



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**“ESTUDIO DE TRANSFORMACIONES QUÍMICAS DE LOS METABOLITOS
SECUNDARIOS DE CURCUMINA”**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Químico YAIR FERNANDO ALVAREZ RICARDO

DR. RAÚL GUILLERMO ENRÍQUEZ HABIB
INSTITUTO DE QUÍMICA

INSTITUTO DE QUÍMICA, ENERO DE 2017

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

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

MAESTRO EN CIENCIAS

P R E S E N T A

Químico YAIR FERNANDO ALVAREZ RICARDO



Ciudad de México, Enero de 2017

Esta tesis se realizó en el laboratorio 1 – 5 del Instituto de Química de la UNAM, bajo la dirección del Dr. Raúl Guillermo Enríquez Habib. El proyecto contó con el apoyo económico de CONACyT con número de becario 662486 y DGAPA – PAPIIT (IN208516) y CONACYT 252524 CB-2015-01.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Raúl Enríquez por su apoyo incondicional y por el fortalecimiento de nuestra formación profesional y personal en la búsqueda siempre de hacernos seremos humanos más íntegros, pulcros, honestos y críticos.

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

A mi madre Ruth Ricardo, a mi padre Tony Alvarez, a mis hermanas, abuelos y demás familiares por su apoyo, enseñanzas y motivación constante en cada proyecto emprendido.

A mi amigo William Meza y a su familia por apoyarme en todo momento durante este proceso.

A Marco Obregón y a su familia por hacer de la estancia en este país un lugar más agradable y hacerme siempre sentir como en casa.

A la Señora Ángeles Ortiz y a su familia por su apoyo, por sus buenos deseos y por quererme como un hijo.

A la Dra. Julia Cassani y 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 los docentes del posgrado por todo el conocimiento aportado en mi formación como investigador y como científico.

INDICE

ABREVIATURAS.....	i
ABSTRACT.....	ii
RESUMEN.....	iii
INTRODUCCIÓN.....	1
1. ANTECEDENTES.....	2
1.1. Hidrogenación.....	2
1.2. Las β – dicetonas.....	3
1.3. Reducción por hidruros metálicos.....	3
1.3.1. Reducción con Borohidruros (Borohidruro de Sodio).....	4
1.3.2. Estequiometría de la reducción con NaBH_4	5
1.3.3. Mecanismo de la reducción con NaBH_4	5
1.3.4. Estereoquímica de la reducción.....	6
1.4. Derivados de 1, 3 – dioles.....	9
1.5. Curcumina y sus derivados.....	9
2. OBJETIVOS.....	11
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	13
3.1. 1,7 – bis (4 – acetoxi – 3 – metoxifenil) – 1,4,6 – heptatrien – 5 – hidroxil – 3 – ona (2).....	13
3.2. 1,7 – bis (4 – acetoxi – 3 – metoxifenil) – 5 – hidroxil – hepta – 4 – en – 3 – ona (3).....	15
3.3. ((3R*,5R*) – 3,5 – dihidroxihexano – 1,7 – diil) – bis (2 – metoxi – 4,1 – fenileno) diacetato (4a) y ((3R,5S) – 3,5 – dihidroxihexano – 1,7-diil) – bis (2 – metoxi – 4,1 – fenileno) diacetato (4b).....	18
3.4. (3R*,5R*) – 1,7 – bis (4 – acetoxi – 3 – metoxifenil) – 3,5 – diacetoxihexano (5a) y (3R,5S) – 1,7 – bis (4 – acetoxi – 3 – metoxifenil) – 3,5 – diacetoxihexano (5b)	25
4. CONCLUSIONES.....	33
5. SECCIÓN EXPERIMENTAL.....	35

5.1. Generalidades.....	35
5.2. Procedimiento para la síntesis de 1,7 – bis – (4 – acetoxi – 3 – metoxifenil) – 1,6 – heptadien – 5 – hidroxil – 3 – onal (2).....	35
5.3. Procedimiento para la síntesis de 1,7 – bis – (4 – acetoxi – 3 – metoxifenil) heptano – 5 – hidroxil – 3 – onal (3).....	36
5.4. Procedimiento para la síntesis de ((3R*,5R*) – 3,5 – dihidroxihexano – 1,7 – diil) – bis (2 – metoxil – 4,1-fenilil) diacetato (4a) y ((3R,5S) – 3,5 – dihidroxihexano – 1,7 – diil) – bis (2 – metoxil – 4,1 – fenilil) diacetato (4b).....	36
5.5. Procedimiento para la síntesis de (3R*,5R*) – 1,7 – bis (4 – acetoxil – 3 – metoxifenil) – 3,5 – diacetoxihexano (5a) y (3R,5S) – 1,7 – bis (4 – acetoxil – 3 – metoxifenil) – 3,5 – diacetoxihexano (5b).....	37
6. BIBLIOGRAFÍA.....	39
7. ANEXOS.....	42

ABREVIATURAS

1D	<i>Una dimensión</i>	KBr	<i>Bromuro de Potasio</i>
2D	<i>Dos dimensiones</i>	LAH	<i>Hidruro de Litio y Aluminio</i>
AcOEt	<i>Acetato de Etilo</i>	<i>m</i>	<i>Multiplete</i>
AcOH	<i>Ácido Acético</i>	MeOH	<i>Metanol</i>
C ₂	<i>Eje binario</i>	Na/EtOH	<i>Sodio/Etanol</i>
CH ₂ Cl ₂	<i>Diclorometano</i>	Na/Hg	<i>Sodio/Mercurio</i>
(CH ₃ CO) ₂ O	<i>Anhídrido Acético</i>	NaBH ₄	<i>Borohidruro de Sodio</i>
<i>d</i>	<i>Doblete</i>	NaB(OMe) ₃ H	<i>Trimetoxiborohidruro de Sodio</i>
<i>ddd</i>	<i>Doble de doble de doble</i>	Pd/C	<i>Paladio sobre Carbono</i>
<i>dddd</i>	<i>Doble de doble de doble de doble</i>	Py	<i>Piridina</i>
D ₂ O	<i>Agua Deuterada</i>	R _L	<i>Grupo más voluminoso</i>
DAC	<i>Diacetilcurcumina</i>	R _M	<i>Grupo mediano</i>
DAC H ₄	<i>Diacetilcurcumina Hidrogenada</i>	R _S	<i>Grupo pequeño</i>
DDH ₄	<i>Dioles de Diacetilcurcumina Hidrogenada</i>	RMN	<i>Resonancia Magnética Nuclear</i>
<i>dt</i>	<i>Doble de triple</i>	RMN ¹ H	<i>Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno</i>
EM	<i>Espectrometría de Masas</i>	RMN ¹³ C	<i>Resonancia Magnética Nuclear de Carbono</i>
Et ₂ O	<i>Éter etílico</i>	<i>s</i>	<i>Singulete</i>
EtOH	<i>Etanol</i>	<i>t</i>	<i>Triplete</i>
Fe	<i>Hierro</i>	Zn	<i>Zinc</i>
HCl	<i>Ácido Clorhídrico</i>	Zn/NaOH	<i>Zinc/Hidróxido de Sodio</i>
IR	<i>Infrarrojo</i>	-	-

ABSTRACT

The main objective of this work was the study of the stereochemistry of the *meso* and *racemic* isomers which are formed when the β - dicarbonyl system undergoes a reduction process in the presence of a metal hydride to give the corresponding 1,3 - diols. The work represents a contribution to the knowledge of the reactivity of the β - dicarbonyl system of the curcuminoids to sodium borohydride in both protic and aprotic media.

The synthesis of the acetylated derivatives of the *meso* and *racemic* isomers allowed their separation through chromatographic methods and the characterization of their derivatives by their physical and spectroscopic properties including X-ray crystallography.

RESUMEN

El objetivo principal de este trabajo fue el estudio de la estereoquímica de los isómeros *meso* y *racémico* que se forman cuando el sistema β – dicarbonílico es sometido a un proceso de reducción en presencia de un hidruro metálico para dar lugar a los 1,3 – dioles correspondientes. El trabajo representa una contribución al conocimiento de la reactividad del sistema β – dicarbonílico de los curcuminoïdes frente a borohidruro de sodio tanto en medio prótico como en medio aprótico.

La síntesis de los derivados acetilados de los isómeros *meso* y *racémico* permitió su separación a través de métodos cromatográficos y la caracterización de dichos derivados mediante sus propiedades físicas y espectroscópicas, incluyendo los Rayos X.

INTRODUCCIÓN

Un diarilheptanoide acíclico como la curcumina, identificado como el principal componente activo de la cúrcuma, *Curcuma longa.*, presenta un amplio espectro de actividades biológicas, que incluyen la neutralización de radicales libres, acción anti angiogénesis, antiinflamatorias y en el tratamiento del Alzheimer, entre otras. Aún cuando la curcumina presenta un sin número de propiedades biológicas importantes, su baja solubilidad en medio acuoso y baja biodisponibilidad han surgido como uno de los principales inconvenientes en aplicaciones terapéuticas, dados sus bajos niveles encontrados en los tejidos y en el plasma sanguíneo. Por tal razón para buscar mejorar su estabilidad metabólica se ha recurrido a la síntesis de diversos análogos de curcumina.

El objetivo de este trabajo fue sintetizar varios análogos de curcumina. Para ello, los grupos fenólicos fueron acetilados; posteriormente se llevó a cabo la reducción de los dobles enlaces de la estructura mediante hidrogenación catalítica y la reducción del núcleo β – dicetona, usando borohidruro de sodio (NaBH_4) como agente reductor para obtener los 1,3 – dioles correspondientes. Se recurrió a la derivación de dichos compuestos para su separación, dada la complejidad que representa la caracterización y asignación inequívoca de señales en RMN para los compuestos *meso* y *racémico*.

1. ANTECEDENTES

1.1. Hidrogenación.

En 1934 Horiuti y Polanyi, usando mezclas de benceno: agua, etileno : agua y benceno : etileno, lograron establecer un mecanismo que explicó el proceso de reducción de un alqueno en presencia de un catalizador metálico (platino o níquel) y una fuente de hidrógeno, para dar lugar a la formación del alcano correspondiente.¹ El mecanismo (Fig. 1) consta de (a) un paso inicial donde a través del enlace σ de H-H (enlace agóstico) el hidrógeno molecular se une a la superficie del catalizador metálico, (b) provocando su disociación y (c) seguida de la migración de los átomos de hidrógenos de cavidad a cavidad sobre la superficie metálica (Paso 0).²

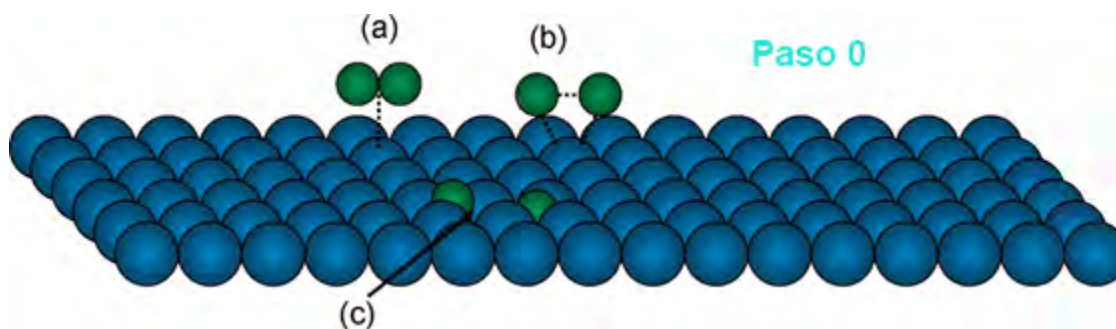


Figura 1. Mecanismo de la interacción de hidrógeno molecular con la superficie metálica.

A continuación (Fig. 2), el alqueno respectivo se une al metal a través de una donación de electrones π a un solo átomo metálico y al mismo tiempo a dos átomos adyacentes metálicos por medio de un enlace σ (Paso 1). Un átomo de hidrógeno forma un enlace σ con uno de los carbonos del alqueno, mientras que el carbono adyacente se encuentra unido al metal a través de un enlace σ (Paso 2). Finalmente el carbono no hidrogenado aún, y que está unido al metal por medio de un enlace σ , forma un enlace σ con un átomo de hidrógeno y mediante una eliminación reductiva da lugar al respectivo alcano (Paso 3).²

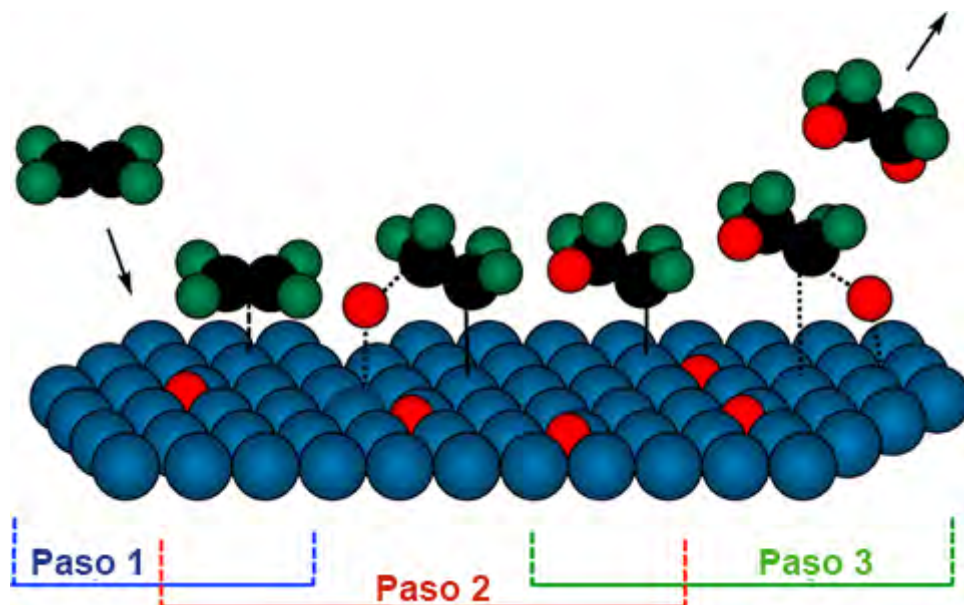


Figura 2. Mecanismo de hidrogenación de la molécula de etileno.

1.2. Las β – dicetonas.

Los compuestos 1,3 – dicarbonílicos representan uno de los grupos de estudio más versátiles e importantes dentro de la química orgánica, dado que son considerados bloques de construcción (building blocks) en la síntesis de un sin número de compuestos que incluyen heterocíclicos, aromáticos, dioles, entre otros.³

1.3.Reducción por hidruros metálicos.

El uso de hidruros metálicos en la reducción de aldehídos y cetonas constituye una de las reacciones ampliamente utilizadas e importantes dentro de la síntesis orgánica. Sin embargo, antes del descubrimiento de los hidruros metálicos se disponían de métodos bastante limitados y poco versátiles que constituían el uso de la hidrogenación catalítica o de metales como Zn, Fe o Na/Hg usando ácidos como HCl o AcOH, así como también Na/EtOH o Zn/NaOH en EtOH. Fue entonces que en 1939 en un estudio realizado por Brown, Schlesinger y Burg se logró la reducción rápida de aldehídos y cetonas con borano incluso a bajas temperaturas y con ello se dio inicio a la era de la reducción usando hidruros en

química orgánica, dado que poco tiempo después se anunció el descubrimiento del hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4) y del borohidruro de sodio (NaBH_4).^{4,5}

El LiAlH_4 y el NaBH_4 son considerados los hidruros metálicos “padres” de la mayoría de los hidruros, y son reactivos que mejoraron rendimientos y quimioselectividad, lo que permitió su aplicación en sustratos estructuralmente complejos y la reducción específica de ciertos grupos funcionales aún en presencia de otros reducibles. Mientras que el LiAlH_4 es un poderoso agente reductor no selectivo, que puede reducir la mayoría de los grupos funcionales, el NaBH_4 es moderado y selectivo, puede reducir únicamente aldehídos, cetonas y cloruros de ácido.^{4,5}

1.3.1. Reducción con Borohidruros (Borohidruro de Sodio).

Para la reducción de aldehídos y cetonas los borohidruros son los agentes reductores más utilizados para la síntesis de sus respectivos alcoholes. Dentro de esta familia, el más utilizado es el borohidruro de sodio, que fue descubierto en 1942 por Schlesinger *et al.*, y sintetizado por primera vez por desplazamiento del diborano (ácido fuerte) sobre el tetrametoxiborohidruro de sodio (ácido débil).⁶ Es un sólido cristalino de color blanco y de notable estabilidad en comparación con su homólogo de litio que se descompone a los 275°C , mientras que el borohidruro de sodio exhibe hasta los 400°C una evolución lenta de formación de hidrógeno. Es un compuesto soluble en agua y su reactividad en la misma está determinada por el pH y la temperatura, por ejemplo, la adición de ácidos a la solución conlleva a una evolución apreciable de formación de hidrógeno, mientras que a altas temperaturas y en ausencia de ácido se logra una hidrólisis completa. En disolventes como amoníaco, metilamina, etilamina y propilamina es altamente soluble. A pesar de ser soluble en metanol, reacciona con éste para formar $\text{NaB(OMe)}_3\text{H}$ que es un agente reductor más fuerte que el NaBH_4 , mientras que en etanol es menos soluble y reacciona muy lentamente con éste. Por lo que en general los medios de reacción usados son metanol, etanol o isopropanol en presencia o ausencia de agua. En disolventes como éter etílico (Et_2O) o tetrahidrofurano (THF) es ligeramente soluble.^{4,7-10}

Algunas modificaciones estructurales que comprenden la sustitución de uno de los tres átomos de hidrógeno en el borohidruro de sodio por diferentes sustituyentes pueden aumentar o disminuir la fuerza reductora del mismo. La sustitución con grupos electroatrayentes tales como ciano o aciloxi disminuyen la habilidad reductora, mientras que la sustitución con grupos electrodonadores incrementa el poder reductor.⁴

1.3.2. Estequiometría de la reducción con NaBH₄.

Los cuatro hidruros que contiene la molécula de borohidruro de sodio son empleados en la reducción, por tal razón, la estequiometría establecida entre cetona – reductor es de 4:1.¹¹

1.3.3. Mecanismo de la reducción con NaBH₄.

Existe un sin número de investigaciones en la búsqueda de establecer un posible mecanismo de la reducción aldehídos y cetonas usando NaBH₄. Parece ser que la naturaleza del disolvente de reacción, prótico o aprótico, es sin lugar a dudas la variable que más condiciona el comportamiento de este tipo de reacciones. D. C. Wigfield y F.W. Gowland en 1976 y 1977, usando 2 – propanol como medio de reacción, concluyeron que en esta clase de disolventes los alcoxiborohidruros formados son el resultado de la interacción del boro con las moléculas del disolvente y no con el alcohol formado, y que por esta razón y bajo estas condiciones un mecanismo de cuatro centros no era consistente, y que la velocidad de reacción es de primer orden en el borohidruro y en la cetona (Ver Fig. 3a).^{12,13} En el caso de disolventes apróticos como el diglicol metil éter (diglima), la velocidad de reacción es mucho más lenta, como resultado de las bajas propiedades de donación que presenta el átomo de oxígeno en este tipo de disolventes, por tanto, es de esperarse que en estos medios la formación del complejo de boro sea con el alcohol que se está formando y no con el disolvente de reacción (Ver Fig. 3b).^{5,13-16}

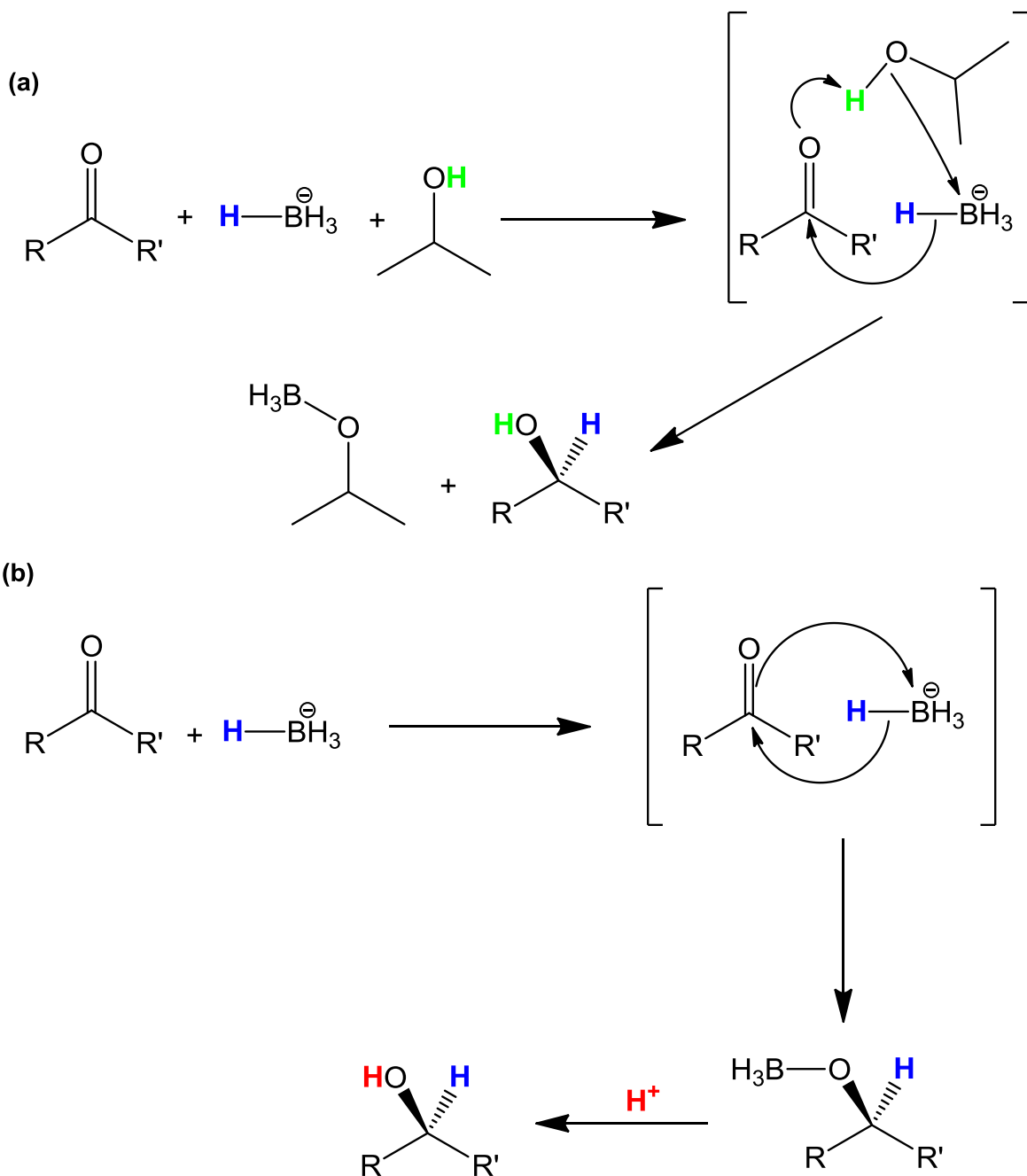


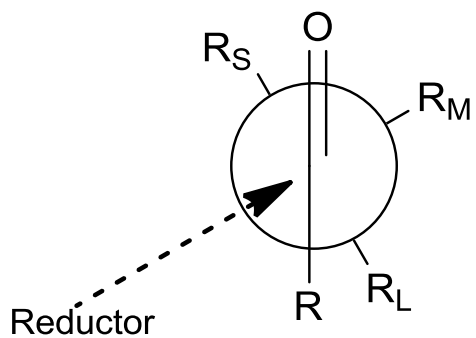
Figura 3. (a) Reducción en un medio prótico. (b) Reducción en un medio aprótico.

1.3.4. Estereoquímica de la reducción.

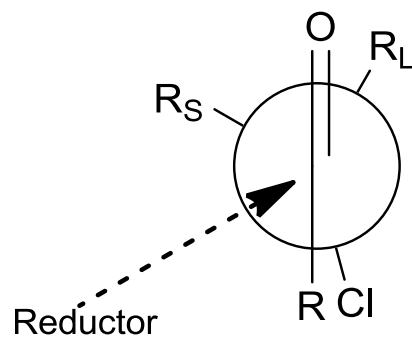
La comprensión de la estereoquímica de la adición de hidruros a los grupos carbonílicos ha sido objeto de estudios prácticos y teóricos. Reglas como la de Cram, que consideran la adición nucleofílica a aldehídos y cetonas que contienen grupos no polares y en la que la conformación más estable es aquella donde la

interacción del grupo más grande (R_L) con los grupos mediano (R_M) y pequeño (R_S) es mínima y como consecuencia, la entrada del reductor se da por el lado menos impedido, es decir, por R_S (Fig. 4a). Sin embargo estudios teóricos han demostrado que esta regla presenta algunas inconsistencias. La presencia de halógenos en la posición alfa (α) en aldehídos y cetonas le permitió a Cornforth construir un modelo dipolar (Fig. 4b), en el que el resultado del dipolo formado por el grupo carbonílico y el halógeno respectivo es un arreglo antiperiplanar, y al igual que Cram, la preferencia de la adición es por la cara menos impedida. Un modelo de quelato fue desarrollado por Cram cuando en la posición α al grupo carbonilo los sustituyentes son un grupo alcoxi, alcohol o amino en vez de un halógeno (Fig. 4c). En dicho modelo, la coordinación al metal es producto del arreglo eclipsado entre el grupo carbonílico y el grupo quelante, y es ampliamente usado cuando la quelación es un factor determinante para establecer la diastereoselectividad. Karabatsos propuso un modelo alternativo como resultado de que la conformación eclipsada de un enlace con el grupo carbonilo estaba energéticamente favorecida, por tanto, en dicha conformación el grupo R_M estaba eclipsado con el grupo carbonilo y la adición del hidruro sería por el lado menos impedido, R_S (Fig. 4d).

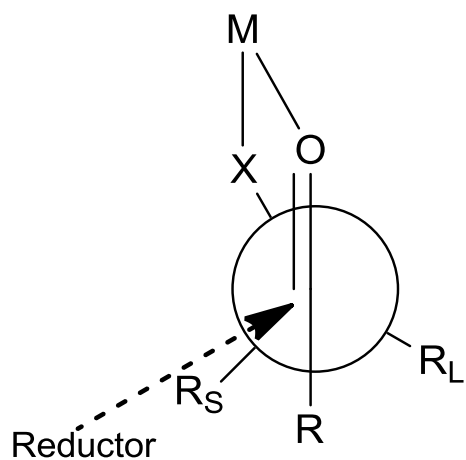
Finalmente, el modelo de Felkin - Anh, un modelo ampliamente aceptado y de gran contribución en la comprensión de la inducción 1,2 – asimétrica en la reducción del grupo carbonilo y en el que se considera importante la tensión torsional que se genera, producto del enlace parcialmente formado entre el hidruro y el carbono carbonílico y los enlaces formados adyacente al centro, tomando en cuenta que el ataque del nucleófilo es asumido perpendicular al plano del grupo carbonilo y alejado del grupo más voluminoso o más electronegativo, R_L , y ese ángulo recibe el nombre de trayectoria de Bürgi – Dunitz (Fig. 4e). Cálculos teóricos mostraron energías mínimas para los estados de transición en las conformaciones de Felkin – Anh debido a la disposición *anti* del enlace que forma el hidruro entrante y el enlace entre el carbono adyacente y el grupo más grande o voluminoso. Este modelo permite hacer una racionalización de las relaciones diastereoméricas experimentales, y ha sido aplicado con éxito en un sin número de cetonas cíclicas y acíclicas.⁵



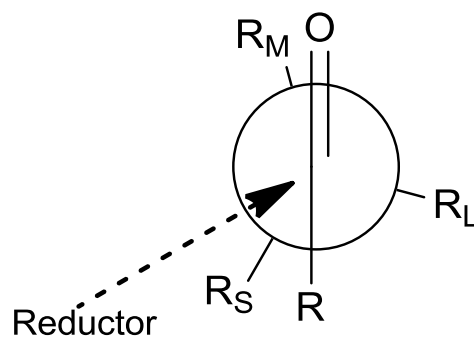
(a) Modelo de Cram



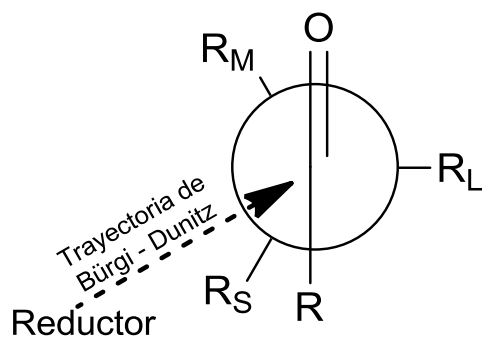
(b) Modelo de Cornforth



(c) Modelo de Quelato de Cram



(d) Modelo de Karabatsos



(e) Modelo de Felkin - Anh

Figura 4. Modelos moleculares de la reducción.

1.4. Derivados de 1, 3 – dioles.

La separación de los isómeros de 1,3 – dioles producto de la reducción de 1,3 – dicetonas representa uno de los problemas de mayor interés en el campo de la síntesis orgánica, si se tiene en cuenta que en la industria farmacéutica los isómeros de un sin número de drogas pueden exhibir propiedades toxicológicas diferentes, como es el caso de la (S) – talidomida, que muestra efectos teratogénicos, mientras que su enantiómero, la (R) – talidomida resulta ser inocuo y es el que produce el efecto sedante esperado.^{17,18} Por tal razón las reacciones de derivación química han surgido como una herramienta que permite obtener a isómeros de forma aislada. La acetilación, benzoilación, sulfitación, formación de complejos, de acetales, entre otros, son los derivados más usados para hacer un análisis estructural de estos compuestos.^{19–23}

1.5. Curcumina y sus derivados.

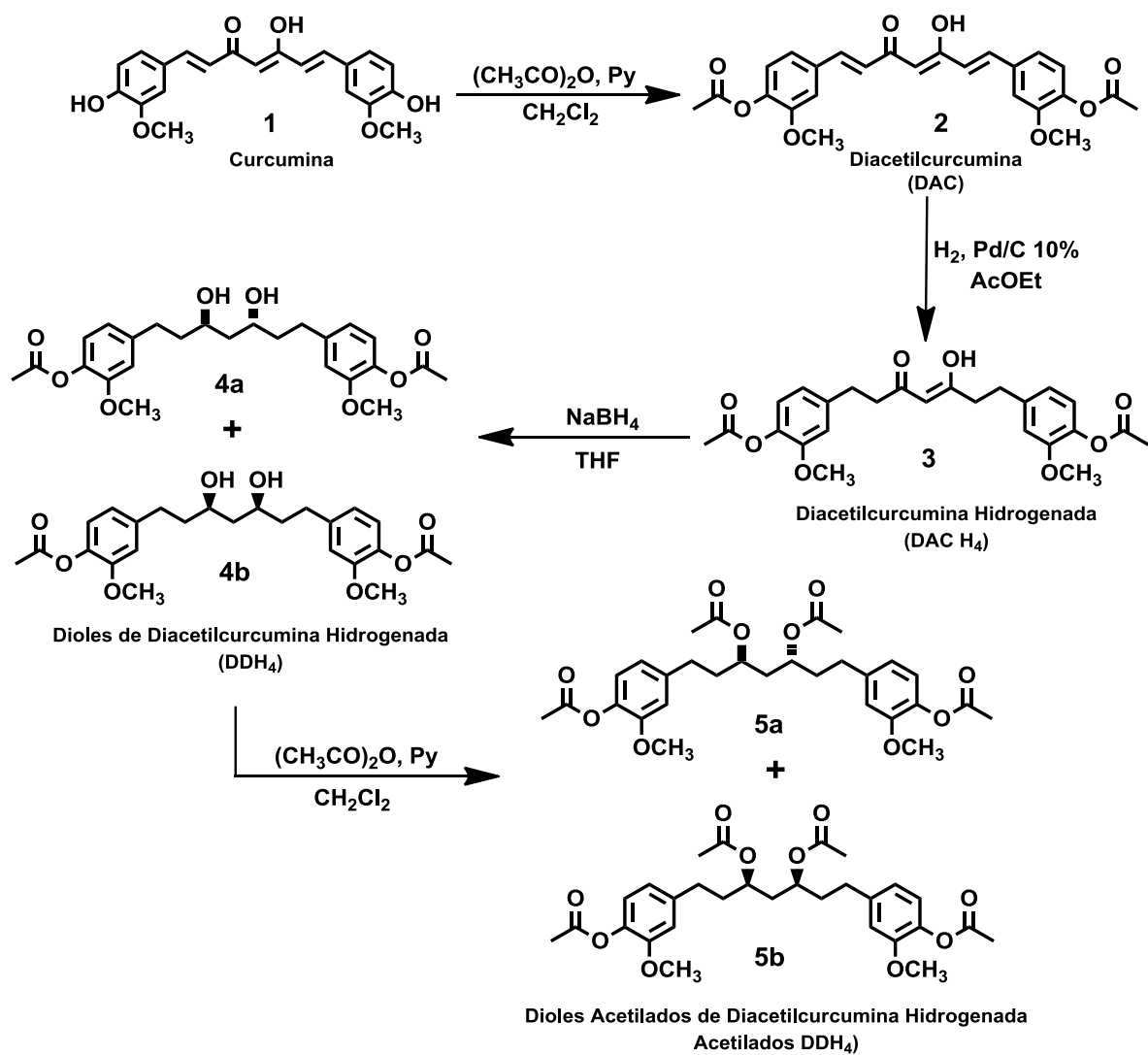
La curcumina, un compuesto bifenólico y el principal componente de la cúrcuma, es una molécula altamente pleiotrópica que modula muchas vías de señalización intracelular en el cáncer.²⁴ La inhibición de cáncer de piel, estómago, colón, mama y de hígado ha sido evidenciada en varios estudios en animales. Como resultado de su rápida reducción metabólica y conjugación, se ha descubierto su pobre biodisponibilidad sistemática después de la administración oral.^{25,26} En respuesta de mejorar la estabilidad metabólica de este diarilheptanoide, la síntesis de análogos de dicha molécula se ha convertido en un gran campo de estudio. Uno de estos derivados es la diacetilcurcumina (DAC). Valentina Basile *et al.* , en 2009 evaluaron la estabilidad de la curcumina comparada con diacetilcurcumina en un medio de cultivo a 4h y 24h, y encontraron que al cabo de 4h la absorbancia de curcumina disminuía un 50% y a 24h un 10% más, mientras que la diacetilcurcumina mantenía casi el mismo valor de absorbancia después de haber transcurrido 24h, con lo que llegaron a la conclusión de que la DAC es mucho más estable que la curcumina. Como propiedades de la DAC se reportan su alta actividad antibacterial en contra de bacterias multirresistentes y la eliminación de óxido nítrico (NO) y del anión $O_2^{\cdot-}$.²⁷

Por otro lado, derivados de gran interés son los análogos hidrogenados, que han sido aislados de rizomas como el jengibre para su elucidación estructural, pero que se encuentran en baja disponibilidad, y por tanto se ha recurrido a la síntesis de los mismos, y muchos de ellos han mostrado ser antioxidantes potentes.²⁸⁻³² La síntesis de algunos de ellos han 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 son responsables también de ello.^{33,34}

2. OBJETIVOS

- Llevar a cabo la reducción catalítica de curcumina acetilada, empleando hidrogeno y Pd/C como catalizador de reacción.
- Emplear borohidruro de sodio (NaBH_4) para obtener los dioles de diacetilcurcumina hidrogenada y caracterizar los isómeros *meso* y *racémico* resultantes de la reducción.
- Obtener un derivado de los pares isoméricos de dioles.
- Caracterizar espectroscópicamente los productos obtenidos.

RUTA SINTÉTICA



3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. 1,7 – bis (4 – acetoxi – 3 – metoxifenil) – 1,4,6 – heptatrien – 5 – hidroxi – 3 – ona (2).

La curcumina **1** se utilizó como materia prima para la obtención de diacetilcurcumina (DAC) **2** (Fig. 5). La reacción se llevó a cabo en diclorometano (CH_2Cl_2) en presencia de anhídrido acético $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$, y piridina (Py) y en agitación a temperatura ambiente durante 4h.

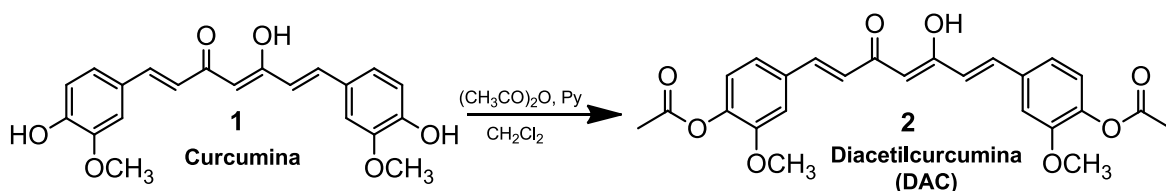


Figura 5. Esquema de reacción de acetilación de curcumina.

El compuesto **2** se identificó por RMN, IR y EM. El espectro en el IR mostró bandas en 1795 ($\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$), 1755 ($\text{C}=\text{O}$ éster), 1629 ($\text{C}=\text{O}$ cetona), 1295 y 1273 (estiramientos simétricos y asimétricos de ésteres), y 1100 (torsión del carbonilo de cetona). El espectro de masas (EM, modo FAB+) mostró un $[\text{M}+1]$ de 453, que confirma la masa molecular esperada de DAC, masa calculada = 452. El espectro de RMN ^1H a 500 MHz (CDCl_3) mostró un singulete a 2.32 ppm, que integra para 6 protones y que corresponden a los grupos acetilos formados como resultado de la reacción. Los protones α y β a los carbonilos corresponden a las señales cuyo desplazamiento químico (δ) fue 6.56 y 7.61 ppm, respectivamente, y una constante de acoplamiento (J) para ambos de 15.8 Hz, que indica la geometría de los dobles enlaces *trans*. Un singulete en 5.85 ppm y una señal ancha en 15.84 ppm, con integral de 1H para cada señal y desplazamiento químico en RMN ^{13}C de C1 que soporta el hidrógeno con δ_{H} : 5.85ppm (de acuerdo a la numeración de la Fig.6), δ_{C} 101.74 ppm característicos de protones y carbonos vinílicos (es decir, con hibridación sp^2) evidenciaron que el sistema β – dicarbonílico se encuentra mayoritariamente en su forma enólica (Ver datos de RMN condensados en la Tabla 1).

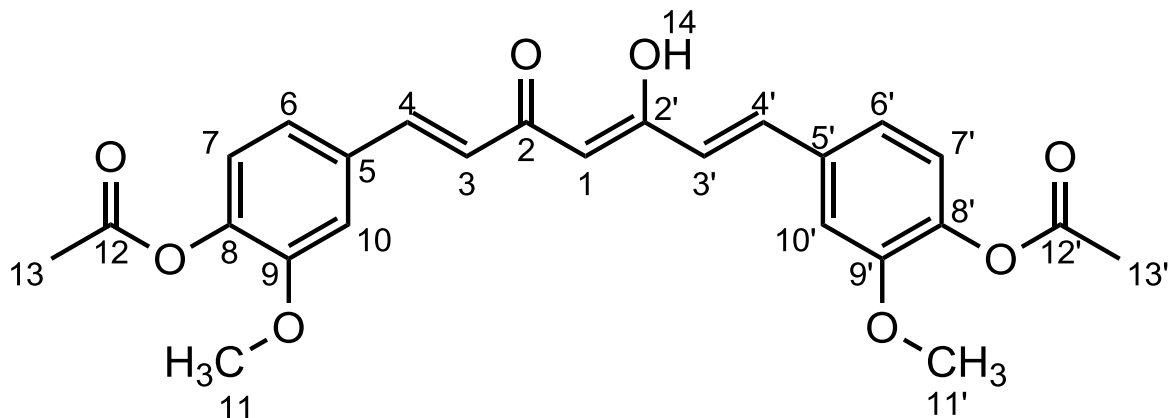


Figura 6. Estructura del compuesto 2.

Tabla 1. Desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C en 1D y 2D, CDCl_3 .

#Núcleo	^{13}C δ (ppm)	^1H δ (ppm)	COSY	HMBC
1	101.74	5.85 (s, 1H)	-	183.05(C ₂), 124.25(C ₃)
2	183.05	-	-	-
3	124.25	6.56 (d, $J = 15.8$ Hz, 2H)	H ₄	101.74(C ₁), 183.05(C ₂), 139.91(C ₄)
4	139.91	7.61 (d, $J = 15.8$ Hz, 2H)	H ₃	183.05(C ₂), 124.25(C ₃), 133.94(C ₅), 121.03(C ₆), 111.45(C ₁₀)
5	133.94	-	-	-
6	121.03	7.15 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 2H)	H ₇ , H ₁₀	139.91(C ₄), 141.28(C ₈), 111.45(C ₁₀)
7	123.26	7.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H)	H ₆	133.94(C ₅), 141.28(C ₈), 151.39(C ₉)
8	141.28	-	-	-
9	151.39	-	-	-
10	111.45	7.11 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H)	H ₆	139.91(C ₄), 133.94(C ₅), 121.03(C ₆), 141.28(C ₈), 151.39(C ₉)
11	55.89	3.87 (s, 6H)	-	151.39(C ₉)
12	168.73	-	-	-
13	20.63	2.32 (s, 6H)	-	168.73(C ₁₂)
14	-	15.84 (s, 1H)	-	-

3.2. 1,7 – bis (4 – acetoxi – 3 – metoxifenil) – 5 – hidroxi – hepta – 4 – en – 3 – ona (3).

La síntesis del compuesto **3** se llevó a cabo con Pd/C al 10% como sistema catalítico e hidrógeno molecular y usado como disolvente de reacción acetato de etilo (AcOEt), en agitación constante durante 4h y a temperatura ambiente.

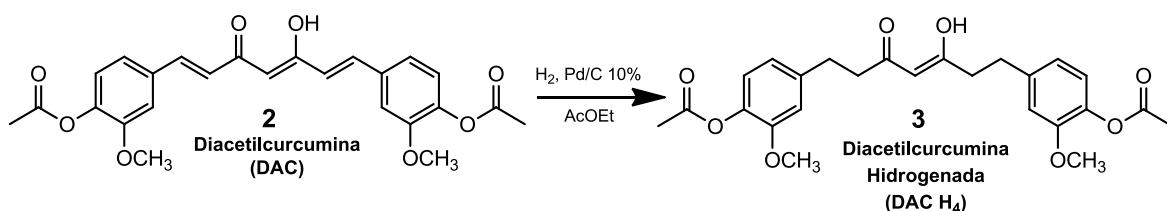


Figura 7. Esquema de reacción de hidrogenación de DAC.

El compuesto **3** se identificó por RMN, IR y EM. El espectro IR mostró señales a 3452 (estiramiento O-H); 2970, 2939, 2838 (estiramientos C – H de CH₃, CH₂ y CH); 1755 (C=O éster); 1599 (C=O cetona); 1273 (estiramientos simétricos y asimétricos de ésteres) y 1117 (torsión del carbonilo de cetona). Un aumento de 4 unidades de masa en el peso molecular con respecto a DAC es esperado, por tanto, el espectro de masas (modo DART+) mostró un [M+1] de 457, y el peso molecular de DAC H₄ calculado = 456. La diacetylcurcumina hidrogenada (DAC H₄) mostró estar mayoritariamente en su forma enólica, con un singulete en 5.43 ppm y una señal ancha en 15.43 ppm, mientras el $\delta^{13}\text{C}$ de C1 (Fig. 8) fue de 99.77 ppm (RMN 500 MHz, CDCl₃).

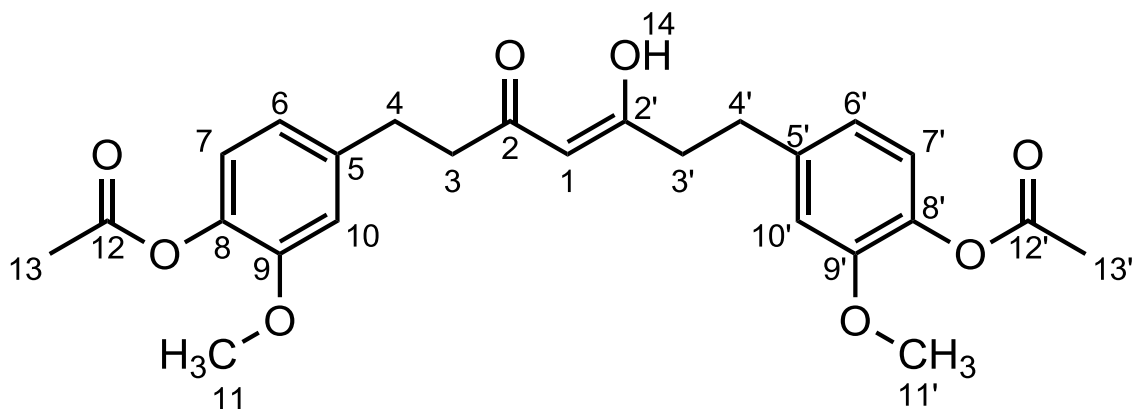


Figura 8. Estructura del compuesto **3**.

Sin embargo, el efecto resonante observado en la diacetilcurcumina, responsable de que el equilibrio tautomérico se encuentre desplazado casi totalmente hacia la forma enólica, está ausente en su análogo hidrogenado como resultado de la hidrogenación catalítica, y por tanto, sea la ausencia de dicho efecto resonante el causante que en el espectro de RMN ^1H (CDCl_3) del compuesto **3** se observen señales que corresponden a la fracción ceto (Espectro 9 en anexos).³⁵ La fracción ceto, que se encuentra en 19%, mostró en la región aromática señales en 6.73, 6.78 y 6.92 ppm (H6, H10 y H7), mientras que a la fracción enólica, que se encuentra en 81%, mostró señales en 6.75, 6.79 y 6.93 ppm (H6, H10 y H7) como se observa en la Fig. 9.

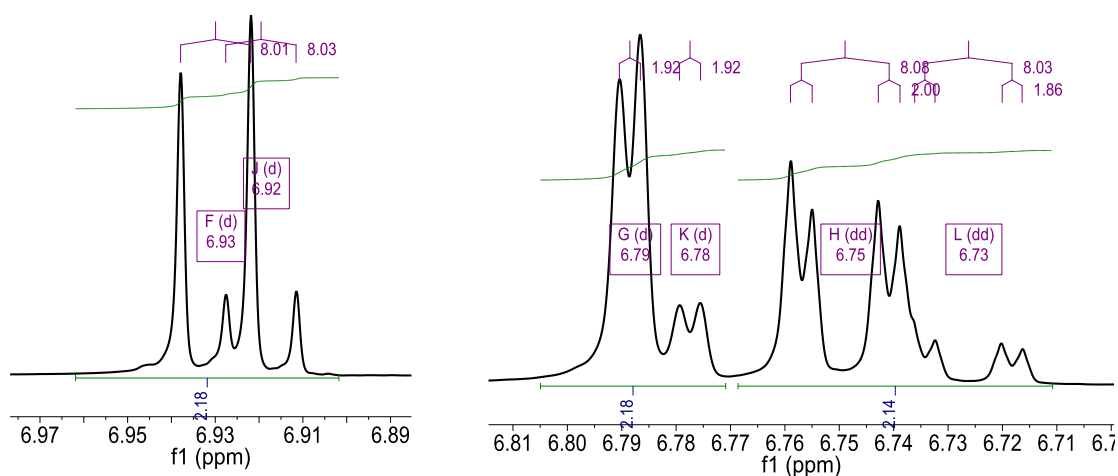


Figura 9. Señales aromáticas de la forma ceto y enólica en DAC H₄.

Efecto similar es observado en los grupos acetilos, metoxilos y en los hidrógenos α y β a la β – dicetona como se muestra en la Fig. 10.

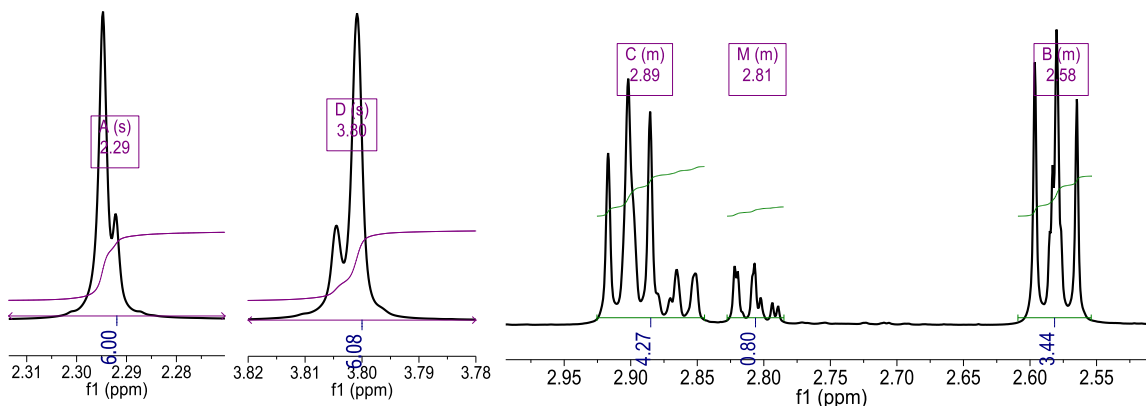


Figura 10. Señales alifáticas de la forma ceto y enólica en DAC H₄.

A diferencia del espectro de RMN ^1H , este fenómeno a lo largo del espectro de ^{13}C no es apreciable en todas las señales teniendo en cuenta que la sensibilidad del hidrógeno con respecto al carbono es mucho mayor en RMN, sin embargo, se observó que a los hidrógenos con δ en 6.79 y 6.78 ppm les corresponde un carbono con δ en 112.58 y 112.64 ppm (C10), respectivamente. También se observa para otro carbono aromático, C5, dos desplazamientos químicos en ^{13}C (ver tabla 2). Los carbonos α y β al tautómero ceto – enólico, C3 y C4, evidenciaron el efecto con desplazamientos químicos en 39.91 (45.15) y 31.39 (29.22) respectivamente.

Tabla 2. Desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C en 1D y 2D, CDCl_3 .

#Núcleo	^{13}C δ (ppm)	^1H δ (ppm)	COSY	HMBC
1	99.77	5.43 (s, 1H)	-	124.25(C ₃), 192.83(C ₁₅)
2	202.93	-	-	-
3	39.91 (45.15)	2.64 – 2.53 (m, 3H) 2.84 – 2.78 (m, 1H)	H ₄	99.77(C ₁), 202.93(C ₂), 31.39(29.22)(C ₄), 139.58(139.47)(C ₅)
4	31.39(29.22)	2.93 – 2.84 (m, 4H)	H ₃	202.93(C ₂), 139.58(139.47)(C ₅), 120.31(C ₆), 112.58(112.64)(C ₁₀)
5	139.58(139.47)	-	-	-
6	120.31	6.75 (dd, $J = 8.1$, 2.0 Hz, 2H) 6.73 (dd, $J = 8.0$, 1.9 Hz)	H ₇	31.39(29.22)(C ₄), 122.61(C ₇), 138.08(C ₈), 112.58(112.64)(C ₁₀)
7	122.61	6.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H) 6.92 (d, $J = 8.0$ Hz)	H ₆	139.58(139.47)(C ₅), 138.08(C ₈), 150.87(C ₉)
8	138.08	-	-	-
9	150.87	-	-	-
10	112.58(112.64)	6.79 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H) 6.78 (d, $J = 1.9$ Hz)	-	31.39(29.22)(C ₄), 139.58(139.47)(C ₅), 120.31(C ₆), 138.08(C ₈), 150.87(C ₉)
11	55.80	3.80 (s, 6H)	-	150.87(C ₉)
12	169.12	-	-	-
13	20.63	2.29 (s, 6H)	-	138.08(C ₈), 169.12(C ₁₂)
14	-	15.43 (s, 1H)	-	-
15	192.83	-	-	-

3.3. ((3R*,5R*) – 3,5-dihidroxiheptano-1,7-diil) – bis (2-metoxi-4,1-fenilen) diacetato (4a) y ((3R,5S) – 3,5-dihidroxiheptano-1,7-diil) – bis (2-metoxi-4,1-fenilen) diacetato (4b).

Los compuestos **4a** y **4b** se prepararon por reducción de diacetilcurcumina hidrogenada (DAC H₄) con borohidruro de sodio (NaBH₄) en frío (~2 – 4°C) y usando tetrahidrofurano (THF) como medio de reacción, dado que en medios próticos, como el metanol que fue probado como medio de reacción, el NaBH₄ se descompone y forma alcoxiborohidruros que es un agente reductor más fuerte que el borohidruro de sodio y que tiene la capacidad de reducir ésteres, y por tanto afectar a los grupos acetilos presentes en DAC H₄.^{4,5,36}

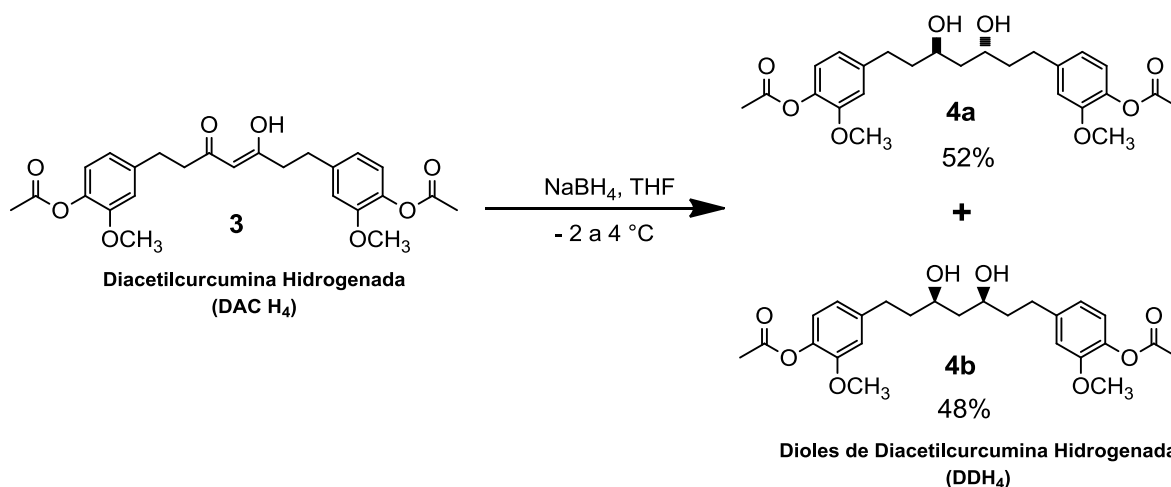


Figura 11. Esquema de reacción de la reducción de DAC H₄.

Los compuestos **4a** y **4b** se identificaron por RMN, IR y EM. La EM (modo IE) mostró un [M] de 460 que corresponde al peso molecular de los dioles. Una banda ancha en 3287 cm⁻¹ característica de estiramientos –O – H en alcoholes es observada. Bandas en 3034, 2936, 2917, 2887 (estiramientos C – H de CH₃, CH₂ y CH); 1766 (C=O éster); 1309, 1282, 1264 (estiramientos R – CO – O -); y 1149, 1121, 1104 (estiramientos –C – OH de alcoholes secundarios). El espectro de RMN ¹H (CDCl₃) mostró la mezcla de los isómeros *meso* y *racémico* de dioles de diacetilcurcumina hidrogenada (DDH₄). Las bases de los dioles respectivos aparecen en 4.00 y 3.90 ppm (Fig. 13).

Además, como se muestra en la Fig. 12, el isómero *racémico* (compuesto **4a**) presenta como elemento de simetría un eje binario que pasa por el C1 haciendo a los hidrógenos que soporta dicho carbono homotópicos (sistema A_2), con multiplicidad de triplete como se observa en la Fig. 13, cuyo desplazamiento químico corresponde a la señal ubicada en 1.67 ppm.

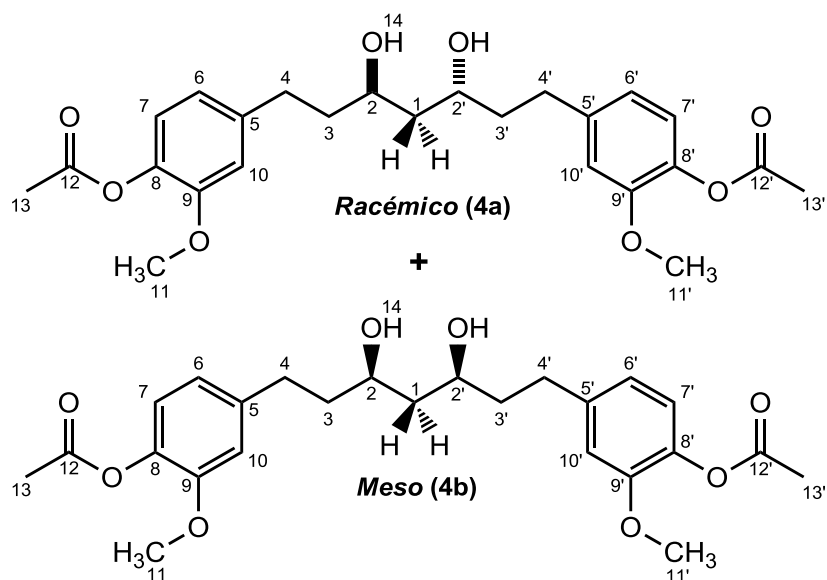


Figura 12. Estructuras de DDH₄ de los isómeros *meso* y *racémico*.

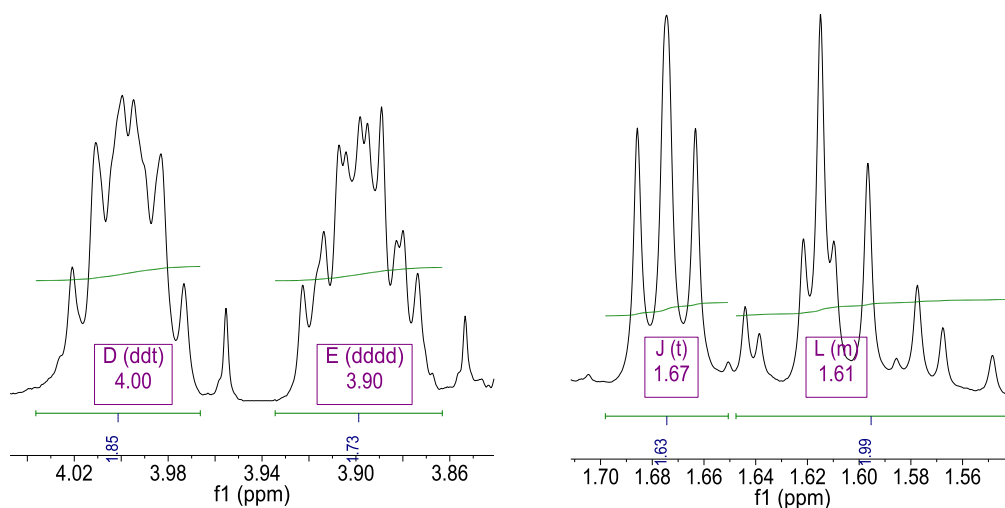


Figura 13. Hidrógenos base de los DDH₄, y grupos metilenos centrales de los isómeros *meso* y *racémico*.

El isómero *meso* (compuesto **4b**) por su parte, presenta como elemento de simetría un plano que bisecta 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 Fig.13 una señal en 1.61 ppm con una multiplicidad de primer orden.

De acuerdo a las integrales de las señales (bases de los grupos –OH, 4.00 y 3.90 ppm, Fig. 13) en el espectro de RMN, la proporción de los isómeros es 52:48. La razón a este comportamiento se explica mediante el modelo de Felkin – Anh⁵, como se muestra a continuación:

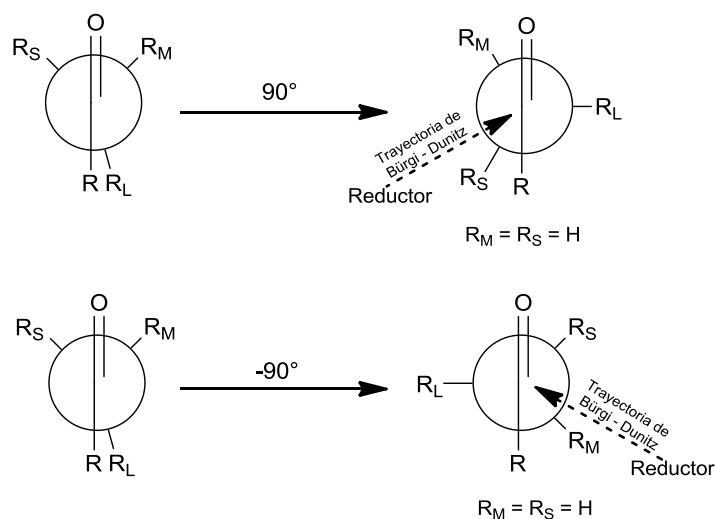


Figura 14. Representación de la reducción del grupo cetona en el modelo de Felkin – Anh.

Según el modelo de Felkin - Anh, la adición del reductor se hará perpendicular al plano del grupo carbonilo y alejado del grupo más voluminoso o más electronegativo, R_L . Por tanto, si asumimos que R_L es la fracción de la molécula que posee uno de los dos grupos carbonilos ya reducidos, solo quedaría por establecer la configuración que tomaría el carbonilo restante. Como se observa en la Fig. 14, un giro de 90° positivo o negativo deja al grupo R_L perpendicular al plano del grupo carbonilo y alejado de la trayectoria por donde entraría el reductor, y dado el hecho que R_M y R_S son grupos iguales, la probabilidad de que la adición se dé por una cara o por otra es la misma, con lo cual se podría justificar el hecho que la proporción en nuestro caso particular sea aproximadamente 1:1.

Tabla 3. Desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C en 1D y 2D, CDCl_3 .

#Núcleo	^{13}C δ (ppm)		^1H δ (ppm)		COSY	HMBC	
	Meso	Racémico	Meso	Racémico		Meso	Racémico
1	43.02	42.65	1.61 (m, 2H)	1.67 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)	H_2	72.27(C_2), 39.75(C_3)	68.84(C_2), 39.06(C_3)
2	72.27	68.84	3.90 (dddd, $J = 10.3, 7.7, 4.6, 2.9$ Hz, 2H)	4.00 (ddt, $J = 8.2, 6.2, 4.9$ Hz, 2H)	H_3, H_4	43.02(C_1), 39.75(C_3), 31.60(C_4)	42.65(C_1), 39.06(C_3), 32.12(C_4)
3	39.75	39.06	1.80 (m, 8H)		H_2, H_4	43.02(C_1), 72.27(C_2), 31.60(C_4), 140.81(C_5)	42.65(C_1), 68.84(C_2), 32.12(C_4), 140.86(C_5)
4	31.60	32.12	2.77 (m, 4H); 2.65 (m, 4H)		H_3	72.27(C_2), 39.75(C_3), 140.81(C_5), 120.41(C_6), 112.57(C_{10})	68.84(C_2), 39.06(C_3), 140.86(C_5), 120.40(C_6), 112.59(C_{10})
5	140.81	140.86	-	-	-	-	
6	120.41	120.40	6.76 (dd, $J = 8.0, 1.9$ Hz, 4H)		$\text{H}_7, \text{H}_{10}$	31.60(C_4), 122.53(C_7), 137.78(C_8), 112.57(C_{10})	32.12(C_4), 122.525(C_7), 137.78(C_8), 112.59(C_{10})
7	122.53	122.525	6.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H)		H_6	140.81(C_5), 120.41(C_6), 137.78(C_8), 150.83(C_9)	140.86(C_5), 120.40(C_6), 137.78(C_8), 150.83(C_9)
8	137.78		-	-	-	-	
9	150.83		-	-	-	-	
10	112.57	112.59	6.80 (d, $J = 1.8$ Hz, 4H)		H_6	31.60(C_4), 140.81(C_5), 120.41(C_6), 137.78(C_8), 150.83(C_9)	32.12(C_4), 140.86(C_5), 120.40(C_6), 137.78(C_8), 150.83(C_9)
11	55.82		3.81 (s, 6H)		-	150.83(C_9)	
12	169.28		-		-	-	
13	20.69		2.30 (s, 6H)		-	169.28(C_{12})	
14	-		2.05 (s, 4H)		-	-	

La mezcla de isómeros de este tipo representa la dificultad que se genera al momento de separarlos para hacer una caracterización estructural más detallada, y poder asignar por ejemplo en RMN de manera inequívoca las señales que corresponden a un compuesto y a otro. A pesar de esta dificultad, fue posible en este trabajo separar, mediante cristalización y no por derivación química como sugiere la literatura, el isómero *racémico*. Se está a la espera de la estructura cristalina.

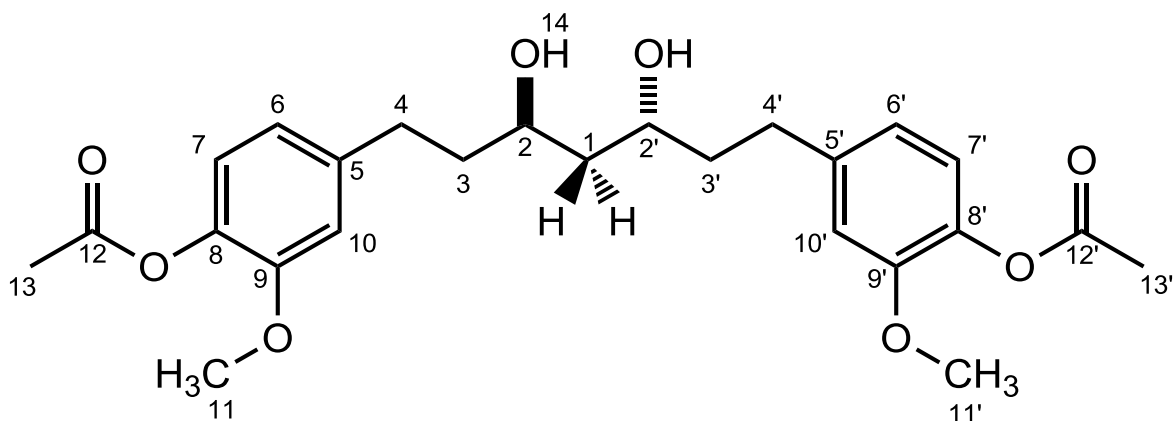


Figura 15. Estructura del compuesto **4a**.

El espectro IR y EM del compuesto **4a** mostró las mismas señales observadas en la mezcla de isómeros. El espectro de RMM de 500 MHz (CDCl₃) permitió hacer una asignación inequívoca de las señales que corresponden al isómero *racémico* y, a través de esta diferenciación, las que pertenecen al compuesto *meso*. La señal de los hidrógenos del metileno del C1 que en la mezcla de isómeros se encontraba en 1.67 ppm (Fig. 13), en el espectro RMN del compuesto *racémico* se encontró en 1.66 ppm (Tabla 4), con lo que se confirma que dicho triplete corresponde al compuesto **4a** como ya se había mencionado. Por su parte, de las dos bases de –OH observadas en la Fig. 13, la que se encuentra en 3.99 ppm corresponde al compuesto *racémico*, en cuyo espectro se observó en 3.98 ppm (Fig. 16 y Tabla 3). Por lo cual, tanto la señal múltiple en 1.60 ppm donde aparecen los dos hidrógenos del grupo metileno de C1 y la señal de 3.89 ppm que son los hidrógenos base (C2) de los grupos –OH corresponderían al isómero *meso* (Fig. 13).

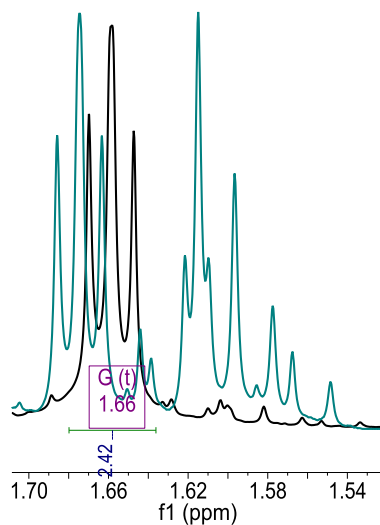


Figura 16. Comparación de espectros de la mezcla de isómeros y el compuesto **4a** (*racémico*) de las señales de los hidrógenos del C1.

Tabla 4. Desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C en 1D y 2D, CDCl_3 .

#Núcleo	^{13}C δ (ppm)	^1H δ (ppm)	COSY	HMBC
1	42.66	1.66 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)	H_2	68.78(C_2), 39.04(C_3)
2	68.78	3.98 (ddt, $J = 8.0, 6.2, 5.6$ Hz, 2H)	H_1, H_3	-
3	39.04	1.76 (dddd, $J = 13.5, 9.9, 6.5, 4.4$ Hz, 2H) 1.85 (dddd, $J = 13.8, 9.9, 8.2, 5.6$ Hz, 2H)	H_2, H_4	42.66(C_1), 68.78 (C_2'), 39.04(C_3), 32.10(C_4)
4	32.10	2.64 (ddd, $J = 13.8, 9.8, 6.4$ Hz, 2H) 2.77 (ddd, $J = 13.7, 10.0, 5.6$ Hz, 2H)	H_3	68.78(C_2), 39.04(C_3), 140.89(C_5), 120.40(C_6), 112.62(C_{10})
5	140.89	-	-	-
6	120.40	6.76 (dd, $J = 8.0, 1.9$ Hz, 2H)	H_7	32.10(C_4), 122.51(C_7), 137.81(C_8), 112.62(C_{10})
7	122.51	6.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H)	H_6	140.89(C_5), 137.81(C_8), 150.84(C_9)
8	137.81	-	-	-
9	150.84	-	-	-
10	112.62	6.79 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H)	-	32.10(C_4), 140.89(C_5), 120.40(C_6), 137.81(C_8), 150.84(C_9)
11	55.82	3.81 (s, 6H)	-	150.84(C_9)
12	169.26	-	-	-
13	20.66	2.30 (s, 6H)	-	-
14	-	2.52 (s, 2H)	-	-

Las señales de los hidrógenos de los C3 y C4 que en la mezcla se encontraron como un multiplete y en un desplazamiento químico de 1.78 y 2.70 ppm, respectivamente, en el espectro del isómero *racémico* aparecen para el C3 dos metilenos definidos en 1.76 y 1.85 ppm con multiplicidades de *dddd*; mientras que los hidrógenos del C4, cuyo desplazamiento químico dentro de la mezcla era un multiplete en 2.70 ppm, se observaron dos metilenos definidos en 2.64 y 2.77 ppm con multiplicidad de *ddd* (Ver. Fig. 17).

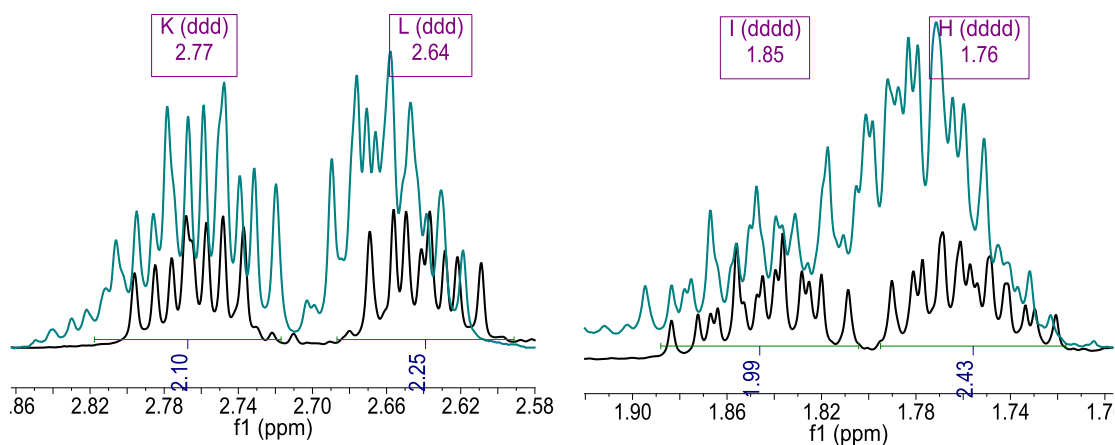


Figura 17. Comparación de espectros de la mezcla de isómeros y el compuesto **4a** (*racémico*) de las señales de los hidrógenos de los C3 y C4.

Un espectro del compuesto *racémico* con la adición de agua deuterada (D_2O) permitió corroborar la señal correspondiente a los hidrógenos de los grupos –OH (entrada 14, tabla 4), como se muestra en la Fig. 18.

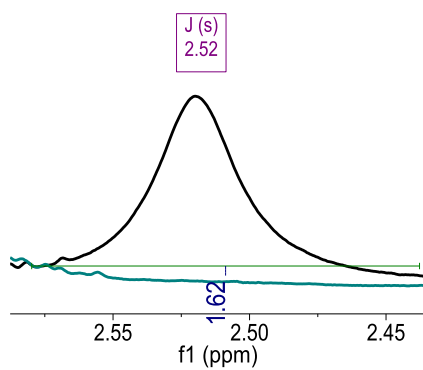


Figura 18. Fracción del espectro del compuesto **4a** (*racémico*) con y sin D_2O .

Aún cuando fue posible la separación de uno de los dos isómeros, la derivación de este tipo de mezclas complejas sigue siendo uno de los métodos más útiles para distinguir, y caracterizar, detallada entre ambos isómeros. Por esta razón y en búsqueda de contribuir al conocimiento de la reactividad de los análogos de curcumina y al hecho de que los compuestos hidrogenados son poco disponibles en fuentes naturales, se decidió llevar a cabo la síntesis de los derivados acetilados correspondientes.

3.4. (3R,5R)-1,7-bis (4-acetoxi-3-metoxifenil) heptano-3,5-diil diacetato (5a) y (3R,5S)-1,7-bis (4-acetoxi-3-metoxifenil) heptano-3,5-diil diacetato (5b) .

La síntesis de los compuestos **5a** y **5b** se realizó con anhídrido acético y piridina en diclorometano (CH_2Cl_2) como medio de reacción, a temperatura ambiente y durante 72 horas.

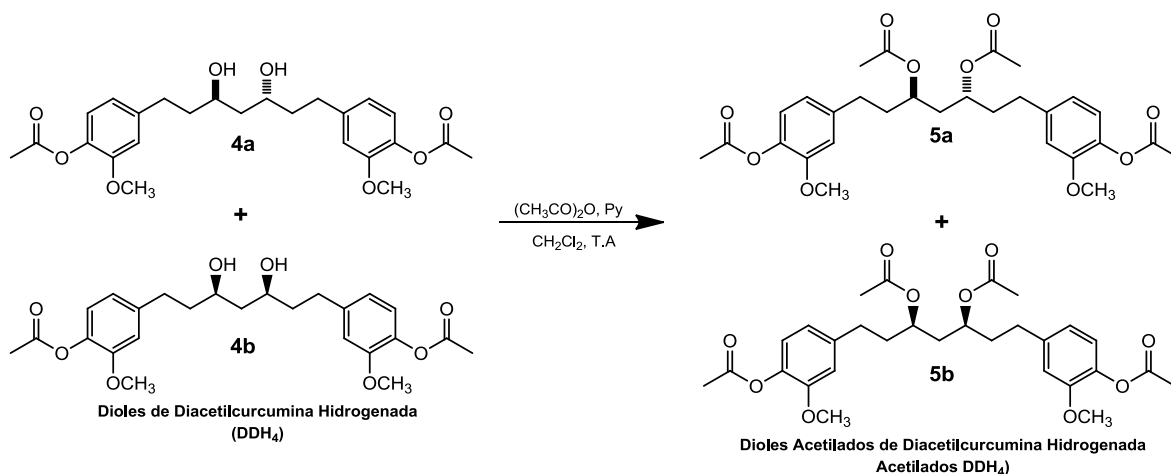


Figura 19. Esquema de reacción de la acetilación de DDH_4 .

La mezcla de compuestos acetilados fue separada usando como medio de elución diclorometano (CH_2Cl_2) y metanol (MeOH) en relación 98:2, respectivamente. Una vez separados los compuestos fueron caracterizados mediante sus propiedades espectroscópicas. El espectro de IR mostró para ambos compuestos la desaparición de la banda en 3287 cm^{-1} que había sido observada en DDH_4 , resultado de la acetilación de los grupos $-\text{OH}$. Bandas en 2933 , 2855 cm^{-1}

(estiramientos C – H de CH₃, CH₂ y CH); además de la banda en 1763 cm⁻¹, vista en 1766 cm⁻¹ en los dioles, característica de estiramientos C = O de éster la aparición de una nueva banda en 1731 cm⁻¹ debido a los nuevos grupos acetilos presentes en la molécula fue observada. Estiramientos R – CO – O – dadas las bandas en 1237, 1219, 1194, 1151 y 1123 cm⁻¹ también fueron observados. El peso molecular de los compuestos (544 g/mol) fue confirmado además por espectrometría de masas (EM) usando como método de ionización impacto electrónico con [M] = 544.

El espectro de RMN ¹H mostró para el isómero *racémico* de DDH₄ acetilado, **5a**, la presencia de una nueva señal en 2.02 ppm que corresponde a los nuevos grupos acetilos formados como resultado de la derivación de los dioles (Hidrógenos 15 en Fig. 20).

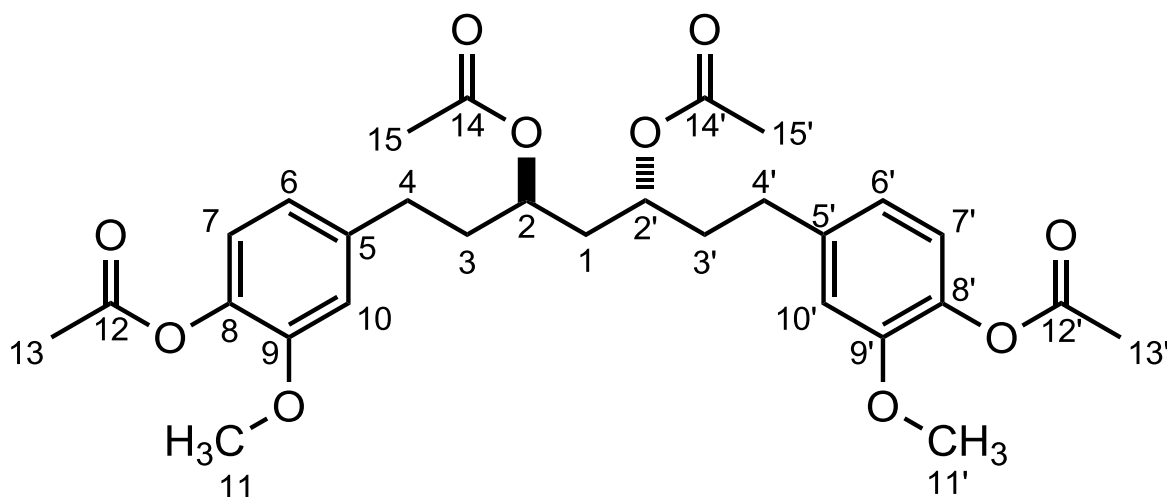


Figura 20. Estructura del compuesto **5a**.

Una señal en 5.03 ppm (Fig.21) que corresponde a los hidrógenos que soporta C2, como muestra la Fig. 20, con multiplicidad de *tdt*, que sugiere un acoplamiento con los hidrógenos del sistema A₂ del C1 para dar un triple, formando un sistema A₂X₂, y con cada uno de los hidrógenos diastereotópicos de C3 un doble. Esta diastereotopicidad es debida al encontrarse en posición alfa (α) a un centro quiral y sus señales corresponden a los desplazamientos químicos en 1.91 y 1.83 ppm

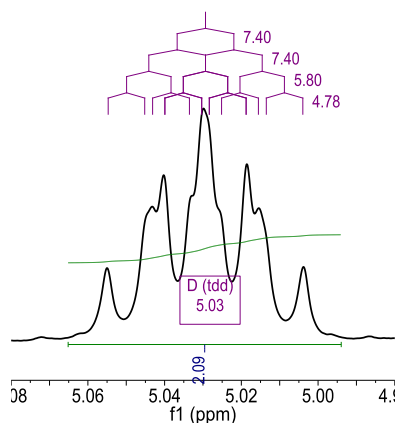


Figura 21. Expansión de la señal base de acetilos (C2).

Tabla 5. Desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C en 1D y 2D, CDCl_3 .

#Núcleo	^{13}C δ (ppm)	^1H δ (ppm)	COSY	HMBC
1	38.71	1.83 (m, 2H)	H ₂	36.33(C ₃), 69.65(C ₂)
2	69.65	5.03 (tdd, $J = 7.4, 5.8, 4.8$ Hz, 2H)	H ₁ , H ₃	31.54(C ₄), 36.33(C ₃), 38.71(C ₁), 69.65(C ₂), 170.73(C ₁₄)
3	36.33	1.83 (m, 2H), 1.91 (m, 2H)	H ₂ , H ₄	31.54(C ₄), 38.71(C ₁), 69.65(C ₂), 140.29(C ₅)
4	31.54	2.61 (m, 4H)	H ₃	36.33(C ₃), 69.65(C ₂), 112.57(C ₁₀), 120.30(C ₆), 140.29(C ₅)
5	140.29			
6	120.30	6.73 (dd, $J = 8.1, 1.9$ Hz, 2H)	H ₇ , H ₁₀	31.54(C ₄), 112.57(C ₁₀), 137.90(C ₈)
7	122.54	6.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H)	H ₆	137.90(C ₈), 140.29(C ₅), 150.84(C ₉)
8	137.90			
9	150.84			
10	112.57	6.78 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H)	H ₆	31.54(C ₄), 120.30(C ₆), 137.90(C ₈), 140.29(C ₅), 150.84(C ₉)
11	55.84	3.82 (s, 6H)		150.84(C ₉)
12	169.18			
13	20.65	2.30 (s, 6H)		169.18(C ₁₂)
14	170.73			
15	21.07	2.02 (s, 6H)		170.73(C ₁₄)

Se obtuvieron cristales de **5a** en el sistema AcOEt/Hex y se determinó su estructura cristalina (Fig.22) por difracción de rayos X, equipado con radiación de Cu ($\lambda = 1,5405$ angstrom) y un detector bidimensional CCD a -123°C , donde se encontró que la celda unitaria del isómero acetilado *racémico* está compuesta por dos conformeros. Los ángulos de torsión promedio de los dos conformeros entre

$H(30A)-C(30)-C(31)-H(31B) = 175.1625$ y $H(30A)-C(30)-C(31)-H(31A) = 62.6425$ (Anexo Fig. 5) explican, de acuerdo a la curva de Karplus, constantes de acoplamiento diferentes entre dichos hidrógenos, y que por coincidencia presentan el mismo desplazamiento químico en conjunto con el efecto anisotrópico al que podrían estar sometidos a causa del grupo carbonilo del grupo acetilo, y que por tanto en el espectro de RMN 1H se esté observando una señal múltiple.

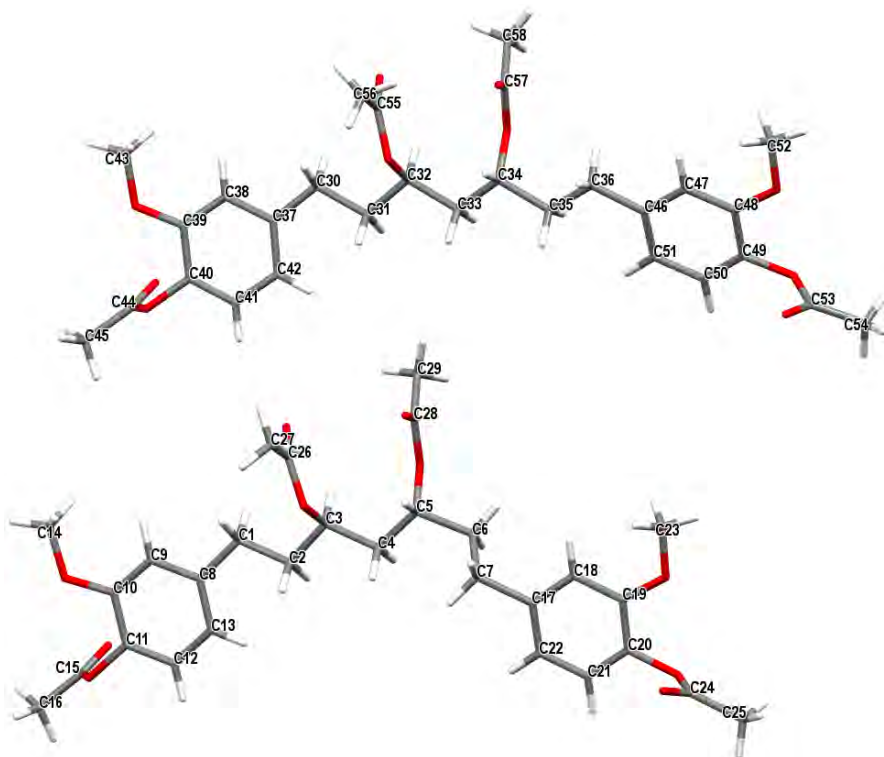


Figura 22. Representación del **5a**.

Para cumplir con el objetivo de hacer una diferenciación de los hidrógenos de C4 y confirmar su diastereotopidad un espectro de 700 MHz fue llevado a cabo.

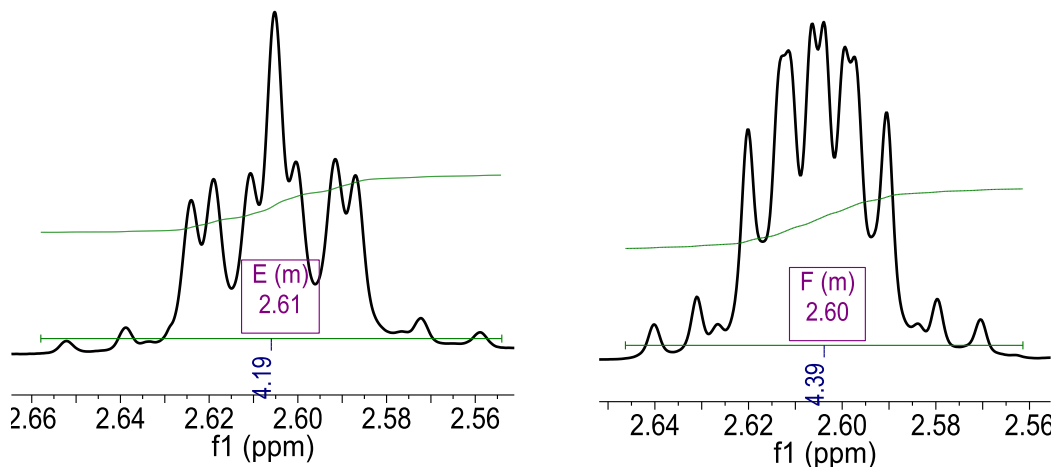


Figura 23. Hidrógenos de C4 del isómero acetilado *racémico* en 500 (izquierda) y 700 (derecha) MHz.

Como se muestra en la Fig. 23 en 700 MHz a pesar de no poder establecer una multiplicidad con respecto al espectro en 500 MHz, la nueva distribución de las señales permite confirmar esta diasterotopicidad aún teniendo el mismo desplazamiento químico por coincidencia.

Por otro lado, los ángulos formados por el confórmero superior de la Fig.22, plano 1: C(30) – C(31) – C(32) – C(33) – C(34) – C(35) – C(36) con el plano 2: C(37) – C(38) – C(39) – C(40) – C(41) – C(42) es 12.26° , y el plano 1: C(30) – C(31) – C(32) – C(33) – C(34) – C(35) – C(36) con el plano 3: C(46) – C(47) – C(48) – C(49) – C(50) – C(51) = 13.48° ; y para el otro confórmero el plano 1: C(1) – C(2) – C(3) – C(4) – C(5) – C(6) con el plano 2: C(8) – C(9) – C(10) – C(11) – C(12) – C(13) es 6.81° , y plano 1: C(1) – C(2) – C(3) – C(4) – C(5) – C(6) con el plano 3: C(7) – C(17) – C(18) – C(19) – C(20) – C(21) – C(22) = 5.71° (Anexo Fig. 1 – 4), permiten establecer que el segundo confórmero tiene los anillos aromáticos más coplanares con respecto a la cadena alifática. Estas diferencias angulares y los arreglos geométricos presentes en ambos confórmeros son el resultado de interacciones principalmente tipo $\pi - \pi$ y $\text{CH} - \pi^{37}$, como se observa en la Fig. 24 y Fig. 25.

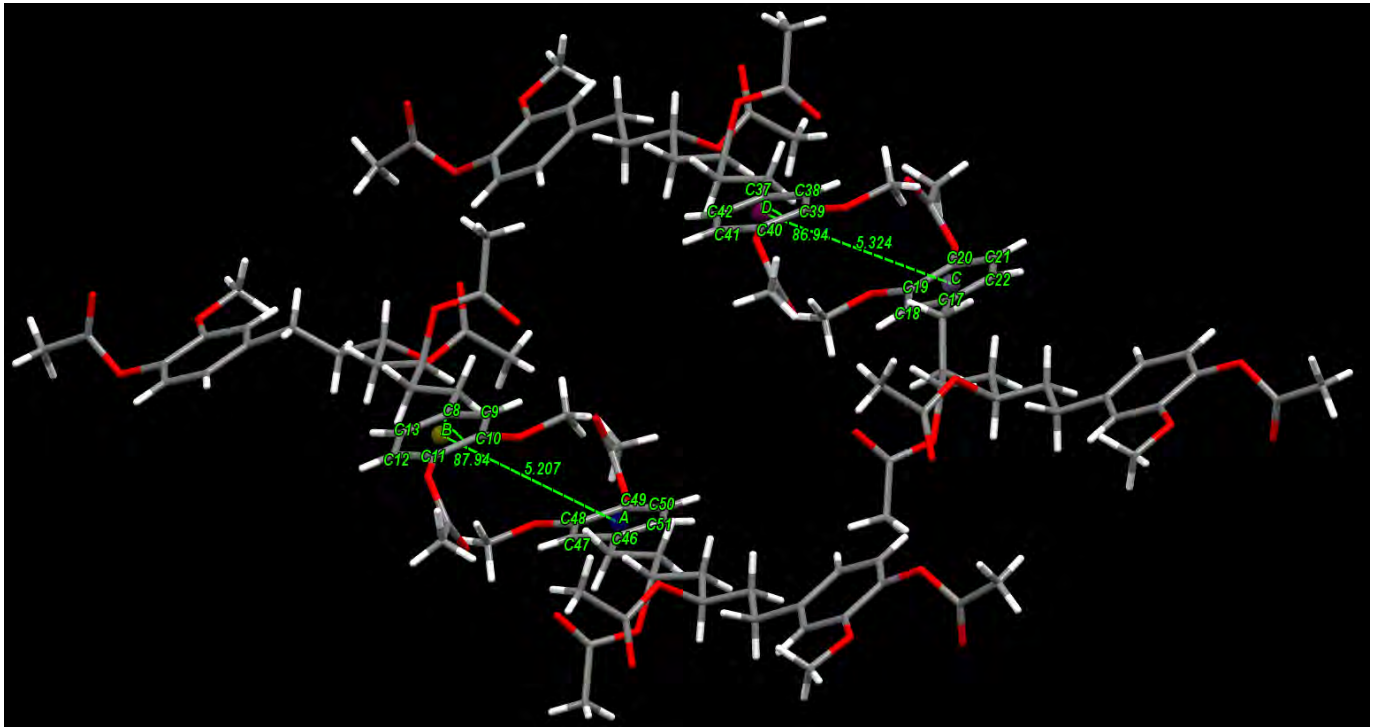


Figura 24. Interacciones tipo $\pi - \pi$.

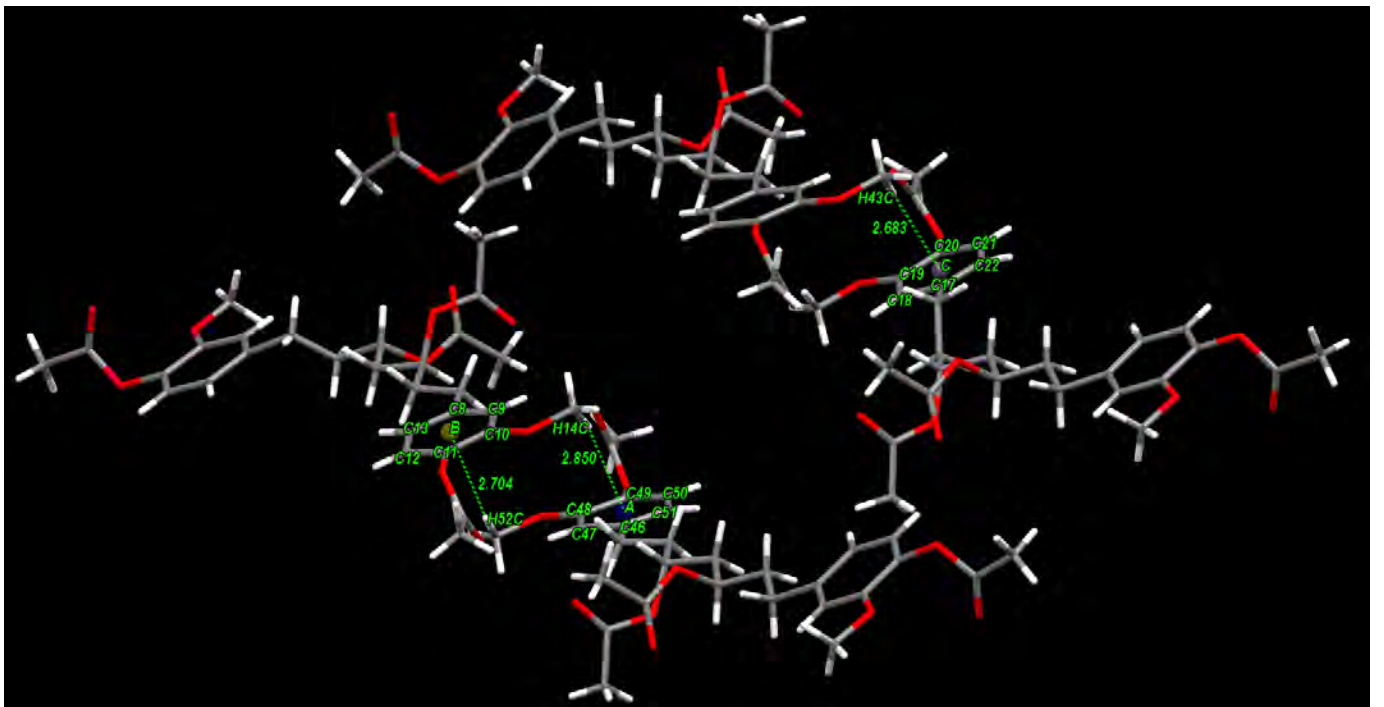


Figura 25. Interacciones tipo CH - π .

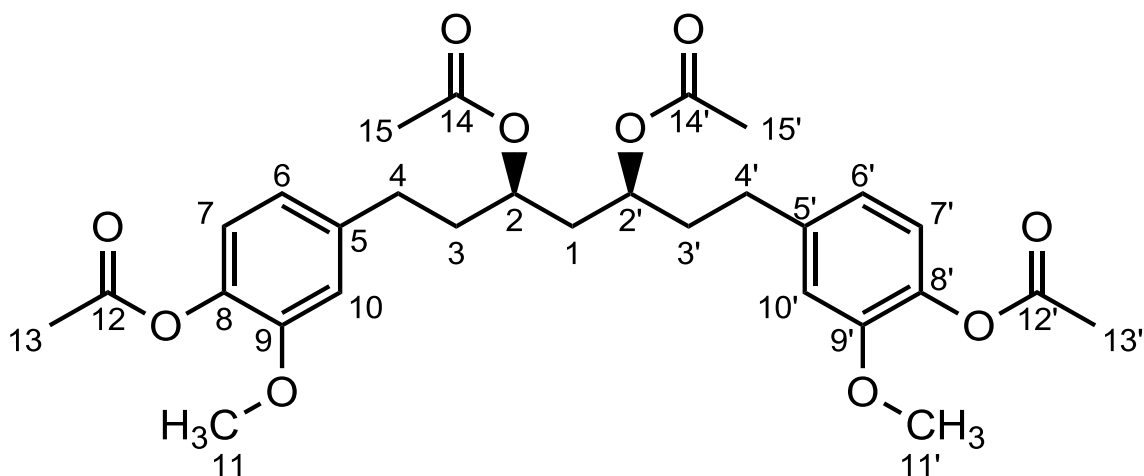


Figura 26. Estructura del compuesto **5b**.

El espectro de RMN de 500 MHz para el isómero acetilado *meso* mostró una señal con desplazamiento químico de 2.01 ppm que corresponde a los nuevos grupos acetilos formados (Hidrógenos 15 en Fig. 26). En el caso de los hidrógenos del C1 dos desplazamientos químicos diferentes, uno en 1.97 ppm y el otro en 1.76 ppm con multiplicidades iguales (*dt*) fueron observados. Una $J = 14.32 \text{ Hz}$ establece un acoplamiento gemelo entre dichos hidrógenos, las $J = 7.19 \text{ Hz}$ y $J = 5.73 \text{ Hz}$ acoplamientos diferentes con los hidrógenos del C2 (bases de acetilos), por tanto hidrógenos diasterotópicos. Los hidrógenos de los C3 y C4 aparecen con el mismo desplazamiento químico formando multipletes a pesar de ser diasterotópicos, y al igual que en el isómero *racémico* podría ser atribuido a coincidencias en sus desplazamientos químicos. Dada la diasterotopicidad de los hidrógenos α a los hidrógenos base de los grupos acetilos (H2) acoplamientos diferentes con cada uno de estos hidrógenos (H1, H3) son esperados y una señal compleja (multiplete) es observada en 4.97 ppm. Al comparar los desplazamientos químicos de los hidrógenos de los C3 y C4 en los isómeros acetilados con el isómero *racémico* de diol, se podría plantear que el efecto anisotrópico del nuevo grupo carbonilo sobre la cadena alifática y particularmente sobre estos hidrógenos, sea quien esté causando la coincidencia en desplazamiento químico descrita previamente, dado que en el diol *racémico* si son apreciables las diferencias en desplazamientos químicos para este par de hidrógenos diasterotópicos.

Tabla 6. Desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C en 1D y 2D, CDCl_3 .

#Núcleo	^{13}C δ (ppm)	^1H δ (ppm)	COSY	HMBC
1	38.64	1.76 (dt, $J = 14.3, 5.7$ Hz, 1H); 1.97 (dt, $J = 14.3, 7.2$ Hz, 1H)	H_2	35.62(C_3), 70.60(C_2)
2	70.60	4.97 (m, 2H)	H_1, H_3	31.56(C_4), 35.62(C_3), 38.64(C_1), 70.60(C_2), 170.64(C_{14})
3	35.62	1.88 (m, 4H)	H_2, H_4	31.56(C_4), 38.64(C_1), 70.60(C_2), 140.15(C_5)
4	31.56	2.59 (m, 4H)	H_3	35.62(C_3), 70.60(C_2), 112.56(C_{10}), 120.35(C_6), 140.15(C_5)
5	140.15			
6	120.35	6.72 (dd, $J = 8.0, 1.9$ Hz, 2H)	$\text{H}_7, \text{H}_{10}$	31.56(C_4), 112.56(C_{10}), 137.91(C_8)
7	122.54	6.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H)	H_6	137.91(C_8), 140.15(C_5), 150.84(C_9)
8	137.91			
9	150.84			
10	112.56	6.76 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H)	H_6	31.56(C_4), 120.35(C_6), 137.91(C_8), 150.84(C_9)
11	55.82	3.82 (s, 6H)	H_2	150.84(C_9)
12	169.14		H_1, H_3	
13	20.64	2.29 (s, 6H)	H_2, H_4	169.14(C_{12})
14	170.64		H_3	
15	21.11	2.01 (s, 6H)		170.64(C_{14})

A diferencia del isómero acetilado *racémico*, para el isómero *meso* su espectro RMN ^1H en 700 MHz (CDCl_3) permitió definir una multiplicidad en las señales y confirmar de manera fehaciente la diastereotopicidad de estos hidrógenos como se observa en la Fig. 27.

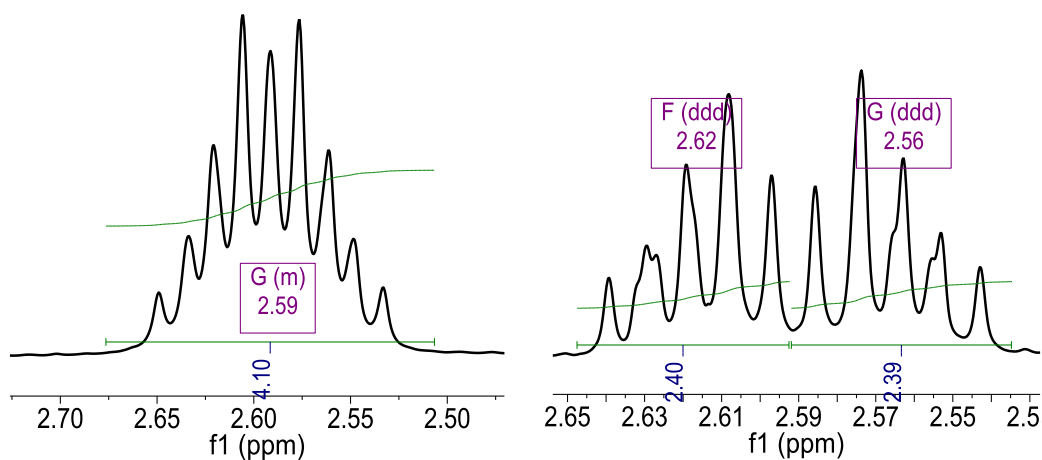


Figura 27. Hidrógenos de C_4 del isómero acetilado *meso* en 500 y 700 MHz.

4. CONCLUSIONES

La reactividad de la curcumina acetilada en condiciones de reducción catalítica, así como también la reactividad del sistema β – dicetona del producto hidrogenado frente a un agente reductor, permitió obtener los siguientes conocimientos:

1. La reducción catalítica empleando hidrógeno y Pd/C al 10% como catalizador de reacción, fue apropiado para la síntesis de diacetilcurcumina hidrogenada. Además, la pérdida del carácter resonante al ir de DAC a DAC H₄ una vez que han sido reducidos los dobles enlaces, condujo a que la asimetría propia del equilibrio ceto – enol fuera más evidente y por tanto permitió observar las señales que corresponden al tautómero ceto, que se encuentra en 19% respecto al tautómero enólico, que está presente en un 81%.
2. La síntesis de los isómeros *meso* y *racémico* de los dioles de diacetilcurcumina hidrogenada usando borohidruro de sodio como agente reductor fue posible, en una proporción 48:52 y con buenos rendimientos (85%).
3. Aun cuando la derivación es el método más utilizado para la separación de mezclas complejas, fue posible obtener el isómero *racémico* de forma aislada por cristalización.
4. En orden de seguir estudiando la reactividad de los derivados hidrogenados de los curcuminoides, la acetilación de los 1,3 – dioles permitió separar los isómeros *meso* y *racémico*, y obtener una estructura cristalina de este último, para hacer un análisis del isómero *meso* de manera aislada.
5. Todos los productos obtenidos fueron caracterizados espectroscópicamente.

Acciones propuestas para investigaciones futuras

La síntesis de sulfitos cíclicos y reacciones de esterificación de los isómeros *meso* y *racémico* que permitan seguir estudiando la reactividad del núcleo principal del heptanoide curcumina y de sus análogos estructurales.

Estudiar la estereoquímica de los derivados obtenidos mediante RMN y rayos X de las posibles estructuras cristalinas formadas.

Llevar a cabo estudios de actividad biológica de los productos obtenidos.

5. SECCIÓN EXPERIMENTAL

5.1. Generalidades

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

Los puntos de fusión se determinaron con un equipo FT – IR Bruker Tenso 27 en soporte de KBr.

Los EM fueron obtenidos en un equipo JEOL, The AccuTOF JMS – 700 o JEOL, SX 102 A, empleando como técnicas de ionización IE, FAB+ o DART+ empleando matriz de disolvente orgánico.

Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C de 1D y 2D se realizaron en un equipo Varian, Unity Inova 500 MHz y Bruker Avance III HD 700 MHz, empleando TMS como referencia interna y CDCl_3 como disolvente deuterado. Los desplazamientos químicos (δ) se expresaron en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz.

Los análisis de difracción de rayos X se realizaron con un difractómetro Bruker, modelo Smart Apex, equipado con radiación de Cu ($\lambda = 1,5405$ angstrom), detector bidimensional CCD y dispositivo de baja temperatura.

Todos los datos de rayos X fueron procesados con el software Mercury 3.8 (Build RC2) y los espectros de RMN usando el programa MESTRENOVA 10.0.2.

5.2. Procedimiento para la síntesis de 1,7 – bis (4 – acetoxi – 3 – metoxifenil) – 1,4,6 – heptatrien – 5 – hidroxil – 3 – ona (2).

4 gramos de curcumina en 70 mL de CH_2Cl_2 fue puesta a reaccionar con 2.6 mL de piridina anhidra y 1.54 mL de anhídrido acético a temperatura ambiente y durante 4 horas aproximadamente. Una vez terminada la reacción, se eliminó a presión reducida en rotaevaporador el solvente 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. Se eliminó el solvente y la muestra fue puesta en alto vacío.

Rendimiento: 80%; p.f. = 170°C ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 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); FTIR (KBr, cm^{-1}): 1795, 1755, 1629, 1295, 1273, 1100; EM (FAB+): 453(80), 411(12), 350(10), 307(22), 219(22), 177(38), 154(100), 136(78).

5.3. Procedimiento para la síntesis de 1,7 – bis (4 – acetoxi – 3 – metoxifenil) – 5 – hidroxil – hepta – 4 – en – 3 – ona (3).

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 horas. 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 solvente de reacción a presión reducida en rotaevaporador y secado al alto vacío. Rendimiento: 80%; p.f. = 68°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 15.43 (s, 1H), 6.93 (6.92) (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.79 (6.78) (d, J = 1.9 Hz, 2H), 6.75 (6.73) (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 2H), 5.43 (s, 1H), 3.80 (s, 6H), 2.93 – 2.84 (m, 4H), 2.84 – 2.78 (m, 1H), 2.64 – 2.53 (m, 3H), 2.29 (s, 6H). FTIR (KBr, cm⁻¹): 3452, 2970, 2939, 2838, 1755, 1599, 1273, 1117; EM (DART+): 457(100), 439(26).

5.4. Procedimiento para la síntesis de ((3R*,5R*) – 3,5 – dihidroxiheptano – 1,7 – diil) – bis (2 – metoxi – 4,1-fenil) diacetato (4a) y ((3R,5S) – 3,5 – dihidroxiheptano – 1,7 – diil) – bis (2 – metoxi – 4,1 – fenil) diacetato (4b).

1.5 g de diacetilcurcumina hidrogenada en 30 mL de THF fue puesta a reaccionar con 255 mg de NaBH₄ durante 72 horas a una temperatura de aproximadamente 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 en acetato de etilo – agua en relación 1:1 y una vez extraído el solvente fue eliminado a presión reducida en rotaevaporador y secado al alto vacío. Rendimiento: 85%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 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 Hz, 2H), 1.61 (m, 2H). FTIR (KBr, cm⁻¹): 3287, 3034, 2936, 2917, 2887, 1766, 1309, 1282, 1264, 1149, 1121, 1104; EM (IE, 70 eV): 460(10), 418(45), 400(12), 376(18), 358(62), 241(14), 137(100), 91(20).

Una vez obtenida la mezcla, fue solubilizada en CH₂Cl₂ y se utilizó éter etílico como medio insoluble para la obtención de posibles cristales, y el resultado obtenido fue un precipitado de color blanco con un porcentaje del isómero *racémico* de la mezcla en alto grado de pureza. Compuesto **4a**: p.f. = 92°C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 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, 2H), 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). FTIR (KBr, cm⁻¹): 3287, 3034, 2936, 2917, 2887, 1766, 1309, 1282, 1264, 1149, 1121, 1104; EM (IE, 70 eV): 460(10), 418(45), 400(12), 376(18), 358(62), 241(14), 137(100), 91(20).

5.5. Procedimiento para la síntesis de (3R*,5R*) – 1,7 – bis (4 – acetoxi – 3 – metoxifenil) – 3,5 – diacetoxiheptano (5a) y (3R,5S) – 1,7 – bis (4 – acetoxi – 3 – metoxifenil) – 3,5 – diacetoxiheptano (5b) .

240 mg de DDH₄ fueron puestos a reaccionar con 0.5 mL de anhídrido acético y 0.5 mL de Py en 10 mL de CH₂Cl₂ seco durante 72 horas y a temperatura ambiente. Una vez terminada la reacción, se eliminó a presión reducida en rotaevaporador el solvente de reacción y el producto fue extraído en una mezcla 1:1 de AcOEt – H₂O hasta eliminar la piridina de la fase orgánica. Se eliminó el solvente y la muestra fue puesta en alto vacío. Rendimiento: 84%. 100 mg de la mezcla se llevó a separación en una placa preparativa usando el sistema CH₂Cl₂ – MeOH en relación 98:2 y fueron necesarias 4 eluciones. Las dos fracciones de interés fueron extraídas usando CH₂Cl₂ – MeOH en relación 9:1, eliminado el solvente a presión reducida y dispuestos al alto vacío.

Compuesto **5a**: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 6.73 (dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 2H), 5.03 (tdd, *J* = 7.4, 5.8, 4.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 6H), 2.61 (ddd, *J* = 9.2, 6.7, 2.5 Hz, 4H), 2.30 (s, 6H), 2.02 (s, 6H), 1.96 – 1.87 (m, 2H), 1.87 – 1.78 (m, 4H). FTIR (KBr, cm⁻¹): 2933, 2855, 1763, 1731, 1237, 1219, 1194, 1151, 1123; EM (EI, 70 eV): 544(6), 502(43), 460(23), 442(24), 400(22), 340(20), 190(25), 137(100), 57(27).

Compuesto **5b**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 6.72 (dd, $J = 8.0, 1.9$ Hz, 2H), 5.01 – 4.93 (m, 2H), 3.82 (s, 6H), 2.67 – 2.51 (m, 4H), 2.29 (s, 6H), 2.01 (s, 6H), 1.97 (dt, $J = 14.3, 7.2$ Hz, 1H), 1.92 – 1.84 (m, 4H), 1.76 (dt, $J = 14.3, 5.7$ Hz, 1H). FTIR (KBr, cm^{-1}): 2933, 2855, 1763, 1731, 1237, 1219, 1194, 1151, 1123; EM (EI, 70 eV): 544(6), 502(43), 460(23), 442(24), 400(22), 340(20), 190(25), 137(100), 57(27).

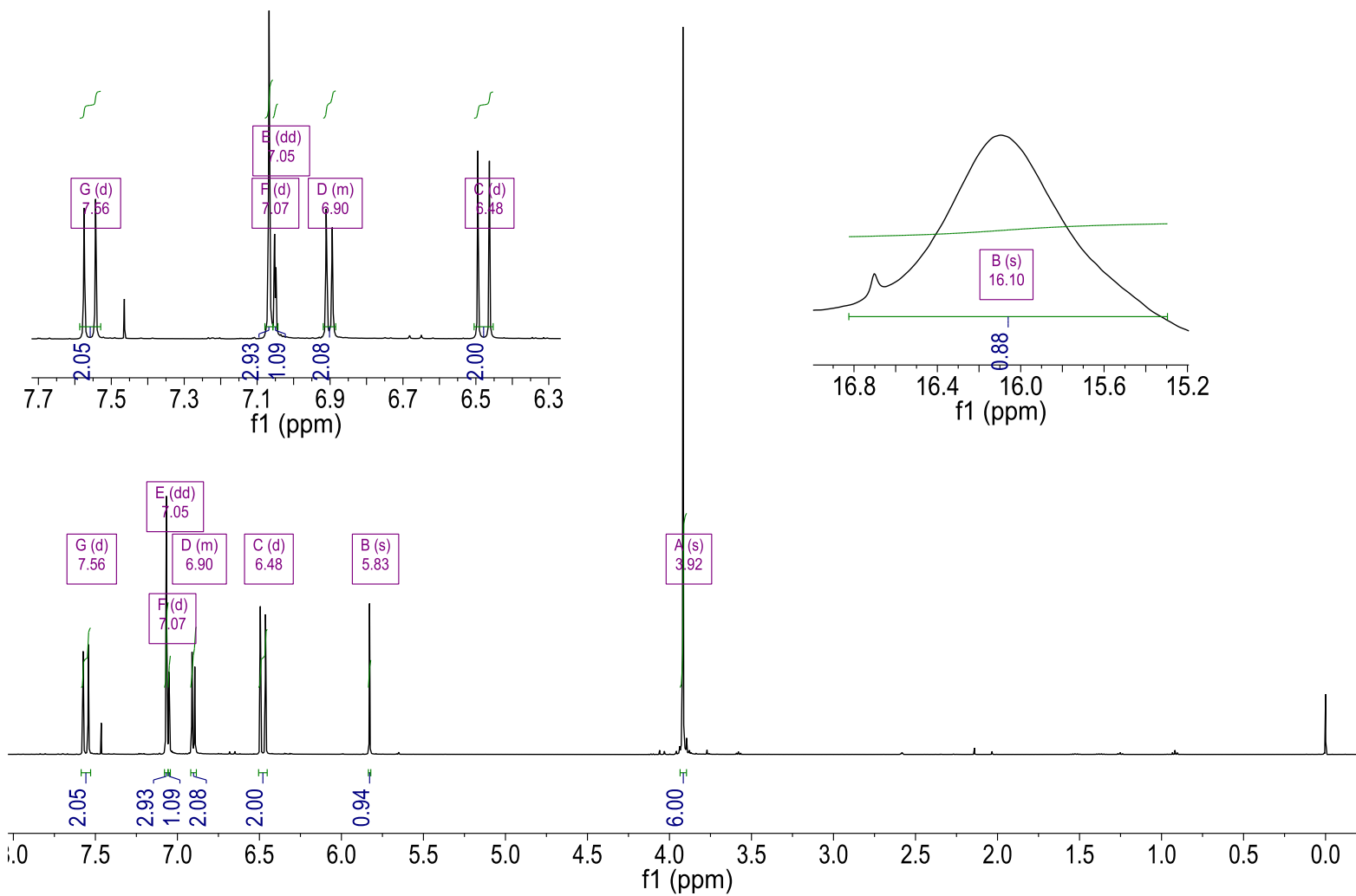
6. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Polanyi, I. H. and M. *Trans. Faraday Soc.* **1934**, 30, 1164–1172.
- (2) Mattson, B.; Foster, W.; Greimann, J.; Hoette, T.; Le, N.; Mirich, A.; Wankum, S.; Cabri, A.; Reichenbacher, C.; Schwanke, E. *J. Chem. Educ.* **2013**, 90 (5), 613–619.
- (3) Kel'in, A. V. *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 1691–1711.
- (4) Abdel-Magid, A. F. *Reduction of C=O to CHOH by Metal Hydrides*; Elsevier Ltd., 2014; Vol. 8.
- (5) Greeves, N. *Ed. Pergamon Press Oxford* **1991**, 8, 1–24.
- (6) Schlesinger, H. I.; Brown, H. C.; Abraham, B.; Bond, A. C.; Davidson, N.; Finholt, A. E.; Gilbreath, J. R.; Hoekstra, H.; Horvitz, L.; Hyde, E. K.; Katz, J. J.; Knight, J.; Lad, R. A.; Mayfield, D. L.; Rapp, L.; Ritter, D. M.; Schwartz, A. M.; Sheft, I.; Tuck, L. D.; Walker, A. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 186–190.
- (7) Schlesinger, H. I.; Brown, H. C.; Hoekstra, H. R.; Rapp, L. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75 (Vi), 199–204.
- (8) Brown, H. C.; Schlesinger, H. I.; Sheft, I.; Ritter, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 216 (5), 192–195.
- (9) H. I. SCHLESINGER, H.; BROWN, C.; FINHO, A. A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 205–209.
- (10) H. I. SCHLESINGER, H. C. B.; FINHOLT, A. E.; JAMES R. GILBREATH, H. R. H. A. E.; HYD, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 215–219.
- (11) Wigfield, D. C. *Tetrahedron* **1979**, 35 (4), 449–462.
- (12) Wigfield, D. C.; Gowland, F. W. *Tetrahedron Lett.* **1976**, No. 38, 3373–3376.
- (13) Wigfield, Donald C. and Gowland, F. W. *J. Org. Chem* **1977**, 42 (6), 1108–1109.
- (14) Ashby, E. C.; Boone, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98 (18), 5524–5531.
- (15) Brown, H. C.; Mead, E. J.; Subba Rao, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77 (23), 6209–6213.
- (16) Bowdent, K.; Hardy, M. *Tetrahedron* **1966**, 22 (1965), 1953–1958.
- (17) Murphy-Poulton, S. F.; Boyle, F.; Gu, X. Q.; Mather, L. E. *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* **2006**, 831 (1–2), 48–56.
- (18) Heger, W.; Nau, H. **1989**, 45, 23–33.

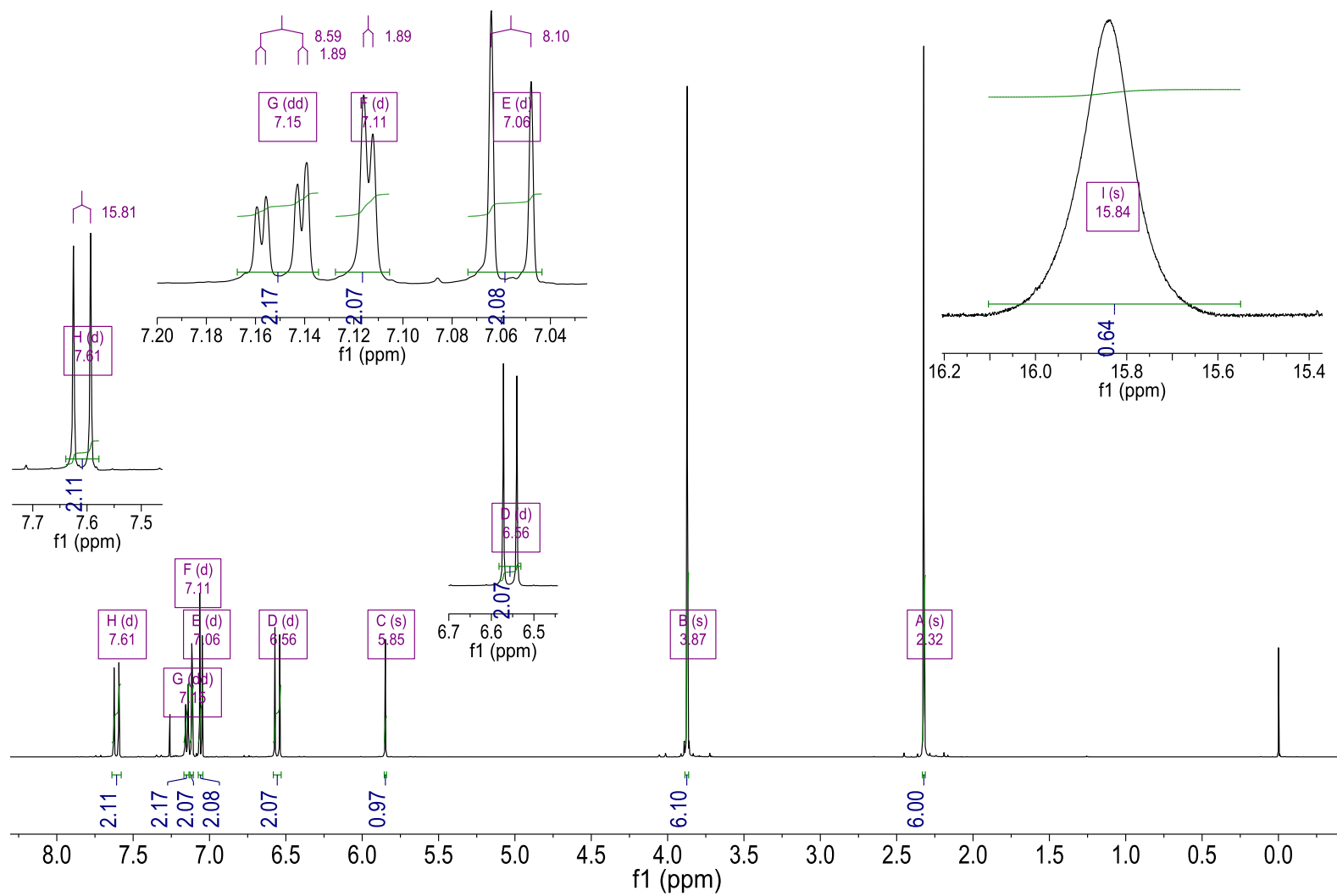
- (19) Greene, Theodora W. and Wuts, P. G. M. *Protection for the hydroxyl group, including 1,2- and 1,3-diols*; 1999; Vol. 9.
- (20) Wakita, N.; Hara, S. *Tetrahedron* **2010**, 66 (40), 7939–7945.
- (21) Bachelier, Nicolas and Verchere, J.-F. *Polyhedron* **2009**, 14 (94), 2009–2017.
- (22) Rebiere, F.; Samuel, O.; Ricard, L.; Kagan, H. B. *J.Org.Chem.* **1991**, 56 (12), 5991–5999.
- (23) Karamé, I.; Alamé, M.; Kanj, A.; Baydoun, G. N.; Hazimeh, H.; El Masri, M.; Christ, L. *Comptes Rendus Chim.* **2011**, 14 (6), 525–529.
- (24) Shehzad, A.; Shahzad, R.; Lee, Y. S. *Curcumin: A Potent Modulator of Multiple Enzymes in Multiple Cancers*, 1st ed.; Elsevier Inc., 2014; Vol. 36, 149 - 174.
- (25) Vareed, S. K.; Kakarala, M.; Ruffin, M. T.; Crowell, J. A.; Normolle, D. P.; Djuric, Z.; Brenner, D. E. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **2008**, 17 (6), 1411–1417.
- (26) Ireson, C.; Orr, S.; Jones, D.; Verschoyle, R. *Cancer Res.* **2001**, 61 (3), 1058–1064.
- (27) Basile, V.; Ferrari, E.; Lazzari, S.; Belluti, S.; Pignedoli, F.; Imbriano, C. *Biochem. Pharmacol.* **2009**, 78 (10), 1305–1315.
- (28) Uehara, S.-I.; Yasuda, I.; Akiyama, K.; Morita, H.; Takeya, K.; Itokawa, H. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. **1987**, 35 (8), 3298–3304.
- (29) Yamagishi, Takashi, Hayashi, Koji and Mitsunashi, H. *Chem. Pharm. Bull* **1972**, 20, 2291–2292.
- (30) Ma, J.; Jin, X.; Yang, L.; Liu, Z. L. *Phytochemistry* **2004**, 65 (8), 1137–1143.
- (31) Kikuzaki, H.; Kobayashi, M.; Nakatani, N. *Phytochemistry* **1991**, 30 (11), 3647–3651.
- (32) Kikuzaki, Hiroe, Usuguchi, Junko and Nakatani, N. *Chem. Pharm. Bull* **1991**, 39 (1), 120–122.
- (33) Weber, W. M.; Hunsaker, L. A.; Abcouwer, S. F.; Deck, L. M.; Vander Jagt, D. L. *Bioorganic Med. Chem.* **2005**, 13 (11), 3811–3820.
- (34) Jovanovic, S. V; Boone, C. W.; Steenken, S.; Trinoga, M.; Kaskey, R. B.; International, H.; V, V. D.; Ke, C.; Print, G.; Cynwyd, B.; Pennsylv, V.; October, R. V; Re, V.; Recei, M.; February, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123 (13), 3064–3068.
- (35) Payton, F.; Sandusky, P.; Alworth, W. L. *J. Nat. Prod.* **2007**, 70 (2), 143–146.

- (36) Bianco, A.; Passacantilli, P.; Righi, G. *Synth. Commun. An Int. J. Rapid Commun. Synth. Org. Chem.* **1988**, *18* (15), 1765–1771.
- (37) Gerhard Klebe, F. D. *Philos. Trans. R. Society A* **1993**, *345*, 37–48.

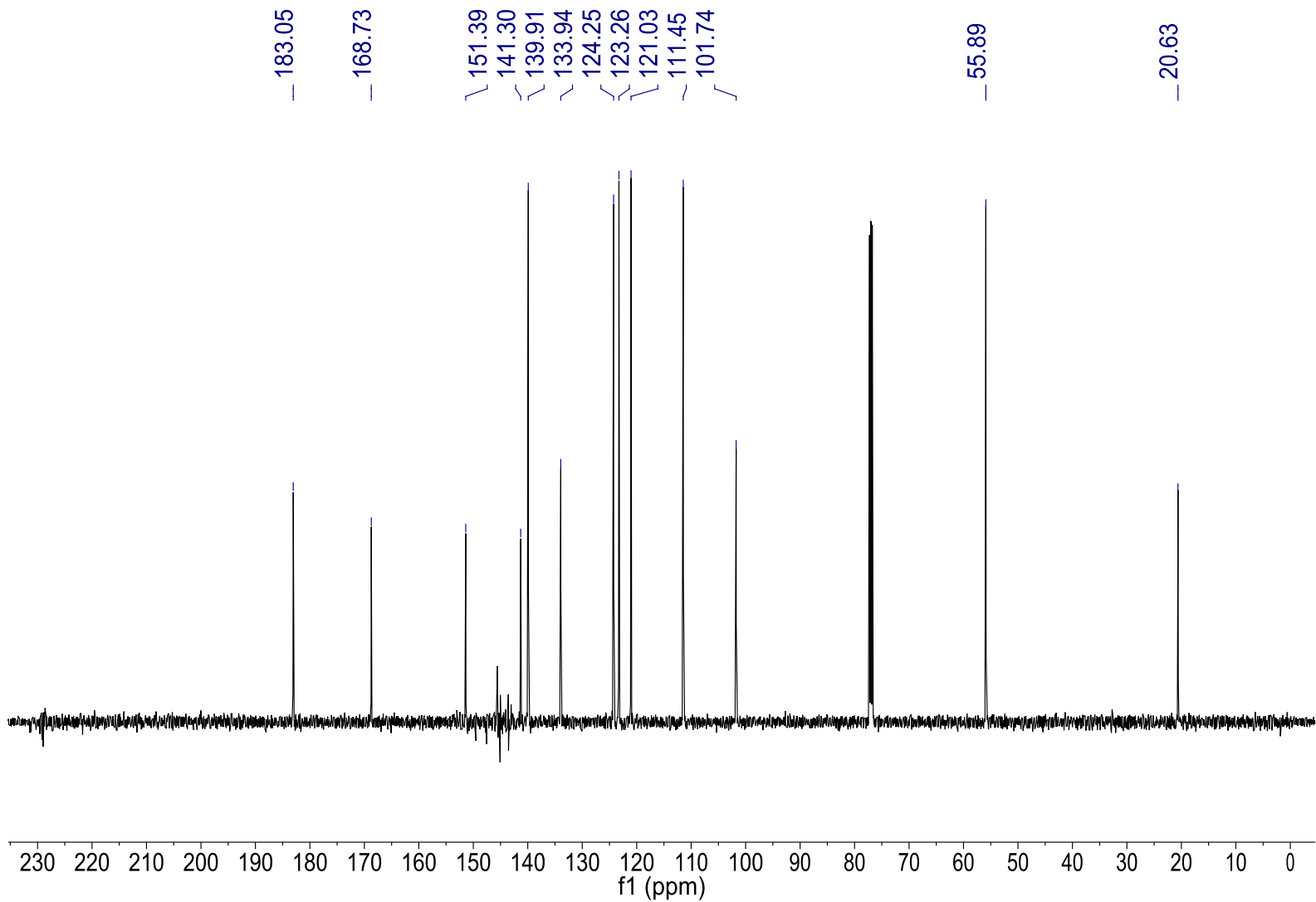
7. ANEXOS



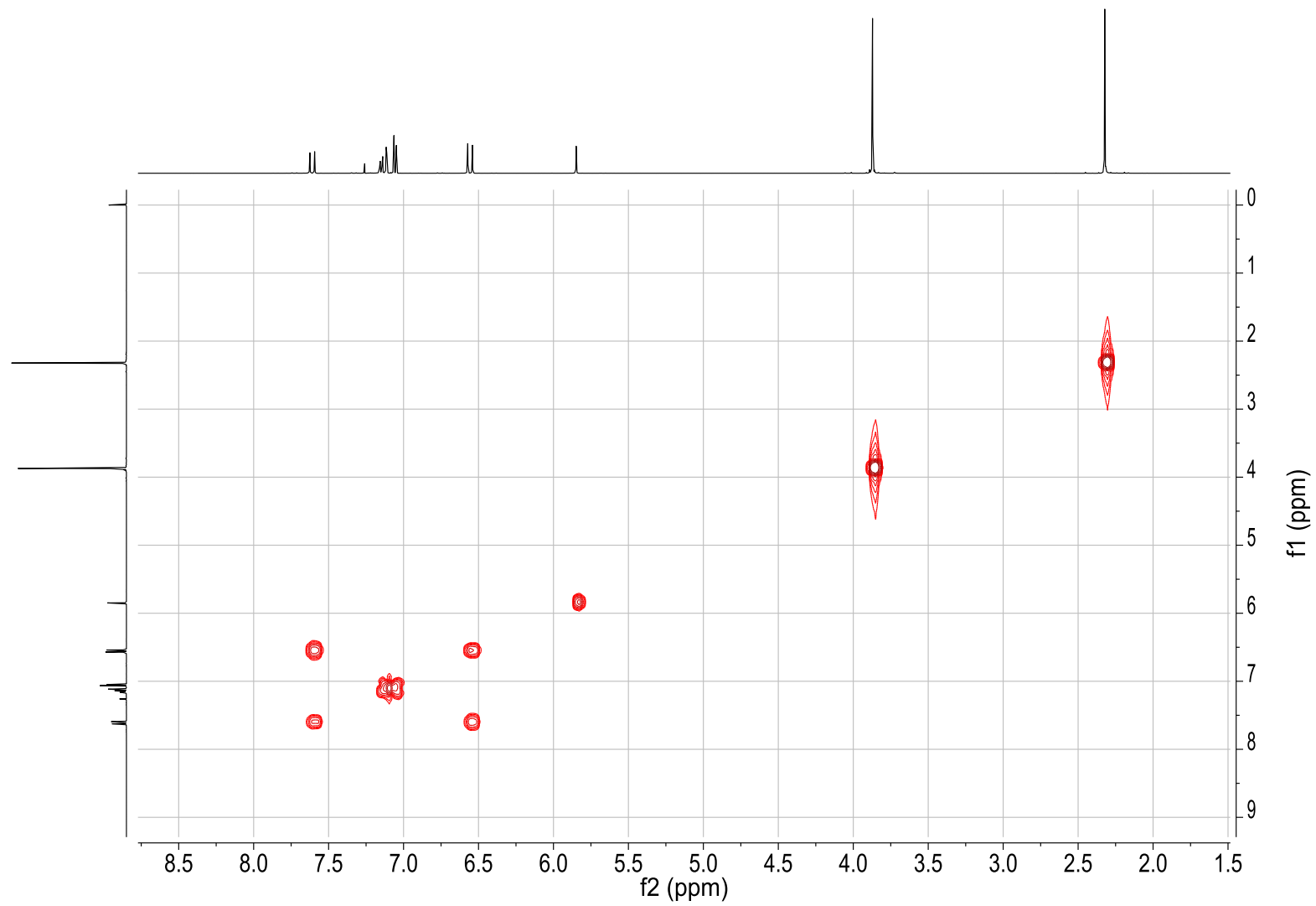
Espectro 1. RMN ^1H del compuesto 1.



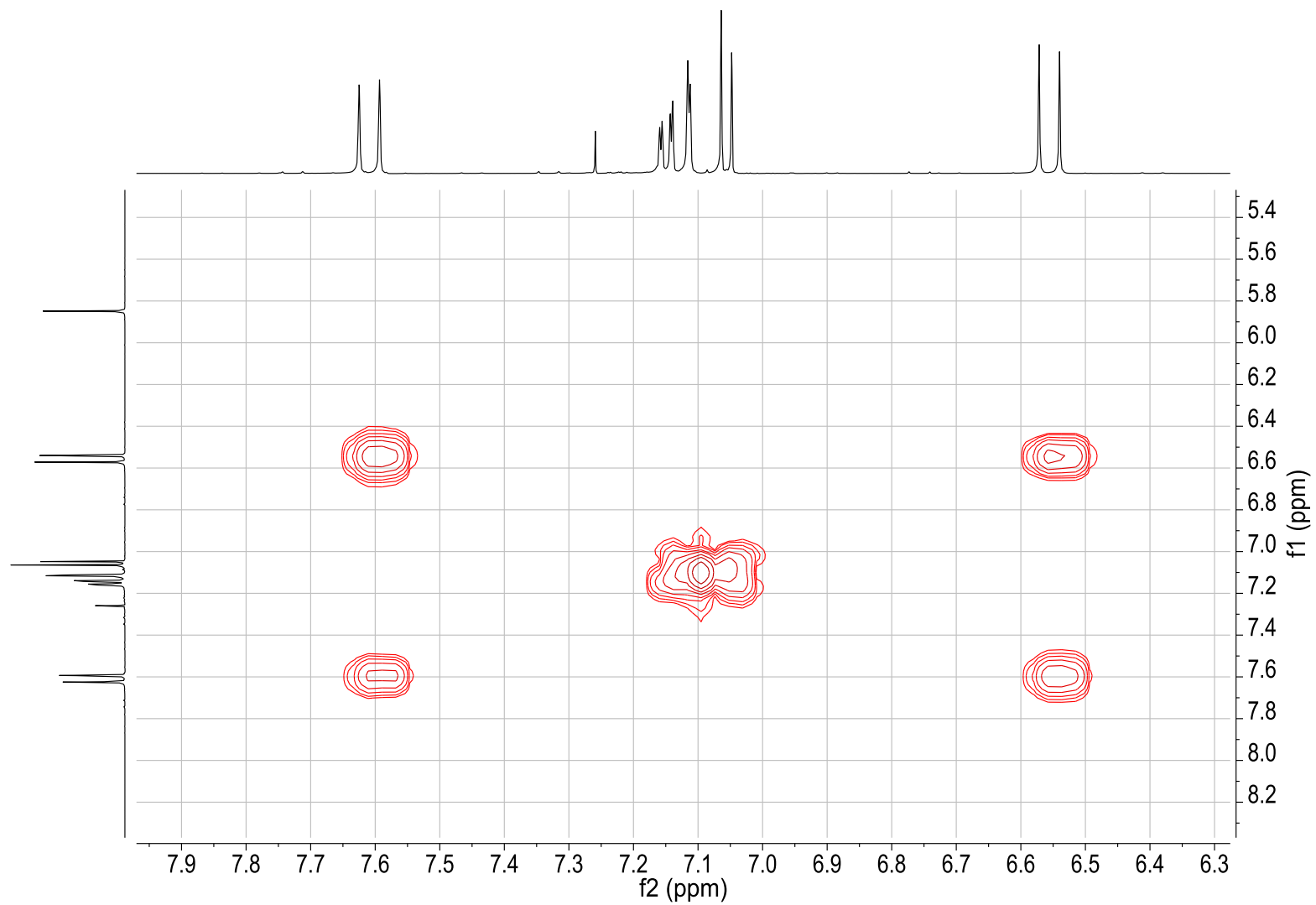
Espectro 2. RMN ^1H del compuesto 2.



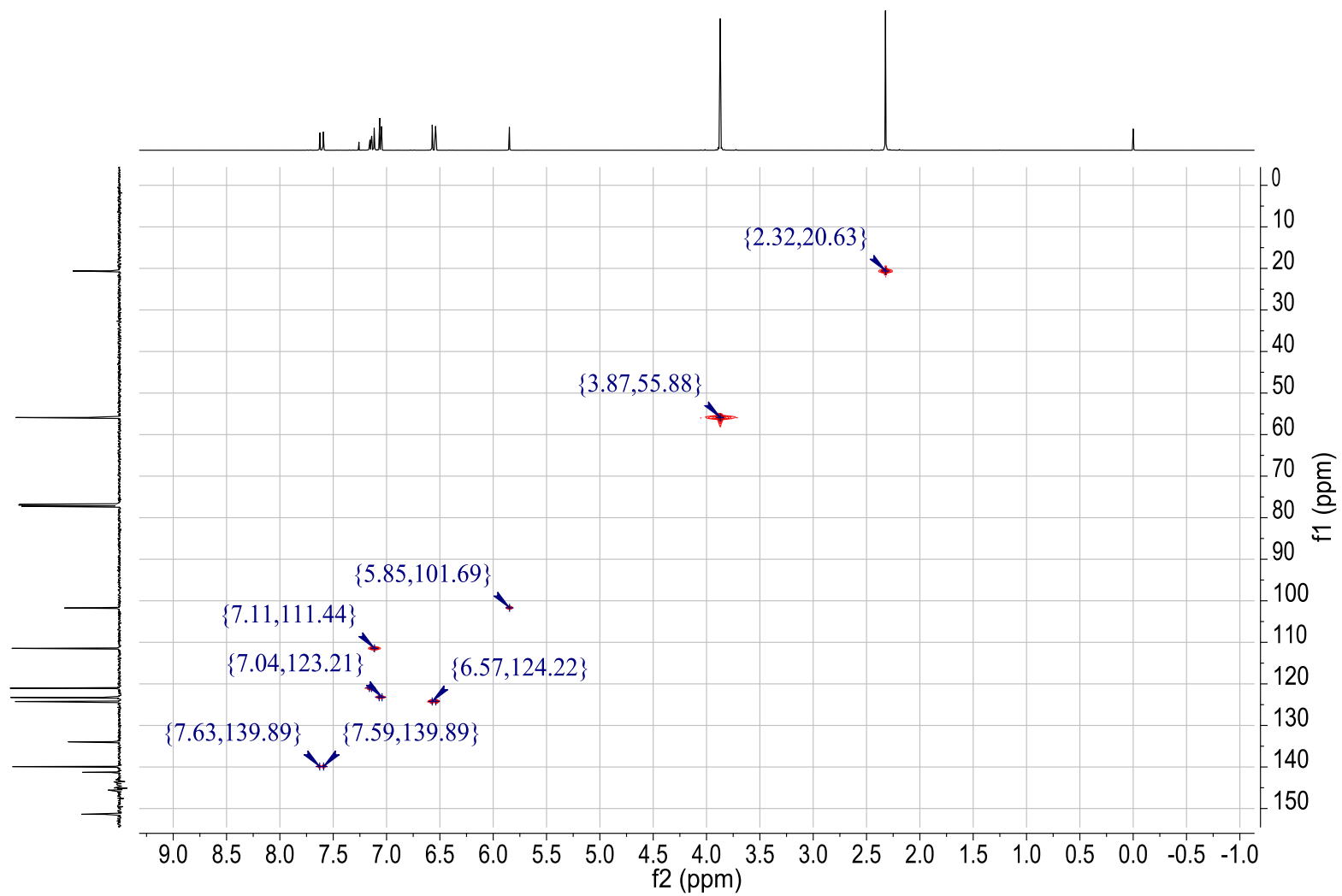
Espectro 3. RMN ¹³C del compuesto 2.



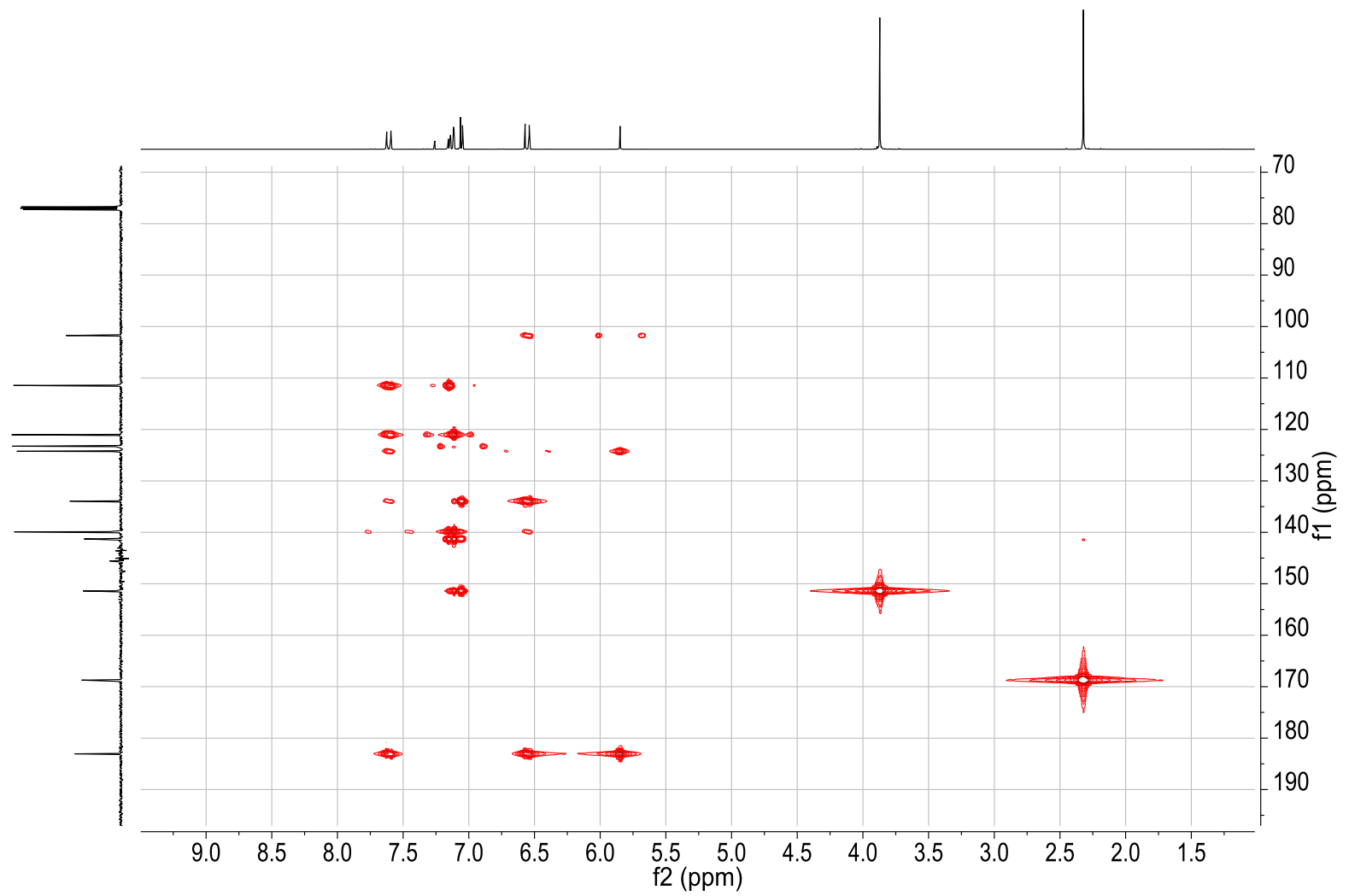
Espectro 4. COSY del compuesto 2.



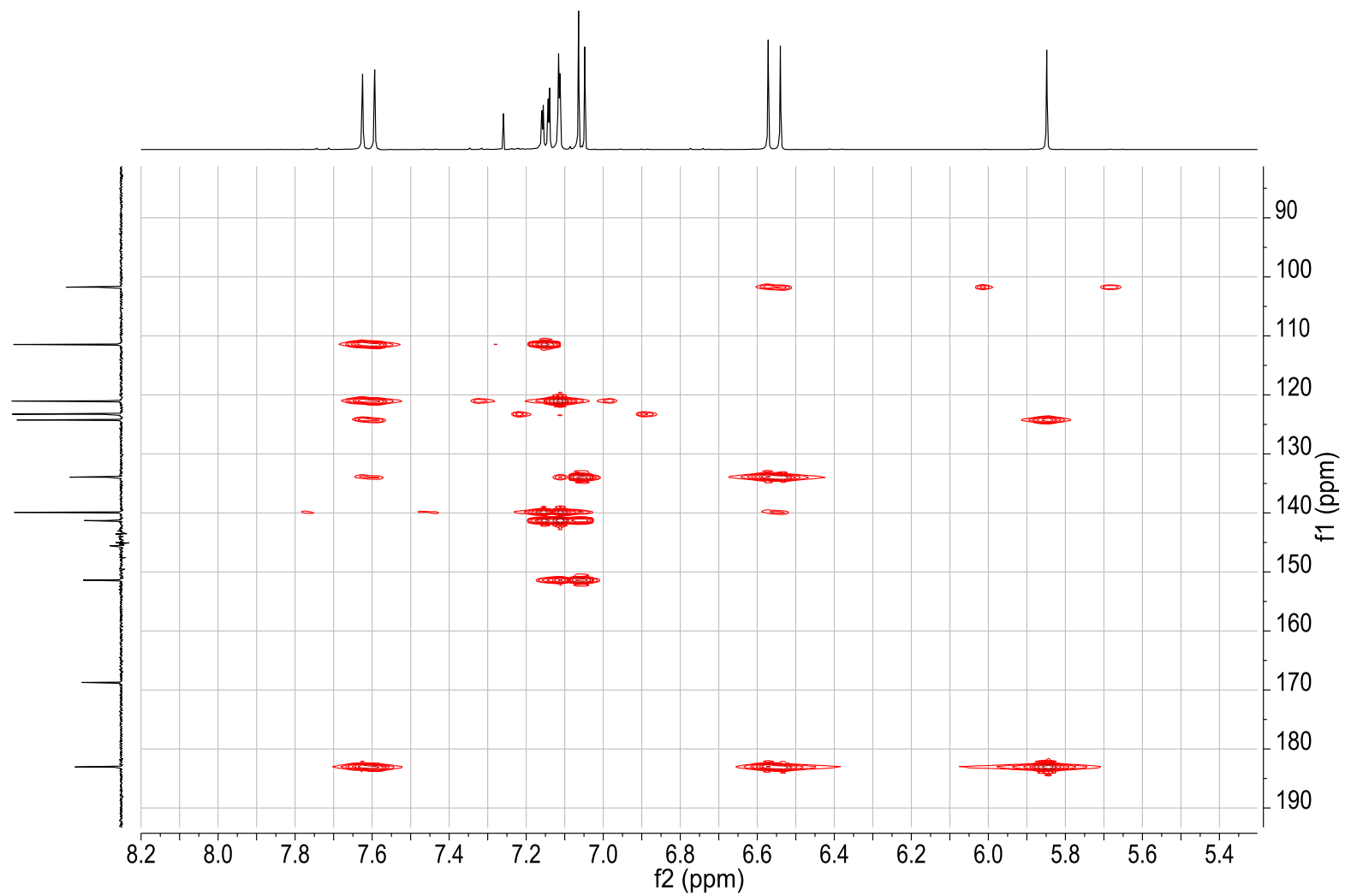
Espectro 5. Ampliación de la región aromática y de olefinas en COSY del compuesto **2**.



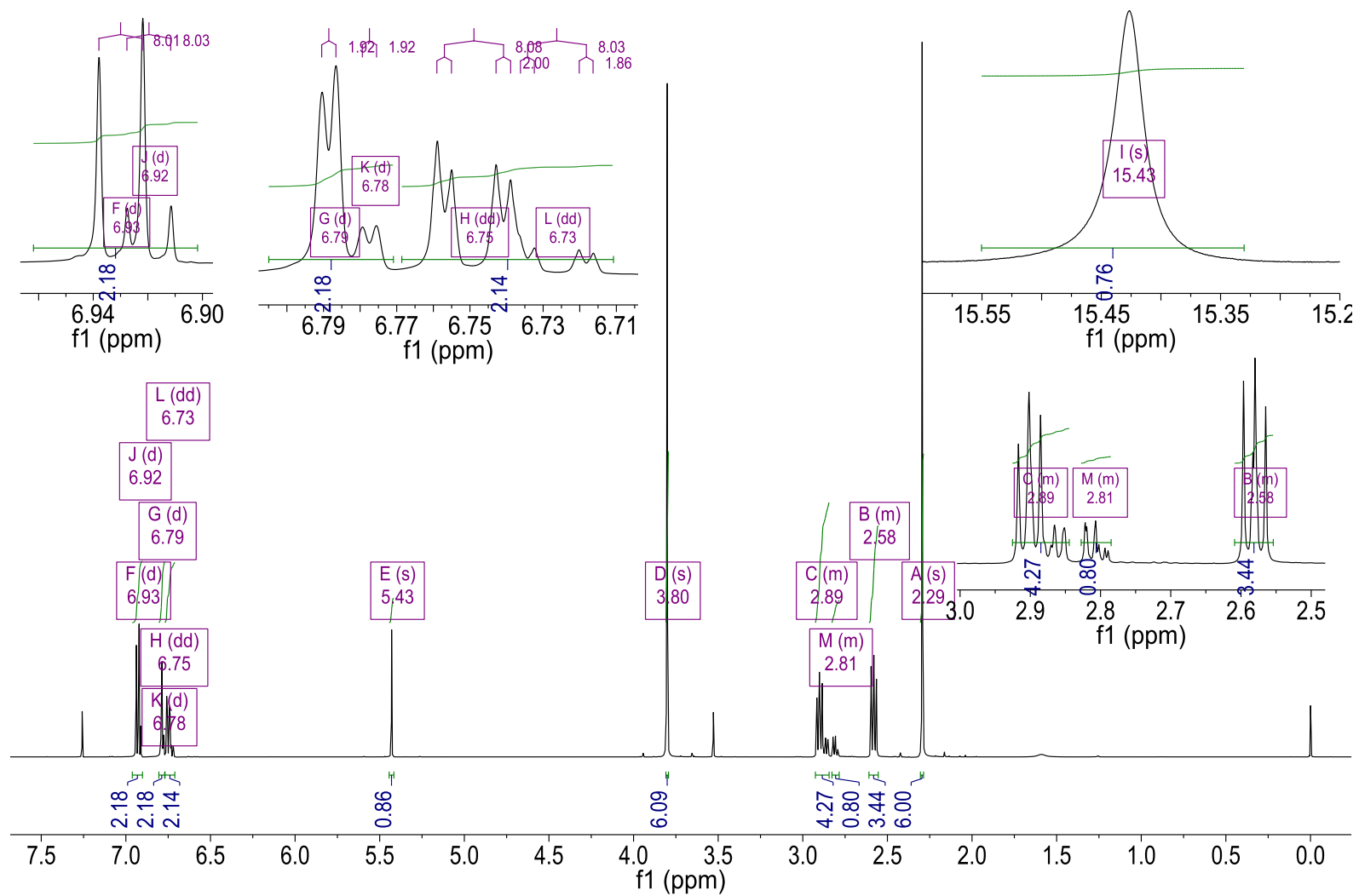
Espectro 6. Espectro HSQC del compuesto **2**.



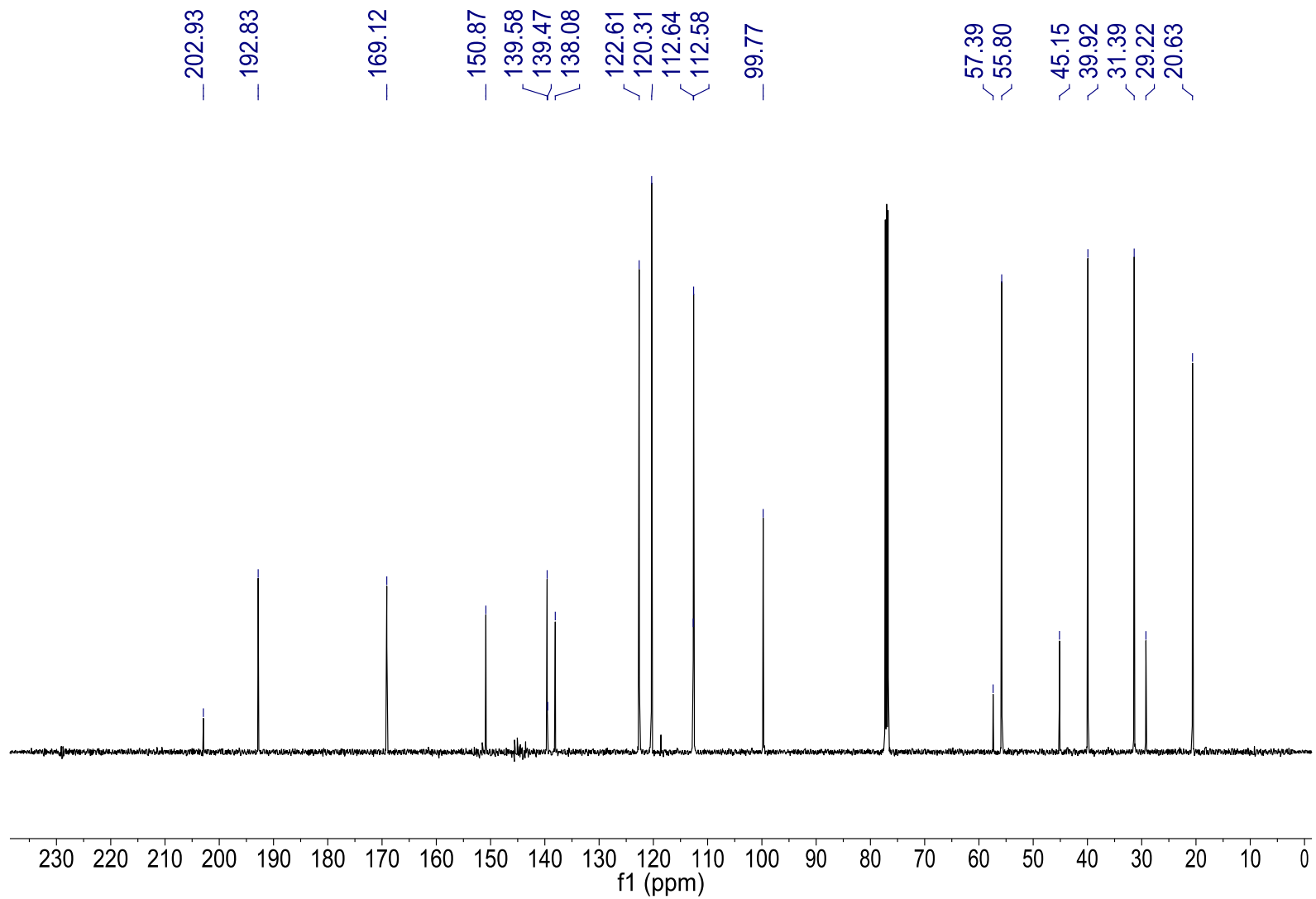
Espectro 7. Espectro HMBC del compuesto 2.



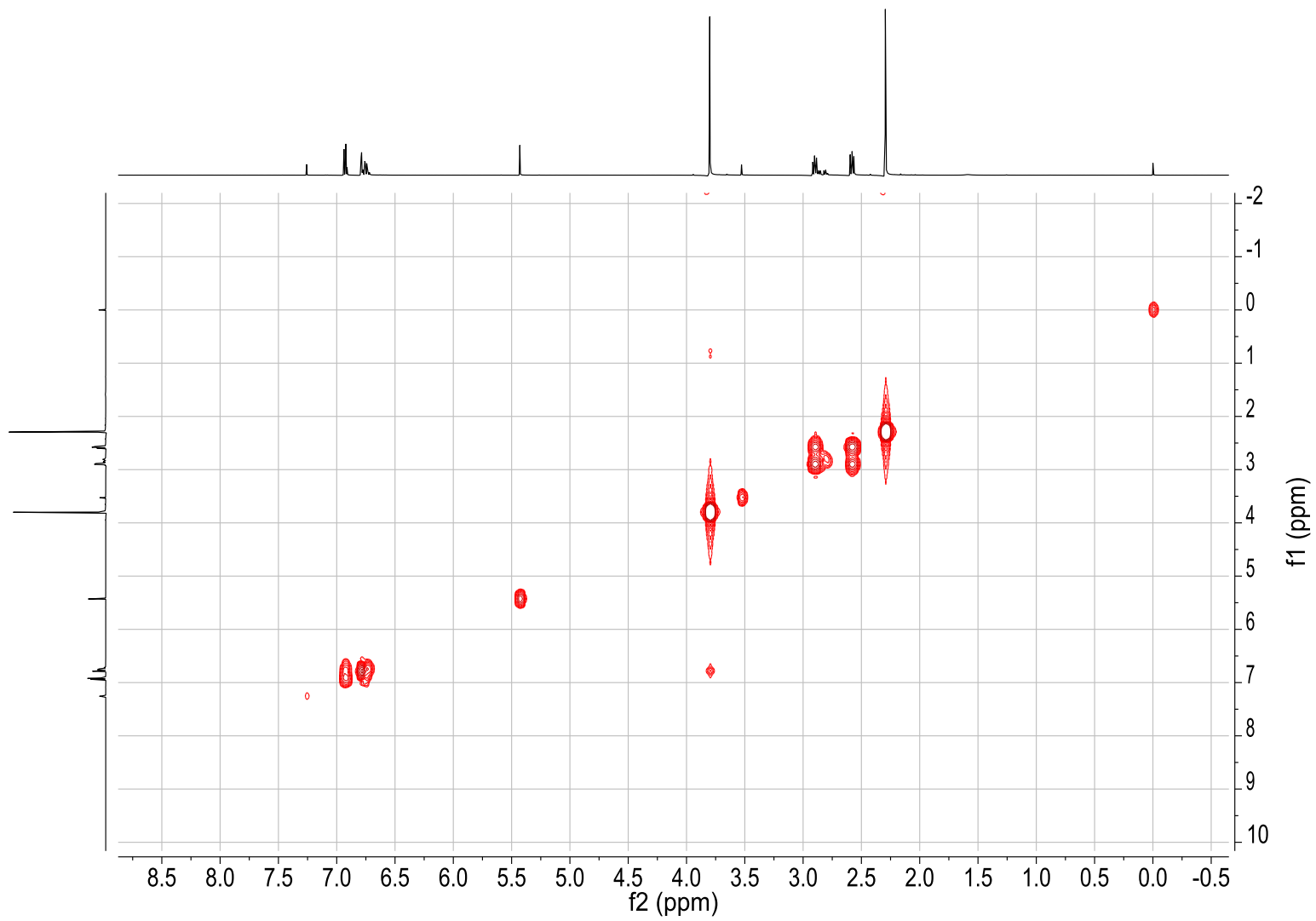
Espectro 8. Ampliación de la región aromática y de olefinas en HMBC del compuesto **2**.



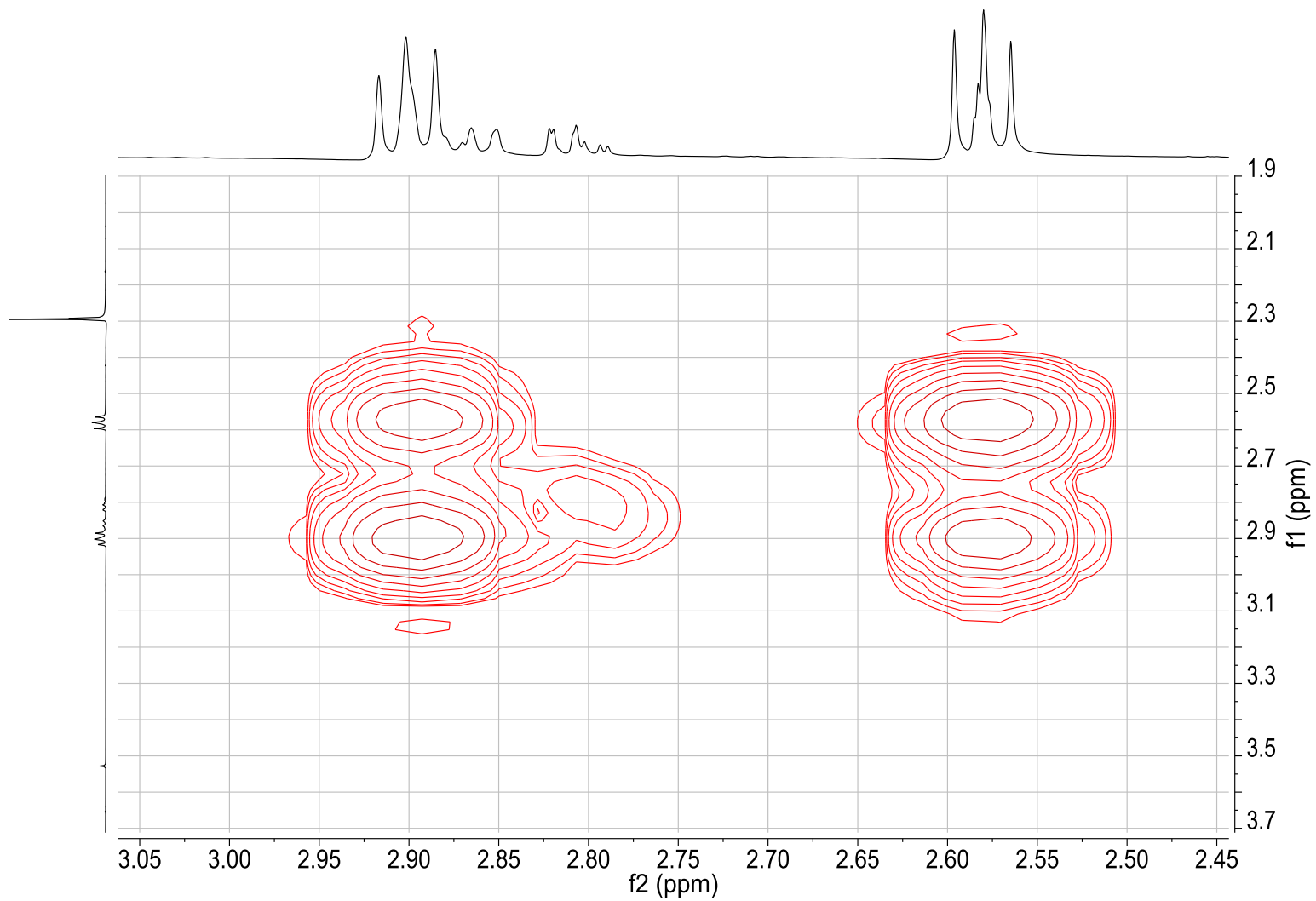
Espectro 9. RMN ^1H del compuesto 3.



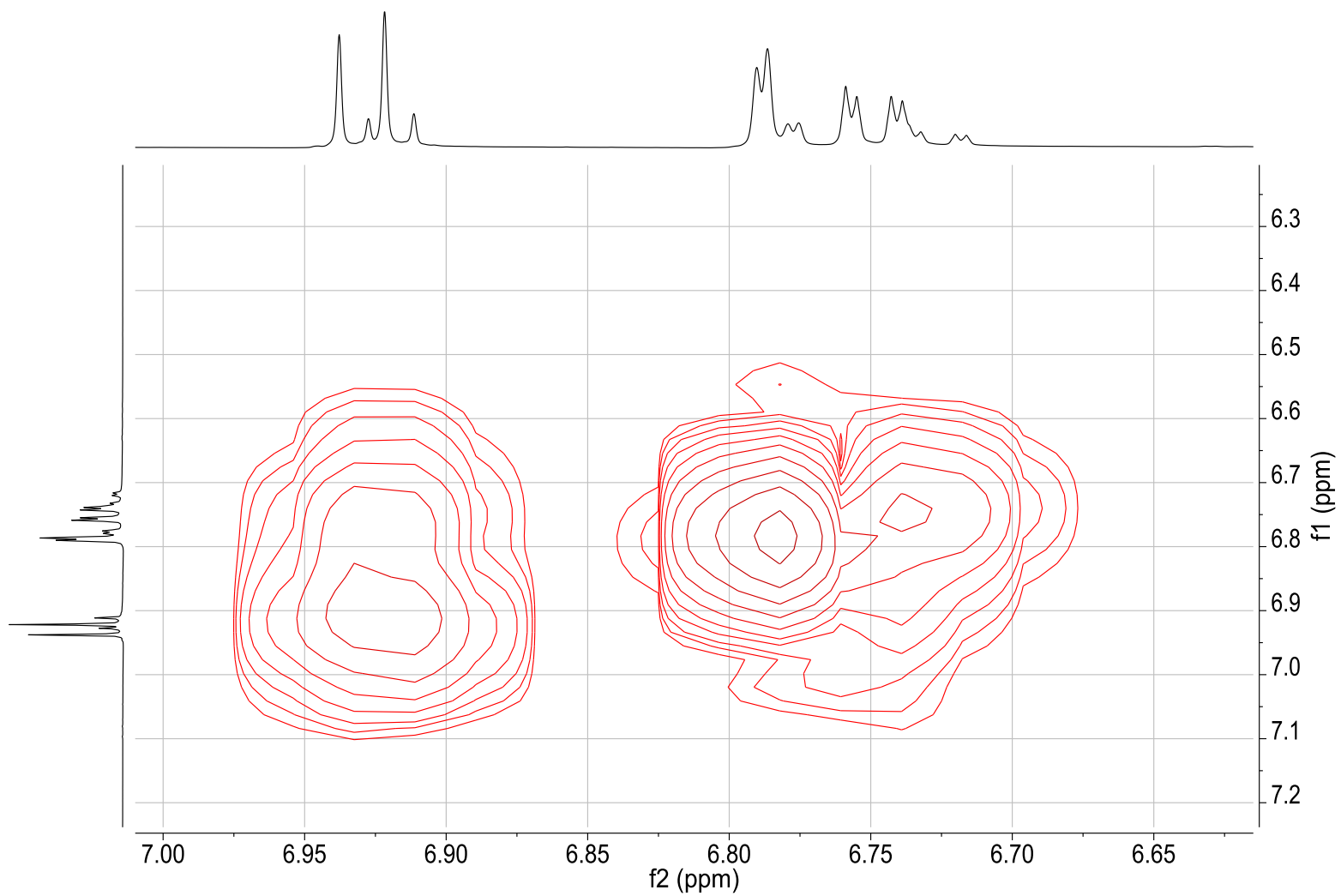
Espectro 10. RMN ^{13}C del compuesto **3**.



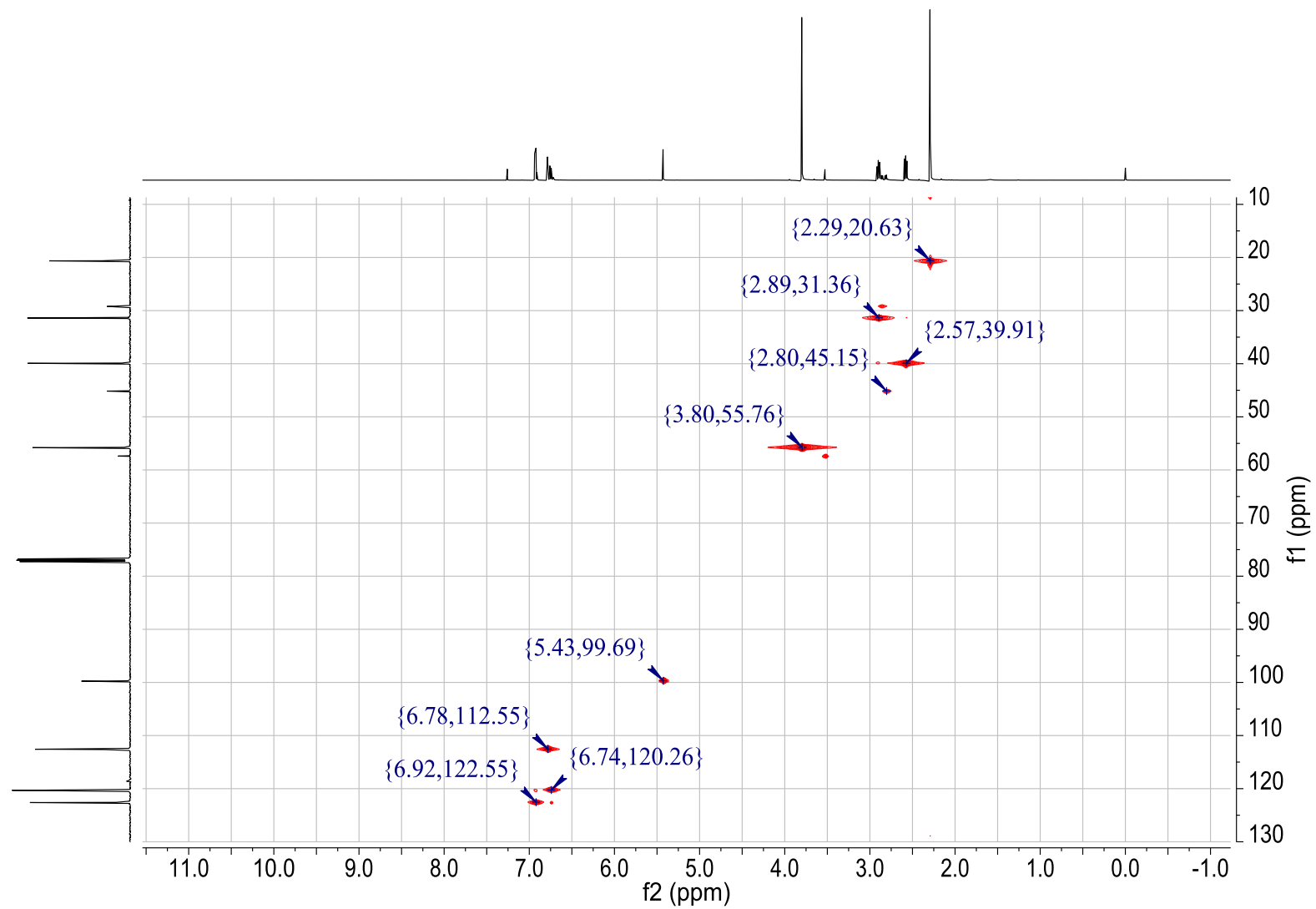
Espectro 11. COSY del compuesto 3.



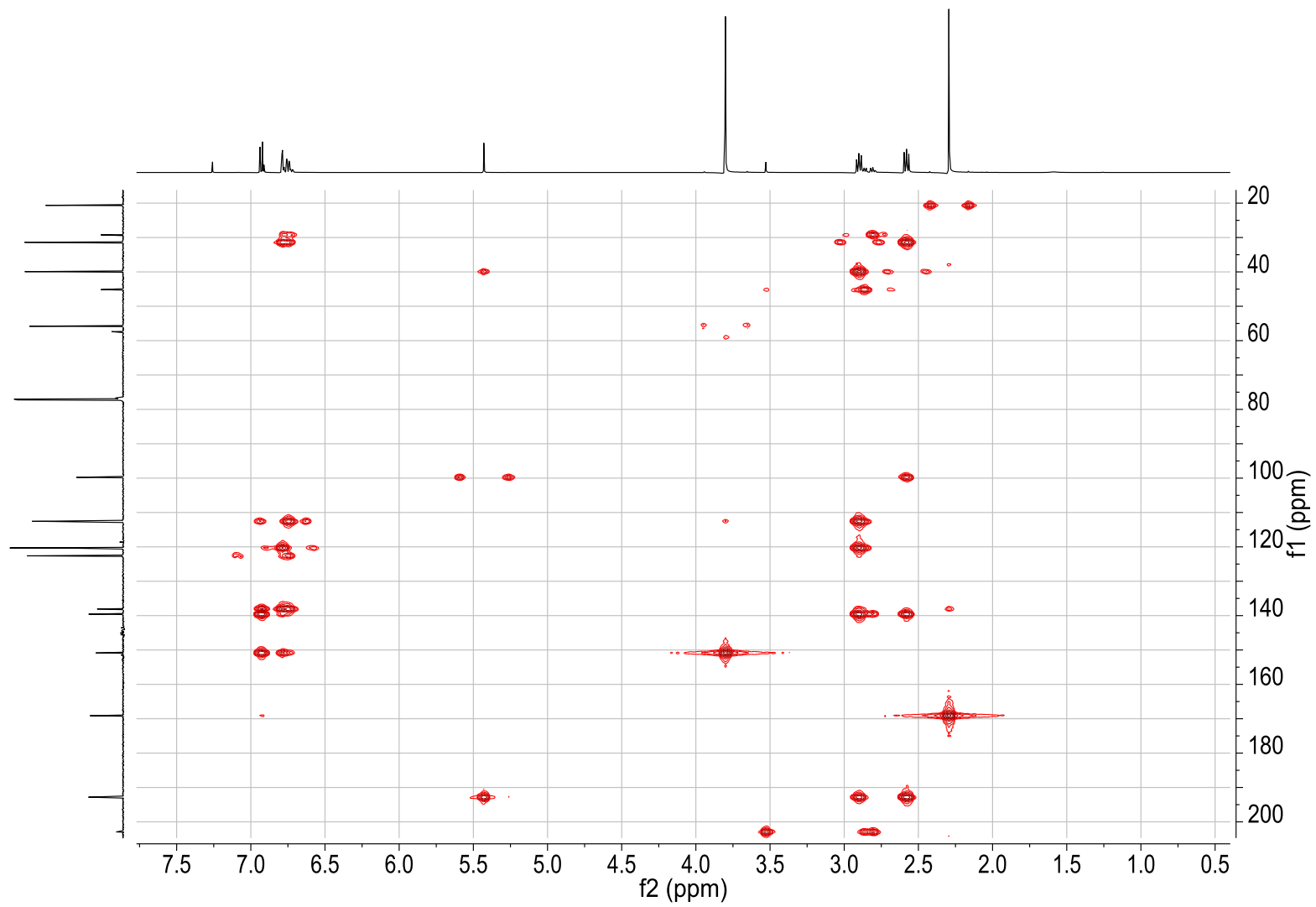
Espectro 12. Ampliación COSY del compuesto **3**.



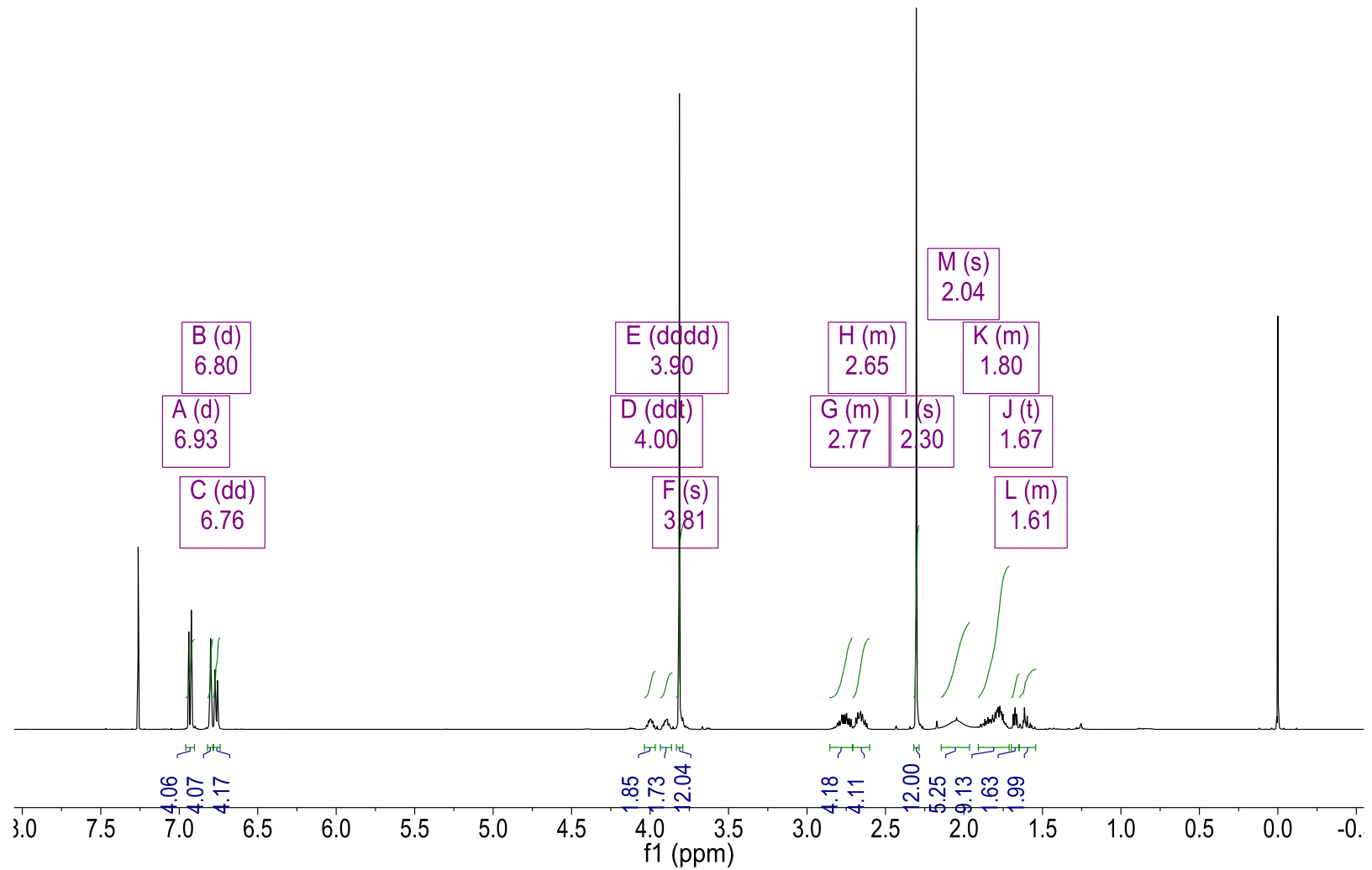
Espectro 13. Ampliación de la región aromática en COSY del compuesto **3**.



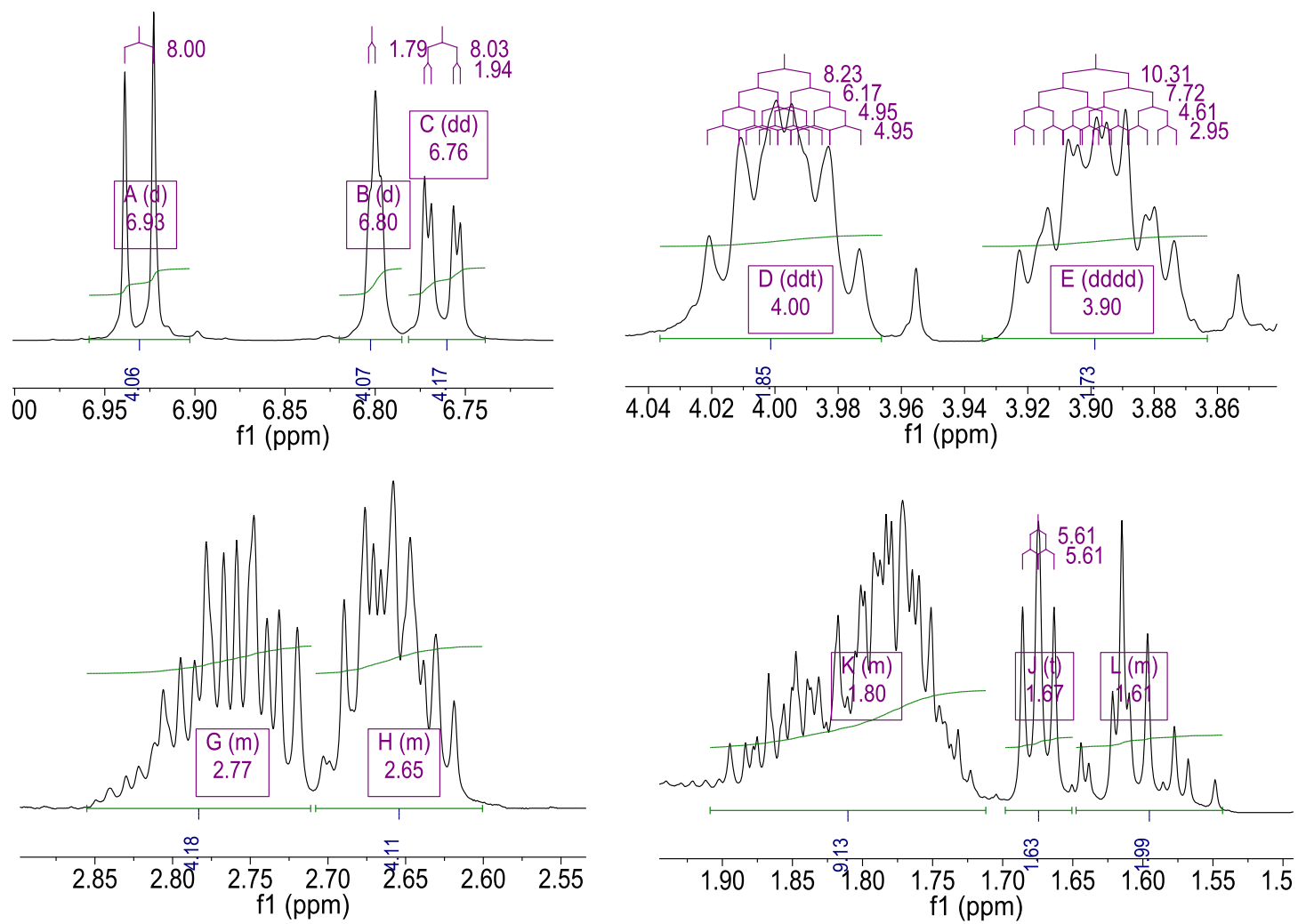
Espectro 14. HSQC del compuesto 3.



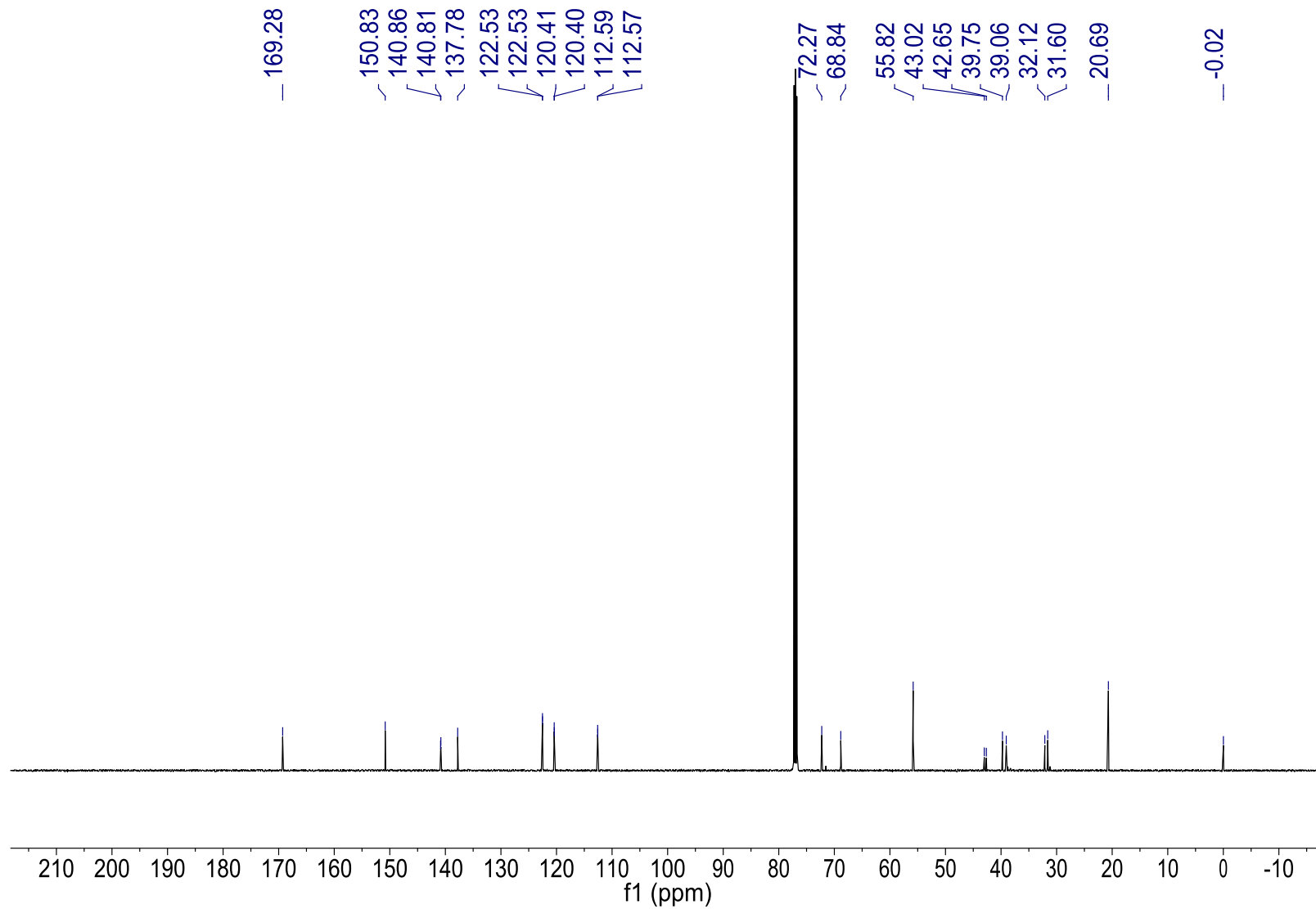
Espectro 15. HMBC del compuesto **3**.



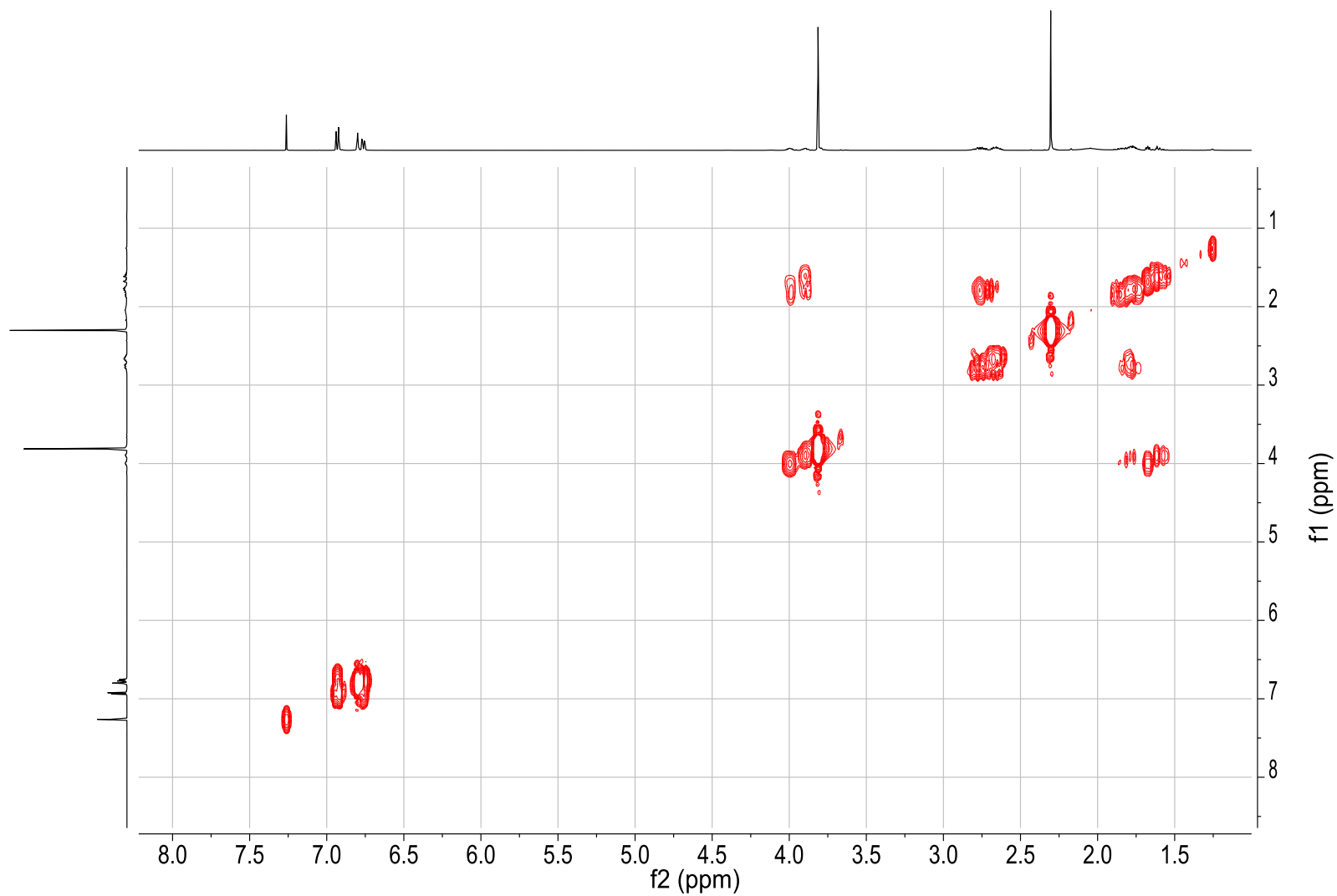
Espectro 16. RMN ^1H de los isómeros *racémico* y *meso*, compuestos **4a** y **4b**.



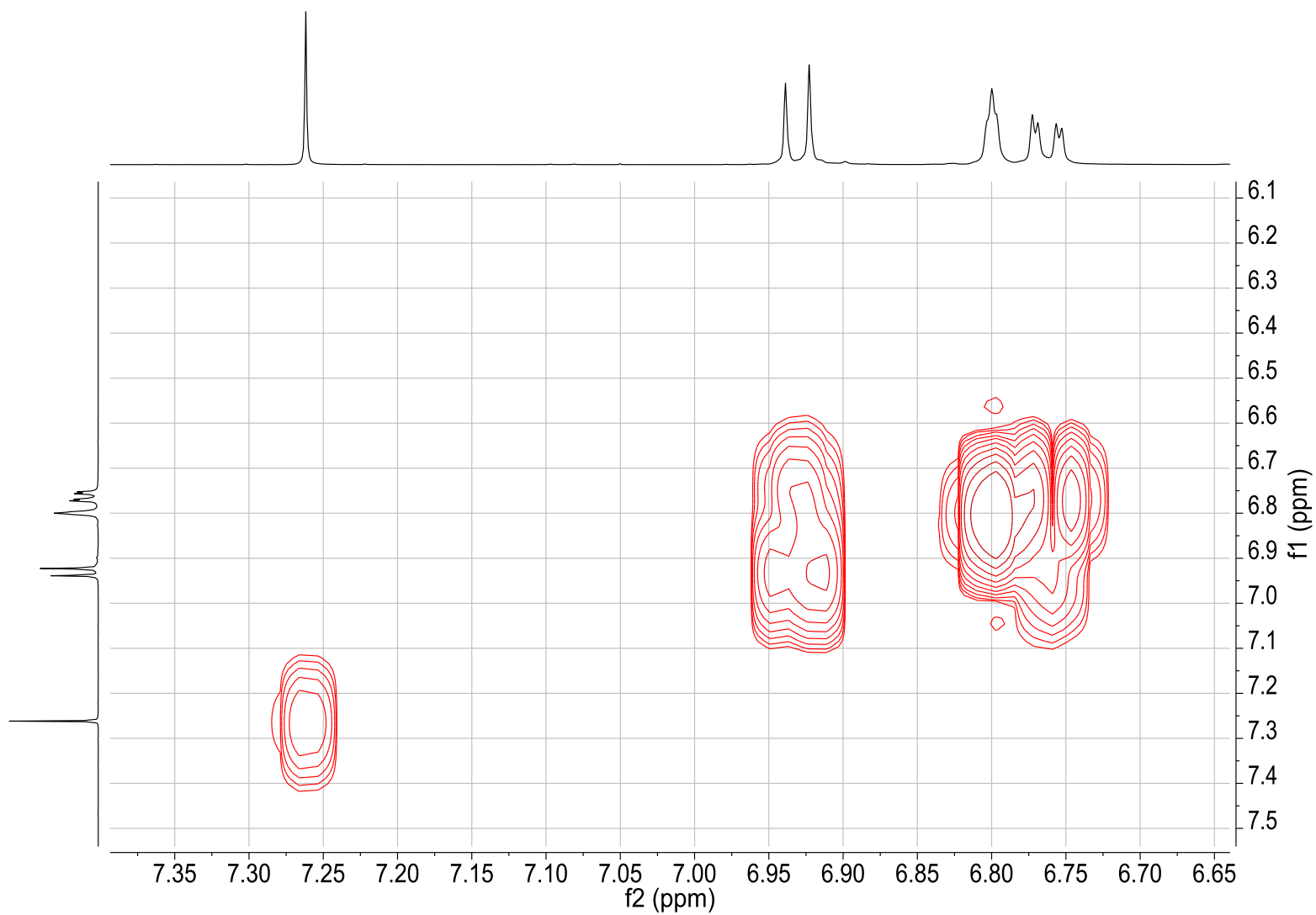
Espectro 17. Expansiones en RMN ^1H del crudo de la reacción donde se encuentran los isómeros *racémico* y *meso*, compuestos **4a** y **4b**.



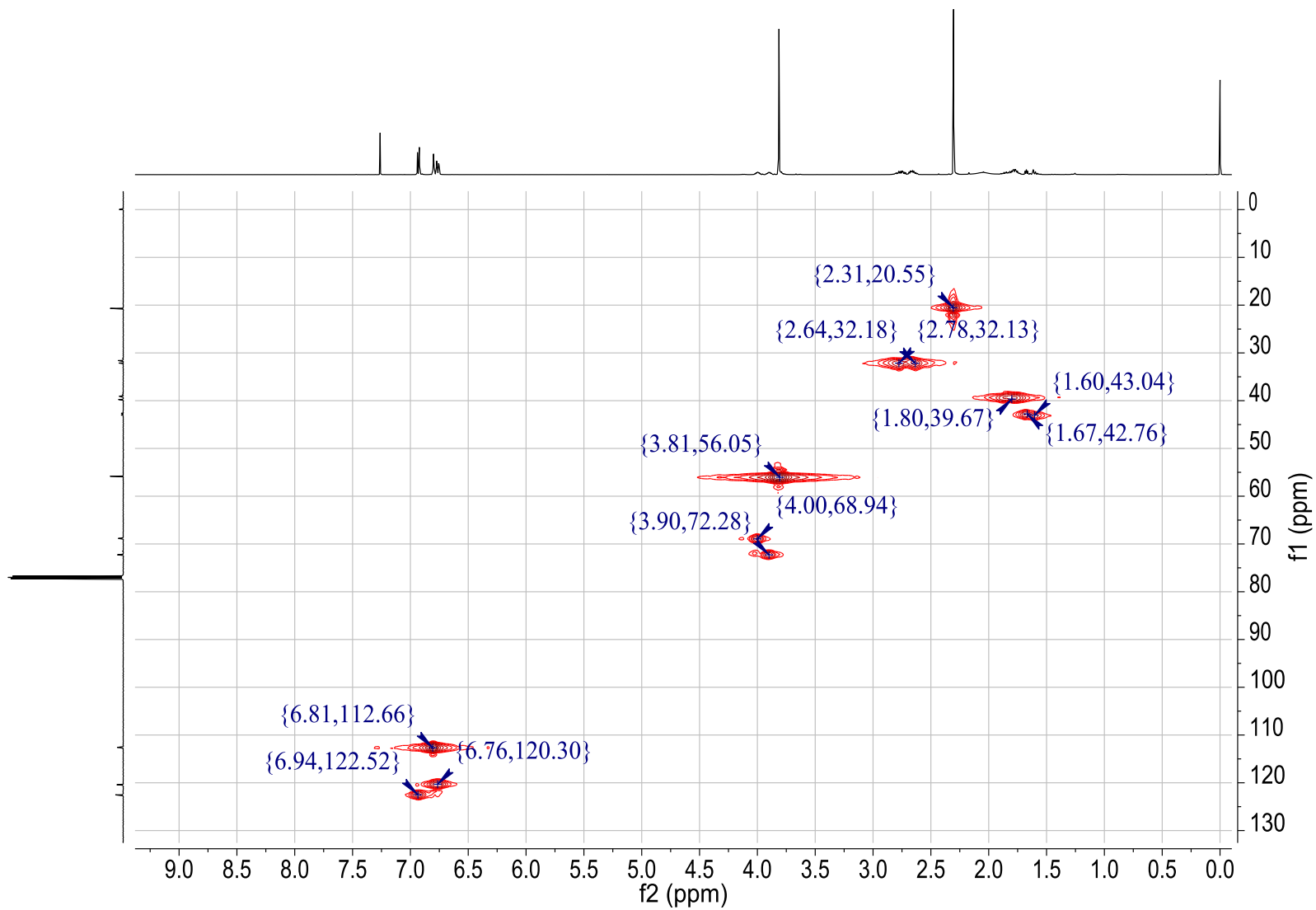
Espectro 18. RMN ^{13}C de los isómeros *racémico* y *meso*, compuestos **4a** y **4b**.



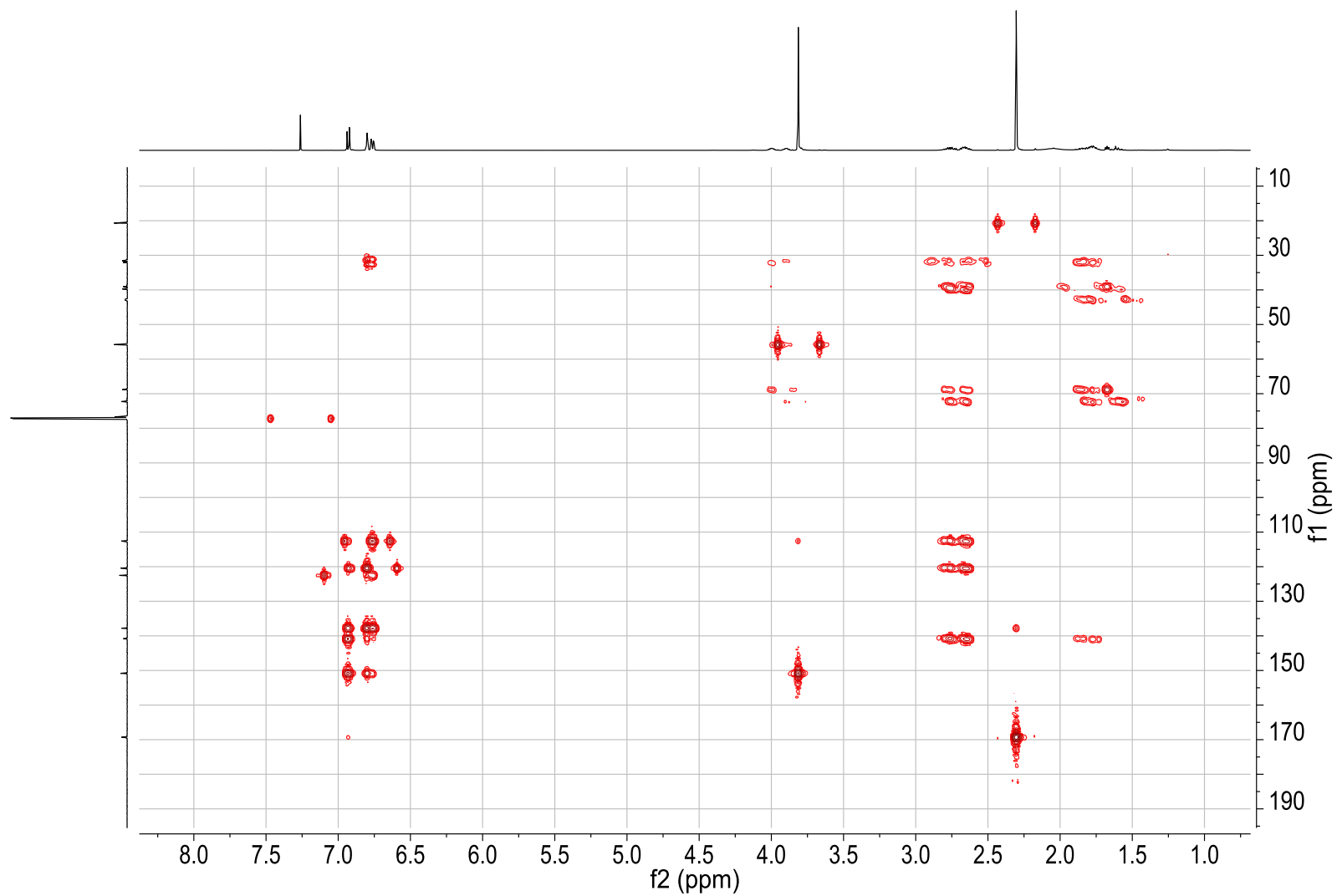
Espectro 19. COSY de los isómeros *racémico* y *meso*, compuestos **4a** y **4b**.



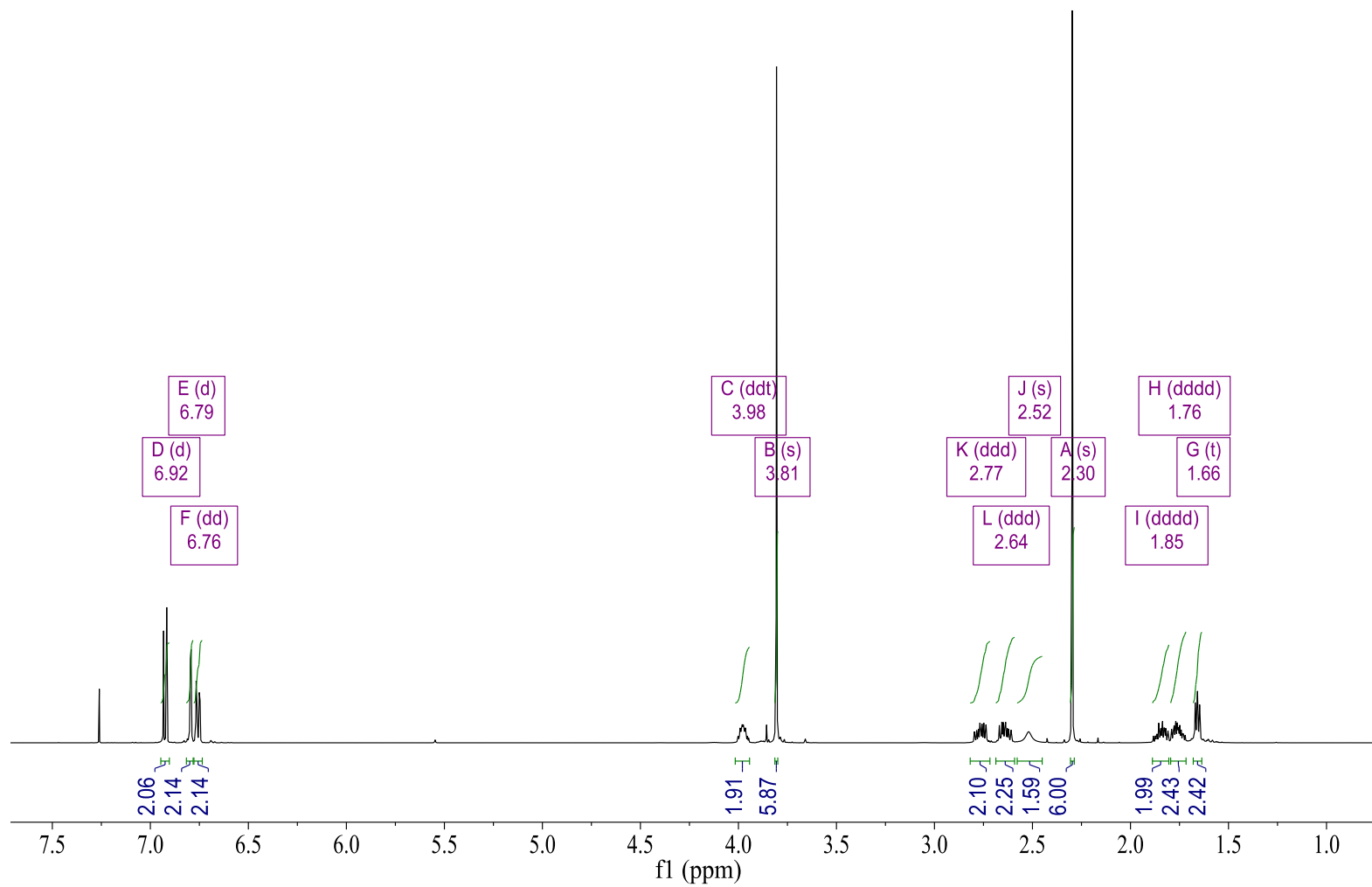
Espectro 20. Ampliación de la región aromática en COSY de los isómeros *racémico* y *meso*, compuestos **4a** y **4b**.



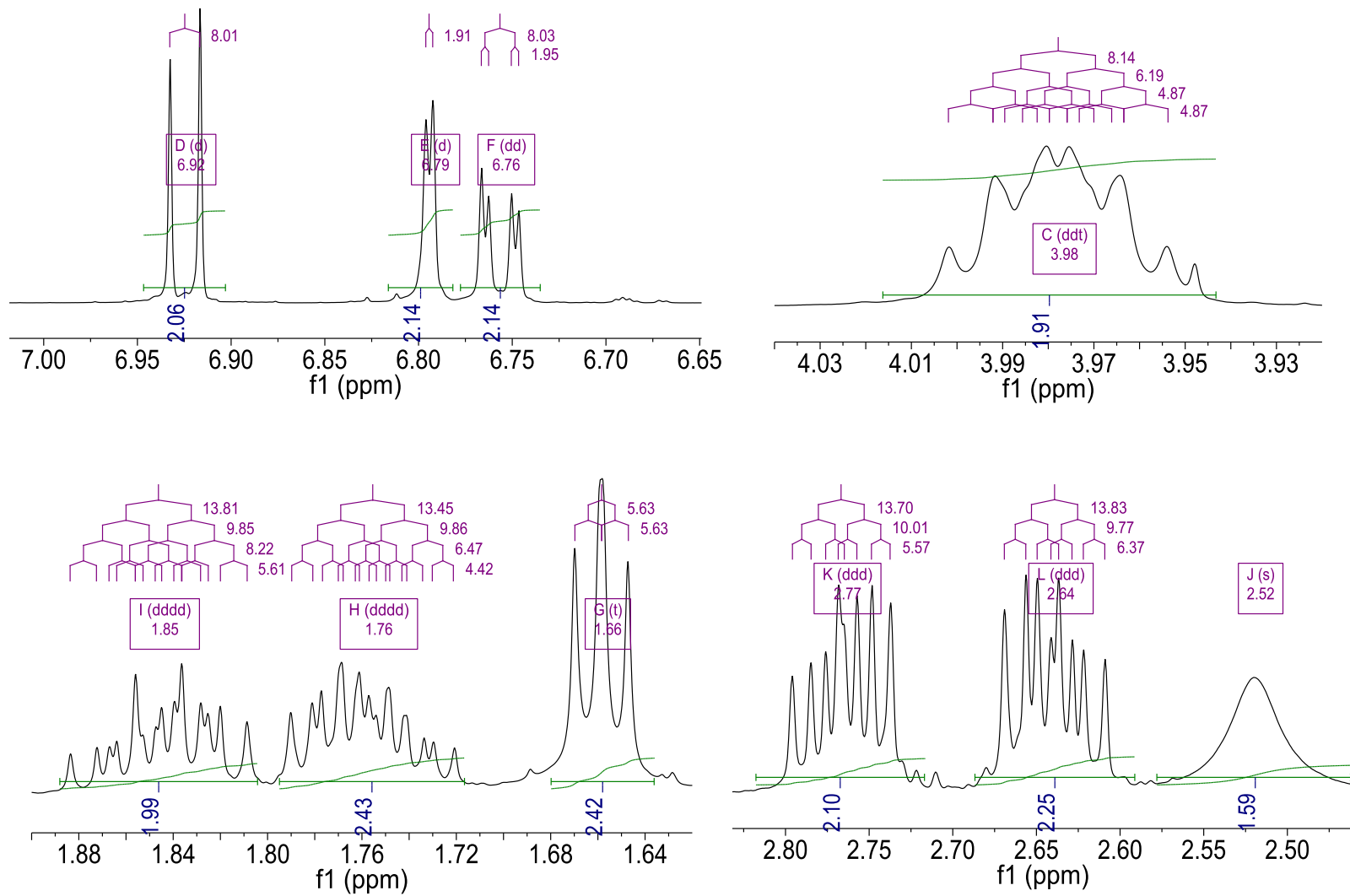
Espectro 21. HSQC de los isómeros *racémico* y *meso*, compuestos **4a** y **4b**.



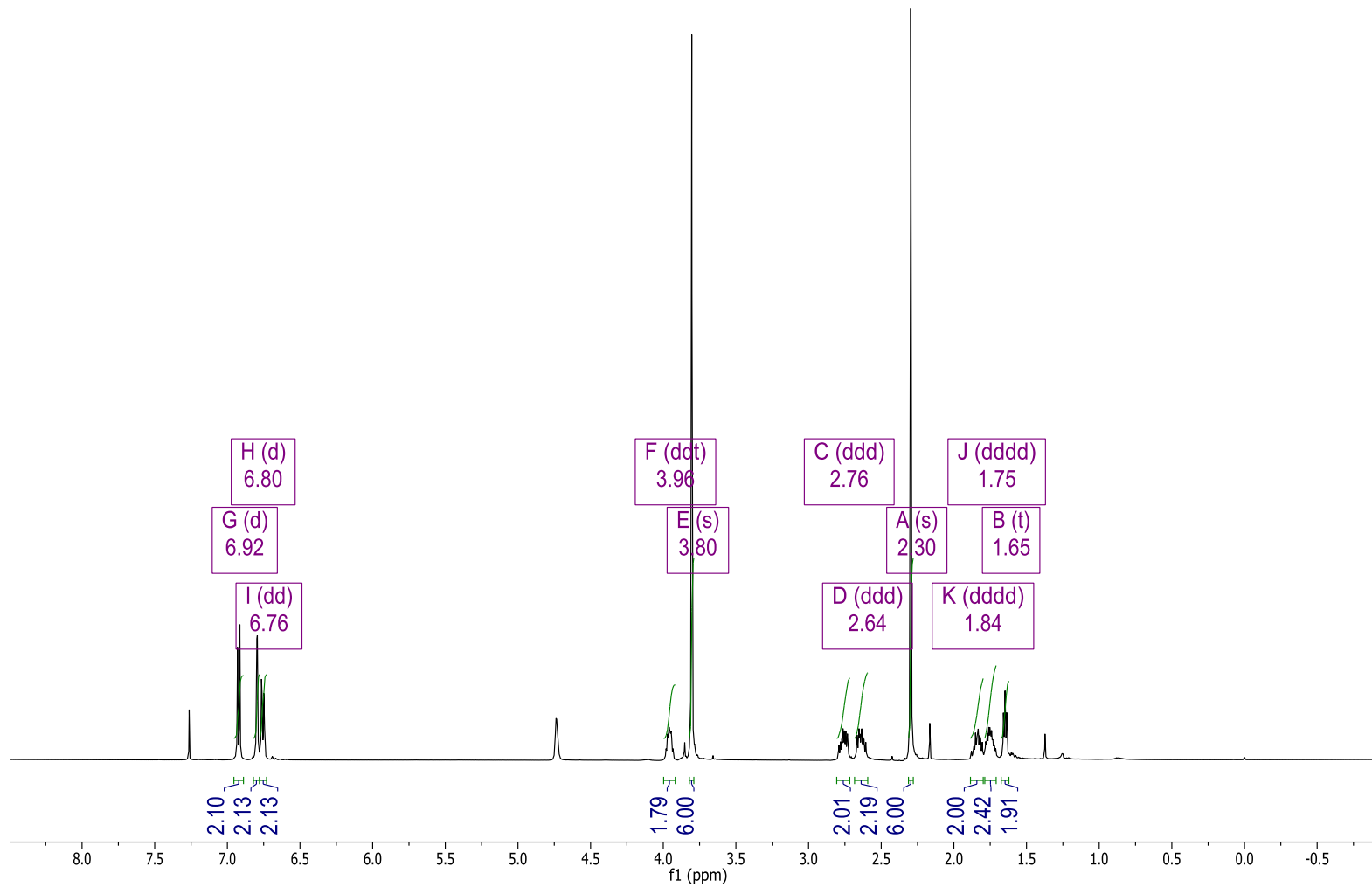
Espectro 22. HMBC de los isómeros *racémico* y *meso*, compuestos **4a** y **4b**.



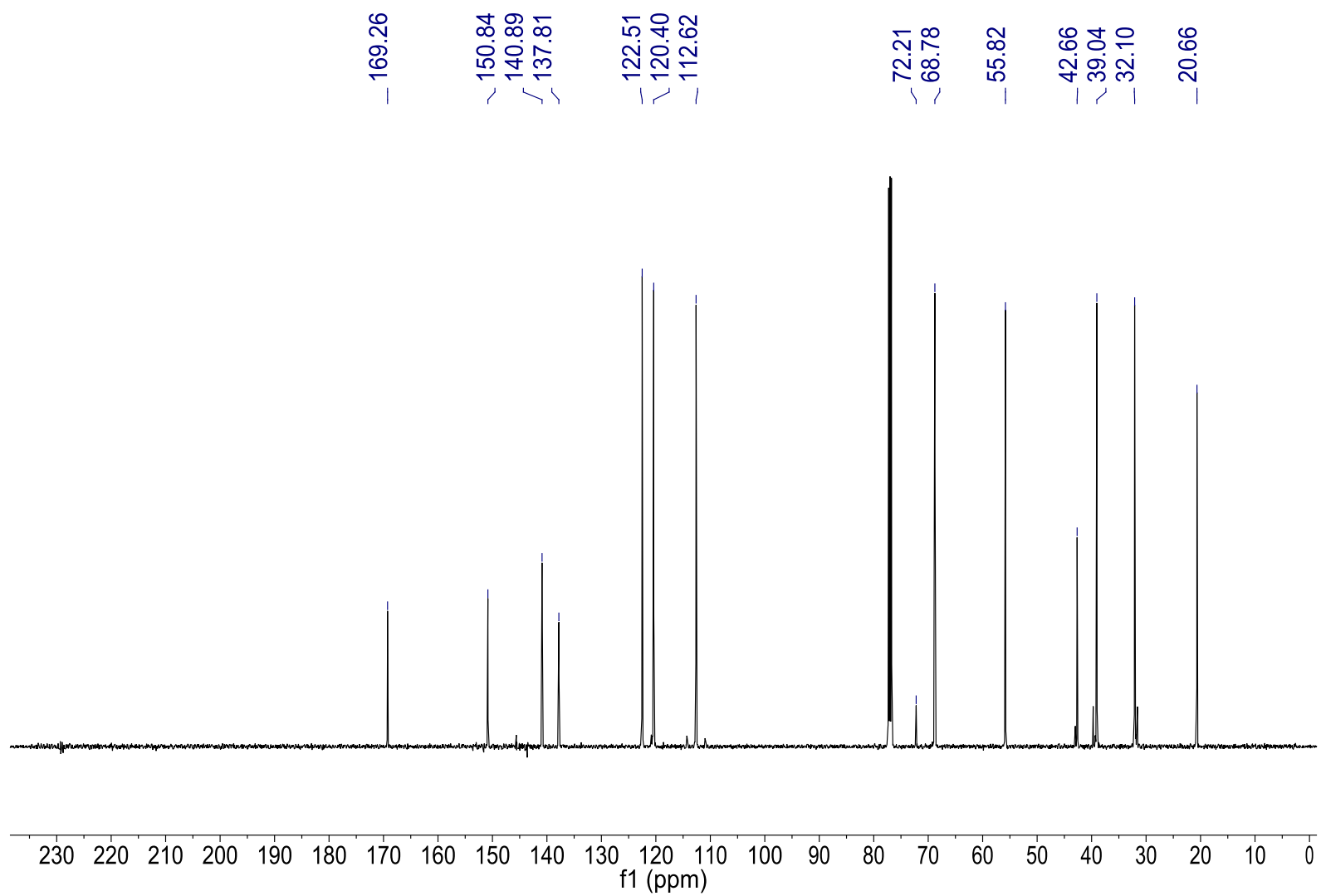
Espectro 23. RMN ^1H del isómero *racémico*, compuesto **4a**.



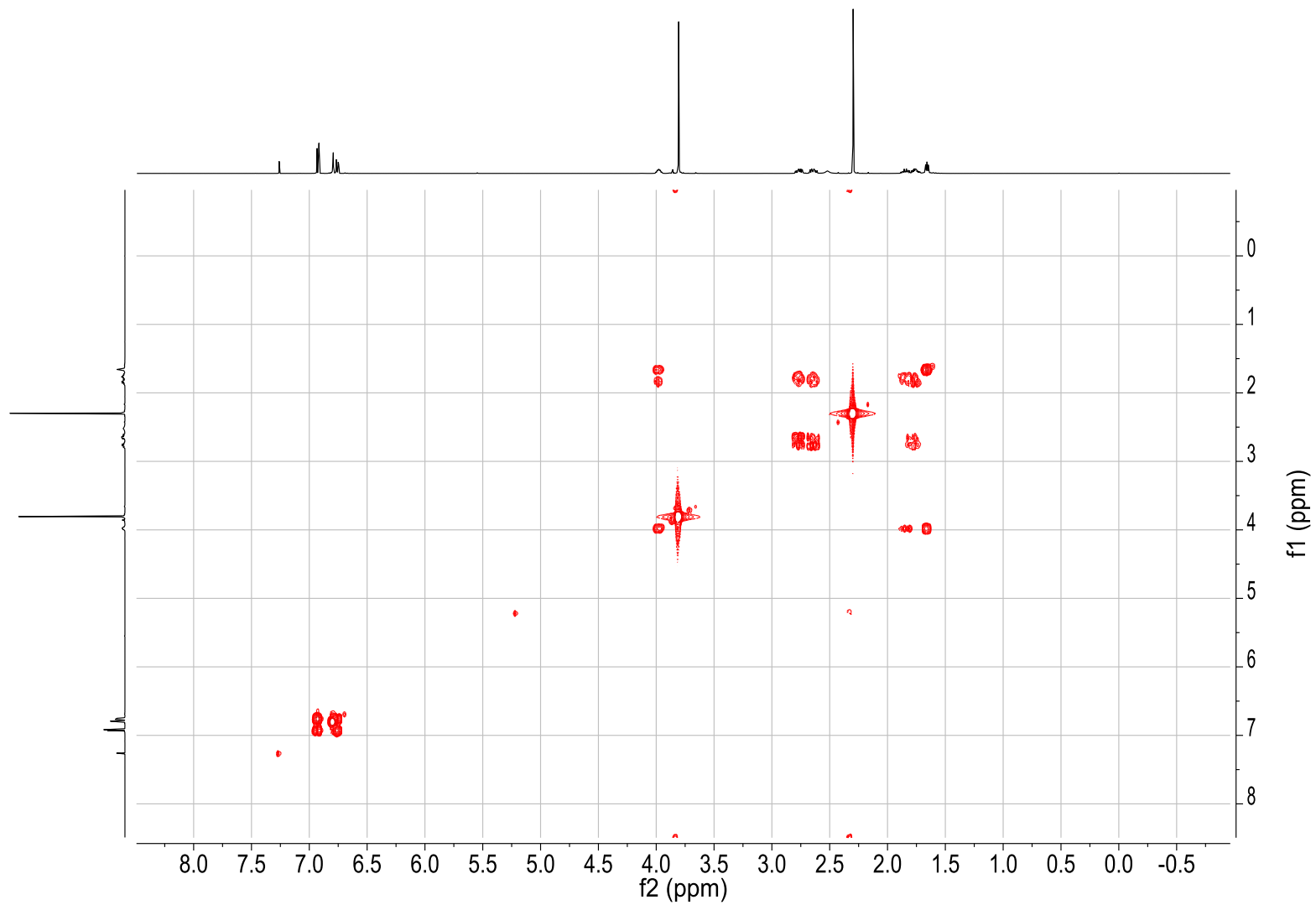
Espectro 24. Expansiones en RMN ^1H del isómero *racémico*, compuesto **4a**.



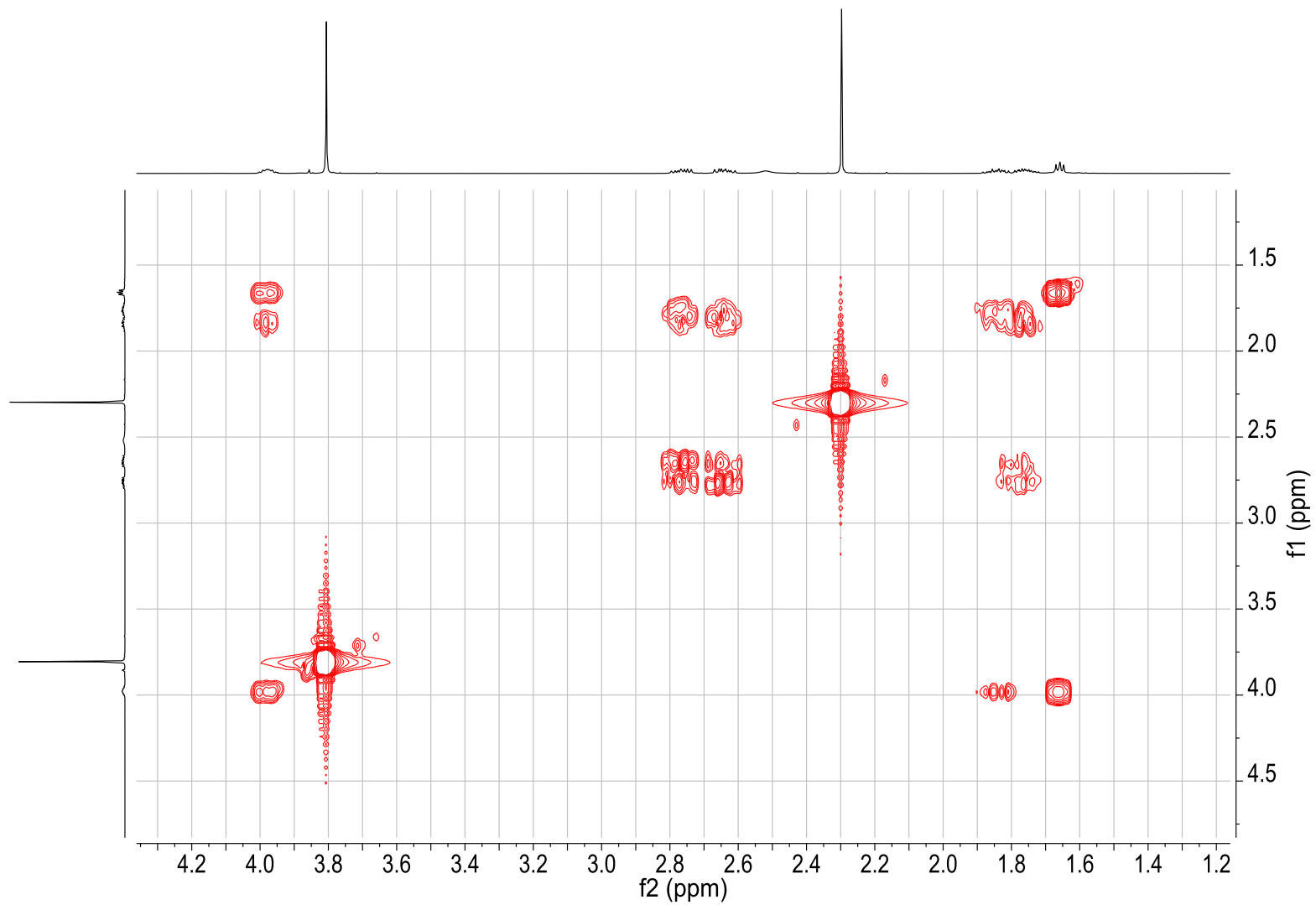
Espectro 25. RMN ^1H del isómero *racémico* con D_2O , compuesto **4a**.



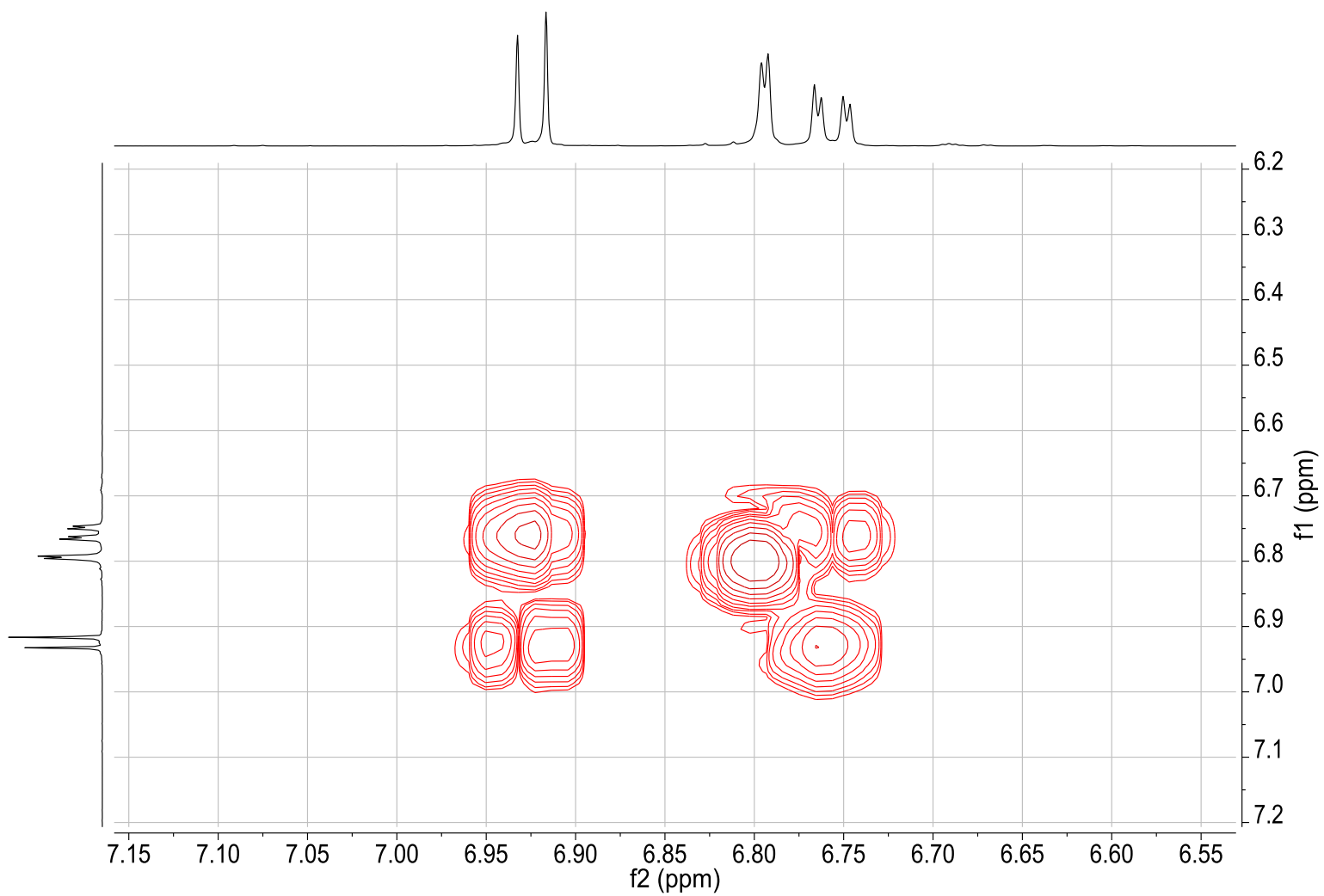
Espectro 26. RMN ^{13}C del isómero *racémico*, compuesto **4a**.



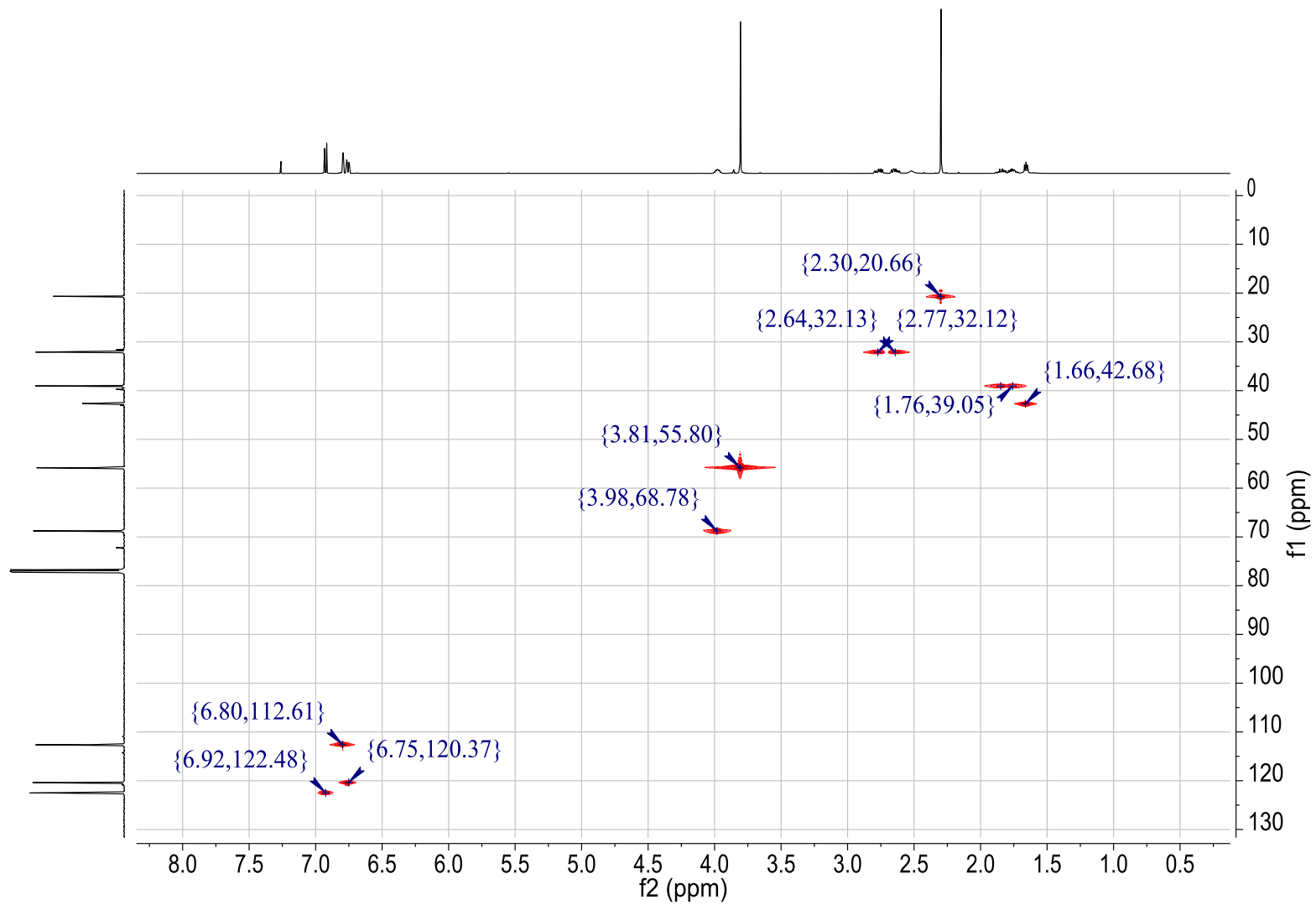
Espectro 27. COSY del isómero *racémico*, compuesto **4a**.



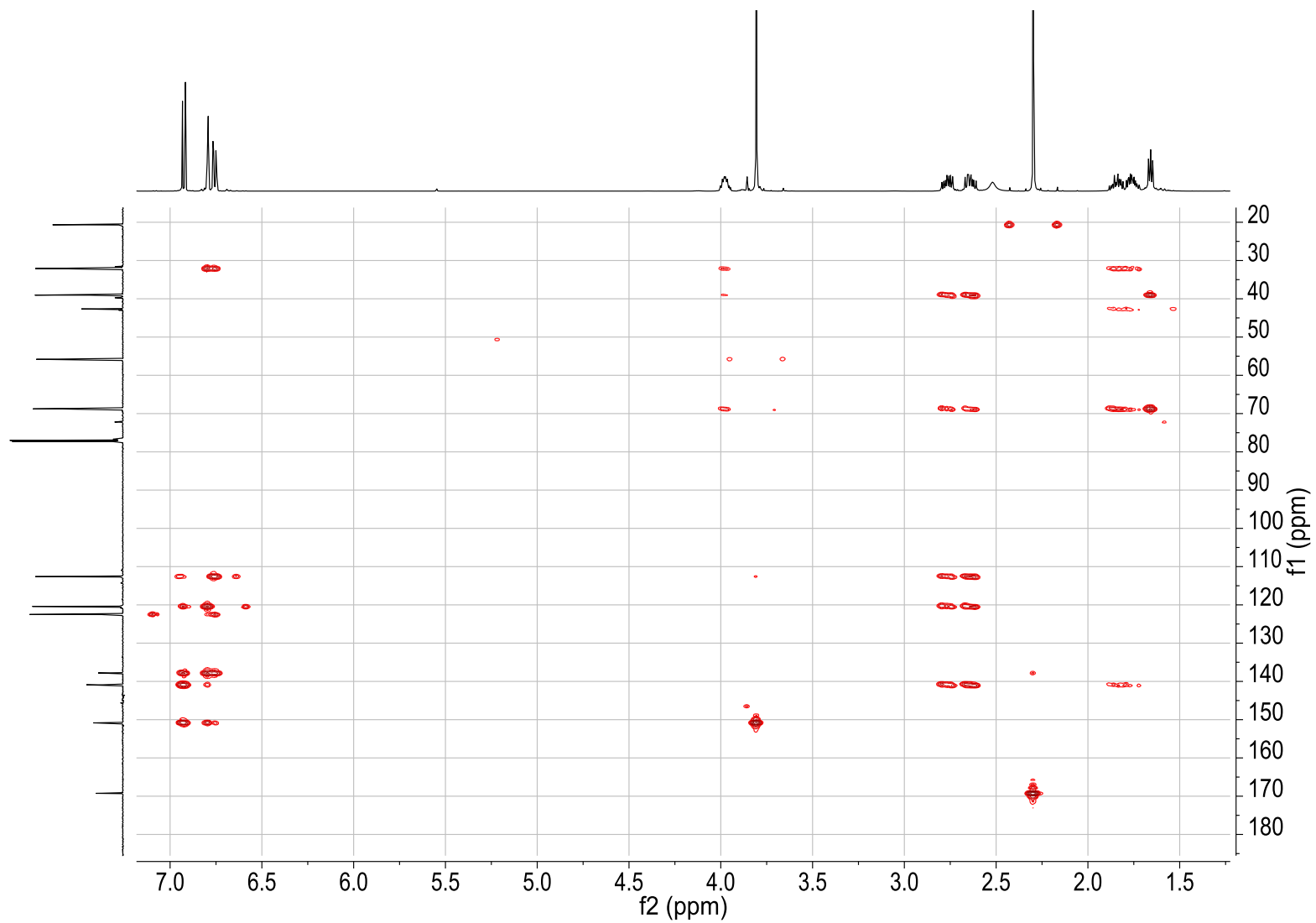
Espectro 28. Ampliación COSY del isómero *racémico*, compuesto **4a**.



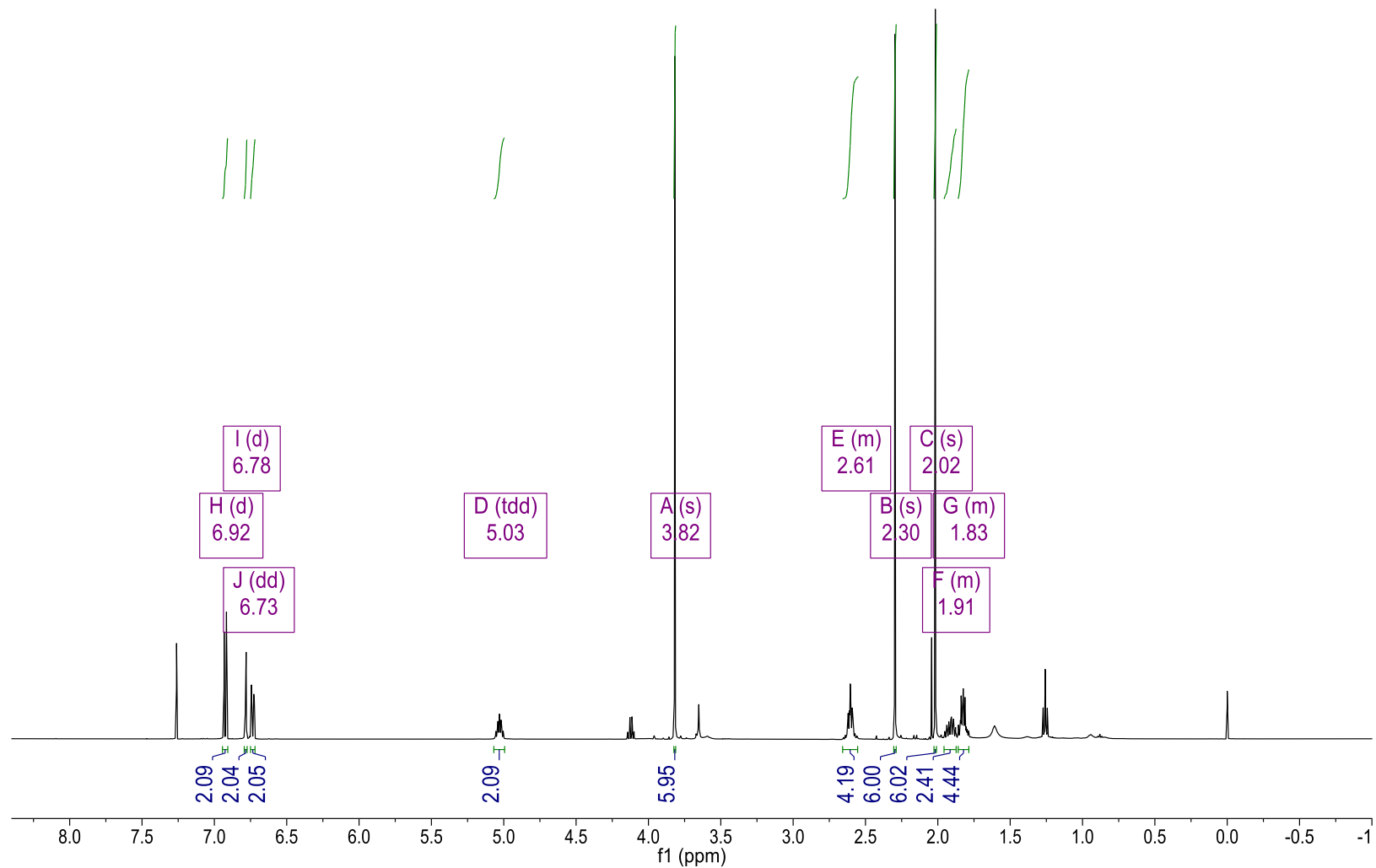
Espectro 29. Ampliación COSY de la región aromática del isómero *racémico*, compuesto **4a**.



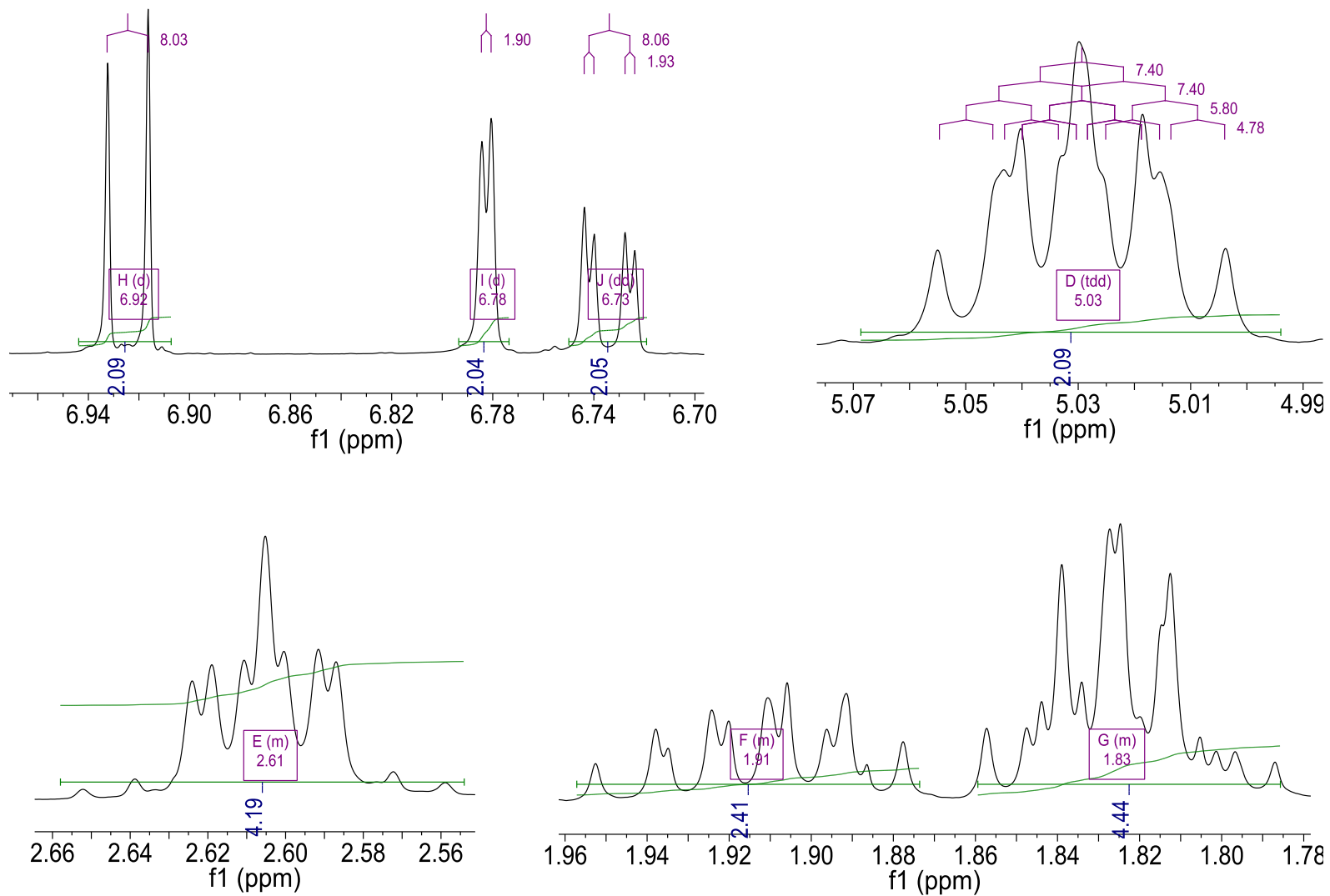
Espectro 30. HSQC del isómero *racémico*, compuesto **4a**.



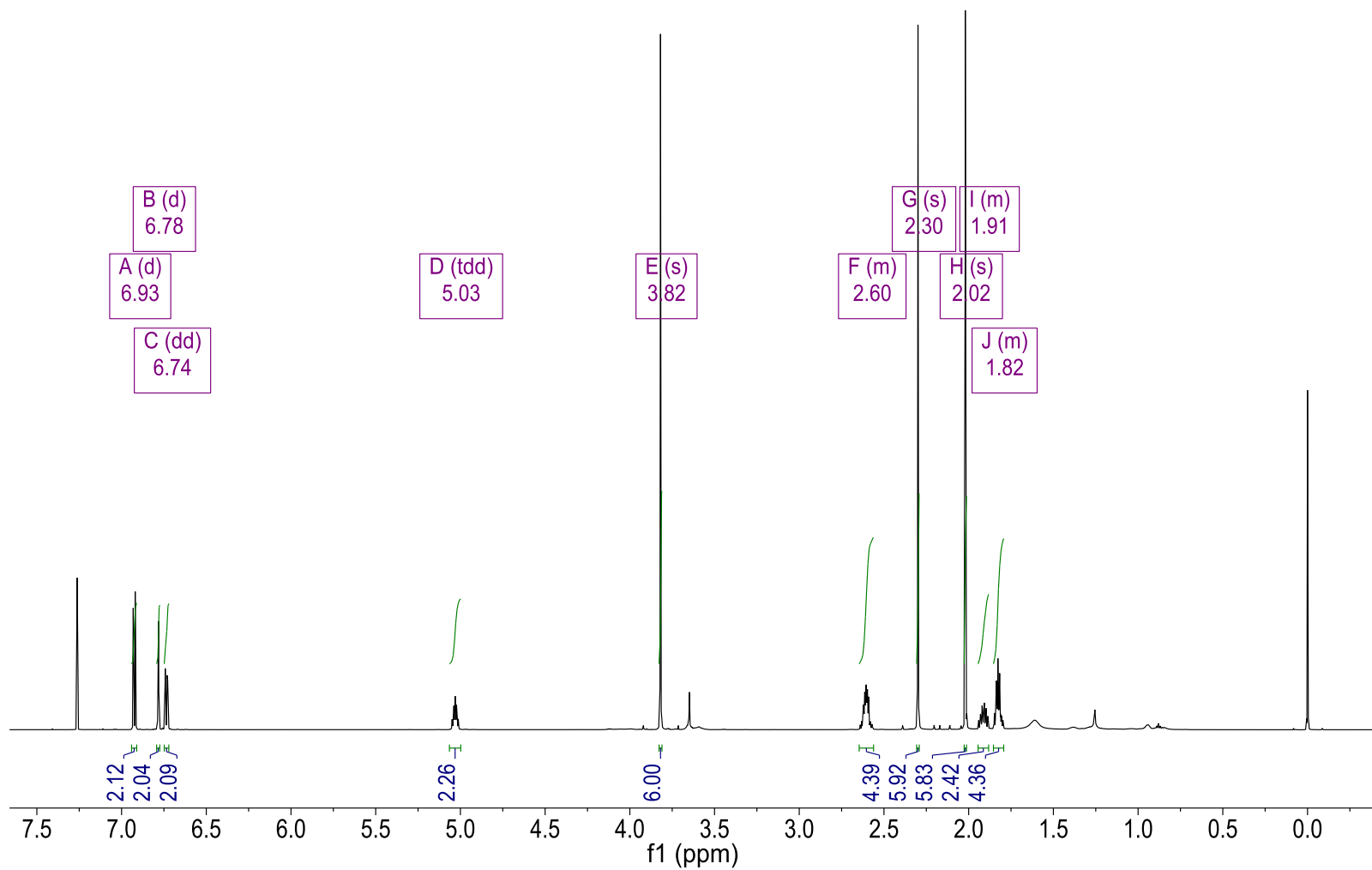
Espectro 31. HMBC del isómero *racémico*, compuesto **4a**.



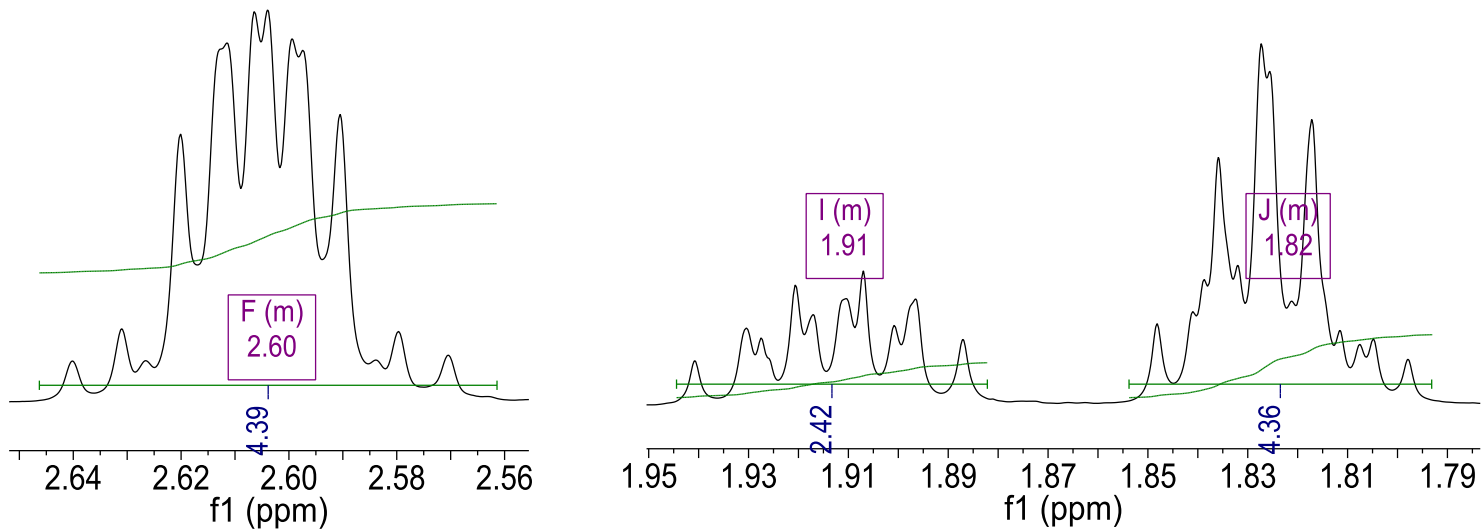
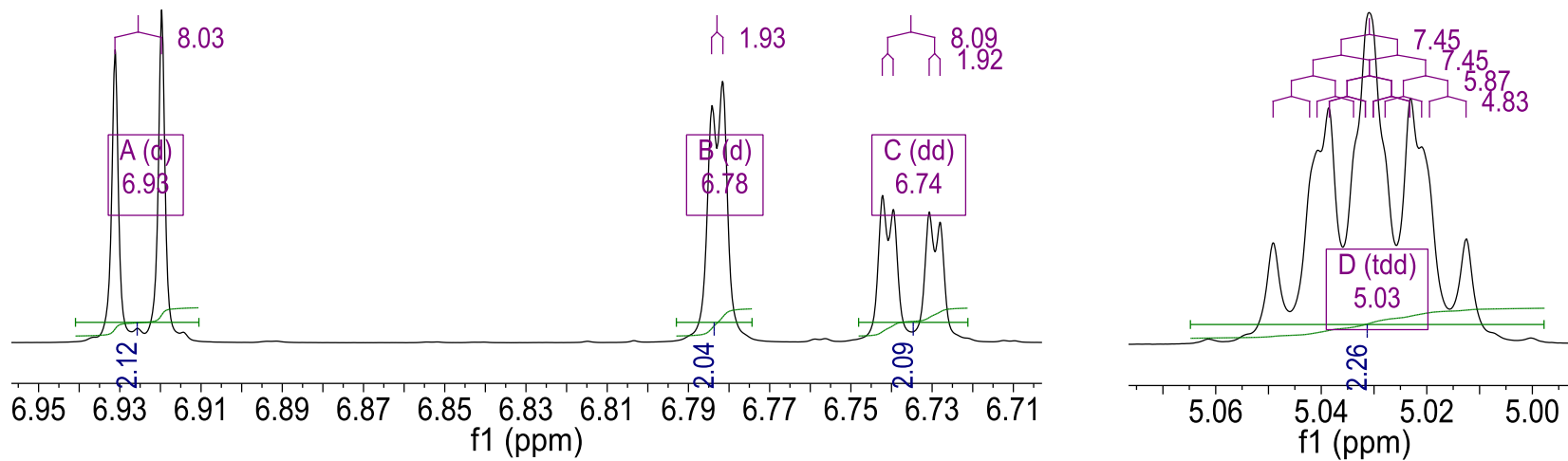
Espectro 32. RMN ¹H 500 MHz del isómero acetilado *racémico*, compuesto **5a**.



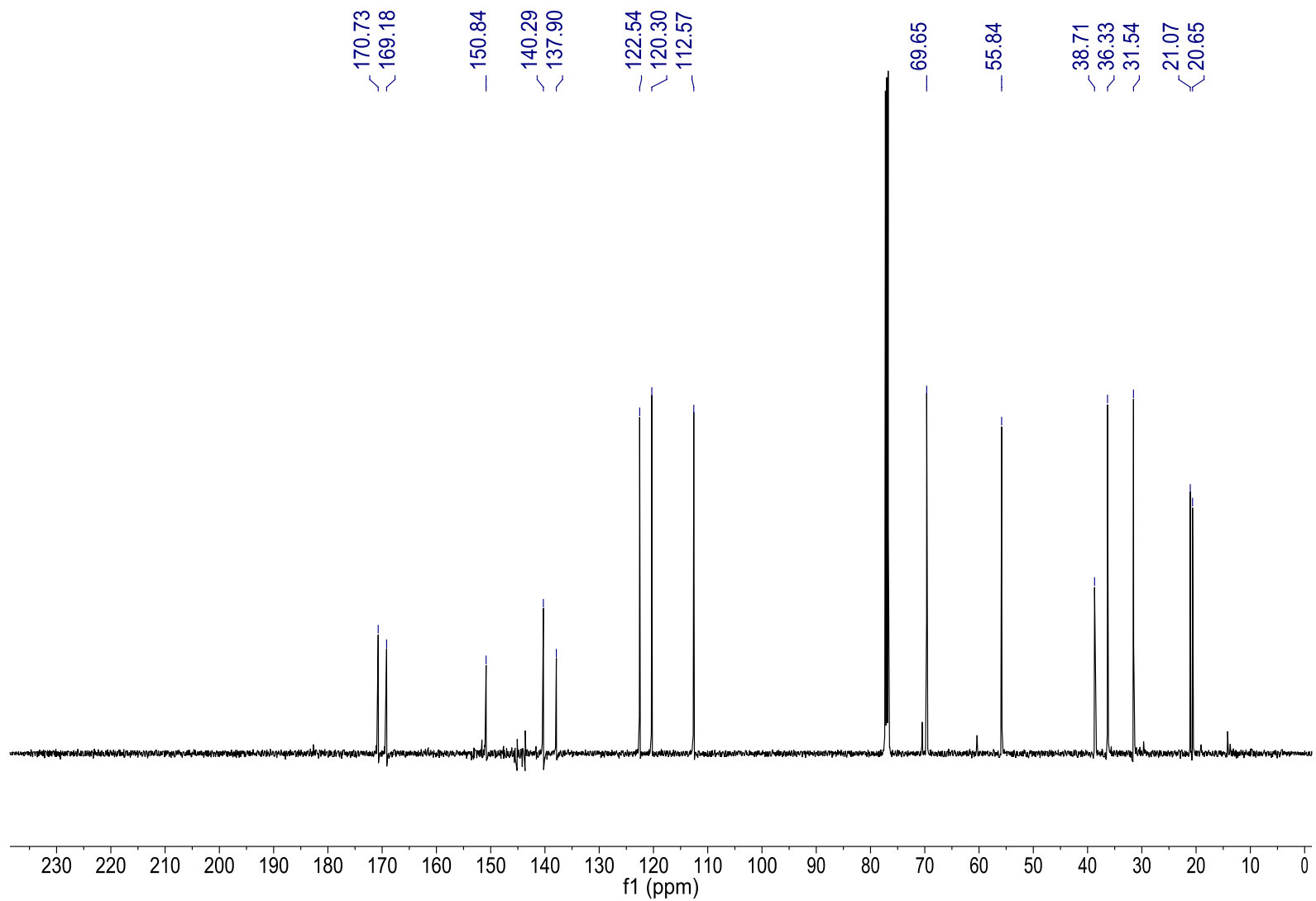
Espectro 33. Expansiones en RMN ^1H 500 MHz del isómero acetilado *racémico*, compuesto **5a**.



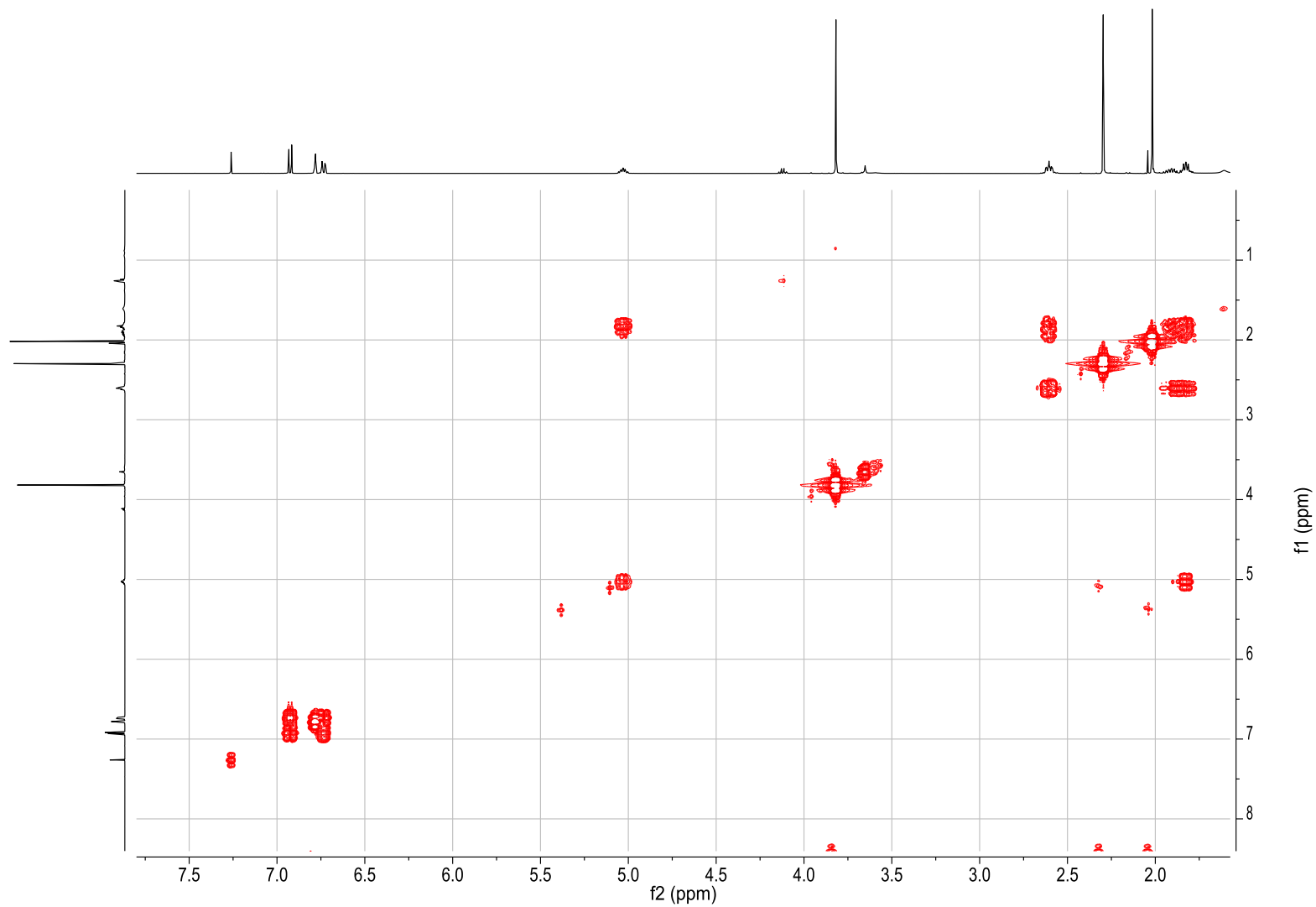
Espectro 34. RMN ¹H 700 MHz del isómero acetilado *racémico*, compuesto **5a**.



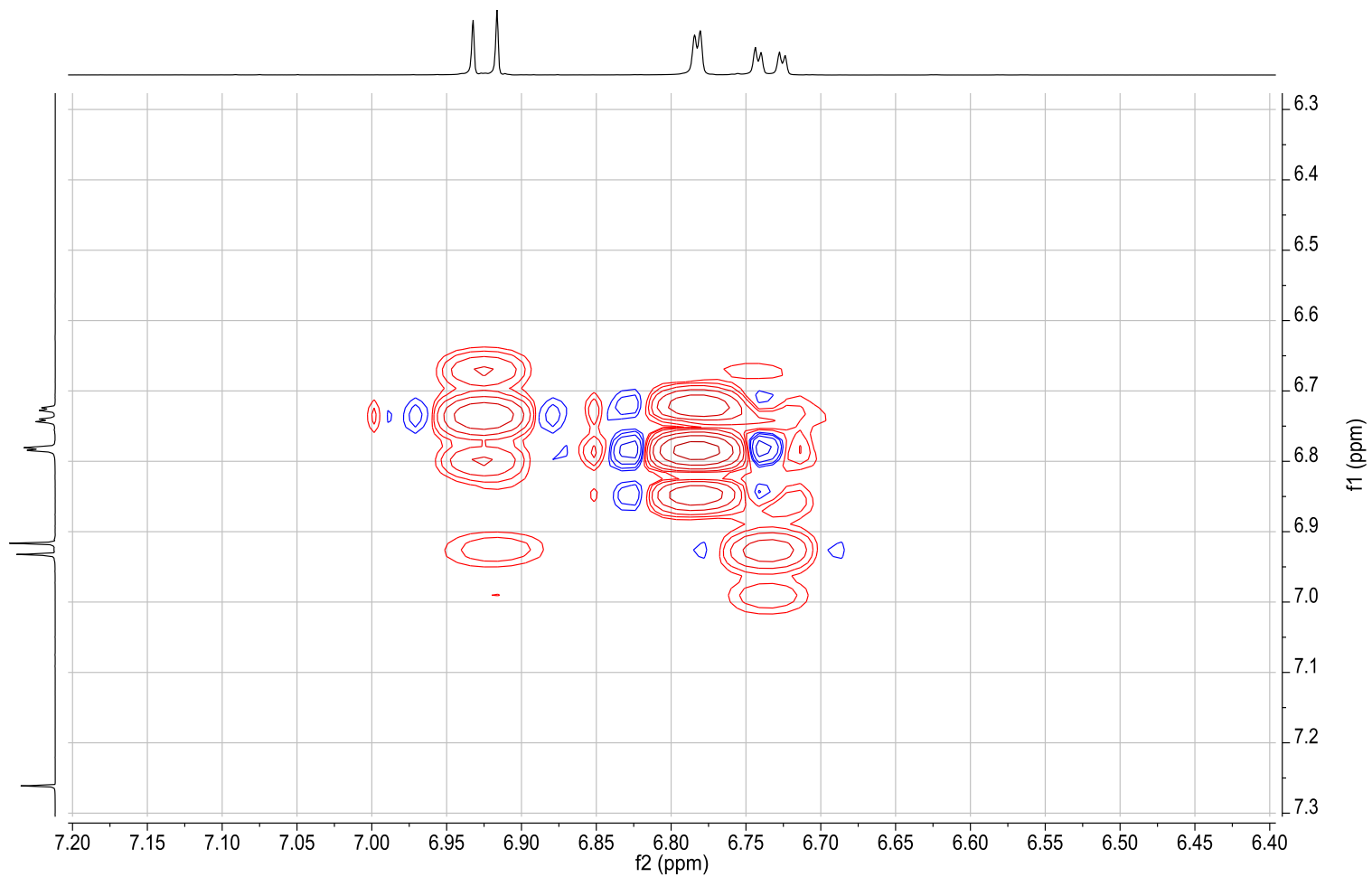
Espectro 35. Expansiones en RMN ^1H 700 MHz del isómero acetilado *racémico*, compuesto 5a.



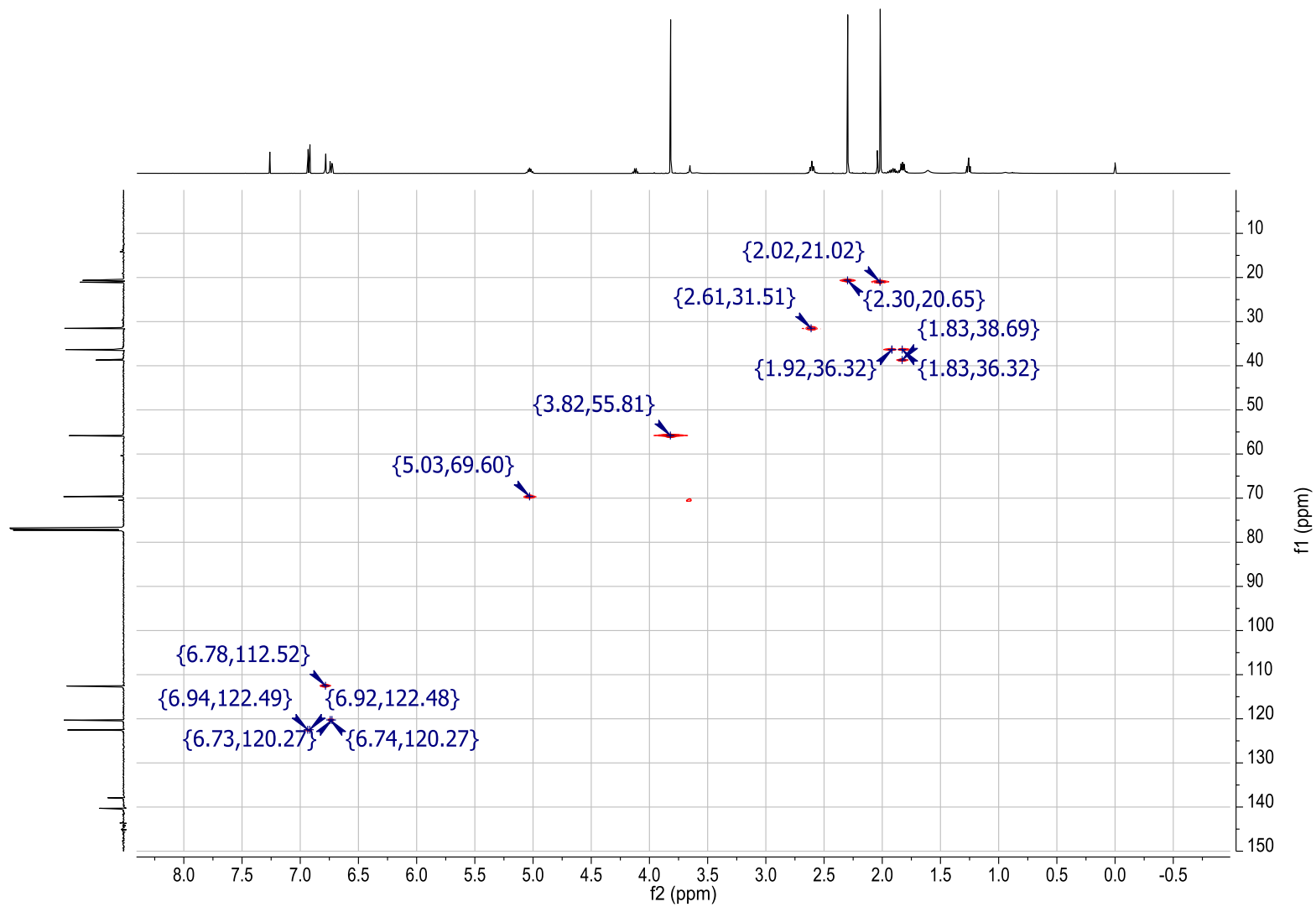
Espectro 36. RMN ^{13}C del isómero acetilado *racémico*, compuesto **5a**.



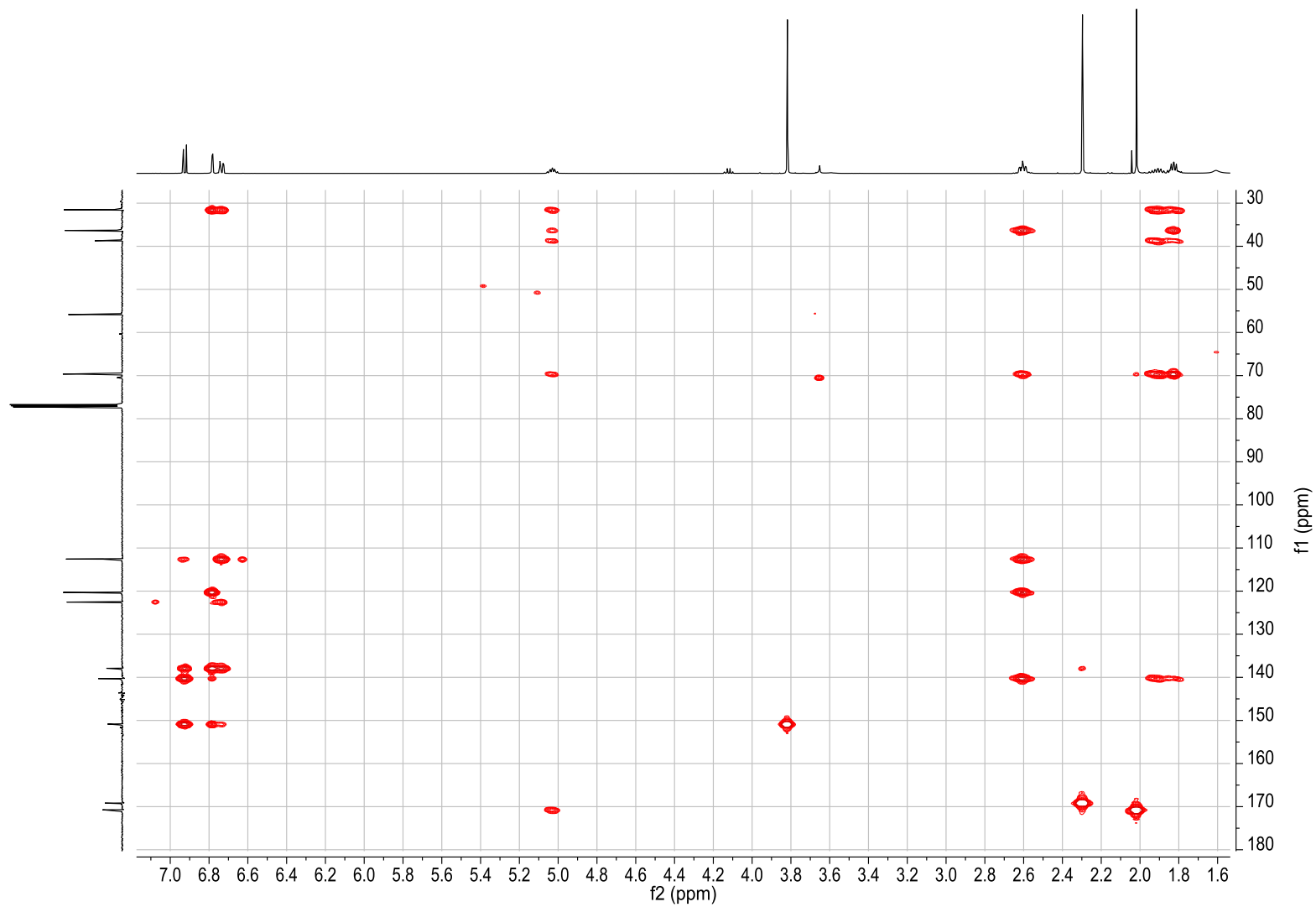
Espectro 37. COSY del isómero acetilado *racémico*, compuesto **5a**.



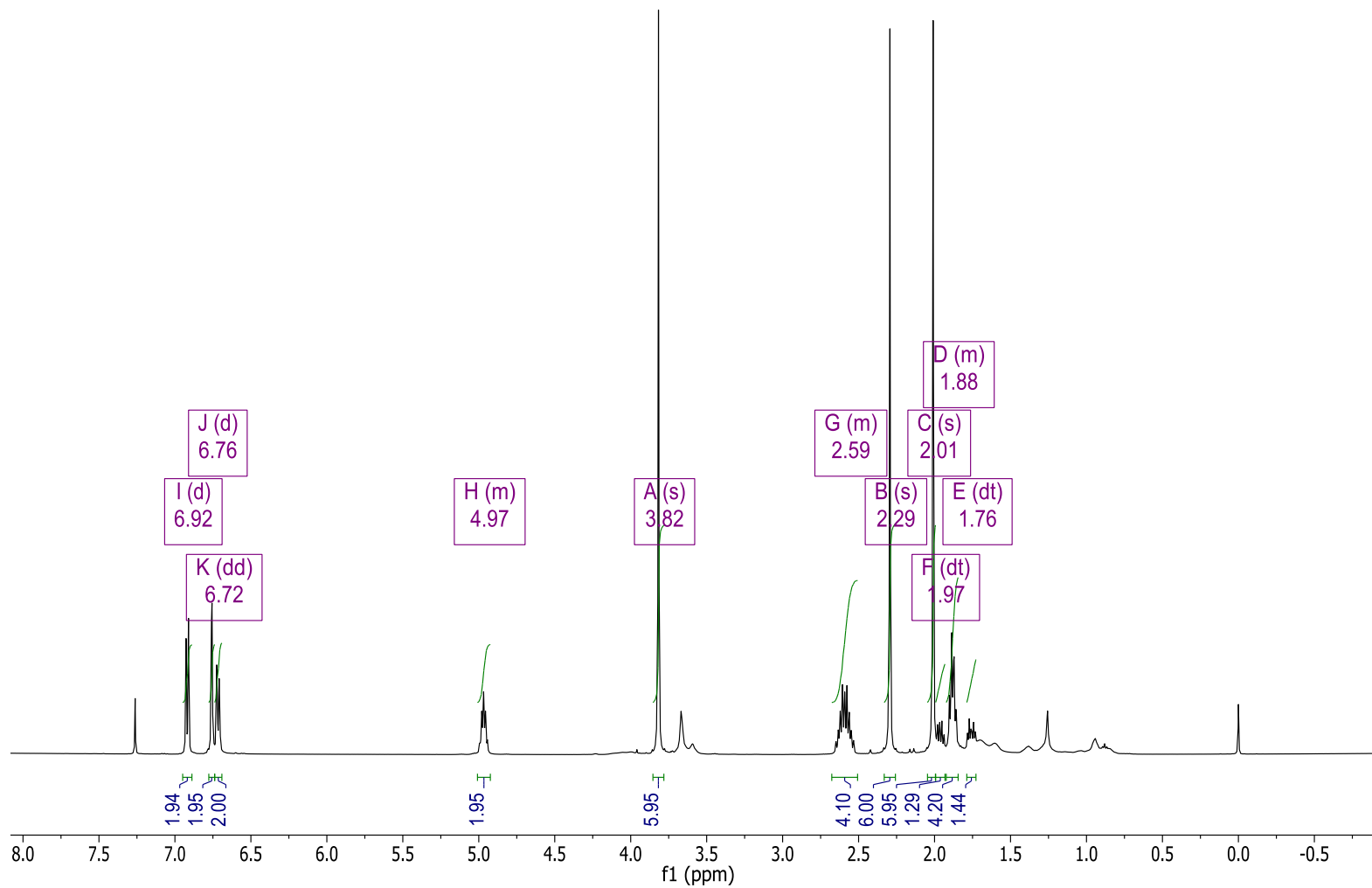
Espectro 38. Expansión COSY región aromática del isómero acetilado *racémico*, compuesto **5a**.



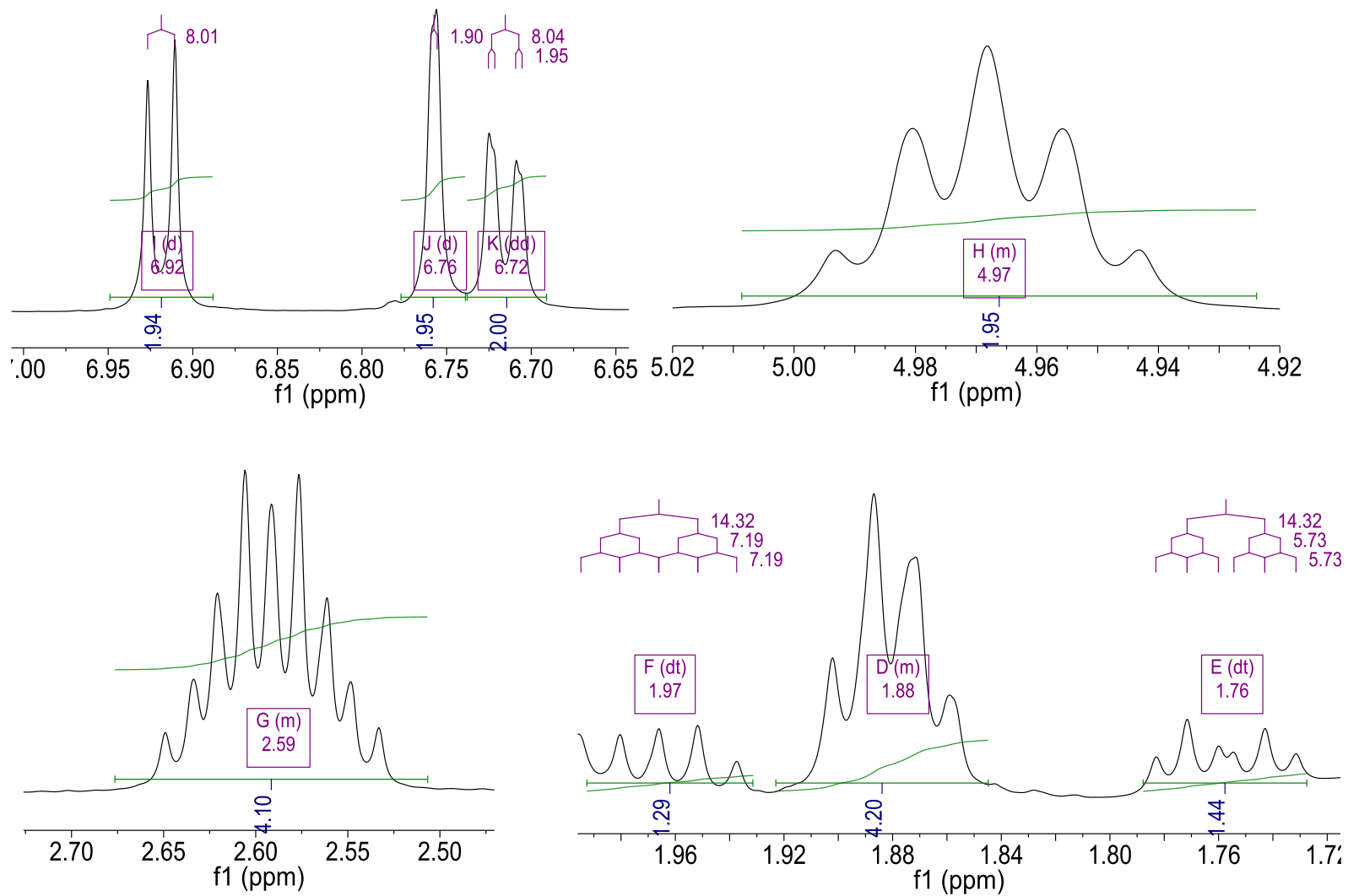
Espectro 39. HSQC del isómero acetilado *racémico*, compuesto **5a**.



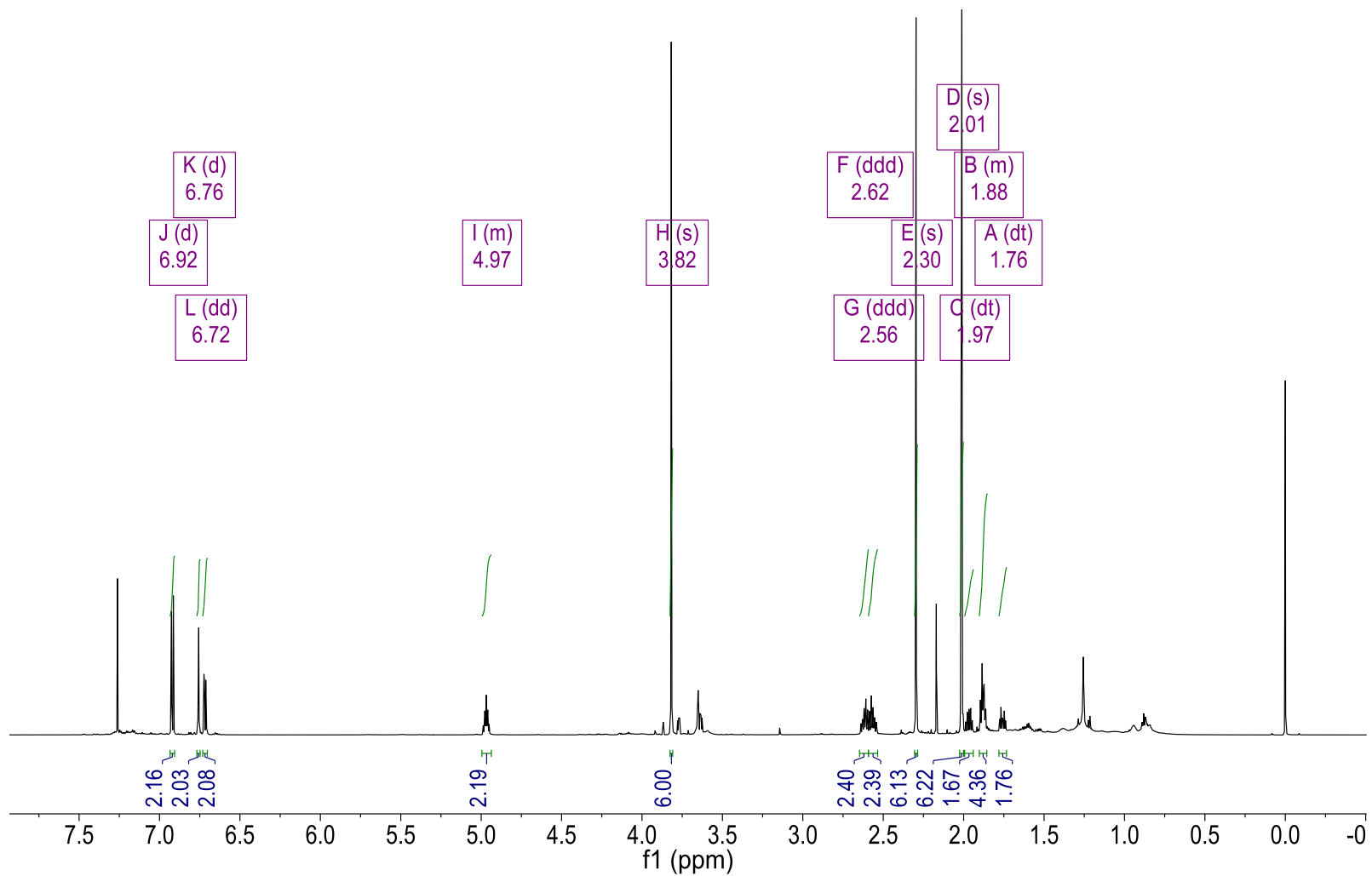
Espectro 40. HMBC del isómero acetilado *racémico*, compuesto **5a**.



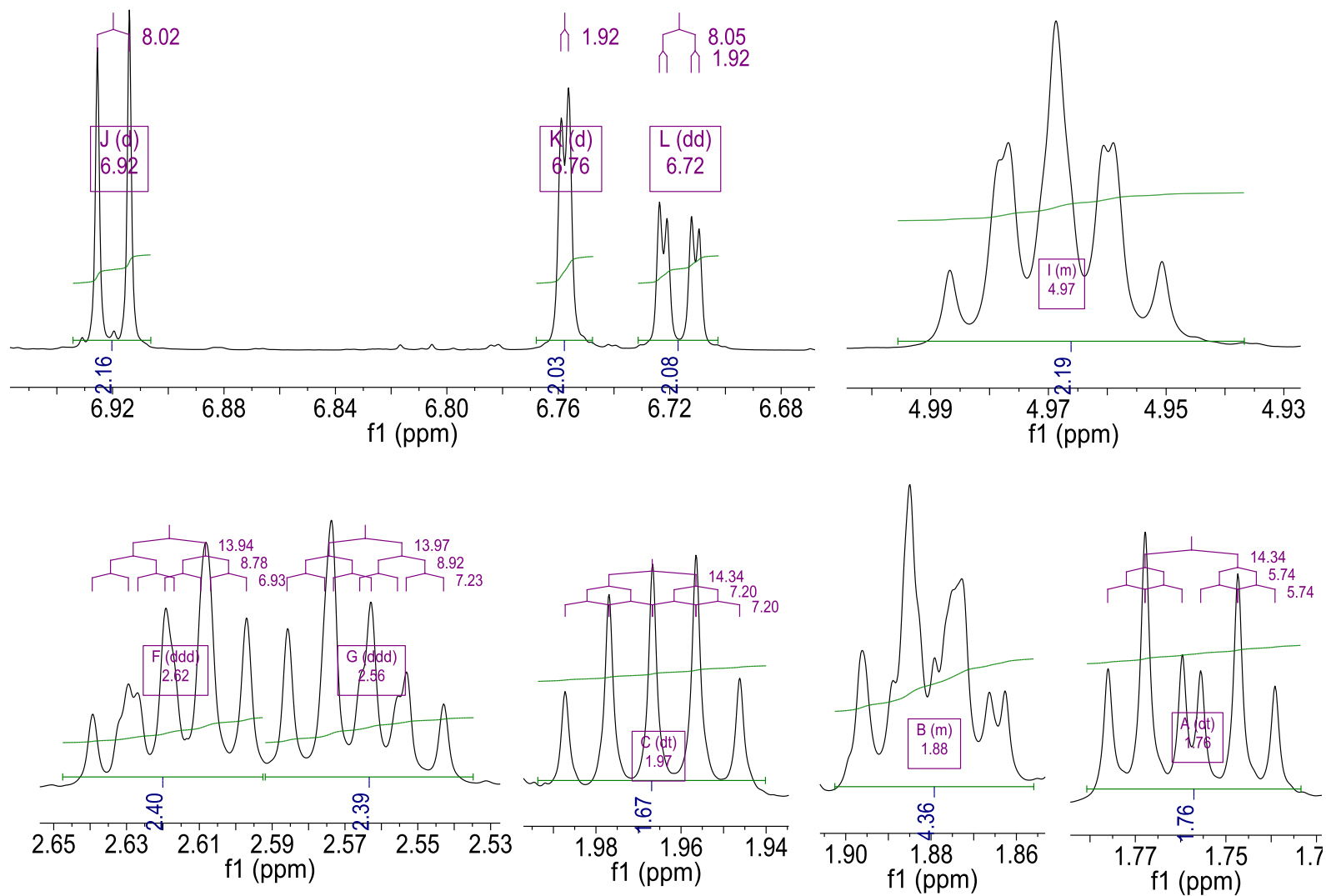
Espectro 41. RMN ^1H 500 MHz del isómero acetilado *meso*, compuesto **5b**.



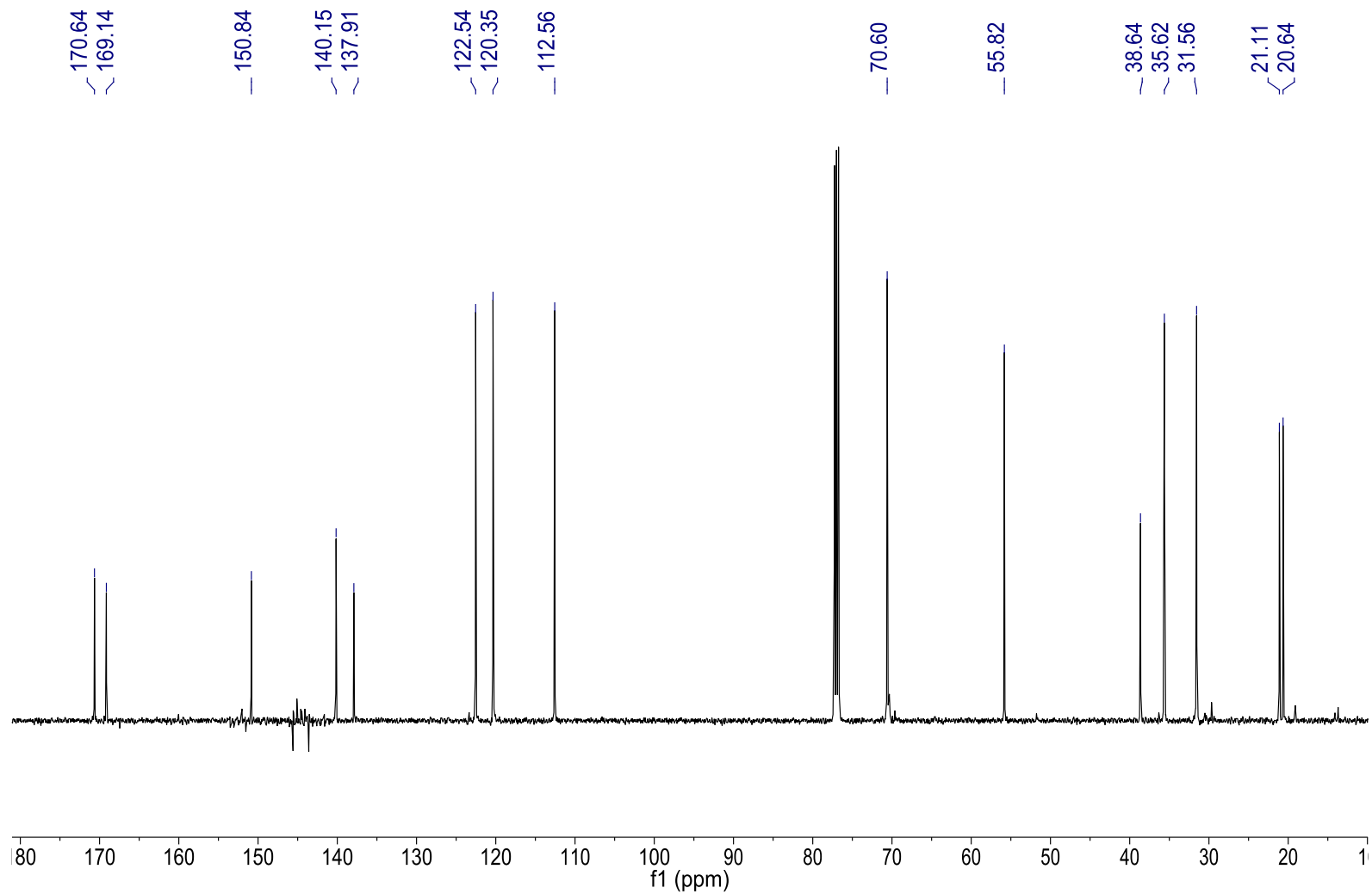
Espectro 42. Expansiones en RMN ^1H 500 MHz del isómero acetilado *meso*, compuesto **5b**.



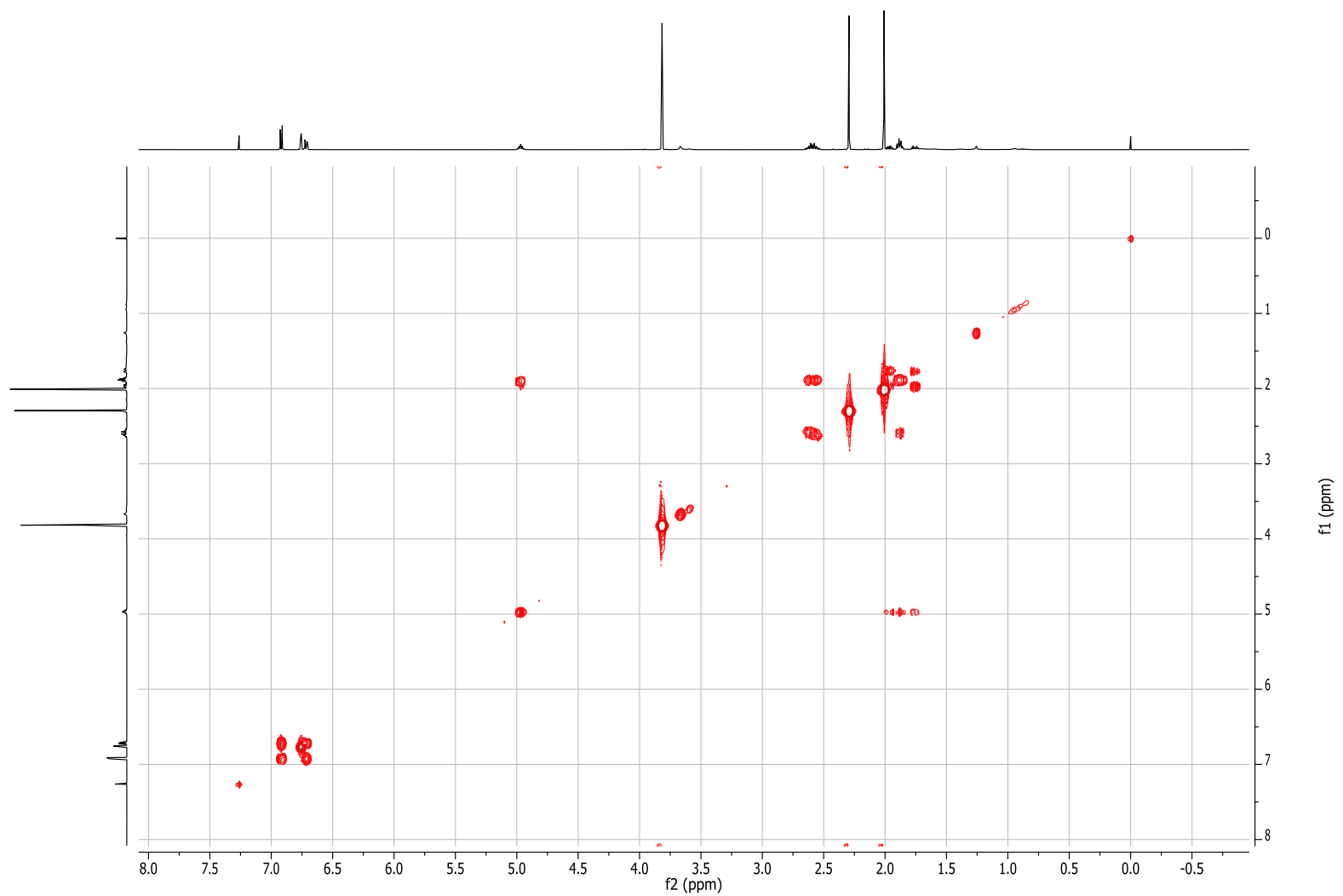
Espectro 43. RMN ^1H 700 MHz del isómero acetilado *meso*, compuesto **5b**.



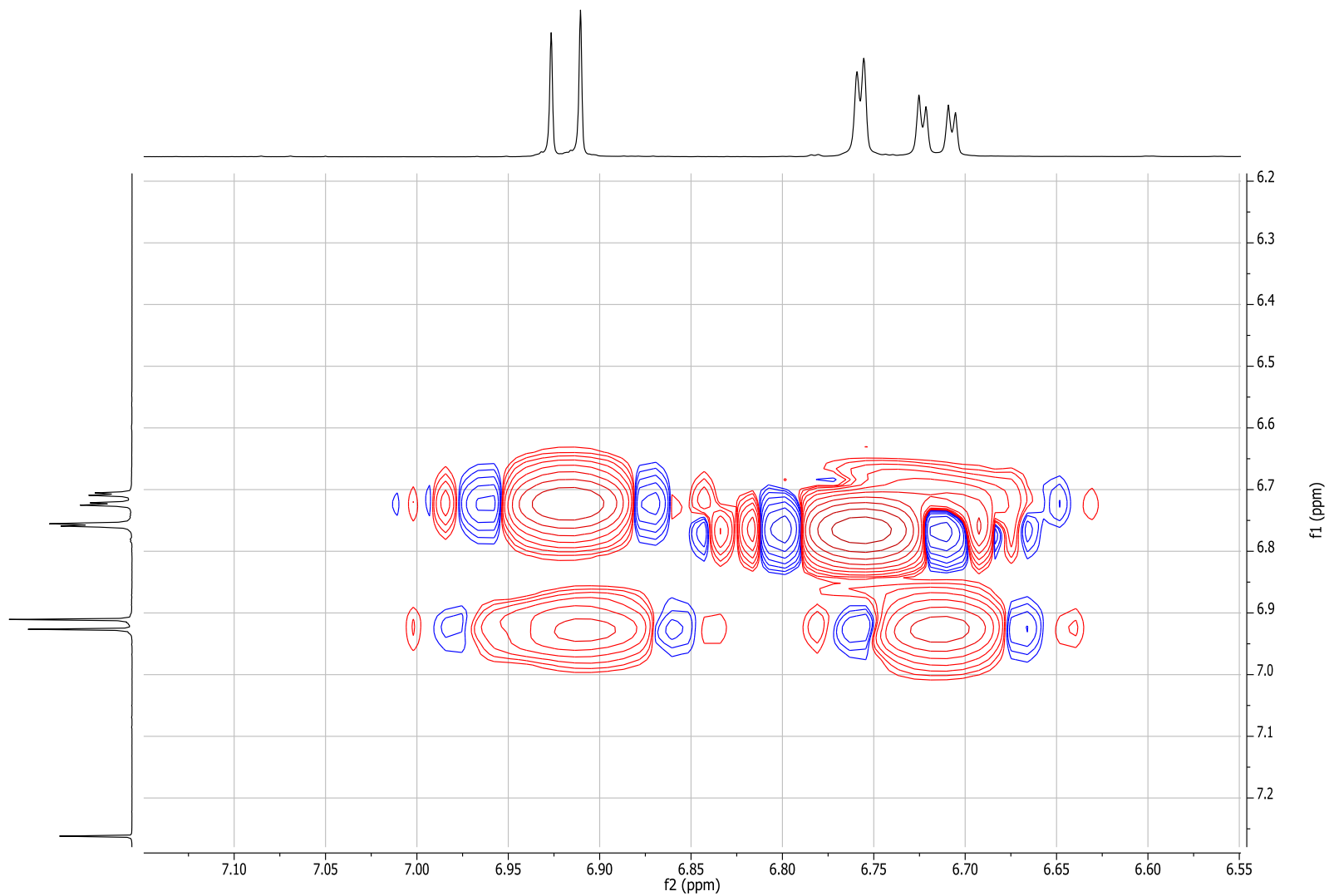
Espectro 44. Expansiones en RMN ^1H 700 MHz del isómero acetilado *meso*, compuesto **5b**.



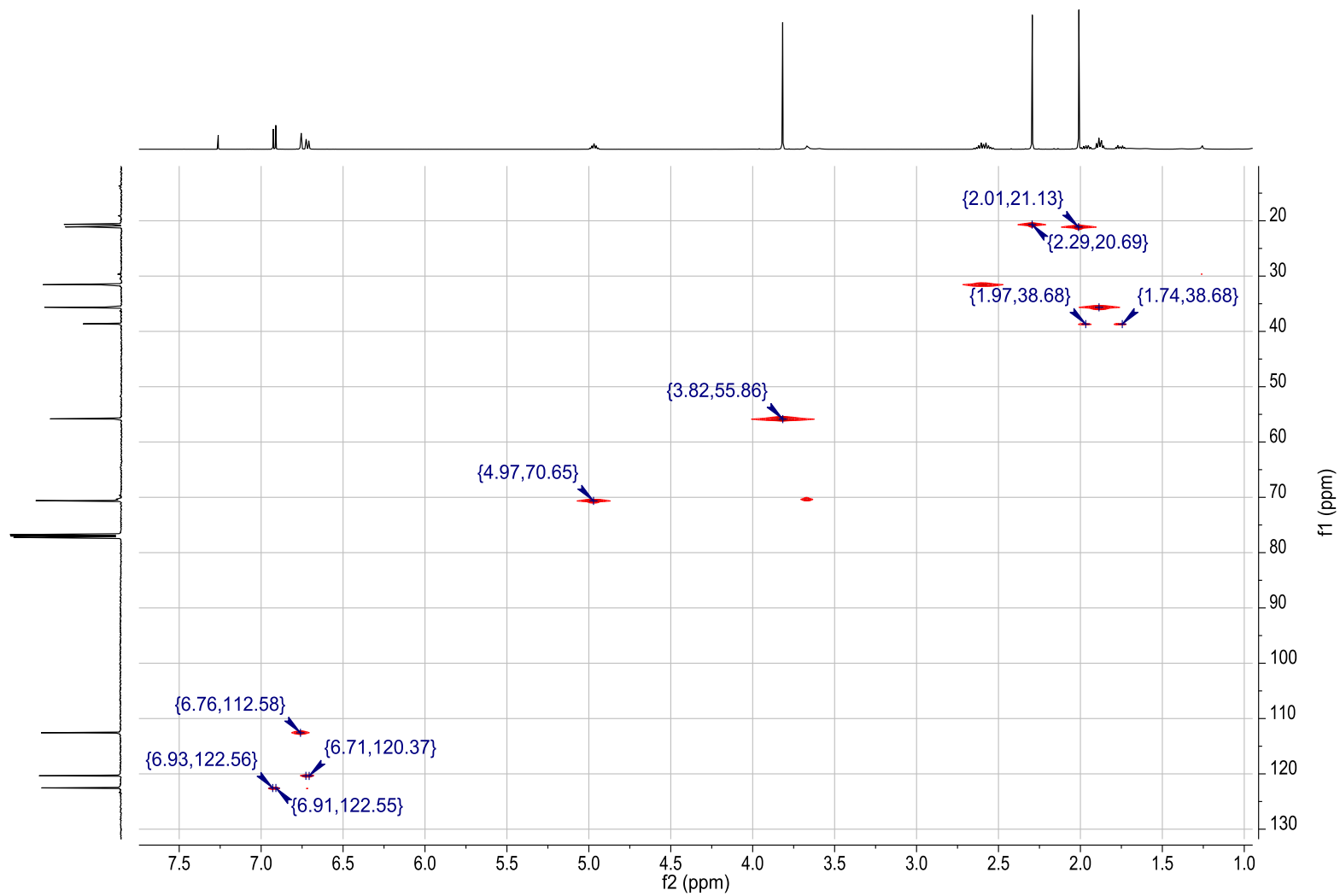
Espectro 45. RMN ^{13}C del isómero acetilado *meso*, compuesto **5b**.



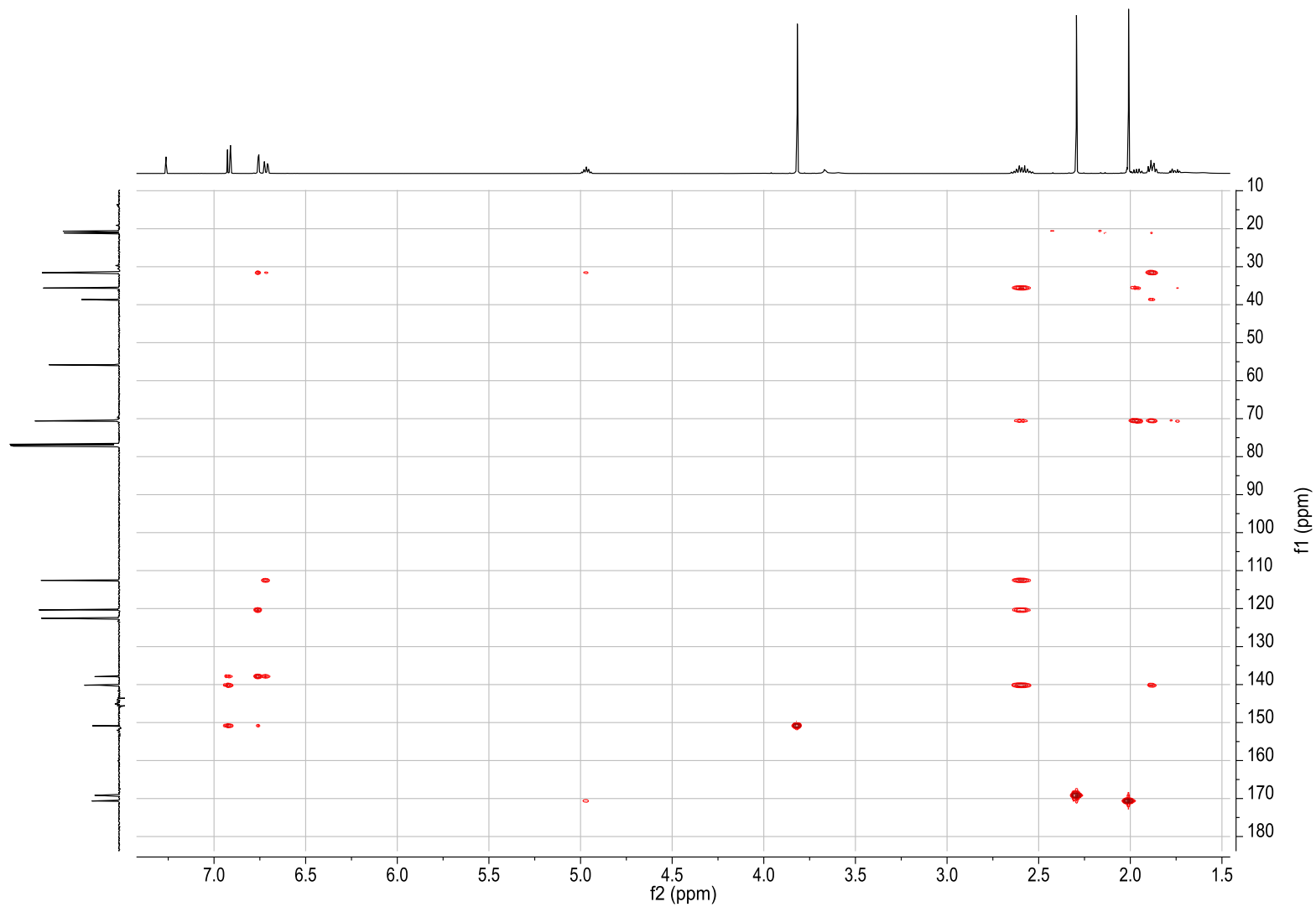
Espectro 46. COSY del isómero acetilado *meso*, compuesto **5b**.



Espectro 47. Expansión COSY región aromática del isómero acetilado *meso*, compuesto **5b**.



Espectro 48. HSQC del isómero acetilado *meso*, compuesto **5b**.



Espectro 49. HMBC del isómero acetilado *meso*, compuesto **5b**.

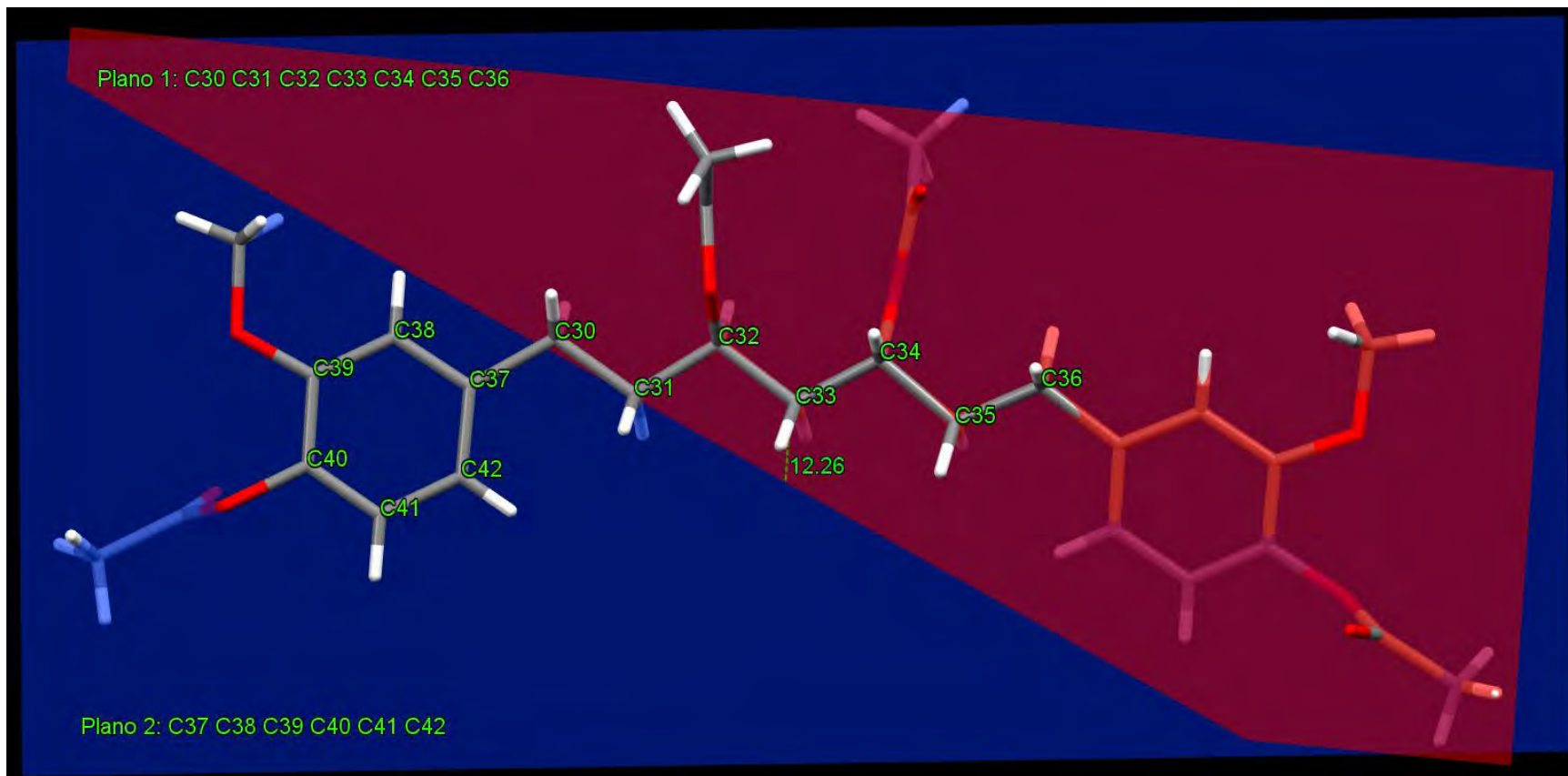


Figura 1. Ángulo entre los planos 1 y 2 para el conformero 1 del compuesto 5a.

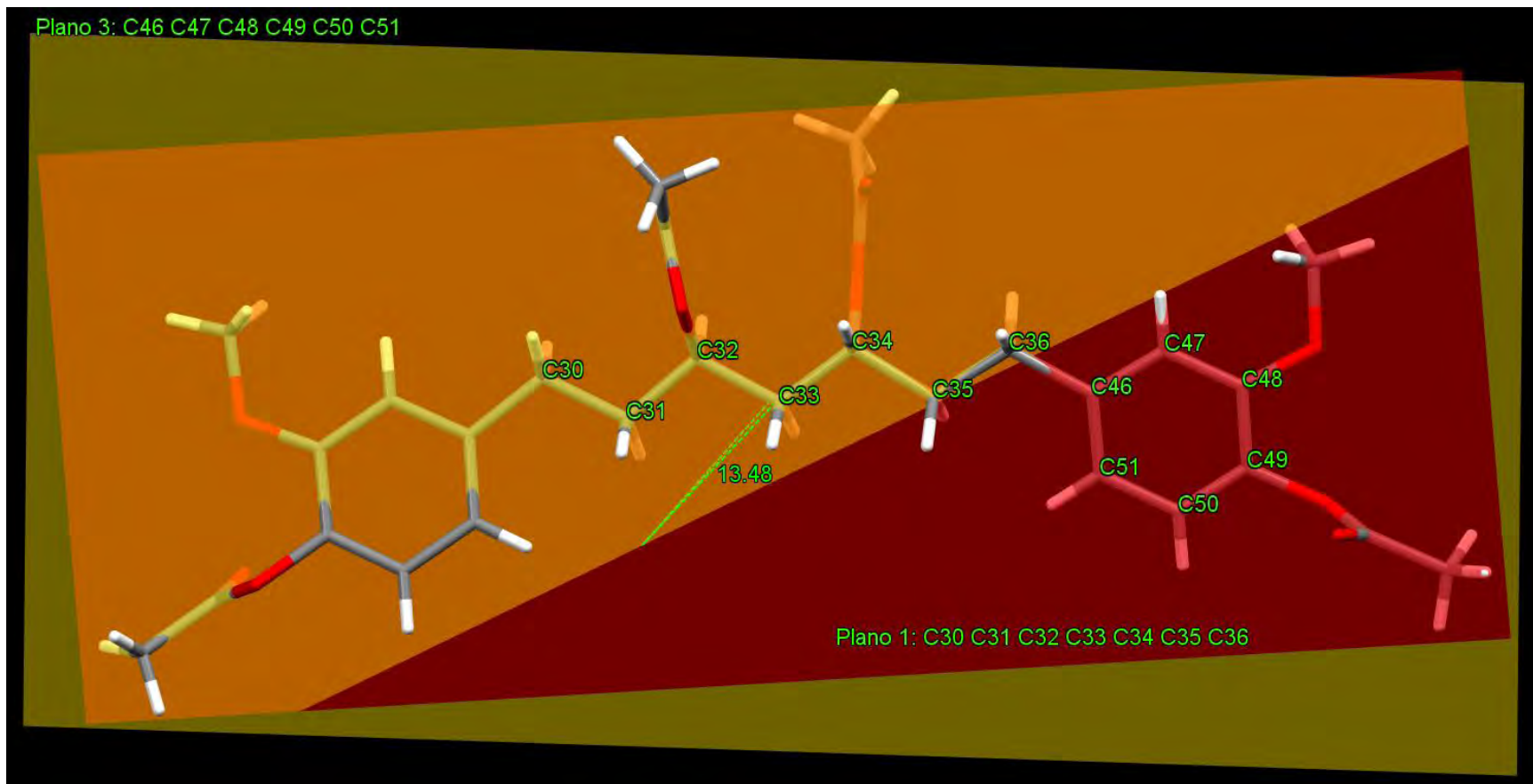


Figura 2. Ángulo entre los planos 1 y 3 para el conformero 1 del compuesto **5a**.

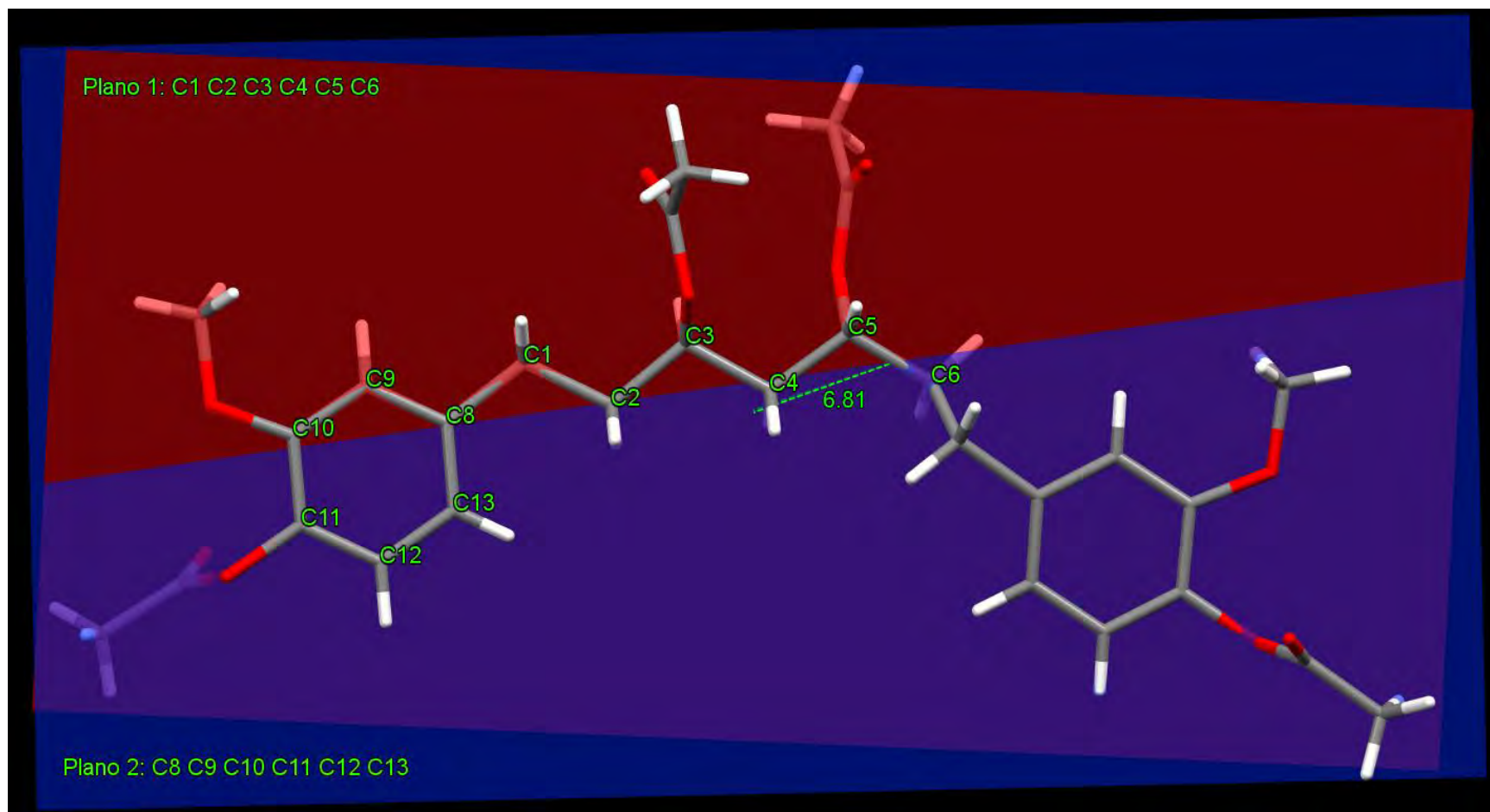


Figura 3. Ángulo entre los planos 1 y 2 para el conformero 2 del compuesto **5a**.

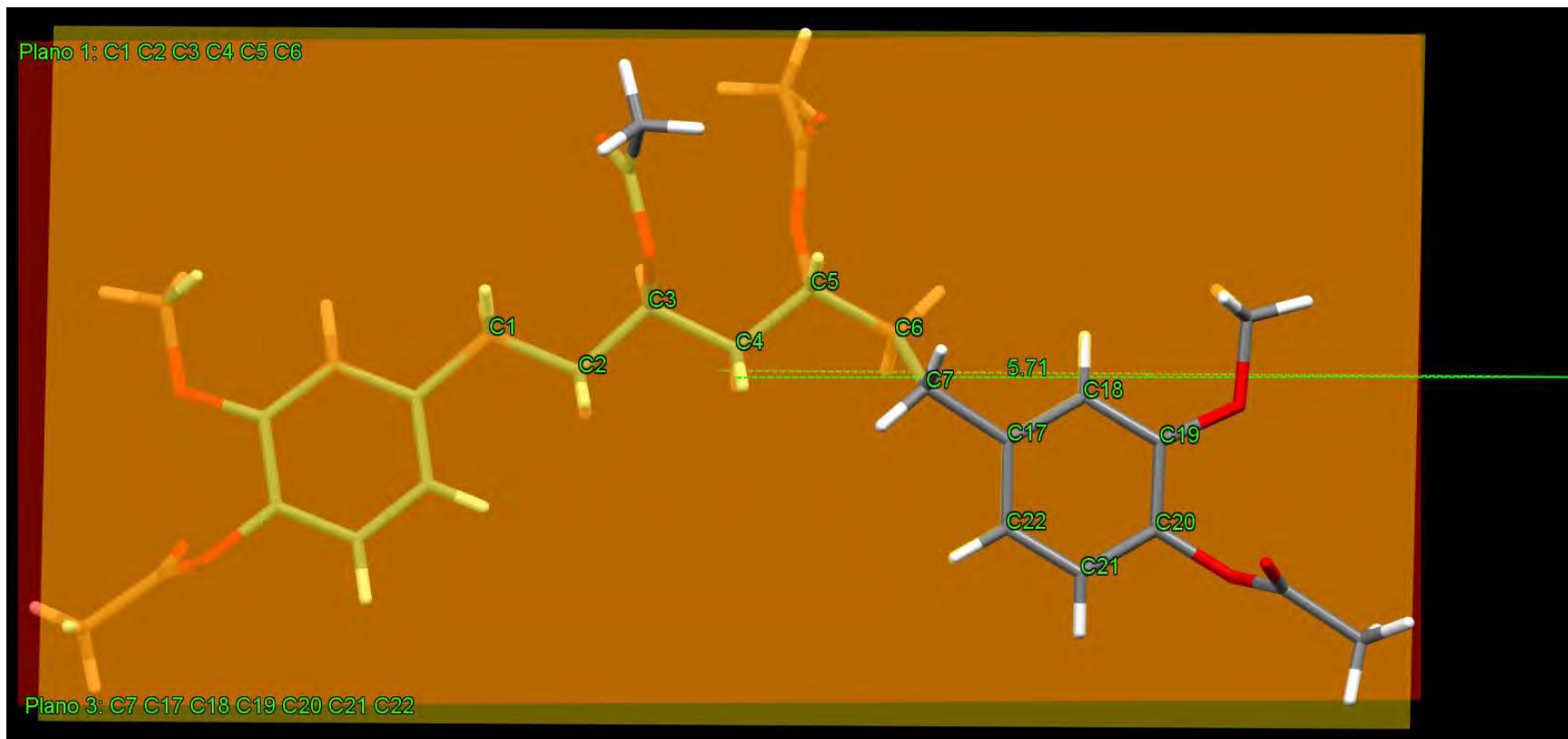


Figura 4. Ángulo entre los planos 1 y 3 para el conformero 2 del compuesto **5a**.

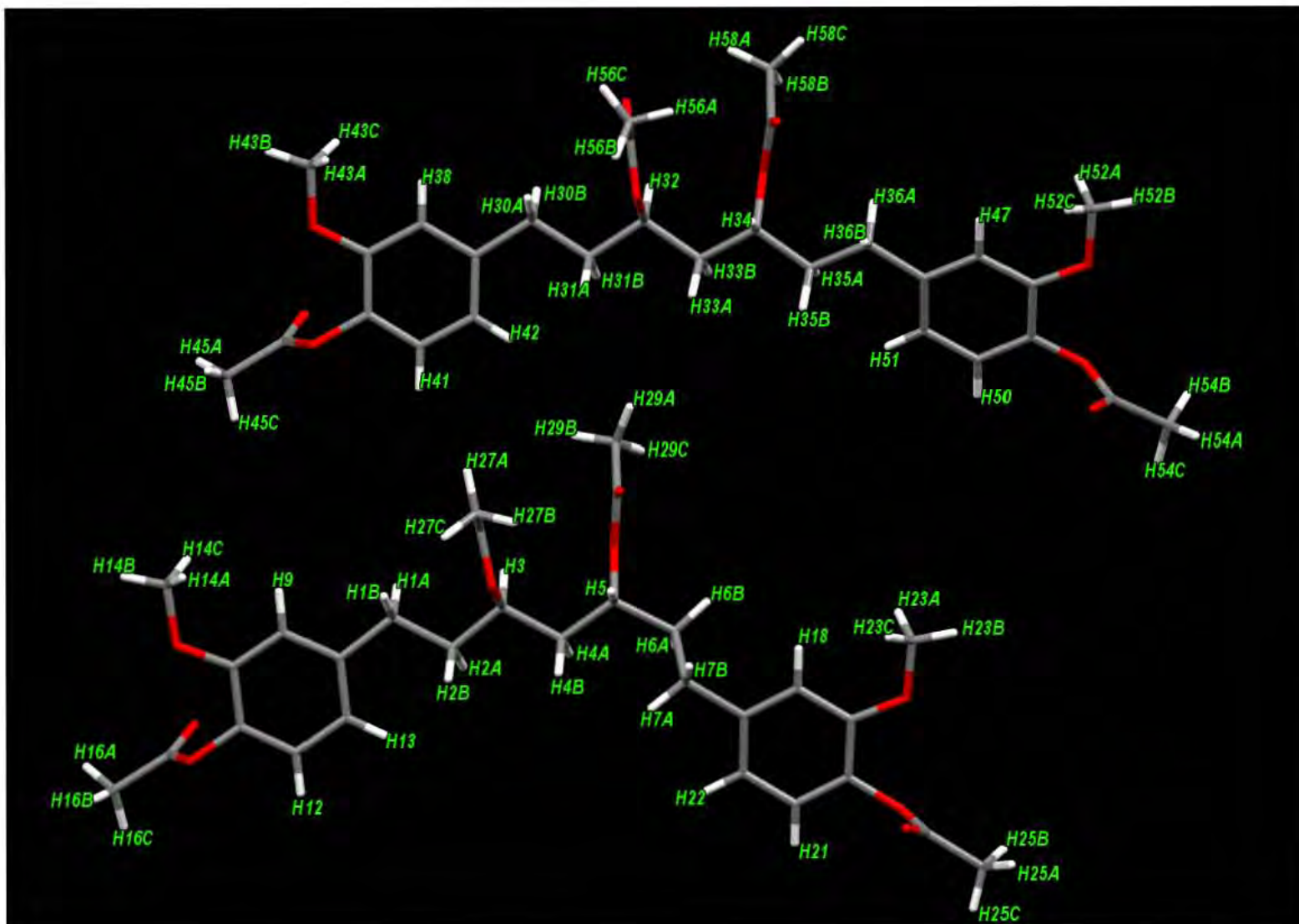


Figura 5. Representación de los conformeros del compuesto 5a.