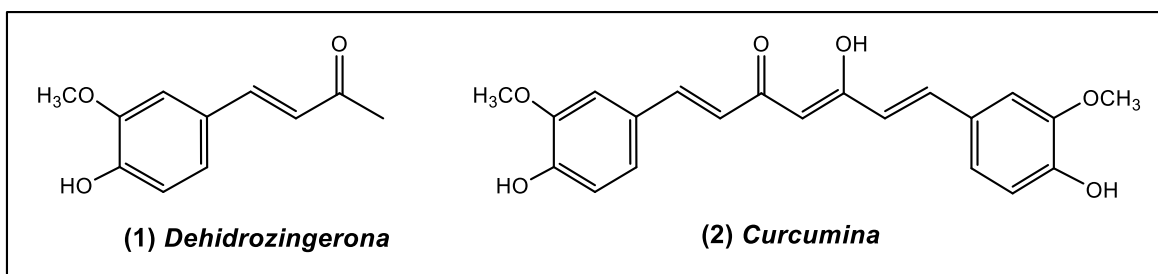


Figura 7. Estructura química de las dehidrozingeronona y curcumina.

2.3 Reacción de condensación aldólica

Los aldehídos, las cetonas, y compuestos 1,3-dicarbonílicos han sido ampliamente estudiados ya que participan en distintas reacciones, entre

ellas la condensación aldólica y de Knoevenagel (ocurre en compuestos 1,3-dicarbonílicos) ambas son un medio eficaz y económico para la formación de enlaces C-C. Los productos formados en la condensación aldólica son aldehídos o cetonas α,β -insaturadas (Figura 8). Ejemplos de condensación aldólica son la formación de curcumina y de la metil cetona dehidrozingerona.

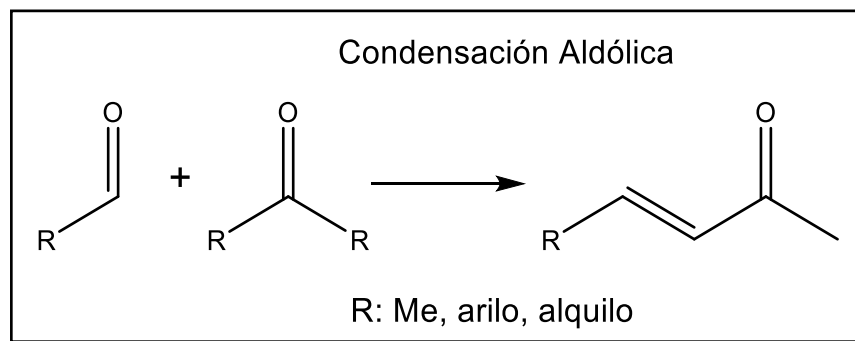


Figura 8. Reacción general de condensación aldólica.

2.4 Reacción de condensación aldólica para obtener metil cetonas.

La forma tradicional para obtener metil cetonas α,β -insaturadas es mediante reacciones de condensación aldólica, al hacer reaccionar acetona con aldehídos empleando catálisis ácida o básica.

2.4.1 Empleando microondas y líquidos iónicos.

Wang, C., Liu, J., Leng, W. y Gao, Y. (2014) ⁽¹¹⁾ emplean calentamiento por microondas y un sistema catalítico de líquidos iónicos (LI) para formar metil cetonas α,β -insaturadas, por medio de reacciones de condensación aldólica que proceden entre aldehídos aromáticos y acetona, con rendimientos aproximados al 90%.

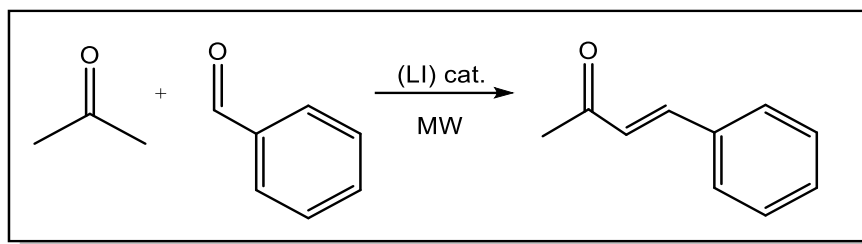


Figura 9. Modelo de reacción aldólica de benzaldehído y acetona.⁽¹¹⁾

2.4.2 Condensación aldólica con vainillina y acetona.

Otro método de obtención de las metil cetonas como la dehidrozingerona y derivados de curcumina, consiste en hacer la condensación aldólica con derivados de vainillina y acetona en presencia de NaOH. Los productos son de coloración naranja, se obtienen con un rendimiento del 54%.⁽¹²⁾

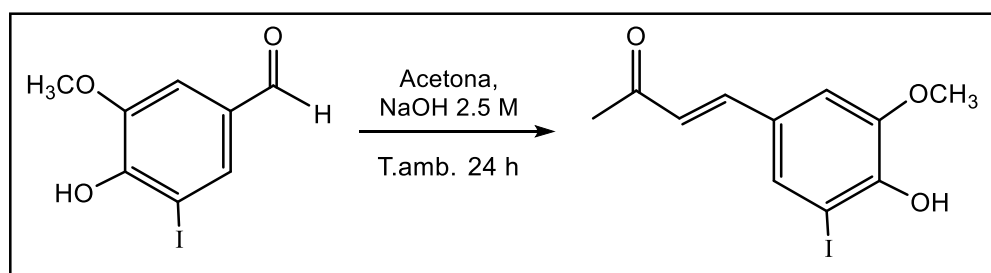


Figura 10. Reacción aldólica de vainillina y acetona para obtener metil cetonas.⁽¹²⁾

2.4.3 Condensación aldólica empleando zeolitas como catalizadores.

Lewis, J. et al.⁽¹³⁾ mencionan que las zeolitas compuestas de Hf, Sn, y Zr-beta son catalizadores altamente activos para la condensación aldólica cruzada de aldehídos aromáticos con acetona bajo condiciones de reacción suaves. Los estudios de marcaje isotópico muestran que la

tautomería ceto-enólica se favorece mediante la transferencia de un protón- α a la red de la zeolita.

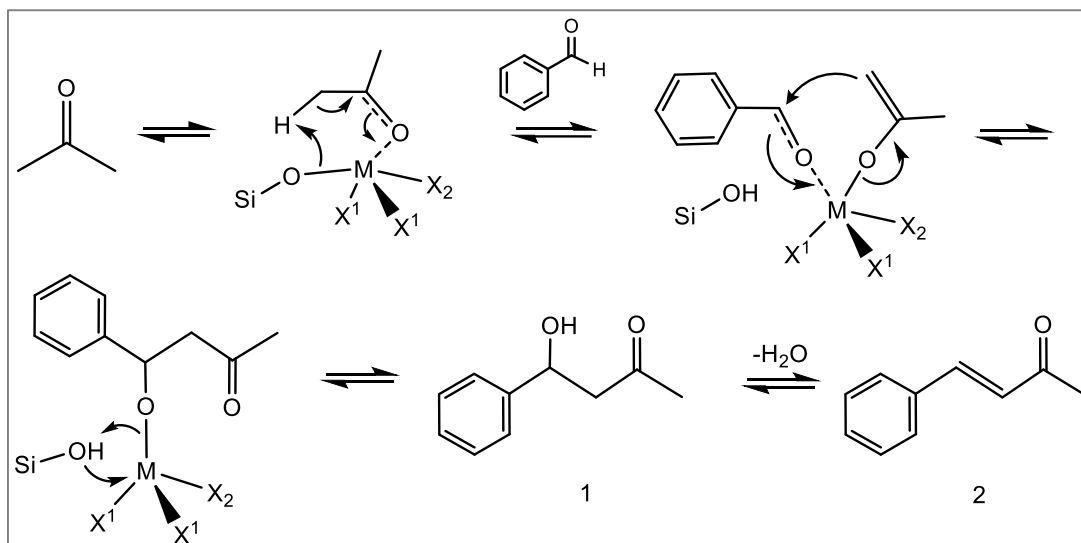


Figura 11. Mecanismo de reacción propuesto para la condensación aldólica de Benzaldehído (BA) y acetona catalizada por beta zeolitas como ácidos de Lewis. ⁽¹³⁾

De acuerdo con el mecanismo propuesto que se muestra en la figura 11, el centro metálico polariza al grupo carbonilo de la acetona, incrementando la acidez del protón- α . El átomo de oxígeno unido al metal actúa como una base que abstrae el protón- α , generando de este modo un silanol y un enolato metálico que experimenta fácilmente el acoplamiento C-C con aldehídos.

2.5 Reacción de condensación en compuestos 1,3 dicarbonílicos

La pentano-2,4-diona se emplea en reacciones de condensación para formar curcumina y sus derivados dicarbonílicos α,β -insaturados.

Síntesis de análogos de curcumina

2.5.1. Empleando microondas y óxidos de calcio

Elavarasan, S. et.al⁽³⁾ sintetizaron una serie de 16 análogos de curcuminas simétricas bajo irradiación de microondas usando óxido de calcio como catalizador, 2 eq. del benzaldehído apropiado y 1 eq. de pentano-2,4-diona, obteniendo así, distintos análogos de curcuminas con excelentes rendimientos.

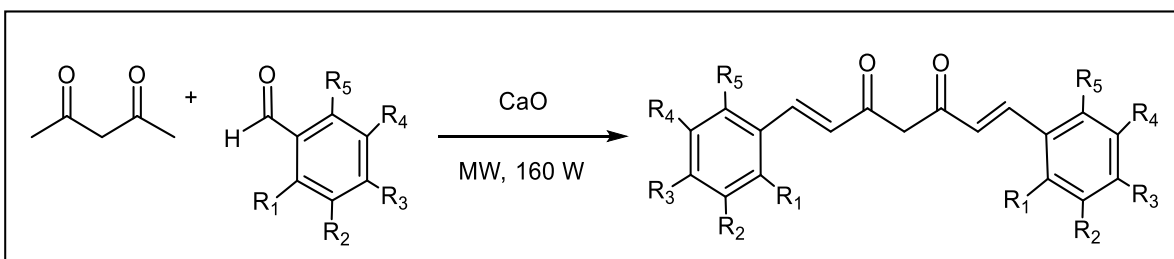


Figura 12. Síntesis de análogos de curcuminas empleando microondas.

Otro método⁽¹⁴⁾ empleado por los mismos autores utiliza alúmina neutra impregnada con Yodo como catalizador obteniendo a su vez 16 análogos de curcúminas.

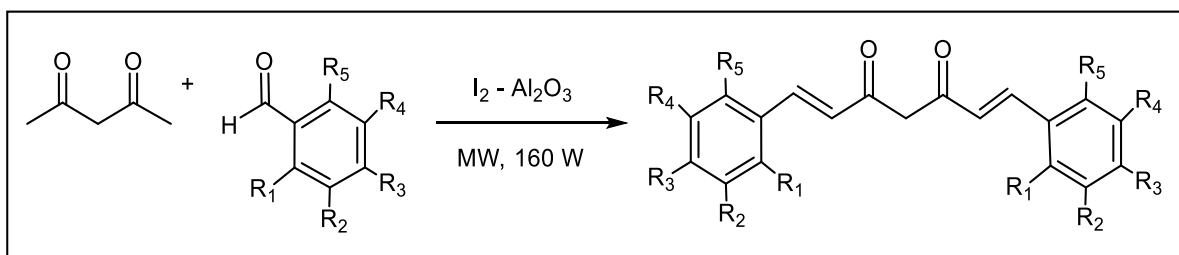


Figura 13. Síntesis de análogos de curcuminas empleando I₂-Al₂O₃ y microondas.

El mecanismo de reacción se muestra a continuación: (Figura 14)

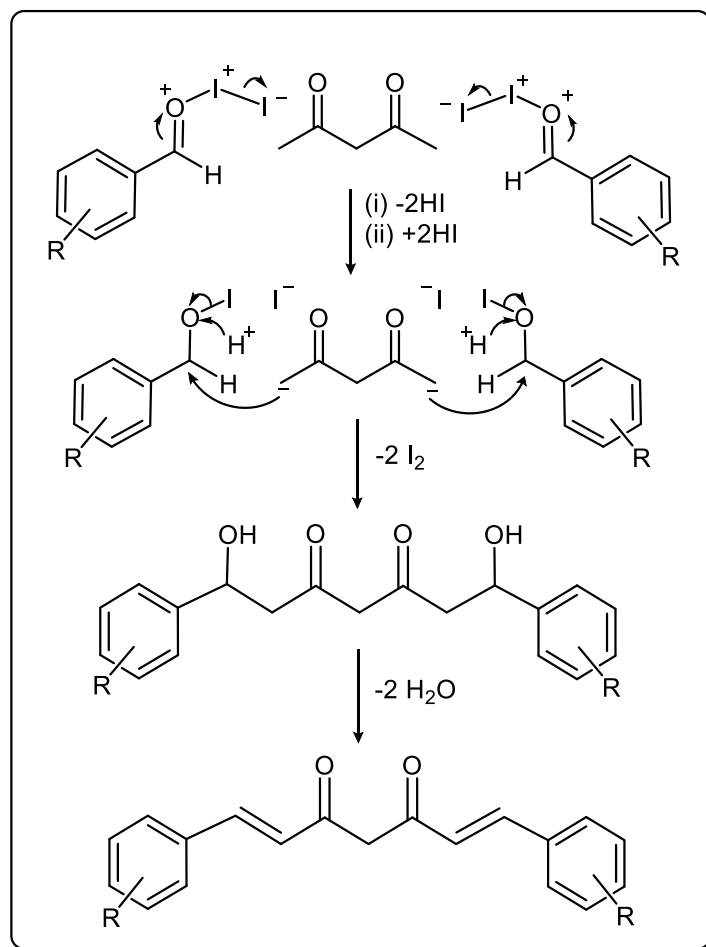


Figura 14. Mecanismo de reacción para la Síntesis de análogos de curcuminas empleando I₂-Al₂O₃ y microondas.⁽¹⁴⁾

2.5.2 Empleando microondas y óxidos de boro

Christie E. Nichols et. Al. ⁽¹⁵⁾ Emplean óxido de boro, ácido bórico y complejos de tributoxiboro en β-dicetonas para formar curcumina y análogos. Los reactivos de boro se emplean para reducir la nucleofilia de la posición del C-3 en las β-dicetonas favoreciendo la reacción de condensación en los grupos metilos terminales.

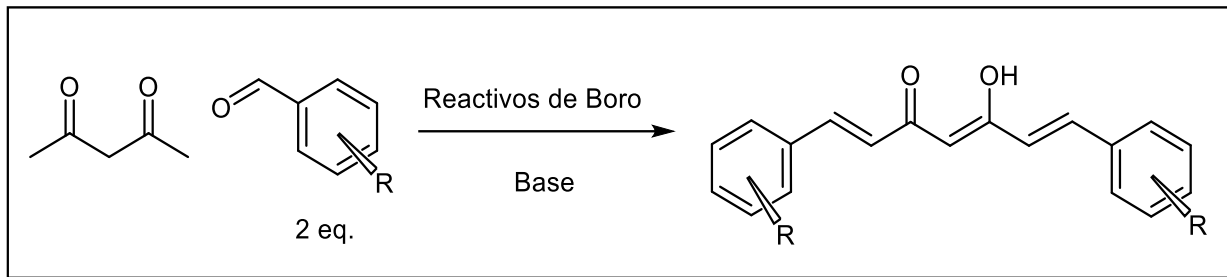


Figura 15. Esquema de Reacción para obtención de derivados curcumina.⁽¹⁵⁾

En los 2 ejemplos antes mencionados se lleva a cabo satisfactoriamente la condensación aldólica sobre los metilos terminales (C-1 y C-5) de la pentano-2,4-diona vía dienolato; este tipo de reacción es difícil que ocurra, ya que usualmente la condensación aldólica se lleva a cabo en el C-3 de la pentano-2,4-diona. El empleo de ácidos de Lewis protege las 1,3-dicetonas favoreciendo la condensación aldólica en las posiciones terminales (C-1 y C-5), obteniendo así análogos de curcúmina. Este tipo de metodologías se emplea para evitar un tipo de condensación conocido como Condensación de Knoevenagel.

2.6 Condensación de Knoevenagel.

La condensación de Knoevenagel ocurre entre un compuesto 1,3-dicarbonílico y un aldehído o una cetona que no contienen hidrógenos en la posición α , dando lugar a derivados dicarbonílicos α,β -insaturados.

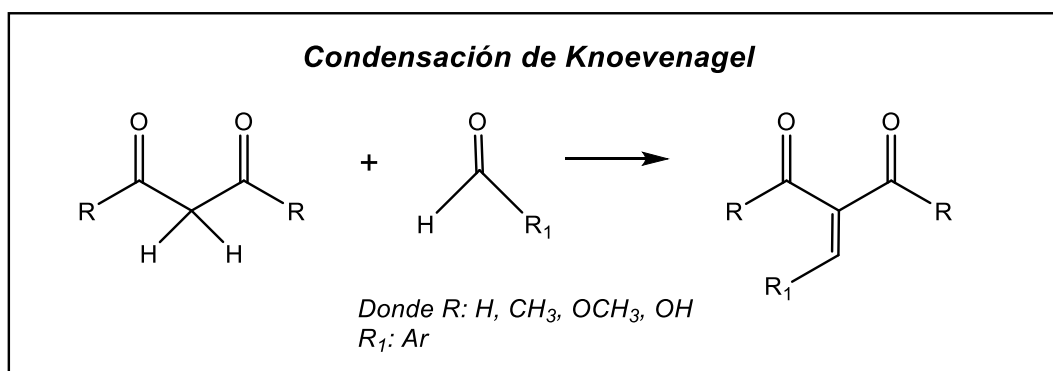


Figura 16. Reacción general de condensación de Knoevenagel.

Los compuestos 1,3-dicarbonílicos que contienen hidrógenos en posición alfa como: el éster malónico, el éster acetilacético, el cianato de etilo y la pentano-2,4-diona entre otros, reaccionan en presencia de una base débil (dietilamina, piperidina, entre otros) formando un anión que se adiciona nucleofílicamente a un aldehído o cetona.⁽¹⁶⁾ Esta reacción, se relaciona con las de adición aldólica, condensación de Claisen y síntesis del éster malónico.⁽¹⁷⁾

El mecanismo de reacción de la condensación de Knoevenagel se muestra a continuación:

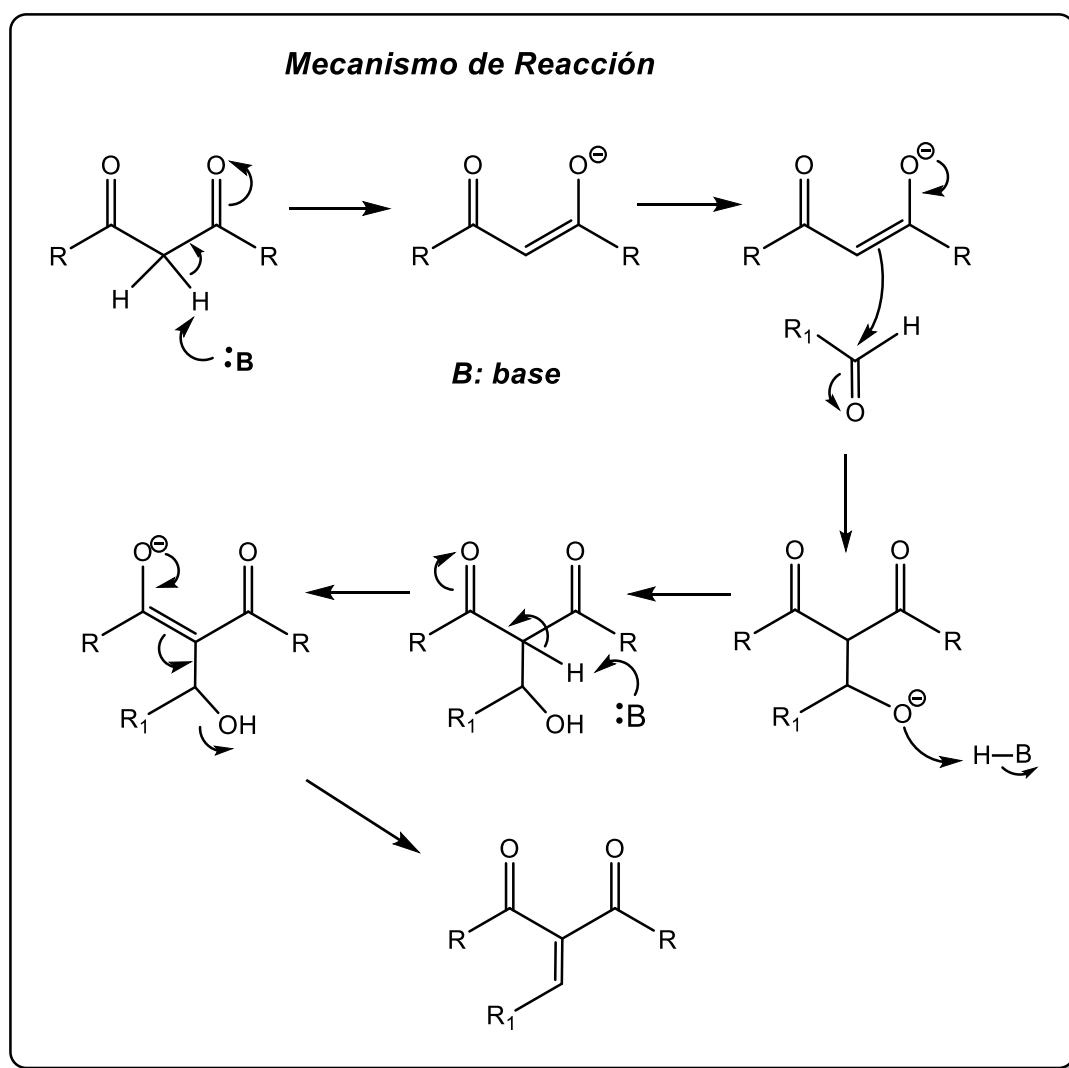


Figura 17. Mecanismo de reacción de Knoevenagel.

El empleo de reacciones aldólicas implica el uso de disolventes orgánicos y catalizadores ácidos o básicos. Sin embargo, la presencia de ácido o base fuerte hace que este proceso sufra reacciones inversas y/o secundarias, generando bajos rendimientos de los productos. Por ello, se han desarrollado diversos métodos que emplean ácidos o bases de Lewis o Brønsted,⁽¹⁸⁻²⁰⁾ catalizadores heterogéneos y complejos de iones metálicos. Las desventajas en estas metodologías son que se obtienen rendimientos variables, además tienen la desventaja de que utilizan agentes peligrosos, para ello es necesario el desarrollo de metodologías verdes y más eficientes. La síntesis orgánica asistida por microondas ofrece simplicidad en el proceso y manipulación, ya que la mayoría de las reacciones se realizan bajo condiciones libres de disolventes, reduciendo los costos y la cantidad de contaminantes, son una alternativa al proceso de calentamiento convencional para acelerar las reacciones químicas, ya que proporcionan velocidades de calentamiento rápido y permite la optimización de los procedimientos de reacción, asegurando procesos seguros y reproducibles.

Las microondas no afectan la estructura molecular en el proceso de excitación de las moléculas, el proceso de absorción es totalmente cinético.

2.7 Ruptura de enlaces C-C en compuestos Dicarbonílicos

Por otro lado, existen en la literatura publicaciones que describen cómo los compuestos 1,3-dicarbonílicos sufren la ruptura de enlace C-C en el carbono α a los 2 grupos carbonilos (1 ó 3) (ver figura 18).

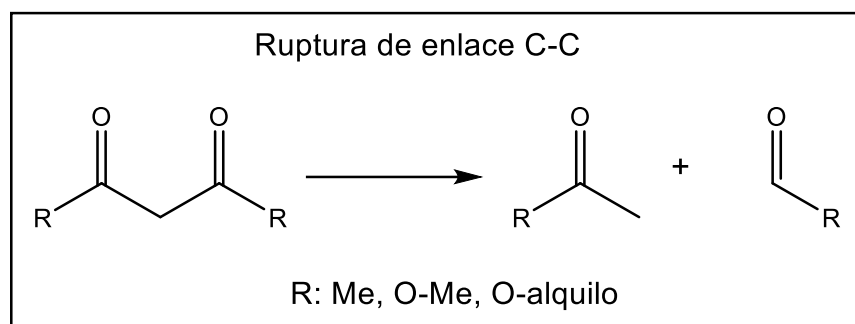


Figura 18. Esquema general de ruptura de enlace C-C en compuestos 1,3-dicarbonílicos.

Algunos ejemplos representativos en los cuales ocurre este tipo de ruptura de enlace C-C son los siguientes:

2.7.1 Termólisis de la pentano-2,4-diona.

Cuando la pentano-2,4-diona se somete a termólisis (600° K) en fase gaseosa, ocurre la fragmentación de la molécula, los únicos productos que se forman son la cetona y acetona. El mecanismo propuesto, para explicar los datos cinéticos y los productos de reacción de eliminación, involucra una reacción semi-concertada con un estado de transición de 6 miembros que involucra la ruptura de un enlace C-C.⁽²¹⁾

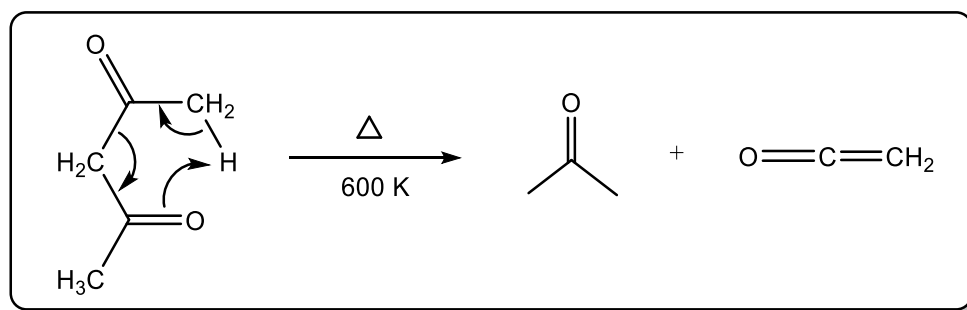


Figura 19. Esquema general de reacción de fragmentación en pentano-2,4-diona.⁽²¹⁾

2.7.2 Alcohólisis de 1, 3-dicetonas.

En 1932, Ralph Connor y Homer Adkins estudiaron la alcohólisis en 1,3-dicetonas. La pentano-2,4-diona no sufre alcohólisis en condiciones normales de temperatura y presión. Para que ocurra este tipo de reacción, se requiere utilizar altas concentraciones de cloruro de hidrogeno o etóxido de sodio como catalizador además de condiciones drásticas: 150-250°C de temperatura y 100 atmósferas de presión. ⁽²²⁾

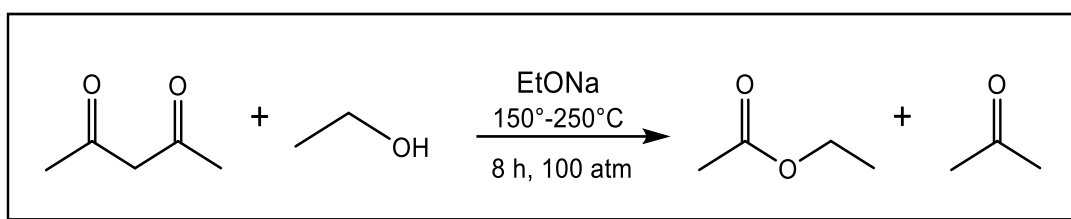


Figura 20. Reacción de alcohólisis en 1,3-dicetonas.⁽²²⁾

2.7.3 Ruptura de enlaces C-C empleando metales de transición.

Los complejos de metales de transición han permitido estudiar el rompimiento catalítico de enlaces C-C termodinámicamente estables bajo condiciones suaves de reacción.

Las β -dicetonas son ligantes que forman complejos de coordinación mono, bi y tridentados o quelatos en los que la dicetona se une al metal de transición.

S. Akhrem⁽²³⁾ describe que compuestos de Rh, Pt, Pd, Cu y otros metales de transición catalizan el rompimiento del enlace C-C en los compuestos β -dicarbonílicos, con la formación de la cetona y un éster. El

grupo alcoxi se adiciona al átomo del grupo carbonilo que tiene mayor deficiencia electrónica.

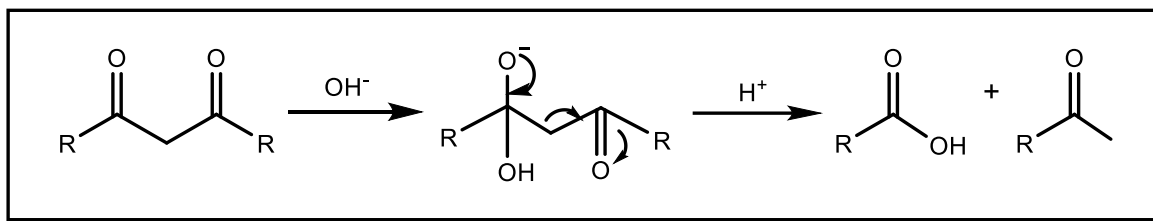


Figura 21. Ruptura de enlace C-C en medio alcalino.

En contraste al rompimiento alcalino de las dicetonas, las reacciones de rompimiento de los enlaces C-C bajo la acción de metales de transición procede en medios ligeramente ácidos o neutros. En este caso el metal de transición se coordina con el átomo de oxígeno del grupo carbonilo. La coordinación facilita el ataque de la base con la formación de un éster y un derivado enólico del metal de transición, que después se convierte en una cetona.

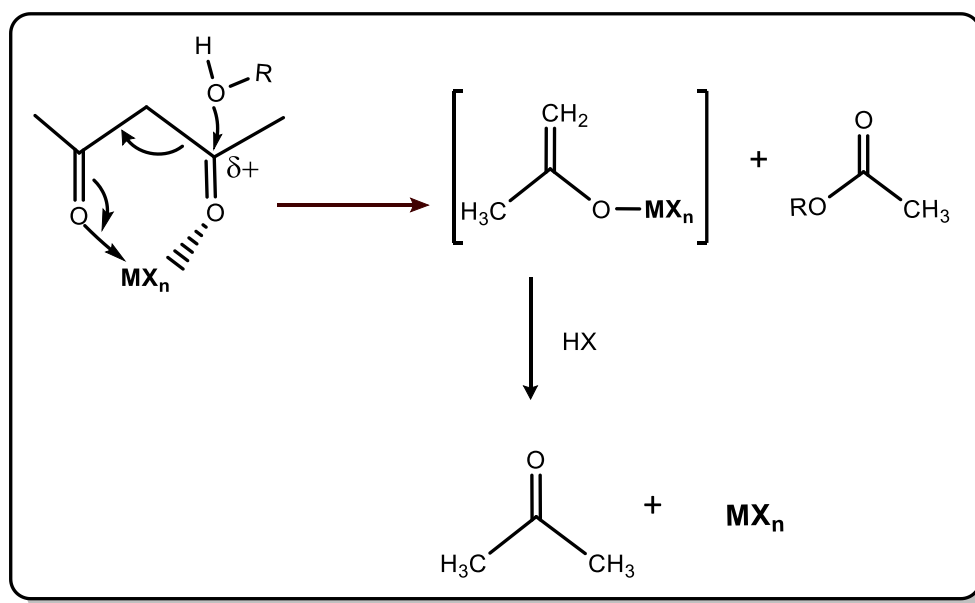


Figura 22. Ruptura de enlace C-C bajo la acción de metales de transición.

2.7.4 Reacción descarboxilativa en β -cetoésteres y formación de nuevos enlaces C-C.

En 2009 David Linder et. al.⁽²⁴⁾ emplearon ácidos de Lewis metálicos que actúan como catalizadores en conjunto con compuestos de Ru en la alilación descarboxilativa de los enolatos de cetona, generando así nucleófilos *in situ* a bajas temperaturas, con una alta reactividad y selectividad que intervienen en la generación de nuevos enlaces C-C formando cetonas γ,δ -insaturadas.

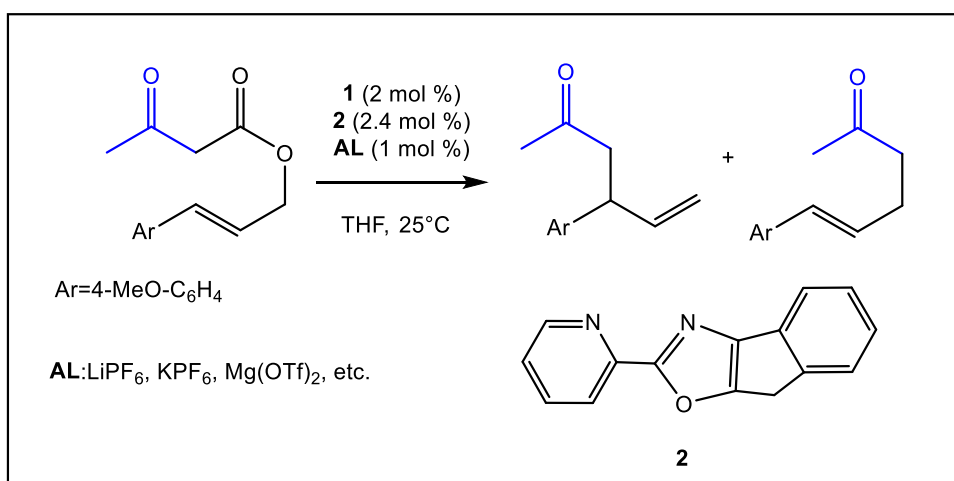


Figura 23. Reacción de descarboxilación en β -cetoésteres.

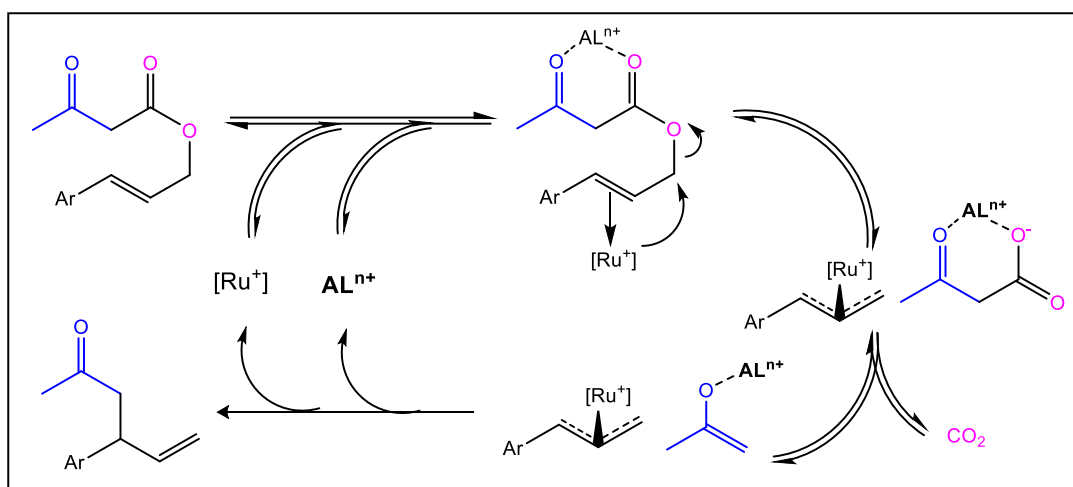


Figura 24. Mecanismo de reacción de descarboxilación en β -cetoésteres.

En este mecanismo se considera la formación de dos complejos en la misma molécula: uno del Ru con el grupo alilo, y otro con el ácido de Lewis y los grupos carbonilos del β -cetoéster, que favorecen la ruptura del enlace C-O facilitando la descarboxilación y una posterior adición nucleofílica entre el complejo metal-alilo con el enolato para finalmente formar cetonas γ,δ -insaturadas.

La ruptura de enlace C-C en compuestos 1,3-dicarbonílicos permite obtener distintos compuestos que a su vez se emplean como, precursores o intermediarios en reacciones de condensación y adición entre otras.

2.7.5 Reacción de Fragmentación de β -dicetonas promovidas por la etilendiamina.

Las β -dicetonas reaccionan con aminas primarias formando la base de Schiff correspondiente. En algunos casos las β -dicetonas quirales que contienen complejos de hierro (ferrocenilo) reaccionan con etilendiamina bajo condiciones ácidas en reflujo de tolueno, para obtener de manera inesperada sus contrapartes desacetiladas. Este tipo de reacciones de desacetilación son acompañadas por la formación de imidazolininas y dan lugar a la formación de metil cetonas. (25)

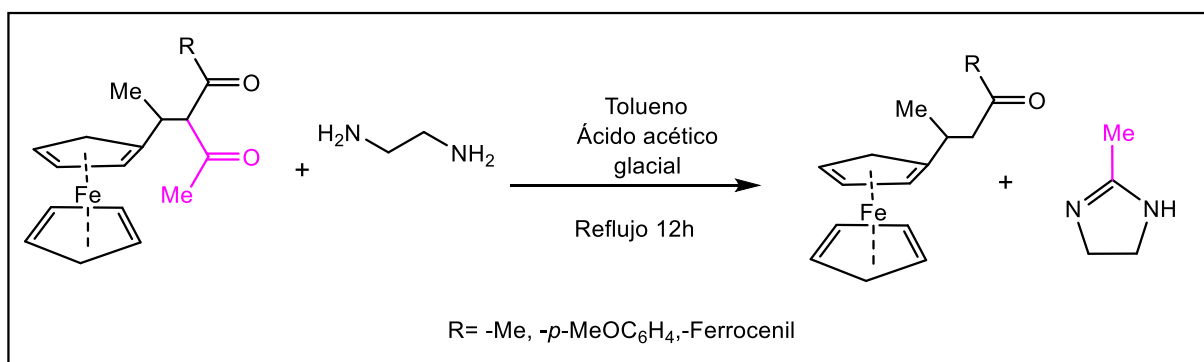


Figura 25. Reacción de fragmentación de β -dicetonas.

3. JUSTIFICACIÓN

La curcumina actualmente se considera como un “nuevo fármaco” con gran potencial y es comercializado en varios países. Aunque la curcumina ha demostrado eficacia terapéutica contra muchos padecimientos humanos, uno de los principales problemas que presenta es su baja biodisponibilidad, debido principalmente a una baja absorción, metabolismo rápido y eliminación sistémica rápida. Por tanto, se han hecho esfuerzos para desarrollar nuevos análogos con modificaciones en los grupos funcionales de la curcumina con la finalidad de mejorar su biodisponibilidad. Se requiere de curcumina con alta pureza para realizar ensayos clínicos que demuestren su eficacia y seguridad, por esta razón se ha incrementado la cantidad artículos de investigación sobre la síntesis de curcumina y sus análogos.

La fuente natural, contiene una mezcla de tres curcuminoides donde la curcumina constituye aproximadamente el 85%, la dimetoxicurcumina el 10% y bis-dimetoxicurcumina el 5%. Es difícil su separación a nivel industrial, por ello se busca sintetizar análogos estructurales que se formen a través de procedimientos sintéticos simples para poder atender esta demanda.

Experimentos realizados con la finalidad de sintetizar la curcumina demostraron que siguiendo las condiciones descritas por S. Elavarasan et. al⁽³⁾ conducían a la formación de metil cetonas que son precursores sintéticos de las curcuminas, en lugar de la formación de análogos de la curcumina esperados de este trabajo.

Estos resultados motivaron al estudio del comportamiento no convencional de la pentano-2,4-diona en la reacción de condensación

con aldehídos aromáticos obteniéndose metil cetonas α,β -insaturadas bajo irradiación con microondas.

4. OBJETIVOS

- Estudiar el comportamiento no convencional de la pentano-2,4-diona en la reacción de condensación con aldehídos aromáticos que conduce a la formación de metil cetonas α,β -insaturadas empleando irradiación con microondas.
- Optimizar la reacción de condensación modificando variables como son: empleo de distintos catalizadores, tiempo de reacción, relación molar, temperatura, potencia de irradiación de MW.
- Obtener tres metil cetonas α,β -insaturadas formadas mediante la reacción de condensación aldólica y la ruptura de un enlace C-C.

5. DISCUSIÓN Y RESULTADOS

La síntesis de curcuminas se encuentra descrita en la literatura por Elavarasan S. et.al ⁽³⁾, quienes emplean una metodología con microondas y óxido de calcio haciendo reaccionar 2 eq de un aldehído aromático y 1 eq de pentano-2,4-diona para obtener distintos análogos de curcuminas con excelentes rendimientos, la síntesis se ilustra a continuación:

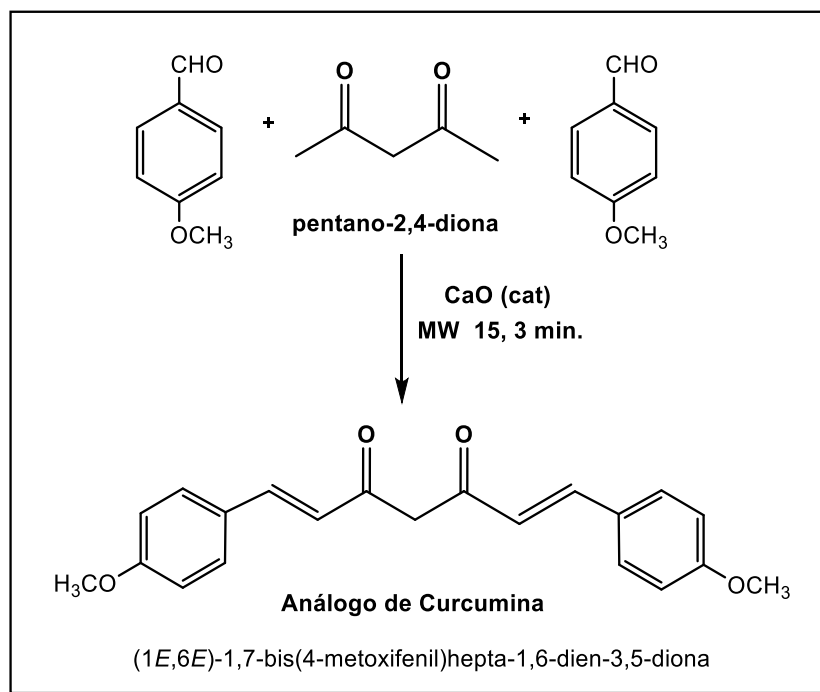


Figura 26. Obtención de curcuminas.⁽³⁾

El objetivo inicial de este trabajo fue sintetizar análogos de curcumina siguiendo las condiciones descritas por Elavarasan S. et. al.⁽³⁾

Se realizaron varias reacciones de condensación entre la pentano-2,4-diona y 4-metoxibenzaldehído empleando óxido de calcio como

catalizador. Para llevar a cabo la reacción se utilizó un equipo de microondas para uso en laboratorio en lugar de un horno de microondas convencional como lo describe el autor.

Sin embargo, las señales en RMN de protón no muestran evidencia de la formación del análogo de curcumina (1E,6E)-1,7-bis(4-metoxifenil)hepta-1,6-dien-3,5-diona, el producto obtenido fue 4-(4-metoxifenil)but-3-en-2-ona. (Ver figura 27)

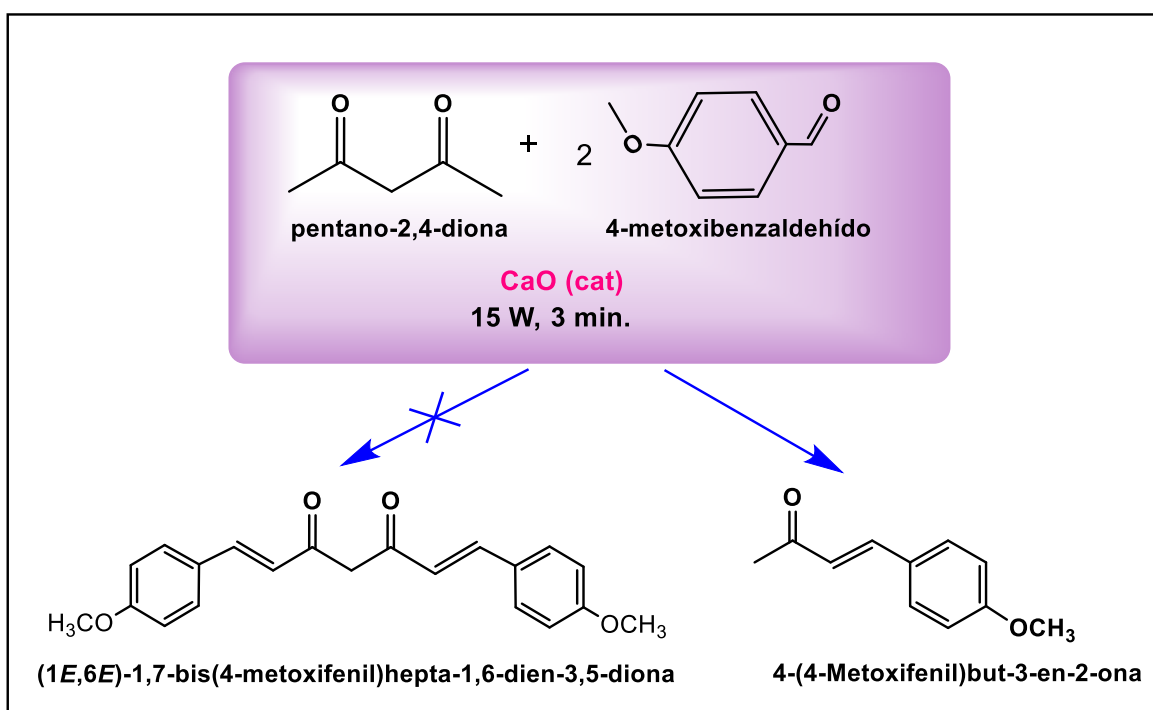


Figura 27. Obtención de 4-(4-metoxifenil)but-3-en-2-ona.

Debido a que el método empleado no condujo al análogo de curcumina esperado, se modificó el enfoque inicial de este trabajo. El objetivo se centró en estudiar el comportamiento inesperado de la reacción de condensación entre la pentano-2,4-diona y el 4-metoxibenzaldehído para formar metil cetonas como la 4-(4-metoxifenil)but-3-en-2-ona, y

además evaluar si el método empleado era reproducible y permitía sintetizar otras metil cetonas al emplear aldehídos distintos.

5.1 Determinación de las condiciones óptimas de tiempo y temperatura.

Los diseños factoriales se usan ampliamente en experimentos en los que influyen varios factores cuando es necesario estudiar el efecto conjunto de los mismos sobre una respuesta.

El diseño 2^k es de particular utilidad en las etapas iniciales de trabajo experimental, cuando probablemente se están investigando la influencia de múltiples factores en una reacción. Donde k es el número de factores o variables a evaluar. ⁽²⁶⁾

En este diseño factorial 2^k se evaluó el efecto de los factores en el porcentaje de rendimiento en la síntesis de metil cetonas α,β -insaturadas. Los factores evaluados son: **A**, Temperatura; **B**, tiempo de reacción; **C**, relación molar. La respuesta observada para conocer el impacto de cada factor fue el porcentaje de rendimiento del producto crudo de reacción.

$$2^k = 8$$

Donde $k = 3$

Tabla 1. Factores evaluados en diseño factorial.

Factor	Nombre	Nivel bajo	Nivel alto
A	Tiempo (min.)	2	4
B	Temperatura (°C)	60	100
C	Relación molar	1	2
Respuesta	% Rendimiento		

5.1.1 Matriz de Experimentos

En la siguiente tabla se muestra las condiciones empleadas en cada reacción, obtenidas a partir de la combinación de niveles de cada factor. La respuesta obtenida es el porcentaje de rendimiento de cada reacción.

Tabla 2. Matriz de experimentos.

Reacción	A (min)	B (°C)	C (rel. estq.)	%Rendimiento
1	2	60	1	3
2	4	60	1	3
3	2	100	1	46.80
4	4	100	1	24.81
5	2	60	2	1
6	4	60	2	2
7	2	100	2	9.09
8	4	100	2	8.25

5.1.2 Hipótesis para pruebas de efectos principales: tiempo temperatura y relación molar.

Una vez que se obtiene el rendimiento de cada reacción en la matriz de experimentos, se realizó un análisis estadístico (ANOVA) para el cuál se propusieron hipótesis para conocer la variable o factor que influye en la reacción. H_0 significa hipótesis nula y H_1 hipótesis alternativa. La hipótesis nula es una afirmación que no se rechaza a menos que los datos de la muestra parezcan evidenciar que es falsa. ⁽²⁷⁾

Tabla 3. Hipótesis para pruebas de efectos principales.

Factor	Nombre	H ₀	H ₁
A	Tiempo (min)	H ₀ = 0 El factor de tiempo no tiene efecto significativo en el % rendimiento obtenido.	H ₀ ≠0 El factor de tiempo tiene efecto significativo en el % rendimiento obtenido.
B	Temperatura (°C)	H ₀ = 0 El factor de temperatura no tiene efecto significativo en el % rendimiento obtenido.	H ₀ ≠0 El factor de temperatura tiene efecto significativo en el % rendimiento obtenido.
C	Relación molar (equivalentes)	H ₀ = 0 El factor de relación molar no tiene efecto significativo en el % rendimiento obtenido.	H ₀ ≠0 El factor de relación molar tiene efecto significativo en el % rendimiento obtenido.

Nota: H₀: Efecto del Factor = 0 H₁: Efecto del Factor ≠ 0

Criterio de aceptación o rechazo:

Se establece que: Sí la razón F calculada es mayor que la razón F crítica entonces se rechaza la hipótesis nula, en caso contrario se acepta. (28)

$$\text{Si, } F_0 > F_{0.05, 1, 8} \text{ entonces se rechaza } H_0$$

$F_{0.05, 1, 8} = 5.32$ (se obtiene de tablas estadísticas)

Los resultados del análisis estadístico se obtuvieron mediante el empleo del programa Statgraphics versión 3.1

5.1.3 Resultados para Análisis de Varianza.

Tabla 4. Resultados de Análisis de Varianza

Fuente	Suma de cuadrados	Df	Cuadrado medio	F-Ratio	Valor P
A:TIEMPO	66,125	1	66,125	1,20	0,4711
B:TEMPERATURA	780,125	1	780,125	14,15	0,1654
C:RELACION ESTQ	406,125	1	406,125	7,37	0,2247
AB	66,125	1	66,125	1,20	0,4711
AC	55,125	1	55,125	1,00	0,5000
BC	351,125	1	351,125	6,37	0,2402
Total error	55,125	1	55,125		
Total (corr.)	1779,88	7			

5.1.4 Efectos Estimados para el rendimiento.

Tabla 5. Efectos estimados.

Efecto	Estimado	Error estándar.
Promedio	12,375	2,625
A:TIEMPO	-5,75	5,25
B:TEMPERATURA	19,75	5,25
C:RELACION ESTQ	-14,25	5,25

Esta tabla muestra cada uno de los efectos e interacciones estimados. También se muestra el error estándar de cada uno de los efectos, que mide su error de muestreo.

Gráfico de efectos principales para el rendimiento

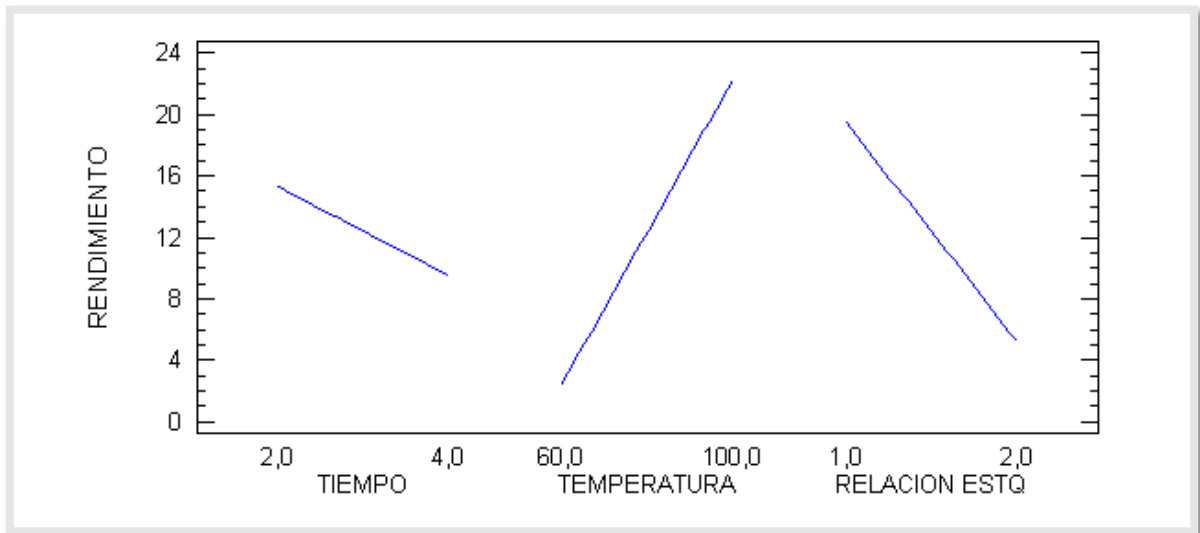


Figura 28. Gráfica de efectos principales

El factor que tiene mayor efecto es: TEMPERATURA

El factor que tiene menor efecto es: TIEMPO

5.1.5 Decisión en términos estadísticos

Factor A: No se rechaza H_0 , el factor tiempo no tiene un efecto significativo en el % de rendimiento.

Factor B: Se rechaza H_0 , el factor temperatura tiene un efecto significativo en el % de rendimiento.

Factor C: Se rechaza H_0 , el factor de la relación molar tiene un efecto significativo en el % de rendimiento.

5.1.6 Interpretación de resultados

El efecto de la temperatura nos indica que es una variable que favorece el rendimiento de la reacción al incrementarla, con un 83.46% de confianza.

El efecto de la relación estequiométrica indica que es una variable que disminuye el rendimiento de la reacción cuando se incrementa la relación molar, con un 77.53% de confianza.

5.1.7 Optimización del rendimiento.

Valor óptimo = 44.375

Tabla 6. Valores óptimos para el rendimiento.

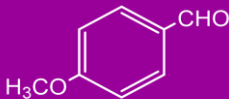

Factor	Nivel bajo	Nivel alto	Óptimo
TIEMPO (min)	2	4	2
TEMPERATURA (°C)	60	100	100
RELACION ESTQ (eq.)	1	2	1

Esta tabla muestra las condiciones óptimas de cada factor que maximizan el porcentaje de rendimiento.

5.2 Determinación estequiométrica.

Para la determinación de la cantidad óptima de los 2 componentes empleados en la obtención de las metil cetonas, se realizaron 3 reacciones con diferentes relaciones estequiométricas con respecto a la cantidad de pentano-2,4-diona y 4-metoxibenzaldehído. Los resultados se muestran a continuación en la tabla 7.

Tabla 7. Determinación estequiométrica.

Condiciones de Reacción:	Relación estequiométrica		% Rendimiento
	 4-metoxibenzaldehído	 pentano-2,4-diona	
100°C, 2 min. CaO a 55W	2 eq.	1 eq.	9.09
	1 eq.	1 eq.	24.81
	0.5 eq.	1 eq.	49.30

Los resultados de estas reacciones muestran que la relación estequiométrica más favorable es empleando 0.5 equivalentes del aldehído con 1 equivalente de pentano-2,4-diona. Se observó que al emplear 1 eq. y 2 eq. de aldehído el rendimiento del producto formado era de 9 y 24 % respectivamente, este bajo rendimiento se puede atribuir a que ocurre la fragmentación de la pentano-2,4-diona formándose cetona y acetona. Debido a los bajos puntos de ebullición de estos productos, su presencia no se detectó en el crudo de reacción.

5.3 Determinación del catalizador.

Una vez encontradas las condiciones óptimas de temperatura, tiempo y relación estequiométrica, en las que se forman las metil cetonas, se evaluó la capacidad catalítica de distintos óxidos para determinar el que favorece una mayor conversión. Previamente cada catalizador se calentó en una estufa a 250° C durante 3 h a presión reducida con la finalidad de eliminar agua. Los catalizadores empleados fueron los siguientes: MgO, CaO, BaO, B₂O₃ y ZnO. Por cada mmol de pentano-2,4-diona se utilizaron 0.056 mmol de catalizador.

5.3.1 Condiciones de reacción para formar el producto 1.

En todas las reacciones efectuadas para sintetizar el producto 1 la temperatura fue de 100° C, se mantuvo en esas condiciones durante 2 minutos y sin agitación.

Tabla 8. Resultados Obtenidos para el *Producto 1*: 4-(4-metoxifenil)but-3-en-2-ona.

Muestra	Catalizador Empleado	Condiciones W, t, T y rel. estq= (1:0.5)	%Rendimiento
MR65-1	CaO	Precal: 55 W, 20 min. Reacción: 55 W, 2 min y 100° C	49.30
MR64-1	MgO	Precal: 15 W 20 min. Reacción: 50 W, 22 min y 100°C.	73.28
MR66-1	BaO	Precal: 50 W, 20 min. Reacción: 50 W, 2 min, 100°C	71.86
MR67-1	ZnO	Precal: 1.40 min 50 W Reacción: 15 W, 2 min, 100°C	61.01

Nota: "W" significa potencia, "t" significa tiempo en minutos, "T" significa temperatura en grados Celsius, "rel. estq." significa relación estequiométrica entre pentano-2,4-diona y aldehído respectivamente y "precal" tiempo de precalentamiento necesario para llegar a 100°C.

Los resultados muestran que al emplear CaO como catalizador el rendimiento es menor, y aumenta cuando se emplea ZnO, BaO y MgO, con rendimientos entre el 49-73%.

5.3.2 Condiciones de reacción para formar el producto 2.

Las condiciones de reacción que se probaron para la formación del producto 2 fueron: temperatura 100°C, tiempo de 2 minutos y potencia variable de 15 a 25 W.

Tabla 9. Resultados Obtenidos para el *Producto 2* (4-fenil-but-3-en-2-ona).

Muestra	Catalizador Empleado	Condiciones W, t, T y rel. estq= (1:0.5)	%Rendimiento
MR-82	CaO	Precal: 20 W, 10 min. Reacción: 20 W, 2 min y 100° C.	60.31
MR-83	MgO	Precal: 22-30 W, 15 min. Reacción: 20 W, 2 min y 100° C.	81.65
MR-84	BaO	Precal: 18 W, 6 min. Reacción: 15 W, 2 min y 100° C.	80.87
MR-85	ZnO	Precal: 20 W, 11.52 min. Reacción: 20 W, 2 min y 100° C.	17.35
MR-95	B ₂ O ₃	Precal: 25 W, 3 min. Reacción: 25 W, 2 min y 100° C.	No se obtuvo producto

Nota: "W" significa potencia, "t" significa tiempo en minutos, "T" significa temperatura en grados Celsius, "rel. estq." significa relación estequiométrica entre pentano-2,4-diona y aldehído respectivamente y "precal" tiempo de precalentamiento necesario para llegar a 100°C.

Se probaron 5 catalizadores de los cuales con el B₂O₃ no hubo transformación de la materia prima, con el ZnO sólo se obtuvo un

17.3% de rendimiento. Los mejores resultados se obtuvieron con el CaO, BaO y MgO con rendimientos entre el 61-81.6 % respectivamente.

5.3.3 Condiciones de reacción para formar el producto 3.

Para la formación del producto 3 se emplearon las mismas condiciones de tiempo y temperatura que para los productos 1 y 2. En este caso únicamente se utilizaron los catalizadores con los que se obtuvieron los mejores rendimientos de los productos 1 y 2.

Tabla 10. Resultados Obtenidos para el Producto 3 (4-(4-nitrofenil)but 3-en-2-ona)

Muestra	Catalizador Empleado	Condiciones W, t, T y rel. estq= (1:0.5)	%Rendimiento
MR86	CaO	Precal: 20-30 W, 12 min. Reacción:30 W, 2 min y 100° C.	48.12
MR88	MgO	Precal: 35 W, 7.18 min. Reacción:35 W, 2 min y 100° C.	68.37
MR87	BaO	Precal: 25 W, 1.52 min. Reacción:25 W, 2 min y 100° C.	75.96

Nota: "W" significa potencia, "t" significa tiempo en minutos, "T" significa temperatura en grados Celsius, "rel. estq." significa relación estequiométrica entre pentano-2,4-diona y aldehído respectivamente y "precal" tiempo de precalentamiento necesario para llegar a 100°C.

Con estos resultados se muestra que en los 3 productos, los catalizadores que favorecen la formación de la metil cetona son: MgO y BaO.

5.4 Síntesis y caracterización de metil cetonas α,β -insaturadas.

La síntesis de las 3 metil cetonas se realizó haciendo reaccionar la pentano-2,4-diona con tres aldehídos: benzaldehído, 4-metoxibenzaldehído, 4-nitrobenzaldehído y catalizador en relación estequiométrica 2:1:0.35 mmol, empleando microondas y en ausencia de disolvente.

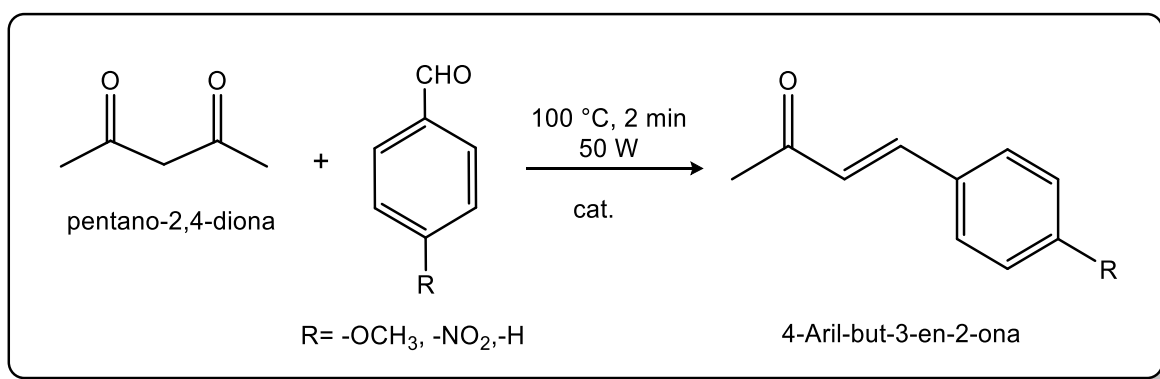
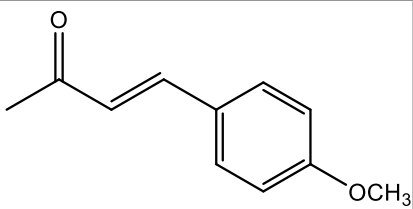
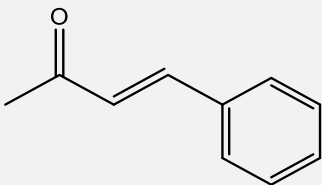
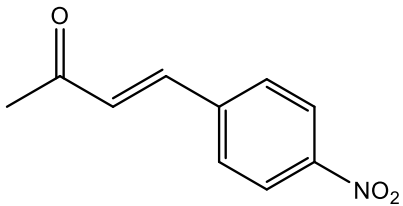


Figura 29. Síntesis de metil cetonas α,β -insaturadas.

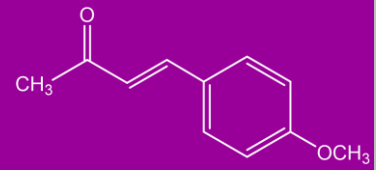
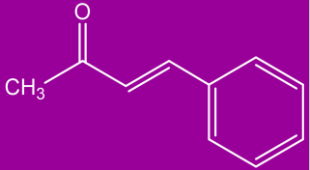
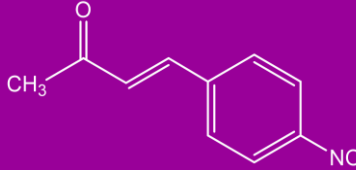
Los productos obtenidos en la síntesis de metil cetonas α,β -insaturadas se muestran en la tabla 11.

Tabla 11. Productos obtenidos.

Nombre	Estructura	Clave	Rendimiento (%)
4-(4-metoxifenil)but-3-en-2-ona		MR-FP (Producto 1)	73.5 %
4-fenil-but-3-en-2-ona		MR97-2 (Producto 2)	81.43%
4-(4-nitrofenil)but-3-en-2-ona		MR88-2 (Producto 3)	67.21%

5.5 Caracterización por espectroscopía infrarroja IR

Tabla 12. Datos representativos de IR para los productos 1-3.

Vibración	 4-(4-metoxifenil)but-3-en-2-ona	 4-fenil-but-3-en-2-ona.	 4-(4-nitrofenil)but-3-en-2-ona.
	IR FT (cm ⁻¹)		
C=O	1680	1706	1698
-C=C-	1586	1656	1597
C-H (arom)	3065	3061	3076
C-H alifáticos	2959	2919	2918
C-H δ _s	1467	1450	1419
O-H	3350	3406	3387
δ _{oop} (C=C-H trans)	988	977	985

En los tres productos obtenidos (ver tabla 12), se observaron las vibraciones características tanto simétricas $\nu_s(\text{C-H})$ como asimétricas $\nu_{as}(\text{C-H})$ de los enlaces entre un carbono con hibridación sp^3 y los hidrógenos que describen a los metilos unidos a la cetona en el intervalo 2959-2918 cm^{-1} , así como sus deformaciones simétricas $\delta_s(\text{C-H})$ en el intervalo de 1450-1418 cm^{-1} .

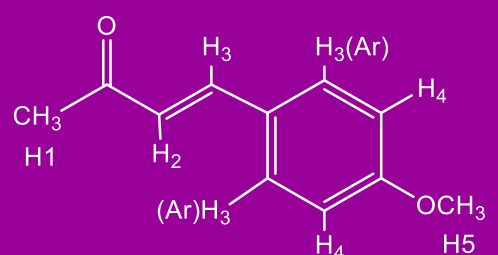
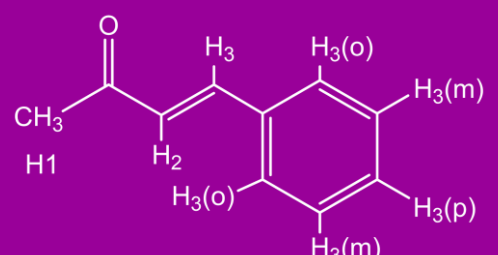
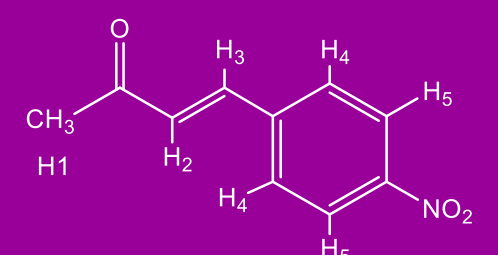
Por otra parte, entre 3076-3060 cm^{-1} se aprecia una banda ν (C-H) de mediana intensidad debida a la tensión de enlaces (C-H) típica de sistemas aromáticos, así como la vibración ν (C-C) característica de enlaces carbono-carbono con hibridación sp^2 entre 1655- 1586 cm^{-1} . En la región de 1706-1680 cm^{-1} se observa una banda de estiramiento muy intensa ν (C=O) correspondiente a la presencia del grupo carbonilo de una cetona.

Se observa la presencia de bandas de absorción anchas de baja intensidad ν (OH) debidas al grupo hidroxilo (OH) entre 3406- 3350 cm^{-1} , cuya forma sugiere que estos grupos se encuentran enlazados por puentes de hidrógeno o la posible existencia de un enol.

Finalmente en el intervalo de 988-977 cm^{-1} se observa una vibración de deformación fuera del plano para enlaces de hidrógeno unidos a enlaces carbono-carbono con hibridación sp^2 disustituidos ν δ_{oop} (H-C=C-H) característica para alquenos *trans*.

5.6 Caracterización por RMN ¹H.

Tabla 13. Datos representativos de RMN ¹H para los productos 1-3.

Compuesto	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃ , δ(ppm):				
	H1	H2	H3	H4	H5
 <p>P1 4-(4-metoxifenil)but-3-en-2-ona</p>	2.37 (s, 3H)	6.61 (d, J = 15 Hz, 1H)	7.52- 7.46 (m, 3H)	6.94 (d, J = 9 Hz, 2H)	3.85 (s, 3H)
 <p>P2 4-fenil-but-3-en-2-ona</p>	2.39 (s, 3H).	6.72 (d, J = 15 Hz, 1H)	7.4-7.59(m, 3H) para H ₃ y H ₃ (m) 7.37-7.45(3H) para H ₃ (o) y H ₃ (p)		
 <p>P3 4-(4-nitrofenil)but-3-en-2-ona</p>	2.42 (s, 3H)	6.82 (d, J = 16.2 Hz, 1H)	7.54 (d, J = 16.2 Hz, 1H)	7.70 (d, J = 9 Hz, 2H)	8.27 (d, J = 9 Hz, 2H)

En general, para los productos 1-3, en el espectro de RMN de ¹H se observaron en la región alifática una señal tipo singulete con integración para 3 hidrógenos en el intervalo de 2.3-2.4 ppm, correspondiente al metilo unido al grupo carbonilo de la cetona.

En los tres productos, los protones unidos a los carbonos vinílicos (**H₂**) presentan una señal doble en el intervalo de 6.6-6.8 ppm que integra para un hidrógeno. Para el producto 1, (**H₂**) aparece en 6.61 ppm como una señal doble debido a su acoplamiento con (**H₃**), con una constante de acoplamiento de 15 Hz; para el producto 2, (**H₂**) aparece en 6.72 ppm con J= 15 Hz; para el producto 3 el desplazamiento de (**H₂**) es de 6.82 ppm con J= 16.2 Hz. Los valores de las constantes de acoplamiento para los tres productos sintetizados indican que los hidrógenos vinílicos están en posición *trans*.

Por otra parte en el producto 1, el protón vinílico (**H₃**), en conjunto con los dos protones **H_{3(Ar)}** forman parte de una señal múltiple que integra para 3 hidrógenos; para el producto 2, (**H₃**) aparece en 7.52 ppm como un doblete con J=15 Hz que integra para un hidrógeno; para el producto 3, el (**H₃**) aparece como una señal doble que integra para un hidrógeno, con desplazamiento de 7.54 ppm con J = 16.2 Hz.

En el producto 1, los protones aromáticos (**H₄**) que están en posición orto respecto al grupo metoxilo, muestran una señal doble que integra para 2 hidrógenos con un desplazamiento de 6.94 ppm con J = 9 Hz. En el producto 2, los 5 protones aromáticos junto con el hidrógeno vinílico (**H₃**) se observan como dos señales múltiples, una de ellas en el intervalo de 7.59-7.45 ppm que integra para 3 hidrógenos (el protón vinílico (**H₃**) y los 2 protones aromáticos en posición meta), la otra señal múltiple se encuentra en el intervalo de 7.45-7.37 ppm que integra para 3 hidrógenos que corresponden a la posición *o* y *p* del anillo aromático. Para el producto 3 el (**H₄**) aparece como una señal doble que integra para 2 hidrógenos con desplazamiento en 7.702 ppm y J= 9 Hz.

Los protones (**H₅**) en el producto 1, corresponden al grupo metóxilo que se encuentra como sustituyente en el anillo aromático y aparece como

un singulete que integra para 3 hidrógenos con un desplazamiento de 3.85 ppm. Para el producto 3, los protones aromáticos (**H₅**) que se encuentran en posición orto con respecto al grupo nitro aparecen como una señal doble que integra para 2 hidrógenos con un desplazamiento de 8.267ppm y una constante $J = 9$ Hz.

5.7 Caracterización de los Catalizadores empleados:

Los Catalizadores empleados fueron: MgO, BaO y CaO.

La caracterización de los óxidos empleados como catalizadores se llevó a cabo por la técnica de difracción de rayos X de polvos por análisis cualitativo.

Los resultados obtenidos de los espectros fueron comparados con la literatura ^(29, 30) en dónde los picos para los 3 catalizadores muestran que son óxidos de calcio, magnesio y bario respectivamente.

Los espectros obtenidos se encuentran en el Apéndice C.

Se realizó un estudio de modelado molecular con el programa Spartan, donde se calcularon los estados de transición que muestran la interacción del metal de cada catalizador con los grupos carbonilo de la pentano-2,4-diona para acelerar la reacción. (Figura 30)

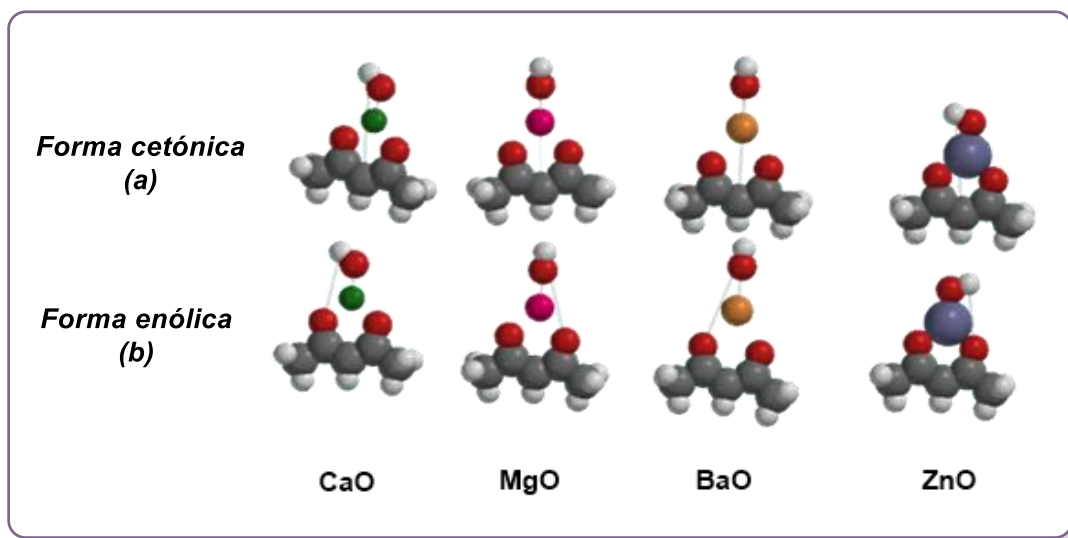


Figura 30. Interacción de catalizadores con la pentano-2,4-diona.

En la Figura 30 se observan las estructuras de cada catalizador CaO, MgO, BaO y ZnO respectivamente con la pentano-2,4-diona en forma cetónica (a) y enólica (b), se observa que a pesar de haber partido de la forma cetónica o de la forma enólica se obtiene la formación del mismo intermediario.

5.8 Mecanismo de Reacción.

De acuerdo con el mecanismo propuesto para la reacción de obtención de metil cetonas (Figura 31) el centro metálico del catalizador polariza al grupo carbonilo de la dicetona, incrementando la acidez de los protones- α a los dos grupos carbonilo. La dicetona presenta un equilibrio ceto enólico, el enolato de la pentano-2,4-diona reacciona con el aldehído, formando un enlace C-C para dar una β -hidroxidicetona que es el producto de la adición cruzada. Este intermediario a la temperatura de 100°C, pierde un protón del átomo de carbono 1 de la pentano-2,4-diona, el carbanión formado provoca la eliminación de una cetena y

también del grupo -OH, obteniéndose así una metil cetona α,β -insaturada.

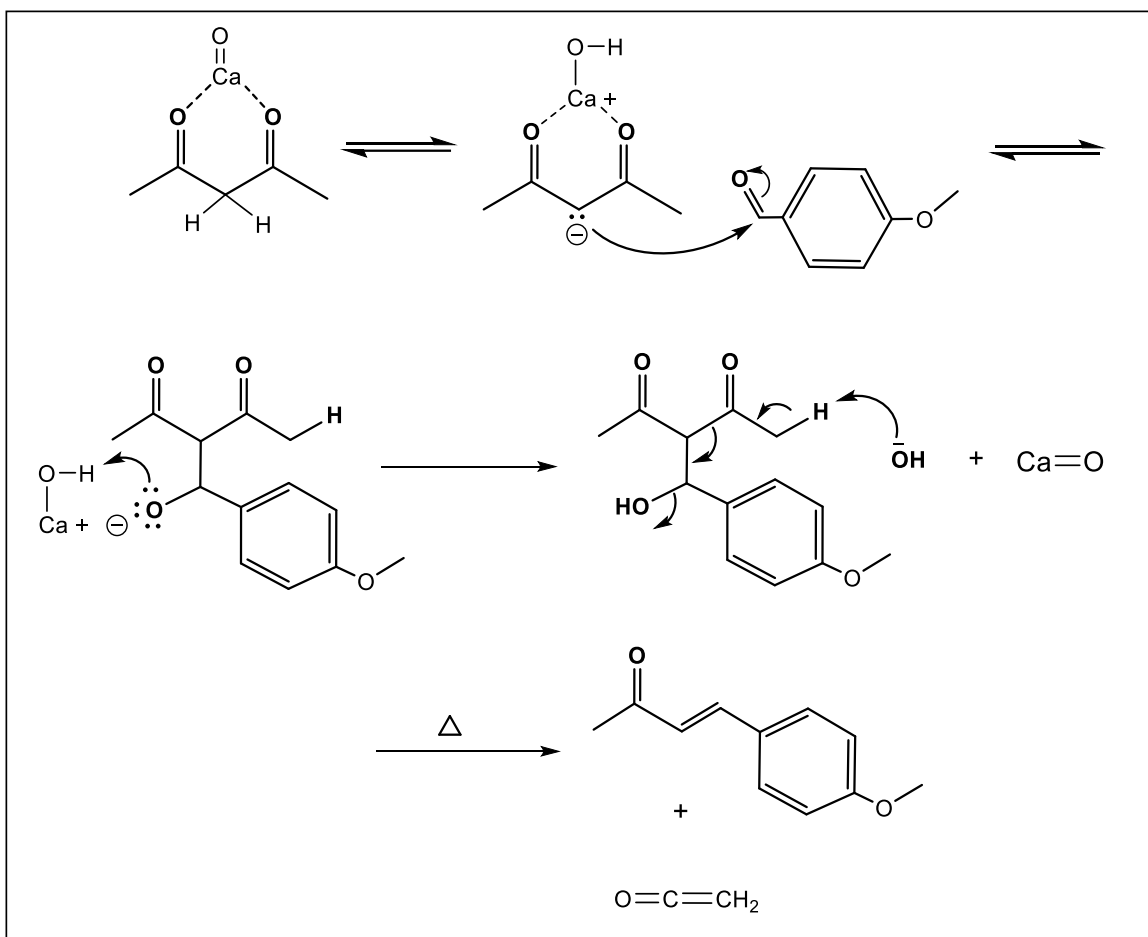


Figura 31. Propuesta de mecanismo de reacción para la obtención de metil cetonas α, β -insaturadas.

En contraste al trabajo realizado por Elavarasan S. et. al ⁽³⁾, en el que describe la formación de curcuminas obtenidas a partir de la condensación de enolatos formados en las posiciones 1 y 5 de la pentano-2,4-diona y un aldehído, en este trabajo se describe la formación de metil cetonas empleando los mismos reactivos y condiciones de reacción similares, observando que ocurre una reacción de Knoevenagel entre el carbono (3) de la pentano-2,4-diona y un

aldehído. En este caso además sucede la ruptura de un enlace C-C, en el que se elimina una cetena formando así metil cetonas en lugar de curcuminas.

Con ello se ha planteado una metodología que permite la obtención de metil cetonas con tiempos de reacción de 3 min en ausencia de disolventes y utilizando microondas como un método rápido y seguro para obtener este tipo de compuestos con rendimientos superiores al 60%.

6. CONCLUSIONES:

- Se logró estudiar el comportamiento no convencional de la pentano-2,4-diona en la reacción de condensación aldólica.
- Se demostró experimentalmente que siguiendo las condiciones descritas en la literatura para obtener curcuminas, se obtuvieron metil cetonas α,β -insaturadas en lugar de la formación de análogos de la curcumina.
- Se propuso un mecanismo que explica el fenómeno de la ruptura del enlace C-C para formar metil cetonas α,β -insaturadas.
- Se optimizó la reacción de condensación, los mejores resultados se obtuvieron cuando la reacción se lleva a cabo a 100°C, en un tiempo de 2 minutos, utilizando MgO como catalizador y como fuente de energía las microondas.
- Se obtuvieron 3 metil cetonas α,β -insaturadas empleando una metodología no descrita en la literatura.

7. PARTE EXPERIMENTAL

7.1 Reactivos y catalizadores

Tabla 14. Reactivos y catalizadores empleados

Reactivo	Fórmula mínima	Masa Molar(g/mol)	Densidad(g/mL)	Punto de ebullición (°C)	Estado físico, aspecto
pentano-2,4-diona	C ₅ H ₈ O ₂	100.13	0.98	140	Líquido incoloro, de olor característico
4-metoxi-benzaldehído	C ₈ H ₈ O ₂	136.15	1.12	247-249	Líquido con olor anisado, color amarillento
Benzaldehído	C ₇ H ₆ O	106.121	1.04	178.1	Líquido incoloro con olor a almendras
4-nitro-benzaldehído	C ₇ H ₅ NO ₃	151.12	0.4	No disp.	Polvo amarillo claro
Óxido de calcio	CaO	56.077	3.35 a 25°C	2850	Polvo blanco higroscópico
Óxido de bario	BaO	153.33	5.72	2000	Sólido blanco higroscópico
Óxido de magnesio	MgO	40.30	3.58	3600	Sólido blanco higroscópico
Óxido de aluminio	Al ₂ O ₃	101.96	3.95	2977	Polvo blanco
Óxido de zinc	ZnO	81.408	5.61	2360	Polvo blanco amarillento

7.2 DISOLVENTES EMPLEADOS

Los disolventes empleados en la purificación de los productos obtenidos se destilaron previamente.

Tabla 15. Disolventes empleados.

Disolvente	Fórmula semidesarrollada	Punto de ebullición	Constante dieléctrica
Hexano	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	69	2,0
Acetato de Etilo	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_3$	77	6,0
Diclorometano	CH_2Cl_2	40	9,1

7.3 Activación de los catalizadores

Los catalizadores empleados fueron óxidos de Ba, Mg, Ca, Zn y Al, se activaron por medio de la deshidratación en una estufa a 250° C durante 3 h a presión reducida.

Estos catalizadores se caracterizaron por difracción de rayos X de polvos y los espectros obtenidos se encuentran en el Apéndice C.

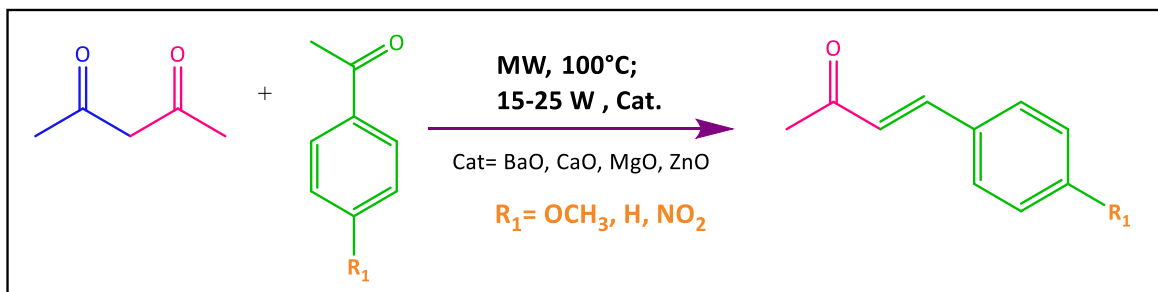
7.4 Equipos empleados:

- Reactor de Microondas marca CEM Discover, modelo Explorer Hybrid 12. El reactor es capaz de mantener la temperatura constante a cambio de una mínima variación en la potencia, por lo que debe entenderse, que las condiciones de reacción reportadas en este trabajo existe una ligera variación en la potencia del reactor.
- Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ^1H , se obtuvieron en un espectrómetro Varian Unity Innova de 300 MHz, utilizando CDCl_3 como disolvente, como referencia interna el tetrametilsilano (TMS), los desplazamientos químicos (δ) están expresados en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en Hertz (Hz). Para los datos de RMN ^1H las

señales se indican como singulete (s), doblete (d), triplete (t) y multiplete (m).

- Los espectros de IR se determinaron en un espectrofotómetro de Infrarrojo Perkin Elmer Spectrum 400 de transformada de Fourier con un accesorio de inserción de muestra Universal ATR. Las absorciones están expresadas en cm^{-1} .
- Difractómetro de Rayos X de polvos Bruker D8 ADVANCE. Este equipo se utilizó para la caracterización de los óxidos empleados como catalizadores.

Esquema general de reacción.



7.5 Metodología general para la síntesis de productos.

Una mezcla de 2 mmol de pentano-2,4-diona y 1 mmol del aldehído apropiado, se adicionó a 0.356 mmol de catalizador contenido en un tubo de vidrio de 10 mL especial para uso en microondas, el tubo se selló e introdujo al equipo de microondas durante 2 minutos, con una potencia variable de 15-55 W hasta alcanzar 100°C de temperatura. La reacción se llevó a cabo sin agitación y en ausencia de disolvente. (Los volúmenes de aldehído y masa de catalizador varían conforme a la masa molar para cada reacción).

Una vez concluida la reacción el tubo se retiró del horno, se enfrió y se adicionaron 8 mL de CH_2Cl_2 , se mantuvo a temperatura ambiente y con agitación durante 2 h. Posteriormente se separó el catalizador de la mezcla de reacción, se evaporó el disolvente a sequedad.

En todas las síntesis la relación molar empleada fue de 1 mmol de aldehído por cada 2 mmol de pentano-2,4-diona. La relación molar de catalizador fue de 0.356 mmol por cada 2 mol de pentano-2,4-diona.

7.6 Síntesis de productos.

En la tabla 16 se muestra la síntesis empleada para obtener cada producto y las señales obtenidas mediante Resonancia Magnética Nuclear de Hidrogeno y Espectroscopía de Infrarrojo.

Tabla 16. Síntesis de cada producto y caracterización espectroscópica.

PRODUCTO	CARACTERIZACIÓN
<p data-bbox="224 533 248 564">1</p> <p data-bbox="272 338 891 520">El compuesto 4-(4-metoxifenil)but-3-en-2-ona (Figura 32) se preparó al hacer reaccionar 0.10 mL de pentano-2,4-diona y 0.06mL de 4-metoxibenzaldehído con 0.054 g de BaO como catalizador, obteniéndose un sólido de color amarillo claro con un rendimiento del 73.5%.</p> <div data-bbox="396 527 760 720" style="text-align: center;"> </div> <p data-bbox="297 730 867 762">Figura 32. 4-(4-metoxifenil)but-3-en-2-ona</p>	<p data-bbox="915 365 1433 489">RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 7.52–7.46 (m, 3H), 6.94 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 15 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).</p> <p data-bbox="915 520 1433 703">IR TF (cm⁻¹): 3350 $v_{st}(OH)$, 3065 $v_s(C-H \text{ arom})$, 3034 $v_{C-H}(C=CH)$, 2959 $v_{as}(C-H)$, 2848 $v_s(C-H)$, 1680 $v(C=O)$, 1586 $v(C=C)$, 1467 $\delta_{as}(C-H)$, 1357 y 1109 $\delta(C=O)$, 1255 $v(C-O)$, 988 $\delta_{oop}(C=C-H \text{ trans})$, 816 $\delta_{oop}(\text{arom } 1:4)$</p>
<p data-bbox="224 1031 248 1062">2</p> <p data-bbox="272 835 891 1018">El compuesto 4-fenil-but-3-en-2-ona (Figura 33) se preparó al hacer reaccionar 0.10 mL de pentano-2,4-diona y 0.05mL de benzaldehído con 0.020 g de MgO como catalizador, obteniéndose un líquido viscoso color amarillo ámbar con un rendimiento del 81.43%.</p> <div data-bbox="396 1024 760 1218" style="text-align: center;"> </div> <p data-bbox="358 1228 802 1260">Figura 33. 4-fenil-but-3-en-2-ona</p>	<p data-bbox="915 863 1433 987">RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 7.55 (m, 2H), 7.51 (d, J=15 Hz 1H), 7.58 (m, 3H), 6.725 (d, J = 15 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H).</p> <p data-bbox="915 1018 1433 1201">IR TF (cm⁻¹): 3406 $v_{st}(OH)$, 3061 $v_s(C-H \text{ arom})$, 3029 $v_{C-H}(C=CH)$, 2919 $v_{as}(C-H)$, 2850 $v_s(C-H)$, 1706 $v(C=O)$, 1656 $v(C=C)$, 1450 $\delta_{as}(C-H)$, 1181 $\delta(C=O)$, 977 $\delta_{oop}(C=C-H \text{ trans})$, 751 y 697 $\delta_{oop}(\text{monosustitución})$.</p>
<p data-bbox="224 1528 248 1560">3</p> <p data-bbox="272 1333 891 1516">El compuesto 4-(4-nitrofenil)but-3-en-2-ona (Figura 34) se preparó al hacer reaccionar 0.10 mL de pentano-2,4-diona y 0.070g de nitrobenzaldehído con 0.020g de MgO como catalizador, obteniéndose 67.21% de un sólido color amarillo cremoso.</p> <div data-bbox="396 1522 760 1715" style="text-align: center;"> </div> <p data-bbox="305 1726 857 1757">Figura 34. 4-(4-nitrofenil)but-3-en-2-ona</p>	<p data-bbox="915 1356 1433 1499">RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 8.267 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.702 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.541 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.823 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H).</p> <p data-bbox="915 1530 1433 1745">IR TF (cm⁻¹): 3387 $v_{st}(OH)$, 3076 $v_s(C-H \text{ arom})$, 3022 $v_{C-H}(C=CH)$, 2918 $v_{as}(C-H)$, 2850 $v_s(C-H)$, 1698 $v(C=O)$, 1597 $v(C=C)$, 1419 $\delta_{as}(C-H)$, 1108 $\delta(C=O)$, 1512 $v_{st \text{ As}}(NO_2)$, 1341 $v_{st \text{ Si}}(NO_2)$, 985 $\delta_{oop}(C=C-H \text{ trans})$, 816 $\delta_{oop}(\text{arom } 1:4)$</p>

7.7 Purificación de productos

La purificación del crudo de reacción de cada compuesto se realizó en placas de vidrio de sílica gel de 20 x 20 cm, utilizando una mezcla de eluyentes en proporciones distintas así como diferente número de eluciones para cada compuesto obtenido, como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 17. Purificación de productos.

Producto	Mezcla de eluyentes y proporción	No. de eluciones
4-(4-metoxifenil)but-3-en-2-ona	Hex:AcOEt 88:12	4
4-fenilbut-3-en-2-ona	Hex:CH ₂ Cl ₂ 80:20	12
4-(4-nitrofenil)but-3-en-2-ona	CH ₂ Cl ₂ : Hex 80:20	6

Tras el raspado de la sílice el producto se extrajo con 15 mL de acetato de etilo, el mismo disolvente fue usado para realizar 3 lavados posteriores a la sílice, finalmente se evaporo el disolvente empleando un rotaevaporador.

8. REFERENCIAS

1. Wade L.G., Química Orgánica. 6ª. Ed. Pearson Educación. (2004) pp.774-787.
2. Hatcher H., Planalp R., Cho J., Torti F. M., Torti S. V. (2008) Cell. Mol. Life. Sci. (65): 1631-1632.
3. Elavarasan, S., Bhakiaraj, D., Chellakili, B., Elavarasan, T. y Gopalakrishnan, M. (2012) "One pot synthesis, structural and spectral analysis of some symmetrical curcumin analogues catalyzed by calcium oxide under microwave irradiation" *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* (97) 717–721.
4. McMurry, J., Química Orgánica 7ª ed. Cengage Learning Editores S.A. de C.V. (2008) pp. 695-697.
5. Albores M., Caballero, Y., González, Y. y Pozas, R. (2017) Grupos Funcionales, Nomenclatura y Reacciones Principales. Facultad de Química, UNAM.
6. Sharma, R. A., Gescher, A. J. and Steward, W. P. (2005) Curcumin: The story so far. *European Journal of Cancer*. Volume 41 , Issue 13: 1955 - 1968
7. Gupta, S. C., Patchva, S., Koh, W. y Aggarwal, B. B. (2012), Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. (39) 283–299.
8. Milobedzka J, Kostanecki S, Lampe V. (1910) Zur Kenntnis des Curcumins. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 43:2163–70.
9. Parthasarathy, V.A., Chempakam, B. and Zachariah, T.J. (2008) Chemistry of spices. CAB International, 82-90.

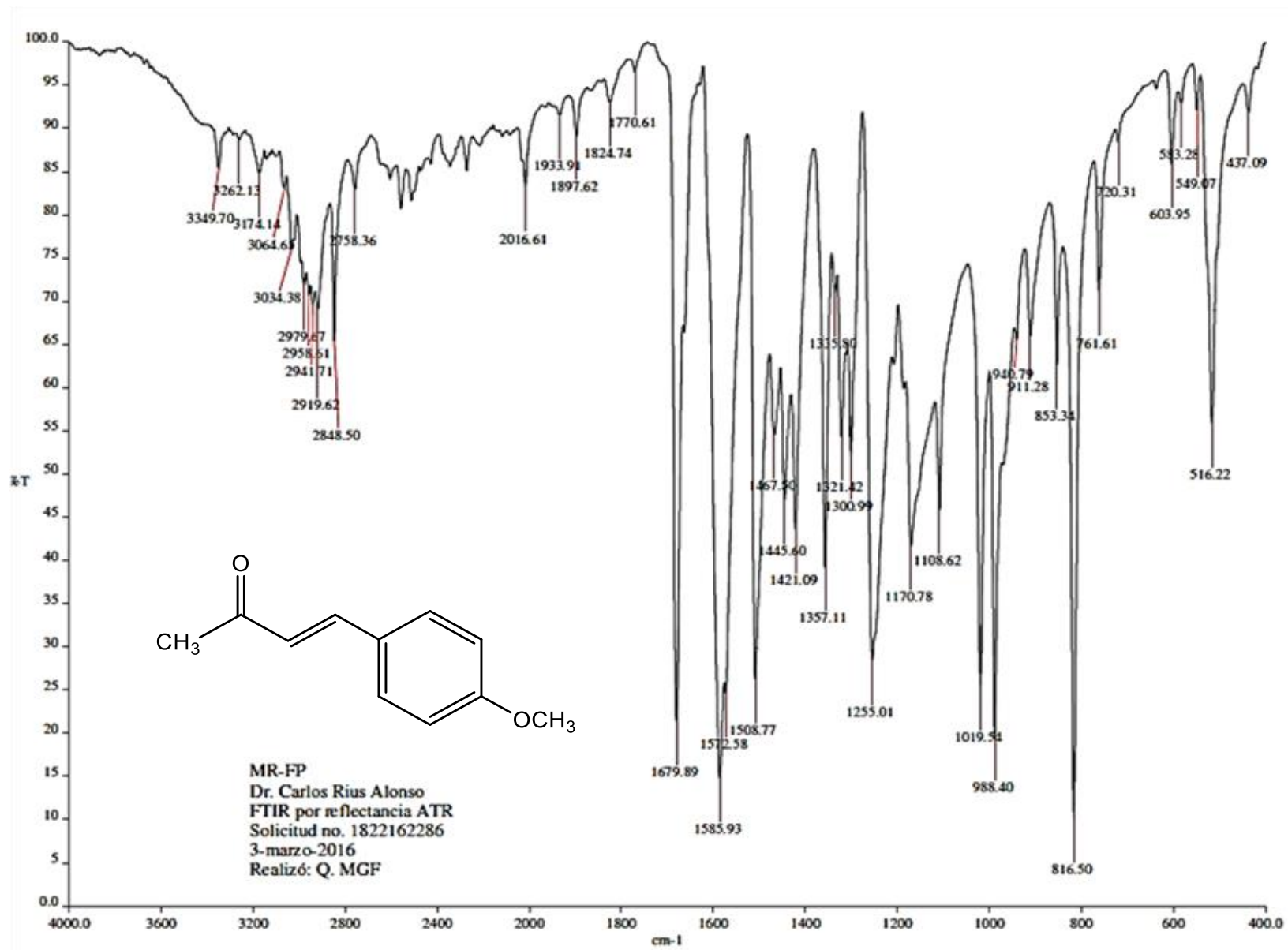
- 10.** Tatsuzaki, J., Nakagawa-Goto, K., Tokuda, H. and Lee, K.H. (2010) *Journal of Asian Natural Products Research* 12 (3) pp. 227–232.
- 11.** Wang, C., Liu, J., Leng, W. and Gao, Y. (2014) *Int. J. Mol. Sci.* (15) 1284-1299
- 12.** Ryu, E.K., Choe, Y.S., Lee, K.H., Choi, Y. and Kim, B.T. (2006) *Journal of Medicinal Chemistry.* (49) 6111-6119
- 13.** Lewis, J.D., Van de Vyver, S. and Román-Leshkov, Y. (2015) *Angew. Chem. Int.* (54) 9835 –9838.
- 14.** Elavarasan, S., Bhakiaraj, D., Chellakili, B., Elavarasan, T. and Gopalakrishnan, M. (2014) *Letters in Organic Chemistry* (11) 237 -243.
- 15.** Nichols, C.E., Youssef, D., Harris, R.G. and Jha, A. (2006) *ARKIVOC* (xiii) 64-72.
- 16.** El Kathib, M., Porta, N. y Prieto, A. (2006). Reacción de Knoevenagel: obtención de ácido Cinámico.
- 17.** Cueva, M.M. (2013) Utilización de la radiación de microonda para la síntesis de 4 cumarinas, mediante condensación de Knoevenagel. EPN, Quito.
- 18.** Bhagat, S., Sharma, R., Chakraborti, A.K. (2006) Dual-activation protocol for tandem cross-aldol condensation: An easy and highly efficient synthesis of α,α' -bis(aryl/alkylmethylidene)ketones. *J. Mol. Catal. A Chem.* (260) 235–240.
- 19.** Miura, K., Nakagawa, T. and Hosomi, A. (2002) Lewis base-promoted aldol reaction of dimethylsilyl enolates in aqueous dimethylformamide: Use of calcium chloride as a Lewis base catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* (124) 536–537.

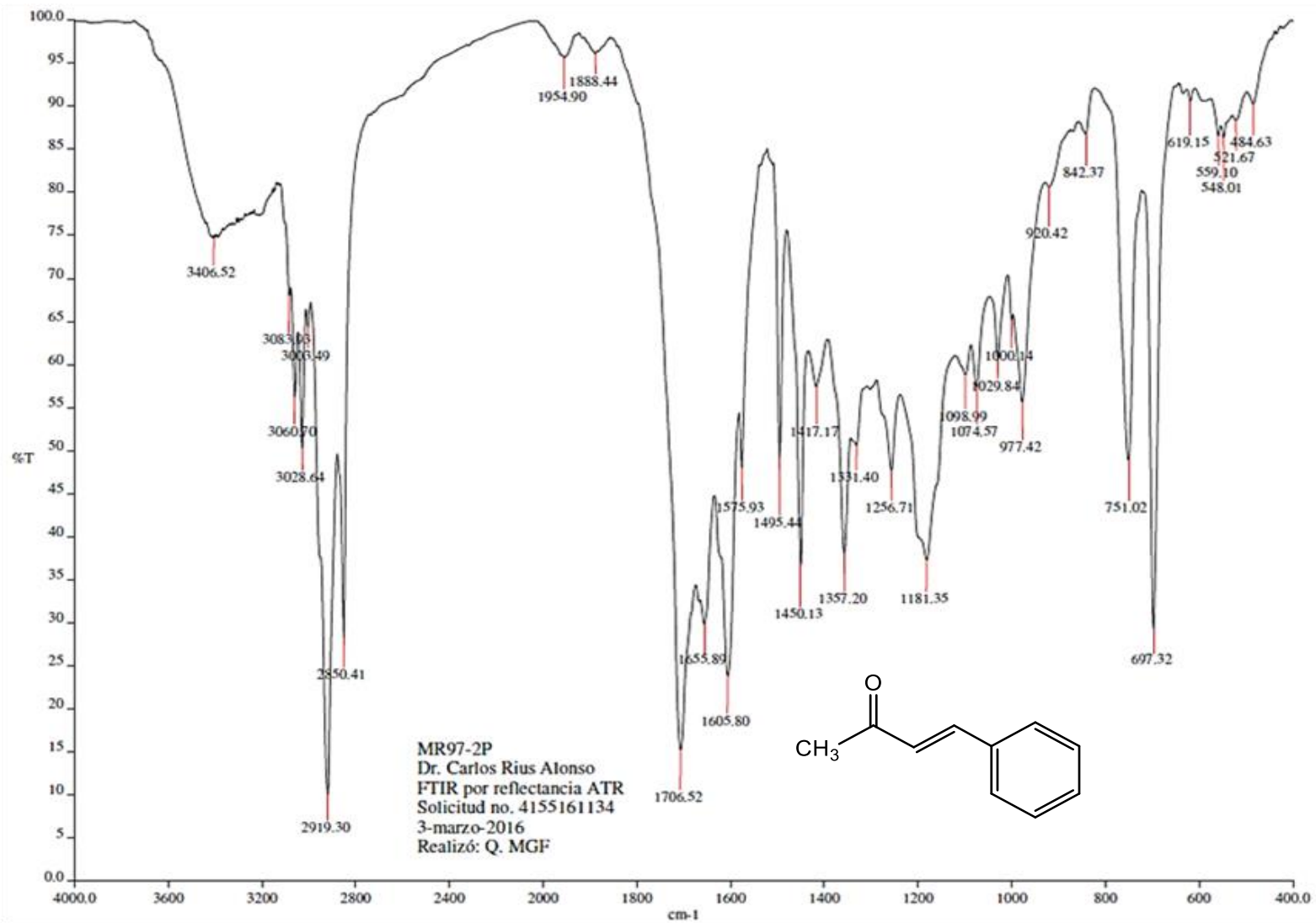
- 20.** Shrikhande, J.J., Gawande, M.B. and Jayaram, R.V. (2008) Cross-aldol and Knoevenagel condensation reactions in aqueous micellar media. *Catal. Commun.* (9) 1010–1016.
- 21.** Al-Awadi, N.A., Elnagdi, M.H., Al-Awadhi, H.A. and El-Dusouqui, O.M. E. (1998) *Journal of Chemical Kinetics* Volume 30, Issue 7 Pages 457–462.
- 22.** Connor, R. and Adkins, H. (1932) *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 54 (8), pp 3420–3427.
- 23.** S. Akhrem et al., translated from *Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya* No. 6: 1346-1350, June, 1983.
- 24.** Linder, D., Austeri, M. and Lacour, J.(2009) *J. Org. Biomol. Chem.* (7) 4057-4061.
- 25.** Ahumada, G., Soto, J.P., Carrillo, D., Manzur, C., Roisnel, T. and Hamon, J.R. (2014) *J. Organometallic Chemistry* 770 14-20.
- 26.** Montgomery, D. *Diseño y Análisis de Experimentos*. 2da. Ed. Limusa Wiley. (2004) pp. 170-271.
- 27.** Lind, Marchal & Wathen, *Estadística aplicada a los negocios y a la economía*. McGraw-Hill, Décimo quinta edición. pp.336.
- 28.** Ávila Baray, H.L. (2006) *Introducción a la metodología de la investigación* Edición electrónica.
- 29.** M. Mumtaz, M. Kamran, K. Nadeem, Abdul Jabbar, Nawazish A. Khan, Abida Saleem, S. Tajammul Hussain, and M. Kamran. (2013). *Fizika Nizkikh Temperatur*. Vol. 39 No. 7 pp. 806-813
- 30.** Khayoon, M.S. y Hameed, B.H. (2013) *Applied Catalysis A: General* 466 pp. 272–281.

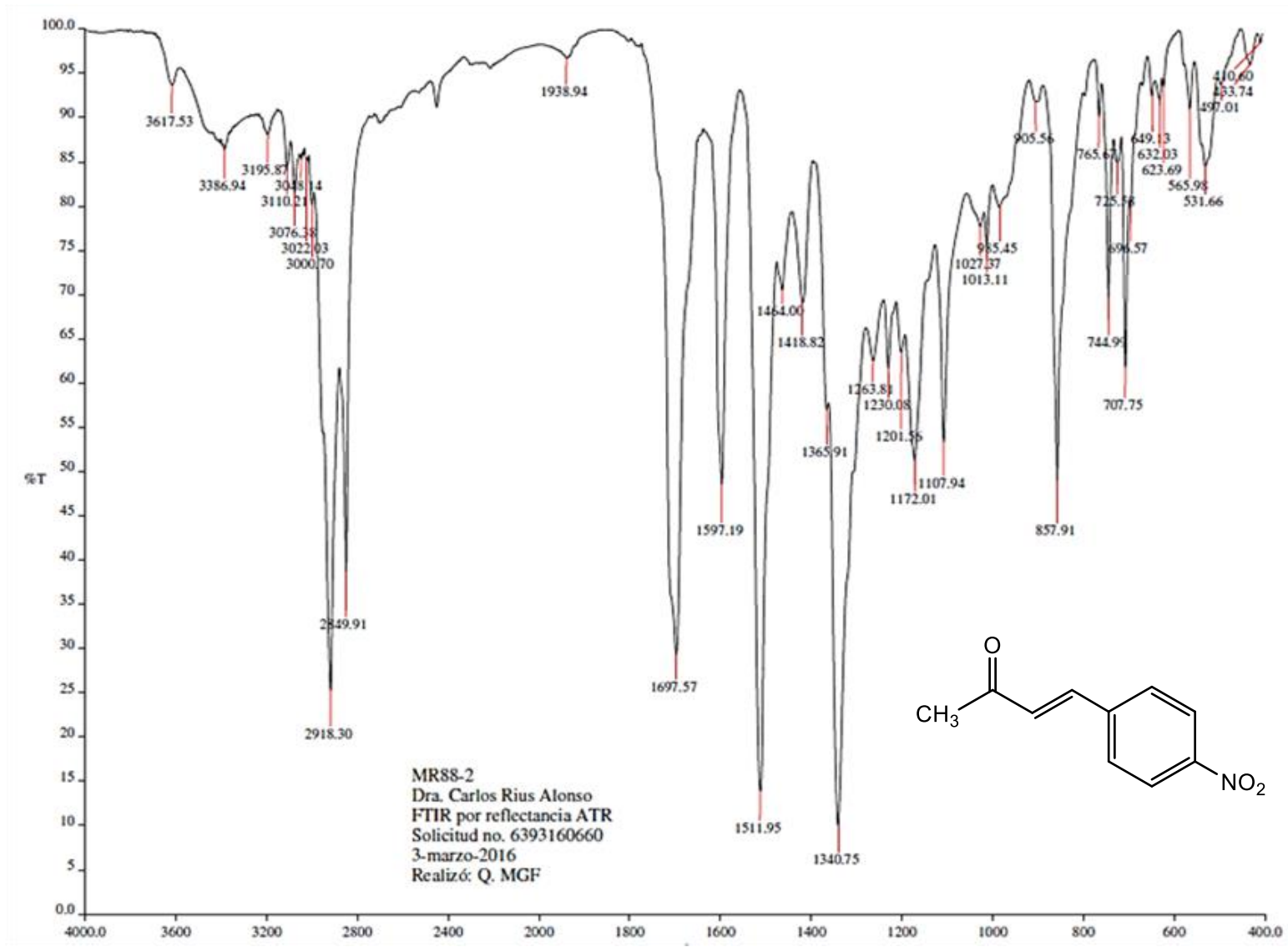
Referencias electrónicas:

- https://www.researchgate.net/publication/258072422_Dielectric_properties_of_CuO_CaO2_and_BaOyCuTI-1223_composites
- <http://www.raco.cat/index.php/ECT/article/view/261179/356448>
- www.saludcasera.com
- <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/search?term=CaO&interface=All&N=0&mode=match%20partialmax&lang=es®ion=MX&focus=product>
- https://books.google.com.mx/books?id=5WY08iuJyawC&pg=PA82&lpg=PA82&dq=dehidro+zingerone&source=bl&ots=1MtM_v6VTv&sig=OD_SAW6ifHEhFXcLhikuXioeq14&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwi6uratlZfOAhXMPT4KHZajCmAQ6AEIKjAB#v=onepage&q=dehidro%20zingerone&f=false
- <http://bibdigital.epn.edu.ec/bitstream/15000/6100/1/CD-4808.pdf>
- <http://www.eumed.net/libros-gratis/2006c/203/2r.htm>

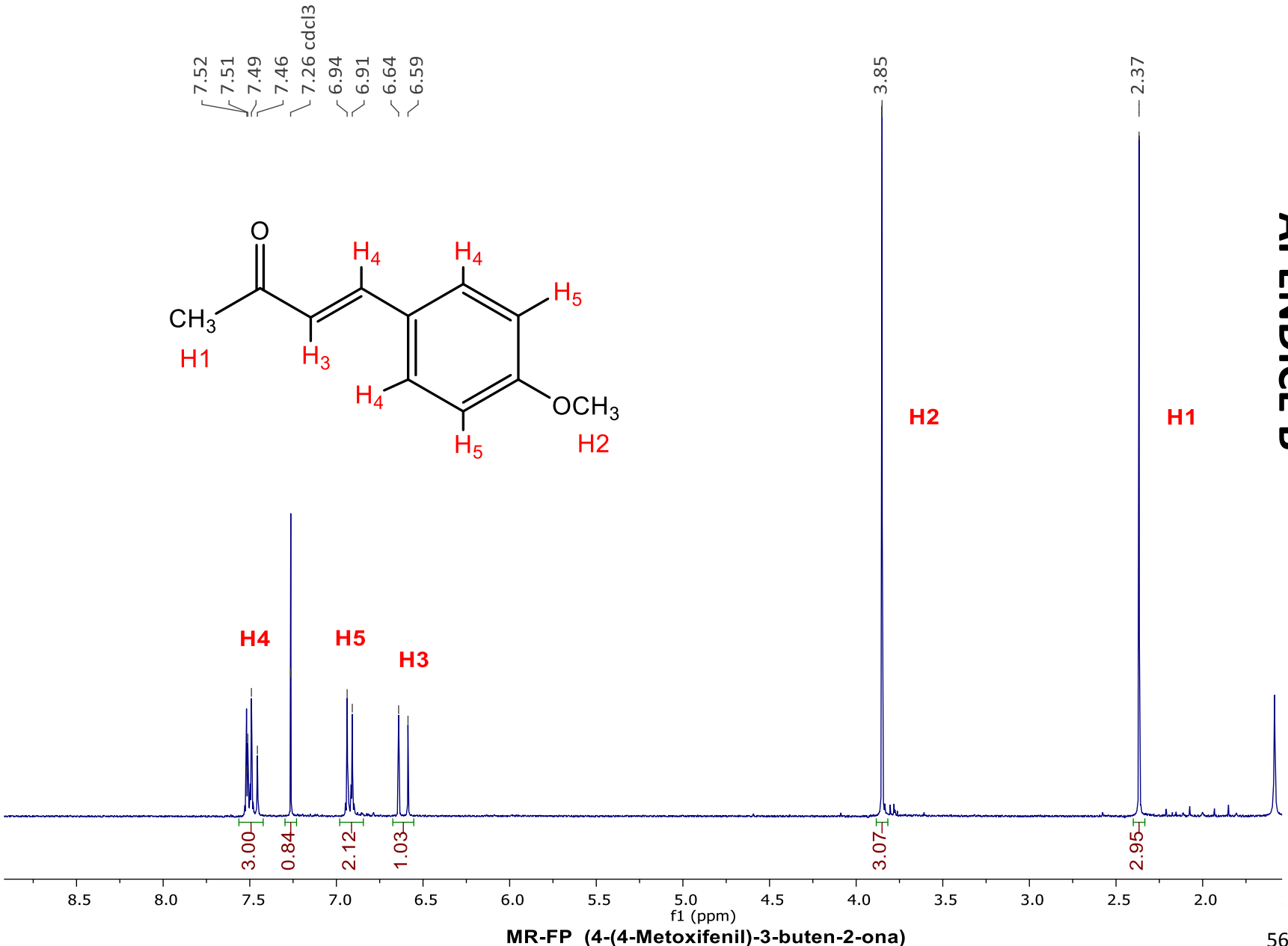
APÉNDICE A



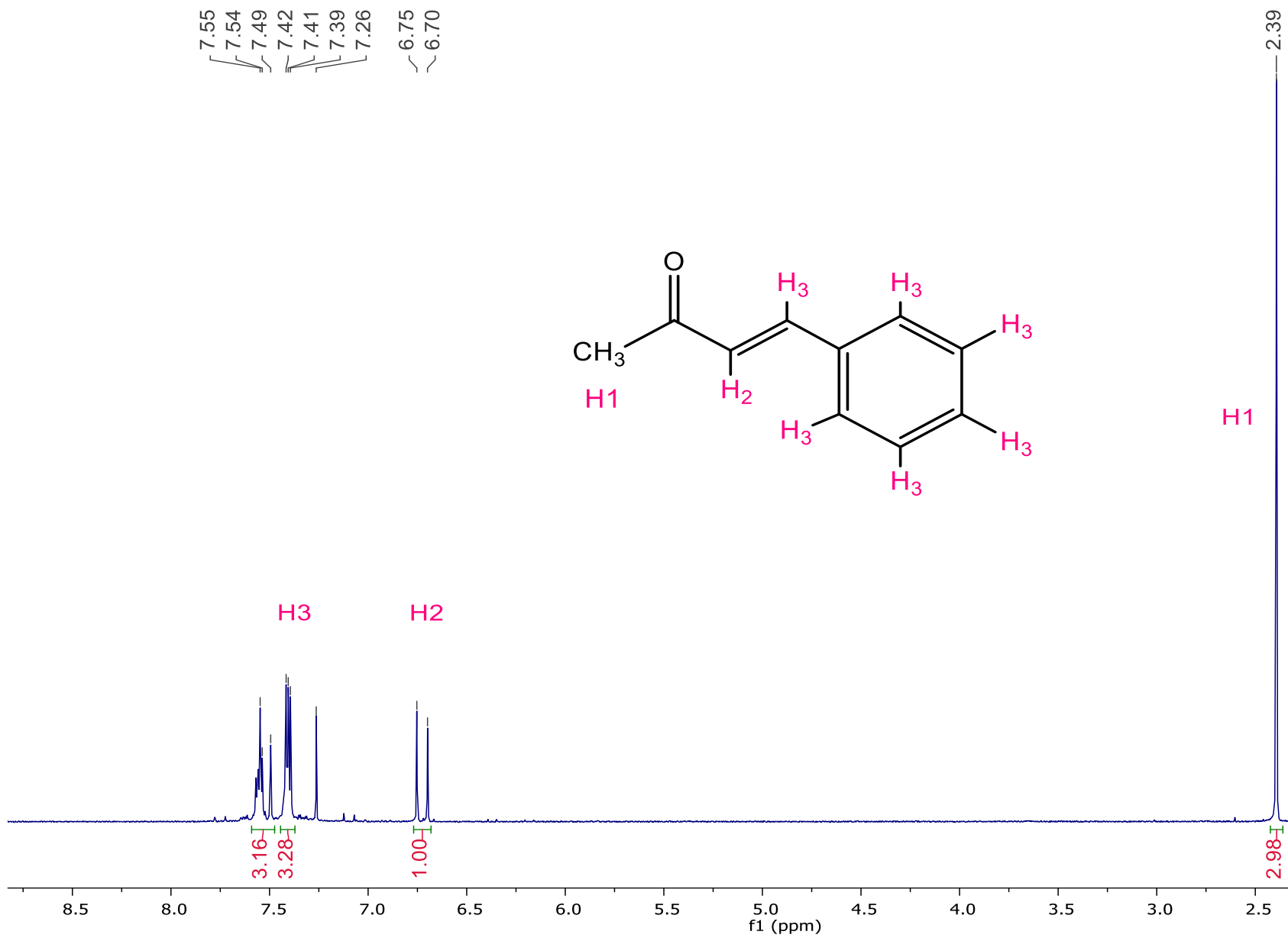




APÉNDICE B



MR-FP (4-(4-Metoxifenil)-3-buten-2-ona)



MR97/2P (4-fenil-3-buten-2-ona)

