



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

00582

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS  
QUÍMICAS**

**TEMA DE TESIS**

“ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DE  $\beta$ -DICETONAS FRENTE A MOLECULAS  
BINUCLEOFILICAS: SINTESIS DE NUEVOS DERIVADOS HETEROCÍCLICOS DE  
CURCUMINA Y 2,4-PENTANODIONA”

TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
**DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA

LOZADA GARCÍA MARÍA CONCEPCIÓN

m 340321

TUTOR: Dr. RAÚL G. ENRÍQUEZ HABIB



**Ciencias  
Químicas**

2005



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.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Lozada Garcia  
Maria Concepcion

FECHA: 25 de Enero del 2005

FIRMA: [Firma]

Esta tesis se realizó en el laboratorio 1-5 del Instituto de Química de la UNAM, bajo la dirección del Dr. Raúl G. Enríquez Habib. El proyecto contó con el apoyo económico de CONACyT (37821-N, 40959-Q, MO292), PAEP (208322) y DGAPA (IN232202).

## **Agradecimientos:**

*Al Dr. Raúl G. Enriquez Habib por apoyarme incondicionalmente en la realización del proyecto, por sus enseñanzas y por la confianza que sólo puede tener un amigo.*

*A los miembros de mi comite tutorial: Dra. Martha E. Albores V., Dr. Dino Gnecco M. y al Dr. Roberto Martínez; por las sugerencias realizadas durante el desarrollo del proyecto.*

*A los miembros del jurado:*

*Dr. Luis Ángel Maldonado G.*

*Dra. Martha E. Albores V.*

*Dr. Joaquín Tamariz M.*

*Dr. Mario Ordóñez P.*

*Dr. Enrique R. Angeles A.*

*Dr. Alfredo Vazquez M.*

*Dr. René Miranda R.*

*por las sugerencias acertadas que hicieron a este trabajo, enriqueciendo con ello la presentación de esta tesis.*

*A los doctores Benjamín Ortiz, Manuel Soriano y W. F. Reynolds por el apoyo y asesoría para la realización satisfactoria del proyecto.*

*A CONACyT por el apoyo económico recibido durante el doctorado. Al apoyo económico de la tesis con los proyectos 37821-N, 40959-Q y MO292.*

*Al PAEP por el apoyo económico a la tesis (No. de proyecto 208322).*

*A DGAPA, UNAM por el apoyo económico con el proyecto IN232202.*

*Al personal técnico de los laboratorios de IR, EM, RMN y Rayos X del Instituto de Química, UNAM, por la realización de espectros y determinación de estructuras cristalinas.*

*A Orest y a Leo por su gran apoyo, las enseñanzas y la motivación que me brindan en cualquier proyecto emprendido.*

*A mis padres (Angela y Jesús), a mis hermanos y a mis amigos quienes forman parte de mi vida y me han apoyado siempre.*

# INDICE

# Página

ABREVIATURAS	.....	i
ABSTRACT	.....	ii
RESUMEN	.....	iv
INTRODUCCIÓN	.....	1
1. ANTECEDENTES.	.....	2
1.1. Las $\beta$ -dicetonas en la formación de heterociclos.	.....	2
1.1.1. Isoxazoles y pirazoles.	.....	2
1.1.2. Pirimidinoles y pirimidintionas.	.....	4
1.1.3. Benzodiazepinas.	.....	5
1.1.4. Las enaminonas como intermediarios en la síntesis de heterociclos.	.....	6
1.1.5. Benzotiazoles.	.....	9
1.1.6. El sistema $\beta$ -dicarbonílico de un metabolito secundario: la curcumina.	.....	11
2. OBJETIVOS GENERALES	.....	22
Objetivos específicos	.....	22
3. RESULTADOS Y DISCUSION	.....	23
3.1. Resumen de compuestos sintetizados	.....	23
3.2. Síntesis de enaminonas de la 2,4-pentanodiona.	.....	28
3.2.1. Éster metílico del ácido (R)-(1-metil-3-oxo-1-butenilamino)fenil acético (91).	.....	28
3.2.2. Éster metílico del ácido (2S,3R)-3-hidroxi-2-(1-metil-3-oxo-1-butenilamino)butírico (92).	.....	30
3.2.3. Éster metílico del ácido (R)-3-[2-metoxicarbonil-2-(1-metil-3-oxo-1-butenilamino)etildisulfanilo]-2- (1-metil-3-oxo-1-butenilamino)(93)	.....	32

3.2.4. (R)-4-(2-hidroxi-1-feniletilamino)-3-penten-2-ona (94).	33
3.3. Trifluoroboratos de [1,4]oxazepinio y [1,4]tiazepinio.	35
3.3.1. Trifluoroborato del éster metílico del ácido (2S,3R)-2,5,7-trimetil-2,3-dihidro-[1,4]oxazepin-3-carboxílico (95).	36
3.3.2. Trifluoroborato del ácido (3R)-5,7-dimetil-2,3-dihidro-[1,4]tiazepin-3-carboxílico (96).	37
3.3.3. Trifluoroborato de (3R)-5,7-dimetil-3-fenil-2,3-dihidro[1,4]oxazepina (97).	38
3.4 Derivados benzodiazepina y benzotiazoles de la 2,4-pentanodiona	43
3.4.1. 2,4-Dimetil-3H-benzo[b][1,4]diazepina (98).	43
3.4.2. 1-(2-Metil-2, 3-dihidro-2-benzotiazolil)-2-propanona (99).	44
3.4.3. 2-Metilbenzotiazol (100).	45
3.4.4. Clorhidrato de 2-Metil-benzotiazol (101).	45
3.5. Síntesis de derivados de curcumina	49
3.5.1. 1,7-Bis(4-acetoxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadien-3,5-diona (48a) y 1,7-Bis(4-acetoxi-3-metoxifenil)heptano-3,5-diona (86).	49
3.5.2. 3,5-Bis[β(4-acetoxi-3-metoxifenil)etil]isoxazol (105) y 3,5-Bis[β(4-acetoxi-3-metoxifenil)etil]pirazol (106).	53
3.5.3. 4,6-Bis[β(4-hidroxi-3-metoxifenil)etil]pirimidin-2-ol (107) y 4,6-Bis[β(4-hidroxi-3-metoxifenil)etil]pirimidin-2-tiona(108).	55
3.5.4. 2,4-Bis[β(4-acetoxi-3-metoxifenil)etil]-3H-benzo[b][1,4]-diazepina (109).	56
3.5.5. Éster 4-(2-benzotiazol-2-il)etil-2-metoxifenilo del ácido acético (111).	57
3.5.6 1,7-Bis(4-acetoxi-3-metoxifenil)-5-(2-hidroxi-1-fenil-etilamino)-4-hepten-3-ona (112).	59
4. CONCLUSIONES	63
Acciones propuestas para investigaciones futuras	66
5. SECCIÓN EXPERIMENTAL	67
GENERALIDADES	67
Procedimiento general para la síntesis de enaminonas.	68

Éster metílico del ácido (R)-(1-Metil-3-oxo-1-butenilamino)fenil acético (91)	68
Éster metílico del ácido (2S,3R)-3-hidroxi-2-(1-metil-3-oxo-1-butenilamino)butírico (92)	68
Éster metílico del ácido (R)-3-[2-metoxicarbonil-2-(1-metil-3-oxo-1-butenilamino)-etil]disulfanilo]-2-(1-metil-3-oxo-1-butenilamino)-propiónico (93).	69
(R)-4-(2-hidroxi-1-feniletilamino)-3-penten-2-ona (94)	69
Síntesis general de los boratos de [1,4]-oxazepinio y [1,4]-tiazepinio	70
Trifluoroborato de éster metílico del ácido (2S,3R)-2,5,7-trimetil-2,3-dihidro-[1,4]-oxazepin-3-carboxílico (95)	70
Trifluoroborato del ácido (3R)-5,7-dimetil-2,3-dihidro[1,4]tiazepin-3-carboxílico (96)	70
Trifluoroborato de (3R)-5,7-dimetil-3-fenil-2,3-dihidro-[1,4]-oxazepina (97)	71
2,4-Dimetil-3H-benzo[b][1,4]diazepina (98)	71
1-(2-Metil-2, 3-dihidro-2-benzotiazolil)-2-propanona (99)	72
2-Metil-benzotiazol (100)	72
Clorhidrato de 2-Metil-benzotiazol (101).	73
1,7-Bis(4-acetoxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadien-3,5-diona (48a)	73
1,7-Bis(4-acetoxi-3-metoxifenil)-3,5-heptanodiona (86)	74
5-Hidroxi-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-hepta-4,6-dien-3-ona (38)	74
5-Hidroxi-1,7-bis(4-acetoxi-3-metoxifenil)-heptan-3-ona (103).	75
Difluoruro de boro-O <sup>3</sup> ,O <sup>5</sup> del ácido {4-[7-(4-acetoxi-3-metoxifenil)-3,5-dioxoheptil]-2-metoxifenil ester} (104).	75
3,5-Bis[β-(4-acetoxi-3-metoxifenil)etil]isoxazol (105)	76
3,5-Bis[β-(4-acetoxi-3-metoxifenil)etil]pirazol (106)	77
4,6-Bis[β-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etil]-2-pirimidinol (107)	77
4,6-Bis[β-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etil]pirimidin-2-tiona (108)	78
2,4-Bis[β-(4-acetoxi-3-metoxifenil)etil]-3H-benzo[b][1,4]diazepina (109)	78



<i>Picrato de 2,4-bis[<math>\beta</math>-(4-acetoxi-3-metoxifenil)etil]-3H-benzo[b]-[1,4]diazepina (110)</i>	.....	79
<i>2-[2-(4-acetoxi-3-metoxifenil)-etil]-benzotiazol (111)</i>	.....	80
<i>1,7-Bis(4-acetoxi-3-metoxifenil)-5-(2-hidroxi-1-feniletilamino)-4-hepten-3-ona (112)</i>	.....	80
6. BIBLIOGRAFÍA	.....	82
7. ANEXO DE ESPECTROS	.....	92

## ABREVIATURAS

$[\alpha]_D^{20}$	rotación específica a 20°C
A549	carcinoma pulmonar humano
AB	sistema AB
ABX	sistema ABX
Ac	acetilo
Ar	arilo
atm	atmósfera
BAECs	células endoteliales aórticas de bovino
$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	eterato de trifluoruro de boro
br s	señal simple ancha
°C	grados Celsius
CAKI-1	células de cáncer renal humano
$\text{CDCl}_3$	cloroformo intercambiado con Deuterio
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	diclorometano
COX	enzima ciclooxigenasa
COSY	Correlation Spectroscopy ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ )
$\delta$	desplazamiento químico en partes por millón con referencia al TMS
d	señal doble
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
$\text{ED}_{50}$	mitad de la dosis efectiva
EM	espectro de masas
$\text{Et}_2\text{O}$	eter etílico
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
$\epsilon$	coeficiente de extinción
FAB	Fast Atom Bombardment
FGC	células de cáncer de próstata
g	gramo
GC	cromatografía de gases
h	hora
HepG2	células de cáncer de hígado humano
Hex	hexano
HIV-IN	enzima integrasa del virus de inmunodeficiencia humana
HPLC	cromatografía líquida de alta eficiencia
Hz	hertz
$\text{IC}_{50}$	mitad de la concentración inhibitoria
IE	impacto electrónico
IR	infrarrojo
$J$	constante de acoplamiento en Hz
KB	carcinoma epidermoide nasofaríngeo
LNCaP	células de cáncer de próstata

5-LO	enzima 5-lipoxigenasa
$\lambda$	longitud de onda
m	señal múltiple
MHz	megahertz
min	minuto
mol	mole(s)
MOMCl	éter clorometilmetílico
MT-4	células linfoides (células T de leucemia)
<i>m/z</i>	relación masa carga (en espectrometría de masas)
NAIDs	fármacos antiinflamatorios no esteroideos
NaOAc	acetato de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	sulfato de sodio
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
OVCAR-3	células de cáncer de ovario
PC-3	células de cáncer de próstata
PC12	línea celular feocromocitoma derivada de rata
Pd/C	catalizador de Paladio sobre carbono
p.f.	punto de fusión
pH	logaritmo de la concentración de [H <sub>3</sub> O <sup>+</sup> ]
pKa	logaritmo de la constante de acidez
Ph	fenilo
ppm	partes por millón
<i>p</i> -TsOH	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
q	cuádruple
R <sub>r</sub>	índice de retención (en cromatografía)
RMN <sup>1</sup> H	resonancia magnética nuclear de Hidrógeno
RMN <sup>13</sup> C	resonancia magnética nuclear de Carbono
ta	temperatura ambiente
s	señal simple
Sc(OTf) <sub>3</sub>	triflato de Escandio
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SNC	sistema nervioso central
t	señal triple
TLC	cromatografía en capa fina
UV	ultravioleta
1A9	células de cáncer de ovario humano

## ***ABSTRACT***

The goal of this work was to accomplish the study of reactivity of two  $\beta$ -dicarbonylic compounds (2,4-pentanedione and curcumin) with bifunctional nucleophiles for the synthesis of new heterocyclic derivatives. This work is a contribution to extend the knowledge about the reactivity of  $\beta$ -diketones with binucleophiles which contain chiral centers. The interest in 2,4-pentanedione and curcumin was that the former is the most simple  $\beta$ -diketone and a suitable model molecule for the proposed synthesis of heterocyclic compounds. The latter is an important naturally occurring compound with a wide variety of pharmacological activities.

A series of new chiral heterocyclic compounds was obtained from the two step reaction of 2,4-pentanedione with binucleophiles. The intermediary enaminones were fully characterized. The methodology proved successful for obtaining both oxazepine and thiazepine heterocycles with excellent yields and mild reaction conditions.

The synthesis of curcumin heterocycles was achieved after the extensive conjugation of the molecule was removed by catalytic hydrogenation of  $\alpha,\beta$ -insaturations present at the heptanoid moiety. However, the protection of the phenolic groups was necessary to avoid secondary reactions. The reduced curcumin derivative 1,7-bis-(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)-3,5-heptanedione successfully reacted with binucleophiles rendering several new heterocycles. Nevertheless, a single enaminone could be obtained with the reduced curcuminoid demonstrating that the steric effect plays a critical role in the derivation.

All of the new compounds were characterized by their physical and spectroscopic properties. In most cases, solids were grown as suitable monocrystals for X-ray analysis.

## **RESUMEN**

El objetivo principal que se planteó para este trabajo fue el estudio de la reactividad de dos sistemas  $\beta$ -dicarbonílicos (2,4-pentanodiona y curcumina) frente a nucleófilos bifuncionales, para la síntesis de nuevos heterociclos. El trabajo representa una contribución al conocimiento de la reactividad de las  $\beta$ -dicetonas frente a especies binucleofílicas conteniendo en varios casos centros quirales. Las  $\beta$ -dicetonas 2,4-pentanodiona y curcumina fueron adecuadas para el estudio, dado que la primera representa el caso estructural más simple y fue empleada como modelo de reactividad, mientras que la segunda es un metabolito secundario de gran interés actual dadas sus propiedades farmacológicas.

De la 2,4-pentanodiona se obtuvieron nuevos derivados heterocíclicos quirales, así como sus respectivas enaminonas intermediarias, también quirales. La propuesta de síntesis para obtener los anillos de oxazepina y tiazepina, resultó ser una alternativa eficiente para obtener productos estereoespecíficos con buenos rendimientos y en condiciones de reacción suaves.

De la curcumina se obtuvieron nuevos derivados heterocíclicos mediante la modificación estructural previa, consistente en la hidrogenación catalítica de los dobles enlaces conjugados a los carbonilos y la protección de los fenoles para evitar reacciones secundarias. El curcuminoide 1,7-bis-(4-acetoxi-3-metoxifenil)-3,5-heptanodiona resultó adecuado para la formación de heterociclos y sólo en un caso mostró buena reactividad para la formación de la enaminona quiral derivada de *R*-(-)-fenilglicinol. Esta ruta semisintética permitió la funcionalización de la molécula de la curcumina. Los productos sintetizados fueron caracterizados por sus propiedades físicas y espectroscópicas. La mayor parte de los compuestos sintetizados se obtuvieron como sólidos, lo que permitió la formación de cristales y su análisis por difracción de rayos X.

## **INTRODUCCION**

La curcumina es un metabolito secundario que se extrae de los rizomas de una extensa variedad de especies de *Cúrcuma*. Esta molécula es considerada como una sustancia con potencial terapéutico debido a su amplio espectro de actividades biológicas. Sin embargo, la síntesis de derivados de la curcumina está limitada por su reactividad, ya que es un sistema altamente conjugado.

Partiendo de la premisa que la curcumina es una molécula de importancia farmacológica, se consideró de interés la síntesis de nuevos derivados, con particular énfasis en algunos derivados heterocíclicos. Para ello fue necesario realizar previamente algunas modificaciones estructurales en la curcumina como la protección de los grupos fenólicos y la reducción de los enlaces dobles. La  $\beta$ -dicetona así obtenida resultó ser un sustrato adecuado hacia moléculas binucleofílicas lo que permitió formar heterociclos con diferente tamaño de anillo. A partir de estas reacciones, se prepararon los siguientes derivados heterocíclicos de la curcumina: dos derivados azólicos, dos pirimidínicos, una benzodiazepina, un benzotiazol y una enamionona quiral (Esquema 28 de la pág. 65).

Por otro lado, el sistema  $\beta$ -dicarbonílico de la 2,4-pentanodiona sirvió como una molécula modelo para la preparación de los correspondientes heterociclos de la curcumina. Asimismo, la reacción de la 2,4-pentanodiona con derivados de aminoácidos proporcionó nuevos productos quirales, los trifluoroboratos de oxa- y tiazepinas quirales, así como sus respectivas enamiononas. Algunas de las metodologías empleadas en la formación de heterociclos derivados de la 2,4-pentanodiona también resultaron exitosas con el sistema  $\beta$ -dicetona de la curcumina. No obstante estos resultados, se tuvieron que realizar modificaciones metodológicas ya que la reactividad de la  $\beta$ -dicetona derivada de la curcumina resultó diferente a la de la 2,4-pentanodiona.

## 1. ANTECEDENTES.

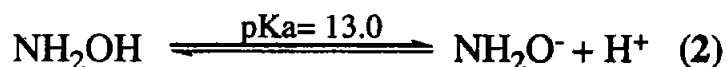
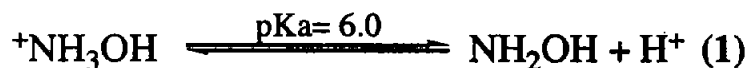
### 1.1. Las $\beta$ -dicetonas en la formación de heterociclos.

Debido a su grado de funcionalización y reactividad, los compuestos 1,3-dicarbonílicos y sus derivados se encuentran entre los sintones en C3 más versátiles y son empleados frecuentemente en síntesis heterocíclica. Estos compuestos son material de partida o intermediarios en la preparación de furanos, piranos, pirroles, pirazoles, piridinas, pirimidinas y sus análogos fusionados.<sup>1</sup>

#### 1.1.1. Isoxazoles y pirazoles.

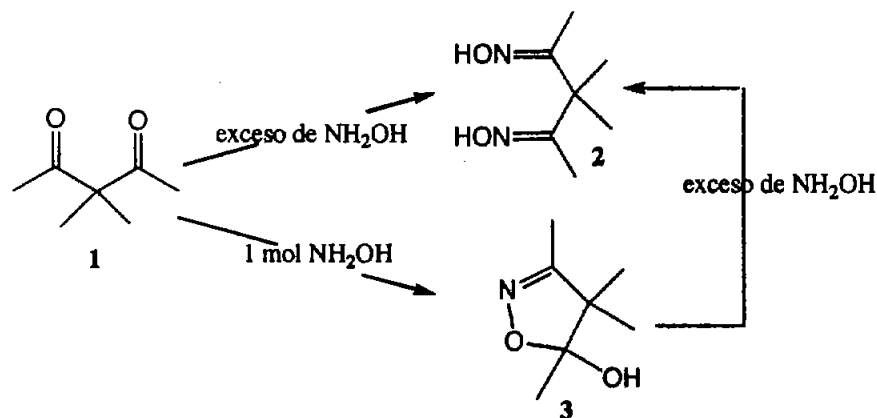
El método más general para la síntesis de estos azoles consiste en la condensación de hidroxilamina, hidracina o una hidracina sustituida con un compuesto  $\beta$ -dicarbonílico. Cuando la reacción se efectúa con sistemas  $\beta$ -dicarbonílicos asimétricos se obtiene una mezcla de regioisómeros, lo que representa su principal desventaja. Sin embargo, debido a que la metodología es fácil y sencilla se ha empleado frecuentemente en la preparación de azoles. La formación de la oxima o la hidrazona, seguida por la ciclación o una adición tipo Michael con hidroxilamina o hidracina, son reacciones competitivas y el camino que siga una reacción depende de la naturaleza de las moléculas participantes, del disolvente y de la temperatura.<sup>2</sup>

Los valores de pKa informados para el ión hidroxilamonio y la hidroxilamina son de 6.0 y 13.0 respectivamente (equilibrios 1 y 2).



En las especies  ${}^+\text{NH}_3\text{OH}$  y  $\text{NH}_2\text{O}^-$ , el átomo de oxígeno es más nucleofílico que el nitrógeno, mientras que en la molécula  $\text{NH}_2\text{OH}$ , el nitrógeno predomina como nucleófilo. Si se usa el clorhidrato de hidroxilamina en ausencia de base y particularmente en ácido acético, hay una alta concentración de hidroxilamina protonada, lo que impide que se dé el ataque nucleofílico por parte del nitrógeno. El cambio de pH puede variar entonces la regioselectividad de la reacción.<sup>3</sup>

Manning y Coleman<sup>4</sup> sintetizaron la isoxazolina **3** derivada de la 3,3-dimetil-2,4-pentanonona **1**, aprovechando estas propuestas. La adición de clorhidrato de hidroxilamina en proporción 1:1, en etanol y acetato de sodio como base genera el compuesto **3** con rendimiento del 61%. Si se emplean tres equivalentes de clorhidrato de hidroxilamina se obtiene la dioxima **2** (Esquema 1). También se han descrito estudios sobre el mecanismo de formación de los azoles y sus correspondientes intermediarios detectados por RMN (Cocivera<sup>5</sup> en 1976 y Katritzky *et al.*,<sup>6</sup> 1987).



Esquema 1

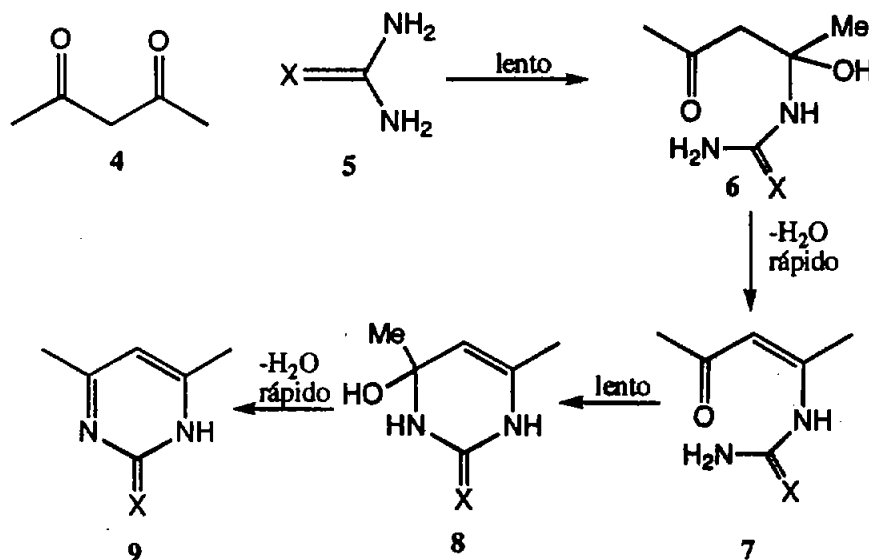
La formación del pirazol se lleva a cabo bajo condiciones neutras o ácidas. Si la nucleofilicidad de los dos átomos de nitrógeno de la hidracina es muy diferente, el isómero más abundante corresponderá a la adición 1,2 del amino terminal de la hidracina al grupo carbonilo más reactivo del compuesto  $\beta$ -dicarbonílico.<sup>7</sup>



### 1.1.2. Pirimidinoles y pirimidintionas.

Otros heterociclos de interés son las pirimidinas, diazinas importantes porque muchos de sus derivados desempeñan funciones clave en diversos procesos biológicos. La síntesis más común de pirimidinas involucra la condensación de una unidad de tres carbonos que contenga los enlaces N-C-N con sistemas  $\beta$ -dicarbonílicos.<sup>2</sup> Esta metodología es muy versátil debido a la variedad de moléculas que pueden experimentar la ciclación. La unidad electrofílica de tres carbonos puede ser cualquier compuesto 1,3-dicarbonílico y la unidad nucleofílica que contiene nitrógeno puede ser urea, tiourea, amidina o guanidina.<sup>2</sup>

La reacción da excelentes rendimientos y así Houser y Manyk<sup>8</sup> sintetizaron la pirimidina derivada de la 3-fenil-2,4-pentanodiona con un rendimiento del 91%, mientras que Hunt *et al.*<sup>9</sup> obtuvieron el pirimidinol de la 2,4-pentanodiona con 80% de rendimiento. La secuencia de pasos para la formación de las pirimidinas y las estructuras de los intermediarios, también han sido estudiadas por el grupo de Katritzky,<sup>6,10</sup> usando RMN <sup>13</sup>C. En este estudio, la enamida 7 es detectada espectroscópicamente, lo que sugiere que su formación es mediante la eliminación de H<sub>2</sub>O a partir de la carbinolamina 6, el cual es un proceso más rápido que la ciclación para formar 8 a partir de 6. La formación del anillo incluye los pasos mostrados en el Esquema 2.



Esquema 2



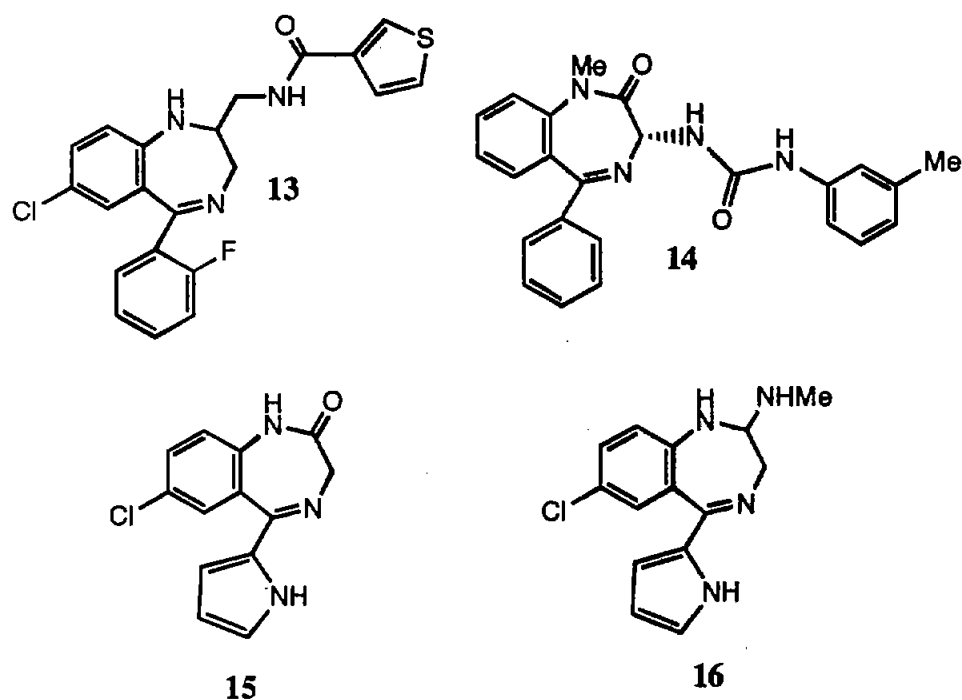
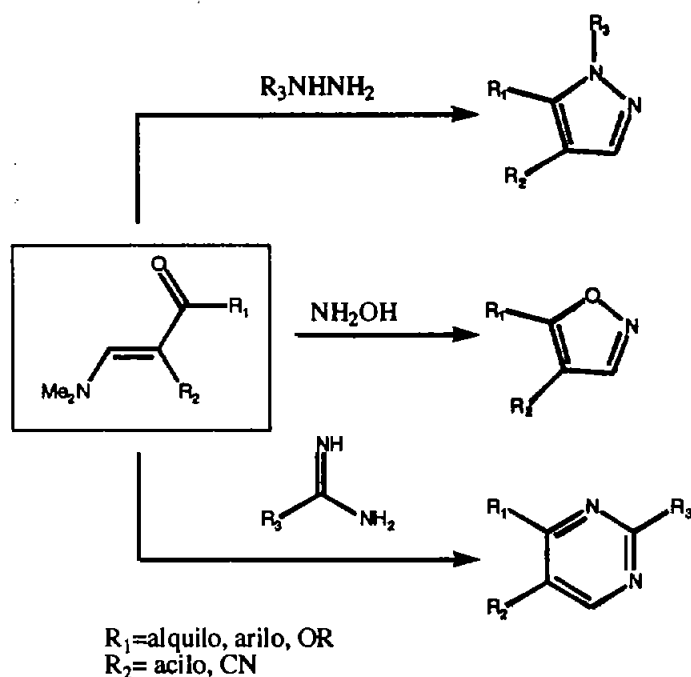


Figura 1

#### 1.1.4. Las enaminonas como intermediarios en la síntesis de heterociclos.

Las enaminonas son compuestos muy importantes como intermediarios en la síntesis de productos naturales y de compuestos heterocíclicos como pirazoles, isoxazoles y pirimidinas (Esquema 4).<sup>14,15</sup> El método más general de síntesis de las enaminonas es mediante la reacción de 1,3-dicetonas o 1,3-cetoésteres con amoníaco y aminas primarias o secundarias.<sup>16</sup> La formación de la enaminona se prefiere al compuesto 1,3-dicarbonílico cuando éste último es inestable como es el caso de los 3-hidroxi-propanoatos.<sup>1</sup>



Esquema 4

Las enaminonas son enaminas  $\beta$ -aciladas (estructura 17 en Fig. 2) y de hecho, cuando son acíclicas se pueden preparar por acilación de una enamina convencional. El grupo acilo en las enaminonas modula la estabilidad y la reactividad del sistema de enamina, el cual usualmente es sensible a reacciones de hidrólisis y oxidación. Las enaminonas pueden ser vistas como amidas en las cuales un grupo vinílico se ha interpuesto entre los grupos  $C=O$  y  $NR_2$  y por ello también se les conoce con el nombre de “amidas vinlogas” (18). La presencia del doble enlace cambia la carga y los efectos de los orbitales en el sistema enaminona, cambiando por lo tanto su reactividad. Las enaminonas pueden funcionar como nucleófilos o electrófilos ambidentados, característica que los hace *sintones* muy versátiles.<sup>17</sup>

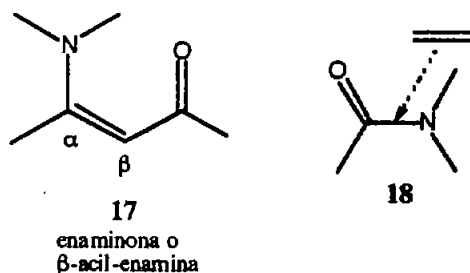


Figura 2.

La nucleofilicidad del nitrógeno y del carbono beta de la enamina se extiende por conjugación al grupo carbonilo (estructuras a, b y c de la Fig. 3). La desprotonación con una base fuerte, y en algunos casos el tautomerismo inducido por ácidos, provee un sitio nucleofílico en el carbono  $\beta$  al nitrógeno (d). Sin embargo, el sistema también tiene carácter de enona y puede actuar como acceptor en adiciones 1,2 o 1,4 (estructuras e y f de la Figura 3).<sup>17</sup>

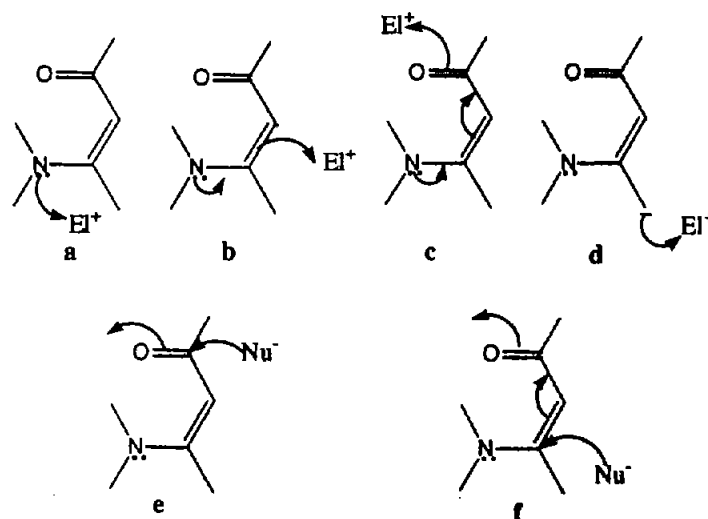


Figura 3.

Esta versátil reactividad de la unidad  $N-C=C-Z$  provee un excelente *sintón* para reacciones de anillación proporcionando así un fácil acceso a sistemas de indolizinas, quinolizinas y perhidroindoles, que son algunos de los heterociclos presentes en alcaloides farmacológicamente importantes.<sup>17</sup> Las enamionas pueden existir en diferentes conformaciones, dependiendo de los sustituyentes presentes y las investigaciones enfocadas hacia estos aspectos muestran gran interés por entender la formación preferente de algunos de estos estereoisómeros. La contribución del enlace por puente de hidrógeno intramolecular  $C=O \cdots H-N$  presente en las enamionas, también se ha evaluado por estudios de RMN y difracción de rayos X de algunas enamionas.<sup>18, 19, 20, 21</sup>

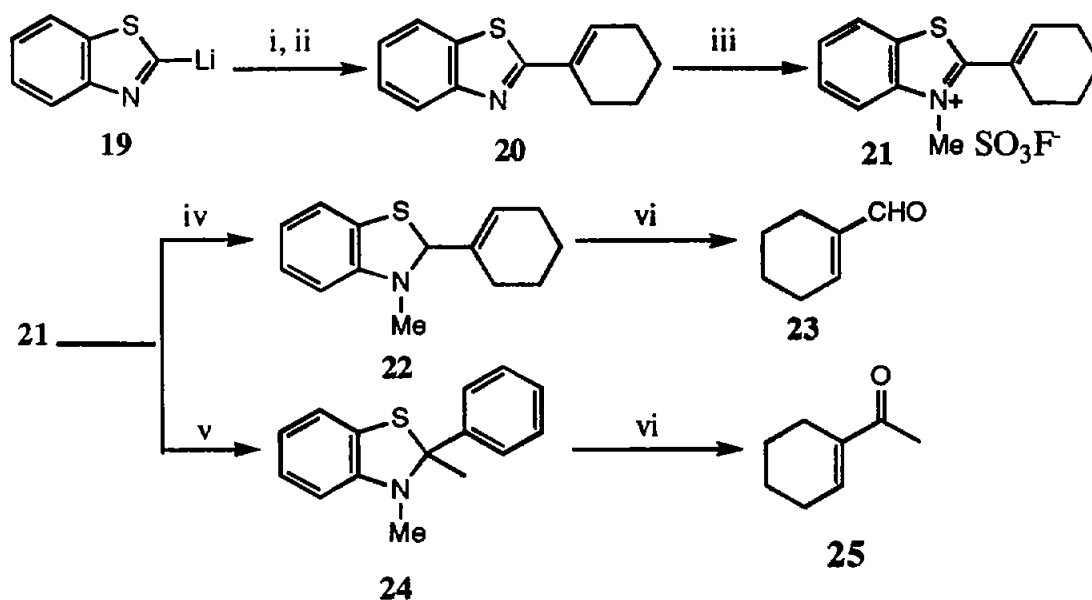
La formación de enamionas quirales a partir de la 2,4-pentanodiona y aminas quirales como los derivados de  $\alpha$ -amino ácidos o  $\beta$ -aminoalcoholes como el (*R*)-(-)-2-fenilglicinol, son reacciones no descritas en la literatura y que pueden ser potencialmente explotadas en síntesis orgánica y medicina a sabiendas que son excelentes intermediarios para la formación de

heterociclos. La formación de oxazepinas quirales a partir de  $\beta$ -aminoalcoholes quirales y dietilmalonato es una metodología sencilla y con buenos rendimientos.<sup>22</sup> Por otro lado, la reacción de la cisteína con acrilato de metilo se ha utilizado en la preparación de tiazepinas, aunque con bajo rendimiento (42%).<sup>23</sup> El eterato de trifluoruro de boro se ha utilizado en la síntesis de enamionas, producto de  $\beta$ -dicetonas y aminas de bajo punto de ebullición.<sup>24</sup> Además se conoce que los complejos de boro con enamionas sirven como intermediarios en reacciones fotoquímicas con olefinas, dando lugar a la formación regio y estereoespecífica de anillos de ciclobutano y azetidinas.<sup>25</sup>

### 1.1.5. Benzotiazoles.

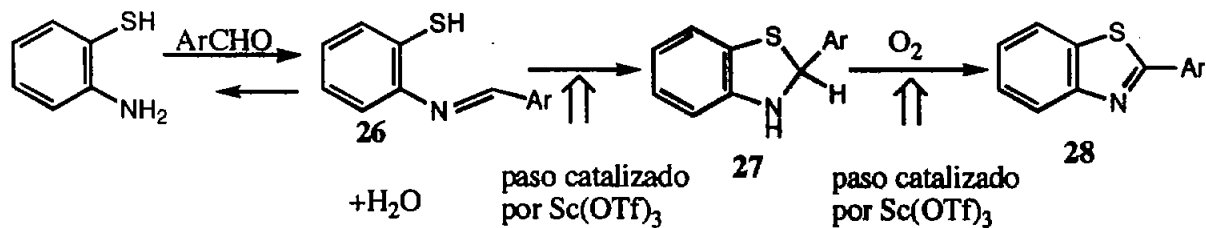
El método más general de formación de benzotiazolinas y benzotiazoles es por la condensación del 2-aminotiofenol con compuestos carbonílicos como aldehídos ó cetonas y ácidos carboxílicos, ésteres ó nitrilos respectivamente.<sup>26,27</sup> Recientemente, se describió la reacción del 2-aminotiofenol con la 2,4-pentanodiona y dependiendo de las condiciones de reacción, se pueden obtener diferentes productos derivados de benzotiazol.<sup>28</sup>

Los derivados 2-benzotiazol además de su interés farmacológico, químicamente son importantes ya que se pueden considerar como grupos carbonilo enmascarados siendo empleados como reactivos para formar nuevos enlaces C-C. Por ejemplo, el 2-litio-benzotiazol **19** es considerado el equivalente sintético de un anión de carbonilo (formil carbanión) y ha servido para homologar compuestos carbonílicos y obtener los productos  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados como **23** y **25** (Esquema 5). Los benzotiazoles también se emplean como aceleradores del proceso de vulcanización. La eliminación de los benzotiazoles tóxicos generados en la manufactura del caucho, se ha realizado con bacterias.<sup>27</sup>



Esquema 5. i) ciclohexanona; ii)  $P_2O_5/MeSO_3H$ ; iii)  $MeOSO_2F$ ; iv)  $NaBH_4$ ; v)  $MeLi$ ; vi)  $AgNO_3/H_2O$

Recientemente, Itoh *et al.*<sup>29,30</sup> han estudiado la reacción del 2-aminotiofenol con aldehídos en presencia de  $Sc(OTf)_3$ , el cual actúa como catalizador tanto en la formación de la benzotiazolina intermedia 27, como en su oxidación al benzotiazol 28 (Esquema 6).

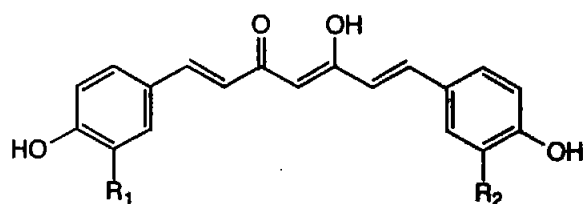


Esquema 6.

### 1.1.6. El sistema $\beta$ -dicarbonílico de un metabolito secundario: la curcumina.

El género *Cúrcuma* se encuentra ubicado dentro de la familia de las Zingiberáceas en el suborden *Zingiberoidae* y consiste en cientos de especies de hierbas con rizomas. Las especies de este género se encuentran distribuidas ampliamente en la India, China, Indonesia, Malasia y el norte de Australia. Entre las especies más comerciales se encuentran: la *Cúrcuma longa* L. (sinónimo de *Cúrcuma domestica* Valet.), una especie muy comercial en la India; la *Cúrcuma amada* Roxb.; la *Cúrcuma aromática* Salisb., que crece en la India y se emplea para cosméticos principalmente; la *Cúrcuma zedoaria* Rosc., que es la más comercial en Europa, aunque crece desde la India hasta Malasia; y la *Cúrcuma xanthorrhiza* Roxb., que es la más conocida en Indonesia.<sup>31</sup>

Los principales curcuminoides aislados de especies de *Cúrcuma* son la curcumina (29), la desmetoxicurcumina (30) y la bisdesmetoxicurcumina (31) (Fig. 4), siendo la curcumina el componente mayoritario. Aunque se cuenta con varias metodologías sintéticas para la preparación de la curcumina y los otros curcuminoides,<sup>32,33,34,35,36</sup> comercialmente se puede adquirir pura o como la mezcla de los tres.<sup>37</sup>



- |                        |                       |
|------------------------|-----------------------|
| 29: $R_1=R_2=OCH_3$    | Curcumina             |
| 30: $R_1=OCH_3, R_2=H$ | Desmetoxicurcumina    |
| 31: $R_1=R_2=H$        | Bisdesmetoxicurcumina |

Figura 4.

Como ingrediente del "curry" en polvo, la curcumina imparte su color amarillo característico a los alimentos. Sus propiedades como saborizante y colorante de los alimentos son aprovechadas en países de Asia y particularmente en la India, donde se emplea en ceremonias



religiosas. La industria textil utiliza la curcumina como colorante e incluso se elabora papel de cúrcuma como indicador de pH.<sup>37</sup>

Las propiedades fisicoquímicas y farmacológicas de una sustancia son consecuencia de su estructura química, y los efectos biológicos de ésta se encuentran relacionados con sus propiedades en disolución. En consecuencia, conocer la química de un compuesto en disolución es indispensable para comprender sus efectos en un sistema biológico.<sup>37</sup>

La curcumina (**29**) ( $C_{21}H_{20}O_6$ ), es también conocida como diferuloil metano, pero su nombre científico es 5-hidroxi-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)hepta-1,4,6-trien-3-ona. Fue aislada en 1815 por Voguel y Pelletier, siendo el primer diarilheptanoide descubierto. En 1910 Lampe y Milobedzka establecieron su estructura por estudios de degradación y en 1913 mediante síntesis.<sup>32</sup>

Las estructuras cristalinas de **29** y otros curcuminoides han sido determinadas.<sup>37</sup> La estructura cristalina de **29** revela una diferencia marcada en la deslocalización electrónica en la molécula con un puente de hidrógeno intramolecular en el fragmento  $-CO-HC=COH-$ , y otro intermolecular. El grado de conjugación del enol con uno de los anillos aromáticos induce la coplanaridad con el otro anillo; el segundo anillo, tiene menor conjugación con el sistema enólico, introduciendo un elemento de asimetría en la molécula. Además de la parte enólica, los grupos hidroxilo de los anillos aromáticos también interactúan con el disolvente.

Debido al fragmento ceto-enólico, los curcuminoides son poderosos agentes complejantes. Los agentes quelatantes son importantes en procesos *in vivo*, ya que pueden ser catalizadores o inhibidores de procesos bioquímicos. Un ejemplo específico es la fuerte influencia de **29** sobre la velocidad de la reacción de Haber-Weiss (*in vitro*) catalizada por hierro. Esta reacción *in vivo* está relacionada con el proceso de inflamación. Se considera que el efecto antiinflamatorio de los curcuminoides en parte debe estar relacionado con su capacidad quelatante, por lo que se han realizado estudios para conocer las propiedades quelatantes de la curcumina. Se conoce la formación de complejos con boro y con metales como K, Zn, Cu, Ni y Sn, siendo el complejo de boro uno de los más estudiados.<sup>37</sup> Las investigaciones recientes de complejos de V (IV), Ni (II), Co (II) y Cu (II) con curcuminoides, cuya estequiometría es  $ML_2$ , presentan actividad antitumoral *in vitro* e *in vivo*. La formación de

estos complejos incrementó la actividad citotóxica de los curcuminoides y el complejo de cobre resultó ser el más potente de ellos.<sup>38</sup>

Por otro lado, la formación y la reactividad de radicales libres en curcuminoides, indican que éstos reducen la producción de radicales hidroxilo en la reacción de Fenton; además, los radicales de curcuminoides pueden ser más eficientes como atrapadores de radicales de lípidos que como atrapadores de radicales hidroxilo.<sup>39</sup> De igual forma, los complejos de curcuminoides tienen un efecto pro o antioxidante, dependiendo de la alteración de los potenciales redox y los ligantes del metal. La relación entre curcuminoides y metal puede resultar crítica para el establecimiento de los potenciales redox y la reactividad del complejo.<sup>39</sup>

Los curcuminoides aislados de las especies de *Cúrcuma* exhiben fuerte absorción entre 420 y 430 nm en disolventes orgánicos. Por ello, los métodos estándares para el análisis de curcumina como aditivo colorante de alimentos se basan en las mediciones directas de absorción espectrofotométrica.<sup>37</sup>

La separación y cuantificación de los curcuminoides de diferentes especies de cúrcuma se realiza por cromatografía en capa fina (TLC) o cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC).<sup>40</sup> Los curcuminoides y las 1,3-dicetonas relacionadas se adsorben fuertemente en el ácido silícico, utilizado como soporte sólido en TLC y HPLC, por lo que su separación con estos métodos no es muy conveniente.<sup>37</sup> Por lo tanto, se han evaluado métodos alternativos de cromatografía para la separación de curcuminoides, entre los que se encuentran la cromatografía de gases (GC) y la cromatografía de fluidos supercríticos (SFC). Los métodos de cromatografía de gases no representa una buena alternativa a los métodos HPLC, debido a la baja volatilidad y a la labilidad térmica de los curcuminoides. Los sistemas SFC evaluados para curcuminoides no muestran una adecuada resolución de los componentes, además de que los compuestos son irreversiblemente adsorbidos por las columnas.<sup>37</sup> La cromatografía de gases acoplada a un espectrómetro de masas ha permitido obtener una colección de espectros de curcuminoides. En consecuencia, basándose en el análisis de los espectros de masas, se ha propuesto un mecanismo de fragmentación para los curcuminoides.<sup>41</sup>

En cuanto al potencial terapéutico de la curcumina, cabe destacar que el Instituto Nacional del Cáncer en Estados Unidos ha introducido a esta molécula a la fase uno en pruebas

clínicas como agente quimiopreventivo.<sup>42</sup> Se conoce que la curcumina ( **29** ) y sus derivados son potentes agentes antioxidantes,<sup>43,44,45,46</sup> antiinflamatorios,<sup>47,48</sup> anticancerígenos<sup>49,50</sup> y antibacterianos;<sup>51</sup> aunque son sólo las principales actividades biológicas que se conocen. La curcumina ( **29** ) y sus análogos, presentan actividades terapéuticas adicionales.<sup>52,53,54</sup> Una de las nuevas aplicaciones de **29** es como molécula candidato contra la fibrosis quística y enfermedades relacionadas con el plegamiento de proteínas.<sup>55</sup>

La formación de nuevos derivados a partir de moléculas bioactivas, es una metodología útil en la búsqueda de nuevos compuestos con actividad terapéutica o modificaciones a las actividades existentes. En este sentido, la curcumina ( **29** ) ha sido objeto de diversas modificaciones estructurales. Por ejemplo, en 1973 Roughley y Whiting<sup>56</sup> (Fig. 5) prepararon los derivados **32**, **33** y **34**, productos de la alquilación o acilación de los fenoles de **29**. El derivado **35** es el producto de la alquilación del metileno ácido. Los grupos metoxilo *orto* a los hidroxilo de los anillos aromáticos fueron desmetilados con AlCl<sub>3</sub>/piridina en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, para obtener el correspondiente catecol.<sup>57</sup>

La hidrogenación de **29** también fue una parte de la investigación de Roughley y Whiting, quienes obtuvieron mezclas de los compuestos tetrahydro **36** y hexahydrogenado **37** de la curcumina (Fig. 5). La hidrogenación de la curcumina ( **29** ) y otros curcuminoides ha sido del interés de varios grupos de investigación debido a su poca disponibilidad de fuentes naturales.<sup>58,59</sup> y a que los derivados hidrogenados **36** y **37** resultaron ser antioxidantes potentes.<sup>60</sup> Aunque el derivado dihidrogenado **38** ha sido aislado de fuentes naturales,<sup>61,62</sup> no existen pruebas farmacológicas de ella, debido a su poca disponibilidad de fuentes naturales por lo que se ha formulado una estrategia de síntesis.<sup>63</sup>

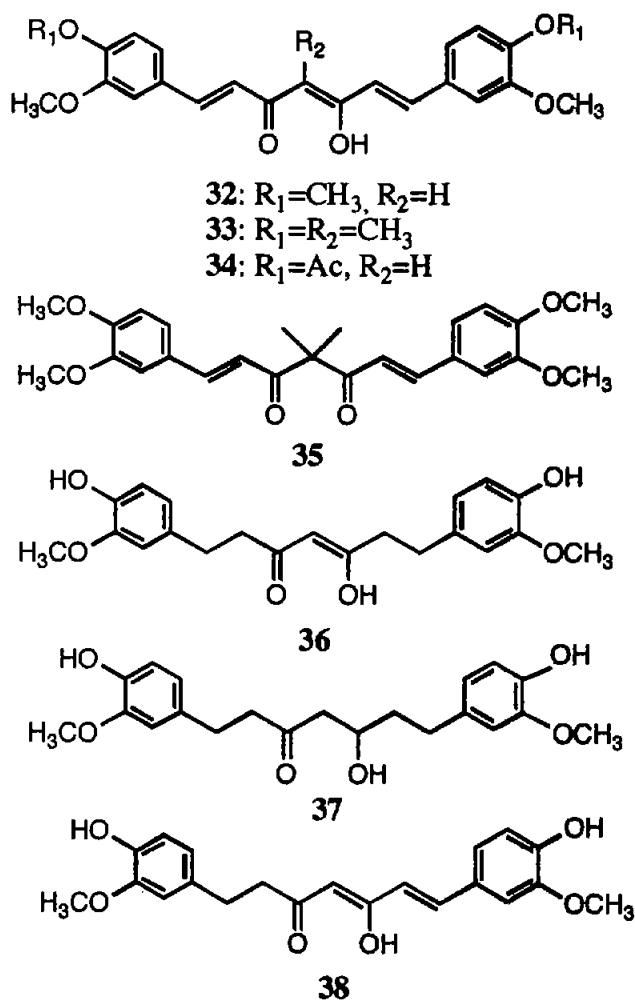
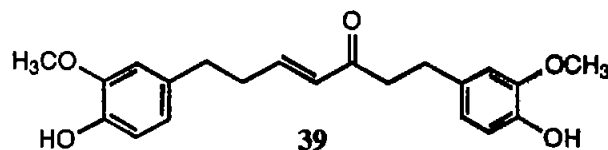
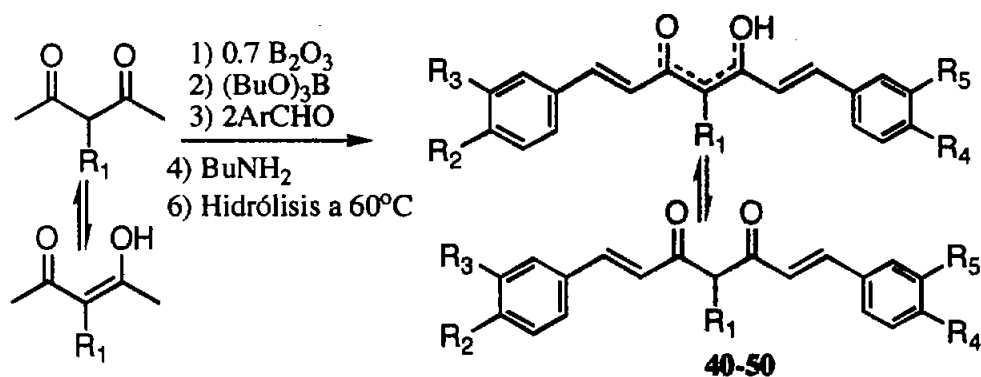


Figura 5.

El tratamiento del compuesto 37 (Fig. 5) con ácido sulfúrico diluido permitió obtener la Gingerenona A (39), la cual posee un fuerte efecto antifúngico contra *Piricularia oryzae* y una moderada actividad anticoccidia *in vitro*.<sup>64</sup>



Pedersen *et al.*<sup>65</sup> prepararon una serie de derivados de curcuminoides 4-sustituidos como estrategia sintética para la obtención de nuevos curcuminoides, siguiendo la metodología mostrada en el Esquema 7.



R <sub>1</sub>	40a-d,g;	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
a H	41a-d,f;	H	H	H	H
b CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	42a;	OH	H	OH	H
c (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	43a-h;	OH	OCH <sub>3</sub>	OH	H
d CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	44a-f;	OH	OCH <sub>3</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>
e CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	45a;	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
f CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	46a-d;	H	OH	H	OH
g (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	47a;	OCOCH <sub>3</sub>	H	OCOCH <sub>3</sub>	H
h (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	48a-d;	OCOCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCOCH <sub>3</sub>	H
	49a;	OCOCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCOCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
	50a;	OCOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>
		OCOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>

Esquema 7.

Ali Mohd *et al.*<sup>66</sup> sintetizaron los derivados que se muestran en la Figura 6, junto con los compuestos 40a y 43a. La actividad antiinflamatoria de estos compuestos se probó en edemas provocados en patas de rata. Los compuestos 43a, 51 y 58 resultaron ser mejores antiinflamatorios que la curcumina (29).

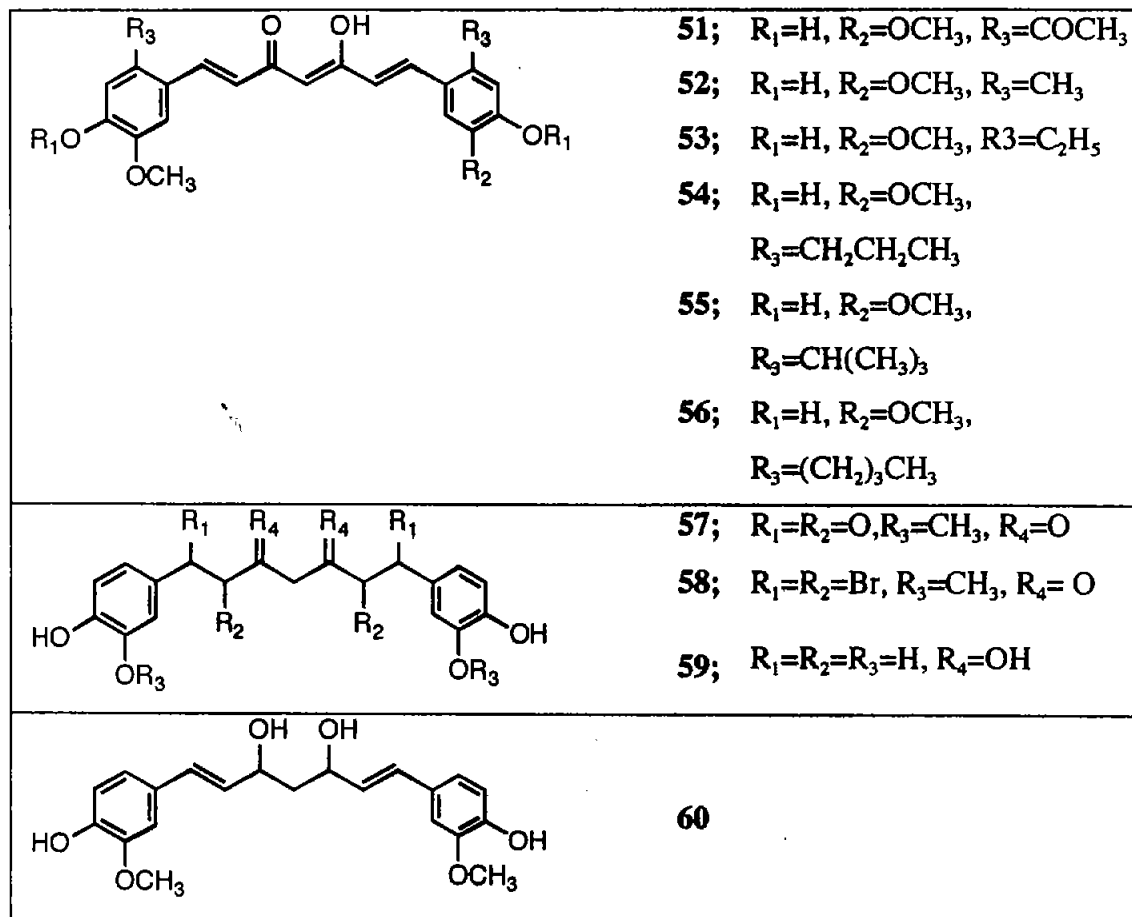


Figura 6.

Artico *et al.*<sup>67</sup> propusieron compuestos análogos del grupo cinamóilo (Fig. 7) como inhibidores de la enzima HIV-IN. En este estudio, la actividad antiproliferativa en células MT-4 se correlacionó con la presencia de catecoles en la molécula, aunque la curcumina (29) resultó con poco actividad. Además, también fueron evaluadas la inhibición del proceso de replicación 3' y las reacciones de transferencia en hebra y los resultados sugirieron que en ensayos celulares la citotoxicidad no enmascara la actividad antiviral de los derivados de la curcumina.

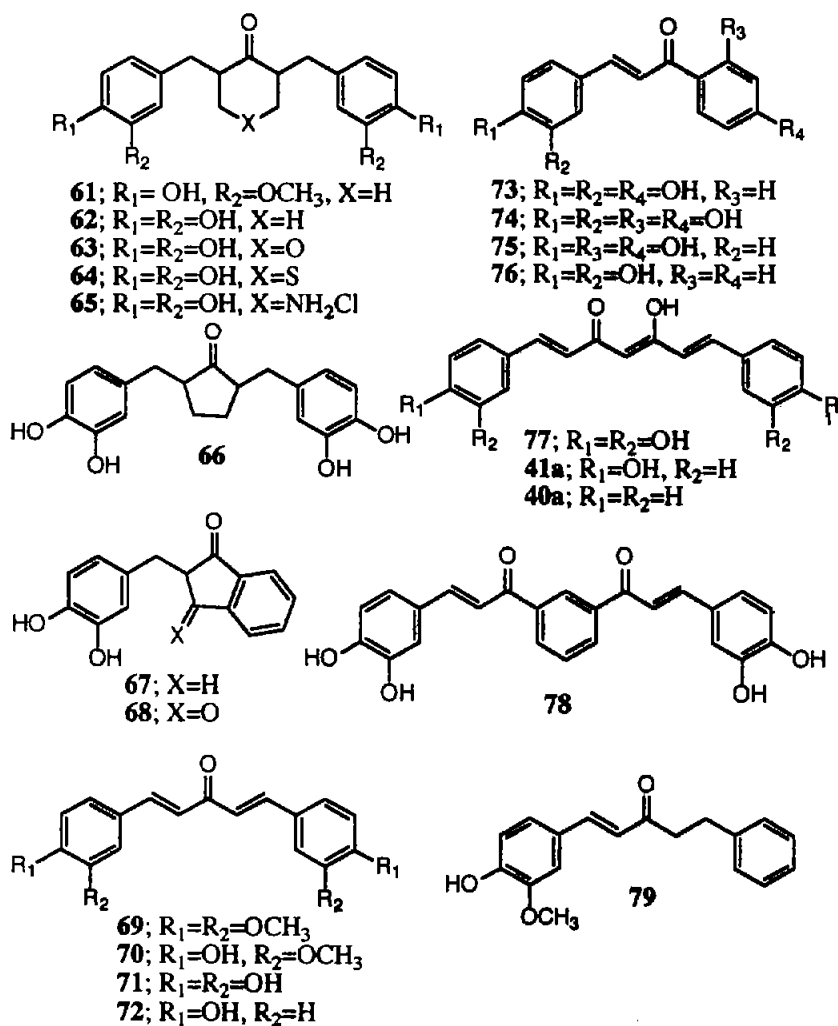


Figura 7

Syu *et al.*<sup>68</sup> realizaron pruebas de citotoxicidad con la curcumina (**29**), la desmetoxicurcumina (**30**) y la bisdesmetoxicurcumina (**31**) en células de cáncer de ovario (OVCAR-3) que resultaron ser efectivas en dosis  $C_{50}$  de 4.4, 3.8 y 3.1 mg/ml, respectivamente.

Las propiedades farmacocinéticas de **29** han sido evaluadas por Pan *et al.*<sup>69</sup> en estudios con ratones. Los resultados indican que los compuestos curcumina-glucuronósido (**80**), dihidrocurcumina-glucuronósido (**81**), tetrahydrocurcumina-glucuronósido (**82**) y tetrahydrocurcumina (**36**) son los metabolitos mayoritarios que se encuentran *in vivo* (Fig. 8).

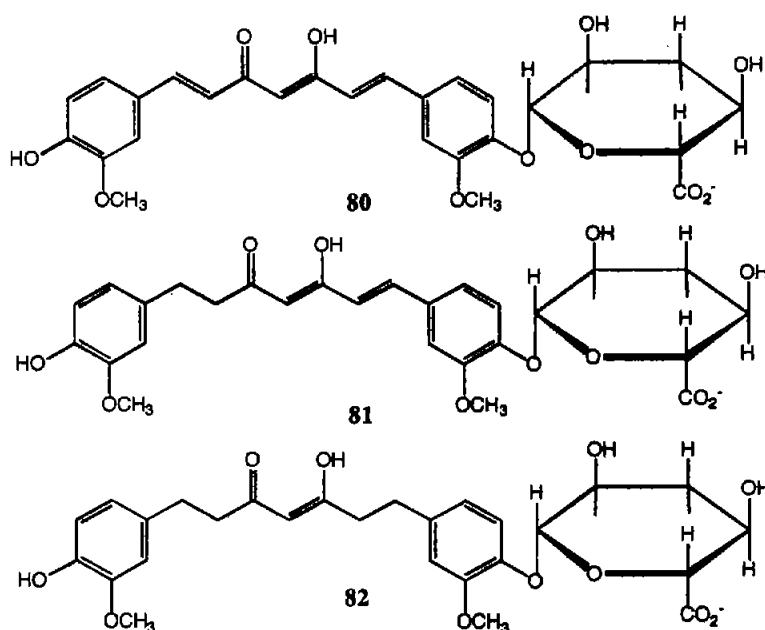


Figura 8

La síntesis de derivados bioconjugados de la curcumina **83** y **84** (Fig. 9), fue realizada por Kumar *et al.* durante la búsqueda de compuestos con afinidad en sitios activos. Ambos compuestos resultaron de interés por su actividad antibacteriana en microorganismos productores de  $\beta$ -lactamasa, entre los que se encuentran bacterias *gram* positivas y negativas.<sup>70</sup>

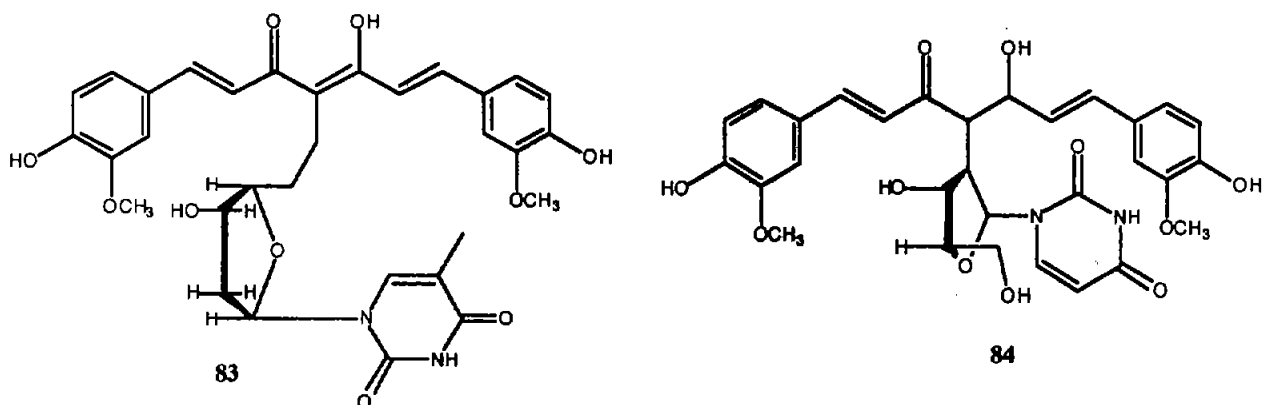


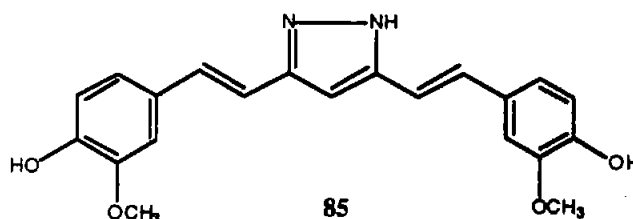
Figura 9

Los constituyentes naturales que puedan suprimir los efectos mutagénicos y carcinogénicos de las aflatoxinas han llamado la atención de los investigadores. La aflatoxina B<sub>1</sub> es un agente



carcinógeno y hepatotóxico poderoso que no sólo afecta a humanos, sino también a pájaros y pescados entre otros animales. La curcumina (29) fue evaluada como un potente inhibidor de la formación de aflatoxicol con  $IC_{50} = 81 \mu M$ , mientras que la tetrahidrocurcumina (36) y la desmetoxicurcumina (30) resultaron ser inhibidores aún más potentes con  $IC_{50} = 43$  y  $75 \mu M$  respectivamente.<sup>71</sup> En comparación con los curcuminoides, las cetonas comerciales como la 2,4-pentanodiona y la benzofenona que también fueron evaluadas, no presentaron efecto inhibitorio. Los resultados de esta investigación sugieren que la unidad  $\beta$ -dicetona unida a dos fenilos es esencial para que un compuesto presente efecto inhibitorio y la presencia de grupos hidroxilo o metoxilo incrementan la actividad inhibitoria.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NAIDs) actúan en la inhibición de la ciclooxigenasa y frecuentemente tienen empleo en el tratamiento de la artritis reumatoide y osteoartritis. Sin embargo, la ulceración gastrointestinal y la nefrotoxicidad son algunos de los efectos secundarios de estos fármacos. En contraste, los diarilheptanoides de origen natural muestran un efecto dual en la inhibición de las enzimas 5-lipoxigenasa (5-LO) y ciclooxigenasa (COX) *in vitro*, aunque los resultados no fueron reproducibles *in vivo*. Flynn *et al.*<sup>72</sup> prepararon una serie de derivados estilheterocíclicos propuestos como inhibidores de estas enzimas y se determinó su potencial inhibitorio tanto *in vitro* como *in vivo*. La conversión de la curcumina en su análogo pirazol, la hidrazidocurcumina (85), da un producto inhibidor específico de la enzima 5-LO, mientras que su análogo reducido resultó ser menos activo. Por otra parte, Ishida *et al.*<sup>73</sup> probaron la actividad inhibitoria de 85 contra un panel de líneas tumorales humanas como el carcinoma epidermoide nasofaríngeo (KB), el carcinoma pulmonar (A549), el cáncer renal (CAKI-1), el cáncer de ovario (1A9), el cáncer de hígado (HepG2) y el cáncer de próstata (PC-3, LNCaP con FGC)<sup>74</sup> entre otras. Este derivado heterocíclico mostró ser efectivo contra la mayoría de las líneas celulares cancerosas.



La inhibición específica de la angiogénesis es considerada como uno de los caminos para lograr inhibir el crecimiento tumoral y la metástasis. Considerando lo anterior, el compuesto **85** y otros derivados de la curcumina (**29**) se probaron contra la proliferación específica de células endoteliales aórticas de bovino (BAECs). El compuesto **85**, con una  $IC_{50} = 520$  nM, resultó ser un potente agente anti-angiogénico, sin presentar citotoxicidad.<sup>75</sup>

Estos ejemplos, demuestran que la modificación estructural del fragmento de  $\beta$ -dicetona en derivados de la curcumina (**29**) como derivados heterocíclicos, pueden alterar la actividad biológica.

La misma curcumina es objeto de nuevas investigaciones en la búsqueda de otras actividades farmacológicas. El tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, con la curcumina (**29**) y compuestos análogos, se ha sugerido como una terapia alternativa. Los curcuminoides probados protegen las células PC12 de la deposición de  $\beta$ -amiloides con  $ED_{50} = 0.5-10$  mg/ml.<sup>76</sup> Estos resultados resultan ser alentadores no sólo para el tratamiento del Alzheimer, sino para enfermedades neurodegenerativas en general.

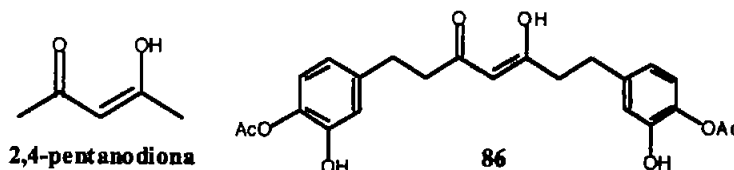
La información anterior sobre la curcumina (**29**) y sus derivados, dan una idea de la importancia actual que tienen estos compuestos. Por ello, este proyecto se realizó con el propósito de aportar nuevos conocimientos a la química de los curcuminoides mediante la formación de nuevos derivados heterocíclicos de la curcumina (**29**), ya que ésta es un área poco explorada. La síntesis y caracterización de los nuevos derivados fueron el objetivo central, mientras que las propiedades terapéuticas o aplicaciones de los compuestos sintetizados son materia de nuestro interés futuro.

## 2. OBJETIVOS

### Objetivos generales

Partiendo de la premisa de que la curcumina (**29**) presenta una variada actividad biológica y de su importancia actual, se plantearon en esta investigación los siguientes objetivos generales:

1. Llevar a cabo un estudio de la reactividad de dos  $\beta$ -dicetonas como la 2,4-pentanodiona y el derivado de la curcumina **86**, frente a moléculas binucleofílicas, entre las que se incluyen derivados de  $\alpha$ -aminoácidos como nucleófilos quirales.



2. Caracterizar los compuestos sintetizados por técnicas espectroscópicas como UV, IR, RMN 1D y 2D, Rayos X; así como espectrometría de masas, análisis elemental y rotación óptica.

### Objetivos específicos

1. Sintetizar derivados de la 2,4-pentanodiona como modelo inicial de estudio de la reactividad del sistema  $\beta$ -dicetona.
2. Sintetizar derivados de la curcumina (**29**) en la funcionalidad de  $\beta$ -dicetona.
3. Caracterizar por métodos físicos y espectroscópicos los derivados de la 2,4-pentanodiona y el curcuminoide **86**.
4. Contribuir al conocimiento de la química general de los curcuminoides y de sus nuevos derivados.
5. Proponer una metodología de obtención de nuevos derivados de curcuminoides para la futura realización de ensayos de actividad biológica.
6. La publicación de los resultados obtenidos en foros idóneos con arbitraje y difusión internacional, así como su presentación en congresos nacionales e internacionales.

## 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

### 3.1. Resumen de compuestos sintetizados.

En la Tabla 1 se presentan los compuestos que fueron sintetizados en esta tesis. Los compuestos quirales derivados de la 2,4-pentanodiona (91-97) no se han descritos en la literatura antes de nuestras publicaciones. Por otro lado, los compuestos 98-101 están descritos en la literatura; sin embargo, su preparación sirvió como modelo para la obtención y caracterización de los heterociclos análogos de 86.

Los compuestos 48a, 86, 38 y 103, corresponden a derivados de la curcumina ya descritos en la literatura. La aportación de nuevos datos espectroscópicos fue una contribución para estos compuestos, particularmente de los datos cristalográficos de 38 y 86. Además, su preparación sirvió para encontrar las condiciones óptimas para la obtención del compuesto 86, a partir del cual se prepararon los diferentes heterociclos.

Los compuestos 104-112 son nuevos derivados heterocíclicos de la curcumina (29), entre los que se encuentran dos derivados azólicos, dos pirimidínicos, una benzodiazepina y su correspondiente picrato, un benzotiazol y la correspondiente enamina de *R*-(-)-fenilglicinol (Esquema 28) de la página 65.

Tabla 1. Lista de compuestos sintetizados.

Compuesto	Nombre	Fórmula
91	Éster metílico del ácido (R)-(1-Metil-3-oxo-1-butenilamino)fenil acético	
92	Éster metílico del ácido (2S,3R)-3-hidroxi-2-(1-metil-3-oxo-1-butenilamino)butírico	
93	Éster metílico del ácido (R)-3-[2-metoxicarbonil-2-(1-metil-3-oxo-1-butenilamino)-etildisulfanilo]-2-(1-metil-3-oxo-1-butenilamino)propiónico	
94	(R)-4-(2-Hidroxi-1-feniletilamino)-3-penten-2-ona	
95	Trifluoroborato del éster metílico del ácido (2S,3R)-2,5,7-trimetil-2,3-dihidro-[1,4]oxazepin-3-carboxílico	
96	Trifluoroborato del ácido (3R)-5,7-dimetil-2,3-dihidro[1,4]tiazepin-3-carboxílico	

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

97	Trifluoroborato de (3R)-5,7-dimetil-3-fenil-2,3-dihidro[1,4]oxazepinio	
98	2,4-Dimetil-3H-benzo[b][1,4]diazepina	
99	1-(2-Metil-2,3-dihidro-2-benzotiazolil)-2-propanona	
100	2-Metil-benzotiazol	
101	Clorhídrido de 2-Metil-benzotiazol	
48a	1,7-Bis(4-acetoxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadien-3,5-diona	
86	1,7-Bis(4-acetoxi-3-metoxifenil)-3,5-heptanodiona	
38	5-Hidroxi-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-hepta-4,6-dien-3-ona	

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

103	5-Hidroxi-1,7-bis(4-acetoxi-3-metoxifenil)-heptan-3-ona	
104	1,7-bis(4-acetoxi-3-metoxifenil)-5-difluoroboroxi-4-hepten-3-ona*	
105	3,5-Bis[β-(4-acetoxi-3-metoxifenil)etil]isoxazol	
106	3,5-Bis[β-(4-acetoxi-3-metoxifenil)etil]pirazol	
107	4,6-Bis[β-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etil]-2-pirimidinol	
108	4,6-Bis[β-(4-hidroxi-3-metoxifenil)etil]pirimidin-2-tiona	
109	2,4-Bis[β-(4-acetoxi-3-metoxifenil)etil]-3H-benzo[b][1,4]diazepina	

\* Otra posibilidad de nomenclatura es la empleada en cristalografía (programa ChemDraw Ultra en base a las reglas de la IUPAC de 1993), la cual sugiere el nombre de difluoruro de boro-O<sup>3</sup>,O<sup>5</sup> del ácido {4-[7-(4-acetoxi-3-metoxi-fenil)-3,5-dioxoheptil]-2-metoxi-fenil ester} para este complejo.

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

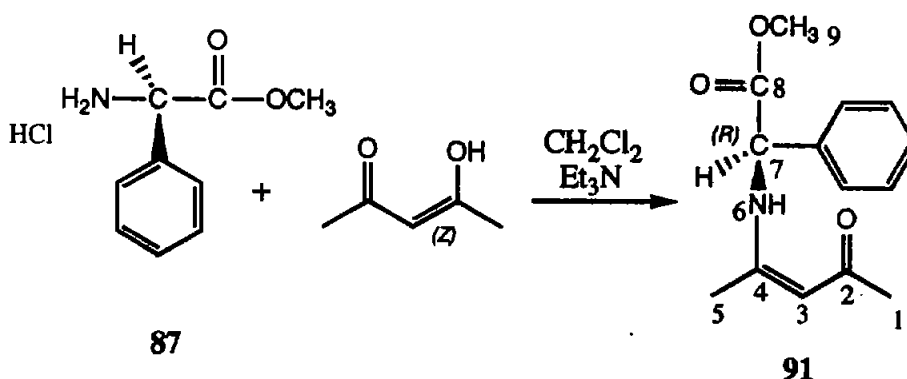
<p><b>110</b></p>	<p><i>Picrato de 2,4-bis[β-(4-acetoxi-3-metoxifenil)etil]-3H-benzotriazol[b][1,4]diazepinio</i></p>	
<p><b>111</b></p>	<p><i>2-[2-(4-Acetoxi-3-metoxi-fenil)-etil]-benzotiazol</i></p>	
<p><b>112</b></p>	<p><i>1,7-Bis(4-acetoxi-3-metoxifenil)-5-(2-hidroxi-1-feniletilamino)-4-heptan-3-ona</i></p>	



### 3.2. Síntesis de enaminonas de la 2,4-pentanediona.

#### 3.2.1. Éster metílico del ácido (*R*)-(1-metil-3-oxo-1-butenilamino)fenil acético (91).

El éster metílico de la fenilglicina 87 se eligió como primer nucleófilo para encontrar las condiciones adecuadas en la condensación de derivados de  $\alpha$ -aminoácidos con la 2,4-pentanediona. La reacción se llevó a cabo agitando a ta durante 24 h en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  en presencia de trietilamina como base para liberar el aminoácido de su clorhidrato (Esquema 8). La enaminona se obtuvo como un sólido cristalino con 80% de rendimiento y se purificó por recristalización en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ . El producto presentó actividad óptica ( $[\alpha] = +377.4$ ,  $c$  0.1 en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) debido al centro quiral presente en la molécula.



Esquema 8.

Teóricamente, las enaminonas pueden existir en las formas tautoméricas de iminoenol, oxoimino y cetoamino (Fig. 10). Sin embargo, la ausencia de hidrógenos de tipo metileno y la presencia de un hidrógeno vinílico observados en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de una gran variedad de enaminonas, indica que la forma oxoimino queda descartada. El patrón de acoplamiento del carbono adyacente al nitrógeno ha demostrado que estos compuestos existen en la forma cetoamino.<sup>18</sup>

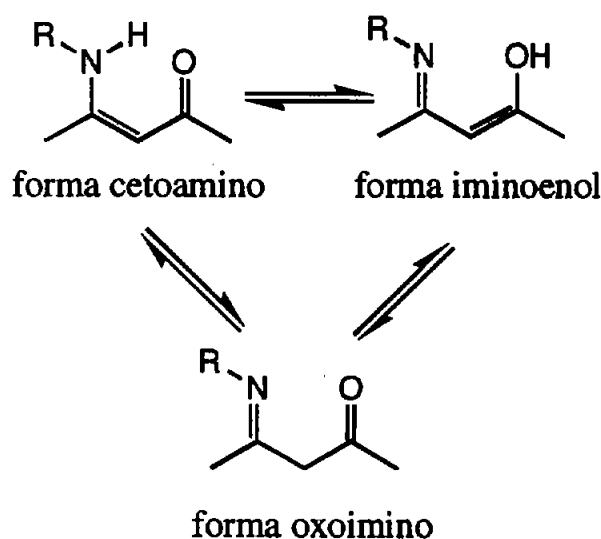


Figura 10

A su vez la forma cetoamino puede existir en las configuraciones *E* o *Z* y ambas pueden ser distinguidas por RMN. La señal del N-H del isómero *E*, se observa en frecuencias más bajas (4-8 ppm) que el isómero *Z* (9-13 ppm), debido a la presencia de un fuerte enlace por puente de hidrógeno intramolecular en esta última.<sup>15</sup>

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la enaminona **91** (Espectro 1), se observa una señal doble ancha y de baja intensidad en 11.63 ppm, con  $J = 7.5$  Hz (acoplado a H-6), que corresponde al N-H de la enaminona. En 5.07 ppm se observa una señal simple que corresponde al hidrógeno vinílico y en 5.22 ppm un doblete con  $J = 7.5$  Hz correspondiente al hidrógeno del carbono quiral, mientras que los hidrógenos del anillo aromático se observan como un multiplete en el intervalo de 7.3-7.4 ppm.

En el experimento NOESY, el hidrógeno vinílico muestra correlación con ambos metilos, lo que significa que la configuración de la enamina es *Z* o *cis-s-cis* según la nomenclatura empleada por Greenhill.<sup>14</sup> En esta configuración, el hidrógeno vinílico puede correlacionar con ambos metilos, lo que no sucedería con las tres restantes configuraciones posibles.

Las enaminonas pueden existir en ocho diferentes conformaciones, debido a las rotaciones restringidas alrededor de los enlaces simples  $\text{C-C=C}$ ,  $\text{C-C=O}$  y  $\text{C-N}$ .<sup>16</sup> Las señales observadas en RMN  $^1\text{H}$  para **91** indican la presencia de un enlace por puente de hidrógeno intramolecular entre  $\text{N-H}\cdots\text{O=C}$  con la formación de un anillo de seis miembros, que le da estabilidad a la

molécula. Esta estructura corresponde a una configuración *Z-s-Z-s-E* según la nomenclatura empleada por Zhuo.<sup>18</sup> Los datos cristalográficos de **91** (Fig. 11) coinciden con los obtenidos de RMN <sup>1</sup>H en disolución.

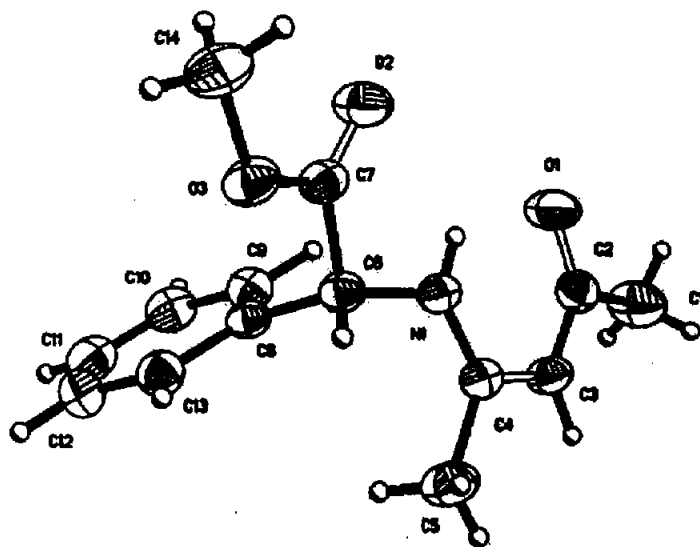
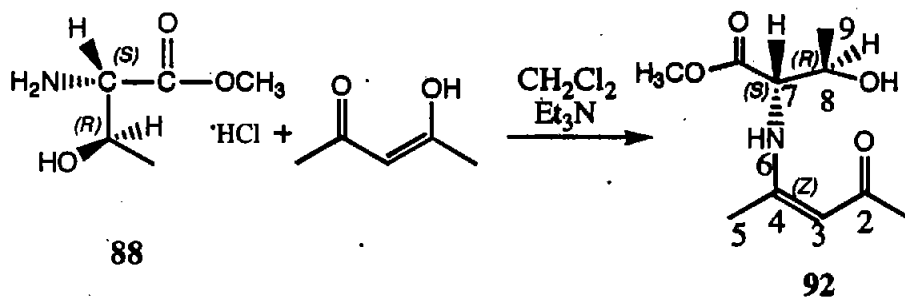


Figura 11. Estructura cristalina de **91**.

### 3.2.2. Éster metílico del ácido (2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-(1-metil-3-oxo-1-butenilamino)butírico (**92**).

La condensación de la 2,4-pentanodiona con moléculas bidentadas quirales como los ésteres metílicos de los ácidos (2*S*,3*R*)-(-)-2-amino-3-hidroxi-butírico o L-treonina (**88**) y (*R*)-(-)-2-amino-3-mercaptopropiónico o L-cisteína (**89**), y el (*R*)-(-)-2-fenilglicinol (**90**), se llevó a cabo utilizando la metodología de preparación de **91**. La enamina **92** (Esquema 9) es el producto de la reacción de la 2,4-pentanodiona con **88** y se obtuvo como un sólido blanco con 40% de rendimiento.



Esquema 9.

Los datos espectroscópicos de la enaminona **92** que contiene dos centros quirales, indican que su configuración geométrica es *Z*. En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **92** (Espectro 2) se observa un doble de doble en 4.03 ppm para el hidrógeno H-7 del centro quiral vecino al nitrógeno con  $^3J_{6,7} = 9 \text{ Hz}$  y  $^3J_{7,8} = 4.8 \text{ Hz}$  y dos señales cuádruples en 4.24 ppm para el hidrógeno H-8 del centro quiral del vecino al alcohol con  $^3J_{8,9} = 6.3 \text{ Hz}$  y  $^3J_{7,8} = 4.8 \text{ Hz}$ . La estereoquímica de **92** fue confirmada por el intenso efecto NOE entre H-7 y H-9.

La evaporación lenta de una disolución de **92** en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hex}$ , proporcionó monocristales adecuados para su estudio por difracción por rayos-X (Fig. 12). La enaminona **92** posee un heteroátomo adicional (O), con el que forma puentes de hidrógeno intermoleculares. Los datos cristalográficos de **92** corroboran los datos obtenidos por RMN en disolución.

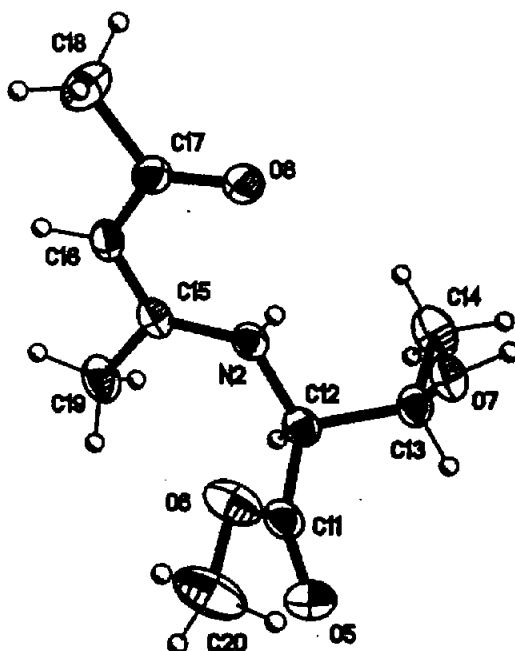
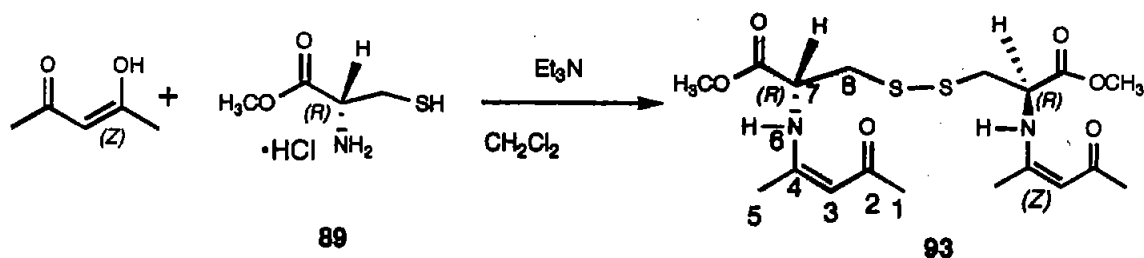


Figura 12. Representación ORTEP del compuesto 92.

### 3.2.3. Éster metílico del ácido (*R*)-3-[2-metoxicarbonil-2-(1-metil-3-oxo-1-butenil-amino)etil-disulfanilo]-2-(1-metil-3-oxo-1-butenil-amino)propiónico (93).

La condensación de la 2,4-pentanediona con 89 (Esquema 10) para preparar la enaminona correspondiente se llevó a cabo utilizando la metodología general obteniéndose un producto aceitoso, del cual después de varios días de evaporación lenta, se separa un sólido cristalino con 70% de rendimiento. El ión molecular observado en EM mostró que el producto era un dímero ( $m/z$  432), correspondiente al compuesto 93.



Esquema 10.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  para 93 (Espectro 3), la integración de las señales corresponde a la cantidad de hidrógenos presentes en el dímero. La señal del N-H se observa en 11.02 ppm

con  $J = 9$  Hz, mientras que el hidrógeno vinylico se observa en 5.06 ppm como una señal simple. El compuesto **93** al igual que **94** (página 34) posee un metileno diasterotópico H-8, y cada hidrógeno muestra acoplamiento con el hidrógeno del carbono quiral con valores de  $^3J_{7,8b} = 8.1$  Hz y  $^3J_{7,8a} = 5.1$  Hz. Además se observa un fuerte efecto NOE entre el hidrógeno H-7 y H-8b.

El compuesto **93** presentó una rotación óptica de  $[\alpha] = -308.0$ ,  $c$  0.1 en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , indicando que la quiralidad se mantiene en la molécula. La estructura cristalina de **93** fue obtenida a partir del estudio por difracción de rayos X de monocristales formados en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$  y corresponde a la del dímero (Fig. 13).

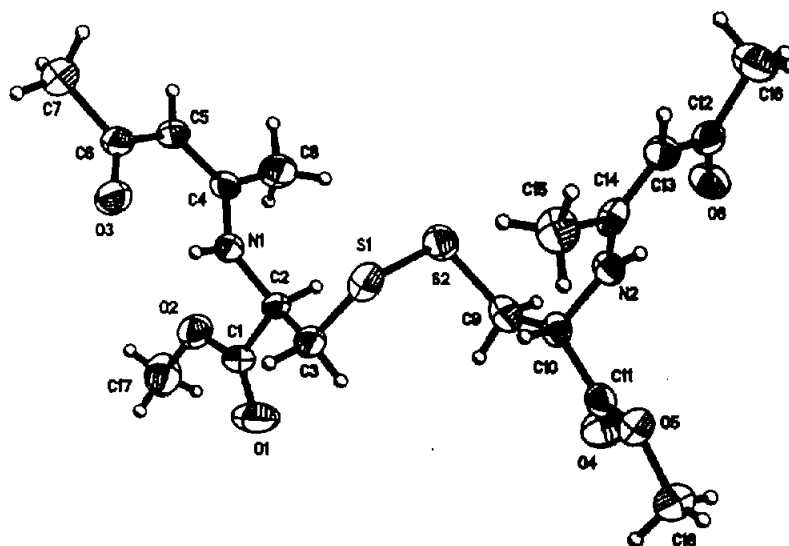
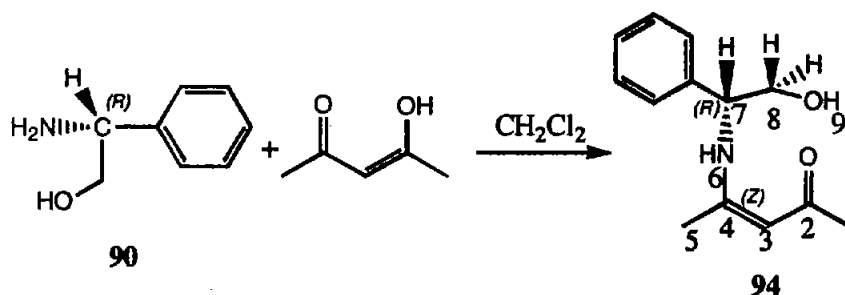


Figura 13. Representación ORTEP del compuesto **93**.

#### 3.2.4. (*R*)-4-(2-hidroxi-1-feniletilamino)-3-penten-2-ona (**94**).

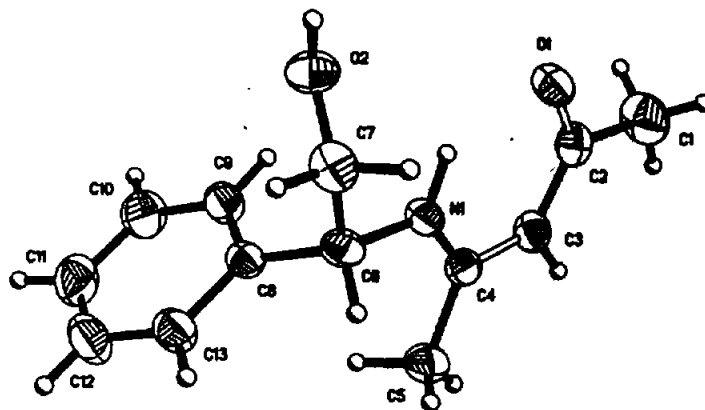
Esta enamínona se preparó a partir de la condensación de la 2,4-pentanonodiona con **90** pero sin  $\text{Et}_3\text{N}$  por haberse usado la amina libre como reactivo (Esquema 11). El producto se obtuvo como un sólido blanco en 76% de rendimiento.



Esquema 11.

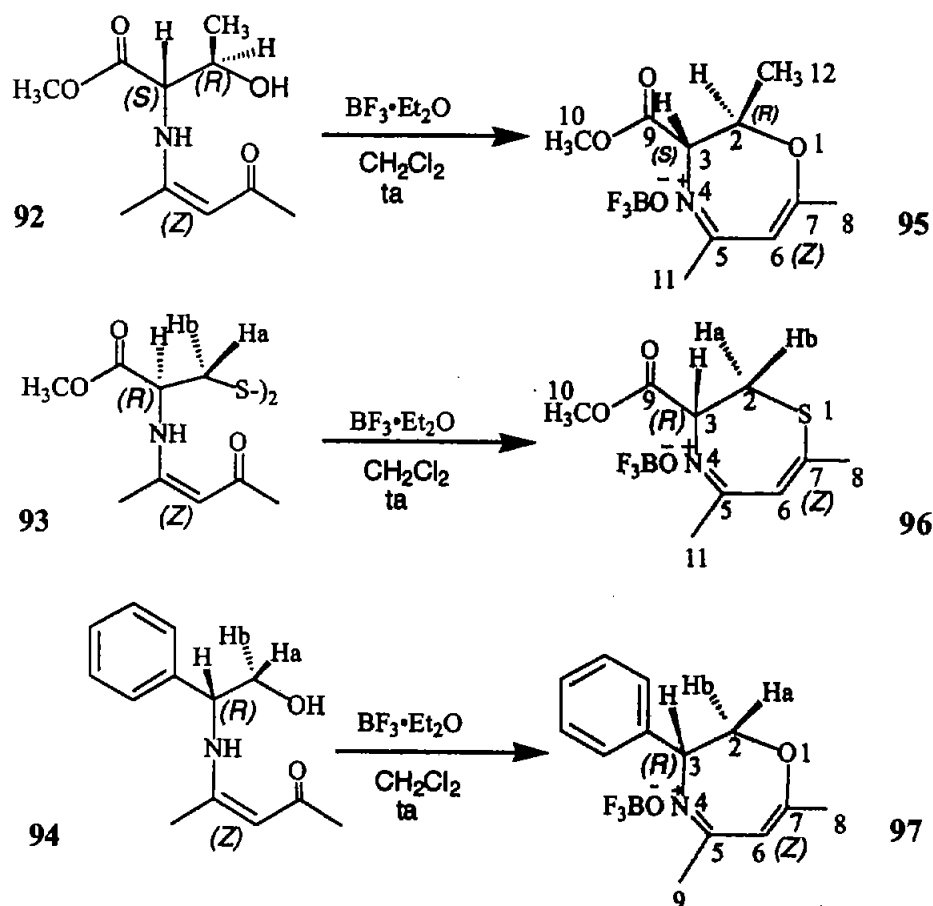
Al igual que las enaminonas anteriores presenta actividad óptica ( $[\alpha] = -957.0$ ,  $c$  0.1 en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **94** (Espectro 4) se observa una señal doble en 11.41 ppm con  $J = 4.5$  Hz para N-H y una señal simple en 5.01 ppm para el hidrógeno vinylico. Los hidrógenos diastereotópicos del metileno H-8 se observan como un doble de doble en 3.79 ppm con  $J = 11.4$  y 7.8 Hz para H-8a y otro doble de doble en 3.86 ppm con  $J = 11.4$  y 4.5 Hz para H-8b. Estos valores son consistentes con la estereoquímica del aminoácido de partida.

La formación de monocristales se llevó a cabo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexano y se analizaron por difracción de rayos X (Fig. 14). La estructura cristalina muestra el enlace por puente de hidrógeno intramolecular para formar el anillo de seis miembros. Así como enlaces intermoleculares a partir de los grupos N-H y OH.

Figura 14. Estructura cristalina del compuesto **94**.

## 3.3. Trifluoroboratos de [1,4]oxazepinio y [1,4]tiazepinio.

A continuación las enaminonas **92**, **93** y **94** fueron convertidas en sus correspondientes heterociclos de siete miembros, empleando  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  como inductor de la ciclación. Esta reacción se llevó a cabo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a ta durante 24 h (Esquema 12). Los heterociclos **95**, **96** y **97** se obtuvieron como los correspondientes trifluoroboratos cristalinos con rendimientos de 98, 90 y 95%, respectivamente. La caracterización de estos derivados se efectuó por espectrometría de masas, IR, RMN, rotación óptica y difracción de rayos X.



Esquema 12. Reacciones de ciclación de las enaminonas **92**, **93** y **94**.



#### 3.3.1. Trifluoroborato del éster metílico del ácido (2*R*,3*S*)-2,5,7-trimetil-2,3-dihidro-[1,4]oxazepin-3-carboxílico (95).

El compuesto **95** se preparó por la ciclación intramolecular de **92** empleando  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  en agitación a ta. El producto se obtuvo como un sólido cristalino de color blanco con una rotación óptica de  $[\alpha] = +335.0$ , ( $c$  0.08 en  $\text{CHCl}_3$ ). En el EM, el ión molecular se observó en  $m/z$  197.

El espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  de **95** en  $\text{CDCl}_3$  (Espectro 5) muestra una señal ancha y pequeña en 11.70 ppm para el N-H, mientras que una señal doble ancha en 5.59 ppm con  $J = 1.5$  Hz corresponde al hidrógeno vinílico; en 4.81 y 5.11 ppm se observaron señales anchas que corresponden a los hidrógenos diastereotópicos del metileno. El hidrógeno del metino quiral es una señal doble ancha en 4.60 ppm con  $J = 12.3$  Hz y los hidrógenos aromáticos se observan como señales anchas. La anchura en las señales correspondientes al sistema ABX (hidrógenos vecinos al nitrógeno y al del propio nitrógeno) se explica por el intercambio lento debido a la presencia de puentes de NH.

Las señales en los espectros de RMN para moléculas que presentan hidrógenos unidos a nitrógeno, se ven afectadas por enlaces por puente de hidrógeno y el intercambio conformacional, y son dependientes de la temperatura, la concentración y el disolvente. Sin embargo, existe a su vez una complicación adicional, pues el isótopo  $^{14}\text{N}$  posee  $I = 1$  y la distribución no esférica de la carga nuclear acelera la relajación del espín  $^1\text{H}$ ; lo que trae como consecuencia, que las señales se observen anchas. Los hidrógenos unidos a nitrógeno pueden exhibir señales tan anchas, que a veces se dificulta diferenciarlas de las señales del ruido en el espectro.<sup>77</sup>

La anchura en las señales debida a los efectos mencionados anteriormente se observa en los espectros de los heterociclos **95** y **97** y con objeto de estudiar la dependencia de la temperatura contra el ensanchamiento de las señales, se realizó un experimento a temperatura variable, encontrándose una definición completa de ellas a temperaturas superiores a los 60 °C, lo que permitió la medición de las constantes de acoplamiento. Estos experimentos serán discutidos más adelante (páginas 38-41).

La formación de cristales de **95** en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hex}$  y su análisis por difracción de rayos X permitió conocer su estructura cristalina (Fig. 15), la cual muestra que una parte del anillo se encuentra cercana al plano (C3-N4-C5-C6-C7), mientras que los átomos O2-C2-C8 quedan fuera de él, con un ángulo cercano a los  $40^\circ$ .

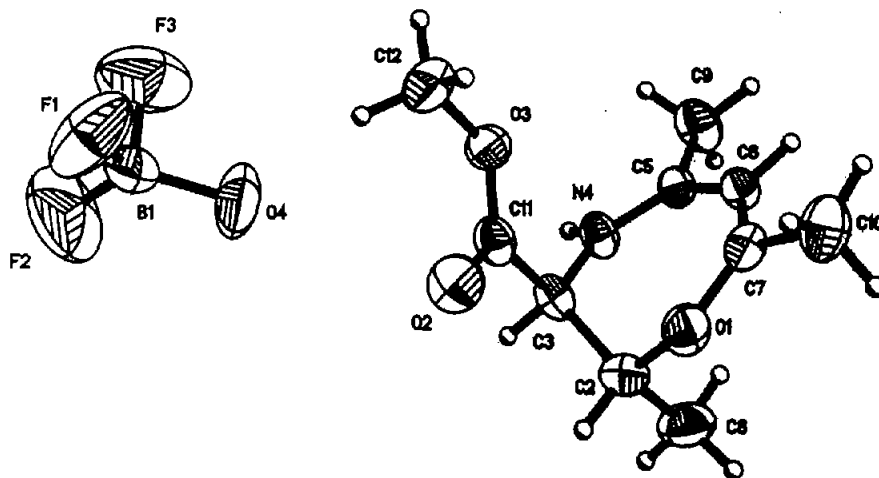


Figura 15. Representación ORTEP para el compuesto **95**.

### 3.3.2. Trifluoroborato del ácido (3*R*)-5,7-dimetil-2,3-dihidro-[1,4]tiazepin-3-carboxílico (**96**).

La ciclación de **93** con  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  permitió obtener la sal de tiazepinio **96** con 95% de rendimiento. Este compuesto mostró la característica de racemizarse lentamente, lo cual se determinó midiendo el valor de la rotación óptica específica  $[\alpha]$  inicial de  $+130.8$  ( $c$  0.12 en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), disminuyendo progresivamente en magnitud con el tiempo y después de varias mediciones tomadas,  $[\alpha]$  disminuye a  $+17.5^\circ$  a las 24 h,  $+15.83^\circ$  a las 48 h, hasta llegar a  $0^\circ$  al séptimo día.

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Espectro 6) la señal del N-H se observa como una señal ancha en 11.38 ppm, mientras que el hidrógeno vinílico se observó en 6.33 ppm como una señal simple. Los hidrógenos diastereotópicos del metileno se observaron como dobles de dobles en 3.5 ppm con  $J = 14.7$  y 1.2 Hz para H-2a y en 3.75 ppm con  $J = 14.7$  y 6.0 Hz para H-2b.

La formación de cristales apropiados de **96** para su análisis por difracción de rayos X, se realizó en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hex}$ . Los datos cristalográficos de la estructura cristalina (Fig. 16) resultaron centrosimétricos, lo que corroboran lo observado en cuanto a la disminución de la actividad óptica en disolución.

Aunque el estudio de RMN de **96** indicó todavía la presencia de hidrógenos diastereotópicos del metileno, de los resultados de las mediciones de rotación óptica y el estudio cristalográfico de rayos X, se concluyó que la molécula no es estable en disolución y se racemiza lentamente.

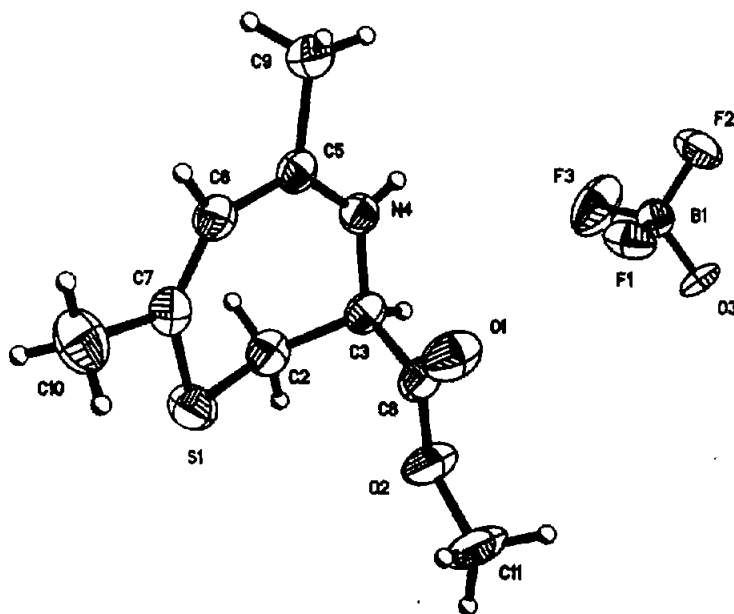


Figura 16. Estructura cristalina de **96**.

### 3.3.3. Trifluoroborato de (3*R*)-5,7-dimetil-3-fenil-2,3-dihidro[1,4]oxazepina (**97**).

La ciclación de **94** con  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  produce el heterociclo **97** con 98 % de rendimiento. En el EM se observó el ión molecular en  $m/z$  201 y en el espectro de IR se observaron bandas de absorción en: 3306 (N-H), 1646 ( $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ ) y  $1074 \text{ cm}^{-1}$  (C-O).

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **97** (Espectro 7) muestra señales anchas y con baja resolución para el sistema de hidrógenos ABX así como para el N-H. Los hidrógenos diastereotópicos se observaron como señales simples anchas en 4.81 y 5.12 ppm, mientras que el hidrógeno sobre el carbono quiral se observó como un doble en 4.60 ppm con  $J = 12.3 \text{ Hz}$ . Como ya se

### **3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

---

mencionó (página 36), el mismo comportamiento de señales anchas y con baja resolución se observó en el compuesto **95** y con éstos dos heterociclos se realizó un estudio dinámico de RMN variando la temperatura. En la Figura 17 se reproducen las señales correspondientes al sistema ABX para los compuestos **95** y **97** en las temperaturas de trabajo de 25°, 80° y 100 °C.

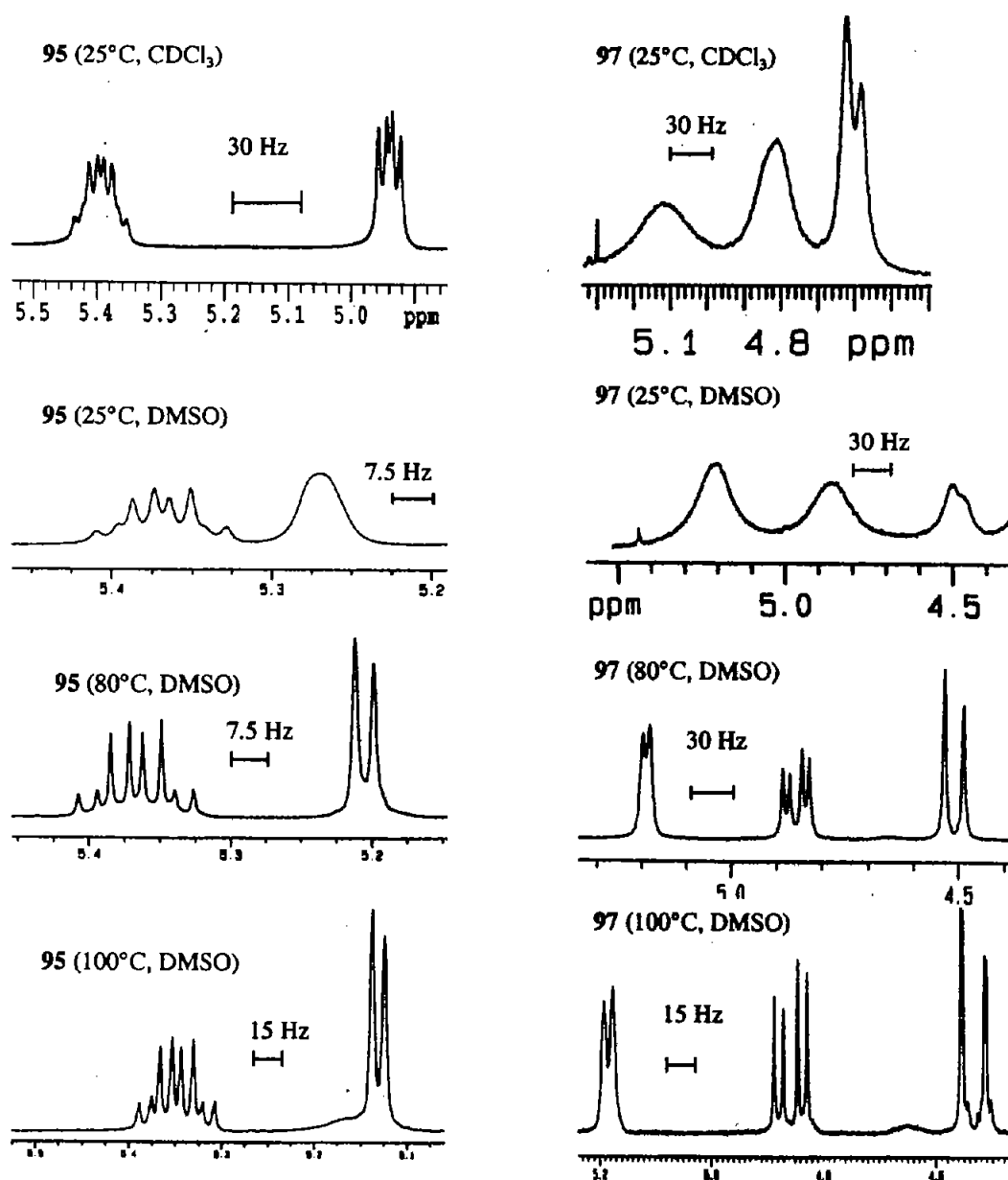


Figura 17. Comportamiento del sistema ABX de **95** y **97** a temperatura variable.

El cambio de disolvente de CDCl<sub>3</sub> a DMSO afecta la resolución de las señales como se muestra en la Figura 17. A temperatura ambiente, las señales tienen baja resolución en ambos disolventes, pero al aumentar la temperatura en DMSO, aumenta la movilidad molecular en disolución y mejora la resolución de las señales. Este comportamiento es el resultado de un intercambio conformacional lento de las moléculas.

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Al mejorar la resolución de las señales con el incremento en la temperatura se pudieron calcular las constantes de acoplamiento. Y así, a 80 °C, el compuesto **97** muestra  $J_{2a, 2b} = 12.6$  Hz y  ${}^2J_{2a, 3} = 4.8$  Hz correspondiente a un acoplamiento *cis*. A 100 °C, se observa  ${}^2J_{2b, 3} = 0.9$  Hz que es el acoplamiento *trans*. A 100 °C se observó una señal doble para H-3, mientras que las señales para los hidrógenos diastereotópicos H-2 mantienen su buena resolución.

En el espectro en CDCl<sub>3</sub> del compuesto **95**, el hidrógeno quiral H-2, es un doble de doble con  ${}^3J_{2,12} = 6.6$  Hz y  ${}^3J_{2,3} = 3.9$  Hz, mientras que en DMSO a temperatura ambiente, el sistema ABX se presentó como señales anchas. A 80 °C, el hidrógeno H-3 se observó como un doble con  ${}^3J_{2,3} = 3.9$  Hz y H-2 con  ${}^3J_{2,12} = 6.9$  Hz y  ${}^3J_{2,3} = 4.2$  Hz y a 100 °C, mejoró la resolución de las señales del sistema ABX. Al incrementar la temperatura por encima de 100 °C, se observó la aparición gradual de nuevas señales, lo cual se atribuyó a la descomposición gradual del producto.

En la estructura ORTEP del trifluoroborato de oxazepinio **97** (Fig. 18) se observa que una parte del heterociclo se encuentra cercana a un plano y la parte del heterociclo que contiene a los hidrógenos diastereotópicos H-2 se encuentra fuera de él.

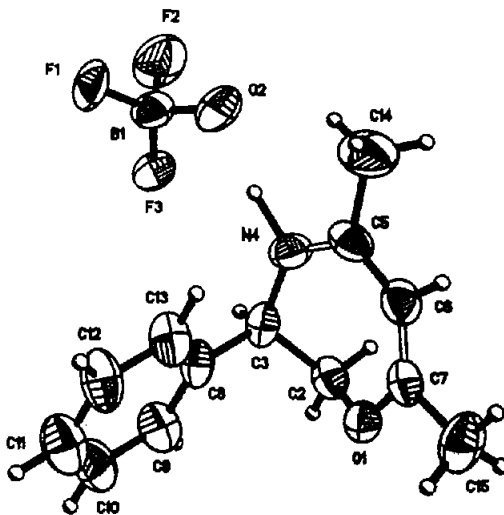
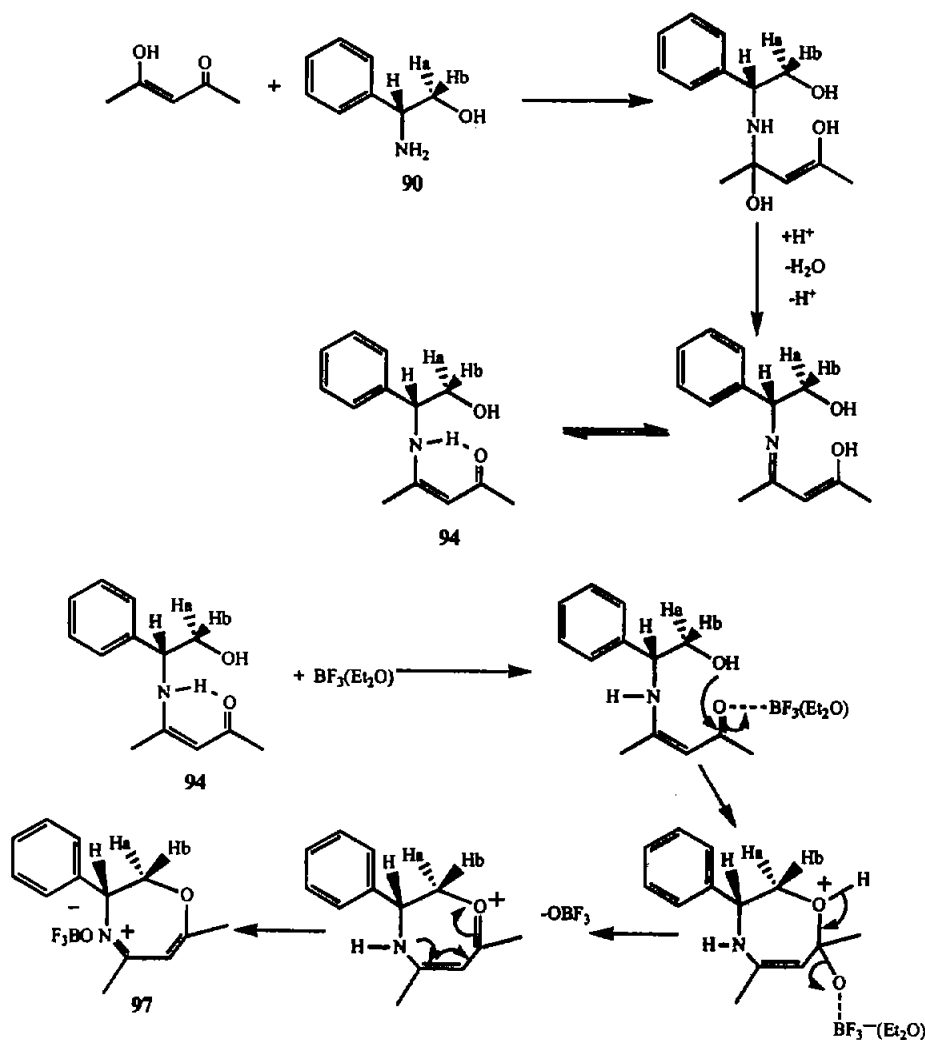


Figura 18. Estructura ORTEP del compuesto **97**.

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El mecanismo propuesto para la formación de las enaminonas y su posterior ciclación se muestra en el Esquema 13. Para la ciclación se propone que el carbonilo de la enaminona se coordina con el  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , facilitando el ataque nucleofílico del grupo hidroxilo para dar el heterociclo y una vez formado éste, el anión  $\text{OBF}_3^-$  es expulsado. El reordenamiento electrónico del sistema forma el catión heterocíclico oxazepinio que es estabilizado por el anión trifluoroborato.



Esquema 13. Mecanismo propuesto para la síntesis de los heterociclos y sus enaminonas intermediarias.

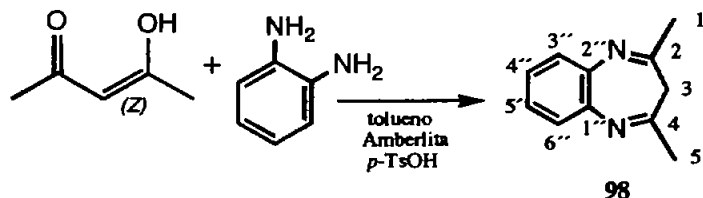
La metodología para la síntesis de enamionas por condensación de la 2,4-pentanodiona con los reactivos 87-90 tiene varias ventajas. En primer lugar, se obtiene como único producto la enamionona *Z* cuando en general se obtienen mezclas de los isómeros *Z* y *E*. En segundo lugar, el producto se obtiene con muy buen rendimiento y en condiciones de reacción muy suaves. Un tercer aspecto de gran importancia es que permite la formación simple y eficiente de enamionas conteniendo un centro quiral.

Por otro lado, la ciclación de las enamionas 92-94 empleando como inductor de la formación del heterociclo el ácido de Lewis  $\text{BF}_3(\text{Et}_2\text{O})$ , hace de esta metodología una buena alternativa de síntesis de nuevos derivados de oxazepinio y tiazepinio conteniendo centros estereogénicos. Además, al obtenerse los productos como sales, es probable que se obtengan monocristales adecuados para determinar su estructura cristalina por rayos X, lo que permite establecer la quiralidad de la molécula.

### 3.4. Derivados de benzodiazepina y benzotiazoles de la 2,4-pentanodiona

#### 3.4.1. 2,4-Dimetil-3*H*-benzo[*b*][1,4]diazepina (98).

La condensación de la 2,4-pentanodiona con la *o*-fenilendiamina para la síntesis de la 2,4-dimetil-3*H*-benzo[*b*][1,4]diazepina 98 (Esquema 14) es una reacción muy conocida y se preparó siguiendo una metodología similar a la de Matsumoto *et al.*<sup>78</sup> La reacción se ensayó como modelo para encontrar las condiciones adecuadas en la síntesis del análogo de la curcumina e identificar la señal del metileno en este compuesto. El compuesto 98 es un sólido de color café claro y se obtuvo con 75% de rendimiento.



Esquema 14.

Los datos espectroscópicos de 98 indican que su estructura corresponde a la de la diimina indicada y por lo tanto esta debe de ser la más estable de todas las posibles de este sistema heterocíclico. En el EM, el ion molecular se observa en  $m/z$  172, siendo además el pico base;

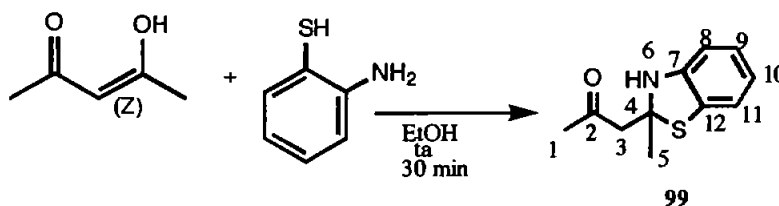


la intensidad relativa del ión molecular es característica en compuestos aromáticos debido a su estabilidad. En el espectro de IR se observa la banda en  $1630\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a la vibración C=N.

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **98** (Espectro 8) presenta pocas señales debido a que es una molécula simétrica. Una señal simple que corresponde a los dos metilos se observa en 2.36 ppm y la señal simple, ancha y pequeña en 2.83 ppm, corresponde a los hidrógenos del metileno; adicionalmente, se observa el sistema AA'BB' de los hidrógenos aromáticos. En RMN  $^{13}\text{C}$  sólo se observan seis señales debido a la simetría de la molécula, correspondiendo la señal en 43.2 ppm al metileno, lo que confirma que la estructura más estable de este heterociclo es la forma de diimina mostrada.

### 3.4.2. 1-(2-Metil-2,3-dihidro-2-benzotiazolil)-2-propanona (**99**).

Teo *et al.*<sup>28</sup> llevaron a cabo la condensación de la 2,4-pentanodiona con el 2-aminotiofenol para obtener la correspondiente benzotiazolina **99** (Esquema 15), con la cual formaron posteriormente complejos de estaño. En el estudio que realizamos sobre esta reacción, se encontró que la modificación de las condiciones de reacción da como resultado la formación de diferentes derivados del benzotiazol. Así, cuando la reacción se efectúa en EtOH a ta ambiente se obtiene la 1-(2-metil-2,3-dihidro-2-benzotiazolil)-2-propanona **99** como un sólido de color ligeramente amarillo con 85% de rendimiento. En el EM, aunque se alcanza a observar el ión molecular en  $m/z$  207, su intensidad relativa no es tan abundante como la del pico base en  $m/z$  150, que corresponde al 2-metil-benzotiazol protonado **100**. Las bandas de absorción características en IR son:  $3333\text{ cm}^{-1}$  (N-H) y  $1704\text{ cm}^{-1}$  (C=O).



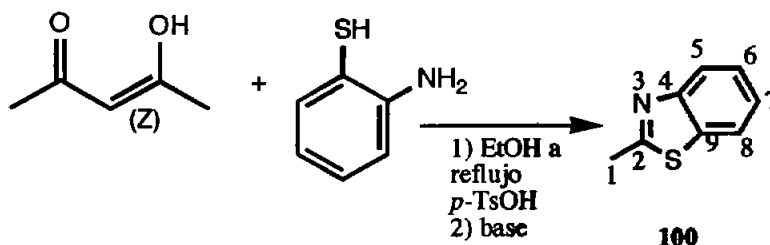
Esquema 15.

En cuanto a la RMN  $^1\text{H}$  de **99** en DMSO (Espectro 9), el metilo unido al heterociclo se y el metilo de la metilcetona se presentan como señales simples en 1.60 y 2.11 ppm respectivamente, mientras que el sistema AB del metileno se observa en 3.17 ppm y la señal

de N-H aparece como una señal simple en 6.41 ppm. Cuando el espectro se lleva a cabo en  $\text{CDCl}_3$ , la acidez del disolvente proveniente de trazas de HCl, es suficiente para que el producto se aromatice y comienza a producirse el 2-metilbenzotiazol.

### 3.4.3. 2-Metilbenzotiazol (100).

La reacción de la 2,4-pentanodiona y el 2-aminotiofenol en EtOH o tolueno a la temperatura de reflujo y *p*-TsOH como catalizador, da como producto un aceite de color púrpura (Esquema 16), el cual se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice.

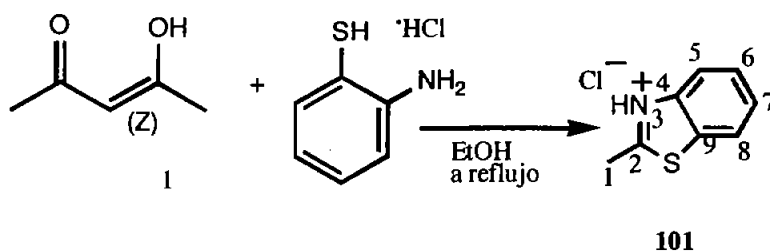


Esquema 16.

El producto fue identificado como el 2-metilbenzotiazol **100**, por sus datos espectroscópicos que coinciden con los descritos para esta sustancia.<sup>79</sup> El espectro de RMN  $^1\text{H}$  del producto (Espectro 10) muestra una señal en 2.85 ppm correspondiente al metilo y cuatro señales que corresponden a los hidrógenos aromáticos diferenciadas por su desplazamiento químico.

### 3.4.4. Clorhidrato de 2-Metil-benzotiazol (101).

Cuando la reacción de condensación de la 2,4-pentanodiona se lleva a cabo con el clorhidrato de 2-aminotiofenol en EtOH en reflujo, se obtiene un sólido de color café oscuro caracterizado como el clorhidrato del 2-metilbenzotiazol **101** (Esquema 17). Este mismo producto se obtuvo como un sólido de color rosa claro cuando **100** disuelto en EtOH/ $\text{Et}_2\text{O}$ , se trató con unas gotas de HCl concentrado.



Esquema 17.

El espectro de IR de **101** posee las bandas de N-H a  $3250\text{ cm}^{-1}$  y C=N en  $1521\text{ cm}^{-1}$ . En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  en DMSO (Espectro 11) se observa una señal en 2.79 ppm para el metilo, cuatro señales para los hidrógenos aromáticos en 7.38, 7.46, 7.90 y 8.03 ppm y en 8.26 ppm se observa la señal de N-H del clorhidrato. Este hidrógeno muestra correlación con el hidrógeno aromático más cercano al nitrógeno en el experimento NOESY, lo cual sirvió como una corroboración de la asignación de los hidrógenos aromáticos.

Los espectros de RMN de estos heterociclos se obtuvieron también en diferentes disolventes a fin de estudiar los cambios de desplazamientos químicos. Estos resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. RMN <sup>1</sup>H para los derivados de benzotiazol en diferentes disolventes.

Compuesto	Hidrógeno	CDCl <sub>3</sub>	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO-d <sub>6</sub>	DMSO-d <sub>6</sub>
99 <sup>a</sup>	1	—————	2.13 (s, 3H)	2.11 (s, 3H)
	3	—————	3.23 (dd, J=19, 17, 2H)	3.17 (dd, J=24.5, 17.5, 2H)
	5	—————	1.75 (s, 3H)	1.60 (s, 3H)
	6	—————	5.66 (s, 1H)	6.41 (s, 1H)
	8, 10	—————	6.58-6.61 (m, 2H)	6.5-6.54 (m, 2H)
	9	—————	6.83 (ddd, J=8.5, 7.5, 1.5, 1H)	6.79 (td, J=7.5, 1.5, 1H)
	11	—————	6.95 (dd, J=8, 1.5, 1H)	6.93 (ddd, J=7.5, 1.0, 0.5, 1H)
100	1	2.85 (s, 3H)	2.80 (s, 3H)	2.79 (s, 3H)
	5	7.81 (dd, J=8.0, 0.5, 1H)	7.90 (ddd, J=8.5, 1.5, 1.0, 1H)	7.90 (d, J=8.0, 1H)
	6	7.45 (td, J=7.0, 1.5, 1H)	7.47 (ddd, J=8.0, 7.0, 1.5, 1H)	7.46 (ddd, J=8.5, 7.0, 1.0, 1H)
	7	7.34 (td, J=7.0, 1.5, 1H)	7.38 (ddd, J=8.0, 7.0, 1.0, 1H)	7.38 (ddd, J=8.0, 7.5, 1.0, 1H)
	8	7.96 (d, J=8.0, 1H)	7.97 (ddd, J=8.0, 1.5, 1.0, 1H)	8.02 (ddd, J=8.0, 1.5, 0.5, 1H)
101	1	3.29 (s, 3H)	2.88 (s, 3H)	2.79 (s, 3H)
	3	14.28 (br s, 1H)	9.2 (br s, 1H)	8.26 (br s, 1H)
	5	8.04 (dd, J=8.5, 1.5, 1H)	7.96 (dd, J=7.0, 1.0, 1H)	7.90 (ddd, J=8.0, 1.0, 0.5, 1H)
	6	7.67 (ddd, J=8.5, 7.0, 1.0, 1H)	7.53 (ddd, J=8.0, 7.0, 1.0, 1H)	7.46 (ddd, J=8.5, 7.0, 1.5, 1H)
	7	7.72 (ddd, J=8.5, 7.5, 1.0, 1H)	7.44 (ddd, J=8.0, 7.0, 1.0, 1H)	7.38 (ddd, J=8.5, 7.0, 1.0, 1H)
	8	8.35 (ddd, J=8.5, 1.5, 1.0, 1H)	8.05 (ddd, J=8.0, 1.5, 1.0, 1H)	8.03 (dd, J=8.0, 1.0, 1H)

Las señales (δ) se dan en ppm y las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hz.<sup>a</sup> Para el compuesto 99 no se pudo obtener el espectro en CDCl<sub>3</sub>.

El espectro de RMN <sup>1</sup>H de 99 no se pudo adquirir en CDCl<sub>3</sub> ya que como se mencionó en la página 41, la acidez del disolvente promueve su aromatización al 2-metilbenzotiazol. Los desplazamientos químicos que son afectados principalmente con estos cambios de disolventes, son los del hidrógeno sobre nitrógeno. En el compuesto 99 la variación es de ca.

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

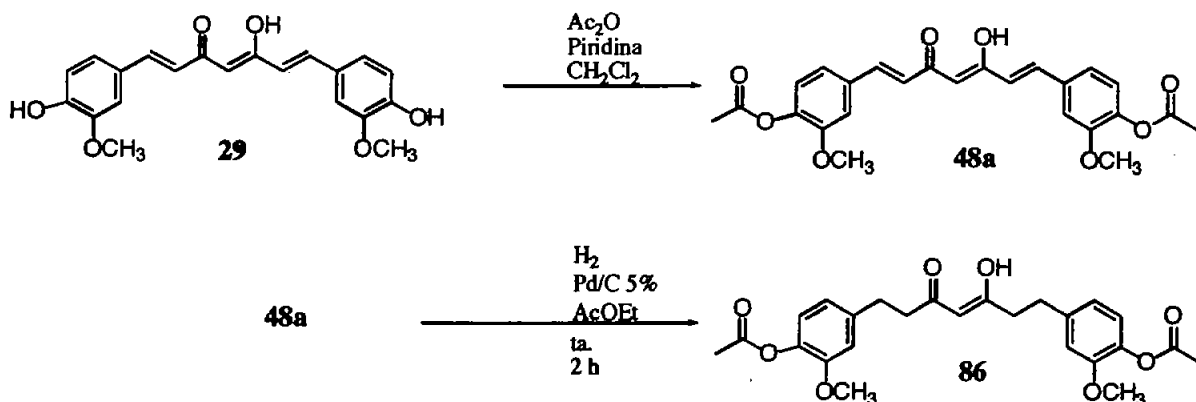
---

1 ppm, mientras que en el compuesto **101** el desplazamiento químico varía de 8.26 (en DMSO- $d_6$ ) hasta 14.28 ppm (en  $CDCl_3$ ).

### 3.5. Síntesis de derivados de la curcumina

#### 3.5.1. 1,7-Bis(4-acetoxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadien-3,5-diona (48a) y 1,7-Bis(4-acetoxi-3-metoxifenil)heptano-3,5-diona (86).

El compuesto **48a** se preparó en 80% de rendimiento por acetilación de la curcumina (**29**) con anhídrido acético y piridina en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Esta reacción permite proteger los fenoles y evitar así reacciones secundarias en transformaciones posteriores. A continuación, el compuesto **48a** se redujo por hidrogenación catalítica con Pd/C al 5% para obtener el compuesto **86** como un sólido blanco con 80% de rendimiento. Ambas reacciones se muestran en el Esquema 18.



Esquema 18.

El compuesto **48a**, se identificó por sus datos espectroscópicos. El espectro de IR mostró las bandas en 1763 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1595 ( $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ ) y  $1297\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}-\text{O}$ ). Por EM se identificaron los iones característicos a partir de la fragmentación del ión molecular  $m/z$  452. Los principales iones se observaron en  $m/z$  410  $[\text{M}-42]^+$ , 368  $[\text{M}-84]^+$ , 350  $[\text{M}-102]^+$ , 177, 137 y 43. En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 300 MHz (Espectro 12), se observan señales dobles en 6.56 ppm y en 7.62 ppm, ambos con  $J = 16.2\text{ Hz}$  para los hidrógenos vinílico  $\alpha$  y  $\beta$  al carbonilo, respectivamente. La magnitud de la constante de acoplamiento indica que se trata de dobles enlaces con geometría *E*. Por su parte, el sistema  $\beta$ -dicarbonílico se encuentra totalmente en su forma enólica por la señal simple en 5.85 ppm para el hidrógeno vinílico en C-4 y la señal ancha en ca. 16 ppm que desaparece al agregar  $\text{D}_2\text{O}$ . Los grupos acetilo se identifican por la señal simple en 2.33 ppm que integra para seis hidrógenos.

El compuesto **86**, contiene un sistema  $\beta$ -dicarbonílico aislado que no posee la extensa conjugación presente en la estructura **29**, lo que se manifiesta por no ser colorido, a diferencia de la materia prima que sí lo es.

En el EM de **86** el ión molecular corresponde a  $m/z$  456. En el espectro de IR se observan las bandas de absorción en: 3506 (OH), 1761 (C=O), 1601 y 1510  $\text{cm}^{-1}$  (C=C). El espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Espectro 13) presenta dos señales triples en 2.57 y 2.87 ppm con  $J = 7.7$  y 7.4 Hz respectivamente, que corresponden a los cuatro metilenos. El hidrógeno vinílico produce una señal simple en 5.43 ppm y en 15.4 ppm se observa el hidrógeno enólico, que desaparece al agregar  $\text{D}_2\text{O}$ .

Se obtuvieron cristales de **86** en el sistema  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hex}$  y se determinó su estructura cristalina (Fig. 19) por difracción de rayos X, la cual muestra tres planos acomodados en forma lineal con ángulos de torsión  $\text{C}(13)\text{-C}(10)\text{-C}(48)\text{-C}(49) = 56.7^\circ$ ,  $\text{C}(20)\text{-C}(23)\text{-C}(26)\text{-C}(33) = 98.3^\circ$ ,  $\text{C}(16)\text{-C}(17)\text{-C}(19)\text{-C}(20) = 172.0^\circ$ ,  $\text{C}(19)\text{-C}(17)\text{-C}(16)\text{-C}(13) = -177.7^\circ$ . El equilibrio ceto-enólico de la  $\beta$ -dicetona es el responsable de la ausencia de simetría de la molécula.

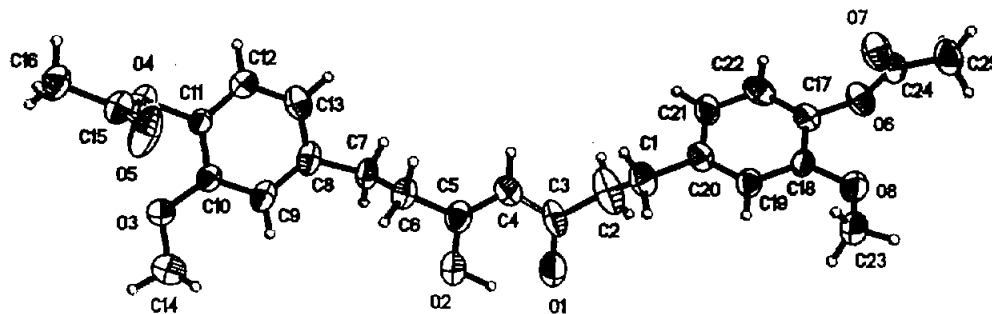
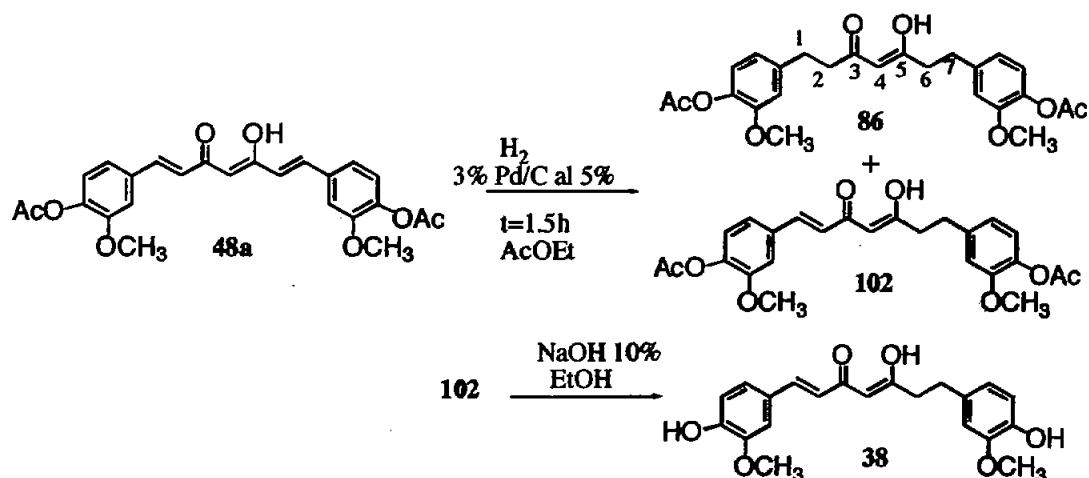


Figura 19. Representación ORTEP de **86**.

Puesto que la reducción catalítica de la curcumina se ha descrito que conduce a una variedad de productos dependiendo del catalizador y condiciones empleadas, nos pareció de interés estudiar con más detalle la hidrogenación de **48a** en diferentes condiciones.

Al reducir la cantidad de catalizador a 3% y manteniendo en agitación la reacción por 1.5 h (Esquema 19) se obtuvo una mezcla de productos (**86** y **102**), separados por cristalización fraccionada, además de recuperarse materia prima (~20%). Primero cristalizó **86** (65%) y de las aguas madres se separaron cristales de color amarillo que correspondieron al compuesto **102** producto de la hidrogenación de sólo uno de los dobles enlaces. La desacetilación de **102** con NaOH al 10% permitió obtener el producto dihidrogenado de la curcumina **38** con 10% de rendimiento.



Esquema 19.

El compuesto **102** se ha aislado de fuentes naturales en muy pequeña cantidad y por reacciones semisintéticas de hidrogenación catalítica de la curcumina. Aunque ya se conocen datos espectroscópicos de IR<sup>61</sup> y RMN<sup>62</sup> de **38**, no se encontró información acerca de su estructura cristalina ni estudios de su actividad biológica. La estructura cristalina de **38** (Fig. 20) presenta dos planos, uno de ellos lo conforma el fragmento de C11-C6 y el otro plano está formado por el fragmento que incluye a C7 y el anillo aromático vecino.



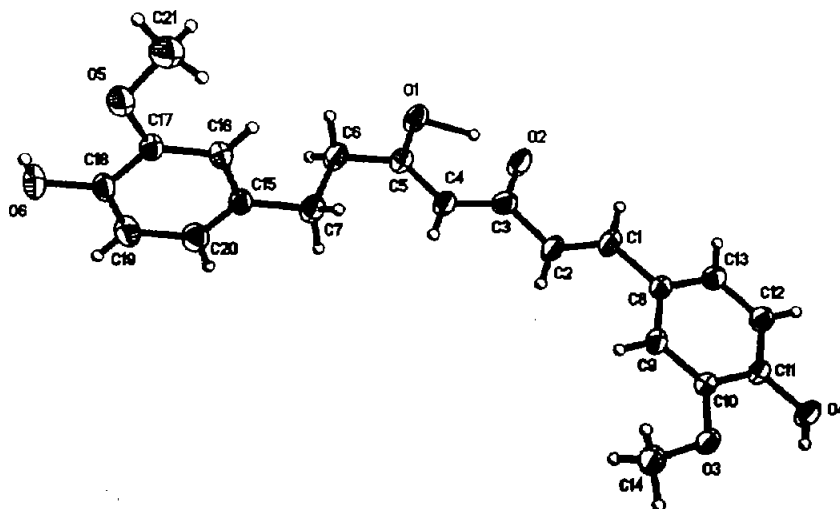
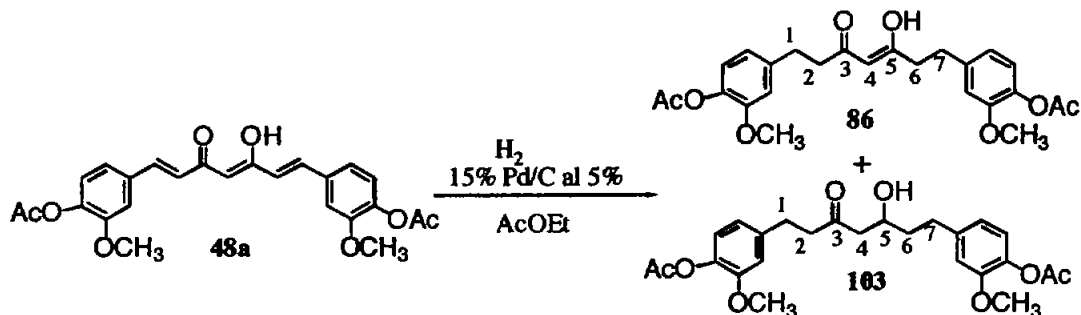


Figura 20. Representación ORTEP del compuesto 38.

Cuando la hidrogenación catalítica se llevó a cabo con 15% de catalizador durante 24 h, se obtuvo una mezcla de los productos tetrahidrogenado **86** y hexahidrogenado **103** con 40% de rendimiento cada uno (Esquema 20).

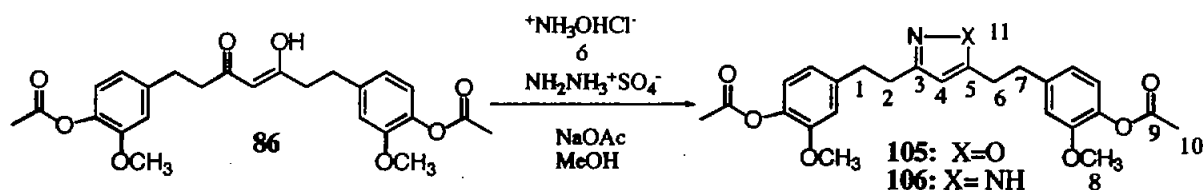


Esquema 20.

El compuesto **103** resultó ser un líquido incoloro, con un ión molecular de  $m/z$  458 en EM. El espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **103** (Espectro 14), muestra una señal múltiple correspondiente a los metilenos H-1, H-2, H-6 y H-7. A su vez, el metileno H-4 se observa como una señal múltiple en 1.72 ppm, mientras que el metino H-5 como otra señal múltiple en 4.05 ppm.

### 3.5.2. 3,5-Bis[β(4-acetoxi-3-metoxifenil)etil]isoxazol (105) y 3,5-Bis[β(4-acetoxi-3-metoxifenil)etil]pirazol (106).

El sistema β-dicarbonílico presente en **86** fue objeto de reacciones de condensación con una variedad de moléculas binucleofílicas para obtener diferentes sistemas heterocíclicos. En primer lugar se llevaron a cabo reacciones para la síntesis de azoles, siguiendo la metodología propuesta por Manning y Coleman.<sup>4</sup> Así, la reacción de **86** con clorhidrato de hidroxilamina o con sulfato de hidrazina, acetato de sodio como base y metanol como disolvente dió como productos el isoxazol y pirazol correspondientes en 80 y 70% de rendimiento respectivamente (Esquema 21).



Esquema 21.

El 3,5-bis-[β-(4-acetoxi-3-metoxifenil)etil]isoxazol **105** se obtuvo como un sólido ligeramente amarillo con un p.f. de 80-82 °C. En EM muestra el ión molecular en  $m/z$  453, además de los fragmentos característicos en  $m/z$  411[M-42]<sup>+</sup>, 381[M-72]<sup>+</sup>, 369[M-84]<sup>+</sup>, 137 y 43. En el espectro de IR se observaron las bandas: 1759 (C=O), 1602, 1511 (C=C), 1368, 1284 (C-N) y 1199  $\text{cm}^{-1}$  (C-O).

El espectro de RMN <sup>1</sup>H de **105** (Espectro 15) muestra una señal simple en 2.94 ppm debida a los metilenos de tipo benzílico y un doble de triples en 2.99 ppm con  $J = 4.5$  asignada a los metilenos α al heterociclo. El hidrógeno del isoxazol se observa en 5.73 ppm y este desplazamiento a mayores frecuencias comparado con el mismo hidrógeno en **86** es una consecuencia del carácter aromático del heterociclo. Puesto que **105** no es simétrico, es natural que algunas señales tanto en los espectros de RMN<sup>1</sup>H como <sup>13</sup>C no sean magnéticamente equivalentes.

La formación de cristales en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hex}$  permitió analizar el compuesto **105** por difracción de rayos X. La Figura 21 muestra la representación ORTEP de ella. Esta molécula se encuentra alargada y se observan tres planos, dos de ellos paralelos y son los planos que

corresponde al heterociclo C2-C5 y a uno de los fenilos (C1-C17), mientras que el otro fenilo se encuentra perpendicular a estos dos planos. La molécula es muy flexible debido al libre giro de los metilenos y por ello el programa presenta un desorden señalado con líneas punteadas.

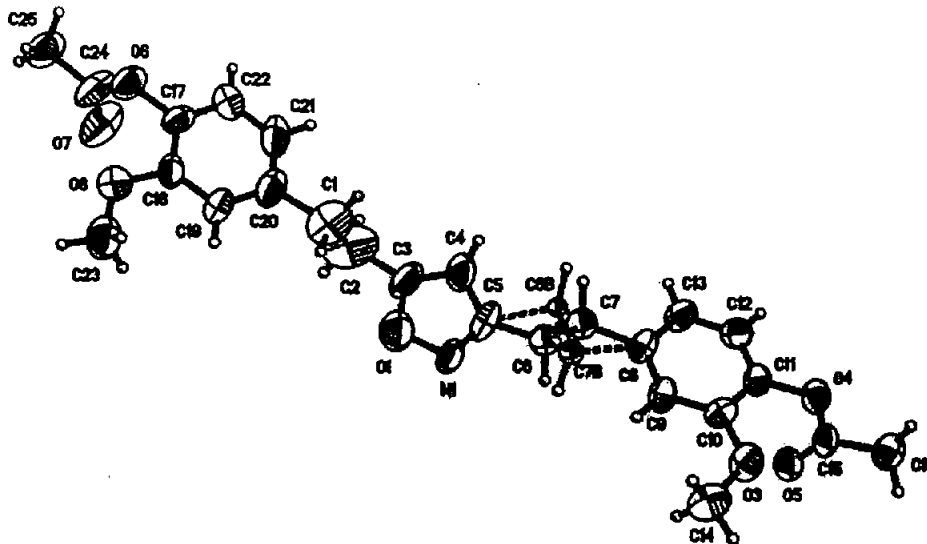


Figura 21. Representación ORTEP de 105.

El pirazol **106** es un sólido blanco de p. f. 77-79°C, con un peso molecular de  $m/z$  452. El espectro de IR presentó bandas en: 3360 (N-H), 1761 (C=O), 1602 y 1510 (C=C), 1368 y 1281 (C-N) y 1197  $\text{cm}^{-1}$  (C-O).

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **106** (Espectro 16) es un promedio de estructuras simétricas. Los cuatro metilenos producen una señal simple en 2.92 ppm, mientras que el CH del pirazol se observó como una señal simple en 5.86 ppm. La señal del N-H en 7.26 ppm es una señal simple ancha y que desaparece al agregar  $\text{D}_2\text{O}$ . También fue posible obtener cristales del compuesto **106** y analizarlos por difracción de rayos X (Fig. 22). La estructura cristalina muestra tres planos, cada fenilo está contenido en un plano y en el tercer plano se encuentra el heterociclo.

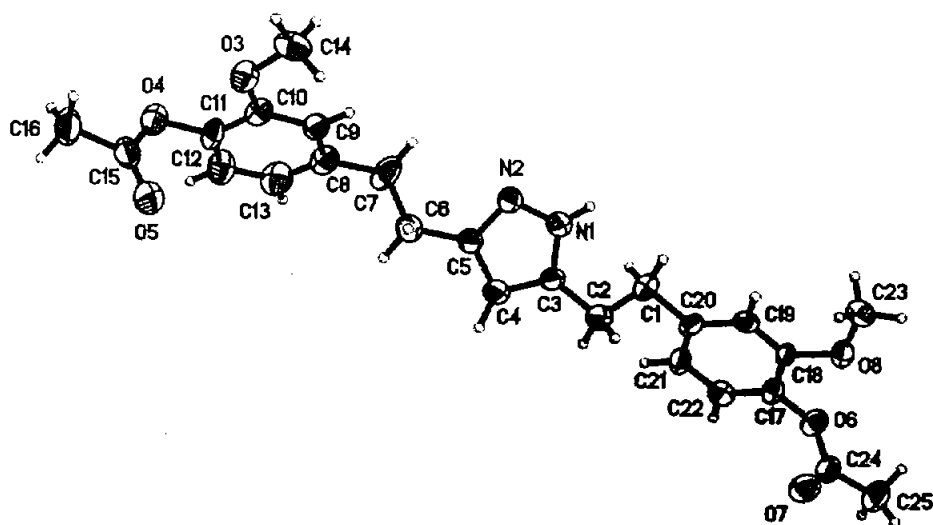
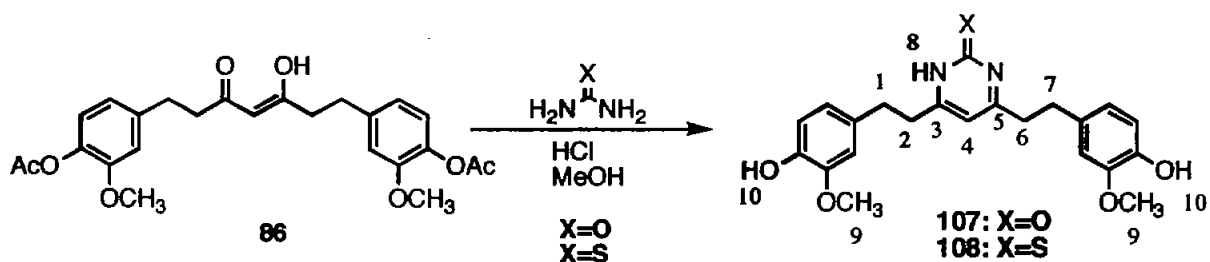


Figura 22. Representación ORTEP de 106.

### 3.5.3. 4,6-Bis[ $\beta$ -(4-hidroxi-3-metoxifenil)etil]pirimidin-2-ol (107) y 4,6-Bis[ $\beta$ -(4-hidroxi-3-metoxifenil)etil]pirimidin-2-tiona (108).

Los heterociclos 4,6-bis[ $\beta$ -(4-hidroxi-3-metoxifenil)etil]pirimidin-2-ol (107) y 4,6-bis[ $\beta$ -(4-hidroxi-3-metoxifenil)etil]pirimidin-2-tiona (108), se obtuvieron de la reacción de 86 con urea y tiourea con 56% y 53% de rendimiento respectivamente, siguiendo la metodología de Hauser y Manyik<sup>8</sup> (Esquema 22). Es importante hacer notar que en estos casos ocurrió simultáneamente la desacetilación de los productos, debido a las condiciones ácidas empleadas.



Esquema 22.

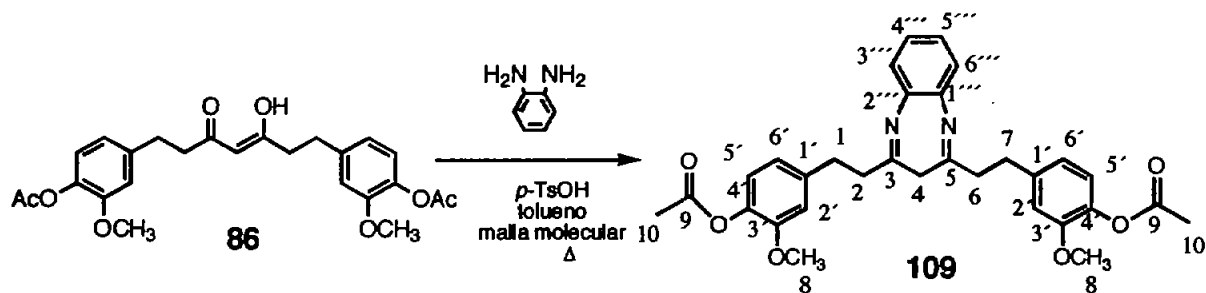
En el espectro IR de 107 se observaron bandas en: 3377 (N-H), 3240 (O-H), 1741 (C=O), 1618 (C=N) y 1276  $\text{cm}^{-1}$  (C-O). El espectro de RMN  $^1\text{H}$  para 107 (Espectro 17) muestra una

señal múltiple entre 2.82-3.02 ppm para los sistemas AA'BB' de los metilenos. El CH pirimidínico se observó en 6.83 ppm, desplazamiento químico que es indicativo del carácter aromático del anillo heterocíclico. Las tres señales simples en 7.18, 7.35 y 7.52 ppm, corresponden a los tres grupos hidroxilo presentes en la molécula. Finalmente, en 8.79 ppm se observó una pequeña señal ancha debida al NH lo que indica el equilibrio pirimidinona-pirimidinol. Estas cuatro señales desaparecen al agregar D<sub>2</sub>O.

Para **108**, en el espectro de IR se observaron las bandas a 3441 (N-H), 1599 (C=S) y 1274 cm<sup>-1</sup> (C-O). En su espectro de RMN <sup>1</sup>H (Espectro 18), se observa una señal múltiple entre 2.48-2.75 ppm para los sistemas AA'BB' de los cuatro metilenos. La señal del CH pirimidínico se observó como una señal simple en 5.73 ppm y este desplazamiento químico a mayor frecuencia con respecto al mismo CH para **107** nos indica que en **108** el anillo heterocíclico no muestra carácter aromático. En 8.66 y 8.67 ppm, se observan señales simples asignadas a los hidrógenos de los fenoles y al N-H respectivamente. Aunque **107** y **108** se obtuvieron como sólidos, no fue posible obtener cristales adecuados para su estudio por difracción de rayos X.

#### 3.5.4. 2,4-Bis[β-(4-acetoxi-3-metoxifenil)etil]-3H-benzo[b][1,4]diazepina (**109**).

Para la obtención de **109** se condensó **86** con *o*-fénilendiamina empleando *p*-TsOH como catalizador y un agente deshidratante (malla molecular, 4Å) a la temperatura de reflujo del tolueno (Esquema 23). Estas condiciones de reacción son una modificación a la metodología de Egg *et al.*<sup>80</sup>



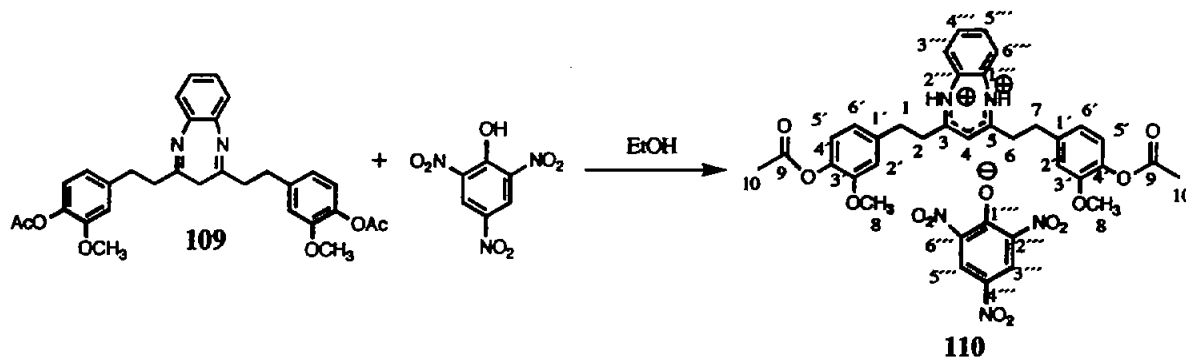
Esquema 23.

El producto **109** se obtuvo como un aceite de color café claro inestable, que descompone en presencia de aire y luz. En el EM usando la técnica FAB<sup>+</sup> se observa en *m/z* 529 el ión

$[M+H]^+$ , y en el espectro de IR se observaron las bandas en 3361 (N-H), 1759 (C=O), 1599 y 1507 (C=C) y  $1195\text{cm}^{-1}$  (C-O).

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Espectro 19) la característica más importante es que no se observa el CH heterocíclico típico como sucedió en los compuestos **105-108**, pero sí se observa una pequeña señal en 2.79 ppm que se traslapa con el triplete de uno de los metilenos. Esta señal no desaparece al agregar  $\text{D}_2\text{O}$  y debe corresponder al metileno doblemente alílico en la estructura de diimina más estable **109**. El valor del desplazamiento químico para este metileno es muy parecido al mostrado por **98** (Espectro 8), la benzodiazepina de la 2,4-pentanodiona (2.81 ppm, la cual no desaparece al agregar  $\text{D}_2\text{O}$ ). En el experimento DEPT la señal de ese metileno se observa a 43.34 ppm.

Para tener un compuesto más estable, se preparó por la metodología de Schmidt *et al.*<sup>81</sup> (ácido pícrico en EtOH a ta) el picrato de **109** en 90% de rendimiento (Esquema 24).



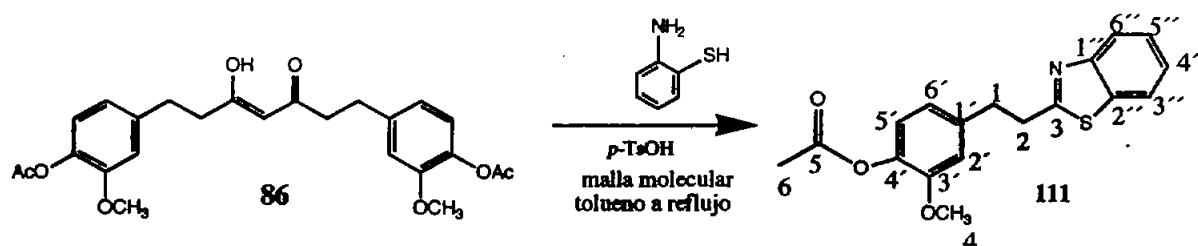
Esquema 24.

El picrato **110** es un sólido de color amarillo. La formación de cristales fue posible en EtOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , pero su análisis por difracción de rayos X está pendiente. El ión molecular en  $m/z$  528 y las señales en RMN  $^1\text{H}$  (Espectro 20) confirman su formación.

### 3.5.5. 2-(2-(4-Acetoxy-3-metoxifenil)etil)benzotiazol (**111**).

La condensación de **86** con 2-aminotiofenol se realizó bajo las mismas condiciones de reacción empleadas para preparar **109**, obteniéndose **111** como un sólido de color ligeramente

amarillo con 67% de rendimiento (Esquema 25). El ión molecular observado en el EM fue de  $m/z$  327, lo cual indica que una parte de 86 se fragmentó durante la condensación. Éste comportamiento fue similar al observado para la 2,4-pentanodiona en la misma reacción (pág. 44-46). El espectro de IR de 111 muestra bandas en 1755 (C=O) y 1602  $\text{cm}^{-1}$  (C=N).



Esquema 25.

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  de 111 (Espectro 21) nos indica que los cuatro hidrógenos de los metilenos H-1 y H-2 no son equivalentes presentándose como señales dobles en 3.19 ( $J = 10.2$  Hz), 3.21 ( $J = 8.7$  Hz), 3.41 ( $J = 9.0$  Hz) y 3.44 ( $J = 10.2, 0.9$  Hz). Las señales de los hidrógenos del benzotiazol se encuentran desplazadas a frecuencias altas en 7.36-7.99 ppm. La estructura cristalina de 111 se determinó por difracción de rayos X y la representación ORTEP de 111 se presenta en la Figura 23. En esta representación pueden observarse dos planos unidos por la cadena de C10 y C11 y se confirma la pérdida de un fragmento de 86.

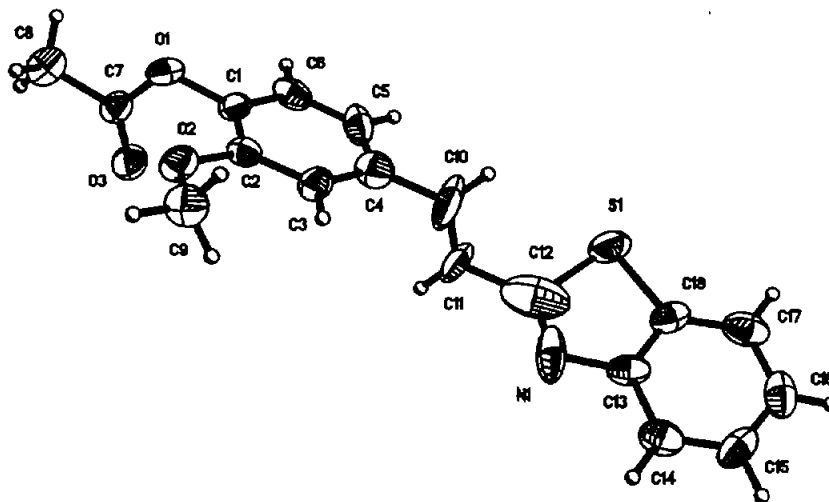
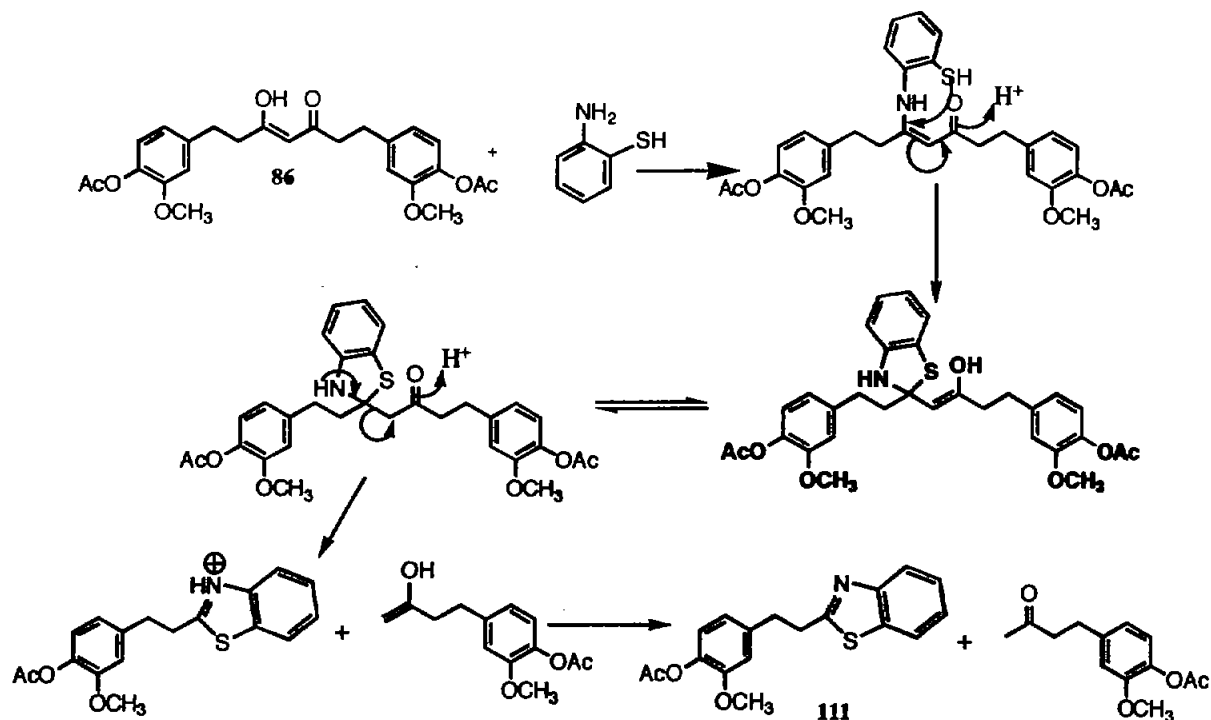


Figura 23. Representación ORTEP del compuesto 111.

El mecanismo propuesto para la formación de **111** en la reacción de **86** con 2-aminotiofenol se presenta en el Esquema 26.

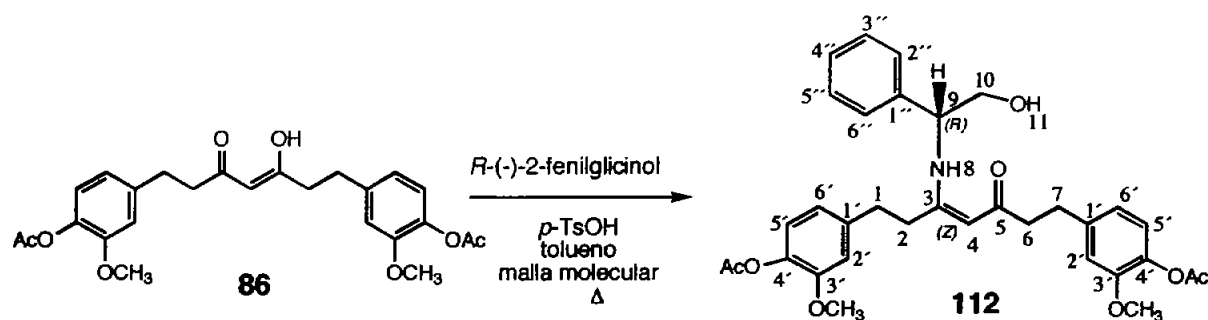


Esquema 26. Mecanismo propuesto para la formación de **111**.

### 3.5.6 1,7-Bis(4-acetoxi-3-metoxifenil)-5-(2-hidroxi-1-feniletilamino)-4-hepten-3-ona (**112**).

La formación de enaminonas de la β-dicetona **86** análogas a las sintetizadas con la 2,4-pentanodiona según la metodología indicada en las páginas 26-32 no resultó exitosa recuperándose los reactantes inalterados. Por lo tanto, fue necesario buscar nuevas condiciones de reacción, encontrándose que la enaminona **112** se pudo preparar empleando una modificación a la metodología de Meyers *et al.*<sup>82</sup> (Esquema 27).





Aunque el rendimiento del crudo de la reacción fue cuantitativo, al purificar por cromatografía en columna de gel de sílice sólo se recuperó un 30% de producto puro aislado como un sólido cristalino de color crema con p.f. de 43-45 °C. Durante la cromatografía también se aislaron cantidades sustanciales de **86** lo que significa que parte de **112** fue hidrolizado en la columna de sílice para regresar a los reactantes iniciales. Aunque indudablemente la naturaleza ácida de la sílice debe estar catalizando esta hidrólisis, es importante señalar que **112** es inestable por sí mismo transformándose lentamente con el tiempo al sistema  $\beta$ -dicarbonílico de partida. No obstante su inestabilidad, fue posible caracterizar a **112** por datos espectroscópicos. En el EM, el ión molecular se observó en  $m/z$  575, que está de acuerdo con el peso molecular esperado para **112**. En el espectro de IR se observaron bandas en: 3415 (N-H), 1742 (C=O), 1601 y 1515 (C=C) y 1233  $\text{cm}^{-1}$  (C-O). Además se observó rotación óptica  $[\alpha] = +135.0$  ( $c$  1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para **112**, indicando que conserva el centro estereogénico en la molécula.

Los espectros de RMN 1D y 2D para **112** permitieron la asignación de las señales tanto de hidrógeno como de carbono. La señal del NH que es típica de las enaminonas Z se observó como un doble en 11.62 ppm con  $J = 8.55$  Hz (Espectro 22). Con respecto a las señales de los cuatro metilenos, como algunas de ellas se encontraron muy juntas, fue necesario emplear experimentos bidimensionales para poder asegurar que las asignaciones fueran correctas. Algunas señales como las del hidrógeno del centro quiral se ensanchan debido al mismo efecto observado para los heterociclos derivados de la 2,4-pentanodiona. No fue posible obtener cristales adecuados de **112** para su análisis por difracción de rayos X, por lo que no se cuenta con sus datos cristalográficos.

Las reacciones de condensación de **86** con **92** y **93** también se llevaron a cabo empleando las condiciones de reacción usadas para la obtención de **112**. Aunque el seguimiento de la reacción por TLC indica que sí hay reacción, esta es muy lenta pues después de 72 h permanece la mayor parte de la  $\beta$ -dicetona sin reaccionar y se observa la presencia de productos de descomposición. La purificación de las mezclas de reacción se realizó por cromatografía en columna de gel de sílice, empleando Hex: EtOAc (50:50) como eluyente, obteniéndose en ambos casos aceites de color amarillo claro con 5% de rendimiento. Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de los crudos de reacción mostraron la señal para el N-H de la enamina en *ca.* 11 ppm y la del hidrógeno vinílico en *ca.* 5 ppm. Aunque las evidencias experimentales indicaron que se forman las enaminas correspondientes en la condensación de **86** con **92** y **93**, los productos resultantes fueron poco estables y obtenidos con bajo rendimiento por lo que se suspendió esta investigación. Probablemente los ésteres de los aminoácidos empleados son inestables en las condiciones de reacción vigorosas empleadas, lo que resulta en la formación de muchos subproductos.

También se intentó la reacción de condensación de **86** con el éster metílico de feniletilamina en presencia de  $\text{BF}_3(\text{Et}_2\text{O})$  con la intención de obtener directamente la sal de oxazepinio. Después de agitar a *ta* por 4 h se formó un producto nuevo detectado por TLC el cual se aisló obteniéndose un sólido de color amarillo con 60% de rendimiento. El producto se identificó como el complejo de boro **104** derivado de **86**. El análisis por difracción de rayos X permitió determinar la estructura cristalina de **104** (Figura 24), como una molécula simétrica atribuyéndose su estabilidad a la formación de un anillo de seis miembros que se forma con el boro. La geometría del boro en este complejo es de un tetraedro. Las señales en RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  indican que la molécula es muy simétrica por lo que el número de señales se ve disminuido y las señales de C-3 y C-5 tienen el mismo desplazamiento químico y se observaron a frecuencias altas en comparación con las señales de **86** y (Espectro 23).

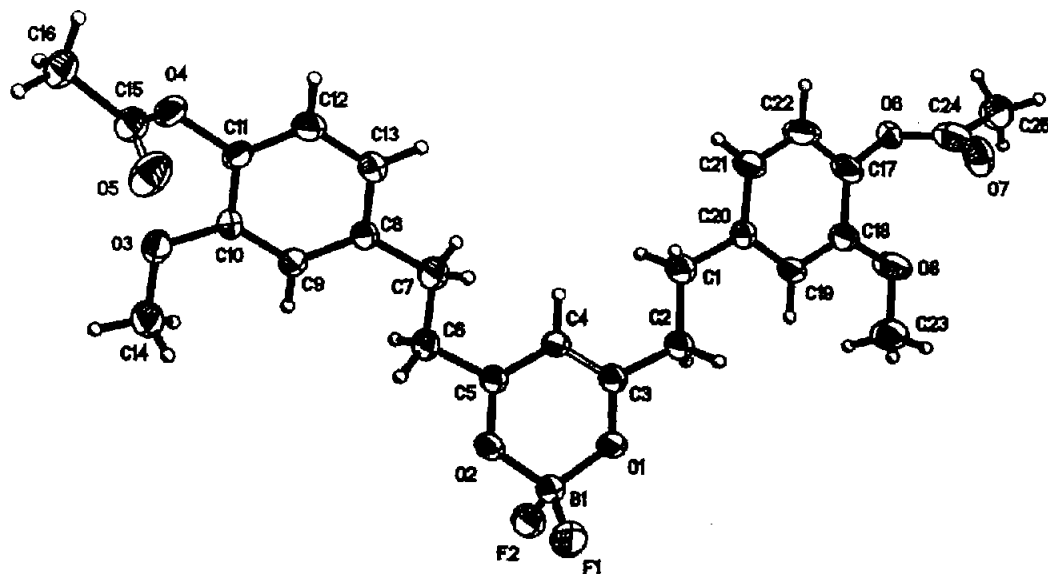


Figura 24. Estructura cristalina de 104.

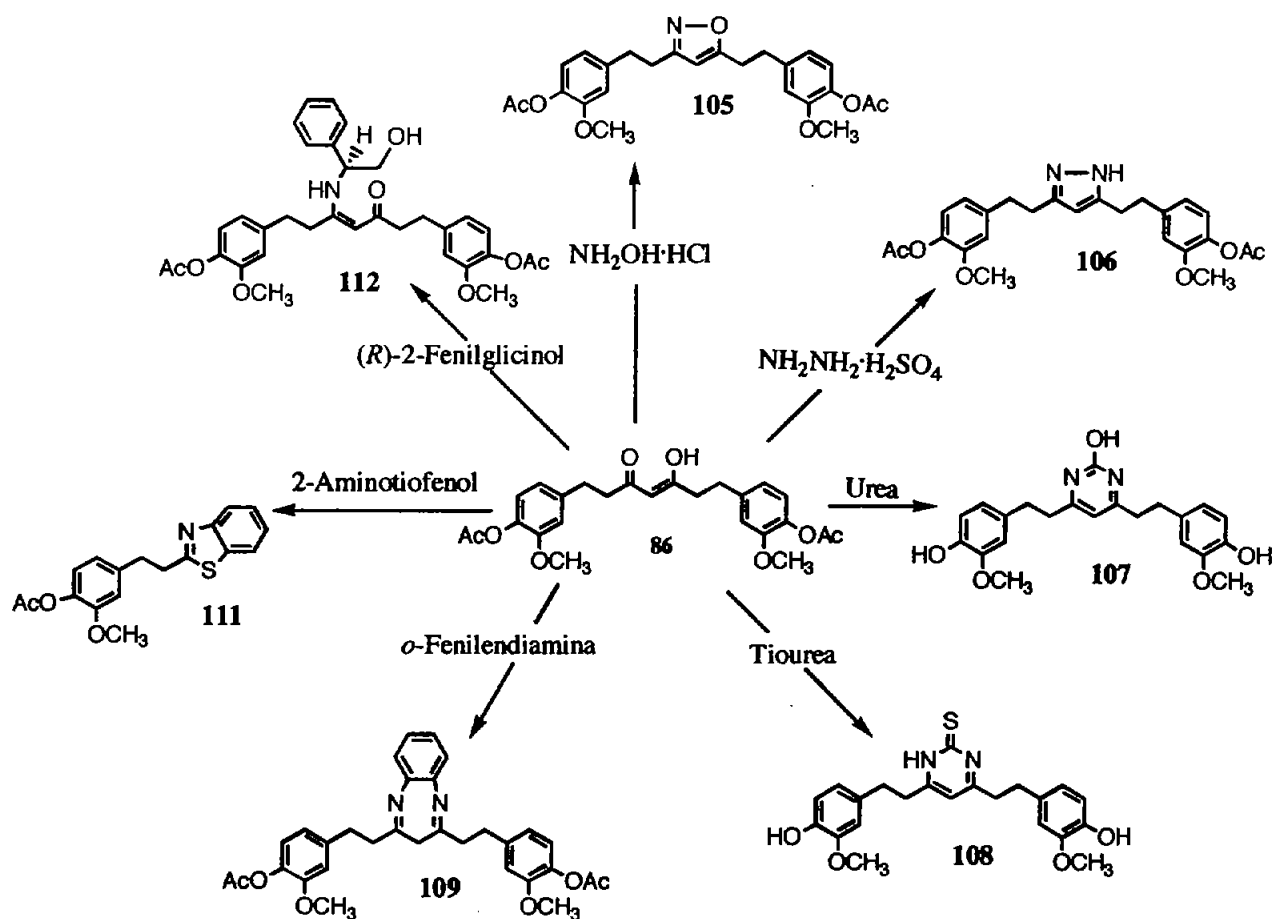
Por lo tanto, el empleo de  $\text{BF}_3(\text{Et}_2\text{O})$  como catalizador para llevar a cabo la condensación de 86 con moléculas nucleofílicas, no resultó adecuado. Por ello, en las reacciones anteriores donde se requirió la presencia de un ácido como catalizador se utilizó el *p*-TsOH.

#### 4. CONCLUSIONES

La exploración de la reactividad de las  $\beta$ -dicetonas la 2,4-pentanodiona y **86** (un derivado de la curcumina) con moléculas (mono o bi-) nucleofílicas permitió obtener los siguientes conocimientos:

1. El empleo de moléculas nucleofílicas quirales, como los derivados de  $\alpha$ -aminoácidos sobre la 2,4-pentanodiona, fue apropiado para la síntesis de algunos heterociclos que conservan el centro quiral en rendimientos superiores a 80% en promedio.
2. La protección de los grupos fenólicos y la reducción de los dobles enlaces conjugados de la curcumina permitió obtener un sistema  $\beta$ -dicarbonílico útil en principio para la formación de derivados heterocíclicos. Sin embargo, la reactividad de este sustrato hacía los mismos nucleófilos fue sustancialmente menor a la observada para la 2,4-pentanodiona, lo que se puede atribuir a efectos estéricos principalmente.
3. Las reacciones de condensación de la 2,4-pentanodiona con moléculas binucleofílicas quirales *v. gr.* la (*R*)-(-)-2-fenilglicina (**87**), el ácido (2*S*,3*R*)-(-)-2-amino-3-hidroxi-butírico (L-treonina) (**88**), el ácido (*R*)-(-)-2-amino-3-mercaptopropiónico (L-cisteína) (**89**), y el (*R*)-(-)-2-fenilglicinol (**90**) dieron como resultado la obtención de nuevas enamionas con configuración *Z* como único producto, bajo condiciones muy suaves de reacción.
4. La ciclación de **88**, **89** y **90** con  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  generó en condiciones de reacción suaves y con rendimientos prácticamente cuantitativos, los correspondientes heterociclos como sus trifluoroboratos de oxazepinio **91** y **93**, y de tiazepinio **92**. Estas sales resultaron cristalinas lo que permitió obtener cristales adecuados para su análisis por difracción de rayos X.
5. Las reacciones de condensación de **86** con moléculas nucleofílicas pequeñas como el clorhidrato de hidroxilamina, el sulfato de hidrazina, la urea y la tiourea tendientes a la formación de los derivados azólicos y pirimidínicos correspondientes, requirieron para su formación de condiciones de reflujo en MeOH o EtOH, lográndose rendimientos moderados de 50-60%.

6. La condensación de **86** con derivados 1,2-disustituídos del benceno como la *o*-fenilendiamina y el 2-aminotiofenol permitió la formación de la benzodiazepina y el benzotiazol correspondientes, en condiciones de reflujo en EtOH o tolueno, aunque se requirieron tiempos de reacción superiores a las 24 h.
7. La reacción de una molécula binucleofílica quiral, como el (*R*)-(-)-2-fenilglicinol con **86**, sólo fue posible bajo condiciones de reflujo de tolueno, en presencia de un agente deshidratante (malla molecular, 4Å) y con tiempos de reacción prolongados. Sin embargo, la enaminona obtenida resultó poco estable.
8. La formación de las enaminonas previstas mediante la condensación de **86** con **92** y **93** debido a su inestabilidad y bajo rendimiento obtenido. Sin embargo, el análisis espectroscópico de los crudos de reacción, nos dieron indicio que al menos parcialmente sí se forman.
9. A partir de la  $\beta$ -dicetona de la diacetiltetrahidrocurcumina (**86**) se obtuvieron nuevos derivados heterocíclicos y solamente una enaminona quiral lo cual se ilustra en el Esquema 28.



Esquema 28. Resumen de los compuestos derivados de 86.

10. Los análisis cristalográficos de rayos X de los compuestos descritos en la presente tesis y que se detallan en las publicaciones derivadas de esta investigación, representan una contribución importante dada la actualidad y relevancia que tiene en este momento la investigación sobre la curcumina y sus derivados naturales. Su utilidad está íntimamente relacionada con las investigaciones que se realizan sobre sus notorias actividades farmacológicas en torno a los posibles receptores en sistemas biológicos y a cálculos teóricos de estructura-actividad.
11. De igual importancia puede considerarse como exitosa la obtención de los heterociclos quirales de la 2,4 pentanodiona, ya que abre un nuevo campo para la síntesis futura de heterociclos a partir de nuevos mono y binucleófilos quirales y no quirales.

### **Acciones propuestas para investigación futura.**

La presente tesis ha generado una serie de nuevos derivados, tanto de la 2,4-pentanodiona como de la curcumina, que pudieron ser caracterizados satisfactoriamente. Estos resultados permiten visualizar entonces nuevas acciones de síntesis y semisíntesis con ambos sistemas  $\beta$ -dicarbonílicos como por ejemplo :

1. La preparación de nuevos derivados de la 2,4-pentanodiona empleando otros nucleófilos.
2. La regeneración de los dobles enlaces en los derivados heterocíclicos obtenidos de la curcumina, empleando oxidantes suaves.
3. Explorar la reducción selectiva de uno de los dobles enlaces conjugados a fin de diferenciar la reactividad de los carbonilos para reacciones más selectivas.
4. Explorar la síntesis de los derivados cíclicos de los dioles 1, 3 obtenidos de la reducción de ambos grupos carbonilo en la molécula de la curcumina.
5. Llevar a cabo estudios de actividad biológica de todos los productos obtenidos mediante la colaboración académica con grupos especializados y así poder contribuir al conocimiento de la relación estructura-actividad de estos nuevos compuestos.

## 5. SECCIÓN EXPERIMENTAL

### GENERALIDADES

La 2,4-pentanodiona y la curcumina utilizadas se obtuvieron de fuentes comerciales y se emplearon previa purificación. La malla molecular empleada es de 4Å (Aldrich).

La purificación de los productos se llevó a cabo por cromatografía en columna, empleando columnas empacadas con gel de sílice de mallas 70-230 de Merck.

Los nombres IUPAC de los compuestos fueron generados por el programa ChemDraw Ultra (Cambridge Soft Corp.) y para los derivados heterocíclicos se siguieron las reglas de nomenclatura convencionales.

Los puntos de fusión se determinaron con un aparato Fisher-Jones y no fueron corregidos.

Los espectros de IR se realizaron en un equipo Nicolet FT-55X o Perkin Elmer 283-B en soporte de KBr o en disolución en CHCl<sub>3</sub>.

Las rotaciones ópticas fueron medidas en un polarímetro JASCO modelo DIP360, con una lámpara de sodio de 589 nm. Las mediciones se realizaron a 20 °C y la concentración de la muestra (*c*) se da en g/100 cm<sup>3</sup>. Las unidades para las rotaciones específicas se dan en 10<sup>-1</sup> deg cm<sup>2</sup> g<sup>-1</sup>.

Los EM fueron obtenidos en un espectrómetro de masas JEOL modelo JMS-AX505HA, empleando como técnicas de ionización el impacto electrónico a 70 eV o el FAB<sup>+</sup> empleando matriz de disolvente orgánico (alcohol *m*-nitrobenfílico).

Los espectros de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de 1D y 2D se realizaron en equipos Varian Gemini de 200 MHz, Bruker Avance de 300 MHz y Unity Varian de 300 MHz y 500 MHz; empleando TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento (*J*) en Hz. La multiplicidad de las señales en RMN <sup>1</sup>H, se indica con las siguientes abreviaturas: s=simple, d=doble, t=triple, q=cuadruple, m=múltiple, br=ancha, AB=sistema AB, ABX= sistema ABX.

Los análisis de difracción de rayos X se realizaron con un difractómetro automático Nicolet P3F, empleando radiación monocromática de cobre y cristal de grafito.



**Procedimiento general para la síntesis de las enaminonas.**

En un matraz redondo provisto con agitación magnética, se adicionan 1.95 mmol de 2,4-pentanodiona, 1.95 mmol de la amina correspondiente y 1.95 mmol de trietilamina (excepto para el fenilglicinol), disueltos en 20 mL de diclorometano. La disolución se agita a temperatura ambiente durante 60-72 h, el disolvente se evapora a presión reducida en el rotavapor y al residuo se le adiciona éter etílico, obteniendo un precipitado ( $\text{HNEt}_3\text{Cl}$ ). El sólido se filtra y el filtrado se evapora a presión reducida obteniéndose un sólido cristalino que se purifica por recristalización de  $\text{Et}_2\text{O}/\text{Hex}$ . Los compuestos **91-94** fueron obtenidos siguiendo esta metodología.

***Éster metílico del ácido (R)-(1-Metil-3-oxo-1-butenilamino)fenil acético (91):***

Rendimiento: 80%;  $R_f$  0.86 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 90:10); p.f.= 99-100°C;  $[\alpha]_D^{20} +377.5$  (c 0.08,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); IR en  $\text{CHCl}_3$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1293, 1569, 1613, 1747, 3605; EM (IE, 70 eV) m/z: 247  $\text{M}^+$  (29), 232  $[\text{M}-15]^+$  (2), 204  $[\text{M}-43]^+$  (4), 188  $[\text{M}-59]^+$  (100), 146  $[\text{M}-101]^+$  (19), 131 (8), 84 (4), 43 (9); RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.80 (s, 3H, H-5), 2.05 (s, 3H, H-1), 3.73 (s, 3H, H-9), 5.07 (s, 1H, H-3), 5.22 (d,  $J = 7.5$ , 1H, H-7), 7.28-7.4 (m, 5H, HAr), 11.63 (d,  $J = 7.55$ , 1H, H-6);  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 19.02 (C-5), 28.99(C-1), 52.92 (C-9), 60.30 (C-7), 97.18 (C-3), 126.86 (C-4'), 128.55 (C-3' y C5'), 129.07 (C-2' y C-6'), 136.88 (C-1'), 160.5 (C-4), 170.16 (C-8), 196.15 (C-2).

***Éster metílico del ácido (2S,3R)-3-hidroxi-2-(1-metil-3-oxo-1-butenilamino)butírico (92):***

Rendimiento: 50%.  $R_f$  0.24 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 90:10), p.f.= 80-81 °C,  $[\alpha]_D^{20} +65.0$  (c 0.1,  $\text{CHCl}_3$ ); UV (MeOH)  $\lambda$  max (log  $\epsilon$ ) 308 (1,49); IR, KBr ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3295,1727, 1608, 1546,1299 EM (IE, 70eV) m/z: 215  $\text{M}^+$  (35), 200  $[\text{M}-15]^+$  (12), 171  $[\text{M}-44]^+$  (100), 170  $[\text{M}-45]^+$  (31), 156  $[\text{M}-59]^+$  (99), 154  $[\text{M}-61]^+$  (33), 128  $[\text{M}-87]^+$  (59), 110 (66), 96 (41), 69 (22), 43 (81); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.28 (d,  $J = 6.3$ , 1H, H-9), 1.92 (s, 3H, H-5), 2.0 (s, 3H, H-1), 3.77 (s, 3H, H-10), 4.03 (dd,  $J = 9.0$ , 4.8, 1H, H-7), 4.2 (qd,  $J = 6.3$ , 4.8, 1H, H-8), 5.04 (s,

1H, H-3), 11.09 (d,  $J = 9.0$ , 1H, H-6);  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 19.15 (C-9), 19.59 (C-5), 28.74 (C-1), 52.59 (C-11), 62.2 (C-7), 68.22 (C-8), 96.84 (C-3), 162.22 (C-4), 170.86 (C-11), 195.76 (C-4).

***Éster metílico del ácido (R)-3-[2-metoxicarbonil-2-(1-metil-3-oxo-1-butenilamino)-etil-disulfanilo]-2-(1-metil-3-oxo-1-butenilamino)propiónico (93).***

Rendimiento: 70%;  $R_f$  0.34 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 90:10); p.f. = 119-120°C;  $[\alpha]_D^{20} -308.0$  (c 0.1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); EM (IE, 70 eV) m/z: 432  $\text{M}^+$  (1), 373  $[\text{M}-59]^+$  (6), 249  $[\text{M}-183]^+$  (24), 216  $[\text{M}/2]^+$  (100), 184  $[(\text{M}/2)-32]^+$  (44), 174  $[(\text{M}/2)-42]^+$  (36), 110  $[(\text{M}/2)-106]^+$  (17); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.94 (s, 3H, H-5), 2.02 (s, 3H, H-1), 2.98 (2d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H-8), 3.19 (dd,  $J = 14.1, 5.1$  Hz, 1H, H-8), 3.77 (s, 3H, H-10), 4.47 (ddd,  $J = 9.0, 8.1, 1.5$ , 1H, H-7), 5.06 (s, 1H, H-3), 11.02 (d,  $J = 9$  Hz, 1H, H-6);  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 19.08 (C-5), 29.05 (C-1), 41.04 (C-8), 52.83 (C-10), 55.06 (C-7), 97.31 (C-3), 161.06 (C-4), 170.44 (C-9), 192.39 (C-2).

***(R)-4-(2-Hidroxi-1-feniletilamino)-3-penten-2-ona (94):***

Rendimiento: 76%;  $R_f$  0.47 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 90:10); p.f. = 120-121 °C;  $[\alpha]_D^{20} +957.0$  (c 0.1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); IR, KBr ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1571, 1609, 3605; EM (IE, 70 eV) m/z: 219  $\text{M}^+$  (53), 188  $[\text{M}-31]^+$  (100), 170  $[\text{M}-49]^+$  (13), 146  $[\text{M}-42]^+$  (63); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.86 (s, 3H, H-1), 2.01 (s, 3H, H-5), 3.79 (dd,  $J = 14.7, 7.8, 4.5$  Hz, 2H, H-8), 3.86 (dd,  $J = 11.5, 4.5$  Hz, 2H, H-8), 4.72 (td,  $J = 7.8, 4.5$  Hz, 1H, H-7), 5.01 (s, 1H, H-3), 7.2-7.36 (m, 5H), 11.41 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H, H-6);  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 19.30 (C-5), 28.60 (C-1), 59.93 (C-7), 67.13 (C-8), 96.41 (C-3), 126.46 (C-3' y C-5'), 127.72 (C-2' y C6'), 128.86 (C-4'), 139.25 (C-1'), 163.67 (C-4), 195.44 (C-2).

### Síntesis general de los trifluoroboratos de [1,4]-oxazepinio y [1,4]-tiazepinio.

En un matraz redondo, se disolvieron 1.95 mmol de cualquiera de las enaminonas **92-94** en 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se enfría a  $0^\circ\text{C}$ . Se agrega 5.8 mmol de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  disuelto en 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se deja agitando a ta durante 24 h. El disolvente se removió a presión reducida en el rotavapor. El residuo se lavó con salmuera y se hacen extracciones con EtOAc o éter etílico. Los productos crudos se recrystalizaron de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hex}$ , obteniéndose los compuestos **95-97**.

#### *Trifluoroborato de éster metílico del ácido (2R, 3S)-2, 5, 7-trimetil-2, 3-dihidro-[1,4]-oxazepin-3-carboxílico (95):*

Rendimiento: 90%;  $R_f$  0.35 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 90:10); p.f.= 143-144  $^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{20}$  +335.0 ( $c$  0.08,  $\text{CHCl}_3$ ); UV (MeOH)  $\lambda$  max (log  $\epsilon$ ) 314 (0.488), 205 (0.42); IR KBr ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3487, 2826, 1753, 1643, 1559, 1519, 1063; EM (IE, 70 eV)  $m/z$ : 197  $\text{M}^+$  (68), 182  $[\text{M}-15]^+$  (12), 154  $[\text{M}-43]^+$  (100), 138  $[\text{M}-59]^+$  (89), 122  $[\text{M}-75]^+$  (70), 96 (40), 94 (25), 49 (24), 43 (82); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}_d_6$ ): 1.41 (d,  $J = 6.6$ , 3H, H-12), 2.24 (s, 3H, H-11), 2.57 (s, 3H, H-8), 3.81 (s, 3H, H-10), 4.93 (dd,  $J = 6.6, 4.2$ , 1H, H-3), 5.39 (qd,  $J = 6.6, 3.9$ , 1H, H-2), 5.69 (d,  $J = 1.8$ , 1H, H-6), 10.19 (br s, 1H, H-4);  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}_d_6$ ): 14.96 (C-12), 24.91 (C-11), 25.11 (C-8), 53.76 (C-10), 64.05 (C-3), 78.14 (C-2), 98.91 (C-6), 164.35 (C-9), 176.77 (C-7), 179.19 (C-5).

#### *Trifluoroborato del ácido (3R)-5,7-dimetil-2,3-dihidro[1,4]tiazepin-3-carboxílico (96):*

Rendimiento: 95%;  $R_f$  0.44 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 90:10); p.f.= 122-123  $^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{20}$  +130.8 ( $c$  0.12,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); UV (MeOH)  $\lambda$  max (log  $\epsilon$ ) 311 (1.690), 206 (0.859); IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3313, 3253, 2715, 1753, 1646, 1549, 1241, 1077; EM (IE, 70 eV)  $m/z$ : 199  $\text{M}^+$  (38), 184  $[\text{M}-15]^+$  (2), 140  $[\text{M}-59]^+$  (100), 113  $[\text{M}-86]^+$  (40), 99  $[\text{M}-100]^+$  (14); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}_d_6$ ): 2.39 (d,  $J = 0.6$ , 3H, H-11), 2.61 (s, 3H, H-8), 3.5 (dd,  $J = 15.0, 1.2$  Hz, 1H, H-2), 3.75 (dd,  $J = 15.0, 6.6$ , 1H, H-2), 5.40 (t,  $J = 6.0$ , 1H, H-3), 6.33 (s, 1H, H-6), 11.38 (br s, 1H, H-4);  $^{13}\text{C}$

(75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ +  $\text{DMSO-d}_6$ ): 27.2 (C-11), 27.52 (C-8), 33.93 (C-2), 53.5 (C-10), 61.56 (C-3), 116.55 (C-6), 165.25 (C-9), 174.8 (C-7), 175.36 (C-5).

**Trifluoroborato de (3R)-5,7-dimetil-3-fenil-2,3-dihidro-[1,4]-oxazepina (97):**

Rendimiento: 98%;  $R_f$  0.4 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 90:10); p.f.= 144-145 °C,  $[\alpha]_D^{20} +185.8$  (c 0.12,  $\text{CHCl}_3$ ); UV (MeOH)  $\lambda$  max (log  $\epsilon$ ) 286 (1,75); IR, KBr ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3306, 1646, 1563, 1074; EM (IE, 70 eV) m/z: 201  $\text{M}^+$  (100), 186  $[\text{M}-15]^+$  (21), 158  $[\text{M}-43]^+$  (63), 118  $[\text{M}-83]^+$  (18), 97  $[\text{M}-104]^+$  (24), 96  $[\text{M}-105]^+$  (37); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.17 (s, 3H, H-9), 2.52 (s, 3H, H-8), 4.6 (d,  $J = 12.3$ , 1H, H-3), 4.81 (br s, 1H, H-2), 5.12 (br s, 1H, H-2), 5.59 (d,  $J = 1.5$ , 1H, H-6), 7.26 (br s, 1H, H-4'), 7.39 (br s, 2H, H-2', H-6'), 7.41 (br s, 2H, H-3', H-5'), 11.70 (br s, 1H, H-4);  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 23.45 (C-9), 24.63 (C-8), 63.11 (C-3), 74.89 (C-2), 98.05 (C-6), 126.36 (C-3', C-5'), 128.85 (C-4'), 128.99 (C-2', C-6'), 133.16 (C-1), 173.78 (C-7), 179.88 (C-5).

**2,4-Dimetil-3H-benzo[b][1,4]diazepina (98).**

En un matraz redondo se coloca 1 mL (9.75 mmol) de 2,4-pentanodiona con una cantidad catalítica de *p*-TsOH, se disuelve en 100 mL de tolueno anhidro y se adiciona 834 mg (11.17 mmol) de *o*-fenilendiamina disuelta en 10 mL de tolueno. La reacción se agita y se calienta a la temperatura de reflujo durante 24 h siguiendo el progreso de la reacción se confirma por TLC. El disolvente se evapora a presión reducida en el rotavapor y el residuo se purifica en una columna de gel de sílice usando una mezcla de hex: EtOAc (50:50) como eluyente. Rendimiento: 75%. p.f.= 128-130°C;  $R_f$  0.33 (EtOAc); IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2900, 1630, 1423, 776; EM (IE, 70 eV) m/z: 172  $\text{M}^+$  (100), 157  $[\text{M}-15]^+$  (14), 130  $[\text{M}-42]^+$ , 90 (8);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.35 (s, 6H, H-1, H-5), 2.83 (br s, 2H, H-3), 7.19-7.4 (m, 4H, AA'BB');  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 27.66 (C-1, C-5), 43.12 (C-3), 124.9 (C-3', C-6'), 127.50 (C-4', C-5'), 140.2 (C-1', C-2'), 157.73 (C-2, C-4).

***1-(2-Metil-2, 3-dihidro-2-benzotiazolil)-2-propanona (99).***

En un matraz redondo se disuelven 1 mL (9.75 mmol) de 2,4-pentanodiona y 1.22 g (9.75 mmol) de *o*-aminotiofenol en 100 mL de EtOH. La mezcla de reacción se agita a ta durante 4 h. El disolvente se reduce a la mitad por evaporación a presión reducida en el rotavapor y se enfría, formándose cristales de color café claro. Los cristales se filtran y se lavan con EtOH frío. Rendimiento: 85%.  $R_f=0.8$  (Hex: EtOAc); p.f. 83-85°C; IR en KBr ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3333, 2975, 1704; EM (IE, 70 eV)  $m/z$ : 207  $M^+$  (48), 192  $[M-15]^+$  (16), 150  $[M-57]^+$  (100), 43 (5);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}_d_6$ ): 1.60 (s, 3H, H-5), 2.11 (s, 3H, H-1), 3.17 (m, 2H, AB), 6.51 (ddd,  $J = 7.5, 1.0, 0.5, 1\text{H}$ , H-8), 6.52 (td,  $J = 7.5, 1.0, 1\text{H}$ , H-10), 6.79 (td,  $J = 7.5, 1.0, 1\text{H}$ , H-9), 6.93 (ddd,  $J = 7.5, 1.0, 0.5, 1\text{H}$ , H-11);  $^{13}\text{C}$  NMR (125.7 MHz,  $\text{DMSO}_d_6$ ): 29.44 (C-5), 30.77 (C-1), 55.81 (C-3), 74.25 (C-4), 108.78 (C-8), 118.20 (C-10), 121.06 (C-11), 124.88 (C-9), 125.24 (C-12), 145.94 (C-7), 206.03 (C-2).

***2-Metil-benzotiazol (100)***

1 mL (9.75 mmol) de 2,4-pentanodiona y una cantidad catalítica de *p*-TsOH se disuelven en 100 mL de EtOH, se le agrega 1.22 g (9.75 mmol) de *o*-aminotiofenol disuelto en 10 mL de EtOH y la mezcla se agita y se calienta a la temperatura de reflujo por 24 h. El disolvente se evapora a presión reducida en el rotavapor y el residuo se purifica por cromatografía en columna usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (90:10) como eluyente, para dar un aceite de color café obscuro. Rendimiento: 52%.  $R_f=0.89$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : MeOH); IR (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3250, 1521, 1216; EM (EI, 70 eV)  $m/z$ : 149  $M^+$  (100), 108  $[M-41]^+$  (23), 69  $[M-80]^+$  (19);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}_d_6$ ): 2.79 (s, 3H), 7.38 (ddd,  $J = 8.0, 7.5, 1.0, 1\text{H}$ ), 7.46 (ddd,  $J = 8.5, 7.0, 1.0, 1\text{H}$ ), 7.90 (d,  $J = 8.0, 1\text{H}$ ), 8.02 (ddd,  $J = 8.0, 1.5, 0.5, 1\text{H}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (125.7 MHz,  $\text{DMSO}_d_6$ ): 19.64 (C-1), 121.84 (C-5, C-8), 124.63 (C-7), 125.89 (C-6), 135.11(C-9), 152.89 (C-4), 166.79 (C-2).

**Clorhidrato de 2-Metil-benzotiazol (101).**

1 mL (9.75 mmol) de 2,4-pentanodiona y una cantidad catalítica de *p*-TsOH se disuelven en 100 mL de EtOH, se le agrega 1.22 g (9.75 mmol) de *o*-aminotiofenol disuelto en 10 mL de EtOH y la mezcla se agita y se calienta a la temperatura de reflujo durante 24 h. El disolvente se evapora a presión reducida en el rotavapor y el residuo se disuelve en un poco de acetona y se agrega HCl concentrado, formándose un sólido de color palo de rosa que se filtra y se lava con acetona fría. Rendimiento: 50%. p.f.= 123-125°C; IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>): 3250, 2920, 1521, 1216; EM (IE, 70 eV): 185 M<sup>+</sup> (1), 149[M-36]<sup>+</sup> (100), 108 [M-77]<sup>+</sup> (33), 69 [M-116]<sup>+</sup> (16); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>): 2.79 (s, 6H, H-1), 7.38 (td, *J* = 7.5, 1.0, 1H, H-7), 7.46 (td, *J* = 7.5, 1.0, 1H, H-6), 7.90 (dd, *J* = 7.5, 1.0, 1H, H-5), 8.03 (dd, *J* = 7.5, 1.0, 1H, H-8); <sup>13</sup>C NMR (125.7 MHz, DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>): 19.53 (C-1), 121.56 (C-5), 122.10 (C-8), 124.91 (C-7), 126.19 (C-6), 134.87 (C-9), 152.00 (C-4), 167.68 (C-2).

**1,7-Bis(4-acetoxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadien-3,5-diona (48a).**

En un matraz redondo provisto con agitación magnética, se disolvieron 5 g (13.58 mmol) de curcumina en 100 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se agregaron 3 mL (40.74 mmol) de piridina, junto con 40.74 mmol de anhídrido acético. La mezcla se agita y se calienta a la temperatura de reflujo durante 1 h. El disolvente se evapora a presión reducida en el rotavapor y se agregan 100 mL de MeOH, obteniéndose un precipitado amarillo que se filtra y se seca y recristaliza de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH. Rendimiento: 80%; R<sub>f</sub>=0.77 (Hex: EtOAc, 50:50); p.f.=156-158 °C; IR (cm<sup>-1</sup>) en KBr: 2939, 1763, 1595, 1508, 1297, 1124; EM (IE, 70 eV) m/z: 452 M<sup>+</sup> (56), 410 [M-42]<sup>+</sup> (48), 368[M-84]<sup>+</sup> (45), 350 [M-102]<sup>+</sup> (100), 190 (65), 177(71), 137(32), 89(6), 43(24); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.33 (s, 3H, H-10), 3.88 (s, 3H, H-8), 5.85 (s, 1H, H-4), 6.56 (d, *J* = 16.2, 2H, H-2, H-6), 7.06 (d, *J* = 8.1, 2H, H-6'), 7.12 (d, *J* = 1.5, 2H, H-2'), 7.16 (dd, *J* = 8.1, 1.8, 2H, H-5'), 7.62 (d, *J* = 16.2, 2H, H-1, H-7), 15.9 (br s, 1H, H-8); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 20.66 (C-10), 55.90 (C-8), 101.8 (C-4), 111.45 (C-2'), 121.04 (C-6'), 123.29 (C-5'), 124.24 (C-2, C-6), 133.96 (C-1'), 139.93 (C-1, C-7), 141.28 (C-4'), 151.40 (C-3'), 168.78 (C-9), 183.08 (C-3, C-5).

***1,7-Bis(4-acetoxi-3-metoxifenil)-3,5-heptanodiona (86).***

En un matraz para hidrogenación se agita bajo una atmósfera de hidrógeno una disolución de 5 g (11.06 mmol) de **48a** en 100 mL de EtOAc y 250 mg de catalizador de Pd/C al 5% durante 2 h a ta. El catalizador se removió por filtración a través de una capa de celita y el filtrado se evaporó a presión reducida en rotavapor. El producto precipita al agregar 100 mL de MeOH al residuo, se filtra y se recristaliza de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH. Rendimiento: 80%; R<sub>f</sub>= 0.48 (Hex: EtOAc, 50:50); p.f.= 68-70 °C; IR (cm<sup>-1</sup>) en KBr: 3506, 1761, 1601, 1510; EM (IE, 70 eV) m/z: 456 M<sup>+</sup> (6), 414 [M-42]<sup>+</sup> (69), 372[M-84]<sup>+</sup> (100), 137(90), 43(8); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.29 (s, 3H, H-10), 2.57 (t, J = 7.7, 4H, H-2, H-6), 2.87 (t, J = 7.4, 4H, H-1, H-7), 3.79 (s, 3H, H-8), 5.43 (s, 1H, H-4), 6.79 (dd, J = 8.1, 1.9, 2H, H-6', H-6''), 6.83 (d, J = 1.9, 2H, H-2', H-2''), 6.97 (d, J = 8.0, 2H, H-5'), 15.4 (br s, 1H, H-11); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 20.55 (C-10), 31.29 (C-1, C-7), 39.83 (C-2, C-6), 55.71 (C-8', C-8''), 99.70 (C-4), 112.49 (C-2'), 112.55 (C-2''), 120.23 (C-6', C-6''), 122.53 (C-5', C-5''), 137.98 (C-4'), 139.43 (C-1'), 150.79 (C-3'), 169.06 (C-9), 192.77 (C-3, C-5). Anal. Calcd para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>O<sub>8</sub>: C, 65.78; H, 6.18. Anal. Encontrado: C, 66.04; H, 6.23.

***5-Hidroxi-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-hepta-4,6-dien-3-ona (38).***

En un matraz para hidrogenación se coloca 6 g (13.27 mmol) de **48a** disuelto en 150 mL de EtOAc caliente, junto con 180 mg de catalizador de Pd/C al 5%. La mezcla de reacción se agita a ta bajo atmosfera de hidrógeno durante 1.5 h. Se filtra la mezcla a través de una capa de celita para eliminar el catalizador y al filtrado se le evapora el disolvente a presión reducida en rotavapor, el residuo se seca en la bomba de vacío por 2 h, formándose un sólido de color amarillo claro. La recristalización fraccionada de este sólido en una mezcla de EtOAc/MeOH, permitió obtener el compuesto **86** con 65% de rendimiento y de la recristalización de las aguas madres se obtuvo el compuesto **102** con 10 % de rendimiento. La saponificación de **102** con NaOH al 10% agitando a ta por 20 min, da el compuesto **38** como un producto sólido de color amarillo intenso. Rendimiento 10%. R<sub>f</sub>= 0.75 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, 95:5); p.f.= 176-178°C; EM (IE, 70 eV) m/z: 372 M<sup>+</sup> (56), 177[M-195]<sup>+</sup>(11), 150[M-222]<sup>+</sup> (19), 137 (100); IR, KBr (cm<sup>-1</sup>): 2941, 1761, 1546, 1419, 1123.

**5-Hidroxi-1,7-bis(4-acetoxi-3-metoxifenil)-heptan-3-ona (103).**

En un matraz para hidrogenación se coloca 1 g (2.21 mmol) de **48a** disuelto en 150 mL de EtOAc caliente, junto con 150 mg de catalizador de Pd/C al 5%. La mezcla de reacción se agita a *ta* bajo atmósfera de hidrógeno durante 24 h. Se filtra la mezcla de reacción a través de una capa de celita para eliminar el catalizador y el filtrado se evapora a presión reducida en rotavapor y el residuo se seca en la bomba de vacío por 2 h, quedando un aceite de color amarillo claro. En TLC se observa la presencia de dos compuestos, en relación de aproximadamente 1:1. La separación y la purificación de la mezcla se realizó por cromatografía en columna de gel de sílice con hex: EtOAc (50:50) como eluyente, obteniéndose el compuesto **103** como un aceite incoloro en 40% de rendimiento.  $R_f = 0.3$  (Hex:EtOAc, 50:50); UV (MeOH)  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) 219 (2.06); IR, KBr ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3512, 2932, 1758, 1507, 1194, 1031; EM (IE, 70 eV)  $m/z$ : 458  $M^+$  (6), 414  $[M-42]^+$  (16), 380  $[M-78]^+$  (26), 372  $[M-84]^+$  (25), 338  $[M-120]^+$  (49), 296 (32), 137 (43), 107 (100), 43 (20); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.61-1.85 (m, 2H, H-4), 2.30 (s, 3H, H-9), 2.54-2.90 (m, 8H, H-1, H-2, H-6, H-7), 2.94 (br s, 1H, H-8), 3.80 (s, 3H, H-7'), 3.81 (s, 3H, H-7''), 4.01-4.09 (m, 1H, H-5), 6.73 y 6.79 (dd,  $J = 7.8, 1.8$ , 2H, H-6', H-6''), 6.77 (d,  $J = 2.1$ , 2H, H-2', H-2''), 6.87 (d,  $J = 8.1$ , 2H, H-5', H-5'');  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 20.61(C-9'), 29.32 (C-1), 31.64 (C-7), 37.99 (C-6), 44.94 (C-2), 49.29 (C-4), 55.77 (C-7', C-7''), 66.79 (C-5), 112.59 (C-2'), 112.68 (C-2''), 120.24 (C-6'), 120.44 (C-6''), 122.45 (C-5'), 122.63 (C-5''), 137.78 (C-1'), 138.02(C-1''), 139.64 (C-4'), 140.76 (C-4''), 150.79 (C-3'), 150.87 (C-3''), 169.17 (C-9'), 169.21 (C-8', C-8''), 210.82 (C-3).

**1,7-Bis(4-acetoxi-3-metoxifenil)-5-difluoroboroxi-4-hepten-3-ona (104).**

En un matraz redondo provisto con agitación magnética, se disuelven 250 mg (0.55 mmol) de **86** y 77 mg (0.56 mmol) de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol en 20 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se enfría en un baño de hielo y se le adiciona 0.3 mL de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  disuelto en 5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La mezcla se agita durante 4 h a *ta*. Se evapora el disolvente a presión reducida en el rotavapor y el residuo se lava con agua salada. El producto se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y al evaporar el disolvente se obtiene un sólido de color amarillo. Rendimiento: 60%.  $R_f = 0.38$  (Hex:EtOAc, 50:50); p.f= 97-98 °C.



EM (FAB<sup>+</sup>, en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) m/z: 505 M<sup>+</sup> (5), 585 [M-20]<sup>+</sup> (38), 462 [M-43]<sup>+</sup> (23), 420 [M-85]<sup>+</sup> (26), 154 (22), 137 (100), 107 (7), 43 (13); IR (cm<sup>-1</sup>) en KBr: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.29 (s, 6H, H-9'), 2.75 (t, 4H, J = 7.5 H-2, H-6), 2.97 (t, J = 4.5, 4H, H-1, H-7), 3.79 (s, 6H, H-7'), 5.70 (s, 1H, H-4), 6.72 (dd, J = 1.8, 8.1, 2H, H-6'), 6.77 (d, J = 1.8, 2H, H-2'), 6.93 (d, J = 8.1, 2H, H-5'); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 20.62 (C-9'), 31.41 (C-1, C-7), 39.34 (C-2, C-6), 55.83 (C-7'), 101.87 (C-4), 112.65 (C-2'), 120.24 (C-6'), 122.89 (C-5'), 138.45 (C-5), 138.45 (C-4'), 151.11 (C-3'), 169.09 (C-8'), 194.16 (C-3).

### **3,5-Bis[β-(4-acetoxi-3-metoxifenil)etil]isoxazol (105).**

En un matraz redondo, se agita por 5 min una disolución de 216 mg (2.63 mmol) de NaOAc en 100 mL de MeOH y 5 mL de agua y se agrega una disolución de 1 g (0.43 mmol) de 86 en 50 mL de MeOH. La mezcla se agita a la temperatura de reflujo durante 2 h siguiendo el progreso de la reacción por TLC. Se enfría, se evapora el disolvente a presión reducida en rotavapor y el residuo se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida en el rotavapor obteniéndose un sólido de color blanco. El producto se recristaliza de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH. Rendimiento: 80%; R<sub>f</sub> = 0.72 (Hex: EtOAc, 50:50); p.f. = 80-82 °C; IR (cm<sup>-1</sup>) en KBr: 2938, 1759, 1602, 1511, 1368, 1284, 1199; EM (IE, 70 eV) m/z: 453 M<sup>+</sup> (7), 411[M-42]<sup>+</sup> (100), 381[M-72]<sup>+</sup> (8), 369[M-84]<sup>+</sup> (97), 137(96), 43(8); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.3 (s, 6H, H-10), 2.94 (s, 4H, H-1, H-7), 2.99 (2t, J = 4.5, 4H, H-2, H-6), 3.79 (s, 3H, H-8') y 3.80 (s, 3H, H-8''), 5.73 (s, 1H, H-4), 6.73-6.79 (m, 2H, H-6', H-6''), 6.81 (d, J = 1.8, 2H, H-2', H-2''), 6.94 (d, J = 7.8, 2H, H-5', H-5''); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 20.62 (C-10), 27.83, 34.26 (C-1, C-7), 28.44, 33.47 (C-2, C-6), 55.78 (C-8), 101.14 (C-4), 112.46, 112.55 (C-2', C-2''), 120.30, 120.39 (C-6', C-6''), 122.60, 122.66 (C-5', C-5''), 138.07, 138.19 (C-1', C-1''), 139.02, 139.64 (C-4', C-4''), 150.89 (C-3'), 163.04 (C-3), 169.10, 169.13 (C-9), 171.91 (C-5). Anal. Calcd para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>7</sub>: C, 66.21; H, 6.00; N, 3.09. Anal. Encontrado: C, 66.40; H, 6.21; N, 3.13.

**3,5-Bis[ $\beta$ -(4-acetoxi-3-metoxifenil)etil]pirazol (106).**

En un matraz redondo se disuelven 87 mg (0.66 mmol) de sulfato de hidrazina y 80 mg (0.66 mmol) de NaOAc en 5 mL de MeOH y 2 mL de agua. La disolución se agita durante 5 min y se agrega una disolución de 250 mg (0.55 mmol) de **86** en 5 mL de MeOH y se calienta a la temperatura de reflujo durante 2 h en reflujo. Se enfría y se evapora el disolvente a presión reducida en el rotavapor y el residuo se extrae en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida en el rotavapor para dar un precipitado de color blanco. El producto crudo se recristalizó de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH. Rendimiento: 80%; R<sub>f</sub>=0.4 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, 90:10); p.f.= 77-79 °C; IR (cm<sup>-1</sup>) en KBr: 3360, 2939, 1761, 1602, 1510, 1368, 1281, 1197; EM (IE, 70 eV) m/z: 452 M<sup>+</sup> (10), 410[M-42]<sup>+</sup> (100), 368[M-84]<sup>+</sup> (56), 274[M-178]<sup>+</sup> (21), 232(43), 137(84), 43(6); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.30 (s, 6H, H-10), 2.92 (s, 8H, H-1, H-2, H-6, H-7), 3.77 (s, 6H, H-8), 5.86 (s, 1H, H-4), 6.73 (dd, J = 8.12, 2.1, 2H, H-6'), 6.76 (d, J = 1.8, 2H, H-2'), 6.92 (d, J = 8.1, 2H, H-5'); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 20.63 (C-10), 28.65, 35.48 (C-1, C-2, C-6, C-7), 55.76 (C-8), 102.74 (C-4), 112.58 (C-2'), 120.37 (C-6'), 122.53 (C-5'), 137.98(C-4'), 140.03 (C-1'), 148.07 (C-3, C-5), 150.79 (C-3'), 169.22(C-9). Anal. Calcd para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C, 66.35; H, 6.24; N, 6.19. Anal. Encontrado: C, 66.50; H, 6.12; N, 6.15.

**4,6-Bis[ $\beta$ -(4-hidroxi-3-metoxifenil)etil]-2-pirimidinol (107).**

En un matraz redondo se disuelven 100 mg (0.219 mmol) de **86** y 0.44 mmol de urea disueltos en 50 ml de EtOH. Se adiciona 0.5 mL de HCl y la mezcla de reacción se agita en a la temperatura de reflujo durante 2 h. Se enfría y el disolvente se evapora a presión reducida en el rotavapor y el residuo se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El disolvente se evapora a presión reducida en el rotavapor para dar un precipitado de color amarillo. El producto crudo se purifica por recristalización de MeOH/Et<sub>2</sub>O. Rendimiento: 56%; R<sub>f</sub>=0.53 (Hex: EtOAc, 50:50); p.f.= 205-206 °C; IR (cm<sup>-1</sup>) in KBr: 3377, 3240, 2971, 1741, 1618, 1276; EM (IE, 70 eV) m/z: 396M<sup>+</sup> (63), 365[M-31]<sup>+</sup>(6.0), 259[M-137]<sup>+</sup>(9.0), 245[M-166]<sup>+</sup>(9.0), 137(100), 124(15), 94(7); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.82-3.02 (m, AA'BB', 8H, H-1, H-2, H-6, H-7), 3.82 (s, 6H, H-9), 6.59 (dd, J = 7.8, 1.8, 2H, H-6'), 6.71 (d, J = 7.8, 2H, H-5'), 6.83 (s, 1H, H-4), 6.85 (d, J

= 2.1, 2H, H-2');  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 32.96, 35.32 (C-1, C-2), 33.6, 36.1 (C-6, C-7), 55.57 (C-9), 104.05 (C-4), 112.60 (C-2'), 115.37 (C-5'), 120.47 (C-6'), 129.97 (C-4'), 145.18 (C-1'), 147.51 (C-3'), 148.47 (C-8), 172.41 (C-3, C-5). Anal. Calcd para  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ : C, 66.65; H, 6.10; N, 7.07. Anal. Encontrado: C, 66.63; H, 6.59; N, 6.90.

**4,6-Bis[ $\beta$ -(4-hidroxi-3-metoxifenil)etil]pirimidin-2-tiona (108).**

En un matraz bola se disuelven 250 mg (0.55 mmol) de **86** y 50.2 mg (0.66 mmol) de tiourea en 50 mL de EtOH. Se adiciona 0.5 mL de HCl y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 2 h. Se enfría y se evapora el disolvente a presión reducida en el rotavapor y el residuo se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El disolvente se evapora a presión reducida en el rotavapor obteniéndose un polvo de color amarillo intenso. El producto crudo se recristaliza de MeOH/ $\text{Et}_2\text{O}$ . Rendimiento: 53%;  $R_f=0.74$  (Hex:EtOAc, 50:50); p.f.= 77-79 °C; IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) in KBr: 3441, 2929, 1599, 1274; EM (FAB $^+$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) m/z: 413[M+1] $^+$  (1), 372[M-42] $^+$ (48), 307[M-105] $^+$  (22), 289[M-123] $^+$  (12), 154[M-258] $^+$ (92), 137(100), 107(21), 89(17), 77(17);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.48-2.75 (m, AA'BB', 8H, H-1, H-2, H-6, H-7), 3.68 (s, 3H, H-9), 3.72(s, 3H, H-9), 5.73 (s, 1H, H-4), 6.54 (dd,  $J = 8.1, 1.5$ ), 6.57 (dd,  $J = 8.1, 1.5$ , 2H, H-6', H-6''), 6.64 (d,  $J = 8.1, 1.5$ , 2H, H-5', H-5''), 6.73 (d,  $J = 1.5$ , 1H, H-2'), 6.77 (d,  $J = 1.5$ , 1H, H-2''), 8.66 (s, 1H, H-10), 8.68 (s, 1H, H-10');  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 28.37, 39.50 (C-1, C-7), 30.45, 44.77(C-2, C-6), 55.48 (C-9), 99.62 (C-4), 112.43 (C-2', C-2''), 115.26 (C-5', C-5''), 120.20, 120.26 (C-6', C-6''), 129.5 (C-8), 131.35, 131.57 (C-1', C-1''), 144.59, 144.70 (C-4', C-4''), 147.37 (C-3', C-3''), 193.38 (C-3, C-5), 204.66 (C-11). Anal. Calcd para  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ : C, 64.06; H, 5.86; N, 6.79; S, 7.77. Anal. Encontrado: C, 64.15; H, 5.82; N, 6.72; S, 7.60.

**2,4-Bis[ $\beta$ -(4-acetoxi-3-metoxifenil)etil]-3H-benzo[b][1,4]diazepina (109).**

A una disolución de 200 mg (0.44 mmol) de **86** y una cantidad catalítica de *p*-TsOH en 25 mL de tolueno, se le adiciona una disolución de 71.3 mg (0.66 mmol) de *o*-fenilendiamina en 25 mL de tolueno y 3 g de amberlita. La mezcla heterogénea se agita y calienta a la

temperatura de reflujo durante 72 h. Se enfría y se filtra a través de una capa de celita para remover la amberlita. El filtrado se evapora a presión reducida en el rotavapor, obteniendo un residuo aceitoso que se purifica por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de Hexano: EtOAc (50:50). Rendimiento: 56%;  $R_f=0.55$  (Hex:EtOAc, 50:50); IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) en KBr: 3361, 2932, 1759, 1599, 1507, 1195; EM (FAB<sup>+</sup>,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $m/z$ : 529[M+1]<sup>+</sup> (100), 485[M-43]<sup>+</sup>(6), 359[M-179]<sup>+</sup>(10), 172(8), 137(87), 43(11); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.30(s, 6H, H-10), 2.79 (t,  $J = 8.1$ , 4H, H-2, H-6), 3.03 (t,  $J = 8.1$ , 4H, H-1, H-7), 3.78 (s, 3H, H-8), 3.82 (s, 3H, H-8), 6.60 (s, 1H, H-4), 6.79 (dd,  $J = 7.8, 1.8$ , 2H, H-6'), 6.82 (d,  $J = 1.8$ , 2H, H-2'), 6.94 (d,  $J = 7.8$ , 2H, H-5'), 7.22-7.26 y 7.38-7.41(m, AA'BB', 4H, H-3'', H-4'', H-5'', H-6''); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 20.67 (C-10), 32.2 (C-1, C-7), 42.34 (C-2, C-4, C-6), 55.82 (C-8), 112.79 (C-2'), 120.44 (C-6'), 122.61 (C-5'), 124.96 (C-4'', C-5''), 127.67 (C-3'', C-6''), 138.02 (C-1'), 140.15 (C-1'', C-2''), 140.20 (C-4'), 150.87 (C-3'), 159.67 (C-3, C-5), 169.18 (C-9). Anal. Calcd para  $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ : C, 67.42; H, 6.08; N, 5.82. Anal. Encontrado: C, 67.77; H, 6.29; N, 5.66.

***Picrato de 2,4-Bis[ $\beta$ -(4-acetoxi-3-metoxifenil)etil]-3H-benzo[b][1,4]diazepinio (110).***

En una matraz bola se disuelve 200 mg (0.44 mmol) de 86 en 50 mL de EtOH, se agrega una disolución de 0.44 mmol de ácido pícrico en 10 mL de EtOH y la mezcla se agita a ta durante 2 h. El disolvente se evapora a presión reducida en el rotavapor obteniéndose un sólido de color amarillo intenso el cual se recristaliza de EtOH/Et<sub>2</sub>O. Rendimiento: 90%; p.f.=187-190 °C; IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) en KBr: 3347, 2928, 1615, 1269 ; EM (IE, 70 eV)  $m/z$ : 528 M<sup>+</sup> (0.3), 310 (91), 268 (100), 229 (37), 137 (58), 132 (89), 28 (15), 18 (17); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.28 (s, 6H, H-9'), 3.24 (t,  $J = 8.0$ , 4H, H-2, H-6), 3.57 (t,  $J = 8.0$ , 4H, H-1, H-7), 3.70 (s, 6H, H-7'), 4.6 (br s, 1H), 6.73 (dd,  $J = 8.0, 2.0$ , 2H, H-6'), 6.84 (d,  $J = 1.5$ , 2H, H-2'), 6.88 (d,  $J = 8.0$ , 2H, H-5'), 7.49-7.51 (m, AA', H-3', H-6'), 7.76-7.77 (m, AA', H-2'', H-5'), 8.85 (s, 2H, H-3''', H-5'''), 14.72 (br s, 1H, H-8); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 19.94 (C-9'), 27.78 (C-2, C-6), 32.84 (C-1, C-7), 55.23 (C-7'), 112.12 (C-2'), 113.43 (C-2'', C-5''), 119.71 (C-6'), 122.25 (C-5'), 125.33 (C-3'', C-4'), 125.53 (C-3''', C-5'''), 128.02 (C-4'''), 130.43 (C-1'',

C-6''), 136.97 (C-1'), 138.04 (C-4'), 140.77 (C-2''', C-6'''), 150.58 (C-3'), 152.39 (C-3, C-5), 159.97 (C-1'''), 168.12 (C-8').

**2-[2-(4-acetoxi-3-metoxifenil)-etil]-benzotiazol (111).**

En un matraz redondo de 100 mL, se disuelven 500 mg (1.1 mmol) de **86** en 60 mL de tolueno, se adiciona una cantidad catalítica de *p*-TsOH y se agita por 30 min. Se adiciona gota a gota una disolución de 159 mg (1.27 mmol) de *o*-aminotiofenol en 25 mL de tolueno finalmente se agrega a la mezcla 3 g de malla molecular. La mezcla heterogénea se calienta a la temperatura de reflujo durante 72 h. Se enfría y la mezcla se filtra a través de una capa de celita para remover la malla molecular y al filtrado se le evapora el disolvente a presión reducida en el rotavapor. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice usando Hexano: AcOEt (50:50) como eluyente. Rendimiento: 67%;  $R_f = 0.66$  (Hex:EtOAc, 50:50); p.f. = 115-117 °C; IR (cm<sup>-1</sup>) en KBr: 2938, 1755, 1602, 1514, 1196; EM (IE, 70 eV) m/z: 327M<sup>+</sup> (41), 285[M-42]<sup>+</sup> (81), 149[M-178]<sup>+</sup> (80), 137(100), 43(7); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.30 (s, 3H, H-6), 3.19 (d, *J* = 10.2, 1H, H-1) y 3.21 (d, *J* = 8.7, 1H, H-1), 3.41 (d, *J* = 9.0, 1H, H-2) y 3.44 (dd, *J* = 10.2, 0.9, 1H, H-2), 3.78 (s, 3H, H-4), 6.84 (dd, *J* = 7.5, 1.8, 1H, H-6'), 6.85 (s, 1H, H-2'), 6.96 (d, *J* = 7.5, 1H, H-5'), 7.36 (td, *J* = 7.2, 1.2, 1H, H-4'), 7.46 (td, *J* = 7.2, 1.2, 1H, H-5'), 7.84 (ddd, *J* = 8.1, 1.2, 0.6, 1H, H-3''), 7.99 (ddd, *J* = 8.1, 1.2, 0.6, 1H, H-6''); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 20.65 (C-6), 35.45 (C-2), 35.93 (C-1), 55.80 (C-4), 112.68 (C-2'), 120.50 (C-6'), 121.53 (C-3''), 122.54 (C-6''), 122.73 (C-5'), 124.84 (C-4''), 126.02 (C-5''), 135.04 (C-2''), 138.24 (C-1'), 139.12 (C-4'), 150.95 (C-3'), 153.09 (C-1'), 169.13 (C-5), 170.66 (C-3). Anal. Calcd para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>S: C, 66.03; H, 5.23; N, 4.28; S, 9.79. Anal. Encontrado: C, 66.14; H, 5.38; N, 4.34; S, 9.65.

**1,7-Bis(4-acetoxi-3-metoxifenil)-5-(2-hidroxi-1-feniletilamino)-4-hepten-3-ona (112).**

En un matraz redondo de 250 mL se agitan a ta 500 mg (1.1 mmol) de **86** disueltos en 100 mL de tolueno con una cantidad catalítica de *p*-TsOH. Se agrega lentamente 452 mg (3.3 mmol) de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol disueltos en 50 mL de tolueno y finalmente se adiciona 3 g de malla molecular. La mezcla heterogénea se agita y se calienta a la temperatura de reflujo

durante 72 h. Se enfría y la mezcla se filtra a través de una capa de celita para remover la malla molecular y al filtrado se le evapora el disolvente a presión reducida en el rotavapor. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : MeOH (98:2) como eluyente. Rendimiento: 30%;  $R_f=0.43$  (Hex: EtOAc, 50:50); p.f.= 43-45°C;  $[\alpha]_D^{20} +135.0$  ( $c$  0.20,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) en KBr: 3415, 2939, 1742, 1601 y 1515, 1233; EM (FAB<sup>+</sup>,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $m/z$ : 575M<sup>+</sup> (6), 533[M-42]<sup>+</sup> (27), 502[M-73]<sup>+</sup>(7), 460[M-115]<sup>+</sup>(19), 382[M-193]<sup>+</sup>(21), 370[M-205]<sup>+</sup>(16), 336[M-239]<sup>+</sup>(26), 294(31) 137(100), 91(11), 43(61); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.23 (s, 6H, H-9', H-9''), 2.38-2.47 (m, 2H, H-2), 2.49-2.54 (m, 2H, H-6), 2.64-2.72 (m, 2H, H-1), 2.82 (t,  $J = 8.1$ , 2H, H-7), 3.72 (s, 6H, H-7', H-7''), 3.55 (dd,  $J = 11.10, 6.30$ , 1H, H-10a), 3.65-3.76 (m, 1H, H-10b), 4.82 (m, 1H, H-9), 5.18 (t,  $J = 5.1$ , 1H, H-11), 5.11 (s, 1H, H-4), 6.67 (dd,  $J = 8.1, 1.5$ , 1H, H-6'), 6.77 (dd,  $J = 8.1, 1.5$ , 1H, H-6''), 6.82 (d,  $J = 1.5$ , 1H, H-2'), 6.92 (d,  $J = 8.1$ , 1H, H-5'), 6.94 (d,  $J = 8.1$ , 1H, H-5''), 6.94 (d,  $J = 8.1$ , 1H, H-5'''), 7.25-7.40 (m, 5H, H-2''', H-3''', H-4''', H-5''', H-6'''), 11.44 (d,  $J = 8.7$ , 1H, H-8); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 20.37 (C-9', C-9''), 31.02 (C-7), 33.32 (C-2), 33.49 (C-1), 42.80 (C-6), 55.58 (C-7'), 55.65 (C-7''), 58.13 (C-9), 65.72 (C-10), 94.01 (C-4), 112.77 (C-2', C-2''), 120.02 (C-6'), 120.07 (C-6''), 122.33 (C-5'), 122.45 (C-5''), 126.63 (C-4'''), 127.26 (C-3''', C-5'''), 128.28, 128.51 (C-2''', C-6'''), 137.29 (C-4'), 137.59 (C-4''), 139.44 (C-1'), 140.88 (C-1''), 140.99 (C-1'''), 150.48 (C-3'), 150.52 (C-3''), 165.34 (C-3), 168.57 (C-8'), 168.62 (C-8''), 195.37 (C-5). Anal. Calcd para  $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{NO}_8$ : C, 68.85; H, 6.48; N, 2.43. Anal. Encontrado: C, 68.63; H, 6.71; N, 2.37.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

---

1. Stanovnik, B.; Svete, J. Synthesis of Heterocycles from Alkyl 3-( Dimethylamino)propanoates and Related Enaminones. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2433-2480.
2. Paquette, L. A. *Fundamentos de Química Heterocíclica*. Ed. Limusa, 1993.
3. Lang, S. R. ; Lin, Y. Isoxazoles and their Benzo Derivatives en "Comprehensive Heterocyclic Chemistry". Potts K.T. Ed. Pergamon Press, 1984.
4. Manning, D. T. ; Coleman, H. A. Reaction of Hydroxylamine with 3,3-Disubstituted 2,4-pentanediones. Formation of Novel Isoxazole Derivatives. *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 3248-3252.
5. Cocivera, M.; Woo, K.W. Flow Nuclear Magnetic Study of the Addition, Cyclization and Dehydration Steps for the Reaction of Hydroxylamine with Acetylacetone. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7366-7371.
6. Katritzky, A. R.; Ostercamp, D. L.; Yausaf, T. I. The Mechanism of Heterocyclic Ring Closures. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 5171-5186.
7. Elguero, J. Pyrazoles and their Benzo Derivatives en "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", Vol. 5. Potts K.T. Ed. Pergamon Press, 1984.
8. Hauser, Ch. R.; Manyik, R. M. Synthesis of 5-Phenyl-4, 6-dimethyl-2-pyrimidol and Derivatives from the Cyclization of Urea with 3-Phenyl-2, 4-pentanedione. *J. Org. Chem.*, **1953**, *18*, 588-593.
9. Hunt, R. R.; McOmie, J. F. W.; Sayer, E. R. Pyrimidines. Part X. Pyrimidine, 4, 6-Dimethylpyrimidine, and their 1-Oxides. *J. Chem. Soc.* **1959**, Part. 1, 525-530.

10. Katritzky, A. R.; Yousaf T. I. A C-13 Nuclear Magnetic Resonance Study of the Pyrimidine Synthesis by the Reactions of 1,3-Dicarbonyl Compounds with Amidines and Ureas. *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 2087-2093.
11. Tucker, H.; Le Count, D. J. 1,4-Diazepinas en "Comprehensive Heterocyclic Chemistry II", Vol. 9. George R. Newkome Ed. Pergamon Press, 1996.
12. Fryer, R. I.; Walser, A. [1,4]Diazepines with [b]-Fused Rings en Bicyclic Diazepines, Heterocyclic Compounds. Vol. 50. R. I. Fryer Ed. 1996.
13. Lloyd, D.; Cleghorn, H. P. 1,5-Benzodiazepines. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **1974**, *17*, pp. 27-43.
14. Greenhill, J. V. Enaminones. *J. Chem. Soc. Rev.* **1977**, *6*, 277-294.
15. Elasar, A. Z.; El-Khair, A. A. Recent Developments in the Chemistry of Enaminones. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 8463-8480.
16. Baraldi, P.G.; Simoni, D.; Manfredini, S. An Improved Preparation of Enaminones from 1,3-Diketones and Ammonium Acetate or Amine Acetate. *Synthesis*. **1983**, *11*, 902-903.
17. Michael, J.P.; de Koning, C. B.; Gravestock, D.; Hosken, G. D.; Howard, A. S.; Jungmann, C. M.; Krause, R. W. M.; Parsons, A. S.; Pelly, S. C.; Stanbury, T. V. Enaminones: Versatile Intermediates for Natural Product Synthesis. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 979-988.
18. Zhuo, J. C. NMR of Enaminones. Part 2.  $^{17}\text{O}$  NMR Spectra of Primary and Secondary Enaminones: Evaluation of Substituent Increments and Intramolecular Hydrogen Bonding. *Magn. Res. Chem.* **1997**, *35*, 21-29.



19. Zhuo, J. C. NMR of Enaminones. Part 8.  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  and  $^{17}\text{O}$  NMR Spectra of Primary and Secondary 1,2-Disubstituted Enaminones: Configuration, Conformation and Intramolecular Hydrogen Bonding. *Magn. Res. Chem.* **1998**, *36*, 565-572.
20. Gilli, P.; Bertolasi, V.; Pretto, L.; Gilli, G. The Nature of Solid-State N-H...O/O-H...N Tautomeric Competition in Resonant Systems. Intramolecular Proton Transfer in Low-Barrier Hydrogen Bonds Formed by the  $\text{O}=\text{C}-\text{C}=\text{N}-\text{NH} \leftrightarrow \text{HO}-\text{C}=\text{C}-\text{N}=\text{N}$  Keto-hydrazone-Azoenol System. A Variable-Temperature X-ray Crystallographic and DTF Computational Study. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13554-13567.
21. Gilli, P.; Bertolasi, V.; Ferrati, P.; Gilli, G. Evidence for Intramolecular N-H...O Resonance-Assisted Hydrogen Bonding in  $\beta$ -enaminones and Related Heterodienes. A Combined Crystal-Structural, IR and NMR Spectroscopic, and Quantum-Mechanical Investigation. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10405-10417.
22. Brown, R. T.; Ford, M. J. A Short Effective Preparation of Chiral N-3-dimethyl-5,7-dioxo-2-phenylhexahydro-1,4-oxazepines. *Synth. Commun.*, **1988**, *18*, 1801-1806.
23. Beckwith, A. L. J.; Easton, C. J. Formation of  $\beta$ -Lactams from 3-Phenylthiopropionamide Derivatives. A possible Model for Penicillin Biosynthesis. *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 3995-4001.
24. Azzaro, M.; Geribaldi, S.; Videau, B. Use of Boron Trifluoride Etherate in the Preparation of 2-Amino-1-alkenyl Ketones from  $\beta$ -Diketones and Low-Boiling Amines. *Synthesis*, **1981**, *39*, 880-881.
25. Itoh, K.; Okazaki, K.; Sera, A.; Chow, Y. L. The Photoaddition of Enaminoketonatoboron Difluorides with trans-Stilbene. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 1608-1609.
26. Dondoni, A.; Merino, P. Thiazoles en "Comprehensive Heterocyclic Chem. II". Vol. 3. Shinkai I. Ed. Pergamon Press, 1996.

27. Metzger, J.V. Thiazoles and their Benzo Derivatives en "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" Vol. 6. Potts K.T. Ed. Pergamon Press, 1984.
28. Teo, S. B.; Teoh, S. G.; Okechukwu, R. S.; Fun, H. K. A Complex Salt Formed in Reactions of  $^n\text{BuSnCl}_3$  with 1-(2-methyl-2,3-dihydrobenzothiazol-2-yl)-2-ketones. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 67-71.
29. Itoh, T.; Nagata, K.; Ishikawa, H.; Ohsawa, A. Synthesis of 2-Arylbenzothiazoles from 2-Aminobenzenethiol and Aryl Aldehydes Catalyzed by Scandium Triflate. *Heterocycles*, **2004**, *62*, 197-201.
30. Itoh, T.; Nagata, K.; Ishikawa, H.; Ohsawa, A. Synthesis of 2-Arylbenzothiazoles and Imidazoles using Scandium Triflate as a Catalyst for both a Ring Closing and an Oxidation Steps. *Heterocycles*, **2004**, *63*, in proofs.
31. Govindarajan, V.S. Turmeric-Chemistry, Technology, and Quality. *CRC Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **1980**, *12*, 199-301.
32. Lampe, V.; Milobedzka, J. Studien über Curcumin. *Ber.* **1913**, *46*, 2235-2240.
33. Lampe, V. Synthesis von Curcumin. *Ber.*, **1918**, *51*, 1347-1355.
34. Pabon, H. J. J. A Synthesis of Curcumin and Related Compounds. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.*, **1964**, *83*, 379-386.
35. Babu, K. V. D.; Rajasekharan, K. N. Simplified Condition for Synthesis of Curcumin and other Curcuminoids. *OPPI BRIEFS.*, **1994**, *26*, 674-677.
36. Kashima, Ch.; Mukai, N.; Yamamoto, Y.; Tsuda, Y.; Omote, Y. The Ring Cleavage of 3,5-Disubstituted Isoxazolium Salts with Alkoxides. *Heterocycles*, **1977**, *7*, 241-246.

37. Tønnesen, H. H. Chemistry of Curcumin and Curcuminoids en “ Phenolic Compounds in Food and their Effects on Health I. Analysis, Occurrence, and Chemistry” Ed. by Chi-Tang Ho, Chang Y. Lee, Mou-Tuan Huang. *ACS Symposium Series*. **1992**, 506, 143-153.
38. Krishnankutty, K.; John, V. D. Synthesis, Characterization, and Antitumor Studies of Metal Chelates of Some Synthetic Curcuminoids. *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*. **2003**, 33, 343-358.
39. Schaich, K.M.; Fisher, C.; King, R. Formation and Reactivity of Free Radicals in Curcuminoids, An Electron Paramagnetic Resonance Study en “ Food Phytochemicals for Cancer Prevention II: Teas, Spices, and Herbs” Ed. by C.T. Ho, T. Osawa, M. T. Huang, R.T. Rosen. *ACS Symposium Series*, **1994**, 547, 204-221.
40. Jayaprakasha, G. K.; Rao, L. J. M.; Sakariah, K. K. Improved HPLC Method for the Determination of Curcumin, Demethoxycurcumin, and Bisdemethoxycurcumin. *J. Agric. Food Chem.* **2002**, 20, 3668-3672.
41. Van Baar, B. L. M.; Rozendal, J.; Van der Goot, H. Electron Ionization Mass Spectrometry of Curcumin Analogues: an Olefin Metathesis Reaction in the Fragmentation of Radical Cations. *Journal of Mass Spectrometry*. **1998**, 33, 319-327.
42. Surh, Y. J. Molecular Mechanism of Chemopreventive Effect of Selected Dietary and Medicinal Phenolic Substances. *Mutation Research*. **1999**, 428, 305-327.
43. Masuda, T.; Maekawa, T.; Hidaka, K.; Bando, H.; Takeda, Y.; Yamaguchi, H. Chemical Studies on Antioxidant Mechanism of Curcumin: Analysis of Oxidative Coupling Products from Curcumin and Linoleate. *J. Agric. Food Chem.* **2001**, 49, 2539-2547.

44. Liu, Y. Curcumin : An Ingredient that Reduces Platelet Agregation and Hyperlipidemia, and Enhaces Antioxidant and Immune Functions en “ Spices: Flavor Chemistry and Antioxidants Properties” Ed. by S. J. Risch, C. T. Ho. *ACS Symposium Series*, 1997, 660, 199-205.
45. Kikuzaki, H.; Kawasaki, Y.; Nakatani, N. Structure of Antioxidative Compounds in Ginger en “ Food Phytochemicals for Cancer Prevention II: Teas, Spices, and Herbs” Ed. by C.T. Ho, T. Osawa, M. T. Huang, R.T. Rosen. *ACS Symposium Series*, 1994, 547, 237-243.
46. Osawa, T.; Sugiyama, Y.; Inayoshi, M.; Kawakishi, S. Chemistry and Antioxidative Mechanisms of  $\beta$ -Diketones en “ Food Phytochemicals for Cancer Prevention II: Teas, Spices, and Herbs” Ed. by C.T. Ho, T. Osawa, M. T. Huang, R.T. Rosen. ACS, Washington, 1994, 547, pp. 183-193.
47. Masuda, T. Anti-inflammatory Antioxidants from Tropical Zingiberaceae Plants: Isolation and Synthesis of New Curcuminoids en “Spices: Flavor Chemistry and Antioxidants Properties” Ed. by S. J. Risch, C. T. Ho. *ACS Symposium Series*, 1997, 660, pp.219-233.
48. Chan, M. M.; Fong, D. Anti-inflammatory and Cancer-Preventive Immunomodulation through Diet: Effects of Curcumin on T Lymphocytes en “ Food Phytochemicals for Cancer Prevention II: Teas, Spices, and Herbs” Ed. by C.T. Ho, T. Osawa, M. T. Huang, R.T. Rosen. ACS, Washington, 1994, 547. pp. 222-229.
49. Huang, M.T.; Robertson, F. M.; Lysz, T.; Feraro, T.; Wang, Z. Y.; Georgiadis, C. A.; Laskin, J. D.; Conney, A. H. Inhibitory Effects of Curcumin on Carcinogenesis in Mouse Epidermis en “ Phenolic Compounds in Food and their Effects on Health II” Ed. by M.T. Huang, Ch. T. Ho, Ch. Lee. *ACS Symposium Series*, 1992, Vol. 507. pp. 338-349.

50. Lin, J. K.; Huang, T. S.; Shih, C. A.; Liu, J. Y. Molecular Mechanism of Action of Curcumin: Inhibition of 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetate-Induced Responses Associated with Tumor Promotion en "Food Phytochemicals for Cancer Prevention II: Teas, Spices, and Herbs" Ed. by C.T. Ho, T. Osawa, M. T. Huang, R.T. Rosen. ACS, Washington, 1994, 547, pp. 196-203.
51. Roth, G. N.; Chandra, A.; Nair, M. G. Novel Bioactivities of *Curcuma longa* Constituents. *J. Nat. Prod.* 1998, 61, 542-545.
52. Wichtl, M. *Curcuma* (Turmeric): Biological Activity and Active Compounds en "Phyto-medicines of Europe. Chemical and Biological Activity." Ed. by L. D. Lawson and R. Bauer. *ACS Symposium Series*, 1998, Vol. 691, pp. 133-139.
53. Keserü, G.M.; Nógrádi, M. The Chemistry of Natural Diarylheptanoids. *Studies in Natural Products Chemistry*. 1995, 17, 357-394.
54. Ammon, H. P. T.; Wahl, M. A. Pharmacology of *Curcuma longa*. *Planta Med.* 1991, 57, 1-7.
55. Egan, M. F.; Pearson, M.; Weiner, S. A.; Rajendran, V.; Caplan, M. J. Curcumin, a Major Constituent of Turmeric, corrects Cystic Fibrosis Defects. *Science*, 2004, 304, 600-602.
56. Roughley, P. J.; Whiting, D. A. Experiments in the Biosynthesis of Curcumin. *J. Chem. Soc. Perkin I.* 1973, 2379-2388.
57. Mazumder, A.; Neamati, N.; Sunder, S.; Schulz, J.; Eich, E.; Pommier, Y. Curcumin Analogs with Altered Potencies against HIV-1 Integrase as Probes for Biochemical Mechanisms of Drug Action. *J. Med. Chem.* 1997, 40, 3057-3063.
58. Uehara, S. I.; Yasuda, I.; Akiyama, K.; Morita, H.; Takeya, K.; Itokawa, H. Diarylheptanoids from the Rhizomes of *Curcuma xanthorrhiza* and *Alpinia officinarum*. *Chem. Pharm. Bull.*, 1987, 35, 3298-3304.

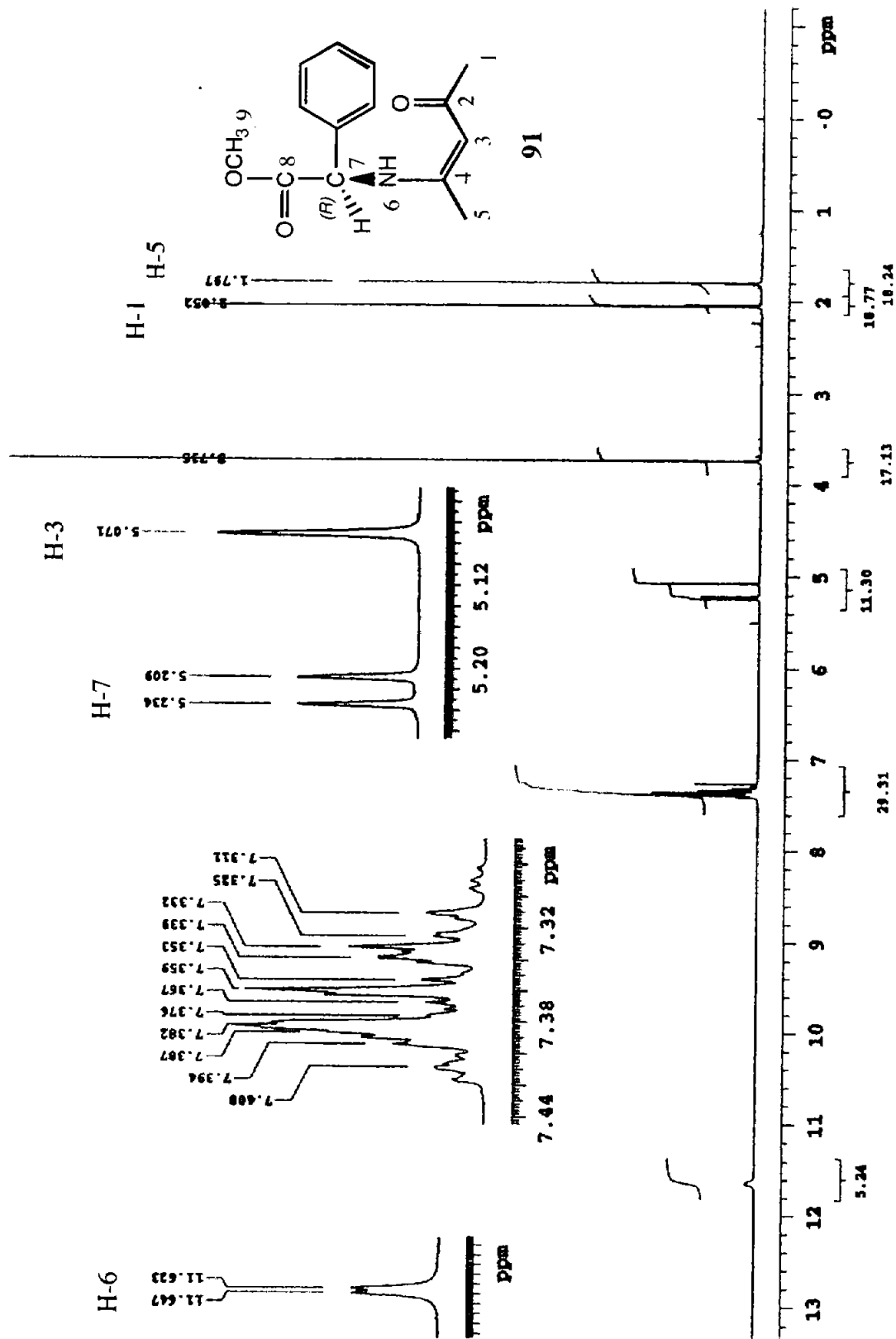
59. Yamagishi, T.; Hayashi, K.; Mitsuhashi, H. Isolation of Hexahydrocurcumin, Dihydrogingerenol and two Additional Pungent Principles from Ginger. *Chem. Pharm. Bull.*, **1972**, *20*, 2291-2292.
60. Osawa, T.; Sugiyama, Y.; Inayoshi, M.; Kawakish, S. Antioxidative Activity of Tetrahydrocurcuminoids. *Biosci. Biotech. Biochem.*, **1995**, *59*, 1609-1612.
61. Ravindranath, V.; Satyanarayana, M. N. An Unsymmetrical Diarylheptanoid from *Curcuma Longa*. *Phytochemistry*, **1980**, *19*, 2031-2032.
62. Kamnaing, P.; Tsopmo, A.; Tanifum, E. A.; Tchuendem, M. H. K.; Tana, P.; Ayafor, J. F., Sterner, O.; Rattendi, D. I. M. M.; Schuster, B.; Bacchi, C. Trypanocidal Diarylheptanoids from *Aframomum letestuianum*. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 364-367.
63. Krishnamurty, H. G.; Ghosh, S. Synthesis of Dihydrocurcumin. *Indian J. of Chem.* **1986**, *25B*, 411-412.
64. Endo, K.; Kanno, E.; Oshima, Y. Structures of Antifungal Diarylheptanones, Gingerenones A, B, C and Isogingerenone B, Isolated from the Rhizomes of *Zingiber officinale*. *Phytochemistry*, **1990**, *29*, 797-799.
65. Pedersen, U.; Rasmussen, P. B.; Lawesson, S. O. Synthesis of Naturally Occurring Curminoids and Related Compounds. *Liebigs Ann. Chem.*, **1985**, 1557-1569.
66. Ali, M.; Bagati, A.; Gupta, J. Synthesis and Anti-inflammatory Activity of Some Curcumin Analogues. *Indian Journal of Chemistry*, **1995**, *34B*, 884-888.
67. Artico, M.; Di Santo, R.; Costi, R.; Novellino, E.; Greco, G.; Massa, S.; Tramontano, E., Marongiu, M. E.; De Montis, A.; La Colla, P. Geometrically and Conformationally Restrained Cinnamoyl Compounds as Inhibitors of HIV-1 Integrase: Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Modeling. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3948-3960.

68. Syu, W. J.; Shen, Ch. Ch.; Don, M. J.; Ou, J. Ch.; Lee, G. H.; Sun, Ch. M. Cytotoxicity of Curcuminoids and Some Novel Compounds from *Curcuma zedoaria*. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1531-1534.
69. Pan, S. M.; Huang, T. M.; Lin, J. K. Biotransformation of Curcumin through Reduction and Glucoronidation in Mice. *Drug Metabolism and Disposition.* **1999**, *27*, 486-494.
70. Kumar, S.; Narain, U.; Tripathi, S.; Misra, K. Syntheses of Curcumin Bioconjugates and Study of their Antibacterial Activities against  $\beta$ -Lactamase-Producing Microorganisms. *Bioconjugate Chem.* **2001**, *12*, 464-469.
71. Lee, S. E.; Campbell, B. C.; Molneux, R. J.; Hasegawa, S.; Lee, H. S. Inhibitory Effect of Naturally Occurring Compounds on Aflatoxin B<sub>1</sub> Biotransformation. *J. Agric. Food Chem.* **2001**, *49*, 5171-5177.
72. Flynn, D. L.; Belliotti, T. R.; Boctor, A. M.; Connor, D. T.; Kostlan, C. R.; Nies, D. E.; Ortwine, D. F.; Schrier, D. J.; Sircar, J. C. Styrylpirazoles, Styrylisoxazoles, and Styrylisothiazoles. Novel 5-Lipoxygenase and Cyclooxygenase Inhibitors. *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 518-525.
73. Ishida, J.; Ohtsu, H.; Tachibana, Y.; Nakanishi, Y.; Bastow, K. F.; Nagai, M.; Wang, H. K.; Itokawa, H.; Lee, K. H. Antitumor Agent. Part 214: Synthesis and Evaluation of Curcumin Analogues as Cytotoxic Agents. *Biorg. Med. Chem.* , **2002**, *10*, 3481-3487.
74. Ohtsu, H.; Xiao, Z.; Ishida, J.; Nagai, M.; Wang, H. K.; Itokawa, H.; Su, Ch. Y.; Shih, C.; Chiang, T.; Chang, E.; Lee, Y.; Tsai, M. Y.; Chang, C.; Lee, K. H. Antitumor Agents. 21. Curcumin Analogues as Novel Androgen Receptor Antagonist with Potential as Anti-Prostate Cancer Agents. *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 5037-5042.

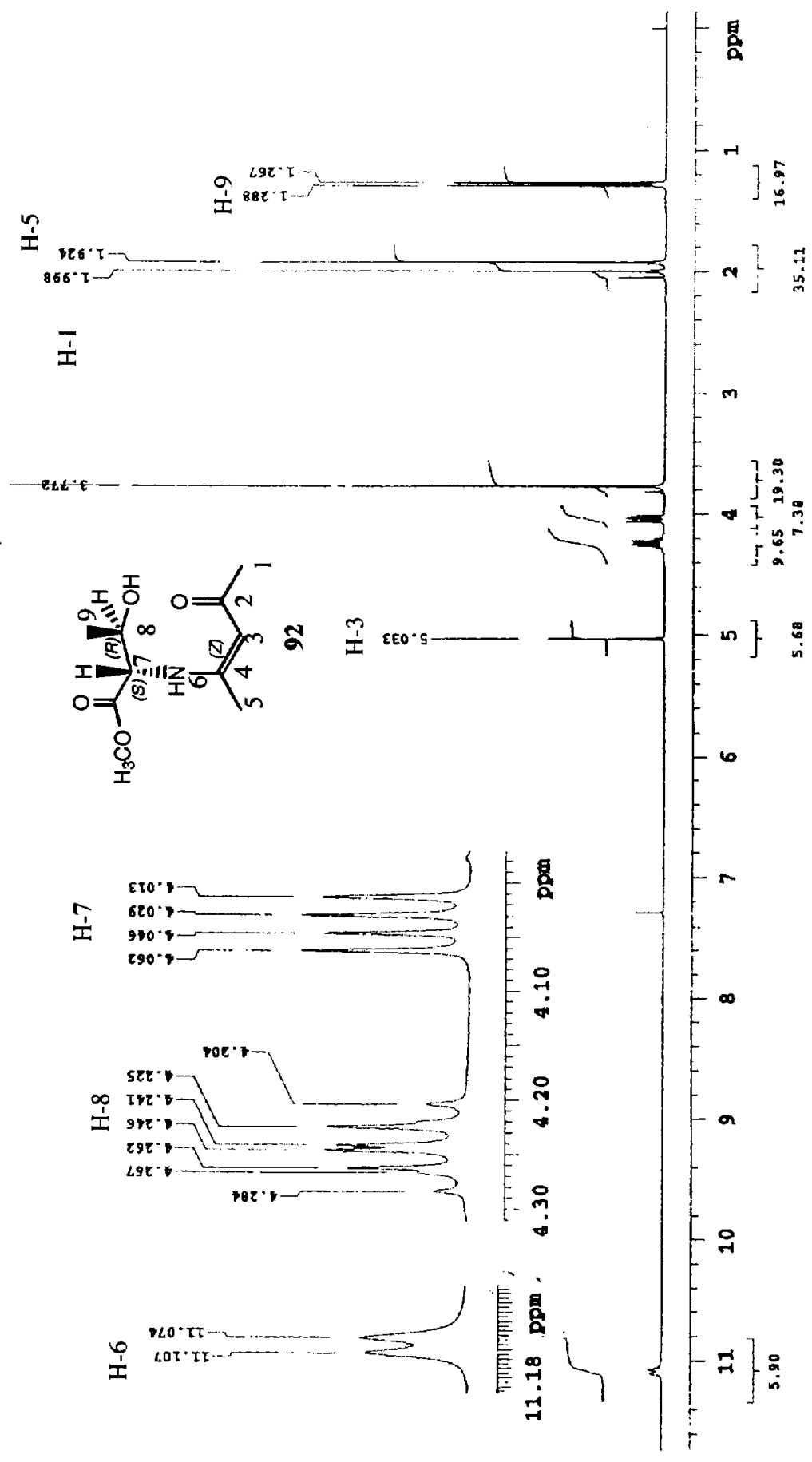
75. Shim, J. S.; Kim, D. H.; Jung, H. J.; Kim, J. H.; Lim, D.; Lee, S. K.; Kim, K. W.; Yoo, J. S.; Rho, J. R.; Shin, J.; Kwon, H. J. Hydrazinocurcumin, a Novel Synthetic Curcumin Derivative, Is a Potent Inhibitor of Endotelial Cell Proliferation. *Biorg. Med. Chem.*, **2002**, *10*, 2439-2444.
76. Park, S. Y.; Kim, D. S. Discovery of Natural Products from *Curcuma longa* that Protect Cells from Beta-Amyloid Insult: "A Drug Discovery Effort against Alzheimer's Disease." *J. Nat. Prod.*, **2002**, *65*, 1227-1231.
77. Macomber, R. S. NMR Spectroscopy. HBJ Publisher. 1988.
78. Matsumoto, M.; Matsumura, Y.; Iio, A.; Yonezawa, T. Oxidative Ring-contraction of Several 1,5-Benzodiazepines with Light. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1970**, *43*, 1496-1500.
79. <http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS/menu-e.html>.
80. Egg, H.; Knauseder, H.; Mayr, S.; Schöpf, D. 2,3,6,7-Hexahydro-8,8-dimethyl-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-6-one. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 655.
81. Schmidt, A.; Shilabin, A. G.; Nieger, M. Synthesis and X-ray Analysis of New 1,5-Benzodiazepinium Picrates. *Heterocycles*, **2003**, *60*, 2645-2651.
82. Meyers, A. I.; Downing, S. V.; Weiser, M. J. Asymmetric Synthesis of 2-Alkyl-Perhydroazepines from [5,3,0]-Bicyclic Lactams. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1413-1419.



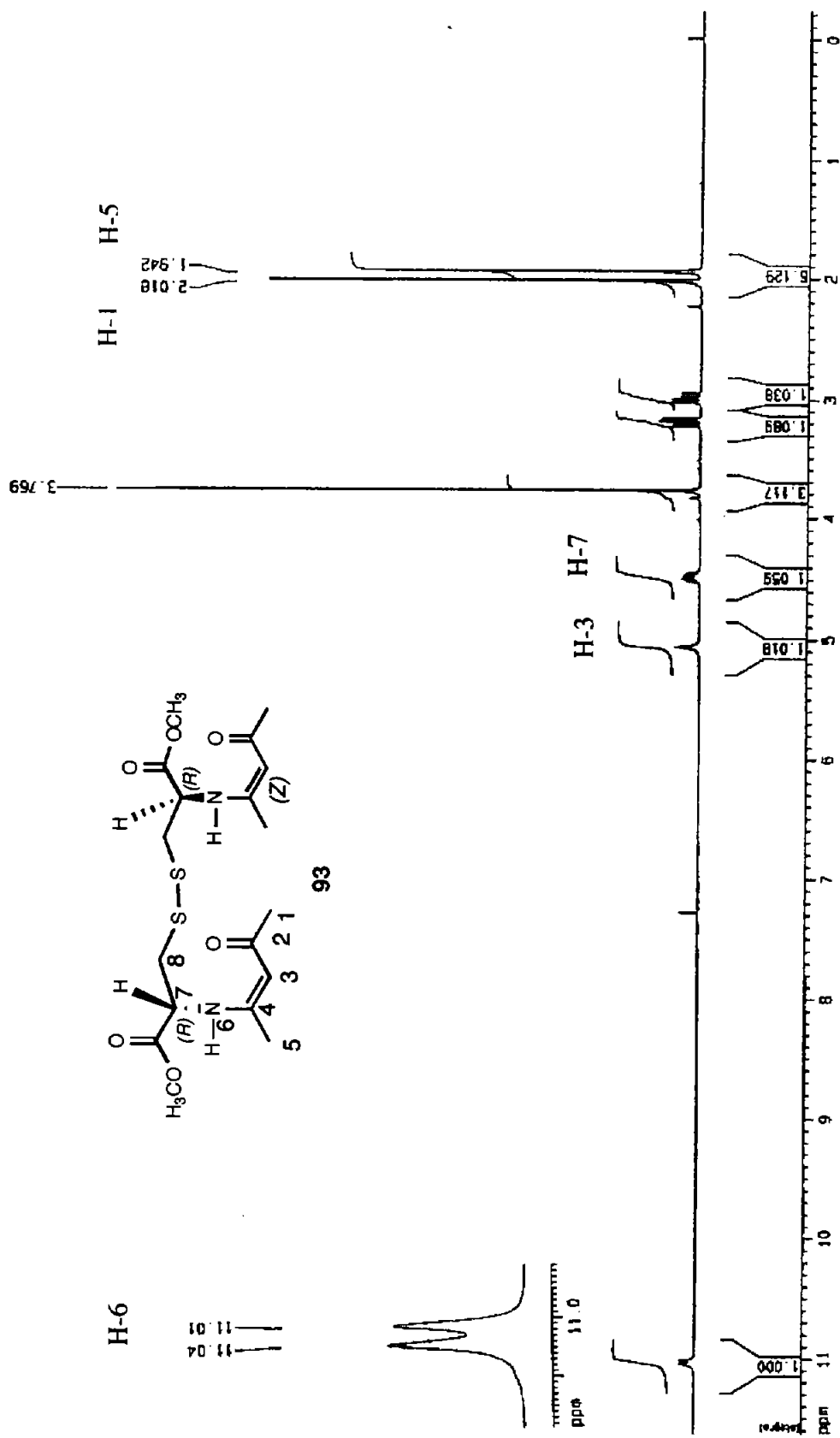
## ***ANEXO DE ESPECTROS***



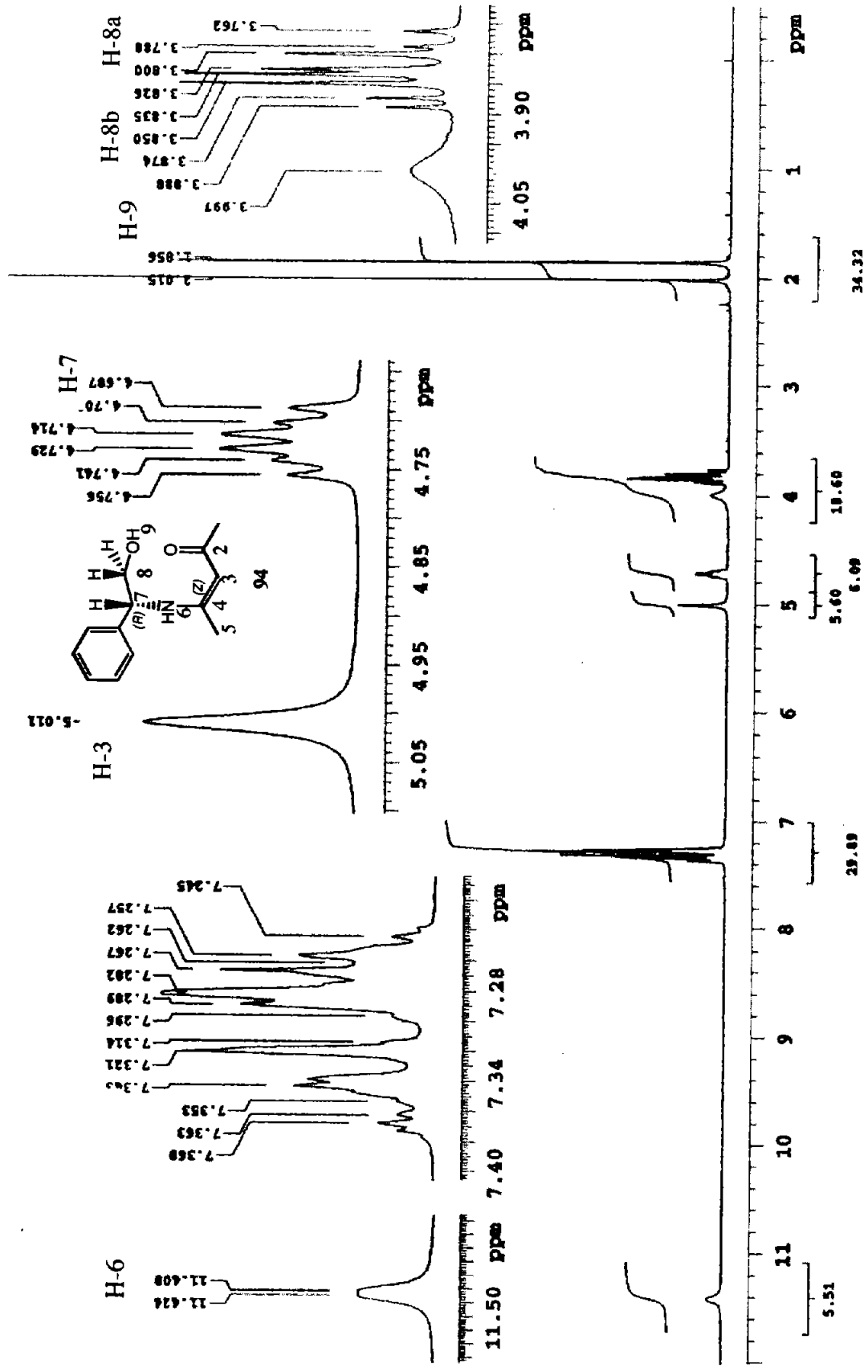
Espectro 1. RMN <sup>1</sup>H del compuesto 91.



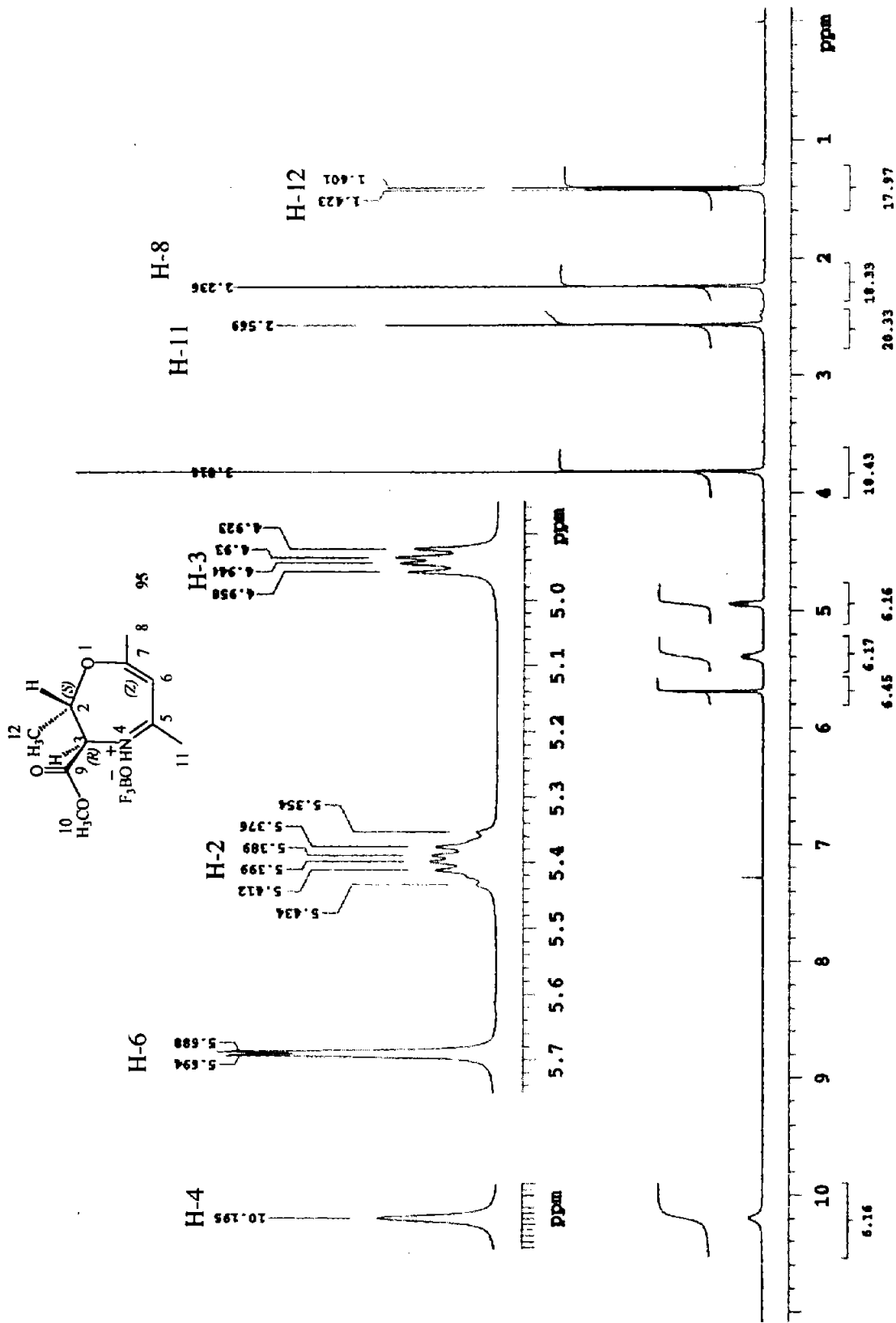
Espectro 2. RMN <sup>1</sup>H del compuesto 92.



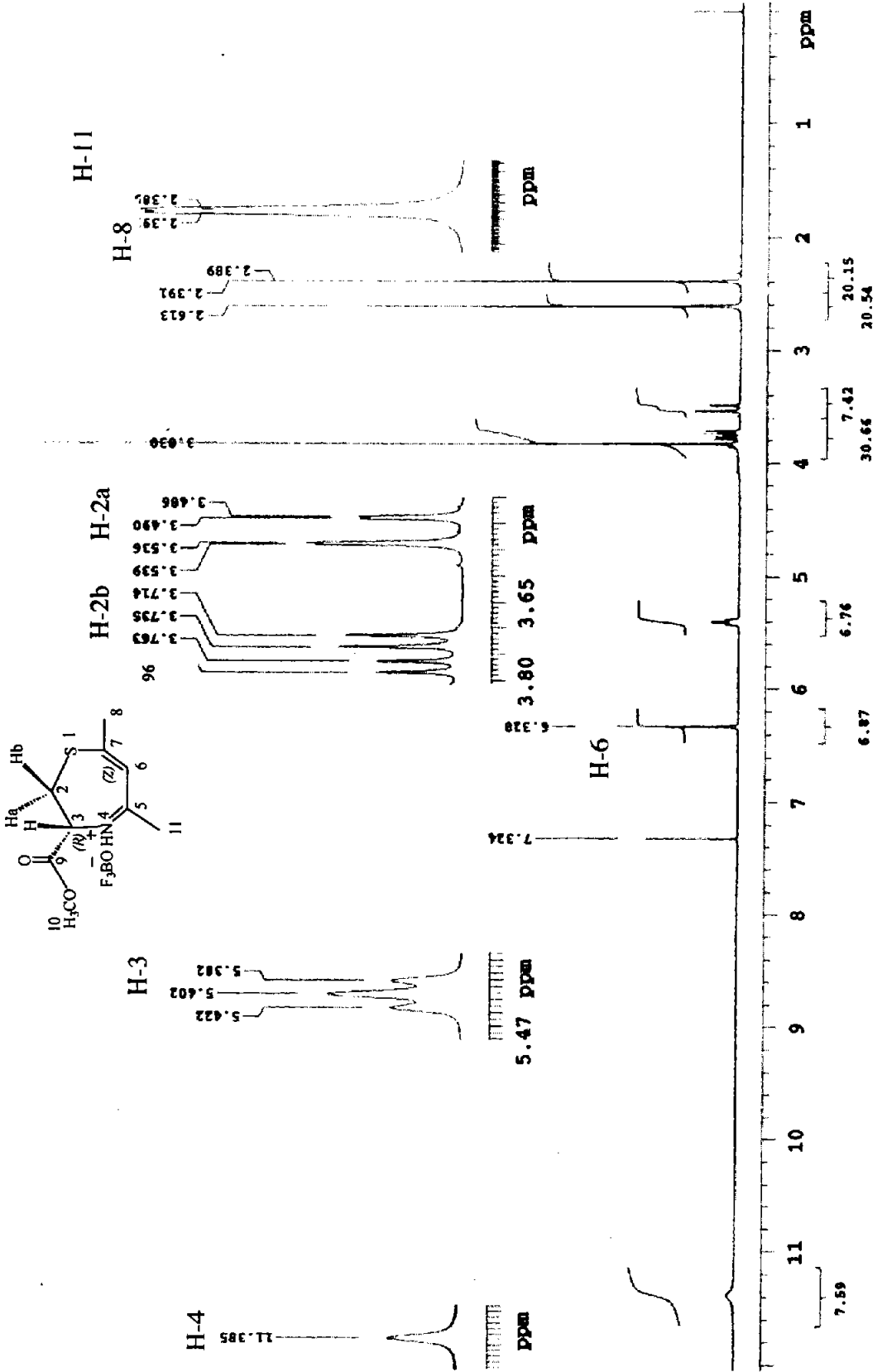
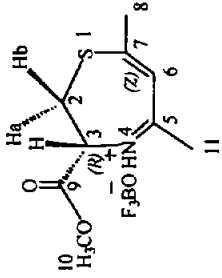
Espectro 3. RMN <sup>1</sup>H del compuesto 93.



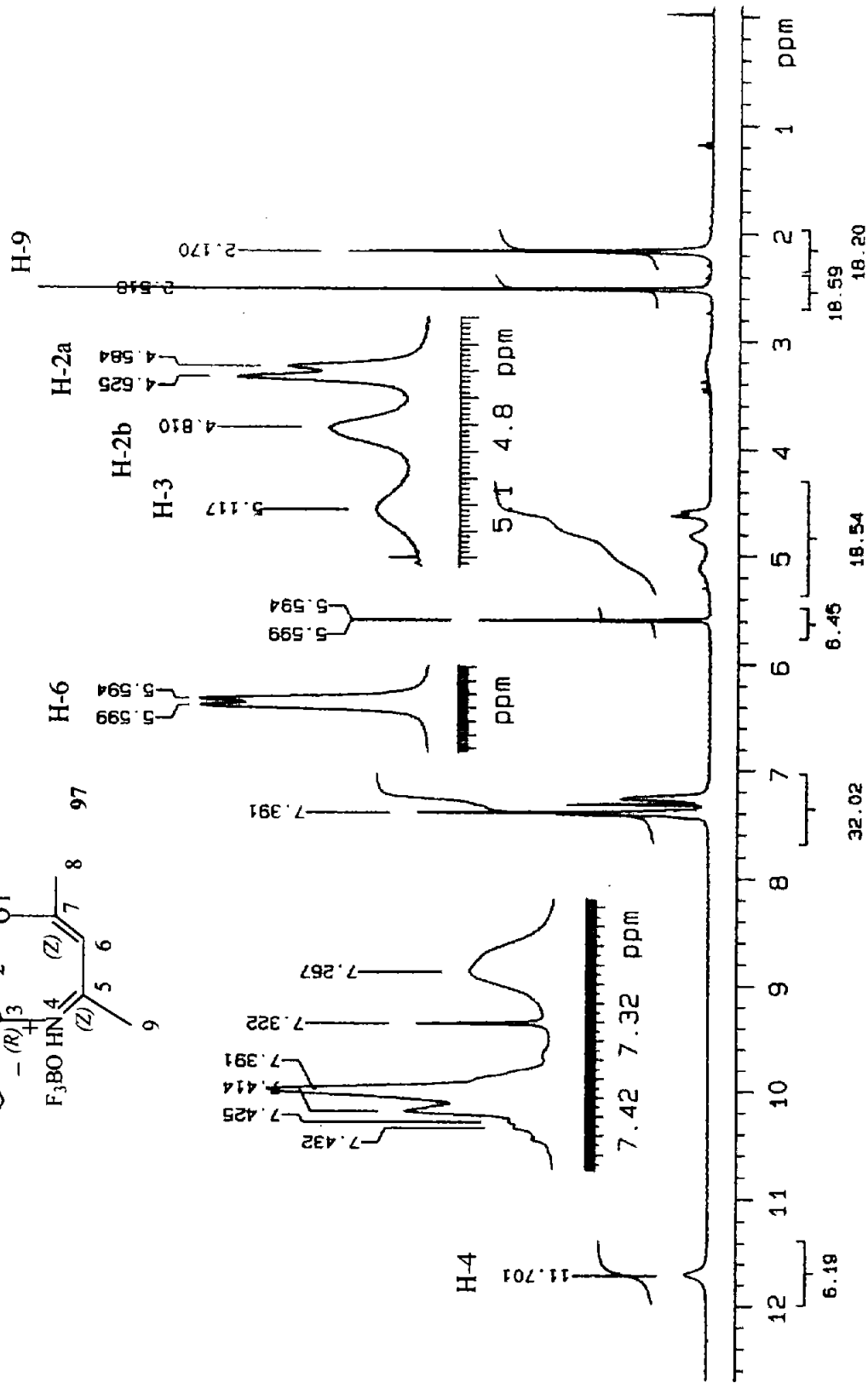
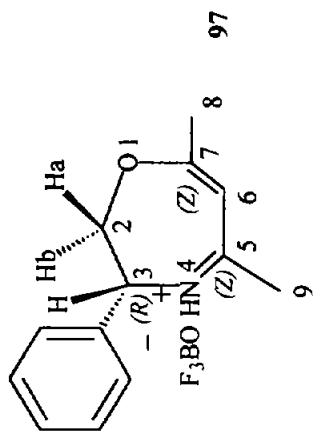
Espectro 4. RMN <sup>1</sup>H del compuesto 94.



Espectro 5. RMN <sup>1</sup>H del compuesto 95.

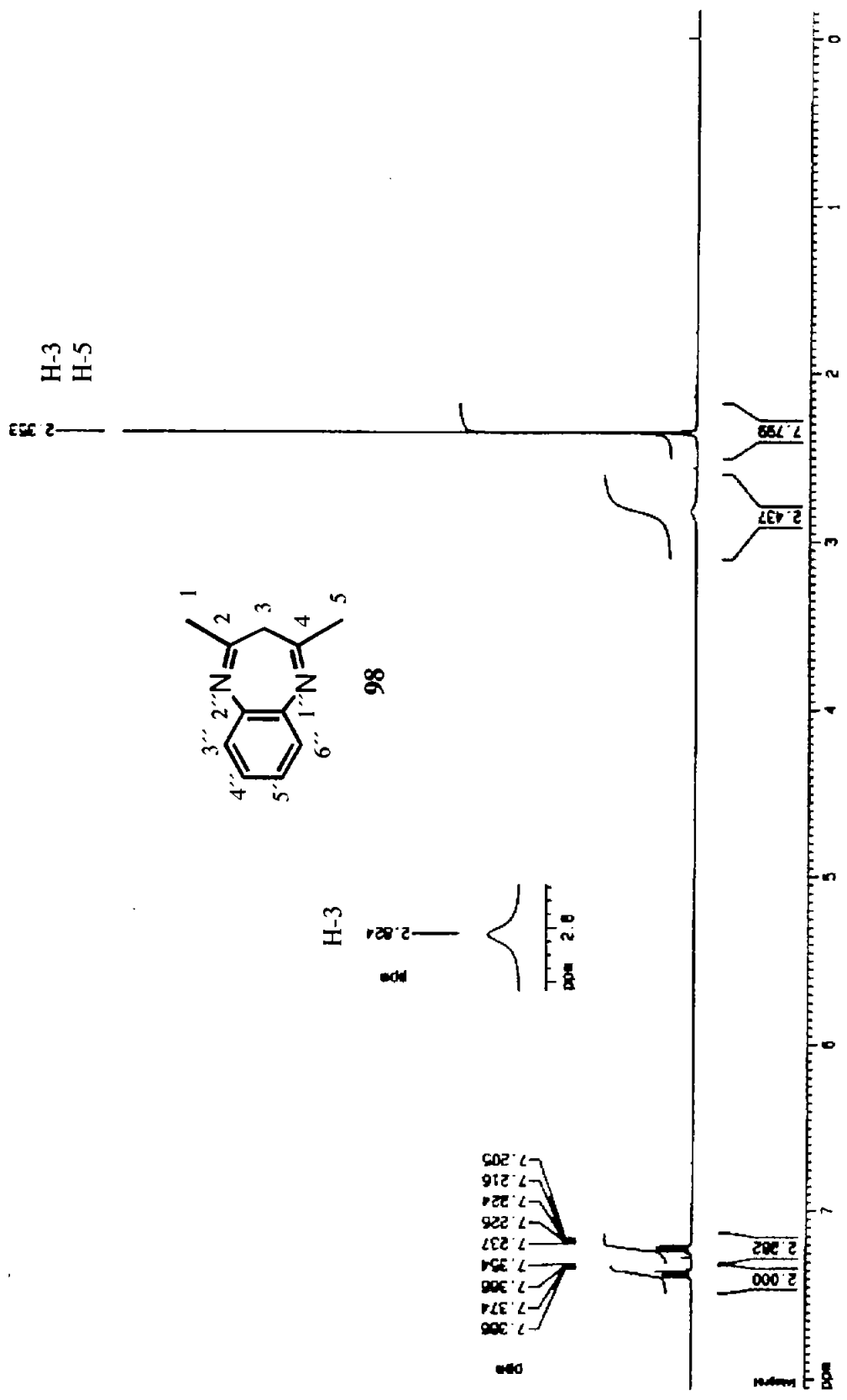


Espectro 6. RMN <sup>1</sup>H del compuesto 96.

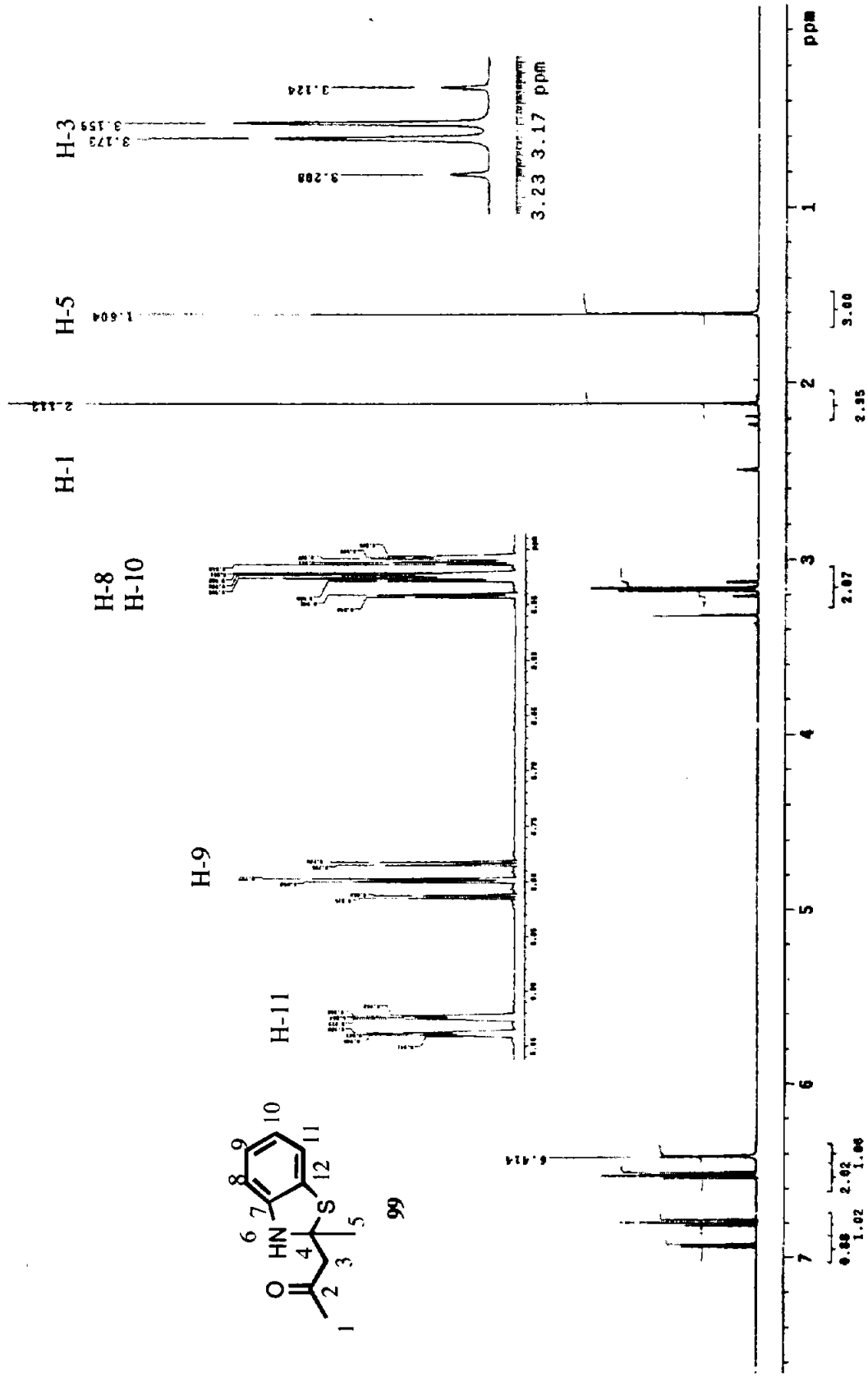


Espectro 7. RMN  $^1\text{H}$  del compuesto 97.

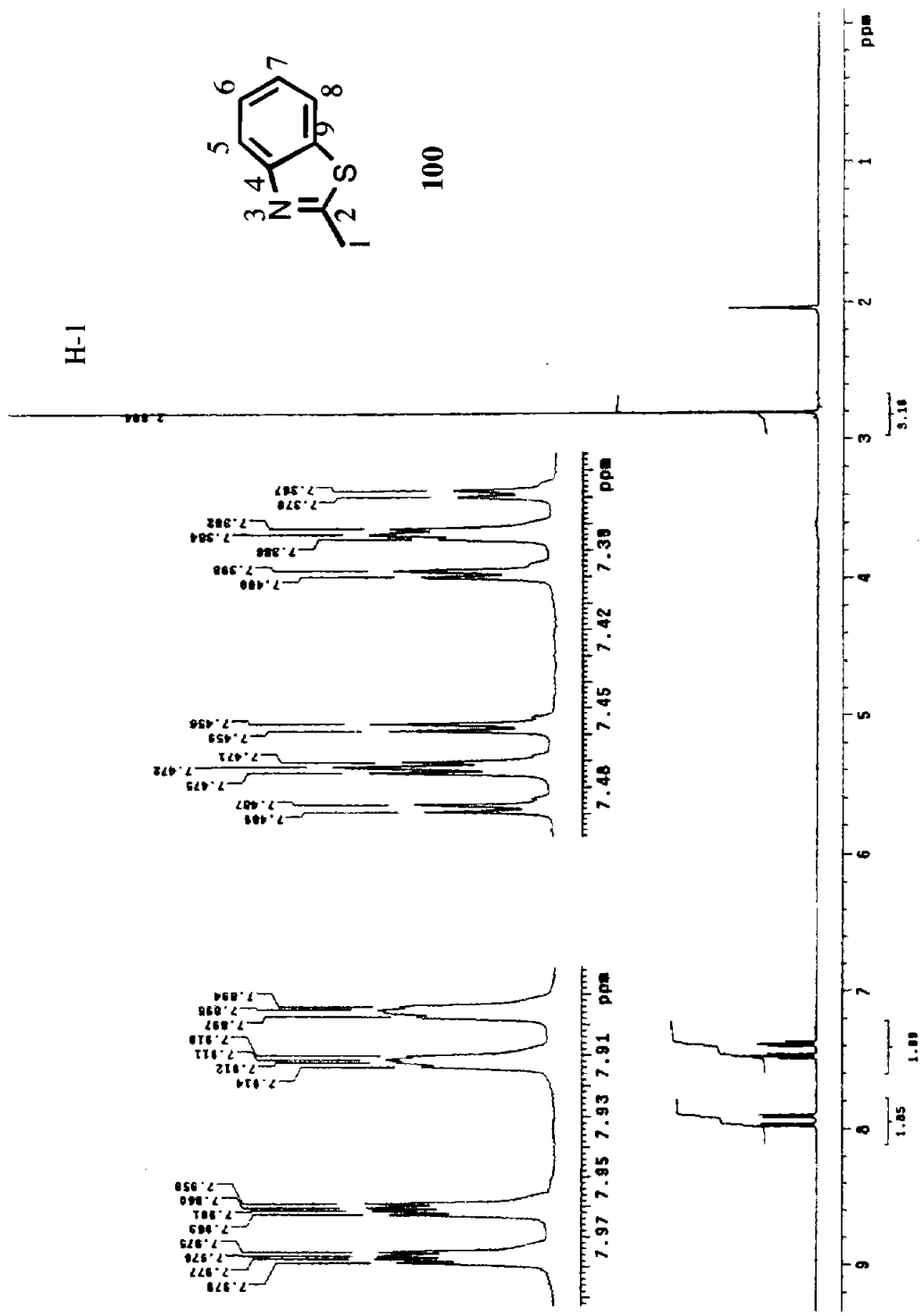




Espectro 8. RMN <sup>1</sup>H del compuesto 98.



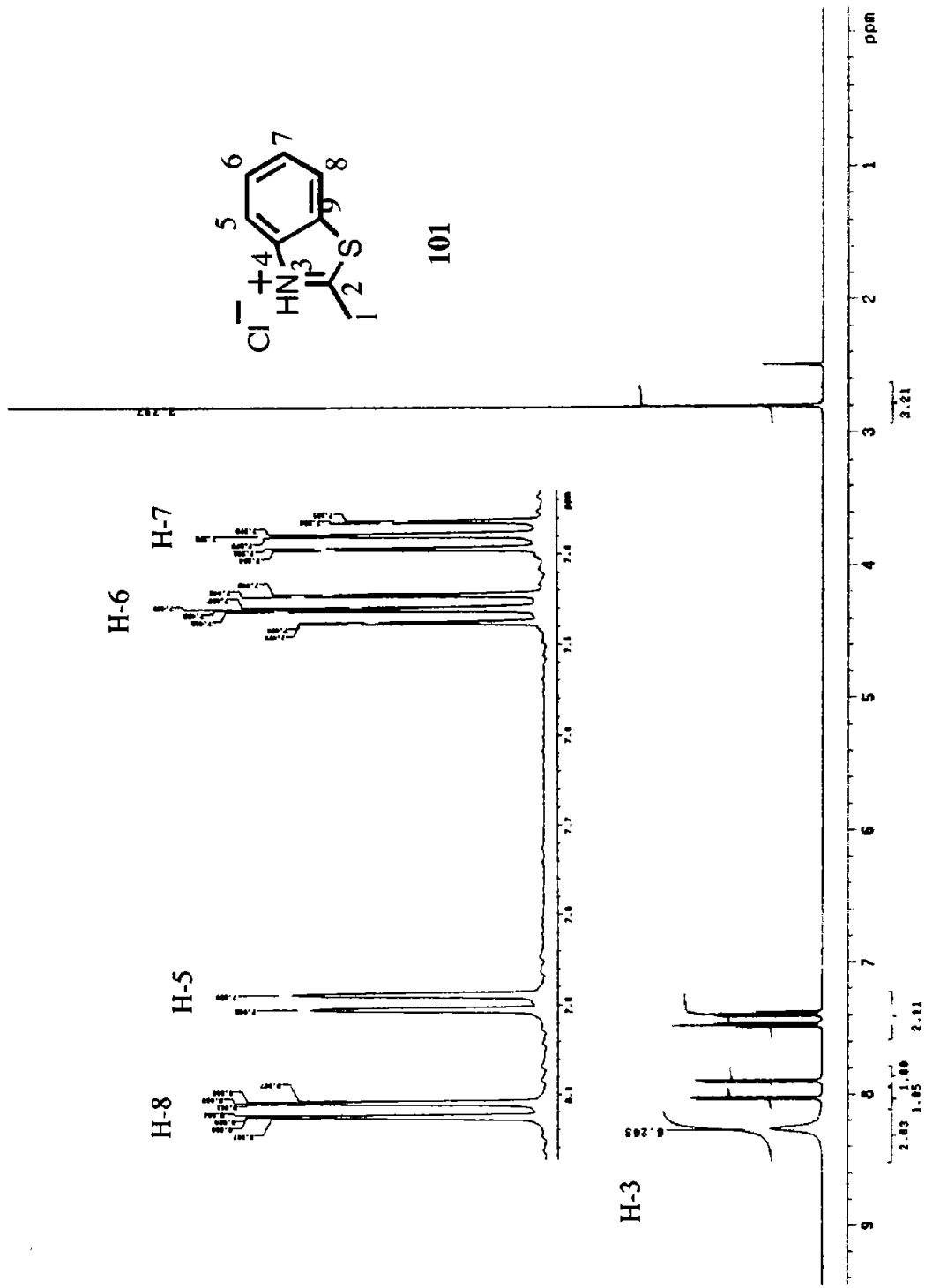
Espectro 9. RMN <sup>1</sup>H del compuesto 99.



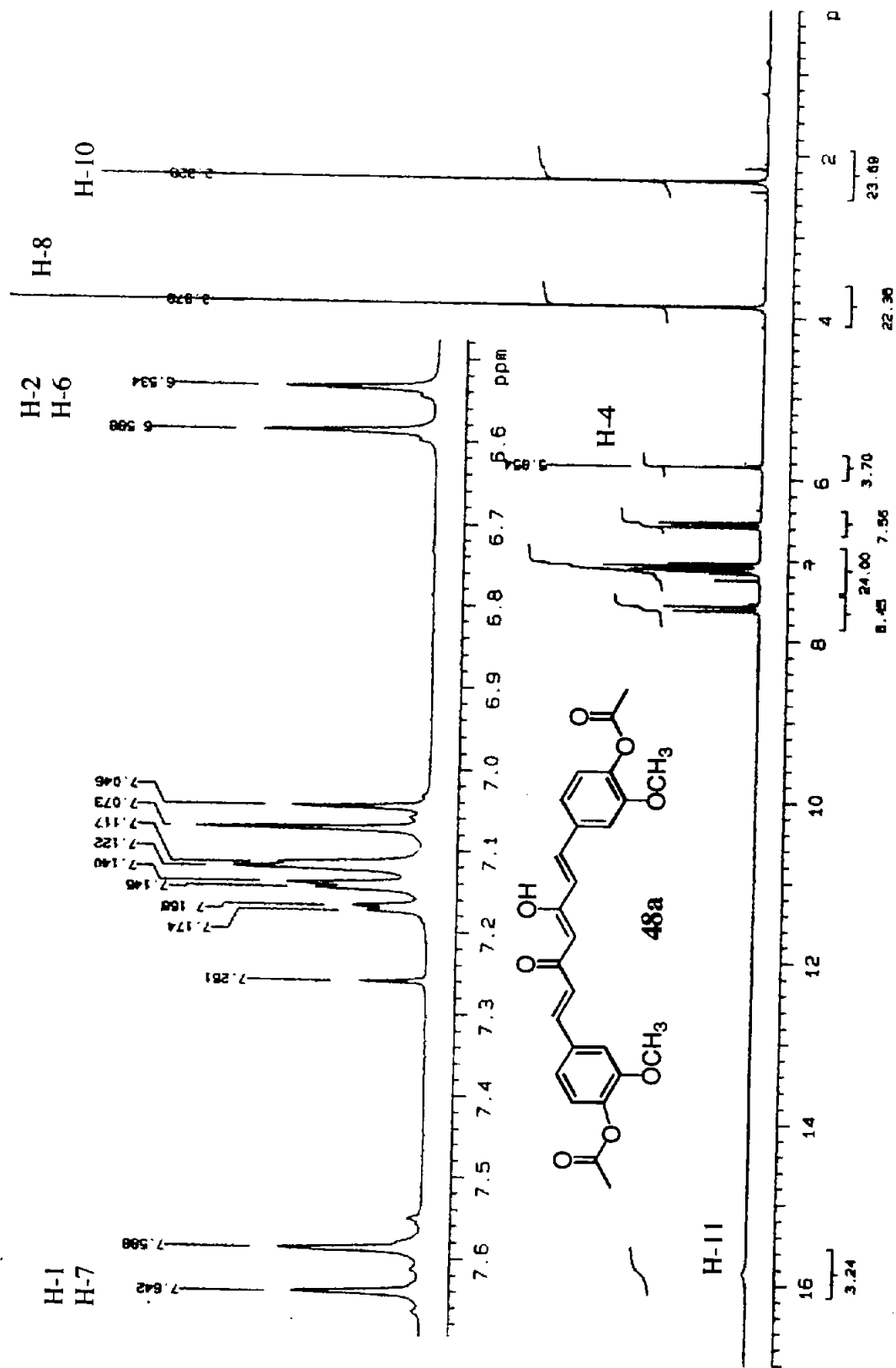
H-1

100

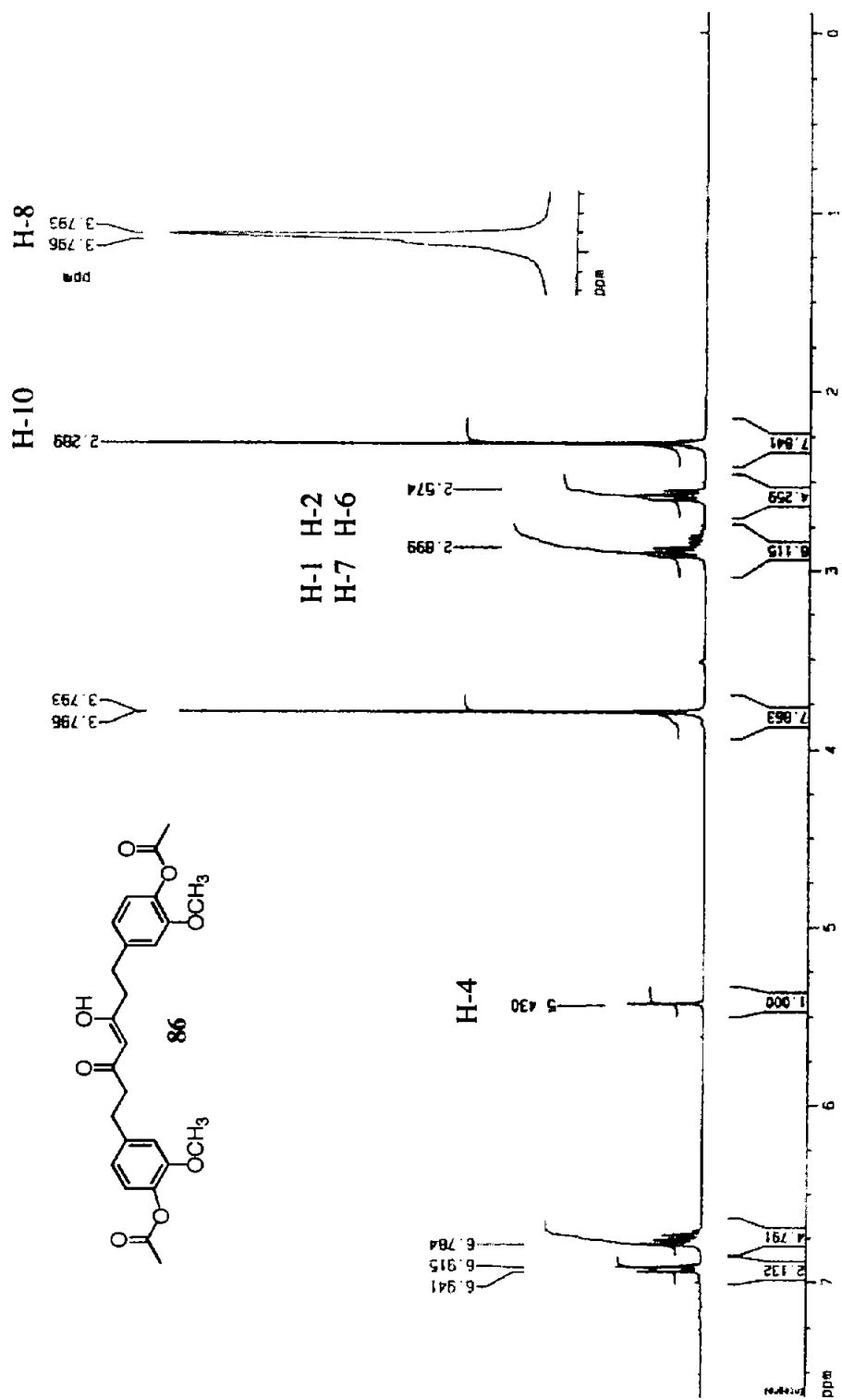
Espectro 10. RMN <sup>1</sup>H del compuesto 100.



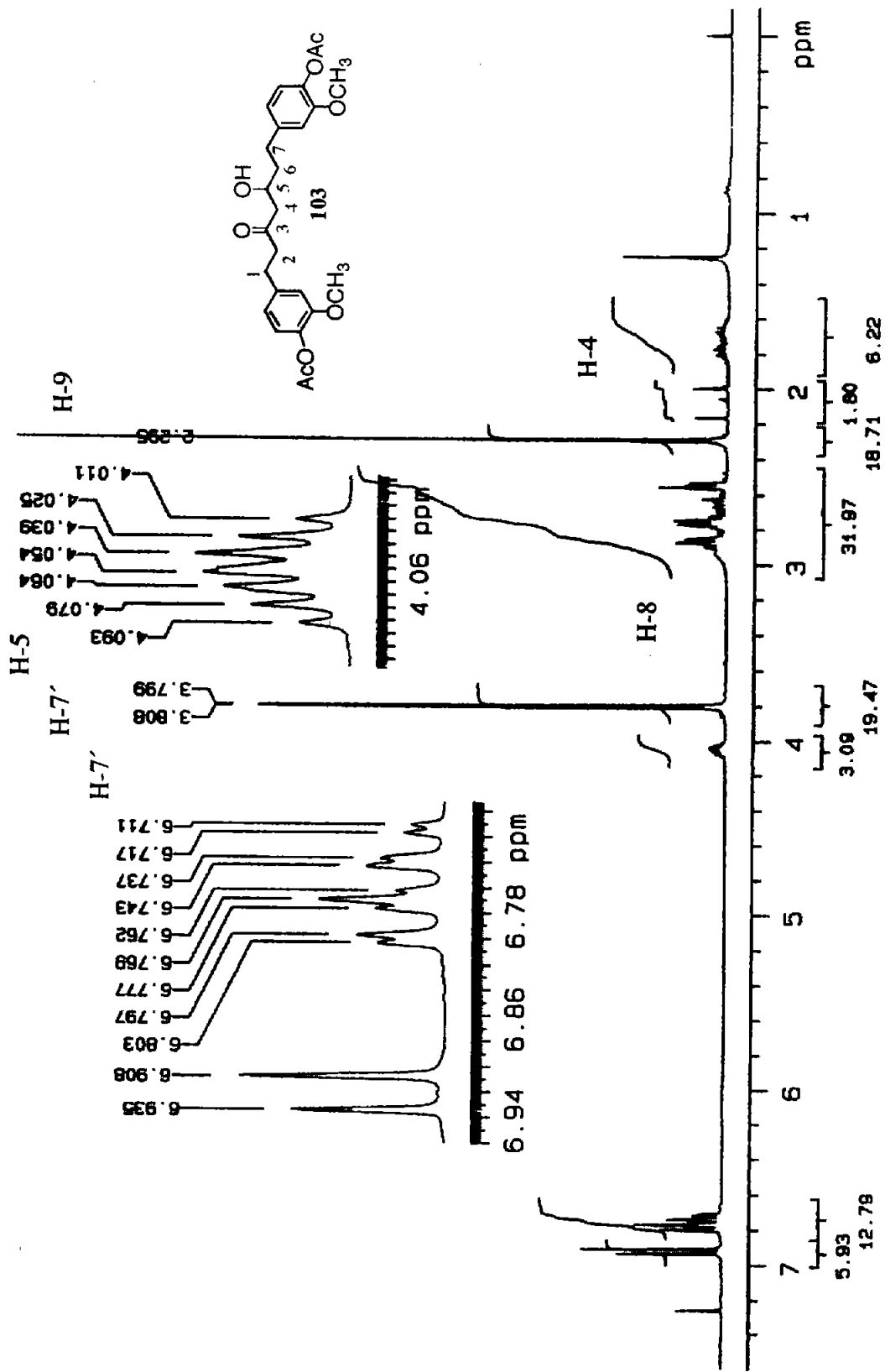
Espectro 11. RMN <sup>1</sup>H del compuesto 101.



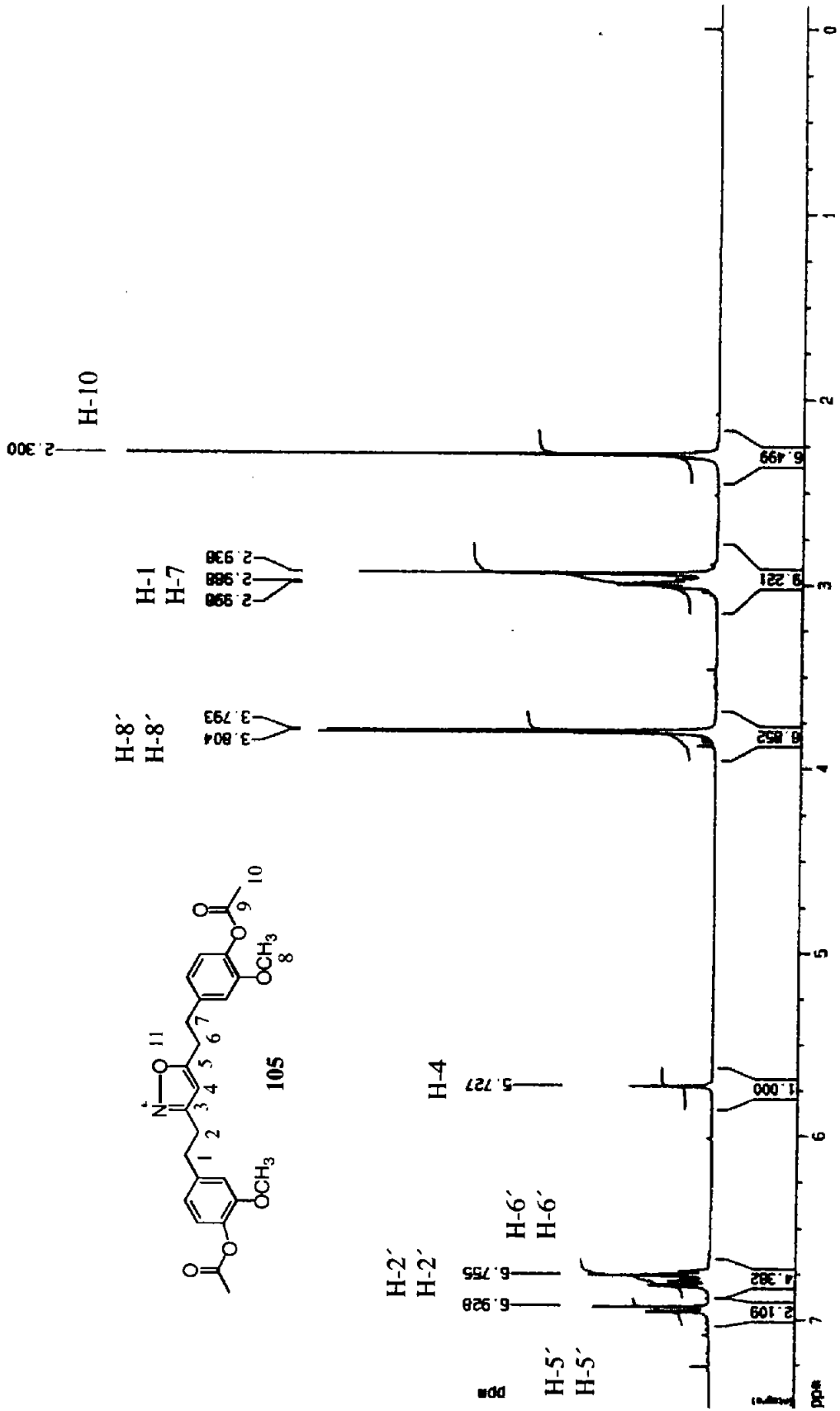
Espectro 12. RMN <sup>1</sup>H del compuesto 48a.



Espectro 13. RMN  $^1\text{H}$  del compuesto 86.

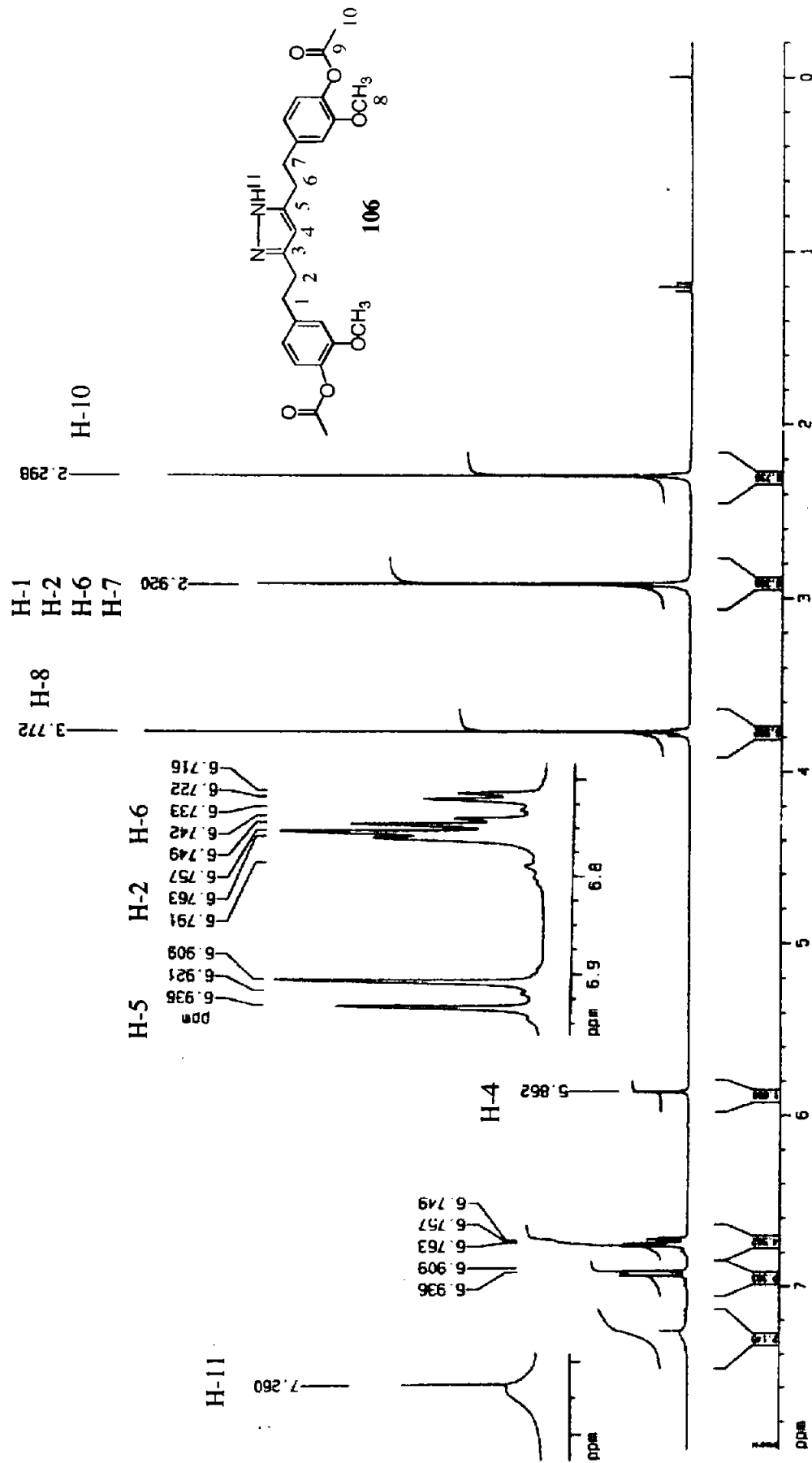


Espectro 14. RMN <sup>1</sup>H del compuesto 103.

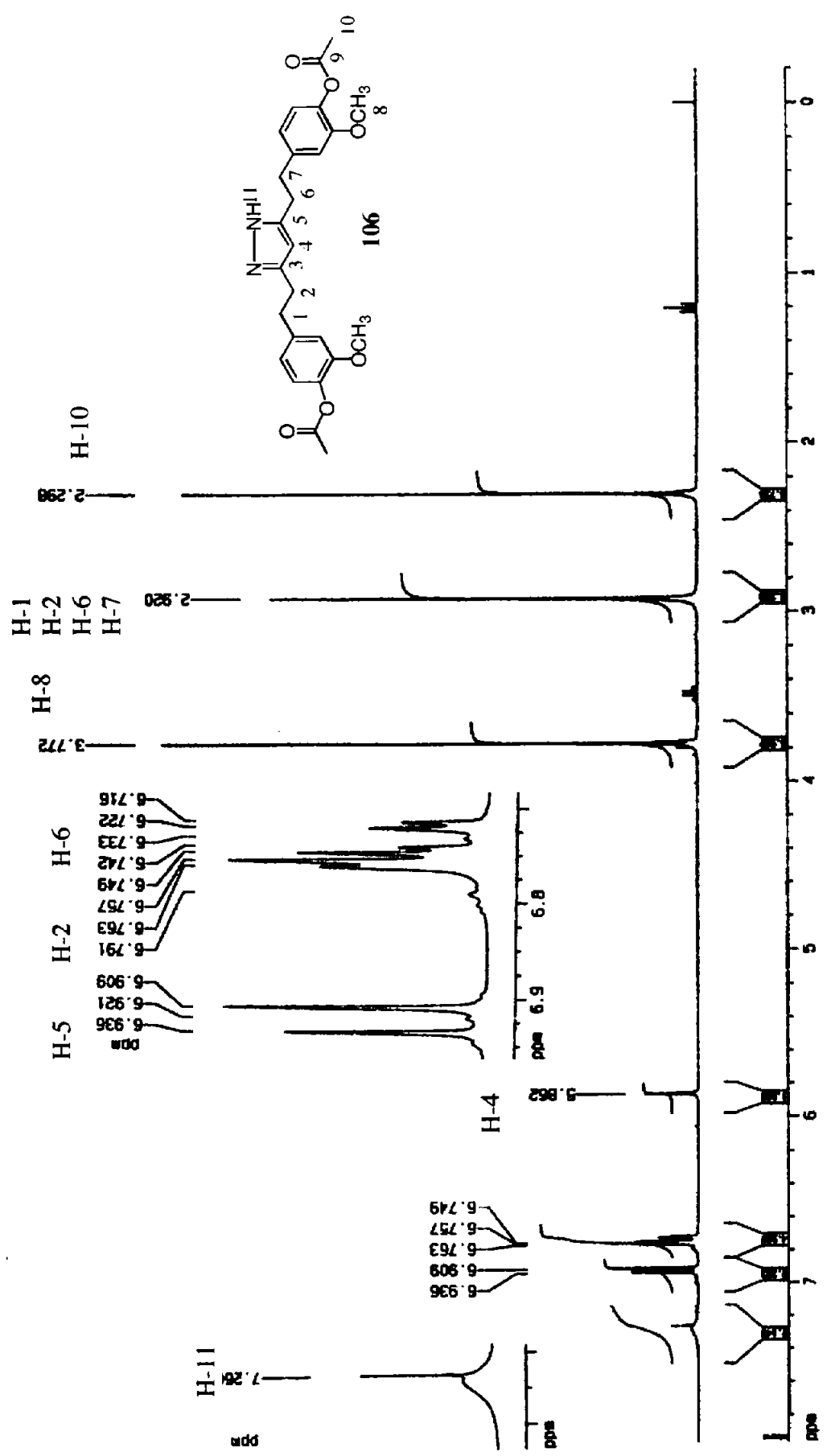


Espectro 15. RMN <sup>1</sup>H del compuesto 105.

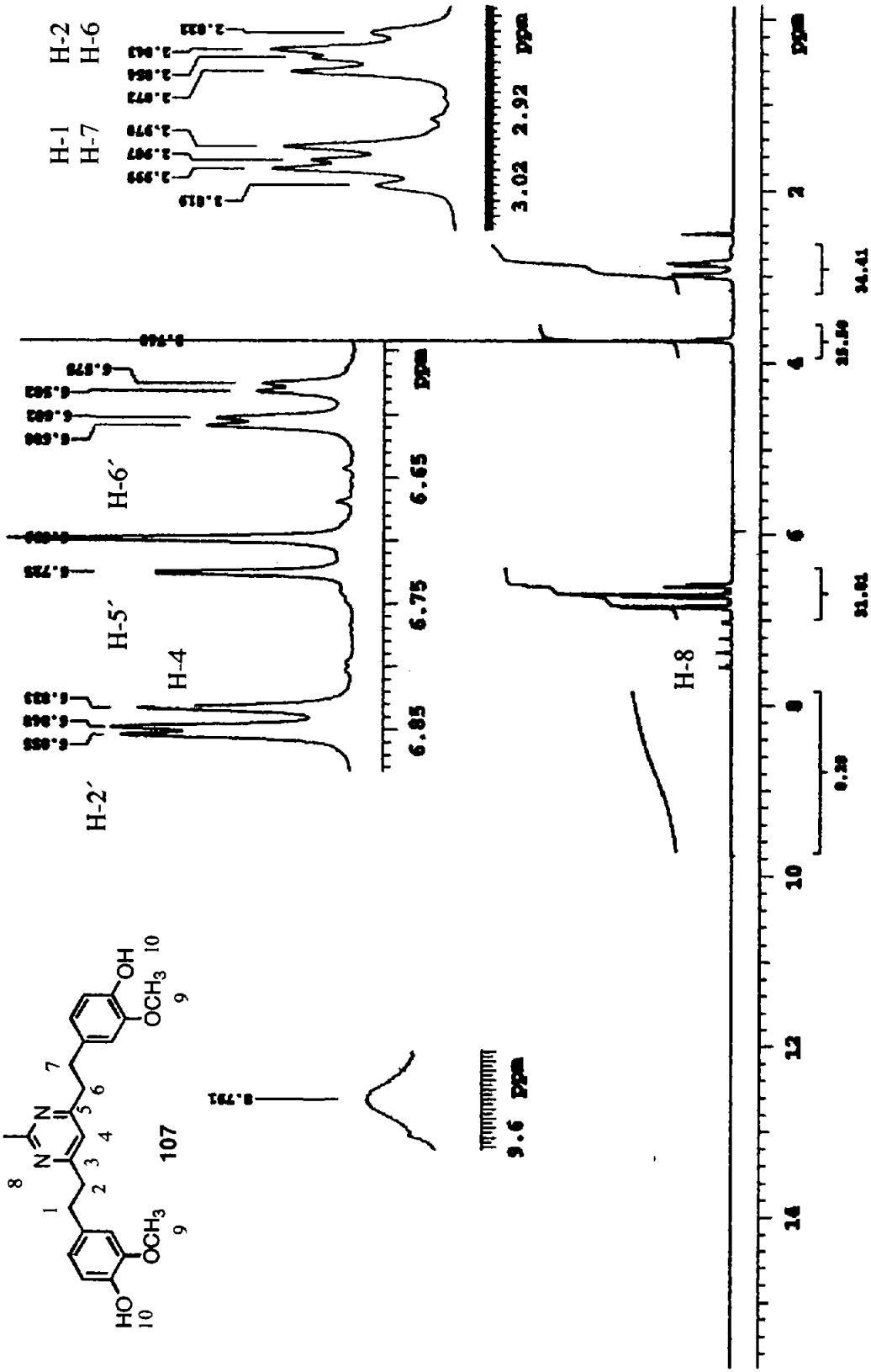
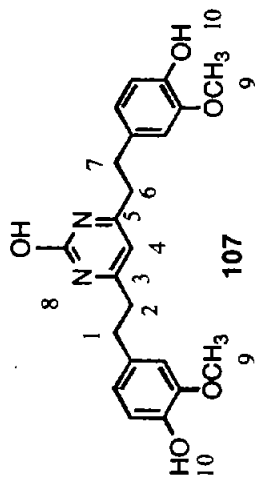




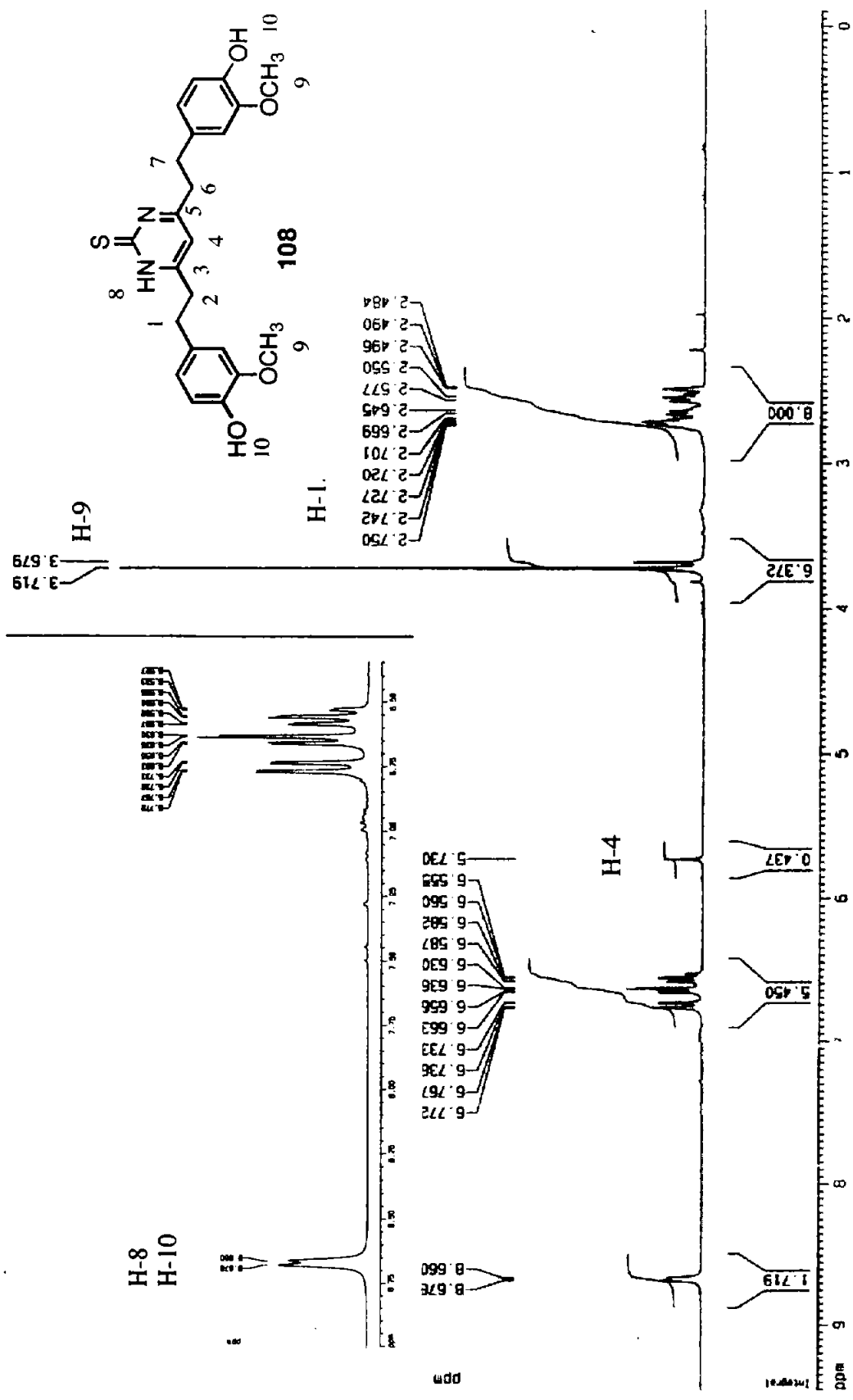
Espectro 16. RMN  $^1\text{H}$  del compuesto 106.



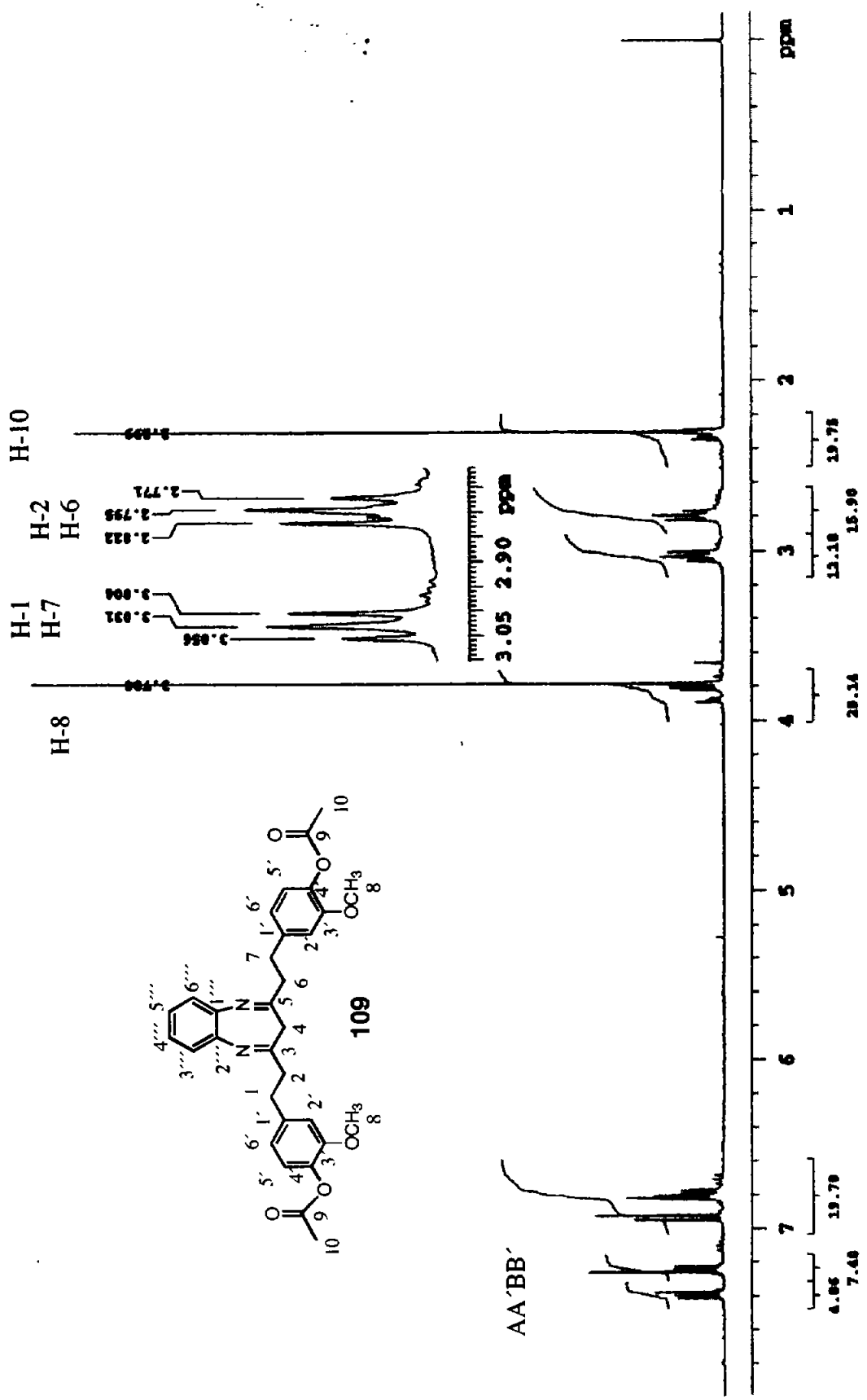
Espectro 16. RMN <sup>1</sup>H del compuesto 106.



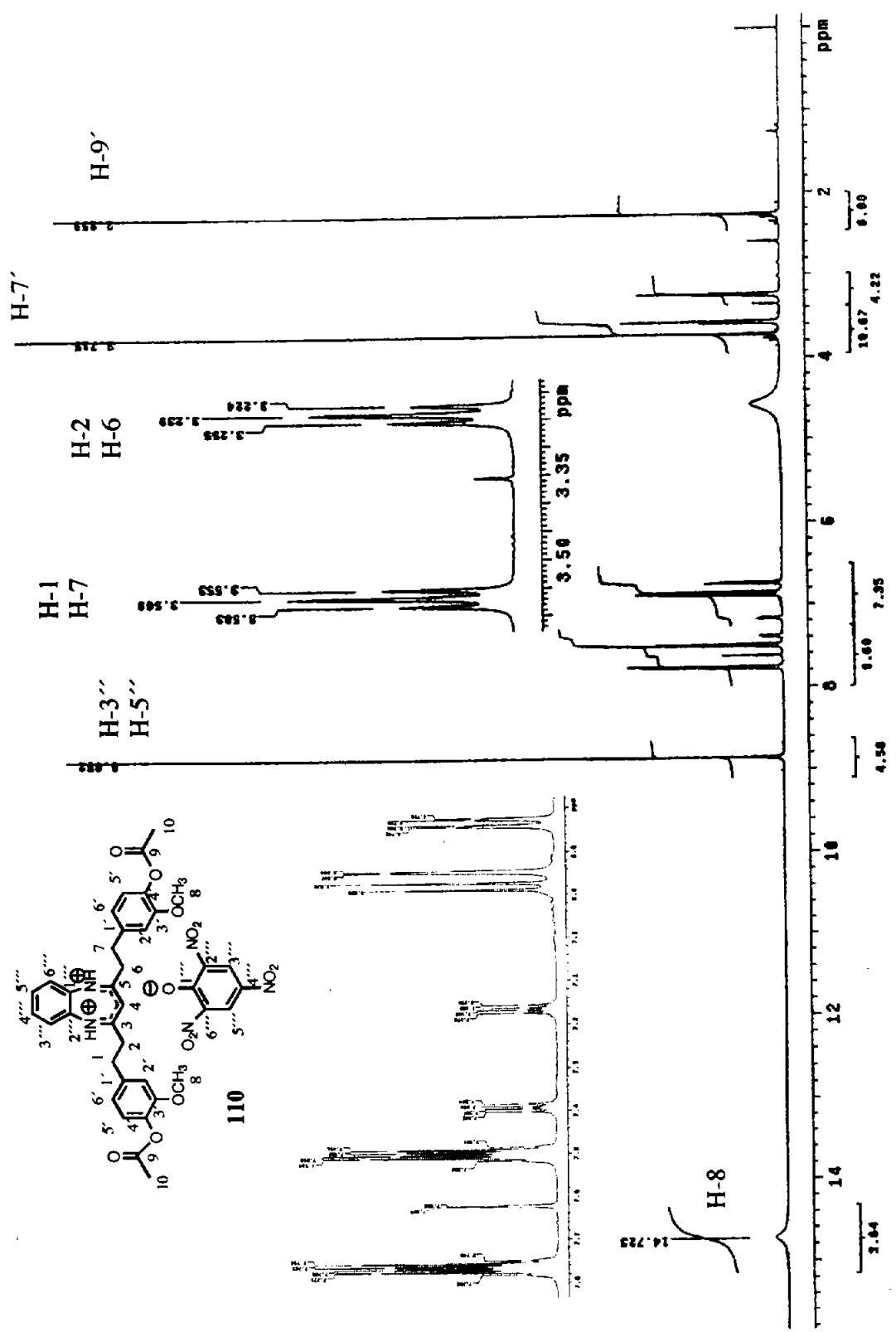
Espectro 17. RMN  $^1\text{H}$  del compuesto 107.



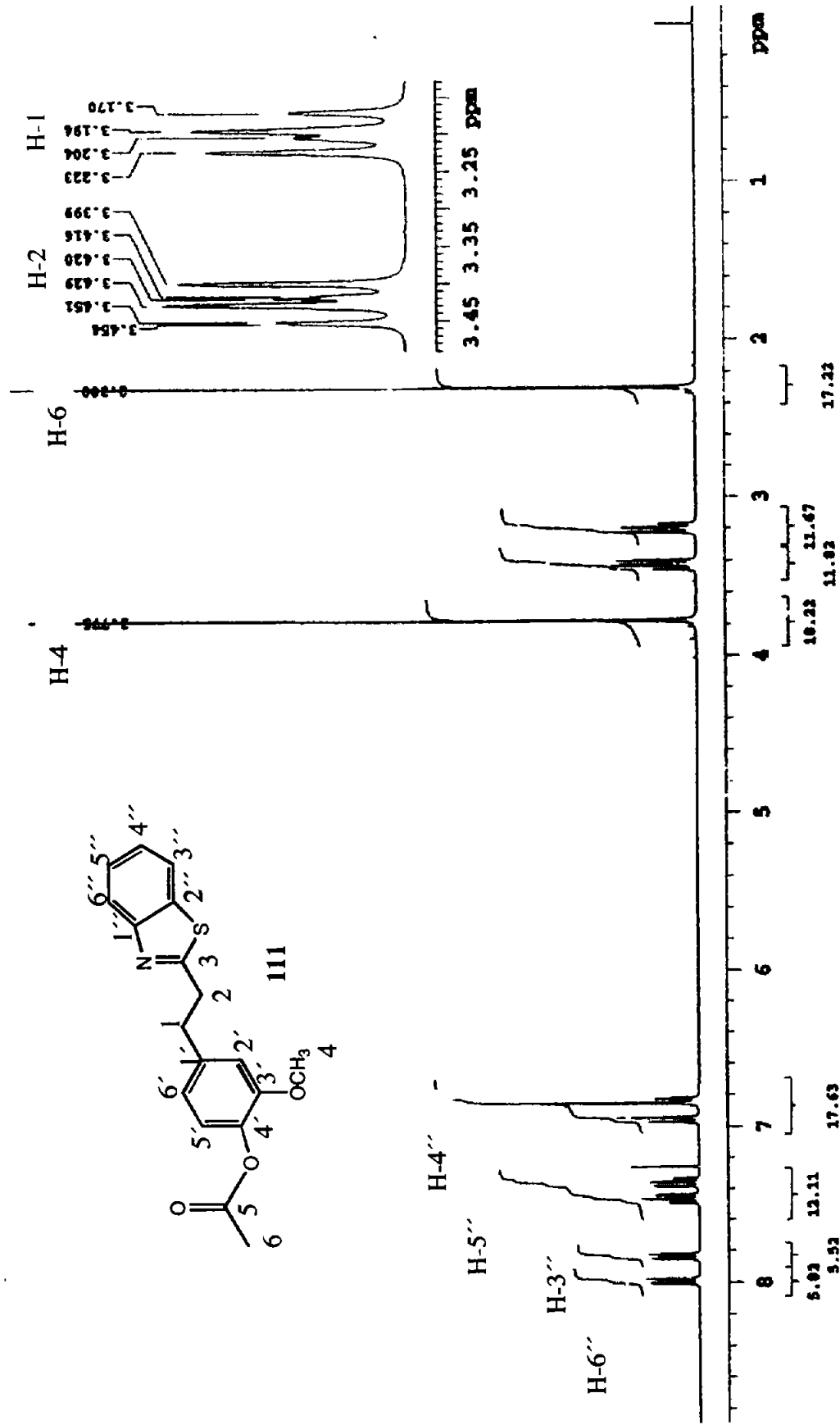
Espectro 18. RMN <sup>1</sup>H del compuesto 108.



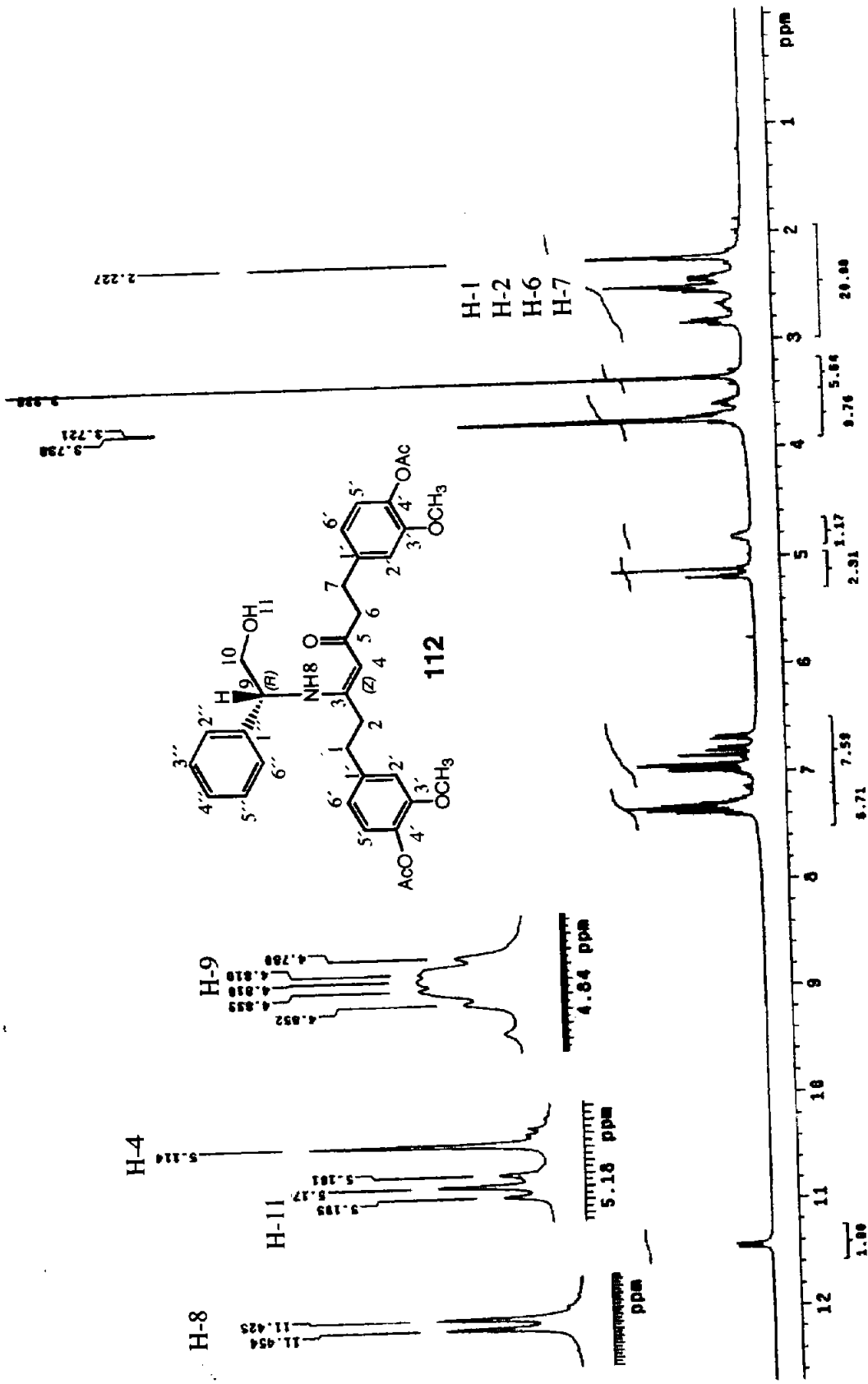
Espectro 19. RMN <sup>1</sup>H del compuesto 109.



Espectro 20. RMN <sup>1</sup>H del compuesto 110.

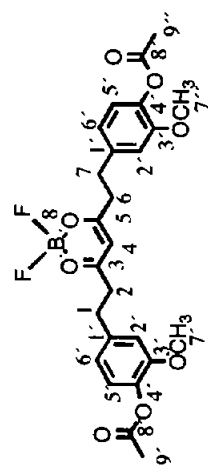
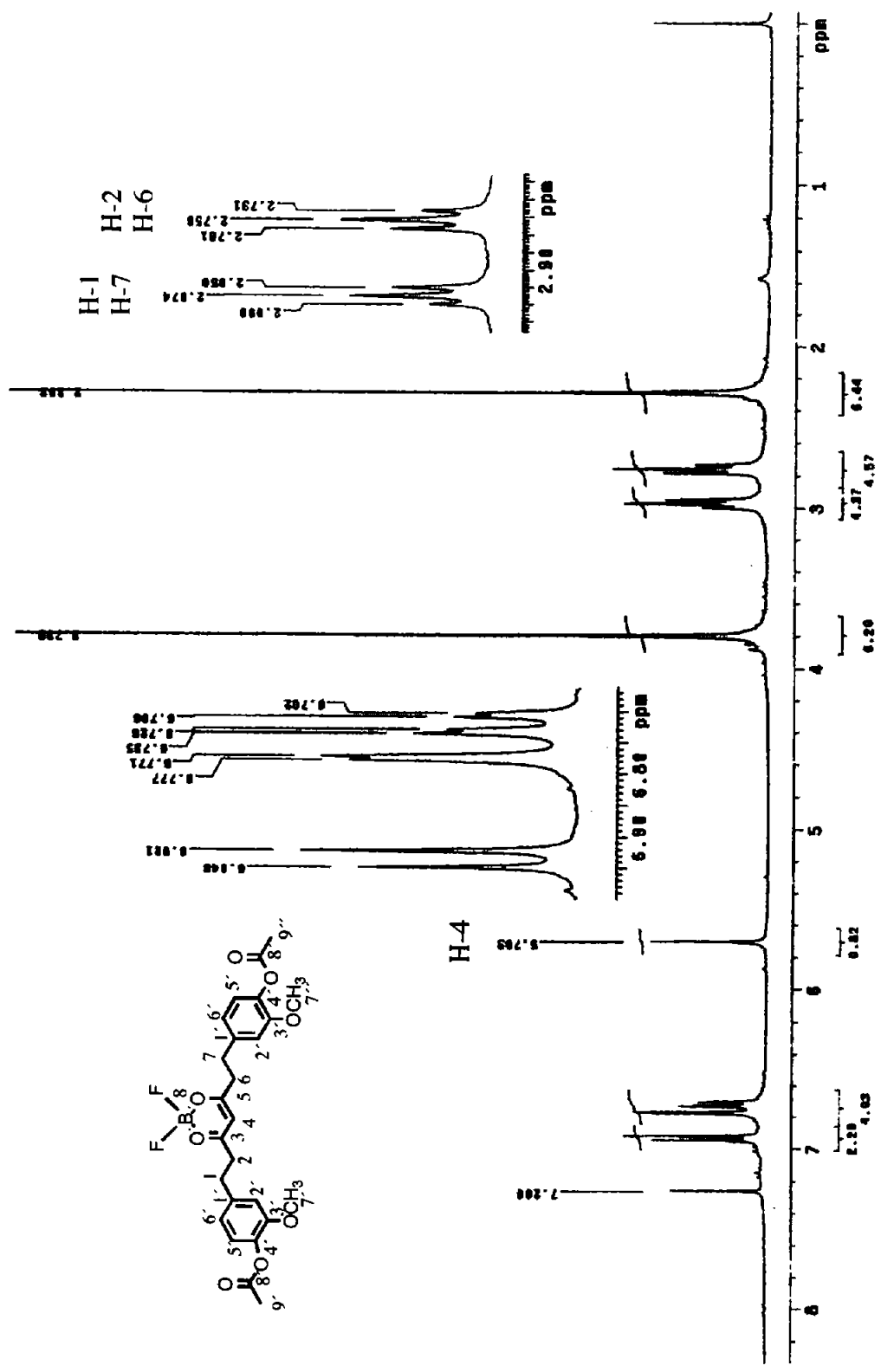


Espectro 21. RMN <sup>1</sup>H del compuesto 111.



Espectro 22. RMN <sup>1</sup>H del compuesto 112.





Espectro 23. RMN <sup>1</sup>H del compuesto 104.

***PUBLICACIONES***

# Solution $^1\text{H}$ and $^{13}\text{C}$ NMR of new chiral 1,4-oxazepinium heterocycles and their intermediates from the reaction of 2,4-pentanedione with $\alpha$ -L-amino acids and (*R*)-(-)-2-phenylglycinol

M. Concepción Lozada,<sup>1</sup> Carlos E. Lobato,<sup>1</sup> Raúl G. Enríquez,<sup>1\*</sup> Benjamín Ortíz,<sup>1</sup> Rubén A. Toscano,<sup>1</sup> Dino Gnecco,<sup>2</sup> Alberto Galindo<sup>2</sup> and William F. Reynolds<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Química, UNAM, Cd. Universitaria, Coyoacán, D. F. 04510, Mexico

<sup>2</sup> Centro de Química del Instituto de Ciencias, BUAP, Puebla 72000, Mexico

<sup>3</sup> Department of Chemistry, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada M5S1A1

Received 7 February 2003; Revised 13 August 2003; Accepted 19 August 2003

The reaction of 2,4-pentanedione (1) with (*R*)-(-)-2-phenylglycine methyl ester (2), (*R*)-(-)-2-phenylglycinol (3) and the proteinogenic amino acids (2*S*,3*R*)-(-)-2-amino-3-hydroxybutyric acid (*L*-threonine) (4) and (*R*)-(-)-2-amino-3-mercaptopropionic acid (*L*-cysteine) (5) methyl esters was investigated. The corresponding enamines 6, 7 and 8 were isolated and characterized spectroscopically whereas 9, which is unstable, was transformed *in situ* into 13. Treatment of 7, 8 and 9 with boron trifluoride etherate afforded the new [1,4]oxazepines 10, 11 and [1,4]thiazepine (12) as their  $\text{BF}_3\text{O}^-$  salts. The structures of the enamines and their corresponding seven-membered heterocycles were assessed by 1D and 2D NMR spectroscopy. Variable-temperature experiments revealed different molecular mobility behavior among these heterocycles. Copyright © 2003 John Wiley & Sons, Ltd.

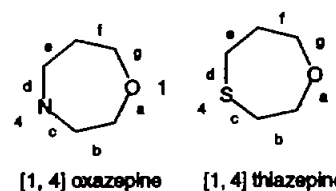
**KEYWORDS:** NMR;  $^1\text{H}$  NMR;  $^{13}\text{C}$  NMR; heterocycles; oxazepines; pentanedione; amino acids

## INTRODUCTION

The group of seven-membered heterocyclic compounds containing O, N and S heteroatoms in positions [1,4] (Scheme 1) are chemically stable and possess important pharmacological activities.<sup>1,2</sup> In contrast, their [1,3] analogs are readily decomposed either by heat, bases or acids.<sup>3</sup>

Both [1,4]oxazepinones and [1,4]oxazinediones (oxazepinediones) are used in organic synthesis as Michael-type acceptors in asymmetric Diels–Alder reactions owing to their high diastereofacial stereoselectivity, which avoids the use of chelating agents.<sup>4,5</sup> Another important application of [1,4]oxazepinediones is in the synthesis of enantiomerically pure  $\beta$ -substituted alkanolic acids.<sup>6</sup>

A novel combinatorial synthetic approach to these heterocycles has been reported recently using the Baylis–Hillman reaction involving  $\alpha$ -amino alcohols and aldehydes.<sup>7</sup> The seven-membered oxazepine system is also found as a part of more complex ring systems which belong to a new class of

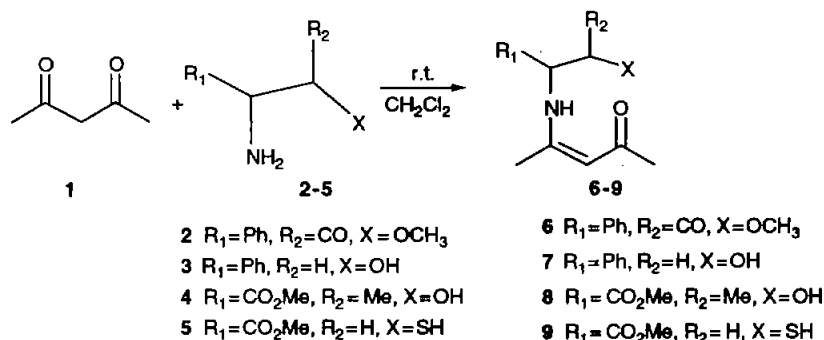


Scheme 1

specific HIV-1 RT inhibitors,<sup>8</sup> other tricyclic derivatives possess clozapine-like antipsychotic activity with lesser adverse collateral effects.<sup>9</sup> Some tricyclic derivatives including the oxazepine system with anti-inflammatory effects have also been reported.<sup>10</sup>

The condensation reactions between carbonylic compounds and  $\alpha$ -L-amino acids for the formation of heterocycles such as thiazolidine derivatives have been studied previously.<sup>11</sup> A more recent report about the synthesis of tetrahydropyran, a common heterocycle found in the natural products field, has also used  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  as a cyclization catalyst.<sup>12</sup> On the other hand, lactones<sup>13</sup> have been prepared after direct coupling with the corresponding amino acid esters to yield peptides. All these reactions have been reported to be diastereoselective. In addition, the conditions used in the synthesis described here do not induce racemization of the original chiral centers.

\*Correspondence to: Raúl G. Enríquez, Instituto de Química, UNAM, Cd. Universitaria, Circuito Exterior Mexico, Coyoacán, D.F. 04510, Mexico. E-mail: habib@servidor.unam.mx  
Contract/grant sponsor: CONACYT; Contract/grant number: 37821-N.  
Contract/grant sponsor: DGAPA, UNAM.

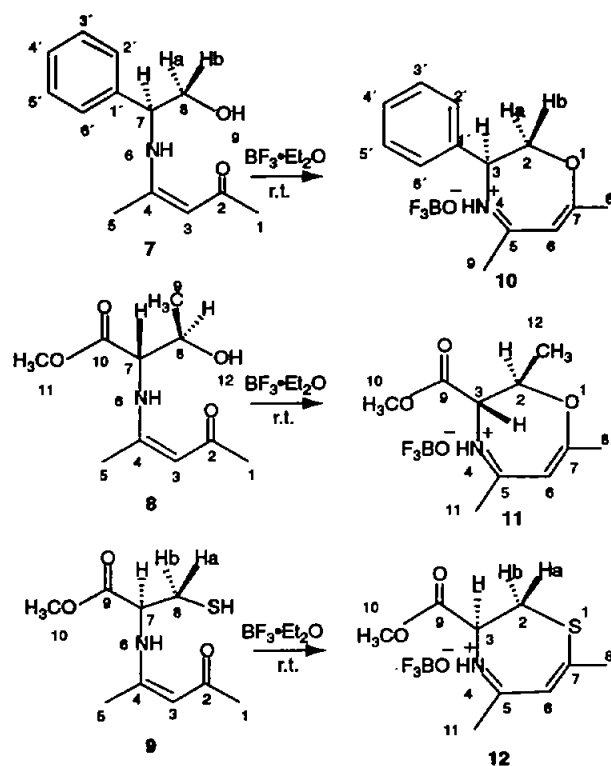


Scheme 2

## RESULTS AND DISCUSSION

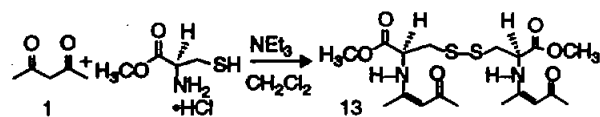
As a part of our studies with  $\beta$ -diketone compounds of natural origin, it seemed important to explore the reactivity of this chemical functionality with some  $\alpha$ -L-amino acid methyl esters and other chiral compounds, i.e. (*R*)-(-)-2-phenylglycinol. Such reactions led in a first step to the corresponding enamines, which result from the nucleophilic attack of the primary amine function (methyl esters of  $\beta$ -amino acids) to 2,4-pentanedione at room temperature in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , as shown in Scheme 2.

The resulting products were further transformed into the corresponding seven-membered heterocycles upon treatment with boron trifluoride etherate at room temperature. The overall cyclization reactions are shown in Scheme 3 and these compounds were submitted to a  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR study.



Scheme 3

Enamine 6 was obtained from the reaction of the monodentate amine (*R*)-(-)-2-phenylglycine methyl ester with 2,4-pentanedione. This reaction was used to assess that the chiral center present from the primary amine remains unchanged. Enamines 6, 7, 8 (Scheme 2) and 13 (Scheme 4) were all obtained as the *cis* geometric isomer instead of the also possible Schiff bases and were completely characterized by NMR, x-ray and optical rotation. A complete account of the x-ray work will be published elsewhere (R. G. Enríquez, in preparation).



Scheme 4

Once enamine 6 had given evidence that no racemization takes place, the same reaction was attempted using bidentate reagents such as (*R*)-(-)-2-phenylglycinol (3) and the proteinogenic amino acid methyl esters (2*S*,3*R*)-(-)-2-amino-3-hydroxybutyric acid (*L*-threonine) (4) and (*R*)-(-)-2-amino-3-mercaptopropionic acid (*L*-cysteine) (5) which led to the corresponding enamines 7, 8 and 13.

The  $^1\text{H}$  NMR spectra of all enamines gave satisfactory resolution and showed a broad doublet for the N-H proton with similar coupling constants of  $\sim 9$  Hz between NH (H-6) and H-7, with the exception of 7.

When 2,4-pentanedione was reacted with 5, an oily substance was obtained and its  $^1\text{H}$  NMR spectrum showed the typical signals for enamine NH and =CH— groups (11.02 and 5.06 ppm, respectively). Crystallization occurred on standing for several days and the mass spectral data indicated a dimeric structure, which was confirmed by x-ray analysis (R. G. Enríquez, in preparation). TLC proved useful in following the gradual transformation of the oily monomeric enamine 9 into dimer 13 (Scheme 3).

The assignment of all  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR signals for the enamines was carried out based on homonuclear and heteronuclear correlations presented in Tables 1 and 2. The  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR signals showed significant differences, in particular for those near to the chiral center.

In order to assign the stereochemical relationship between the diastereotopic protons of the methylene group (H-8a and H-8b) for enamines 7 and 13, NOESY experiments

Table 1. Homonuclear  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  correlations for enamines **6**–**8** and **13**: chemical shifts ( $\delta$ ) in ppm from TMS and  $J$  values in Hz

H	6			7			8			13 <sup>a</sup>		
	$\delta$	COSY	NOESY	$\delta$	COSY	NOESY	$\delta$	COSY	NOESY	$\delta$	COSY	NOESY
H-1	2.05 (s, 3H)	H-3, H-5	H-3, H-Ar	2.01 (s, 3H)			2.00 (s, 3H)			2.02 (s, 3H)		
H-2a												
H-2b												
H-3	5.07 (s, 1H)	H-1, H-5	H-1, H-5	5.01 (s, 1H)			5.04 (s, 1H)			5.06 (s, 1H)		H-1, H-5
H-5	1.78 (s, 3H)	H-1, H-3, H-6, H-7, H-Ar	H-3, H-7, H-Ar	1.86 (s, 3H)			1.93 (s, 3H)			1.94 (s, 3H)		H-1, H-3, H-7
H-6	11.63 (d, 7.5, 1H)	H-7	H-3, H-5, H-Ar	11.41 (d, 4.5, 1H)	H-7	H-7	11.09 (d, 9, 1H)	H-7		11.02 (d, 9, 1H)	H-7	H-3, H-5, H-7, H-8a, H-8b
H-7	5.22 (d, 7.5, 1H)	H-6	H-1, H-3, H-5, H-6, H-Ar	4.72 (td, 7.8, 4.5, 1H)	H-6, H-8	H-6, H-8	4.03 (dd, 9.0, 4.8, 1H)	H-6		4.47 (ddd, 9.0, 8.1, 5.1, 1H)	H-6, H-8a, H-8b	H-5, H-8a, H-8b
H-8a												
H-8b												
H-9	3.73 (s, 3H)	H-1, H-5	H-1, H-5	4.0 (br s, 1H)			1.28 (d, 6.3, 3H)	H-8				H-7, H-8
H-10												
H-11												
H-12												
H-2'	7.3–7.4 (m, 5H)			7.2–7.36 (m, 5H)								
H-3'	7.3–7.4 (m, 5H)			7.2–7.36 (m, 5H)								
H-4'	7.3–7.4 (m, 5H)			7.2–7.36 (m, 5H)								
H-4'	7.3–7.4 (m, 5H)			7.2–7.36 (m, 5H)								
H-6'	7.3–7.4 (m, 5H)			7.2–7.36 (m, 5H)								
							3.77 (s, 4H)			3.77 (s, 3H)		
							3.77 (s, 4H)					

<sup>a</sup> Compound **9** was only detected *in situ* by NMR and was converted into dimer **13**.

**Table 2.** Heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  correlations for derivatives **6–8** and **13**: chemical shifts ( $\delta$ ) in ppm from TMS

Carbon	6		7		8		13	
	$\delta$	FLOCK	$\delta$	FLOCK	$\delta$	FLOCK	$\delta$	FLOCK
C-1	28.98		28.60		28.69		29.05	
C-2	196.15	H-1, H-3	195.44	H-1, H-3	195.76	H-1	192.39	H-3, H-5
C-3	97.17	H-1, H-5	96.41	H-1, H-5	96.84	H-5	97.31	H-5
C-4	160.5	H-5	163.67	H-3, H-5	162.22	H-5	161.06	H-1, H-3
C-5	19.02		19.30	H-3	19.60		19.08	H-3
C-7	60.30		59.93	H-8	62.24	H-9	55.06	
C-8	170.16	H-9	67.13		68.22	H-9	41.04	H-7, H-10
C-9	52.92				19.60		170.44	H-10
C-10					170.85		52.83	
C-11					52.56			
C-1'	136.88	H-2', H-6'	139.25	H-2', H-6'				
C-2'	129.07	H-3'	127.72	H-3'				
C-3'	128.55	H-2', H-4'	126.46	H-2', H-4'				
C-4'	126.86	H-3', H-5'	128.86	H-3', H-5'				
C-5'	128.55	H-4', H-6'	126.46	H-4', H-6'				
C-6'	129.07	H-5'	127.72	H-5'				

**Table 3.** Homonuclear  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  correlations for compounds **10–12**: chemical shifts ( $\delta$ ) in ppm from TMS;  $J$  values in Hz

H	10			11			12		
	$\delta$	COSY	NOESY	$\delta$	COSY	NOESY	$\delta$	COSY	NOESY
H-2a	4.81 (br s, 1H)	H-3	H-3	5.39 (qd, 6.6, 3.9, 1H)	H-3, H-12	H-3, H-12	3.5 (dd, 15.0, 1.2, 1H)	H-2b	H-2b
H-2b	5.12 (br s, 1H)		H-6, H-Ar				3.75 (dd, 15.0, 6.6, 1H)	H-2a, H-3	H-2a
H-3	4.60 (d, 12.3, 1H)	H-2	H-2b	4.93 (dd, 6.6, 4.2, 1H)	H-2	H-2, H-12	5.40 (t, 6.0, 1H)		H-2b
H-4	11.70 (br s, 1H)		H-2b, H-8, H-Ar	10.19 (br s, 1H)		H-3	11.38 (br s, 1H)		H-3, H-10
H-5									
H-6	5.59 (d, 1.5, 1H)		H-2b, H-8, H-9	5.69 (d, 1.8, 1H)		H-8, H-11	6.33 (s, 1H)	H-11	H-8, H-11
H-7									
H-8a	2.52 (s, 3H)		H-6, H-9	2.57 (s, 3H)			2.61 (s, 3H)		H-6, H-11
H-8b									
H-9	2.17 (s, 3H)		H-6, H-8						
H-10				3.81 (s, 3H)			3.83 (s, 3H)		
H-11				2.24 (s, 3H)		H-6	2.39 (d, 0.6, 3H)	H-6	H-6, H-8
H-12				1.41 (d, 6.6, 3H)		H-2, H-3			
H-2'	7.39 (br s, 2H)	H-3'	H-2a, H-2b, H-3						
H-3'	7.41 (br s, 2H)	H-2', H-4'	H-2a, H-2b, H-3						
H-4'	7.26 (br s, 1H)	H-3', H-5'	H-2a, H-2b, H-3						
H-5'	7.41 (br s, 2H)	H-4', H-6'	H-2a, H-2b, H-3						
H-6'	7.39 (br s, 2H)	H-5'	H-2a, H-2b, H-3						

**Table 4.** Indirect heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  correlations for compounds 10–12: chemical shifts ( $\delta$ ) in ppm from TMS

Carbon	10		11		12	
	$\delta$	FLOCK	$\delta$	FLOCK	$\delta$	FLOCK
C-2	74.89		78.14		33.93	
C-3	63.11		64.05	H-8	61.56	
C-4						
C-4	179.88		179.19	H-11	175.36	H-11
C-6	98.05	H-8	98.91	H-11, H-12	116.55	H-8, H-11
C-7	173.78	H-8	176.77	H-12	174.80	H-2b, H-8
C-8	24.63		25.11		27.52	H-6
C-9	23.45		164.35	H-3, H-10	165.25	H-2a, H-3
C-10			53.76		53.50	
C-11			24.91	H-6	27.20	H-6
C-12			14.96	H-6		
C-1'	133.16	H-2', H-5'				
C-2'	128.99	H-3'				
C-3'	126.36	H-2', H-4'				
C-4'	128.85	H-3', H-5'				
C-4'	126.36	H-4', H-6'				
C-6'	128.99	H-5'				

were essential. In addition, the coupling between H-7 and H-8 protons showed values of  $^3J_{7,8a} = 7.8$  and  $^3J_{7,8b} = 4.5$  Hz for enamine 7 and their magnitudes were consistent with the stereochemistry of the original amino acid. Compound 13 has similar couplings as enamine 7, i.e.  $^3J_{7,8a} = 8.1$  and  $^3J_{7,8b} = 5.1$  Hz, and a strong NOE effect of H-7 with H-8b was observed.

Enamine 8, which contains two chiral centers, showed couplings  $^3J_{6,7} = 9$ ,  $^3J_{8,9} = 6.3$  and  $^3J_{7,8} = 4.8$  Hz and a strong NOE effect between H-7 with H-9.

The [1,4]oxazepine derivatives 10 and 11 and [1,4]thiazepine 12 were obtained as boron oxotrifluoride salts, as the x-ray structure determination revealed. In all cases, the reactions proceeded with high yields (10, 98%; 11, 90%; 12, 95%) at room temperature. Optical rotation measurements confirmed the presence of the chiral center and this was further confirmed by the crystal structures obtained by x-ray determination for both [1,4]oxazepine and [1,4]thiazepine heterocycles (R. G. Enríquez, in preparation). Compound 12 exhibited an unusual behavior in solution: whereas optical measurements gave an initial significant positive value of  $\alpha +65^\circ$ , the crystals obtained were symmetry-centered, as seen by x-ray crystallography. This was interpreted as the result of gradual racemization of the substance in solution.

The NMR spectra in  $\text{CDCl}_3$  of heterocycles 10 and 11, showed broad ABX systems as well as the NH proton. This could be due to one or more slow NH exchange, slow molecular motion and/or incomplete conformational averaging. A similar behavior was observed for 12.

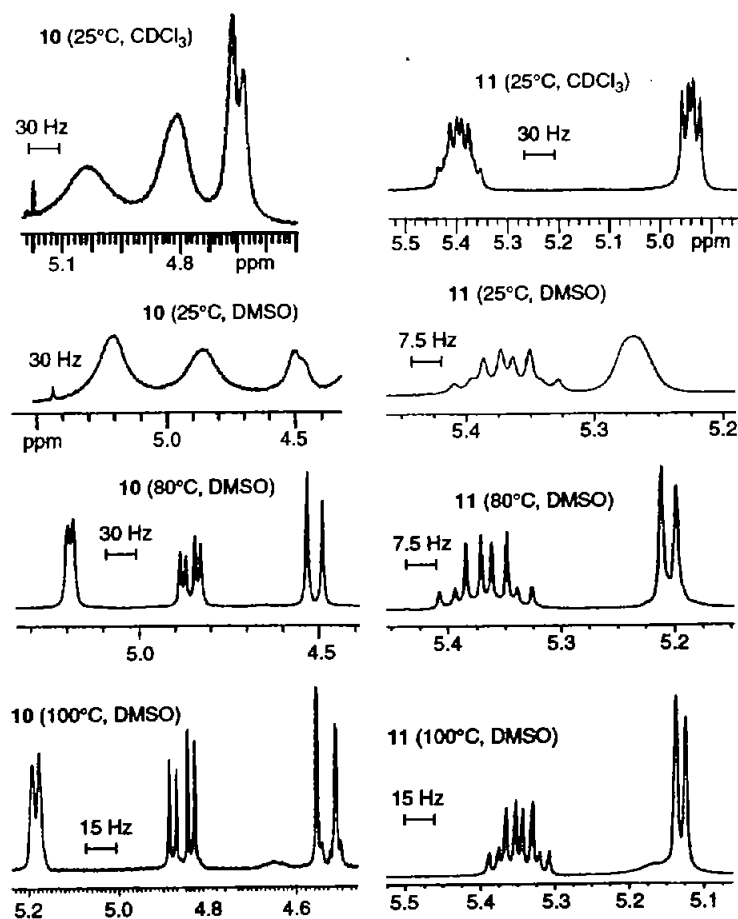
When the spectra were measured in DMSO, similar features were observed at room temperature. However, when spectra in this solvent were obtained at  $80^\circ\text{C}$  or higher temperatures, a clear improvement in resolution allowed measurement of couplings between neighboring protons, which was difficult at room temperature (Fig. 1).

Compound 10 showed couplings  $^2J_{8a,8b} = 12.6$  Hz (*gem*) and  $^2J_{2a,2b} = 4.8$  Hz (*cis*). An increase in temperature to  $\sim 100^\circ\text{C}$  showed further splitting of  $^3J_{3,2a} = 0.9$  Hz (*trans*, with dihedral angle  $\sim 90^\circ$ ). Further, the crystal x-ray structure of 10 (R. G. Enríquez, in preparation) showed that the linked atoms at positions 1(O)—7(C)—6(C)—4(C) have a nearly planar arrangement with a difference between planes (4, 5, 6) and (1, 6, 7) of  $\sim 12^\circ$ .

The 3D model built from x-ray parameters revealed angles between H-2a and H-2b of  $107.8^\circ$ , H-7 and H-8a of  $73.7^\circ$  and H-7 and H-8b of  $-43.7^\circ$ . This agrees well with the observed  $J$  values of 5.1 Hz between H-3 with H-2b and the smaller  $J$  value of 0.9 Hz between H-3 with H-2a, consistent with a near  $90^\circ$  dihedral angle. The increase in the  $J$  value between H-3 and H-2b (from 4.8 to 5.1 Hz) can be interpreted as result of increased ring mobility as the temperature is raised.

A moderate NOE effect between the aromatic *ortho* protons and the vinyl proton (3.849 Å) is also observed. Such distance can be minimized to 3.306 Å by rotation of the aromatic fragment, using a 3D model based on the crystal PDB format structure. The resulting conformation closely resembles an envelope-like structure where a slow segmental mobility can be associated with the  $-\text{CH}-\text{CH}_2-$  group.

The preferential orientation of the aromatic ring with respect to the methyl groups at C-8 and C-9 is reflected in different NOE effects of the *ortho* protons with each methyl groups. The latter shows the smallest effect, in agreement with the perpendicular arrangement observed in the x-ray structure. Further striking evidence for the near planar arrangement of the segment comprising atoms 3–9 was taken from the presence of five- and up to seven bond long-range couplings from H-3 to H-9 (strong) and H-8 (weak), respectively, in the COSY spectrum.



**Figure 1.** Solvent and temperature dependence of the  $^1\text{H}$  NMR spectra of derivatives **10** and **11** in the near 5 ppm region. Only those sections which exhibit substantial changes are shown.

The broad doublet observed for H-3 at 100°C, while signals for H-2a and H-2b remain well resolved, can be attributed to nuclear quadrupole effects from the neighboring N atom. Additional signals begin to appear owing to decomposition of the compound when the temperature is increased to 100°C.

For **11**, some special features are observed. In the spectra in  $\text{CDCl}_3$  H-3 is a doublet of doublets with  $^3J_{2,12} = 6.6$  and  $^3J_{2,3} = 3.9$  Hz, whereas in DMSO H-3 appears as a broad signal and H-2 is a slightly broadened doublet of quartets. When the temperature is raised to 80°C, H-3 becomes a doublet with  $^3J_{2,3} = 3.9$  Hz, whereas H-2 ( $^2J_{2,12} = 6.9$ ,  $^3J_{2,3} = 4.2$  Hz) shows an improvement in resolution (Fig. 1). When the temperature is increased to 100°C, these same signals show better resolution than at 80°C, but similarly to **10**, decomposition takes place to an appreciable extent.

Compound **11** also shows an in-plane arrangement through atoms 3–7 while atoms 1 (oxygen) and 2 (—CH—CH<sub>3</sub>) are out-of-plane in the x-ray ORTEP projection. The expected COSY interaction NH—(H-6) is not observed, probably owing to relaxation and/or NH exchange effects. At room temperature (22°C) in  $\text{CDCl}_3$ , H-2 and H-3 show a doublet of quartets and doublet of doublets coupling structures with  $^3J_{2,3} = 3.9$  Hz and  $^3J_{2,12} = 6.9$  Hz respectively.

It is noteworthy that variable-temperature experiments revealed the partially rigid nature of heterocycles **10** and **11** and also the flexible molecular segment involving the chiral center and the diastereotopic methylene protons. Thus, as the temperature is raised for **10** and **11** in DMSO, as the molecular mobility is increased, the broadening effect is reduced to the point that splittings as small as 0.9 Hz can be observed.

## CONCLUSIONS

Full NMR characterization of these new heterocycles was carried out, showing that the spectral resolution has a substantial temperature dependence, which can be attributed mainly to molecular mobility effects. These spectral changes can be associated with the improvement in conformational averaging. Thermal decomposition was found to be a limiting factor in carrying out conformational studies on these heterocycles. The formation of the seven-membered heterocycles reported here constitute a suitable high-yield alternative for the preparation of [1,4]oxazepines and [1,4]thiazepines with potential pharmacological applications. Since the chiral centers are preserved along the reaction pathway, the procedure may prove useful for preparing more complex chiral derivatives following this approach. The structure of enamine **6** was established as the *cis* geometric isomer, which



was also confirmed by x-ray measurements. (R. G. Enriquez, in preparation) Therefore, we consider such a configuration as a reliable assumption for all of the group of enamines.

## EXPERIMENTAL

Melting-points (°C) are uncorrected and were determined in a Fisher-Jones apparatus. IR spectra were recorded on a Nicolet FT-55X or Perkin-Elmer 283-B spectrometer in KBr. Optical rotations were measured in a JASCO DIP360 polarimeter at 589 nm using a 1 dm cell. Specific rotations are given in units of  $10^{-1} \text{ cm}^2 \text{ g}^{-1}$  (c g per 100  $\text{cm}^3$ ). Mass spectra were obtained on a JEOL JMS-AX505HA mass spectrometer by electron ionization at 70 eV.

Thin-layer chromatography (TLC) was carried out on precoated Kieselgel 60 F<sub>254</sub> silica gel plates (Merck, Darmstadt, Germany), whereas for column chromatography SiO<sub>2</sub> of 70–230 mesh (Merck) was used. Amino acids were of reagent grade from Aldrich and Sigma. All solvents used for reactions were of HPLC grade. The drying agent for organic extracts was anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. IUPAC names of compounds were generated from ChemDraw Ultra (Cambridge Soft). Numbering of compounds was not assigned according to IUPAC. In the case of the heterocyclic derivatives, the numbering was assigned according to the parent heterocyclic system.

## NMR spectra

1D and 2D <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were obtained at 200 (Varian Gemini), 300 (Bruker Avance) and 300 (Varian) MHz in CDCl<sub>3</sub> at room temperature unless specified otherwise, using the standard software included in the spectrometers; chemical shifts (δ) are given in ppm and coupling constants (J) in Hz; 1D NMR spectra were acquired typically with 64 K data points in both <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C spectra; standard pulse sequences for 2D spectra and relaxation delays of 1.0 s (COSY, NOESY and HETCOR) and 1.5 s (FLOCK,<sup>14</sup> optimized for  $2.3J = 9.0$  Hz) were used. For 2D experiments, data point matrices were 1024 × 256 (COSY, NOESY and HETCOR) and 1024 × 256 (zero filled to 2048 × 512). Sine (COSY, HETCOR, FLOCK) and Gaussian (NOESY) window functions were used along the F<sub>1</sub> and F<sub>2</sub> axes.

## General procedure for the synthesis of enamines

In a round-bottomed flask, 1.95 mmol of 2,4-pentanedione, 1.95 mmol of the corresponding amine with 1.95 mmol of triethylamine were dissolved in 20 ml of dichloromethane. The solution was stirred at room temperature for ~60–72 h. Upon completion, the solvent was evaporated and, with the addition of Et<sub>2</sub>O, a precipitate was obtained (HNEt<sub>3</sub>Cl) which was filtered, and the filtrate was evaporated *in vacuo*. Recrystallization was carried out in from diethyl ether-hexane. Products 6–8 and 13 were obtained following this procedure.

## General synthesis of [1,4]oxazepines and [1,4]-thiazepine

In a round-bottomed flask, 1.95 mmol of 6, 7, 8 or 9 (*in situ*) were dissolved in 10 ml of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and cooled to 0°C. To this solution, 5.8 mmol of BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, were added. The mixture was allowed to react with magnetic stirring for 24 h. After completion of the reaction followed by TLC, the solvent was removed *in vacuo*, followed by extraction with EtOAc or diethyl ether. The products obtained as BF<sub>3</sub>O<sup>-</sup> salts were recrystallized

from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-hexane. Products 10–12 were obtained following this procedure.

## (R)-(1-Methyl-3-oxobut-1-enylamino)phenylacetic acid methyl ester (6)

Yield 80%; R<sub>f</sub> 0.86 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, 90:10); m.p. 99–100°C;  $[\alpha]_D^{20} + 377.4$  (c 0.08, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IR in CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>), 1293, 1569, 1613, 1747, 3605; MS (EI, 70 eV), *m/z* 247 M<sup>+</sup> (29), 232 [M - 15]<sup>+</sup> (2), 204 [M - 43]<sup>+</sup> (4), 188 [M - 59]<sup>+</sup> (100), 146 [M - 101]<sup>+</sup> (19), 131 (8), 84 (4), 43 (9).

## (R)-4-(2-Hydroxy-1-phenylethylamino)pent-3-en-2-one (7)

Yield 76%; R<sub>f</sub> 0.47 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, 90:10); m.p. 120–121°C;  $[\alpha]_D^{20} + 957.0$  (c 0.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IR, KBr (cm<sup>-1</sup>), 1571, 1609, 3605; MS (EI, 70 eV), *m/z* 219 M<sup>+</sup> (53), 188 [M - 31]<sup>+</sup> (100), 170 [M - 49]<sup>+</sup> (13), 146 [M - 42]<sup>+</sup> (63).

## (2S,3R)-3-Hydroxy-2-(1-methyl-3-oxobut-1-enylamine)butyric acid methyl ester (8)

Yield 40%; R<sub>f</sub> 0.24 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, 90:10); m.p. 80–81°C;  $[\alpha]_D^{20} + 65.0$  (c 0.1, CHCl<sub>3</sub>); UV (MeOH) λ<sub>max</sub> (log ε), 308 (1.49); IR, KBr (cm<sup>-1</sup>), 3295, 1727, 1608, 1546, 1299; MS (EI, 70 eV) *m/z* 215 M<sup>+</sup> (35), 200 [M - 15]<sup>+</sup> (12), 171 [M - 44]<sup>+</sup> (100), 170 [M - 45]<sup>+</sup> (31), 156 [M - 59]<sup>+</sup> (99), 154 [M - 61]<sup>+</sup> (33), 128 [M - 214]<sup>+</sup> (59), 110 (66), 96 (41), 69 (22), 43 (81).

## (R)-3-[2-Methoxycarbonyl-2-(1-methyl-3-oxobut-1-enylamine)ethyl]disulfanyll-2-(1-methyl-3-oxobut-1-enylamine)propionic acid methyl ester (13)

(Compound 9 is unstable and was not purified.) Yield 70%; R<sub>f</sub> 0.34 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, 90:10); m.p. 119–120°C;  $[\alpha]_D^{20} - 308.0$  (c 0.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); MS (EI, 70 eV), *m/z* 432 M<sup>+</sup> (1), 373 [M - 49]<sup>+</sup> (6), 249 [M - 183]<sup>+</sup> (24), 216 [M/2]<sup>+</sup> (100), 184 [(M/2) - 32]<sup>+</sup> (44), 174 [(M/2) - 42]<sup>+</sup> (36), 110 [(M/2) - 106]<sup>+</sup> (17).

## (3R)-5,7-Dimethyl-3-phenyl-2,3-dihydro[1,4]oxazepine trifluoroborate (10)

Yield 98%; R<sub>f</sub> 0.4 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, 90:10); m.p. 144–145°C;  $[\alpha]_D^{20} + 185.8$  (c 0.12, CHCl<sub>3</sub>); UV (MeOH) λ<sub>max</sub> (log ε), 286 (1.74); IR, KBr (cm<sup>-1</sup>), 3306, 1646, 1563, 1074; MS (EI, 70 eV), *m/z* 201 M<sup>+</sup> (100), 186 [M - 15]<sup>+</sup> (21), 158 [M - 43]<sup>+</sup> (63), 118 [M - 83]<sup>+</sup> (18), 97 [M - 105]<sup>+</sup> (24), 96 [M - 104]<sup>+</sup> (37).

## (2S,3R)-2,4,7-Trimethyl-2,3-dihydro[1,4]oxazepine-3-carboxylic acid methyl ester trifluoroborate (11)

Yield 90%; R<sub>f</sub> 0.35 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, 90:10); m.p. 143–144°C;  $[\alpha]_D^{20} + 335.0$  (c 0.08, CHCl<sub>3</sub>); UV (MeOH) λ<sub>max</sub> (log ε), 314 (0.488), 205 (0.42); IR KBr (cm<sup>-1</sup>), 3487, 2826, 1753, 1643, 1559, 1519, 1063; MS (EI, 70 eV), *m/z* 197 M<sup>+</sup> (68), 182 [M - 15]<sup>+</sup> (12), 154 [M - 43]<sup>+</sup> (100), 138 [M - 59]<sup>+</sup> (89), 122 [M - 75]<sup>+</sup> (70), 96 (40), 94 (25), 49 (24), 43 (82).

## (3R)-4,7-Dimethyl-2,3-dihydro[1,4]thiazepine-3-carboxylic acid trifluoroborate (12)

Yield 95%; R<sub>f</sub> 0.44 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, 90:10); m.p. 122–123°C;  $[\alpha]_D^{20} + 130.8$  (c 0.12, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); UV (MeOH) λ<sub>max</sub> (log ε), 311 (1.690), 206 (0.859); IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>), 3313, 3253, 2715, 1753, 1646, 1549, 1241, 1077; MS (EI, 70 eV), *m/z* 199 M<sup>+</sup> (38), 184 [M - 15]<sup>+</sup> (2), 140 [M - 59]<sup>+</sup> (100), 113 [M - 86]<sup>+</sup> (40), 99 [M - 100]<sup>+</sup> (14).

## Acknowledgements

R.G.E. acknowledges support from CONACYT, project 37821-N, and DGAPA, UNAM; W.F.R. acknowledges support from NSERC, Canada. M.C.L. is grateful for a CONACYT PhD scholarship received for this research. We thank Héctor Rios, Isabel Chávez and Luis Velazco for technical assistance in NMR and MS determinations.

## REFERENCES

1. Bowman R. US Patent 4010166, Ciba-Geigy Corp. 1977; *Chem. Abstr.* 1977; 87: 53414.
2. Wardrop A, Sainsbury G, Harrison J, Inch T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1976; 1279.
3. Nimomiya I, Naito T, Miyata O. *Compr. Heterocycl. Chem.* 1996; 2: 625.

4. Sato M, Nagashima S, Furuya T, Kaneko C. *Chem. Pharm. Bull.* 1992; 40: 1972.
4. Masayuki S, Hiroshi K, Chikara K, Toshio F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1994; 687.
6. Mukaiyama T, Takeda T, Fujimoto K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1978; 51: 3368.
7. Reinhard R, Klaus D, Oliver R. *J. Org. Chem.* 2000; 65: 6932.
8. Campiani G, Nacci V, Fiorini I, De Filippis MP, Garofalo A, Greco G, Novellino E, Altamura S, Di Renzo L. *J. Med. Chem.* 1996; 39: 2672.
9. Liao Y, Venhuis BJ, Rodenhuis N, Timmerman W, Wikström H. *J. Med. Chem.* 1999; 42: 2235.
10. Khanata SS, Boschelli DH, Kramer JB, Connor DT, Barth H, Stoss P. *J. Org. Chem.* 1996; 61: 6060.
11. Szilágyi L, Györgydeák Z. *J. Am. Chem. Soc.* 1979; 101: 427.
12. Clarke PA, Martin WHC. *Org. Lett.* 2002; 4: 4527.
13. Bodanszky M. US Patent 3 957 760, 19760518, 1976.
14. Reynolds WF, Mclean S, Perpich-Dumont M, Enríquez RG. *Magn. Reson. Chem.* 1989; 27: 161.

## SYNTHESIS AND STRUCTURE OF NEW HETEROCYCLIC DERIVATIVES OF CURCUMIN

M. Concepción Lozada,<sup>1</sup> Raúl G. Enríquez,<sup>1\*</sup> Carlos E. Lobato,<sup>1</sup> Benjamín Ortíz,<sup>1</sup> Manuel Soriano,<sup>1</sup> Dino Gnecco,<sup>2</sup> and William F. Reynolds<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Institute of Chemistry, UNAM, Circuito Exterior, Cd. Universitaria, Coyoacan, 04510, México, D. F.

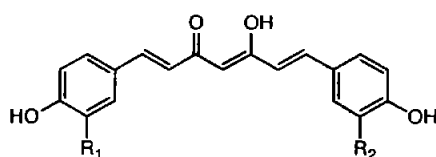
<sup>2</sup> Center of Chemistry, Institute of Science, BUAP, Puebla 72000, México

<sup>3</sup> Department of Chemistry, University of Toronto, Ontario M5S1A1, Canada

**Abstract** – New heterocyclic derivatives of curcumin (**3**) of different ring size were synthesized by reaction of a key intermediate, 1,7-bis(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)hepta-3,5-dione (**5**) with some bi-nucleophilic molecules. These new synthetic derivatives were obtained in good yields and the structure of all compounds was supported by MS, IR, 1D and 2D <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra and elemental analysis.

### INTRODUCTION

Curcumin, 5-hydroxy-1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)hepta-1,4,6-trien-3-one (**3**) is a secondary metabolite and the main yellow compound of *Curcuma longa* rhizomes (Figure 1). It is present together with 5-hydroxy-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-(4-hydroxyphenyl)hepta-1,4,6-trien-3-one (demethoxycurcumin, **2**), and 5-hydroxy-1,7-bis(4-hydroxyphenyl)hepta-1,4,6-trien-3-one (bisdemethoxycurcumin, **1**) in curcuma powder (turmeric), which is the main component of curry powder, a widely used seasoning. The use of *Curcuma* in traditional medicine is widespread in several parts of Asia, but it has also been extended to other continents.<sup>1</sup> This molecule has been the subject of several investigations during last decades, because of important results concerning pharmacological activity. In addition to antioxidant and antitumoral activities,<sup>2,4</sup> curcumin has inhibitory effect in the formation of  $\beta$ -amyloids, which are related to Alzheimer disease,<sup>5</sup> and an effect against integrase enzyme (IN) of HIV-1.<sup>6</sup>



- 1:  $R_1=R_2=H$       bisdemethoxycurcumin  
 2:  $R_1=OCH_3, R_2=H$       demethoxycurcumin  
 3:  $R_1=R_2=OCH_3$       curcumin

**Figure 1**

On the other hand, the hydrogenated derivatives of curcumin are less sensitive to changes in pH or photochemical induced changes in comparison to **3** and as a result there is an increased interest in evaluating the biological activity of such derivatives. Thus, the tetrahydrogenated derivative of curcumin shows a higher antioxidant action than curcumin itself<sup>7</sup> and some derivatives have inhibitory effect in the biotransformation of aflatoxine.<sup>8</sup>

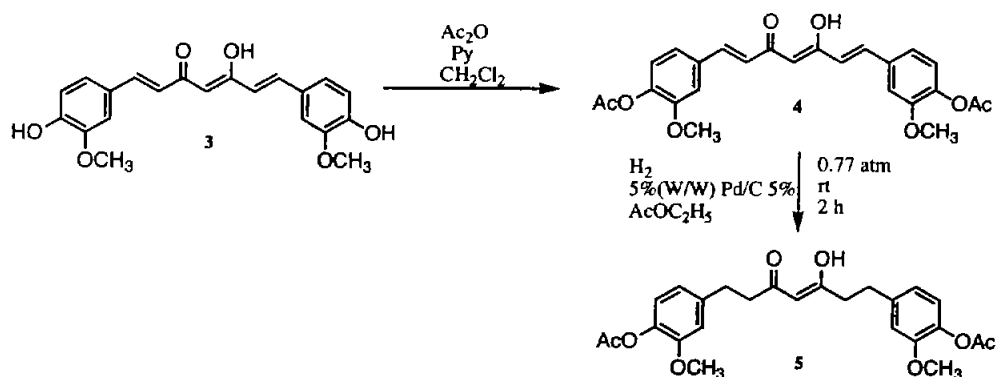
Curcumin belongs to a group of naturally occurring 1,3-diketones in which the carbonyl groups are conjugated with double bonds, thus conferring complex properties to the molecule. The 1,3-diketone system of curcumin was used to obtain the corresponding pyrazol (hydrazinocurcumin). It has stronger antioxidant effect than curcumin.<sup>3</sup> In addition, this heterocyclic derivative is a potent inhibitor of endothelial cell proliferation<sup>9</sup> and a cytotoxic agent.<sup>10</sup>

Following our research on structural modifications of naturally occurring compounds including 1,3-diketones<sup>11</sup> we have demonstrated that different reactivity is observed for  $\beta$ -diketone chemical functionality of curcumin upon suppression of olefinic double bonds by catalytic hydrogenation. We have obtained in this way new heterocyclic derivatives of **3**. Previously, only one heterocyclic derivative *v. gr.* hydrazinocurcumin has been reported after our best possible literature research.<sup>9,10</sup>

This new approach to obtain heterocyclic derivatives of **3** can be useful for the preparation of other heterocycles bearing a more complex chemical functionality in search of increased or more specific bioactivity.

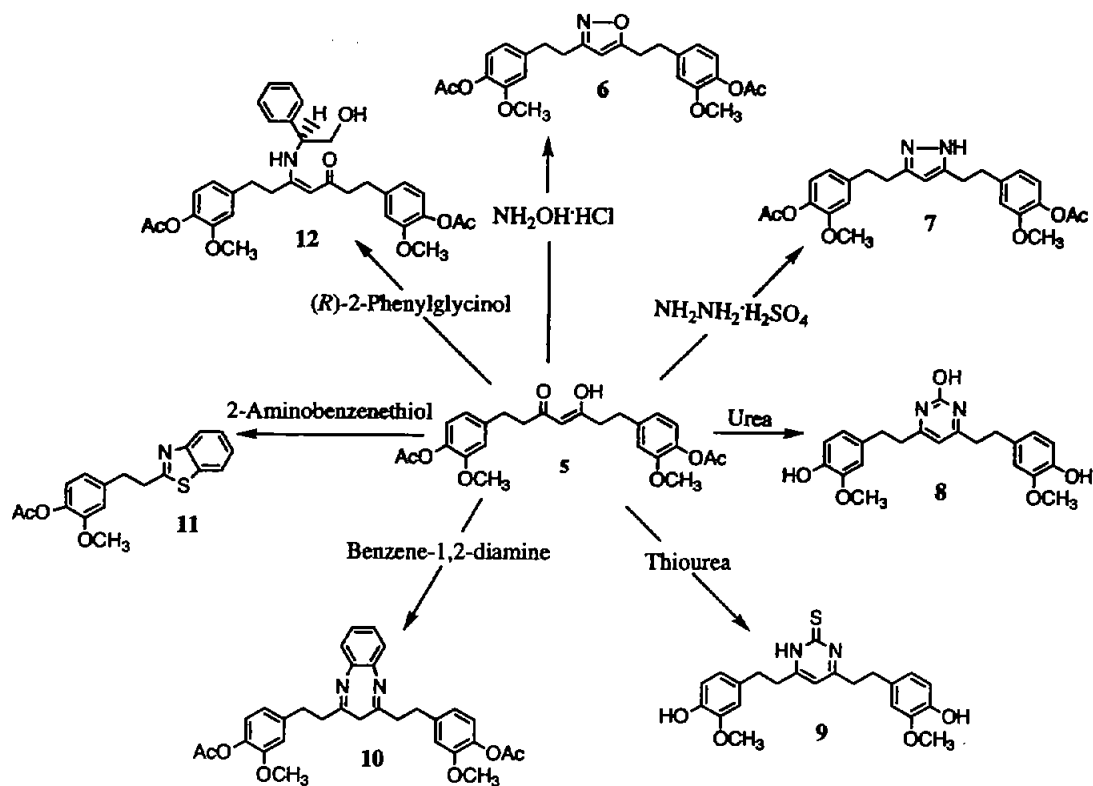
## RESULTS AND DISCUSSION

We reduced the extensive conjugation of **3** protecting their phenolic hydroxyl groups. Compound (**4**) was prepared by acetylation of **3** with acetic anhydride and pyridine. Then, **4** was reduced by catalytic hydrogenation with Pd/C (5%) in ethyl acetate at room temperature and 0.77 atm for 2 h. A drastic reduction in the amount of catalyst used going from *ca.* 20% (W/W) down to 5% (Pd/C to 5% from Aldrich) was found as effective as the previously reported data.<sup>12</sup> The synthetic method for preparing compound (**5**) is shown in Scheme 1, and the general reaction pathway leading to heterocycles starting from **5** is given in Scheme 2.



**Scheme 1**

The azole derivatives (6) and (7) were obtained by the cyclization of 5 with hydroxylamine hydrochloride and hydrazine sulfate respectively in  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  with NaOAc as base (Scheme 2). The symmetrical structure of 5 allowed obtaining only one product in 80 % yield in both cases. The structures of these compounds were determined on the basis of their elemental analysis and spectroscopic data.



**Scheme 2**

In addition, the crystal structures of azoles (6) and (7) were confirmed by X-Ray determinations. The  $^1\text{H}$  NMR spectra of compound (6) showed two triplets corresponding to the allylic methylenes and a singlet for the benzylic methylenes. Independent signals were observed for the methoxy groups of the two aromatic rings as expected from symmetry considerations.

The pyrazole (7) is an averaged symmetric molecule, due to tautomerism of the acidic hydrogen between the two nitrogens. Therefore, the NMR spectra shows only one signal for the four methylenes, whereas the proton belonging to nitrogen was observed at 7.26 ppm as a small and broad signal which disappears upon addition of D<sub>2</sub>O.

The reactions of 5 with urea and thiourea (Scheme 2) to obtain the corresponding pyrimidinol (8) and pyrimidinithione (9) were carried out in acidic medium (HCl) in CH<sub>3</sub>OH, and submitted to reflux for 2 h. For these reactions, the loss of acyl protecting groups was observed. Compound (8) was obtained as a yellow solid in 56%. The <sup>1</sup>H NMR spectrum showed three signals at 7.18, 7.35 and 7.52 ppm, which were assigned to the three hydroxyl groups. A small and broad signal at 8.79 ppm was attributed to the pyrimidinone-pyrimidinol equilibrium. All these signals disappear upon addition of D<sub>2</sub>O. The neighbouring methylene groups were observed as typical AA'BB' systems. Whereas the vinylic proton was observed as singlet at 6.83 ppm, this signal has shown the aromatic character of the ring. The compound (9) was obtained as a yellow solid in 53%. The characteristic signals for 9 in <sup>1</sup>H NMR spectrum are at 8.68 and 8.66 ppm for the hydroxyl and amine groups, respectively. The vinylic proton was found at 5.73 ppm and a multiplet from 2.48 to 2.75 ppm was observed for the four methylene groups.

The reaction of 5 with benzene-1,2-diamine (Scheme 2) was carried out in reflux of toluene and Amberlite was added as a dehydrating agent. This reaction was incomplete and a substantial amount of starting material was recovered. When the reaction time is increased, no improvement in yield was observed and some secondary undesirable products difficult to separate were obtained. Compound (10) was obtained in moderate yield (56%) as dark brown oil and its structure was confirmed by MS, IR and NMR spectrum. The NMR signals showed that 10 is in form of diimine, the most stable form that avoid an annular conjugation of 4n π-electrons around the diazepine (8 π-electrons) or benzodiazepine ring (12 π-electrons). This reaction was carried out in reflux of methanol and the reaction was complete in 4 h and the product was obtained in 80% yield.

Compound (11) was obtained from the reaction of 5 with 2-aminobenzenethiol in reflux of toluene and Amberlite, in a similar fashion as compound (10). After three days of reaction, no improvement in yield was observed and the reaction was stopped. The product was obtained in 67% yield, as a light brown solid; the preliminary inspection of the <sup>1</sup>H NMR spectra of 11 suggested that part of the molecule of curcumin was lost in the reaction. The MS spectrum showed an *m/z* of 327, which agrees with the structure proposal for 11. The structure of 11 was unambiguously confirmed by crystallographic data of a suitable crystal. The reaction yield of 10 and 11 was moderate, probably due to the molecular size of nucleophile, which is larger than hydroxylamine, hydrazine, urea and thiourea. The reactivity of these

dinucleophile molecules was very different, depending of several factors such as pH, shape and volume of the nucleophile.

When we attempted the reaction of **5** with (*R*)-(-)-2-phenylglycinol to obtain the corresponding enaminone (**12**) in a similar fashion as observed with 2,4-pentanedione<sup>11</sup> no reaction was observed. Instead, the reaction was carried out using a similar procedure as that reported by Meyer,<sup>13</sup> using reflux in toluene for 48 h and *p*-TsOH as catalyst and molecular sieves as dehydrating agent. This reaction is reversible and the product is easily converted to starting material. Therefore, a flash chromatography was carried out for characterization purposes. The identification of **12** was achieved by 2D <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR and MS spectral measurements.

The <sup>1</sup>H NMR spectrum of **12**, showed a typical signal for the N-H of the enaminone *Z* at 11.62 ppm as a doublet with *J*= 8.55 Hz. Several multiplets from 2.21-2.85 ppm are observed for the methylene groups, a multiplet from 4.79-4.85 ppm belong to the chiral center and a multiplet from 7.25-7.39 ppm was observed for the aryl group belong to (*R*)-(-)-2-phenylglycinol. The MS spectrum shows a molecular ion at *m/z* 575 that agrees with proposed structure. Several attempts to induce cyclization with BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O as Lewis catalyst turned out unsuccessful. These conditions were ineffective for the preparation of the pursued heterocycles.

The synthesis of new heterocyclic derivatives has been possible by employing the β-diketone chemical functionality of curcumin upon suppression of olefinic double bonds. This methodology allowed the preparation of different ring size heterocycles.

## EXPERIMENTAL

Curcumin (**3**) and all common reagents and solvents were used as obtained from commercial suppliers. The column chromatography SiO<sub>2</sub> mesh 70-230 from Merck was used for purifications. All solvents used for reactions were HPLC grade. The drying agent for organic solvents was anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. IUPAC names of compounds were generated from ChemDraw Ultra from Cambridge Soft Corp and for compounds that are not heterocycles were employed nomenclature for curcuminoids. All melting points were determined with a Fisher-Jones apparatus and are uncorrected; IR spectra were recorded in a Nicolet FT-55X or Perkin Elmer 283-B in KBr. Optical rotation was measured in a Polarimeter JASCO model DIP360 at 589 nm using a 1 dm cell. Specific rotations are given in units of 10<sup>-1</sup> deg cm<sup>2</sup> g<sup>-1</sup> (c g/100 cm<sup>3</sup>). MS spectra were obtained in a JEOL JMS-AX505HA mass spectrometer by electronic impact at 70 eV. 1D and 2D <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were acquired on a 200 (Varian Gemini), 300 (Bruker Avance) and 300 (Varian Unity) MHz, in CDCl<sub>3</sub> or DMSO-*d*<sub>6</sub> and TMS as the internal reference at room temperature; chemical shifts (δ) are given in ppm and coupling constants (*J*) in Hz. Elemental analyses were performed on a FISOONS model EA1108 analyzer.

**1,7-Bis(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3, 5-dione (4).**

To a solution of 5.0 g (13.58 mmol) of **3** dissolved in 100 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in a round bottom flask, 3.3 mL (40.74 mmol) of pyridine was added together with 3.8 mL (40.74 mmol) of acetic anhydride. The mixture was stirred under refluxed conditions for 1 h. Then the solvent was evaporated *in vacuo* and 100 mL of methanol was added affording a yellow precipitate. The precipitate was recrystallized from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH solution, 4.9 g (80% yield); mp 156-158 °C [lit.,<sup>14</sup> 154-155°C]; IR in KBr,  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2939, 1763, 1595, 1508, 1297, 1124; MS *m/z* (rel. int.): 452 M<sup>+</sup> (56), 410 [M-42]<sup>+</sup> (48), 368 [M-84]<sup>+</sup> (45), 350 [M-102]<sup>+</sup> (100), 190 (65), 177 (71), 137 (32), 89 (6), 43 (24); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.33 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.85 (s, 1H), 6.56 (d, J=16.2, 2H), 7.06 (d, J= 8.1, 2H), 7.12 (d, J=1.5, 2H), 7.16 (dd, J= 8.1, 1.8, 2H), 7.62 (d, J=16.2, 2H), 15.9 (br s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz): 20.66, 55.90, 101.8, 111.45, 121.04, 123.29, 124.24, 133.96, 139.93, 141.28, 151.40, 168.78, 183.08.

**1,7-Bis(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)hepta-3, 5-dione (5).**

In a round bottom flask appropriate for hydrogenation, a solution of 5 g (11.06 mmol) of **4** in 100 mL of ethyl acetate was stirred with 250 mg of Pd/C (5% w/w) for 2 h at rt under H<sub>2</sub> atmosphere. Then the catalyst was removed by filtration and the solvent was evaporated *in vacuo*. The product precipitated when 100 mL of CH<sub>3</sub>OH was added. This precipitate was filtered and recrystallized from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ CH<sub>3</sub>OH. 4.03 g (80%); mp 68-70 °C; IR in KBr,  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3506, 1761, 1601, 1510, 1195; MS *m/z* (rel. int.): 456 M<sup>+</sup> (6), 414 [M-42]<sup>+</sup> (69), 372 [M-84]<sup>+</sup> (100), 137 (90), 43 (8); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.29 (s, 3H), 2.57 (t, J=7.7, 4H), 2.87 (t, J= 7.4, 4H), 3.79 (s, 6H), 5.43 (s, 1H), 6.79 (dd, J= 8.1, 1.9, 2H), 6.83 (d, J=1.9, 2H), 6.97 (d, J=8.0, 2H), 15.4 (br s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz): 20.55, 31.29, 39.83, 55.71, 99.70, 112.49, 112.55, 120.23, 122.53, 137.98, 139.43, 150.79, 169.06, 192.77. Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>8</sub>: C, 65.78; H, 6.18. Found: C, 66.04; H, 6.23.

**3,5-Bis[ $\beta$ -(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)ethyl]isoxazol (6).**

In a round bottom flask, a solution of 57 mg (0.825 mmol) of NH<sub>2</sub>OH·HCl and 90 mg (0.825 mmol) of NaOAc in 5 mL of CH<sub>3</sub>OH was stirred for 5 min, and then a solution of 250 mg (0.55 mmol) of **5** dissolved in 50 mL of CH<sub>3</sub>OH was added and the mixture was heated under reflux for 2 h. The solvent was evaporated and the residue was washed with brine and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic phase was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. The solvent was evaporated and a light yellow precipitate was formed. The compound was recrystallized from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ CH<sub>3</sub>OH. Yield: 199 mg (80%); mp 80-82°C; IR in KBr,  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2938, 1759, 1602, 1511, 1368, 1284, 1199; MS *m/z* (rel. int.): 453 M<sup>+</sup> (7), 411 [M-42]<sup>+</sup> (100), 381 [M-72]<sup>+</sup> (8), 369 [M-84]<sup>+</sup> (97), 137 (96), 43 (8); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.3 (s, 6H), 2.94 (s, 4H), 2.99 (2t, J=4.5, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.73 (s, 1H), 6.73-6.79 (m, 2H), 6.81 (d, J=1.8, 2H), 6.94 (d, J=7.8, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz): 20.62, 27.83, 34.26, 28.44, 33.47, 55.78, 101.14, 112.46, 112.55,



120.30, 120.39, 122.60, 122.66, 138.07, 138.19, 139.02, 139.64, 150.89, 163.04, 169.10, 169.13, 171.91. Anal. Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>7</sub>: C, 66.21; H, 6.00; N, 3.09. Found: C, 66.40; H, 6.21; N, 3.13.

### 3,5-Bis[ $\beta$ -(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)ethyl]pyrazole (7).

In a round bottom flask, a solution of 87 mg (0.66 mmol) of hydrazine sulfate and 80 mg (0.66 mmol) of NaOAc in 5 mL of CH<sub>3</sub>OH and 2 mL of water was stirred for 5 min, then a solution of 250 mg (0.55 mmol) of **5** dissolved in 5 mL of CH<sub>3</sub>OH was added and the mixture was heated under reflux for 2 h. The solvent was evaporated and the residue was washed with brine and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, the organic phase was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. The solvent was evaporated and a precipitate was formed. The compound was recrystallized from CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH. Yield: 199 mg (80%); mp 77-79°C; IR in KBr,  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3360, 2939, 1761, 1602, 1510, 1368, 1281, 1197; MS  $m/z$  (rel. int.): 452 M<sup>+</sup>(10), 410[M-42]<sup>+</sup>(100), 368[M-84]<sup>+</sup>(56), 274[M-178]<sup>+</sup>(21), 232(43), 137(84), 43(6); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.30 (s, 6H), 2.92(s, 8H), 3.77(s, 6H), 5.86 (s, 1H), 6.73 (dd, 2H, J=8.1, 2.1), 6.76 (d, J=1.8, 2H), 6.92 (d, J=8.1, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz): 20.63, 28.65, 35.48, 55.76, 102.74, 112.58, 120.37, 122.53, 140.03, 137.98, 148.07, 150.79, 169.22. Anal. Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C, 66.35; H, 6.24; N, 6.19. Found: C, 66.50; H, 6.12; N, 6.15.

### 4,6-Bis[ $\beta$ -(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)ethyl]pyrimidin-2-ol (8).

In a round flask, 200 mg (0.219 mmol) of **5** was dissolved in 50 mL of C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, 35 mg (0.438 mmol) of urea was added with 0.5 mL of HCl, the reaction mixture was heated under reflux for 2 h. The solvent was evaporated *in vacuo* and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. This compound was purified by recrystallization from CH<sub>3</sub>OH/ether. Yield: 122 mg (56%); mp 205-206°C; IR in KBr,  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3377, 3240, 2971, 1741, 1618, 1276; MS  $m/z$  (rel. int.): 396M<sup>+</sup>(63), 365[M-31]<sup>+</sup>(6.0), 259[M-137]<sup>+</sup>(9.0), 245[M-166]<sup>+</sup>(9.0), 137(100), 124(15), 94(7); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.82-3.02 (m, 8H), 3.82(s, 6H), 6.59 (dd, J= 7.8, 1.8, 2H), 6.71 (d, J=7.8, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.85 (d, J=2.1, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz): 32.96, 35.3, 33.6, 36.1, 55.57, 104.05, 112.60, 115.37, 120.47, 129.97, 145.18, 147.51, 148.47, 172.41. Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C, 66.65; H, 6.10; N, 7.07. Found: C, 66.63; H, 6.59; N, 6.90.

### 4,6-Bis[ $\beta$ -(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)ethyl]pyrimidine-2-thione (9).

In a round flask, 250 mg (0.55 mmol) of **5** was dissolved in 50 mL of C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, 50.2 mg (0.66 mmol) of thiourea was added with 0.5 mL of HCl. The reaction mixture was heated under reflux for 2 h. Then, the solvent was evaporated *in vacuo* and the residue was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and washed with HCl (5%) and brine. The extract was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered. The solvent was evaporated *in vacuo* and the product was recrystallized from CH<sub>3</sub>OH/ether. Yield: 120 mg (53%); mp 77-79°C; IR in KBr,  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3441, 2929, 1599, 1274; MS  $m/z$  (rel. int.): 413[M+1]<sup>+</sup>(1), 372[M-42]<sup>+</sup>(48), 307[M-105]<sup>+</sup>(22), 289[M-

123]<sup>+</sup>(12), 154[M-258]<sup>+</sup>(92), 137(100), 107(21), 89(17), 77(17); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.48-2.75 (m, 8H), 3.68 (s, 3H), 3.72(s, 3H), 5.73 (s, 1H), 6.54 (dd, J=8.1, 1.5, 2H), 6.57 (dd, J=8.1, 1.5, 2H), 6.64 (dd, J=8.1, 1.5, 2H), 6.73 (d, J=1.5, 2H) 6.77 (d, J=1.5, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz): 28.37, 39.50, 30.45, 44.77, 55.48, 99.62, 112.43, 115.26, 120.20, 120.26, 129.5, 131.35, 131.57, 144.59, 144.70, 147.37, 193.38, 204.66. Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 64.06; H, 5.86; N, 6.79; S, 7.77. Found: C, 64.15; H, 5.82; N, 6.72; S, 7.60.

#### **2, 4-Bis[β-(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)ethyl]- 3H-benzo[b][1,4]diazepine (10).**

To a solution of 200 mg (0.44 mmol) of **5** in 25 mL of toluene, a catalytic amount of *p*-TsOH was added and stirred in a round flask. Then, 71.3 mg (0.66 mmol) of benzene-1,2-diamine dissolved in 25 mL of toluene was added dropwise and 3 g of Amberlite as dehydrating agent. The mixture was heated under reflux for 72 h. The reaction mixture was filtered to remove the Amberlite and the solvent evaporated *in vacuo*, affording an oily residue. The product was purified by column chromatography (hexane: ethyl acetate, 1:1). Yield: oil, 163 mg (56%); IR in KBr,  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3361, 2932, 1759, 1599, 1507, 1195; MS *m/z* (rel. int.): 529[M+1]<sup>+</sup>(100), 485[M-43]<sup>+</sup>(6), 359[M-179]<sup>+</sup>(10), 172(8), 137(87), 43(11); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.30(s, 6H), 2.79 (t, J=8.1, 4H), 3.03 (t, J=8.1, 4H), 3.78(s, 3H), 3.82(s, 3H), 6.60 (s, 1H), 6.79 (dd, J= 7.8, 1.8, 2H), 6.82 (d, J=1.8, 2H), 6.94 (d, J=7.8, 2H), 7.22-7.26 and 7.38-7.41(m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz): 20.67, 32.2, 42.34, 55.82, 112.79, 120.44, 122.61, 124.96, 127.67,138.02, 140.15, 140.20, 150.87, 159.67, 169.18. Anal. Calcd for C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C, 67.42; H, 6.08; N, 5.82. Found: C, 67.77; H, 6.29; N, 5.66.

#### **2-[2-(4-Acetoxy-3-methoxyphenyl)ethyl]benzothiazole (11).**

To a solution of 500 mg (1.1 mmol) of **5** in 60 mL of toluene, a catalytic amount of *p*-TsOH was added and stirred in a round flask. Then, 159 mg (1.27 mmol) of 2-aminobenzenethiol dissolved in 25 mL of toluene was added dropwise with 3 g of Amberlite used as dehydrating agent. The mixture was heated under reflux for 72 h. After, the mixture was filtered to remove the Amberlite, the solvent evaporated *in vacuo* and the product was purified by column chromatography (hexane: ethyl acetate, 1:1). Yield: 241 mg (67%); mp 115-117°C; IR in KBr,  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2938, 1755, 1602, 1514, 1196; MS *m/z* (rel. int.): 327M<sup>+</sup>(41), 285[M-42]<sup>+</sup>(81), 149[M-178]<sup>+</sup>(80), 137(100), 43(7); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.30 (s, 3H), 3.19 (d, J=10.2, 1H) and 3.21 (d, J=8.7, 1H), 3.41 (d, J=9.0, 1H) and 3.44 (dd, J=10.2, 0.9, 1H), 3.78 (s, 3H), 6.84 (dd, J= 7.5, 1.8, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.96 (d, J=7.5, 1H), 7.36 (td, J=7.2, 1.2, 1H), 7.46 (td, J=7.2, 1.2, 1H), 7.84 (ddd, J=8.1, 1.2, 0.6, 1H), 7.99 (ddd, J=8.1, 1.2, 0.6, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz): 20.65, 35.45, 35.93, 55.80, 112.68, 120.50, 121.53, 122.54, 122.73, 124.84, 126.02, 135.04, 138.24, 139.12, 150.95, 153.09, 169.13, 170.66. Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>S: C, 66.03; H, 5.23; N, 4.28; S, 9.79. Found: C, 66.14; H, 5.38; N, 4.34; S, 9.65.

### 1,7-Bis(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)-5-(2-hydroxy-1-phenylethylamino)-4-heptene-3-one (12).

To a solution of 0.5 g (1.1 mmol) of **5** in 50 mL of toluene, a catalytic amount of *p*-TsOH was added and stirred in a round flask. Then, 274 mg (2 mmol) of (*R*)-(-)-2-phenylglycinol dissolved in 20 mL of toluene was added dropwise with 3 g of Amberlite. The mixture was heated under reflux for 48 h. Then, the mixture was filtered to remove the Amberlite, the solvent was evaporated *in vacuo* and the product was purified by column chromatography (hexane: ethyl acetate, 1:1). 12% yield;  $[\alpha]_D^{25}$  ( $10^{-1}$  deg cm<sup>2</sup>/g): +135.0° (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IR in KBr,  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3415, 2939, 1742, 1601, 1515, 1233; MS *m/z* (rel. int.): 575M<sup>+</sup>(6), 533[M-42]<sup>+</sup>(27), 502[M-73]<sup>+</sup>(7), 460[M-115]<sup>+</sup>(19), 382[M-193]<sup>+</sup>(21), 370[M-205]<sup>+</sup>(16), 336[M-239]<sup>+</sup>(26), 294(31) 137(100), 91(11), 43(61); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.06 (s, 6H), 2.30-2.96 (m, 8H), 3.80 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.18 (dd, *J*=11.40, 7.36, 1H), 4.30 (dd, *J*=11.40, 4.60, 1H), 4.79 (br td, *J*=7.45, 4.97, 1H), 5.05 (s, 1H), 5.51 (br s, 1H), 6.49-6.94 (m, 6H), 7.26-7.40 (m, 5H), 11.62 (d, *J*=8.55, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz): 20.79, 31.74, 34.21, 44.25, 55.81, 67.66, 95.44, 110.77, 111.01, 114.14, 114.34, 120.73, 120.78, 126.52, 128.14, 128.97, 131.98, 133.85, 144.15, 146.38, 165.70, 170.75, 197.77. Anal. Calcd for C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>8</sub>: C, 68.85; H, 6.48; N, 2.43. Found: C, 68.63; H, 6.71; N, 2.37.

### ACKNOWLEDGEMENTS

We acknowledge support from the CONACYT of México (37821-N and 40959-Q); DGAPA (UNAM) (IN232202); MCL is grateful to the CONACYT PhD scholarship received during this research and PAEP (208322). We are grateful to Héctor Ríos and Nieves Zavala for NMR determinations, and Luis Velasco and Javier Pérez for MS spectra.

### REFERENCES

1. H. P. T. Ammon and M. A. Wahl, *Planta Med.*, 1991, **57**, 1.
2. M. Y. Marion and F. Dunne, "Food Phytochemicals for Cancer Prevention II; Teas, Spices, and Herbs, Anti-inflammatory and Cancer-preventive Immunomodulation through Diet", Vol. 547, ed. by C. T. Ho, T. Osawa, M. T. Huang, and R. T. Rosen, ACS, Washington, D.C. 1994, pp. 223-229.
3. D. L. Flynn, T. R. Belliotti, A. M. Boctor, D. T. Connor, C. R. Kostlan, D. E. Nies, D. F. Ortwine, D. J. Schrier, and J. C. Sircar, *J. Med. Chem.*, 1991, **34**, 518.
4. L. R. Barclay and M. R. Vinqvist, *Org. Lett.*, 2000, **2**, 2841.
5. S. Y. Park and D. S. A. Kim, *J. Nat. Prod.*, 2002, **65**, 1227.
6. A. Mazumder, N. Neamati, S. Sunder, J. Schulz, H. Pertz, E. Eich, and Y. Pommier, *J. Med. Chem.*, 1997, **40**, 3057.
7. T. Osawa, Y. Sugiyama, and S. Kawakishi, "Food Phytochemicals for Cancer Prevention II; Teas,

- Spices, and Herbs: Chemistry and Antioxidative Mechanism of  $\beta$ -diketones", Vol.547, ed. by C. T. Ho, T. Osawa, M. T. Huang, and R. T. Rosen, ACS, Washington, D.C. 1994, pp.183-193.
8. S. E. Lee, B. C. Campbell, R. J. Molyneux, S. Hasegawa, and H. S. Lee, *J. Agric. Food Chem.*, 2001, **49**, 5171.
  9. J. S. Shim, D. H. Kim, H. J. Jung, J. H. Kim, D. Lim, S. K. Lee, K. W. Ahn, J. S. Yoo, J. R. Rho, J. Shin, and H. J. Kwon, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2002, **10**, 2439.
  10. J. Ishida, H. Ohtsu, Y. Tahibana, Y. Nakanishi, K. F. Bastow, M. Nagai, H. K. Wang, H. Itokawa, and K. H. Lee, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2002, **10**, 3481.
  11. M. C. Lozada, C. E. Lobato, R. G. Enríquez, B. Ortiz, R. A. Toscano, D. Gnecco, A. Galindo, and W. F. Reynolds, *Magn. Reson. Chem.*, 2003, **41**, 975.
  12. S. I. Uehara, I. Yasuda, K. Akiyama, H. Morita, K. Takeya, and H. Itokawa, *Chem. Pharm. Bull.*, 1987, **35**, 3298.
  13. A. I. Meyers, S. V. Downing, and M. J. Weiser, *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 1413.
  14. U. Pedersen, P. B. Rasmussen, and S. A. Lawesson. *Liebigs Ann. Chem.*, 1985, 1157.

## Crystal Structure of {Acetic acid 4-[7-(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)-3,5-dioxoheptyl]-2-methoxy ester-0<sup>3</sup>.0<sup>5</sup>}-boron difluoride: A Boron Complex of Acetylated Tetrahydrocurcumin Derivative

M. Concepción LOZADA,\* Carlos E. LOBATO,\* Raúl G. ENRÍQUEZ,\*<sup>†</sup> Benjamín ORTÍZ,\*  
Dino GNECCO,\*\* William F. REYNOLDS,\*\*<sup>††</sup> and Manuel SORIANO-GARCÍA \*<sup>††</sup>

\*Instituto de Química, UNAM, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán, México  
D. F. 04510, México

\*\*Centro de Química, BUAP, Puebla, México

\*\*\*Department of Chemistry, University of Toronto, Canada

C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>BF<sub>2</sub>O<sub>8</sub> is monoclinic, *P*2<sub>1</sub>/*c*. The unit-cell dimensions at 293 K are *a* = 9.425(1), *b* = 7.313(1), *c* = 34.990(3) Å, β = 95.520 (2)°, *V* = 2400.5(5) Å<sup>3</sup>, *D*<sub>x</sub> = 1.395 g/cm<sup>3</sup>, and *Z* = 4. The *R* value is 0.058 for 1937 (>2σ) reflections. The molecules in the crystal are packed by C-H...O and C-H...F intermolecular contacts and van der Waals forces.

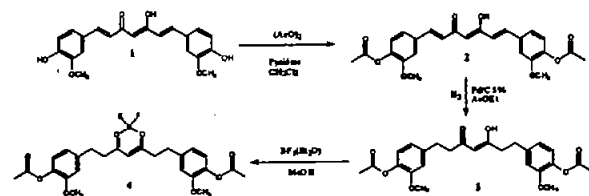
(Received August 25, 2004; Accepted October 25, 2004; Published on web December 13, 2004)

Curcumin 1 belongs to a family of naturally occurring diarylheptanoids isolated from several curcuma species (*Curcuma longa*, *Curcuma zedoaria*, etc.). Besides the use of 1 as a seasoning and traditional coloring agent, its pharmacological action as antioxidant, antitumoral and anticancer activities<sup>1,2</sup> is widely referred to in the literature.

Flynn *et al.*<sup>3</sup> have prepared some heterocycle derivatives of 1, including a pyrazole derivative and the pyrazole corresponding to tetrahydrocurcumin. The former compound was obtained in very low yield, in contrast to the latter, although its antioxidant activity was better than exerted by curcumin.

As a part of our studies about new curcumin derivatives and other functional β-diketones analogs,<sup>3</sup> we prepared 2 by the acetylation of 1 with acetic anhydride and pyridine. Then, 2 was reduced by catalytic hydrogenation with Pd/C (5%) in AcOEt to obtain 3. Compound 4 ((acetic acid 4-[7-(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)-3,5-dioxoheptyl]-2-methoxy ester-0<sup>3</sup>.0<sup>5</sup>)-boron difluoride) was obtained from the reaction of 3 with BF<sub>3</sub>(Et<sub>2</sub>O), as depicted in Scheme 1. This compound is very stable, and once that it is formed no reaction was observed with the different nucleophiles used. In this report we describe the crystal structure of 4. The unusual stability of the boron-complex 4 provides useful data for understanding the limitations of BF<sub>3</sub>(Et<sub>2</sub>O) when used as a Lewis acid catalyst in nucleophilic reactions of 3.

X-ray data for crystals of the title compound were collected by graphite-monochromatized Mo K<sub>α</sub> radiation at 293 K. No



absorption correction was applied. The structure was solved by direct methods and refined by full-matrix least-squares with anisotropic temperature factors for the non-hydrogen atoms. O6 and O7 show disorder with occupancy factors for O6;O6A and O7;O7A of 0.694(9); 0.306(9)Å for both sets of atoms. The positions of all H atoms were calculated geometrically and a riding model was used in their refinement, with C-H distances in the range of 0.93 - 0.97 Å and *U*<sub>iso</sub>(H) = 1.2 *U*<sub>eq</sub>(C). The software used to prepare the material for publication was PARST97.<sup>4</sup> Table 1 summarizes the crystal and experimental

Table 1 Crystal and experimental data

Formula: C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> BF <sub>2</sub> O <sub>8</sub>
Formula weight = 504.28
Crystal system: monoclinic
Space group: <i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i> <i>Z</i> = 4
<i>a</i> = 9.425(1)Å
<i>b</i> = 7.313(1)Å
<i>c</i> = 34.990(3)Å
β = 95.520(2)°
<i>V</i> = 2400.5(5)Å <sup>3</sup>
<i>D</i> <sub>x</sub> = 1.395 g/cm <sup>3</sup>
μ(Mo K <sub>α</sub> ) = 0.112 mm <sup>-1</sup>
<i>T</i> = 293 K
yellow
<i>F</i> (0 0 0) = 1056
0.29 × 0.18 × 0.09 mm
Radiation: Mo K <sub>α</sub>
<i>ω</i> scans with θ <sub>max</sub> = 25.0°
<i>R</i> = 0.058 (on <i>F</i> <sup>2</sup> )
<i>wR</i> = 0.114 (on <i>F</i> <sup>2</sup> )
(Δσ) <sub>max</sub> = 0.002
(Δρ) <sub>max</sub> = 0.196 eÅ <sup>-3</sup>
(Δρ) <sub>min</sub> = -0.162 eÅ <sup>-3</sup>
No. of reflections measured = 27507
No. of reflections used = 1937
No. of parameters = 338
Goodness-of-fit = 0.889
Measurement: Bruker Smart Apex CCD diffractometer
Program system: SMART V 5.625 and SAINT V 6.23C
Structure determination: direct methods (SHELXS-97)
Refinement: full matrix least-squares (SHELXL-97)

<sup>†</sup> To whom correspondence should be addressed.

E-mail: soriano@servidor.unam.mx

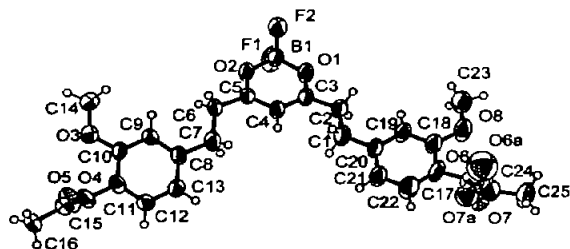


Fig. 1 Molecular structure of {acetic acid 4-[7-(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)-3,5-dioxyheptyl]-2-methoxy ester-O<sup>2</sup>}, O<sup>2</sup>-boron difluoride with atom labeling. Thermal ellipsoids are drawn at the 50% probability level.

Table 2 Final atomic coordinates and equivalent isotropic temperature factors (Å<sup>2</sup>)

Atom	x	y	z	U <sub>eq</sub>
B1	0.9726(5)	1.0622(6)	0.41148(12)	0.0583(11)
F1	1.0885(3)	1.1550(3)	0.42680(6)	0.0942(7)
F2	0.8694(2)	1.1811(3)	0.39670(6)	0.0806(7)
O1	0.9147(3)	0.9523(3)	0.44150(6)	0.0701(7)
O2	1.0129(3)	0.9459(3)	0.37958(6)	0.0659(7)
O3	1.2058(2)	0.4360(3)	0.21370(6)	0.0647(7)
O4	1.2897(2)	0.0895(3)	0.22545(6)	0.0568(6)
O5	1.5076(3)	0.2140(4)	0.23393(8)	0.0862(9)
O6	0.4884(6)	0.1451(5)	0.57803(11)	0.0578(16)
O7	0.6525(5)	0.1727(6)	0.62890(15)	0.0803(19)
O6A	0.397(2)	0.169(2)	0.5764(4)	0.146(7)
O7A	0.6119(13)	0.1421(14)	0.6004(4)	0.086(4)
O8	0.5397(3)	0.5041(4)	0.5812(8)	0.1100(11)
C1	0.8112(4)	0.4939(5)	0.47019(10)	0.0727(11)
C2	0.8384(4)	0.6933(4)	0.47261(10)	0.0666(11)
C3	0.9048(4)	0.7762(5)	0.43963(9)	0.0553(9)
C4	0.9506(4)	0.6811(5)	0.40963(9)	0.0621(10)
C5	1.0040(3)	0.7710(5)	0.37977(9)	0.0498(9)
C6	1.0509(4)	0.6776(4)	0.34494(9)	0.0644(10)
C7	1.0931(5)	0.4869(5)	0.34949(10)	0.0820(13)
C8	1.1489(3)	0.3888(4)	0.31609(9)	0.0524(9)
C9	1.1491(3)	0.4665(4)	0.27979(9)	0.0514(9)
C10	1.1995(3)	0.3711(4)	0.24993(9)	0.0482(9)
C11	1.2477(3)	0.1931(4)	0.25632(10)	0.0486(9)
C12	1.2475(3)	0.1145(4)	0.29180(10)	0.0560(9)
C13	1.1982(3)	0.2114(4)	0.32170(10)	0.0545(9)
C14	1.1748(4)	0.6242(5)	0.20738(10)	0.0703(11)
C15	1.4273(4)	0.1101(5)	0.21740(10)	0.0584(10)
C16	1.4572(4)	-0.0144(5)	0.18536(10)	0.0730(11)
C17	0.5909(5)	0.2323(5)	0.55578(12)	0.0893(14)
C18	0.6046(4)	0.4196(5)	0.55699(11)	0.0747(12)
C19	0.6784(4)	0.5056(5)	0.53003(10)	0.0676(11)
C20	0.7389(4)	0.4057(5)	0.50212(9)	0.0614(10)
C21	0.7288(5)	0.2183(5)	0.50296(12)	0.0903(14)
C22	0.6542(5)	0.1330(5)	0.52964(12)	0.1086(18)
C23	0.5427(5)	0.6953(5)	0.58650(12)	0.0992(15)
C24	0.5228(7)	0.1365(6)	0.61434(19)	0.0977(18)
C25	0.4180(4)	0.0720(5)	0.63889(11)	0.0886(13)

$$U_{eq} = (1/3) \sum_i U_{ij} (a_i^* a_j^*) (a_i a_j)$$

data. The molecular structure is shown in Fig. 1. Atomic positional parameters for non-hydrogen atoms are given in Table 2. The bond lengths and angles for non-H atoms are listed in Table 3.

The molecule may be described as consisting of tri-substituted rings interconnected through the boron-3,5-dioxyheptyl moiety. Both substituted phenyl rings are planar. The boron-3,5-dioxyheptyl moiety is almost planar. The B1 and C3 atoms show deviations of -0.023(5) and 0.016(4) Å from the mean plane, respectively.

The two terminal groups are identical and the torsion angles C1-C2-C3-C4; C4-C5-C6-C7 are -5.1(5); -24.2(5)°, respectively. The dihedral angles between the boron-3,5-dioxyheptyl ring and phenyl rings [C8 to C13 and C17 to C22] are 27.1(1) and 9.9(1)°, respectively.

Table 3 Bond distances (Å) and angles (°)

B1 - F1	1.352(5)	B1 - F2	1.369(5)
B1 - O1	1.469(4)	B1 - O2	1.481(4)
O1 - C3	1.292(4)	O2 - C5	1.282(3)
O3 - C10	1.360(3)	O3 - C14	1.419(3)
O4 - C15	1.362(4)	O4 - C11	1.407(3)
O5 - C15	1.184(4)	O6 - C24	1.282(6)
O6 - C17	1.446(5)	O7 - C24	1.306(7)
O6A - C24	1.709(18)	O7A - C24	1.013(11)
O7A - C17	1.688(15)	O8 - C18	1.357(4)
O8 - C23	1.399(4)	C1 - C2	1.481(4)
C1 - C20	1.509(4)	C2 - C3	1.493(4)
C3 - C4	1.364(4)	C4 - C5	1.370(4)
C5 - C6	1.501(4)	C6 - C7	1.455(4)
C7 - C8	1.509(4)	C8 - C13	1.385(4)
C8 - C9	1.392(4)	C9 - C10	1.378(4)
C10 - C11	1.390(4)	C11 - C12	1.368(4)
C12 - C13	1.381(4)	C15 - C16	1.492(4)
C17 - C22	1.351(5)	C17 - C18	1.376(5)
C18 - C19	1.377(4)	C19 - C20	1.385(4)
C20 - C21	1.375(4)	C21 - C22	1.372(5)
C24 - C25	1.449(5)		
F1 - B1 - F2	110.4(3)	F1 - B1 - O1	109.4(3)
F2 - B1 - O1	108.5(3)	F1 - B1 - O2	109.3(3)
F2 - B1 - O2	107.7(3)	O1 - B1 - O2	111.4(3)
C3 - O1 - B1	122.6(3)	C5 - O2 - B1	123.2(3)
C10 - O3 - C14	117.2(3)	C15 - O4 - C11	116.3(3)
C24 - O6 - C17	115.9(5)	C24 - O7A - C17	115.7(12)
C18 - O8 - C23	118.1(3)	C2 - C1 - C20	117.0(3)
C1 - C2 - C3	116.0(3)	O1 - C3 - C4	121.4(3)
O1 - C3 - C2	113.5(3)	C4 - C3 - C2	125.1(3)
C3 - C4 - C5	120.6(3)	O2 - C5 - C4	120.0(3)
O2 - C5 - C6	115.2(3)	C4 - C5 - C6	124.0(3)
C7 - C6 - C5	116.5(3)	C6 - C7 - C8	118.9(3)
C13 - C8 - C9	118.8(3)	C13 - C8 - C7	118.2(3)
C9 - C8 - C7	122.9(3)	C10 - C9 - C8	121.0(3)
O3 - C10 - C9	125.4(3)	O3 - C10 - C11	115.7(3)
C9 - C10 - C11	118.9(3)	C12 - C11 - C10	120.7(3)
C12 - C11 - O4	119.7(3)	C10 - C11 - O4	119.5(3)
C11 - C12 - C13	120.1(3)	C12 - C13 - C8	120.4(3)
O5 - C15 - O4	123.2(3)	C5 - C15 - C16	127.0(4)
O4 - C15 - C16	109.9(3)	C22 - C17 - C18	120.7(4)
C22 - C17 - O6	119.3(4)	C18 - C17 - O6	119.2(4)
C22 - C17 - O7A	113.3(5)	C18 - C17 - O7A	111.0(5)
O8 - C18 - C17	115.4(3)	O8 - C18 - C19	125.6(4)
C17 - C18 - C19	119.0(4)	C18 - C19 - C20	120.8(3)
C21 - C20 - C19	118.5(3)	C21 - C20 - C1	118.6(3)
C19 - C20 - C1	122.8(3)	C22 - C21 - C20	120.6(4)
C17 - C22 - C21	120.3(4)	O6 - C24 - O7	121.0(5)
O7A - C24 - C25	160.7(9)	O6 - C24 - C25	118.8(6)
O7 - C24 - C25	120.0(6)	O7 - C24 - O6A	146.0(7)

The molecule is stabilized by C-H...O and C-H...F intermolecular contacts < 3.42 Å [C13-O2 (x, +y - 1, +z); C25-F2 (-x + 1, -y + 1, -z + 1), 3.406(4), 3.415(4) Å; H13-O2, H25B-F2, 2.691(3), 2.533(2) Å; C13-H13-O2, C25-H25B-F2, 134.5(2), 152.8(2) Å]. Apart from the C-O and C-F intermolecular interactions, the molecules in the crystal are packed at normal van der Waals distances.

#### Acknowledgements

We are grateful to Rubén A. Toscano for the X-ray data acquisition. MCL and RGE acknowledge support from CONACyT (project 37821-N, 40959-Q), DGAPA, UNAM (project IN232202)

#### References

1. M. Y. Marion, F. Dunne, In "Food Phytochemicals for Cancer Prevention II: Teas, Spices, and Herbs," ed. C. T. Ho, T. Osawa, M. T. Huang, R. T. Rosen, American Chemical Society, Washington, D. C., 1994, 223.
2. D. L. Flynn, T. R. Belliotti, A. M. Boctor, D. T. Connor, C. R. Kostlon, D. E. Nies, D. F. Ortwine, D. J. Schirier, and J.C. Sircar, *J. Med. Chem.*, 1991, 34, 518.
3. L. R. Barclay and M. R. Vinquist, *Org. Lett.*, 2000, 18, 2841.
4. M. Nardelli, *J. Appl. Cryst.*, 1995, 28, 659.

## Crystal Structure of the Curcumin Derivative, Acetic Acid 4-[7-(4-Acetoxy-3-methoxyphenyl)-3,5-dioxoheptyl]-2-methoxyphenyl ester

M. Concepción LOZADA,\* Raúl G. ENRÍQUEZ,\*† Carlos E. LOBATO,\* Benjamín ORTÍZ,\*  
Dino GNECCO,\*\* William F. REYNOLDS,\*\*\* and Manuel SORIANO-GARCÍA,\*†

\*Instituto de Química, UNAM, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán,  
México D. F. 04510, México

\*\*Centro de Química, BUAP, Puebla, México

\*\*\*Department of Chemistry, University of Toronto, Canada

$C_{23}H_{28}O_8$  is monoclinic,  $P2_1$ . The unit-cell dimensions at 293 K are  $a = 8.054(1)$ ,  $b = 9.438(2)$ ,  $c = 15.701(1)$  Å,  $\beta = 98.875(2)^\circ$ ,  $V = 1179.1(2)$  Å<sup>3</sup>,  $D_x = 1.286$  g/cm<sup>3</sup>, and  $Z = 2$ . The  $R$  value is  $R = 0.046$  for 4152 reflections. There is an intramolecular hydrogen bond with an O2...O1 distance of 2.496(1) Å. The molecules in the crystal are packed at the normal van der Waals distances.

(Received March 19, 2004; Accepted May 25, 2004; Published on Web July 12, 2004)

Curcumin 1 is a compound of natural origin, isolated from several curcuma species (*Curcuma longa*, *Curcuma zedoaria*, etc.). Curcumin enriched powder is extensively employed as a condiment and coloring agent in the culinary field. It is well known in the traditional medicine in several parts of Asia and it has extended its use to other continents. The antioxidative and antitumoral,<sup>1-3</sup> activities of curcumin have been reported, as well as its anticancer activity.

Curcumin exerts inhibitory effects in the formation of  $\beta$ -amyloids, which have been associated with Alzheimer disease.<sup>4</sup> In addition, other studies have revealed enzyme that curcumin has some effect against integrase enzyme (IN) of HIV-1.<sup>5</sup>

As a part of our investigations about new semi synthetic derivatives of curcumin, we report the X-ray structure determination of a curcumin derivative, acetic acid 4-[7-(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)-3,5-dioxoheptyl]-2-methoxyphenyl ester 3. This compound was prepared by catalytic hydrogenation of 2, this latter compound was obtained from the acetylating of curcumin 1 technical grade from Aldrich as depicted in Scheme 1.

X-ray data for crystals of the title compound were collected by graphite-monochromatized Mo  $K_\alpha$  radiation at 293 K. No absorption correction was applied. The structure was solved by direct methods and refined by full-matrix least-squares with anisotropic temperature factors for the non-hydrogen atoms. C6 and C7 show two atomic positions with occupancy factors for C6, C6B, C7 and C7B of 0.50, respectively. The value of  $(\Delta\sigma)_{\max}$  is 0.386 quite high and may be due to molecular disorder present at C6 and C7. The positions of all H atoms were calculated geometrically and a riding model was used in their refinement, with C-H distances in the range of 0.85 - 0.98 Å and  $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2 U_{\text{eq}}(\text{C})$ . The software used to prepare the material for publication was PARST97.<sup>6</sup> Table 1 summarizes the crystal and experimental data. The molecular structure is

shown in Fig. 1. The bond lengths for non-H atoms are listed in Table 2.

The molecule may be described as consisting of tri-substituted planar rings interconnected through the 3,5-dioxoheptyl moiety. The two terminal groups are identical but the inherent symmetry

Table 1 Crystal and experimental data

Formula: $C_{23}H_{28}O_8$	
Formula weight = 456.47	
Crystal system: monoclinic	
Space group: $P2_1$	$Z = 2$
$a = 8.054(1)$ Å	
$b = 9.438(2)$ Å	
$c = 15.701(1)$ Å	
$\beta = 98.875(2)^\circ$	
$V = 1179.1(2)$ Å <sup>3</sup>	
$D_x = 1.286$ g/cm <sup>3</sup>	
$\mu$ (Mo $K_\alpha$ ) = 0.096 mm <sup>-1</sup>	
$T = 293$ K	
Colorless	
$F(000) = 484$	
$0.21 \times 0.12 \times 0.06$ mm	
Radiation: Mo $K_\alpha$	
$\omega$ scans with $\theta_{\min} = 25.0^\circ$	
$R = 0.046$ (on $F^2$ )	
$wR = 0.059$ (on $F^2$ )	
$(\Delta\sigma)_{\max} = 0.386$	
$(\Delta\rho)_{\max} = 0.115$ eÅ <sup>-3</sup>	
$(\Delta\rho)_{\min} = -0.118$ eÅ <sup>-3</sup>	
No. of reflections measured = 9757	
No. of reflections used = 4152	
No. of parameters = 324	
Goodness-of-fit = 0.973	
Measurement: Bruker Smart Apex CCD diffractometer	
Program system: SMART V 5.625 and SAINT V 6.23C	
Structure determination: direct methods (SHELXS-97)	
Refinement: full matrix least-squares (SHELXL-97)	

† To whom correspondence should be addressed.

E-mail: soriano@servidor.unam.mx

Table 2 Final atomic coordinates and equivalent isotropic temperature factors ( $\text{\AA}^2$ )

Atom	x	y	z	$U_{eq}$
O1	0.4096(4)	-0.0315(4)	0.8096(2)	0.1261(12)
O2	0.1237(3)	-0.0453(4)	0.72218(19)	0.0963(9)
O3	-0.5934(3)	-0.0785(3)	0.40498(16)	0.0844(8)
O4	-0.5570(3)	0.0952(2)	0.27382(14)	0.0710(7)
O5	-0.6721(4)	0.2413(3)	0.3597(2)	0.1310(13)
O6	1.3075(3)	0.4484(3)	0.91124(16)	0.0880(8)
O7	1.2297(3)	0.6729(3)	0.89387(19)	0.1010(10)
O8	1.0882(3)	0.4517(3)	1.02147(18)	0.0922(9)
C1	0.6397(5)	0.2495(4)	0.8071(3)	0.0939(14)
C2	0.6221(5)	0.1122(4)	0.7725(3)	0.140(2)
C3	0.4485(5)	0.0540(5)	0.7548(4)	0.0964(15)
C4	0.3353(6)	0.0905(4)	0.6838(3)	0.0938(14)
C5	0.1748(6)	0.0398(4)	0.6700(3)	0.0857(14)
C6	0.0281(18)	0.0825(10)	0.6011(8)	0.067(3)
C7	0.017(2)	-0.0152(16)	0.5237(8)	0.074(3)
C6B	0.101(4)	0.066(3)	0.5746(17)	0.081(7)
C7B	-0.043(3)	-0.029(4)	0.556(3)	0.091(10)
C8	-0.1447(5)	0.0141(4)	0.4621(3)	0.0770(12)
C9	-0.2598(5)	-0.0476(4)	0.4674(2)	0.0740(10)
C10	-0.4376(5)	-0.0213(3)	0.4059(2)	0.0616(10)
C11	-0.4211(4)	0.0695(4)	0.3390(2)	0.0582(9)
C12	-0.2709(5)	0.1279(4)	0.3320(2)	0.0792(12)
C13	-0.1323(5)	0.0997(4)	0.3927(3)	0.0835(12)
C14	-0.6121(4)	-0.1726(5)	0.4709(2)	0.1019(15)
C15	-0.6777(5)	0.1852(4)	0.2920(3)	0.0753(12)
C16	-0.8152(4)	0.2031(4)	0.2181(2)	0.0918(13)
C17	1.1403(5)	0.4034(4)	0.8842(3)	0.0693(11)
C18	1.0293(5)	0.4016(4)	0.9416(3)	0.0653(11)
C19	0.8688(4)	0.3530(3)	0.9166(2)	0.0707(11)
C20	0.8158(5)	0.3047(4)	0.8339(3)	0.0704(11)
C21	0.9302(5)	0.3111(4)	0.7756(3)	0.0821(13)
C22	1.0925(5)	0.3587(4)	0.8014(3)	0.0836(13)
C23	0.9698(4)	0.4825(4)	1.0762(2)	0.0985(14)
C24	1.3365(5)	0.5891(5)	0.9169(2)	0.0746(12)
C25	1.5098(4)	0.6204(4)	0.9547(2)	0.1014(15)

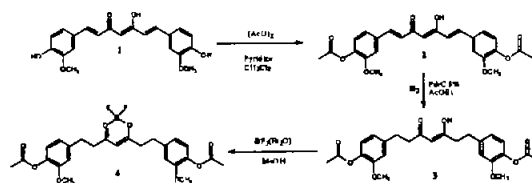
$$U_{eq} = (1/3) \sum_i \sum_j U_{ij} (a_i^* a_j^*)^2 (a_i a_j)$$

Table 3 Bond distances ( $\text{\AA}$ )

O1 - C3	1.253(5)	O2 - C5	1.261(4)
O3 - C10	1.364(3)	O3 - C14	1.390(4)
O4 - C15	1.354(4)	O4 - C11	1.408(3)
O5 - C15	1.183(4)	O6 - C24	1.349(4)
O6 - C17	1.414(4)	O7 - C24	1.183(4)
O8 - C18	1.355(4)	O8 - C23	1.409(3)
C1 - C2	1.404(4)	C1 - C20	1.508(4)
C2 - C3	1.488(5)	C3 - C4	1.371(5)
C4 - C5	1.364(5)	C5 - C6	1.522(10)
C6 - C7	1.52(2)	C7 - C8	1.520(14)
C8 - C13	1.372(5)	C8 - C9	1.392(4)
C9 - C10	1.377(4)	C10 - C11	1.367(4)
C11 - C12	1.352(4)	C12 - C13	1.378(4)
C15 - C16	1.484(4)	C17 - C22	1.363(4)
C17 - C18	1.364(4)	C18 - C19	1.371(4)
C19 - C20	1.380(4)	C20 - C21	1.397(5)
C21 - C22	1.383(4)	C24 - C25	1.460(4)

of the molecule is distorted by a rotation of  $-101.0(5)^\circ$  about the C2 - C3 bond. The dihedral angles between the 3,5-dioxoheptyl moiety and phenyl rings [C8 to C13 and C17 - C22] are  $4.2(1)^\circ$  and  $47.7(1)^\circ$ , respectively.

The molecule is stabilized by the formation of an intramolecular hydrogen bond between the 2-hydroxyl group



Scheme 1

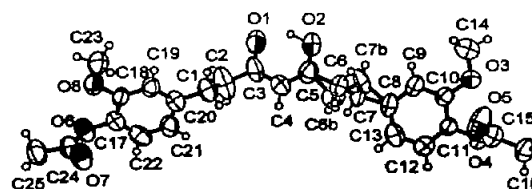


Fig. 1 Molecular structure of acetic acid 4-[7-(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)-3,5-dioxoheptyl]-2-methoxyphenyl ester with atom labeling. Thermal ellipsoids are drawn at the 50% probability level.

and the carbonyl oxygen, O1. The H2-O1 distance is  $1.57 \text{\AA}$  and the O2-H2-O1 angle is  $138^\circ$ . Apart from the O-H-O intramolecular interactions, the molecules in the crystal are packed at normal van der Waals distances.

The detailed experimental conditions for the preparation of the tetrahydrogenated derivative will be published elsewhere.

## Acknowledgements

We are grateful to Rubén A. Toscano for the X-ray data acquisition. MCL and RGE acknowledge support from CONACyT (project 37821-N, 40959-Q), DGAPA, UNAM (project IN232202)

## References

1. M. Y. Marion and F. Dunne, in "Food Phytochemicals for Cancer Prevention II; Teas, Spices, and Herbs," ed. C.T. Ho, T. Osawa, M.T. Huang, and R. T. Rosen, American Chemical Society, Washington, D. C., 1994, 223.
2. D. L. Flynn, T. R. Belliotti, A. M. Boctor, D. T. Connor, C. R. Kostlon, D. E. Nies, D. F. Ortwine, D. J. Schirier, and J.C. Sircar, *J. Med. Chem.*, 1991, 34, 518.
3. L. R. Barclay and M. R. Vinquist, *Org. Lett.*, 2000, 18, 2841.
4. S. Y. Park and D. S. Kim, *J. Nat. Prod.*, 2002, 65, 1227.
5. Mazumder, N. Neamati, S. Sunder, J. Schulz, H. Pertz, E. Eich, and Y. Pommier, *J. Med. Chem.*, 1997, 40, 3057.
6. M. Nardelli, *J. Appl. Cryst.*, 1995, 28, 659.