



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**  
**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**“ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DE CURCUMINOIDES Y SU ANÁLISIS  
ESTEREOQUÍMICO”**

**TESIS**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA

M. en C. YAIR FERNANDO ALVAREZ RICARDO

DR. RAÚL GUILLERMO ENRÍQUEZ HABIB  
INSTITUTO DE QUÍMICA

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

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

**TEMA DE TESIS**

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

**DOCTOR EN CIENCIAS**

**P R E S E N T A**

**M. en C. YAIR FERNANDO ALVAREZ RICARDO**

**DR. RAÚL GUILLERMO ENRÍQUEZ HABIB  
INSTITUTO DE QUÍMICA**



Ciudad de México, Octubre 2021

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. El proyecto contó con el apoyo económico de CONACyT con número de becario 662486 y DGAPA–PAPIIT (IN208516), CONACyT 252524 CB-2015-01 y CONACyT FORDECYT–PRONACES 307152.



## AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México

Al cuerpo docente y al posgrado en Ciencias Químicas de la UNAM

Al Dr. Raúl Enríquez por sus enseñanzas, por querer vernos crecer tanto profesional como personalmente y por su deseo incansable de culminar esta etapa del doctorado en las mejores condiciones.

Al Dr. Francisco Yuste y al Dr. Héctor García por su apoyo, sugerencias y observaciones en la búsqueda siempre de hacer de este un mejor proyecto.

A los miembros del jurado por sus sugerencias y observaciones.

A CONACyT y al proyecto DGAPA – PAPIIT (IN208516) por el apoyo económico recibido para la realización de este proyecto.

Al personal técnico del Instituto de Química de los laboratorios de IR, EM, RMN y Rayos-X por su disposición a apoyarnos en la realización de espectros y determinación de estructuras cristalinas.

A mi madre Ruth Ricardo, a mi padre Tony Alvarez, a mis hermanas, abuelos y a mi sobrina por su apoyo y por su amor, por todos los sacrificios que tuvieron que hacer para que yo pudiera materializar este momento.

A mi novia, Yailin Pallares, por todo el apoyo para que en estos últimos meses consolidara y condensara el fruto de este trabajo, por su comprensión y amor.

A mi amigo William Meza y a su familia por todos los buenos deseos y consejos para que lograra mis metas.

A Marco Obregón y a su familia por hacerme sentir como en casa, hacer del doctorado un proceso más llevadero y amable.

## TABLA DE CONTENIDO

ABREVIATURAS.....	4
RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2
INTRODUCCIÓN.....	2
1. ANTECEDENTES.....	3
1.1. Curcumina y sus derivados.....	3
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
3. JUSTIFICACIÓN.....	8
4. HIPÓTESIS.....	9
5. OBJETIVOS.....	10
5.1. Objetivo General.....	10
5.2. Objetivos Particulares.....	10
6. METODOLOGÍA.....	11
<i>La b-dicetona 1,3-bis(4-metoxifenol)-1,3-propanodiona disuelta en tetrahidrofurano (THF) fue tratada con borohidruro de sodio (NaBH<sub>4</sub>). La mezcla de reacción se mantuvo por 26 h a una temperatura c.a., 2–4°C (Esquema 1).</i> .....	11
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	13
7.1. Efecto del disolvente en la reducción con NaBH <sub>4</sub> de 1,3-bis(4-metoxifenil)-1,3-propanodiona (modelo molecular).....	13
7.2. Síntesis de diacetylcurcumina (DAC).....	15
7.3. Síntesis de diacetylcurcumina hidrogenada (DACH <sub>4</sub> ).....	16
7.4. Síntesis de 1,3-dioles de diacetylcurcumina hidrogenada (DDH <sub>4</sub> ).....	17
7.5. Síntesis de curcumina benzoilada (CurcBz).....	20
7.6. Síntesis de curcumina benzoilada hidrogenada (CurcBzH <sub>4</sub> ).....	21
7.7. Síntesis de dioles de curcumina benzoilada hidrogenada (DCBzH <sub>4</sub> ).....	22
7.8. Síntesis de tetrahidrocurcumina (THC).....	24
7.9. Síntesis de tetrahidrocurcumina bencilada.....	26
8. DERIVACIÓN QUÍMICA DE 1,3-DIOLES DE DDH <sub>4</sub> Y DCBzH <sub>4</sub> .....	31
8.1. Formación de derivados sililados.....	31
8.2. Formación de sulfitos.....	34
8.3. Formación de derivados benzoilados.....	41
8.4. Formación de ésteres piválicos.....	44
9. ENSAYOS BIOLÓGICOS DE LOS CURCUMINOIDES Y SUS DERIVADOS.....	49

10.	CONCLUSIONES.....	55
11.	SECCIÓN EXPERIMENTAL.....	56
11.1.	Generalidades .....	56
11.2.	Procedimiento para la reducción de 1,3-bis(4-metoxifenil)-1,3-propanodiona.....	56
11.3.	Procedimiento para la síntesis de diacetilcurcumina (4).....	57
11.4.	Procedimiento para la síntesis de diacetilcurcumina hidrogenada (5).....	57
11.5.	Procedimiento para la síntesis de dioles de diacetilcurcumina hidrogenada ( <i>rac-6/meso-6</i> ).....	58
11.6.	Procedimiento para la síntesis de curcumina benzoilada (7).....	58
11.7.	Procedimiento para la síntesis de curcumina benzoilada hidrogenada (8) ....	59
11.8.	Procedimiento para la síntesis de dioles de curcumina benzoilada hidrogenada ( <i>rac-9/meso-9</i> ).....	59
11.9.	Procedimiento para la síntesis de tetrahidrocurcumina (10).....	60
11.10.	Procedimiento para la síntesis de bencilados de tetrahidrocurcumina (11, 12, 13) 60	
11.11.	Procedimiento general para la síntesis de derivados sililados de 1,3-dioles de curcuminoides ( <i>rac-14, meso-14, rac-15, meso-15</i> ).....	61
11.12.	Procedimiento general para la síntesis de sulfitos de 1,3-dioles de curcuminoides ( <i>rac-16, meso-16, rac-17, meso-17</i> ).....	63
11.13.	Procedimiento general para la síntesis de derivados benzoilados de 1,3-dioles de curcuminoides ( <i>rac-18, meso-18, rac-19, rac-20, meso-19, rac-21</i> ).....	64
11.14.	Procedimiento general para la síntesis de ésteres piválicos de 1,3-dioles de curcuminoides ( <i>rac-18, meso-18, rac-19, rac-20, meso-19, rac-21</i> ).....	66
11.15.	Ensayo de citotoxicidad.....	68
11.16.	Peroxidación de lípidos en cerebro de rata (TBARS).....	68
11.17.	Preparación del homogenizado de cerebro de rata .....	69
12.	REFERENCIAS.....	70
13.	ANEXOS.....	73
	ARTICULO Y TESIS.....	266

## ABREVIATURAS

1D	<i>Una dimensión</i>	HCl	<i>Ácido Clorhídrico</i>
2D	<i>Dos dimensiones</i>	FT-IR	<i>Infrarrojo con transformada de Fourier</i>
AcOEt	<i>Acetato de Etilo</i>	KBr	<i>Bromuro de Potasio</i>
AcOH	<i>Ácido Acético</i>	MeOH	<i>Metanol</i>
C <sub>2</sub>	<i>Eje binario</i>	NaBH <sub>4</sub>	<i>Borohidruro de Sodio</i>
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<i>Diclorometano</i>	Pd/C	<i>Paladio sobre Carbono</i>
(CH <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O	<i>Anhídrido Acético</i>	Py	<i>Piridina</i>
s	<i>Singlete</i>	RMN	<i>Resonancia Magnética Nuclear</i>
d	<i>Doblete</i>	RMN <sup>1</sup> H	<i>Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno</i>
t	<i>Triplete</i>	RMN <sup>13</sup> C	<i>Resonancia Magnética Nuclear de Carbono</i>
m	<i>Multiplete</i>	EtOH	<i>Etanol</i>
dd	<i>Doble de doble</i>	Fe	<i>Hierro</i>
dt	<i>Doble de triple</i>	TBARS	<i>Ensayo de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico</i>
dq	<i>Doble de cuarteto</i>	D <sub>2</sub> O	<i>Agua Deuterada</i>
td	<i>Triple de doble</i>	DAC	<i>Diacetilcurcumina</i>
tt	<i>Triple de triple</i>	DACH <sub>4</sub>	<i>Diacetilcurcumina Hidrogenada</i>
ddd	<i>Doble de doble de doble</i>	CurcuBz	<i>Curcumina Benzoilada</i>
ddt	<i>Doble de doble de triple</i>	THC	<i>Tetrahidrocurcumina</i>
dtd	<i>Doble de triple de doble</i>	EM	<i>Espectrometría de Masas</i>
tdd	<i>Triple de doble de doble</i>	Et <sub>2</sub> O	<i>Éter etílico</i>
dddd	<i>Doble de doble de doble de doble</i>	DDH <sub>4</sub>	<i>Dioles de Diacetilcurcumina Hidrogenada</i>

## RESUMEN

La presente tesis está dirigida al estudio estereoquímico de los dioles formados por la reducción del sistema  $\beta$ -dicarbonílico de curcuminoides y sistemas  $\beta$ -dicarbonílicos análogos mediante un hidruro metálico. La separación y caracterización de los dioles diasteroméricos obtenidos requirió de la síntesis de diversos derivados en los grupos hidroxilo para incrementar su diferenciación cromatográfica y facilitar la separación individual de cada diasterómero obtenido. La derivación química realizada sobre los grupos hidroxilo mostró diferencias importantes en la reactividad de los dioles frente a diferentes agentes de derivación de alcoholes.

Todos los compuestos pudieron ser caracterizados por sus propiedades físicas y espectroscópicas, incluida la cristalografía de rayos-X, pudiendo demostrarse las distintas actividades biológicas entre pares diasteroméricos empleando la prueba TBARS.

## **ABSTRACT**

The present thesis addresses the stereochemical study of 1,3-diols produced after reduction of the  $\beta$ -dicarbonyl system of curcuminoids and analogous compounds using metal hydrides. The separation and characterization of the diastereomeric diols obtained required the synthesis of alcohol derivatives in order to increase their differences in chromatographic behavior to allow for the individual separation of diastereomers. The chemical derivatization of the 1,3-diols obtained, showed important differences in reactivity of the corresponding diols towards the derivatization reagents used.

All compounds were characterized by physical and spectroscopic methods including X-ray crystallography of the new compounds while the different biological activities of diastereomeric pairs using the TBARS test was demonstrated.

## INTRODUCCIÓN

La curcumina es el principal componente aislado del rizoma de *Curcuma longa*. Tanto la curcumina como los curcuminoides han ganado gran importancia mundial debido a su amplio espectro de actividades biológicas, que incluyen la neutralización de radicales libres, acción anti-angiogénesis, anti-inflamatorias, anti-artritis y en el tratamiento del Alzheimer, entre muchas otras propiedades.<sup>[1]</sup> Estructuralmente, la curcumina y los curcuminoides se caracterizan por la funcionalidad química  $\beta$ -dicetona, la cual juega un rol importante en los efectos terapéuticos asociados a estas moléculas. Esta funcionalidad está presente en varios productos naturales y puede servir como bloque de construcción para la síntesis de numerosos compuestos. Tal es el caso del ataque sobre la función  $\beta$ -dicetona con un agente reductor como el borohidruro de sodio ( $\text{NaBH}_4$ ) para obtener un par diastereoisomérico de los correspondientes 1,3-dioles.

Los 1,3-dioles de curcumina son reportados como un subproducto de su metabolismo sin asignación estereoquímica y no se dispone de tales estudios de dioles de curcumina y derivados relacionados, por tanto, una contribución en esta dirección parecía necesaria en la compleja tarea de comprender las actividades biológicas asociadas a esta fascinante molécula. Estos dioles están constituidos por los estereoisómeros *meso* y *racémico*. Sin embargo, dada la dificultad que representa la separación de este tipo de par diastereomérico, en el presente trabajo se empleó la cristalización fraccionada y la derivación química para aumentar las diferencias fisicoquímicas y facilitar la separación cromatográfica.

## 1. ANTECEDENTES

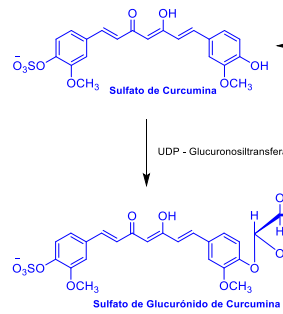
### 1.1. Curcumina y sus derivados

La curcumina, un compuesto bifenólico y el principal componente de la cúrcuma, es una molécula altamente pleiotrópica que modula muchas vías de señalización intracelular en el cáncer.<sup>[1]</sup> La inhibición por curcumina del cáncer de piel, estómago, colon, mama y de hígado ha sido evidenciada en varios estudios en animales.<sup>[2,3]</sup> Como resultado de baja absorción intestinal y rápido metabolismo en el hígado, se ha descubierto su pobre biodisponibilidad sistémica después de la administración oral. De acuerdo a Tuba Esatbeyoglu *et al.*, la curcumina es metabolizada en dos fases enzimáticas, una donde conjuga con ácido glucorónico y sulfato a través de Uridina 5-difosfo-glucuroniltransferasa (UDP-glucuroniltransferasa) y sulfotransferasa, respectivamente (fase II); mientras que en la fase I es metabolizada por enzimas reductasas dando lugar a los metabolitos hidrogenados: dihidrocurcumina, tetrahydrocurcumina (THC), hexahidrocurcumina (HHC) y hexahidrocurcuminol (OHC), (diagrama 1), los cuales se detectan en su forma libre o como glucurónidos principalmente.<sup>[4]</sup> Estudios en ratas han demostrado además que la curcumina es eliminada principalmente por excreción fecal y en proporción mínima eliminación en orina.<sup>[4]</sup> Por esta razón, se intenta mejorar la biodisponibilidad metabólica de este diarilheptanoide, mediante la síntesis de análogos que son actualmente un gran campo de estudio.

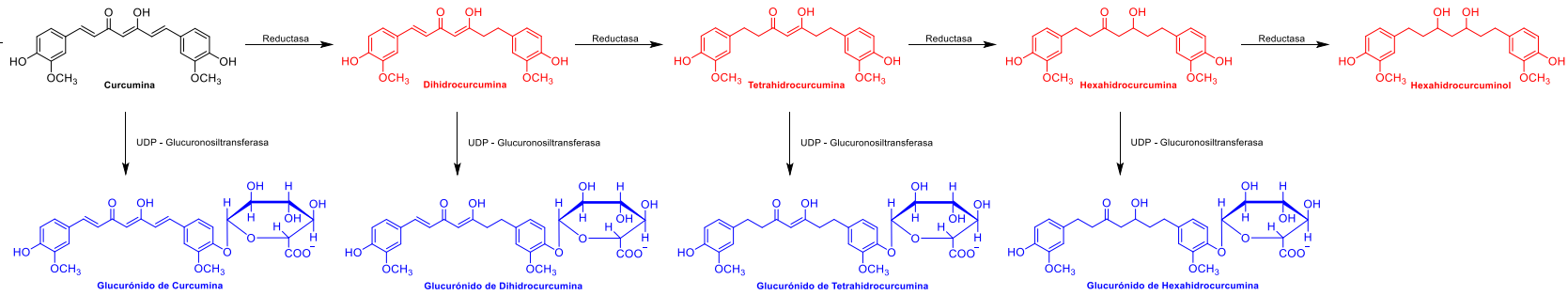
Estudios de toxicidad hechos por Gopi *et al.*, empleando una mezcla llamada "CuroWhite", constituida por tetrahydrocurcumina (THC), hexahidrocurcumina (HHC) y octahidrocurcumina (OHC) (Figura. 1), encapsulada en  $\beta$ -ciclodextrina, ha sido ensayada en ratas encontrándose que no se producen cambios adversos en el comportamiento general en estudios de toxicidad aguda y subcrónica (i.e. no hay letalidad en ratas, Figura. 2).<sup>[5]</sup>



Fase II del metabolismo: Sulfatación (Citosol)

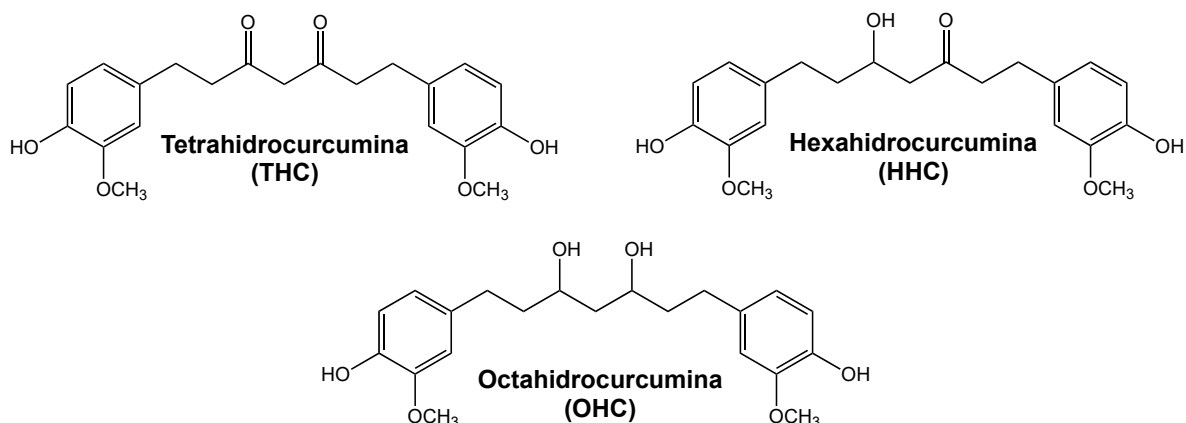


Fase I del metabolismo: reducción (Citosol)



Fase II del metabolismo: Glucuronodación (Reticulo endoplasmático)

Diagrama 1. Fase I y II del metabolismo de curcumina en roedores y humanos.[4]



**Figura 1.** Estructuras de THC, HHC y OHC.<sup>[5]</sup>

**Table 2**  
Clinical signs and mortality of female rats given acute oral dose.

Study Type	Dose (mg/kg)	No. of Animals	Sex	Clinical signs	Mortality
Sighting Study–Step-I	300	1	Female	Normal	0
Sighting Study–Step-II	2000	1	Female	Normal	0
Main Study	2000	4	Female	Normal	0

**Table 3**  
Body weight (g) and body weight gain (%) of female rats given acute oral dose (Values are in Mean  $\pm$  SD).

Study Type	Dose (mg/kg)	No. of Animals	Sex	Body weight on days			% Body weight gain		
				1	8	15	1–8	8–15	
Sighting Study–Step-I	300	1	Female	138.42	148.74	151.59	7.46	1.92	
Sighting Study–Step-II	2000	1	Female	129.92	155.37	168.24	19.59	8.28	
Main Study	2000	4	Female	Mean	146.68	171.61	179.65	17.45	4.66
				SD	$\pm 8.67$	$\pm 14.13$	$\pm 15.65$	$\pm 13.83$	$\pm 1.24$

**Figura 2.** Mortalidad y ganancia de peso en los estudios con ratas con la mezcla “CuroWhite”.<sup>[5]</sup>

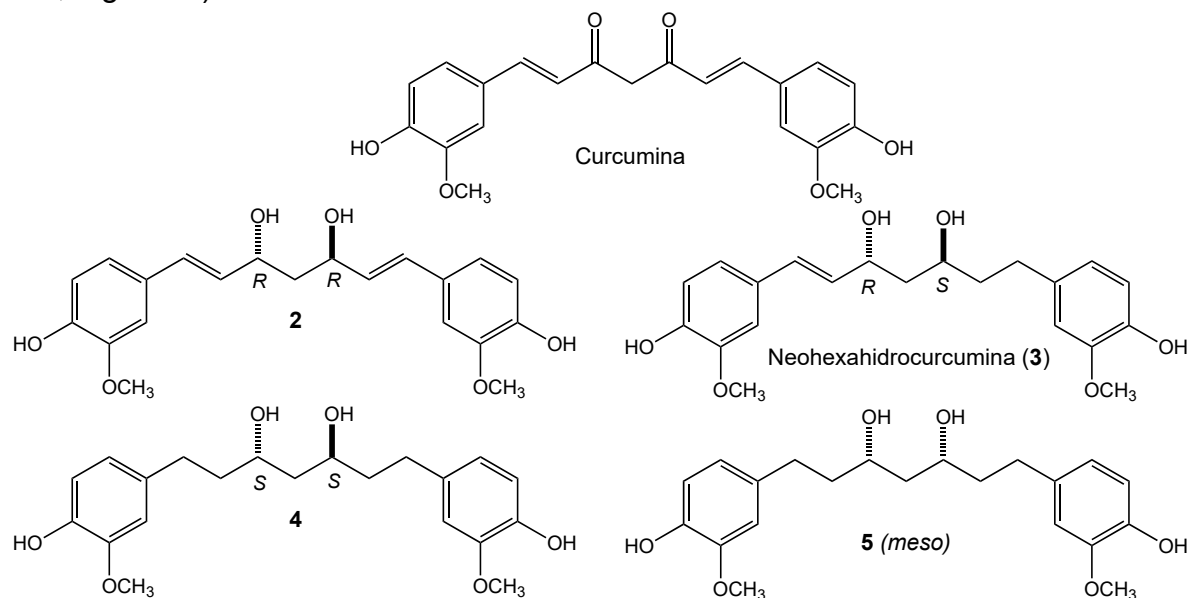
Por otro lado, los ensayos de actividad antioxidante con 1,1 –difeníl–2–picrilhidrazil (DPPH) mostraron que los derivados hidrogenados THC, HCC y OHC tienen mayor capacidad de neutralización de dicho radical en comparación a la curcumina, mientras que tanto la curcumina como sus análogos hidrogenados mostraron moderada actividad de captura de radicales de óxido nítrico (NO).<sup>[6]</sup> Sin embargo, Valentina Basile *et al.*, en 2009 evaluaron la estabilidad de la curcumina comparada con diacetilcurcumina (DAC) en un medio de cultivo en 4h y 24h, encontrando que al cabo de 4h la absorbancia de curcumina disminuía en 50% y en 24h un 10% más, mientras que diacetilcurcumina mantenía casi el mismo valor de absorbancia después de haber transcurrido 24h, con lo que llegaron a la conclusión que la DAC es mucho más

estable que la curcumina. Como propiedades de la DAC se reportan su alta actividad antibacteriana en contra de bacterias multiresistentes y la eliminación de óxido nítrico (NO) y del anión  $O_2^{\cdot-}$ .<sup>[7]</sup>

Por otro lado, los derivados análogos hidrogenados son de gran interés y han sido aislados de rizomas como el jengibre para su elucidación estructural, pero dado que se encuentran en baja disponibilidad se ha recurrido a la síntesis de los mismos y muchos de ellos han mostrado ser antioxidantes potentes. <sup>[8-12]</sup> La síntesis de algunos análogos hidrogenados ha evidenciado que no es necesario retener la enona o la diona para mantener la actividad y que la actividad antioxidante no depende exclusivamente de los grupos fenólicos, sino que los hidrógenos del metileno central también participan de ello.<sup>[13,14]</sup>

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La participación de curcuminoides hidrogenados dentro del ciclo metabólico de curcumina hace necesario el estudio de la reactividad y estereoquímica de estos metabolitos. Hasta ahora, de los pocos ejemplos reportados en la literatura relacionados con la estereoquímica y reactividad de dioles de curcumina están los hechos por Hiroe Kikuzaki *et al.*, quienes aislaron una serie de diarilheptanoides del rizoma de jengibre, uno de los cuales es una  $\beta$ -hidroxicetona que fue reducida dando lugar a la formación de una mezcla de dioles, que fueron separados y caracterizados.<sup>[12]</sup> Por su parte, Shoji Maehara *et al.*, adicionaron una solución metanólica de curcumina a un cultivo de hongos endófitos con lo que obtuvieron dioles de curcumina, que también separaron y caracterizaron (RMN, EM, IR, UV, DC, Figura. 3).<sup>[11,15]</sup>



**Figura 3.** Estructuras químicas de curcumina (1) y sus productos de conversión microbiana 2, 3, 4 y 5.<sup>[15]</sup>

Dados estos antecedentes, los análisis estructurales hechos por RMN no determinaron las proporciones diastereoméricas, el efecto de la naturaleza del disolvente de reacción (prótico o aprótico) sobre estas proporciones y la reactividad de los dioles frente a sustratos de derivación que permitieran llevar a cabo una mejor separación de los mismos, así como tampoco su estudio por difracción de rayos-X.

### 3. JUSTIFICACIÓN

Teniendo en cuenta la importancia de los derivados de curcumina y de la participación de los curcuminoides hidrogenados dentro del metabolismo de la curcumina,<sup>[4]</sup> ha sido de nuestro interés realizar un estudio de los grupos reactivos de este heptanoide, que comprende la síntesis de varios curcuminoides aprovechando la reactividad de sus grupos fenólicos (DAC, CurcuBz), la hidrogenación catalítica de los dobles enlaces en la cadena heptanoica (DACH<sub>4</sub>, CurcuBzH<sub>4</sub>, THC) y la reducción del núcleo β–dicetona (DDH<sub>4</sub>, DCBzH<sub>4</sub>) para obtener los 1,3–dioles correspondientes.<sup>[16–18]</sup>

Las reacciones de derivación de sililación, sulfitación, benzoilación y formación de ésteres piválicos fueron escogidas debido a la utilidad que se ha observado para moléculas que tienen presente dioles o alcoholes en su estructura. En el caso de los derivados de silicio es una de las metodologías ampliamente reportadas y que se emplea incluso en cromatografía de gases/masas (GC/EM) para la resolución de mezclas complejas de dioles.<sup>[19]</sup> Similar a los derivados de silicio, la sulfitación es una estrategia usada para la resolución de 1,2 y 1,3-dioles, con algunos ejemplos donde la formación del sulfito cíclico ha tenido preferencia sobre el diastereómero *meso* en presencia de la mezcla *racémica*.<sup>[20]</sup>

La benzoilación de dioles también ha sido empleada en 1,2 y 1,3-dioles e incluso en polioles o polialcoholes (incluyen la benzoilación selectiva).<sup>[21]</sup> Mientras la formación de ésteres piválicos ha sido empleada incluso en mezcla de alcoholes alifáticos y aromáticos y destacan por ser estables frente a agentes ácidos.<sup>[22]</sup> Además, estas dos últimas metodologías de resolución presentan dos grupos voluminosos que pueden generar impedimento estérico y repercutir en el comportamiento de la reacción y pudieran ayudar en facilitar la cristalización de estas especies.

#### **4. HIPÓTESIS**

4.1. La reducción de la funcionalidad  $\beta$ -dicetona de curcuminoides a los derivados de 1,3-dioles permitirá conocer las proporciones en que se obtienen los diasterómeros *meso* y *racémico*.

4.2. Será posible cuantificar las mezclas diasteroméricas de los curcuminoides estudiados (1,3-dioles) por medio de la síntesis de derivados de silicio, sulfitos, benzoilados y ésteres piválicos, permitiendo su separación y caracterización de forma aislada.

4.3. Será posible determinar la influencia del medio de reacción (prótico o aprótico) sobre las proporciones en las que se obtienen las mezclas diasteroméricas resultantes de la reducción, empleando un sistema modelo de  $\beta$ -dicetona.

4.4. Se podrá demostrar en qué medida los diasterómeros obtenidos poseen efectos biológicos distintos empleando como prueba biológica ensayos de citotoxicidad y el ensayo TBARS.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1. Objetivo General

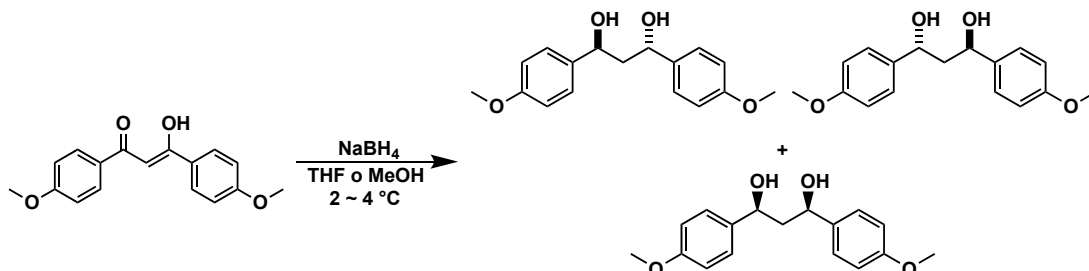
Contribuir al conocimiento del comportamiento fisicoquímico y reactividad del núcleo fundamental del heptanoide curcumina y de sus análogos estructurales, incluyendo el conocimiento de sus propiedades biológicas.

### 5.2. Objetivos Particulares

- a) Obtener una serie de derivados del núcleo principal del heptanoide curcumina y sus análogos estructurales involucrando las especies moleculares hidrogenada y reducida a los alcoholes.
  
- b) Llevar a cabo reacciones específicas de derivación de los diasterómeros *meso* y *racémico* de los 1,3-dioles, con el fin de aislar cada derivado y que permita su caracterización física y espectroscópica.
  
- c) Estudiar la estereoquímica de los diasterómeros *meso* y *racémico*, resultantes de la reducción de  $\beta$ -dicetonas por RMN y por difracción de rayos-X de las posibles estructuras cristalinas que se obtengan de los análogos estructurales.
  
- d) Evaluar el efecto citotóxico de los curcuminoideos sintetizados frente a líneas de cáncer celular y su actividad antioxidante mediante la prueba de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS).
  
- e) Analizar los factores que determinan las proporciones diasteroméricas resultantes cuando se usa un medio prótico o uno aprótico empleando un modelo molecular simple de  $\beta$ -dicetona frente a  $\text{NaBH}_4$ .

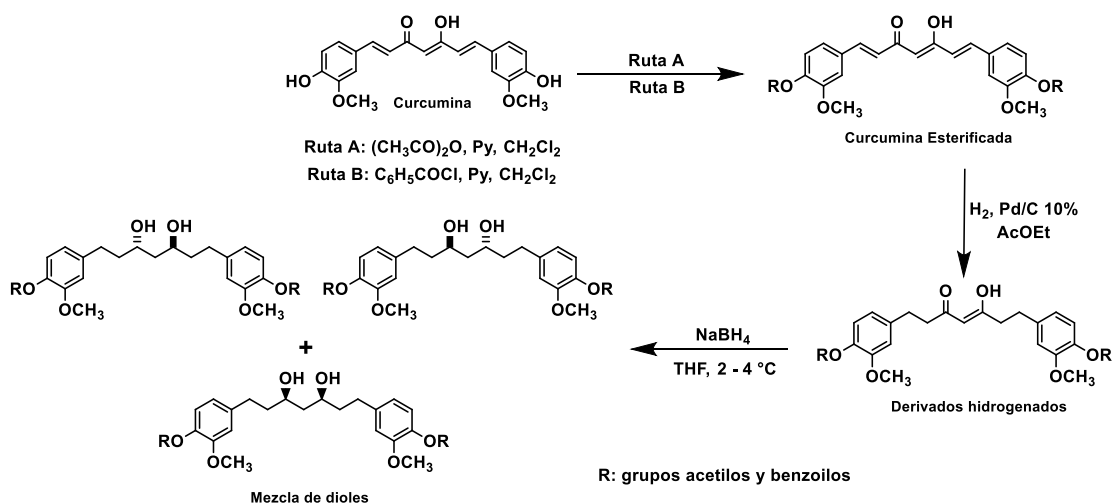
## 6. METODOLOGÍA

La  $\beta$ -dicetona 1,3-bis(4-metoxifenil)-1,3-propanodiona disuelta en tetrahidrofurano (THF) fue tratada con borohidruro de sodio ( $\text{NaBH}_4$ ). La mezcla de reacción se mantuvo por 26 h a una temperatura c.a., 2–4°C (Esquema 1).



**Esquema 1.** Síntesis de 1,3-dioles de 1,3-bis(4-metoxifenil)-1,3-propanodiona (modelo molecular) en medio prótico y aprótico.

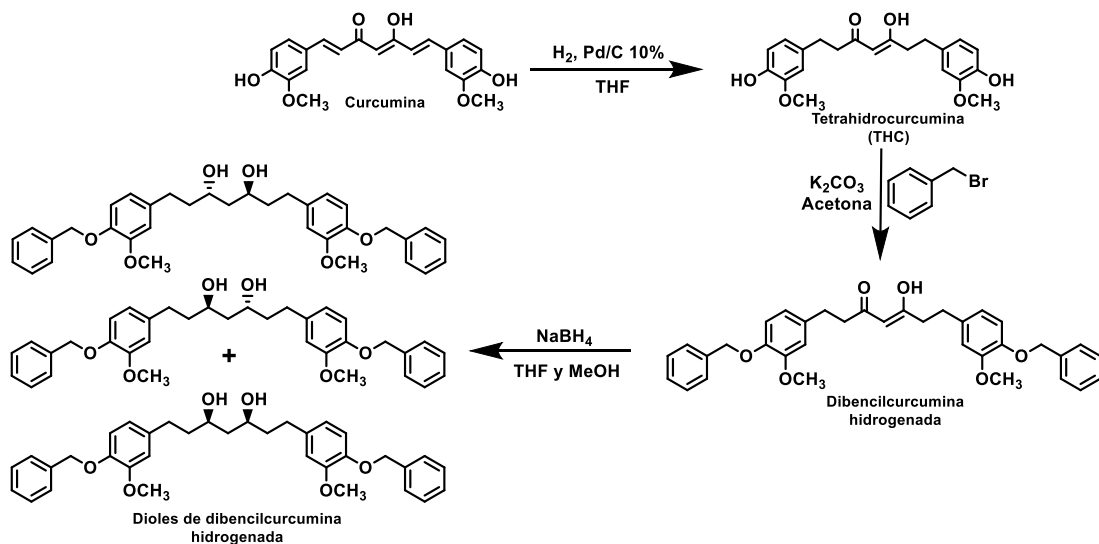
La curcumina disuelta en diclorometano fue tratada con anhídrido acético y cloruro de benzoilo y empleando piridina como base para obtener diacetilcurcumina y curcumina benzoilada, respectivamente. Los compuestos esterificados de curcumina fueron hidrogenados empleando Pd/C como soporte catalítico y acetato de etilo como disolvente de reacción, dando lugar a la obtención de diacetilcurcumina hidrogenada y curcumina benzoilada hidrogenada, respectivamente. Finalmente, las especies hidrogenadas fueron disueltas en THF y tratadas con  $\text{NaBH}_4$  para obtener los 1,3-dioles correspondientes (Esquema 2).



**Esquema 2.** Síntesis de 1,3-dioles de ésteres de curcumina. [11,21,23,24]

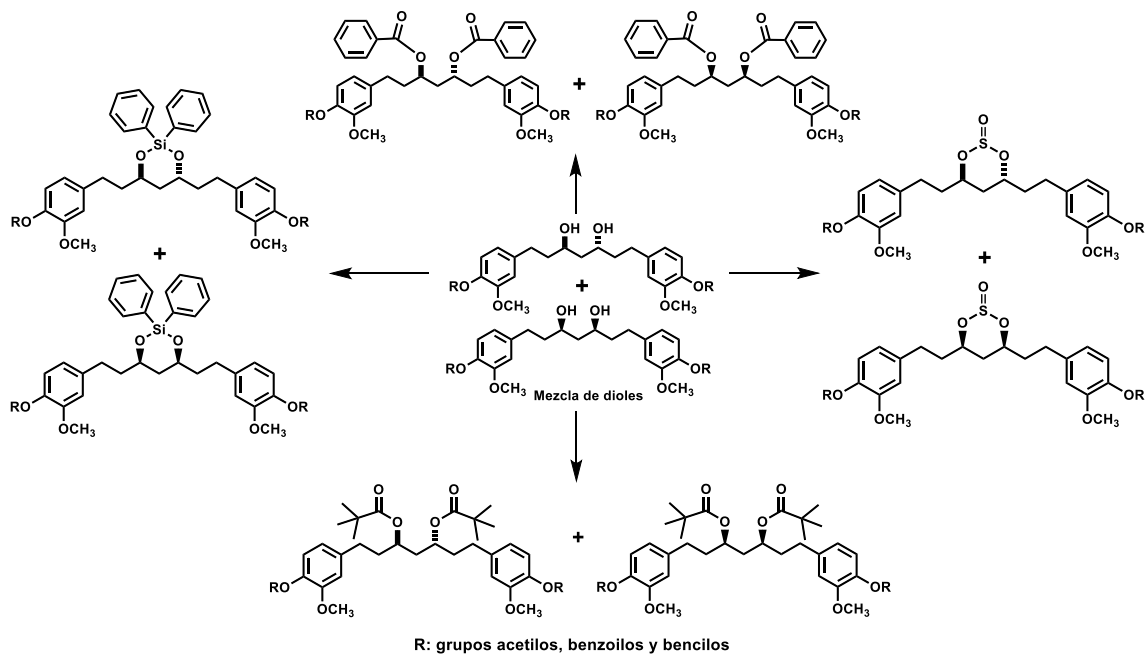
La síntesis planeada para la obtención de los 1,3-dioles de dibencilcurcumina hidrogenada comprende inicialmente la hidrogenación de curcumina, la formación de su especie esterificada y finalmente la reducción con  $\text{NaBH}_4$  del compuesto hidrogenado para obtener los 1,3-dioles correspondientes (Esquema 3).





**Esquema 3.** Síntesis de 1,3-diores de dibencilcurcumina hidrogenada.<sup>[23,24]</sup>

Los 1,3-diores de los curcuminoides estudiados en el presente trabajo, fueron tratados empleando cuatro reacciones de derivación química que involucran la formación de derivados sililados, la sulfitación, la benzoilación y la formación de ésteres piválicos (Esquema 4).

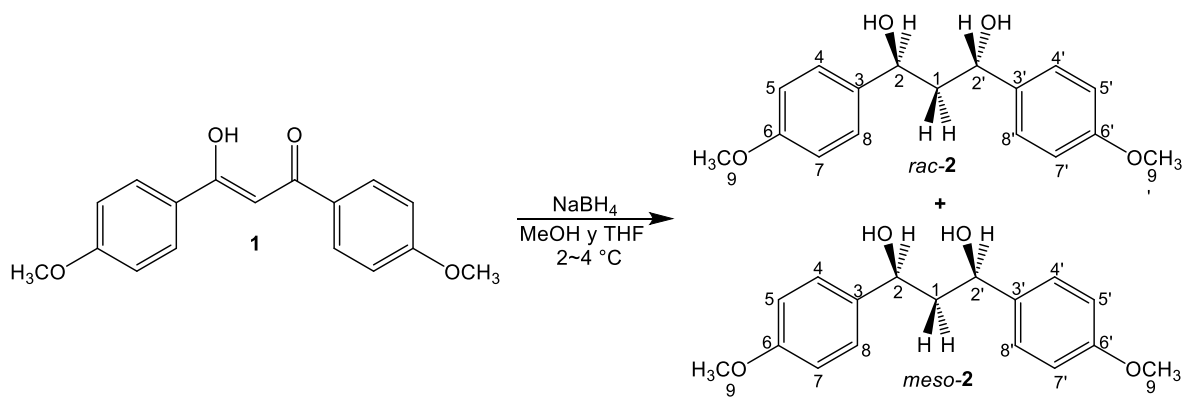


**Esquema 4.** Síntesis de derivados de 1,3-diores de diacetilcurcumina hidrogenada (DACH4), benzoilcurcumina hidrogenada (BzCurH4) y dibencilcurcumina hidrogenada (diBnCurH4).<sup>[20,22,25-28]</sup>

## 7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

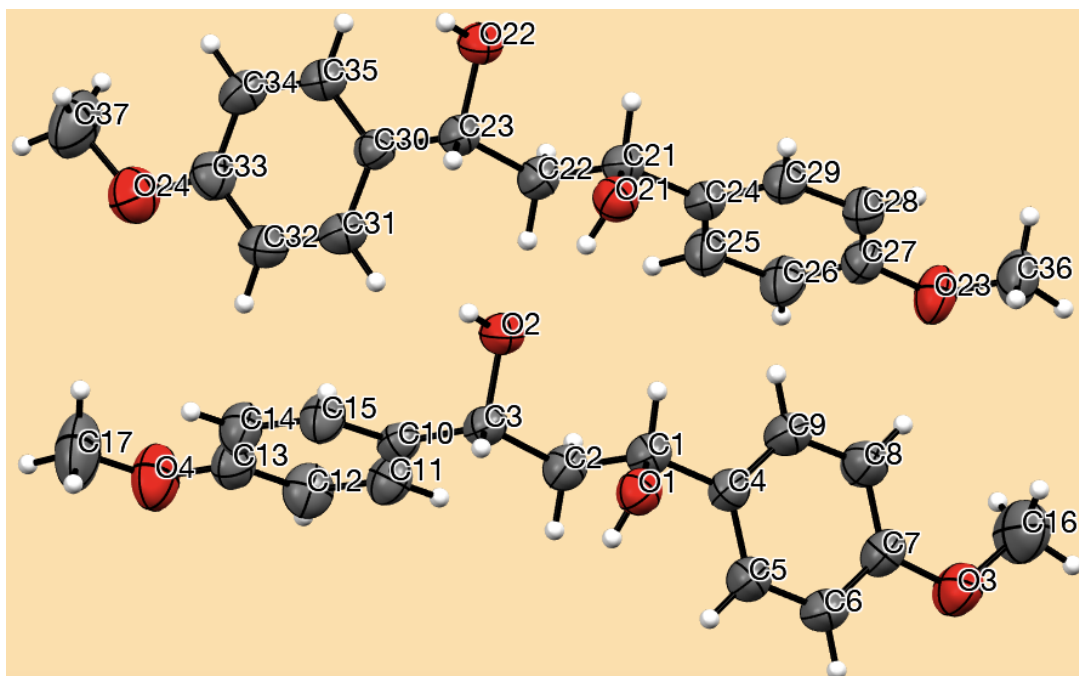
### 7.1. Efecto del disolvente en la reducción con $\text{NaBH}_4$ de 1,3-bis(4-metoxifenil)-1,3-propanodiona (modelo molecular)

El efecto de la naturaleza del disolvente de reacción sobre las proporciones en las que se forma un diastereómero con respecto a otro cuando se reduce el núcleo  $\beta$ -dicetona nos condujo a explorar un medio prótico como metanol (MeOH) o uno aprótico como el tetrahidrofurano (THF). Así, como se observa en el esquema 5 la molécula modelo 1,3-bis(4-metoxifenil)-1,3-propanodiona no sería afectada en metanol por la formación de alcoxiborohidruros y permitió encontrar en un 66% el isómero *racémico* y en 34% el isómero *meso* dentro de la mezcla, mientras que en THF la relación diastereomérica es 65% *racémico* y 35% *meso* (tomando como referencia para esta determinación los H-2, H-2' en el espectro de RMN<sup>1</sup>H) <sup>[29,30]</sup>. Estos resultados nos permitieron establecer que aún con la formación de los alcoxiborohidruros (especie más voluminosa que el  $\text{NaBH}_4$ ) no existe una diferencia notable cuando la reacción se lleva a cabo de un medio prótico o aprótico.



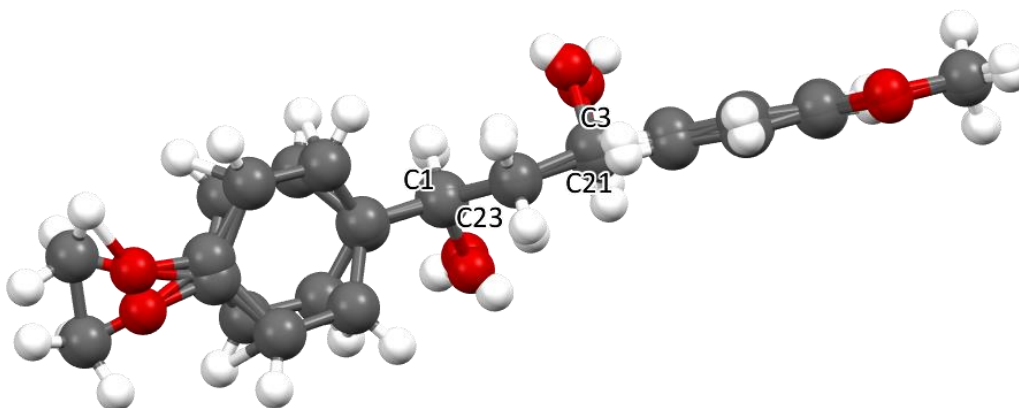
**Esquema 5.** Síntesis de los compuestos *rac-2* y *meso-2*.

Los productos fueron caracterizados por RMN, FT-IR y EM. Los estereoisómeros *racémico* y *meso* pueden ser diferenciados por sus sistemas de espines característicos  $A_2X_2$  (*rac-2*) y  $ABX_2$  (*meso-2*) en el espectro de RMN <sup>1</sup>H, respectivamente (Esquema 5). El estereoisómero puro *rac-2* fue obtenido mediante cristalización fraccionada en diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) y éter etílico ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) lo que permitió obtener un monocristal que se caracterizó por difracción de rayos-X (Figura 4).



**Figura 4.** ORTEP con elipsoides de desplazamiento al 50% de nivel de probabilidad de *rac-2*.

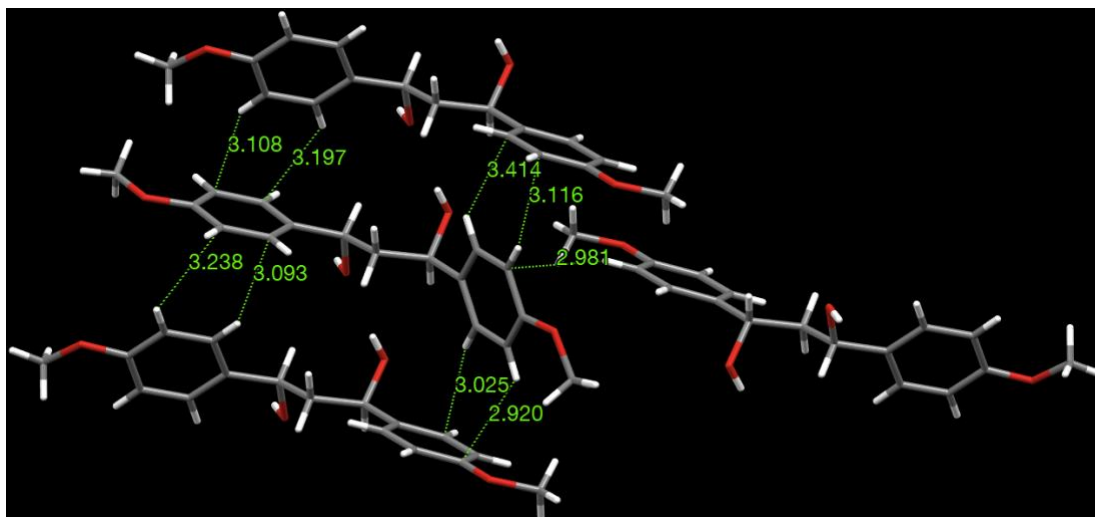
El estereoisómero *rac-2* fue caracterizado como un R, R (y S, S) diasterómero (Figura 4) con dos moléculas cristalográficamente independientes, casi idénticas a la conformación TT (trans-trans) en el fragmento del propanodiol (Figura 5).



**Figura 5.** Superposición de los conformeros cristalográficos de *rac-2*.

Además, las interacciones moleculares  $O \cdots O$  (2.721-2.795 Å) conducen a una cadena homocorral infinita de moléculas 1D, paralela a la dirección del eje *a*. Por otro lado, el ángulo diedro formado por los planos que conforman C4-C5-C6-C7-C8-C9 y C10-C11-C12-C13-C14-C15 es de 75.57° para el conformero inferior en la Figura 4, mientras que para el conformero superior es de 57.44°, con lo que se

puede concluir que en el conformero inferior los anillos se encuentran más perpendiculares entre sí, en sentido opuesto a lo que ocurre en el conformero superior. Estas diferencias angulares y arreglos geométricos presentes en ambos conformeros son el resultado de interacciones principalmente de tipo CH- $\pi$  a lo largo de la red cristalina (Figura 6).<sup>[31,32]</sup>



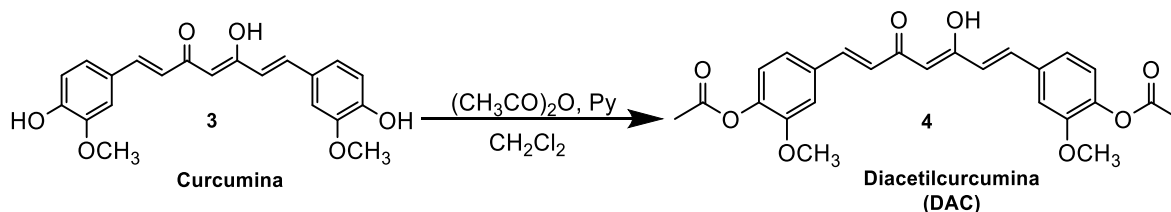
**Figura 6.** Interacciones de tipo CH- $\pi$  en la red cristalina de *rac-2*.

Como se observa en el Esquema. 5, el compuesto *rac-2* tiene un eje de rotación binario ( $C_2$ ) que convierte a los protones metileno H-1 en homotópicos, dando lugar a un grupo de espín  $A_2$ , mientras que a los protones de metino H-2, H-2' en un grupo  $X_2$ . Esta simetría conduce al trazo esperado para un sistema  $A_2X_2$  que consta de dos tripletes con desplazamiento químico en hidrógeno ( $\delta H$ ) 2.13 y 4.90 ppm con acoplamiento de  $J=5.9$  Hz.<sup>[30,33]</sup>

El compuesto *meso-2* por su parte tiene un plano de simetría en  $C-1$  (Esquema 5) que conduce a protones enantiotópicos, sistema AB (H-1), cada uno acoplado por igual a los protones X (H-2, H-2') vecinos y dan lugar a un sistema  $ABX_2$ . Los protones de la parte AB en  $\delta H_A$  1.89 y  $\delta H_B$  2.17 ppm, son un doble de triples que surgen de acoplamiento geminal  $J=14.6$  Hz y vecinales  $J=10.1$ , 2.9 Hz. La parte  $X_2$  a  $\delta H$  4.92 ppm muestra acoplamiento 1H, *dd*,  $J=10.1$ , 2.9 Hz.

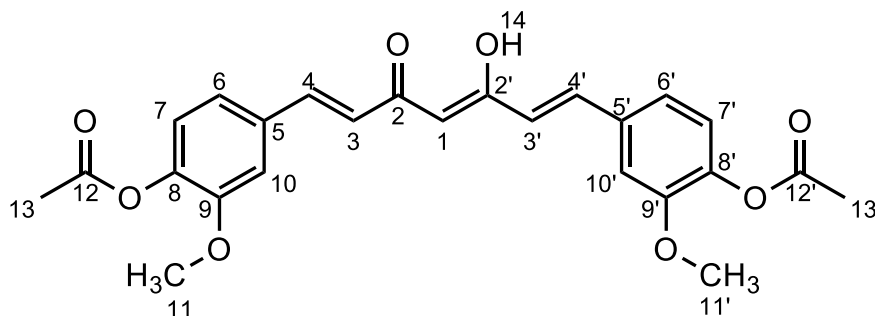
## 7.2. Síntesis de diacetilcurcumina (DAC)

La curcumina (**3**) fue disuelta en  $CH_2Cl_2$  y se le adicionó anhídrido acético  $(CH_3CO)_2O$  y piridina (Py) en agitación constante a temperatura ambiente.<sup>[18]</sup>



**Esquema 6.** Síntesis de DAC, **4**.

El compuesto **4** se identificó por RMN, IR y EM. El espectro RMN<sup>1</sup>H a 500 MHz (CDCl<sub>3</sub>) mostró un singulete a 2.32 ppm, que integra para 6 protones y que corresponden a los grupos acetilo resultado de la reacción de la esterificación.

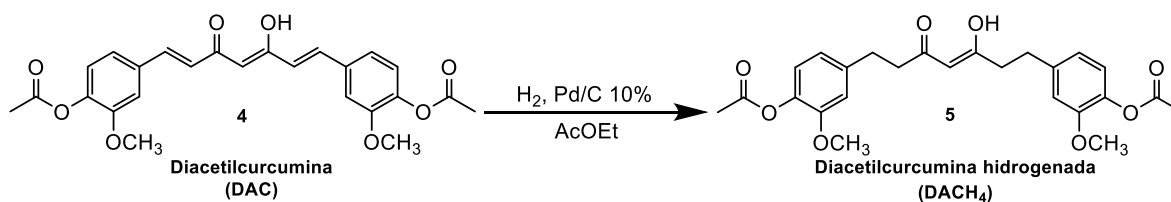


**Figura 7.** Estructura del compuesto **4**.

Los protones  $\alpha$  y  $\beta$  a la  $\beta$ -dicetona corresponden a las señales cuyo  $\delta$ H es 6.56 y 7.61 ppm (H-3, H-3' y H-4, H-4', Figura 7), respectivamente, con una  $J=15.8$  Hz para ambos hidrógenos, que indica la geometría *trans* de los dobles enlaces. Un singulete a  $\delta$ H 5.85 ppm (H-1) y una señal ancha a  $\delta$ H 15.84 ppm (H-14) con integral ca. 1H para cada señal, evidenciaron que el sistema  $\beta$ -dicarbonílico se encuentra mayoritariamente en su forma enólica. El desplazamiento químico en RMN <sup>13</sup>C ( $\delta^{13}\text{C}$ ) para C1 fue de 101.74 ppm, característico de carbonos vinílicos (hibridación  $\text{sp}^2$ ), que coincide con lo observado en RMN<sup>1</sup>H.

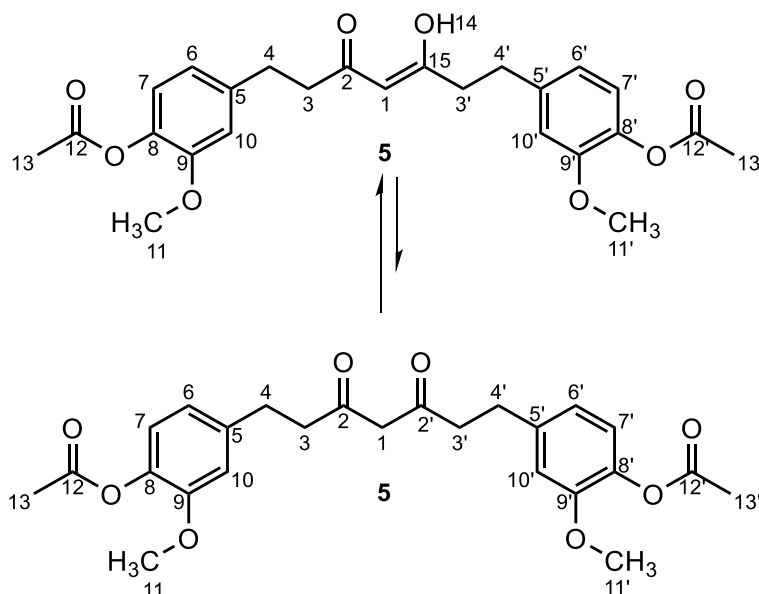
### 7.3. Síntesis de diacetylcurcumina hidrogenada (DACH<sub>4</sub>)

La síntesis del compuesto **4** se llevó a cabo con Pd/C al 10% como sistema catalítico e hidrógeno molecular y usando como disolvente de reacción acetato de etilo (AcOEt), a temperatura ambiente y en agitación constante.<sup>[18]</sup>



**Esquema 7. Síntesis de DACH<sub>4</sub>, 5.**

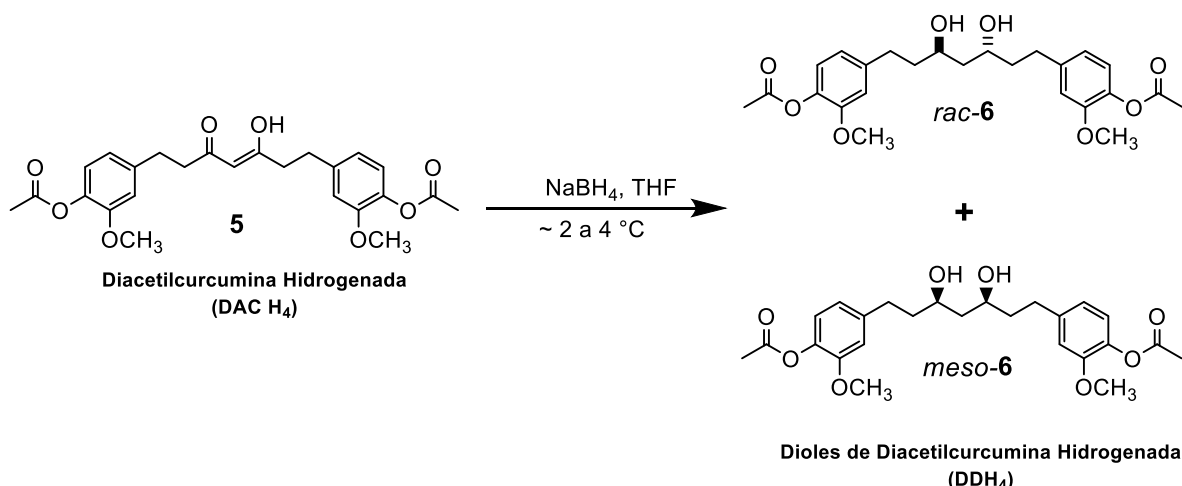
El compuesto **5** se identificó por RMN, IR y EM. El espectro RMN<sup>1</sup>H a 500 MHz (CDCl<sub>3</sub>) de DACH<sub>4</sub> mostró estar mayoritariamente en su forma enólica, con un singulete a  $\delta$ H 5.43 ppm y una señal ancha en 15.43 ppm, mientras el  $\delta$ <sup>13</sup>C de C1 (Figura. 8) se encuentra a  $\delta$ <sup>13</sup>C 99.77 ppm. Sin embargo, en DACH<sub>4</sub> es posible observar señales que corresponden tanto al tautómero enólico como al ceto. Para la forma enólica se observó un singulete con  $\delta$ H a 5.43 ppm (H-1, metino) y para H-14 (-OH) una señal a  $\delta$ H 15.43 ppm, mientras que para el tautómero ceto la señal de H-1 (metileno) se encuentra a  $\delta$ H 3.53 ppm. La integral del metino de la forma enólica y del metileno de la forma ceto permitieron establecer que el tautómero enol se encuentra ca. 70% con respecto a un ca. 30% del tautómero ceto.



**Figura 8. Equilibrio tautomérico del compuesto 5.**

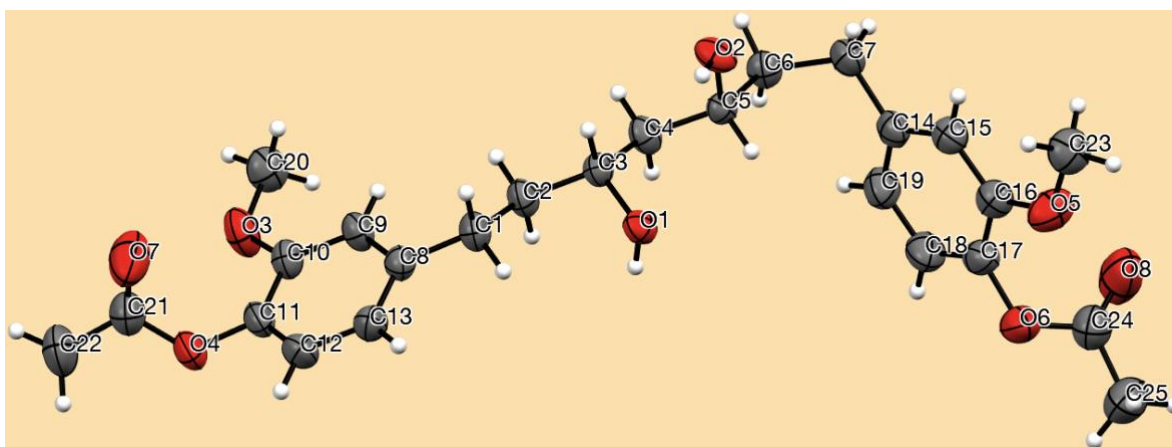
#### 7.4. Síntesis de 1,3-dioles de diacetylcurcumina hidrogenada (DDH<sub>4</sub>)

Usamos la  $\beta$ -dicetona **1** como compuesto modelo en la reducción con NaBH<sub>4</sub> para obtener los correspondientes 1,3-dioles *rac*-**2** y *meso*-**2**. Esto permitió hacer una comparación estereoquímica con la reacción del compuesto **5**, disuelto en THF, con NaBH<sub>4</sub> que conduce a *rac*-**6** y *meso*-**6** (Esquema 8).<sup>[18,34,35]</sup>



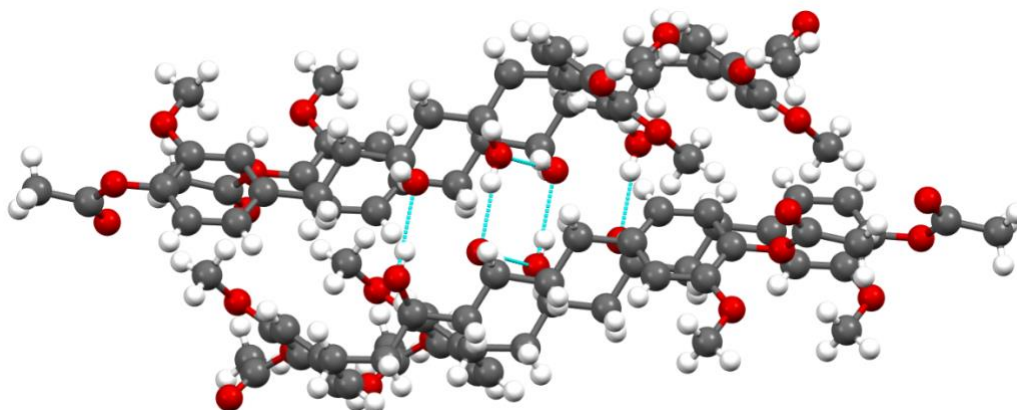
**Esquema 8.** Síntesis de los diastéromeros *rac-6* y *meso-6*.

El aislamiento parcial del compuesto *rac-6* en forma pura fue posible mediante precipitación en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O como un sólido amorfo, que fue recristalizado en dimetilsulfóxido (DMSO) y nos permitió obtener cristales aptos para el estudio por difracción de rayos-X (Figura 9).



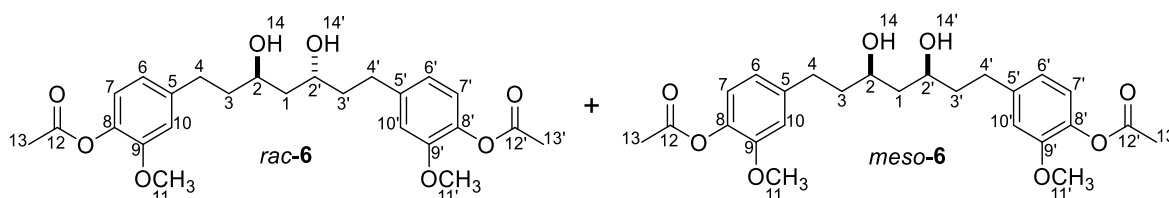
**Figura 9.** ORTEP con elipsoides de desplazamiento al 50% de nivel de probabilidad de *rac-6*.

La estructura cristalina de *rac-6* (Figura. 9) presenta la estereoquímica R, R (y S, S) y muestra una conformación TTTTGT (T: *trans*, G: *gauche*) en estado sólido. Las cadenas infinitas antiparalelas C (3) formadas por los enlaces O1-H1...O2 a lo largo de la dirección del eje *a*, están interconectadas por los enlaces de hidrógeno centrosimétricos O2-H2...O1 que generan un patrón  $R_4^4$  (8) (Figura 10).<sup>[18]</sup>



**Figura 10.** Patrón  $R_4^4(8)$  del compuesto *rac-6*.

Al igual que ocurre con *rac-2*, *rac-6* también tiene un eje de simetría  $C_2$  que pasa por C-1 (Figura 11), convirtiendo a los protones H-1 en un sistema  $A_2$ , que están acoplados a los dos hidrógenos homotópicos H-2 y H-2' (sistema  $M_2$ ), formando un sistema de espín  $A_2M_2XY$ .<sup>[18]</sup>



**Figura 11.** Estructuras de los compuestos *rac-6* y *meso-6*.

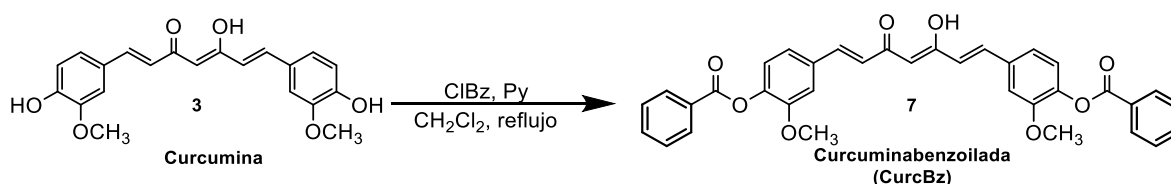
Sin embargo, mientras el sistema  $A_2$  es observado como una señal triple a  $\delta H$  1.66 ppm (2H,  $J=5.6$  Hz, H-1), el sistema  $M_2$  que está acoplado con  $A_2$ , está también acoplado a sus correspondientes protones diasterotópicos vecinos (H-3 y H-3', que conforman el sistema  $XY$ ) dando una señal *ddt* a  $\delta H$  3.98 (2H,  $J= 8.1, 6.2, 5.6$  Hz, H-2, H-2'). Los protones diasterotópicos H-3 con  $\delta H$  a 1.85 (2H,  $J= 13.8, 9.9, 8.2, 5.6$  Hz) y H-3' con  $\delta H$  a 1.76 (2H,  $J= 13.5, 9.9, 6.5, 4.4$  Hz) son observados como señales *dddd*, producto de acoplamiento geminales y vecinales con el sistema  $M_2$  (H-2, H-2') y con los vecinales H-4, H-4'. Por su parte, H-4 y H-4' se encuentran como señales *ddd* a  $\delta H$  2.77 (2H,  $J= 13.7, 10.2, 5.6$  Hz) y  $\delta H$  2.64 (2H,  $J= 13.8, 9.8, 6.4$  Hz, H-2, H-2') provenientes de los acoplamiento geminales y vecinales con H-3, H-3'.<sup>[18]</sup> Por otro lado, el compuesto *meso-6* tiene un plano de simetría que biseca a C-1 (Figura 11) y confiere a sus protones metileno (H-1, H-1') la característica de ser enantiotópicos, formando un sistema  $AB$ , mientras los protones H-2 y H-2' constituyen un sistema  $M_2$ . Estos últimos protones (H-2, H-2') están acoplados con cada uno de los protones diasterotópicos H-3, H-



3' y con los protones heterotópicos (enantiotópicos) del sistema AB, dando lugar a una señal *dddd* a  $\delta$ H 3.90 ppm (2H,  $J$ = 13.1, 10.1, 6.1, 3.9 Hz). Los protones diasterotópicos H-3, H-3' y H-4, H-4' son observados a  $\delta$ H 1.85 a 1.72 ppm (4H, m), y 1.65 a 1.55 ppm (2H, m) y 2.74 (2H,  $J$ = 14.0, 9.8, 5.6 Hz) y 2.65 ppm (2H,  $J$ = 13.9, 9.6, 6.7 Hz), respectivamente. Las señales base de hidrógeno de hidroxilo que corresponden a H-2, H-2' pueden ser usadas para determinar las proporciones diasteroméricas después de la reducción con NaBH<sub>4</sub> debido a que tienen diferentes desplazamientos químicos. De acuerdo a la información obtenida en NMR<sup>1</sup>H, el compuesto *rac*-6 tiene una proporción ca. 52% con respecto a ca. 48% del compuesto *meso*-6.<sup>[18]</sup>

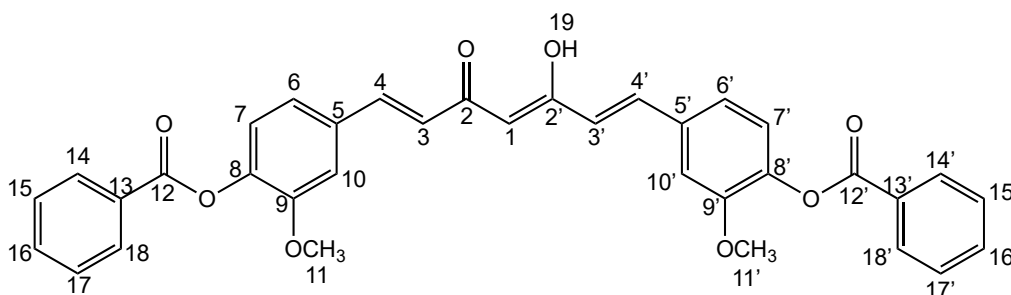
### 7.5. Síntesis de curcumina benzoilada (CurcBz)

La curcumina se utilizó como materia prima para la obtención de curcumina benzoilada (CurcBz). La reacción se llevó a cabo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en presencia de cloruro de benzoilo (ClBz) y Py, en agitación constante a reflujo.<sup>[21]</sup>



**Esquema 9.** Síntesis de CurcBz, 7.

En el espectro de RMN<sup>1</sup>H fue posible observar las señales que corresponden a los protones H-14, H-14' y H-18, H-18' (Figura 12) en un desplazamiento químico de 8.22 ppm, mientras que H-15, H-15' y H-17, H-17' fueron observados a 7.52 ppm.

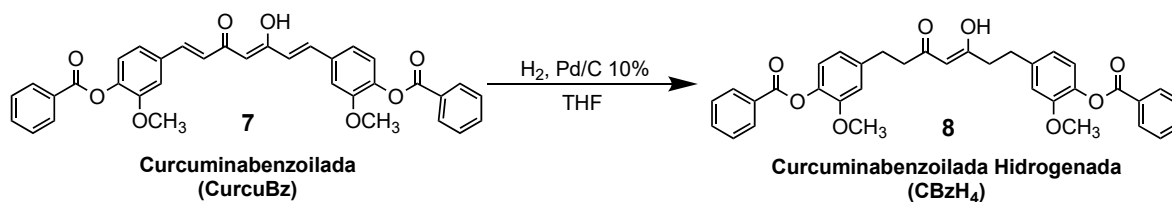


**Figura 12.** Estructura del compuesto 7.

Los protones H-16, H-16' tienen un desplazamiento químico de 7.65 ppm. La identificación de todos estos hidrógenos nos permitió confirmar la obtención de la curcumina benzoilada.

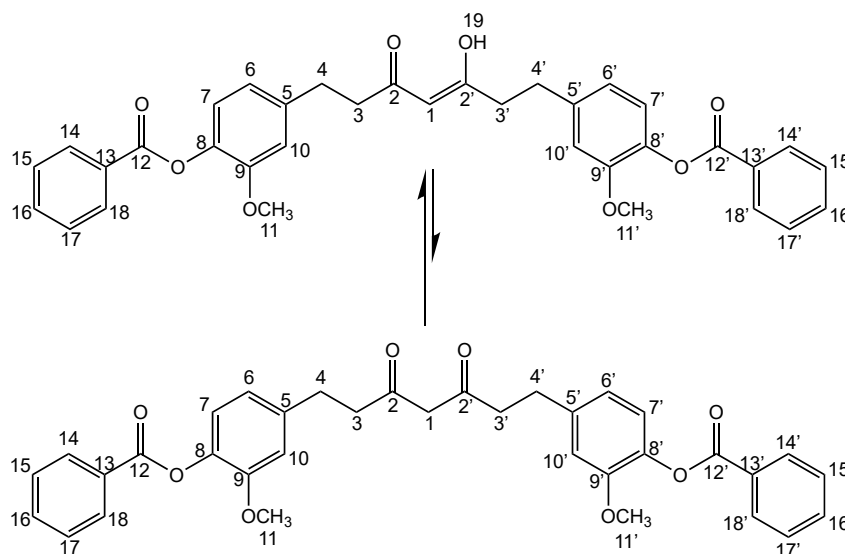
## 7.6. Síntesis de curcumina benzoilada hidrogenada (CurcBzH<sub>4</sub>)

El compuesto **7** fue disuelto en tetrahidrofurano (THF) y dispuesto a reaccionar con Pd/C al 10% como sistema catalítico e hidrógeno molecular, a temperatura ambiente y en agitación constante.<sup>[18]</sup>



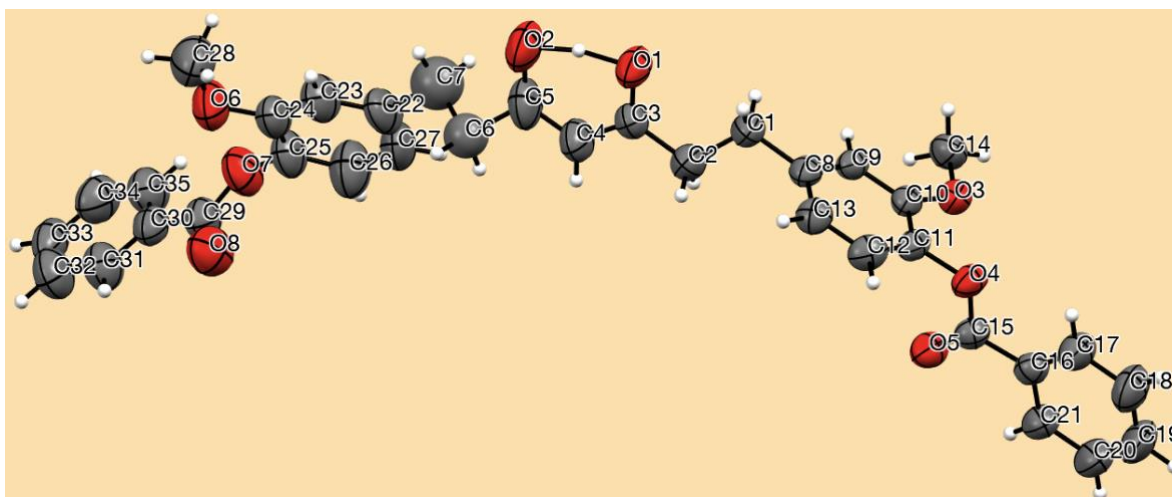
**Esquema 10.** Síntesis de CbzH<sub>4</sub>, **8**.

Al igual a como ocurre con DACH<sub>4</sub>, en la CbzH<sub>4</sub> también es posible observar por RMN<sup>1</sup>H señales que corresponden a los tautómeros *ceto* y *enol*. La integral del metino de la forma *enólica* y del metileno de la forma *ceto* permitieron establecer que el tautómero *enol* se encuentra ca. 84% con respecto a un ca. 16% del tautómero *ceto*.



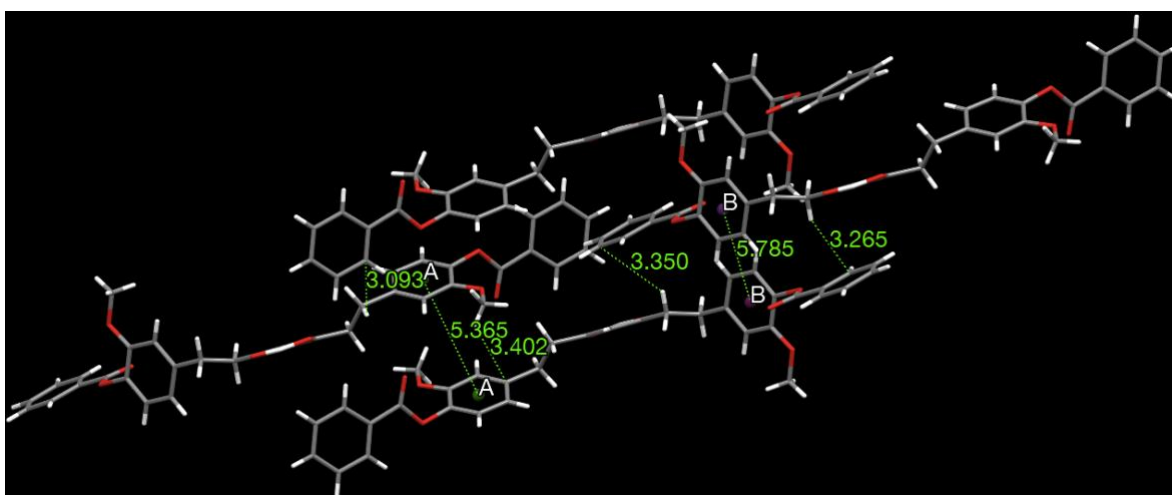
**Figura 13.** Equilibrio tautomérico del compuesto **8**.

Para la forma *enólica* se observó un singulete con  $\delta$ H a 5.47 ppm (H-1, metino, Figura 13) y para H-19 (-OH, Figura 13) una señal a  $\delta$ H 15.46 ppm, mientras que para el tautómero *ceto* la señal de H-1 (metileno) se encuentra a  $\delta$ H 3.56 ppm. Usando dimetilsulfóxido (DMSO) como disolvente fue posible obtener monocristales de **8** para su caracterización por difracción de rayos-X (Figura 14).



**Figura 14.** ORTEP con elipsoides de desplazamiento al 50% de nivel de probabilidad de **8**.

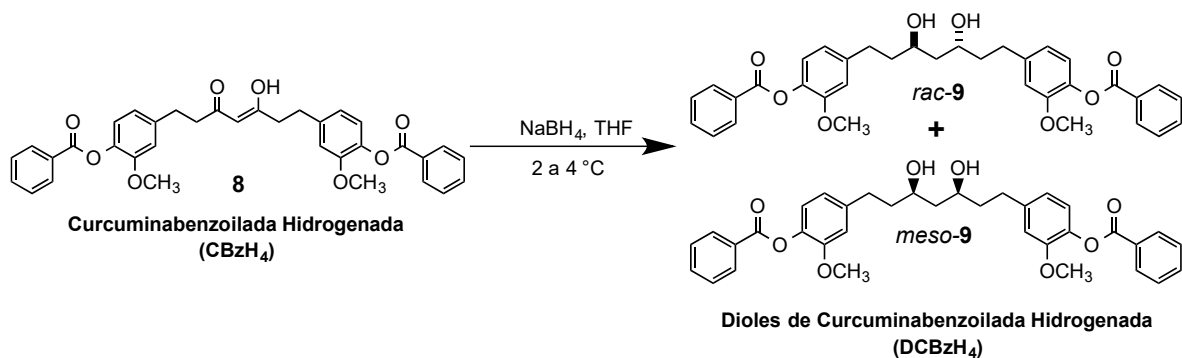
El arreglo geométrico de esta molécula y sus deformaciones angulares son producto de interacciones de tipo CH- $\pi$  y  $\pi$ - $\pi$  a lo largo de la red cristalina (Figura 15), que son además las responsables de su estabilidad en el estado sólido.<sup>[31,32,36]</sup>



**Figura 15.** Interacciones de tipo CH- $\pi$  y  $\pi$ - $\pi$  en la red cristalina de **8**.

### 7.7. Síntesis de dioles de curcumina benzoilada hidrogenada (DCBzH<sub>4</sub>)

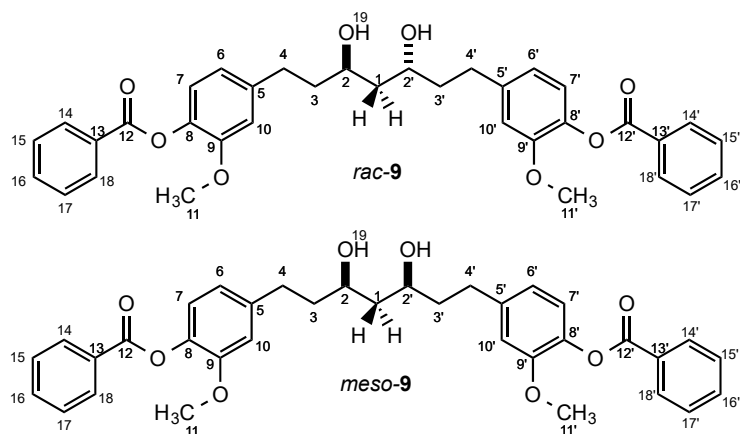
Con la síntesis de la materia prima, los dioles de curcumina benzoilada hidrogenada (DCBzH<sub>4</sub>) fueron obtenidos usando borohidruro de sodio (NaBH<sub>4</sub>) en frío (~2 – 4°C) como agente reductor y tetrahidrofurano (THF) como disolvente de reacción.<sup>[34,35,37]</sup>



**Esquema 11.** Síntesis de los diasterómeros *rac-9* y *meso-9*.

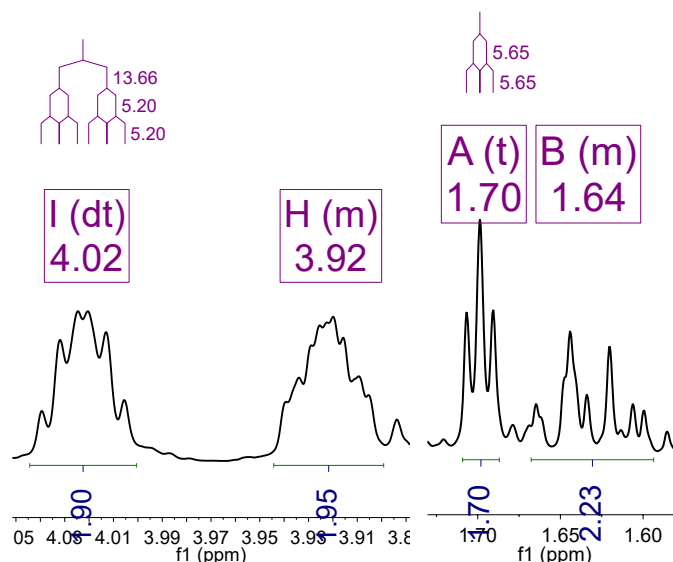
Los DCBzH<sub>4</sub> fueron caracterizados por RMN y espectrometría de masas (EM), donde la RMN<sup>1</sup>H permitió establecer que la proporción en mezcla del compuesto *meso* es 51%, mientras la mezcla *racémica* está en un 49%. Tomando como referencia los hidrógenos base de -OH (H-2 y H-2', Figura 16), cuyos desplazamientos químicos en RMN<sup>1</sup>H son 4.02 ppm para *rac-9* y 3.92 para *meso-9*.

Al igual que *rac-2* y *rac-6*, como se muestra en la Figura 16, *rac-9* presenta como elemento de simetría un eje binario, que pasa por C1, convirtiendo a los hidrógenos que soporta dicho carbono en homotópicos (sistema A<sub>2</sub>), con multiplicidad de triplete como se observa en la Figura 17, cuyo desplazamiento químico corresponde a la señal ubicada en 1.70 ppm.



**Figura 16.** Estructuras de los compuestos *rac-9* y *meso-9*.

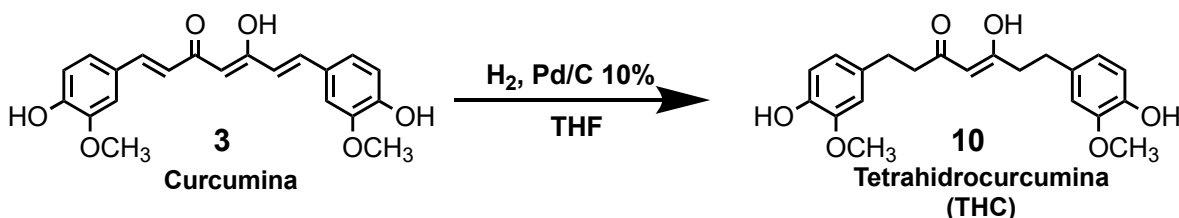
El compuesto *meso-9* por su parte, presenta como elemento de simetría un plano que biseca los hidrógenos de C1 y que los convierte en heterotópicos (sistema AB), lo cual repercute en el hecho de que no se observe en la Figura 17 una señal en 1.64 ppm con una multiplicidad de primer orden.



**Figura 17.** Hidrógenos base de *rac*-**9** y *meso*-**9** (H2), y grupos metilenos centrales (H1).

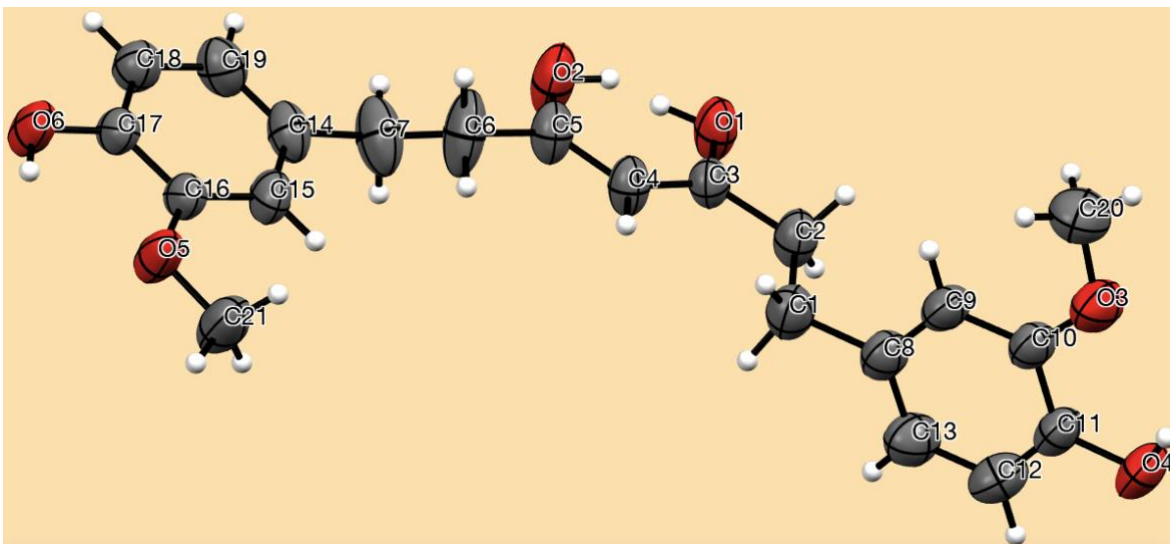
### 7.8. Síntesis de tetrahidrocurcumina (THC)

La curcumina fue disuelta en tetrahidrofurano (THF) y la reacción se llevó a cabo con Pd/C al 10% como sistema catalítico e hidrógeno molecular, a temperatura ambiente y en agitación constante.<sup>[18,38]</sup>



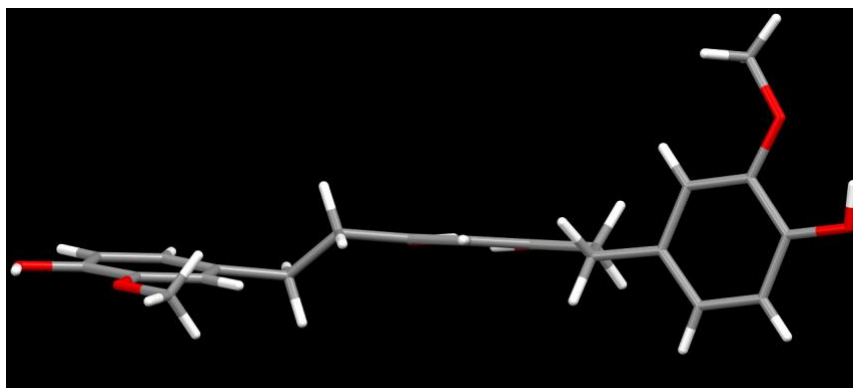
**Esquema 12.** Síntesis de THC, **10**.

En el espectro de RMN<sup>1</sup>H en 700 MHz ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO), al igual que con el compuesto **5**, se observaron señales que corresponden tanto al tautómero *enol* como al *ceto*. La integral del metino de la forma *enólica* y del metileno de la forma *ceto* permitieron establecer que el tautómero *enol* se encuentra *ca.* 73% con respecto a un *ca.* 27% del tautómero *ceto*. Empleando acetato de etilo como medio de cristalización fue posible obtener monocristales adecuados para la caracterización de THC mediante difracción de rayos-X (Figura 18) y obtener un nuevo poliformo de este compuesto.



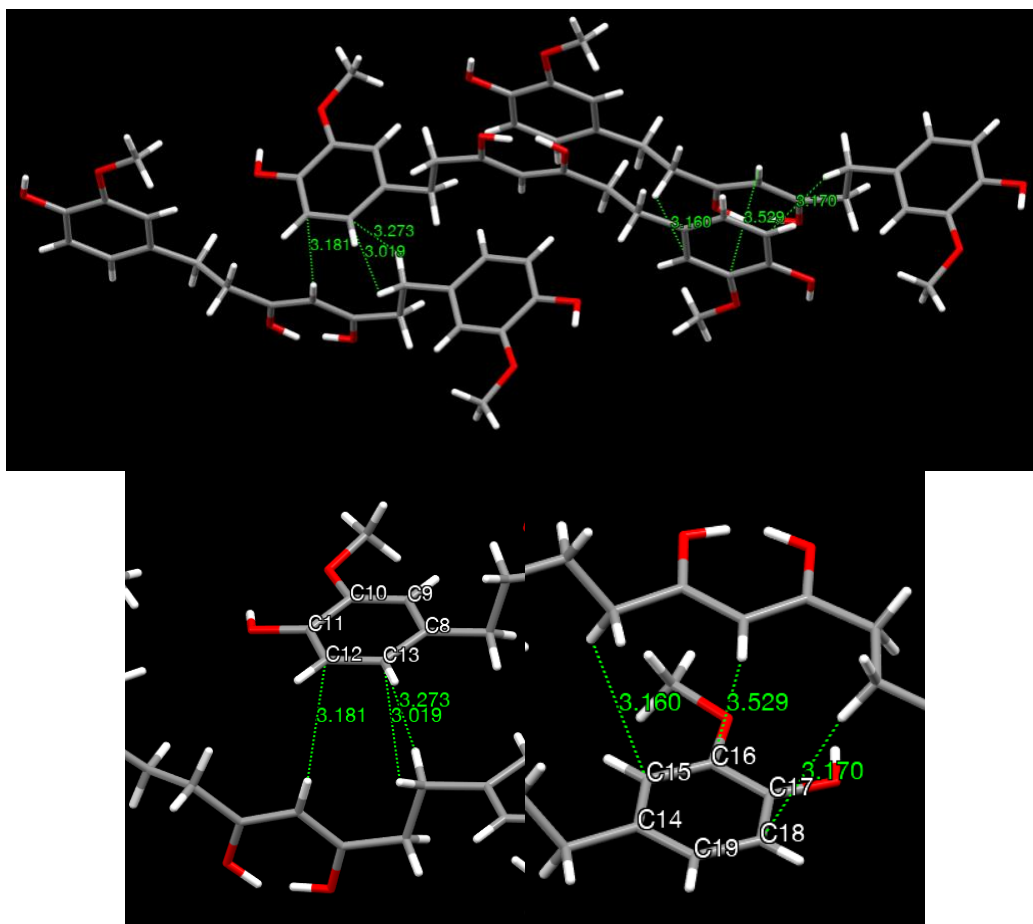
**Figura 18.** ORTEP con elipsoides de desplazamiento al 50% de nivel de probabilidad de **10**.

El análisis por difracción de rayos-X de **10** mostró la planaridad del sistema *ceto-enol* respecto a la distribución espacial que adoptan los anillos aromáticos, como se observa en la Figura 19.



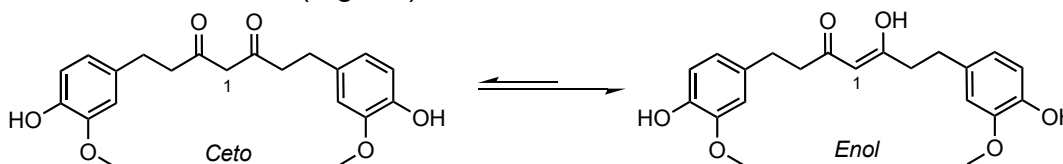
**Figura 19.** Vista de la planaridad del sistema *ceto-enol* de THC.

Las torsiones en los fragmentos terminales de la cadena alifática y la disposición espacial de los anillos aromáticos, son el resultado de interacciones del tipo CH- $\pi$  a lo largo de la red cristalina, como se observa en la Figura 20 y que a su vez son responsables de su estabilidad molecular en estado sólido.<sup>[31,32]</sup>



**Figura 20.** Interacciones de tipo CH- $\pi$  en la red cristalina de **10**.

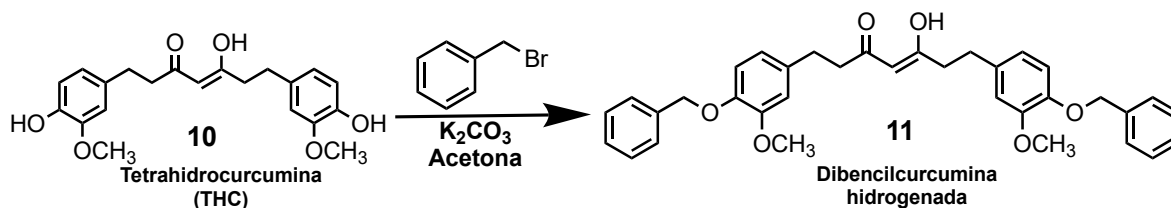
En el caso del equilibrio tautomérico de THC en el espectro de RMN<sup>1</sup>H en (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, fue posible estimar que el tautómero *ceto* está ca. 8% respecto al ca. 92% del tautómero *enol* (Fig. 21).



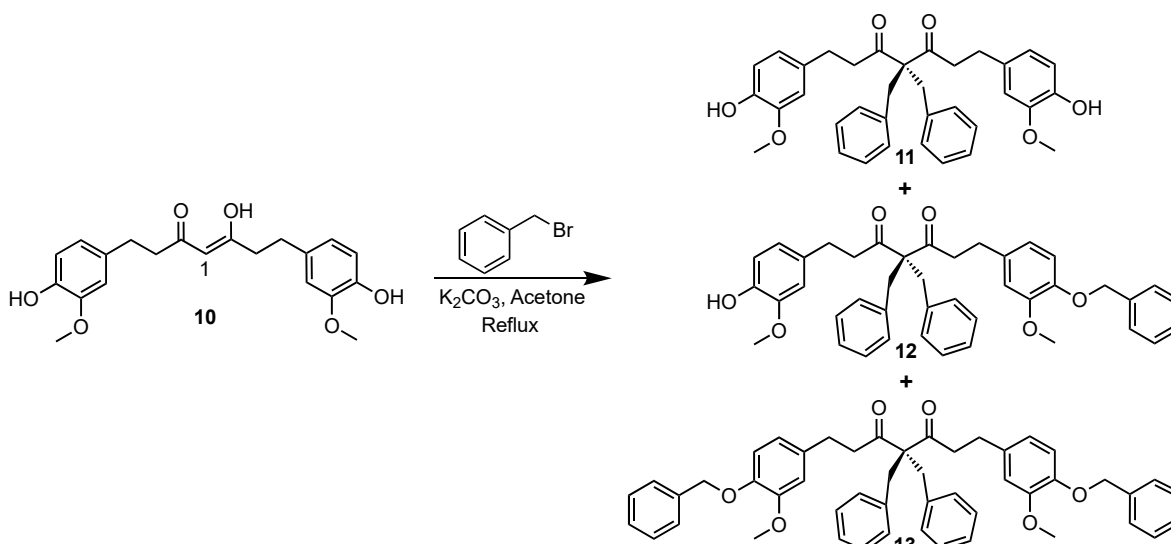
**Figura 21.** Equilibrio tautomérico del compuesto **10**.

### 7.9. Síntesis de tetrahidrocurcumina bencilada

La tetrahidrocurcumina (THC) fue puesta a reaccionar en acetona como disolvente, frente a carbonato de potasio (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) y bromuro de bencilo (BrBn) a ebullición y en agitación constante (Esquema 13).<sup>[17,39]</sup>



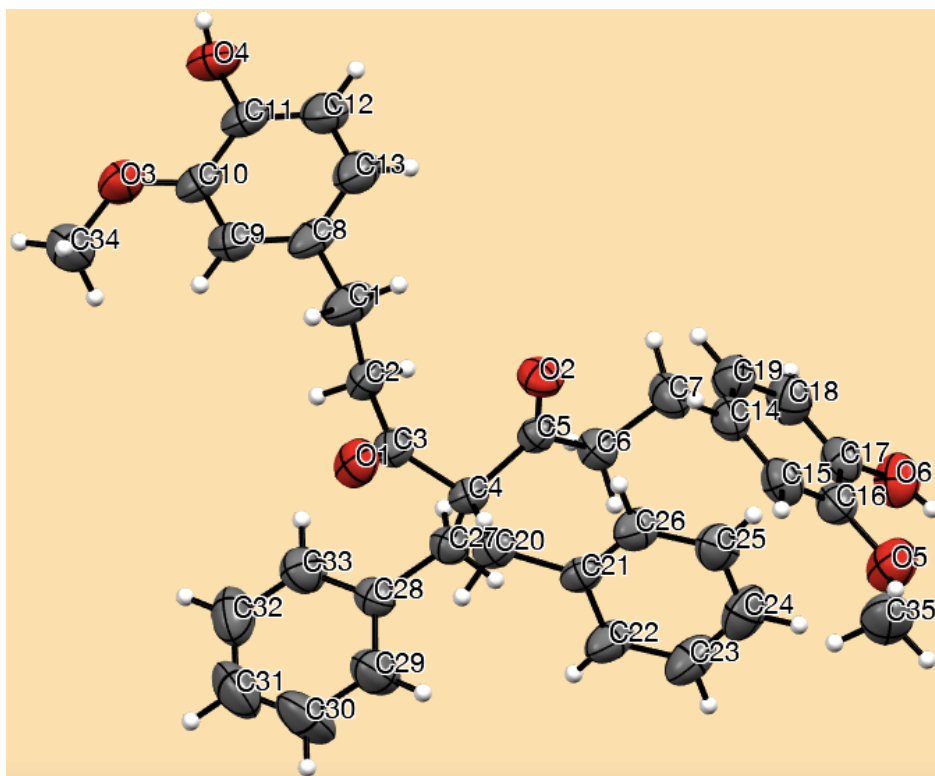
Los productos obtenidos fueron caracterizados por RMN, y ésta nos permitió observar que a diferencia de curcumina, donde la bencilación ocurre primero sobre las posiciones fenólicas y luego sobre C1,<sup>[40]</sup> en la THC la bencilación ocurre inicialmente en la posición C1 (Esquema. 14) y luego toma lugar en las posiciones fenólicas. Por tanto la ruta sintética que sigue la reacción es la siguiente:



La formación inicial de **11**, es consecuencia de que en el medio de reacción cuando se da la sustracción por parte del carbonato de potasio ( $K_2CO_3$ ) del hidrógeno de C1 y los fenólicos, el oxígeno tiene la capacidad de soportar mejor esa carga negativa respecto al carbono. Por esa razón, como el carbono necesita estabilizarse (carbanión) la reacción toma lugar primero en la posición central con la doble sustitución y luego en los fenoles (oxianión).

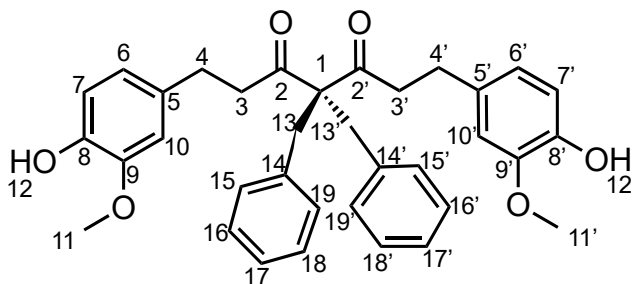
Los compuestos bencilados fueron separados en una columna flash usando como medio de elución hexano–acetato de etilo en relación 7:3. El compuesto C–bencilado **11**, fue cristalizado en  $CH_2Cl_2$ , obteniendo monocristales adecuados que fueron caracterizados por difracción de rayos-X (Figura 22).





**Figura 22.** ORTEP con elipsoides de desplazamiento al 50% de nivel de probabilidad de **11**.

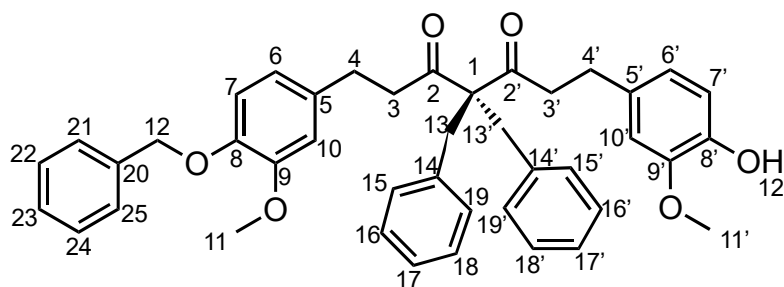
El espectro de RMN<sup>1</sup>H de **11** mostró una señal simple con desplazamiento químico de 3.31 ppm, que corresponde a los hidrógenos bencílicos H-13, H-13' (Figura 23). Ambos hidrógenos bencílicos tienen el mismo desplazamiento químico (protones homotópicos) porque el compuesto **11** tiene un eje de rotación binario (C<sub>2</sub>) que biseca a C1 y da lugar a un sistema de espín X<sub>2</sub>.



**Figura 23.** Estructura del compuesto **11**.

Los protones de los grupos hidroxilos H-12 y H-12' fueron observados como una señal simple con desplazamiento químico de 5.46 ppm, mientras los protones H-15, H-15' y H-19, H-19' se encuentran a 6.92 ppm y los protones H-16, H-16', H-17, H-17' y H-18, H-18' aparecen como una señal múltiple a 7.23–7.18 ppm.

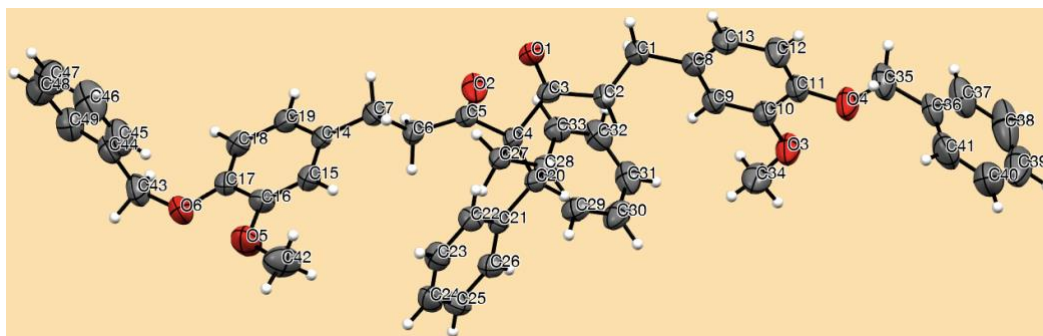
En el caso del espectro de RMN<sup>1</sup>H del compuesto **12**, se observó una nueva señal en 5.46 ppm, que corresponde a los protones H-12 (Figura 24).



**Figura 24.** Estructura del compuesto **12**.

La asimetría molecular en el compuesto **12**, condujo a observar diferencias en los desplazamientos químicos de los protones aromáticos (los que están cercanos al nuevo grupo bencilo) y los protones del grupo metoxilo. Los protones H-6 y H-6' se encuentran a 6.56 ppm y 6.52 ppm respectivamente; H-7 y H-7' a 6.78 ppm y 6.75 ppm; H-10 y H-10' a 6.60 ppm y 6.56 ppm, sin embargo, este efecto no se observó en los hidrógenos C-bencílicos dada su lejanía. Mientras que los protones de los grupos metoxilos H-11 y H-11' son observados como dos señales simples a 3.84 ppm y 3.81 ppm, respectivamente.

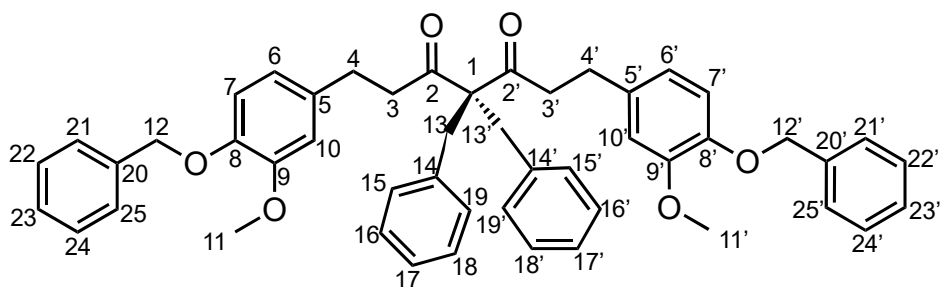
La simetría molecular es nuevamente recuperada cuando ocurre la adición de un nuevo grupo bencilo y dar lugar al compuesto **13**, que fue cristalizado en acetato de etilo (AcOEt) y hexano (Hex) y que permitió su caracterización por difracción de rayos X (Figura 25).



**Figura 25.** ORTEP con elipsoides de desplazamiento al 50% de nivel de probabilidad de **13**.

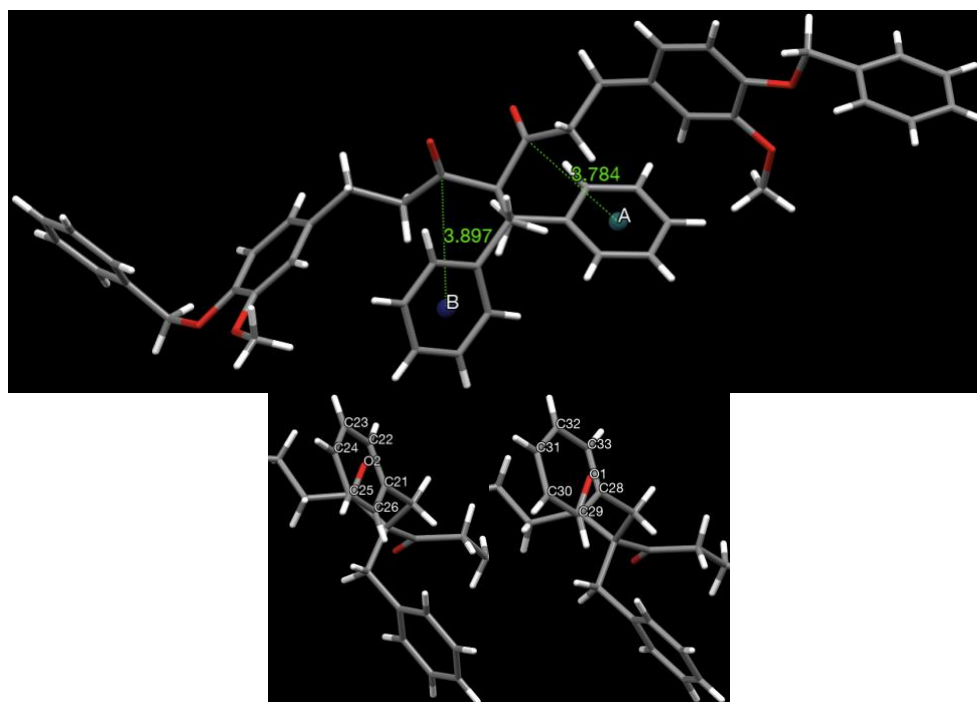
La molécula tiene nuevamente un eje de rotación  $C_2$  que biseca a C1 (Figura 26), que repercute en su espectro de RMN<sup>1</sup>H, observándose una señal única en 5.08 ppm para los protones bencílicos H-12, H-12'. De igual forma, cada par de protones aromáticos muestra señales únicas H-6, H-6', H-7, H-7' y H-10, H-10' a 6.53, 6.75 y 6.61 ppm, respectivamente. Mientras los pares aromáticos H-21, H-

21', H-25, H-25' se observan a 7.43–7.39 ppm, H-22, H-22', H-24, H-24' a 7.37–7.32 ppm y H-23, H-23' a 7.31–7.25 ppm constituyen sistemas AA'BB'C.



**Figura 26.** Estructura del compuesto **13**.

El compuesto **13** fue empleado como materia prima para la síntesis de sus respectivos 1,3-dioles bajo las condiciones de reacción previamente descritas, sin embargo, la reacción no procede. Esto podría ser explicado teniendo en cuenta que en el estado sólido las caras de los anillos aromáticos se encuentran “mirando” hacia los carbonos carbonílicos (Figura 27).



**Figura 27.** Vista de la disposición espacial de los anillos C-bencílicos respecto a los C=O del compuesto **13**.

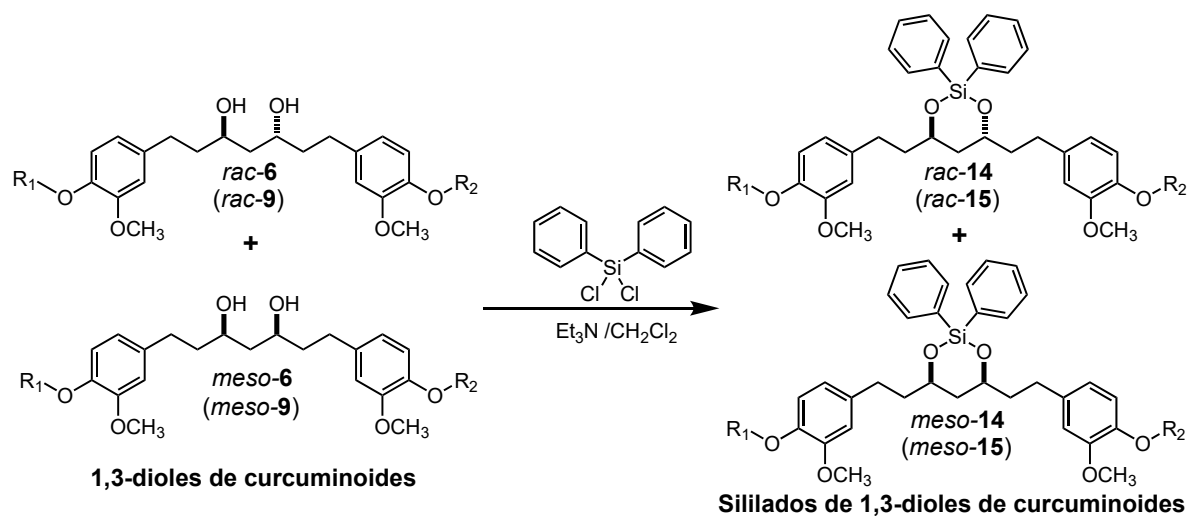
Dado que en disolución los anillos aromáticos centrales poseen rotación libre, es posible que como se aprecia en el estado sólido, en un instante cubran una de las caras del carbonilo y también pueden ubicarse frente a la otra cara. En adición a

lo anterior, el mecanismo de reacción que sigue la reducción con borohidruro de sodio implica la complejación con el oxígeno del grupo C=O (para hacer más electrofílico el carbono carbonílico), pero dado el impedimento estérico que presenta la molécula debido al movimiento de los anillos aromáticos centrales este paso de reacción no se ve favorecido. [29,35,41–43]

## 8. DERIVACIÓN QUÍMICA DE 1,3-DIOLES DE DDH<sub>4</sub> Y DCBzH<sub>4</sub>

### 8.1. Formación de derivados sililados

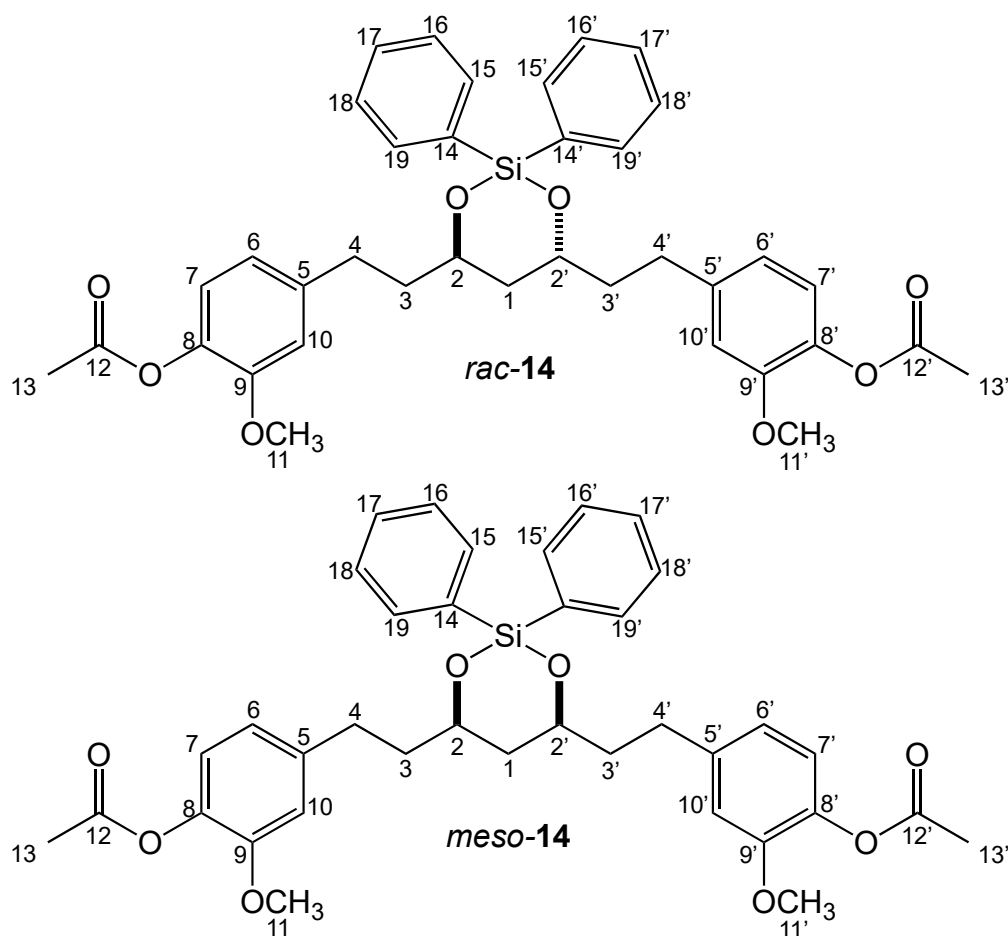
Los 1,3-dioles fueron disueltos en diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) seco, fueron tratados con trietilamina (Et<sub>3</sub>N), diclorodifenil silano (Ph<sub>2</sub>SiCl<sub>2</sub>) a temperatura ambiente y con agitación constante por 72 h (Esquema 15).<sup>[25,26]</sup>



R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = grupos acetilos (*rac-6*, *meso-6*) y benzoilos (*rac-9*, *meso-9*)

**Esquema 15.** Síntesis de sililados de 1,3-dioles de DDH<sub>4</sub> y DCBzH<sub>4</sub>.

Los derivados sililados de DDH<sub>4</sub> fueron separados mediante cromatografía en placa preparativa usando como medio de elución Hex–AcOEt en relación (8:2). Los productos aislados fueron caracterizados por RMN en 500 MHz. Al igual que sus homólogos los dioles, los derivados sililados poseen elementos de simetría que nos permitieron estimar las multiplicidades de sus señales y que fueron confirmadas a través de RMN<sup>1</sup>H. Así, el derivado *rac-14* tiene como elemento de simetría un eje binario, que pasa por C1 (Figura 28), convirtiendo a los hidrógenos que soporta dicho carbono en homotópicos (sistema A<sub>2</sub>), que se acoplan con los hidrógenos también homotópicos de C2 (sistema X<sub>2</sub>) y dan lugar a una señal triple cuyo desplazamiento químico (δ) es 1.95 ppm. Los hidrógenos de C2 (Figura 28) cuya multiplicidad debería ser un *ddt* se observa como un múltiple en δ 4.37 ppm.



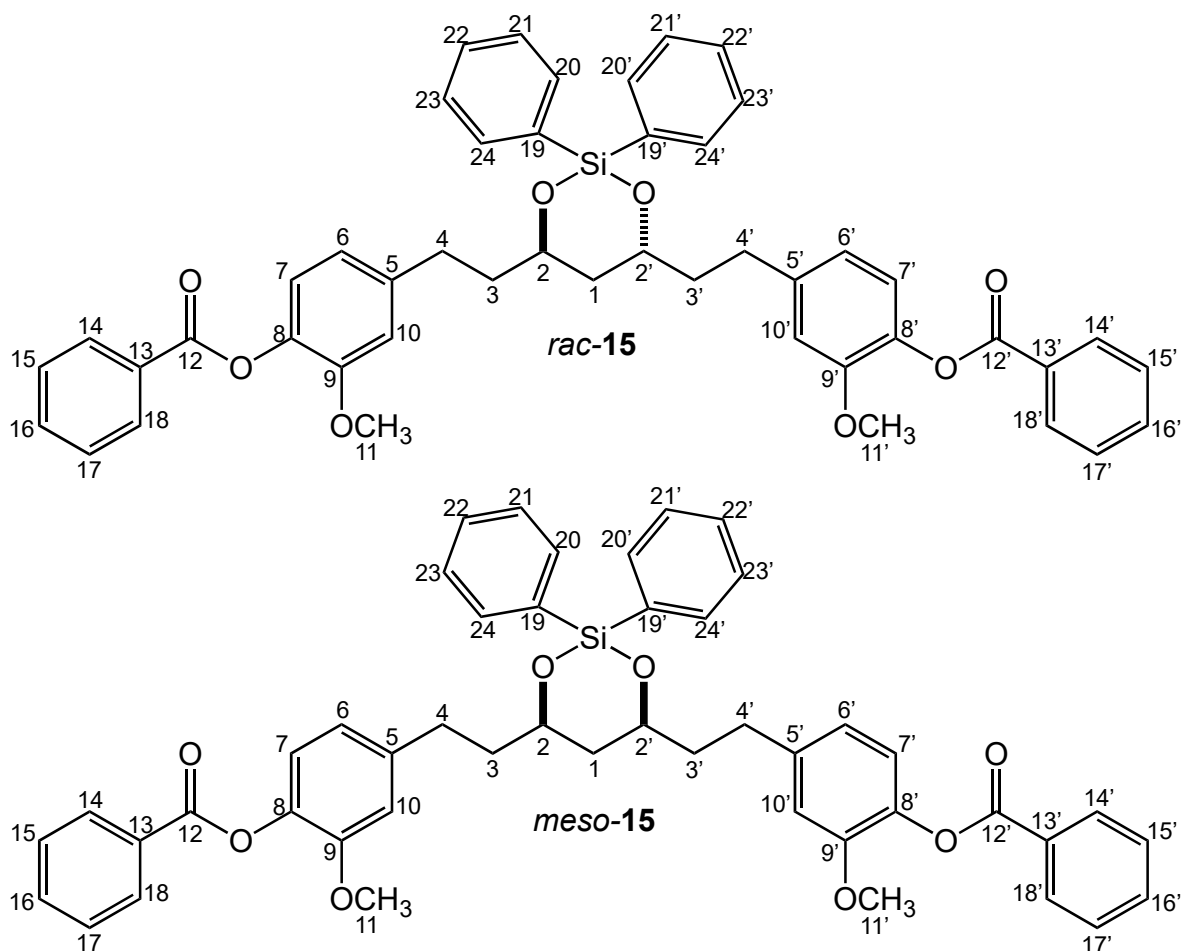
**Figura 28.** Estructuras de los compuestos *rac-14* y *meso-14*.

Además de los hidrógenos aromáticos de C6, C7 y C10, se observaron señales con desplazamientos químicos en  $\delta$  7.69 ppm con multiplicidad de *dd* y  $J = 8.0, 1.5$  Hz, que indican acoplamiento *orto* y *meta*, que corresponden a los hidrógenos de los C15 y C19, que se encuentran desplazados hacia mayores frecuencias debido al efecto desprotector del átomo de silicio. Las dos señales múltiples en 7.40 y 7.44 ppm corresponden a los hidrógenos de los C16, C17 y C18, respectivamente. El sililado *meso-14* por su parte, presenta como elemento de simetría un plano que biseca a C1 (Figura 28) y que convierte a sus hidrógenos (H-1) en heterotópicos (sistema AB), donde uno de ellos se observa como una señal con multiplicidad de *dt* en un  $\delta$  de 1.69 ppm y mientras el otro forma parte de una señal múltiple con  $\delta$  de 1.79 ppm.

Los hidrógenos de C2 por su parte producen una señal múltiple con  $\delta$  de 4.16 ppm, mientras que los hidrógenos de C15 y C19 mostraron un  $\delta$  de 7.70 y 7.65 ppm con multiplicidades de *dd* y  $J = 8.0$  Hz (*orto*), 1.4 Hz (*meta*). Los hidrógenos de C17 aparecen en una señal múltiple en 7.45 ppm que integra para un protón,

mientras el otro protón corresponde a uno de los dos hidrógenos de la señal en 7.42 ppm. Por su parte, los hidrógenos de C16 y C18 se encuentran en  $\delta$  7.42 ppm y  $\delta$  7.38 ppm como multipletes.

Para los sililados de DCBzH<sub>4</sub> se utilizó una mezcla ternaria compuesta por Hex-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH en relación (55:40:5), que hizo posible su separación.



**Figura 29.** Estructuras de los compuestos *rac-15* y *meso-15*.

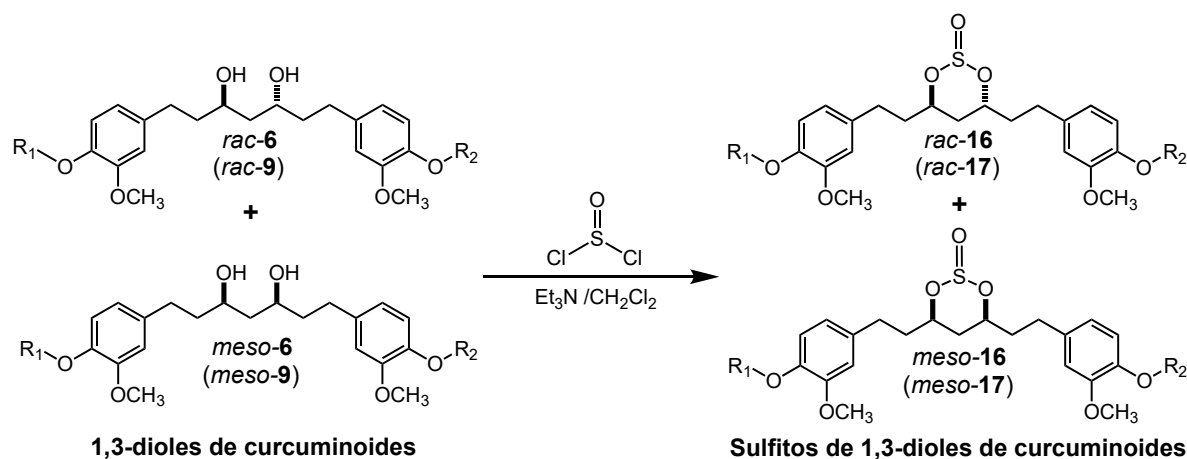
Los hidrógenos homotópicos H-1 de *rac-15* son observados en  $\delta$  2.20 ppm, mientras los hidrógenos H-2 que constituyen un sistema X<sub>2</sub> (también homotópicos) fueron observados en  $\delta$  5.37 ppm. Las señales múltiples con desplazamientos químicos en  $\delta$  7.50 y  $\delta$  7.43 ppm corresponden a los hidrógenos H-22 y H-22'. Los hidrógenos H-21, H-21' y H-23, H-23' se encuentran en  $\delta$  7.56 y  $\delta$  7.38 ppm, mientras los hidrógenos H-20, H-20' y H-24, H-24', desprotegidos por el átomo de silicio, fueron observados en 8.03 y 7.97 ppm.

En el caso del derivado sililado *meso-15*, sus hidrógenos heterotópicos (sistema AB) dan lugar a una señal múltiple a 1.79 ppm y a un *dt* en 1.72 ppm que es producto de un acoplamiento geminal y uno vecinal con el sistema X<sub>2</sub> conformado

por los hidrógenos H2. Los hidrógenos H2, H-2' aparecen como una señal múltiple en  $\delta$  de 4.18 ppm y H3, H-3' en  $\delta$  de 1.83 y 1.97 ppm, respectivamente. Los hidrógenos diastereotópicos H4 resonando en  $\delta$  2.78 y  $\delta$  2.91 ppm muestran una multiplicidad de *ddd* producto del acoplamiento gemelo y vecinal con cada uno de los hidrógenos H3 (Figura 29). Los hidrógenos H22 se observaron como una señal múltiple en  $\delta$  7.46 ppm. Mientras H20 y H24 en  $\delta$  de 7.73 y 7.68 ppm como multipletes; en el caso de H21 y H23 fueron observadas señales múltiples en  $\delta$  7.43 y  $\delta$  7.39 ppm.

## 8.2. Formación de sulfitos

La mezcla de dioles de diacetilcurcumina hidrogenada (DDH<sub>4</sub>) al igual que la mezcla de dioles de dibenzoilcurcumina hidrogenada (DCBzH<sub>4</sub>) fueron disueltos en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y tratados en frío con trietilamina (Et<sub>3</sub>N) y seguidamente cloruro de tionilo (SOCl<sub>2</sub>); se dejó reaccionar en temperatura ambiente y en agitación constante por 24 h (Esquema 16).<sup>[20,27]</sup>



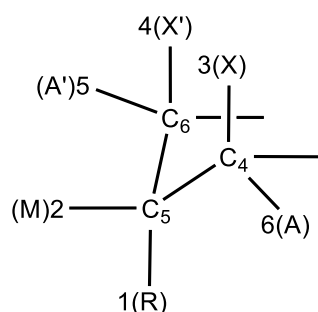
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = grupos acetilos (*rac*-6, *meso*-6) y benzoilos (*rac*-9, *meso*-9)

**Esquema 16.** Síntesis de sulfitos de 1,3-dioles de DDH<sub>4</sub> y DCBzH<sub>4</sub>.

Los compuestos *rac*-16 y *meso*-16 fueron separados usando hexano (Hex), acetato de etilo (AcOEt) y metanol (MeOH) como medio de elución en relación 70: 25: 5, respectivamente. Los compuestos *rac*-17 y *meso*-17 fueron separados usando hexano (Hex), acetato de etilo (AcOEt) y metanol (MeOH) como medio de elución en relación 80: 14: 6, respectivamente.

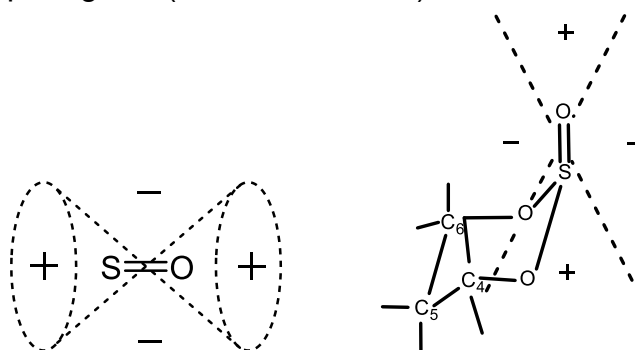
El sulfito de un 1,3-diol conduce normalmente a un ciclo de seis miembros. Basados en esta idea, existen estudios que permiten explicar las posibles conformaciones espaciales que adoptan los ciclohexanos y por tanto el efecto que producen estas conformaciones en los espectros de estos compuestos. En un

trabajo publicado en 1972 por Green *at el.*, en el que se habla del término anancomérico,<sup>[44]</sup> introducido por Antenius, para describir estructuras que tienen virtualmente una conformación única debido a una posición extrema del equilibrio conformacional y que fue aplicado al sulfito de trimetileno (sulfito de un 1,3-diol), lograron encontrar evidencia por RMN de la conformación anancómerica en solución de este compuesto. El espectro de RMN<sup>1</sup>H a 100 MHz del sulfito de trimetileno los condujo a postular diferencias en los desplazamientos químicos de los hidrógenos en el sulfito cíclico y concluyeron que se trataba de un sistema de espín AA'XX'MR (Figura 30).



**Figura 30.** Representación del sistema de espines en el sulfito de trimetileno hecha por Green *at el.*<sup>[44]</sup>

Las diferencias en los desplazamientos químicos de los hidrógenos que constituyen el sulfito cíclico fue entonces interpretada como consecuencia del efecto anisotrópico del grupo S=O (Figura 31), en donde aquellos hidrógenos que se encuentren próximos a la región positiva (protección) se verán protegidos (desplazados hacia frecuencias bajas) mientras los que se encuentren en la región negativa se verán desprotegidos (altas frecuencias).

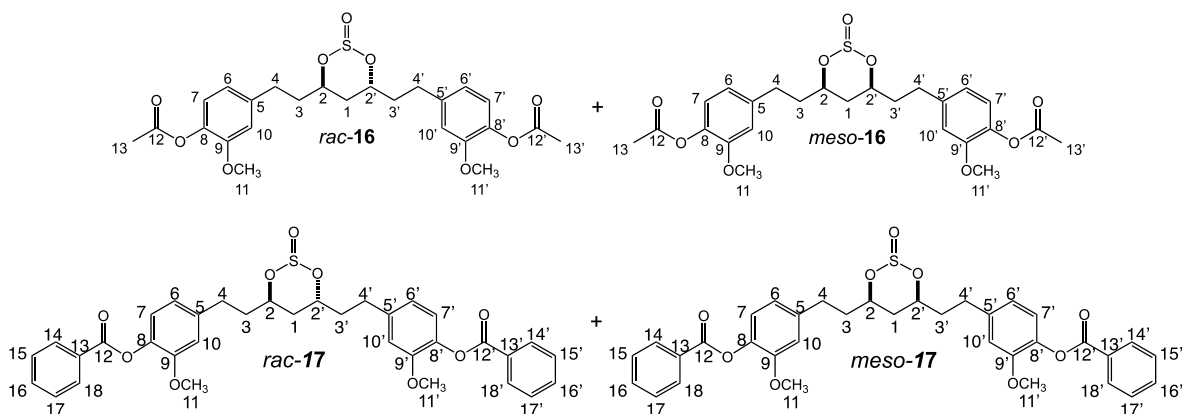


**Figura 31.** Región de protección del enlace S=O y su efecto sobre el sulfito de trimetileno.

Los autores concluyeron adicionalmente que los hidrógenos de las posiciones C4 y C6 (Figura 31) cuya disposición espacial sea *axial* percibirán mucho mejor los efectos de la anisotropía del enlace S=O respecto a los que se encuentre en

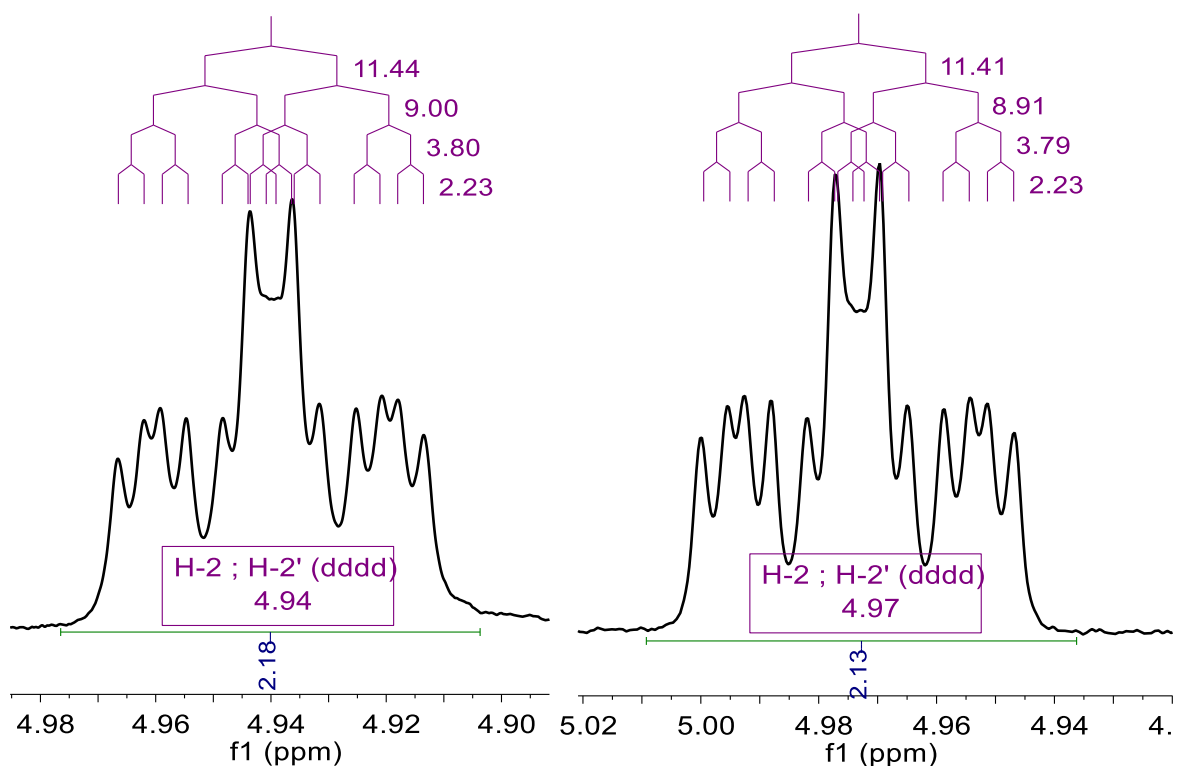


posición *ecuatorial*. De acuerdo con estos estudios previos y con otras consideraciones logramos explicar el comportamiento que observamos en los espectros de los sulfitos en este trabajo.



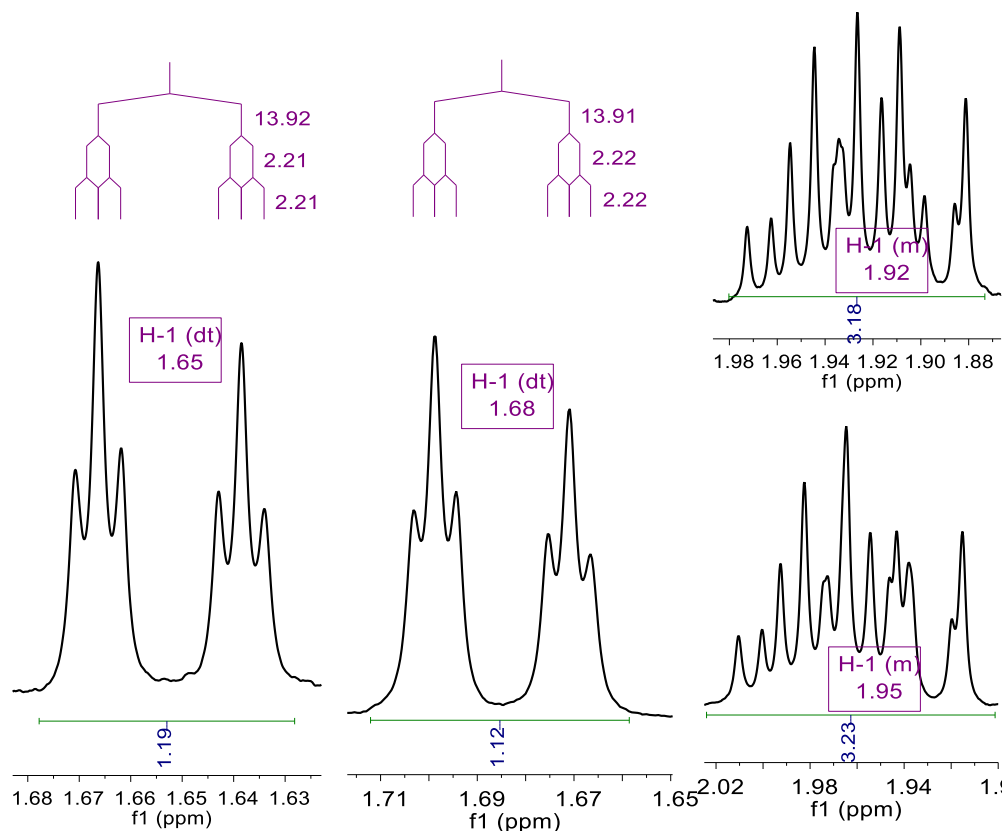
**Figura 32.** Estructuras de los compuestos *rac-16*, *meso-16* y *rac-17*, *meso-17*.

El espectro de RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de los compuestos *meso-16* y *meso-17* muestran una señal única para H<sub>2</sub>, H-2' (Figura 33) resonando en  $\delta$  4.94 y  $\delta$  4.97 ppm, con multiplicidad de *dddd*, respectivamente. Esta señales se encuentran desplazadas a  $\delta$  1.04 y  $\delta$  1.03 ppm respecto a sus dioles (3.90 y 3.94 ppm), lo que evidencia el efecto anisotrópico introducido por el enlace S=O; además de ello, si analizamos los elementos de simetría que poseen estos compuestos, se puede ver un plano de simetría que biseca el enlace S=O y a C1 (Figura 32), dando lugar a un sistema X<sub>2</sub>, es decir, que la disposición espacial de ambos hidrógenos es la misma (axial o ecuatorial) y como consecuencia, la magnitud del efecto anisotrópico que perciben es también la misma, razón por la cual sus desplazamientos químicos son iguales (señal única, Figura 33).



**Figura 33.** Expansión de los hidrógenos H-2, H-2' en *meso-16* y *meso-17*.

Los hidrógenos enantiotópicos de C1 (sistema AB, Figura 32) dentro del anillo de seis miembros tienen una disposición espacial distinta, por tanto, en los compuestos *meso-16* y *meso-17* un hidrógeno percibirá el efecto anisotrópico de protección mientras el otro de desprotección por parte del enlace S=O, por tal razón, uno se encuentra a 1.65 ppm (en *meso-16*) y 1.68 ppm (en *meso-17*) como *dt*, producto de un acoplamiento geminal y uno vecinal con el sistema X<sub>2</sub>, mientras que el otro hace par una señal múltiple en 1.92 ppm (en *meso-16*) y 1.95 ppm (en *meso-17*), como se observa en la Figura 34.

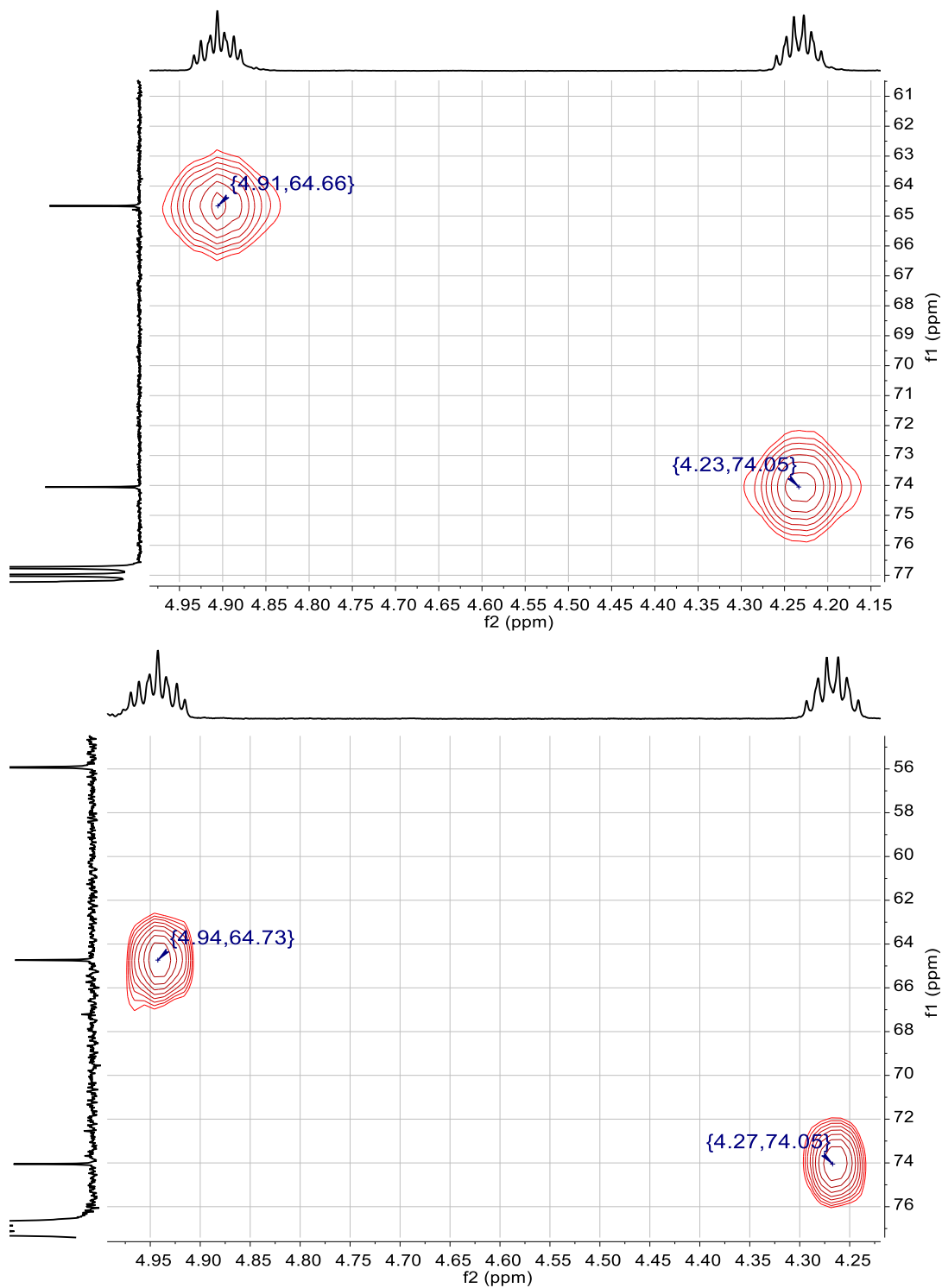


**Figura 34.** Expansión de las señales de los hidrógenos H-1 en *meso-16* y *meso-17*.

La inclusión del grupo S=O por tanto, resulta ser útil no solo para estudiar la reactividad del sistema 1,3-diol, sino que su efecto anisotrópico permite resolver sistemas de espines complejos en RMN, dado que el caso de los dioles *meso* las señales del sistema AB fueron encontradas como múltiples y en su sulfito al menos uno de esos hidrógenos pudo ser resuelto.

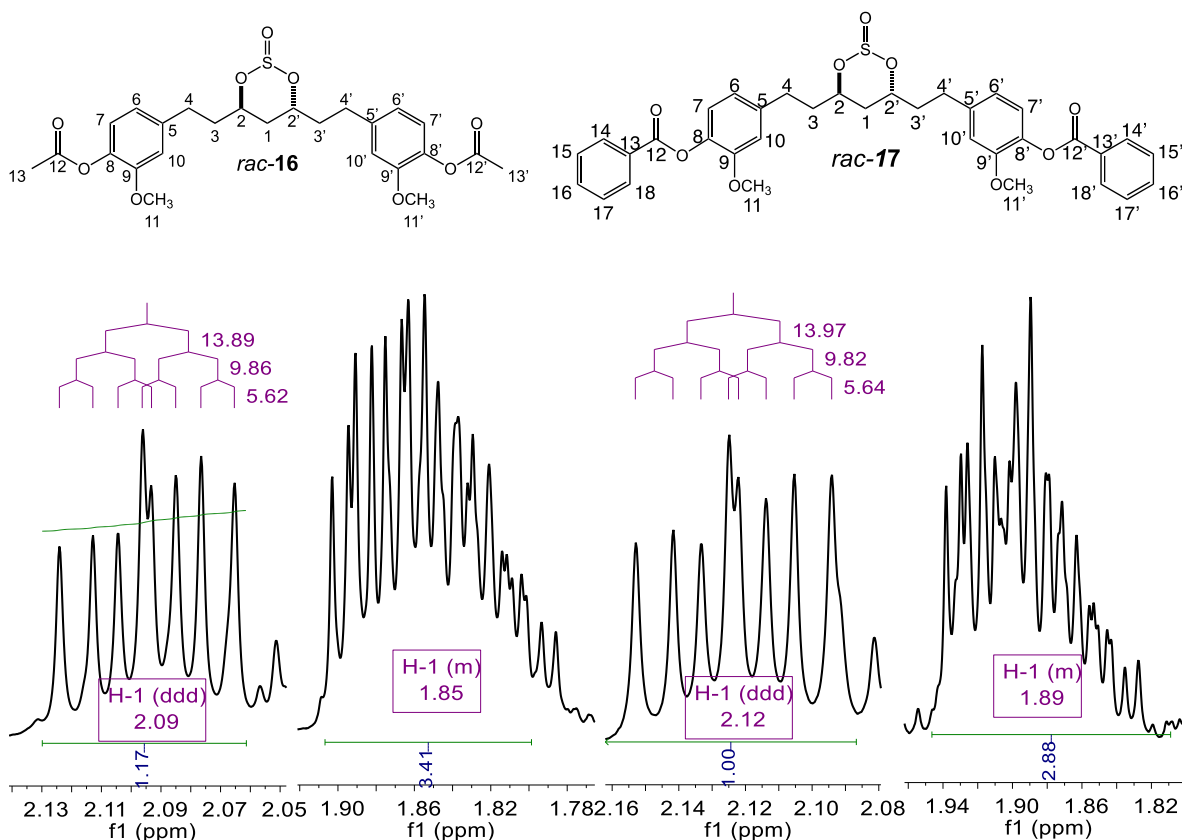
Algunos autores han sugerido que en ocasiones la sustitución en las posiciones C-4 y C-6 (Figura 30) pueden alterar el sulfito con orientación axial normal hacia una forma de silla con el grupo S=O en posición ecuatorial o hacia una forma torcida (twisted).<sup>[45]</sup> Además, es necesario considerar que la síntesis de los compuestos *rac-16* y *rac-17* provienen de un diol en el que los grupos –OH se encuentran en disposición anti (compuesto *rac-6* y *rac-9*), por tal razón, presumiblemente el anillo de seis miembros en estos sulfitos, se encuentra en forma torcida (“twisted”). El análisis en los espectros RMN apoya esta propuesta. El espectro RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) para *rac-16* y *rac-17* muestra señales de H-2 en  $\delta$  4.91 y  $\delta$  4.94 ppm, respectivamente, mientras los H-2' se encuentran en  $\delta$  4.23 y  $\delta$  4.27 ppm. Este mismo efecto se observa en el espectro de RMN<sup>13</sup>C, en el compuesto *rac-16* con  $\delta$

64.66 y 74.05 ppm, mientras que en el *rac-17*, se observan también dos señales con  $\delta$  a 64.73 y 74.05 (Figura 35).



**Figura 35.** Expansión HSQC de C1 con H-1 en *rac-16* y *rac-17*.

Estas diferencias espectrales son el resultado de la forma “twist” del anillo, en el que las orientaciones de H-2 y H-2' son distintas respecto al enlace S=O y por tal razón las corrientes anisotrópicas los afectan de forma diferente y dan lugar a hidrógenos y carbonos diastereotópicos. Estos mismos efectos fueron observados para H-1, que con la asimetría que adquiere la molécula dejaron de ser un sistema A<sub>2</sub> y dan lugar a un sistema AB, en el que uno de los hidrógenos en *rac-16* se encuentra resonando en  $\delta$  2.09 ppm (*ddd*) mientras el otro en  $\delta$  1.85 ppm formando parte de una señal múltiple (que integra para 3H). En el caso de *rac-17*, uno de los hidrógenos se encuentra resonando en 2.12 ppm (*ddd*) mientras el otro a 1.89 ppm es un multiplete que integra para 3H, como se muestra en la Figura 36.



**Figura 36.** Expansión RMN<sup>1</sup>H de H-2 y H-2' en *rac-16* y *rac-17*.

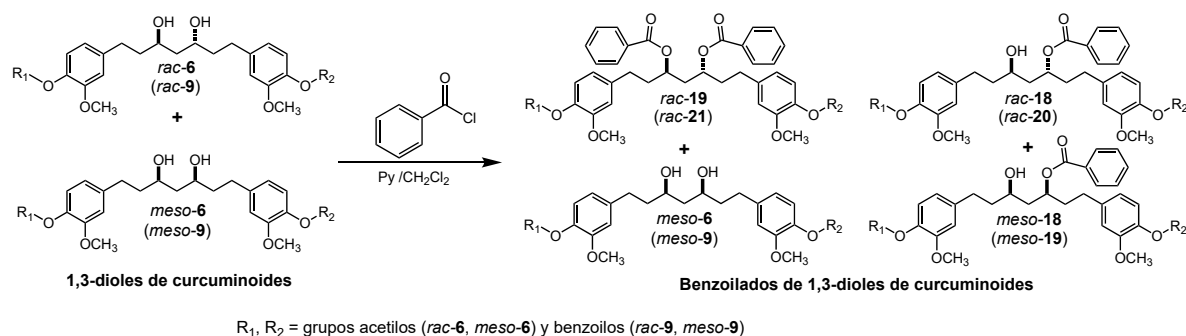
Por su parte los hidrógenos H-3 y H-3' en *rac-16* fueron encontrados en 2.43 (dddd, 1H), 2.01 (dddd 1H) y 1.85 ppm (m, 3H), cuyas señales en RMN<sup>13</sup>C y HSQC presentan desplazamientos químicos en  $\delta$  37.71 (correlación con 2.43 y 1.85 ppm) y 36.87 (correlación con 2.01 y 1.85 ppm). En *rac-17* a 2.47 (dddd, 1H), 2.04 (m, 1H) y 1.89 ppm (m, 3H), cuyas señales en RMN<sup>13</sup>C y HSQC presentan desplazamientos químicos a 37.75 (correlación con 2.47 y 1.89 ppm) y 36.93 (correlación con 2.04 y 1.89 ppm).

Los hidrógenos H-4 y H-4' muestran  $\delta$ (ppm) RMN<sup>1</sup>H en 2.87 (ddd, 1H), 2.78 (ddd, 1H) y 2.69 ppm (multiplete, 2H), mientras en el espectro de 1D y HSQC en  $\delta$  31.69 (correlación con  $\delta$  2.87 y  $\delta$  2.69 ppm) y  $\delta$  30.94 ppm (correlación con  $\delta$  2.78 y  $\delta$  2.69 ppm) en el compuesto *rac*-16. En el compuesto *rac*-17, las señales aparecen en  $\delta$  de 2.91 (ddd, 1H), 2.81 (m, 1H) y 2.74 (tt, 2H), mientras en RMN<sup>13</sup>C y HSQC a 31.72 (correlación con 2.91 y 2.74 ppm) y 30.99 ppm (correlación con 2.81 y 2.74 ppm).

Estos efectos anisotrópicos fueron observados también en los hidrógenos aromáticos, así como en los grupos metoxilo, mientras que los grupos acetilo y benzoilo por estar tan alejados del centro asimétrico no se ven afectados.

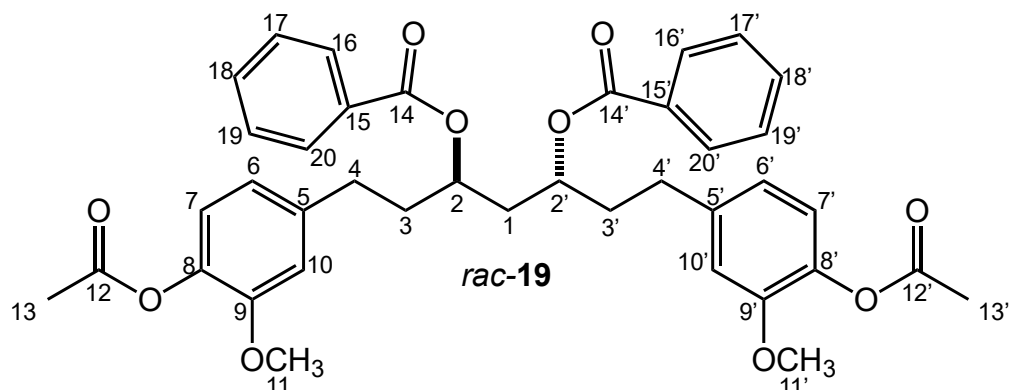
### 8.3. Formación de derivados benzoilados

A las mezclas de dioles DDH<sub>4</sub> y DCBzH<sub>4</sub> disueltas en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y en frío se adicionó piridina (Py) y cloruro de benzoilo y se mantuvo a temperatura ambiente con agitación magnética constante (Esquema 17).<sup>[21,28]</sup>



**Esquema 17.** Síntesis de benzoilados de 1,3-dioles de DDH<sub>4</sub> y DCBzH<sub>4</sub>.

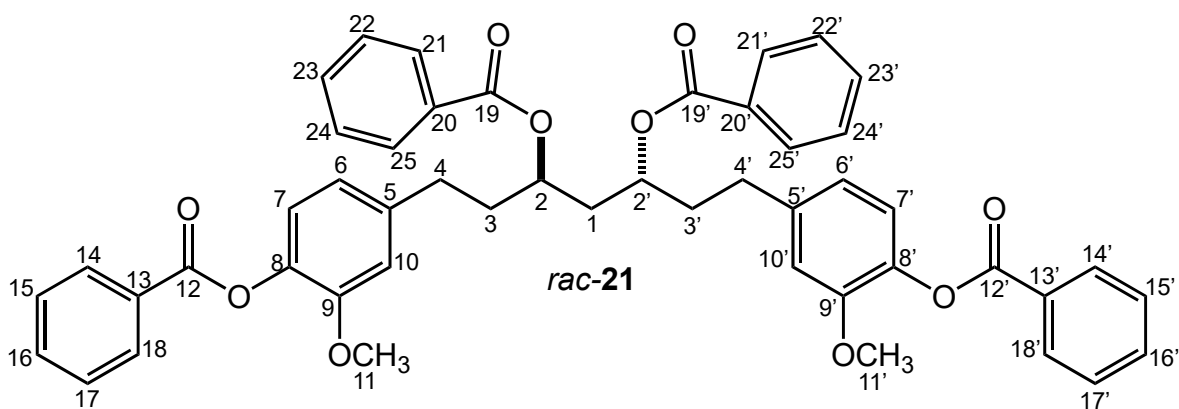
El uso de la benzoilación como reacción de derivación química permitió discriminar entre el par diastereomérico de los 1,3-dioles de curcuminoides. De esta forma se encontró que en el medio de reacción lo que se obtiene es el compuesto dibenzoilado *rac*-19 (*rac*-21), la mezcla de productos monobenzoilados *rac*-18 (*rac*-20), *meso*-18 (*meso*-19) y una fracción del diol meso sin reaccionar (*meso*-6) (*meso*-9) (Esquema 17). Los compuestos fueron separados en un medio ternario compuesto por Hex–AcOEt–MeOH en relación 70:25:5.



**Figura 37.** Estructura del compuesto *rac-19*.

El espectro RMN<sup>1</sup>H de *rac-19* mostró una señal *triple* con  $\delta$  de 2.16 ppm para los hidrógenos homotópicos (sistema A<sub>2</sub>) H-1 (Figura 37); los hidrógenos homotópicos (sistema X<sub>2</sub>) H-2 (Figura 37) se observaron como una señal múltiple con  $\delta$  de 5.34 ppm. Los hidrógenos aromáticos del nuevo grupo benzoilo fueron observados para C16, C20 en  $\delta$  7.94 ppm, dada la influencia del efecto anisotrópico del grupo carbonilo, con una multiplicidad de *dd* y  $J = 8.1, 1.5$  Hz que muestran los acoplamiento entre las posiciones *orto* (C17, C19) y *meta* (C18); mientras que la señal en 7.36 ppm con multiplicidad de *dd* y  $J = 7.8, 1.5$  Hz corresponde a los hidrógenos de C17, C19. Los hidrógenos de C18 muestran una multiplicidad de *tt* cuyas  $J = 7.4, 1.4$  Hz sugieren acoplamiento *orto* con H17, H19, para dar el primer triplete, y *meta*, para formar otro triplete con H16, H20.

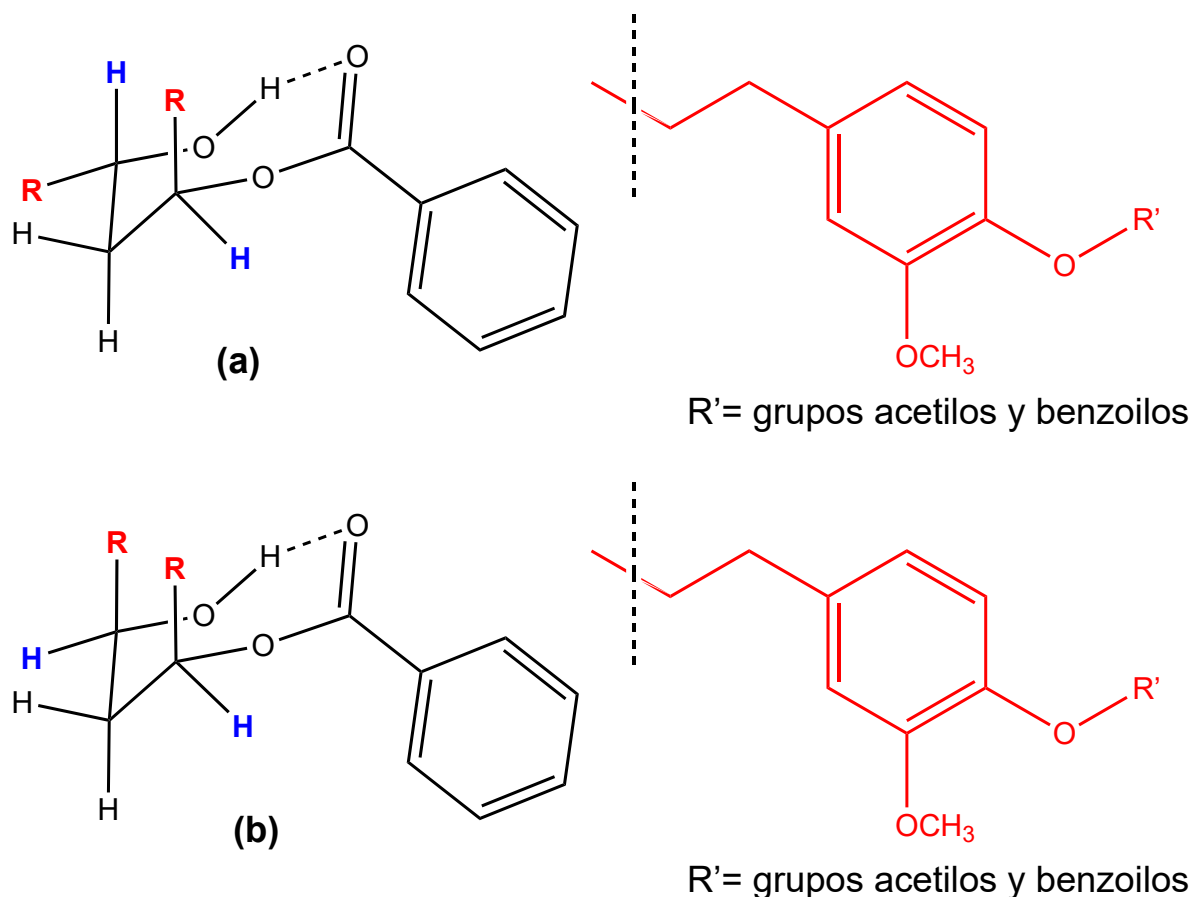
En el caso de los derivados monobenzoilados *rac-18* y *meso-18* estamos a la espera de la caracterización por RMN. Los monobenzoilados *rac-20* y *meso-19* no pudieron ser aislados ni caracterizados.



**Figura 38.** Estructura del compuesto *rac-21*.

El espectro RMN<sup>1</sup>H para *rac-21* mostró para los hidrógenos homotópicos (sistema A<sub>2</sub>) H-1 (Figura 38) una señal *triple* con  $\delta$  de 2.20 ppm; los hidrógenos

homotópicos (sistema X<sub>2</sub>) de C-2 (Figura 38) se observan como una señal múltiple con  $\delta$  5.38 ppm. Los hidrógenos H21–H25, H22–H24 y H23 se observan como multipletes en  $\delta$  8.03–7.96,  $\delta$  7.43–7.38 y  $\delta$  7.61 ppm.



**Figura 39.** Propuesta del mecanismo de la síntesis de benzoilados de 1,3-dioles de DDH<sub>4</sub> y DCBzH<sub>4</sub>.

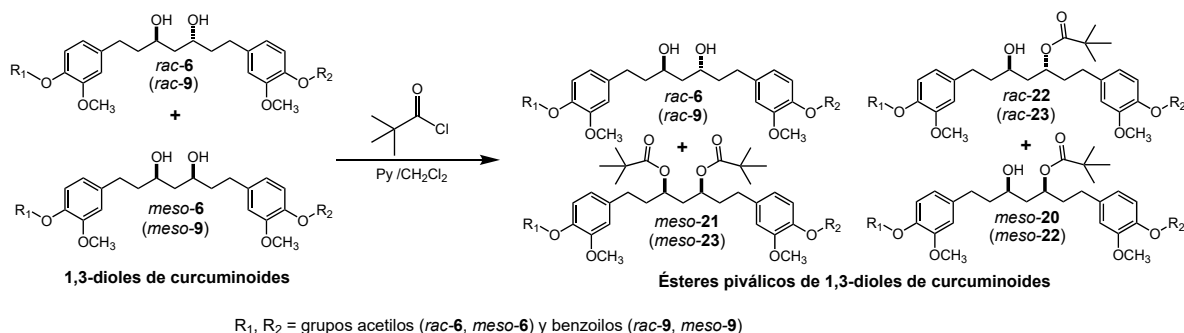
Una propuesta para explicar el comportamiento de esta reacción, es considerar que una vez que ocurre la monobenzoilación de ambos diastereómeros, la estructura adopta la conformación observada en la Figura 39, donde el producto *rac-18* (*rac-20*) con el hidrógeno (H) en posición axial (conformación **a**) no presenta impedimento estérico para que ocurra la adición de un segundo grupo benzoilo y da lugar a la formación de *rac-19* (*rac-21*). Alternativamente en la conformación **b**, las disposición axial de los grupos R voluminosos, presenta un impedimento estérico que dificulta un segunda adición sobre los productos monobenzoilados *meso-18* (*meso-19*) que generaría los dibenzoilados respectivos.

El uso de un exceso de cloruro de benzoilo condujo a los mismos resultados, con la formación única del producto disustituido *rac-19* (*rac-21*).



## 8.4. Formación de ésteres piválicos

La mezcla de dioles DDH<sub>4</sub> y DCBZh<sub>4</sub> disueltas en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, a 0°C, se trató con piridina (Py) como base y cloruro de pivaloilo. La mezcla resultante se mantuvo a temperatura ambiente y en agitación magnética constante (Esquema 18).<sup>[22,46]</sup>



**Esquema 18.** Síntesis de ésteres piválicos de 1,3-dioles de DDH<sub>4</sub> y DCBZh<sub>4</sub>.

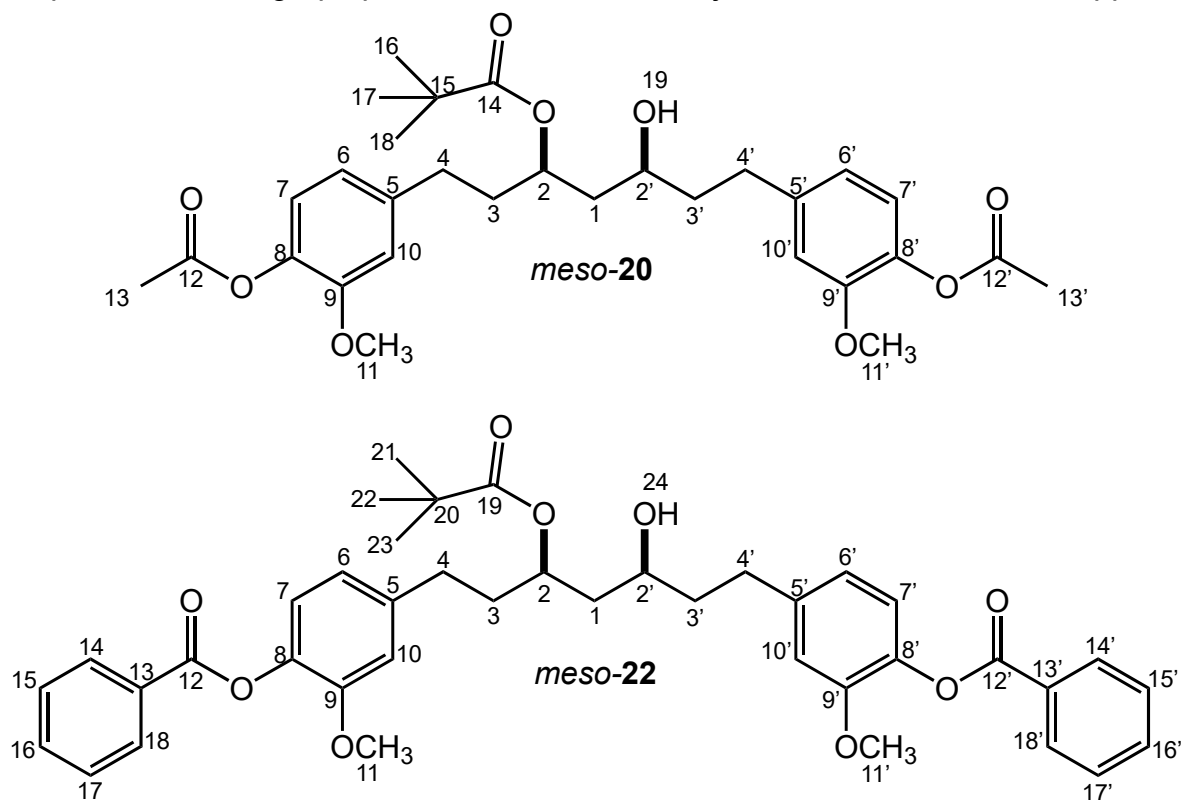
La reacción dio lugar a la formación mayoritaria del producto disustituido *meso-21* (*meso-23*) y una pequeña fracción del derivado mono sustituido *meso-20* (*meso-22*), mientras que una fracción del diol *rac-6* (*rac-9*) no reacciona y la otra corresponde al éster piválico mono sustituido *rac-22* (*rac-23*). La reactividad observada aportó un método adicional para la resolución de la mezclas de diastereómeros en la que el *racemato* pudo obtenerse de forma pura. Es importante mencionar que previamente se había reportado que cuando se lleva a cabo la benzoilación de esta mezcla diastereomérica se logró aislar el compuesto *meso* en forma pura.<sup>[47,48]</sup>

Los diastereómeros se caracterizan porque presentan propiedades químicas y físicas diferentes, por tanto, cabe esperar que sus velocidades de reacción sean distintas,<sup>[49]</sup> razón por la cual solo una fracción del *racemato* forma su monoéster piválico *rac-22* (*rac-23*) mientras el compuesto *meso* reacciona en un primer paso formando el monoéster piválico *meso-20* (*meso-22*) y posteriormente se obtiene el producto disustituido *meso-21* (*meso-23*). Este efecto fue estudiado iniciando la reacción a -10 °C hasta alcanzar la temperatura ambiente y adicionando solo un equivalente de cloruro de pivaloilo, observándose la formación de ambos monoésteres piválicos.

Cuando se adicionó un exceso de cloruro de pivaloilo (más de los 2.1 equivalente adicionados en el Esquema 26) se obtuvieron los mismos resultados, lográndose la formación del producto disustituido *meso-21* (*meso-23*).

Los ésteres piválicos fueron separados en un medio ternario compuesto por Hex–AcOEt–MeOH en relación 70:25:5. El espectro RMN<sup>1</sup>H del compuesto *meso-20* evidencia la asimetría que adquiere la molécula, mediante la señal de H-2 (Figura 40) en  $\delta$  5.11 ppm, que es producto del efecto anisotrópico del grupo carbonilo que

lo desplaza 1.21 ppm respecto al diol original, mientras el H-2' que se encuentra en posición *anti* al grupo pivaloilo se observó a bajas frecuencias con  $\delta$  3.36 ppm.

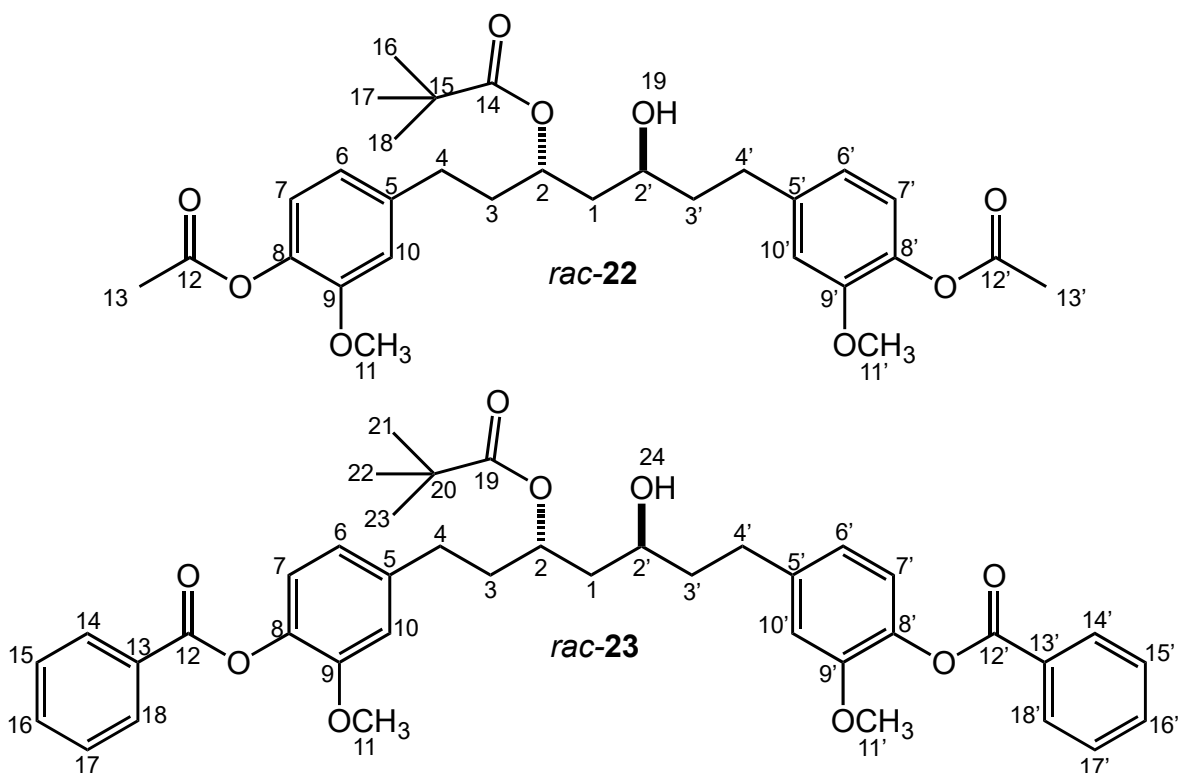


**Figura 40.** Estructuras de los compuestos *meso*-20 y *meso*-22.

Los hidrógenos H-1 se observan en  $\delta$  1.62 ppm, mientras H-19 se encuentra en  $\delta$  3.25 ppm. Los hidrógenos H-3 con  $\delta$  de 1.96 (*dddd*) y 1.85 ppm (*ddd*) y los hidrógenos H-3' con  $\delta$  de 1.78 (*ddt*) y 1.67 ppm (*m*). Los hidrógenos H-4 fueron encontrados en  $\delta$  2.66 (*m*) y  $\delta$  2.57 ppm (*ddd*) y los hidrógenos H-4' en 2.78 (*ddd*) y 2.66 (*m*). Se observan los hidrógenos H-21, H-22 y H-23 como una señal simple en  $\delta$  1.19 ppm. Todos estos efectos también fueron observados en los grupos metoxilos, acetilos y en la región aromática.

En el compuesto *meso*-22 el hidrógeno H-2 (Figura 40) se observa en  $\delta$  5.15 ppm (1.23 ppm más desplazada respecto al diol, dada la anisotropía del grupo pivaloilo) y H-2' en  $\delta$  3.40 ppm. Los hidrógenos H-1 se encontraron en  $\delta$  1.66 ppm mientras que los hidrógenos H-3 se observaron en  $\delta$  2.00 (*m*) y 1.89 ppm (*ddt*) y los hidrógenos H-3' en  $\delta$  de 1.82 (*ddt*) y 1.71 (*ddd*) ppm. Por su parte los hidrógenos H-4 se observaron en un  $\delta$  de 2.70 (*m*) y 2.61 ppm (*ddd*) y los hidrógenos H-4' en un  $\delta$  de 2.83 (*ddd*) y 2.70 ppm (*m*). Los hidrógenos H-21, H-22 y H-23 se encontraron en  $\delta$  1.22 ppm (*s*). Al igual que ocurre para *meso*-20, en *meso*-22 la asimetría molecular repercute en las señales que corresponden a los grupos metoxilos, acetilos y la región aromática.

Con la inclusión de un grupo pivaloilo como se observa en *rac-22* en la Figura 41, se constata que el eje binario ( $C_2$ ) que se encontraba en su diol se ha perdido, por esta razón, en su espectro RMN<sup>1</sup>H los hidrógenos H-1 que en el diol constituían un sistema de espín  $A_2$  y que eran una señal única, ahora se observaron en un  $\delta$  de 1.81 (*m*) y 1.72 ppm (*m*). El hidrógeno H-2 se encontró como una señal triple de triple (*tt*) en un  $\delta$  de 5.03 ppm y H-2' como un doble de doble de triple (*ddt*) en un  $\delta$  de 3.71 ppm. La disposición *syn* del hidrógeno H-2' con el grupo pivaloilo lo desplaza 0.35 ppm respecto al  $\delta$  del mismo hidrógeno en *meso-20* (H-2' *anti* al grupo pivaloilo).

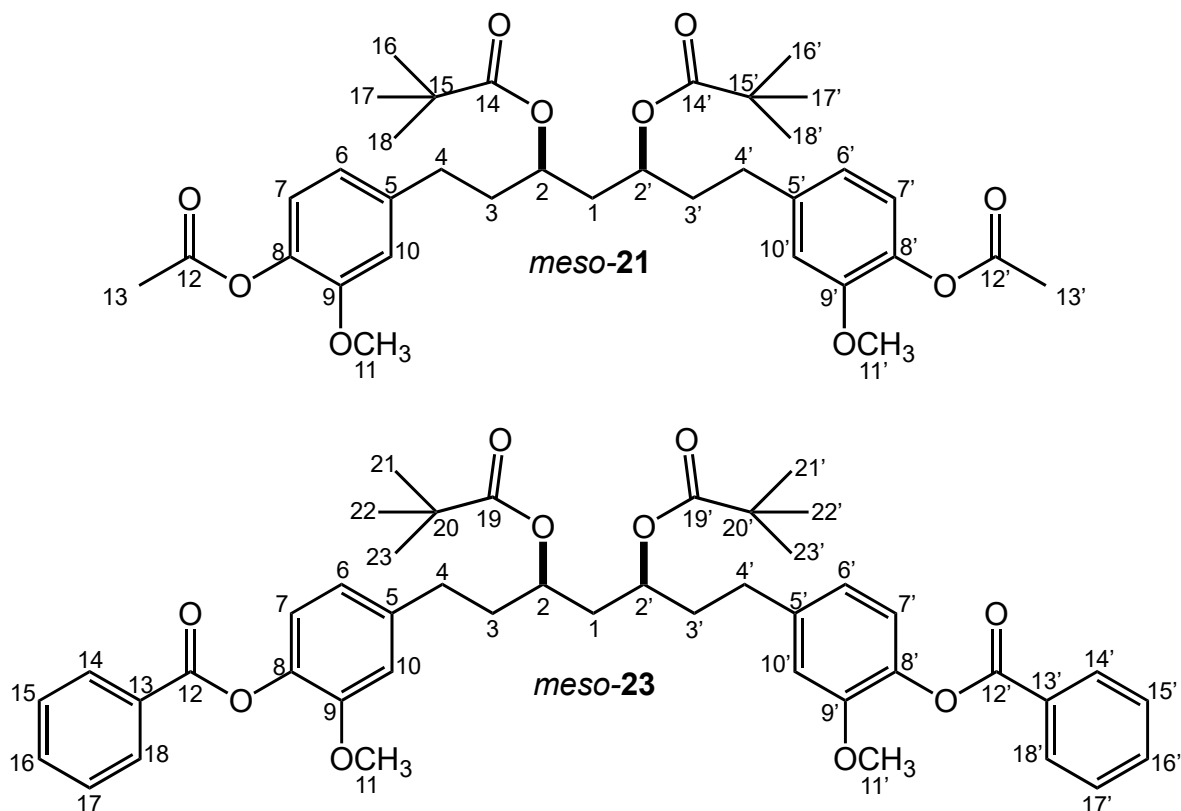


**Figura 41.** Estructuras de los compuestos *rac-22* y *rac-23*.

También, los hidrógenos H-3 se encuentran en  $\delta$  1.92 (*m*) ppm y los hidrógenos H-3' en  $\delta$  1.81 (*m*) y 1.72 ppm (*m*). Los hidrógenos H-4 se observan en  $\delta$  2.64 (*m*) y  $\delta$  2.57 ppm (*ddd*) y los hidrógenos H-4' en 2.77 (*ddd*) y 2.64 (*m*). Los hidrógenos H-21, H-22 y H-23 se observaron como una señal simple en  $\delta$  1.21 ppm. Todos estos efectos se observan también en los grupos metoxilos, acetilos y en la región aromática.

En el caso del compuesto *rac-22* (para *rac-23*, se observaron los mismos  $\delta$  y acoplamiento) los hidrógenos H-1 (Figura 41) se observaron en un  $\delta$  de 1.84 (*m*) y 1.76 ppm (*ddd*); el hidrógeno H-2 a 5.06 ppm (*tt*) y el hidrógeno H-2' en un  $\delta$  de 3.75 ppm (*tt*). Los hidrógenos H-21, H-22 y H-23 se encontraron en un  $\delta$  de 1.24

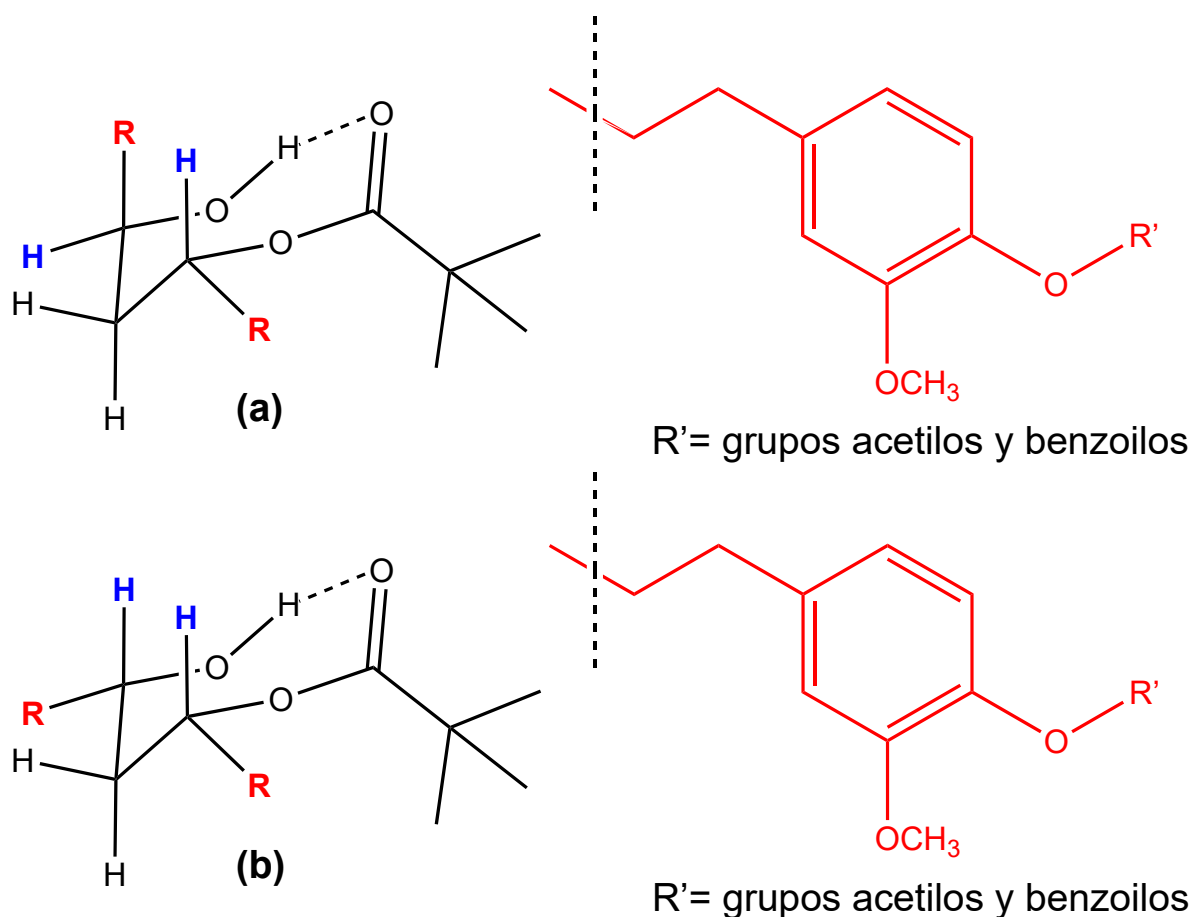
ppm (s). Los hidrógenos H-3 se observaron en un  $\delta$  de 1.97 (*m*) ppm y los hidrógenos H-3' en un  $\delta$  de 1.84 (*m*) y 1.76 ppm (*ddd*), mientras los hidrógenos H-4 fueron encontrados en un  $\delta$  de 2.69 (*m*) y 2.62 ppm (*ddd*) y los hidrógenos H-4' en 2.82 (*ddd*) y 2.69 (*m*).



**Figura 42.** Estructuras de los compuestos *meso-21* y *meso-23*.

En el espectro RMN<sup>1</sup>H de *meso-21* se observó que los hidrógenos que corresponden al éster pivalico, H-16, H-16', H-17, H-17' y H-18, H-18 (Figura 42) fueron encontrados en  $\delta$  1.20 ppm (s). Caso contrario a su monovalato respectivo (*meso-20*), la simetría molecular es nuevamente “recuperada” en el compuesto dipivalato (*meso-21*). La molécula tiene nuevamente tiene un plano de simetría que biseca a C-1 (Figura 41) y da lugar a un sistema AB, donde los hidrógenos heterotópicos H-1 y H-1' se observaron como dos señales con multiplicidad de *dt* con  $\delta$  de 1.97 y 1.74 ppm que es producto de un acoplamiento geminal y uno vecinal con el sistema X<sub>2</sub> de los hidrógenos H-2, H-2'. El sistema X<sub>2</sub> que corresponde a los hidrógenos H-2 y H-2' se observa en  $\delta$  de 4.94 ppm (*ddd*). Los hidrógenos H-3 y H-3' se encontraron como una señal múltiple en un  $\delta$  de 1.88 ppm, mientras los hidrógenos H-4 y H-4' se observaron a un  $\delta$  de 2.62 (*ddd*) y 2.54 ppm (*ddd*).

En el caso del compuesto *meso-23*, los hidrógenos heterotópicos H-1 y H-1' (Figura 42) se encontraron como una señal múltiple con un  $\delta$  de 2.00 ppm y una señal *dt* con un  $\delta$  de 1.77 ppm. Los hidrógenos H-2 y H-2' se observaron como un doble de quinteto en un  $\delta$  de 4.98 ppm. Los hidrógenos piválicos H-21, H-21', H-22, H-22' y H-23, H-23' se encontraron en un  $\delta$  de 1.23 ppm. En el caso de los hidrógenos H-3 y H-3' se encontraron como una señal múltiple con un  $\delta$  de 1.92 ppm, y los hidrógenos H-4 y H-4' como una señal doble de doble de triple en 2.66 ppm y una señal doble de doble de doble (*ddd*) en 2.59 ppm.



**Figura 43.** Propuesta del mecanismo de la síntesis de ésteres piválicos de 1,3-dioles de DDH<sub>4</sub> y DCBzH<sub>4</sub>.

De manera similar a lo propuesto para la benzoilación de los 1,3-dioles de curcuminoides, es posible considerar que una vez que ocurre la formación del monoéster piválico de ambos diastereómeros, se forma la estructura observada en la Figura 43, donde para *rac-22* (*rac-23*) el grupo **R** en posición axial (conformación **a**) representa un impedimento estérico en la adición de un segundo grupo pivaloilo y dar lugar a la formación de los diésteres piválicos correspondientes. En la conformación **b**, las posiciones axiales de los grupos **H** no

generan ningún impedimento estérico para que ocurra la segunda adición sobre los productos monobenzoilados *meso-20* (*meso-22*) y den lugar a la formación de los dipivalatos *meso-21* (*meso-23*). La adición de un exceso de cloruro de pivaloilo condujo a los mismos resultados, con la formación únicamente del producto disustituido *meso-21* (*meso-23*).

## 9. ENSAYOS BIOLÓGICOS DE LOS CURCUMINOIDES Y SUS DERIVADOS

La curcumina presenta un amplio espectro de actividades biológicas importantes,<sup>[50–52]</sup> destacando principalmente las propiedades citotóxicas, por lo que los curcuminoides sintetizados en este proyecto se sometieron al escrutinio (bioensayo) primario de actividad citotóxica en distintas líneas celulares en condiciones *in vitro* (Tabla 1).

**Tabla 1.** Bioensayo primario de la actividad citotóxica de curcuminoides

Muestra	% de inhibición del crecimiento por la línea celular						
	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	COS7
<b>3</b>	67.1	94.4	80.1	80	82.4	94.51	71.6
<b>4</b>	46.2	77.54	67.8	46.88	41.74	41.74	33.6
<b>5</b>	22.8	26.08	39.4	31.12	7.16	7.16	25.6
<i>rac-6/meso-6</i>	20	NC	22.0	15.4	NC	1.2	12.2
<i>rac-6</i>	18.4	NC	24.5	6.2	NC	1.9	18.5
<i>meso-6</i>	16.9	2.2	24.0	4.1	NC	10.3	21.7
<b>7</b>	1.2	4.1	11.8	NC	NC	NC	NC
<i>rac-9</i>	29.6	12.9	54.9	24.4	58.7	24.9	18.5
<i>meso-9</i>	7.3	NC	25.7	9.6	35.7	6.2	20.4
<b>10</b>	11	NC	57.4	3.9	3.6	4.0	14.1
<b>11</b>	90.4	100	86.3	68.25	95.5	100	71.2
<b>12</b>	9.1	9.2	37.9	14.6	9.9	35.1	40.3

<b>13</b>	NC	NC	19.4	3.5	NC	NC	19.0
<i>rac-14</i>	1.1	NC	NC	31.7	1.2	27.3	NC
<i>meso-14</i>	21.1	4.4	NC	22.4	2.0	19.3	NC
<i>rac-15</i>	21.1	39.4	NC	40.9	23.6	33.6	NC
<i>meso-15</i>	6.5	19.1	NC	31.2	NC	30.0	NC
<i>rac-16</i>	14.7	2.3	25.9	NC	8.3	20.4	27.8
<i>meso-16</i>	40.5	NC	2.6	23.0	15.6	31.3	24.3
<i>rac-17</i>	61.4	28.4	40.6	34.9	74.7	40.4	9.5
<i>meso-17</i>	7.8	NC	12.9	1.7	3.7	8.9	9.8
<i>rac-19</i>	<b>84.5</b>	37.4	17.0	42.5	<b>74.6</b>	56.8	61
<i>rac-21</i>	1.3	12.3	NC	56.3	1.6	23.5	NC
<i>meso-21</i>	<b>97.4</b>	27.0	22.5	50.6	<b>86.3</b>	63.7	51.3
<i>meso-23</i>	3.1	2.8	NC	2.9	9.0	NC	13.0

**Ensayo:** Citotoxicidad en líneas celulares cancerosas humanas. **Tipo de ensayo:** Screening primario. **Concentración:** 25µM. **vehículo:** DMSO. U251= Glía de sistema nervioso central, PC-3= Adenocarcinoma prostático, K562= leucemia miológica crónica humana, HCT-15= Adenocarcinoma de colon, MCF-7= Adenocarcinoma mamario humano, SKLU-1= Adenocarcinoma pulmonar. COS-7: Línea celular de riñón de mono (no cancerosa): NC: no citotóxica

Del bioensayo primario (Tabla 1) se ha determinado estructuralmente que al ir desde la curcumina (**3**) hasta el compuesto **5** y **7** con el bloqueo de los grupos fenólicos (DAC, CurcuBz), la hidrogenación del sistema  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturado (DACH<sub>4</sub>) y la reducción de la  $\beta$ -dicetona (*rac-6/meso-6*, *rac-6*, *meso-6*, *rac-9*, *meso-9*) e incluyendo la hidrogenación de **3** para obtener **10** (tetrahidrocurcumina) repercuten con una disminución en el porcentaje de inhibición del crecimiento en las líneas celulares estudiadas.

Los compuestos *rac-19* y *meso-21* indujeron los mayores porcentajes de inhibición en las líneas de cáncer celular U251 y MCF-7 comparados con curcumina, pero se destaca que resultaron menos citotóxicos para células sanas (COS-7, 61% y 51%) que curcumina (71%), esto contrasta con algunos datos reportados para

curcuminoides en la línea de cáncer celular de riñón de mono, donde se ha encontrado que a concentraciones de 0.025  $\mu\text{M}$  en un tiempo de 24 h del bioensayo se tiene un porcentaje de inhibición en COS-7 cercano al 15%.<sup>[53]</sup> Estos compuestos se seleccionaron para la determinación de sus  $\text{IC}_{50}$  (Tabla 2).

**Tabla 2.**  $\text{IC}_{50}$  de la actividad citotóxica de los compuestos *rac-19* y *meso-21*.

Muestra	$\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )	
	U251	MCF 7
<i>rac-19</i>	34.0 $\pm$ 1.8	97.3 $\pm$ 8.7
<i>meso-21</i>	7.6 $\pm$ 1.0	11.2 $\pm$ 0.9

**Ensayo:** Citotoxicidad en líneas celulares cancerosas humanas. **Tipo de ensayo:**  $\text{IC}_{50}$  ( $\mu\text{M}$ ).

**Vehículo:** DMSO. **U251:** glía de sistema nervioso central, **MCF7:** Adenocarcinoma mamario humano

De los valores de  $\text{IC}_{50}$  se ha encontrado una mejor selectividad citotóxica para el éster piválico (éster alifático, compuesto *meso-21*, valores más bajos) con respecto al éster bencílico (éster aromático, *rac-19*), por lo que estructuralmente el carácter alifático tiene mayor selectividad contra las células cancerígenas que el carácter aromático. Este hecho se ha descrito con anterioridad en la literatura, en donde se preparan curcuminoides prenilados, resultando en una mejora de la actividad citotóxica respecto a curcumina.<sup>[54]</sup> Además, los datos contenidos en la Tabla 1, muestran la relación estructura-actividad donde la diacetylcurcumina (**4**) es más citotóxica en comparación a la curcumina dibenzoilada (**7**) demostrando que el carácter aromático ejerce una menor actividad citotóxica.<sup>[17]</sup>

Se utilizó el ensayo de sustancia reactiva al ácido tiobarbitúrico (TBARS) para evaluar la actividad antioxidante en la inhibición de la peroxidación de lípidos (lipoperoxidación) por los compuestos de interés (Tabla 3).<sup>[16,17]</sup> Aunque la actividad antioxidante de curcumina y sus derivados ha sido relacionada a la presencia tanto de los grupos hidroxilos como a la función  $\beta$ -dicetona,<sup>[55]</sup> los compuestos *rac-16*, *meso-16* y *meso-21* mostraron altos porcentajes de inhibición en bajas y altas concentraciones (10  $\mu\text{M}$  y 100  $\mu\text{M}$ ), al igual que el compuesto **11** que tiene presente los grupos hidroxilos y la función  $\beta$ -dicetona, mientras que *rac-9*, *meso-9*, **12**, *rac-14*, *meso-14*, *rac-17*, *rac-19* y *rac-8* solo lo hicieron en altas concentraciones de 100  $\mu\text{M}$  (Tabla 3).

**Tabla 3.** Bioensayo primario de lipoperoxidación de curcuminoides.

Muestra	Concentración ( $\mu\text{M}$ )	Inhibición (%)
Basal	-	-
FeSO <sub>4</sub>	-	-
<b>3</b>	10	98.67
	100	98.67



<b>4</b>	10	94.66
	100	97.16
<b>5</b>	10	55.95
	100	96.81
<i>rac-6/meso-6</i>	10	19.11
	100	38.53
<i>rac-6</i>	10	16.93
	100	42.52
<i>meso-6</i>	10	19.95
	100	47.91
<b>7</b>	10	3.08
	100	5.48
<i>rac-9</i>	10	9.79
	100	<b>94.66</b>
<i>meso-9</i>	10	30.65
	100	<b>94.84</b>
<b>10</b>	10	21.63
	100	95.44
<b>11</b>	10	<b>94.73</b>
	100	<b>94.77</b>
<b>12</b>	10	74.55
	100	<b>93.56</b>
<b>13</b>	10	18.24
	100	17.99
<i>rac-14</i>	10	20.96
	100	<b>97.49</b>
<i>meso-14</i>	10	38.66
	100	<b>96.84</b>
<i>rac-15</i>	10	16.07
	100	16.47
<i>meso-15</i>	10	15.69
	100	34.74
	10	<b>88.28</b>

<i>rac-16</i>	100	<b>99.25</b>
<i>meso-16</i>	10	<b>98.84</b>
	100	<b>99.83</b>
<i>rac-17</i>	10	32.06
	100	<b>95.90</b>
<i>meso-17</i>	10	35.09
	100	42.32
<i>rac-19</i>	10	51.82
	100	<b>88.07</b>
<i>rac-21</i>	10	2.78
	100	4.89
<i>meso-21</i>	10	<b>95.36</b>
	100	<b>97.18</b>
<i>meso-23</i>	10	0.67
	100	6.86

A los compuestos que exhibieron una alta actividad TBARS se les determinó su concentración inhibitoria 50 (IC<sub>50</sub>). Los valores de IC<sub>50</sub> (Tabla 4) de *meso-14*, *rac-16*, *meso-16* y *meso-21* mostraron valores significativamente más bajos en comparación al  $\alpha$ -tocoferol (6.78±2.16). Además, *meso-2* a pesar de tener los grupos hidroxilos bloqueados y la función  $\beta$ -dicetona reducida mostró una actividad antioxidante cercana (4.03±0.57) a la reportada para curcumina (3.22±0.32).<sup>[56]</sup> En el caso de *rac-14/meso-14* y *rac-16/meso-16*, los valores obtenidos revelan que la actividad antioxidante es dependiente de la estereoquímica para el caso de estos curcuminoides,<sup>[57]</sup> donde el diastéromero *meso* es mucho más activo respecto al *racémico*. Estos valores de actividad antioxidante se encuentran dentro del rango reportado para otros derivados de curcuminoides, que exhiben valores de IC<sub>50</sub> en el rango de 0.63 a 15.30  $\mu$ M.<sup>[56]</sup>

**Tabla 4.** IC<sub>50</sub> de la lipoperoxidación de los compuestos *rac-4* y *5*

Muestra	Concentración ( $\mu$ M)	TBARS (nmol/mg prot.)	Inhibición (%)	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
Basal	-	0.32±0.05	-	-
Control	-	10.58±0.18	-	-
<i>rac-14</i>	Basal	0.372±0.078		14.68±2.06 <sup>a</sup>
	Control	8.780±0.718		
	5.62	6.698±0.681	23.74±3.86	
	10	5.555±0.732*	37.36±4.53*	

	17.78 31.62 56.23	2.965±1.413** 0.510±0.062** 0.344±0.028**	68.69±14.4** 94.24±0.38** 96.02±0.36**	
<i>meso-14</i>	Basal Control 1 1.78 3.16 5.62 10	0.361±0.056 9.332±0.891 7.853±0.887 7.229±0.705 5.746±0.654* 3.843±1.282** 0.855±0.442**	16.31±1.67 22.51±1.39 38.79±1.33* 62.02±11.24** 91.39±4.07**	4.76±0.49 <sup>a</sup>
<i>rac-16</i>	1 1.78 3.16 5.62 10	8.59±0.42** 8.17±0.45** 7.16±0.23** 5.43±0.12** 1.58±0.53**	18.90±3.41** 22.90±3.57** 32.41±1.36** 48.67±0.78** 84.85±5.17**	5.72±0.06 <sup>a</sup>
<i>meso-16</i>	1 1.78 3.16 5.62 10	8.36±0.46** 7.67±0.38** 6.64±0.34** 4.77±0.38** 0.96±0.27**	21.14±3.60** 27.53±3.14** 37.33±2.69** 55.13±3.04** 90.96±2.62**	4.88±0.29 <sup>a</sup>
<i>rac-19</i>	Basal Control 3.16 5.62 10 17.78 31.62	0.372±0.078 8.780±0.718 5.877±0.601* 4.300±0.985** 1.968±0.906** 0.350±0.028** 0.340±0.026**	33.26±3.11* 52.85±8.70** 79.28±9.08** 95.99±0.28** 96.07±0.34**	6.22±0.78
<i>meso-21</i>	Basal Control 1 1.78 3.16 5.62 10	0.372±0.078 8.780±0.718 6.748±0.454 6.112±0.373 4.731±0.913** 2.483±1.208** 0.381±0.048**	22.52±4.23 29.89±2.78 47.66±7.30** 73.83±12.42** 95.65±0.45**	4.03±0.57
BHT	Basal Control 0.56 0.75 1 1.33 1.78 2.37	0.268±0.053 7.384±0.630 6.098±0.353 5.559±0.294* 4.457±0.283** 3.228±0.572** 1.315±0.489** 0.487±0.075**	- - 16.64±2.86 23.92±2.69* 37.14±7.44** 53.59±8.93** 81.59±6.89** 93.16±1.16**	1.22±0.44
$\alpha$ -Tocoferol (n= 4)	Basal Control 0.32 1 3.16 10	0.200±0.011 6.589±0.213 6.048±0.242 5.211±0.332* 3.676±0.569** 2.725±0.335**	- - 8.26±1.31 21.13±2.56* 44.84±6.74** 59.00±3.71**	6.78±2.16

	31.62	1.849±0.319**	72.30±3.87**	
	100	1.408±0.364**	79.09±4.79**	

Los valores representan el promedio de cinco experimentos independientes  $\pm$  error estándar de la media ( $\bar{x} \pm ES$ ). Los datos se sometieron a un análisis de varianza (ANOVA) seguida de un aprueba de Dunnett para aislar grupos con diferencia significativa. Los valores de  $p \leq 0.05$  (\*) y  $p \leq 0.01$  (\*\*) se consideraron como diferencia significativa con respecto al control. Los valores de IC<sub>50</sub> se compararon con una prueba de t de Student. <sup>a</sup> indica diferencia significativa ( $p \leq 0.05$ ) entre los pares con la misma letra.

## 10. CONCLUSIONES

Se llevó a cabo la síntesis de 34 curcuminoides, de los que se obtuvieron 6 nuevas estructuras cristalinas, siendo la de *rac-6* la primera estructura cristalina reportada de un 1,3-diol de un curcuminóide. Se reportó también por primera vez la estructura del 1,3-diol del compuesto modelo *rac-2*, así como también la de compuesto **8**, el C-dibencilado **11**, el tetrabencilado **13** y un nuevo polimorfo de THC, **10**.

La  $\beta$ -dicetona modelo (**1**) permitió establecer que no existe una diferencia notable en las proporciones diastereoméricas cuando la reacción se lleva a cabo en un medio prótico como metanol o aprotico como tetrahidrofurano.

Las reacciones de derivación como la silylación y la sulfitación resultaron ser buenas estrategias para la discriminación de mezclas diastereoméricas complejas de 1,3-dioles de curcuminoides como se observó en este trabajo. Sin embargo, la benzoilación es la mejor alternativa si se quiere obtener el diastereómero *meso* puro, mientras que la formación de ésteres piválicos es la mejor ruta para obtener el diastereómero *racémico* puro. Este resultado es un aporte significativo, debido a que se facilita la separación de las mezclas diastereoméricas complejas de 1,3-dioles de curcuminoides, se tienen buenos rendimientos de reacción y se emplea una metodología de reacción sencilla.

Los derivados de 1,3-dioles resultaron en su mayoría ser poco citotóxicos, con la excepción de *meso-21*, que mostró ser citotóxico selectivamente en la línea celular **U251**: glía de sistema nervioso central, **MCF7**: adenocarcinoma mamario humano y menos tóxico que curcumina en la línea celular de riñón de mono (no cancerosa) **COS-7**. Son promisorios como buenos antioxidantes los compuestos *meso-14*, *rac-16*, *meso-16* y *meso-21* que mostraron valores de IC<sub>50</sub> significativamente más bajos en comparación al  $\alpha$ -tocoferol. Por tanto, si se desea obtener compuestos con actividad en los ensayos de TBARS se deberán emplear compuestos esterificados de carácter alifático (como ocurre en los derivados de DAC).

Las diferencias en la actividad antioxidante encontradas entre los pares diastereoméricos *rac-14/meso-14* y *rac-16/meso-16* demuestran como la

estereoquímica de estos curcuminoides tiene consecuencia sobre su actividad biológica *in vitro*.

## 11. SECCIÓN EXPERIMENTAL

### 11.1. Generalidades

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

Los puntos de fusión se determinaron en un equipo digital Electrothermal engineering IA9100 en tubos capilares abiertos y no fueron corregidos.

Los espectros IR se realizaron en pastillas de KBr o película en un espectrofotómetro FT-IR BRUKER Tensor 27 en el rango de 4000-400  $\text{cm}^{-1}$ .

Los EM fueron obtenidos en un equipo JEOL, The AccuTOF JMS – 700 o JEOL, SX 102 A, empleando como técnicas de ionización impacto electrónico (IE), bombardeo con átomos rápidos (FAB+) o con la técnica de análisis directo en tiempo real (DART+).

Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de 1D y 2D se realizaron en un equipo Varian, Unity Inova 500 MHz, Bruker Fourier de 500 MHz y Bruker Avance III HD 700 MHz, empleando TMS como referencia interna y  $\text{CDCl}_3$ , DMSO- $d_6$  o acetona- $d_6$  como disolvente deuterado. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresaron en ppm y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) en Hz. Los espectros RMN fueron procesados con el software MestReNova 12.0.0.

La difracción de rayos-X de monocristal (DRX) se determinó en un difractómetro Bruker modelo Smart Apex equipado con radiación de Cu ( $\lambda = 1.54178\text{\AA}$ ), detector CCD bidimensional y dispositivo de baja temperatura. La recopilación y reducción de datos se realizó utilizando los programas APEX y SAINT-Plus y fueron resueltos usando SHELX-2013 por medio de métodos directos. Los datos se refinaron mediante el procedimiento de mínimos cuadrados de matriz completa en  $F^2$  usando el programa SHELX-2008.

### 11.2. Procedimiento para la reducción de 1,3-bis(4-metoxifenil)-1,3-propanodiona

A 255 mg de 1,3-bis(4-metoxifenol)-1,3-propanodiona en 15 mL de tetrahidrofurano se agregaron 68 mg de borohidruro de sodio ( $\text{NaBH}_4$ ). La mezcla de reacción se mantuvo por 26 h a una temperatura *c.a.*, 2–4°C. Una vez se completó la reacción, se le adicionó hielo y ácido clorhídrico (HCl) al 3% hasta pH ácido. Los productos fueron extraídos con acetato de etilo (AcOEt) y agua ( $\text{H}_2\text{O}$ ) en relación 1:1. La fase orgánica fue secada con sulfato de sodio anhidro ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y concentrada al vacío. Rendimiento: 94%. RMN $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) 7.27 (*d*,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.25 (*d*,  $J = 8.8$  Hz, 4H), 6.86 (*d*,  $J = 4.9$  Hz, 4H), 6.85 (*d*,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 4.92 (*dd*,  $J = 10.1, 2.9$  Hz, 1H), 4.88 (*t*,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 3.79 (*s*, 6H), 3.78 (*s*, 3H), 2.17 (*dt*,  $J = 14.5, 10.1$  Hz, 1H), 2.11 (*t*,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 1.89 (*dt*,  $J = 14.6, 2.9$  Hz, 1H); RMN $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) 159.04, 158.89,

136.46, 136.34, 132.21, 126.93, 126.87, 113.81, 74.42, 71.24, 55.25, 47.50, 46.41. FTIR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3290, 3037, 2939, 2913, 2839, 1610, 1512, 1249, 1176, 1066, 1027 and 826. EI+: (m/z): 288.

El compuesto *rac-2* fue separado de la mezcla diastereomérica por cristalización con diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) y éter etílico ( $\text{Et}_2\text{O}$ ). RMN<sup>1</sup>H (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) 7.27 (*d*, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.88 (*d*, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.90 (*t*, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.80 (*s*, 3H), 2.77 (*s*, 1H), 2.13 (*t*, *J* = 5.9 Hz, 1H); RMN<sup>13</sup>C (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) 158.97, 143.64, 136.36, 126.89, 113.86, 71.35, 55.29, 46.44. ESI+: (m/z): calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4$ : 288.1362; encontrado: 288.1366 [M+].

### 11.3. Procedimiento para la síntesis de diacetilcurcumina (4)

A 4 g de curcumina en 70 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se agregaron 2.6 mL de piridina anhidra y 1.54 mL de anhídrido acético y la mezcla resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante 4 horas aproximadamente. La reacción fue monitoreada por cromatografía de capa fina (TLC). Una vez terminada la reacción, se eliminó a presión reducida en rotaevaporador el disolvente de reacción y el producto fue extraído en una mezcla 1:1 de acetato de etilo – agua hasta eliminar la piridina de la fase orgánica. La fase orgánica fue secada con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, el exceso de disolvente se eliminó en rotaevaporador y el residuo fue cristalizado en AcOEt. Rendimiento: 80%. P.f. 170°C. RMN<sup>1</sup>H (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) 15.84 (*s*, 1H), 7.61 (*d*, *J*=15.8 Hz, 2H), 7.15 (*dd*, *J*=8.6, 1.9 Hz, 2H), 7.11 (*d*, *J*=1.9 Hz, 2H), 7.06 (*d*, *J*= 8.1 Hz, 2H), 6.56 (*d*, *J*=15.8 Hz, 2H), 5.85 (*s*, 1H), 3.87 (*s*, 6H), 2.32 (*s*, 6H); RMN<sup>13</sup>C (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) 183.05, 168.73, 141.30, 139.91, 133.94, 123.26, 121.03, 111.45, 101.74, 55.89, 20.63; FTIR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1795, 1755, 1629, 1295, 1273 and 1100. FAB+: (m/z): calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{O}_8$ : 453.1541; encontrado: 453.1549 [M+].

### 11.4. Procedimiento para la síntesis de diacetilcurcumina hidrogenada (5)

Una solución de 3.8 g de diacetilcurcumina en 60 mL de AcOEt fue puesta a reaccionar en una atmósfera de hidrógeno con 380 mg de Pd/C al 10% como soporte catalítico durante 4 h. Una vez terminada la reacción, la mezcla de reacción se hizo pasar por un embudo de vidrio sinterizado con celita empaquetada para retener el catalizador, se eliminó el disolvente de reacción a presión reducida en rotaevaporador y el residuo se secó al alto vacío. El producto crudo fue purificado por columna cromatográfica usando como mezcla de elución AcOEt-Hex. Rendimiento: 75%. P.f. 68°C. RMN<sup>1</sup>H (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) 15.43 (*s*, 1H), 6.93 (*d*, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.92 (*d*, *J*=8.0), 6.79 (*d*, *J*=1.9 Hz, 2H), 6.78 (*d*, *J*= 1.9 Hz), 6.75 (*dd*, *J*=8.1, 2.0 Hz, 2H), 6.73 (*dd*, *J*=8.0, 1.9 Hz), 5.43 (*s*, 1H), 3.80 (*s*, 6H), 3.53 (*s*), 2.90 (*m*, 4H), 2.86 (*m*, 1H), 2.81 (*m*, 1H), 2.58 (*m*, 4H), 2.29 (*s*, 6H). RMN<sup>13</sup>C (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) 202.93, 192.83, 169.12, 150.87, 139.58, 139.47, 138.08, 122.61, 120.31, 112.64, 112.58, 99.77, 57.39, 55.80, 45.15, 39.92, 31.39, 29.22, 20.63. FTIR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3452, 2970, 2939, 2838, 1755, 1599, 1273, and 1117. ESI+: (m/z): calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{O}_8$ : 457.1862; encontrado: 457.1859 [M+].

### 11.5. Procedimiento para la síntesis de dioles de diacetylcurcumina hidrogenada (*rac-6/meso-6*)

Una solución de 1.5 g de diacetylcurcumina hidrogenada en 30 mL de THF fue puesta a reaccionar con 255 mg de NaBH<sub>4</sub> durante 72 h a una temperatura aproximadamente de 2–4°C. Una vez terminada la reacción, se adicionó hielo a la mezcla de reacción y ácido clorhídrico (HCl) al 3% hasta pH ácido. La extracción del producto se hizo con acetato de etilo – agua en relación 1:1. La fase orgánica fue secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el exceso de disolvente fue eliminado a presión reducida en rotaevaporador y el residuo secado al alto vacío. Rendimiento: 85%. RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 6.93 (*d*, J= 8.0 Hz, 4H), 6.80 (*d*, J= 1.8 Hz, 4H), 6.76 (*dd*, J= 8.0, 1.9 Hz, 4H), 4.00 (*ddt*, J= 8.2, 6.2, 4.9 Hz, 2H), 3.90 (*dddd*, J= 10.3, 7.7, 4.6, 2.9 Hz, 2H), 3.81 (*s*, 12H), 2.77 (*m*, 4H), 2.65 (*m*, 4H), 2.30 (*s*, 12H), 2.04 (*s*, 4H), 1.80 (*m*, 8H), 1.67 (*t*, J= 5.6, 2H), 1.61 (*m*, 2H). RMN<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 169.28, 150.83, 140.86, 140.81, 137.78, 122.53, 122.53, 120.41, 120.40, 112.59, 112.57, 72.27, 68.84, 55.82, 43.02, 42.65, 39.75, 39.06, 32.12, 31.60, 20.69. FTIR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3287, 3034, 2936, 2917, 2887, 1766, 1309, 1282, 1264, 1149, 1121 and 1104. EI+: (m/z): 460.

La resolución parcial del compuesto *rac-6* fue posible mediante cristalización en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y Et<sub>2</sub>O, donde se obtuvo un sólido amorfo. La recrystalización de dimetilsulfóxido (DMSO) permitió obtener monocristales que fueron caracterizados por difracción de rayos X. RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 6.92 (*d*, J = 8.0 Hz, 2H), 6.79 (*d*, J = 1.9 Hz, 2H), 6.76 (*dd*, J = 8.0, 1.9 Hz, 2H), 3.98 (*ddt*, J = 8.1, 6.2, 4.9 Hz, 2H), 3.81 (*s*, 6H), 2.77 (*ddd*, J = 13.7, 10.0, 5.6 Hz, 2H), 2.64 (*ddd*, J = 13.8, 9.8, 6.4 Hz, 2H), 2.52 (*s*, 6H), 2.30 (*s*, 6H), 1.85 (*dddd*, J = 13.8, 9.9, 8.2, 5.6 Hz, 2H), 1.76 (*dddd*, J = 13.5, 9.9, 6.5, 4.4 Hz, 2H), 1.66 (*t*, J = 5.6 Hz, 2H); RMN<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 169.26, 150.84, 140.89, 137.81, 122.51, 120.40, 112.62, 68.78, 55.82, 42.66, 39.04, 32.10, 20.66. FTIR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3287, 3034, 2936, 2917, 2887, 1766, 1309, 1282, 1264, 1149, 1121 and 1104. ESI+: (m/z): calculado para C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>O<sub>8</sub> 461.2175; encontrado: 461.2169 [M+].

La resolución del compuesto *meso-6* fue posible mediante la reacción de benzoilación de la mezcla diastereomérica *rac-6/meso-6*. RMN<sup>1</sup>H (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 6.93 (*d*, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (*d*, J = 2.0 Hz, 1H), 6.76 (*dd*, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 3.89 (*dddd*, J = 13.1, 10.1, 6.1, 3.9 Hz, 1H), 3.81 (*s*, 2H), 3.01 (*s*, 1H), 2.74 (*ddd*, J = 14.0, 9.8, 5.6 Hz, 1H), 2.65 (*ddd*, J = 13.9, 9.6, 6.7 Hz, 1H), 2.30 (*s*, 2H), 1.85 – 1.72 (*m*, 2H), 1.65 – 1.55 (*m*, 1H). RMN<sup>13</sup>C (175 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 169.28, 150.83, 140.86, 140.81, 137.78, 122.53, 120.41, 120.40, 112.59, 112.57, 72.27, 68.84, 55.82, 43.02, 42.65, 39.75, 39.06, 32.12, 31.60, 20.69. ESI+: (m/z): calculado para C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>O<sub>8</sub> 461.2176; encontrado: 461.2168 [M+].

### 11.6. Procedimiento para la síntesis de curcumina benzoilada (7)

A 4 g de curcumina en 70 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se agregaron 2.6 mL de piridina anhidra y 2.64 mL de cloruro de benzoilo. La mezcla resultante se calentó a ebullición

durante 5 h aproximadamente. La reacción fue monitoreada por cromatografía de capa fina (TLC). Una vez terminada la reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida en rotaevaporador y el producto fue extraído con una mezcla 1:1 de acetato de etilo – agua hasta eliminar la piridina de la fase orgánica. La fase orgánica fue secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, el disolvente se eliminó en rotaevaporador y el residuo fue cristalizado con AcOEt. Rendimiento: 85%. P.f. 235°C. RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 8.22 (*m*, 4H), 7.66 (*d*, *J* = 16.1 Hz, 4H), 7.65 (*m*, 4H), 7.52 (*ddt*, *J* = 7.8, 6.5, 1.1 Hz, 4H), 7.20 (*m*, 6H), 6.60 (*d*, *J* = 15.8 Hz, 2H), 5.89 (*s*, 1H), 3.87 (*s*, 6H). RMN<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 183.13, 164.52, 151.69, 141.63, 140.03, 134.03, 133.63, 130.35, 129.17, 128.57, 124.30, 123.45, 121.14, 111.61, 101.79, 56.00. FTIR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1730, 1591, 1510, 1300, 1118 cm, 705, 467. EI+: (*m/z*): 576.

### 11.7. Procedimiento para la síntesis de curcumina benzoilada hidrogenada (8)

Una solución de 2 g de curcumina benzoilada en 200 mL de THF fue puesta a reaccionar en una atmósfera de hidrógeno con 200 mg de Pd/C al 10% como soporte catalítico durante 4 h. Una vez terminada la reacción, la mezcla resultante se hizo pasar por un embudo de vidrio sinterizado con celita empaquetada para retener el catalizador, se eliminó el disolvente a presión reducida en rotaevaporador y el residuo fue secado al alto vacío. El producto crudo fue purificado por columna cromatográfica usando como mezcla de elución AcOEt-Hex. Rendimiento: 75%. RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 15.46 (*s*, 1H), 8.25 – 8.16 (*m*, 4H), 7.66 – 7.57 (*m*, 2H), 7.49 (*ddt*, *J* = 7.7, 6.3, 1.1 Hz, 4H), 7.06 (*d*, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.06 (*d*, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.87 – 6.76 (*m*, 4H), 5.47 (*s*, 1H), 3.79 (*s*, 6H), 3.56 (*s*, 0.26H), 2.99 – 2.92 (*m*, 4H), 2.92 – 2.89 (*m*, 1H), 2.88 – 2.82 (*m*, 1H), 2.70 – 2.53 (*m*, 4H). RMN<sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ(ppm): 203.02, 192.89, 164.83, 151.14, 139.66, 138.33, 133.39, 130.26, 129.47, 128.47, 122.78, 120.40, 112.80, 112.73, 99.86, 57.49, 55.89, 45.22, 40.00, 31.46, 29.32. EI+: (*m/z*): 580.

### 11.8. Procedimiento para la síntesis de dioles de curcumina benzoilada hidrogenada (*rac-9/meso-9*)

Una solución de 1 g de curcumina benzoilada hidrogenada en 30 mL de THF fue puesta a reaccionar con 130 mg de NaBH<sub>4</sub> durante 72 h a una temperatura aproximada de 2–4°C. Una vez terminada la reacción, se adicionó hielo a la mezcla de reacción y ácido clorhídrico (HCl) al 3% hasta pH ácido. La extracción del producto se hizo con acetato de etilo – agua en relación 1:1. La fase orgánica fue secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, el exceso de disolvente fue eliminado a presión reducida en rotaevaporador y el residuo secado al alto vacío. Rendimiento: 85%. RMN<sup>1</sup>H (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 8.24 – 8.17 (*m*, 8H), 7.64 – 7.59 (*m*, 4H), 7.52 – 7.48 (*m*, 8H), 7.05 (*d*, *J* = 8.0 Hz, 4H), 6.85 (*d*, *J* = 1.9 Hz, 4H), 6.82 (*dd*, *J* = 7.3, 1.5 Hz, 4H), 4.02 (*dt*, *J* = 13.7, 5.2 Hz, 2H), 3.95 – 3.89 (*m*, 2H), 3.79 (*s*, 12H), 2.85 – 2.75 (*m*, 4H), 2.73 – 2.66 (*m*, 4H), 1.93 – 1.86 (*m*, 2H), 1.81 (*dddd*, *J* = 18.7, 14.2, 9.2, 6.3 Hz, 6H), 1.70 (*t*, *J* = 5.7 Hz, 2H), 1.68 – 1.58 (*m*, 2H). RMN<sup>13</sup>C (175 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 164.94, 151.09, 140.96, 140.90, 138.02, 138.02, 133.40,



130.27, 129.47, 128.47, 122.66, 120.49, 120.48, 112.76, 112.75, 72.28, 68.82, 55.88, 42.97, 42.64, 39.75, 39.06, 32.15, 31.62. EI+: (m/z): 584.

### 11.9. Procedimiento para la síntesis de tetrahydrocurcumina (10)

Una solución de 2 g de curcumina en 100 mL de THF fue puesta a reaccionar en una atmósfera de hidrógeno con 200 mg de Pd/C al 10% como soporte catalítico durante 5 h. Una vez terminada la reacción, la mezcla resultante se hizo pasar por un embudo de vidrio sinterizado con celita empaquetada para retener el catalizador, se eliminó el disolvente de reacción a presión reducida en rotaevaporador y el residuo fue secado al alto vacío. El producto crudo fue purificado por columna cromatográfica usando como mezcla de elución AcOEt-Hex. El producto fue cristalizado de AcOEt. Rendimiento: 80%. P.f. 95°C. RMN<sup>1</sup>H (700 MHz, Acetone-d<sub>6</sub>): δ(ppm) 15.69 (s, 0.69H, *enol*), 7.30 (s, 1.25H, *enol*), 7.28 (s, 0.45H, *ceto*), 6.84 (*d*, *J* = 2.0 Hz, 1.51H, *enol*), 6.81 (*d*, *J* = 2.0 Hz, 0.61H, *ceto*), 6.73 – 6.72 (*d*, *J* = 8.0 Hz, 2.11H, *ceto-enol*), 6.66 (*dd*, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1.50H, *enol*), 6.63 (*dd*, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 0.63H, *ceto*), 5.65 (s, 0.69H, *enol*), 3.81 (s, 6H, *enol*), 3.65 (s, 0.51H, *keto*), 2.84 – 2.78 (*m*, 4.78H, *keto-enol*), 2.78 – 2.72 (*m*, 1.36H, *ceto-enol*), 2.60 – 2.55 (*m*, 3.19H, *ceto-enol*). RMN<sup>13</sup>C (175 MHz, Acetone-d<sub>6</sub>): δ(ppm) 205.09, 194.99, 148.75, 148.73, 146.34, 146.24, 122.03, 121.99, 116.21, 116.20, 113.28, 100.86, 58.03, 56.73, 46.43, 41.38, 41.33, 32.36. FTIR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3403, 3065, 3003, 2933, 2844, 1600, 1511, 1263, and 1113. ESI+: (m/z): calculado para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>: 472.1573; encontrado: 472.1580 [M<sup>+</sup>].

### 11.10. Procedimiento para la síntesis de bencilados de tetrahydrocurcumina (11, 12, 13)

Una solución de 1 g de tetrahydrocurcumina en 100 mL de acetona fue puesta a reaccionar con 0.7 mL de bromuro de bencilo y 0.41 g de carbonato de potasio (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). La mezcla resultante se calentó a ebullición durante 72 h. Una vez terminada la reacción, el disolvente de reacción fue removido a presión reducida y el producto fue extraído con una mezcla de acetato de etilo-agua en relación 1:1. La fase orgánica fue secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, el disolvente fue removido en rotaevaporador y el residuo secado al vacío. Rendimiento: 85%. La mezcla de compuestos fue separada por columna cromatográfica usando AcOEt-Hex en relación 7:3.

El compuesto **11** fue cristalizado en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, p.f. 105°C: RMN<sup>1</sup>H (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.23 – 7.18 (*m*, 6H), 6.92 (*dd*, *J* = 6.6, 2.9 Hz, 4H), 6.79 (*d*, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.58 – 6.52 (*m*, 4H), 5.46 (s, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.31 (s, 4H), 2.68 (*t*, *J* = 7.4 Hz, 4H), 2.55 (*t*, *J* = 7.4 Hz, 4H). RMN<sup>13</sup>C (175 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 208.19, 146.36, 143.96, 136.12, 132.55, 129.74, 128.45, 126.80, 120.97, 114.28, 111.14, 71.05, 42.88, 37.32, 29.22. FTIR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3598, 3467, 3056, 3031, 3017, 2948, 2931,

2863, 2843, 1742, 1709, 1681, 1512, 1227, 1210 and 1117. EI+: (m/z): calculado para C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub> 552.2524; encontrado: 552.2512 [M+].

Compuesto **12** (aceite): RMN<sup>1</sup>H (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.42 (*d*, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.35 (*t*, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.30 – 7.26 (*m*, 1H), 7.23 – 7.17 (*m*, 6H), 6.92 (*dd*, *J* = 6.7, 3.0 Hz, 4H), 6.78 (*d*, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.75 (*d*, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.60 (*d*, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.56 (*dd*, *J* = 8.6, 1.5 Hz, 2H), 6.52 (*dd*, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 5.46 (*s*, 1H), 5.09 (*s*, 2H), 3.84 (*s*, 3H), 3.81 (*s*, 3H), 3.30 (*s*, 4H), 2.68 (*dt*, *J* = 10.1, 7.5 Hz, 4H), 2.56 (*dt*, *J* = 24.1, 7.4 Hz, 4H). RMN<sup>13</sup>C (175 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 208.20, 208.19, 149.55, 146.56, 146.34, 143.95, 137.30, 136.09, 133.86, 132.53, 129.72, 128.48, 128.43, 127.74, 127.19, 126.79, 120.96, 120.24, 114.28, 114.22, 112.47, 111.14, 71.10, 71.01, 56.00, 55.83, 42.85, 42.71, 37.31, 29.20, 29.16. FTIR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3514, 3457, 3061, 3030, 2934, 2869, 1694, 1605, 1514, 1266, 1233 and 1153. EI+: (m/z): calculado para C<sub>42</sub>H<sub>42</sub>O<sub>6</sub> 642.2972; encontrado: 642.2981 [M+].

El compuesto **13** fue cristalizado in AcOEt–Hex, p.f. 101°C: RMN<sup>1</sup>H (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.43 – 7.39 (*m*, 4H), 7.37 – 7.32 (*m*, 4H), 7.31 – 7.25 (*m*, 2H), 7.22 – 7.16 (*m*, 6H), 6.91 (*dd*, *J* = 6.5, 3.0 Hz, 4H), 6.75 (*d*, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.61 (*d*, *J* = 2.1 Hz, 2H), 6.53 (*dd*, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 2H), 5.08 (*s*, 4H), 3.84 (*s*, 6H), 3.30 (*s*, 4H), 2.69 (*t*, *J* = 7.4 Hz, 4H), 2.57 (*dd*, *J* = 8.2, 7.0 Hz, 4H). RMN<sup>13</sup>C (175 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 208.24, 149.58, 146.59, 137.30, 136.08, 133.90, 129.73, 128.49, 128.45, 127.75, 127.21, 126.81, 120.26, 114.23, 112.47, 71.11, 56.00, 42.74, 37.34, 29.18. FTIR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3057, 3032, 2951, 2939, 2914, 2863, 1709, 1509, 1251, 1150 and 1132. EI+: (m/z): calculado para C<sub>49</sub>H<sub>48</sub>O<sub>6</sub> 732.3451; encontrado: 732.3451 [M+].

#### **11.11. Procedimiento general para la síntesis de derivados sililados de 1,3-dioles de curcuminoides (*rac*-14, *meso*-14, *rac*-15, *meso*-15)**

A una solución de 220 mg de *rac*-6/*meso*-6 en 50 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco se agregaron 0.12 mL de diclorodifenilsilano y 0.1 mL de Et<sub>3</sub>N. La mezcla se mantuvo durante 72 h a temperatura ambiente con agitación constante. La mezcla de reacción fue concentrada a presión reducida en rotaevaporador y se realizó una columna flash para eliminar las sales formadas. Una vez obtenida la mezcla de derivados sililados, ésta fue dispuesta en una placa preparativa usando como medio de elución hexano–acetato de etilo (8:2) y fueron necesarias cuatro corridas para lograr la separación de ambos compuestos. Rendimiento: 90%.

Compuesto *rac*-14: RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.69 (*dd*, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 4H), 7.48-7.41 (*m*, 2H), 7.43-7.36 (*m*, 4H), 6.89 (*d*, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.69 (*d*, *J* = 1.9 Hz, 2H), 6.66 (*dd*, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 2H), 4.41–4.34 (*m*, *J* = 4.6, 4.1 Hz, 2H), 3.74 (*s*,

6H), 2.86 (*ddd*,  $J = 13.5, 10.2, 5.0$  Hz, 2H), 2.67 (*ddd*,  $J = 13.8, 9.9, 6.5$  Hz, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.00 (*dddd*,  $J = 14.1, 9.5, 5.0, 3.8$  Hz, 2H), 1.95 (*t*,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 1.73 (*dddd*,  $J = 13.8, 10.3, 6.5, 3.8$  Hz, 2H). RMN<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 169.20, 150.73, 141.01, 137.73, 134.45, 130.40, 127.89, 122.41, 120.50, 112.68, 70.71, 55.80, 40.54, 39.24, 32.05, 20.66. FTIR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3069, 3048, 3004, 2937, 2852, 2143, 1763, 1509, 1199 and 1169. EI<sup>+</sup>: (m/z): 598 (menos un grupo acetilo).

Compuesto *meso-14*: RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 7.70 (*dd*,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, 2H), 7.65 (*dd*,  $J = 8.0, 1.4$  Hz, 2H), 7.47 – 7.43 (*m*, 1H), 7.43 – 7.40 (*m*, 2H), 7.40 – 7.36 (*m*, 3H), 6.90 (*d*,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.79 (*d*,  $J = 1.9$  Hz, 2H), 6.76 (*dd*,  $J = 8.0, 2.0$  Hz, 2H), 4.16 (*dddd*,  $J = 12.52, 6.02, 2.96, 1.49$  Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 2.87 (*ddd*,  $J = 14.3, 9.5, 5.0$  Hz, 2H), 2.74 (*ddd*,  $J = 13.9, 9.4, 7.1$  Hz, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.99 – 1.87 (*m*, 2H), 1.84 – 1.74 (*m*, 3H), 1.68 (*dt*,  $J = 13.95, 2.35, 2.35$  Hz, 1H). RMN<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 169.21, 150.74, 141.12, 137.71, 134.71, 134.69, 130.66, 130.37, 128.00, 127.82, 122.39, 120.57, 112.78, 72.78, 55.77, 42.71, 39.95, 31.29, 20.67. FTIR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3069, 3047, 3005, 2937, 2859, 2143, 1763, 1509, 1198 and 1169. EI<sup>+</sup>: (m/z): 598 (menos un grupo acetilo).

Una solución de 245 mg de *rac-9/meso-9* en 50 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco fue tratada con 0.11 mL de diclorodifenilsilano y 0.13 mL de Et<sub>3</sub>N. La mezcla se mantuvo durante 72 h a temperatura ambiente y en agitación constante. La mezcla de reacción fue concentrada a presión reducida en rotaevaporador y se realizó una columna flash para eliminar las sales formadas. Una vez obtenida la mezcla de derivados silitados, ésta fue dispuesta en una placa preparativa usando como medio de elución hexano–diclorometano–metanol (55:40:5) y fueron necesarias cinco corridas para lograr la separación de ambos compuestos. Rendimiento: 90%.

Compuesto *rac-15*: RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 8.20 (*ddd*,  $J = 8.4, 3.3, 1.4$  Hz, 4H), 8.06 – 8.01 (*m*, 1H), 7.99 – 7.94 (*m*, 3H), 7.62 (*ddt*,  $J = 7.9, 7.0, 1.4$  Hz, 2H), 7.56 (*ddt*,  $J = 13.8, 6.8, 1.3$  Hz, 1H), 7.52 – 7.47 (*m*, 5H), 7.46 – 7.40 (*m*, 1H), 7.41 – 7.34 (*m*, 3H), 7.02 (*d*,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.98 (*d*,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.81 (*d*,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.78 (*d*,  $J = 1.9$  Hz, 2H), 6.77 (*t*,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 6.75 (*dd*,  $J = 8.1, 1.9$  Hz, 1H), 5.44 – 5.33 (*m*, 2H), 3.73 (*d*,  $J = 1.7$  Hz, 6H), 2.80 – 2.64 (*m*, 4H), 2.20 (*t*,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 2.19 – 2.07 (*m*, 2H), 2.03 (*dddd*,  $J = 14.5, 10.0, 6.6, 4.9$  Hz, 2H). RMN<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 166.07, 164.83, 151.05, 140.25, 138.05, 133.37, 132.99, 132.85, 130.27, 130.21, 130.14, 129.60, 129.56, 129.49, 128.46, 128.39, 128.28, 122.68, 122.64, 120.37, 120.35, 112.68, 112.64, 70.97, 55.83,

36.27, 31.57. FTIR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3069, 3003, 2920, 2850, 2143, 1740, 1511, 1202 and 1176. EI+: (m/z): 764.

Compuesto *meso*-15: RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 8.23 – 8.19 (*m*, 4H), 7.74 – 7.71 (*m*, 2H), 7.69 – 7.65 (*m*, 2H), 7.64 – 7.60 (*m*, 2H), 7.52 – 7.48 (*m*, 4H), 7.48 – 7.45 (*m*, 2H), 7.45 – 7.41 (*m*, 2H), 7.41 – 7.38 (*m*, 2H), 7.03 (*d*, J = 8.0 Hz, 2H), 6.84 (*d*, J = 1.8 Hz, 2H), 6.82 (*dd*, J = 8.1, 1.9 Hz, 2H), 4.23 – 4.14 (*m*, 2H), 3.74 (*s*, 6H), 2.91 (*ddd*, J = 14.2, 9.5, 5.0 Hz, 2H), 2.78 (*ddd*, J = 13.7, 9.3, 7.2 Hz, 2H), 2.02 – 1.91 (*m*, 2H), 1.86 – 1.81 (*m*, 2H), 1.81 – 1.77 (*m*, 1H), 1.72 (*dt*, J = 13.8, 2.3 Hz, 1H). RMN<sup>13</sup>C (175 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 164.89, 151.00, 150.99, 141.19, 137.92, 134.75, 134.72, 133.67, 133.44, 133.35, 130.69, 130.40, 130.28, 129.56, 128.46, 128.04, 127.85, 122.54, 120.65, 112.91, 77.18, 77.00, 76.82, 72.81, 55.85, 42.75, 40.03, 31.35. FTIR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3069, 3004, 2924, 2853, 2143, 1741, 1511, 1202 and 1162. EI+: (m/z): 764.

#### 11.12. Procedimiento general para la síntesis de sulfitos de 1,3-dioles de curcuminoides (*rac*-16, *meso*-16, *rac*-17, *meso*-17)

A 300 mg de *rac*-6/*meso*-6 disueltos en 30 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco se adicionaron 0.5 mL de Et<sub>3</sub>N y 0.06 mL de SOCl<sub>2</sub> en 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla se mantuvo en agitación constante y a temperatura ambiente durante 24 h. Después de que la reacción fue completada, el disolvente de reacción fue eliminado a presión reducida y el producto fue extraído en AcOEt– H<sub>2</sub>O. El extracto orgánico fue secado con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, el exceso de disolvente fue removido al vacío y el residuo fue secado al vacío. Rendimiento: 92%. La mezcla de reacción fue separada mediante cromatoplasmas preparativas usando como medio de elución una mezcla de Hex-AcOEt-MeOH en relación 70:25:5.

Compuesto *rac*-16: RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 6.94 (*dd*, J = 8.0, 4.5 Hz, 2H), 6.79 (*d*, J = 2.0 Hz, 1H), 6.75 (*d*, J = 8.0 Hz, 2H), 4.91 (*tt*, J = 9.5, 4.0 Hz, 1H), 4.23 (*dtd*, J = 10.1, 5.8, 4.2 Hz, 1H), 3.83 (*s*, 3H), 3.81 (*s*, 3H), 2.87 (*ddd*, J = 13.8, 8.9, 4.9 Hz, 1H), 2.78 (*ddd*, J = 14.0, 9.0, 5.0 Hz, 1H), 2.76–2.62 (*m*, 2H) 2.43 (*dddd*, J = 13.9, 10.1, 8.6, 5.0 Hz, 1H), 2.30 (*s*, 6H), 2.09 (*ddd*, J = 13.9, 9.9, 5.6 Hz, 1H), 2.01 (*dddd*, J = 14.1, 9.0, 5.0 Hz, 1H), 1.91 – 1.80 (*m*, 3H). RMN<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 169.21, 150.93, 150.91, 139.79, 139.68, 138.02, 138.01, 122.70, 122.64, 120.54, 120.46, 112.87, 112.72, 74.05, 64.66, 55.86, 55.84, 37.71, 36.87, 35.59, 31.69, 30.94, 20.68. FTIR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3014, 2939, 2840, 1763, 1604, 1512, 1281, 1218, 1198, 1152 and 1123; DART+: (m/z): calculado para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>O<sub>9</sub>S<sub>1</sub> 507.1689; encontrado 507.1672 [M+H]<sup>+</sup>.

Compuesto *meso*-16: RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 6.94 (*d*, J = 8.0 Hz, 2H), 6.77 (*d*, J = 2.0 Hz, 2H), 6.73 (*dd*, J = 8.0, 1.9 Hz, 2H), 4.94 (*dddd*, J = 11.4, 9.0, 3.8, 2.2 Hz, 2H), 3.83 (*s*, 6H), 2.73 (*ddd*, J = 14.1, 9.2, 5.0 Hz, 2H), 2.68 – 2.58 (*m*, 2H), 2.30 (*s*, 6H), 2.00 – 1.82 (*m*, 3H), 1.75 (*dddd*, J = 14.1, 9.2, 7.7, 3.8 Hz, 2H),

1.65 (*dt*,  $J = 13.9, 2.2$  Hz, 1H). RMN<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 169.24, 150.91, 139.75, 138.01, 122.69, 120.46, 112.81, 67.19, 55.84, 37.53, 37.06, 30.64, 20.68. FTIR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2924, 2854, 1762, 1604, 1510, 1272, 1193, 1152 and 1123; EI+: (m/z): calculado para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>O<sub>9</sub>S<sub>1</sub> 506.1594; encontrado: 506.1611 [M+].

A 200 mg de *rac-9/meso-9* disueltos en 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco se adicionaron 0.3 mL de Et<sub>3</sub>N y 0.03 mL de SOCl<sub>2</sub> en 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla se mantuvo en agitación constante y a temperatura ambiente durante 24 h. Después de que la reacción fue completada, el disolvente de reacción fue eliminado a presión reducida y el producto fue extraído con AcOEt–H<sub>2</sub>O. El extracto orgánico fue secado con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, el exceso de disolvente fue removido y el residuo fue secado al vacío. Rendimiento: 90%. La mezcla de reacción fue separada mediante cromatoplasmas preparativas usando como medio de elución una mezcla de Hex-AcOEt-MeOH en relación 80:14:6.

Compuesto *rac-17*: RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 8.23 – 8.19 (*m*, 4H), 7.67 – 7.59 (*m*, 2H), 7.50 (*tt*,  $J = 7.3, 0.8$  Hz, 4H), 7.07 (*d*,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.06 (*d*,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.85 (*t*,  $J = 2.0$  Hz, 2H), 6.81 (*dt*,  $J = 8.2, 1.8$  Hz, 2H), 4.94 (*tt*,  $J = 9.5, 4.0$  Hz, 1H), 4.27 (*dtd*,  $J = 10.1, 5.8, 4.3$  Hz, 1H), 3.82 (*s*, 3H), 3.81 (*s*, 3H), 2.91 (*ddd*,  $J = 13.8, 8.8, 4.9$  Hz, 1H), 2.86 – 2.78 (*m*, 1H), 2.74 (*tt*,  $J = 14.7, 6.9$  Hz, 2H), 2.47 (*dddd*,  $J = 13.8, 10.0, 8.5, 5.0$  Hz, 1H), 2.12 (*ddd*,  $J = 14.0, 9.8, 5.6$  Hz, 1H), 2.10 – 2.00 (*m*, 1H), 1.94 – 1.82 (*m*, 3H). RMN<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 164.88, 151.20, 139.86, 139.75, 138.26, 133.41, 130.29, 129.48, 128.48, 122.85, 122.80, 120.62, 120.53, 113.02, 112.87, 74.05, 64.73, 55.93, 37.75, 36.93, 35.63, 31.72, 30.99. FTIR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3061, 3009, 2936, 2855, 2143, 1739, 1602, 1511, 1266, 1314, 1202, 1177, 1152 and 1123; EI+: (m/z): 630.

Compuesto *meso-17*: RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 8.24 – 8.18 (*m*, 4H), 7.66 – 7.59 (*m*, 2H), 7.54 – 7.47 (*m*, 4H), 7.07 (*d*,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 6.82 (*d*,  $J = 1.9$  Hz, 2H), 6.79 (*dd*,  $J = 8.0, 2.0$  Hz, 2H), 4.97 (*dddd*, 2H), 3.82 (*s*, 6H), 2.78 (*ddd*,  $J = 14.0, 9.2, 5.0$  Hz, 2H), 2.68 (*dt*,  $J = 13.7, 8.2$  Hz, 2H), 2.06 – 1.87 (*m*, 3H), 1.79 (*dddd*, 2H), 1.68 (*dt*,  $J = 13.9, 2.2$  Hz, 1H). RMN<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 164.88, 151.17, 139.81, 138.25, 133.40, 130.29, 129.49, 128.48, 122.84, 120.51, 112.94, 67.22, 55.92, 37.57, 37.12. FTIR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3061, 3011, 2935, 2849, 2143, 1739, 1602, 1511, 1265, 1203, 1152 and 1124; EI+: (m/z): 630.

### 11.13. Procedimiento general para la síntesis de derivados benzoilados de 1,3-dioles de curcuminoides (*rac-18*, *meso-18*, *rac-19*, *rac-20*, *meso-19*, *rac-21*)

A 210 mg de *rac-6/meso-6* disueltos en 50 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco se adicionaron, en frío, 0.1 mL de piridina y 0.1 mL de cloruro de benzoilo. La mezcla se mantuvo en agitación constante y a temperatura ambiente durante 72 h. Se eliminó el disolvente de reacción a presión reducida en rotaevaporador y el producto fue extraído con AcOEt–H<sub>2</sub>O en relación (1:1). El extracto orgánico fue secado con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, el exceso de disolvente fue removido y el residuo fue secado al vacío. Rendimiento: 86%. La mezcla de reacción fue separada mediante

cromatoplas preparativas usando como medio de elución una mezcla de Hex-AcOEt-MeOH en relación 70:25:5.

Compuesto *rac-19*: RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 7.94 (*dd*, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 4H), 7.51 (*tt*, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 2H), 7.36 (*dd*, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 4H), 6.89 (*d*, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.75 (*d*, *J* = 1.9 Hz, 2H), 6.72 (*dd*, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 2H), 5.35 (*dt*, *J* = 12.05, 6.19, 6.19, 2H), 3.74 (*s*, 6H), 2.71 (*ddd*, *J* = 14.2, 10.2, 5.7 Hz, 2H), 2.66 (*ddd*, *J* = 14.2, 10.0, 6.3 Hz, 2H), 2.29 (*s*, 6H), 2.16 (*t*, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.12 (*dddd*, *J* = 13.6, 10.0, 6.0, 3.8 Hz, 2H), 1.99 (*dddd*, *J* = 14.5, 10.5, 6.2, 4.6 Hz, 2H). RMN<sup>13</sup>C (175 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 169.15, 166.02, 150.79, 140.18, 137.84, 132.82, 130.18, 129.50, 128.24, 122.52, 120.29, 112.55, 70.96, 55.75, 38.53, 36.20, 31.49, 20.65. FTIR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3062, 2936, 2859, 1762, 1712, 1269, 1129, 711. EI<sup>+</sup>: (*m/z*): 626 (menos un grupo acetilo).

A 266 mg de *rac-9*/*meso-9* disueltos en 50 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco se adicionaron, en frío, 0.1 mL de piridina y 0.12 mL de cloruro de benzoilo. La mezcla se mantuvo en en agitación constante y a temperatura ambiente durante 72 h. Se eliminó el disolvente de reacción a presión reducida en rotaevaporador y el producto fue extraído con AcOEt-H<sub>2</sub>O en relación (1:1). El extracto orgánico fue secado con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, el exceso de disolvente fue removido y el residuo fue secado al vacío. Rendimiento: 85%. La mezcla de reacción fue separada mediante cromatoplas preparativas usando como medio de elución una mezcla de Hex-AcOEt-MeOH en relación 80:15:5.

Compuesto *rac-21*: RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 8.24 – 8.15 (*m*, 4H), 8.12 – 8.09 (*m*, 1H), 8.04 – 8.02 (*m*, 1H), 7.97 – 7.95 (*m*, 2H), 7.63 – 7.59 (*m*, 2H), 7.57 – 7.54 (*m*, 1H), 7.53 – 7.46 (*m*, 6H), 7.44 – 7.41 (*m*, 1H), 7.39 – 7.35 (*m*, 2H), 7.02 (*d*, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (*d*, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (*d*, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.78 (*dd*, *J* = 5.4, 2.7 Hz, 2H), 6.77 (*d*, *J* = 2.8 Hz, 2H), 6.74 (*dd*, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 5.41 – 5.34 (*m*, 2H), 3.73 (*s*, 6H), 2.75 (*ddd*, *J* = 17.9, 9.0, 4.2 Hz, 2H), 2.70 (*ddd*, *J* = 14.0, 7.2, 2.5 Hz, 2H), 2.20 (*t*, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.18 – 1.99 (*m*, 4H). RMN<sup>13</sup>C (175 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 166.11, 166.07, 164.83, 164.80, 151.08, 151.05, 140.25, 140.15, 138.09, 138.06, 133.67, 133.36, 132.98, 132.84, 130.27, 130.24, 130.17, 129.61, 129.56, 129.53, 128.46, 128.39, 128.28, 122.69, 122.65, 120.39, 120.36, 112.72, 112.68, 71.48, 71.01, 55.84, 55.81, 38.58, 36.26, 35.88, 31.57. FTIR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3062, 3010, 2937, 2862, 2143, 1739, 1716, 1267, 1122, 708. EI<sup>+</sup>: (*m/z*): 792.

#### 11.14. Procedimiento general para la síntesis de ésteres piválicos de 1,3-dioles de curcuminoides (*rac*-18, *meso*-18, *rac*-19, *rac*-20, *meso*-19, *rac*-21)

A 300 mg de *rac*-6/*meso*-6 disueltos en 50 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco se adicionaron, en frío, 0.12 mL de piridina y 0.17 mL de cloruro de pivaloilo. La mezcla se mantuvo en agitación constante y a temperatura ambiente durante 72 h. Se eliminó el disolvente de reacción a presión reducida en rotaevaporador y el producto fue extraído con AcOEt–H<sub>2</sub>O en relación (1:1). El extracto orgánico fue secado con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, el exceso de disolvente fue removido y el residuo fue secado al vacío. Rendimiento: 90%. La mezcla de reacción fue separada mediante cromatoplasmas preparativas usando como medio de elución una mezcla de Hex-AcOEt-MeOH en relación 70:25:5.

Compuesto *meso*-20: RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 6.93 (*d*, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.90 (*d*, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.80 (*d*, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.74 (*dd*, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 3H), 6.73 – 6.69 (*m*, 3H), 5.11 (*tt*, *J* = 8.8, 4.2 Hz, 1H), 3.81 (*s*, 3H), 3.81 (*s*, 3H), 3.36 (*ddt*, *J* = 12.0, 7.8, 3.8 Hz, 1H), 3.28 – 3.23 (*m*, 1H), 2.78 (*ddd*, *J* = 14.1, 9.2, 5.1 Hz, 1H), 2.71 – 2.62 (*m*, 2H), 2.57 (*ddd*, *J* = 13.8, 10.1, 6.4 Hz, 1H), 2.30 (*s*, 3H), 2.29 (*s*, 3H), 1.96 (*dddd*, *J* = 14.0, 10.1, 8.7, 5.3 Hz, 1H), 1.85 (*ddd*, *J* = 14.1, 7.0, 3.9 Hz, 1H), 1.78 (*ddt*, *J* = 13.9, 8.9, 4.5 Hz, 1H), 1.71 – 1.62 (*m*, 1H), 1.65 – 1.57 (*m*, 1H), 1.19 (*s*, 2H). RMN<sup>13</sup>C (175 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 180.19, 169.20, 169.16, 150.87, 150.75, 140.97, 140.20, 137.94, 137.73, 122.63, 122.40, 120.48, 120.32, 112.71, 112.53, 70.71, 65.73, 55.81, 55.77, 43.33, 39.01, 38.31, 36.80, 31.97, 31.90, 27.20, 20.66. FTIR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3503, 2937, 2870, 2143, 1763, 1721, 1281, 1195, 1154. EI+: (*m/z*): 544.

Compuesto *rac*-22: RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 6.92 (*dd*, *J* = 8.0, 3.8 Hz, 2H), 6.79 (*d*, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.78 – 6.68 (*m*, 3H), 5.03 (*tt*, *J* = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 3.81 (*s*, 3H), 3.81 (*s*, 3H), 3.71 (*ddt*, *J* = 11.30, 7.07, 3.56, 3.56, 1H), 2.77 (*ddd*, *J* = 13.7, 9.9, 5.4 Hz, 1H), 2.69 – 2.60 (*m*, 2H), 2.57 (*ddd*, *J* = 14.0, 10.1, 6.4 Hz, 1H), 2.30 (*s*, 3H), 2.30 (*s*, 3H), 1.99 – 1.85 (*m*, 2H), 1.86 – 1.75 (*m*, 2H), 1.77 – 1.66 (*m*, 2H), 1.21 (*s*, 9H). RMN<sup>13</sup>C (175 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 178.46, 169.22, 150.86, 150.82, 140.82, 140.35, 137.91, 137.80, 122.60, 122.50, 120.45, 120.32, 112.63, 112.53, 71.98, 68.89, 55.83, 55.80, 42.36, 39.16, 38.88, 36.54, 31.81, 31.62, 27.13, 20.67. FTIR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3495, 2936, 2870, 1761, 1719, 1279, 1192, 1151. EI+: (*m/z*): 544.

Compuesto *meso*-21: RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 6.92 (*d*, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.92 (*d*, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.77 (*d*, *J* = 1.8 Hz, 2H), 6.74 (*d*, *J* = 1.9 Hz, 2H), 6.70 (*dd*, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 2H), 4.94 (*tdd*, *J* = 7.9, 6.3, 4.4 Hz, 2H), 3.81 (*s*, 6H), 2.62 (*ddd*, *J* = 14.1, 9.9, 5.9 Hz, 4H), 2.54 (*ddt*, *J* = 13.9, 9.8, 4.8 Hz, 4H), 2.30 (*s*, 6H), 1.97 (*dt*, *J*

= 14.0, 6.9 Hz, 1H), 1.94–1.80 (*m*, 4H), 1.74 (*dt*, *J* = 14.1, 6.1 Hz, 1H), 1.20 (*s*, 18H), 1.20 (*s*, 18H). RMN<sup>13</sup>C (175 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 177.95, 177.74, 169.16, 140.35, 140.21, 137.90, 122.54, 120.34, 120.29, 112.53, 69.82, 69.16, 55.78, 38.85, 38.61, 36.47, 35.64, 31.51, 31.36, 27.14, 20.66. FTIR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2964, 2936, 2870, 1764, 1729, 1280, 1195, 1151. EI+: (*m/z*): 628.

A 241 mg de *rac-9/meso-9* disueltos en 50 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco se adicionaron, en frío, 0.14 mL de piridina y 0.21 mL de cloruro de pivaloilo. La mezcla se mantuvo en agitación constante y a temperatura ambiente durante 72 h. Se eliminó el disolvente de reacción a presión reducida en rotaevaporador y el producto fue extraído con AcOEt–H<sub>2</sub>O en relación (1:1). El extracto orgánico fue secado con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, el exceso de disolvente fue removido y el residuo fue secado al vacío. Rendimiento: 90%. La mezcla de reacción fue separada mediante cromatoplasas preparativas usando como medio de elución una mezcla de Hex-AcOEt-MeOH en relación 70:25:5.

Compuesto *meso-22*: RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 8.21 (*dt*, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 4H), 7.65 – 7.60 (*m*, 2H), 7.53 – 7.48 (*m*, 4zH), 7.06 (*d*, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (*d*, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.86 (*d*, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.81 (*dd*, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 3H), 6.77 (*dd*, *J* = 7.2, 1.7 Hz, 3H), 5.15 (*tt*, *J* = 8.7, 4.8 Hz, 1H), 3.81 (*s*, 3H), 3.80 (*s*, 3H), 3.40 (*dt*, *J* = 12.2, 4.8 Hz, 1H), 3.33 (*s*, 1H), 2.83 (*ddd*, *J* = 14.0, 9.3, 5.0 Hz, 1H), 2.75 – 2.66 (*m*, 2H), 2.61 (*ddd*, *J* = 13.7, 10.1, 6.4 Hz, 1H), 2.05 – 1.95 (*m*, 1H), 1.89 (*ddt*, *J* = 10.2, 7.2, 3.9 Hz, 2H), 1.82 (*ddt*, *J* = 13.9, 9.0, 4.6 Hz, 2H), 1.71 (*ddd*, *J* = 9.7, 7.4, 3.7 Hz, 3H), 1.68 – 1.63 (*m*, 3H), 1.22 (*s*, 9H). RMN<sup>13</sup>C (175 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 180.27, 164.87, 150.99, 141.07, 140.27, 138.14, 137.91, 133.41, 133.35, 130.28, 128.47, 122.77, 122.53, 120.39, 112.81, 112.64, 70.75, 65.82, 55.89, 55.84, 43.36, 39.06, 36.89, 32.06, 31.96, 29.70, 27.25. FTIR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3511, 3061, 2957, 2925, 2869, 2852, 2143, 1741, 1602, 1511, 1283, 1265, 1152. EI+: (*m/z*): 688.

Compuesto *rac-23*: RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 8.21 (*dd*, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 4H), 7.63 (*td*, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 2H), 7.50 (*t*, *J* = 7.6 Hz, 4H), 7.06 (*d*, *J* = 3.5 Hz, 2H), 7.04 (*d*, *J* = 3.7 Hz, 2H), 6.85 (*d*, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.82 (*d*, *J* = 2.0 Hz, 3H), 6.83 – 6.76 (*m*, 3H), 5.06 (*tt*, *J* = 7.4, 3.7 Hz, 1H), 3.81 (*s*, 3H), 3.80 (*s*, 3H), 3.75 (*tt*, *J* = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 2.82 (*ddd*, *J* = 15.0, 9.8, 5.4 Hz, 1H), 2.74 – 2.65 (*m*, 2H), 2.62 (*dtd*, *J* = 13.9, 10.4, 5.4 Hz, 1H), 2.04 – 1.89 (*m*, 2H), 1.91 – 1.78 (*m*, 2H), 1.76 (*dtd*, *J* = 13.9, 9.2, 4.9 Hz, 2H), 1.24 (*s*, 9H). RMN<sup>13</sup>C (175 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 178.52, 164.88, 151.05, 140.89, 140.40, 133.41, 133.38, 130.28, 128.47, 122.74, 122.63, 120.50, 120.38, 112.63, 72.04, 68.95, 55.89, 55.86, 42.39, 39.24, 38.90, 36.62, 31.86, 31.67, 29.70, 27.16. FTIR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3517, 3062, 2956, 2929, 2869, 2143, 1741, 1602, 1282, 1266, 1176, 1152. EI+: (*m/z*): 688.



Compuesto *meso*-**23**: RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 8.25 – 8.16 (*m*, 4H), 7.66 – 7.58 (*m*, 2H), 7.50 (*t*, *J* = 7.7 Hz, 4H), 7.05 (*dd*, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 2H), 6.84 – 6.77 (*m*, 4H), 6.77 (*dd*, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 4H), 4.98 (*dq*, *J* = 14.5, 6.4 Hz, 2H), 3.81 (*s*, 6H), 2.66 (*ddt*, *J* = 14.2, 10.2, 5.0 Hz, 4H), 2.59 (*ddd*, *J* = 20.4, 9.7, 4.9 Hz, 4H), 2.06 – 1.96 (*m*, 1H), 1.99 – 1.85 (*m*, 4H), 1.77 (*dt*, *J* = 13.9, 6.2 Hz, 2H), 1.23 (*s*, 18H), 1.23 (*s*, 18H). RMN<sup>13</sup>C (175 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 177.98, 164.82, 151.06, 140.43, 140.28, 138.08, 133.36, 130.26, 129.48, 128.45, 122.67, 120.39, 112.63, 69.84, 69.19, 55.84, 38.87, 38.60, 36.56, 35.70, 31.55, 31.42, 27.17. FTIR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3062, 2967, 2933, 2870, 2143, 1742, 1724, 1512, 1282, 1265, 1153. EI<sup>+</sup>: (*m/z*): 752.

### 11.15. Ensayo de citotoxicidad

Todos los compuestos se ensayaron a una dosis de 25 μM y se sometieron a un bioensayo primario *in vitro* contra líneas celulares polimorfonucleares y cancerosas humanas: U251= glía de sistema nervioso central, PC3= próstata, K562= leucemia, HCT-15= colon, MCF-7= mama y SKLU= pulmón. Los cultivos se expusieron durante 48h a los compuestos en la concentración de 25 μM. La citotoxicidad después del tratamiento de las células tumorales y la célula normal con los compuestos de prueba se determinó utilizando el colorante de unión a proteínas SRB en el ensayo de microcultivo para medir el crecimiento celular.<sup>[58]</sup> Después del período de incubación, las células se fijaron al substrato de plástico mediante la adición de 50 μL de ácido tricloroacético frío al 50%. Las placas se incubaron a 4°C durante 1 h, se lavaron con agua del grifo y se secaron al aire. Las células fijadas con ácido tricloroacético se tiñeron mediante la adición de 0,4% de SRB. La solución de SRB libre se eliminó mediante lavado con ácido acético al 1%. Las placas se secaron al aire y el colorante se solubilizó mediante la adición de 10 mM de base de Tris no tamponada (100 μL). Las placas se colocaron en agitación durante 10 min, y se determinó la absorción a 515 nm usando un lector de placas ELISA (Bio-Tex Instruments). Los valores de Inhibición del Crecimiento al 50% (IC<sub>50</sub>) de los compuestos específicos se calcularon por triplicado siguiendo protocolos estándares. La citotoxicidad se determinó utilizando el colorante de unión a proteínas sulforrodamina B(SRB) en el ensayo de microcultivo para medir el crecimiento celular, tal como se describe en los protocolos establecidos por el INC.

### 11.16. Peroxidación de lípidos en cerebro de rata (TBARS)

Inducción de la peroxidación lipídica y la cuantificación de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS).

El Instituto de Fisiología Celular de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) es el proveedor de las ratas Wistar macho adultas (200-250 g). Los procedimientos y el cuidado de los animales se llevaron a cabo de conformidad con la Norma Oficial Mexicana para el Cuidado y Manejo de Animales NOM-062-ZOO-1999. Se mantuvieron a  $23 \pm 2^\circ\text{C}$  en un ciclo de 12/12 h luz-oscuridad con acceso libre a comida y agua.

### **11.17. Preparación del homogenizado de cerebro de rata**

El sacrificio de animales se llevó a cabo evitando el dolor innecesario. Las ratas fueron sacrificadas con  $\text{CO}_2$ . El tejido cerebral (cerebro completo) se diseccionó rápidamente y se homogeneizó en solución salina tamponada con fosfato (PBS) (0.2 g de KCl, 0.2 g de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 8 g de NaCl y 2.16 g de  $\text{NaHPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ), el pH se ajustó a 7.4,<sup>[59,60]</sup> para producir un homogeneizado 1/10 (p/v). Luego, el homogeneizado se centrifugó durante 10 min a 800 rcf para producir un sedimento que se descartó. El contenido de proteína sobrenadante se midió utilizando el reactivo de fenol Folin y Ciocalteu<sup>[61]</sup> y se ajustó con PBS a 2.666 mg de proteína/mL.

Como un índice de lipoperoxidación, los niveles de TBARS se midieron usando homogeneizados de cerebro de rata de acuerdo con el método descrito por Ng y colaboradores,<sup>[62]</sup> con algunas modificaciones. Se añadió al sobrenadante (375  $\mu\text{L}$ ) 50  $\mu\text{L}$  de EDTA 20  $\mu\text{M}$  y 50  $\mu\text{L}$  de cada concentración de muestra disuelta en DMSO (50  $\mu\text{L}$  de DMSO para el control) y se incubó a  $37^\circ\text{C}$  durante 30 min.

La lipoperoxidación se inició añadiendo 50  $\mu\text{L}$  de una solución de  $\text{FeSO}_4$  100  $\mu\text{M}$  recién preparada y se incubó a  $37^\circ\text{C}$  durante 1 h. El contenido de TBARS se determinó según lo descrito por Ohkawa y col.,<sup>[63]</sup> con algunas modificaciones. Se añadieron 500  $\mu\text{L}$  de reactivo ácido tiobarbitúrico TBA (1% de ácido 2-tiobarbitúrico en NaOH 0.05 N y ácido tricloroacético al 30%, en proporción 1:1) en cada tubo y la suspensión final se enfrió con hielo durante 10 min, se centrifugó a 13400 rcf por 5 min y se calentó a  $80^\circ\text{C}$  en un baño de agua durante 30 min.

Después se enfrió a temperatura ambiente y se midió la absorbancia de 200  $\mu\text{L}$  de sobrenadante a  $\lambda = 540 \text{ nm}$  en un Bio-Tek Microplate Reader Synergy HT. La concentración de TBARS se calculó por interpolación en una curva estándar de tetra-metoxipropano (TMP) como un precursor de malondialdehído (MDA).<sup>[64,65]</sup> Los resultados se expresan como nmoles de TBARS por mg de proteína. La relación de inhibición (IR [%]) se calculó usando la siguiente fórmula:  $\text{IR} = (\text{C}-\text{E}) * 100 / \text{C}$ , donde C es la absorbancia del control y E es la absorbancia de la muestra de prueba. Todos los datos se representaron como media  $\pm$  error estándar (SEM). Los datos se analizaron mediante ANOVA de una vía seguido por la prueba de Dunnett para la comparación con el control. Los valores de  $p \leq 0.05$  (\*) y  $p \leq 0.01$  (\*\*) se consideraron estadísticamente significativos.

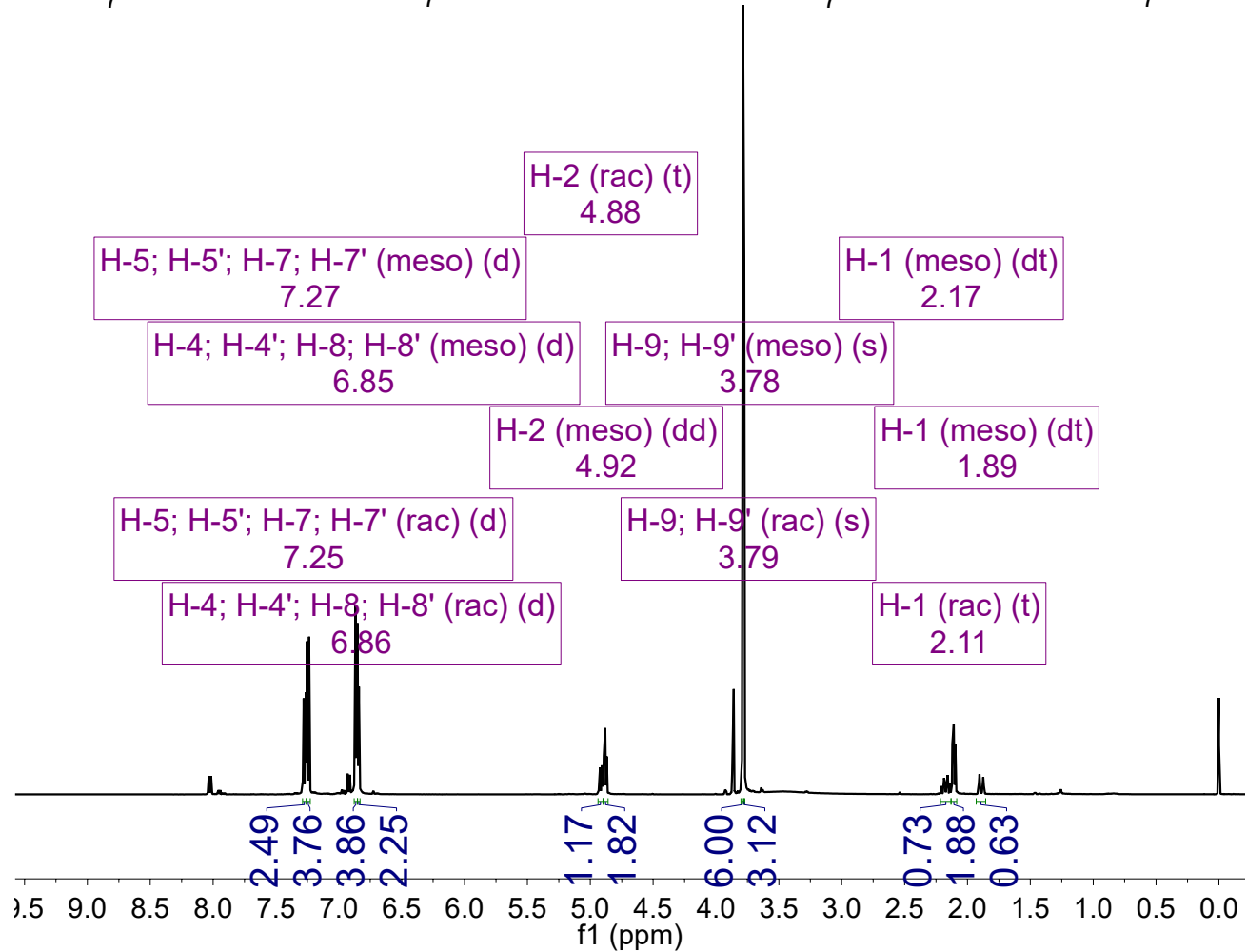
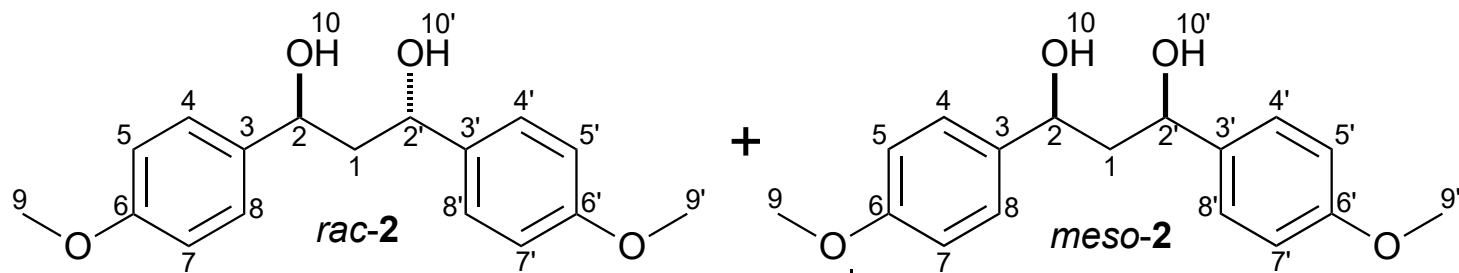
## 12. REFERENCIAS

- [1] A. Shehzad, R. Shahzad, Y. S. Lee, *Curcumin: A Potent Modulator of Multiple Enzymes in Multiple Cancers*, Elsevier Inc., **2014**.
- [2] S. K. Vareed, M. Kakarala, M. T. Ruffin, J. A. Crowell, D. P. Normolle, Z. Djuric, D. E. Brenner, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **2008**, *17*, 1411–1417.
- [3] C. Ireson, S. Orr, D. Jones, R. Verschoyle, *Cancer Res.* **2001**, *61*, 1058–1064.
- [4] T. Esatbeyoglu, P. Huebbe, I. M. A. Ernst, D. Chin, A. E. Wagner, G. Rimbach, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2012**, *51*, 5308–5332.
- [5] S. Gopi, J. Jacob, K. Y. Mathur, *Toxicol. Reports* **2016**, *3*, 817–825.
- [6] N. P. Morales, S. Sirijaroonwong, P. Yamanont, C. Phisalaphong, *Biol. Pharm. Bull.* **2015**, *38*, 1478–1483.
- [7] V. Basile, E. Ferrari, S. Lazzari, S. Belluti, F. Pignedoli, C. Imbriano, *Biochem. Pharmacol.* **2009**, *78*, 1305–1315.
- [8] S.-I. Uehara, I. Yasuda, K. Akiyama, H. Morita, K. Takeya, H. Itokawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 3298–3304.
- [9] T. Yamagishi, K. Hayashi, H. Mitsuhashi, *Chem. Pharm. Bull.* **1972**, *20*, 2291–2292.
- [10] J. Ma, X. Jin, L. Yang, Z. L. Liu, *Phytochemistry* **2004**, *65*, 1137–1143.
- [11] H. Kikuzaki, M. Kobayashi, N. Nakatani, *Phytochemistry* **1991**, *30*, 3647–3651.
- [12] H. Kikuzaki, J. Usuguchu, N. Nakatani, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 120–122.
- [13] W. M. Weber, L. A. Hunsaker, S. F. Abcouwer, L. M. Deck, D. L. Vander Jagt, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3811–3820.
- [14] S. V Jovanovic, C. W. Boone, S. Steenken, M. Trinoga, R. B. Kaskey, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3064–3068.
- [15] S. Maehara, M. Ikeda, H. Haraguchi, C. Kitamura, T. Nagoe, K. Ohashi, H. Shibuya, *Chem. Pharm. Bull.* **2011**, *59*, 1042–1044.
- [16] W. Meza-Morales, M. Mirian Estévez-Carmona, Y. Alvarez-Ricardo, M. A. Obregón-Mendoza, J. Cassani, M. T. Ramírez-Apan, C. Escobedo-Martínez, M. Soriano-García, W. F. Reynolds, R. G. Enríquez, *Molecules* **2019**, *24*, 1598-p. final.
- [17] W. Meza-Morales, J. C. Machado-Rodríguez, Y. Alvarez-Ricardo, M. A. Obregón-Mendoza, A. Nieto-Camacho, R. A. Toscano, M. Soriano-García, J. Cassani, R. G. Enríquez, *Molecules* **2019**, *24*, 910-p. final.
- [18] Y. F. Alvarez-Ricardo, D. M. Sánchez-López, W. E. Meza-Morales, M. A. Obregón-Mendoza, I. I. Arias-Olguín, A. Nieto-Camacho, R. A. Toscano, R. G. Enríquez, *Chem. Sel.* **2020**, *5*, 1616–1622.
- [19] X. Cao, G. Song, Y. Gao, J. Zhao, M. Zhang, W. Wu, Y. Hu, *Chromatographia* **2009**, *70*, 661–664.
- [20] H.-S. Byun, L. He, R. Bittman, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7051–7091.
- [21] S. Caddick, A. J. McCarroll, D. A. Sandham, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6305–6310.

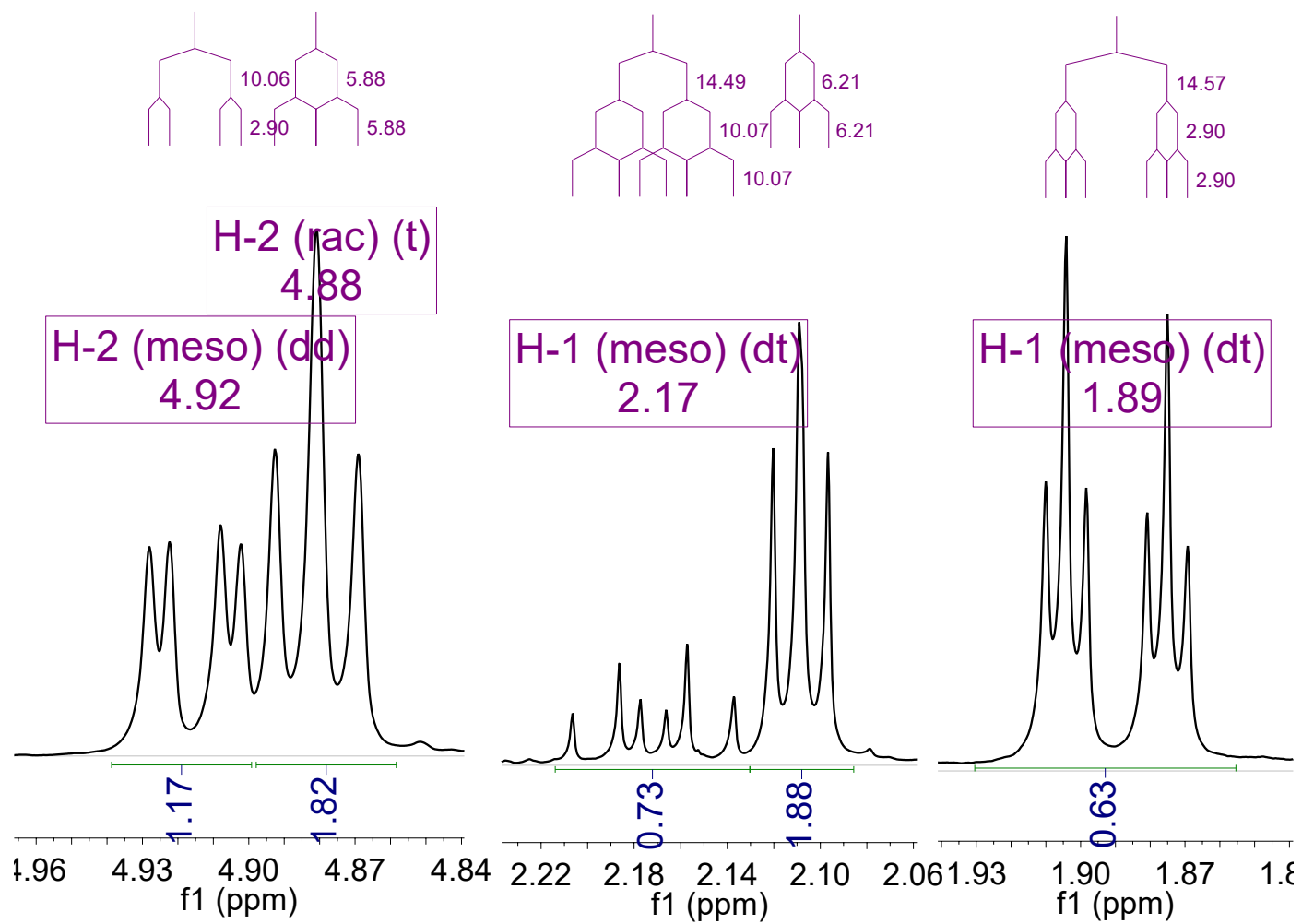
- [22] C. B. Rao, B. Chinnababu, Y. Venkateswarlu, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8856–8858.
- [23] P. G. M. Greene, Theodora W. and Wuts, Hoboken, New Jersey, **1999**, pp. 17–245.
- [24] G. Sartori, R. Ballini, F. Bigi, G. Bosica, R. Maggi, P. Righi, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 199–250.
- [25] K. Tanino, T. Shimizu, M. Kuwahara, I. Kuwajima, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2422–2423.
- [26] S. Kojima, T. Fukuzaki, A. Yamakawa, Y. Murai, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3917–3920.
- [27] F. Rebiere, O. Samuel, L. Ricard, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5991–5999.
- [28] N. Wakita, S. Hara, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7939–7945.
- [29] H. C. Brown, E. J. Mead, B. C. Subba Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 6209–6213.
- [30] Y. Ohtsuka, T. Kubota, T. Ikeno, T. Nagata, *Synlett* **2000**, 535–537.
- [31] F. D. Gerhard Klebe, *Philos. Trans. R. Soc. A* **1993**, *345*, 37–48.
- [32] M. Nishio, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 13873–13900.
- [33] T. Yamada, T. Nagata, K. D. Sugi, K. Yorozu, T. Ikeno, Y. Ohtsuka, D. Miyazaki, T. Mukaiyama, *Chem. A Eur. J.* **2003**, *9*, 4485–4509.
- [34] A. F. Abdel-Magid, in *Compr. Org. Synth. Second Ed. Chapter 8*, Elsevier Ltd., Amsterdam, **2014**, pp. 1–84.
- [35] N. Greeves, in *Compr. Org. Synth.* (Eds.: B.M. Trost, I. Fleming), Elsevier Ltd., **1991**, pp. 1–24.
- [36] J. H. Deng, J. Luo, Y. L. Mao, S. Lai, Y. N. Gong, D. C. Zhong, T. B. Lu, *Sci. Adv.* **2020**, *6*, 1–9.
- [37] A. Bianco, P. Passacantilli, G. Righi, *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 1765–1771.
- [38] M. Pan, T. Huang, J. Lin, *Drug Metab. Dispos.* **1999**, *27*, 486–494.
- [39] L. Warmuth, A. Weiß, M. Reinhardt, A. Meschkov, U. Schepers, J. Podlech, *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 224–228.
- [40] M. A. Obregón-Mendoza, I. I. Arias-Olguín, M. M. Estévez-Carmona, W. Meza-Morales, Y. Alvarez-Ricardo, R. A. Toscano, F. Arenas-Huertero, J. Cassani, R. G. Enríquez, *Molecules* **2020**, *25*, 1–14.
- [41] E. C. Ashby, J. R. Boone, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5524–5531.
- [42] D. C. ; Wigfield, F. W. Gowland, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1108–1109.
- [43] K. Bowdent, M. Hardy, *Tetrahedron* **1966**, *22*, 1953–1958.
- [44] D. G. Green, C. H., Hellier, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1972**, 458–463.
- [45] G. H. Desmond, M. A. Phillips, *Org. Magn. Reson.* **1982**, *18*, 178–183.
- [46] Z. Liu, Q. Ma, Y. Liu, Q. Wang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 236–239.
- [47] J. Merad, P. Borkar, T. Bouyon Yenda, C. Roux, J. M. Pons, J. L. Parrain, O. Chuzel, C. Bressy, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2118–2121.
- [48] J. Merad, P. Borkar, F. Caijo, J.-M. Pons, J.-L. Parrain, O. Chuzel, C. Bressy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 16052–16056.
- [49] J. Steinreiber, K. Faber, H. Griengl, *Chem. A Eur. J.* **2008**, *14*, 8060–8072.
- [50] O. Sardi, C. R. Polaquini, I. A. Freires, C. Livia, *J. Med. Microbiol.* **2017**, *66*, 816–824.
- [51] Y. Panahi, N. Khalili, E. Sahebi, S. Namazi, *Inflammopharmacology* **2016**,

- 25, 25–31.
- [52] B. C. Mounce, T. Cesaro, L. Carrau, T. Vallet, M. Vignuzzi, *Antiviral Res.* **2017**, *142*, 148–157.
- [53] S. Govindaraju, A. Rengaraj, R. Arivazhagan, Y. S. Huh, K. Yun, *Bioconjug. Chem.* **2018**, *29*, 363–370.
- [54] J. Tatsuzaki, K. Nakagawa-Goto, H. Tokuda, K. H. Lee, *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2010**, *12*, 227–232.
- [55] S. Ghosh, Sh. Banerjee, P. Sil, *Food Chem. Toxicol.* **2019**, *83*, 111–124.
- [56] M. C. Lozada-García, R. G. Enríquez, T. O. Ramírez-Apán, A. Nieto-Camacho, J. F. Palacios-Espinosa, Z. Custodio-Galván, O. Soria-Arteche, J. Pérez-Villanueva, *Molecules* **2017**, *22*, 1–12.
- [57] M. Muzolf-Panek, A. Gliszczynska-Swigło, H. Szymusiak, B. Tyrakowska, *Eur. Food Res. Technol.* **2012**, *235*, 1001–1009.
- [58] J. Van Meerloo, G. J. L. Kaspers, J. Cloos, *Cancer Cell Cult.* **2003**, *731*, 237–245.
- [59] M. Domínguez, A. Nieto, J. C. Marin, A. S. Keck, E. Jeffery, C. L. Céspedes, *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 5889–5895.
- [60] J. I. Rossato, L. A. Ketzer, F. B. Centurião, S. J. N. Silva, D. S. Lüdtke, G. Zeni, A. L. Braga, M. A. Rubin, J. B. T. Da Rocha, *Neurochem. Res.* **2002**, *27*, 297–303.
- [61] O. H. Lowry, N. J. Rosebrough, A. L. Farr, R. J. Randall, *J. Biol. Chem.* **1951**, *193*, 265–275.
- [62] T. B. Ng, F. Liu, Z. T. Wang, *Life Sci.* **2000**, *66*, 709–723.
- [63] H. Ohkawa, N. Ohishi, K. Yagi, *Anal. Biochem.* **1979**, *358*, 351–358.
- [64] H. Esterbauer, K. H. Cheeseman, *Methods Enzymol.* **1990**, *186*, 407–421.
- [65] A. Mellors, A. L. Tappel, *J. Biol. Chem.* **1966**, *241*, 4353–4356.

## **13.ANEXOS**

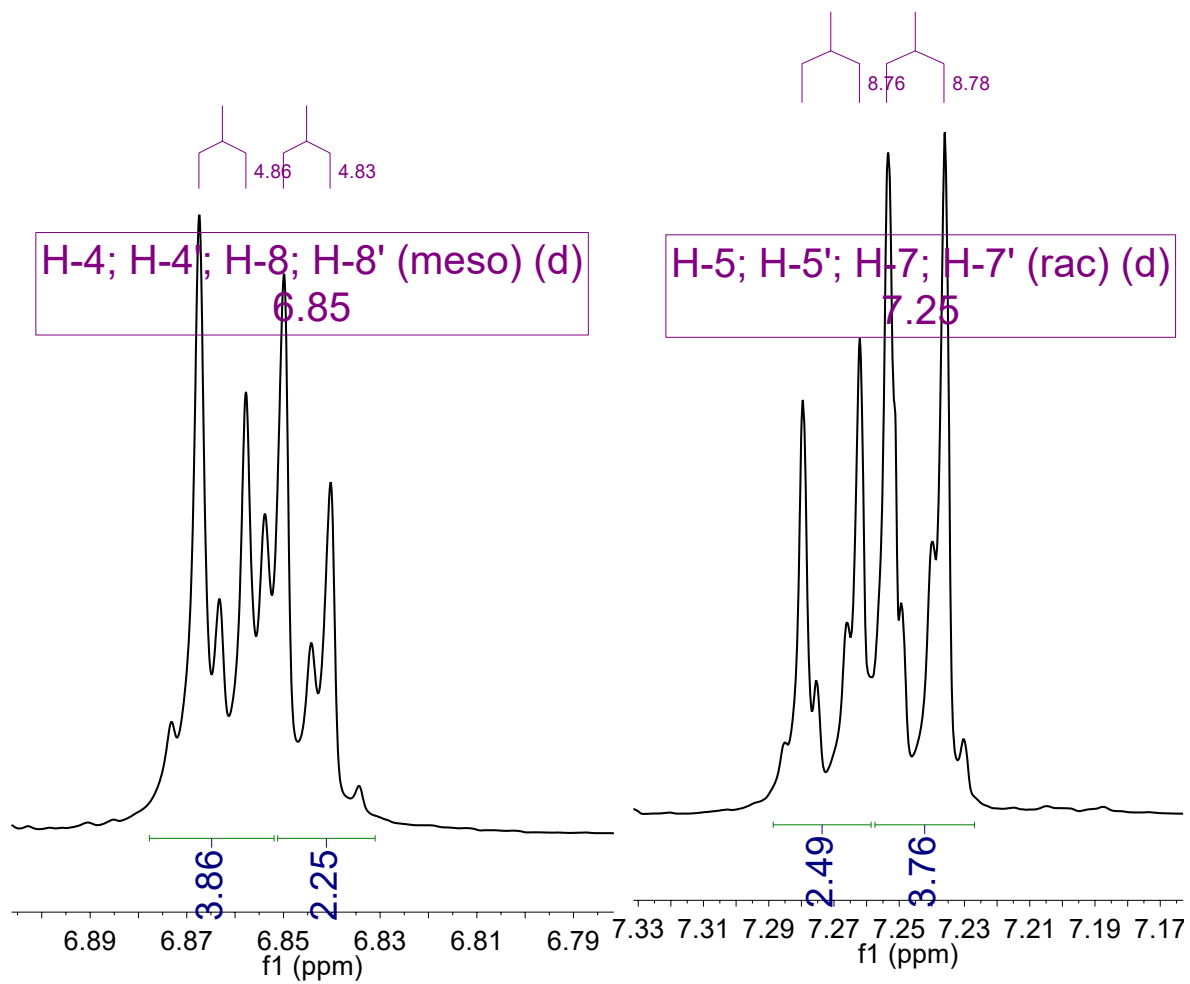


**Espectro 1.** RMN<sup>1</sup>H de los compuestos *rac-2* y *meso-2*.

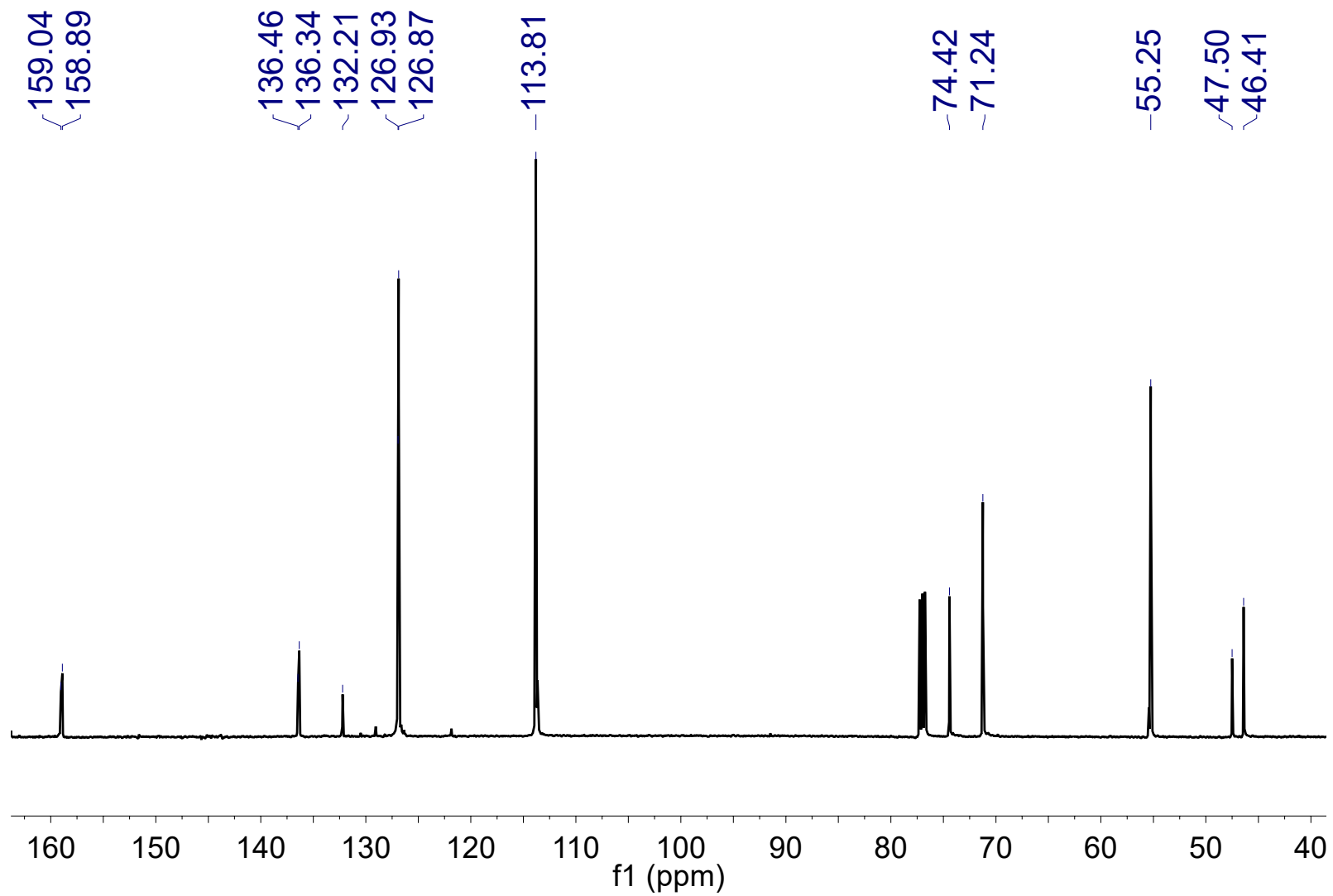


**Espectro 2.** Expansiones en RMN <sup>1</sup>H de los compuestos *rac-2* y *meso-2*.

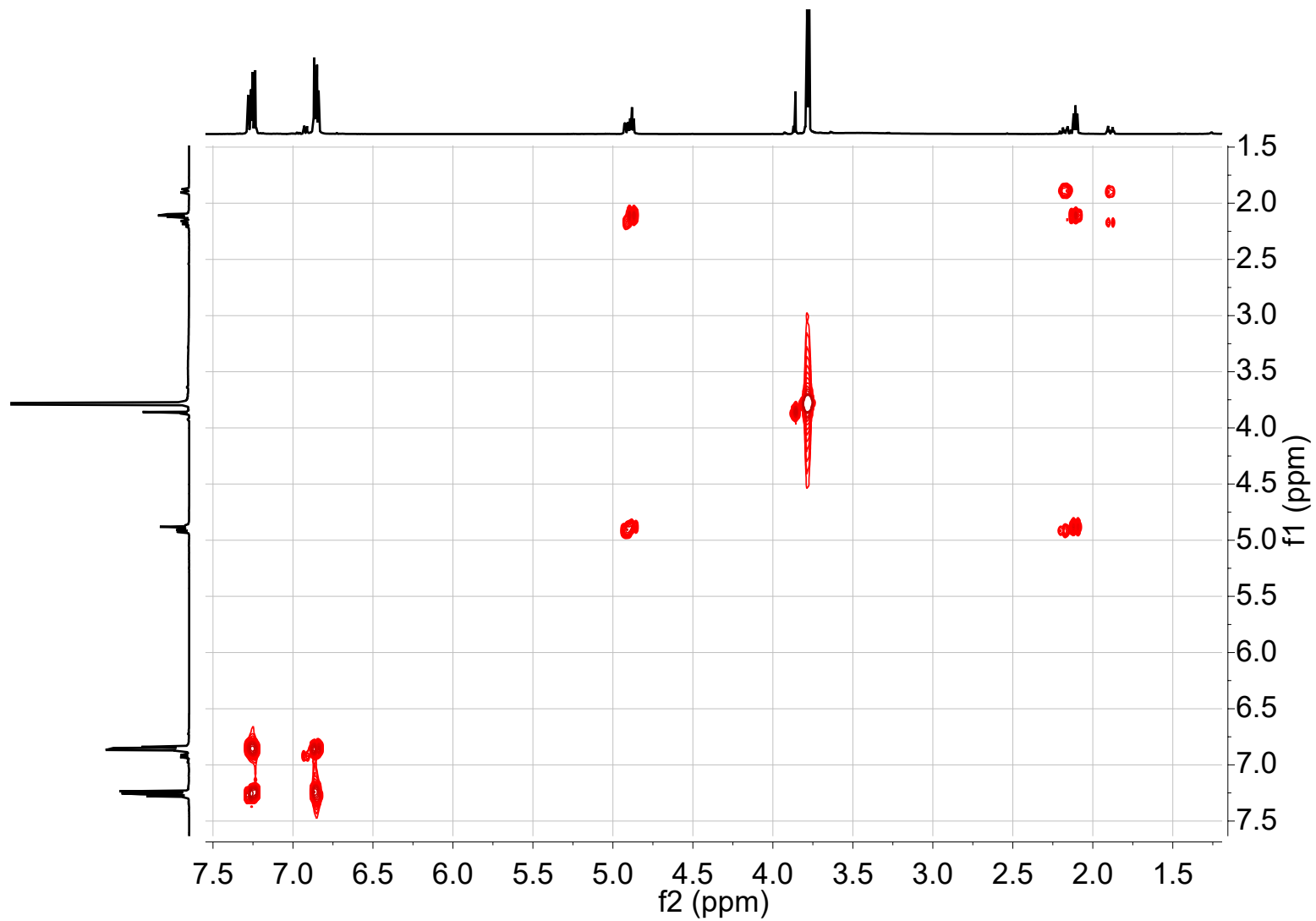




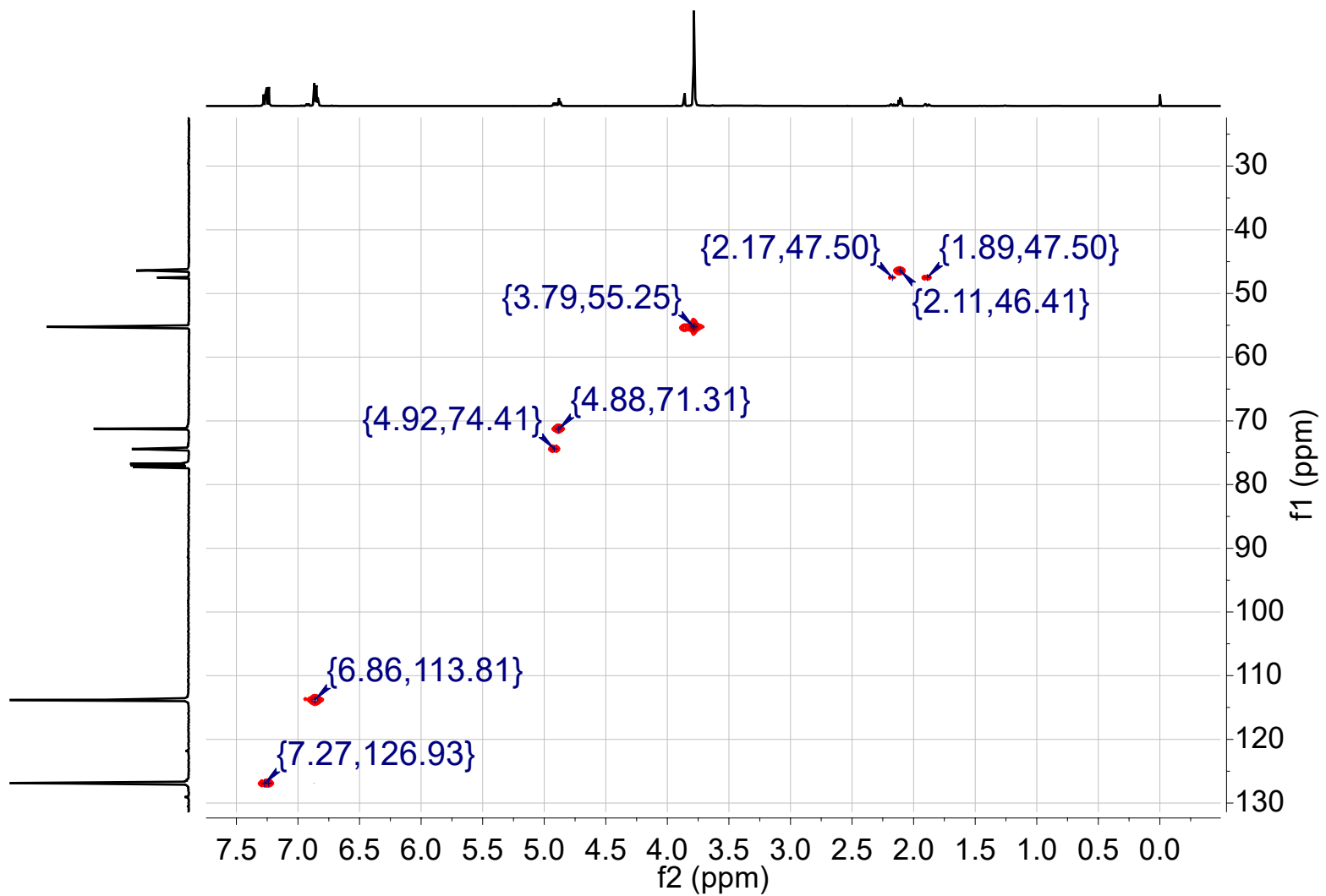
**Espectro 3.** Expansiones en RMN  $^1\text{H}$  de los compuestos *rac-2* y *meso-2*.



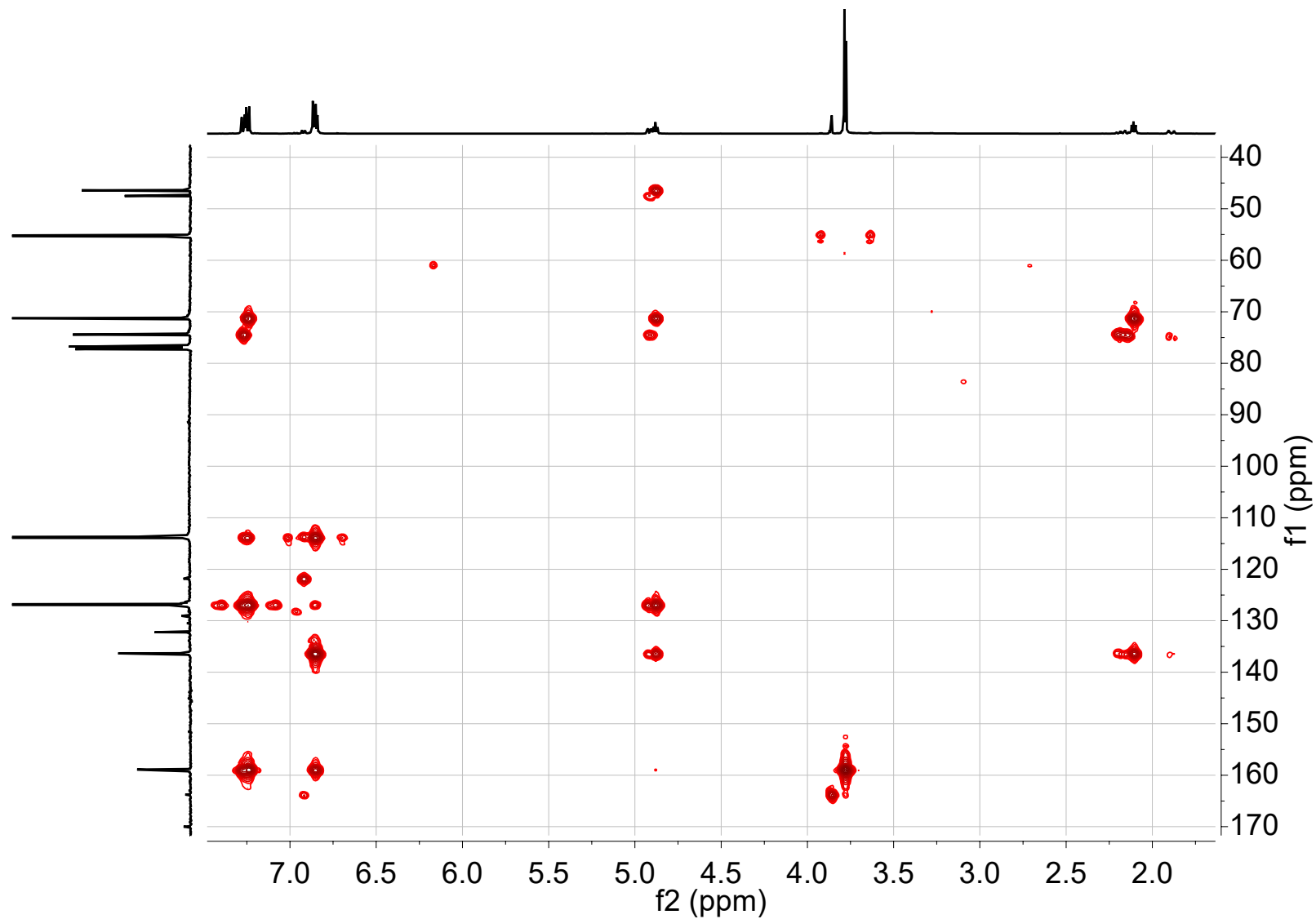
**Espectro 4.** RMN $^{13}\text{C}$  de los compuestos *rac-2* y *meso-2*.



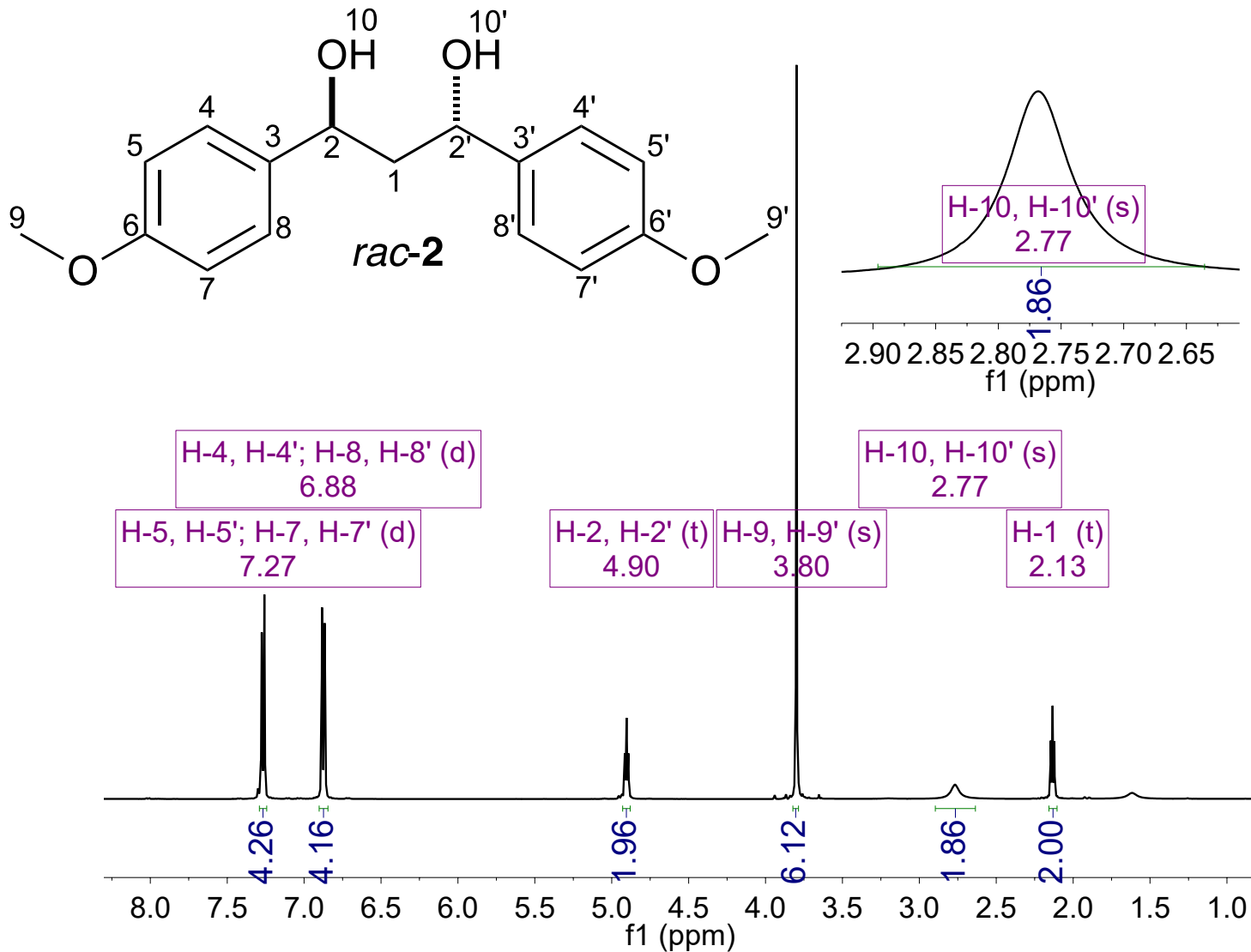
**Espectro 5.** COSY de los compuestos *rac-2* y *meso-2*.



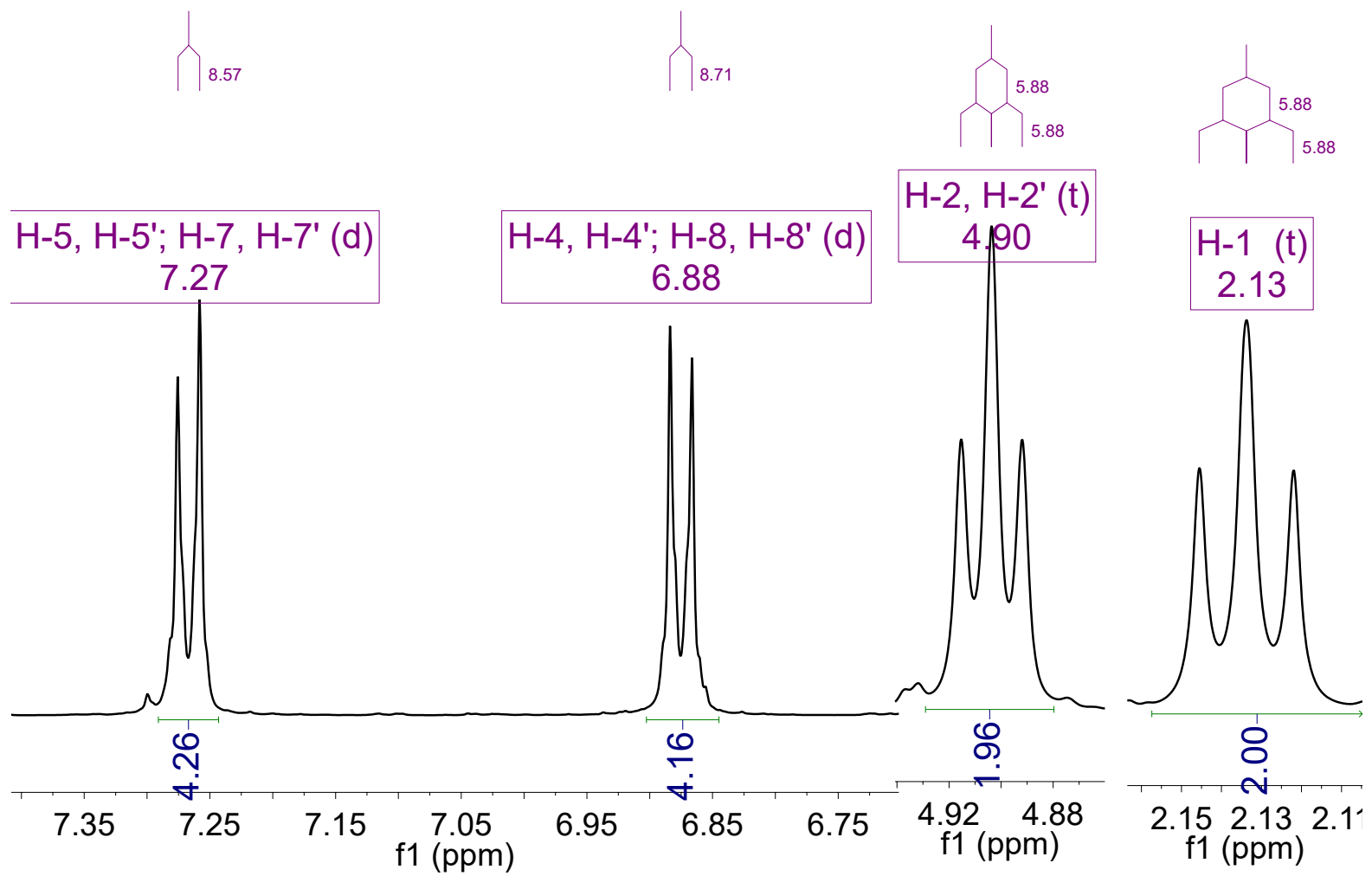
**Espectro 6.** HSQC de los compuestos *rac-2* y *meso-2*.



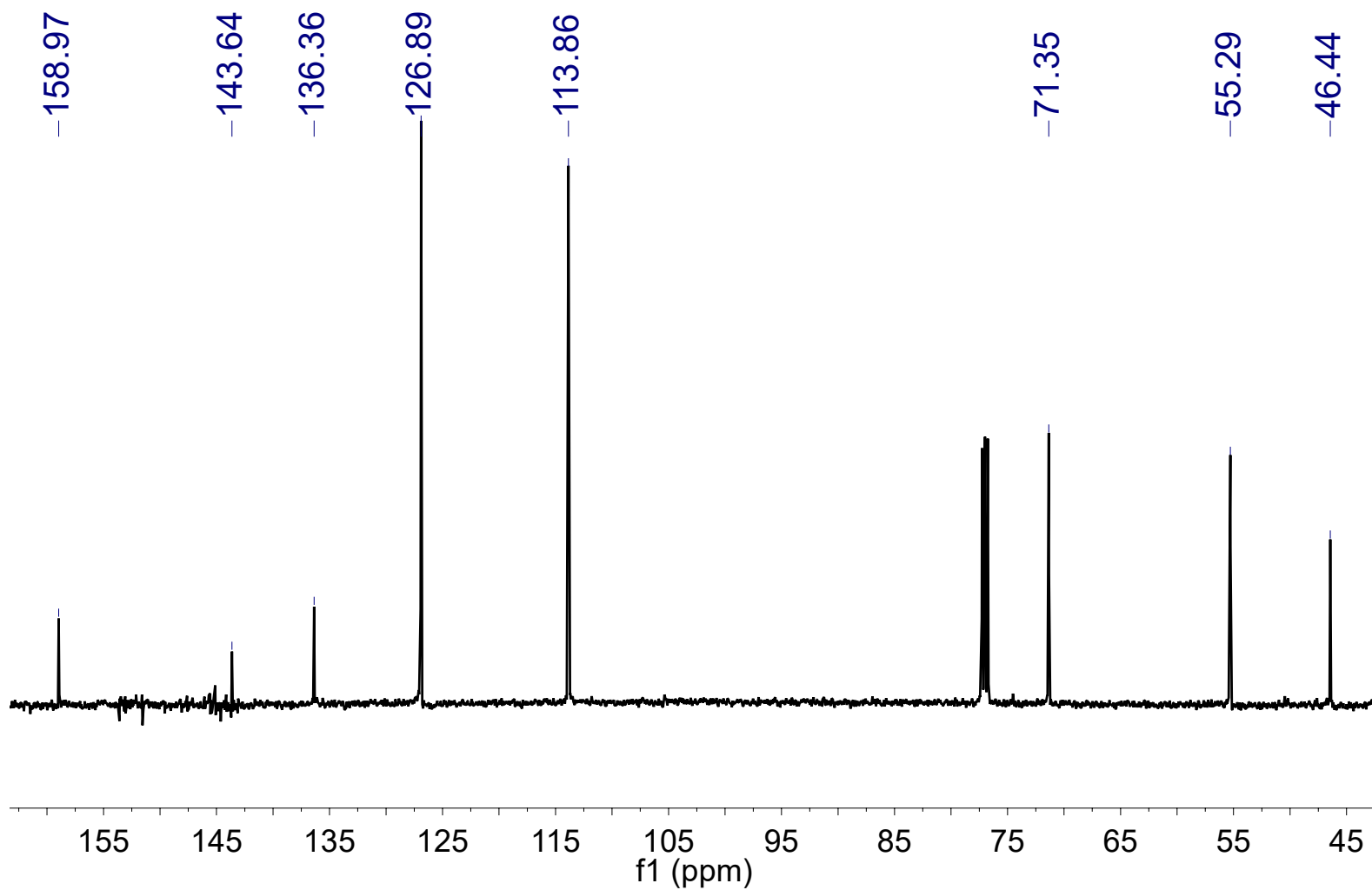
**Espectro 7.** HMBC de los compuestos *rac-2* y *meso-2*.



**Espectro 8.** RMN<sup>1</sup>H del compuesto *rac-2*.

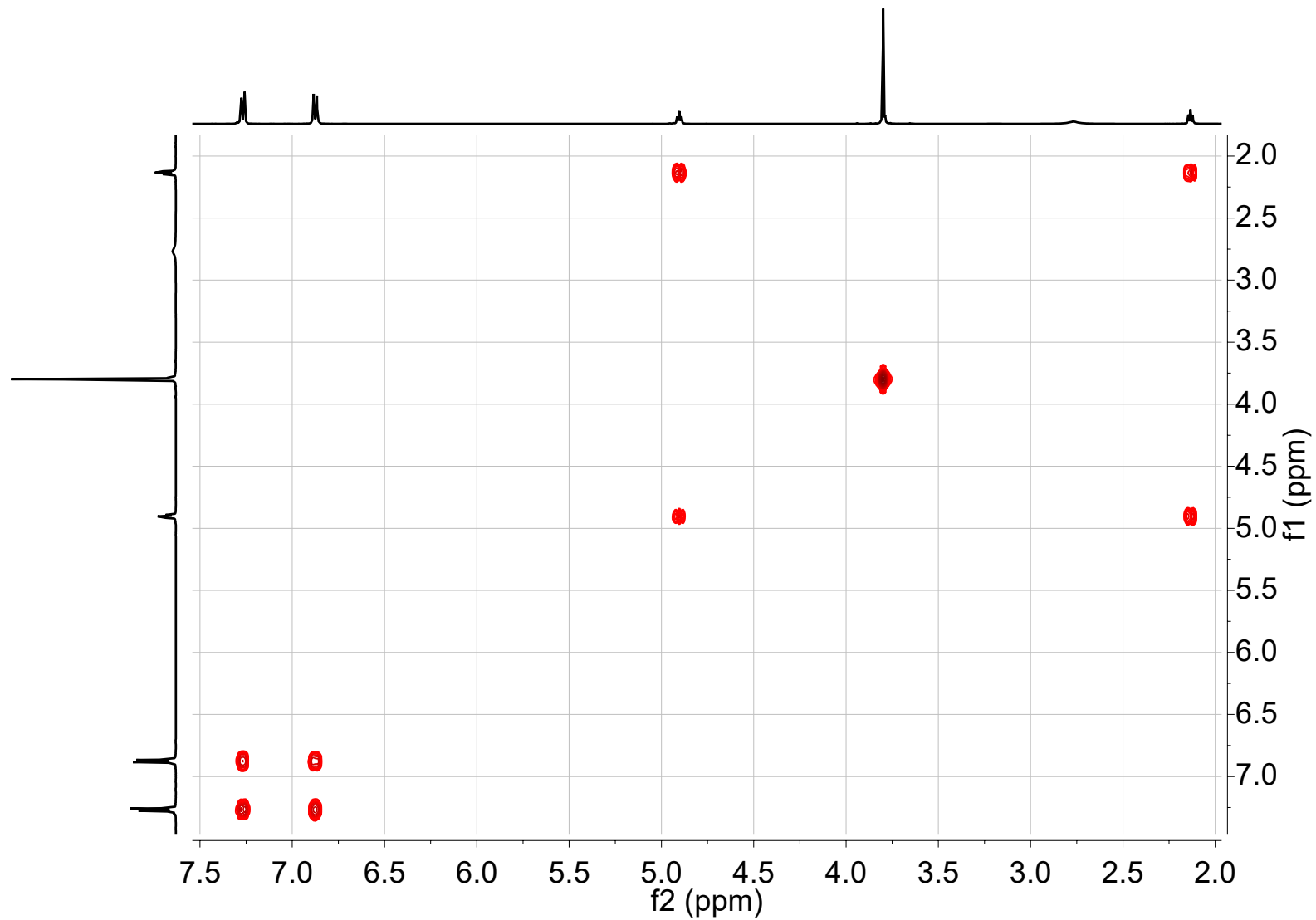


**Espectro 9.** Expansiones en RMN<sup>1</sup>H del compuesto *rac-2*.

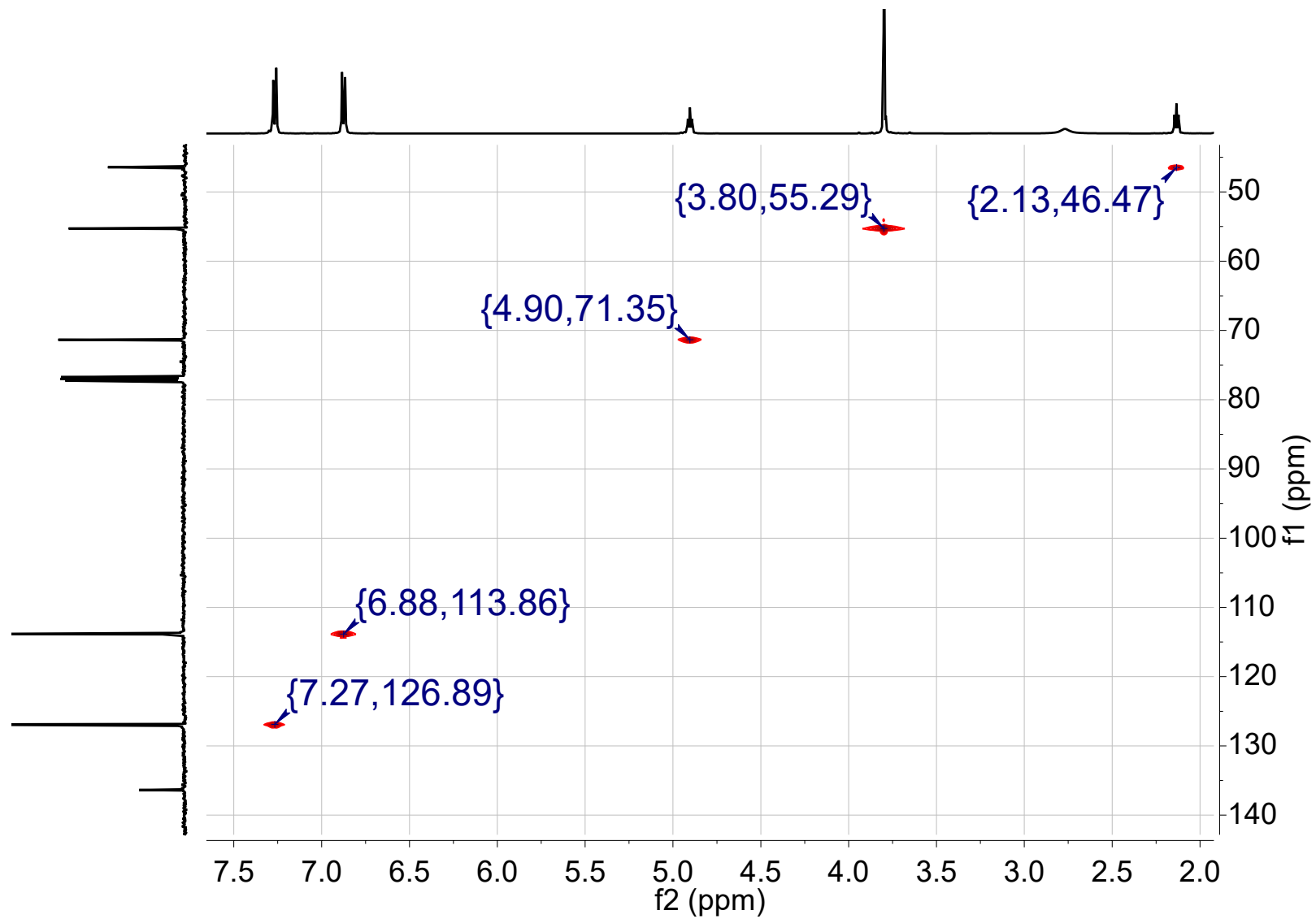


**Espectro 10.** RMN $^{13}\text{C}$  del compuesto *rac-2*.

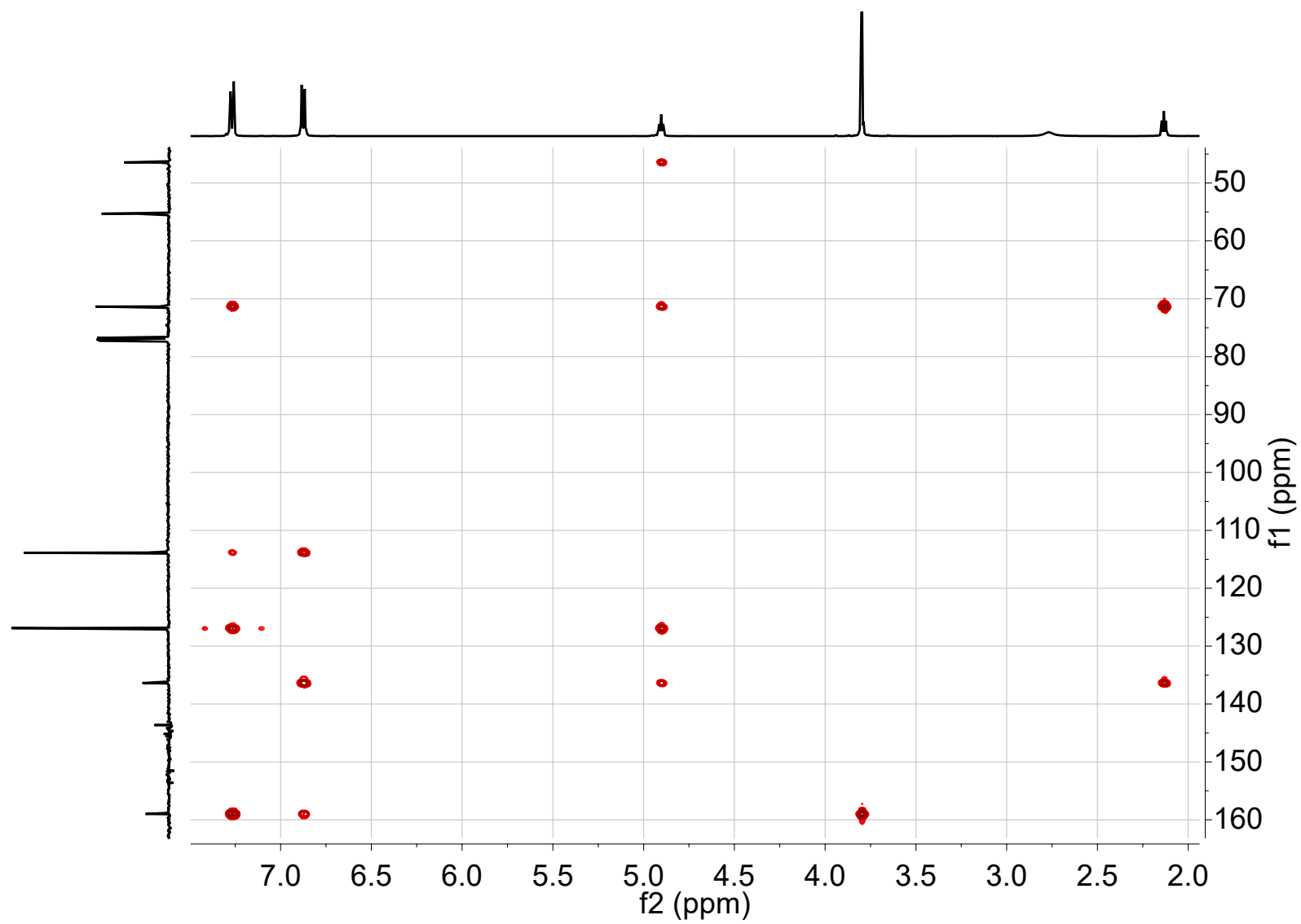




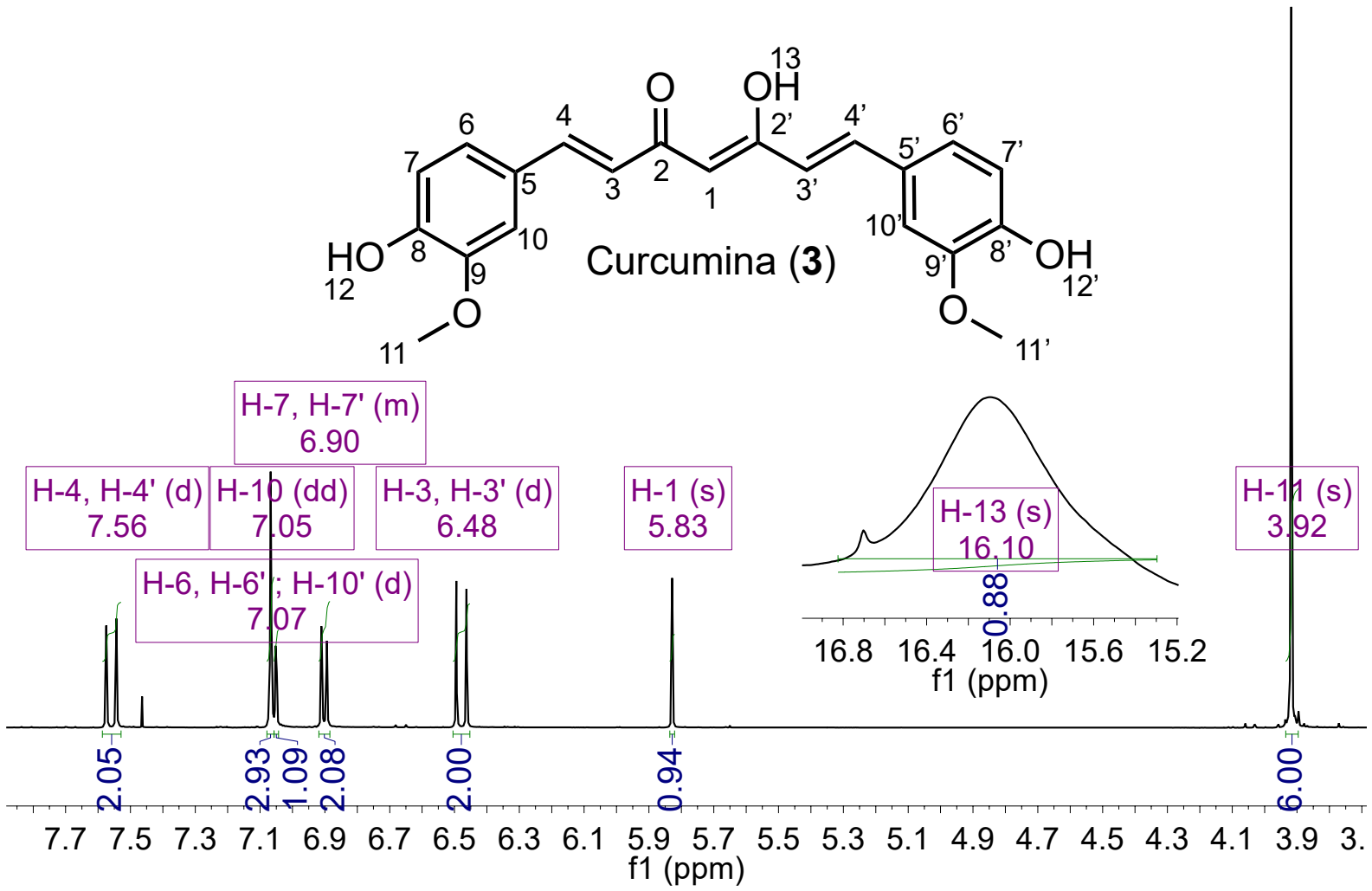
**Espectro 11.** COSY del compuesto *rac-2*.



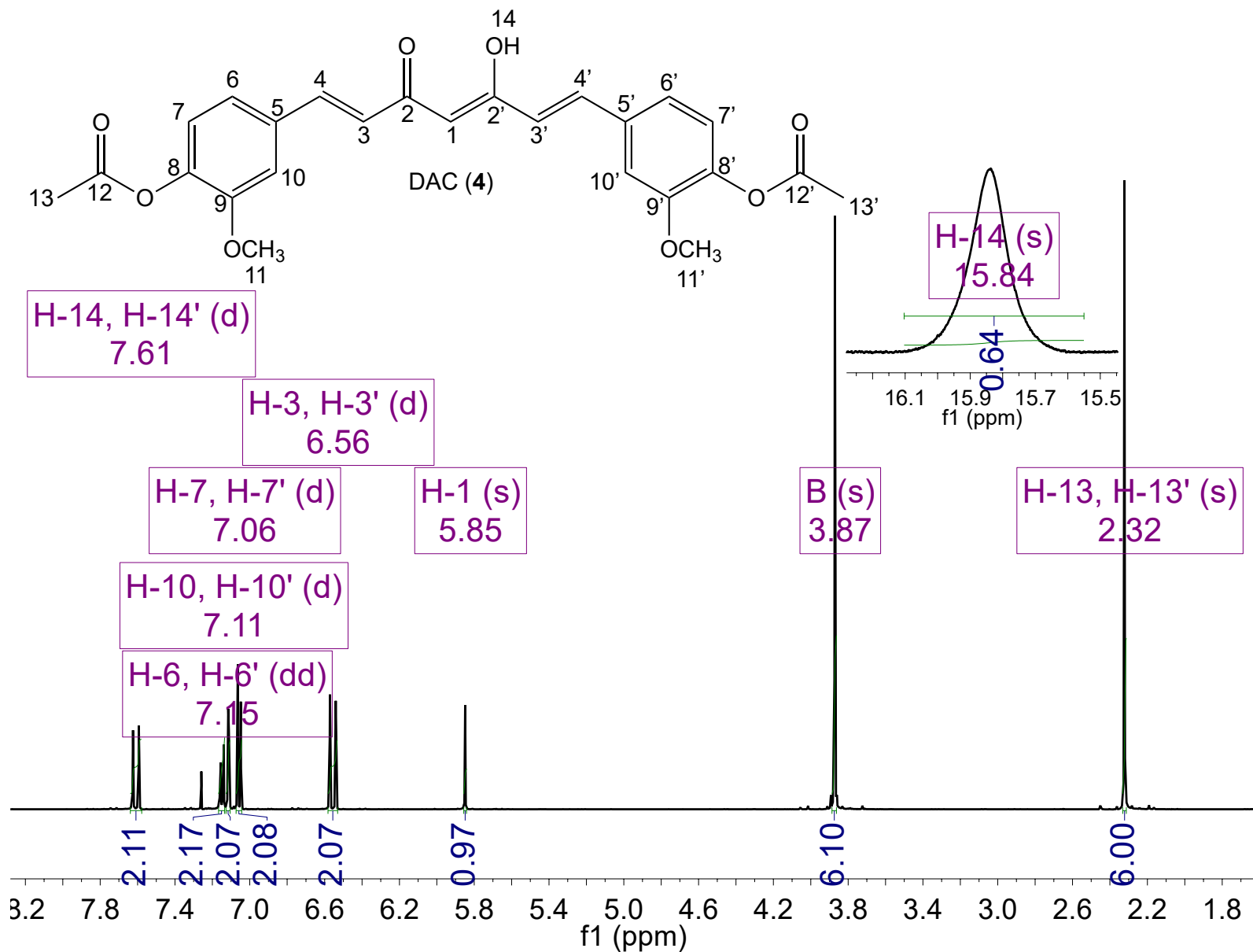
Espectro 12. HSQC del compuesto *rac-2*.



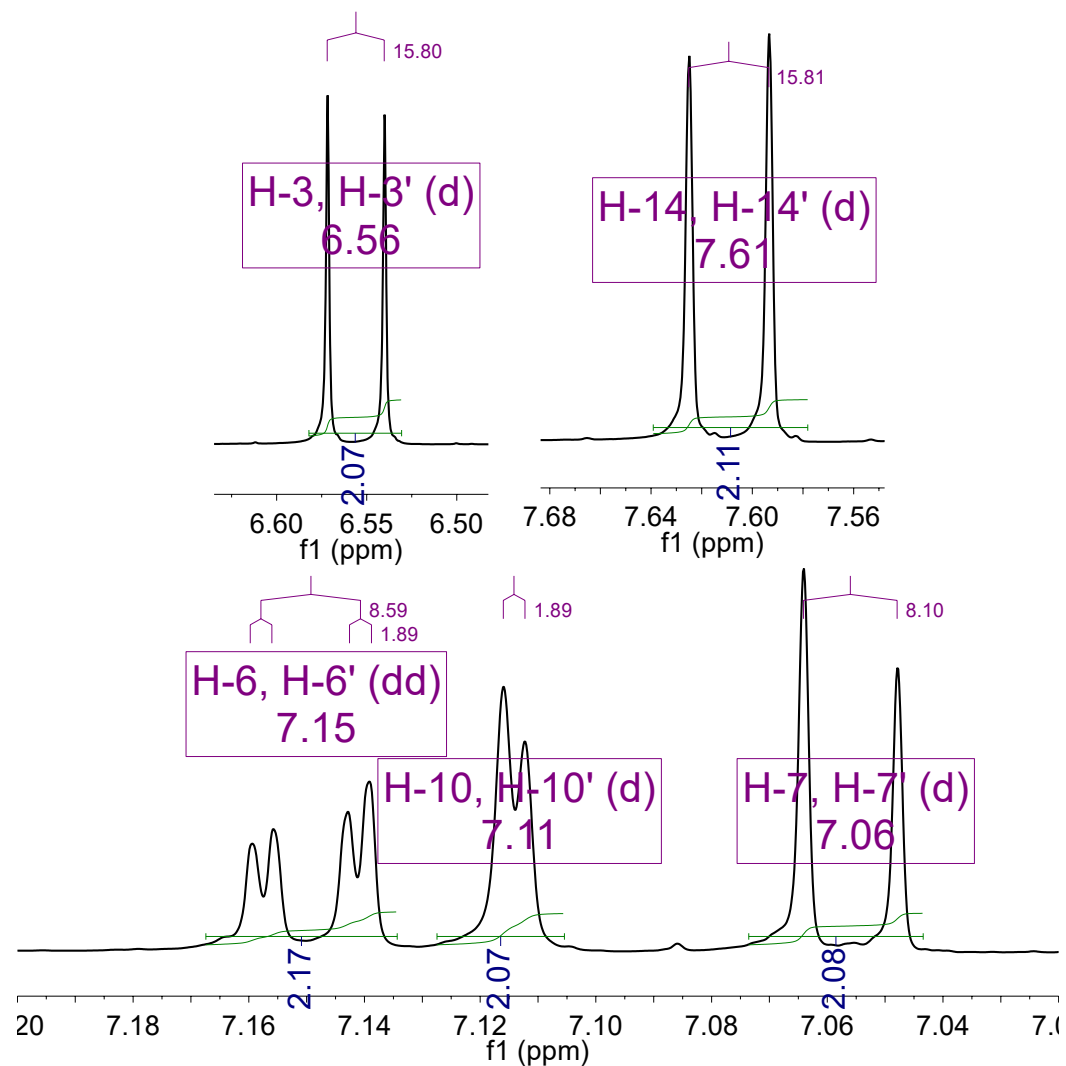
Espectro 13. HMBC del compuesto *rac-2*.



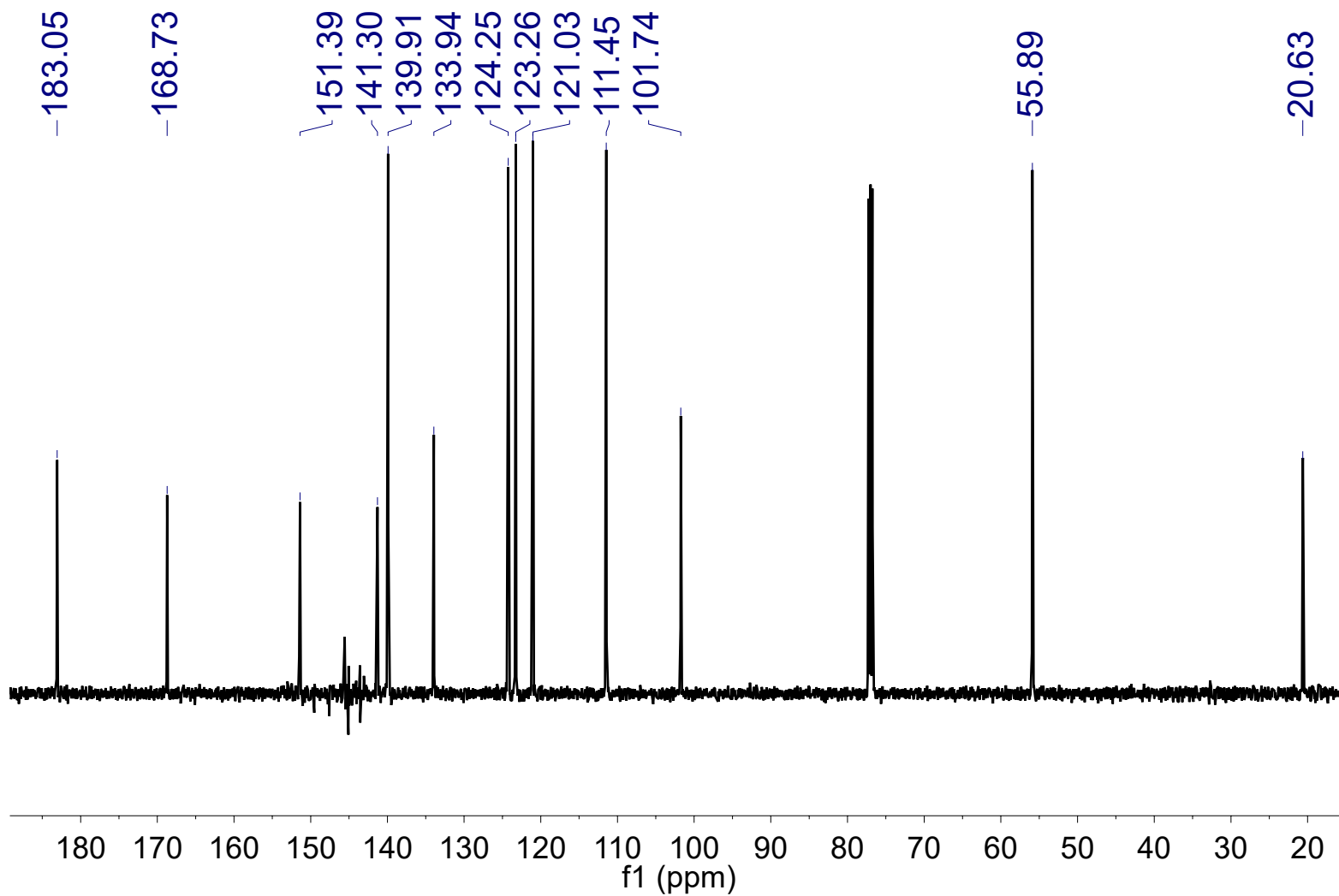
**Espectro 14.** RMN<sup>1</sup>H del compuesto 3.



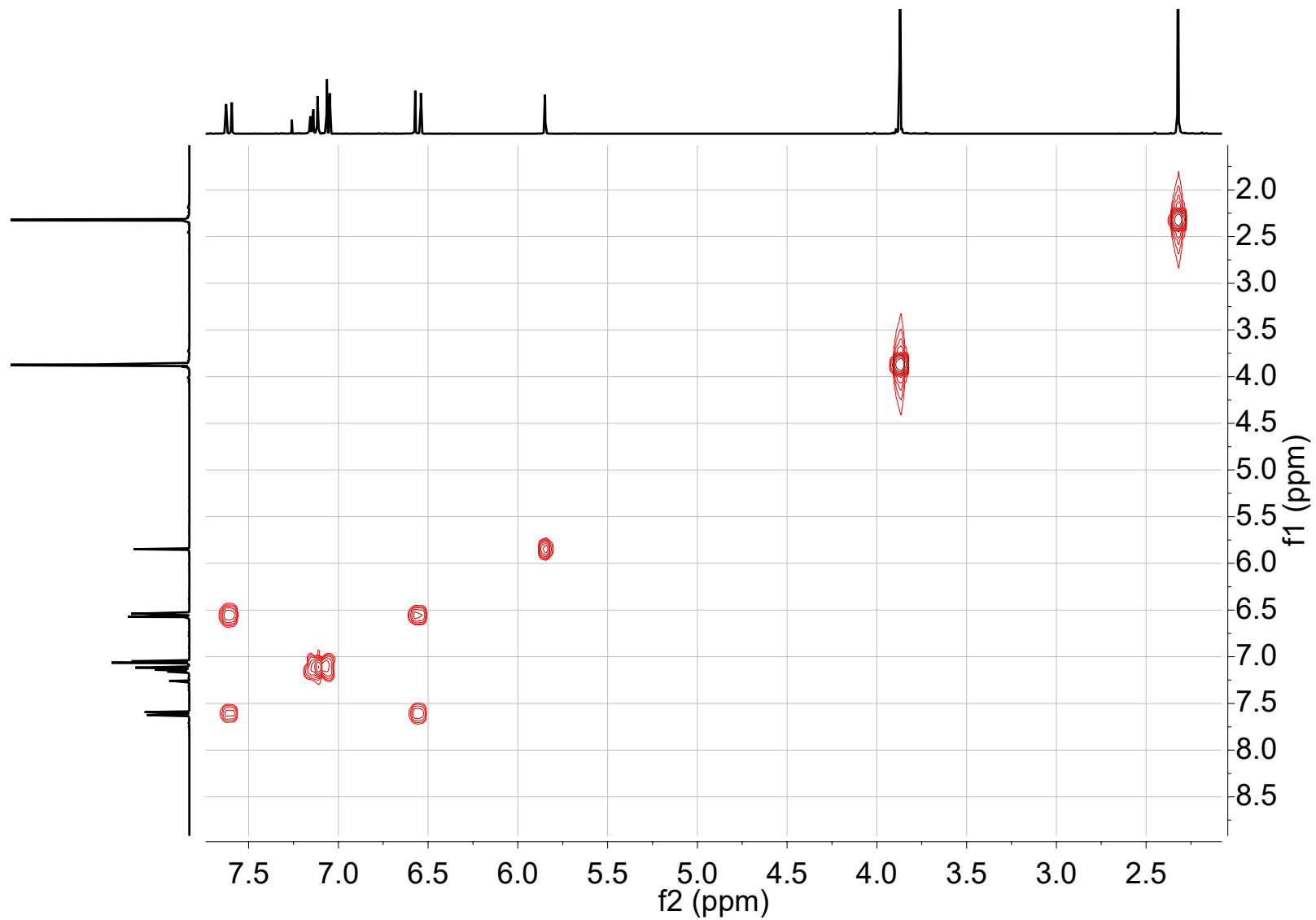
**Espectro 15.** RMN<sup>1</sup>H del compuesto 4.



**Espectro 16.** Expansiones en RMN<sup>1</sup>H del compuesto **4**.

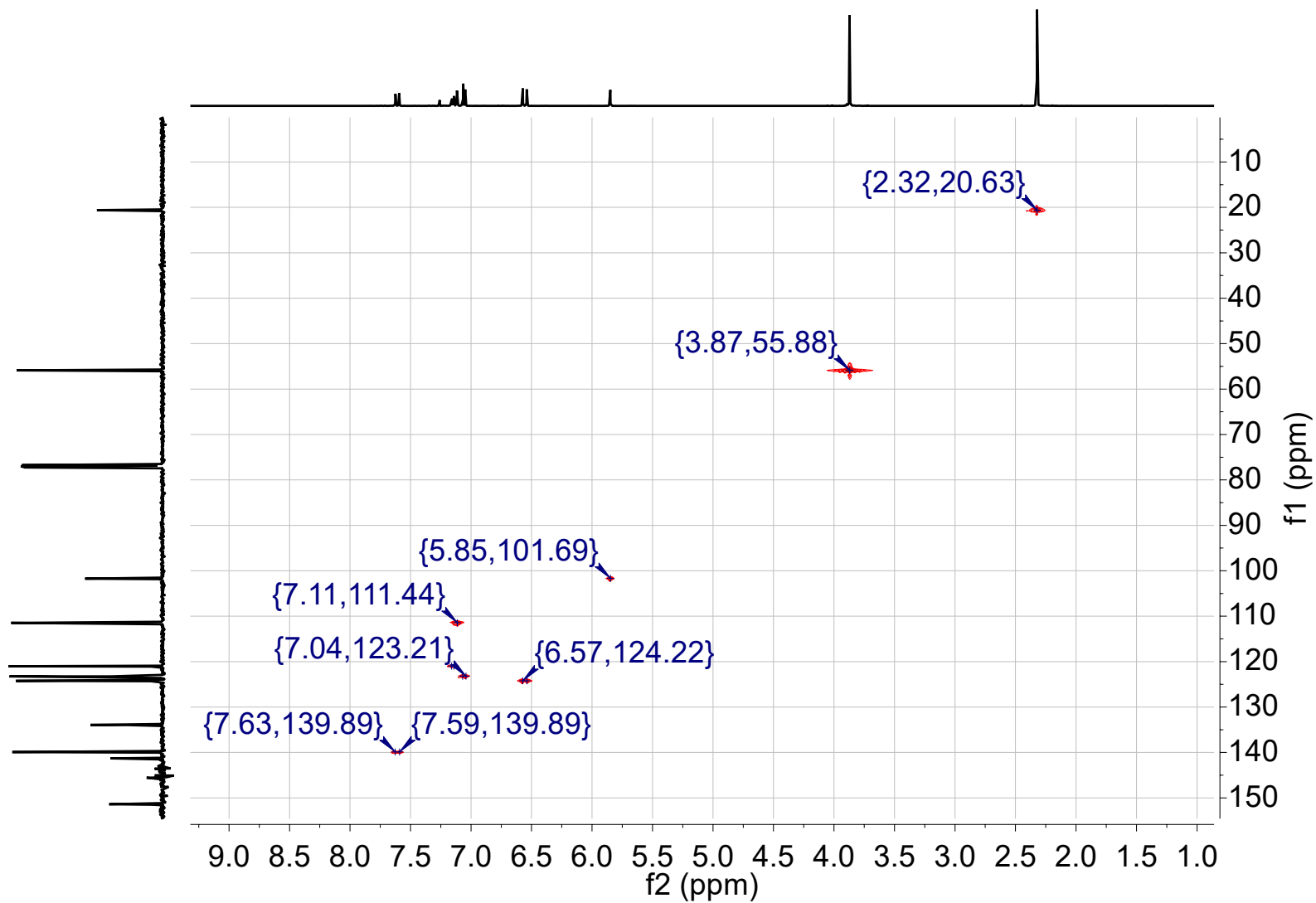


Espectro 17. RMN $^{13}\text{C}$  del compuesto 4.

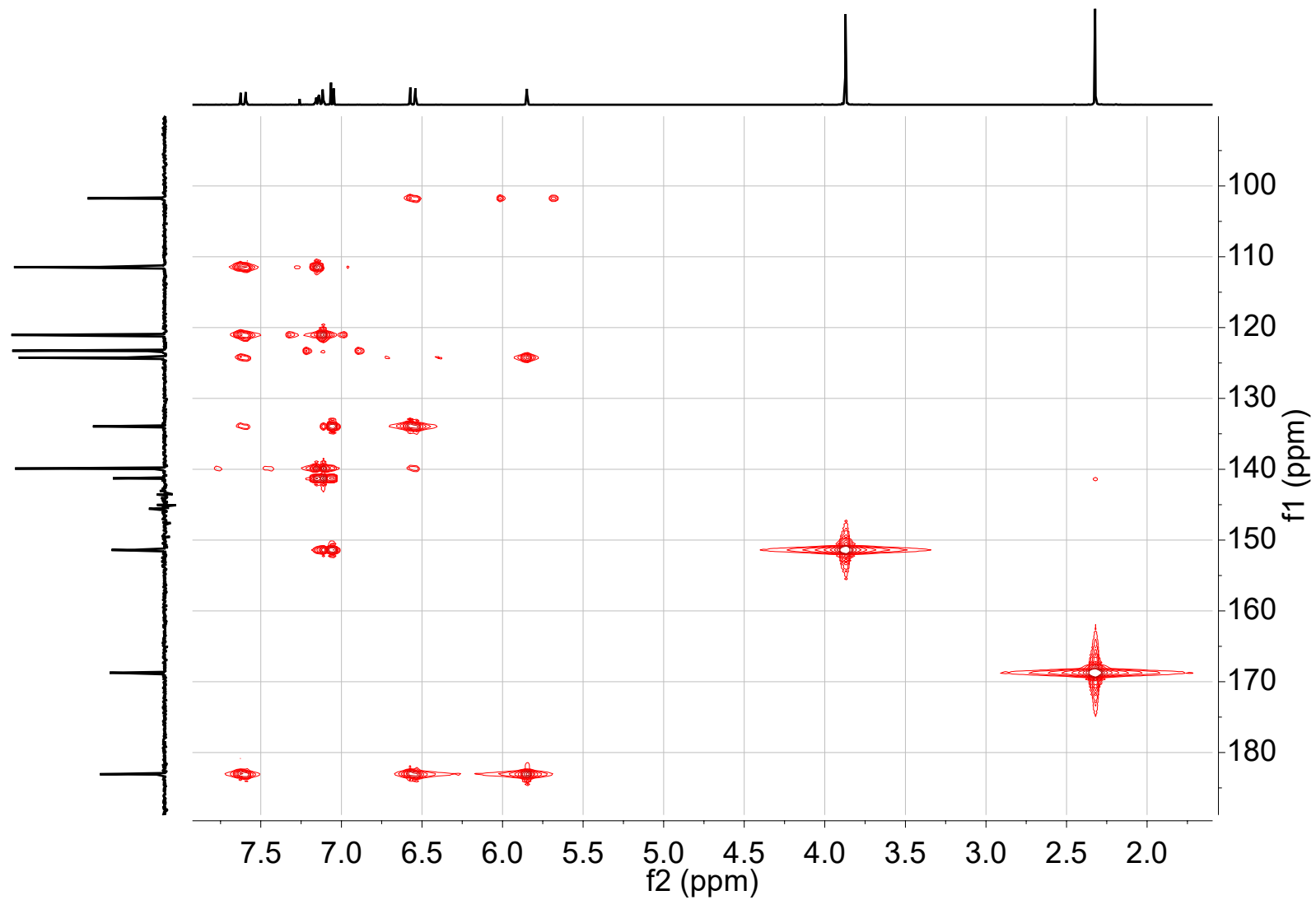


**Espectro 18. COSY del compuesto 4.**

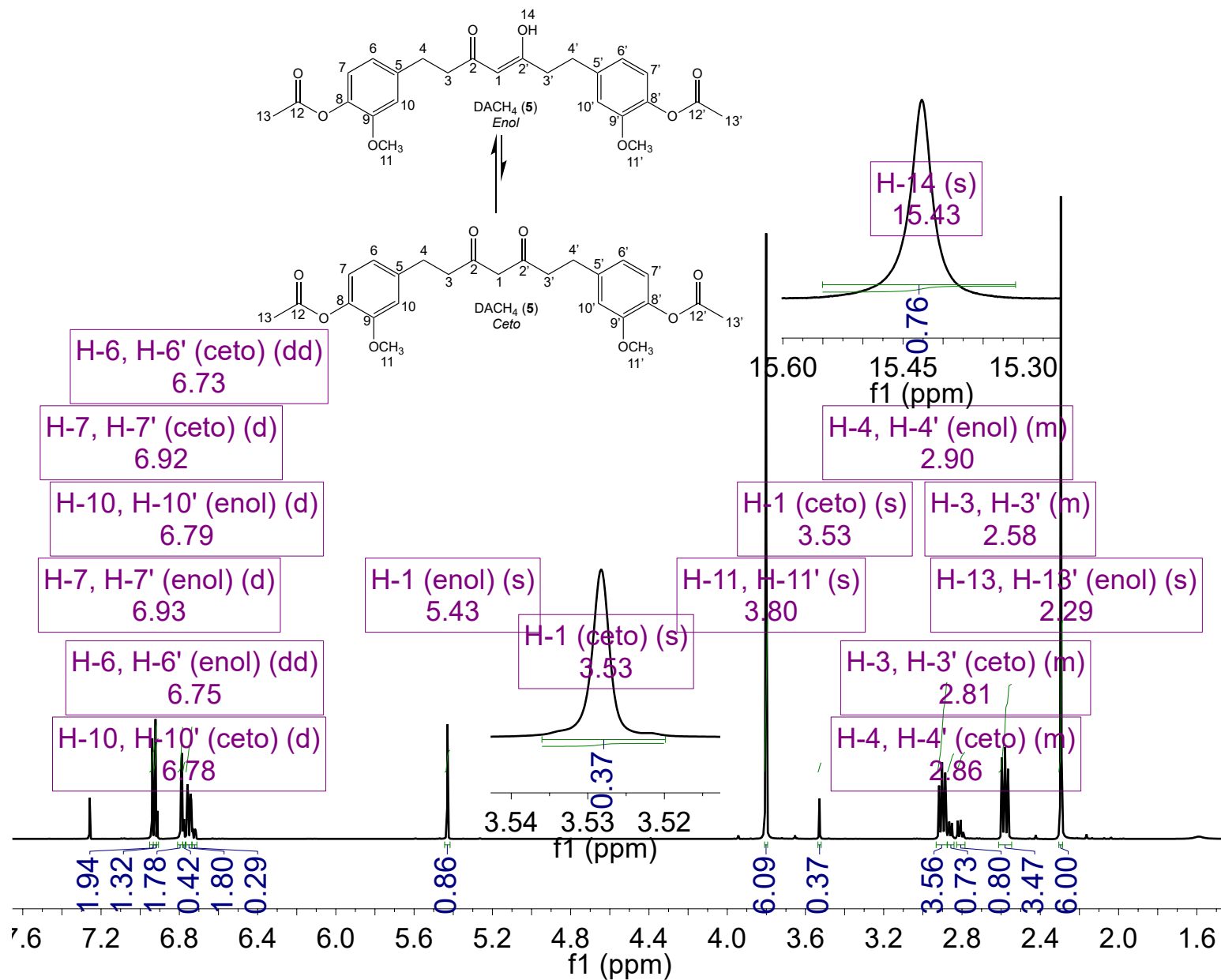




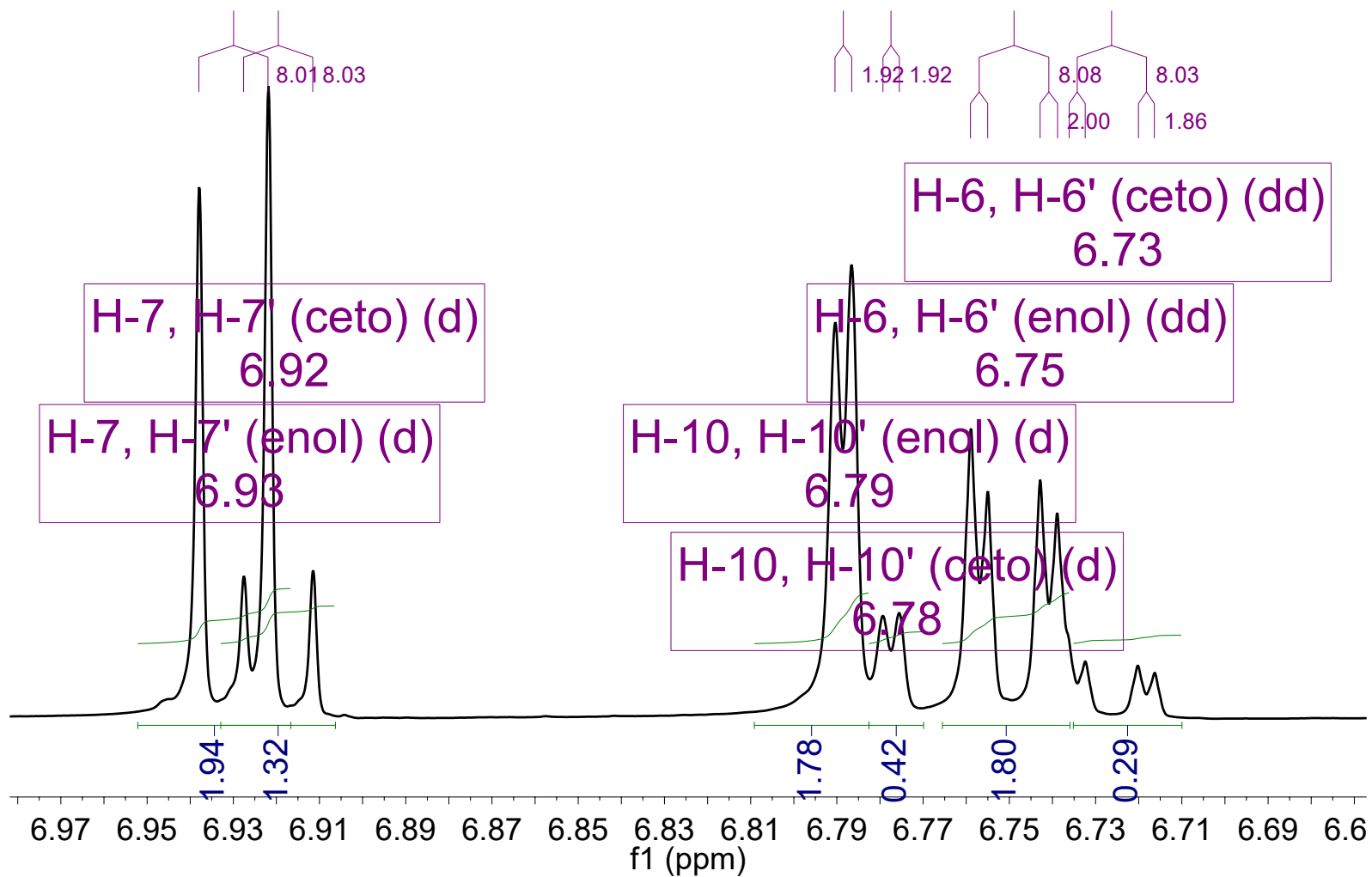
**Espectro 19.** HSQC del compuesto 4.



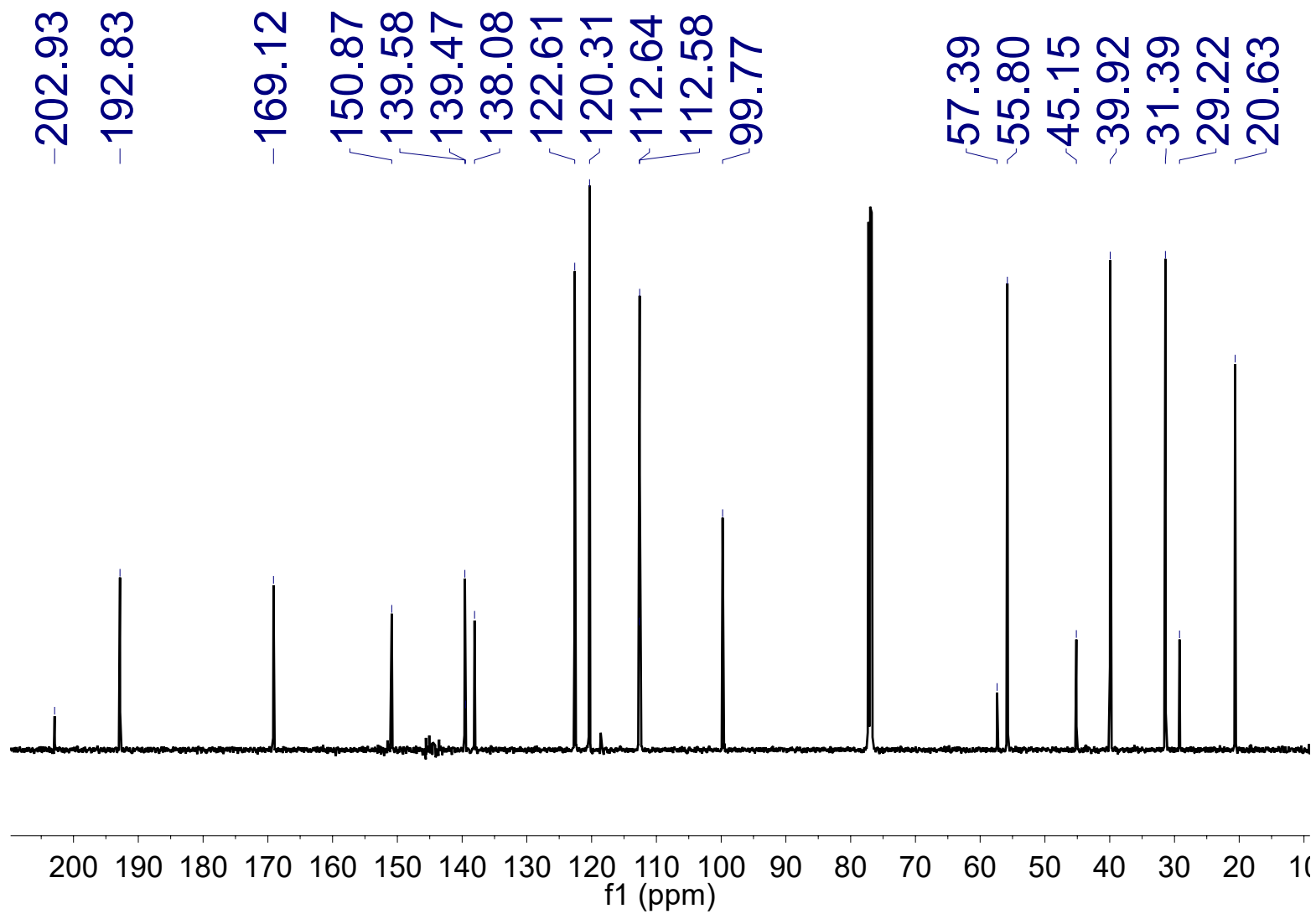
**Espectro 20. HMBC del compuesto 4.**



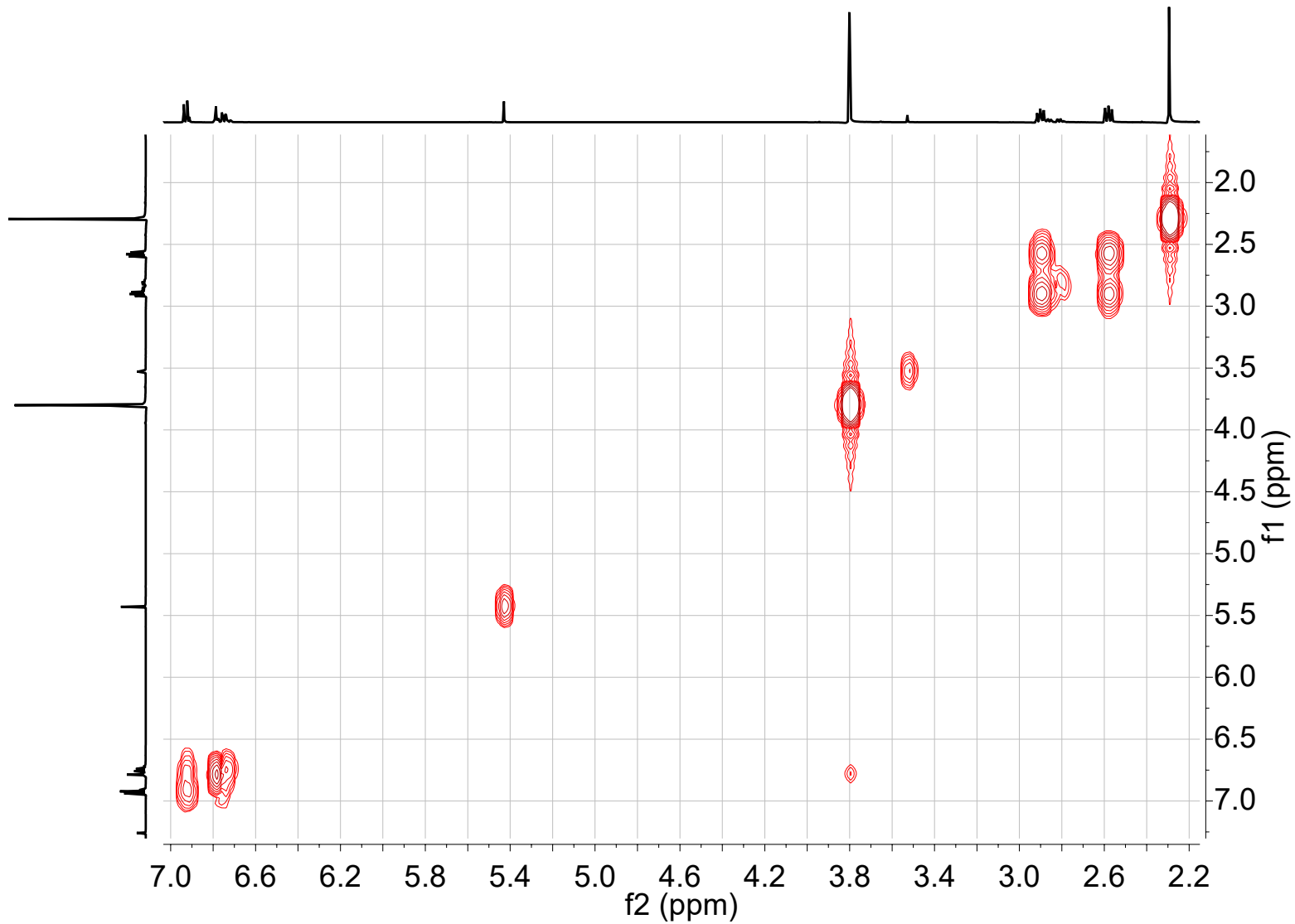
**Espectro 21. RMN<sup>1</sup>H del compuesto 5.**



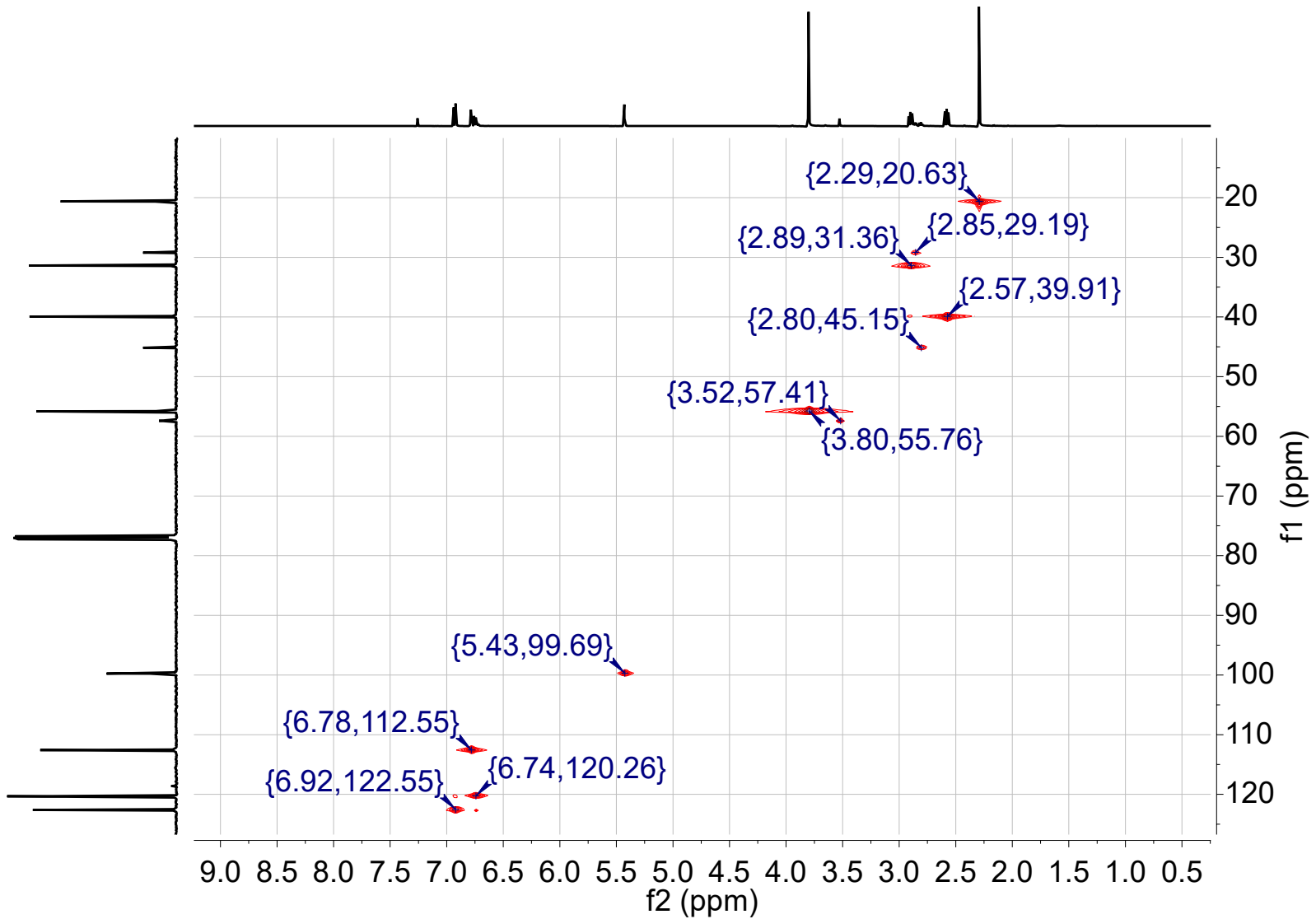
**Espectro 22.** Expansiones en RMN $^1\text{H}$  del compuesto **5**.



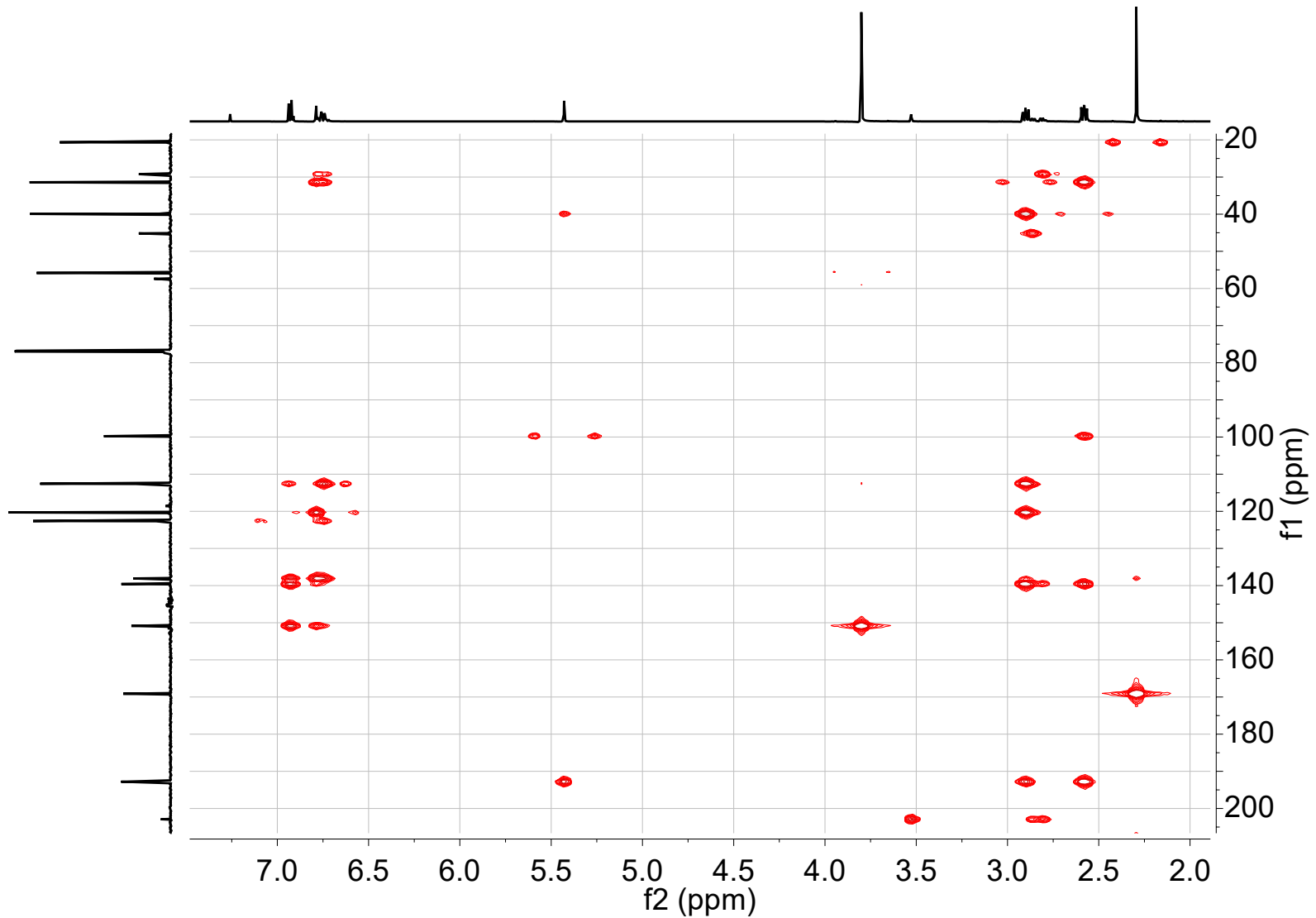
**Espectro 23.** RMN $^{13}\text{C}$  del compuesto 5.



**Espectro 24. COSY del compuesto 5.**

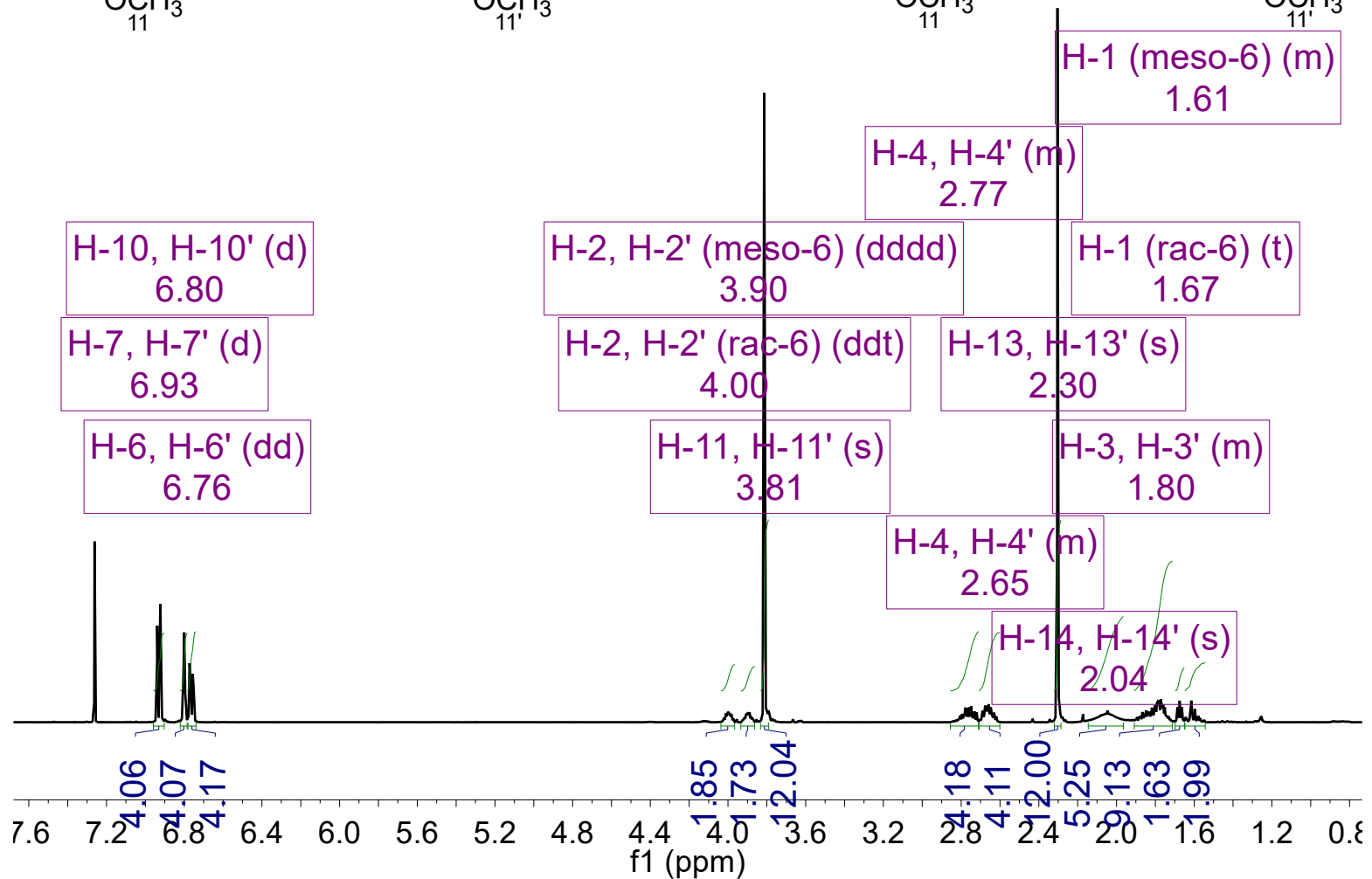
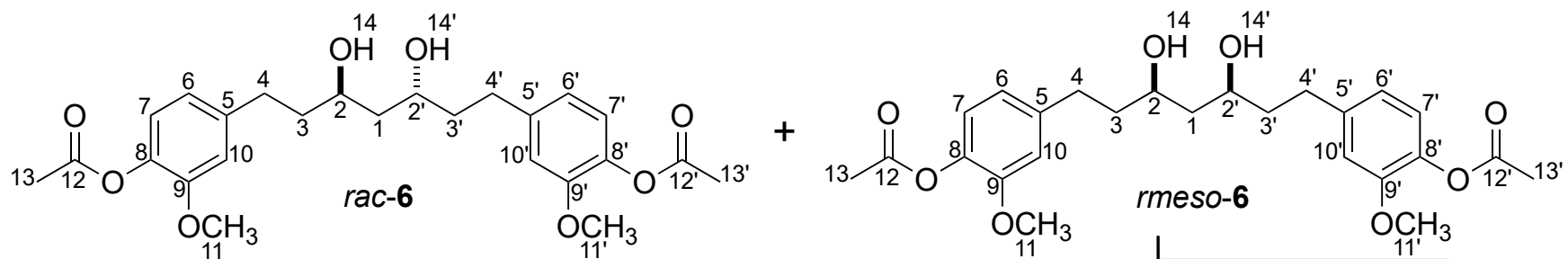


**Espectro 25.** HSQC del compuesto 5.

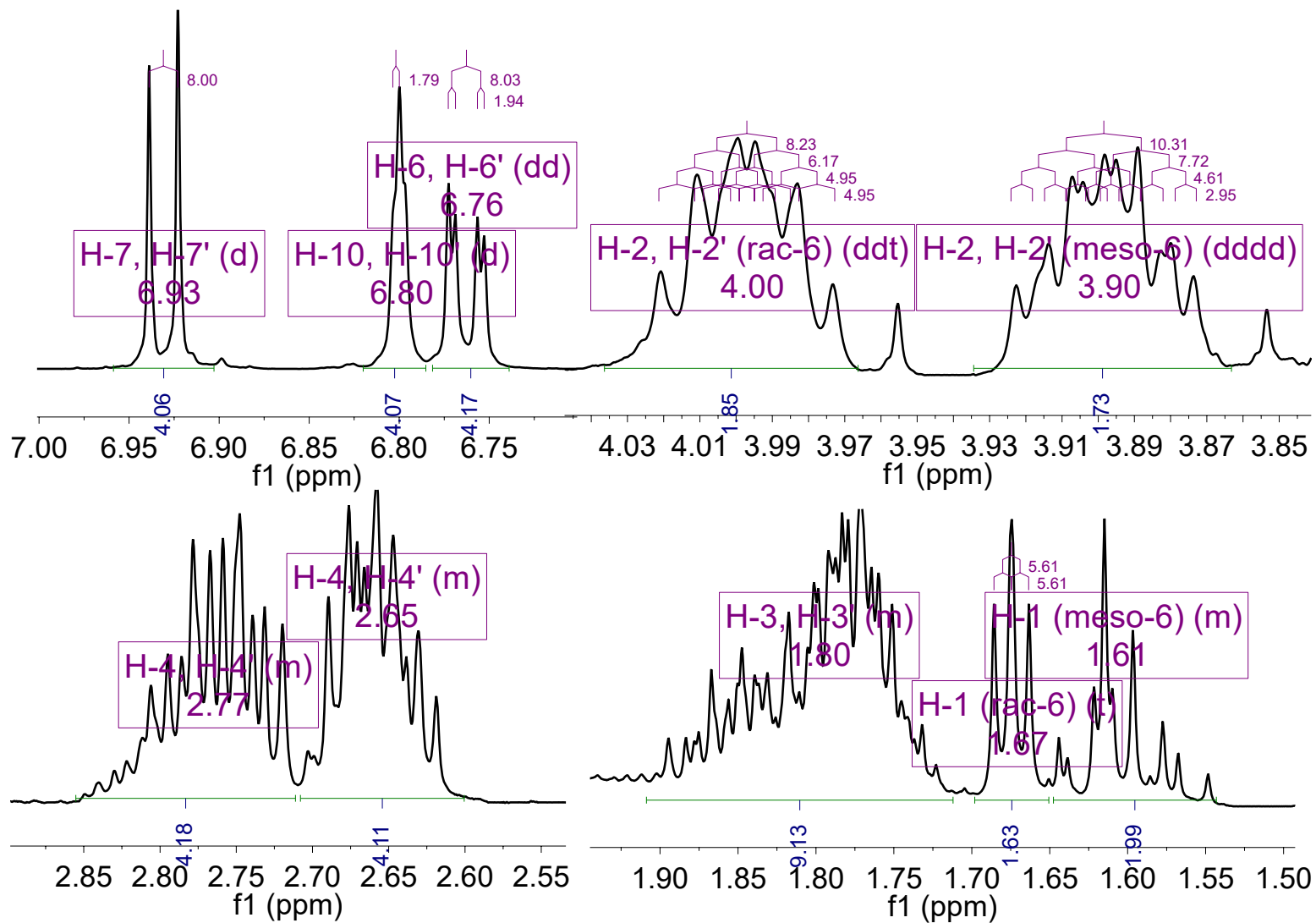


**Espectro 26.** HMBC del compuesto 5.

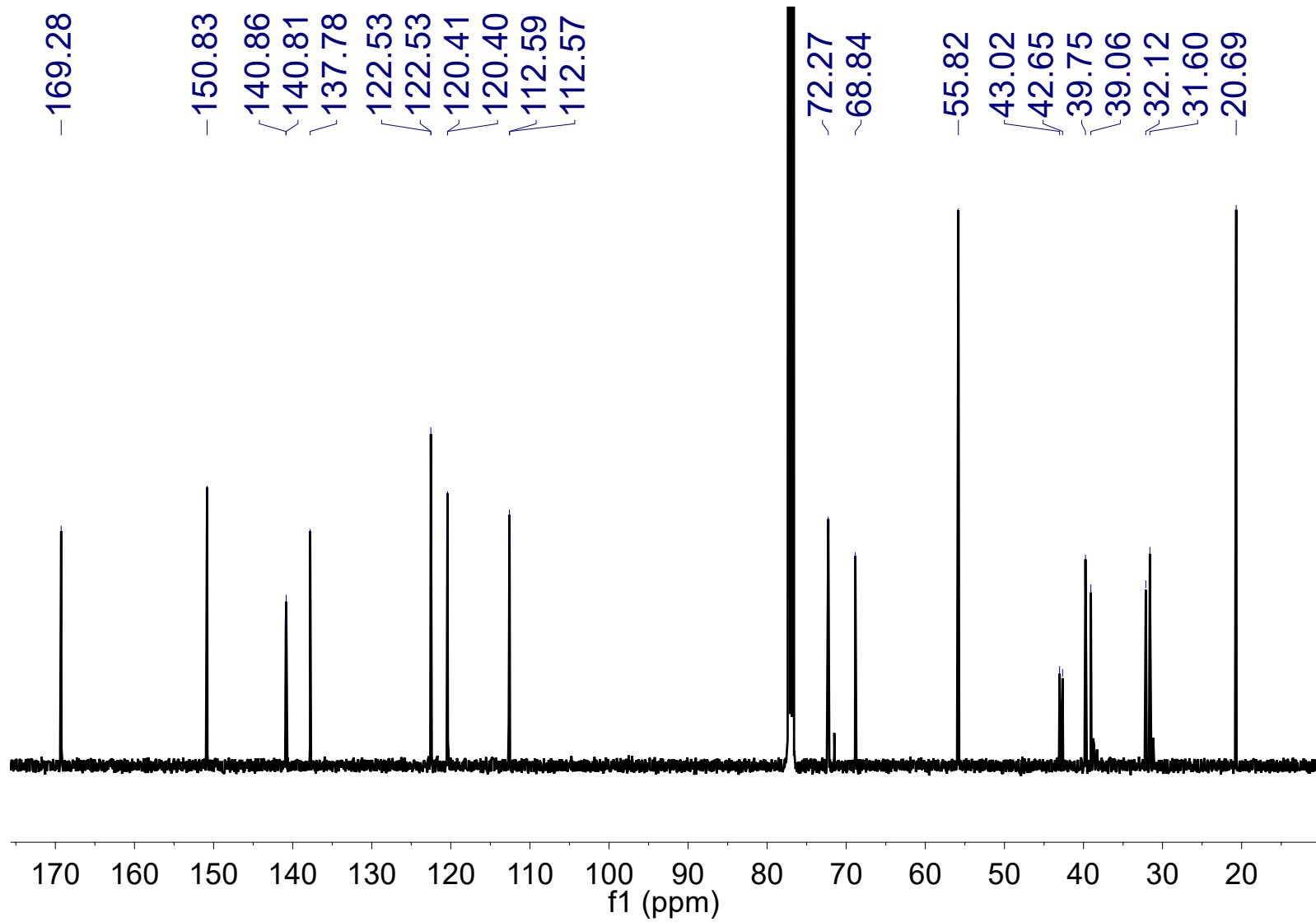




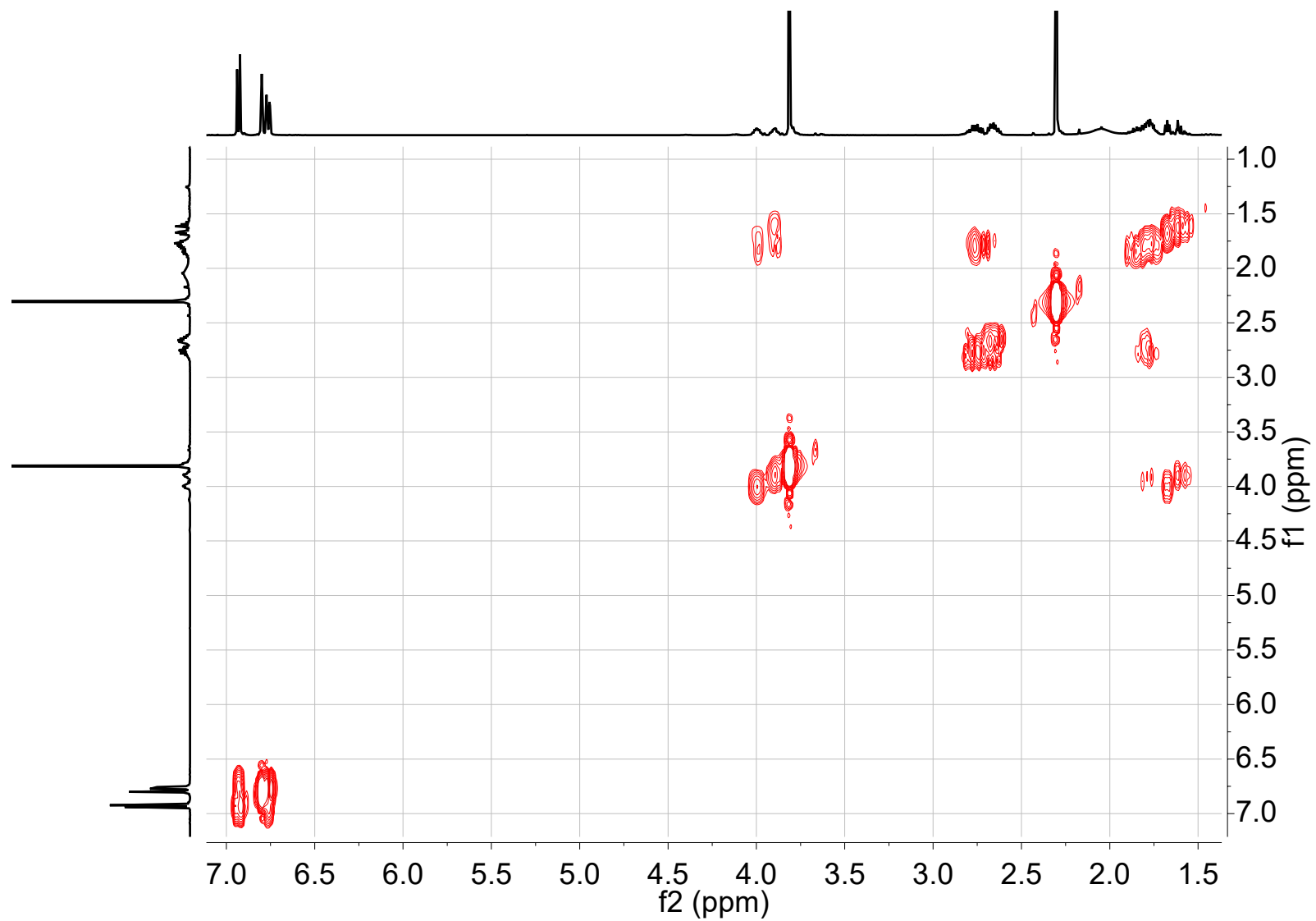
**Espectro 27.** RMN<sup>1</sup>H de los compuestos *rac-6* y *meso-6*.



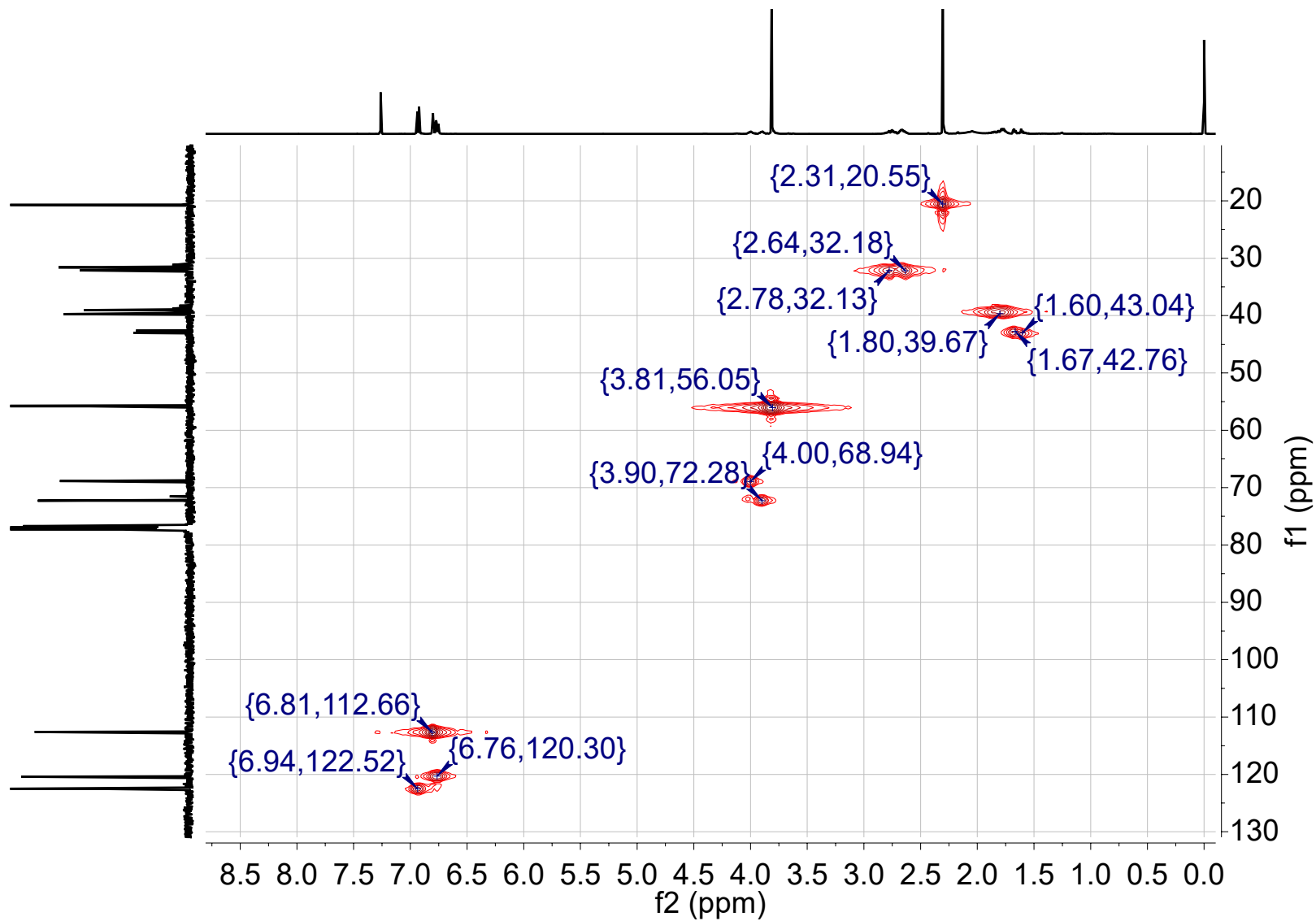
**Espectro 28.** Expansiones en RMN<sup>1</sup>H de los compuestos *rac-6* y *meso-6*.



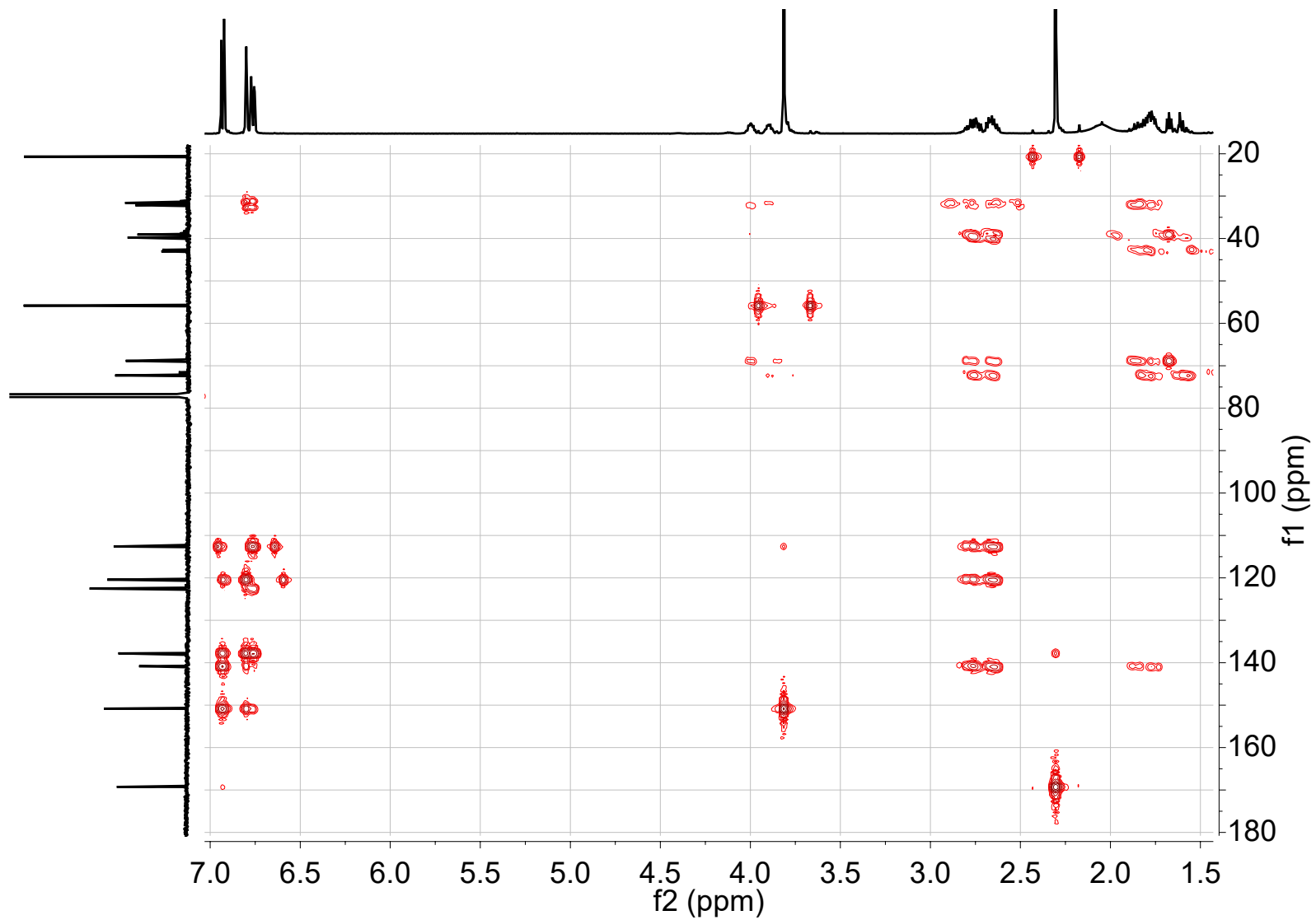
**Espectro 29.** RMN<sup>13</sup>C de los compuestos *rac*-**6** y *meso*-**6**.



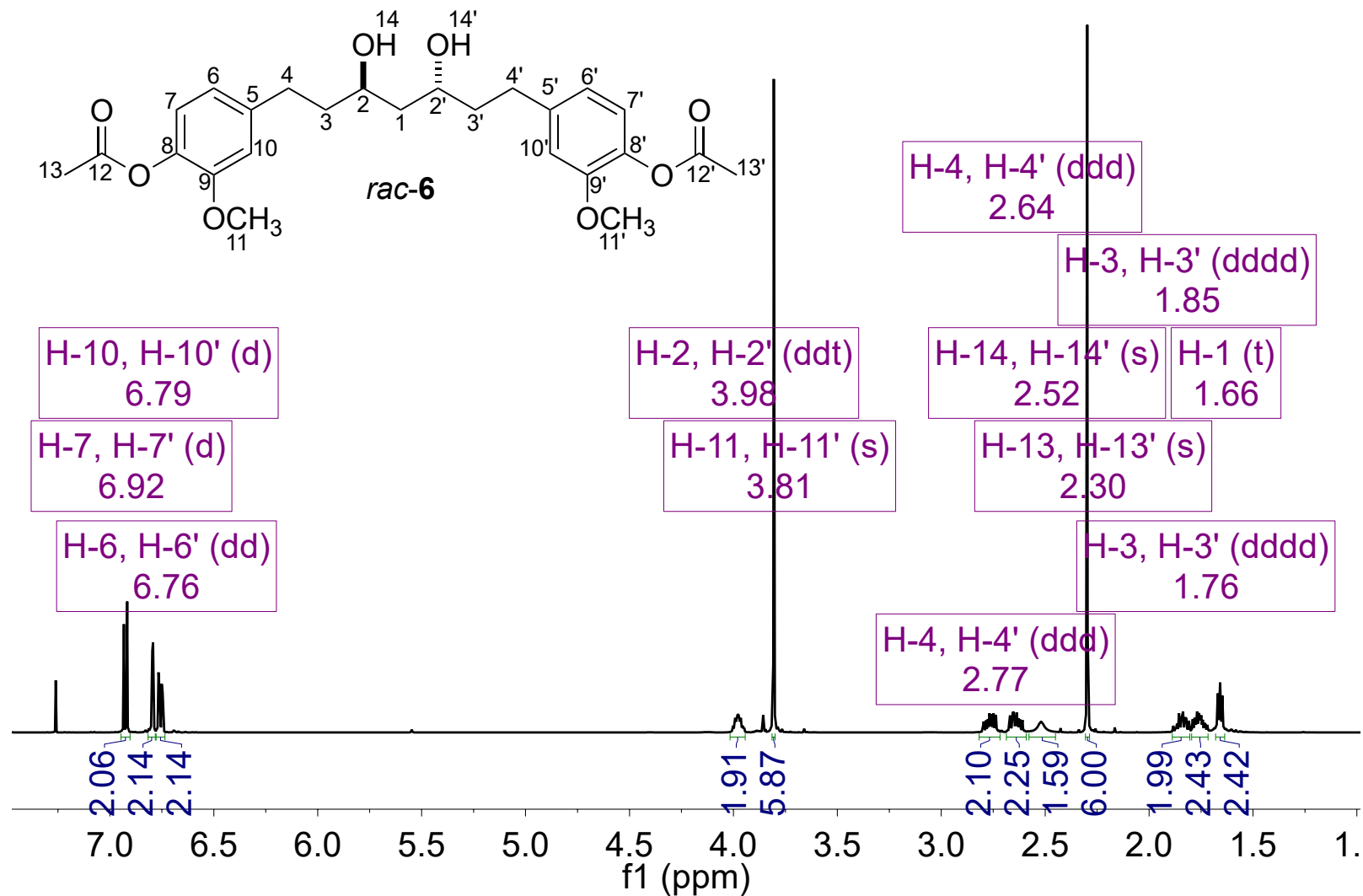
**Espectro 30.** COSY de los compuestos *rac-6* y *meso-6*.



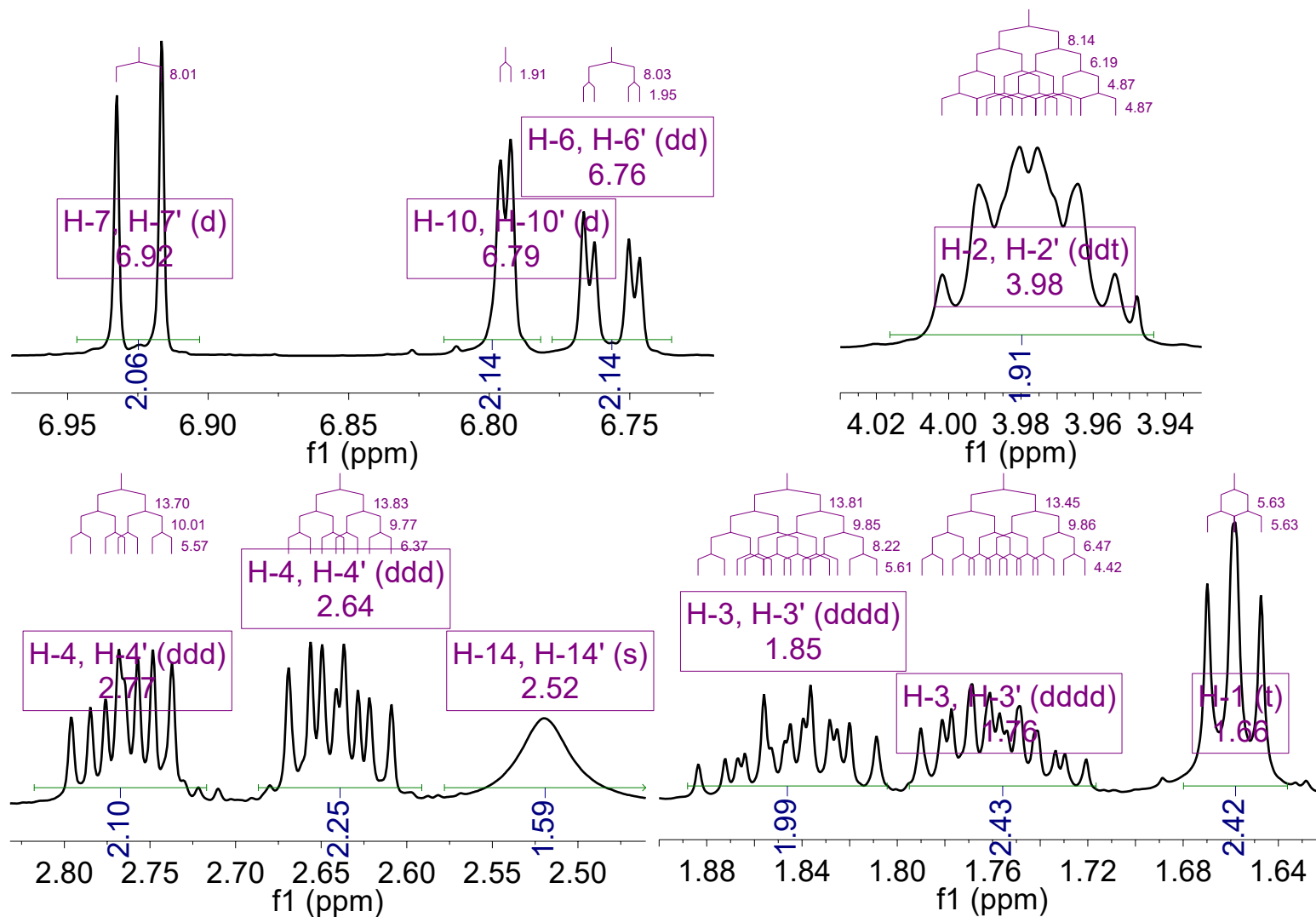
**Espectro 31.** HSQC de los compuestos *rac-6* y *meso-6*.



**Espectro 32.** HMBC de los compuestos *rac*-6 y *meso*-6.

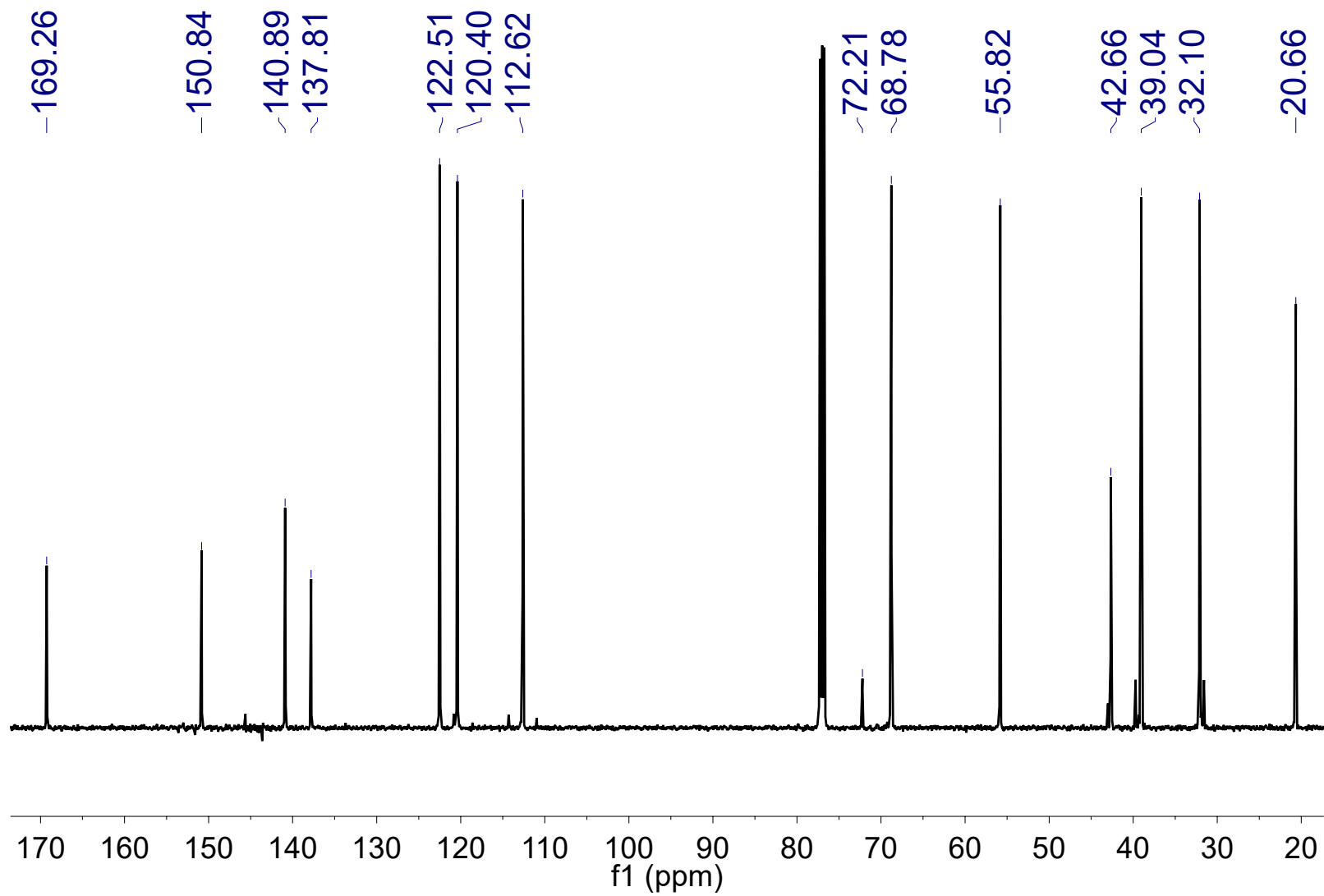


**Espectro 33.** RMN<sup>1</sup>H del compuesto *rac-6*.

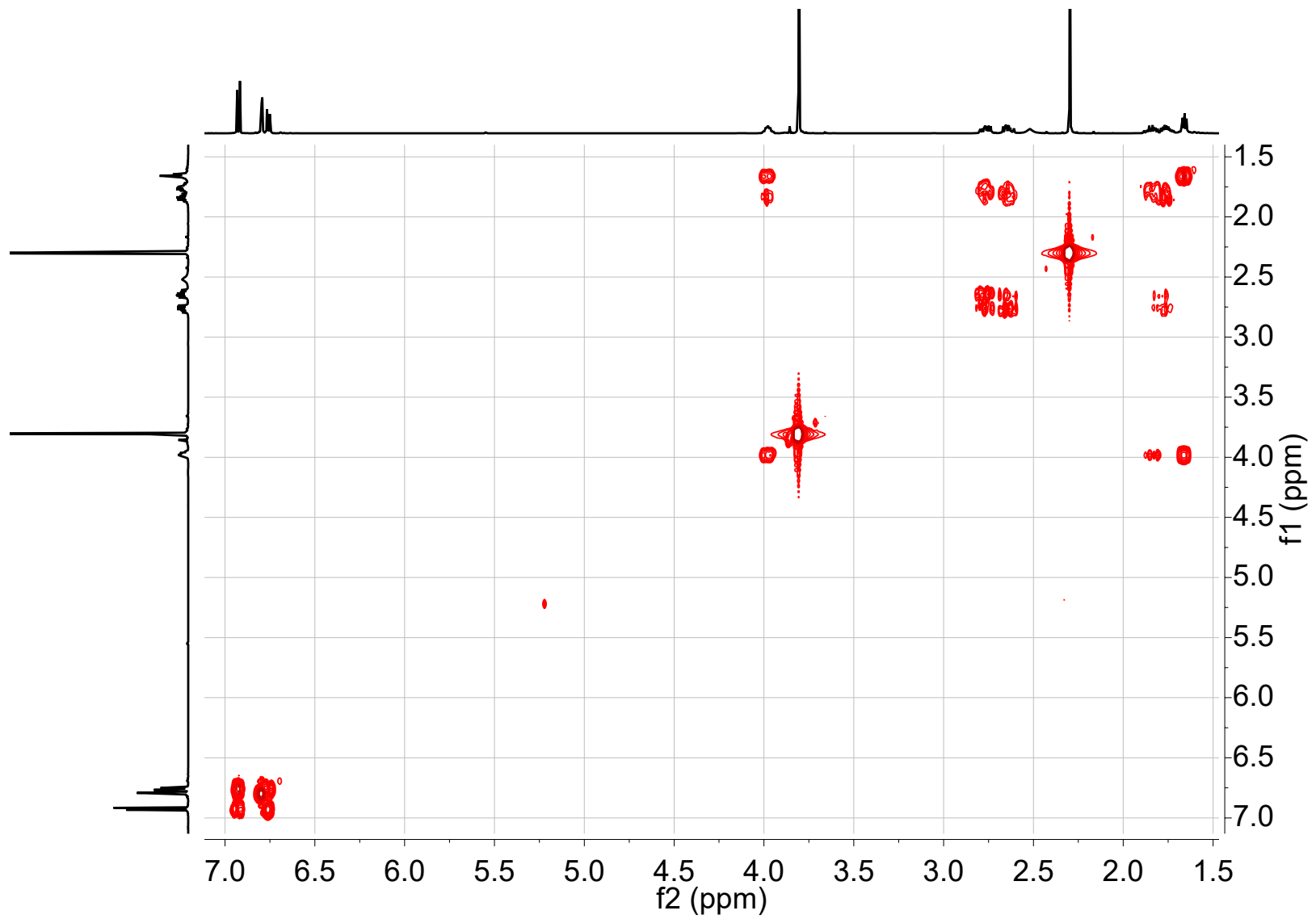


**Espectro 34.** Expansiones en RMN<sup>1</sup>H del compuesto *rac-6*.

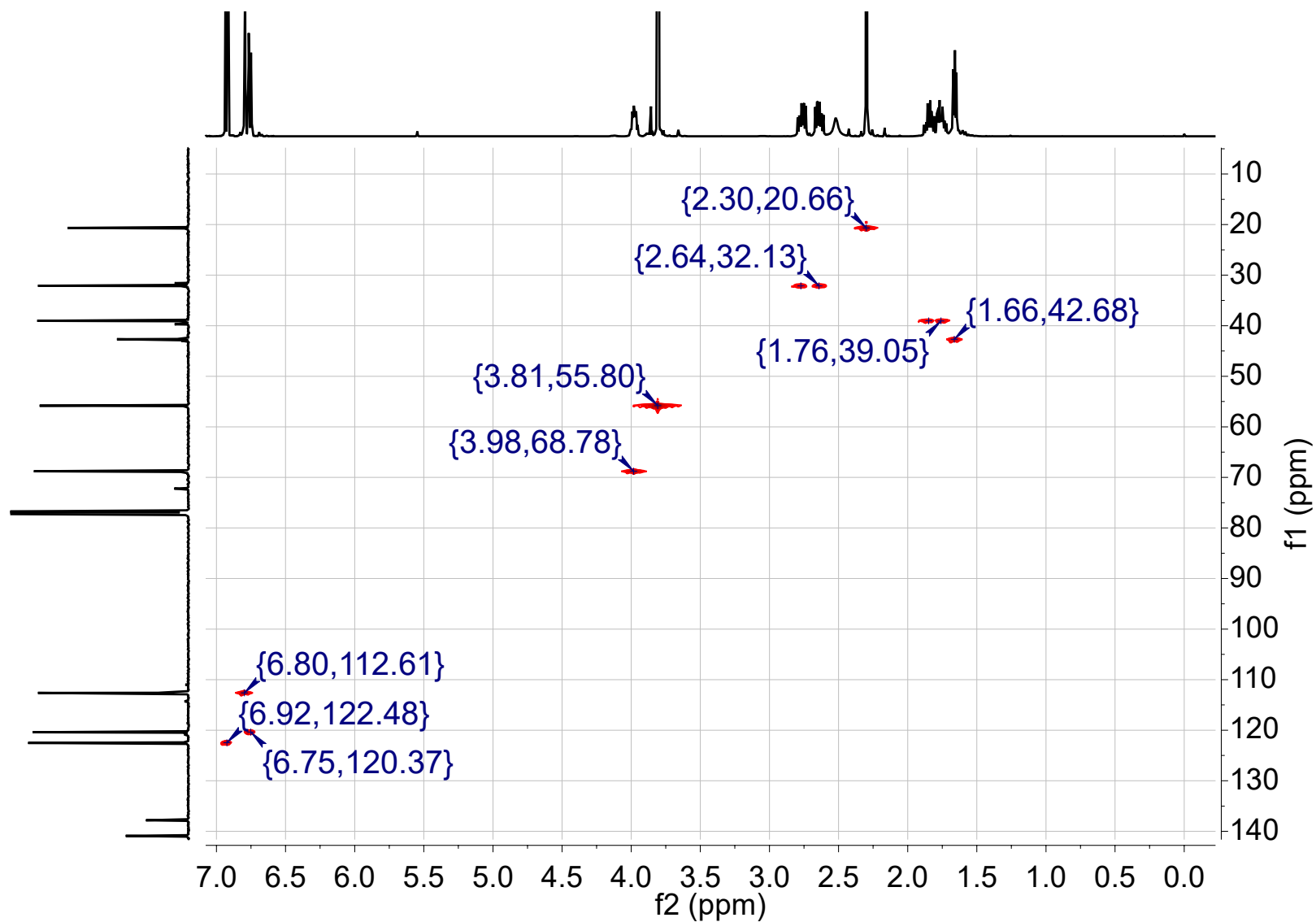




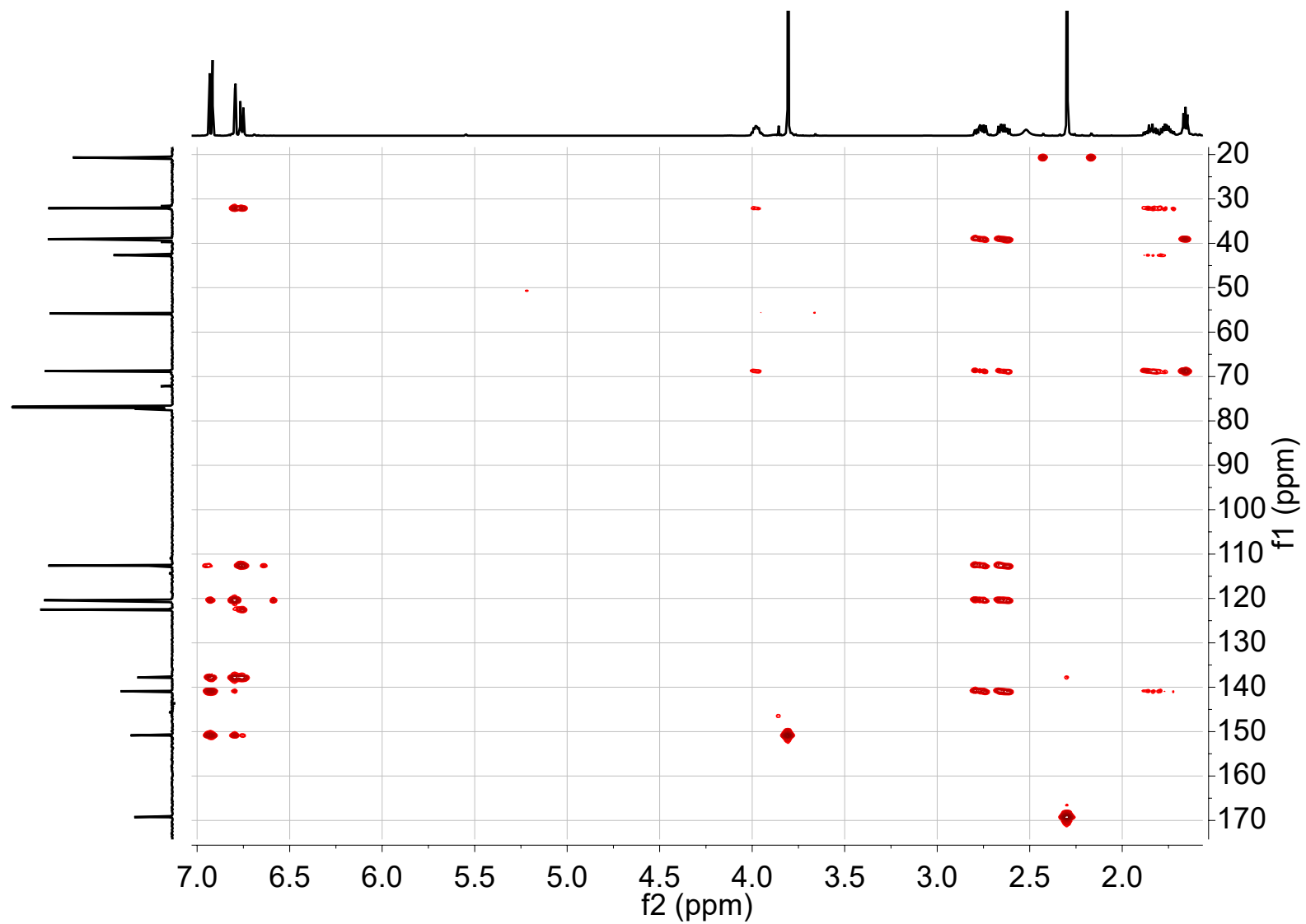
**Espectro 35.** RMN<sup>13</sup>C del compuesto *rac*-6.



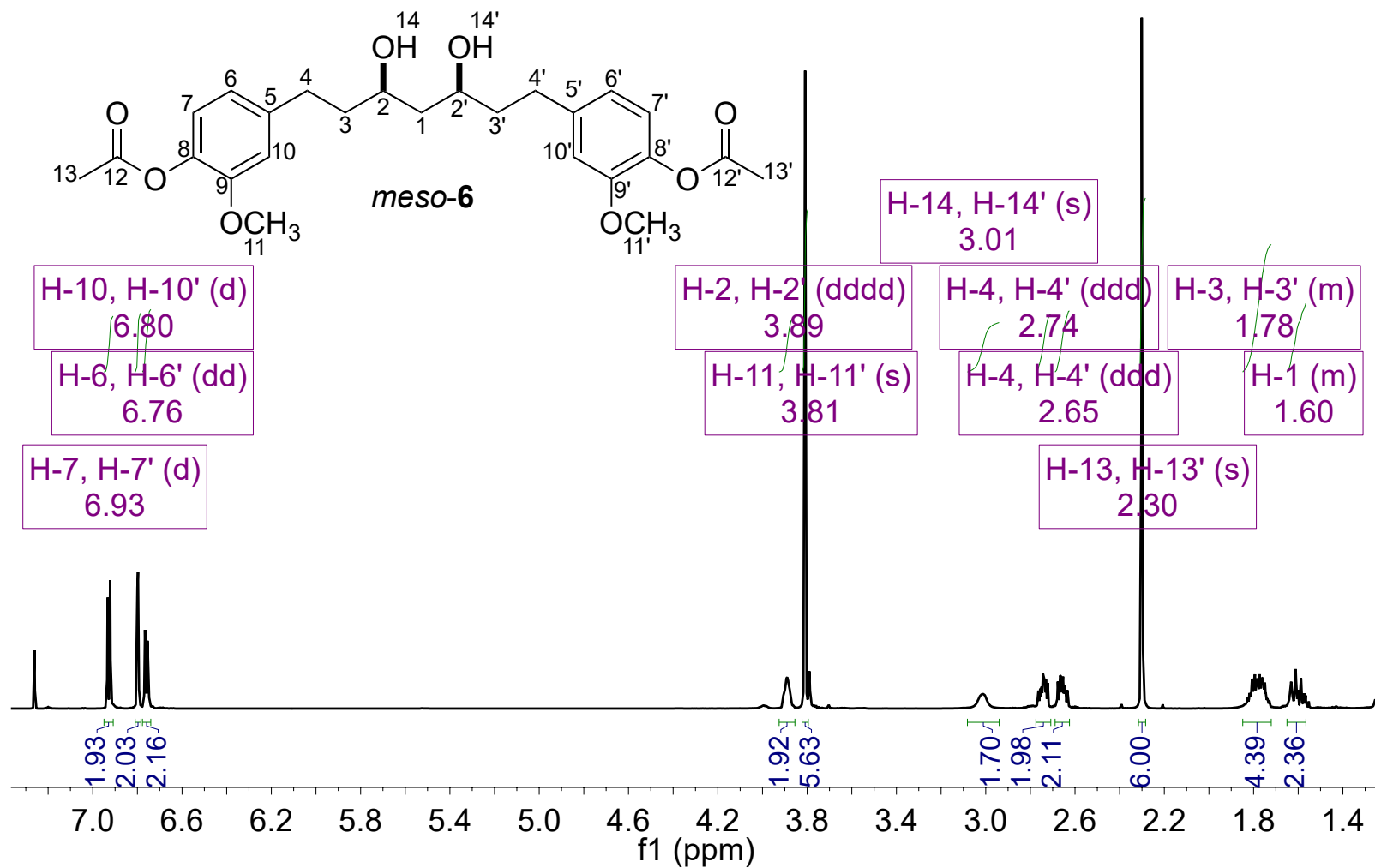
**Espectro 36.** COSY del compuesto *rac*-6.



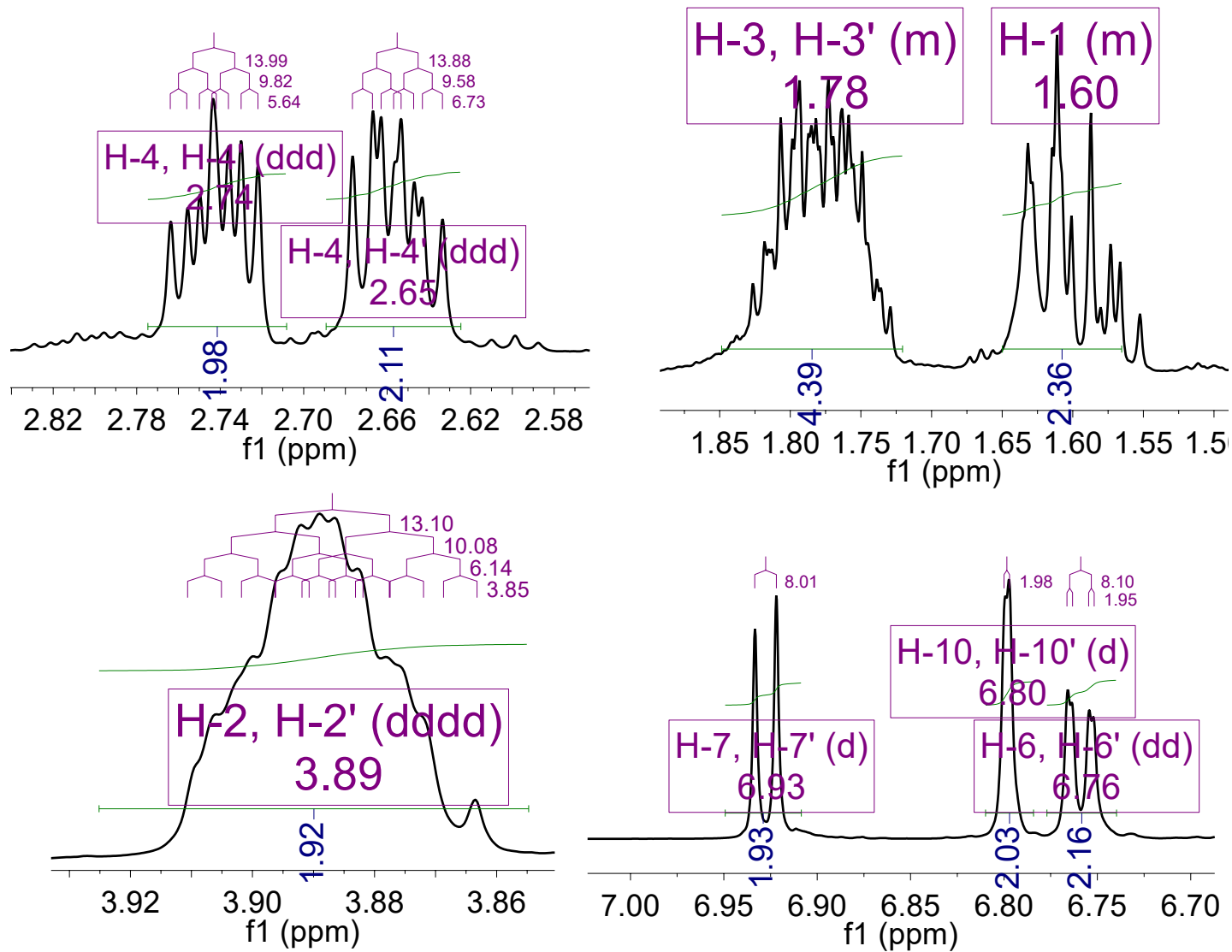
**Espectro 37.** HSQC del compuesto *rac-6*.



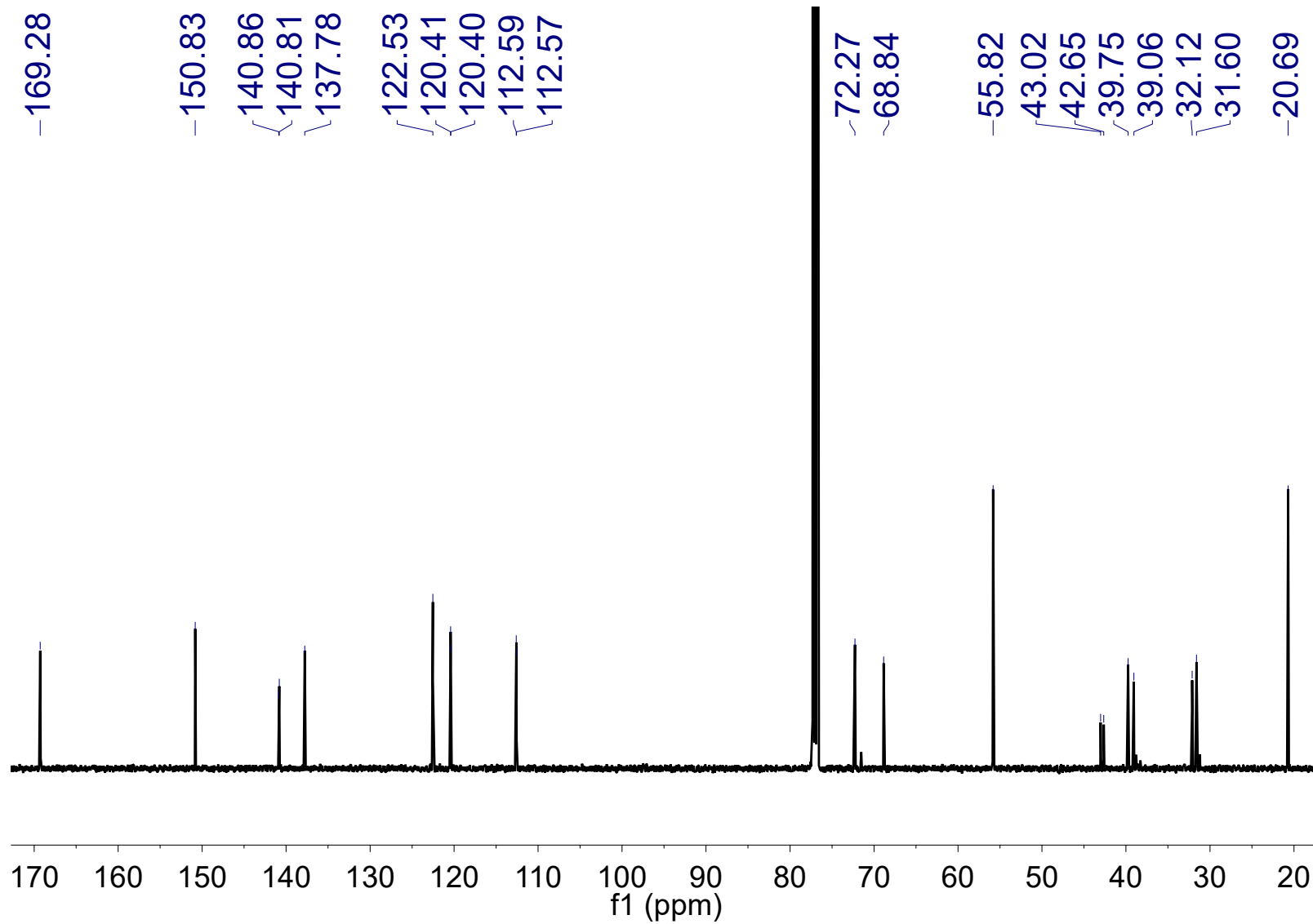
Espectro 38. HMBC del compuesto *rac-6*.



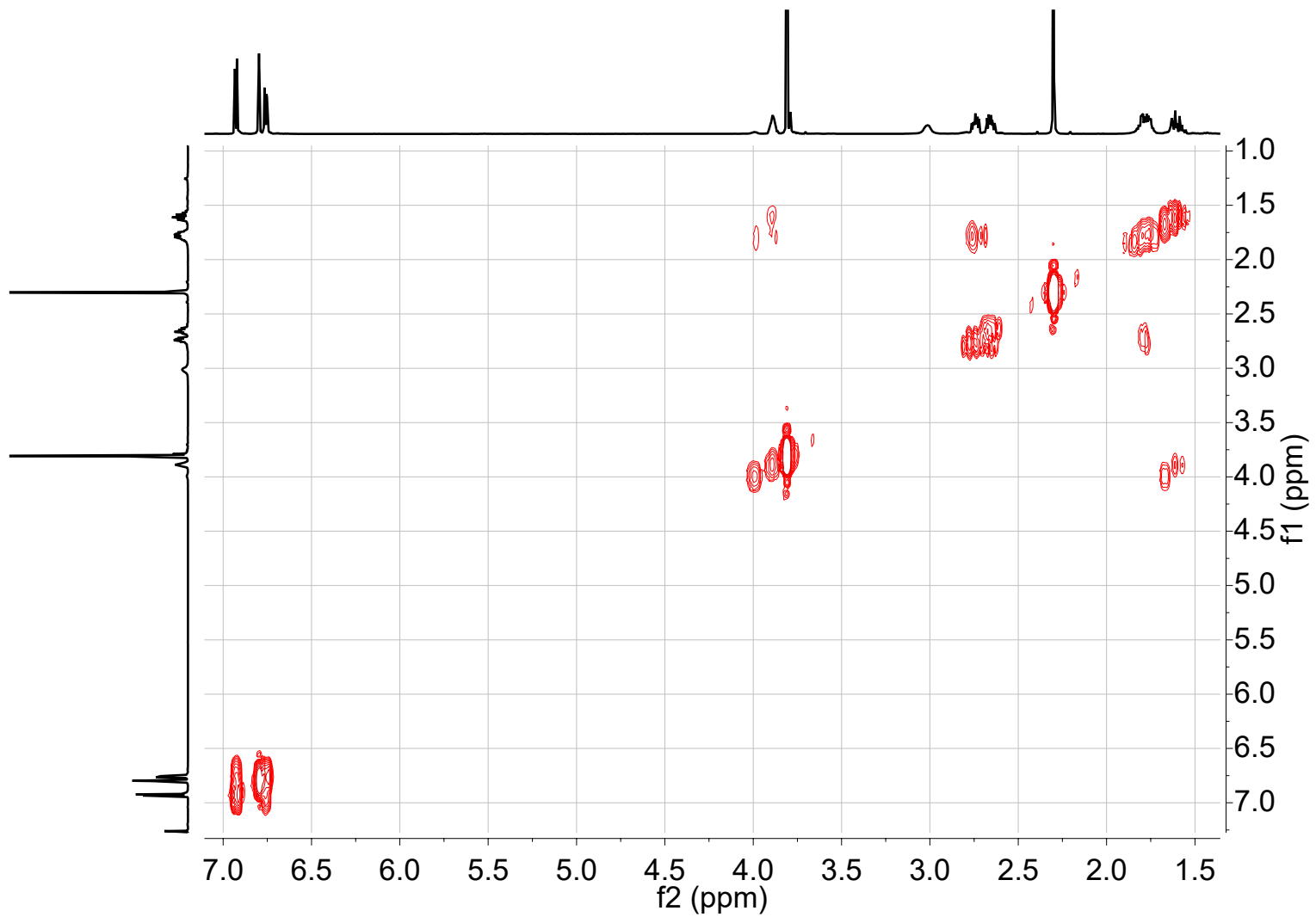
**Espectro 39.** RMN<sup>1</sup>H del compuesto *meso*-6.



**Espectro 40.** Expansiones en RMN<sup>1</sup>H del compuesto *meso*-6.

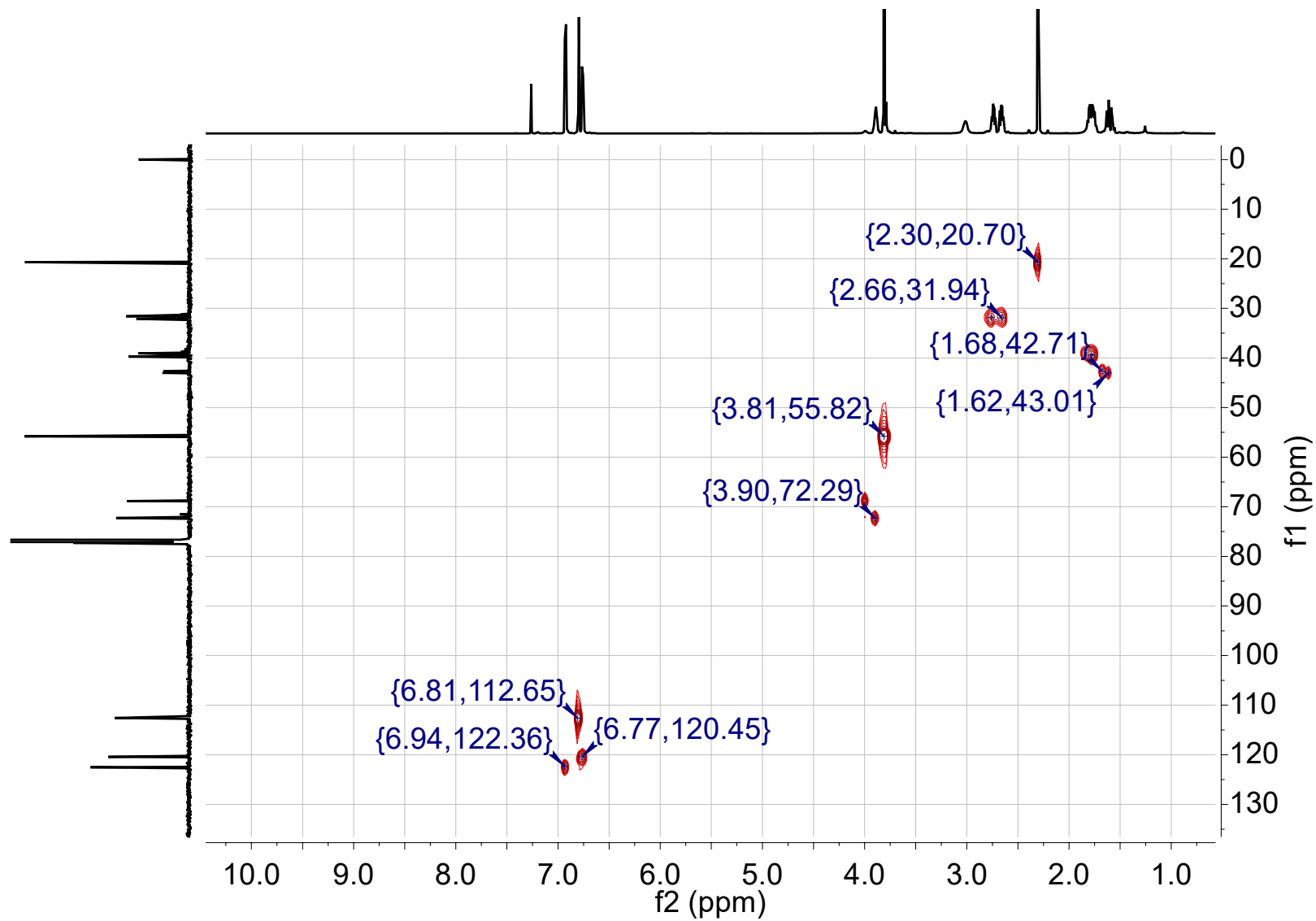


**Espectro 41.** RMN $^{13}\text{C}$  del compuesto *meso*-6.

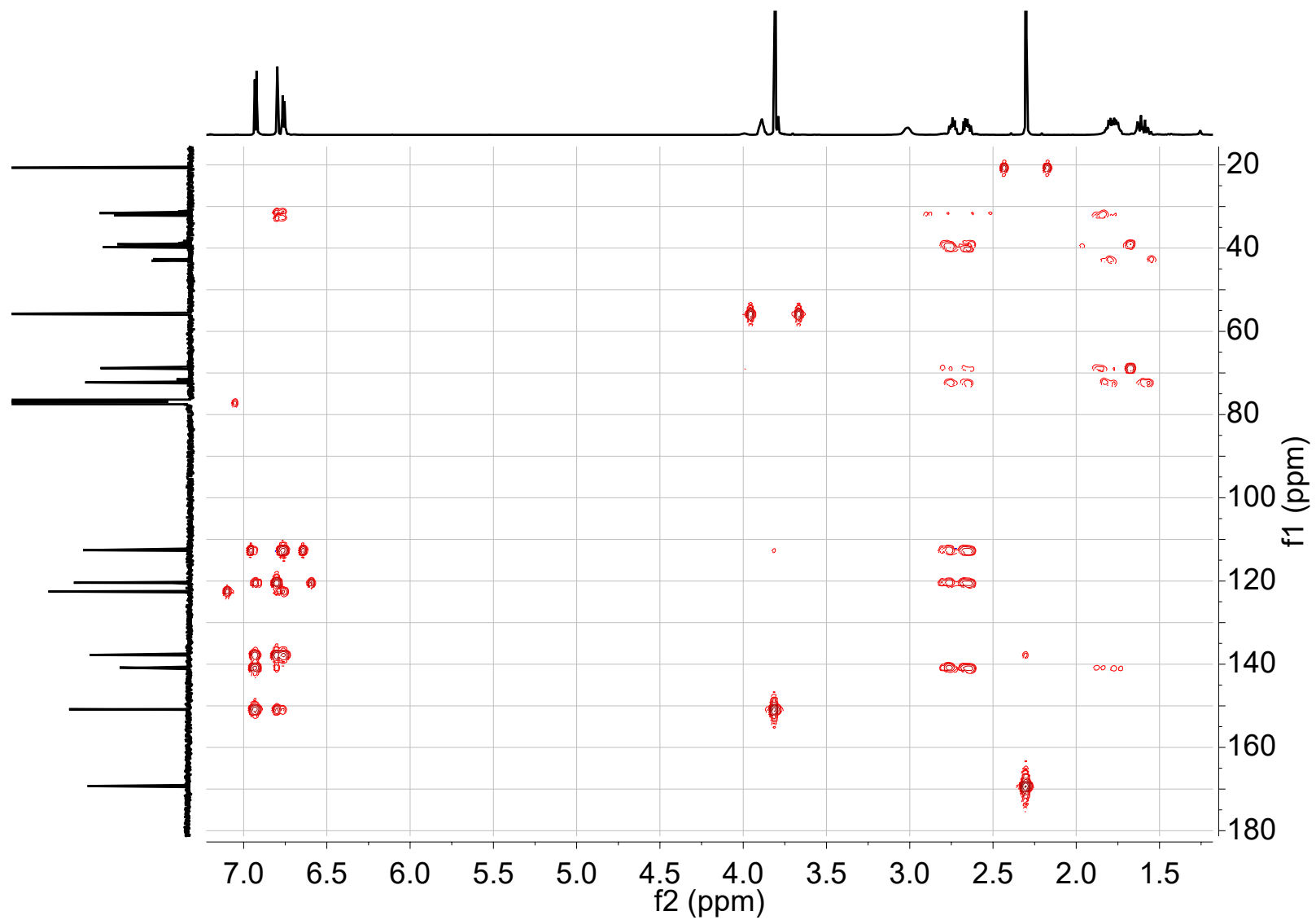


**Espectro 42.** COSY del compuesto *meso*-6.

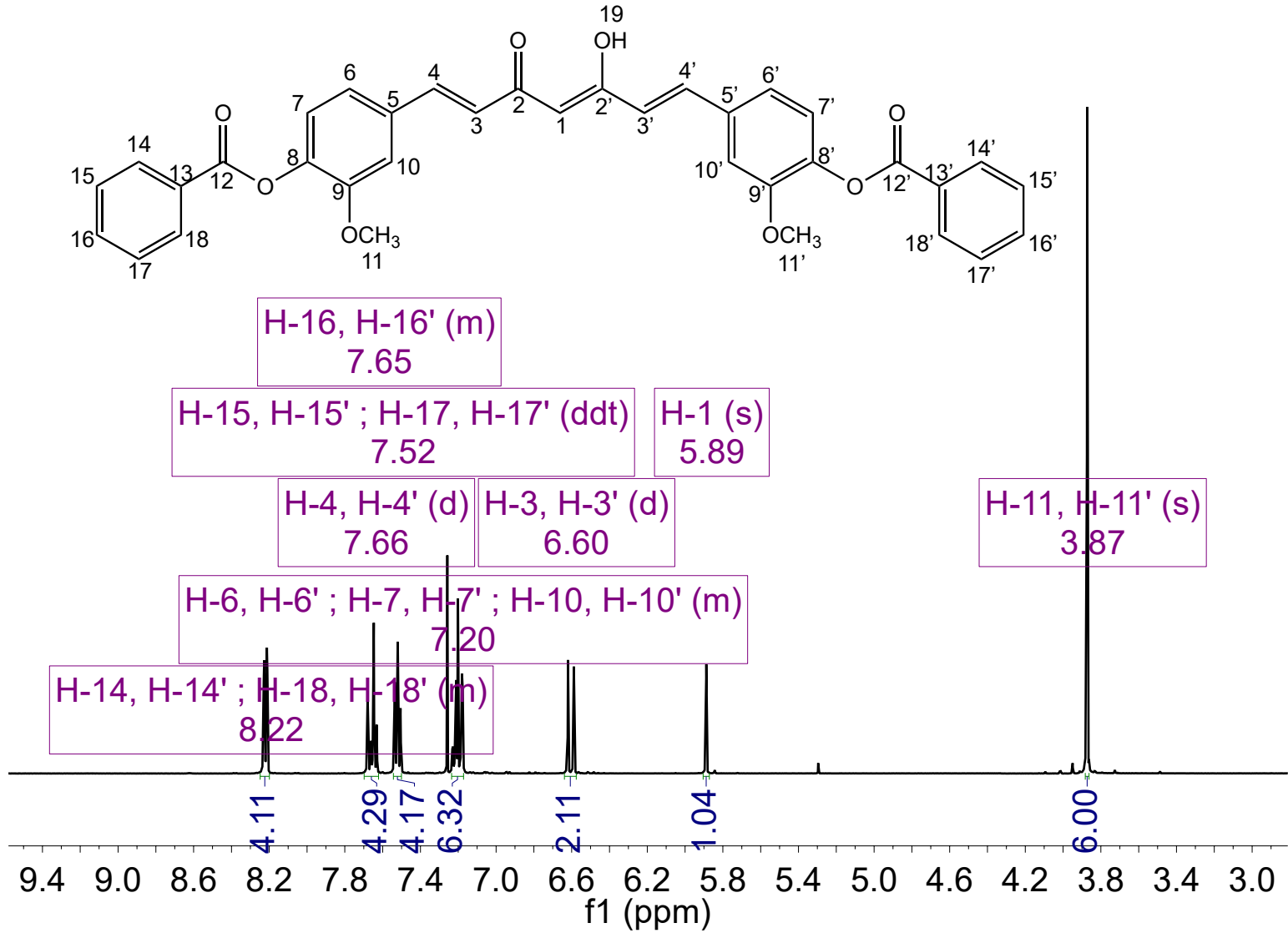




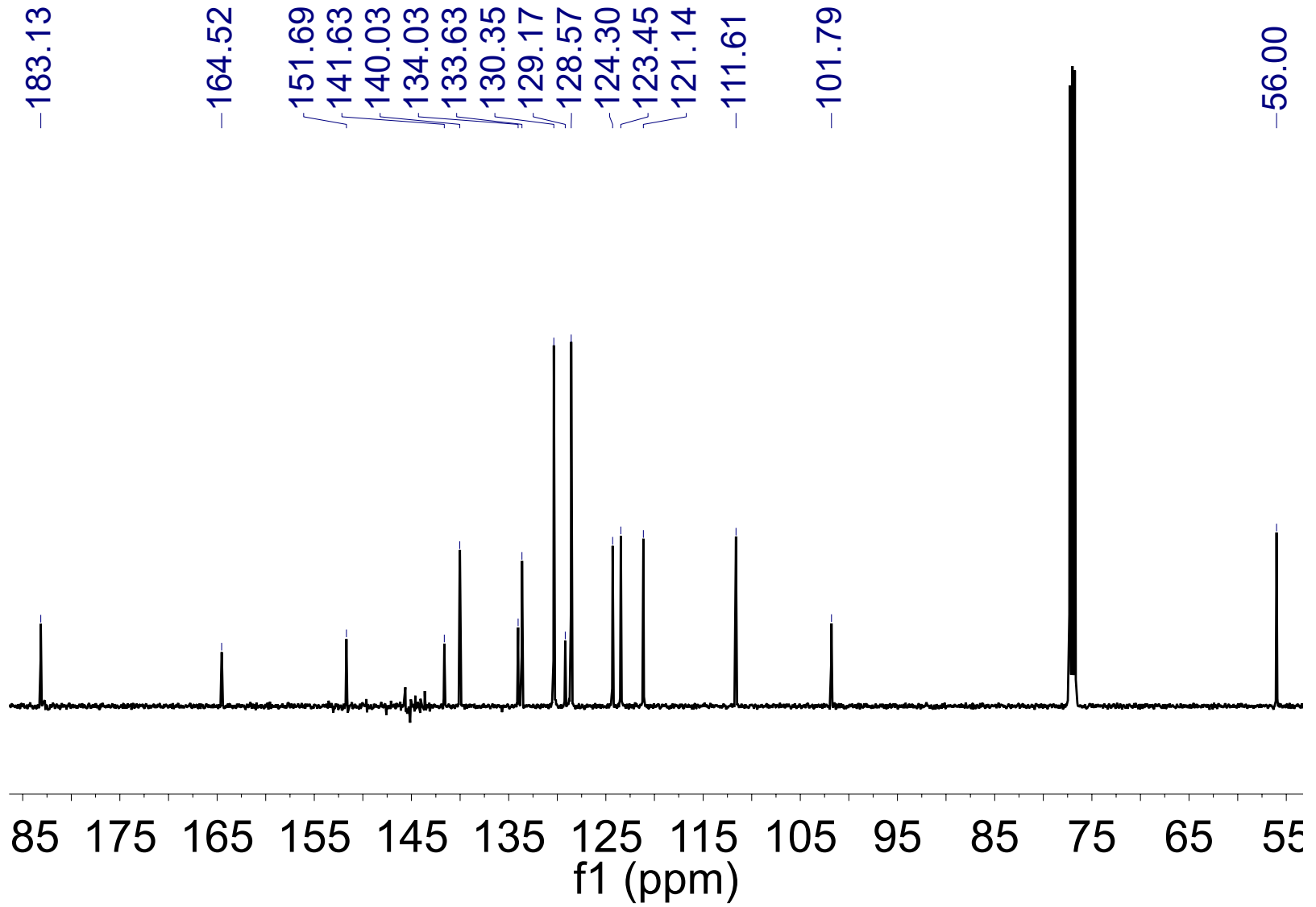
**Espectro 43.** HSQC del compuesto *meso-6*.



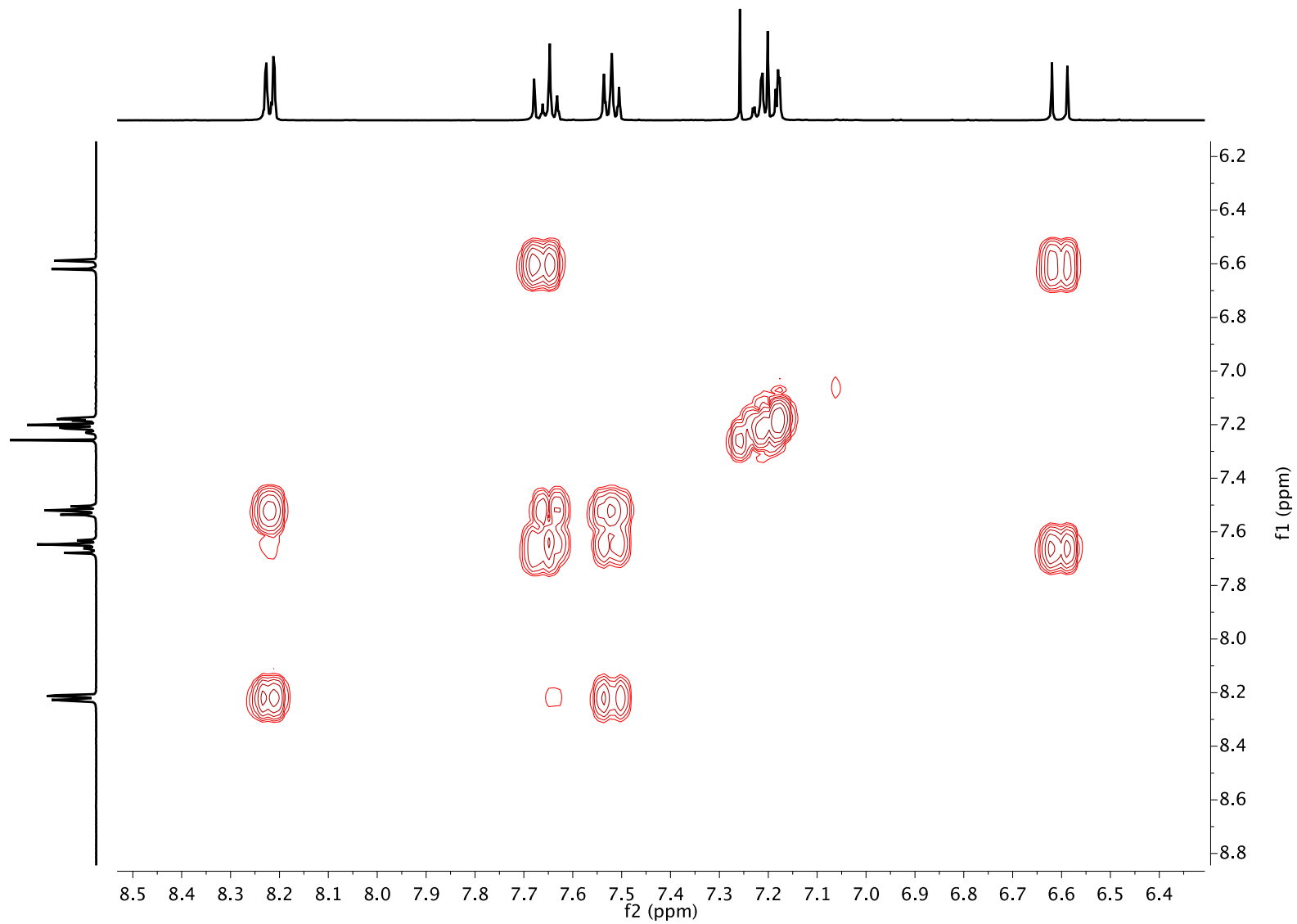
Espectro 44. HMBC del compuesto *meso*-6.



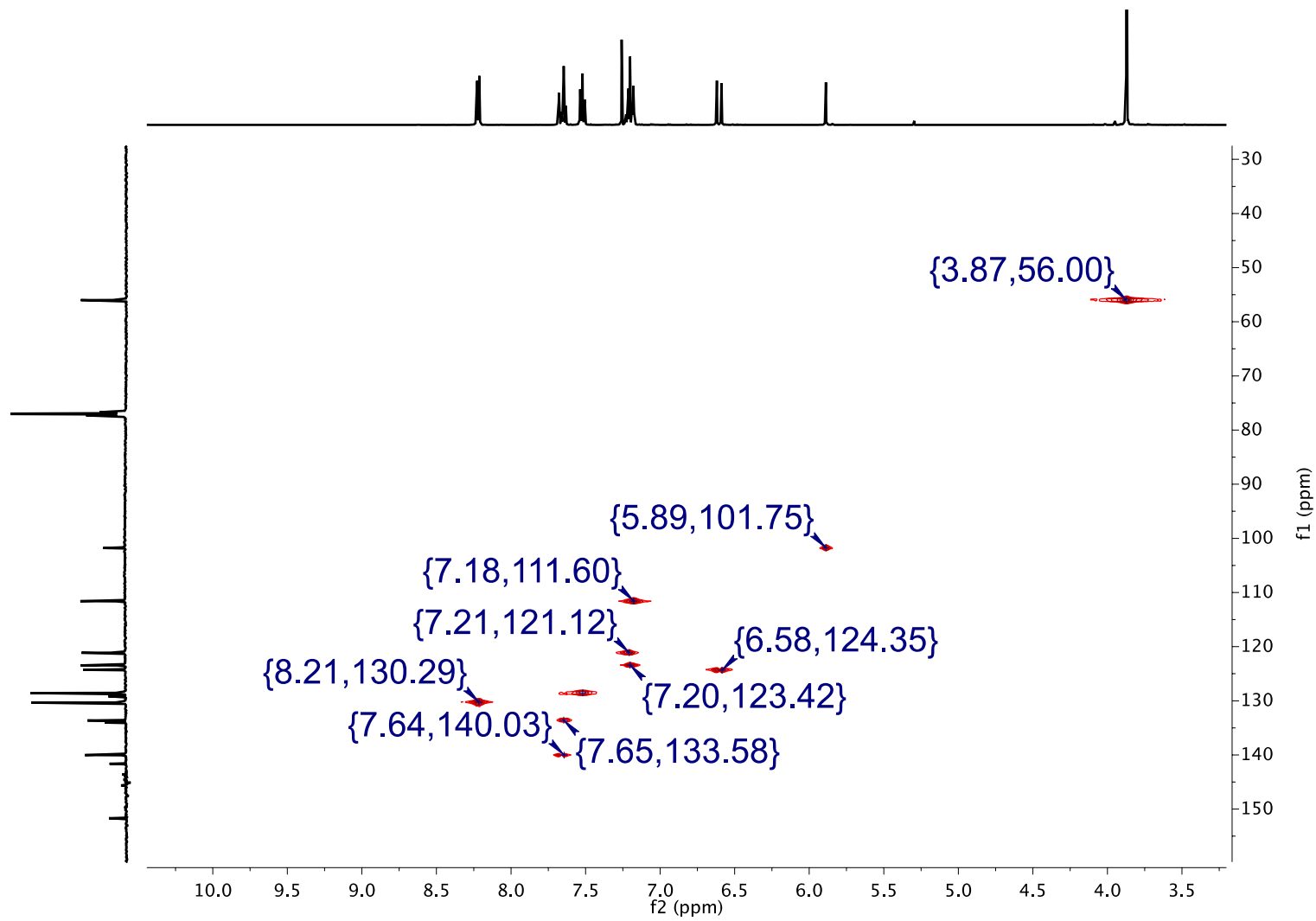
**Espectro 45. RMN<sup>1</sup>H del compuesto 7.**



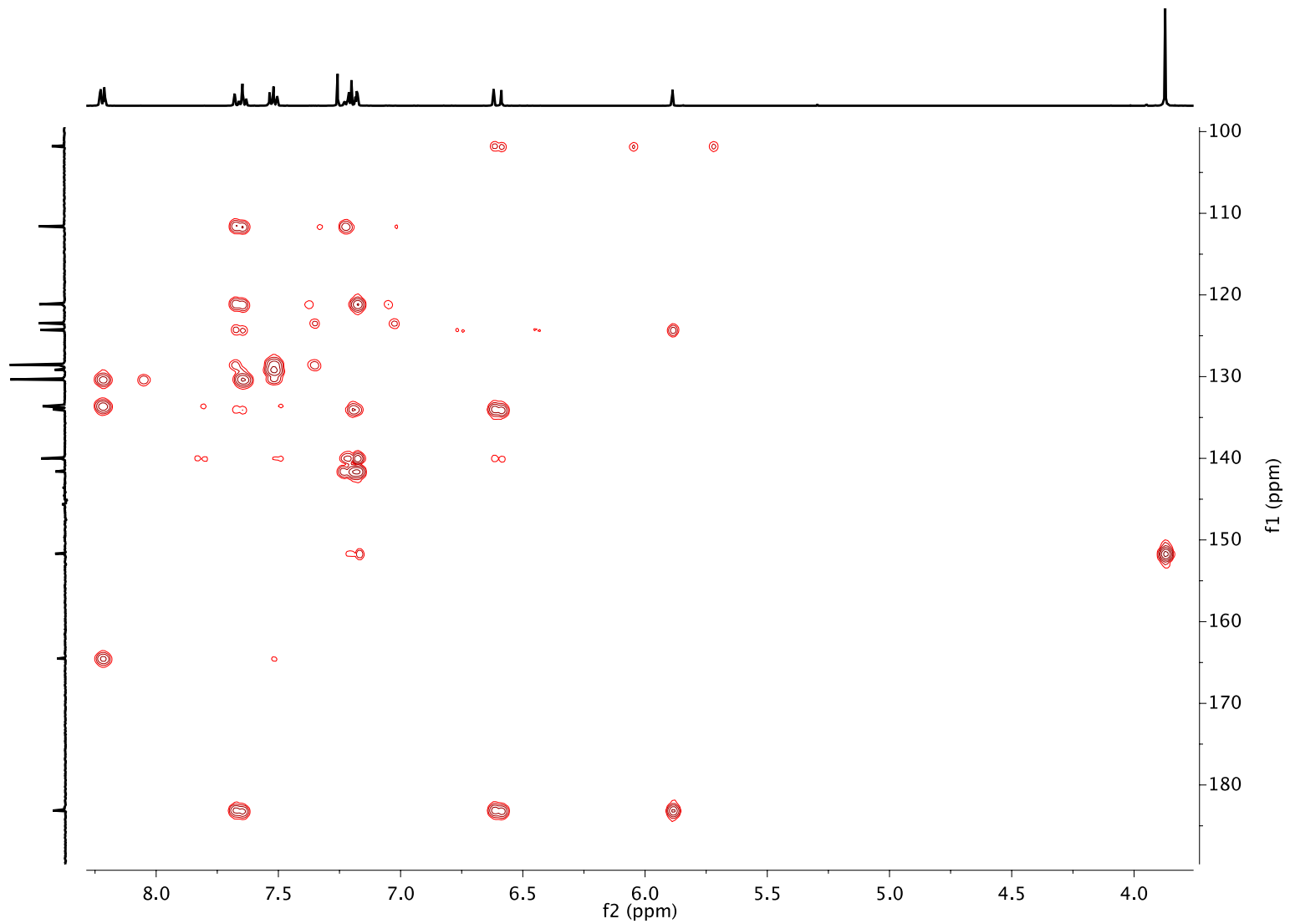
Espectro 46. RMN<sup>13</sup>C del compuesto 7.



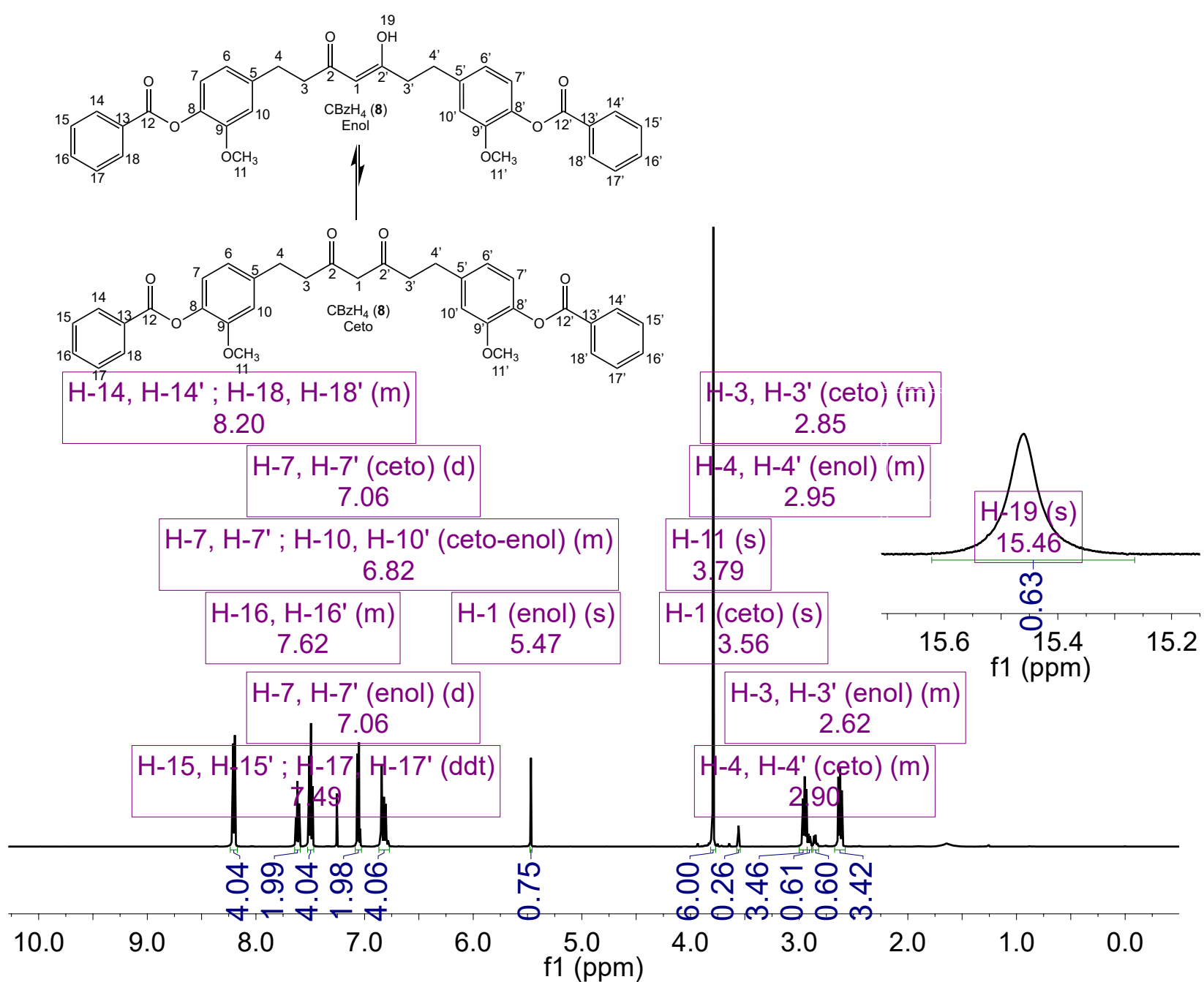
**Espectro 47. NOESY del compuesto 7.**



**Espectro 48.** HSQC del compuesto 7.

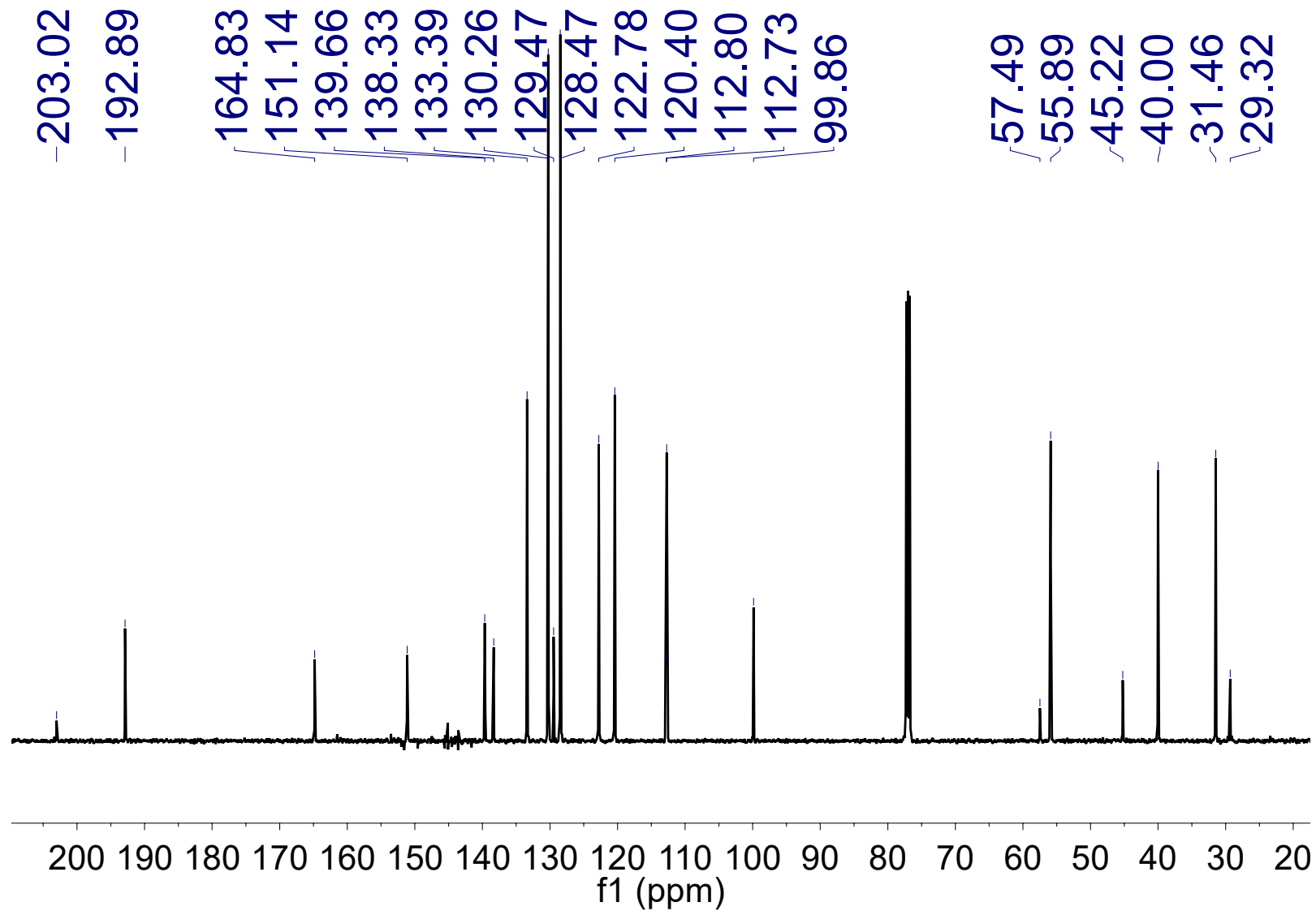


**Espectro 49. HMBC del compuesto 7.**

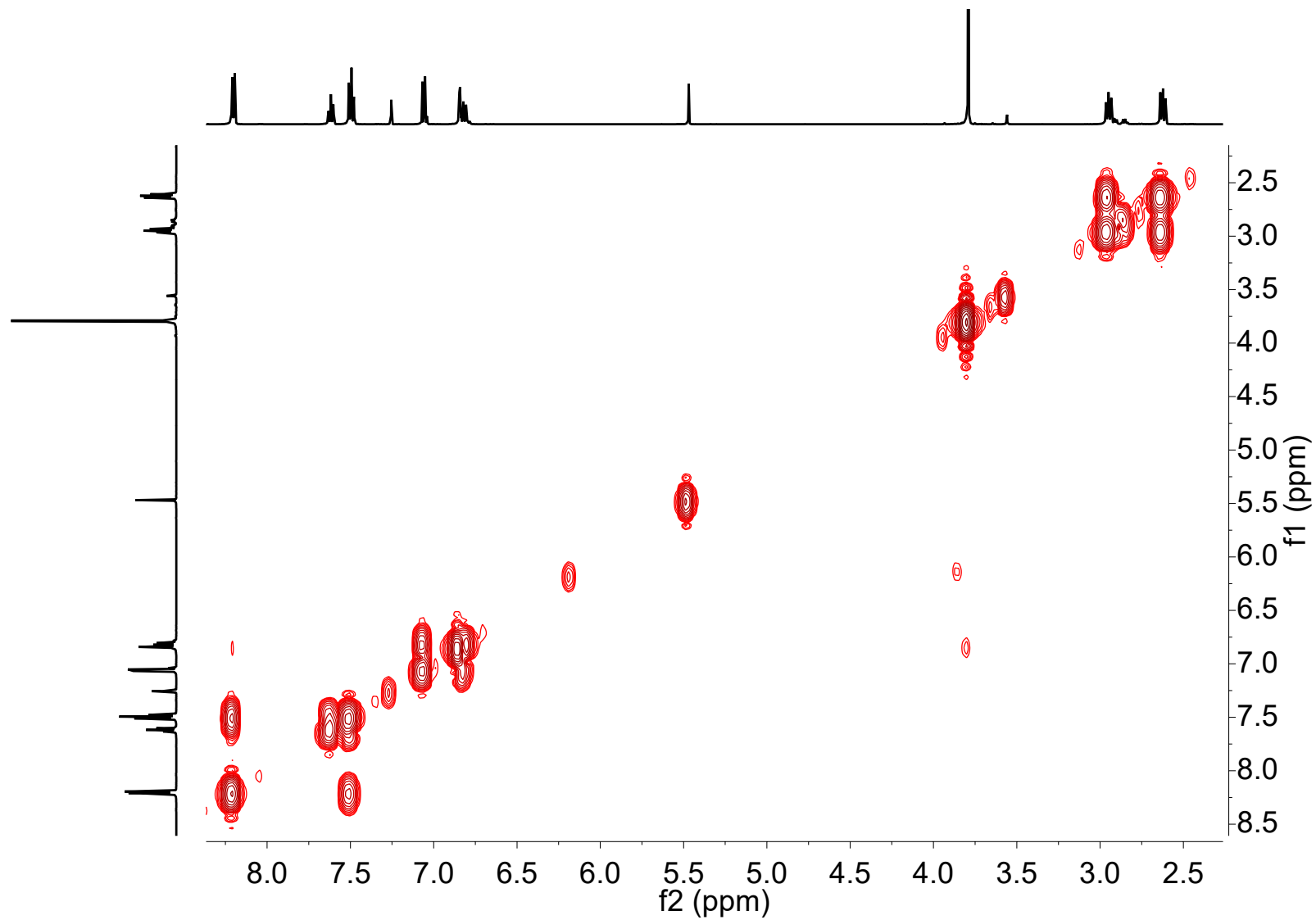


**Espectro 50. RMN<sup>1</sup>H del compuesto 8.**

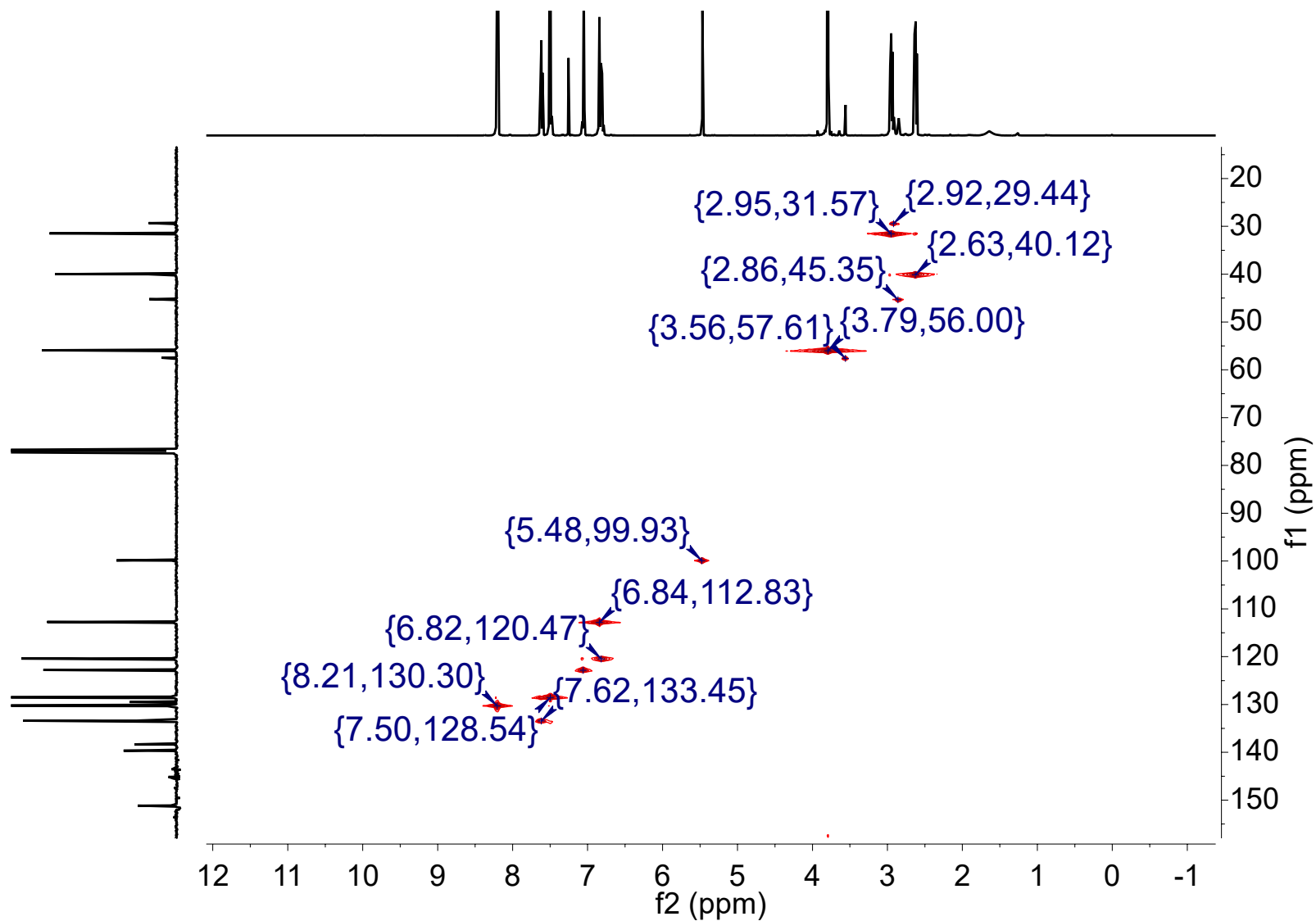




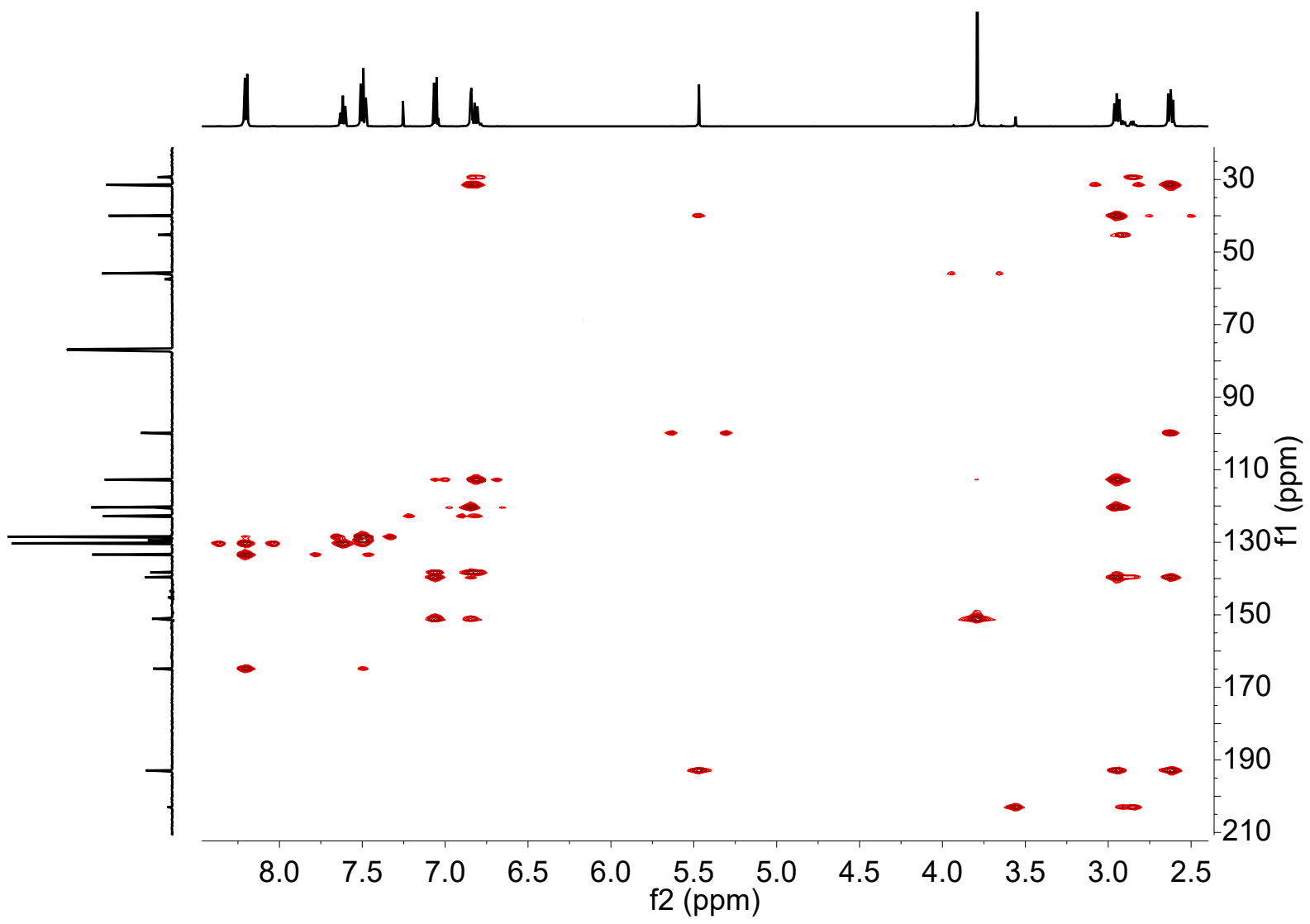
**Espectro 51.** RMN<sup>13</sup>C del compuesto **8**.



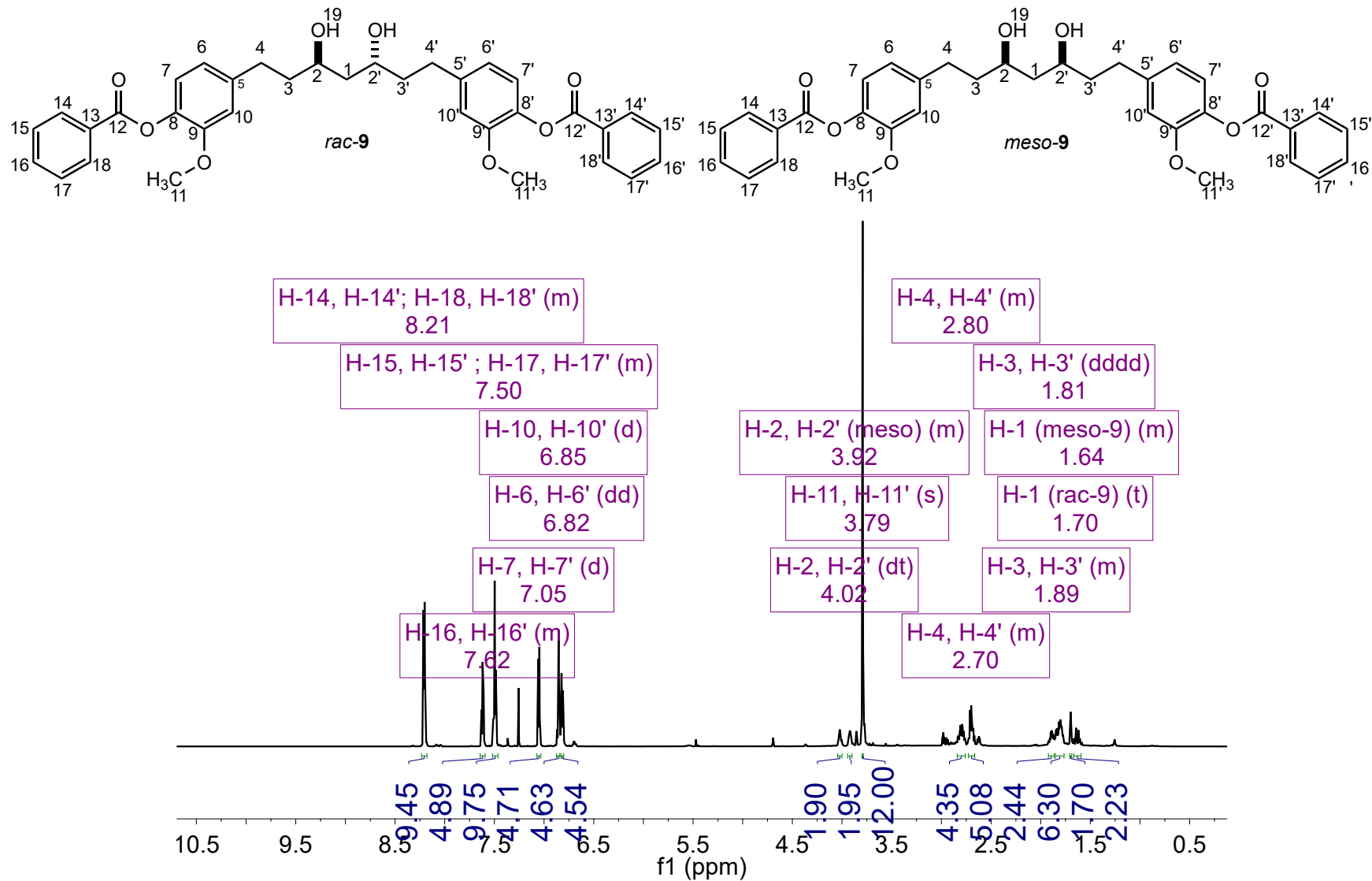
**Espectro 52. COSY del compuesto 8.**



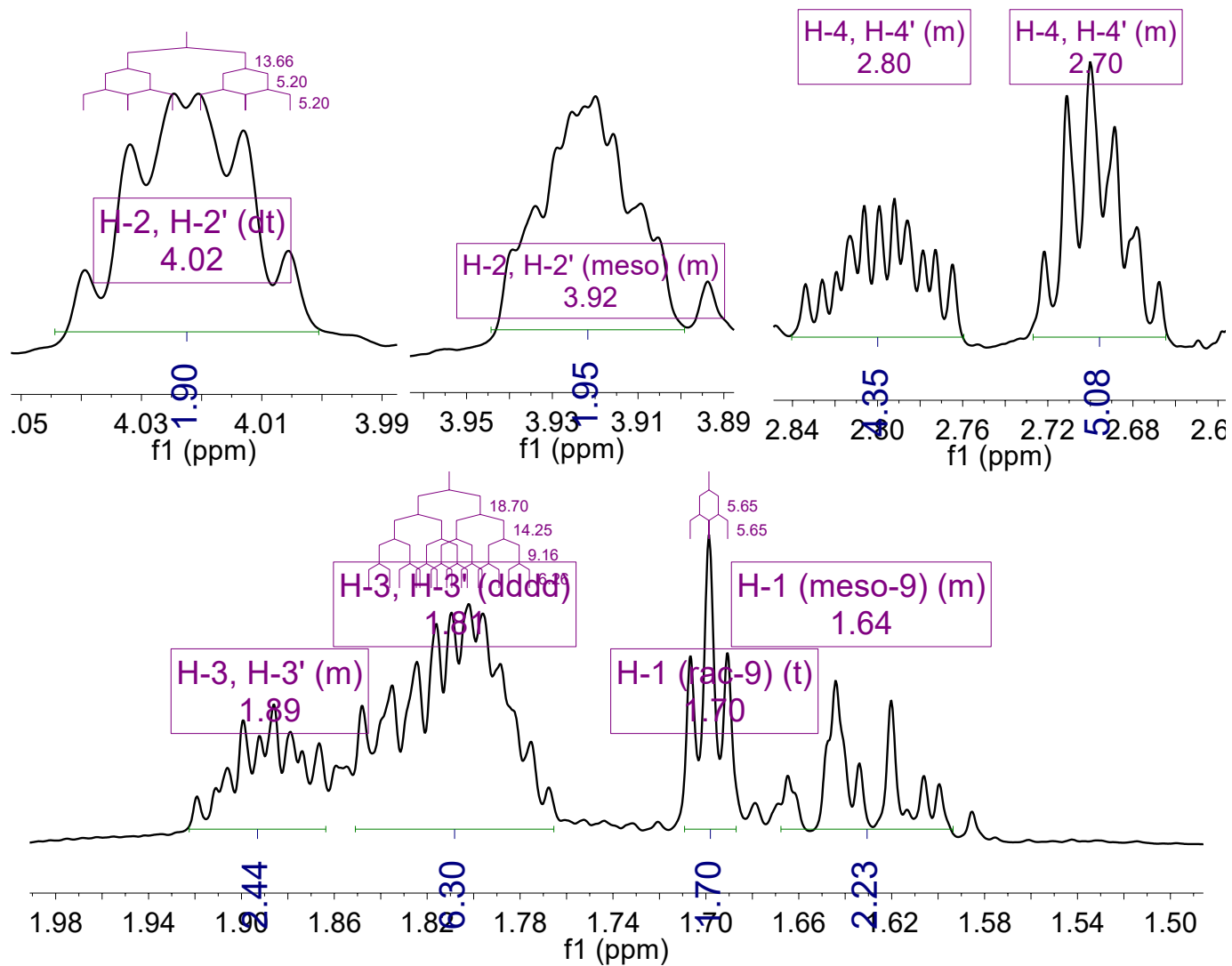
**Espectro 53.** HSQC del compuesto **8**.



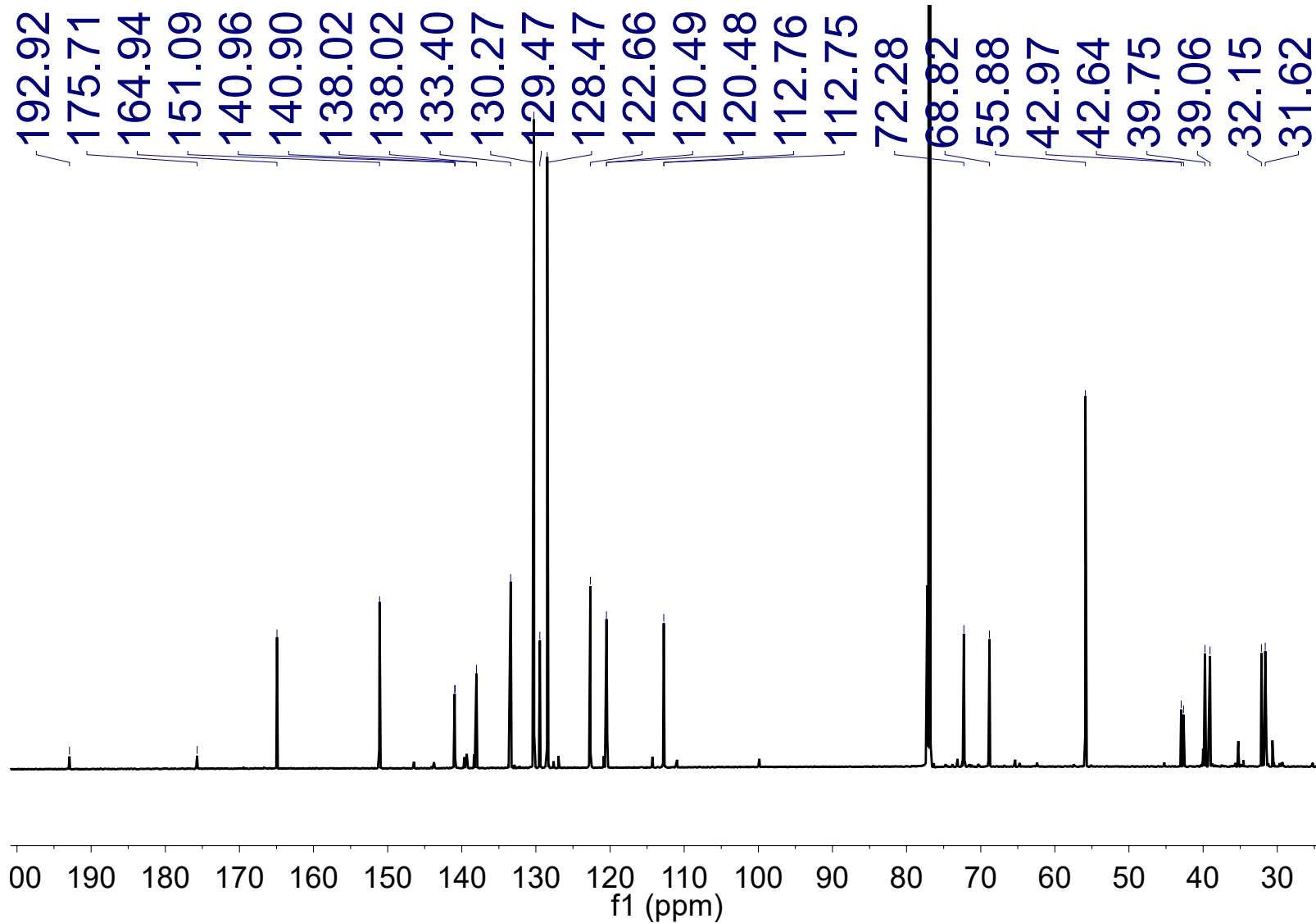
**Espectro 54. HMBC del compuesto 8.**



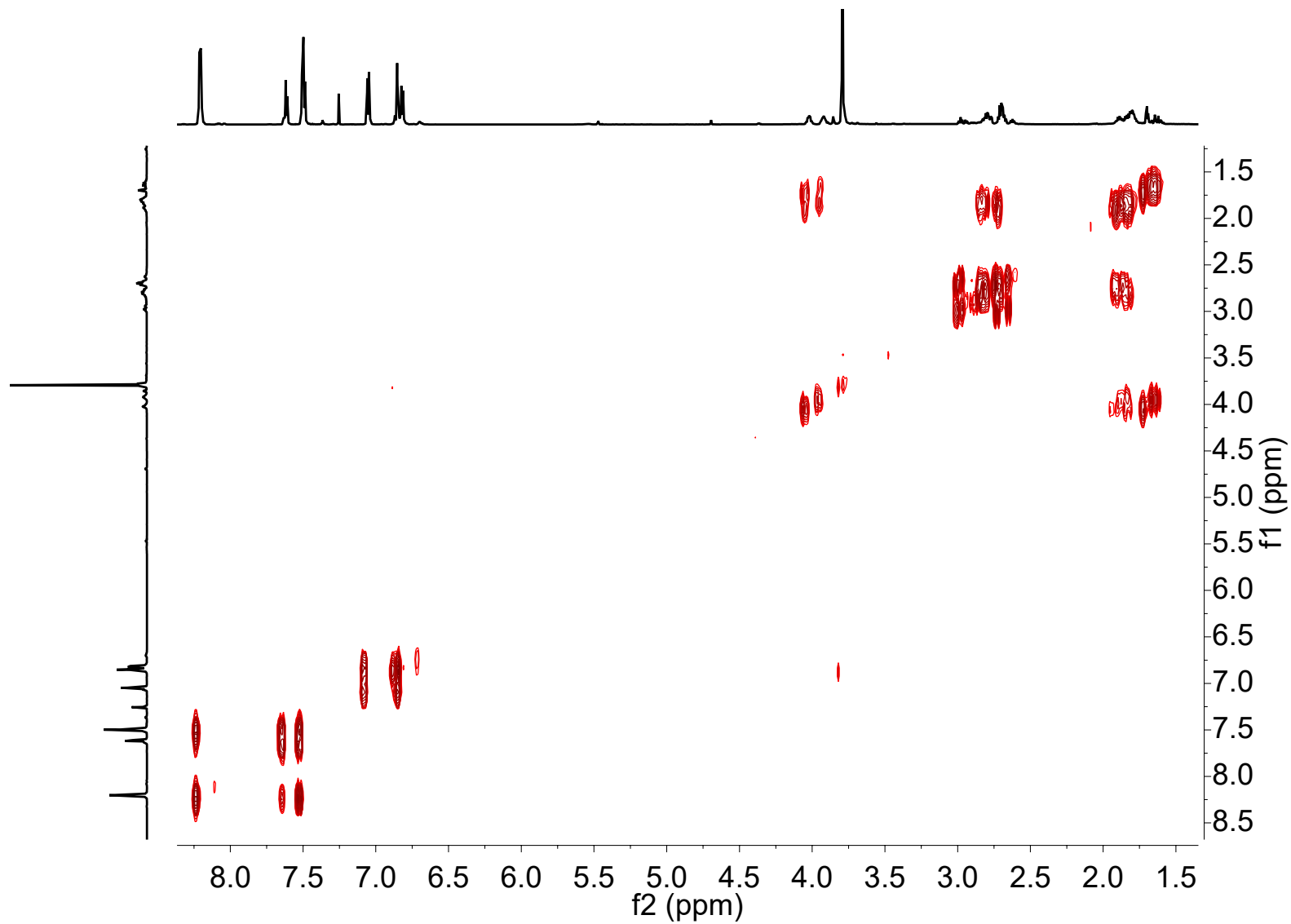
**Espectro 55.** RMN<sup>1</sup>H de los compuestos *rac-9* y *meso-9*.



**Espectro 56.** Expansión en RMN $^1\text{H}$  de los compuestos *rac-9* y *meso-9*.

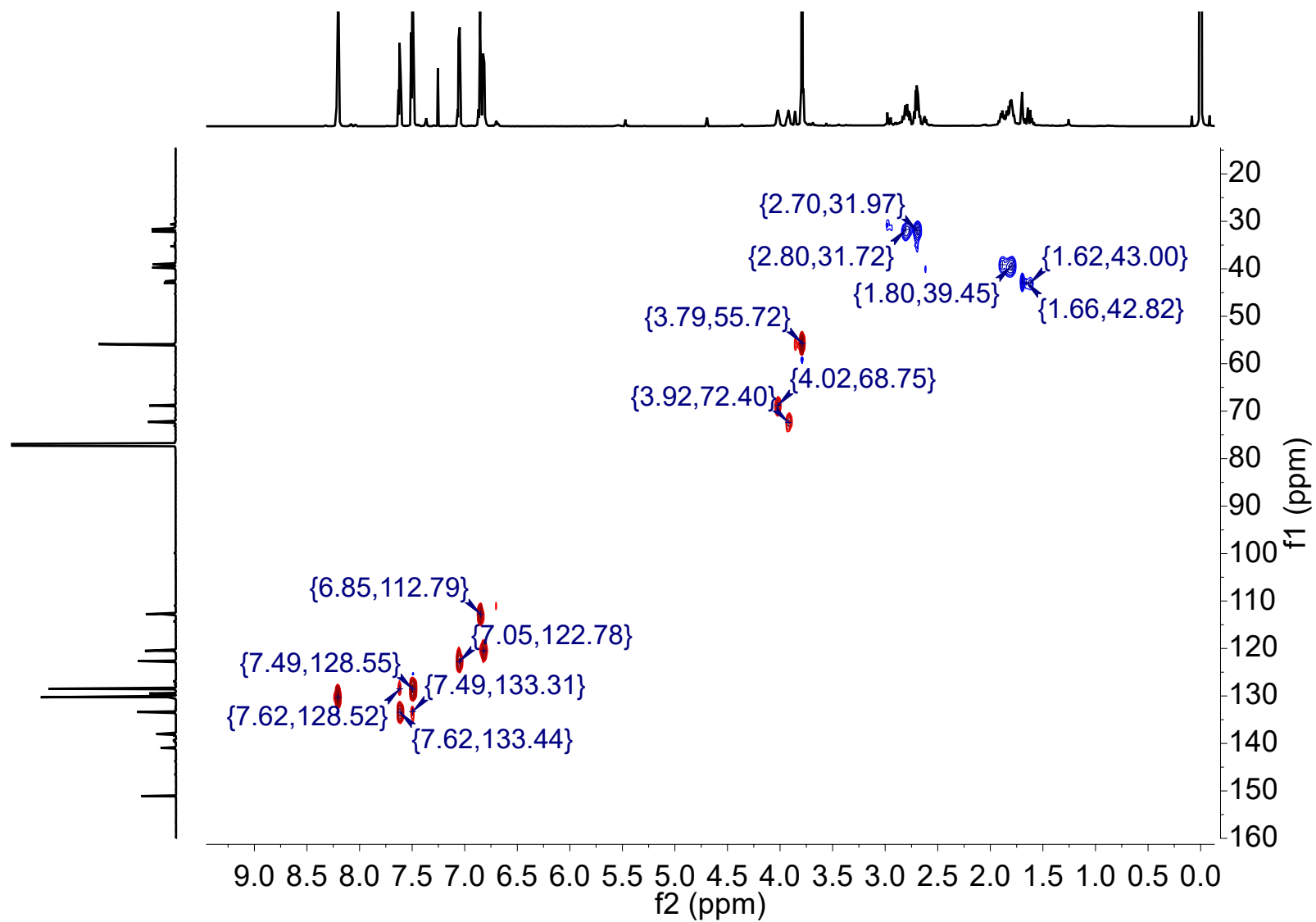


**Espectro 57.** RMN<sup>13</sup>C de los compuestos *rac*-9 y *meso*-9.

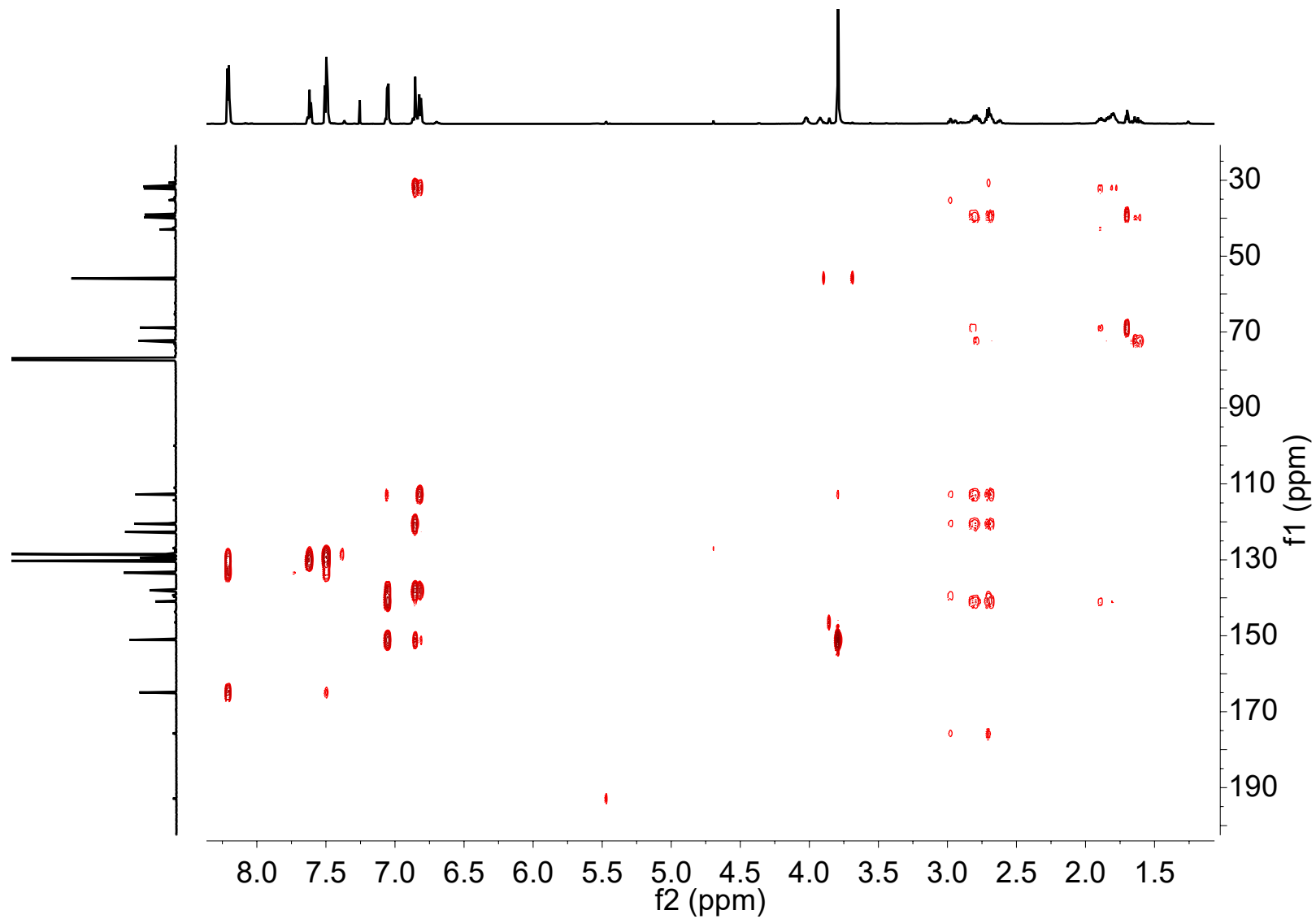


**Espectro 58.** COSY de los compuestos *rac-9* y *meso-9*.

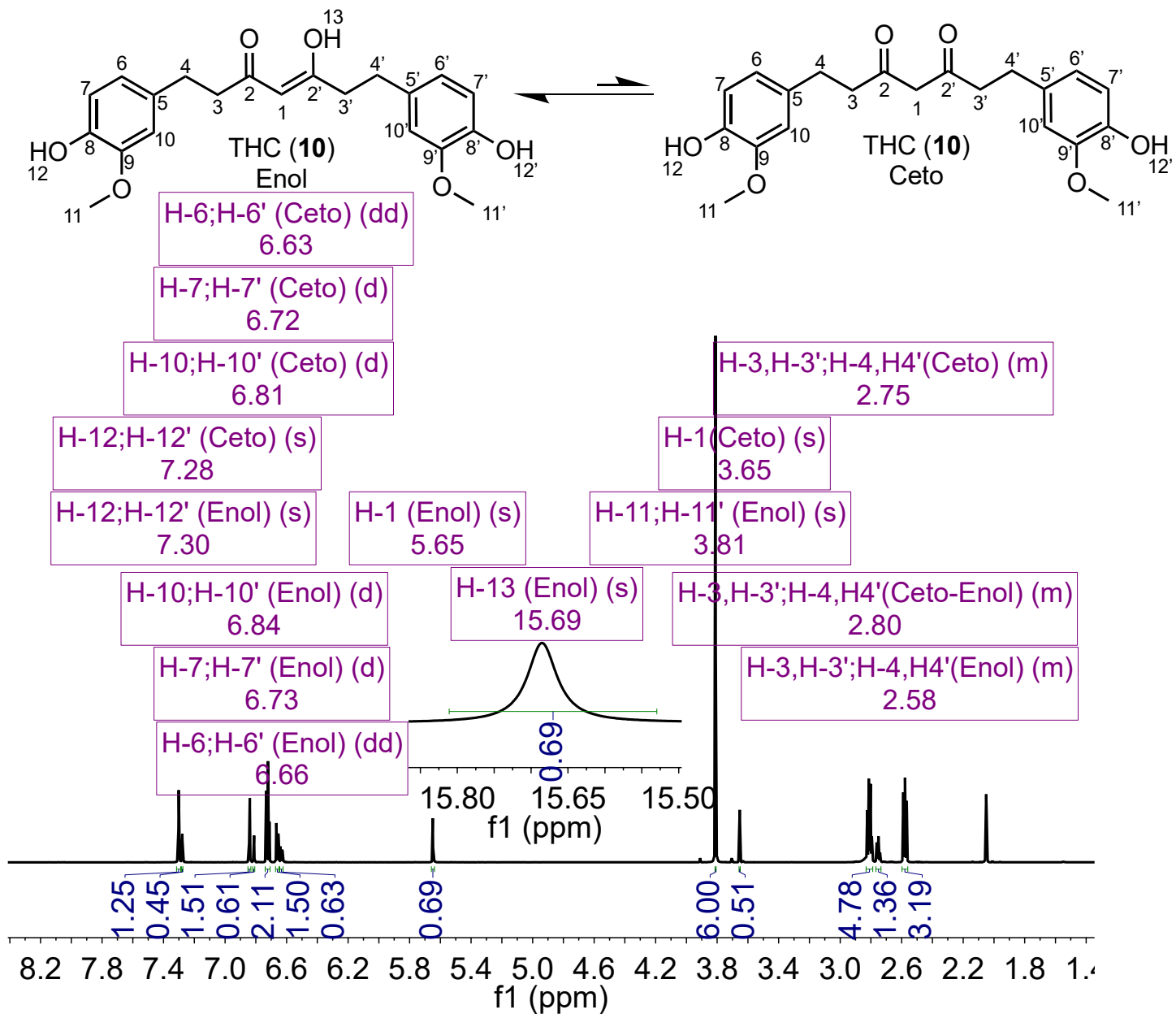




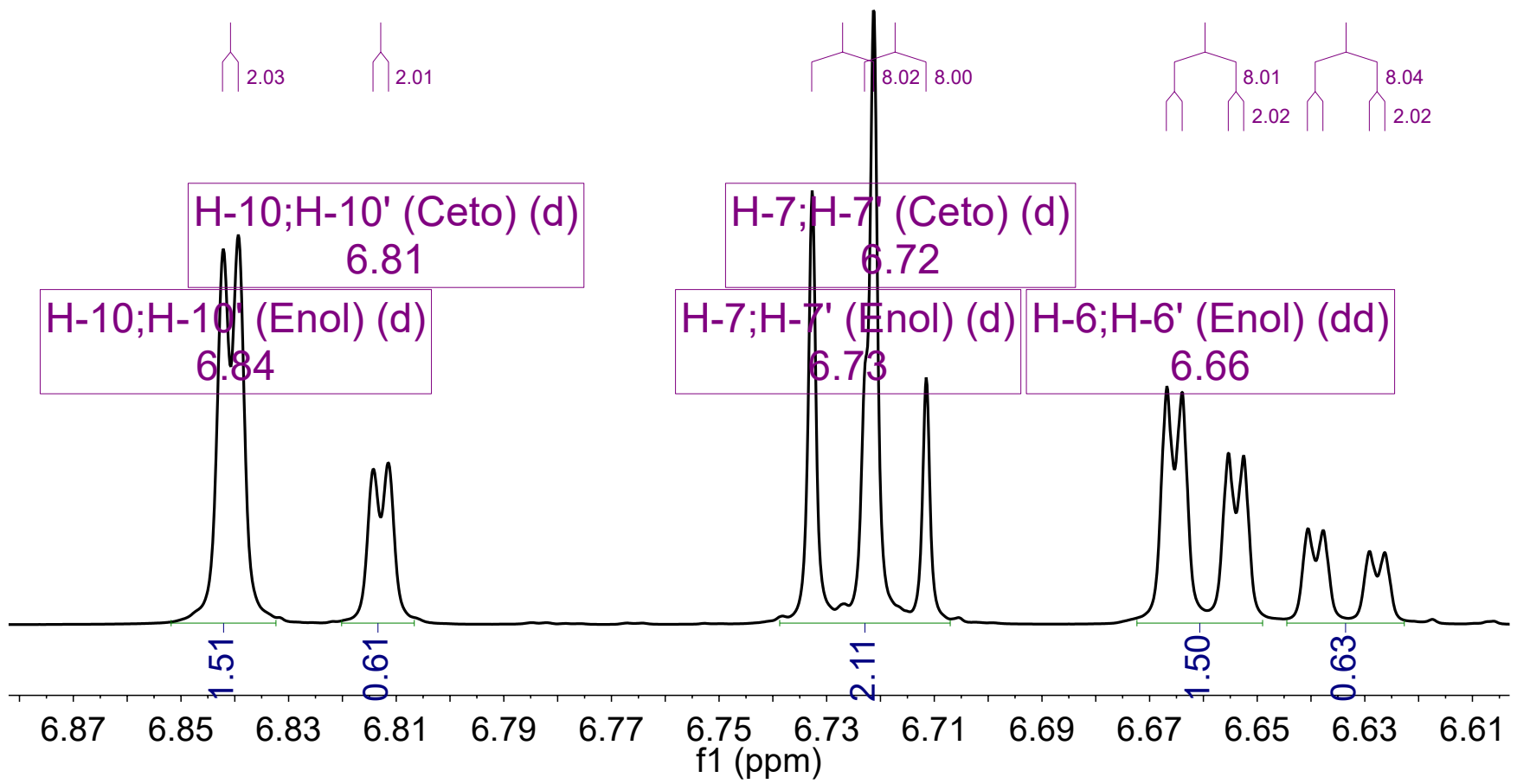
**Espectro 59.** HSQC de los compuestos *rac-9* y *meso-9*.



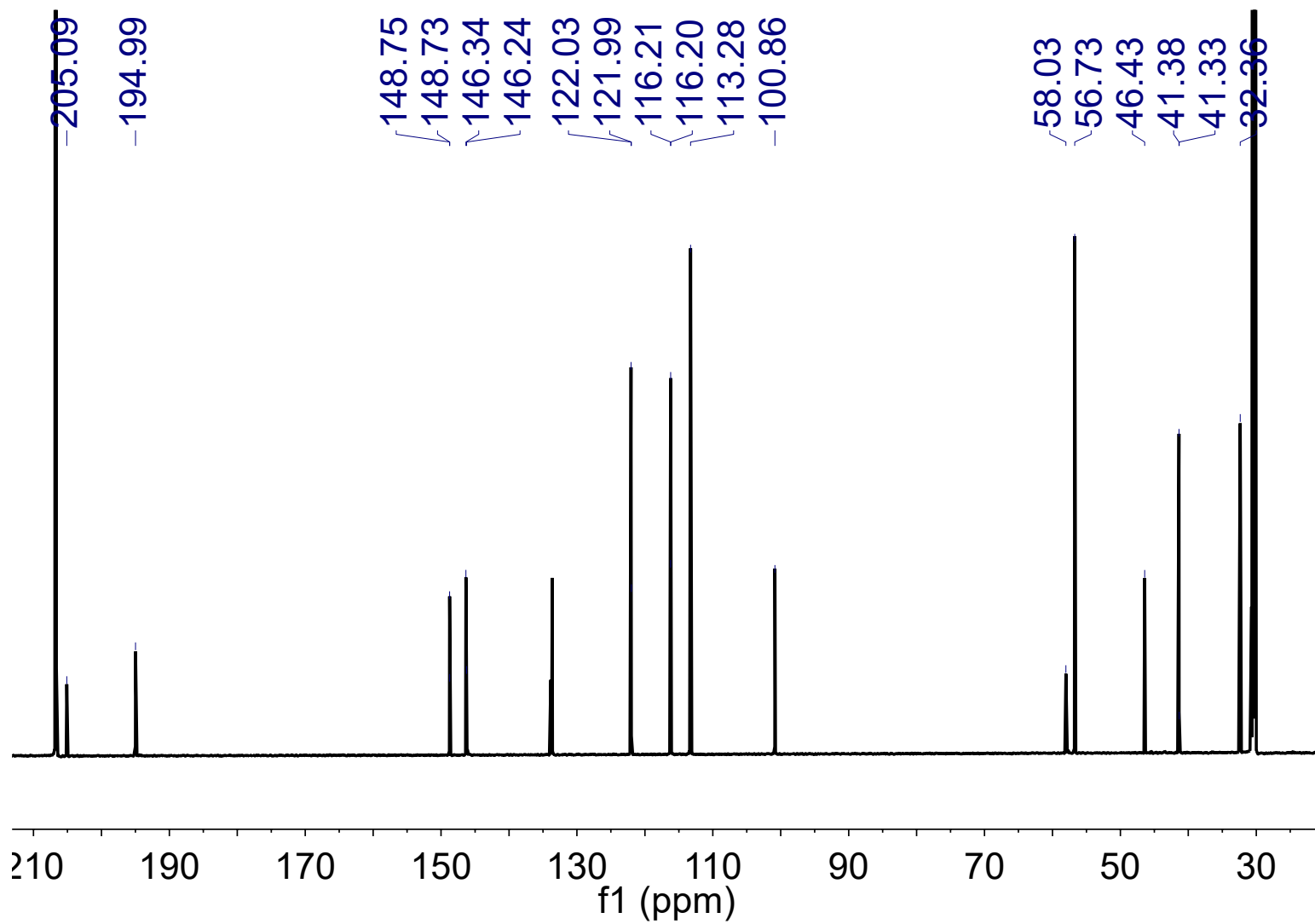
**Espectro 60.** HMBC de los compuestos *rac-9* y *meso-9*.



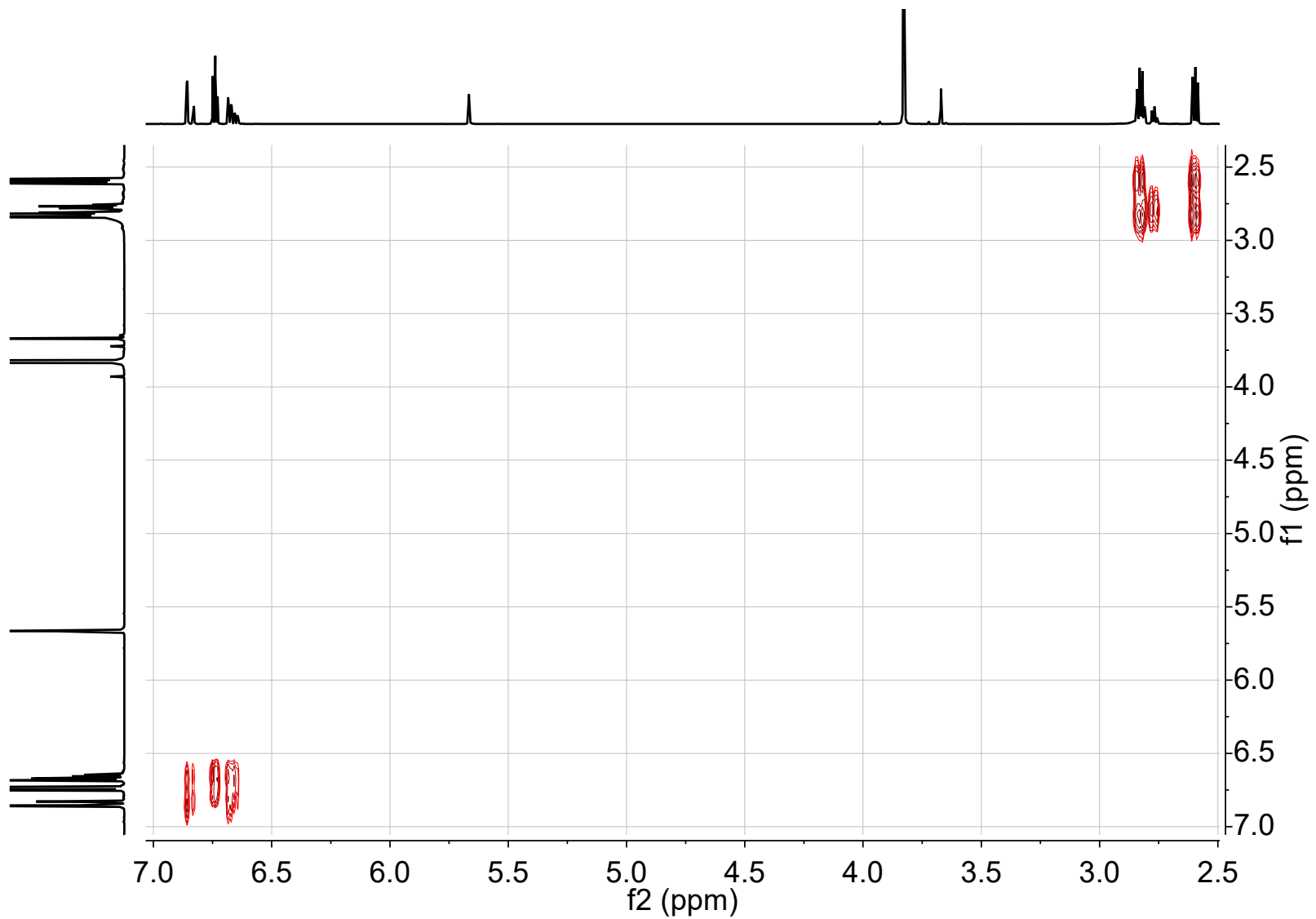
**Espectro 61.** RMN<sup>1</sup>H del compuesto 10.



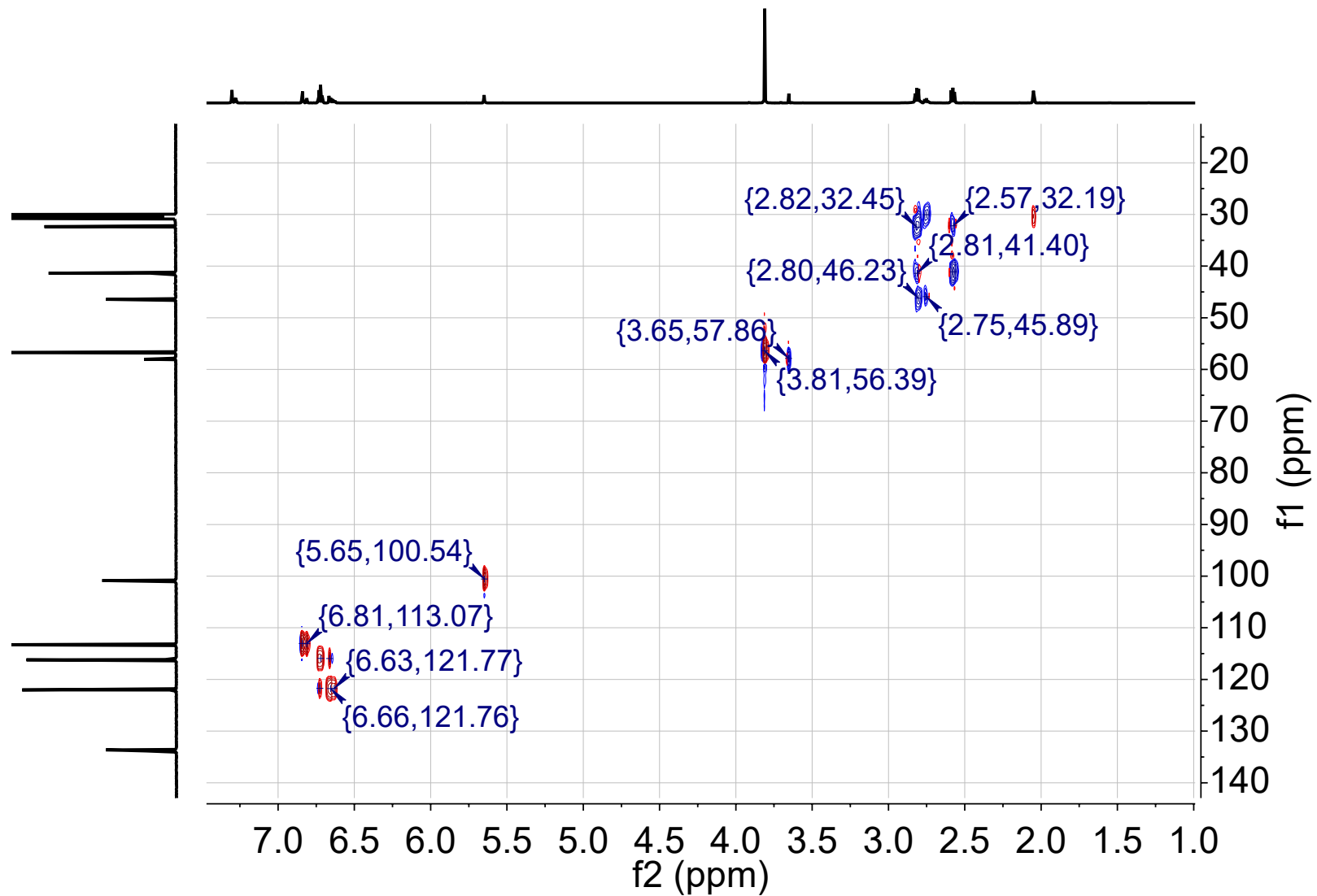
**Espectro 62.** Expansión en RMN<sup>1</sup>H del compuesto 10.



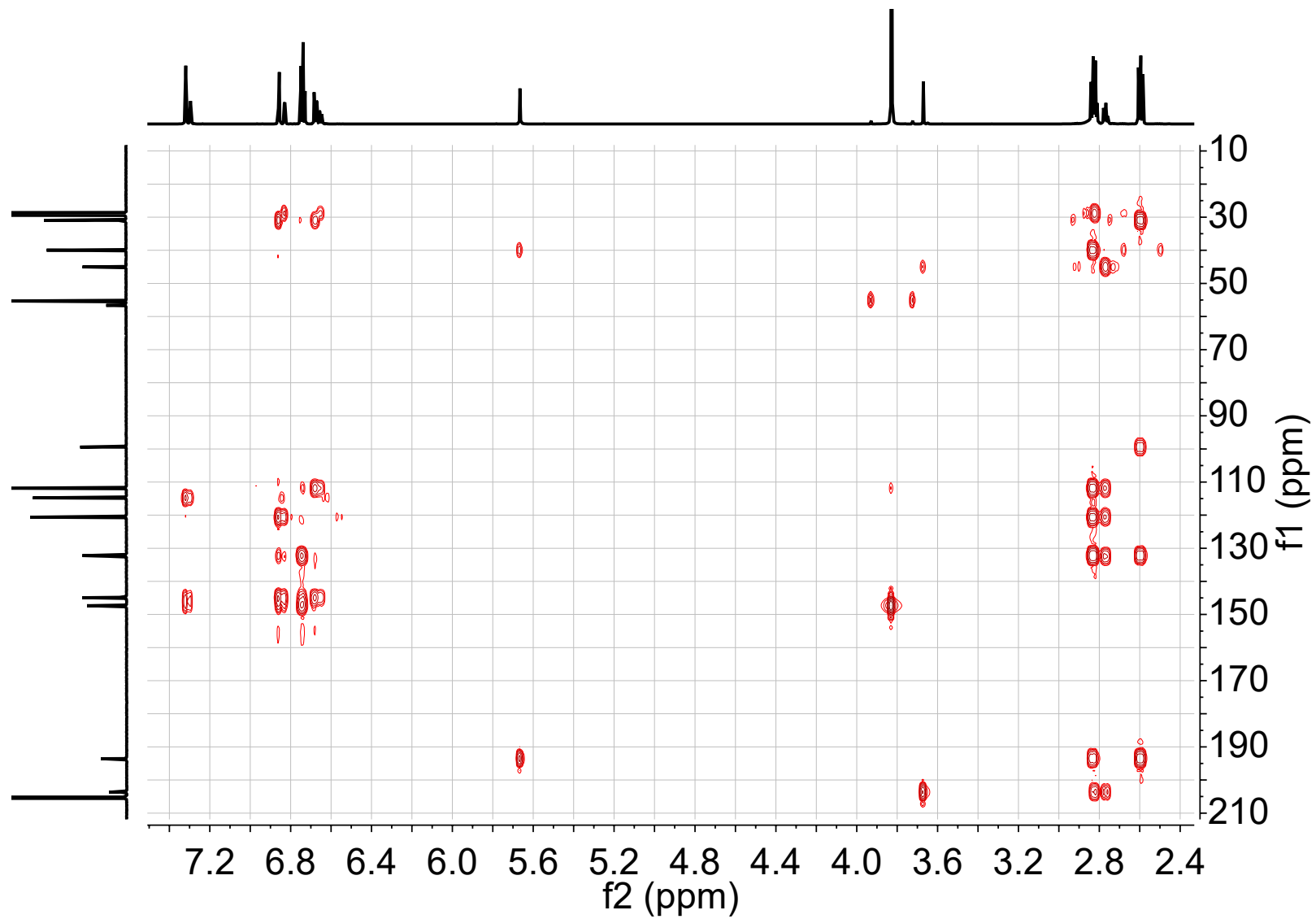
**Espectro 63.** RMN<sup>13</sup>C del compuesto **10**.



**Espectro 64.** COSY del compuesto **10**.

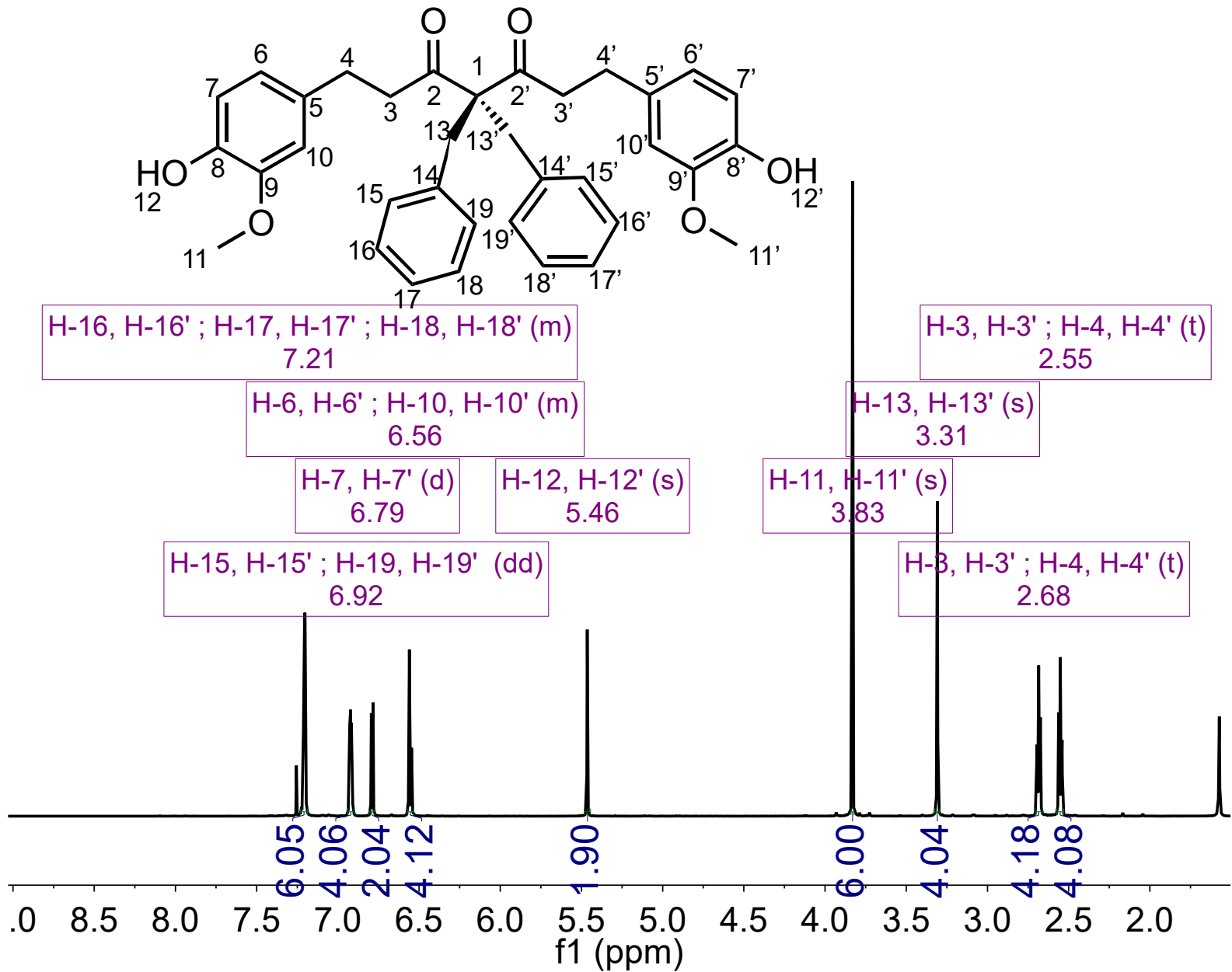


**Espectro 65.** HSQC del compuesto **10**.

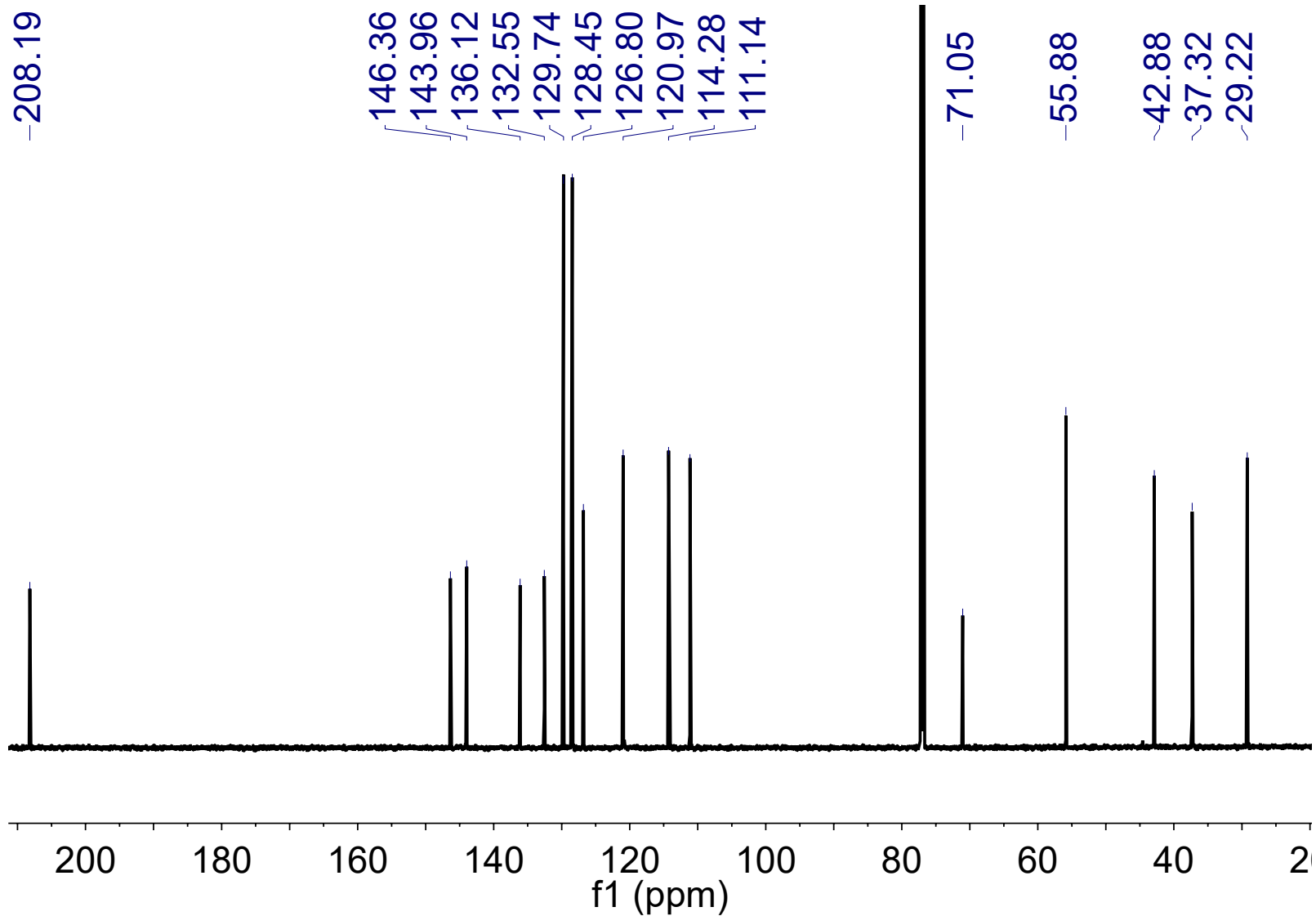


**Espectro 66.** HMBC del compuesto **10**.

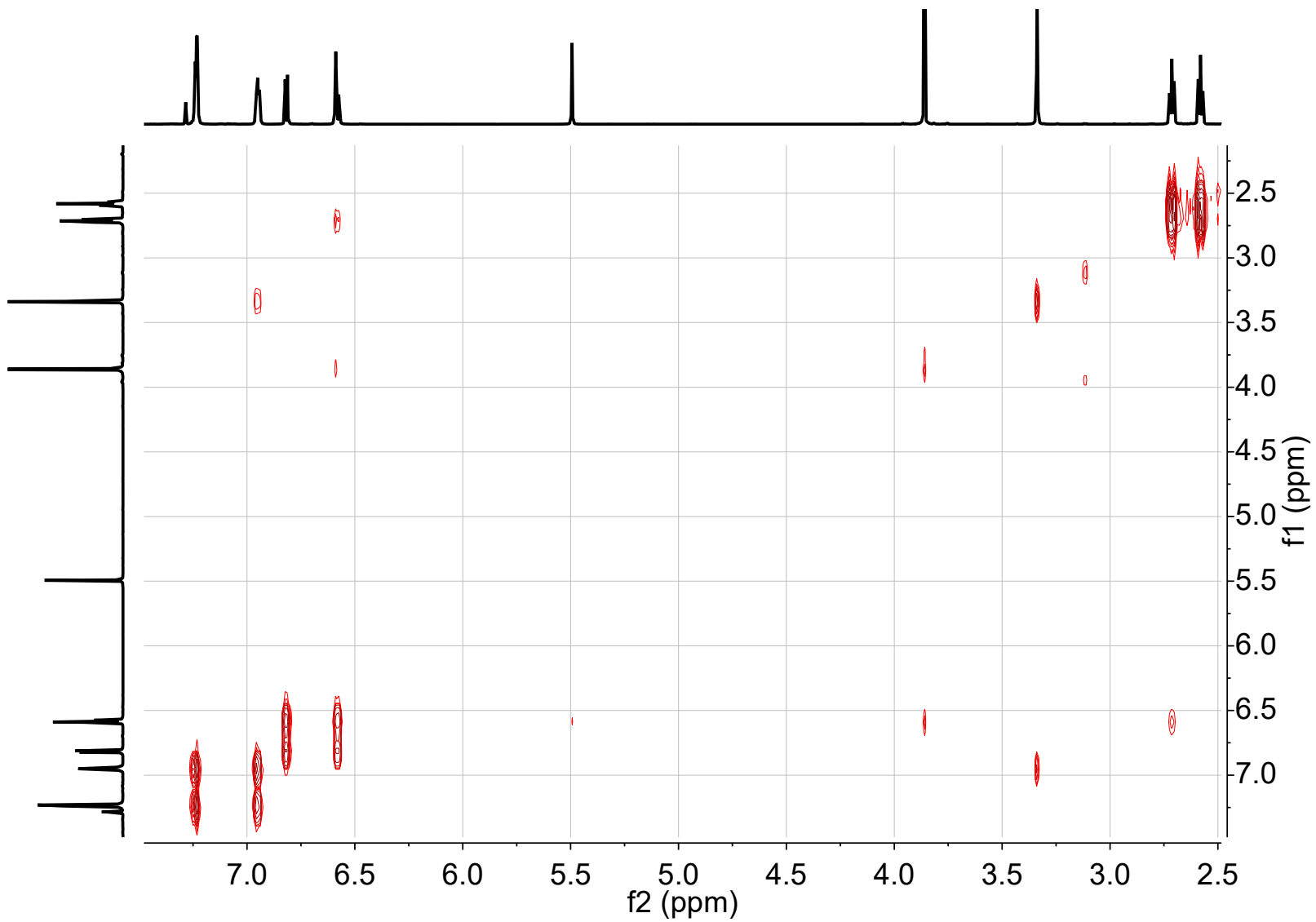




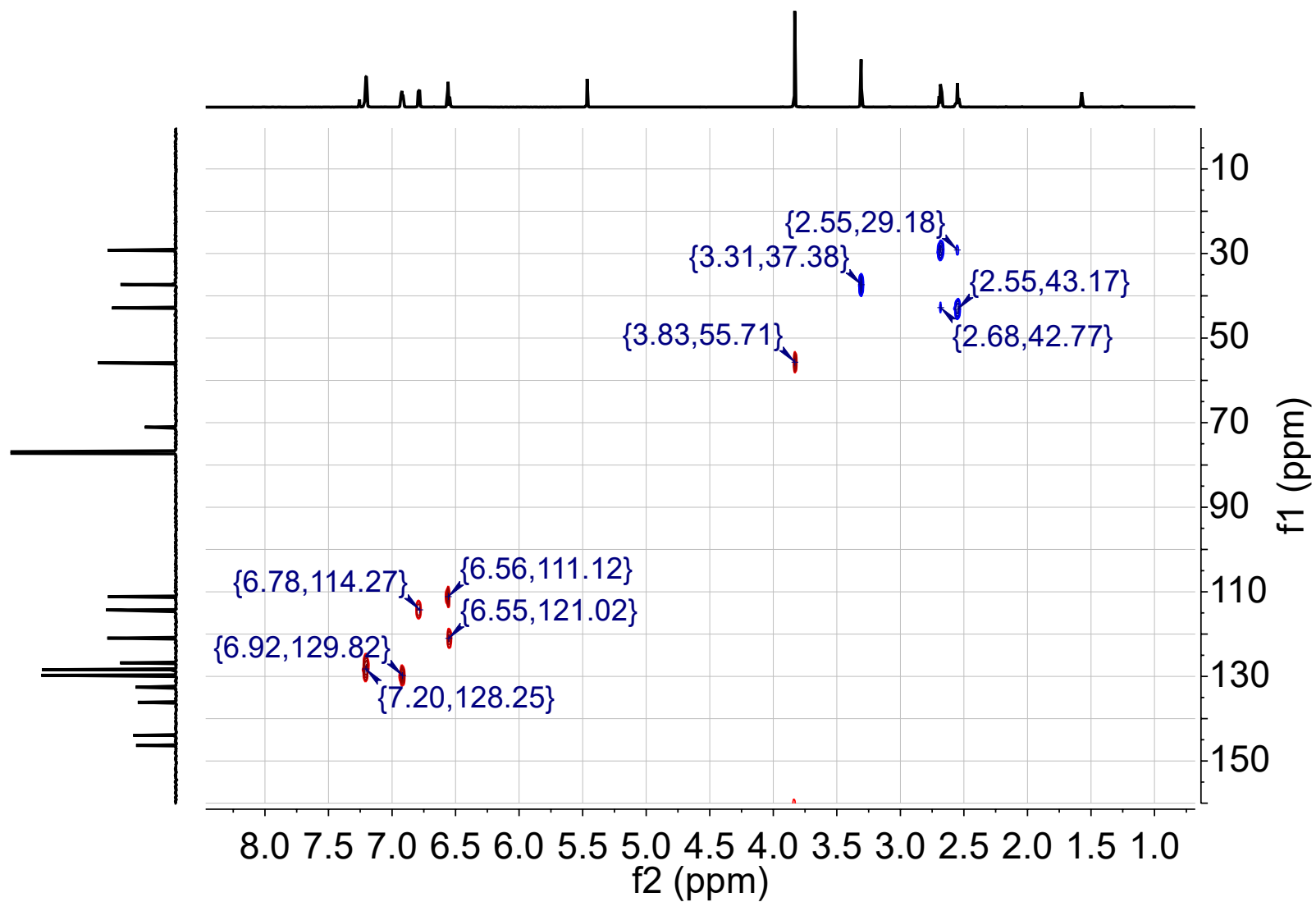
Espectro 67. RMN<sup>1</sup>H del compuesto 11.



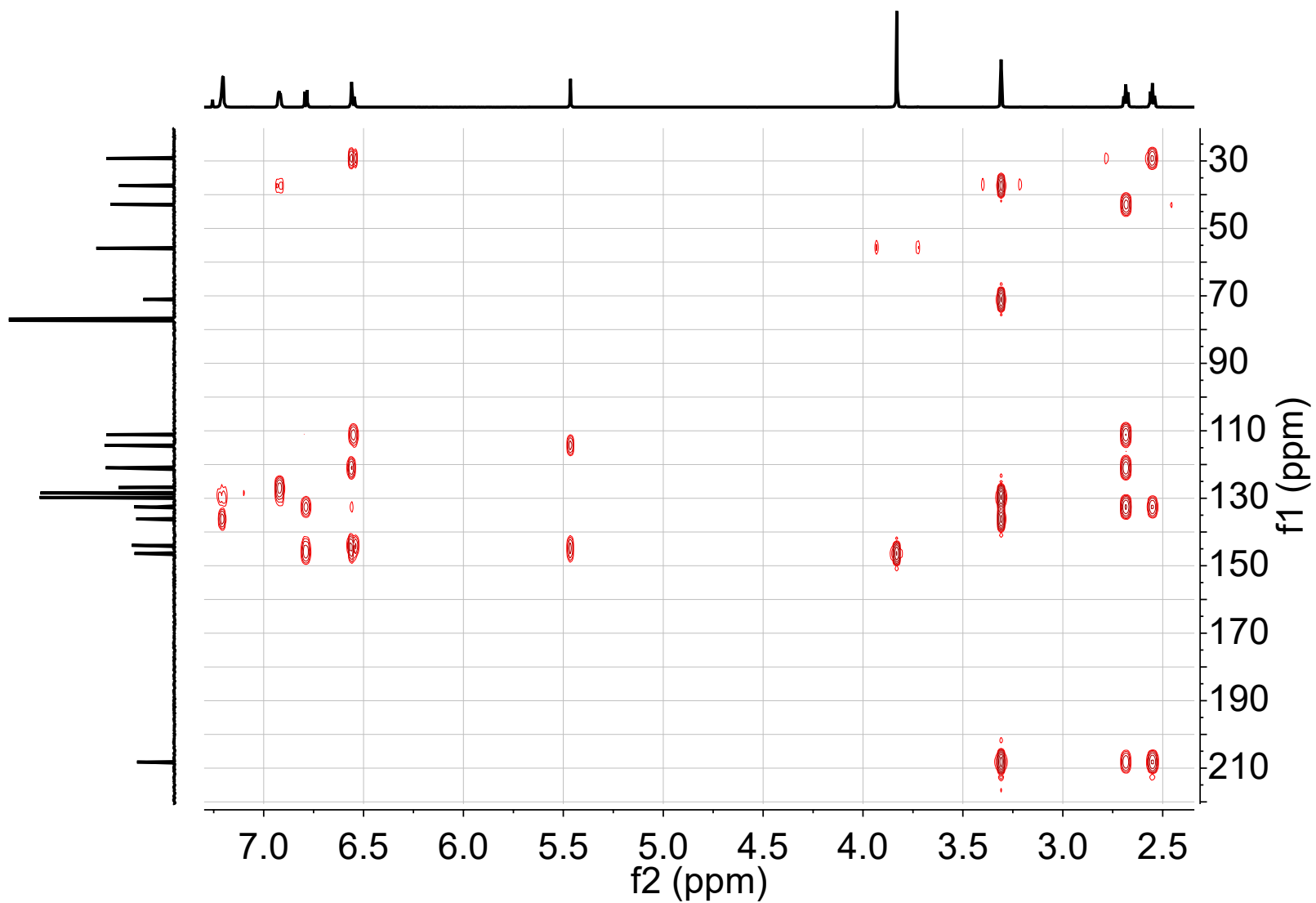
Espectro 68. RMN<sup>13</sup>C del compuesto 11.



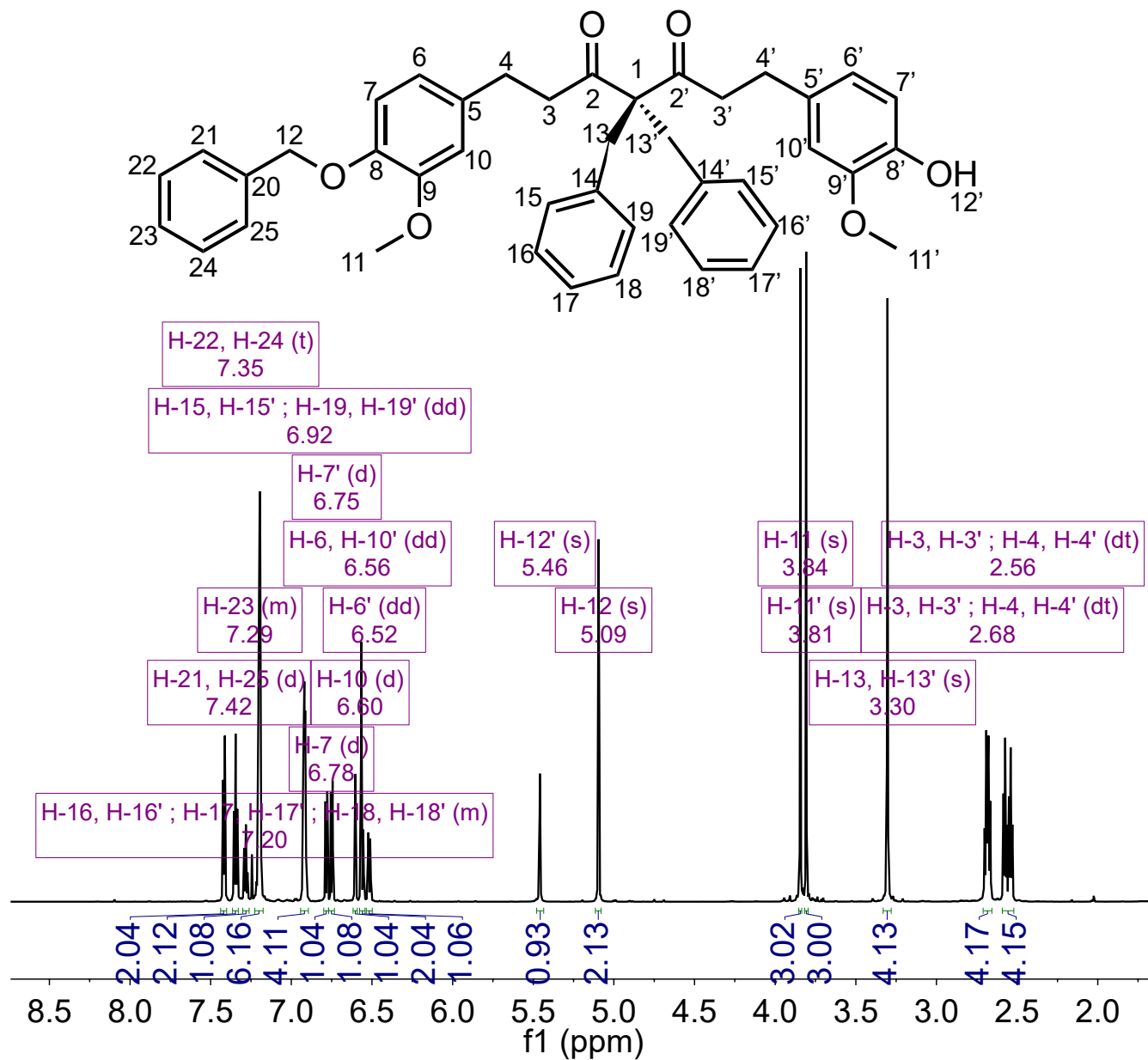
**Espectro 69.** COSY del compuesto 11.



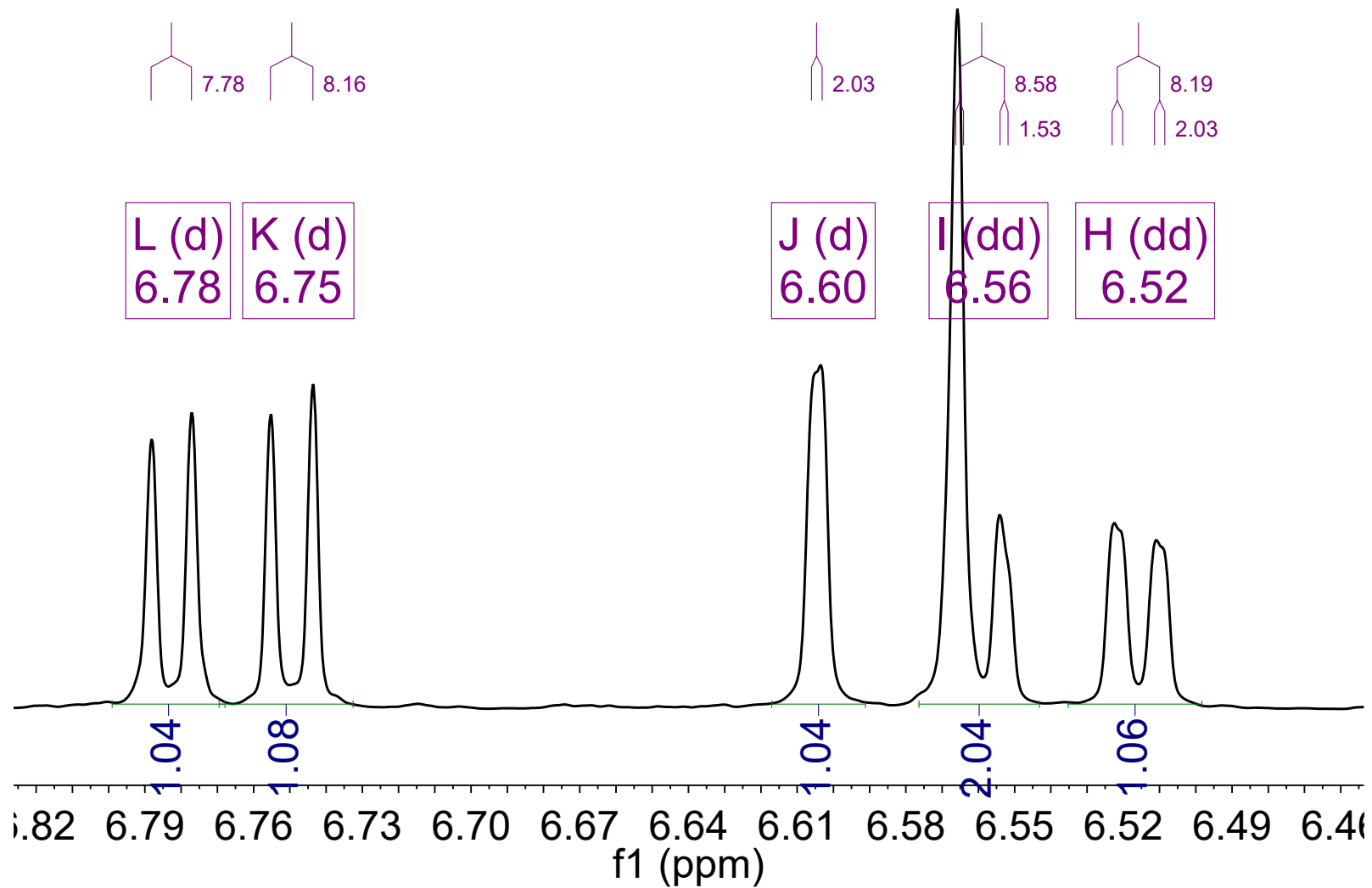
Espectro 70. HSQC del compuesto 11.



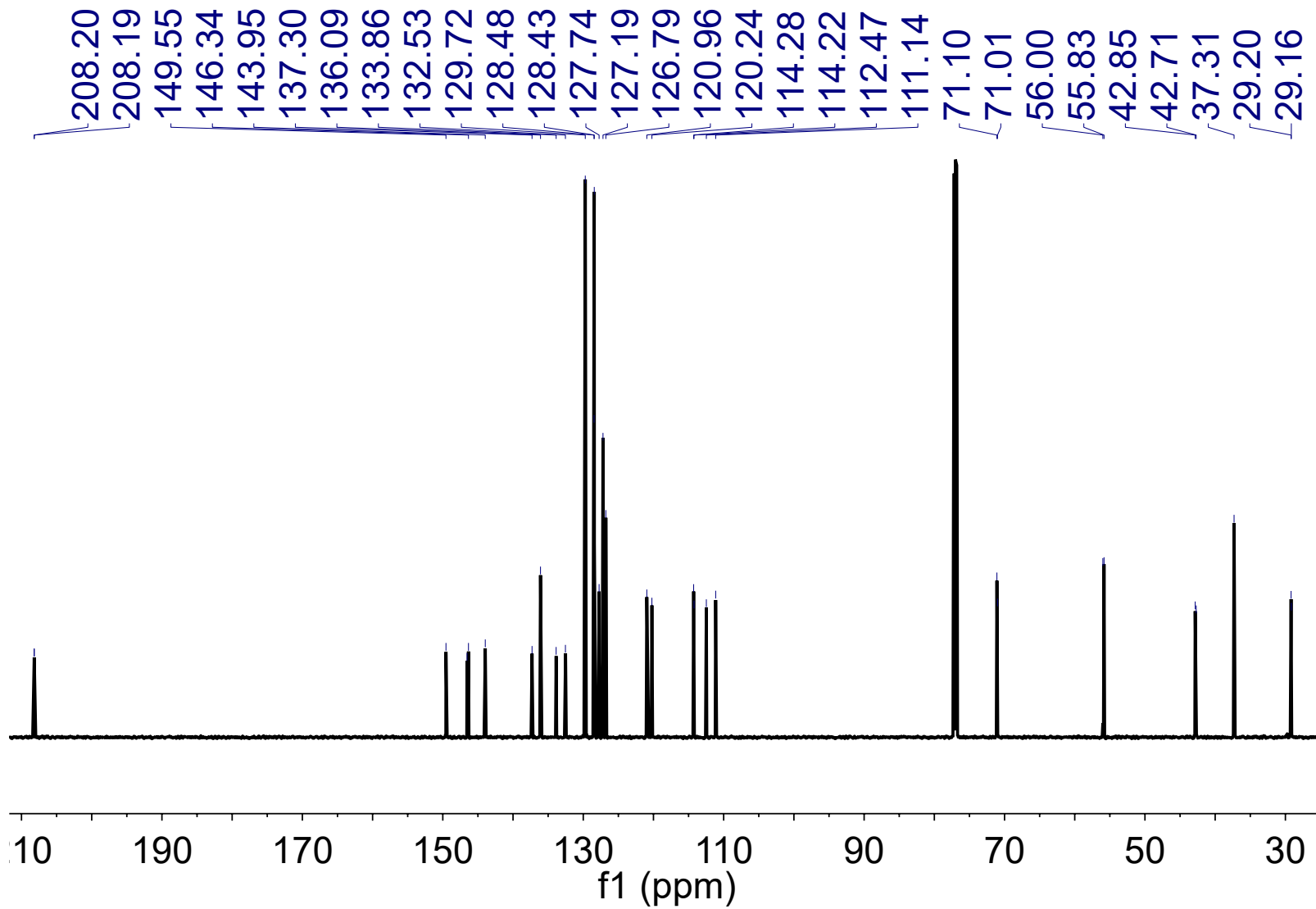
**Espectro 71.** HMBC del compuesto 11.



**Espectro 72.** RMN<sup>1</sup>H del compuesto 12.

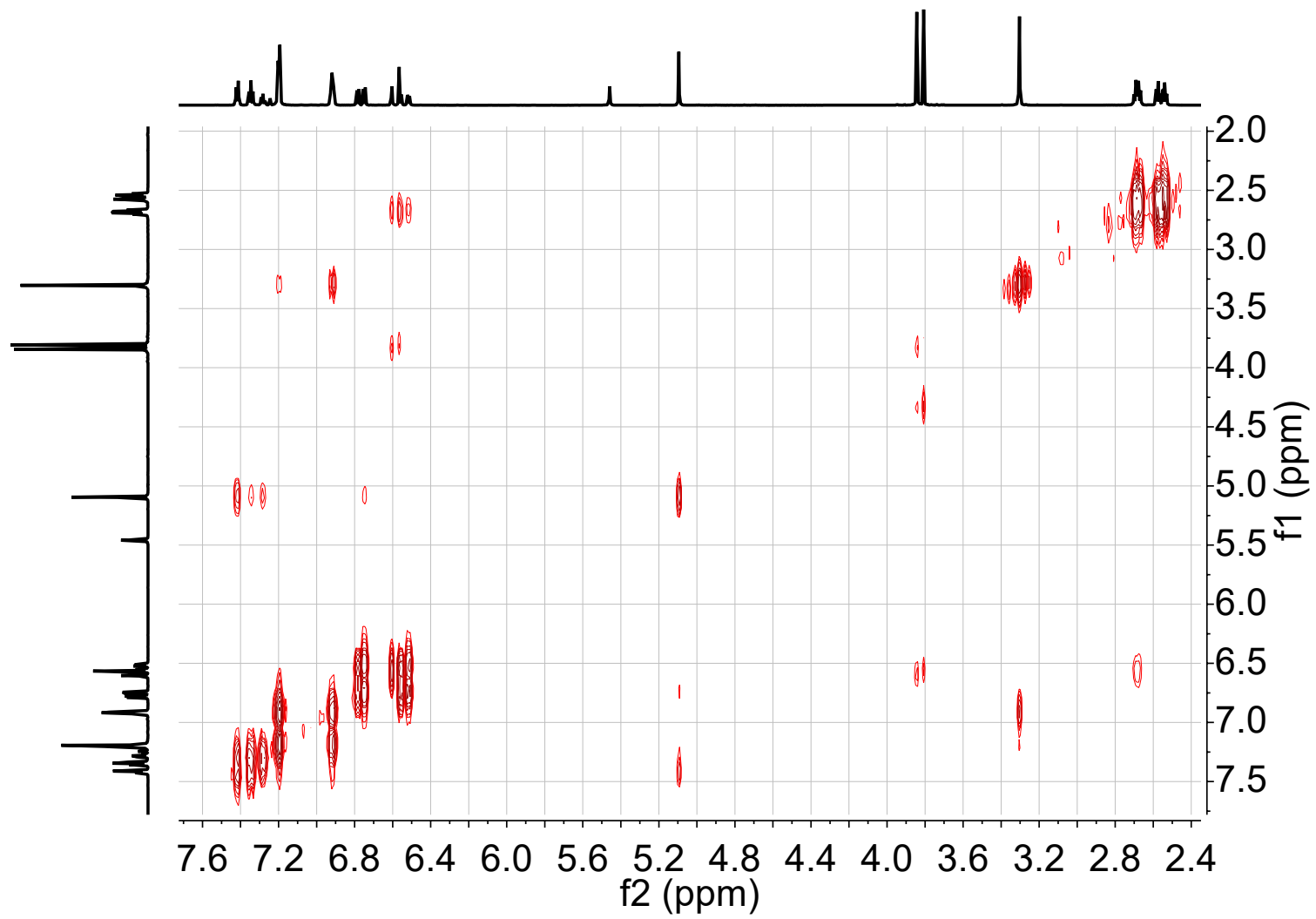


**Espectro 73.** Expansión en RMN<sup>1</sup>H del compuesto 12.

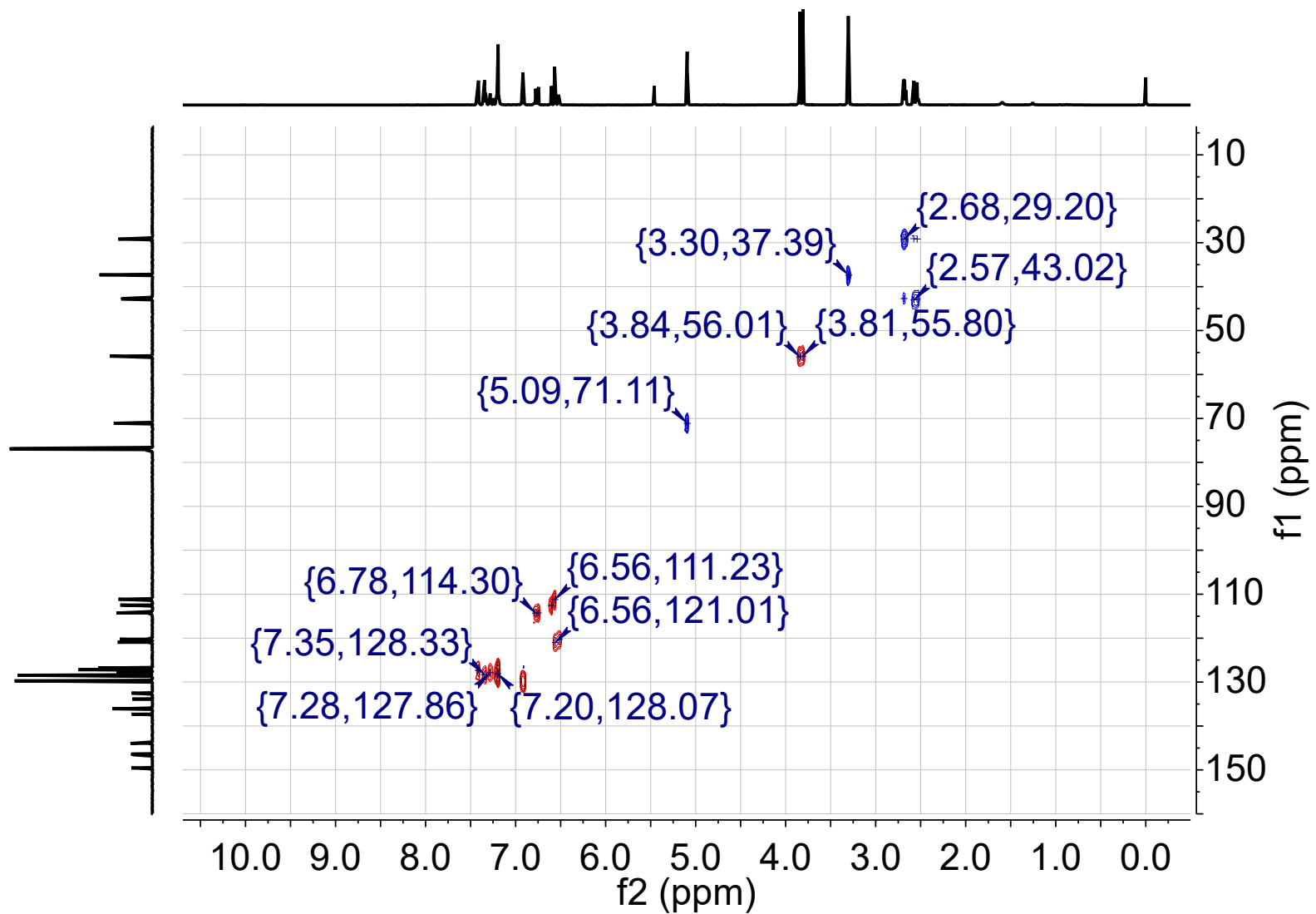


Espectro 74. RMN<sup>13</sup>C del compuesto 12.

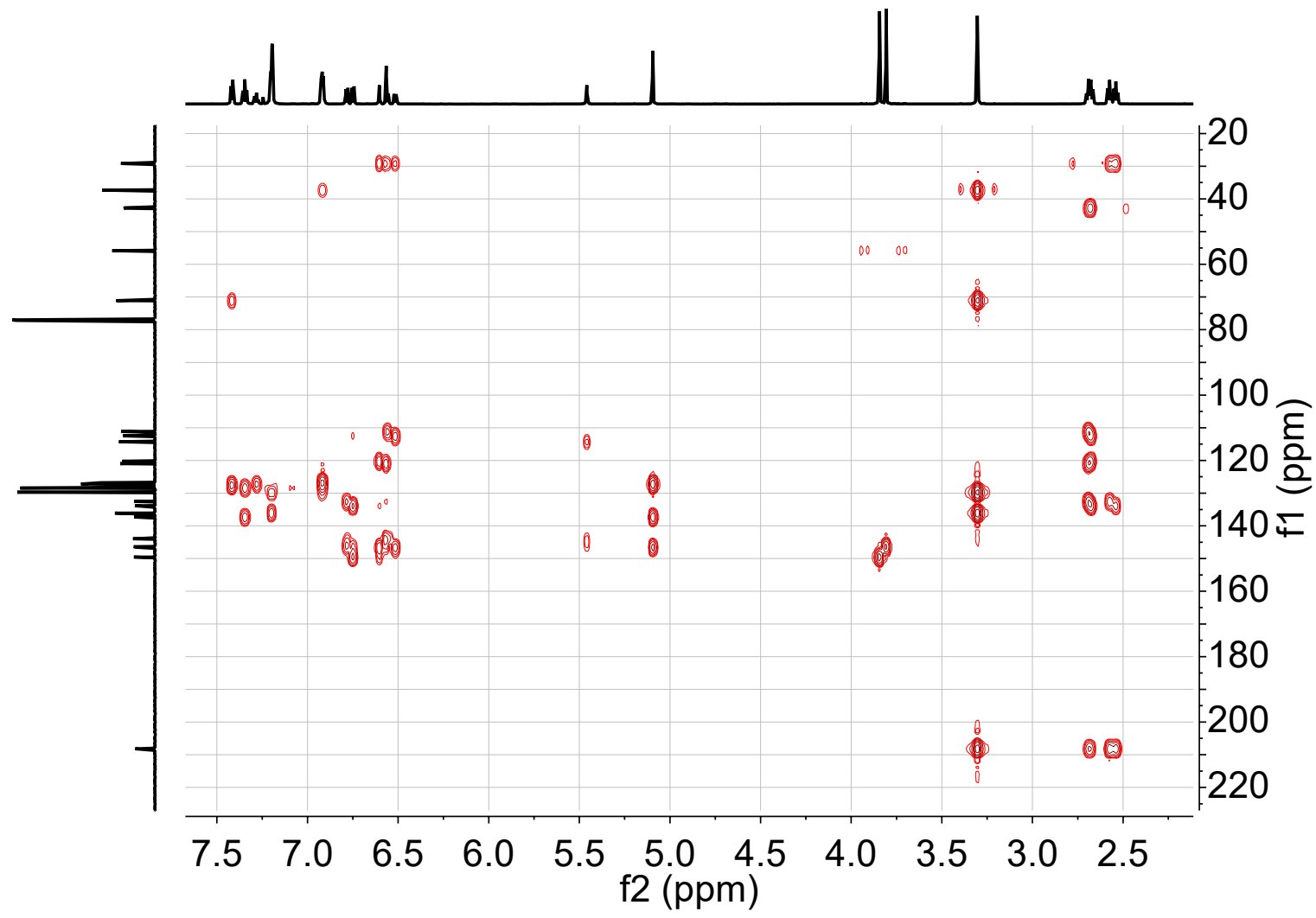




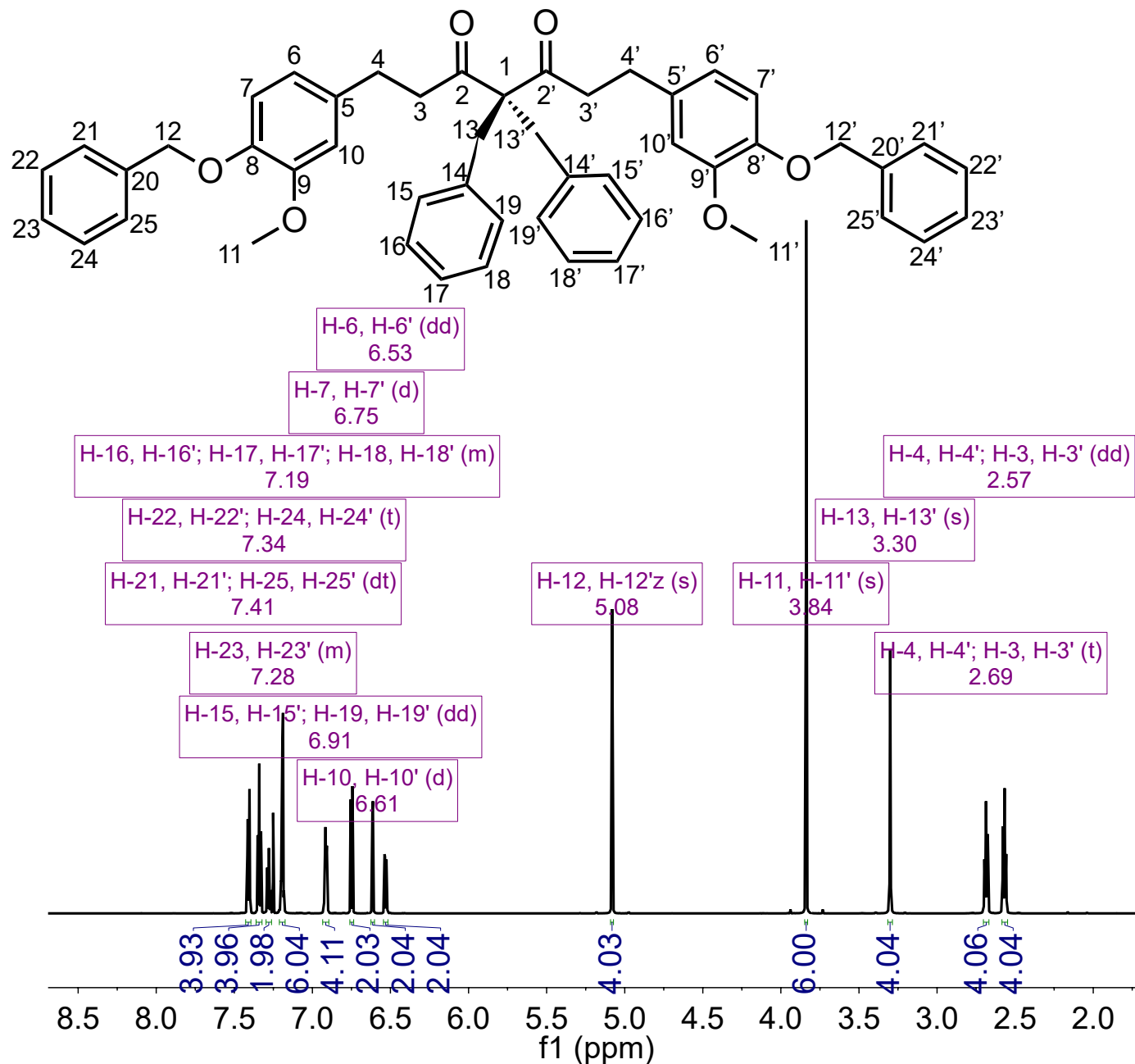
Espectro 75. COSY del compuesto 12.



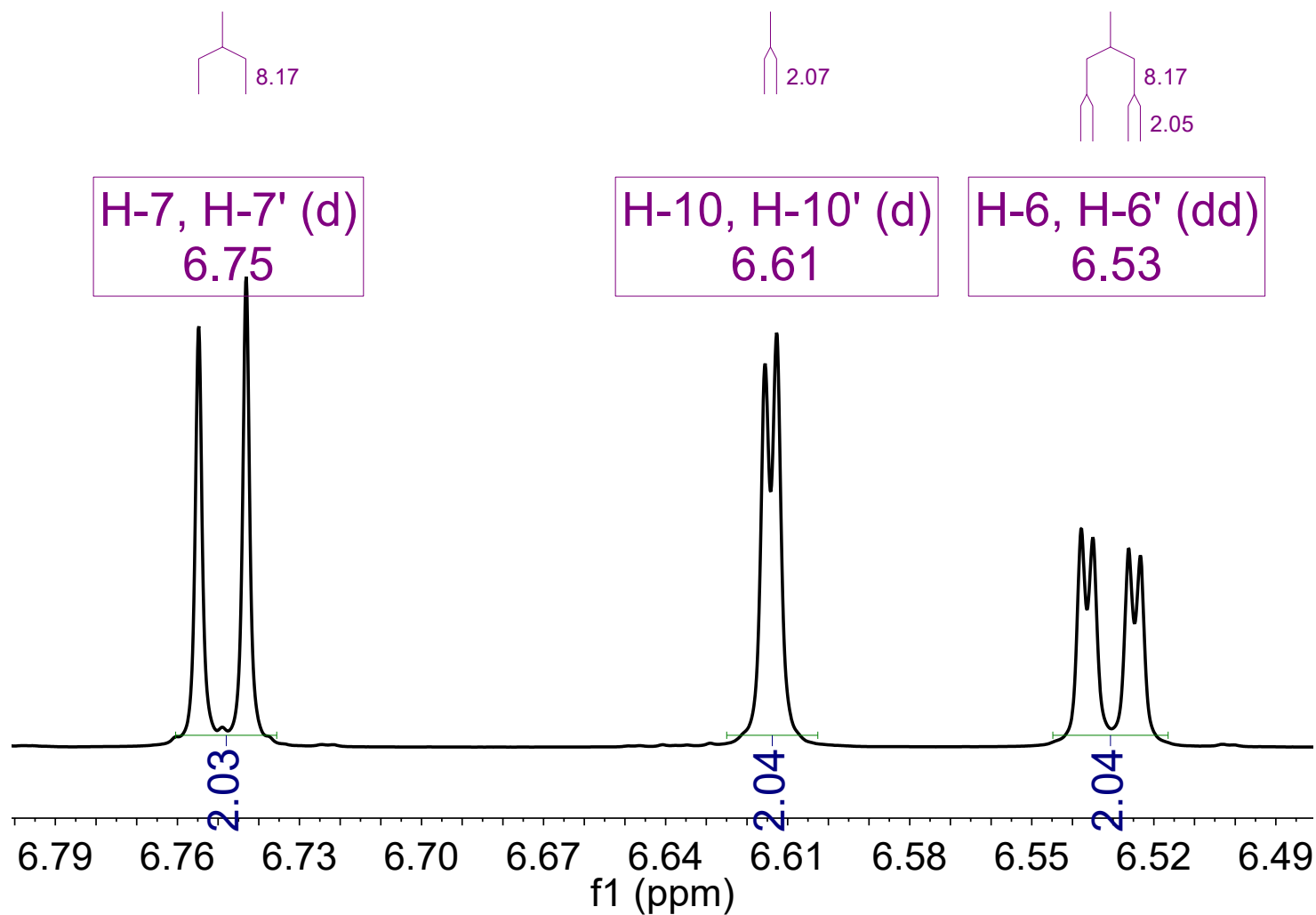
**Espectro 76.** HSQC del compuesto 12.



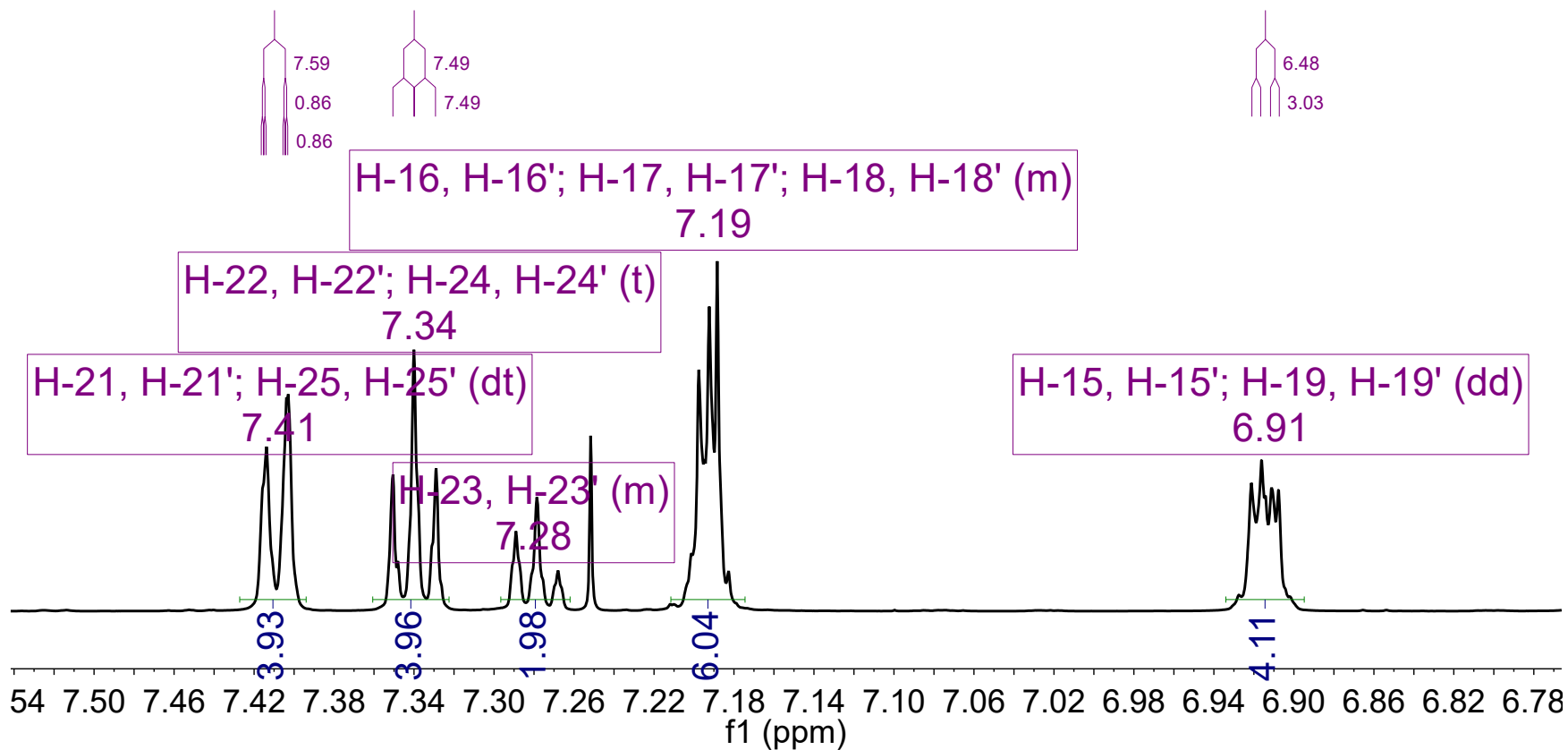
**Espectro 77. HMBC del compuesto 12.**



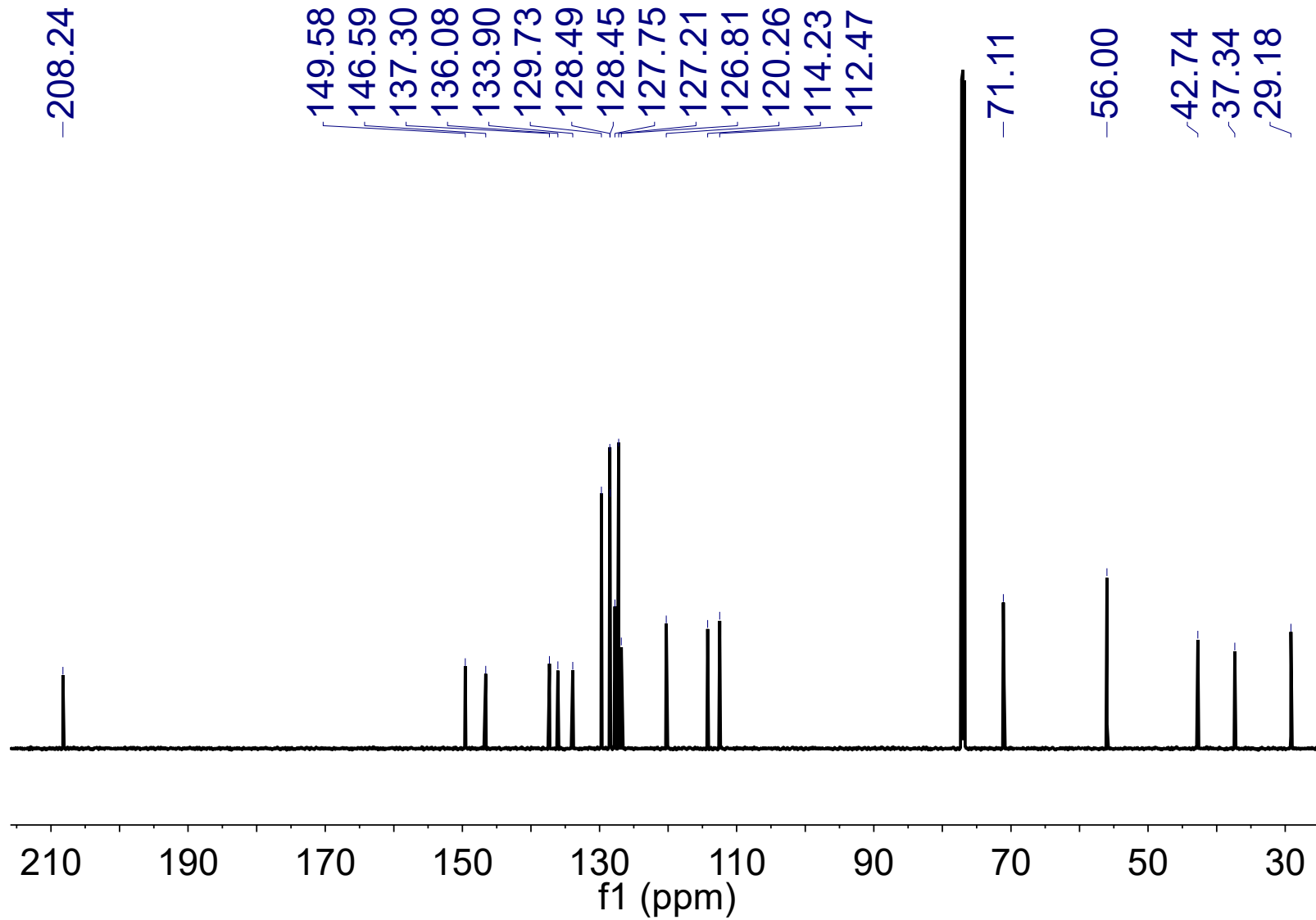
**Espectro 78.** RMN<sup>1</sup>H del compuesto 13.



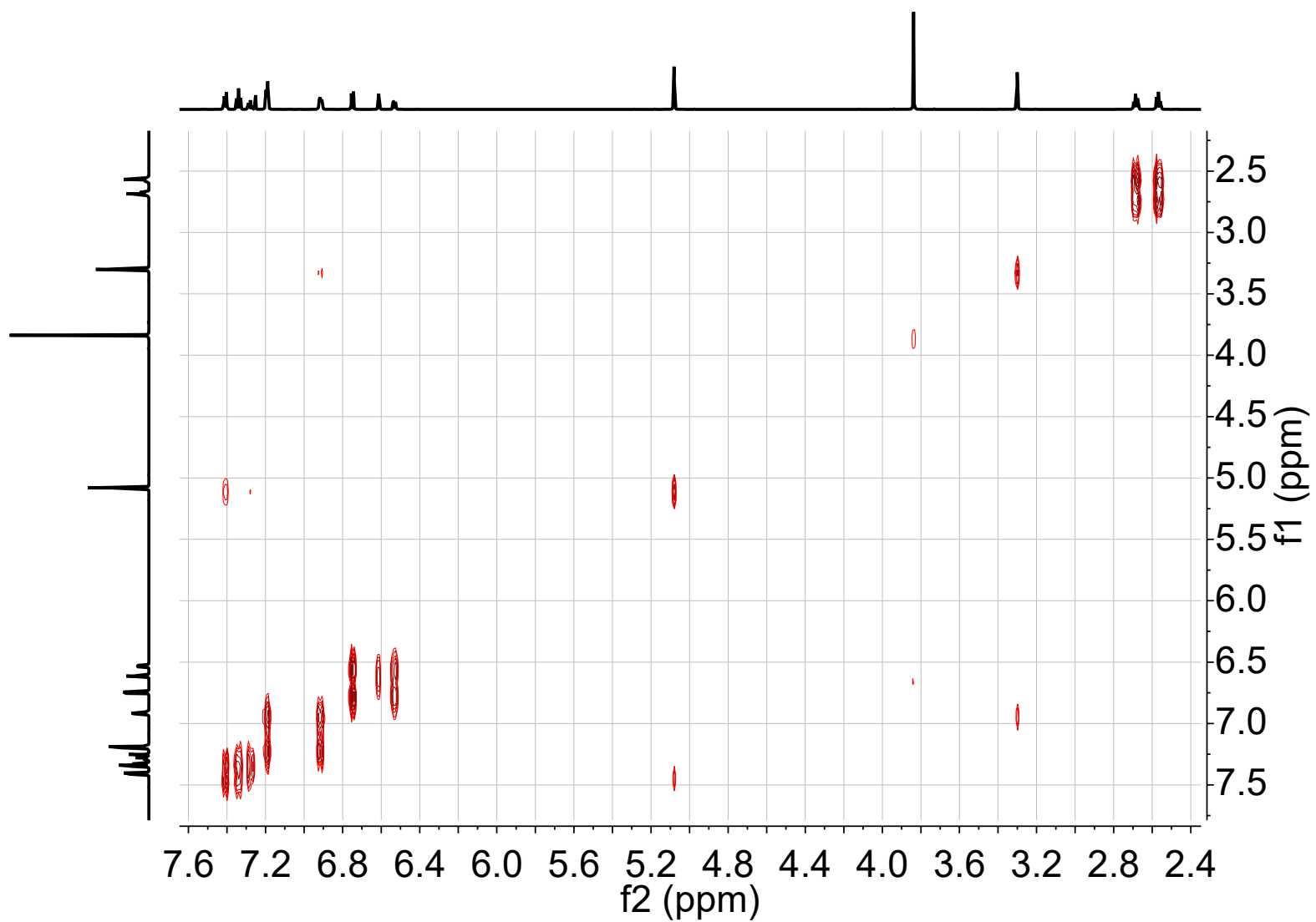
**Espectro 79.** Expansión en RMN $^1\text{H}$  del compuesto 13.



**Espectro 80.** Expansión en RMN<sup>1</sup>H del compuesto **13**.

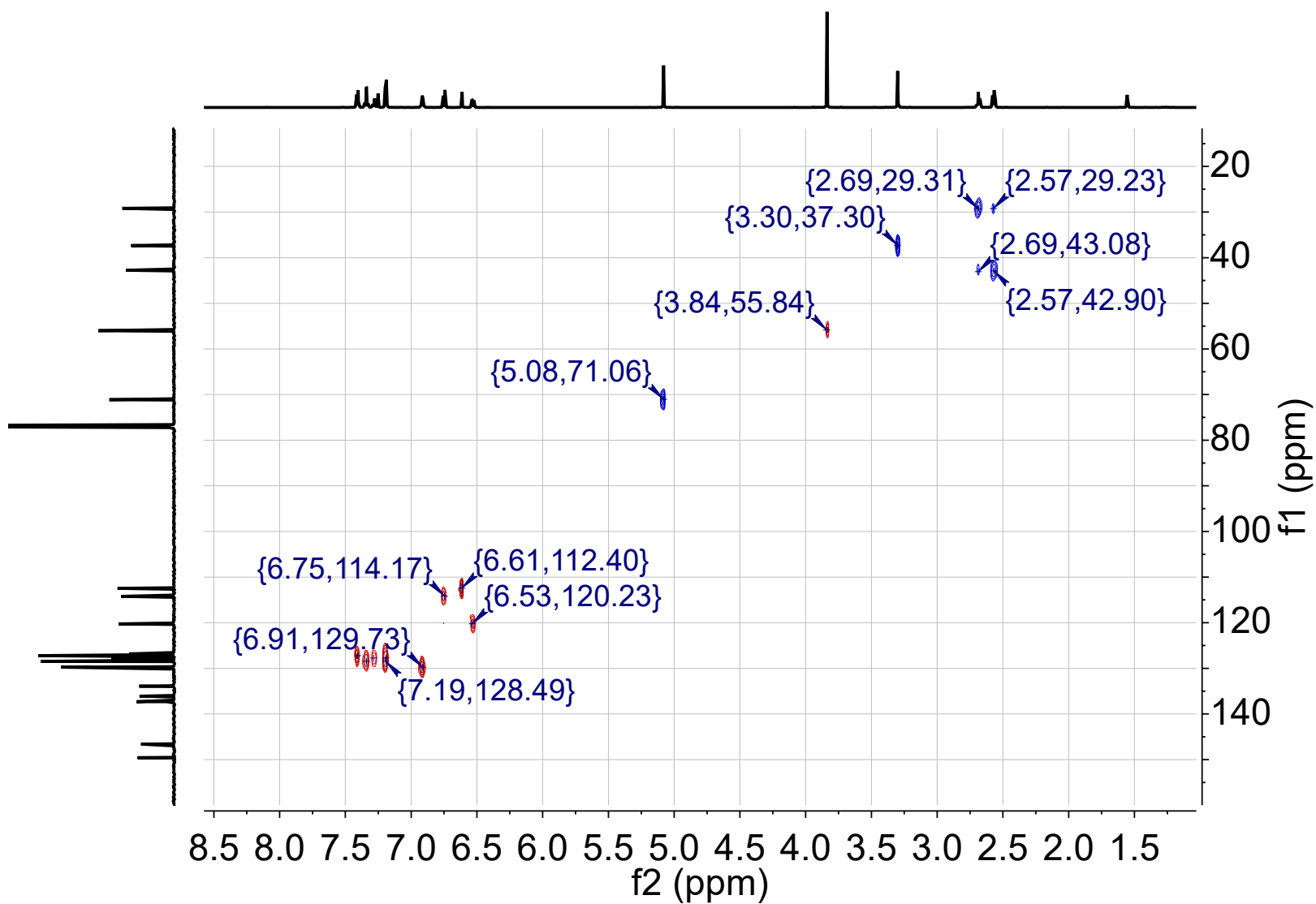


**Espectro 81.** RMN<sup>13</sup>C del compuesto 13.

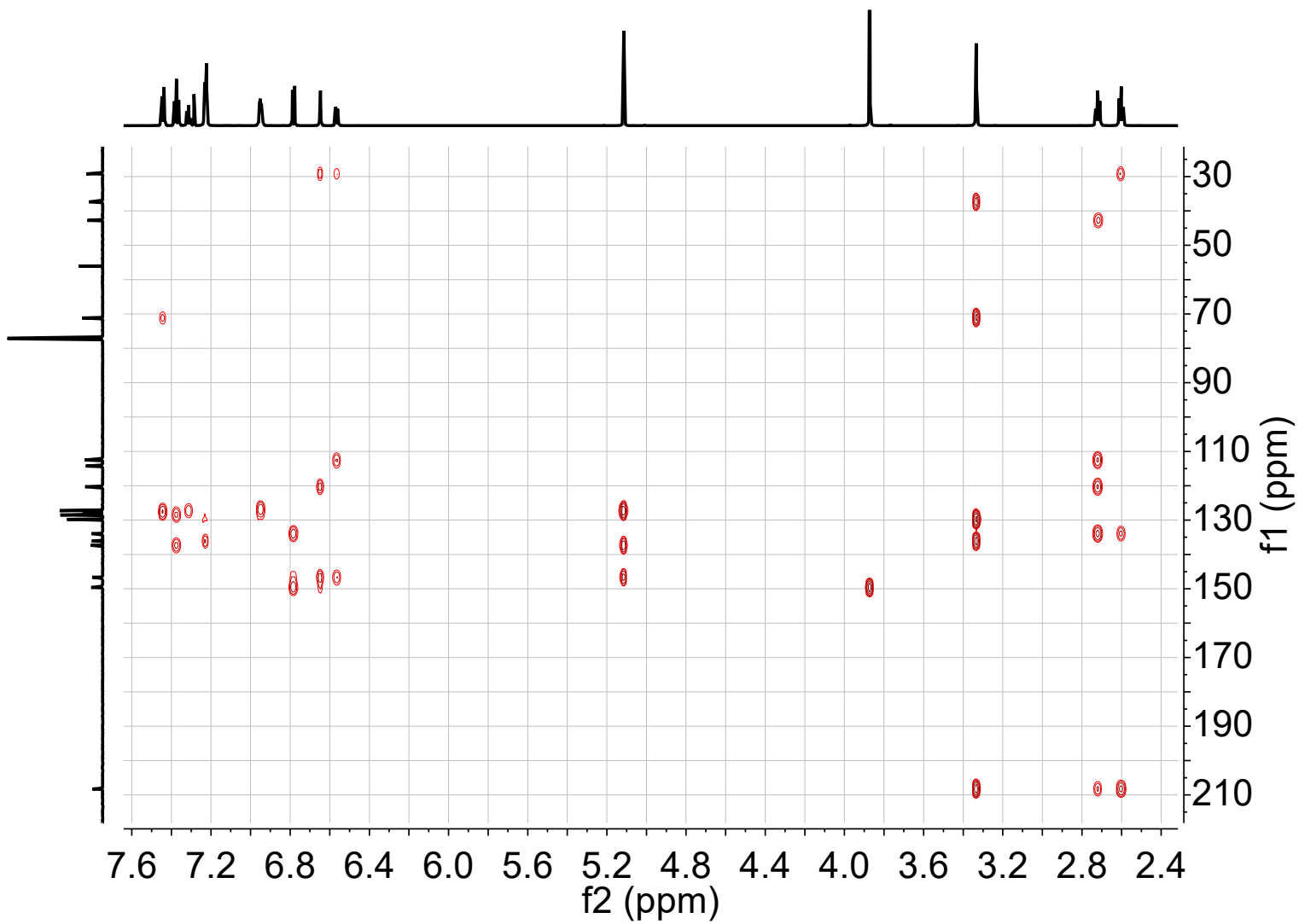


**Espectro 82.** COSY del compuesto 13.

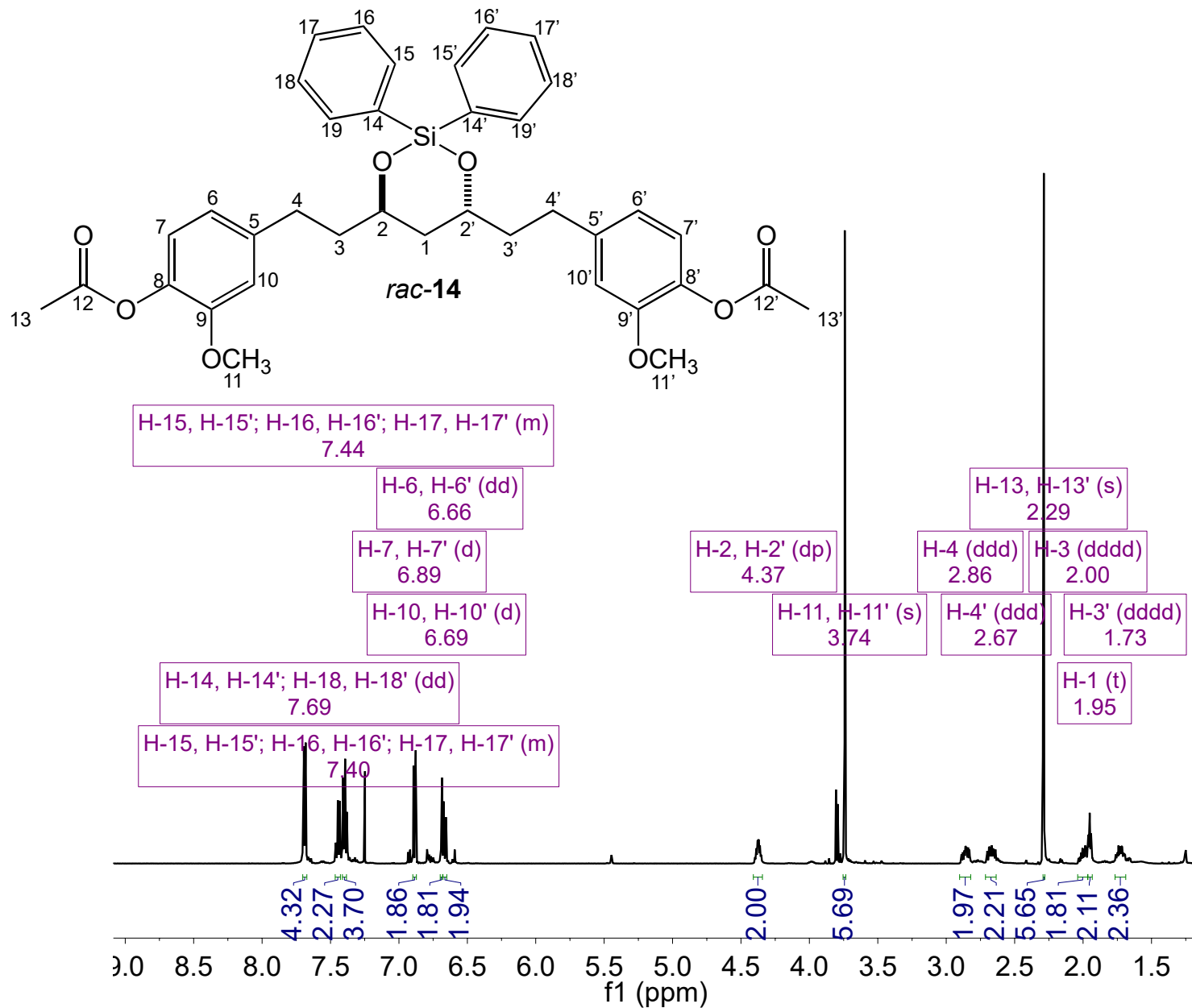




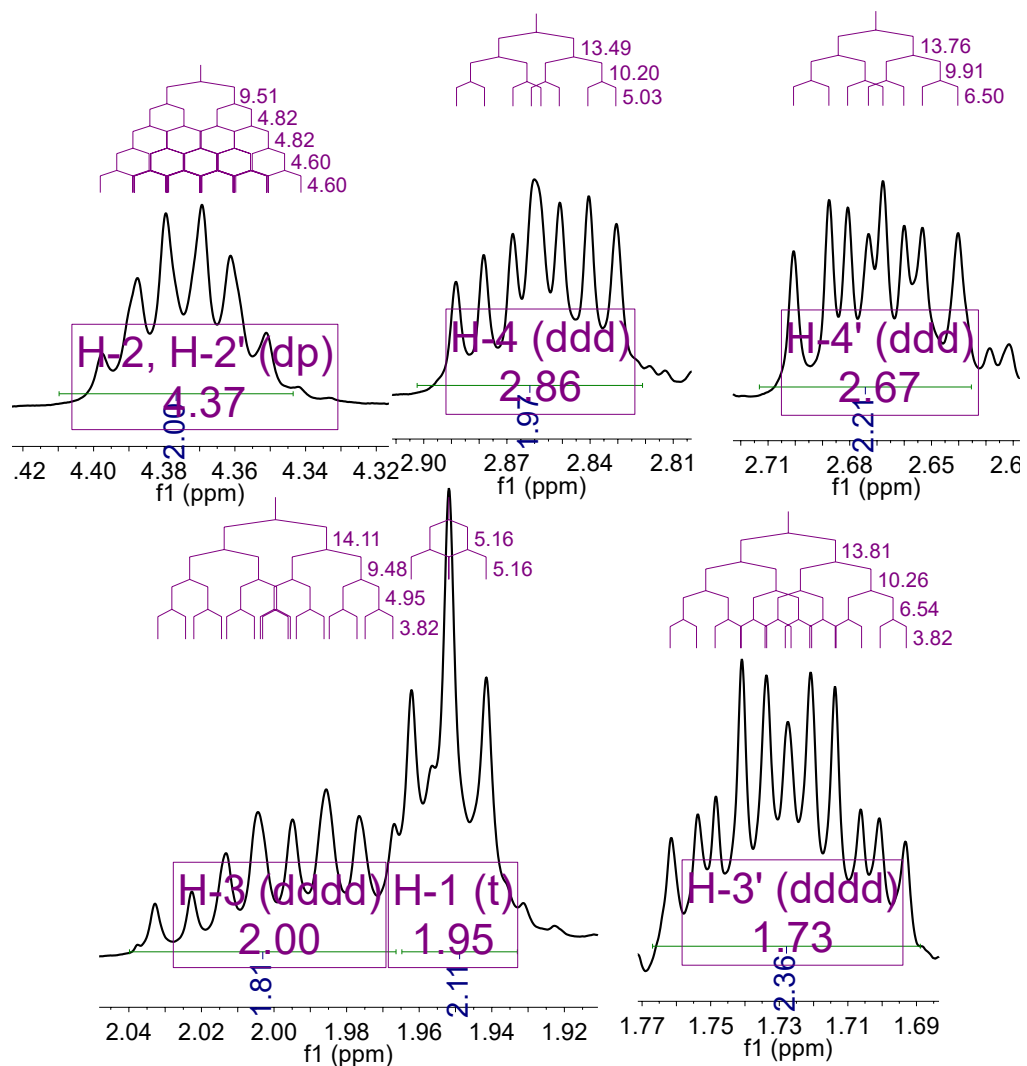
**Espectro 83.** HSQC del compuesto 13.



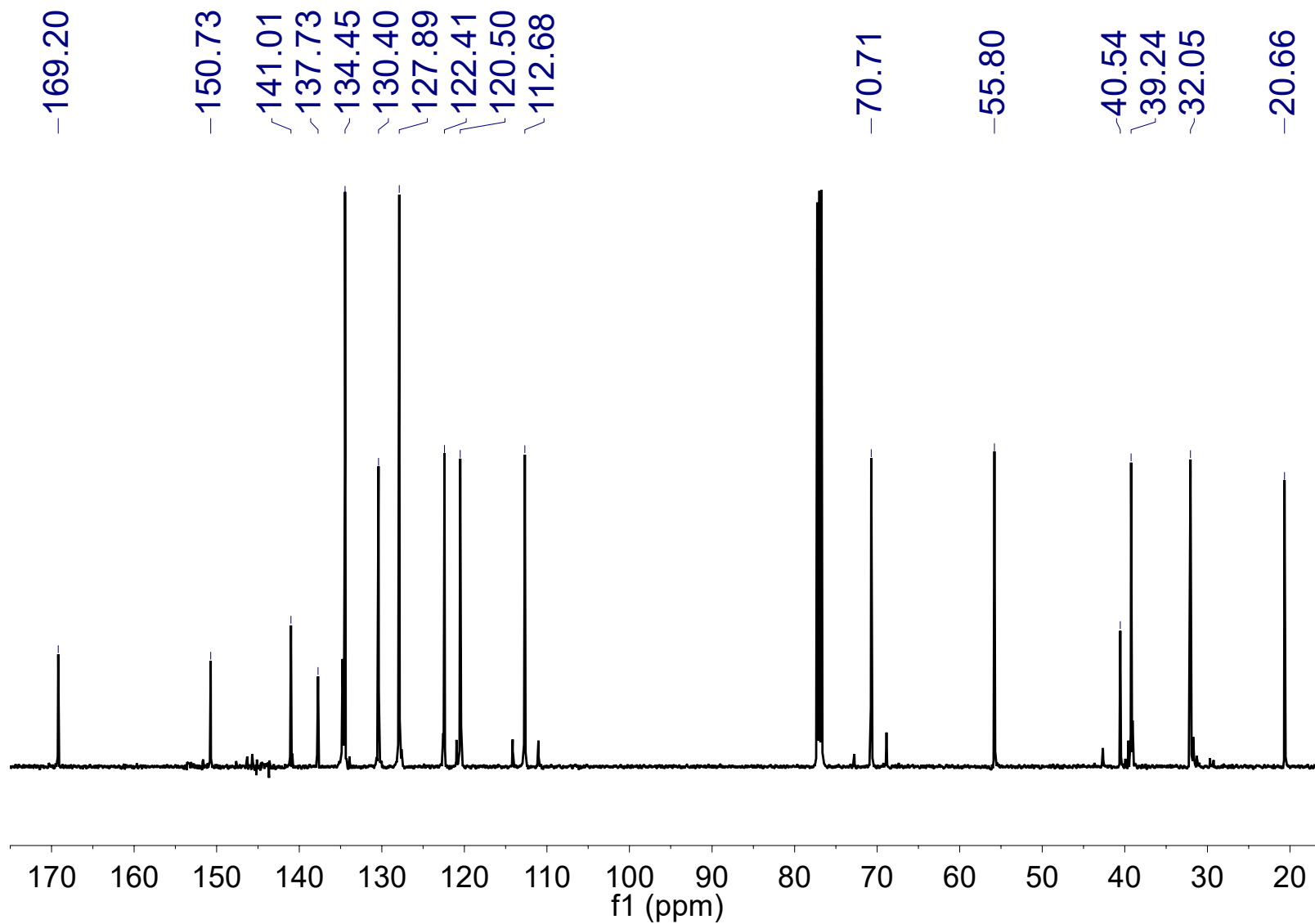
**Espectro 84.** HMBC del compuesto 13.



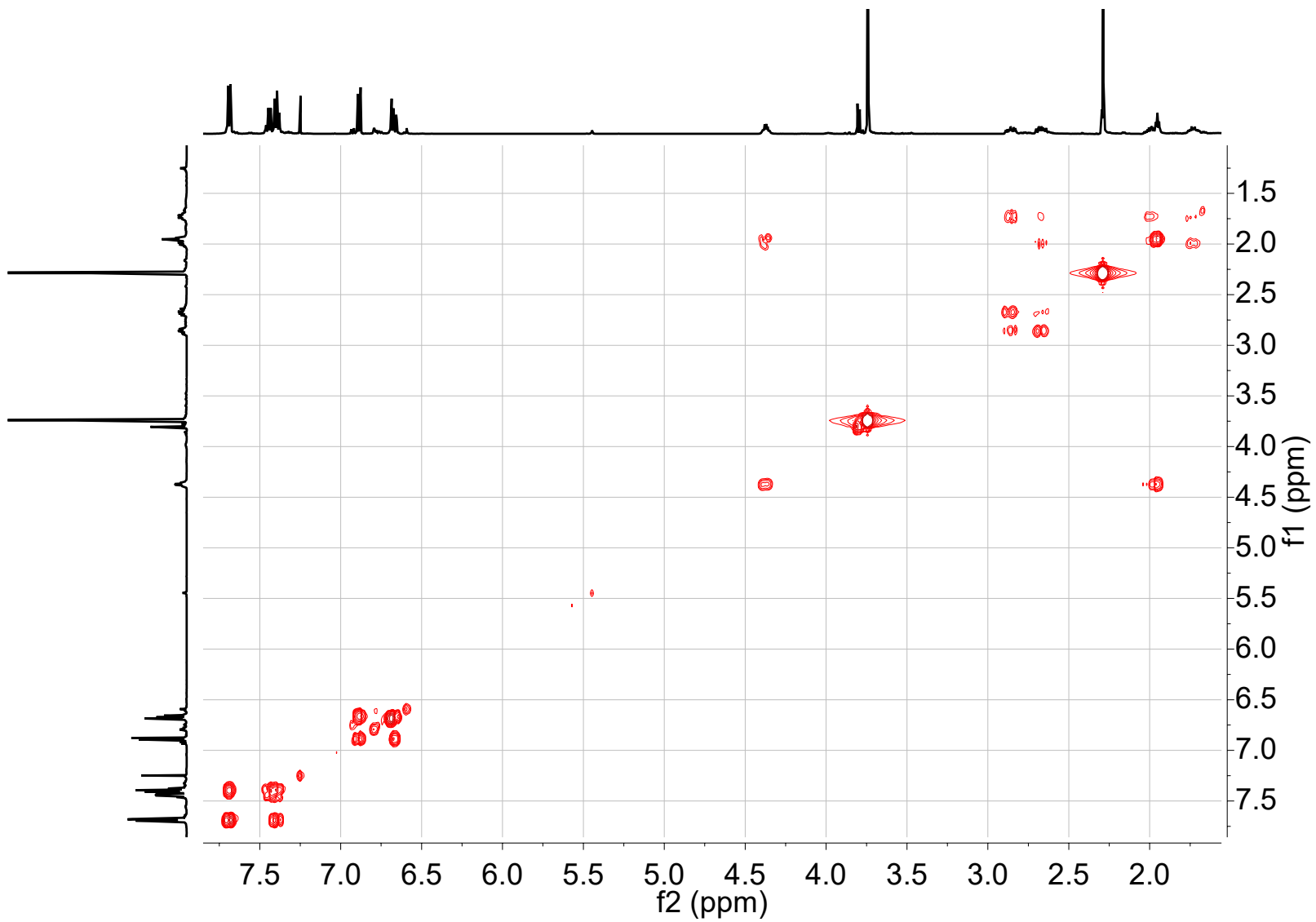
**Espectro 85.** RMN<sup>1</sup>H del compuesto *rac-14*.



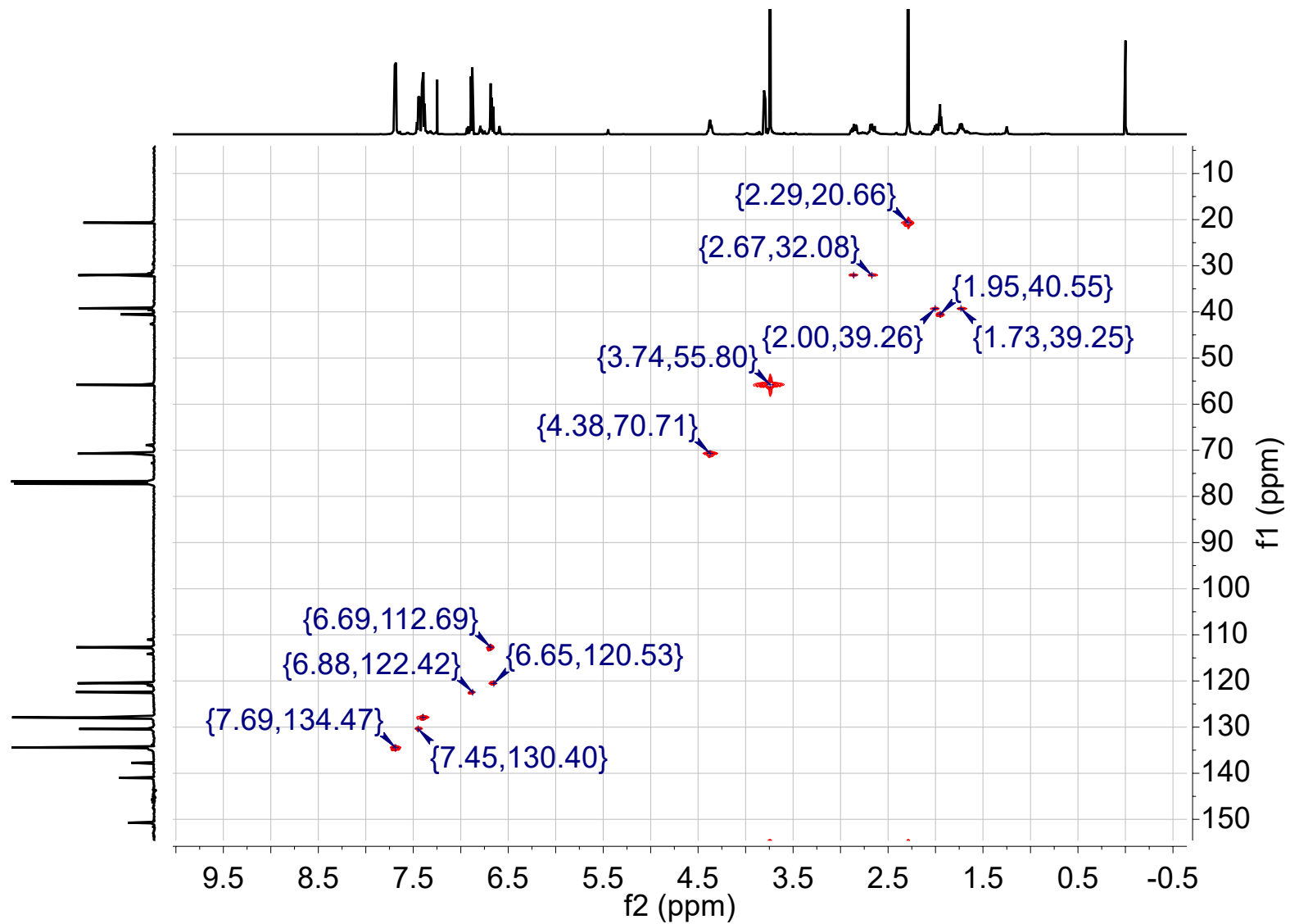
**Espectro 86.** Expansiones en RMN<sup>1</sup>H del compuesto *rac-14*.



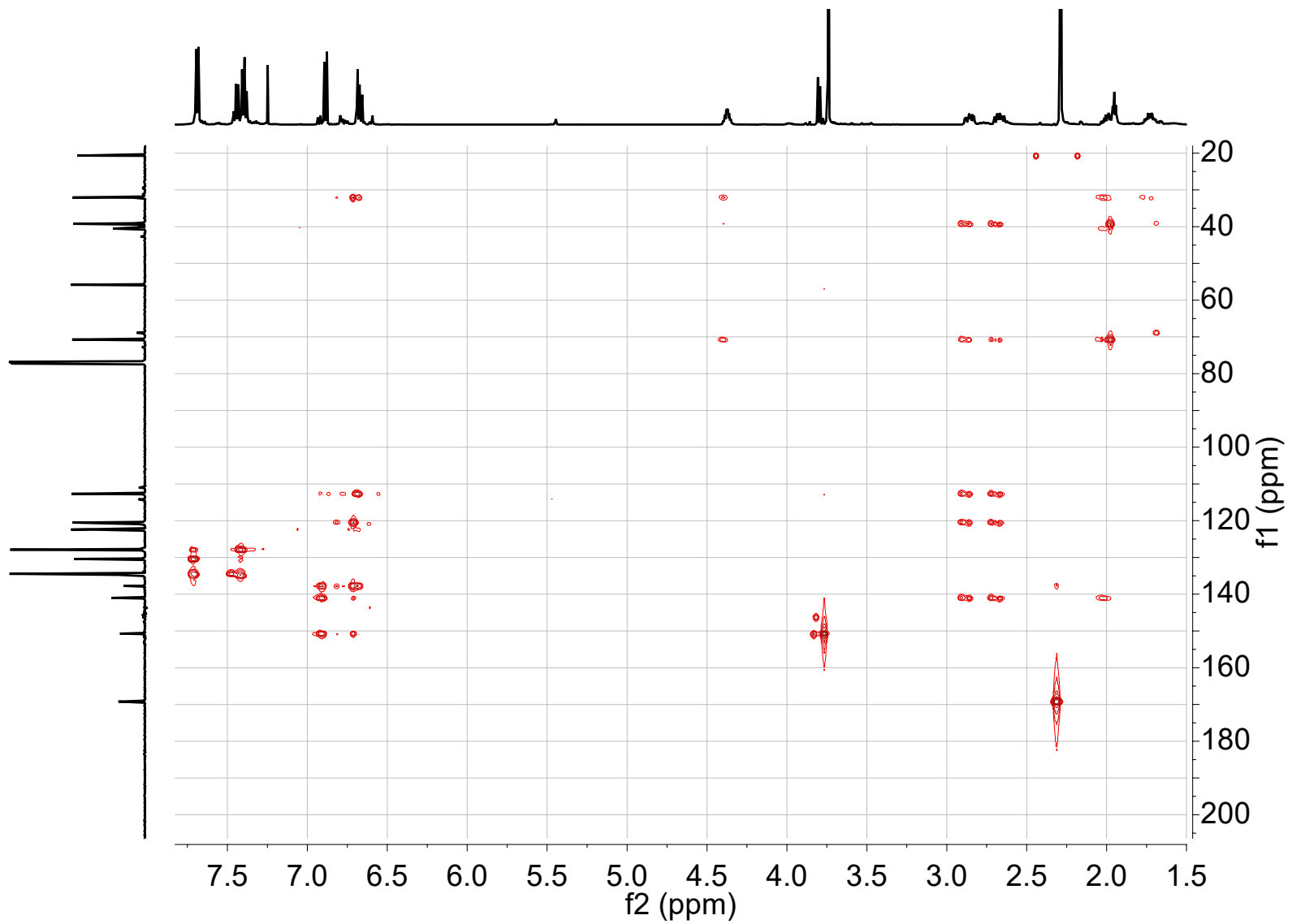
**Espectro 87.** RMN $^{13}\text{C}$  del compuesto *rac*-14.



**Espectro 88.** COSY del compuesto *rac-14*.

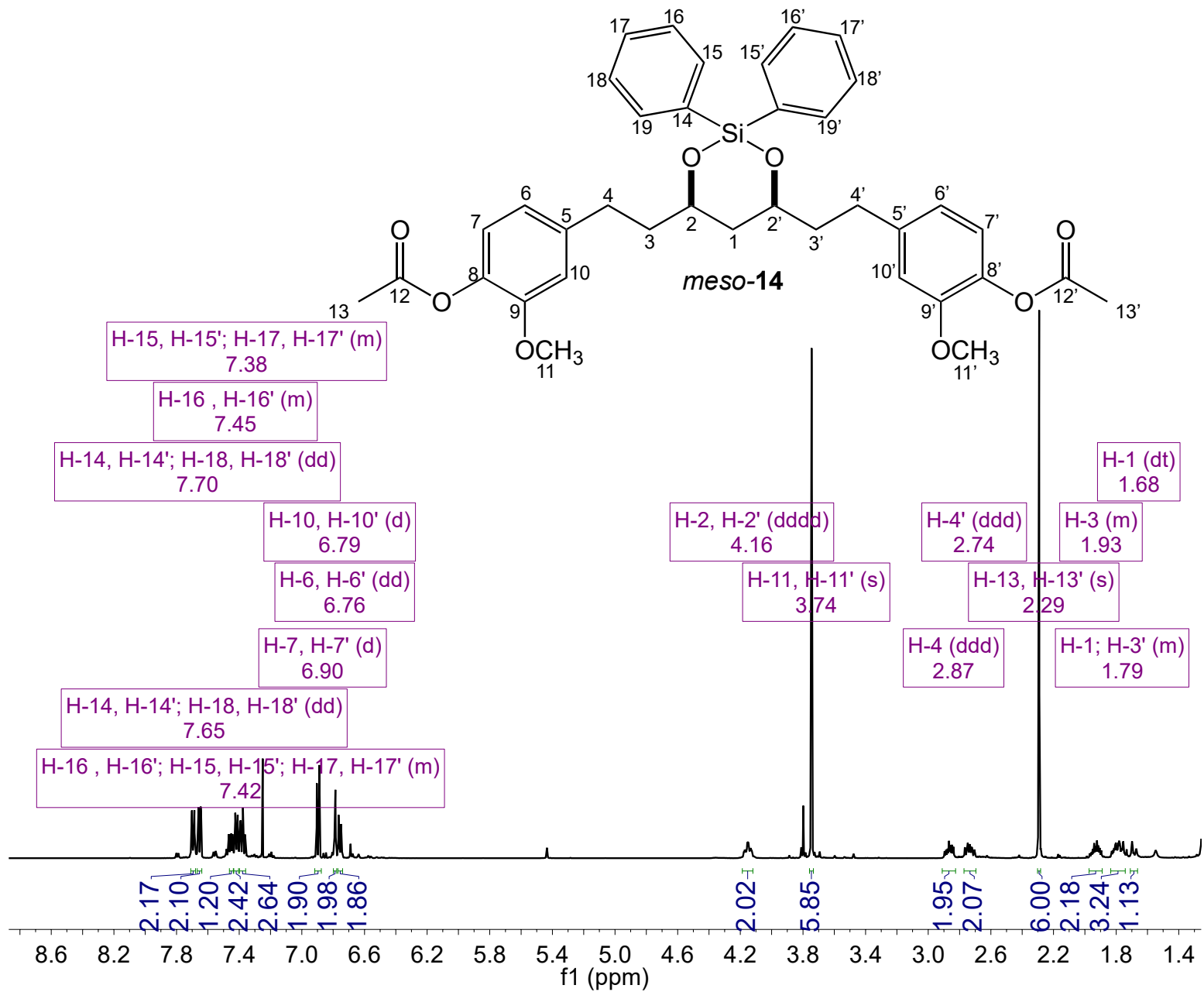


**Espectro 89.** HSQC del compuesto *rac-14*.

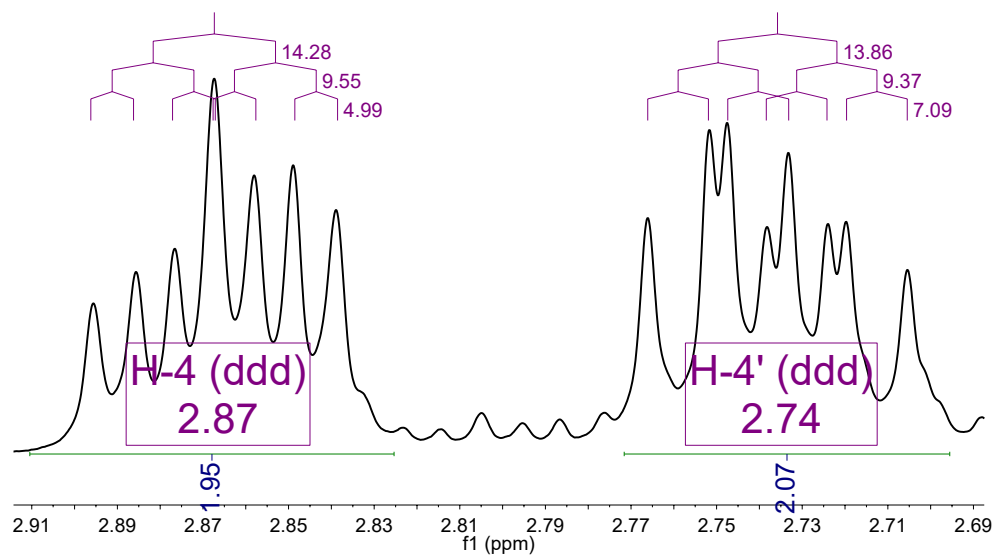
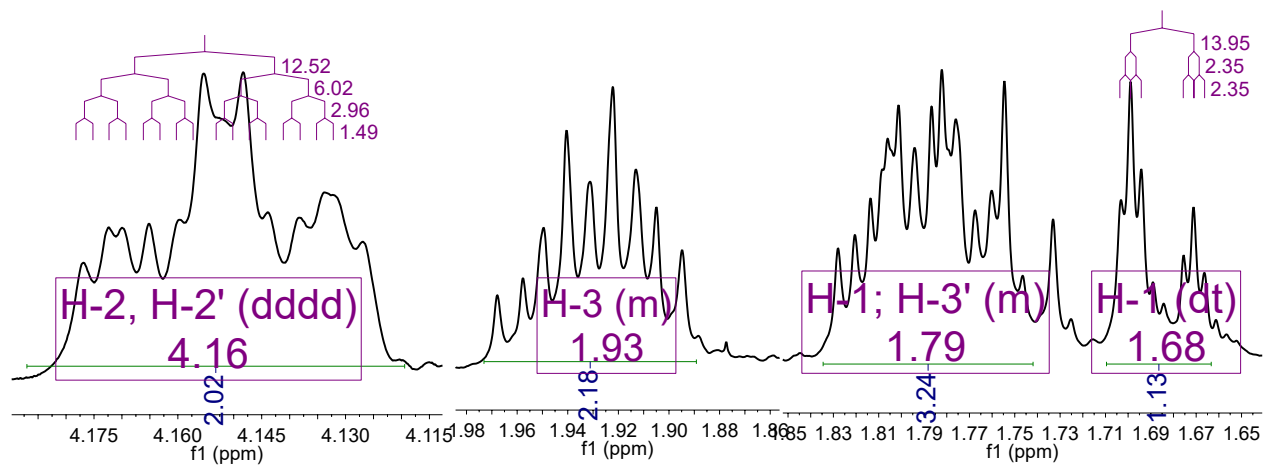


**Espectro 90.** HMBC del compuesto *rac-14*.

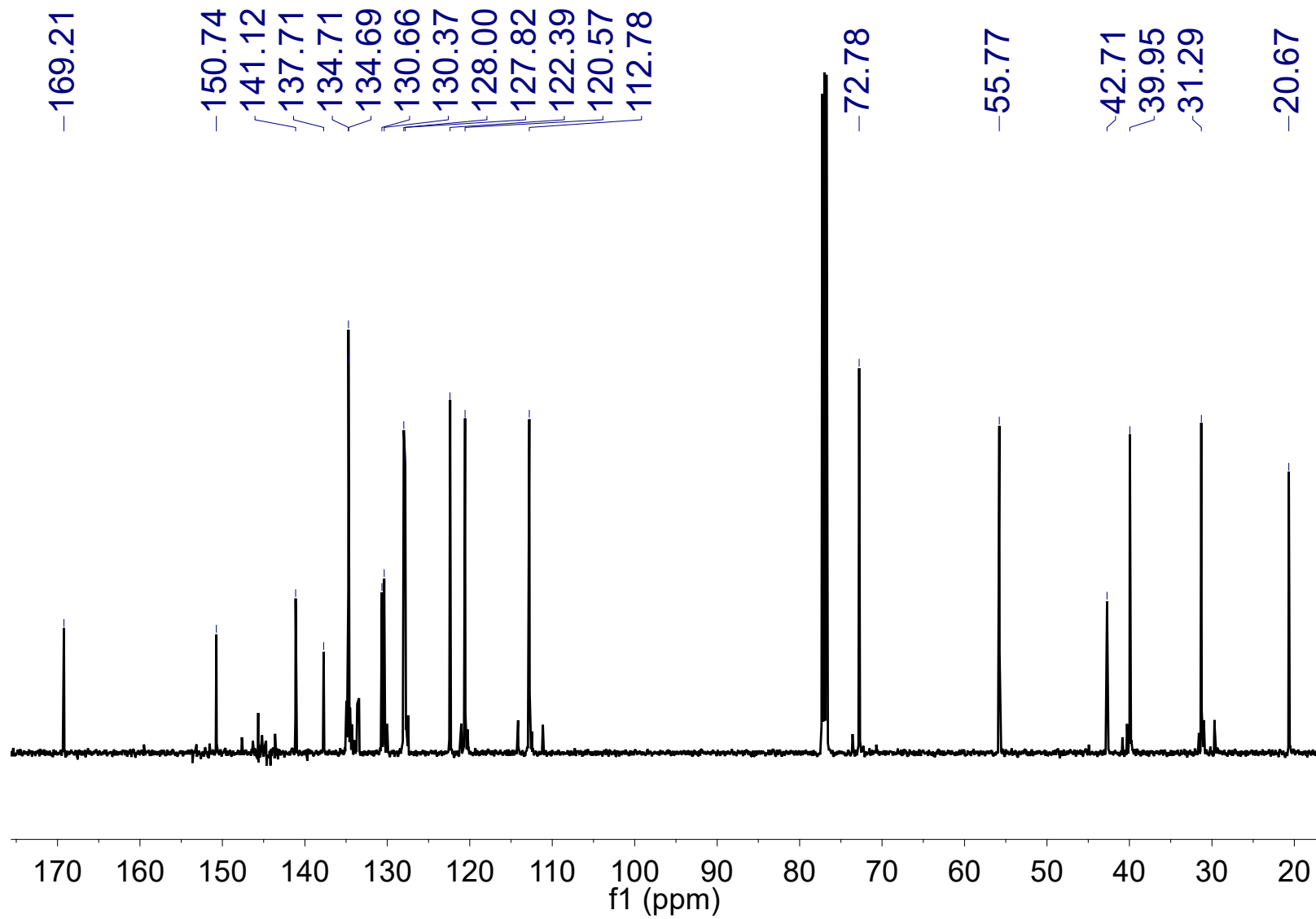




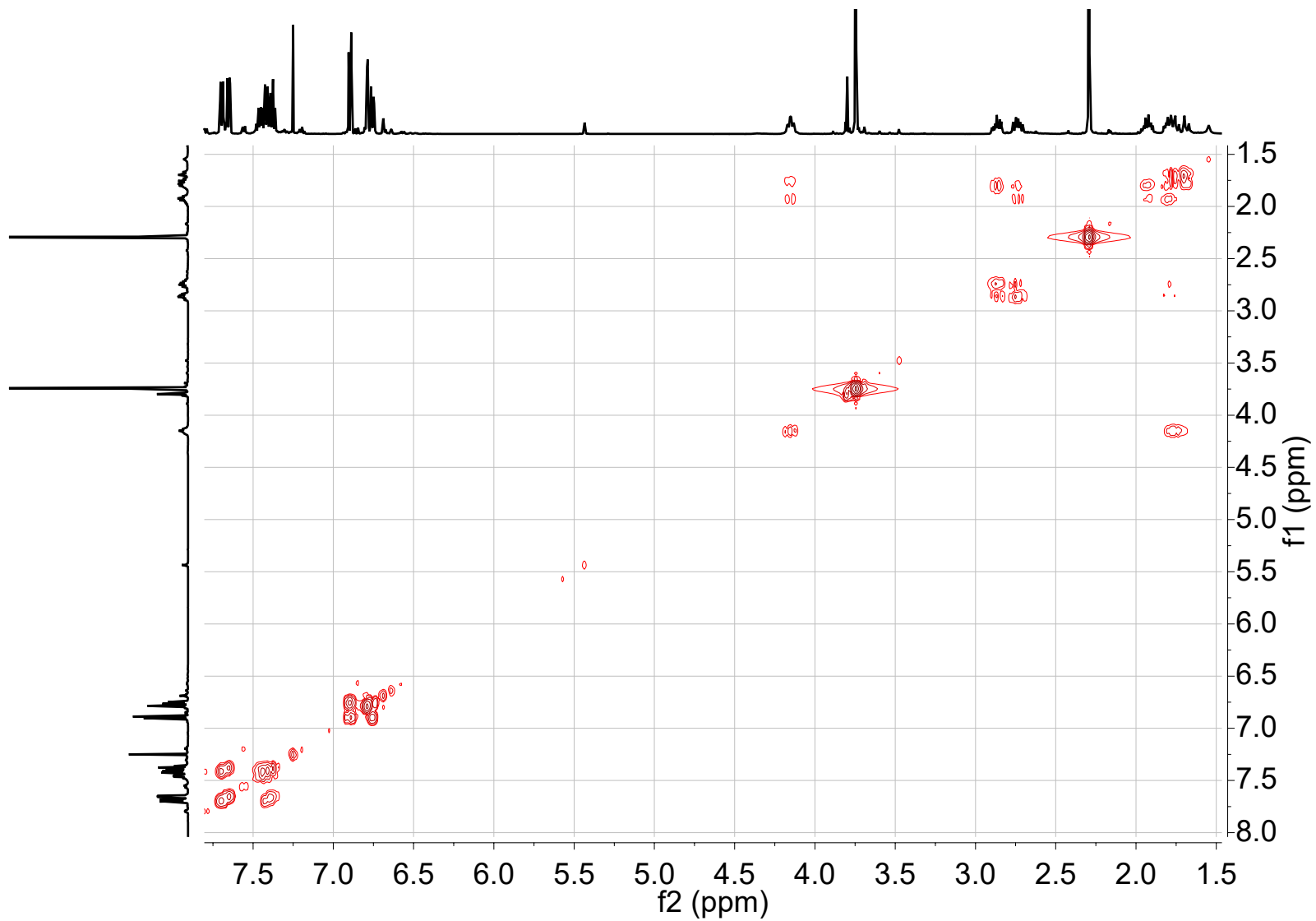
**Espectro 91. RMN<sup>1</sup>H del compuesto meso-14.**



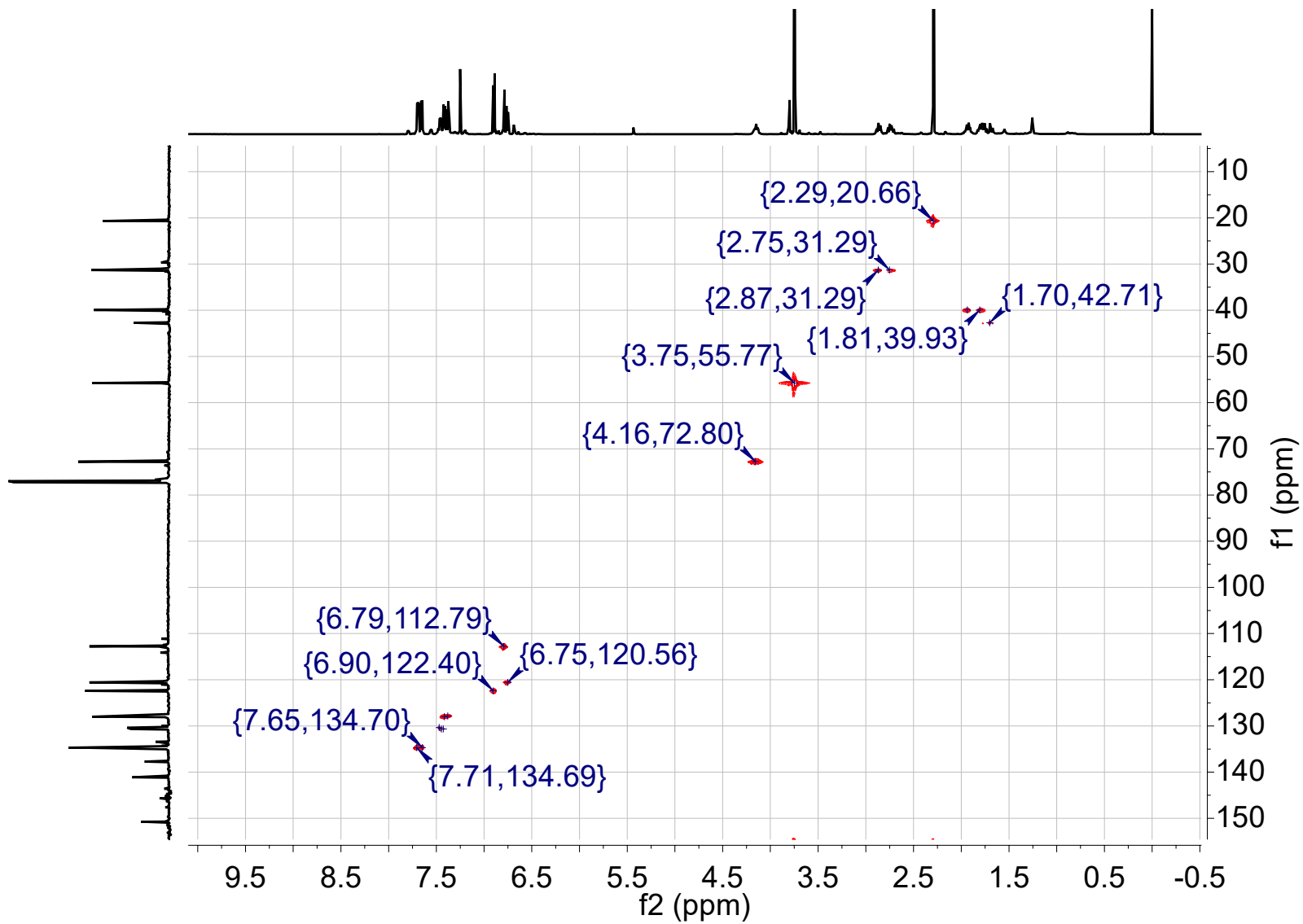
**Espectro 92.** Expansión en RMN<sup>1</sup>H del compuesto *meso*-14.



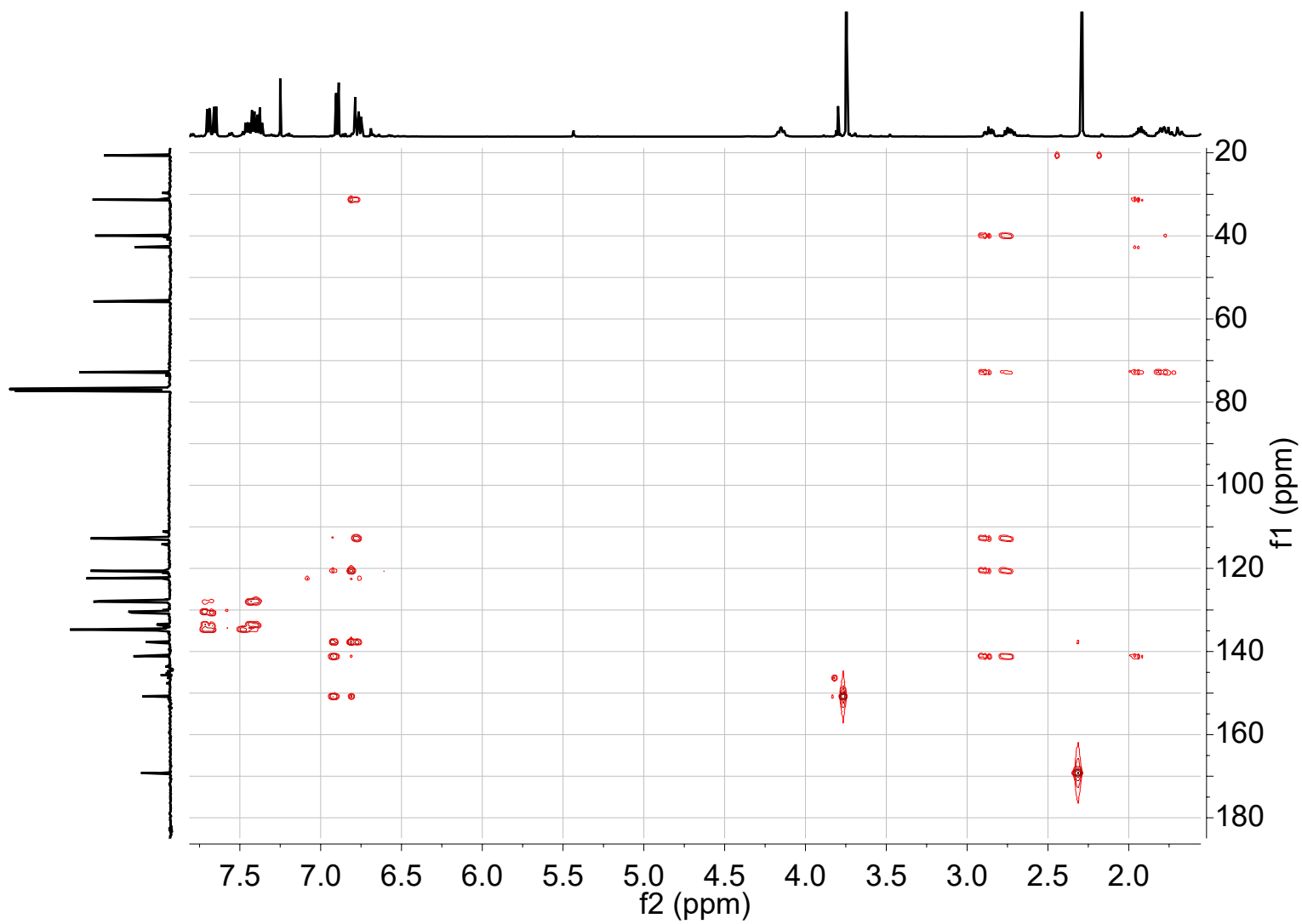
**Espectro 93.** RMN<sup>13</sup>C del compuesto *meso*-14.



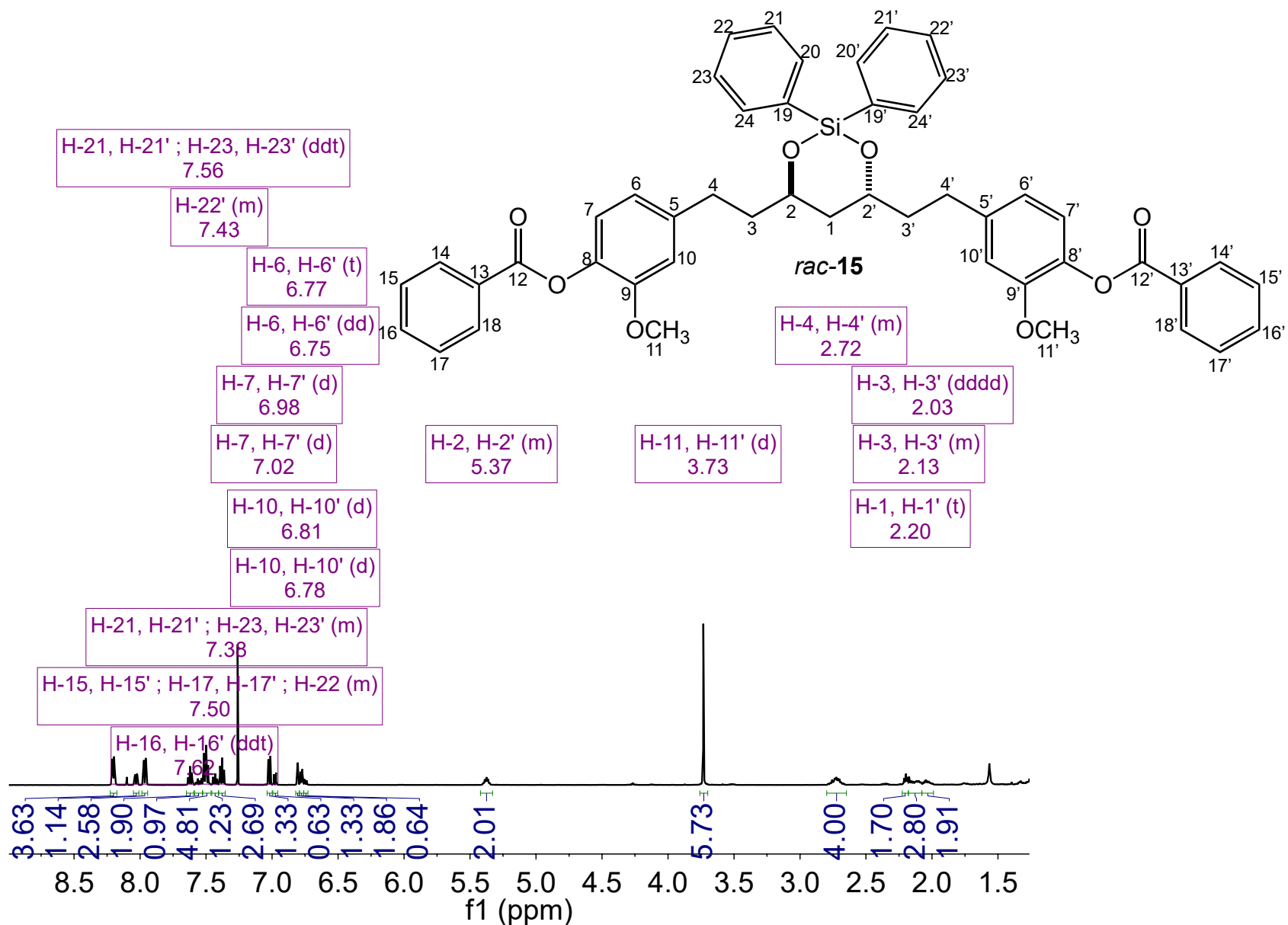
**Espectro 94.** COSY del compuesto *meso*-14.



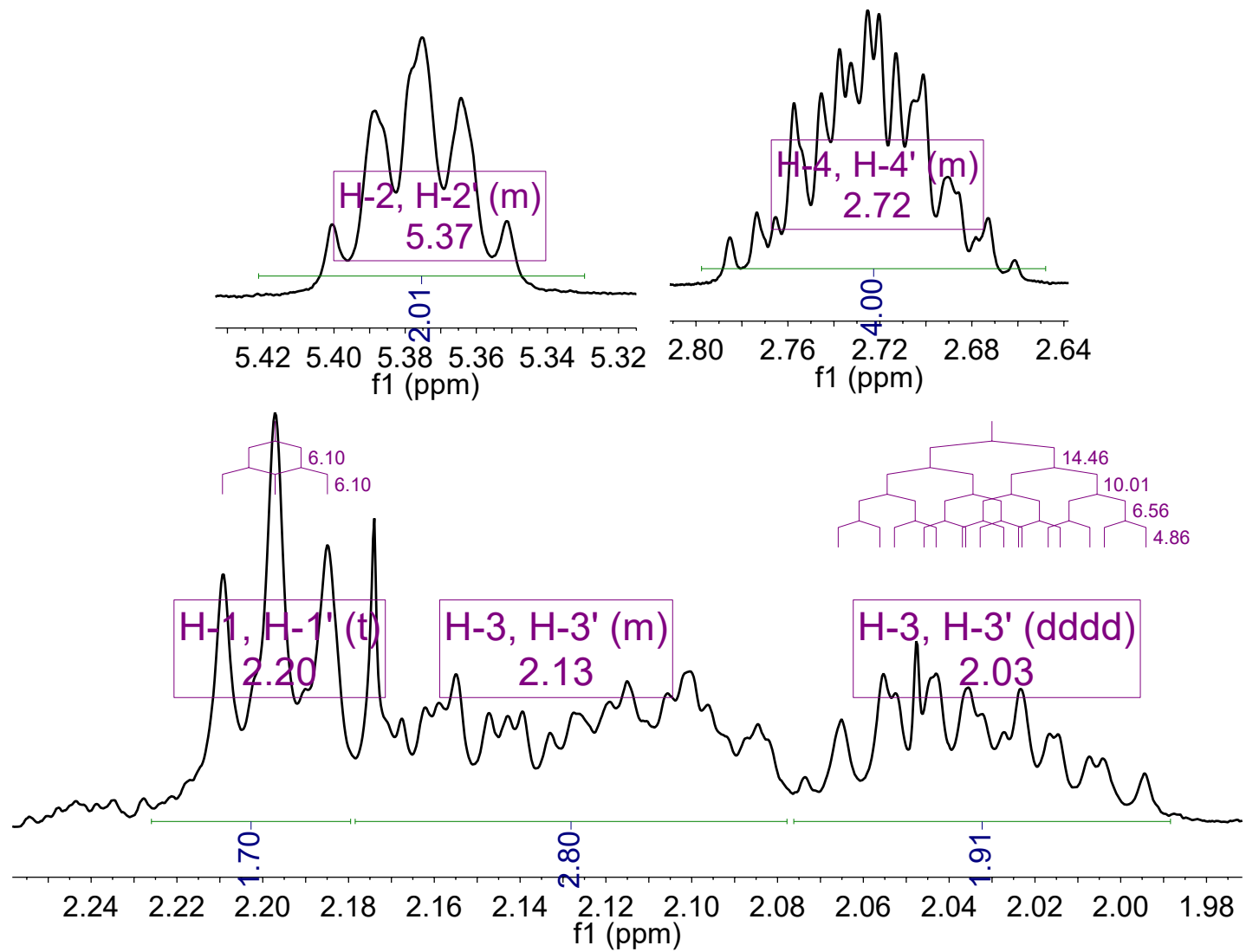
**Espectro 95.** HSQC del compuesto *meso*-14.



**Espectro 96.** HMBC del compuesto *meso*-14.

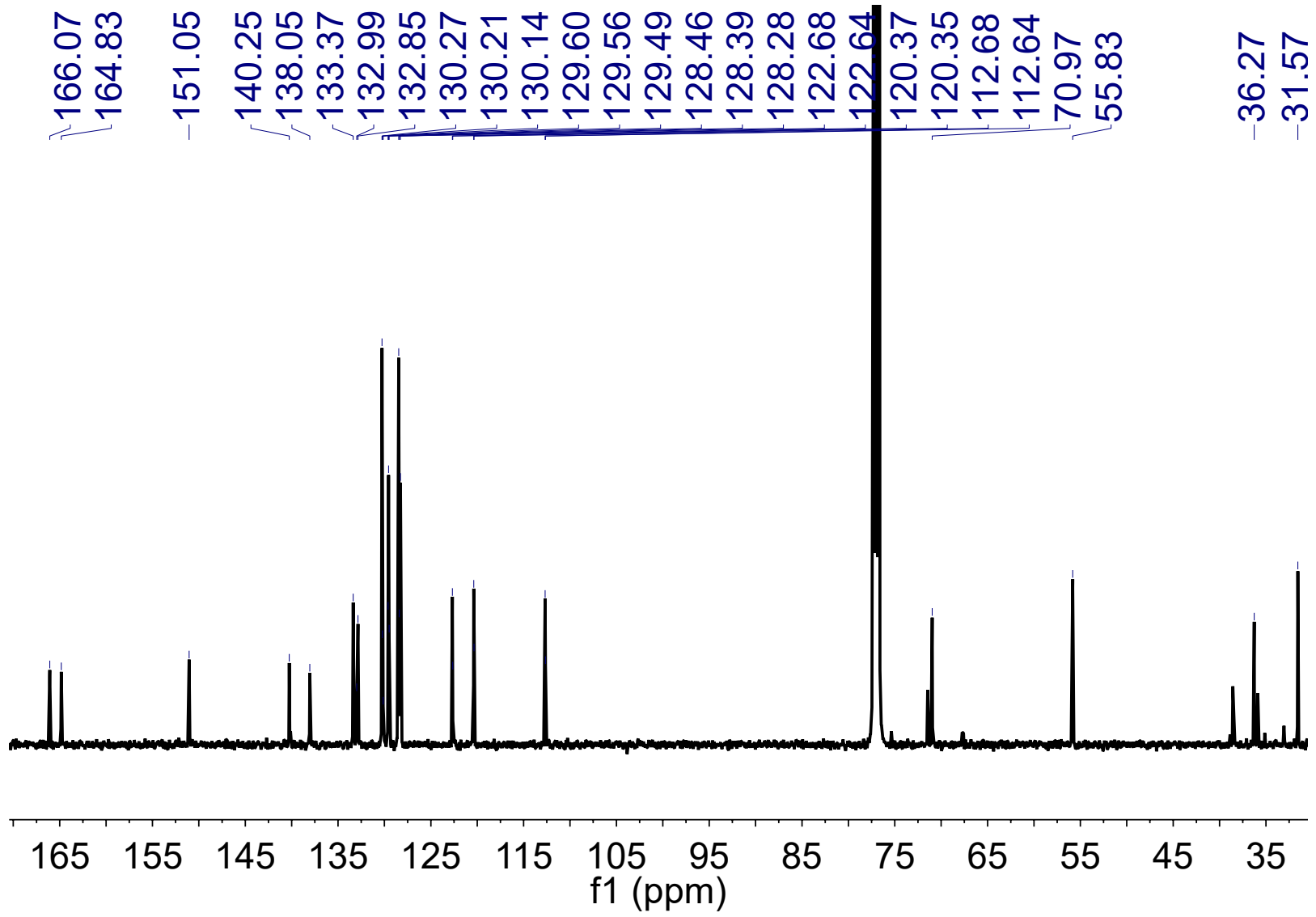


**Espectro 97.** RMN<sup>1</sup>H del compuesto *rac-15*.

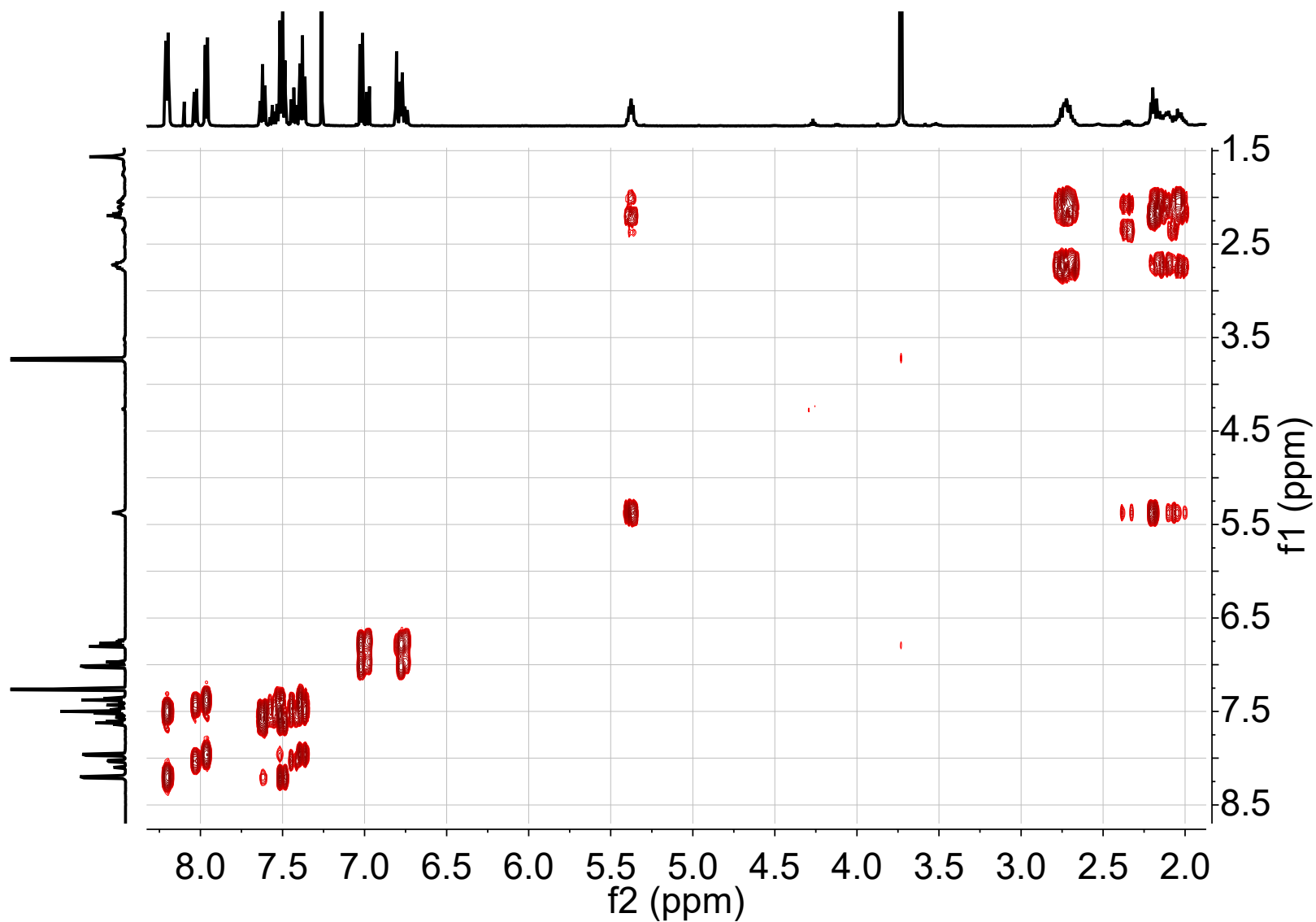


**Espectro 98.** Expansión en RMN<sup>1</sup>H del compuesto *rac*-15.

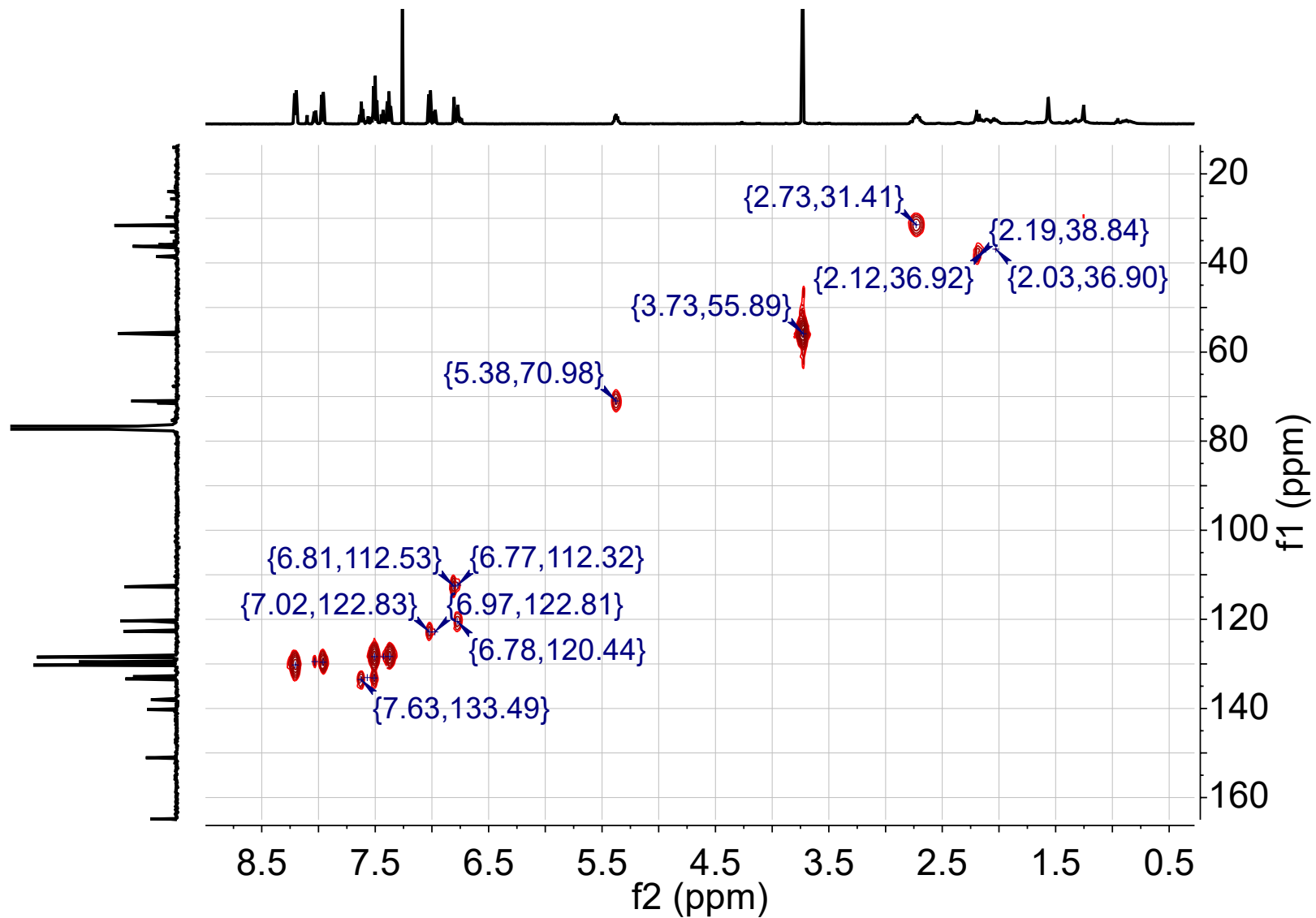




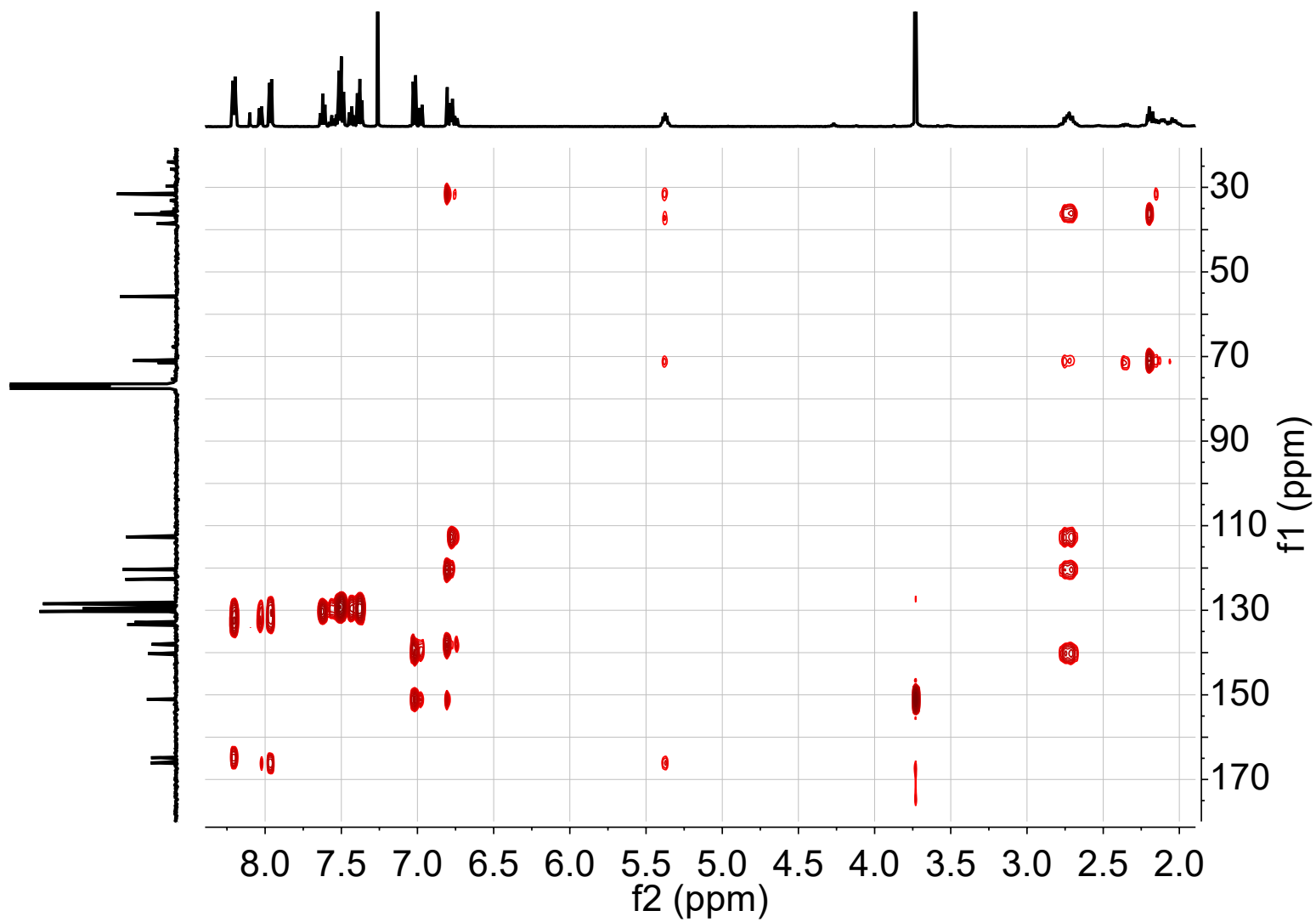
Espectro 99. RMN<sup>13</sup>C del compuesto *rac*-15.



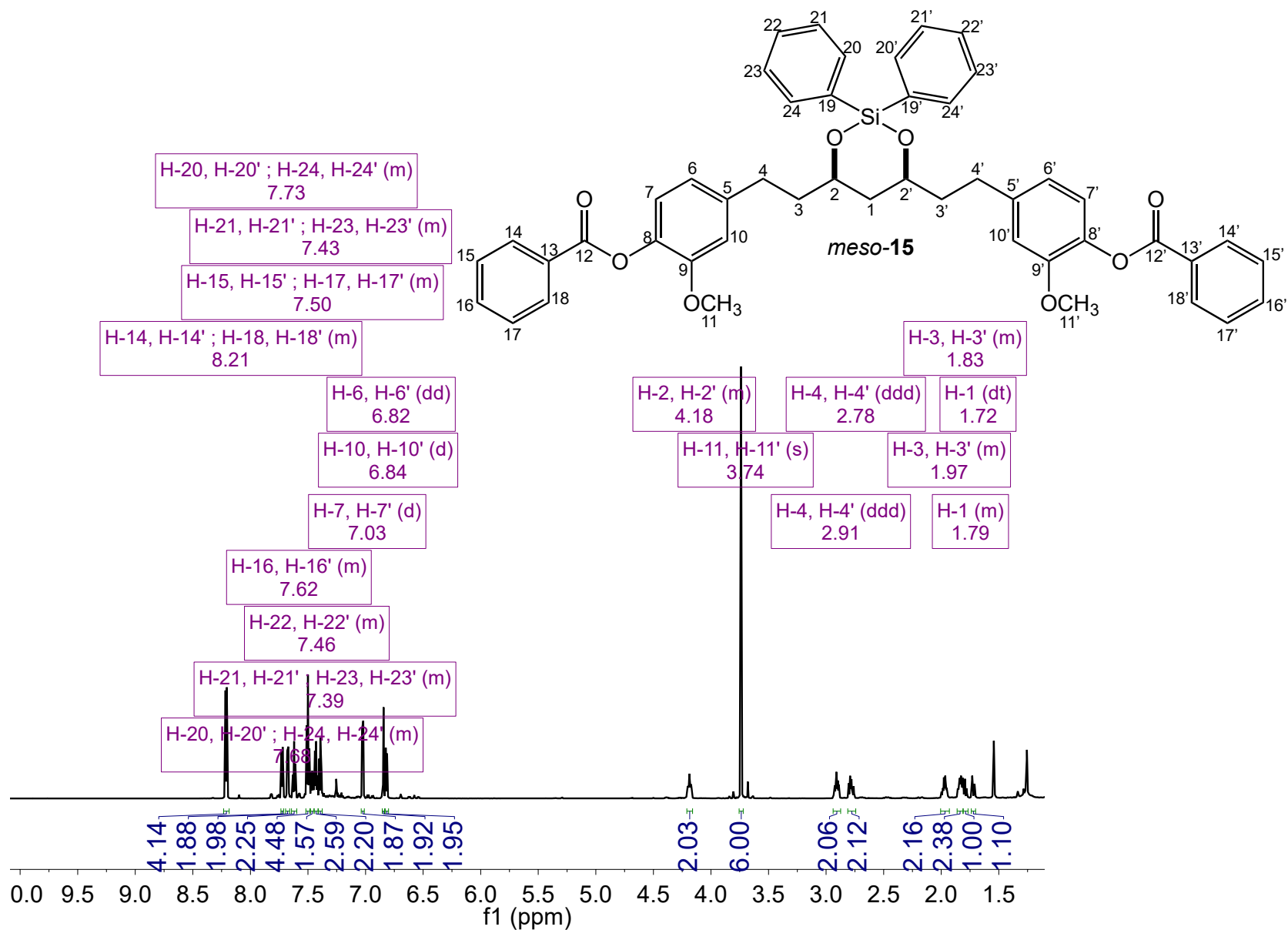
Espectro 100. COSY del compuesto *rac-15*.



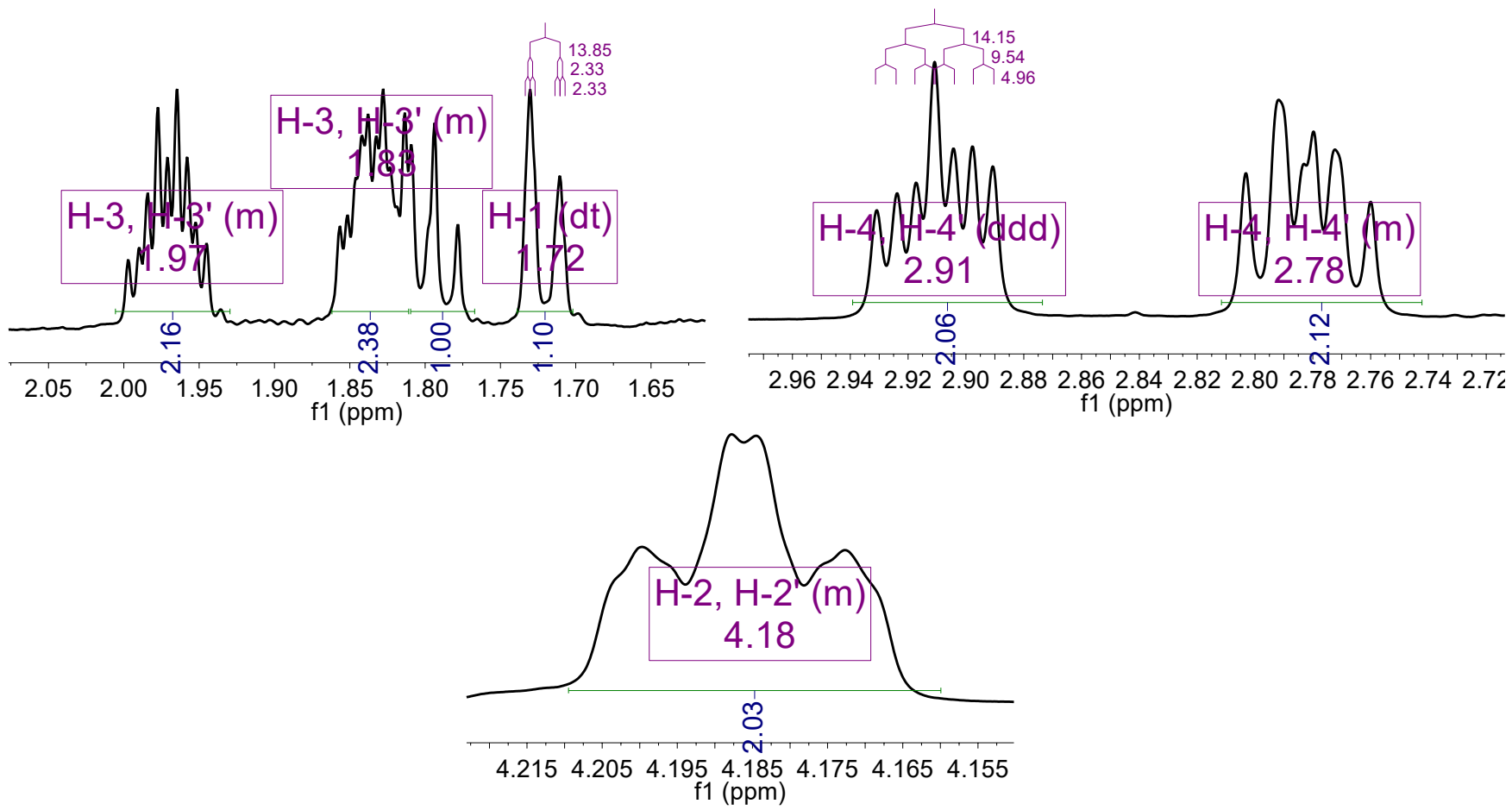
Espectro 101. HSQC del compuesto *rac-15*.



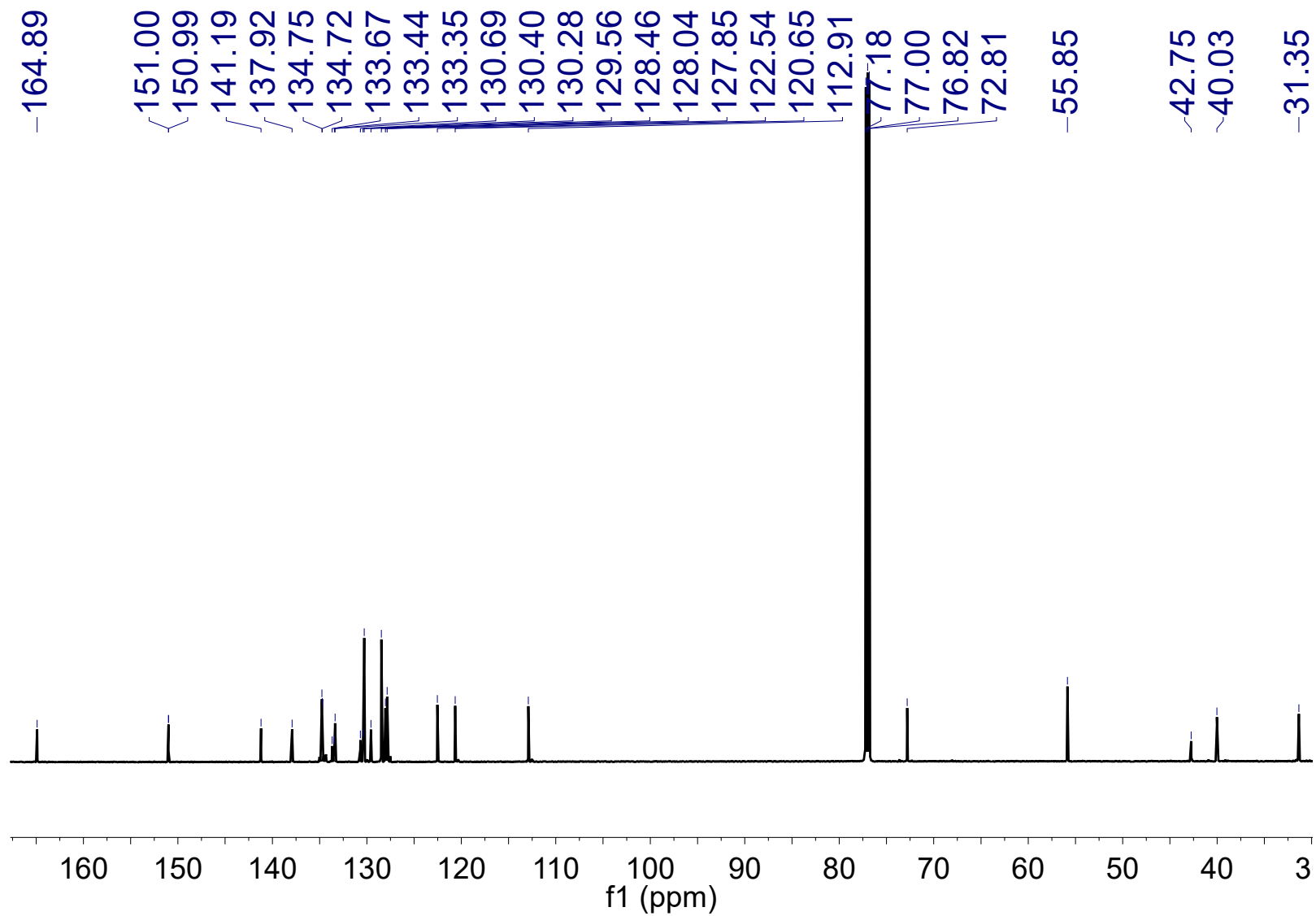
**Espectro 102.** HMBC del compuesto *rac-15*.



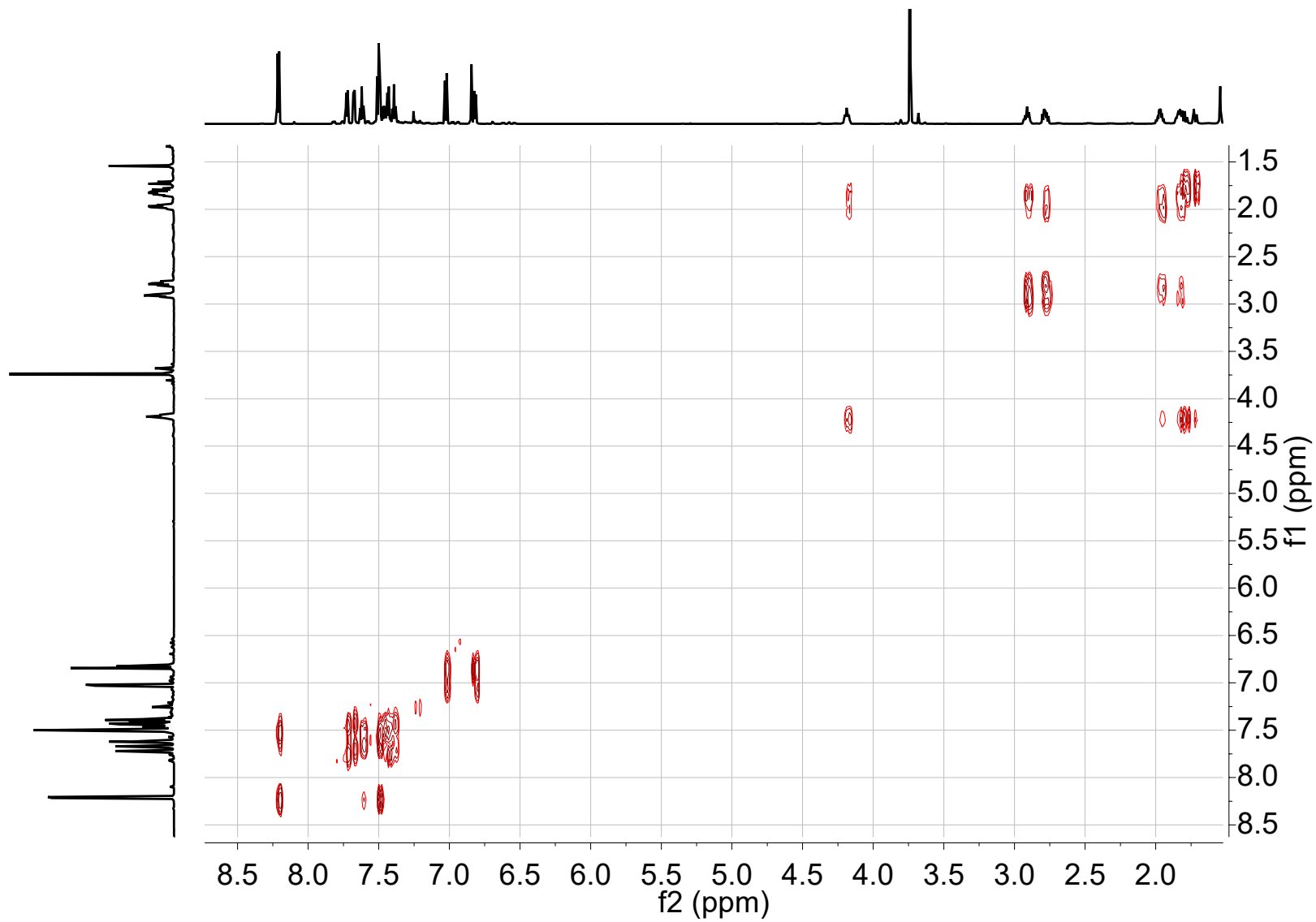
**Espectro 103.** RMN<sup>1</sup>H del compuesto *meso-15*.



**Espectro 104.** Expansión en RMN<sup>1</sup>H del compuesto *meso*-15.

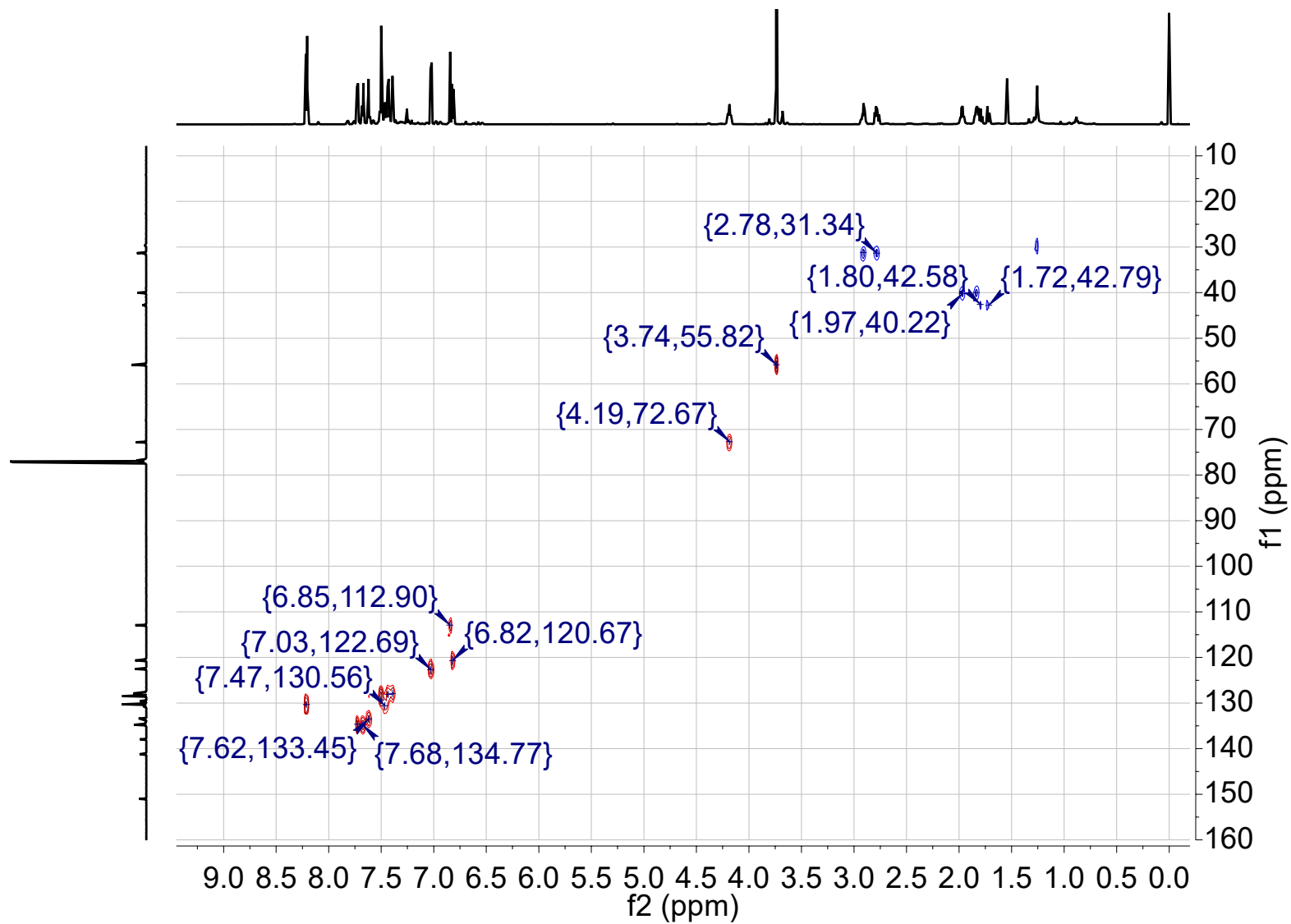


**Espectro 105.** RMN<sup>13</sup>C del compuesto *meso*-15.

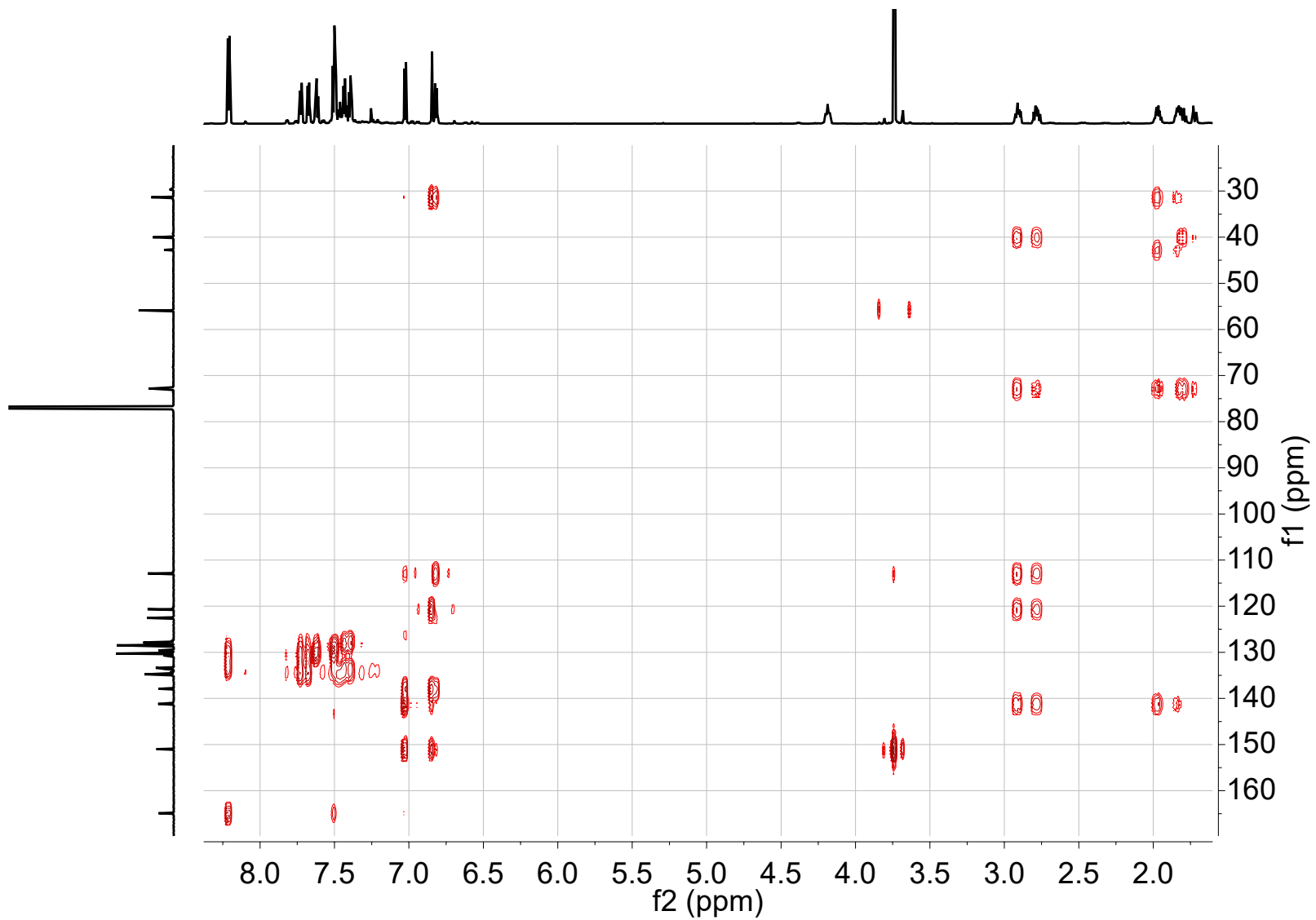


**Espectro 106.** COSY del compuesto *meso*-15.

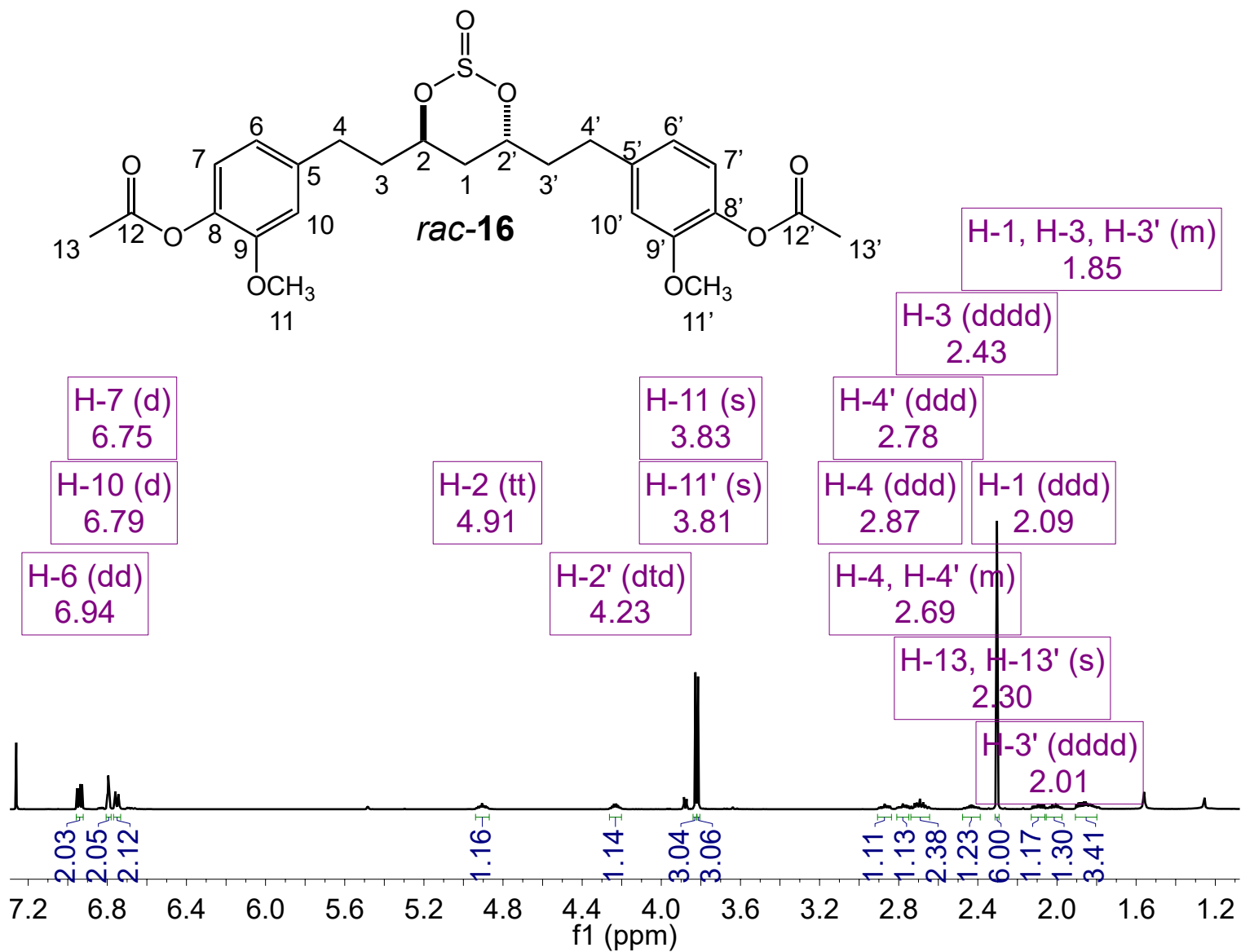




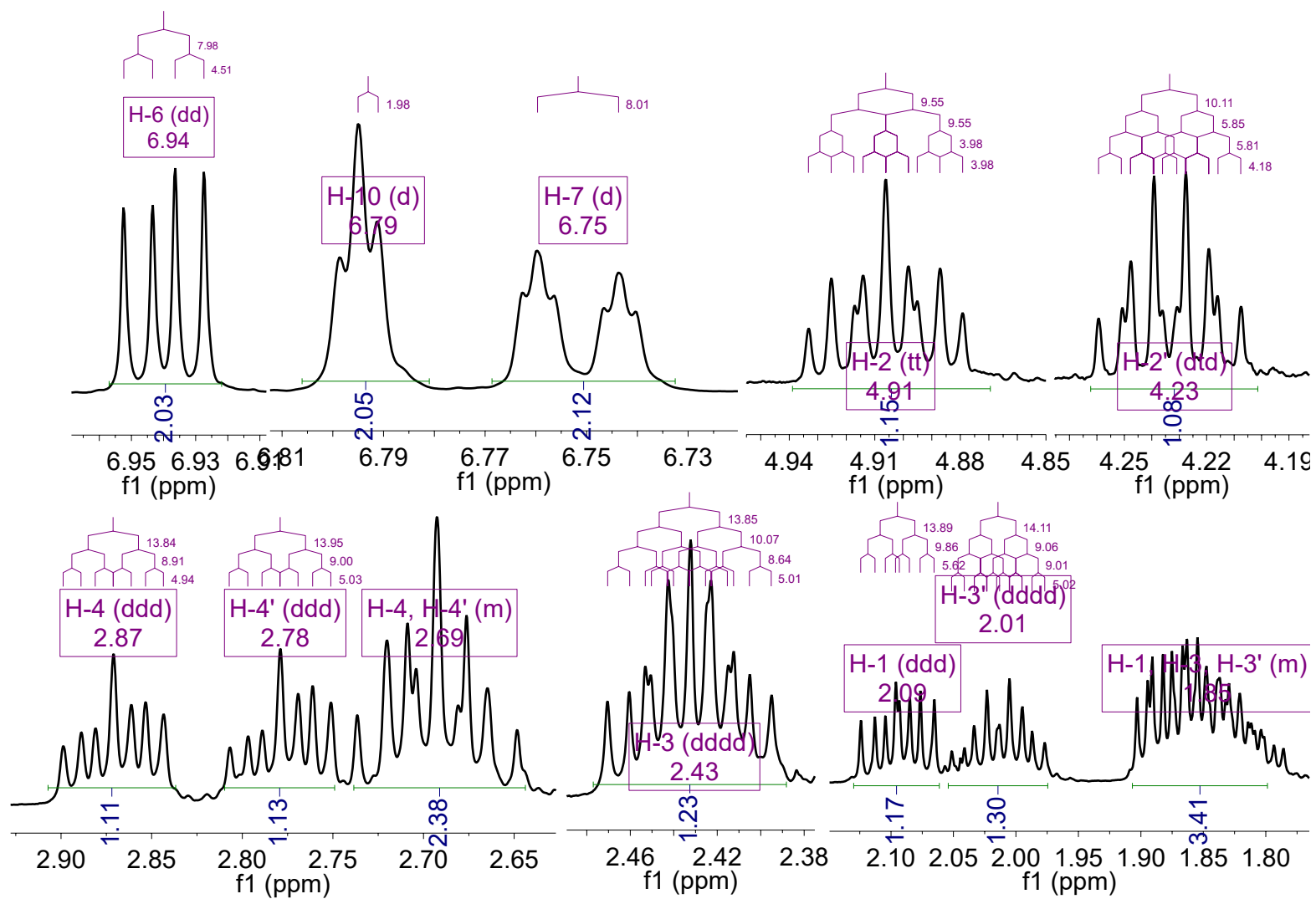
**Espectro 107.** HSQC del compuesto *meso-15*.



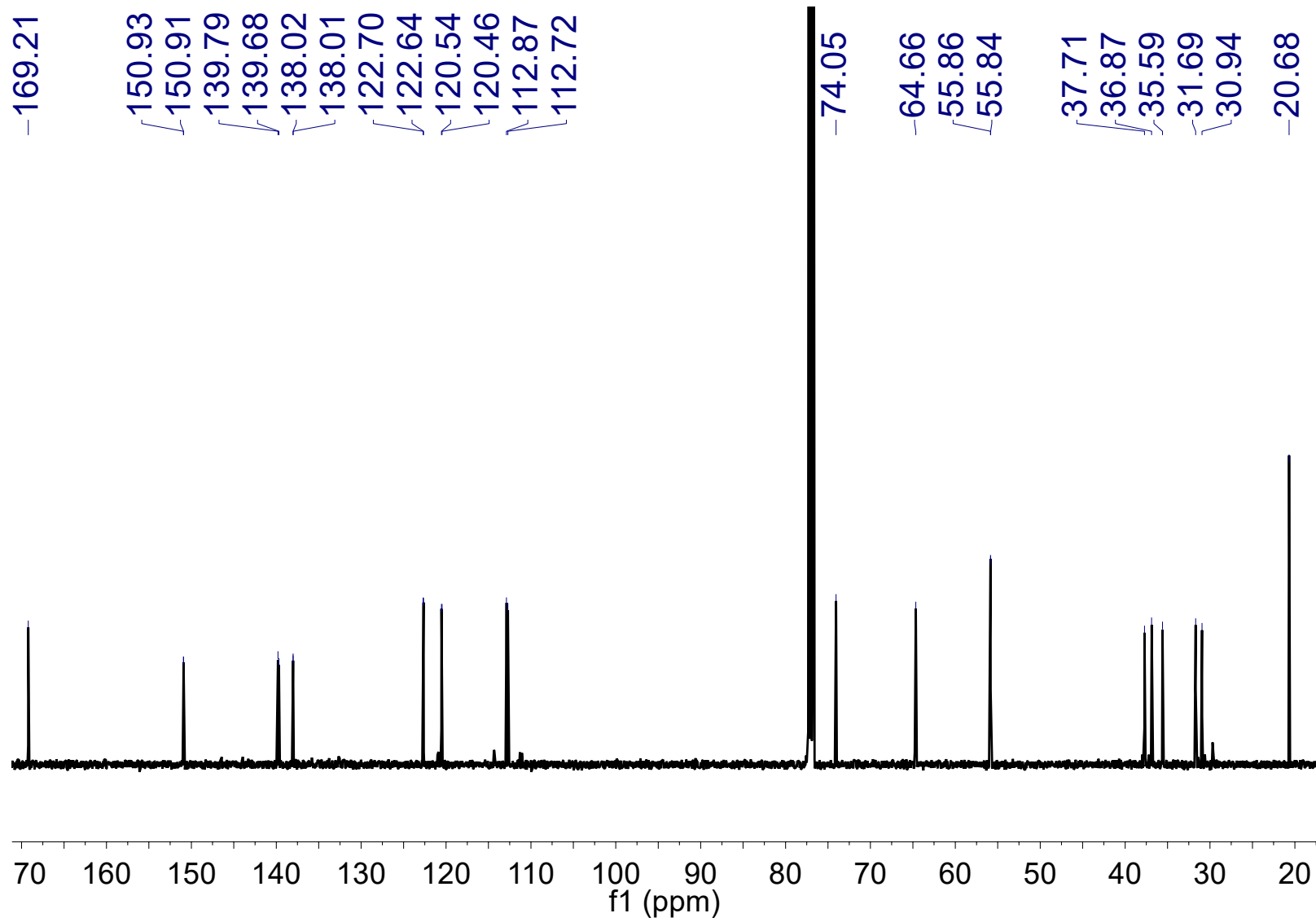
**Espectro 108.** HMBC del compuesto *meso-15*.



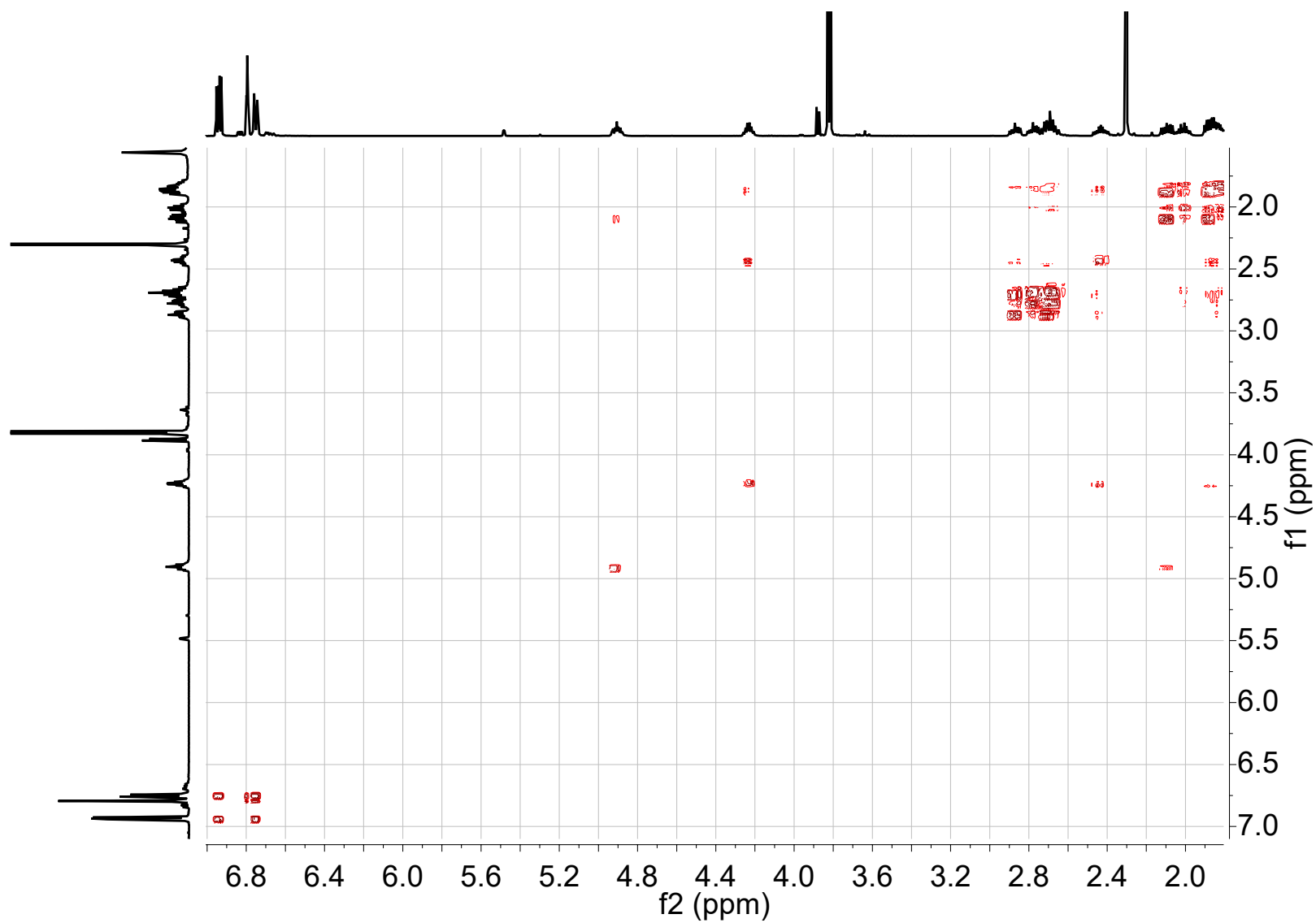
**Espectro 109.** RMN<sup>1</sup>H del compuesto *rac-16*.



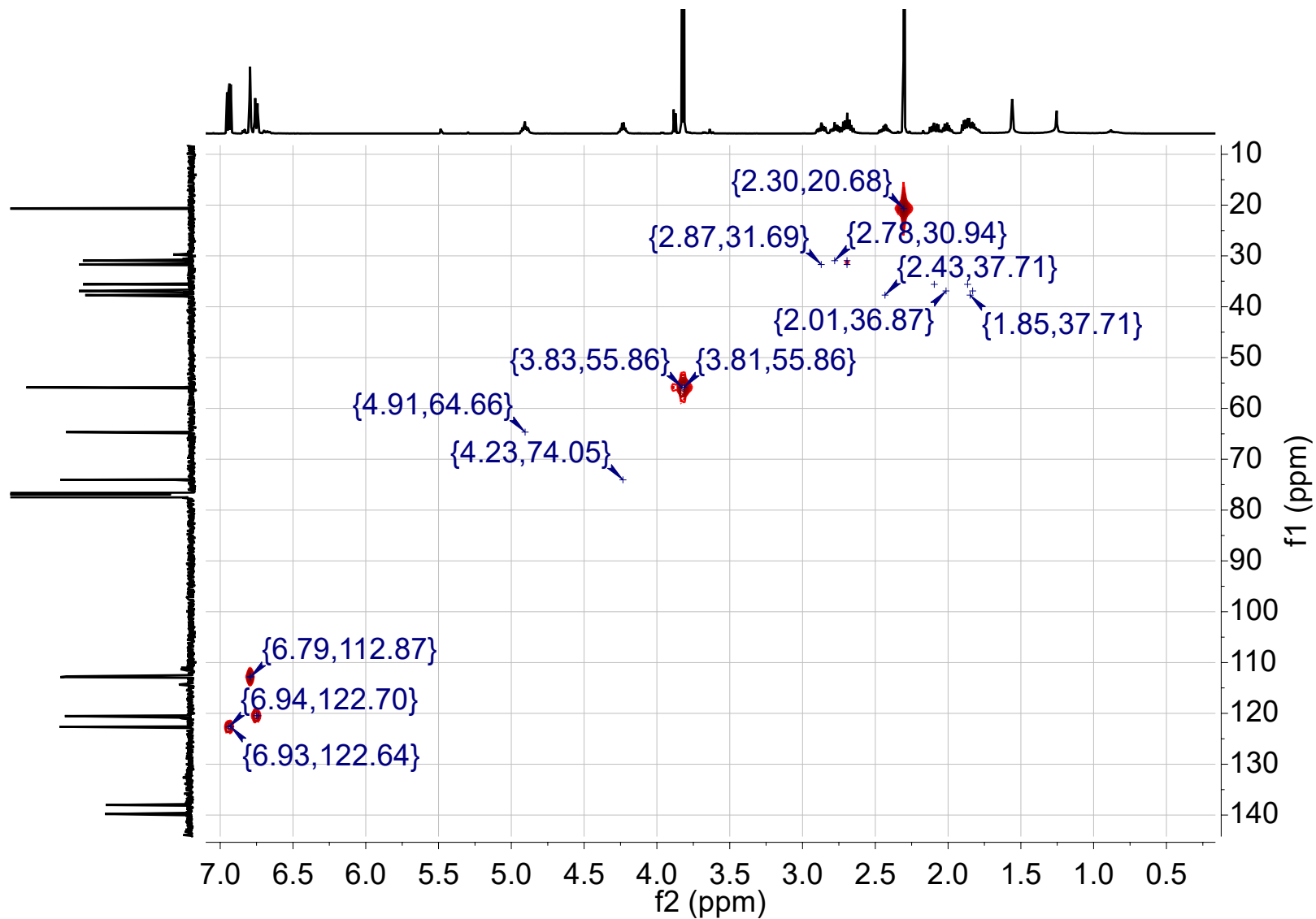
**Espectro 110.** Expansión en RMN $^1\text{H}$  del compuesto *rac*-16.



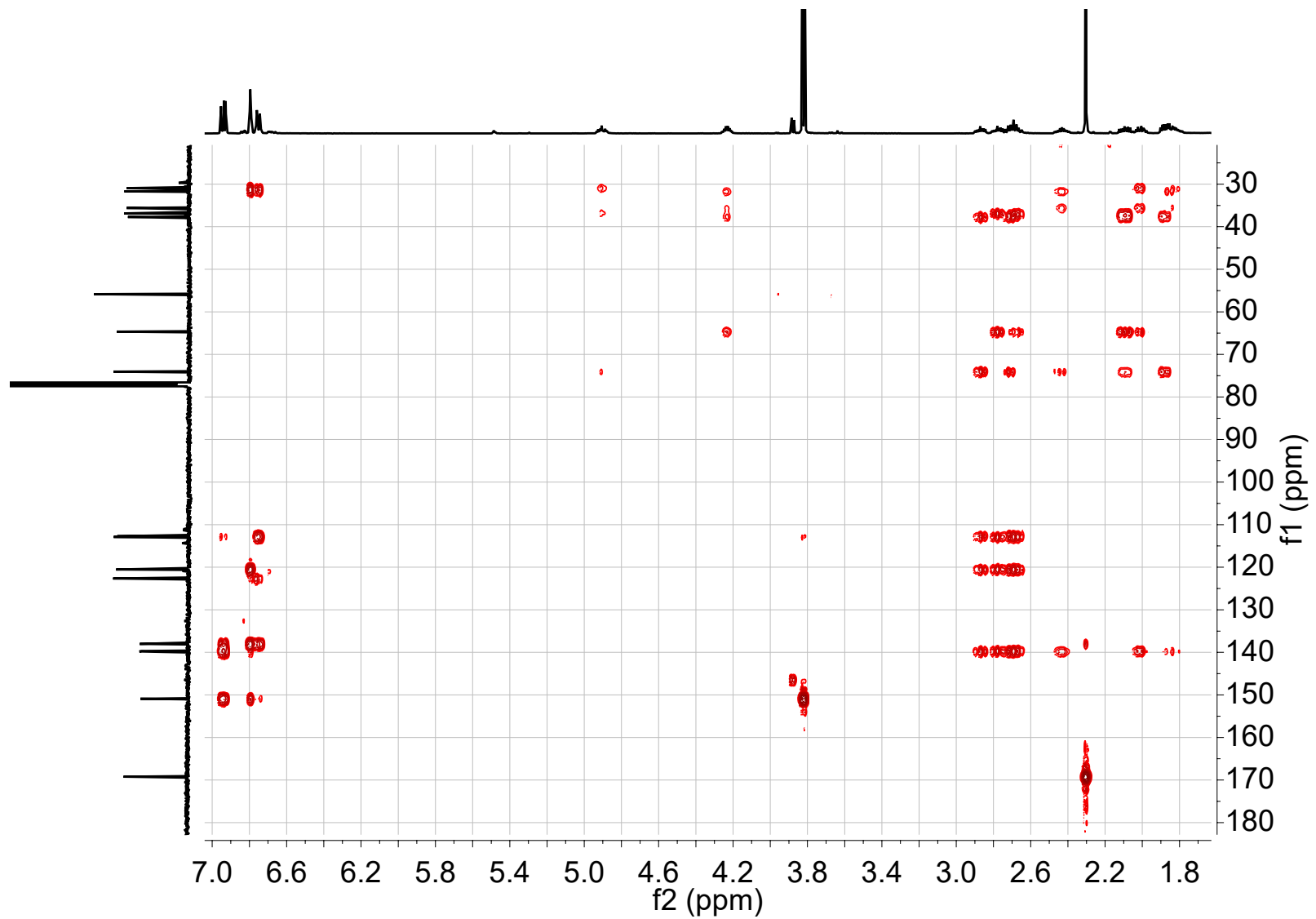
**Espectro 111. RMN<sup>13</sup>C del compuesto *rac*-16.**



**Espectro 112. COSY del compuesto *rac*-16.**

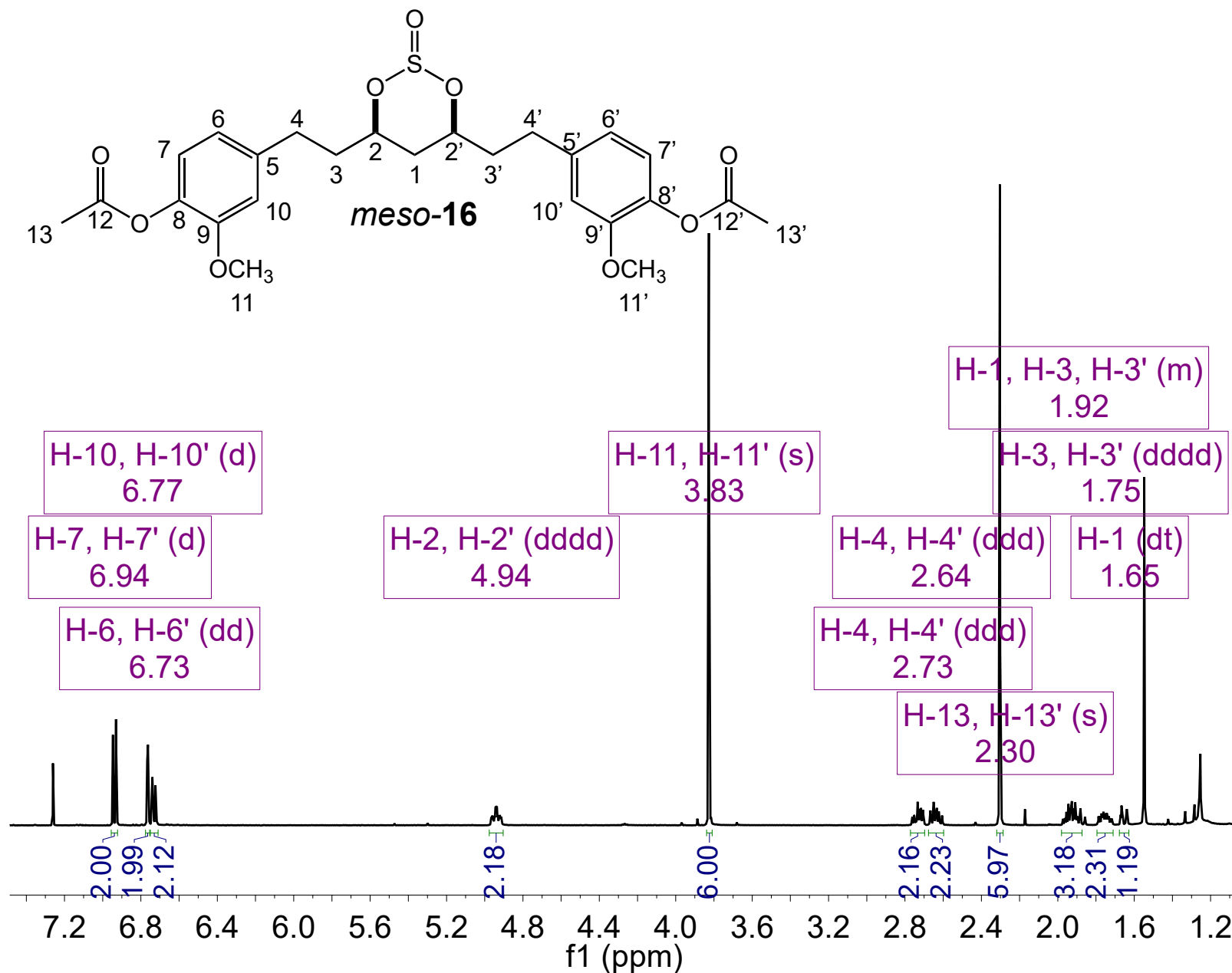


**Espectro 113.** HSQC del compuesto *rac*-16.

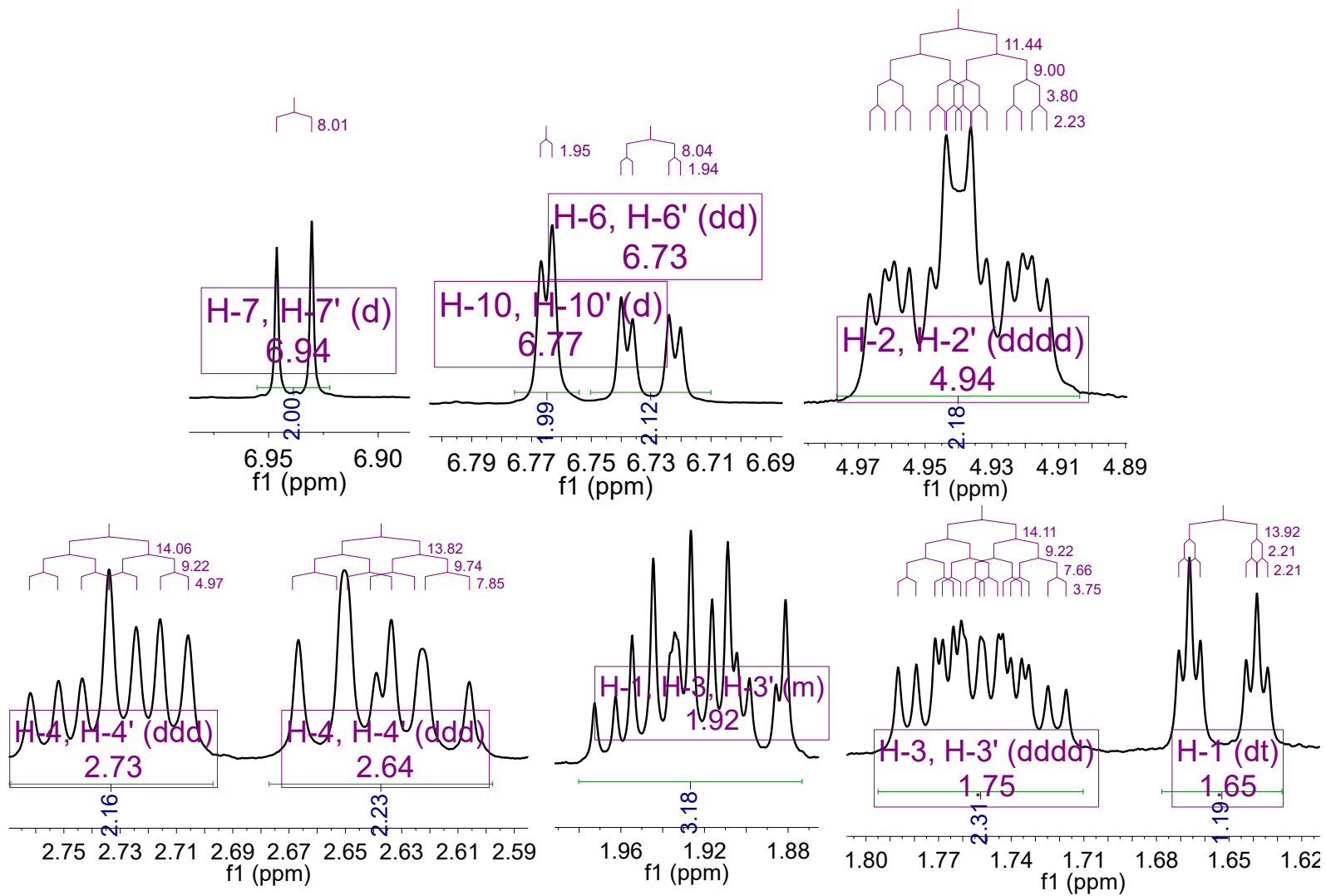


Espectro 114. HMBC del compuesto *rac-16*.

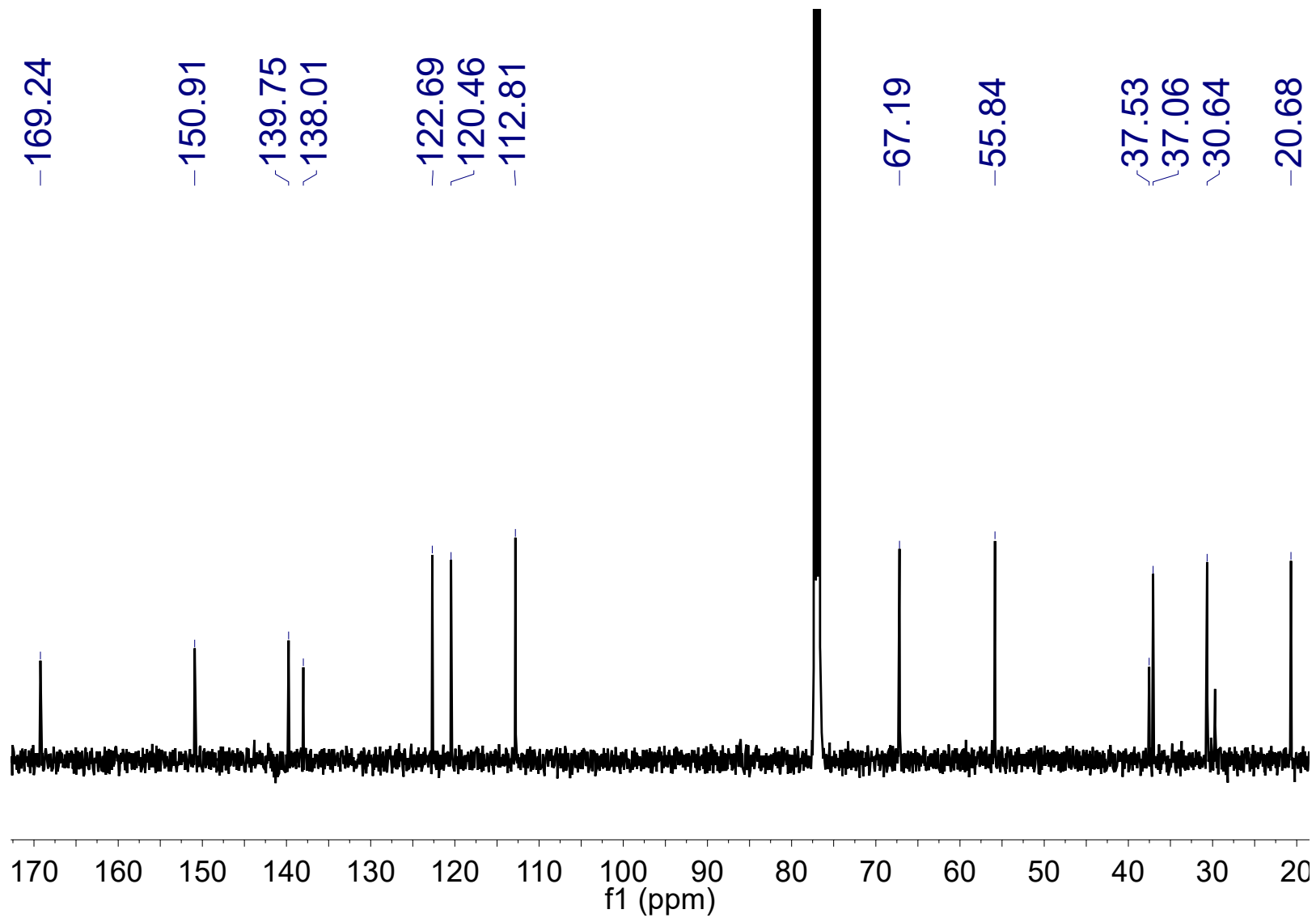




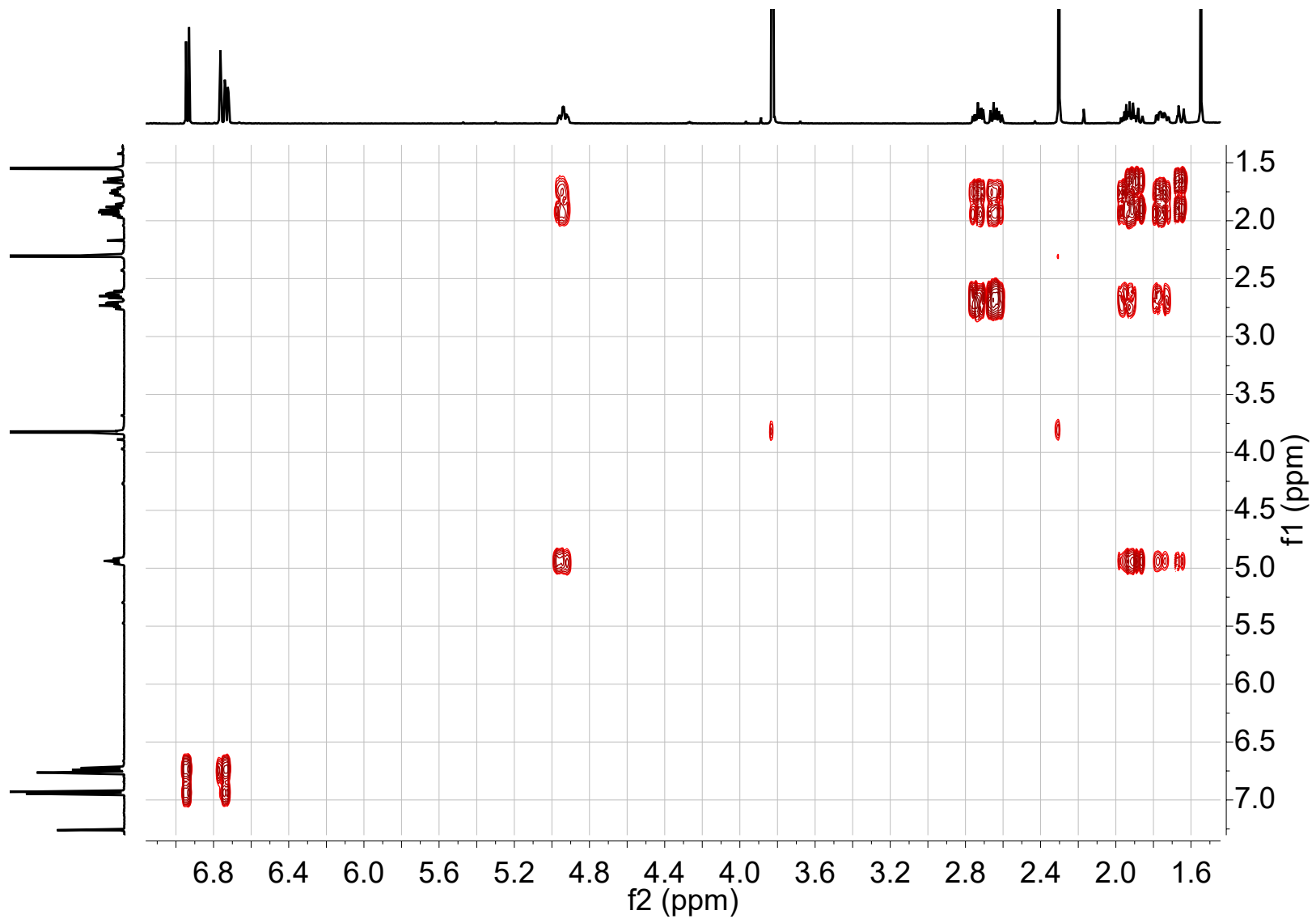
**Espectro 115.** RMN<sup>1</sup>H del compuesto *meso*-16.



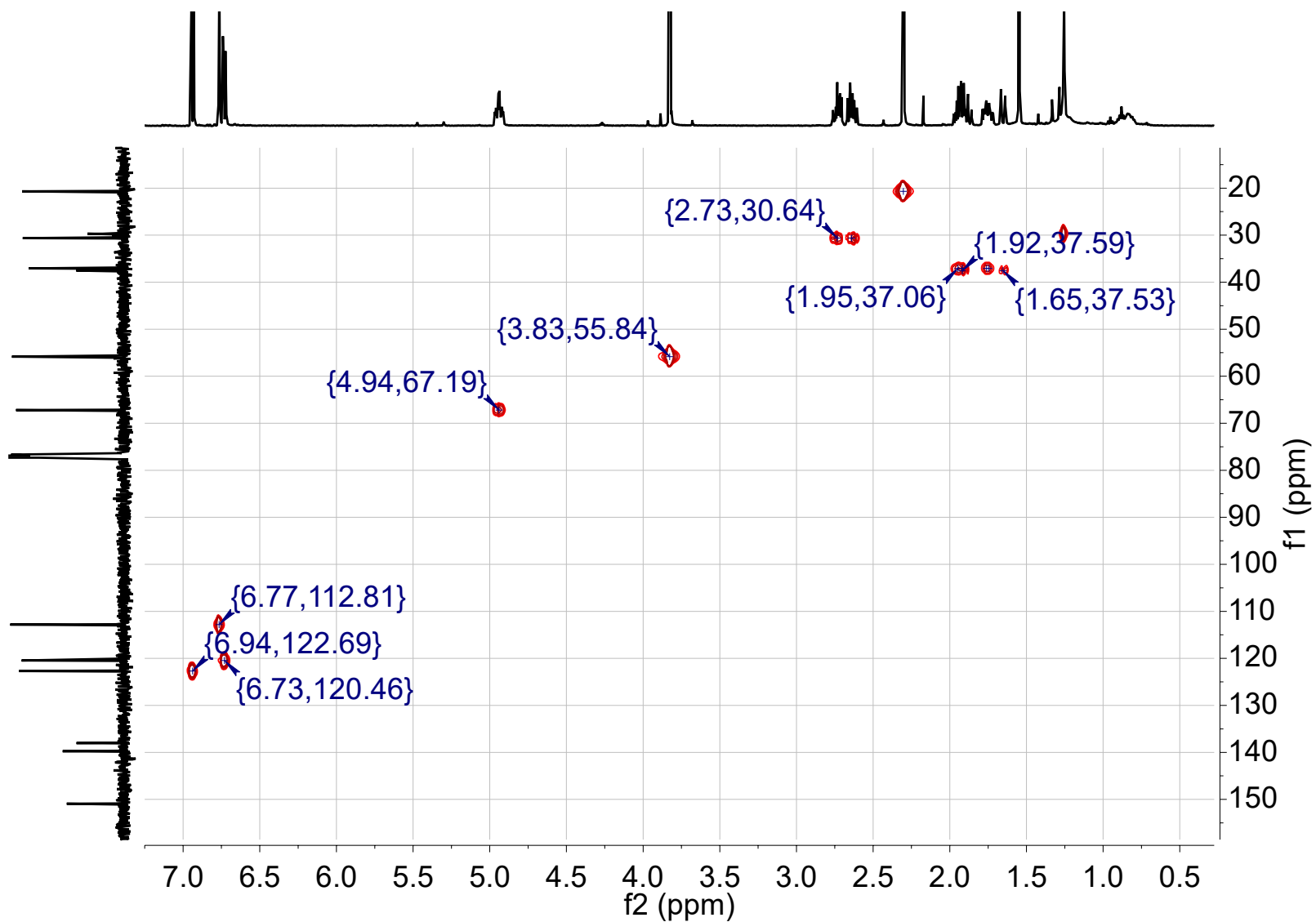
**Espectro 116.** Expansión en RMN $^1\text{H}$  del compuesto *meso*-16.



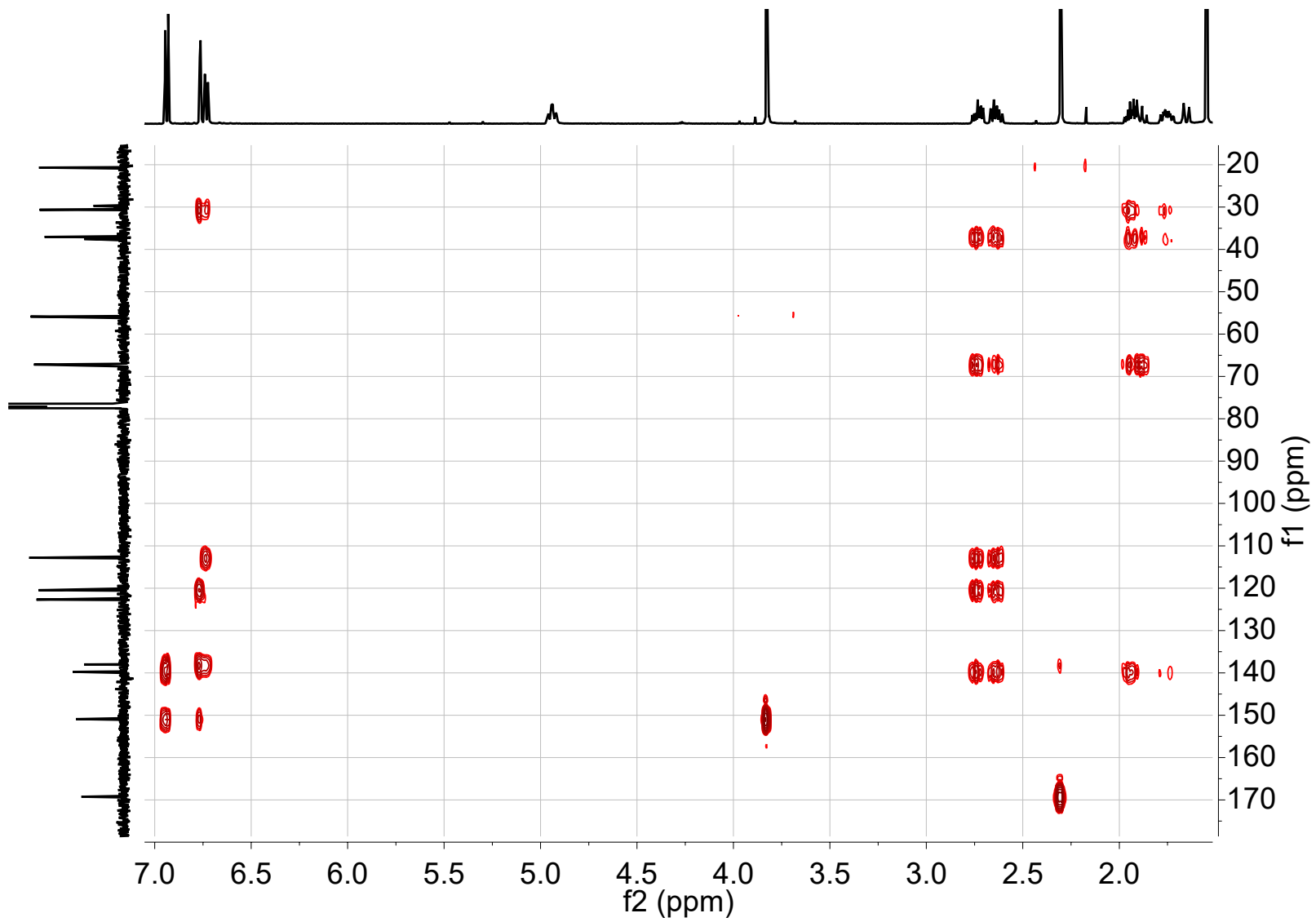
Espectro 117. RMN<sup>13</sup>C del compuesto *meso*-16.



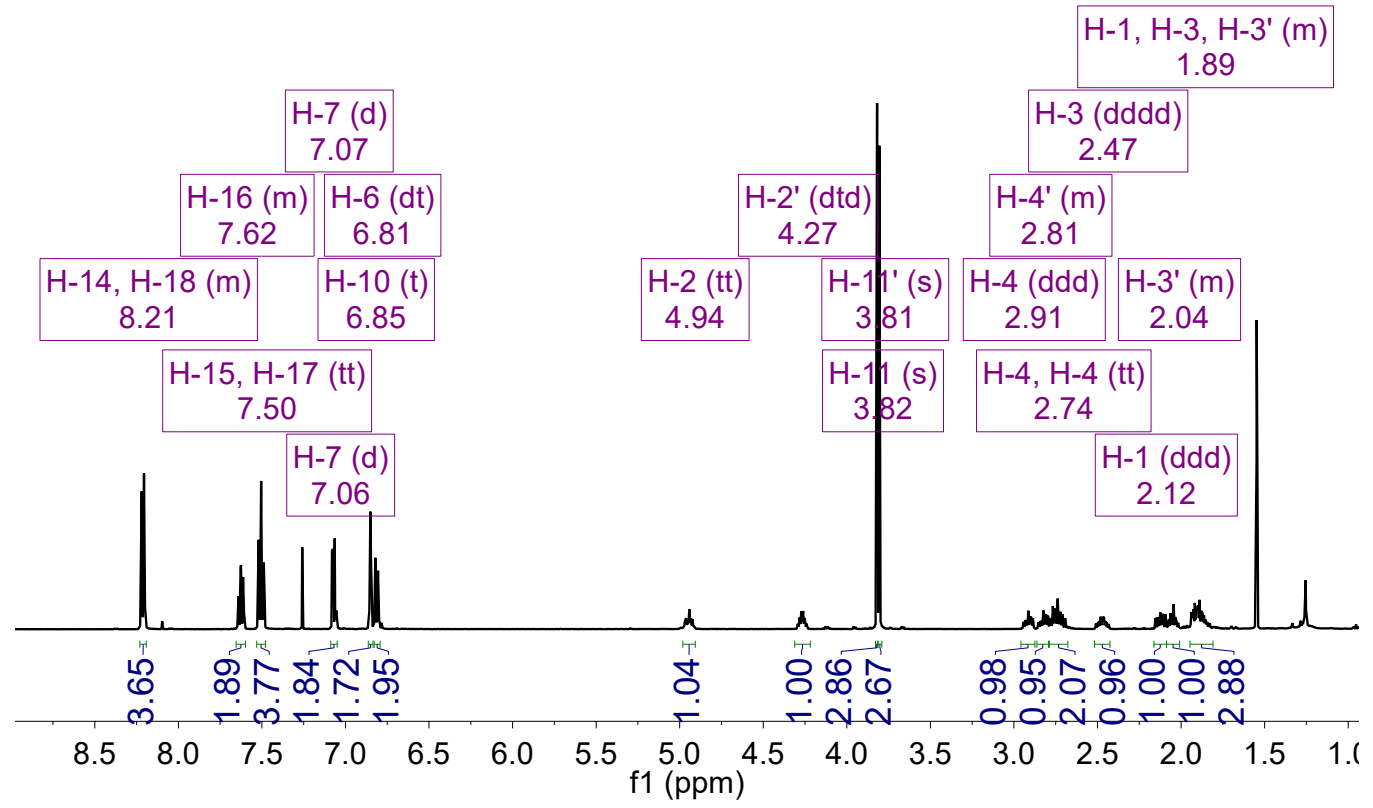
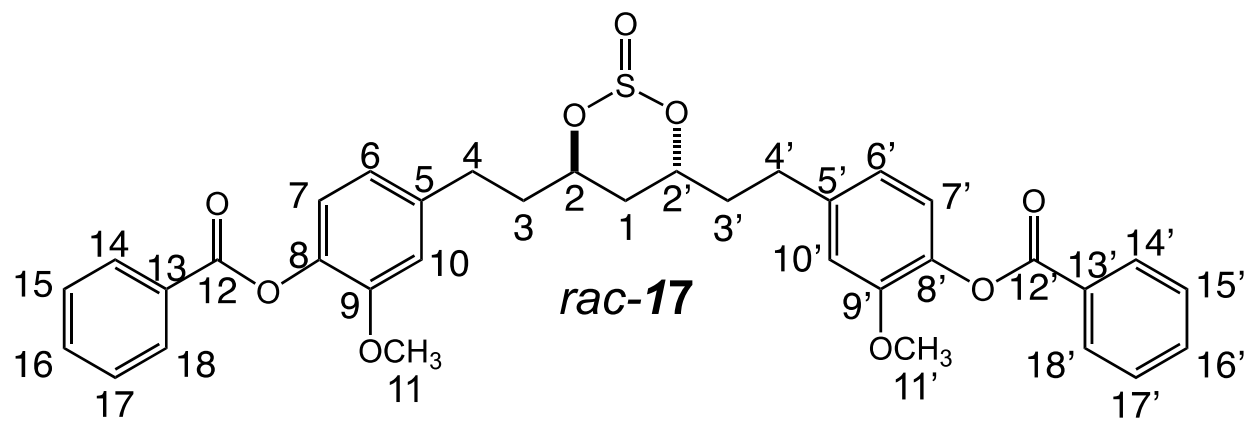
**Espectro 118.** COSY del compuesto *meso*-16.



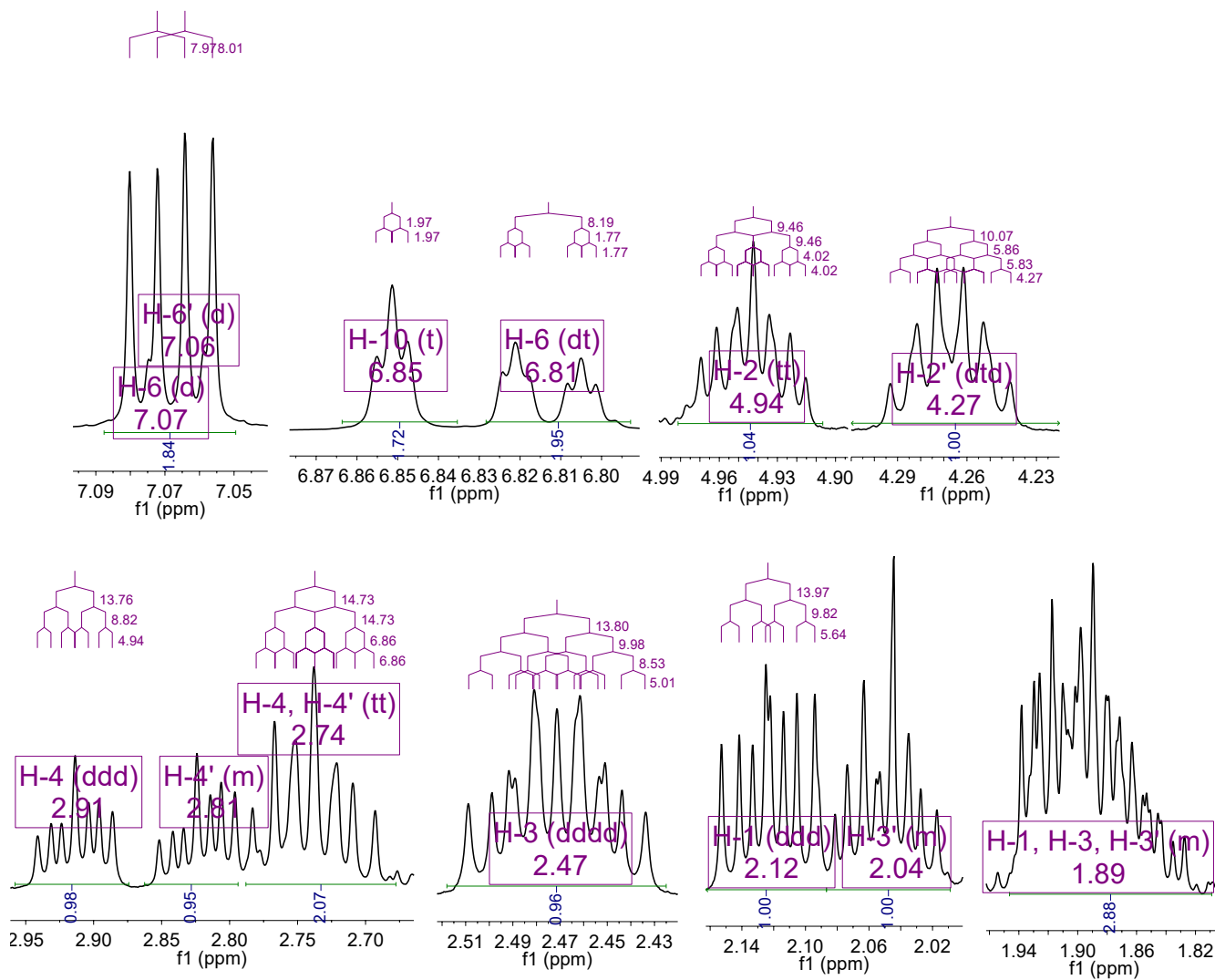
**Espectro 119.** HSQC del compuesto *meso-16*.



**Espectro 120. HMBC del compuesto *meso*-16.**

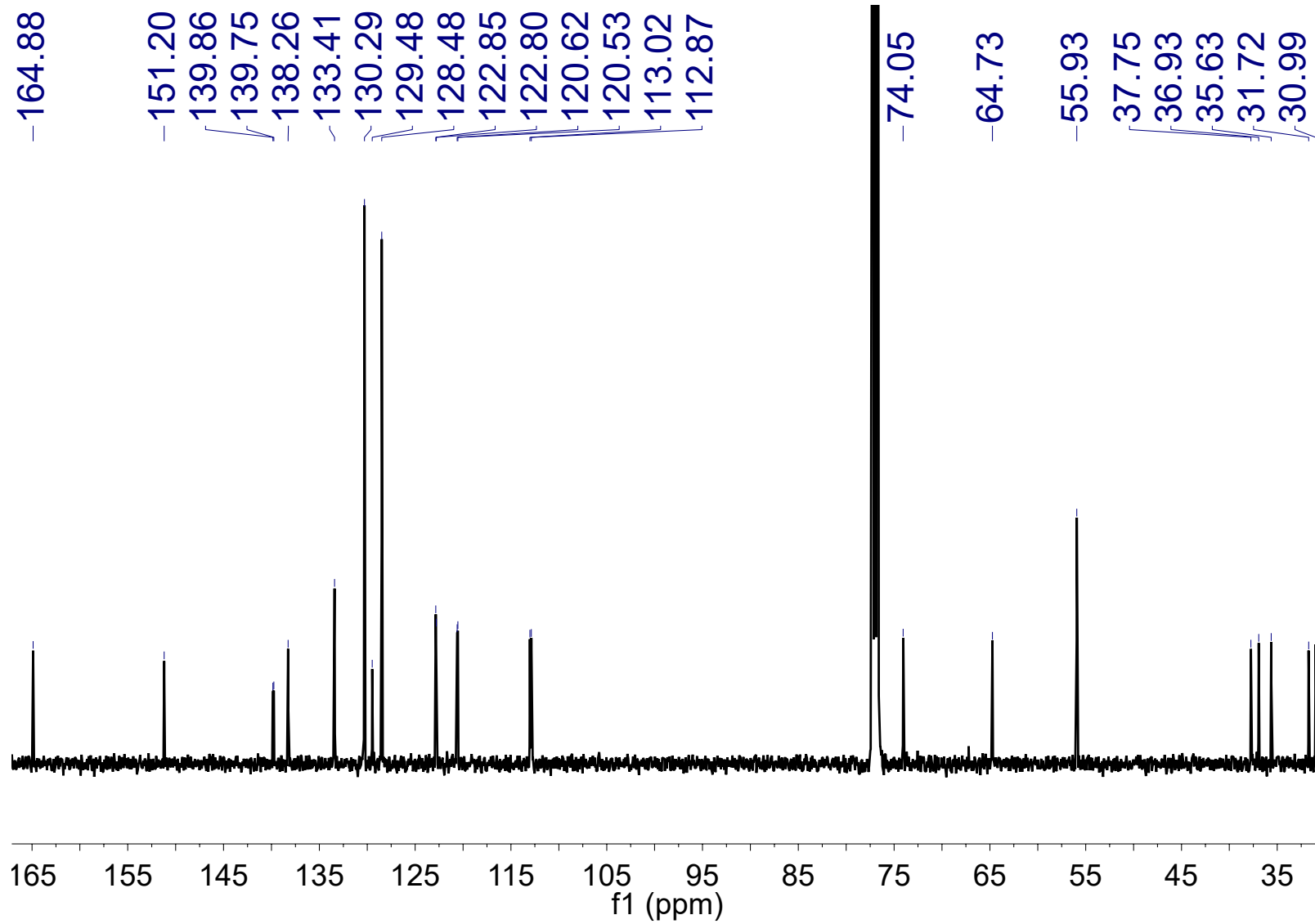


**Espectro 121. RMN<sup>1</sup>H del compuesto rac-17.**

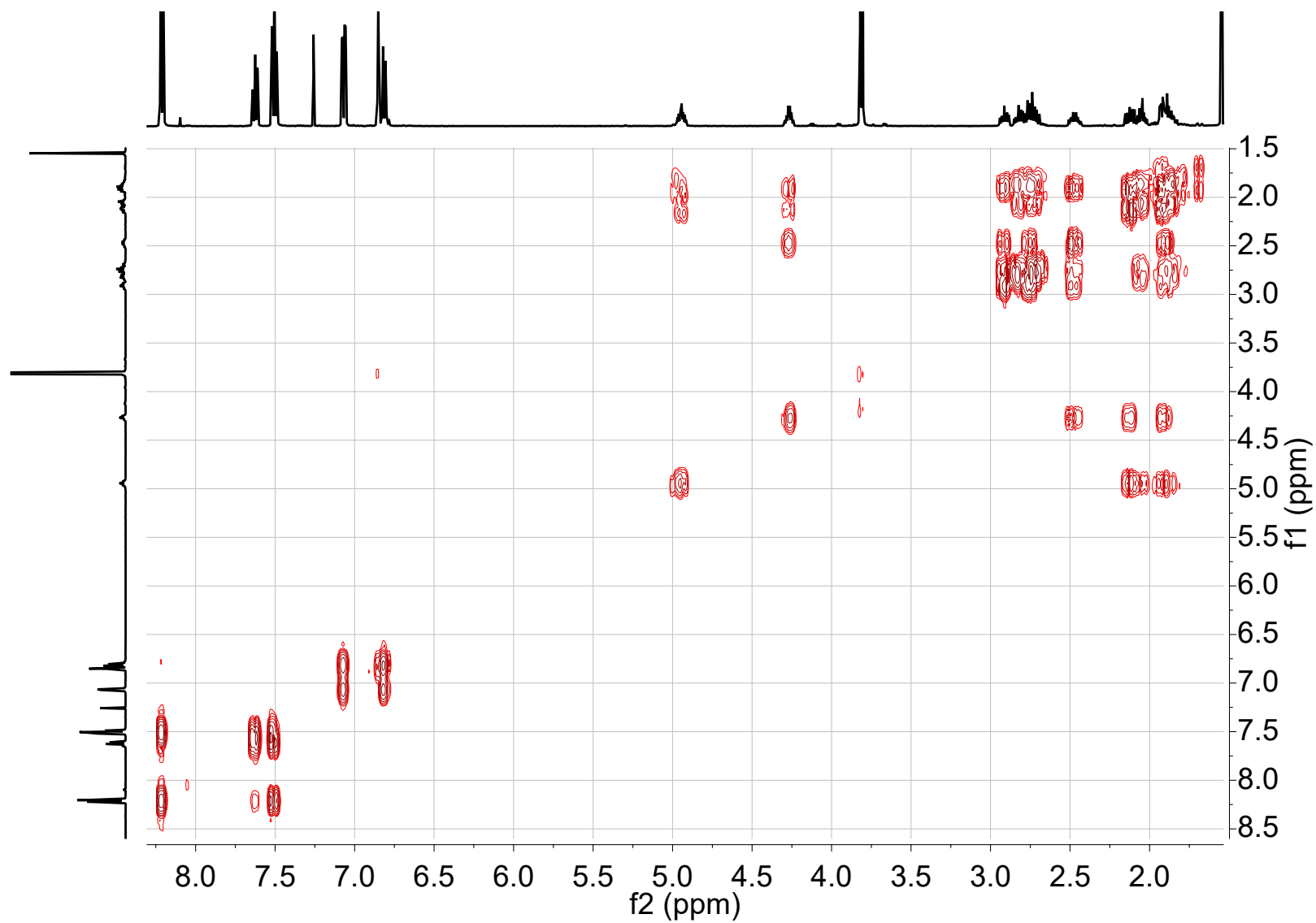


**Espectro 122.** Expansiones en RMN $^1\text{H}$  del compuesto *rac-17*.

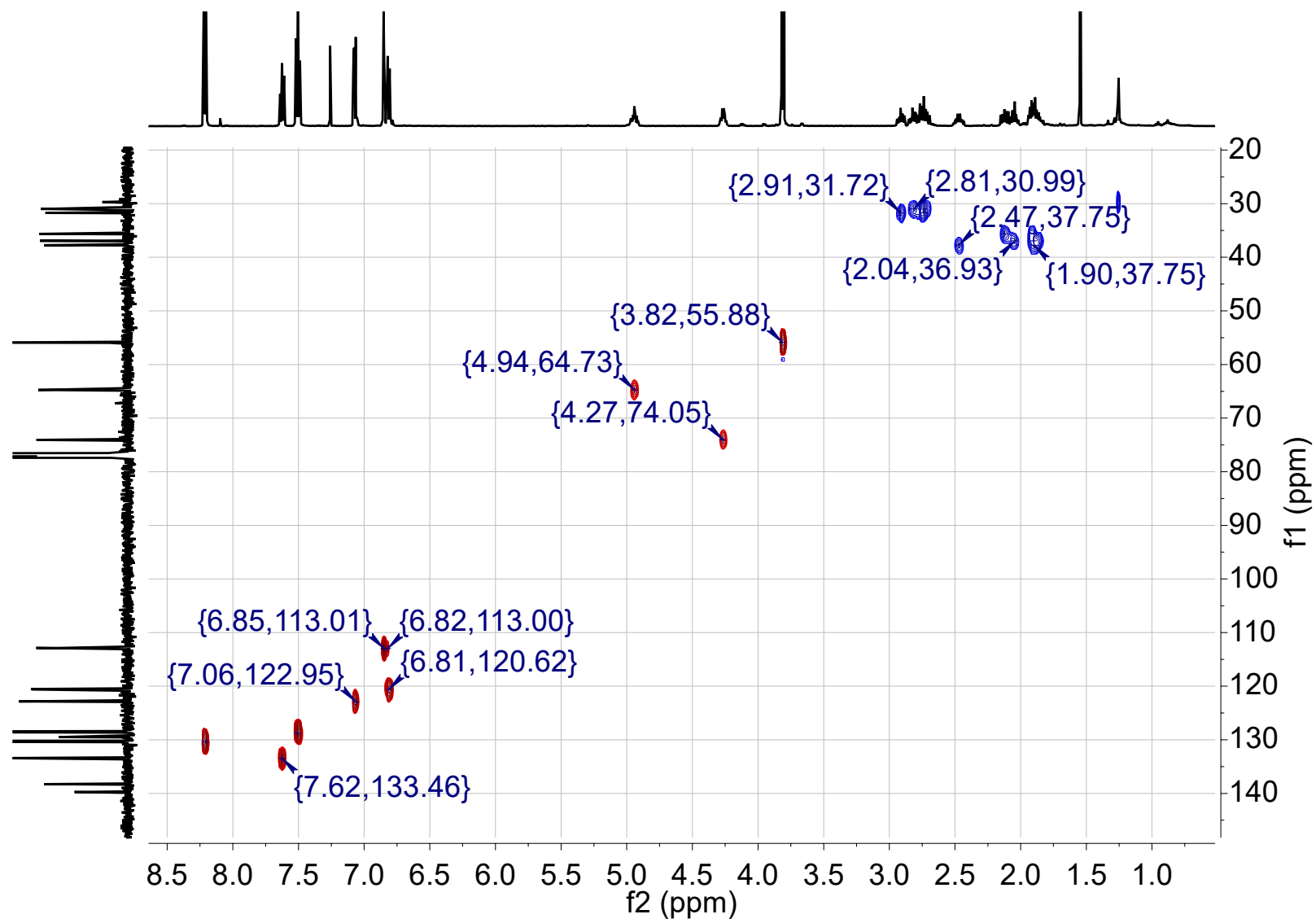




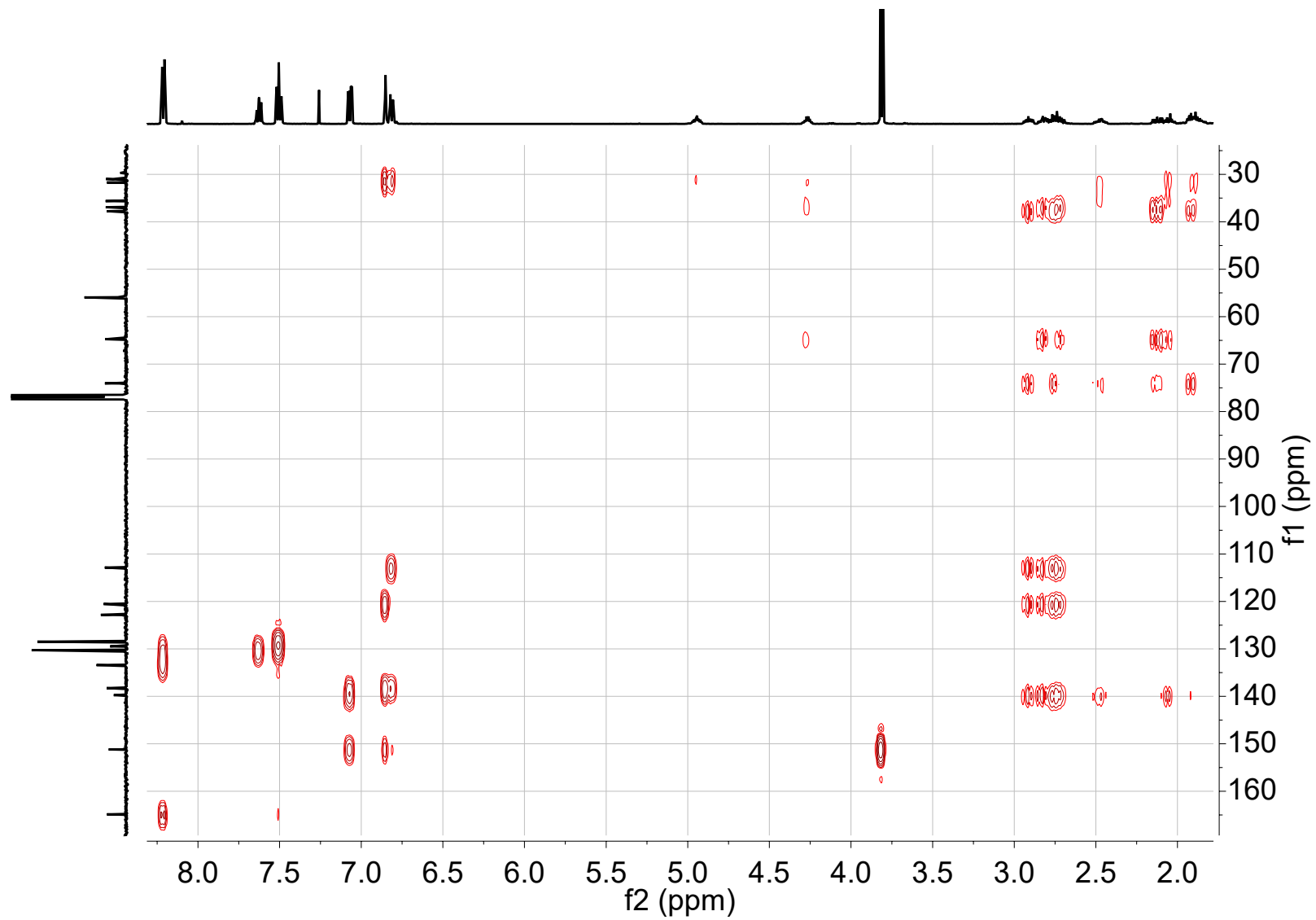
Espectro 123. RMN<sup>13</sup>C del compuesto *rac*-17.



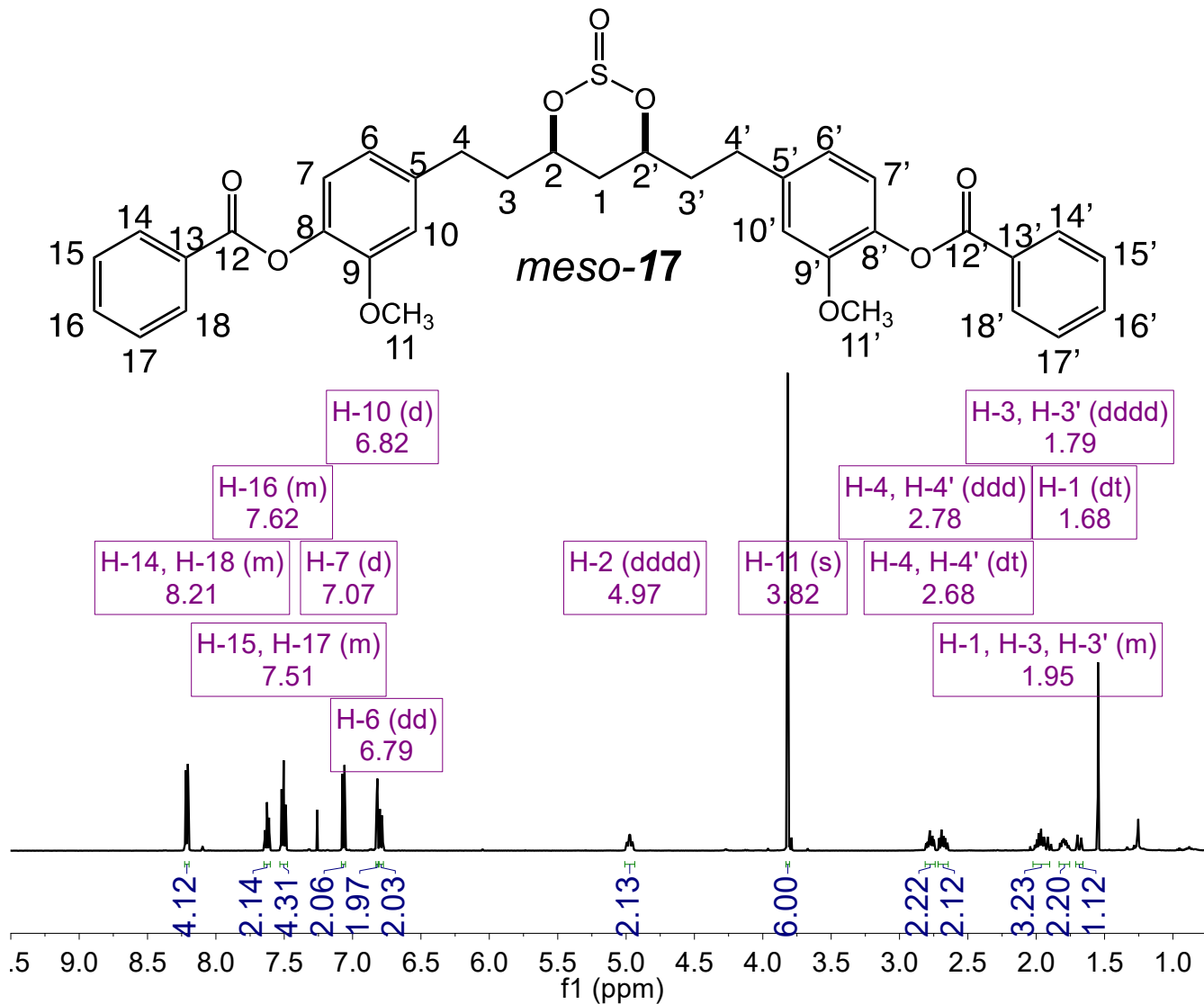
**Espectro 124.** COSY del compuesto *rac-17*.



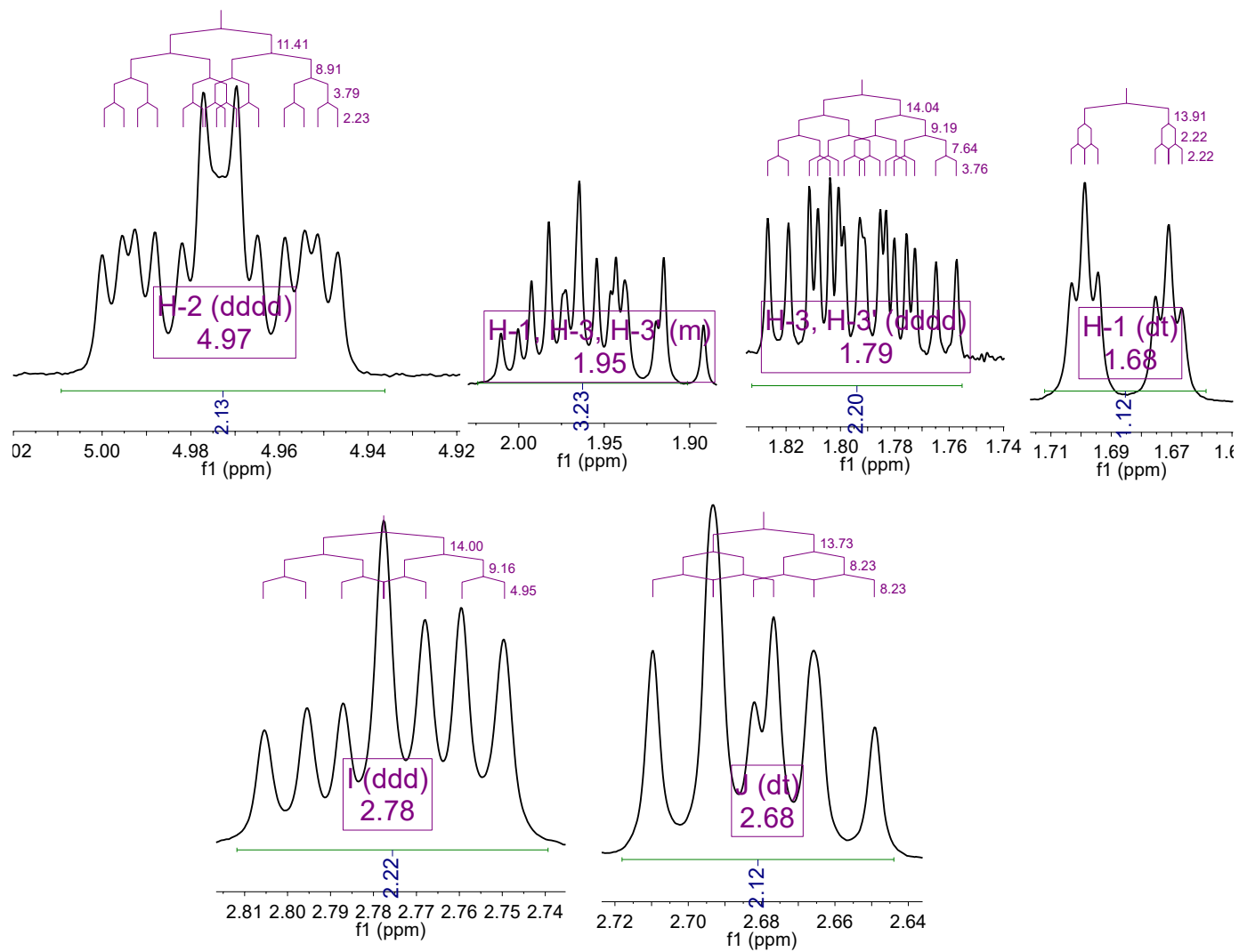
**Espectro 125.** HSQC del compuesto *rac*-17.



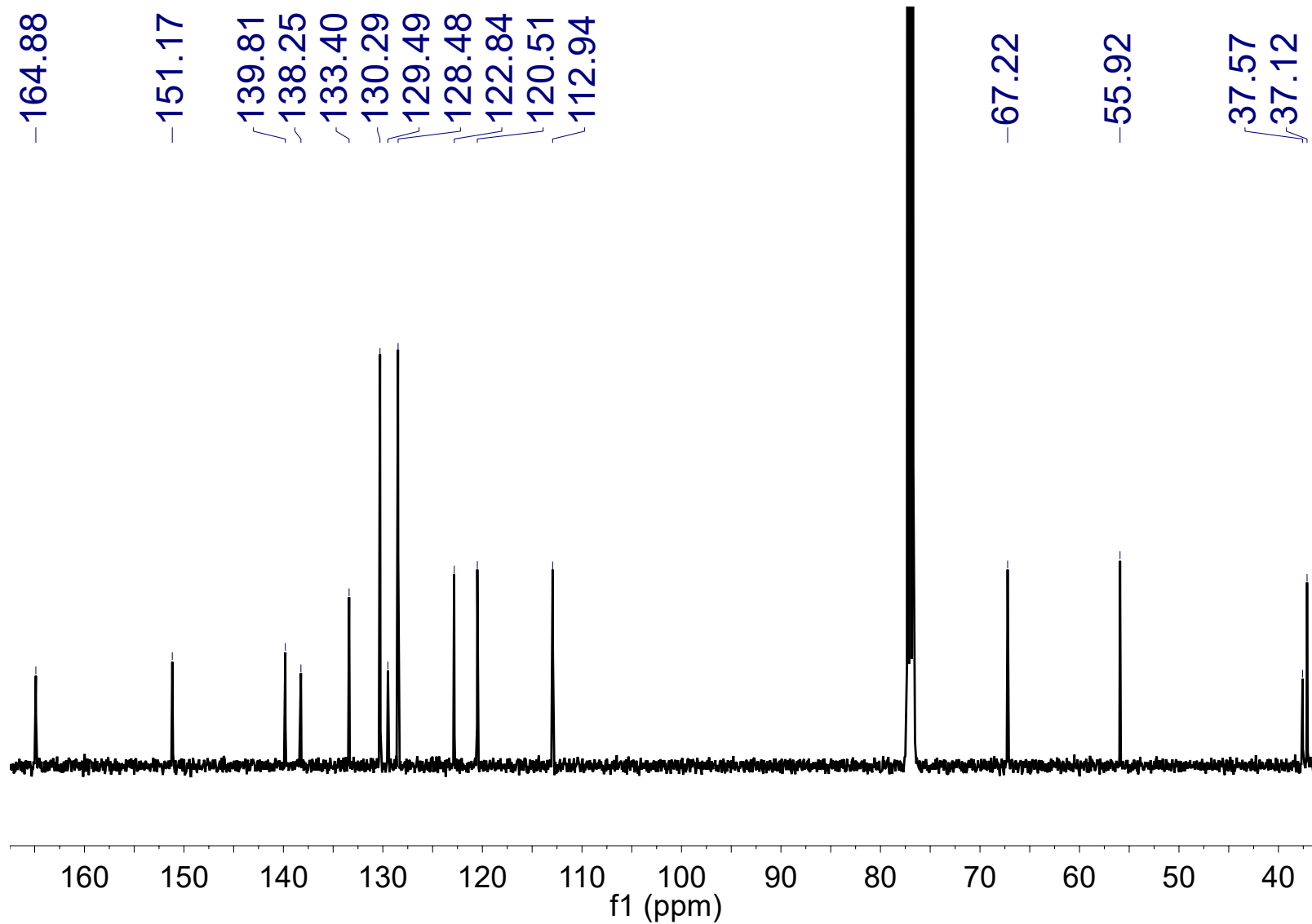
**Espectro 126.** HMBC del compuesto *rac-17*.



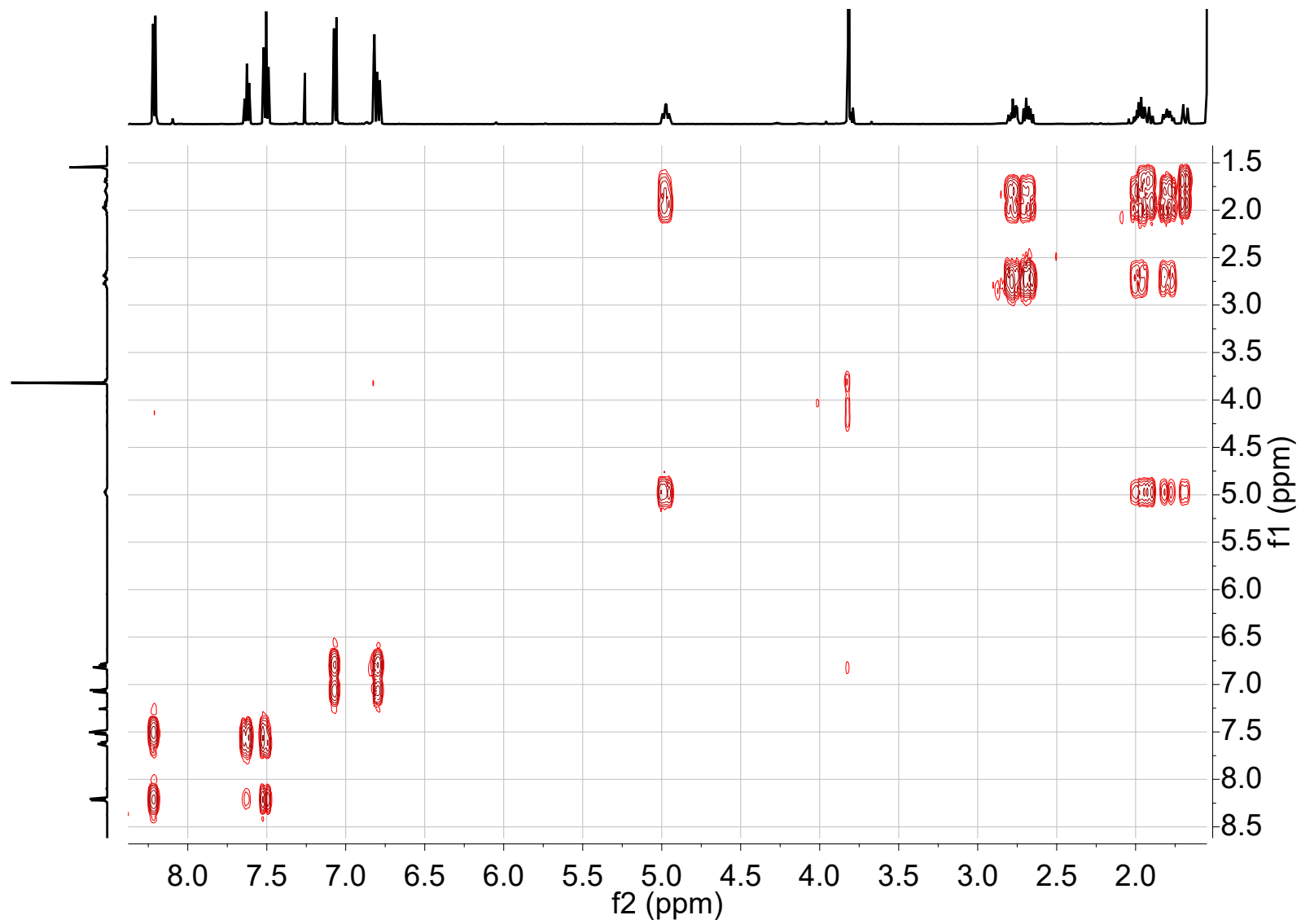
**Espectro 127.** RMN<sup>1</sup>H del compuesto *meso*-17.



**Espectro 128.** Expansión en RMN $^1\text{H}$  del compuesto *meso*-17.

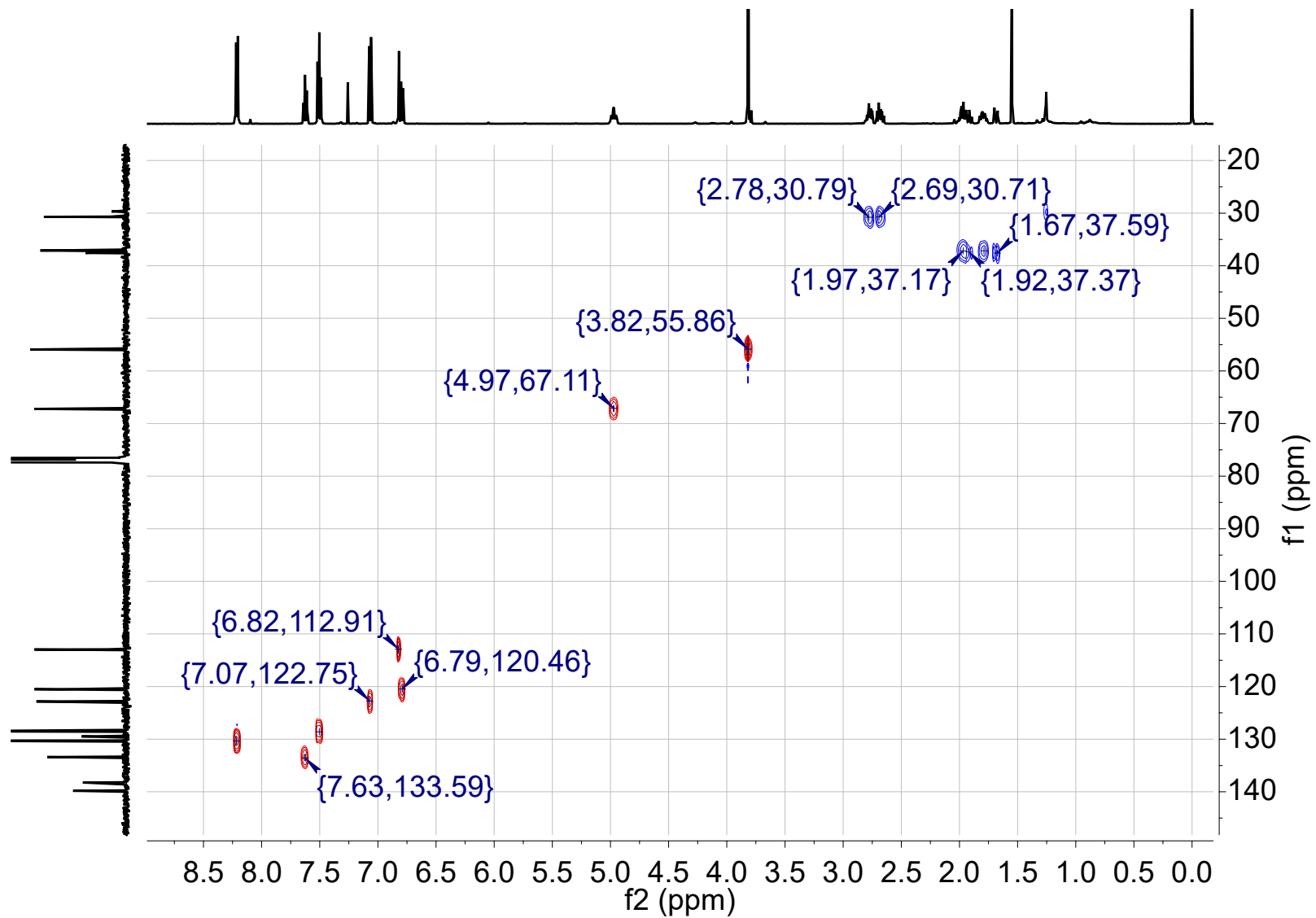


**Espectro 129.** RMN<sup>13</sup>C del compuesto *meso*-17.

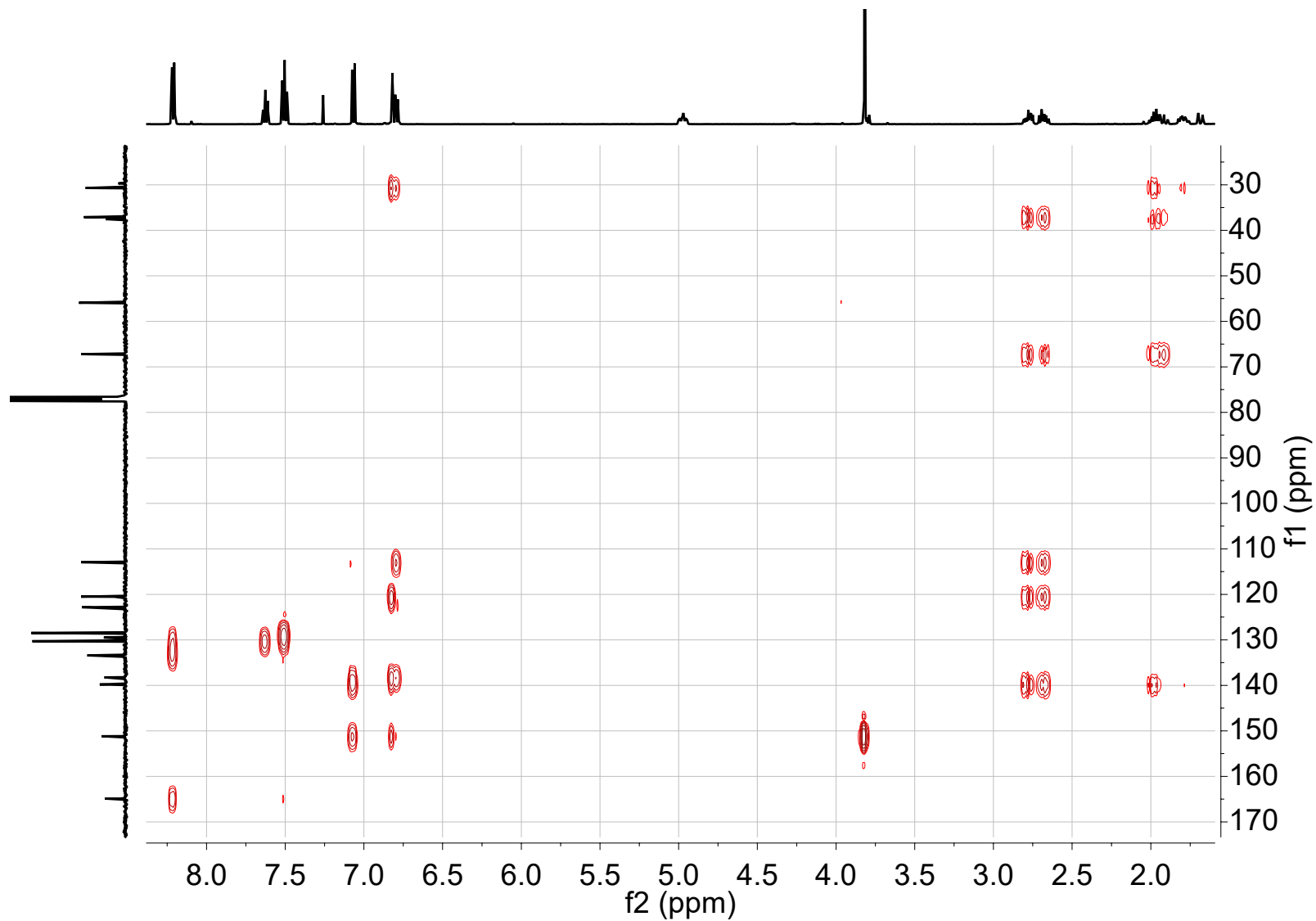


**Espectro 130.** COSY del compuesto *meso*-17.

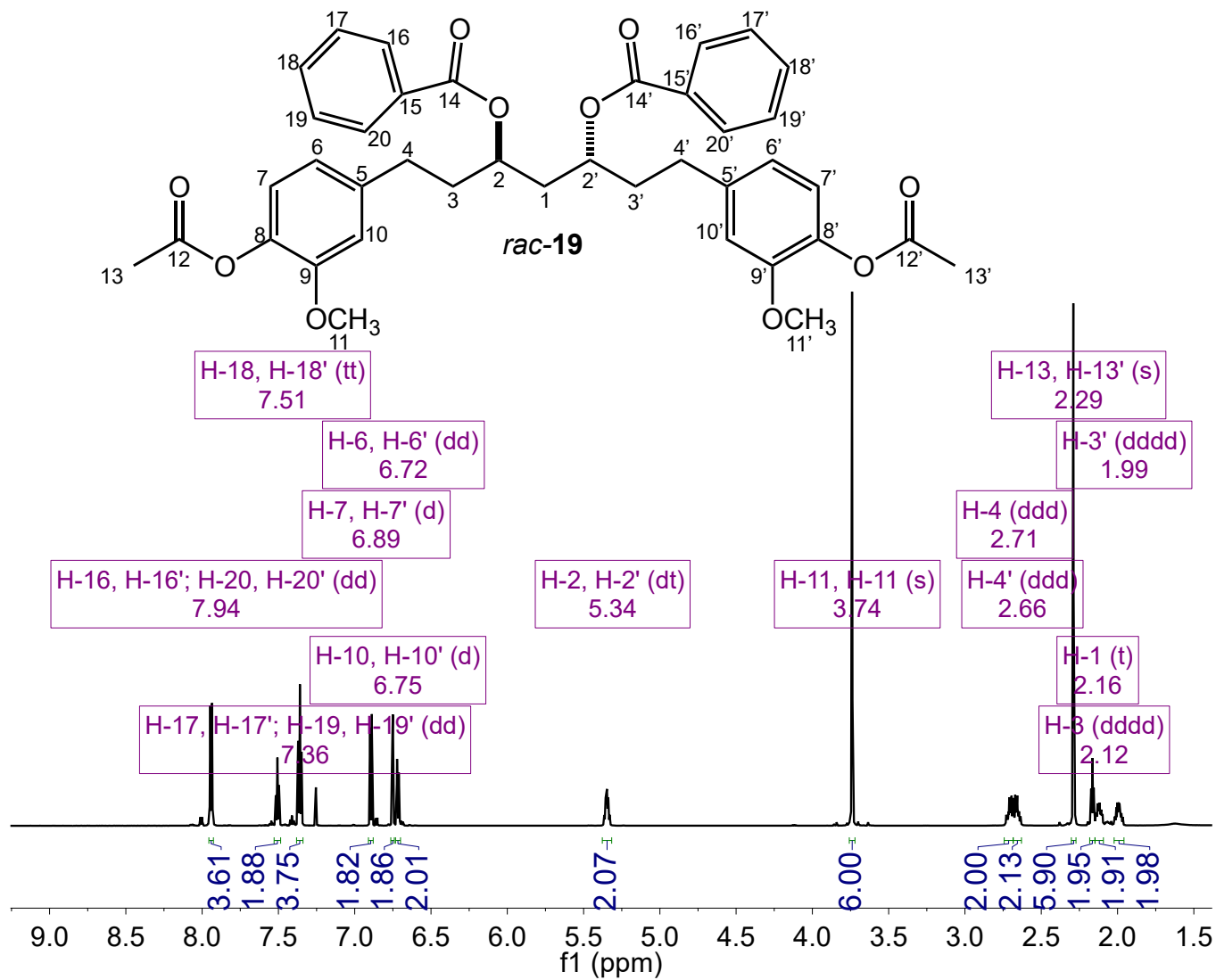




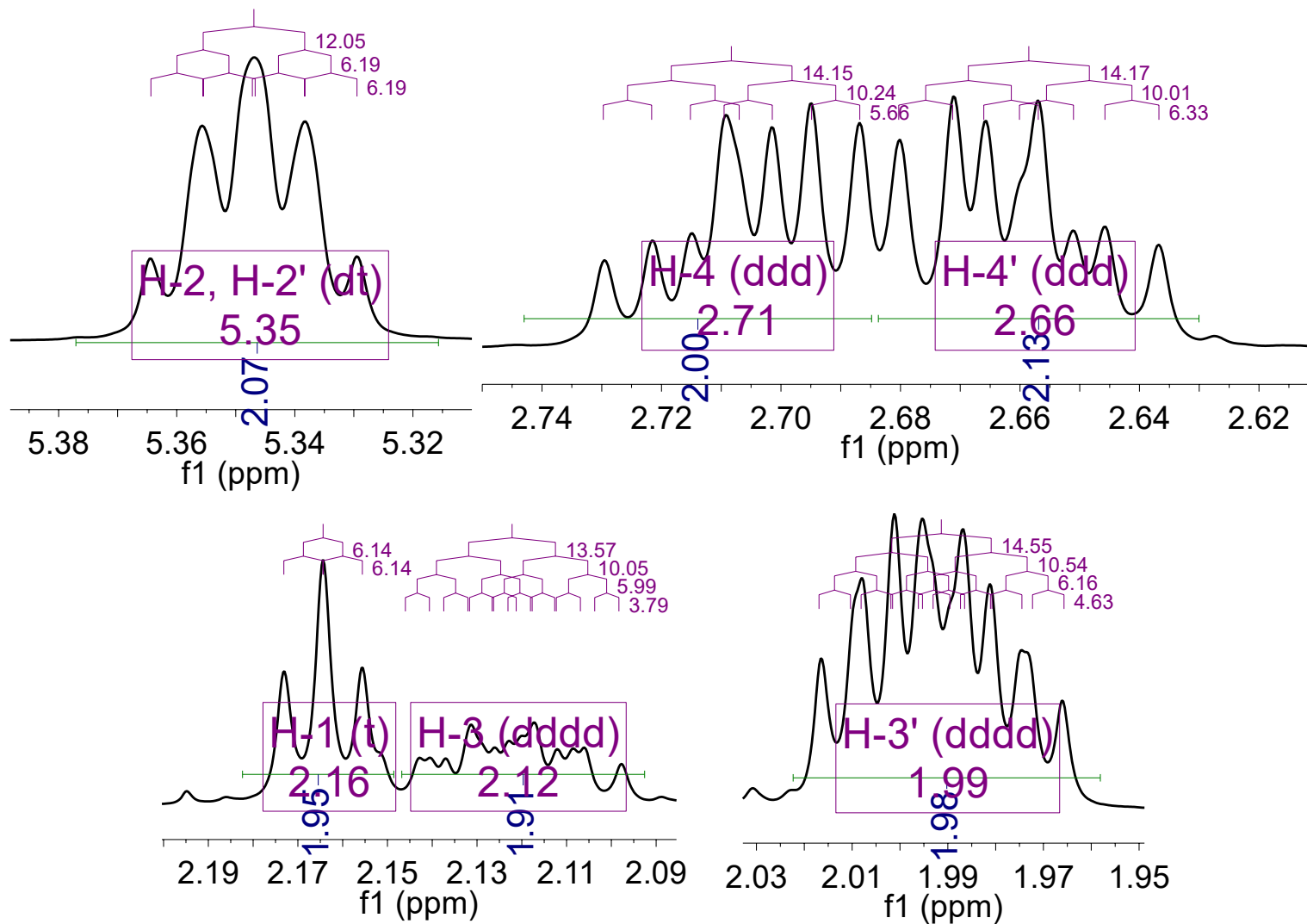
Espectro 131. HSQC del compuesto *meso*-17.



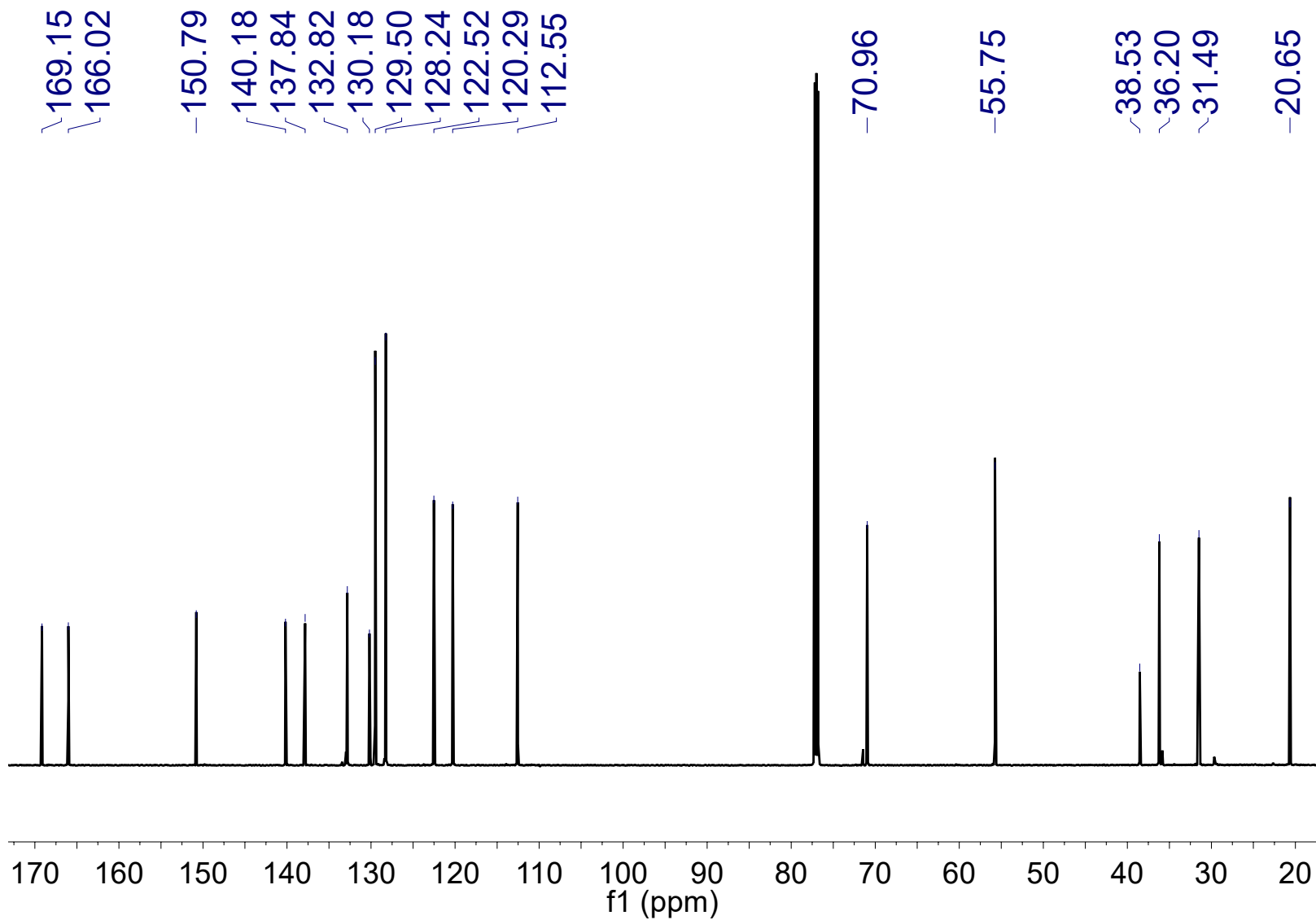
**Espectro 132.** HMBC del compuesto *meso*-17.



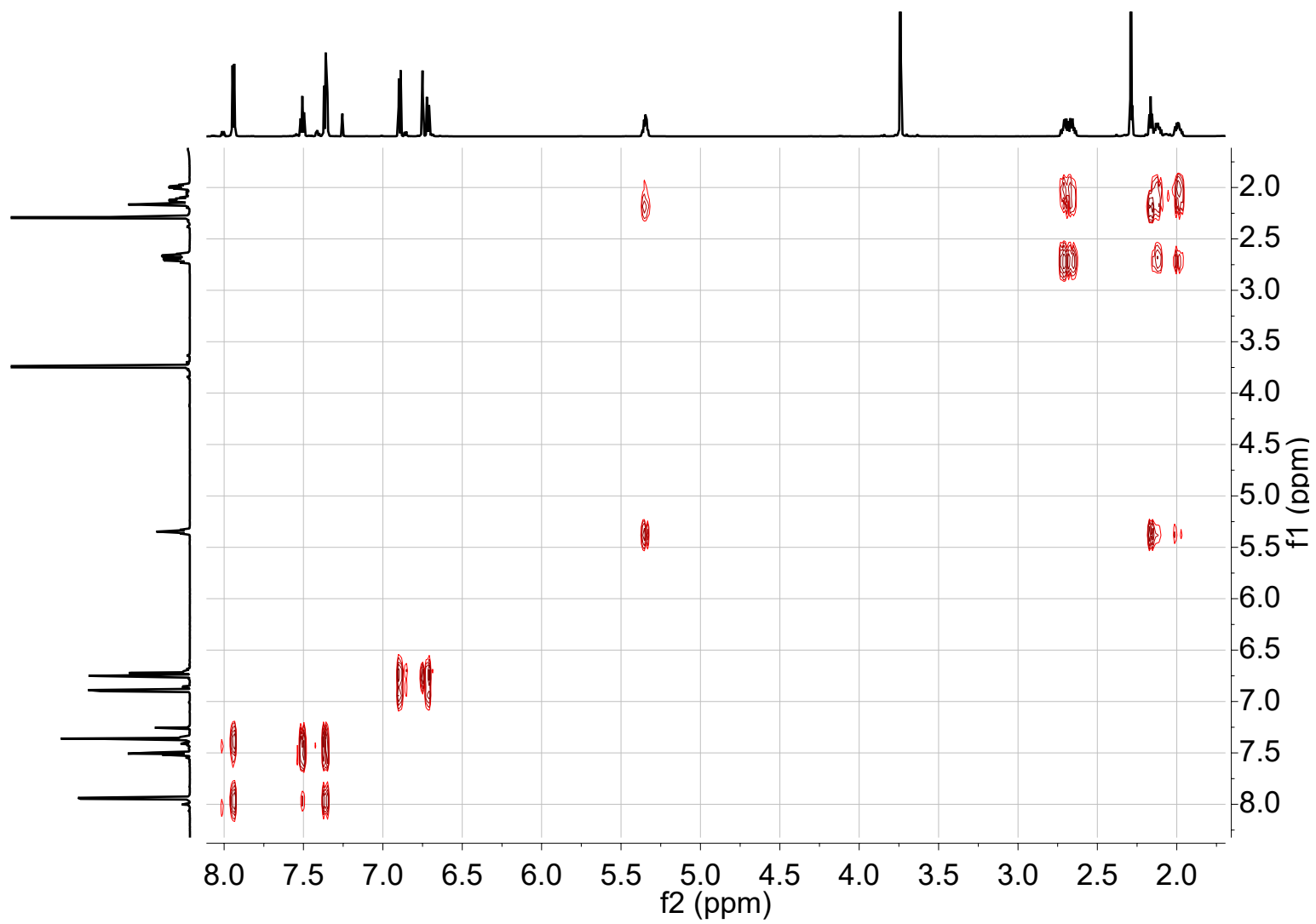
**Espectro 133.** RMN<sup>1</sup>H del compuesto *rac-19*.



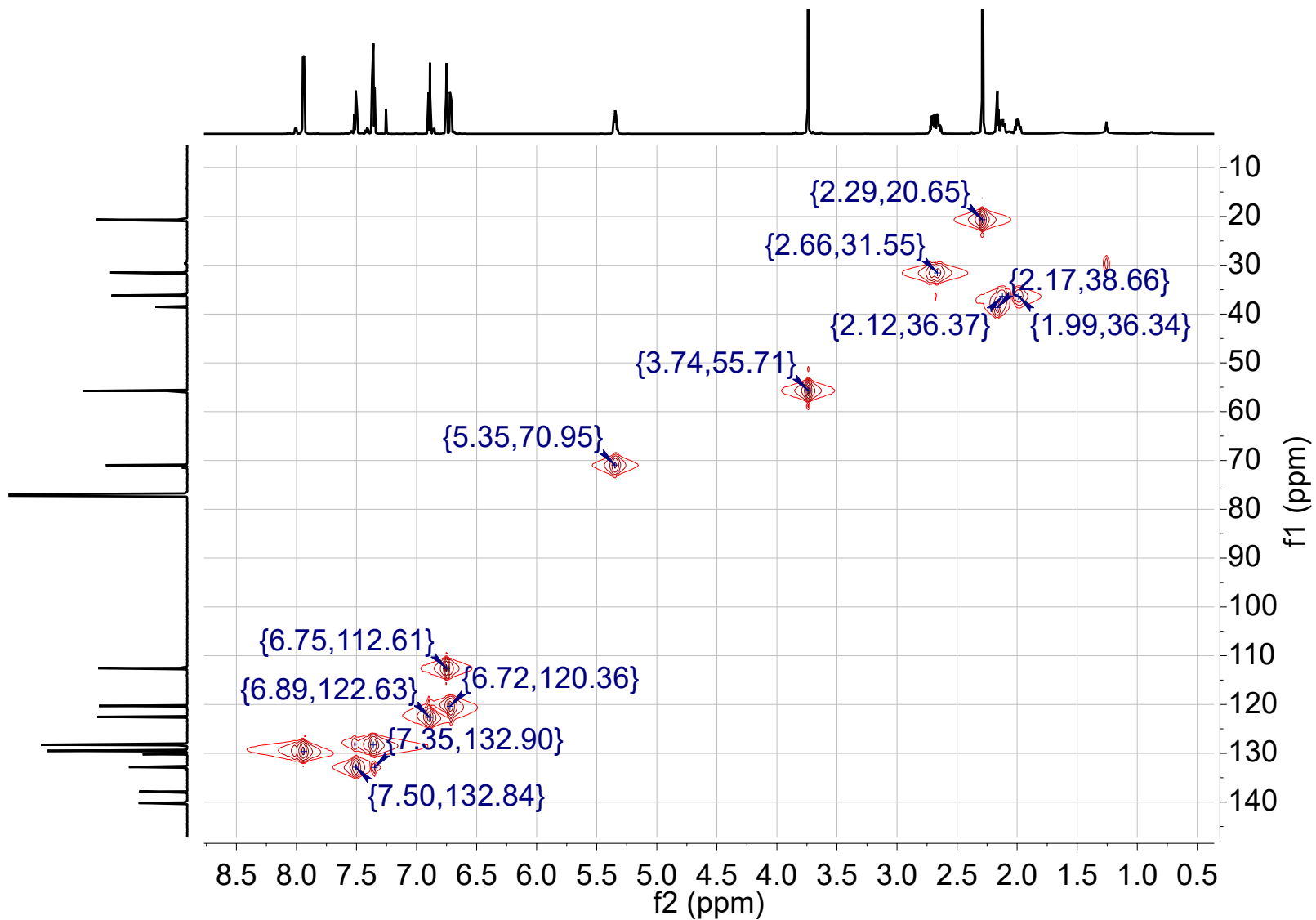
**Espectro 134.** Expansión en RMN $^1\text{H}$  del compuesto *rac-19*.



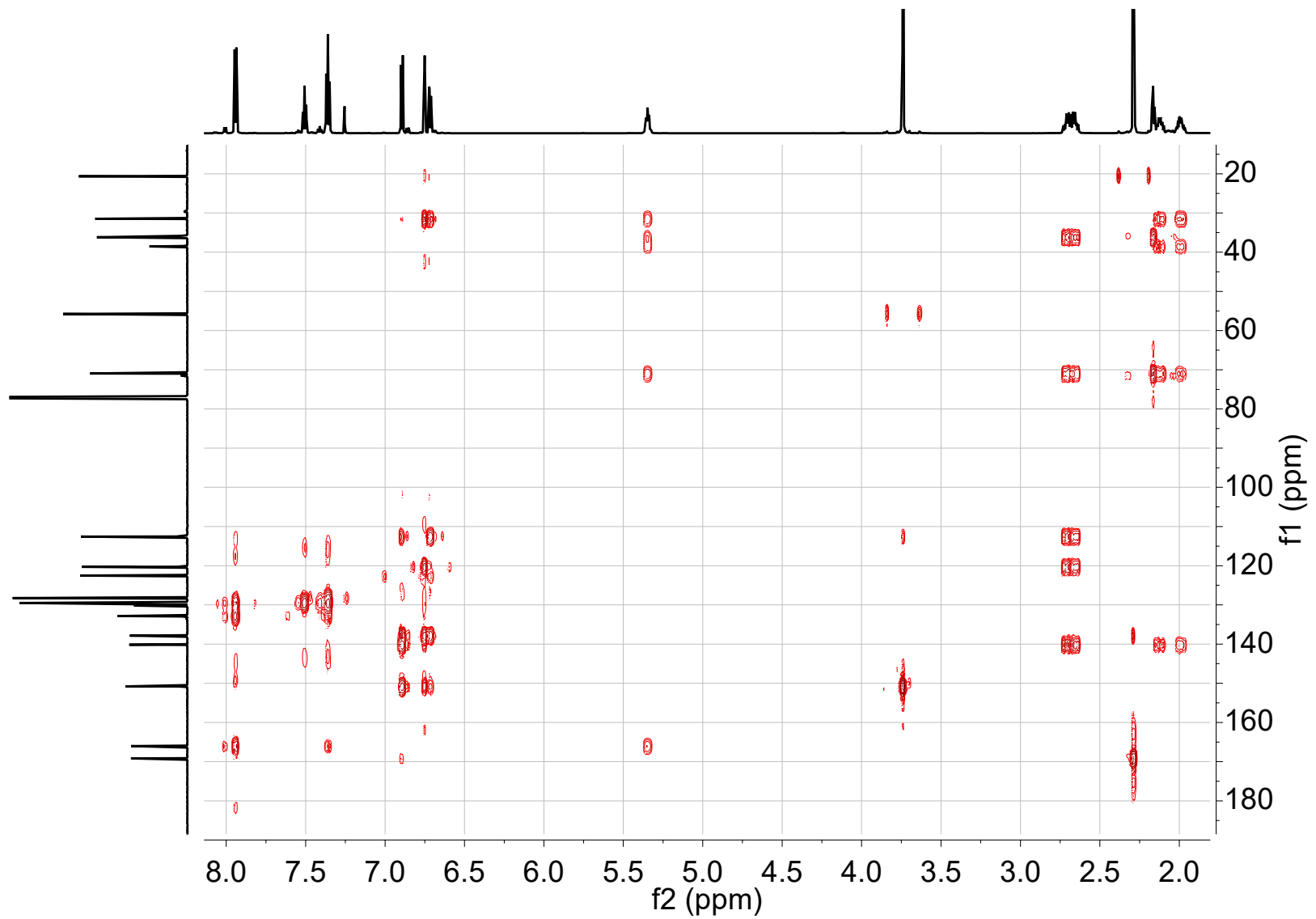
**Espectro 135.** RMN<sup>13</sup>C del compuesto *rac-19*.



**Espectro 136.** COSY del compuesto *rac-19*.

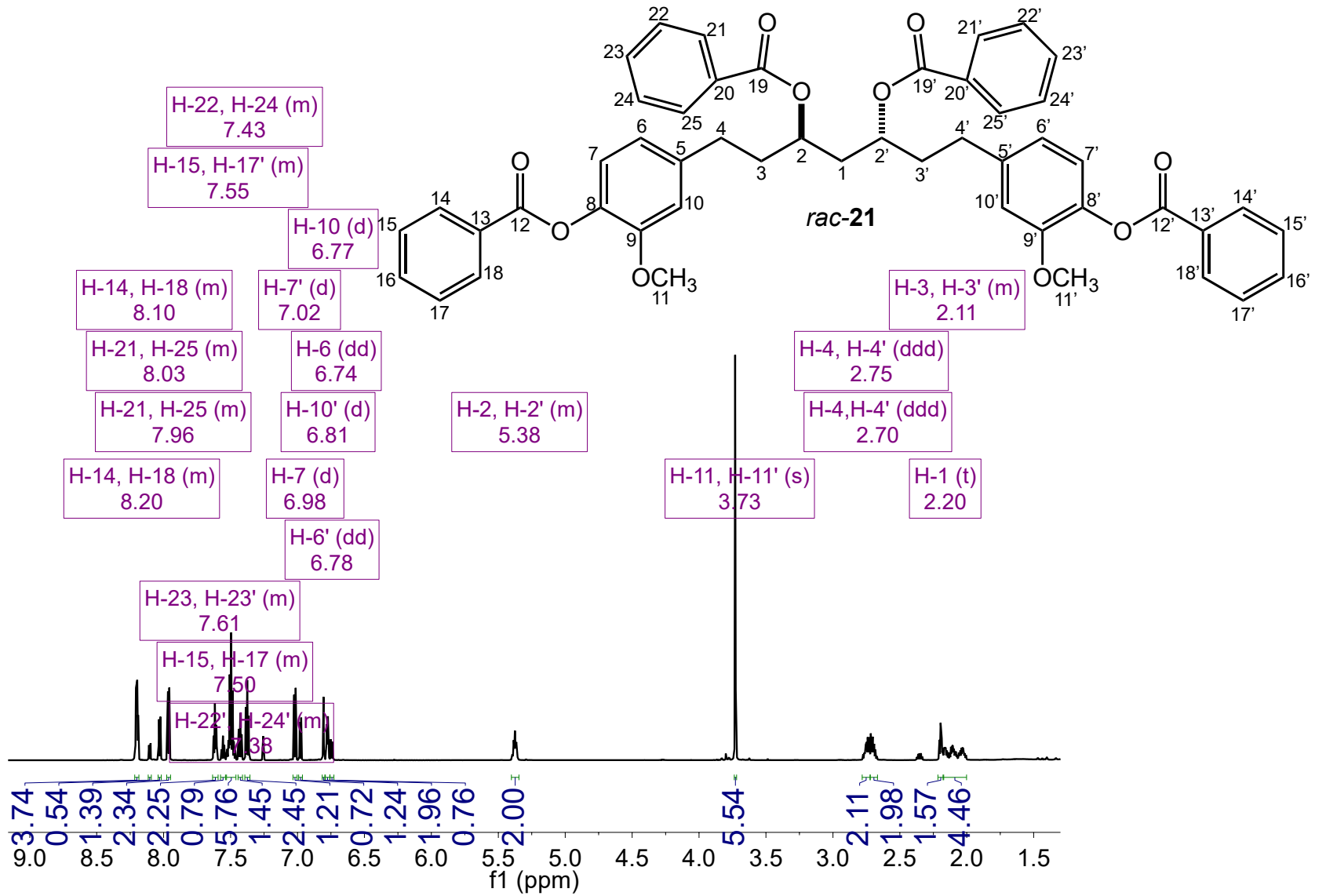


**Espectro 137.** HSQC del compuesto *rac*-19.

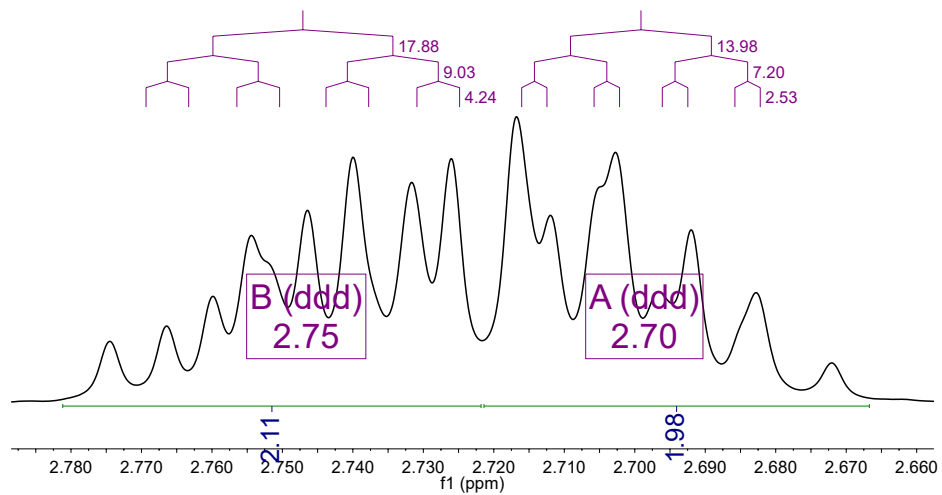
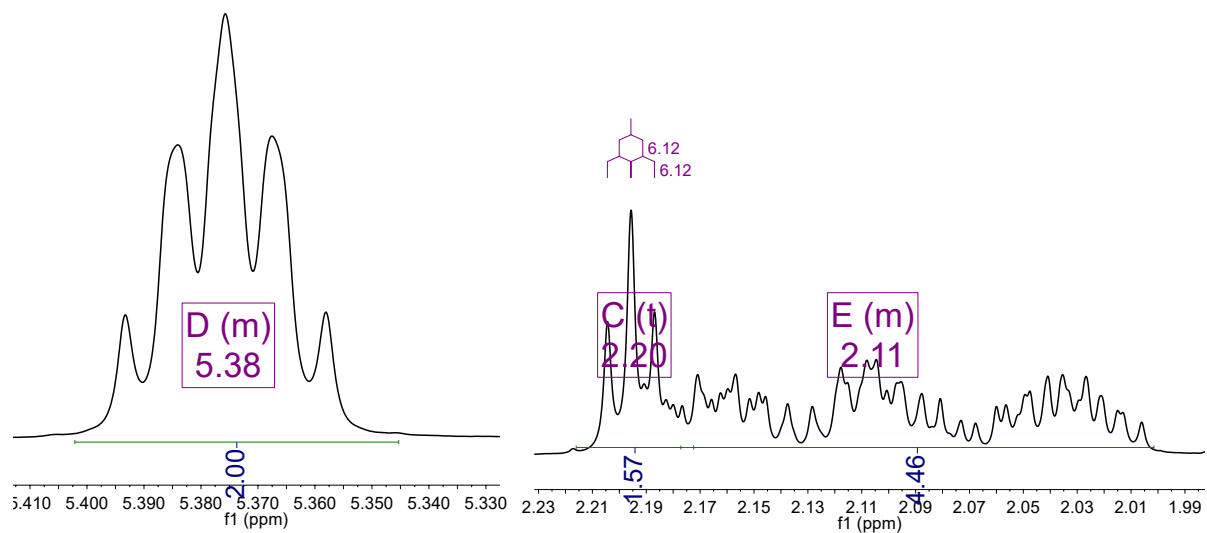


**Espectro 138.** HMBC del compuesto *rac*-19.

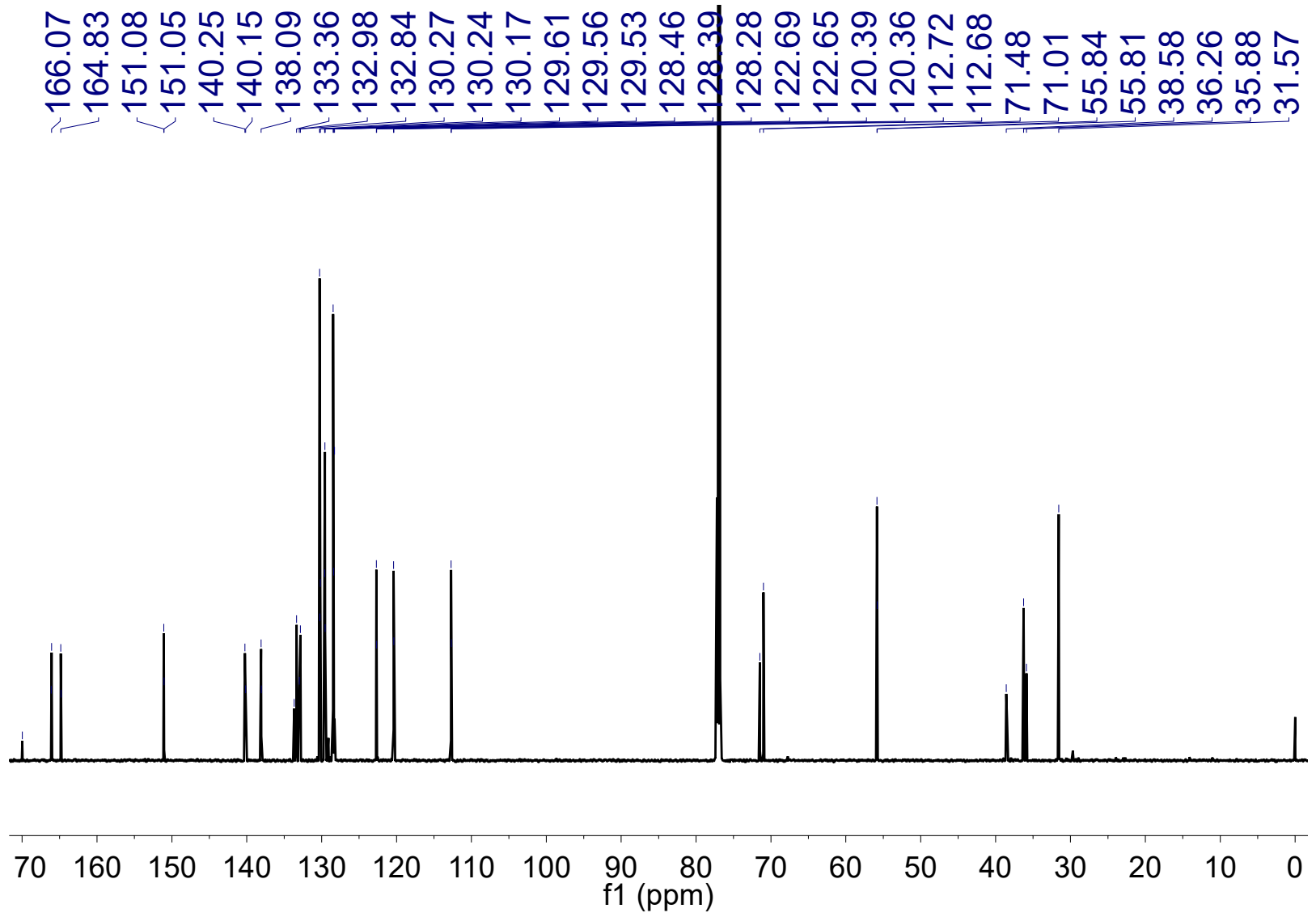




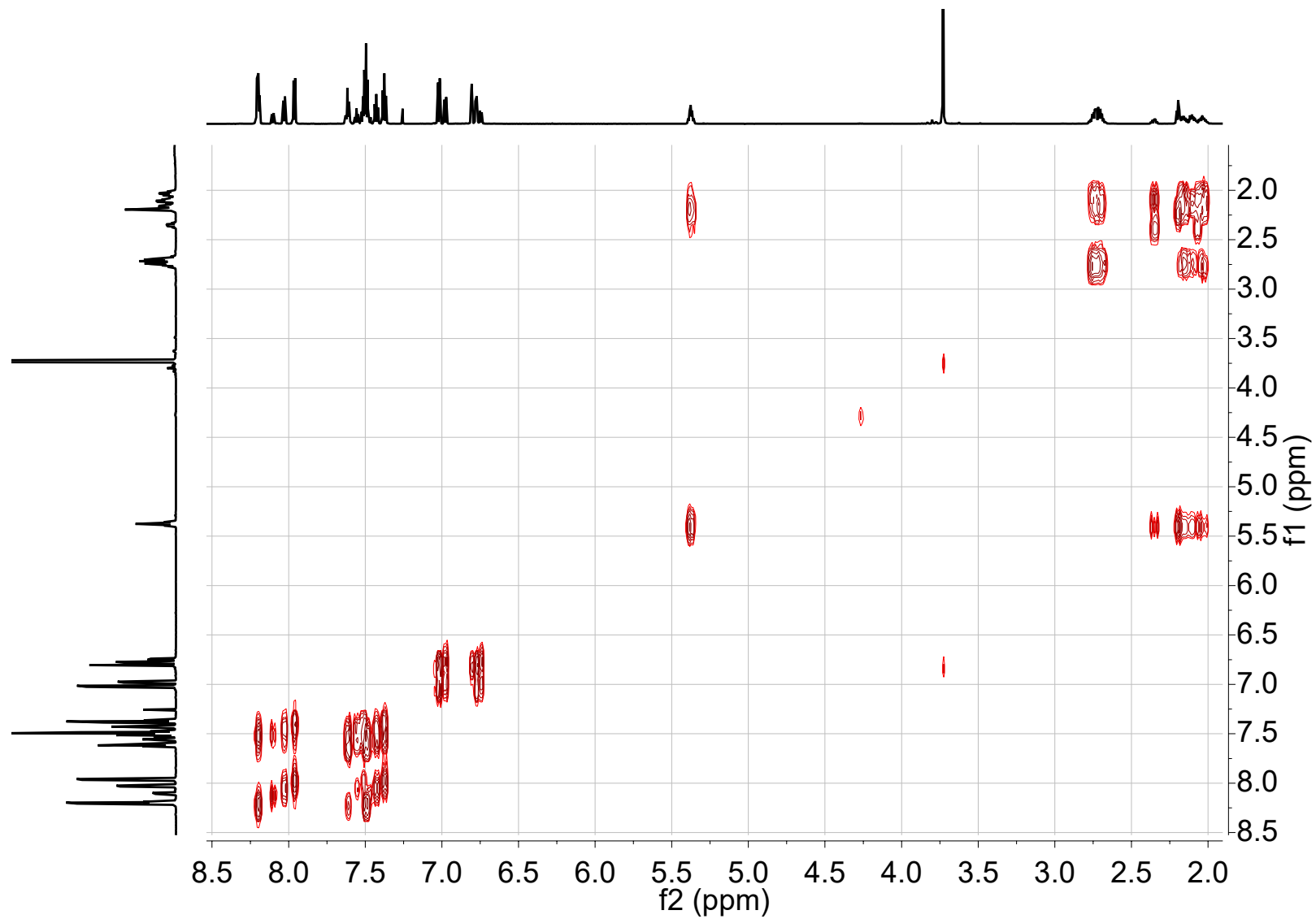
**Espectro 139.** RMN<sup>1</sup>H del compuesto *rac-21*.



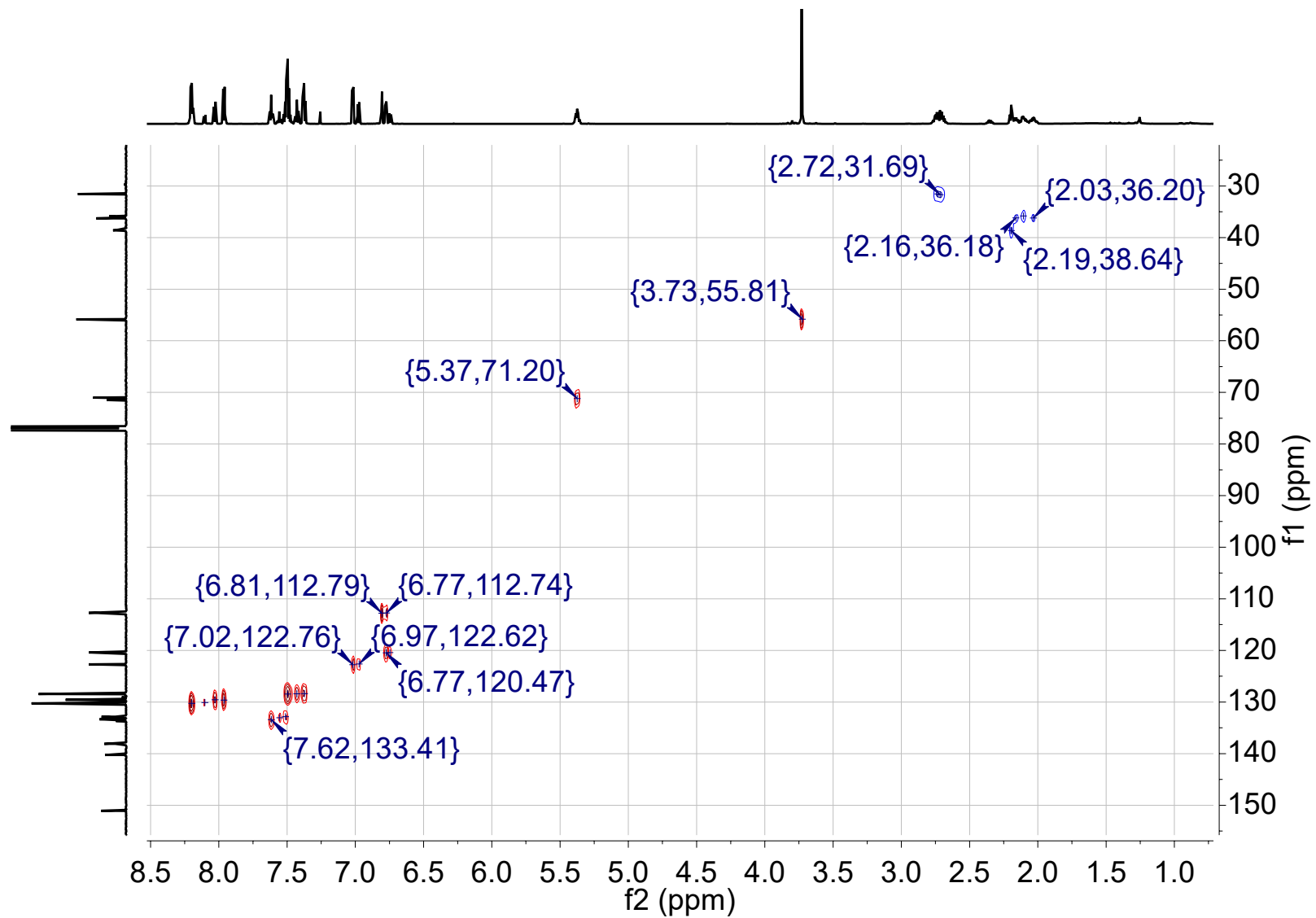
**Espectro 140.** Expansión en RMN<sup>1</sup>H del compuesto *rac-21*.



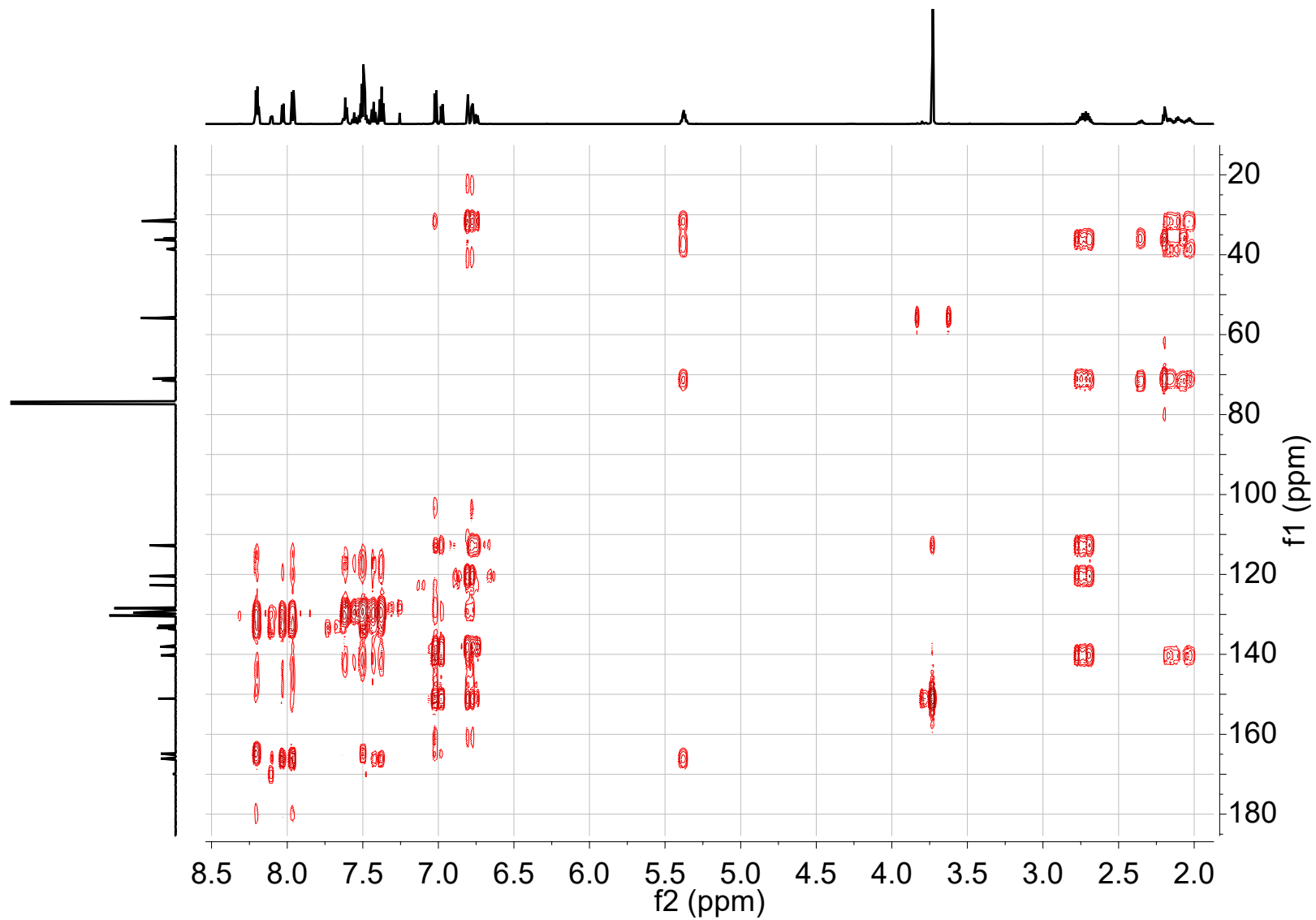
**Espectro 141. RMN<sup>13</sup>C del compuesto *rac*-21.**



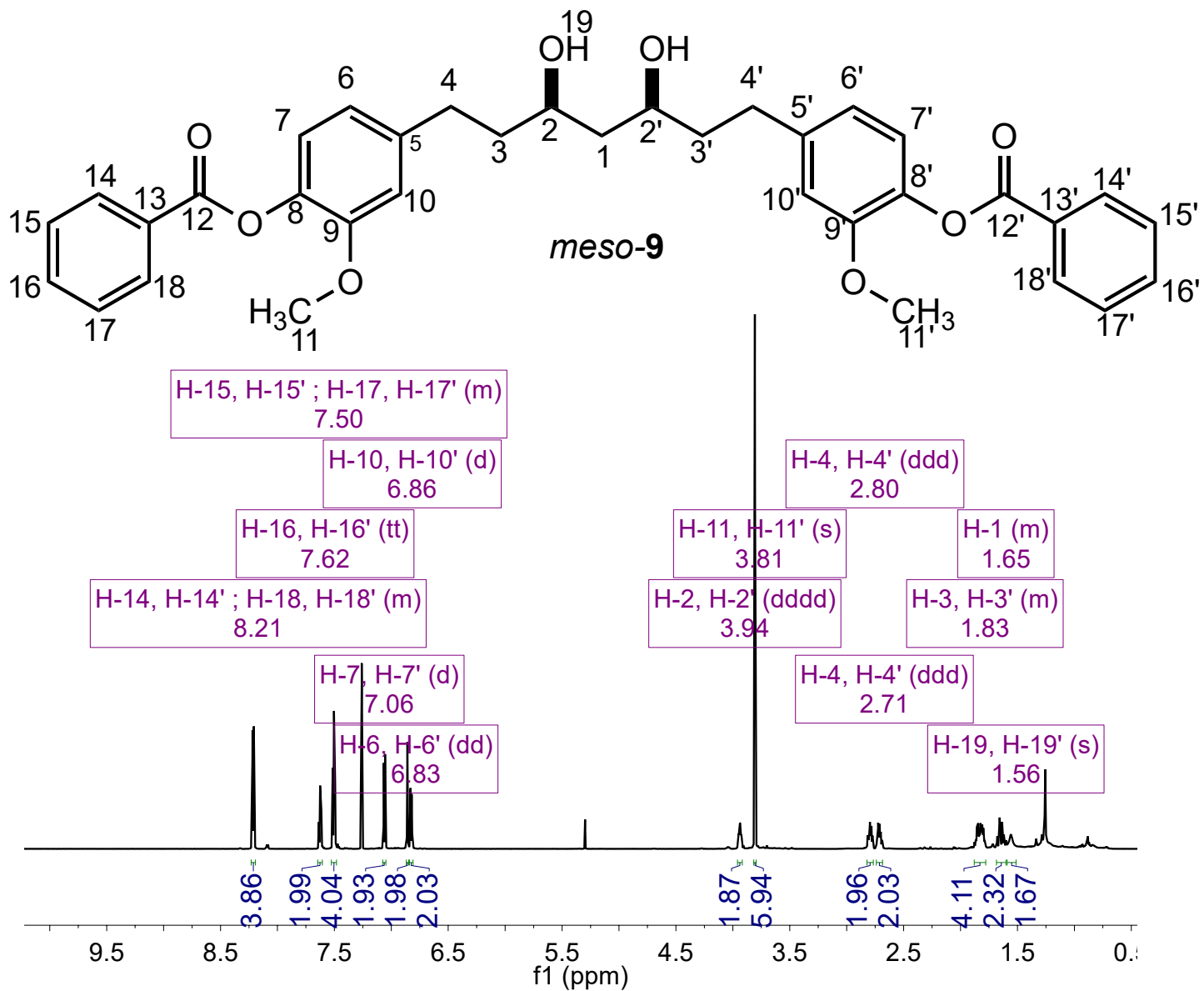
**Espectro 142.** COSY del compuesto *rac*-21.



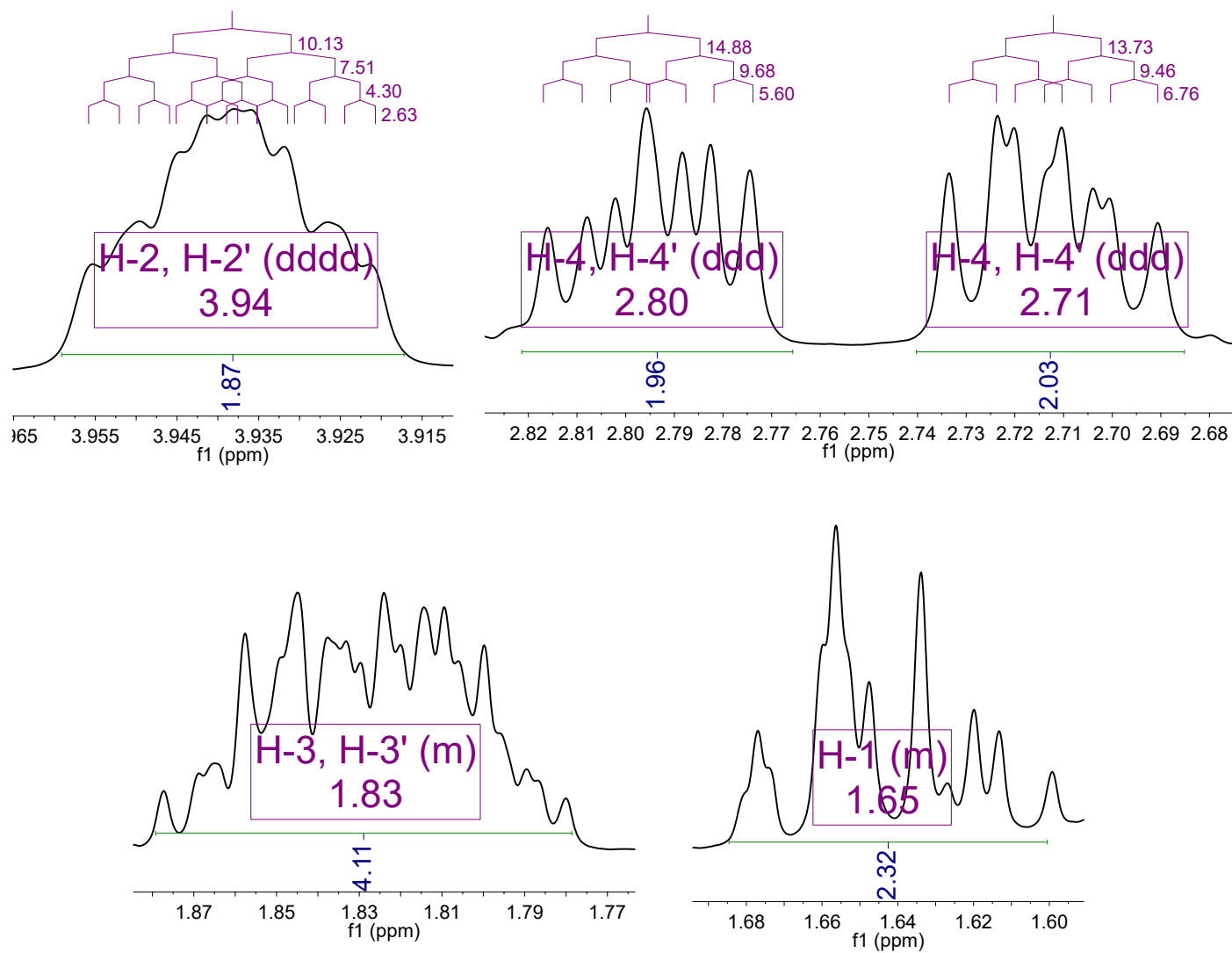
**Espectro 143.** HSQC del compuesto *rac-21*.



**Espectro 144.** HMBC del compuesto *rac-21*.

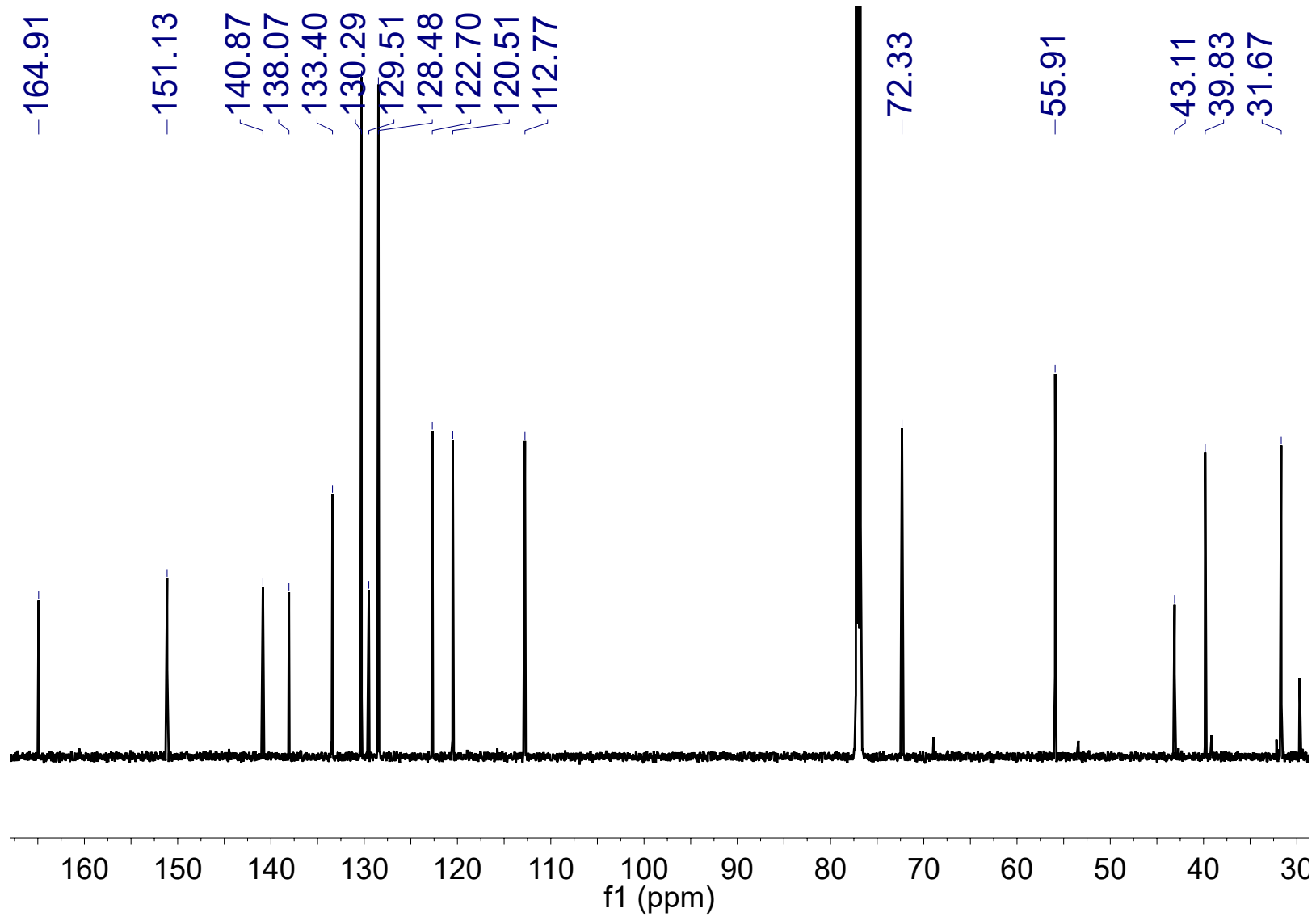


**Espectro 145.** RMN<sup>1</sup>H del compuesto *meso-9*.

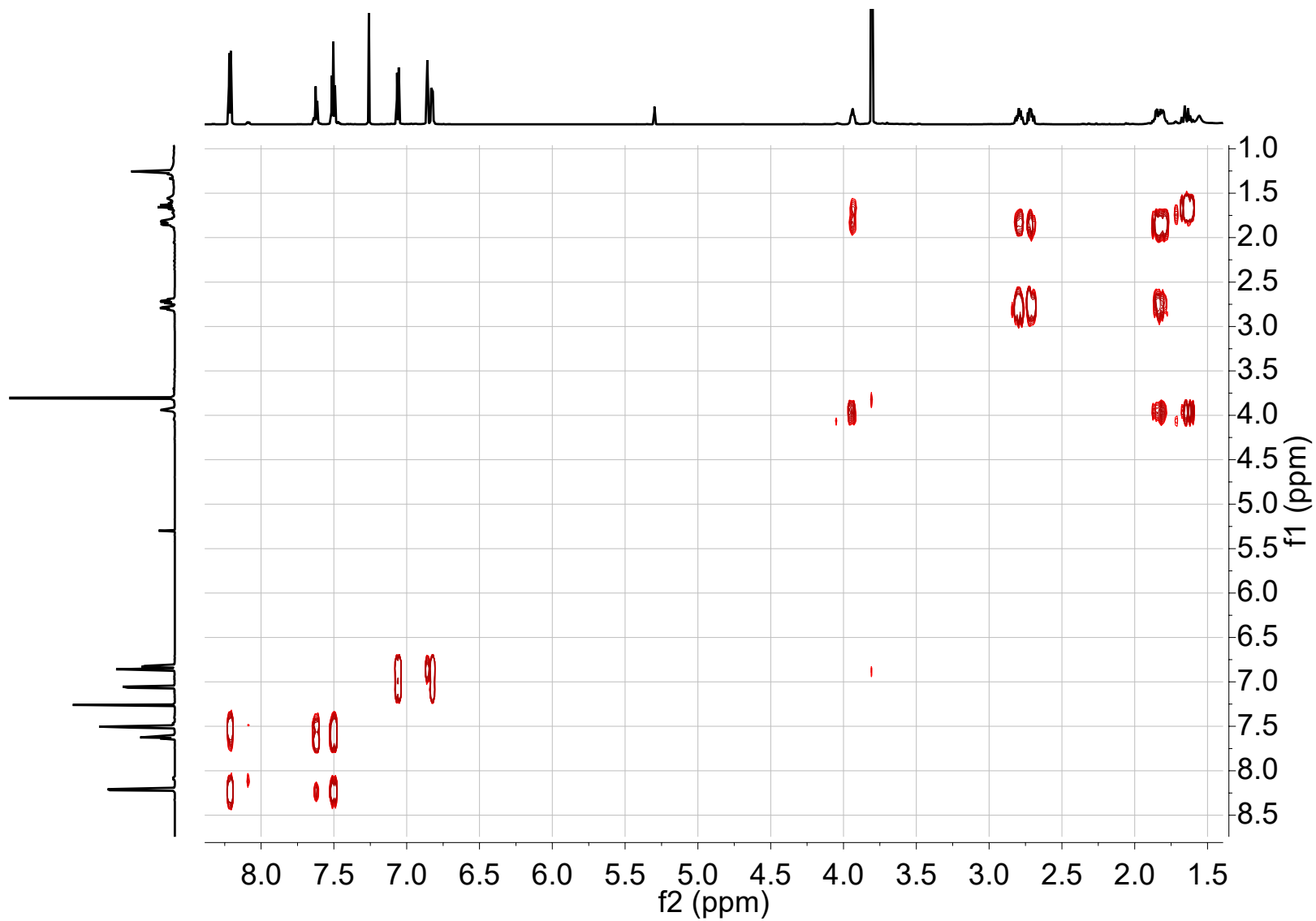


**Espectro 146.** Expansiones en RMN $^1\text{H}$  del compuesto *meso*-9.

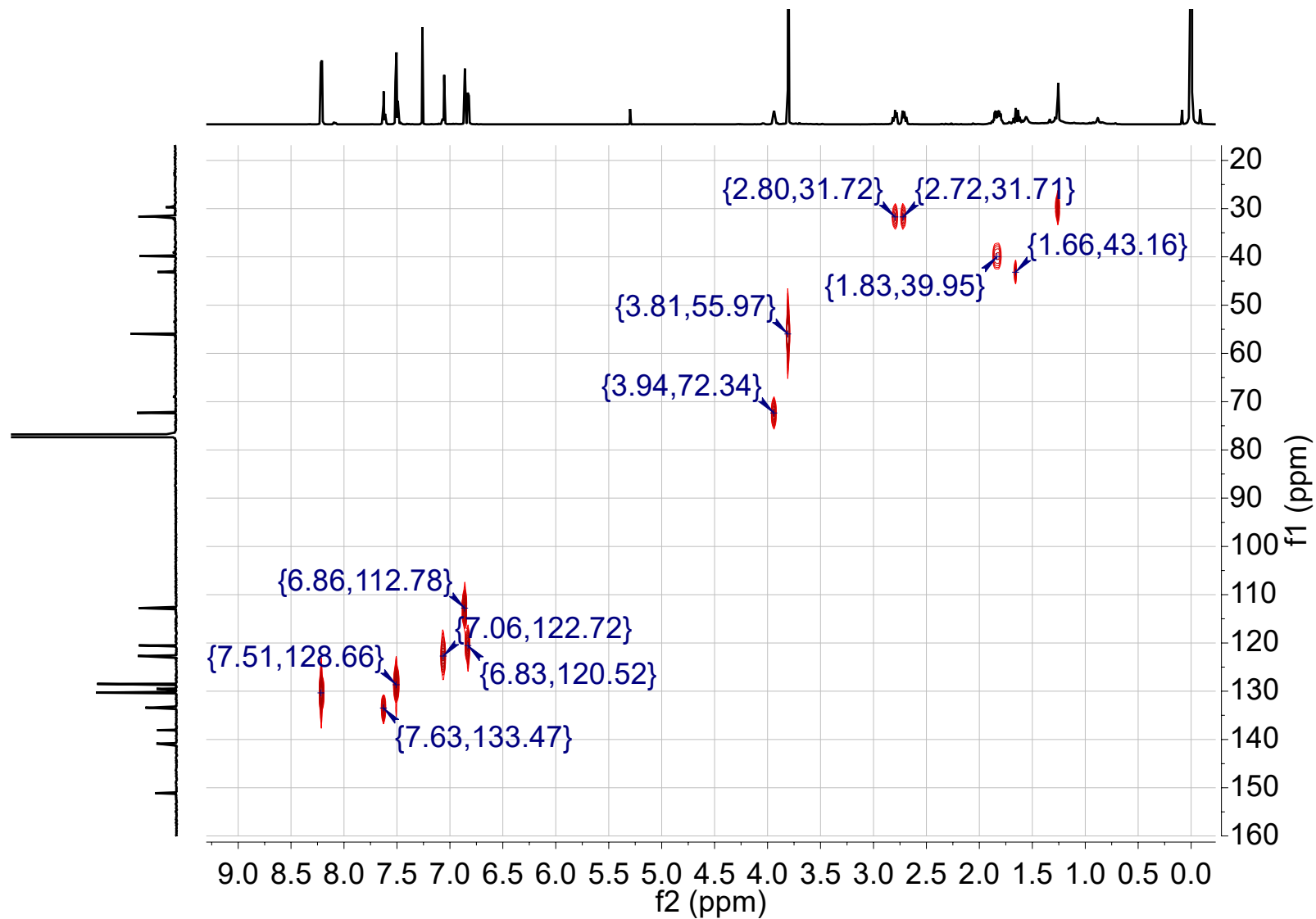




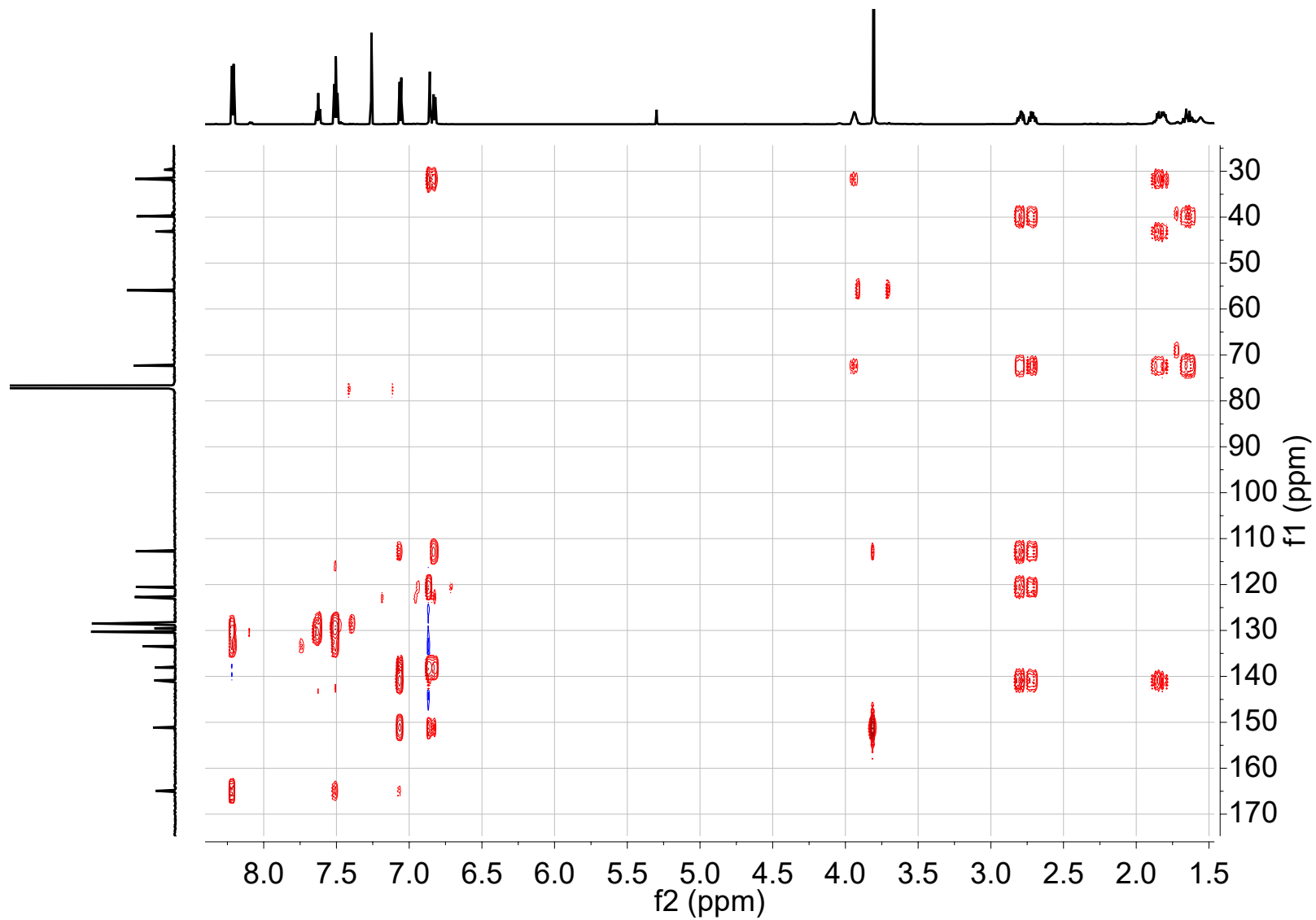
**Espectro 147.** RMN<sup>13</sup>C del compuesto *meso-9*.



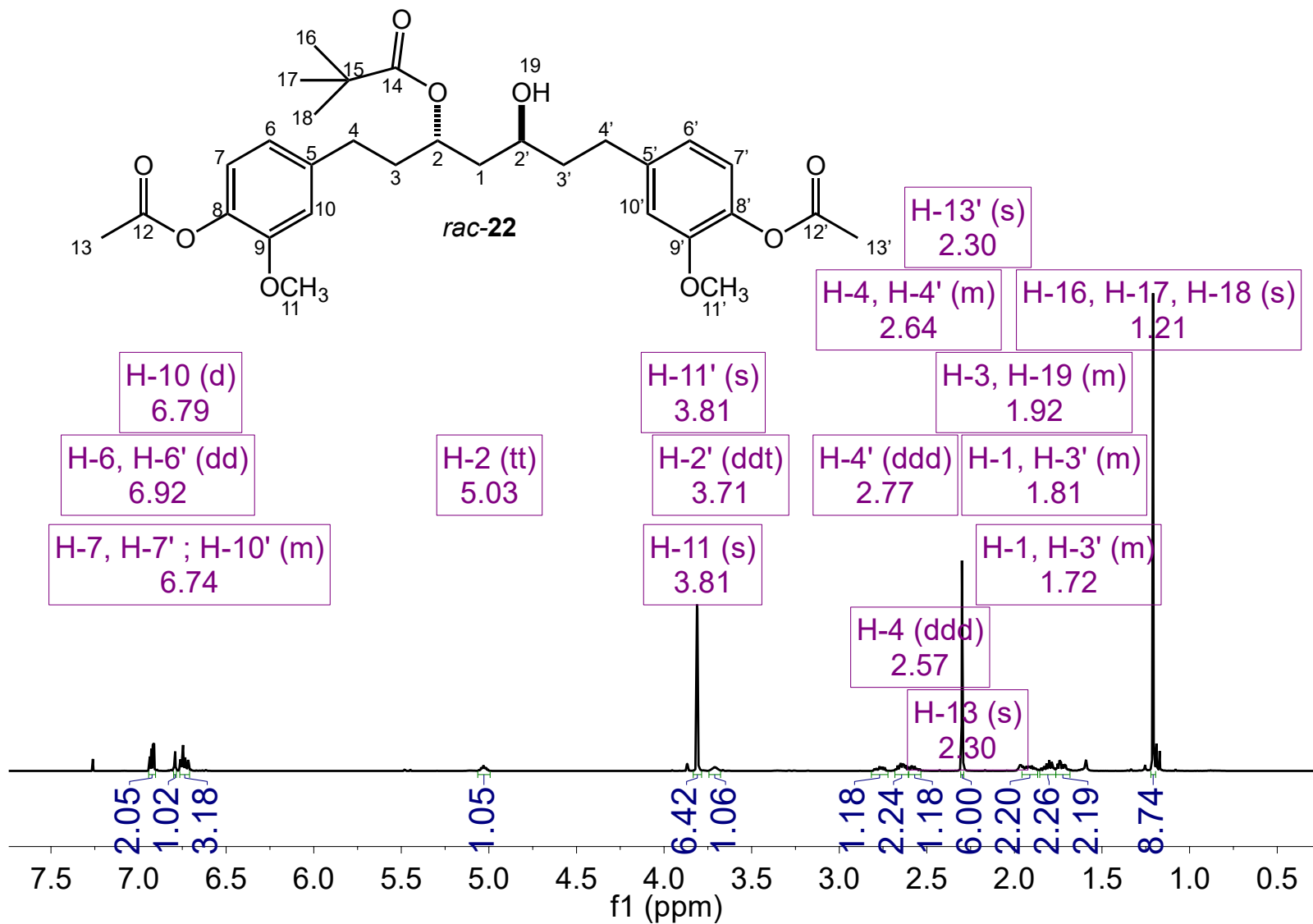
**Espectro 148.** COSY del compuesto *meso*-9.



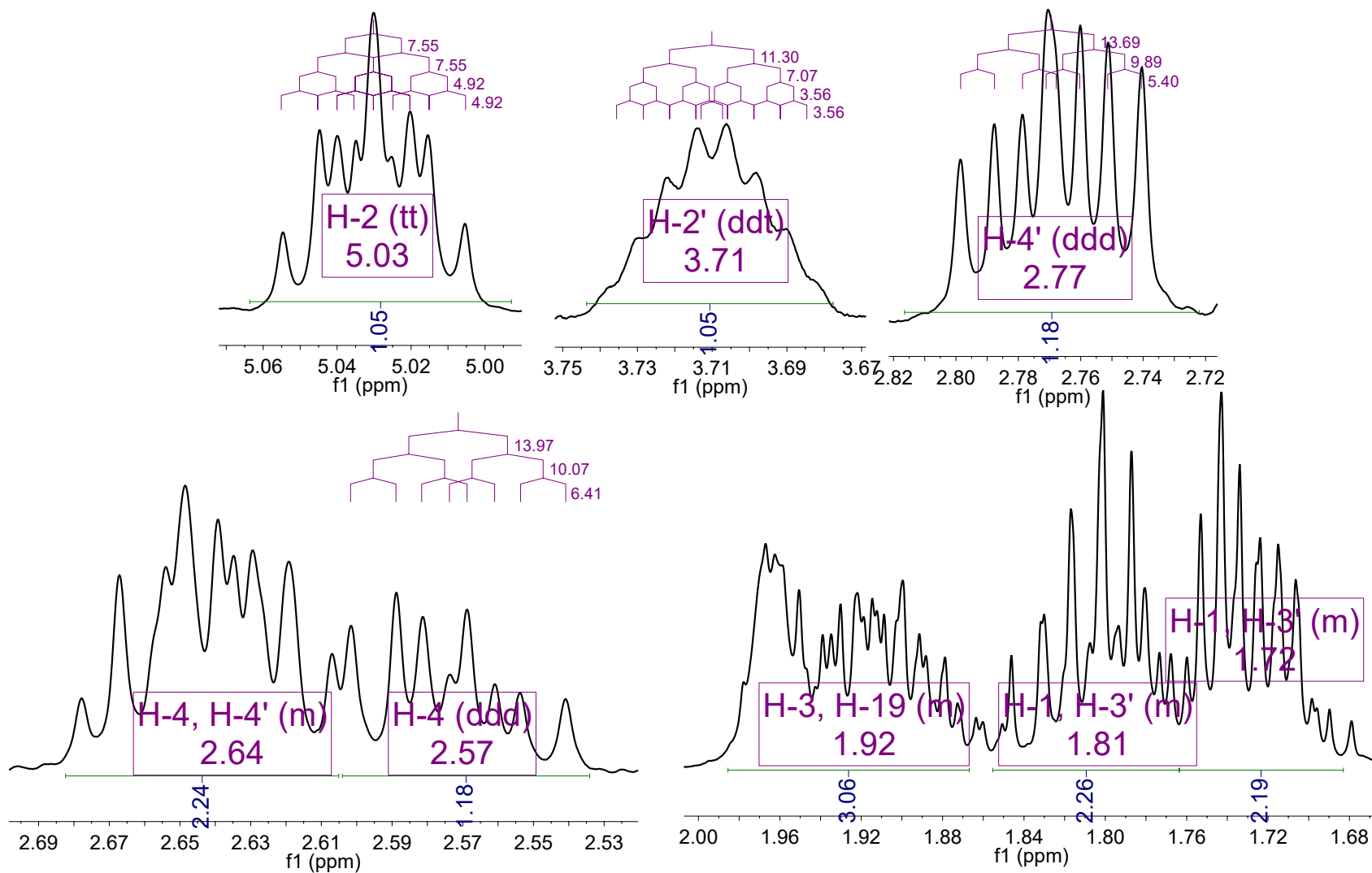
**Espectro 149.** HSQC del compuesto *meso-9*.



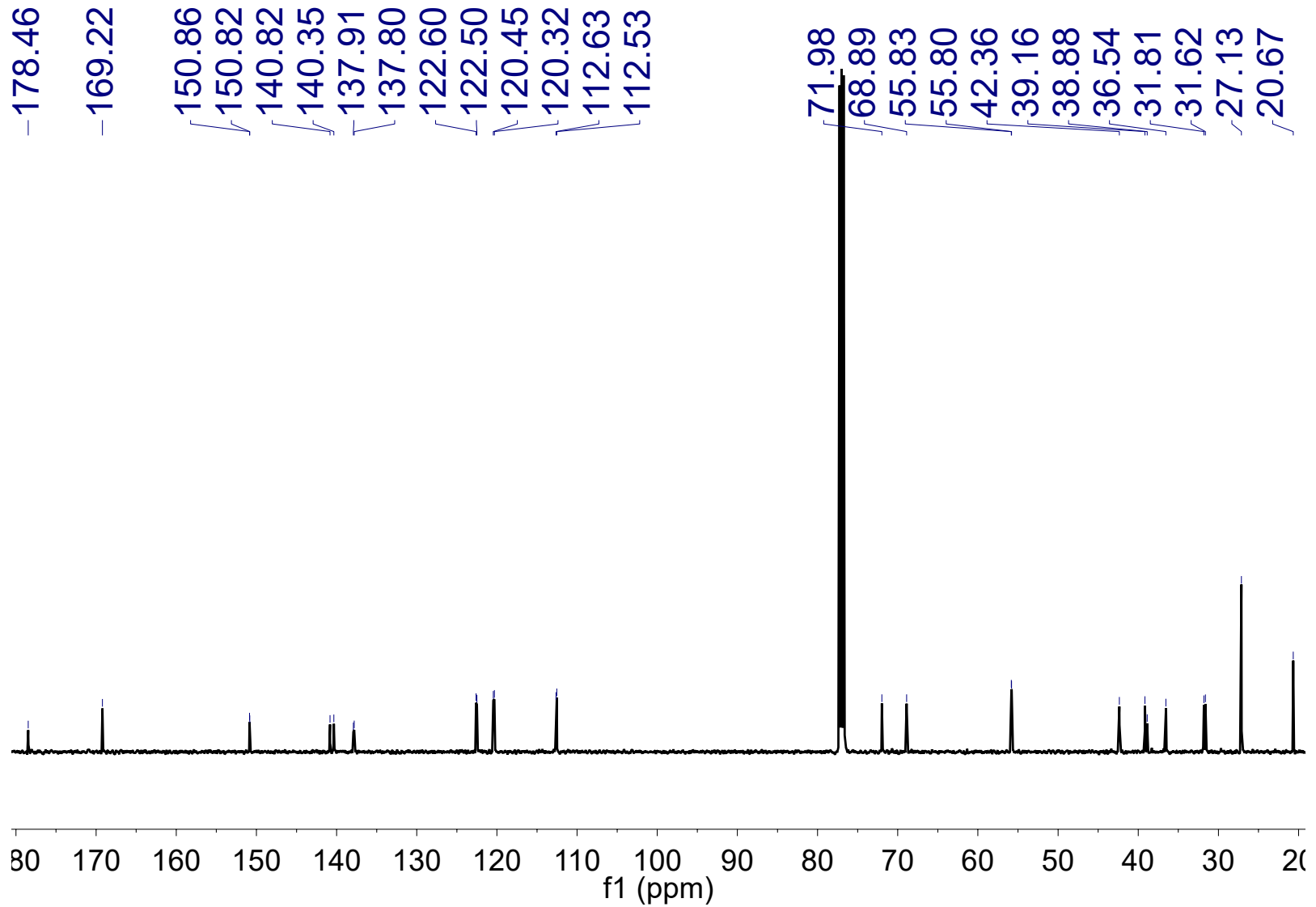
**Espectro 150.** HMBC del compuesto *meso-9*.



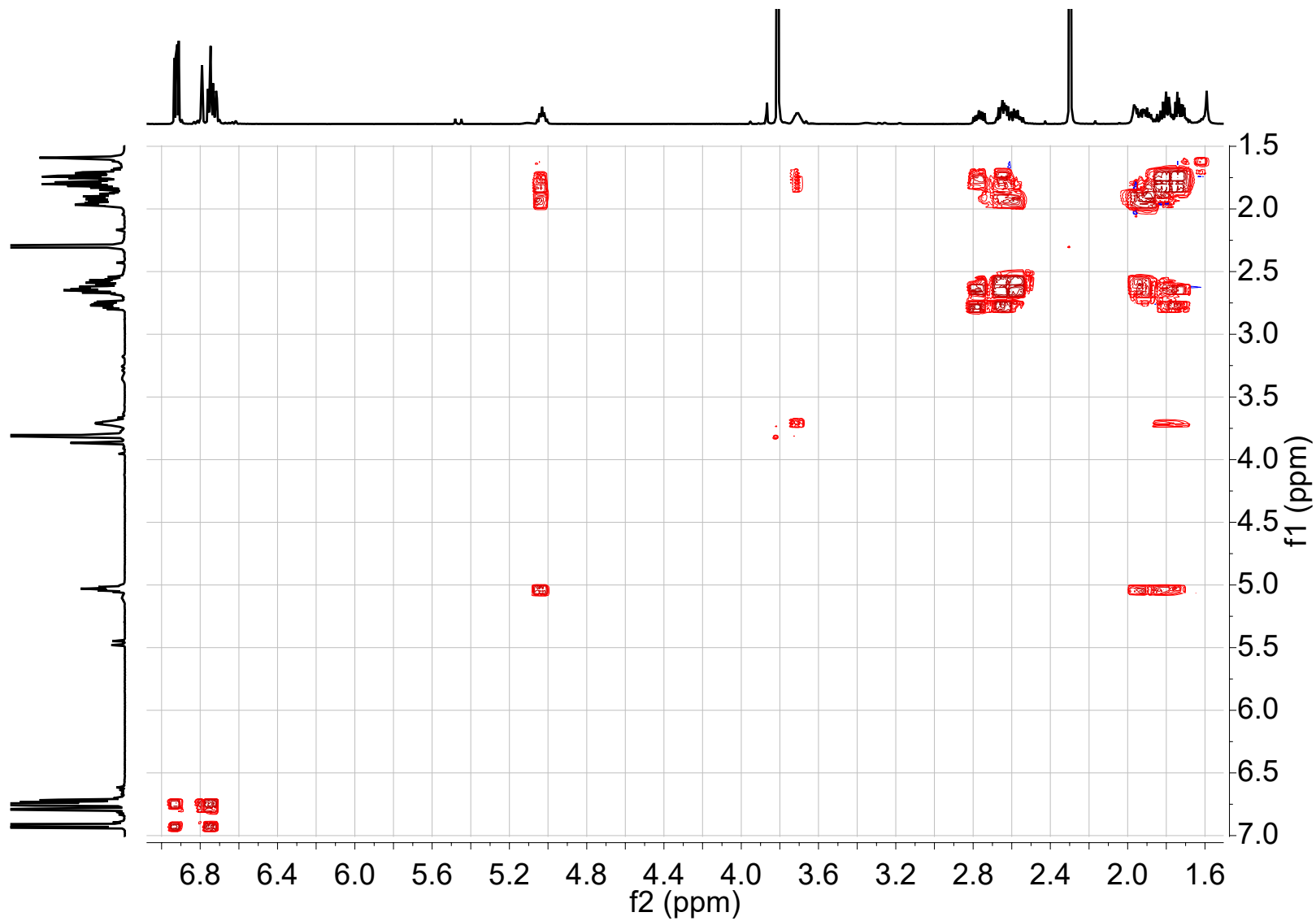
Espectro 151. RMN<sup>1</sup>H del compuesto *rac-22*.



**Espectro 152.** Expansiones en RMN $^1\text{H}$  del compuesto *rac-22*.

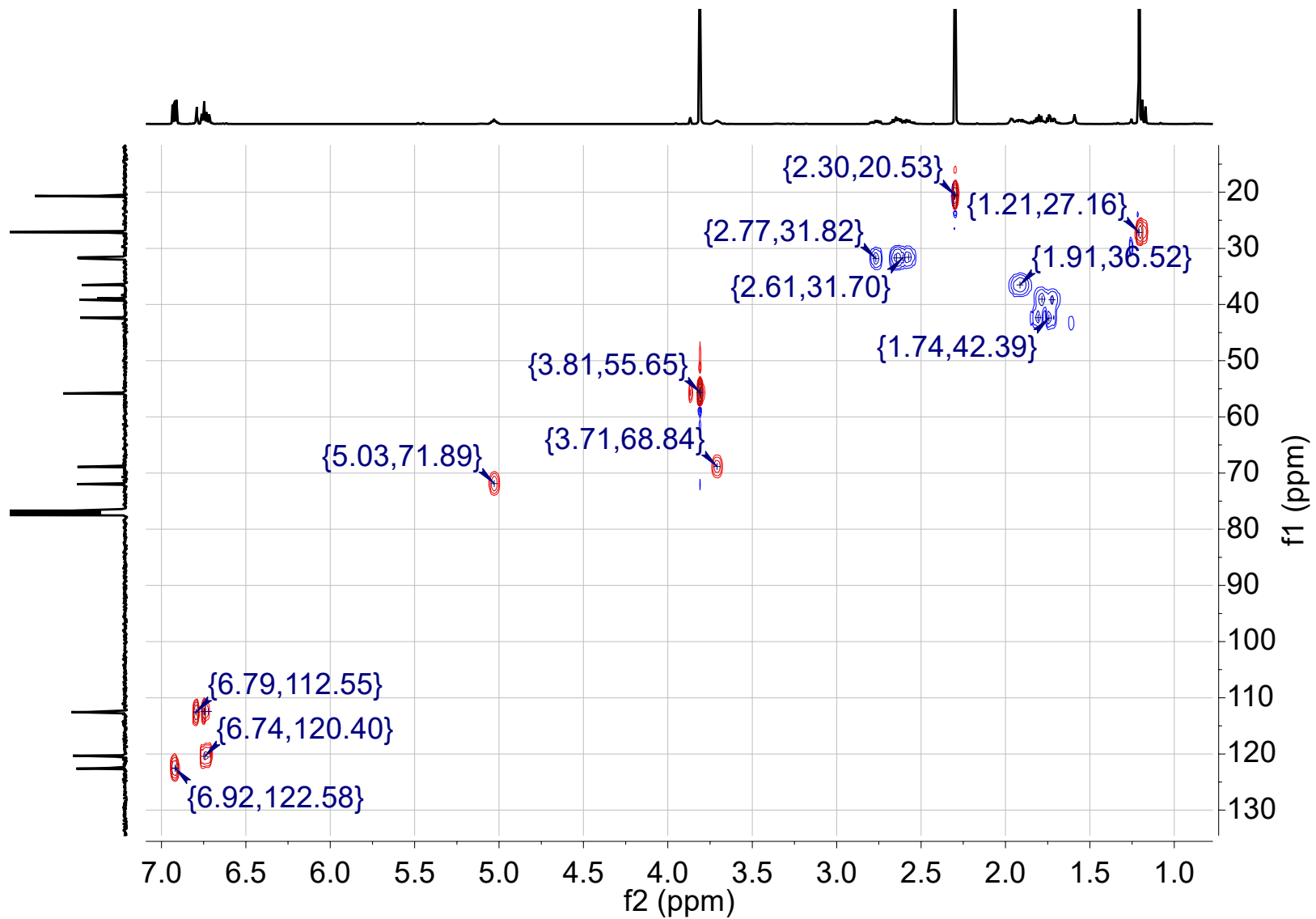


Espectro 153. RMN<sup>13</sup>C del compuesto *rac*-22.

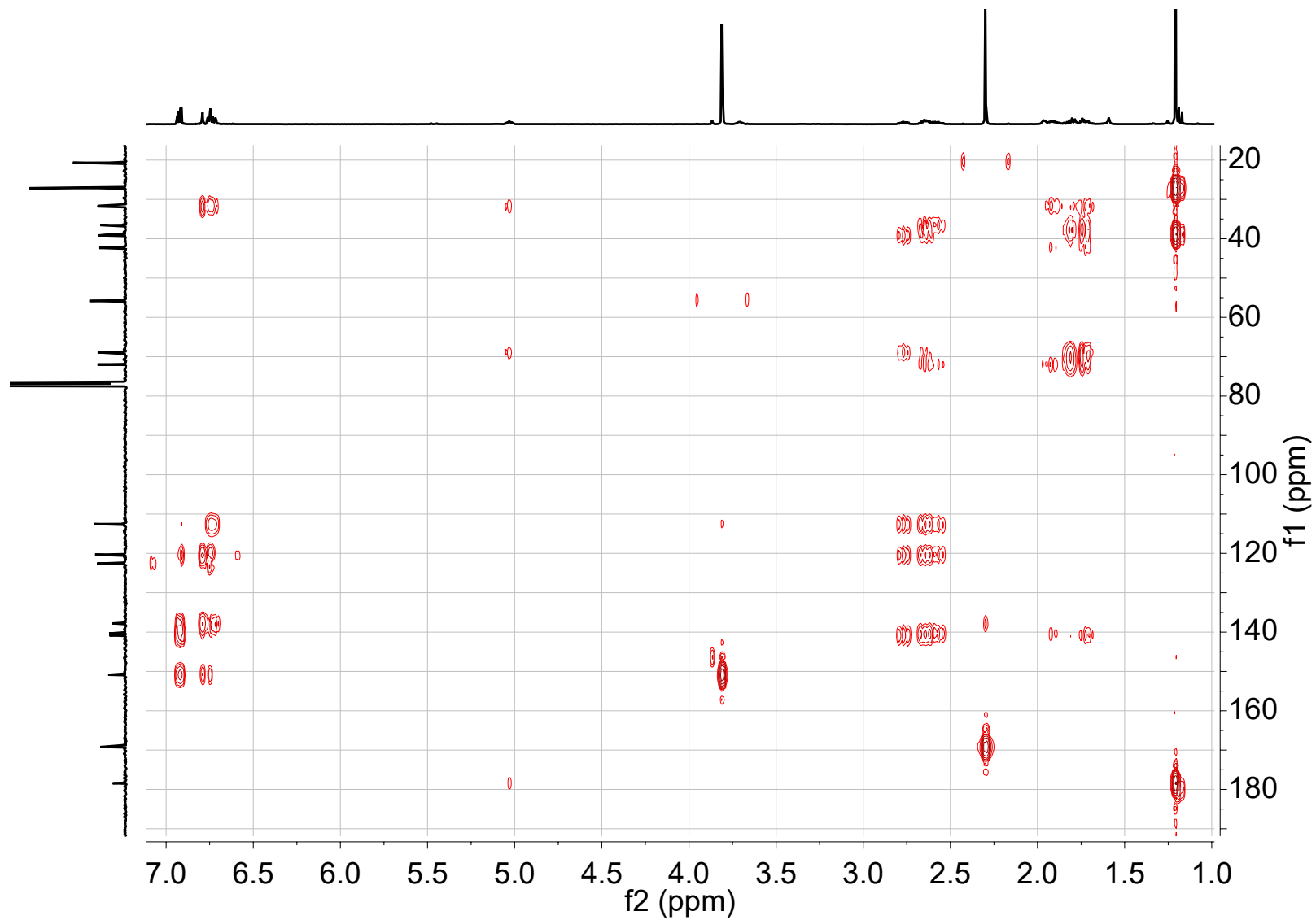


**Espectro 154.** COSY del compuesto *rac*-22.

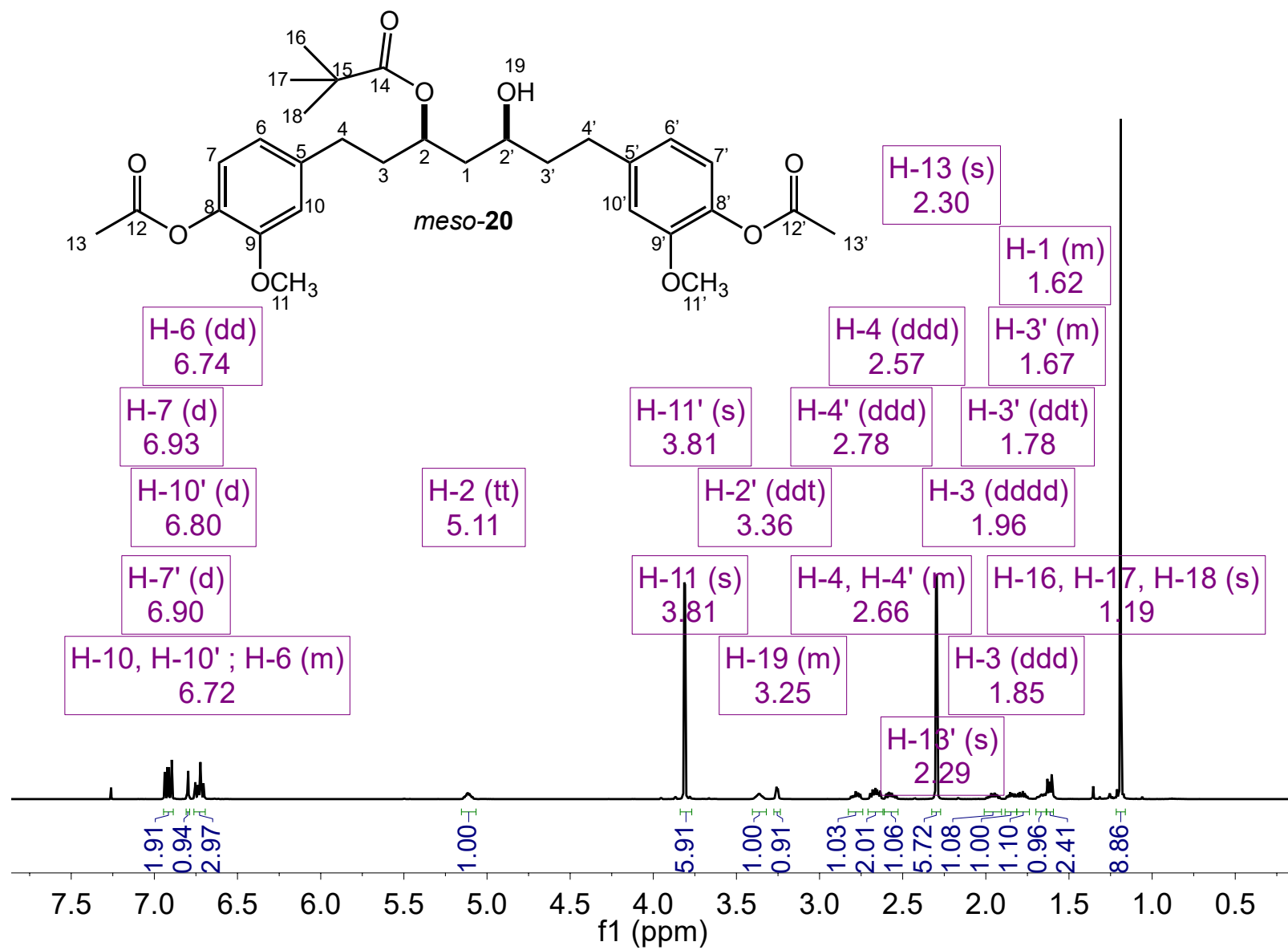




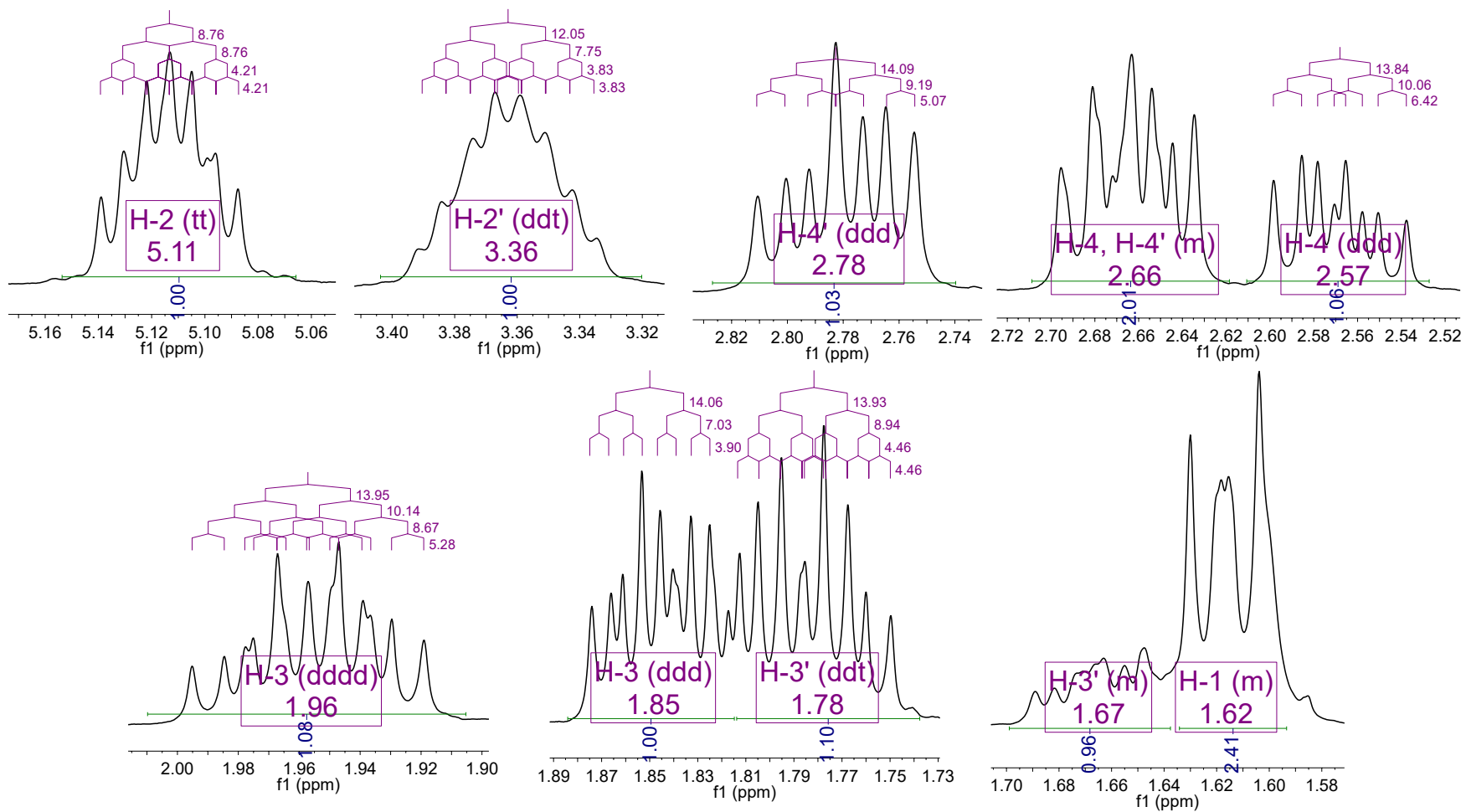
**Espectro 155.** HSQC del compuesto *rac-22*.



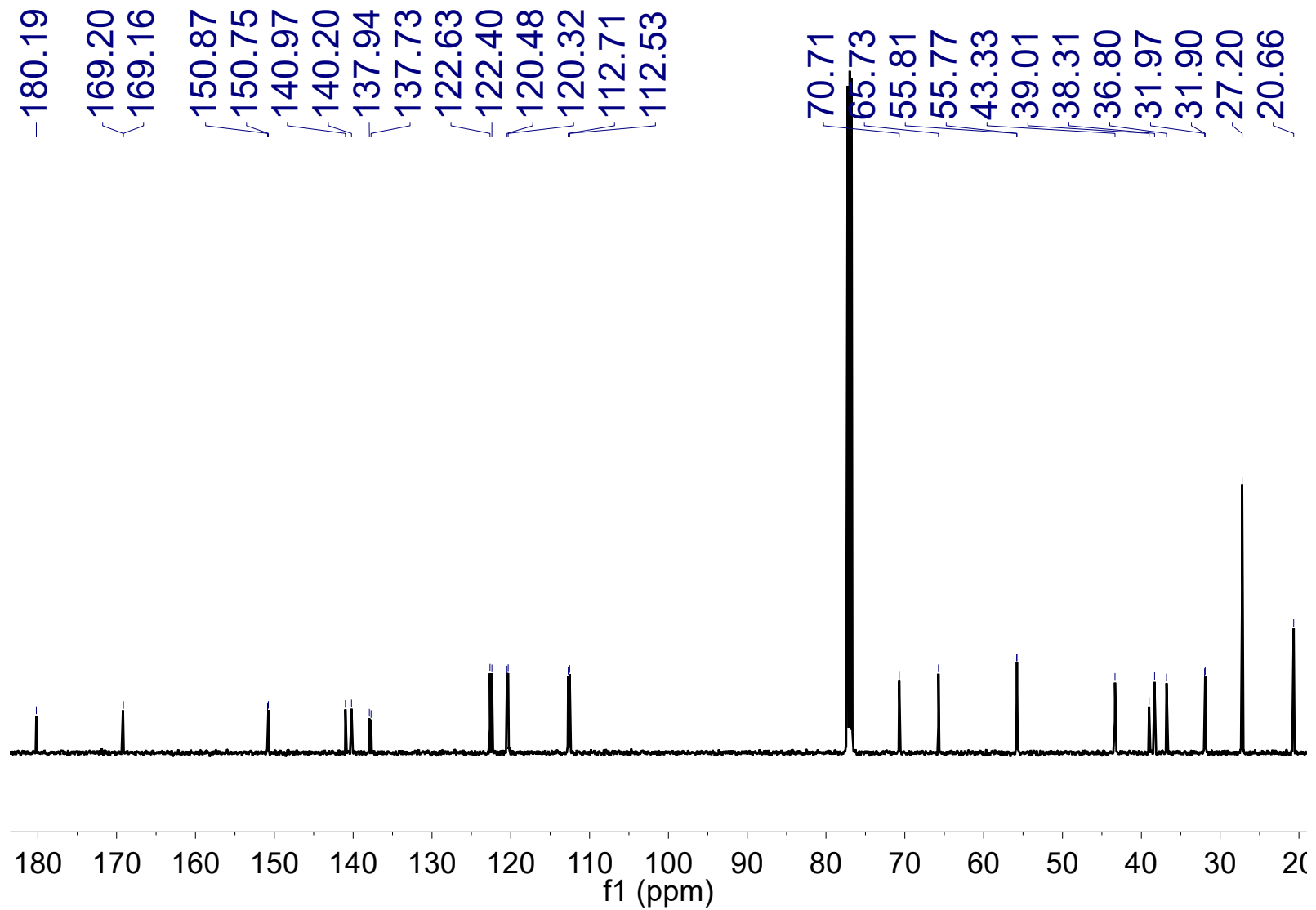
**Espectro 156.** HMBC del compuesto *rac-22*.



**Espectro 157.** RMN<sup>1</sup>H del compuesto *meso*-20.

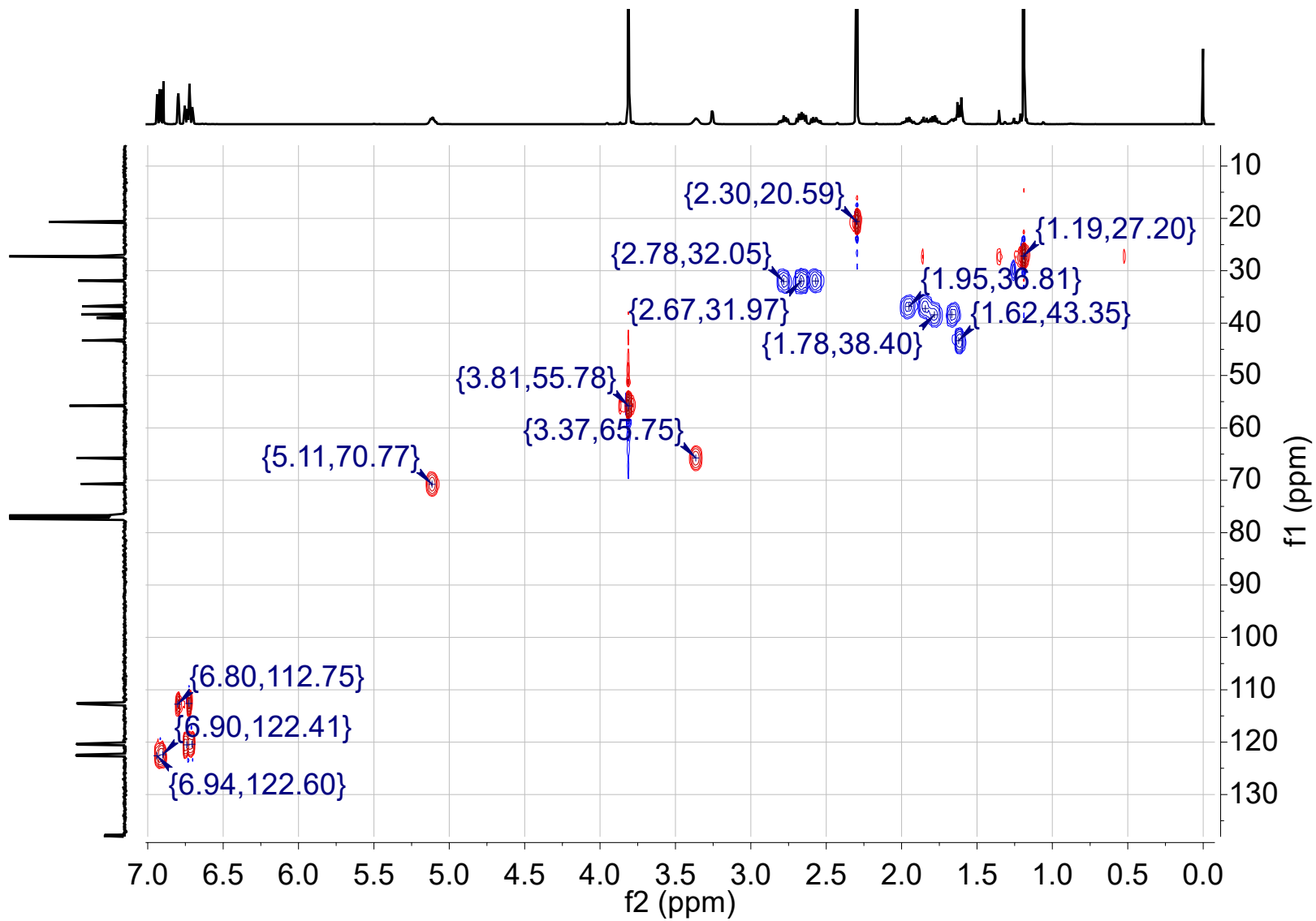


**Espectro 158.** Expansión en RMN $^1\text{H}$  del compuesto *meso-20*.

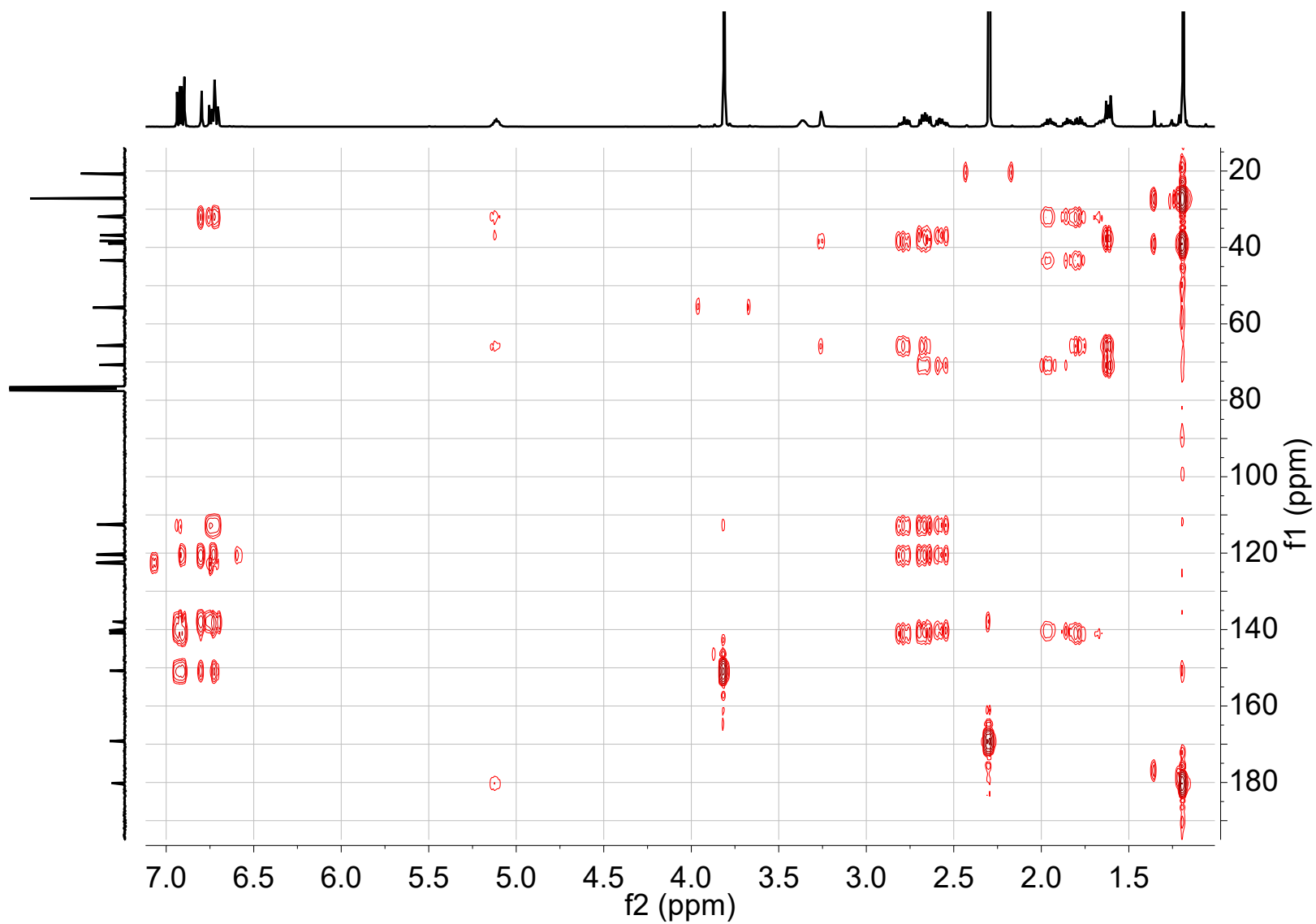


Espectro 159. RMN $^{13}\text{C}$  del compuesto *meso*-20.



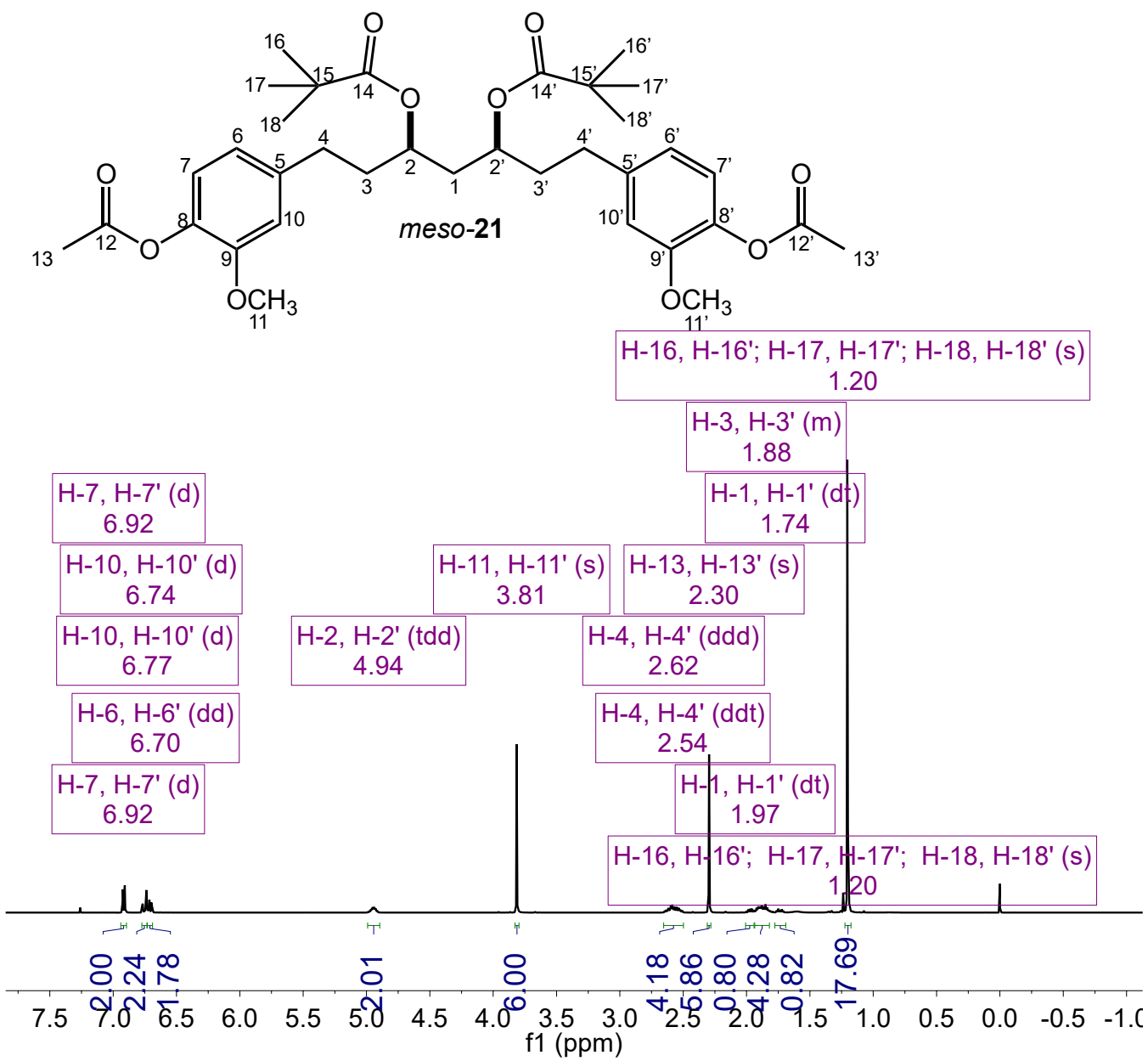


**Espectro 161.** HSQC del compuesto *meso-20*.

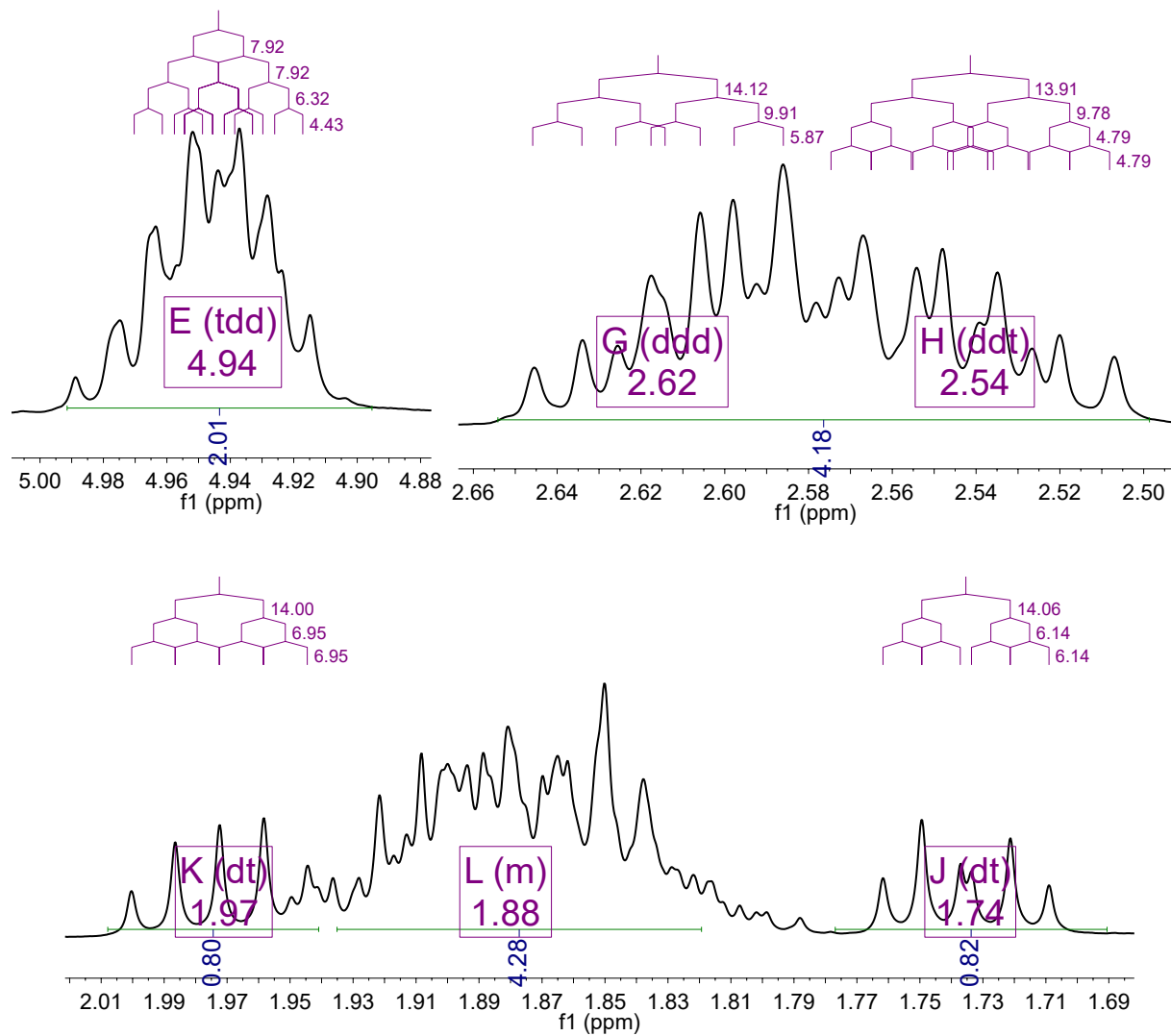


**Espectro 162.** HMBC del compuesto *meso*-20.

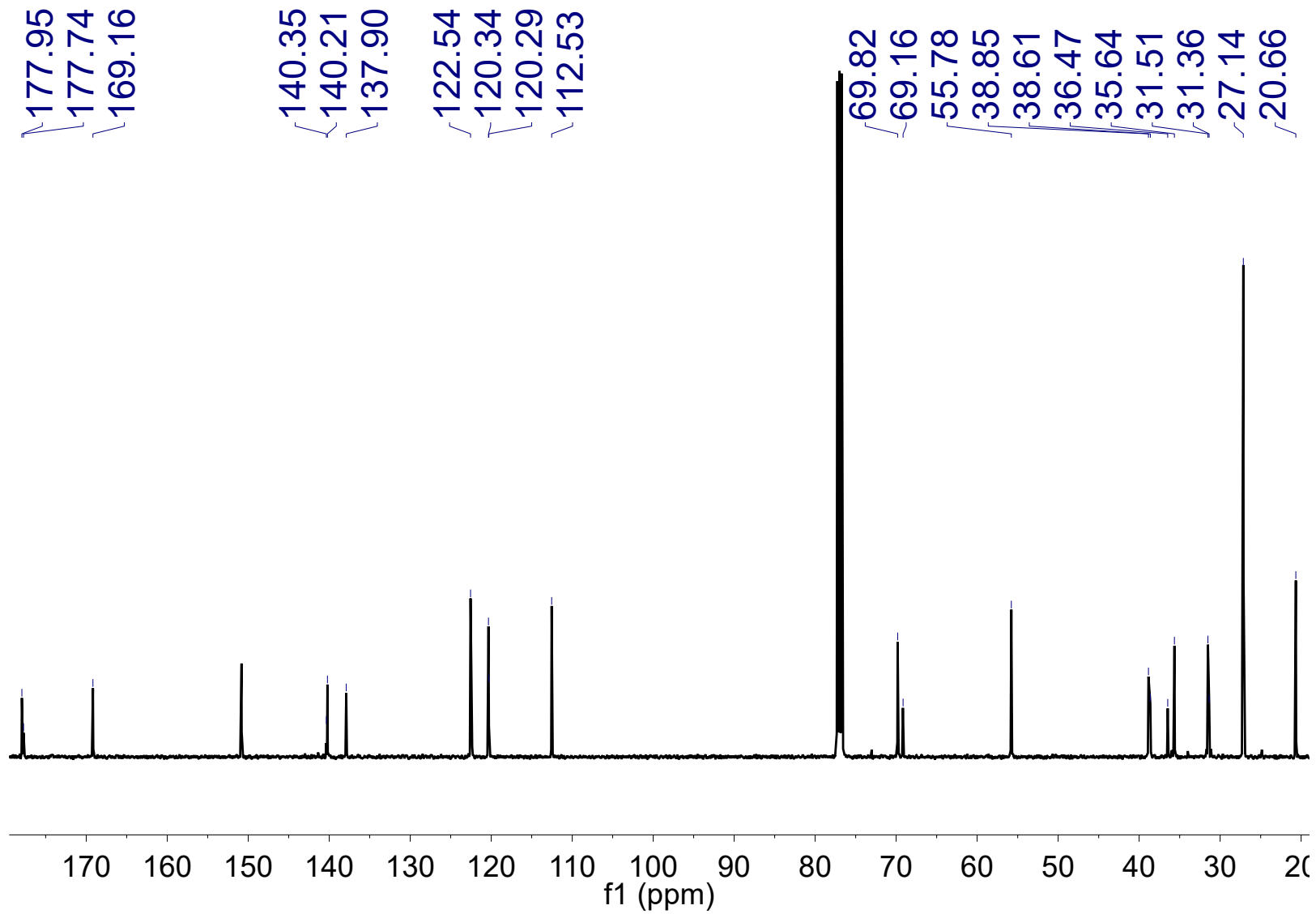




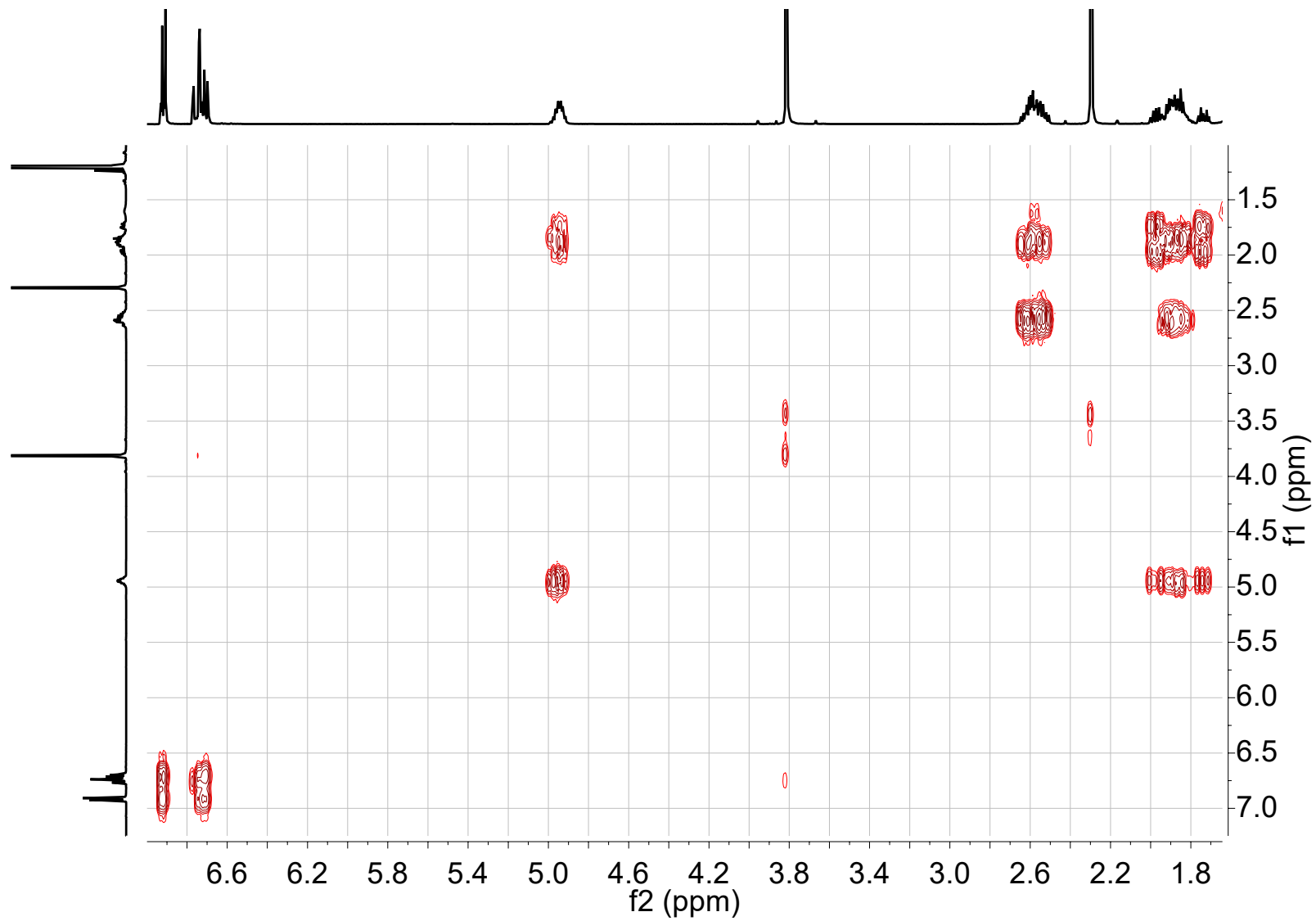
**Espectro 163.** RMN<sup>1</sup>H del compuesto *meso-21*.



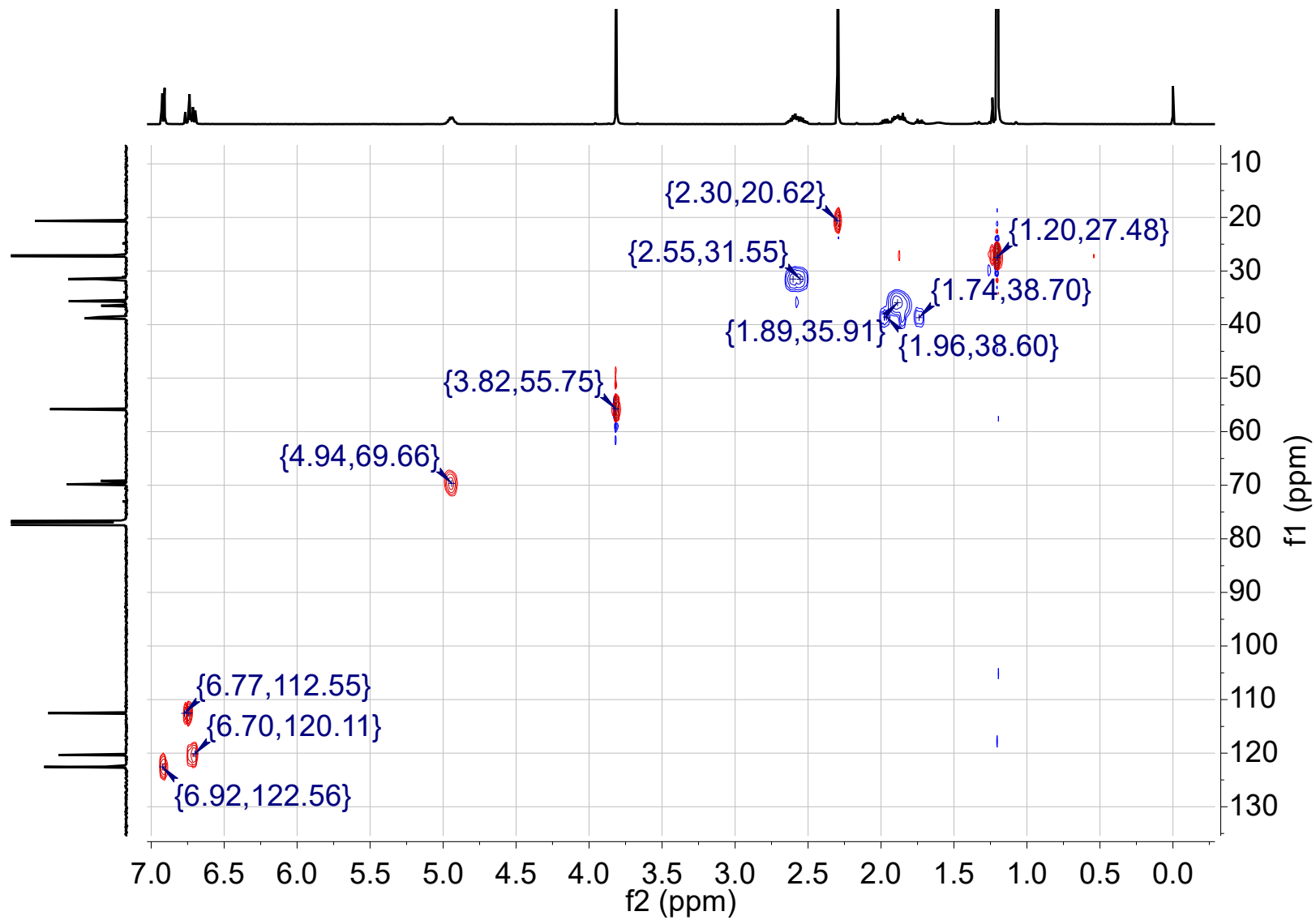
**Espectro 164.** Expansión en RMN $^1\text{H}$  del compuesto *meso*-21.



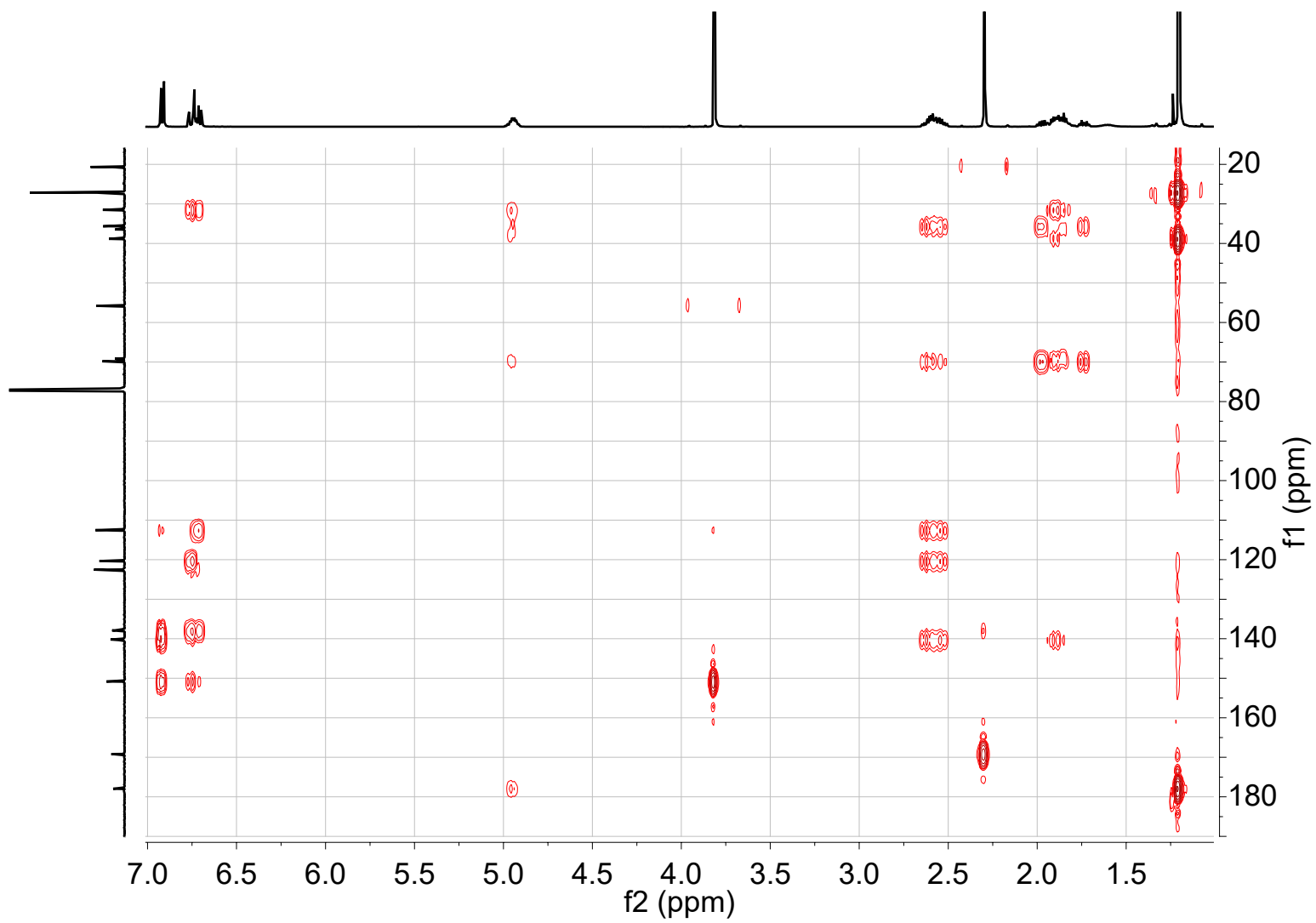
**Espectro 165.** RMN $^{13}\text{C}$  del compuesto *meso*-21.



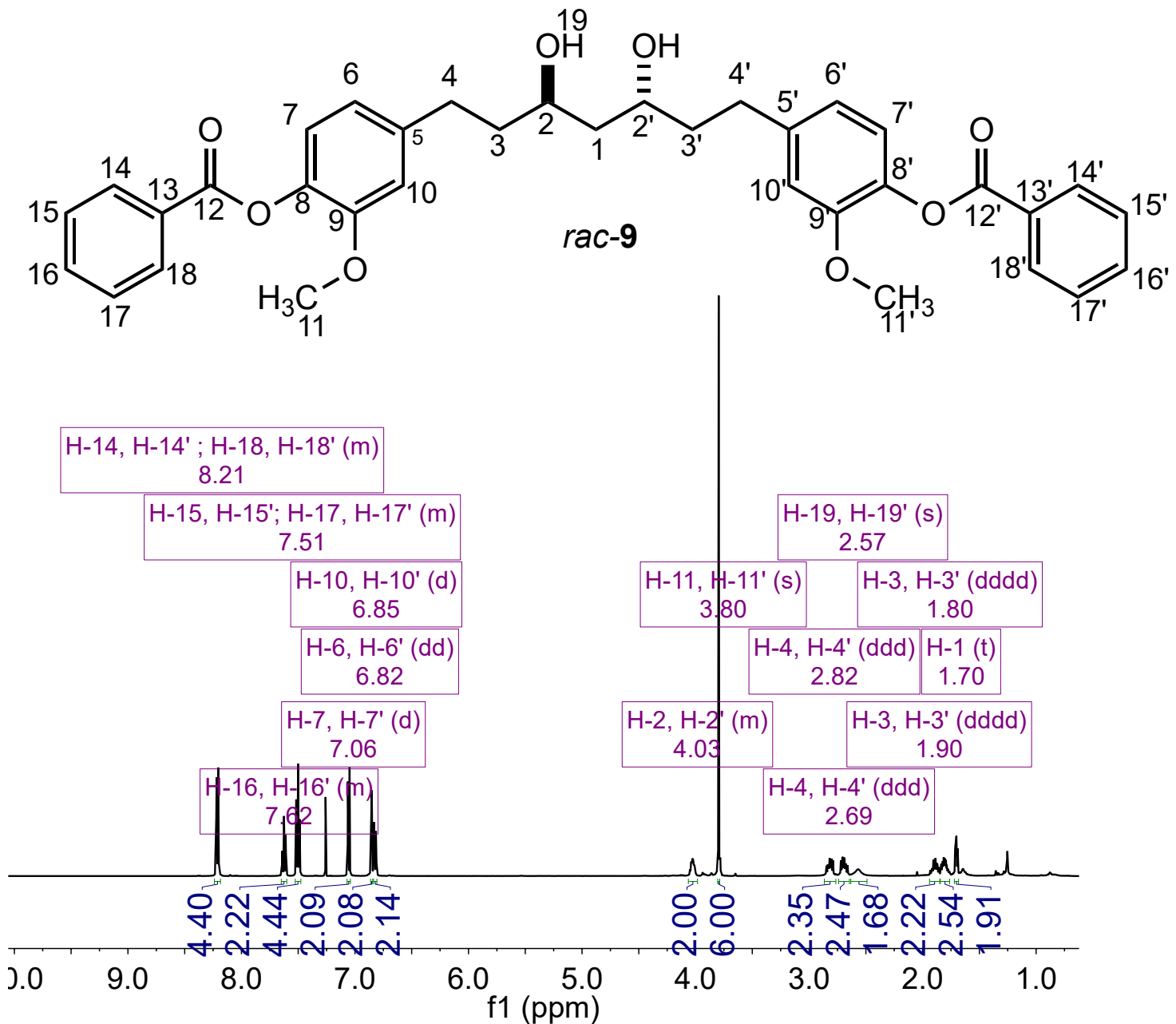
**Espectro 166.** COSY del compuesto *meso*-21.

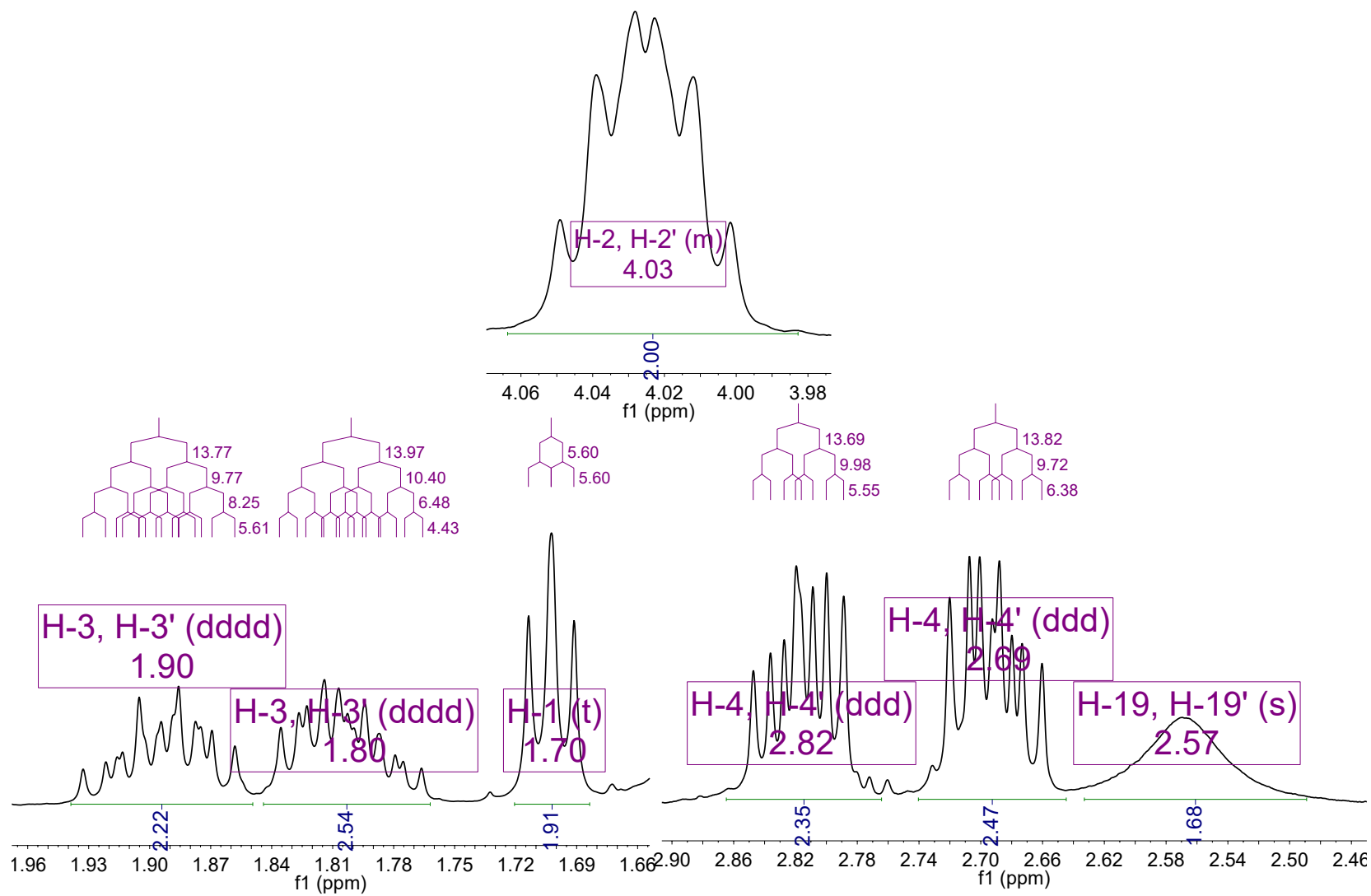


**Espectro 167.** HSQC del compuesto *meso*-21.



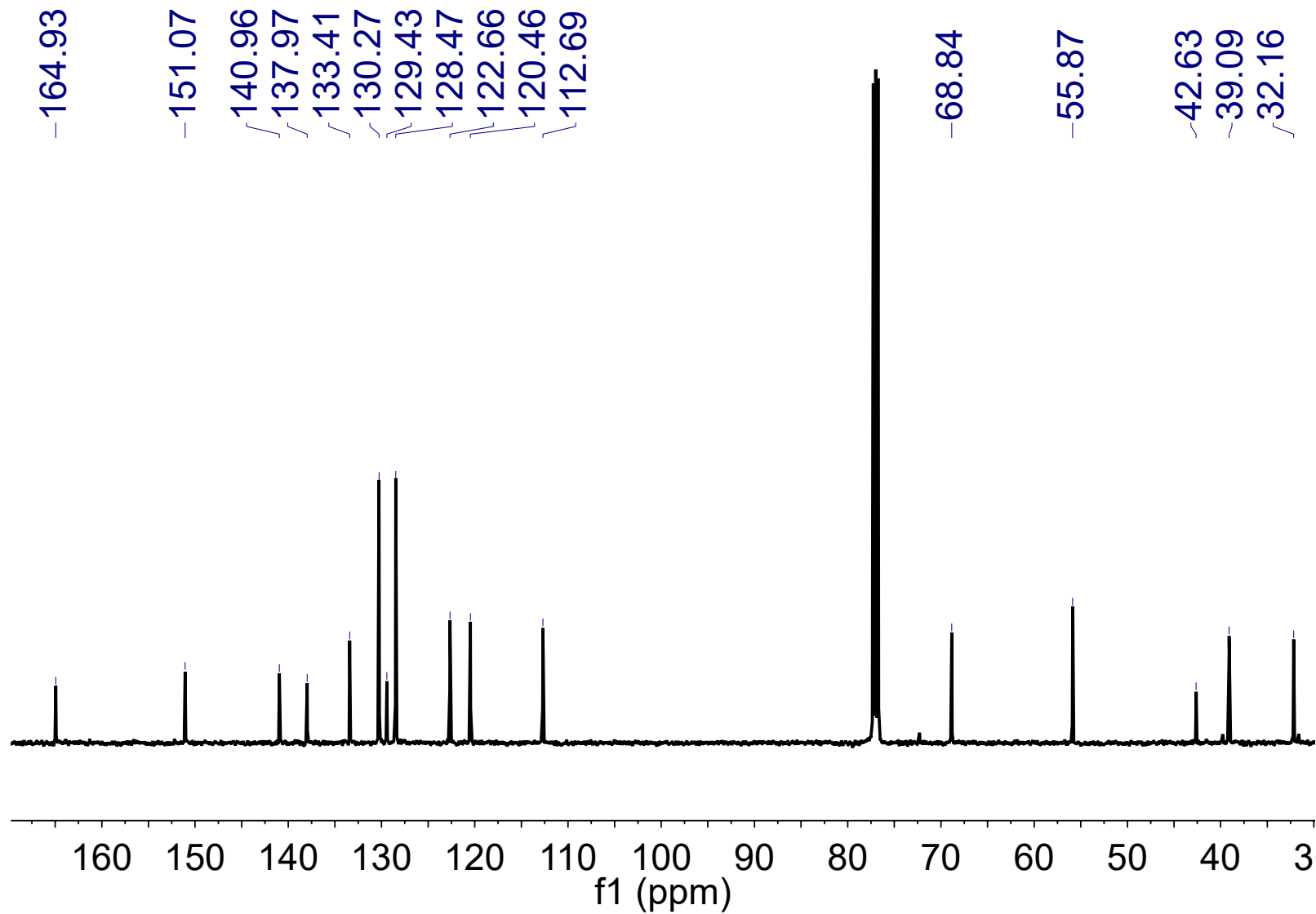
**Espectro 168.** HMBC del compuesto *meso*-21.



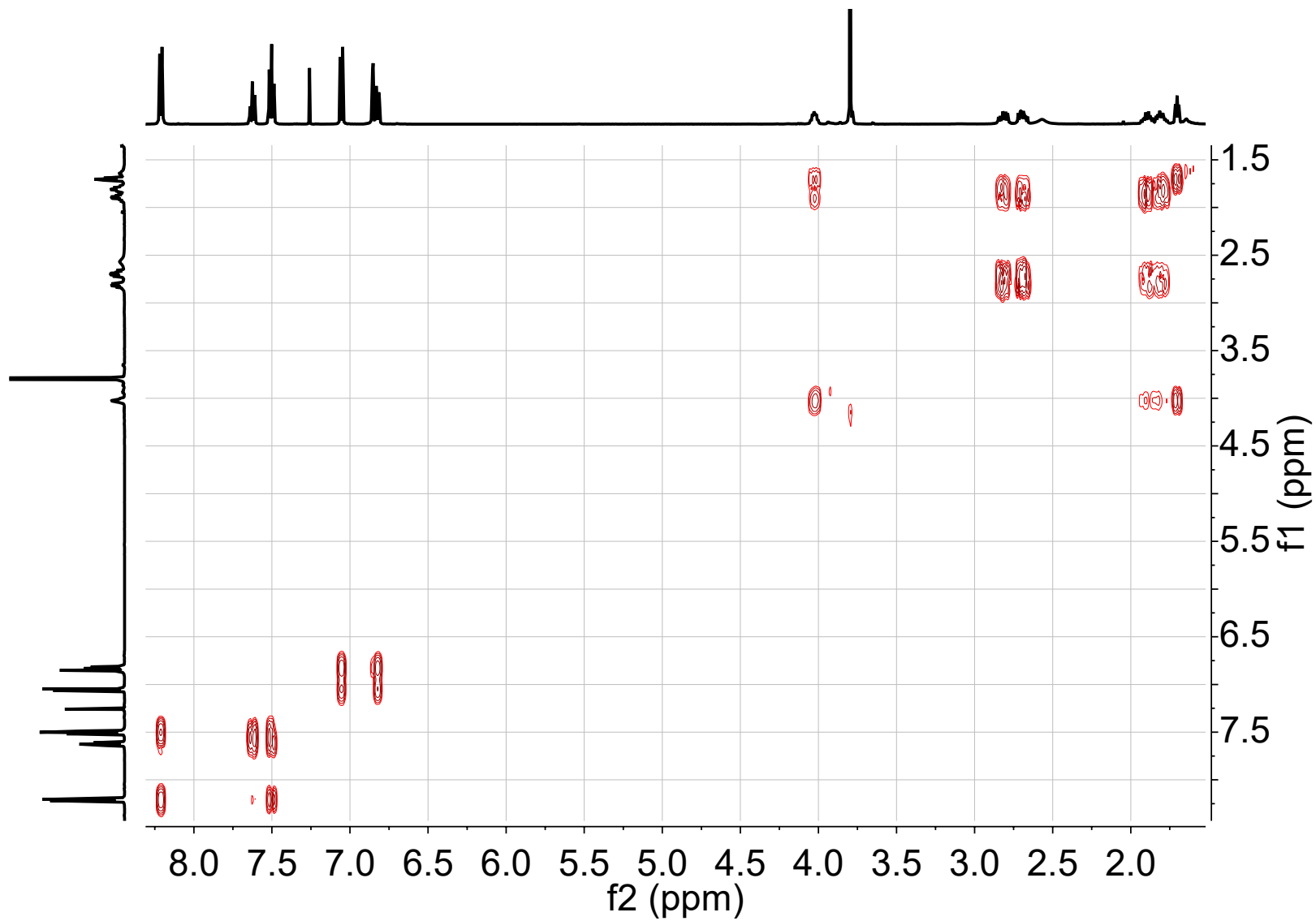


**Espectro 170.** Expansión en RMN<sup>1</sup>H del compuesto *rac-9*.

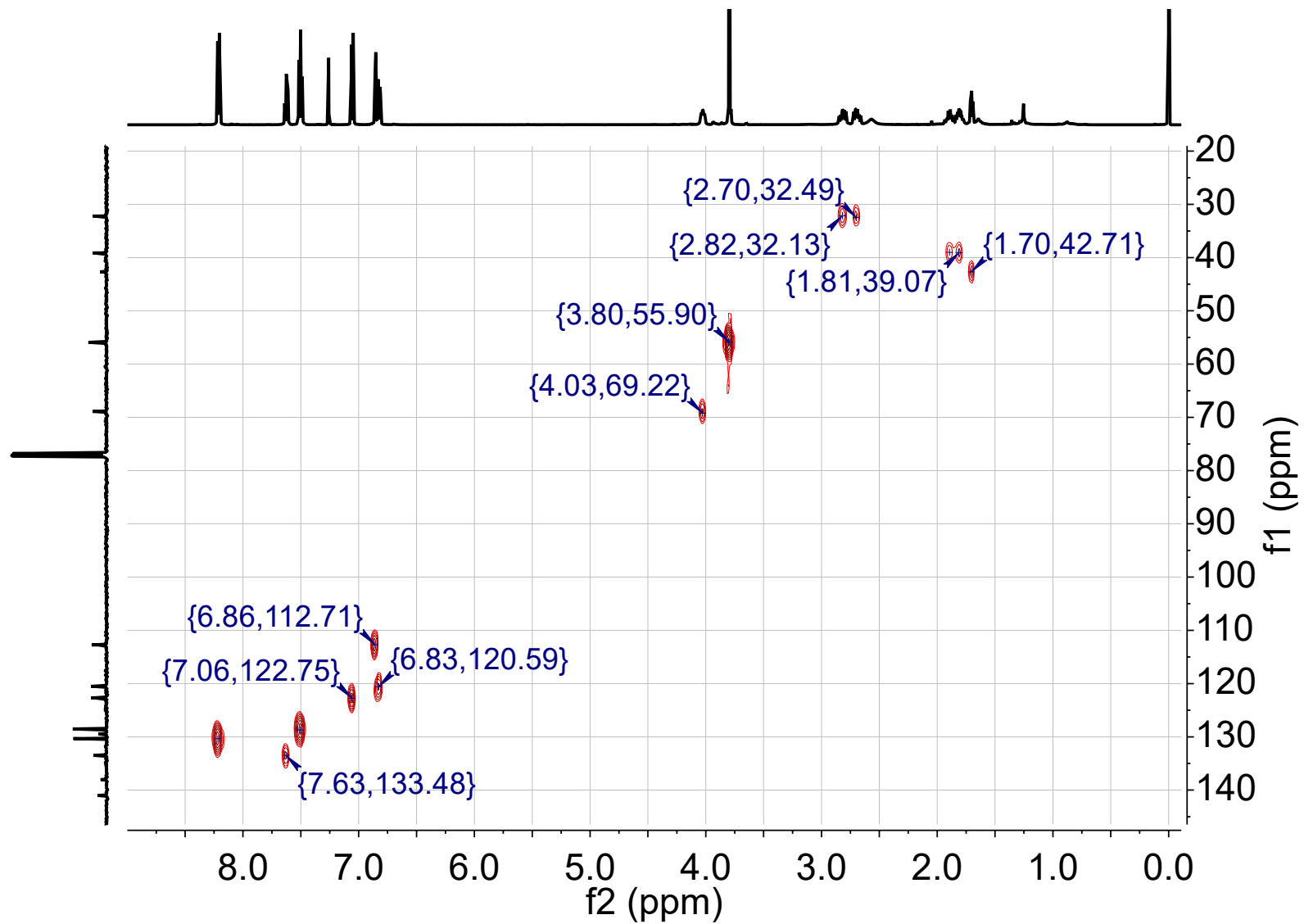




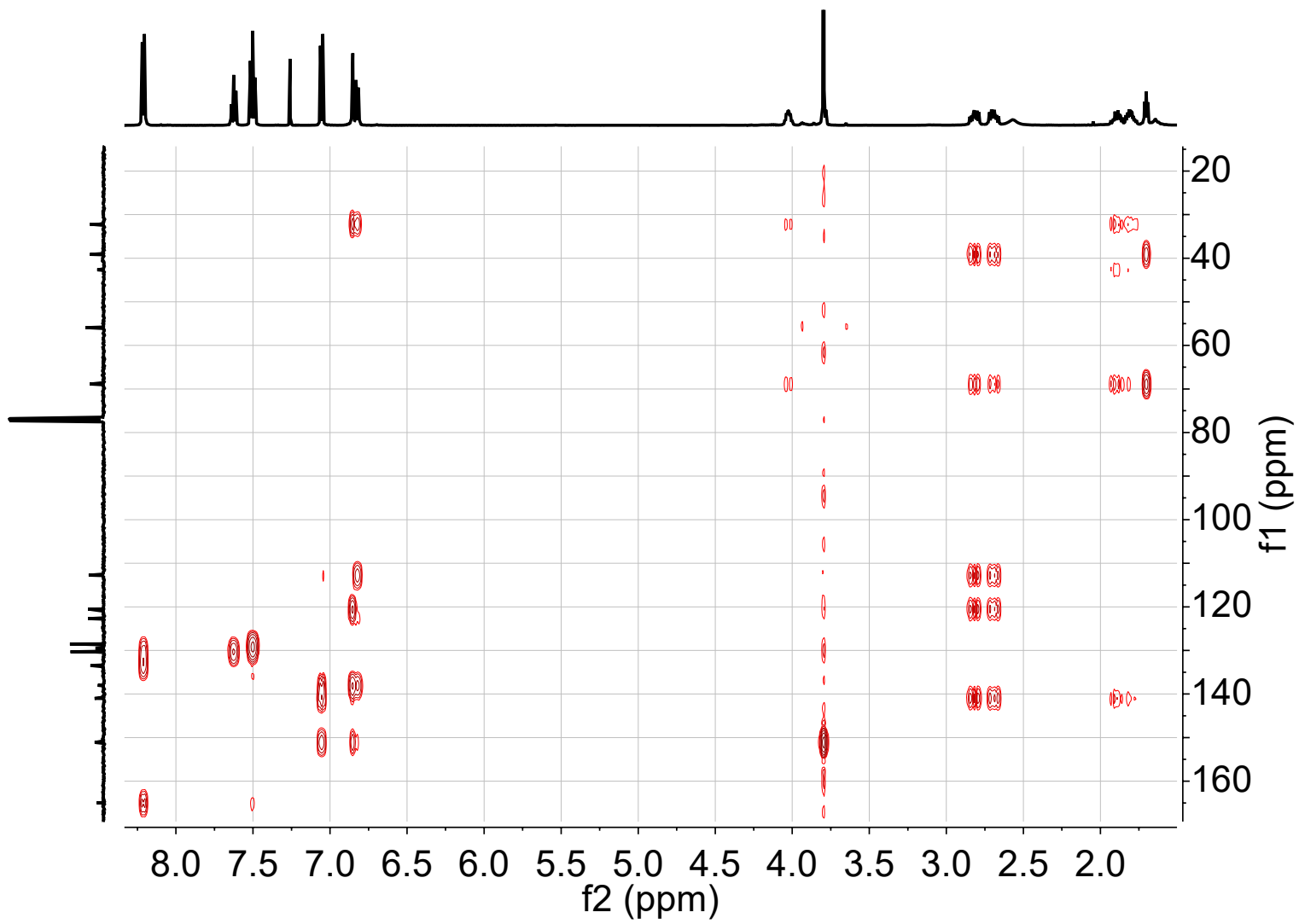
Espectro 171. RMN<sup>13</sup>C del compuesto *rac-9*.



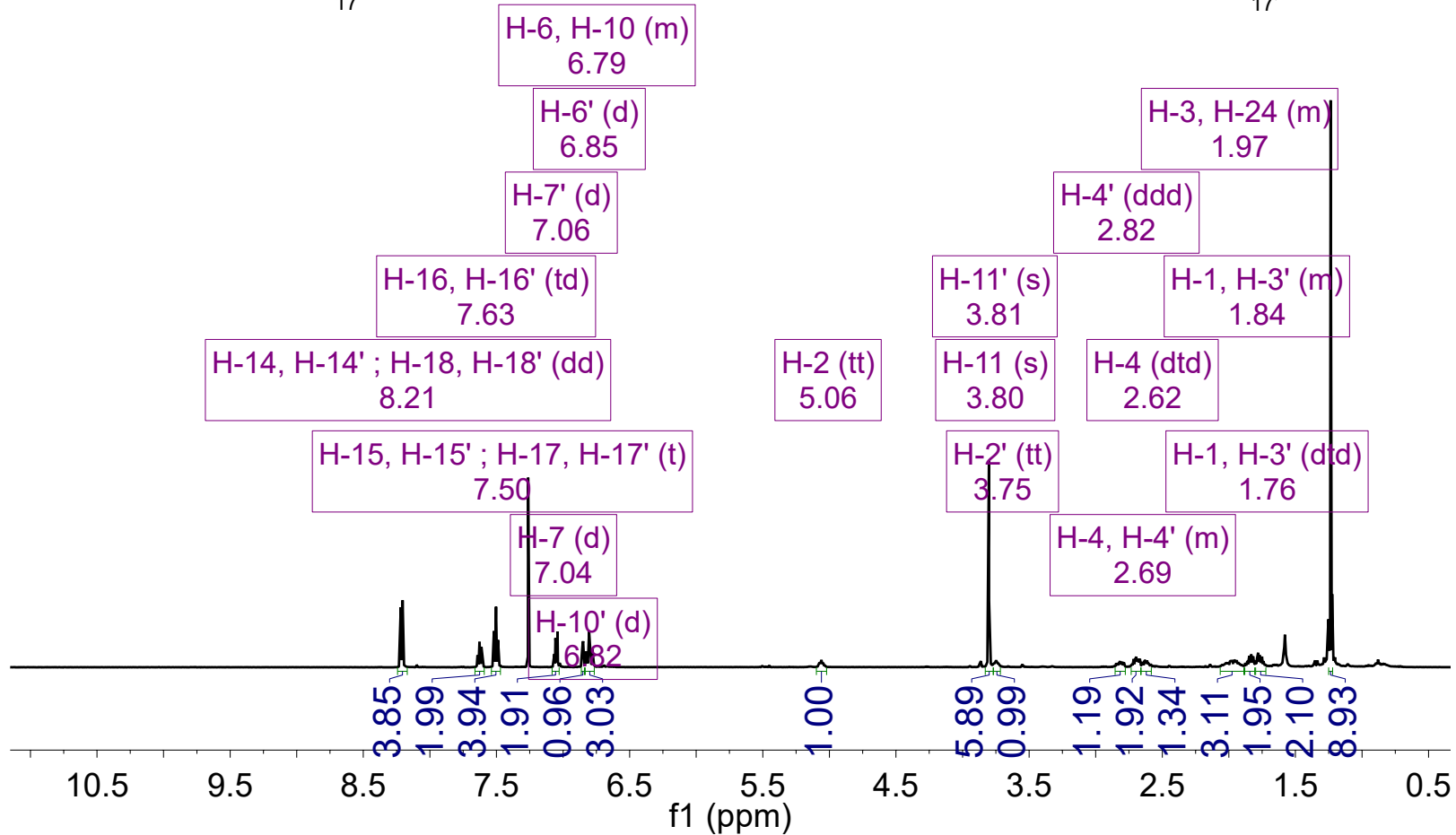
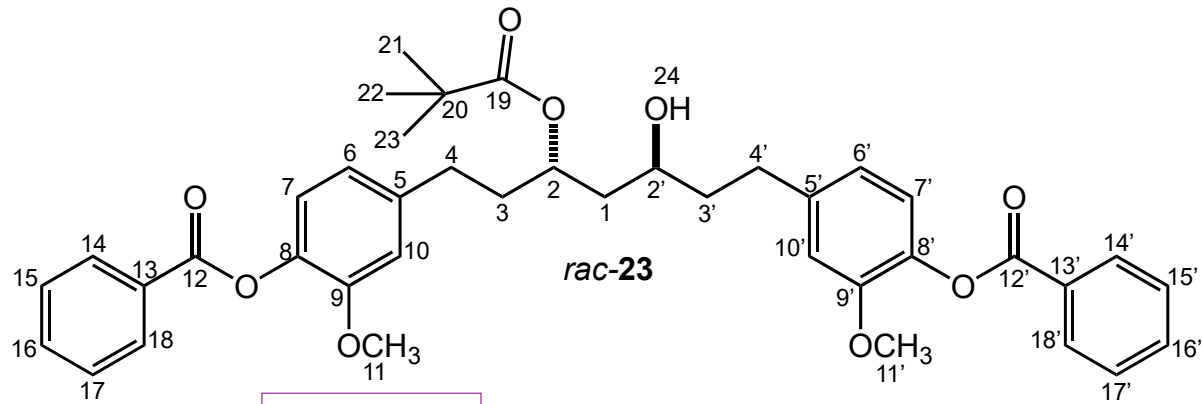
**Espectro 172.** COSY del compuesto *rac-9*.



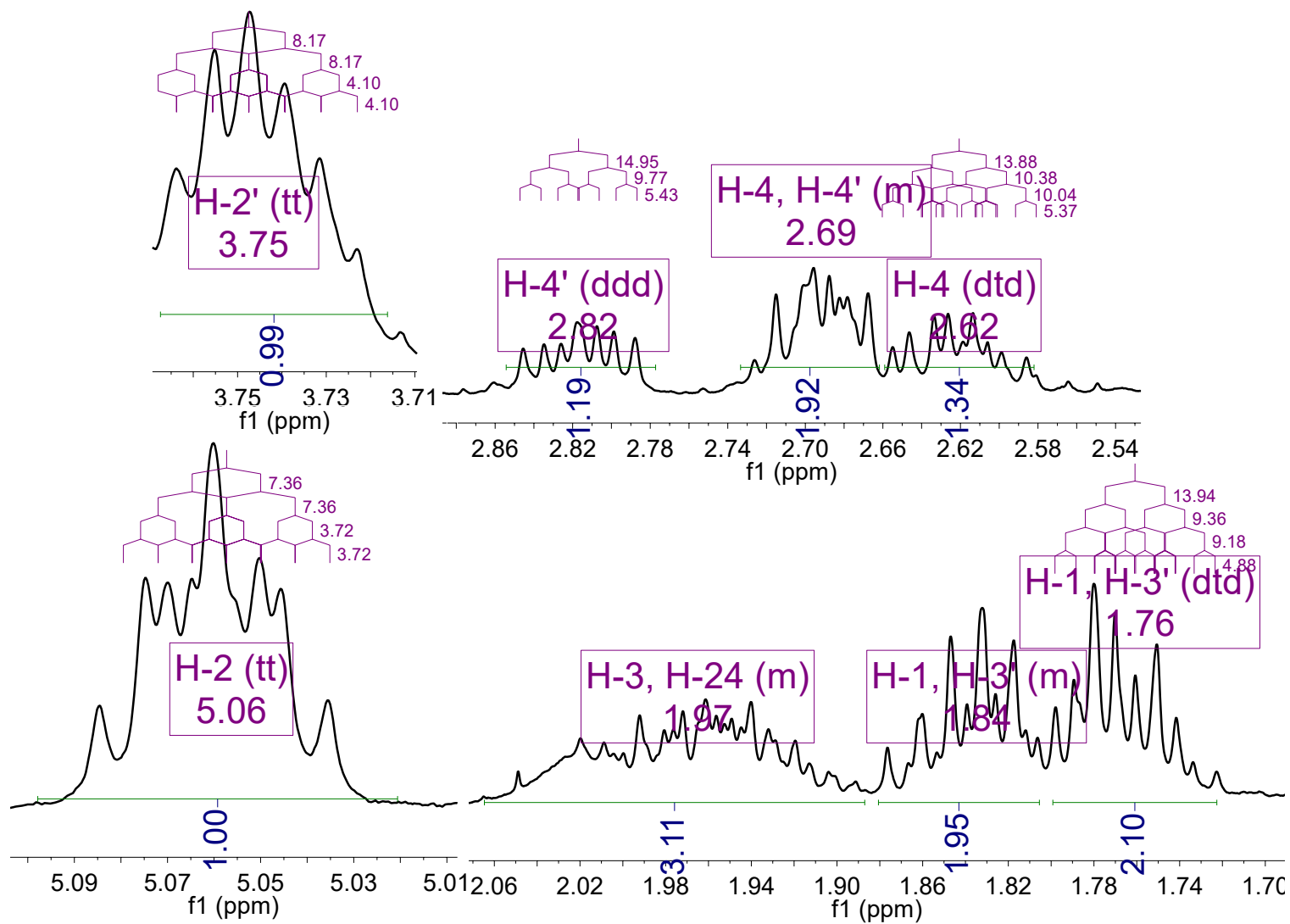
Espectro 173. HSQC del compuesto *rac-9*.



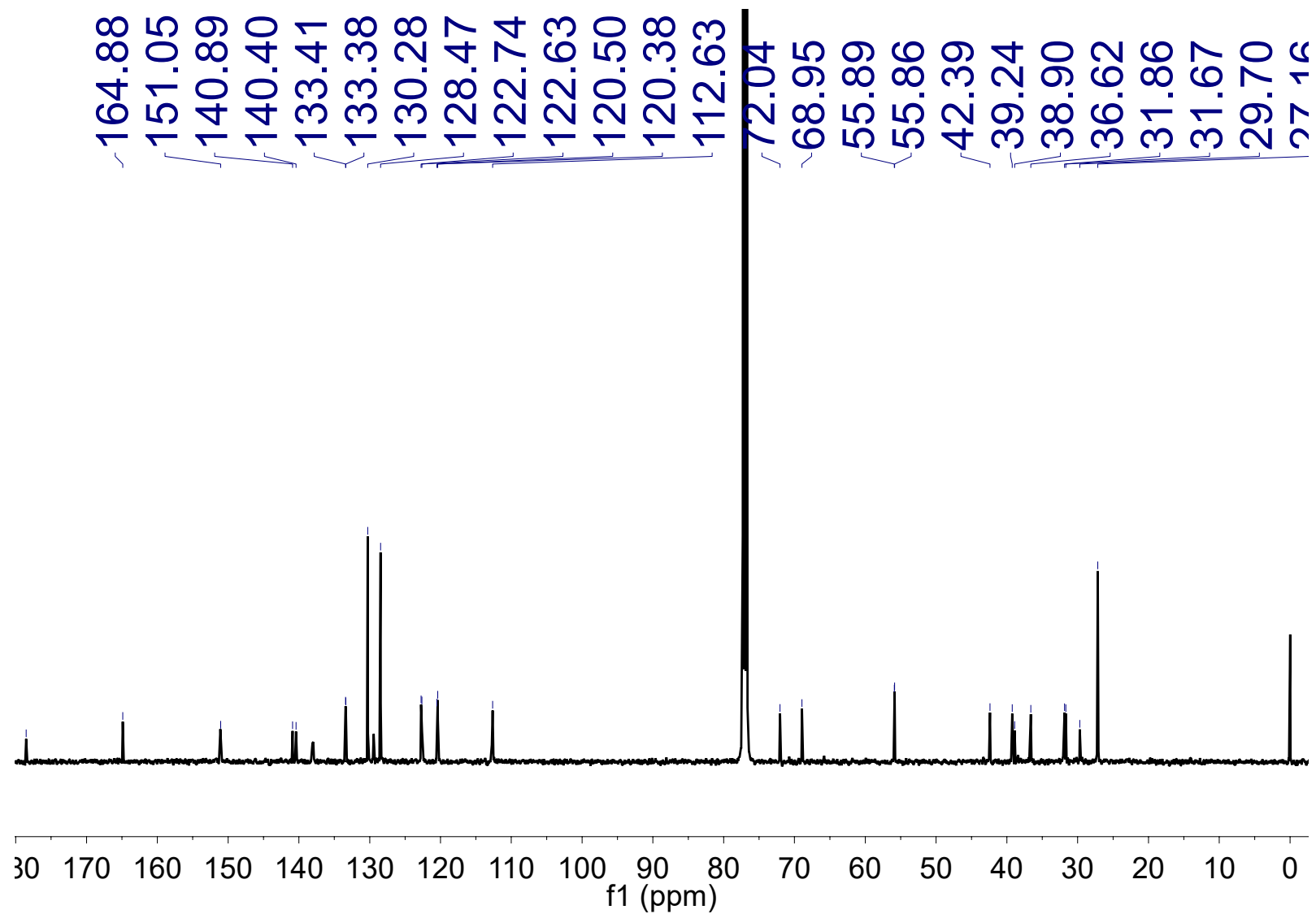
**Espectro 174.** HMBC del compuesto *rac-9*.



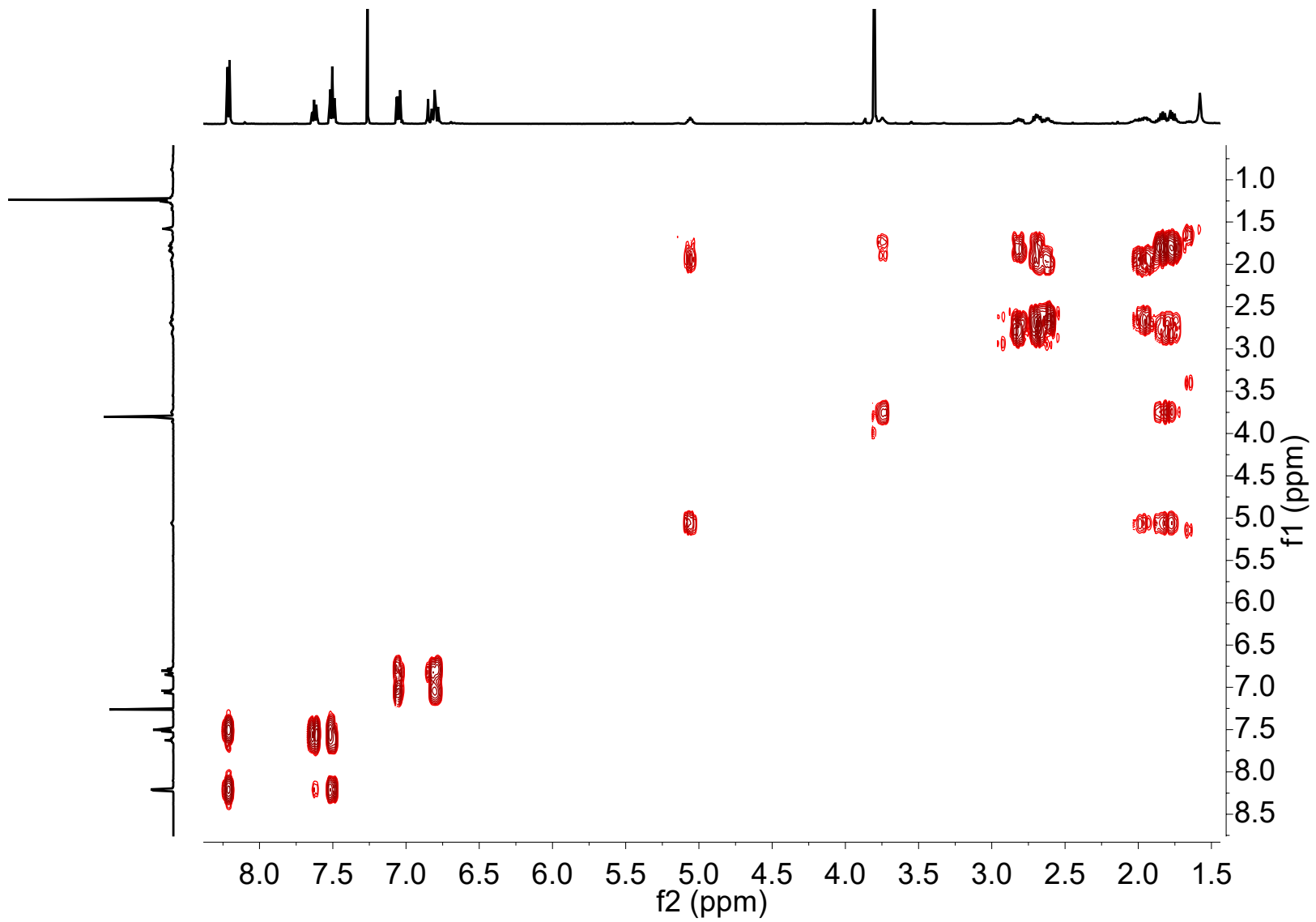
**Espectro 175. RMN<sup>1</sup>H del compuesto *rac-23*.**



**Espectro 176.** Expansión en RMN $^1\text{H}$  del compuesto *rac*-23.

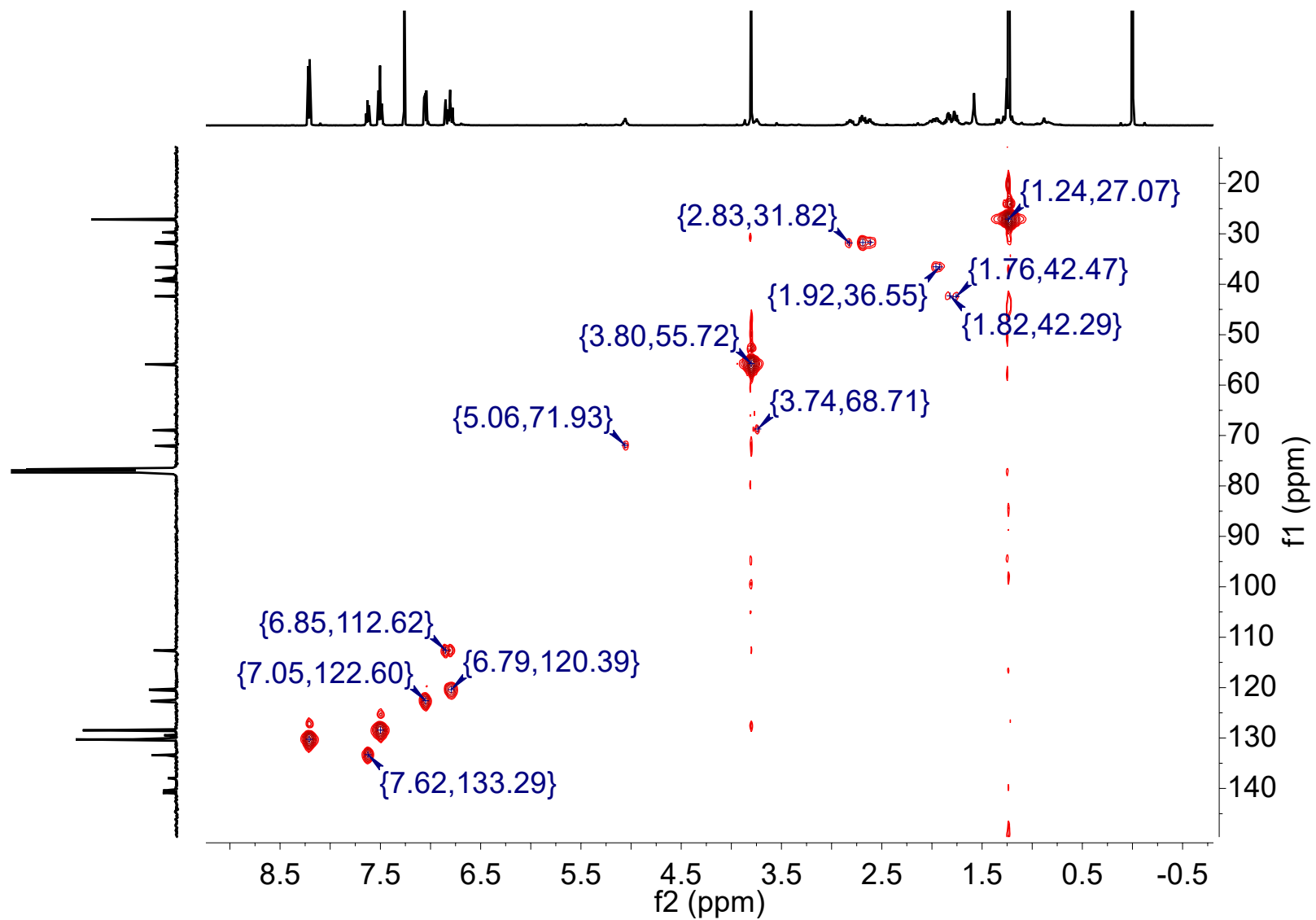


**Espectro 177.** RMN<sup>13</sup>C del compuesto *rac*-23.

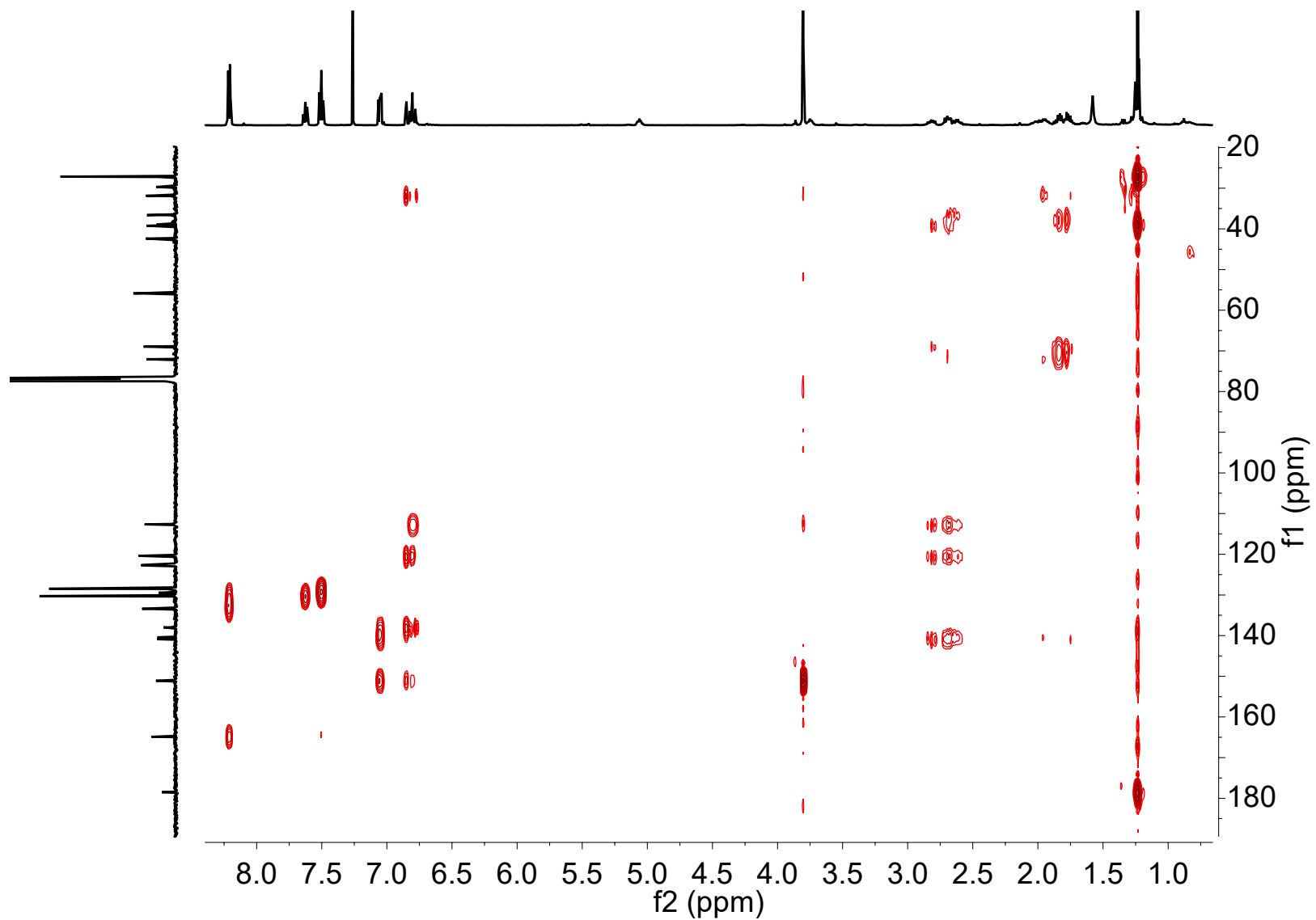


**Espectro 178.** COSY del compuesto *rac-23*.

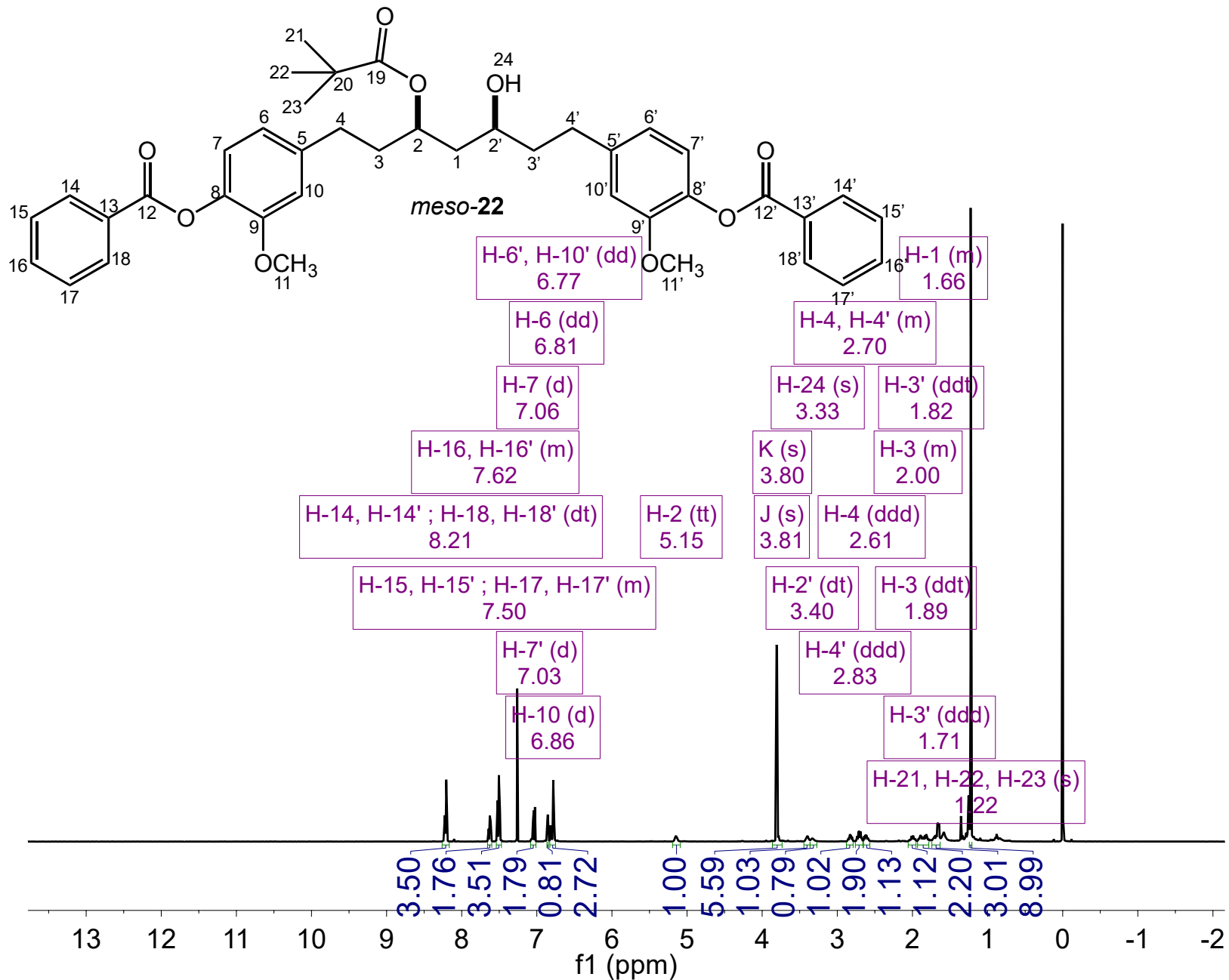




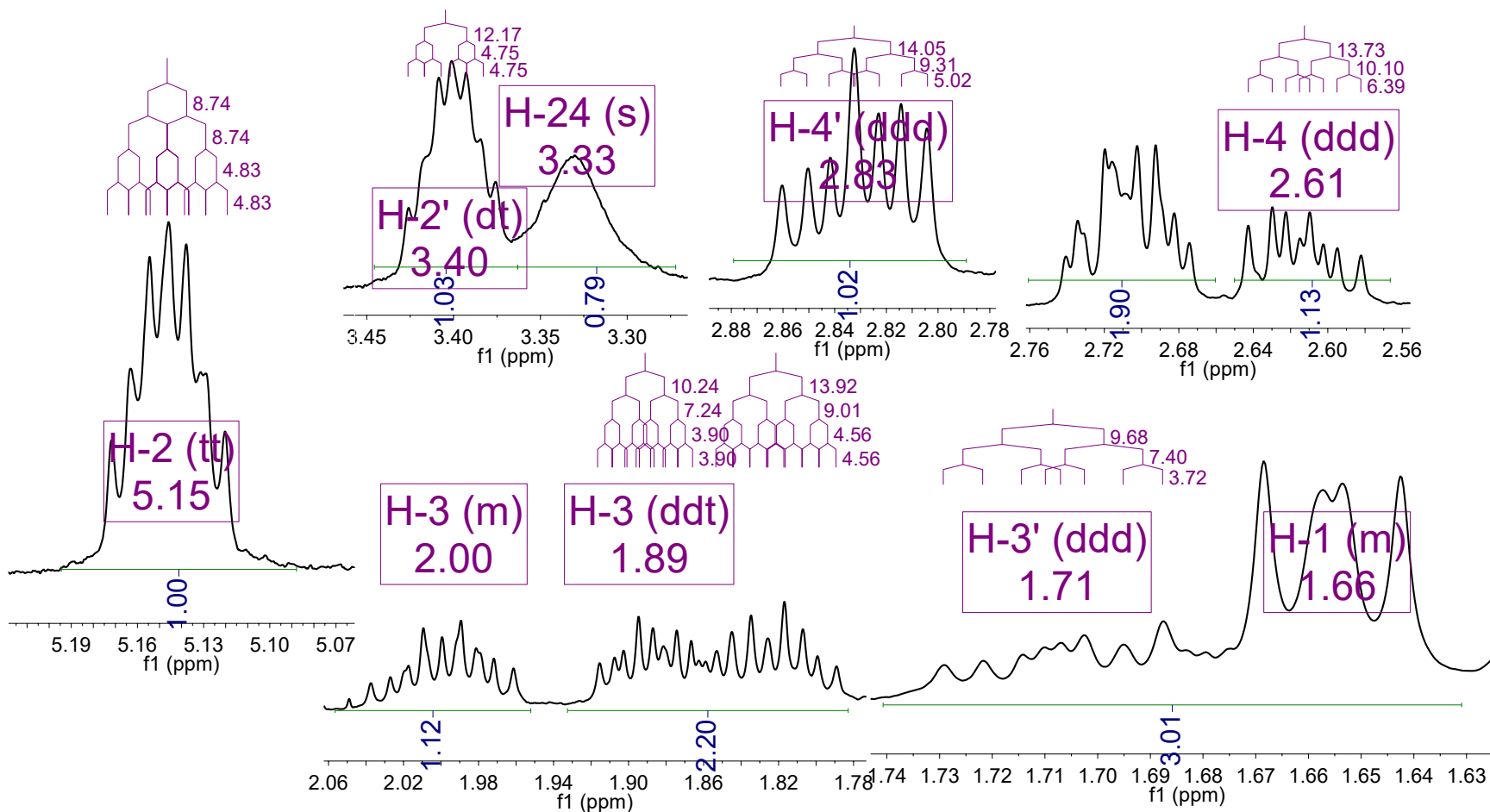
**Espectro 179.** HSQC del compuesto *rac*-23.



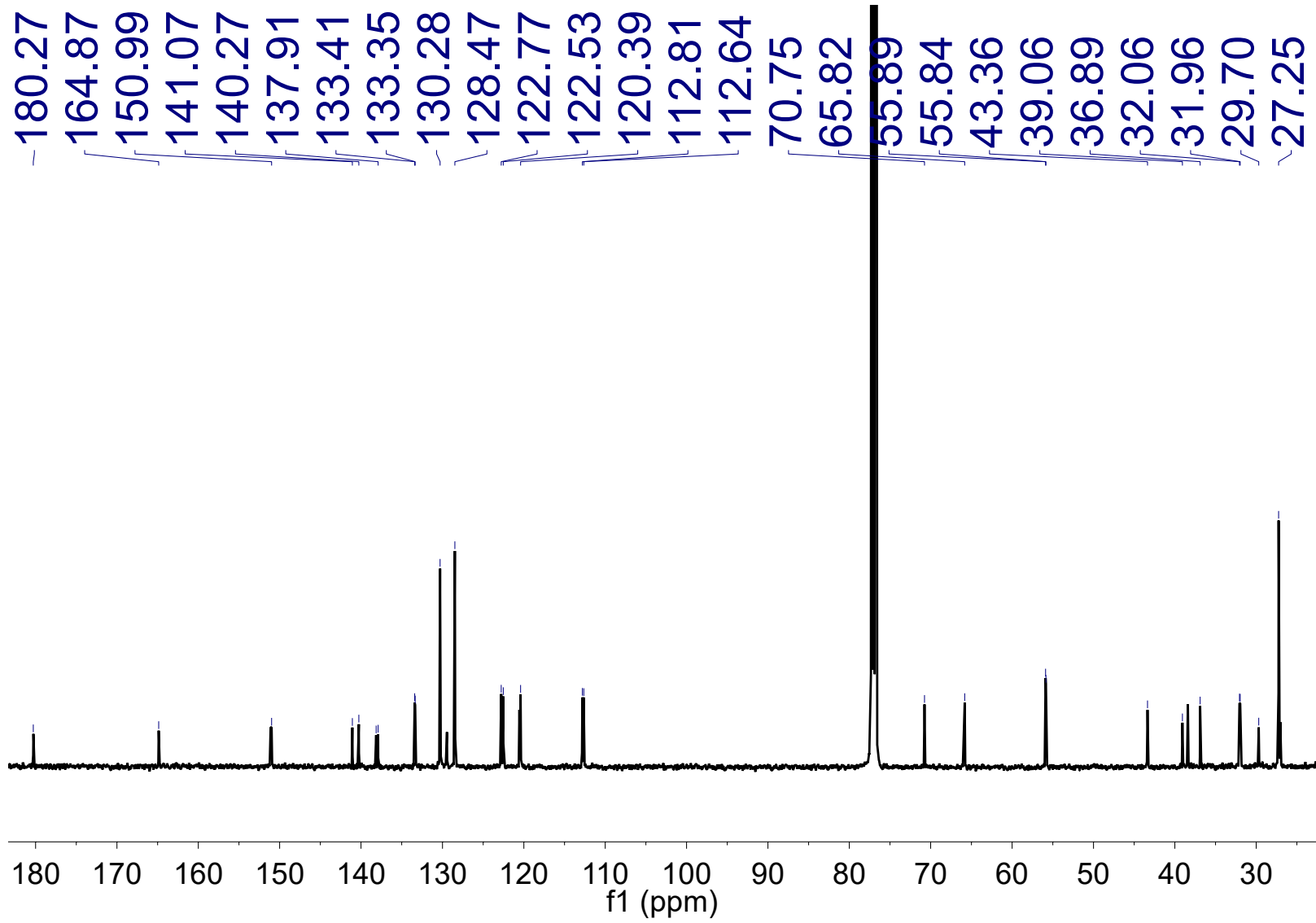
**Espectro 180.** HMBC del compuesto *rac*-23.



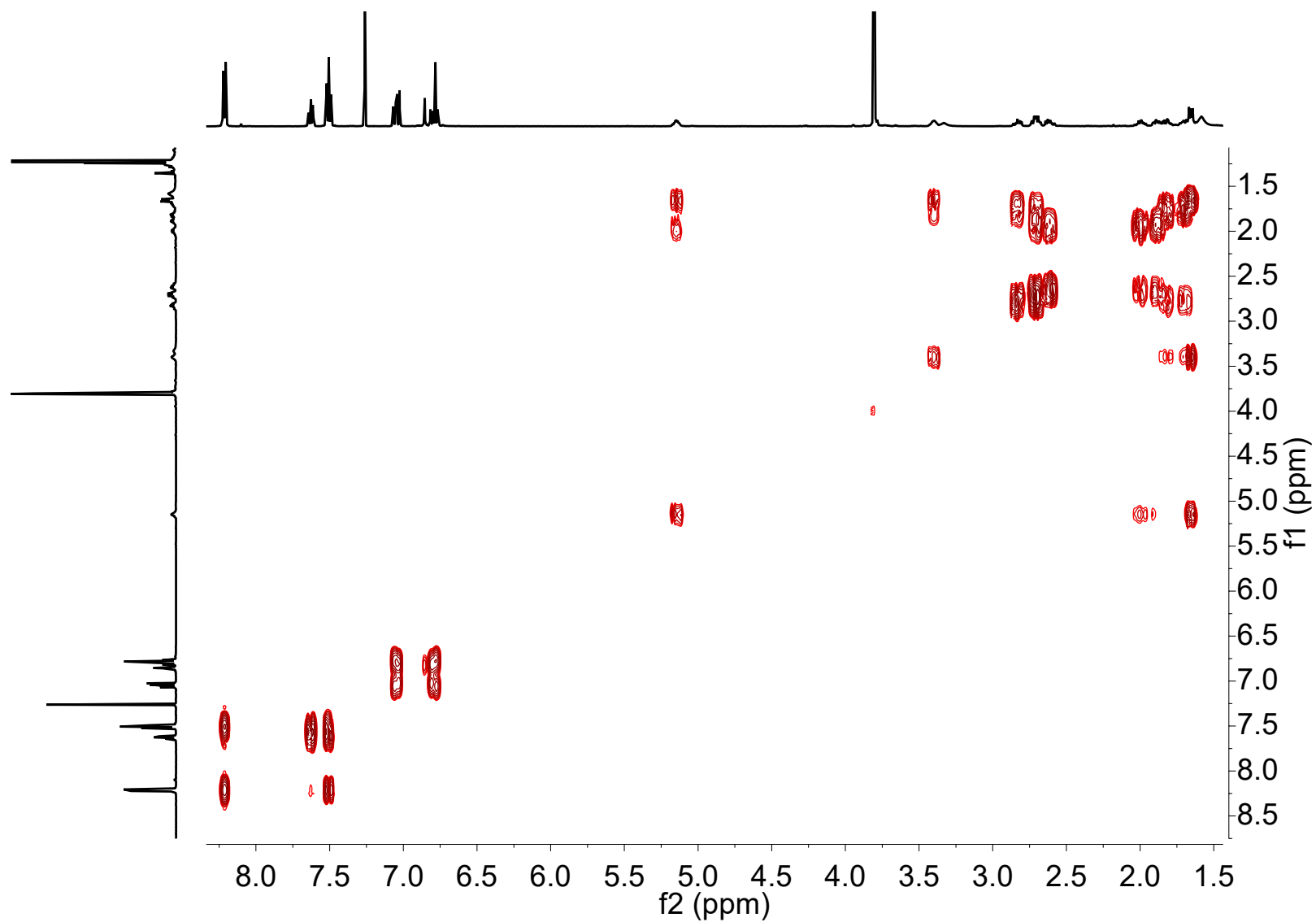
**Espectro 181.** RMN<sup>1</sup>H del compuesto *meso-22*.



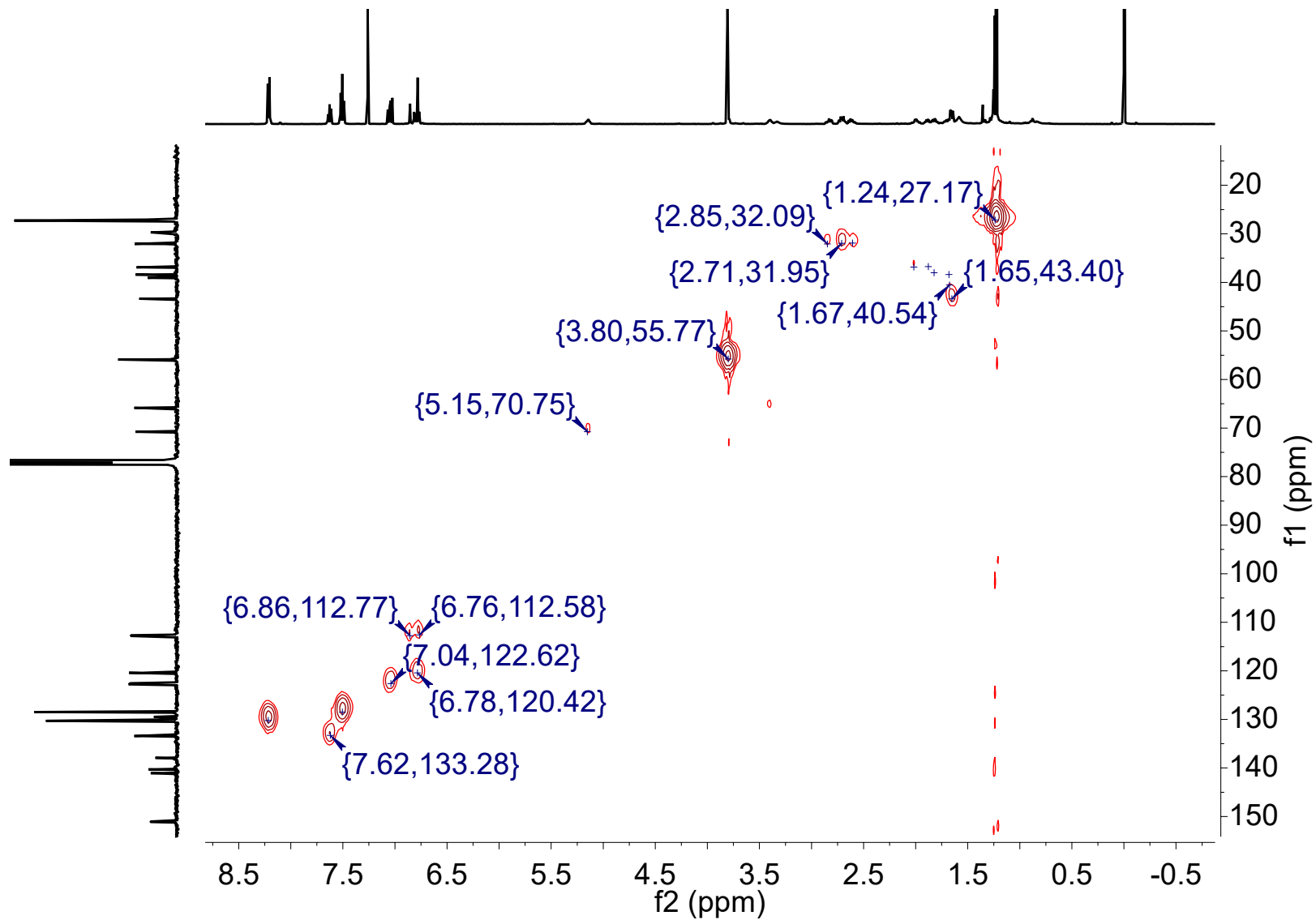
**Espectro 182.** Expansión en RMN $^1\text{H}$  del compuesto *meso-22*.



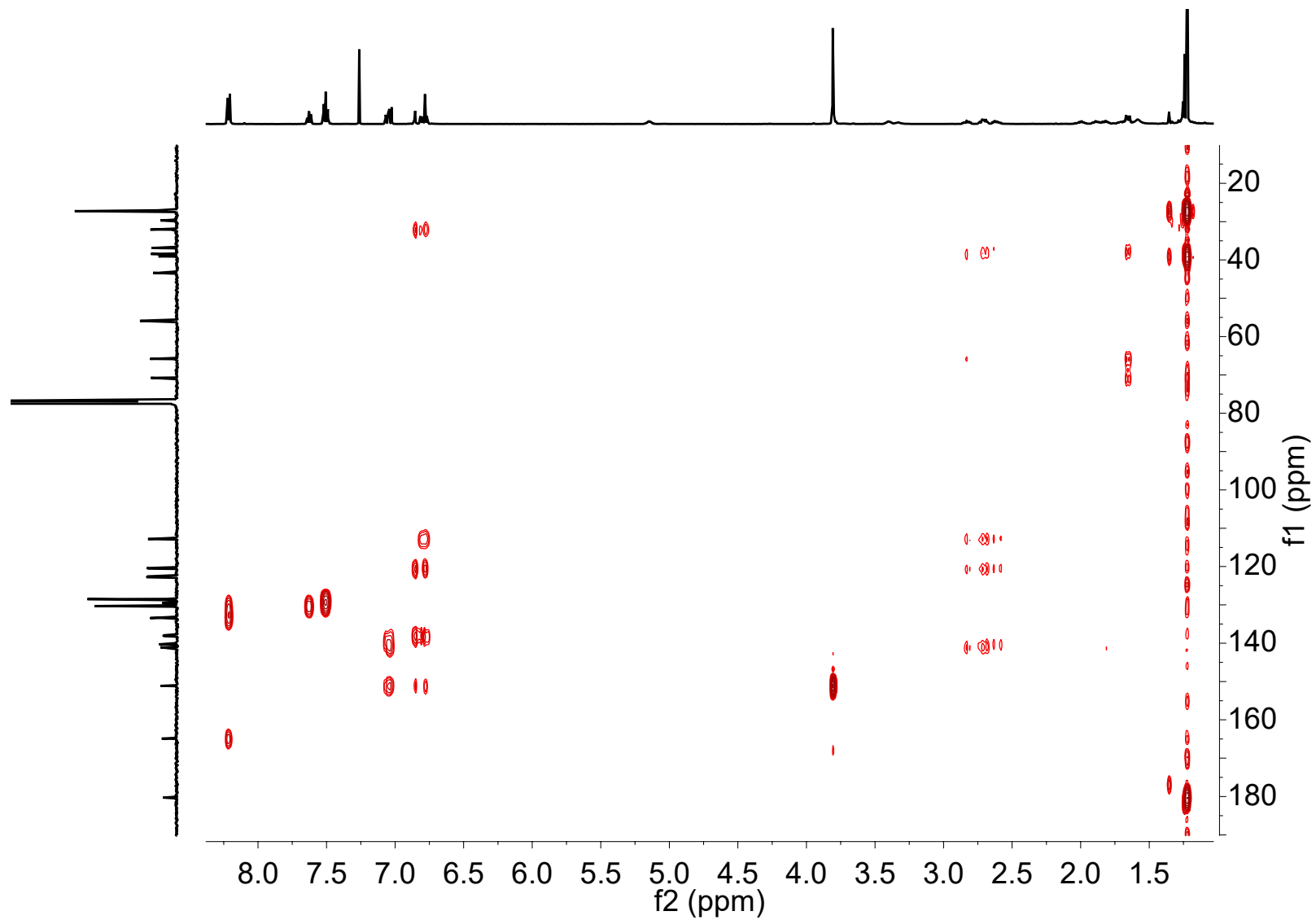
Espectro 183. RMN<sup>13</sup>C del compuesto *meso*-22.



**Espectro 184.** COSY del compuesto *meso*-22.

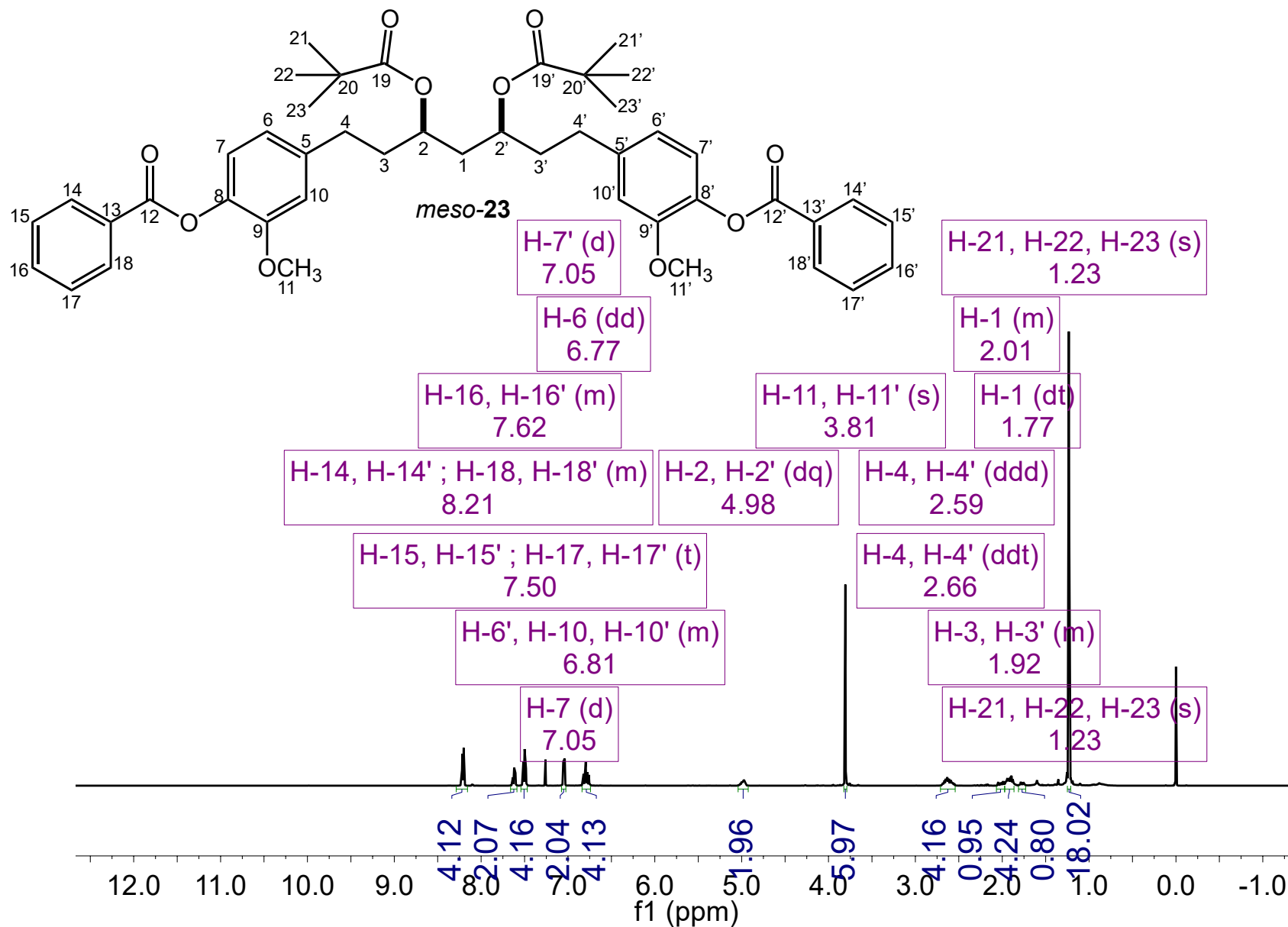


**Espectro 185.** HSQC del compuesto *meso-22*.

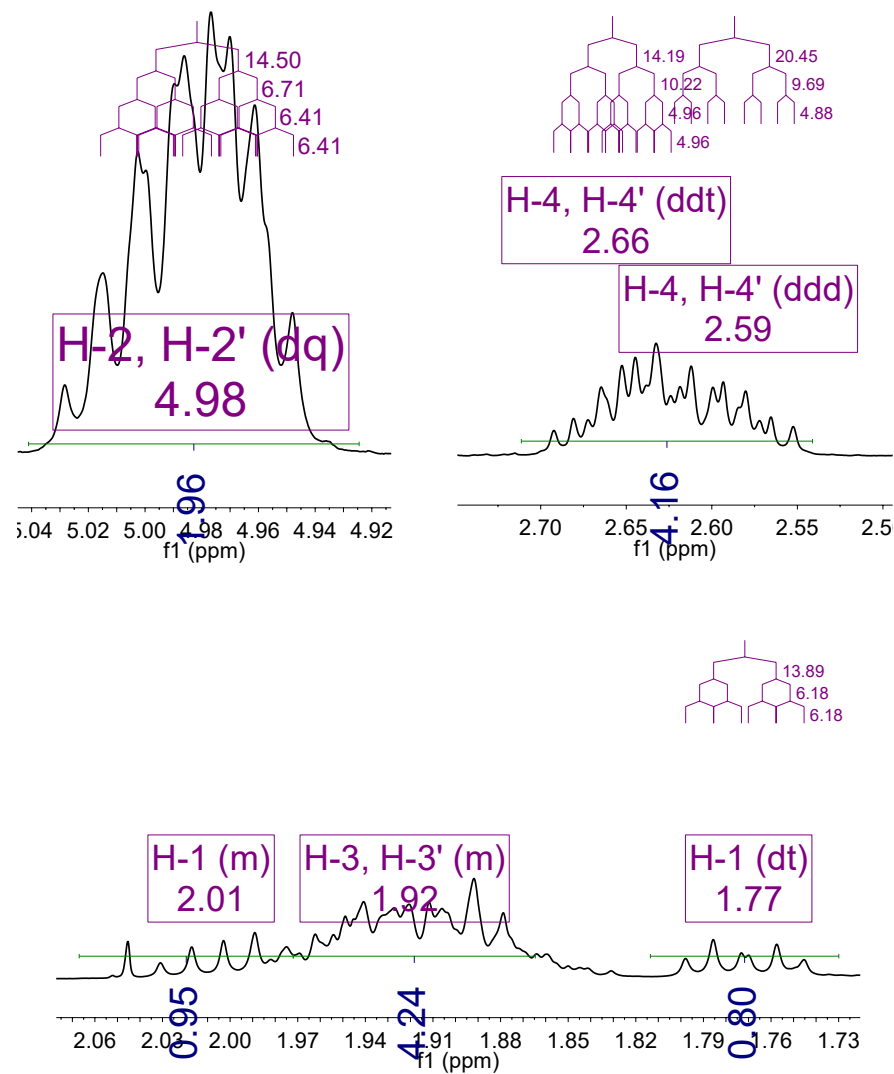


**Espectro 186.** HMBC del compuesto *meso*-22.

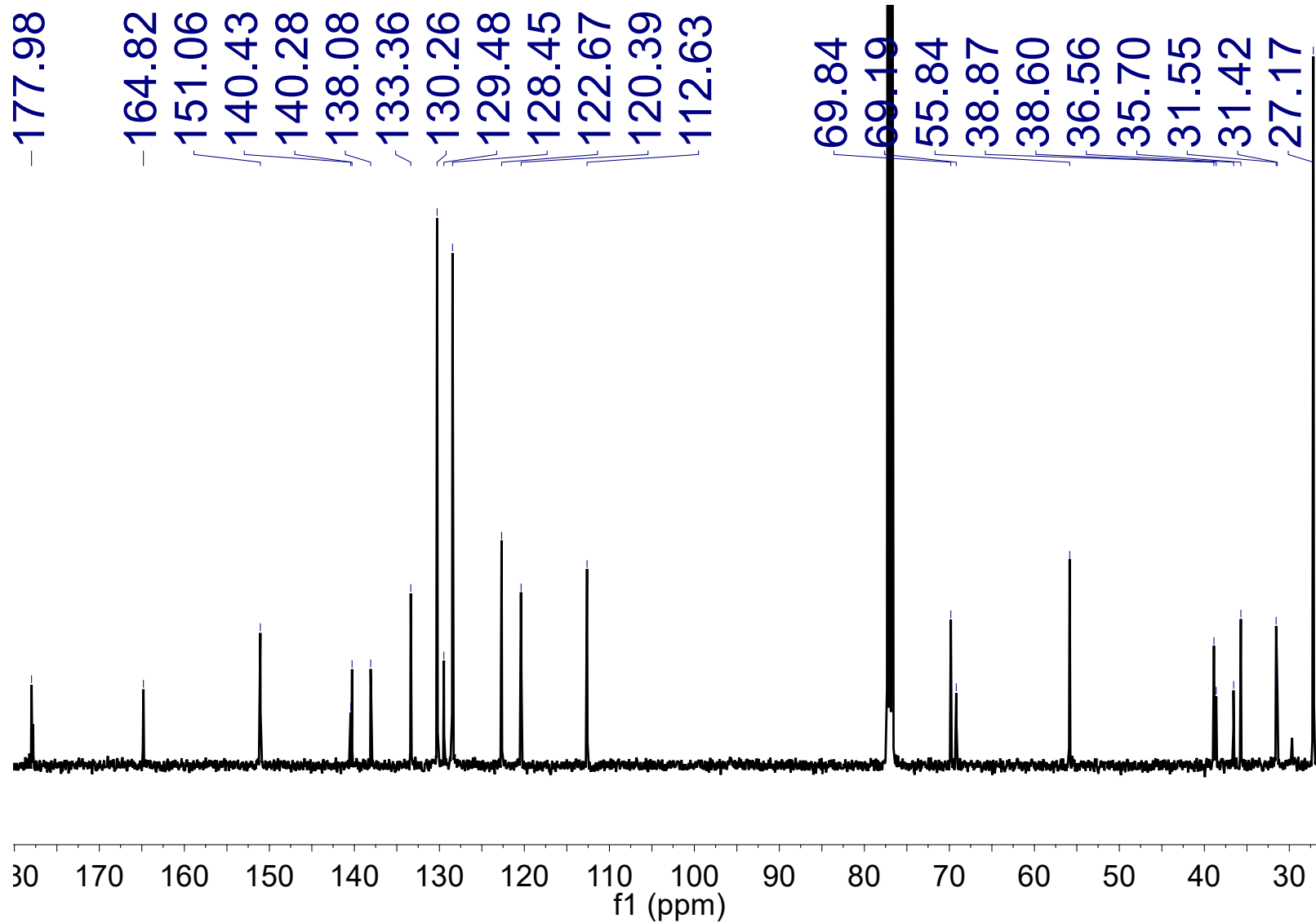




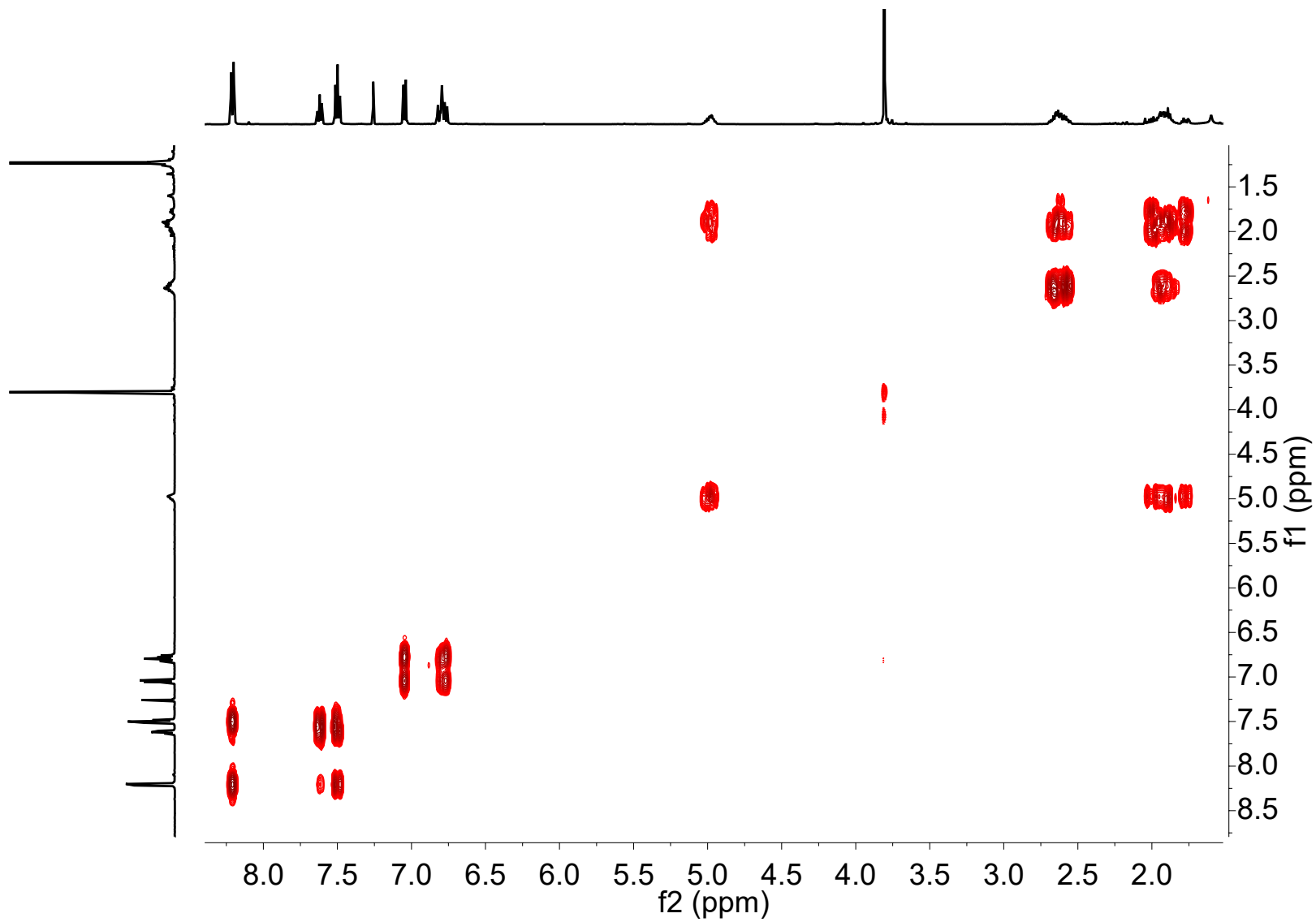
**Espectro 187.** RMN<sup>1</sup>H del compuesto *meso*-23.



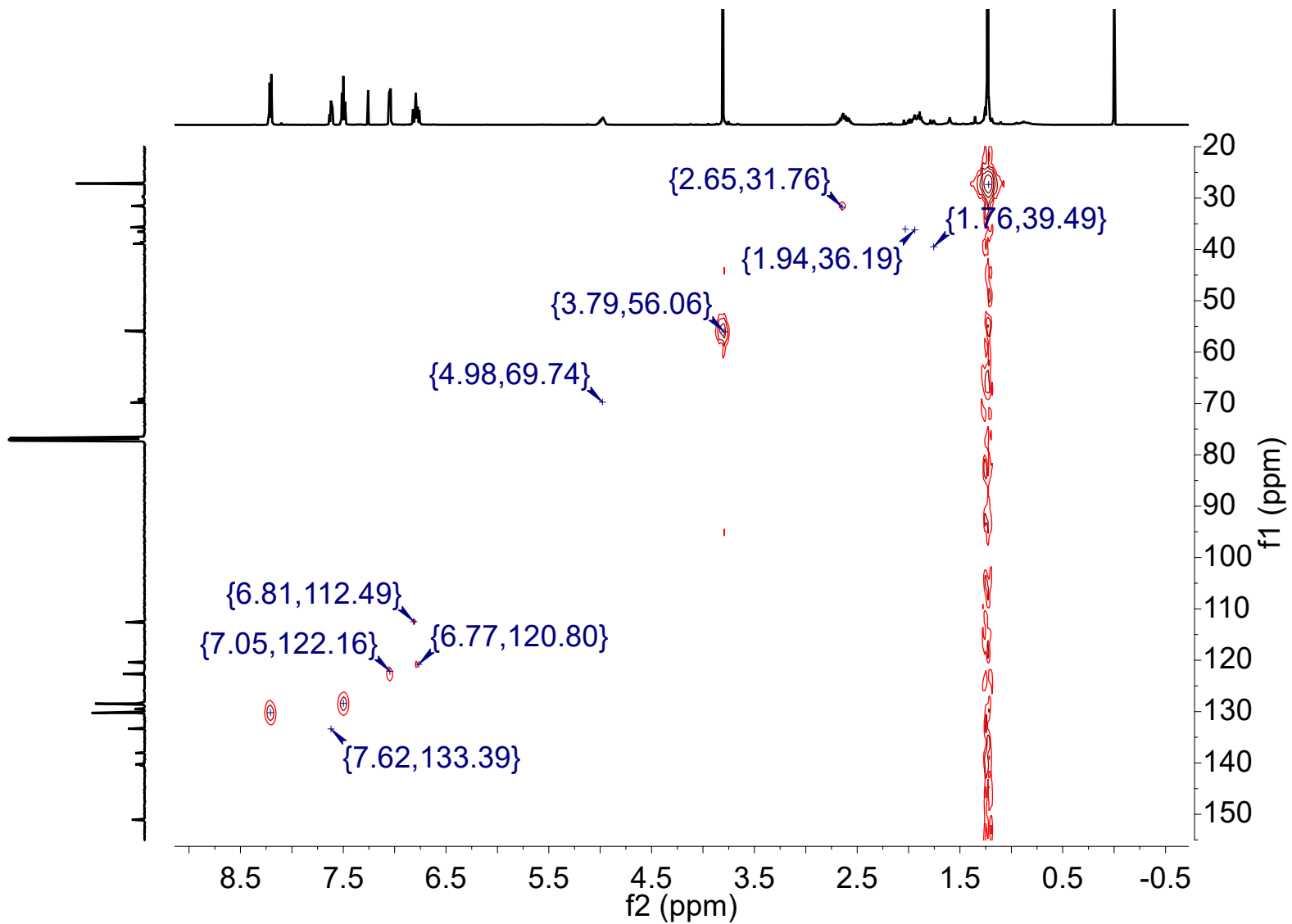
**Espectro 188.** Expansión en RMN<sup>1</sup>H del compuesto *meso*-23.



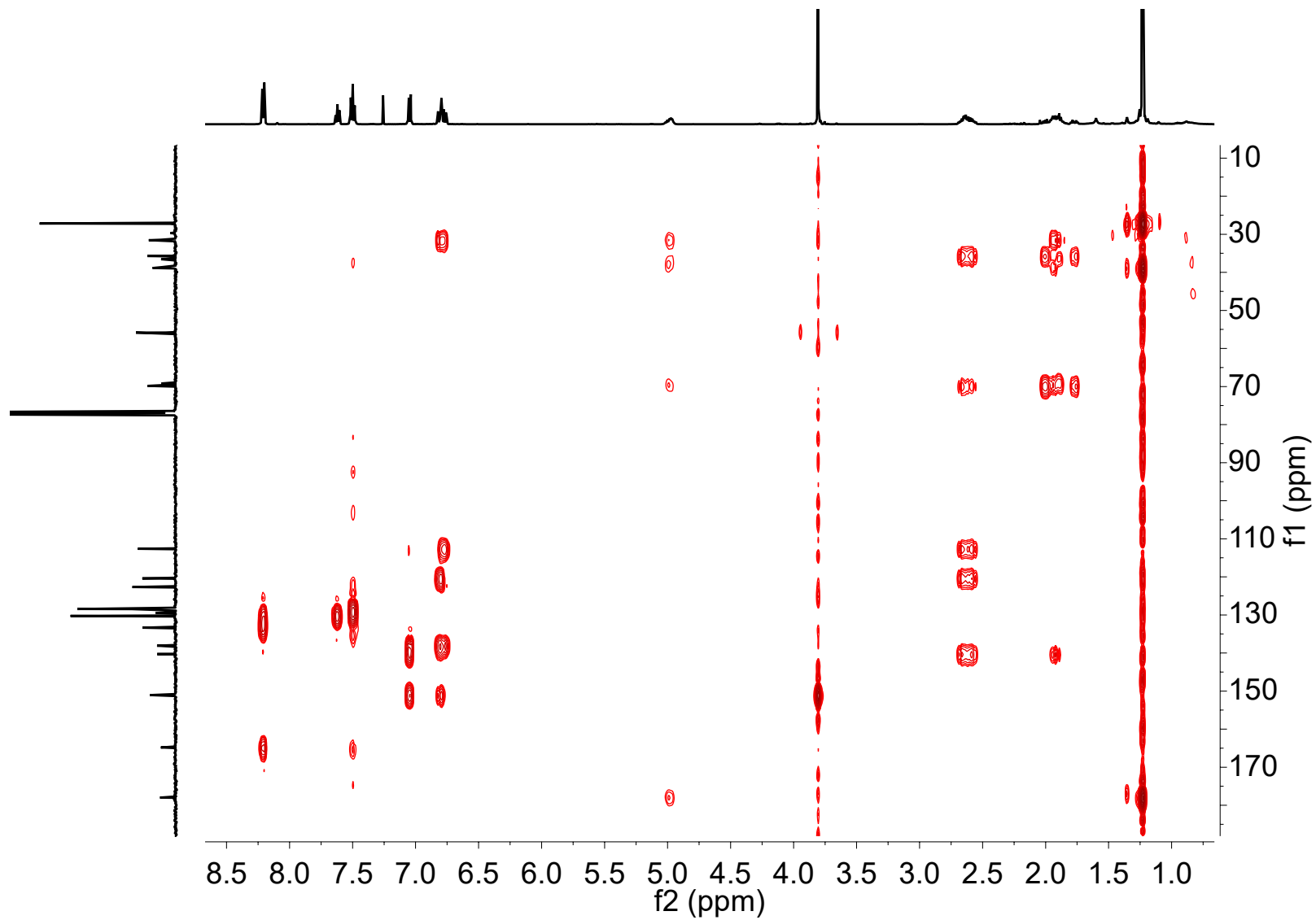
Espectro 189. RMN<sup>13</sup>C del compuesto *meso*-23.



**Espectro 190.** COSY del compuesto *meso*-23.



**Espectro 191.** HSQC del compuesto *meso-23*.



**Espectro 192.** HMBC del compuesto *meso*-23.

## **ARTICULO Y TESIS**

## ■ Biological Chemistry &amp; Chemical Biology

# Stereochemistry and Antioxidant Activity of 1,3-Diol Derivatives of Diacetylcurcumin-4H: A Joint NMR, X-Ray, and Biological Approach

Yair F. Alvarez-Ricardo, Dylan M. Sánchez-López, William E. Meza-Morales, Marco A. Obregón-Mendoza, Imilla I. Arias-Olguín, Antonio Nieto-Camacho, Rubén A. Toscano, and Raúl G. Enríquez\*<sup>[a]</sup>

The stereochemistry of two new 1,3-diol curcuminoid derivatives, ((3R\*,5R\*)-3,5-dihydroxyheptane-1,7-diyl) bis (2-methoxy-4,1-phenylene) diacetate namely *rac-6*, its acetylated derivative, (3R\*,5R\*)-1,7-bis(4-acetoxy-3-methoxyphenyl) heptane-3,5-diyl diacetate (*rac-7*) and the diastereomeric model compound 1,3-bis(4-methoxyphenyl)-1,3-propanediol (*rac-2*) were investigated through their X-ray crystal structures and nuclear magnetic resonance spectra. Achiral compounds diacetylcurcumin (4) and diacetylcurcumin-4H (5), crystallized in the Sohncke space group  $P2_1$  allowed its unambiguous stereochemical assignment. The unit cell of tetraacetylated compound *rac-7* consists of a co-crystal of two conformers and constitute a rare case of

conformational isomorphism composed by TTTTTT and TTTTGT conformers in a 1:1 stoichiometric proportions. The antioxidant activity of each pair of derivatives was investigated and a significant difference in activity was found for tetraacetylated pairs *rac-7*/(3R,5 S)-1,7-bis(4-acetoxy-3-methoxyphenyl) heptane-3,5-diyl diacetate (*meso-7*) and cyclic sulfites (((4R\*,6R\*)-2-oxido-1,3,2-dioxathiane-4,6-diyl) bis (ethane-2,1-diyl) bis (2-methoxy-4,1-phenylene) diacetate (*rac-8*)/(((4 S,6R)-2-oxido-1,3,2-dioxathiane-4,6-diyl) bis (ethane-2,1-diyl) bis (2-methoxy-4,1-phenylene) diacetate (*meso-8*). The present study addresses the stereochemistry and biological activity of these types of compounds.

## Introduction

Curcumin is the principal compound derived from the rhizome of *Curcuma longa*. Curcumin and curcuminoids have gained outstanding interest due to their therapeutic properties in neuroprotection, cancer prevention, arthritis and inflammation among many other purported properties.<sup>[1–3]</sup> Structurally, curcumin and curcuminoids are heptanoids characterized by a  $\beta$ -diketone chemical functionality.<sup>[4,5]</sup> This chemical function plays an important role in the therapeutic effect associated to this molecule, being also a reactive motif in curcuminoids. The  $\beta$ -diketone function is also present in various natural products and may serve as building block for the synthesis of numerous compounds.<sup>[6]</sup> For example, the attack over a  $\beta$ -diketone with a mild and chemoselective reducing agent such as sodium borohydride (NaBH<sub>4</sub>), affords a diastereomeric pair of the corresponding diols.<sup>[7]</sup> Such diastereomeric pair is composed by the *meso* and *racemic* stereoisomers, and their independent study is relevant since they may lead to different derivatives when used as building blocks for further reactions.

The importance of separately handling such stereoisomers can be illustrated with the enantiomeric pair (R)-propranolol and (S)-propranolol, that exert rather different pharmacological effects *v.gr.* contraceptive and antidepressant respectively. Furthermore, an additional bonus for the present study is the natural abundance that the starting material offers.

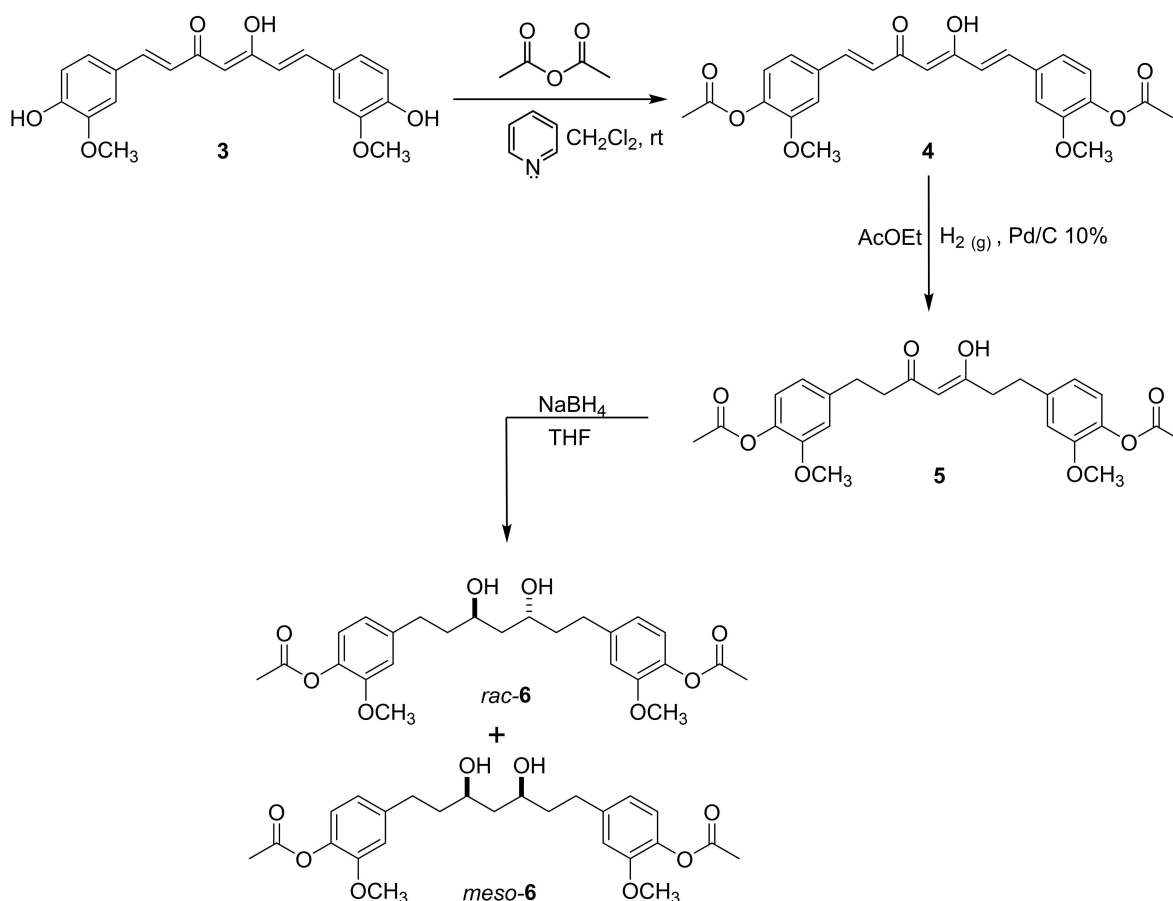
Given the difficulty that the separation of the present type of diastereomeric pair entails, one alternative is the selective enrichment of one diastereomer using chemical derivatization reactions to enhance physicochemical differences that facilitate chromatographic separation or fractionated crystallization.<sup>[8,9]</sup> Since 1,3 diol from curcumin is reported in the literature as a by-product of its metabolism without stereochemical assignment, and no such studies of diols from curcumin and related derivatives are available, a contribution in this direction seemed necessary in the complex task of understanding the biological activities associated to fascinating molecule.<sup>[10–12]</sup>

In the present work, we used the fractionated crystallization and chemical derivatization of the *rac-6/meso-6* mixture obtained after mild sodium borohydride reduction of curcuminoid (Z)-(3-hydroxy-5-oxohept-3-ene-1,7-diyl) bis (2-methoxy-4,1-phenylene) diacetate (5, DACH<sub>4</sub>) (see Scheme 1). Further, the acetylation and sulfitation reactions afforded suitable derivatives for the separation of the corresponding 1,3 diols *i.e.* ((3R\*,5R\*)-3,5-dihydroxyheptane-1,7-diyl) bis (2-methoxy-4,1-phenylene) diacetate (*rac-6*) and ((3R,5 S)-3,5-dihydroxyheptane-1,7-diyl) bis (2-methoxy-4,1-phenylene) diacetate (*meso-6*). The acetylated derivatives successfully separated are (3R\*,5R\*)-1,7-bis(4-acetoxy-3-methoxyphenyl) heptane-3,5-diyl diacetate

[a] Y. F. Alvarez-Ricardo, D. M. Sánchez-López, W. E. Meza-Morales, M. A. Obregón-Mendoza, Dr. I. I. Arias-Olguín, Antonio Nieto-Camacho, Dr. R. A. Toscano, Prof. R. G. Enríquez  
Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Mexico City C.P. 07340, Mexico  
E-mail: enriquezhabib@gmail.com

Supporting information for this article is available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/slct.201903089>





Scheme 1. Synthesis of compounds *rac-6* and *meso-6*.

(*rac-7*) and (3*R*,5*S*)-1,7-bis(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)heptane-3,5-diol diacetate (*meso-7*); the separated cyclic sulfites are (((4*R*\*,6*R*\*)-2-oxido-1,3,2-dioxathiane-4,6-diyl) bis (ethane-2,1-diyl) bis (2-methoxy-4,1-phenylene) diacetate (*rac-8*) and (((4*S*,6*R*)-2-oxido-1,3,2-dioxathiane-4,6-diyl) bis (ethane-2,1-diyl) bis (2-methoxy-4,1-phenylene) diacetate (*meso-8*). Interestingly, the latter four compounds show significant differences in antioxidant activity.

In addition, three new crystal structures are reported *v.g.* curcuminoid 1,3-diol *rac-6*, its acetylated derivative *rac-7* which shows conformational isomorphism and diastereomer *rac-2* used as model compound.

## Results and Discussion

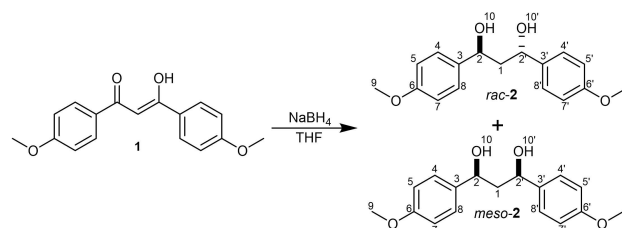
In this work, it was possible to selectively obtain pure racemic tetrahydrogenated diacetylcurcumin 1,3-diol (*rac-6*) by fractionated crystallization. After reduction of the  $\beta$ -diketone function the resulting diastereomeric proportion was assessed (Scheme 1).

The stereochemical characterization of the 1,3-diols of curcuminoids derivatives (*rac-6* and *meso-6*) was compared with the results obtained by the reduction of 1,3-bis(4-methoxyphenyl)-1,3-propanedione (1) with NaBH<sub>4</sub> in THF

providing a good model compound for the corresponding 1,3-diols studied. Both, *racemic* and *meso* stereoisomers could be differentiated by their distinctive ABX<sub>2</sub> (*meso-2*) and A<sub>2</sub>X<sub>2</sub> (*rac-2*) spin systems in the 1D <sup>1</sup>H NMR spectra, respectively (Scheme 2).

The pure stereoisomer *rac-2* was obtained after fractionated crystallization in dichloromethane (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) and ethyl ether (Et<sub>2</sub>O) allowing for a suitable single crystal (Figure 1) which was characterized by X-ray diffraction.

Stereoisomer *rac-2* has a two-fold rotation axis (C<sub>2</sub>) where homotopic methylene protons render an A<sub>2</sub> group and the methine protons, an X<sub>2</sub> group. This symmetry leads to the expected trace for an A<sub>2</sub>X<sub>2</sub> system consisting of two triplets at  $\delta$ H 2.13 and 4.90 ppm with couplings of J = 5.9 Hz.<sup>[8,13]</sup>



Scheme 2. Synthesis of compounds *rac-2* and *meso-2*.

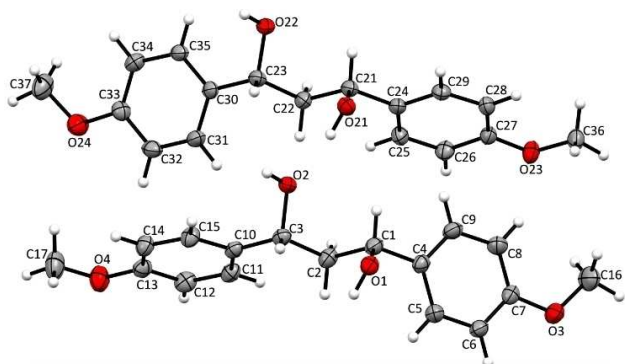


Figure 1. ORTEP with displacement ellipsoids at 50% probability level of *rac*-2.

Compound *meso*-2 has a plane of symmetry at C-1 bearing enantiotopic protons which constitute an AB system, each one equally coupled to the two neighboring X protons giving an ABX<sub>2</sub> system. The protons of the AB part at  $\delta_{H_A}$  1.89 and  $\delta_{H_B}$  2.17 ppm, is a doublet of triplets arising from geminal  $J = 14.6$  Hz and vicinal  $J = 10.1, 2.9$  Hz couplings. The X<sub>2</sub> part at  $\delta_{H}$  4.92 ppm shows 1H, dd,  $J = 10.1, 2.9$  Hz couplings. The preferential diastereomeric proportion was established using the integrals of protons at C-2 for each diastereomer. Thus, the proportion of *rac*-2 is *ca.* 60% with respect to *ca.* 39% of *meso*-2.

We used the  $\beta$ -diketone model compound **1** as a test for the borohydride reduction to obtain the corresponding 1,3-diols *rac*-2 and *meso*-2 allowing stereochemical comparison with the reaction of **5** that leads to *rac*-6 and *meso*-6. Furthermore, 1,3-diol hexahydrocurcuminol that closely resembles the latter two, is reported as a by-product of the enzymatic metabolism of curcumin.<sup>[10,14]</sup> Therefore, curcumin was subjected to acetylation, hydrogenation of its double bonds and hydride reduction to obtain the curcuminoid **5**. This approach afforded diols *rac*-6 and *meso*-6 (Scheme 1).

A partial isolation of compound *rac*-6 in pure form was achieved by precipitation in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O as an amorphous solid. Furthermore, recrystallization in DMSO allowed us to obtain crystals suitable for X-ray study (Figure 2).

After compound *rac*-6 was isolated in pure form and its NMR spectrum was fully assigned, the assignment of com-

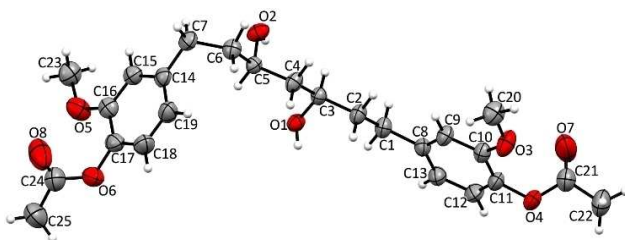


Figure 2. ORTEP with displacement ellipsoids at 50% probability level of *rac*-6.

pound *meso*-6 was made upon the discrimination of signals coming from the mixture which includes *rac*-6 (Figure 3).

Previously, as it occurred with *rac*-2, *rac*-6 also has a C<sub>2</sub> symmetry axis through C1 rendering protons H-1 a A<sub>2</sub> system, being coupled to the two homotopic methine protons H2 and H2' (M<sub>2</sub> system) forming a A<sub>2</sub>M<sub>2</sub>XY system.

However, while the A<sub>2</sub> system is observed as a triplet at  $\delta_{H}$  1.66 (2H, t,  $J = 5.6$  Hz, H-1), besides M<sub>2</sub> system is coupled to A<sub>2</sub>, it is coupled to their corresponding neighboring diastereotopic protons (H3 and H3', conforming a XY system) giving rise to a ddt signal at  $\delta_{H}$  3.98 (2H,  $J = 8.1, 6.2, 5.6$  Hz, H-2, H-2').

The diastereotopic protons H-3 ( $\delta_{H}$  1.85 (2H, dddd,  $J = 13.8, 9.9, 8.2, 5.6$  Hz)) and H-3' (1.76 (2H, dddd,  $J = 13.5, 9.9, 6.5, 4.4$  Hz)) are observed as dddd signals, comprising geminal and vicinal couplings with the M<sub>2</sub> system (H-2 and H-2') and with the vicinal H-4 and H-4'. Whereas H-4 and H-4' give rise to ddd signals ( $\delta_{H}$  2.77 (2H, ddd,  $J = 13.7, 10.0, 5.6$  Hz)) and ( $\delta_{H}$  2.64 (2H, ddd,  $J = 13.8, 9.8, 6.4$  Hz)) coming from geminal and vicinal couplings with H-3 and H-3'.

On the other hand, *meso*-6 has a bisecting plane across C-1 and its methylene protons (H-1 and H-1') are enantiotopic corresponding to an AB system, while H-2 and H-2' protons constitute a M<sub>2</sub> system. These latter protons (H-2 and H-2') are coupled to each diastereotopic protons H-3 and H-3' and with the heterotopic (enantiotopic) protons of AB system, gives rise to a dddd signal at  $\delta_{H}$  (ppm) 3.90 (2H, dddd,  $J = 13.1, 10.1, 6.1, 3.9$  Hz, H-4, H-6). The diastereotopic protons H-3, H-3' and H-4, H-4' are observed at  $\delta_{H}$  1.85 to 1.72 (4H, m), and 1.65 to 1.55 (2H, m) and 2.74 (2H, ddd,  $J = 14.0, 9.8, 5.6$  Hz), and 2.65 (2H, ddd,  $J = 13.9, 9.6, 6.7$  Hz), respectively. The base proton signals of hydroxyl corresponding to H-2 and H-2' can be conveniently used in determining the diastereomeric proportions after NaBH<sub>4</sub> reduction due to their different chemical shifts. For the determination of the preferential diastereomeric proportions obtained, the signals of the base protons of the hydroxyl groups were chosen (H-2 and H-2' in both diastereomers). According to this data, the *rac*-6 is *ca.* 52% with respect to a *ca.* 48% of *meso*-6.

The acetylation allowed complete resolution of the diastereomeric mixture *rac*-6/*meso*-6, while fractionated crystallization afforded only a partial isolation of (*rac*-6). The mixture of acetylated compounds (*rac*-7 and *meso*-7, Figure 4) was

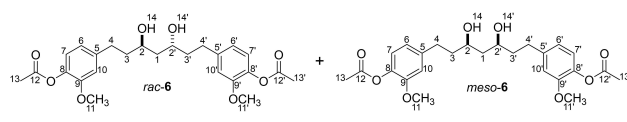


Figure 3. Diastereomers of MDDH<sub>4</sub> *rac*-6 and *meso*-6.

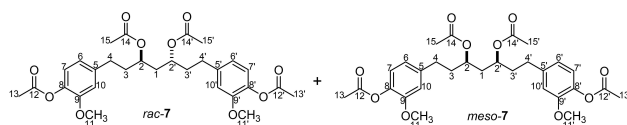


Figure 4. Diastereomers of AcMDDH<sub>4</sub> *rac*-7 and *meso*-7.

separated using  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and methanol (MeOH) as the elution medium in a ratio of 98:2, respectively.

Acetylation of *rac-7* and *meso-7* with acetic anhydride and pyridine in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  introduced two additional acetyl groups to the molecule. At the  $^1\text{H NMR}$  a new single signal resonating at  $\delta\text{H}$  (ppm) 2.01 (H-15, H-15', Figure 4) was observed. The  $^1\text{H NMR}$  data correlates as expected with that reported by Kikuzaki *et al.*<sup>[10,11]</sup> The pure stereoisomer *rac-7* crystallized in ethyl acetate (AcOEt)/hexane (Hex) rendering a suitable single crystal which was characterized by X-ray diffraction (Figure 5).

Herein, we report a chemical alternative aimed to separate both diastereomers, using their cyclic sulphite derivatives (sulfites of hydrogenated diacetylcurcumin diols mixture, SOMDDH<sub>4</sub>, *rac-8* y *meso-8*, Figure 6). The strong anisotropic effect of the S=O group introduces an advantageous differentiation of diastereomers in their NMR spectra.<sup>[15]</sup>

The mixture of sulphites was separated by preparative chromatography layer eluting with Hexane: AcOEt: MeOH in a 70:25:5 proportion. The difference in chemical shifts observed in SOMDDH<sub>4</sub> was attributed to the effect of the S=O bond as proposed by Greener *et al.* for the case of the 1,3-propylene sulphites, where the S=O bond generates anisotropic regions inducing differences in chemical shifts of the neighboring protons. The graphical representation of the anisotropic effect is illustrated in Figure 7, where the perpendicular region to the S=O bond induces the largest shifts at higher frequencies while its collinear regions induce the opposite effect. This model is consistent with the reported effect over the axial protons as

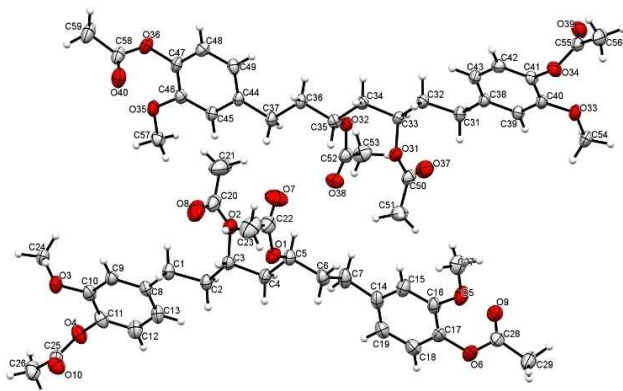


Figure 5. ORTEP with displacement ellipsoids at 50% probability level of *rac-7*.

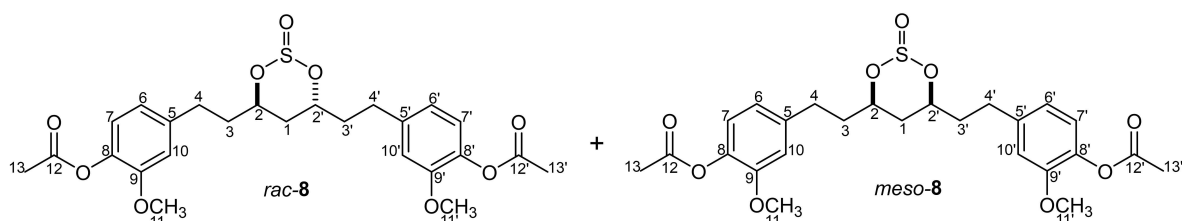


Figure 6. Diastereomers of SOMDDH<sub>4</sub> *rac-8* and *meso-8*.

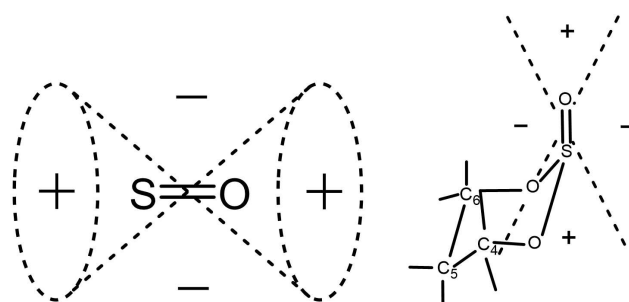


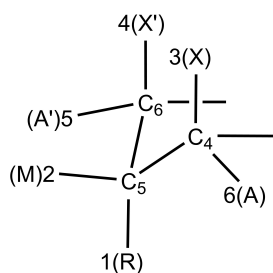
Figure 7. The anisotropic region of bond S=O and its effect on 1,3-propylene sulphite.

depicted in Figure 7 and can be extrapolated to the case of cyclic sulphites, *rac-8* and *meso-8* (Figure 6).

This anisotropic effect could be observed in the case of *meso-8* where the signal for H-2 and H-2' (Figure 6) is resonating at  $\delta\text{H}$  4.94 with a dddd multiplicity while its corresponding diol *meso-6* was found at  $\delta\text{H}$  3.90. The AB system from enantiotopic protons at C1 in *meso-8* have chemical shifts at  $\delta\text{H}$  1.65 (dt,  $J=13.9$ , 2.2 Hz, 1H) and  $\delta\text{H}$  1.92(m) ppm. The anisotropic effect introduced by the S=O group exhibits its usefulness in the differentiation of protons in 1,2 and 1,3 diols. This is particularly true with the *meso* 1,3-diol *meso-8* that shows multiplets for both H2 and H2' at 1.61 ppm protons and after derivation the diol to the cyclic sulphite at least one proton could be well resolved (at  $\delta\text{H}$  1.65, *vide supra*) being suitable for analysis.

It has been suggested that in 6-membered cyclic sulphites as illustrated in Figure 8, substitution at positions C-4 and C-5 (as occurs in the case of *rac-8*) may coexist with other conformations where the S=O goes from axial in chair form to equatorial in twisted chairs.<sup>[16]</sup> Compound *rac-8* originated from diol *rac-6* where OH groups have anti configuration may also be subjected to such distortions. Thus, H-2 appears at  $\delta\text{H}$  4.91 and H-2' at  $\delta\text{H}$  4.23 and their carbon signals at 66.66 and 74.05 respectively.<sup>[16]</sup>

These spectral differences are the result of the "twisted" shape of the ring, in which the orientations of H-2 and H-2' are different references to the S=O bond and for this reason the anisotropic currents affect them differently and give place to hydrogens and diastereotopic carbons. These same effects were observed for the H-1, who with the asymmetry that the molecule acquires go from being an A<sub>2</sub> system to an AB system,



**Figure 8.** Representation of the spin system in the trimethylene sulphite made by Green *et al.*

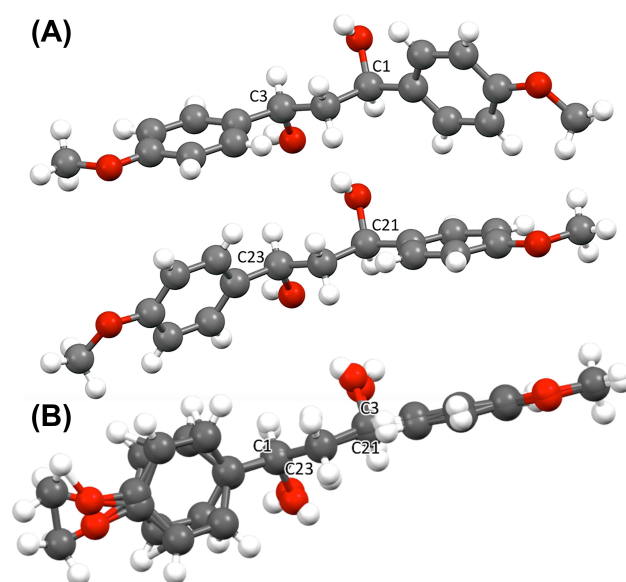
in which one of the hydrogens is resonating at 2.09 ppm (ddd) while another 1.85 ppm forming part of a multiple signal (integrating for 3H). On the other hand, hydrogens H-3 and H-3' were found in 2.43 (dddd, 1H), 2.01 (dddd, 1H) and 1.85 ppm (multiplied, 3H), their signals in  $^{13}\text{C}$ NMR and HSQC due to their chemical shifts to 37.71 (correlation with 2.43 and 1.85 ppm) and 36.87 ppm (correlation with 2.01 and 1.85 ppm). For hydrogens H-4 and H-4' their  $\delta(\text{ppm})$   $^1\text{H}$ NMR at 2.87 (ddd, 1H), 2.78 (ddd, 1H) and 2.69 ppm (multiplied, 2H), while in  $^{13}\text{C}$ NMR and HSQC at 31.69 (correlation with 2.87 and 2.69 ppm) and 30.94 ppm (correlation with 2.78 and 2.69 ppm). These effects were also observed in the aromatic hydrogens, as well as in the methoxy groups, while the acetyl groups that were far away from the asymmetric center are not affected.

Some authors have suggested that an important criterion to exemplify a sulphite is the position of IR band corresponding to the S=O group. Stretching frequency at  $1180\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$  indicate the CA (chair form with axial S=O) conformation, at  $1230\text{--}1245\text{ cm}^{-1}$  indicate the CE (chair form with equatorial S=O) conformation, or at  $1210\text{--}1220\text{ cm}^{-1}$  indicate the TBT (any other twisted boat form) conformation.<sup>[17,18]</sup> Compound *rac*-8 shows two stretch bands at  $1217$  and  $1198\text{ cm}^{-1}$ , suggesting a twisted 6-member sulfite cycle with an axial S=O group. In compound *meso*-8, the stretch band at  $1193\text{ cm}^{-1}$  points to a 6-membered cycle where the group S=O is in axial position. These results correlate satisfactorily with NMR results.

### X-ray Crystallography

The pure stereoisomer *rac*-2 of the model compound was characterized by X-ray diffraction as an R, R (and S, S) diastereomer (Figure 9A) with two crystallographic independent molecules, nearly identical with TT conformation at the propanediol moiety (Figure 9B). Furthermore, the intermolecular O...O interactions ( $2.721\text{--}2.795\text{ \AA}$ ) leads to a homochiral infinite 1D chain of molecules, parallel to the direction of the  $a$ -axis.

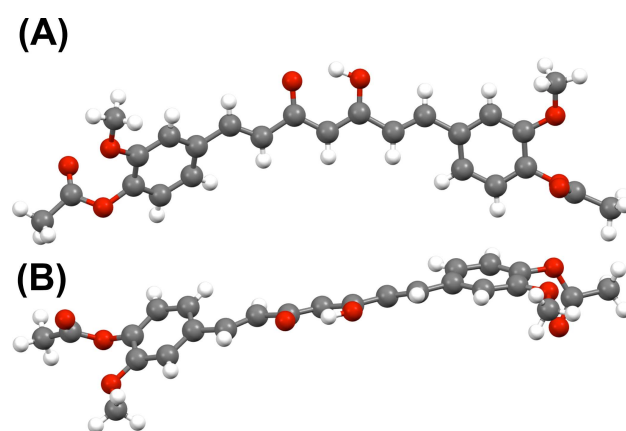
The achiral compound ((1E,3Z,6E)-3-hydroxy-5-oxohepta-1,3,6-triene-1,7-diyl) bis (2-methoxy-4,1-phenylene)diacetate (**4**) crystallized in the Sohncke space group  $P2_1$  and its absolute structure was obtained (Figure 10A) using a copper source of radiation confirming the previous structural report.<sup>[19]</sup> Topologically, the structure comprises a planar motif in the 1,6-



**Figure 9.** (A) Independent molecules of *rac*-2 and (B) overlay of two independent molecules.

heptadiene-3,5-dione moiety and the out-of-plane aromatic substituents containing the methoxyphenyl and acetyl groups which can rotate to reach a final conformation with a  $C_1$  point symmetry (Figure 10). It is noteworthy to highlight the strong intermolecular interactions provided by the C-H...O contacts that lead to a high crystallinity.

The absolute structure of hydrogenated curcuminoid **5** was determined by anomalous dispersion (Figure 11A).<sup>[20]</sup> The keto-enol tautomerism is maintained although the (4-acetoxy-3-methoxyphenyl) moieties lie opposite to each other displaying a near "Z" overall conformation (Figure 11B). This achiral compound as well as its precursor **4**, crystallizes in the Sohncke space group  $P2_1$ . In the liquid state, the keto-enol tautomeric equilibrium is clearly appreciated in the  $^1\text{H}$ NMR spectrum in a ca. 70:30 ratio (Figure S20).



**Figure 10.** (A) Molecular structure of **4** and (B) conformation with  $C_1$  point symmetry.



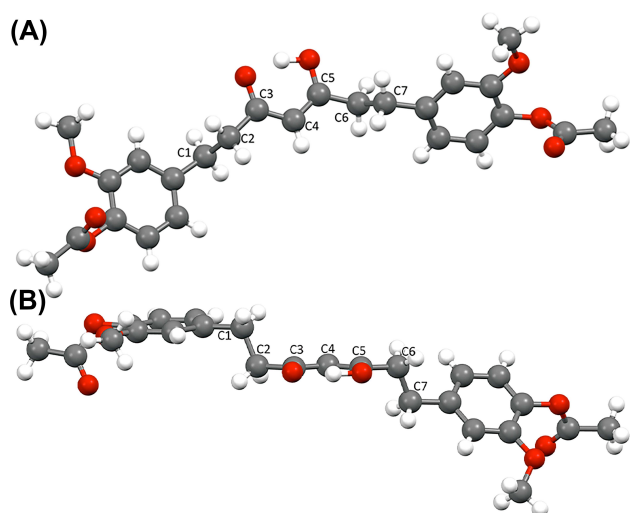


Figure 11. (A) Molecular structure of 5 and (B) near "Z" overall conformation.

The crystal structure of *rac-6* reveals the R,R (and S,S) stereochemistry of the heptan-1,3-diol showing a TTTGT conformation in the solid state (Figure 12A), contrary to the average all-*trans* conformation observed in solution. The antiparallel infinite chains C(3) formed by O1-H1...O2 hydrogen bonds along the axial a direction are interconnected by centrosymmetric O2-H2...O1 hydrogen bonds generating an  $R_4^4(8)$  pattern (Figure 12B). As found in the model compound *rac-2*, no intramolecular hydrogen bonds are observed.

Upon acetylation of *rac-6*, the tetraacetylated derivative *rac-7* was obtained and its crystal structure confirmed the R,R (and S,S) stereochemistry (Figure 13). Two conformers *v.gr.* TTTTTT (Figure 13A) and TTTTGT (Figure 13B) in stoichiometric proportions co-crystallized in the same unit cell and represent a rare example of conformational isomorphism.<sup>[21]</sup>

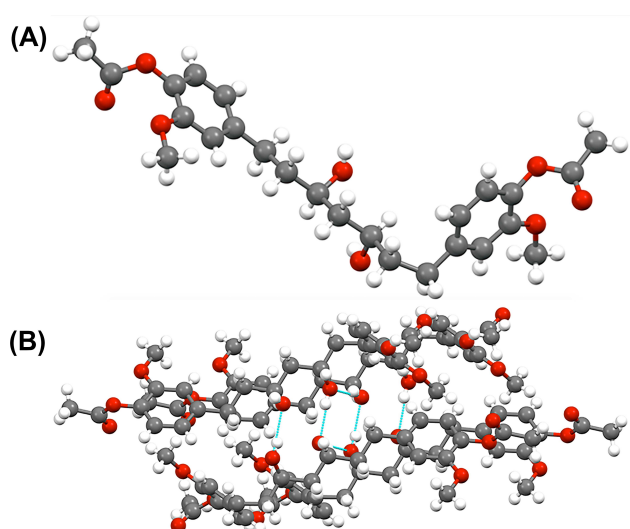


Figure 12. (A) Molecular structure of *rac-6* and (B)  $R_4^4(8)$  pattern of *rac-6*.

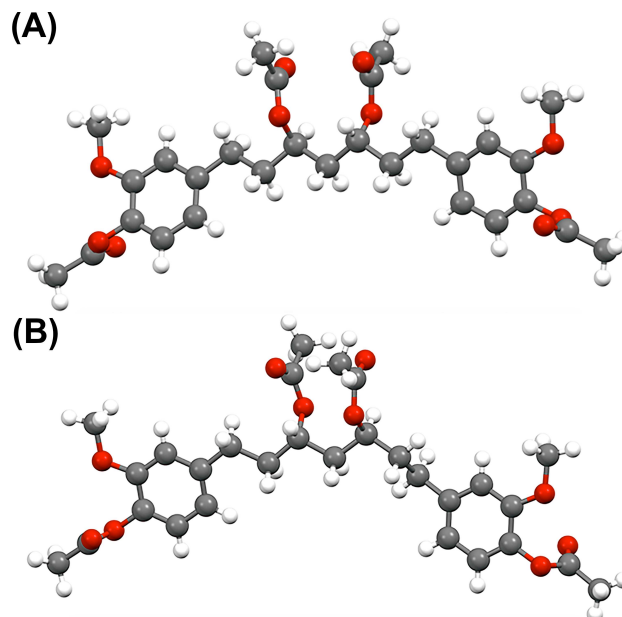


Figure 13. (A) TTTTTT and (B) TTTTGT conformers of *rac-7*.

#### Lipid peroxidation assay

A thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) assay was used to evaluate the lipid peroxidation inhibition activity of compounds. Compounds *rac-7*, *meso-7*, *rac-8* and *meso-8* showed antioxidant activity in a dose-dependent manner. The antioxidant activity of *rac-7* and *meso-7* become significant at concentrations above 1 and 3.16  $\mu\text{M}$  respectively while the activity of compounds *rac-8* and *meso-8* become significant at 1  $\mu\text{M}$  (Table S2 in supplementary data). The  $\text{IC}_{50}$  of *rac-7* and *meso-7* showed significant differences ( $p \leq 0.05$ ) at  $14.65 \pm 0.77$  and  $18.06 \pm 0.92$   $\mu\text{M}$  respectively; similarly, the  $\text{IC}_{50}$  of *rac-8* and *meso-8* were  $5.72 \pm 0.06$  and  $4.88 \pm 0.29$   $\mu\text{M}$ , respectively, with significant differences ( $p \leq 0.05$ ) as seen in Figure 14. These

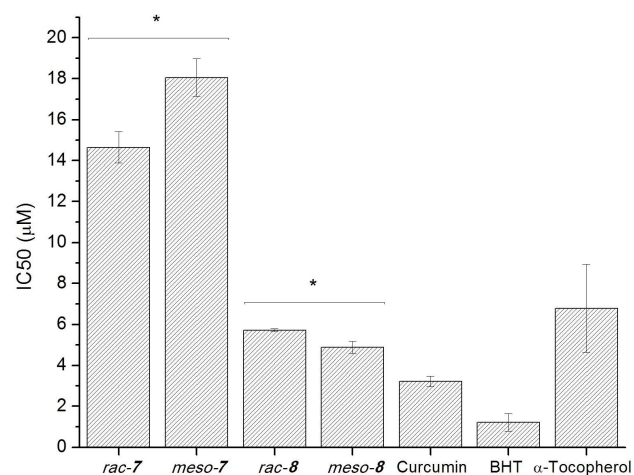


Figure 14.  $\text{IC}_{50}$  values ( $\mu\text{M}$ ) for compounds *rac-7*, *meso-7*, *rac-8* and *meso-8*.

results reveal that the antioxidant activity is dependent from the stereochemical constraints.<sup>[22]</sup> Additionally, the cyclic sulfite pair exhibits from three to four-fold antioxidant activity respect to their acetylated analogs (Figure 14). These antioxidant values fall in range with other reports for curcuminoid derivatives, exhibiting IC<sub>50</sub> values from 0.63 to 15.30 μM.<sup>[23]</sup> Acetylated stereoisomers (*rac*-7 and *meso*-7) were less active ( $p \leq 0.05$ ) than butylated hydroxytoluene (BHT, IC<sub>50</sub> = 1.2 ± 0.44 μM) and α-tocopherol (IC<sub>50</sub> = 6.78 ± 2.16 μM). Surprisingly, the IC<sub>50</sub> values of stereoisomers *rac*-8 and *meso*-8, are significantly lower in comparison with the IC<sub>50</sub> from α-tocopherol ( $p \leq 0.05$ ).

Interestingly, although the antioxidant activity of curcumin and derivatives has been related to the presence of both phenolic hydroxyls and the β-diketone group, compounds *rac*-8 and *meso*-8 that lack these two functions show antioxidant activities similar to curcumin (3.22 ± 0.32 μM).<sup>[23–26]</sup>

## Conclusions

The single crystal structure of diastereomeric diol (*rac*-6) is reported herein for the first time. Isolation of *rac*-6 was achieved through fractionated crystallization from the *rac*-6/*meso*-6 mixture. The borohydride reduction of 5 leading to diols *rac*-6 and *meso*-6 occurs with a slight disproportion *v.gr.* 52% and 48%, respectively.

A rare example of conformational isomorphism of the crystal structure of the tetraacetylated derivative *rac*-7 where two different conformations coexist within the unit cell (conformations TTTTTT and TTTTGT) is also reported.

The change in the antioxidant activity found with diastereomers *rac*-7 against *meso*-7 and between *rac*-8 against *rac*-8 illustrates how the stereochemistry of these curcuminoid derivatives have important consequences upon their biological activity *in vitro*.

The spectroscopic data provided in the present contribution may be useful for assessing the unknown stereochemistry of 1,3-diol hexahydrocurcuminol that results from the enzymatic metabolism of curcumin.

## Supporting Information Summary

Experimental details and characterization for all compounds are included in the supplementary material, including 1D and 2DNMR spectra (<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C), FT-IR, mass spectrometry, crystal data for compounds *rac*-2, 4, 5, *rac*-6 and *rac*-7 and inhibition of lipid peroxidation IC<sub>50</sub> data for compounds *rac*-7, *meso*-7, *rac*-8 and *meso*-8.

## Acknowledgements

We gratefully acknowledge financial support from CONACyT (CB 252524) and PAPIIT (DGAPA, UNAM, IN208516). Scholarships from CONACyT awarded to YAR (No. 576706), WMM (No. 576707) and

MAOM (No. 603692) are gratefully acknowledged. We are indebted to María del Rocío Patiño (IR and OR), Dr. Francisco Pérez Flores (EM) and Dr. María Isabel Chávez (NMR) from Instituto de Química, UNAM for technical assistance.

## Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

**Keywords:** 1,3-diols · Antioxidant · Curcuminoids · Diastereomeric mixture · NMR spectroscopy

- [1] O. Sardi, C. R. Polaquini, I. A. Freires, C. Livia, *J. Med. Microbiol.* **2017**, *66*, 816–824.
- [2] Y. Panahi, N. Khalili, E. Sahebi, S. Namazi, *Inflammopharmacology* **2016**, *25*, 25–31.
- [3] B. C. Mounce, T. Cesaro, L. Carrau, T. Vallet, M. Vignuzzi, *Antiviral Res.* **2017**, *142*, 148–157.
- [4] A. Amalraj, A. Pius, S. Gopi, S. Gopi, *J. Tradit. Complement. Med.* **2017**, *7*, 205–233.
- [5] G. Sreeraj, J. Jacob, R. George, S. Tr, *Jouranal Nutr. Food Sci.* **2016**, *6*, 2–5.
- [6] A. V. Kel'in, A. Maioli, *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1855–1886.
- [7] A. F. Abdel-Magid, in *Comprehensive Organic Synthesis: Second Edition. Chapter 8*, Elsevier Ltd., Amsterdam, **2014**, pp. 1–84.
- [8] Y. Ohtsuka, T. Kubota, T. Ikeno, T. Nagata, *Synlett* **2000**, *2000*, 535–537.
- [9] V. Kozel, C. G. Daniliuc, P. Kirsch, G. Haufe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15456–15460; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 15659–15663.
- [10] H. Kikuzaki, J. Usuguchi, N. Nakatani, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 120–122.
- [11] H. Kikuzaki, M. Kobayashi, N. Nakatani, *Phytochemistry* **1991**, *30*, 3647–3651.
- [12] S. Maehara, M. Ikeda, H. Haraguchi, C. Kitamura, T. Nagoe, K. Ohashi, H. Shibuya, *Chem. Pharm. Bull.* **2011**, *59*, 1042–1044.
- [13] T. Yamada, T. Nagata, K. D. Sugi, K. Yorozu, T. Ikeno, Y. Ohtsuka, D. Miyazaki, T. Mukaiyama, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4485–4509.
- [14] T. Esatbeyoglu, P. Huebbe, I. M. A. Ernst, D. Chin, A. E. Wagner, G. Rimbach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5308–5332; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5402–5427.
- [15] H.-S. Byun, L. He, R. Bittman, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7051–7091.
- [16] G. H. Desmond, M. A. Phillips, *Org. Magn. Reson.* **1982**, *18*, 178–183.
- [17] H. K. Petit, G. H. Van Nuffel, P. Van Alsenoy, C. Lenstra, A. T. H. Geise, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6899–6904.
- [18] B. Bracke, A. T. H. Lenstra, H. J. Geise, D. G. Hellier, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1989**, 919–923.
- [19] J. T. Mague, W. L. Alworth, F. L. Payton, *Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun.* **2004**, *60*, 608–610.
- [20] M. Concepción Lozada, R. G. Enríquez, C. E. Lobato, B. Ortiz, D. Gnecco, W. F. Reynolds, M. Soriano-García, *Anal. Sci.* **2004**, *20*, 91–92.
- [21] R. A. E. De Castro, J. Canotilho, R. M. Barbosa, M. R. Silva, A. M. Beja, J. A. Paixão, J. S. Redinha, *Cryst. Growth Des.* **2007**, *7*, 496–500.
- [22] M. Muzolf-Panek, A. Gliszczynska-Swiglo, H. Szymusiak, B. Tyrakowska, *Eur. Food Res. Technol.* **2012**, *235*, 1001–1009.
- [23] M. C. Lozada-García, R. G. Enríquez, T. O. Ramírez-Apán, A. Nieto-Camacho, J. F. Palacios-Espinosa, Z. Custodio-Galván, O. Soria-Arteche, J. Pérez-Villanueva, *Molecules* **2017**, *22*, 1–12.
- [24] L. Lin, K. H. Lee, in *Studies in Natural Products Chemistry (Part M)*, Elsevier Masson SAS, Amsterdam, **2006**, pp. 785–812.
- [25] P. Venkatesan, M. N. A. Rao, *J. Pharm. Pharmacol.* **2003**, *52*, 1123–1128.
- [26] E. Portes, C. Gardrat, A. Castellan, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9092–9099.

Submitted: August 15, 2019

Accepted: November 26, 2019



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN

**Análisis Estereoquímico de Bencilidenos de  
 $\beta$ -dicetonas**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
LICENCIADO EN QUÍMICA INDUSTRIAL

**PRESENTA**

DYLAN MANUEL SÁNCHEZ LÓPEZ

**ASESOR**

DR. RAÚL GUILLERMO ENRÍQUEZ HABIB

**COASESOR**

M. en C. YAIR FERNANDO ALVAREZ RICARDO

CUAUTILÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2020