



**Universidad Nacional Autónoma de México**  
**Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán**



*Síntesis y caracterización de análogos de curcumina y sus complejos metálicos con  
Magnesio*

**Tesis**

Que para obtener el título de  
Licenciada en Química Industrial

**Presenta:**

Alejo Osorio Yuritzí Guadalupe

Asesor: Dr. Raúl Enríquez Habib.

Coasesor: M. en C. William Efren Meza Morales.

Cuautitlán Izcalli, Estado de México, 2021.



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

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
SECRETARÍA GENERAL  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

**ASUNTO: VOTO APROBATORIO**

**M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE**

**ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA  
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales  
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de Tesis**

**Síntesis y caracterización de análogos de curcumina y sus complejos metálicos con Magnesio.**

Que presenta la pasante: **YURITZI GUADALUPE ALEJO OSORIO**  
Con número de cuenta: **312181309** para obtener el Título de la carrera: **Química Industrial**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

**ATENTAMENTE**  
**“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”**  
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 07 de Octubre de 2020.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	NOMBRE	FIRMA
<b>PRESIDENTE</b>	Dr. Raúl Guillermo Enríquez Habib	
<b>VOCAL</b>	Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano	
<b>SECRETARIO</b>	Q.F.B. Brígida del Carmen Camacho Enríquez	
<b>1er. SUPLENTE</b>	Dr. José Juan Escobar Chávez	
<b>2do. SUPLENTE</b>	Dra. Esther Agacino Valdés	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
SECRETARÍA GENERAL  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

**ASUNTO: VOTO APROBATORIO**

**M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE**

**ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA  
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales  
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de Tesis**

**Síntesis y caracterización de análogos de curcumina y sus complejos metálicos con Magnesio.**

Que presenta la pasante: **YURITZI GUADALUPE ALEJO OSORIO**  
Con número de cuenta: **312181309** para obtener el Título de la carrera: **Química Industrial**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

**ATENTAMENTE**  
**“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”**  
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 07 de Octubre de 2020.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	<b>NOMBRE</b>	<b>FIRMA</b>
<b>PRESIDENTE</b>	Dr. Raúl Guillermo Enríquez Habib	
<b>VOCAL</b>	Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano	
<b>SECRETARIO</b>	Q.F.B. Brigida del Carmen Camacho Enríquez	
<b>1er. SUPLENTE</b>	Dr. José Juan Escobar Chávez	
<b>2do. SUPLENTE</b>	Dra. Esther Agacino Valdés	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).





UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
SECRETARÍA GENERAL  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA  
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales  
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Síntesis y caracterización de análogos de curcumina y sus complejos metálicos con Magnesio.

Que presenta la pasante: YURITZI GUADALUPE ALEJO OSORIO

Con número de cuenta: 312181309 para obtener el Título de la carrera: Química Industrial

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 07 de Octubre de 2020.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
<b>PRESIDENTE</b>	Dr. Raúl Guillermo Enríquez Habib	_____
<b>VOCAL</b>	Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano	_____
<b>SECRETARIO</b>	Q.F.B. Brígida del Carmen Camacho Enríquez	<i>Brígida del Carmen Camacho</i>
<b>1er. SUPLENTE</b>	Dr. José Juan Escobar Chávez	_____
<b>2do. SUPLENTE</b>	Dra. Esther Agacino Valdés	_____

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

LMCF/ntm\*



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
SECRETARÍA GENERAL  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

**ASUNTO: VOTO APROBATORIO**

**M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE**

**ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA  
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales  
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de Tesis**


**Síntesis y caracterización de análogos de curcumina y sus complejos metálicos con Magnesio.**

Que presenta la pasante: **YURITZI GUADALUPE ALEJO OSORIO**  
Con número de cuenta: **312181309** para obtener el Título de la carrera: **Química Industrial**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

**ATENTAMENTE**  
**“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”**  
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 07 de Octubre de 2020.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	<b>NOMBRE</b>	<b>FIRMA</b>
<b>PRESIDENTE</b>	Dr. Raúl Guillermo Enríquez Habib	_____
<b>VOCAL</b>	Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano	_____
<b>SECRETARIO</b>	Q.F.B. Brigida del Carmen Camacho Enríquez	_____
<b>1er. SUPLENTE</b>	Dr. José Juan Escobar Chávez	
<b>2do. SUPLENTE</b>	Dra. Esther Agacino Valdés	_____

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
SECRETARÍA GENERAL  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

**ASUNTO: VOTO APROBATORIO**

**M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE**

**ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA  
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales  
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de Tesis**

Síntesis y caracterización de análogos de curcumina y sus complejos metálicos con Magnesio.

Que presenta la pasante: YURITZI GUADALUPE ALEJO OSORIO  
Con número de cuenta: 312181309 para obtener el Título de la carrera: Química Industrial

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

**ATENTAMENTE**  
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"  
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 07 de Octubre de 2020.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	NOMBRE	FIRMA
<b>PRESIDENTE</b>	Dr. Raúl Guillermo Enríquez Habib	_____
<b>VOCAL</b>	Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano	_____
<b>SECRETARIO</b>	Q.F.B. Brígida del Carmen Camacho Enríquez	_____
<b>1er. SUPLENTE</b>	Dr. José Juan Escobar Chávez	_____
<b>2do. SUPLENTE</b>	Dra. Esther Agacino Valdés	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

LMCF/ntm\*

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 cual contó con el apoyo económico de DGAPA PAPIIT-UNAM (IN208516), de CONACYT (ayudantía Exp, AYTE. 16589) y el proyecto CB-252524.

## **JURADO ASIGNADO**

Presidente: Dr. Raúl Guillermo Enríquez Habib

Vocal: Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano

Secretario: QFB Brígida del Carmen Camacho Enríquez

1er Suplente: Dr. José Juan Escobar Chávez

2do Suplente: Dra. Esther Agacino Valdés

Sitio donde se desarrolló el tema:

Instituto de Química, UNAM.

Laboratorio 1-5

Asesor del tema:

Dr. Raúl Guillermo Enríquez Habib

Coasesor:

M. en C. William Efren Meza Morales

Sustentante:

Yuritzi Guadalupe Alejo Osorio

## **Agradecimientos.**

A la Universidad Nacional Autónoma de México.

A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo I y a los profesores que sembraron en mí el interés y amor a la química.

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

Al M. en C. William Efren Meza Morales por su apoyo, enseñanzas y paciencia.

A mi familia, porque sin ellos esto no hubiera sido posible.

A mis compañeros de laboratorio.

A mis dos mejores amigos, por apoyarme en todos los aspectos posibles.

A la M. en C. María Teresa Obdulia Ramírez Apan por la medición de citotoxicidad y el tiempo que invirtió al explicarme la técnica.

A la Dra. Isabel Chávez Uribe por su apoyo para la realización de experimentos de RMN de líquidos.

Al personal técnico del Instituto de Química.

A CONACYT por el apoyo económico recibido durante la realización de este proyecto (CB252524) así como la ayudantía con número de expediente 16589.

## Índice.

Resumen.....	1
1. Introducción.....	2
2. Justificación.....	4
3. Antecedentes.	
3.1. Curcumina.....	5
3.2. Magnesio.....	5
3.3. Síntesis de Curcumina.....	6
3.4. Síntesis de complejos de curcumina y sus congéneres.....	7
3.5. Complejos de curcumina.....	7
3.6. Complejos de curcuminoides.....	8
3.7. Análogos de curcumina.....	8
4. Hipótesis.....	9
5. Objetivos	
5.1. Objetivos Generales.....	9
5.2. Objetivos Particulares.....	10
6. Parte Experimental	
6.1. Síntesis de los ligantes.....	10
6.1.1. Purificación de los ligantes.....	11
6.2. Complejación de magnesio con los ligantes obtenidos.....	12
7. Resultados y discusión.	
7.1. Caracterización.....	13
7.1.1. Resonancia Magnética Nuclear de líquidos.....	13
7.1.1.1. Ligantes.....	13
7.1.1.1.1. Fenilcurcumina.....	15
7.1.1.1.2. N-metilpirrolcurcumina.....	16
7.1.1.1.3. Furanocurcumina.....	17
7.1.1.1.4. Tiofenocurcumina.....	18
7.1.1.2. Complejos de Magnesio.....	19
7.1.1.2.1. Fenilcurcumina-Mg.....	19
7.1.1.2.2. N-metilpirrolcurcumina-Mg.....	20
7.1.1.2.3. FuranocurcuminaMg.....	21
7.1.1.2.4. Tiofenocurcumina-Mg.....	22
7.1.1.3. Demostración de la relación metal:ligante.....	23
7.1.1.3.1. Titulación del ligante Fenilcurcumina.....	23
7.1.1.3.2. Titulación del ligante Furanocurcumina.....	24
7.1.2. Espectroscopía Infrarroja.....	25
7.1.3. Espectroscopía UV-Vis.....	26
7.1.4. Espectrometría de Masas (MALDI-TOF).....	26

7.1.5. Difracción de Rayos X de mono cristal.	
7.1.5.1. Fenilcurcumina-Mg en DMSO.....	27
7.1.5.2. N-metilpirrolcurcumina-Mg en DMF.....	30
7.1.5.3. Tiofenocurcumina-Mg en DMF.....	32
7.2. Actividad Biológica.	
7.2.1. Actividad Antioxidante.....	35
7.2.1.1. Ensayo de reactividad sobre el ácido Tiobarbitúrico (TBARS).....	35
7.2.1.2. Ensayo de reactividad sobre el 2,2-difenil-1-picrihidrazil (DPPH)..	37
7.2.2. Citotoxicidad en líneas celulares cancerosas humanas.....	38
8. Conclusiones.....	40
9. Bibliografía.....	40
10. Anexos.....	45



## Resumen

En este trabajo se presenta la síntesis de un curcuminoide y tres análogos de curcumina (Fenilcurcumina, N-metil-pirrolcurcumina, Furanocurcumina y Tiofenocurcumina), ligantes obtenidos mediante la reacción de Pabón y utilizados para la complejación de magnesio como centro metálico. Todos los ligantes y complejos correspondientes fueron caracterizados por Resonancia magnética nuclear (RMN), Difracción de rayos X de monocristal (DRXMC), Infrarrojo (IR), Espectroscopía UV-Vis (UV-Vis), y Espectrometría de masas de baja resolución (EMBR); se evaluó su citotoxicidad en líneas celulares de cáncer de: próstata (PC-3), colon (HCT-15), mama (MCF-7), pulmón (SKLU), leucemia (K562) y glía de sistema nervioso central (U251) así como en una línea celular sana (COS7) y la actividad antioxidante por los métodos de DPPH y TBARS.

Con respecto a RMN, se encontró que el equilibrio tautomérico de la  $\beta$ -dicetona presente en los ligantes está desplazado hacia el tautómero enol, el protón enólico se encuentra totalmente desprotegido ( $\approx 16$  ppm); mientras que en los complejos esta señal desaparece indicando que el metal está coordinado al enolato. En dimetil sulfóxido (DMSO- $d_6$ ), los espectros de los complejos muestran un desplazamiento de las señales hacia frecuencias bajas (efecto de protección) observándose en la señal del metino en mayor medida.

Se obtuvieron dos monocristales en Dimetilformamida (DMF) correspondientes a los complejos de Tio-curc-Mg y Nmp-curc-Mg, además de dos en DMSO para Ph-curc-Mg, encontrando cuatro estructuras cristalinas (por primera vez para complejos de magnesio de este tipo), esto demuestra la relación metal:ligante 1:2 que existe en los complejos, además, se llevaron a cabo dos titulaciones ligante-Mg(AcO) $_2$  monitoreadas por RMN líquidos, aprovechando las señales representativas de las dos especies de interés (ligante y complejo) donde se comprueba esta misma relación.

Las pruebas biológicas arrojaron que los complejos de Ph-curc-Mg, Tiofen-curc-Mg y Furan-curc-Mg inhiben el crecimiento de células en las líneas de U251, PC-3, K562, HCT-15 y no son citotóxicas en la línea celular sana (COS-7), de estos, se destaca el Furan-curc-Mg por tener una  $IC_{50}$  comparable con el cisplatino en la línea celular de cáncer de colon, así como un valor de  $IC_{50}$  de aproximadamente tres veces mayor al de este último lo que le da potencial terapéutico ya que no solo compite con la quimioterapia convencional sino también tiene la ventaja de ser selectivo. A diferencia de los tres anteriores, la Nmp-curc-Mg mostró el efecto contrario, es decir, el complejo muestra porcentajes de inhibición considerablemente menores que el ligante aislado, sin embargo, este comportamiento se observa para todas las líneas celulares, incluyendo la línea sana.

La actividad antioxidante evaluada por TBARS mostró que la complejación con magnesio mejora la actividad antioxidante del ligante de Furan-curcumina, ya que dicho complejo cuenta con una  $IC_{50}$  de  $11.26 \pm 1.73$  siendo una tercera parte de la del ligante ( $33.93 \pm 4.65$ ) aunque éste no puede competir con los antioxidantes naturales como el  $\alpha$ -Tocoferol o la curcumina, ni sintéticos como el BHT. Mientras que la N-metilpirrolcurcumina mostró una buena estabilización del radical DPPH, la cual se mantuvo al llevar a cabo la complejación con Magnesio.

## 1. Introducción

Los productos naturales, han sido utilizados como etnomedicinas por miles de años, mostrando así un campo de estudio muy prometedor para el desarrollo de fármacos, la curcumina es un componente encontrado en el rizoma de la cúrcuma, planta cultivada en regiones tropicales originaria de la India, Indonesia y el sudeste asiático. Esta planta se ha utilizado tradicionalmente por sus vastas actividades farmacológicas, de las que destacan propiedades antioxidantes, antimicrobianas, antiinflamatorias, antiproliferativas, antiangiogénicas, antitumorales, y además ha sido usada para tratar úlceras, infecciones parasitarias, males cutáneos, artritis, ansiedad, salud renal y dolor, sin embargo, presenta baja biodisponibilidad debido a la pobre absorción y rápido metabolismo, lo que impide un efecto apreciable a partir del consumo de la raíz *per se* <sup>[1-4,49]</sup>.

Al saber lo anterior surge la necesidad de aumentar la biodisponibilidad y los efectos que este polifenol tiene sobre el cuerpo humano, parte de los estudios que se han llevado a cabo para lograrlo son la síntesis de curcuminoides que son, al igual que la curcumina, diarilheptanoides que pueden contener diferentes sustituyentes en el anillo aromático para aumentar la solubilidad de estas moléculas en comparación con la curcumina. Además de los curcuminoides existen los análogos de curcumina, que son aquellos diarilheptanoides donde los anillos aromáticos son considerablemente diferentes a los de la curcumina, (donde originalmente los fenilos se encuentran sustituidos con un metoxilo y un hidroxilo) siendo reemplazados por anillos aromáticos de mayor tamaño o heterocíclicos.

Se han investigado la curcumina y sus congéneres estudiando no solo sus variantes y sus propiedades biológicas, sino que también se aprovechó la función  $\beta$ -dicetona contenida en el centro de estas moléculas, función que les confiere la capacidad de formar complejos con centros metálicos alcalinotérreos, de transición e incluso tierras raras <sup>[5-7,9]</sup>.

Esto se debe a que el metal presente no solo modifica las propiedades fisicoquímicas de la curcumina sino también afecta la reactividad biológica de los metales <sup>[7, 8 10, 12, 13, 20, 21, 35]</sup>, en general, se ha encontrado que la complejación de curcumina reduce la toxicidad de los metales y los complejos con éstos tienen diferentes tipos de actividades biológicas <sup>[9]</sup>. Lo anterior se ha estudiado ampliamente ya que no solo se obtienen complejos metálicos anticancerígenos, sino también antioxidantes <sup>[8]</sup>, contra el mal de Alzheimer <sup>[12]</sup>, así como actividades antibacterianas <sup>[35]</sup>.

Ejemplos notables de lo anterior son complejos de manganeso, que muestran actividad antioxidante <sup>[8]</sup>, complejos de oro utilizados para tratar la artritis <sup>[11]</sup>, complejos de galio utilizados como biomarcadores para la identificación del Alzheimer <sup>[12]</sup> y complejos de cobre y tierras raras (Eu y La) siendo utilizadas como biomarcadores de células cancerígenas <sup>[13]</sup> entre muchos otros ejemplos y metales.

El magnesio es un metal alcalinotérreo de los más abundantes en el cuerpo y tiene un papel fundamental como cofactor en reacciones enzimáticas (p.e. metabolismo energético y síntesis de ácidos nucleicos); además ha sido extensamente estudiado en su actividad obstétrica, neurológica y cardiológica <sup>[14]</sup>. Asimismo, al formar complejos con curcuminoides ha mostrado un importante efecto citotóxico contra cáncer de colon, mama y pulmón, mostrando así su potencial terapéutico <sup>[7]</sup>.

El magnesio y sus complejos con ligantes del tipo de los curcuminoides habían sido pobremente estudiados hasta 2015 <sup>[10]</sup>. Sin embargo, al estudiar los complejos de la diacetilcurcumina con este metal, se encontró primeramente que la relación metal:ligante es 1:2, obteniendo la primera estructura de rayos X de un complejo de magnesio, sin dejar de mencionar que éstos tenían efectos citotóxicos notables sobre líneas de cáncer de colon, mama y pulmón, además de contar con una IC<sub>50</sub> menor al cisplatino en el caso de la línea celular de cáncer de colon y mama, igualmente las pruebas citotóxicas *in vivo* mostraron nula toxicidad en altas dosis; así mismo, se observó que la peroxidación lipídica se inhibió en mayor medida por acción de los complejos metálicos que por los ligantes <sup>[7]</sup>.

Con el antecedente de que el magnesio complejado con este tipo de ligantes presenta efectos citotóxicos en diferentes líneas celulares se decidió trabajar con ligantes diferentes que ahora contienen fenilos (Phcurc) y heterociclos de nitrógeno (Nmpcurc), oxígeno (Furancurc) y azufre (Tiofencurc), coordinarlos con magnesio y estudiar la actividad biológica que presentan.

Para estudiar los compuestos mencionados se utilizan técnicas de caracterización tales como RMN, EMBR, IR, UV-Vis y DRXMC, las cuales confirmarán la relación metal:ligante de los complejos y en el caso de la DRXMC la geometría que los compuestos adoptan; mientras que la actividad biológica de los mismos se estudia por ensayos citotóxicos sobre las líneas de cáncer de próstata (PC-3), colon (HCT-15), mama (MCF-7), pulmón (SKLU-1), leucemia (K562), glía de sistema nervioso central (U251) y la línea celular sana de riñón de mono (COS-7) además de la evaluación de la actividad antioxidante, medida por los métodos de TBARS (sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico, por sus siglas en inglés) y DPPH (ensayo del 2,2-difenil-1-picrihidrazil).

## 2. Justificación

El estudio de la curcumina ha sido vasto y minucioso en los últimos años, observándose que muchas propiedades que la raíz presenta, pueden ser potencializadas, esto se ha llevado a cabo gracias al aumento de biodisponibilidad del compuesto a partir de diferentes técnicas como la formación de nanopartículas [6, 15], la formación de emulsiones [16] pero también por la formación de complejos de naturalezas variadas [5]. Todas estas estrategias fueron llevadas a cabo observando una mejora en la absorción, lo que potenciaba los efectos de la curcumina y la de sus derivados, esto se ha estudiado ya que, estos complejos han mostrado efectos anticancerígenos [7, 17-20], antioxidantes [7, 8, 12, 21] y la capacidad de ser biomarcadores para diferentes tipos de células [12, 13, 41, 46]; los metales que han sido ampliamente estudiados son boro, cobre, zinc, níquel, hierro, manganeso, rutenio, aluminio y galio, mientras que hasta 2010 el sodio, berilo, calcio, bario y magnesio habían sido los más pobremente estudiados. En 2019 Meza-Morales *et al.* [7] reportaron el complejo de diacetylcurcumina con Mg encontrando no solo que este complejo tenía un importante efecto citotóxico sobre las líneas celulares de cáncer de colon, mama y leucemia sino también que el valor de IC<sub>50</sub> era similar a los del cisplatino, además de mostrar actividad antioxidante y de fluorescencia sin dejar de mencionar la nula toxicidad *in vivo*. En este trabajo se reportó la primera estructura de rayos X de un complejo de magnesio.

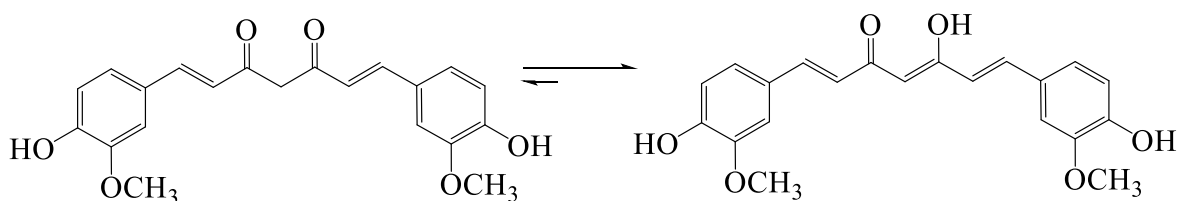
Al haberse demostrado que el magnesio tiene este tipo de actividad al ser complejado con curcuminoides surge la idea de desarrollar ligantes análogos a la curcumina que mejoren estas propiedades, de las que destaca la actividad anticancerígena, enfermedad que supone una de las primeras causas de mortalidad en México desde hace varias décadas (oscilando entre el segundo y tercer lugar) [22]. El encontrar tan importante actividad por parte de estos compuestos sugiere una alternativa para tratamientos convencionales como el cisplatino que, si bien es efectivo, produce efectos secundarios como nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, neurotoxicidad, cardiotoxicidad (entre los más importantes) así como náuseas y anafilaxia [23].

En cuanto a la caracterización de estos compuestos, se han llevado a cabo estudios por técnicas como UV-Vis, y cálculos teóricos por DFT (teoría del funcional de la densidad) sin embargo, esas técnicas no brindan una determinación estructural detallada como lo haría la difracción de rayos X ya que ésta provee información no solo de la relación metal:ligante, sino también de la geometría que la molécula adopta al formarse, la limitante para utilizar esta técnica es que los complejos de curcumina además de contar con una solubilidad baja (prácticamente nula) en disolventes convencionales también forman matrices poliméricas por los hidroxilos presentes en los anillos, los cuales pueden coordinarse [24], al bloquear estos grupos, se encuentra que la cristalinidad aumenta, así fue como se obtuvo un cristal del complejo de magnesio, donde el hidroxilo fue bloqueado al llevar a cabo reacciones de acetilación [7, 21].

### 3. Antecedentes

#### 3.1. Curcumina

La curcumina (figura 1) es una  $\beta$ -dicetona y uno de los tres principales compuestos de la cúrcuma <sup>[1-4]</sup>, cuya planta tiene sus orígenes en el suroeste de India, sin embargo llegó a China y África entre los años 700 y 1300 d.C. y fue llevada al continente europeo por comerciantes Árabes en el siglo XIII <sup>[2]</sup> y es conocida por sus efectos sobre el dolor, síndrome metabólico, artritis, ansiedad, efectos sobre la salud renal, mal de Alzheimer, antimicrobianos entre otros; todos éstos atribuidos a sus características antioxidantes y antiinflamatorias, sin embargo, presenta baja biodisponibilidad debido a la pobre absorción y rápido metabolismo, lo que impide un efecto apreciable a partir de la raíz <sup>[25]</sup>.



*Figura 1. Estructura de la curcumina.*

Esta sustancia ha sido ampliamente estudiada por los efectos mencionados anteriormente, por ejemplo, al estudiar la población hindú se encontró que la prevalencia del mal de Alzheimer es 4.4 veces menor que la de los Estados Unidos, y se encontró que esto se debía al alto consumo de la cúrcuma a través del curry y estas personas tenían un mejor desempeño en los exámenes de funciones cognitivas que aquellos que no lo hacían <sup>[26]</sup>. A partir de esta información se estudió el efecto de la curcumina sobre esta enfermedad; se piensa que la inflamación de células nerviosas y la formación de radicales libres son detonantes de esta enfermedad. La curcumina inhibe la actividad de la proteína activadora 1 (AP-1) que es un factor involucrado de la formación de amiloides, que están ligados al desarrollo del mal de Alzheimer y reduce la oxidación de lipoproteínas de baja densidad y la formación de radicales libres que causan el deterioro de desórdenes neurodegenerativos como el mal de Alzheimer, Huntington y Parkinson <sup>[27]</sup>.

#### 3.2. Magnesio

El magnesio es el cuarto catión más abundante en el cuerpo y el segundo más común intracelularmente después del potasio. Tiene roles fundamentales como co-factor en más de trecientas reacciones enzimáticas incluyendo funciones de metabolismo energético y síntesis de ácidos nucleicos <sup>[28]</sup>. Al saber lo anterior no es sorprendente que este catión tenga un papel importante en la supervivencia y crecimiento celular.

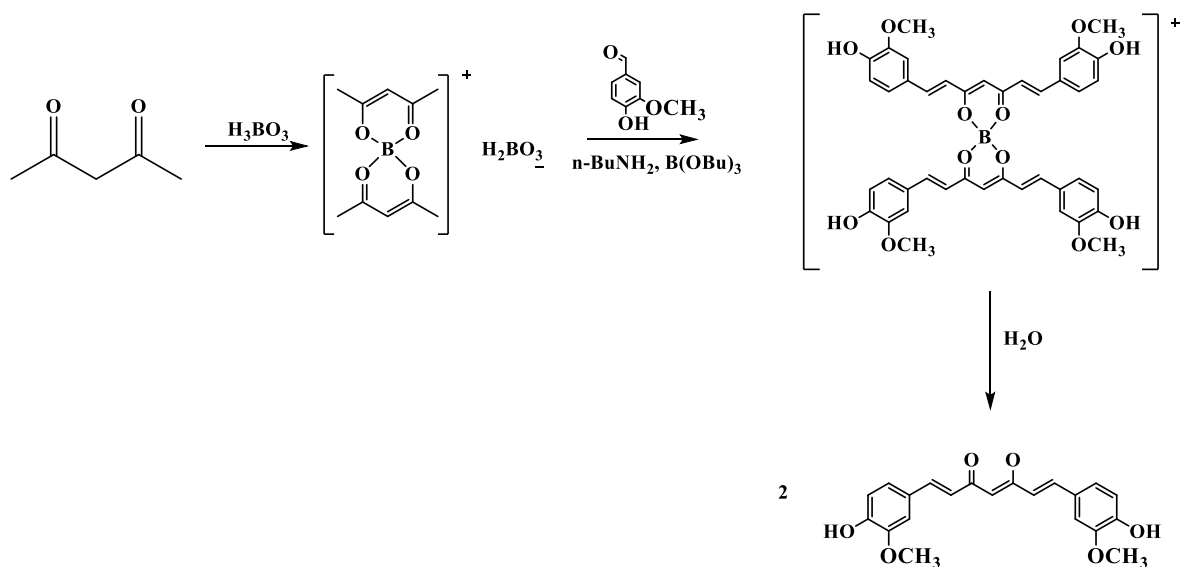
Se ha observado que el magnesio ejerce un efecto protector en las fases tempranas de la carcinogénesis química, por ejemplo, previene tumores pulmonares y renales inducidos por el contacto con níquel en ratones <sup>[29]</sup>, fibrosarcomas en ratones provocados por metilcolantreno <sup>[31]</sup>, entre otros ejemplos.

En otro estudio, se observó que ratones con cáncer de pulmón, mama y colon, al ser sometidos a una dieta carente de magnesio, mostraron crecimiento tumoral, cosa que fue revertida después de reintroducir magnesio en la dieta <sup>[30-32]</sup>.

### 3.3. Síntesis de curcumina

El rizoma de la cúrcuma contiene de 2 a 9 % de mezcla de curcuminoides: curcumina, desmetoxicurcumina y bisdesmetoxicurcumina. Para aislar la curcumina se utiliza la maceración y la cromatografía de columna, sin embargo, la síntesis de curcumina también se lleva a cabo a partir de la reacción de Pabon, utilizando 2,4-pentanodiona, 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído, ácido bórico o trióxido de boro y un trialquilborato, utilizando N-butilamina como base (Esquema 1) <sup>[33,45]</sup>.

En estas reacciones el paso uno es la formación del complejo de boro con la 2,4-pentanodiona para prevenir condensaciones de Knoevenagel, el uso de aminas primarias y secundarias provee la basicidad necesaria para remover el protón ácido alfa de la dicetona.



Esquema 1. Síntesis de curcumina.

### 3.4. Síntesis de complejos de curcumina y sus congéneres

La síntesis de complejos metálicos de curcumina difiere de si los complejos son homolépticos (donde todos los ligantes son iguales) o heterolépticos (donde hay dos o más ligantes diferentes).

El protocolo general de la síntesis de complejos empleado consiste en la desprotonación del enol del ligante a partir de una base como amoníaco, hidróxidos, alcóxidos, carbonatos o acetatos; para después llevar a cabo la complejación con los cationes metálicos con equivalentes molares apropiados, así fue como los primeros complejos homolépticos fueron sintetizados encontrando rendimientos presumiblemente altos. <sup>[10, 34]</sup> Sin embargo en 2019 Meza-Morales *et al.* reportaron la síntesis de complejos homolépticos de cobre a partir de curcuminoides y acetato de cobre, ahorrándose así el uso de una base adicional. Este hecho resultó aplicable también para los complejos homolépticos de magnesio, zinc y manganeso <sup>[7, 21]</sup>. Al ser los complejos insolubles en disolventes comunes como el AcOEt y MeOH, estos precipitan, facilitando así la separación de los mismos por filtración, purificando los polvos a partir de lavados con disolventes donde el ligante y la sal inorgánica sean solubles.

### 3.5. Complejos de curcumina

Los complejos de curcumina tienen efectos antimicrobianos, anticancerígenos, antioxidantes, etc, por lo que además de estudiar la molécula por sí misma, se han estudiado también los complejos que ésta forma con metales de distintas naturalezas, para lograr así una potenciación de los efectos por la presencia de metales y la reducción de las limitantes que la curcumina presenta <sup>[1-4, 47]</sup>.

Por ejemplo, se estudió la actividad antiartrítica de complejos de oro, los que mostraron resultados favorables en ratas a las que se les indujo poliartritis, donde se observó una reducción del dolor en las patas después de tres días <sup>[11]</sup>.

Los complejos de curcumina con Manganeso muestran gran actividad antioxidante lo que les confiere la propiedad de agentes neuroprotectores en la demencia vascular, esto comprobado en ratas con daño neuronal debido al efecto sobre la actividad la superóxido dismutasa, los complejos metálicos muestran mejor actividad antioxidante que los ligantes libres <sup>[8]</sup>.

También se ha estudiado la actividad antibacterial de complejos metálicos de curcumina de cromo, paladio, e itrio (con relación metal:ligante 1:3) encontrando que el complejo de cromo presentó la mejor actividad antimicrobiana contra *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas sp* <sup>[35]</sup>.

Los complejos con el ión vanadilo no solo han mostrado efectos en el tratamiento de artritis reumatoide, sino también citotoxicidad en cultivos celulares de linfoma y osteosarcoma, lo más sobresaliente de este complejo es que su IC<sub>50</sub> es menos de la mitad de la curcumina,

mostrando así que los efectos anti-artríticos y antitumorales son sustancialmente aumentados por la coordinación de este ion <sup>[52]</sup>.

### 3.6. Complejos de curcuminoides

Al haberse observado potencial en la curcumina y sus complejos metálicos, se han investigado los curcuminoides; ejemplos de esto, son los siguientes:

En 2016, Thomachan *et al.* estudiaron la trimetoxicurcumina (1,7-bis(3,4,5-trimetoxifenil)-1,6-heptadien-3,5-diona) (figura 2) como ligante libre y sus complejos con Cu, Zn y VO, los que muestran actividad contra el linfoma, el ligante *per se* producía la muerte del 37% de células cancerosas mientras que los complejos aumentaban esta característica, más significativamente el complejo de Cu, que aumentaba la citotoxicidad a un 53% <sup>[36]</sup>.

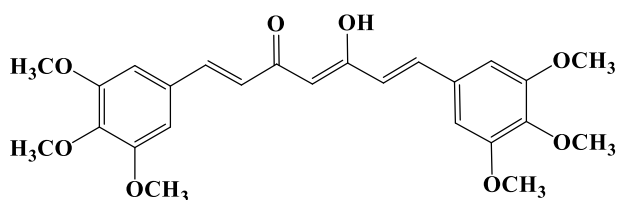


Figura 2. Trimetoxicurcumina <sup>[36]</sup>.

Los complejos de cobre han sido estudiados vastamente; otros ligantes que se han trabajado con este metal son la diacetylcurcumina, diacetylcurcumina hidrogenada, dimetoxicurcumina, la dibencilcurcumina y la fenilcurcumina, todos estos ligantes presentan actividad citotóxica en forma libre, sin embargo, la complejación del cobre con éstos hace que la citotoxicidad disminuya, pero hace al complejo selectivo para ciertas líneas celulares de cáncer <sup>[21,51]</sup>.

La diacetylcurcumina no solo ha sido trabajada con cobre, sino también con magnesio, zinc y manganeso, la complejación de estos metales con dicho ligante resultó en la actividad citotóxica en líneas celulares de cáncer de colon, mama y pulmón, respectivamente, obteniéndose valores de IC<sub>50</sub> similares o menores a las del cisplatino <sup>[7]</sup>.

### 3.7. Análogos de curcumina

En cuanto a los análogos de curcumina, en 2008 se estudió la Furancurcumina, encontrándose que este análogo inhibía de forma excelente la actividad de la tioredoxin reductasa (TrxR), esta enzima tiene una amplia gama de funciones en la proliferación celular y la actividad redox intracelular, muchos tumores muestran niveles elevados de esta enzima, la modificación de TrxR por acción de estas moléculas puede ser entonces un mecanismo de la actividad anticancerígena de la curcumina y sus análogos <sup>[37]</sup>.



Otro estudio evaluó la actividad de análogos de curcumina que contenían piridina, indol y pirrol, donde los últimos dos mostraron propiedades antioxidantes semejantes a las de la curcumina, mientras que en la actividad citotóxica en líneas de cáncer de hígado, endometrio, intestino y ovario, se encuentra una mejor actividad que la de la curcumina [38].

Un trabajo más, estudió la actividad anticancerígena del análogo de curcumina con anillos aromáticos de tiofeno, en el cual se encontró que la sustitución de los anillos originales por aquellos de tiofeno resultó en una disminución de la citotoxicidad en una línea celular de cáncer de colon con respecto a la curcumina a menos que estos anillos contaran con sustituyentes como metilos; comportamiento que se mantuvo al estudiar los isómeros posicionales de estos anillos aromáticos [39].

#### **4. Hipótesis**

Sí se lleva a cabo una titulación ligante: $Mg(AcO)_2$  monitoreada por RMN de líquidos se podrá demostrar (complementando con las técnicas de caracterización antes mencionadas) la relación metal:ligante de los complejos.

Sí se utilizan como ligantes, compuestos que contienen anillos aromáticos no sustituidos se podrá obtener monocristales adecuados de los complejos de magnesio para su caracterización por DRXMC.

Si se sintetizan los análogos de curcumina y sus complejos con magnesio, entonces se aumentará la actividad biológica con respecto a los ligantes *per se*, y en consecuencia sobre líneas celulares cancerosas humanas de diferentes naturalezas.

#### **5. Objetivos**

##### 5.1. Objetivos Generales.

1. Sintetizar los análogos de curcumina a partir de una reacción de Pabón entre aldehídos aromáticos (benzaldehído, N-metilpirrolaldehído, furfural y tiofenal) y 2,4-pentanodiona y formar sus complejos metálicos con magnesio.
2. Caracterizar los productos obtenidos por RMN en estado líquido, IR, UV-Vis, DRXMC y EMBR, como también determinar sus propiedades biológicas *in vitro*.

### 5.2. *Objetivos Particulares.*

1. Sintetizar análogos de curcumina por medio de la reacción de Pabon, y llevar a cabo la complejación con magnesio.
2. Caracterizar los ligantes y complejos obtenidos a partir de diferentes técnicas espectroscópicas.
3. Obtener monocristales adecuados de los complejos para su análisis por DRXMC.
4. Llevar a cabo una titulación ligante:Mg(AcO)<sub>2</sub> monitoreada por RMN de líquidos para determinar la relación metal:ligante de los complejos obtenidos.
5. Determinar la actividad antioxidante y citotóxica de los compuestos obtenidos.

## 6. Parte experimental

### 6.1. Síntesis de Fenilcurcumina, N-metilpirrolcurcumina, Furanocurcumina y Tiofenocurcumina.

Los cuatro ligantes, tanto el curcuminoide como los tres análogos de curcumina fueron obtenidos a partir de una reacción de Pabon.

En un matraz bola de 100 mL, se agregan 4.85 mmol de ácido bórico (H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>), se adiciona acetato de etilo (AcOEt) y se somete a reflujo, una vez que el reflujo empieza, se adicionan 9.69 mmol de 2,4-pentanodiona (Matraz A).

En un matraz bola de 100 mL se agregan los mmoles del aldehído correspondiente (según se muestra en la tabla 1) se agrega AcOEt y aquellos mmol de tributilborato equivalente (tabla 1), y de igual forma se somete a reflujo (Matraz B).

Tabla 1. Reactantes en la reacción de Pabon para la síntesis de ligantes.

Ligante	Aldehído (mmol)		Tributilborato (mmol)	N-butilamina (mmol)
Fenilcurcumina	Benzaldehído	17.66	65.48	7.06
N-metilpirrolcurcumina	N-metil-2-pirrolaldehído	11.17	16.26	7.06
Furanocurcumina	2-Furfural	18.11	49.33	7.06
Tiofenocurcumina	2-Tiofenal	25.68	33.19	7.06

Pasadas 2 h la solución del matraz A se vierte en el matraz B, al cual se le adiciona la N-butilamina disuelta en AcOEt (Tabla 1), el matraz B se somete a reflujo por 40 h en el caso de la Fenil, Furan y Tiofenocurcumina, y 100 h en el caso de la Nmpcurcumina.

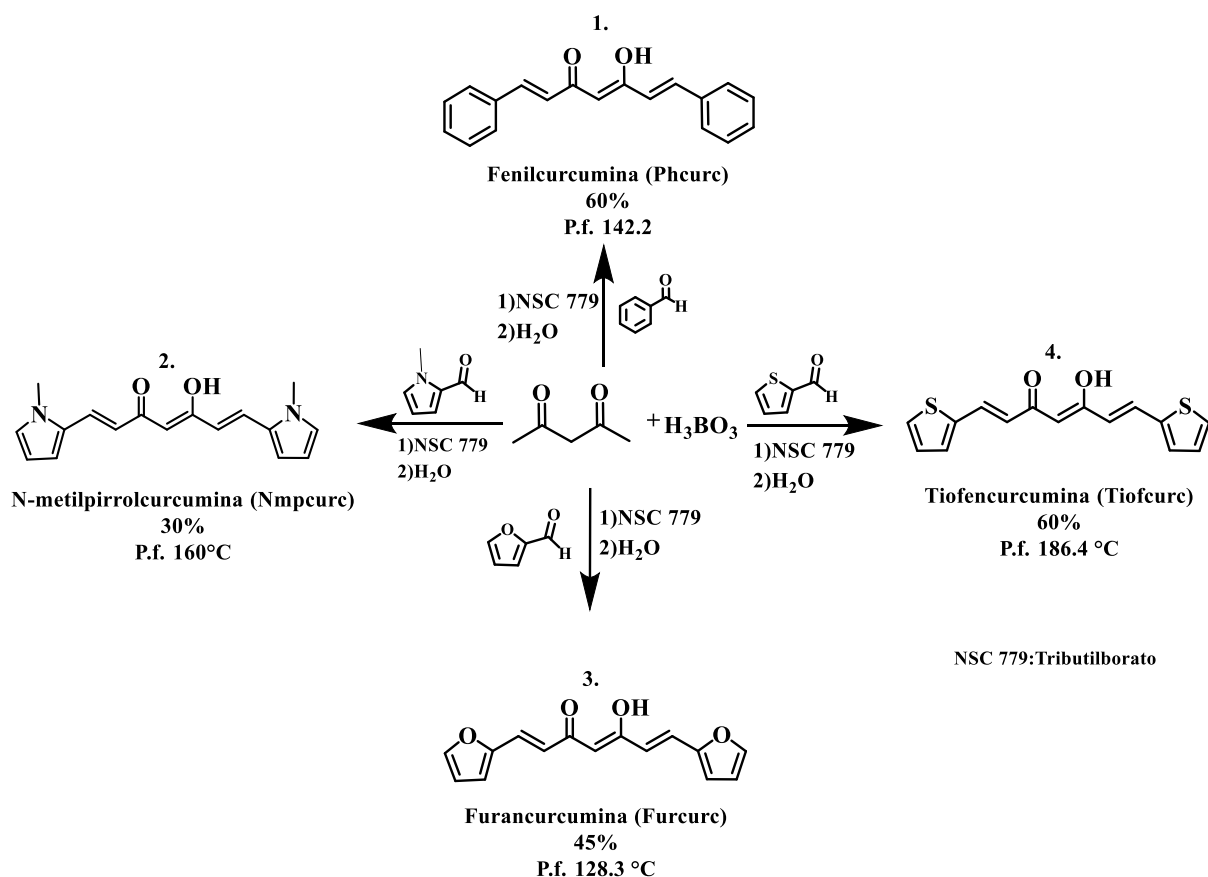
### 6.1.1. Purificación de los ligantes.

Una vez que la reacción termina, el crudo de reacción se transfiere a un embudo de extracción para realizar extracciones con AcOEt/H<sub>2</sub>O (4x100 mL) y la fase orgánica de las extracciones se seca y es sometida a presión reducida en el rotavapor hasta eliminar todo el AcOEt.

Una vez hecho lo anterior, el producto de las extracciones se disuelve en diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para llevar a cabo una columna flash de sílice, siendo éste el primer paso de la purificación. El producto obtenido del paso anterior, se somete a rotaevaporación para eliminar la mayor parte de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para después llevar a cabo una cristalización en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: Metanol (MeOH) como último paso.

En el caso particular de la N-metilpirrolocurcumina, se lleva a cabo una columna de sílice 1:1, Hexano:AcOEt y los demás pasos se siguen de igual forma.

La síntesis de los ligantes se resume en el esquema 2.



Esquema 2. Esquema general de reacción para síntesis de ligantes.

## 6.2. Complejación de magnesio con los ligantes obtenidos.

Para la formación de los complejos metálicos de magnesio, de Fenilcurcumina, Nmetilpirrolcurcumina y Tiofenocurcumina se adicionan los mmol del ligante correspondiente y 0.5 mmol de acetato de magnesio ( $Mg (AcO)_2$ ), (Tabla 2), éstos se encuentran disueltos en una mezcla AcOEt:MeOH, la cual se somete a agitación durante 24h.

En el caso de la Furanocurcumina, se adicionan el ligante y el  $Mg(AcO)_2$  (según lo indicado en la tabla 2), sin embargo, a diferencia de los tres ligantes anteriores, la Furanocurcumina únicamente está disuelta en AcOEt y el  $Mg(AcO)_2$  en la mínima cantidad de MeOH posible, ya que este disolvente impide la formación de este complejo en particular.

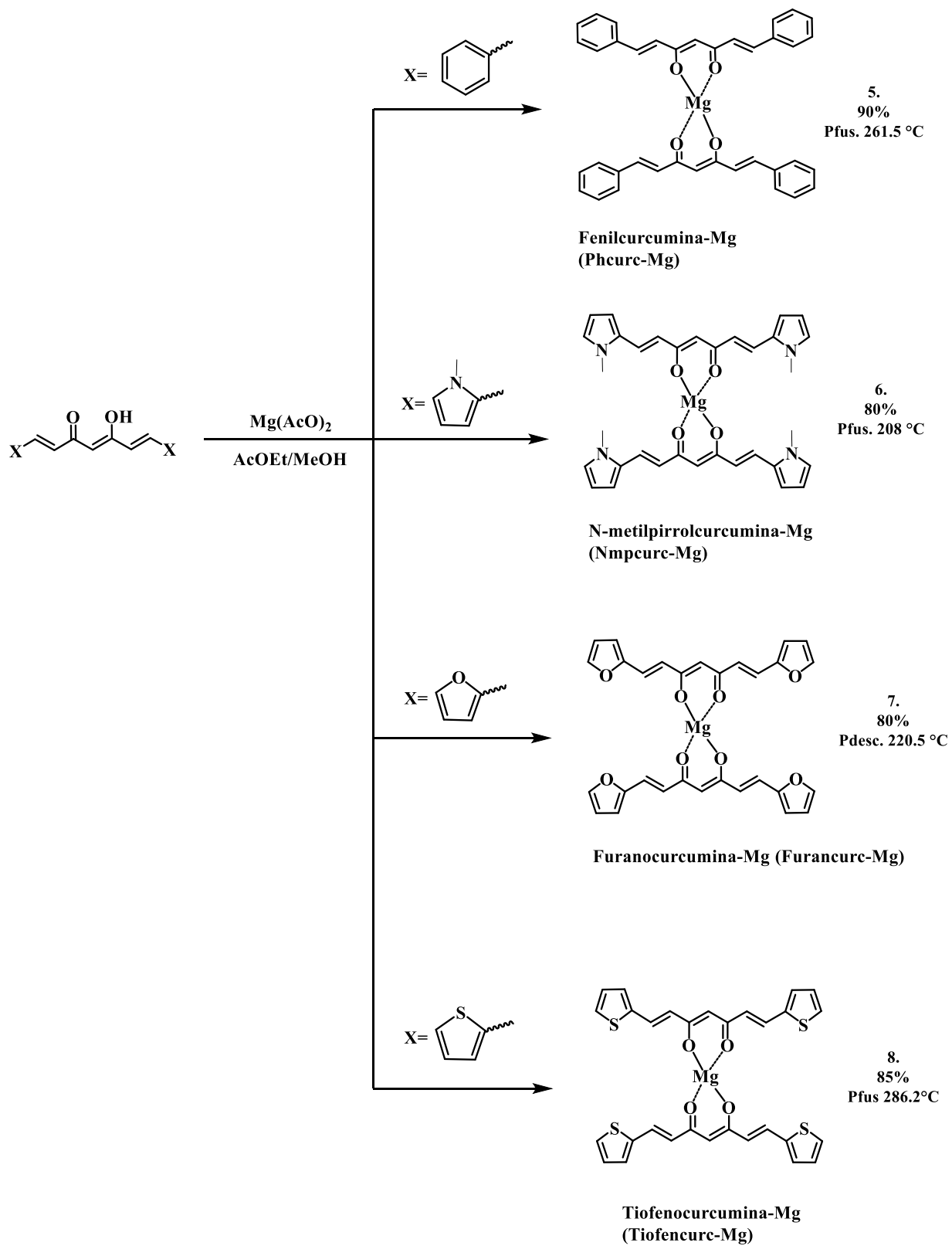
Tabla 2. Reactantes en la complejación de magnesio con los ligantes Fenil, N-metilpirrol, Tiofeno y Furanocurcumina.

Complejo	Ligante (mmol)		$Mg(AcO)_2$ (mmol)
Fenilcurcumina-Mg	Fenilcurcumina	0.7531	0.4453
N-metilpirrolcurcumina-Mg	N-metilpirrolcurcumina	0.7124	0.4281
Furanocurcumina-Mg	Furanocurcumina	0.7996	0.4794
Tiofenocurcumina-Mg	Tiofenocurcumina	0.7105	0.4183

Después de 2h se obtienen los complejos precipitados a partir de filtración, a los cuales se realizan lavados con AcOEt y éter.

Los compuestos en fase amorfa (polvos) se cristalizaron en DMF y DMSO.

La complejación del magnesio con los ligantes en cuestión se resume en el esquema 3.



Esquema 3. Complejación del magnesio con los análogos de curcumina.

## **7. Resultados y discusión**

### **7.1. Caracterización**

#### **7.1.1. Resonancia Magnética Nuclear de Líquidos**

##### *7.1.1.1 Ligantes*

Al ser los ligantes congéneres se tienen que especificar ciertas cosas que se observan en los espectros casi de igual forma, y además se hará un análisis de las singularidades que presentaron cada uno de éstos, específicamente las señales de los anillos aromáticos serán descritas en apartados especiales para cada ligante.

Para empezar a elucidar las estructuras se tomó en cuenta el protón 1 (metino) el cual es el único singulete encontrado en el espectro de  $^1\text{H}$ , éste tiene un desplazamiento de alrededor de 6 ppm. Las siguientes señales a discutir son las de los vinílicos  $\alpha$  y  $\beta$  al sistema dicarbonílico, las cuales presentan constantes de acoplamiento ( $J_s$ ) de alrededor de 16 Hz, (señaladas en las tablas 3 a 6) valores representativos para los acoplamientos de protones vinílicos trans, los protones beta presentan una mayor desprotección debido al efecto anisotrópico que el anillo aromático tiene sobre éstos.

El protón 9 de cada uno de los ligantes (10 para la Nmpcurcumina), se encuentra alrededor de 16 ppm, desplazamiento químico característico del protón enólico de los curcuminoides, el cual aparece en frecuencias tan altas debido a la interacción intramolecular de puente de hidrógeno formada con el oxígeno del carbonilo de la beta-dicetona, desprotegiéndose así en gran medida

### 7.1.1.1.1. *Fenilcurcumina*

Ver anexos A1-A5.

En el caso de la Phcurc (Figura 3), los protones 1, 3 y 4 fueron elucidados sin mayor problema, sin embargo, las únicas señales aromáticas que se logran diferenciar en los espectros son las correspondientes al carbono 6, que en el experimento de protón muestra una señal dd que integra para 4H con constantes de acoplamiento de 7.75 y 1.91, correspondientes a acoplamientos orto y meta respectivamente, las características de estas tres propiedades (multiplicidad, integración y acoplamientos) solo pueden ser mostradas en este caso por los protones 6.

Los protones aromáticos 7 y 8 se superponen formando un multiplete en 7.44 que integra para seis protones, por tanto, al utilizar las herramientas bidimensionales, tampoco fue posible asignar las señales de carbono de estos núcleos (Tabla 3).

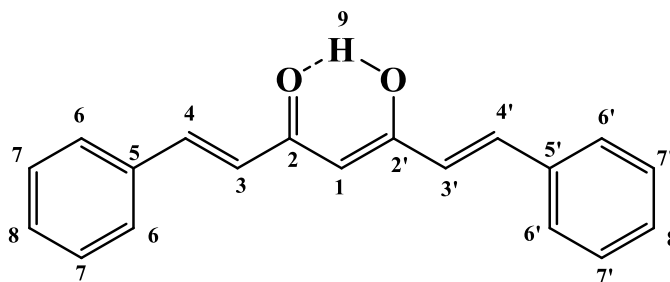


Figura 3. Estructura de la Fenilcurcumina.

Tabla 3. Asignación de señales de la Fenilcurcumina

Núcleo	$\delta$ (ppm)			$J$ (Hz)
	$^{13}\text{C}$	HSQC	HMBC	
1	101.80	6.20	6.96 (3, 3'), 7.67 (4, 4')	-
2	183.68	-	6.21 (1) 6.96 (3, 3'), 7.67 (4, 4')	-
3	124.32	6.95	6.21 (1), 7.67 (4, 4')	16.01
4	140.83	7.66	7.73 (6, 6'), 6.96 (3,3')	15.93
5	135.14	-	7.66 (4, 4'), 6.95 (3,3')	-
6	129.45	7.72	-	7.75, 1.91
7	-	-	-	-
8	-	-	-	-
	$^1\text{H}$			
9	16.11			

### 7.1.1.1.2. *N*-metilpirrolcurcumina

Ver anexos A6-A10.

En el caso de la Nmpcurc (Figura 4) todos los núcleos fueron perfectamente asignados, en el caso de los núcleos aromáticos, se utilizó el experimento de COSY para confirmar cuál de las tres señales era la correspondiente al núcleo 7, y con el uso de los experimentos bidimensionales (HMBC y HSQC) fue posible asignar los desplazamientos químicos de los núcleos 6 y 8 (Tabla 4).

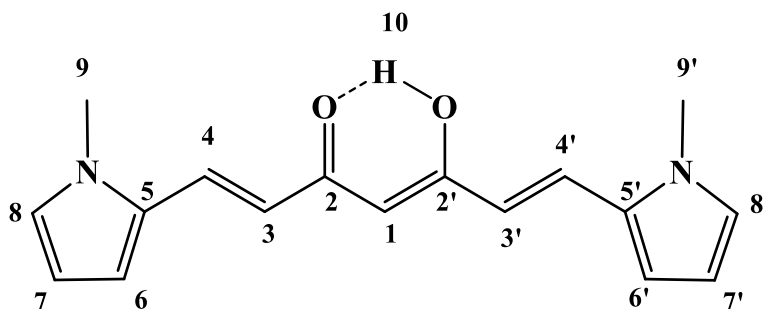


Figura 4. Estructura de la *N*-metilpirrolcurcumina.

Tabla 4. Asignación de señales para la *N*-metilpirrolcurcumina

Núcleo	$\delta$ (ppm)			$J$ (Hz) $^1\text{H}$
	$^{13}\text{C}$	HSQC	HMBC	
1	100.61	5.96	6.49 (3, 3')	-
2	182.69	-	7.52 (4, 4'), 6.49 (3, 3'), 5.96 (1)	-
3	118.56	6.49	7.52 (4, 4'), 6.79 (8, 8'), 5.96 (1)	15.56
4	128.11	7.52	6.75 (6, 6')	15.56
5	129.68	-	7.06 (6, 6'), 6.49 (3, 3'), 6.15 (7, 7'), 3.72 (9, 9')	-
6	127.96	6.79	-	-
7	109.36	6.15	7.06 (6, 6'), 6.79 (8, 8'),	-
8	112.15	7.02	7.52 (4, 4'), 7.06 (6, 6'), 6.49 (3, 3')	3.81, 1.37
9	33.88	3.72	7.06 (8, 8')	-
			$^1\text{H}$	
10			16.69	



7.1.1.1.3. *Furancurcumina*.

Ver anexos A11-A15.

Para la Furancurc (Figura 5) también se utilizó el experimento COSY para descifrar cual era el núcleo 7, sin embargo, con los espectros HMBC y HSQC se asignaron las señales de los protones 6 y 8 tomando ventaja de las correlaciones observadas en los núcleos 4 y 5 (Tabla 5).

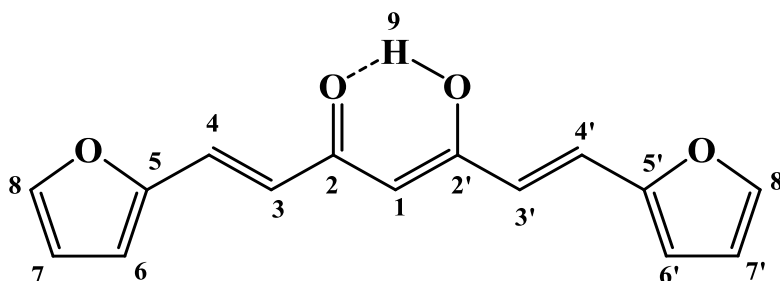


Figura 5. Estructura de la Furancurcumina.

Tabla 5. Asignación de señales para la Furancurcumina.

Núcleo	$\delta$ (ppm)			$J$ (Hz)
	$^{13}\text{C}$	HSQC	HMBC	
1	101.95	6.20	7.46 (4, 4')	-
2	182.46	-	7.46 (4, 4'), 6.57 (3, 3'), 6.20 (1)	-
3	121.18	6.57	7.46 (4, 4'), 6.20 (1)	15.73
4	126.50	7.46	6.97 (6, 6'), 6.57 (3, 3')	15.72
5	151.01	-	6.57 (3, 3'), 7.46 (4, 4'), 6.97 (6, 6'), 6.66 (7, 7'), 7.88 (8, 8')	-
6	116.1	6.97	7.88 (8, 8'), 7.46 (4, 4'), 6.66 (7, 7')	3.32
7	113.03	6.66	7.88 (7, 7'), 6.97 (6, 6')	
8	146.08	7.88	6.97 (6, 6'), 6.66 (7, 7')	
	$^1\text{H}$			
9				16.06

#### 7.1.1.1.4. *Tiofenocurcumina*

Ver anexos A16-A20

Para la Tiocurc (Figura 6) también se utilizaron los espectros de COSY y HMBC para poder asignar las señales de los núcleos aromáticos, encontrando que el núcleo 7 muestra los dos cuadros de correlación con una señal superpuesta (Tabla 6).

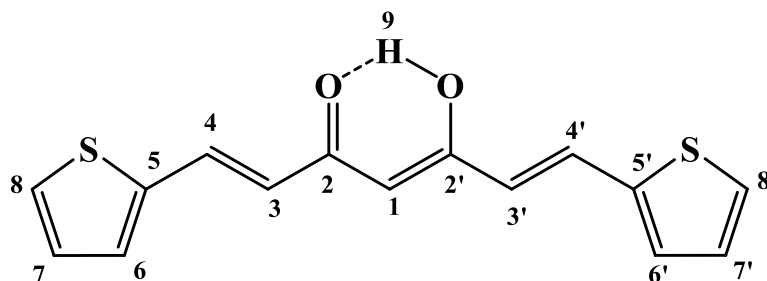


Figura 6. Estructura de la Tiofenocurcumina.

Tabla 6. Asignación de señales para la Tiofenocurcumina

Núcleo	$\delta$ (ppm)			$J$ (Hz)
	$^{13}\text{C}$	HSQC	HMBC	$^1\text{H}$
1	101.52	6.19	6.57 (3, 3')	-
2	182.52	-	7.82 (4, 4'), 6.57 (3, 3'), 6.20 (1)	-
3	122.70	6.57	7.82 (4, 4'), 6.20 (1)	15.62
4	133.25	7.82		15.63
5	139.83	-	7.82 (4, 4'), 7.75 (8, 8'), 7.55 (6, 6'), 7.18 (7, 7'), 6.57 (3, 3')	-
6	132.01	7.55		4.19
7	128.75	7.18		5.03, 3.58
8	130.04	7.75		5.06
			$^1\text{H}$	
9			16.07	

### 7.1.1.2. *Complejos de Magnesio*

Al igual que en el caso de los ligantes, hay ciertas conductas que se repiten en todos los complejos, la principal diferencia que se observa en todos los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  con respecto a los ligantes es que en el experimento de protón se observa una protección traducida al desplazamiento hacia frecuencias bajas, con mayor efecto en el metino, observando lo contrario en el experimento de carbono; esto se ha atribuido al DMSO sobre las moléculas trabajadas.

#### 7.1.1.2.1. *Fenilcurcumina-Mg*

Ver anexos A21-A25.

En el caso especial de la Phcurc-Mg (Figura 7) se observa no solo el desplazamiento hacia frecuencias bajas sino también que por el mismo efecto las señales vinílicas  $\beta$  se superponen con el multiplete observado en el espectro del ligante (Tabla 7).

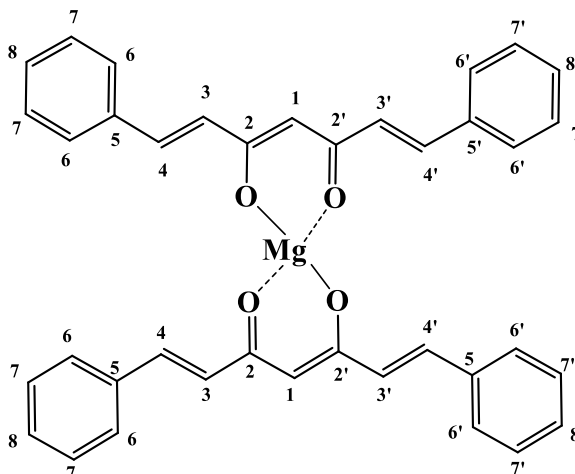


Figura 7. Estructura de la Fenilcurcumina-Mg.

Tabla 7. Asignación de señales para el complejo Fenilcurcumina-Mg

Núcleo	$\delta$ (ppm)			J(Hz) $^1\text{H}$
	$^{13}\text{C}$	HSQC	HMBC	
1	104.10	5.67		-
2	181.75	-	7.42 (4, 4'), 6.82 (3, 3'), 104.1 (1)	-
3	130.74	6.82	5.67 (1)	15.72
4	136.34	7.42	-	15.60
5	136.39	-	7.62 (4, 4'), 6.82 (3, 3')	-
6	127.65	7.62	5.67 (1, 1')	8.28, 1.52
7	136.46	-	-	
8	128.96	-	-	

### 7.1.1.2.2. *N*-metilpirrolcurcumina-Mg

Ver anexos A26-A30.

En el caso de la Nmpcurc-Mg (Figura 8) no hubo superposiciones de señales en el espectro de protón, sin embargo, en el espectro de  $^{13}\text{C}$  si sucedió, imposibilitando la observación de correlaciones de los núcleos 3 y 8, sin embargo por el experimento COSY se pudo ubicar el protón 7 (Tabla 8)

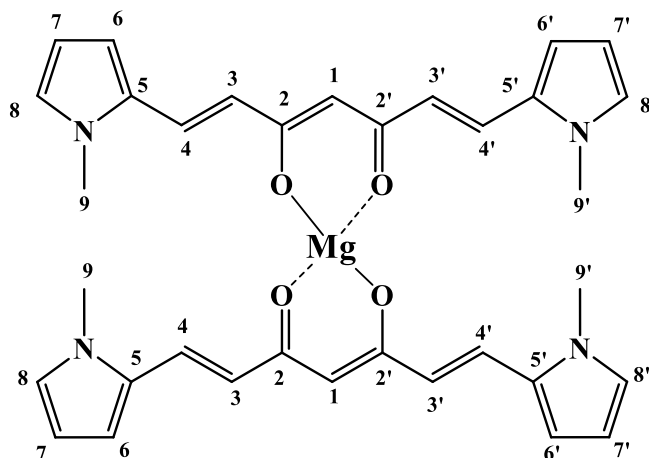


Figura 8. Estructura de la *N*-metilpirrolcurcumina-Mg.

Tabla 8. Asignación de señales para el complejo de *N*-metilpirrolcurcumina-Mg.

Núcleo	$\delta$ (ppm)			J(Hz) $^1\text{H}$
	$^{13}\text{C}$	HSQC	HMBC	
1	103.19	5.43	6.42 (3, 3')	-
2	181.51	-	7.36 (4, 4'), 6.42 (3, 3'), 5.43 (1)	-
3	126.19	6.42	-	15.39
4	124.70	7.36	-	15.33
5	130.63	-	6.88 (8, 8'), 6.56 (7, 7'), 6.42 (3,3'), 6.06 (6, 6'), 3.65 (9, 9')	-
6	108.72	6.06	6.88 (8, 8'), 6.56 (7, 7'), 6.42 (3, 3')	3.83, 2.56
7	109.83	6.56	7.36 (4, 4'), 6.88 (8, 8'), 6.06 (5, 5')	3.82, 1.63
8	126.14	6.88	-	-
9	34.07	3.65	-	-

### 7.1.1.2.3. *Furanocurcumina-Mg*

Ver anexos A31-A35.

Al igual que para el caso anterior el experimento COSY fue utilizado para ubicar el desplazamiento químico del núcleo 7 de la Furanocurcu-Mg (Figura 9), mientras que el experimento HMBC se utilizó para discriminar el protón aromático 6 del 8 (Tabla 9).

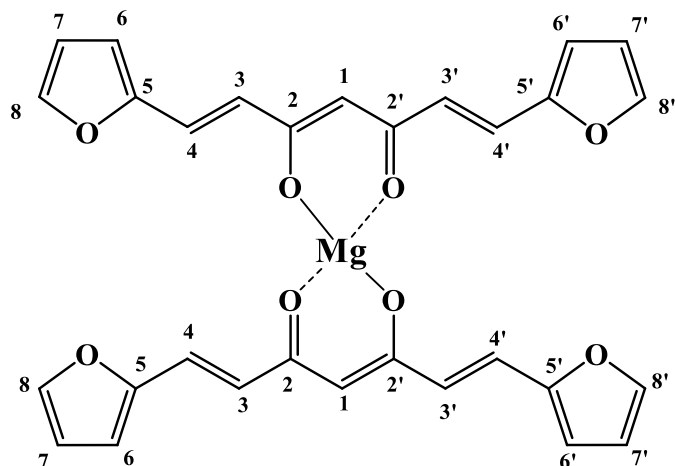


Figura 9. Estructura de la Furanocurcumina-Mg

Tabla 9. Asignación de señales para el complejo de Furanocurcumina-Mg.

Núcleo	$\delta$ (ppm)			J (Hz)
	$^{13}\text{C}$	HSQC	HMBC	
1	104.19	5.55	-	-
2	181.12	-	7.19 (4, 4'), 6.51 (3, 3'), 5.55 (1)	-
3	128.40	6.51	7.19 (4, 4'), 6.75 (6, 6'), 5.55 (1)	15.51
4	124.03	7.19	-	15.51
5	152.38	-	7.75 (8, 8'), 7.19 (4, 4'), 6.75 (6, 6'), 6.58 (7, 7'), 6.51 (3, 3')	-
6	113.22	6.76	6.75 (8, 8'), 6.58 (7, 7')	1.78
7	112.93	6.58	-	3.36, 1.84
8	144.87	7.75	7.75 (6, 6')	3.40

#### 7.1.1.2.4. *Tiofenocurcumina-Mg*

Ver anexos A36-A40.

Para la Tiofenocurc-Mg (Figura 10) se observa también el efecto de protección a partir de la complejación del catión metálico, y como en el caso anterior, se observa que las señales del protón 7 se superponen con aquellas del vinílico 4, mostrando entonces un doblete que integra para 4 protones; impidiendo así la observación de las correlaciones de estos núcleos en el experimento HMBC, además de este experimento muestra muchas señales satelitales que impiden indicar correlaciones de manera acertada (Tabla 10)

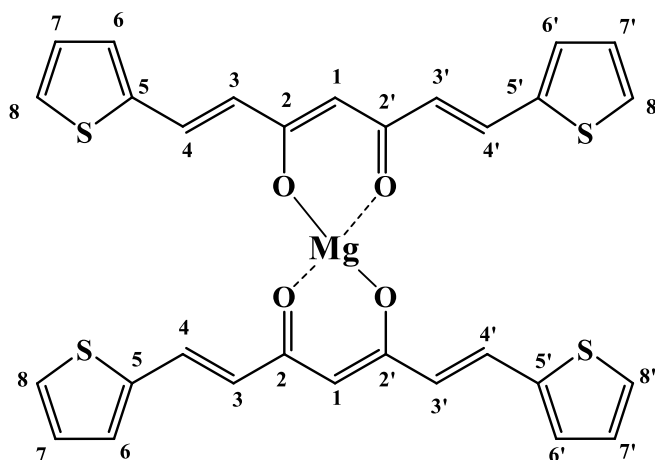


Figura 10- Estructura de la Tiofenocurcumina-Mg

Tabla 10. Asignación de señales para el complejo de Tiofenocurcumina-Mg.

Núcleo	$\delta$ (ppm)			J (Hz)
	$^{13}\text{C}$	HSQC	HMBC	
1	103.63	5.58	6.48 (1)	-
2	180.99	-	7.54 (4,4'), 6.48 (3, 3'), 5.58 (1)	-
3	129.67	6.48	7.10 (6, 6'), 5.58 (1)	15.30
4	129.40	7.54	-	15.05
5	141.48	-	7.36 (8, 8'), 7.10 (6, 6'), 6.48 (3, 3')	-
6	127.80	7.10	7.36 (8, 8')	4.34, 4.34
7	130.16	7.58	-	1.16
8	129.92	7.36	7.10 (6, 6')	3.55

### 7.1.1.3. Demostración de la relación metal:ligante.

#### 7.1.1.3.1. Titulación del ligante Fenilcurcumina.

Ver anexos A41-A47.

Al observar el cambio en el desplazamiento químico de las señales de protón (sobre todo en el metino) y la desaparición del protón enólico se llevó a cabo una “titulación” para observar los cambios espectrales al adicionar el magnesio.

Como se observa en la figura 11, al llevar a cabo adiciones de 0.1eq del metal al ligante (Phcurc), la señal del metino que se encuentra en 6.22 ppm (blanco) disminuye en intensidad, esto fue determinado por medio de la integración, así, en cada adición disminuye en aproximadamente 20% y aparece una nueva señal correspondiente al protón del metino del complejo formado, ahora en 5.66 ppm con una integral correspondiente al porcentaje perdido en la señal original, la cual desaparece en la sexta adición, donde ya se encuentra en exceso el metal; al observar tal comportamiento se confirmó la relación metal:ligante 1:2 que también pudo ser observada por DRXMC de la que se hablará en el apartado 7.1.5.

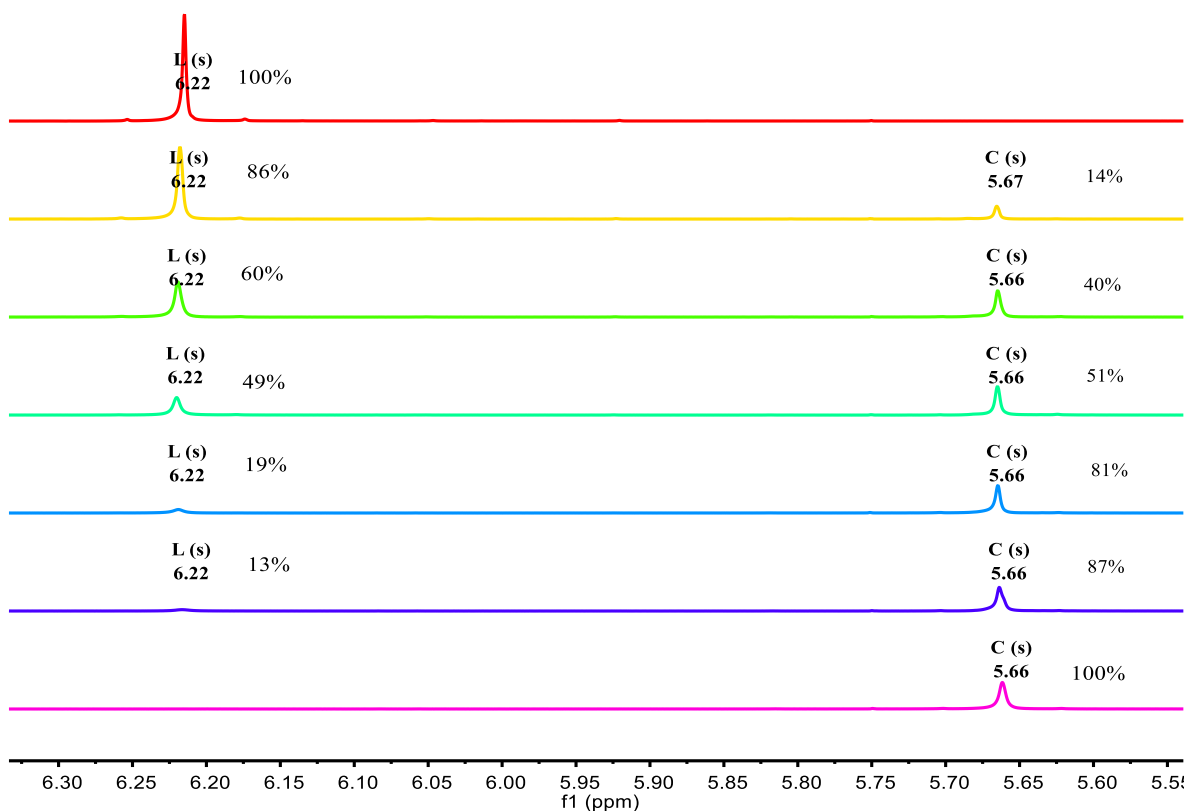


Figura 11. Cambio en las intensidades de las señales de los metinos en la Phcurc por la formación de su complejo con Mg.

### 7.1.1.3.2. Titulación del ligante Furancurcumina.

Ver anexos A48-A54.

Aprovechando el comportamiento anteriormente mencionado, se realizó la titulación del ligante Furancurcumina ya que no fue posible obtener el monocristal. En este experimento se observó también la aparición de las señales de la especie del complejo, en donde la protección del metino se aprecia con el desplazamiento de 0.66 ppm; contrario al comportamiento observado en el caso anterior, el aumento en la proporción de las especies no corresponde al 20%, sin embargo, cuando se alcanza la quinta adición, las señales correspondientes al ligante no son apreciables, mientras que al agregar el exceso, no hay ninguna modificación en las señales. Lo que de nuevo demuestra la relación 1:2 metal:ligante.

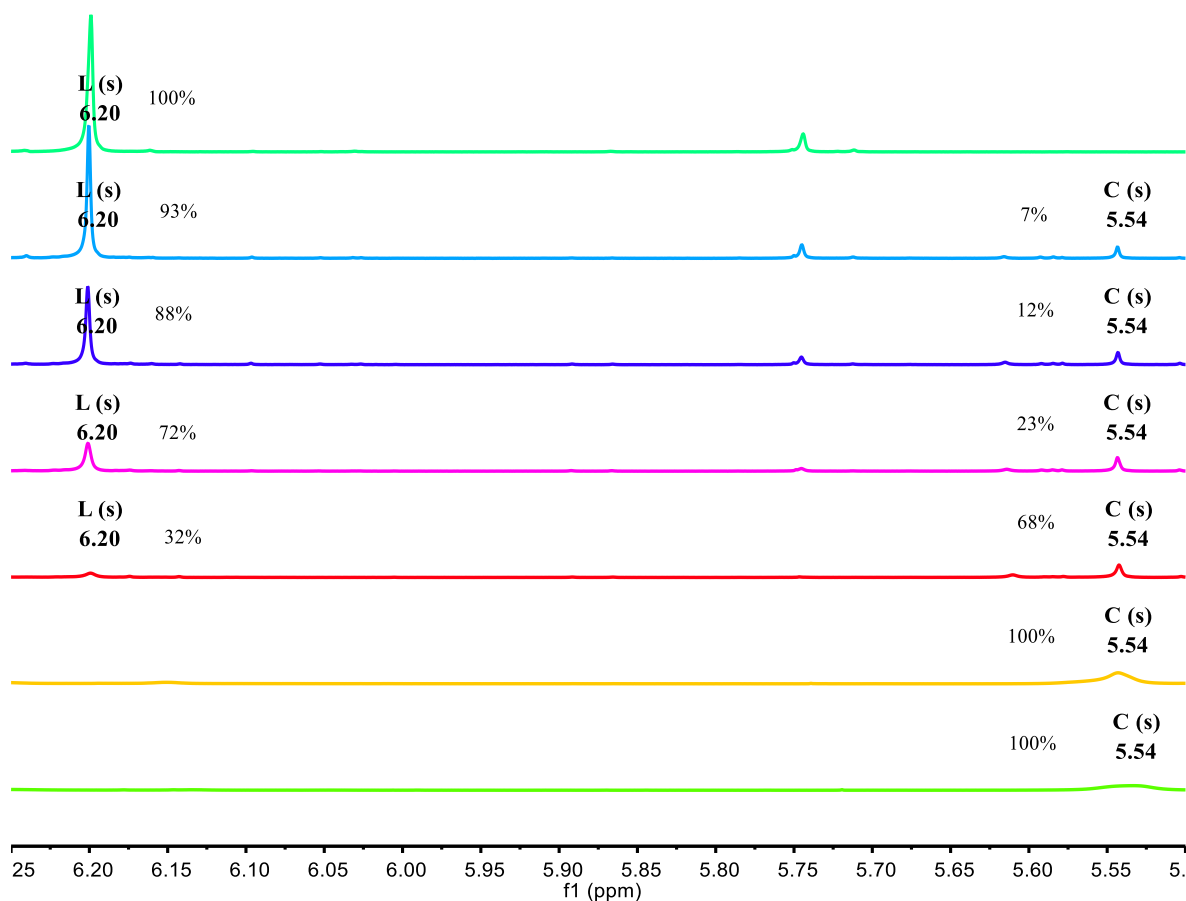


Figura 11. Cambio en las intensidades de las señales de los metinos en la Furancurc por la formación de su complejo con Mg.



### 7.1.2. Espectroscopia Infrarroja

Ver anexos A55-A62.

Tabla 12. Longitudes de onda de las bandas representativas encontradas en los IR.

Banda	Número de Onda (cm <sup>-1</sup> )	
	Fenilcurcumina	Fenilcurcumina-Mg
Agua	-	3316.89
C-H <sub>Ar</sub> <i>estiramineto</i>	3057.35	3080.74, 3052.38, 3029.51
C=C <sub>Ar</sub>	1443.34, 1498.37	1512.38, 1433.13
C=C <sub>trans</sub>	957.68	966.50
C=O <i>estiramiento</i>	1670.31	1631.68
C=O <i>torsión</i>	1328.67, 1137.18	1330.67, 1072.90
Mg-O	-	486.14
	Nmetilpirrolcurcumina	Nmetilpirrolcurcumina-Mg
Agua	-	3282.22
C-H <sub>Ar</sub> <i>estiramineto</i>	3126.42	3097.56, 2942.33
C=C <sub>Ar</sub>	1549.53, 1508.85	1536.66, 1508.85
C=C <sub>trans</sub>	947.91	962.27
C=O <i>estiramiento</i>	1605.47	1619.91
C=O <i>torsión</i>	1093.95	1298.42
Mg-O	-	445.62
	Furanocurcumina	Furanocurcumina-Mg
Agua	-	3291.87
C-H <sub>Ar</sub> <i>estiramineto</i>	3124.24	-
C=C <sub>Ar</sub>	1561.55, 1486.88	1519.75, 1420.18
C=C <sub>trans</sub>	957.31	958.60
C=O <i>estiramiento</i>	1623.33	1629.78
C=O <i>torsión</i>	1310.60, 1076.55	1307.82, 1161.76
Mg-O	-	499.46
	Tiofenocurcumina	Tiofenocurcumina-Mg
Agua	-	-
C-H <sub>Ar</sub> <i>estiramineto</i>	3099.98, 3076.07, 3049.18	3018.24
C=C <sub>Ar</sub>	1532.51, 1497.87	1521.26, 1497.10
C=C <sub>trans</sub>	959.55	956.18
C=O <i>estiramiento</i>	1608.99	1599.63
C=O <i>torsión</i>	1131.65, 1274.35	1306.25, 1161.82
Mg-O	-	475.63

### 7.1.3. Espectroscopia UV-Vis

Ver anexos A63-A70.

En la tabla 13 se pueden observar las longitudes de onda observadas en los espectros UV-Vis las cuales muestran las transiciones de los grupos funcionales: Fenilo ( $\pi \rightarrow \pi^*$ ), carbonilo ( $n \rightarrow \pi^*$ ) y

Tabla 13. Bandas encontradas en UV-Vis

Compuesto	$\lambda$ (nm)	Coefficiente de Absortividad Molar	Tipo de Transición
Phcurc	399.0	86214.648	$\pi \rightarrow \pi^*$
	314.0		$\pi \rightarrow \pi^*$
	263.0		$n \rightarrow \pi^*$
Phcurc-Mg	399.0	171476.9651	$\pi \rightarrow \pi^*$
	302.0		$\pi \rightarrow \pi^*$
Nmpcurc	470.0	55019.98589	$\pi \rightarrow \pi^*$
	282.0		$\pi \rightarrow \pi^*$
Nmpcurc-Mg	470.0	83296.67107	$\pi \rightarrow \pi^*$
	281.0		$\pi \rightarrow \pi^*$
Furancurc	424.0	84296.98688	$\pi \rightarrow \pi^*$
	267.0		$\pi \rightarrow \pi^*$
Furancurc-Mg	425.0	158817.4746	$\pi \rightarrow \pi^*$
	267.0		$\pi \rightarrow \pi^*$
Tiofencurc	427.0	43439.07714	$\pi \rightarrow \pi^*$
	275.0		$\pi \rightarrow \pi^*$
Tiofencurc-Mg	427.0	181159.4203	$\pi \rightarrow \pi^*$
	274.0		$\pi \rightarrow \pi^*$

### 7.1.4. Espectrometría de Masas.

Ver anexos A71-A78.

En cuanto a la Espectrometría de masas, se tiene la siguiente tabla.

Tabla 15. Masa molecular de los compuestos.

Compuesto	Masa Teórica	Masa experimental (MALDI)
Fenilcurcumina	276.34	277.346
Fenilcurcumina-Mg	574.96	608.639
N-metilpirrolcurcumina	282.34	283.334
N-metilpirrolcurcumina-Mg	586.98	587.845
Furanocurcumina	256.23	257.238
Furanocurcumina-Mg	534.80	535.464
Tiofenocurcumina	288.38	289.227
Tiofenocurcumina-Mg	599.05	599.500

## 7.1.5. Difracción de rayos X de mono cristal.

### 7.1.5.1. *Fenilcurcumina-Mg en DMSO.*

Ver anexos A79-A86.

Como se observa en las figuras 12 y 13, y tabla 17 la Fenilcurcumina-Mg cuenta con una geometría octaédrica regular, confirmando la relación metal:ligante 1:2 y observándose la estabilización con dos moléculas de agua; donde la distancia de enlace entre los oxígenos de carbonilos (O1 y O2) son de alrededor de 2.0 Å y el enlace Mg-H<sub>2</sub>O (O3) de 2.134 Å; además los ángulos de enlace de la esfera de coordinación se encuentran dentro de los 90° (Anexo X). Si se observa la figura 13 se aprecia la ausencia de coplanaridad en la molécula contando con un ángulo de variación de 17.65° del anillo A y 23.64° del anillo B con respecto al plano de coordinación.

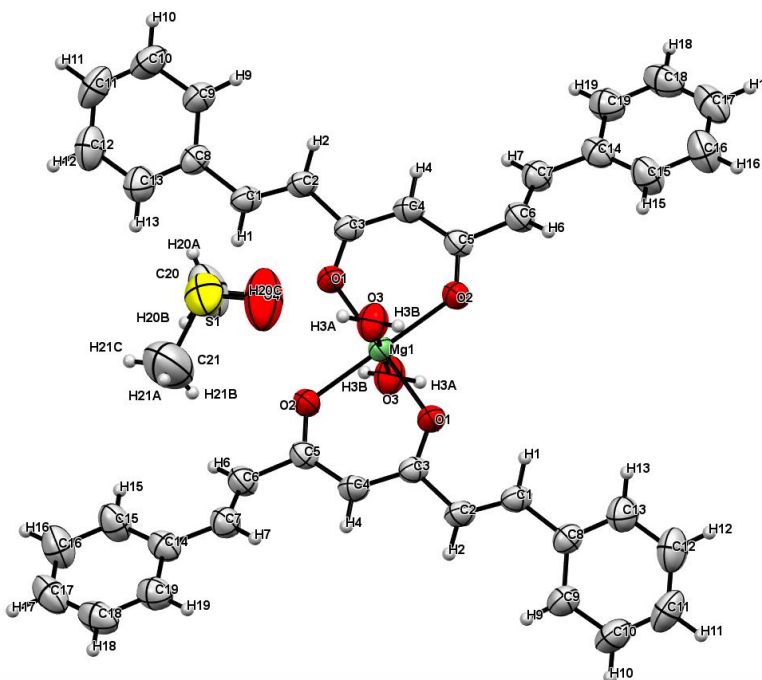
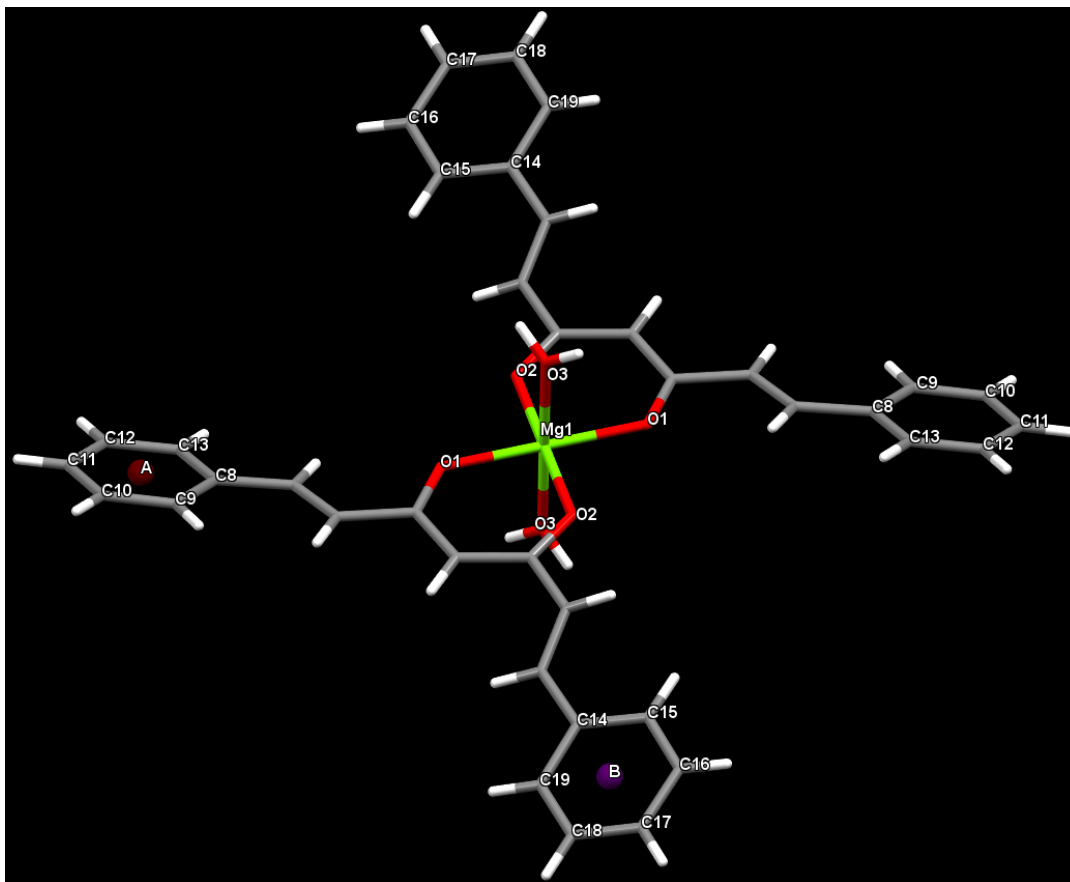


Figura 12. Estructura cristalina de Fenilcurcumina-Mg (ORTEP).



*Figura 13. Estructura de Fenilcurcumina-Mg DMSO.*

Al observar que la primera estructura obtenida mostraba la presencia de agua, se llevó a cabo un secado que permitió la obtención de una estructura adicional, en la siguiente figura se presenta esta estructura que a diferencia de la anterior, muestra la coordinación de dos moléculas de DMSO (disolvente de cristalización), el cual mantiene la geometría octaédrica con la misma irregularidad de las distancias de enlace Mg-DMSO (O21), siendo mayor a las de los enlaces Mg-C=O (O1 y O2) por 0.1 Å; manteniendo los ángulos cercanos a 90°. Otra de las diferencias es que si se observa la figura 15 la estructura parece coplanaria, sin embargo al medir los ángulos entre los anillos aromáticos y el plano de coordinación, mientras el anillo A muestra un ángulo de 0° de diferencia, el anillo B proporciona una variación de 6°, quitándole la cualidad de coplanaridad a la estructura.

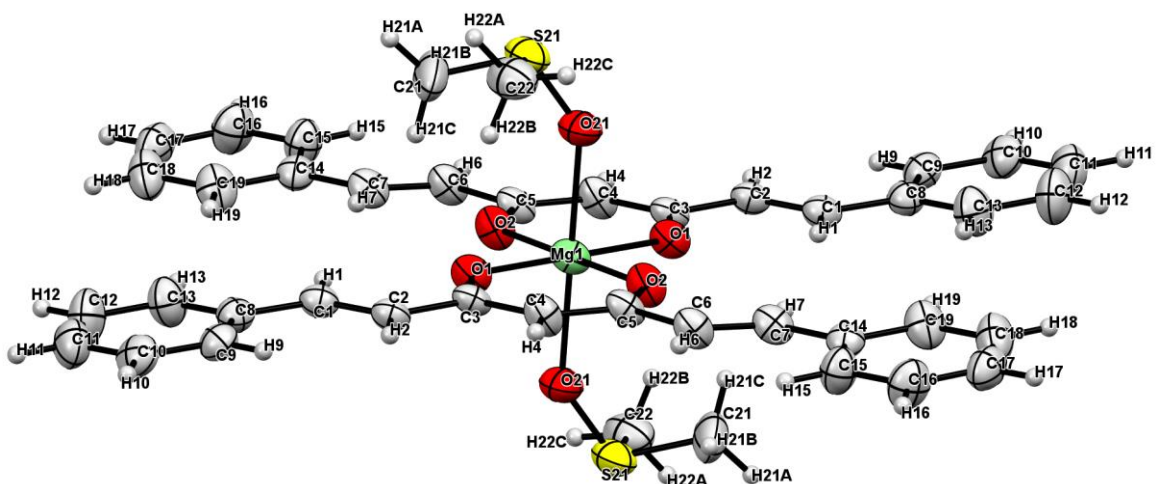


Figura 14. Pseudo-poliformo de estructura de Fenilcurcumina-Mg (ORTEP)..

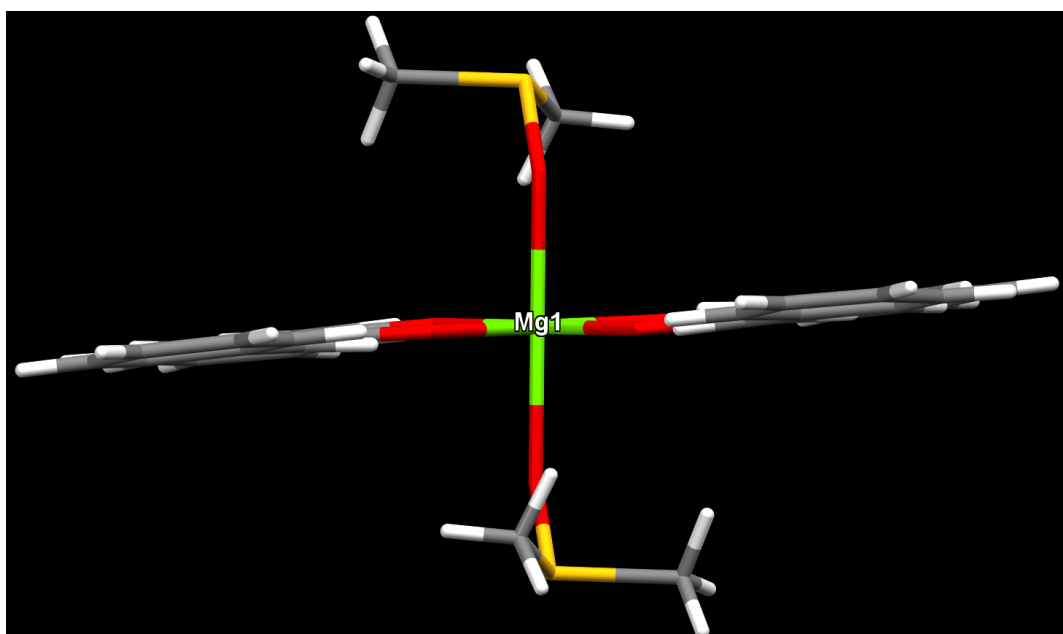


Figura 15. Pseudo-poliformo de estructura de Fenilcurcumina-Mg

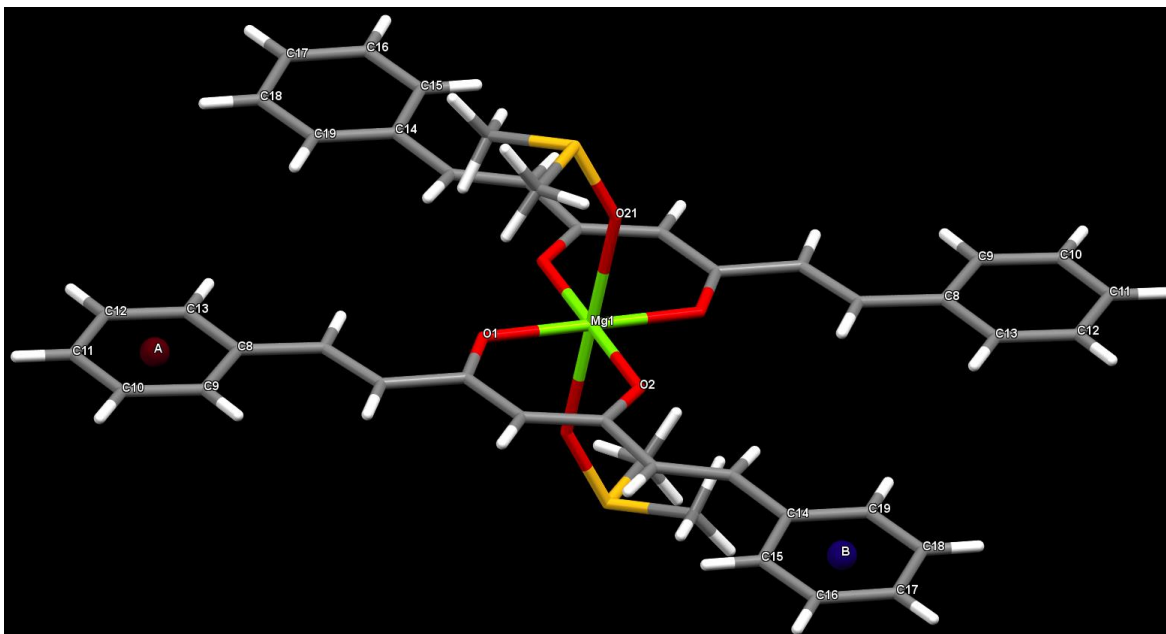


Figura 15'. Pseudo-polimorfo de estructura de Phcurcumina-Mg.

#### 7.1.5.2. *Nmpcurcumina-Mg en DMF.*

Ver anexos A87-A89.

El complejo de Nmpirrolcurcumina-Mg mostró una estructura octaédrica regular donde la mayor variación entre las distancias de enlace (Mg-O) es de 0.03 Å, mientras que los ángulos de enlace (O-Mg-O) se acercan a 90°. Además de observar que la relación metal:ligante se mantiene como 1:2, y que existe una coordinación con los oxígenos del disolvente de cristalización (DMF); también se observa la ausencia de coplanaridad ya que los carbonilos (O1 y O2) de ambos ligandos se distorsionan hacia extremos opuestos y con el mismo ángulo de distorsión, 23.16°, con respecto al plano de coordinación del magnesio (figura 16).

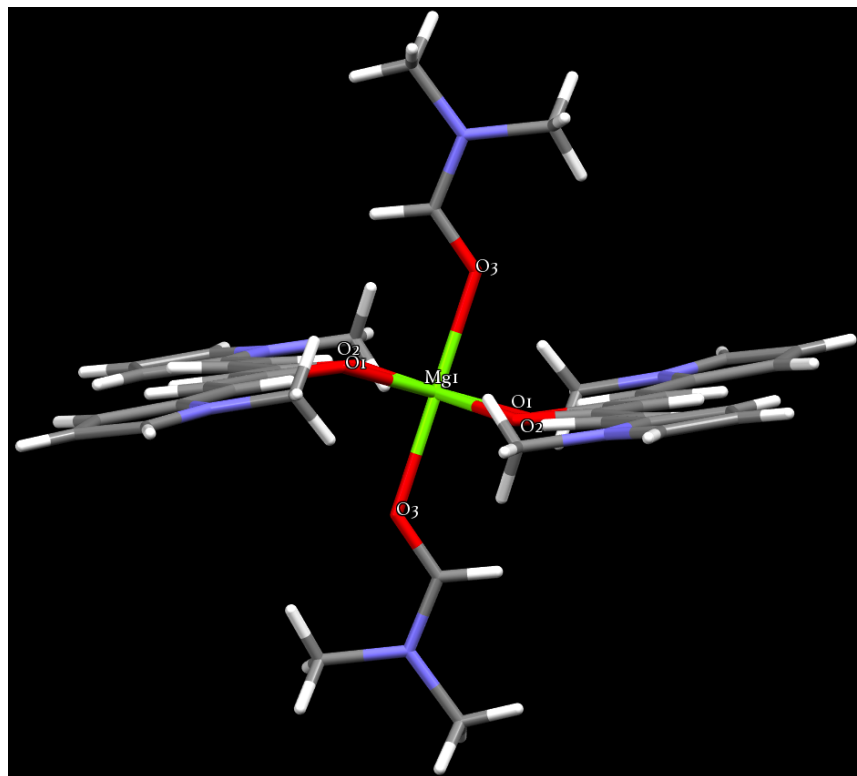


Figura 16. Distorsión de los carbonilos de la N-metilpirrolcurcumina-Mg.

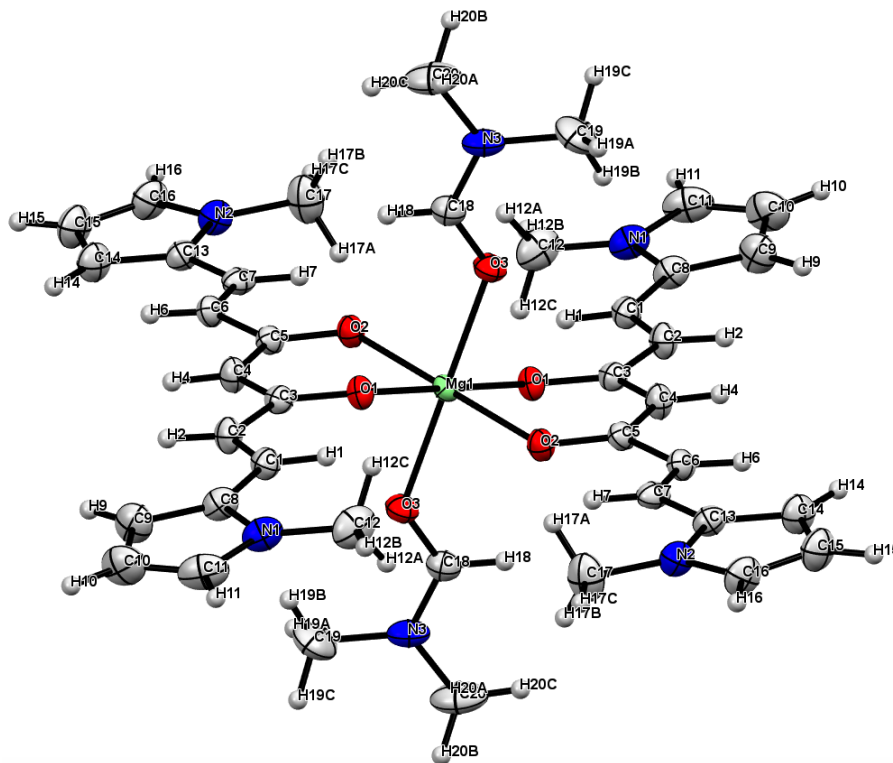


Figura 17. Estructura de la N-metilpirrolcurcumina (ORTEP).

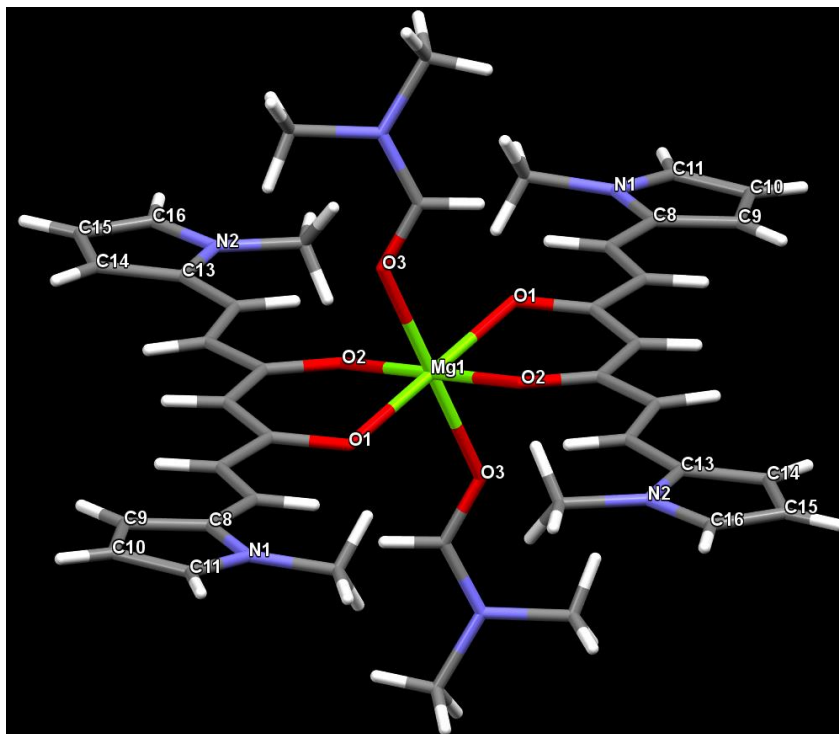


Figura 18. Estructura de la N-metilcurcumina-Mg.

### 7.1.5.3. Tiofenocurcumina-Mg en DMF.

Ver anexos A90-A93.

En cuanto a la estructura de Tiofenocurcumina-Mg, a diferencia de los casos anteriores, la celda unitaria está conformada por dos moléculas de complejo diferentes, donde tanto las distancias de enlace (Mg-O) de la esfera de coordinación, así como los ángulos de enlace (O-Mg-O) de los mismos son todos diferentes, se mantienen la relación metal:ligante (1:2) y la coordinación del disolvente de cristalización. En cuanto a la geometría del complejo, ambas moléculas se muestran como octaedros distorsionados, donde las distancias más grandes son aquellas de los enlace Mg-DMF (O3, O23, O43 y O63), los cuales constituyen los ápices del octaedro; si se observa la figura 20, se nota concavidad entre las moléculas, teniendo entonces que ambos carbonilos tienen distorsiones hacia el mismo extremo (figura 20); Para las dos moléculas, los ángulos entre el plano de coordinación (O1, O2, O21, O22 y Mg1) y los planos de los carbonilos (O1, C3, C4, C5 y O2) y (O21, C23, C24, C25 Y O22) tienen una variación de 30.98 y 23.93° respectivamente y de 26.21 (O41-Mg2-O42) y de 27.48° (O61-Mg2-O62) para los carbonilos coordinados al Magnesio 2.



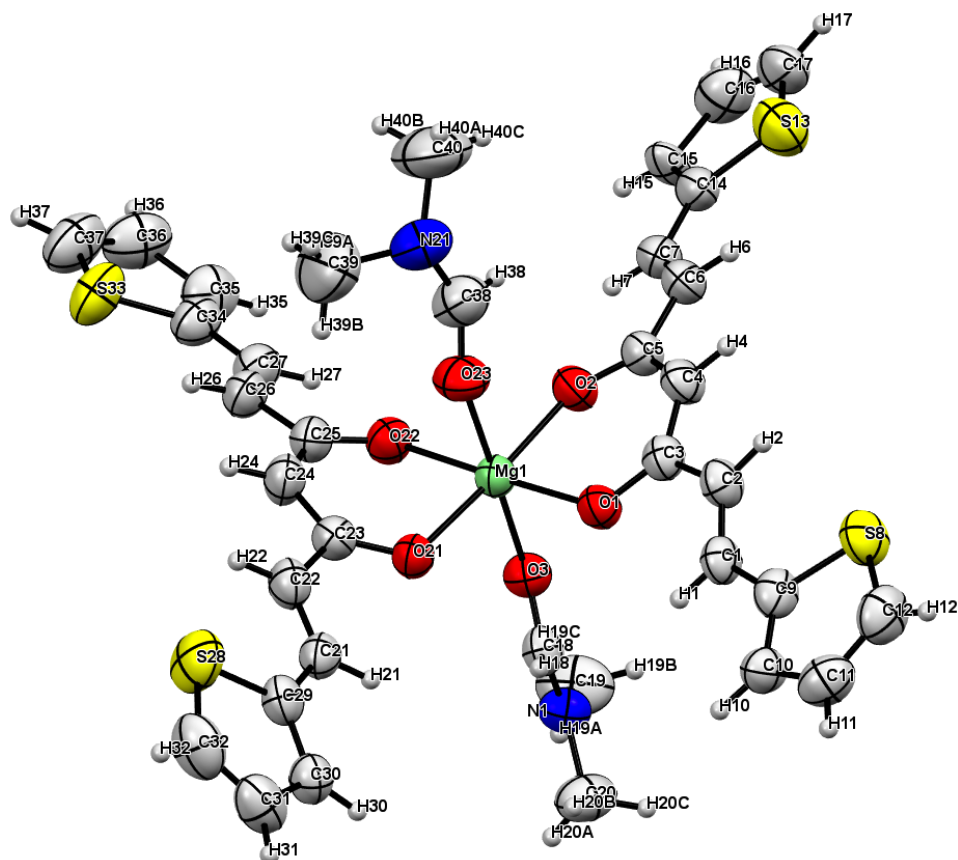


Figura 19. Estructura de Tiofenocurcumina-Mg [Mg1] (ORTEP).

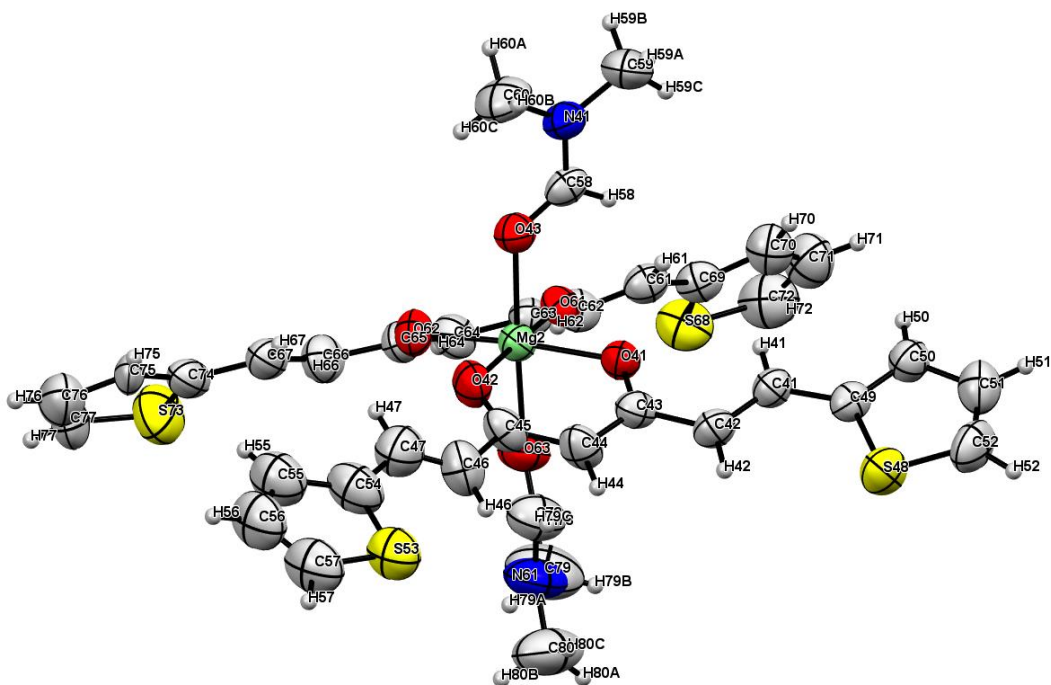


Figura 20. Estructura de Tiofenocurcumina-Mg [Mg2] (ORTEP).

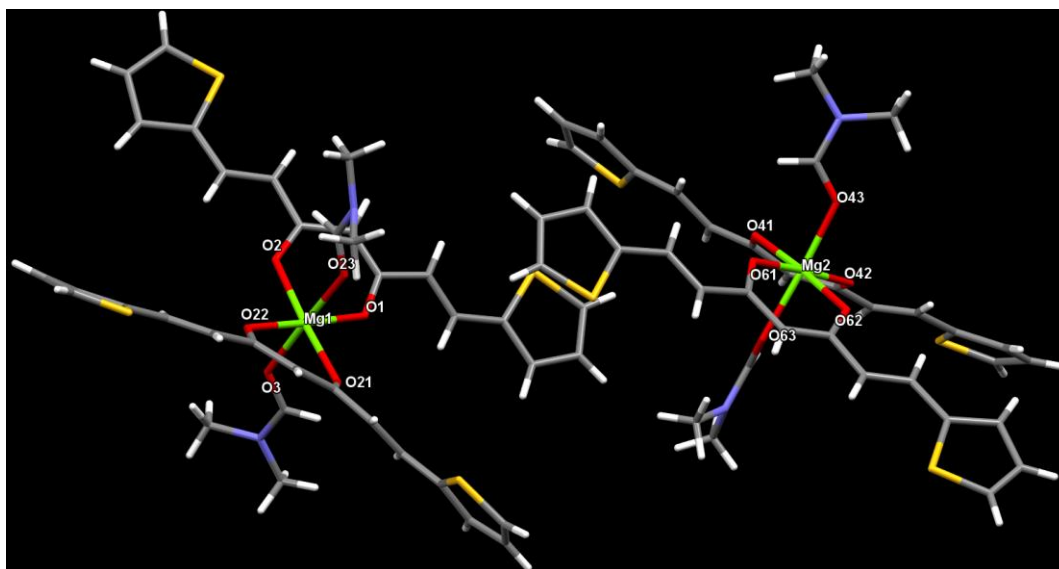


Figura 21. Estructura de la Tiofenocurcumina-Mg.

En la siguiente tabla se resumen las generalidades de las estructuras cristalinas obtenidas, indicando las distancias de enlace que definen la geometría de la molécula y las distorsiones que presenta cada una, así como los ángulos entre planos que demuestran la ausencia de coplanaridad en todas las estructuras de los complejos de magnesio trabajados.

Tabla 16. Generalidades de la DRXMC.

Estructura Cristalina	Geometría	Distancias de Enlace (Å)		Ángulos entre los planos (°)	
Phcurc-Mg	Octaédrica Distorsionada	Mg-C=O O <sub>(1)</sub>	2.010	P. Anillo A: P.Coord	17.65
		Mg-C=O O <sub>(2)</sub>	2.053	P. Anillo B: P. Coord	23.64
		Mg-OH <sub>2</sub>	1.134		
Phcurc-Mg anhídrido	Octaédrica Distorsionada	Mg-C=O O <sub>(1)</sub>	2.030	P. Anillo A: P. Coord	6.51
		Mg-C=O O <sub>(2)</sub>	2.019	P. Anillo B: P. Coord	7.05
		Mg-DMSO	2.121		
Nmpcurc-Mg	Octaédrica Regular	Mg-C=O O <sub>(1)</sub>	2.037	P. C=O 1: P. Coord	23.16
		Mg-C=O O <sub>(2)</sub>	2.039	P. C=O 2: P.Coord	23.16
		Mg-DMF	2.072		
Tiofencurc-Mg	Octaédrica Distorsionada	Mg <sub>(1)</sub> -C=O O <sub>(1)</sub>	2.055	P. C=O1: P. Coord	26.21
		Mg <sub>(1)</sub> -C=O O <sub>(2)</sub>	2.037		
		Mg <sub>(1)</sub> -C=O O <sub>(21)</sub>	2.051		
		Mg <sub>(1)</sub> -C=O O <sub>(22)</sub>	2.051	P. C=O2: P. Coord	27.48
		Mg <sub>(1)</sub> -DMF O <sub>(3)</sub>	2.086		
		Mg <sub>(1)</sub> -DMF O <sub>(23)</sub>	2.134	P. C=O3: P. Coord	30.98
		Mg <sub>(2)</sub> -C=O O <sub>(61)</sub>	2.069		
		Mg <sub>(2)</sub> -C=O O <sub>(62)</sub>	2.036		
		Mg <sub>(2)</sub> -C=O O <sub>(41)</sub>	2.041	P. C=O4: P. Coord	23.93
		Mg <sub>(2)</sub> -C=O O <sub>(42)</sub>	2.069		
		Mg-DMF O <sub>(43)</sub>	2.071		
Mg-DMF O <sub>(63)</sub>	2.123				

## 7.2. Actividad Biológica.

### 7.2.1. Actividad Antioxidante.

#### 7.2.1.1. *Ensayo de reactividad sobre ácido tiobarbitúrico (TBARS).*

La actividad antioxidante se ha evaluado a partir de dos métodos, TBARS y DPPH, en el primero se puede observar que el complejo de Furancurcumina-Mg mejoró el porcentaje de inhibición con respecto al ligante, ya que en la concentración de 1  $\mu$ M el comportamiento de este último es pro-oxidante, mientras que el complejo inhibe la peroxidación en más de un 45%; en el caso de la Tiofenocurc(-Mg), no hubo una mejora significativa, y en el caso de la Phcurc(-Mg) y Nmpcurc(-Mg) la presencia del metal disminuye el porcentaje de inhibición del ligante aislado (Tabla 18).

Al observar el comportamiento anterior se llevó a cabo la IC<sub>50</sub> del complejo de Furancurcumina-Mg; en la que se observó aumentó la actividad antioxidante la cual aumentaba en gran medida en concentraciones de 10 y 100  $\mu$ M.

*Tabla 18: Capacidad antioxidante evaluada por ensayo TBARS.*

Compuesto	Concentración	Porcentaje de Inhibición
Fenilcurcumina	1	-6.73
	10	32.13
	100	67.09
Fenilcurcumina-Mg	1	0.23
	10	25.43
	100	51.90
N-metilpirrolcurcumina	1	13.71
	10	17.41
	100	84.75
N-metilpirrolcurcumina-Mg	1	-4.22
	10	12.24
	100	69.70
Furanocurcumina	1	-6.24
	10	1.59
	100	93.46
Furanocurcumina-Mg	1	3.19
	10	45.20
	100	93.66
Tiofenocurcumina	1	0.23
	10	25.43
	100	51.90
Tiofenocurcumina-Mg	1	-4.52
	10	24.10
	100	62.27

Como se observa en la siguiente tabla (Tabla 19), la IC<sub>50</sub> de la Furancurcumina-Mg, no es comparable con antioxidantes naturales, como el  $\alpha$ -Tocoferol ni sintéticos como el BHT. De igual manera al ser comparados tanto el complejo como el ligante libre, con la curcumina este no es equiparable con la actividad de esta última, sin embargo, si se comparan el ligante y el complejo, la presencia de magnesio mejora significativamente la actividad antioxidante, siendo la IC<sub>50</sub> un tercio de la del ligante.

Tabla 19. IC<sub>50</sub> del porcentaje de inhibición de peroxidación lipídica.

Compuesto	Concentración ( $\mu$ M)	%Inhibición	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
$\alpha$ -Tocoferol	0.32	8.26 $\pm$ 1.31	6.78 $\pm$ 2.16
	1	21.13 $\pm$ 2.56*	
	3.16	44.84 $\pm$ 6.74**	
	10	59.00 $\pm$ 3.71**	
	31.62	72.30 $\pm$ 3.87**	
	100	79.09 $\pm$ 4.79**	
BHT	0.56	16.64 $\pm$ 2.86	1.22 $\pm$ 0.44
	0.75	23.92 $\pm$ 2.69*	
	1	37.14 $\pm$ 7.44**	
	1.33	53.59 $\pm$ 8.93**	
	1.78	81.59 $\pm$ 6.89**	
	2.37	93.16 $\pm$ 1.16**	
Curcumina	1	30.12 $\pm$ 1.13**	3.22 $\pm$ 0.26
	1.78	37.83 $\pm$ 1.25**	
	3.16	50.42 $\pm$ 2.34**	
	5.62	67.96 $\pm$ 3.96**	
	10	87.42 $\pm$ 2.71**	
Furancurcumina	13.34	5.6 $\pm$ 5.31	33.93 $\pm$ 4.65
	17.78	13.14 $\pm$ 5.84	
	23.71	25.93 $\pm$ 9.98	
	31.62	48.97 $\pm$ 13.11**	
	42.17	64.24 $\pm$ 10.44**	
	56.23	81.06 $\pm$ 1.43**	
	74.13	88.25 $\pm$ 1.57**	
Furancurcumina-Mg	5.62	7.69 $\pm$ 2.82	11.26 $\pm$ 1.73
	7.50	11.75 $\pm$ 1.62	
	10	40.05 $\pm$ 8.79**	
	13.34	66.59 $\pm$ 5.55**	
	17.78	83.13 $\pm$ 1.01**	
	23.71	87.14 $\pm$ 0.88**	
	31.62	87.98 $\pm$ 0.77**	

7.2.1.2. Ensayo de reactividad sobre el 2,2-difenil-1-picrihidrazil (DPPH).

En la tabla 20, se puede observar que únicamente el ligante y complejo de N-metilpirrolcurcumina (-Mg) tienen una actividad significativa como antioxidantes, lo que significa también que tienen gran capacidad de estabilizar el radical DPPH. Sin embargo, no hay mayor diferencia al estar presente el metal, por lo que la actividad sería mayormente atribuida al ligante.

Con respecto a lo anterior, los dos métodos difieren mucho en la determinación del efecto antioxidante, sin embargo, ambos no son complementarios, puesto que el radical DPPH es relativamente estable por la conjugación que presenta y los compuestos pueden o no, atrapar al radical y así estabilizarlo por completo, mientras que el método de TBARS mide la peroxidación en un sustrato de origen biológico, donde hay diferentes tipos de radicales libres por las reacciones que se llevan a cabo a partir de la iniciación del proceso y donde el mecanismo de acción de los complejos es desconocido, ignorando pues la etapa del proceso donde el compuesto interviene.

Tabla 20. Capacidad antioxidante evaluada por DPPH.

Compuesto	Concentración	Porcentaje de Inhibición
Fenilcurcumina	1	-0.82
	10	-0.82
	100	0.63
Fenilcurcumina-Mg	1	0.24
	10	0.14
	100	0.00
N-metilpirrolcurcumina	1	-1.00
	10	0.42
	100	52.98
N-metilpirrolcurcumina-Mg	1	4.28
	10	5.02
	100	61.44
Furanocurcumina	1	0.00
	10	1.82
	100	8.03
Furanocurcumina-Mg	1	-0.29
	10	1.39
	100	7.31
Tiofenocurcumina	1	-1.92
	10	-0.91
	100	1.15
Tiofenocurcumina-Mg	1	-0.81
	10	-0.96
	100	0.00

### 7.2.2. Citotoxicidad en líneas celulares cancerosas humanas.

En las siguientes tablas se logra observar la citotoxicidad de los análogos de curcumina y el curcuminoide trabajados (Tabla 21) y la citotoxicidad de sus complejos con magnesio (Tabla 22). Las cuales muestran el porcentaje de inhibición de células por los compuestos analizados.

Tabla 21. Screening primario de ligantes.

Concentración: 25 $\mu$ M; NC: No citotóxica.

Ligante	% de inhibición de crecimiento						
	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	COS7
Phcurc	47.5	31.2	54.7	25.0	48.7	53.0	32.9
Nmpcurc	52.83	60.39	65.8	18.15	99.9	100	100
Furancurc	NC	10.8	6.4	NC	NC	NC	46.2
Tiofencurc	NC	14.8	4.4	NC	13.4	NC	NC

Tabla 22. Screening primario de complejos de magnesio.

Concentración: 12.5 $\mu$ M; NC: No Citotóxica.

Complejo	% de inhibición de crecimiento						
	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	COS7
Phcurc-Mg	20.0	2.5	72.6	54.94	7.7	26.4	NC
Nmpcurc-Mg	19.5	1.4	28.8	15.8	35.7	18.1	23.4
Furancurc-Mg	65.9	51.2	16.4	83.2	24.2	8.6	NC
Tiofencurc-Mg	19.5	2.2	9.4	72.2	2.0	30.7	NC

Tabla 23. IC<sub>50</sub> de los compuestos con actividad citotóxica y cisplatino.

Compuesto	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)					
	U251	PC3	K562	HCT15	SKLU-1	COS-7
Phcurc	-	-	44.0 $\pm$ 2.1	46.6 $\pm$ 3.7	-	-
Furancurc	11.7 $\pm$ 2.9	35.9 $\pm$ 3.9	-	-	15.5 $\pm$ 2.0	-
Phcurc-Mg	-	-	29.3 $\pm$ 1.9	40.8 $\pm$ 1.8	-	-
Furancurc-Mg	8.6 $\pm$ 0.6	19.7 $\pm$ 0.05	-	11.2 $\pm$ 1.0	-	19.07 $\pm$ 0.37
Tiocurc-Mg	-	-	-	32.42 $\pm$ 1.0	-	-
Cisplatino	4.7 $\pm$ 0.4	8.94 $\pm$ 0.9	8.6 $\pm$ 0.9	10.0 $\pm$ 0.9	4.3 $\pm$ 0.5	7.2 $\pm$ 0.6

En el caso de la Fenilcurcumina, al estar como un ligante libre, tiene la desventaja notable de ser citotóxica para células sanas en un 32.9% cosa que al formarse el complejo de magnesio (Phcurc-Mg) no solo se mejora, si no que este se vuelve muy activo en la línea

celular de leucemia y colon, el ligante, ya presentaba cierta actividad contra estas líneas celulares *per se*, sin embargo, ésta aumenta y el compuesto no causa daño a células sanas, volviéndose selectivo para estas líneas celulares

En segundo lugar está la Nmetilpirrolcurcumina, compuesto que muestra una inhibición de crecimiento celular altísima, la desventaja que tiene es que no es selectiva, inhibiendo el crecimiento celular de las células sanas de forma muy violenta, sin embargo, contrario al resto de la familia de ligantes estudiados, al llevarse a cabo la complejación del magnesio la actividad de este compuesto decae drásticamente, teniendo un porcentaje de inhibición muy bajo y afectando a las células sanas en gran medida, por lo que no es un compuesto viable para el tratamiento del cáncer.

En tercer lugar, se tiene la Furancurcumina como ligante, no sólo no contaba con actividad sobre casi ninguna de las líneas de cáncer si no que era tóxica para células sanas en un porcentaje apreciable (46.2), al formarse la Furancurcumina-Mg se observa que esta desventaja es eliminada y además el compuesto tiene efectos sobre cáncer de glía de sistema nervioso central, próstata y colon (en mayor medida).

Por último, la Tiofencurcumina, que por sí sola, no tenía actividad notable en ninguna de las líneas celulares de cáncer tratadas y no era citotóxica para células sanas, al formarse la Tiofencurcumina-Mg, se observa una potenciación notable de su actividad sobre el cáncer de colon y, además, resulta ser selectivo para este tipo de cáncer.

Al observar esto, se aprecia como la presencia de este metal fisiológico no solo potencia los efectos de los ligantes, sino que también suprime la toxicidad que estos tienen sobre células sanas.

Observando el tipo de actividad que tiene cada compuesto se procedió a calcular la  $IC_{50}$  de los ligantes y complejos notables, de los que destaca sobre todo el complejo de Furancurcumina-Mg (Tabla 23) en la línea celular de cáncer de colon, cuyo valor es muy cercano al cisplatino con la ventaja añadida de no ser citotóxico para las células sanas, como se mencionó con anterioridad. Al observar la selectividad de estos complejos y el comportamiento de este complejo en específico se calculó la  $IC_{50}$  del mismo en la línea celular sana, observando que el valor es aproximadamente el triple que el del cisplatino, lo que muestra una baja toxicidad y en consecuencia el potencial terapéutico de estos complejos, especialmente el Furancurcumina-Mg

## 8. Conclusiones

Expuesto lo anterior se puede concluir que se sintetizaron con éxito los análogos de curcumina de anillos de fenol, N-metilpirrol, Furano y Tiofeno, así como los complejos de Mg correspondientes, los cuales no han sido reportados con anterioridad; de la misma forma se obtuvieron por vez primera los monocristales correspondientes a los complejos siendo estabilizados por N, N-dimetilformamida (DMF) y Dimetilsulfóxido (DMSO). Al estudiar estos monocristales se visualizó la relación metal: ligante 1:2 que fue confirmada también mediante una titulación Ligante:Mg(AcO)<sub>2</sub> aprovechando el efecto de protección (desplazamiento hacia frecuencias bajas) observado en el complejo con respecto al ligante, el cual alcanzaba una diferencia en desplazamiento químico de 0.53 a 0.66 ppm.

En cuanto a la actividad biológica, se encontró una mejora notable de los complejos de magnesio con respecto a los ligantes, la cual consiste en no solo la alta citotoxicidad en cáncer de pulmón, colon, leucemia y glía de sistema nervioso central sino también la adquisición de selectividad, puesto que el magnesio elimina la toxicidad que los análogos de curcumina libres infligen sobre la línea celular sana, además el complejo Furancurc-Mg al ser estudiado *in vitro* mostró una IC<sub>50</sub> comparable a la del Cisplatino en la línea celular de cáncer de colon, con una diferencia de 1.2 μM así como una IC<sub>50</sub> aproximadamente tres veces mayor a la de este último en la línea celular sana, al tener un valor de 19.07±0.37 μM lo que demuestra su posible potencial terapéutico.

Mientras que en la actividad antioxidante se observó que para el método de TBARS (donde se utiliza un sustrato biológico) la actividad del ligante de Furancurcumina mejoraba significativamente al estar formado el complejo de magnesio (Furancurcumina(-Mg)) siendo la IC<sub>50</sub> de éste último un tercio de la de su ligante.

## 9. Bibliografía.

1. Luthra, P. M., Singh, R., & Chandra, R. (2001). Therapeutic uses of curcuma longa (Turmeric). *Indian Journal of Clinical Biochemistry*
2. Fadus, M. C., Lau, C., Bikhchandani, J., & Lynch, H. T. (2017, July 1). Curcumin: An age-old anti-inflammatory and anti-neoplastic agent. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. National Taiwan University.
3. Amalraj, A., Pius, A., Gopi, S., & Gopi, S. (2017, April 1). Biological activities of curcuminoids, other biomolecules from turmeric and their derivatives – A review. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. National Taiwan University. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2016.05.005>
4. Hewlings, S., & Kalman, D. (2017). Curcumin: A Review of Its' Effects on Human Health. *Foods*, 6(10), 92. <https://doi:10.3390/foods6100092>
5. Tomren, M. A., Másson, M., Loftsson, T., & Tønnesen, H. H. (2007). Studies on curcumin and curcuminoids. XXXI. Symmetric and asymmetric curcuminoids: Stability, activity and



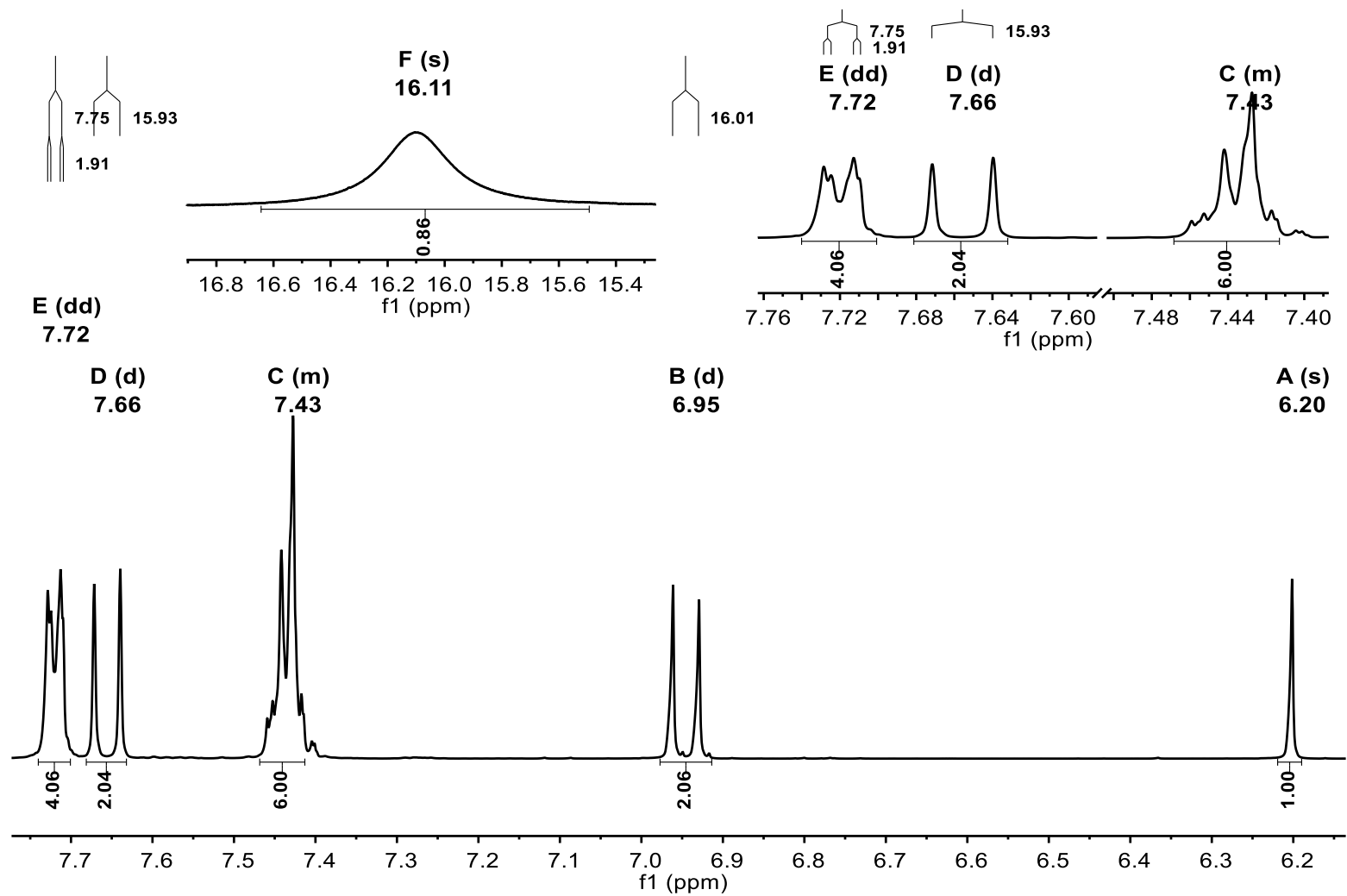
- complexation with cyclodextrin. *International Journal of Pharmaceutics*, 338(1–2), 27–34. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.01.013>
6. Yallapu, M. M., Jaggi, M., & Chauhan, S. C. (2012). Curcumin nanoformulations: a future nanomedicine for cancer. *Drug Discovery Today*, 17(1-2), 71–80. doi:10.1016/j.drudis.2011.09.009
  7. Meza-Morales, W., Estévez-Carmona, M. M., Alvarez-Ricardo, Y., Obregón-Mendoza, M. A., Cassani, J., Ramírez-Apan, M. T., Escobedo-Martínez, C., et al. (2019). Full Structural Characterization of Homoleptic Complexes of Diacetylcurcumin with Mg, Zn, Cu, and Mn: Cisplatin-level Cytotoxicity in Vitro with Minimal Acute Toxicity in Vivo. *Molecules*, 24(8), 1598. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/molecules24081598>
  8. Vajragupta, O., Boonchoong, P., Watanabe, H., Tohda, M., Kummasud, N., & Sumanont, Y. (2003). Manganese complexes of curcumin and its derivatives: Evaluation for the radical scavenging ability and neuroprotective activity. *Free Radical Biology and Medicine*, 35(12), 1632–1644. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2003.09.011>
  9. Priyadarsini, K. I. (2014). The chemistry of curcumin: From extraction to therapeutic agent. *Molecules*, 19(12), 20091–20112. <https://doi.org/10.3390/molecules191220091>
  10. Wanninger, S., Lorenz, V., Subhan, A., & Edlmann, F. T. (2015). Metal complexes of curcumin - synthetic strategies, structures and medicinal applications. *Chemical Society Reviews*, 44(15), 4986–5002. <https://doi.org/10.1039/c5cs00088b>
  11. Sharma, K. K., Chandra, S., & Basu, D. K. (1987). Synthesis and antiarthritic study of a new orally active diferuloyl methane (curcumin) gold complex. *Inorganica Chimica Acta*, 135(1), 47–48. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(00\)83260-056ty](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(00)83260-056ty)
  12. Asti, M., Ferrari, E., Croci, S., Atti, G., Rubagotti, S., Iori, M., Capponi, P. C., Zerbini, A., Saladini, M., & Versari, A. (2014). Synthesis and characterization of <sup>68</sup>Ga-labeled curcumin and curcuminoid complexes as potential radiotracers for imaging of cancer and alzheimers disease. *Inorganic Chemistry*, 53(10), 4922–4933. <https://doi.org/10.1021/ic403113z>
  13. Zhou, S. S., Xue, X., Wang, J. F., Dong, Y., Jiang, B., Wei, D., Wan, M. L., & Jia, Y. (2012). Synthesis, optical properties and biological imaging of the rare earth complexes with curcumin and pyridine. *Journal of Materials Chemistry*, 22(42), 22774–22780. <https://doi.org/10.1039/c2jm34117d>
  14. Fawcett, W. J., Haxby, E. J., & Male, D. A. (1999). Magnesium: Physiology and pharmacology. *British Journal of Anaesthesia*, 83(2), 302–320. <https://doi.org/10.1093/bja/83.2.302>
  15. Yallapu, M. M., Jaggi, M., & Chauhan, S. C. (2012). Curcumin nanoformulations: A future nanomedicine for cancer. *Drug Discovery Today*, 17(1–2), 71–80. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2011.09.009>
  16. Cui, J., Yu, B., Zhao, Y., Zhu, W., Li, H., Lou, H., & Zhai, G. (2009). Enhancement of oral absorption of curcumin by self-microemulsifying drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 371(1–2), 148–155. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.12.009>
  17. Anderson, T. M. D. (2003). 2003 Aggarwal et al Anticancer Potential of Curcumin (Review). *Anticancer Research*, 398, 363–398.

18. Bimonte, S., Barbieri, A., Leongito, M., Piccirillo, M., Giudice, A., Pivonello, C., De Angelis, C., Granata, V., Palaia, R., & Izzo, F. (2016). Curcumin anticancer studies in pancreatic cancer. *Nutrients*, 8(7), 1–12. <https://doi.org/10.3390/nu8070433>
19. Synthesis and evaluation of curcumin-related compounds for anticancer activity. (2012).
20. Lei, X., Su, W., Li, P., Xiao, Q., Huang, S., Qian, Q., Huang, C., Qin, D., & Lan, H. (2014). Ruthenium(II) arene complexes of curcuminoids: Synthesis, X-ray diffraction structure and cytotoxicity. *Polyhedron*, 81, 614–618. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2014.07.019>
21. Meza-Morales, W., Machado-Rodriguez, J. C., Alvarez-Ricardo, Y., Obregón-Mendoza, M. A., Nieto-Camacho, A., Toscano, R. A., Soriano-García, M., Cassani, J., & Enríquez, R. G. (2019). A new family of homoleptic copper complexes of curcuminoids: Synthesis, characterization and biological properties. *Molecules*, 24(5). <https://doi.org/10.3390/molecules24050910>
22. Reynoso-Noverón, N., & Torres-Domínguez, J. A. (2017). Epidemiología del cáncer en México: carga global y proyecciones 2000-2020 Epidemiology of cancer in México: global burden and projections 2000-2020. *Revista Latinoamericana de Medicina Conductual*, 8(1), 9–15.
23. Oun, R., Moussa, Y. E., & Wheate, N. J. (2018). The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: A review for chemists. *Dalton Transactions*, 47(19), 6645–6653. <https://doi.org/10.1039/c8dt00838h>
24. 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(1–3), 316–325. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2010.09.049>
25. Amalraj, A., Pius, A., Gopi, S., & Gopi, S. (2017). Biological activities of curcuminoids, other biomolecules from turmeric and their derivatives – A review. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 7(2), 205–233. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2016.05.005>
26. Ng, T., Chiam, P., Lee, T., Chua, H., Lim, L., & Kua, E. (2006). Original Contribution Curry Consumption and Cognitive Function in the Elderly. 164(9), 898–906. <https://doi.org/10.1093/aje/kwj267>
27. Majd, S., Power, J. H., & Grantham, H. J. M. (2015). Neuronal response in Alzheimer's and Parkinson's disease: The effect of toxic proteins on intracellular pathways. *BMC Neuroscience*, 16(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12868-015-0211-1>
28. Fawcett, W. J., Haxby, E. J., & Male, D. A. (1999). Magnesium: Physiology and pharmacology. *British Journal of Anaesthesia*, 83(2), 302–320. <https://doi.org/10.1093/bja/83.2.302>
29. Poirier, L. A., Theiss, J. C., Arnold, L. J., & Shimkin, M. B. (1984). Inhibition by Magnesium and Calcium Acetates of Lead Subacetate- and Nickel Acetate-induced Lung Tumors in Strain A Mice. *Cancer Research*, 44(4), 1520–1522.
30. Castiglioni, S., & Maier, J. A. M. (2011). Magnesium and cancer: A dangerous liason. *Magnesium Research*, 24(3). <https://doi.org/10.1684/mrh.2011.0285>
31. Patiroğlu, T., Şahin, G., Konaş, O., Üzüm, K., & Saraymen, R. (1997). Protective effect of magnesium supplementation on experimental 3-methyl cholantrene-induced fibrosarcoma

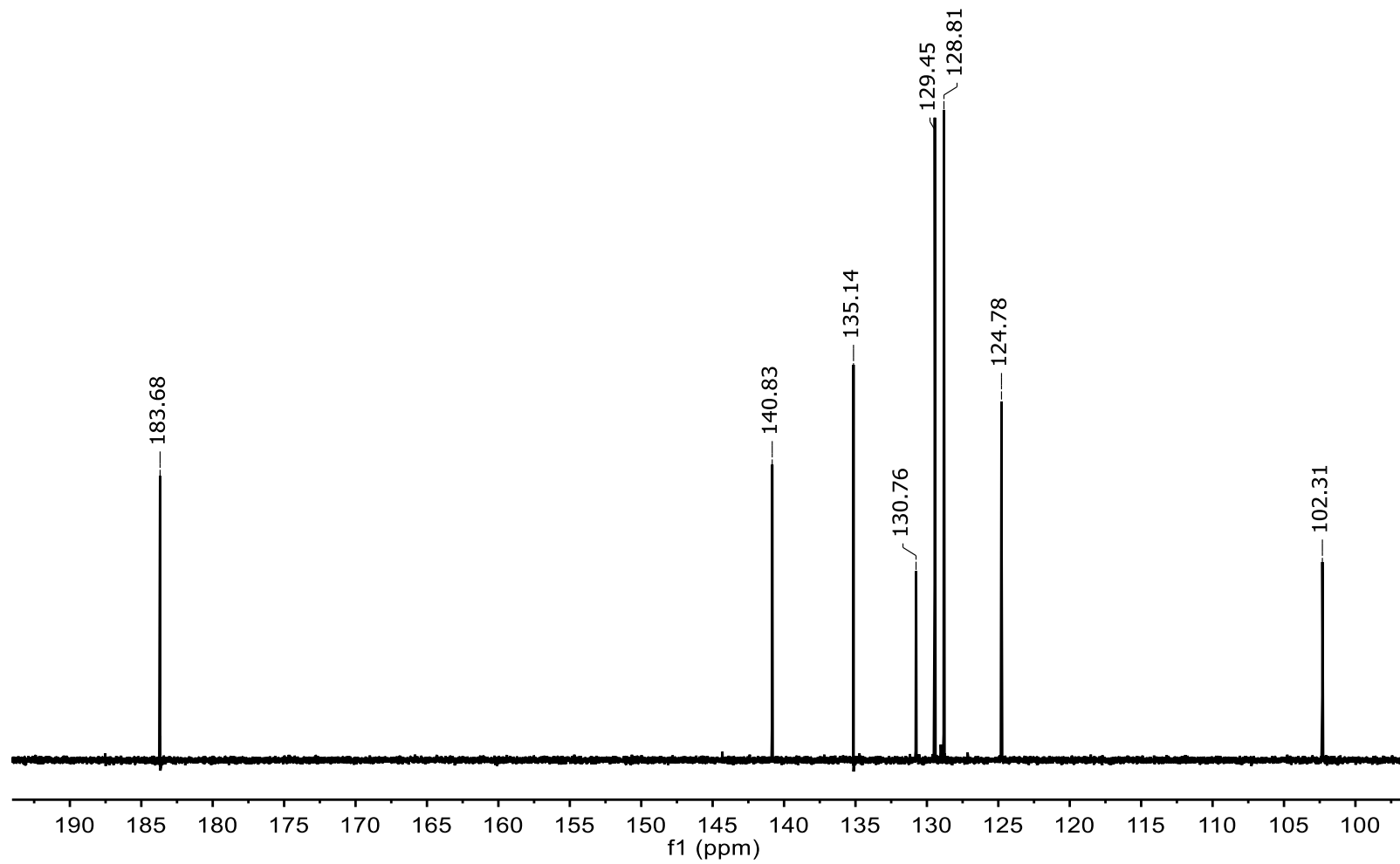
- and changes in tissue magnesium distribution during carcinogenesis in rats. *Biological Trace Element Research*, 56(2), 179–185. <https://doi.org/10.1007/BF02785391>
32. Nasulewicz, A., Wietrzyk, J., Wolf, F. I., Dzimira, S., Madej, J., Maier, J. A. M., Rayssiguier, Y., Mazur, A., & Opolski, A. (2004). Magnesium deficiency inhibits primary tumor growth but favors metastasis in mice. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1739(1), 26–32. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2004.08.003>
  33. Pabon, H. J. J. (1964). A synthesis of curcumin and related compounds. *Recueil Des Travaux Chimiques Des Pays- Bas*, 83(4), 379–386. <https://doi.org/10.1002/recl.19640830407>
  34. F. Kühlwein, K. Polborn, W. Beck, Z. Anorg. Allg. Chem. 623 (1997) 1211–1219.
  35. Subhan, M. A., Alam, K., Rahaman, M. S., Rahman, M. A., & Awal, R. (2013). Synthesis and Characterization of Metal Complexes Containing Curcumin (C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>) and Study of their Anti-microbial Activities and DNA-binding Properties. *Journal of Scientific Research*, 6(1), 97–109. <https://doi.org/10.3329/jsr.v6i1.15381>
  36. Charde, M. ., Shinde, M. ., Welankiwar, A. ., & Jitendra, K. (2015). Development of analytical and stability testing method for vitamin A palmitate formulation. *International Journal of Pharmaceutical Chemistry*, 5(4), 104–114. <https://doi.org/10.7439/ijpc>
  37. Qiu, X., Liu, Z., Shao, W. Y., Liu, X., Jing, D. P., Yu, Y. J., An, L. K., Huang, S. L., Bu, X. Z., Huang, Z. S., & Gu, L. Q. (2008). Synthesis and evaluation of curcumin analogues as potential thioredoxin reductase inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 16(17), 8035–8041. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.07.054>
  38. Theppawong, A., Van de Walle, T., Grootaert, C., Bultinck, M., Desmet, T., Van Camp, J., & D'hooghe, M. (2018). Synthesis of Novel Aza-aromatic Curcuminoids with Improved Biological Activities towards Various Cancer Cell Lines. *ChemistryOpen*, 7(5), 381–392. <https://doi.org/10.1002/open.201800029>
  39. Ahmed, M. M., Khan, M. A., & Rainsford, K. D. (2013). Synthesis of thiophene and NO-curcuminoids for antiinflammatory and anti-cancer activities. *Molecules*, 18(2), 1483–1501. <https://doi.org/10.3390/molecules18021483>
  40. Fadus, M. C., Lau, C., Bikhchandani, J., & Lynch, H. T. (2017). Curcumin: An age-old anti-inflammatory and anti-neoplastic agent. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 7(3), 339–346. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2016.08.002>
  41. 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(3), 396–400. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2008.12.001>
  42. Elavarasan, S., Bhakiaraj, D., Chellakili, B., Elavarasan, T., & Gopalakrishnan, M. (2012). One pot synthesis, structural and spectral analysis of some symmetrical curcumin analogues catalyzed by calcium oxide under microwave irradiation. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 97, 717–721. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2012.07.026>
  43. Bachmeier, B. E., Mohrenz, I. V., Mirisola, V., Schleicher, E., Romeo, F., Höhneke, C., Jochum, M., Nerlich, A. G., & Pfeffer, U. (2008). Curcumin downregulates the inflammatory cytokines CXCL1 and -2 in breast cancer cells via NFκB. *Carcinogenesis*, 29(4), 779–789. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgm248>

44. Lin, C. Y., Hung, C. C., Wang, C. C. N., Lin, H. Y., Huang, S. H., & Sheu, M. J. (2019). Demethoxycurcumin sensitizes the response of non-small cell lung cancer to cisplatin through downregulation of TP and ERCC1-related pathways. *Phytomedicine*, 53(June 2018), 28–36. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.08.005>
45. Zerazion, E., Rosa, R., Ferrari, E., Veronesi, P., Leonelli, C., Saladini, M., & Ferrari, A. M. (2016). Phytochemical compounds or their synthetic counterparts? A detailed comparison of the quantitative environmental assessment for the synthesis and extraction of curcumin. *Green Chemistry*, 18(6), 1807–1818. <https://doi.org/10.1039/c6gc00090h>
46. Zhou, S., Xue, X., Jiang, B., & Tian, Y. (2012). Metal complexes of a novel bis- $\beta$ -diketone-type ligand and its copper(II) complexes of two-photon biological imaging. *Science China Chemistry*, 55(3), 334–340. <https://doi.org/10.1007/s11426-011-4470-0>
47. Zebib, B., Mouloungui, Z., & Noirot, V. (2010). Stabilization of curcumin by complexation with divalent cations in glycerol/water system. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, 2010. <https://doi.org/10.1155/2010/292760>
48. Jayandran, M., Muhamed Haneefa, M., & Balasubramanian, V. (2015). Green synthesis and characterization of Manganese nanoparticles using natural plant extracts and its evaluation of antimicrobial activity. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 5(12), 105–110. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2015.501218>
49. Salehi, B., Stojanović-Radić, Z., Matejić, J., Sharifi-Rad, M., Anil Kumar, N. V., Martins, N., & Sharifi-Rad, J. (2019). The therapeutic potential of curcumin: A review of clinical trials. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 163, 527–545. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.12.016>
50. Thompson, K. H., Böhmerle, K., Polishchuk, E., Martins, C., Toleikis, P., Tse, J., Yuen, V., McNeill, 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(12), 2063–2070. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2004.09.011>
51. 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(5), 553–558. <https://doi.org/10.1007/s11243-014-9831-z>
52. Mohammadi, K., Thompson, K. H., Patrick, B. O., Storr, T., Martins, C., Polishchuk, E., Yuen, V. G., McNeill, J. H., & Orvig, C. (2005). Synthesis and characterization of dual function vanadyl, gallium and indium curcumin complexes for medicinal applications. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 99(11), 2217–2225. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2005.08.001>

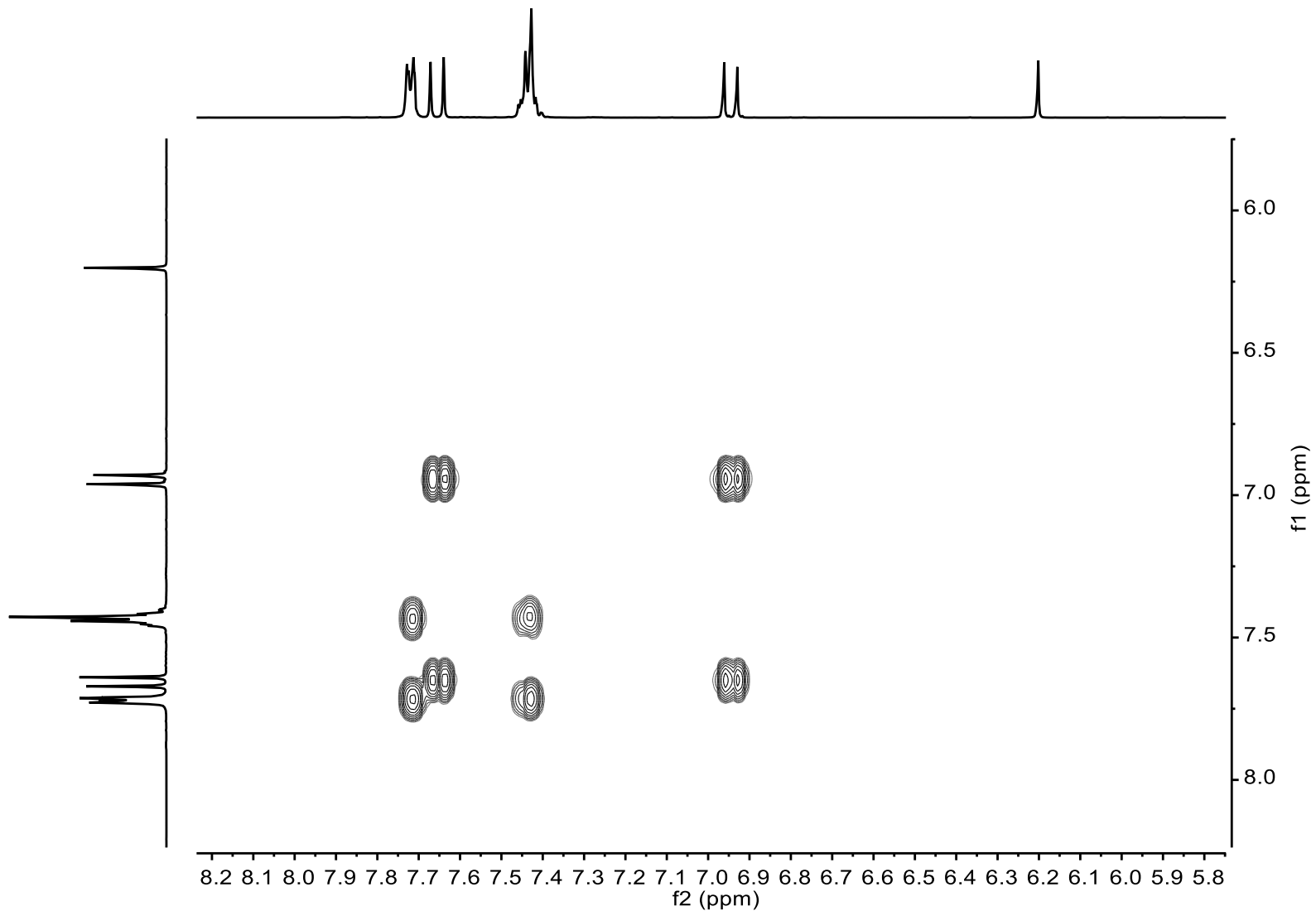
# **ANEXO**



A1. Espectro <sup>1</sup>H de la Fenilcurcumina.

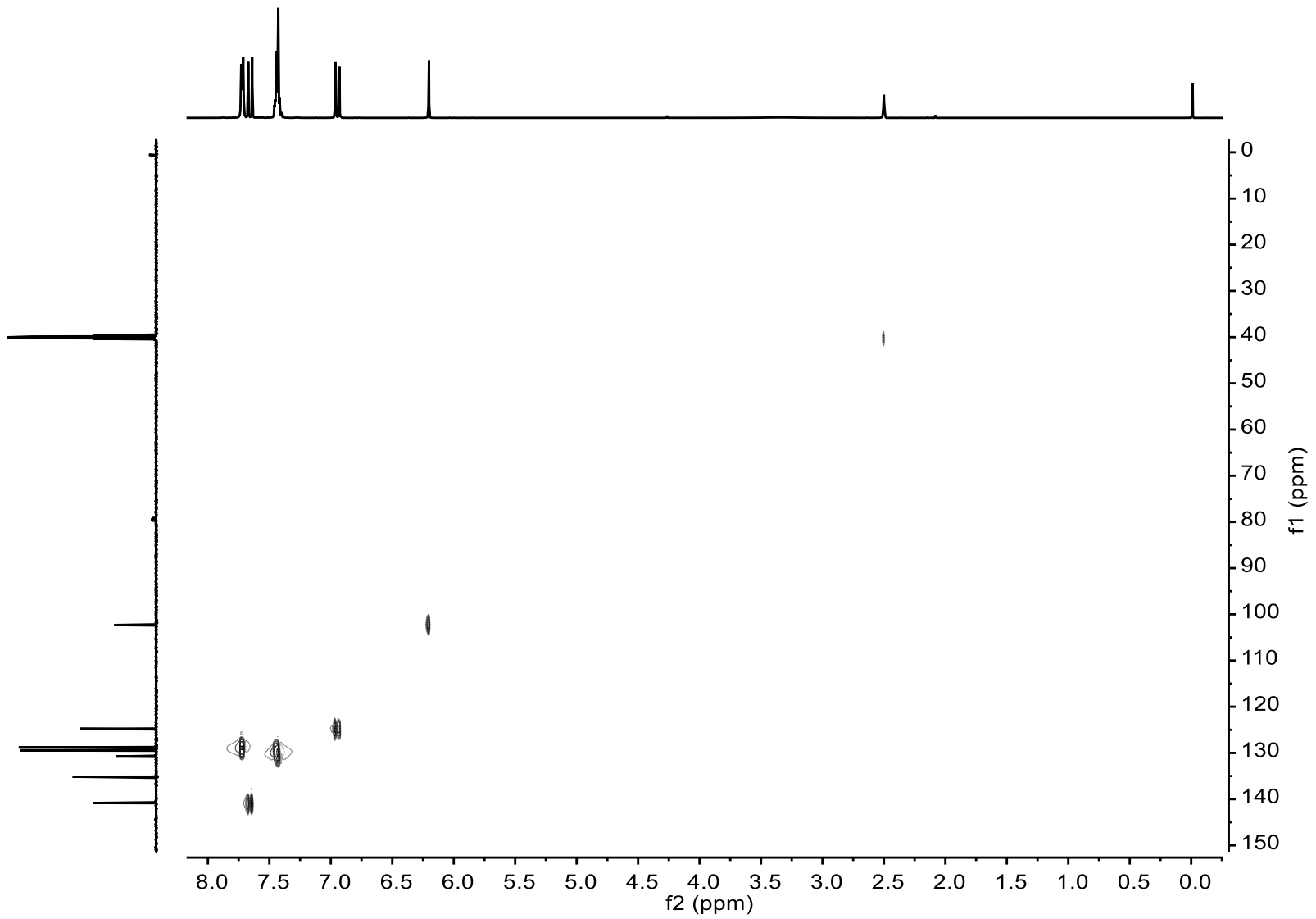


A2. Espectro <sup>13</sup>C de la Fenilcurcumina

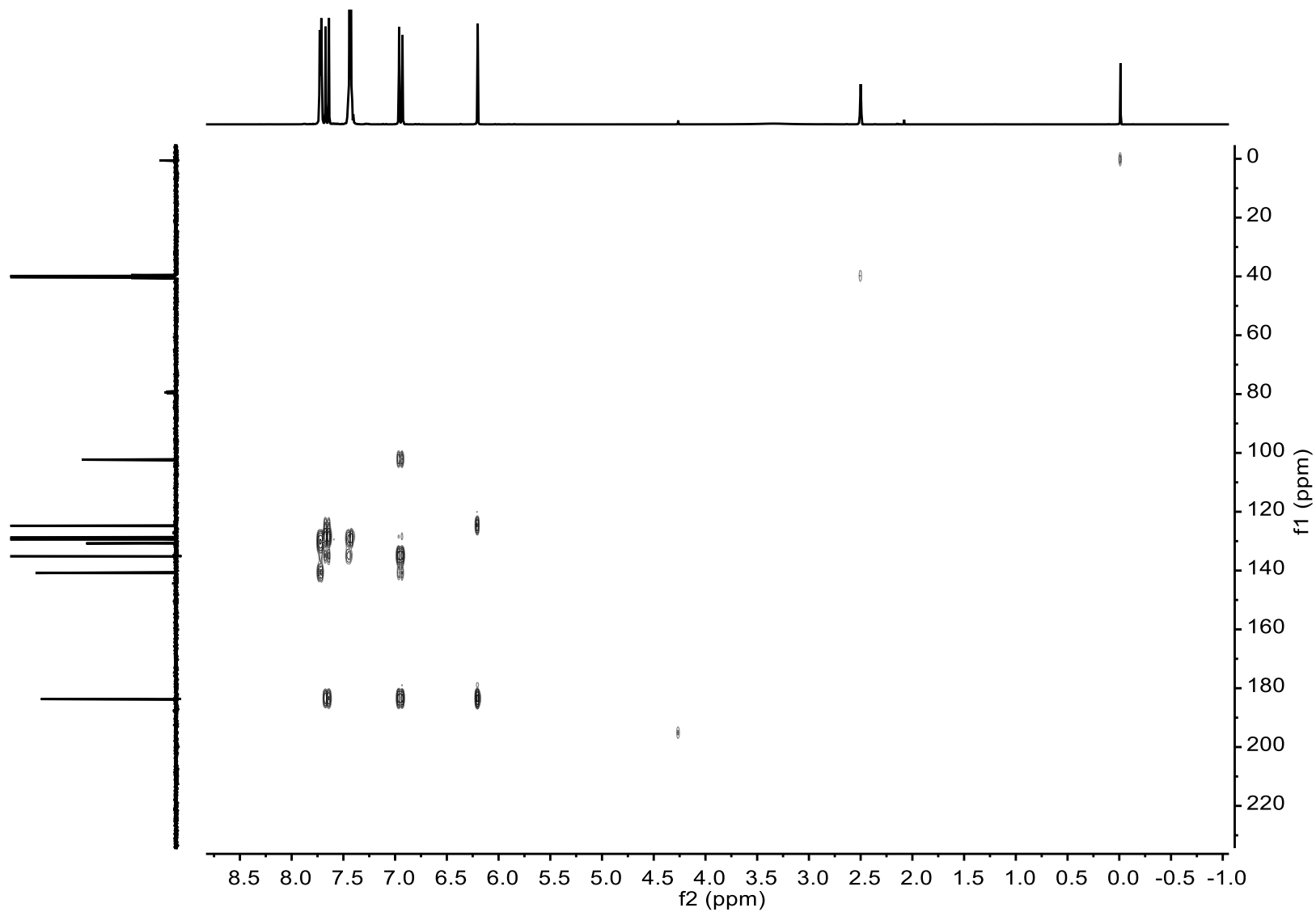


A3. Espectro COSY de la Fenilcurcumina.

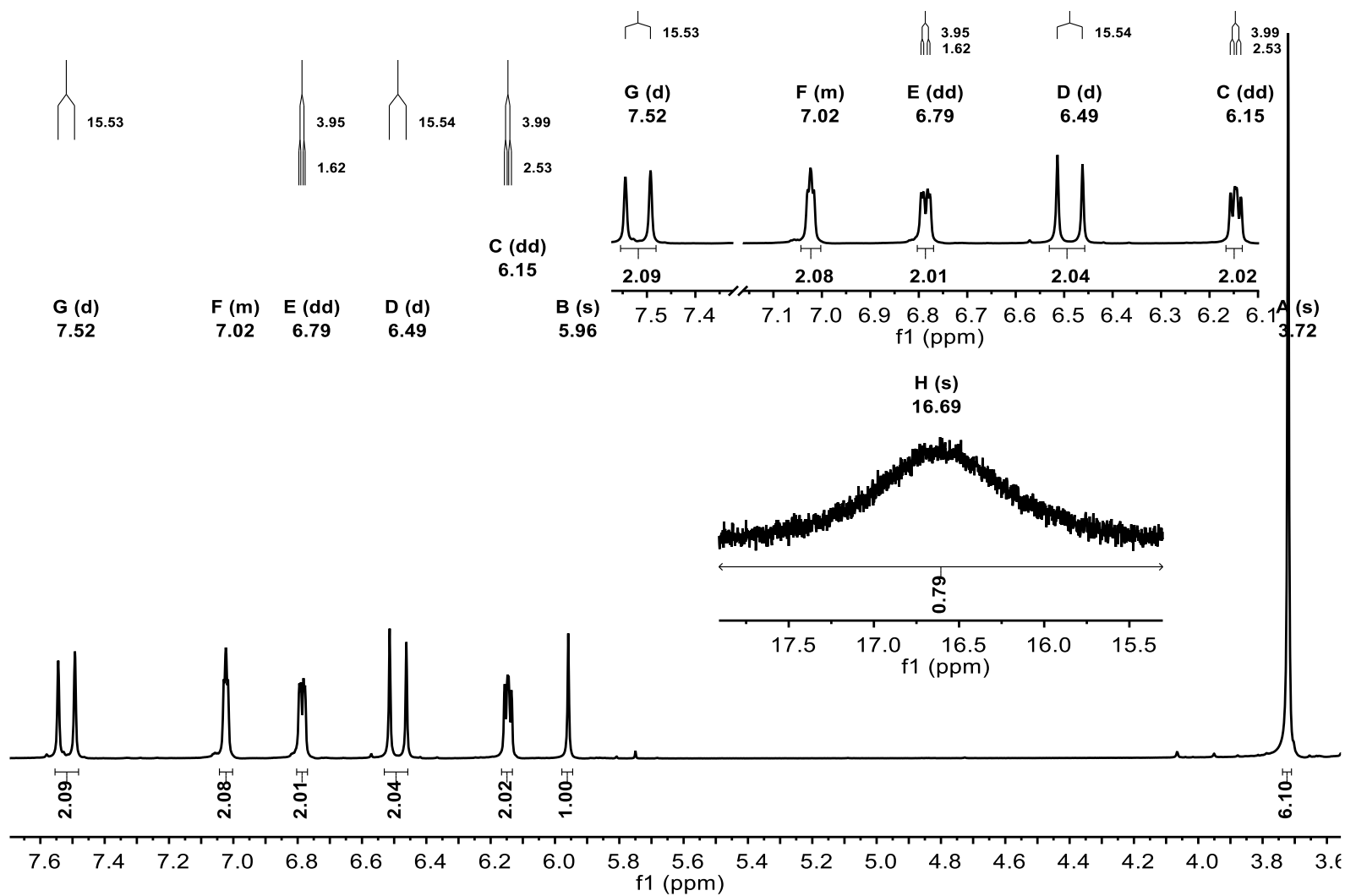




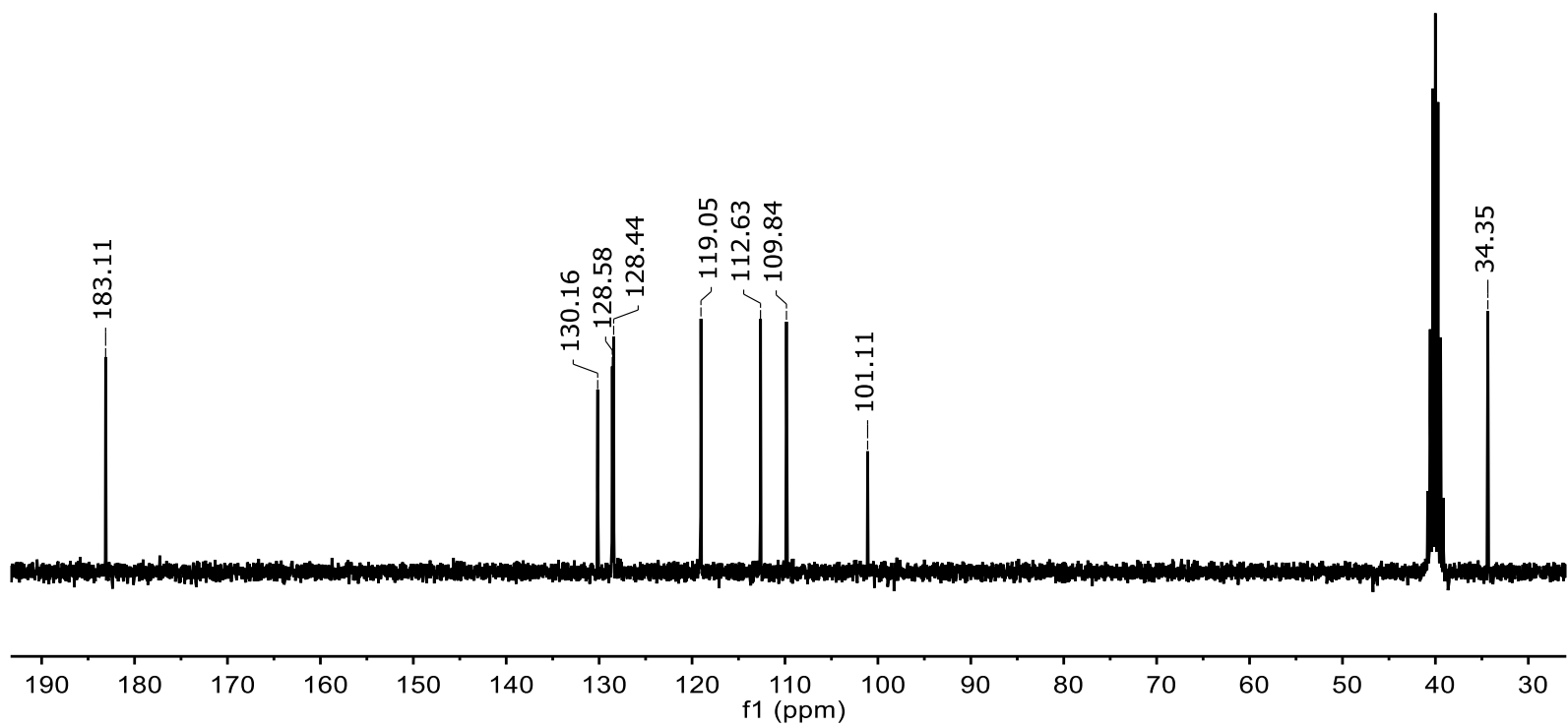
A4. Espectro HSQC de la Fenilcurcumina.



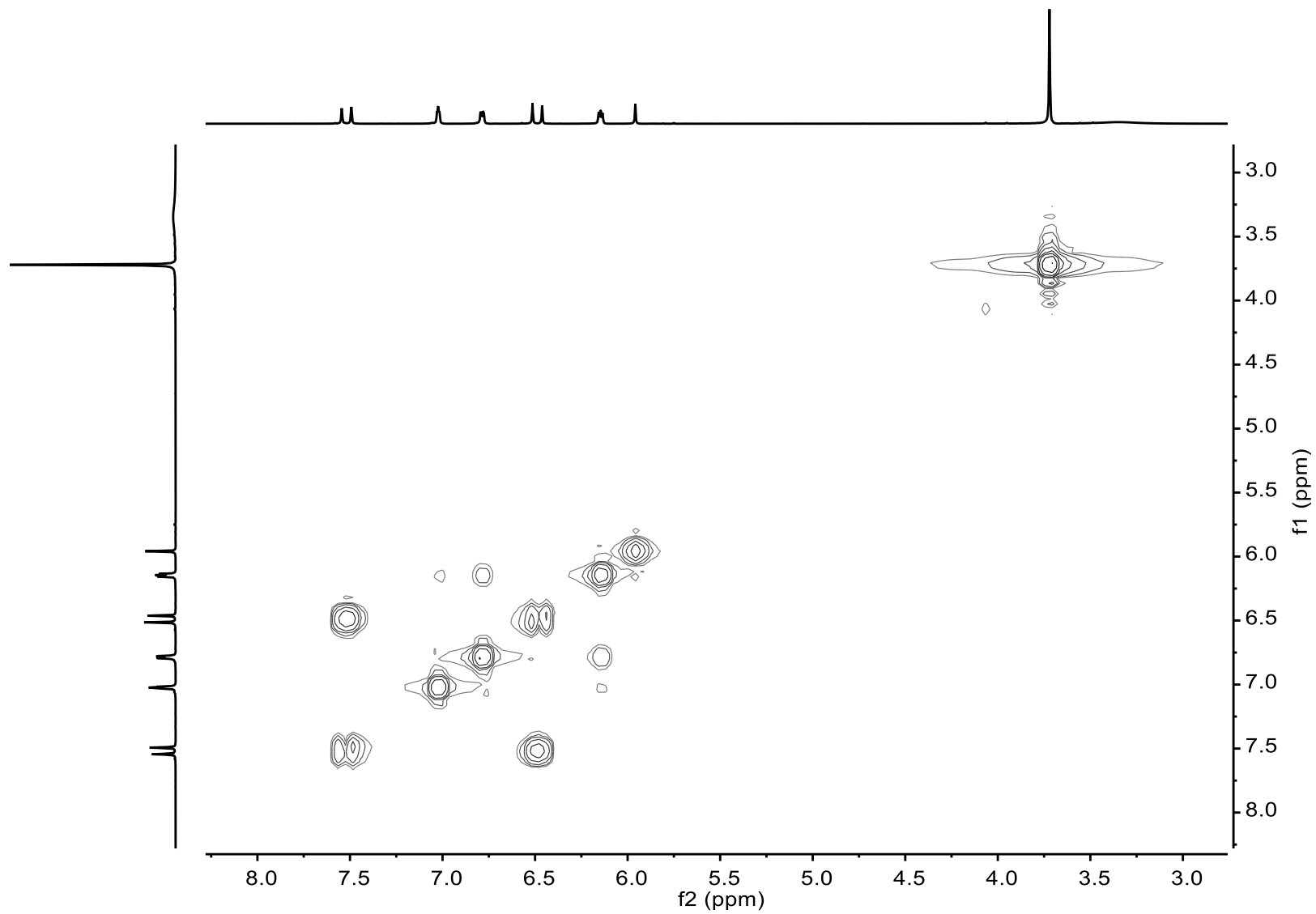
A5. Espectro HMBC de la Fenilcurcumina.



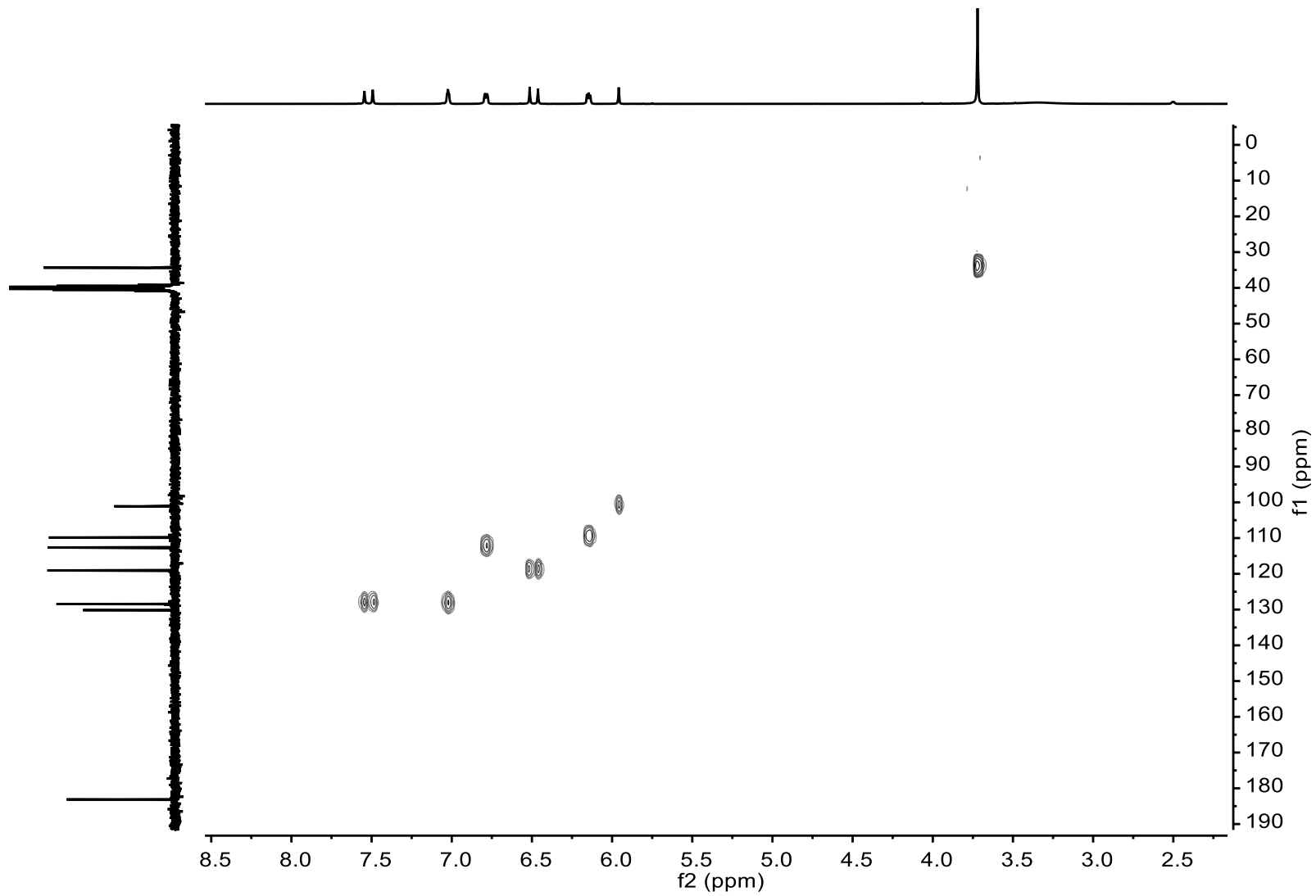
A6. Espectro  $^1\text{H}$  la N-metilpirrolcurcumina.



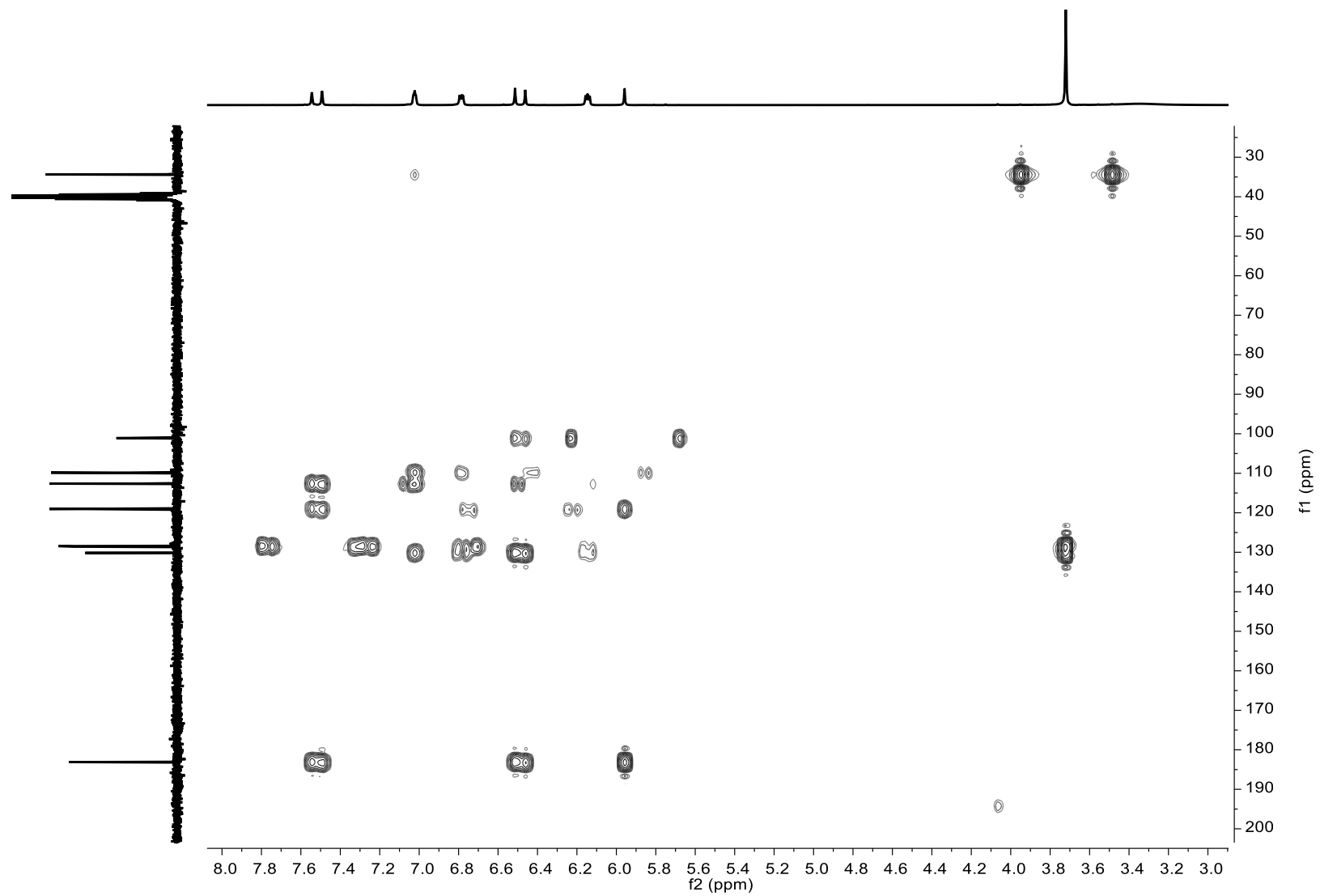
A7. Espectro  $^{13}\text{C}$  de N-metilpirrolcurcumina.



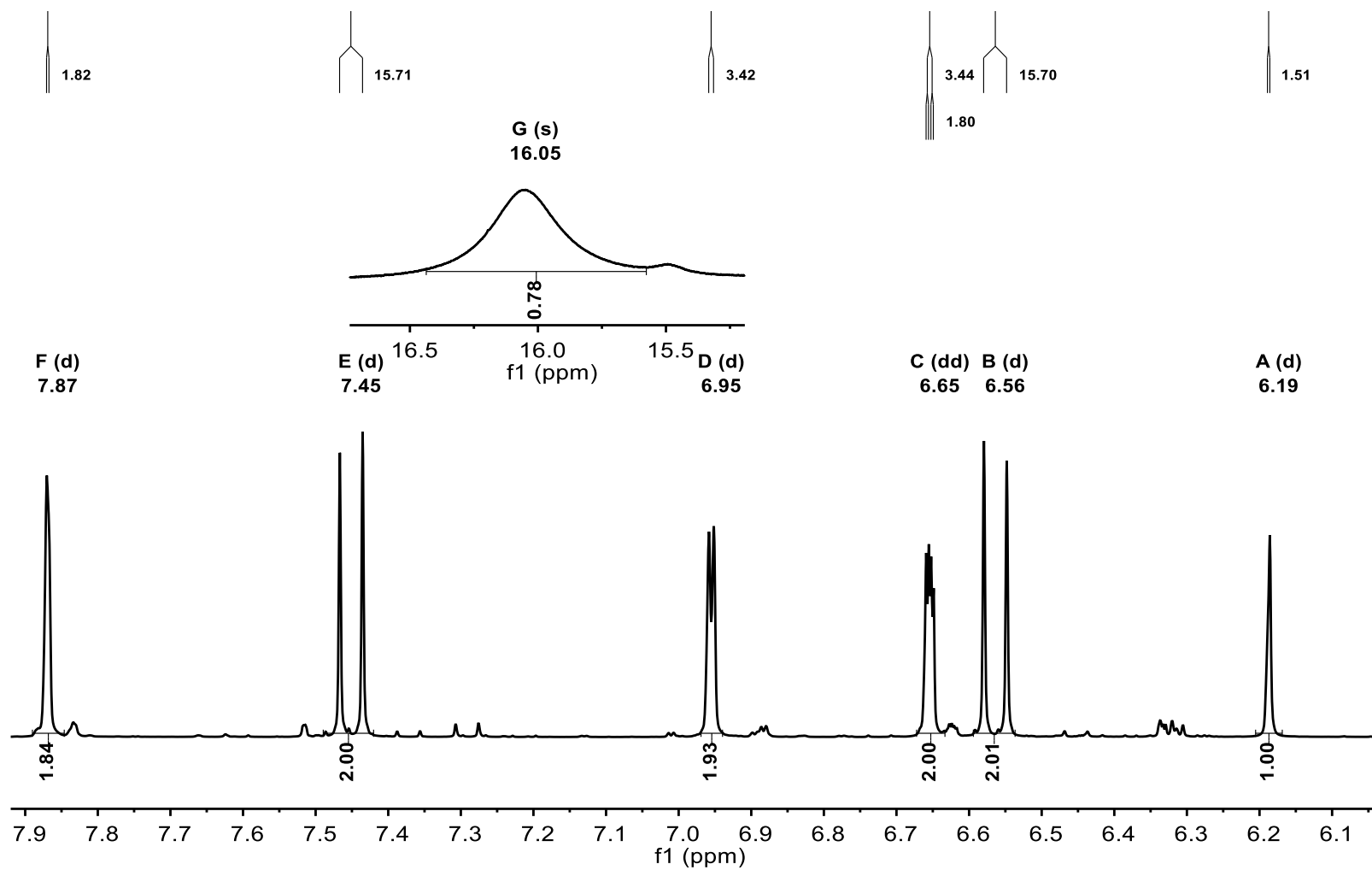
A8. Espectro COSY de N-metilpirrolcurcumina.



A9. Espectro HSQC de N-metilpirrolcurcumina.

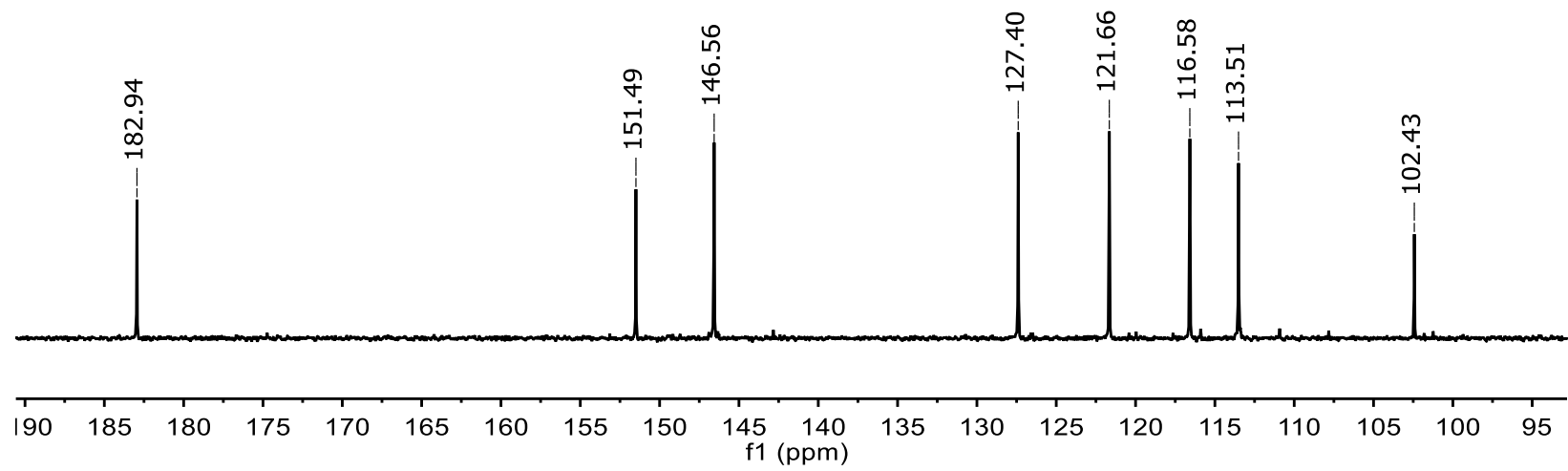


A10. Espectro HMBC de N-metilpiperocurcumina.

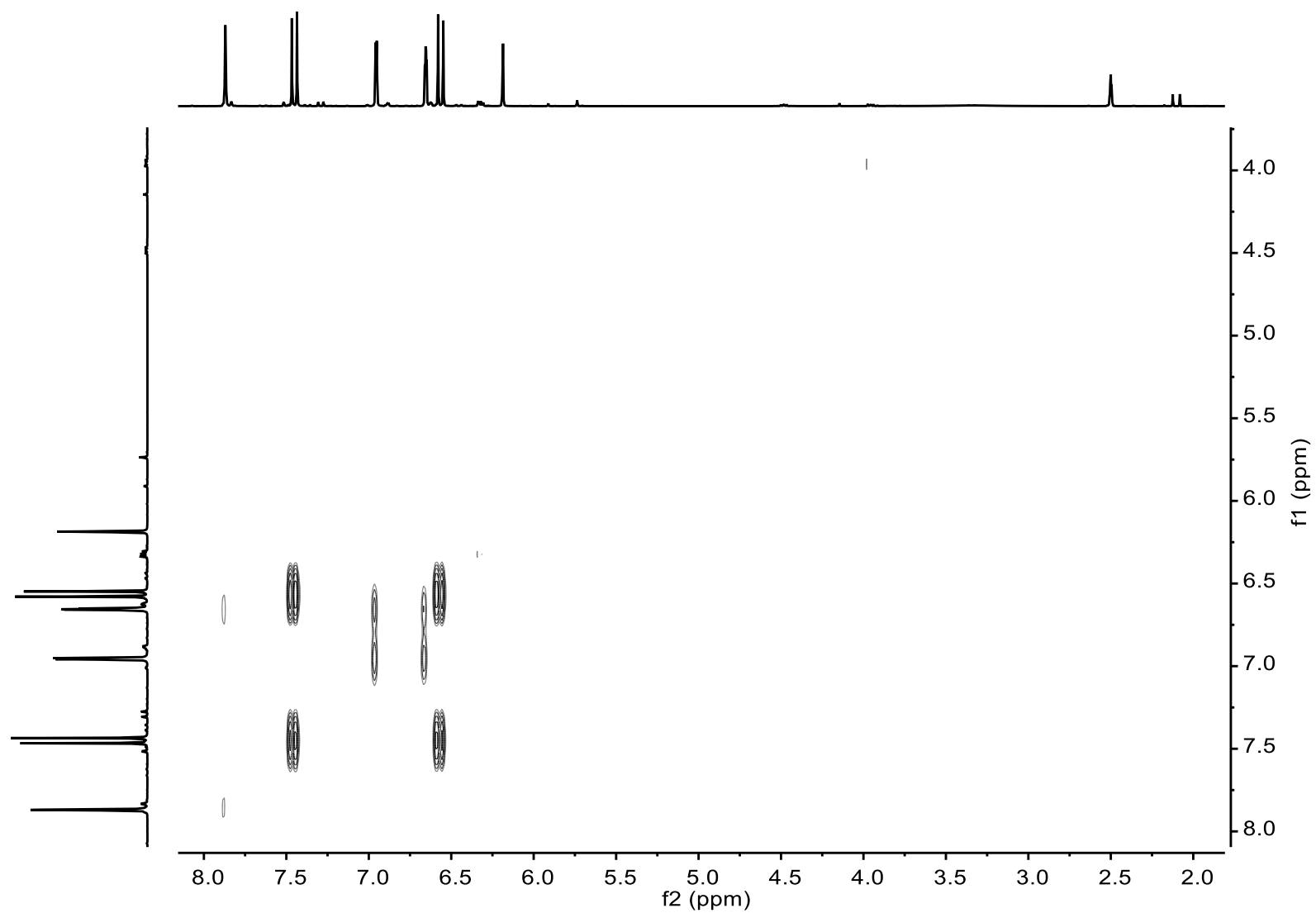


A11. Espectro <sup>1</sup>H de la Furancurcumina.

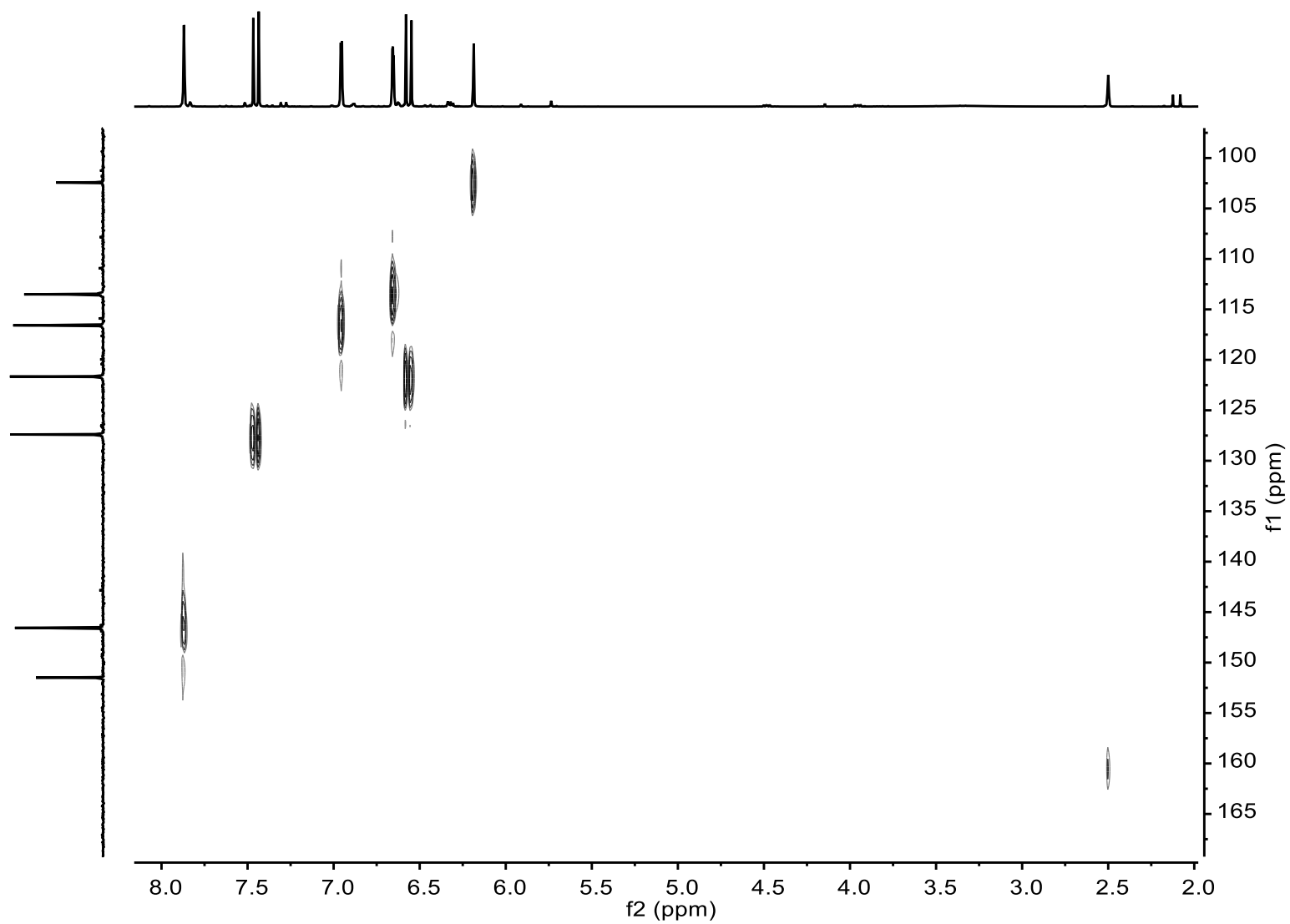




A12. Espectro <sup>13</sup>C de la Furancurcumina.

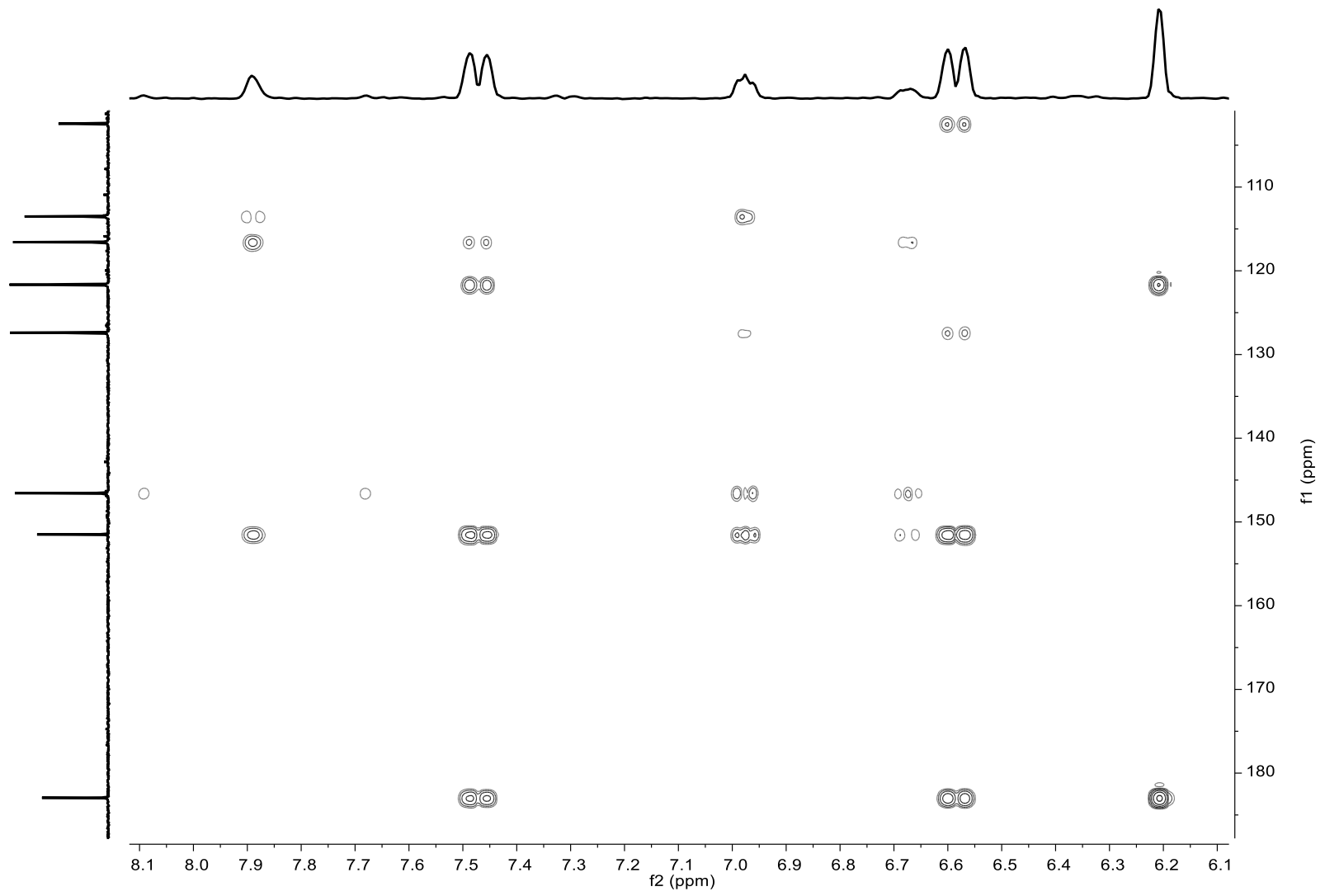


A13. Espectro COSY de la Furancurcumina.

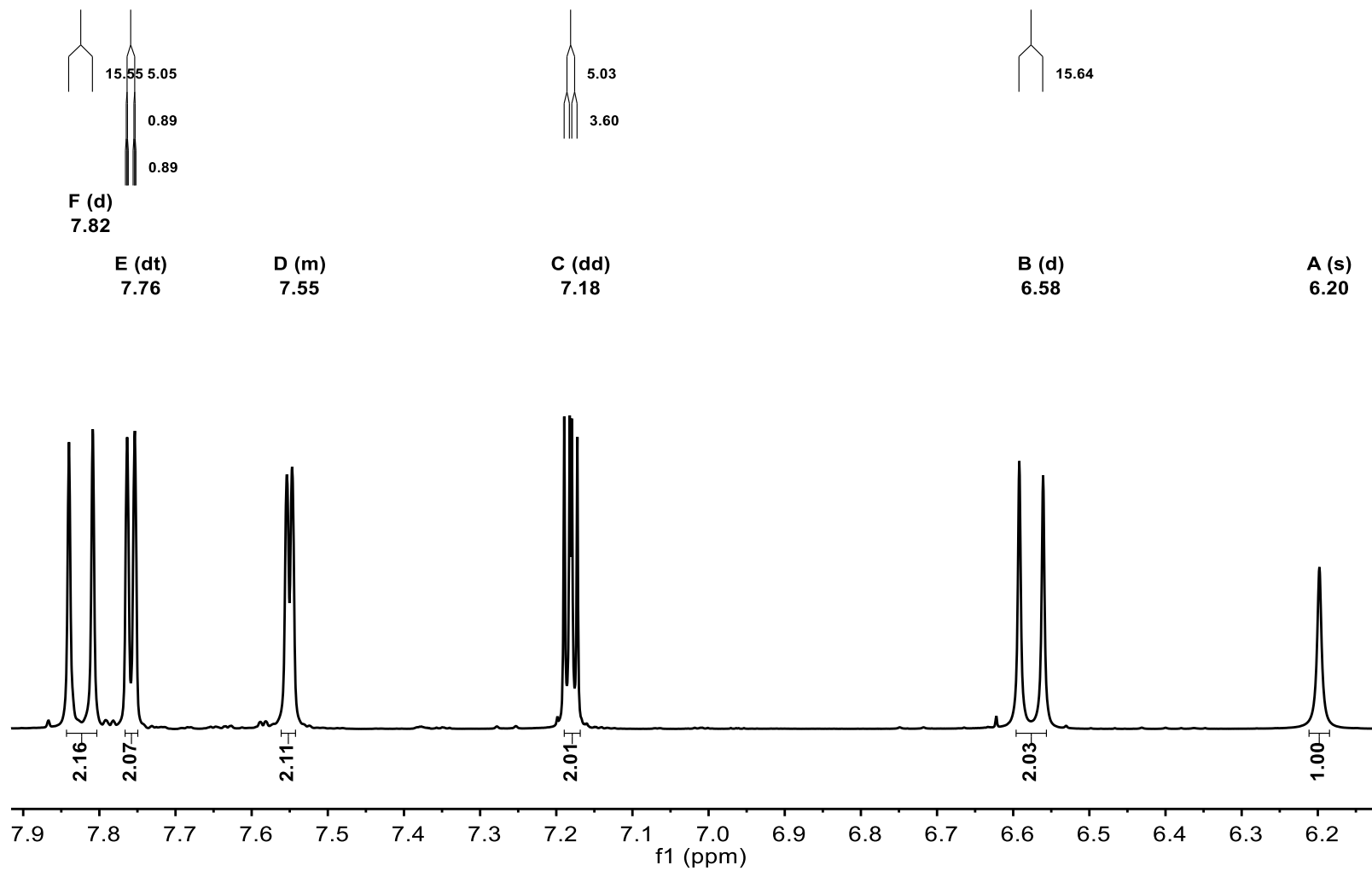


A14. Espectro HSQC de Furancurcumina.

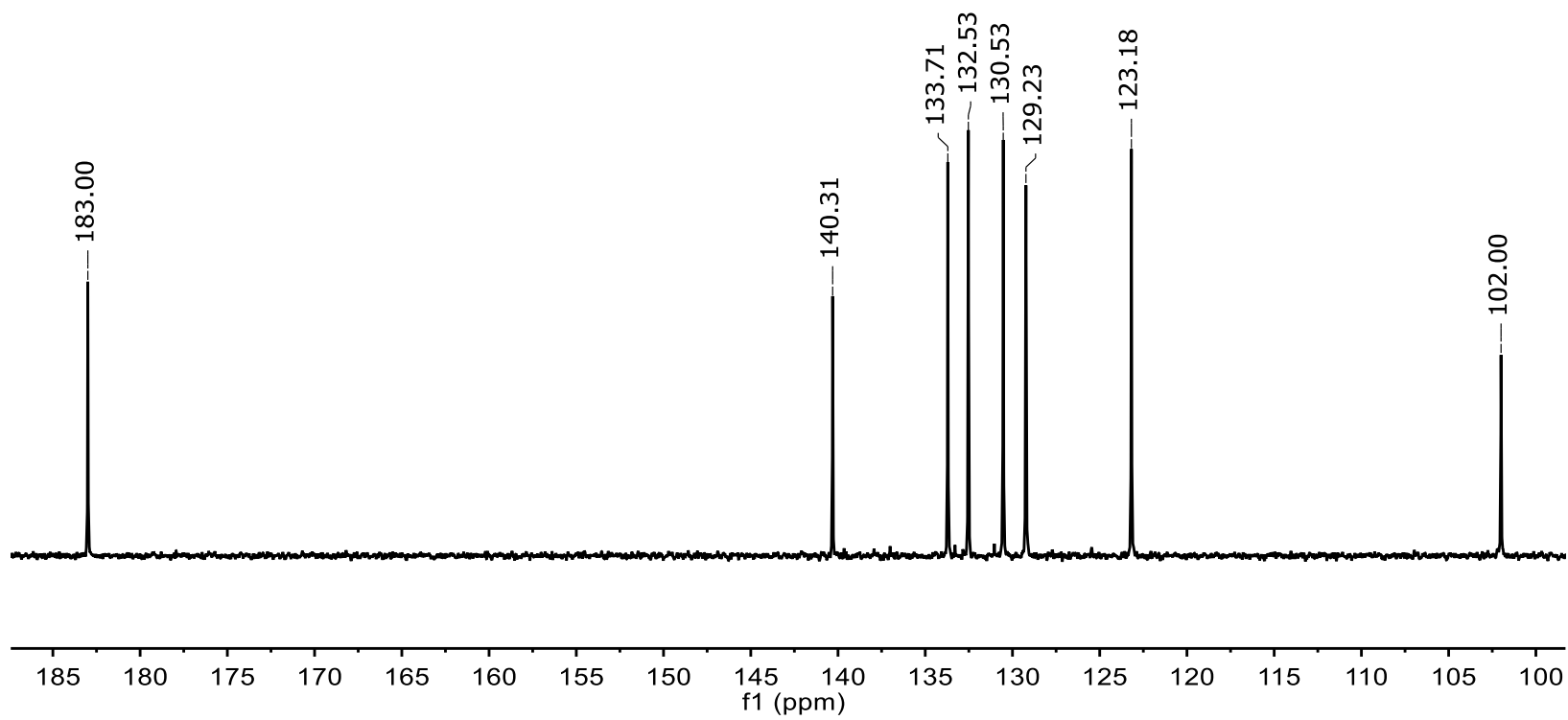
v



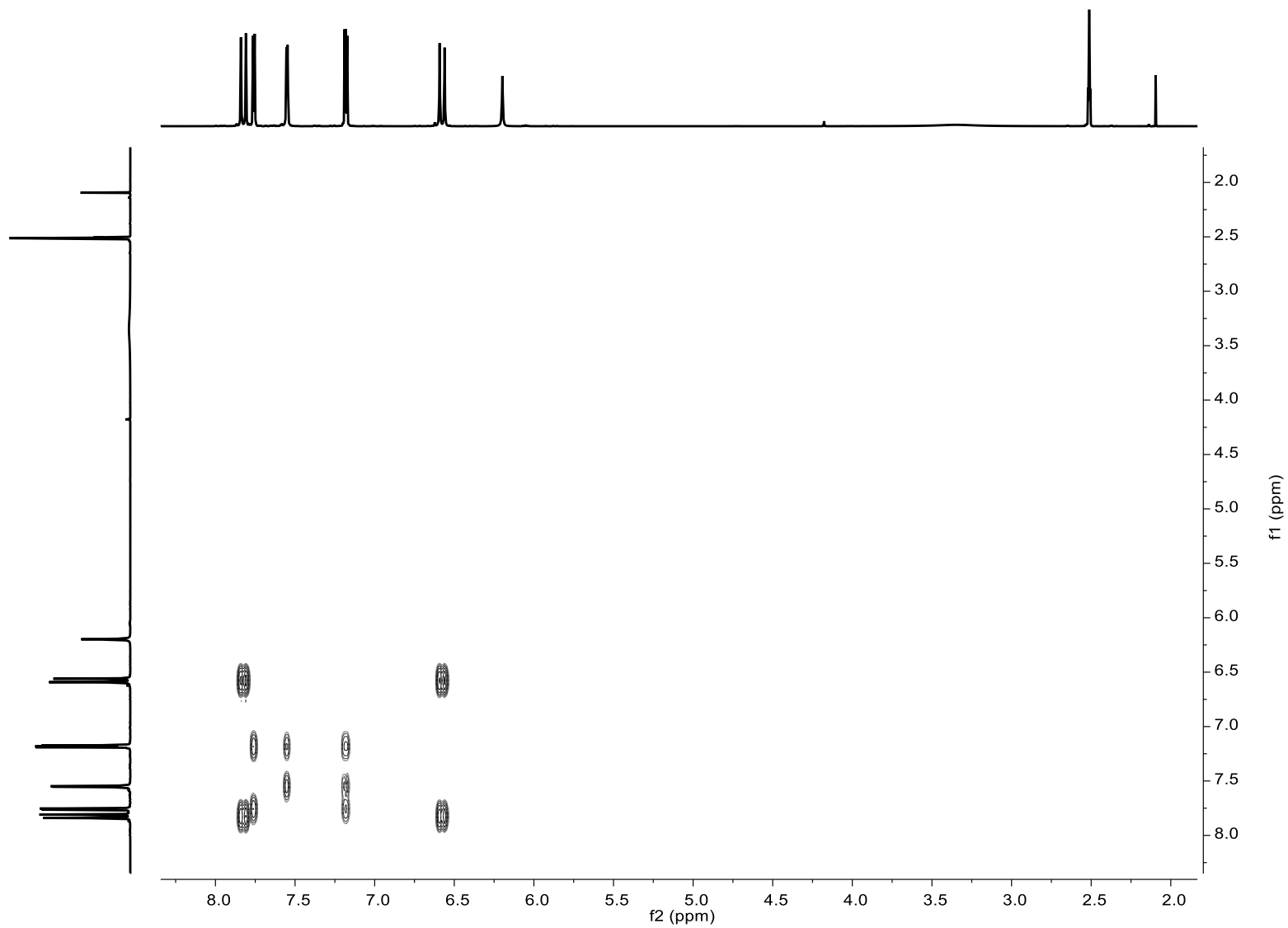
A15. Espectro HMBC de Furancurcumina.



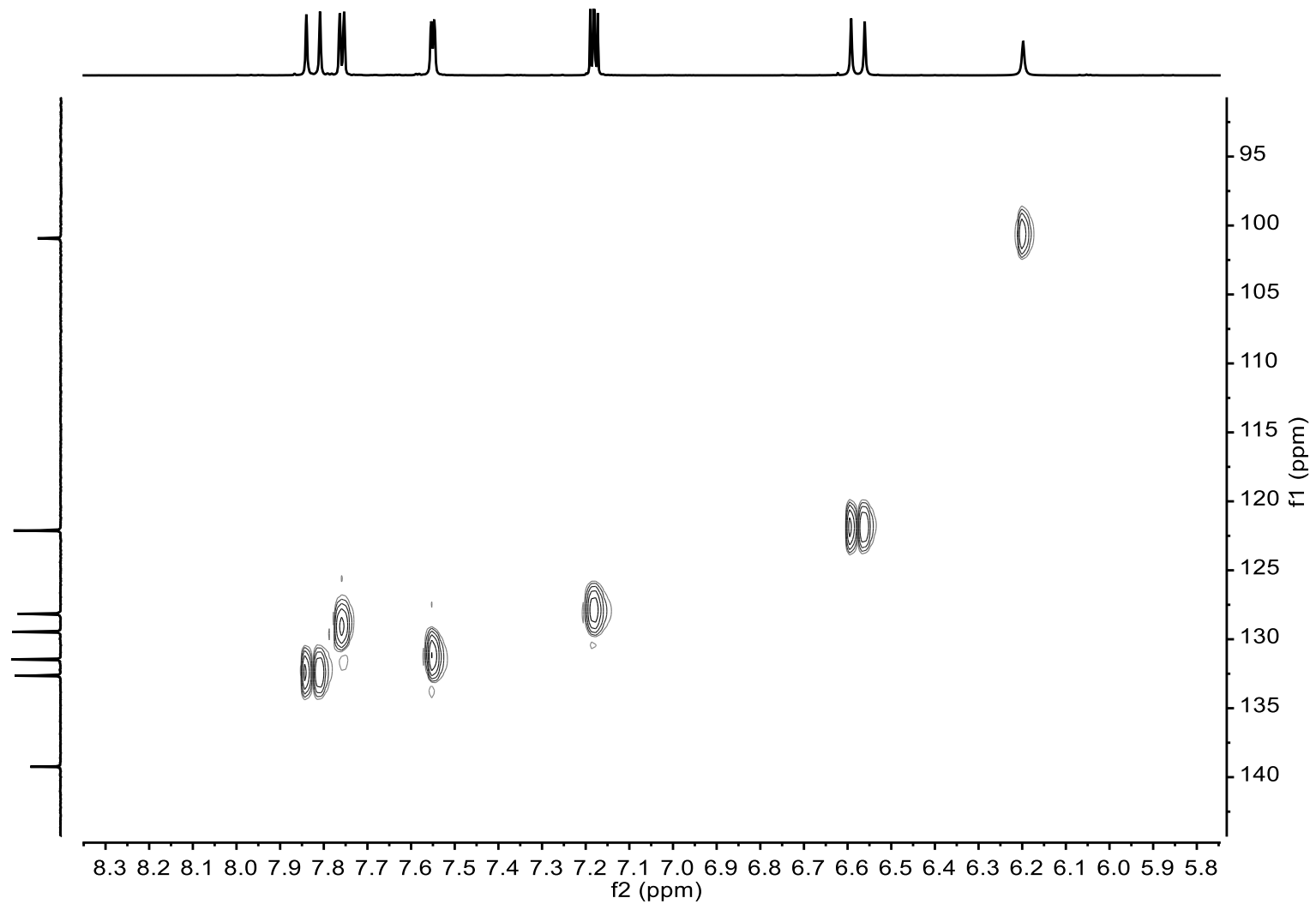
A16. Espectro  $^1\text{H}$  de Tiofencurcumina.



A17. Espectro  $^{13}\text{C}$  de Tiofencurcumina.

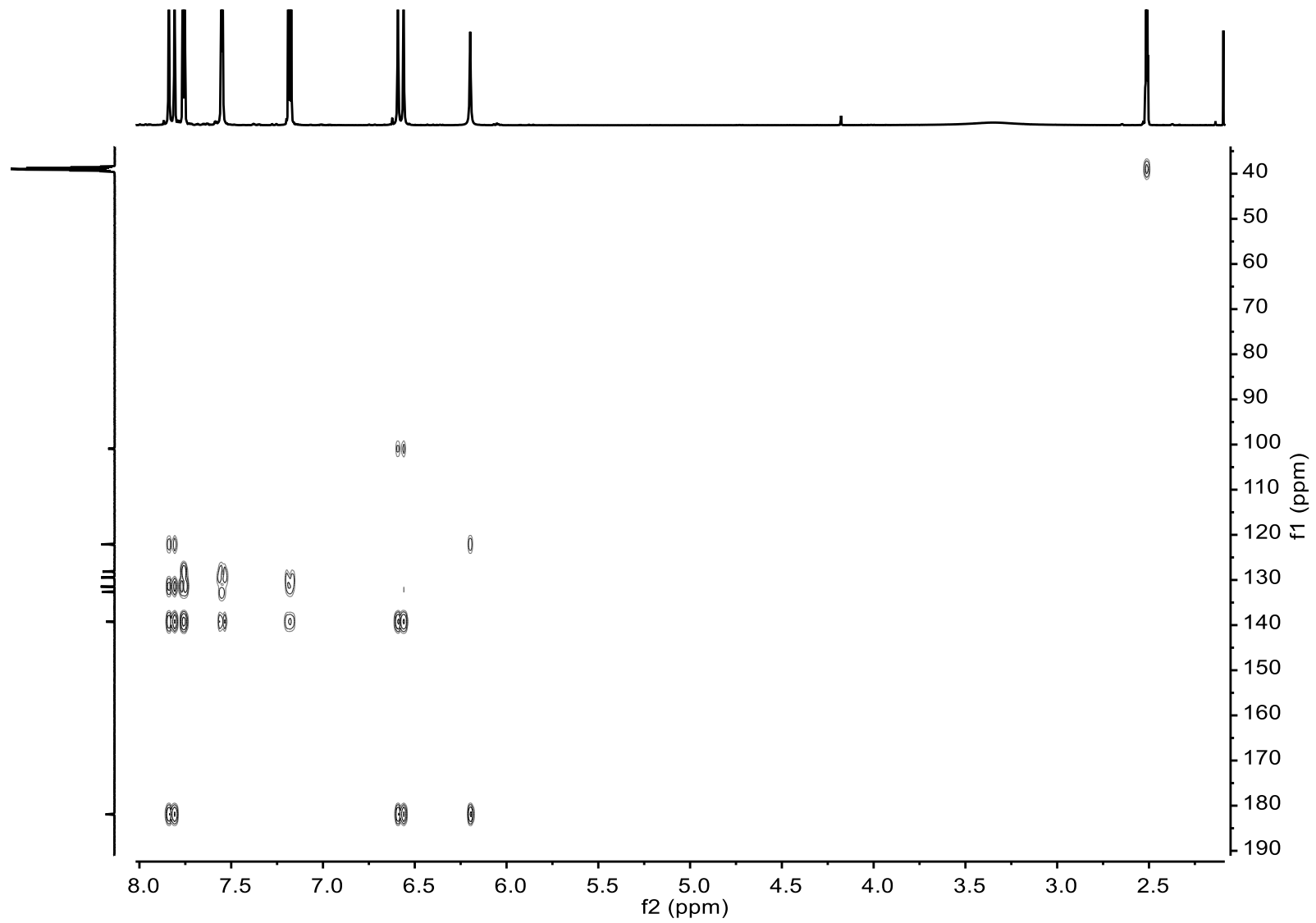


A18. Espectro COSY de Tiofencurcumina.

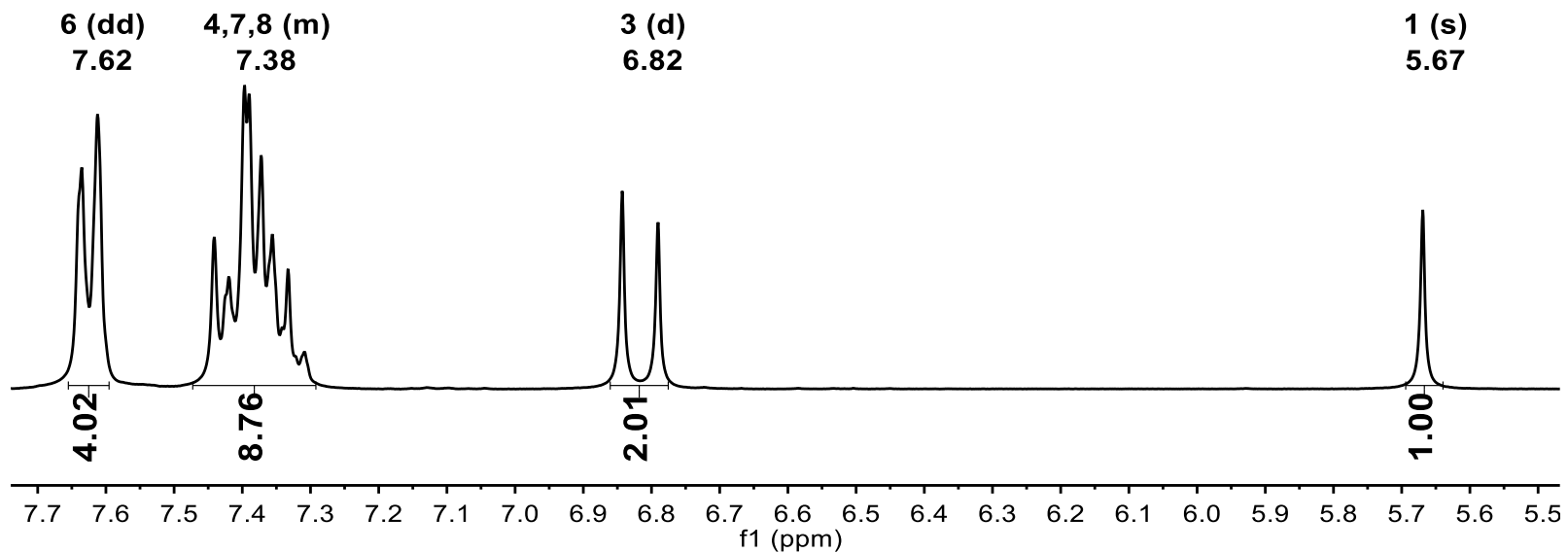
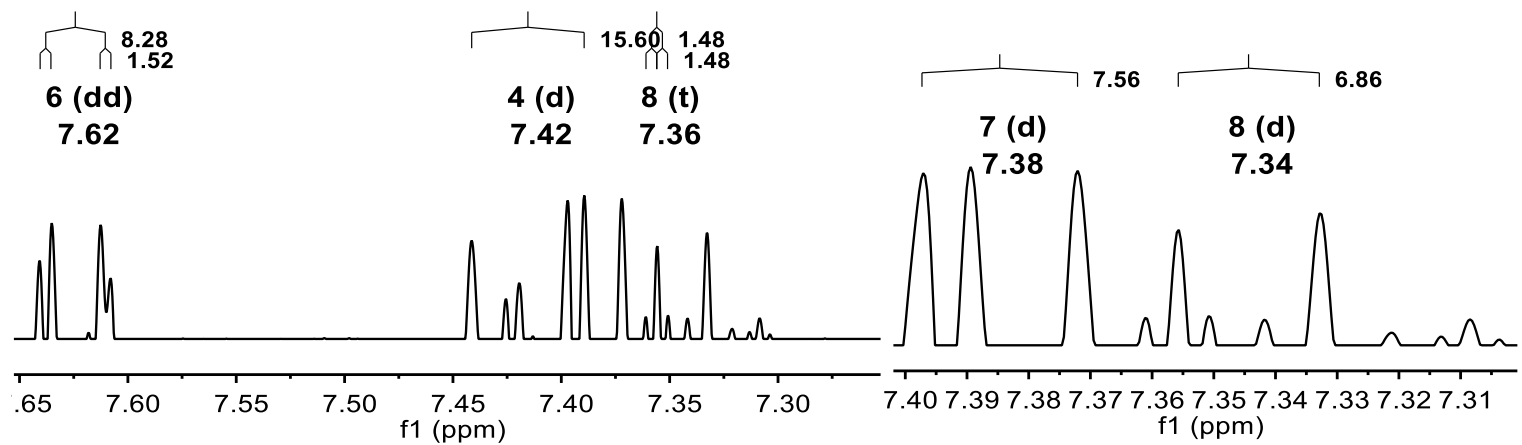


A19. Espectro HSQC de Tiofencurcumina.

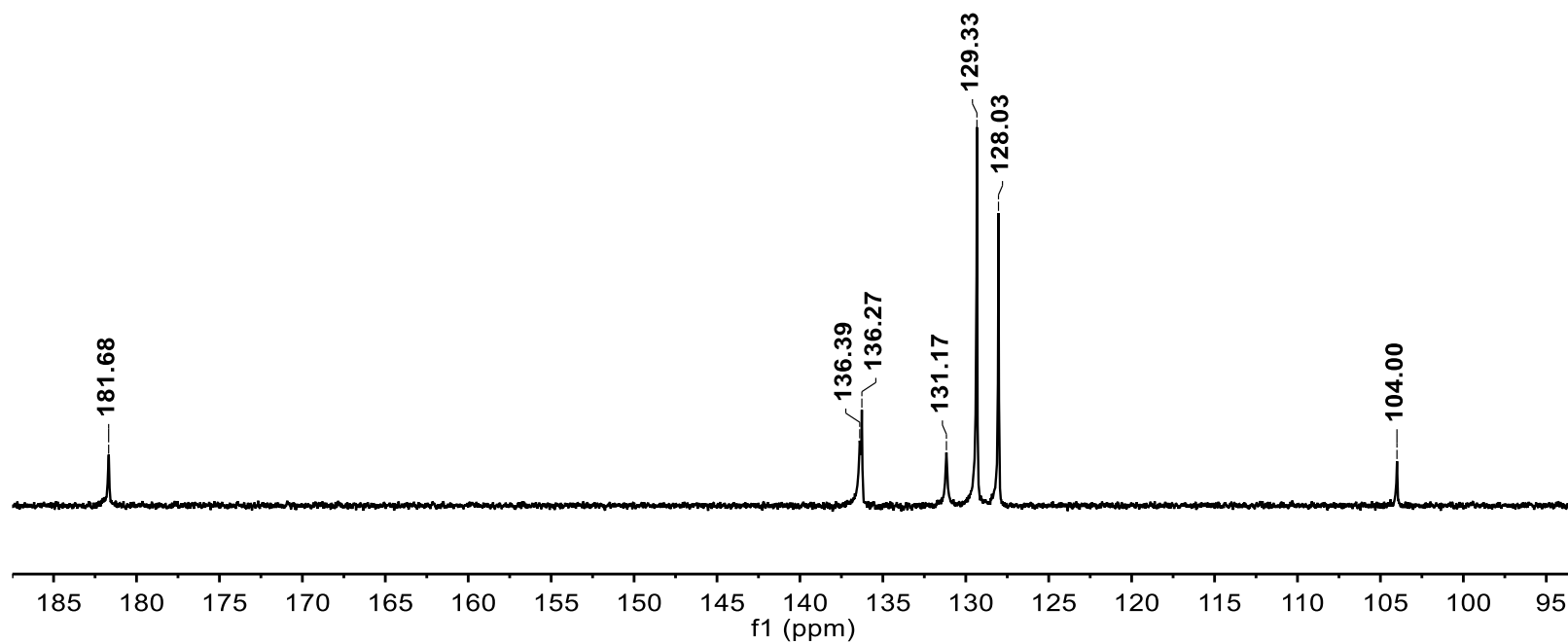




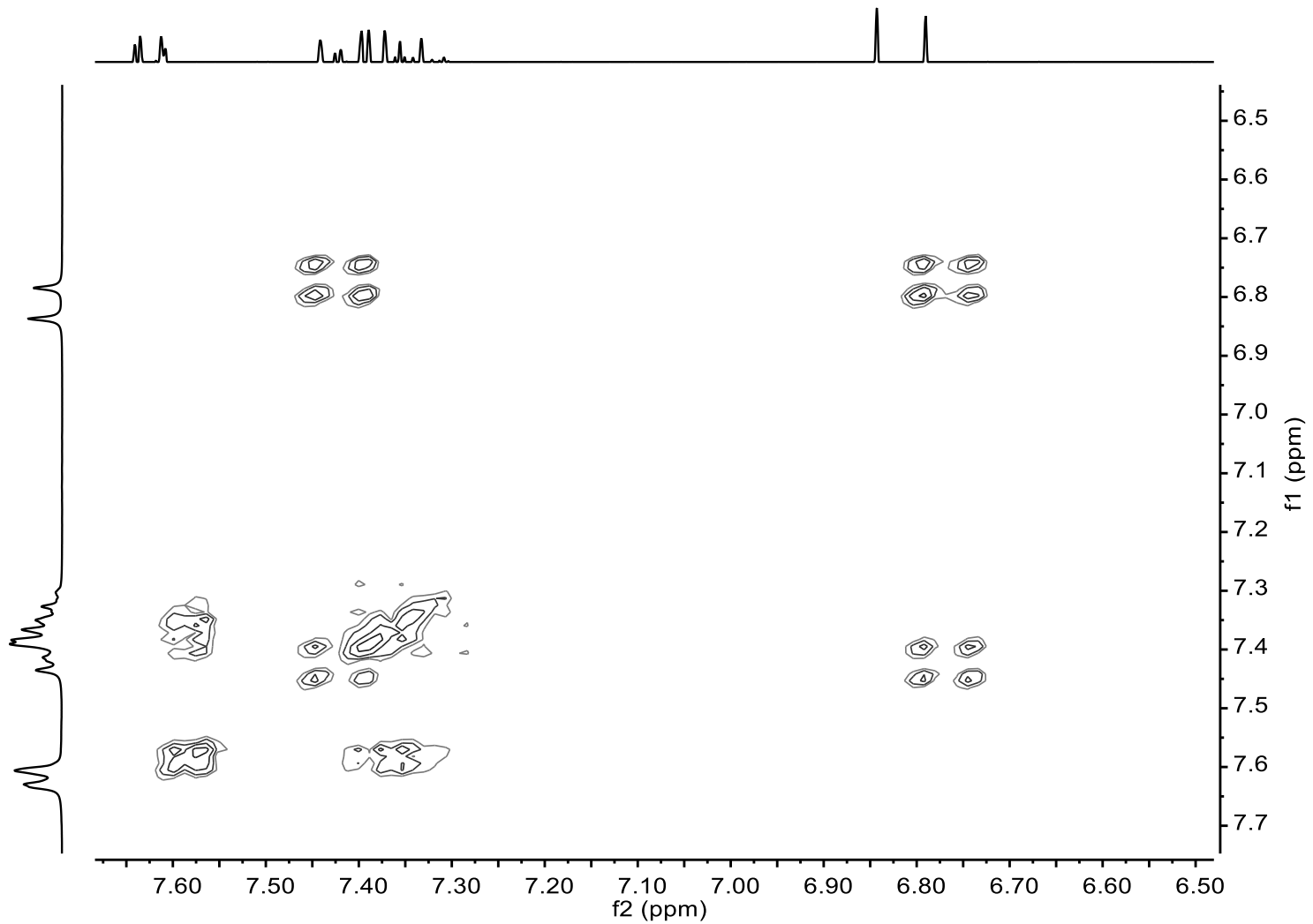
A20. Espectro HMBC de Tiofencurcumina.



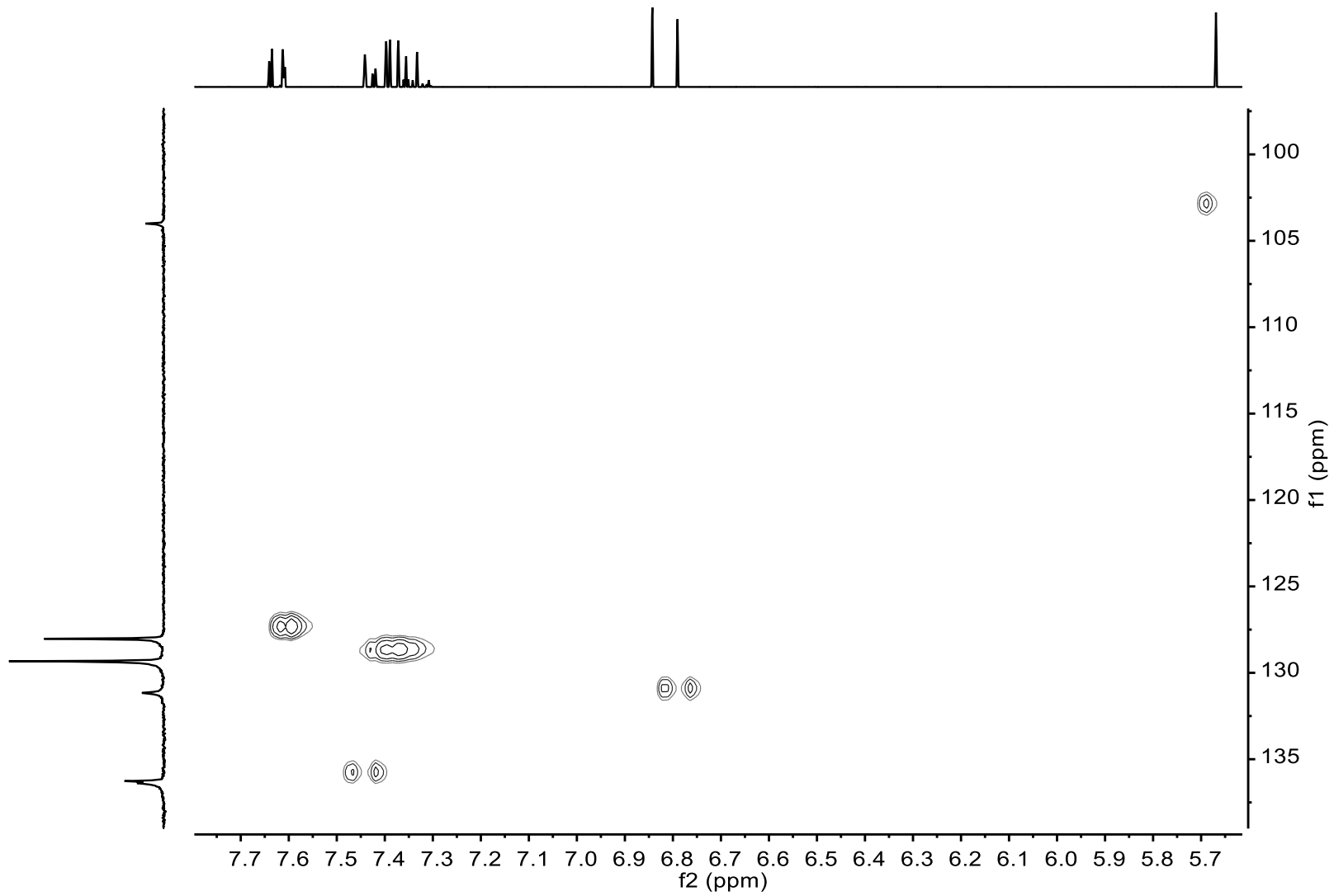
A21. Espectro <sup>1</sup>H de Fenilcurcumina-Mg.



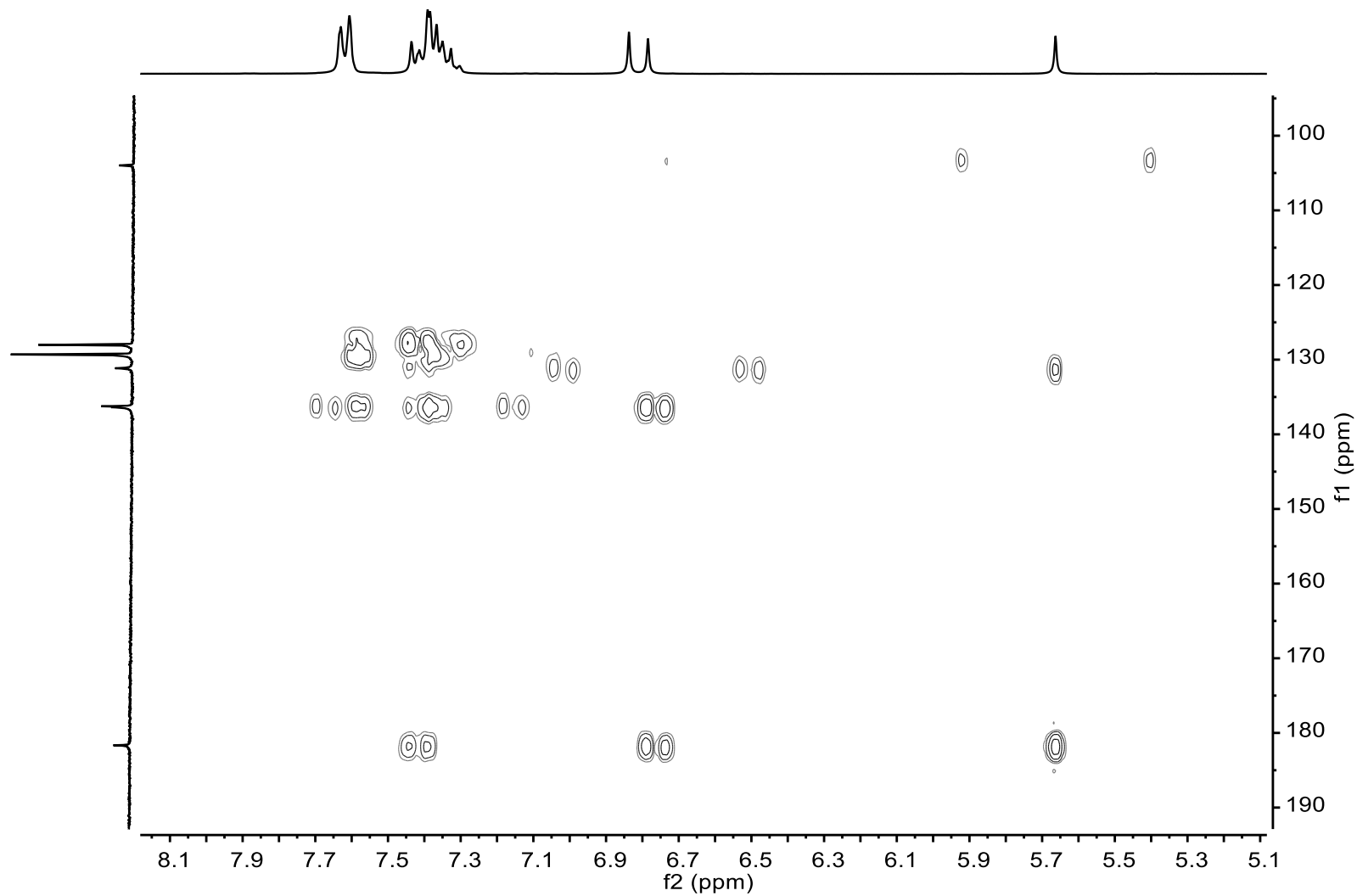
A22. Espectro <sup>13</sup>C de Fenilcurcumina-Mg.



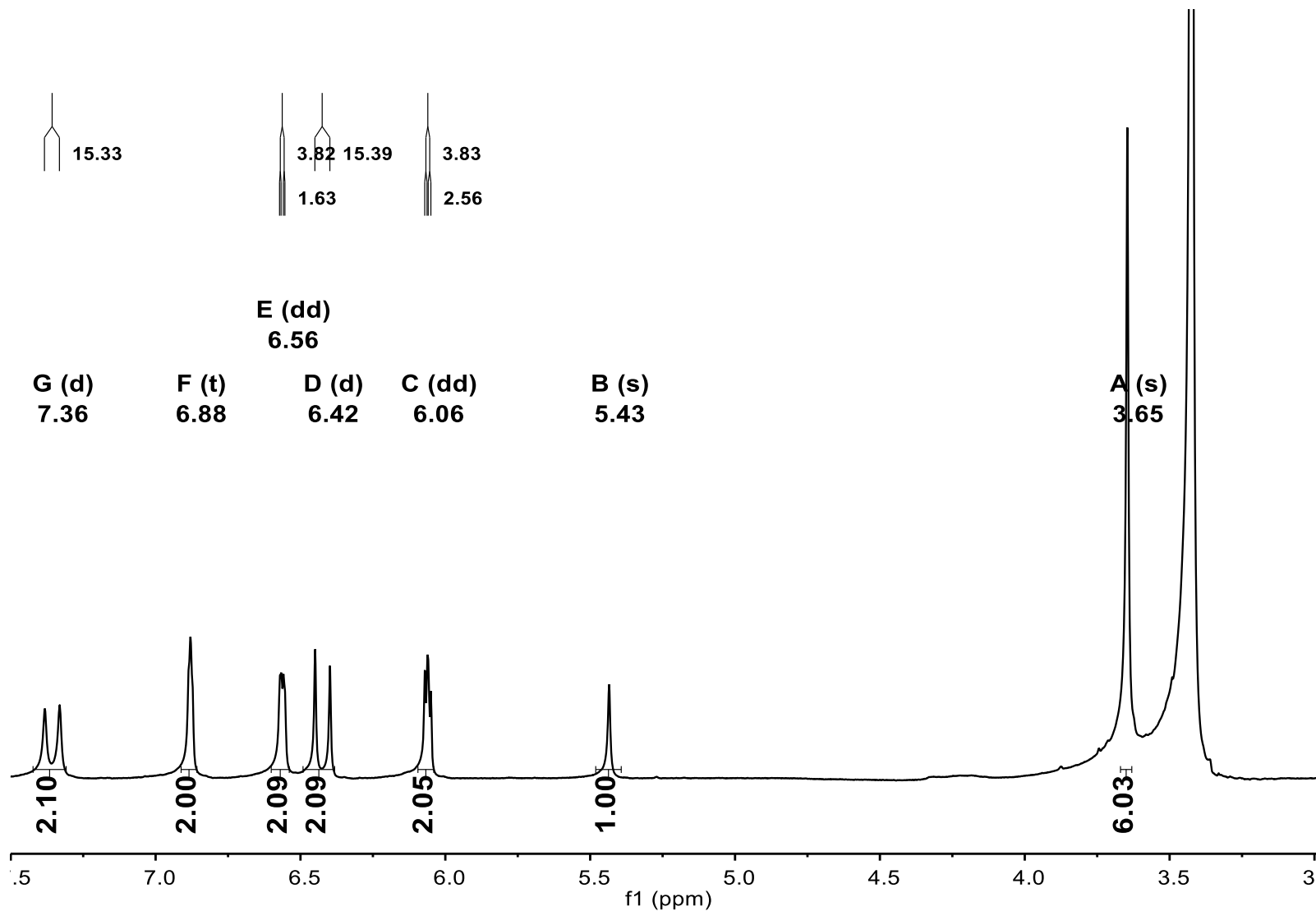
A23. Espectro COSY de Fenilcurcumina-Mg



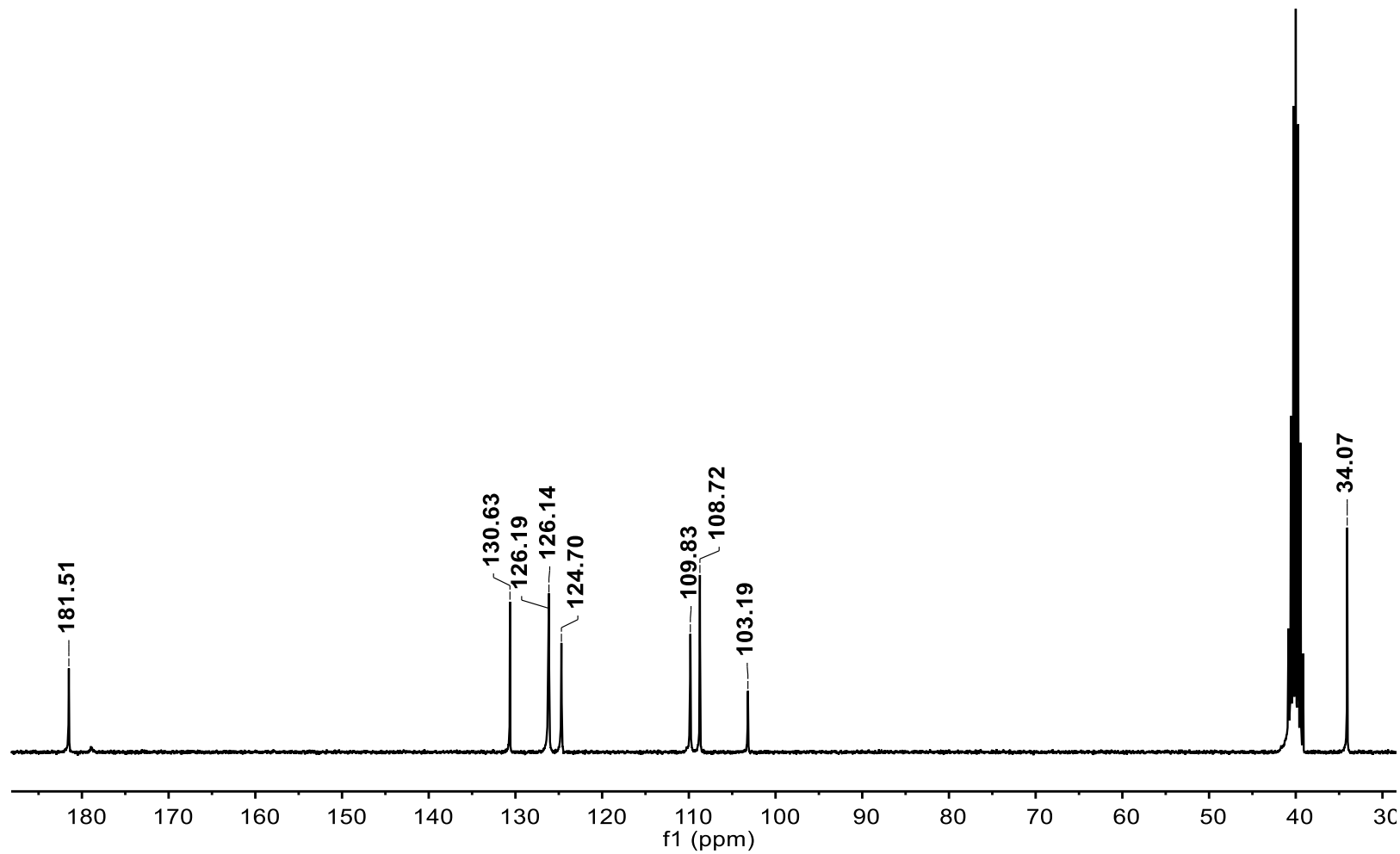
A24. Espectro HSQC de Fenilcurcumina-Mg.



A25. Espectro HMBC de Fenilcurcumina-Mg

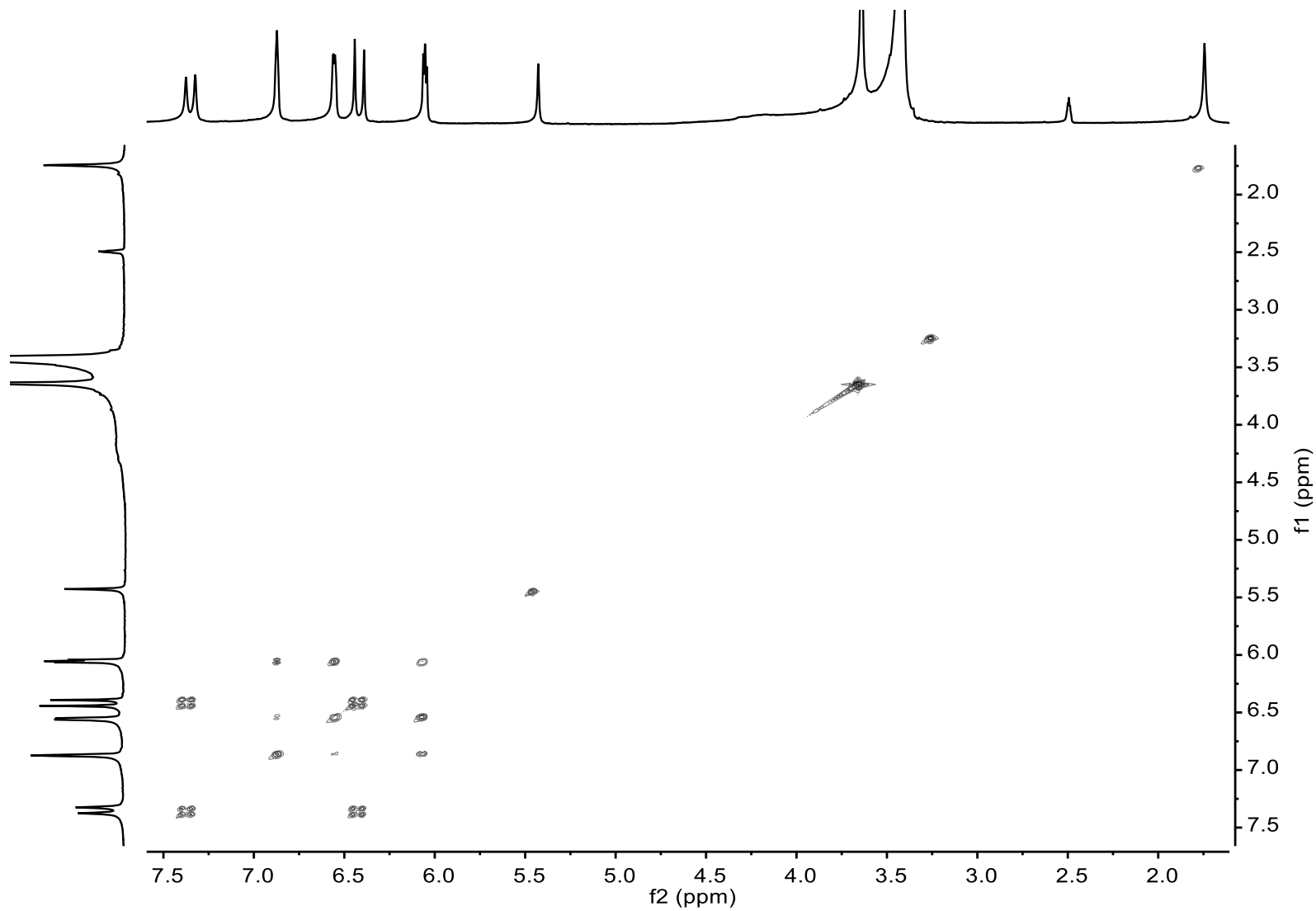


A26. Espectro  $^1\text{H}$  de Nmpcurc-Mg

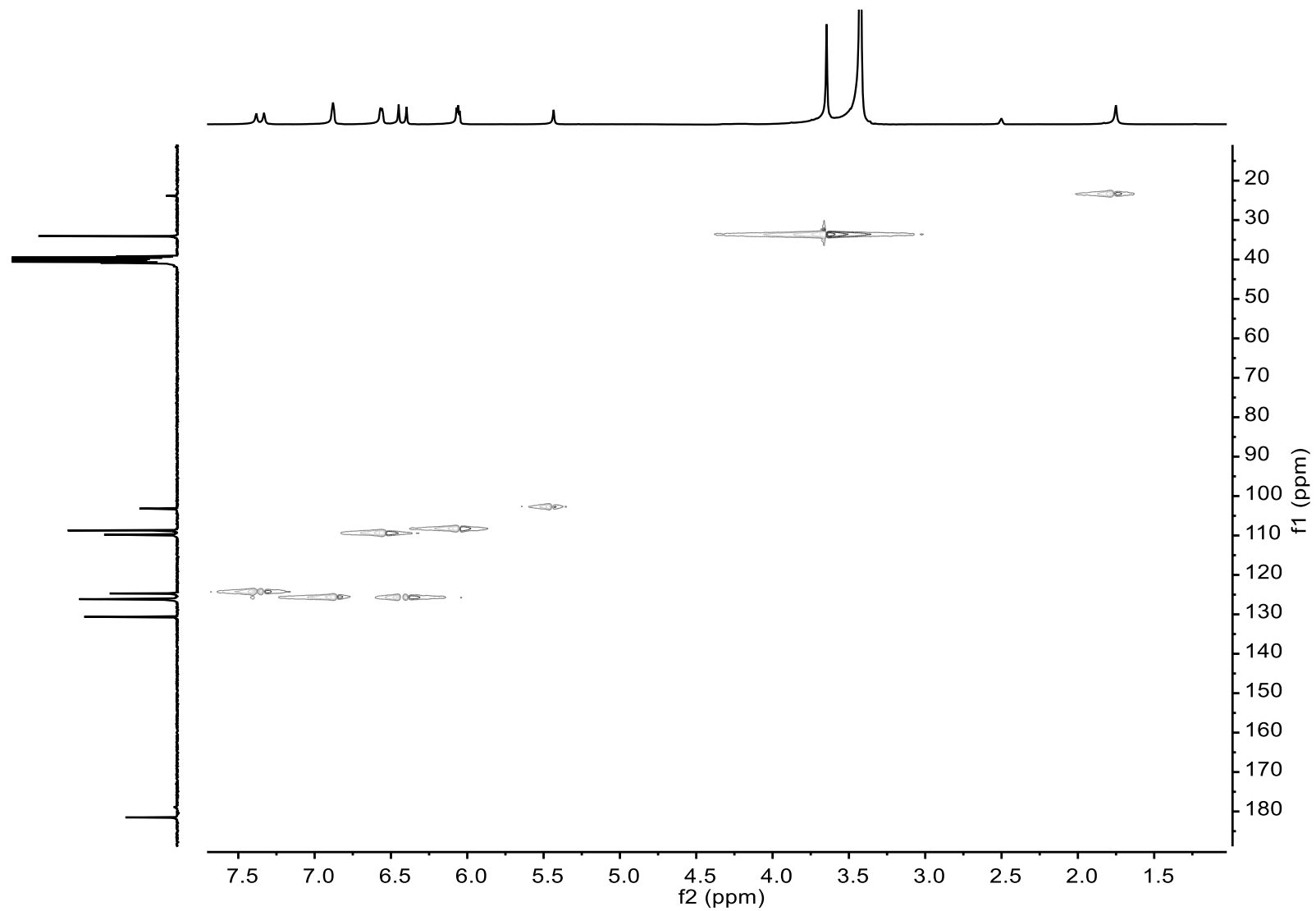


A27. Espectro  $^{13}\text{C}$  de N-metilpirrolcurcumina-Mg

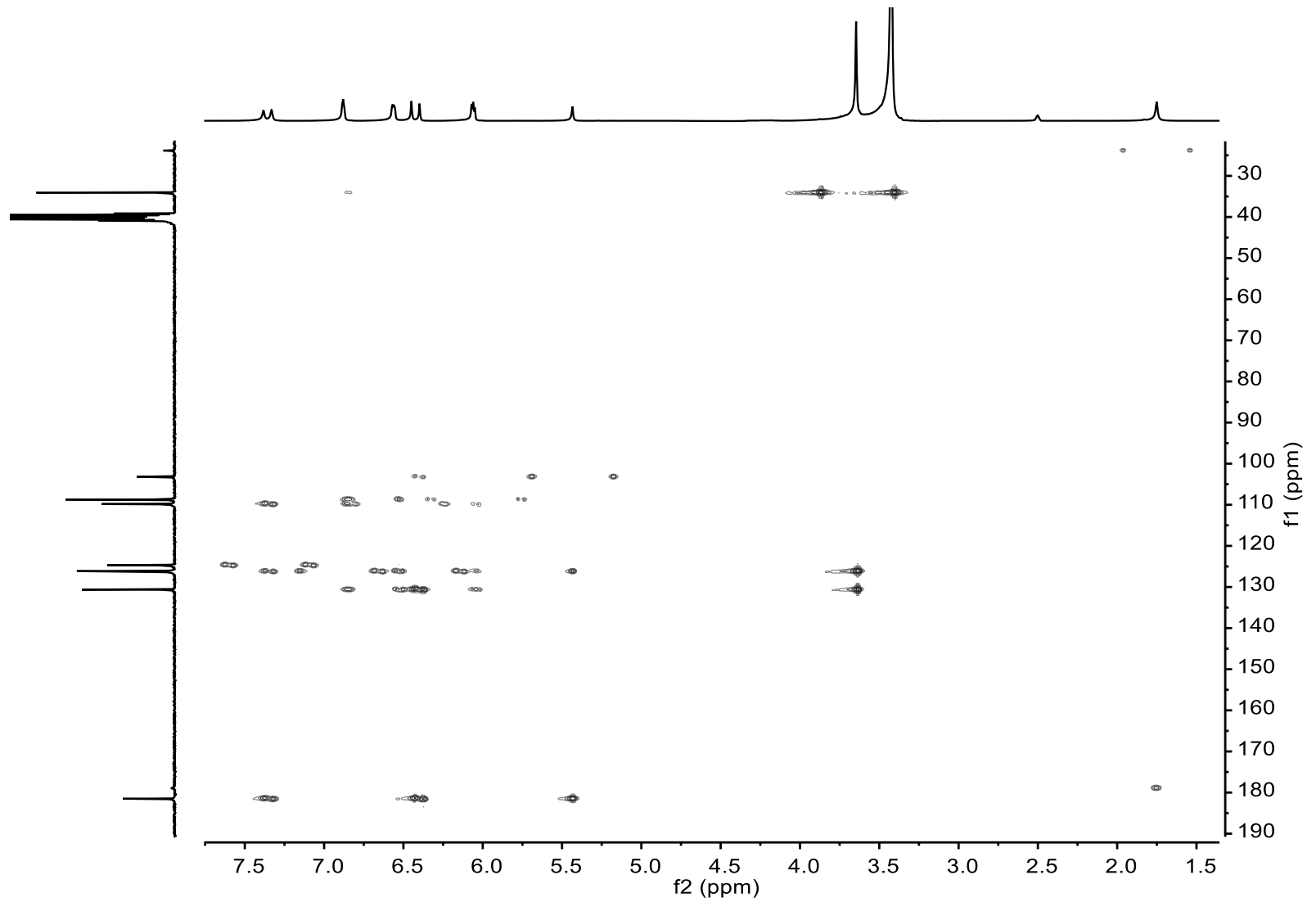




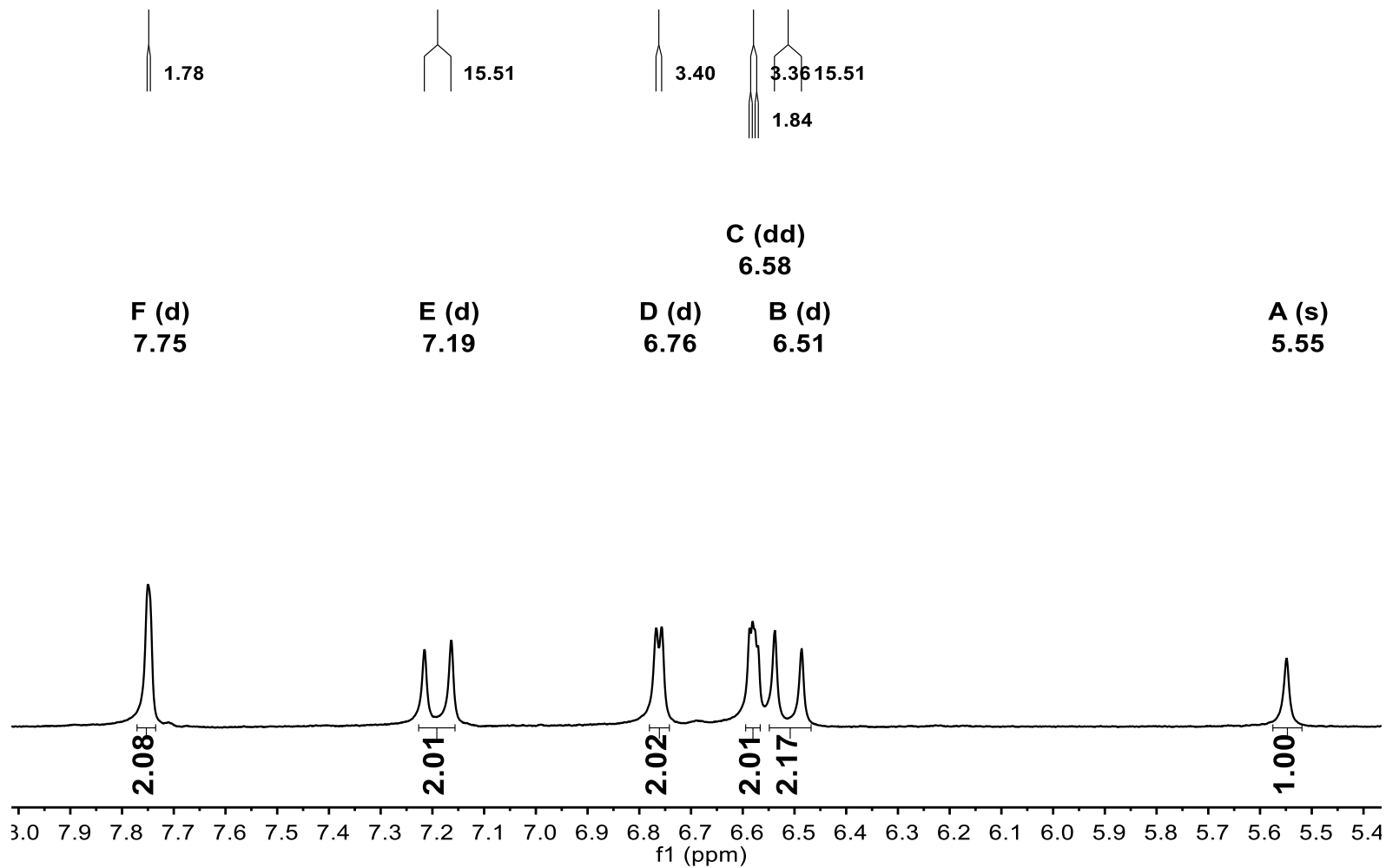
A28. Espectro COSY de N-metilpirrolcurcumina-Mg.



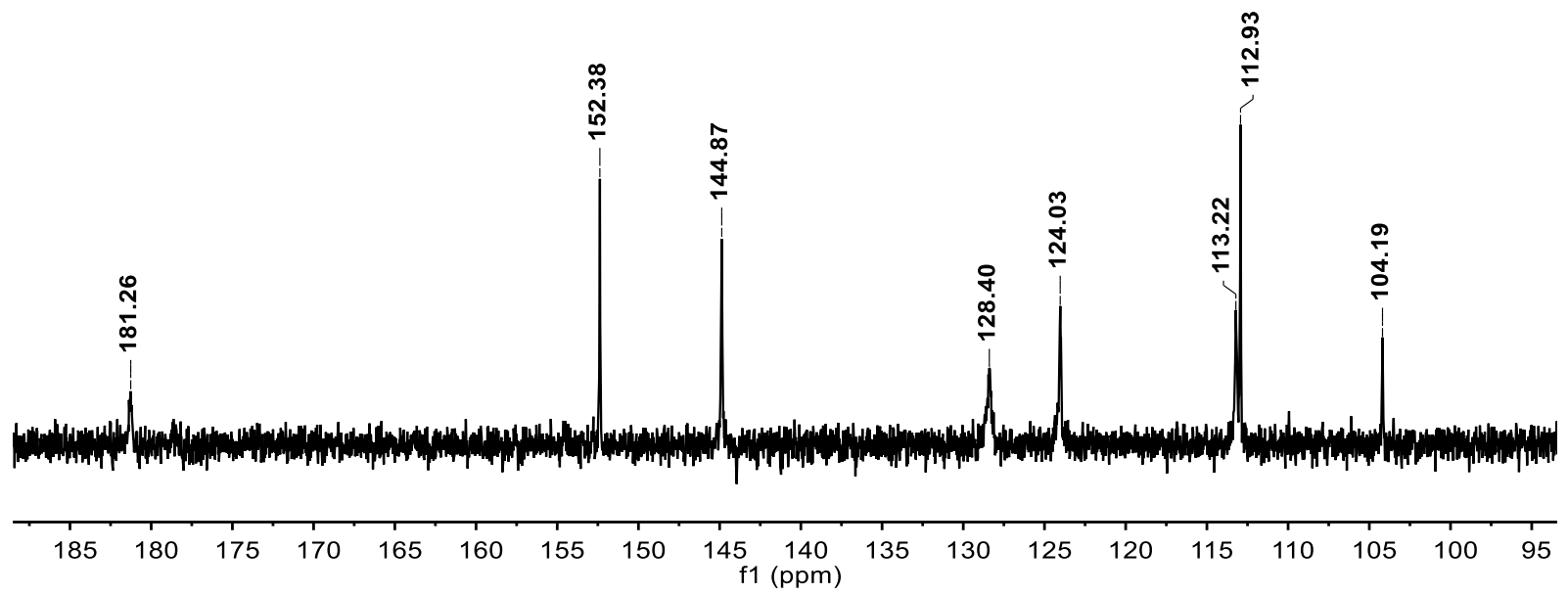
A29. Espectro HSQC de N-metilpirrolcurcumina-Mg.



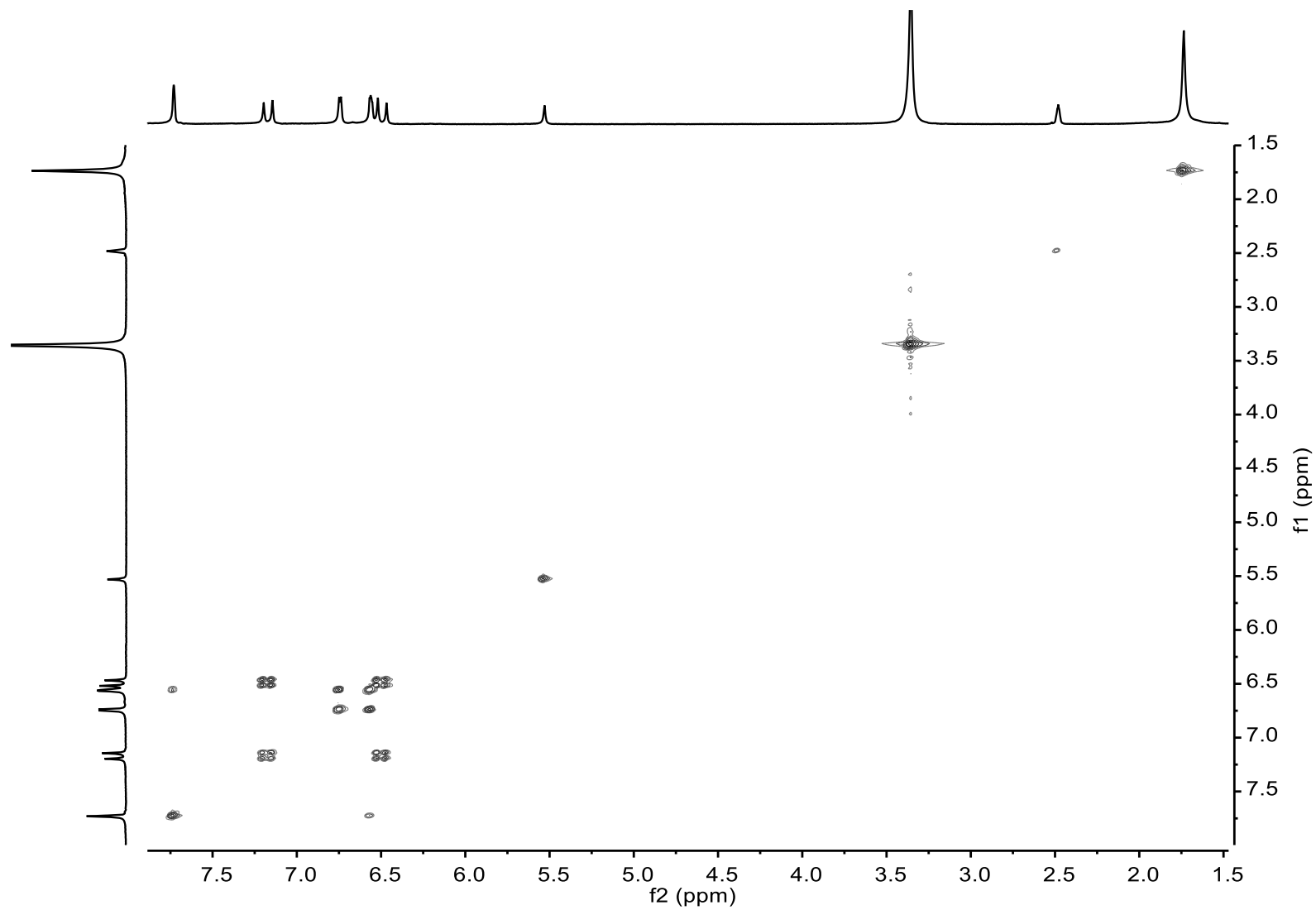
A30. Espectro HMBC de N-metilpirrolcurcumina-Mg



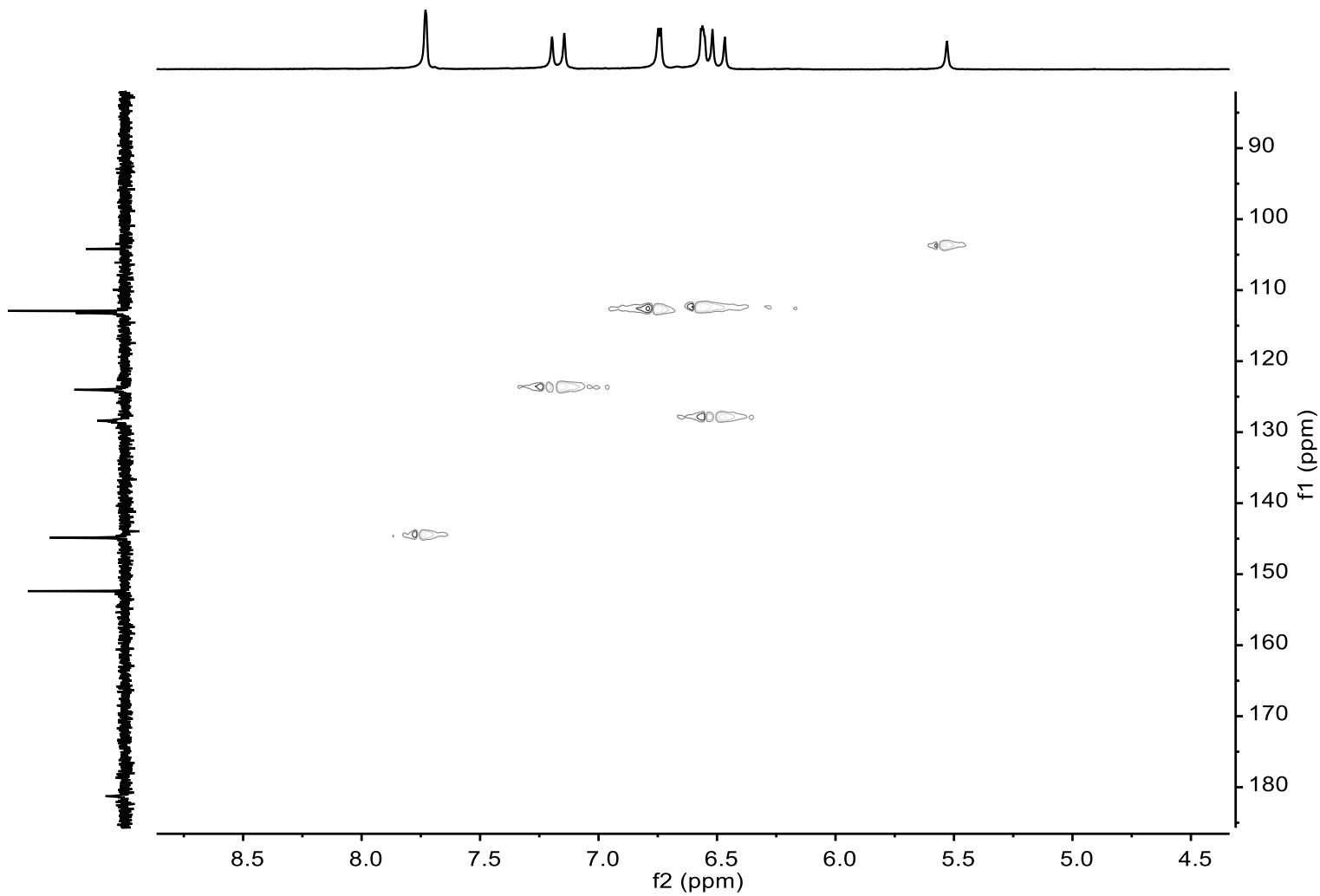
A31. Espectro  $^1\text{H}$  de Furancarcurmina-Mg.



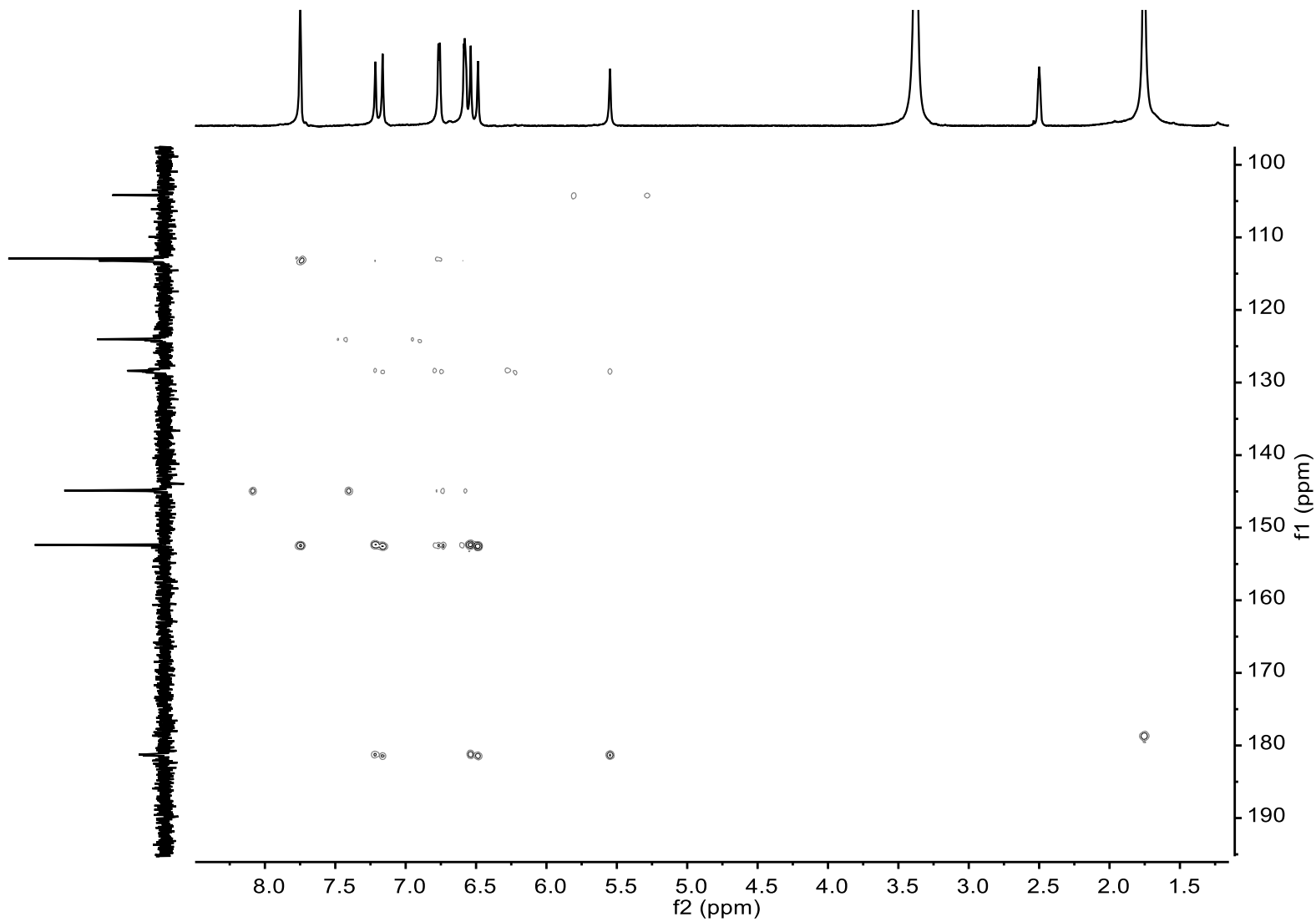
A32. Espectro  $^{13}\text{C}$  de Furancurcumina-Mg



A33. Espectro COSY de Furancurcumina-Mg

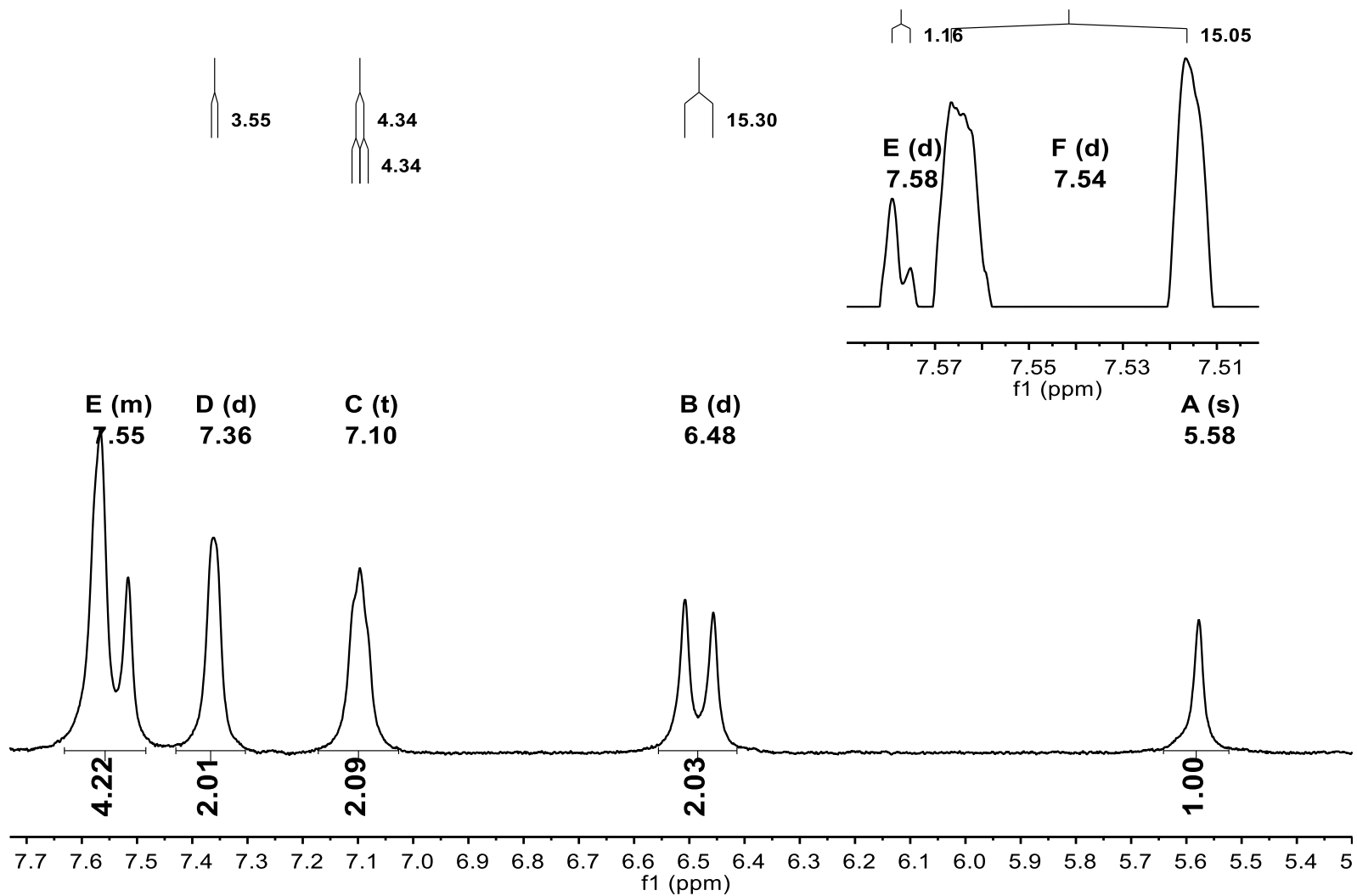


A34. Espectro HSQC de Furancurcumina-Mg

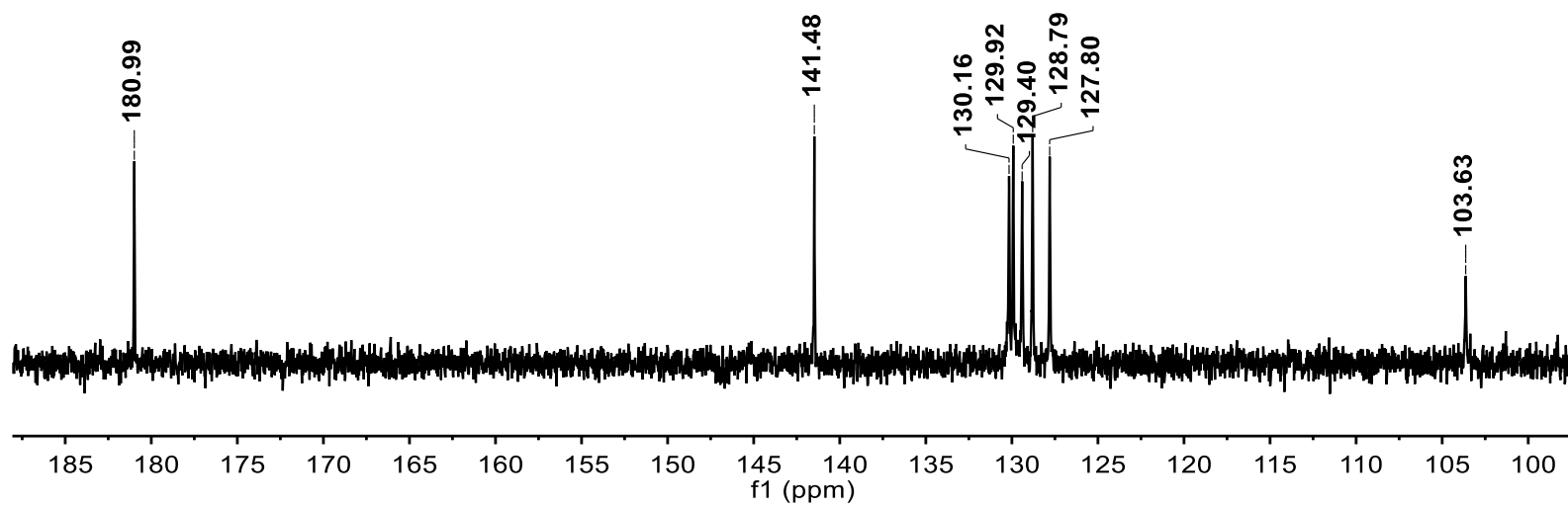


A35. Espectro HMBC de Furancurcumina-Mg

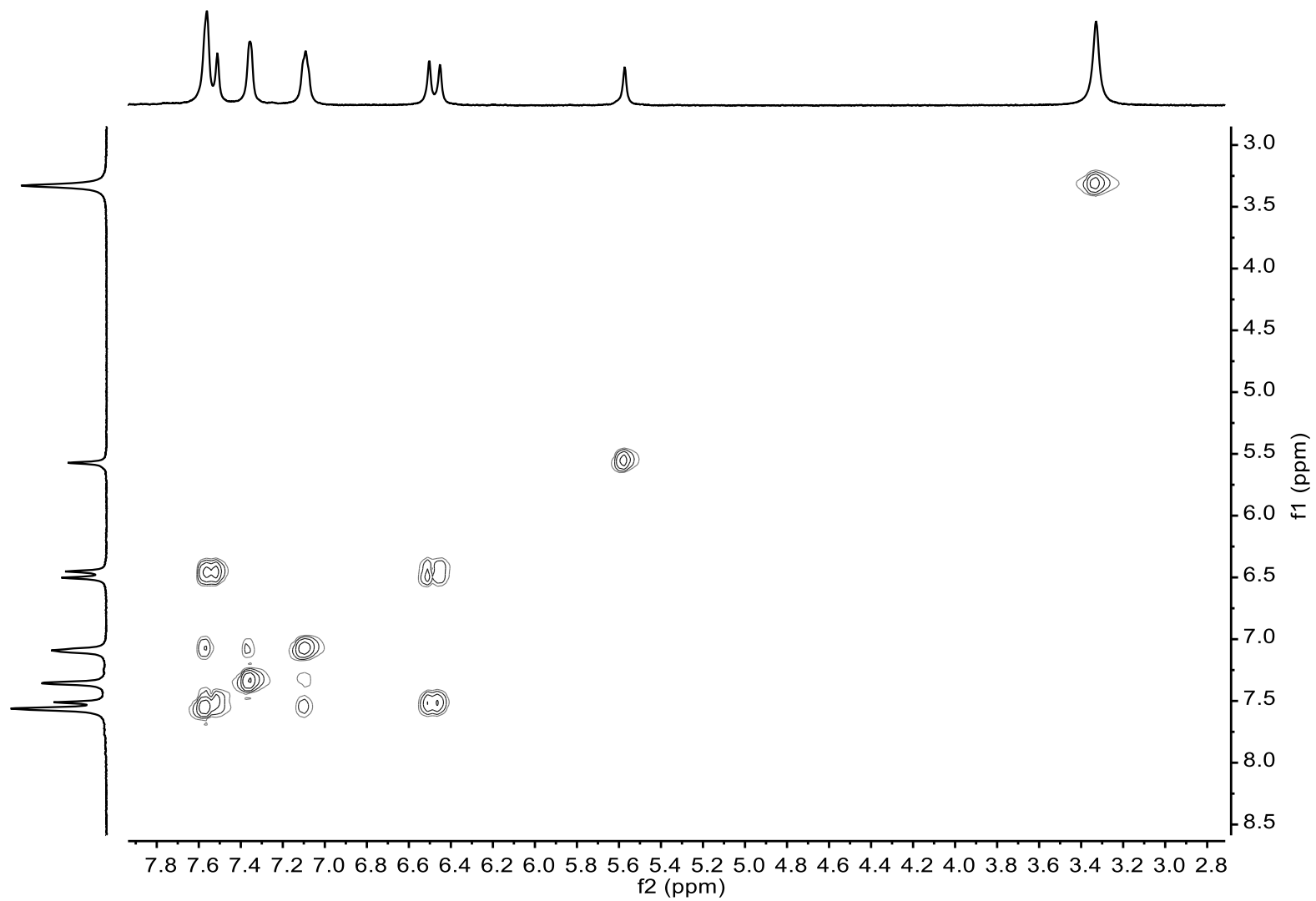




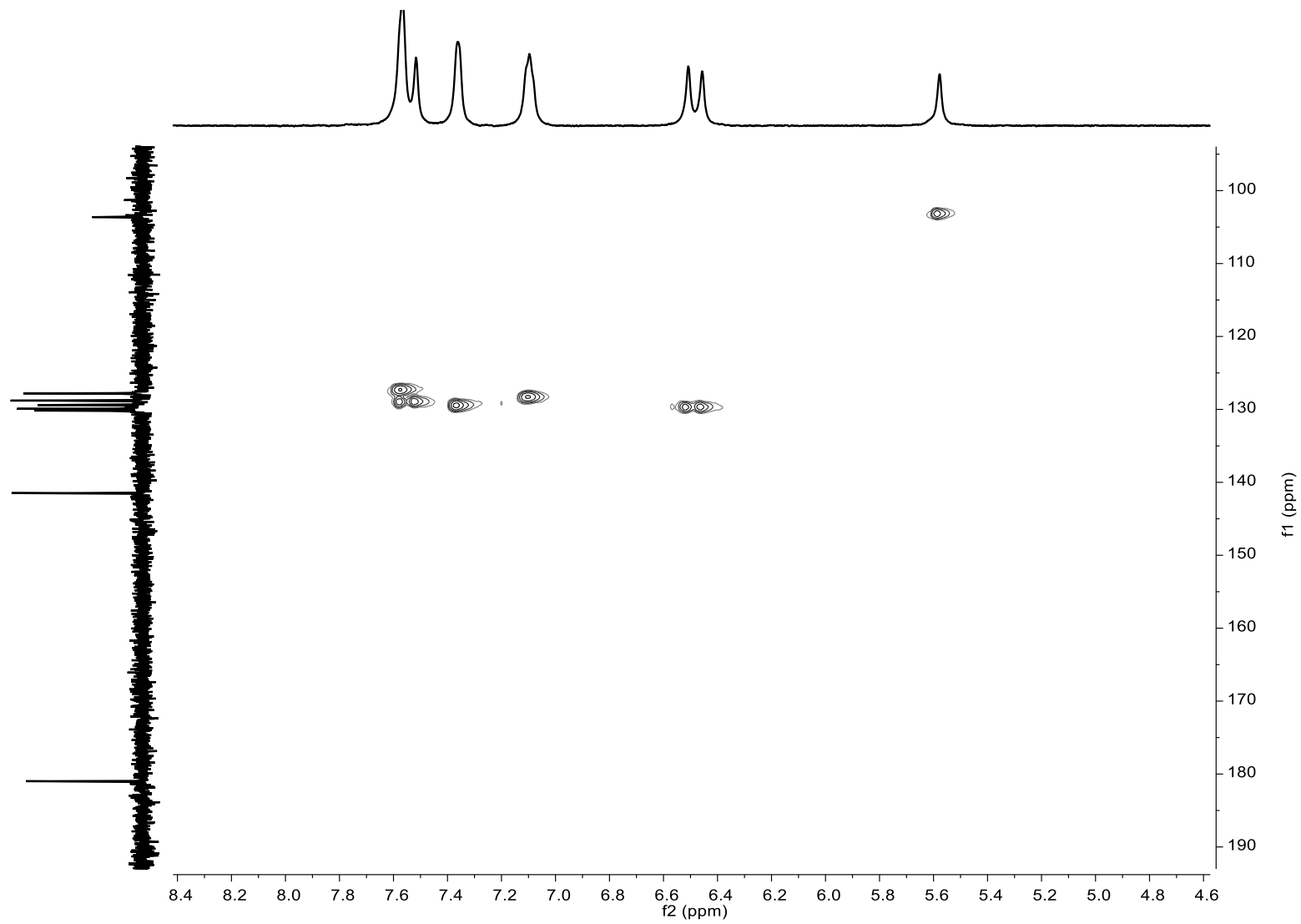
A36. Espectro  $^1\text{H}$  de Tiofencurcumina-Mg



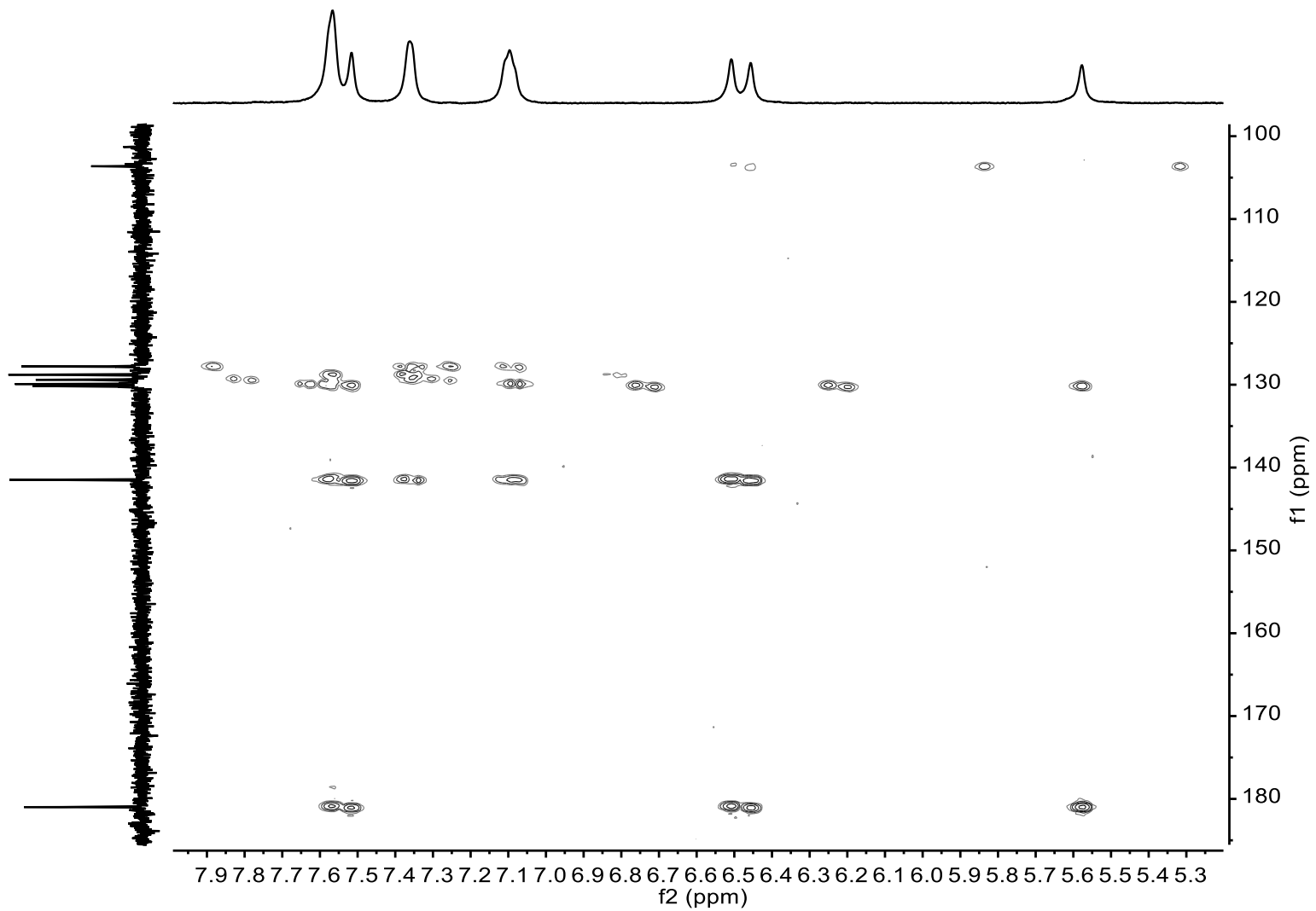
A37. Espectro  $^{13}\text{C}$  de Tiofencurcumina-Mg.



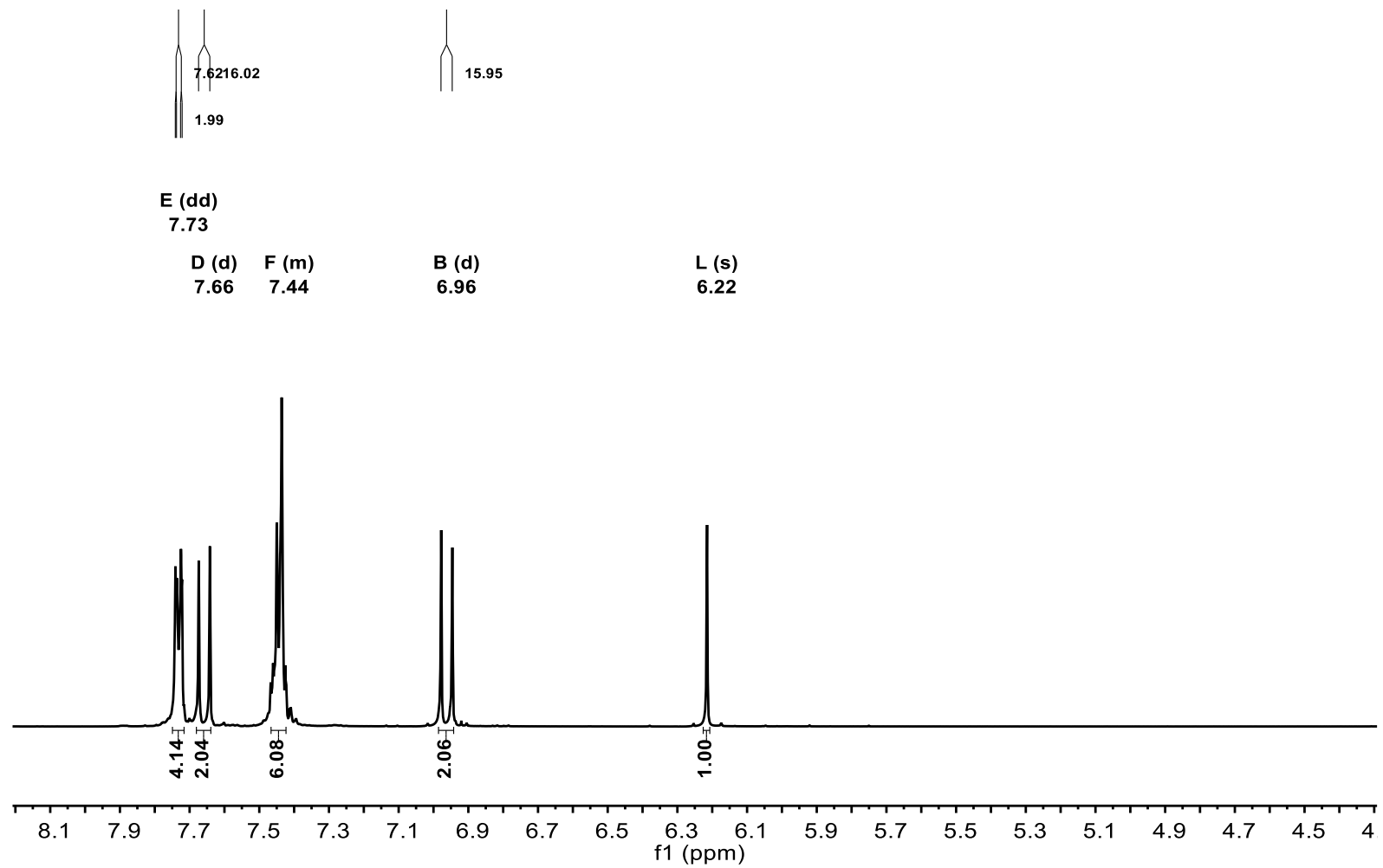
A38. Espectro COSY de Tiofencurcumina-Mg.



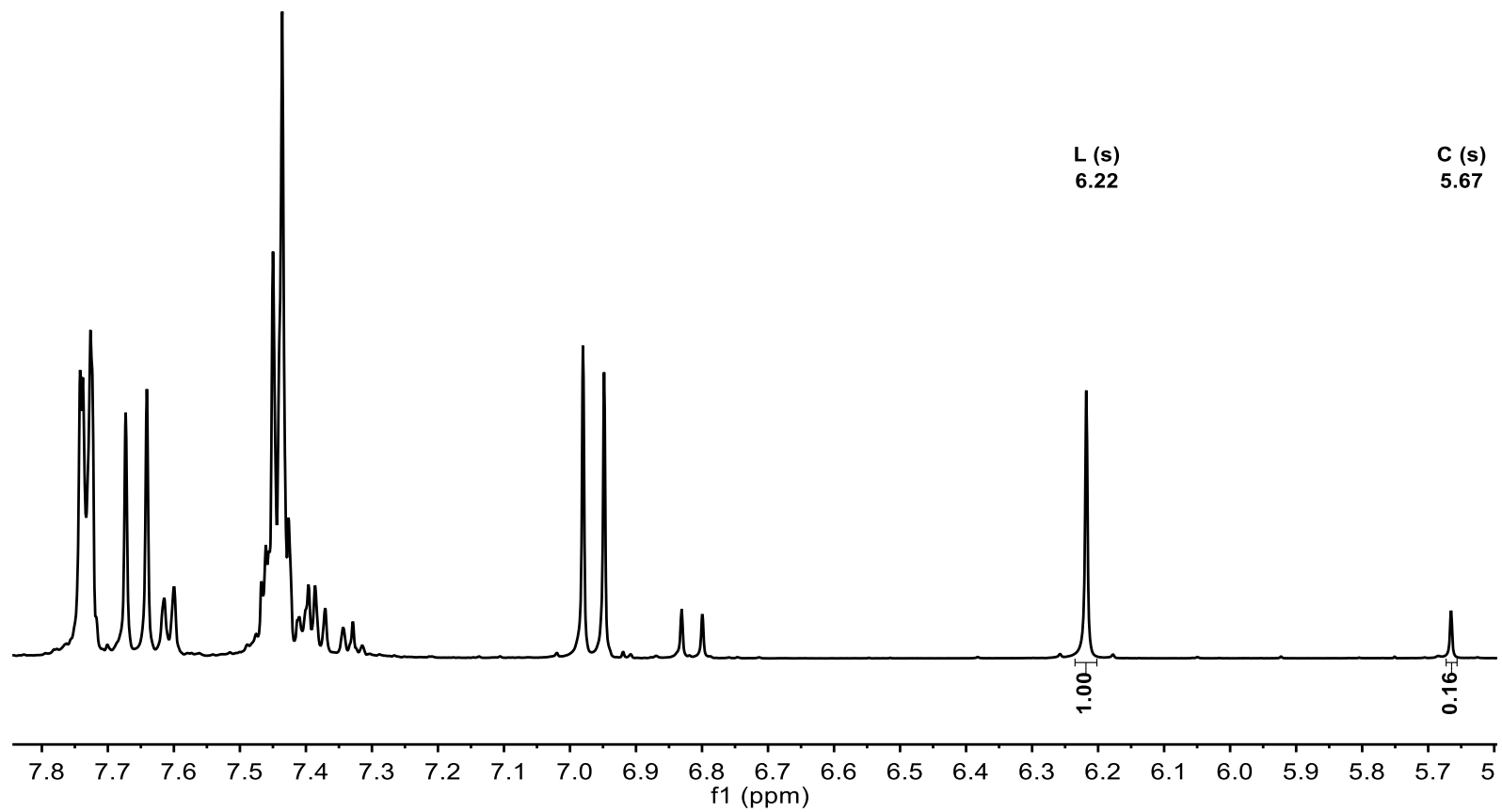
A39. Espectro HSQC de Tiofencurcumina-Mg.



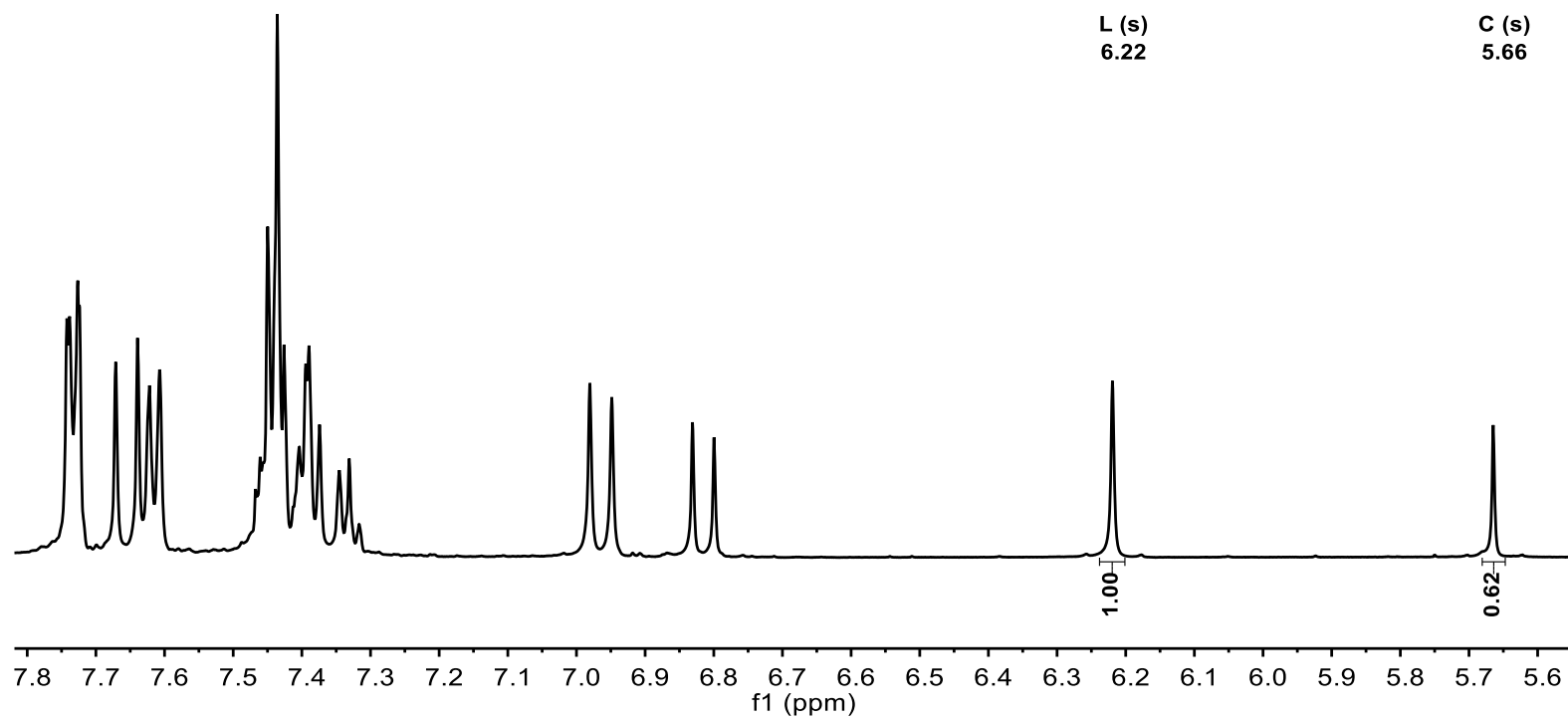
A40. Espectro HMBC de Tiofencurcumina-Mg.



A41. Titulación ( $^1\text{H}$ ): Blanco de Fenilcurcumina.

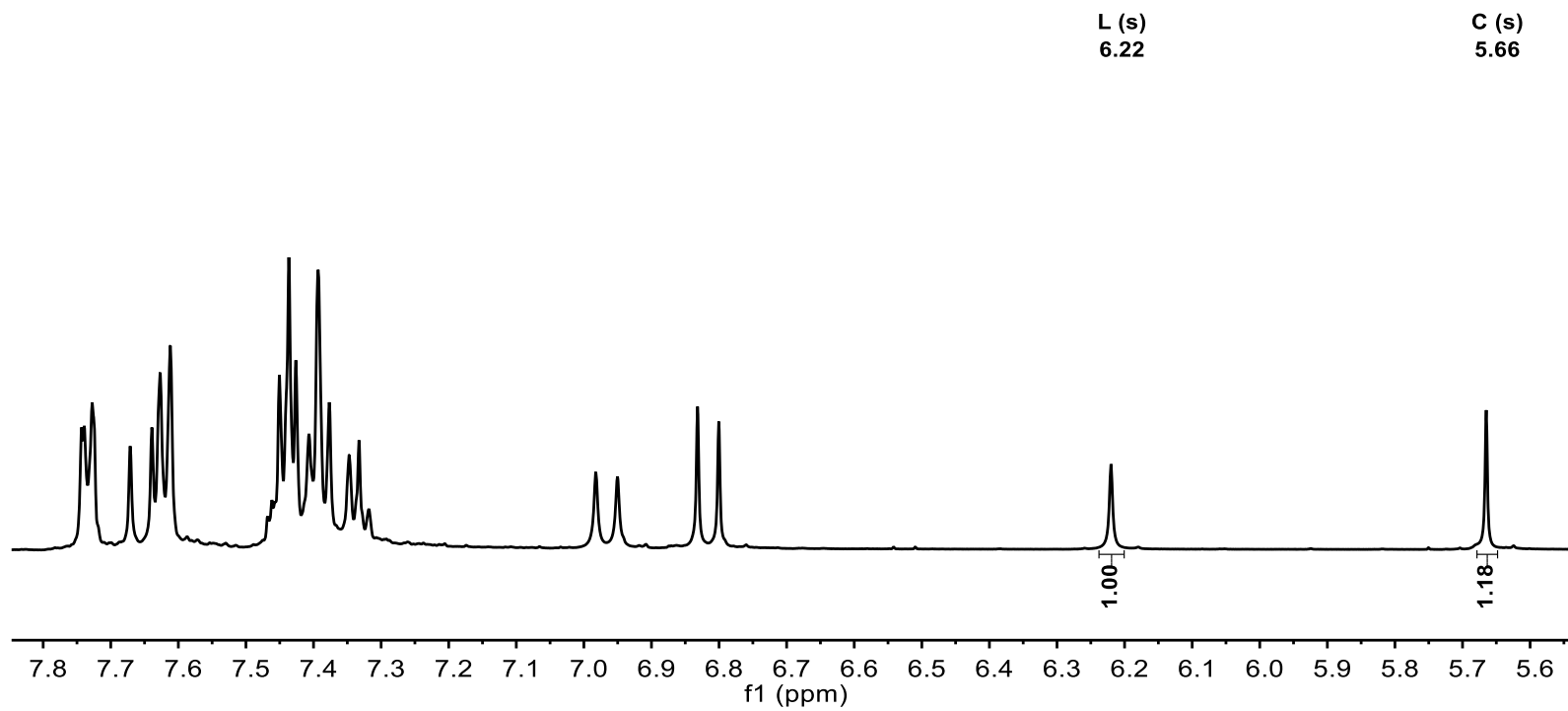


A42. Titulación ( $^1\text{H}$ ): Primera adición de  $\text{Mg}(\text{AcO})_2$  a la Fenilcurcumina.

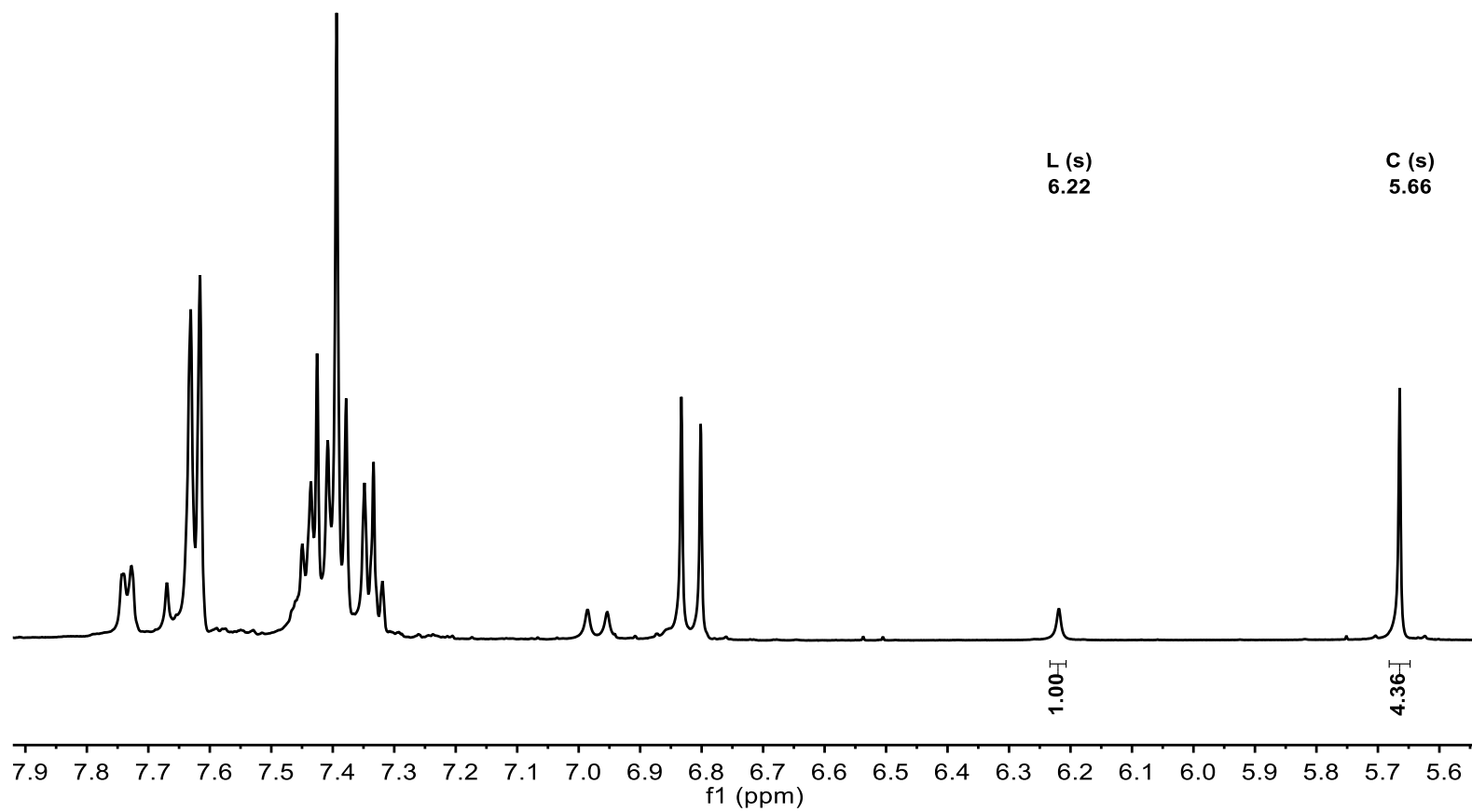


A43. Titulación ( $^1\text{H}$ ): Segunda adición de  $\text{Mg}(\text{AcO})_2$  a la Fenilcurcumina.

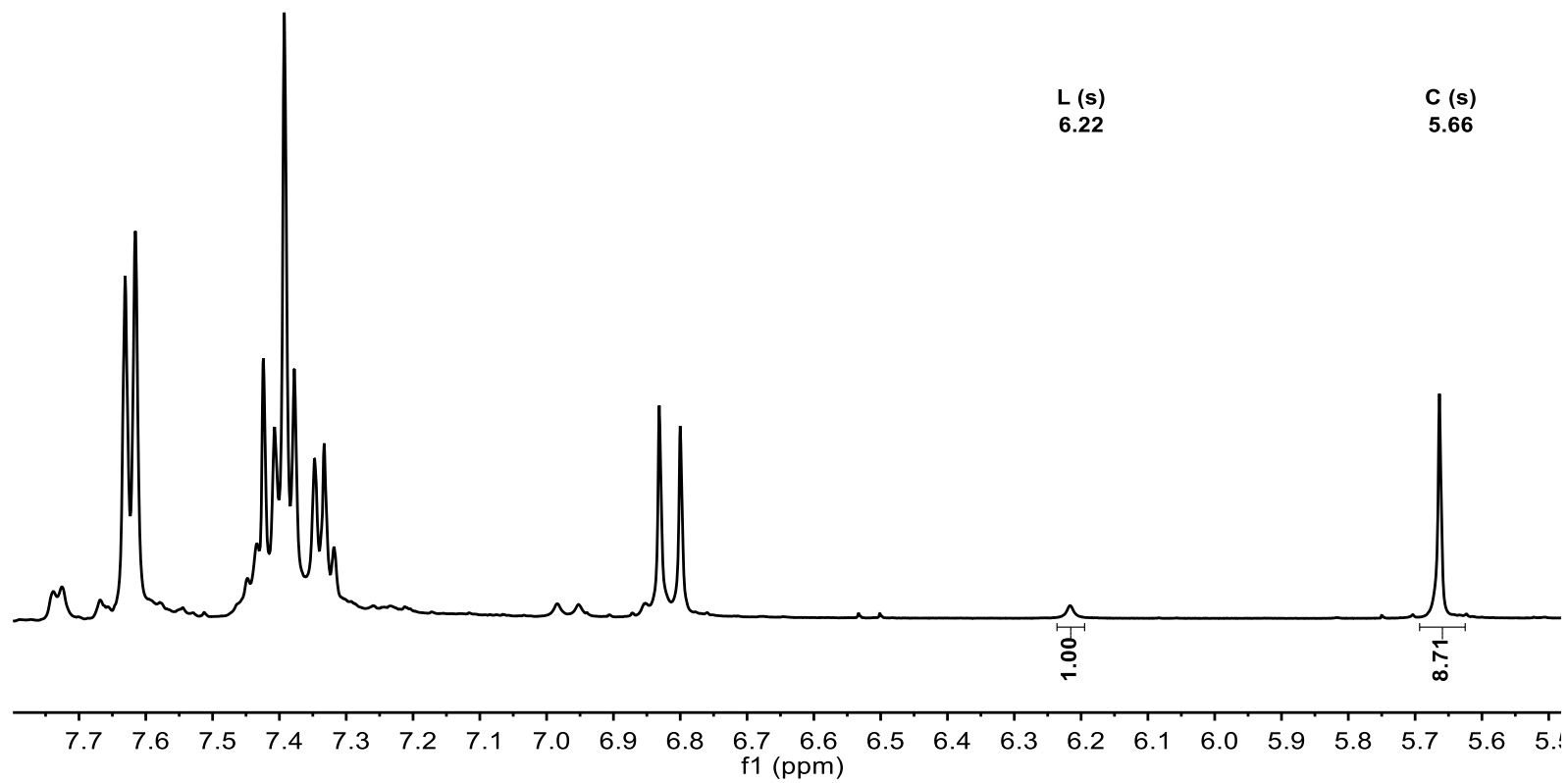




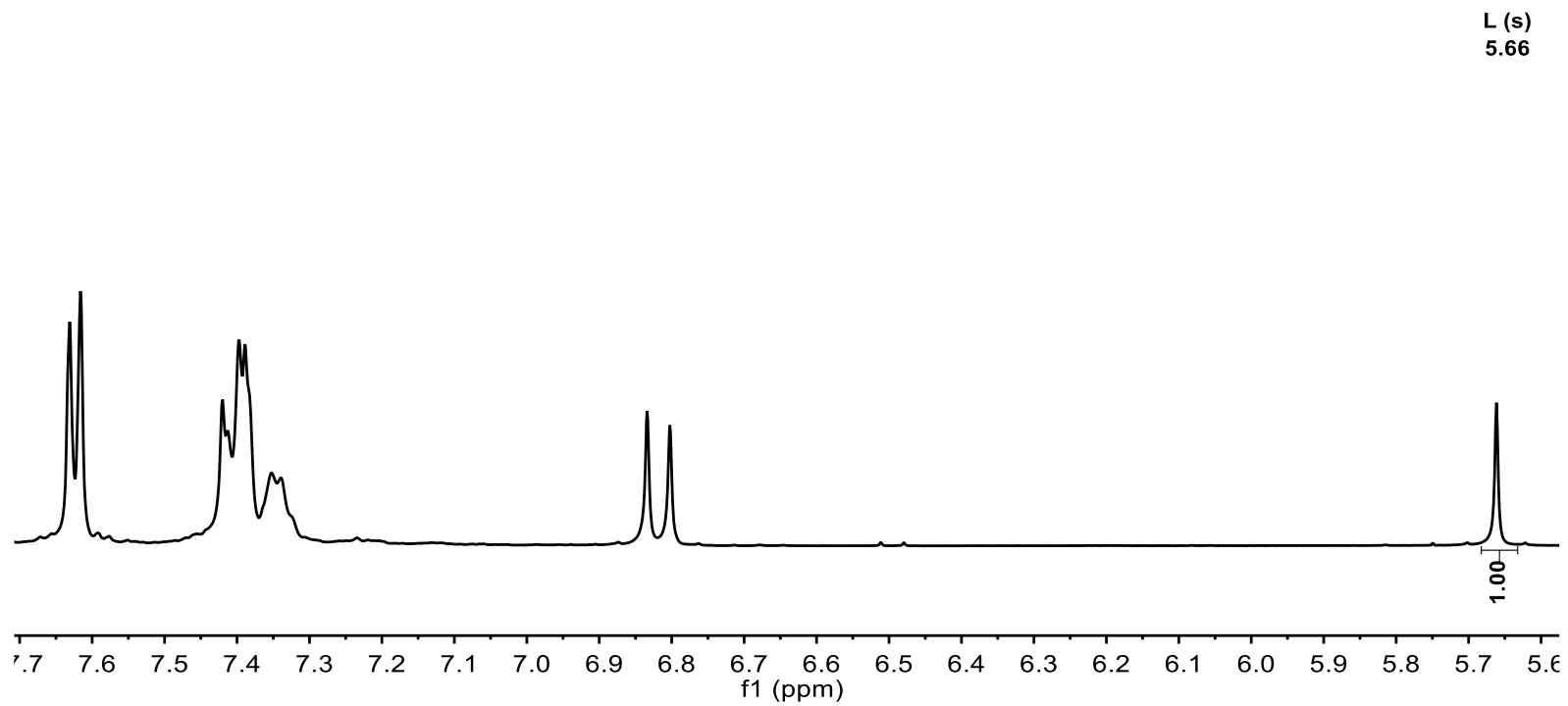
A44. Titulación ( $^1\text{H}$ ): Tercera adición de  $\text{Mg}(\text{AcO})_2$  a la Fenilcurcumina.



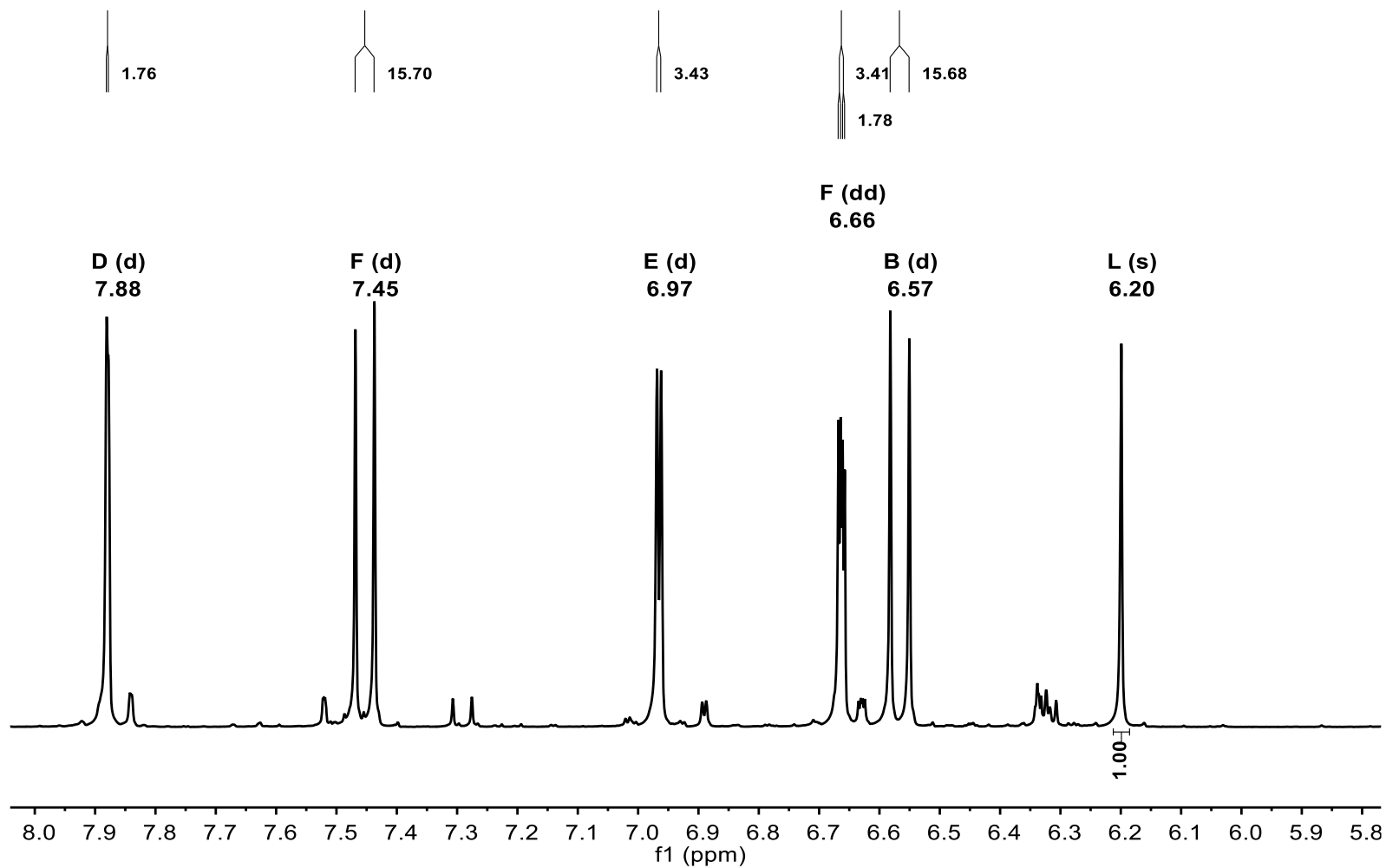
A45. Titulación ( $^1\text{H}$ ): Cuarta adición de  $\text{Mg}(\text{AcO})_2$  a la Fenilcurcumina.



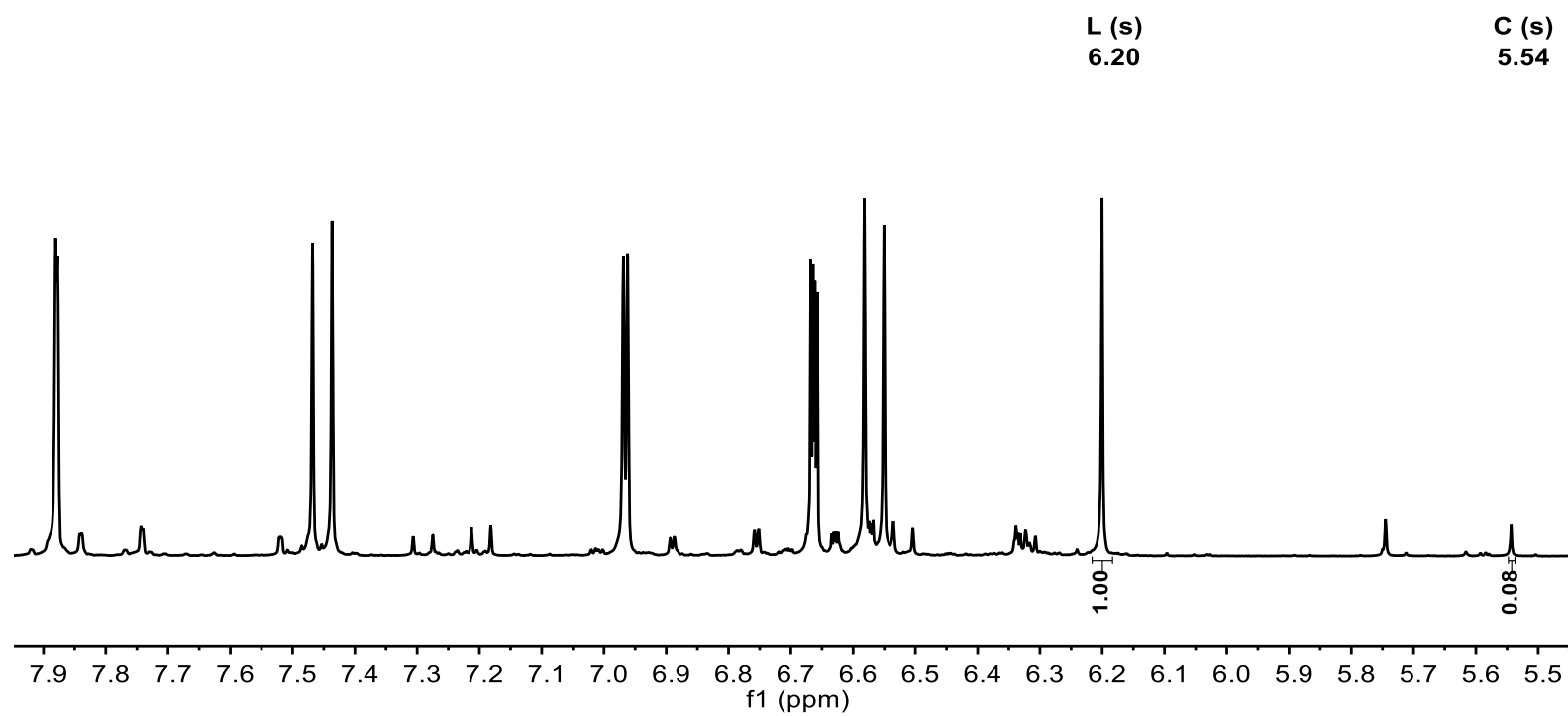
A46. Titulación ( $^1\text{H}$ ): Quinta adición de  $\text{Mg}(\text{AcO})_2$  a la Fenilcurcumina.



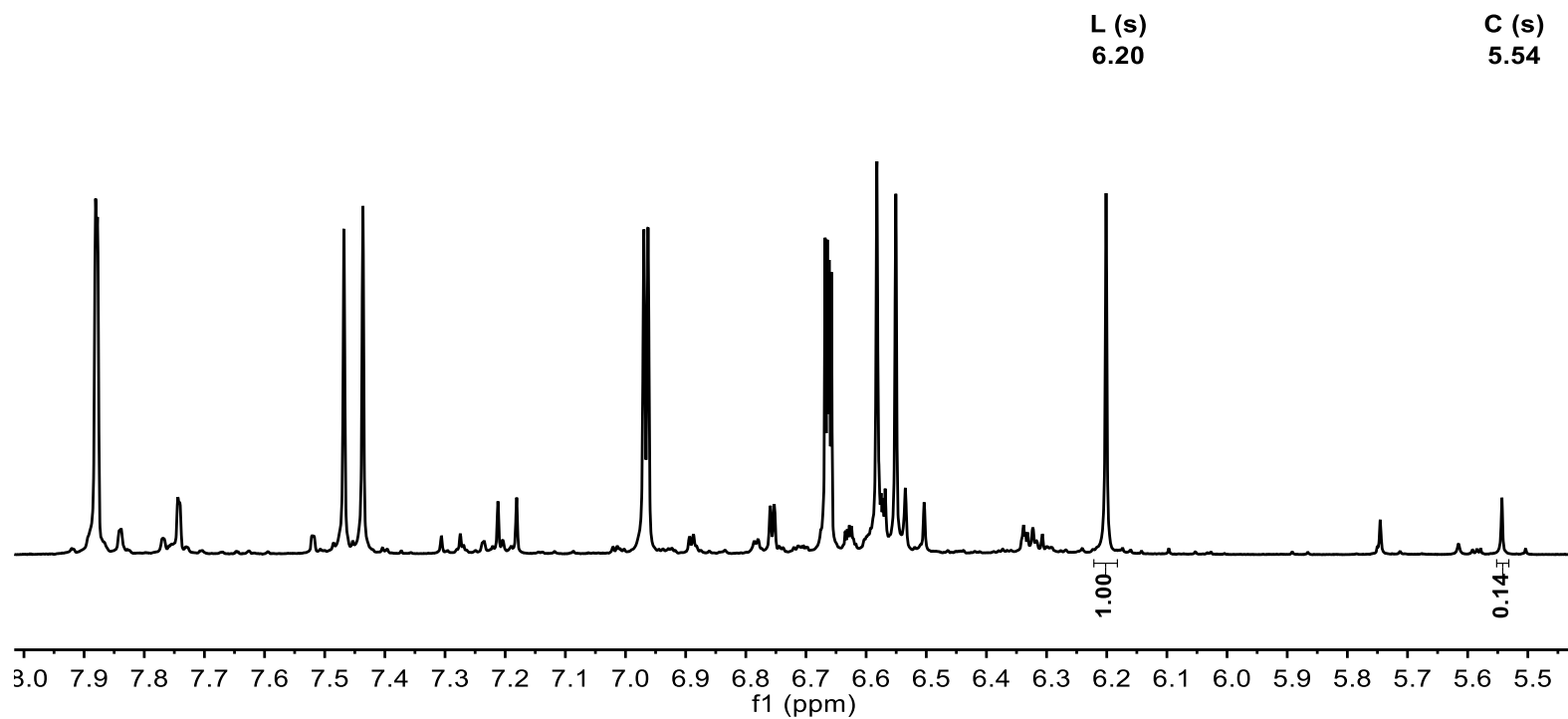
A47. Titulación ( $^1\text{H}$ ): Sexta adición de  $\text{Mg}(\text{AcO})_2$  a la Fenilcurcumina.



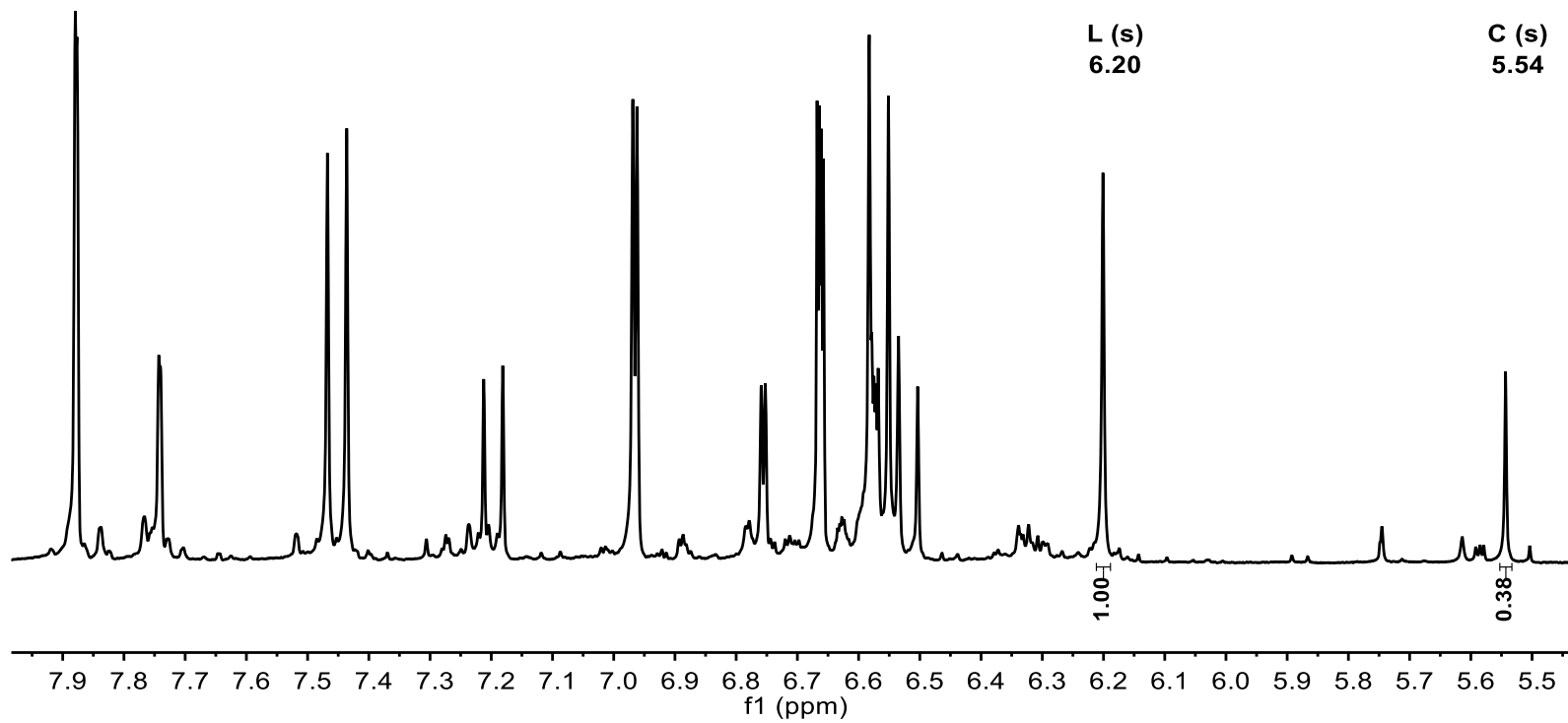
A48. Titulación ( $^1\text{H}$ ): Blanco de Furancurcumina



A49. Titulación ( $^1\text{H}$ ): Primera adición de  $\text{Mg}(\text{AOC})_2$  a la Furancurcumina.

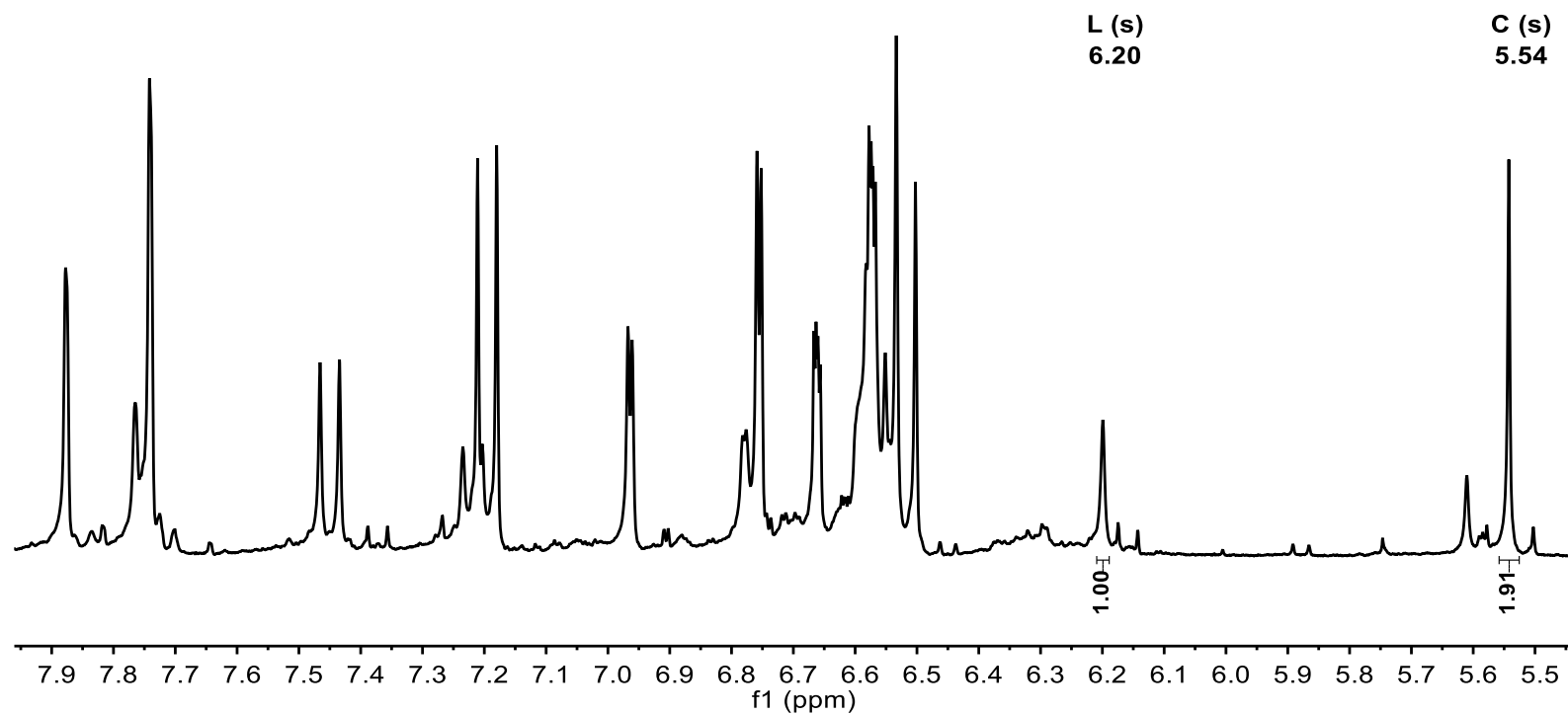


A50. Titulación ( $^1\text{H}$ ): Segunda adición de  $\text{Mg}(\text{AOC})_2$  a la Furancurcumina.

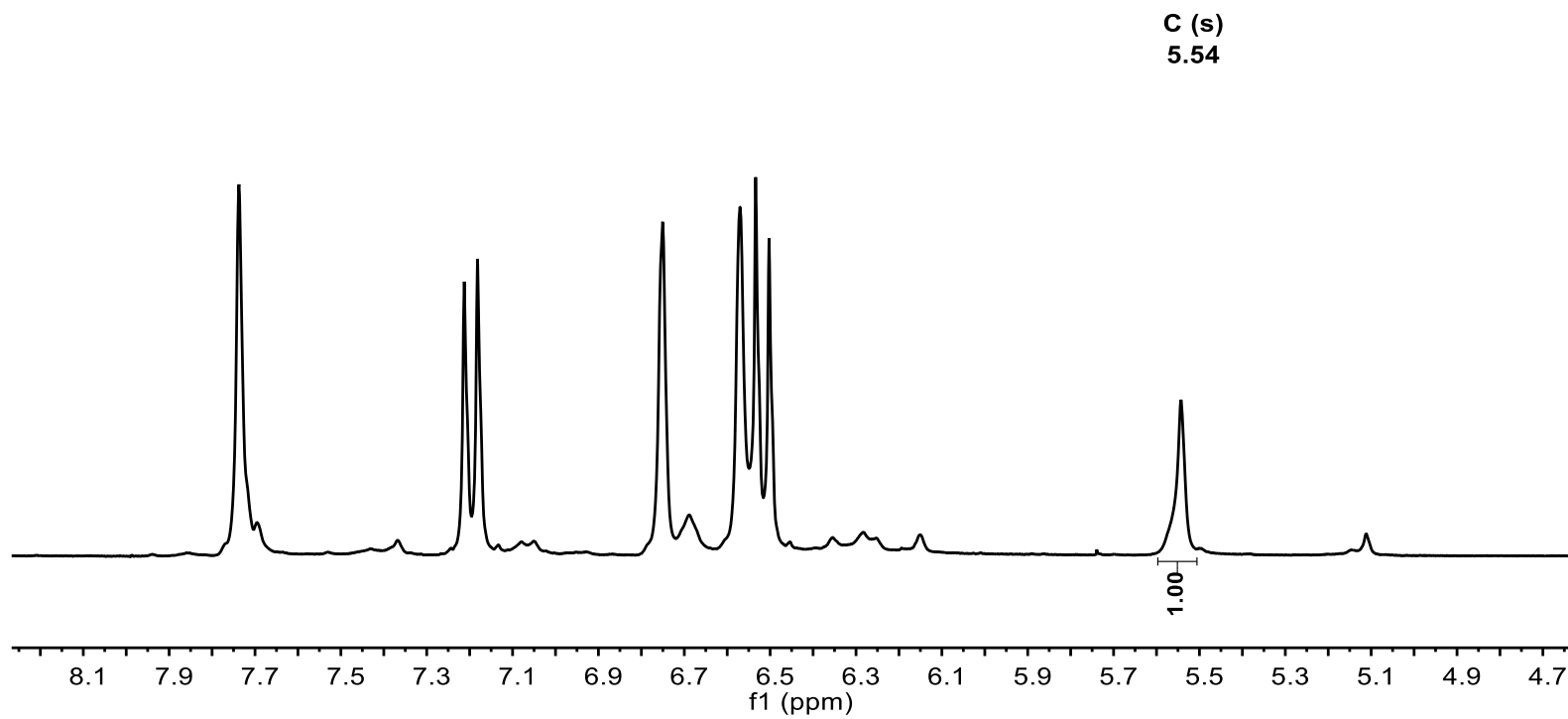


A51. Titulación ( $^1\text{H}$ ): Tercera adición de  $\text{Mg}(\text{AOC})_2$  a la Furancurcumina.

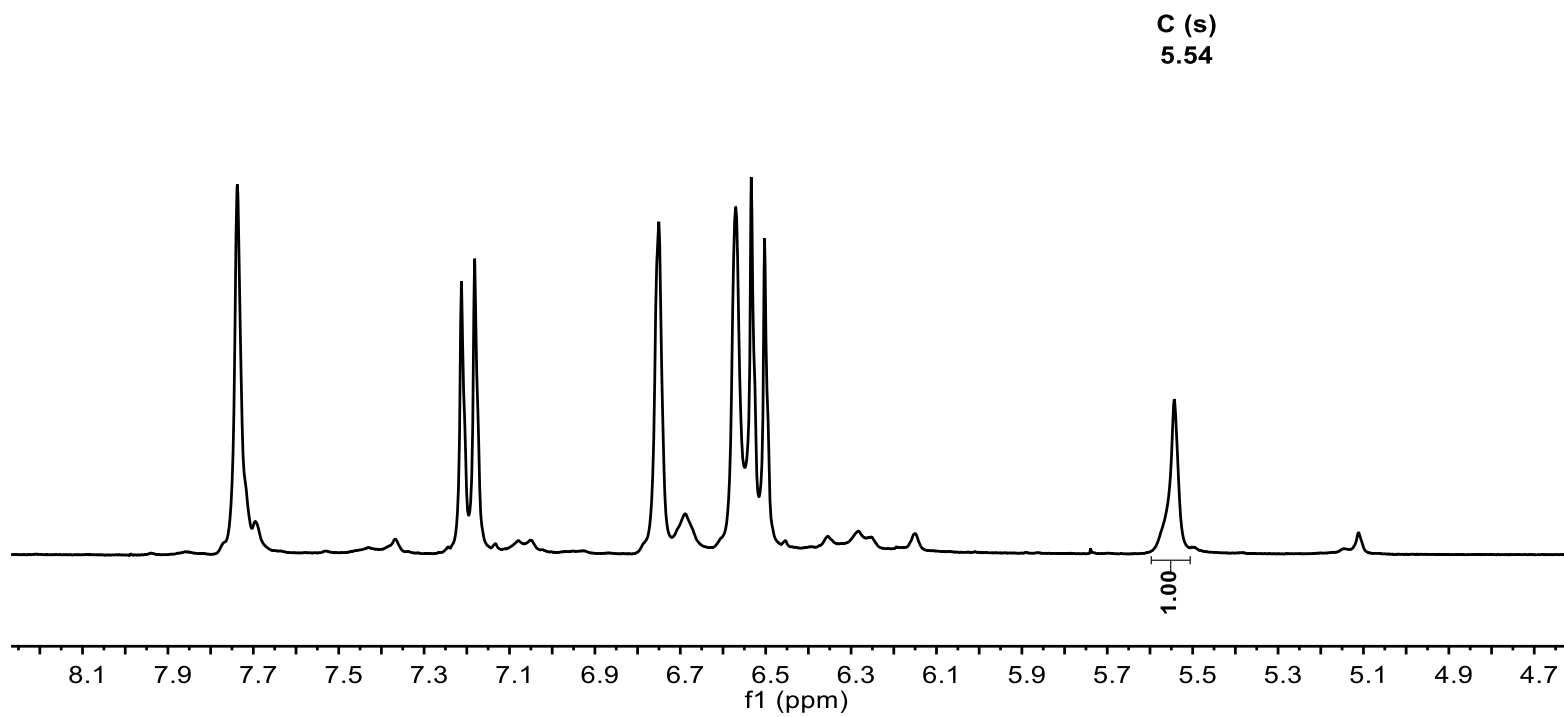




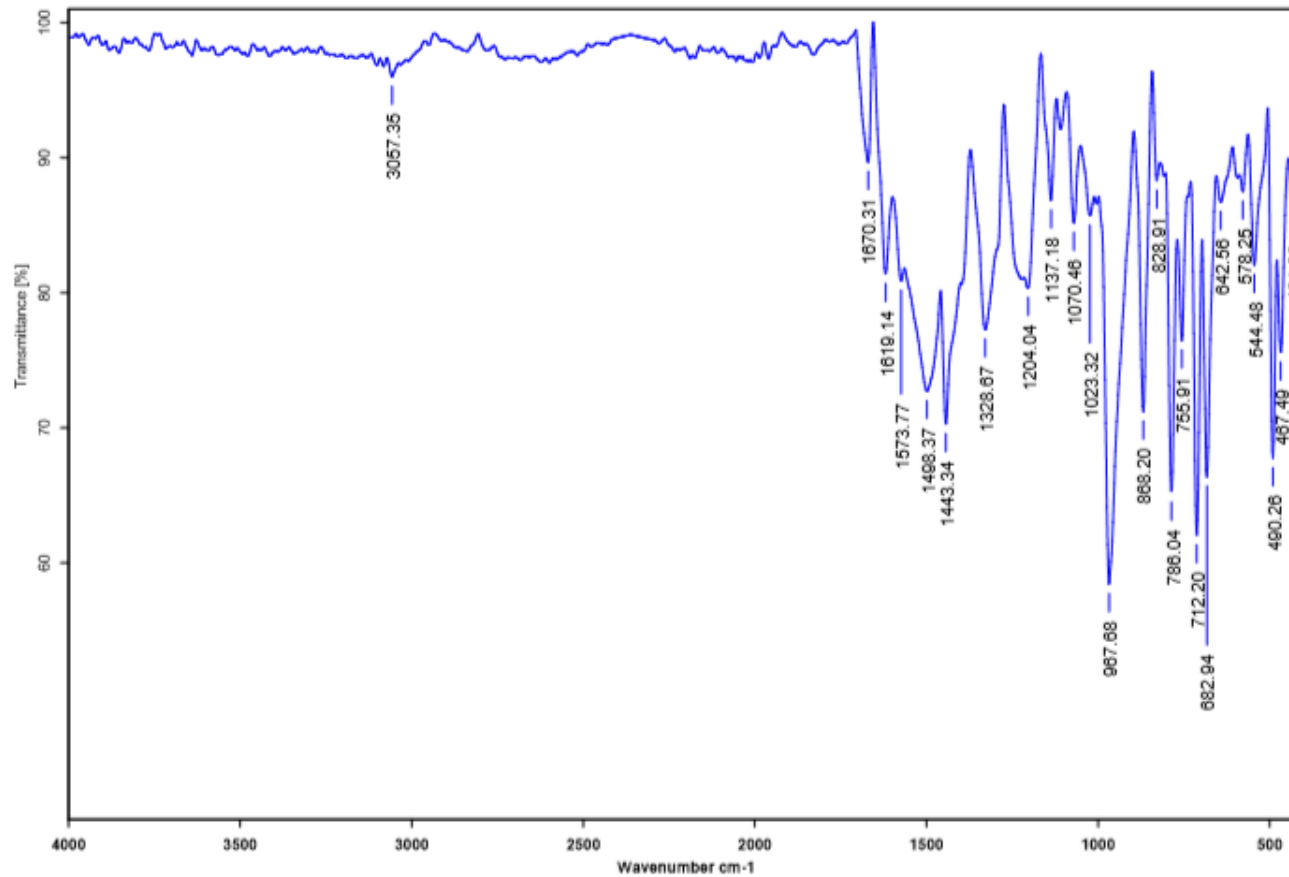
A52. Titulación ( $^1\text{H}$ ): Cuarta adición de  $\text{Mg}(\text{AOC})_2$  a la Furancurcumina.



A53. Titulación ( $^1\text{H}$ ): Quinta adición de  $\text{Mg}(\text{AOC})_2$  a la Furancurcumina.



A54. Titulación ( $^1\text{H}$ ): Sexta adición de  $\text{Mg}(\text{AOc})_2$  a la Furancurcumina.

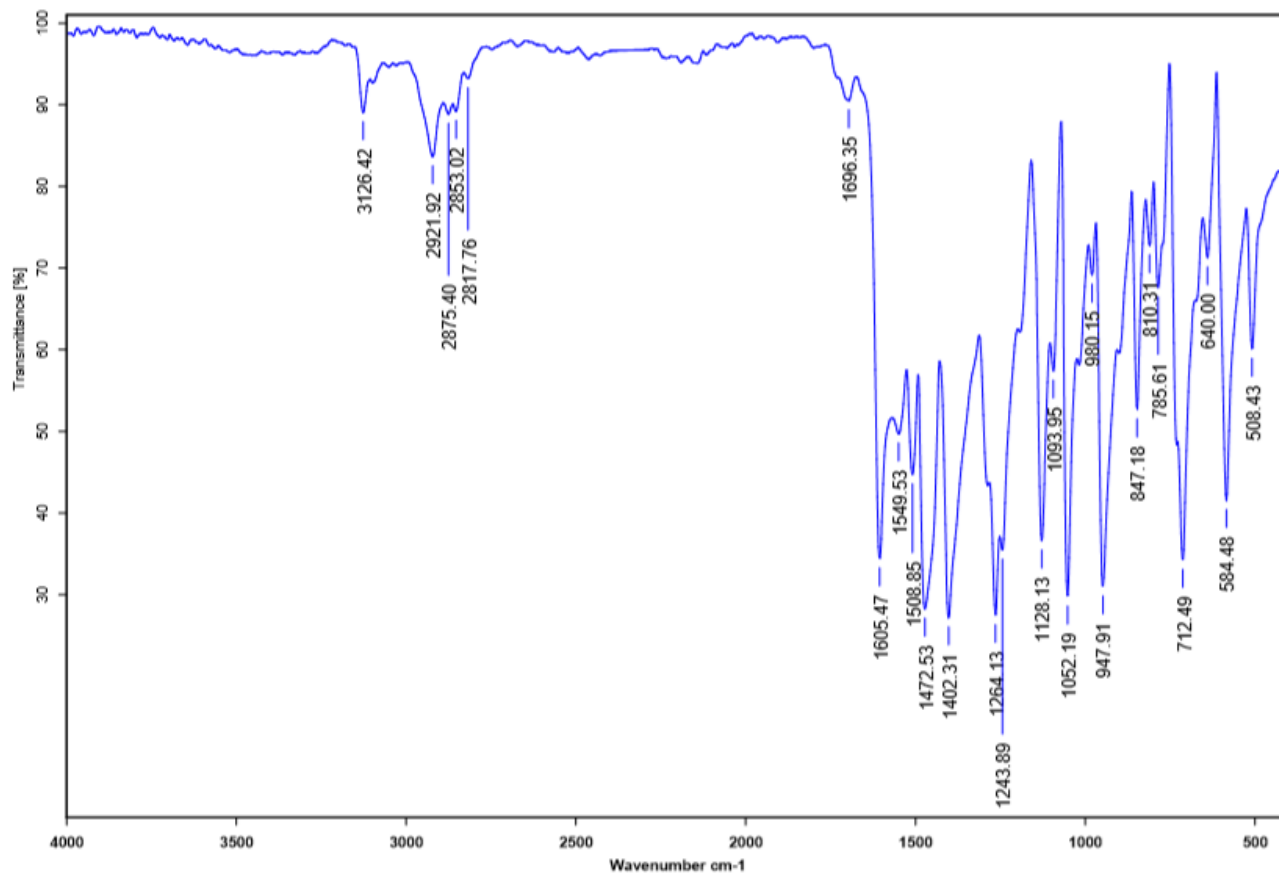


C:\Infrarrojo\AIR-LEP-IQUI-007\_18\Rocio\1450.0

Dr.R.Enriquez PhCurcumina KBr/Pastilla RPM

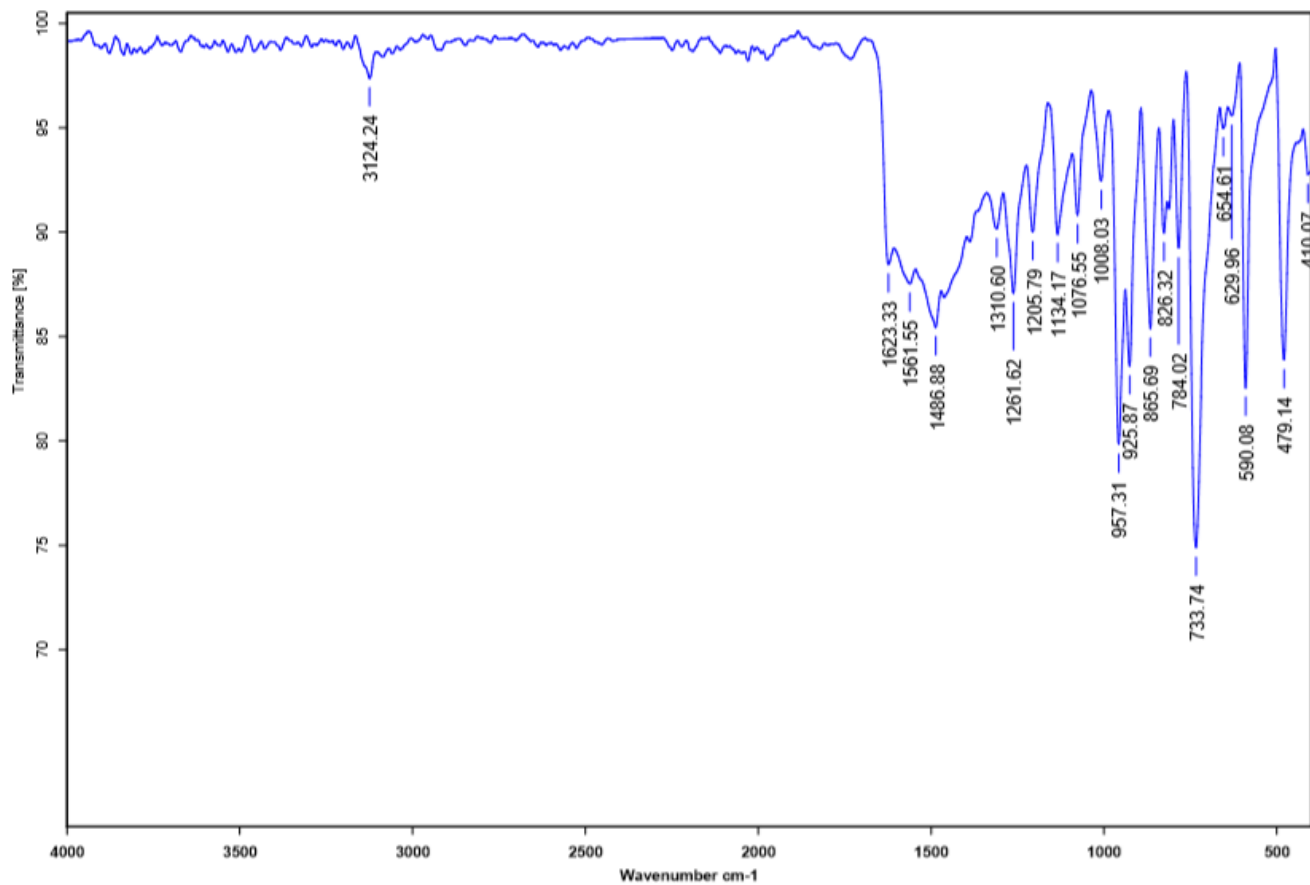
23/11/2018

A55. Espectro Infrarrojo de Fenilcurcumina



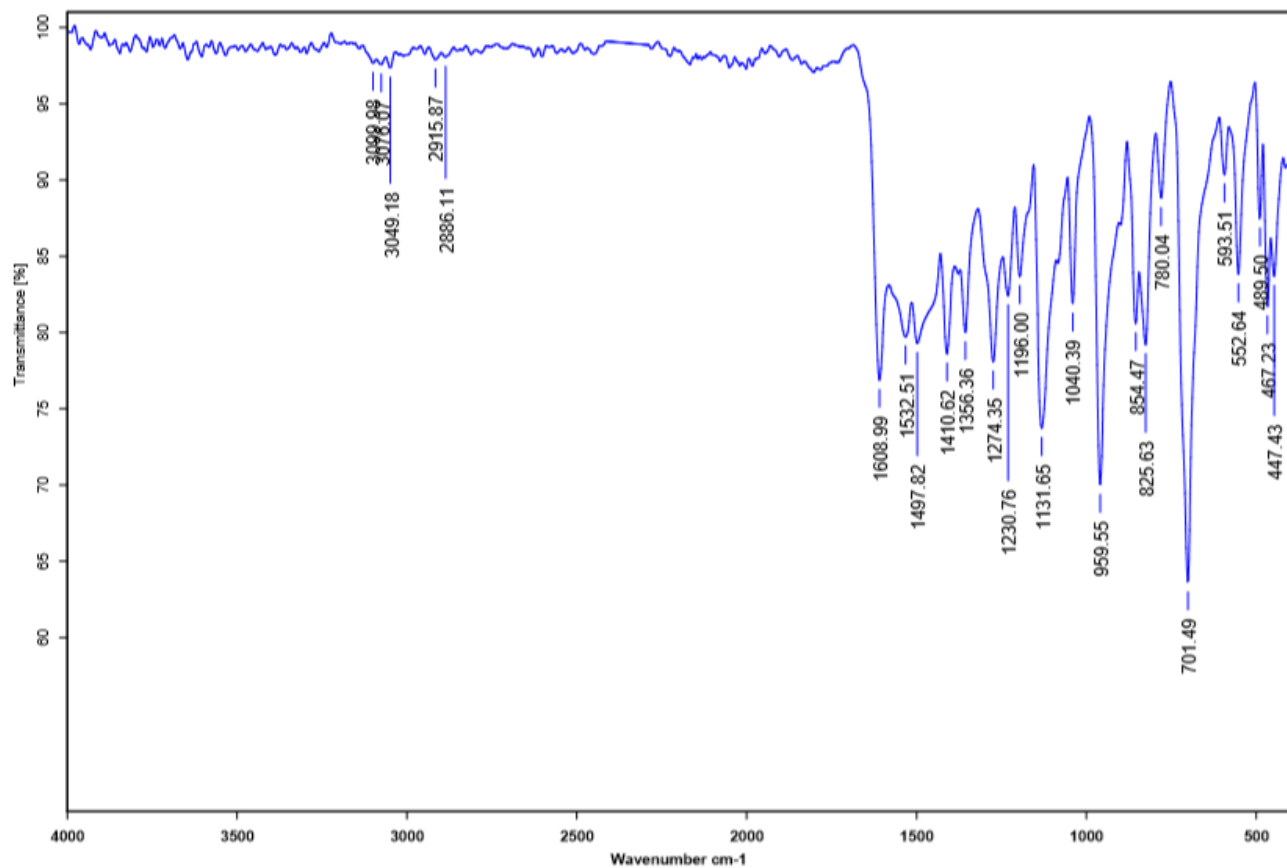
C:\Infrarrojo\AIR-LEP-IQUI-007\_19\DrREnriquez\074.0 Dr.R.Enriquez N-met-Pirrol-Curcu KBr/Pastilla 25/01/2019

A56. Espectro Infrarrojo de N-metilpirrolcurcumina.



C:\Infrarrojo\AIR-LEP-IQUI-007\_18\Rocio\1483.0 Dr.R.Enriquez FuranC KBr/Pastilla RPM 28/11/2018

A57. Espectro Infrarrojo de Furancurcumina.



C:\Infrarrojo\AIR-LEP-IQUI-007\_18\DrREnriquez\1452.0

Dr.R.Enriquez

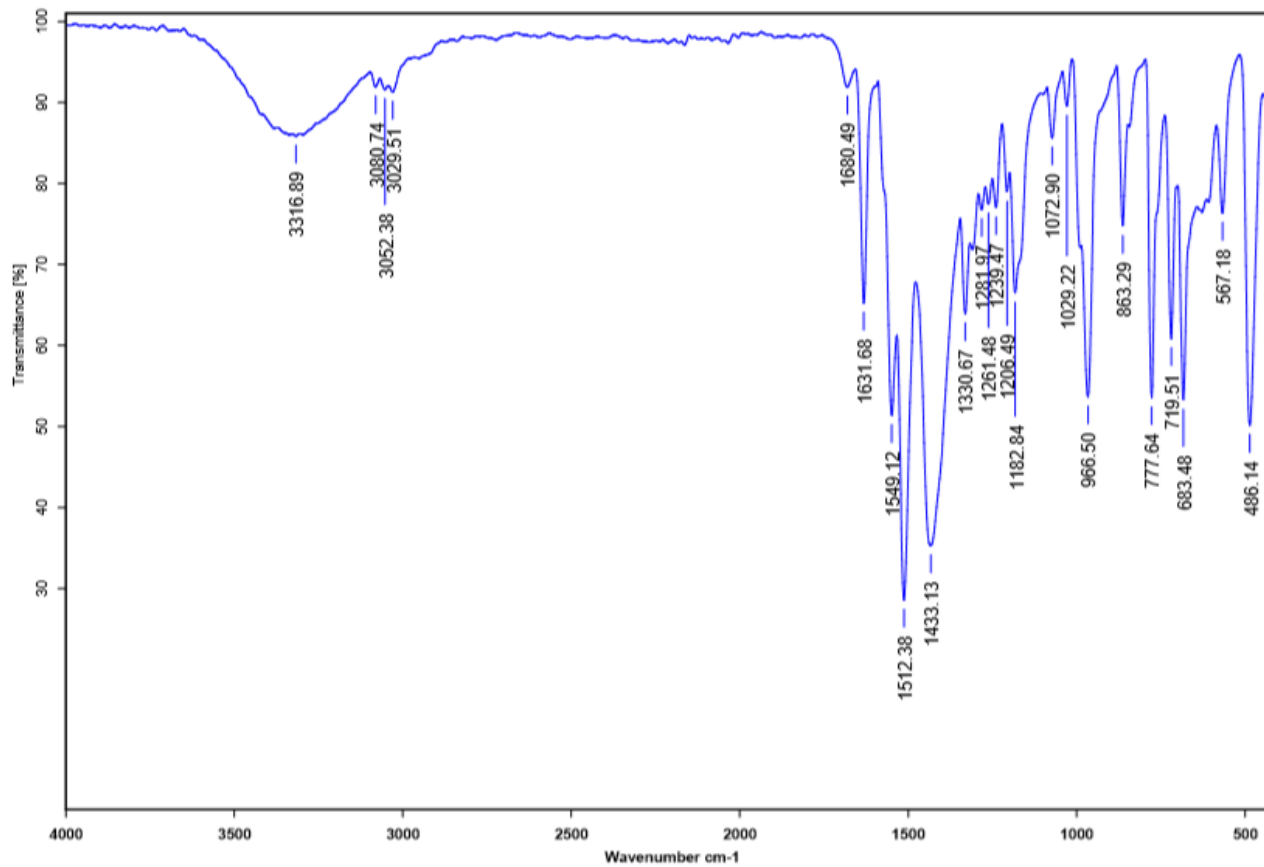
TioCurcumina

KBr/Pastilla

RPM

23/11/2018

A58. Espectro Infrarrojo de Tiofencurcumina.



C:\Infrarrojo\AIR-LEP-IQUI-007\_19\DrREnriquez\560.0

Dr.R.Enriquez

Phcurc-Mg

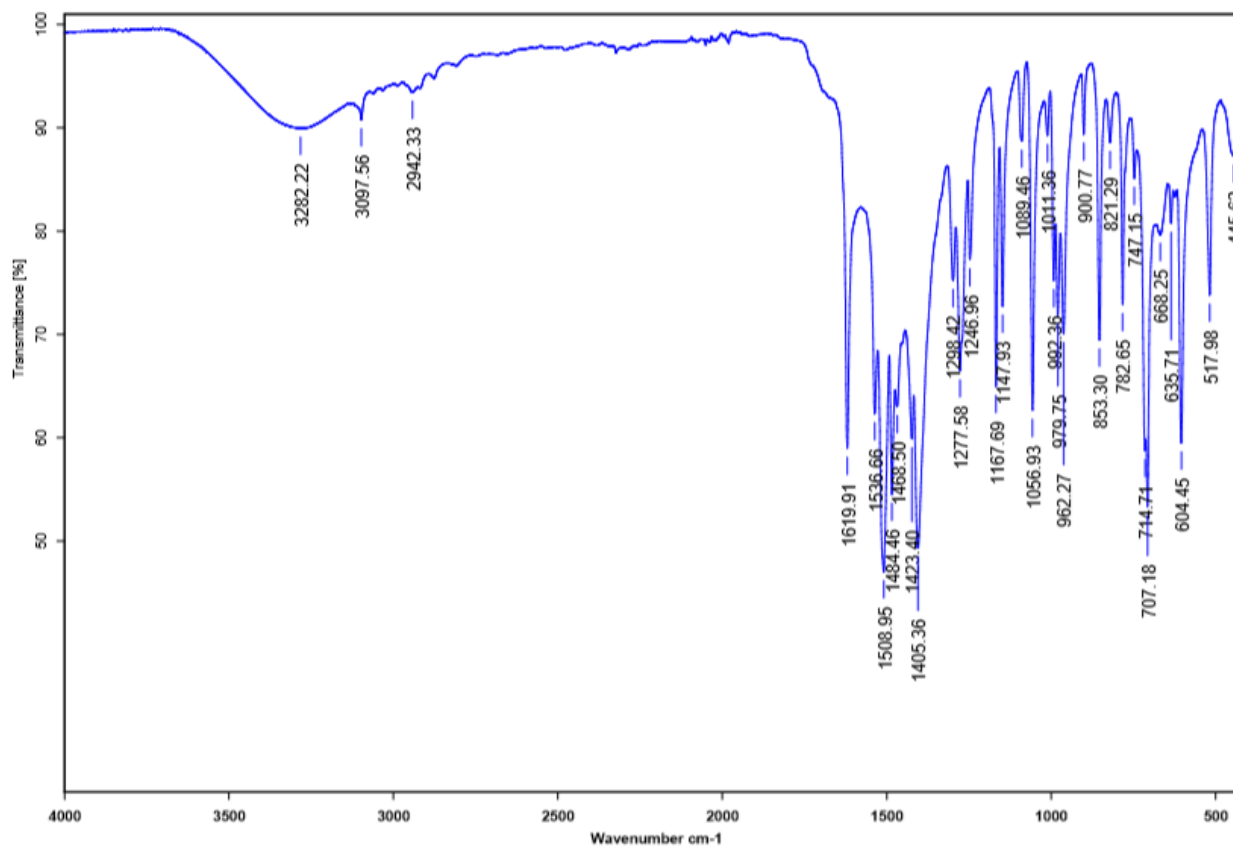
KBr/Pastilla

RPM

23/04/2019

A59. Espectro Infrarrojo de Fenilcurcumina-Mg





E:\LEP-IQUI-IR2-2019\DrREnriquez\1575.SPA

Dr.R.Enriquez Nmpcurc-Mg

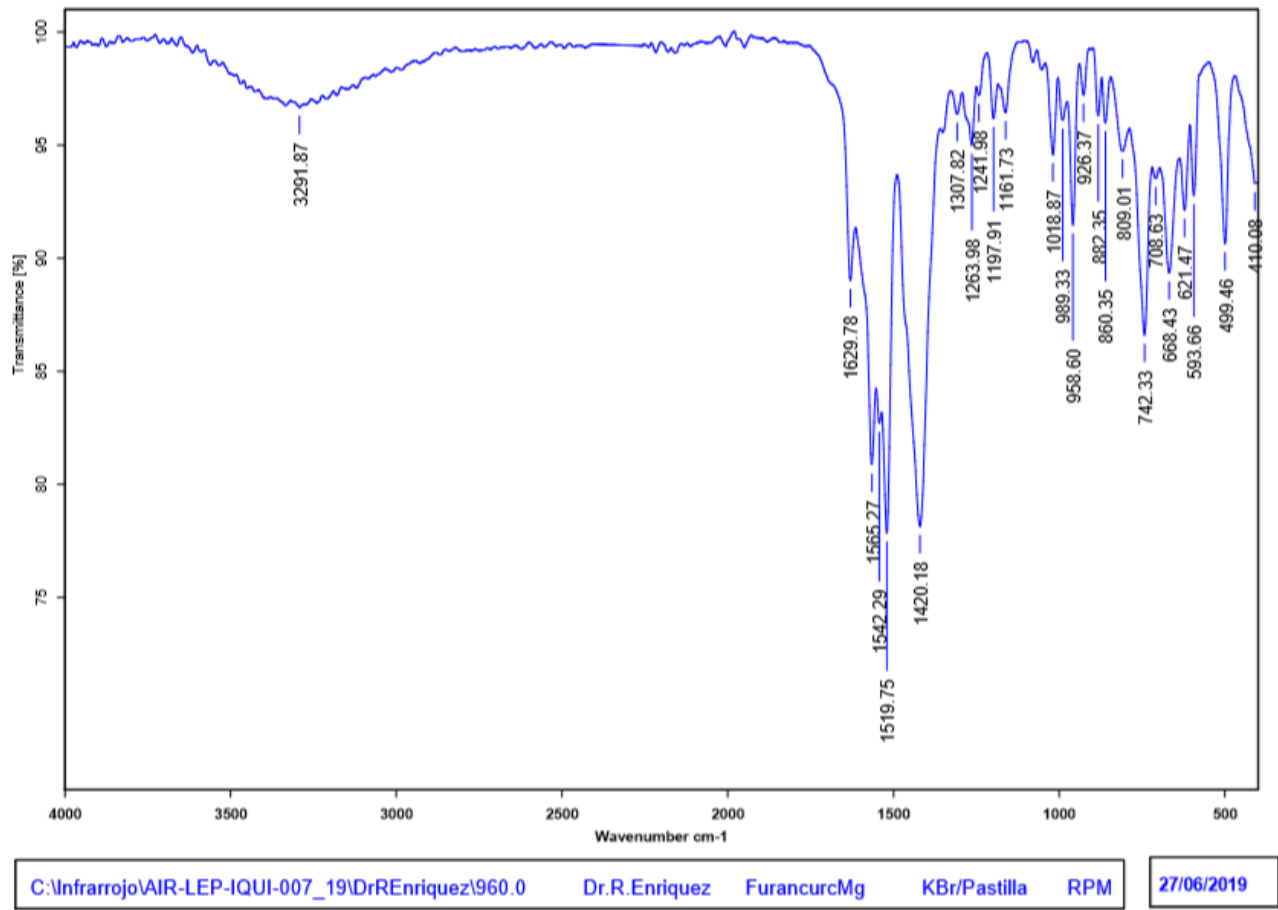
KBr/Pastilla

RPM

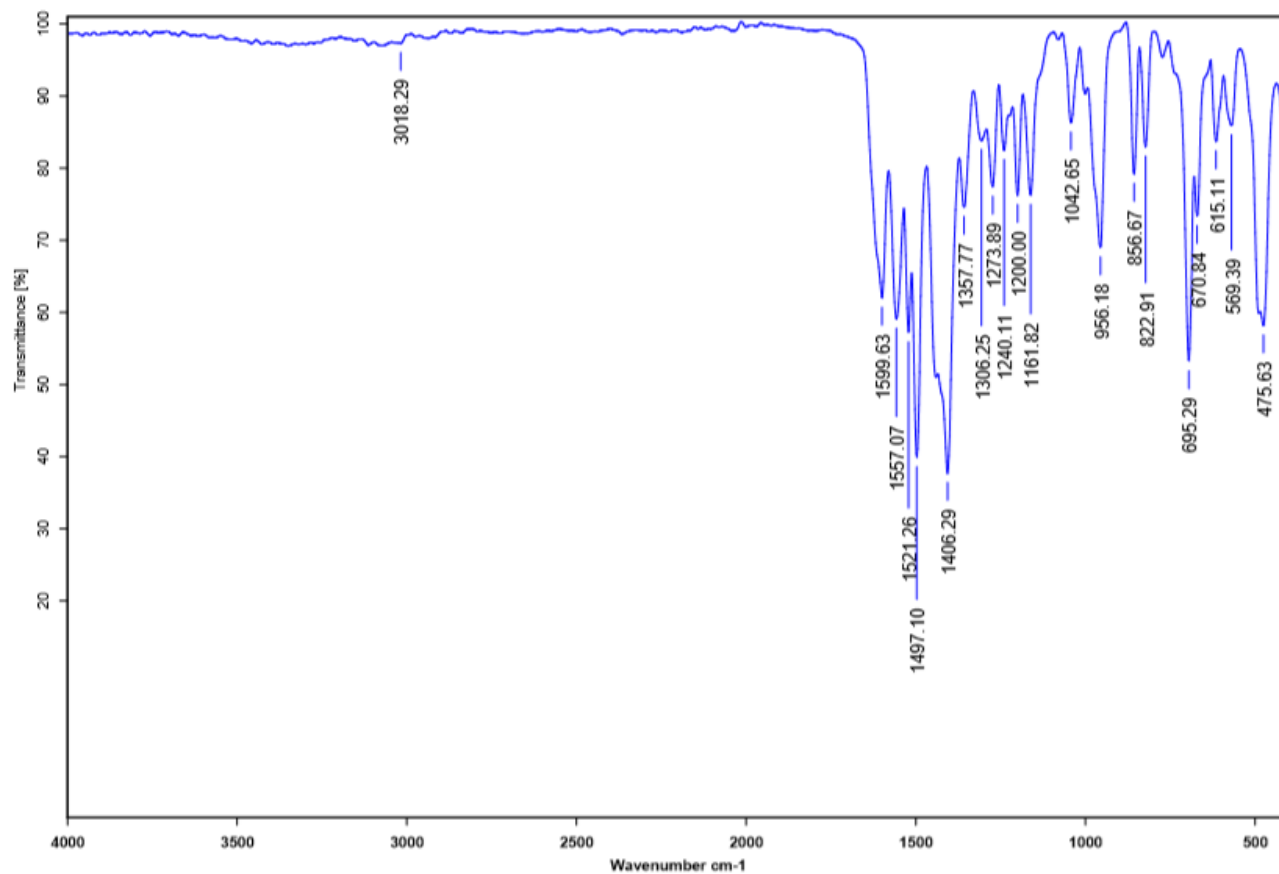
No1575

18/10/2019

A60. Espectro Infrarrojo de N-metilpirrolcurcumina-Mg.



A61. Espectro Infrarrojo de Furancurcumina-Mg.



C:\Infrarrojo\AIR-LEP-IQUI-007\_19\DrREnriquez\561.0 Dr.R.Enriquez Tiofencurc-Mg KBr/Pastilla RP 23/04/2019

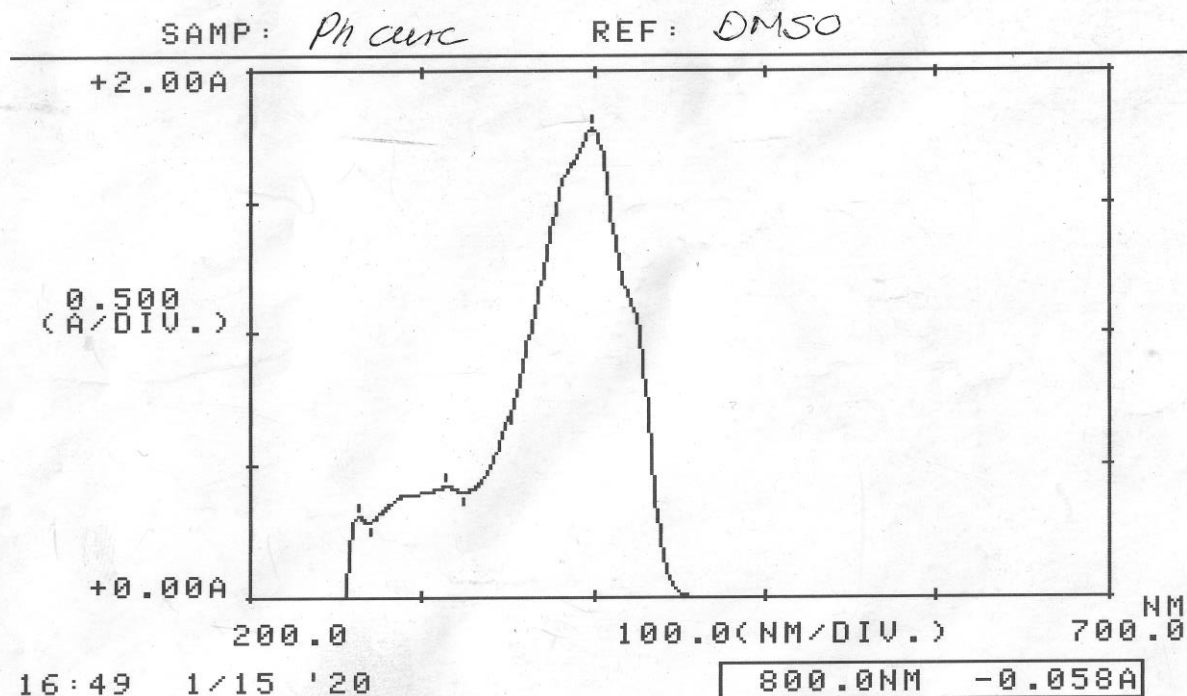
A62. Espectro Infrarrojo de Tiofencurcumina-Mg

Dr. R. Enriquez

Cl. Cualitativo

\*\*\* PEAK-PICK \*\*\*

--- PEAK ---	--- VALLEY ---
$\lambda$	$\lambda$
399.0	324.0
314.0	269.0
263.0	224.0
ABS	ABS
1.778	0.401
0.420	0.288
0.304	-0.359



No. 013

A63. Espectro UV-Vis de Fenilcurcumina.

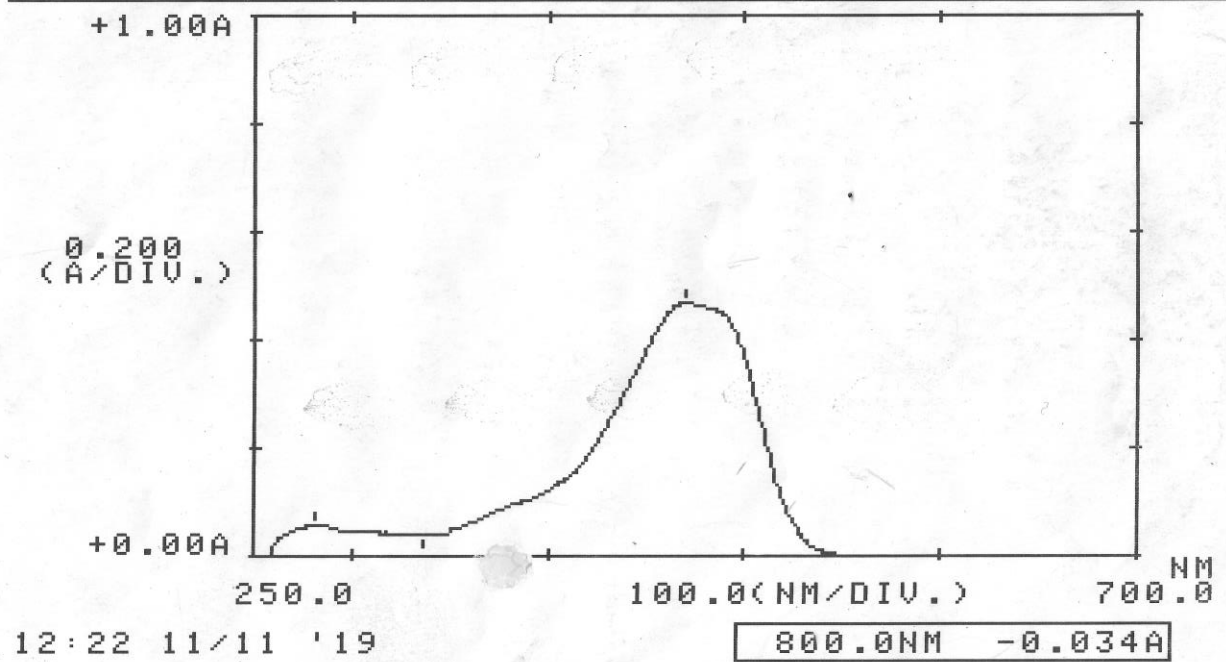
*Dr. R. Enriquez*

*A = 112 mg/5ml → 0.1 ml/10ml*

\*\*\* PEAK-PICK \*\*\*

--- PEAK ---	--- VALLEY ---	
$\lambda$	$\lambda$	
ABS	ABS	
470.0	337.0	
0.468	0.038	
282.0	0.057	

SAMP: Nmpcurc REF: DMSO



*No. 1673*

A64. Espectro UV-Vis de N-metilpirrolcurcumina.

Dr. R. Enriquez

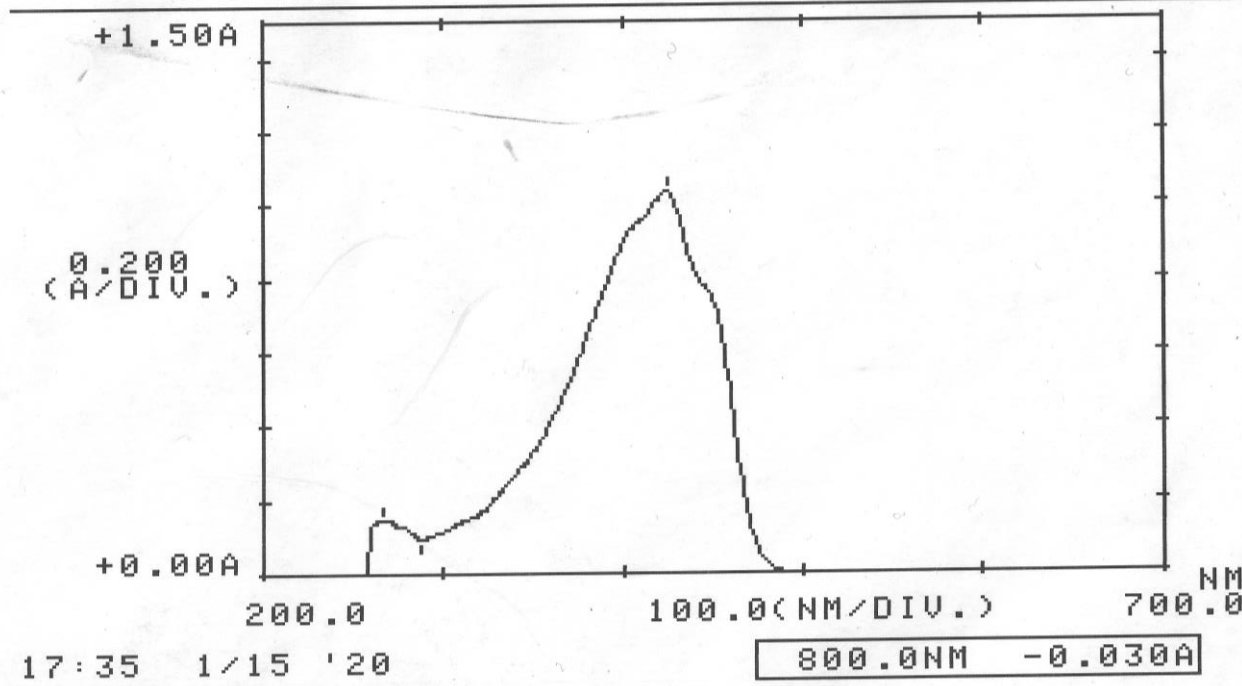
A. Contreras

SAMP: Furancurc

REF: DMSO

\*\*\* PEAK-PICK \*\*\*

λ	ABS	λ	ABS
424.0	1.037	288.0	0.097
267.0	0.150		



No. 015

A65. Espectro de UV-Vis de Furancurcumina.

Dr. R. Enriquez

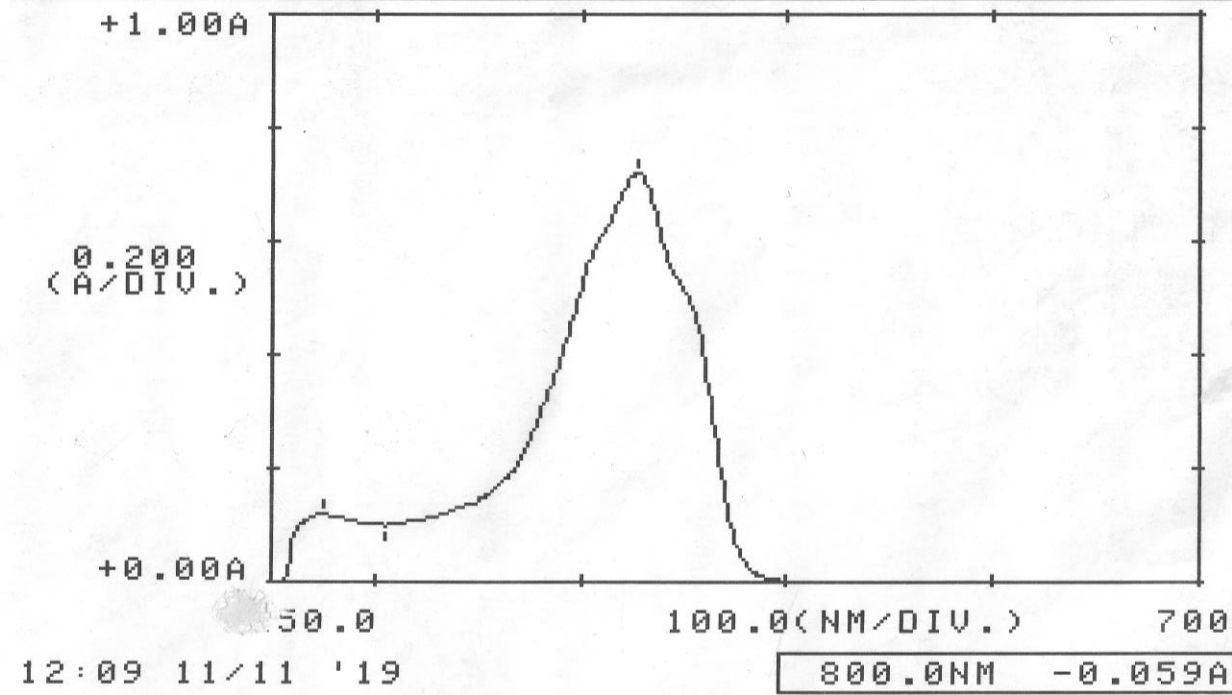
A = 1.2 mg/5 mL → 0.1 mg/mL

\*\*\* PEAK-PICK \*\*\*

---	PEAK	---	VALLEY	---
λ	ABS	λ	ABS	ABS
427.0	0.723	305.0	0.099	
275.0	0.119			

SAMP: Tio curc

REF: DMSO



No. 1074

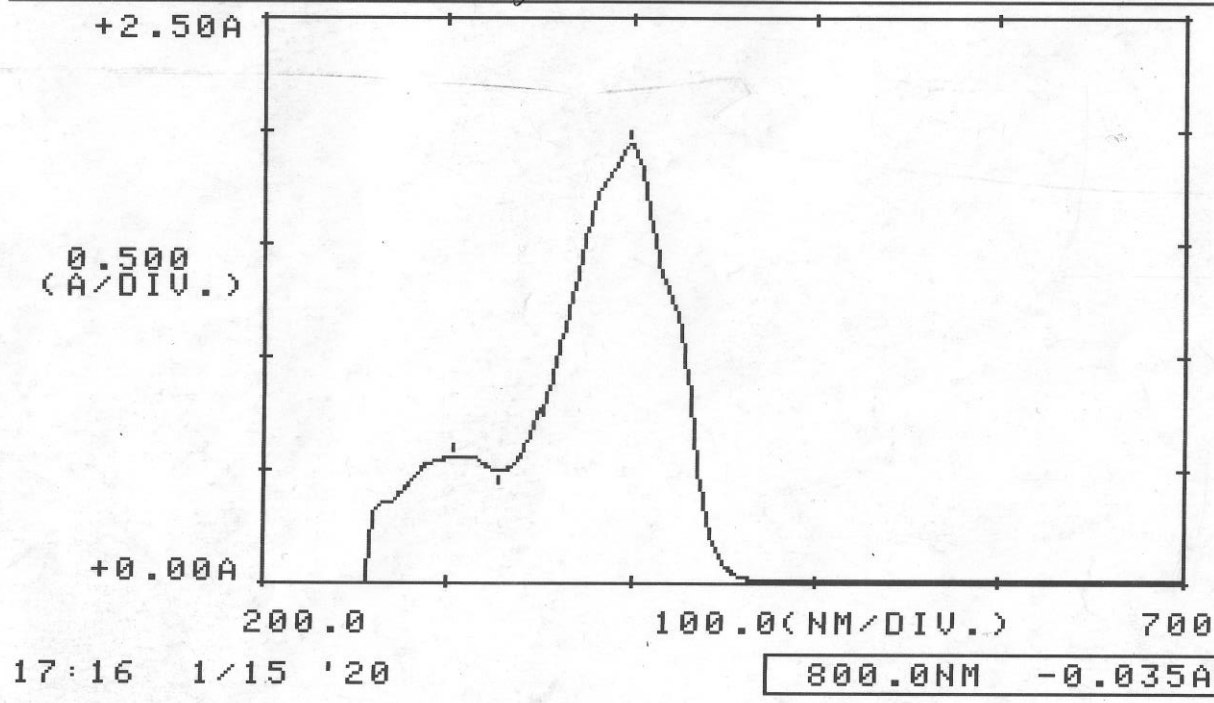
A66. Espectro de UV-Vis de Tiofencurcumina

Dr. R. Enriquez U. Qualitativo

SAMP: Phcurc-mg REF: DMSO

\*\*\* PEAK-PICK \*\*\*

--- PEAK ---	--- VALLEY ---
$\lambda$	$\lambda$
ABS	ABS
399.0	328.0
1.940	0.496
302.0	216.0
0.557	-0.527



No. 014

A67. Espectro UV-Vis de Fenilcurcumina-Mg



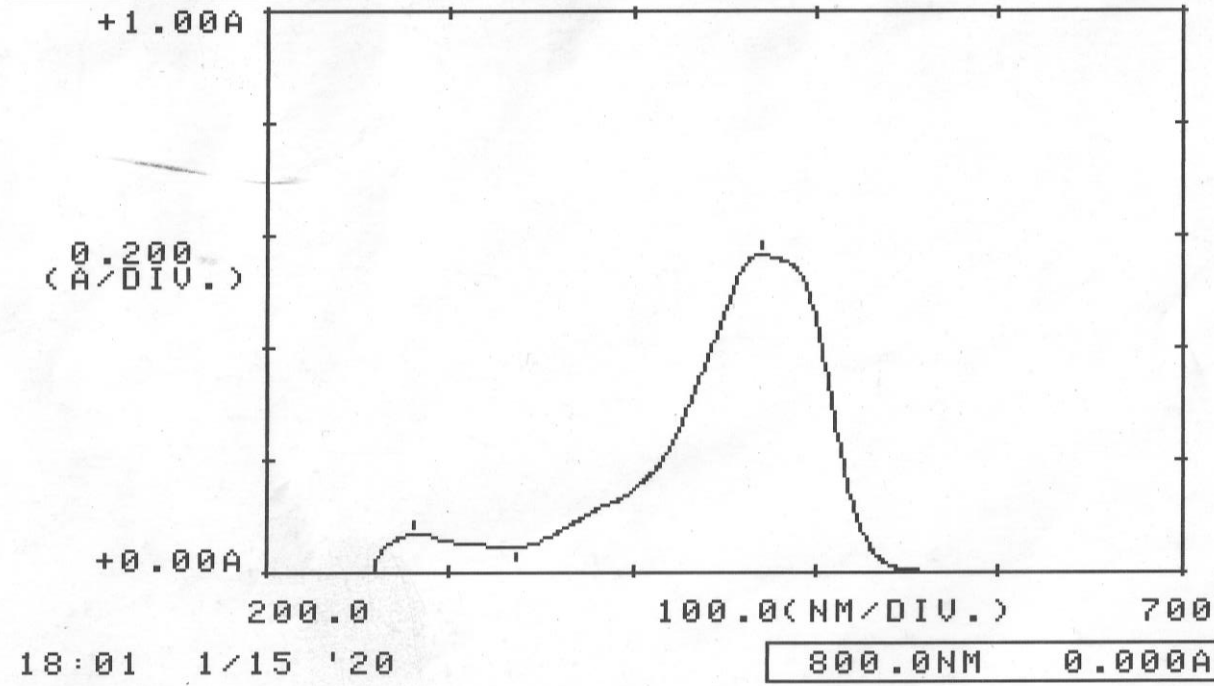
Dr. R. Enriquez

A = 1mg/5mL → 0.1mL/5mL

\*\*\* PEAK-PICK \*\*\*

--- PEAK ---	--- VALLEY ---
λ	λ
470.0	648.0
281.0	336.0
ABS 0.568	ABS 0.000
ABS 0.071	ABS 0.045

SAMP: Nmpure Mg REF: DMSO



No. 018

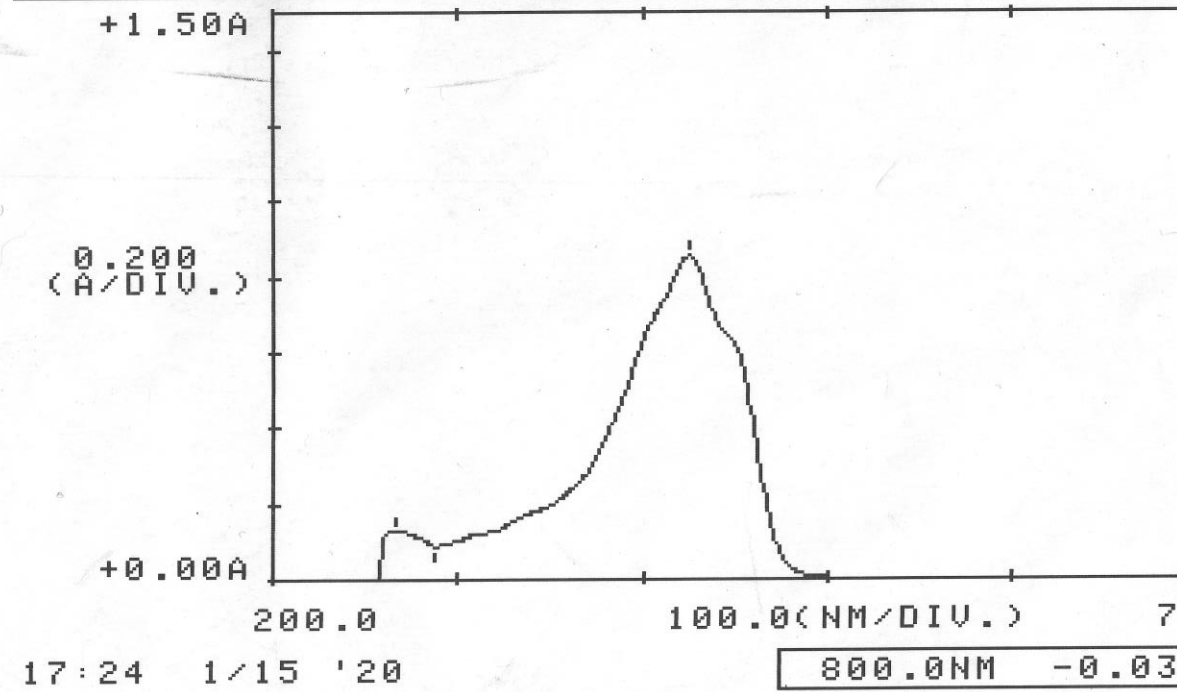
A68. Espectro UV-Vis de N-metilpirrolcurcumina-Mg

Dr. R. Enriquez A. Cualitativo

SAMP: Furancurcuma mg REF: DMSO

\*\*\* PEAK-PICK \*\*\*

-- PEAK --		-- VALLEY --	
$\lambda$	ABS	$\lambda$	ABS
425.0	0.855	652.0	-0.001
267.0	0.133	288.0	0.089
		210.0	-0.748



No. 016

A69. Espectro UV-Vis de Furancurcumina-Mg

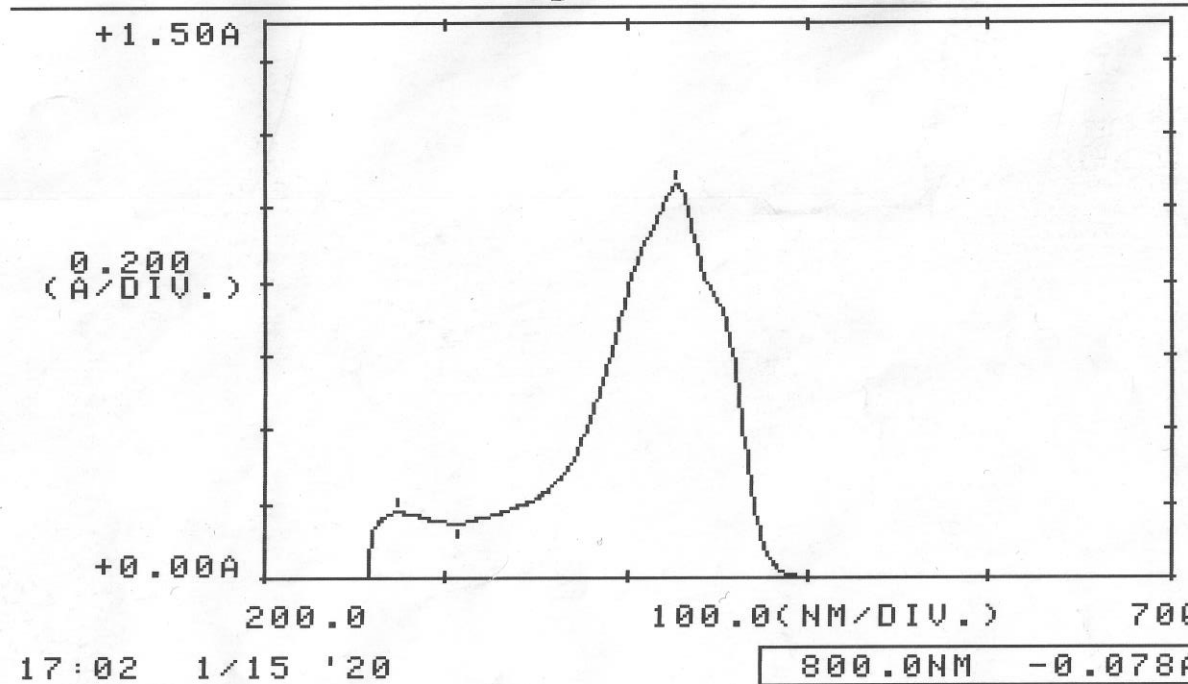
Dr. R. Enriquez

A. Qualitativo

SAMP: Tioarcur-Mg REF: DMSO

\*\*\* PEAK-PICK \*\*\*

--- PEAK ---	--- VALLEY ---
$\lambda$	$\lambda$
ABS	ABS
427.0	541.0
1.061	-0.002
274.0	306.0
0.178	0.146
	215.0
	-0.479

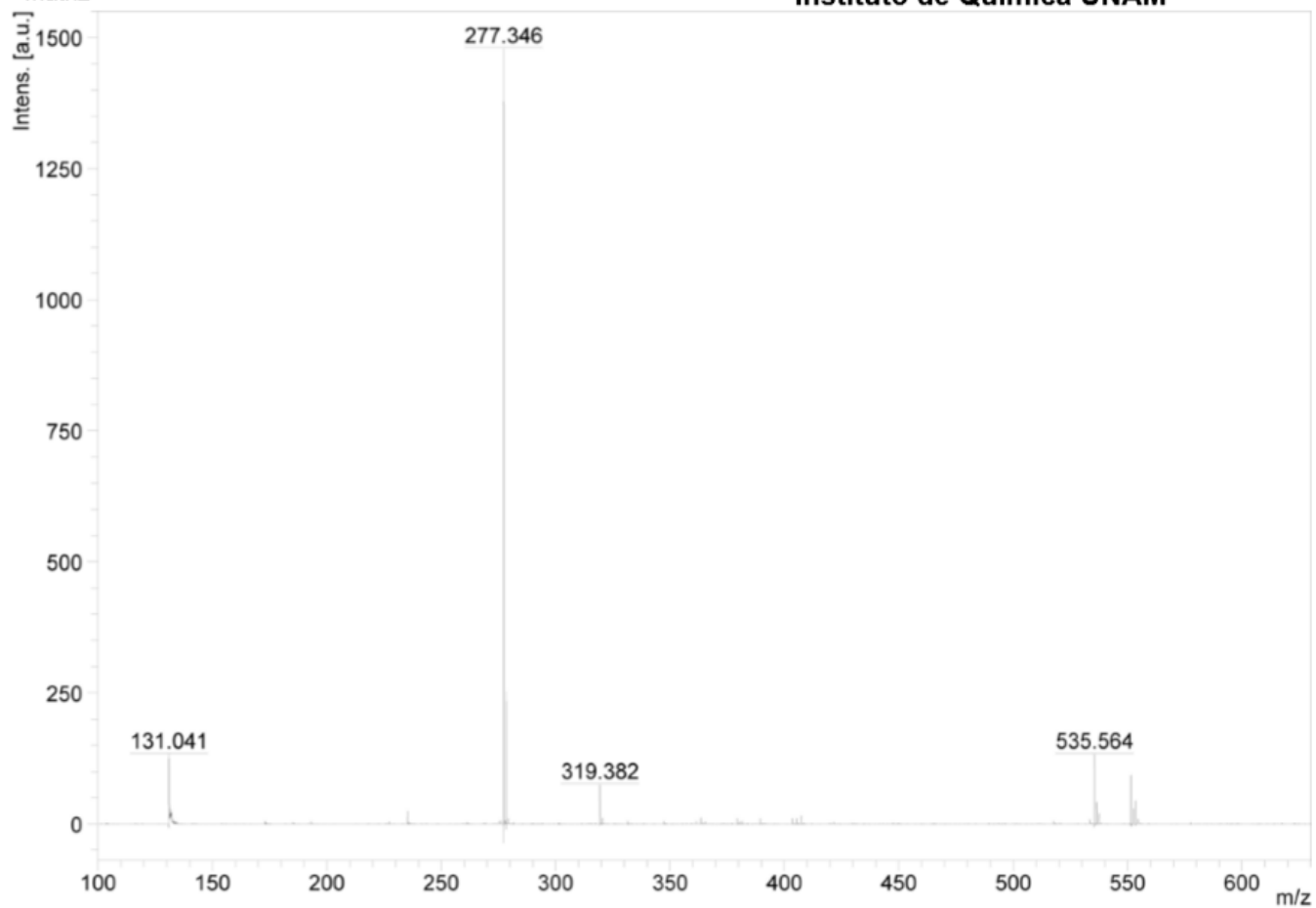


No. 017

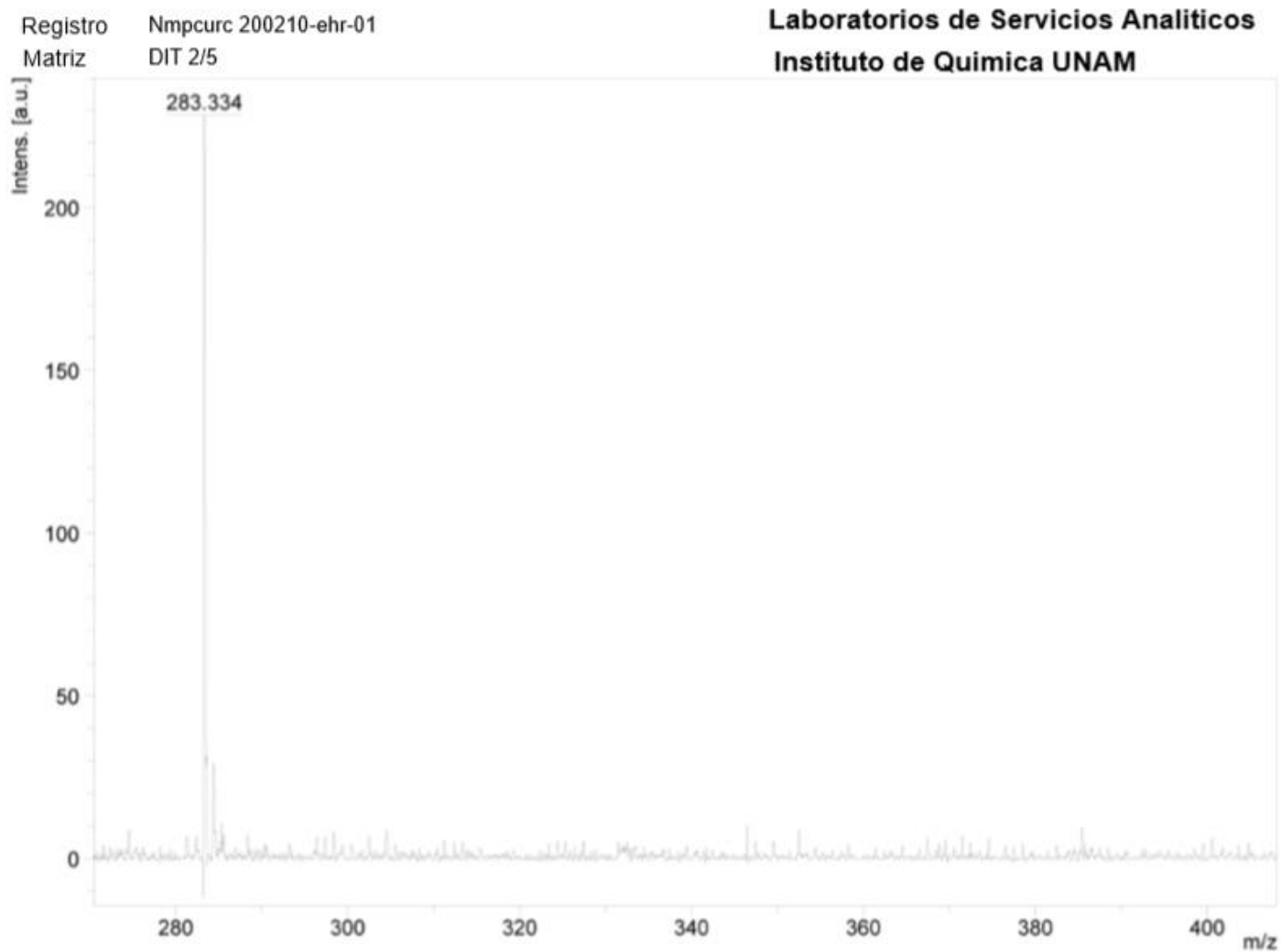
A70. Espectro UV-Vis de Tiofencurcumina-Mg.

Registro Phcurc 200210-ehr-03  
Matriz DIT 2/5

**Laboratorios de Servicios Analíticos**  
**Instituto de Química UNAM**



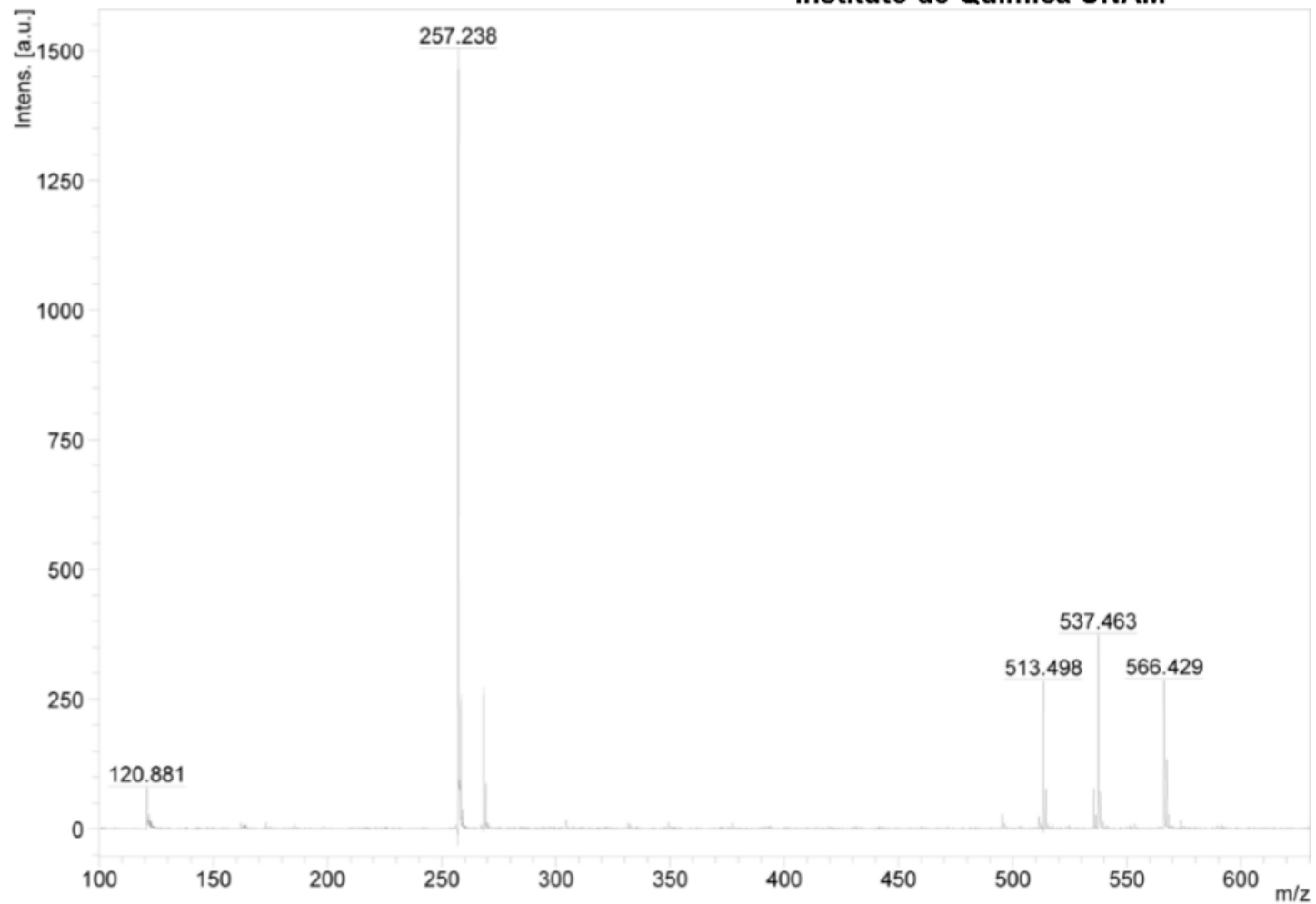
A71. Espectro de Masas (MALDI-TOF) Fenilcurcumina.



A72. Espectro de Masas (MALDI-TOF) N-metilpirrolcurcumina.

Registro Furancurc 200210-ehr-04  
Matriz DHB 2/5

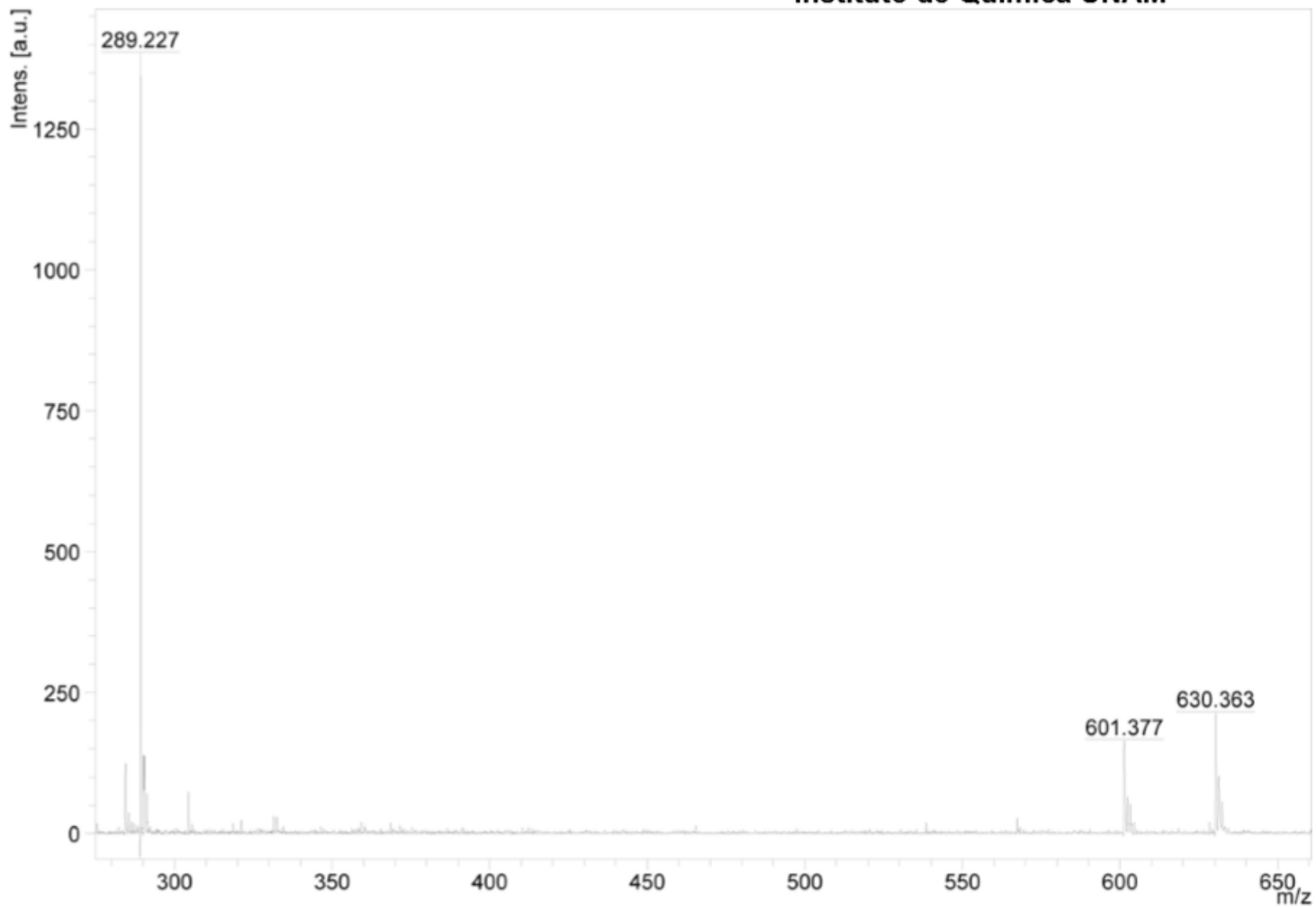
Laboratorios de Servicios Analiticos  
Instituto de Quimica UNAM



A73. Espectro de Masas (MALDI-TOF) Furancurcumina.

Registro Tiocurc 200210-ehr-05  
Matriz DIT 2/5

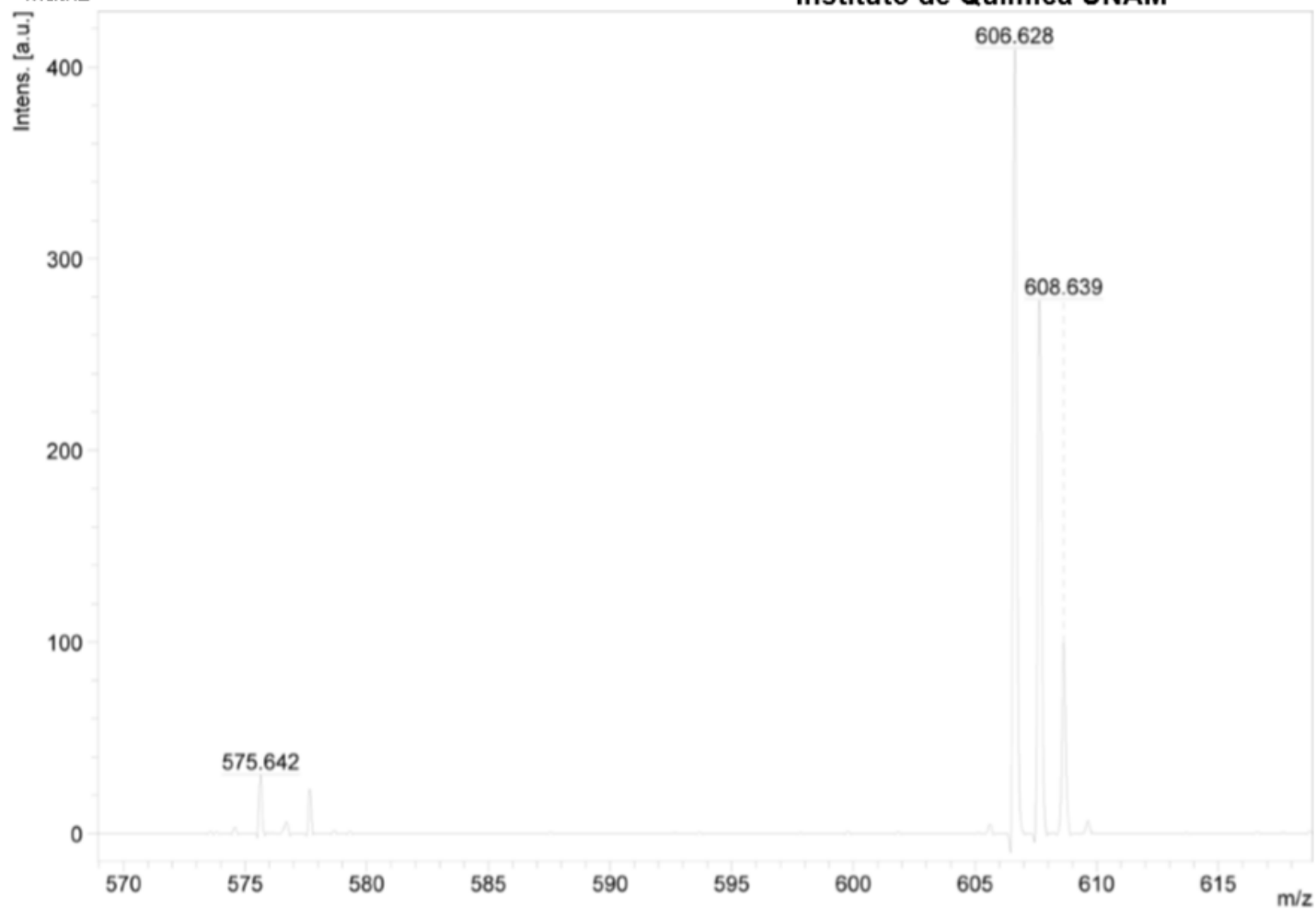
Laboratorios de Servicios Analíticos  
Instituto de Química UNAM



A74. Espectro de Masas (MALDI-TOF) Tiofenocurcumina.

Registro Ph-curc-Mg 190605-ehr-03  
Matriz DHB 2/5

**Laboratorios de Servicios Analíticos**  
**Instituto de Química UNAM**

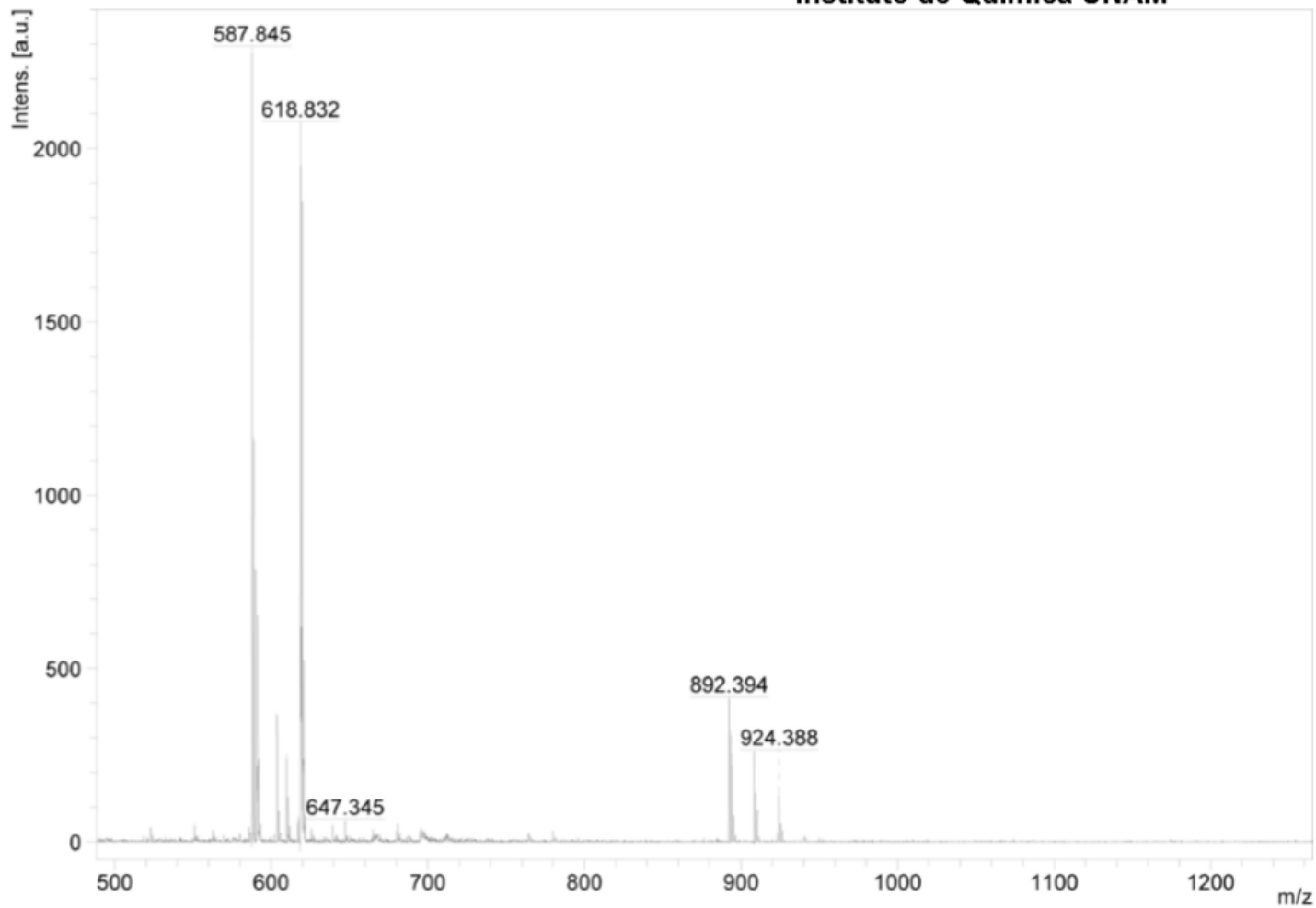


A75. Espectro de Masas (MALDI-TOF) Fenilcurcumina-Mg.



Registro Nmpcurc-Mg 190930-ehr-01  
Matriz DHB 2/5

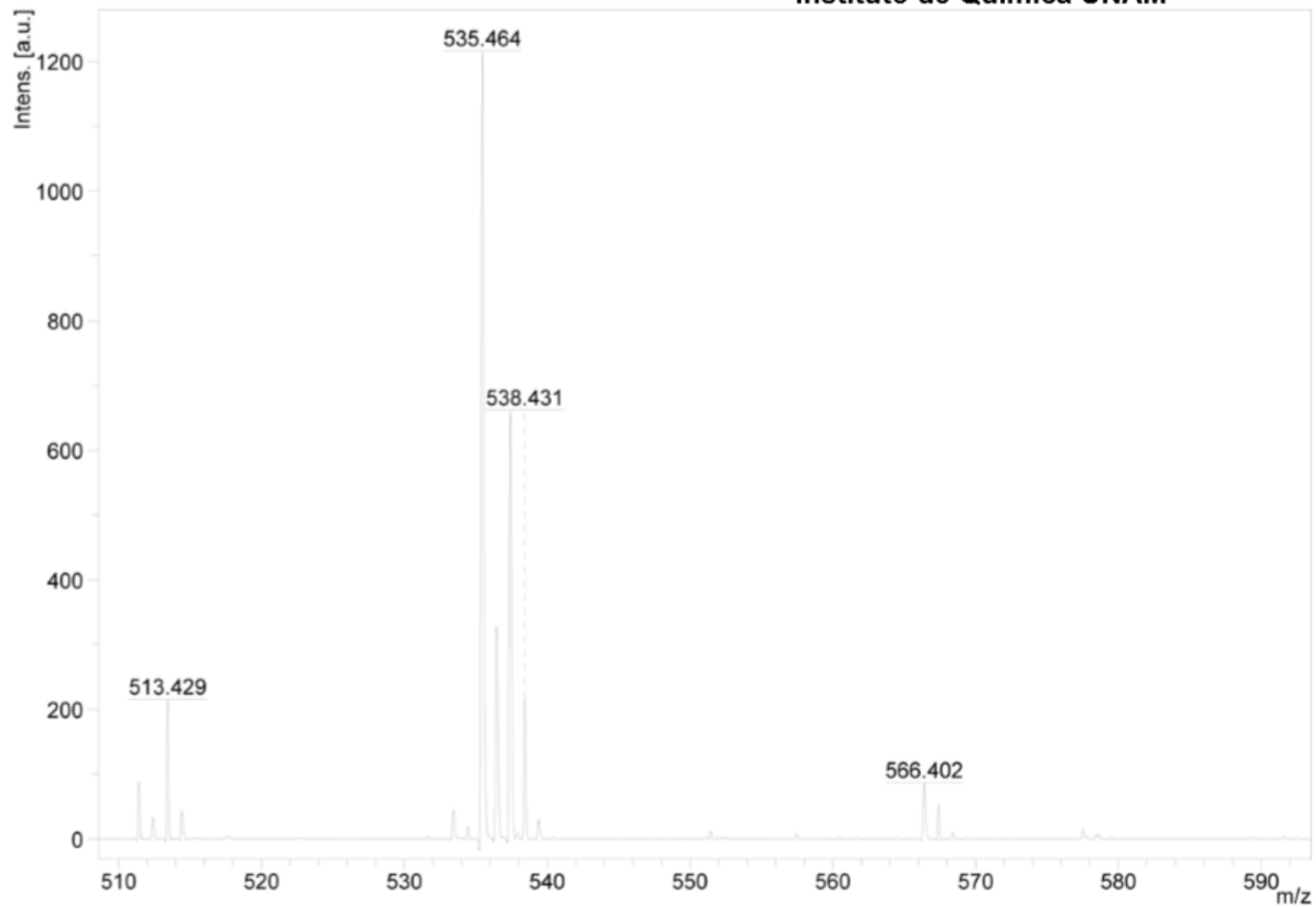
**Laboratorios de Servicios Analíticos**  
**Instituto de Química UNAM**



A76. Espectro de Masas (MALDI-TOF) N-metilpirrolcurcumina-Mg.

Registro Fur-curc-Mg 190605-ehr-04  
Matriz DHB 2/5

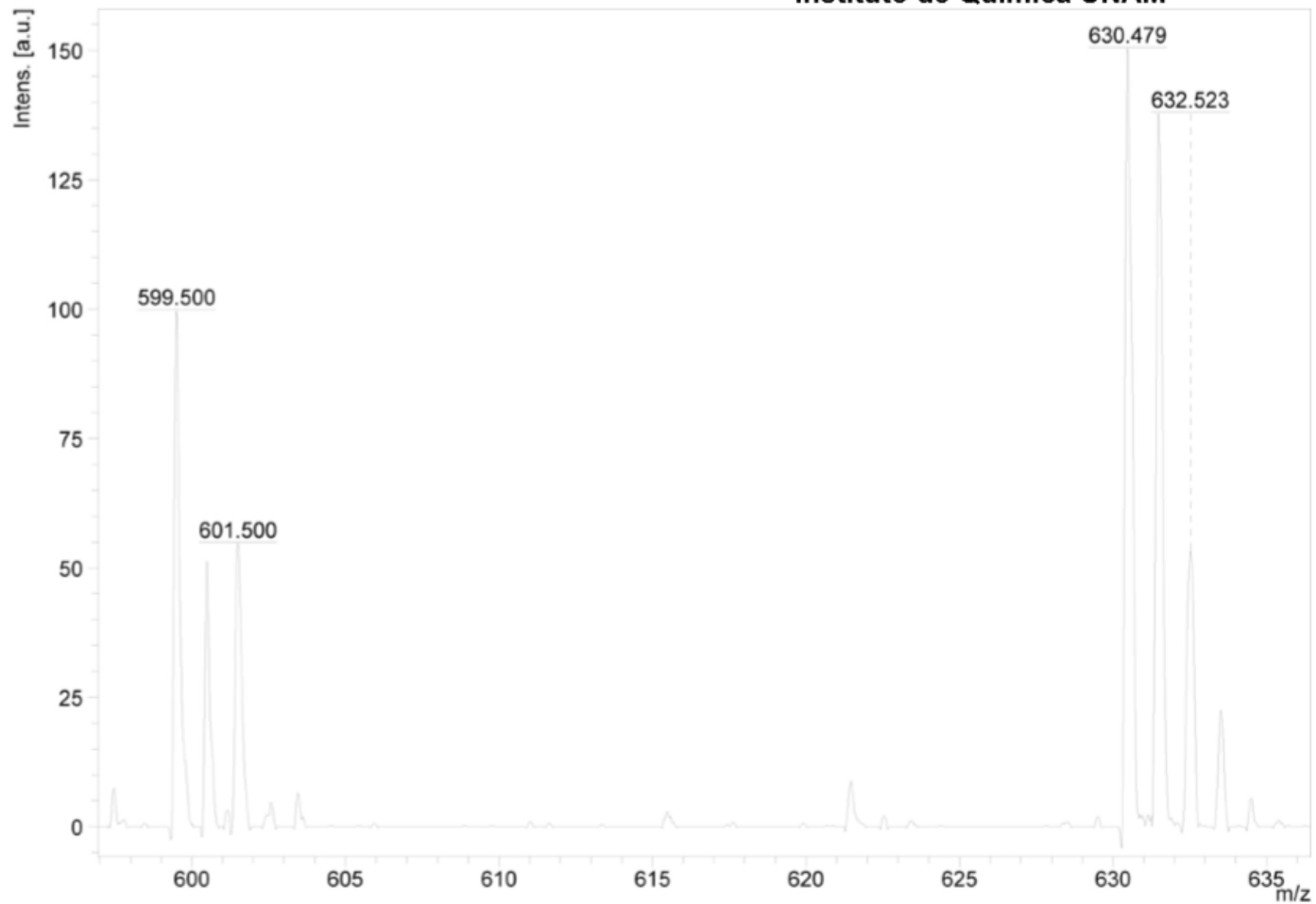
Laboratorios de Servicios Analíticos  
Instituto de Química UNAM



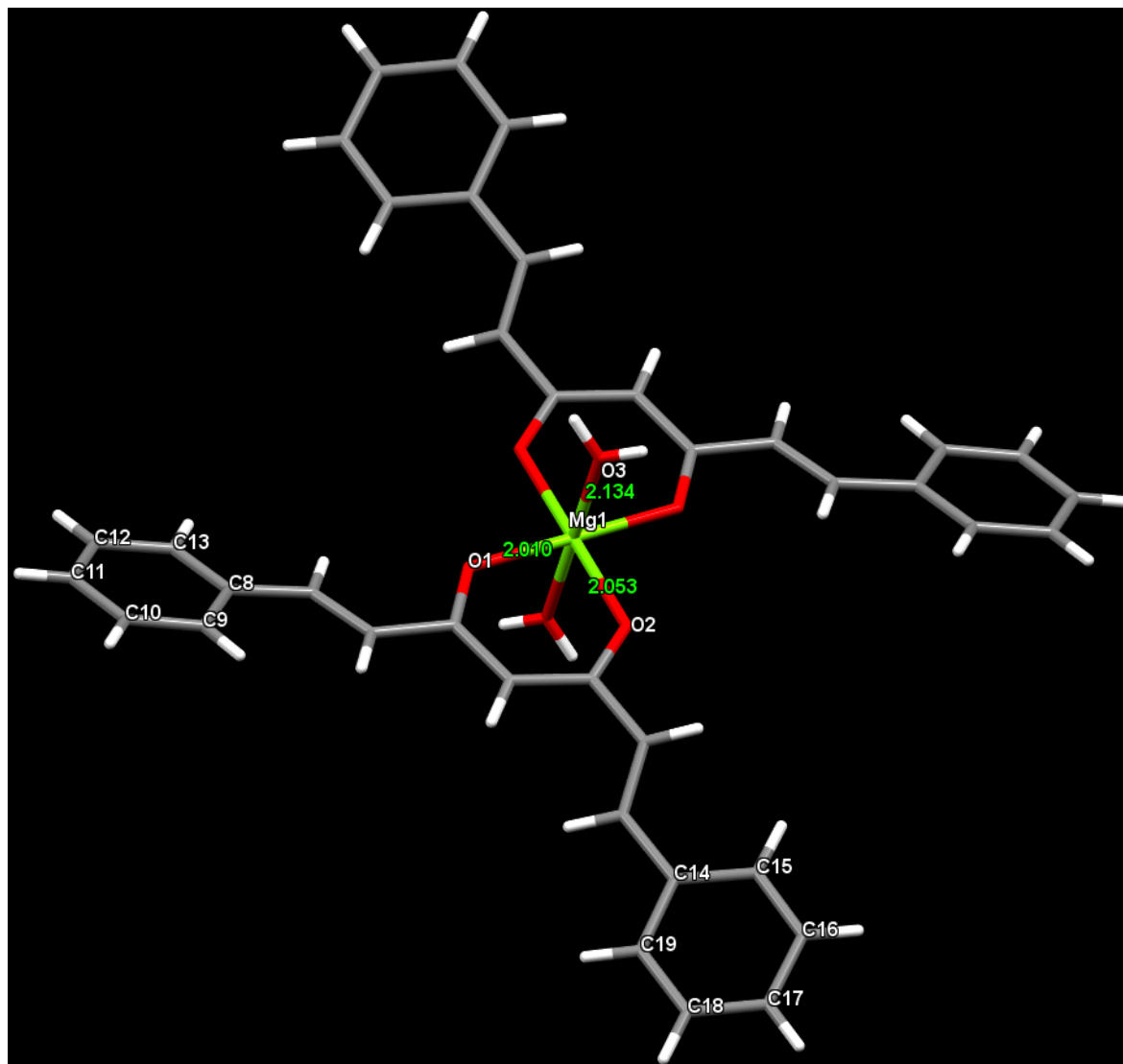
A77. Espectro de Masas (MALDI-TOF) Furancurcumina-Mg.

Registro Tiofcurc-Mg 190605-ehr-02  
Matriz DHB 2/5

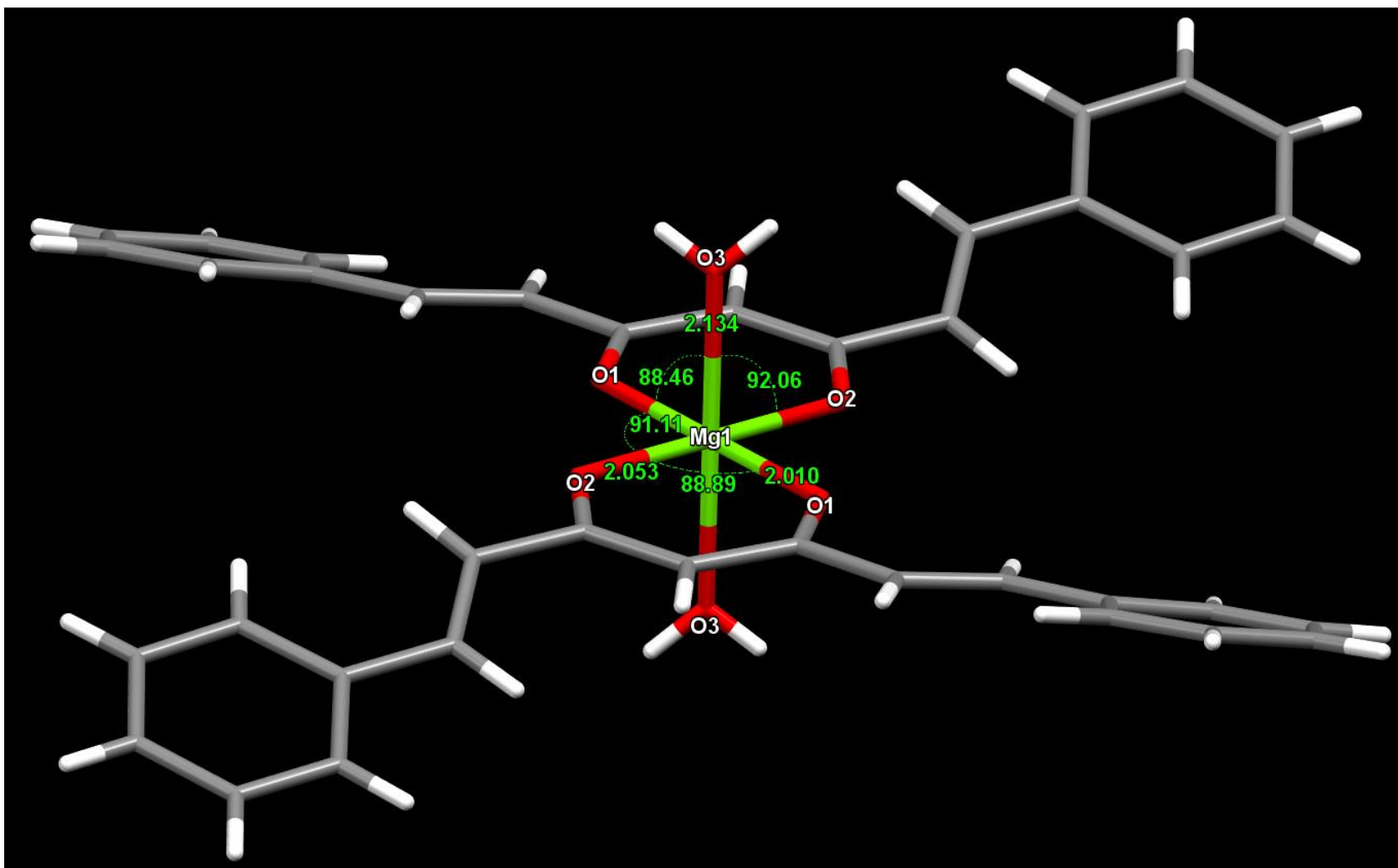
Laboratorios de Servicios Analíticos  
Instituto de Química UNAM



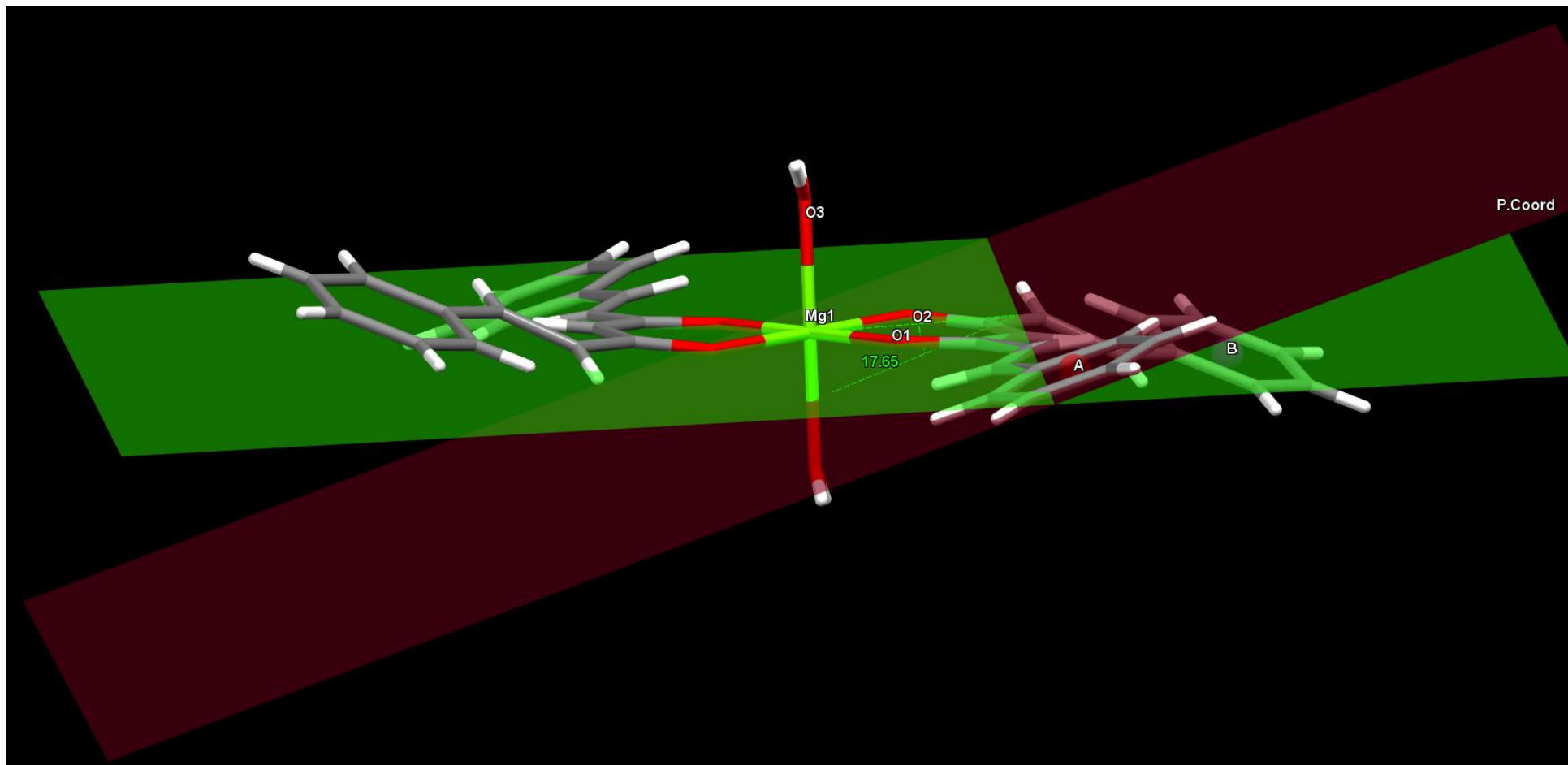
A78. Espectro de Masas (MALDI-TOF) Tiofencurcumina-Mg.



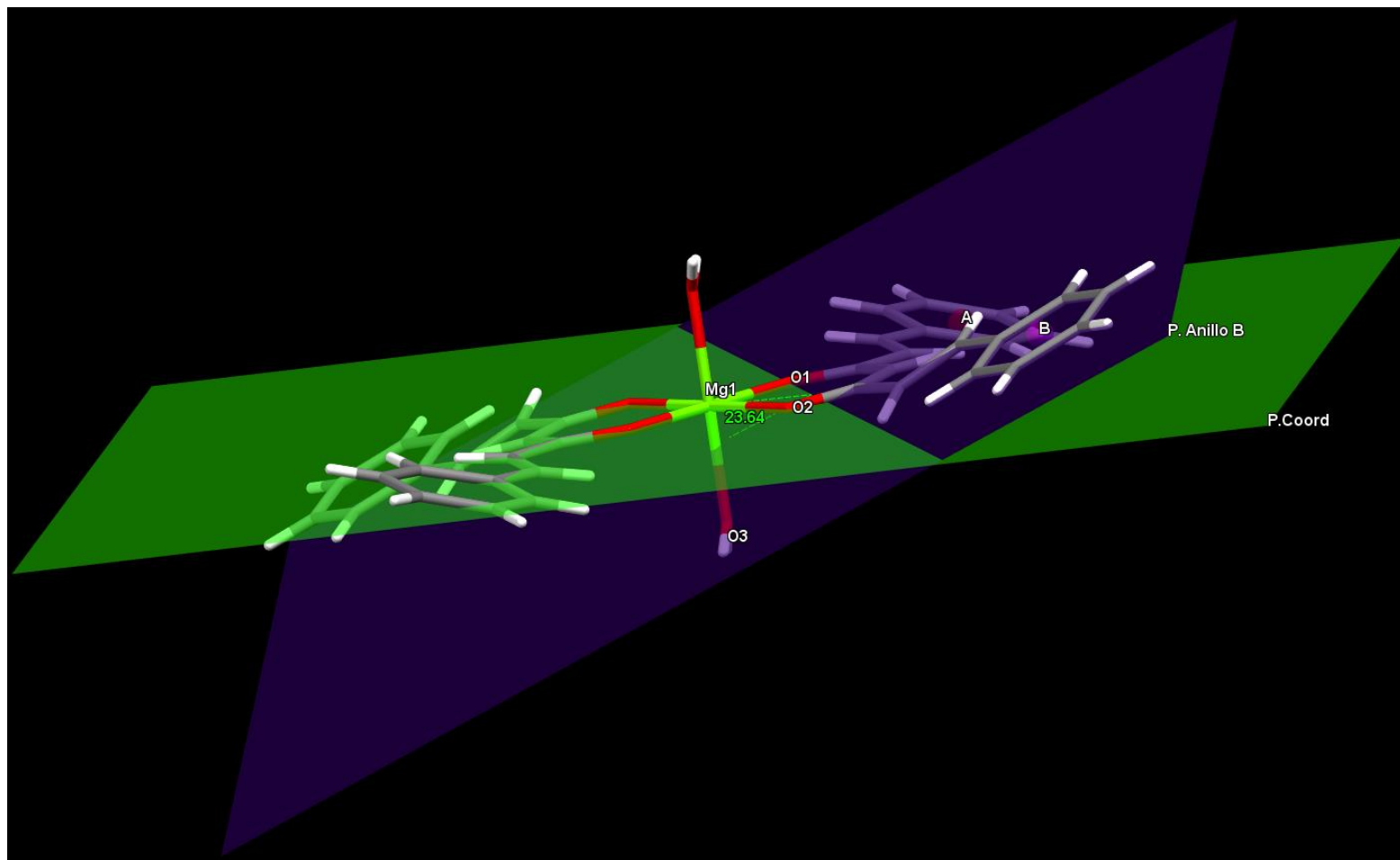
A79. Distancias de enlace de la Fenilcurcumina-Mg-H<sub>2</sub>O.



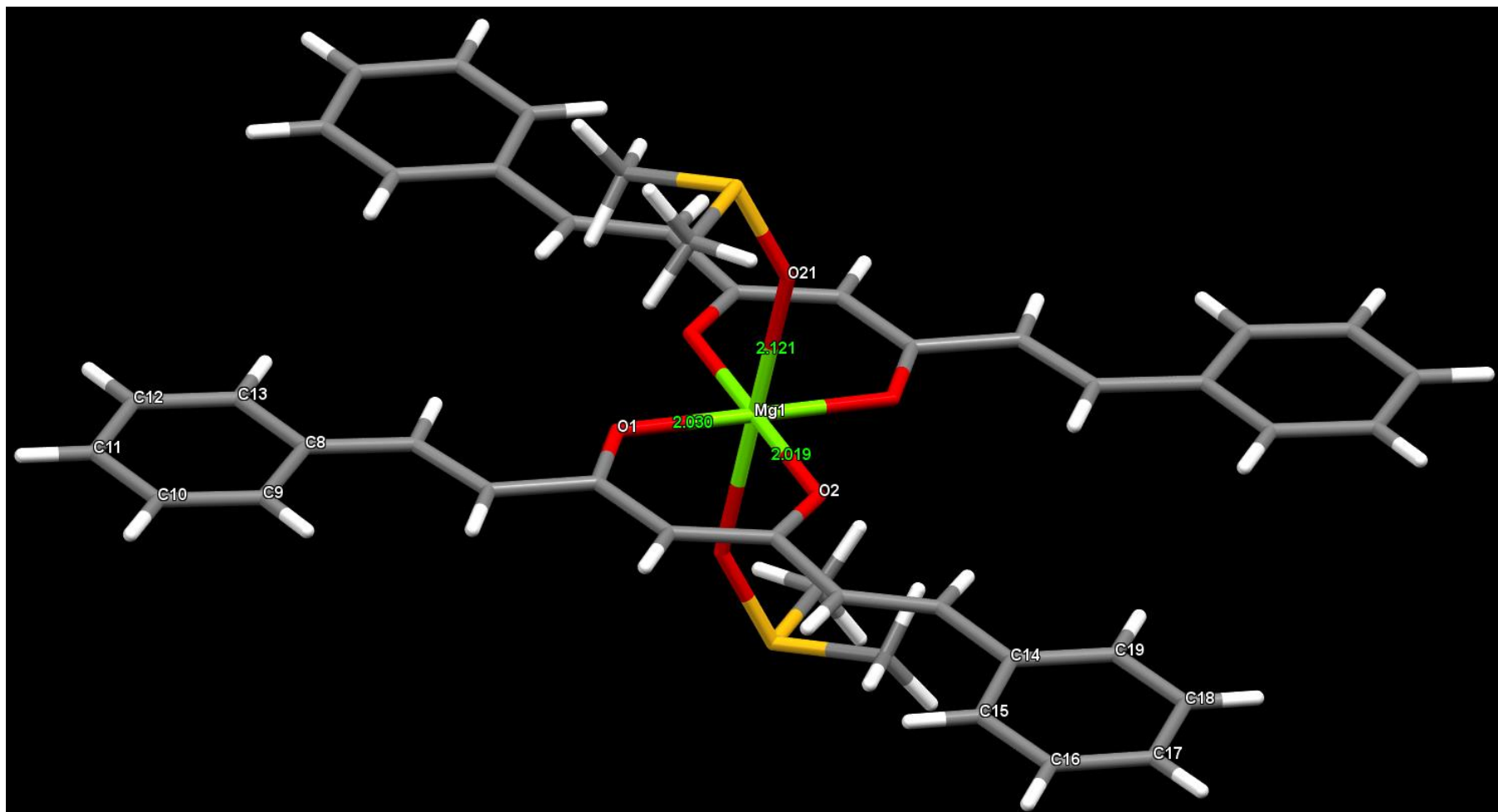
A80. Ángulos de enlace del plano de coordinación de la Fenilcurcumina-Mg- H<sub>2</sub>O.



A81. Ángulo de distorsión entre el anillo A y el plano de coordinación de la Fenilcurcumina-Mg- H<sub>2</sub>O.

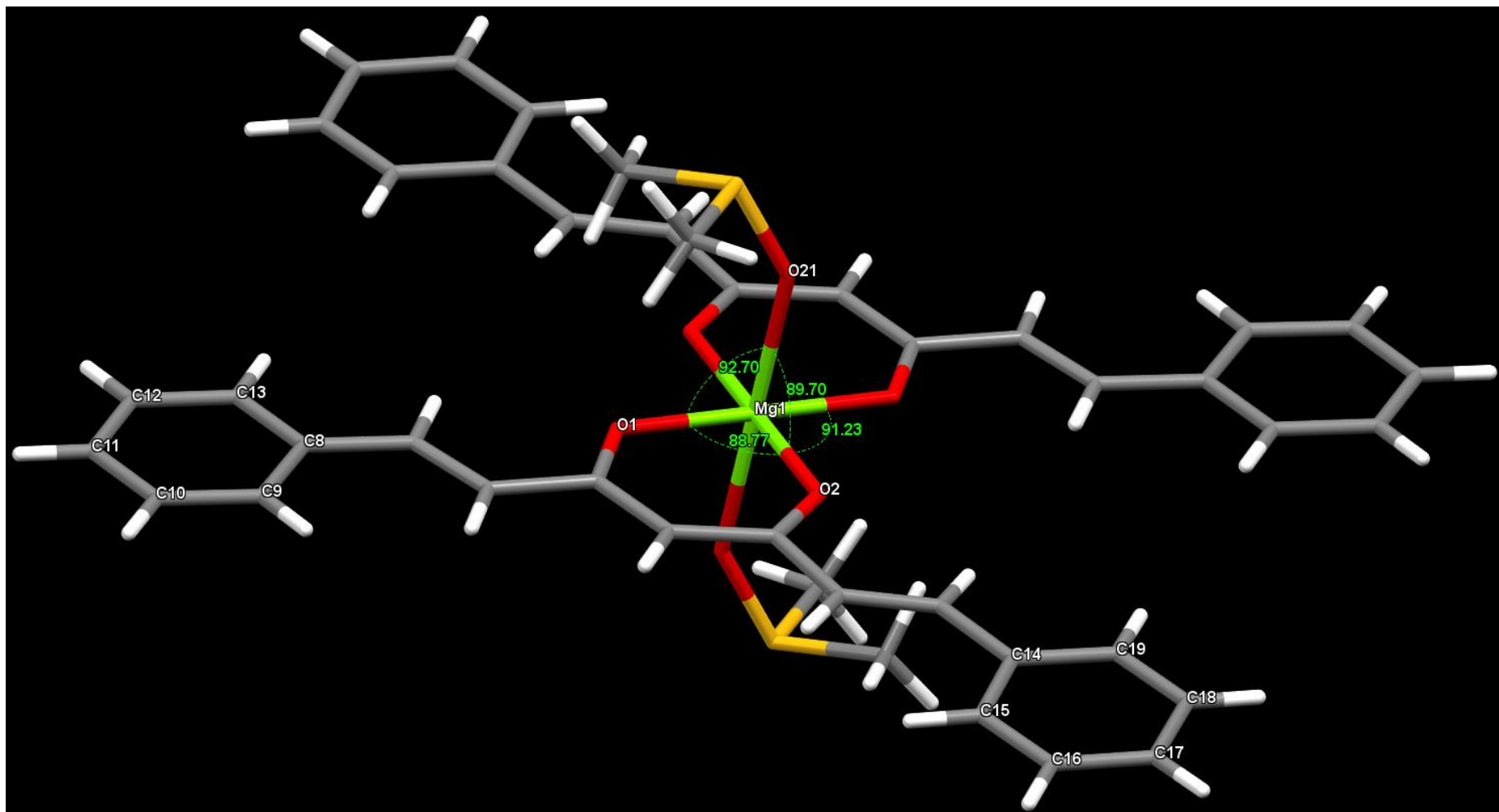


A82. Ángulo de distorsión entre el anillo B y el plano de coordinación de la Fenilcurcumina-Mg- H<sub>2</sub>O.

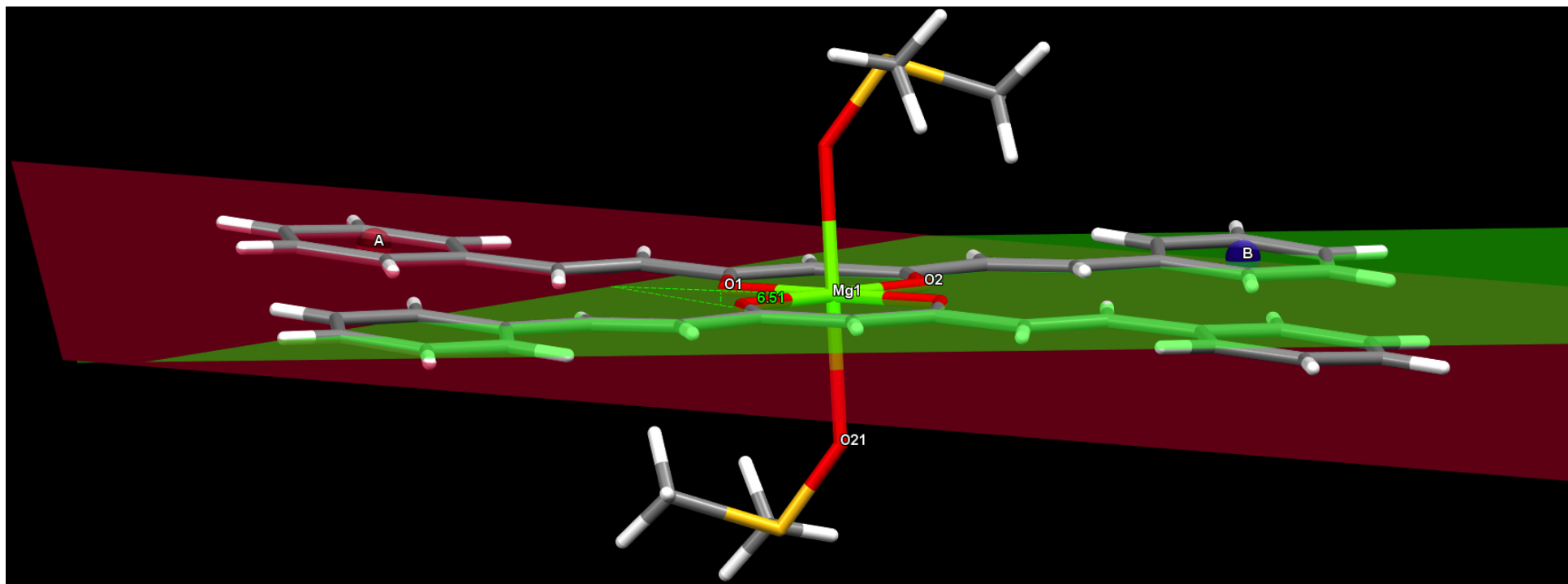


A83. Distancias de enlace de la Fenilcurcumina-Mg-DMSO.

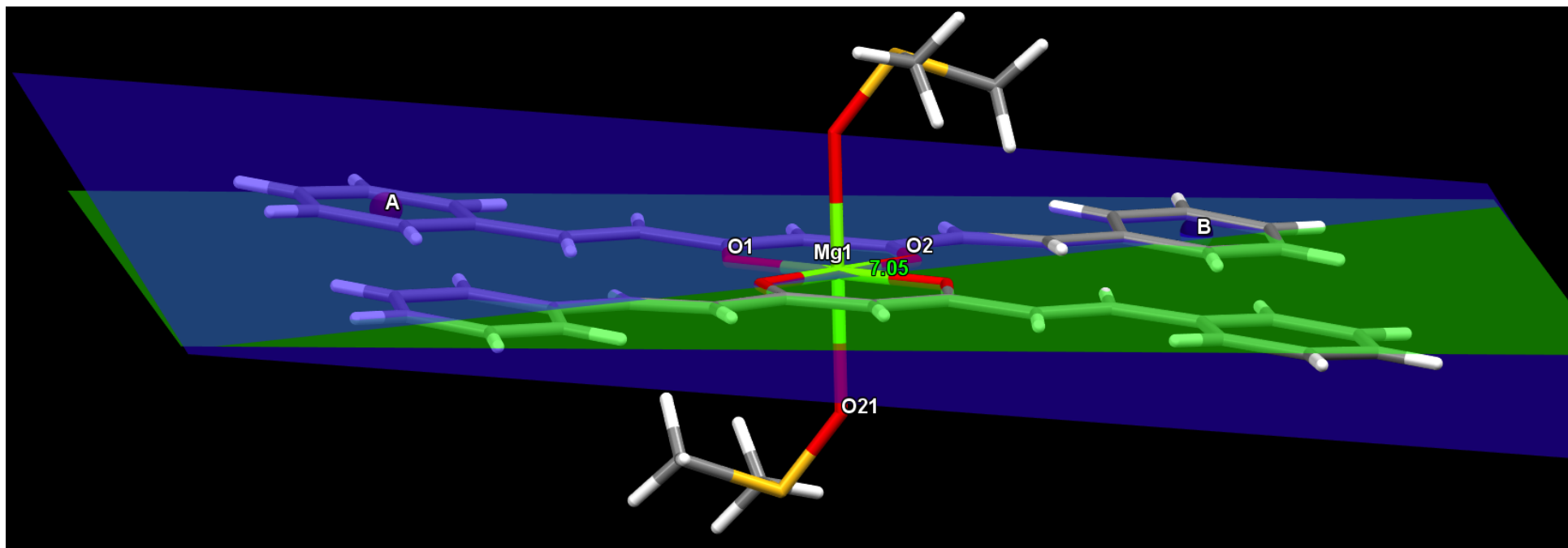




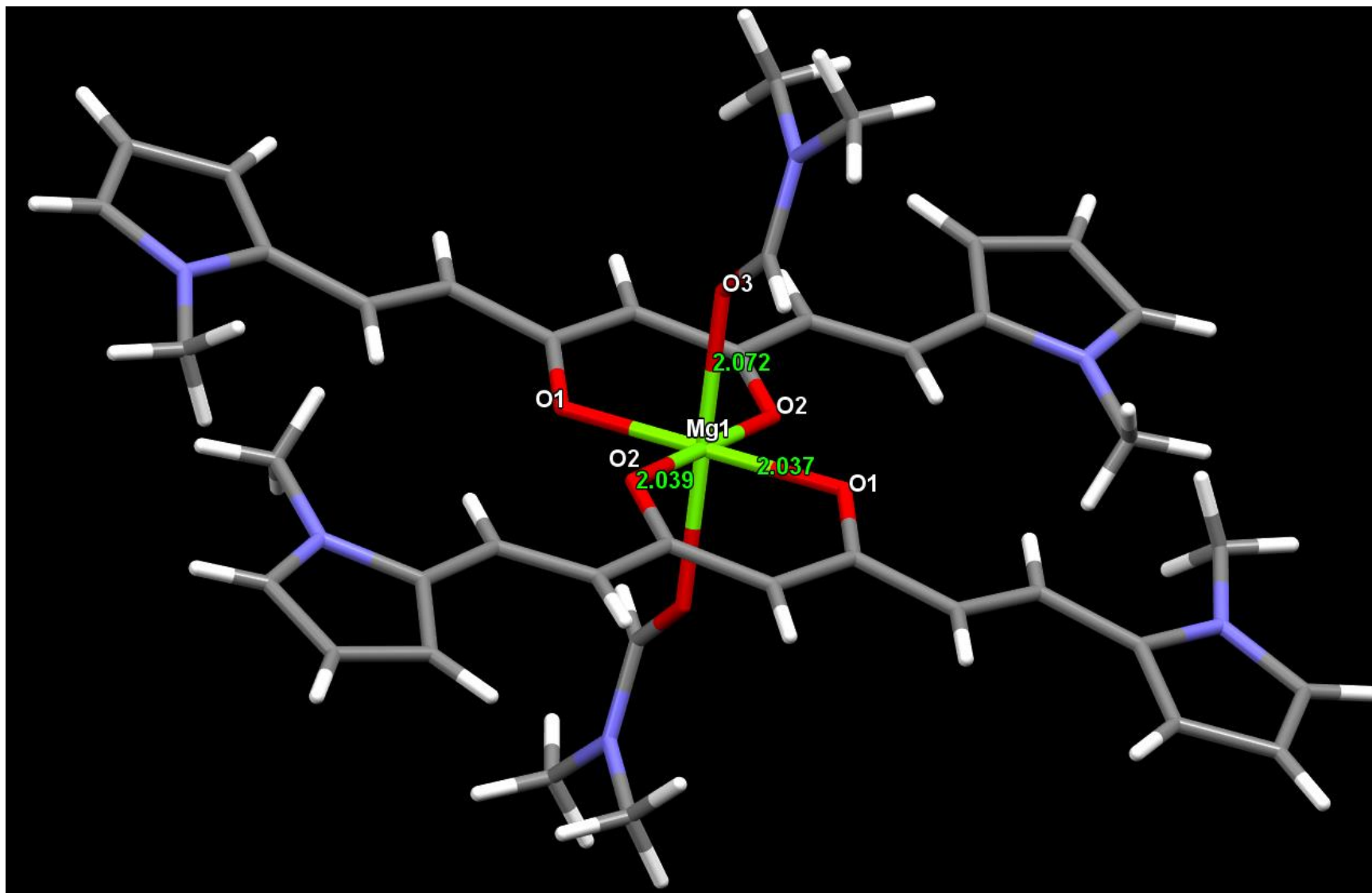
A84. Ángulos de enlace del plano de coordinación de la Fenilcurcumina-Mg-DMSO.



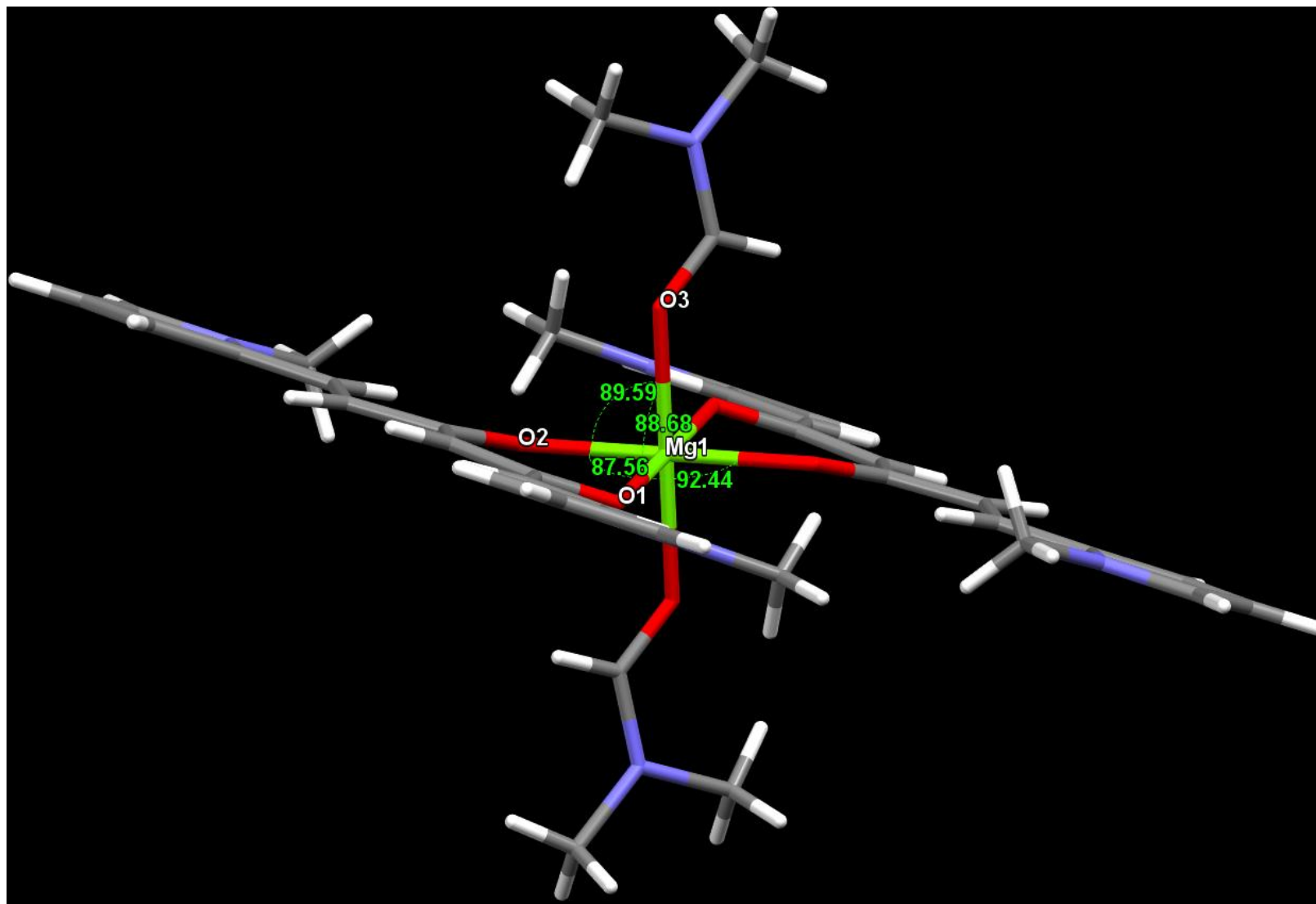
A85. Ángulo de distorsión entre el anillo A y el plano de coordinación de la Fenilcurcumina-Mg-DMSO.



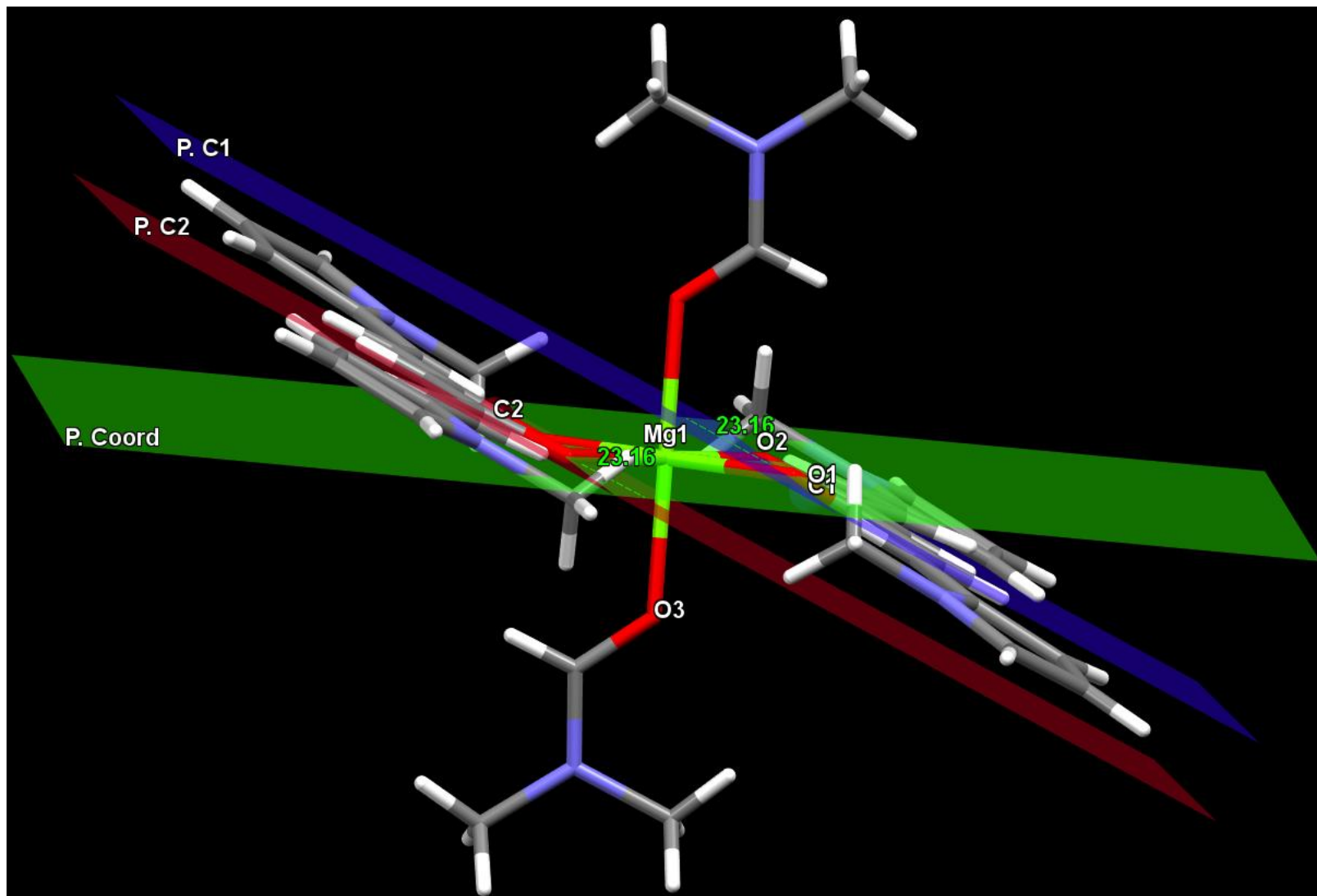
A86. Ángulo de distorsión entre el anillo B y el plano de coordinación de la Fenilcurcumina-Mg-DMSO.



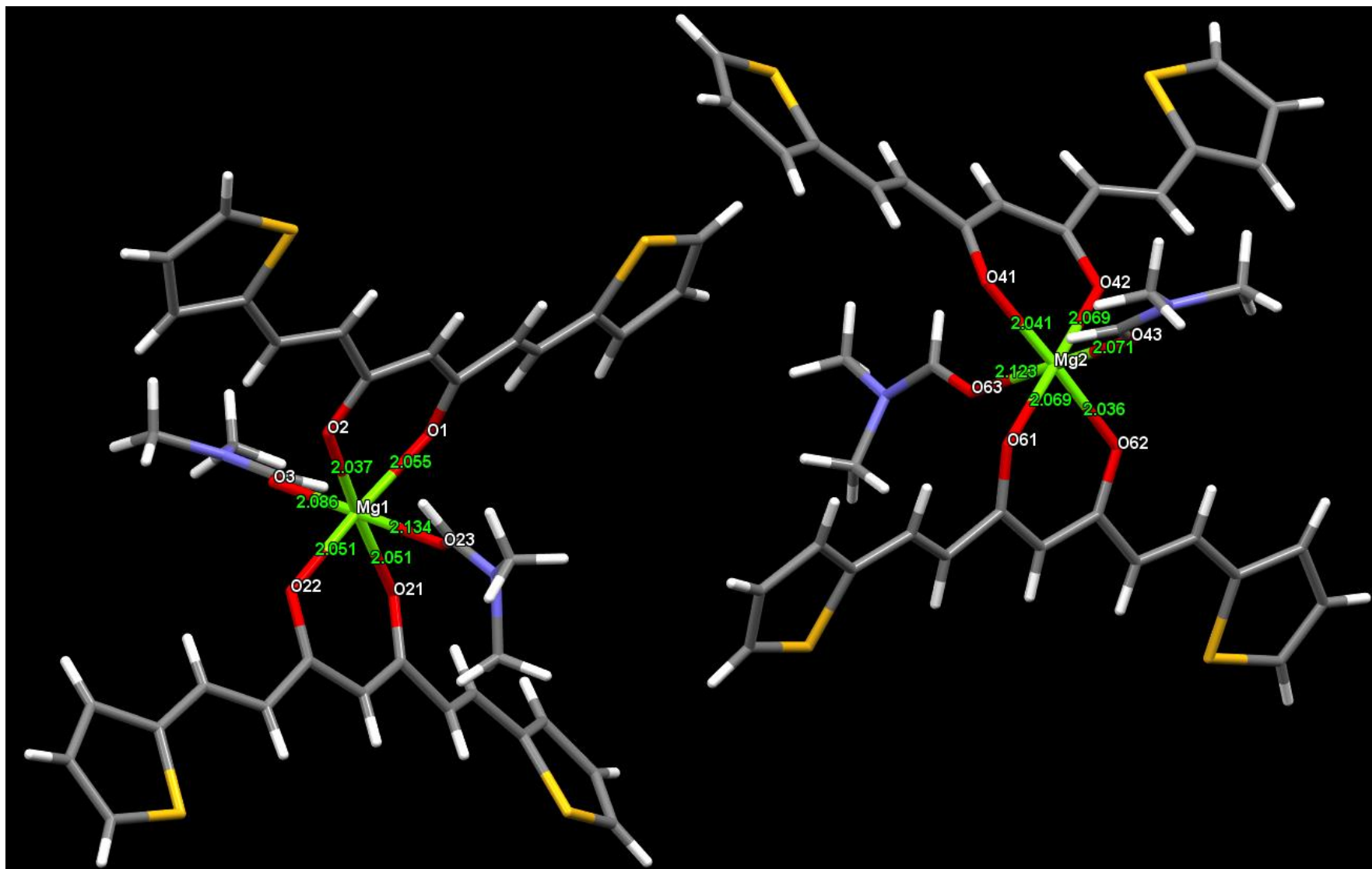
A87. Distancias de enlace de la N-metilpirrolcurcumina-Mg-DMF.



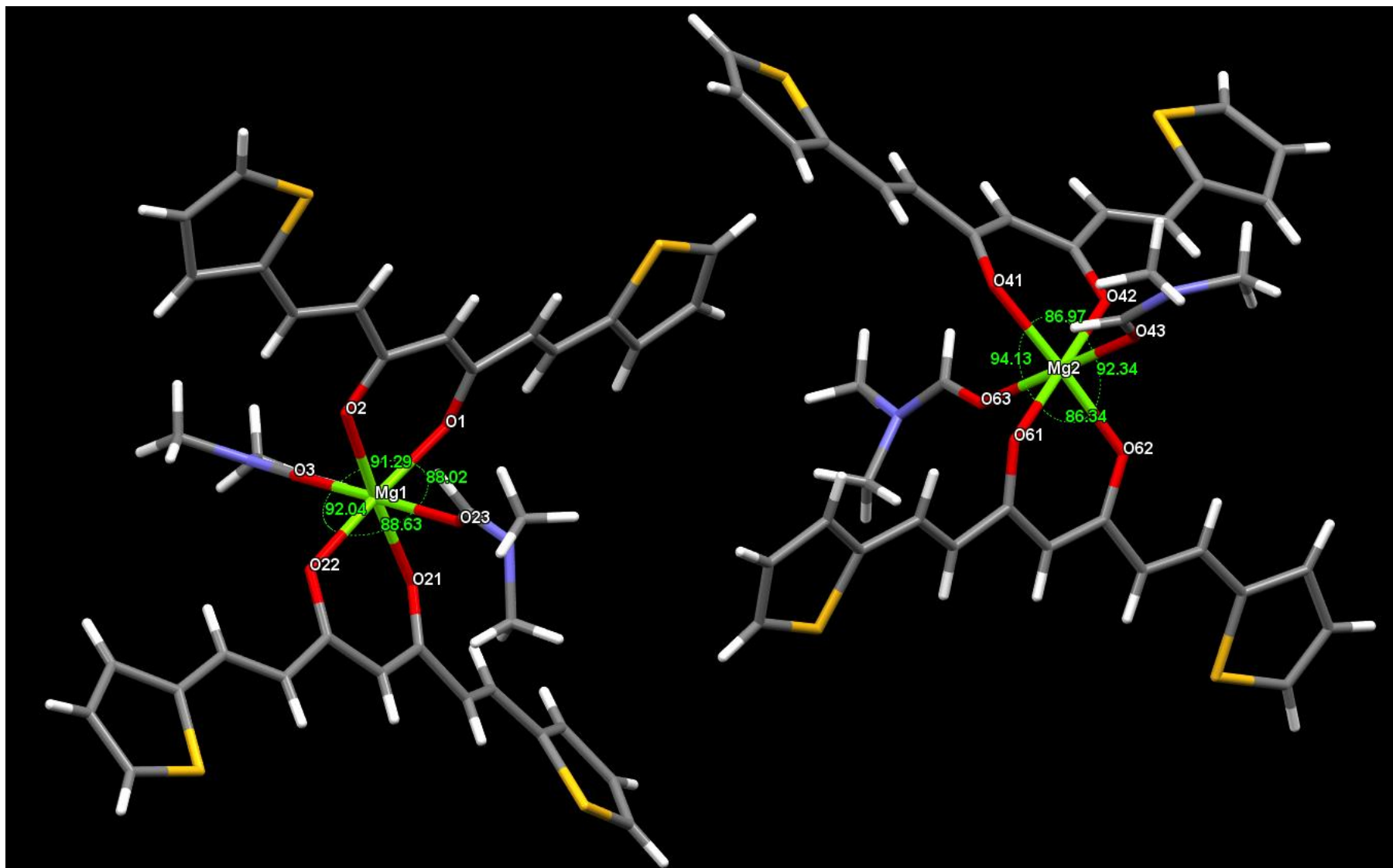
A88. Ángulos de enlace de la N-metilpirrilcurcumina-Mg-DMF.



Á89. Ángulo de distorsión entre los carbonilos y el plano de coordinación de la N-metilpirrolcurcumina-DMF.

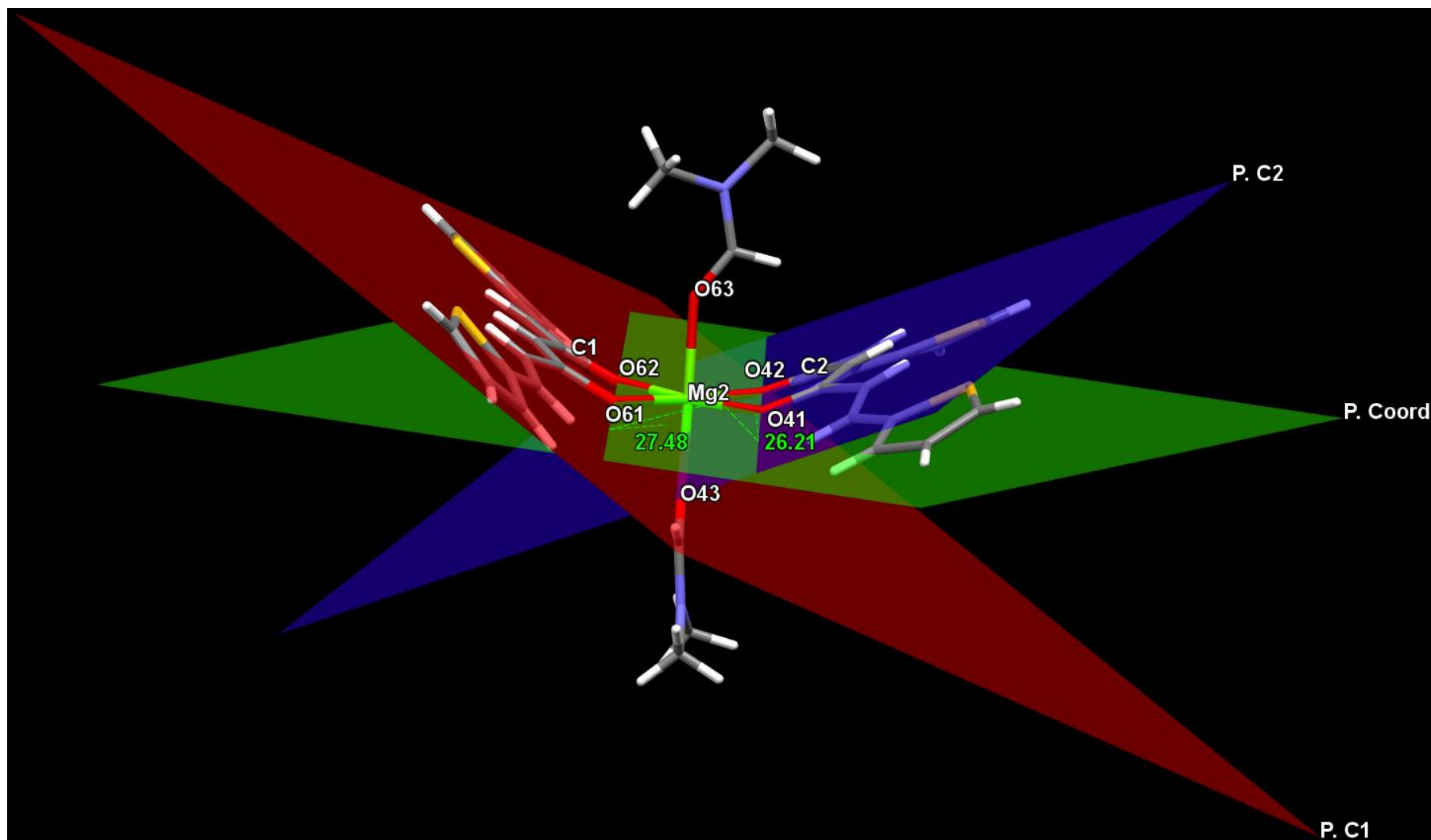


A90. Distancias de enlace de la Tiofencurcumina-Mg-DMF.

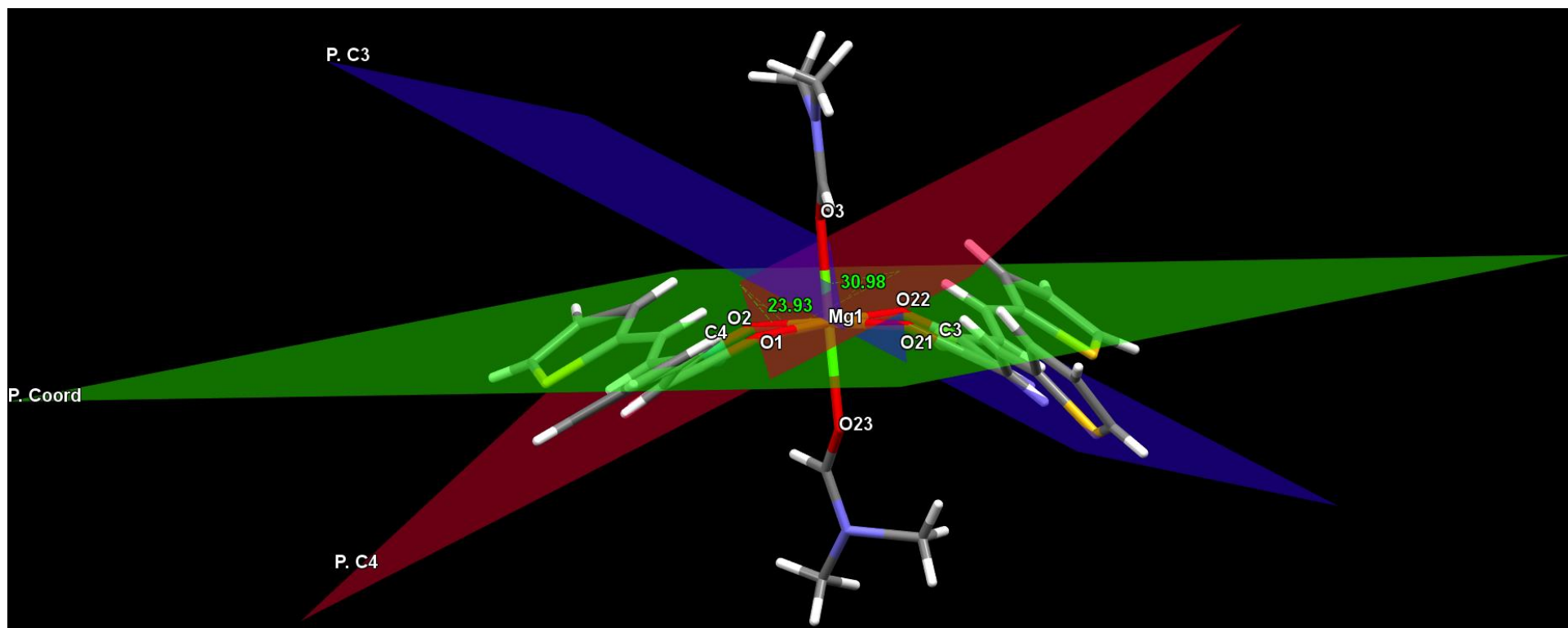


A91. Ángulos de enlace de la Tiofencurcumina-Mg-DMF.





A92. Ángulo de distorsión entre los carbonilos y el plano de coordinación de la Tiofenocurcumina-Mg-DMF (1).



A93. Ángulo de distorsión entre los carbonilos y el plano de coordinación de la Tiofenocurcumina-Mg-DMF (2).