

Síntesis de 4,4-ciclopropil derivados de curcuminoides en medio acuoso

Eugenio Torres-Rodríguez, José Ángel Morales-León, Zonia Guillén-González, Quirino Arias-Cedeño, Dirk Michalik*, Christian Vogel*

Universidad de Granma, carretera Bayamo-Manzanillo kilómetro 17 ½, Peralejo, Apartado Postal 21, Código Postal 85100, Granma, Cuba. * Instituto de Química. Universidad de Rostock. Albert-Einstein-Strasse 3a 18059 Rostock, Alemania. etorresrodriguez@udg.co.cu

Recibido: 14 de octubre de 2015. Aceptado: 9 de marzo de 2016.

Palabras clave: curcuminoides, ciclopropanación, C-alkilación, catálisis por transferencia de fases.
Key words: curcuminoids, cyclopropanation, C-alkylation, phasetransfer catalysis.

RESUMEN. La introducción del grupo ciclopropilo en la estructura de curcuminoides constituye un reto por la disminución en la reactividad en el grupo metileno, debido a la existencia del equilibrio ceto-enólico en estos compuestos. El desarrollo de esta reacción es afectado por la inestabilidad de los curcuminoides en medio básico. Teniendo en cuenta la posibilidad de desarrollar reacciones de alquilación en medio acuoso, en este trabajo se obtuvieron cinco ciclopropil derivados de curcuminoides a partir de la reacción de sus correspondientes 3,5-pentatrienonas con 1,2-dibromoetano, en relación molar 1:1, en presencia de carbonato de potasio como base y bromuro de tetrabutilamonio como catalizador de transferencia de fases. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 12 h para obtener los productos deseados, con rendimientos que oscilaron entre un 22 y un 32 %. Todos los compuestos obtenidos son sólidos coloreados, los cuales se caracterizaron mediante espectroscopia de RMN, análisis elemental cuantitativo y espectrometría de masas. El procedimiento empleado se presenta como un novedoso método de ciclopropanación de curcuminoides que emplea agua como disolvente, facilitando además la separación del producto debido a su insolubilidad en el medio de reacción, lo que le confiere valor medioambiental y económico.

ABSTRACT. The introduction of the cyclopropyl group in the structure of curcuminoids is a challenge by decreased reactivity in the methylene group, due to the existence of keto-enol equilibrium in these compounds. The development of this reaction is affected by the instability of curcuminoids in basic medium. Considering the possibility of developing alkylation reactions in aqueous medium using potassium carbonate as base and tetrabutylammonium bromide as a catalyst phase transfer to facilitate interaction of the reactants it was made double alkylation of five 3,5-pentatrienonas with 1,2-dibromoethane in molar ratio 1: 1, heating the reaction mixture for 12 h at 40 °C. They were obtained five cyclopropyl derivatives in yields ranging between 22 and 32 %. All obtained compounds are colored solids; they were characterized by NMR, quantitative elemental analysis and mass spectrometry. The procedure is presented as a novel method of cyclopropanation of curcuminoids that uses water as solvent; it also facilitates product separation because of its insolubility in the reaction medium, which gives environmental and economic value.

INTRODUCCIÓN

El anillo ciclopropilo es relativamente inestable, sin embargo, esta unidad se encuentra en una gran variedad de productos naturales como: terpenos, feromonas y aminoácidos inusuales.¹ Para ciclopropanos naturales o sintéticos han sido reportadas las actividades biológicas siguientes: inhibición enzimática, insecticida, antifúngica, antibiótica, antitumoral y antiviral.² La contribución del grupo ciclopropilo a la actividad biológica, unido al desafío que representa la introducción de este anillo en la estructura de una molécula, han despertado el interés de los químicos.³ Se han reportado diversos métodos de ciclopropanación de compuestos dicarbonílicos,⁴⁻⁷ sin embargo, aun conociendo las potencialidades biológicas y las características estructurales de los curcuminoides (3,5-heptatrienonas), estos nunca han sido sometidos a reacciones de ciclopropanación. Desde 1980 Breslow reportó la realización de la reacción de Diels-Alder empleando agua como disolvente,⁸ sin embargo, todavía en los químicos predomina la idea de desarrollar las reacciones orgánicas en solventes orgánicos secos, que son muy caros y en

muchos casos tóxicos. La utilización del agua como solvente en esta clase de reacciones, abre un campo de oportunidades pues en los organismos vivos las reacciones bioquímicas, que en su gran mayoría involucran compuestos orgánicos, tienen lugar en medio acuoso. Las nuevas tendencias de la Síntesis Orgánica incluyen la sustitución de disolventes orgánicos tradicionales por líquidos iónicos, agua y fluidos súper críticos,⁹ siendo de todos el agua el más barato, asequible y ambientalmente benigno.¹⁰ Considerando estos elementos, en el presente trabajo se describe la síntesis de cinco ciclopropil derivados de curcuminoides en medio acuoso, a partir de heptatrienonas, utilizando carbonato de potasio como catalizador básico, 1,2-dibromoetano como agente alquilante y bromuro de tetrabutilamonio como catalizador de transferencia de fase (CTF).

MATERIALES Y METODOS

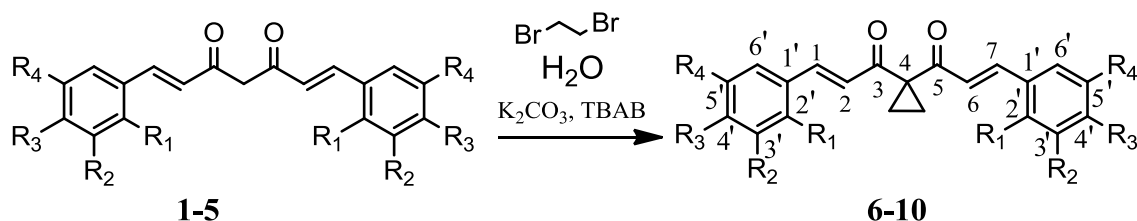
Los reactivos y disolventes empleados fueron puros para síntesis y para análisis, provenientes de las firmas Merck y Sigma-Aldrich. El curso de las reacciones se monitoreó por cromatografía de capa delgada (CCD) en cromatóforos (Al) de gel de sílice 60 F 254 con espesor de capa 0,2 mm con indicador de fluorescencia (Merck). Como fase móvil se empleó éter de petróleo- acetato de etilo (EP-AcOEt, 3:1, v/v). Para el aislamiento y la purificación de los productos por cromatografía de columna se utilizó gel de sílice 60 de 63-200 μm (Merck). Las mezclas de disolventes empleadas como fase móvil en (v/v) se refieren en cada caso. Las temperaturas de fusión se determinaron en microplatinas de calentamiento (BHK 05 tipo Boetius Rápido, Dresden) y no fueron corregidas. Los espectros RMN-¹H-(300, MHz) y RMN-¹³C (75, 46 MHz) se registraron a temperatura ambiente en equipos ARX 300 y AVANCE 500. Los desplazamientos químicos (δ) están dados en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz. Las multiplicidades de las señales para los protones se designaron de la forma siguiente: singulete (*s*), doblete (*d*) y multiplete (*m*). Las sustituciones de los átomos de carbono se determinaron a partir de los espectros DEPT 135° y se designaron las señales como: carbono primario (*p*), secundario (*s*), terciario (*t*) y cuaternario (*c*). La asignación de las señales de ¹³C se realizó mediante el registro de los espectros bidimensionales COSY, HSQC. Los espectros de masas de alta resolución se registraron en un espectrómetro INTECTRA GmbH, modelo (AMD-402/3), mediante las técnicas de ionización por electrospray (ESI) e ionización química (IQ) con isobutano. El análisis elemental se realizó en los equipos de las firmas CARLO ERBA CHNS-O EA-1108 y Leco CHNS-932.

Síntesis de 4,4-ciclopropilheptatrienonas

0,32 g (1,0 mmol) de BTBA fue añadido a una mezcla de heptatrienona¹¹ (10 mmol) y K₂CO₃ (3,45 g, 25 mmol), en 20 mL de agua a 40 °C. La mezcla de reacción fue agitada a 40 °C durante 1 h y luego, se añadieron lentamente 1,86 g (10 mmol) de 1,2-dibromoetano. La mezcla de reacción fue agitada durante 12 h a 40 °C. Al concluir la reacción, de acuerdo con la CCD (EP-AcOEt 3:1), fueron añadidos 50 mL de CH₂Cl₂ y luego, se extrajo de CH₂Cl₂ (3×30 mL). La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ y concentrada. Los compuestos fueron purificados mediante cromatografía de columna (EP-AcOEt, 5:1, v/v).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Partiendo de los curcuminoides (1-5) se procedió a efectuar la ciclopropanación empleando como agente alquilante 1,2-dibromoetano, carbonato de potasio como catalizador básico y BTBA como catalizador de transferencia de fases la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 12 h (Fig. 1).



Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rendimiento
6	H	H	H	H	32 %
7	OCH ₃	H	H	Cl	30 %
8	OCH ₃	H	H	Br	30 %
9	H	Br	OCH ₃	OCH ₃	22 %
10	OCH ₃	H	H	H	31 %

Fig. 1. Síntesis de 4,4 ciclopropil derivados de curcuminoides a partir de heptatrienonas.

La reacción de ciclopropanación se ha realizado por diferentes métodos.⁴⁻⁷ En nuestro caso, los mejores rendimientos se obtuvieron cuando se desarrolló en medio acuoso, usando carbonato de potasio como catalizador básico y 1,2-dibromoetano como agente alquilante. La interacción entre las sustancias iniciales se logró con el empleo de BTBA como catalizador de transferencia de fases. La mezcla de reacción fue calentada a 40 °C durante 12 h. Los largos tiempos de reacción se pueden explicar teniendo en cuenta la capacidad que en este caso posee el sistema conjugado para conferirle mayor estabilidad a la heptatrienona de partida. Por tanto, se necesita mayor tiempo de interacción con la base para formar el carbanión, si se compara con los sustratos usados por Chun y colaboradores.³

Una vez concluida la reacción, el sólido formado fue separado por simple decantación, pero los resultados de un RMN-¹H preliminar confirmaron la presencia del ciclopropil derivado con relativa pureza. Por tanto, la separación del K₂CO₃ y BTBA solo se logró cuando se extrajo la mezcla de reacción de diclorometano. Finalmente, el producto disuelto en la fase orgánica fue purificado mediante cromatografía de columna. Así, fueron obtenidos cinco ciclopropil derivados de los curcuminoides (6-10), todos sólidos con temperaturas de fusión menores que sus compuestos de partida, presumiblemente debido a la inestabilidad del anillo ciclopropano.¹ Sus colores variaron de amarillo a naranja por la alta conjugación que presentan.

a C-alkilación (ciclopropanación) de la curcumina transcurre presumiblemente por un mecanismo interfacial ya descrito en la literatura.^{12,13} En la primera etapa, que ocurre en la interfase, la base sustrae un protón del sustrato (curcuminóide) dando lugar a un carbanión, que es transportado a la fase orgánica por el CTF. Por último, se produce el ataque electrofílico del grupo metileno deficiente del 1,2-dibromoetano, formándose el derivado mono alquilado del curcuminóide (Fig. 2). En el caso presentado, ocurre una doble alquilación en el átomo de carbono de la posición 4, a través del proceso descrito anteriormente, que se repite en el derivado mono alquilado, dando lugar a la formación del anillo ciclopropilo.

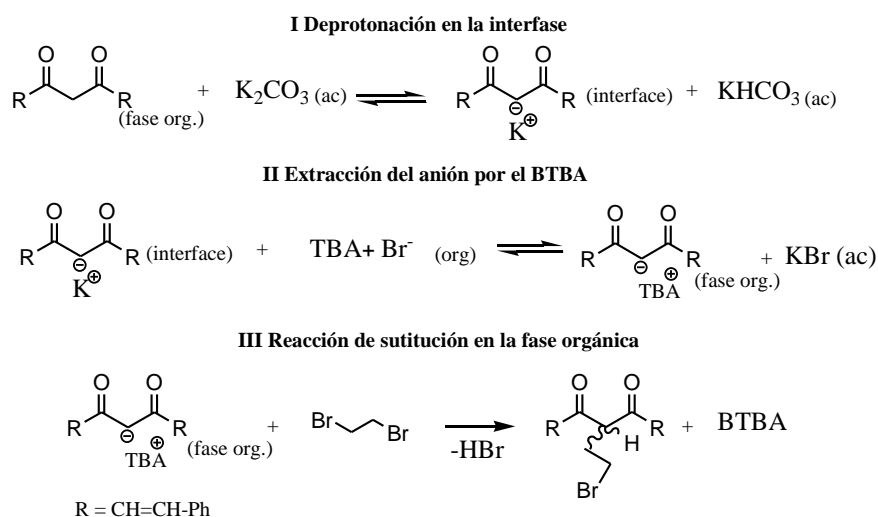
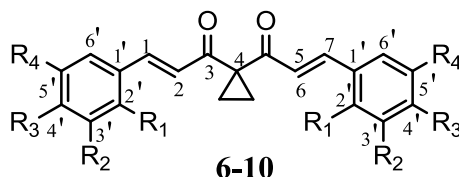


Fig. 2. Etapas del mecanismo de catálisis por transferencia de fase propuesto para la ciclopropanación de la curcumina.

Existen evidencias experimentales que sustentan este mecanismo, por ejemplo, en ausencia del CTF, BTBA, la reacción no se produjo. También, luego de la etapa de purificación de la mezcla de reacción, se recupera el K₂CO₃ y el BTBA, presentes en la fase acuosa, los cuales mantienen su actividad catalítica y pueden ser reutilizados.⁵ Esto permite inferir que el proceso transcurre por las etapas descritas en el mecanismo propuesto. En nuestras experiencias, se obtuvieron bajos rendimientos en la reacción (22-32 %), con respecto a los reportados para otros sustratos.^{5,6} Esto se debe a la posibilidad que brinda el sistema conjugado en la heptatrienona de que ocurran otras reacciones colaterales, como la adición Michael, que disminuyen los rendimientos del producto de interés. A pesar de ello, estos resultados constituyen el primer reporte para la obtención de 4,4-ciclopropil derivados de curcuminoides en medio acuoso. En cambio, cuando la reacción se ensayó en otros disolventes los rendimientos no superaron el 12 %.

En los valores de los desplazamientos químicos (δ , ppm), característicos de los protones de los compuestos obtenidos (6-10). Se observa en todos los casos, un singulete a 1,5 ppm, que integra cuatro protones, correspondientes a los dos grupos metileno del anillo ciclopropilo. En estos espectros de RMN-¹H, no aparecen las señales de los protones del grupo metileno de la posición 4, ni la del grupo hidroxilo enólico, típicas de heptatrienonas,¹¹ lo que también corrobora que ha ocurrido la reacción de ciclopropanación. (Tabla 1).

Tabla 1. Señales características (δ , ppm) observadas en los espectros de RMN-¹H de ciclopropilderivados de los curcuminoides obtenidos.


Compuestos	δ (ppm)		
	s(CH ₂ x2)	d(H-2, H-6)	d(H-1, H-7)
6	1,52	6,83	7,60
7	1,51	6,80	7,81
8	1,52	6,30	7,82
9	1,50	6,45	7,46
10	1,50	6,67	7,75

En el espectro RMN-¹³C aparece a 42-44 ppm la señal del átomo de carbono cuaternario de la posición 4, unido al grupo ciclopropilo. La señal a 17 ppm se asignó a los dos grupos metilenos del anillo ciclopropilo, con ayuda de un experimento DEPT.

Las estructuras de los compuestos se confirmaron por espectrometría de masas al emplear las técnicas ESI e IQ, las cuales impiden la formación de fragmentos. Así, se observó el incremento esperado de 28 unidades de masa (CH₂×2) con respecto a las heptatrienonas de partida, lo que corrobora la introducción de los dos grupos metilenos del ciclopropano. En todos los casos, se observaron los picos con relación m/z iguales a sus iones moleculares, M⁺, (M+H)⁺ y (M+Na)⁺, que se corresponden con las fórmulas moleculares. Los resultados espectroscópicos y los del análisis elemental corroboraron las estructuras propuestas para los compuestos obtenidos.

Debido a la mayor complejidad que le atribuye a los curcuminoides el sistema conjugado, la reacción de ciclopropanación se convierte en un reto, por lo que se puede considerar que los resultados alcanzados son alentadores desde el punto de vista sintético y farmacológico, pues permiten introducir en la estructura de los curcuminoides el anillo ciclopropilo, que es de gran interés biológico. El procedimiento empleado constituye un novedoso método de ciclopropanación de curcuminoides que emplea agua como disolvente, facilitando la separación del producto debido a su insolubilidad en el medio de reacción, lo que le confiere valor medioambiental y económico.^{14,15}

Datos experimentales

4-ciclopropil-1,7-difenilhept-1,6-dien-3,5-diona (6)

Sólido amarillo (0,96 g, 32 %); Tf: 78-79 °C; R_f = 0,22 (EP-AcOEt 2:1)

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)= 1,52 (s, 4H, CH₂ × 2 ciclopropilo); 6,83 (d, 2H, H-2, H-6, ³J_{1,2} = 15,76 Hz); 6,89-7,54 (m, 10H, H-arom.); 7,60 (d, 2H, H-1, H-7, ³J_{6,7} = 15,76 Hz)

RMN-¹³C (CDCl₃, 75,46 MHz): δ (ppm)= 17,36 (CH₂ × 2 ciclopropilo); 42,44 (C-4c); 124,25 (C-2, C-6t); 127,77 (C-6t), 128,25 (C-2t); 128,52 (C-3t); 130,75 (C-5t); 134,24 (C-3t); 140,90 (C-1c); 144,05 (C-1, C-7t); 195,28 (C-3, C-5c).

Análisis elemental: calculado para C₂₁H₁₈O₂: % C 83,42; % H 6,00; encontrado: % C 83,41; % H 5,98

MS-ESI: M (C₂₁H₁₈O₂) calculada: 302,13; experimental (M+H)⁺: 303,13; (M+Na)⁺: 325,12

4-ciclopropil-1,7-bis(5-cloro-2-metoxifenil)hept-1,6-dien-3,5-diona (7)

Sólido amarillo (1,2 g, 30 %); Tf: 83-85 °C; R_f = 0,21 (EP-AcOEt 3:1)

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)= 1,51 (s, 4H, CH₂ × 2 ciclopropilo); 3,77 (s, 6H, OCH₃ × 2); 6,80 (d, 2H, H-2, H-6, ³J_{1,2} = 16,05 Hz); 6,93 (d, 2H, H-3, ³J_{3,4} = 8,88 Hz); 7,19 (dd, 2H, H-4, ³J_{3,4} = 8,88 Hz, ⁴J_{4,6} = 2,46 Hz); 7,45 (d, 2H, H-6, ⁴J_{4,6} = 2,46 Hz); 7,81 (d, 2H, H-1, H-7, ³J_{6,7} = 16,05 Hz).

RMN-¹³C (CDCl₃, 75,46 MHz): δ (ppm)= 17,84 (CH₂ × 2 ciclopropilo); 42,64 (C-4c); 55,85 (OCH₃ × 2); 112,49 (C-3t); 114,37 (C-1c); 125,53 (C-2, C-6t); 125,79 (C-5c); 127,42 (C-6t); 137,68 (C-1, C-7t); 157,28 (C-2c); 195,47 (C-3, C-5c).

Análisis elemental: calculado para C₂₃H₂₀Cl₂O₄: % C 64,05; % H 4,67; encontrado: % C 64,01; % H 4,50

MS-ESI: M (C₂₃H₂₀Cl₂O₄) calculada: 430,07, experimental (M+H)⁺: 431,081

4-ciclopropil-1,7-bis(5-bromo-2-metoxifenil) hept-1,6-dien-3,5-diona (8)

Sólido amarillo (1,55 g, 30 %; 3-11); Tf: 86-89 °C; R_f = 0,21 (EP-AcOEt 3:1)

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1,52 (ppm) (s, 4H, CH₂ × 2 ciclopropilo); 3,74 (s, 6H, OCH₃ × 2); 6,30 (d, 2H, H-2, H-6, ³J_{1,2} = 16,05 Hz); 6,72 (d, 2H, H-3', ³J_{3,4'} = 8,88 Hz); 7,31 (dd, 2H, H-4', ³J_{3,4'} = 8,88 Hz, ⁴J_{4,6'} = 2,46 Hz); 7,50 (d, 2H, H-6', ⁴J_{4,6'} = 2,46 Hz); 7,82 (d, 2H, H-1, H-7, ³J_{6,7} = 16,05 Hz).

RMN-¹³C (CDCl₃, 75,46 MHz): δ = 18,04 (ppm) (CH₂ × 2 ciclopropilo); 42,54 (C-4c); 55,77 (OCH₃ × 2); 112,94 (C-3't); 113,24 (C-1'c); 125,29 (C-2, C-6t); 125,94 (C-5'c); 128,21 (C-6't); 133,60 (C-1, C-7t); 157,32 (C-2'c); 183,17 (C-3, C-5c).

Análisis elemental: calculado para C₂₃H₂₀Br₂O₄: % C 53,10; % H 3,88; encontrado % C 53,22; % H 4,03

MS-ESI: M (C₂₃H₂₀Br₂O₄) calculada: 517,98; experimental (M⁺): 517,97; (M+Na)⁺: 540,97

4-ciclopropil-1,7-bis(3-bromo-4,5-dimetoxifenil) hept-1,6-dien-3,5-diona (9)

Sólido naranja (1,27 g, 22 %); Tf: 96-97 °C; R_f = 0,32 (EP-AcOEt 3:1)

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 1,50 (s, 4H, CH₂ × 2 ciclopropilo); 3,83 (s, 6H, OCH₃ × 2); 3,85 (s, 6H, OCH₃ × 2); 6,45 (d, 2H, H-2, H-6, ³J_{1,2} = 15,67 Hz); 6,93 (d, 2H, H-6', ³J_{2',6'} = 1,42 Hz); 7,31 (d, 2H, H-2, H-7, ³J_{6,7} = 15,67 Hz); 7,46 (d, 2H, H-2', ³J_{2',6'} = 1,42 Hz).

RMN-¹³C (CDCl₃, 75,46 MHz): δ (ppm) = 17,70 (CH₂ × 2 ciclopropilo); 42,95 (C-4c); 56,18 (OCH₃ × 2); 60,79 (OCH₃ × 2); 109,60 (C-6't); 111,15 (C-3'c); 118,21 (C-2, C-6); 125,68 (C-2't); 132,07 (C-1'c); 139,02 (C-1, C-7t); 148,11 (C-4'c); 153,83 (C-5'c); 188,03 (C-3, C-5c).

Análisis elemental: calculado para C₂₅H₂₄Br₂O₆: % C 51,75; % H 4,17; encontrado: % C 51,88; % H 4,33

MS-ESI: M (C₂₅H₂₄Br₂O₆) calculada para: 577,99; experimental (M+H)⁺: 578,95

4-ciclopropil-1,7-bis(2-metoxifenil) hept-1,6-dien-3,5-diona (10)

Sólido amarillo (1,12 g, 31 %; fracción 4-13); Tf: 81-82 °C; R_f = 0,32 (EP-AcOEt 5:1)

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 1,50 (s, 4H, CH₂ × 2 ciclopropilo); 3,74 (s, 6H, OCH₃ × 2); 6,67 (d, 2H, H-2, H-6, ³J_{1,2} = 16,05 Hz); 6,88 (m, 2H, H-3', H-5'); 7,27 (m, 2H, H-4'); 7,50 (d, 2H, H-6', ³J_{5',6'} = 8,12 Hz); 7,75 (d, 2H, H-1, H-7, ³J_{6,7} = 16,05 Hz).

RMN-¹³C (CDCl₃, 75,46 MHz): δ (ppm) = 17,85 (CH₂ × 2 ciclopropilo); 44,61 (C-4c); 55,47 (OCH₃ × 2); 111,20 (C-5't); 120,75 (C-3't); 124,09 (C-1'c); 124,81 (C-2, C-6t); 128,62 (C-6't); 131,27 (C-4't); 135,75 (C-1, C-7t); 158,87 (C-2'c); 195,95 (C-3, C-5c).

Análisis elemental: calculado para C₂₃H₂₂O₄: % C 76,22; % H 6,12; encontrado: % C 76,32; % H 6,24

MS-ESI: M (C₂₃H₂₂O₄) calculada: 362,15; experimental (M+H)⁺: 363,15; (M+Na)⁺: 385,14

CONCLUSIONES

La ciclopropanación de las heptatrienonas en medio acuoso con catálisis de transferencia de fase, constituye un método con valor económico y medioambiental que permitió obtener cinco nuevos derivados de interés farmacológico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Salaün J. Cyclopropane Derivatives and their Diverse Biological Activities. En: de Meijere A (Ed) et al. Small Ring Compounds in Organic Synthesis VI. Topics in Current Chemistry. Ed. Springer, Berlin 2000; 207:2-10. Disponible en: <http://www.springer.com/gp/book/9783540664710>. Citado: 2015 sept 23.
2. Liu HW, Walsh CT. The Chemistry of the Cyclopropyl Group. Rappoport Z. Ed. John Wiley. New York, NY 1997:959.
3. Pellissier H. Recent developments in asymmetric cyclopropanation. Tetrahedron. 2008; 64(840): 7041—7095.
4. Lavoisier T, Rodriguez J. Practical Large Scale Preparation of Activated Cyclopropanes. Synthetic Communication. 2006; 26(3): 525-530.
5. Chun L, Wei P, Yang Y, Ke-Wei W, De-Wen D. Facile and Convenient One-pot Synthesis of 1,1-Disubstituted Cyclopropanes in Water. Chem. Res. Chinese Universities. 2009; 25(1): 37-39.
6. Rahn T, Bendrath F, Hein M, Baumann W, Jiao H, Börner A, Villinger A, Langer P. Synthesis and characterization of bis-cyclopropanated 1,3,5-tricarbonyl compounds. A combined synthetic, spectroscopic and theoretical study. Org. Biomol. Chem. 2011; 9: 5172-5184.
7. Piras L, Moccia M, Cortigiani M, Mauro F, Adamo A. Cyclopropanation of 5-(1-Bromo-2-phenyl-vinyl)-3-methyl-4-nitro-isoxazoles under Phase Transfer Catalysis (PTC) Conditions. Catalysts. 2015; 5: 595-605.
8. Rideout DC, Breslow R. Hydrophobic acceleration of Diels-Alder reactions J. Am. Chem. Soc. 1980; 102(26): 7816-717.

9. Mazaahir K, Mishra NK. Green Chemistry - Environmentally Benign Approaches. Ed.InTeO. 2012: 23-31. Disponible en: <http://www.usenetreg.com/step2.php?q=>. Citado: 2015 sept 28.
10. Sela T, Vigalok A. Organic Synthesis “on Water” vs “on Liquids”: A Comparative *Analysis*. *Org. Lett.* 2014; 16 (7): 1964-1967.
11. Torres-Rodríguez E, Almeida-Saavedra M, Arias-Cedeño Q, Hermosilla-Espinosa R. Estudio comparativo de la síntesis de curcuminoides halogenadas por dos métodos diferentes. *Revista CENIC Ciencias Químicas*. 2013; 44: 87-92.
12. Sasson Y, Bilman N. Mechanism of Solid/Liquid Phase-transfer Catalysis in the Presence of Potassium Carbonate: Alkylation of Pyrrolidin-2-one. *J. Chem. Soc.* 1989; 2029-2033.
13. Qafisheh N, Mukhopadhyay S, Joshi AV, Sasson Y, Chuah GK, Jaenicke S. Potassium Phosphate as a High-Performance Solid Base in Phase-Transfer-Catalyzed Alkylation Reactions. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2007; 46: 3016-3023.
14. Gawande MB, Bonifacio VDB, Luque R, Branco PS, Varma RS. Benign by design: Catalyst-free in-water, on-water green chemical methodologies in organic synthesis. *Chem. Soc. Rev.* 2013; 42: 5522-5551.
15. Butler RN, Coyne AG, Cunningham JW, Moloney EM. Water and Organic Synthesis: A Focus on the In-Water and On-Water Border. Reversal of the In-Water Breslow Hydrophobic Enhancement of the Normal endo-Effect on Crossing to On-Water Conditions for Huisgen Cycloadditions with Increasingly Insoluble Organic Liquid and Solid 2π -Dipolarophiles. *J. Org. Chem.* 2013; 78(7): 3276-3291.
16. Sela T, Vigalok A. Organic Synthesis “on Water” vs “on Liquids”: A Comparative *Analysis*. *Org. Lett.* 2014; 16 (7): 1964-1967.