



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**“ESTUDIO DE LA RELACIÓN METAL-ORGÁNICA ENTRE CURCUMINOIDES Y
IONES METÁLICOS”**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Químico WILLIAM EFREN MEZA MORALES

DR. RAÚL GUILLERMO ENRÍQUEZ HABIB
INSTITUTO DE QUÍMICA

INSTITUTO DE QUÍMICA, ENERO DE 2017
CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX.



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**T E S I S
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

MAESTRO EN CIENCIAS

P R E S E N T A

Químico WILLIAM EFREN MEZA MORALES



Ciudad de México,

Enero de 2017

Esta tesis se realizó en el laboratorio 1 -5 del Instituto de Química de la UNAM, bajo la dirección del Dr. Raúl Guillermo Enríquez Habib. La tesis contó con el apoyo económico de DGAPA PAPIIT-UNAM (IN208516), del CONACYT (beca CVU 662487) y el proyecto CB-252524.

Solid State (CP – MAS) and Liquid NMR Characterization of Zn and Mg Metal Complexes of Diacetylcurcumin. *SMASH 2015 – the Small Molecule NMR Conference*, Baveno, Italia.

Complexing behavior of diacetylcurcumin and Perezone with Zn, Gd and Sm seen by liquid and solid NMR. *SMASH 2016 – the Small Molecule NMR Conference*, San Diego, Estados Unidos.

AGRADECIMIENTOS:

Al Dr. Raúl Guillermo Enríquez Habib por apoyarme incondicionalmente en la realización del proyecto por sus enseñanzas y apoyo brindado.

A la Dra. Julia Cassani por la realización de los espectros de RMN en líquidos.

Al Dr. Juan Carlos Poveda por la realización de los espectros de RMN en sólidos.

Mi familia.

Al Posgrado en Ciencias Químicas de la UNAM.

A mis compañeros de laboratorio.

A mis compañeros de maestría.

Al personal técnico del Instituto de Química.

A los miembros del jurado.

A DGAPA PAPIIT-UNAM por el apoyo económico con el proyecto IN208516

A CONACYT por el apoyo económico recibido durante la maestría (#. 662487).

ÍNDICE	Página
ABREVIATURAS	I
ABSTRACT	III
RESUMEN	IV
INTRODUCCIÓN	V
1. ANTECEDENTES.	1
1.1. <i>Las β-dicetonas en la formación de complejos.</i>	1
1.2. <i>Curcumina.</i>	1
1.3. <i>Complejos de curcumina y sus derivados.</i>	2
1.3.1. <i>Complejos de curcumina.</i>	2
1.3.2. <i>Complejos de derivados de curcumina.</i>	5
1.3.2.1. <i>Complejos de derivados de curcumina con Cobre (II).</i>	5
1.3.2.2. <i>Complejos de derivados de curcumina con Zinc (II).</i>	10
1.3.2.3. <i>Complejos de derivados de curcumina con Níquel (II).</i>	12
1.3.2.4. <i>Complejos de derivados de curcumina con Galio (III).</i>	13
2. OBJETIVOS.	14
2.1. <i>Objetivos generales.</i>	14
2.2. <i>Objetivos específicos.</i>	15
3. SECCIÓN EXPERIMENTAL.	15
3.1. <i>Generalidades.</i>	15
3.2. <i>Procedimiento general para la síntesis Diacetilcurcumina.</i>	16
3.3. <i>Procedimiento general para la síntesis de complejos β-dicetonas.</i>	16
3.3.1. <i>Complejo de Diacetilcurcumina con Magnesio (II).</i>	17
3.3.2. <i>Complejo de Diacetilcurcumina con Zinc (II).</i>	17
3.3.3. <i>Complejo de Diacetilcurcumina con Cobre (II).</i>	18
3.3.4. <i>Complejo de Diacetilcurmina con Calcio (II).</i>	18

4. RESULTADOS Y DISCUSION.	18
4.1. Derivado diacetilado de curcumina (DAC).	18
4.1.1. Espectroscopía Infrarroja.	18
4.1.2. Espectrometría de Masas.	18
4.1.3. Espectroscopía RMN.	18
4.1.4. Espectroscopía de RMN en Estado Sólido.	19
4.2. Complejos homolépticos de derivados de curcumina.	20
4.2.1. Complejo de Diacetilcurcumina con Magnesio (II).	20
4.2.1.1. Espectroscopía Infrarroja.	20
4.2.1.2. Espectroscopía RMN.	20
4.2.1.3. Estructura cristalina.	22
4.2.1.4. Espectroscopía de RMN en Estado Sólido.	25
4.2.2. Complejo de Diacetilcurcumina con Zinc (II).	27
4.2.2.1. Espectroscopía Infrarroja.	27
4.2.2.2. Espectrometría de Masas.	27
4.2.2.3. Espectroscopía RMN.	27
4.2.2.4. Estructura cristalina.	29
4.2.2.5. Espectroscopía de RMN en Estado Sólido.	32
4.2.3. Complejo de Diacetilcurcumina con Cobre (II).	33
4.2.3.1. Espectroscopía Infrarroja.	33
4.2.3.2. Espectrometría de Masas.	33
4.2.3.3. Espectroscopía RMN.	33
4.2.3.4. Estructura cristalina.	34
4.2.4. Complejo de Diacetilcurcumina con Calcio (II)	37
4.2.4.1. Espectroscopía Infrarroja.	37

4.2.4.2. <i>Espectroscopía RMN.</i>	37
5. <i>CONCLUSIONES.</i>	38
6. <i>BIBLIOGRAFÍA.</i>	39
<i>ANEXO</i>	45

ABREVIATURAS

Ac	Acetilo
br	señal simple ancha
°C	grados Celsius
CDCl ₃	cloroformo deuterado
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
δ	desplazamiento químico en partes por millón con referencia al TMS
d	Doble
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EM	espectro de masas
AcOEt	acetato de etilo
FAB	Fast atom Bombardment
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
h	Horas
Hz	Hertz
IC ₅₀	mitad de la concentración inhibitoria
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	constante de acoplamiento en Hz
KBr	bromuro de potasio
λ	longitud de onda
m	señal múltiple
Min	Minutos
mol	mole(s)

mmol	milimol(s)
m/z	relación masa carga (en espectrometría de masas)
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
p.f.	punto de fusión
pH	menos logaritmo de concentración de [H ₃ O ⁺]
pKa	menos logaritmo de la constante de acidez
Ph	fenilo
ppm	partes por millón
Py	piridina
q	cuádruple
Rf	índice de retención (en cromatografía)
RMN ¹ H	resonancia magnética nuclear de Hidrógeno
RMN ¹³ C	resonancia magnética nuclear de Carbono
ta	temperatura ambiente
s	señal simple
T	señal triple
CCF	cromatografía de capa fina
UV	Ultravioleta

ABSTRACT

The present work describes the study of the metal:ligand interactions between several metal species and the heptanoid β -dicarbonyl [1,7-bis(3-methoxy-4-acetoxyl)phenol-1,6-heptadiene-3,5-diketone (diacetylcurcumin, DAC)] (**1**). Diacetylcurcumin was coordinated through β -diketone functionality with metal ions. The choice of metal species was carried out considering their relevance and importance in physiological functions. Thus, the study included initially Mg (II), Zn (II), Cu (II) and Ca (II).

Thus, four complexes diacetylcurcumin of the ML_2 type with Mg (II) (**2**), Zn (II) (**3**), Cu (II) (**4**) and Ca (II) (**5**) were synthesized and characterized by single crystal X-ray diffraction (except the Ca (II) complex used other spectroscopic methods). The crystal complexes obtained are the first homoleptic complexes of diacetylcurcumin which are stabilized with dimethylsulfoxide (DMSO) and N,N-dimethylformamide (DMF). The geometries found for the four complexes reported herein are: octahedral for (**2**), square pyramidal for (**3**), planar square for (**4**) while the Ca complex failed to crystallize in various solvents and it was only detected in liquid NMR experiments.

RESUMEN

El presente trabajo describe el estudio de la interacción metal:ligante entre diversas especies metálicas y el heptanoide β -dicarbónilico [1,7-bis(3-metoxil-4-acetoxil)fenol-1,6 heptadieno-3,5-dicetona (diacetilcurcumina, DAC) (**1**). La diacetilcurcumina se coordinó a través de la funcionalidad β -dicetona con los iones metálicos. La selección de la especie metálica para complejación se realizó en función de la importancia de la especie metálica en funciones fisiológicas. Así, el estudio incluyó inicialmente las especies metálicas Mg (II), Zn (II), Cu (II) y Ca (II).

Se obtuvieron cuatro complejos de diacetilcurcumina del tipo ML_2 con Mg (II) (**2**), Zn (II) (**3**), Cu (II) (**4**) y Ca (II) (**5**) y se describen sus estructuras cristalinas obtenidas por difracción de rayos X a excepción de (**5**) que fue caracterizado por RMN en solución. Los complejos de DAC obtenidos son los primeros de tipo homolépticos y estabilizados por moléculas de dimetilsulfóxido (DMSO) o N,N-dimetilformamida (DMF). Las geometrías adoptadas por las estructuras complejas son: octaédrica (**2**), pirámide de base cuadrada (**3**), y cuadrado plano (**4**) mientras que el complejo de calcio fué detectado en disolución por RMN de 1H en DMSO.

INTRODUCCIÓN

La curcumina (1,7-bis-(4-hidroxi-3-metoxifenol)-1,6-heptadieno-3,5-dicetona) es un componente de la especie *Curcuma india*, generada por el rizoma de la hierba perenne *Curcuma longa*, cultivada extensamente en los países tropicales en el sur y sudeste de Asia, específicamente en China y la India. La raíz de cúrcuma tiene tres componentes, denominados curcuminoides (curcumina, desmetoxicurcumina y bisdesmetoxicurcumina), que le otorgan su color amarillo característico. En los últimos años, se han realizados numerosos estudios para establecer las propiedades medicinales de la cúrcuma y curcumina, incluyendo los antitumorales, antimicrobianos, antiinflamatorios, antioxidantes, antivirales, anti-Alzheimer y mostrando importante potencial anticancerígeno, ^[1-5] como también su utilización en métodos analíticos (detección de boro) ^[1] y sus complejos como radio-imágenes (imágenes biológicas). ^[1,6] La curcumina tiene características como la insolubilidad en el agua, la pobre absorción, el metabolismo rápido y la eliminación sistémica, las cuales provocan su limitada biodisponibilidad. ^[1] Los complejos de curcumina y curcuminoides con centros metálicos son un aporte prometedor para hacer frente a la deficiente biodisponibilidad y lograr aún más diversas aplicaciones. ^[1,6-10] La curcumina y curcuminoides son agentes quelantes en la naturaleza debido a la funcionalidad β -dicetonas, por lo que deberían formar idealmente complejos estables con una serie de centros metálicos. Estos complejos de curcumina son insolubles tanto en agua como en la mayoría de solventes orgánicos comunes, se ha planteado la formación de matrices poliméricas insolubles debido a las interacciones de los grupos fenólicos de la curcumina con los iones metálicos, lo que causa insolubilidad. Por esta razón la caracterización estructural de estos complejos es escasa utilizando como técnica difracción de rayos X. Una revisión realizada por SciFinder sobre el tópico “complejos metálicos de la curcumina” permitió analizar 150 publicaciones de las cuales sólo se describen 11 estructuras cristalinas. Una solución a esta dificultad es el bloqueo de los grupos fenólicos de la curcumina, por ejemplo utilizando reacciones de alquilación o acetilación.^[1] Jiafeng Wang y colaboradores, lograron la cristalización de complejos de dos derivados de curcumina (alquilados) con el ión cobre (II), utilizando como medios de cristalización acetato de etilo y una mezcla de acetato de etilo y 1,4-Dioxano obteniendo los dos primeros complejos homolépticos de derivados de curcumina.^[8] Los iones metálicos utilizados en nuestro trabajo poseen una serie de funciones biológicas,

el Magnesio Mg (II) siendo un cofactor en varias reacciones enzimáticas principalmente relacionadas con el metabolismo energético y la síntesis de los ácidos nucleicos, ^[7, 11]; el Zinc Zn (II), que tiene muchas funciones en los sistemas biológicos y aplicaciones en terapias medicinales y la preparación de biosensores, como también está involucrado en la regulación de la apoptosis mitocondrial de células de mamíferos,^[12] el Calcio Ca (II) participa en el funcionamiento del sistema nervioso y muscular a través del canal de calcio ^[1] y el Cobre Cu (II) que es un micronutriente esencial que participa en muchos procesos biológicos tales como la reacción respiratoria mitocondrial, la generación de energía, la respuesta al estrés celular, actividad antioxidante y defensa antitumoral. ^[8, 9, 13] Se ha reportado recientemente la actividad citotóxica de algunos complejos de derivados de curcumina con Cobre ^[8,10] y Zinc, ^[10] como también la posible aplicación de un complejo de derivado de curcumina con cobre en la microscopía de fluorescencia de 2 fotones.^[6] En nuestro presente trabajo se realizó la acetilación de curcumina obteniendo 1,7-Bis(3-metoxil-4-acetoxil)fenol-1,6-heptadieno-3,5-dicetona (diacetilcurcumina, abreviada como DAC) que se utilizó como ligante para la formación de los complejos con Mg (II), Zn (II), Cu (II) y Ca(II). La caracterización de los complejos se realizó por medio de las técnicas de espectroscopia de RMN ¹H y ¹³C en estado líquido y espectroscopia de RMN ¹³C en estado sólido, como también la técnica de difracción de rayos-X de monocristales. Al final del trabajo se encuentra el anexo de los espectros de RMN, IR, masas y tablas de difracción de rayos x de monocristales.

1. ANTECEDENTES

1.1. Las β -dicetonas en la formación de complejos.

Debido a su tipo de funcionalidad y reactividad, los compuestos 1,3-dicarbonílicos deberían idealmente actuar como agentes quelatantes frente una variedad de metales y metaloides y formar complejos estables. [1, 2, 14]

Los compuestos 1,3-dicarbonílicos y sus complejos han sido usados tanto en la industria como en el campo de la investigación científica. Muchos de ellos han sido empleados en la industria de polímeros. Los complejos 1,3-dicarbonílicos de metales de transición son usados a menudo como catalizadores, como en la reacción de oxidación de olefinas y epoxidaciones.^[15]

1.2. Curcumina

La curcumina (1,7-Bis-(4-hidroxi-3-metoxifenol)-1,6-heptadieno-3,5-dicetona) es un componente de la *Curcuma india*, producida a partir del rizoma de la hierba perenne *Curcuma longa*, cultivada ampliamente en los países tropicales en el sur y sudeste de Asia, específicamente en China y la India. La curcumina coexiste en un equilibrio químico ceto-enol (figura 1). La cúrcuma contiene tres importantes curcuminoides (curcumina, desmetoxicurcumina y bisdesmetoxicurcumina), los cuales le otorgan su color amarillo característico. En los últimos años, se han llevado a cabo numerosos estudios para establecer las propiedades medicinales de la planta cúrcuma y curcumina, incluyendo antitumorales, antimicrobianos, antiinflamatorios, antioxidantes, antivirales, anti-Alzheimer y contra el cáncer, [1, 3-6] como también su utilización en análisis químico (detección de boro)^[1] y sus complejos en la aplicación de radio- imágenes (imágenes biológicas). [1, 7] La curcumina tiene una serie de debilidades como la insolubilidad en el agua, la pobre absorción, el metabolismo rápido, y la eliminación sistémica, lo cual conlleva a su pobre biodisponibilidad.^[1] Los complejos de curcumina y curcuminoides con centros metálicos son una veta prometedora para hacer frente al tema de biodisponibilidad y lograr aún mayores beneficios potenciales.^[1,7-10] La curcumina y curcuminoides son un ejemplo de agentes quelatantes en la naturaleza, debido a la funcionalidad β -dicetonas, por lo que idealmente deberían formar complejos estables con una serie de metales,^[1, 2] Por otra parte, los complejos de curcumina y curcuminoides son insolubles tanto en agua como en la mayoría de solventes orgánicos comunes, posiblemente por la formación de matrices poliméricas insolubles debido a las interacciones de los grupos fenólicos de la curcumina con los iones metálicos, lo que produce la insolubilidad de estos complejos.^[1]

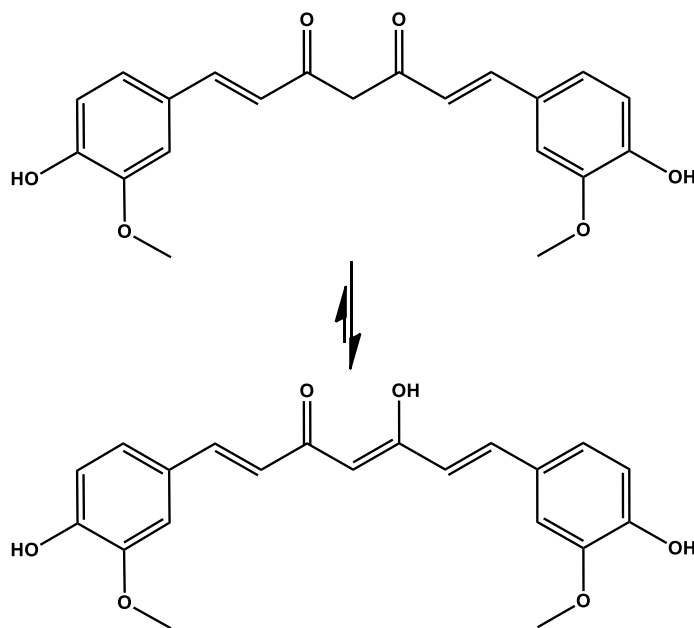


Figura 1. Tautomería ceto – enol de la curcumina.

1.3. Complejos de Curcumina y sus derivados.

La mayor parte de los estudios que se han realizado a los complejos de curcumina y sus derivados como también de sus aplicaciones han sido publicados en los últimos 10 años. La caracterización de los complejos de curcumina con metales alcalinos y alcalinotérreos es escasa, mientras que en el caso de los complejos de curcumina con Boro, Aluminio y Galio se tiene una extensa información. Adicionalmente se tiene muy poca información sobre los complejos de curcumina con Indio, Estaño y Plomo. La mayor parte de los artículos publicados que tratan con el tema complejos de curcumina y sus derivados describen derivados con cobre, seguidos por Zinc, Níquel, Hierro, Manganeso y Rutenio. Los complejos de curcumina han sido descritos para casi todos los metales en los grupos 7-12 con excepción del Osmio. ^[1]

1.3.1. Complejos de Curcumina

El trabajo pionero en el área de los complejos de curcumina fue publicado en 1997 por Beck *et. al.*^[16] donde utilizaron como ligantes: curcumina (Curc), bis-desmetoxicurcumina (BDMCurc), dimetilcurcumina (Me₂Curc), trimetilcurcumina (Me₃Curc) y diacetilcurcumina (DACurc), y como metales: Paladio (II), Cobre (II), Níquel (II) y hierro (III), obteniendo los complejos homolépticos (no cristalinos) de curcumina con los metales anteriores. Beck *et. al.*^[16] describieron una serie de pasos fundamentales para la formación de los complejos, la cual inicia con la desprotonación de la curcumina libre o del derivado de curcumina a través de una base tal como amonio, acetato de sodio, hidróxido de sodio, metóxido de sodio,

carbonato de sodio o acetato de plata. El segundo paso consiste en tratar al anión resultante del paso anterior con los haluros metálicos o acetatos metálicos en la apropiada relación molar. El trabajo pionero realizado por Beck *et. al.* [16] mostró una ruta general de síntesis la cual sin mayores modificaciones daría complejos con altos rendimientos; como también en la mayoría de los casos, el producto es fácilmente aislable en la forma de precipitados. Sin embargo pocos derivados son cristalinos, y también es baja su solubilidad en agua y en los solventes orgánicos comunes. La mayoría de estos complejos muestran significativa solubilidad en solventes altamente polares como piridina (Py) dimetilformamida (DMF), o dimetilsulfóxido (DMSO). Por esta razón la caracterización estructural de estos complejos es escasa utilizando técnica de difracción de rayos X. [1]

Opa Vajragupta *et. al.* [17] obtuvieron un complejo de curcumina con un metal de transición (Mn (II)) (figura 2), cuya síntesis consistió en disolver curcumina en etanol y agregar gota a gota el acetato de manganeso (II) disuelto en etanol. La reacción duró 3 horas a 60 °C con un rendimiento del 55%. El complejo de curcumina con manganeso mostró resultados prometedores como neuroprotector y un aumento en su capacidad antioxidante; también se encontró que el complejo podría catalizar la conversión de superóxidos a peróxidos y dióxígeno. Si bien las propiedades antioxidantes del complejo de curcumina con manganeso son buenas, su potencial terapéutico es pequeño dada su baja estabilidad.

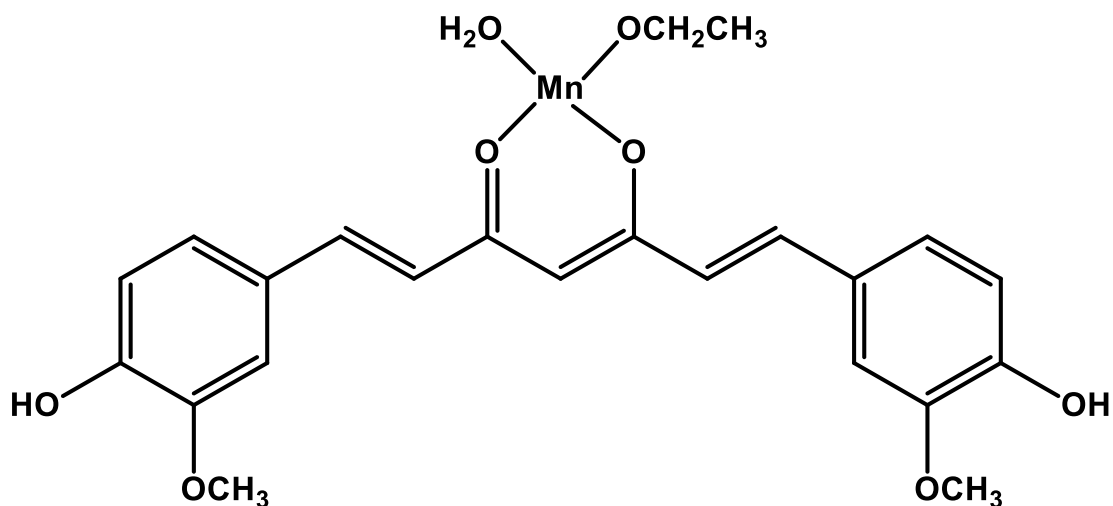


Figura 2. Complejo de curcumina con manganeso (II).

K.K Sharma *et. al.* [18] sintetizaron un complejo de curcumina con oro (III), utilizando el cloruro áurico en etanol y reflujo, en una reacción que dura 8 horas. Por medio del análisis elemental del complejo de curcumina con oro lograron determinar la estequiometría

Au(Curc)₂Cl. También estudiaron las propiedades de estos complejos evaluando su capacidad inhibitoria de la hinchazón en las patas laterales de ratones por 21 días. Los cambios anatómicos de las extremidades de los ratones los registran por medio de imágenes de rayos X. Los resultados fueron registrados como porcentaje de protección y comparados con el efecto antiinflamatorio del ácido acetilsalicílico mostrando que a los 21 días de haber inyectado el complejo de oro en dosis de 30 mg/Kg se produce una inhibición de la inflamación del 68.75 %, mientras el ácido acetilsalicílico produce un 49.56 % de protección con una dosis de 200 mg/Kg (tabla 1). Adicionalmente, empleando ácido acetilsalicílico en la misma dosis de 30 mg/Kg, no se obtiene ninguna protección.

Tabla 1. Efecto del complejo de curcumina con Au (III) en la poliartritis durante 21 días.

Medicamento	Dosis (mg/Kg)	Porcentaje de protección (%)
Control	Vehículo	0
Complejo de curcumina con oro	5	15
Complejo de curcumina con oro	10	67.4
Complejo de curcumina con oro	30	68.75
Ácido acetilsalicílico	200	49.56

Yu-Min Song *et. al.* ^[19] sintetizaron complejos de curcumina con metales de tierras raras, utilizando como ligante curcumina y los metales samario (III), europio (III) y disprosio (III). La síntesis consiste en disolver 3 equivalentes de curcumina, trimetilamina y 1, 10-fenantrolina-5,6-diona en etanol, luego se le agregó un equivalente de sal del metal de tierras raras en forma de nitrato disuelto en etanol; la reacción ocurre en 2 horas bajo atmósfera de N₂. Los rendimientos van del 84% al 89%. Los complejos resultantes muestran alta actividad antibacteriana frente *E. coli* y *H. bacillus*. Los resultados fueron expresados como diámetro de área inhibida de crecimiento en mm (milímetros) (tabla 2). El complejo de curcumina con disprosio (Dy) mostró una buena actividad microbiana frente *E. coli* y *H. bacillus*, especialmente contra *H. bacillus* y teniendo un buen potencial en la exploración de nuevos agentes quimioterapéuticos. La actividad antibacteriana de los complejos es mejor que la del ligante curcumina.

Tabla 2. Información de actividad antibacteriana de los complejos Eu (III), Sm (III) y Ds (III).

Curcumina y sus complejos	<i>E. coli</i> y <i>bacillus</i>	<i>H. bacillus</i>
Curcumina	6	6
Complejo de curcumina con europio (III)	17	19
Complejo de curcumina con samario (III)	17	20
Complejo de curcumina con disprosio (III)	19	23

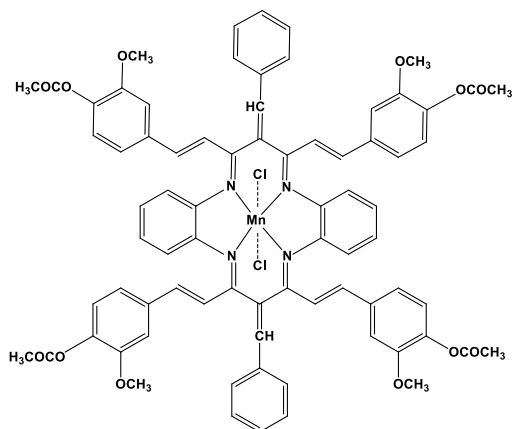


Figura 3. Complejo de un derivado de curcumina con manganeso (II).

También se ha logrado la síntesis de complejos de un derivado de curcumina con Mn (II),^[20,21] (Figura 3) Gd (III),^[22] Ga (III),^[23] VO,^[24] Cu (II),^[25] Eu (III),^[26] Fe (III),^[27, 28] Hg (II),^[29, 30] Re (III),^[31] B,^[32] Lu(III)^[33] y Cr (III).^[34] Se han realizados estudios estructurales a través de la teoría de funcionales de la densidad en complejos de curcumina con Cu (II), Zn (II)^[35] y Al (III),^[36] basándose en los complejos que forma la glicina con estos metales.^[37]

1.3.2. Complejos de derivados de Curcumina

1.3.2.1. Complejos de derivados de Curcumina con cobre (II).

Los complejos de curcumina con cobre, son preparados generalmente en metanol y utilizando acetato de cobre, Jiafeng Wang *et. al.*^[8] sintetizaron los complejos de cobre con los derivados de curcumina 1,7-bis(4-etoxi-3-metoxi-fenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona y 1,7-bis(4-butoxi-3-metoxi-fenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona en etanol y utilizando como base hidróxido de sodio y como sal de cobre (II) su acetato, con una relación 1:1 con la base y una relación 2:1 con el acetato de cobre. La reacción la dejaron bajo agitación durante 6 horas a 80 °C con un rendimiento del 65%. Los complejos de curcumina con cobre sintetizados por Wang *et al.*, fueron los primeros complejos homolépticos de derivados de curcumina que se lograron cristalizar, utilizando como medios de cristalización acetato de etilo y una mezcla de acetato de etilo y 1,4-dioxano. El complejo de cobre con 1,7-Bis(4-etoxi-3-metoxi-fenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona (figura 4) tiene distancias de enlace Cu-O desde 1.929 (2) a 1.903 (2) Å. Los ángulos de enlace O-Cu-O van desde 93.68 (11)° a 86.32 (11)°, la suma es 180° indicando una geometría cuadrada plana. Los anillos aromáticos de los complejos de cobre son casi coplanares con el plano de coordinación (3.33° y 1.42°). La distancia Cu...Cu es de 7.184 Å debido a que el 1,4-dioxano se encuentra en el intermedio coordinando a dos átomos de cobre. Se encontraron interacciones del tipo π-π entre los anillos aromáticos P1 con una distancia de 3.846 Å y un

ángulo diedro de 5.62° , como también entre los anillos aromáticos P2 con una distancia de 3.887 \AA y un ángulo de 8.13° . El complejo de cobre con 1,7-Bis(4-butoxi-3-metoxi-fenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona (figura 5) descrito por los mismos autores, tiene una distancia de enlace Cu-O de $1.988 (3) \text{ \AA}$. Los ángulos de enlace van desde $93.28 (18)^\circ$ a $86.72 (18)^\circ$, resultando la suma de 180° , lo que confirma una geometría cuadrada plana. Los anillos aromáticos de los complejos de cobre en dichos complejos, no son coplanares con el plano de coordinación (6.01° y 9.23°). Se encontraron interacciones del tipo π - π entre los anillos aromáticos P3, con una distancia de 3.888 \AA y un ángulo diedro de 9.23° . El complejo de cobre con 1,7-Bis(4-etoxi-3-metoxi-fenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona posee una mayor actividad de antiproliferación contra 3 líneas de células cancerígenas que el complejo de cobre con 1,7-Bis(4-butoxi-3-metoxi-fenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona, esto sugiere que el incremento estérico del grupo alquilo introducido disminuye la actividad antitumoral (tabla 3).

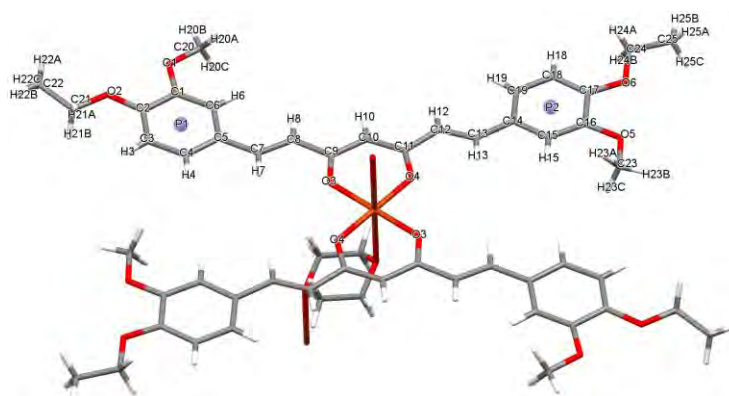


Figura 4. Complejo de cobre con 1,7-Bis(4-etoxi-3-metoxi-fenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona.

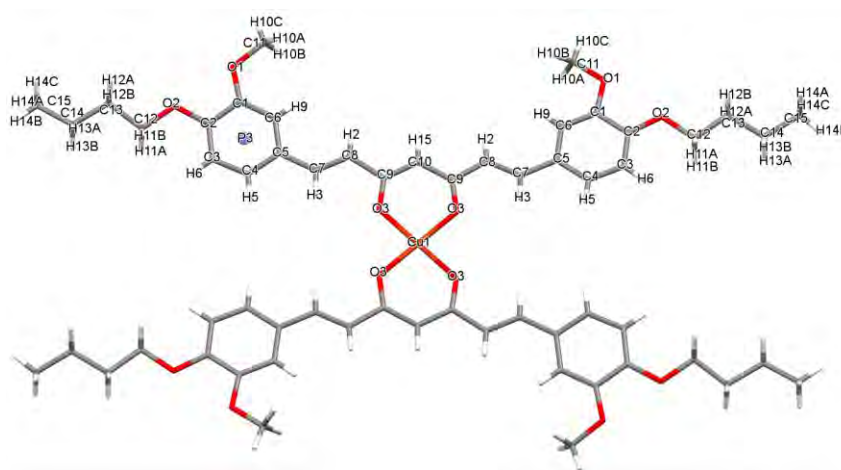


Figura 5. Complejo de cobre con 1,7-Bis(4-butoxi-3-metoxi-fenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona.

Tabla 3. Información de actividad antitumoral de los complejos de derivados de curcumina con cobre (II).

Compuesto	IC ₅₀ (µM)		
	ASPC-1	MCF-7	HeLa
Complejo de cobre etoxilado	6.52	3.22	11.48
Complejo de cobre butoxilado	7.45	4.43	13.34
Curcumina etoxilada	22.90	14.96	40.69
Curcumina butoxilada	24.68	18.06	43.26

Seena Thomachan *et al.*^[10] obtuvieron complejos de cobre con los derivados de curcumina 1,7-bis(3,4,5-trimetil-fenil)-1,6-heptadieno-3,5-dieno (T) y 1,7-di(9-antrafenilo)-1,6-heptadieno-3,5-dieno (A) en metanol con acetato de cobre, bajo agitación y reflujo durante 2 horas, estos complejos mostraron una mejora en los ensayos de citotoxicidad, actividad antibacteriana y antitumoral como se observa en las tablas 4, 5, 6 y 7 respectivamente.

Tabla 4. Información de actividad citotoxicidad de los ligantes y sus complejos

Concentración de medicamento (µg/mL)	% de células muertas producidas por los compuestos							
	T	Cu(T) ₂	Zn(T) ₂	VO(T) ₂	A	Cu(A) ₂	Zn(A) ₂	VO(A) ₂
200	37	53	40	43	65	95	67	87
100	21	39	30	29	42	63	47	59
50	15	29	21	19	20	45	32	40
20	8	16	14	12	10	24	20	22
10	2	6	3	4	5	16	7	9

Tabla 5. Información de actividad antibacteriana de los ligantes y sus complejos.

Bacterias	T	Cu(T) ₂	Zn(T) ₂	VO(T) ₂	A	Cu(A) ₂	Zn(A) ₂	VO(A) ₂
<i>E Coli</i>	13.5	18.5	12	17	15	19.5	16	18
<i>Klebsiella Pnuemoniae</i>	13	16.5	13	16	14.5	17.5	15.5	17
<i>Bacillus Subtilis</i>	11	14	11.5	13	13	16.5	14.5	16
Estándar	20	20	20	20	20	20	20	20

Tabla 6. Actividad antitumoral del 1,7-Bis(3,4,5-trimetil-fenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona y su complejo con cobre.

Grupo de animales	Concentración (µg/mL)	No. De animales con tumor	No. días de supervivencia	% ILS
Control			17.3	
Std. medicamento			30.6	76.88
T	20	5/5	25.2	45.73
T	10	5/5	24.1	39.31
T	5	5/5	18	8
Cu(T) ₂	20	5/5	27.8	60.71
Cu(T) ₂	10	5/5	26.7	54.34
Cu(T) ₂	5	5/5	19.6	20.1

Tabla 7. Actividad antitumoral de 1,7-di(9-antrafenilo)-1,6-heptadieno-3,5-dieno y su complejo con cobre.

Grupo de animales	Concentración (µg/mL)	No. De animales con tumor	No. días de supervivencia	% ILS
Control			17.3	
Std. medicamento			30.6	76.88
T	20	5/5	28.8	66.47
T	10	5/5	27.8	60.71
T	5	5/5	24.9	43.93
Cu(T) ₂	20	5/5	30.9	78.62
Cu(T) ₂	10	5/5	29	71.7
Cu(T) ₂	5	5/5	27.6	56.59

Zhou Shuang Sheng *et. al.*^[6] sintetizaron el complejo de cobre con el derivado de curcumina 1,7-Bis(3-metoxil-4-acetil)-fenil-1,6-heptadieno-3,5-dieno en metanol y utilizando como base etóxido de sodio y como sal de cobre su respectivo acetato con un rendimiento del 63.5%. El complejo de cobre con un derivado de curcumina sintetizado por Shuang Sheng exhibe microscopia de excitación de dos fotones en DMF, para demostrar su potencial aplicación el complejo de cobre fue probado en células vivas, las células MCF-7 fueron cultivadas y manchadas con el complejo de cobre (figura 6 (a)). Las figuras 6 (b) y b (c) muestran las imágenes de microscopia de dos fotones en donde se confirma la presencia del complejo. También se realizaron estudios del complejo de cobre pero utilizando imágenes fluorescentes de microscopia focal con células de MCF-7 marcadas con Hoechst, las cuales se muestran en el canal azul (figura 7 (b)) y en el canal verde se observan las marcadas con el complejo de cobre (figura 7 (a) y (c)).

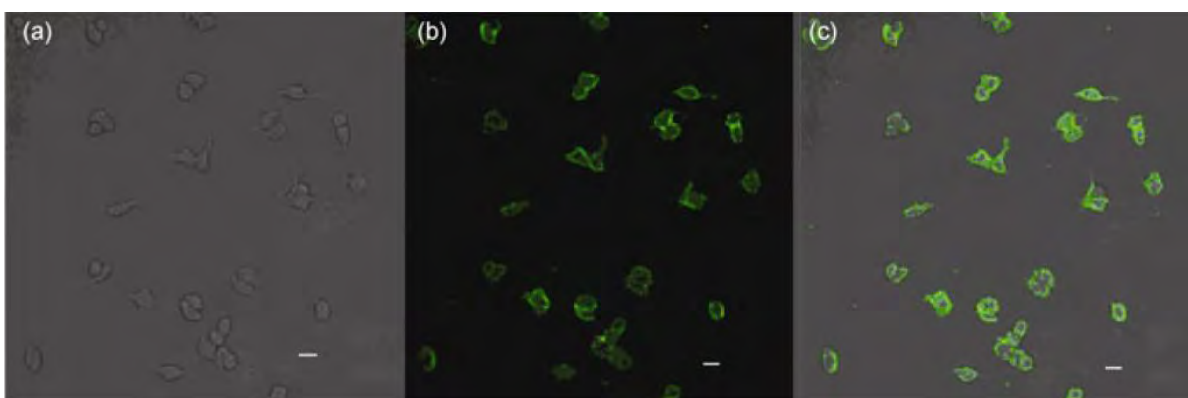


Figura 6. Imágenes de microscopia de dos fotones en células vivas (MCF-7) manchadas con el complejo de cobre.

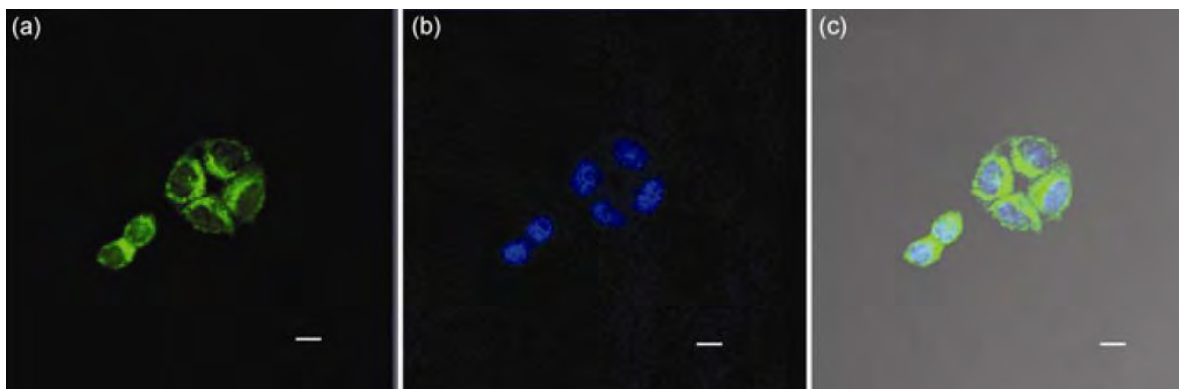


Figura 7. Imágenes de fluorescencia de microscopia focal con células (MCF-7) marcadas con Hoechst.

V.D. John y K. Krishnankutty^[38] sintetizaron los complejos de cobre con los curcuminoides: 1,7-bis(4-hidroxifenol)-1,6-heptadieno-3,5-diona (**H**), 1,7-di(2-furilo)-1,6-heptadieno-3,5-diona (**F**), 1,7-di(2-naftil)-1,6-heptadiono-3,5-diona (**N**) y 1,7-bis(2-clorofenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona (**C**); al poner a reaccionar una solución metanólica de acetato de cobre (0.0001 mol) con las β -dicetonas (0.0002 mol) disueltas en metanol durante una hora con reflujo. Después se concentró la sal hasta que se alcanza la mitad del volumen, se enfrió la solución, y se filtró el precipitado. Los resultados de la citotoxicidad de las 1,7-diarilheptanodionas y sus complejos de cobre frente a las células L929 como se muestra en la tabla 8, indican que los complejos de cobre tienen mejor citotoxicidad que sus respectivas 1,7-diarilheptadionas. El complejo de cobre con el sistema de anillos de furilo es el menos activo, mientras que el complejo de cobre con el sistema de anillo de hidroxifenilo mostró la mayor citotoxicidad.

Tabla 8. Citotoxicidad de los compuestos frente a las células L929.

Compuestos	% de células muertas a diferentes condiciones			
	1 $\mu\text{g/mL}$	2.5 $\mu\text{g/mL}$	5 $\mu\text{g/mL}$	10 $\mu\text{g/mL}$
H	30.2	34.6	41.3	51.2
F	16.8	21.3	29.8	37.6
N	24.1	29.8	37.6	45.6
C	28.2	33.1	39.8	49.2
Cu(H) ₂	43.3	48.7	58.7	78.1
Cu(F) ₂	30.5	38.4	46.6	54.2
Cu(N) ₂	36.5	41.2	48.9	60.6
Cu(C) ₂	38.9	45.9	50.2	66.4

Estos complejos también fueron probados en ensayos de reducción de tumores y los resultados se muestran en la tabla 9 y todos los compuestos producen un aumento en la

esperanza de vida de los ratones infectados. De manera similar, los complejos de cobre aumentan la esperanza de vida de los ratones cuando se les compara con sus respectivos 1,7-arilheptadienos.

Tabla 9. Efectos de los compuestos en la reducción de tumor ascitis.

Compuestos	No. de animales con tumor	No. de días sobrevividos	Incremento de esperanza de vida (%)
Control	6/6	17.3	
H	6/6	28.5	64.71
F	6/6	24.1	39.31
N	6/6	25.2	45.73
C	6/6	26.8	54.91
Cu(H) ₂	6/6	32.2	86.13
Cu(F) ₂	6/6	26.7	54.34
Cu(N) ₂	6/6	28.8	66.47
Cu(C) ₂	6/6	30.6	76.88

1.3.2.2. Complejos de derivado de Curcumina con Zinc (II).

Los complejos de zinc son los segundos más estudiados de los complejos metálicos de curcumina y sus derivados, Seena Thomachan *et. al.*^[10] sintetizaron los complejos de zinc con los derivados de curcumina 1,7-Bis(3,4,5-trimetil-fenil)-1,6-heptadieno-3,5-dieno y 1,7-di(9-antrafenilo)-1,6-heptadieno-3,5-dieno en metanol con acetato de Zinc, bajo agitación y reflujo durante 2 horas, los cuales mostraron un ligero mejoramiento en la actividad citotoxicidad. Daniela Pucci *et. al.*^[12] también sintetizaron dos complejos heterolépticos de zinc con curcumina, los cuales se prepararon al tratar a la curcumina con trimetilamina, resultando el anión que reacciona con cloruro de zinc y dos dinonilo-2,2"-bipiridina (bby-9 y bpy-OH) como se muestra en el esquema de la figura 8. Los complejos de zinc sintetizados por Pucci *et. al.*^[12] muestran buenos resultados en ensayos frente a diferentes líneas de cáncer, en particular con la línea de células LAN-5 neuroblastoma. Pucci *et al.*^[12] también sintetizaron una serie de 5 complejos heterolépticos (figura 9) siendo probados como agentes antitumorales mostrando una fuerte inhibición en el crecimiento del tumor, una buena actividad antitumoral como también actividad anti-proliferativa.

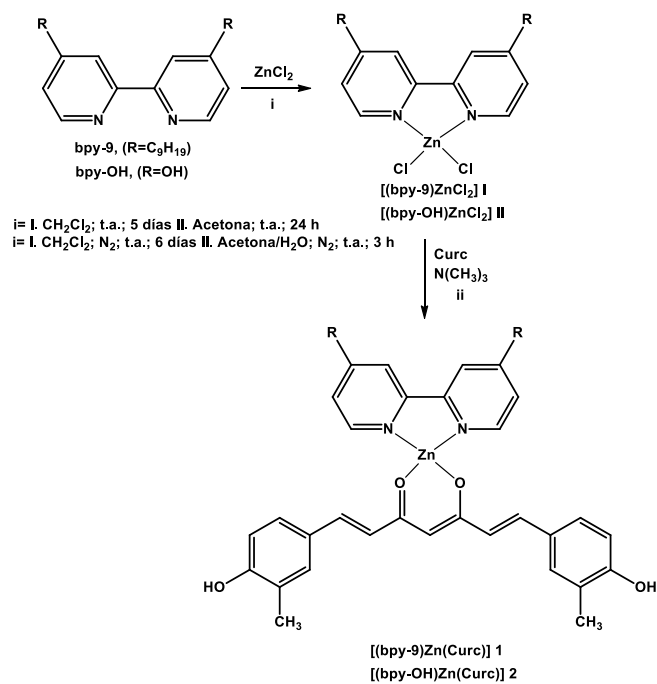


Figura 8. Esquema de reacción del complejo curcumina con Zinc (II).

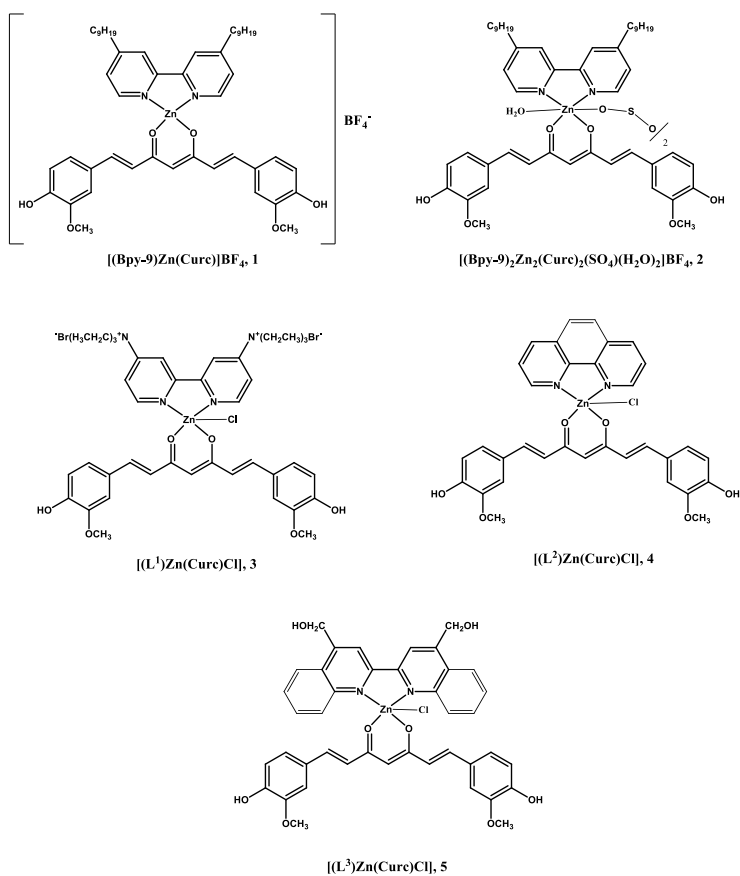


Figura 9. Complejos de curcumina con Zinc (II) sintetizados por Pucci *et al.*

Mutasim I *et. al.* [39] sintetizaron un complejo de curcumina con zinc (figura 10), utilizando nitrato de zinc, la reacción se llevó a cabo en metanol, la base utilizada para producir el anión de curcumina fue trimetilamina y la reacción se dejó en reflujo por 2 horas. La actividad citotóxica de los complejos sintetizados por Mutasim I *et al.*, fue medida frente a cuatro líneas de cáncer (tabla 10). Se encontraron valores muy favorables para la curcumina y sus complejos.

Tabla 10. Efectos de los compuestos en la reducción de tumor ascitis.

Compuesto	IC50 (µg/mL)			
	MCF7	HepG-2	Hela	HCT-116
Control	2.97	4.57	3.64	3.74
Curcumina	3.02	3.43	3.43	3.81
Curcumina-Cu	4.96	3.43	4.5	4.65
Curcumina-Zn	4.70	4.5	4.04	4.51
Curcumina-Cd	20.8	7.7	7.85	13.3

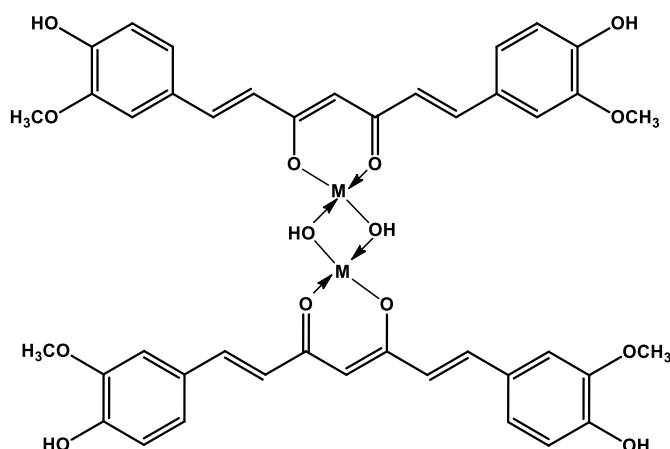


Figura 10. Complejo de curcumina con Zinc (II) en medio acuoso.

1.3.2.3. Complejos de derivado de Curcumina con Níquel (II).

Los complejos de curcumina con níquel también han sido estudiados ampliamente, Zhou Shuang Sheng *et. al.* [6] sintetizaron un complejo de níquel con un derivado de curcumina 1,7-Bis(3-metoxil-4-acetil) fenil-1,6-heptadieno-3,5-dieno en metanol y utilizando como base etóxido de sodio y acetato de Zinc; el rendimiento fue 53.4%. El nuevo complejo de níquel con el derivado de curcumina sintetizado por Shuang Sheng mostró resultados prometedores al ser aplicado en la microscopia de imágenes. Jegathalaprathaban Rajesh *et al.* [7] También sintetizaron un complejo de níquel con un derivado de curcumina, como ligante se utilizó bencilideno-acetil-curcumina y cloruro de níquel, el cual se disolvió en metanol y orto-fenilendiamina, la reacción se dejó en reflujo por 30 minutos, para luego

agregarle el ligante en metanol y la reacción estuvo por 24 horas en atmosfera de N_2 a temperatura ambiente (figura 11).

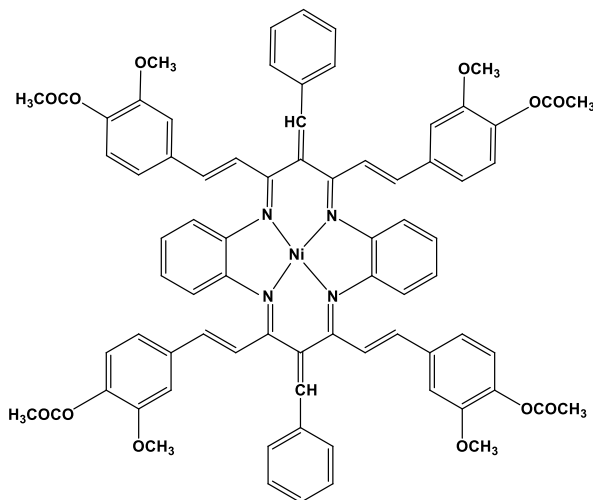


Figura 11. Complejo de diacetylcurcumina con níquel (II).

1.3.2.4. Complejos de derivado de Curcumina con Galio (III).

Mattia Asti *et. al.*^[40] sintetizaron los complejo de galio con curcumina y con el derivado de curcumina 1,7-Bis(3-metoxil-4-acetil) fenil-1,6-heptadieno-3,5-dieno, como sal de galio se utilizó el cloruro, la reacción se llevó a cabo en metanol con agitación por 3 horas. Estos complejos de curcumina y curcuminoides con galio mostraron resultados muy prometedores al aplicarlos como radiotrazadores en la detección de células cancerígenas, como también al ser utilizada como herramienta de diagnóstico frente la enfermedad de Alzheimer. Se realizaron cálculos de DFT para encontrar la estructura más probable a través de la optimización de las estructuras, tanto para los ligantes como la de los complejos (figuras 12 y 13). Khosro Mohammadi *et. al.*^[41] obtuvieron el complejo de galio con curcumina al poner a reaccionar curcumina con nitrato de galio en metanol el cual es adicionado gota a gota, seguido de una adición trimetilamina, la reacción se dejó por 2 horas en reflujo. El precipitado fue filtrado y secado al vacío. Este complejo de galio mostró muy buenos resultados cuando se midió su capacidad antioxidante pero su capacidad en los ensayos de citotoxicidad se redujo frente al ligante.

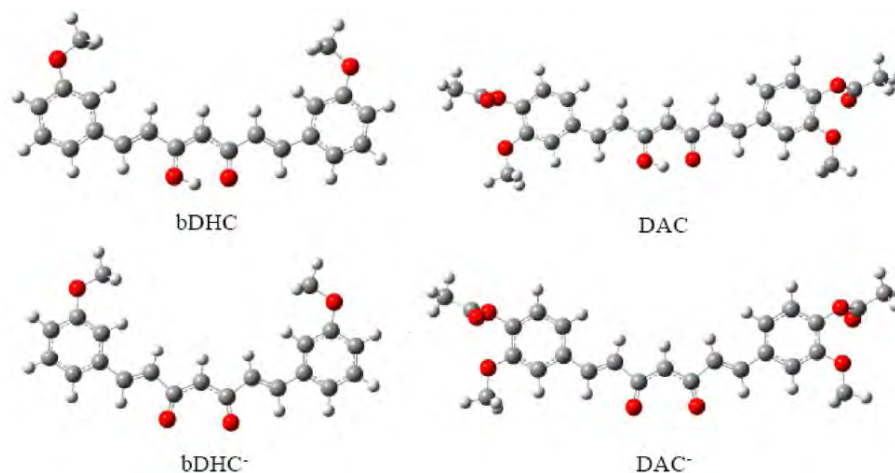


Figura 12. Optimización de estructuras de los conformeros más estables y sus monoaniones.

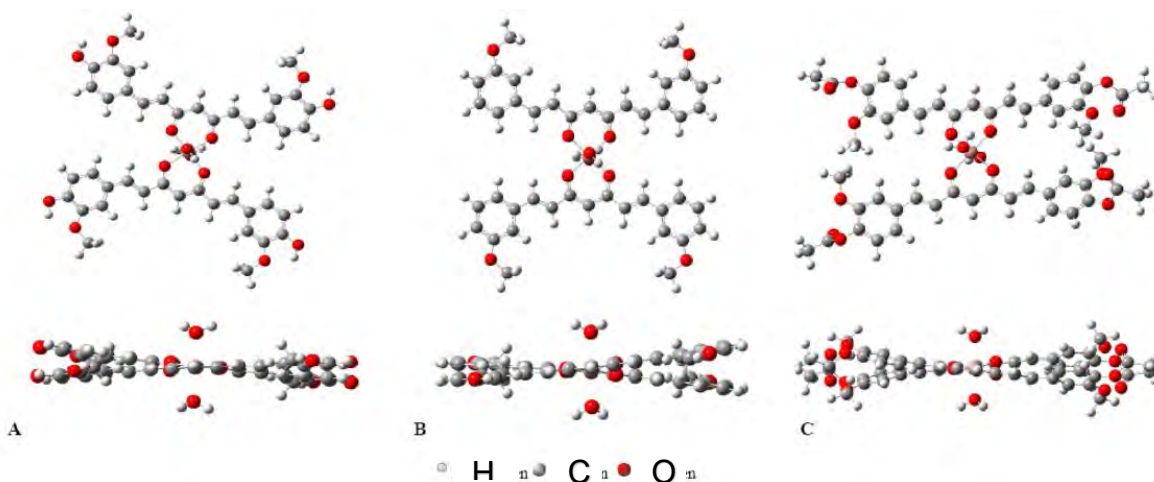


Figura 13. Optimización de estructuras de los conformeros más estables de los complejos con Ga^{3+} y sus monoaniones.

2. OBJETIVOS

2.1. *Objetivos generales*

Realizar un estudio de la interacción metal:orgánica entre una β -dicetona como la diacetylcurcumina y unos iones metálicos (Mg (II), Zn (II), Cu (II) y Ca (II)). Caracterizar los compuestos sintetizados por técnicas espectroscópicas como IR, RMN en estado líquido y sólido, difracción de rayos X; así como espectrometría de masas.

2.2. Objetivos específicos

1. Formación de un derivado estable de curcumina y el tratamiento de esta con disoluciones que contengan los iones metálicos apropiados para conocer la relación metal-orgánica.
2. Caracterización de los complejos obtenidos.
3. Determinación de la relación metal-orgánica.
4. Obtención de complejos cristalinos.

3. SECCIÓN EXPERIMENTAL

3.1. Generalidades

La curcumina utilizada se obtuvo de fuente comercial (ChromaDex).

Los puntos de fusión se determinaron con un equipo Electrothermal IA9100 y no fueron corregidos.

Los espectros de IR se realizaron en un equipo FT-IR Bruker Tensor 27 en soporte de KBr.

Los EM fueron obtenidos en un equipo JEOL, The AccuTOF JMS-700 o JEOL, SX 102 A, empleando como técnicas de ionización el impacto electrónico 70 eV o el FAB+ empleando matriz de disolvente orgánico.

Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C de 1D y 2D se realizaron en equipos Bruker Advance 300 MHz y Varian Unity 600 MHz; empleando TMS como referencia interna y DMSO-*d*6 como disolvente deuterado. Los desplazamientos químicos (δ) se expresaron en ppm y las constantes de acoplamiento (*J*) en Hz. La multiplicidad de las señales en RMN ^1H , se indica s=simple, d=doble, t=triple, q=cuádruple, m=múltiple.

Los espectros de RMN ^{13}C de estado sólido se realizaron en un equipos Bruker 400 MHz CP-MAS a 298 K, MAS 14 KHz y como referencia interna adamantano.

Los análisis de difracción de rayos-X se realizaron con un difractómetro Bruker, modelo Smart Apex, equipado con radiación de Mo ($\lambda=0.71073$ angstrom), detector bidimensional CCD y dispositivo de baja temperatura (-70 °)

3.2 Procedimiento general para la síntesis de la esterificación de la curcumina.

En un matraz de fondo redondo provisto con agitación magnética, se adicionaron 10.8 mmol de curcumina, 10.8 mmol de piridina y 21.7 mmol de anhídrido acético, disueltos en 70 mL de diclorometano. La disolución se agitó durante 2 – 3 h, el disolvente se evaporó a

presión reducida en el rotavapor y al residuo se le adicionó acetato de etilo y se realizan extracciones con EtOAc y H₂O destilada. El producto crudo se recristalizó de EtOAc, obteniéndose el compuesto DAC. ^[42] Rendimiento: 72 %; p.f cristal.= 170.5 °C; IR KBr: 1755.84 cm⁻¹, 1596.49 cm⁻¹, 1506.17 cm⁻¹, 1295.51 cm⁻¹, 1154.04 cm⁻¹, 619.80 cm⁻¹; EM (IE, 70 eV) m/z: M⁺ 453.15 (masa exacta calculada 453.11); ¹H RMN (300 MHz CCl₃D): δ 2.32 (s, 3H,) 3.87 (s, 3H), 5.85 (s, 1H), 6.56 (d, 2H, *J* 16.2 C_{vinyl}H), 7.11 (m, 6H, C_{aryl}H), 7.61 (d, 2H, *J* 16.2 C_{vinyl}H), 15.85 (br s, 1H,), ¹³C RMN (¹³C {¹H} 300 MHz, CCl₃D): δ 20.74 (C-H), 56.01 (C-H), 101.88 (C-H), 111.56 (C_{aryl}H), 121.16 (C_{aryl}H), 123.39 (C_{aryl}H), 124.36 (C_{vinyl}H), 134.06 (C_{aryl}H), 140.04 (C_{vinyl}H), 141.41 (C_{aryl}), 151.51(C_{aryl}), 168.88 (C=O), 183.19 (C=O), ¹H RMN (600 MHz DMSO-*d*₆): δ 2.28 (s, 6H), 3.85 (s, 6H), 6.20 (s,1H), 6.99 (d, 2H, *J* 15.9 C_{vinyl}H), 7.16 (d, 2H, *J* 8.1 C_{aryl}H), 7.33 (dd, 2H, *J* 8.2; 1.9 C_{aryl}H), 7.52 (d, 2H, *J* 2 C_{aryl}H), 7.66 (d, 2H, *J* 15.9 C_{vinyl}H), 16.1 (br s, 1H,), ¹³C RMN (¹³C {¹H} 150 MHz, DMSO): δ 20.17 (C-H), 55.72 (C-H), 101.62 (C-H), 111.93 (C_{aryl}H), 121.27 (C_{aryl}H), 123.23 (C_{aryl}H), 124.58 (C_{vinyl}H), 133.59 (C_{aryl}H), 139.77 (C_{vinyl}H), 140.93 (C_{aryl}), 151.11(C_{aryl}), 168.30 (C=O), 183.10 (C=O).

3.3 Procedimiento general para la síntesis de los complejos.

En un matraz de fondo redondo provisto con agitación magnética, se adicionaron 0.7 mmol de diacetylcurcumina y 0.35 mmol de el acetato correspondiente (en el caso del complejo de calcio (II) se utilizó cloruro de Calcio y acetato de Sodio), disueltos en 30 mL de una mezcla EtOAc y MeOH. La disolución se agitó durante 1 – 2 h, obteniéndose un precipitado que se filtró y se secó al vacío. Al sólido seco se le realizaron lavados con metanol .El sólido se cristalizó en DMSO o DMF.

3.3.1. Complejo de Diacetylcurcumina con Magnesio (II).

En un matraz de fondo redondo provisto con agitación magnética, se adicionaron 0.7 mmol de diacetylcurcumina disuelta en 20 mL de EtOAc y 0.35 mmol de acetato de Magnesio tetrahidratado (II) disueltos en 3 mL de MeOH. La disolución se agitó durante 1.5 h, obteniéndose un precipitado, el cual se filtró y se secó al vacío. Al sólido se le realizaron lavados con metanol .El sólido se cristalizó en DMSO. Rendimiento: 83 %; p.f polvo: 245.6°C; p.f cristal: 239.0°C; IR KBr: 3263.94 cm⁻¹, 1754.19 cm⁻¹, 1595.53 cm⁻¹, 1509.41 cm⁻¹, 1457.34 cm⁻¹, 1204.07 cm⁻¹, 1119.45 cm⁻¹, 630.36 cm⁻¹, 466.01 cm⁻¹; ¹H RMN (600 MHz DMSO-*d*₆): δ 2.26 (s, 6H), 3.83 (s, 6H), 5.71 (s,1H), 6.85 (d, 2H, *J* 15.6 C_{vinyl}H), 7.09 (d, 2H, *J* 8.1 C_{aryl}H), 7.20 (dd, 2H, *J* 8.1; 1.8 C_{aryl}H), 7.41 (d, 2H, *J* 1.9 C_{aryl}H), 7.41 (d, 2H, *J* 15.6 C_{vinyl}H), ¹³C RMN (¹³C {¹H} 150 MHz, DMSO): δ 20.32 (C-H), 55.63 (C-H), 103.33 (C-

H), 111.81 (C_{aryl}H), 120.31 (C_{aryl}H), 123.01 (C_{aryl}H), 131.08 (C_{vinyl}H), 134.58 (C_{aryl}H), 135.18 (C_{vinyl}H), 139.67 (C_{aryl}), 150.91 (C_{aryl}), 168.04 (C=O), 180.96 (C=O).

3.3.2. Complejo de Diacetilcurcumina con Zinc (II).

En un matraz de fondo redondo provisto con agitación magnética, se adicionaron 0.7 mmol de diacetilcurcumina disuelta en 20 mL de EtOAc y 0.35 mmol de acetato de Zinc (II) disueltos en 5 mL de MeOH. La disolución se agitó durante 1.5 h, obteniéndose un precipitado, el cual se filtró y se secó al vacío. Al sólido se le realizaron lavados con metanol. El sólido se cristalizó en DMSO. Rendimiento: 95 %; p.f polvo: 247.7°C; p.f: 258.9 °C; IR KBr: 3325.95 cm⁻¹, 1757.91 cm⁻¹, 1587.25 cm⁻¹, 1508.59 cm⁻¹, 1444.73 cm⁻¹, 1203.53 cm⁻¹, 1119.43 cm⁻¹, 631.93 cm⁻¹, 469.59 cm⁻¹; EM (FAB+, en) m/z: 967 M⁺, 515 [M-452]⁺, 473 [M-43]⁺, 453 [M-62]⁺, 411 [M-42], 307 [M-152]⁺, 289 [M-18]⁺, 219 [M-234]⁺, 177 [M-275]⁺, 154 [M-24]⁺, 136 [M-18]⁺, 89 [M-48]⁺ and 77 [M-13]⁺; ¹H RMN (600 MHz DMSO-d₆): δ 2.26 (s, 6H), 3.83 (s, 6H), 5.84 (s, 1H), 6.91 (d, 2H, J 15.7 C_{vinyl}H), 7.11 (d, 2H, J 8.1 C_{aryl}H), 7.26 (dd, 2H, J 8.3; 1.8 C_{aryl}H), 7.47 (d, 2H, J 1.9 C_{aryl}H), 7.53 (d, 2H, J 15.6 C_{vinyl}H), ¹³C RMN (¹³C {¹H} 150 MHz, DMSO): δ 20.24 (C-H), 55.74 (C-H), 102.92 (C-H), 111.40 (C_{aryl}H), 120.58 (C_{aryl}H), 123.11 (C_{aryl}H), 129.89 (C_{vinyl}H), 134.20 (C_{aryl}H), 137.49 (C_{vinyl}H), 140.07 (C_{aryl}), 150.90(C_{aryl}), 168.83 (C=O), 183.89 (C=O).

3.3.3. Complejo de Diacetilcurcumina con Cobre (II).

En un matraz de fondo redondo provisto con agitación magnética, se adicionaron 0.7 mmol de diacetilcurcumina disuelta en 20 mL de EtOAc y 0.35 mmol de acetato de Cobre (II) disueltos en 5 mL de MeOH y agua destilada. La disolución se agitó durante 1.5 h, obteniéndose un precipitado, el cual se filtró y se secó al vacío. Al sólido se le realizaron lavados con metanol. El sólido se cristalizó en DMF. Rendimiento: 97 %; p.f polvo: 220.1°C; IR KBr: 2975.04 cm⁻¹, 2941.34 cm⁻¹, 1752.55 cm⁻¹, 1592.19 cm⁻¹, 1514.26 cm⁻¹, 1412.95 cm⁻¹, 1299.11 cm⁻¹, 1156.63 cm⁻¹, 604.42 cm⁻¹, 484.78 cm⁻¹; ¹H RMN (300 MHz DMSO-d₆): δ 2.27 (s, 6H), 3.85 (s, 6H), 6.26 (br s, 1H), 6.81 (br s, 4H), 7.03 (br s, 1H), 7.16 (br s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 7.52 (br s, 1H), 7.66 (br s, 1H).

3.3.4. Complejo de Diacetilcurcumina con Calcio (II).

En un matraz de fondo redondo provisto con agitación magnética, se adicionaron 0.7 mmol de diacetilcurcumina disuelta en 20 mL de EtOAc, 0.35 mmol de acetato de Sodio disuelto en 3 mL de MeOH y 0.35 mmol de cloruro de Calcio (II) disueltos en 5 mL de MeOH. La disolución se agitó durante 1.5 h, obteniéndose un precipitado, el cual se filtró y se secó al vacío. Al sólido se le realizaron lavados con metanol. Rendimiento: 58 %; p.f polvo: 219.7°C; IR KBr: 3315.56 cm⁻¹, 1762.16 cm⁻¹, 1554.18 cm⁻¹, 1529.88 cm⁻¹, 1448.64 cm⁻¹,

1297.99 cm^{-1} , 1191.08 cm^{-1} , 669.79 cm^{-1} , 467.53 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz DMSO- d_6): δ 2.25 (s, 6H), 3.82 (s, 6H), 5.69 (s, 1H), 6.86 (d, 2H, J 15.7 $\text{C}_{\text{vinyl}}\text{H}$), 7.07 (d, 2H, J 8.1 $\text{C}_{\text{aryl}}\text{H}$), 7.19 (d, 2H, J 8.7; $\text{C}_{\text{aryl}}\text{H}$), 7.38 (m, 4H).

4. RESULTADOS Y DISCUSION

4.1. Derivado diacetilado de curcumina (DAC).

4.1.1. Espectroscopía Infrarroja

En espectro IR del DAC (ver figura A25) se muestra la presencia de bandas en 1755 cm^{-1} y otra en 1795 cm^{-1} de alta y baja intensidad respectivamente debido al grupo carbonilo libre de la β -dicetona y la última banda debida al otro grupo hidroxilo de la β -dicetona que se encuentra en forma enólica. La banda de baja intensidad que se observa entre 1610-1632 cm^{-1} se atribuye al puente de hidrógeno intramolecular del enol. La banda que se observa en 965.78 cm^{-1} se atribuye a la vibración del grupo $-\text{HC}=\text{CH}-$ trans. ^[10]

4.1.2. Espectrometría de Masas

En espectro de masas del DAC (ver figura A30) mostró un pico intenso para el ion molecular (453.15 M^+). La eliminación de grupos como CH_2O , CH_2CO , H_2O y CH es claramente observada en los espectros de masas.

4.1.3. Espectroscopía RMN

En espectro de ^1H RMN del DAC (ver figura A1) se muestra una señal para un protón del grupo $-\text{OH}$ (H1) (ver figura 14) en ~ 16 ppm y una señal para un protón del grupo metino (H4) en 6.20 ppm, ambas señales como singulete, causados por un fuerte puente de hidrógeno intramolecular (tautómero enol). Los protones vinílicos α (H5, H5') a la β -dicetona se encuentran en 6.99 ppm y los protones vinílicos β (H6, H6') a la β -dicetona se encuentran en 7.66 ppm, ambas señales aparecen como dobletes, con una constante de acoplamiento trans de ~ 15.9 Hz. Los protones de los grupos metoxilo (H2, H2') y acetilo (H3, H3') aparecen como un singulete en 3.85 y 2.28 ppm, respectivamente. Los protones aromáticos fueron confirmados por ^1H , ^{13}C , HSQC y HMBC RMN (ver figuras 15, A1, A2, A3, A4, A5 y A6) (tabla 11). Los protones aromáticos H7 y H7' aparecen como un doblete en 7.16 ppm, con una constante de acoplamiento orto de ~ 8.18 Hz. Los protones aromáticos H9 y H9' aparecen como un doblete en 7.52 ppm, con una constante de acoplamiento meta de ~ 1.92 Hz. Los protones aromáticos H8 y H8' aparecen como un doblete de dobles en 7.33 ppm, con una constante de acoplamiento orto y meta de ~ 8.18 , ~ 1.92 Hz.

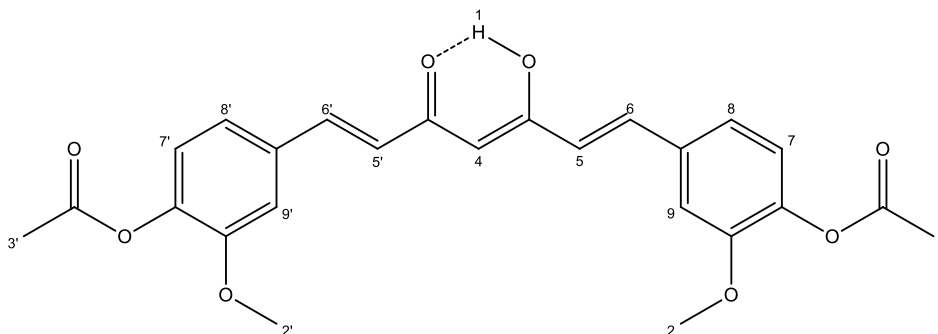


Figura 14. Asignación del espectro ^1H RMN del compuesto diacetylcurcumina.

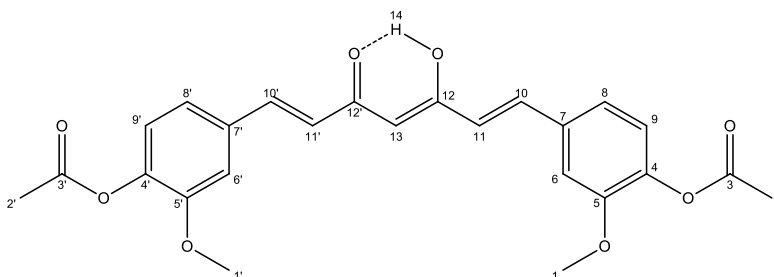


Figura 15. Asignación del espectro ^{13}C RMN del compuesto diacetylcurcumina.

Tabla 11. Asignación del espectro ^{13}C RMN del compuesto diacetylcurcumina.

^{13}C	ppm	HSQC	HMBC
1	55.72	3.85 (s)	
2	20.17	2.28 (s)	
3	168.30		(H_2, H_2') 2.28
4	140.93		(H_6, H_6') 7.52; (H_8, H_8') 7.33; (H_9, H_9') 7.16
5	151.11		(H_9, H_9') 7.16; (H_8, H_8') 7.33; (H_6, H_6') 7.52; (H_1, H_1') 3.85
6	111.93	7.52 (d)	($\text{H}_{10}, \text{H}_{10}'$) 7.66; (H_8, H_8') 7.33; (H_9, H_9') 7.16
7	133.59		($\text{H}_{10}, \text{H}_{10}'$) 7.66; (H_6, H_6') 7.52; (H_9, H_9') 7.16; ($\text{H}_{11}, \text{H}_{11}'$) 6.99
8	121.27	7.33 (d,d)	($\text{H}_{10}, \text{H}_{10}'$) 7.66; (H_6, H_6') 7.52
9	123.23	7.16 (d)	(H_8, H_8') 7.33
10	139.77	7.66 (d)	(H_8, H_8') 7.33; (H_6, H_6') 7.52
11	124.58	6.99 (d)	($\text{H}_{10}, \text{H}_{10}'$) 7.66
12	183.10		($\text{H}_{10}, \text{H}_{10}'$) 7.66; ($\text{H}_{11}, \text{H}_{11}'$) 6.99; ($\text{H}_{13}, \text{H}_{13}'$) 6.20
13	101.62	6.20 (s)	($\text{H}_{11}, \text{H}_{11}'$) 6.99

4.1.4. Espectroscopia RMN en el estado sólido

En el espectro de ^{13}C RMN de estado sólido de diacetylcurcumina (figura 16) se observan 25 señales, las cuales corresponde a los 25 carbonos presentes en la estructura de la diacetylcurcumina. En la Figura 16, se logra observa una clara diferenciación entre los carbonos de los grupos metoxilo (56.26 y 55.21 ppm) y acetilo (21.94 y 18.50 ppm), como también en los carbonos cuaternarios pertenecientes a los grupos carbonilos de la β -dicetona (184.61 y 179.33 ppm) y esterés (169.76 y 166.97 ppm), esto es debido al

rompimiento de la simetría de la estructura de diacetilcurcumina. Los carbonos aromáticos y vinílicos también se observan con cierta diferenciación aunque más pequeñas que a los carbonos de los grupos metoxilo, acetilo, carbonilo y éster. El carbono del grupo metino aparece en 103.35 ppm.

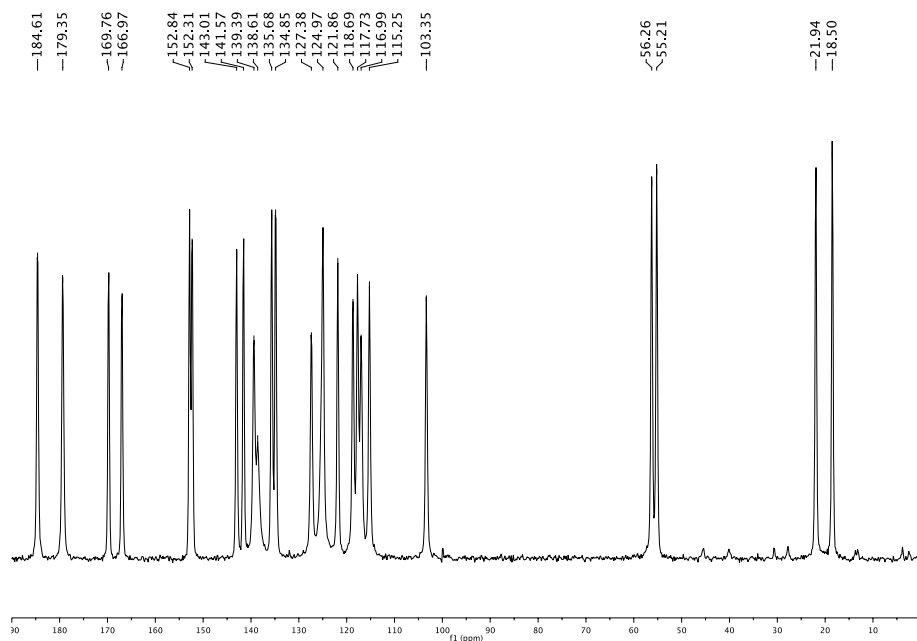


Figura 16. Espectro ^{13}C RMN de estado sólido del compuesto de diacetilcurcumina.

4.2. Complejos homolépticos de derivado de curcumina.

4.2.1. Complejo de Diacetilcurcumina con Magnesio (II).

4.2.1.1. Espectroscopía Infrarroja

En espectro IR del complejo de diacetilcurcumina con magnesio (ver figura A26) se muestra la presencia de una banda intensa por la interacción del magnesio (II) con la β -dicetona en 1447.36 cm^{-1} , como también muestra una banda en $\sim 466.01\text{ cm}^{-1}$ debido a vibraciones M-O, al complejo de Mg (II). ^[10]

4.2.1.2. Espectroscopía RMN

El espectro de ^1H RMN del complejo (**2**) (ver figura A7) no muestra la señal para un protón del grupo $-\text{OH}$ (H1) (figura 17) en ~ 16 ppm, pero sí se aprecia una señal para un protón del grupo metino (H4) en 5.71 ppm, como un singulete. Los protones vinílicos α (H5, H5') a la β -dicetona a parecen en 6.85 ppm y los protones vinílicos β (H6, H6') a la β -dicetona a parecen en 7.41 ppm, como dobles, con una constante de acoplamiento trans de ~ 15.64 Hz. Los protones de los grupos metoxilo (H2, H2') y acetilo (H3, H3') aparecen como un singulete en 3.83 y 2.26 ppm respectivamente. Los protones aromáticos fueron confirmados

por RMN de ^1H , ^{13}C , HSQC y HMBC (ver figuras 18, A7, A8, A9, A10, A11 y A12) (tabla 12). Los protones aromáticos H7 y H7' aparecen como un doblete en 7.09 ppm, con una constante acoplamiento orto de ~ 8.11 Hz. Los protones aromáticos H9 y H9' aparecen como un doblete en 7.41 ppm, con una constante de acoplamiento meta de ~ 1.86 Hz. Los protones aromáticos H8 y H8' aparecen como un doble de doble en 7.20 ppm, con una constante de acoplamiento orto y meta de ~ 8.24 , ~ 1.86 Hz. El espectro de ^1H RMN del complejo muestra la ausencia de la señal correspondiente al protón del enol, la cual debería aparecer en frecuencias altas como un singulete, lo cual indica la formación del complejo. La hipótesis que se plantea para explicar el desplazamiento químico hacia frecuencias bajas por parte de los protones de los grupos metino, vinilo y aromático es debido a que el DMSO es una molécula altamente coordinante que podría estar formando parte de la esfera de coordinación (siendo parte del complejo) ^[1] y de esta forma proporcionando densidad electrónica, que produce un efecto protector hacia los grupos mencionados anteriormente; este mismo comportamiento ha sido encontrado en los espectros de RMN ^1H para complejos metálicos (Cu^{2+} , Zn^{2+} y Ni^{2+}) de curcumina y derivados curcumina. ^[6, 35] Los espectros de los complejos metálicos de curcumina y curcuminoides en $\text{MeOD-}d_4$ y CDCl_3 muestran un comportamiento contrario cuando se emplea $\text{DMSO-}d_6$ como disolvente, debido a que las señales se desprotegen, como se esperaría del comportamiento del ion metálico (ácido de Lewis). ^[10, 38, 40] Los protones de los grupos metoxilo y acetilo no son afectados por la interacción del metal con el DAC porque estos se encuentran a una distancia considerable del sitio de interacción del DAC con el ion metálico, mientras el protón del metino es quien se encuentra más protegido porque es quien se encuentra más cerca de la interacción (ver figura A7).

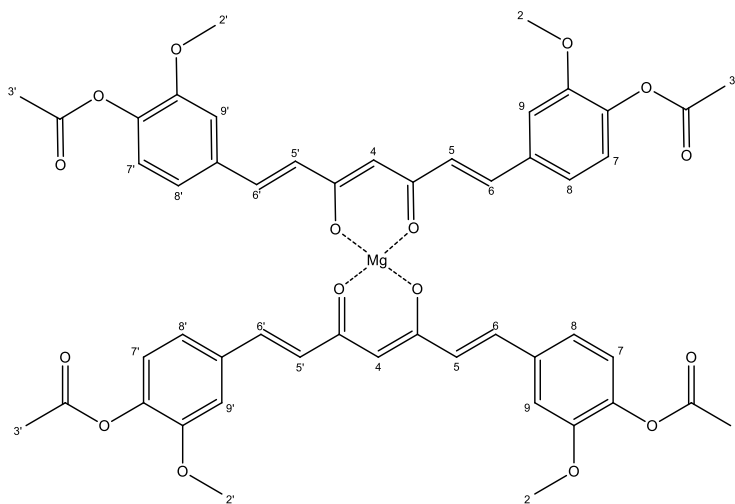


Figura 17. Asignación del espectro ^1H RMN del complejo de diacetylcurcumina con Mg (II).

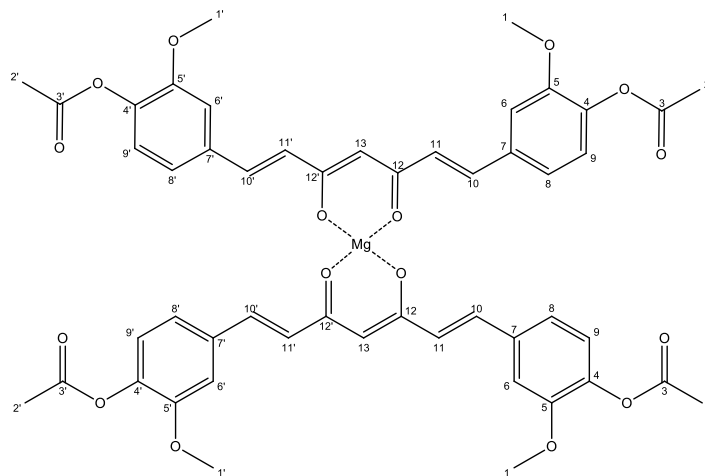


Figura 18. Asignación del espectro ^{13}C RMN del complejo de diacetilcurcumina con Mg (II).

Tabla 12. Asignación del espectro ^{13}C RMN del complejo de diacetilcurcumina con Mg (II).

^{13}C	ppm	HSQC	HMBC
1	55.63	3.83 (s)	
2	20.32	2.26 (s)	
3	168.08		(H ₂ , H _{2'}) 2.26
4	139.67		(H ₆ , H _{6'}) 7.39; (H ₈ , H _{8'}) 7.20; (H ₉ , H _{9'}) 7.02; (H ₂ , H _{2'}) 2.26
5	150.91		(H ₉ , H _{9'}) 7.09; (H ₆ , H _{6'}) 7.39; (H ₁ , H _{1'}) 3.83
6	111.81	7.39 (d)	(H ₁₀ , H _{10'}) 7.40; (H ₈ , H _{8'}) 7.20
7	134.58		(H ₁₀ , H _{10'}) 7.40; (H ₆ , H _{6'}) 7.39; (H ₉ , H _{9'}) 7.09; (H ₁₁ , H _{11'}) 6.85
8	120.31	7.20(d,d)	(H ₁₀ , H _{10'}) 7.09; (H ₆ , H _{6'}) 7.39
9	123.01	7.09 (d)	(H ₈ , H _{8'}) 7.20; (H ₆ , H _{6'}) 7.39
10	135.18	7.40 (d)	(H ₈ , H _{8'}) 7.20; (H ₆ , H _{6'}) 7.39
11	131.08	6.85 (d)	(H ₁₀ , H _{10'}) 7.40; (H ₁₃ , H _{13'}) 5.71
12	181.04		(H ₁₀ , H _{10'}) 7.40; (H ₁₁ , H _{11'}) 6.85; (H ₁₃ , H _{13'}) 5.71
13	103.33	5.71 (s)	(H ₁₁ , H _{11'}) 6.86

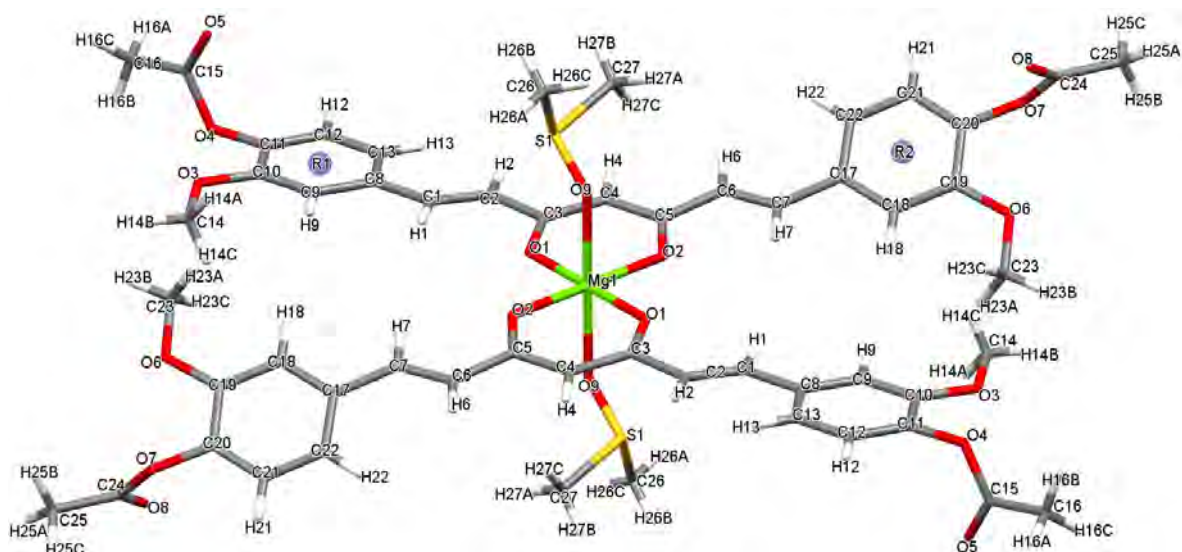
4.2.1.3. Estructura cristalina

Los datos cristalográficos y los detalles experimentales para el compuesto **2** son resumidos en la tabla **1A**.

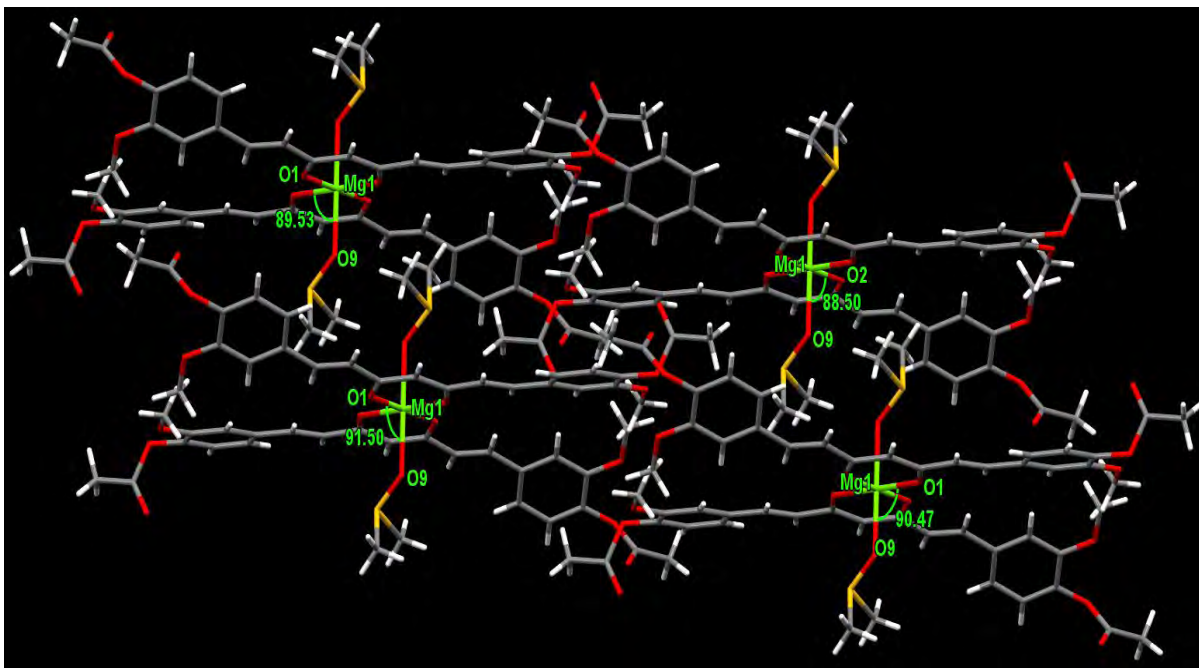
Como se muestra en la Figura 19a, la porción asimétrica del compuesto **2** consiste de un átomo central de Mg (II), una molécula del ligante DAC y una molécula de DMSO con fórmula Mg(II)(DAC)·(DMSO). El átomo central de Mg (II) está coordinado por dos átomos de oxígeno de los grupos carbonilo y dos átomos de oxígeno de los grupos hidroxilo de la forma enol de dos moléculas de DAC. Las longitudes de enlace de los hidrógenos oscilan entre 0.93 a 0.96 Å. Las longitudes de enlace Mg-O de Mg1-O1 y Mg1-O2 son 2.022(3) y 2.053(3) Å. Los ángulos de enlace O-Mg-O de O1-Mg1-O2 y O2-Mg1-O1 son 92.44(11)° y 87.55(11)°, y la suma es aproximadamente 180°, además los ángulos de enlace O-Mg-O con el oxígeno del DMSO (O9) de O2-Mg1-O9, O1-Mg1-O9, O1-Mg1-O9 y O2-Mg1-O9 son 88.50(12)°, 89.53(12)°, 91.50(12)° y 90.47(12)°, con una distancia de enlace Mg1-O9 de

2.216(3) Å (figura 19b), dando una geometría octaédrica. Cuando se comparan los promedios de distancias y ángulos de enlace en la esfera de coordinación del complejo de DAC con magnesio con el complejo de acetilacetona con magnesio se observan similitudes tanto en los valores, como en la geometría de las estructuras (ver tabla 2A).^[43] El ángulo diedro entre los anillos aromáticos R1 y R2 es 36.81°, mientras que los ángulos diedros formados entre los anillos R1 y R2 con el plano de coordinación compuesto del átomo Mg (II) y los cuatro átomos oxígeno (O1-O2-Mg1-O2-O1) son 3.10 y 11.29°, mostrando que R2 no es coplanar. La distancia entre Mg⋯Mg es 7.442 Å. En la columna 1D que se extiende hacia la capa 2D a lo largo del plano *bc* se observaron 2 tipos de interacciones CH/π entre el hidrógeno H25B del grupo acetilo con el anillo R1 con una distancia de 3.305 Å y un ángulo de 62.10°, y entre el hidrógeno H4 del grupo metino con el anillo R2, mostrando una distancia y ángulo de 3.107 Å y 2.31° respectivamente (figura 19c)),^[44] la cual posiblemente provoca la distorsión del anillo R2 (no es coplanar con respecto al plano de coordinación (11.29°)), como también los puentes de hidrógeno de los grupos metoxilo y acetilo asociados al anillo R2 que se mostrarán a continuación.

a)



b)



c)

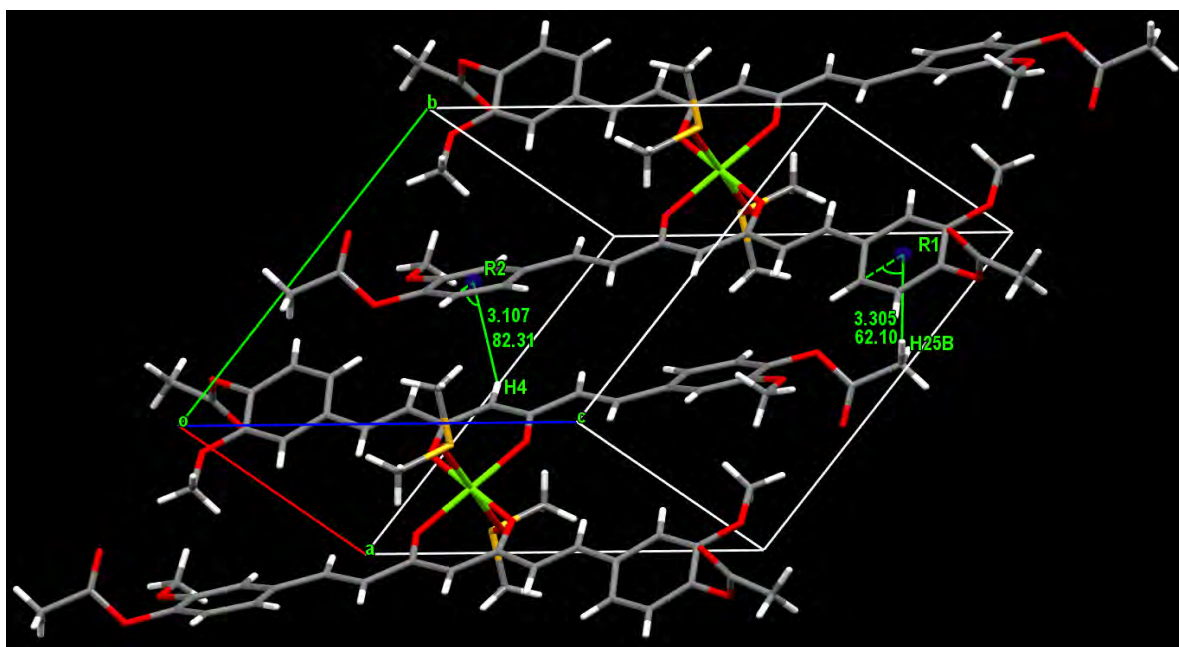


Figura 19. a) Estructura del complejo de Mg (II), b) ángulos de enlace O-Mg-O con el O9 del DMSO y c) interacciones CH/π en la estructura cristalina del complejo de diacetylcurcumina con Mg (II).

La molécula de DAC con Mg (II) en el cristal tiene puentes de hidrógeno de los cuales participan: los tres átomos O1, O2, O9 unidos directamente al Mg (II) y los dos átomos O7 y O8 del grupo acetilo enlazado al C20 (ver tabla13),

Tabla 13. Geometría de interacciones de puentes de hidrógeno (Å, °) del cristal del complejo DAC con Mg²⁺.

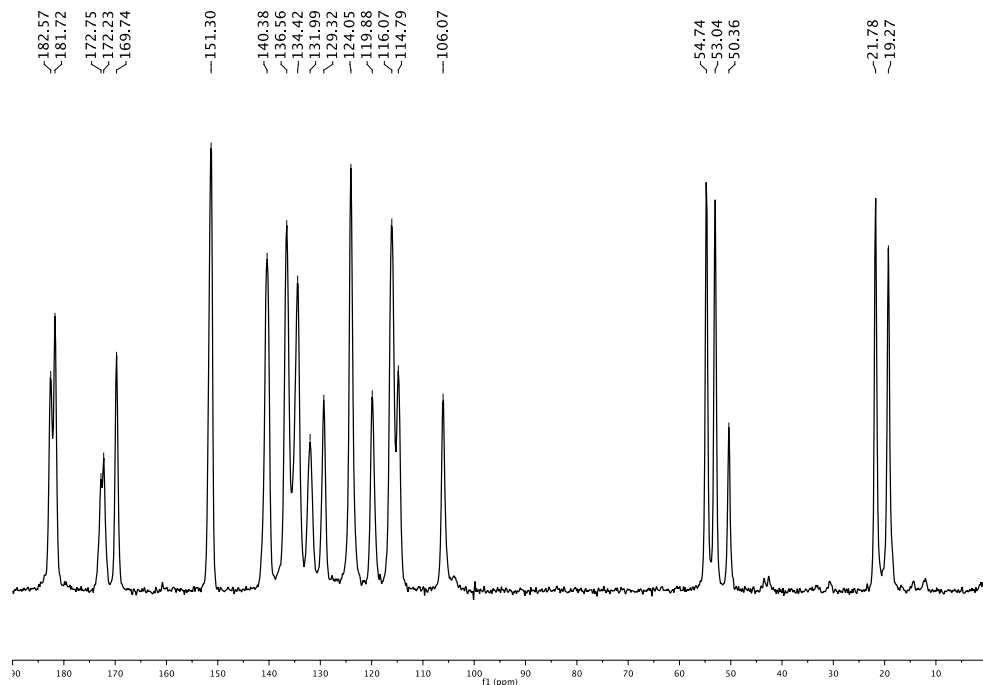
<i>D-H...O</i>	<i>D-H</i>	<i>H...O</i>	<i>D...O</i>	<i>D-H...O</i>	<i>Código de simetría</i>
C1 - H1...O1	0.929	2.449	2.789(5)	101.7	<i>x, y, z</i>
C7 - H7...O2	0.930	2.401	2.764(7)	103.1	<i>x, y, z</i>
C2 - H2...O7	0.930	2.917	3.293(6)	120.0	<i>1-x, 1-y, 1-z</i>
C16 - H16A...O8	0.960	2.772	3.372(8)	121.3	<i>-1+x, y, 1+z</i>
C27 - H27A...O1	0.960	2.910	3.408(6)	113.4	<i>-x, -y, 1-z</i>
C27 - H27A...O9	0.960	2.444	3.361(7)	159.8	<i>-x, -y, 1-z</i>
C26 - H26C...O2	0.961	2.664	3.450(6)	139.4	<i>-1+x, +y, +z</i>
C27 - H27B...O7	0.959	2.774	3.330(6)	117.7	<i>-1+ x, 1+ y, + z</i>

4.2.1.4. Espectroscopía RMN en el estado sólido

El espectro de ¹³C RMN de estado sólido del polvo del complejo de diacetilcurcumina con Mg (II) (figura 20a) muestra 21 señales, esto es debido a la simetría que existe en el complejo. En la figura 20a, se logra observar una clara diferenciación entre los carbonos de los grupos metoxilo (54.74, 53.04 y 50.36 ppm) y acetilo (21.78 y 19.27 ppm), de los cuales se observan tres señales de carbonos para los grupos metoxilo correspondientes a cuatro carbonos, debido a que en la estructura se tiene cuatro grupos metoxilo, por tanto existen dos carbonos equivalentes para una señal, en el caso de los carbonos de los grupos acetilo se tendría dos grupos acetilo equivalentes debido a que se observan solamente dos señales. En los casos de los carbonos cuaternario pertenecientes a los grupos carbonilo de la β-dicetona (182.57 y 181.72 ppm) y ester (172.75, 172.23 y 169.74 ppm), se observan dos señales de carbono para los grupos de la β-dicetona con una diferencia de 0.85 ppm, mucho más pequeña que la observada en el espectro de ¹³C RMN diacetilcurcumina de 5.26 ppm (ver figura 20b), esto es debido al posible aumento en la simetría de los grupos carbonilo de la β-dicetona, debido al plano de coordinación en el complejo que causa una mayor simetría entre los grupos carbonilo de la β-dicetona los cuales se encuentran anclados al Mg (II), en el caso de las señales de los carbonos de los grupos ester de los grupos acetilo muestran tres señales lo cual nos indica que existen dos carbonos equivalente, de las cuales dos señales se encuentran con una diferencia de 0.52 ppm

(172.75 y 172.23 ppm) indicando que existe cierta simetría entre estos carbonos. El carbono del grupo metino aparece en 106.07 ppm.

a)



b)

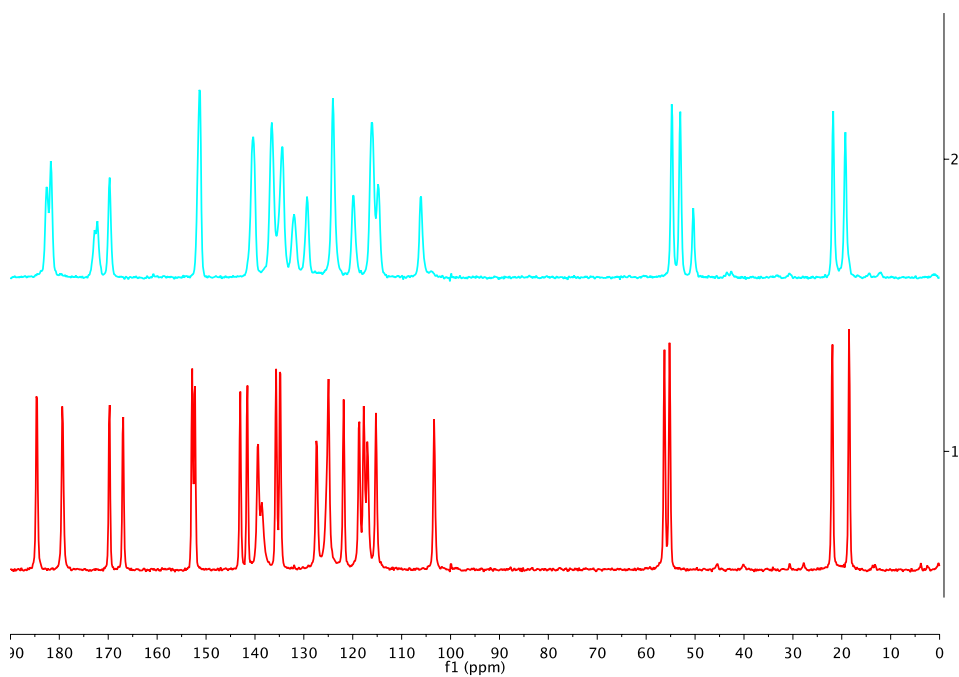


Figura 20. a) Espectro ^{13}C RMN de estado sólido del complejo de diacetylcurcumina con Mg (II) (negro) y b) la comparación entre los espectros de complejo (azul) y la diacetylcurcumina (rojo).

4.2.2. Complejo de Diacetilcurcumina con Zinc (II).

4.2.2.1. Espectroscopía Infrarroja

En el espectro IR del complejo de zinc con diacetilcurcumina (ver figura A27) se muestra la presencia de una banda intensa por la interacción del ion metálico con la β -dicetona en 1509.64 cm^{-1} , como también la presencia de una banda en $\sim 469.59\text{ cm}^{-1}$ debido a vibraciones M-O, la cual corresponde al complejo de Zn (II).^[10]

4.2.2.2. Espectrometría de Masas

El pico del ion molecular en el espectro de masa del complejo (ver figura A31) corresponde a la estequiometría ML_2 (969 M^+). El pico debido a la eliminación de un ligante de la estequiometría 2:1 ML (517 [M-452]^+). La eliminación de grupos como CH_2O , CH_2CO , H_2O y CH es claramente observada en los espectros de masas.

4.2.2.3. Espectroscopía 1H RMN

El espectro de 1H RMN del complejo (**3**) no mostró la señal para un protón del grupo -OH (H1) (ver figura 21) en $\sim 16\text{ ppm}$, pero sí se observa una señal como singulete para un protón del grupo metino (H4) en 5.84 ppm . Los protones vinílico α (H5, H5') a la β -dicetona aparecen en 6.91 ppm y los protones vinílico β (H6, H6') a la β -dicetona aparecen en 7.53 ppm , como doblete, con una constante de acoplamiento trans de $\sim 15.64\text{ Hz}$. Los protones de los grupos metoxilo (H2, H2') y acetilo (H3, H3') aparecen como un singulete en 3.83 y 2.26 ppm respectivamente. Los protones aromático fueron confirmados por 1H , ^{13}C , HSQC y HMBC RMN (ver figuras 22, A13, A14, A15, A16, A17 y A18) (tabla 14). Los protones aromáticos H7 y H7' aparecen como un doblete en 7.11 ppm , con una constante de acoplamiento orto de $\sim 8.14\text{ Hz}$. Los protones aromáticos H9 y H9' aparecen como un doblete en 7.47 ppm , con una constante de acoplamiento meta de $\sim 1.95\text{ Hz}$. Los protones aromáticos H8 y H8' aparecen como un doble de dobles en 7.26 ppm , con unas constantes de acoplamiento orto y meta de ~ 8.32 , $\sim 1.82\text{ Hz}$. El espectro de 1H RMN del complejo mostró la ausencia de la señal correspondiente al protón del enol, la cual debería aparecer en frecuencias altas como un singulete, lo que indica la formación del complejo. Nuevamente se observa el mismo comportamiento del complejo de DAC con magnesio, en donde las señales para protones vinílicos y aromáticos están siendo protegidas (frecuencias bajas); que estaría en concordancia con lo reportado en la literatura en espectros de RMN 1H para complejos con zinc usando DMSO como disolvente.^[45, 46] Los protones de los grupos metoxilo y acetilo no son afectados por la interacción del metal con el DAC porque estos se encuentran a una distancia considerable del sitio de interacción del

DAC con el ion metálico, mientras el protón del metino es quien se encuentra más protegido porque es quien se encuentra más cerca de sitio de interacción (ver figura A13).

[6, 35]

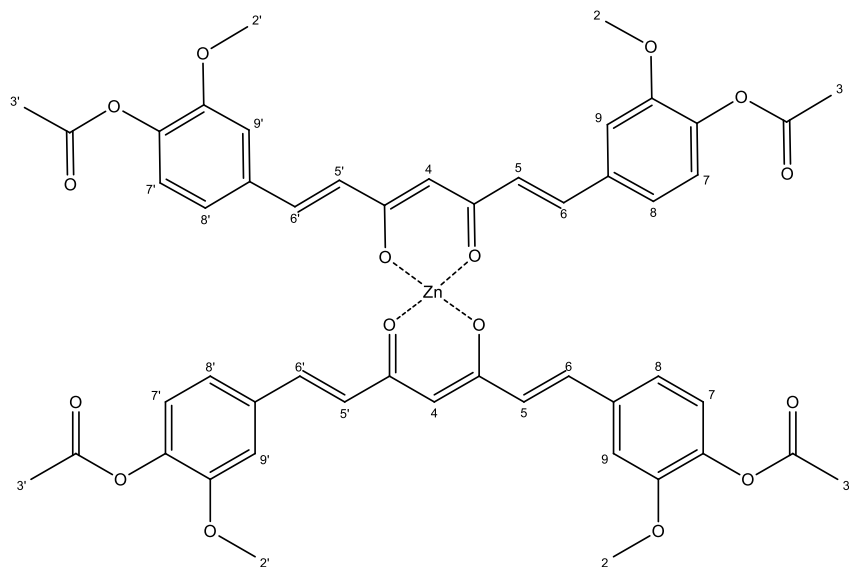


Figura 21. Asignación del espectro ^1H RMN del complejo de diacetylcurcumina con Zn (II).

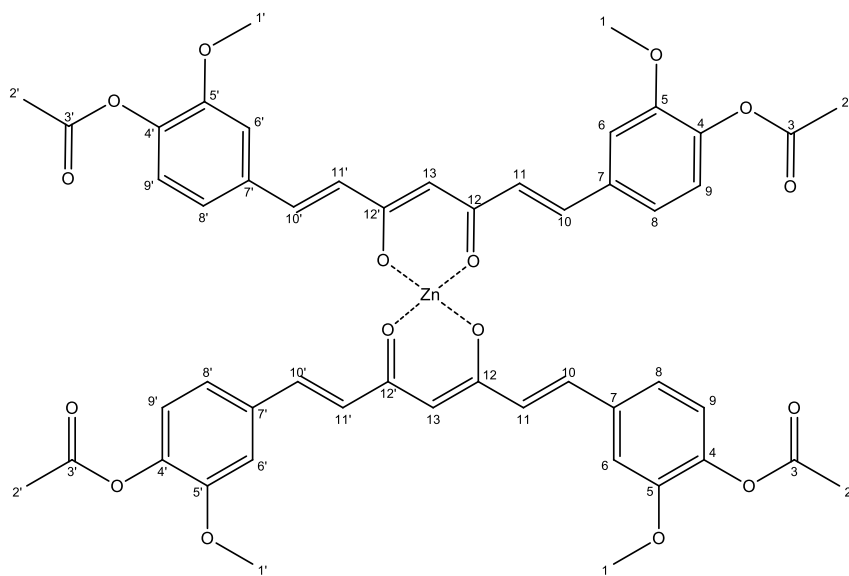


Figura 22. Asignación del espectro ^{13}C RMN del complejo de diacetylcurcumina con Zn (II).

Tabla 14. Asignación del espectro ^{13}C RMN del complejo de diacetilcurcumina con Zn (II).

^{13}C	ppm	HSQC	HMBC
1	55.74	3.83 (s)	
2	20.24	2.26 (s)	
3	168.83		(H ₂ , H _{2'}) 2.26
4	140.07		(H ₆ , H _{6'}) 7.47; (H ₈ , H _{8'}) 7.26; (H ₉ , H _{9'}) 7.16; (H ₂ , H _{2'}) 2.26
5	150.90		(H ₉ , H _{9'}) 7.11; (H ₈ , H _{8'}) 7.26; (H ₆ , H _{6'}) 7.47; (H ₁ , H _{1'}) 3.83
6	111.40	7.47 (d)	(H ₁₀ , H _{10'}) 7.53; (H ₈ , H _{8'}) 7.26; (H ₉ , H _{9'}) 7.11
7	134.20		(H ₁₀ , H _{10'}) 7.53; (H ₆ , H _{6'}) 7.47; (H ₉ , H _{9'}) 7.11; (H ₁₁ , H _{11'}) 6.91
8	120.58	7.26 (d,d)	(H ₁₀ , H _{10'}) 7.53; (H ₆ , H _{6'}) 7.47; (H ₉ , H _{9'}) 7.11
9	123.11	7.11 (d)	(H ₈ , H _{8'}) 7.26; (H ₆ , H _{6'}) 7.47
10	137.49	7.53 (d)	(H ₈ , H _{8'}) 7.26; (H ₆ , H _{6'}) 7.47
11	129.89	6.91 (d)	(H ₁₀ , H _{10'}) 7.53; (H ₁₀ , H _{10'}) 5.84
12	183.39		(H ₁₀ , H _{10'}) 7.53; (H ₁₁ , H _{11'}) 6.91; (H ₁₃ , H _{13'}) 5.84
13	102.92	5.84 (s)	(H ₁₁ , H _{11'}) 6.91

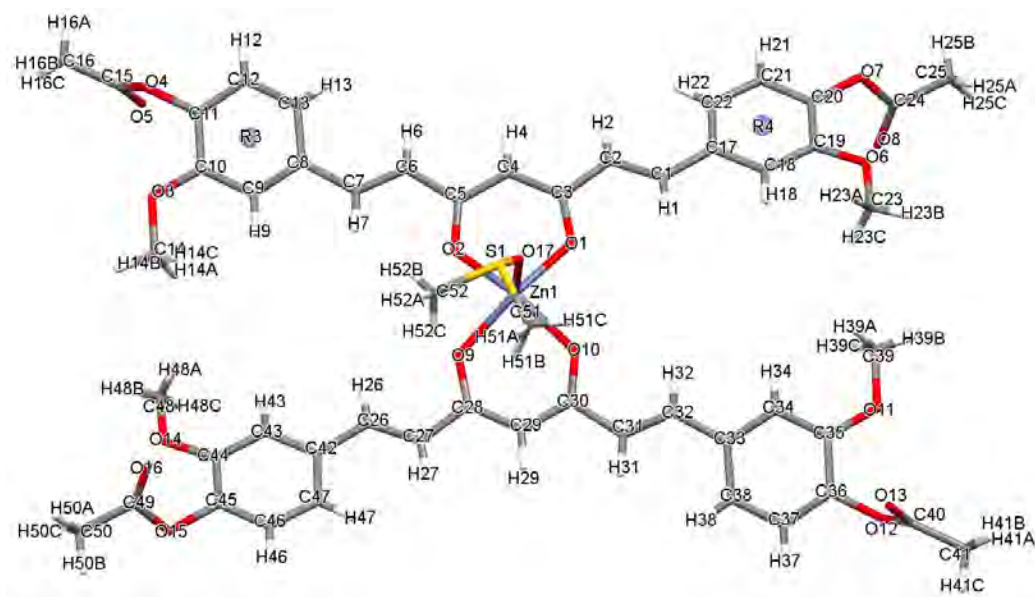
4.2.2.4. Estructura cristalina

Los datos cristalográficos y los detalles experimentales para el compuesto **3** son resumidos en la tabla **1A**.

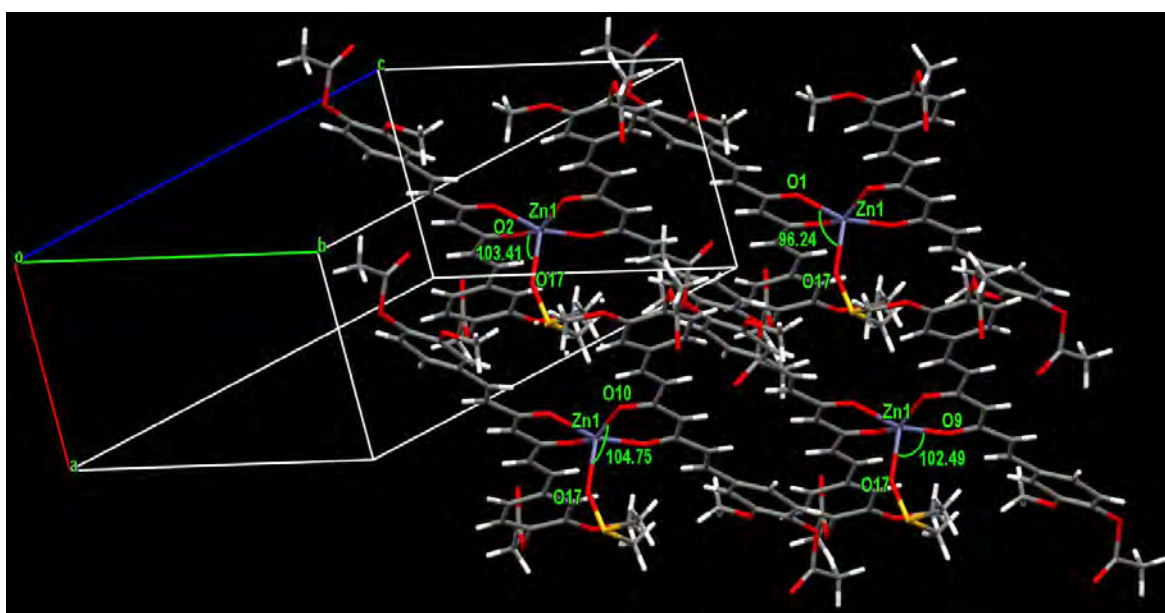
Como se muestra en la Figura 23a, la porción asimétrica del compuesto **3** consiste del átomo central Zn(II), dos moléculas del ligante DAC y una molécula de DMSO con fórmula Zn(II)(DAC)₂·DMSO. El átomo central Zn (II) está coordinado por dos átomos de oxígeno del grupo carbonilo y dos átomos de oxígeno del grupo hidroxilo de la forma enol de dos moléculas de DAC. Las longitudes de enlace de los hidrógenos oscilan entre 0.93 a 0.96 Å. Las longitudes de enlace Zn-O de Zn1-O1, Zn1-O2, Zn1-O9 y Zn1-O10 son 2.020(4), 1.987(4), 2.031(4) y 1.991(4) Å, distancias similares al compuesto **2**. Los ángulos de enlace O-Zn-O de O1-Zn1-O9, O2-Zn1-O9, O9-Zn1-O10 y O1-Zn1-O10 son 89.49(10), 86.49(10), 88.97(10) y 85.92(10)°, y la suma es aproximadamente 180°, además los ángulos de enlace con el oxígeno del DMSO (O17) O9-Zn1-O17, O10-Zn1-17, O1-Zn1-O17 y O2-Zn1-O17 son 104.72(14), 103.41(15), 102.49(13) y 96.42(15)° respectivamente y la distancia Zn1-O17 es 2.014(4) Å (figura 23b), dando una geometría piramidal de base cuadrada distorsionada. Al igual a lo descrito para el complejo de DAC-Mg, en el caso del complejo DAC-Zn también se observan similitudes en los valores de los promedios de las distancias y ángulos de enlace en la esfera de coordinación, así como también en la geometría de la estructura cuando son comparados con las encontradas en el complejo de acetilacetona con Zinc (ver tabla 3A).^[47] El ángulo diedro entre los anillos aromáticos R3 y R4 es 29.32°, mientras que los ángulos diedro formados por los anillos R3 y R4 con el plano de coordinación O1-O2-Zn1-O9-O10 son 15.24 y 17.54° respectivamente, mostrando que no existe coplanaridad. La distancia entre Zn...Zn es 7.471 Å. En la columna 1D que se

extiende hacia el plano 2D, a lo largo del plano *ab* se observaron 3 tipos de interacciones CH/ π entre el hidrógeno H39C del grupo metoxilo con R4 con una distancia de 2.773 Å y un ángulo de 89.31°, entre el hidrógeno H41C del grupo acetilo con R4 con una distancia de 3.208 Å y un ángulo de 88.86° y entre el hidrógeno H4 del grupo metino con P3, mostrando una distancia y ángulo de 3.186 Å y 89.87° respectivamente, (Figura 23c).

a)



b)



c)

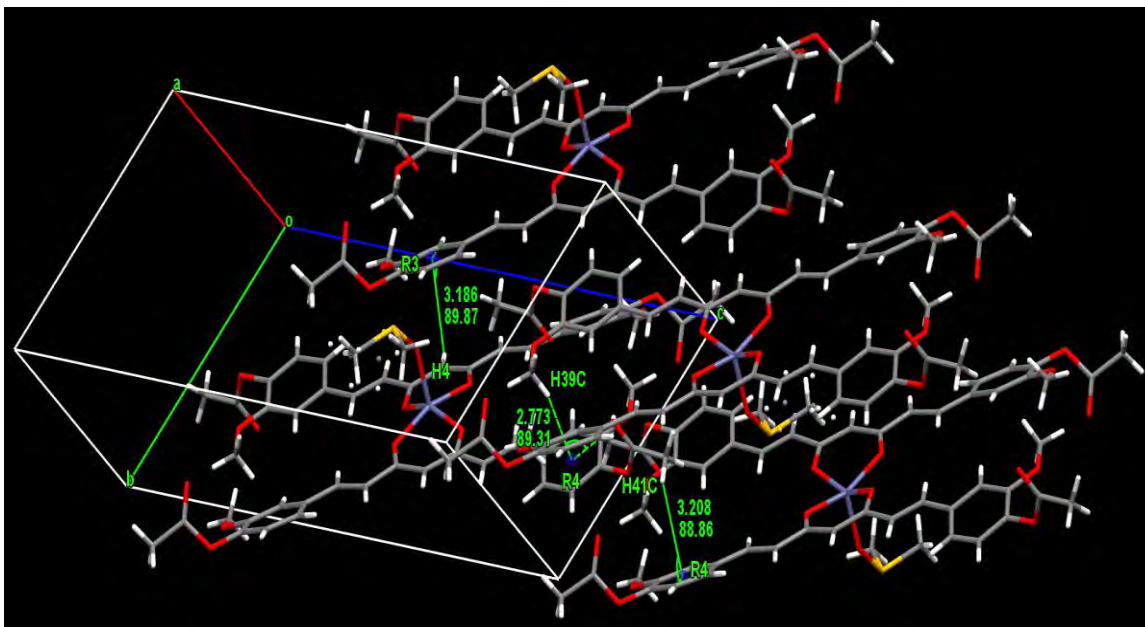


Figura 23. a) Estructura del complejo de Zn (II), b) ángulos de enlace O-Zn-O con el O17 del DMSO y c) interacciones CH/ π en la estructura cristalina del complejo de diacetilcurcumina con Zn (II).

La molécula de DAC con Zn (II) en el cristal tiene puentes de hidrogeno de los cuales participan: Los cuatro átomos O1, O2, O9 y O10 unidos directamente al Zn (II), el átomo O8 del grupo acetilo enlazado al C24 y el átomo O7 del grupo acetilo enlazado entre los átomos C24 y C20 (tabla 15).

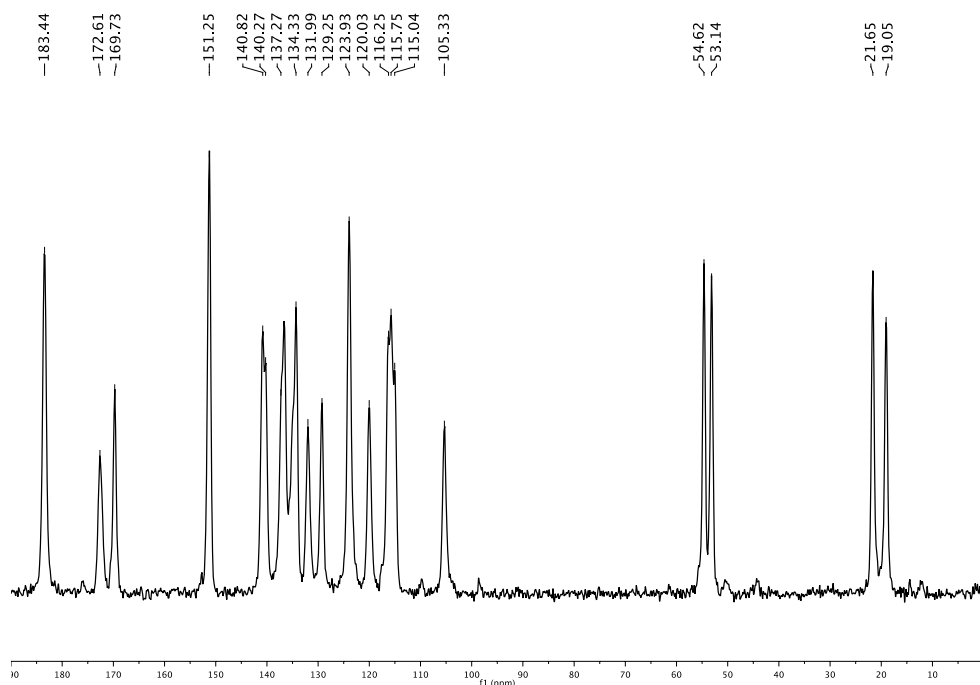
Tabla 15. Geometría de interacciones de puentes de hidrógeno (Å, °) del cristal del complejo DAC con Zn²⁺.

<i>D-H...O</i>	<i>D-H</i>	<i>H...O</i>	<i>D...O</i>	<i>D-H...O</i>	<i>Código de simetria</i>
C26 – H26...O9	0.931	2.430	2.777 (0)	101.97	<i>x, y, z</i>
C32 – H32...O10	0.931	2.436	2.776 (0)	101.51	<i>x, y, z</i>
C1 – H1...O1	0.930	2.434	2.781 (0)	102.04	<i>x, y, z</i>
C39 – H39A...O11	0.960	2.852	3.658 (0)	142.15	<i>- x, - y+1, + z</i>
C23 – H23C...O12	0.960	2.960	3.658 (0)	130.63	<i>- x, - y+1, + z</i>
C41 – H41A...O1	0.960	2.776	3.712 (0)	165.17	<i>- x+1, - y+1, + z</i>
C29 – H29...O8	0.930	2.937	3.748 (0)	146.49	<i>x+1, + y+1, + z</i>
C4 – H4...O16	0.928	2.839	3.669 (0)	149.37	<i>x-1, + y-1, + z</i>

4.2.2.5. Espectroscopía RMN en el estado sólido

El espectro de ^{13}C RMN de estado sólido del polvo del complejo de diacetilcurcumina con Zn (II) (figura 24a) se observan 20 señales, esto es debido a la simetría que existe en el complejo. En la figura 25, se logra observar una clara diferenciación entre los carbonos de los grupos metoxilo (54.62 y 53.14 ppm) y acetilo (21.65 y 19.05 ppm), de los cuales se observan dos señales de carbonos para los grupos metoxilo correspondientes a cuatro carbonos, debido a que en la estructura posee cuatro grupos metoxilo, es decir que existen dos pares de carbonos equivalentes para las dos señales, en el caso de los carbonos de los grupos acetilos se tendrían dos grupos acetilo equivalentes debido a que se observan solamente dos señales con una diferencia pequeña (2.6 ppm en comparación con el complejo de diacetilcurcumina de 3.44 ppm). En los casos de los carbonos cuaternarios pertenecientes a los grupos carbonilo de la β -dicetona (183.44 ppm) y ester (172.169 y 169.73 ppm), de los cuales se observa solamente una señal para los cuatro carbonos de los grupos de la β -dicetona (ver figura 24b), lo que indicaría que existe una gran simetría entre estos carbonos, lo cual podría ser producto del plano de coordinación en el complejo, que causa una mayor simetría entre los grupos carbonilo de la β -dicetona. En el caso de las señales de los carbonos de los grupos ester se observaron dos señales lo cual nos indica que solamente existen dos pares de carbonos equivalentes. El carbono del grupo metino aparece en 105.33 ppm.

a)



b)

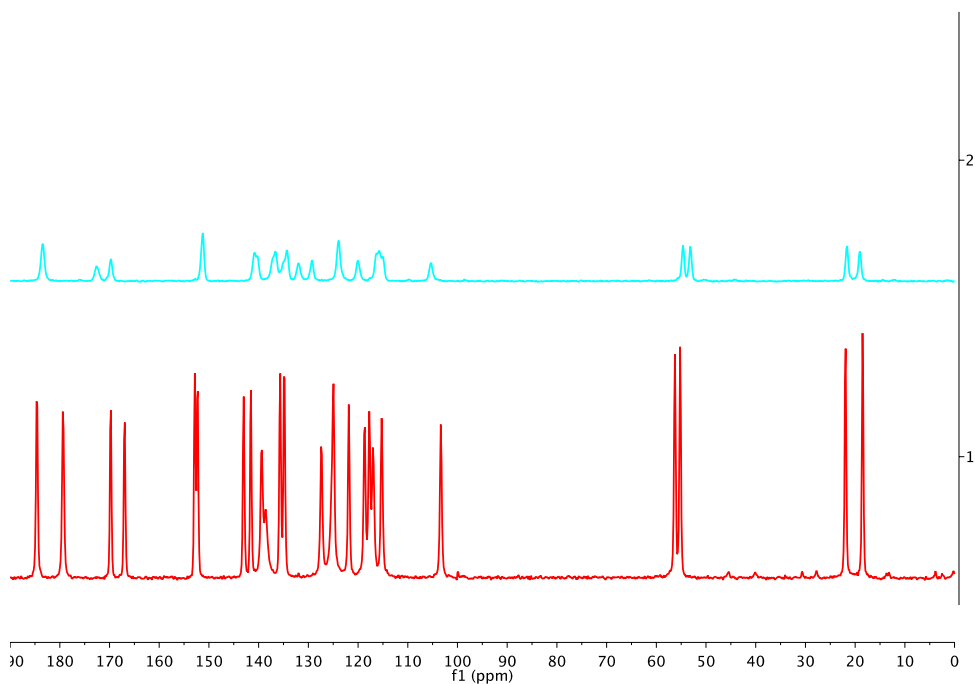


Figura 24. a) Espectro ^{13}C RMN de estado sólido del complejo de diacetilcurcumina con Zn (II) (negro) y b) la comparación entre los espectros del complejo (azul) y la diacetilcurcumina (rojo).

4.2.3. Complejo de Diacetilcurcumina con Cobre (II).

4.2.3.1. Espectroscopía Infrarroja

En el espectro IR del complejo de diacetilcurcumina con cobre (Ver figura A28) se muestra la presencia de una banda intensa por la interacción del ion metálico con la β -dicetona en 1514.26 cm^{-1} , como también la presencia de una banda en $\sim 484.78\text{ cm}^{-1}$ debido a vibraciones M-O, la cual corresponde al complejo de Cu (II).^[10]

4.2.3.2. Espectrometría de Masas

EL pico del ión molecular en el espectro de masas del complejo (Ver figura A32, 33) corresponde a la estequiometría ML_2 (967 M^+). Los picos debidos a la eliminación de un ligante de la estequiometría 2:1 ML (515 [M-452]^+). La eliminación de grupos como CH_2O , CH_2CO , H_2O y CH es observada en los espectros de masas.

4.2.3.3. Espectroscopía ^1H RMN

El espectro de ^1H RMN del complejo (**4**) no muestra la señal debido al protón del grupo -OH (H1) (figura 25) en $\sim 16\text{ ppm}$ y ni tampoco la señal para un protón del grupo metino (H4) que aparecía entre $6.2 - 5.8\text{ ppm}$. Los protones vinílicos α (H5, H5') a la β -dicetona aparecen como una señal ancha en 6.82 ppm y los protones vinílicos β (H6, H6') a la β -dicetona aparecen como una señal ancha en 7.62 ppm . Los protones de los grupos metoxilo (H2,

H2') y acetilo (H3, H3') aparecen como unos señales anchas en 3.84 y 2.26 ppm respectivamente. Los protones aromáticos H7 y H7' aparecen como una señal ancha en 7.15 ppm. Los protones aromáticos H9 y H9' aparecen como una señal ancha en 7.50 ppm. Los protones aromáticos H8 y H8' aparecen como una señal ancha en 7.32 ppm. El espectro de ^1H RMN del complejo muestra la ausencia de la señal correspondiente al protón del enol, la cual debería aparecer en frecuencias altas como un singulete, lo cual indica la formación del complejo. Nuevamente se observa el mismo comportamiento de los complejos de DAC con magnesio y zinc, en donde las señales para protones vinílicos y aromáticos están siendo protegidas (desplazamiento químico hacia frecuencias bajas). Los protones del grupo metino no se lograron apreciar por el paramagnetismo del cobre que causa que los protones se relajen muy rápido y no se puedan ver en el espectro. Los protones de los grupos metoxilo y acetilo no son afectados por la interacción del metal con el DAC porque estos se encuentran a una distancia considerable del sitio de interacción del DAC con el ion metálico (ver figura A19).

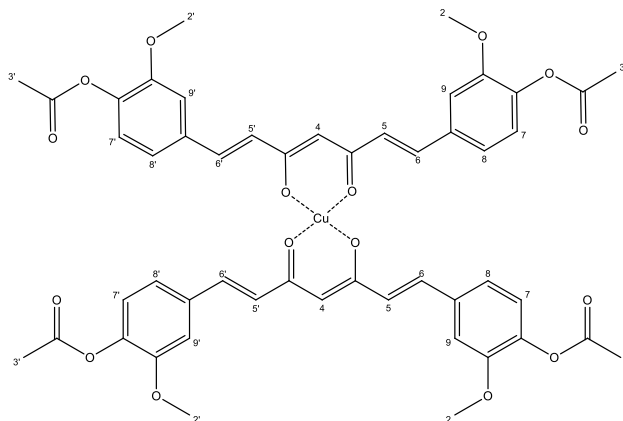


Figura 25. Asignación del espectro ^1H RMN del complejo de diacetilcurcumina con Cu (II).

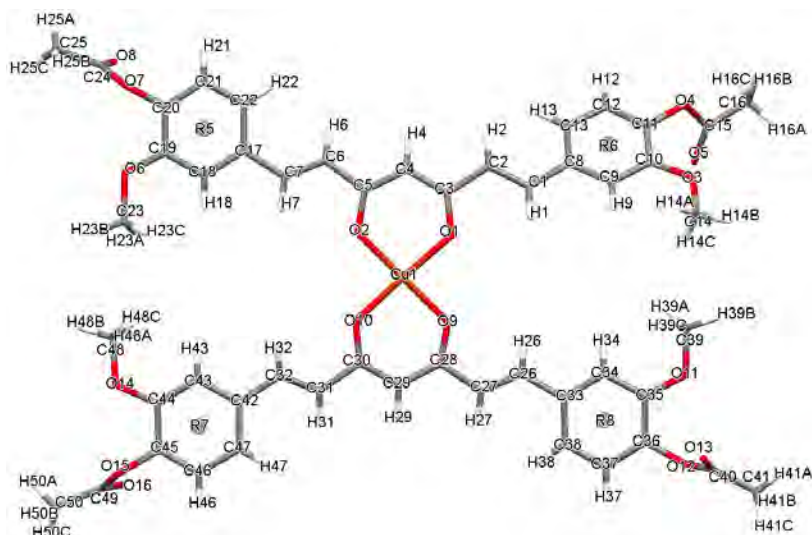
4.2.3.4. Estructura cristalina

Los datos cristalográficos y los detalles experimentales para el compuesto **4** son resumidos en la tabla **13**.

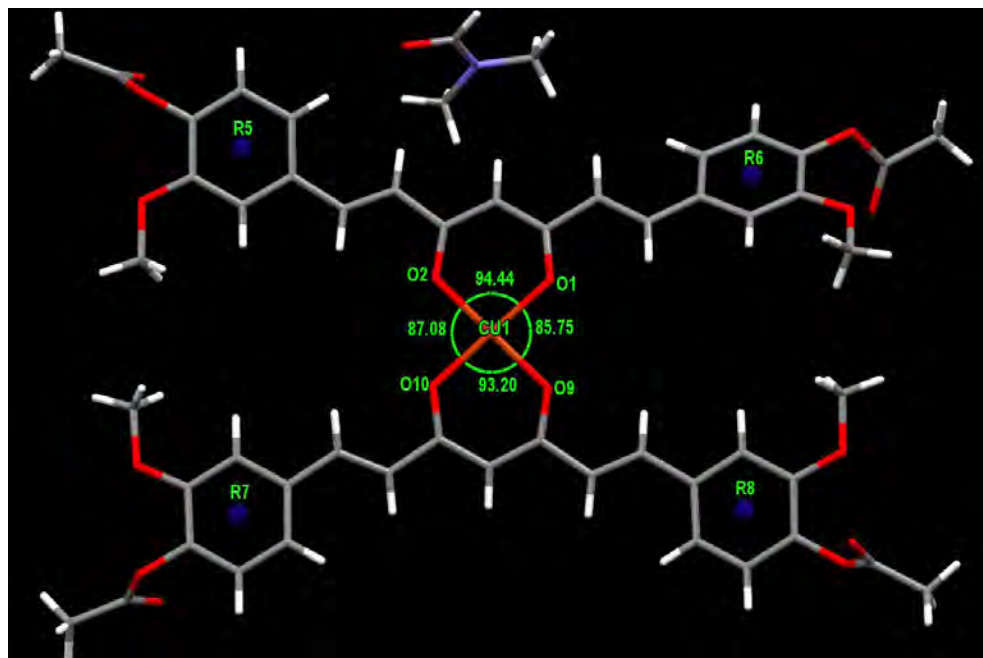
Como se muestra en la figura 26a, la porción asimétrica del compuesto **4** consiste de un átomo central de Cu(II), dos moléculas del ligante DAC y una molécula de DMF con fórmula $\text{Cu(II)(DAC)}_2\cdot\text{DMF}$. El átomo central de Cu (II) está coordinado por dos átomos de oxígeno del grupo carbonilo y dos átomos de oxígeno del grupo hidroxilo de la forma enol de dos moléculas de DAC. Las longitudes de enlace de los hidrógenos oscilan entre 0.95 a 0.96 Å. Las longitudes de enlace Cu-O de Cu1-O1, Cu1-O2, Cu1-O9 y Cu1-O10 son 1.906(4),

1.901(4), 1.917(4) y 1.912(4) Å respectivamente, similares a los de los compuestos **2** y **3** como también a las distancias reportadas por Wang J et al. [8] para dos complejos de Cu (II) de un derivado de curcumina; distancias muy pequeñas cuando se comparan con otros complejos de β -dicetonas con Cu (II). [48, 49] Los ángulos de enlace O-Cu-O de O1-Cu1-O2, O1-Cu1-O9, O9-Cu1-O10 y O10-Cu1-O2 son 94.44(16), 85.74(16), 93.18(16) y 87.10(15)° respectivamente (figura 26b) y la suma es aproximadamente 180°, indicando una geometría cuadrada plana, además tanto las longitudes y como ángulos de enlace son muy similares a las observadas por Wang J *et al* (ver tabla 4A). [8] El ángulo diedro entre los dos anillos aromáticos R5 y R8 son 42,05° y entre R6 y R8 es 4.18°, mientras los ángulos diedros formados de entre los anillos R5, R6, R7 y R8 con el plano de coordinación compuesto del ion Cu (II) y los cuatro átomos de oxígeno son 3.69, 38.94, 9.59 y 9.66°, mostrando que R6 no es coplanar. La distancia entre Cu...Cu es 8.976 Å. En la columna 1D que se extiende hacia la capa 2D a lo largo del plano *bc* se observaron 3 tipos de interacciones CH/ π entre el hidrógeno H14A del grupo metoxilo con R7 con una distancia de 2.699 Å y ángulo de 86.40°, entre el hidrógeno H16C del grupo acetilo con R5 con una distancia de 2.777 Å y un ángulo de 87.51°, los cuales (el grupo acetilo y metoxilo) están asociados al anillo R6 el cual se encuentra distorsionado (no es coplanar con respecto al plano de coordinación (38.94°) y esto sea una posible causa de la distorsión, como también los puentes de hidrógeno de los grupos metoxilo y acetilo asociados al anillo R6 que se mostrarán más adelante; entre el hidrógeno H53C del DMF con R8, mostrando distancias y ángulos de 2.980 Å y 84.62° respectivamente, como también se encontró un tipo de interacción Cation/ π entre el catión Cu1 con R8 mostrando una distancia y ángulo de 3.685 Å y 80.78° (figura 26c).

a)



b)



c)

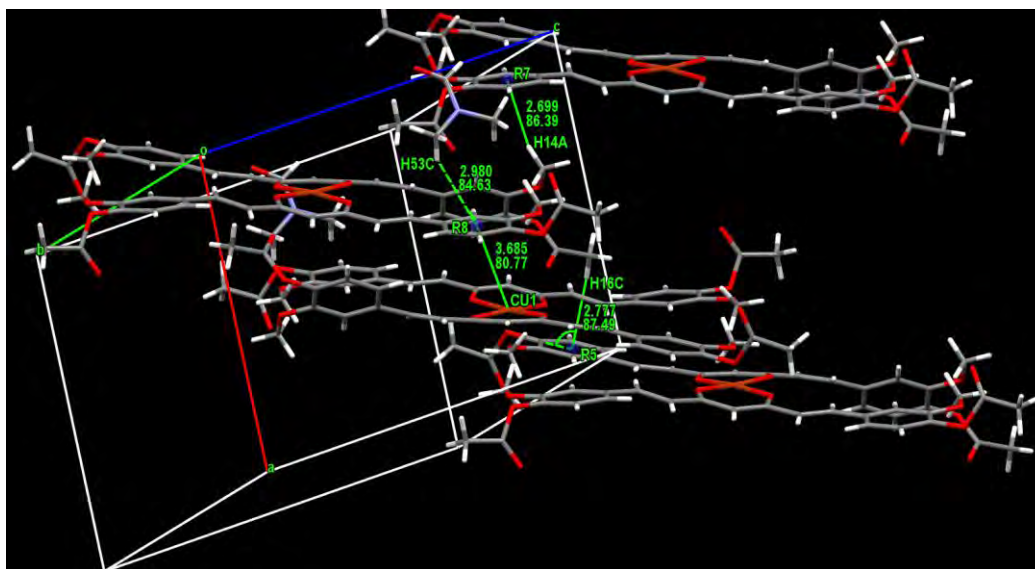


Figura 26. a) Estructura del complejo de Cu (II), b) ángulos de enlace O-Cu-O con el O9 del DMSO y c) interacciones CH/π en la estructura cristalina del complejo de diacetilcurcumina con Cu (II). La molécula de DAC con Cu (II) en el cristal tiene puentes de hidrógeno de los cuales participan: Los dos átomos O2 y O9 unidos directamente al Cu (II), los dos átomos O5 y O13 del grupo acetilo enlazados al C15 y C40, respectivamente, el átomo O17 de la DMF y el átomo O3 del grupo metoxilo enlazado al C10 (tabla 16).

Tabla16. Geometría de interacciones de puentes de hidrógeno (Å, °) del cristal del complejo DAC con Cu²⁺.

<i>D-H...O</i>	<i>D-H</i>	<i>H...O</i>	<i>D...O</i>	<i>D-H...O</i>	<i>Código de simetría</i>
C16 – H16B...O13	0.980	2.842	3.733 (8)	151.53	-x+1, - y, - z+2
C23 – H23C...O5	0.980	2.889	3.617 (9)	36.52	x-1, + y, +z-1
C6 – H6...O17	0.949	2.604	3.550 (9)	174.21	x, y, z
C52 – H52B...O13	0.980	2.533	3.298 (7)	134.85	x, +y+1, + z
C29 – H29...O5	0.950	2.975	2.818 (7)	148.40	-x+1, - y, - z+1
C39 – H39B...O3	0.980	2.948	3.926 (10)	175.85	-x+1, - y, - z+2
C26 – H26...O9	0.950	2.402	2.758 (7)	101.84	x, y, z
C7 – H7...O2	0.950	2.433	2.788 (7)	101.84	x, y, z

4.2.4. Complejo de Diacetylcurcumina con Calcio (II).

4.2.4.1. Espectroscopía Infrarrojo

En el espectro IR del complejo de diacetylcurcumina con calcio (ver figura A29) se muestra la presencia de una banda intensa por la interacción del ion metálico con la β-dicetona en 1448.64 cm⁻¹, como también una banda en ~ 467.53 cm⁻¹ debido a vibraciones M-O, la cual corresponde al complejo de Ca (II).^[10]

4.2.4.2. Espectroscopía ¹H RMN

El espectro de ¹H RMN del complejo (**5**) no muestra la señal para un protón grupo -OH (H1) en ~16 ppm, pero se logra observar una señal como singulete para un protón del grupo metino (H4) en 5.69 ppm. Los protones vinílicos α (H5, H5') (figura 27) a la β-dicetona aparecen en 6.87 ppm y los protones vinílicos β (H6, H6') a la β-dicetona aparecen en 7.39 ppm, como dobletes, con una constante de acoplamiento trans de ~15.66 Hz. Los protones de los grupos metoxilo (H2, H2') y acetilo (H3, H3') aparecen como un singulete en 3.82 y 2.26 ppm respectivamente. Los protones aromáticos fueron confirmados por ¹H, ¹³C, HSQC y HMBC RMN. Los protones aromáticos H7 y H7' aparecen como un doblete en 7.08 ppm, con una constante de acoplamiento orto de ~8.11 Hz. Los protones aromáticos H9 y H9' aparecen como un doblete en 7.39 ppm, con una constante de acoplamiento meta de ~1.93 Hz. Los protones aromáticos H8 y H8' aparecen como un doble de dobles en 7.19 ppm, con una constante de acoplamiento orto y meta de ~8.65, ~1.93 Hz. El espectro de ¹H RMN del complejo muestra la ausencia de la señal correspondiente al protón del enol, la cual debería aparecer en frecuencias altas como un singulete, lo cual indica la formación del complejo. Al igual que para los complejos de DAC con magnesio y zinc, en el complejo con cobre, las señales de los protones vinílicos y aromáticos son observadas a frecuencias más

bajas con respecto al ligante, DAC. Los protones de los grupos metoxilo y acetilo no son afectados por la interacción del metal con el DAC porque estos se encuentran a una distancia considerable de la interacción del DAC con los iones metálicos, mientras el protón del metino es quien se encuentra más protegido porque es quien se encuentra más cerca del sitio de interacción (ver figura A21). Una comparación entre los desplazamientos químicos de DAC y sus complejos (en la región donde se observa mayor diferencia) se observa en la tabla 17, se logra apreciar que a medida que aumenta la protección del protón del grupo metino, mayor carácter electropositivo tiende a tener el metal (mayor donación de densidad electrónica) y por tanto mayor efecto protector.

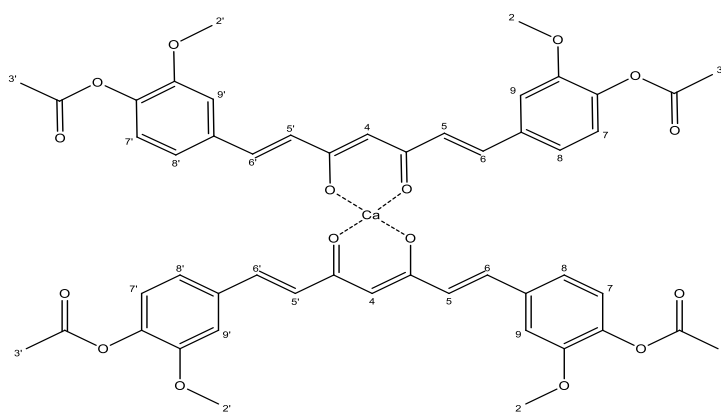


Figura 27. Asignación del espectro ^1H RMN del complejo de diacetylcurcumina con Ca (II).

Tabla 17. Desplazamiento químico del protón del grupo metino del DAC y sus complejos.

Productos	Protones del grupo metino δ (ppm) en DMSO
DAC	6.20
DAC-Ca	5.69
DAC-Mg	5.71
DAC-Zn	5.84
DAC-Cu	X

5. CONCLUSIONES

- Se logró la síntesis de cuatro nuevos complejos de diacetylcurcumina con Mg (II), Zn (II), Cu (II) y Ca (II).
- Se realizó la caracterización de los complejos metálicos de diacetylcurcumina a través de las técnicas de espectroscopía IR, RMN en estado líquido, RMN en estado sólido, espectrometría de masas y difracción de rayos x de monocristales.

- El DMSO y DMF fueron capaces de estabilizar las estructuras cristalinas de los complejos.
- La relación metal:orgánica que se encontró: 1 átomo metálico por 2 moléculas de DAC.
- En los espectros de RMN ^1H de los complejos metálicos de DAC en DMSO se observó un efecto protector (frecuencias bajas) notorio sobre los protones que se encuentran más cercanos a la interacción de DAC con los iones metálicos.
- Las interacciones intermoleculares CH/ π y los puentes de hidrógeno contribuyeron a la estabilización de la estructura cristalina obtenida, como también la interacción intermolecular catión/ π .
- El aumento de la simetría debido al plano de coordinación (geometría cuadrado plana) en los grupos carbonilos de la β -dicetona en los complejos provoca que las señales correspondientes a estos carbonos en el espectro de ^{13}C de estado sólido, se superpongan; se observaron dos señales para el complejo de magnesio (diferencia de 0.85 ppm) y una señal para el complejo de zinc, mientras que para el ligante se observaron dos señales con una diferencia de 5.26 ppm.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Wanninger, S., Lorenz, V., Subhan, A., Edelmann, F. T. (2015). Metal complexes of curcumin – synthetic strategies, structures and medicinal applications. *Chemical Society. Reviews*.
2. Goel, A., Kunnumakkara, A., Aggarwal, B. (2008). Curcumin as “curecurmin”: From kitchen to clinic. *Biochemical pharmacology*. 75, 787-809.
3. Naksuriya, O., Okomogi, S., Schiffelers, R., Hennink, W. (2014). Curcumin nanoformulations: A review of pharmaceutical properties and preclinical studies and clinical data related to cancer treatment. *Biomaterials*. 35, 3365-3383.
4. Ghosh, S., Beberjee, S., Sil, P. (2005). The beneficial role of curcumin on inflammation, diabetes and neurodegenerative disease: A recent update. *Food and Chemical Toxicology*. 83, 111-124.
5. Sarkar, T., Butcher, Ray., Banerjee, S., Murkherjee, S., Hussain, A. (2009). Visible light-induced cytotoxicity of a dinuclear iron (III) complex of curcumin with low-micromolar IC_{50} value in cancer cells. *Inorganica Chimica Acta*. 439, 8-17.
6. ShuangSheng, Z., Xuan, Xue., Bo, J., YuPeng, T. (2012). Metal complexes of a novel bis- β -diketone-type ligand and its copper (II) complexes of two-photon biological imaging. *SCIENCE CHINA Chemistry*. 55, 334-340.

7. Rajesh, J., Gubendran, A., Rajagopal, G., Athappan, P. (2012). Synthesis, spectra and DNA interactions of certain mononuclear transition metal (II) complexes of macrocyclic tetraaza diacetyl curcumin ligand. *Journal of Molecular Structure*. 1010, 169 – 178.
8. Wang J, Wei D, Jiang B, Liu T, Ni J, Zhou S. (2014) Two copper (II) complexes of curcumin derivatives: synthesis, crystal structure and in vitro antitumor activity. *Transition Metal Chemistry*, 39: 553-558.
9. Pi, Z., Wang, J., Jiang, B., Cheng, G., Zhou, S.(2015). A curcumin-based TPA four-Branched Copper (II) Complex probe for in vivo early tumor detection. *Materials Science and Engineering C*.46, 565-571.
10. Thomachan, Seena. S, S., V.D, j. (2016). Synthesis, Characterization, Antibacterial, Antifungal and Cytotoxic Activity of Curcuminoid Analogues with Trisubstituted Phenyl and Anthracenyl ring and their Zinc(II), Copper(II) and Vanadyl (IV) Chelates. *International Journal of Pharmaceutical Chemistry*. 06, 78-86.
11. Ghosh N, Chakraborty T, Mallick S, Mana S, Singha D, Ghosh B, Roy S (2015) Synthesis, characterization and study of antioxidant activity of quercetin-magnesium complex. *Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 151: 807-813.
12. Pucci D, Bellini T, Crispini A, D' Agnano I, Liguori P, Garcia-Orduña P, Pirillo S, Valentini A, Zanchetta G (2012) DNA binding and cytotoxicity of fluorescent curcumin-based Zn(II) complexes. *Medicinal Chemical Communications*, 3: 462-468.
13. Zhang W, Chen C, Shi H, Yang M, Liu Y, Ji P, Chen H, Xiang Tan R, Li E (2016) Curcumin is a biologically active copper chelator with antitumor activity. *Phytomedicine*, 23: 1-8.
14. Olivier J-H, Harrowfield J, Ziessel R. (2011) 3-substituted-2,4-pentanedionates: ligands for photoactive supramolecular assemblies. *The Royal Society of Chemistry*. 47; 11176-11188.
15. Urbaniak W, Jurek K, Witt K, Goraczko A. (2011) properties and application of diketones and their derivatives. *CHEMIK*. 65, 4, 273-282.
16. Kuhlwein F, Polborn K, Beck W. (1997) Metal complexes of dyes. New transition metal complexes of anthraquinone dyes. *Zeitschrift Anorganische und Allgemeine Chemie*, 623, 1931-1944.
17. Vajragupta O, Boonchoong P, Berliner L.j. (2009) Manganese complexes of curcumin analogues: evaluation of hydroxyl radical scavenging ability, superoxide dismutase activity and stability towards hydrolysis. *Free Radical Research*, 38, 303-314.

18. Sharma K.K, Chandra S. (1986) Synthesis and antiarthritic study of a new orally active diferuloyl methane (curcumin) gold complex. *Inorganica Chimica Acta*, 135, 47-48.
19. Song Y-M, Xu J-P, Ding L, Hou Q, Liu J-W, Zhu Z-L. (2009) Syntheses, characterization and biological activities of rare earth metal complexes with curcumin and 1,10-phenanthroline-5,6-dione. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 103, 396-400.
20. Gorgannezhad L, Dehghan G, Ebrahimpour S, Nasiri A, Dolatobadi J. (2016) Complex of manganese (II) with curcumin: Spectroscopic Characterization, DFT study, model-based analysis and antiradical activity. *Journal of Molecular Structure*. 109, 139-145.
21. Sumanant Y, Murakami Y, Thoda M, Vajragupta O, Watanabe H, Matsumoto K. (2007) Effects of manganese complexes of curcumin and diacytilcurcumin on kainic Acid-induced neurotoxic responses in the rat hippocampus. *Biological Pharmaceutical Bulletin*. 9, 1732-1739.
22. Mawami Y, Chris O. (2014) Improved separation of the curcuminoids, syntheses of their rare of potencial antiosteoprotic activity. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 132, 52-58.
23. Khosro M, thompson K, Patrick B.O, Storr T, Martins C, Polishchuk E, Yuen V, McNeil J.H, orvig C. (2005) Synthesis and characterization of dual function Vanadyl, Gallium and Indium curcumin complexes for medical applications. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 99, 2217-2225.
24. Thompson K.H, Bohmerle K, Polishchek E, Martins C, Klortens E, Toleikis P, Tse J, Yuen V, McNeil J.H, Orvig C. (2004) Complementary inhibition of synoviocyte, smooth muscle cell or mouse lymphoma cell proliferation by a vanadyl curcumin complex compared to curcumin alone. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 98, 2063-2070.
25. Barik A, Meshra B, Kunevar A, Kadam R.H, Shen L, Dutla S, Padhye S, Satpate A.K, Zhang H.Y, Priyadarsini K.I. (2007) Comparative study of copper (II)-curcumin complexes as superoxide dismutase mimics and free radical scavengers. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 42, 431-439.
26. Zhou S, Xue X, Wang J, Dong Y, Jiang B, Wei D, Wan M, Jia Y. (2012) Synthesis, optical properties of the rare earth complexes with curcumin and pyridine. *Journal Materials Chemistry*. 22, 22774-22780.

27. Tukki S, Butcher R.J, Banerjee S, Medcherju S, Hussain. (2016) Visible light-induced cytotoxicity of a dinuclear iron (III) complex of curcumin with Low-micromolar IC₅₀ Value in cancer cell. *Inorgania Chimica Acta*. 439, 8-17.
28. Ferrai E, Arizzine A, Ferrali M, Lazzari S, Pignidali F, Spagnolo F, Saladini M. (2009) Synthesis and characterization of glucosyl-curcuminoids as Fe³⁺ supplies in the treatment of iron deficiency. *Biomaterials*. 22, 701-710.
29. Chittigori J, Kumar A, Li L, Thola S, Kokil A, Samuelson L, Sandman D.J, Kumar J. (2014) Synthesis of a self organizable curcumin derivative and investigation of its interaction with metals in 100% aqueous media. *Tetrahedron*. 70, 991-995.
30. Warangoupalin P, Wongnow S, Sherdshoopongse P. (2009) Studies on complex formation between curcumin and Hg (II) in by spectrophometric method: A new approach to overcome peak overlap. *Central European Journal of Chemistry*. 7, 388-394.
31. Charalanpos T, Tsotakos T, Tsoukalos C. (2013) Synthesis and characterization of Face-[M(Co)₃(P)(OO)] and Cis-Trans-[M(CO)₂(P)₂(OO)] complexes [M= Re, ^{99m}Tc] with acetylacetonone and curcumin as OO donor bidentate ligands. *Inorganic Chemistry*. 52, 1295-1303.
32. Dakhel A.A, Cassedy S, Jasim K.E, Henari F.Z. (2015) Synthesis and characterization of curcumin-M (M=B, Fe and Cu) films grown on substrate for dielectric applications. *Microelectronic Rebality*. 55, 367-373.
33. Podyachev S.N, Sudakova S.N, Galiev A.K, Mustafina A.R, Syakaev V.V, Shagidullin R.R, Bayer I, Konovalov A.I. (2006) Synthesis of tris (-diketones) and study of their complexation with some transition metals. *Russian Chemical Bulletin*. 55, 200-2007.
34. Refat M.S. (2013) synthesis and characterization of ligational behavior of curcumin drug towards some transition metal ions: Chelation effect on their thermal stability and biological activity. *Spectrochimica Acta Part A*. 105, 326-337.
35. Zhao X.Z, Jiang T, Wang L, Yang H, Zhang S, Zhou P. (2010) Interaction of curcumin with Zn (II) and Cu (II) ions based on experiment and theoretical calculation. *Journal of Molecular Structure*. 984, 316-325.
36. Jiang T, Wang L, Zhang S, Sun P.C, Ding C.F, Chu Y.Q, Zhou P. (2011) Interaction of curcumin with Al (III) and its complex structures based on experiments and theoretical calculations. *Journal of Molecular Structure*. 1004, 163-173.
37. Xu M, Dou X, Bu Y, Zhang Y. (2012) Density functional theory calculations for the microsolvation of (M³⁺= Al³⁺, Ga³⁺, In³⁺). *Chemical Physics Letters*. 537, 101-106.

38. John V.D, Krishnankutty K. (2006) Antitumor activity of synthetic curcuminoid analogues (1,7-diaryl-1,6-heptadiene-3,5-diones) and their copper complexes. *Bioorganometallic Chemistry*, 20, 477-482.
39. Mutasim K.I, Al-Quinaibet M, Al-Zahem A, Labis J. (2014) Synthesis and characterization of ZnO Nanoparticles by thermal decomposition of a curcumin Zinc complex. *Arabian Journal of Chemistry*. 7, 1178-1184.
40. Asti M, Ferrari E, Croci S, Atti G, Rubagotti S, Iori M, Cappon P.C, Zerbini A, Saladini M, Versari A. (2014) Synthesis and Characterization of ⁶⁸Ga-labeled curcumin and curcuminoid complexes as potential radiotracers for imaging of cancer and Alzheimers Disease. *Inorganic Chemistry*, 53, 4922-4933.
41. Mohammadi K, Thompson K.H, Patrick B.O, Storr T, Martins C, Orving C. (2005) Synthesis and characterization of dual function vanadyl, gallium and indium curcumin complexes for medicinal application. *Journal Inorganic Biochemistry*, 99, 2217-2225.
42. Lozada C (2005) Estudio de la reactividad de [beta]-dicetonas frente a moléculas binucleofilicas: síntesis de nuevos derivados heterocíclicos de curcumina y 2,4-pentandiona. Tesis doctoral, Universidad Nacional Autónoma de México, México.
43. Morosin, B. (1967). The crystal structure of diaquobis(acetylacetonato) magnesium(II). *Acta crystallographica*. 22, 316.
44. Nishio, M., Umezawa, Y., Hirota, M., Takeuchi, Y. (1995). The CH/π interaction: significance in molecular recognition. *Tetrahedron*. 51, 8665-8701.
45. Alotaibi, M., Alharthi, A.I., Zierkiewicz W. (2017). Synthesis, crystal structure and DFT studies of a Zinc(II) complex of 1,3-diaminopropane (Dap), [Zn(DAP)(NCS)₂][Zn(DAP)(NCS)₂]_n. the additional stabilizing role of Schacogen bond. *Journal of Molecular structure*. 1133, 271-277.
46. Akhtar, M., Alharthi, A.I., Alotaibi, M.A., Trendafilova, N. (2017). Synthesis, X-ray structure, spectroscopic (IR, NMR) analysis and DFT modeling of a new polymeric Zinc (II) complex of Cystamine, [Zn(Cym-Cym)Cl₂]_n. 122, 105-115.
47. Bennett, M.J., Cotton, F.A., Eiss, R. (1968). The crystal and molecular structure of Trimeric Bis(acetylacetonato) zinc(II). *Acta crystallographica*. B24, 904.
48. Clegg, J., Lindoy, L., McMurtrie, J., Schilter, D. (2005). Dinuclear bis-β-diketonato ligand derivatives of iron (III) and copper(II) and use of the latter as components for the assembly of extended metallic-supramolecular structures. *Dalton Transactions*. 857-864.

49. Shiga, t., Ohba, M., Okawa, H. (2004). A series of Trinuclear Cu(II)Ln(III)Cu(II) complexes derived from 2,6-di(acetoacetyl)pyridine: Synthesis, Structure and Magnetism. *Inorganic Chemistry*. 43, 4435-4446.

ANEXO

¹H DMSO 600 MHz

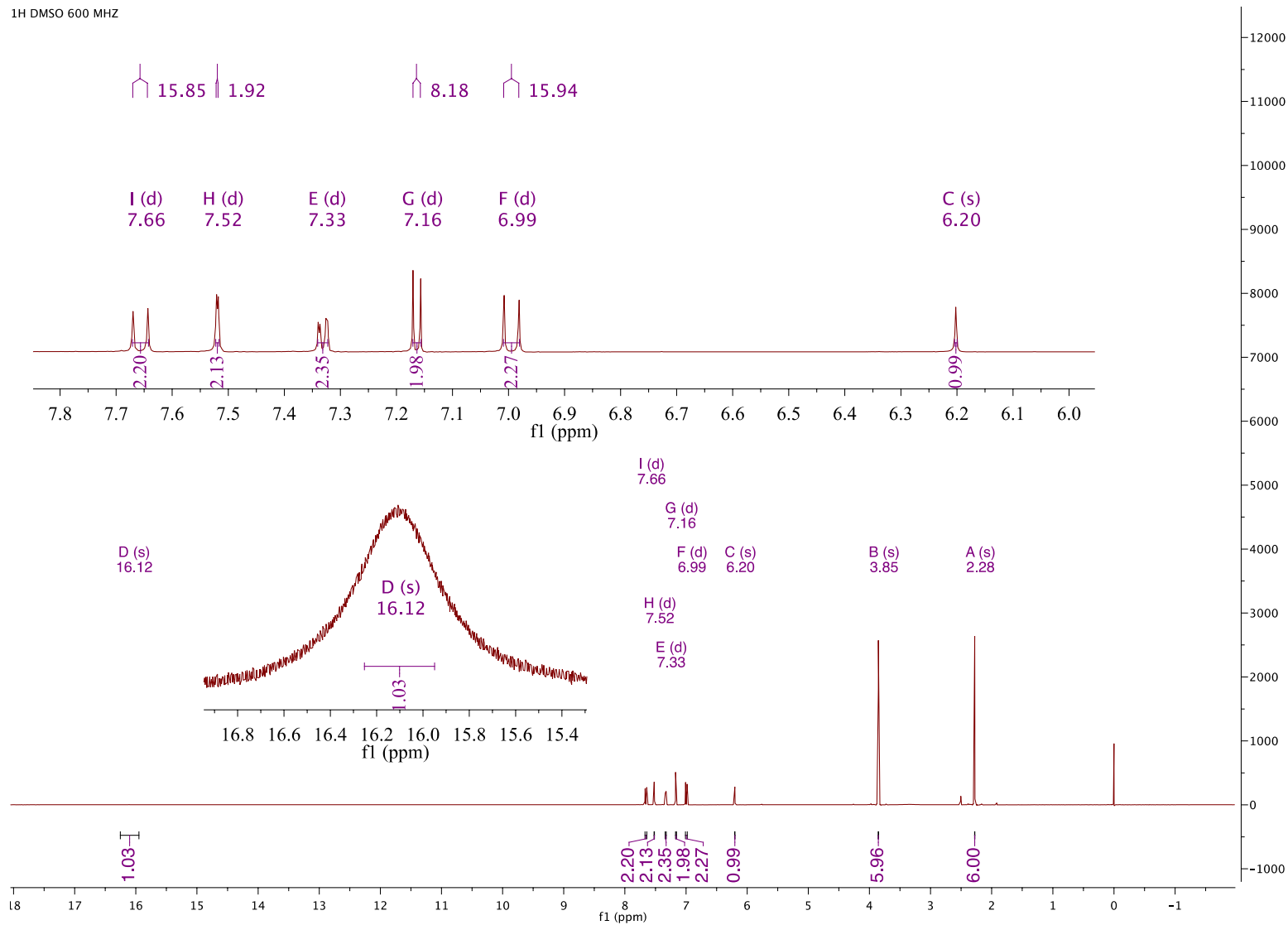


Figura A1. Espectro ¹H RMN 600 MHz de diacetylcurcumina.

¹³C DMSO 600 HZ

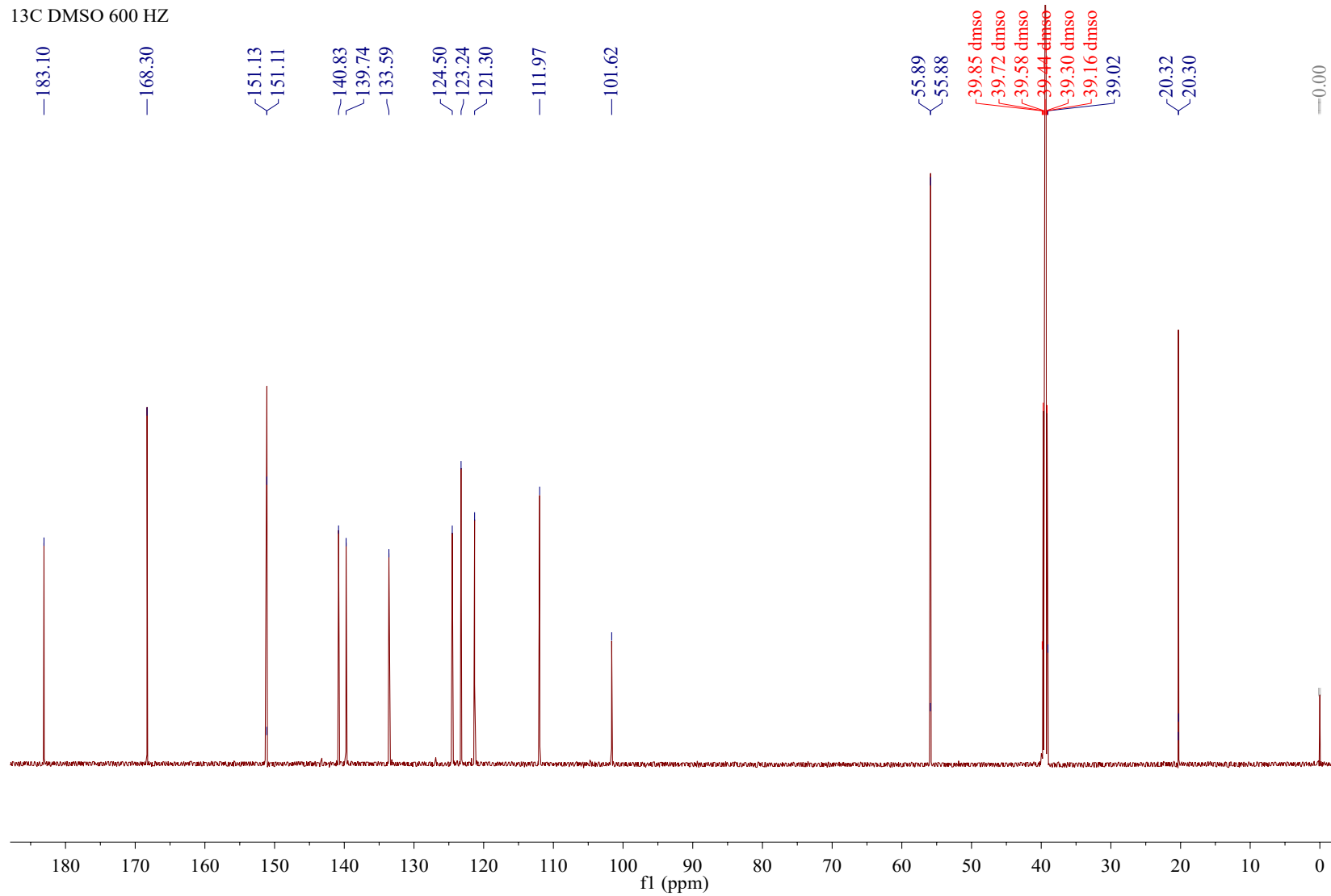


Figura A2. Espectro de ¹³C RMN 150 MHz de diacetylcurcumina.

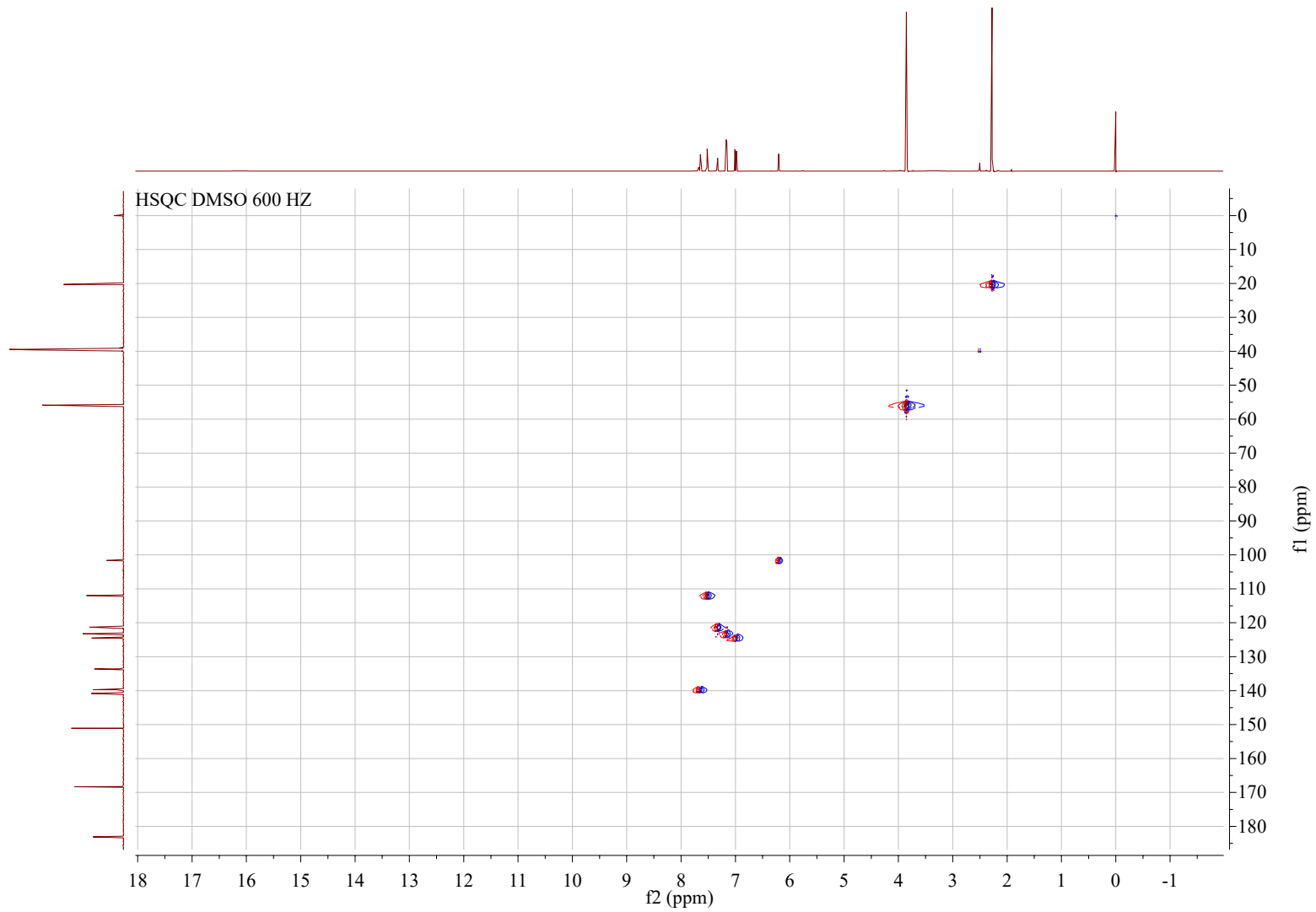


Figura A3. Espectro HSQC RMN 600 MHz de diacetylcurcumina.

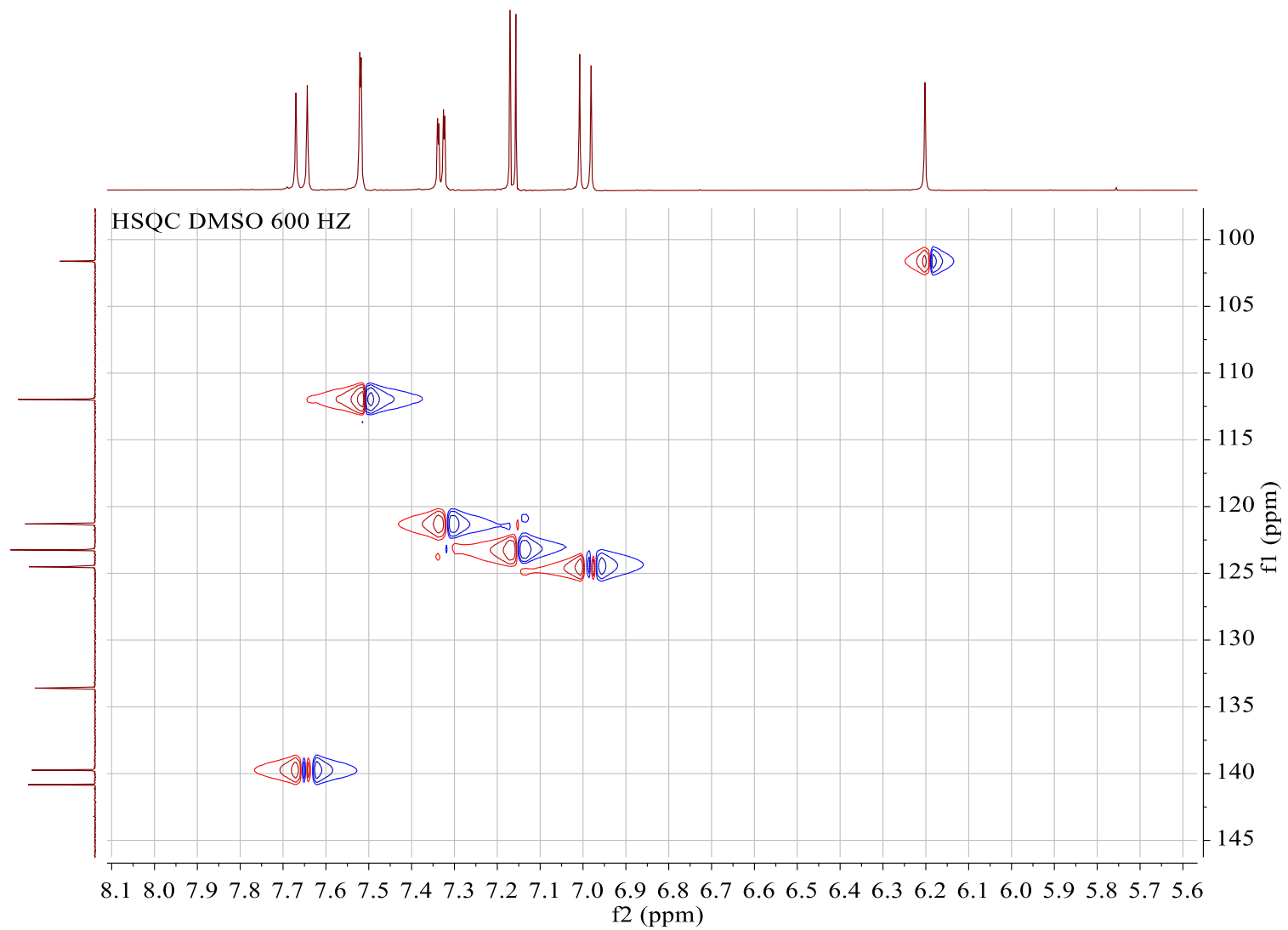


Figura A4. Expansión de espectro HSQC RMN 600 MHz de diacetylcurcumina.

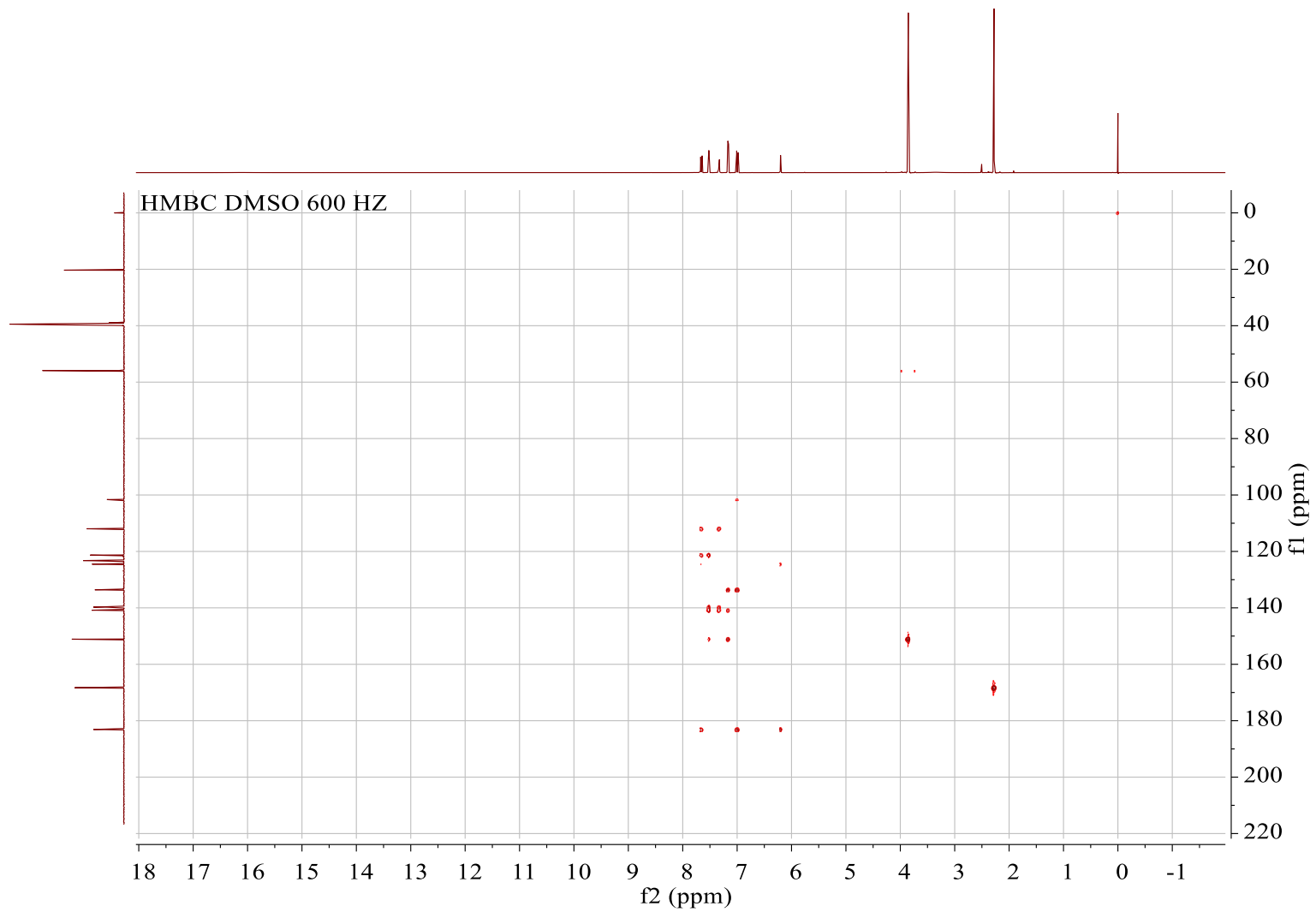


Figura A5. Espectro HMBC RMN 600 MHz de diacetylcurcumina.

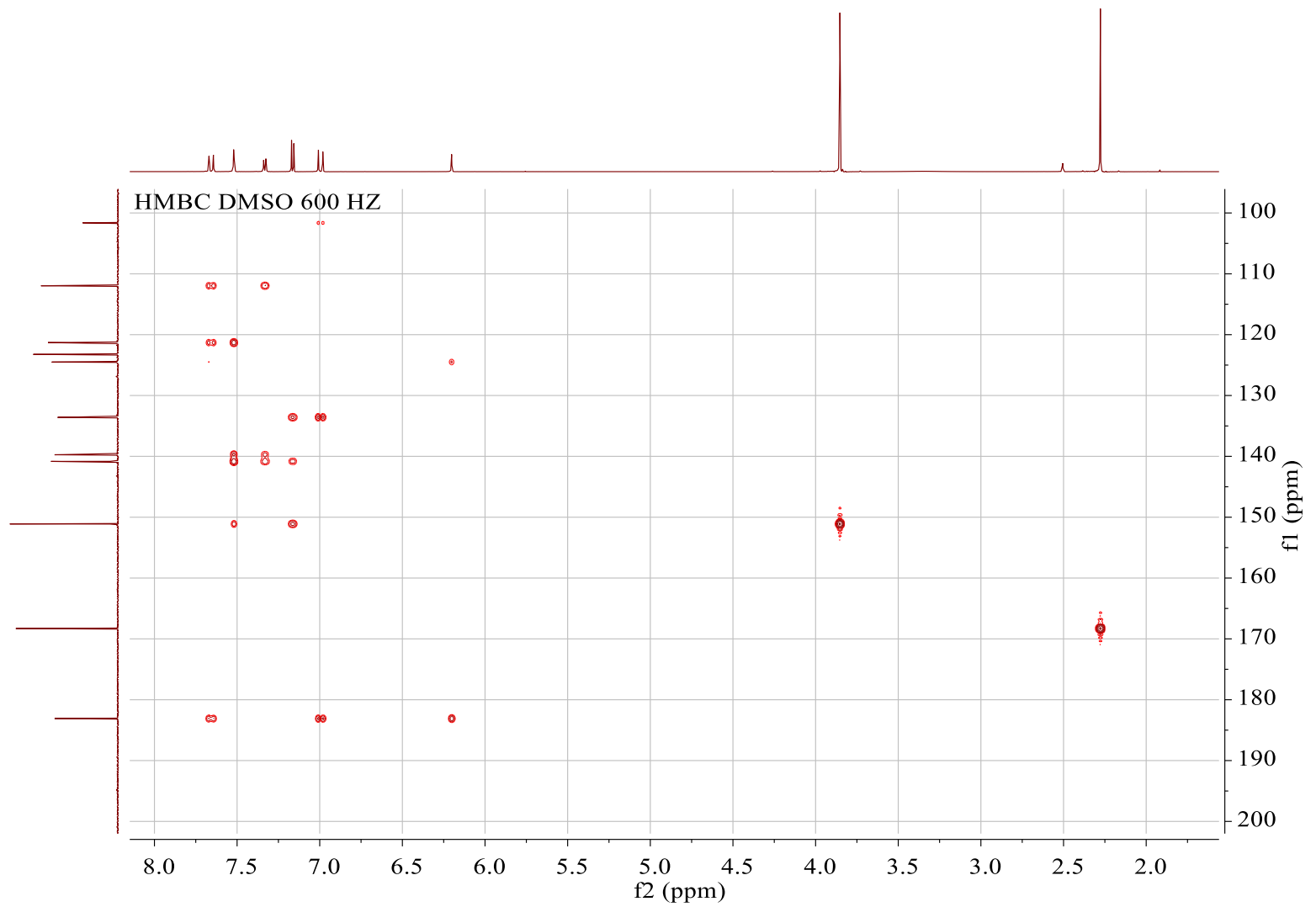


Figura A6. Expansión de espectro HMBC RMN 600 MHz de diacetylcurcumina.

¹H DMSO 600 HZ

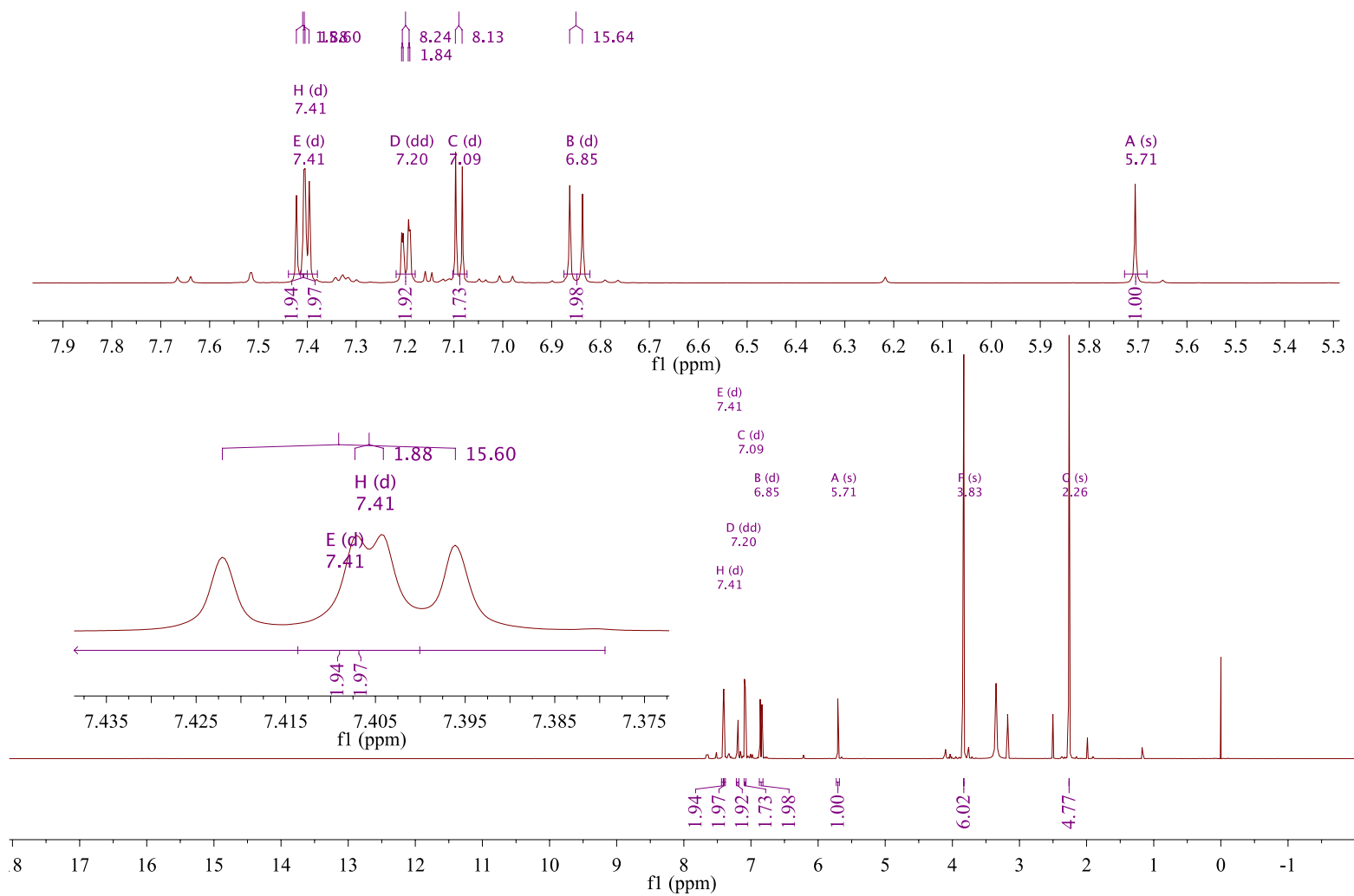


Figura A7. Espectro ¹H RMN 600 MHz de diacetylcurcumina con Mg (II).

¹³C DMSO 600 HZ

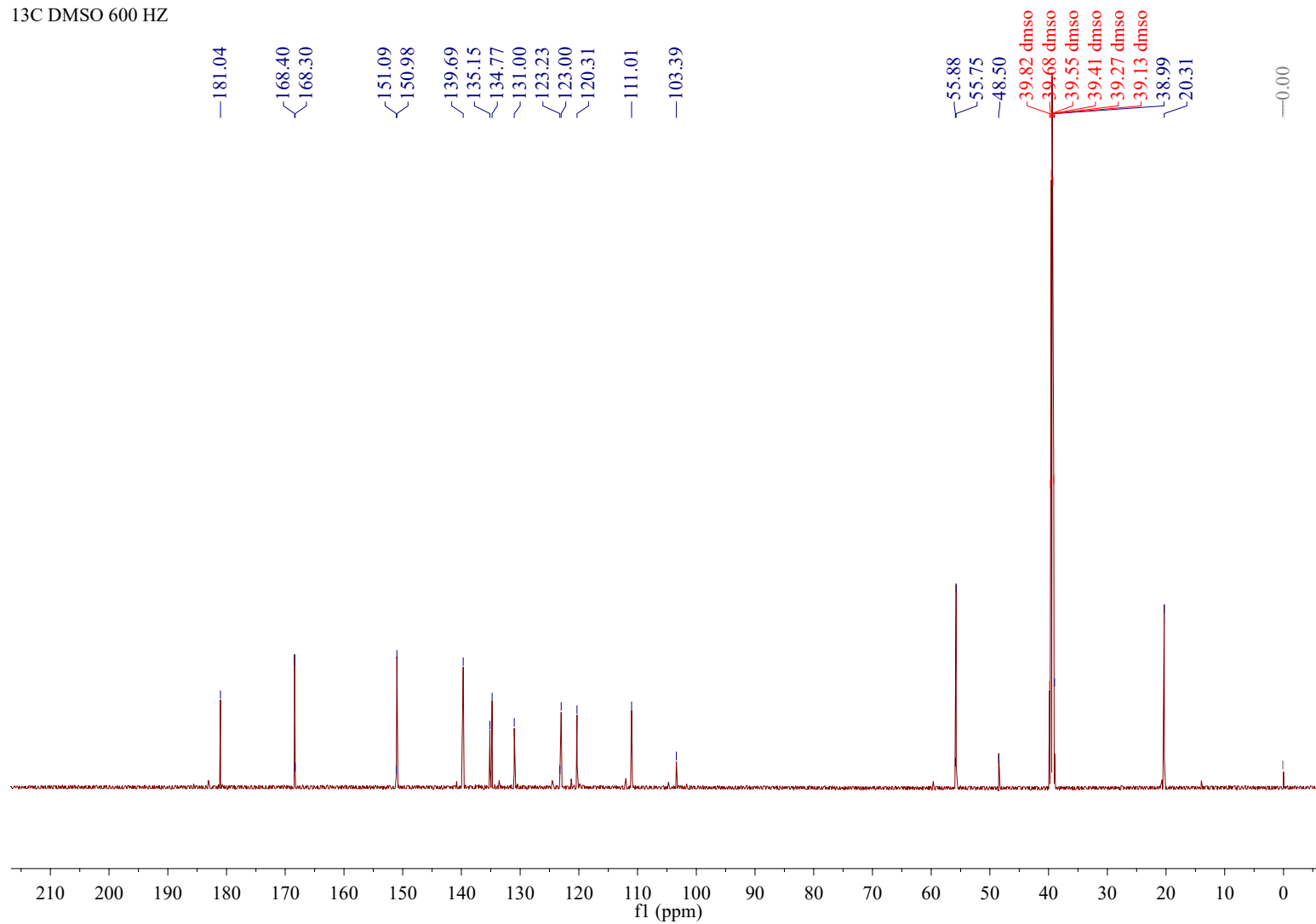


Figura A8. Espectro ¹³C RMN 150 MHz de diacetylcurcumina con Mg (II).

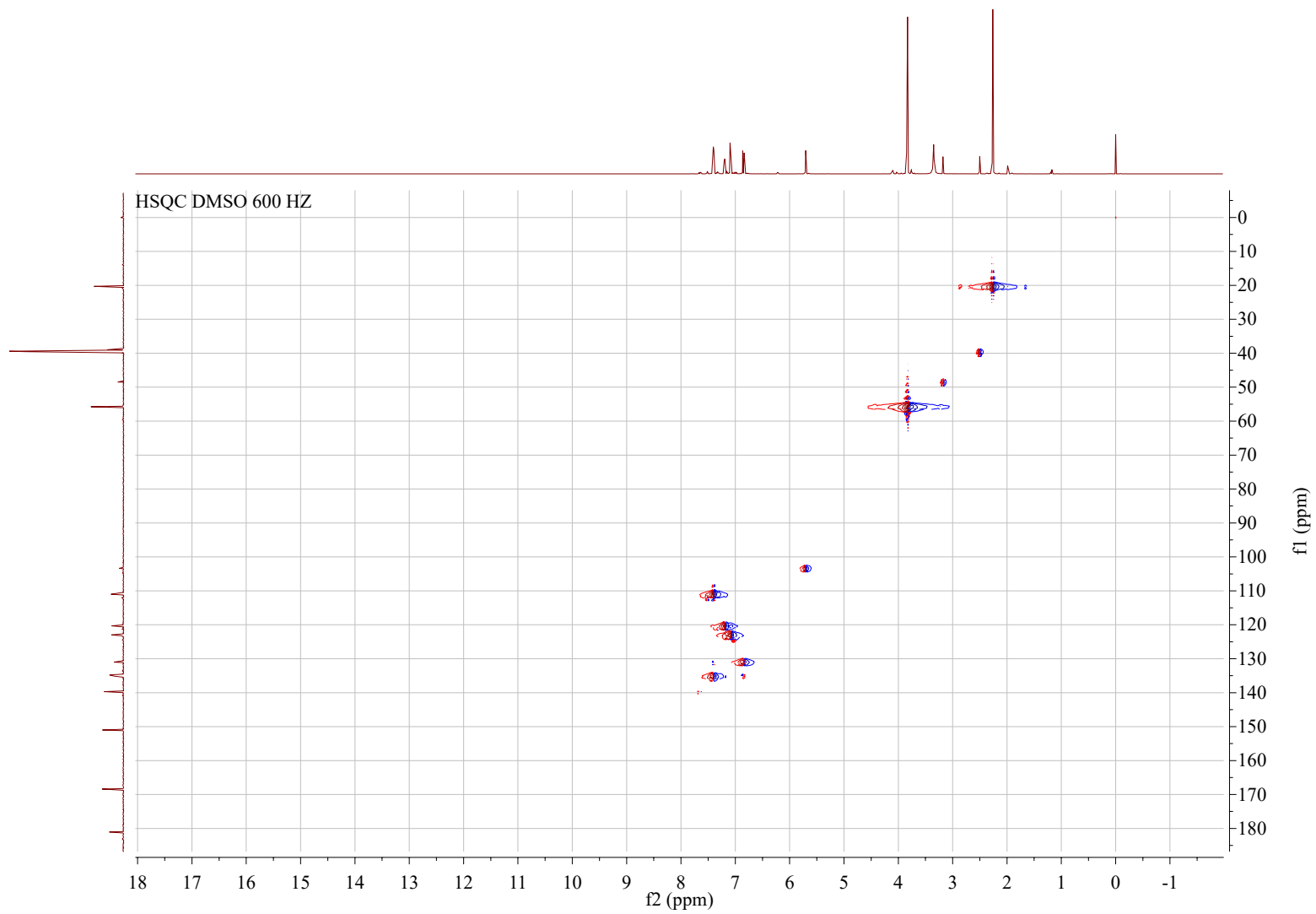


Figura A9. Espectro HSQC RMN 600 MHz de diacetylcurcumina con Mg (II).

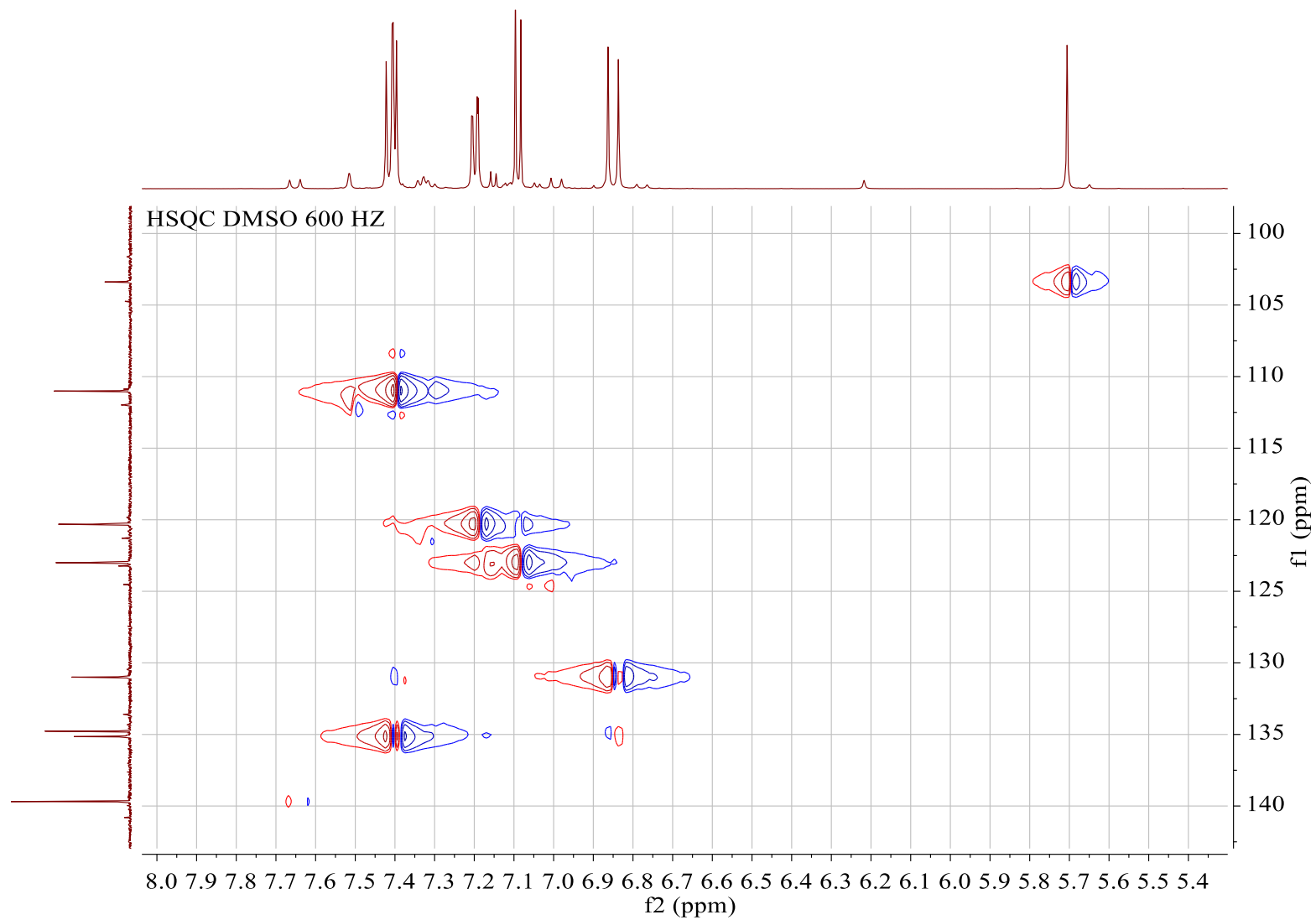


Figura A10. Expansión de espectro HSQC RMN 600 MHz de diacetylcurcumina con Mg (II).

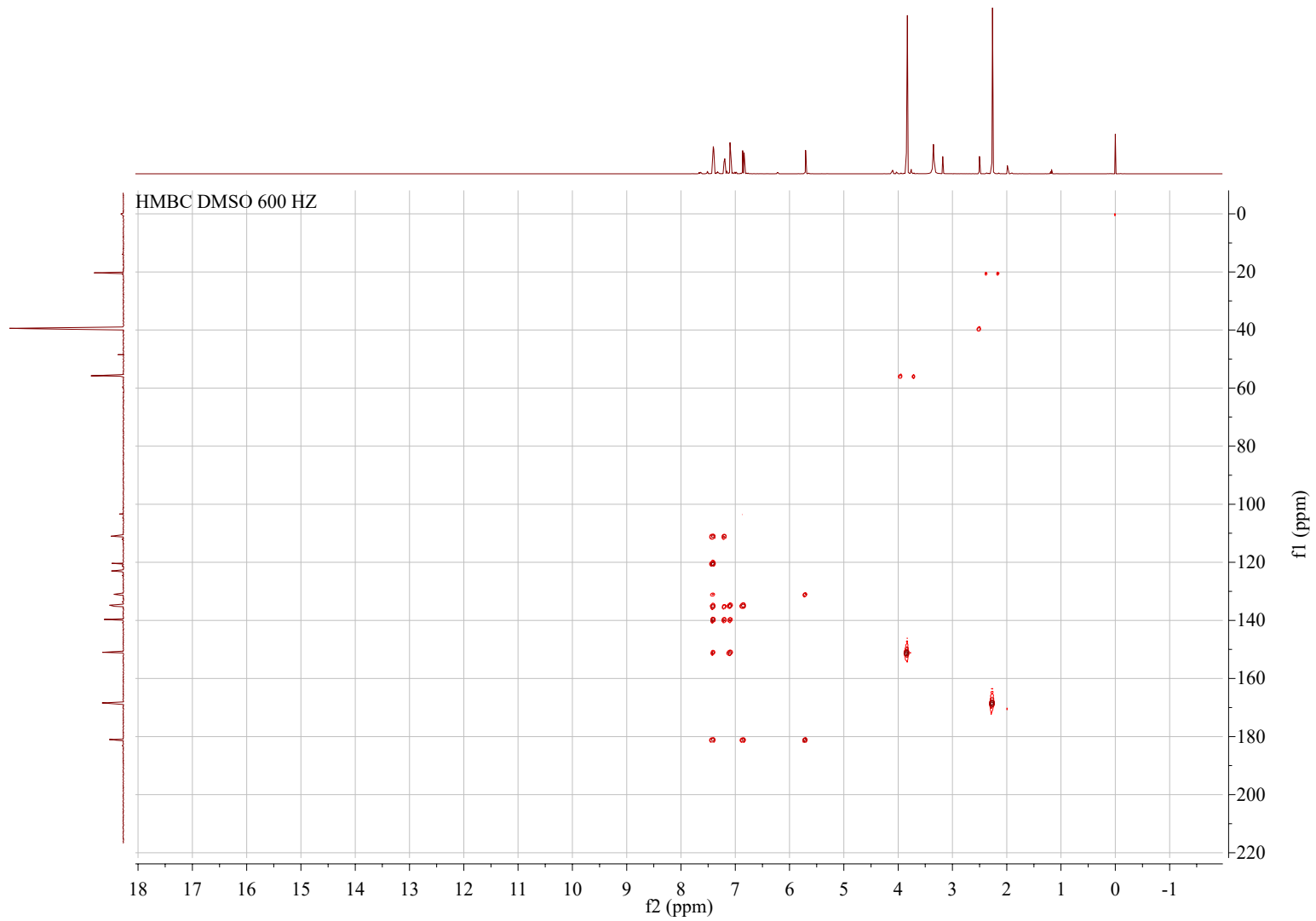


Figura A11. Espectro HMBC RMN 600 MHz de diacetylcurcumina con Mg (II).

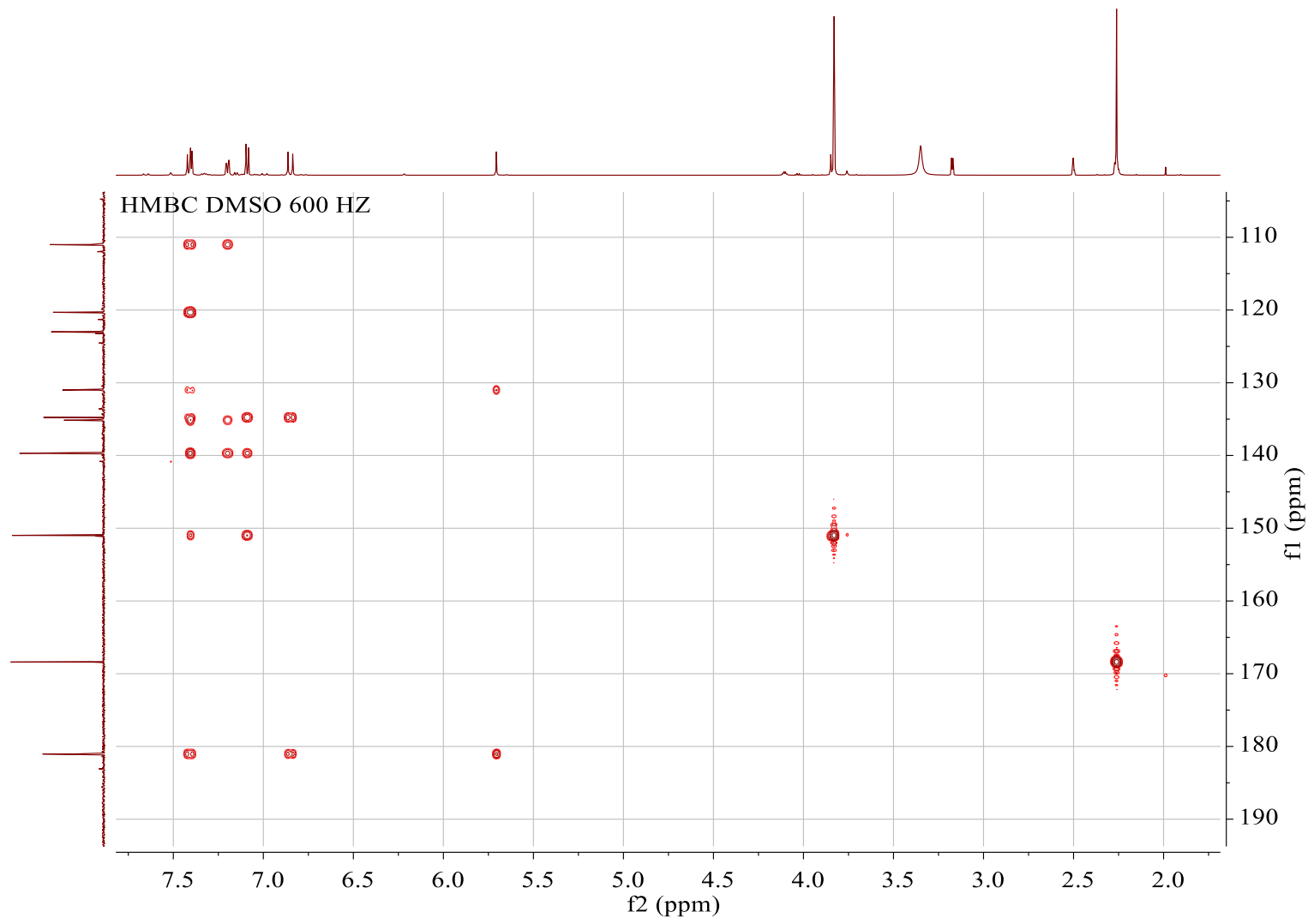


Figura A12. Expansión de espectro HMBC RMN 600 MHz de diacetylcurcumina con Mg (II).

¹H DMSO 600 HZ

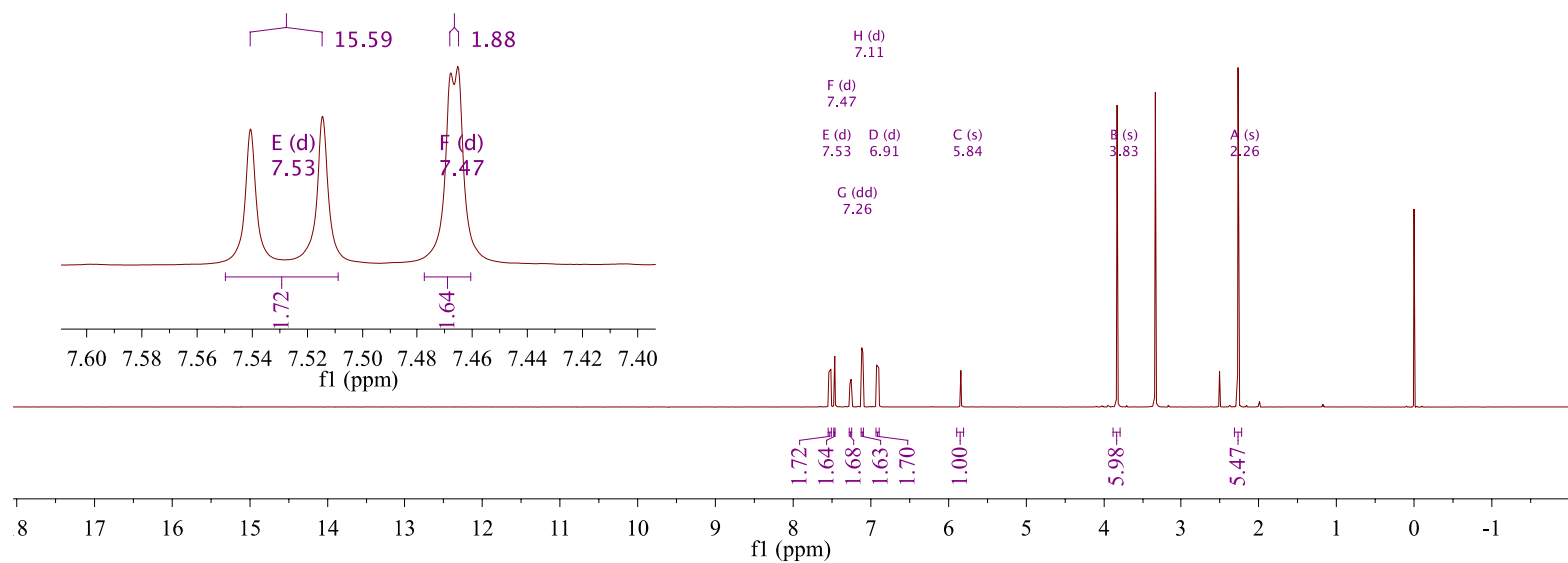
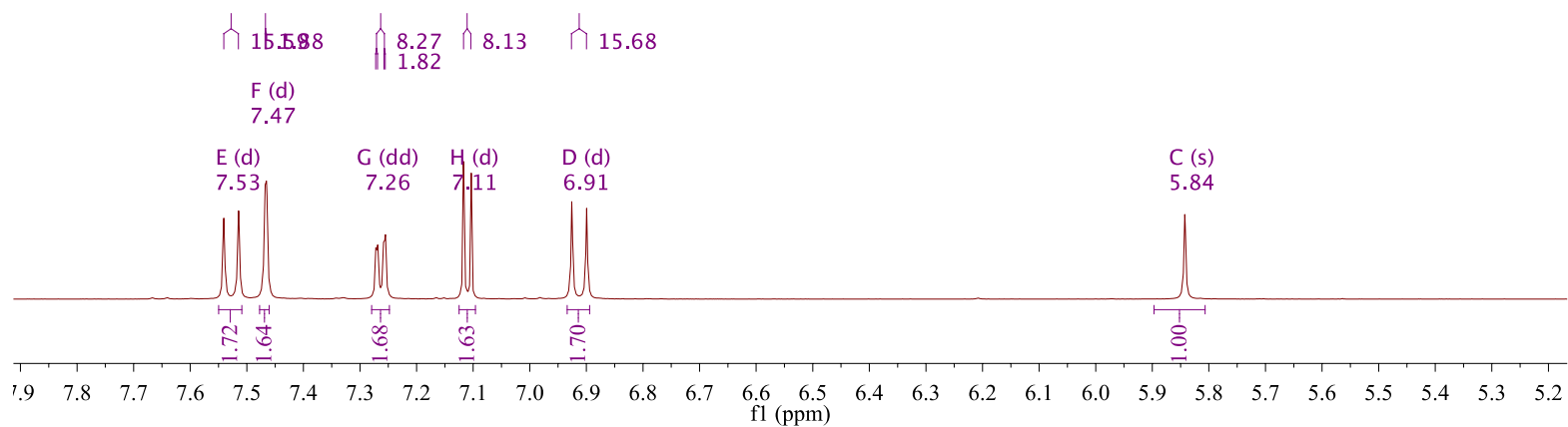


Figura A13. Espectro ¹H RMN 600 MHz de diacetylcurcumina con Zn (II).

¹³C DMSO 600 HZ

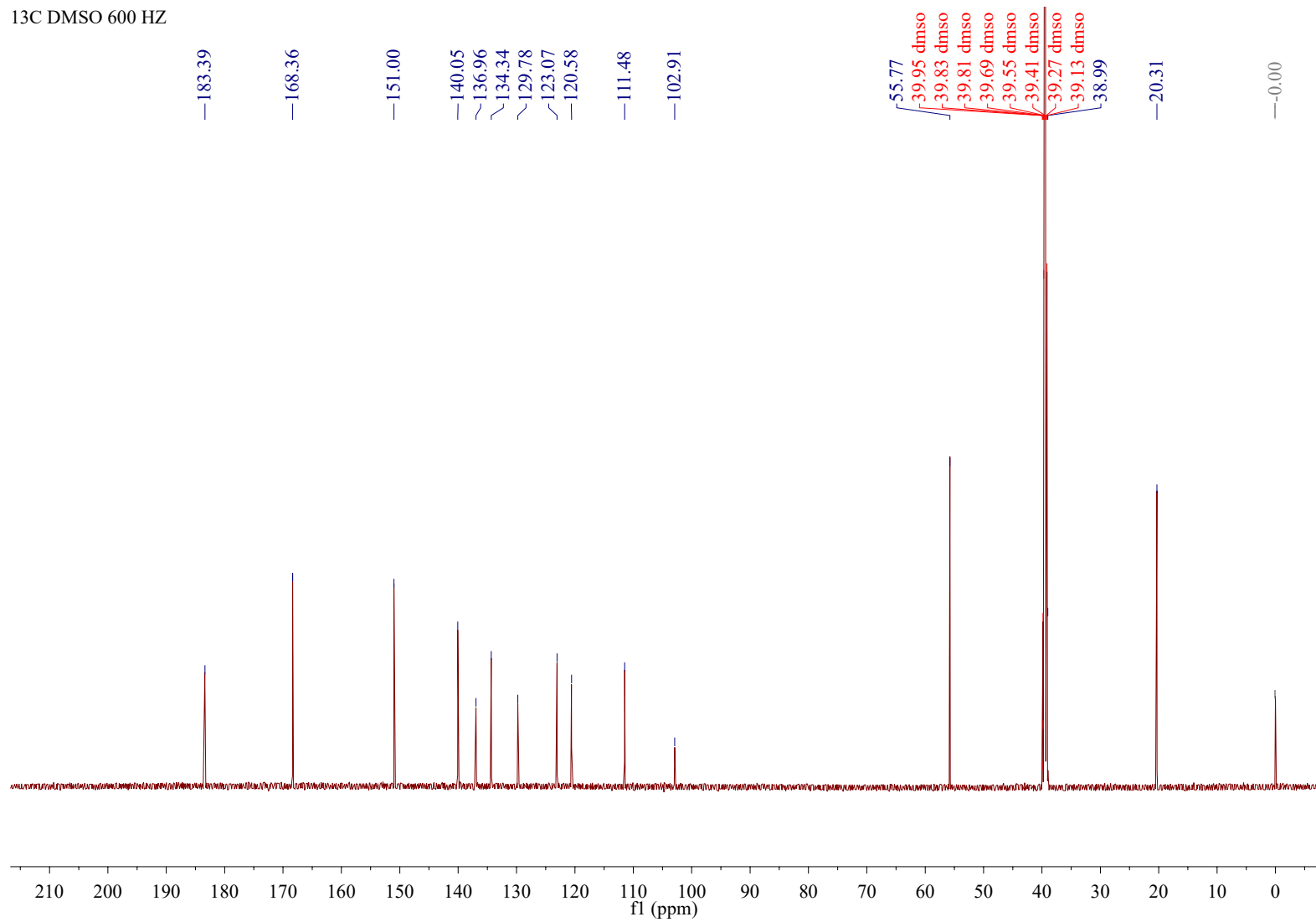


Figura A14. Espectro ¹³C RMN 150 MHz de diacetylcurcumina con Zn (II).

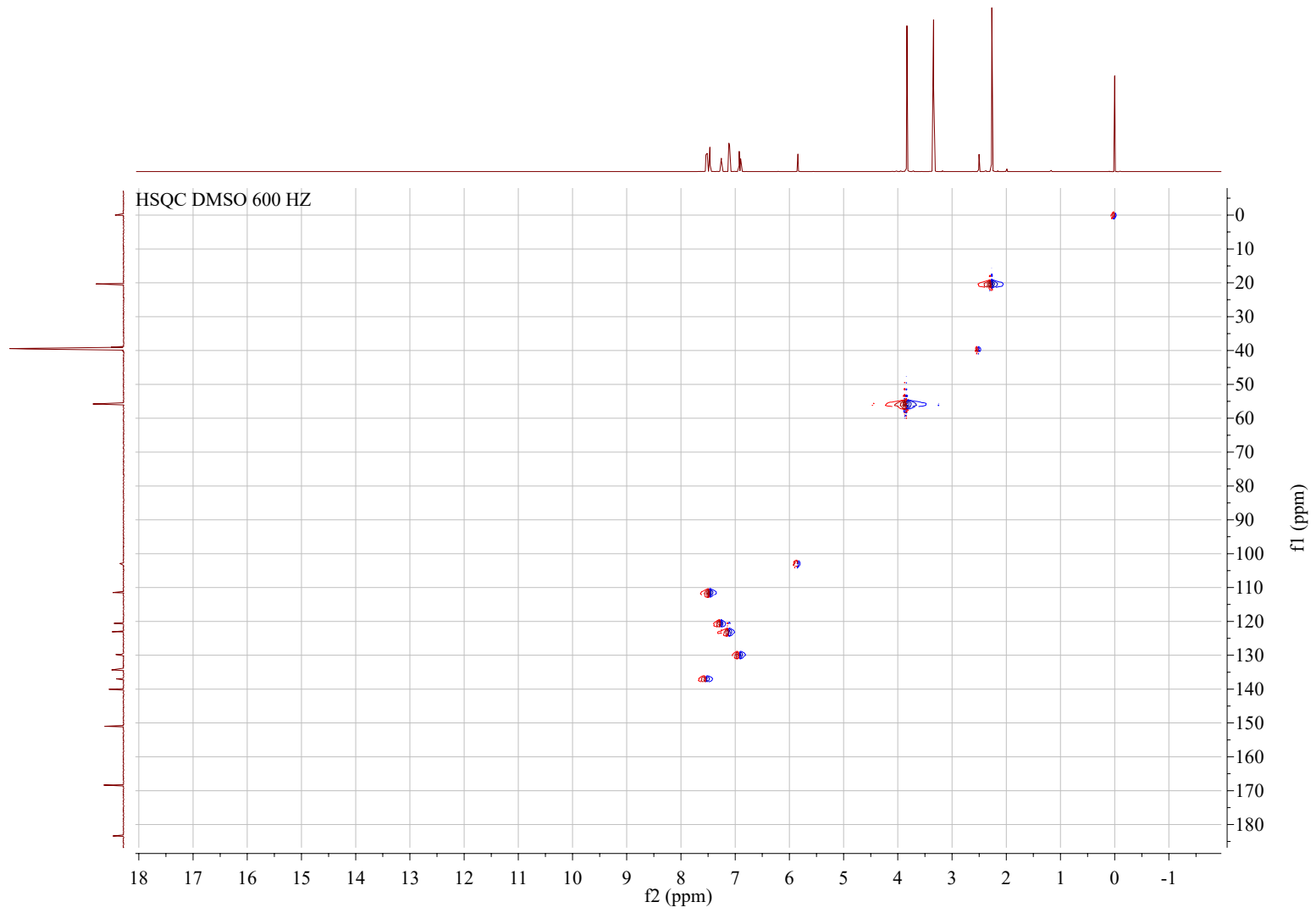


Figura A15. Espectro HSQC RMN 600 MHz de diacetilcurcumina con Zn (II).

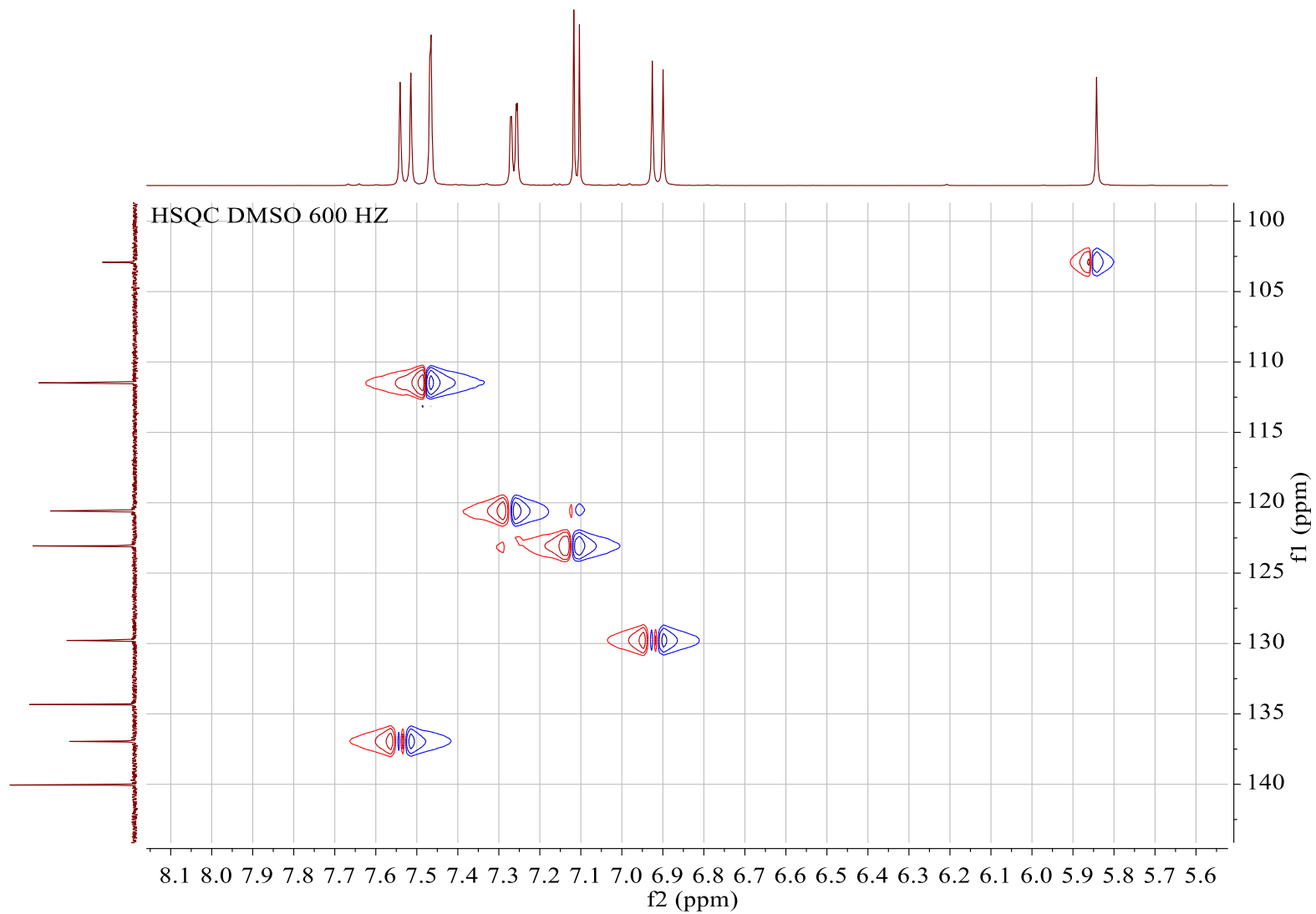


Figura A16. Expansión de espectro HSQC RMN 600 MHz de diacetylcurcumina con Zn (II).

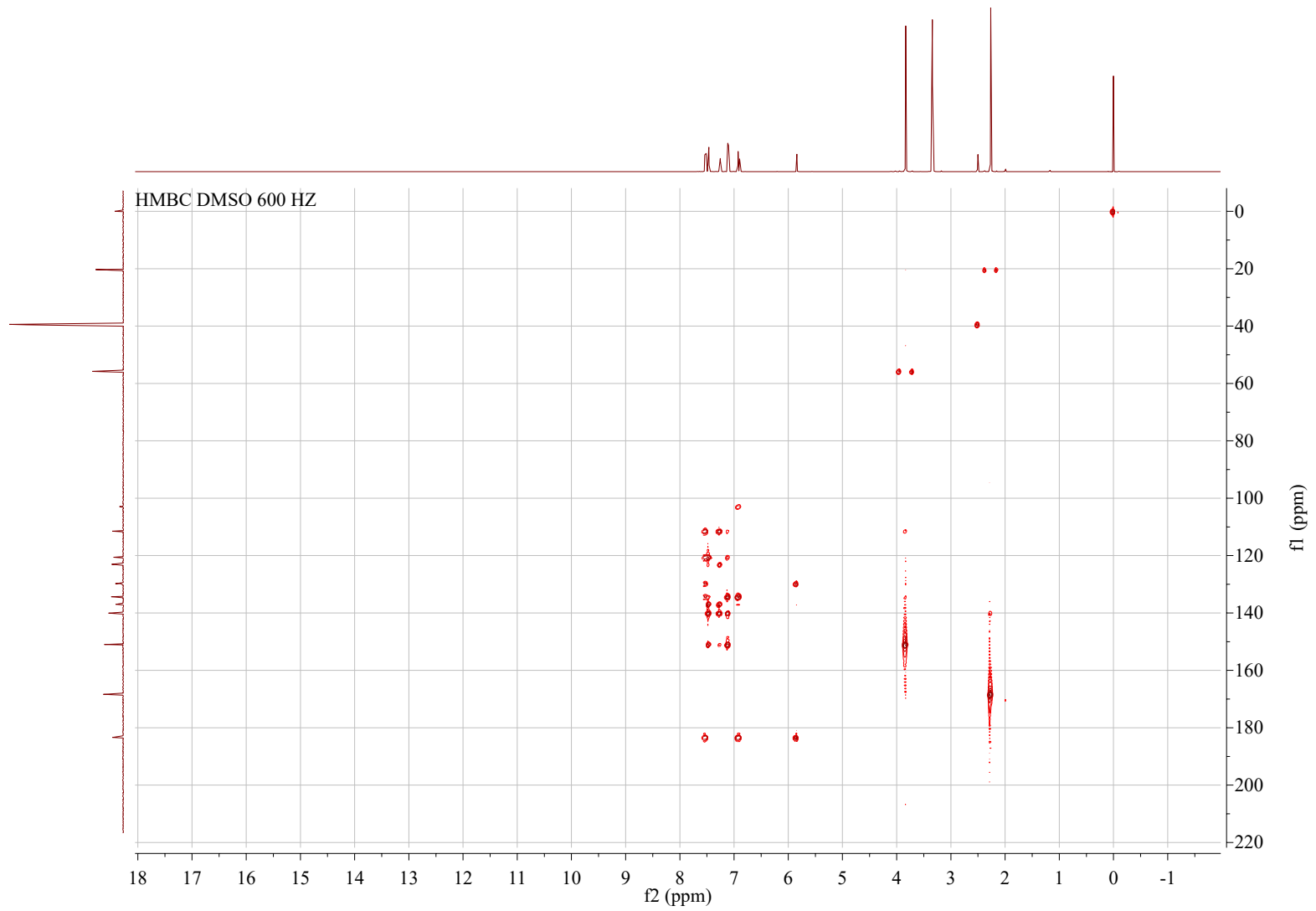


Figura A17. Espectro HMBC RMN 600 MHz de diacetilcurcumina con Zn (II).

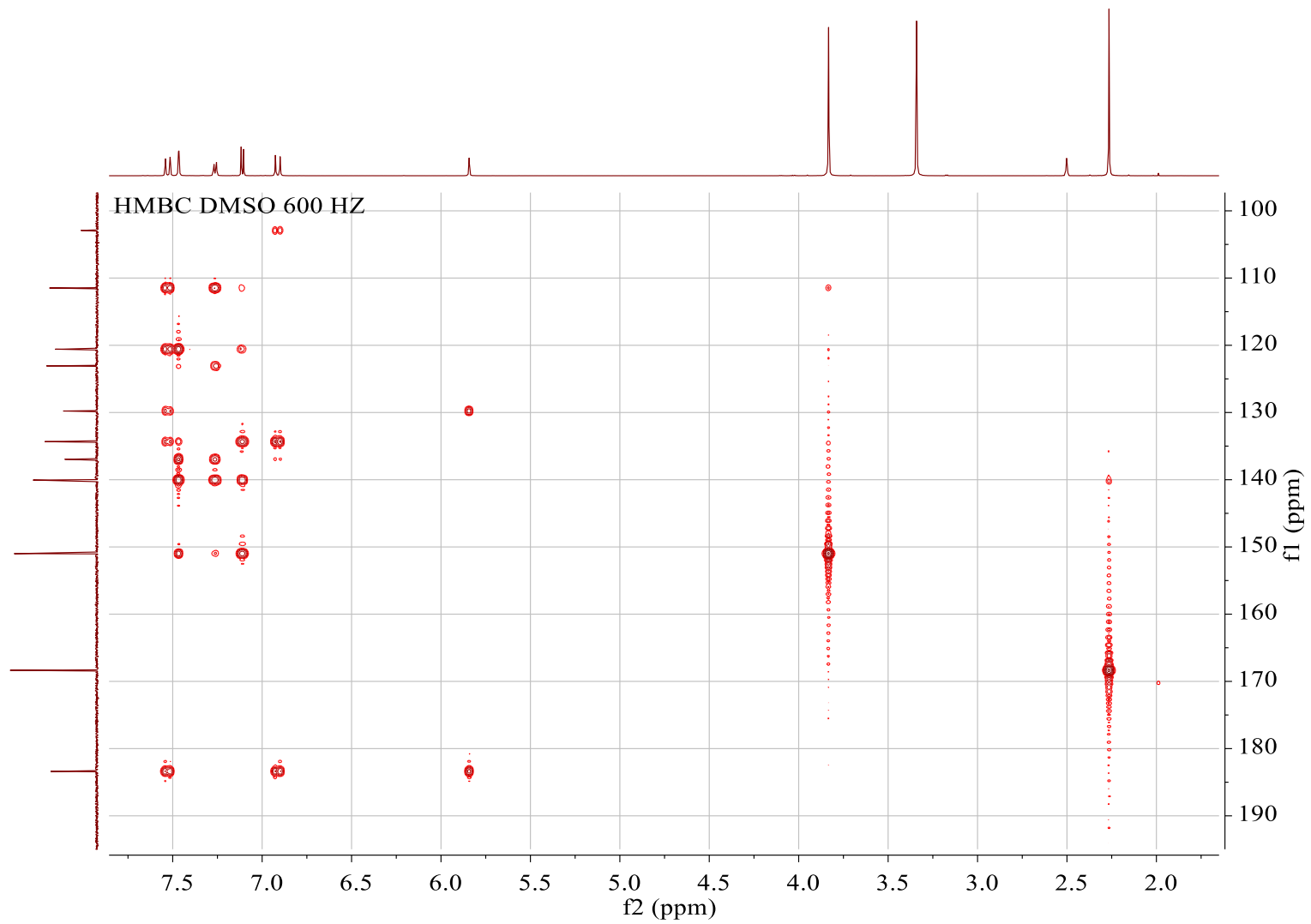


Figura A18. Expansión de espectro HMBC RMN 600 MHz de diacetylcurcumina con Zn (II).

¹H DMSO 500 MHz

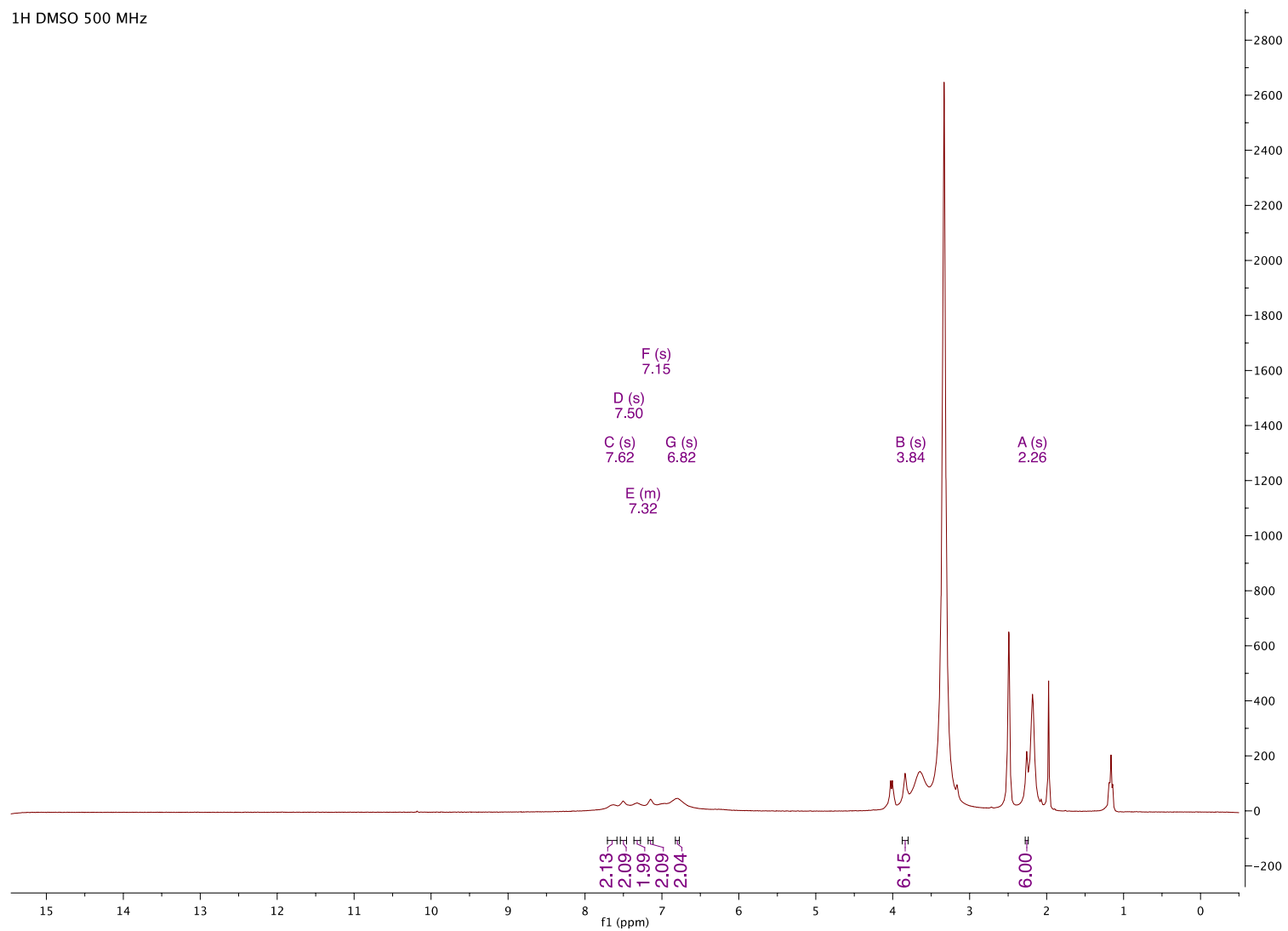


Figura A19. Espectro ¹H RMN 500 MHz de diacetylcurcumina con Cu (II).

¹³C DMSO 500 MHz

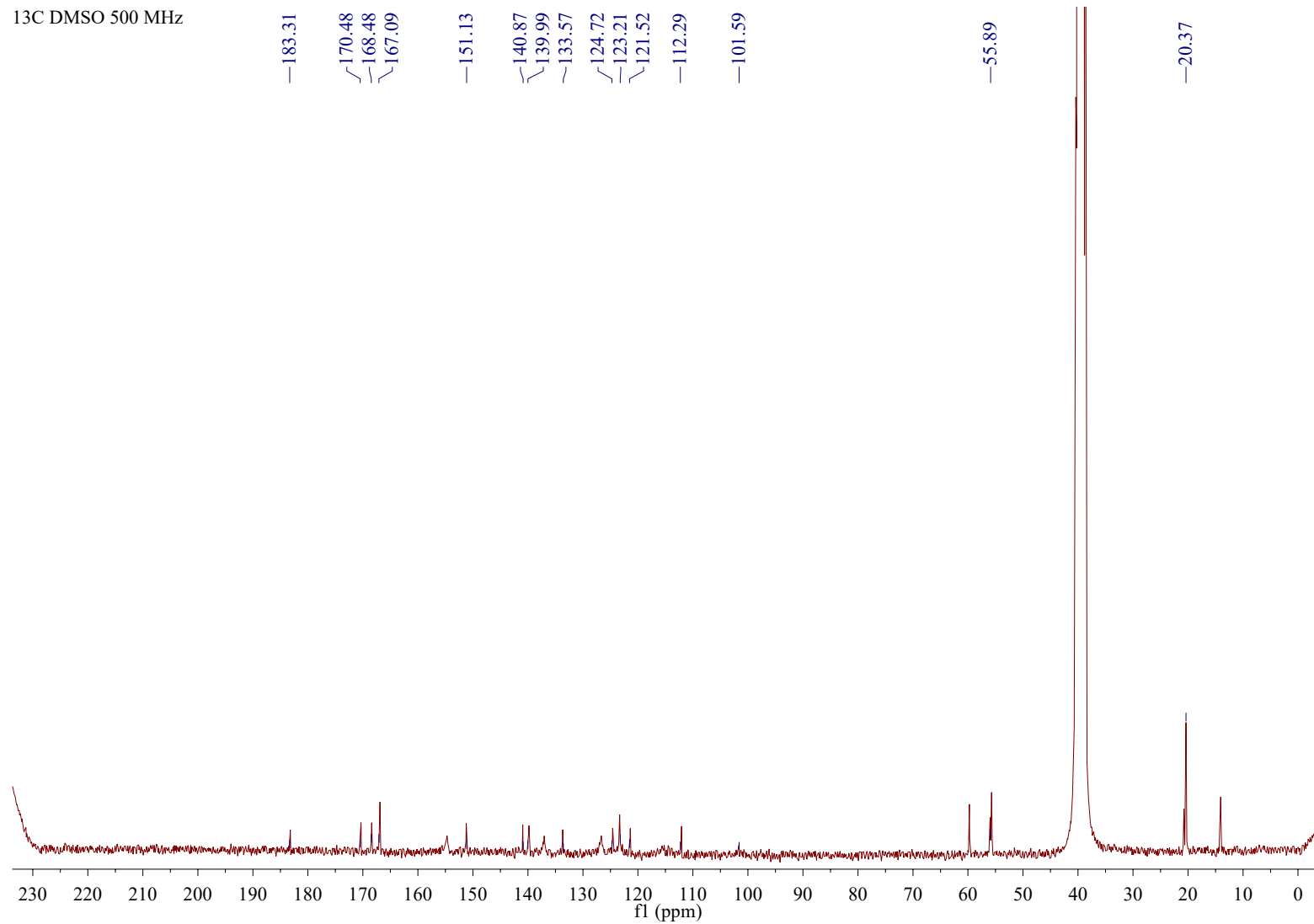


Figura A20. Espectro ¹³C RMN 125 MHz de diacetylcurcumina con Cu (II).

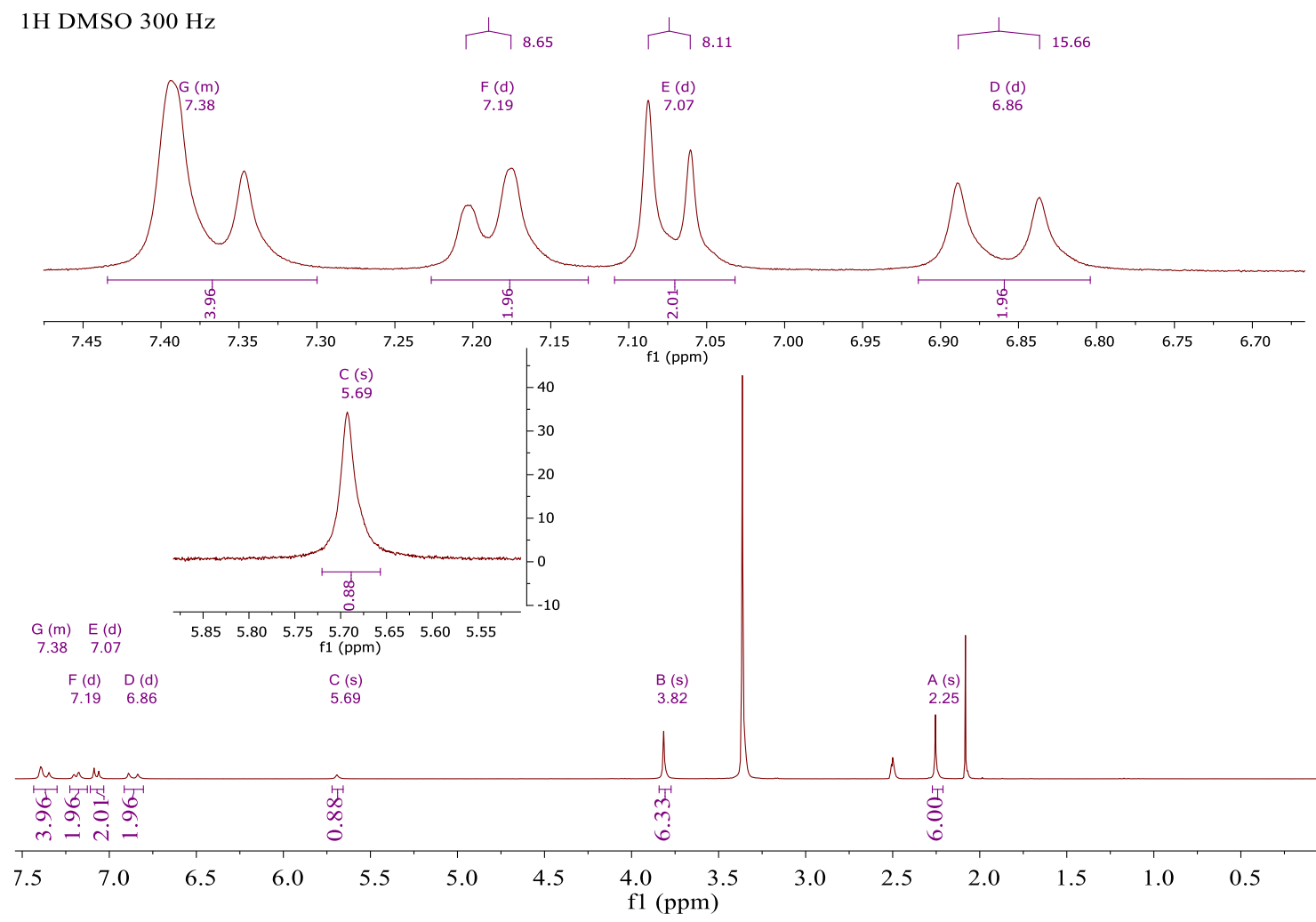


Figura A21. Espectro ¹H RMN 600 MHz de diacetylcurcumina con Ca (II).

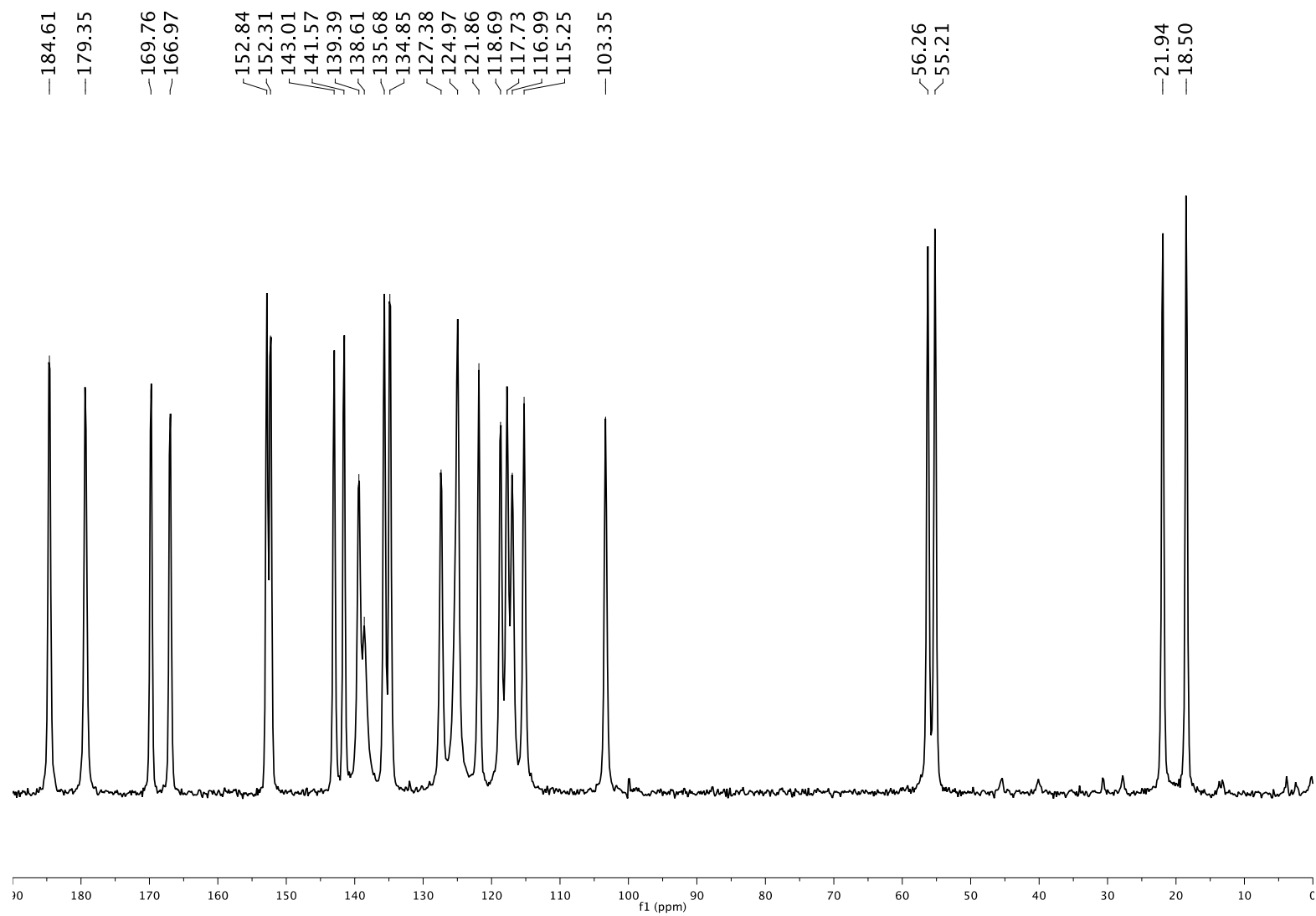


Figura A22. Espectro ^{13}C RMN de estado sólido de 600 MHz de diacetylcurcumina.

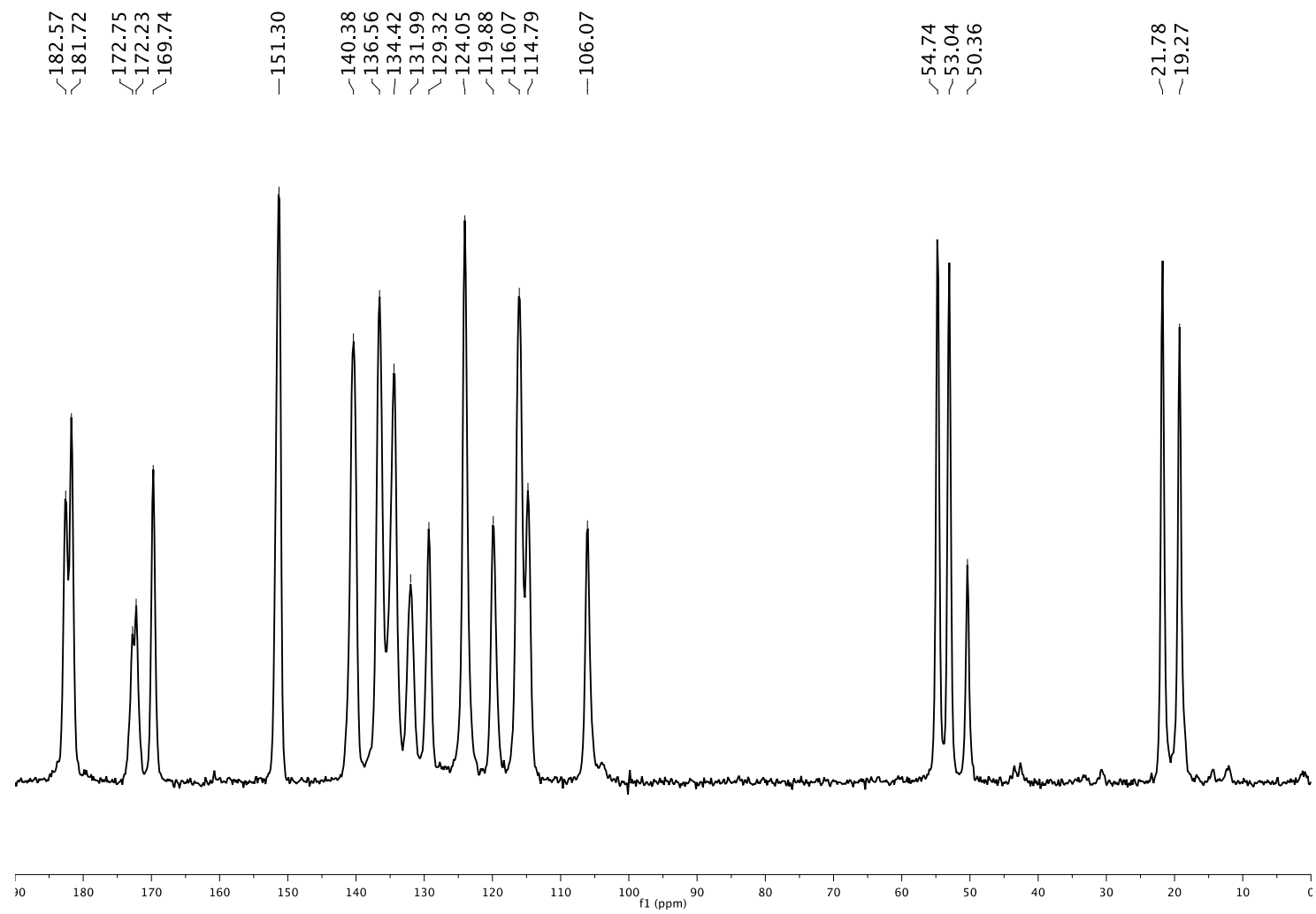


Figura A23. Espectro ^{13}C RMN de estado sólido de 600 MHz de diacetylcurcumina con Mg (II).

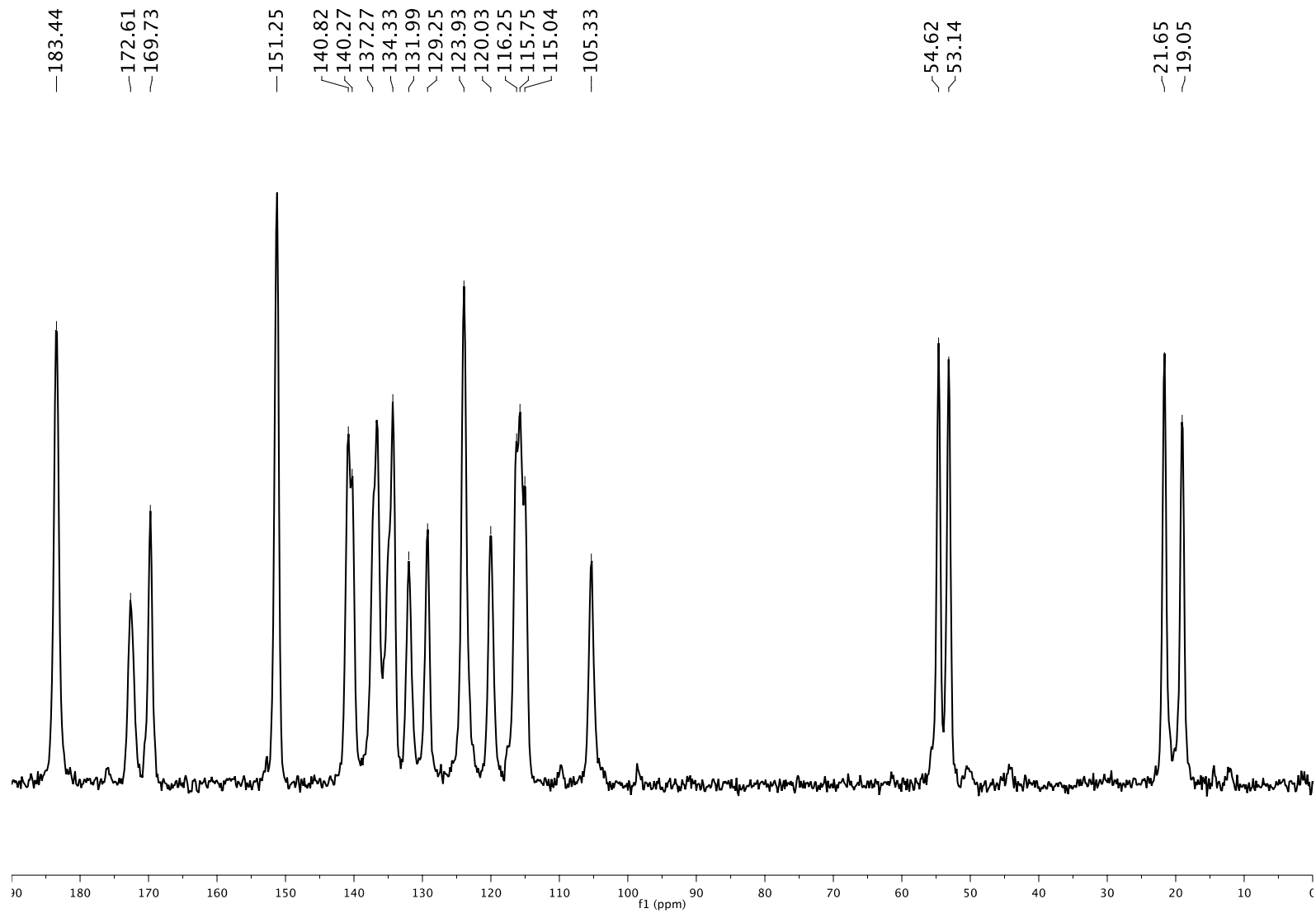


Figura A24. Espectro ^{13}C RMN de estado sólido de 600 MHz de diacetylcurcumina con Zn (II).

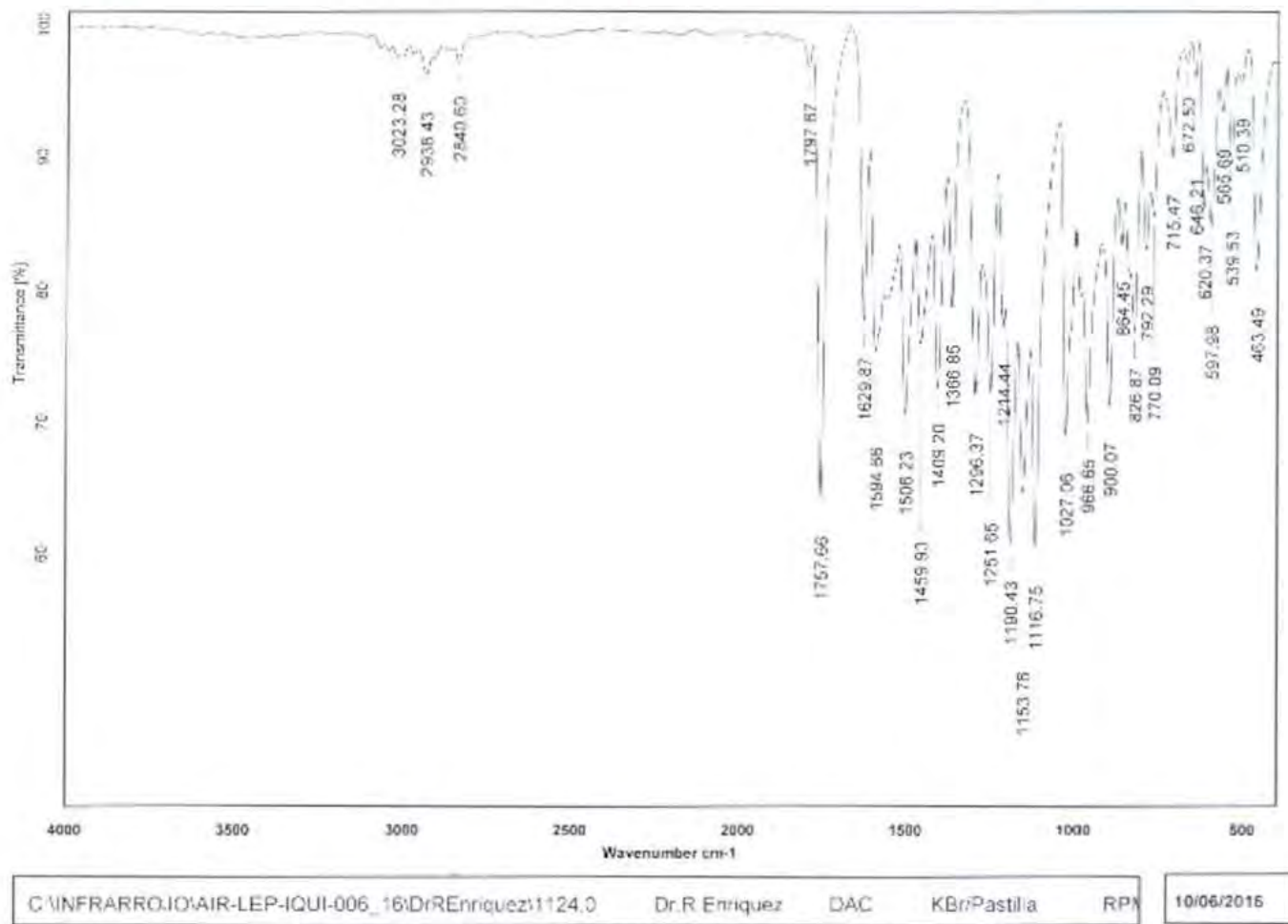


Figura A25. Espectro de IR de diacetylcurcumina.

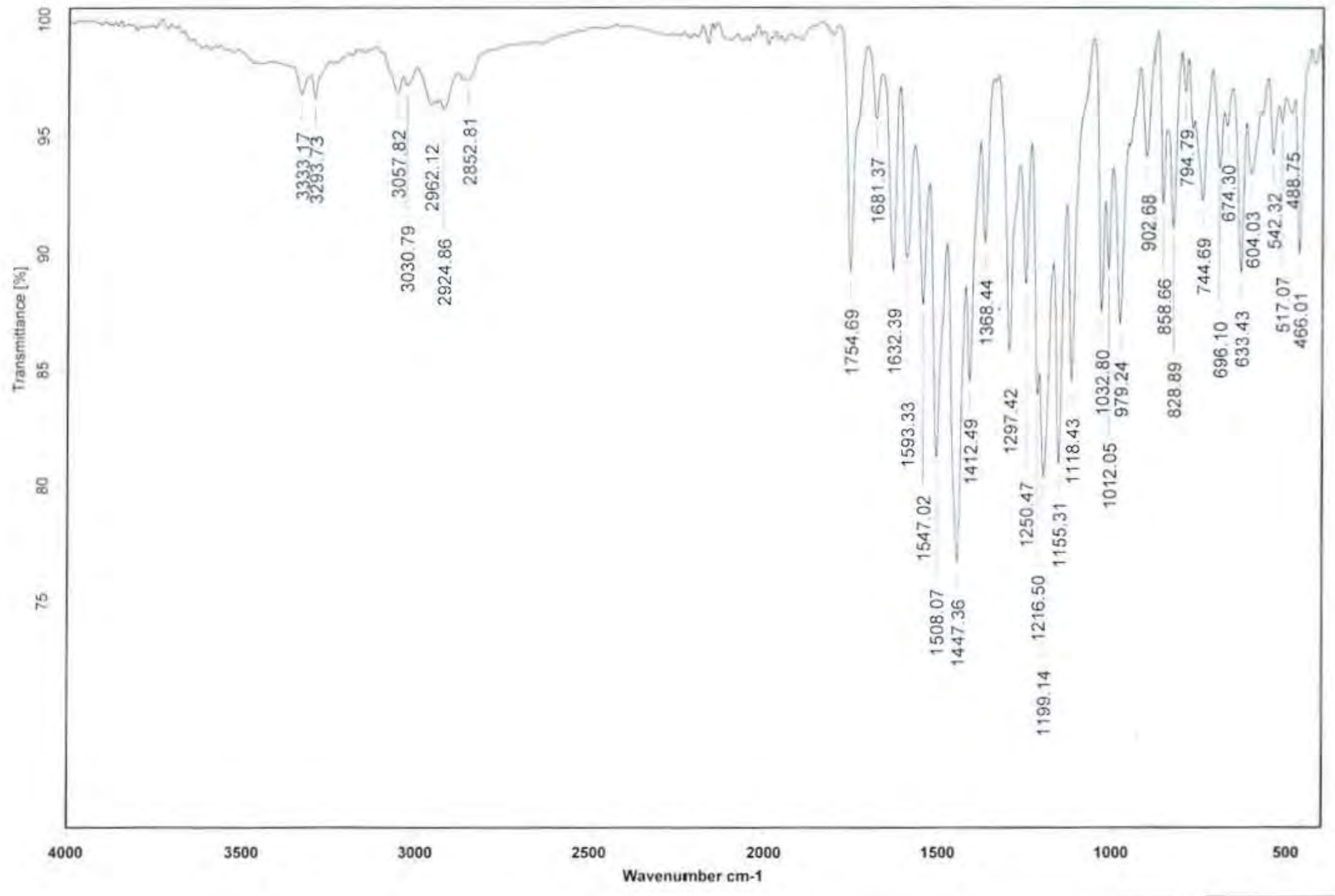


Figura A26. Espectro de IR del complejo de diacetylcurcumina con Mg (II).

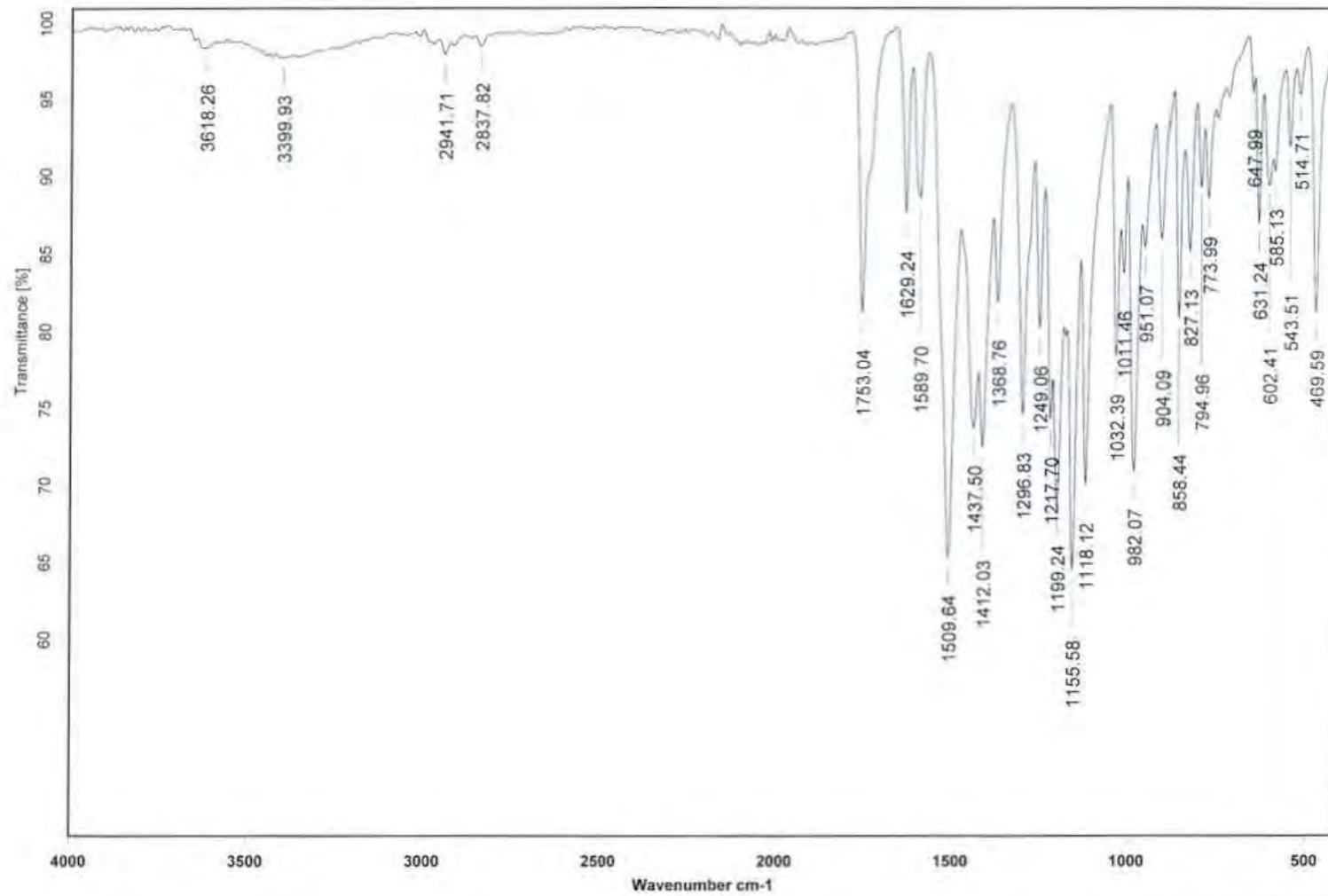


Figura A27. Espectro de IR del complejo de diacetylcurcumina con Zn (II).

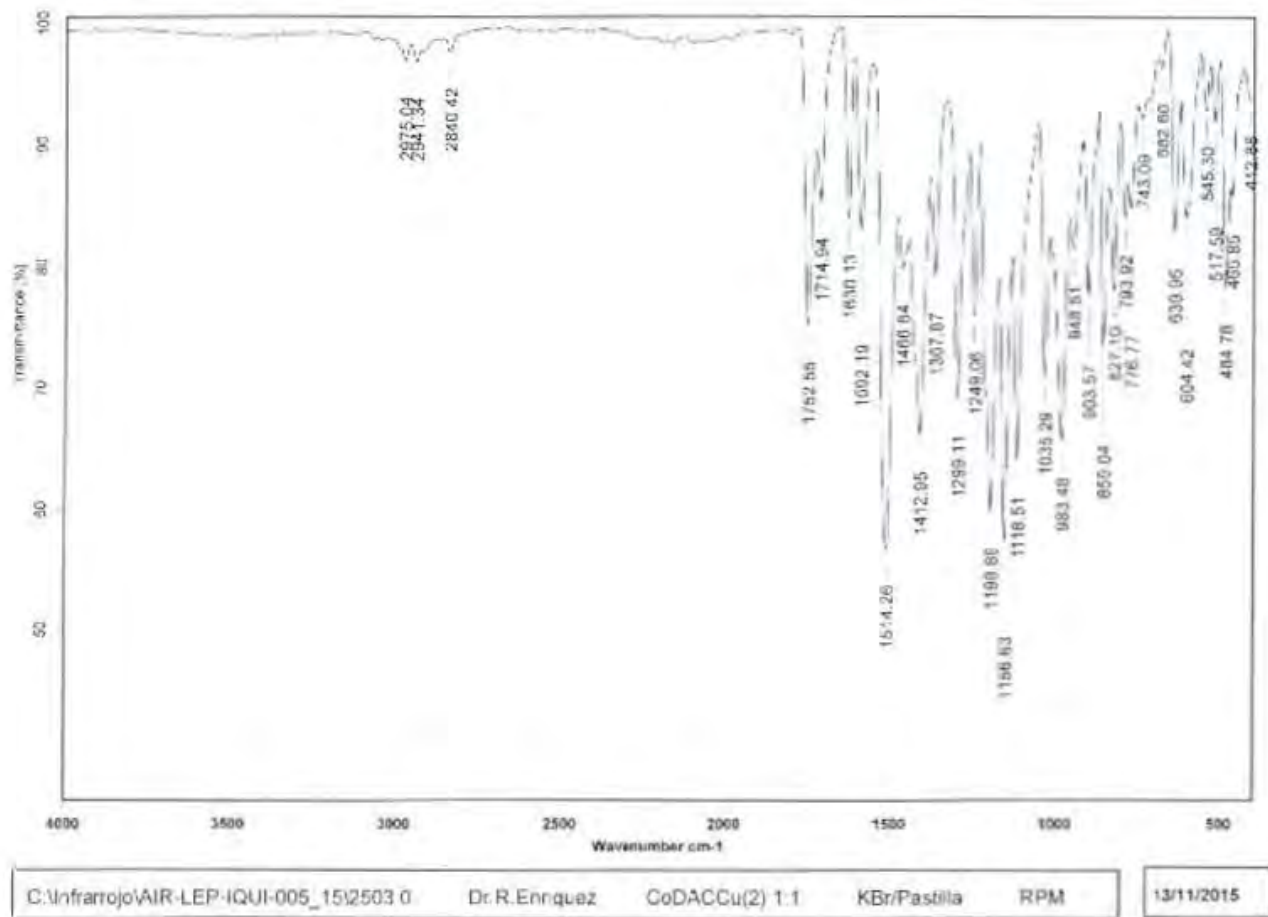


Figura A28. Espectro de IR del complejo de diacetylcurcumina con Cu (II).

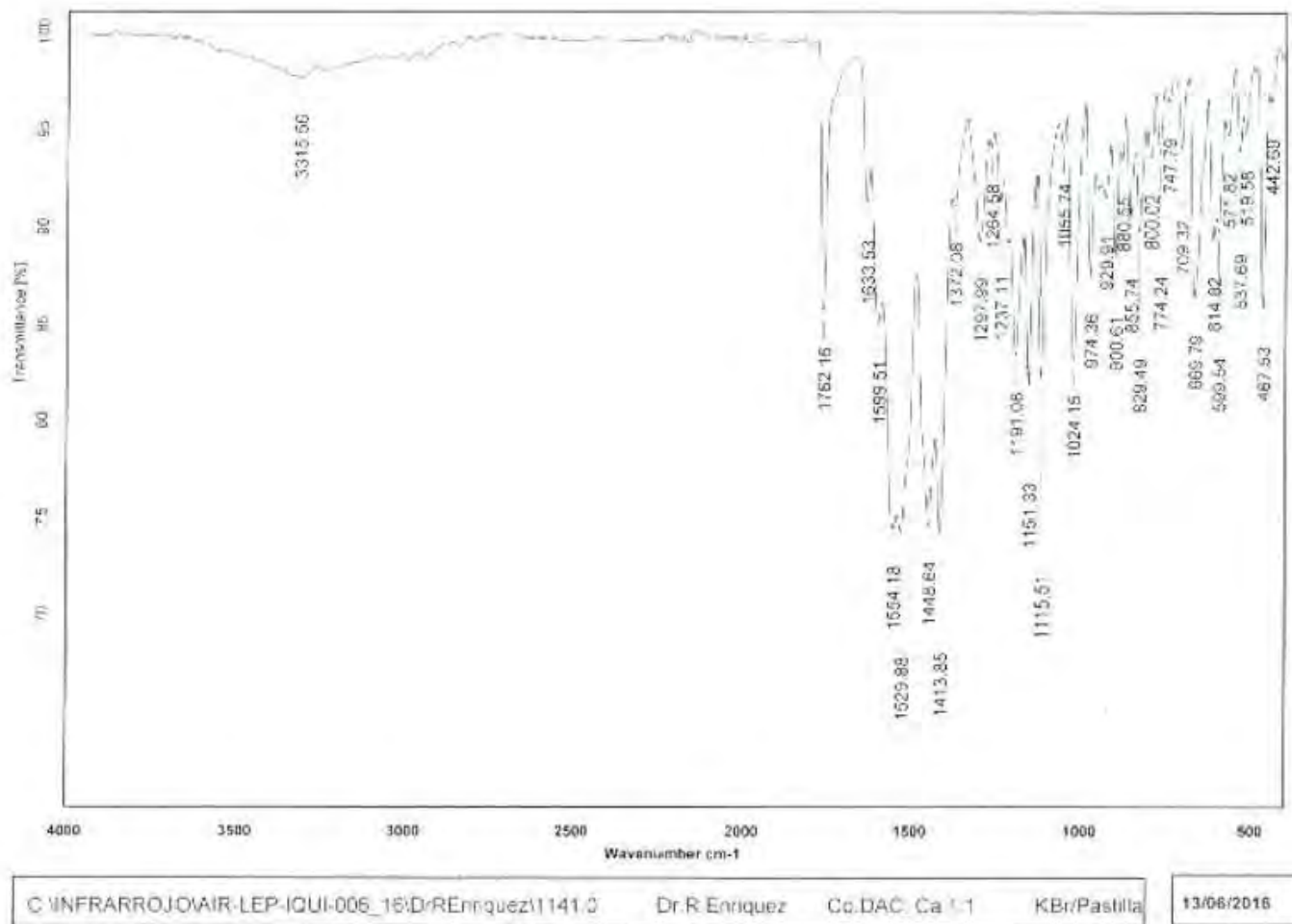


Figura A29. Espectro de IR del complejo de diacetilcurcumina con Ca (II)

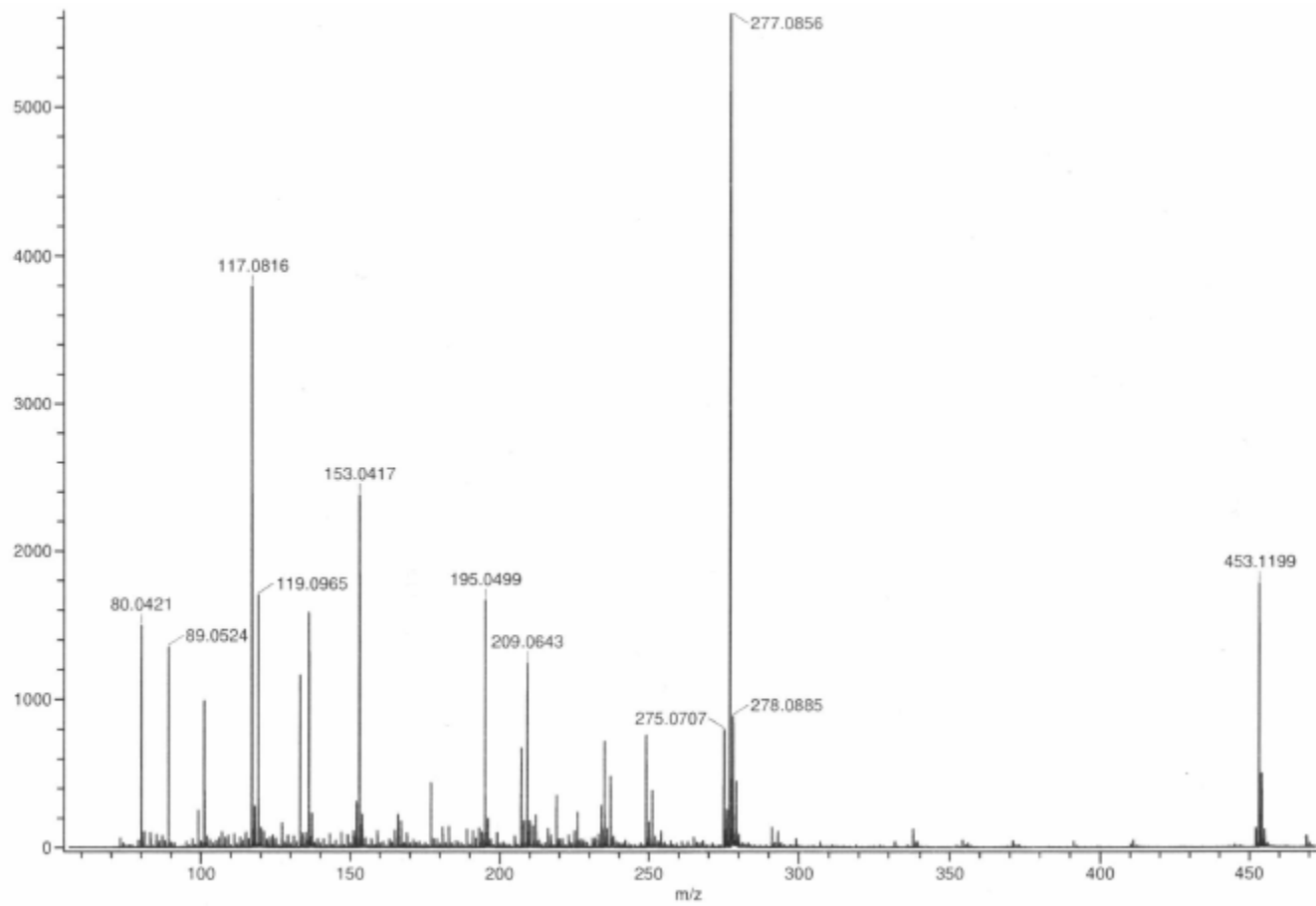


Figura A30. Espectro de Masas de la diacetylcurcumina.

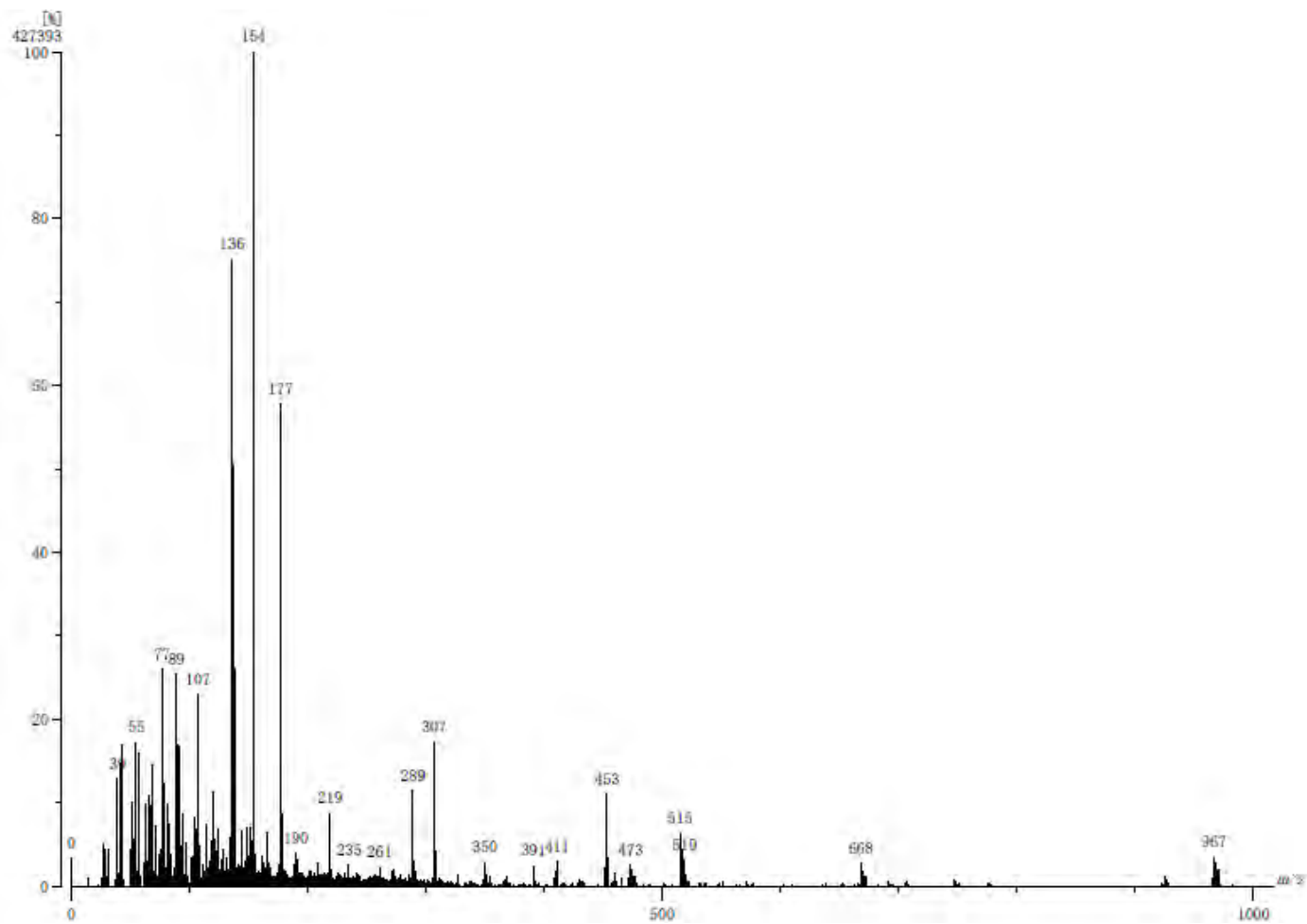


Figura A31. Espectro de masas del complejo de diacetylcurcumina con Zn (II).

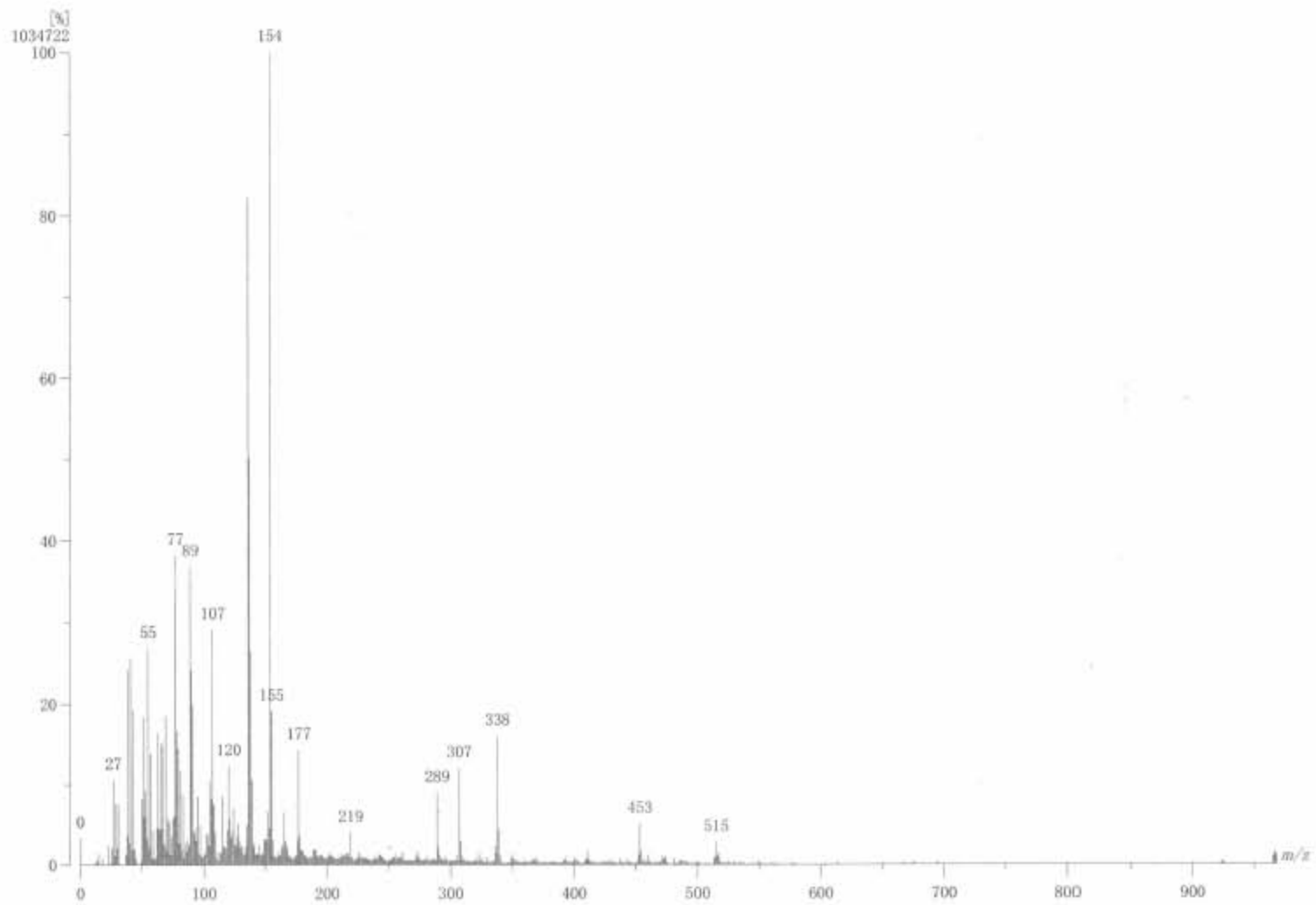


Figura A32. Espectro de masas del complejo de diacetylcurcumina con Cu(II).

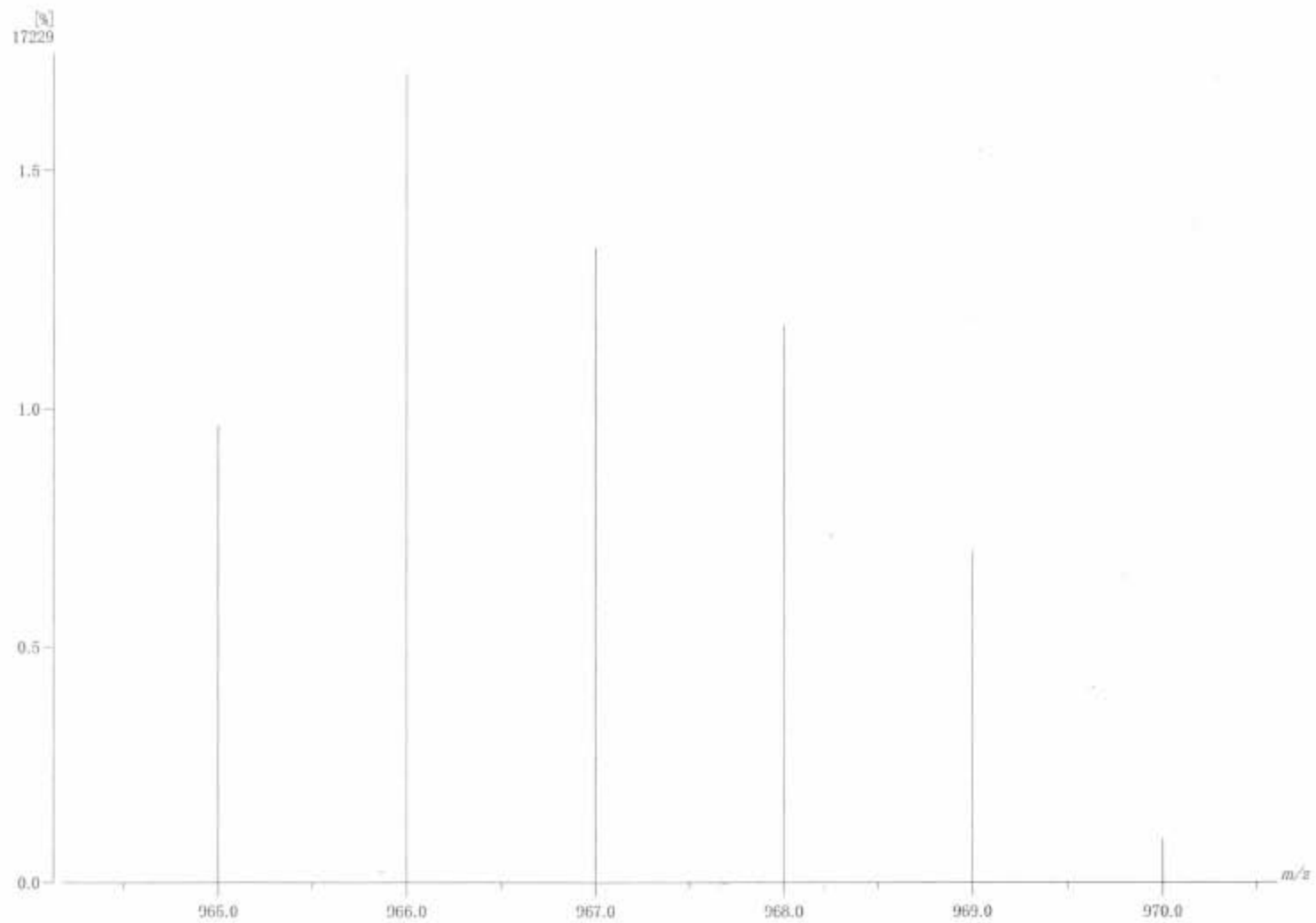


Figura A33. Ampliación del espectro de masas del complejo de diacetylcurcumina con Cu(II).

Tabla 1A. Datos cristalográficos de los complejos (2), (3) y (4).

	Compuesto 2	Compuesto 3	Compuesto 4
Fórmula	C ₅₄ H ₅₈ MgO ₁₈ S ₂	C ₅₂ H ₅₂ ZnO ₁₇ S	C ₅₃ H ₅₃ CuNO ₁₇
MW/g mol ⁻¹	1083.43	1046.36	1039.50
Sistema cristalino	Triclínico	Triclínico	Triclínico
Grupo espacial	P-1	P-1	P-1
a/Å	7.4419 (5)	7.4706 (2)	12.7683 (7)
b/Å	12.1480 (7)	11.7637 (4)	13.2372 (7)
c/Å	15.8082 (10)	30.7699 (10)	15.3255 (8)
α(°)	80.701 (2)	81.6770 (10)	99.5684 (18)
β(°)	85.653 (2)	86.8260 (10)	103.0083 (19)
γ(°)	81.390 (2)	79.6230 (10)	94.303 (2)
V/Å ³	1392.50 (15)	2630.68 (14)	2471.6 (2)
Z	1	2	2
ρ _c /mg cm ⁻³	1.292	1.321	1.397
Reflexiones colectadas	20701	43039	40595
Ind. Ref. (Rint)	5086	9550	9019
R[F ² > 2σ(F ²)]	0.0676	0.0685	0.0889
R _w (todos los datos)	0.1798	0.1073	0.1644
T (°K)	298 (2)	296 (2)	150 (2)

Tabla 2A. Comparación entre los complejos de DAC-Zn y el complejo de acetilacetona con Zinc.

Productos	$\bar{X} d$ M-O (β -dicetona)	$\bar{X} d$ M-O (L)	$\bar{X} a$ O-M-O (β -dicetona)	$\bar{X} a$ O-M-O (L)
DAC-Mg	2.037 Å	2.216 Å	89.99°	90°
Acetilacetona-Mg	2.034 Å	2.148 Å	89.02°	89.68°

d: distancia; a: ángulo; L: DMSO o H₂O.

Tabla 3A. Comparación entre los complejos de DAC-Zn y el complejo de acetilacetona con Zinc.

Productos	$\bar{X} d$ M-O (β -dicetona)	$\bar{X} d$ M-O (L)	$\bar{X} a$ O-M-O (β -dicetona)	$\bar{X} a$ O-M-O (L)
DAC-Zn	2.007 Å	2.014 Å	87.71°	101.76°
Acetilacetona-Zn	2.054 Å	2.019 Å	90.65°	103.92°

d: distancia; a: ángulo; L: DMSO o H₂O.

Tabla 4A. Comparación entre los complejos de DAC-Cu, el Complejo de cobre con 1,7-Bis(4-etoxi-3-metoxi-fenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona (EtCurc-Cu) y Complejo de cobre con 1,7-Bis(4-butoxi-3-metoxi-fenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona (BuCurc Cu).

Productos	$\bar{X} d$ M-O (β -dicetona)	$\bar{X} a$ O-M-O (β -dicetona)
DAC-Cu	1.909 Å	90.11°
EtCurc-Cu	1.916 Å	90°
BuCurc Cu	1.988 Å	90°

d: distancia; a: ángulo.