



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

## FACULTAD DE QUÍMICA

“Resonancia magnética nuclear en el  
estudio de la estructura orgánica:  
intercambio isotópico, equilibrio ceto/enol de  
sistemas  $\beta$ -dicarbonílicos”

### T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

Q U Í M I C O

P R E S E N T A :

ERICH HELLEMANN HOLGUÍN





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **Jurado asignado**

**Presidente:** M. en C. José Manuel Méndez Stivalet

**Vocal:** Dr. Federico del Río Portilla

**Secretario:** Dr. Raúl Guillermo Enríquez Habib

**1er Suplente:** M. en C. Jacinto Eduardo Mendoza Pérez

**2° Suplente:** Dr. Rubén Luis Gaviño Ramírez

Este trabajo se realizó en el laboratorio 1-5 del Instituto de Química, UNAM.

---

Asesor  
Dr. Raúl G. Enríquez Habib

---

Supervisor técnico  
Dr. Rubén Luis Gaviño Ramírez

---

Sustentante  
Erich Hellemann Holguín

## **Agradecimientos**

Al Dr. Raúl G. Enríquez Habib por la dirección de ésta tesis y por todo el apoyo que me dió durante la elaboración de mi estancia en el laboratorio.

Al Dr. Rubén Gaviño por el apoyo y la asesoría brindadas.

Al Instituto de Química, por el apoyo brindado para la realización de ésta tesis.

Al personal técnico del Instituto de Química por el apoyo en las determinaciones espectroscópicas y estructurales.

Finalmente al CONACyT por el apoyo económico brindado durante la realización de esta tesis.

## **Dedicatoria**

*A mí familia, mis padres y mis hermanos, que sin su cariño y apoyo esto nunca hubiera sido posible. A mis sobrinos Alex y Andrés.*

*A mis amigos que siempre estuvieron ahí conmigo apoyándome.*

*Erich*

## Índice

1	Resumen.....	10
2	Objetivos .....	11
3	Hipótesis .....	11
4	Marco teórico .....	11
4.1	Cúrcuma .....	12
4.1.1	Composición de la cúrcuma .....	13
4.1.2	Curcumina .....	14
4.2	Resonancia magnética nuclear .....	15
4.2.1	Fundamento teórico.....	15
4.2.2	Espectrómetros de RMN .....	18
4.2.3	Desplazamiento químico ( $\delta$ ).....	20
4.2.4	Acoplamiento espín-espín .....	21
4.3	Estudio del equilibrio ceto/enol a través de la técnica de RMN .....	22
5	Planteamiento del problema .....	23
6	Diseño experimental .....	23
7	Resultados .....	23
7.1	Purificación de curcumina .....	23
7.2	Reacción de curcumina para la obtención de diacetilcurcumina .....	23
7.3	Intercambio deuterio/hidrógeno.....	24
7.4	Curcumina .....	26
7.5	Diacetilcurcumina .....	27
7.6	2,4-pentanodiona .....	28
7.7	Acetoacetato de etilo.....	28
7.8	5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona.....	29
7.9	1,3-ciclohexanodiona .....	30
7.10	1,3-ciclopentanodiona.....	30
8	Discusión de resultados.....	31
8.1	Curcumina .....	31
8.1.1	Equilibrio ceto/enol .....	31
8.1.2	Intercambio deuterio/hidrógeno.....	32

8.2	Diacetilcurcumina .....	32
8.2.1	Equilibrio ceto/enol .....	32
8.2.2	Intercambio deuterio/hidrógeno .....	33
8.3	2,4-pentanodiona .....	34
8.3.1	Equilibrio ceto/enol .....	34
8.3.2	Intercambio deuterio/hidrógeno .....	34
8.4	Acetoacetato de etilo .....	37
8.4.1	Equilibrio ceto/enol .....	37
8.4.2	Intercambio deuterio/hidrógeno .....	37
8.5	5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona.....	40
8.5.1	Equilibrio ceto/enol .....	40
8.5.2	Intercambio deuterio/hidrógeno .....	40
8.6	1,3-ciclohexanodiona .....	42
8.6.1	Equilibrio ceto/enol .....	42
8.6.2	Intercambio deuterio/hidrógeno .....	43
8.7	1,3-ciclopentanodiona .....	44
8.7.1	Equilibrio ceto/enol .....	44
8.7.2	Intercambio deuterio/hidrógeno .....	46
9	Conclusiones .....	48
10	Bibliografía.....	49
	Anexo I .....	51

## Índice de figuras

Figura 1. Ejemplo de productos naturales derivados de plantas.....	11
Figura 2. Rizoma y polvo de <i>Curcuma longa</i> . .....	12
Figura 3. Curcumina y sus derivados. ....	13
Figura 4. Equilibrio ceto/enol de curcumina. ....	14
Figura 5. Propiedades magnéticas de los núcleos.....	16
Figura 6. Efecto Zeeman donde.....	17
Figura 7. Diagrama de un espectrómetro.....	19
Figura 8. Método de las particiones sucesivas.....	21
Figura 9. Reacción para la obtención de DAC. ....	24
Figura 10. Intercambio deuterio/hidrógeno.....	25
Figura 11. Estructura rayos x de curcumina.....	31
Figura 12. Disminución de la señal del enol.....	32
Figura 13. Intercambio deuterio/hidrógeno de la Prueba 2. ....	34
Figura 14. Intercambio en 2,4-pentanodiona.....	35
Figura 15. Estructuras presentes después del intercambio. ....	36
Figura 16. Triple en el espectro $^{13}\text{C}$ de 2,4-pentanodiona.....	36
Figura 17. Región del espectro de $^1\text{H}$ de acetoacetato de etilo que muestran el intercambio parcial con deuterio.....	38
Figura 18. Acoplamiento deuterio-carbono en acetoacetato de etilo. ....	39
Figura 19. Equilibrio después del intercambio en acetoacetato de etilo. ....	39
Figura 20. Parte del espectro de la prueba 1 de dimedona. ....	41
Figura 21. Triple observado en el acoplamiento C-D en dimedona. ....	42
Figura 22. Especie presente después del intercambio D/H de dimedona.....	42
Figura 23. Triple asociado al acoplamiento C-D. ....	44
Figura 24. Estructuras presentes después del intercambio. ....	44
Figura 25. Presencia del equilibrio ceto/enol en 1,3-ciclopentanodiona después del intercambio D-H.....	45
Figura 26. Triple obtenido por el acoplamiento D-C.....	46
Figura 27. Estructura después del intercambio. ....	47



## Índice de tablas

Tabla 1. Desplazamientos químicos de curcumina.....	26
Tabla 2. Desplazamientos químicos de DAC.....	27
Tabla 3. Desplazamientos químicos de 2,4-pentanodiona.....	28
Tabla 4. Desplazamientos químicos de acetoacetato de etilo. ....	28
Tabla 5. Desplazamientos químicos de dimedona.....	29
Tabla 6. Desplazamientos químicos de 1,3-ciclohexanodiona.....	30
Tabla 7. Desplazamientos químicos de 1,3-ciclopentanodiona. ....	30
Tabla 8. Valores de las integrales del espectro $^1\text{H}$ de curcumina. ....	32
Tabla 9. Valores de las integrales de curcumina deuteriada.....	32
Tabla 10. Valores de las integrales del espectro $^1\text{H}$ de DAC. ....	33
Tabla 11. Valores de las integrales de DAC deuteriada.....	33
Tabla 12. Valores de las integrales del espectro $^1\text{H}$ de 2,4-pentanodiona.....	34
Tabla 13. Valores de las integrales de 2,4-pentanodiona deuteriada. ....	35
Tabla 14. Valores de las integrales del espectro $^1\text{H}$ de acetoacetato de etilo. ....	37
Tabla 15. Valores de las integrales de acetoacetato de etilo deuteriado. ....	38
Tabla 16. Valores de las integrales del espectro $^1\text{H}$ de dimedona.....	40
Tabla 17. Valores de las integrales de dimedona deuteriada. ....	40
Tabla 18. Integrales de los valores del espectro $^1\text{H}$ de 1,3-ciclohexanodiona. ....	43
Tabla 19. Valores de las integrales de 1,3-ciclohexanodiona deuteriada. ....	43
Tabla 20. Valores de las integrales del espectro $^1\text{H}$ de 1,3-ciclopentanodiona. ....	45
Tabla 21. Desplazamiento e integrales del espectro $^1\text{H}$ de 1,3-ciclopentanodiona deuteriada.....	45
Tabla 22. Valores de las integrales de 1,3-ciclopentanodiona deuteriada. ....	46

## Índice de ecuaciones

Ecuación 1.....	16
Ecuación 2.....	17
Ecuación 3.....	17
Ecuación 4.....	18
Ecuación 5.....	20
Ecuación 6.....	20
Ecuación 7.....	20
Ecuación 8.....	22

## 1 Resumen

El objetivo principal de este trabajo es el estudio del equilibrio ceto/enol en compuestos 1,3-dicarbonílicos a través de la técnica de resonancia magnética nuclear empleando el intercambio hidrógeno-deuterio para valorarlo por medio de la integración del espectro de  $^1\text{H}$  y la multiplicidad generada en el espectro de  $^{13}\text{C}$ .

El compuesto sometido a estudio es curcumina, la cual se extrae principalmente de la planta *Curcuma longa* y fue escogido por sus importantes propiedades farmacológicas y el interés internacional tan grande que ha despertado en los últimos años.

En este estudio se sometieron al equilibrio de intercambio isotópico otros sistemas 1,3-dicarbonílicos como diacetilcurcumina (DAC), 2,4-pentanodiona, acetoacetato de etilo, 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona, 1,3-ciclohexanodiona y 1,3-ciclopentanodiona que sirvieron como modelo para valorar el intercambio isotópico y la técnica experimental utilizada.

El equilibrio del intercambio isotópico se realizó en temperatura ambiente, empleando como disolvente metanol monodeuteriado y atmósfera inerte de argón para evitar la oxidación y posibles subproductos de reacciones secundarias.

Los productos del intercambio fueron purificados y posteriormente estudiados mediante sus espectros de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y permitieron la valoración de los equilibrios en cada caso.

## 2 Objetivos

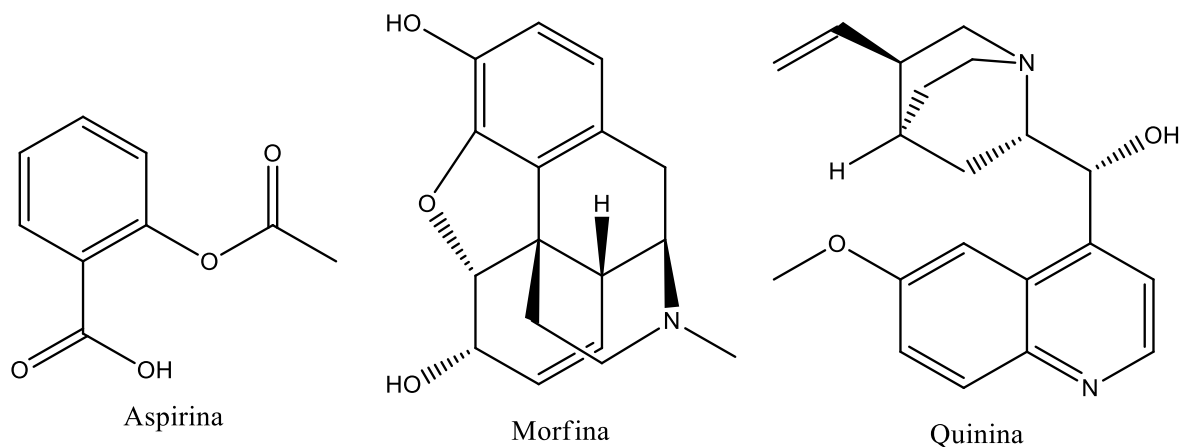
- Demostrar la versatilidad de la RMN en el estudio de propiedades fisicoquímicas de metabolitos secundarios de origen vegetal.
- Usar la técnica resonancia magnética nuclear para el estudio del equilibrio ceto/enol de curcumina usando como modelo otros sistemas 1,3-dicarbonílicos.

## 3 Hipótesis

El intercambio deuterio/hidrógeno resultante del equilibrio ceto/enol de curcumina podrá ser estudiado, valorándolo y comparándolo con el que ocurre en otros sistemas 1,3-dicarbonílicos.

## 4 Marco teórico

Los seres humanos han utilizado los productos naturales (PN's) milenariamente para el cuidado de su salud. El estudio de la medicina tradicional basada principalmente en el uso de plantas, ha conducido al descubrimiento de agentes terapéuticos como aspirina, morfina y quinina, entre muchos otros.



**Figura 1. Ejemplo de productos naturales derivados de plantas.**

Ha habido dos avances revolucionarios en la industria farmacéutica, el primero es la síntesis de penicilinas y el segundo el uso de mecanismos de detección basados en bioensayos.<sup>(1)</sup>

Así lo refieren Newman, Cragg y Snader quienes concluyen que los PN's todavía son una fuente importante de nuevos fármacos especialmente en áreas críticas como es la lucha contra el cáncer y la hipertensión.

Se estima que un alto porcentaje (entre el 25% y el 50%) de los fármacos actualmente en el mercado tiene su origen en PN's y en el caso de fármacos anticancerígenos y antiinfecciosos dicho porcentaje es aún mayor. <sup>(2)</sup>

Actualmente el estudio de PN's en la industria farmacéutica es muy reducido debido entre otras razones, a la dificultad de proteger los descubrimientos mediante patentes. Con las nuevas técnicas como la instrumentación, robótica, etc. los PN's pueden competir contra los compuestos sintéticos en la búsqueda de nuevos fármacos en la industria farmacéutica.

#### 4.1 Cúrcuma

La historia del género *cúrcuma* se remonta a ca. 5000 años. La cúrcuma es el rizoma de la planta *Curcuma longa*, la cual es una planta perenne de la familia *Zingiberaceae* y ha sido utilizada por la gente de India no solo como condimento sino también en la medicina tradicional, como parte de rituales religiosos y como colorante.

La cúrcuma es una especie culinaria de color dorado también nombrada como azafrán de la India. Es reconocida por su capacidad para conservar los alimentos a través de un mecanismo antioxidante, su propiedad colorante, así como por su sabor *sui generis*.

En la medicina tradicional India y China, la cúrcuma fue utilizada como un antiinflamatorio para tratar cólicos, dolores de muelas, dolor de pecho y dificultades en la menstruación. También fue usada contra problemas del estomago, del hígado, para tratar heridas, para desvanecer cicatrices y como cosmético.



Figura 2. Rizoma y polvo de *Curcuma longa*.

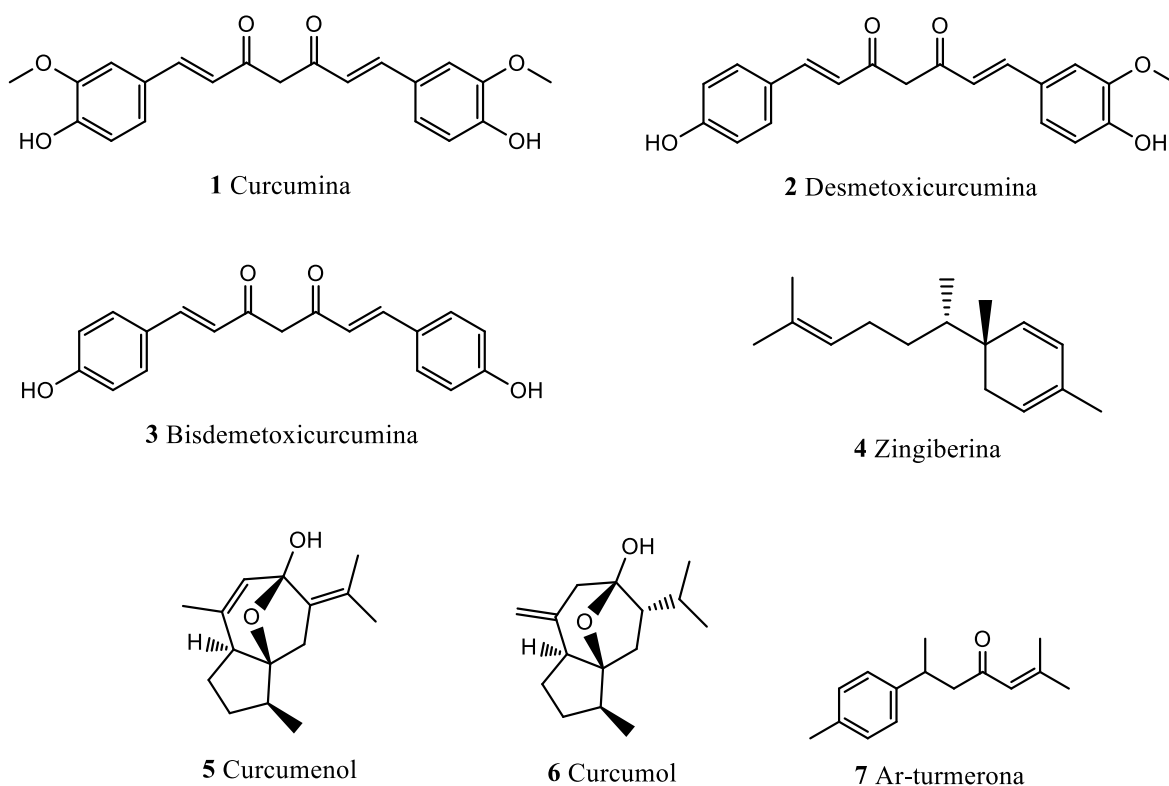
La cúrcuma es un colorante utilizado para dar el color amarillento a los alimentos ya que es más barato que el azafrán. El color es Amarillo Natural 3. Otra ventaja

es que si se le adiciona de 1-2% de cúrcuma a cereales almacenados, estos se protegen contra plagas.

Se llegó a utilizar como un indicador ácido-base en el “Curcumapapier” con punto de vire a un pH de 8-9 pasando de color amarillo (ácido) a un color café (base). También se utiliza como indicador de la presencia de boratos por la formación de compuestos coloridos.

#### 4.1.1 Composición de la cúrcuma

La cúrcuma contiene una gran variedad de fitoquímicos que incluyen: curcumina **1**, desmetoxicurcumina **2**, bisdesmetoxicurcumina **3**, zingiberina **4**, curcumenol **5**, curcumol **6**, ar-turmerona **7**, entre otros.



**Figura 3. Curcumina y sus derivados.**

La curcumina ( $C_{21}H_{20}O_6$ ), es el fitoquímico que le da el color amarillento a la cúrcuma y es el compuesto al que se le atribuyen la mayor parte de los efectos terapéuticos. Se estima que entre el 2-5 % de la cúrcuma es curcumina.

La cúrcuma contiene 3 diferentes análogos, la curcumina, la desmetoxicurcumina y la bisdesmetoxicurcumina. Se ha descubierto que la curcumina presenta mayor actividad que la desmetoxicurcumina y la bisdesmetoxicurcumina. También hay

estudios de que la mezcla de los tres análogos es más potente que cualquiera de ellos solo. <sup>(3)</sup>

#### 4.1.2 Curcumina

La curcumina (1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-hepta-1,6-dieno-3,5-diona) fué aislada por primera vez en 1815 por Voguel y Pelletier, en 1910 se estableció su estructura, trabajo realizado por Lampe y Milobedzka.

La curcumina es una molécula hidrofóbica, soluble en dimetilsulfóxido (DMSO), acetona, etanol, metanol y diferentes aceites. Tiene un peso molecular de 368.39 g/mol, sus cristales son de color naranja y tiene un punto de fusión entre 182-184°C. Tiene una absorción máxima cerca de 420 nm. En condiciones ácidas el color cambia a un rojo intenso. Ésta molécula presenta el equilibrio ceto/enol, pero principalmente se encuentra en su forma de enol.

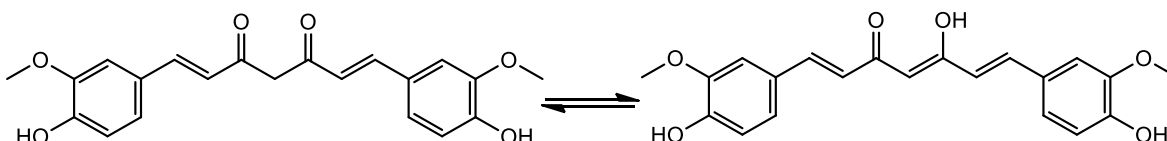


Figura 4. Equilibrio ceto/enol de curcumina.

La curcumina tiene numerosos usos *v. gr.* antiséptico, analgésico, antiinflamatorio, antioxidante, antimalaria, repelente de insectos, para curar heridas. Se ha demostrado que curcumina es un potente antiinflamatorio y antioxidante.

La curcumina puede modular varios factores de transcripción, factores de crecimiento, citocinas, quinasas, entre otras enzimas. En términos específicos la curcumina suprime la actividad del factor de transcripción NF-κB, el cual regula la expresión proinflamatoria. También regula la expresión de la enzima COX-2, la cual se vincula con la mayor parte de las inflamaciones. Ésta también inhibe a la enzima proinflamatoria, 5-LOX.

Se ha considerado que las sustancias oxidantes son promotoras de varias enfermedades, por lo que se supone que las antioxidantes retrasan estas, aunque este paradigma no siempre es cierto.

En las enfermedades inflamatorias que la curcumina ha demostrado tener un efecto positivo son: pancreatitis, artritis, colitis, gastritis, alergias, fiebre y enfermedad inflamatoria intestinal. Y en enfermedades autoinmunes están esclerodermia, psoriasis, esclerosis múltiple y diabetes. Hay varias investigaciones que apuntan al potencial de curcumina contra varios tipos de cáncer entre los que se encuentran cáncer de piel, esófago, boca, intestino, colon, estómago, pecho, próstata, sangre, hueso, cerebro, pulmón, páncreas y de ovario. <sup>(4) (5) (6)</sup>

La curcumina es capaz de suprimir la proliferación de una gran variedad de células tumorales a través de la regulación a la baja de los productos de los genes antiapoptóticos, activación de caspasas y la inducción de genes supresores de tumores.<sup>(4)(5)</sup>

Se ha visto que la curcumina juega un papel importante en combatir la diabetes *mellitus* tipo II o diabetes senil. En varios estudios en animales se ha demostrado que la curcumina puede superar la resistencia a la insulina.

Uno de los problemas de curcumina es su poca biodisponibilidad, aunque se sugiere que con agentes como piperina (un producto natural presente en la pimienta negra) esta biodisponibilidad puede aumentar. Después de la absorción la curcumina es rápidamente metabolizada.<sup>(6)</sup>

Se han hecho muchos estudios de modificaciones sobre estructura de curcumina para aumentar sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, antifúngicas, etc. Entre estas modificaciones están la hidrogenación<sup>(7)(8)</sup>, acetilación<sup>(9)</sup>, coordinación con metales como cobre, tierras raras entre otros metales, y otras modificaciones.<sup>(10)(11)(12)(13)(14)</sup>

## **4.2 Resonancia magnética nuclear**

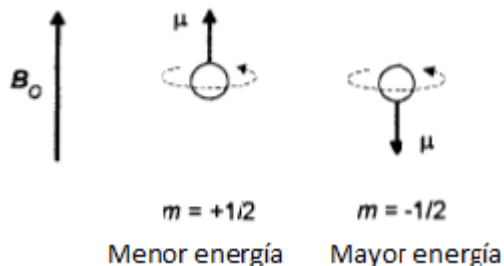
La resonancia magnética nuclear es una técnica espectroscópica, que nos proporciona datos estructurales y dinámicos de las moléculas sujetas a estudio. Toda técnica espectroscópica se basa en la interacción entre la materia y la radiación electromagnética. Ésta técnica está basada en el momento angular de espín que tienen ciertos núcleos (por ejemplo  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ , etc.), los cuales sometidos a un campo magnético y a una interacción con radiación electromagnética en la zona de las radiofrecuencias (rf), absorben y emiten energía de manera característica.<sup>(15)(16)</sup>

### **4.2.1 Fundamento teórico**

#### **4.2.1.1 Propiedades magnéticas de los núcleos**

Las propiedades magnéticas de los núcleos son las que nos interesan en RMN, sobre todo las propiedades del momento angular, la cual se comporta como una partícula clásica cargada en rotación; los núcleos, al ser partículas cargadas positivamente al girar generan un momento magnético ( $\mu$ ).





**Figura 5. Propiedades magnéticas de los núcleos.**

Cuando un núcleo tiene masa par y carga par este núcleo tendrá un valor de  $I$  (número cuántico de espín) igual a cero, no exhibe propiedades magnéticas lo que hace que no sea susceptible a orientarse en un campo magnético y por tanto, no genera efecto de resonancia.

Un núcleo con masa par y carga impar presenta un valor de  $I$  diferente de cero dentro del campo de los números naturales y posee propiedades magnéticas.

Por último, un núcleo con número con masa impar exhibe un valor de  $I$  en fracciones y presentará propiedades magnéticas.

Para los núcleos que generan señal en RMN, el valor de  $I$  solo puede tomar ciertos valores cuantizados; los núcleos con distribución de la carga en forma esférica tomarán el valor de  $I=1/2$ , los que tengan valores de  $I$  igual o superiores a 1 serán elipsoidales y poseerán un momento nuclear cuadrupolar pudiendo éstos ser de dos tipos. Los que tengan un valor de  $Q$  (momento eléctrico cuadrupolar) mayor a 0 tendrán una concentración de la carga sobre el eje de rotación mientras que los que tienen un valor de  $Q$  menor a 0, tendrán la concentración de la carga positiva sobre el ecuador.

Se puede predecir cuál es el número de estados u orientaciones que va a tener un núcleo a través de la ecuación siguiente:

$$\#_{estados} = 2I + 1$$

**Ecuación 1**

Tomando como ejemplo a un grupo de núcleos con valor de  $I=1/2$  podemos saber que va a tener dos posibles estados, pero si no se aplica un campo magnético externo estos dos estados estarán degenerados *i.e.* tienen la misma energía. Si aplicamos un campo magnético externo, estos dos estados ( $m$ ) presentarán una diferencia en los niveles de energía, siendo el espín paralelo al campo magnético el de menor energía (efecto Zeeman).

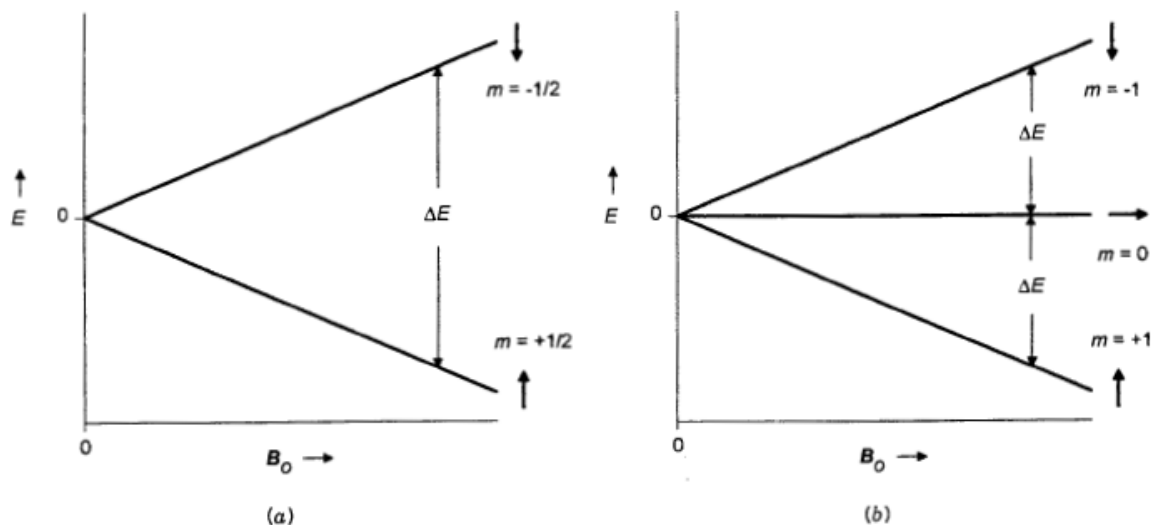


Figura 6. Efecto Zeeman donde a) es un núcleo con  $I = \frac{1}{2}$  y b) es un núcleo con  $I = 1$ .

La energía en el sistema se calcula a través de la ecuación 2.

$$E_i = \frac{m_i B_0 \gamma h}{2\pi}$$

Ecuación 2

donde  $\gamma$  es la constante giromagnética y cada núcleo que tenga un  $I$  diferente de 0 tiene su propia  $\gamma$ .  $B_0$  es el campo magnético externo,  $m_i$  es uno de los posibles estados cuánticos de  $I$ .

#### 4.2.1.2 Comportamiento de los núcleos en un campo magnético

Al estar los núcleos en un campo magnético sus vectores de momento angular de espín giran sobre un eje (precesionan) cada núcleo precesa a una frecuencia específica (frecuencia de Larmor) y esta está en función de  $\gamma$  y de  $B_0$ .

$$\nu = \frac{\omega}{2\pi} = \frac{\gamma B_0}{2\pi}$$

Ecuación 3

Donde  $\nu$  es la frecuencia de precesión lineal y  $\omega$  la frecuencia angular. Para que se dé la resonancia, la frecuencia de la radiación tiene que coincidir con la frecuencia de precesión.

Para cualquier sistema con niveles de energía, cuando se llega al equilibrio térmico siempre habrá más partículas en el estado de menor energía. En el caso de la RMN esta diferencia numérica entre ambos estados está dada por la distribución de Boltzmann.

$$\frac{P_m = -1/2}{P_m = +1/2} = e^{\frac{-\Delta E}{kT}}$$

#### Ecuación 4

El tiempo que tarda un grupo de núcleos en alcanzar el equilibrio térmico al someterlos a un campo magnético se denomina relajación espín-red o longitudinal ( $T_1$ ); entre mayor sea este valor, mayor tiempo requerirá la población de núcleos en alcanzar o retornar a la posición original de equilibrio térmico.

Cuando se comienza a irradiar con la radiofrecuencia apropiada (de Larmor) todos los núcleos comienzan a tener “coherencia de fase” *i.e.* precesionan simultáneamente.

Otro tipo de relajación es cuando se deja de aplicar la rf y se empieza a perder la coherencia de fase; este proceso de retorno al equilibrio se denomina relajación espín-espín o transversal ( $T_2$ ).

#### 4.2.2 Espectrómetros de RMN

Los espectrómetros contienen los siguientes componentes.

- Imán - Estos pueden ser de tres tipos: imanes permanentes, electroimanes e imanes superconductores.
- Sonda (“probe”) – es la que hace la mayor parte del trabajo, es el componente que permite la excitación de los núcleos y la recepción de las señales de resonancia.

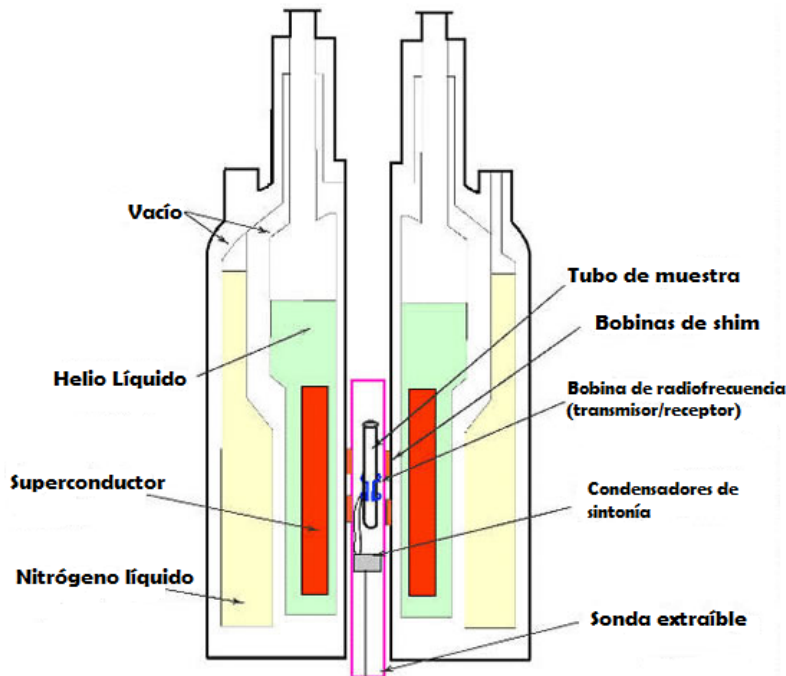


Figura 7. Diagrama de un espectrómetro.

#### 4.2.2.1 Experimentos de onda continua

Existen dos tipos de experimentos de onda continua. Uno donde se varía la rf y el campo magnético se mantiene constante. El segundo varía el campo magnético y la rf se mantiene constante. En este tipo de experimentos en la parte derecha del espectro se encuentra lo que se llama “campo alto” o frecuencia baja y del lado izquierdo se encuentra el “campo bajo” o alta frecuencia.

#### 4.2.2.2 Técnica de pulsos-transformada de Fourier

Este se realiza en un campo magnético constante y la rf se suministra en un pulso de corta duración (microsegundos) pero de gran potencia. Este pulso es tan corto que cubre una gran cantidad de frecuencias y permite la excitación simultánea de todos los núcleos dentro de la ventana espectral y la duración del pulso determina el intervalo de frecuencias cubiertas.

Como se mencionó antes, cuando se irradia una rf los núcleos empiezan a precesionar de forma coherente y dependiendo de la duración y la potencia del pulso esta coherencia va a tener una precesión con un ángulo definido (con respecto a la dirección del campo).

En esta técnica se aplica un pulso de excitación, se adquiere la respuesta del sistema por un periodo de tiempo y finalmente hay un tiempo de espera ( $T_w$ ) para permitir el retorno al equilibrio (dependiente de  $T_1$ ), evitando la saturación del

sistema. Esta secuencia se aplica varias veces y los datos se van sumando coherentemente. Al final se obtiene un decaimiento libre de la inducción o FID (“free induction decay”) por sus siglas en inglés. Este decaimiento se debe a  $T_2^*$  que es la relajación efectiva espín-espín y esta es siempre menor o igual a  $T_2$ .

Una vez obtenido el FID se aplica una transformación de Fourier para pasar del dominio del tiempo al de las frecuencias obteniéndose así el espectro usual de RMN.

### 4.2.3 Desplazamiento químico ( $\delta$ )

Cada isótopo posee una  $\gamma$  característica con una correspondiente frecuencia de precesión de Larmor. Adicionalmente, el entorno electrónico protege al núcleo de percibir en su totalidad el valor del campo magnético externo causando pequeñas variaciones en la frecuencia de precesión nuclear. Estas pequeñas diferencias de campo magnético local, son la base de las diferencias de las señales de absorción y emisión dentro de cada familia isotópica.

Tomando en cuenta lo anterior podemos introducir una nueva ecuación donde el campo real que siente un núcleo está en función de una constante de apantallamiento ( $\sigma$ ).

$$\nu = \frac{\gamma B_0}{2\pi} (1 - \sigma)$$

**Ecuación 5**

La siguiente ecuación nos define el desplazamiento químico para cualquier equipo a cualquier campo.

$$\delta_i = \frac{\Delta\nu_i}{\nu_0} \times 10^6$$

**Ecuación 6**

Donde  $\nu_0$  es la frecuencia del equipo que se está operando y  $\Delta\nu_i$  es:

$$\Delta\nu_i = \nu_{señal} - \nu_{referencia}$$

**Ecuación 7**

Así, las posiciones relativas de las señales obtenidas de una determinación de RMN pueden expresarse en términos de partes por millón (ppm) o de frecuencias (Hz) y son referidas a la distancia en ppm o Hz de una señal de referencia a otra proveniente de la muestra.

#### 4.2.4 Acoplamiento espín-espín

Los núcleos magnéticamente activos pueden interactuar entre sí si se encuentran en la cercanía de dos, tres o más enlaces químicos. <sup>(17)</sup>

Si se tienen dos núcleos con  $I$  diferente de cero se observa que la resonancia del espín  $I_1$  se divide en  $2I_2+1$  mientras que la resonancia del espín  $I_2$  se divide en  $2I_1+2$ . Esto es porque las energías de  $I$  son modificadas por la interacción entre los espines, esta interacción es denominada acoplamiento espín-espín.

La magnitud de esta interacción está dada por la constante de acoplamiento espín-espín  $J_{jk}$ ; esta constante describe el acoplamiento entre el espín del núcleo  $j$  y el espín del núcleo  $k$ .

Las energías de transición son afectadas por este acoplamiento y la magnitud de esta energía se refleja en la separación ( $J$ ) medida en Hz entre las líneas resultantes de dicha interacción.

El valor de  $J$  es intrínseco y no depende de la intensidad del campo magnético externo como ocurre con el desplazamiento químico.

El patrón de las señales de un núcleo se puede explicar por el método de las particiones sucesivas. Este método se explica en la siguiente Figura.

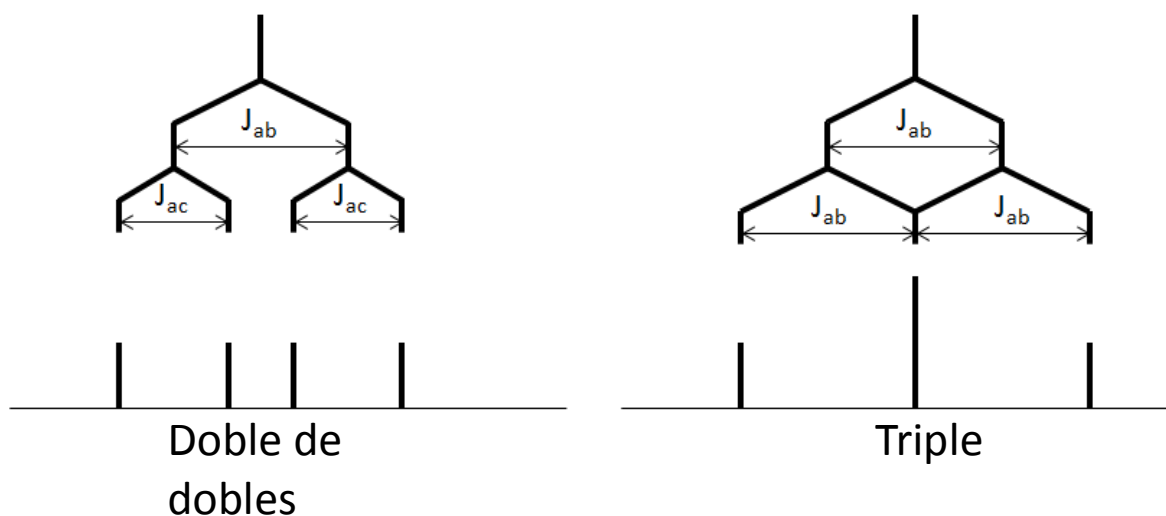


Figura 8. Método de las particiones sucesivas.

Las intensidades de las particiones o divisiones sigue la disposición del triángulo de Pascal si las  $J$ 's tienen la misma magnitud. <sup>(18)</sup>

### 4.3 Estudio del equilibrio ceto/enol a través de la técnica de RMN

La resonancia magnética nuclear es de gran utilidad para estudiar fenómenos moleculares dinámicos (RMN dinámica). Allí pueden considerarse la cinética de una reacción química, los equilibrios conformacionales o tautoméricos.

Para que un equilibrio dinámico pueda ser observado en RMN, sea observado, es necesario que este ocurra dentro de la escala de tiempo de la RMN que permita distinguir de manera independiente las especies involucradas en el equilibrio. Ello depende de la vida media que tengan dichas especies; si el intercambio es “rápido” se observará de él solamente un promedio, mientras que si es “lento” se podrán observar de manera diferenciada las especies involucradas en el equilibrio dinámico. El símil de una cámara fotográfica es muy útil para ilustrar este hecho. Así, un objeto en movimiento rápido puede ser registrado nítidamente solo cuando la rapidez del registro es comparable con la del objeto. Caso contrario, la imagen aparecerá difusa.

El rango de magnitudes de constantes de equilibrio que la RMN puede detectar oscila entre  $10^{-1}$  y  $10^5 \text{ s}^{-1}$ .<sup>(19)</sup>

El estudio del equilibrio ceto/enol a través de la técnica de RMN se encuentra abundantemente descrito y se ha propuesto como una práctica para enseñar nuevas técnicas en RMN y para aportar un mayor entendimiento de esta técnica.

Un aspecto relevante es que el equilibrio ceto/enol varía dependiendo de la polaridad del disolvente.

La forma de calcular el equilibrio es a través de la siguiente ecuación.

$$K_e = \frac{\%enol}{\%keto}$$

#### Ecuación 8

En la medición de este equilibrio es importante considerar la relación numérica de los hidrógenos involucrados en el equilibrio de las formas ceto y enol.<sup>(20) (21)</sup>

## **5 Planteamiento del problema**

La curcumina es un compuesto de gran interés mundial en la actualidad. Dadas sus fascinantes propiedades fisicoquímicas y su enorme potencial farmacológico se justifica el estudio refinado de su estructura y propiedades químicas.

## **6 Diseño experimental**

La curcumina utilizada fue de origen comercial de la compañía Sigma con una pureza del 65 – 70%. La 2,4-pentanodiona, acetoacetato de etilo, 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona, 1,3-ciclohexanodiona y 1,3-ciclopentanodiona también son de la compañía Sigma y tienen una pureza de  $\geq 99.0$ .

La diacetylcurcumina utilizada fue preparada sintéticamente por acetilación a partir de curcumina previamente purificada.

Los disolventes usados fueron de la marca Baker y fueron previamente destilados.

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

Los espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  de una dimensión y de dos dimensiones fueron obtenidos en equipos Bruker Avance III de 400 MHz y Bruker Avance de 300 MHz; empleando como referencia interna los disolventes utilizados. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresan en partes por millón (ppm).

Para el análisis de los espectros de resonancia (archivo “.fid” proveniente de los equipos de resonancia) fueron utilizados los programas Mestrenova y NMRnotebook. Para la representación de las estructuras fue utilizado el programa ChemBioDraw Ultra y para el procesamiento de los datos numéricos fue utilizado el programa Microsoft Office Excel.

## **7 Resultados**

### **7.1 Purificación de curcumina**

Para purificar curcumina se hizo una recristalización de metanol/agua. Posteriormente se disolvió en etanol y se dejó evaporar lentamente con lo cual se obtuvieron unos cristales color naranja con punto de fusión de 180-183°C.<sup>(6)</sup>

### **7.2 Reacción de curcumina para la obtención de diacetylcurcumina**

En un matraz de fondo redondo se disolvió en 20 mL de diclorometano 2.122 g de curcumina y se adicionaron 2 mL de piridina. Se agregó gota a gota 4 mL de anhídrido acético y se dejó reaccionar por 4 horas en temperatura ambiente.



Se vertió la mezcla de reacción a un vaso de precipitados con hielo y se agregó bicarbonato de sodio para neutralizar los residuos de la reacción. La mezcla se extrajo con AcOEt/ agua hasta la eliminación de piridina

La fase orgánica se recolectó, se evaporó y finalmente se recristalizó de acetato de etilo/hexano.

Se obtuvo del producto final 1,2 g dando un rendimiento del 46.07%. La diacetilcurcumina es un polvo amarillo con punto de fusión de 165-167°C.

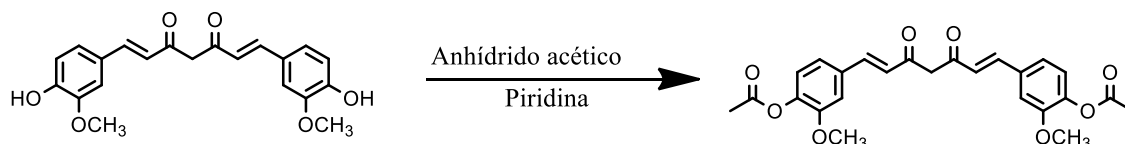


Figura 9. Reacción para la obtención de DAC.

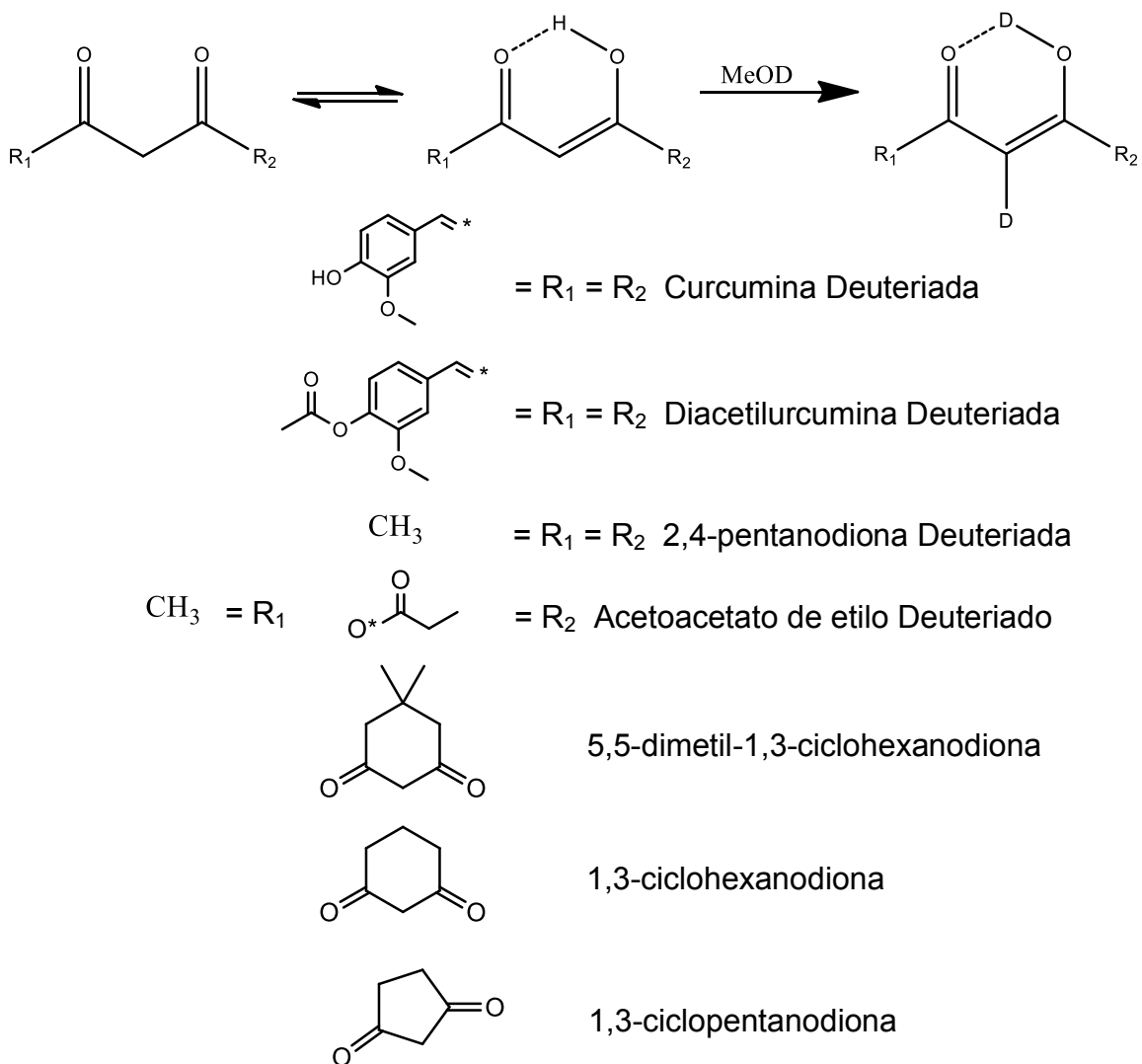
### 7.3 Intercambio deuterio/hidrógeno

Para hacer el intercambio deuterio/hidrógeno se siguió la misma metodología para todos los compuestos. Ésta consistió en tomar una cantidad (20-50 mg) de la sustancia sujeta al intercambio, se agregó 1 mL de metanol deuteriado ( $\text{CH}_3\text{OD}$ ) con agitación en temperatura ambiente y atmósfera inerte (Ar). En algunos casos se adicionó diclorometano para disolver completamente la muestra.

Para la DAC se agregó una cantidad catalítica de trimetilamina para promover el intercambio.

Se dejó 24 horas en agitación. Finalizado el tiempo se evaporó a presión reducida y se repitió la operación 2 veces más. Al terminar se evaporó la muestra y se dejó 30 minutos al alto vacío para eliminar el disolvente.

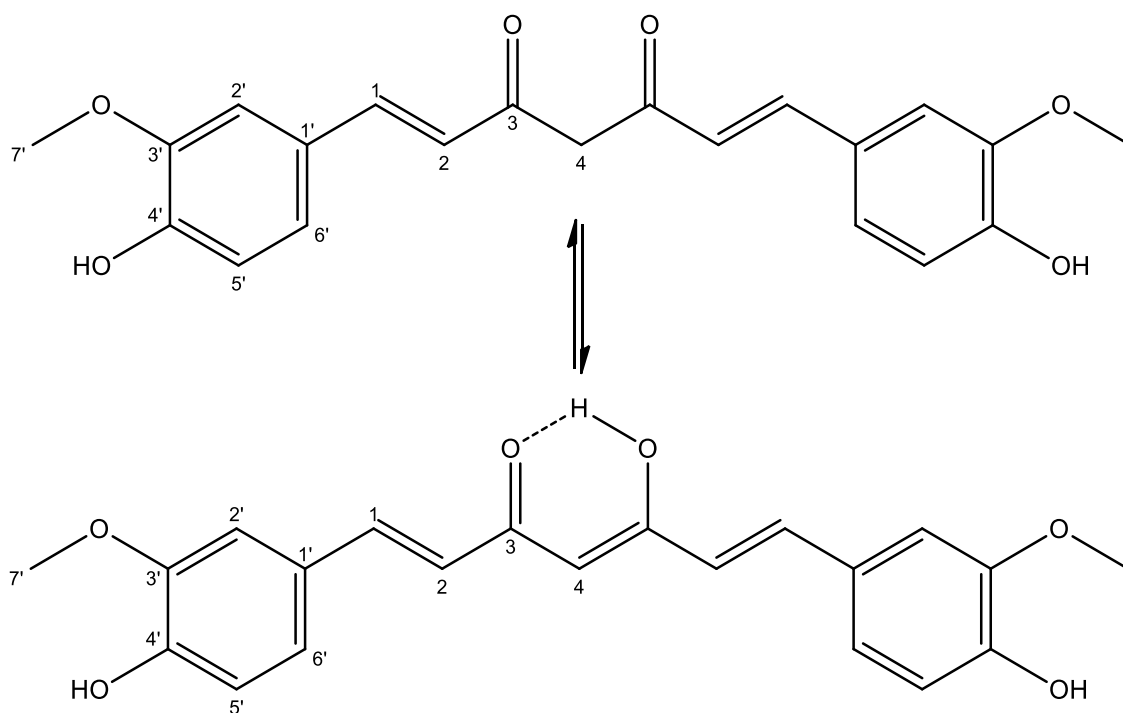
Para las muestras líquidas el procedimiento varía en la última parte ya que se destilaron al alto vacío.



**Figura 10. Intercambio deuterio/hidrógeno.**

A continuación se presentan los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) de los compuestos estudiados.

## 7.4 Curcumina

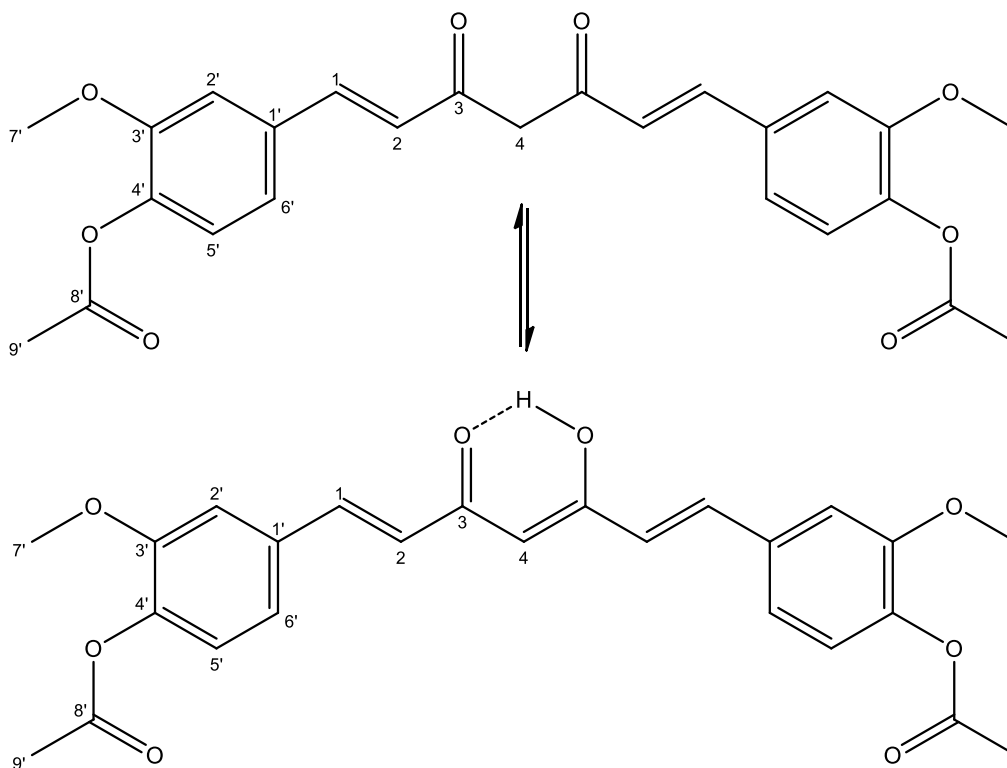


Carbono	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$
1	7.469	140.033
2	6.395	120.625
3	-----	182.625
4	5.750	100.364
1'	-----	126.319
2'	7.431	109.958
3'	-----	147.294
4'	-----	148.563
5'	6.81	115.127
6'	6.977	122.280
7'	3.838	55.372

Tabla 1. Desplazamientos químicos de curcumina.

Existen dos acoplamientos en esta molécula los cuales tienen los siguientes valores,  $J_{\text{H}1\text{-H}2} = 15.6 \text{ Hz}$  y  $J_{\text{H}5'\text{-H}6'} = 8 \text{ Hz}$ .

## 7.5 Diacetilcurcumina

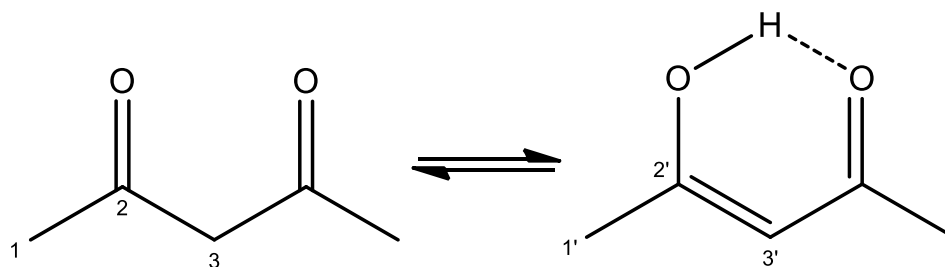


Carbono	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$
1	7.6275	139.941
2	6.569	123.311
3	-----	183.103
4	5.863	101.672
1'	-----	134.014
2'	7.132	111.595
3'	-----	141.443
4'	-----	151.505
5'	7.0705	121.066
6'	7.1635	124.346
7'	3.89	55.974
8'	-----	168.682
9'	2.331	20.613

Tabla 2. Desplazamientos químicos de DAC.

La diacetilcurcumina tiene 3 acoplamientos,  $J_{\text{H}1-\text{H}2} = 15.6$  Hz,  $J_{\text{H}5'-\text{H}6'} = 8.4$  Hz y  $J_{\text{H}2'-\text{H}6'} = 1.6$  Hz.

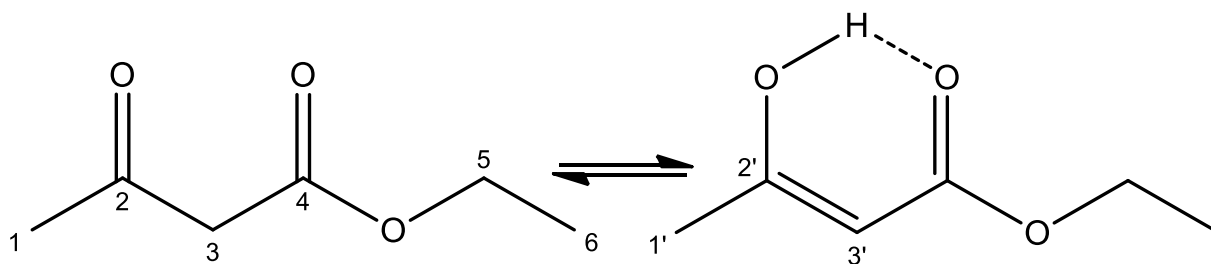
## 7.6 2,4-pentanodiona



Carbono	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$
1	2.111	30.421
1'	1.92	24.401
2	-----	190.865
2'	-----	201.67
3	3.486	58.156
3'	5.4	100.092
Hidroxiilo	15.34	-----

Tabla 3. Desplazamientos químicos de 2,4-pentanodiona.

## 7.7 Acetoacetato de etilo

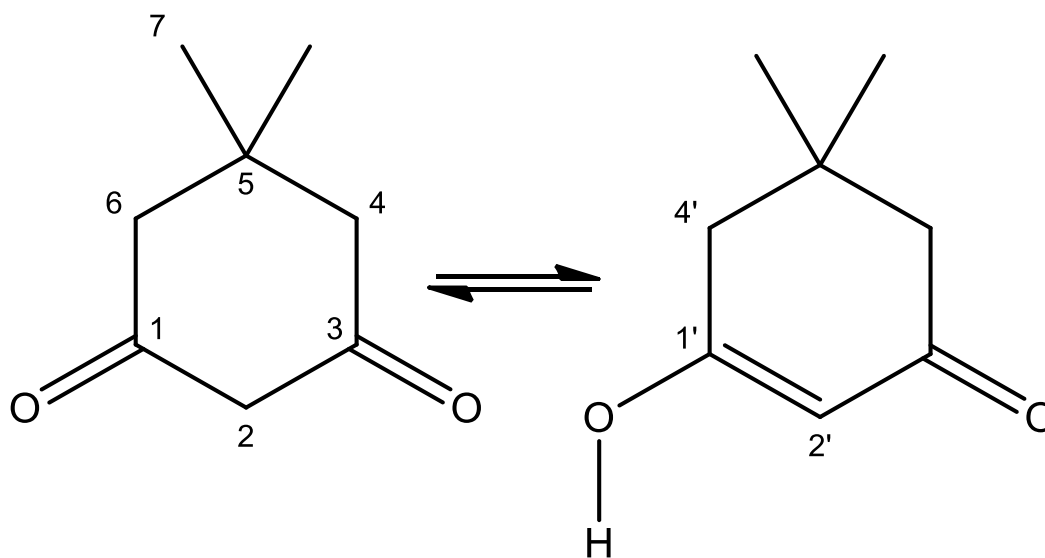


Carbono	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$
1	2.177	29.512
1'	1.859	20.548
2	-----	166.711
2'	-----	200.259
3	3.364	49.525
3'	4.88	89.223
5	4.105	60.723
6	1.19	13.557
Hidroxiilo	12.01	

Tabla 4. Desplazamientos químicos de acetoacetato de etilo.

Este compuesto solo muestra un acoplamiento, el cual es entre los hidrógenos de los carbonos 5 y 6 y su valor es  $J_{\text{H5-H6}} = 7.2 \text{ Hz}$ .

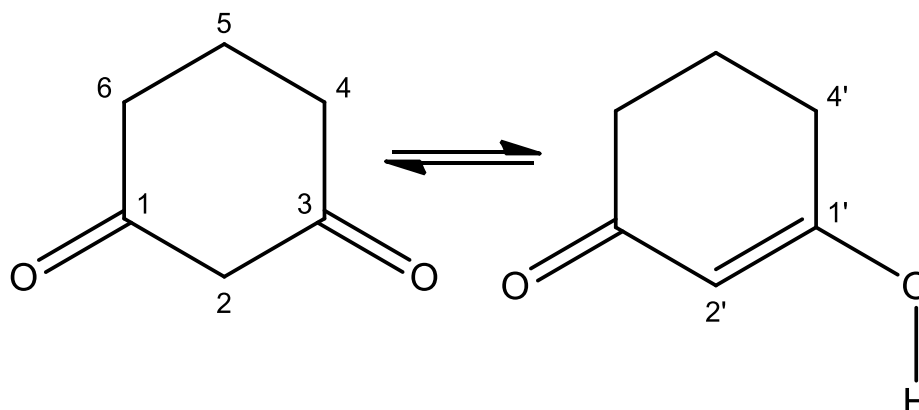
## 7.8 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona



Carbono	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$
1	-----	203.315
1'	-----	188.078
2	3.216	57.113
2'	5.269	102.797
4	2.053	53.526
4'	2.394	46.053
5	-----	32.019
7	0.926	27.928

Tabla 5. Desplazamientos químicos de dimedona.

## 7.9 1,3-ciclohexanodiona

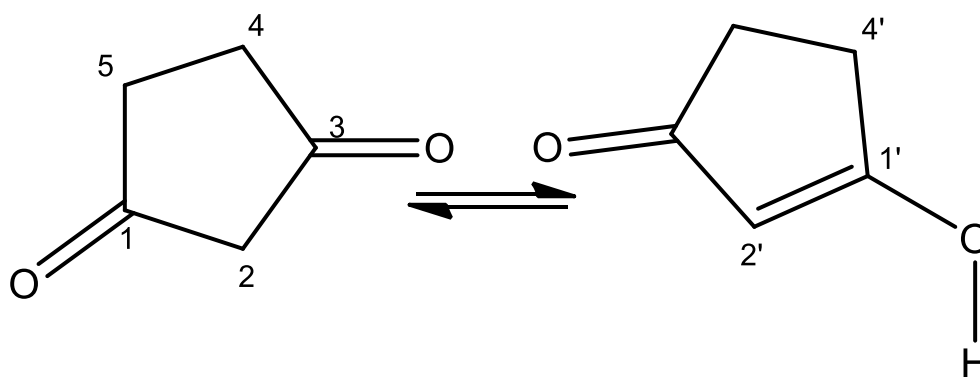


Carbono	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$
1	-----	203.817
1'	-----	188.324
2	3.529	58.379
2'	5.426	104.248
4	2.572	39.35
4'	2.319	32.202
5	1.954	18.244
5'	-----	21.226

Tabla 6. Desplazamientos químicos de 1,3-ciclohexanodiona.

En este compuesto tiene dos acoplamiento los cuales son  $J_{\text{H}4'-\text{H}5} = J_{\text{H}4-\text{H}5} = 6.4$  Hz.

## 7.10 1,3-ciclopentanodiona



Carbono	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$
1'	-----	198.41
2'	5.105	105.926
4'	2.405	32.085

Tabla 7. Desplazamientos químicos de 1,3-ciclopentanodiona.

## 8 Discusión de resultados

Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  utilizados, se encuentran en el Anexo I.

### 8.1 Curcumina

#### 8.1.1 Equilibrio ceto/enol

El estudio del equilibrio ceto/enol de la curcumina no fue susceptible de medición ya que el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  solo muestra la señal correspondiente a la forma enol de la curcumina (5.75 ppm), esto es comprobado con el espectro de  $^{13}\text{C}$  al observar solo una señal en la zona de carbonilos. Al comparar este dato con los resultados obtenidos para las demás moléculas empleadas en el presente estudio, permite afirmar que el hidrógeno enólico se encuentra firmemente retenido por los puentes de hidrógeno y su equilibrio se encuentra fuertemente desplazado a este tautómero. Este hecho se aprecia también en la integración resultante para un hidrógeno en la señal correspondiente al hidrógeno vinílico.

Para corroborar esta afirmación, se emplearon los datos de la estructura cristalina de curcumina obtenida por rayos x y se empleó el archivo ".cif" obtenido en este estudio empleando el programa Mercury. La representación permitió hacer una medición de la distancia internuclear hidrógeno-oxígenos del sistema dicarbonílico que se presenta abajo, mostrando que las distancias son de 1.282 y 1.258 Angstroms.

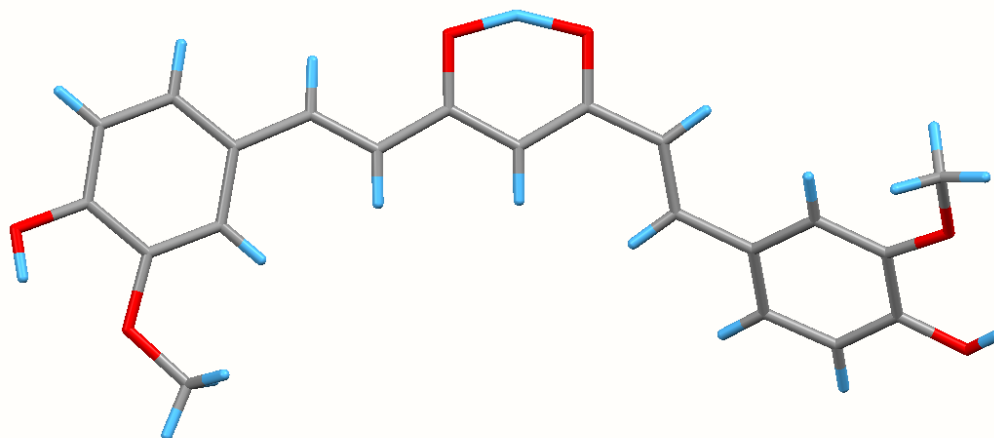


Figura 11. Estructura rayos x de curcumina.

En la siguiente tabla se presentan algunos valores de las integrales del espectro de RMN  $^1\text{H}$ .



Carbono	Integral
2	1.97
4	0.99
5'	2.06
7'	6.00

Tabla 8. Valores de las integrales del espectro  $^1\text{H}$  de curcumina.

### 8.1.2 Intercambio deuterio/hidrógeno

Se hizo dos veces el intercambio siguiendo la metodología antes mencionada; los resultados fueron congruentes en las dos pruebas, ya que éstas disminuyó la señal en 5.75 ppm asociado al hidrógeno del enol pero no hubo cambio en el espectro de  $^{13}\text{C}$ , no se observó el acoplamiento C-D.

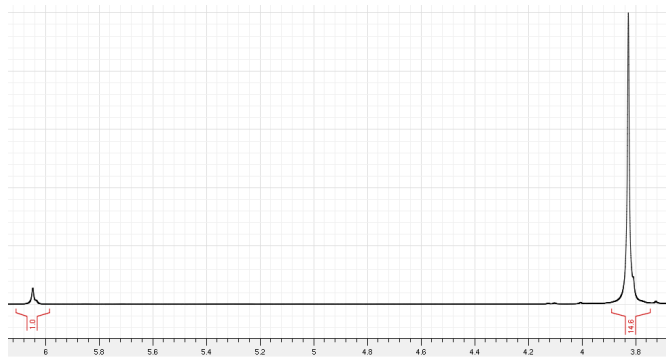


Figura 12. Disminución de la señal del enol.

Los valores de las integrales después del intercambio se muestran en la tabla 9.

Carbono	Prueba 1	Prueba 2
4	0.67	0.41
7'	6.00	6.00

Tabla 9. Valores de las integrales de curcumina deuteriada.

Como se puede apreciar por los valores de las integrales sí hubo intercambio, en la Prueba 1 éste fue de ca. 33% y en la segunda prueba fue de ca. 59%.

## 8.2 Diacetilcurcumina

### 8.2.1 Equilibrio ceto/enol

Al igual que curcumina, para diacetilcurcumina fue imposible determinar la constante de equilibrio del equilibrio ceto/enol, por las mismas razones que en el caso de curcumina *i.e.* la ausencia de la señal del metileno y el valor de la integral del hidrógeno olefínico.

También para este caso la integral nos indica un solo hidrógeno en el doble enlace. Las integrales aparecen en la siguiente tabla.

<b>Carbono</b>	<b>Integral</b>
<b>1</b>	2.05
<b>2</b>	2.01
<b>4</b>	1.01
<b>7'</b>	6.00
<b>9'</b>	5.96

**Tabla 10. Valores de las integrales del espectro  $^1\text{H}$  de DAC.**

### **8.2.2 Intercambio deuterio/hidrógeno**

En el caso de diacetilcurcumina el intercambio se hizo en presencia de un catalizador (base débil) pero el resultado fue la descomposición parcial del compuesto.

En el caso de la Prueba 1 hubo descomposición parcial por lo que la integral de la señal por 5.86 ppm se vio afectada por un intercambio aparente de 23%, mientras que en la Prueba 2 al no haber descomposición solo hubo un intercambio del 14% como se puede apreciar en la Tabla 11.

<b>Carbono</b>	<b>Prueba 1</b>	<b>Prueba 2</b>
<b>4</b>	0.77	0.86
<b>7'</b>	6.00	6.00

**Tabla 11. Valores de las integrales de DAC deuteriada.**

En la siguiente Figura se presenta una parte del espectro  $^1\text{H}$  de la Prueba 2; la señal a 5.286 ppm corresponde a disolvente residual (diclorometano).

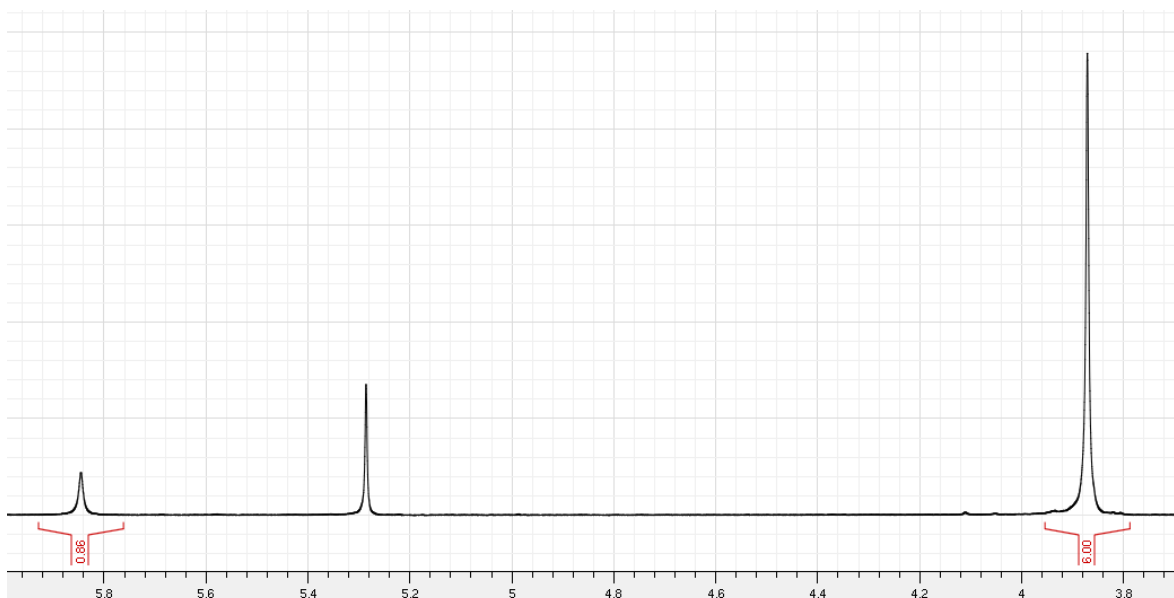


Figura 13. Intercambio deuterio/hidrógeno de la Prueba 2.

En este caso tampoco se observa acoplamiento C-D en el espectro de  $^{13}\text{C}$ .

### 8.3 2,4-pentanodiona

#### 8.3.1 Equilibrio ceto/enol

En el caso de 2,4-pentanodiona el equilibrio ceto/enol fue fácilmente obtenido ya que en el espectro aparecen las señales del metileno y la del hidrógeno olefínico.

Carbono	Integral
1	3.30
1'	17.41
3	1.00
3'	2.91

Tabla 12. Valores de las integrales del espectro  $^1\text{H}$  de 2,4-pentanodiona

Con los valores de las integrales y con lo ya explicado en la sección 4.3 (ecuación 8) se obtuvo el valor de la constante del equilibrio ceto/enol.

$$K_e = 5.54 = 10^{0.744}$$

Este resultado indica que la forma predominante es la forma enolizada.

#### 8.3.2 Intercambio deuterio/hidrógeno

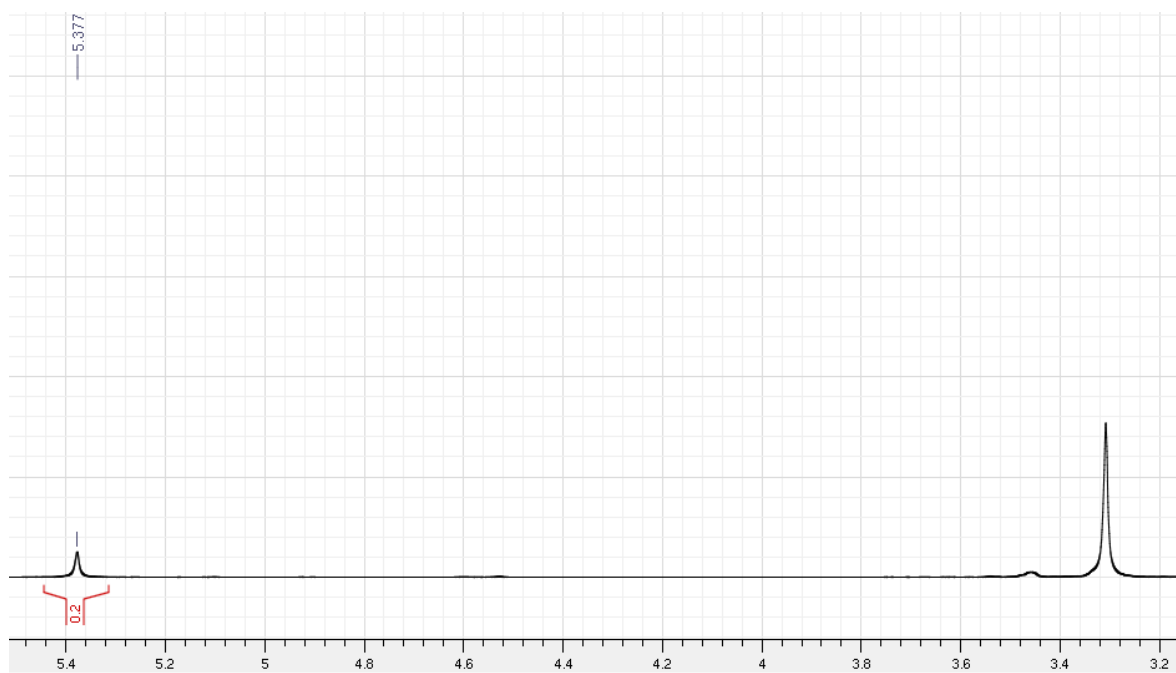
Para el intercambio deuterio/hidrógeno de la 2,4-pentanodiona se hicieron dos pruebas. Los valores de las integrales aparecen en la siguiente tabla.

Carbono	Prueba 1	Prueba 2
1	18.3	1.9
1'	8.9	7.7
3	0.6	0.0
3'	1.00	0.2

**Tabla 13. Valores de las integrales de 2,4-pentanodiona deuteriada.**

Se observó abundante intercambio deuterio/hidrógeno, esto se puede apreciar en los porcentajes de los intercambios y por la desaparición de la señal del carbono 3 de la prueba 2. Los porcentajes de intercambio fueron del 75.33% para la Prueba 1 y 88.96% para la Prueba 2.

En la siguiente Figura la señal que se ve a 3.03 ppm corresponde a metanol residual.



**Figura 14. Intercambio en 2,4-pentanodiona.**

Las estructuras que se encuentran después del intercambio son las siguientes.

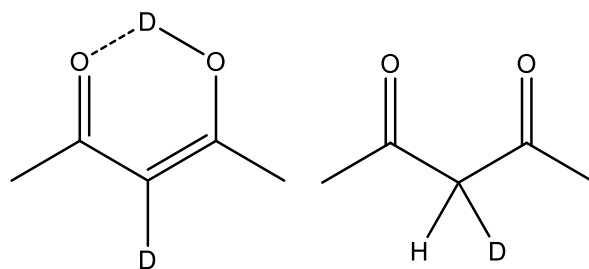


Figura 15. Estructuras presentes después del intercambio.

Esto se afirma por el espectro de  $^{13}\text{C}$  ya que este presenta dos tripletes, esto es debido al acoplamiento del deuterio con el carbono, uno está a 100.01 ppm y el otro se encuentra a 58.12 ppm.

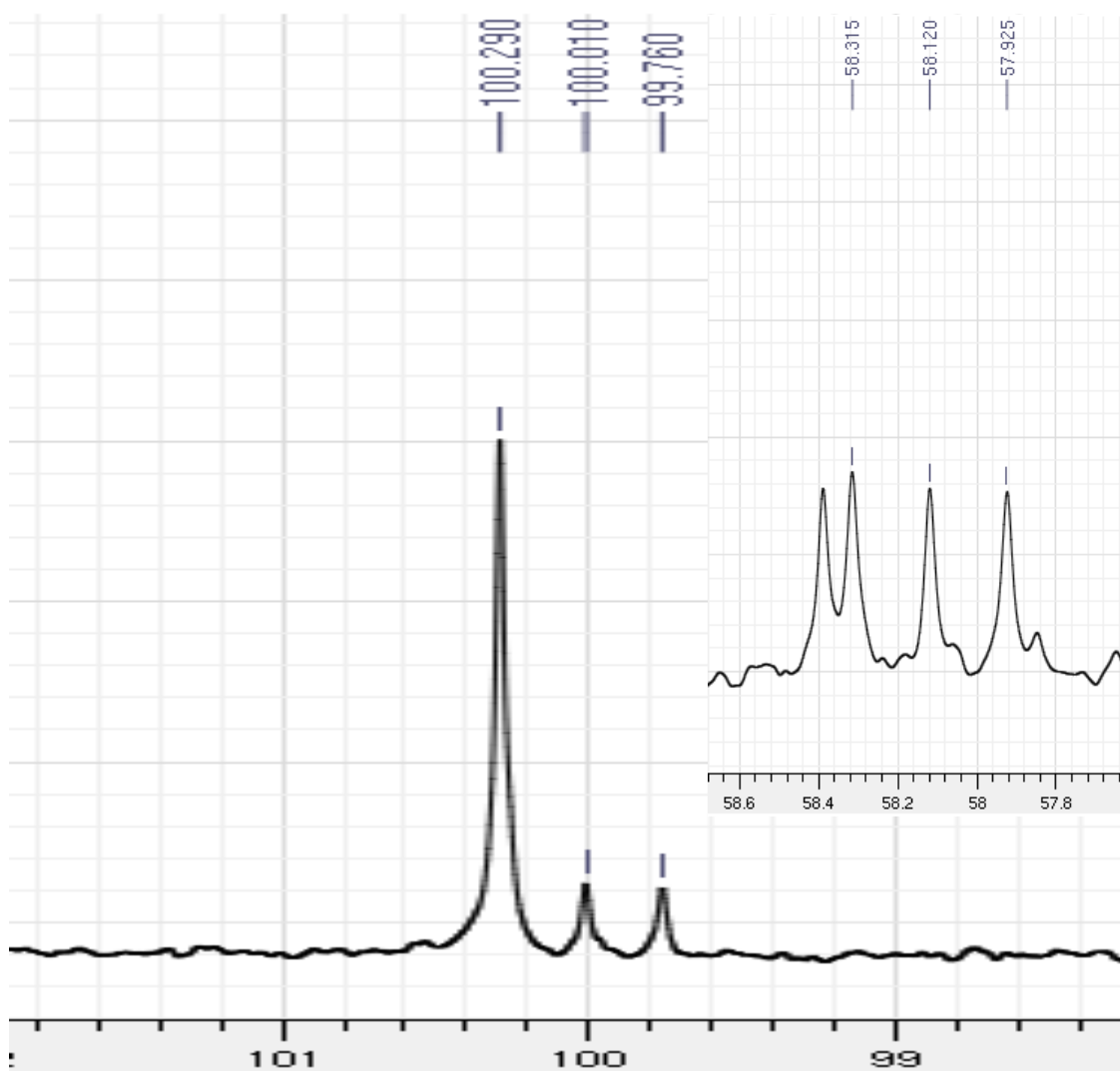


Figura 16. Triple en el espectro  $^{13}\text{C}$  de 2,4-pentanodiona.

Al observar la Figura 15 se puede apreciar que sigue habiendo estructura enolizada sin deuterio y que hay desplazamiento del carbono con hidrógeno y el carbono con deuterio, este desplazamiento es de 0.280 ppm y el acoplamiento  $J_{C-D}$  es de 28 Hz. La señal a 58.386 ppm se debe al carbono del metileno con 2 hidrógenos y el desplazamiento provocado por los dos tipos de carbono es de 0.266 ppm y el acoplamiento para el triplete es de 19.5 Hz.

## 8.4 Acetoacetato de etilo

### 8.4.1 Equilibrio ceto/enol

El equilibrio ceto/enol del acetoacetato de etilo fue determinado por las señales de los hidrógenos 1 y 3, de los cuales se hizo un promedio para obtener un mejor resultado. Los valores de las integrales se encuentran en la siguiente tabla.

Carbono	Integral
1	2.74
1'	0.24
3	1.83
3'	0.09
5	2.00
6	3.00

Tabla 14. Valores de las integrales del espectro  $^1H$  de acetoacetato de etilo.

Con los valores de las integrales y con lo antes mencionado se obtuvo el siguiente valor de la constante de equilibrio.

$$K_e = 0.093 = 10^{-1.031}$$

Esto indica que la forma más estable es la forma ceto.

### 8.4.2 Intercambio deuterio/hidrógeno

Para el acetoacetato de etilo se hicieron dos experimentos. Los porcentajes de intercambio fueron de 80.00% para la primera prueba y de 72.50% para la segunda prueba. Esto se obtuvo de los valores de las integrales de la siguiente tabla.

Carbono	Prueba 1	Prueba 2
1	2.74	2.06
1'	0.26	0.18
3	0.40	0.53
3'	0.00	0.02
5	2.00	2.00
6	3.00	3.00

Tabla 15. Valores de las integrales de acetoacetato de etilo deuteriado.

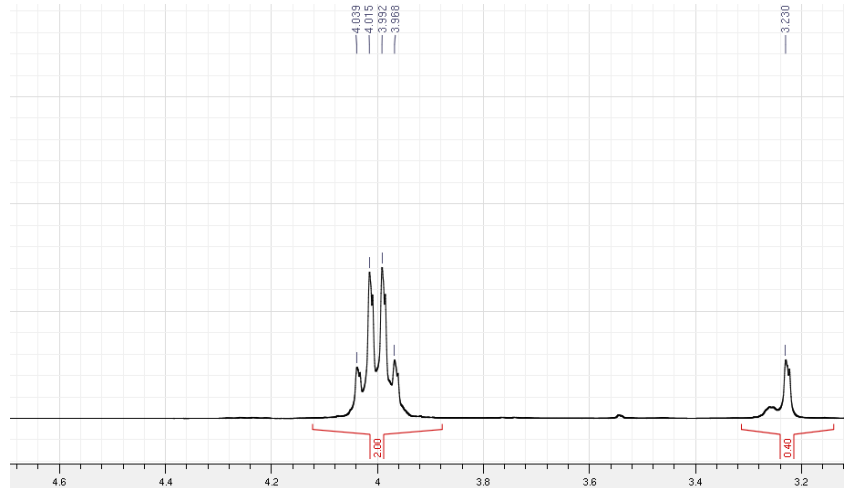


Figura 17. Región del espectro de  $^1\text{H}$  de acetoacetato de etilo que muestran el intercambio parcial con deuterio.

Al observar los espectros de  $^{13}\text{C}$ , se observan dos acoplamiento deuterio-carbono. Lo que se observa es un triplete en 89.298 ppm y el segundo es un quintuple a 49.331 ppm.

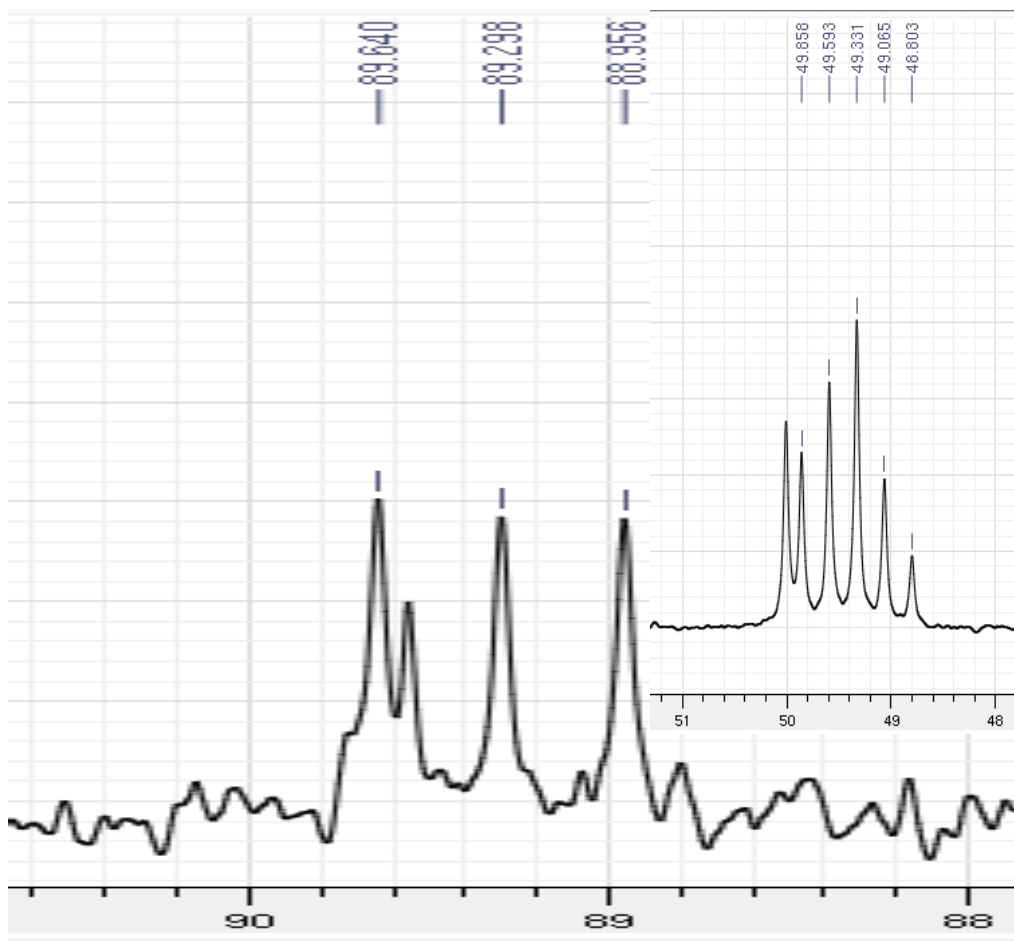


Figura 18. Acoplamiento deuterio-carbono en acetoacetato de etilo.

Al igual que en los casos anteriores hay un desplazamiento en las señales, para la forma enol es de 0.258 ppm y el acoplamiento presente en este caso  $J_{C-D}$  es de 25.65 Hz, mientras que para la forma ceto el desplazamiento es 0.677 ppm y el acoplamiento  $J_{C-D} = 19.65$  Hz.

Observando los acoplamientos se puede afirmar que el equilibrio que está presente en acetoacetato de etilo después de la deuteración es el siguiente. Tomando en cuenta que sigue habiendo cierta cantidad de los reactivos.

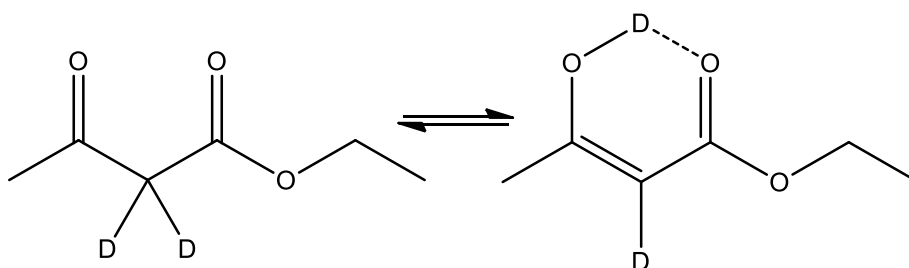


Figura 19. Equilibrio después del intercambio en acetoacetato de etilo.



## 8.5 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona

### 8.5.1 Equilibrio ceto/enol

El equilibrio de 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (dimedona) se obtuvo con los valores de las integrales presentes en la siguiente tabla.

Carbono	Integral
2	0.19
2'	0.93
4	0.40
4'	3.64
7	6.00

Tabla 16. Valores de las integrales del espectro  $^1\text{H}$  de dimedona.

Al observar estos valores y hacer las operaciones requeridas se obtiene el siguiente valor del equilibrio. De este valor se puede afirmar que la forma predominante es la forma enol.

$$K_e = 9.444 = 10^{0.975}$$

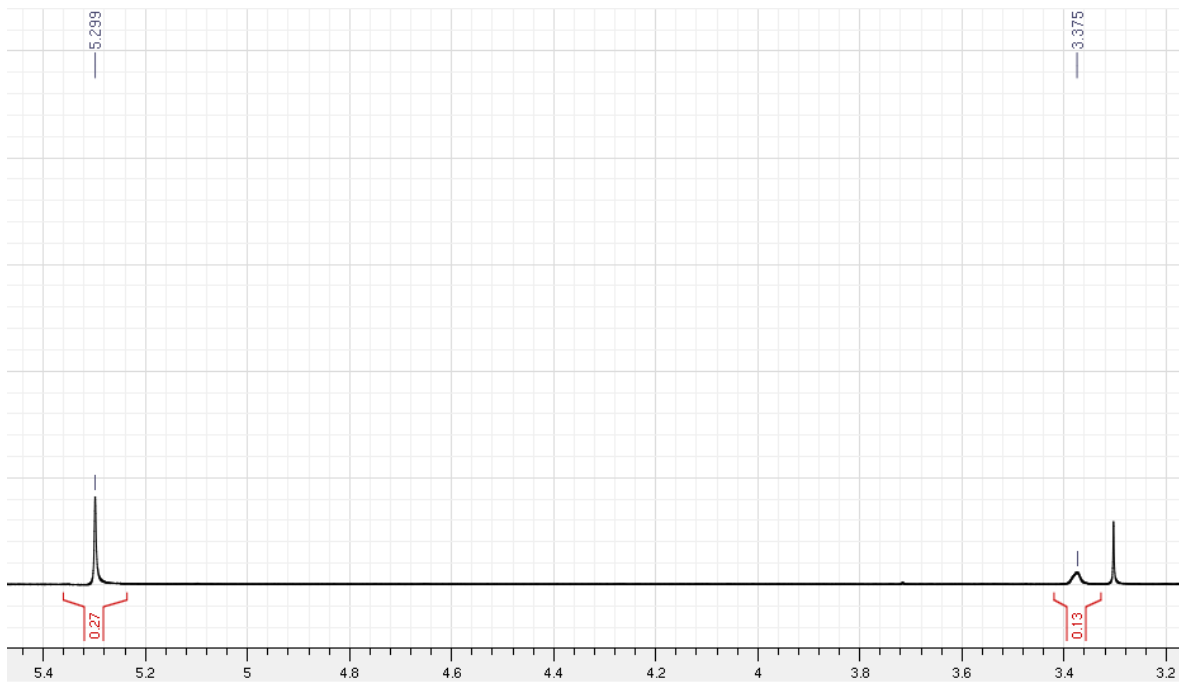
### 8.5.2 Intercambio deuterio/hidrógeno

Para dimedona solo se hizo una prueba del intercambio, para la cual se logró obtener un intercambio de ca. 80%. Este valor fue calculado a partir de los valores que se presentan en la siguiente tabla.

Carbono	Prueba 1
2	0.13
2'	0.27
4	0.60
4'	3.45
7	6.00

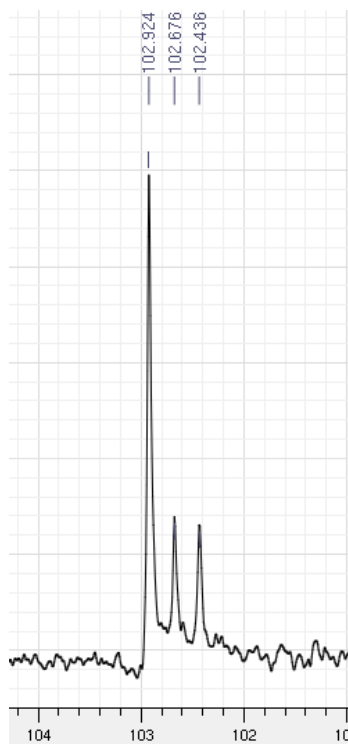
Tabla 17. Valores de las integrales de dimedona deuteriada.

En la siguiente figura se puede observar la disminución en las señales de los hidrógenos del carbono 2. La señal en 3.303 ppm es metanol residual.



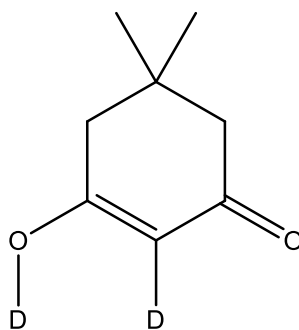
**Figura 20. Parte del espectro de la prueba 1 de dimedona.**

En el espectro de  $^{13}\text{C}$  se pueden observar solo una señal de carbono acoplada a deuterio, que se encuentra a 102.676 ppm y como en los casos anteriores se ha visto que hay un desplazamiento de la señal del carbono con hidrógeno respecto a la señal con deuterio, siendo este de 0.248 ppm con acoplamiento  $J_{\text{C-D}}$  es de 24.8 Hz.



**Figura 21. Triplete observado en el acoplamiento C-D en dimedona.**

En base a los resultados anteriores se afirma que la especie predominante deuteriada que se tiene es la siguiente.



**Figura 22. Especie presente después del intercambio D/H de dimedona.**

## 8.6 1,3-ciclohexanodiona

### 8.6.1 Equilibrio ceto/enol

La determinación del equilibrio ceto/enol de 1,3-ciclohexanodiona fue determinado a través de los siguientes valores de integrales.

Carbono	Integral
2	0.26
2'	1.00
4	0.59
4'	4.35
5	2.47

**Tabla 18. Integrales de los valores del espectro  $^1\text{H}$  de 1,3-ciclohexanodiona.**

Estos valores indican la siguiente constante de equilibrio.

$$k_e = 7.533 = 10^{0.877}$$

La cual indica que la especie predominante en este caso es la especie enolizada.

### 8.6.2 Intercambio deuterio/hidrógeno

A 1,3-ciclohexanodiona se le hizo nada más un intercambio, el cual muestra los siguientes valores para las integrales en el espectro de  $^1\text{H}$ .

Carbono	Prueba 1
2	0.84
2'	0.17
4	0.38
4'	3.61
5	2.00

**Tabla 19. Valores de las integrales de 1,3-ciclohexanodiona deuteriada.**

Con estos valores se determina que el intercambio fue del 49.50% y al observar el espectro de  $^{13}\text{C}$  solo se puede ver un triple, con desplazamiento químico en 104.153 ppm. Este triple se presenta en la siguiente Figura.

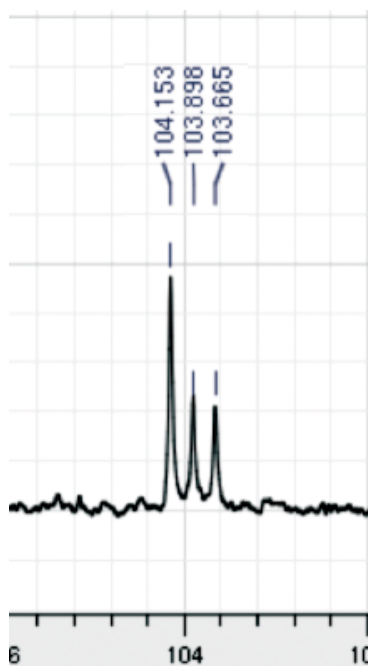


Figura 23. Triple asociado al acoplamiento C-D.

Para este caso el desplazamiento por los dos tipos de carbono es de 0.255 ppm y su  $J_{C-D}$  es de 25.5 Hz.

Con la información que se tiene se deduce que las estructuras presentes después del intercambio deuterio/hidrógeno son las siguientes.

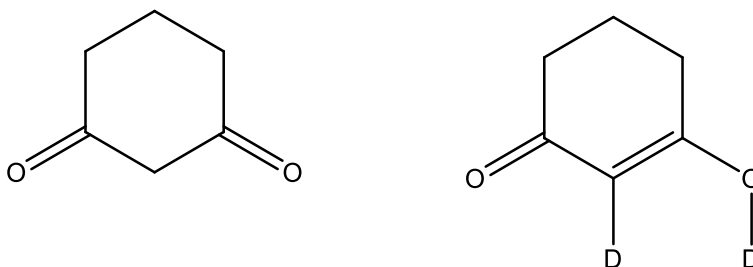


Figura 24. Estructuras presentes después del intercambio.

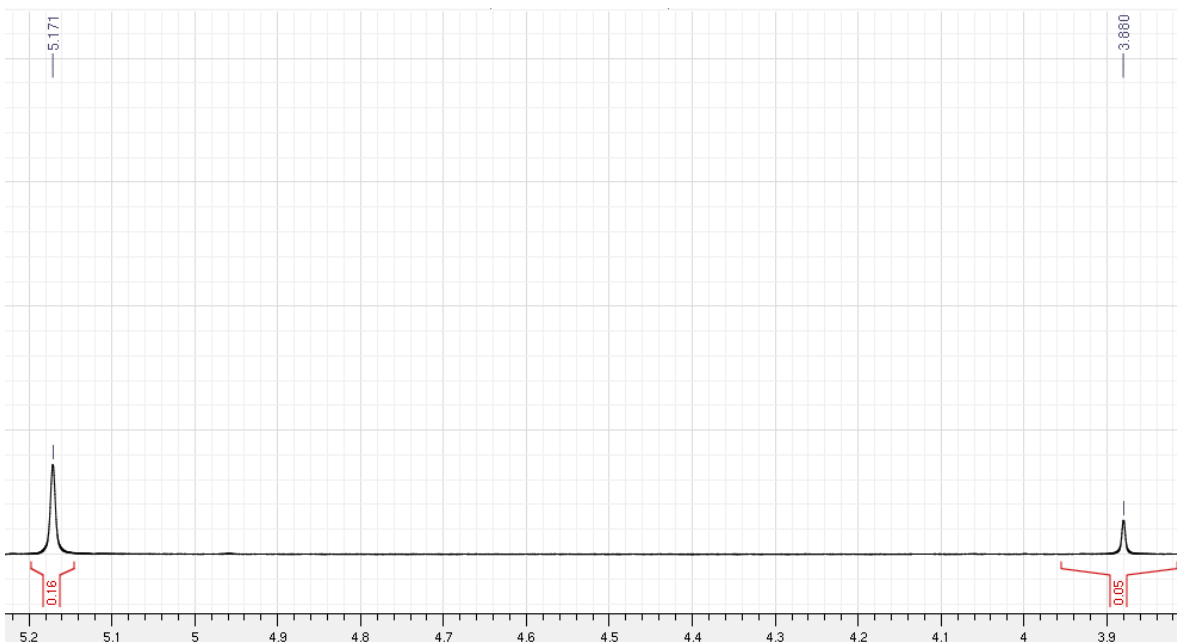
## 8.7 1,3-ciclopentanodiona

### 8.7.1 Equilibrio ceto/enol

El equilibrio de la 1,3-ciclopentanodiona no fue posible determinarlo por la única presencia de señales en los espectros de  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}$  de la forma enolizada. Esto se comprueba por dos razones. La primera es porque solo hay una señal en la zona de carbonilos y la segunda deriva de los valores de las integrales, ya que la señal para los hidrógenos del carbono 2 está en la zona de los olefínicos y porque solo integra para 1 hidrógeno.

Carbono	Integral
2'	0.96
4'	4.00

**Tabla 20. Valores de las integrales del espectro  $^1\text{H}$  de 1,3-ciclopentanodiona.**  
 En el espectro de  $^1\text{H}$  después del del intercambio se llega a apreciar en el equilibrio ceto/enol de la molécula como se muestra abajo:



**Figura 25. Presencia del equilibrio ceto/enol en 1,3-ciclopentanodiona después del intercambio D-H.**

Aunque la medición no se puede hacer a través de la señal de los hidrógenos del carbono 2 por la disminución de las señales por el intercambio, si puede ser calculada por la señal del carbono 4.

Carbono	$\delta^1\text{H}$	Integral
4	2.378	0.07
4'	2.484	4.00

**Tabla 21. Desplazamiento e integrales del espectro  $^1\text{H}$  de 1,3-ciclopentanodiona deuteriada.**  
 Con estos valores se obtiene la siguiente constante de equilibrio:

$$k_e = 114.286 = 10^{2.058}$$

Lo cual está en perfecta concordancia con el espectro de esta molécula sin deuteriar ya que el equilibrio está muy desplazado a la forma enol.

### 8.7.2 Intercambio deuterio/hidrógeno

Para 1,3-ciclopentanodiona solo se hizo un intercambio deuterio/hidrógeno y los valores de las integrales aparecen en la siguiente tabla.

Carbono	Prueba 1
2	0.05
2'	0.16
4	0.07
4'	4.00

Tabla 22. Valores de las integrales de 1,3-ciclopentanodiona deuteriada.

Con estos valores se obtuvo el porcentaje de intercambio, el cual es del 79.36%. En el espectro de  $^{13}\text{C}$  se observa un triplete que se muestra en la siguiente Figura.

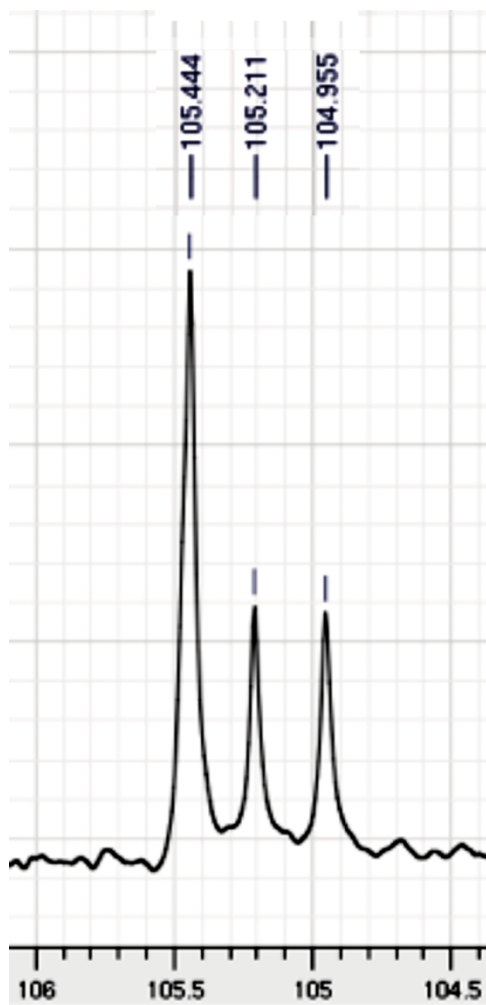
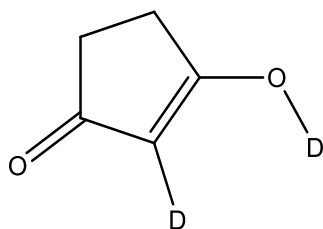


Figura 26. Triplete obtenido por el acoplamiento D-C.

Para este caso, el desplazamiento es de 0.233 ppm por los dos tipos de carbono presentes y el acoplamiento  $J_{C-D}$  es de 23.3 Hz.

Con estos datos se puede afirmar que la estructura predominante después del intercambio es la siguiente.



**Figura 27. Estructura después del intercambio.**



## 9 Conclusiones

- Se logró la purificación de la curcumina por cristalizaciones sucesivas hasta obtener un producto que no mostró señales de otras impurezas en el espectro de RMN.
- Se llevó a cabo la síntesis y purificación de diacetilcurcumina a partir de curcumina pura.
- Se corroboró la asignación inequívoca de todas las señales de los siete compuestos en los espectros de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}$ .
- Se determinó en los espectros de RMN que curcumina y diacetilcurcumina tienen una estructura predominante en su forma enólica.
- Se observó que el intercambio que ocurre en las moléculas empleadas como modelo, no se establece en el caso de curcumina y diacetilcurcumina concluyéndose que el hidrógeno que forma el puente entre ambos carbonilos se encuentra fuertemente retenido dificultando el intercambio por deuterio que sí pudo observarse en los casos empleados como modelo.
- El intercambio parcial de hidrógeno por deuterio fue comprobado por la disminución en las señales en los espectros de  $^1\text{H}$  y por la presencia del acoplamiento  $^{13}\text{C-D}$  y  $^{13}\text{C-D}_2$ .
- Los resultados obtenidos contribuyen a explicar el porqué de la dificultad que existe para la absorción de curcumina en sistemas biológicos limitando su biodisponibilidad.
- Los resultados obtenidos contribuyen a la formulación de proyectos encaminados a incrementar, mediante derivación química, el coeficiente de reparto y proporcionar mejor biodisponibilidad de este importante metabolito secundario de origen vegetal.

## 10 Bibliografía

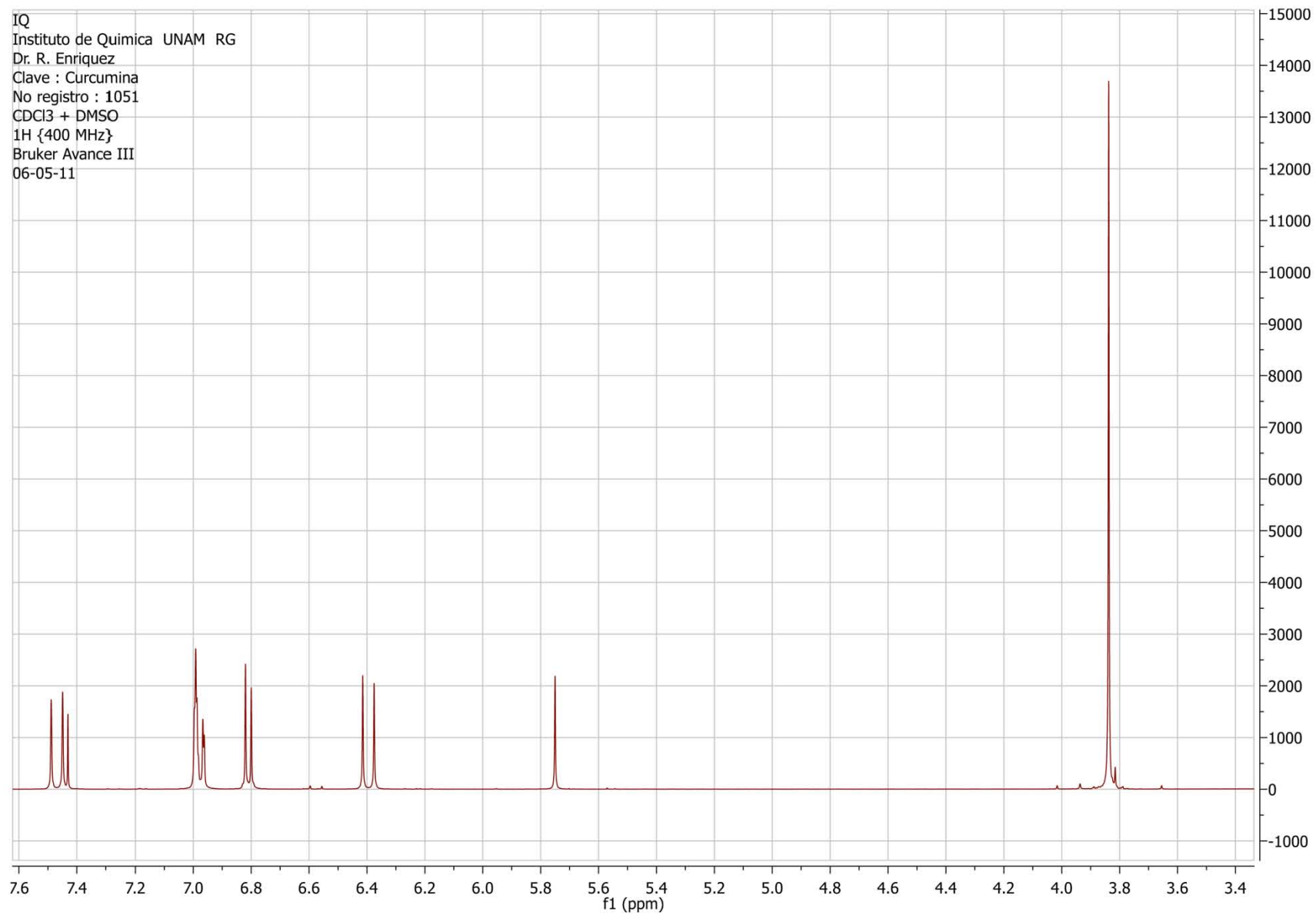
1. *The role of natural product chemistry in drug discovery*, Journal of Natural Products, Vol. 67, 2004 , 2141-2153, Butler, Mark S.
2. *Modern natural products drug discovery and its relevance to biodiversity conservation*, Journal of Natural Products, Vol. 74, 2011, 496-511, Kingston, David G. I.
3. Lozada Garcia, María Concepción., *Estudio de la reactividad de  $\beta$ -dicetonas frente a moléculas binucleofílicas: Síntesis de nuevos derivados heterocíclicos de curcumina y 2,4-Pentanodiona ( Tesis para obtener el grado de Doctor en Ciencias)*, Ciudad de México, Universidad Nacional Autónoma de México, 2005.
4. *Curcumin: The indian solid gold*, Advances in Experimental Medicine and Biology, Vol. 595, 2007, 1-75, Aggarwal, Baharat B.
5. *Curcumin: the story so far*, European Journal of Cancer, Vol. 41, 2005, 1955-1968, Sharma, R.A., Gescher, A.J. and Steward, W.P.
6. Berger, Stefan and Sicker, Dieter. *Classics in Spectroscopy, Isolation and Structure Elucidation of natural products*. Weinheim : Wiley-VCH, 2009.
7. *Inhibitory Effects of Curcumin and Tetrahydrocurcuminoids on the Tumor Promoter-induced Reactive Oxygen Species Generation in Leukocytes in vitro and in vivo*, Japanese Journal of Cancer Research, Vol. 89, 1998, 361.370, Nakamura, Yoshimasa, Ohto, Yoshimi.
8. *Comparative Antioxidant Activities of Curcumin and Its Demethoxy and Hydrogenated Derivatives*, Biological & Pharmaceutical Bulletin, Vol. 30, 2007, 74-78, Somporn, Poorichaya.
9. *Prevention of kainic acid-induced changes in nitric oxide level and neuronal cell damage in the rat hippocampus by manganese complexes of curcumin and diacetylcurcumin*, Life Sciences, Vol. 78, 2006, 1884-1891, Sumanont, Yaowared, Murakami, Yukihiisa.
10. *Curcumin–Benzodioxaborole chelates*, ARKIVOC, Vol. XIII, 2008, 1-9, Balaban, Alexandru T., Párkányi, Cyril.
11. *Synthesis and characterization of dual function vanadyl, gallium and indium curcumin complexes for medicinal applications*, Journal of Inorganic Biochemistry, Vol. 99, 2005, 2217-2225, Mohammadi, Khosro, Thompson, Katherine H.

12. *Syntheses, characterization and biological activities of rare earth metal complexes with curcumin and 1,10-phenanthroline-5,6-dione*, Journal of Inorganic Biochemistry, Vol. 103, 2009, 396-400, Song, Yu-Min, Xu, Jun-Peng.
13. *Manganese complexes of curcumin and its derivatives: evaluation for the radical scavenging ability and neuroprotective activity*, Free Radical biology & Medicine, Vol. 35, No. 12, 2003, 1632-1644, Vajragupta, Opa, Boonchoong, Preecha.
14. *A theoretical study on Cu(II)-chelating properties of curcumin and its implications for curcumin as a multipotent agent to combat Alzheimer's disease*, THEOCHEM, Vol. 757, 2005, 199-202, Shen, Liang, Zhang, Hong-Yu and Ji, Hong-Fang.
15. Lambert, Joseph B. and Mazzola, Eugene P., *Nuclear magnetic resonance spectroscopy, an introduction to principles, applications and experimental methods*. New Jersey, Pearson/Prentice Hall, 1998.
16. Macomber, Roger S., *A complete introduction to modern NMR spectroscopy*, Estados Unidos, John Wiley & Sons, 1998.
17. Richards, S. A. and Hollerton, J. C., *Essential Practical NMR for Organic Chemistry*, Inglaterra, John Wiley & Sons, 2011.
18. Harris, Robin K., *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, a physicochemical view*, Inglaterra, Longman Scientific & Technical, 1992.
19. Günther, Harald., *NMR Spectroscopy, Basic Principles, Concepts, and Applications in Chemistry*, segunda edición, Inglaterra, John Wiley & Sons, 1998.
20. *Hydrogen bonding using NMR: A new look at the 2,4-pentanedione keto-enol tautomer experiment*, Journal of Chemical Education, Vol. 79, 2002, 707-714, Grushow, Alexander and Zielinski, Theresa J.
21. *Keto-enol equilibrium from NMR data: a closer look at the laboratory experiment*, Journal of Chemical Education, Vol. 86, 2009, 1234-1237, Koudriavtsev, Andrei B. and Linert, Wolfgang.
22. Macomber, Roger S., *NMR Spectroscopy, Basic principles and applications*, Cincinnati, Harcourt Brace Jovanovich, 1988.

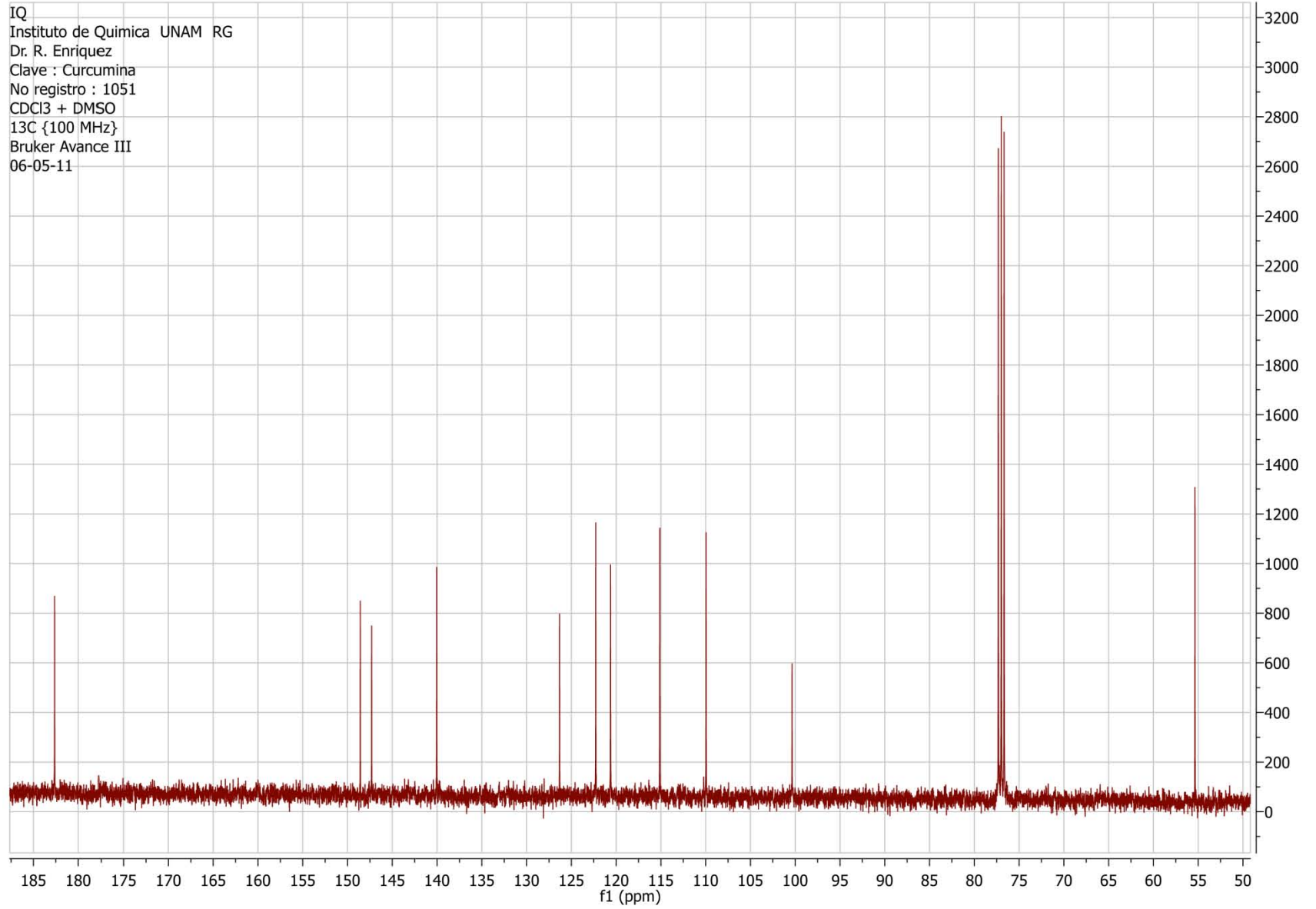
# **Anexo I**

# Curcumina

IQ  
Instituto de Quimica UNAM RG  
Dr. R. Enriquez  
Clave : Curcumina  
No registro : 1051  
CDCl3 + DMSO  
1H {400 MHz}  
Bruker Avance III  
06-05-11



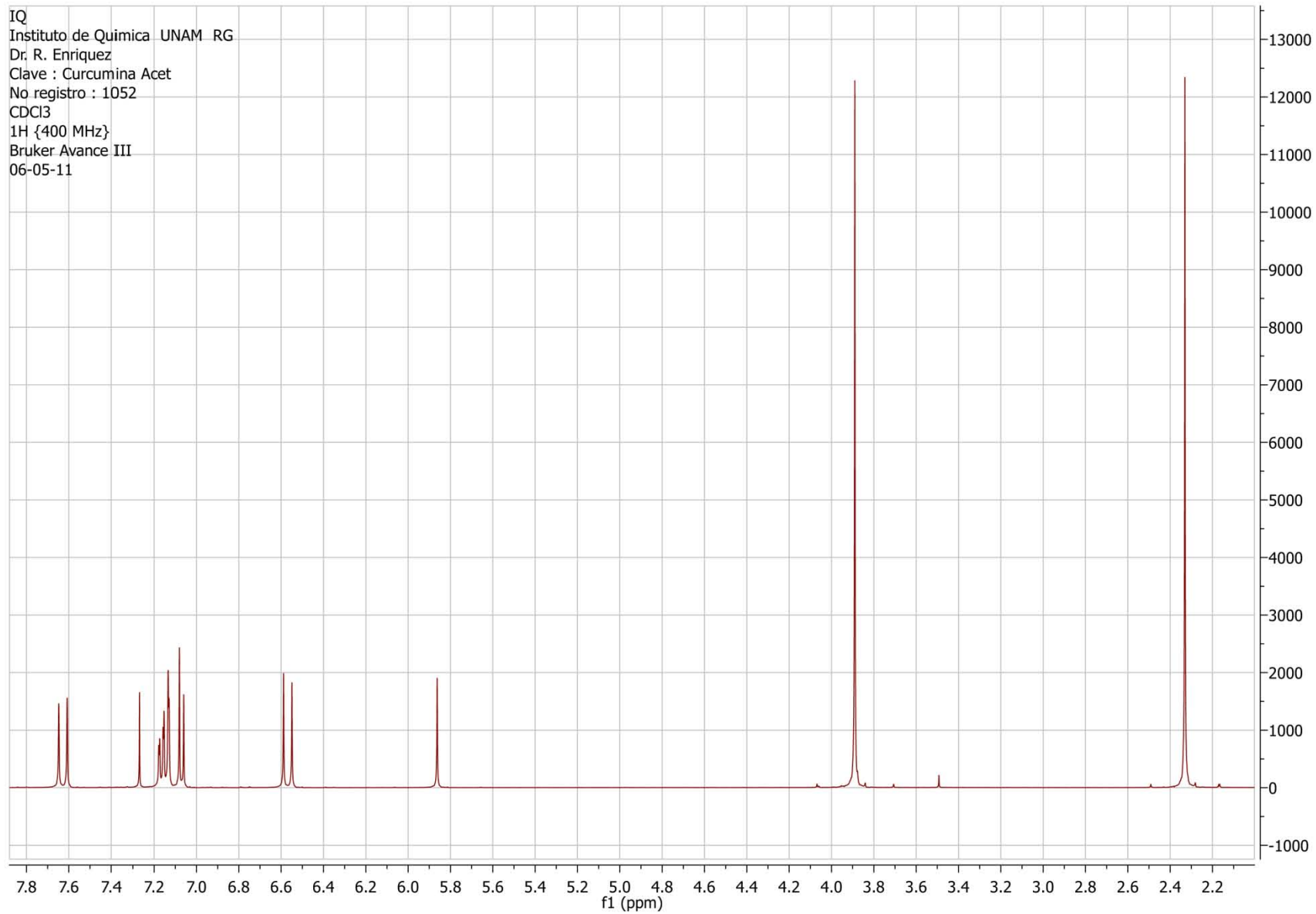
IQ  
Instituto de Quimica UNAM RG  
Dr. R. Enriquez  
Clave : Curcumina  
No registro : 1051  
CDCl3 + DMSO  
13C {100 MHz}  
Bruker Avance III  
06-05-11



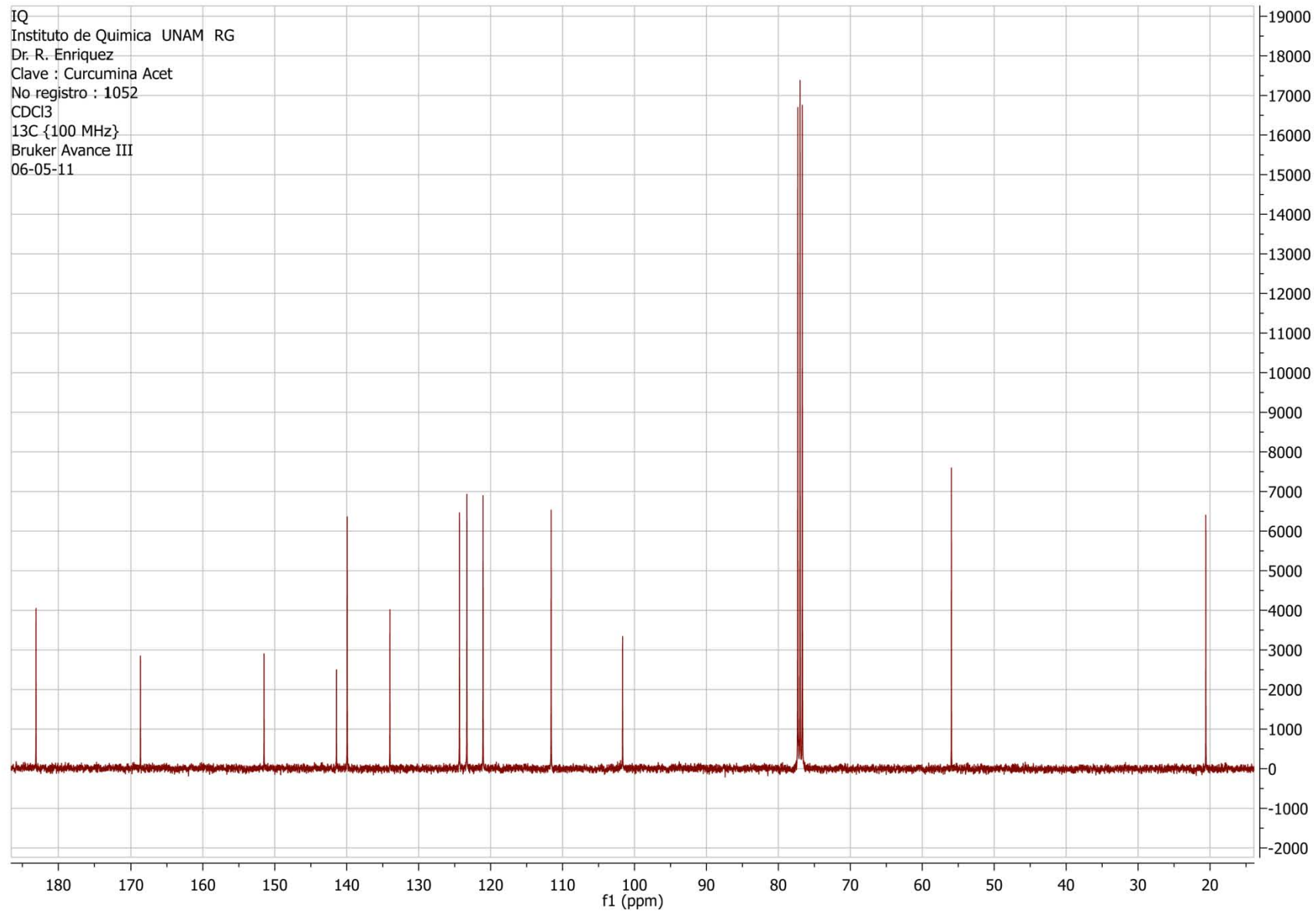
# Diacetilcurcumina



IQ  
Instituto de Quimica UNAM RG  
Dr. R. Enriquez  
Clave : Curcumina Acet  
No registro : 1052  
CDCl3  
1H {400 MHz}  
Bruker Avance III  
06-05-11

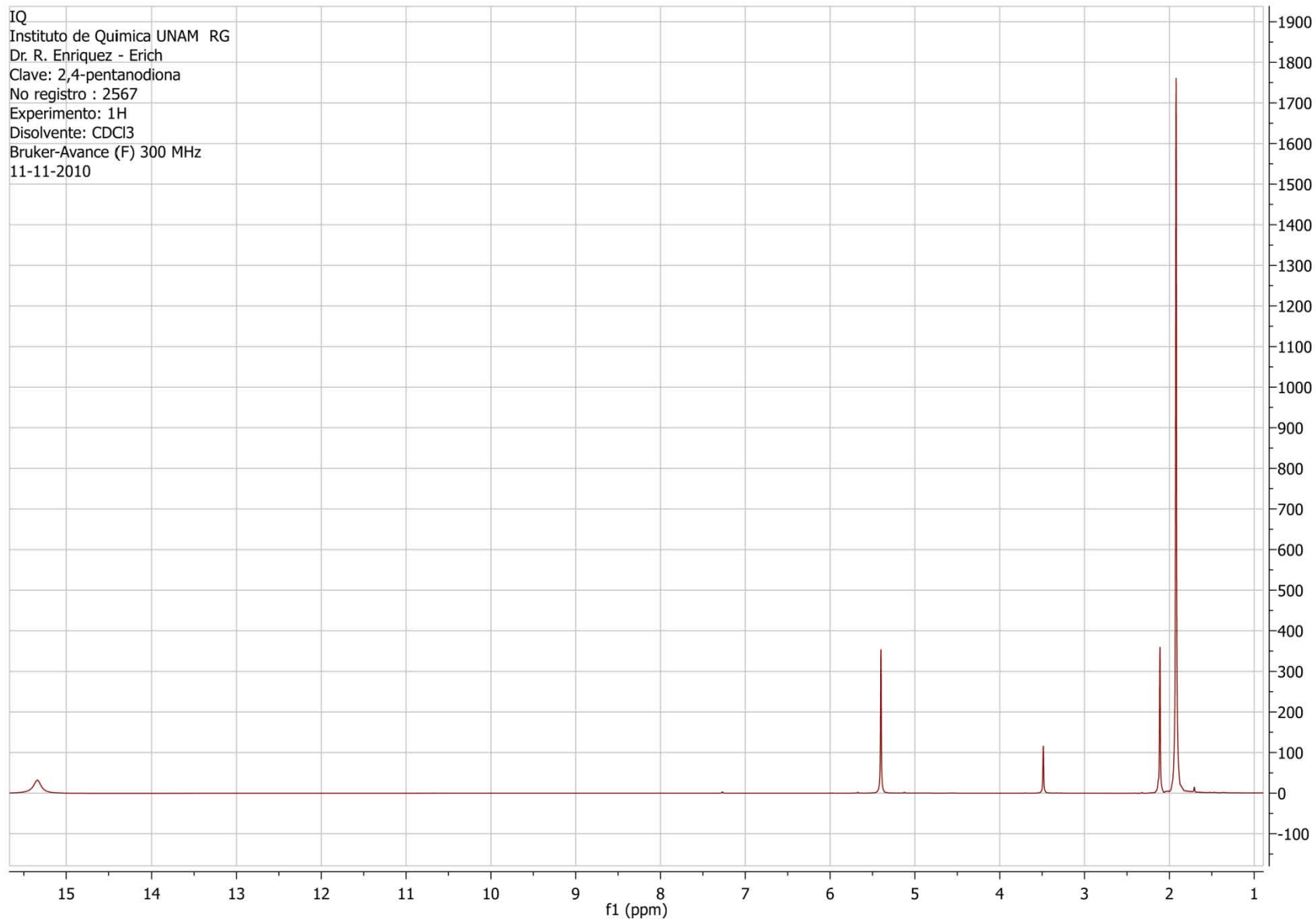


IQ  
Instituto de Quimica UNAM RG  
Dr. R. Enriquez  
Clave : Curcumina Acet  
No registro : 1052  
CDCl3  
13C {100 MHz}  
Bruker Avance III  
06-05-11

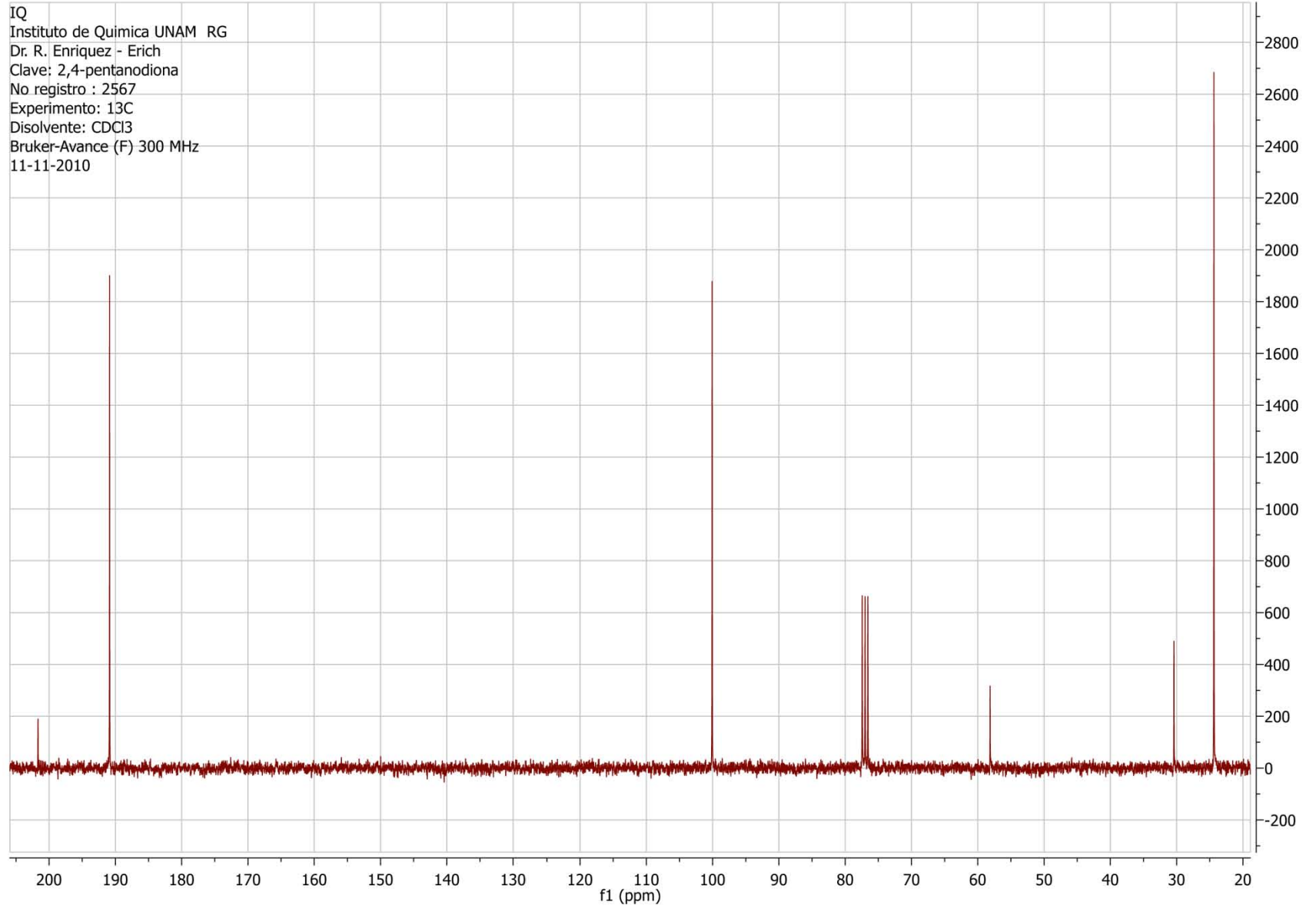


2,4-pentanodiona

IQ  
Instituto de Quimica UNAM RG  
Dr. R. Enriquez - Erich  
Clave: 2,4-pentanodiona  
No registro : 2567  
Experimento: 1H  
Disolvente: CDCl3  
Bruker-Avance (F) 300 MHz  
11-11-2010

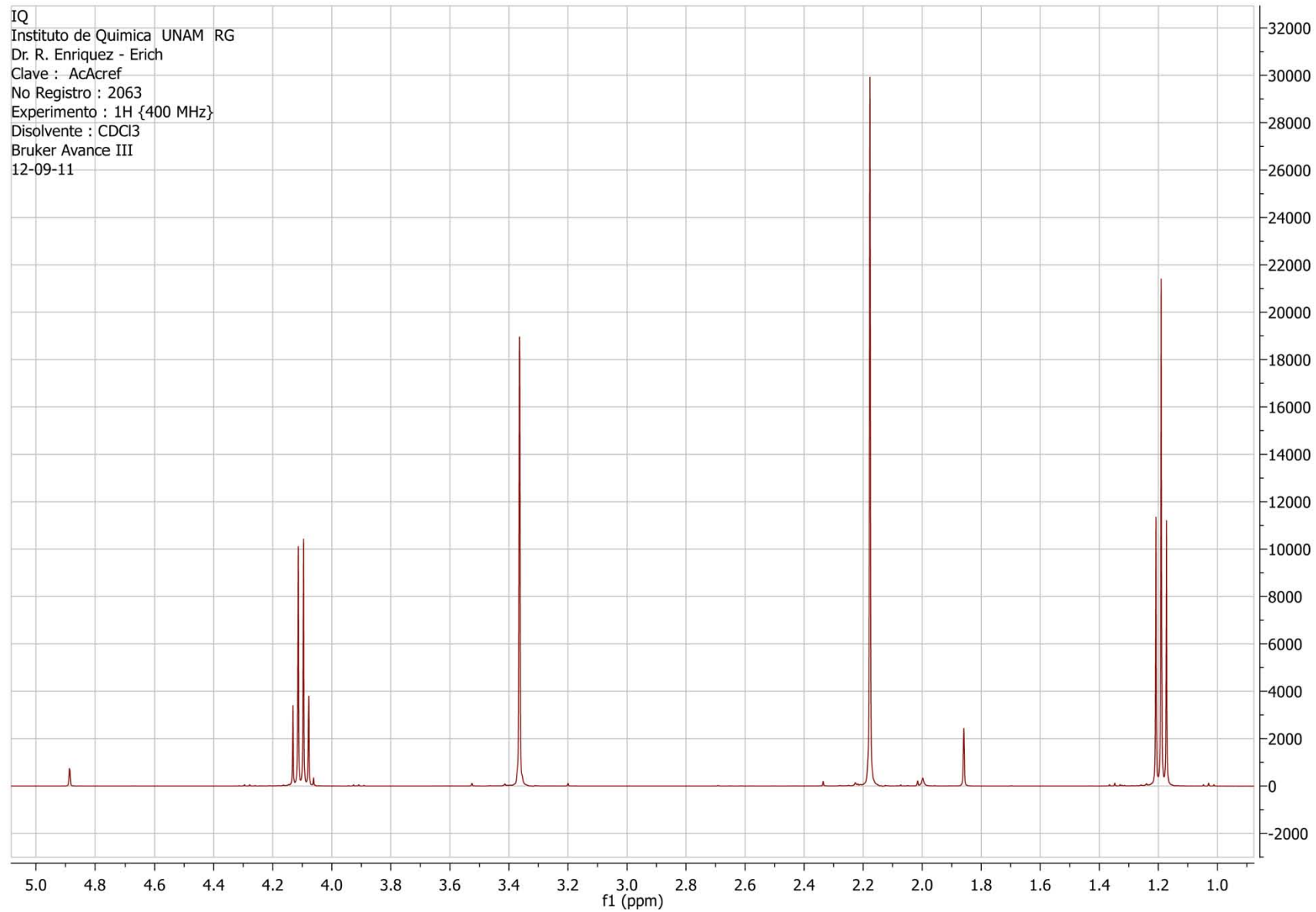


IQ  
Instituto de Quimica UNAM RG  
Dr. R. Enriquez - Erich  
Clave: 2,4-pentanodiona  
No registro : 2567  
Experimento: 13C  
Disolvente: CDCl3  
Bruker-Avance (F) 300 MHz  
11-11-2010

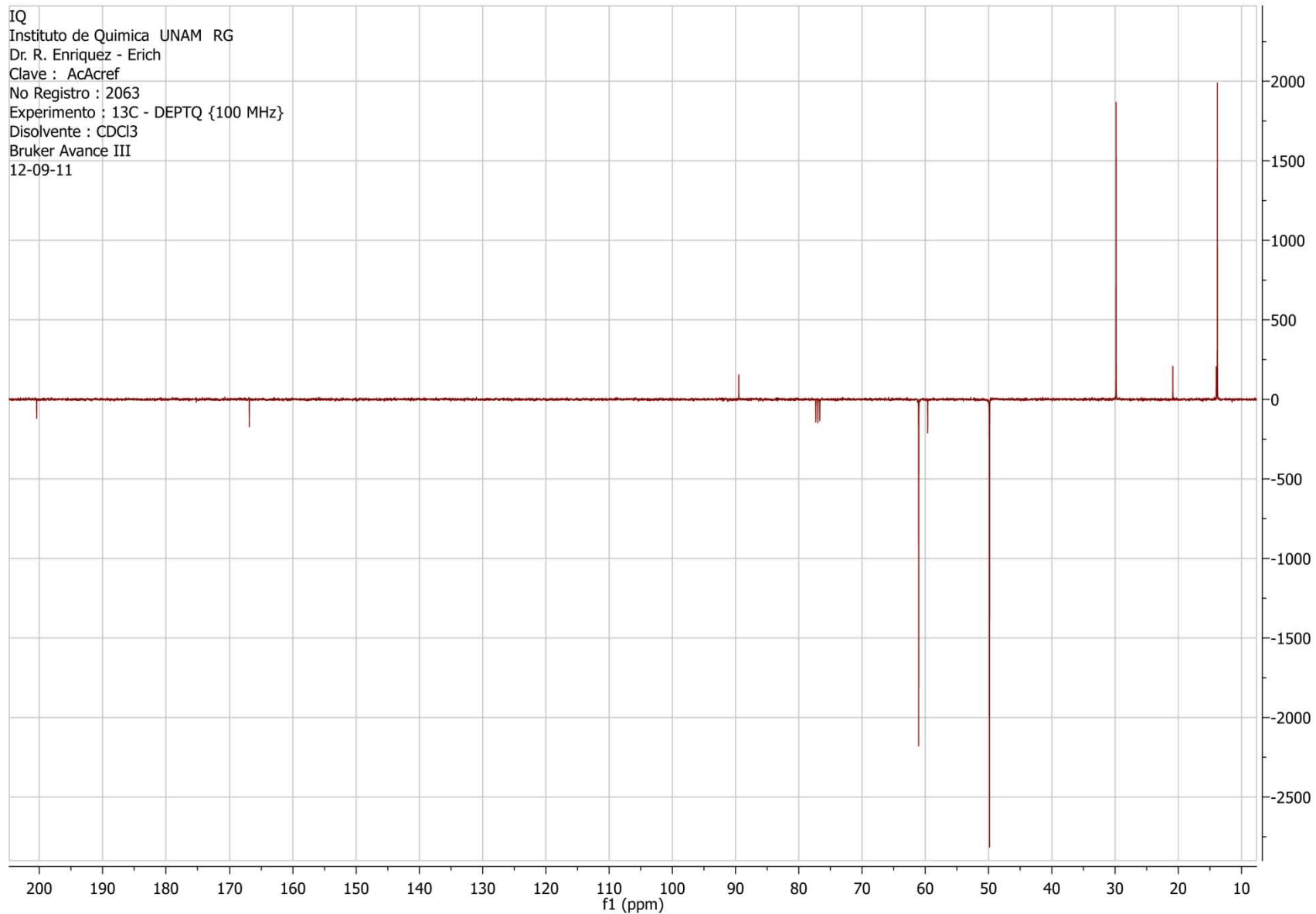


# Acetoacetato de etilo

IQ  
Instituto de Quimica UNAM RG  
Dr. R. Enriquez - Erich  
Clave : AcAcref  
No Registro : 2063  
Experimento : 1H {400 MHz}  
Disolvente : CDCl3  
Bruker Avance III  
12-09-11



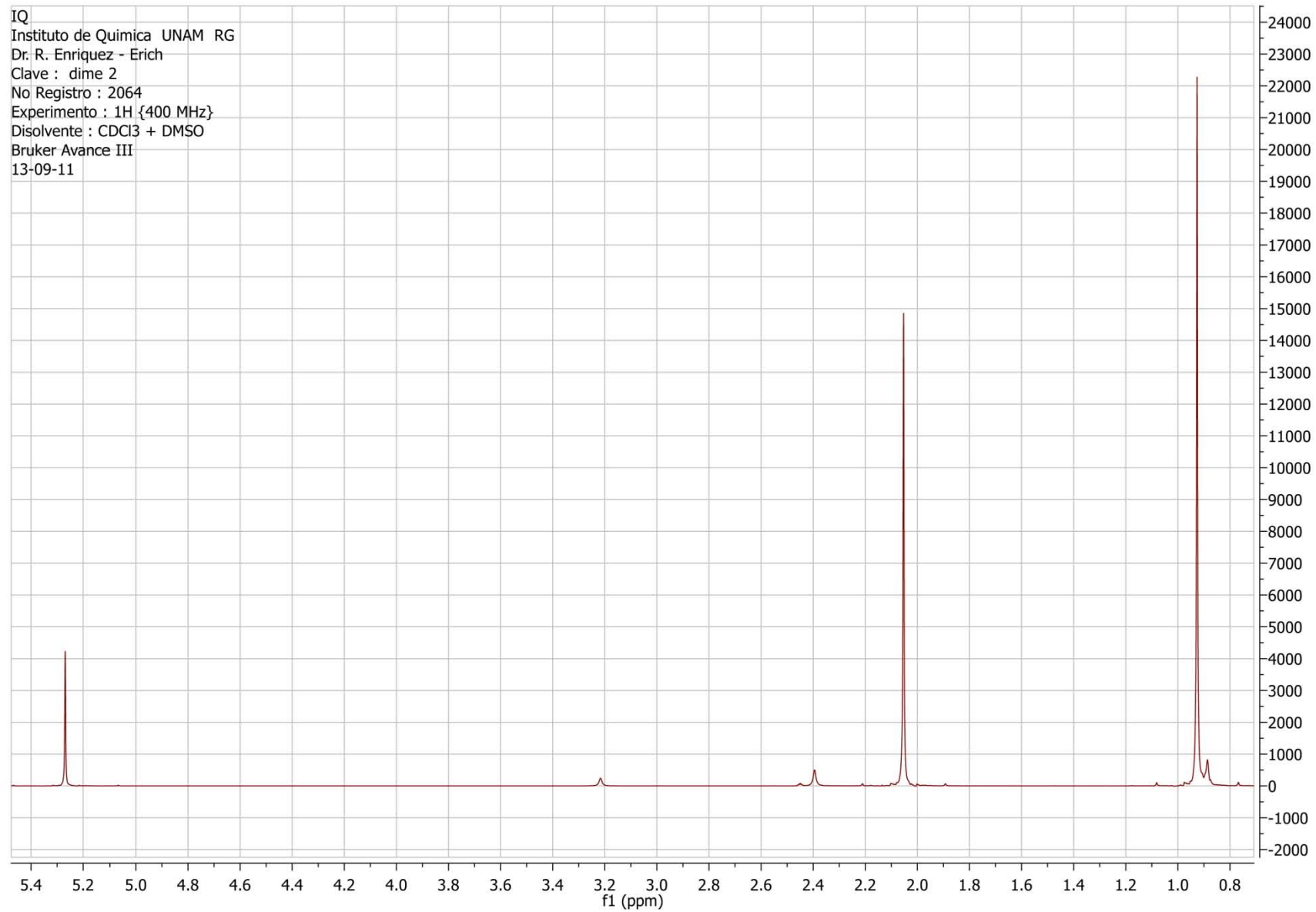
IQ  
Instituto de Quimica UNAM RG  
Dr. R. Enriquez - Erich  
Clave : AcAcref  
No Registro : 2063  
Experimento : 13C - DEPTQ {100 MHz}  
Disolvente : CDCl3  
Bruker Avance III  
12-09-11



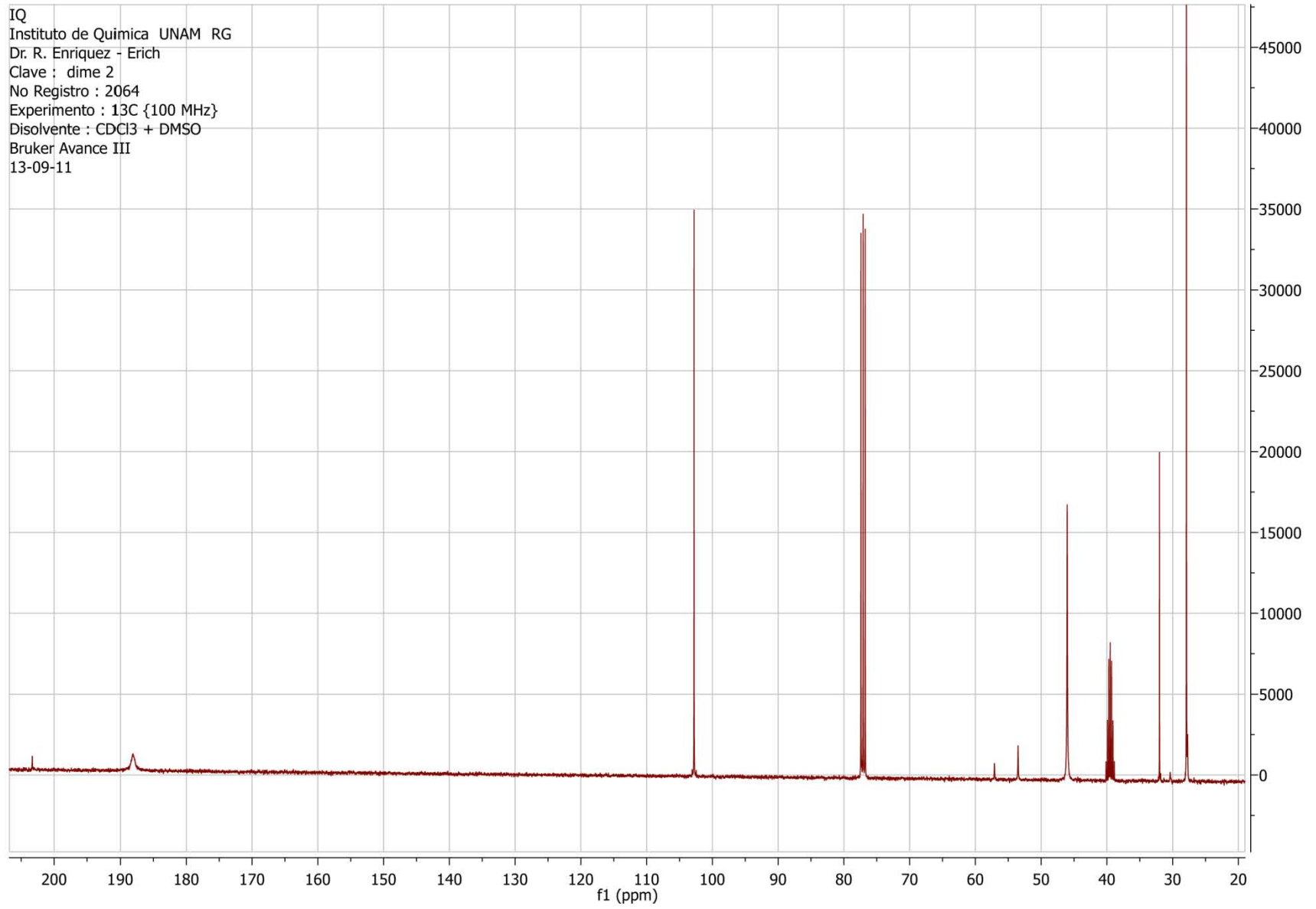


5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona  
Dimedona

IQ  
Instituto de Quimica UNAM RG  
Dr. R. Enriquez - Erich  
Clave : dime 2  
No Registro : 2064  
Experimento : 1H {400 MHz}  
Disolvente : CDCl3 + DMSO  
Bruker Avance III  
13-09-11

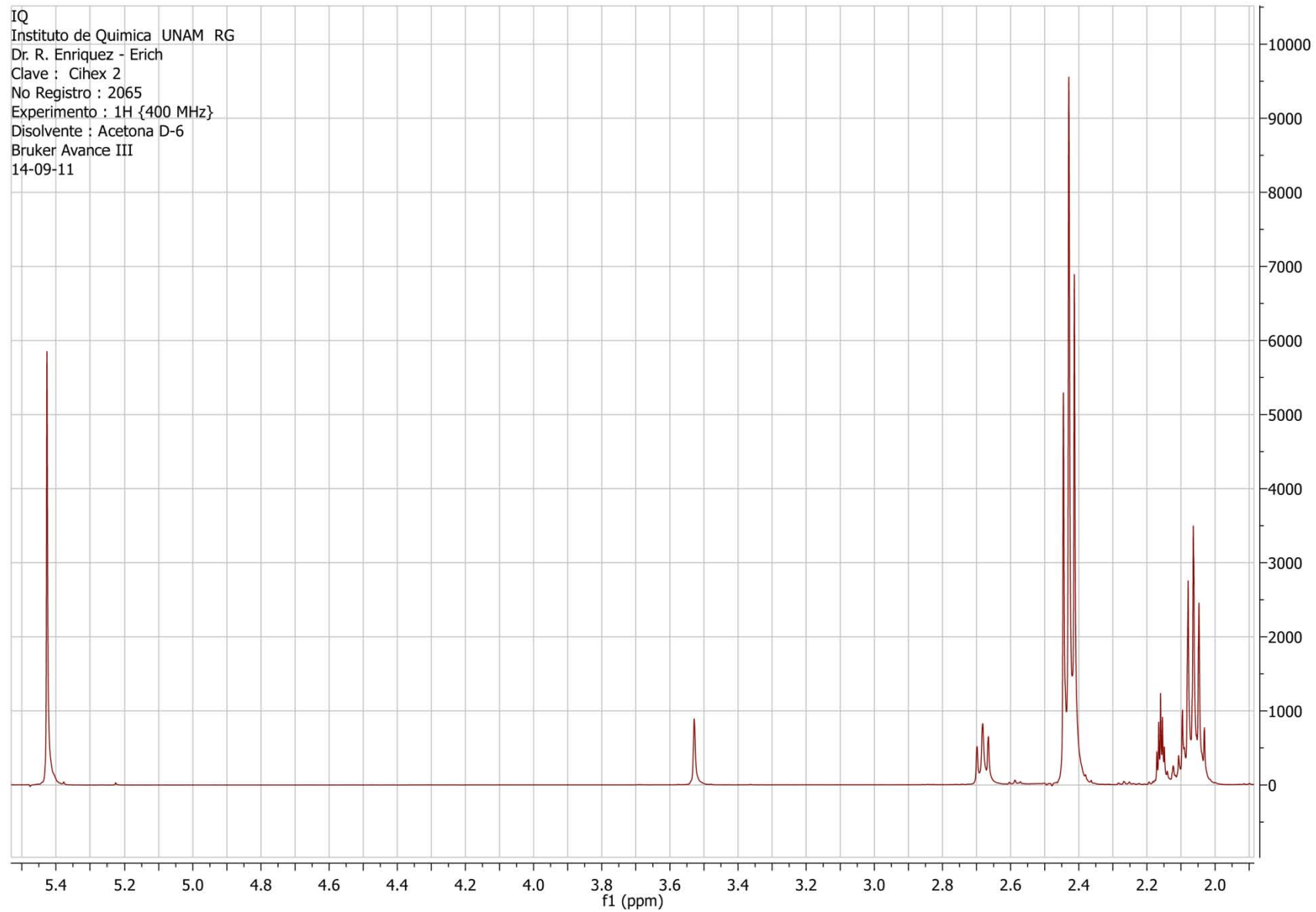


IQ  
Instituto de Química UNAM RG  
Dr. R. Enriquez - Erich  
Clave : dime 2  
No Registro : 2064  
Experimento :  $^{13}\text{C}$  {100 MHz}  
Disolvente :  $\text{CDCl}_3$  + DMSO  
Bruker Avance III  
13-09-11

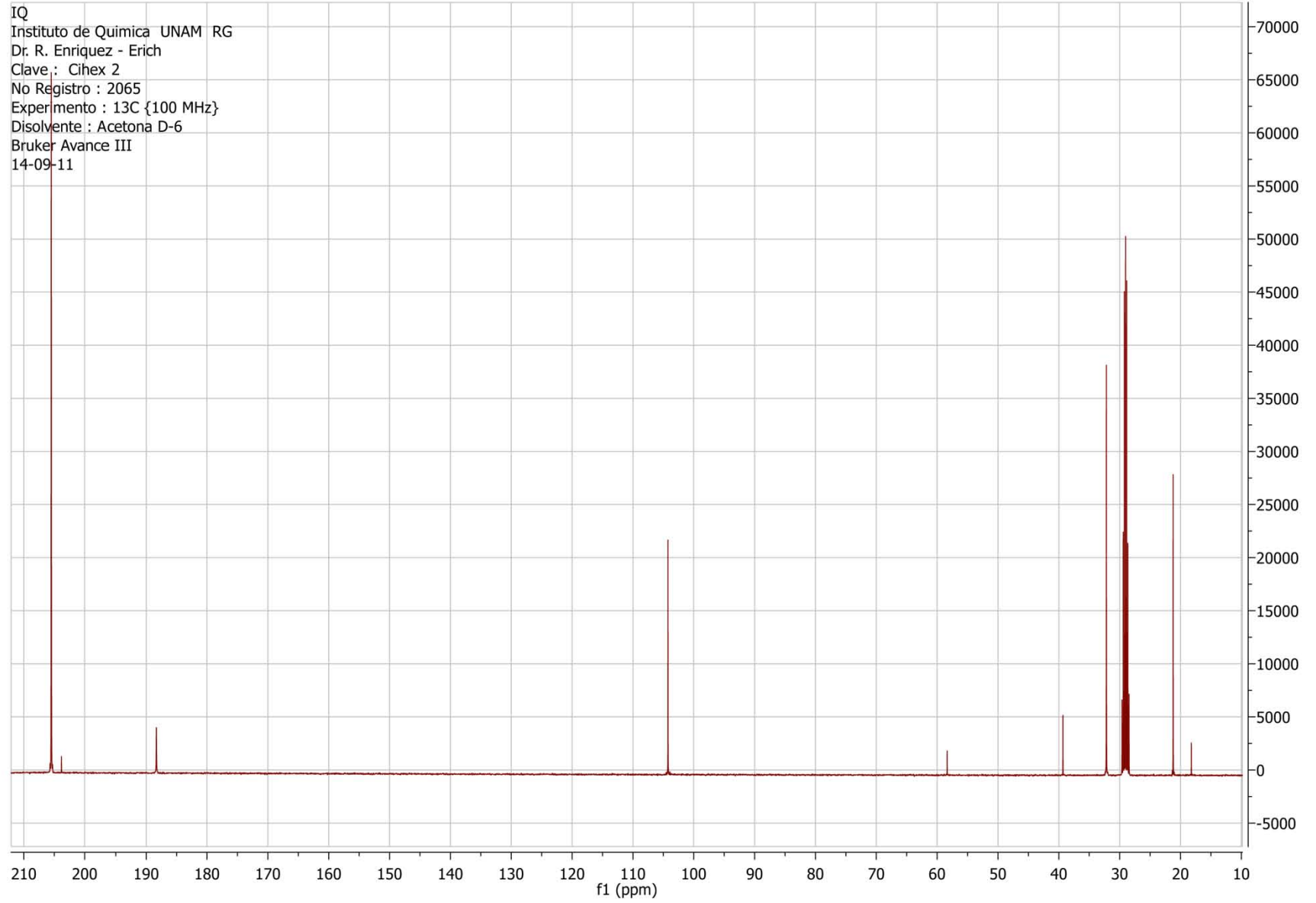


**1,3-ciclohexanodiona**

IQ  
Instituto de Quimica UNAM RG  
Dr. R. Enriquez - Erich  
Clave : Cihex 2  
No Registro : 2065  
Experimento : 1H {400 MHz}  
Disolvente : Acetona D-6  
Bruker Avance III  
14-09-11

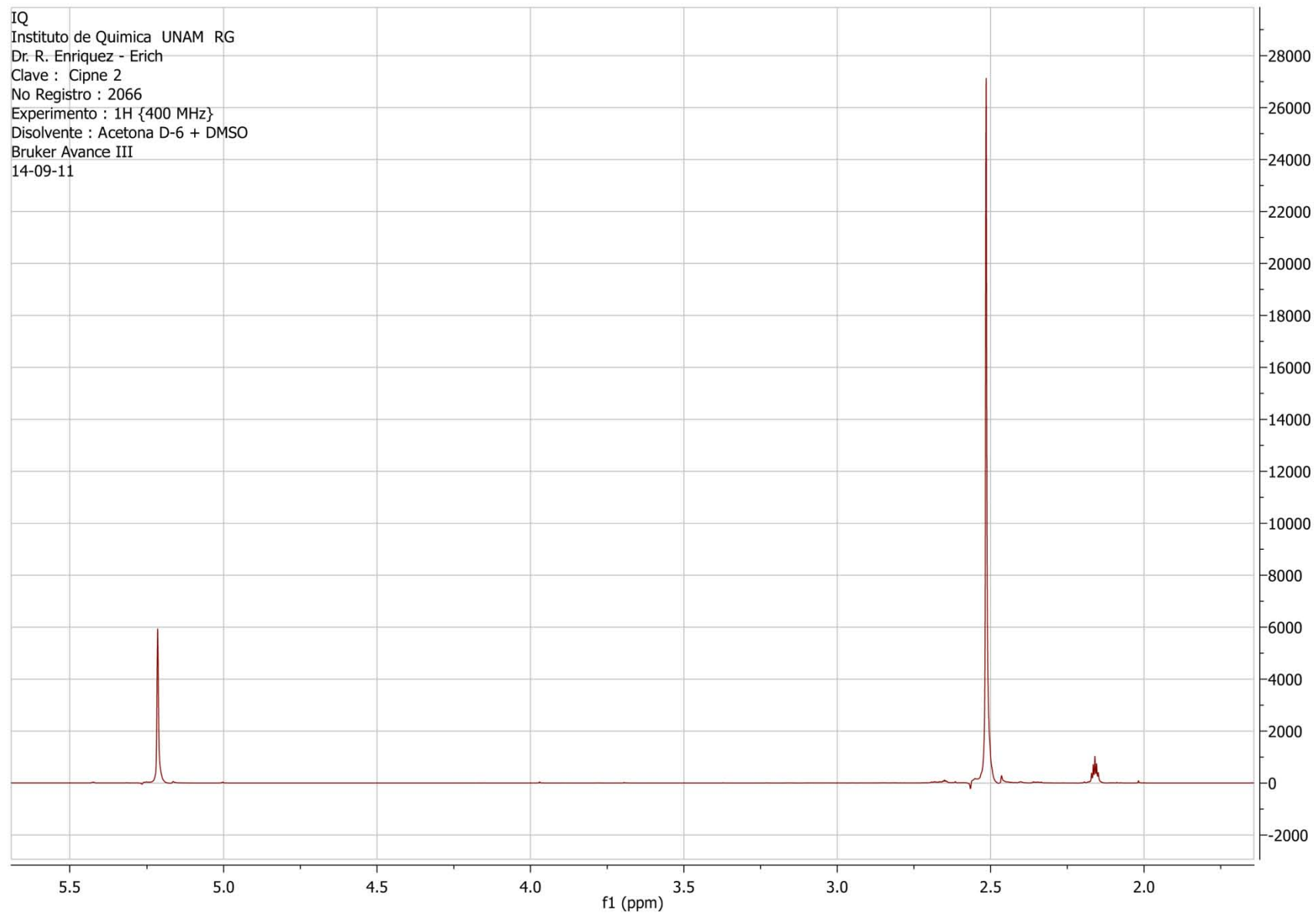


IQ  
Instituto de Quimica UNAM RG  
Dr. R. Enriquez - Erich  
Clave : Cihex 2  
No Registro : 2065  
Experimento : 13C {100 MHz}  
Disolvente : Acetona D-6  
Bruker Avance III  
14-09-11



1,3-ciclopentanodiona

IQ  
Instituto de Quimica UNAM RG  
Dr. R. Enriquez - Erich  
Clave : Cipne 2  
No Registro : 2066  
Experimento : 1H {400 MHz}  
Disolvente : Acetona D-6 + DMSO  
Bruker Avance III  
14-09-11





IQ  
Instituto de Quimica UNAM RG  
Dr. R. Enriquez - Erich  
Clave : Cipne 2  
No Registro : 2066  
Experimento : 13C {100 MHz}  
Disolvente : Acetona D-6 + DMSO  
Bruker Avance III  
14-09-11

