



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN

Análisis Estereoquímico de Bencilidenos de
 β -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



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

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

U.N.A.M.
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
ASUNTO: VOTO APROBATORIO

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

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

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

Análisis Estereoquímico de Bencilidenos de β -dicetonas.

Que presenta el pasante: **Dylan Manuel Sánchez López**

Con número de cuenta: **311313073** para obtener el Título de la carrera: **Licenciatura en Química Industrial**

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

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 05 de diciembre de 2019.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. Raúl Guillermo Enríquez Habib	
VOCAL	Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano	
SECRETARIO	Dr. José Luis Arias Tellez	
1er. SUPLENTE	Dr. Gabriel Arturo Arroyo Razo	
2do. SUPLENTE	Dr. Fernando Ortega Jiménez	

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

LMCF/javg

La realización de este trabajo de tesis fue llevado a cabo en el Laboratorio 1-5, en el área de Química Orgánica del Instituto de Química, UNAM bajo la asesoría del Dr. Raúl Guillermo Enríquez Habib y coasesoría del M. en C. Yair Fernando Alvarez Ricardo. Para la realización de este trabajo se contó con el apoyo económico del proyecto CONACYT 252524 CB-2015-01, una beca CONACYT con número de becario 26252 y el proyecto DGAPA-PAPIIT (IN208516).

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Raúl Guillermo Enríquez Habib, por abrirme las puertas de su laboratorio, por su apoyo, enseñanzas, y en especial, por siempre preocuparse de que mi estancia en el laboratorio fuera confortable.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, la cual me abrió sus puertas desde el bachillerato, siendo en el CCH Azcapotzalco donde descubrí mi inclinación por la química; siguiendo mis sueños, fue la FES Cuautitlán en dónde adquirí, desarrollé y forjé los conocimientos idóneos que me han permitido comprender el extenso y complejo universo químico, por último, en el Instituto de Química reforcé y amplié todo aquello que aún me era desconocido, el camino ha sido largo, el aprendizaje continuo e interminable.

Al M. en C. Yair Fernando Alvarez Ricardo, por su compromiso e interés en mi aprendizaje, así como en el desarrollo de este trabajo. Por las enseñanzas a nivel académico y personal.

A la Dra. Ana María Velázquez Sánchez, docente de la FES Cuautitlán, siempre estaré en deuda por todo lo brindado.

Al Dr. Rubén Toscano (Laboratorio de Difracción de Rayos X), por la obtención de estructuras cristalinas, fundamentales para este trabajo.

A la Q.F.B. María del Rocío Patiño Maya (Laboratorio de Espectroscopía y Polarimetría) por los análisis de Rotación Óptica y Espectroscopia Infrarroja.

Al personal del Laboratorio Universitario de Resonancia Magnética Nuclear (LURMN) por la realización de espectros de RMN. Asimismo, a la Dra. María Isabel Chávez Uribe, quien colaboró de igual manera en la obtención de espectros de RMN.

Al personal del Laboratorio de Espectrometría de Masas (LEM), por los servicios brindados.

A mis compañeros de laboratorio: M. en C. William Meza, M. en D. Marco A. Obregón, Q.I. Yuritzi Alejo y Q. Juan Carlos Machado, por el apoyo y amistad brindados.

DEDICATORIAS

A mi mamá Araceli López, por guiarme, cuidarme y proporcionarme lo mejor. Tú me has ayudado en convertirme en un ser humano íntegro y completo a través de buenos principios. Toda mi vida te amaré, mamá.

A mi papá Víctor Sánchez, no encuentro las palabras exactas para expresarte mi gratitud y cariño. Tu entrega y dedicación son admirables, pese a que miles de kilómetros de distancia nos separan yo te siento siempre cerca de mí. Gracias por todo lo que me has dado.

A Katya Sánchez López, mi hermana, quién siempre me alentó a dar lo mejor de mí, quién fue mi apoyo durante aquellas veces en las que me sentía afligido e incompleto.

A mis abuelos Sara Sanabria y Trinidad López, por una vida llena de amor y soporte.

A mi familia López, no hay necesidad de nombrarlos a todos, ustedes saben cuán importantes son para mí.

A Isaac Martínez, por ser un sostén en mi vida, por alentarme, por aconsejarme, por verme crecer.

A Aylín Jiménez, por tu amistad y cariño, fue una grata experiencia el haber compartido un sinfín de experiencias durante 5 años.

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	i
RESUMEN.....	ii
INTRODUCCIÓN.....	1
1. ANTECEDENTES	2
1.1 Reducción del núcleo β -dicetónico de curcuminoides.....	2
2. MARCO TEÓRICO.....	4
2.1 Condensación de Knoevenagel.....	4
2.2 Hidrogenación catalítica	6
2.3 Reducción de Compuestos β -dicarbonílicos con Hidruros Metálicos: Aldehídos y Cetonas	7
2.3.1 Borohidruro de Sodio.....	8
2.3.2 Mecanismo de Reducción	9
2.4 Modelos de Inducción Asimétrica 1,2: Reducción de Aldehídos y Cetonas.....	10
3. OBJETIVOS	12
3.1 Objetivo general	12
3.2 Objetivos específicos.....	12
4. HIPÓTESIS	13
5. METODOLOGÍA.....	14
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	18
6.1 Síntesis de 3-(4-nitrobenziliden)pentano-2,4-diona y sus transformaciones sintéticas	18
6.1.1 Síntesis de 3-(4-nitrobenziliden)pentano-2,4-diona.....	18
6.1.2 Reducción de 3-(4-nitrobenziliden)pentano-2,4-diona	22
6.1.3 Hidrogenación catalítica de 3-(4-nitrobenziliden)pentano-2,4-diona y síntesis de <i>N</i> -(4-(2-(1-oxoetil)-3-oxobutil)fenil)acetamida.....	35
6.1.4 Reducción de <i>N</i> -(4-(2-(1-oxoetil)-3-oxobutil)fenil)acetamida.....	37
6.2 Síntesis de 3-(3,4-dimetoxibenciliden)pentano-2,4-diona y sus transformaciones sintéticas.....	41
6.2.1 Síntesis de 3-(3,4-dimetoxibenciliden)pentano-2,4-diona	41
6.2.2 Reducción de 3-(3,4-dimetoxibenciliden)pentano-2,4-diona	46
6.2.3 Hidrogenación catalítica de 3-(3,4-dimetoxibenciliden)pentano-2,4-diona.....	52
6.2.4 Reducción de 3-(3,4-dimetoxibencil)pentano-2,4-diona.....	54
6.3 Síntesis de 3-(naftalen-1-ilmetilen)pentano-2,4-diona y sus transformaciones sintéticas.....	58
6.3.1 Síntesis de 3-(naftalen-1-ilmetilen)pentano-2,4-diona.....	58
6.3.2 Reducción de 3-(naftalen-1-ilmetilen)pentano-2,4-diona	62
6.3.3 Hidrogenación catalítica de 3-(naftalen-1-ilmetilen)pentano-2,4-diona	67

6.3.4 Reducción de (Z)-4-hidroxi-3-(naftalen-1-ilmetil)pent-3-en-2-ona	70
6.4 Reducción de 3-bencilidenpentano-2,4-diona	80
6.5 Estereoquímica de la reducción de bencilidenos de 2,4-pentanodiona no hidrogenados e hidrogenados	85
6.6 Síntesis de 4-(3,4-dimetoxibenciliden)-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)heptano-3,5- diona y sus transformaciones sintéticas	88
6.6.1 Síntesis de 4-(3,4-dimetoxibenciliden)-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)heptano- 3,5-diona	88
6.6.2 Reducción de 4-(3,4-dimetoxibenciliden)-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)heptano- 3,5-diona	90
6.6.3 Hidrogenación catalítica de 4-(3,4-dimetoxibenciliden)-1,7-bis(4-hidroxi-3- metoxifenil)heptano-3,5-diona	95
6.6.4 Reducción de 4-(3,4-dimetoxibencil)-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)heptano-3,5- diona	98
7. CONCLUSIONES	104
8. EXPERIMENTAL	106
9. BIBLIOGRAFÍA	116
10. ANEXOS	118

ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
CH ₃ COOH	Ácido acético
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
Hex	Hexano
AcOEt	Acetato de Etilo
CH ₃ CN	Acetonitrilo
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
MeOH	Metanol
Pd/C	Paladio sobre Carbono
NaBH ₄	Borohidruro de Sodio
LiAlH ₄	Hidruro de Litio y Aluminio
PPR	Piperidina
NSAIDs	Antiinflamatorios no esteroideos
DAC H ₄	Diacetilcurcumina Hidrogenada
R _L	Sustituyente más voluminoso
R _M	Sustituyente mediano
R _s	Sustituyente pequeño
THC	Tetrahidrocurcumina
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono
COSY	Correlation Spectroscopy
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence Spectroscopy
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
δ	Desplazamiento químico
IR	Espectroscopia Infrarroja
EM	Espectrometría de Masas

RESUMEN

El estudio de las proporciones diastereoméricas resultantes de la reducción de un sistema β -dicetónico, al igual que el efecto que ejerce la inclusión de un sustituyente voluminoso en la posición α central, fueron objeto de estudio en el presente trabajo. Para tal fin, se llevó a cabo la síntesis de una serie de bencilidenos de 2,4-pentanodiona y la posterior reducción empleando un hidruro metálico en medio prótico.

La caracterización de los compuestos *meso* **3B**, *racémico* **4** y *racémico* **21** por RMN, difracción de rayos X y rotación óptica permitieron la asignación de las configuraciones absolutas de estos compuestos y la estimación de la estereoquímica de los otros diastereómeros dada sus similitudes espectroscópicas.

Las condiciones usadas para la síntesis de la serie de bencilidenos de 2,4-pentanodiona estudiados fue aplicada para obtener un análogo β -dicetónico de curcumina, que también evidencia el efecto del sustituyente en la posición α central sobre las proporciones diastereoméricas obtenidas producto de la reducción del núcleo β -dicetónico.

INTRODUCCIÓN

Los compuestos β -dicarbonílicos son entidades químicas ampliamente utilizadas en el campo de la síntesis orgánica, un subgrupo importante son las β -dicetonas, que se caracterizan por las propiedades químicas conferidas por el equilibrio tautomérico ceto-enol que poseen. Derivados de la funcionalidad β -dicetónica han sido empleados para la síntesis de heterociclos con importancia farmacológica como cromonas, pirimidinas y piridinas, así como también antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) de la familia coxib han sido sintetizados a partir de reacciones entre β -dicetonas sustituidas e hidrazina. Otro campo de aplicación del núcleo β -dicetónico comprende su uso como ligantes funcionales o estructurales en el diseño de metalofármacos de Ti, Ru y Pt, este último empleado en líneas celulares de cáncer cervical, pulmón, mama y osteosarcoma. Por otra parte, la presencia de las β -dicetonas en la naturaleza es poco común, una de las especies que poseen dicha funcionalidad es la curcumina y sus derivados naturales, los cuales han demostrado tener actividad antioxidante, antiinflamatoria, anticancerígena y quimiopreventiva. Una de las transformaciones químicas que puede experimentar el conjunto β -dicetónico de la curcumina y/o curcuminoides es la reducción con un agente reductor suave como el borohidruro de sodio (NaBH_4) para obtener los 1,3-dioles correspondientes. La estereoquímica de estos 1,3-dioles ha sido recientemente discutida y discernida por estudios que involucran la reducción de curcuminoides y su posterior derivatización.

Para profundizar en el conocimiento del comportamiento del núcleo β -dicetónico ante un hidruro metálico, en la presente investigación se analizó el efecto que propicia la introducción de un sustituyente voluminoso en el metileno α central en las proporciones diastereoméricas preferenciales que se obtienen producto de la reducción con NaBH_4 . El estudio comprendió el análisis en dos sistemas β -dicetónicos α,β -insaturados, obtenidos a partir de la síntesis de bencilidenos de 2,4-pentanodiona y tetrahidrocurcumina (THC).

En la primera sección experimental se abordó la síntesis de bencilidenos de 2,4-pentanodiona, la cual fue dispuesta a reaccionar por separado con tres aldehídos aromáticos: *p*-nitrobenzaldehído, 3,4-dimetoxibenzaldehído y 1-naftaldehído. Una vez sintetizados, fueron sometidos a dos rutas de reducción: la primera consistió en la hidrogenación catalítica del doble enlace C-C vinílico y la posterior reducción con NaBH_4 de los grupos carbonilos al diol correspondiente. La segunda ruta consistió en reducir los grupos carbonilos al diol respectivo empleando el mismo agente reductor. Pese a la dificultad que representa la separación de mezcla de dioles, fue posible su caracterización por RMN, difracción de rayos X de monocristal y rotación óptica de algunos dioles aislados. Las mismas condiciones de reacción fueron usadas sobre un curcuminóide, THC, empleando como aldehído 3,4-dimetoxibenzaldehído y se siguieron las dos rutas sintéticas mencionadas previamente.

1. ANTECEDENTES

1.1 Reducción del núcleo β -dicetónico de curcuminoides.

La reducción de sistemas β -dicetónicos ha sido abordada por Alvarez Ricardo, debido a su importancia como bloques de construcción en la síntesis de derivados de 1,3-dioles de curcuminoides.¹ Gran parte del estudio efectuado por Alvarez Ricardo, se centra en el análisis estereoquímico de los productos obtenidos a partir de la reducción del núcleo β -dicetónico de 1,7-bis(4-acetoxi-3-metoxifenil)-5-hidroxi-hepta-4-en-3-ona (DAC H₄) con borohidruro de sodio (NaBH₄), sintetizado por primera vez por Schlesinger *et al.* en 1941,² que dio como resultado la formación de un par diastereomérico (Fig. 1), constituido por los isómeros racémico (52%) y meso (48%). Los estudios sobre la estereoquímica de 1,3-dioles de curcumina o derivados son escasos.^{3,4}

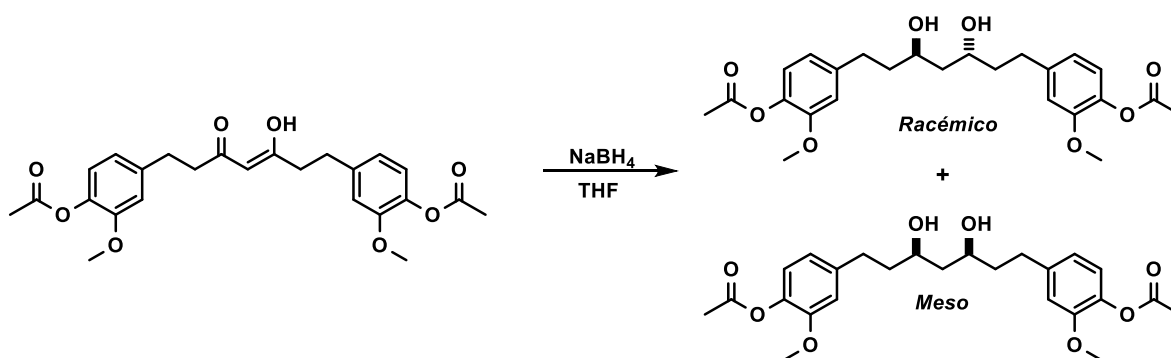


Figura 1. Reducción de 1,7-bis(4-acetoxi-3-metoxifenil)-5-hidroxi-hepta-4-en-3-ona.

La estereoquímica de la reacción está sustentada en el modelo de Felkin-Anh (Fig. 2), el cual establece que la adición nucleofílica del ion hidruro ocurre perpendicular al plano del grupo carbonilo (siguiendo la trayectoria de Bürgi-Dunitz) y alejada del grupo más voluminoso, R_L, el cual está constituido por el fragmento de la molécula que contiene al segundo carbonilo reducido del sistema β -dicetónico. Al dar un giro de 90° positivo o negativo en la proyección de Newman, el grupo más voluminoso queda en posición perpendicular al carbono carbonilo, alejado de la trayectoria del nucleófilo; los grupos R_M y R_S son dos átomos de hidrógeno, por lo tanto, la probabilidad de que la adición se de en una cara o en otra es la misma, con esta deducción se puede explicar el porqué de que la proporción diastereomérica fuera aproximadamente 1:1.⁵

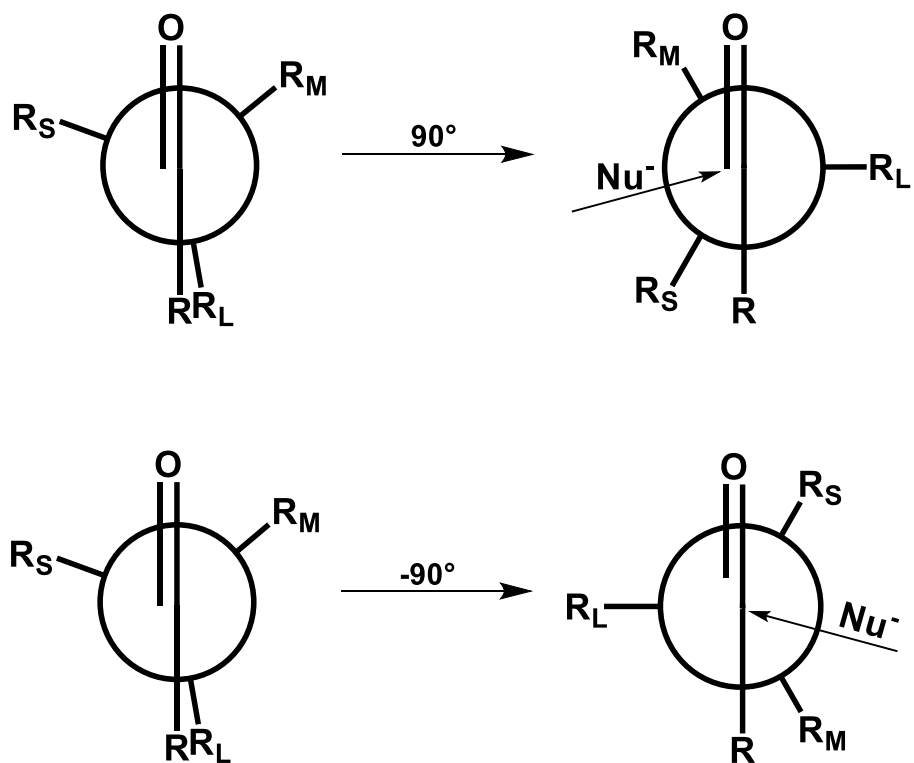


Figura 2. Modelo de Reducción de Felkin-Anh.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Condensación de Knoevenagel

La condensación de Knoevenagel es una reacción entre un grupo metileno activado y un aldehído o cetona en presencia de una base débil, la cual tiene como resultado la formación de un doble enlace C-C, formando en conjunto un sistema α,β -insaturado. El nombre de la reacción es dado en honor al químico alemán Emil Knoevenagel, quien descubrió que las aminas primarias y secundarias, así como sus sales, fungían como especies catalíticas en la reacción de condensación entre β -cetoésteres o malonatos con aldehídos o cetonas; este estudio es considerado pionero de la aminocatálisis.⁶

Una de las bases más empleadas en esta síntesis es la piperidina, especie utilizada por Knoevenagel, que le permitió llevar a cabo la formación del doble enlace C-C en una reacción entre benzaldehído y acetoacetato de etilo. El ciclo catalítico (Fig. 3) evidencia que la reacción se lleva a cabo con los iones iminio y enolato como intermediarios.⁷

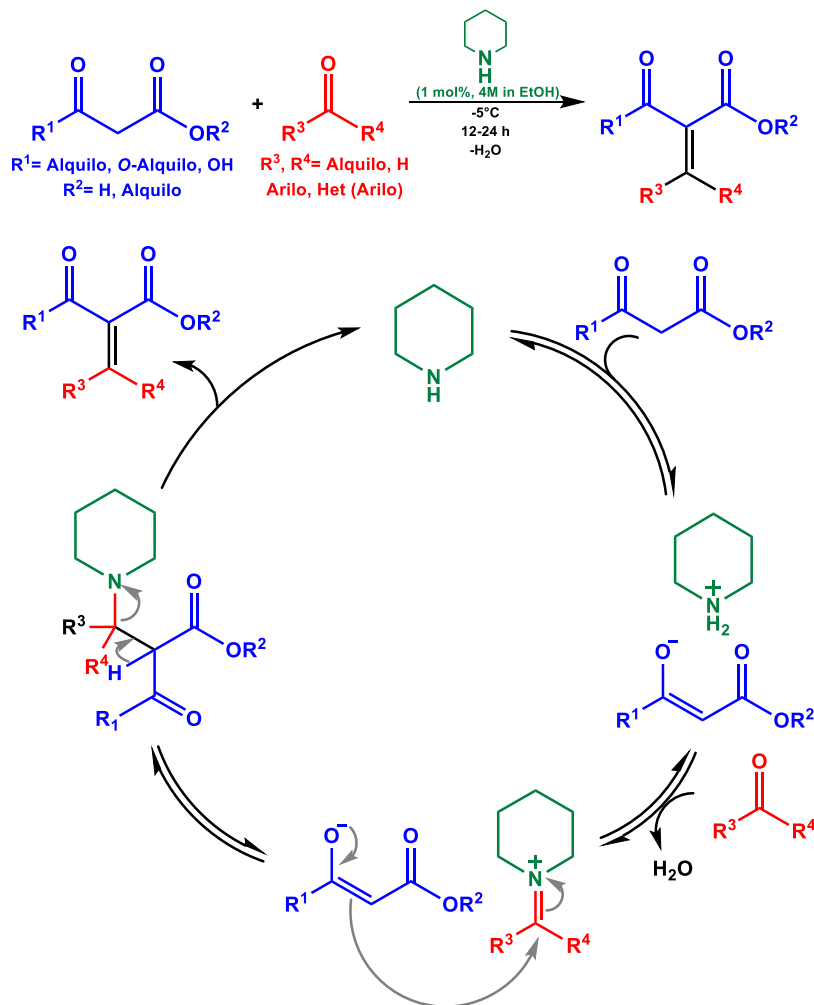
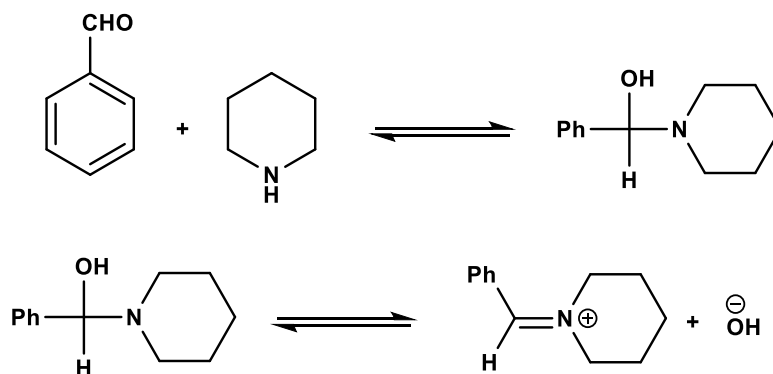


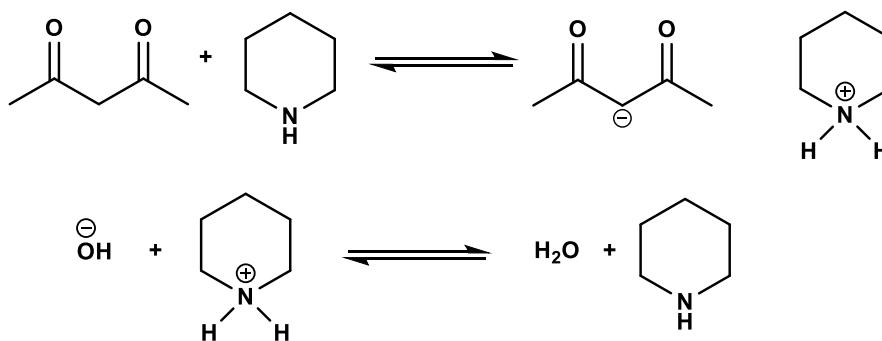
Figura 3. Ciclo Catalítico: Condensación de Knoevenagel vía ion iminio.

El ciclo catalítico anterior presenta similitudes con el estudio cinético realizado por Dalessandro *et al.*, el cual remarca el rol de los iones enolato e iminio en una reacción catalizada por piperidina en metanol como medio de reacción.⁸ Los pasos claves del mecanismo son los siguientes:

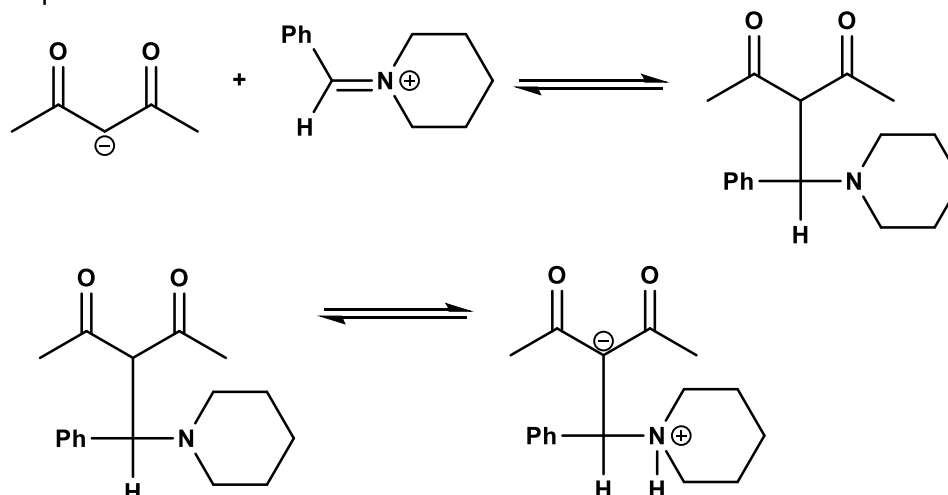
(a) Formación del ion iminio por ataque directo de la piperidina al aldehído correspondiente. Este proceso conlleva dos pasos: en el primero se da la formación del intermediario carbinolamina, seguido de la eliminación del ion hidróxido producto de su solvatación en el medio.



(b) Desprotonación del sistema β-dicarbonílico.



(c) Ataque nucleofílico del ion enolato.



(d) Eliminación del catalizador.

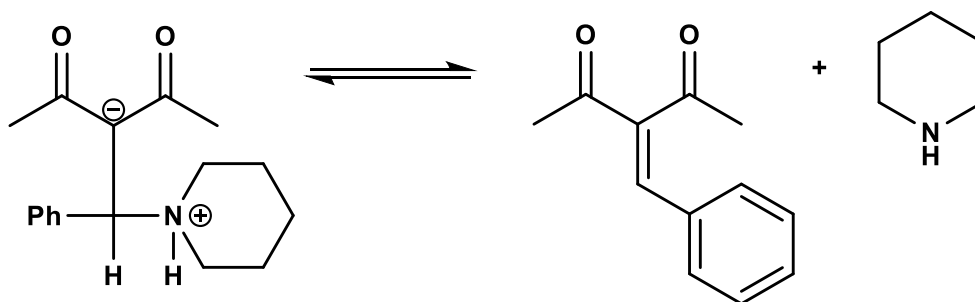


Figura 4. Mecanismo de reacción de condensación de Knoevenagel catalizada con piperidina.

2.2 Hidrogenación catalítica

La reducción de alquenos para la obtención de alcanos mediante hidrogenación catalítica empleando metales de transición como especies catalíticas ha sido estudiada desde el siglo XIX, en 1897 Paul Sabatier llevó a cabo la hidrogenación de alquenos con trazas de níquel a bajas temperaturas.

En 1934 Horiuti-Polanyi describieron la interacción de hidrógeno (H_2) con una superficie metálica (Fig. 5): (a) el hidrógeno molecular se aproxima a la superficie metálica (paladio, para este ejemplo) y se une a esta mediante su enlace H-H σ (enlace agostico), (b) posteriormente, se disocia la molécula de H_2 , debido a que se genera un estado de transición de muy baja energía lo cual conlleva a la activación del enlace H-H, (c) ocupando cavidades octaédricas, los átomos de hidrógeno pueden migrar de cavidad a cavidad en temperaturas por encima de los $-223^\circ C$. De igual manera, el paladio libera hidrógeno mediante el proceso reversible.

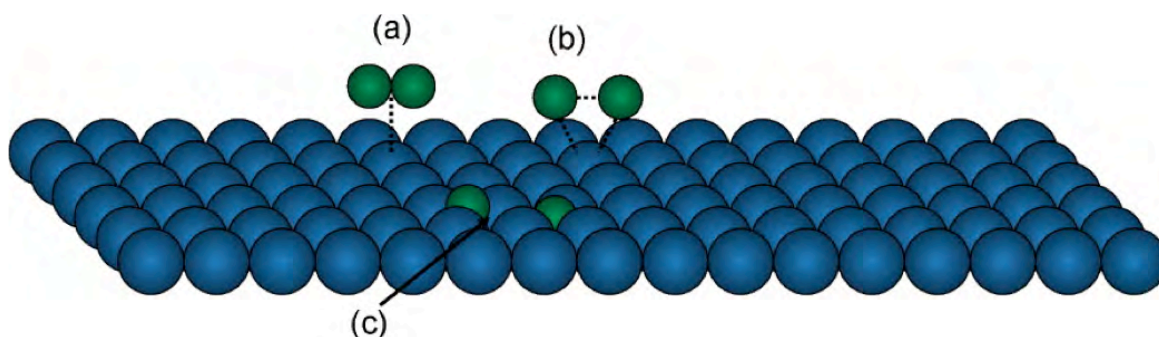


Figura 5. Interacción entre hidrógeno molecular (verde) y la superficie metálica de paladio (azul).

La hidrogenación catalítica (Fig. 6) muestra la formación de un enlace a través de los electrones del enlace π de la molécula de eteno con un átomo de Pd, simultáneamente a dos átomos metálicos adyacentes el eteno se une a un átomo de Pd mediante un enlace σ (paso 1). Un hidrógeno proveniente de la cavidad octaédrica de la superficie metálica forma un enlace σ con uno de los átomos de carbono, mientras que el otro carbono forma un enlace σ con un átomo de Pd (paso 2). El carbono que está enlazado al Pd mediante un enlace σ forma un enlace σ con un hidrógeno, eventualmente por medio de una eliminación reductiva se obtiene el respectivo alcano (etano).⁹

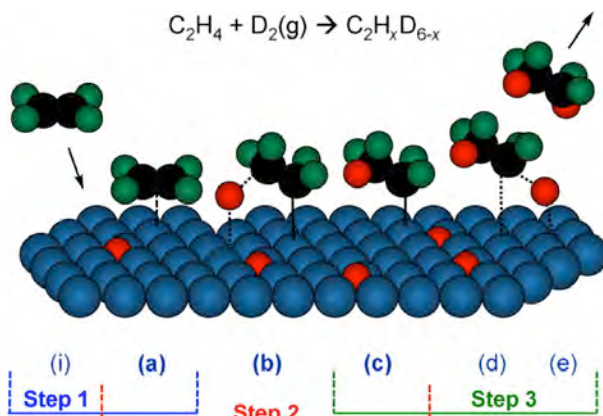


Figura 6. Hidrogenación catalítica heterogénea de la molécula de eteno.

2.3 Reducción de Compuestos β -dicarbonílicos con Hidruros Metálicos: Aldehídos y Cetonas

A partir del estudio pionero del uso de diborano como agente reductor de aldehídos y cetonas, el uso de compuestos de boro, principalmente de sus análogos, borohidruros, ha persistido para la transformación sintética de un grupo carbonilo al grupo alcohol correspondiente [(C=O) a CH-OH].¹⁰ El empleo de hidruros metálicos en la síntesis de nuevos reductores surgió como una alternativa al uso limitado de especies que implicaban el uso de metales como Zn, Fe, o Na/Hg aunado con ácidos como acético o clorhídrico, siendo estas especies no selectivas. Asimismo, el uso de condiciones como Na/EtOH o Zn/NaOH representaban problemáticas en la selectividad de la reacción al no ser agentes reductores suaves.¹¹ El auge de los borohidruros metálicos se dio a partir de la síntesis y aplicación de compuestos como borohidruro de sodio (NaBH₄) e hidruro de litio y aluminio (LiAlH₄), los cuales poseen propiedades reductoras diferentes: NaBH₄ es un agente suave y selectivo, capaz de reducir aldehídos, cetonas y cloruros de acilo; mientras que LiAlH₄ es un agente más poderoso que NaBH₄, sin embargo, no es selectivo, su capacidad reductora ha sido demostrada en la reducción de una amplia gama de compuestos como ácidos carboxílicos, haluros de ácido, lactonas, epóxidos, aldehídos y cetonas entre otros; además es posible la reducción de compuestos de nitrógeno (amidas, imidas, carbamatos), azufre (ditioles, sulfonas) y compuestos halogenados (haluros de alquilo).^{12,13}

Principalmente, se han empleado metales alcalinos y alcalinotérreos para la obtención de borohidruros no sustituidos (MBH₄), dentro de los cuales destacan KBH₄, LiBH₄, Zn(BH₄)₂ y NaBH₄. De igual manera, borohidruros a partir de silicio, estaño y de metales de transición han sido empleados para la reducción de compuestos carbonílicos.^{11,14}

Variaciones estructurales de los borohidruros tales como la sustitución del catión metálico, ligante(s), contraión y cambios en las condiciones de reacción conlleva a modificaciones en la estereoselectividad, regioselectividad y quimioselectividad.¹¹ La selección de un borohidruro metálico puede basarse en los siguientes criterios:

1. Quimioselectividad: basada en la habilidad de únicamente modificar (reducir) a un grupo en específico en la presencia de otros grupos susceptibles a ser reducidos.

2. Estereoselectividad: Habilidad de formar un estereoisómero específico, sobre otros posibles.
3. Idoneidad: Facilidad de uso y purificación del producto.
4. Eficiencia: Máxima conversión y obtención de altos rendimientos.
5. Seguridad: Manejo del reactivo antes, durante y después de la reacción.

2.3.1 Borohidruro de Sodio

El término borohidruro es aplicado a aquellos compuestos que contengan grupos o iones BH_4 . En 1941 (publicado en 1952) Schlesinger sintetizó y caracterizó de manera extensiva los borohidruros de potasio y sodio, mediante reacción de diborano con hidruros de metales alcalinos.^{2,15} En ese entonces, la síntesis de borohidruros de aluminio, berilio y litio a partir de diborano y el correspondiente alquilo metálico había sido reportada; sin embargo, la síntesis de éstos a partir de alquilos de metales alcalinos representaba dificultades en su preparación y manejo. La obtención del borohidruro de sodio (NaBH_4) a partir de trimetoxiborohidruro de sodio y diborano se muestra en la siguiente ecuación:



La reacción es del tipo ácido-base de Lewis, en donde se lleva a cabo el desplazamiento de un ácido débil (metil borato) por un ácido fuerte (borano, BH_3). El borohidruro de sodio es un sólido blanco cristalino, con apariencia de sal. En contraste con su análogo de litio, el cual registra pérdida de hidrógeno a 275°C , este es notoriamente estable, al no presentar cambio alguno en temperaturas cercanas a los 400°C . Su comportamiento en soluciones acuosas depende del pH y de la temperatura: soluble en agua fría sin formación alguna de hidrógeno, sin embargo, la adición de ácido libera dicho gas. En disolventes como etanol y metanol es soluble, un estudio realizado por Herbert *et al.*, demostró que en soluciones de ambos disolventes la liberación total de hidrógeno es completada en 24 minutos en metanol y en 870 minutos en etanol.^{11,16}

Modificaciones estructurales al NaBH_4 tales como sustitución del catión Na^+ por otros cationes (Li^+ , K^+ , Zn^{2+}) conllevan a variaciones en la reactividad. Por ejemplo, la sustitución de Na^+ por Li^+ da lugar a la formación de una especie reductora más fuerte (LiBH_4), que además de reducir aldehídos, cetonas y cloruros de acilo, también reduce ésteres, lactonas y epóxidos. La especie formada por sustitución con Zn^{2+} [$\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$] tiene la propiedad de reducir iminas, además de ser utilizada para la reducción de aldehídos y cetonas α,β -insaturadas. La sustitución de Na^+ por K^+ genera una especie con reactividad similar al NaBH_4 . Otro tipo de modificación comprende la sustitución de uno a tres átomos de hidrógeno con diferentes sustituyentes, el reemplazo de hidrógeno por grupos electroattractores disminuye la fuerza reductora; por ejemplo, la sustitución de un átomo de hidrógeno por un grupo ciano (CN) da origen a una especie (NaBH_3CN) más suave que NaBH_4 , la cual solo es reactiva en medios ácidos. En contraste, la sustitución por un grupo electrodonador aumenta el poder reductor del borohidruro, por ejemplo, los borohidruros sustituidos por tres sustituyentes alcoxi o trialquil son agentes reductores más poderosos que NaBH_4 y/o LiBH_4 .¹¹

2.3.2 Mecanismo de Reducción

La reducción de aldehídos y cetonas con borohidruro de sodio es llevada a cabo preferencialmente en solventes próticos. La formación de un puente de hidrógeno O-H...O entre el grupo carbonilo y el alcohol (disolvente) sirve como activante del grupo carbonilo (Fig. 7). El uso de alcoholes como medio de reacción favorecen este tipo de reacciones. La interacción de las moléculas de disolvente con el agente reductor da lugar a la formación de alcoxiborohidruros, los cuales poseen la propiedad de reducir dobles enlaces C=O.¹⁷

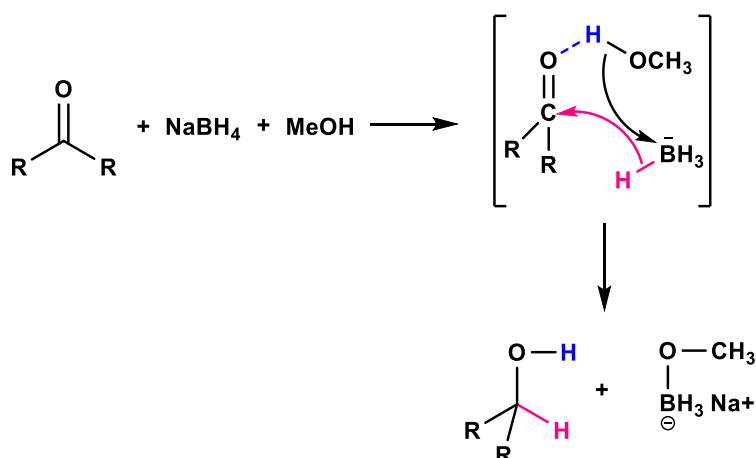


Figura 7. Reducción de carbonilo con borohidruro de sodio (NaBH₄) en metanol.

La propuesta de un mecanismo de seis centros fue elucidada por Wigfield y Gowland en 1976, en este se descarta que la reacción se lleve a cabo a través de un mecanismo de cuatro centros; la formación de alcoxiborohidruros a través del mecanismo de seis centros es resultado de la interacción del boro con moléculas de disolvente (propanol), dicha observación suprime la propuesta de que ocurra el mecanismo de cuatro centros, en donde se propone la formación a partir de interacciones con el alcohol formado.¹⁸

En 1955, Brown *et al.*, comprobó que la velocidad de reacción en diglima es lenta en comparación con disolventes próticos como isopropanol, y que ésta es catalizada por la adición de trietilamina (Et₃N). La presencia de grupos voluminosos adyacentes a los oxígenos de éteres disminuyen la propiedad de donación de este átomo. Siendo así, la probabilidad de que la formación de alcoxiborohidruros sea con el alcohol formado y no con el disolvente (Fig. 8).¹⁶

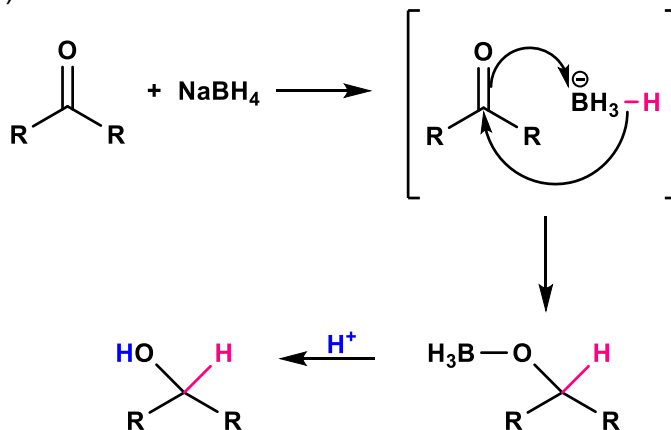


Figura 8. Reducción de carbonilo con borohidruro de sodio (NaBH₄) en medio aprótico.

2.4 Modelos de Inducción Asimétrica 1,2: Reducción de Aldehídos y Cetonas

La influencia que ejerce un centro quiral en posición α en la reducción de compuestos carbonílicos (aldehídos y cetonas) ha sido estudiada ampliamente. En 1952, Donald Cram sugirió un modelo que explica la estereoquímica derivada de una reacción de adición nucleofílica a compuestos carbonílicos caracterizados por poseer un centro quiral en posición α . Cram propuso que la complejación del carbonilo con un ácido de Lewis le confiere impedimento estérico, en consecuencia, el oxígeno es ubicado en la posición menos limitada, rodeada de los sustituyentes de menor volumen (R_S y R_M) presentes en el centro quiral α . La adición del nucleófilo (Fig. 9a) se da preferencialmente por el lado menos impedido (R_S). Otra regla formulada por Cram conocida como Quelato-Cram (*Cram-Chelate*), establece que la formación de un quelato entre grupos con pares de electrones libres (OH, OMe, por ejemplo) presentes en el carbono α y un catión metálico favorecen la adición del nucleófilo a través de R_S , beneficiado por la configuración eclipsada de $R_L-C=O$ -Metal (Fig. 9b).¹⁹

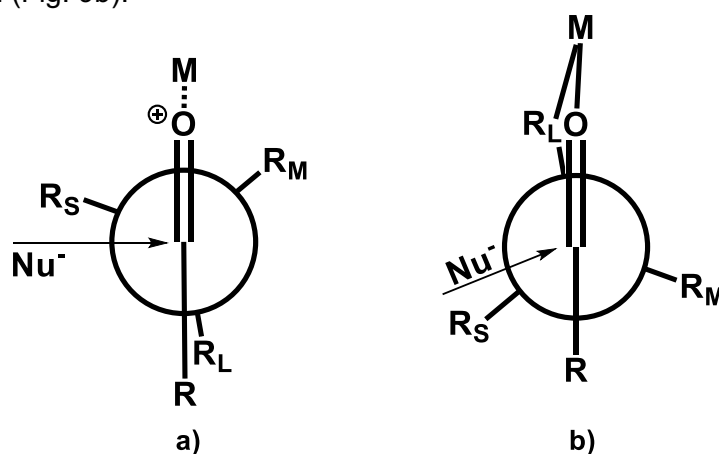


Figura 9. Modelos de Cram para la adición de nucleófilos a cetonas: (a) Cram y (b) Cram-Quelato.

La diastereoselectividad predecida por la regla de Cram es afectada por la presencia de grupos polares en el estereocentro, específicamente, por grupos electroattractores como halógenos; en estos casos, la formación del diasteroisómero es contraria a la esperada. Esto conlleva a Cornforth a proponer que sustituyentes electroattractores, R_P , asumen la posición normalmente ocupada por R_L en el modelo de Cram, minimizando el momento dipolar y propiciando así que el ataque nucleofílico se dé por el lado de R_S (Fig. 10), dando como resultado una inversión en la diastereoselectividad de la reacción.⁵

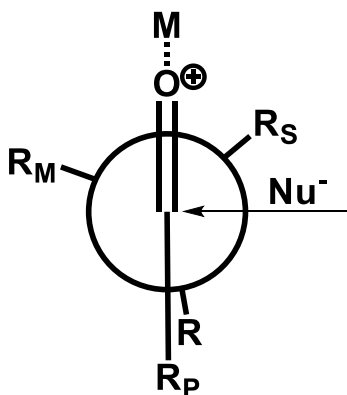


Figura 10. Modelo de Cornforth.

La conformación reactiva para la adición nucleofílica propuesta por Cram y Cornforth no era la ideal, ya que el volumen del carbonilo propiciaba que el alineamiento R-R_L (R-R_p) sea poco favorable, especialmente en cetonas. En un modelo alternativo, Felkin propuso que el estado de transición preferencial para la adición del reductor es aquel en donde los enlaces están completamente alternados y la interacción a minimizar es aquella entre el nucleófilo entrante y el grupo más voluminoso, R_L. Más tarde, Ahn complementó lo introducido por Felkin, al comprobar computacionalmente que las estructuras de estado de transición (Fig. 11) elucidadas por Felkin eran factibles para explicar la reducción de un sistema carbonílico.⁵

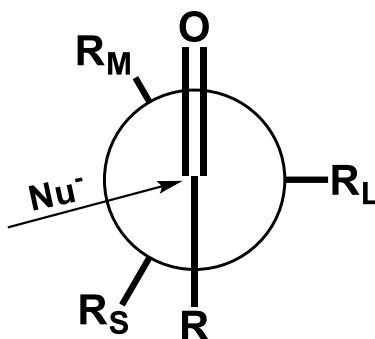


Figura 11. Modelo de reducción de Felkin-Ahn.

La adición nucleofílica preferencial del reductor ocurre perpendicular al plano del grupo carbonilo, alejado de R_L. Estudios realizados por Dünitz establecieron que la disposición espacial del nucleófilo, a distancias Nu-C cortas, el ángulo Nu-C=O es de 105°C, esta trayectoria es conocida como ángulo Bürgi-Dunitz. Este modelo está catalogado como el más confiable para la predicción diastereoselectiva de una reacción de adición nucleofílica a compuestos carbonílicos.⁵

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Estudiar el efecto que tiene un sustituyente voluminoso en la posición central (α) de un sistema β -dicetónico sobre las proporciones diastéricas preferenciales que se forman como producto de una reacción de reducción.

3.2 Objetivos específicos

1. Llevar a cabo la reacción de condensación de Knoevenagel entre 2,4-pentanodiona y *p*-nitrobenzaldehído, 3,4-dimetoxibenzaldehído y 1-naftaldehído para la obtención de los bencilidenos correspondientes.
2. Sintetizar un bencilideno a partir de tetrahidrocurcumina y 3,4-dimetoxibenzaldehído a través de la reacción de condensación de Knoevenagel.
3. Hidrogenar el doble enlace α,β -insaturado de los sistemas β -dicetónicos mediante catálisis heterogénea con Pd/C, seguido de la reducción empleando borohidruro de sodio.
4. Realizar la reducción de los compuestos β -dicarbonílicos no hidrogenados con borohidruro de sodio.
5. Llevar a cabo la caracterización espectroscópica de los productos sintetizados.

4. HIPÓTESIS

La introducción de un sustituyente voluminoso (benciliden o bencil) en la posición central (α) de un sistema β -dicetónico de 2,4-pentanodiona y tetrahidrocurcumina influirá en las proporciones diastereoméricas producto de la reducción de dicho núcleo con borohidruro de sodio.

5. METODOLOGÍA

La reacción de condensación de Knoevenagel entre 2,4-pentanodiona y *p*-nitrobenzaldehído, 3,4-dimetoxibenzaldehído, 1-naftaldehído (Fig. 12) fue llevada a cabo de acuerdo con las condiciones reportadas por Worgull *et al.*²⁰

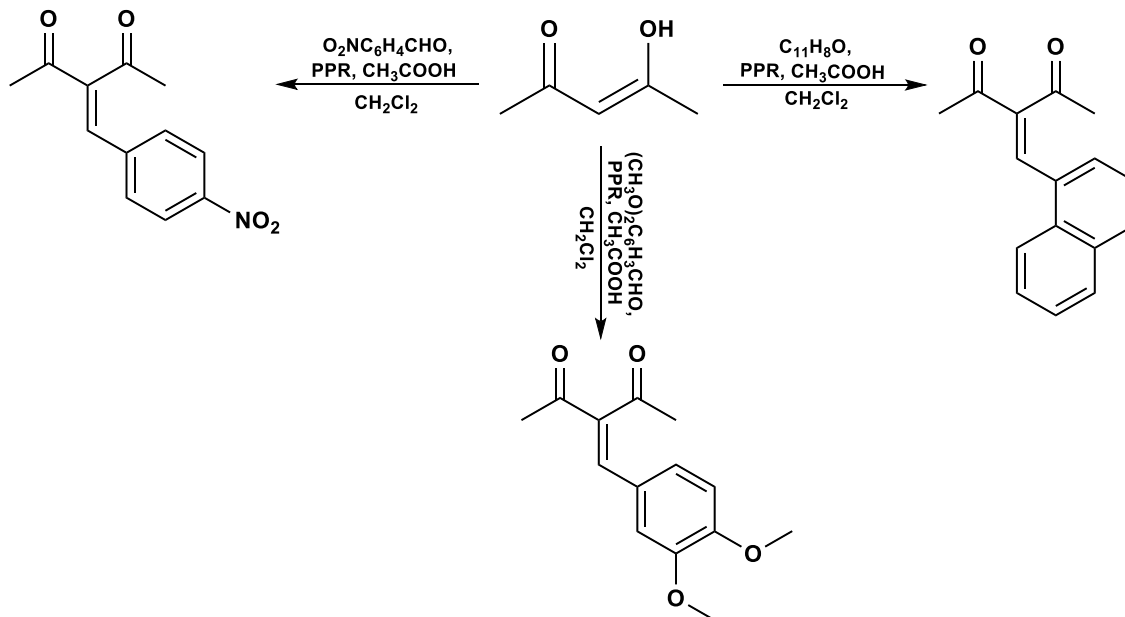


Figura 12. Ruta de síntesis para la obtención de bencilidenos de 2,4-pentanodiona.

Una vez obtenidos los bencilidenos se sometieron a dos rutas de reducción. En la primera ruta sintética se redujo el doble enlace del sistema α,β -insaturado mediante hidrogenación catalítica utilizando Pd/C al 10%, realizando modificaciones a la metodología propuesta por Mattson *et al.*,²¹ y la posterior reducción del sistema β -dicetónico al diol correspondiente utilizando borohidruro de sodio como agente reductor en metanol (Fig. 13). En la segunda ruta sintética únicamente se redujo el sistema β -dicetónico con borohidruro de sodio en metanol (Fig. 14).

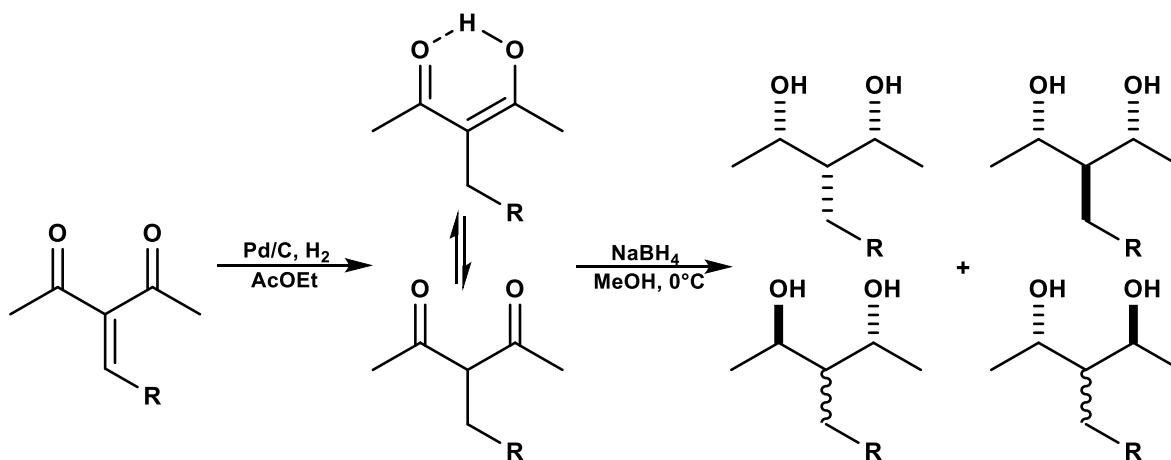


Figura 13. Ruta sintética de hidrogenación y reducción de bencilidenos de 2,4-pentanodiona.

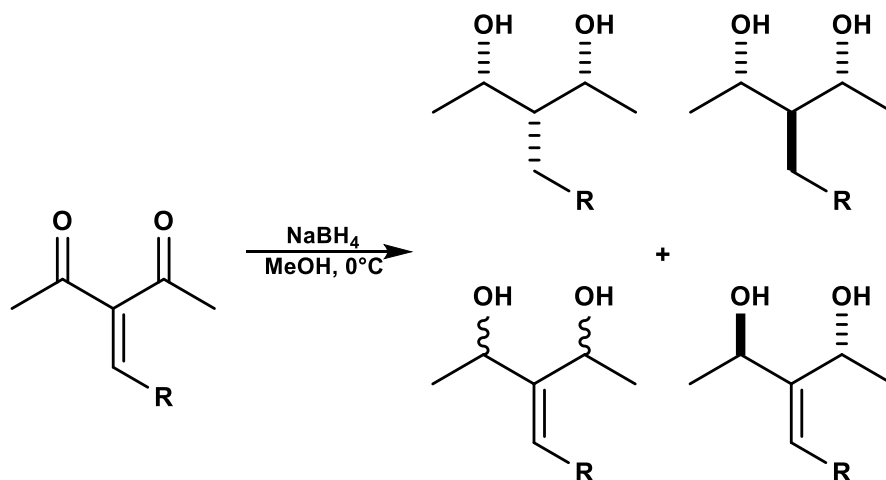


Figura 14. Ruta sintética reducción de bencilidenos de 2,4-pentanodiona.

Para la síntesis del bencilideno de tetrahydrocurcumina y 3,4-dimetoxibenzaldehído, se siguieron las mismas condiciones previamente mencionadas (Fig. 15). Cabe mencionar que se sustituyó el uso de diclorometano como disolvente por acetonitrilo, implementando el sistema Dean-Stark de reacción propuesto por Ahluwalia *et.al*. Las transformaciones químicas del producto condensado siguieron las dos rutas de reducción descritas anteriormente (Fig. 16–17).^{20,22}

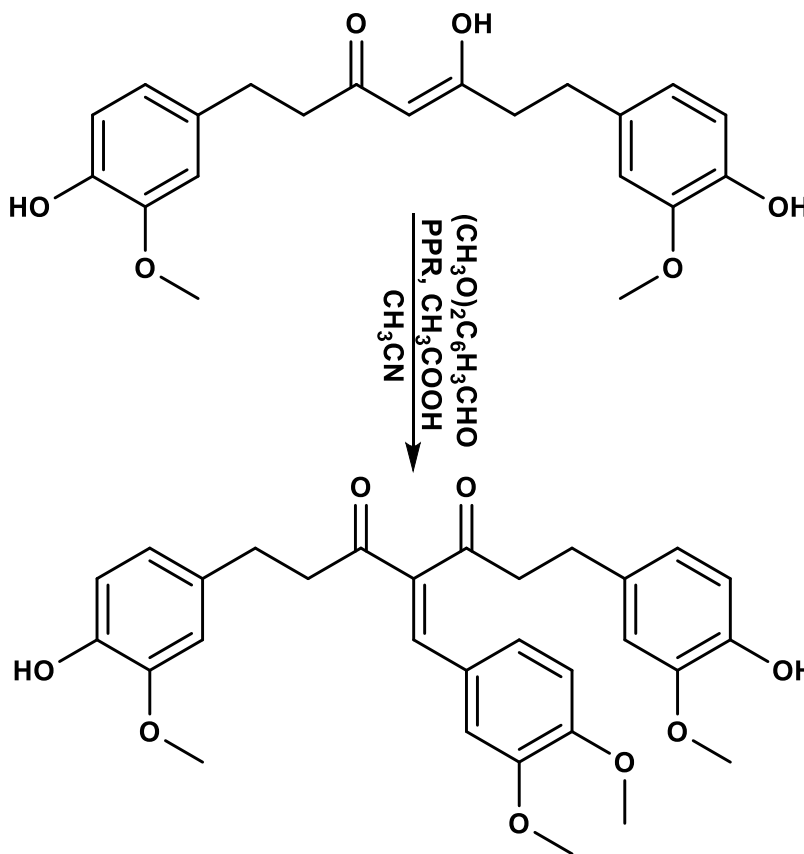


Figura 15. Ruta sintética para la obtención de bencilidenos de tetrahydrocurcumina y 3,4-dimetoxibenzaldehído.

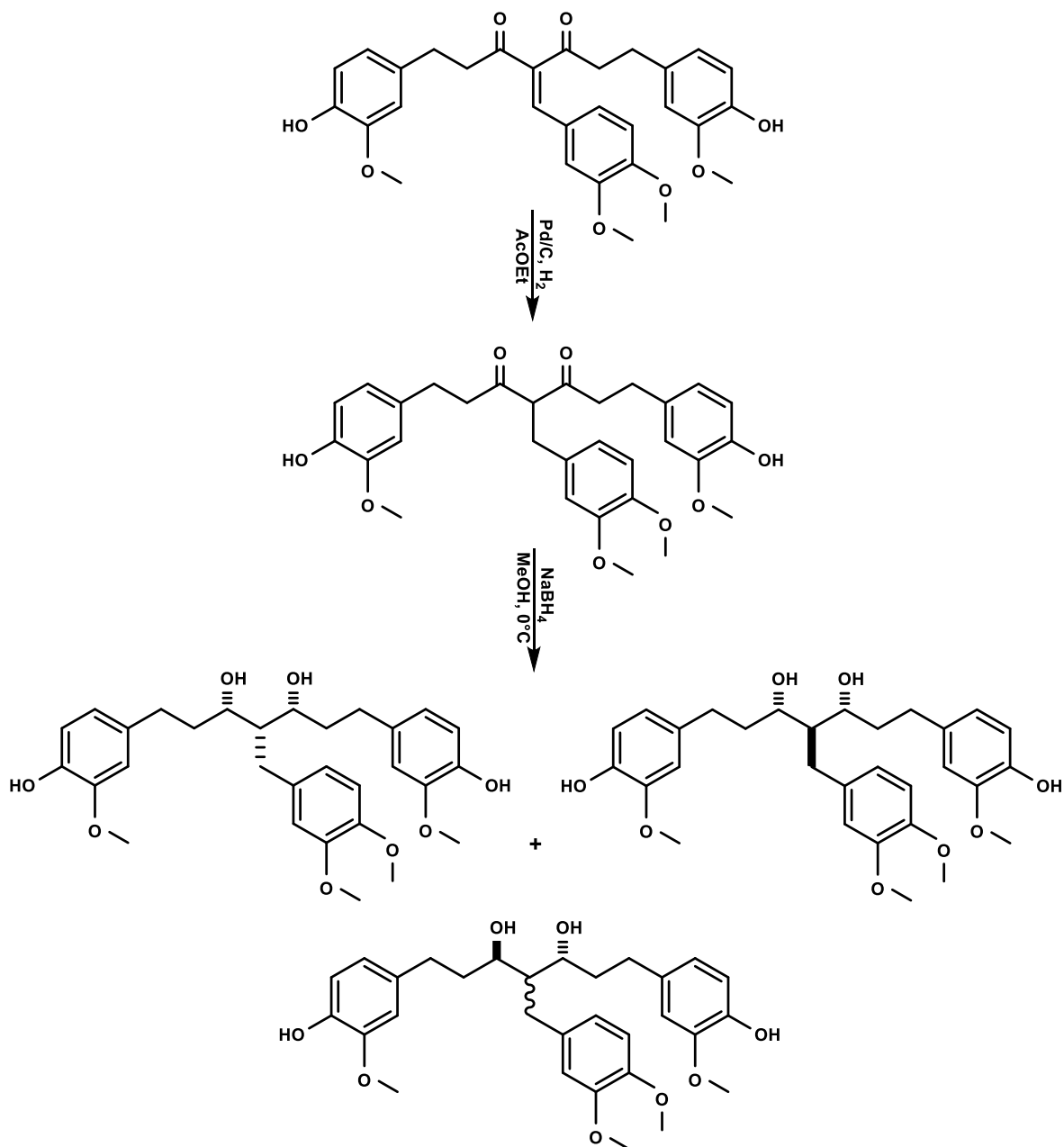


Figura 16. Ruta sintética de hidrogenación y reducción del bencilideno de tetrahidrocurcumina y 3,4-dimetoxibenzaldehído.

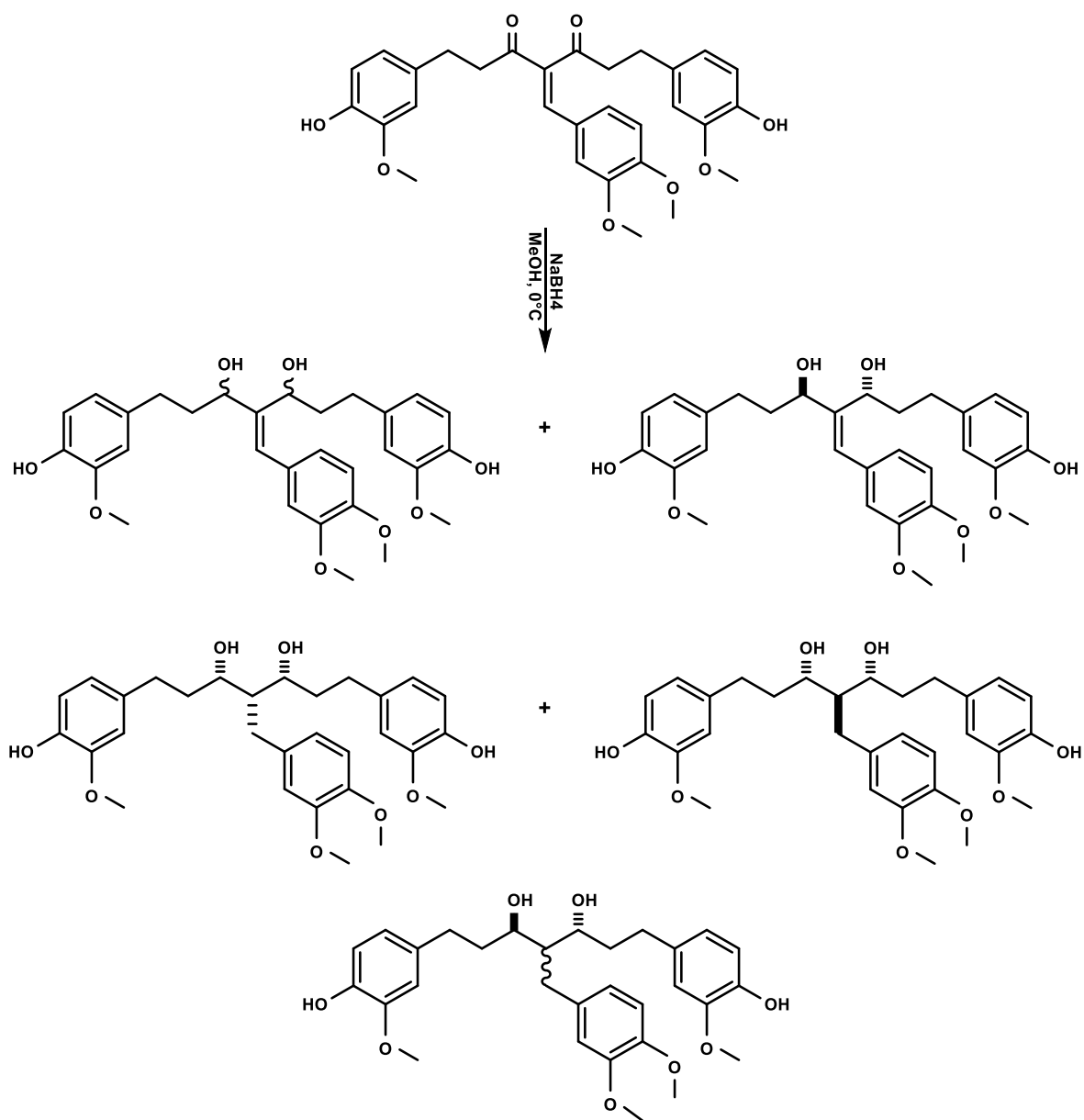


Figura 17. Ruta sintética reducción del bencilideno de tetrahydrocurcumina y 3,4-dimetoxibenzaldehído.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1 Síntesis de 3-(4-nitrobenziliden)pentano-2,4-diona y sus transformaciones sintéticas

6.1.1 Síntesis de 3-(4-nitrobenziliden)pentano-2,4-diona.

El primer compuesto de la serie fue sintetizado a partir de 2,4-pentanodiona y *p*-nitrobenzaldehído, como especies catalíticas piperidina (PPR) y ácido acético glacial (CH_3COOH), usando diclorometano (CH_2Cl_2) como disolvente de reacción, durante 72 horas a temperatura ambiente y en agitación constante (Fig. 18). A lo largo de este trabajo, se les denominará a los productos de condensación *bencilideno* del *aldehído* del cual se *obtuvo*, en este caso, bencilideno de *p*-nitrobenzaldehído.

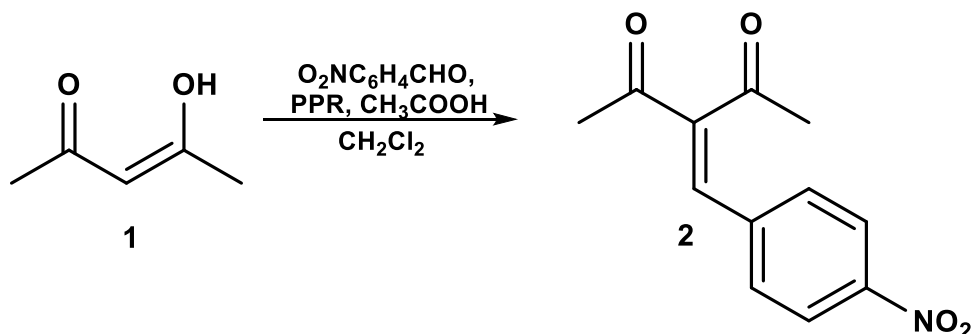


Figura 18. Síntesis de bencilideno de *p*-nitrobenzaldehído.

El producto obtenido fue caracterizado a través de Resonancia Magnética Nuclear (RMN), Espectroscopia Infrarroja (IR) y Espectrometría de Masas (EM). El espectro de RMN ^1H en 500 MHz (CDCl_3) mostró dos señales simples con desplazamiento químico (δ) en 2.29 (s, 3H) y 2.46 (s, 3H) ppm, que corresponden a los grupos metilos en posición α a los grupos carbonilo (véase tabla 1). El desplazamiento químico del protón vinílico está situado en 7.50 (s, 1H) ppm. En cuanto a las señales pertenecientes al sistema aromático, éstas constituyen un sistema AA'XX', con dos señales múltiples en 7.57 (m, 2H) y 8.25 (m, 2H) ppm (Fig. 19-20).

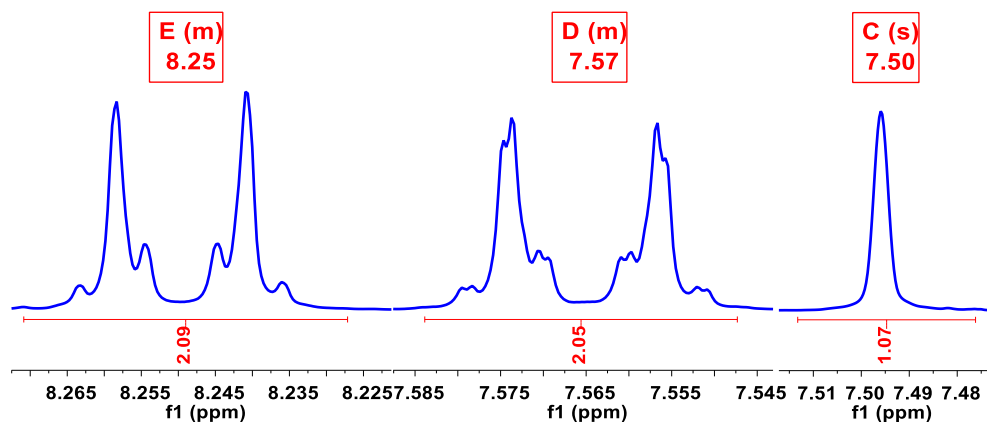


Figura 19. Señales de la región aromática y vinílica del bencilideno de *p*-nitrobenzaldehído.

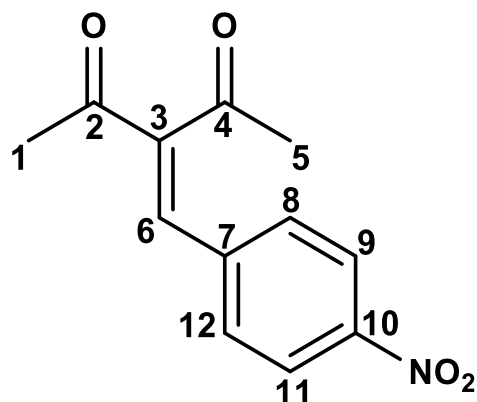


Figura 20. Bencilideno de *p*-nitrobenzaldehído, compuesto 2.

Tabla 1. Asignación de señales mediante RMN en 1D (^1H , ^{13}C) y 2D (COSY, HSQC y HMBC).

Núcleo	δ de ^1H en ppm	δ de ^{13}C en ppm	COSY	HMBC
1	2.29 (s, 3H)	31.75	-	204.25 (C2), 145.65(C3)
2	-	204.25	-	-
3	-	145.65	-	-
4	-	195.94	-	-
5	2.46 (s, 3H)	26.70		145.65 (C3), 195.94 (C4), 136.46 (C6)
6	7.50 (s, 1H)	136.46	-	204.25 (C2), 145.65 (C3), 195.24 (C4), 139.27 (C7), 130.34 (C8, C12)
7	-	139.27	-	-
8, 12	7.57 (m, 2H)	130.24	H9,11	136.46 (C6), 130.24 (C8,12), 124.14 (C9, 11), 148.50 (C10)
9, 11	8.25 (m, 2H)	124.14	H8,12	139.27 (C7), 124.14(C9,11), 148.50 (C10)
10	-	148.50	-	-

Usando como medio de cristalización una mezcla de Hex/AcOEt se obtuvo un sólido cristalino color naranja-rojizo, que permitió la obtención de la estructura cristalina la cual se caracterizó por difracción de rayos X. En la que la celda unitaria del bencilideno está constituida por dos conforméromos (Fig. 21). Con la estructura cristalina fue posible calcular la disposición espacial de un carbonilo respecto al otro para cada conforméromo. En el conforméromo A los planos conformados por C1-C2-O1-C3 (Plano 1) y C3-C4-O2-C5 (Plano 2) generan un ángulo de 70.75° , mientras que para el conforméromo B, los planos formados por C21-C22-O21-C23 (Plano 3) y C23-C24-O22-C25 (Plano 4) generan un ángulo de 63.54° (Fig. 22).

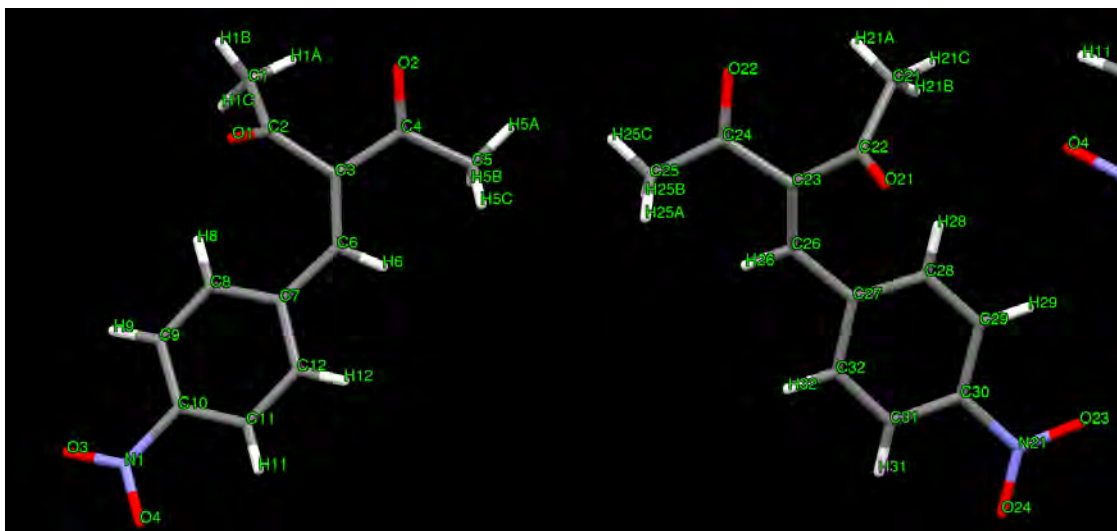


Figura 21. Conformeros A (izq.) y B (dcha.) de bencilideno de *p*-nitrobenzaldehído.

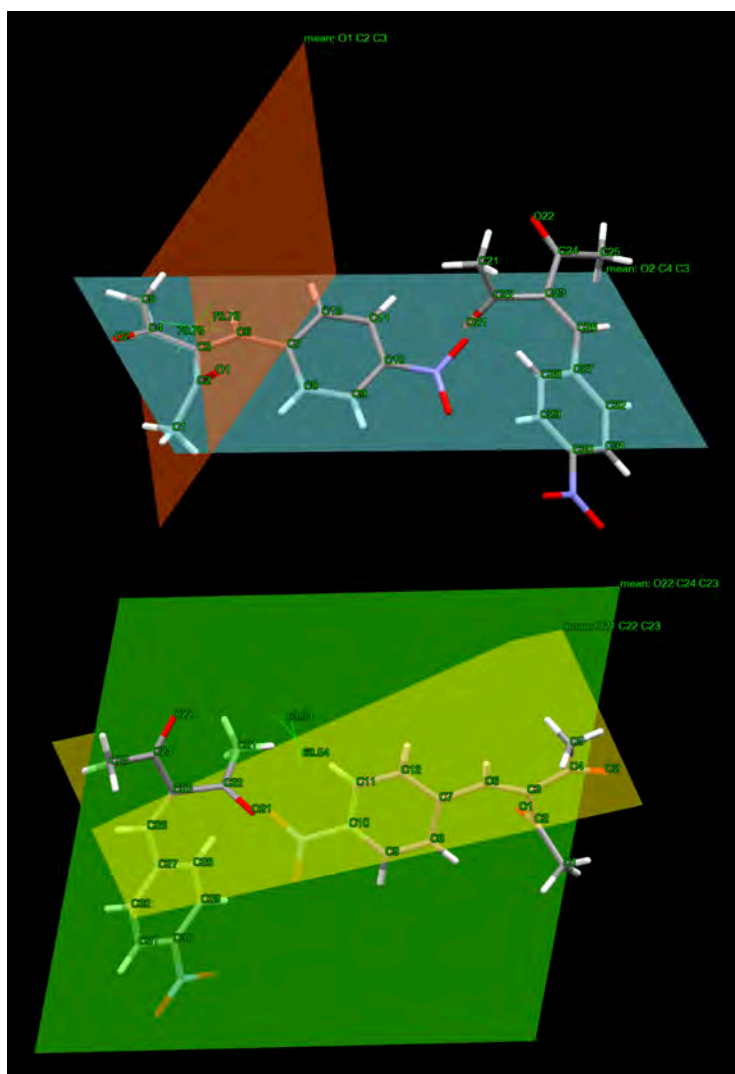


Figura 22. Ángulo formado entre los planos 1 y 2 del conformero A (superior), y planos 3 y 4 del conformero B (inferior).

Siendo estas disposiciones de los carbonilos resultado de interacciones intermoleculares del tipo C-H \cdots O=C (hydrogen bonding, por su denominación en inglés), entre ambos conformeros; este tipo de interacción es común en sistemas biológicos como carbohidratos, aminoácidos y proteínas (Fig. 23). Los puentes de hidrógeno observados en estructuras cristalinas raramente son lineales, ángulos entre 130° a 180° son reportados regularmente. Para la interacción C-H \cdots O=C, las distancias H \cdots O reportadas en la literatura son de 2.04 a 2.65 Å; y para la distancia C \cdots O entre los 2.5 a 3.2 Å, sin embargo, en estructuras como la del ácido fumárico está reportado una distancia C \cdots O de 3.42 Å (tabla 2).^{23,24,25}

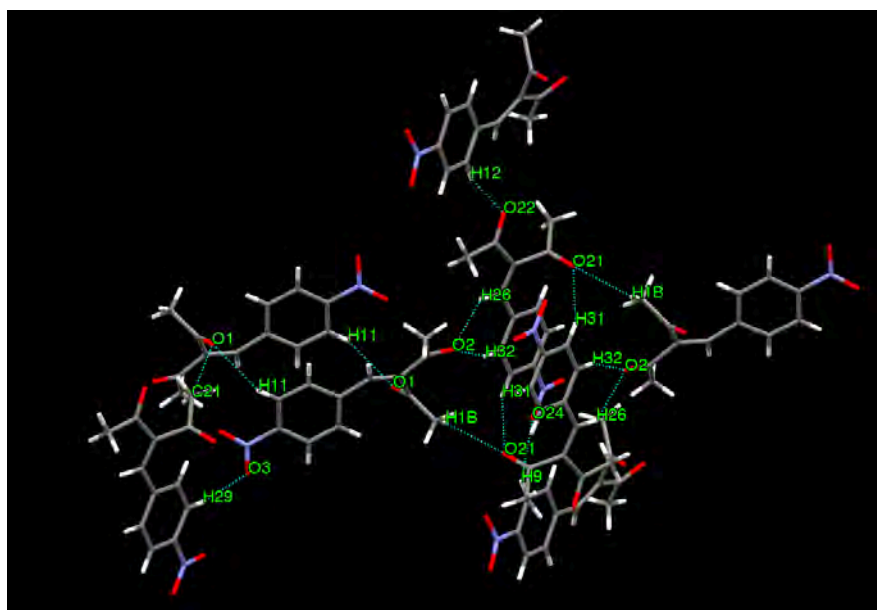


Figura 23. Interacciones C-H \cdots O=C entre los conformeros A y B del compuesto 2.

Tabla 2. Interacciones C-H \cdots O intermoleculares.

Conformero	Interacciones C-H \cdots O	Distancia (Å)	Ángulo (°)	
A	C11-H11 \cdots O1	H11 \cdots O1	2.577	151.22
		C11 \cdots O1	3.422	
	C26-H26 \cdots O2	H26 \cdots O2	2.672	141.57
		C2 \cdots O2	3.449	
	C32-H32 \cdots O2	H32 \cdots O2	2.523	156.02
		C32 \cdots O2	3.393	
C29-H29 \cdots O3	H29 \cdots O3	2.547	165.24	
	C29 \cdots O3	3.454		
B	C1-H1 \cdots O21	H1 \cdots O21	2.704	126.70
		C1 \cdots O21	3.367	
	C31-H31 \cdots O21	H31 \cdots O1	2.539	146.34
		C31 \cdots O21	3.353	
	C12-H12 \cdots O22	H12 \cdots O22	2.583	161.50
		C12 \cdots O22	3.477	
	C9-H9 \cdots O24	H9 \cdots O24	2.551	133.32
		C9 \cdots O24	3.260	

Por su parte, el espectro IR (Anexo Espectro 6) del compuesto **2** presentó bandas (cm^{-1}) en: 3109.68, 3077.61, 3048.41 (estiramientos C-H de CH vinílico y aromático), 2921.67 (estiramientos C-H de CH_3), 1703.81 (estiramientos C=O de cetonas), 1650.98 (estiramientos C=C-C=O de cetonas conjugadas), 1339.66 y 1512.34 (estiramientos N-O simétricos y asimétricos del grupo NO_2). Mediante espectrometría de masas, empleando impacto electrónico como modo de ionización, se confirmó la formación del bencilideno de *p*-nitrobenzaldehído (Anexo Espectro 7), donde se aprecia un [M] de m/z 233.

6.1.2 Reducción de 3-(4-nitrobenciliden)pentano-2,4-diona

La reducción del bencilideno de *p*-nitrobenzaldehído fue llevada a cabo empleando borohidruro de sodio (NaBH_4) como agente reductor, metanol como medio de reacción a una temperatura de $\sim 0^\circ\text{C}$ (Fig. 24).

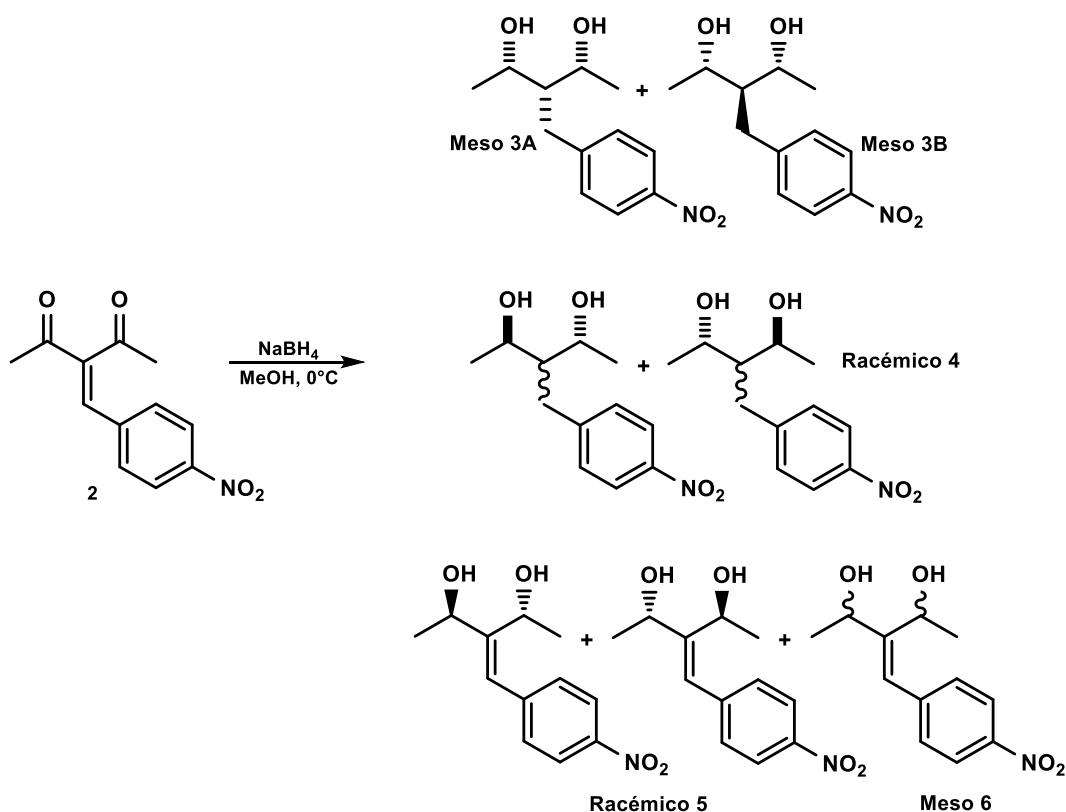


Figura 24. Reducción de bencilideno de *p*-nitrobenzaldehído.

Además de la reducción del núcleo β -dicetónico, en una fracción del bencilideno ocurre primero una reacción conocida como reducción de enonas, en la cual el doble enlace C-C en posición α,β es reducido (reducción 1,4), con la posterior reducción del sistema carbonílico (reducción 1,2),¹⁴ esto es debido al efecto inductivo que generan los dos átomos de oxígeno de los carbonilos en el sistema sobre el carbono β (bencilico), aumentando su carácter electrofílico y haciéndolo susceptible al ataque nucleofílico por parte del reductor.²⁶ La purificación de los productos de reacción fue posible mediante cromatografía en fase sólida, empleando como eluyente Hex-AcOEt-MeOH en relación 80:10:10, respectivamente. Se lograron aislar tres fracciones cromatográficas que fueron caracterizadas por RMN, IR y EM. El espectro de RMN ^1H en 500 MHz (CDCl_3) de la fracción cromatográfica de mayor polaridad muestra la coexistencia de tres especies. Las señales

correspondientes a los hidrógenos base (CH) del grupo OH de las tres entidades formadas tienen δ (ppm) en: 3.97 (qd, $J= 6.42, 6.41, 6.41, 5.15$ Hz, 1.27 H) y 4.18 (qd, $J= 6.48, 6.48, 6.44, 2.27$ Hz, 1.42 H), propias de las especies doblemente reducidas (compuestos **3A** y **3B**), las cuales representan el 27 y 30 % de la proporción total. En contraste, las señales con desplazamiento químico en 4.75 (q, $J= 6.50, 6.50, 6.48$ Hz, 1H) y 4.90 (q, $J= 6.74, 6.73, 6.73$ Hz, 1H) corresponden a la especie reducida únicamente del sistema β -dicetónico (compuesto **6**), la cual constituye al 43% de la proporción total de la mezcla (Fig. 25).

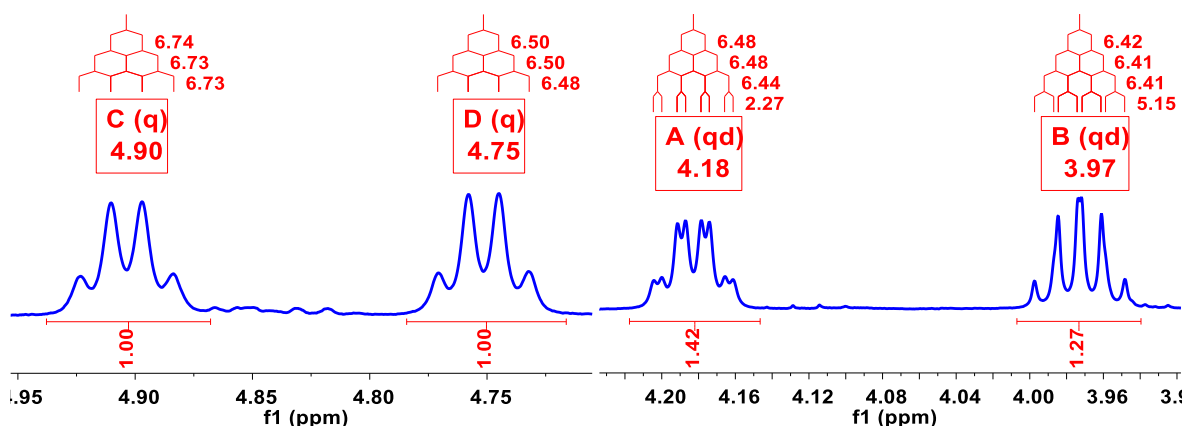


Figura 25. Señales características de los hidrógenos base (-CH) del grupo OH: reducción 1,2 (núcleo β -dicetónico) y reducción 1,4 (enona).

La reducción de enonas ocurre generalmente cuando se emplea un agente reductor suave como NaBH_4 . Este tipo de reacción es favorecida cuando el enlace metal-hidruro (M-H) posee carácter covalente, en contraste con especies reductoras como el hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4) en donde la reducción del carbonilo es directa.^{14,17} El mecanismo de la doble reducción es reportado por Clayden *et al.* (Fig. 26), en donde la primera etapa consiste en la reducción del doble enlace C-C en posición α,β (reducción 1,4), y la posterior obtención del alcohol correspondiente por reducción del carbonilo (reducción 1,2).²⁷

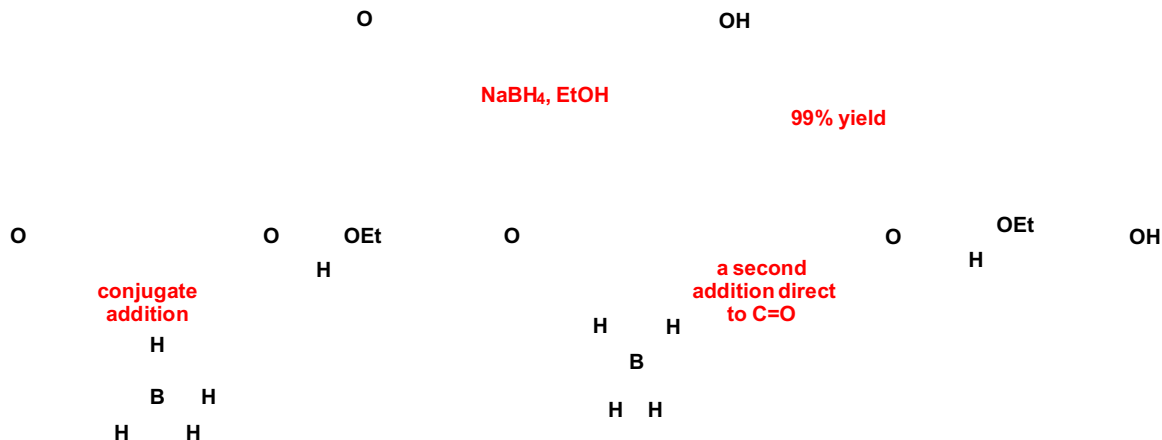


Figura 26. Reacción de Adición Conjugada.

Las dos especies formadas producto de esta reacción son aquellas con hidrógenos base con desplazamiento químico en 3.97 y 4.18 ppm, cada desplazamiento químico corresponde a una especie única y diferente, cuya asignación inequívoca e identificación fue deducida a través de los espectros en 2D de HSQC y HMBC. En donde la correlación heteronuclear en HSQC muestra que los hidrógenos base (CH) del grupo OH con δ (ppm) de 3.97 (2H) tiene su ^{13}C en 69.20 ppm, mientras la otra base a 4.18 ppm correlaciona con su ^{13}C en 72.01 ppm (Fig. 27), dichas correlaciones son percibidas de igual manera a tres enlaces en el espectro HMBC (Fig. 28).

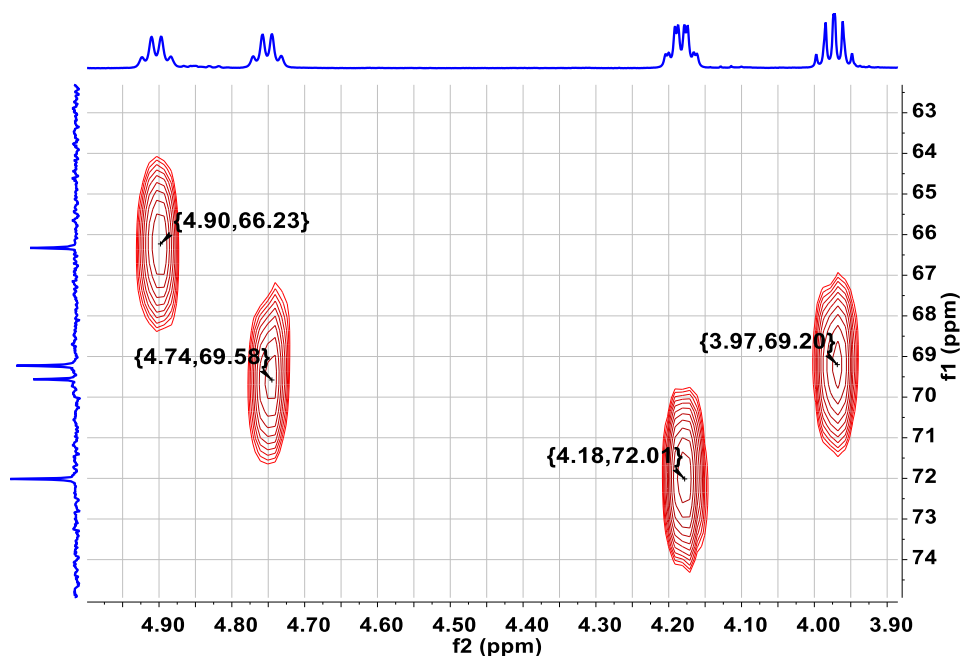


Figura 27. Espectro HSQC en 500 MHz (CDCl_3) de la mezcla de dioles.

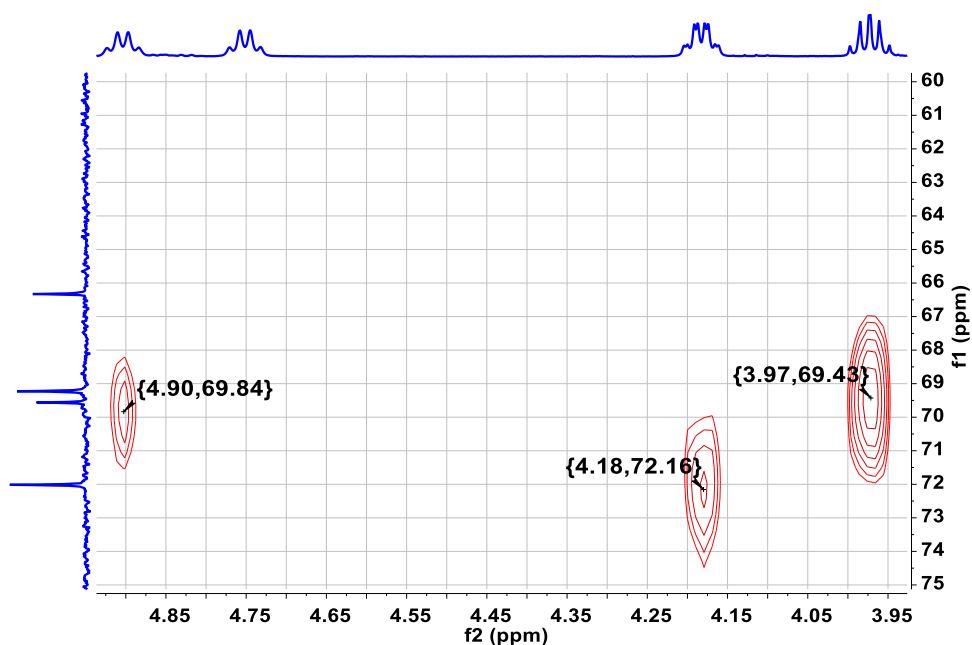


Figura 28. Espectro HMBC en 500 MHz (CDCl_3) de la mezcla de dioles.

La obtención de monocristales usando CH_2Cl_2 como medio de cristalización permitió que mediante difracción de rayos X se obtuviera la estructura cristalina correspondiente al *isómero meso* de una de las dos especies doblemente reducidas, que tiene una configuración absoluta de *S* para el C2 y *R* para el C4 (Fig. 29).

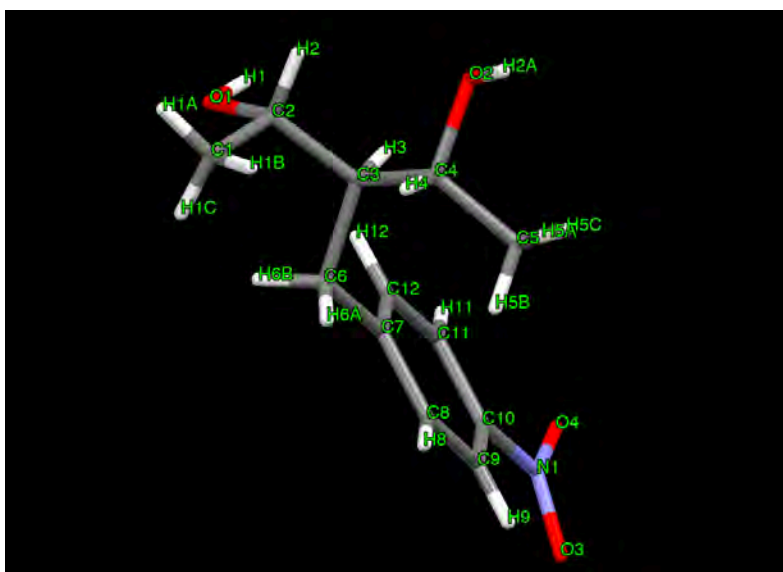


Figura 29. Estructura cristalina de (2*S*,3*r*,4*R*)-3-(4-nitrobenzil)pentano-2,4-diol.

De acuerdo con la Figura 30 el ángulo formado por los planos que bisectan a C1-C2-O1-C3 (Plano 1) y C3-C4-O2-C5 (Plano 2) es de 69.74° , valor que guarda similitud con el calculado para el benzilideno no reducido (compuesto **2**, véase página 19).

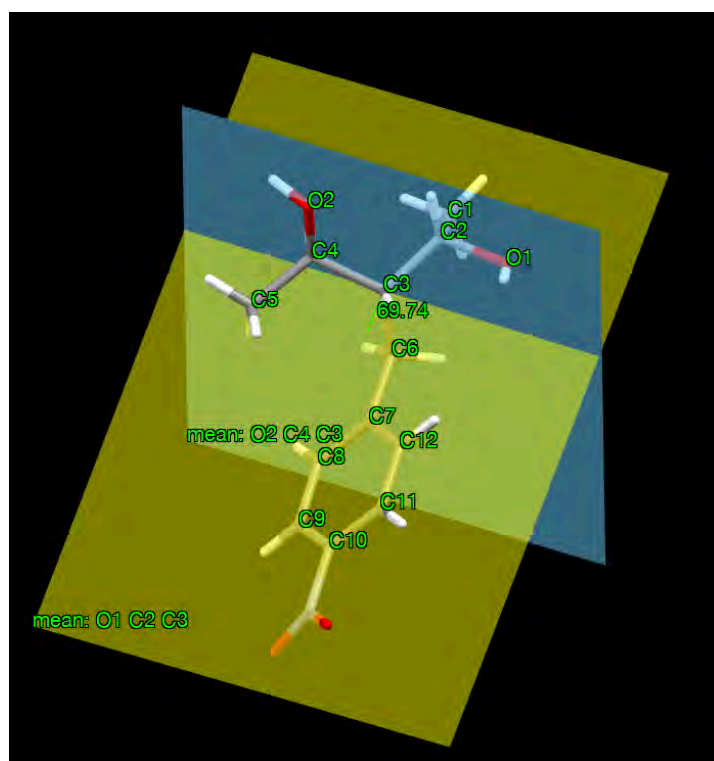


Figura 30. Ángulo formado entre los planos 1 y 2.

Las interacciones intermoleculares del tipo O-H...O (puente de hidrógeno) influyen en el arreglo molecular adoptado (Fig. 31). Las distancias O...O reportadas para alcoholes están en el rango de 2.55 a 2.96 Å, y las distancias H...O entre 1.44 a 2.10 Å (tabla 3).²⁴

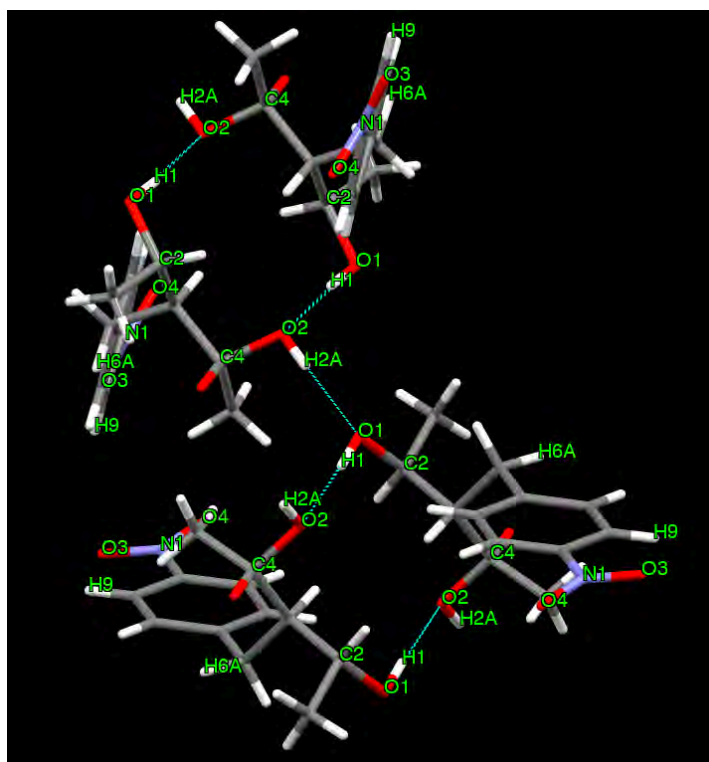


Figura 31. Interacciones O-H...O de (2S,3r,4R)-3-(4-nitroencil)pentano-2,4-diol.

Tabla 3. Interacciones C-H...O intermoleculares.

Interacción O-H...O	Distancia en Angstroms (Å)	Ángulo (°)	
O2-H2...O1	H2...O1	1.913	174.40
	O2...O1	2.790	
O1-H1...O2	H1...O2	1.954	174.73
	O1...O2	2.883	

Por medio de RMN de ¹H fue posible la identificación y asignación de señales de la estructura cristalina, la cual mostró la señal característica de hidrógenos base en 3.97 (p, *J*= 6.05, 6.05, 5.94, 5.94 Hz, 2H) ppm. Pese a que no se observa la misma multiplicidad observada en la mezcla (qd, *J*= 6.42, 6.41, 6.41, 5.15 Hz), las demás señales propias de esta especie fueron asignadas de forma inequívoca debido a que presentan el mismo desplazamiento y multiplicidad (Fig. 32-33).

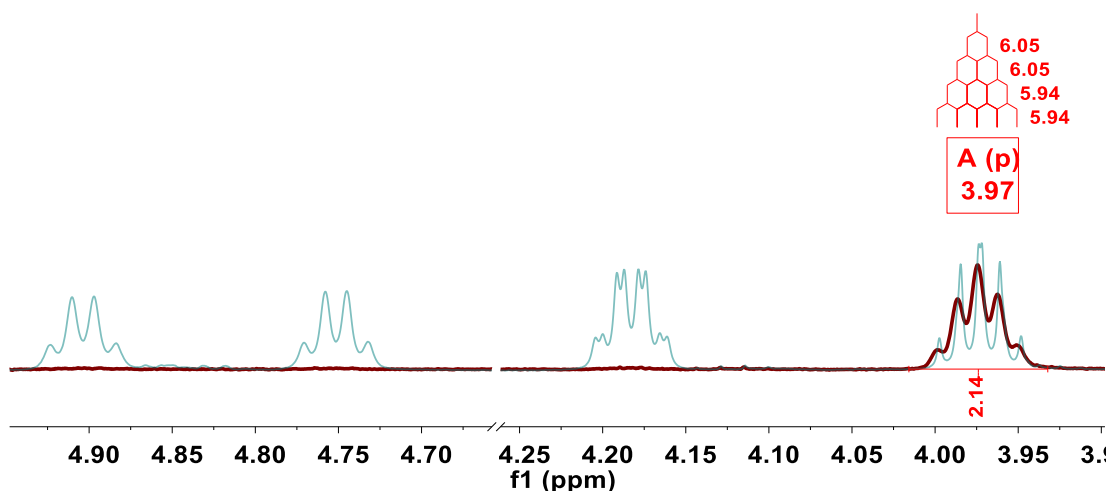


Figura 32. Superposición de la señal propia de hidrógeno base de (2*S*,3*r*,4*R*)-3-(4-nitrobenzyl)pentano-2,4-diol con el espectro de ^1H de la mezcla de dioles.

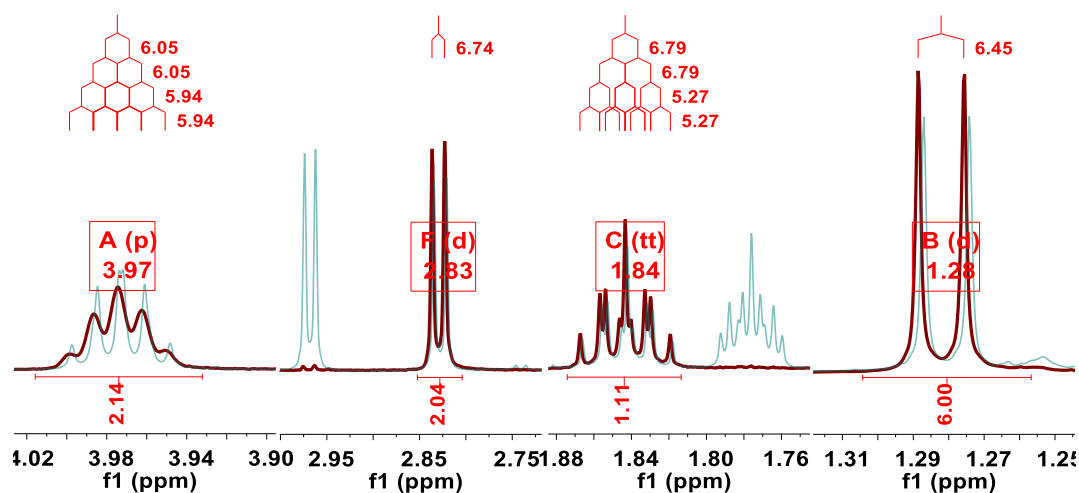


Figura 33. Identificación de las señales propias de (2*S*,3*r*,4*R*)-3-(4-nitrobenzyl)pentano-2,4-diol a través de superposición con el espectro de ^1H de la mezcla de dioles.

La presencia de un plano de simetría σ que bisecta a los carbonos C3, C6 y C7-C12 (sistema aromático) de los compuestos **3A** y **3B**, correspondientes al isómero *meso*, confiere la propiedad a los conjuntos de hidrógenos H2-H4 e H6 de dichas moléculas de ser enantiotópicos, y por ende ser magnéticamente equivalentes. La disposición espacial del sustituyente 4-nitrobenzyl, el cual se encuentra en la posición α central (C3) al 1,3-diol, es un parámetro de diferenciación entre los dos isómeros *meso*. Para el isómero (2*S*,3*r*,4*R*)-3-(4-nitrobenzyl)pentano-2,4-diol, obtenido por cristalización, el sustituyente 4-nitrobenzyl se encuentra en posición anti a los hidroxilos (compuesto **3B**). Deducido lo anterior y con base en los espectros de RMN, se infiere que el segundo isómero *meso* tiene la misma configuración de los dos centros quirales C2, C4 (*S,R*), sin embargo, con la disposición espacial del sustituyente 4-nitrobenzyl orientada en posición *syn* a los hidroxilos (compuesto **3A**) como se muestra en la Figura 34. La caracterización mediante RMN de la mezcla de dioles es presentada en la tabla 4.

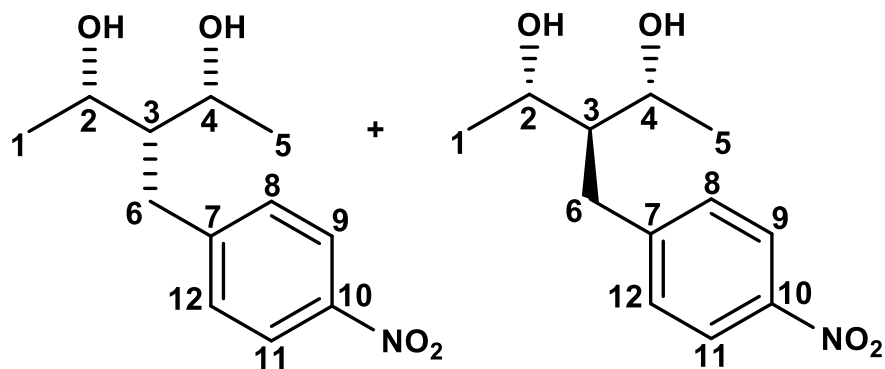


Figura 34. (2*S*,3*s*,4*R*)-3-(4-nitrobenzyl)pentano-2,4-diol (compuesto **3A**, derecha) y (2*S*,3*r*,4*R*)-3-(4-nitrobenzyl)pentano-2,4-diol, (compuesto **3B**, izquierda).

Tabla 4. Asignación de señales mediante RMN en 1D (^1H , ^{13}C) y 2D (COSY, HSQC y HMBC).

Núcleo	δ de ^1H en ppm		δ de ^{13}C en ppm		COSY		HMBC	
	3A	3B	3A	3B	3A	3B	3A	3B
1	1.18 (d, $J=$ 6.51Hz, 4.02 H)	1.28 (d, $J=$ 6.45Hz, 3.65H)	22.20	22.64	H2	H2	72.02 (C2), 51.28 (C3)	69.20 (C2), 52.50 (C3)
2	4.18 (qd, $J=$ 6.48, 6.48, 6.44, 2.27 Hz, 1.42H)	3.97 (qd, $J=$ 6.42, 6.41, 6.41, 5.15 Hz, 1.27H)	72.02	69.20	H1, H3	H1, H3	22.20 (C1), 72.02 (C4), 28.24 (C6)	22.64 (C1), 52.50 (C3), 69.20 (C4), 34.27 (C6)
3	1.78 (tt, $J=$ 5.86, 5.86, 2.34, 2.34 Hz, 0.75H)	1.84 (tt, $J=$ 6.75, 6.75, 5.22, 5.22 Hz, 0.68H)	51.28	52.50	H2, H4, H6	H2, H4, H6	22.20 (C1,5), 72.02 (C2,4), 28.24 (C6) 151.27 (C7)	22.64 (C1,5), 69.20 (C2,4), 34.27 (C6) 149.45 (C7)
4	4.18 (qd, $J=$ 6.48, 6.48, 6.44, 2.27 Hz, 1.42H)	3.97 (qd, $J=$ 6.42, 6.41, 6.41, 5.15 Hz, 1.27H)	72.02	69.20	H3, H5	H3, H5	72.02 (C2,4), 22.20 (C5), 28.24 (C6)	69.20 (C2), 52.50 (C3), 22.64 (C5), 34.27 (C6)

5	1.18 (d, $J=6.51\text{Hz}$, 4.02 H)	1.28 (d, $J=6.45\text{Hz}$, 3.65H)	22.20	22.63	H4	H4	51.28 (C3), 72.02 (C4)	52.50 (C3), 69.20 (C4)
6	2.97 (d, $J=5.88$ Hz, 1.42H)	2.83 (d, $J=6.77$ Hz, 1.22H)	28.24	34.27	H3	H3	72.02 (C2,4), 51.28 (C3), 151.27 (C7)	69.20 (C2,4), 52.50 (C3), 149.45 (C7) 129.89 (C8,12)
7	-	-	151.27	149.45	-	-	-	-
8, 12	7.41 (d, $J=8.80$ Hz)	7.39 (m)	129.67	129.89	-	H9, H11	-	34.27 (C6), 129.89 (C8,12), 146.42 (C10)
9, 11	8.15 (d, $J=8.83$ Hz)	8.15 (d, $J=8.81$ Hz)	123.66	123.66	H8,12	H8, H12	-	149.45 (C7), 123.66 (C9, 11)
10	-	-	146.23	146.42	-	-	-	-

La reducción de la cetona α,β -insaturada dio lugar a la formación de una tercera especie, correspondiente al isómero *racémico*. El espectro ^1H en 500 MHz (CDCl_3) muestra las señales correspondientes a los hidrógenos base con δ (ppm) en 3.83 (qd, $J=6.47, 6.47, 6.42, 3.86, 1\text{H}$) y 4.35 (qd, $J=6.48, 6.48, 1.95, 1\text{H}$), cuyas correlaciones heteronucleares en el espectro HMBC confirman que constituyen una misma especie (tabla 5). La asimetría molecular presente en la molécula en conjunto con la presencia de dos centros quirales con lleva a que los hidrógenos del C6 sean diastereotópicos, mostrando acoplamiento geminales ($J=13.96\text{ Hz}$) y vecinales con C1. El hidrógeno sobre C1, α a dos centros quirales y diastereotópico, muestra una multiplicidad *dddd*, producto de acoplamiento vecinales con los hidrógenos base soportados en C2, C4 y con cada hidrógeno de C6 (Fig. 35).

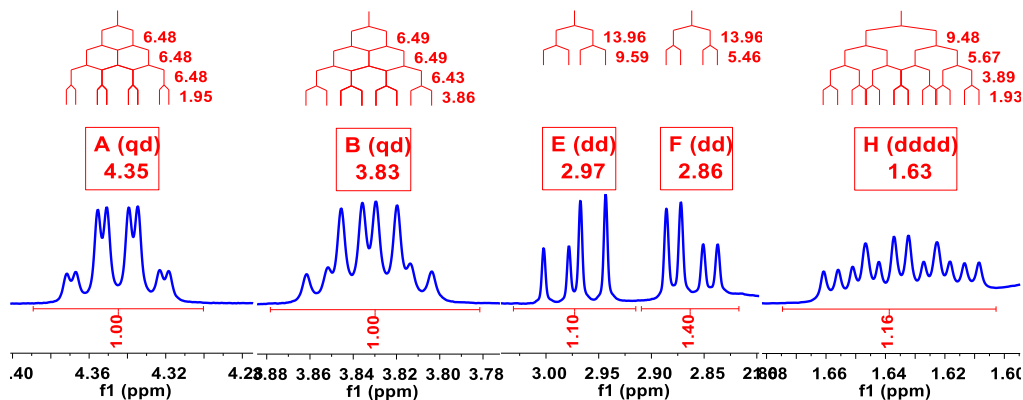


Figura 35. Señales características de los hidrógenos base (H2 e H4), benzylicos (H6) e hidrógeno central (H3).

La inactividad óptica del compuesto ($\alpha = 0.000$), confirma la presencia del par enantiomérico *R,R* y *S,S* (Fig. 36), especies que constituyen la mezcla *racémica* (50:50).

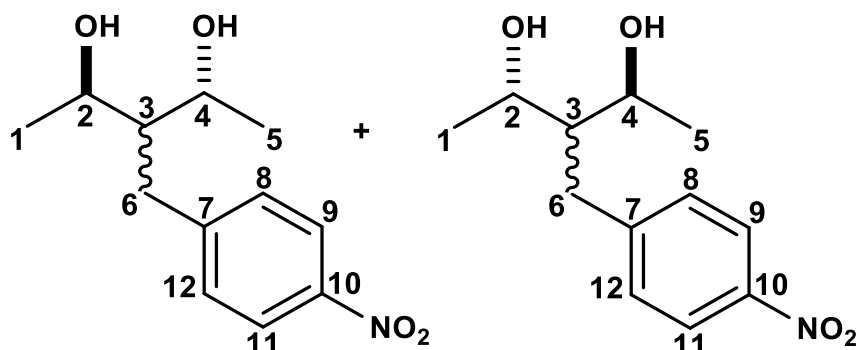


Figura 36. (*2R,4R*)-3-(4-nitrobenzyl)pentano-2,4-diol (izquierda) y (*2S,4S*)-3-(4-nitrobenzyl)pentano-2,4-diol (derecha), compuesto **4**.

Tabla 5. Asignación de señales mediante RMN en 1D (^1H , ^{13}C) y 2D (COSY, HSQC y HMBC).

Núcleo	δ de ^1H en ppm	δ de ^{13}C en ppm	COSY	HMBC
1	1.27 (d, $J = 6.41$, 3H)	22.30	H2	68.35 (C2), 50.54 (C3)
2	3.83 (qd, $J = 6.49$, 6.49, 6.43, 3.86 Hz, 1H)	68.35	H1, H3	22.30 (C1), 66.62 (C4), 31.53 (C6)
3	1.63 (dddd, $J = 9.52$, 5.67, 3.89, 1.93 Hz, 1H)	50.54	H2, H4, H6	22.30(C1), 68.35 (C2), 66.62 (C4), 20.51 (C5), 31.53 (C6), 149.22 (C7)
4	4.35 (qd, $J = 6.48$, 6.48, 6.48, 1.95 Hz, 1H)	66.62	H3, H5	68.35 (C2), 20.51 (C5), 31.53 (C6)
5	1.31 (d, $J = 6.47$, 3H)	20.51	H4	50.54 (C3), 66.62 (C4)
6	2.86 (dd, $J = 13.96$, 5.46 Hz, 1H) 2.97 (dd, $J = 13.96$, 9.59 Hz, 1H)	31.53	H3, H6	68.35 (C2), 50.54 (C3), 66.62 (C4), 149.22 (C7)
7	-	149.22	-	-
8, 12	7.39 (m, 2H)	130.02	H9, H11	31.53 (C6), 130.02 (C8, C12), 123.69 (C9, C11), 146.51 (C10)
9, 11	8.16 (m, 2H)	123.69	H8, H12	149.22 (C7), 123.69 (C9, C11)
10	-	146.51	-	-

El espectro de IR (Anexo Espectro 28) de la mezcla *racémica*, compuesto **4**, mostró bandas en (cm^{-1}): 3329.19 (estiramiento O-H de alcoholes), 2972.49, 2931.51 (estiramientos C-H de CH_3 y CH_2), 1342.30, 1514.74 (estiramientos N-O simétricos y asimétricos del grupo NO_2). El peso molecular esperado para este diol es de 239, sin embargo, a través de EM (impacto electrónico) se obtuvo un $[\text{M}^+]$ de m/z 240 (Anexo Espectro 29).

La reducción única del sistema β -dicetonico dio como resultado la formación de dos especies, una de ellas contenida en la fracción de mayor polaridad, junto con el par de dioles *meso* saturados (compuestos **3A** y **3B**), y la otra presente en la fracción de polaridad media.

El espectro de RMN ^1H en 500 MHz (CDCl_3) de la especie de polaridad media presenta dos señales características de hidrógenos base, pese al ligero traslape de señales, fue posible distinguir y calcular las constantes de acoplamiento de cada una de las bases, con δ (ppm) en 4.82 (q, $J = 6.41, 6.10, 6.10$ Hz, 1H) y 4.86 (q, $J = 6.03, 6.03, 5.49$ Hz, 1H). La presencia de la señal en 6.65 (s, 1H) ppm, correspondiente al protón vinílico, comprueba la persistencia del sistema α,β -insaturado del compuesto **5** (Fig. 37). Los datos correspondientes a la caracterización por RMN se encuentran en la tabla 7.

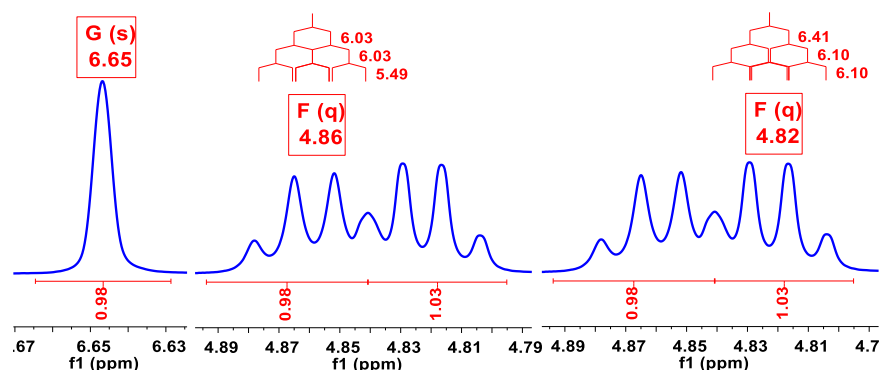


Figura 37. Señales características de los hidrógenos base H2 y H4.

Por medio de cristalización con AcOEt y su caracterización por difracción de rayos X se obtuvo la estructura cristalina del *isómero racémico* (Fig. 38). La configuración absoluta de los centros quirales C2 y C4 es *R,R*. La presencia de un grupo espacial P-1 confirma que en la celda unitaria cristalina también se encuentra conformada por el enantiómero *S,S*. La rotación óptica del compuesto demostró que es ópticamente inactivo ($\alpha = -0.012$), lo cual comprueba la identidad de la mezcla racémica inferida.

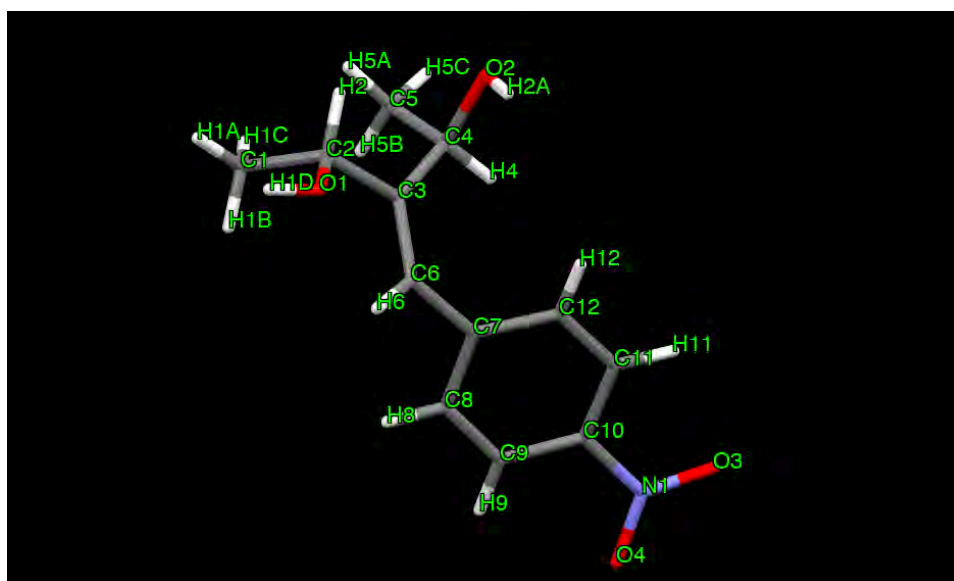


Figura 38. Estructura de (2*R*,4*R*)-3-(4-nitrobenzylidene)pentano-2,4-diol.

La disposición espacial de un hidroxilo con respecto al otro fue discernida con el cálculo del ángulo formado por los planos que bisectan a C1-C2-O1-C3 (Plano 1) y C3-C4-O2-C5 (Plano 2) el cual tiene un valor de 79.68° (Fig. 39). Las interacciones intermoleculares del tipo enlace de hidrógeno (O-H···O) son percibidas (Fig. 40, Tabla 6).

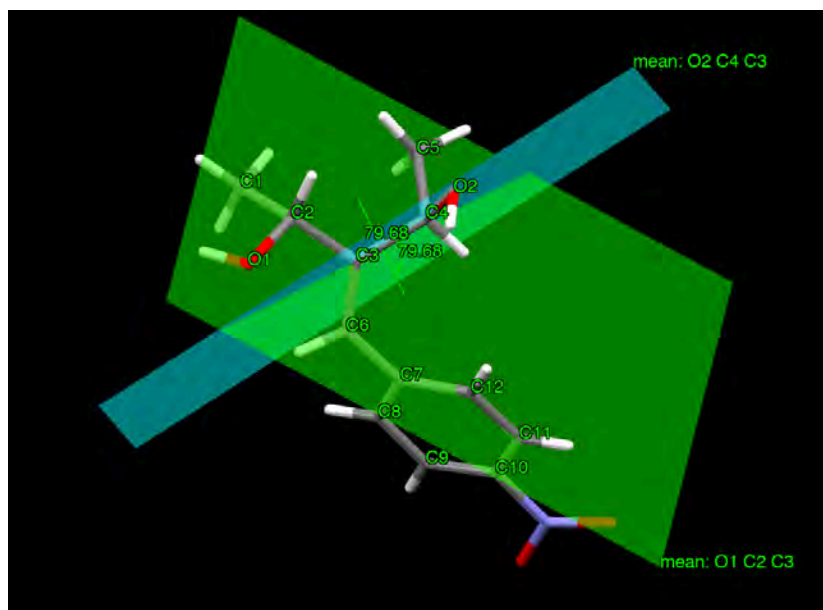


Figura 39. Ángulo formado por los planos 1 y 2.

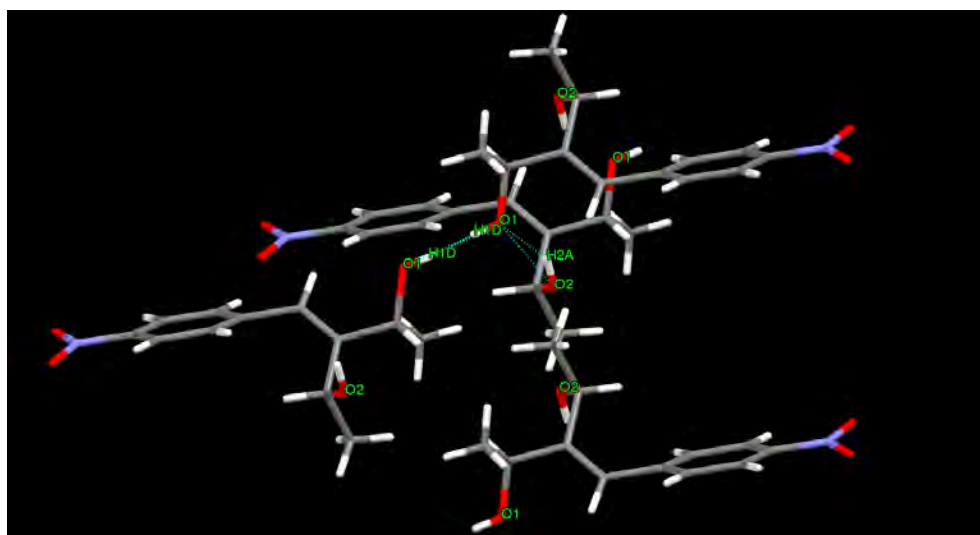


Figura 40. Interacciones O-H···O.

Tabla 6. Interacciones C-H···O intermoleculares.

Interacción O-H···O		Distancia en Angstroms (Å)	Ángulo (°)
O1-H1D···O1	H1D···O1	2.009	159.07
	O1···O1	2.810	
O2-H2A···O1	H2A···O1	2.009	145.11
	O1···O2	2.741	

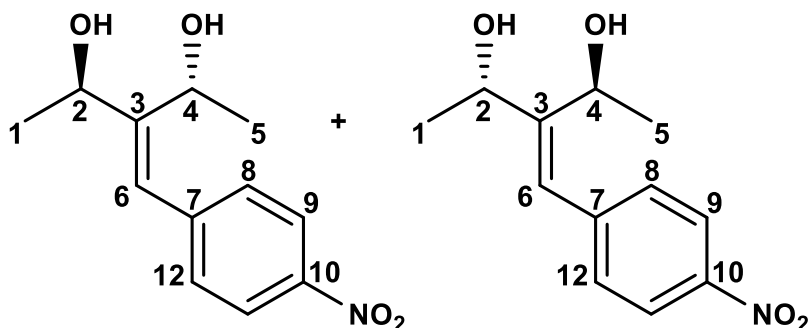


Figura 41. (2*R*,4*R*)-3-(4-nitrobenzylidene)pentano-2,4-diol y (2*S*,4*S*)-3-(4-nitrobenzylidene)pentano-2,4-diol, compuesto **5**.

Tabla 7. Asignación de señales mediante RMN en 1D (^1H , ^{13}C) y 2D (COSY, HSQC y HMBC)

Núcleo	δ de ^1H en ppm	δ de ^{13}C en ppm	COSY	HMBC
1	1.51 (s, 3H)	22.12	H2	66.71 (C2), 148.81 (C3)
2	4.82 (q, $J= 6.41, 6.10, 6.10$ Hz, 1H)	66.71	H1, H6	22.12 (C1), 148.81 (C3), 66.57 (C4), 124.32(C6)
3	-	148.81	-	-
4	4.86 (q, $J= 6.03, 6.03,$ 5.49 Hz, 1H)	66.57	H5	66.71 (C2), 148.81 (C3), 22.51 (C5), 124.32 (C6)
5	1.44 (s, 3H)	22.51	H4	148.81 (C3), 66.57 (C4)
6	6.65 (s, 1H)	124.32	H2, H9, H11	66.71 (C2), 148.81 (C3), 66.57 (C4), 143.54 (C7), 129.70 (C8, C12)
7	-	143.54	-	-
8, 12	7.41 (m, 2H)	129.70	H6, H9, H11	124.32 (C6), 129.70 (C8, C12), 146.74 (C10)
9, 11	8.21 (m, 2H)	123.59	H8, H12	143.54 (C7), 123.59 (C9, C11)
10	-	146.74	-	-

Las bandas observadas en el espectro de IR (Anexo Espectro 36) del compuesto **5** son las características de (cm^{-1}): 3311.63 (estiramiento O-H de alcoholes), 2983.91, 2924.15, 2893.48, 2852.10 (estiramientos C-H de CH y CH_3), 1342.89 y 1513.30 (estiramientos N-O simétricos y asimétricos del grupo NO_2), 1099.06 (estiramiento C-O de alcoholes secundarios). Asimismo, mediante EM (impacto electrónico) se percibe un $[\text{M}+2]$ de m/z 239 el cual tiene dos unidades más por encima del valor esperado de m/z 237 (Anexo Espectro 37).

Por último, la segunda especie que experimentó la reducción del fragmento β -dicetonico es aquella aislada en la fracción de mayor polaridad (coexistente con los compuestos **3A** y **3B**), las señales características de los hidrógenos base con δ (ppm) en 4.75 (q, $J= 6.50, 6.48, 6.48$ Hz, 1H) y 4.90 (q, $J= 6.74, 6.73, 6.73$ Hz, 1H), asimismo, la señal en 6.66 (s, 1H) ppm comprueba la persistencia del doble enlace C-C vinílico (tabla 8). Debido

a que la obtención del diol racémico insaturado (compuesto **5**) fue comprobada a través de la obtención de su estructura cristalina y su determinación de actividad óptica, se infiere que el compuesto **6** corresponde al isómero meso del diol insaturado. A diferencia de los dioles meso saturados (compuestos **3A** y **3B**), esta especie presenta la particularidad de tener un carbono y un hidrógeno diferente para cada centro estereogénico; la rigidez del doble enlace vinílico propicia que la disposición espacial del anillo aromático 4-nitrofenil se encuentre dirigida hacia un lado en específico de la molécula, al carecer de capacidad de giro, el efecto anisotrópico del anillo aromático tendrá un efecto de desprotección mayor sobre el hidrógeno base que se encuentre en la misma orientación (Fig. 42).

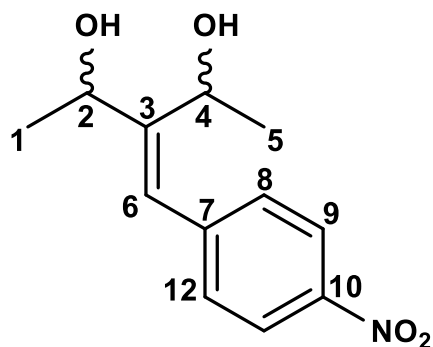


Figura 42. Diol meso insaturado (configuración absoluta de los estereocentros no definida), compuesto **6**.

Tabla 8. Asignación de señales mediante RMN en 1D (^1H , ^{13}C) y 2D (COSY, HSQC y HMBC)

Núcleo	δ de ^1H en ppm	δ de ^{13}C en pm	COSY	HMBC
1	1.56 (d, $J= 6.48$ Hz, 3 H)	24.85	H2	69.56 (C2), 150.62 (C3)
2	4.75 (q, $J= 6.50, 6.48, 6.48$ Hz, 1H)	69.56	H1	24.85 (C1), 150.62 (C3), 66.33 (C4), 124.30 (C6)
3	-	150.62	-	-
4	4.90 (q, $J= 6.74, 6.73, 6.73$ Hz, 1H)	66.33	H5	69.56 (C2), 150.62 (C3), 23.22 (C5), 124.30 (C6)
5	1.49 (d, $J= 6.69$ Hz, 3 H)	23.22	H4	150.62 (C3), 66.33 (C4)
6	6.66 (s, 1H)	124.30		69.56 (C2), 150.62 (C3), 66.33 (C4), 143.65 (C7)
7	-	143.65	-	-
8, 12	7.39 (m, 2H)	129.61	-	-
9, 11	8.20 (m, 2H)	123.58		143.65 (C7)
10	-	146.61	-	-

El espectro de IR (Anexo Espectro 15) de la mezcla de dioles (compuestos **3A**, **3B** y **6**) presentó bandas en (cm^{-1}): 3354.10 (estiramiento O-H de alcoholes), 2928.73, 2972.61 (estiramientos C-H de CH_3 y CH_2), 1341.50 y 1513.54 (estiramientos N-O simétricos y asimétricos del grupo NO_2). El espectro de EM (impacto electrónico) no muestra la formación de la entidad correspondiente al peso molecular de los dioles, sin embargo, se aprecia un [M] de 221 que denota la pérdida de uno de los oxígenos del grupo nitro (Anexo Espectro 16).

6.1.3 Hidrogenación catalítica de 3-(4-nitrobenziliden)pentano-2,4-diona y síntesis de *N*-(4-(2-(1-oxoetil)-3-oxobutil)fenil)acetamida

Debido a que la hidrogenación catalítica afecta al grupo nitro y conlleva a inconvenientes relacionados con la purificación, se optó por efectuar la acetilación del producto una vez hidrogenado. Para llevar a cabo dicha reacción se empleó anhídrido acético, piridina como base y diclorometano como medio de reacción. El tiempo de reacción necesario para la conversión total de la materia prima es de una hora (Fig. 43).

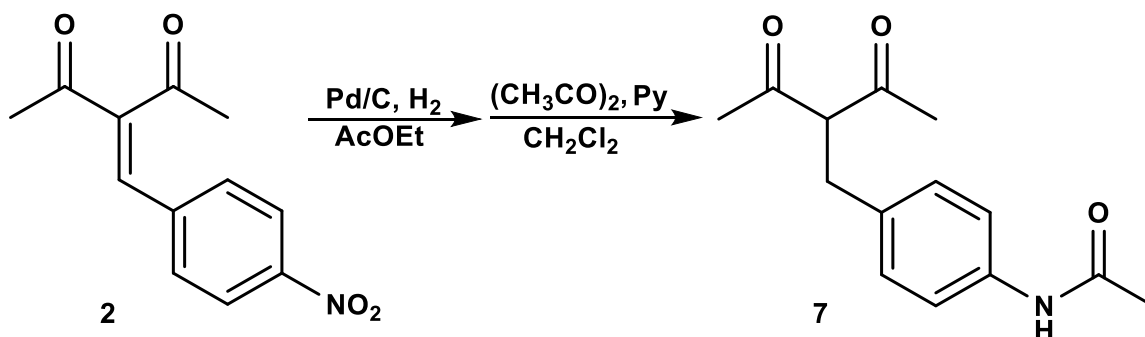


Figura 43. Hidrogenación catalítica de benzilideno de *p*-nitrobenzaldehído y acetilación del producto hidrogenado.

El espectro de ¹H en 500 MHz (CDCl₃) mostró el equilibrio tautomérico ceto-enol del compuesto 7. Las señales con δ (ppm) en 3.11 (d, $J=7.48$ Hz, 2H) correspondiente a los hidrógenos benzílicos y 3.98 (d, $J=7.48, 7.48$ Hz, 1 H) al hidrógeno del C3, son propias de la forma *ceto*, mientras que las señales con δ (ppm) en 3.62 (s, 1.71H) de los hidrógenos benzílicos y 16.19 (s, 0.78H) propio del puente de hidrógeno, pertenecen a la forma *enólica* (Fig. 44). La proporción de la forma *ceto* es del 54%, respecto al 46% de la forma *enólica* (Fig. 45). Las señales de la amida se encuentran en un δ (ppm) de 2.16 y 2.17, que corresponden a los grupos metilos del sustituyente acetil (-COCH₃), también se observó una señal ancha con δ (ppm) en 7.21 (s, 2H), que pertenece al hidrógeno enlazado al átomo de nitrógeno (tabla 9).

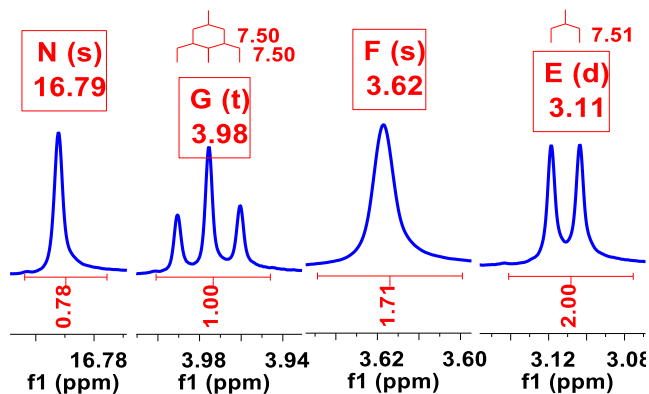


Figura 44. Espectro de ¹H en 500 MHz (CDCl₃): señales características del equilibrio tautomérico ceto-enol.

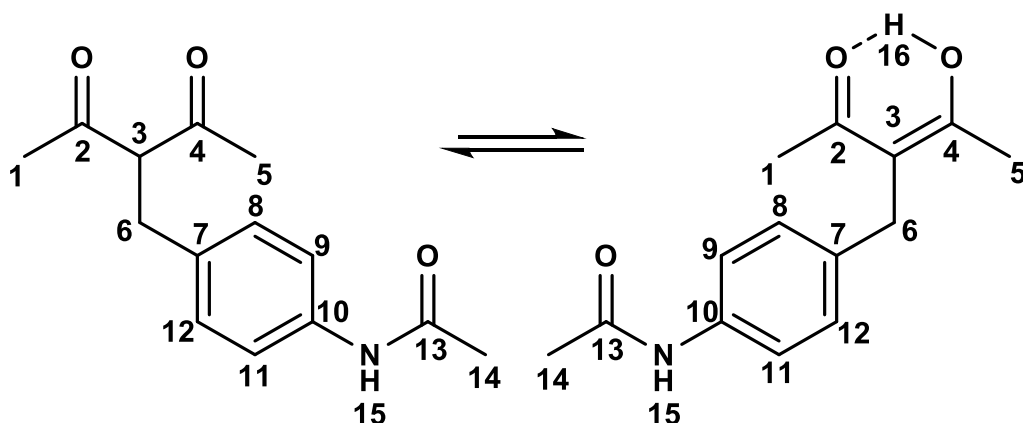


Figura 45. Equilibrio tautomérico ceto-enol, compuesto 7.

Tabla 9. Asignación de señales mediante RMN en 1D (^1H , ^{13}C) y 2D (COSY, HSQC y HMBC)

Núcleo	δ de ^1H en ppm		δ de ^{13}C en ppm		COSY		HMBC	
	Ceto	Enol	Ceto	Enol	Ceto	Enol	Ceto	Enol
1	2.13 (s, 6H)	2.07 (s, 6H)	29.78	23.29	-	-	203.51 (C2), 69.99 (C3)	191.93 (C2), 108.24 (C3)
2	-	-	203.51	191.93	-	-	-	-
3	3.98 (t, $J=7.50$, 7.50 Hz, 1H)	-	69.99	108.24	H6	-	29.78 (C1,5), 203.51(C2,4), 33.64 (C6), 133.88 (C7)	-
4	-	-	203.51	191.93	-	-	-	-
5	2.13 (s, 6H)	2.07 (s, 6H)	29.78	23.29	-	-	69.99 (C3), 203.51 (C4)	108.24 (C3), 191.93 (C4)
6	3.11 (d, $J=7.51$ Hz, 2H)	3.62 (s, 1.71H)	33.64	32.37	H3	H8, H12	203.51 (C2,4), 69.99 (C3), 133.88 (C7), 129.21 (C8,12)	191.93 (C2,4), 108.24 (C3), 135.62 (C7), 127.92 (C8,12)
7	-	-	133.88	135.62	-	-	-	-
8, 12	7.09 (d, $J=6.52$, 2H)		129.21	127.92	H9, H11	H9, H11	33.64 (C6), 129.21 (C8,12)	32.37 (C6), 127.92 (C8,12)
	7.11 (d, $J=6.46$, 2H)						120.14, 120.33 (C9,11), 136.17, 136.57 (C10)	
9, 11	7.41 (d, $J=8.62$, 2H) 7.43 (d, $J=8.65$, 1.59H)		120.14, 120.33		H8, H12	H8, H12	133.88 (C7)	135.62 (C7)
10	-	-	136.17, 136.57		-	-	-	-
13	-	-	168.24	168.24	-	-	-	-
14	2.16 (s, 2.72 H)	2.17 (s, 2.19 H)	24.55	24.55			168.24 (C13)	
15	7.21 (s, 2H)		-		-		-	
16		16.79 (s, 0.78H)	-		-	-	-	23.29 (C1,5), 191.93 (C2,4), 108.24 (C3)

El espectro de IR del compuesto **7** (Anexo Espectro 43) muestra bandas características en (cm^{-1}): 3282.41 (estiramiento N-H de amidas secundarias), 3185.25, 3119.65, 3063.65 (estiramientos C-H de CH aromático), 2998.54, 2924.72, 2853.28 (estiramientos C-H de CH_2 y CH_3), 1699.24 (estiramiento C=O de cetonas alifáticas), 1657.51 (estiramiento C=O de amidas secundarias), 1550.11 (flexión N-H de amidas secundarias). El espectro de EM (impacto electrónico) constata la formación de [M] de m/z 247, valor que concuerda con lo estimado teóricamente (Anexo Espectro 44).

6.1.4 Reducción de *N*-(4-(2-(1-oxoetil)-3-oxobutil)fenil)acetamida

Empleando como materia prima *N*-(4-(2-(1-oxoetil)-3-oxobutil)fenil)acetamida y NaBH_4 como agente reductor se llevó a cabo la reducción de dicho bencilideno en metanol a una temperatura de $\sim 0^\circ\text{C}$ (Fig. 46).

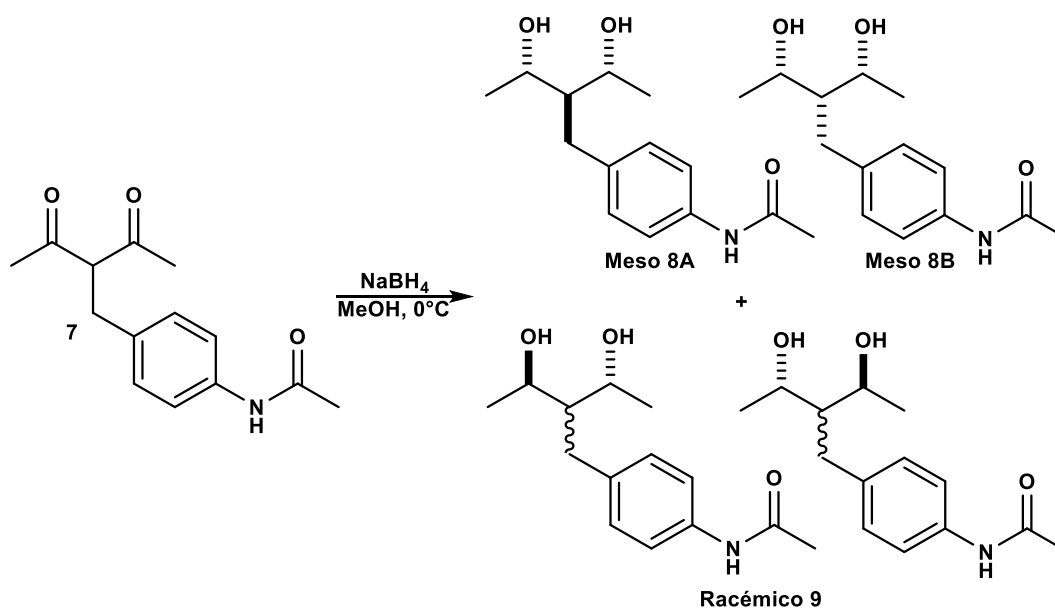


Figura 46. Reducción de *N*-(4-(2-(1-oxoetil)-3-oxobutil)fenil)acetamida.

Mediante cromatografía en fase sólida y empleando una mezcla ternaria CH_2Cl_2 -Hex-MeOH (50:40:10) fue posible el aislamiento de dos fracciones cromatográficas. Se observó en el espectro de RMN ^1H en 500 MHz (CDCl_3) la coexistencia de dos especies en la fracción cromatográfica de mayor polaridad. La reducción total del sistema β -dicarbonílico da como resultado la aparición de señales con δ (ppm) en 3.96 (p, $J = 6.41, 6.41, 6.41, 6.41$ Hz, 1.35 H) y 4.15 (qd, $J = 6.39, 6.37, 6.37, 2.20$ Hz, 2H), correspondientes a hidrógenos base de diol, de los compuestos **8A** y **8B**, respectivamente. La proporción del compuesto **8A** es del 40% y de un 60% para el compuesto **8B**. Tomando como modelo al espectro RMN de ^1H de los 1,3-dioles saturados (compuestos **3A** y **3B**) provenientes de la reducción del bencilideno de *p*-nitrobenzaldehído que muestran señales características del isómero *meso* (deducido por difracción de rayos X, compuesto **3B**), se puede realizar una extrapolación para la asignación estereoquímica de las especies obtenidas. Los hidrógenos base (H2, H4), y bencilícos (H6) de los compuestos **8A** y **8B** poseen la propiedad de ser enantiotópicos, debido a la presencia de un plano especular σ interno, elemento de simetría que también poseen los compuestos análogos **3A** y **3B** (véase página 27). La semejanza en el patrón de señales de los hidrógenos base funge como base para inferir configuración relativa de los centros estereogénicos C2 y C4, y por ende estimar la disposición espacial

de los hidroxilos y del sustituyente voluminoso introducido en C3. Como se observa en la Figura 47, la señal en 3.96 ppm es similar en desplazamiento químico a la deducida en 3.97 ppm (propia del compuesto **3B**), en la cual el sustituyente bencil se encuentra orientado anti a los grupos hidroxilos; al igual que la señal en 4.15 ppm presenta semejanza con aquella en 4.18 ppm.

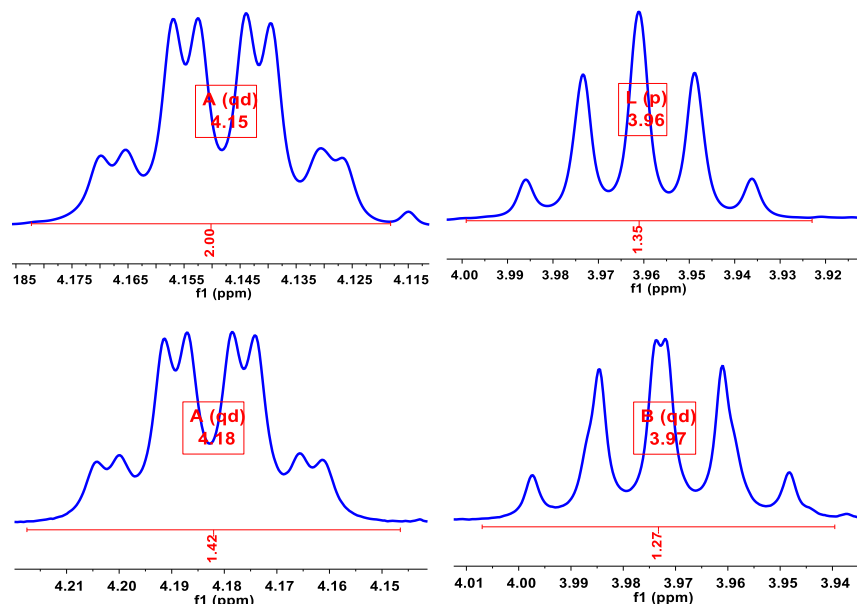


Figura 47. Patrón de señales de hidrógenos base: compuestos **8A** y **8B** (superior) y compuestos **3A** y **3B** (inferior).

Dicho lo anterior, se infiere que la configuración relativa de los centros estereogénicos de los compuestos **8A** y **8B** es *S* para el C2 y *R* para el C4 (Fig. 48).

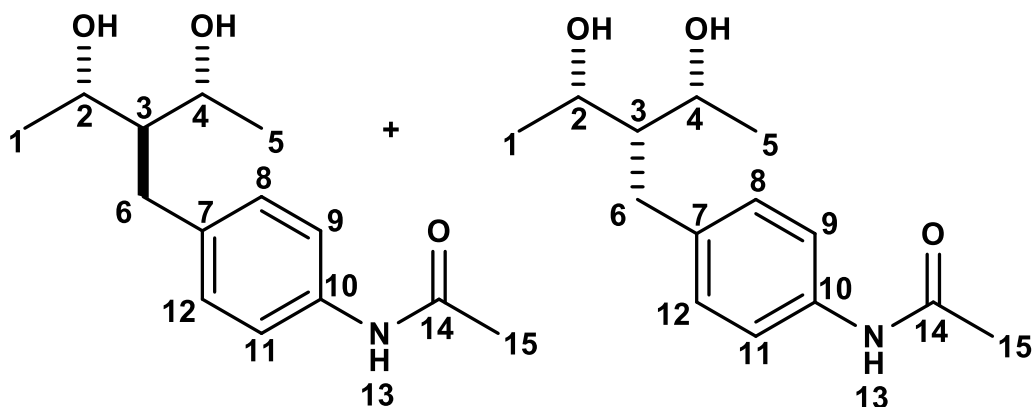


Figura 48. *N*-(4-((2*s*,3*S*)-3-hidroxi-2-((*R*)-1-hidroxi-etil)butil)fenil)acetamida (izquierda) y *N*-(4-((2*r*,3*S*)-3-hidroxi-2-((*R*)-1-hidroxi-etil)butil)fenil)acetamida (derecha), compuestos **8A** y **8B**.

Los datos de la caracterización por RMN de los compuestos **8A** y **8B** están contenidos en la tabla 10.

Tabla 10. Asignación de señales mediante RMN en 1D (^1H , ^{13}C) y 2D (COSY, HSQC y HMBC)

Núcleo	δ de ^1H en ppm		δ de ^{13}C en ppm		COSY		HMBC	
	8A	8B	8A	8B	8A	8B	8A	8B
1	1.27 (d, $J=6.41$ Hz, 4.41H)	1.19 (d, $J=6.56$ Hz, 6H)	22.84	22.00	H2	H2	69.88 (C2), 52.56 (C3)	72.09(C2), 51.25 (C3)
2	3.96 (p, $J=6.41$, 6.41, 6.41, 6.41 Hz, 0.67 H)	4.15 (qd, $J=6.39$, 6.37, 6.37, 2.20 Hz, 1H)	69.88	72.09	H1, H3	H1, H3	22.84 (C1), 52.56 (C3), 69.88 (C4), 34.17 (C6)	22.00 (C1), 72.09 (C4), 27.60 (C6)
3	1.76 (m, 1H)	1.73 (m, 1H)	52.56	51.25	H2, H6	H2, H6	22.84 (C1), 69.88 (C2), 34.17 (C4), 136.92 (C5)	27.60 (C4)
4	3.96 (p, $J=6.41$, 6.41, 6.41, 6.41 Hz, 0.67 H)	4.15 (qd, $J=6.39$, 6.37, 6.37, 2.20 Hz, 1H)	69.88	72.09	H3, H5	H3, H5	69.88(C2), 52.56 (C3), 22.84 (C5), 34.17 (C6)	72.09 (C2) 22.00 (C5), 27.60 (C6)
5	1.27 (d, $J=6.41$ Hz, 4.41H)	1.19 (d, $J=6.56$ Hz, 6H)	22.84	22.00	H4	H4	52.56 (C3), 69.88 (C4)	51.25 (C3) 72.09 (C4)
6	2.66 (d, $J=6.56$ Hz, 1.29H)	2.80 (d, $J=6.56$ Hz, 2H)	34.17	27.60	H3	H3	69.88 (C2,4), 52.56 (C3), 136.92 (C7), 129.55 (C8,12)	72.09 (C2,4), 51.25 (C3), 138.81 (C7), 129.31 (C8,12)
7	-	-	136.92	138.81	-	-	-	-
8, 12	7.15 (d, $J=8.54$ Hz, 1.38H)	7.18 (d, $J=8.39$ Hz, 2H)	129.55	129.31	H7, H9	H7, H9	34.17 (C6), 129.55 (C8,12), 135.83 (C10)	27.60 (C6), 129.31(C8,12), 135.58 (C10)
9, 11	7.40 (d, $J=8.54$ Hz, 1.44H)	7.40 (d, $J=8.54$ Hz, 2H)	120.08		H8, H9	H8, H9	136.92 (C7), 120.06 (C9,11)	138.81 (C7), 120.06 (C9,11)
10	-	-	135.83	135.58	-	-	-	-
13	7.24 (s, 0.65H)	7.22 (s, 1H)	-	-	-	-	-	-
14	-	-	168.27	168.23	-	-	-	-
15	2.16 (s, 6H)		24.57		-		-	

El espectro de IR de los compuestos **8A** y **8B** (Anexo Espectro 51) mostró bandas características en (cm^{-1}): 3284.05 y 3249.46 las cuales pueden corresponder al estiramiento -O-H propia de alcoholes y al estiramiento N-H de amidas secundarias; 1664.76 (estiramiento C=O de amida secundaria), 1550.31 (flexión N-H de amidas secundarias). El espectro de EM (impacto electrónico) mostró la presencia de un [M] de m/z 251 correspondiente al peso molecular de la mezcla de dioles (Anexo Espectro 52).

Por otra parte, el espectro de ^1H en 500 MHz (CDCl_3) de la fracción cromatográfica de menor polaridad comprueba la reducción total del sistema β -dicarbonílico con la presencia de las señales de los hidrógenos base en 3.90 (qd, $J = 6.33, 6.26, 6.26, 4.68$ Hz, 1H) y 4.26 (qd, $J = 6.46, 6.40, 6.40, 1.41$ Hz, 1H) ppm (Fig. 49). A diferencia de la fracción cromatográfica de mayor polaridad, en esta solo se obtiene una sola especie.

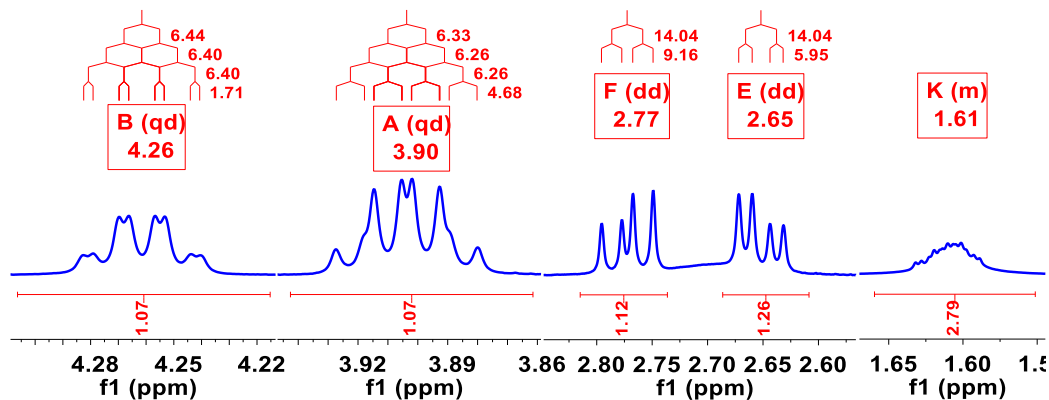


Figura 49. Señales características de los hidrógenos base (H2 e H4), bencílicos (H6) e hidrógeno central (H3).

Al igual que la fracción de mayor polaridad de la reducción del bencilideno de *p*-nitrobenzaldehído (compuesto **4**), esta especie muestra señales características del isómero *racémico*. La asimetría de la molécula conlleva a que ninguno de sus hidrógenos estén relacionados, por ejemplo, los hidrógenos base de cada grupo hidroxilo tienen un desplazamiento químico diferente. Además, se observan acoplamiento geminal entre los hidrógenos del C6 con δ (ppm) en 2.77 (dd, $J = 14.04, 9.16$ Hz, 1H) y 2.65 (dd, $J = 14.04, 5.95$ Hz, 1H), fenómeno que se observa en la molécula modelo de bencilideno de *p*-nitrobenzaldehído reducida y que es atribuido a la diasterotopicidad de los mismos.

La identidad de la mezcla *racémica* fue confirmada mediante rotación óptica, obteniéndose un valor de $\alpha = -0.003$, lo cual indica que el diol es ópticamente inactivo. La mezcla *racémica* conformada por el par enantiomérico *R,R* y *S,S* es presentada en la Figura 50.

Los datos de la caracterización por RMN del compuesto **9** están contenidos en la tabla 11.

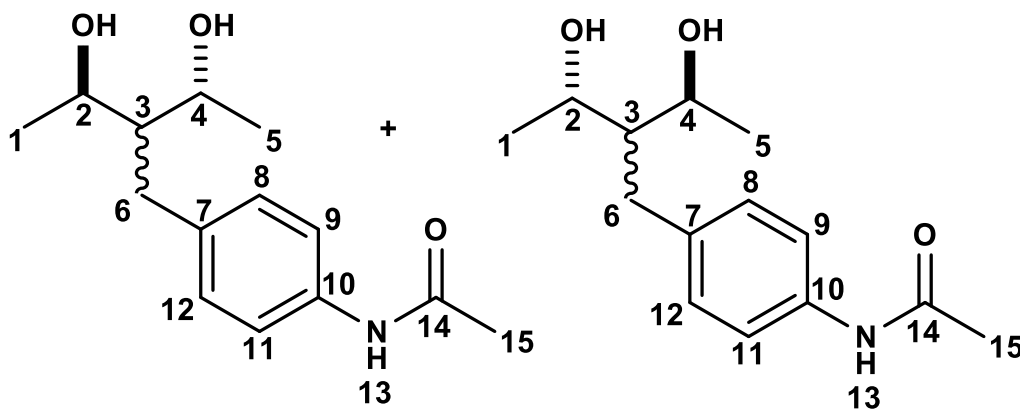


Figura 50. Mezcla *racémica* de *N*-4-((*R*)-3-hidroxi-2-((*R*)-1-hidroxi-etil)butil)fenil)acetamida (derecha) y *N*-4-((*S*)-3-hidroxi-2-((*S*)-1-hidroxi-etil)butil)fenil)acetamida (izquierda), compuesto **9**.

Tabla 11. Asignación de señales mediante RMN en 1D (^1H , ^{13}C) y 2D (COSY, HSQC y HMBC)

Núcleo	δ de ^1H en ppm	δ de ^{13}C en ppm	COSY	HMBC
1	1.24 (d, $J=6.41$, 3H)	22.32	H2	68.48 (C2), 50.74 (C3)
2	3.90 (qd, $J=6.33$, 6.26, 6.26, 4.68 Hz, 1H)	68.48	H1, H3	22.32 (C1), 50.74(C3), 67.07 (C4), 31.23 (C6)
3	1.68 (m, 1H)	50.74	H2, H4, H6	22.32 (C1), 68.48(C2), 67.07 (C4)
4	4.26 (qd, $J=6.44$, 6.40, 6.40, 1.71 Hz, 1H)	67.07	H3, H5	68.48 (C2), 50.74(C3), 19.87 (C5), 31.23 (C6)
5	1.29 (d, $J=6.41$, 3H)	19.87	H4	50.74 (C3), 67.07 (C4)
6	2.65 (dd, $J=14.04$, 5.95 Hz, 1 H) 2.77 (dd, $J=14.04$, 9.16 Hz, 1 H)	31.23	H6, H3	68.48 (C2), 50.74(C3), 67.07 (C4), 136.86 (C7), 129.59 (C8,12)
7	-	136.86	-	-
8, 12	7.15 (d, $J=8.39$ Hz, 2H)	129.59	H9, H11	31.23 (C6), 129.59 (C8,12), 120.21 (C9,11), 135.80 (C10)
9, 11	7.40 (d, $J=8.39$ Hz, 2H)	120.21	H8, H12	136.86 (C7), 129.59 (C8,12), 120.21 (C9,11)
10	-	135.80	-	-
13	7.24 (s, 1H)	-	-	-
14	-	168.30	-	-
15	2.16 (s, 3H)	24.54	-	168.30 (C14)

El espectro IR del compuesto **9** (Anexo Espectro 59) presenta bandas en (cm^{-1}): 3295.11 y 3264.64 las cuales pueden ser propias de estiramientos $-\text{O}-\text{H}$ de alcoholes y $\text{N}-\text{H}$ de amidas, 1664.76 (estiramientos $\text{C}=\text{O}$ de amidas), 1514.45 (flexiones $\text{N}-\text{H}$ de amidas secundarias). El espectro de EM (impacto electrónico) mostró la presencia de un [M] de m/z 251 correspondiente al peso molecular del diol (Anexo Espectro 60).

6.2 Síntesis de 3-(3,4-dimetoxibenciliden)pentano-2,4-diona y sus transformaciones sintéticas

6.2.1 Síntesis de 3-(3,4-dimetoxibenciliden)pentano-2,4-diona

Empleando 2,4-pentanodiona y 3,4-dimetoxibenzaldehído, en presencia de PPR y CH_3COOH como catalizadores en CH_2Cl_2 durante 72 horas a temperatura ambiente y en agitación constante se obtuvo el bencilideno de 3,4-dimetoxibenzaldehído, un sólido amorfo y de color amarillo pálido (Fig. 51).

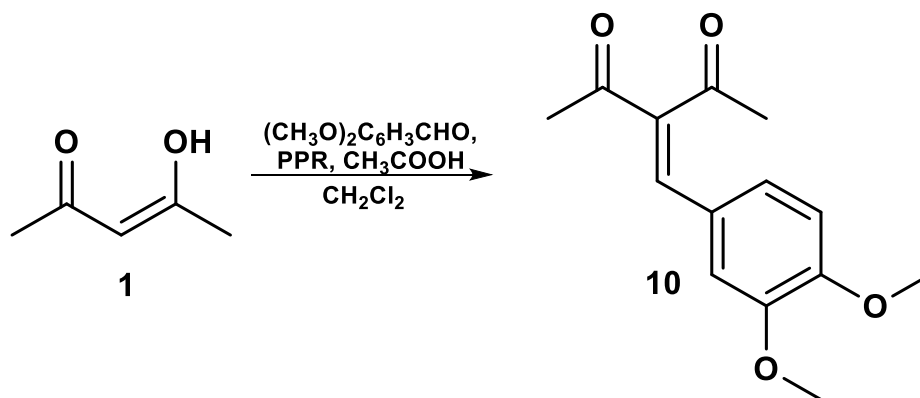


Figura 51. Síntesis de bencilideno de 3,4-dimetoxibenzaldehído.

La identificación del producto de condensación fue realizada a través de RMN ^1H en 500 MHz (CDCl_3), donde se observaron señales pertenecientes a los hidrógenos de los metilos α de los dos grupos carbonilos en 2.33 (s, 3H) y 2.44 (s, 3H) ppm. Las señales en forma de singulete de los hidrógenos del grupo metilo en el sustituyente dimetoxi (OCH_3) tienen un δ (ppm) en 3.87 (s, 3H) y 3.92 (s, 3H) ppm. Con base al espectro de RMN en 2D, HMBC, se estableció la correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C a dos enlaces de distancia entre los carbonilos con desplazamiento químico en 196.34 y 206.23 ppm y los hidrógenos en 2.44 y 2.33 ppm, respectivamente, confirmando así la identidad de los grupos metilos α al sistema β -dicetonico. Asimismo, los hidrógenos de los grupos metoxilos en el anillo aromático con δ (ppm) en 3.87 y 3.92 muestran correlación ^1H - ^{13}C a tres enlaces con los carbonos del anillo aromático con δ (ppm) en 149.11 y 151.37, respectivamente. El protón vinílico tiene un δ (ppm) de 7.42 (s, 1H).

Por otro lado, la asignación de señales en el sistema aromático fue posible con la deducción del valor de la constante de acoplamiento y la multiplicidad de sus hidrógenos (Fig. 52). El H8 presenta una señal centrada en 7.03 ppm con multiplicidad *dd*, con dos valores de constante de acoplamiento $J = 8.34$ Hz, correspondiente a un acoplamiento *orto* con el H9, y $J = 2.16$ Hz característico de un acoplamiento *meta* con el H12. La señal con δ (ppm) en 6.88, propia de H9, tiene valor de constante de acoplamiento de 8.38 Hz, resultante del acoplamiento *orto* con H8. Finalmente, el H12 con señal en 6.93 ppm presenta acoplamiento *meta* con H8, dado el valor de $J = 2.10$ Hz (Fig. 53). La caracterización completa mediante RMN se encuentra resumida en la tabla 12.

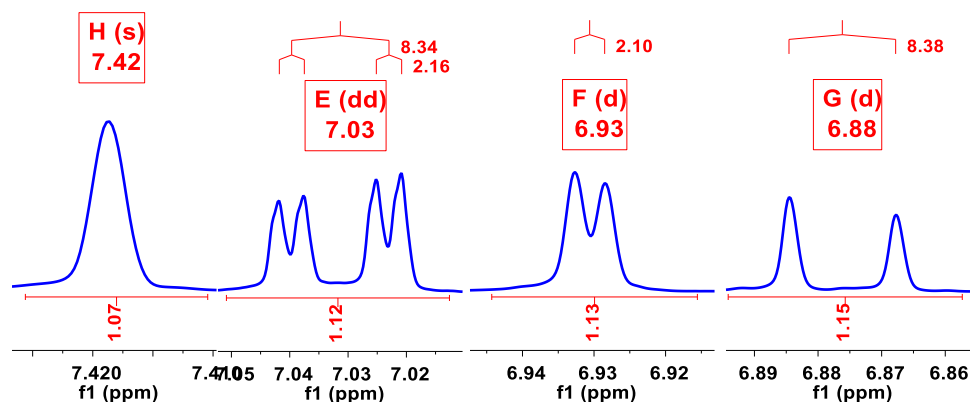


Figura 52. Ampliación de la región aromática y vinílica del espectro de ^1H en 500 MHz del bencilideno de 3,4-dimetoxibenzaldehído.

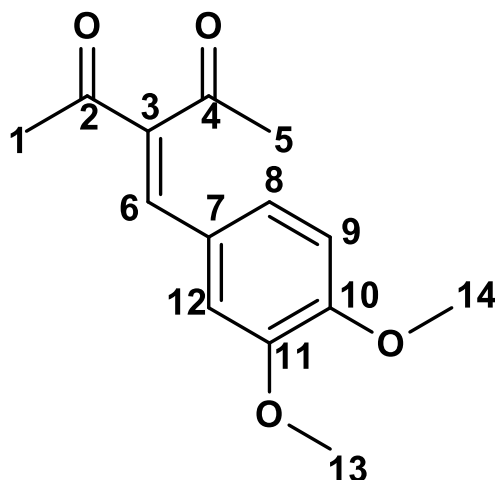


Figura 53. Bencilideno de 3,4-dimetoxibenzaldehído, compuesto **10**.

Tabla 12. Asignación de señales mediante RMN de 1D (^1H , ^{13}C) y 2D (COSY y HMBC)

Núcleo	δ de ^1H en ppm	δ de ^{13}C en ppm	COSY	HMBC
1	2.33 (s, 3H)	31.69	-	206.23 (C2), 140.93 (C3)
2	-	206.23	-	-
3	-	140.93	-	-
4	-	196.34	-	-
5	2.41 (s, 3H)	26.33	H6	140.93 (C3), 196.34 (C4), 139.84 (C6)
6	7.42 (s, 1H)	139.84	H5	206.23 (C2), 140.93 (C3), 196.36(C4), 125.57 (C7), 124.23 (C8), 112.05 (C12)
7	-	125.57	-	-
8	7.03 (dd, $J= 8.34, 2.16$ Hz, 1H)	124.23	H9	139.84 (C6), 111.17 (C9), 151.37 (C10), 112.05 (C12)
9	6.88 (d, $J= 8.38$ Hz, 1H)	111.17	H8	125.57 (C7), 124.23 (C8), 151.37(C10), 149.11 (C11)
10	-	151.37	-	-
11	-	149.11	-	-
12	6.93 (d, $J= 2.10$ Hz, 1H)	112.05		139.84 (C6), 124.23 (C8), 151.37(C10), 149.11 (C11)
13	3.87 (s, 3H)	55.86	-	149.11 (C11)
14	3.92 (s, 3H)	55.95	-	151.37 (C10)

Usando CH_2Cl_2 como medio de cristalización fue posible obtener un monocristal, que fue caracterizado por difracción de rayos X (Fig. 54). La disposición espacial de los carbonilos fue deducida mediante el cálculo del ángulo formado por los planos que bisectan a C1-C2-O1-C3 (Plano 1) y C3-C4-O2-C5 (Plano 2), que tiene un valor de 83.20° , el cual sugiere la casi perpendicularidad de un carbonilo respecto a otro (Fig. 55).

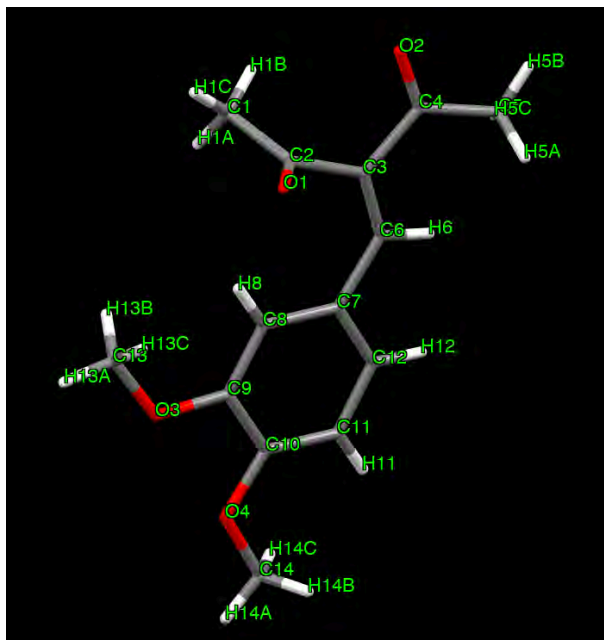


Figura 54. Estructura cristalina de *benzilideno de 3,4-dimetoxibenzaldehído*.

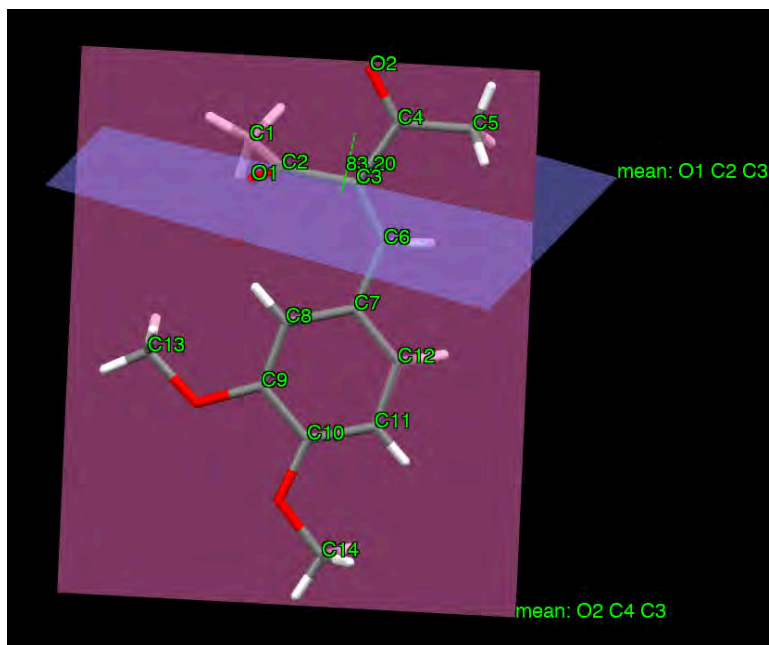


Figura 55. Ángulo formado por los planos 1 y 2.

El arreglo molecular es debido en gran parte a las interacciones intermoleculares del tipo $\text{CH}\cdots\text{O}$ ($\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{C}$); las distancias $\text{H}\cdots\text{O}$ y $\text{C}\cdots\text{O}$ han sido reportadas previamente.²⁴ Otras interacciones percibidas son aquellas del tipo CH/π entre los grupos metoxilos con el anillo aromático a lo largo de la red cristalina (Fig. 56).

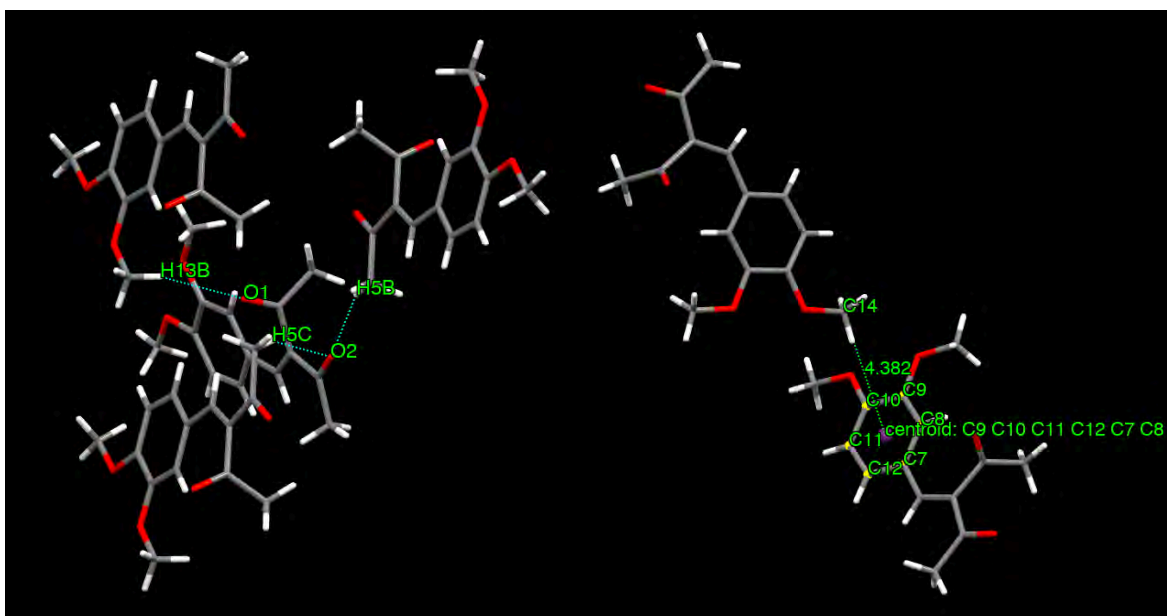


Figura 56. Interacciones $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{C}$ (dcha.) y CH/π (izq.).

Tabla 13. Interacciones $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$ intermoleculares.

Interacción $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$		Distancia en Angstroms (Å)	Ángulo (°)
C13-H13 \cdots O1	H13B \cdots O1	2.621	163.82
	C13 \cdots O1	3.553	
C5-H5B \cdots O2	H5B \cdots O2	2.571	154.00
	C5 \cdots O2	3.460	
C5-H5C \cdots O2	H5B \cdots O2	2.563	151.68
	C5 \cdots O2	3.439	

Asimismo, mediante IR (Anexo Espectro 66) se identificaron bandas características del compuesto **10** en (cm^{-1}): 3280.77 (estiramientos C-H de CH vinílicos), 3010.88, 2971.57, 2944.03 (estiramientos C-H de CH aromáticos y CH_3), 2843.38 (estiramientos C-H de OCH_3), 1693.61 (estiramientos $\text{C}=\text{O}$ de cetonas), 1652.35 (estiramientos $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ de cetonas conjugadas). Se estimó un peso molecular de 248.28 g/mol para este compuesto que fue confirmado mediante EM (impacto electrónico) con un [M] de m/z 248 (Anexo Espectro 67).

6.2.2 Reducción de 3-(3,4-dimetoxibenciliden)pentano-2,4-diona

El bencilideno de 3,4-dimetoxibenzaldehído fue reducido empleando como agente reductor NaBH_4 y metanol como medio de reacción a una temperatura de $\sim 0^\circ\text{C}$ (Fig. 57).

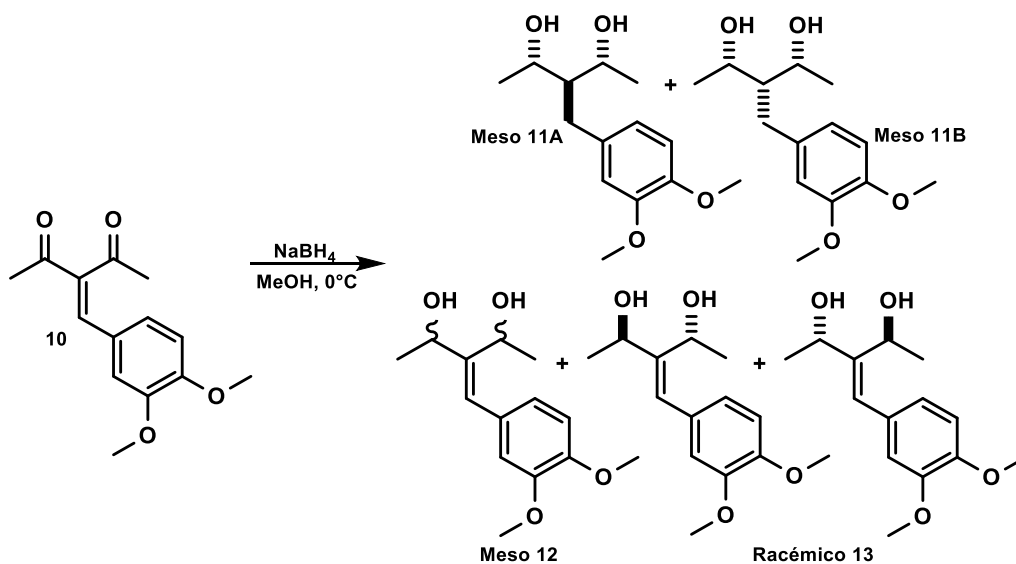


Figura 57. Reducción de bencilideno de 3,4-dimetoxibenzaldehído.

La purificación de los productos de reacción fue hecha por cromatografía en fase sólida empleando una mezcla ternaria de Hex-AcOEt-MeOH en relación 70:25:5, que dio como resultado la obtención de dos fracciones cromatográficas. En el espectro de ^1H en 500 MHz (CDCl_3) de la fracción cromatográfica de mayor polaridad, la coexistencia de tres especies es observada. Al igual que en su bencilideno análogo reducido de *p*-nitrobenzaldehído, la reducción del sistema α,β -insaturado ocurre, dando lugar a la formación de dioles saturados. Las señales de hidrógenos base de los compuestos **11A** y **11B** presentan δ (ppm) en 3.98 (qd, $J = 6.42, 6.41, 6.41, 5.43$ Hz, 0.75 H) y 4.16 (qd, $J = 6.49, 6.46, 6.46, 2.45$ Hz, 0.36 H) respectivamente, constituyendo el 24 y 12% de la mezcla total. Por otro lado, la reducción única del núcleo β -dicetónico tiene como resultado la formación de un diol insaturado (compuesto **12**) con hidrógenos base en 4.70 (qd, $J = 6.56, 6.54, 6.54, 1.01$ Hz, 1H) y 5.04 (qd, $J = 6.69, 6.69, 6.69, 0.77$ Hz, 1H) ppm, formado en una proporción del 64%, lo cual demuestra que la reducción de la β -dicetona es preferencial sobre la reducción de la enona (Fig. 58).

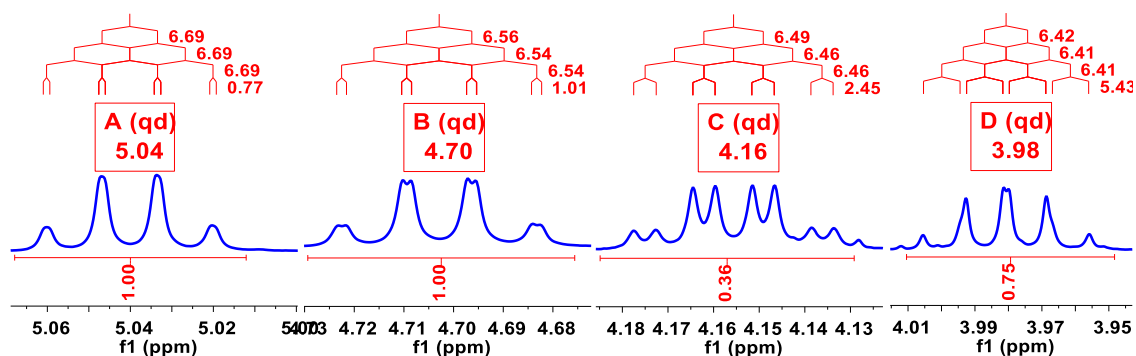


Figura 58. Señales características de hidrógenos base: reducción 1,2 (núcleo β -dicetónico) y reducción 1,4 (enona).

Comparando el patrón de señales de los hidrógenos base con el obtenido en la reducción del análogo de *p*-nitrobenzaldehído, la multiplicidad y desplazamiento químico de las señales coinciden, lo cual sirve como base para la asignación estereoquímica de los 1,3-dioles saturados obtenidos (Fig. 59). La formación de dos especies correspondientes al isómero *meso*, con configuración *S,R* de los centros estereogénicos C2 y C4, respectivamente, es inferida por RMN. La reducción del sistema α,β -insaturado representa un parámetro importante de diferenciación en el par de dioles saturados obtenidos, debido a que se tendrá un isómero *meso* donde el sustituyente 3,4-dimetoxibencil estará en posición *syn* a los grupos hidroxilo y otro donde estos estén *anti*, lo cual genera una diferencia significativa en el desplazamiento químico de los hidrógenos base que es apreciada en RMN. De acuerdo a lo anterior, en la estructura cristalina (Fig. 29) del análogo reducido de *p*-nitrobenzaldehído (compuesto **3B**) el sustituyente voluminoso (3,4-dimetoxibencil) está en posición *syn* a los hidrógenos base de los grupos hidroxilos desplazados a frecuencias bajas, similar a lo observado para el compuesto **11A**, lo cual sugiere que en el caso del compuesto **11B** los hidrógenos base desplazados a frecuencias altas (4.16 ppm) se encuentran en disposición *anti* al sustituyente 3,4-dimetoxibencil (Fig. 60).

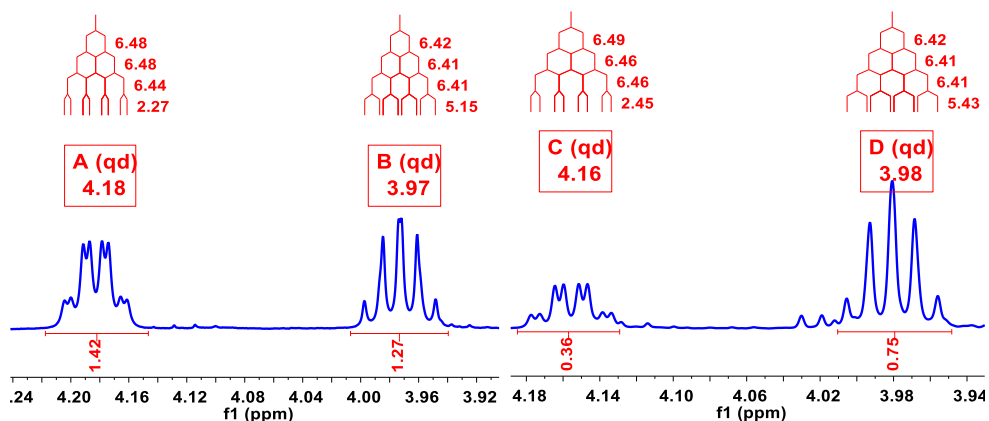


Figura 59. Comparación de señales base de hidrógeno: reducción de bencilidenos de *p*-nitrobenzaldehído (izquierda) y 3,4-dimetoxibenzaldehído (derecha).

Los datos de la caracterización por RMN de los compuestos **11A** y **11B** están contenidos en la tabla 14.

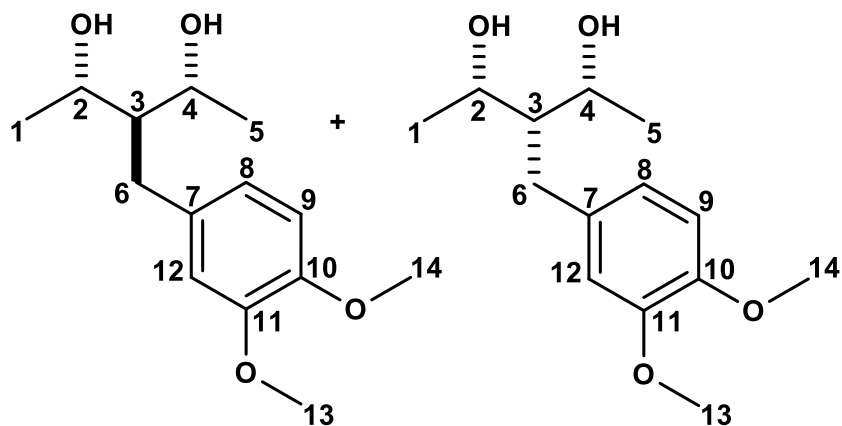


Figura 60. (2*S*,3*r*,4*R*)-3-(3,4-dimetoxibencil)pentano-2,4-diol (compuesto **11A**, izquierda) y (2*S*,3*s*,4*R*)-3-(3,4-dimetoxibencil)pentano-2,4-diol (compuesto **11B**, derecha).

Tabla 14. Asignación de señales mediante RMN en 1D (^1H , ^{13}C) y 2D (COSY, HSQC y HMBC)

Núcleo	δ de ^1H en ppm		δ de ^{13}C en ppm		COSY		HMBC	
	11A	11B	11A	11B	11A	11B	11A	11B
1	1.29 (d, $J= 6.45$ Hz, 2.21H)	1.21 (d, $J= 6.47$ Hz, 1.03H)	22.83	21.99	H2	H2	69.87 (C2), 52.54 (C3)	72.04 (C2), 51.29 (C3)
2	3.98 (qd, $J= 6.42,$ 6.41, 6.41, 5.43 Hz, 0.75H)	4.16 (qd, $J=$ 6.49, 6.46, 6.46, 2.45 Hz, 0.36H)	69.87	72.04	H1,H3	H1,H3	22.83 (C1), 52.54 (C3), 69.87 (C4), 34.32 (C6)	21.99 (C1), 51.29 (C3), 72.04 (C4), 27.92 (C6)
3	1.78 (tt, $J= 7.57,$ 7.57, 5.89, 5.89 Hz, 0.48H)	1.73 (dt, $J=$ 6.02, 6.02, 2.61 Hz, 0.26H)	52.54	51.29	H1,H2 H4,H5 H6	H1,H2 H4,H5 H6	22.83(C1,5) 69.87(C2,4) 34.32 (C6)	21.99 (C1,5), 72.04 (C2,4), 27.92 (C6)
4	3.98 (qd, $J= 6.42,$ 6.41, 6.41, 5.43 Hz, 0.75H)	4.16 (qd, $J=$ 6.49, 6.46, 6.46, 2.45 Hz, 0.36H)	69.87	72.04	H3,H5	H3,H5	69.87 (C2), 52.54 (C3), 22.83 (C5), 34.32 (C6)	72.04 (C2), 51.29 (C3), 21.99 (C5), 27.92 (C6)
5	1.29 (d, $J= 6.45$ Hz, 2.21H)	1.21 (d, $J= 6.47$ Hz, 1.03H)	22.83	21.99	H4	H4	52.54 (C3), 69.87 (C4)	51.29 (C3), 72.04 (C4)
6	2.65 (d, $J= 6.74$ Hz, 0.73H)	2.79 (d, $J= 6.01$ Hz, 0.35H)	34.32	27.92	H3	H3	69.87(C2,4) 52.54 (C3) 133.31(C7) 120.97(C8) 112.22(C12)	72.04 (C2,4), 51.29 (C3), 135.11(C7), 120.66 (C8), 112.22 (C12)
7	-	-	133.31	135.11	-	-	-	-
8	6.77 (m, 3.56H)		120.97	120.66	-	-	-	-
9	6.84 (m, 3.56H)		111.20	111.27	-		-	
10	-		147.33, 148.86,		-		-	
11	-		148.90		-		-	
12	6.77 (m, 3.56H)		112.22		-		-	
13	3.86		55.85		-		-	
14	(m, 3.17H)				-		-	

Resultado de la baja proporción en la que se formaron los compuestos **11A** y **11B** (24 y 12%), la deducción y asignación de señales de RMN ^1H de la región aromática no fue posible realizar con exactitud, debido al traslape que presentan con aquellas de la especie en mayor proporción. Las correlaciones heteronucleares ^1H - ^{13}C a tres enlaces (HMBC) de los hidrógenos bencílicos H6, permitieron asignar los carbonos C7, C8 y C9 que corresponden a cada diol, pero los C10 y C11 no pudieron ser asignados dada la superposición de las señales. Las correlaciones heteronucleares de la región aromática no son perceptibles para su asignación.

Basándonos en el antecedente de la reducción del bencileno de *p*-nitrobenzaldehído, en donde la formación del compuesto **6** evidenció la formación de un diol insaturado *meso*, el cual se encontraba en coexistencia con los compuestos **3A** y **3B**, se puede inferir que tal fenómeno es nuevamente observado con la formación del compuesto **12**. Como se abordó en la elucidación del compuesto **6**, la disposición espacial que adopta el sustituyente 3,4-dimetoxifenil producto de la rigidez del doble enlace C-C vinílico propicia que los hidrógenos base de los grupos hidroxilos presenten desplazamientos químicos diferentes producto del efecto anisotrópico del anillo aromático. Asimismo, el conjunto de hidrógenos H1 e H5 muestran la influencia que genera la disposición del sustituyente 3,4-dimetoxibencil. Por lo tanto, se infiere que la especie formada corresponde al isómero *meso* del diol insaturado, la falta de evidencia espectroscópica impide asignar configuración a los centros estereogénicos C2 y C4 (Fig. 61). La tabla 15 contiene los datos de RMN del compuesto **12**.

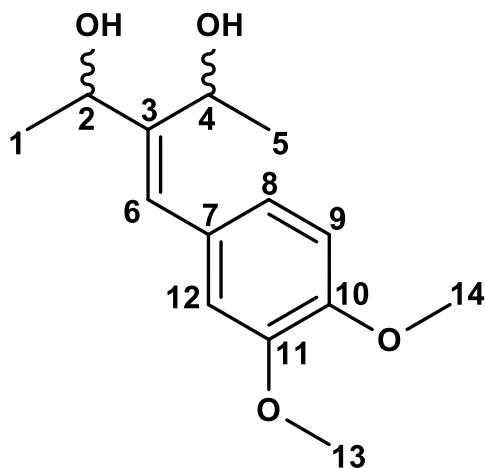


Figura 61. Diol *meso* insaturado (configuración absoluta de los estereocentros no definida), compuesto **12**.

Tabla 15. Asignación de señales mediante RMN en 1D (^1H , ^{13}C) y 2D (COSY, HSQC y HMBC)

Núcleo	δ de ^1H en ppm	δ de ^{13}C en ppm	COSY	HMBC
1	1.55 (d, $J= 6.56$ Hz, 1H)	24.69	H2	70.30 (C2), 146.14 (C3)
2	4.70 (qd, $J= 6.56, 6.54, 6.54, 6.54,$ 1.01 Hz, 1H)	70.30	H1, H6	24.69 (C1), 146.14 (C3), 66.70 (C4), 126.41 (C6)
3	-	146.14	-	-
4	5.04 (qd, $J= 6.69, 6.69, 6.69, 0.77$ Hz, 1H)	66.70	H5, H6	70.30 (C2), 146.14 (C3), 23.26 (C5), 126.41 (C6)
5	1.51 (d, $J= 6.64$ Hz, 1H)	23.26	H4	146.14 (C3), 66.70 (C4)

6	6.56 (s, 1H)	126.41	H2, H4	70.30 (C2), 146.14 (C3), 66.70 (C4), 129.36 (C7), 121.31 (C8), 112.22(C12)
7	-	129.36	-	-
8	6.77 (m, 1H)	121.31	H9, H12	148.14 (C10)
9	6.84 (d, J= 8.73 Hz, 1H)	110.94	H8	129.36 (C7), 148.63 (C11)
10	-	148.14	-	-
11	-	148.63	-	-
12	6.77 (m, 1H)	112.22	H8	
13	3.88, 3.89	55.90	-	148.14 (C10), 148.63 (C11)
14	(s, 3H), (s, 3H)			

Los bandas observadas en el espectro de IR (Anexo Espectro 75) para la mezcla de dioles (compuestos **11A**, **11B** y **12**) de la fracción de mayor polaridad son (cm^{-1}): 3391.24 (estiramiento O-H de alcoholes), 2967.80, 2931.07 (estiramientos C-H de CH_3), 2837.29 (estiramientos C-H de OCH_3), 1026.36 (estiramientos C-O de alcoholes secundarios). El espectro de EM (impacto electrónico) mostró un [M] de m/z 252, correspondiente al peso molecular del compuesto **12** (Anexo Espectro 76).

Otra similitud que relaciona a los 1,3-dioles de *p*-nitrobenzaldehído y 3,4-dimetoxibenzaldehído es la existencia de una única especie en la fracción cromatográfica de menor polaridad, en la cual únicamente ocurre la reducción de la β -dicetona. Para este diol insaturado las señales correspondientes a los hidrógenos base tienen δ (ppm) en 4.79 (qd, J= 6.55, 6.50, 6.50, 0.96 Hz, 1H) y 5.02 (q, J=6.58, 6.58, 6.53 Hz, 1H) y la señal que corresponde al protón vinílico tiene un δ (ppm) en 6.59 (s,1H), como se muestra en la Figura 62.

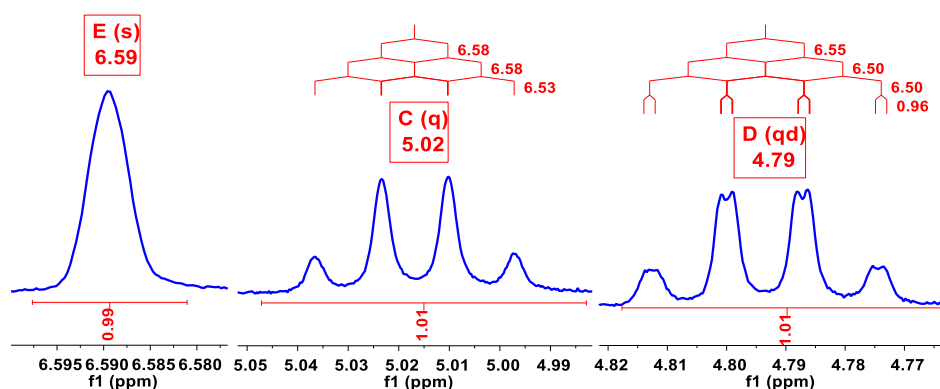


Figura 62. Señales características de los hidrógenos base H2, H4 e hidrógeno vinílico H6.

Las señales obtenidas permiten concluir que el diol corresponde al isómero *racémico* (*R,R*; *S,S*). La semejanza en la multiplicidad y forma de las señales de los hidrógenos base con aquellas de su diol análogo de *p*-nitrobenzaldehído, compuesto **5**, sirve como criterio para la elucidación estereoquímica del diol (Fig. 63). La identidad de la mezcla *racémica* fue corroborada al obtener un valor de rotación óptica de $\alpha = +0.002$.

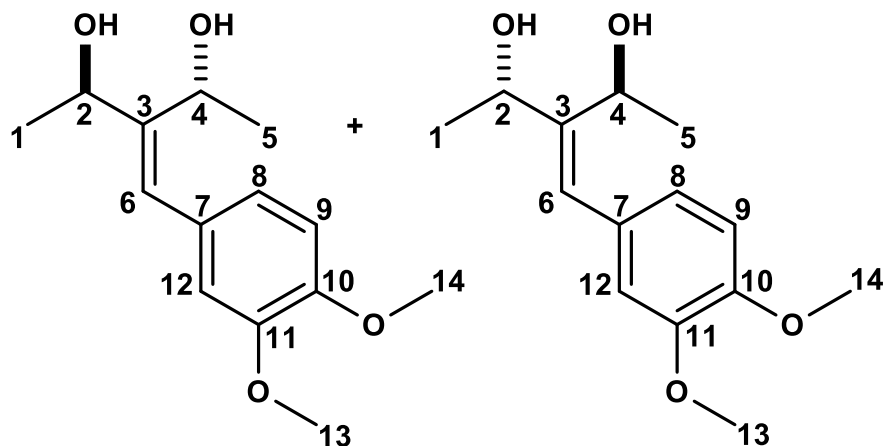


Figura 63. (2*R*,4*R*)-3-(3,4-dimetoxibenciliden)pentano-2,4-diol y (2*S*,4*S*)-3-(3,4-dimetoxibenciliden)pentano-2,4-diol, compuesto **13**.

Tabla 16. Asignación de señales mediante RMN en 1D (^1H , ^{13}C) y 2D (COSY, HSQC y HMBC)

Núcleo	δ de ^1H en ppm	δ de ^{13}C en ppm	COSY	HMBC
1	1.44 (d, $J=6.57$ Hz, 3H)	22.44	H2	66.86 (C2), 144.54 (C3)
2	5.02 (q, $J=6.58, 6.58, 6.53$ Hz, 1H)	66.86	H1	22.44 (C1), 144.54 (C3), 66.74 (C4), 126.17 (C6)
3	-	144.54	-	-
4	4.79 (qd, $J=6.55, 6.50, 6.50, 0.96$ Hz, 1H)	66.74	H5, H6	66.86 (C2), 144.54 (C3), 21.99 (C5), 126.17 (C6)
5	1.48 (d, $J=6.39$ Hz, 3H)	21.99	H4	144.54 (C3), 66.74 (C4)
6	6.59 (s, 1H)	126.17	H4	66.86 (C2), 144.54 (C3), 66.74 (C4), 121.31 (C8), 112.22 (C12)
7	-	129.29	-	-
8	6.81 (m, 1H)	121.31	H9, H12	126.17 (C6), 148.21 (C10), 112.22 (C12)
9	6.85 (d, $J=7.98$ Hz)	110.92	H8	129.29 (C7), 148.65 (C11)
10	-	148.21	-	-
11	-	148.65	-	-
12	6.81 (m, 1H)	112.22	H8	126.17 (C6), 121.31 (C8), 148.21 (C10)
13, 14	3.88, 3.89 (s, 3H), (s, 3H)	55.86, 55.91	-	148.21 (C10), 148.65 (C11)

El espectro IR (Anexo Espectro 81) del compuesto **13** mostró bandas características en (cm^{-1}): 3337.36 (estiramientos O-H de alcoholes), 2932.35, 2969.47 (estiramiento C-H de alcanos), 2835.84 (estiramiento C-H de grupos OCH_3) y 1023.60 (estiramiento C-O de alcoholes secundarios). El espectro de EM (impacto electrónico) mostró un [M] de m/z 252 correspondiente al peso molecular del diol (Anexo Espectro 82).

6.2.3 Hidrogenación catalítica de 3-(3,4-dimetoxibenciliden)pentano-2,4-diona

Mediante catálisis heterogénea, empleando Pd/C como especie catalítica, H₂ y AcOEt como medio de reacción se llevó a cabo la hidrogenación del doble enlace vinílico. El tiempo de reacción necesario para obtener la conversión total de la materia prima fue de 2 horas a temperatura ambiente (Fig. 64).

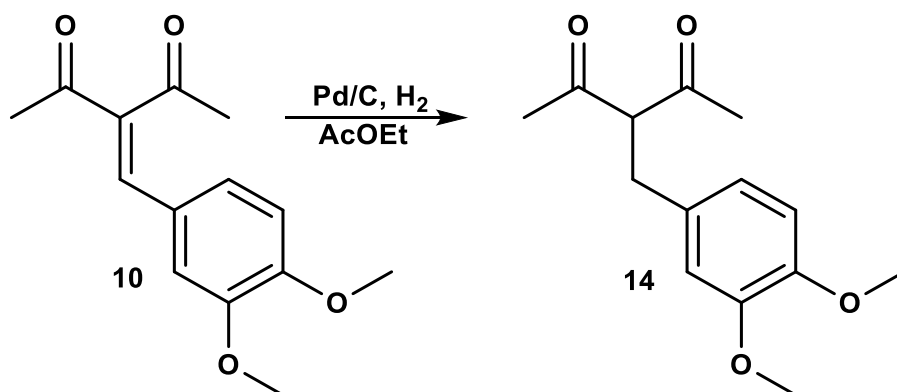


Figura 64. Síntesis de Bencilideno de 3,4-dimetoxibenzaldehído hidrogenado.

El espectro de RMN de ¹H en 500 MHz (CDCl₃) evidencia la existencia de un equilibrio tautomérico ceto-enol. La señal característica que nos permite inferir la existencia de la forma enólica es la que tiene un δ (ppm) en 16.80 (s, 0.82H), correspondiente al hidrógeno del puente de hidrógeno. Otra señal característica de la forma enólica es la que está en un δ (ppm) de 3.61 (d, $J = 0.89$ Hz, 1.79H), correspondiente a los hidrógenos bencilícos. La forma ceto fue identificada con la señal centrada en 3.10 (d, $J = 7.55$ Hz, 2H) ppm y una señal triple centrada en 3.99 (t, $J = 7.58, 7.58$ Hz, 0.93 H) ppm. La proporción de la forma ceto es del 53% respecto al 47% de la forma enólica (Fig. 65-66).

La caracterización del compuesto **14** a través de RMN está contenida en la tabla 17.

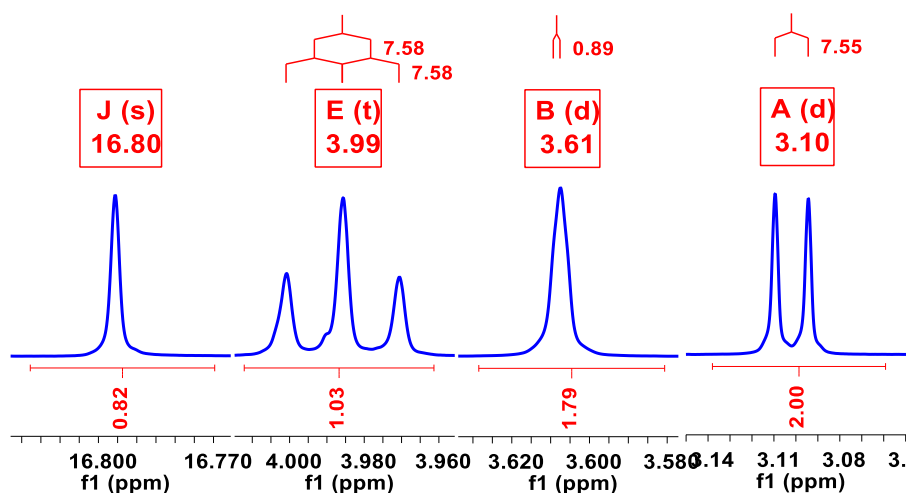


Figura 65. Equilibrio ceto-enol del bencilideno de 3,4-dimetoxibenzaldehído hidrogenado.

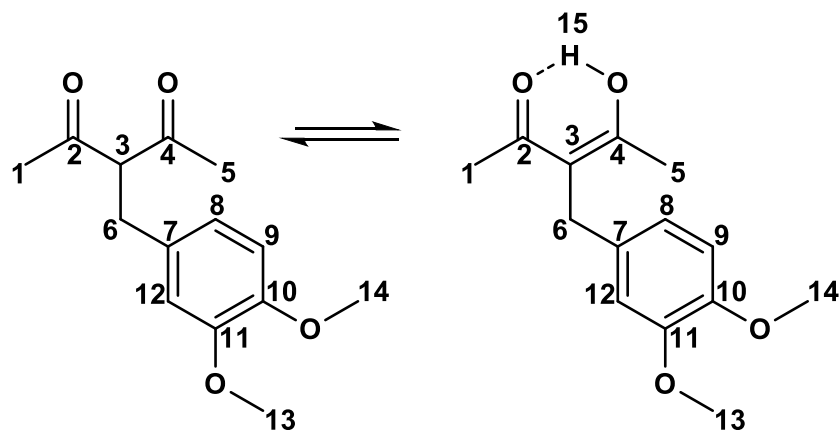


Figura 66. Equilibrio tautomérico ceto-enol.

Tabla 17. Asignación de señales mediante RMN en 1D (^1H , ^{13}C) y 2D (COSY, HSQC y HMBC).

Núcleo	δ de ^1H en ppm		δ de ^{13}C en ppm		COSY		HMBC	
	Ceto	Enol	Ceto	Enol	Ceto	Enol	Ceto	Enol
1	2.13 (d, $J=0.39$ Hz, 3H)	2.09 (d, $J=0.31$ Hz, 3H)	29.81	23.27	H3	H6	203.74 (C2), 70.24 (C3)	191.97 (C2), 108.38 (C3)
2	-	-	203.74	191.97	-	-	-	-
3	3.99 (t, $J=7.58$, 7.58 Hz, 1H)	-	70.24	108.38	H1,5 H6	-	203.74 (C2) 34.01 (C6) 130.46 (C7)	-
4	-	-	203.74	191.97	-	-	-	-
5	2.13 (d, $J=0.39$ Hz, 3H)	2.09 (d, $J=0.31$ Hz, 3H)	29.81	23.27	H3	H6	70.24 (C3), 203.74 (C4)	108.38 (C3), 191.97 (C4)
6	3.10 (d, $J=7.55$ Hz, 2H)	3.61 (d, $J=0.89$ Hz, 1.79H)	34.01	32.45	H3	H1,5	203.74 (C2,4), 70.24 (C3), 130.46 (C7), 120.61 (C8), 111.86 (C12)	191.97 (C2,4), 108.38 (C3), 132.15 (C7), 119.04 (C8), 110.77 (C12)
7	-	-	130.46	132.15	-	-	-	-
8	6.67 (m, 1H)	6.67 (m, 1H)	120.61	119.04	H9	H9	34.01 (C6), 147.84 (C10) 111.86 (C12)	32.45 (C6) 147.61 (C10) 110.77 (C12)
9	6.77 (d, $J=8.07$ HZ, 1H)	6.80 (d, $J=7.91$ HZ, 1H)	111.37	111.39	H8	H8	130.46 (C7), 120.61 (C8), 149.02 (C11)	132.15 (C7), 119.04 (C8), 149.19 (C11)
10	-	-	147.84	147.61	-	-	-	-
11	-	-	149.02	149.19	-	-	-	-
12	6.67 (m, 2H)		111.86	110.77	H8	H8	120.61 (C8), 147.84 (C10)	119.04 (C8), 147.61 (C10)
13	3.86 (m, 12 H)		55.89, 55.95		-		147.84 (C10),	147.61 (C10),
14							149.02 (C11)	149.19 (C11)
15		16.80 (s, 0.80 H)	-		-		-	

El espectro de IR (Anexo Espectro 88) del compuesto **14** mostró bandas en (cm^{-1}): 3006.95 (estiramientos C-H de CH aromático), 2958.60, 2919.81 (estiramientos C-H de CH_3 y CH_2), 2837.85 (estiramientos C-H de OCH_3), 1690.21 (estiramientos C=O de cetonas) . Con respecto a la masa del producto hidrogenado se espera un aumento de dos unidades con respecto al producto de partida (248), esto fue comprobado mediante EM, en donde se encontró un $[\text{M}]$ de m/z 250 (Anexo Espectro 89).

6.2.4 Reducción de 3-(3,4-dimetoxibencil)pentano-2,4-diona

El bencilideno de 3,4-dimetoxibenzaldehído hidrogenado fue sometido a reducción empleando como agente reductor NaBH_4 y MeOH como medio de reacción. La obtención de la mezcla de dioles fue llevada a cabo a una temperatura de $\sim 0^\circ\text{C}$ (Fig. 67) .

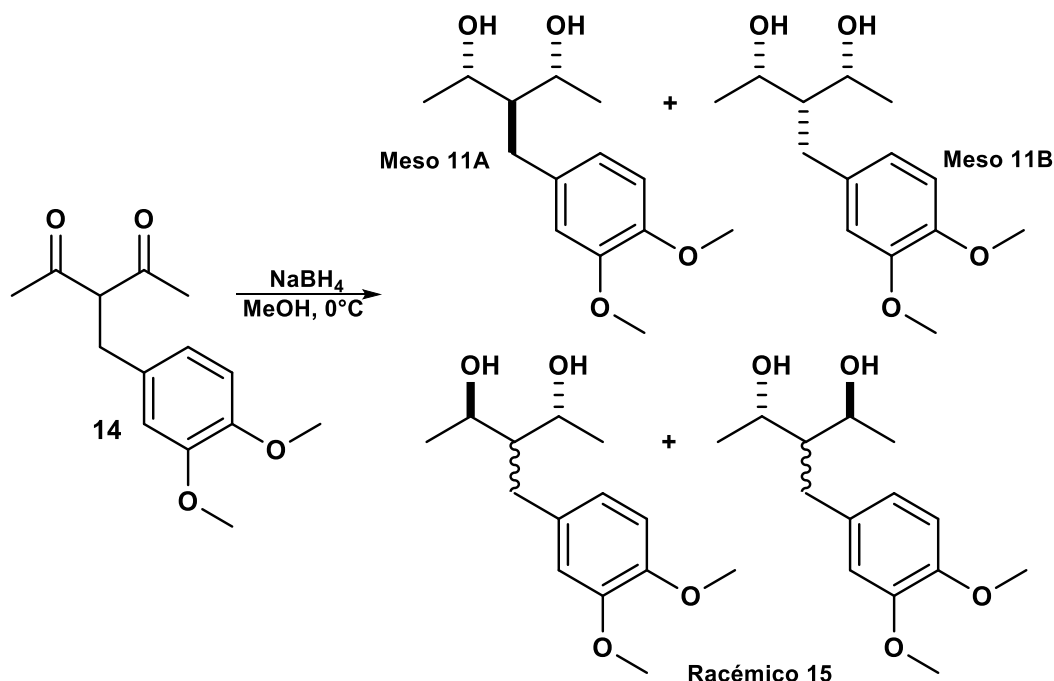


Figura 67. Reducción de 3-(3,4-dimetoxibencilideno)pentano-2,4-diona.

La mezcla de dioles fue separada mediante cromatografía en fase sólida con una mezcla ternaria de Hex-AcOEt-MeOH en proporción 70:20:10, obteniéndose dos fracciones cromatográficas. Al igual que en sus análogos de *p*-nitrobenzaldehído, la separación de la mezcla diastereomérica fue lograda, lo que permitió la caracterización de cada diastereoisómero por separado. El espectro de RMN^1H en 500 MHz (CDCl_3) de la fracción cromatográfica de mayor polaridad comprueba la reducción total del sistema β -dicetónico con la aparición de las señales correspondientes a los hidrógenos base en 3.98 (m, 1.43 H) y 4.16 (qd, $J = 6.51, 6.49, 6.49, 2.44$ Hz, 2H) ppm (Fig. 68). Para este caso, la simetría molecular apreciada en el espectro de RMN^1H y la deducción de correlaciones heteronucleares ^1H - ^{13}C comprueba la formación de los compuestos **11A** y **11B** correspondientes al isómero *meso*, cuya configuración relativa de los centros quirales es *S* para C2 y *R* para C4 . Como se abordó anteriormente, la disposición espacial del sustituyente voluminoso 3,4-dimetoxibencil en el C3 genera una diferencia entre el par de isómeros *meso*, lo cual permite distinguir dos especies en el espectro de RMN^1H formadas en una proporción de 42 y 58%.

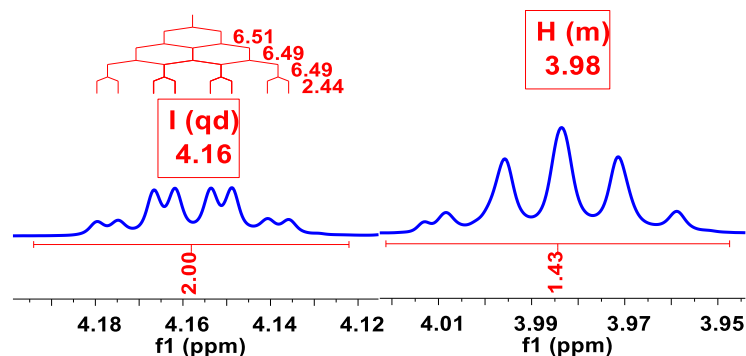


Figura 68. Señales características de hidrógenos base H2 e H4.

Al proyectar un plano de simetría σ que bisecta a C3, C6 y a los C7-C14 (carbonos aromáticos) se obtiene que la mitad de la molécula es la imagen especular de la otra mitad. La enantiotopicidad que confiere dicho elemento de simetría atribuye a los conjuntos de hidrógenos H2-H4 e H6 la característica de ser magnéticamente equivalentes, y por ende observar una señal única para cada conjunto de hidrógenos. Por otro lado, el H3 del compuesto **11B** presenta multiplicidad *tt*, derivada del acoplamiento vecinal con el par equivalente H2-H4 y con H6 (Fig. 69). Los datos obtenidos por RMN se presentan en la tabla 18.

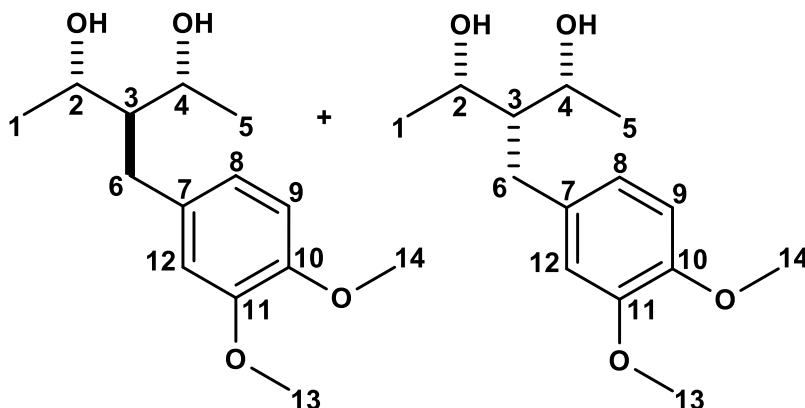


Figura 69. (2*S*,3*R*,4*R*)-3-(3,4-dimetoxibencil)pentano-2,4-diol (compuesto **11A**, izquierda) y (2*S*,3*S*,4*R*)-3-(3,4-dimetoxibencil)pentano-2,4-diol (compuesto **11B**, derecha).

Tabla 18. Asignación de señales mediante RMN en 1D (^1H , ^{13}C) y 2D (COSY y HMBC)

Núcleo	δ de ^1H en ppm		δ de ^{13}C en ppm		COSY		HMBC	
	11A	11B	11A	11B	11A	11B	11A	11B
1	1.29 (d, $J=6.46$ Hz, 4.31 H)	1.21 (d, $J=6.52$ Hz, 6 H)	22.84	22.00	H2	H2	69.87 (C2), 52.54 (C3)	72.04 (C2), 51.29 (C3)
2	3.98 (m, 1.43 H)	4.16 (qd, $J=6.51,$ 6.49, 6.49, 2.44 Hz, 1H)	69.87	72.04	H1, H3	H1, H3	22.84 (C1), 52.54 (C3), 69.87 (C4), 34.32 (C6)	22.00 (C1), 51.29 (C3), 72.04 (C4), 27.92 (C6)
3	1.78	1.75	52.54	51.29			22.84 (C1,5), 69.87 (C2,4), 34.32 (C6),	22.00 (C1,5), 72.04 (C2,4), 27.92 (C6),

	(dt, J= 6.84, 5.49, 5.49 Hz, 0.79 H)	(tt, J= 5.95, 5.95, 2.54, 2.54 Hz, 1 H)			H2, H4, H6	H2, H4, H6	133.31 (C7)	135.12 (C7)
4	3.98 (m, 1.43 H)	4.16 (qd, J= 6.51, 6.49, 6.49 y 2.44 Hz, 1H)	69.87	72.04	H3, H5	H3, H5	69.87 (C2), 52.54 (C3), 22.84 (C5), 34.32 (C6)	72.04 (C2), 51.29 (C3), 22.00 (C5), 27.92 (C6)
5	1.29 (d, J= 6.46 Hz, 4.38 H)	1.21 (d, J= 6.52 Hz, 6 H)	22.84	22.00	H4	H4	52.54 (C3), 69.87 (C4)	51.29 (C3), 72.04 (C4)
6	2.65 (d, J= 6.77 Hz, 1.45 H)	2.79 (d, J= 6.03 Hz, 2H)	34.32	27.92	H3	H3	69.87 (C2,4), 52.54 (C3), 133.31 (C7), 120.98 (C8), 112.25 (C12)	72.04 (C2,4), 51.29 (C3), 135.12 (C7), 120.66 (C8), 112.24 (C12)
7	-	-	133.31	135.12	-	-	-	-
8	6.78 (m, 4.95 H)		120.98	120.66	H9, H12	H9, H12	112.25 (C12)	112.24 (C12)
9			111.20	111.27	H8	H8	133.31 (C7)	135.12 (C7)
10	-	-	147.14, 147.33,		-		-	
11	-	-	148.87, 148.90		-		-	
12	6.78 (m, 4.95 H)		112.25	112.24	H8		111.20 (C9)	111.27 (C9)
13	3.86		55.57, 55.57,		-		-	
14	(m, 9.76 H)		55.91, 55.92		-		-	

Se realizó una superposición de espectros de RMN¹H (Fig. 70) de la zona correspondiente a los hidrógenos base de los productos de reacción obtenidos en las fracciones cromatográficas de mayor polaridad del bencilideno no hidrogenado (compuesto **10**) e hidrogenado (compuesto **14**). Lo anterior con la finalidad de corroborar si los dioles saturados obtenidos, compuestos **11A** y **11B** (Fig. 60), producto de la reducción del sistema α,β -insaturado son los mismos que se obtuvieron en la reducción del bencilideno no hidrogenado.

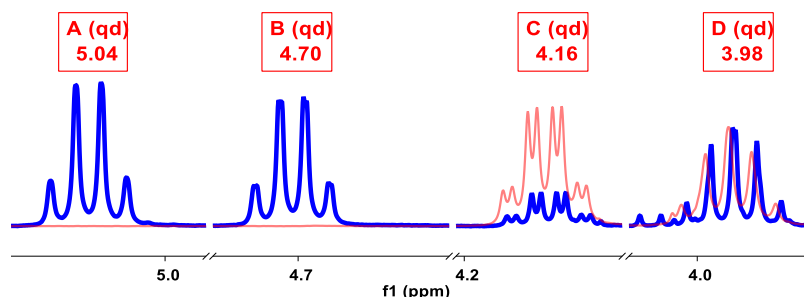


Figura 70. Superposición de espectros en la zona de desplazamiento químico de hidrógenos base.

Una vez realizada la superposición de espectros se comprobó que las especies mencionadas con anterioridad tienen similitud en desplazamiento químico (3.98 y 4.16 ppm) y multiplicidad en el espectro RMN ¹H, además las correlaciones heteronucleares ¹H-¹³C a uno y tres enlaces (HSQC y HMBC) confirmaron que las especies obtenidas por las dos rutas de reducción son las mismas.

La caracterización por IR (Anexo Espectro 96) de los compuestos **11A** y **11B** mostró bandas en (cm^{-1}): 3350.57 (estiramientos O-H de alcoholes), 2965.55, 2929.92 (estiramientos C-H de CH_3 y CH_2), 2836.93 (estiramientos C-H de OCH_3), 1026.84 (estiramientos C-O de alcoholes secundarios). Mediante EM (impacto electrónico) se encontró $[M]$ de m/z 254, valor que corresponde al peso molecular esperado del diol (Anexo Espectro 97).

En la segunda fracción cromatográfica de menor polaridad, el espectro RMN^1H en 500 MHz (CDCl_3) presentó señales características de hidrógenos base en 3.94 (qd, $J= 6.35, 6.31, 6.31, 4.51$ Hz, 1H) y 4.27 (qd, $J= 6.48, 6.47, 6.47, 2.03$ Hz, 1H) ppm. Al observar la estructura y la morfología espectral en RMN^1H se detecta la ausencia de simetría molecular, por tanto, se infiere que los conjuntos de hidrógenos H2-H4 e H6 son diasterotópicos. Al no ser magnéticamente equivalentes los hidrógenos bencílicos con desplazamiento en 2.64 (dd, $J=14.14, 6.21$ Hz, 1H) y 2.76 (dd, $J=14.13, 9.06$ Hz, 1H) ppm demuestran acoplamientos del tipo geminal y vecinal, producto de la diasterotopicidad. Similar es el caso del hidrógeno central, H3, en donde se aprecian cuatro acoplamientos vecinales con los H2, H4 y con los dos hidrógenos de C6 (Fig. 71).

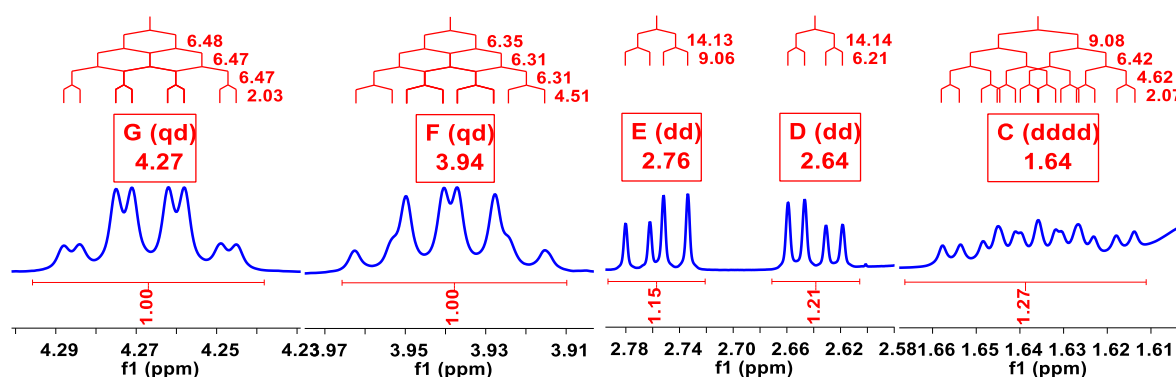


Figura 71. Señales características de los hidrógenos base (H2 e H4), bencílicos (H6) e hidrógeno central (H3).

Además de lo observado por RMN, la determinación de rotación óptica del 1,3-diol demostró que se trata de la mezcla racémica conformada por el par enantiomérico *R,R* y *S,S* (Fig. 72), con un valor de $\alpha = +0.002$.

La caracterización por RMN está concentrada en la tabla 19.

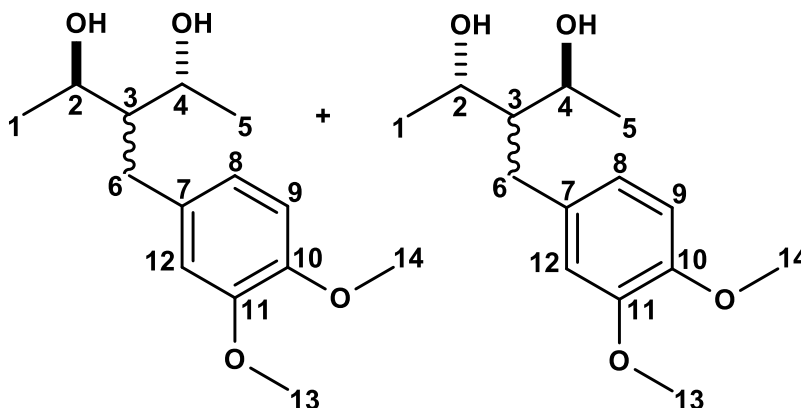


Figura 72. *(2R,4R)*-3-(3,4-dimetoxibencil)pentano-2,4-diol y *(2S,4S)*-3-(3,4-dimetoxibencil)pentano-2,4-diol, compuesto **15**.

Tabla 19. Asignación de señales mediante RMN en 1D (^1H , ^{13}C) y 2D (COSY y HMBC)

Núcleo	δ de ^1H en ppm	δ de ^{13}C en ppm	COSY	HMBC
1	1.26 (d, $J=6.42$ Hz, 3H)	22.33	H2	68.65 (C2), 50.78 (C3)
2	3.94 (qd, $J=6.35, 6.31, 6.31, 4.51$ Hz, 1H)	68.65	H1, H3	22.33 (C1), 50.78 (C3), 67.23 (C4), 31.49 (C6)
3	1.64 (dddd, $J=9.08, 6.42, 4.62, 2.07$ Hz, 1H)	50.78	H2, H4, H6	22.33 (C1), 68.65 (C2), 67.23 (C4), 19.88 (C5), 31.49 (C6), 133.19 (C7)
4	4.27 (qd, $J=6.48, 6.47, 6.47, 2.03$ Hz, 1H)	67.23	H5, H3	50.78 (C3), 67.23 (C4), 19.88 (C5), 31.49 (C6)
5	1.30 (d, $J=6.51$ Hz, 3H)	19.88	H4	50.78 (C3), 67.23 (C4)
6	2.64 (dd, $J=14.14, 6.21$ Hz, 1H) 2.76 (dd, $J=14.13, 9.06$ Hz, 1H)	31.49	H6, H3	68.65(C2), 50.78 (C3), 67.23(C4), 133.19 (C7), 121.01 (C8), 112.30 (C12)
7	-	133.19	-	-
8	6.73 (dd, $J=8.01, 2.06$ Hz, 1H)	121.01	H9	31.49 (C6), 133.19 (C7), 147.35 (C10), 112.30 (C12)
9	6.79 (d, $J=8.04$ Hz, 1H)	111.27	H8	133.19 (C7), 148.94 (C11)
10	-	147.35	-	-
11	-	148.94	-	-
12	6.72 (d, $J=1.98$ Hz, 1H)	112.30	-	133.19 (C7), 121.01 (C8), 147.35 (C10)
13	3.86 (s, 3H)	55.91	-	147.35 (C10)
14	3.87 (s, 3H)	55.93	-	148.94 (C11)

En relación con el compuesto **15**, la caracterización por IR (Anexo Espectro 104) mostró bandas en (cm^{-1}): 3343.47 (estiramientos O-H de alcoholes), 2968.06, 2929.33 (estiramientos C-H de CH_3 y CH_2), 2836.60 (estiramientos C-H de OCH_3), 1026.28 (estiramientos C-O de alcoholes secundarios). Por medio de EM (impacto electrónico) se obtuvo un valor de $[M]$ de m/z 254, lo cual confirma que el peso molecular del diol es igual al estimado teóricamente (Anexo Espectro 105).

6.3 Síntesis de 3-(naftalen-1-ilmetilen)pentano-2,4-diona y sus transformaciones sintéticas

6.3.1 Síntesis de 3-(naftalen-1-ilmetilen)pentano-2,4-diona

Finalizando con la serie de bencilidenos de 2,4-pentanodiona se llevó a cabo la síntesis entre 1-naftaldehído y 2,4-pentanodiona, PPR y CH_3COOH como especies catalíticas y CH_2Cl_2 como medio de reacción. El producto resultante es un sólido amorfo amarillo translúcido (Fig. 73).

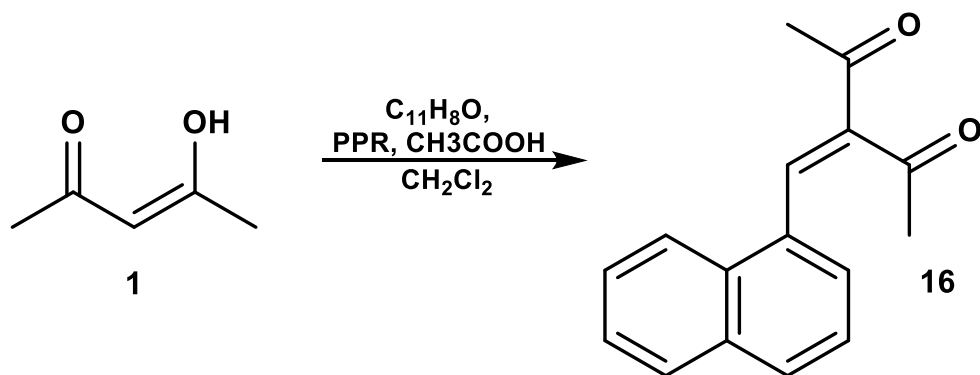


Figura 73. Síntesis de bencilideno de 1-naftaldehído.

En el espectro de RMN¹H en 500 MHz (CDCl_3) la señal en 8.29 (s, 1H) correspondiente al doble enlace vinílico indica la formación del bencilideno, las señales correspondientes a los metilos α a los carbonilos tienen desplazamiento químico en 2.05 (s, 3H) y 2.50 (s, 3H) ppm, y la región aromática comprende de 7.42 a 8.00 ppm (Fig. 74-75). La tabla 20 concentra los datos obtenidos a través de RMN del compuesto **16**.

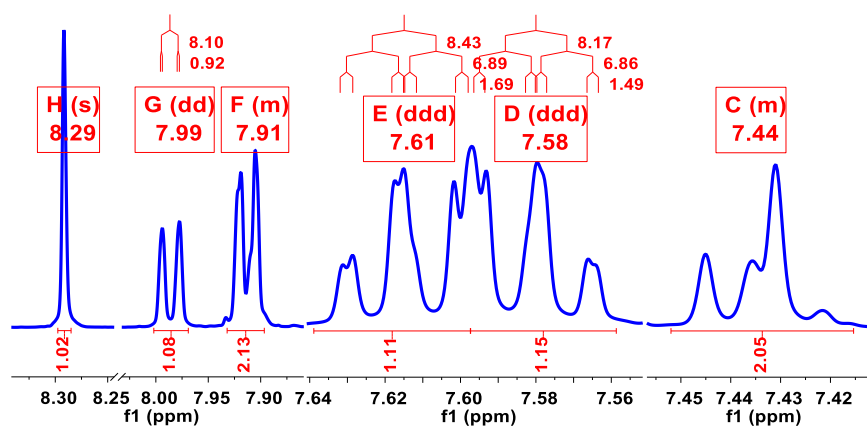


Imagen 74. Región aromática del bencilideno de 1-naftaldehído.

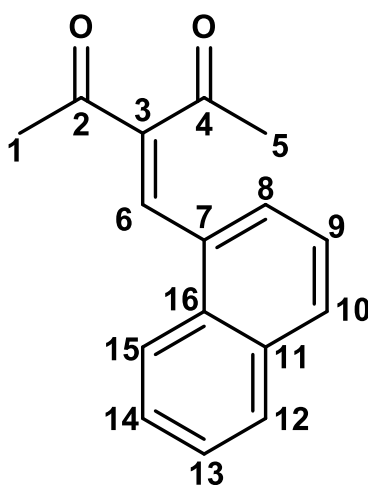


Figura 75. Bencilideno de 1-naftaldehído, compuesto **16**.

Tabla 20. Asignación de señales mediante RMN en 1D (^1H , ^{13}C) y 2D (COSY y HMBC)

Núcleo	δ de ^1H en ppm	δ de ^{13}C en ppm	COSY	HMBC
1	2.05 (s, 3H)	31.53	-	204.61 (C2), 144.78 (C3)
2	-	204.61	-	-
3	-	144.78	-	-
4	-	195.82	-	-
5	2.50 (s, 3H)	27.32	-	144.78 (C3), 195.82(C4), 138.51 (C6)
6	8.29 (s, 1H)	138.51	-	204.61 (C2), 144.78(C3), 195.82 (C4)
7	-	131.09	-	-
8	7.44 (m, 2H)	127.68	H9	138.51 (C6), 128.93 (C10)
9		125.46	H8	131.09 (C7), 133.48 (C11)
10	7.91 (m, 1H)	128.93	H9	127.68 (C8), 133.48 (C11), 130.59 (C16)
11	-	133.48	-	-
12	7.91 (m, 1H)	130.83	H13	130.59 (C16)
13	7.58 (ddd, $J= 8.17, 6.86, 1.49$ Hz, 1H)	126.69 127.19	H12, H14, 15	133.48 (C11), 123.92 (C15)
14	7.61 (ddd, $J= 8.43, 6.89, 1.69$ Hz, 1H)		H12, H13, 14	130.59 (C16)
15	7.99 (dd, $J= 8.10, 0.92$ Hz, 1H)	123.92	H14, H12	131.09 (C7), 133.48 (C11)
16	-	130.59	-	-

Empleando CH_2Cl_2 como medio de cristalización se obtuvo un sólido cristalino amarillo translúcido, el cual fue caracterizado a través de difracción de rayos X (Fig. 76). La disposición espacial adoptada por los carbonilos fue deducida mediante el cálculo del ángulo formado por los planos que bisectan a C1-C2-O1-C3 (Plano 1) y C3-C4-O2-C3 (Plano 2) los cuales forman un ángulo de 61.41° (Fig. 77). Tal disposición es derivada de las interacciones del tipo C-H \cdots O=C (Fig. 78), previamente se mencionó que los ángulos formados por la interacción puente de hidrógeno oscilan de 130 a 180° (Tabla 21).

Tabla 21. Interacciones C-H \cdots O intermoleculares.

Interacción C-H \cdots O		Distancia en Angstroms (Å)	Ángulo ($^\circ$)
C5-H5B \cdots O1	H5B \cdots O1	2.663	152.10
	C5B \cdots O1	3.539	
C12-H12 \cdots O2	H12 \cdots O2	2.540	150.51
	C12 \cdots O2	3.380	
C1-HB1 \cdots O2	H1B \cdots O2	2.600	149.53
	C1B \cdots O2	3.463	

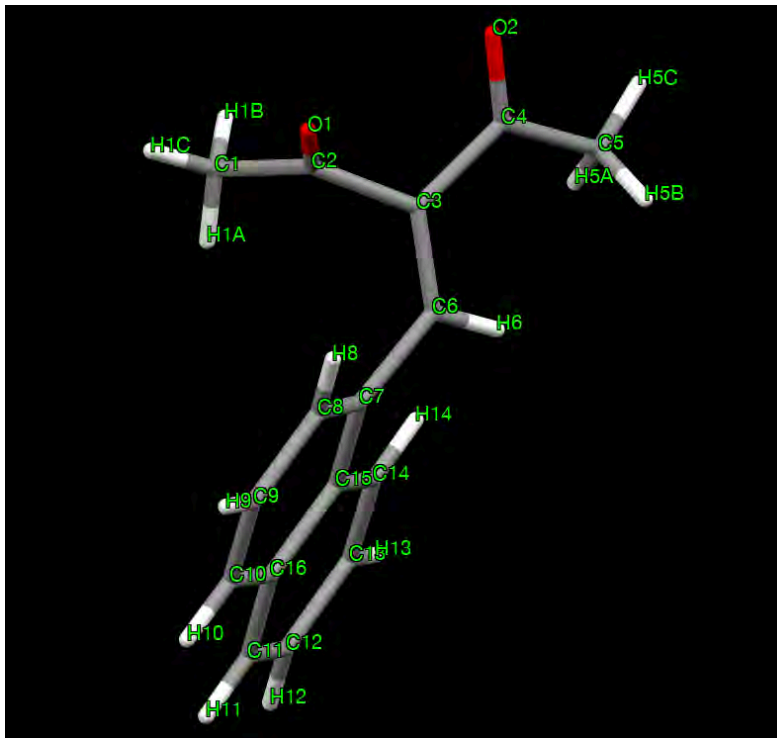


Figura 76. Estructura cristalina del *bencilideno de 1-naftaldehído*.

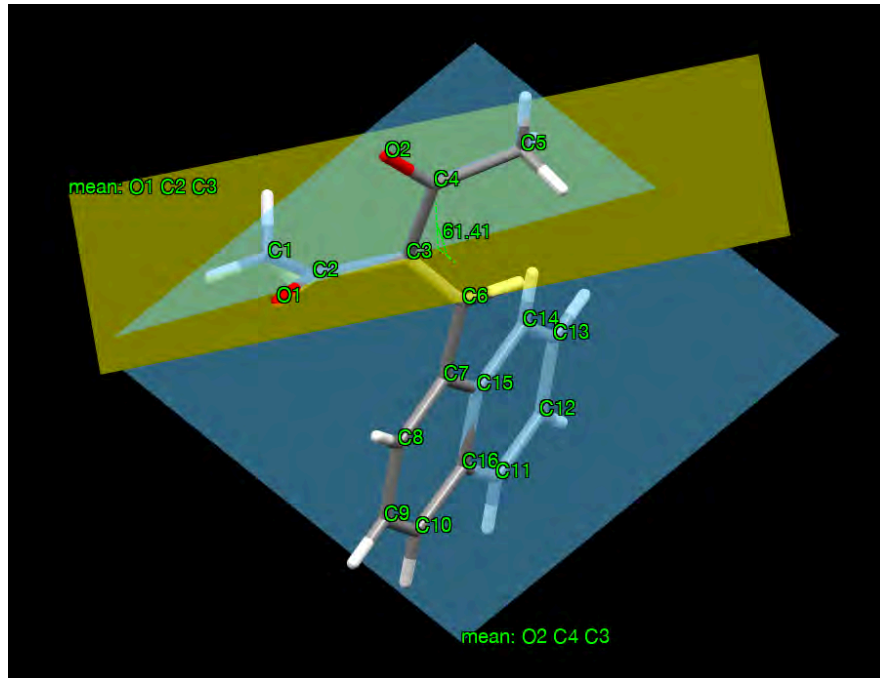


Figura 77. Ángulo formado entre los planos 1 y 2.

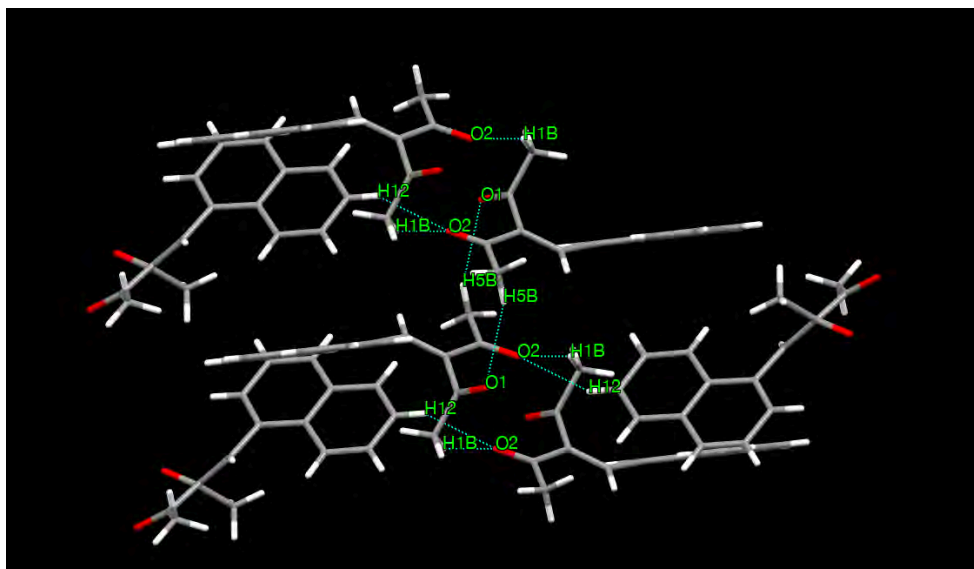


Figura 78. Interacciones del tipo C-H...O=C.

El espectro de IR (Anexo Espectro 111) correspondiente al compuesto **16** mostró bandas en (cm^{-1}): 3055.05 y 3004.01 (estiramientos C-H de CH vinílico), 1692.04 (estiramientos C=O de cetonas), 1659.42 (estiramientos de C=C-C=O de cetonas conjugadas). El espectro de EM (impacto electrónico) mostró la formación de un [M] de m/z 238, correspondiente al peso molecular esperado (Anexo Espectro 112).

6.3.2 Reducción de 3-(naftalen-1-ilmetilen)pentano-2,4-diona

La reducción del bencilideno de 1-naftaldehído fue llevada a cabo con NaBH_4 en metanol a una temperatura de $\sim 0^\circ\text{C}$ (Fig. 79).

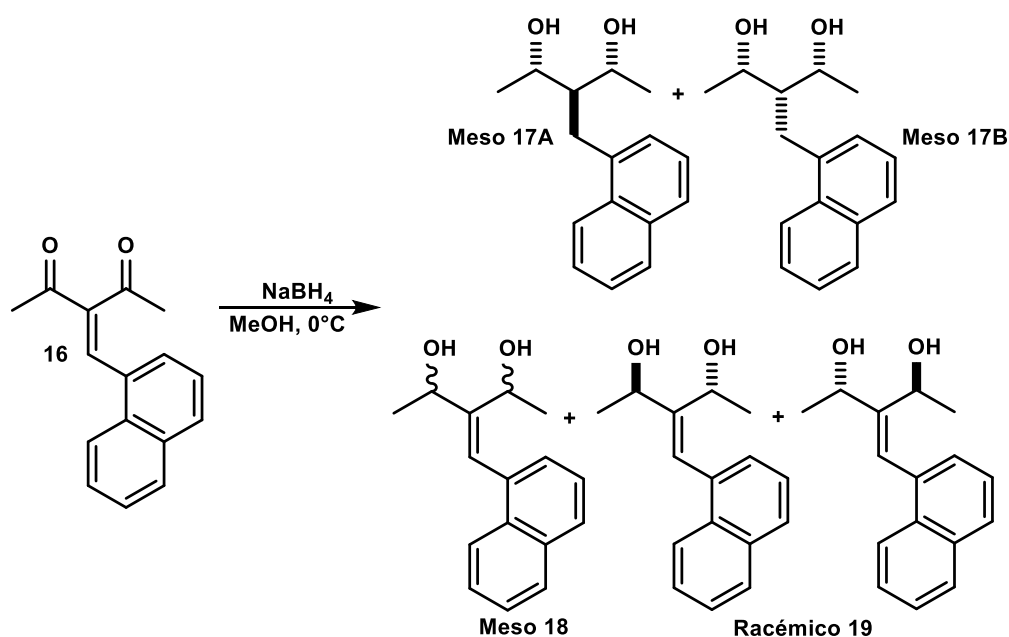


Figura 79. Reducción de 3-(naftalen-1-ilmetilen)pentano-2,4-diona.

Los productos de reacción fueron purificados a través de cromatografía en fase sólida con una mezcla eluyente Hex-AcOEt-MeOH (70:25:5), obteniéndose dos fracciones cromatográficas. El espectro de RMN ^1H en 500 MHz (CDCl_3) de la fracción cromatográfica de mayor polaridad evidenció la formación de tres especies, que al igual que en los bencilidenos de 3,4-dimetoxibenzaldehído y *p*-nitrobenzaldehído, la reducción del sistema α,β -insaturado ocurre, aunque para este bencilideno la formación de los 1,3-dioles saturados está en menor proporción. Las señales de los hidrógenos base pertenecientes a estas especies tienen desplazamiento químico en 4.06 (m, 0.14 H) ppm y 4.18 (qd, $J = 6.58, 6.58, 6.57, 2.58$ Hz, 0.30H) ppm, correspondientes a los compuestos **17A** y **17B**, representando el 5 y 12% respectivamente. Asimismo, se observa de nuevo la formación de una especie, compuesto **18**, en donde sólo ocurre la adición directa del nucleófilo al sistema β -dicetónico. Las señales de los hidrógenos base de esta especie tienen desplazamiento químico en 4.75 (q, $J = 6.68, 6.68, 6.63$ Hz, 1H) y 4.85 (qd, $J = 6.53, 6.53, 6.50, 1.04$ Hz, 1H) ppm, constituyendo el 83% de la mezcla total (Fig. 80).

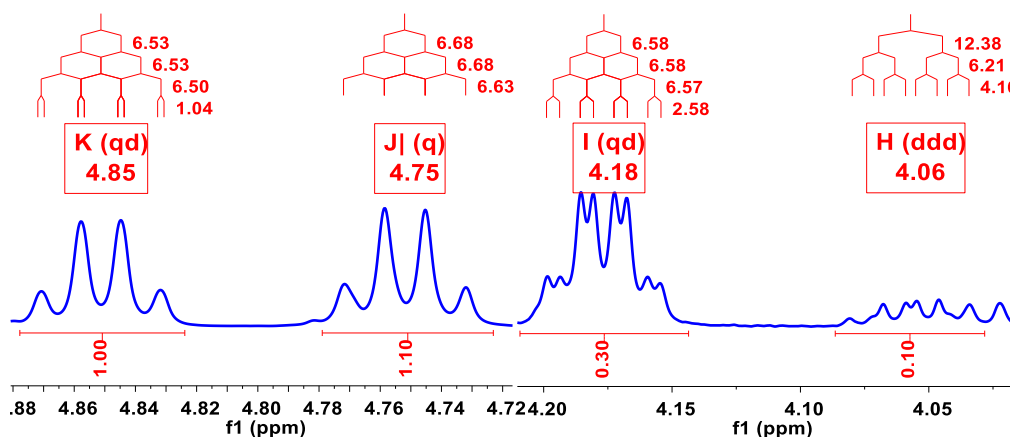


Figura 80. Señales características de hidrógenos base: reducción 1,2 (núcleo β -dicetónico) y reducción 1,4 (enona).

Pese a la baja intensidad de las señales de las especies doblemente reducidas fue posible caracterizar parcialmente al diol (tabla 22), cuyos hidrógenos base tienen un δ (ppm) en 4.18. La diastereoselectividad de la reducción es nuevamente percibida, al igual que en sus análogos de *p*-nitrobenzaldehído y 3,4-dimetoxibenzaldehído, con la formación preferencial de dos especies correspondientes al isómero *meso*, en donde el sustituyente naftalen-1-ilmetil situado en el C3 genera diferenciación entre ambas especies. Respecto a la especie con hidrógenos base con δ (ppm) en 4.06, su baja proporción en la mezcla no permitió su caracterización, sin embargo, corresponde a un isómero *meso*, como se verá en el apartado 6.3.3. De acuerdo con los patrones de señales obtenidos para los dioles saturados, se infiere que en la especie con desplazamiento en 4.18 ppm los hidroxilos están en posición *syn* al sustituyente naftalen-1-ilmetil, correspondiente a una configuración *S,R* de los centros estereogénicos C2 y C4 (Fig. 81).

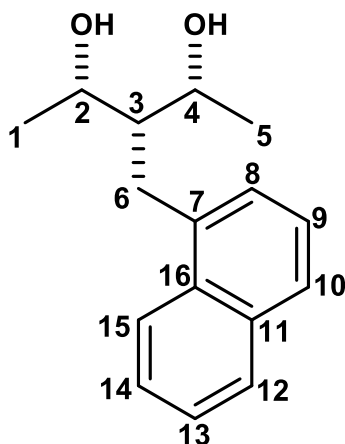


Figura 81. (2S,2s,4R)-3-(naftalen-1-ilmetil)pentano-2,4-diol, compuesto **17B**.

Tabla 22. Asignación de señales mediante RMN en 1D (^1H , ^{13}C) y 2D (COSY, HSQC y HMBC)

Núcleo	δ de ^1H en ppm	δ de ^{13}C en ppm	COSY	HMBC
1	1.20 (d, $J= 6.56$ Hz, 0.82H)	21.66	H2	71.61 (C2), 49.90 (C3)
2	4.18 (qd, $J= 6.58, 6.58, 6.57, 2.58$ Hz, 0.30H)	71.61	H1, H3	21.66 (C1), 25.91 (C6)
3	2.09 (tt, $J= 6.88, 6.88, 2.57, 2.57$ Hz, 0.34H)	49.90	H2, H4 H6	21.66 (C1,5), 25.91 (C6)
4	4.18 (qd, $J= 6.58, 6.58, 6.57, 2.58$ Hz, 0.30H)	71.61	H5	21.66 (C5), 25.91 (C6)
5	1.20 (d, $J= 6.56$ Hz, 0.82H)	21.66	H3,H4	49.90 (C3), 71.61 (C4)
6	3.30 (d, $J= 6.80$ Hz, 0.28H)	25.91	H3	71.61 (C2,4), 49.90 (C3)

La asignación de señales de la región aromática no fue posible debido a que las señales están traslapadas con las del diol mayoritario. Únicamente se asignaron las señales que corresponden a la cadena alifática y a los hidrógenos bencílicos.

La especie mayoritaria en la fracción cromatográfica de mayor polaridad corresponde al isómero *meso* del diol insaturado, compuesto **18**. Sus hidrógenos base tienen δ (ppm) en 4.75 (q, $J= 6.68, 6.68, 6.63$ Hz, 1H) y 4.85 (qd, $J= 6.53, 6.53, 6.50, 1.04$ Hz, 1H) y la señal que corresponde al protón vinílico del sistema α,β -insaturado en 6.99 (s, 1H) ppm. La estereoquímica de este diol es desconocida, y dado que se obtuvo el isómero *racémico* (compuesto **19**) en la fracción cromatográfica de menor polaridad, se concluye que la configuración relativa de los centros estereogénicos C2 y C4 corresponde a la de un isómero *meso* (R,S o S,R), sin embargo, no fue posible comprobar su identidad por otra técnica espectroscópica (Fig. 82). La tabla 23 contiene la caracterización por RMN del compuesto **18**.

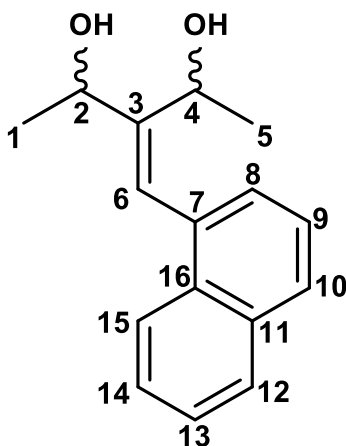


Figura 82. Diol meso insaturado (configuración absoluta de los estereocentros no definida), compuesto **18**.

Tabla 23. Asignación de señales mediante RMN en 1D (^1H , ^{13}C) y 2D (COSY, HSQC y HMBC)

Núcleo	δ de ^1H en ppm	δ de ^{13}C en ppm	COSY	HMBC
1	1.37 (d, $J=6.68$ Hz, 3H)	23.32	H2	67.19 (C2), 149.04 (C3)
2	4.75 (q, $J=6.68, 6.68, 6.63$ Hz, 1 H)	67.19	H1	23.32 (C1), 149.04 (C3), 69.77 (C4), 124.55 (C6)
3	-	149.04	-	-
4	4.85 (qd, $J=6.53, 6.53, 6.50, 1.04$ Hz, 1H)	69.77	H5, H6	67.19 (C2), 149.04 (C3), 25.06 (C5), 124.55 (C6)
5	1.66 (d, $J=6.49$ Hz, 3H)	25.06	H4	149.04 (C3), 69.77 (C4)
6	6.99 (s, 1H)	124.55	H4, H8	67.19 (C2), 149.04 (C3), 69.77 (C4), 126.21 (C8)
7	-	133.51	-	-
8	7.26 (m, 1H)	126.21	H6, H9	131.78 (C16)
9	7.44 (dd, $J=8.25, 6.97$ Hz, 1H)	125.30	H8	126.21 (C8), 134.08 (C11)
10	7.79 (m, 1H)	127.62	H9	131.78 (C16)
11	-	134.08	-	-
12	7.86 (dt, $J=5.16, 3.04, 3.04$ Hz, 1H)	128.45	H13	131.78 (C16)
13	7.51 (m, 1H)	126.01 126.12	H12	134.08 (C11), 131.78 (C16)
14	7.49 (m, 1H)		H15	
15	7.91 (m, 1H)	124.92	H14	133.51 (C7)
16	-	131.78	-	-

El espectro IR (Anexo Espectro 119) de la mezcla de dioles (compuestos **17A**, **17B** y **18**) mostró bandas características en (cm^{-1}): 3355.92 (estiramientos -O-H de alcoholes), 3056.10, 2971.84, 2927.84 (estiramientos CH de CH_3 y CH_2). El peso molecular determinado mediante EM (impacto electrónico) corrobora lo estimado previamente con la presencia de un [M] de m/z 242 (Anexo Espectro 120), correspondiente a la especie reducida únicamente en el sistema β -dicetónico (compuesto **18**).

El espectro de RMN ^1H en 500 MHz (CDCl_3) de la fracción de menor polaridad muestra las señales características de los hidrógenos base en 4.76 (q, $J= 6.56, 6.56, 6.56$ Hz, 1H) y 4.90 (qd, $J= 6.35, 6.34, 6.34, 0.77$ Hz, 1H) ppm y la señal correspondiente al hidrógeno vinílico en 7.01 (s, 1H) ppm, comprobando así la reducción total y única del núcleo β -dicetónico (Fig. 83). Como se mencionó anteriormente, este diol corresponde al isómero *racémico*, cuya identidad fue ratificada mediante rotación óptica, en donde un valor de $\alpha = +0.011$ demostró la inactividad del 1,3-diol, y por ende la coexistencia del par enantiomérico *R,R* y *S,S* (Fig. 84).

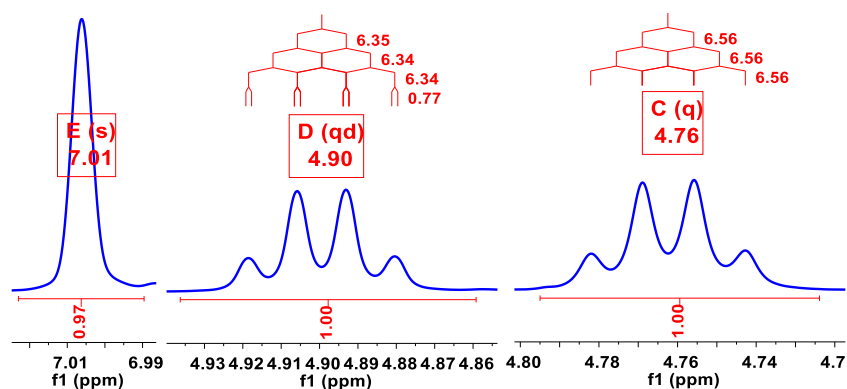


Figura 83. Señales Características de hidrógenos base H2, H4 e hidrógeno vinílico H6.

Al igual que en sus análogos reducidos, se aisló una única especie en la fracción de menor polaridad, la cual, mediante rotación óptica demostró corresponder al isómero *racémico*. La presencia de una única especie en la fracción cromatográfica de menor polaridad correspondiente al isómero *racémico* es un patrón que se observó en la reducción de la serie de los tres bencilidenos. Los datos obtenidos de la caracterización mediante RMN se presenta en la tabla 24.

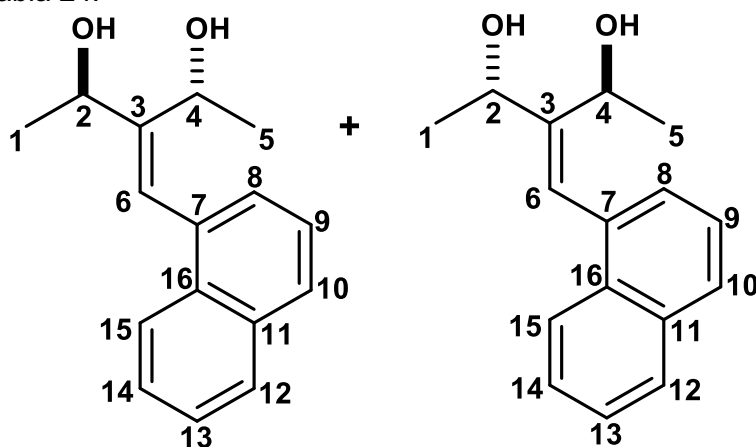


Figura 84. (2*R*,4*R*)-3-(naftalen-1-ilmetil)pentano-2,4-diol (izquierda) y (2*S*,4*S*)-3-(naftalen-1-ilmetil)pentano-2,4-diol, compuesto **19**.

Tabla 24. Asignación de señales mediante RMN en 1D (^1H , ^{13}C) y 2D (COSY, HSQC y HMBC)

Núcleo	δ de ^1H en ppm	δ de ^{13}C en ppm	COSY	HMBC
1	1.33 (d, $J= 6.56$ Hz, 3H)	22.51	H2	67.47 (C2), 147.26 (C3)
2	4.76 (q, $J= 6.56, 6.56, 6.56$ Hz, 1H)	67.47	H1	22.51 (C1), 147.26 (C3), 66.45 (C4), 124.42 (C6)
3	-	147.26	-	-
4	4.90 (qd, $J= 6.35, 6.34, 6.34, 0.77$ Hz, 1H)	66.45	H5, H6	67.47 (C2), 147.26 (C3), 22.04 (C5), 124.42 (C6)
5	1.60 (d, $J= 6.41$ Hz, 3H)	22.04	H4	147.26 (C3), 66.45 (C4)
6	7.01 (s, 1H)	124.42	H4, H8	67.47 (C2), 147.26 (C3), 66.45 (C4), 126.26 (C8)
7	-	133.50	-	-
8	7.30 (dt, $J= 7.02, 1.13, 1.13$ Hz, 1H)	126.26	H6, H9	131.82 (C16)
9	7.45 (dd, $J= 8.16, 7.10$ Hz, 1H)	125.34	H8	126.26 (C8), 134.00 (C11)
10	7.79 (d, $J= 7.78$ Hz, 1H)	127.68	H9	131.82 (C16)
11	-	134.00	-	-
12	7.86 (m, 1H)	128.46	H13	126.02 (C14), 126.13 (C13)
13	7.50 (m, 1H)	126.13	H12	134.00 (C11)
14	7.49 (m, 1H)	126.02	H15	128.46(C12)
15	7.90 (m, 1H)	124.92	H14	133.50 (C7), 126.02 (C14), 126.13 (C13)
16	-	131.82	-	-

El espectro IR (Anexo Espectro 127) del compuesto **19** mostró bandas características en (cm^{-1}): 3341.12 (estiramientos -O-H de alcoholes), 3056.60, 2971.57, 2928.37 (estiramientos de C-H de CH y CH_3). El peso molecular determinado mediante EM (impacto electrónico) corrobora lo estimado previamente con la presencia de un [M] de m/z 242, correspondiente a la especie reducida únicamente del sistema β -dicarbonílico (Anexo Espectro 128).

6.3.3 Hidrogenación catalítica de 3-(naftalen-1-ilmetil)pentano-2,4-diona

La hidrogenación catalítica del bencilideno de 1-naftaldehído fue llevada a cabo empleando Pd/C como soporte catalítico, hidrógeno molecular y AcOEt como medio de reacción. El tiempo necesario para obtener la conversión total de la materia prima fue de 2 horas (Fig. 85).

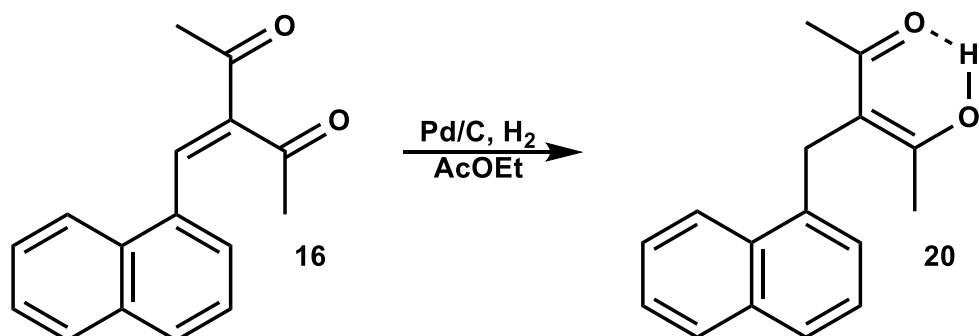


Figura 85. Hidrogenación catalítica de bencilideno de 1-naftaldehído.

El espectro de RMN ^1H en 500 MHz (CDCl_3) denota la presencia de un equilibrio tautomérico ceto-enol, similar a sus análogos hidrogenados de *p*-nitrobenzaldehído y 3,4-dimetoxibenzaldehído. Las señales propias de la forma *ceto* son las situadas en 3.62 (d, $J= 7.29$ Hz, 1.55 H) y 4.20 (t, $J= 7.29, 7.29$ Hz, 0.76 H) ppm y que está en una proporción del 44%. Las señales características de la forma *enólica* tienen un desplazamiento químico en 4.07 (s, 2H) y 16.95 (s, 1H) ppm y constituye el 56% del equilibrio (Fig. 86-87). Los datos obtenidos por RMN se presentan en la tabla 25.

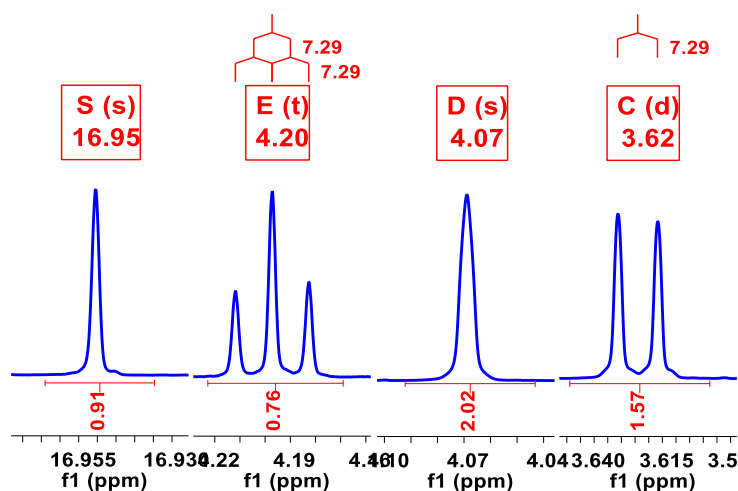


Figura 86. Señales características del equilibrio ceto-enol del bencilideno de 1-naftaldehído hidrogenado.

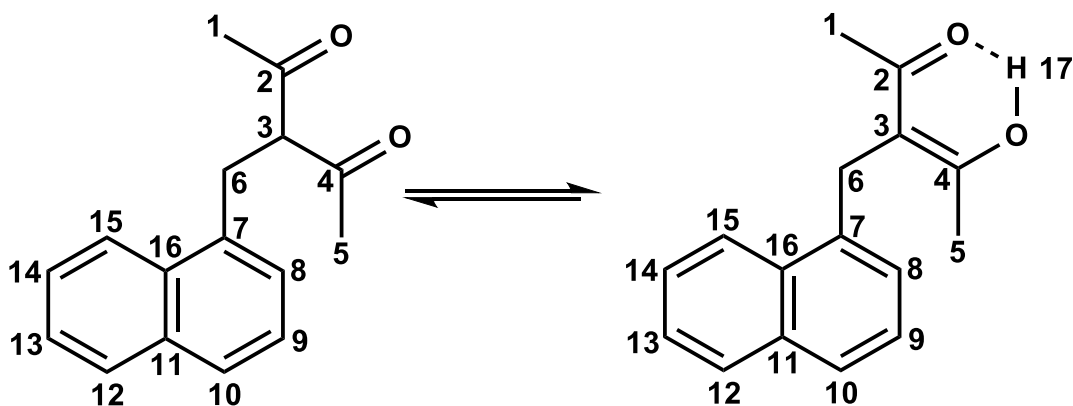


Figura 87. Tautomerismo ceto-enol, compuesto 20.

Tabla 25 Asignación de señales mediante RMN en 1D (^1H , ^{13}C) y 2D (COSY, HSQC y HMBC)

Núcleo	δ de ^1H en ppm		δ de ^{13}C en ppm		COSY		HMBC	
	Ceto	Enol	Ceto	Enol	Ceto	Enol	Ceto	Enol
1	2.10 (d, $J=0.39$ Hz, 4.61H)	2.04 (d, $J=0.35$ Hz, 6H)	29.93	23.03	H3	H6	204.74 (C2), 68.56 (C3)	192.32 (C2), 106.94 (C3)
2	-	-	204.74	192.32	-	-	-	-
3	4.20 (t, $J=7.29$, 7.29 Hz, 0.76H)	-	68.56	106.94	H1, H6	-	204.74 (C2), 31.36 (C6), 133.86(C7)	-
4	-	-	204.74	192.32	-	-	-	-
5	2.10 (d, $J=0.39$ Hz, 4.61H)	2.04 (d, $J=0.35$ Hz, 6H)	29.93	23.03	H3	H6	68.56 (C3), 204.74(C4)	106.94 (C3), 192.32 (C4)
6	3.62 (d, $J=7.29$ Hz, 1.57H)	4.07 (s, 2H)	31.36	29.66	H3	H8, H9	204.74(C2), 68.56 (C3)	106.94 (C3), 134.71 (C7) 123.37 (C8)
7	-	-	133.79	134.71	-	-	-	-
8	7.28 (dd, $J=7.01$, 1.15 Hz, 0.76H)	7.18 (dd, $J=7.12$, 1.32 Hz, 1H)	127.01	123.37	H6, H9	H6, H9	131.35 (C16)	127.15 (C10), 131.92 (C16)
9	7.37 (dd, $J=8.21$, 7.04 Hz, 0.79H)	7.41 (m, 1H)	125.53	125.73	H8	H8	133.79 (C7), 133.99 (C11)	134.71 (C7), 133.86 (C11)
10	7.74 (m, 0.87H)	7.76 (m, 1H)	127.69	127.15	H9	H6, H9	129.11 (C12), 131.35 (C16)	129.85 (C12), 131.92 (C16)
11	-	-	133.99	133.86	-	-	-	-
12	7.87 (ddt, $J=8.00$, 1.39, 0.62, 0.62 Hz, 0.77H)	7.91 (ddt, $J=8.04$, 1.41, 0.63, 0.63 Hz, 1H)	129.11	128.85	H13	H13	127.01 (C10), 131.35 (C16)	127.15 (C10)
13	7.51 (ddd, $J=8.08$, 6.80, 1.32 Hz, 0.8H)	7.59 (ddd, $J=8.29$, 6.76, 1.31 Hz, 1H)	125.81 126.44	125.84 126.21	H12	H12	129.11 (C12), 128.85 (C12), 133.99 (C11), 133.86 (C11), 122.69 (C15), 123.08 (C15), 131.35 (C16), 131.92 (C16)	
14	7.56 (m, 0.87H)	7.54 (m, 1H)			H15	H15		
15	7.96 (m, 0.76H)	8.13 (ddt, $J=8.43$, 1.40, 0.82, 0.82 Hz, 1H)	123.08	122.69	H14	H14	133.79 (C7), 133.99 (C11)	134.71 (C7), 133.86 (C11)
16	-	-	131.35	131.92	-	-	-	-
17 (OH)		16.95 (s, 1H)	-	-	-	-	-	23.03 (C1,5), 192.32(C2,4), 106.94 (C3)

El espectro IR (Anexo Espectro 135) del compuesto **20** muestra bandas en (cm^{-1}): 3049.58, 3012.45 (estiramientos C-H de CH aromático), 2919.42, 2860.93 (estiramientos C-H de CH_3 y CH_2). Es notoria la desaparición de las bandas correspondientes al grupo C=O, observados en el espectro del bencilideno sin hidrogenar, pese a que el sistema β -dicetónico se mantiene íntegro no se aprecian dichas bandas. El espectro de EM (impacto electrónico) mostró un [M] de m/z 240, lo cual verifica el peso molecular esperado del producto hidrogenado (Anexo Espectro 136).

6.3.4 Reducción de (Z)-4-hidroxi-3-(naftalen-1-ilmetil)pent-3-en-2-ona.

La reducción del bencilideno hidrogenado de 1-naftaldehído fue llevada a cabo con NaBH_4 , en MeOH y a una temperatura de $\sim 0^\circ\text{C}$ (Fig. 88).

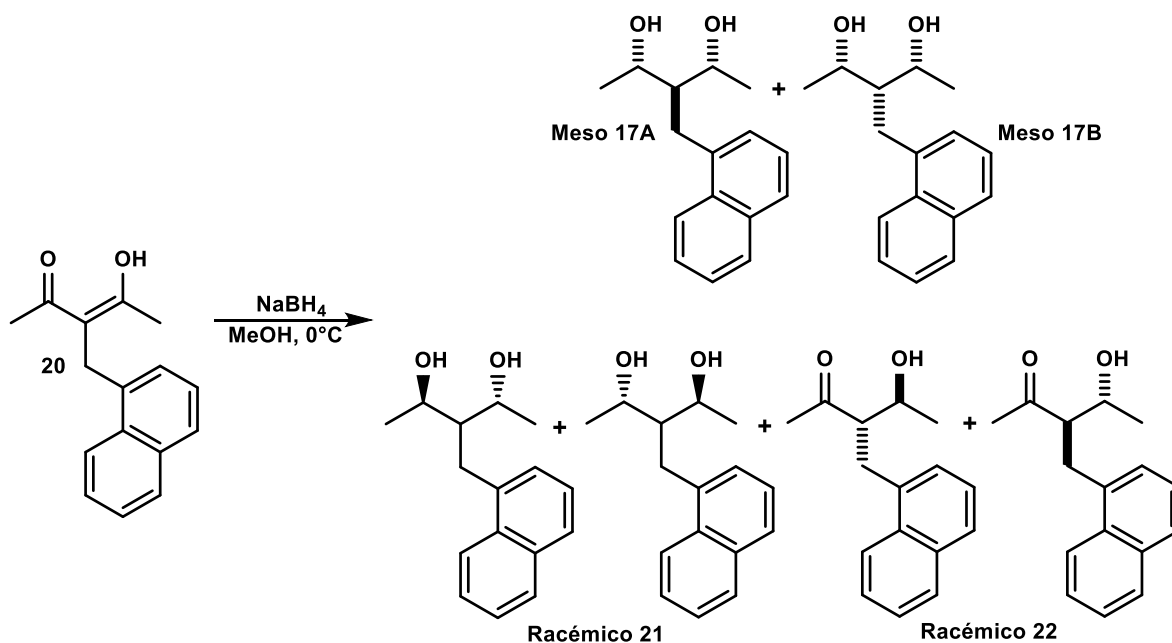


Figura 88. Reducción de bencilideno de 1-naftaldehído con NaBH_4 en metanol.

La purificación de los productos de reducción a través de cromatografía en fase sólida empleando una mezcla ternaria Hex- CH_2Cl_2 -MeOH en proporción 60:35:5 dio como resultado tres fracciones cromatográficas. Al igual que en sus análogos de 3,4-dimetoxibenzaldehído y *p*-nitrobenzaldehído hidrogenados y reducidos se encontraron tres especies, correspondientes a dos isómeros *meso* y un *racémico*, sin embargo, la mono reducción sobre una posición carbonílica no se había percibido en las reducciones anteriores de bencilidenos hidrogenados.

El espectro de RMN^1H en 500 MHz (CDCl_3) de la especie de mayor polaridad indica la presencia de dos entidades. Los desplazamientos químicos característicos de los hidrógenos base se observan en 4.06 (qd, $J = 6.53, 6.53, 6.52, 4.30$ Hz, 0.83H) y 4.18 (qd, $J = 6.56, 6.56, 6.56, 2.54$ Hz, 2H) ppm, representando el 71 y 29% de la proporción total de las especies (compuestos **17A** y **17B**, respectivamente) que conforman la mezcla (Fig. 89). Los espectros HSQC y HMBC confirmaron la existencia de dos especies diferentes.

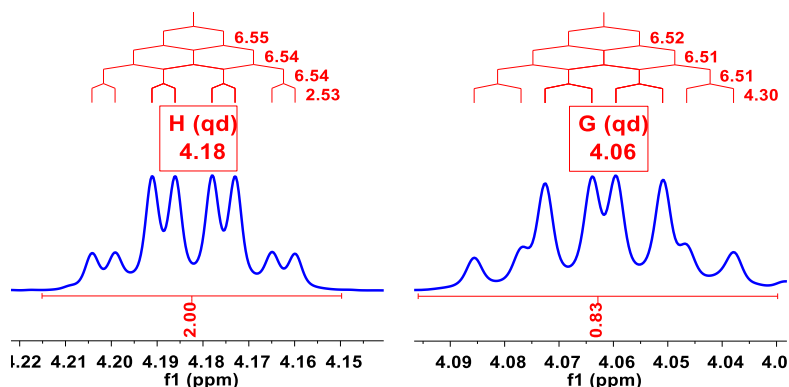


Figura 89. Señales características de hidrógenos base H2 e H4.

Nuevamente, la similitud de multiplicidad y desplazamiento químico con los dioles saturados de *p*-nitrobenzaldehído (compuesto **3A** y **3B**) sirven como base para extrapolar la estereoquímica asignada para tales especies, en las cuales se dedujo que la configuración relativa de los centros estereogénicos C2 y C4 es *S,R*. Previamente se estableció que la diferenciación que genera el sustituyente voluminoso en el C3 propicia la formación de dos isómeros distinguibles en RMN (Fig. 90). En este caso, la conformación en donde el sustituyente se encuentra *syn* a los hidroxilos es mayoritaria (71%), la asignación de señales el compuesto **17B** está concentrada en la tabla 26. Debido a la intensidad débil de las señales del segundo isómero *meso*, compuesto **17A**, solo fue posible realizar la asignación de señales de la región alifática y bencílica (Tabla 27).

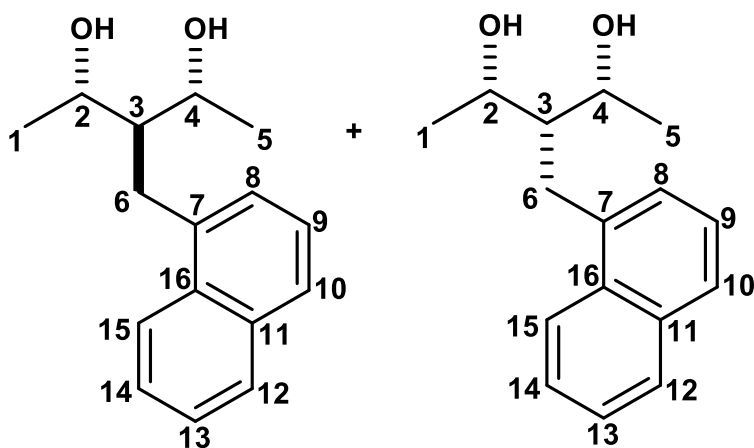


Figura 90. (2*S*,3*r*,4*R*)-3-(naftalen-1-metil)pentano-2,4-diol y (2*S*,3*s*,4*R*)-3-(naftalen-1-metil)pentano-2,4-diol, compuestos **17A** y **17B**.

Tabla 26. Asignación de señales mediante RMN en 1D (^1H , ^{13}C) y 2D (COSY, HSQC y HMBC)

Núcleo	δ de ^1H en ppm	δ de ^{13}C en ppm	COSY	HMBC
1	1.21 (d, $J=6.55$ Hz, 3H)	21.68	H2	71.62 (C2), 49.92 (C3)
2	4.18 (qd, $J=6.55, 6.54, 6.54, 2.53$ Hz, 1H)	71.62	H1, H3	21.68 (C1), 49.92 (C3), 71.62 (C4), 25.93 (C6)
3	2.10 (tt, $J=6.83, 6.83, 2.55, 2.55$ Hz, 1H)	49.92	H2, H4, H6	21.68 (C1,5), 71.62 (C2,4), 25.93 (C6), 137.73 (C7)
4	4.18 (qd, $J=6.55, 6.54, 6.54, 2.53$ Hz, 1H)	71.62	H3, H5	71.62 (C2), 49.92 (C3), 21.68 (C5), 25.93 (C6)
5	1.21 (d, $J=6.55$ Hz, 3H)	21.68	H4	49.92 (C3), 71.62 (C4)
6	3.31 (dd, $J=6.75$ Hz, 2H)	25.93	H3, H8	71.62 (C2,4), 49.92 (C3), 137.76 (C7), 126.99 (C8), 132.15 (C16)
7	-	137.76	-	-
8	7.40- 7.39 (m, 2H)	126.99	H6, H9	137.73 (C7), 134.03 (C11), 132.13 (C16)
9		125.37	H8	
10	7.72 (dd, $J=6.77, 2.64$ Hz, 1H)	126.77	H9	126.99 (C8), 132.15 (C16)
11	-	134.03	-	-
12	7.86 (dd, $J=8.03, 1.58$ Hz, 1H)	128.93	H13, H15	126.77 (C10), 134.03 (C11), 125.84 (C14), 132.15 (C16)
13	7.48 (dd, $J=8.00, 6.83, 1.31$ Hz, 1H)	125.50	H12, H14	134.03 (C11), 123.88 (C15)
14	7.52 (ddt, $J=8.42, 6.83, 1.57, 1.57$ Hz, 1H)	125.84	H13, H15	128.93 (C12), 132.15 (C16)
15	8.14 (d, $J=8.47$ Hz, 1H)	123.88	H12, H14	137.76 (C7), 134.03 (C11), 125.50 (C13), 132.15 (C16)
16	-	132.15	-	-

Tabla 27. Asignación de señales mediante RMN en 1D (^1H , ^{13}C) y 2D (COSY, HSQC y HMBC).

Núcleo	δ de ^1H en ppm	δ de ^{13}C en ppm	COSY	HMBC
1	1.29 (d, $J=6.49$ Hz, 2.58H)	22.79	H2	69.16 (C2), 50.87 (C3)
2	4.06 (qd, $J=6.52, 6.51, 6.51, 4.30$ Hz, 0.83H)	69.16	H1, H3	50.87 (C3), 69.16 (C4)
3	2.01 (tt, $J=7.22, 7.22, 4.49, 4.29$ Hz, 0.87H)	50.87	H2, H4, H6	69.16 (C2,4), 31.59 (C6)
4	4.06 (qd, $J=6.52, 6.51, 6.51, 4.30$ Hz, 0.83H)	69.16	H3, H5	69.16 (C2), 50.87 (C3)
5	1.29 (d, $J=6.49$ Hz, 2.58H)	22.78	H2	50.87 (C3), 69.16 (C4)
6	3.22 (d, $J=7.24$ Hz, 0.80H)	31.59	H3	69.16 (C2,4), 50.87 (C3),
7	-	136.82	-	-

El espectro IR (Anexo Espectro 144) de la mezcla de dioles (compuestos **17A** y **17B**) mostró bandas en (cm^{-1}): 3355.37 (estiramientos O-H de alcoholes); 3047.86, 2969.71, 2927.78 (estiramientos C-H de CH, CH₂ y CH₃). El espectro de EM (impacto electrónico) mostró la formación de [M] de m/z 244, correspondiente al peso molecular de los dioles (Anexo Espectro 145).

El espectro de RMN ¹H en 500 MHz (CDCl₃), de la especie de polaridad media mostró la formación de una única especie. Dos señales características de hidrógenos base son observadas en 3.91 (qd, $J = 6.46, 6.44, 6.44, 3.86, 1\text{H}$) y 4.37 (qd, $J = 6.50, 6.50, 6.4, 1.83, 1\text{H}$) ppm, la diferencia generada por la asimetría molecular confiere la propiedad de diastereotopicidad a los conjuntos de hidrógenos H2-H4 e H6. Las señales características que confirman lo anterior son aquellas propias de los hidrógenos bencílicos, H6, en donde se observa un conjunto de señales en 3.23 (dd, $J = 14.22, 5.62 \text{ Hz}, 1\text{H}$) y 3.30 (dd, $J = 14.22, 5.62 \text{ Hz}, 1\text{H}$) ppm, con multiplicidades producto del acoplamiento geminal y vecinal con H3, cuya señal es observada en 1.83 (dddd, $J = 9.61, 5.65, 3.85, 1.83 \text{ Hz}, 1\text{H}$) ppm, la multiplicidad derivada es producto del acoplamiento vecinal con los hidrógenos H2 e H4 y con el par de hidrógenos H6 (Fig. 91). Los datos obtenidos a través de RMN se encuentran contenidos en la tabla 28.

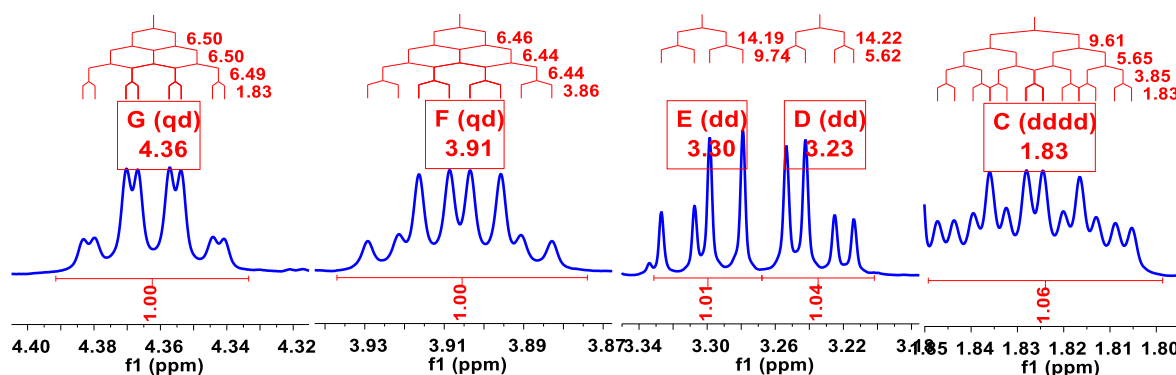


Figura 91. Señales características de los hidrógenos base (H2 e H4), bencílicos (H6) e hidrógeno central (H3).

La identidad de la mezcla *racémica* fue comprobada mediante su caracterización por rotación óptica con un valor de $\alpha = -0.001$ (Fig. 92).

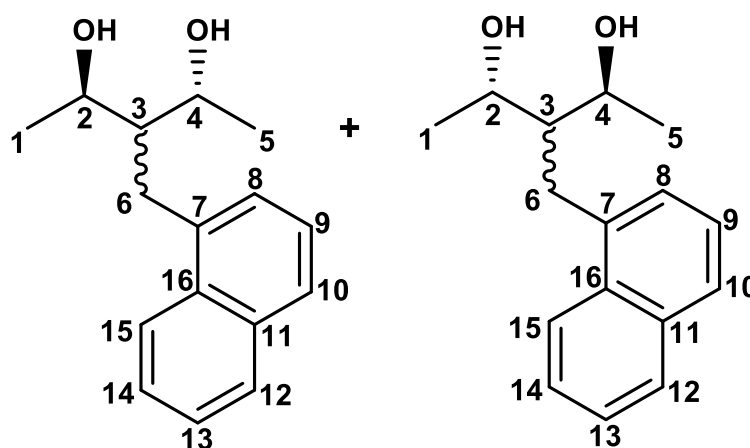


Figura 92. Estructura de (2*R*,4*R*)-3-(naftalen-1-ilmetil)pentano-2,4-diol y (2*S*,4*S*)-3-(naftalen-1-ilmetil)pentano-2,4-diol, compuesto **21**.

Tabla 28. Asignación de señales mediante RMN en 1D (^1H , ^{13}C) y 2D (COSY, HSQC y HMBC)

Núcleo	δ de ^1H en ppm	δ de ^{13}C en ppm	COSY	HMBC
1	1.24 (d, $J= 6.46$ Hz, 3H)	22.21	H2	68.56 (C2), 49.22 (C3)
2	3.91 (qd, $J= 6.46, 6.44, 6.44, 3.86$ Hz, 1H)	68.56	H1, H3	22.21 (C1), 49.22 (C3), 67.00 (C4), 28.41 (C6)
3	1.83 (dddd, $J= 9.61, 5.65, 3.88, 1.83$ Hz, 1H)	49.22	H2, H4 H6, H6	28.41 (C6)
4	4.36 (qd, $J= 6.50, 6.50, 6.49, 1.83$ Hz, 1H)	67.00	H3, H5	68.56 (C2), 49.22 (C3), 20.16 (C5), 28.41 (C6)
5	1.46 (d, $J= 6.49$ Hz, 3H)	20.16	H4	49.22 (C3), 67.00 (C4)
6	3.23 (dd, $J= 14.22, 5.62$ Hz, 1H) 3.31 (dd, $J= 14.19, 9.74$ Hz, 1H)	28.41	H3, H6	68.56 (C2), 49.22 (C3), 67.00 (C4), 136.50 (C7), 127.70 (C8), 132.19 (C16)
7	-	136.50	-	-
8	7.40 (m, 2H)	127.70	H9	28.41 (C6), 126.94 (C10) 132.19 (C16)
9		125.40	H8, H9	136.50 (C7), 134.04 (C11)
10	7.73 (dd, $J= 7.45, 2.00$ Hz, 1H)	126.94	H9	127.70 (C8), 128.95 (C12), 132.19 (C16), 134.04(C11)
11	-	134.04	-	-
12	7.86 (dd, $J= 7.74, 1.82$ Hz, 1H)	128.95	H13	126.94 (C10), 134.04(C11), 125.89 (C14), 132.19(C16)
13	7.48 (ddd, $J= 8.08, 6.79, 1.52$ Hz, 1H)	125.50	H12	134.04 (C11), 123.72(C15)
14	7.51 (ddd, $J= 8.45, 6.84, 1.72$ Hz, 1H)	125.89	H15	128.95 (C12), 132.19(C16)
15	8.05 (dq, $J= 8.59, 1.06, 0.93, 0.93$ Hz, 1H)	123.72	H14	136.50 (C7), 134.04 (C11), 125.50 (C13)
16	-	132.19	-	-

La cristalización en CH_2Cl_2 dio como resultado la obtención de un hábito cristalino con morfología de los cristales similares, sin embargo, fue posible identificar en un conjunto de los mismos una diferencia apenas observable que condujo a obtener dos estructuras cristalinas, cada una de ellas con una celda unitaria conformada por un solo enantiómero, obteniéndose así una estructura para el enantiómero *R,R* y otra para el *S,S* (Fig. 93).

Las estructuras cristalinas del par enantiomérico *R,R* y *S,S* muestran interacciones del tipo enlace de hidrógeno $\text{O-H}\cdots\text{O}$ (Fig. 94, Tabla 29). También son observadas interacciones del tipo $\text{CH}-\pi$ y $\pi-\pi$; estas dos últimas consideradas como interacciones débiles, pero que participan en el arreglo molecular adoptado por la molécula (Fig. 95, Tabla 29).^{28,29}

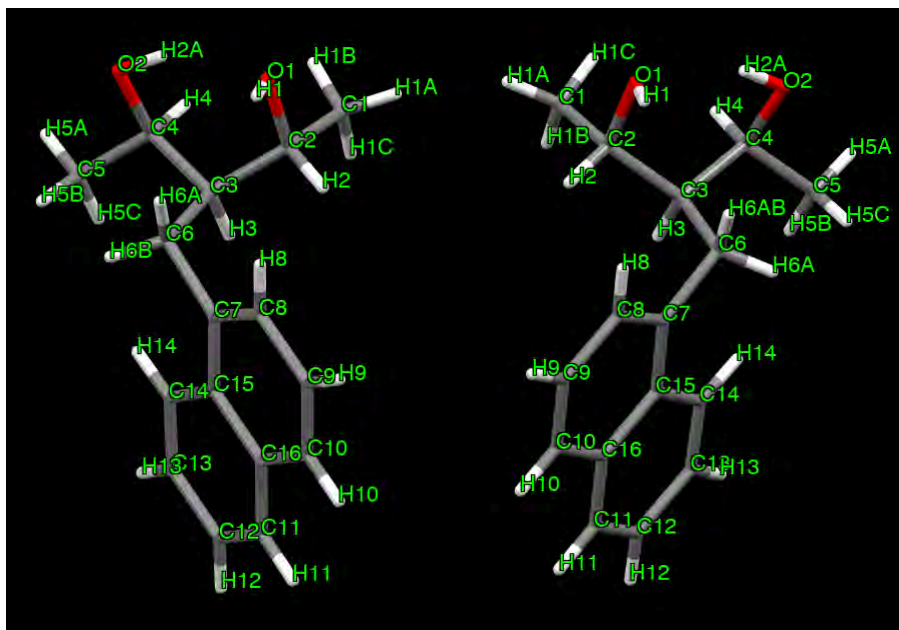


Figura 93. Estructura de (2*R*,4*R*)-3-(naftalen-1-metil)pentano-2,4-diol (derecha) y (2*S*,4*S*)-3-(naftalen-1-metil)pentano-2,4-diol (izquierda)

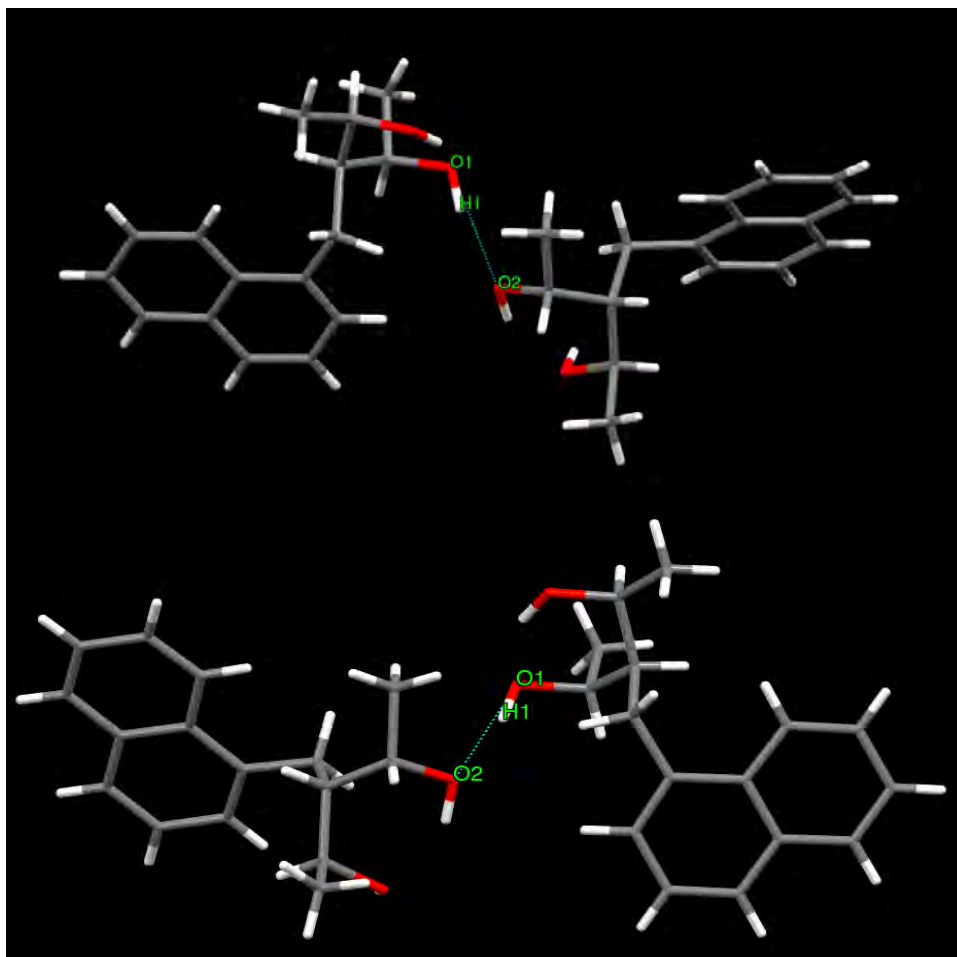


Figura 94. Interacciones O-H...O de los isómeros *R,R* (superior) y *S,S* (inferior).

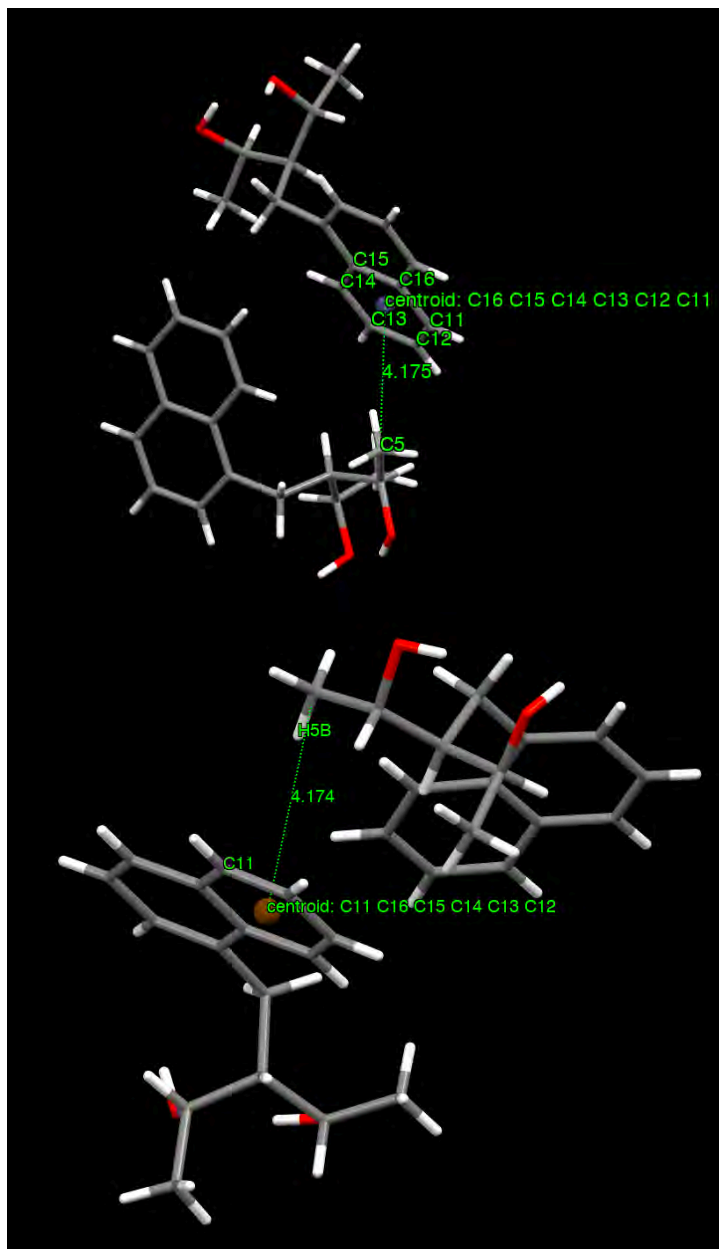


Figura 95. Interacciones CH- π de los isómeros *R,R* (superior) y *S,S* (inferior).

Tabla 29. Interacciones intermoleculares

Enantiómero	Interacción O-H...O		Distancia en Angstroms (Å)	Ángulo (°)
<i>R,R</i>	O1-H1...O2	H1...O2	1.909	165.23
		O1...O2	2.777	
<i>S,S</i>	O1-H1...O2	H1...O2	1.918	166.76
		O1...O2	2.778	
Interacción CH- π				
<i>R,R</i>	C5-H5 / C10H8		4.175	151.78
<i>S,S</i>	C5-H5 / C10H8		4.174	151.72

El espectro IR (Espectro Anexo 152) del compuesto **21** mostró bandas características en (cm^{-1}): 3326.29 (estiramientos O-H de alcoholes), 3047.86, 2969.91, 2930.50, 2899. (estiramientos C-H de carbonos CH aromático, CH_2 , CH_3). El espectro de EM (impacto electrónico) mostró la formación de [M] de m/z 244, que corresponde al peso molecular del diol (Espectro Anexo 153).

Por último, el espectro de RMN ^1H en 500 MHz (CDCl_3) de la fracción de mayor polaridad evidencio la reducción de una sola posición carbonílica. Este fenómeno no se había observado en los bencilidenos de 3,4-dimetoxibenzaldehído y *p*-nitrobenzaldehído. El espectro de RMN ^1H mostró una señal correspondiente al hidrógeno base del diol en 3.99 (h, $J = 6.53, 6.53, 6.53, 6.46$ y 6.46 Hz, 1H) ppm, y la señal observada en el espectro de ^{13}C correspondiente al grupo carbonilo no reducido en 214.44 ppm. La ausencia de elementos de simetría que confieran equivalencia química a los hidrógenos bencílicos, H6, propicia que estos presenten acoplamientos geminales ($J = 13.81$ y 13.74 Hz), asimismo, la diastereotopicidad moléculas se observa en la multiplicidad del H3, el cual presenta acoplamientos con el hidrógeno base de diol H4 y con cada uno de los hidrógenos bencílicos H6 (Fig. 96).

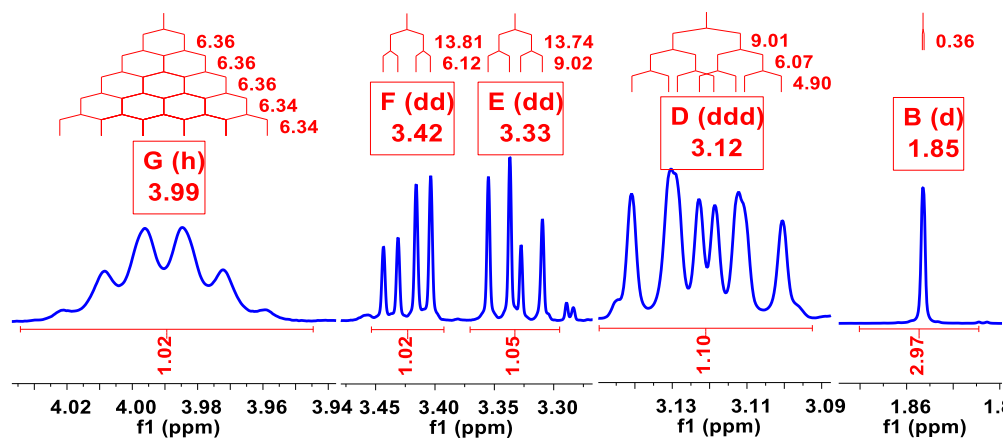


Figura 96. Señales características del hidrógeno base (H4), bencílicos (H6), metilos (H1 e H5) e hidrógeno central (H3).

La configuración relativa de los centros estereogénicos C3 y C4 fue discernida a través de NOESY (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy) en 1D. Mediante dicha técnica se estudió la relación entre los hidrógenos de los centros estereogénicos C3 y C4 con desplazamiento químico en 3.12 y 3.99 ppm, respectivamente. La irradiación de la señal en 3.12 ppm no produjo cambio alguno en la intensidad de la señal en 3.99 ppm (Fig. 97); de igual forma, al irradiar la señal en 3.99 ppm no se observó cambio significativo alguno en la señal en 3.12 ppm (Fig. 98). Al no denotarse acoplamiento dipolar homonuclear entre los núcleos H3 e H4, se infiere que ambos hidrógenos se encuentran alejados en el espacio a una distancia mayor a 5 Å. Dicho esto, la disposición adoptada entre dichos hidrógenos es *anti*. El valor de rotación óptica ($\alpha = +0.002$) obtenido infiere que el compuesto **22** está conformado por la mezcla racémica *R,R* y *S,S* (Fig. 99).

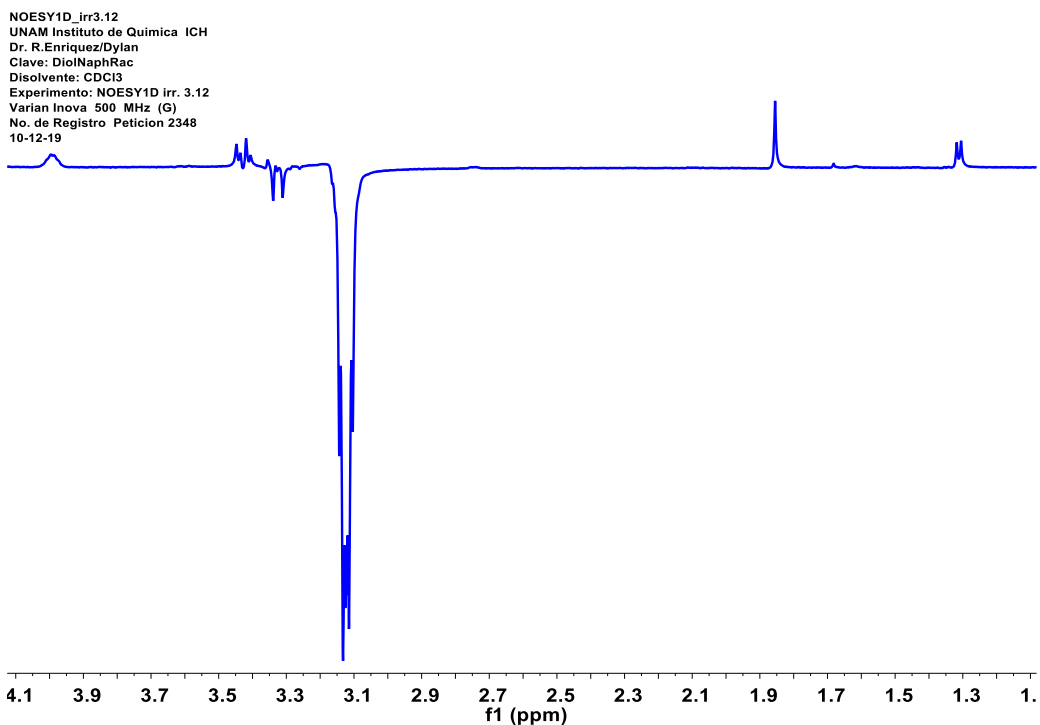


Figura 97. RMN en 1D: NOESY, irradiación en 3.12 ppm.

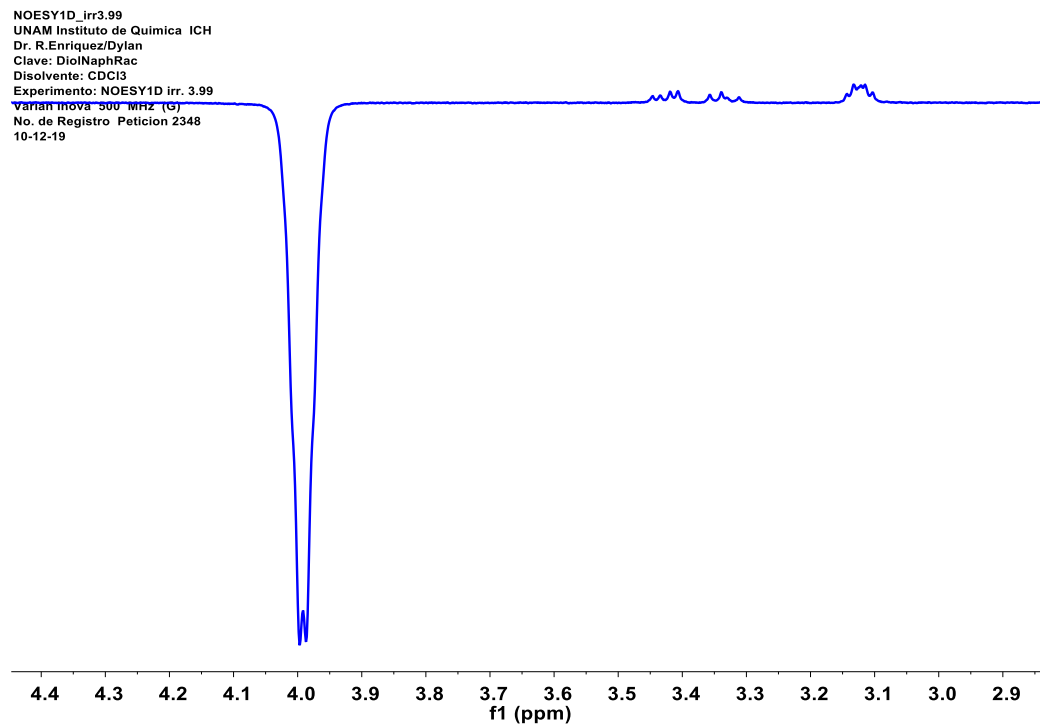


Figura 98. RMN en 1D: NOESY, irradiación en 3.99 ppm.

Los datos obtenidos para el compuesto **22** mediante RMN se presentan en la tabla 30.

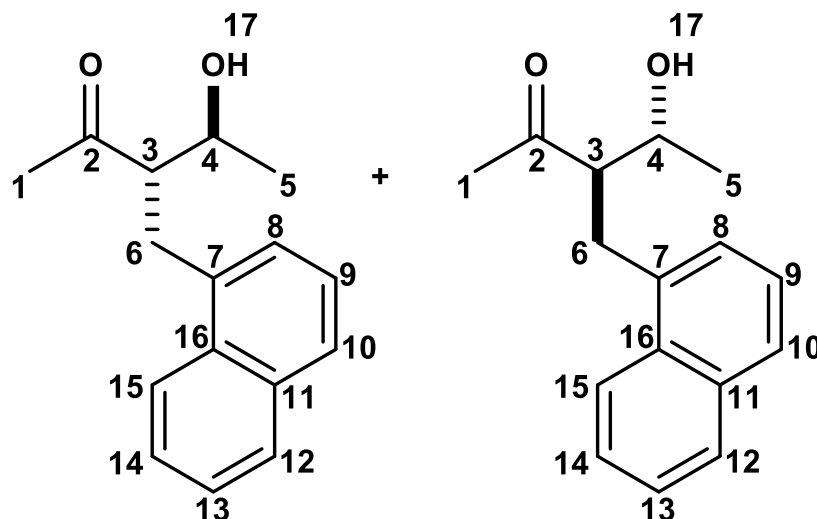


Figura 99. (3*S*,4*S*)-4-hidroxi-3-(naftalen-1-ilmetil)pentan-2-ona (izquierda) y (3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3-(naftalen-1-ilmetil)pentan-2-ona (derecha), compuesto **22**.

Tabla 30. Asignación de señales mediante RMN en 1D (^1H , ^{13}C) y 2D (COSY, HSQC y HMBC)

Núcleo	δ de ^1H en ppm	δ de ^{13}C en ppm	COSY	HMBC
1	1.85 (d, $J= 0.36$ Hz, 3H)	33.08	H3	214.44 (C2), 58.83 (C3)
2	-	214.44	-	-
3	3.12 (ddd, $J= 9.01, 6.07, 4.90$ Hz, 1H)	58.83	H4, H6	33.08 (C1), 214.44 (C2), 68.85 (C4), 21.94 (C5), 32.71 (C6), 134.70 (C7)
4	3.99 (h, $J= 6.36, 6.36, 6.36, 6.34, 6.34$ Hz, 1H)	68.85	H3, H5, H17	214.44 (C2), 58.80 (C3), 21.94 (C5), 32.71 (C6)
5	1.31 (d, $J= 6.51$ Hz, 3H)	21.94	H2	58.83 (C3), 68.85 (C4)
6	3.33 (dd, $J= 13.74, 9.02$ Hz, 1H) 3.42 (dd, $J= 13.81, 6.12$ Hz, 1H)	32.71	H6, H3	214.44 (C2), 58.83 (C3), 68.85 (C4), 134.70 (C7), 127.53 (C8), 1381.58 (C16)
7	-	134.70	-	-
8	7.32 (dd, $J= 7.02, 1.28$ Hz, 1H)	127.53	H9	32.71 (C6), 127.45 (C10), 131.58 (C16)
9	7.38 (dd, $J= 8.24, 7.02$ Hz, 1H)	125.56	H8, H10	134.70 (C7), 127.53 (C8), 134.02 (C11) 131.58 (C16)
10	7.74 (dt, $J= 8.21, 1.16, 1.16$ Hz, 1H)	127.45	H9	127.53 (C8), 134.01 (C11), 129.06 (C12), 131.58 (C16)
11	-	134.02	-	-
12	7.88 (ddd, $J= 8.08, 1.42, 0.68$ Hz, 1H)	129.06	H13	127.45 (C10), 134.02 (C11), 126.24 (C14), 123.32 (C15), 131.58 (C16)
13	7.50 (ddd, $J= 8.08, 6.82, 1.29$ Hz, 1H)	125.69	H12, H14	134.02 (C11), 123.32 (C15)

14	7.56 (ddd, $J = 8.40, 6.76, 1.46$ Hz, 1H)	126.24	H14, H15	129.06 (C12), 131.58 (C16)
15	8.03 (dq, $J = 8.51, 1.07, 0.99,$ 0.99 Hz, 1H)	123.32	H14	134.02 (C11), 129.06 (C12), 125.69 (C13), 131.58 (C16)
16	-	131.58	-	-
17	2.74 (d, $J = 7.58$ Hz, 1H)		H4	58.83 (C3), 68.84 (C4)

El espectro IR (Anexo Espectro 164) del compuesto **22** mostró bandas en (cm^{-1}): 3446.68 (estiramientos O-H de alcoholes), 3059.50, 3005.00, 2966.29, 2931.95, 2930.04 (estiramientos C-H de CH aromático, CH_2 y CH_3), 1697.48 (estiramiento C=O de cetonas). El espectro de EM (impacto electrónico) mostró un [M] de m/z 242, correspondiente al peso molecular de este sistema (Anexo Espectro 165).

6.4 Reducción de 3-bencilidenpentano-2,4-diona

Adicional a la reducción de la serie de bencilidenos, se llevó a cabo la reducción del bencilideno de benzaldehído, con el objetivo de analizar el efecto que conlleva la sustitución en el anillo aromático, ya sea por grupos electroattractores o electrodonadores, en la reducción del sistema α,β -insaturado. La obtención de los respectivos 1,3-dioles fue a partir de NaBH_4 en MeOH a una temperatura de $\sim 0^\circ\text{C}$ (Fig. 100).

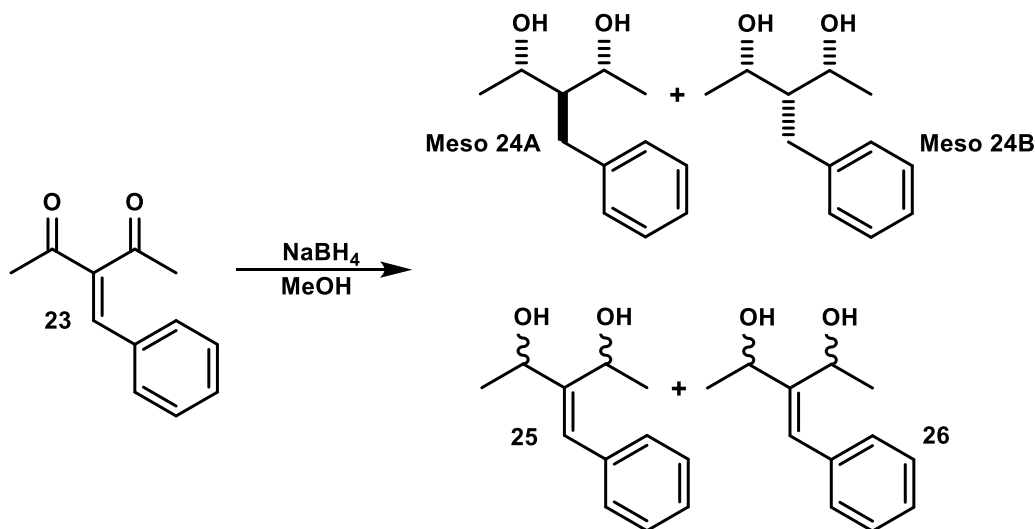


Figura 100. Reducción de bencilideno de benzaldehído.

Los productos de reacción fueron purificados mediante cromatografía en fase sólida empleando una mezcla eluyente Hex- CH_2Cl_2 -MeOH (60:30:10). De la misma manera que en sus análogos de *p*-nitrobenzaldehído, 3,4-dimetoxibenzaldehído y 1-naftaldehído, la reducción del enlace α,β -insaturado es perceptible en los espectros de RMN ^1H , no obstante, la proporción de los dioles saturados obtenida es menor en comparación con la obtenida en sus análogos reducidos. De acuerdo a lo observado anteriormente, se esperaba que los 1,3-dioles saturados coexistieran en la misma fracción cromatográfica, sin embargo, la identificación de cada uno se hizo en diferentes fracciones.

El espectro de RMN ^1H en 500 MHz (CDCl_3) de la fracción cromatográfica de mayor polaridad muestra señales propias de hidrógenos base en 4.71 (qd, $J= 6.53, 6.53, 6.53, 1.03$ Hz, 1H) y 5.00 (q, $J= 6.93, 6.70, 6.70$ Hz, 1H) ppm. La señal del protón vinílico que denota la persistencia del sistema α,β -insaturado tiene un desplazamiento químico en 6.61 (s, 1H) ppm, dicha especie correspondiente al compuesto **25** está presente en una proporción del 85%. La reducción del doble enlace vinílico dio lugar a la formación del compuesto **24A**, observándose una sola base en 3.96 (p, $J= 6.37, 6.37, 6.33, 6.33$ Hz, 0.36H) ppm, que constituye el 15% total de la mezcla (Fig. 101). El compuesto **24A** posee un plano especular que vuelve equivalentes a ambos sitios de la molécula, lo cual confiere la propiedad de ser enantiotópicos a los conjuntos de hidrógenos H2-H4 e H6.

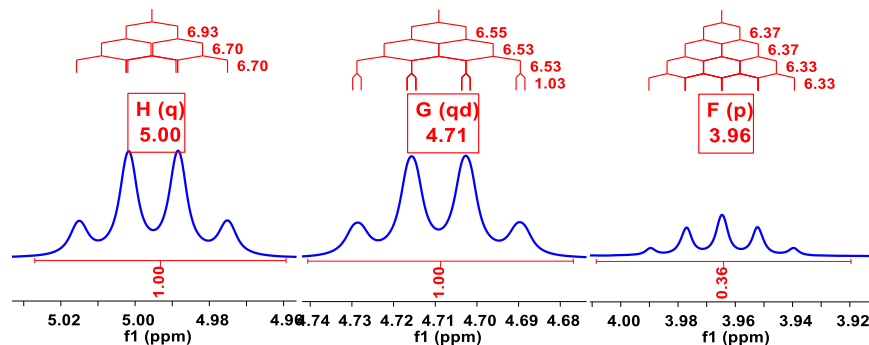


Figura 101. Señales características de hidrógenos base: reducción 1,2 (núcleo β -dicetónico) y reducción 1,4 (enona).

Las señales obtenidas en el espectro de RMN ^1H para el diol saturado (compuesto **24A**) son similares a las correspondientes al isómero *meso* en donde el sustituyente voluminoso en posición C3 se encuentra *anti* a los hidroxilos (compuesto **3B**). El desplazamiento químico, multiplicidad y forma de la señal son indicios importantes que permiten inferir que la configuración relativa de los centros quirales C2 y C4 es *S,R*. Con respecto al diol insaturado formado (compuesto **25**), la estereoquímica de sus centros quirales es desconocida (Fig. 102). La caracterización mediante RMN de los compuestos **24A** y **25** se muestra en la tabla 31.

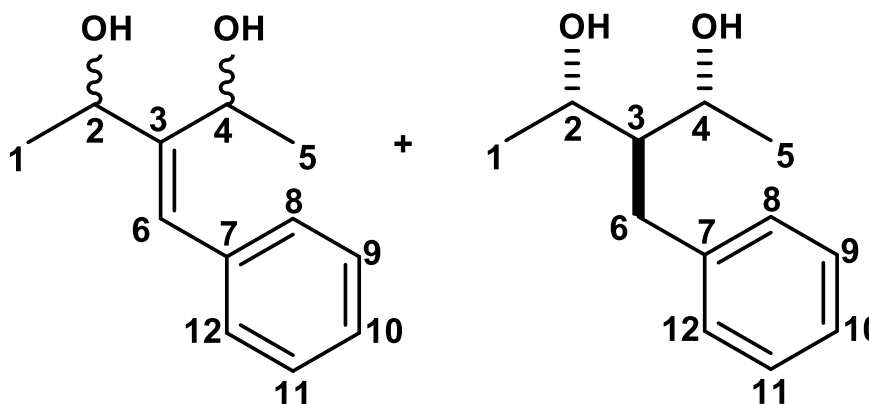


Figura 102. Diol insaturado de estereoquímica desconocida (compuesto **25**) y (2*S*,3*r*,4*R*)-3-bencilpentano-2,4-diol (compuesto **24A**).

Tabla 31. Asignación de señales mediante RMN en 1D (^1H , ^{13}C) y 2D (COSY, HSQC y HMBC)

Núcleo	δ de ^1H en ppm	δ de ^{13}C en ppm	COSY	HMBC
Diol insaturado (compuesto 25)				
1	1.54 (d, $J=6.54$ Hz, 3H)	24.79	H2	70.13 (C2), 147.16 (C3)
2	4.71 (qd, $J= 6.53, 6.53, 6.53, 1.03$ Hz, 1H)	70.13	H1, H6	24.79 (C1), 147.16 (C3), 66.56 (C4), 126.48 (C6)
3	-	147.16	-	-
4	5.00 (q, $J= 6.93, 6.70, 6.70$ Hz, 1H)	66.56	H5, H6	70.13 (C2), 147.16 (C3), 23.23 (C5), 126.48 (C6)
5	1.48 (d, $J=6.71$ Hz, 3H)	23.23	H4	147.16 (C3), 66.56 (C4)
6	6.61 (s, 1H)	126.48	H2, H4, H8	70.13 (C2), 147.16 (C3), 66.56 (C4), 136.64 (C7), 128.78 (C8)
7	-	136.64	-	-
8, 12	7.20 (m, 2H)	128.78	H6, H9,11	136.64 (C7), 126.98 (C10)
9, 11	7.33 (m, 2H)	128.28	H8,12	128.78 (C8,12), 136.64 (C7)
10	7.26 (m, 1H)	126.98	H9,11	136.64 (C7), 128.28 (C9,11)
Diol saturado (compuesto 24A)				
1	1.27 (d, $J= 6.45$ Hz, 1.11H)	22.81	H2	70.04 (C2,4), 52.53 (C3)
2	3.96 (p, $J= 6.37, 6.37, 6.33, 6.33$ Hz, 0.36H)	70.04	H1, H3	22.81 (C1), 52.53 (C3), 70.04 (C4), 34.79 (C6)
3	1.79 (tt, $J= 6.63, 6.63, 5.75, 5.75$ Hz, 0.22H)	52.53	H2,4, H6	22.81 (C1,5), 70.04 (C2,4), 34.79 (C6), 140.84 (C7)
4	3.96 (p, $J= 6.37, 6.37, 6.33, 6.33$ Hz, 0.36H)	70.04	H3, H5	70.04 (C2), 52.53 (C3), 22.81 (C5), 34.79 (C6)
5	1.27 (d, $J= 6.45$ Hz, 1.11H)	22.81	H4	52.53 (C3), 70.04 (C4)
6	2.68 (d, $J= 6.67$ Hz, 0.36H)	34.79	H3	70.04 (C2,4), 52.53 (C3), 140.84 (C7), 129.06 (C8)
7	-	140.84	-	-
8,12		129.06		
9,11		128.44		
10		125.99		

La asignación de señales de RMN ^1H de la región aromática del compuesto **24A** para los H8,12; H9,11 e H10 no fue posible debido al traslape con las del compuesto **25**, el cual se encuentra en mayor proporción.

Por su parte, la fracción de menor polaridad muestra la formación de dos especies, una de ellas donde solo ocurre la reducción del sistema β -dicetónico, con señales de hidrógenos base en 4.79 (qd, $J = 6.40, 6.40, 6.40, 1.07$ Hz, 1H) y 4.97 (q, $J = 6.62, 6.62, 6.61$ Hz, 1H) ppm y en 6.64 (s, 1H) ppm la señal propia del protón vinílico; la proporción total de esta especie correspondiente al compuesto **26** es del 89%. La segunda especie doblemente reducida, **compuesto 24B**, presenta señal de hidrógenos base en 4.15 (qd, $J = 6.54, 6.54, 6.53, 2.36$ Hz, 0.24 H) ppm y representa el 11% total de la mezcla, al igual que en la fracción de mayor polaridad, se propicia la formación de una especie doblemente reducida con señales características del isómero *meso* (Fig. 103).

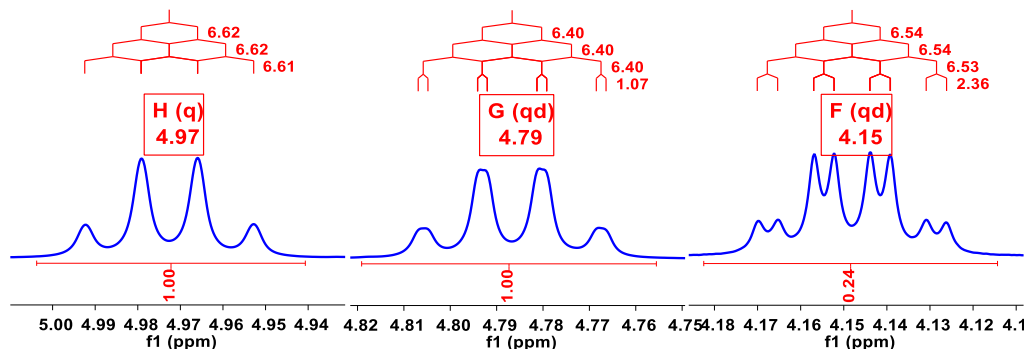


Figura 103. Señales características de hidrógenos base: reducción 1,2 (núcleo β -dicetónico) y reducción 1,4 (enona).

El segundo diol saturado *meso*, con hidrógenos base en 4.15 ppm, presenta similitud en desplazamiento químico, multiplicidad y forma de la señal con el isómero *meso* en el cual los hidroxilos y el sustituyente bencil se encuentran en posición *syn* (compuesto **3A**). Por otro lado, la estereoquímica del segundo diol insaturado (compuesto **26**) no pudo ser determinada debido a que al no poderse obtener puro la caracterización por otra técnica no fue posible (Fig. 104). La caracterización mediante RMN de los compuestos **24B** y **26** se muestra en la tabla 32.

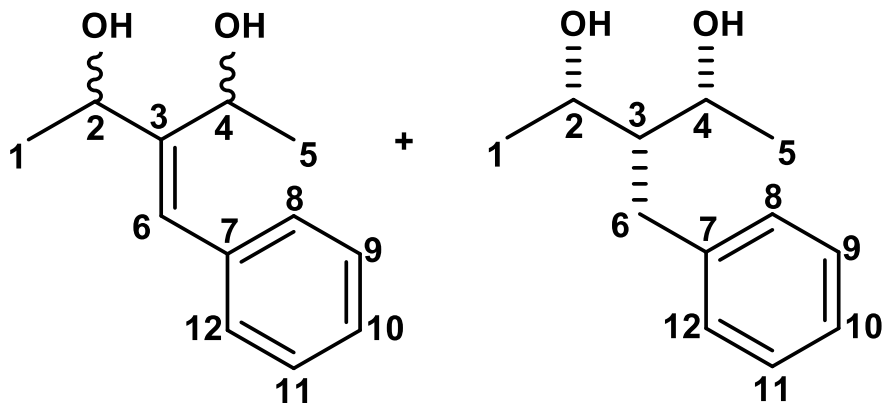


Figura 104. Diol insaturado de estereoquímica desconocida (compuesto **26**) y (2*S*,3*S*,4*R*)-3-bencilpentano-2,4-diol (compuesto **24B**).

Tabla 32. Asignación de señales mediante RMN en 1D (^1H , ^{13}C) y 2D (COSY, HSQC y HMBC)

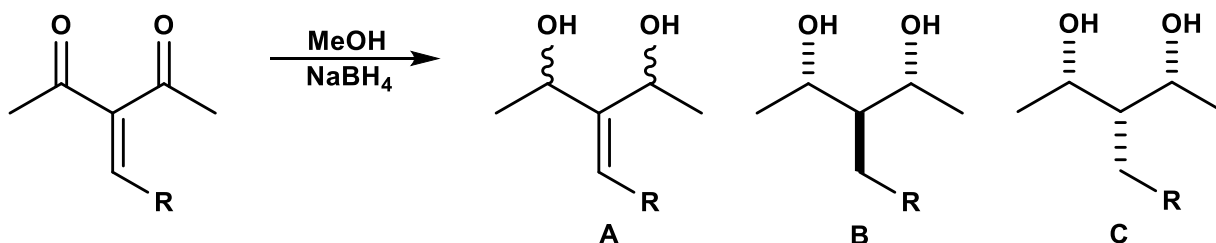
Núcleo	δ de ^1H en ppm	δ de ^{13}C en ppm	COSY	HMBC
Diol insaturado (compuesto 26)				
1	1.47 (d, $J=6.41$ Hz, 3H)	22.01	H2	66.44 (C2), 145.58 (C3)
2	4.79 (qd, $J=6.40, 6.40, 6.40, 1.07$ Hz, 1H)	66.44	H1, H6	22.01 (C1), 145.58 (C3) 66.62 (C4), 126.27 (C6)
3	-	145.58	-	-
4	4.97 (q, $J=6.62, 6.62, 6.61$ Hz, 1H)	66.62	H5, H6	145.58 (C3), 66.62 (C4), 22.36 (C5), 126.27 (C6)
5	1.41 (d, $J=6.58$ Hz, 3H)	22.36	H4	145.58 (C3), 66.62 (C4)
6	6.64 (s, 1H)	126.27	H2, H4, H8	66.44 (C2), 145.58 (C3), 66.62 (C4), 136.59 (C7), 128.81 (C8)
7	-	136.59	-	-
8, 12	7.21 (m, 2H)	128.81	H6, H9,11	127.03 (C10)
9, 11	7.34 (tt, $J=8.20, 8.20, 1.39, 1.39$ Hz, 2H)	128.27	H8,12, H10	136.59 (C7), 128.81 (C8)
10	7.26 (m, 1H)	127.03	H8,12, H9,11	128.81 (C8)
Diol saturado (compuesto 24B)				
1	1.19 (d, $J=6.48$ Hz, 0.72H)	21.93	H2	72.13 (C2), 51.17 (C3)
2	4.15 (qd, $J=6.54, 6.54, 6.53, 2.36$ Hz, 0.24H)	72.13	H1, H3	72.13 (C4), 28.15 (C6)
3	1.77 (tt, $J=5.95, 5.95, 2.41, 2.41$ Hz, 0.28H)	51.17	H2,4, H6	21.93 (C1,5), 72.13 (C2,4), 28.15 (C6), 142.73 (C7)
4	4.15 (qd, $J=6.54, 6.54, 6.53, 2.36$ Hz, 0.24H)	72.13	H3, H5	72.13 (C2), 28.15 (C6)
5	1.19 (d, $J=6.48$ Hz, 0.72H)	21.93	H4	51.17 (C3), 72.13 (C2),
6	2.83 (d, $J=5.95$ Hz, 0.44)	28.15	H3	72.13 (C2,4), 51.17 (C3), 142.73 (C7)
7	-	142.73	-	-
8,12		129.09		
9,11		128.41		
10		125.69		

La asignación de señales de RMN ^1H de la región aromática del compuesto **24B** para los H8,12; H9,11 e H10 no fue posible debido al traslape con las señales del compuesto **26**, el cual se encuentra en mayor proporción.

La ausencia de sustituyente(s) en el anillo aromático evidencia que la reducción del sistema α,β -insaturado es favorecida por la presencia de sustituyentes y está es mucho más recurrente cuando esos sustituyentes son grupos electroattractores. Tal efecto es observado en la reducción del bencilideno de *p*-nitrobenzaldehído, donde el grupo nitro (NO_2) está clasificado en la literatura como grupo electroattractor tanto por efecto inductivo como por efecto resonante. La influencia de este grupo radica en el aumento del carácter electrofílico del carbono vinílico, volviéndolo así más susceptible a la reacción de adición 1,4 (reducción de enona). Otro factor que rige la reducción del sistema α,β -insaturado son los impedimentos estéricos; en 1969 Johnson y Rickborn demostraron que la sustitución en la posición β de la enona favorecía la reducción 1,2 (reducción única del núcleo β -dicarbonílico). Dicho fenómeno es observado en la reducción del bencilideno de 1-naftaldehído, en donde la magnitud del sustituyente naftalen-1-ilmetilén confiere protección y favorece el ataque directo del reductor al núcleo β -dicetónico.³⁰

La reducción del sistema α,β -insaturado es menor cuando: en el sistema aromático están presentes grupos electrodonadores (bencilideno de 3,4-dimetoxibenzaldehído), está sustituido en posición β por un grupo voluminoso (bencilideno de 1-naftaldehído) y cuando no hay sustituyente alguno (bencilideno de benzaldehído). La tabla 33 muestra la quimioselectividad observada en la reducción de la serie de bencilidenos de 2,4-pentanodiona.

Tabla 33. Quimioselectividad de la reducción de bencilidenos de 2,4-pentanodiona.



Sustrato	Proporción (%)		
	A	B	C
Bencilideno de <i>p</i> -nitrobenzaldehído (compuesto 2)	43	27	30
Bencilideno de 3,4-dimetoxibenzaldehído (compuesto 10)	64	24	12
Bencilideno de 1-naftaldehído (compuesto 16)	83	5	12
Bencilideno de benzaldehído (compuesto 23)	85		15
	89	11	

6.5 Estereoquímica de la reducción de bencilidenos de 2,4-pentanodiona no hidrogenados e hidrogenados

Basado en el antecedente de la reducción de DAC H_4 , la diastereoselectividad resultante de la reducción del núcleo β -dicetónico tiene sustento en el modelo de reducción de Felkin-Anh, el cual es aplicable a compuestos carbonílicos (aldehídos y cetonas) con centros quirales en posición α ; este resulta viable para la interpretación de los resultados obtenidos en la reducción de la serie de bencilidenos de 2,4-pentanodiona hidrogenados.

En la primera ruta sintética, la reducción directa de los bencilidenos de 2,4-pentanediona dio lugar a la formación de 1,3-dioles insaturados y saturados, estos últimos producto de la reducción del sistema α,β -insaturado. La proporción de estos fue diferente en cada bencilideno, formándose en mayor proporción en el análogo de p-nitrobenzaldehído y en menor proporción el de 1-naftaldehído, obteniéndose preferentemente el diastereoisómero *meso* (el *racémico* fue únicamente observado en la reducción del bencilideno de p-nitrobenzaldehído). En contraste, en la segunda ruta sintética, al ya no existir competencia entre la 1,2-reducción y la 1,4-reducción, solo ocurre la formación de los 1,3-dioles saturados.

La adición nucleofílica del ion hidruro, según Felkin-Anh, ocurre cuando el grupo más voluminoso (R_L) se encuentra perpendicular al grupo carbonilo a reducir, pasando así a través del sustituyente que confiera menor impedimento estérico (R_S) y siguiendo la trayectoria de Bürgi-Dunitz. La diastereoselectividad dependerá de si la adición del nucleófilo se da por R_S o R_M , para dar lugar a la formación del producto Felkin-Anh o anti-Felkin-Anh (Fig. 105).^{5,19}

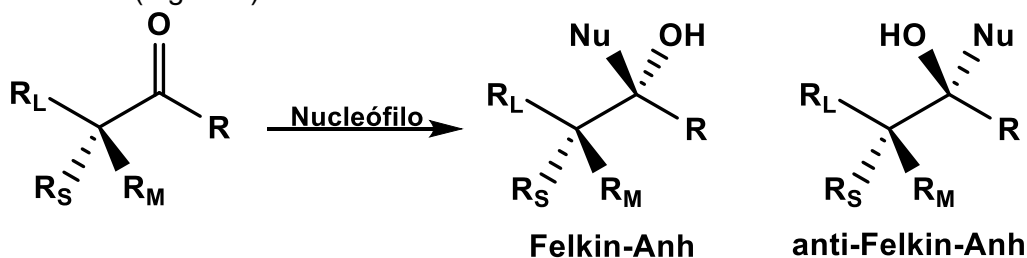


Figura 105. Adición nucleofílica

Para el caso de los bencilidenos de 2,4-pentanediona hidrogenados y reducidos, R_L representa al sustituyente bencilico, R_M la fracción alifática que contiene a uno de los carbonilos ya reducidos y R_S a hidrógeno. Como se mencionó previamente, la formación preferente del diastereoisómero *meso* en la primera ruta sintética comprueba la preferencia de la adición nucleofílica a través del grupo R_S (Fig. 106).

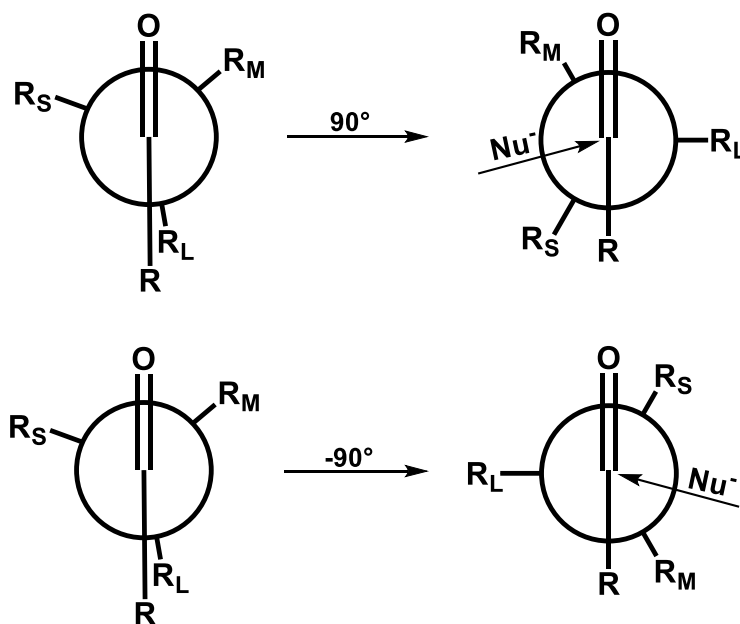


Figura 106. Modelo de reducción de Felkin-Anh.

La estructura de rayos X (Fig. 107) del análogo reducido de *p*-nitrobenzaldehído (compuesto **3B**), con configuración absoluta de los centros estereogénicos C2 (*S*) y C4 (*R*) evidencia que la adición nucleofílica del reductor se da a través de R_s , esto con base a la disposición espacial adoptada por los grupos hidroxilos observada en la estructura cristalina, los cuales están posicionados *anti* al sustituyente voluminoso 4-nitroencil, correspondiendo así al producto Felkin-Anh.

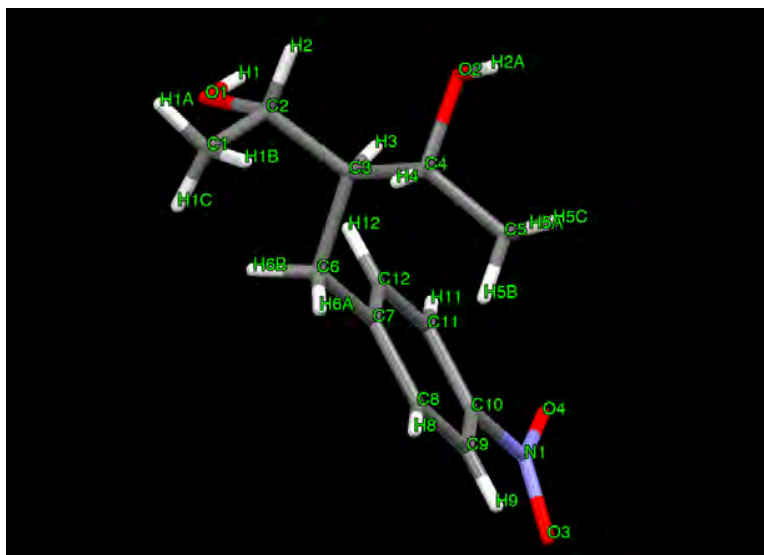


Figura 107. Estructura cristalina de (2*S*,3*r*,4*R*)-3-(4-nitroencil)pentano-2,4-diol.

La reducción de los análogos hidrogenados conlleva a la formación del par diastereomérico *meso* y *racémico*, la formación de este último permite concluir que también ocurre la adición nucleofílica a través de R_M en una de las posiciones carbonílicas. Con respecto al isómero *meso*, el haber obtenido dos especies, como se observó a través de RMN, es debido a la diferenciación que impone la introducción de un sustituyente diferente de hidrógeno en la posición α central; particularmente, la disposición preferencial que adquiere el sustituyente bencílico es *syn* a los grupos hidroxilos (Fig. 108).

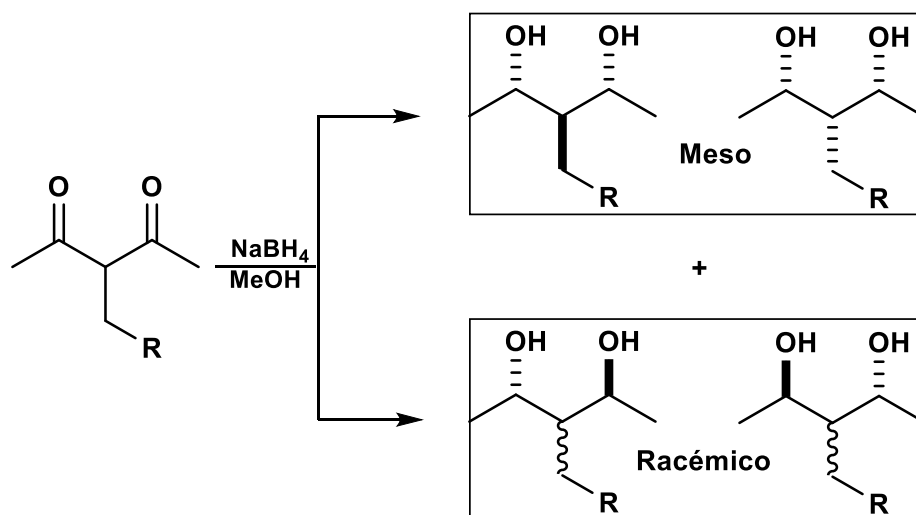


Figura 108. Diastereoisómeros producto de la reducción de bencilidenos de 2,4-pentanodiona hidrogenados.

6.6 Síntesis de 4-(3,4-dimetoxibenciliden)-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)heptano-3,5-diona y sus transformaciones sintéticas

6.6.1 Síntesis de 4-(3,4-dimetoxibenciliden)-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)heptano-3,5-diona

La síntesis adicional de un sistema β -dicetónico conjugado fue llevada a cabo a partir de 1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)5-hidroxi-hept-4-en-3-ona, mejor conocida como *tetrahydrocurcumina* (THC) y 3,4-dimetoxibenzaldehído, en presencia de PPR y CH_3COOH , que a diferencia de sus análogos de 2,4-pentadiona, la reacción fue llevada a cabo en acetonitrilo a reflujo con un sistema Dean-Stark (Fig. 109).

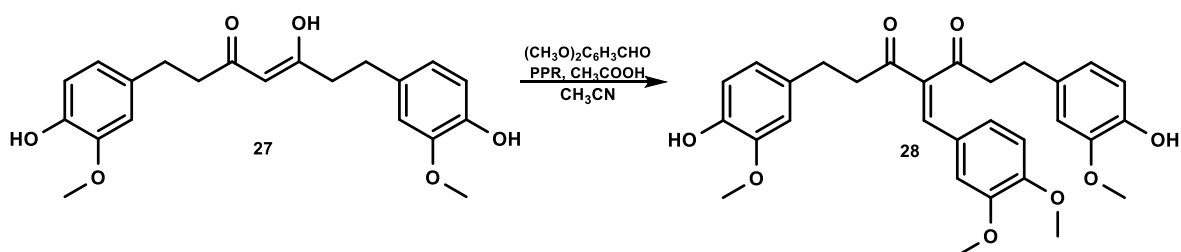


Figura 109. Síntesis de bencilideno de THC y 3,4-dimetoxibenzaldehído

El espectro IR (Anexo Espectro 184) mostró bandas características en (cm^{-1}): 3439.26 (estiramientos O-H de alcoholes), 2937.82 (estiramientos C-H de CH_3), 2840.01 (estiramientos C-H de OCH_3); las bandas de intensidad fuerte esperadas para los carbonilos no fueron perceptibles, sin embargo, sí se aprecia una banda en 1702.40 de intensidad débil. La observación de un $[\text{M}]^+$ de m/z 520 en el espectro de EM (impacto electrónico) corrobora el peso molecular esperado del bencilideno (Anexo Espectro 185).

El espectro de RMN ^1H en 500 MHz (CDCl_3) mostró la señal característica del hidrógeno vinílico en 7.38 (s, 1H) ppm, mientras el espectro de RMN ^{13}C mostro señales en 197.85 y 207.37 ppm, propias de carbonilos. Dichos carbonos presentan correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C a tres enlaces (HMBC) con el hidrógeno vinílico en 7.38 ppm, lo cual comprueba la formación del bencilideno. La presencia de cuatro sustituyentes metoxilo ($-\text{OCH}_3$) es observada en las señales con desplazamiento en 3.89, 3.87 y 3.82 ppm. Los datos de RMN del compuesto **28** (Fig. 110) están condensados en la tabla 34.

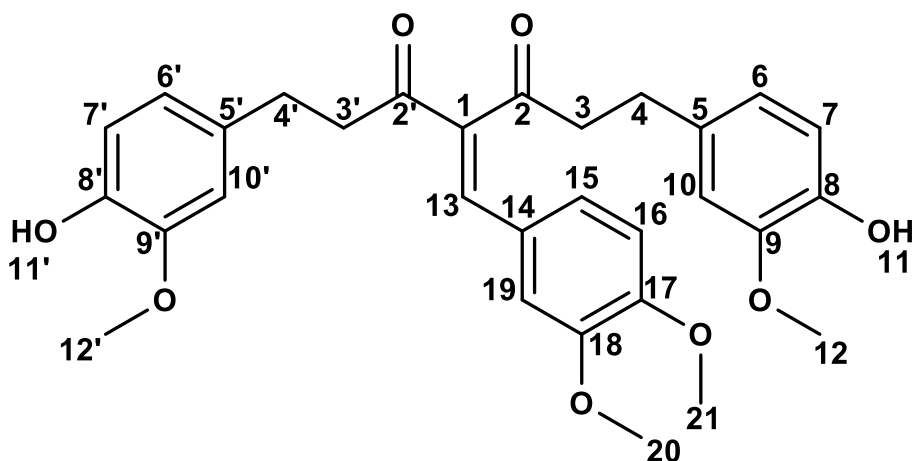


Figura 110. 4-(3,4-dimetoxibenciliden)-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)heptano-3,5-diona.

Tabla 34. Asignación de señales mediante RMN en 1D (^1H , ^{13}C) y 2D (COSY, HSQC y HMBC)

Núcleo		δ de ^1H en ppm		δ de ^{13}C en ppm		COSY		HMBC	
1		-		111.08		-		-	
2	2'	-		197.85	207.37	-		-	
3	3'	2.96 (ddd, $J=7.67, 6.32, 1.81$ Hz, 2H)	2.79 (ddd, $J=8.51, 6.92, 1.02$ Hz, 2H)	40.73	45.88	H4	H4'	197.85 (C2), 30.06 (C4), 132.90 (C5)	207.37 (C2'), 28.98 (C4'), 132.48 (C5')
4	4'	2.91 (m, 2H)	2.88 (t, $J=6.83, 6.83$ Hz, 2H)	30.06	28.98	H3	H3'	197.85 (C2), 40.73 (C3), 132.90 (C5), 120.89 (C6), 111.21 (C10)	207.37 (C2'), 45.88 (C3'), 132.48 (C5'), 121.06 (C6'), 111.21 (C10')
5	5'	-		132.90	132.48	-		-	
6	6'	6.70 (m, 1H)	6.59 (dd, $J=8.07, 1.98$ Hz, 1H)	120.89	121.06	H7, H9	H7', H9	30.06 (C4), 143.89 (C8), 111.21 (C10)	28.98 (C4'), 144.04 (C8'), 111.21 (C10')
7	7'	6.84 (d, $J=7.83$ Hz, 1H)	6.77 (m, 1H)	114.38	114.24	H6	H6'	132.90 (C5), 146.35 (C9)	132.48 (C5'), 146.46 (C9')
8	8'	-		143.89	144.04	-		-	
9	9'	-		146.35	146.46	-		-	
10	10'	6.70 (m, 3H)	6.64 (d, $J=1.94$ Hz, 1H)	111.21	111.21	H7	H7'	30.06 (C4), 120.89 (C6), 143.89 (C8)	28.98 (C4'), 121.06 (C6'), 144.04 (C8')
11	11'	5.47, 5.50 (s, 1H), (s, 1H)		-	-	-		114.38 (C7), 143.89 (C8), 146.35 (C9)	114.24 (C7'), 144.04 (C8'), 146.46 (C9')
12	12'	3.87, 3.82 (s, 3H), (s, 3H)		55.85		-		146.35 (C9)	146.46 (C9')
13		7.38 (s, 1H)		139.64		H19		197.85 (C2), 207.37 (C2'), 140.32 (C14), 112.25 (C19), 123.79 (C15)	
14		-		140.32		-		-	
15		6.79 (m, 1H)		123.79		H16, H19		151.24 (C17), 112.25 (C19)	
16		6.70 (m, 3H)		125.57		H15		149.01 (C18)	
17		-		151.24		-		-	
18		-		149.01		-		-	
19		6.81 (d, $J=2.10$ Hz, 1H)		112.25		H13, H15		139.64 (C13), 123.79 (C15), 151.24 (C17)	
20		3.82 (s, 3H)		55.92, 55.96		-		149.01(C18)	
21		3.89 (s, 3H)				-		151.24 (C17)	

6.6.2 Reducción de 4-(3,4-dimetoxibenciliden)-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)heptano-3,5-diona

La reducción del sistema β -dicetónico, se llevó a cabo bajo las mismas condiciones de reacción empleadas en las reducciones de los sistemas β -dicetónicos de 2,4-pentanodiona: NaBH_4 como agente reductor y metanol como medio de reacción a una temperatura de $\sim 0^\circ\text{C}$ (Fig. 111).

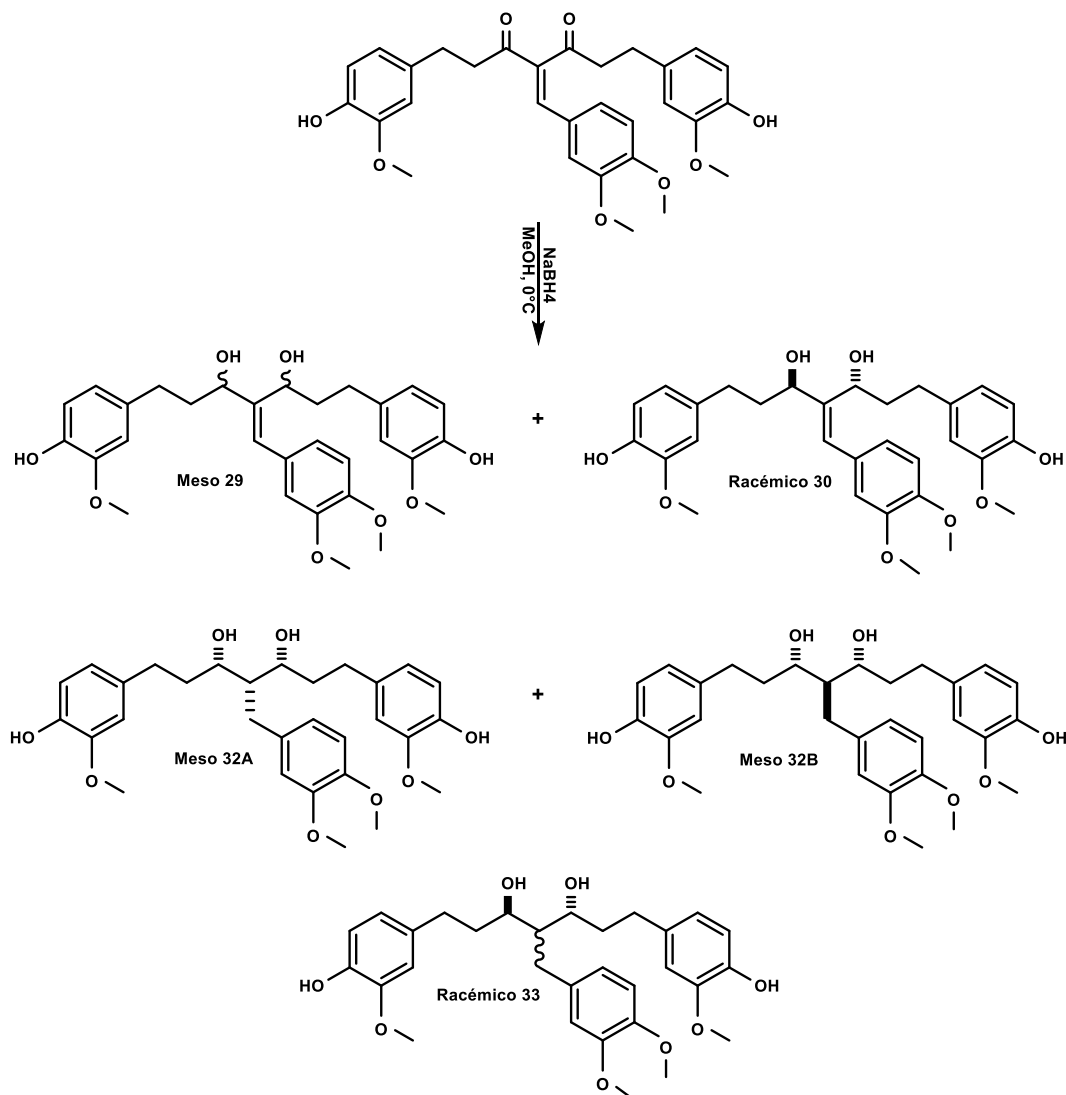


Figura 111. Reducción de bencilideno de THC-3,4-dimetoxibenzaldehído

La purificación de los productos de reacción fue llevada a cabo mediante cromatografía en fase sólida con una mezcla binaria 93:7 de CH_2Cl_2 : MeOH . La obtención de dos fracciones cromatográficas y su caracterización por RMN evidenciaron que además de la reducción del núcleo β -dicetónico, también ocurre la reacción de adición 1,4, la cual conlleva a la reducción del doble enlace C-C en posición α,β , observada previamente en los análogos de 2,4-pentanodiona. Más adelante, se abordará la reducción del bencilideno hidrogenado (sección 6.6.4), en donde la caracterización espectroscópica de los productos doblemente reducidos, obtenido en esta reacción, fue posible en su totalidad.

La reducción única del núcleo β -dicetónico dio lugar a la formación del diol insaturado (compuesto **29**) con señales de hidrógeno base en 4.46 (dd, $J = 8.11, 4.90$ Hz, 1H) y 4.86 (dd, $J = 9.77, 3.41$ Hz, 1H) ppm y la señal que corresponde al protón vinílico con δ (ppm) en 6.53 (s, 1H). La formación de esta especie se vio desfavorecida dado que ocurre la reducción 1,4, lo cual propició que se formara únicamente en un 41% (Fig. 112).

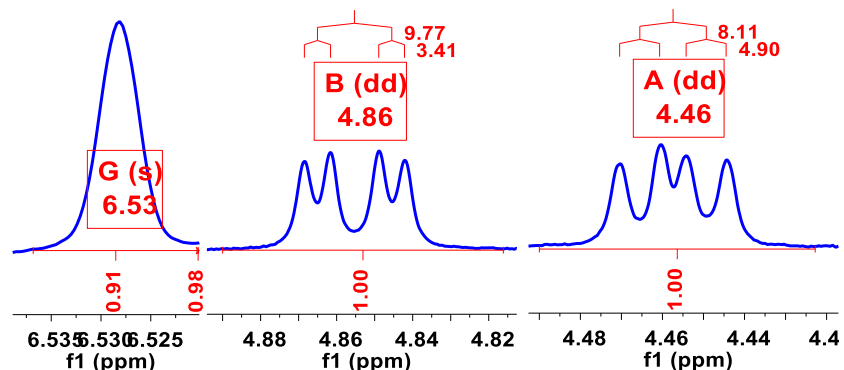


Figura 112. Señales características de hidrógeno base (H₂, H₂') e hidrógeno vinílico (H₁₃).

La reducción del sistema α,β -insaturado tuvo como resultado la formación de tres dioles saturados: dos correspondientes a los isómeros *meso* (compuestos **32A** y **32B**), identificados por sus señales de hidrógeno base en 3.92 (ddd, $J = 8.50, 4.74, 1.97$ Hz, 0.88H) y 3.76 (m, 1H) ppm, constituyendo el 18 y 21%, respectivamente. La tercera especie corresponde al isómero *racémico* (compuesto **33**), cuyos hidrógenos base tiene un δ (ppm) en 4.12 (m, 0.50H) y 3.70 (m, 0.50H) y representan el 20% de la mezcla total (Fig. 113). Como se mencionó anteriormente, la obtención de estas especies a través de la reducción del análogo hidrogenado (compuesto **31**) permitió una caracterización inequívoca que será discutida más adelante.

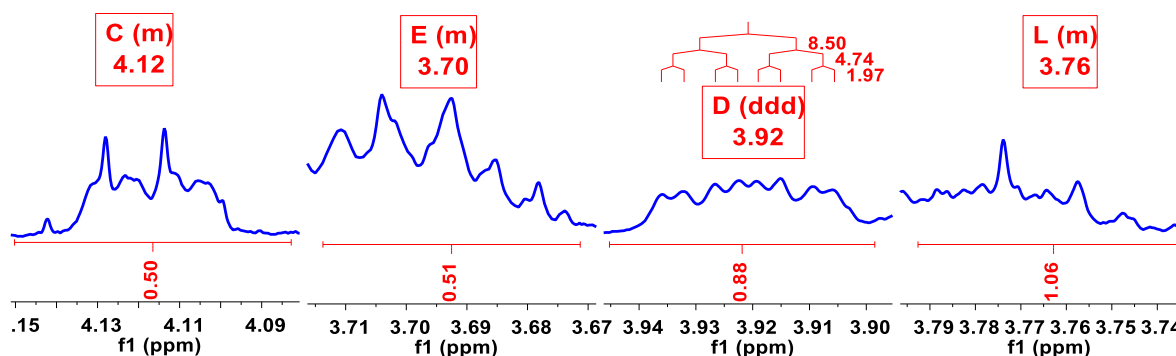


Figura 113. Señales características de hidrógenos base: reducción 1,4 (enona).

La coexistencia de cuatro especies limitó la caracterización particular por RMN y solo fue posible asignar las señales del compuesto **29** (tabla 35). La obtención del diol racémico (compuesto **30**) en la fracción cromatográfica de mayor polaridad supone que el compuesto **29** (Fig. 114) corresponde al isómero *meso* del diol insaturado. Tal patrón se observó en la reducción de la serie de bencilidenos de 2,4-pentanodiona, en el cual se dedujo que, pese a tratarse de un isómero *meso*, el efecto anisotrópico del anillo aromático tendría mayor efecto de desprotección sobre uno de los hidrógenos de los centros estereogénicos C₂, C₂'.

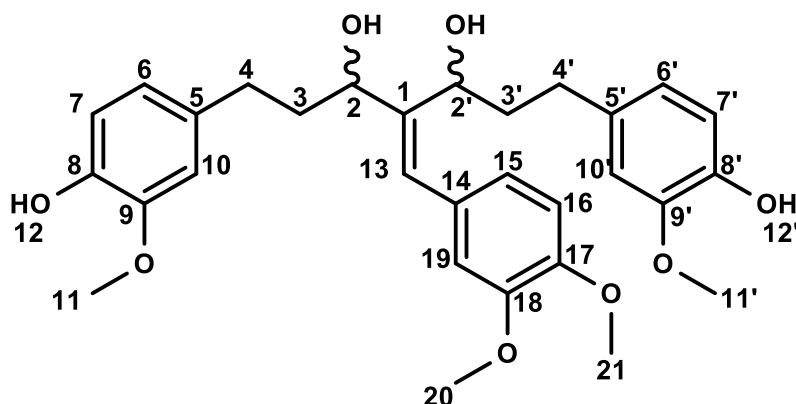


Figura 114. Compuesto 29.

Tabla 35. Asignación de señales mediante RMN en 1D (^1H , ^{13}C) y 2D (COSY, HSQC y HMBC)

Núcleo		δ de ^1H en ppm		δ de ^{13}C en ppm		COSY		HMBC	
1		-		144.16		-		-	
2	2'	4.46 (dd, $J=$ 8.11, 4.90 Hz, 1H)	4.86 (dd, $J=$ 9.77, 3.41 Hz, 1H)	74.55	69.75	H3	H3'	144.16 (C1) 69.75 (C2'), 127.96 (C13)	144.16 (C1) 74.55 (C2), 127.96(C13)
3	3'	2.10 (m, 1H)	1.89 (m, 2H)	40.17	38.45	H2, H4	H3', H4'	144.18 (C1), 74.55 (C2), 32.43 (C4), 133.75 (C5)	144.18 (C1), 69.75 (C2'), 32.17 (C4'), 133.39 (C5')
4	4'	2.68 (ddd, $J=$ 13.63, 6.91, 2.08 Hz, 1H)	2.48 (ddd, $J=$ 13.62, 9.23, 6.56 Hz, 1H)	32.43	32.17	H3	H3'	74.55 (C2), 40.17 (C3), 120.97 (C6),	69.75 (C2'), 38.45 (C3'), 121.11 (C6')
5	5'	-	-	133.75	133.39	-	-	-	-
6	6'	6.62 (m, 1H)	6.73 (m, 1H)	120.97	121.11	H7, H10	H7', H10'	32.43 (C4), 143.84 (C8), 111.09 (C10)	32.17 (C4'), 143.84 (C8'), 111.14 (C10')
7	7'	6.81 (d, $J=$ 7.98 Hz, 1H)	6.84 (d, $J=$ 8.58 Hz, 1H)	114.32	114.32	H6	H6'	133.75 (C5), 146.45 (C9)	133.39 (C5'), 146.45 (C9')
8	8'	-	-	143.84	143.84	-	-	-	-
9	9'	-	-	146.45	146.45	-	-	-	-
10	10'	6.57 (d, $J=$ 2.01 Hz, 1H)	6.62 (m, 1H)	111.09	111.14	H6	H6'	32.43 (C4), 120.97 (C6), 143.84 (C8')	32.17 (C4'), 121.11 (C6'), 143.84 (C8')

11	11'	3.81, 3.85 (m, 3H), (m, 3H)	55.85	-	-	146.45 (C9)	146.45 (C9')
12	12'	5.49 (m, 2H)	-	-	-	114.32 (C7), 143.84 (C8)	114.32 (C7'), 143.84 (C8')
13		6.53 (s, 1H)	127.96		-	144.16 (C1), 69.75 (C2'), 74.55 (C2), 129.00 (C14), 121.22 (C15), 112.21 (C19)	
14		-	129.00		-		-
15		6.51 (ddd, $J = 8.29, 1.96, 0.65$ Hz, 1H)	121.22		H16	127.96 (C13), 148.14 (C17), 112.21 (C19)	
16		6.68 (d, $J = 8.31$ Hz, 1H)	110.90		H15	129.00 (C14), 148.59 (C18)	
17		-	148.14		-		-
18		-	148.59		-		-
19		6.69 (d, $J = 2.03$ Hz, 1H)	112.21			129.00 (C14), 121.22 (C15), 148.14 (C17)	
20		3.82 (s, 3H)	55.85		-	148.59 (C18)	
21		3.88 (s, 3H)			-	148.14 (C17)	

Por otro lado, la caracterización mediante IR (Anexo Espectro 192) de la mezcla de dioles arrojó las siguientes bandas en (cm^{-1}): 3404.37 (estiramientos O-H de alcoholes), 3000.50, 2933.08 (estiramientos C-H de CH y CH_2), 2839.29 (estiramientos C-H de OCH_3), 1026.01 (estiramientos C-O de alcoholes secundarios). El espectro de EM (impacto electrónico) mostró dos [M] de m/z 524 y 526, peso molecular del diol insaturado (compuesto **29**) y saturados (**32A**, **32B** y **33**), respectivamente, lo cual confirma la formación de dichas especies (Anexo Espectro 193).

El espectro de RMN ^1H en 500 MHz (CDCl_3) de la especie de mayor polaridad (compuesto **30**) mostró señales características de hidrógenos base en 4.50 (dd, $J = 8.64, 4.55$ Hz, 1H) y 4.84 (dd, $J = 9.51, 3.87$ Hz, 1H) ppm, las cuales muestran correlación en HMBC en RMN ^{13}C en 127.13 ppm (C4), carbono vinílico, cuyo hidrógeno tiene un δ (ppm) en 6.57 (s, 1H) ppm (Fig. 115). Los datos de RMN para el compuesto **30** se encuentran condensados en la tabla 36.

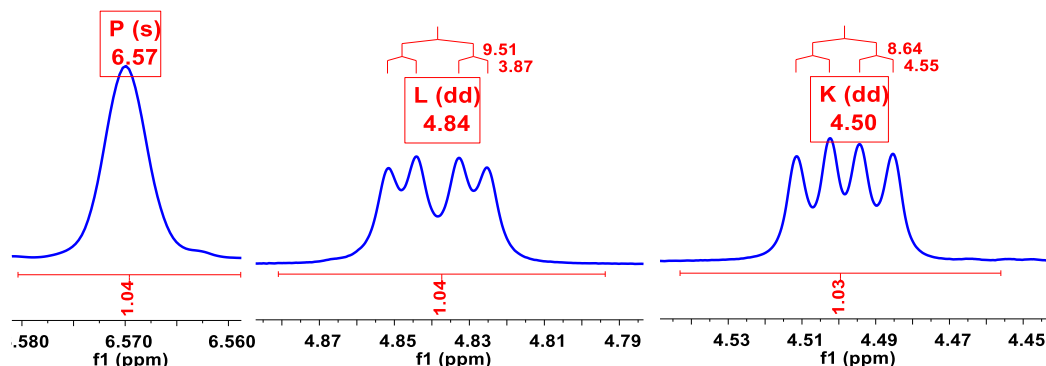


Figura 115. Señales características de hidrógenos base H2 e H2'.

La caracterización mediante rotación óptica ($\alpha = -0.006$) sugiere que el compuesto **30** está compuesto por el par enantiomérico *R,R*; *S,S* (Fig. 116).

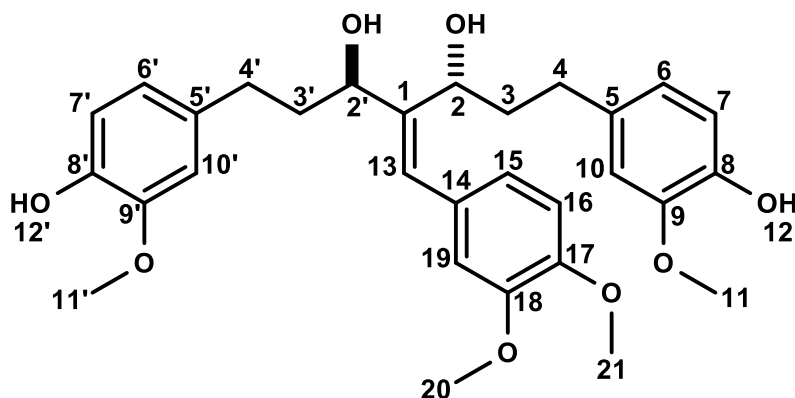


Figura 116. Compuesto **30**: (3*R*,5*R*)-4-(3,4-dimetoxibenciliden)-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)heptano-3,5-diol y (3*S*,5*S*)-4-(3,4-dimetoxibenciliden)-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)heptano-3,5-diol.

Tabla 36. Asignación de señales mediante RMN en 1D (^1H , ^{13}C) y 2D (COSY, HSQC y HMBC)

Núcleo		δ de ^1H en ppm		δ de ^{13}C en ppm		COSY		HMBC	
1		-		143.60		-		-	
2	2'	4.50 (dd, $J=8.64$, 4.55 Hz, 1H)	4.84 (dd, $J=9.51$, 3.87 Hz, 1H)	70.77	69.81	H1, H3	H1, H3'	143.60 (C1), 69.81 (C2'), 37.96 (C3), 32.27 (C4), 127.13 (C13)	143.60 (C1), 70.77 (C2), 38.07 (C3'), 31.97 (C4'), 127.13 (C13)
3	3'	2.05 (m, 2H)	1.79 (dddd, $J=$ 13.86, 8.80, 7.60, 4.00 Hz, 1H) 2.05 (m, 1H)	37.96	38.07	H2, H4	H2', H4'	143.60 (C1), 70.77 (C2), 32.27 (C4), 133.73 (C5)	143.60 (C1), 69.81 (C2'), 31.97 (C4'), 133.39 (C5')
4	4'	2.81 (ddd, $J=$ 14.70, 9.70, 5.52 Hz, 1H) 2.70 (m, 1H)	2.56 (dt, $J=13.81$, 7.98, 7.98 Hz, 1H) 2.67 (m, 1H)	32.27	31.97	H3	H3'	70.77 (C2), 37.96 (C3), 133.73 (C5)	69.81 (C2'), 38.07 (C3'), 133.39 (C5')
5	5'	-		133.73	133.39	-		-	
6	6'	6.72 (m, 1H)	6.61 (m, 1H)	120.94 121.06		H7, H10	H7', H10'	32.27 (C4)	31.97 (C4')
7	7'	6.83 (d, $J=8.53$ Hz, 1H)	6.80 (d, $J=8.04$ Hz, 1H)	114.32 114.35		H6	H6'	143.79, 143.84 (C8, 8'), 111.07, 111.10 (C10, 10')	133.73 (C5), 146.47 (C9)
8	8'	-		143.79 143.84		-		-	
9	9'	-		146.47		-		-	
10	10'	6.72 (m, 1H)	6.61 (m, 1H)	111.07 111.10		H6	H6'	32.27 (C4)	31.97 (C4'), 120.94, 121.06 (C6, 6'),

					143.79, 143.84 (C8, 8')
11	11'	3.80, 3.83 (s, 3H), (s, 3H)	55.82 55.86	-	146.47 (C9, C9')
12	12'	5.55, 5.56 (s, 1H), (s, 1H)	-	-	114.32, 114.35 (C7, C7'), 143.79, 143.84 (C8, C8'), 146.47 (C9, C9')
13		6.57 (s, 1H)	127.13	H2, H2'	143.60 (C1), 70.77 (C2), 68.81 (C2'), 128.98 (C14), 112.18 (C19)
14		-	128.98	-	-
15		6.54 (ddd, $J = 8.27, 1.93, 0.64$ Hz, 1H)	121.25	H13, H16, H19	127.13 (C13), 148.15 (C17), 112.18 (C19)
16		6.69 (d, $J = 8.20$ Hz, 1H)	110.80	H15	128.98 (C14), 121.25 (C15), 148.59 (C18)
17		-	148.15	-	-
18		-	148.59	-	-
19		6.72 (m, 1H)	112.18	-	127.13 (C13), 121.25 (C15) 148.15 (C17)
20		3.82 (s, 3H)	55.82 55.86	-	148.59 (C18)
21		3.87 (s, 3H)	55.82 55.86	-	148.15 (C17)

El espectro IR del compuesto **30** (Anexo Espectro 201) presentó bandas en (cm^{-1}): 3439.85 (estiramientos O-H de alcoholes), 3054.00, 3003.96, 2936.91 (estiramientos C-H de CH vinílico y CH_3), 2840.05 (estiramientos C-H de OCH_3), 1028.12 (estiramientos C-O de alcoholes secundarios). El espectro de EM (impacto electrónico) mostró un [M] de m/z 524, correspondiente al peso del diol (Anexo Espectro 202).

6.6.3 Hidrogenación catalítica de 4-(3,4-dimetoxibenciliden)-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)heptano-3,5-diona

La hidrogenación del sistema α,β -insaturado del bencilideno fue llevada a cabo través de catálisis heterogénea, siguiendo las mismas condiciones de reacción empleadas en la serie de análogos de 2,4-pentanodiona: Pd/C al 10% como especie catalítica en AcOEt, bajo atmósfera de hidrógeno (Fig. 117). La reacción fue completada en 4 horas.

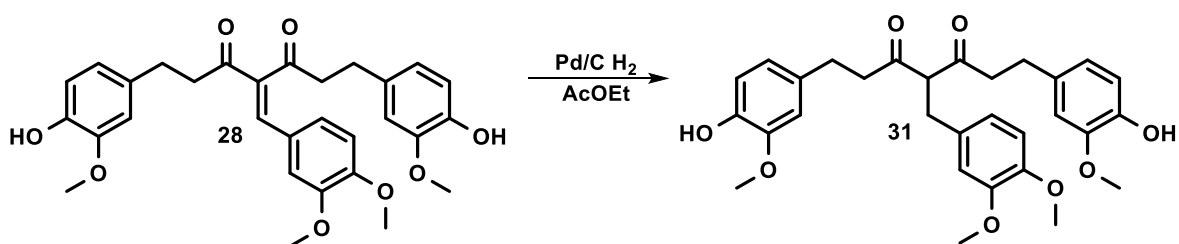


Figura 117. Hidrogenación catalítica del bencilideno de THC

En el espectro de RMN ^1H en 500 MHz (CDCl_3) se observó que la especie hidrogenada se encuentra mayoritariamente en la forma *ceto* (80%), donde la señal que corresponde a los hidrógenos bencilicos tiene un desplazamiento químico en 3.03 (d, $J = 7.56$ Hz, 2H) ppm y la del hidrógeno α al sistema β -dicarbonílico en 3.89 (t, $J = 7.57$ y 7.57 Hz, 1H) ppm. Las

señales características de la forma *enólica* (20%) tienen un desplazamiento químico en 3.48 (s, 0.49H) ppm, propia de los hidrógenos bencílicos y en 17.03 (s, 0.24H) ppm, señal que pertenece al hidrógeno del grupo hidroxilo (Fig. 118-119). Los datos de RMN para el compuesto **31** se encuentran condensados en la tabla 37.

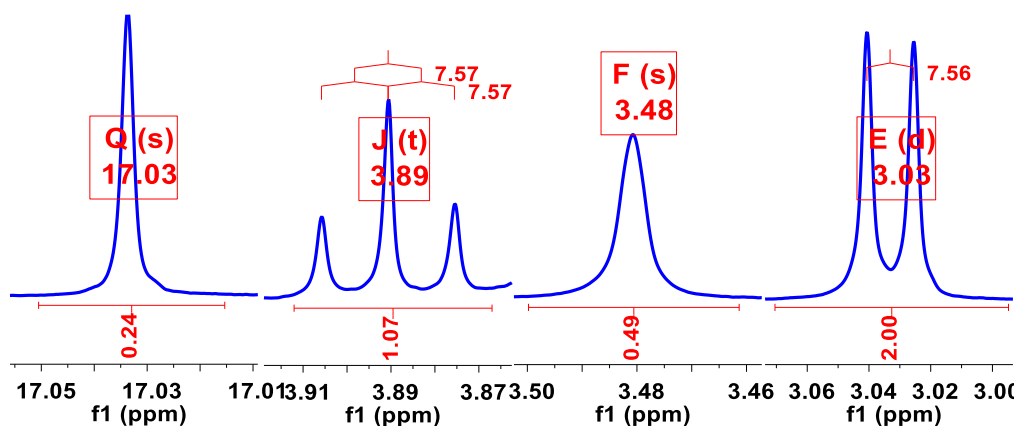


Figura 118. Señales características del tautomerismo ceto-enol.

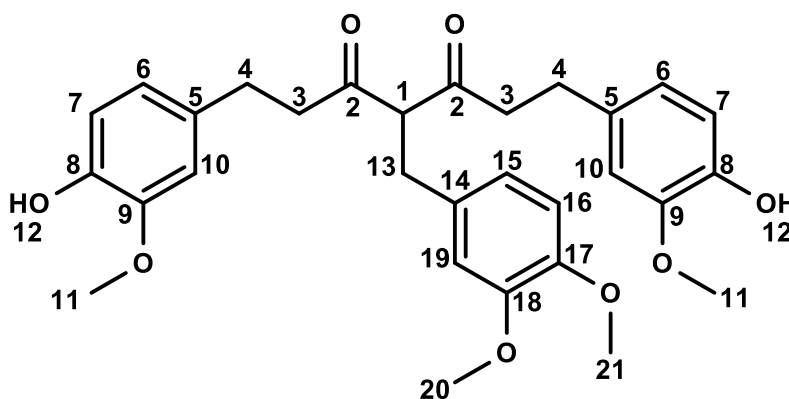


Figura 119. 4-(3,4-dimetoxibencil)-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)heptano-3,5-diona (compuesto **31**).

Tabla 37. Asignación de señales mediante RMN en 1D (^1H , ^{13}C) y 2D (COSY, HSQC y HMBC)

Núcleo	δ de ^1H en ppm	δ de ^{13}C en ppm	COSY	HMBC
1	3.89 (t, $J= 7.57, 7.57$ Hz, 1H)	69.54	H13	204.88 (C2), 44.65 (C3), 33.99 (C13), 130.45 (C14)
2	-	204.88	-	-
3	2.50 (m, 2H) 2.61 (ddd, $J= 8.74, 6.98,$ 3.12 Hz, 2H)	44.65	H4	204.88 (C2), 29.00 (C3), 132.43 (C5)
4	2.67 (m, 4H)	29.00	H3	204.88 (C2), 44.65(C3), 132.43 (C5), 120.80 (C6), 111.00 (C10)
5	-	132.43	-	-

6	6.57 (m, 2H)	120.80	H7, H10	29.00 (C4), 143.96 (C8), 111.00 (C10)
7	6.79 (d, $J=7.98$ Hz, 2H)	114.28	H6	132.43 (C5), 146.38 (C9)
8	-	143.96	-	-
9	-	146.38	-	-
10	6.57 (m, 2H)	111.00	H7	29.00 (C4), 120.80 (C7), 132.43 (C5), 143.96 (C8)
11	3.84 (s, 6H)	55.86	-	146.38 (C9)
12	5.47 (s, 2H)	-	-	120.80 (C6), 114.28 (C7), 143.96 (C8), 146.38 (C9)
13	3.03 (d, $J=3.06$ Hz, 2H)	33.99	H1	69.54 (C1), 204.88 (C2), 130.45 (C14), 120.61 (C15), 111.82 (C19)
14	-	130.45	-	-
15	6.57 (m, 1H)	120.61	H16	147.78 (C17), 111.82 (C19)
16	6.71 (d, $J=8.05$ Hz, 1H)	111.30	H15	130.45 (C14), 120.61 (C15), 148.98 (C18)
17	-	147.78	-	-
18	-	148.98	-	-
19	6.57 (m, 1H)	111.82		130.45 (C14), 120.61 (C15), 147.78 (C17)
20	3.82 (s, 3H)	55.86	-	148.98 (C18)
21	3.83 (s, 3H)	55.86	-	147.78 (C17)

El espectro IR (Anexo Espectro 208) del compuesto **31** mostró bandas características en (cm^{-1}): 3435.24 (estiramientos O-H de alcoholes), 3055.67, 2998.02, 2935.59 (estiramientos C-H de CH aromático, CH_2 , CH_3), 2837.61 (estiramientos C-H de OCH_3), 1694.97 (estiramiento C=O de cetonas). El espectro de EM (impacto electrónico) mostró un [M] de m/z 522, correspondiente al peso molecular del bencilideno hidrogenado (Anexo Espectro 209).

6.6.4 Reducción de 4-(3,4-dimetoxibencil)-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)heptano-3,5-diona

La reducción del bencilideno hidrogenado se llevó a cabo con NaBH₄ en MeOH a una temperatura de ~0°C (Fig. 120).

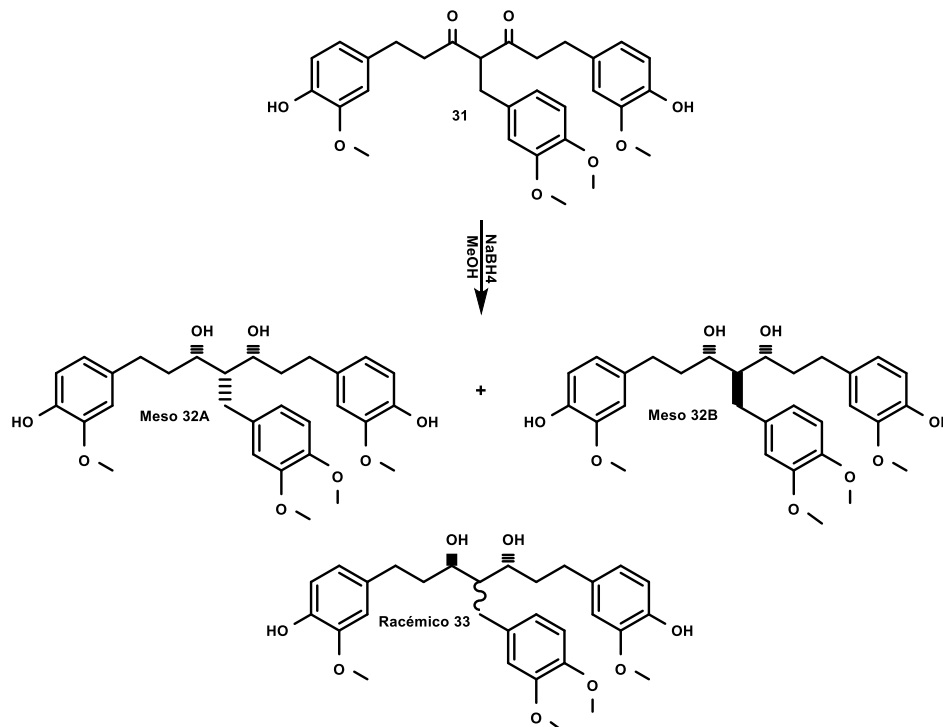


Figura 120. Reducción de 4-(3,4-dimetoxibencil)-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)heptano-3,5-diona

El crudo de reacción fue purificado a través de cromatografía en fase sólida con un sistema ternario CH₂Cl₂-Hex-MeOH (54:40:6), obteniéndose así dos fracciones cromatográficas. Al igual que en la reducción de sus análogos de 2,4-pentanodiona, la formación de un par de isómeros *meso* fue observada en el espectro de RMN ¹H en 700 MHz (CDCl₃) de la fracción de mayor polaridad. La diferenciación introducida por el sustituyente 3,4-dimetoxibencil en la posición α central del 1,3-diol (C1), tiene como consecuencia la aparición de dos bases de diol en 3.77 (dt, $J = 8.18, 4.63, 4.63$ Hz, 0.47 H) y 3.92 (ddd, $J = 8.46, 4.69, 1.98$ Hz, 2H) ppm, representando el 19 y 81%, respectivamente (Fig. 121).

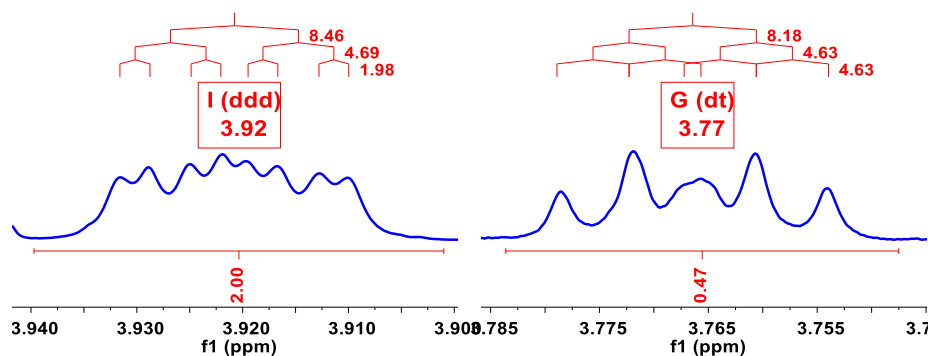


Figura 121. Señales características de hidrógenos base H2.

La asignación total de señales al isómero *meso* mayoritario, compuesto **32A**, permitió confirmar su identidad estereoquímica. La señal correspondiente al hidrógeno base en 3.92 ppm presenta correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C a uno y tres enlaces con RMN ^{13}C en 76.42 ppm, lo cual corrobora la simetría intrínseca de este isómero. La multiplicidad *ddd* observada en el espectro de RMN ^1H es debida al acoplamiento vecinal con H1 y con cada uno de los hidrógenos de C2. Los hidrógenos de la cadena alifática poseen la propiedad de ser diasterotópicos, donde para los hidrógenos de C3, en posición α a los estereocentros (C2), se observaron dos señales en 1.71 (dddd, $J = 13.97, 9.56, 6.63, 4.72$ Hz, 2H) y 1.81 (dddd, $J = 14.11, 9.27, 8.57, 5.72$ Hz, 2H) ppm, con acoplamientos geminales. Asimismo, los hidrógenos soportados en el C4 con señales en 2.49 (ddd, $J = 13.77, 9.31, 6.63$ Hz, 2H) y 2.63 (ddd, $J = 13.62, 9.49, 5.67$ Hz, 2H) presentan la propiedad de ser diasterotópicos.

El fenómeno de diasterotopicidad no es perceptible en los anillos aromáticos de THC, los cuales presentan señales con el mismo desplazamiento químico en los espectros de RMN ^1H y ^{13}C .

La configuración absoluta de los centros estereogénicos C2 es desconocida, sin embargo, se puede proponer una configuración relativa extrapolando los resultados obtenidos en el análisis de bencilidenos de 2,4-pentanodiona. Si la reducción del núcleo β -dicetónico sigue lo establecido por el modelo de Felkin-Anh, la conformación en donde los hidroxilos formados se encuentren en posición *anti* debería ser favorecida. Por lo tanto, se podría inferir que la configuración relativa del par de centros estereogénicos C2 es *R,S*, para ambos isómeros *meso*.

La disposición espacial del sustituyente 3,4-dimetoxibencil influye en la formación preferencial de un diol *meso*. Como se observó en la reducción del compuesto **2**, la especie con hidrógenos base de diol en frecuencias bajas es aquella en donde el sustituyente voluminoso se encuentra en posición *anti* a los hidroxilos (compuesto **3B**), y aquella cuyos hidrógenos base están desplazados hacia frecuencias altas, tienen una conformación *syn* entre los hidroxilos y el sustituyente voluminoso (compuesto **3A**). Para este caso, el diol *meso* (compuesto **32A**) con hidrógenos base desplazados a frecuencias altas se formó mayoritariamente (81%), por lo cual se puede especular que la conformación que adopta la molécula es la presentada en la Figura 122.

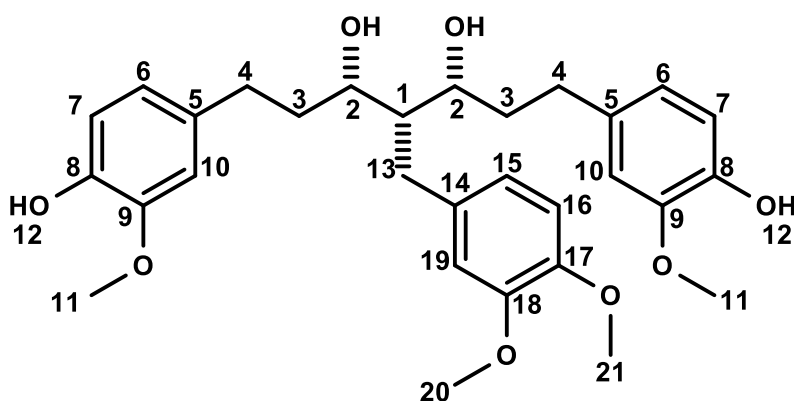


Figura 122. (3*S*,4*r*,5*R*)-4-(3,4-dimetoxibencil)-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)heptano-3,5-diol (compuesto **32A**).

Tabla 38. Asignación de señales mediante RMN en 1D (^1H , ^{13}C) y 2D (COSY, HSQC y HMBC)

Núcleo	δ de ^1H en ppm	δ de ^{13}C en ppm	COSY	HMBC
1	1.87 (ddt, $J= 8.06, 6.05, 1.86, 1.86$ Hz, 1H)	48.69	H2, H13	76.42 (C2), 37.62 (C3), 32.29 (C4), 27.98 (C13), 134.87 (C14)
2	3.92 (ddd, $J= 8.46, 4.69, 1.98$ Hz, 2H)	76.42	H1, H3	48.69 (C1), 76.42 (C2), 32.29 (C4), 37.62 (C3), 27.98 (C13)
3	1.71 (dddd, $J= 13.97, 9.56, 6.63, 4.72$ Hz, 2H) 1.81 (dddd, $J= 14.11, 9.27, 8.57, 5.72$ Hz, 2H)	37.62	H2, H4	48.69 (C1), 76.42 (C2), 32.29 (C4), 133.58 (C5)
4	2.49 (ddd, $J= 13.77, 9.31, 6.63$ Hz, 2H) 2.63 (ddd, $J= 13.62, 9.49, 5.67$ Hz, 2H)	32.29	H3	76.42 (C2), 37.62 (C3), 133.58 (C5), 120.87 (C6), 110.92 (C10)
5	-	133.58	-	-
6	6.60 (dd, $J= 8.01, 1.97$ Hz, 2H)	120.87	H7, H10	32.29 (C4), 143.82 (C8), 110.92 (C10)
7	6.81 (d, $J= 8.01$ Hz, 2H)	114.29	H6	133.58 (C5), 146.47 (C9), 110.92 (C10)
8	-	143.82	-	-
9	-	146.47	-	-
10	6.57 (d, $J= 1.92$ Hz, 2H)	110.92	H6	32.29 (C4), 133.58 (C5), 120.87 (C6), 143.82 (C8)
11	3.84 (m, 6H)	55.87, 55.91, 55.93	-	146.47 (C9)
12	5.47 (s, 2H)	-	-	120.87 (C6), 114.29 (C7), 143.82 (C8), 146.47 (C9)
13	2.80 (d, $J= 6.00$ Hz, 1H)	27.98	H1, H15	48.69 (C1), 76.42 (C2), 120.79 (C15), 134.87 (C14), 147.23 (C17), 112.46 (C19)
14	-	134.87	-	-
15	6.71 (dd, $J= 8.13, 2.03$ Hz, 1H)	120.79	H13, H16, H19	27.98 (C13), 147.23 (C17) 112.46 (C19)
16	6.76 (d, $J= 8.12$ Hz, 1H)	111.37	H15	134.87 (C14), 148.88 (C18)
17	-	147.23	-	-
18	-	148.88	-	-
19	6.74 (d, $J= 2.06$ Hz, 1H)	112.46	H15	27.98 (C13), 120.79 (C15), 147.23 (C17)
20	3.84	55.87, 55.91,	-	147.23 (C17),
21	(m, 6 H)	55.93	-	148.88 (C18)

El espectro de RMN ^1H en 700 MHz (CDCl_3) de la fracción de menor polaridad mostró señales características del diol *racémico*. La aparición de dos señales de hidrógenos base en 3.70 (dt, $J= 8.06, 3.71, 3.71$ Hz, 1H) y 4.12 (ddd, $J= 8.96, 4.08, 1.75$ Hz, 1H) ppm comprueban la reducción total del núcleo β -dicetónico, la multiplicidad esperada, *ddd*, es únicamente observada en la base con desplazamiento en 4.12 ppm, producto del acoplamiento vecinal con los hidrógenos de C1 y C3 (Fig. 123). La diastereotopicidad observada en los hidrógenos de C3 y C3' es consecuencia de estar adyacente a un centro estereogénico. De los cuatro hidrógenos entre C3 y C3', solo fue posible determinar la multiplicidad de uno de ellos, que tiene un δ (ppm) de 1.75, con una multiplicidad de *dddd*, producto de un acoplamiento geminal ($J= 13.75$ Hz) y tres vecinales ($J= 9.72, 6.46, 4.20$ Hz). Otra señal característica del diol *racémico* es la que corresponde a los hidrógenos bencílicos de C13, los cuales tienen un δ (ppm) en 2.72 (dd, $J= 14.07, 5.24$ Hz, 1H) y 2.78 (dd, $J= 14.15, 9.98$ Hz, 1H), los cuales muestran acoplamientos geminales. A diferencia del isómero *meso*, la asimetría molecular propicia que cada hidrógeno de los anillos aromáticos de curcumina tenga desplazamiento químico diferente, señales que pudieron ser asignadas inequívocamente (tabla 39).

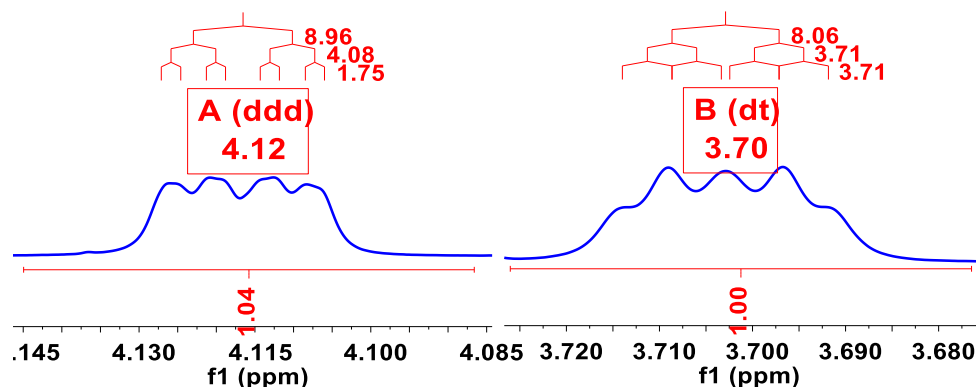


Figura 123. Señales características de hidrógenos base H2 e H2'.

La identidad de la mezcla *racémica* fue corroborada mediante la determinación de rotación óptica, donde un valor de $\alpha= +0.004$ evidencia que el compuesto **33** está conformado por el par enantiomérico *R,R*; *S,S* (Fig. 124).

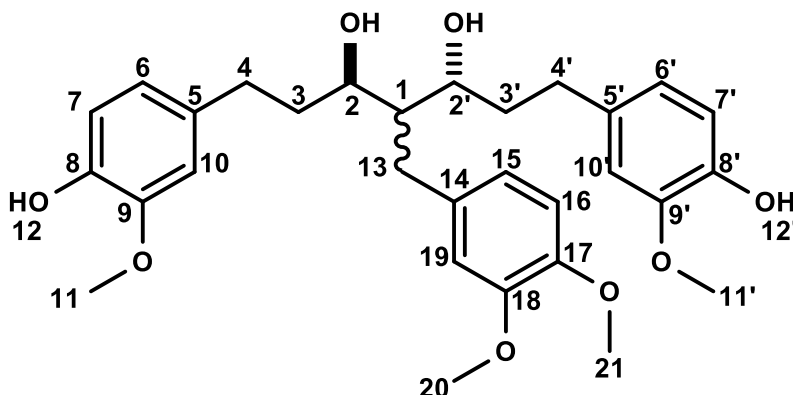


Figura 124. (3*R*,5*R*)-4-(3,4-dimetoxibencil)-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)heptano-3,5-diol
y
(3*S*,5*S*)-4-(3,4-dimetoxibencil)-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)heptano-3,5-diol
(compuesto **33**).

Tabla 39. Asignación de señales mediante RMN en 1D (^1H , ^{13}C) y 2D (COSY, HSQC y HMBC)

Núcleo		δ de ^1H en ppm		δ de ^{13}C en ppm		COSY		HMBC	
1		1.66 (m, 1H)		48.32		H2, H2'		72.59 (C2), 71.04 (C2'), 37.90 (C3), 36.64 (C3') 30.99 (C13)	
2	2'	3.70 (dt, $J=8.06$, 3.71, 3.71 Hz, 1H)	4.12 (ddd, $J=$ 8.96, 4.08, 1.75 Hz, 1H)	72.59	71.04	H1, H3	H1', H3'	48.32 (C1), 71.04 (C2'), 37.90 (C3), 32.24 (C4), 30.99 (C13)	48.32 (C1), 72.59 (C2), 36.64 (C3'), 32.49 (C4'), 30.99 (C13)
3	3'	1.90 (m, 1H)	1.99 (m, 1H)	37.90	36.64	H2, H3, H4	H2', H3', H4'	48.32 (C1), 72.59 (C2), 32.24 (C4), 133.57 (C5)	48.32 (C1), 71.04 (C2'), 32.49 (C4'), 133.82 (C5')
		1.69 (m, 1H)	1.75 (dddd, $J=$ 13.75, 9.72, 6.46, 4.20 Hz, 1H)						
4	4'	2.48 (ddd, $J=$ 13.83, 9.53, 6.04 Hz, 1H)	2.61 (ddd, $J=$ 12.04, 8.13, 4.09 Hz, 1H)	32.24	32.49	H3, H4	H3', H4'	72.59 (C2), 37.90 (C3), 133.57 (C5), 120.81 (C6), 110.85 (C10)	71.03 (C2'), 36.64 (C3'), 133.82 (C5'), 120.92 (C6'), 111.04 (C10')
		2.58 (ddd, $J=$ 13.84, 7.51, 4.42 Hz, 1H)	2.76 (m, 1H)						
5	5'	-		133.57	133.82	-		-	
6	6'	6.58 (dd, $J=7.98$, 1.96 Hz, 1H)	6.70 (m, 1H)	120.81	120.92	H7, H10	H7', H10'	32.24 (C4), 143.83- 143.85 (C8,8'), 110.85 (C10), 146.48-146.49 (C9,9')	32.49 (C4'), 133.82 (C5'), 111.04 (C10'). 146.48-146.49 (C9,9')
7	7'	6.79 (d, $J=8.00$ Hz, 1H)	6.84 (d, $J=8.45$ Hz, 1H)	114.32 114.33		H8	H8'	133.57 (C5), 146.48-146.49 (C9,9')	133.82 (C5'), 146.48-146.49 (C9,9')
8	8'	-		143.83, 143.85		-		-	
9	9'	-		146.48, 146.49		-		-	
10	10'	6.60 (d, $J=1.97$ Hz, 1H)	6.70 (d, $J=1.85$ Hz, 1H)	110.85	111.04	H6		32.24 (C4), 133.57 (C5), 120.81 (C6)	32.49 (C4'), 133.82 (C5'), 120.92 (C6')
11	11'	3.85 (m, 6H)		55.87-55.89 55.93-55.94		-		-	
12	12'	5.47, 5.48 (s, 1H), (s, 1H)		-		-		114.32-114.33 (C7,7'), 143.83-143.85 (C8,8'), 146.48-146.49 (C9,9')	
13		2.72 (dd, $J=14.07$, 5.24 Hz, 1H) 2.78 (dd, $J=14.15$, 9.98 Hz, 1H)		30.99		H1, H13		48.32 (C1), 72.59 (C2), 71.04 (C2'), 133.10 (C14), 121.09 (C15), 112.40 (C19)	
14		-		133.10		-		-	

15	6.65 (m, 1H)	121.09	H16, H19	147.38 (C17), 112.40 (C19)
16	6.76 (d, J= 8.54 Hz, 1H)	111.30	H15	133.10 (C14), 121.09 (C15), 148.95 (C18), 112.40 (C19)
17	-	147.38	-	-
18	-	148.95	-	-
19	6.65 (m, 1H)	112.40	H15	121.09 (C15), 147.38 (C17)
20	3.85	55.87-55.89	-	-
21	(m, 6H)	55.93-55.94	-	-

Debido a la dificultad que representó la separación y caracterización de los dioles *meso* y *racémico* (compuestos **32A**, **32B** y **33**), la caracterización infrarroja y de espectrometría de masas se llevó a cabo con la mezcla. El espectro IR (Anexo Espectro 224) mostro bandas características en (cm^{-1}): 3383.22 (estiramientos O-H de alcoholes), 3001.79, 2932.28 (estiramientos C-H de CH_2 , CH_3), 2840.12 (estiramientos C-H de OCH_3), 1026.25 (estiramientos C-O de alcoholes secundarios). El peso molecular estimado para estos dioles fue confirmado con el espectro de masas (impacto electrónico), en el cual se observa un [M] de m/z 526 (Anexo Espectro 225).

7. CONCLUSIONES

La síntesis de bencilidenos de 2,4-pentanodiona y sus transformaciones químicas representó un aporte al estudio de la estereoquímica de 1,3-dioles; las dos rutas sintéticas de reducción implementadas permitieron estudiar el efecto que ejerce la inclusión de un sustituyente voluminoso diferente de hidrógeno en la posición central α al núcleo β -dicetónico. Asimismo, las determinaciones estereoquímicas realizadas para los productos derivados de la reducción de los bencilidenos de 2,4-pentanodiona fungieron como modelo para el entendimiento y asignación estereoquímica de los productos resultantes de la reducción del núcleo β -dicetónico de un bencilideno análogo de curcumina. Los hallazgos más importantes de esta investigación se enuncian a continuación:

1. La obtención de tres estructuras cristalinas de los bencilidenos de *p*-nitrobenzaldehído, 3,4-dimetoxibenzaldehído y 1-naftaldehído permitió conocer la disposición espacial de los grupos carbonilos del conjunto β -dicetónico, atribuido a las interacciones de tipo C-H \cdots O=C.
2. La reducción del doble enlace C-C vinílico ocurre cuando se emplea un agente reductor como NaBH₄, el cual, muestra preferencia por la adición 1,4 (reducción de enona) sobre la adición 1,2 (reducción directa del carbonilo).
3. La reacción de adición 1,4 es favorecida cuando el sustituyente bencénico está sustituido en posición *para* por grupos electroattractores (nitro, NO₂), en contraste, la reducción directa del núcleo β -dicetónico es preferencial cuando se está sustituido por grupos electrodonadores (metoxi, OCH₃), o cuando se tiene a un sustituyente aromático de mayor volumen no sustituido (naftaleno).
4. La obtención de la estructura cristalina del compuesto *meso* **3B** permitió la asignación de configuración absoluta (*R,S*), para los centros estereogénicos C2 y C4, hecho que permitió realizar extrapolaciones para la asignación de configuración de especies análogas similares.
5. La obtención de la estructura cristalina del compuesto *racémico* **4** evidenció que la celda unitaria cristalina está compuesta por el par enantiomérico *R,R* y *S,S*.
6. Mediante RMN se logró identificar dos especies correspondientes al isómero *meso* del diol saturado, diferenciadas por la disposición espacial del sustituyente voluminoso y una única especie correspondiente al isómero *racémico* del diol saturado.
7. La obtención de dos estructuras cristalinas del compuesto *racémico* **21**, evidenciaron la existencia de la mezcla *racémica* (*R,R*; *S,S*), al obtenerse una estructura para cada enantiómero. Asimismo, mediante rotación óptica se comprobó la identidad *racemato*.
8. La separación del par diastereomérico *meso* y *racémico* de los dioles saturados de *p*-nitrobenzaldehído, 3,4-dimetoxibenzaldehído y 1-naftaldehído fue posible a través de cromatografía en fase sólida.

9. El equilibrio tautomérico ceto-enol resultante de la hidrogenación catalítica del doble enlace C-C vinílico, mostró proporciones casi equivalentes (50:50) entre las dos formas tautoméricas, a excepción del bencilideno de THC, en donde es predominante la forma ceto.
10. La síntesis de un nuevo bencilideno a partir de THC y 3,4-dimetoxibenzaldehído fue posible.
11. La reducción del bencilideno de THC y 3,4-dimetoxibenzaldehído dio como resultado la formación de cinco productos, dos de ellos correspondientes a los isómeros meso y racémico del diol insaturado, producto de la reducción directa del núcleo β -dicetónico (adición 1,2), y tres correspondientes a los isómeros meso y racémico del diol insaturado producto de la reducción de la enona adición 1,4).
12. La reducción del bencilideno hidrogenado de THC y 3,4-dimetoxibenzaldehído dio lugar a la formación de tres especies, al igual que en sus análogos de 2,4-pentanodiona, la inclusión del sustituyente voluminoso (3,4-dimetoxibencil) propicia la formación de dos isómeros *meso*.

8. EXPERIMENTAL

Los reactivos empleados: 2,4-pentanodiona ($\geq 99\%$), 4-nitrobenzaldehído (98%), 3,4-dimetoxibenzaldehído (99%), 1-naftaldehído (95%), piperidina ($\geq 99.5\%$), ácido acético glacial ($\geq 99\%$) fueron adquiridos en la compañía Sigma-Aldrich y no se necesitó tratamiento alguno previo a su utilización. La curcumina utilizada fue adquirida en ChromaDex.

Los disolventes grado HPLC empleados en las reacciones: diclorometano ($\geq 99.9\%$), metanol ($\geq 99.9\%$), acetato de etilo ($\geq 99.9\%$), acetonitrilo ($\geq 99.9\%$) fueron adquiridos en la compañía Sigma-Aldrich. Los disolventes empleados para la purificación de los productos fueron obtenidos por el almacén de disolventes del Instituto de Química, los cuales fueron destilados previo a su uso.

Los puntos de fusión fueron determinados en un equipo Electrothermal IA9100. No se corrigieron.

Los espectros de RMN de ^1H , ^{13}C de 1D y 2D fueron obtenidos en los equipos Bruker 500 Ascend™, Varian Unity Inova 500 MHz y Bruker 700 Ascend™, del Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear y Laboratorio Universitario de Resonancia Magnética Nuclear del Instituto de Química, UNAM. Se empleó TMS como referencia interna y cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente. Los desplazamientos químicos (δ) están expresados en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz.

Los análisis de difracción de rayos X se realizaron con un difractómetro Bruker Smart Apex, equipado con radiación de Mo ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) o Cu ($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$), según la estructura a analizar, así como un detector bidimensional CCD y un dispositivo de baja temperatura. Dicho equipo pertenece al Laboratorio de Difracción de Rayos X del Instituto de Química, UNAM.

Para el análisis de Espectroscopía Infrarroja (IR) se empleó el espectrofotómetro FT-IR Bruker Tensor 27. Asimismo, el análisis de Rotación Óptica fue llevado a cabo en el Polarímetro Perkin Elmer 343, ambos equipos pertenecientes al Laboratorio de Espectroscopia y Polarimetría (LEP), del Instituto de Química, UNAM.

El análisis de Espectrometría de Masas fue llevado a cabo en los equipos The MStation JMS-700 y Jeol SX 102 A, empleando mayoritariamente como técnica de ionización Impacto Electrónico (IE), ambos equipos albergados en el Laboratorio de Espectrometría de Masas (LEM), del Instituto de Química, UNAM.

Procedimiento experimental y caracterización espectroscópica para la síntesis de 3-(4-nitrobenziliden)pentano-2,4-diona

2 mL de 2,4-pentanodiona y 2.3560 g de 4-nitrobenzaldehído en 35 mL de CH_2Cl_2 reaccionaron con 0.05 mL de piperidina y 0.05 mL de CH_3COOH glacial en presencia de tamiz molecular. Al término de reacción, se filtró el retenedor de humedad y se extrajo el producto en $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$. El producto fue aislado mediante cromatografía en fase sólida utilizando CH_2Cl_2 como eluyente. El sólido resultante es de color amarillo pálido. A través de cristalización con Hex-AcOEt se obtuvieron cristales de coloración rojo intenso. Rendimiento: 26%. p.f.=74-76°C.

Compuesto **2**. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8.25 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). FTIR (KBr, cm^{-1}): 3109.68, 3077.61, 3048.41, 2921.67, 1703.81, 1650.98, 1512.34, 1339.66. EM (impacto electrónico): 233(27), 216(98), 43(100).

Procedimiento experimental y caracterización espectroscópica para la reducción de 3-(4-nitrobenziliden)pentano-2,4-diona.

329.9 mg de 3-(4-nitrobenziliden)pentano-2,4-diona en 40 mL de MeOH fueron puestos en agitación durante diez minutos a una temperatura de 0°C . Enseguida, 127.5 mg de NaBH_4 fueron añadidos. Al término de la reacción se añadió solución acuosa de HCl hasta registrar un valor de pH de 2-3. La extracción directa del producto (sin la eliminación del MeOH) con H_2O -AcOEt, la remoción del disolvente mediante destilación a presión reducida y el secado al alto vacío dieron como resultado la obtención de un semisólido viscoso blanco opaco. La purificación del producto fue llevada a cabo a través de Cromatografía en Fase Sólida, empleando una mezcla ternaria Hex-AcOEt-MeOH (80:10:10). Rendimiento: 76%.

Compuesto **3A**. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8.15 (d, $J=8.83$ Hz, 2.46H), 7.39 (m, 4.49H), 4.18 (qd, $J=6.48, 6.48, 6.44, 2.27$ Hz, 1.42H), 2.97 (d, $J=5.88$ Hz, 1.42H), 1.78 (tt, $J=5.86, 5.86, 2.34, 2.34$ Hz, 0.64 H), 1.18 (d, $J=6.51$ Hz, 4.00H). Compuesto **3B**. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8.15 (d, $J=8.81$ Hz, 2.46H), 7.39 (m, 4.49H), 3.97 (qd, $J=6.42, 6.41, 6.41, 5.15$ Hz, 1.27 H), 2.83 (d, $J=6.77$ Hz, 1.22H), 1.84 (tt, $J=6.79, 6.79, 5.27, 5.27$ Hz, 0.68H), 1.28 (d, $J=6.41$ Hz, 3.59H). Compuesto **6**. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8.20 (m, 2H), 7.39 (m, 4.49H), 6.66 (s, 1H), 4.90 (q, $J=6.74, 6.73, 6.73$ Hz, 1H), 4.75 (q, $J=6.50, 6.48, 6.48$ Hz, 1H), 1.56 (d, $J=6.48$ Hz, 3H), 1.49 (d, $J=6.69$ Hz, 3H). FTIR mezcla (película, cm^{-1}): 3354.10, 2972.61, 2928.73, 1513.54, 1341.50. EM (impacto electrónico): 221(2), 192(53), 177(100), 45(83). p.f.= 106.7°C (compuesto **3B**).

Compuesto **4**. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8.16 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 4.35 (qd, $J=6.48, 6.48, 6.48, 1.95$ Hz, 1H), 3.83 (qd, $J=6.49, 6.49, 6.43, 3.86$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J=13.96, 9.59$ Hz, 1H), 2.86 (dd, $J=13.96, 5.46$ Hz, 1H), 1.63 (dddd, $J=9.48, 5.67, 3.89, 1.93$ Hz, 1H), 1.31 (d, $J=6.47$ Hz, 3H), 1.27 (d, $J=6.41$ Hz, 3H). FTIR (KBr, cm^{-1}): 3329.19, 2972.49, 2931.51, 1514.74, 1342.30. EM (Impacto Electrónico): 240(4), 177(100), 45(70). p.f.= 108.9°C .

Compuesto **5** RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8.21 (m, 2H), 7.41 (d, $J=8.24$ Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.86 (q, $J=6.03, 6.03, 5.49$ Hz, 1H), 4.82 (q, $J=6.41, 6.10, 6.10$ Hz, 1H), 1.51 (d, $J=6.41$ Hz, 3H), 1.44 (d, $J=6.56$ Hz, 3H). FTIR (KBr, cm^{-1}): 3311.63, 2983.91, 2924.15, 2893.48, 2852.10, 1513.30, 1342.89, 1099.06. EM (impacto electrónico): 239(5), 192 (100).

Procedimiento experimental y caracterización espectroscópica para la síntesis de N-(4-(2-(1-oxoetil)-3-oxobutil)fenil)acetamida

410 mg de 3-(4-nitrobenziliden)pentano-2,4-diona solubilizados en 30 mL de AcOEt y 41 mg de Pd/C (10%) fueron puestos en agitación constante bajo atmósfera de argón por diez minutos para desplazar el oxígeno presente en el medio. Después, el sistema fue cerrado y sellado para evitar fugas del hidrógeno molecular introducido por un lapso de 2 horas. El catalizador fue retenido por filtración con un embudo de vidrio sinterizado empacado con celita, el disolvente fue eliminado por destilación a presión reducida. Inmediatamente, se procedió a realizar la acetilación del producto hidrogenado, empleando 0.15 mL de piridina

y 0.17 mL de anhídrido acético en 30 mL de CH₂Cl₂ por un periodo de 5 horas. Una vez finalizada la reacción, el producto se extrajo con H₂O-AcOEt, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y secado al alto vacío. No fue necesaria la purificación del producto. Rendimiento: 70%. p.f.= 130.9°C.

Compuesto **7**. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 7.43 (d, *J*= 8.65 Hz, 1.59 H), 7.41 (d, *J*= 8.62 Hz, 2H), 7.21 (s, 2H), 7.11 (d, *J*= 6.46 Hz, 2H), 7.09 (d, *J*= 6.52 Hz, 2H); **forma ceto**: δ 3.98 (t, *J*= 7.50, 7.50 Hz, 1H), 3.11 (d, *J*= 7.51 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.13 (s, 6H); **forma enólica**: δ 16.79 (s, 0.78H), 3.62 (s, 1.71H), 2.17 (s, 2.19H), 2.07 (s, 6H). Rendimiento: 70%. p.f.= 130.9°C FTIR (KBr, cm⁻¹): 3282.41, 3185.25, 3119.65, 3063.65, 2998.54, 2924.72, 2853.28, 1699.24, 1657.51, 1550.11. EM (Impacto Electrónico): 247(28), 204(100), 43(73).

Procedimiento experimental y caracterización espectroscópica para la reducción de *N*-(4-(2-(1-oxoetil)-3-oxobutil)fenil)acetamida

257.9 mg de *N*-(4-(2-(1-oxoetil)-3-oxobutil)fenil)acetamida en 50 mL de MeOH fueron sujetos a agitación constante durante diez minutos a una temperatura de 0°C, transcurrido ese lapso, se añadieron 84.4 mg de NaBH₄. Al término de la reacción se añadió solución acuosa de HCl hasta registrar un valor de pH de 2-3. La extracción directa del producto (sin la eliminación del MeOH) con H₂O-AcOEt, la remoción del disolvente mediante destilación a presión reducida y el secado al alto vacío dieron como resultado la obtención de un semisólido viscoso blanco opaco. La purificación fue llevada a cabo mediante Cromatografía en Fase Sólida con una mezcla ternaria CH₂Cl₂-Hex-MeOH (50:40:10) Rendimiento 60%. p.f.= 108.6°C.

Compuesto **8A** RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7.40 (d, *J*= 8.54 Hz, 1.45H), 7.24 (s, 0.67H), 7.15 (d, *J*= 8.54 Hz, 1.39H), 3.96 (q, *J*= 6.41, 6.41, 6.41, 6.41 Hz, 1.35H), 2.66 (d, *J*= 6.56 Hz, 1.31H), 2.16 (s, 1.80 H), 1.76 (m, 1H), 1.27 (d, *J*= 6.41 Hz, 4.41H). Compuesto **8B**. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7.40 (d, *J*= 8.54, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.18 (d, *J*= 8.39 Hz, 2H), 4.15 (qd, *J*= 6.39, 6.37, 6.37, 2.20 Hz, 2H), 2.80 (d, *J*= 5.95 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.73 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.19 (d, *J*= 6.56 Hz, 6H). FTIR mezcla (cm⁻¹): 3284.05, 3249.46, 3187.01, 3121.12, 3068.58, 2969.65, 2922.97, 2856.01, 1642.42, 1550.31. EM (Impacto Electrónico): 251(15), 188(63), 148(34), 106(100), 43(30).

Compuesto **9**. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7.40 (d, *J*= 8.39 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.15 (d, *J*= 8.39 Hz, 2H), 4.26 (qd, *J*= 6.44, 6.40, 6.40, 1.71 Hz, 1H), 3.90 (qd, *J*= 6.33, 6.26, 6.26, 4.68 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J*= 14.04, 9.16 Hz, 1H), 2.65 (dd, *J*= 14.04, 5.95 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.29 (d, *J*= 6.41 Hz, 3H), 1.24 (d, *J*= 6.41 Hz, 3H). FTIR (película, cm⁻¹): 3295.11, 3264.64, 3191.69, 3123.86, 3064.48, 2971.60, 2930.62, , 1664.76, 1537.84. EM (Impacto Electrónico): 251(8), 233(6), 188(65), 148(33), 106(100), 43(28).

Procedimiento experimental y caracterización espectroscópica para la síntesis 3-(3,4-dimetoxibenciliden)pentano-2,4-diona

1.5 mL de 2,4-pentanodiona y 1.9512 g de 3,4-dimetoxibenzaldehído en 35 mL de CH₂Cl₂ reaccionaron con 0.05 mL de piperidina y 0.05 mL de CH₃COOH glacial en presencia de tamiz molecular. Al término de reacción, se filtró el retenedor de humedad y se extrajo el producto con H₂O-CH₂Cl₂. El producto fue purificado mediante Cromatografía en Fase Sólida con una mezcla Hex-AcOEt (6:4). El sólido resultante es de color amarilló pálido.

La cristalización con CH_2Cl_2 conllevó a la obtención de cristales amarillos traslúcidos. Rendimiento: 51%; p.f.=100.4°C.

Compuesto **10**. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7.42 (s, 1H), 7.03 (dd, J = 8.34, 2.16 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.10 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.38 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). FTIR (KBr, cm^{-1}): 3010.98, 2971.57, 2944.03, 2843.38, 1693.61, 1652.35; EM (Impacto Electrónico): 248(50), 233(28), 205(12), 43(100).

Procedimiento experimental y caracterización espectroscópica para la reducción de 3-(3,4-dimetoxibenciliden)pentano-2,4-diona

213.6 mg de 3-(3,4-dimetoxibenciliden)pentano-2,4-diona en 80 mL de MeOH fueron sujetos a agitación constante durante diez minutos a una temperatura de 0°C. Después, se añadieron 65 mg de NaBH_4 . Al término de reacción se añadió solución acuosa de HCl al 6% hasta registrar un valor de pH de 2-3. La extracción directa (sin eliminación del MeOH) con $\text{AcOEt-H}_2\text{O}$ y la posterior eliminación del disolvente por destilación a presión reducida dio como resultado un semisólido viscoso de color blanco opaco. La purificación fue llevada a cabo mediante Cromatografía en Fase Sólida, empleando una mezcla Hex-AcOEt-MeOH (70:25:5). Rendimiento: 84%.

Compuestos **11A**, **11B**, **12**: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 6.77 (m, 3.25 H). Compuesto **11A**. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 3.98 (qd, J = 6.42, 6.41, 6.41, 5.43 Hz, 0.75H), 3.86 (m, 3H), 2.65 (d, J = 6.74 Hz, 0.73H), 1.78 (tt, J = 7.57, 7.57, 5.89, 5.89 Hz, 0.48H), 1.29 (d, J = 6.45 Hz, 2.15H). Compuesto **11B**. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 4.16 (qd, J = 6.49, 6.46, 6.46, 2.45 Hz, 0.36H), 3.86 (m, 3H), 2.79 (d, J = 6.01 Hz, 0.35H), 1.73 (m, J = 6.02, 6.02, 2.61 Hz, 0.26 H), 1.21 (d, J = 6.47 Hz, 1.03H). Compuesto **12**. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 6.84 (d, J = 8.73 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.04 (qd, J = 6.69, 6.69, 6.69, 0.77 Hz, 1H), 4.70 (qd, J = 6.56, 6.54, 6.54, 1.01 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.55 (d, J = 6.56 Hz, 3H), 1.51 (d, J = 6.64 Hz, 3H). FTIR mezcla (película, cm^{-1}): 3391.24, 2967.80, 2931.07, 2837.29, 1026.36; EM Mezcla (Impacto Electrónico): 252(70), 234(8), 207(83), 191(100), 151(83), 43(33).

Compuesto **13**. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 6.85 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 6.80 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.02 (q, J = 6.58, 6.58, 6.53 Hz, 1H), 4.79 (qd, J = 6.55, 6.50, 6.50, 0.96 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.48 (d, J = 6.39 Hz, 3H), 1.44 (d, J = 6.57 Hz, 3H). FTIR (película, cm^{-1}): 3337.36, 2969.47, 2932.35, 2835.84, 1023.60; EM (Impacto Electrónico): 252 (57), 234(5), 207(72), 191 (100), 151(86), 43(25).

Procedimiento experimental y caracterización espectroscópica para la síntesis de (Z)-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-hidroxipent-3-en-2-ona.

A 303.9 mg de 3-(3,4-dimetoxibenciliden)pentano-2,4-diona solubilizados en 40 mL de AcOEt se le añadieron 30.3 mg de Pd/C (10%), el sistema se cerró y selló, el oxígeno presente fue desplazado con atmósfera de argón por aproximadamente diez minutos. Posteriormente, hidrógeno molecular fue introducido en el sistema por un período de 2 horas. Una vez terminada la reacción, el catalizador fue retenido por filtración con embudo sinterizado empaquetado con celita, el disolvente fue eliminado por destilación a presión reducida. El producto fue secado al alto vacío. La purificación del producto no fue necesaria. Rendimiento: 99%. p.f.=64.1-64.7°C.

Compuesto **14**. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 16.80 (s, 0.82 H), 6.80 (d, $J= 7.91$ Hz, 0.95H), 6.77 (d, $J= 8.07$ Hz, 0.95H), 6.67 (m, 4H), 3.99 (t, $J= 7.58, 7.58$ Hz, 1H), 3.86 (m, 12H), 3.61 (d, $J= 0.89$ Hz, 1.79 H), 3.10 (d, $J= 7.55$ Hz, 2H), 2.13 (d, $J= 0.39$ Hz, 6H), 2.09 (d, $J= 0.31$ Hz, 5.35H). FTIR (KBr, cm^{-1}): 3006.95, 2958.60, 2919.81, 2837.85, 1690.21; EM (Impacto Electrónico): 250(60), 232(6), 207(100), 151(75), 138(39), 43(60).

Procedimiento experimental y caracterización espectroscópica para la reducción de (Z)-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-hidroxipent-3-en-2-ona.

151.6 mg de (Z)-3-(3,4-dimetoxibencil)-4-hidroxipent-3-en-2-ona en 25 mL de MeOH fueron puestos a agitación constante durante diez minutos a una temperatura de 0°C , posteriormente 45.8 mg de NaBH_4 fueron añadidos. Al finalizar la reacción se añadió solución acuosa de HCl al 6% hasta obtenerse un valor de pH de 2-3. La extracción directa (sin eliminación del MeOH) con H_2O -AcOEt y la sucesiva eliminación del disolvente mediante destilación a presión reducida dio como resultado la obtención de un semisólido viscoso blanco opaco, el cual fue secado al alto vacío. La purificación del producto fue llevada a cabo por medio de Cromatografía en Fase Sólida, empleando una mezcla Hex-AcOEt-MeOH (70:20:10). Rendimiento: 82%.

Compuestos **11A**, **11B**: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 6.78 (m, 5H). Compuesto **11A**: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 3.98 (m, 1.43H), 3.86 (m, 9.70H), 2.65 (d, $J= 6.77$ Hz, 1.39H), 1.78 (dt, $J= 6.84, 5.49, 5.49$ Hz, 0.79H), 1.29 (d, $J= 6.46$ Hz, 4.31H). Compuesto **11B**: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 4.16 (qd, $J= 6.51, 6.49, 6.49, 2.44$ Hz, 2H), 3.86 (m, 9.70H), 2.79 (d, $J= 6.03$ Hz, 2H), 1.75 (tt, $J= 5.95, 5.95, 2.54, 2.54$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J= 6.52$ Hz, 3H). FTIR mezcla (película, cm^{-1}): 3350.57, 2965.55, 2929.92, 2836.93, 1026.84. EM (Impacto Electrónico): 254(55), 191(58), 151(100), 45(15).

Nota: señales en el espectro de ^1H con desplazamiento en **6.78 (m, 5H)** y **3.86 (m, 9.70H)** corresponden a la región aromática e hidrógenos de metoxilos (-OCH₃), no asignados debido a la complejidad de la mezcla de dioles.

Compuesto **15**. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 6.79 (d, $J= 8.04$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J= 8.01, 2.06$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J= 1.98$ Hz, 1H), 4.27 (qd, $J= 6.48, 6.47, 6.47, 2.03$ Hz, 1H), 3.94 (qd, $J= 6.35, 6.31, 6.31, 4.51$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.76 (dd, $J= 14.13, 9.06$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J= 14.14, 6.21$ Hz, 1H), 1.64 (dddd, $J= 9.08, 6.42, 4.62, 2.07$ Hz, 1H), 1.30 (d, $J= 6.51$ Hz, 3H), 1.26 (d, $J= 6.42$ Hz, 3H). FTIR (película, cm^{-1}): 3343.47, 2968.06, 2929.33, 2836.60, 1026.28. EM Impacto Electrónico: 254(40), 191(55), 151(100), 45(9).

Procedimiento experimental y caracterización espectroscópica para la síntesis de 3-(naftalen-1-ilmetil)pentano-2,4-diona

1.5 mL de 2,4-pentanodiona y 1.6 mL de 1-naftaldehído en 20 mL de CH_2Cl_2 reaccionaron con 0.05 mL de piperidina y 0.05 mL de CH_3COOH glacial en presencia de tamiz molecular, el cual una vez terminada la reacción fue removido mediante filtración. El producto fue extraído con un sistema H_2O - CH_2Cl_2 , el disolvente fue eliminado por destilación a presión reducida. La purificación a través de Cromatografía en Fase Sólida empleando una mezcla Hex-AcOEt-MeOH (80:15:5) conllevó a la formación de un sólido amorfo de color amarillo translúcido. Rendimiento: 53%. p.f.= $65.5-65.9^\circ\text{C}$.

Compuesto **16**. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8.29 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 8.10, 0.92 Hz, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.61 (ddd, J = 8.43, 6.89, 1.69 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J = 8.17, 6.86, 1.49 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.05 (s, 3H). FTIR (película, cm^{-1}): 3055.05, 3004.01, 1692.04, 1659.04. EM (Impacto Electrónico): 238(100), 223(13), 195(60), 152(53), 43(92).

Procedimiento experimental y caracterización espectroscópica para la reducción de 3-(naftalen-1-ilmetil)pentano-2,4-diona

264.1 mg de 3-(naftalen-1-ilmetil)pentano-2,4-diona en 25 mL de MeOH fueron puestos en agitación constante por 10 minutos a una temperatura de 0°C . Después, se añadieron 83.8 mg de NaBH_4 . Al término de la reacción se añadió solución acuosa de HCl al 6% hasta registrar un pH de 2-3. El producto fue extraído directamente con H_2O -AcOEt, el disolvente fue eliminado por destilación a presión reducida, y secado al alto vacío. La purificación fue llevada a cabo mediante Cromatografía en Fase Sólida, empleando una mezcla Hex-AcOEt- CH_2Cl_2 (70:25:5). Rendimiento: 96%.

Compuesto **17B**. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 4.18 (qd, J = 6.58, 6.58, 6.57, 2.58 Hz, 0.30 H), 3.30 (d, J = 6.80 Hz, 0.28 H), 2.08 (tt, J = 6.88, 6.88, 2.57, 2.57 Hz, 0.34 H), 1.20 (d, J = 6.56 Hz, 0.82H). Compuesto **18**. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7.91 (m, 1H), 7.86 (dt, J = 5.19, 3.04, 3.04 Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.44 (dd, J = 8.25, 6.97 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.85 (qd, J = 6.53, 6.53, 6.50, 1.04 Hz, 1H), 4.75 (q, J = 6.68, 6.68, 6.63 Hz, 1H), 1.66 (d, J = 6.49 Hz, 3H), 1.37 (d, J = 6.68 Hz, 3H). FTIR Mezcla (película, cm^{-1}): 3355.92, 3056.10, 2971.84, 2927.85. EM (Impacto Electrónico): 242(10), 224 (7), 197 (19), 179 (100), 115(22).

Compuesto **19**. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7.90 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.79 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.45 (dd, J = 8.16, 7.10 Hz, 1H), 7.30 (dt, J = 7.02, 1.13, 1.13 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.90 (qd, J = 6.35, 6.34, 6.34, 0.77 Hz, 1H), 4.76 (q, J = 6.56, 6.56, 6.56 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 6.41 Hz, 3H), 1.33 (d, J = 6.56 Hz, 3H). FTIR (película, cm^{-1}): 3341.12, 3056.60, 2971.57, 2928.37. EM (Impacto Electrónico): 242(11), 224(6), 197(23), 179 (100), 115 (22).

Procedimiento experimental y caracterización espectroscópica para la síntesis de (Z)-4-hidroxi-3-(naftalen-1-ilmetil)pent-3-en-2-ona

516.3 mg de 3-(naftalen-1-ilmetil)pentano-2,4-diona solubilizados en 40 mL de AcOEt y 51.6 mg de Pd/C (10%) fueron puestos en agitación constante bajo atmósfera de argón para la remoción de oxígeno. Consecutivamente se introdujo hidrógeno molecular por un período de 2 horas, el sistema fue sellado para evitar fugas de gas. El catalizador fue retenido por filtración con un embudo de vidrio sinterizado empaquetado con celita, el disolvente fue eliminado por destilación a presión reducida y secado al alto vacío. La purificación del producto no fue necesaria. El sólido amorfo resultante es de color blanco opaco. Rendimiento: 76%. p.f.= 83.6 - 84.6°C .

Compuesto **20**. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ **forma enólica** 16.95 (s, 1H), 8.13 (ddt, J = 8.43, 1.40, 0.82, 0.82 Hz, 1H), 7.91 (ddt, J = 8.04, 1.41, 0.63, 0.63 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.74 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J = 8.29, 6.76, 1.31 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.18 (ddd, J = 7.12, 2.48, 1.17 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 2.04 (s, 6H), **forma ceto** 7.96 (m, 0.82H), 7.87 (ddt, J = 8.00, 1.39, 0.62, 0.62 Hz, 0.83H), 7.74 (d, J = 7.60 Hz, 0.89H), 7.56 (m, 1H), 7.51 (ddd, J = 8.08, 6.80, 1.32 Hz, 0.82H), 7.28 (dd, J = 7.01, 1.15 Hz, 0.76H), 4.20

(t, $J = 7.29, 7.29$ Hz, 0.76H), 3.62 (d, $J = 7.29$ Hz, 1.57H), 2.10 (d, $J = 0.39$ Hz, 4.61H). FTIR (KBr, cm^{-1}): 3049.58, 3012.45, 2919.42, 2860.93, 1699.61. EM (Impacto Electrónico): 240(16), 222(12), 197(42), 179(53), 137(100), 43(30).

Procedimiento experimental y caracterización espectroscópica para la reducción de (Z)-4-hidroxi-3-(naftalen-1-ilmetil)pent-3-en-2-ona

533 mg de (Z)-4-hidroxi-3-(naftalen-1-ilmetil)pent-3-en-2-ona solubilizados en 40 mL de MeOH fueron puestos en agitación constante a una temperatura de 0°C por un lapso de 10 minutos. Posteriormente, 224.9 mg de NaBH_4 fueron añadidos. Al finalizar la reacción se añadió solución acuosa de HCl al 6% hasta registrar un pH de 2-3. El producto fue extraído directamente (sin eliminación de metanol) con H_2O -AcOEt, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y secado al alto vacío. El producto resultante es un semisólido viscoso blanco opaco. La purificación fue llevada a cabo a través de Cromatografía en Fase Sólida, con una mezcla Hex- CH_2Cl_2 -MeOH (60:35:5) Rendimiento: 98%.

Compuesto **17A**. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 4.06 (qd, $J = 6.52, 6.51, 6.51, 4.30$ Hz, 0.83H), 3.22 (d, $J = 7.24$ Hz, 0.80H), 2.01 (tt, $J = 7.22, 7.22, 4.29, 4.29$ Hz, 0.87H), 1.29 (d, $J = 6.49$ Hz, 2.58H). Compuesto **17B**. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8.15 (d, $J = 8.47$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.03, 1.58$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 6.77, 2.64$ Hz, 1H), 7.52 (ddt, $J = 8.42, 6.83, 1.57, 1.57$ Hz, 1H), 7.48 (ddd, $J = 8.00, 6.83, 1.31$ Hz, 1H), 7.39 (m, 2H), 4.18 (qd, $J = 6.55, 6.54, 6.54, 2.53$ Hz, 2H), 3.31 (d, $J = 6.75$ Hz, 2H), 2.10 (tt, $J = 6.83, 6.83, 2.55, 2.55$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J = 6.55$ Hz, 6H). FTIR mezcla (película, cm^{-1}): 3355.37, 3047.86, 2969.71, 2927.78. EM (Impacto Electrónico): 244(12), 181(41), 141(100), 85(25), 45(38).

Compuesto **21**. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8.05 (dq, $J = 8.59, 1.06, 0.93, 0.93$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 7.64, 1.82$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 7.45, 2.00$ Hz, 1H), 7.51 (ddd, $J = 8.45, 6.84, 1.72$ Hz, 1H), 7.48 (ddd, $J = 8.08, 6.79, 1.52$ Hz, 1H), 7.39 (m, 2H), 4.36 (qd, $J = 6.50, 6.50, 6.49, 1.83$ Hz, 1H), 3.91 (qd, $J = 6.46, 6.44, 6.44, 3.86$ Hz, 1H), 3.30 (dd, $J = 14.19, 9.74$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J = 14.22, 5.62$ Hz, 1H), 1.83 (dddd, $J = 9.61, 5.65, 3.85, 1.83$ Hz, 1H), 1.46 (d, $J = 6.49$ Hz, 3H), 1.24 (d, $J = 6.46$ Hz, 3H). FTIR (película, cm^{-1}): 3326.29, 3047.60, 2969.91, 2930.50, 2899.48. EM (Impacto Electrónico): 244(27), 181(80), 141(100), 85(13), 43(28). p.f.= 100.8°C.

Compuesto **22**. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8.03 (dq, $J = 8.51, 1.07, 0.99, 0.99$ Hz, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.74 (dt, $J = 8.21, 1.16, 1.16$ Hz, 1H), 7.56 (ddd, $J = 8.40, 6.76, 1.46$ Hz, 1H), 7.50 (ddd, $J = 8.08, 6.82, 1.29$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.24, 7.02$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 7.02, 1.28$ Hz, 1H), 3.99 (h, $J = 6.36, 6.36, 6.36, 6.34, 6.34$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 13.81, 6.12$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 13.74, 9.02$ Hz, 1H), 3.12 (ddd, $J = 9.01, 6.07, 4.90$ Hz, 1H), 1.85 (d, $J = 0.36$ Hz, 3H), 1.31 (d, $J = 6.51$ Hz, 3H). FTIR (película, cm^{-1}): 3446.68, 3059.50, 3005.00, 2966.29, 2931.95, 2903.04, 1697.48. EM (Impacto Electrónico): 242(27), 197(32), 181(100), 141(95), 115(33), 43 (45). p.f.= 67.5°C.

Procedimiento experimental y caracterización espectroscópica para la reducción de 3-bencilidenpentano-2,4-diona

115.9 mg de 3-bencilidenpentano-2,4-diona en 30 mL de MeOH fueron puestos en agitación durante diez minutos a una temperatura de 0°C. Enseguida, 46.5 mg de NaBH_4 fueron añadidos. Al término de la reacción se añadió solución acuosa de HCl hasta registrar un

valor de pH de 2-3. La extracción directa del producto (sin la eliminación del MeOH) con H₂O-AcOEt, la remoción del disolvente mediante destilación a presión reducida y el secado al alto vacío dieron como resultado la obtención de un semisólido viscoso blanco opaco. La separación de los productos de reacción fue mediante Cromatografía en Fase Sólida, empleando una mezcla ternaria Hex-CH₂Cl₂-MeOH (60:30:10). Rendimiento: 89%.

Compuesto **24A**. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 3.96 (p, J= 6.37, 6.37, 6.33, 6.33 Hz, 0.36H), 2.68 (d, J= 6.67 Hz, 0.36H), 1.79 (tt, J= 6.63, 6.63, 5.75, 5.75 Hz, 0.22 H), 1.27 (d, J= 6.45 Hz, 1.11H). Compuesto **25** RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7.33 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 5.00 (q, J= 6.93, 6.70, 6.70 Hz, 1H), 4.71 (qd, J= 6.55, 6.53, 6.53, 1.03 Hz, 1H), 1.54 (d, J= 6.54 Hz, 3H), 1.48 (d, J= 6.71 Hz, 3H).

Compuesto **24B**. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 4.15 (p, J= 6.54, 6.54, 6.53, 2.36 Hz, 0.24H), 2.83 (d, J= 5.95 Hz, 0.44H), 1.77 (tt, J= 5.95, 5.95, 2.41, 2.41 Hz, 0.28 H), 1.19 (d, J= 6.48 Hz, 0.72 H). Compuesto **26**. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (tt, J= 8.20, 8.20, 1.39, 1.39 Hz, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 4.97 (q, J= 6.62, 6.62, 6.61 Hz, 1H), 4.79 (qd, J= 6.40, 6.40, 6.40, 1.07 Hz, 1H), 1.47 (d, J= 6.41 Hz, 3H), 1.41 (d, J= 6.58 Hz, 3H).

Procedimiento experimental y caracterización espectroscópica para la síntesis de 4-(3,4-dimetoxibenciliden)-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)heptano-3,5-diona.

3.3835 g de curcumina hidrogenada fueron solubilizados en 50 mL de acetonitrilo, posteriormente se añadieron 1.2078 g de 3,4-dimetoxibenzaldehído solubilizados en 20 mL de acetonitrilo, posteriormente la mezcla de reacción fue puesta a reflujo, implementando un sistema del tipo Dean-Stark. Después de 5 minutos en reflujo, se añadieron 0.1 mL de PPR y 0.1 mL de CH₃COOH glacial. Aún en reflujo, la reacción fue agitada *over night*. Al término de la reacción, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida; el producto fue extraído con una mezcla H₂O-AcOEt. La purificación a través de Cromatografía en Fase Sólida con una mezcla binaria Hex-AcOEt (1:1) dio como resultado la obtención de un semisólido viscoso de color amarillo intenso. Rendimiento: 70%.

Compuesto **28**. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7.38 (s, 1H), 6.84 (d, J= 7.83 Hz, 1H), 6.81 (d, J= 2.10 Hz, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.70 (m, 3H), 6.64 (d, J= 1.94 Hz, 1H), 6.59 (dd, J= 8.07, 1.98 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.82 (s, 1H), 2.96 (ddd, J= 7.67, 6.32, 1.81 Hz, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.88 (t, J= 6.83, 6.83 Hz, 2H), 2.79 (ddd, J= 8.51, 6.92, 1.02 Hz, 2H). FTIR (KBr, cm⁻¹): 3439.26, 2937.82, 2840.01, 1702.40 . EM (Impacto Electrónico): 520(3), 83(100).

Procedimiento experimental y caracterización espectroscópica para la reducción de 4-(3,4-dimetoxibenciliden)-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)heptano-3,5-diona.

522.5 mg de 4-(3,4-dimetoxibenciliden)-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)heptano-3,5-diona solubilizados en 20 mL de MeOH fueron puestos en agitación constante durante diez minutos a una temperatura de 0°C, posteriormente 105.2 mg de NaBH₄ fueron añadidos. Al finalizar la reacción, se añadió solución acuosa de HCl al 6% hasta obtenerse un valor de pH de 2-3. La extracción directa (sin eliminación del MeOH) con H₂O-AcOEt y la sucesiva eliminación del disolvente mediante destilación a presión reducida dio como resultado la obtención de un semisólido viscoso blanco opaco, el cual fue secado al alto vacío. La purificación del producto fue llevada a cabo mediante Cromatografía en Fase Sólida con una mezcla eluyente CH₂Cl₂-MeOH (97:3). Rendimiento: 78%.

Compuesto **29**. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 6.84 (d, J = 8.58 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.98 Hz, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.69 (d, J = 2.03 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.31 Hz, 1H), 6.62 (m, 2H), 6.57 (d, J = 2.01 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.51 (ddd, J = 8.29, 1.96, 0.65 Hz, 1H), 5.49 (m, 2H), 4.86 (dd, J = 9.77, 3.41 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 8,11, 4.90 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.68 (ddd, J = 13.63, 6.91, 2.08 Hz, 1H), 2.48 (ddd, J = 13.62, 9.23, 6.56 Hz, 1H), 2.18 (dddd, J = 13.70, 9.73, 8.25, 5.32 Hz, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.89 (m, 2H). FTIR (KBr, cm^{-1}): 3404.37, 3000.50, 2933.08, 2839.29, 1026.01. EM (Impacto Electrónico): 526(18), 524(8), 137(100), 43(32).

Compuesto **30**. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 6.83 (d, J = 8.53 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.04 Hz, 1H), 6.72 (m, 3H), 6.69 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 6.61 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.54 (dd, J = 8.27, 1.93, 0.64 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.84 (dd, J = 9.51, 3.87 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 8.64, 4.55 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.81 (ddd, J = 14.70, 9.70, 5.52 Hz, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.56 (dt, J = 13.81, 7.98, 7.98 Hz, 1H), 2.04 (m, 3H), 1.79 (dddd, J = 13.86, 8.80, 7.60, 4.00 Hz, 1H). FTIR (KBr, cm^{-1}): 3439.85, 3054.00, 3003.96, 2936.91, 2840.05, 1028.12. EM (Impacto Electrónico): 524(8), 506(10), 137(100).

Procedimiento experimental y caracterización espectroscópica para la síntesis de 4-(3,4-dimetoxibencil)-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)heptano-3,5-diona.

503.3 mg de 4-(3,4-dimetoxibenciliden)-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)heptano-3,5-diona fueron solubilizados en 30 mL de AcOEt, inmediatamente, se añadieron 50.3 mg de Pd/C. El sistema fue purgado con argón durante diez minutos, después se introdujo hidrógeno por un período de 3 horas. Al término de la reacción, se retuvo el catalizador por filtración en un embudo de vidrio sinterizado empaquetado con celita, el disolvente fue eliminado por destilación a presión reducida y secado al alto vacío. El crudo de reacción fue purificado a través de Cromatografía en Fase Sólida, con una mezcla binaria Hex-AcOEt (1:1), obteniéndose así un sólido de color naranja opaco. Rendimiento: 70%.

Compuesto **31**. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 6.79 (d, J = 7.98 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 8.05 Hz, 1H), 6.57 (m, 6H), 5.47 (s, 2H), 3.89 (t, J = 7.57, 7.57 Hz, 1H), 3.84 (s, 6H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.03 (d, J = 7.56 Hz, 2H), 2.67 (m, 4H), 2.61 (ddd, J = 8.74, 6.98, 3.12 Hz), 2.50 (m, 2H). FTIR (película, cm^{-1}): 3435.24, 3055.67, 2998.02, 2935.59, 2837.61, 1694.97. EM (Impacto Electrónico): 522 (2), 43(100).

Procedimiento experimental y caracterización espectroscópica para la reducción de 4-(3,4-dimetoxibencil)-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)heptano-3,5-diona.

232.4 mg de 4-(3,4-dimetoxibencil)-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)heptano-3,5-diona solubilizados en 40 mL de MeOH fueron puestos en agitación constante durante diez minutos a una temperatura de 0°C , posteriormente 33.6 mg de NaBH_4 fueron añadidos. Al finalizar la reacción, se añadió solución acuosa de HCl al 6% hasta obtenerse un valor de pH de 2-3. La extracción directa (sin eliminación del MeOH) con H_2O -AcOEt y la sucesiva eliminación del disolvente mediante destilación a presión reducida dio como resultado la obtención de un semisólido viscoso blanco opaco, el cual fue secado al alto vacío. La purificación del producto fue llevada a cabo mediante Cromatografía en Fase Sólida con una mezcla eluyente Hex- CH_2Cl_2 -MeOH (60:35:5). Rendimiento: 99%.

Compuesto **32A** RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 6.81 (d, $J= 8.01$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J= 8.12$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J= 2.06$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J= 8.13, 2.03$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J= 8.01, 1.97$ Hz, 2H), 6.57 (d, $J= 1.92$ Hz, 2H), 5.47 (s, 2H), 3.92 (ddd, $J= 8.46, 4.69, 1.98$ Hz, 2H), 3.84 (m, 12H), 2.80 (d, $J= 6.00$ Hz, 2H), 2.63 (ddd, $J= 13.62, 9.49, 5.67$ Hz, 2H), 2.49 (ddd, $J= 13.77, 9.31, 6.63$ Hz, 2H), 1.87 (ddt, $J= 8.06, 6.05, 1.86, 1.86$ Hz, 1H), 1.81 (dddd, $J= 14.11, 9.27, 8.57, 5.72$ Hz, 2H), 1.71 (dddd, $J= 13.97, 9.56, 6.63, 4.72$ Hz, 2H).

Compuesto **33**. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 6.84 (d, $J= 8.45$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J= 8.00$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J= 8.54$), 6.70 (m, 2H), 6.65 (m, 2H), 6.60 (d, $J= 1.97$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J= 7.98, 1.96$ Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.12 (ddd, $J= 8.96, 4.08, 1.75$ Hz, 1H), 3.85 (m, 12H), 3.70 (dt, $J= 8.06, 3.71, 3.71$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J= 14.15, 9.98$ Hz, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.72 (dd, $J= 14.07, 5.24$ Hz, 1H), 2.61 (ddd, $J= 12.04, 8.13, 4.09$ Hz, 1H), 2.58 (ddd, $J= 13.84, 7.51, 4.42$ Hz, 1H), 2.48 (ddd, $J= 13.83, 9.53, 6.04$ Hz, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.75 (dddd, $J= 13.75, 9.72, 6.46, 4.20$ Hz, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.66 (m, 1H).

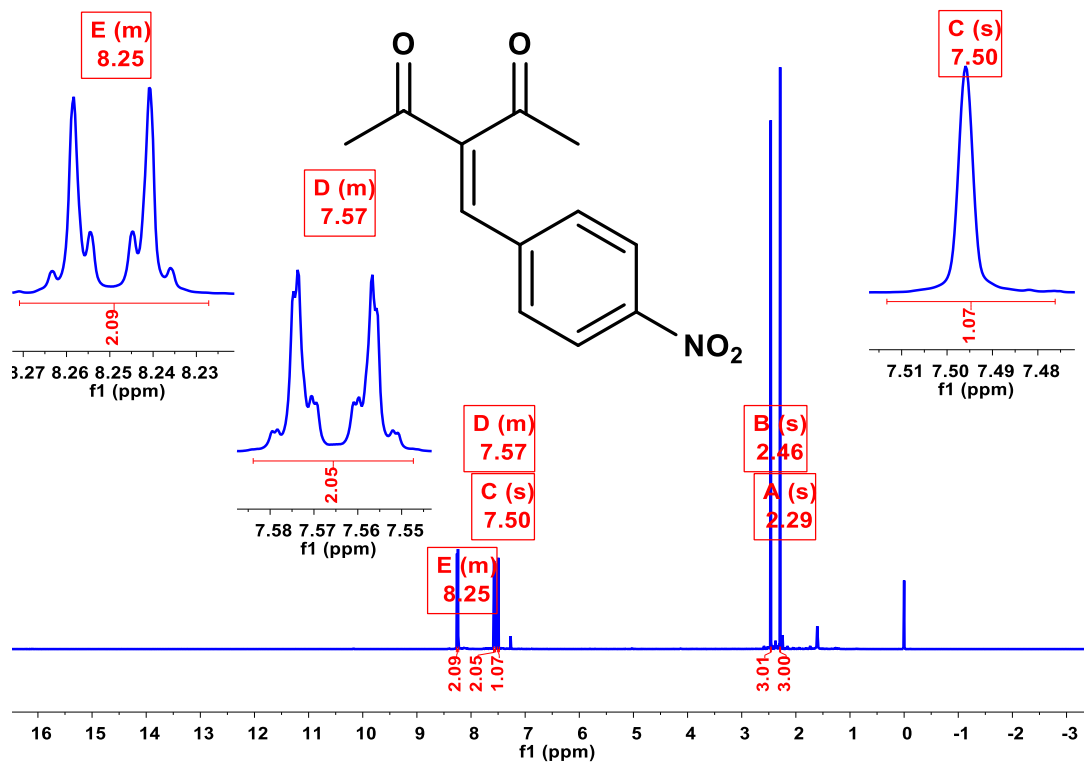
FTIR compuestos **32A**, **32B** y **33** (película, cm^{-1}): 3383.22, 3001.79, 2932.28, 2840.12, 1026.25. EM (Impacto Electrónico): 526(18), 137 (100).

9. BIBLIOGRAFÍA

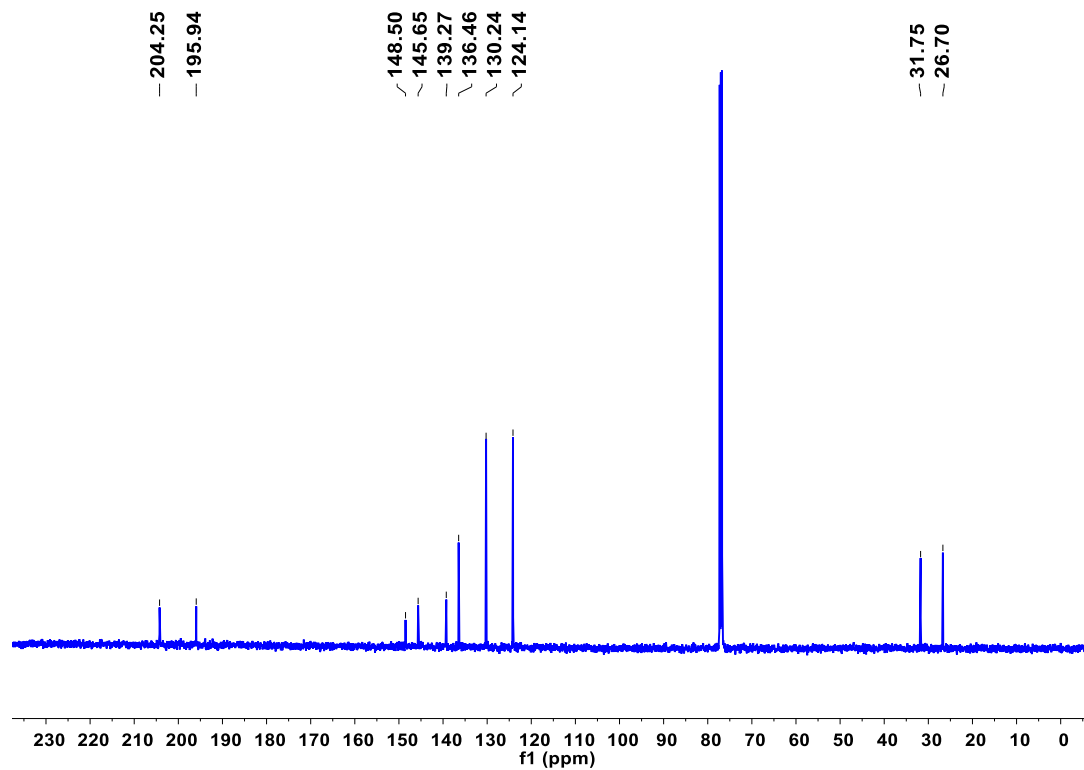
- (1) Alvarez Ricardo, Y. F. Estudio de las Transformaciones Químicas de Metabolitos Secundarios de Curcumina. Tesis de Maestría, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México, 2017.
- (2) Schlesinger, H. I.; Brown, H. C.; Abraham, B.; Bond, A. C.; Davidson, N.; Finholt, A. E.; Gilbreath, 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*(1), 186-190.
- (3) Kikuzaki, H.; Usuguchi, J.; Nakatani, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*(1), 120-122.
- (4) Maehara, S.; Ikeda, M.; Haraguchi, H.; Kitamura, C.; Nagoe, T.; Ohashi, K; Shibuya, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2011**, *59*(8), 1042-1044.
- (5) Carreira, E. M.; Kvaerno, L. *Classics in Stereoselective Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2009; pp 21-25.
- (6) List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*(10), 1730-1734.
- (7) Knoevenagel, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, *29*(1), 172-174.
- (8) Dalessandro, E. V.; Collin, H. P.; Guimarães, L. G. L.; Valle, M. S.; Pliego, J. R. *J. Phys. Chem. B.* **2017**, *121*(20), 5300-5307.
- (9) Mattson, B.; Foster, W.; Greimann, J.; Hoette, T.; Le, N.; Mirich, A.; Schwanke, E. *J. Chem. Educ.* **2013**, *90*(5), 613-619.
- (10) Brown, H.C.; Schlesinger, H.I.; Burg, A.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*(3), 673-680.
- (11) Trost, B. M.; Fleming, I. Reduction of C=O to CHOH by Metal Hydrides. In *Reduction: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Chemistry*; Greeves, N., Ed.; Elsevier: Oxford, 1991 (revised 2014); Vol. 8, pp 1-24.
- (12) Chaikin, S.W.; Brown, W.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*(1), 122-125.
- (13) Gaylord, N. G. *J. Chem. Educ.* **1957**, *34*(8), 367-364.
- (14) Trost, B. M.; Fleming, I. Reduction of C=O to CHOH by Metal Hydrides. In *Reduction: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Chemistry*; Greeves, N., Ed.; Elsevier: Oxford, 1991; Vol. 8, pp 1-24.
- (15) Schlesinger, H. I.; Brown, H. C.; Hoekstra, H. R.; Rapp, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 199-204.
- (16) Brown, H. C.; Mead, E. J.; Subba Rao, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *77*(23), 6209-6213.

- (17) Loudon, M.; Praise J. *Organic Chemistry*, 6th ed.; W.H Freeman: New York, 1988; pp 970-973.
- (18) Wigfield, D.C.; Gowland, F. W. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17(38), 3373-3376.
- (19) Mengel, A.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **1999**, 99(5), 1191-1224.
- (20) Worgull, D.; Öhler, L.; Strache, J. P.; Friedrichs, T.; Ullrich, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 40, 6077-6080.
- (21) Mattson, B.; Foster, W.; Greimann, J.; Hoette, T.; Le, N.; Mirich, A.; Schwanke, E. *J. Chem. Educ.* **2013**, 90(5), 613-619.
- (22) Ahluwalia, V.K.; Parashar, R.K. *Organic Reactions Mechanisms*, 2nd ed.; Alpha Science: Harrow, U.K, 2005; p 341.
- (23) Schaeffer, L. The Role of Functional Groups in Drug-Receptor Interactions. In *The Practice of Medicinal Chemistry*, 4th ed.; Wermuth, C.; Aldous, D.; Raboisson, P.; Rognan, D., Eds.; Elsevier: Oxford, 2015; pp 359-378.
- (24) Jeffrey, G. A.; Saenger, W. *Hydrogen Bonding in Biological Structures*; Springer: Berlin, 1991; pp 15-44.
- (25) Steiner, T. *Crystallogr. Rev.* **2003**, 9(2-3), 177-228.
- (26) McMurry, J. *Organic Chemistry*, 7th ed.; Thomson: Belmont, CA, 2008; pp 725-729.
- (27) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*, 2nd ed.; Oxford University Press Inc: New York, 2012; p 506.
- (28) Nishio, M. *CrystEngComm*, **2004**, 6(27), 130-158.
- (29) Nishio, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2011**, 13(31), 13873-13900.
- (30) Johnson, M. R.; Rickborn, B. *J. Org. Chem*, **1970**, 35(4), 1041-1045.

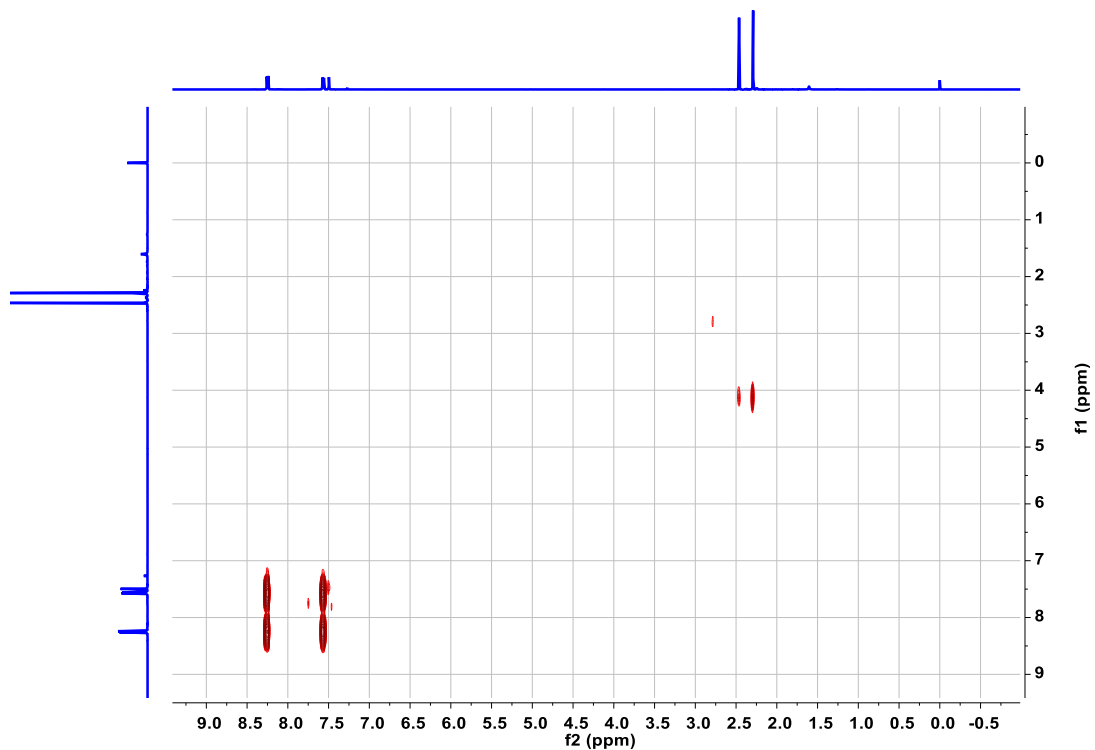
10. ANEXOS



Espectro 1. RMN de ^1H del compuesto 2.



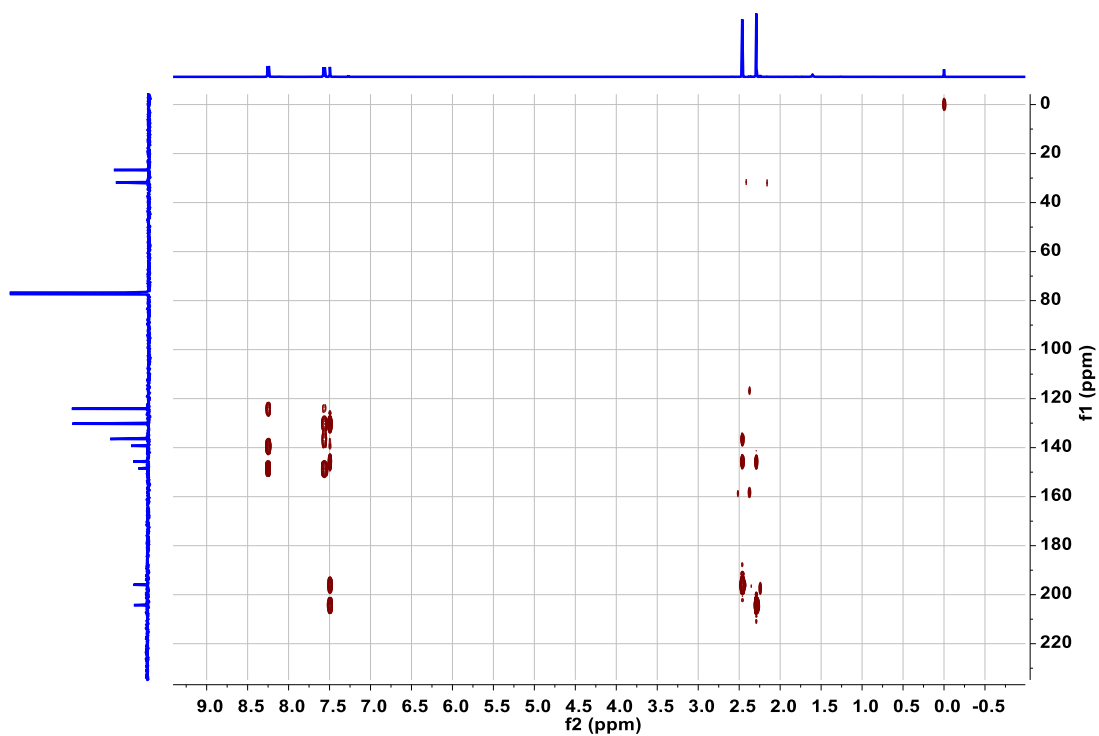
Espectro 2. RMN de ^{13}C del compuesto 2.



Espectro 3. RMN en 2D: COSY del compuesto 2.



Espectro 4. RMN en 2D: HSQC del compuesto 2.

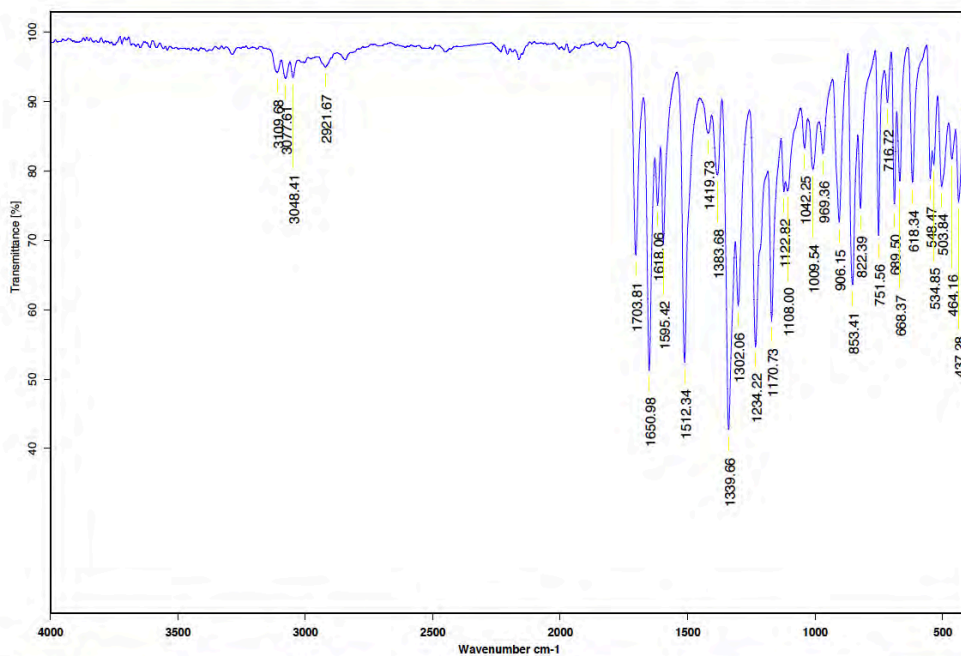


Espectro 5. RMN en 2D: HMBC del compuesto 2.



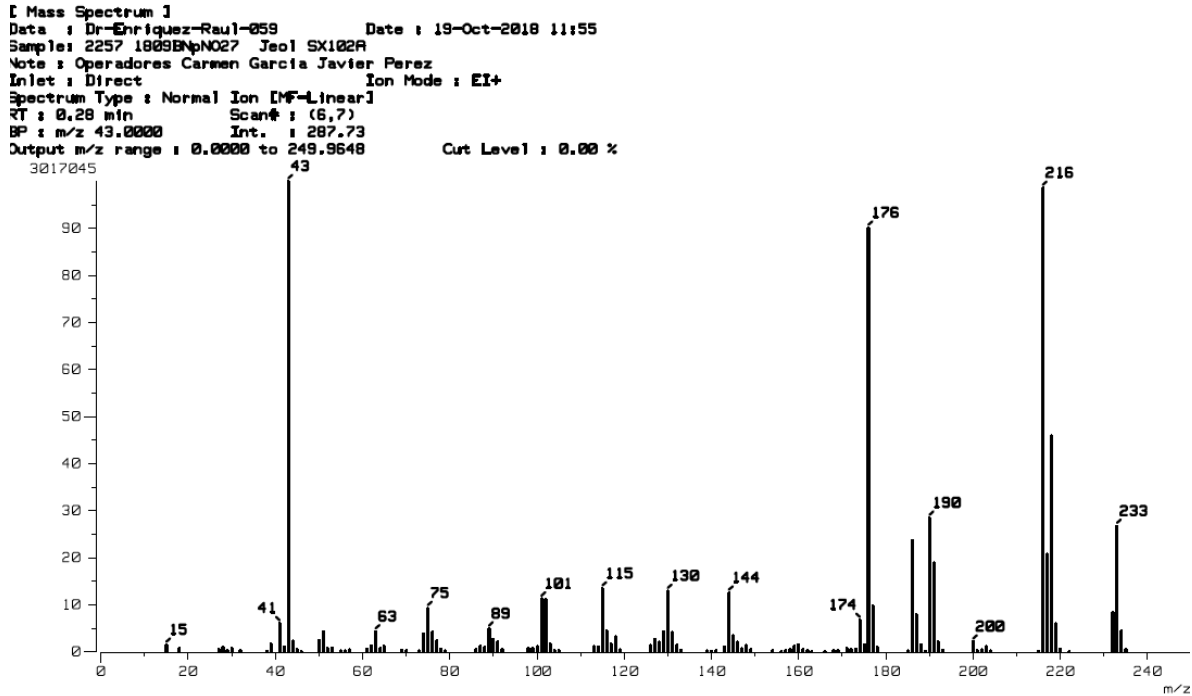
Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopía

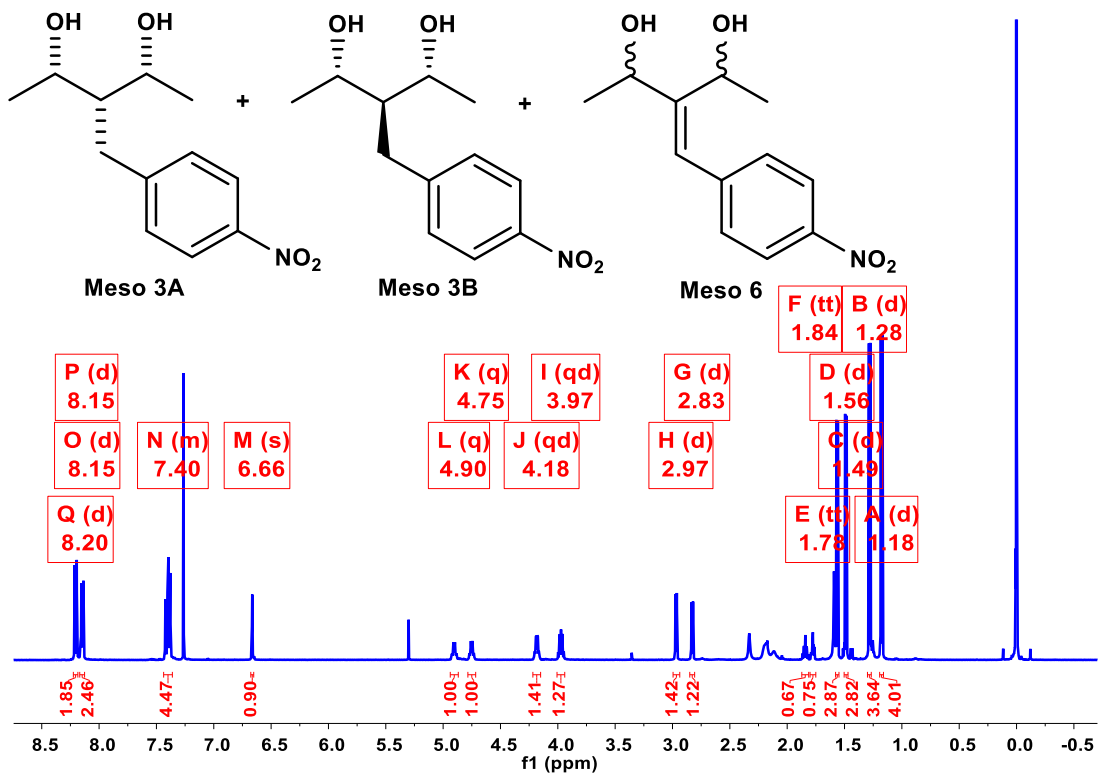


C:\Infrarrojo\AIR-LEP-IQUI-007_18\Rocio\1252.0 Dr.R.Enriquez 1809BN NO27 KBr/Pastilla RPM 26/10/2018

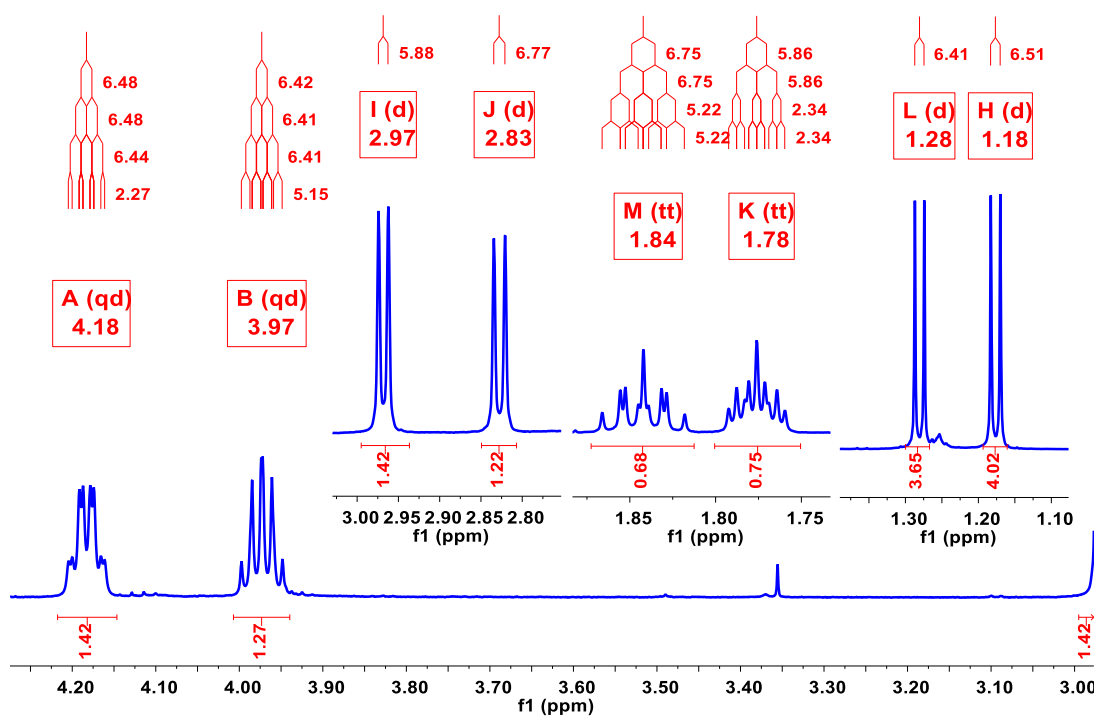
Espectro 6. Espectroscopia Infrarroja del compuesto 2.



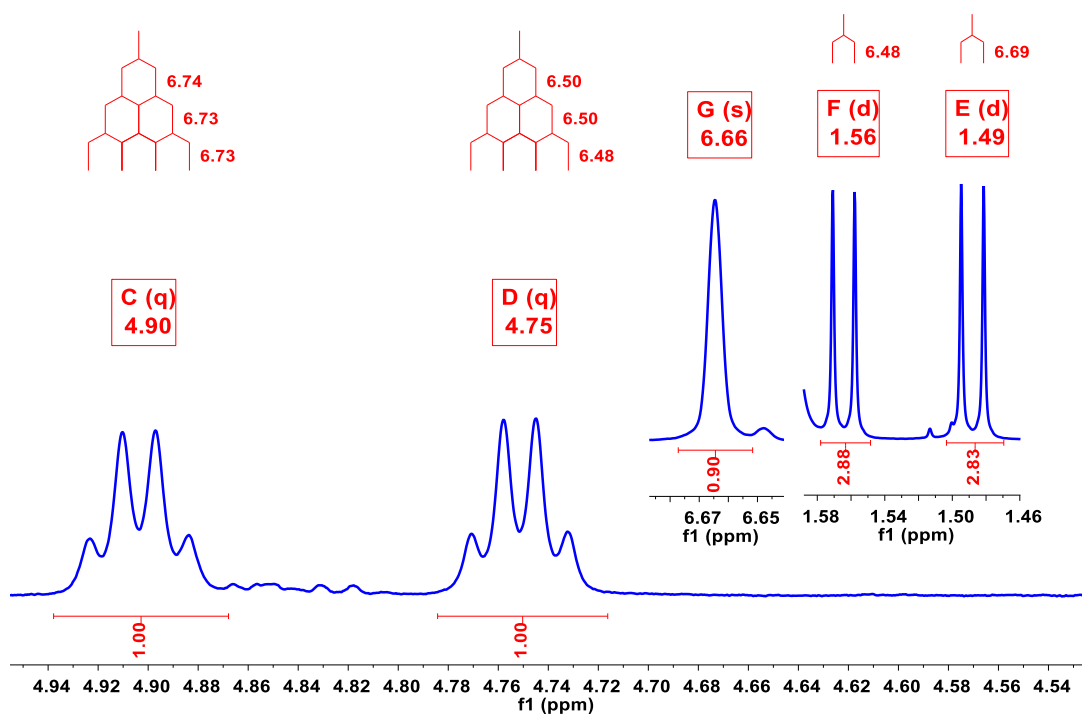
Espectro 7. Espectrometría de Masas (Impacto Electrónico) del compuesto 2.



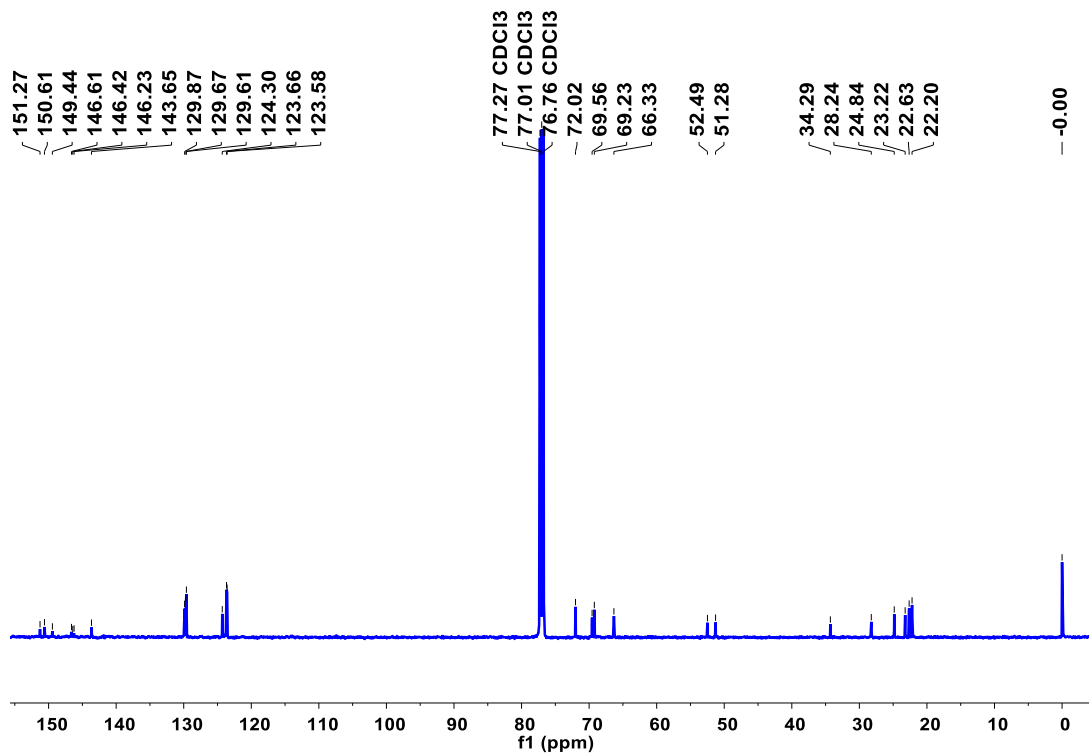
Espectro 8. RMN de ¹H de los compuestos 3A, 3B y 6.



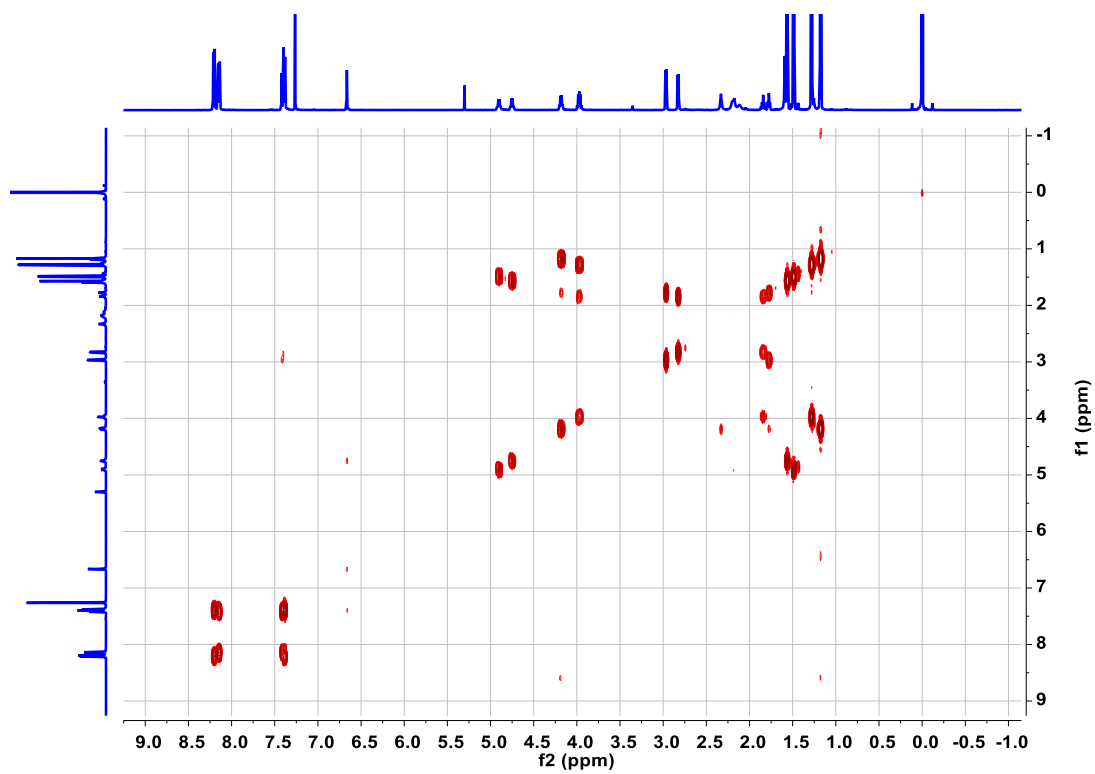
Espectro 9. RMN de ^1H : señales características de los isómeros meso **3A** y **3B**.



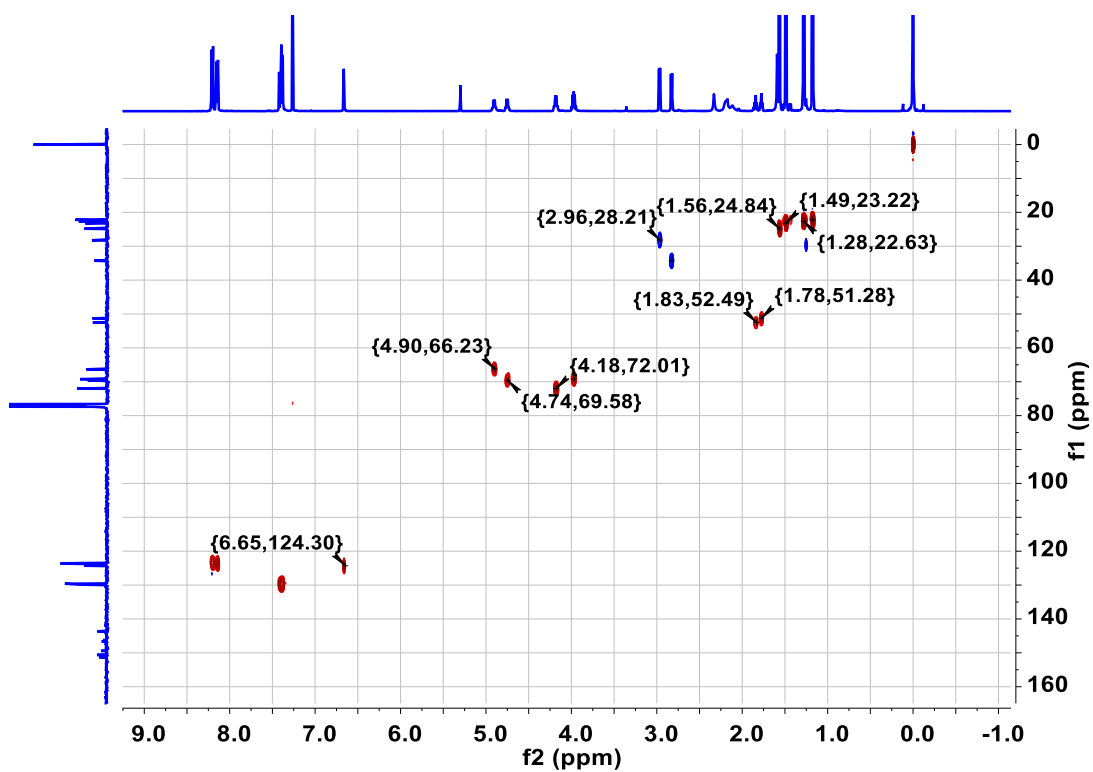
Espectro 10. RMN de ^1H : señales características del compuesto **6**.



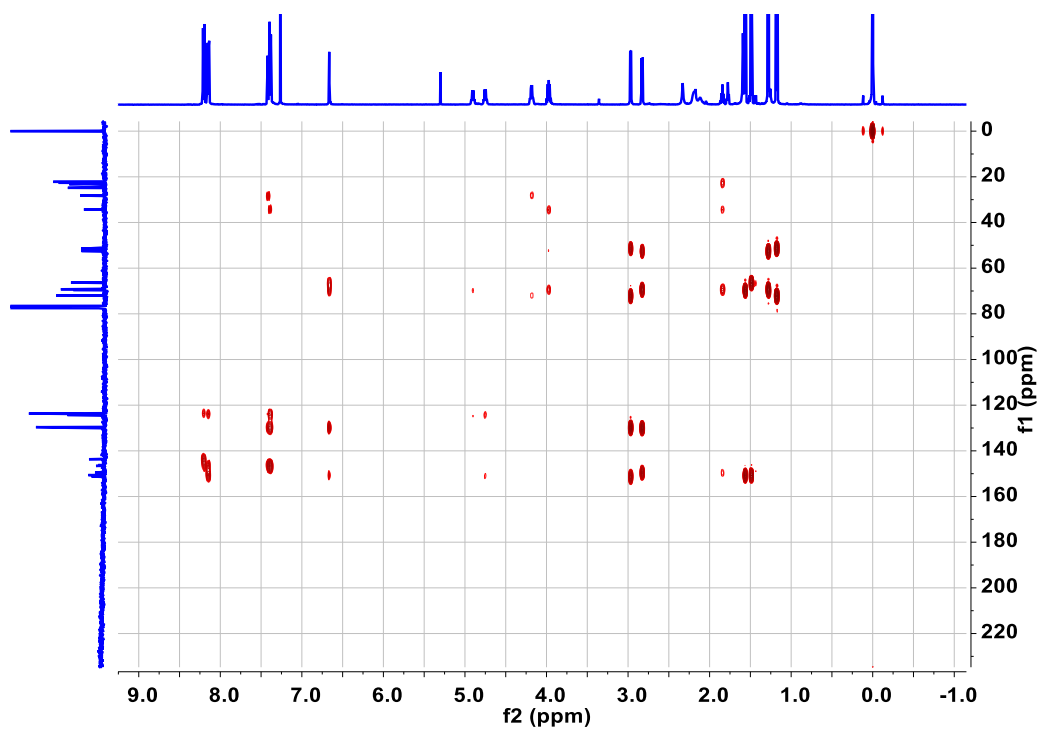
Espectro 11. RMN de ^{13}C de los compuestos **3A**, **3B** y **6**.



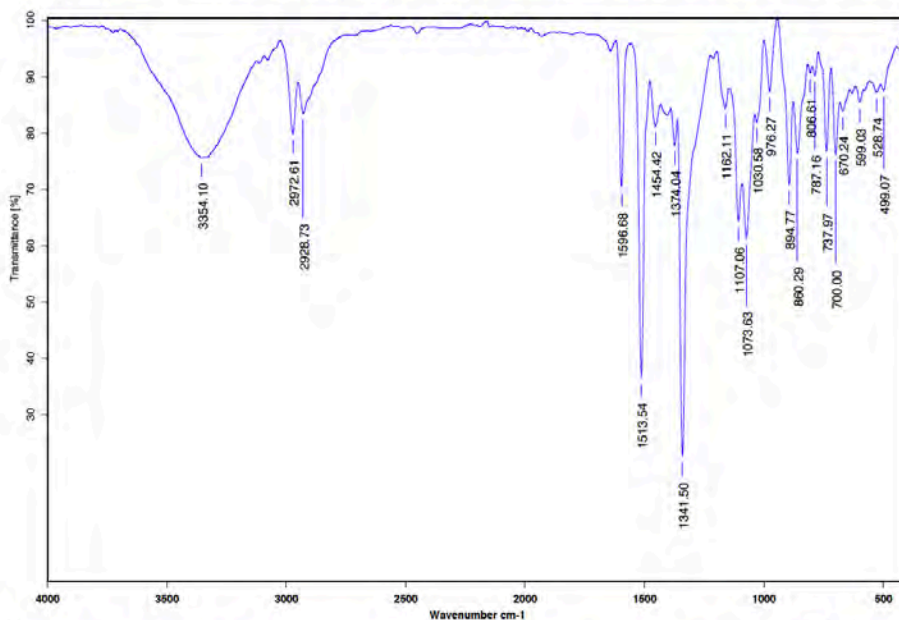
Espectro 12. RMN en 2D: COSY de los compuestos **3A**, **3B** y **6**.



Espectro 13. RMN en 2D: HSQC de los compuestos **3A**, **3B** y **6**.



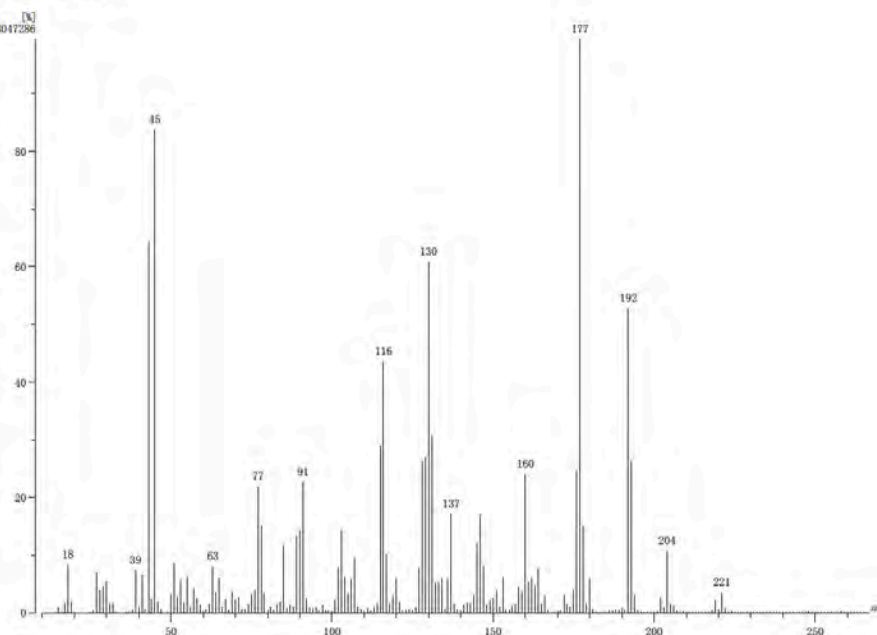
Espectro 14. RMN en 2D: HMBC de los compuestos **3A**, **3B** y **6**.



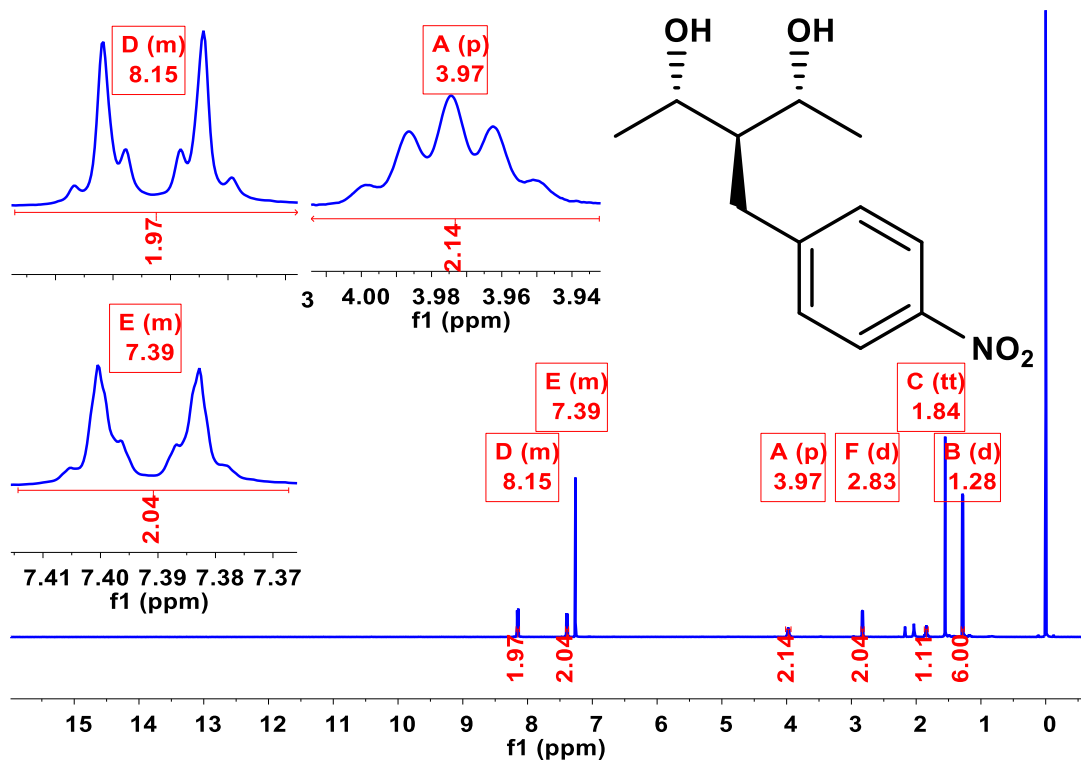
C:\Infrarrojo\AIR-LEP-IQUI-007_19\DrREnriquez\863.0 Dr.R.Enriquez 1801RedpNO2 F1 Pelicula RPM 07/06/2019

Espectro 15 . Espectroscopia Infrarroja de los compuestos **3A**, **3B** y **6**.

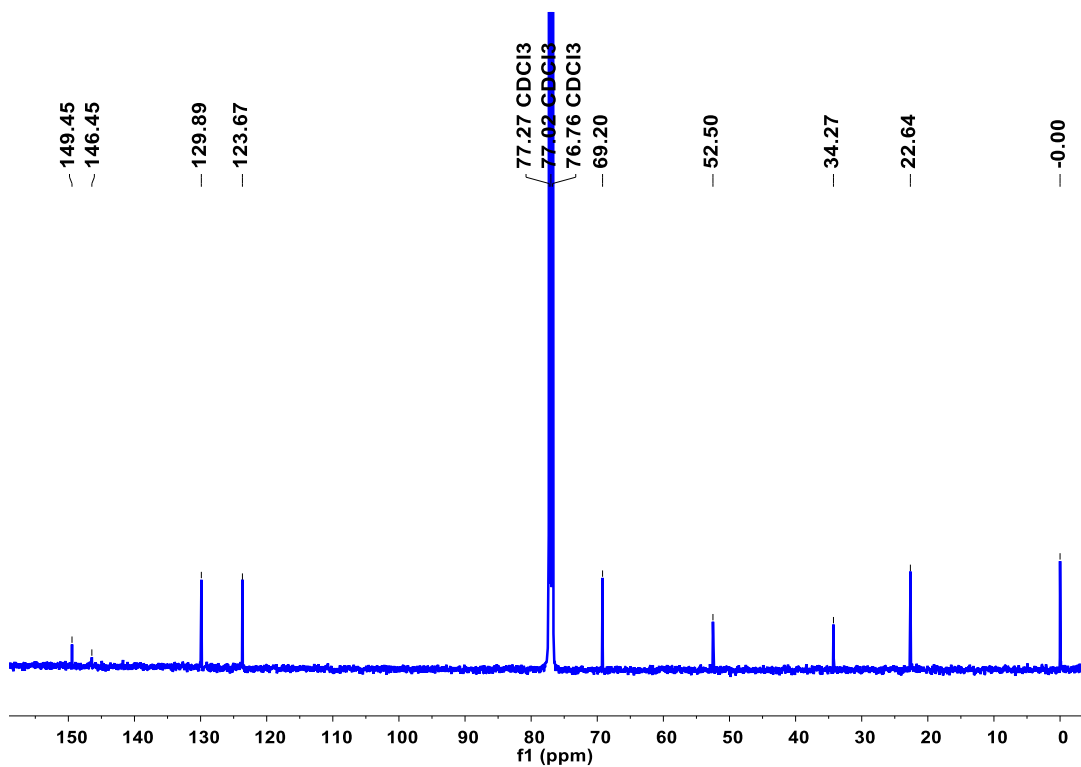
[Mass Spectrum]
Data : Dr Enriquez Raul-080 Date : 07-Jun-2019 08:59
Instrument : MSStation
Sample : 10321801REDpNO2F1
Note : Operadores Carmen Garcia Javier Perez
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 0.72 min Scan# : (25,31) Temp : 3276.7 deg.C
BP : m/z 177 Int. : 772.18 (8096676)
Output m/z range : 10 to 297 Cut Level : 0.00 %



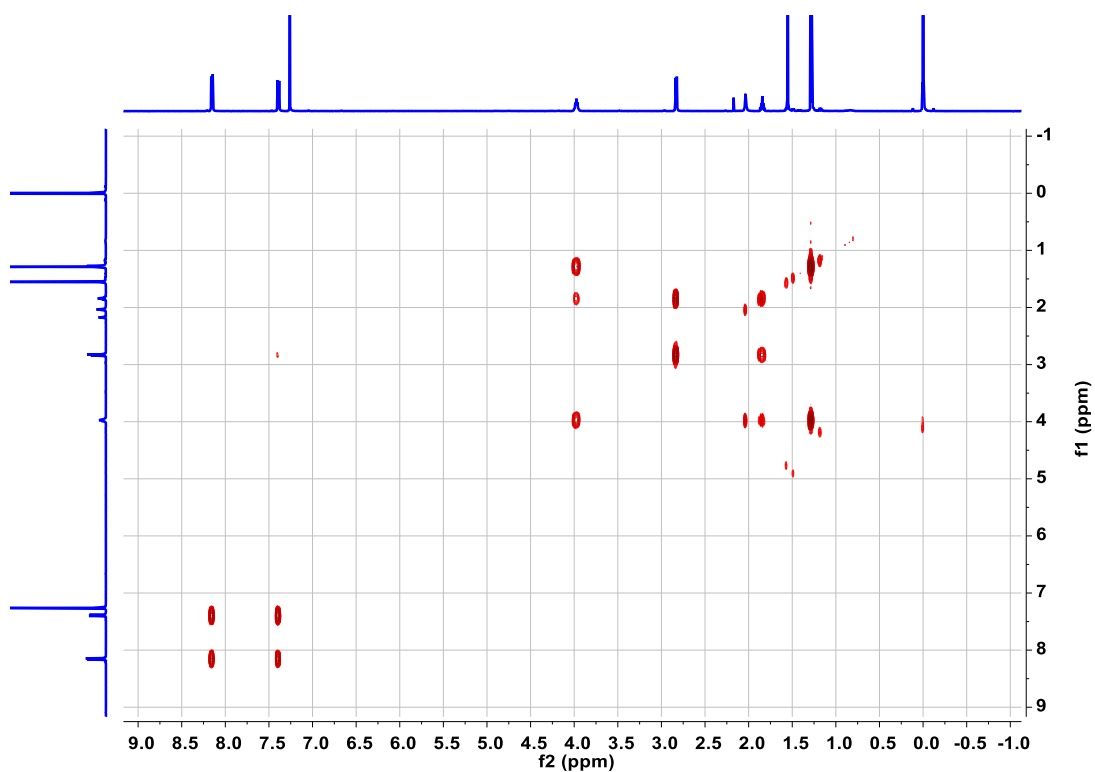
Espectro 16. Espectrometría de Masas (Impacto Electrónico) de los compuestos **3A**, **3B** y **6**.



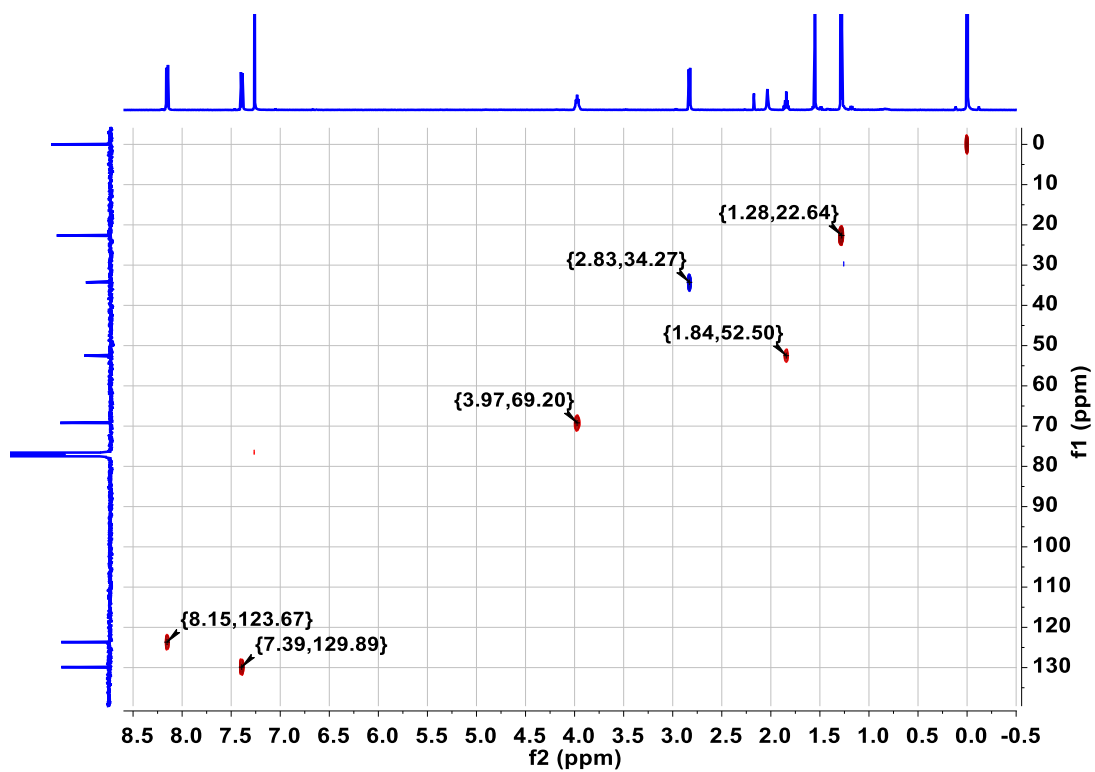
Espectro 17. RMN de ^1H del compuesto **3B**.



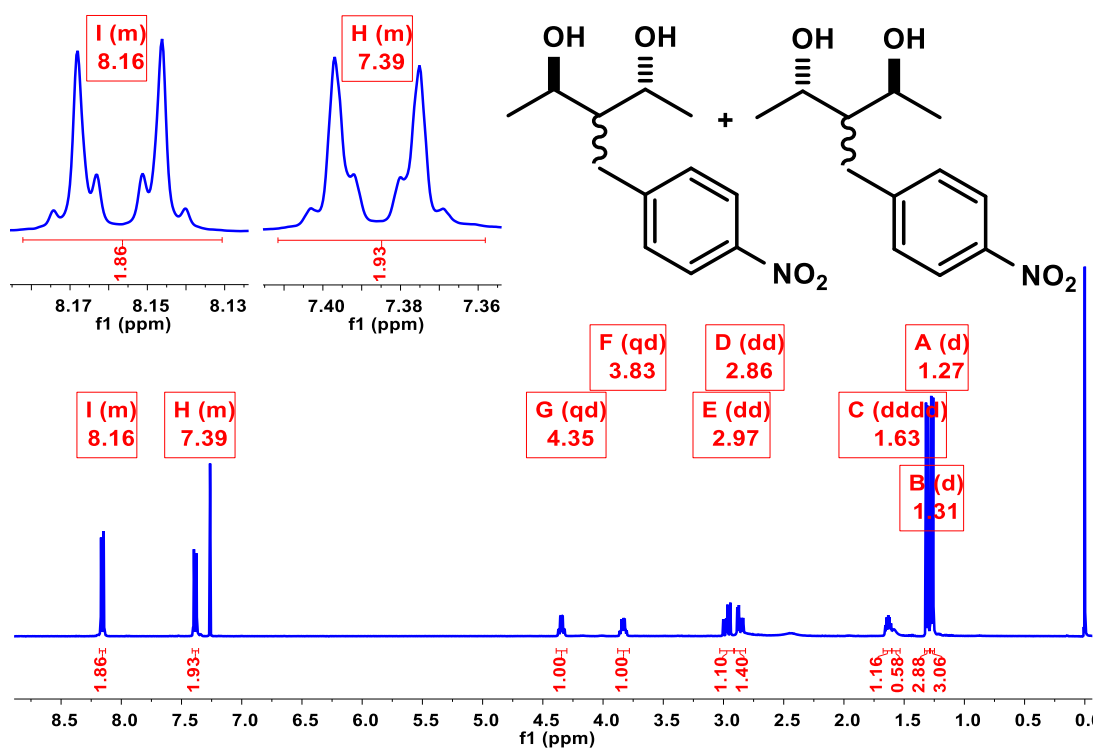
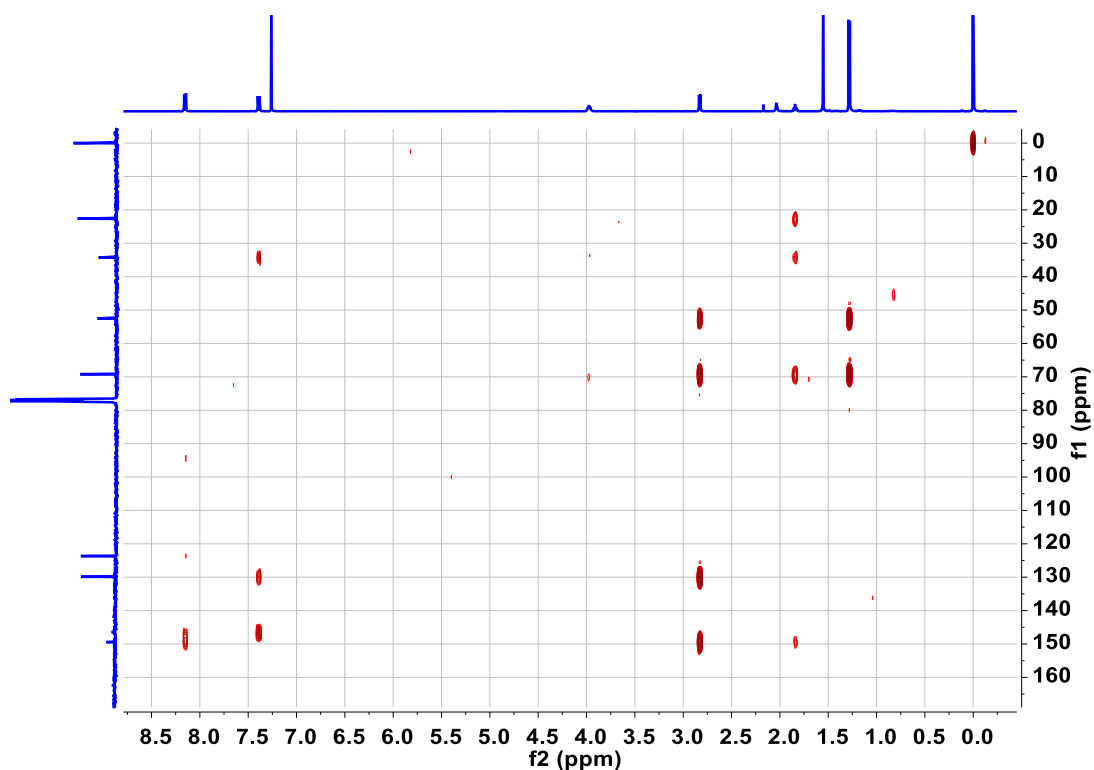
Espectro 18. RMN de ^{13}C del compuesto **3B**.

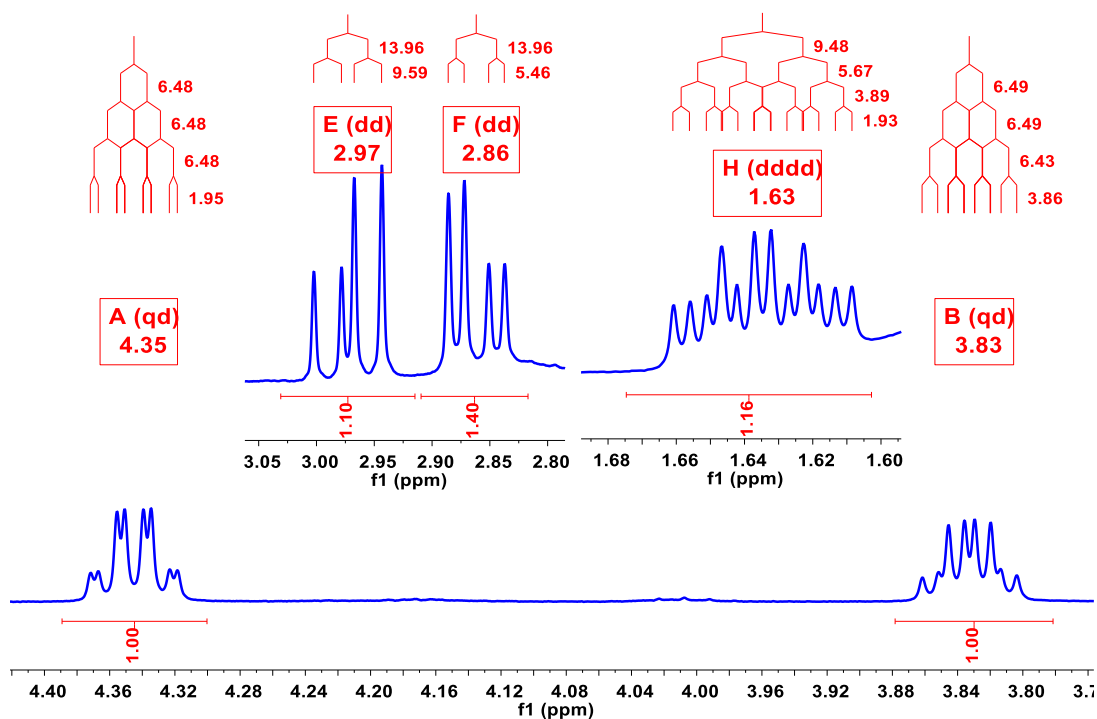


Espectro 19. RMN en 2D: COSY del compuesto **3B**.

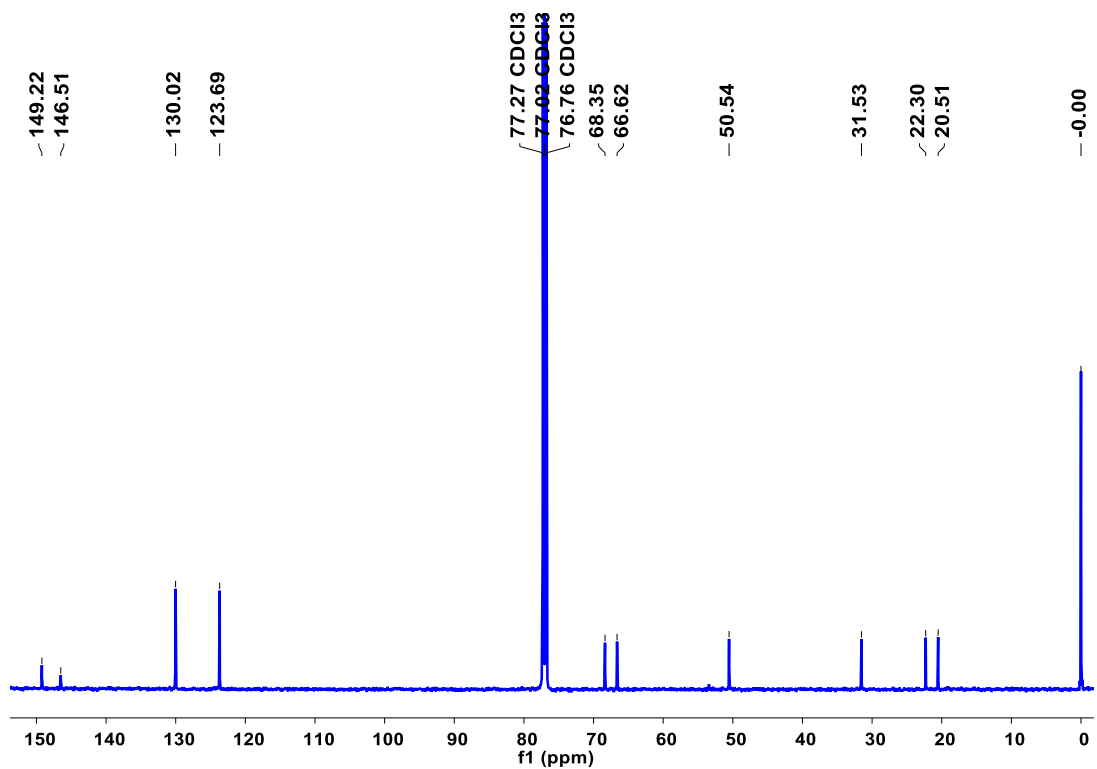


Espectro 20. RMN en 2D: HSQC del compuesto **3B**.

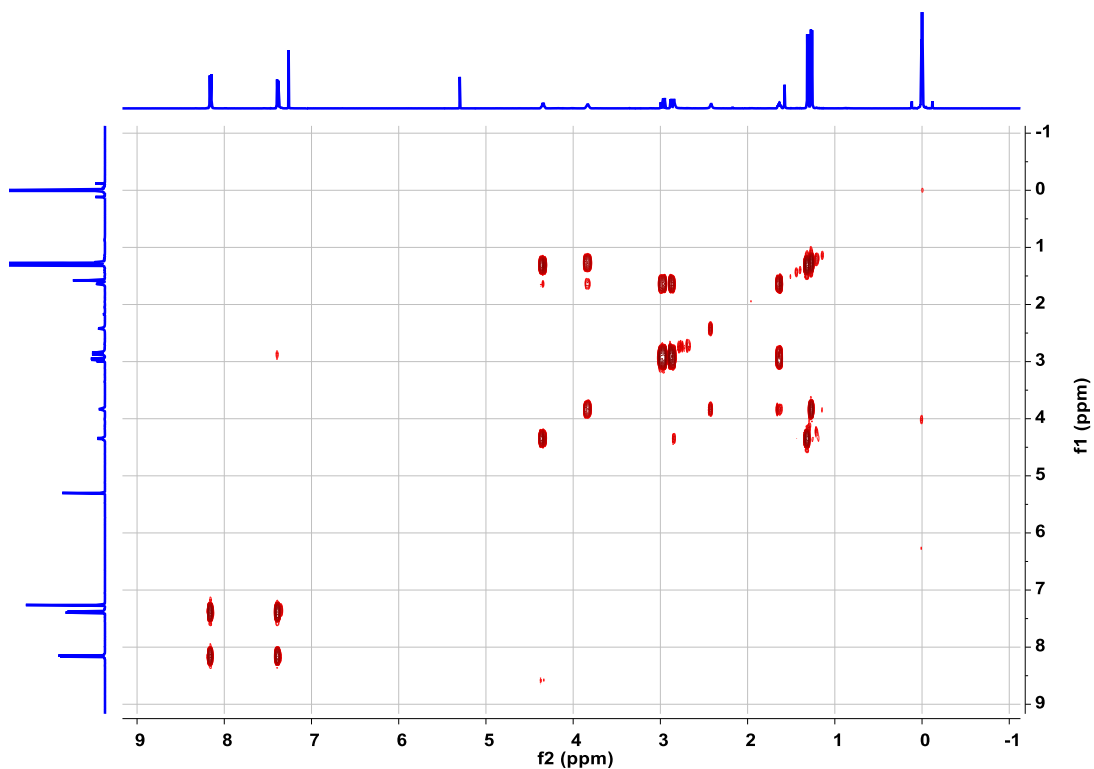




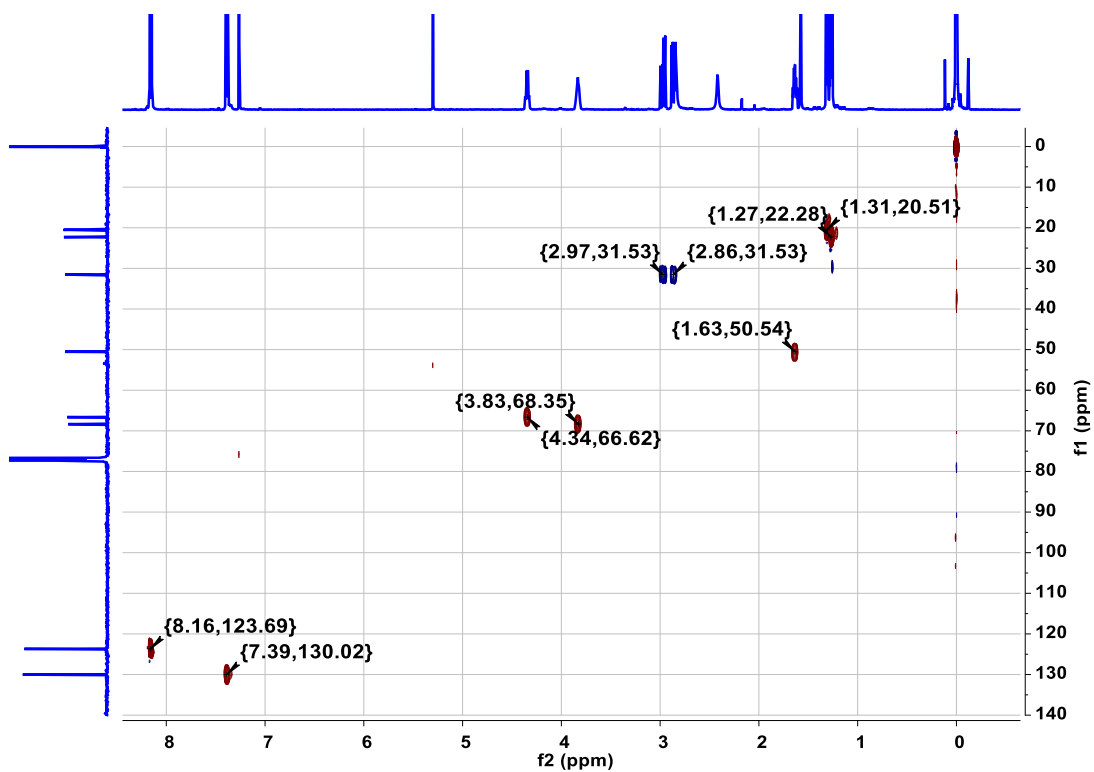
Espectro 23. RMN de ^1H expansión de región alifática y bencílica del compuesto **4**.



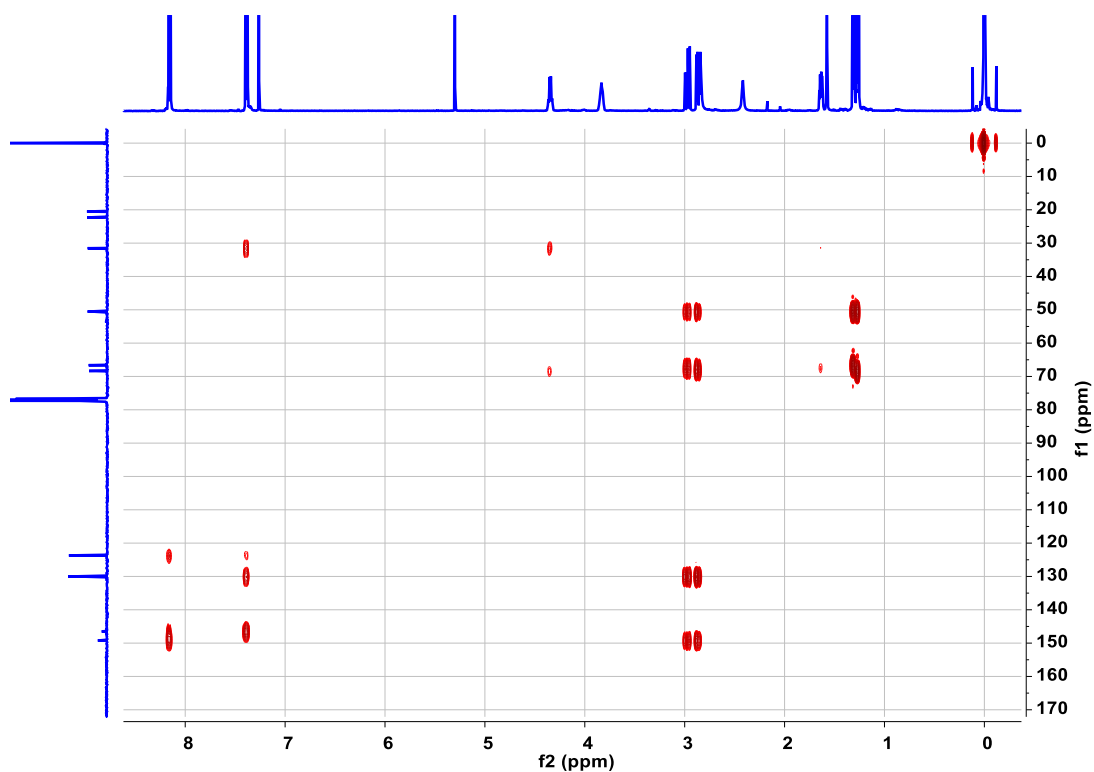
Espectro 24. RMN de ^{13}C del compuesto **4**.



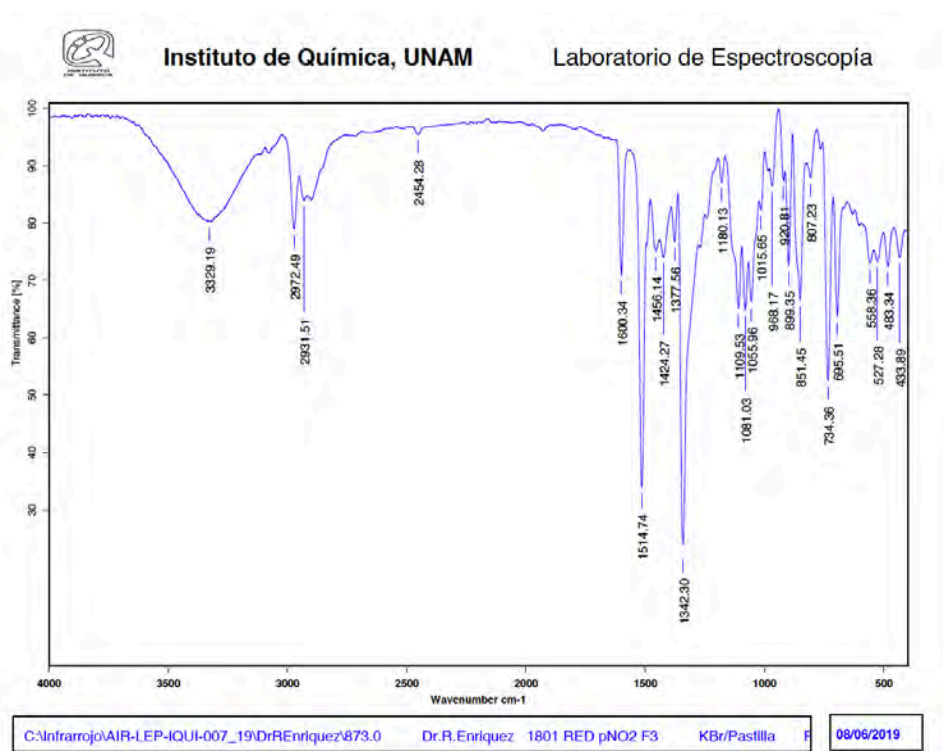
Espectro 25. RMN en 2D: COSY del compuesto 4.



Espectro 26. RMN en 2D: HSQC del compuesto 4.

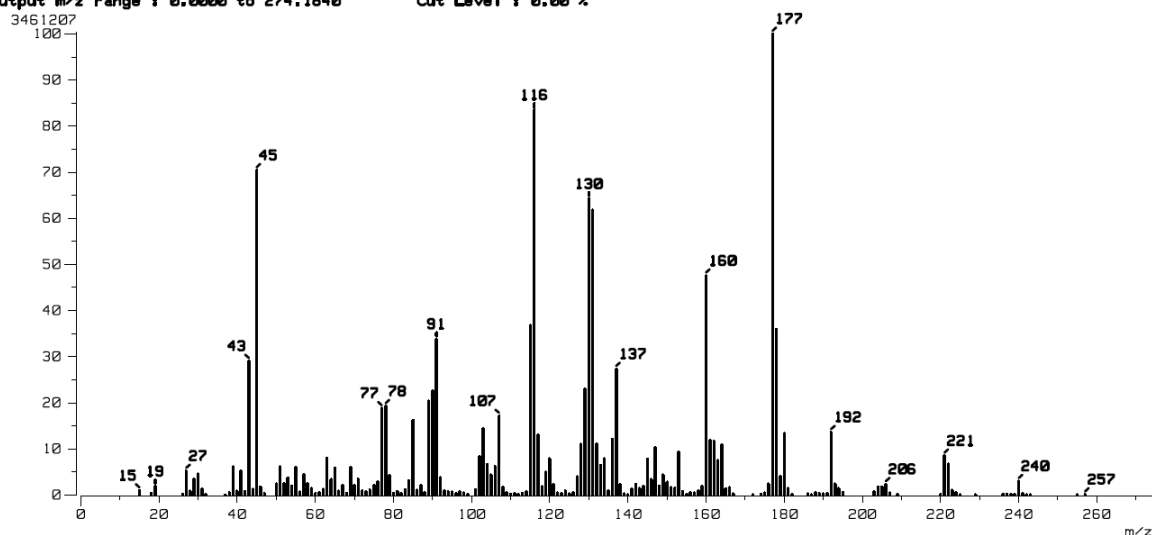


Espectro 27. RMN en 2D: HMBC del compuesto 4.

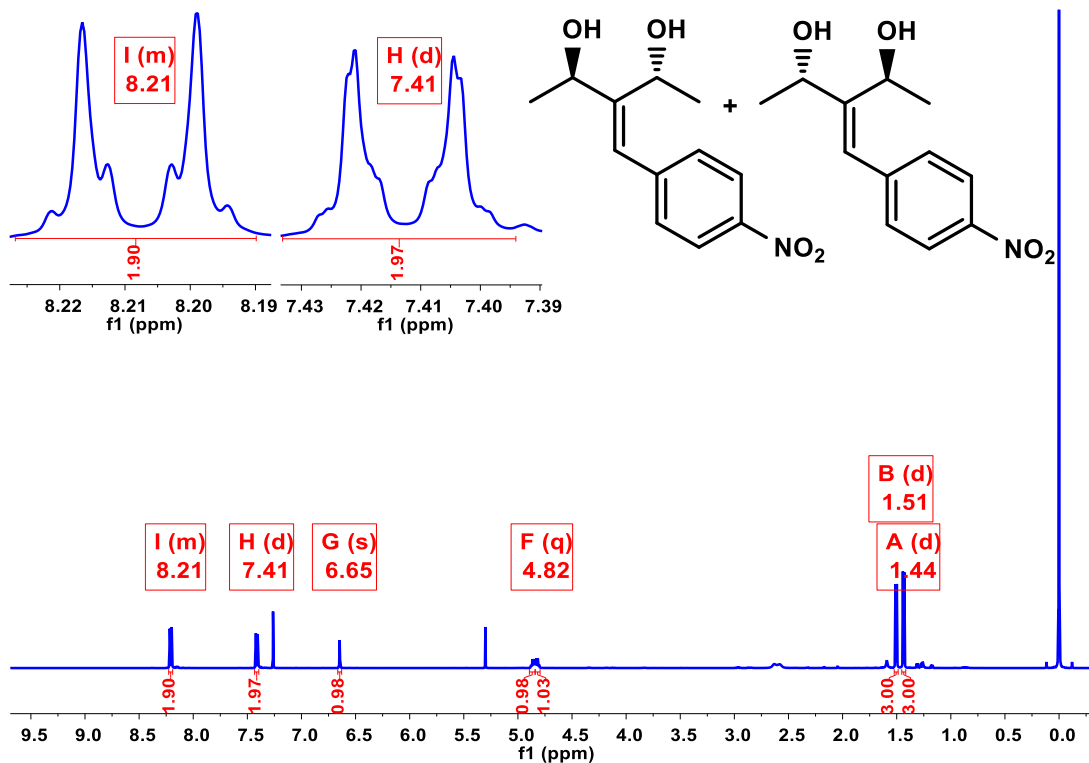


Espectro 28 . Espectroscopia Infrarroja del compuesto 4.

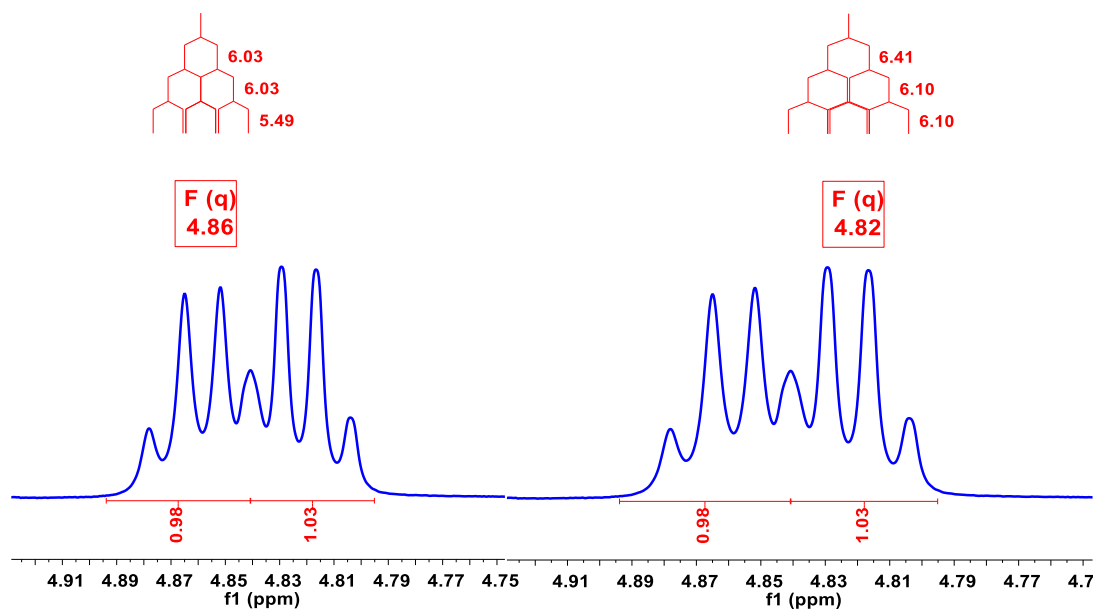
[Mass Spectrum]
 Data : Dr-Enriquez-Raul-048 Date : 14-Feb-2019 13:54
 Sample: 242 1801BNpNO2REIF3 Jeol SX102R
 Note : Operadores Carmen Garcia Javier Perez
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
 RT : 0.45 min Scan# : (13,15)
 BP : m/z 177.0000 Int. : 329.14
 Output m/z range : 0.0000 to 274.1840 Cut Level : 0.00 %



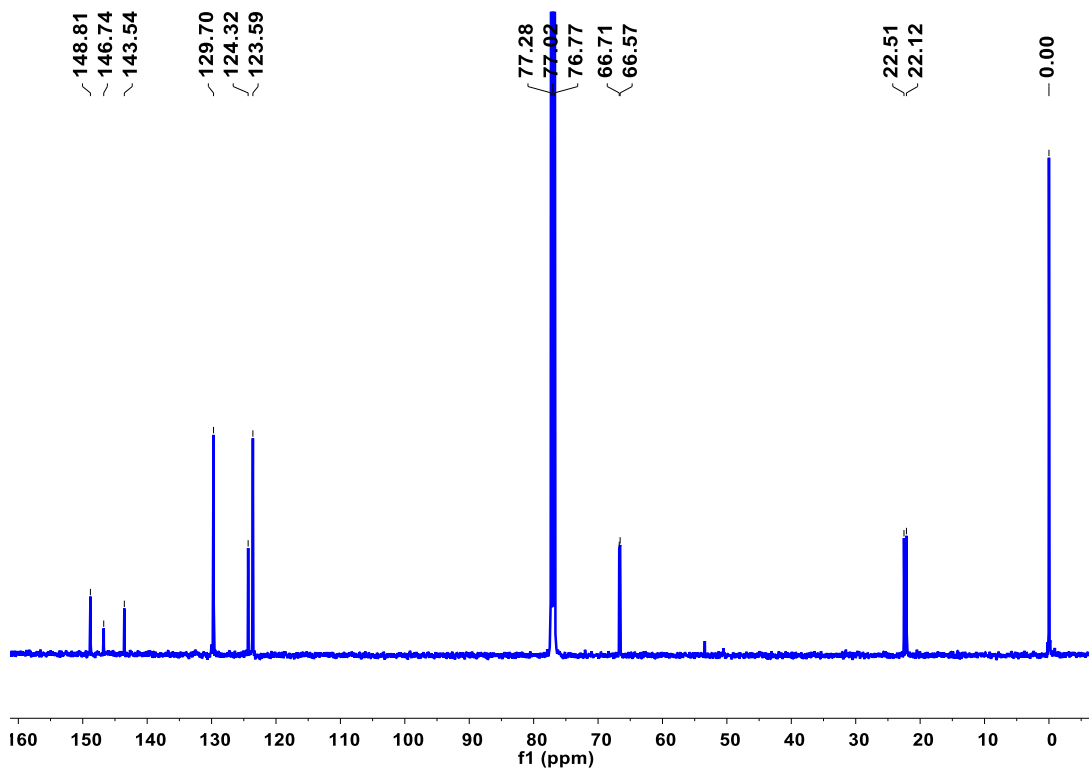
Espectro 29. Espectrometría de Masas (Impacto Electrónico) del compuesto 4.



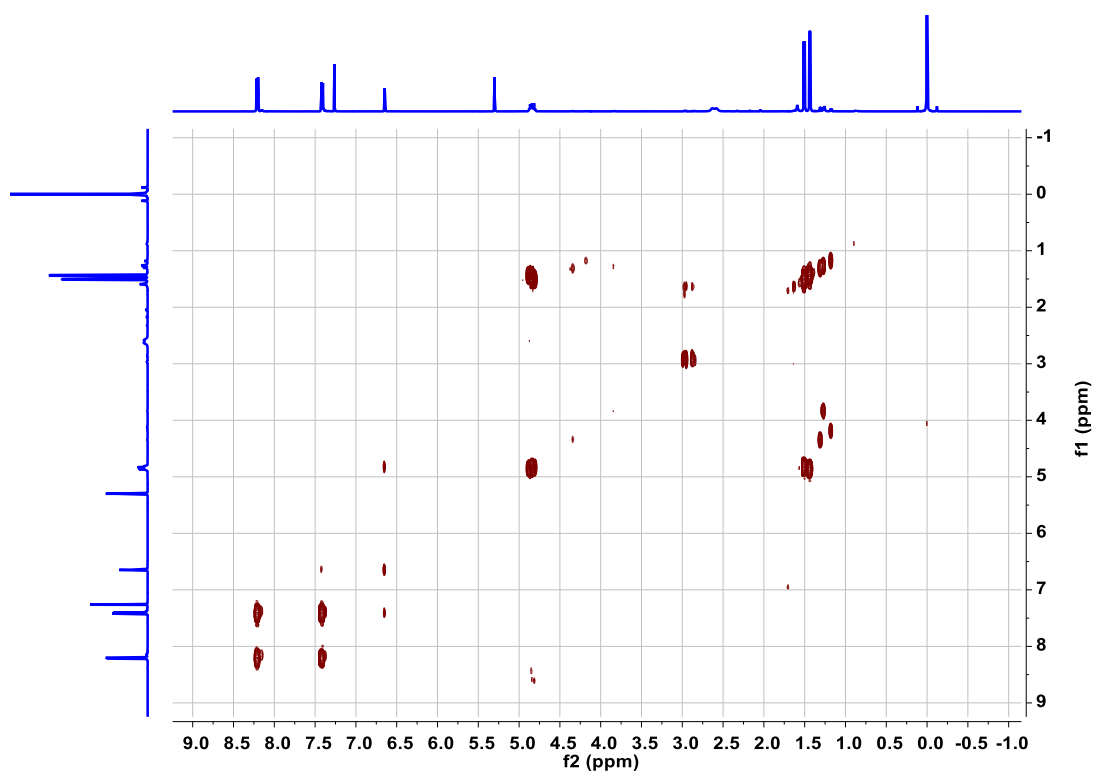
Espectro 30. RMN de ¹H del compuesto 5.



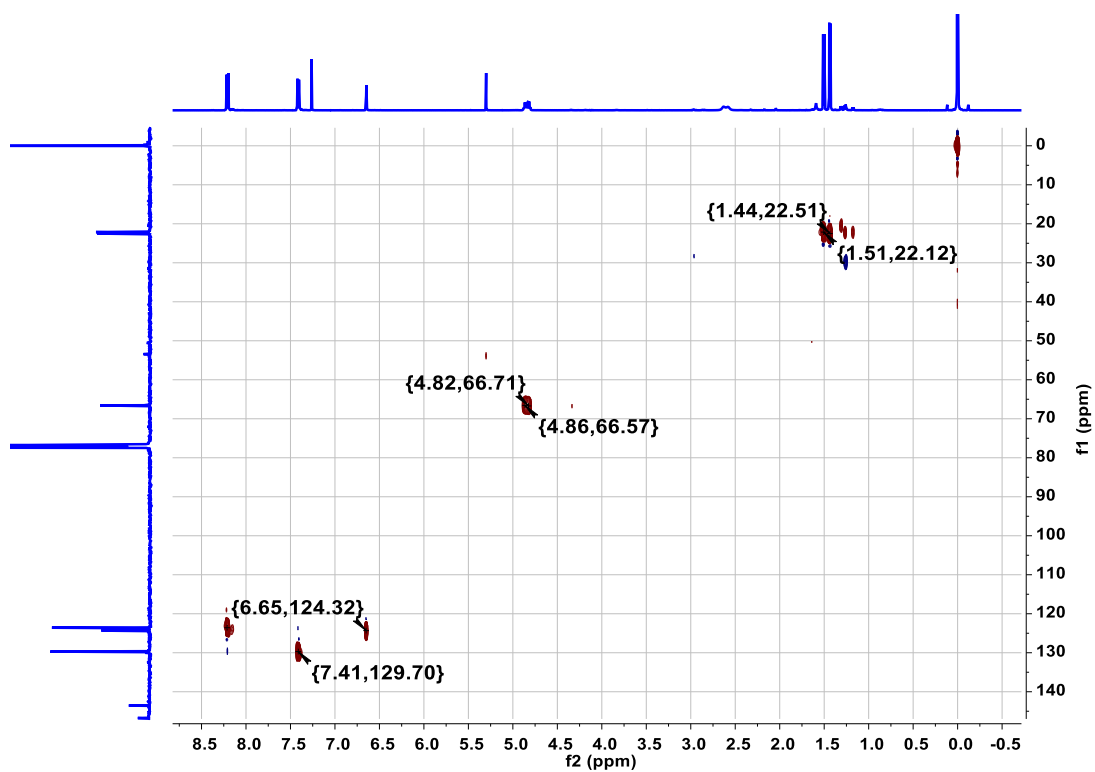
Espectro 31. RMN de ^1H : expansión de señales de hidrógeno base del compuesto **5**.



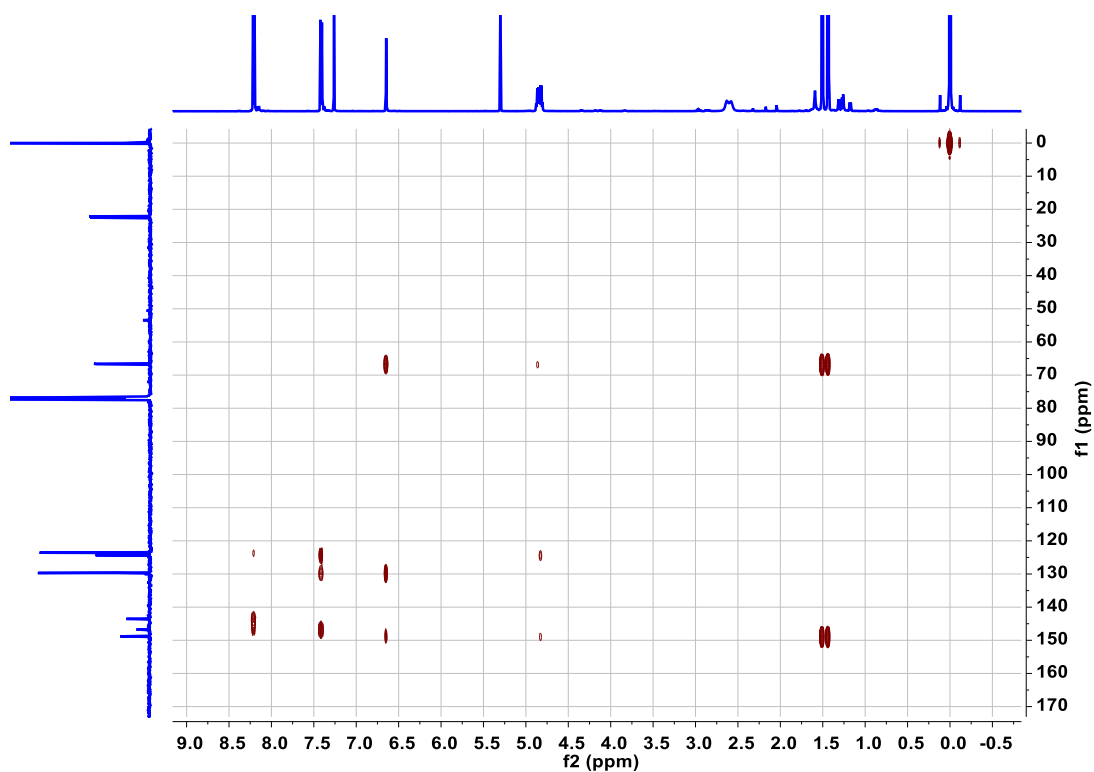
Espectro 32. RMN de ^{13}C del compuesto **5**.



Espectro 33. RMN en 2D: COSY del compuesto 5.



Espectro 34. RMN en 2D: HSQC del compuesto 5.

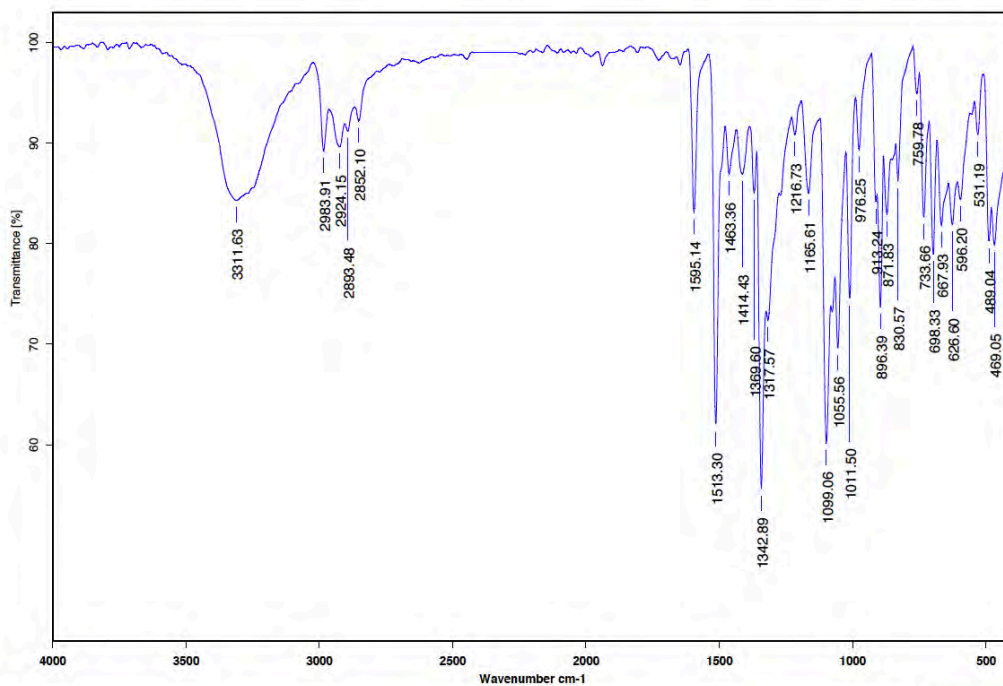


Espectro 35. RMN en 2D: HMBC del compuesto 5.



Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopía

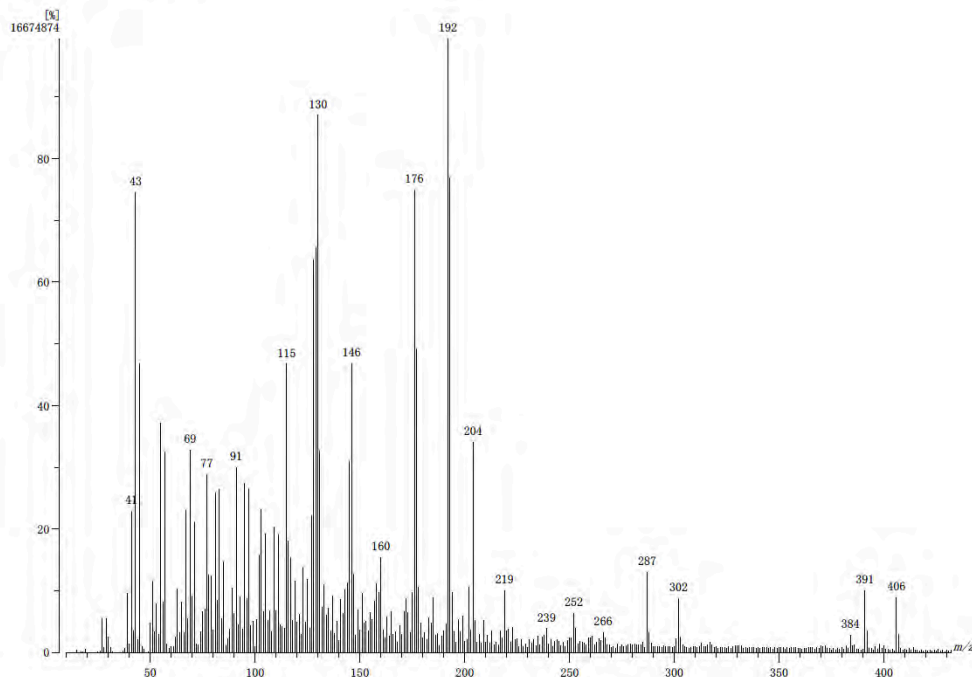


C:\Infrarrojo\AIR-LEP-IQUI-007_19\DrREnriquez\864.0 Dr.R.Enriquez 1801RedpNO2F2 KBr/Pastilla R

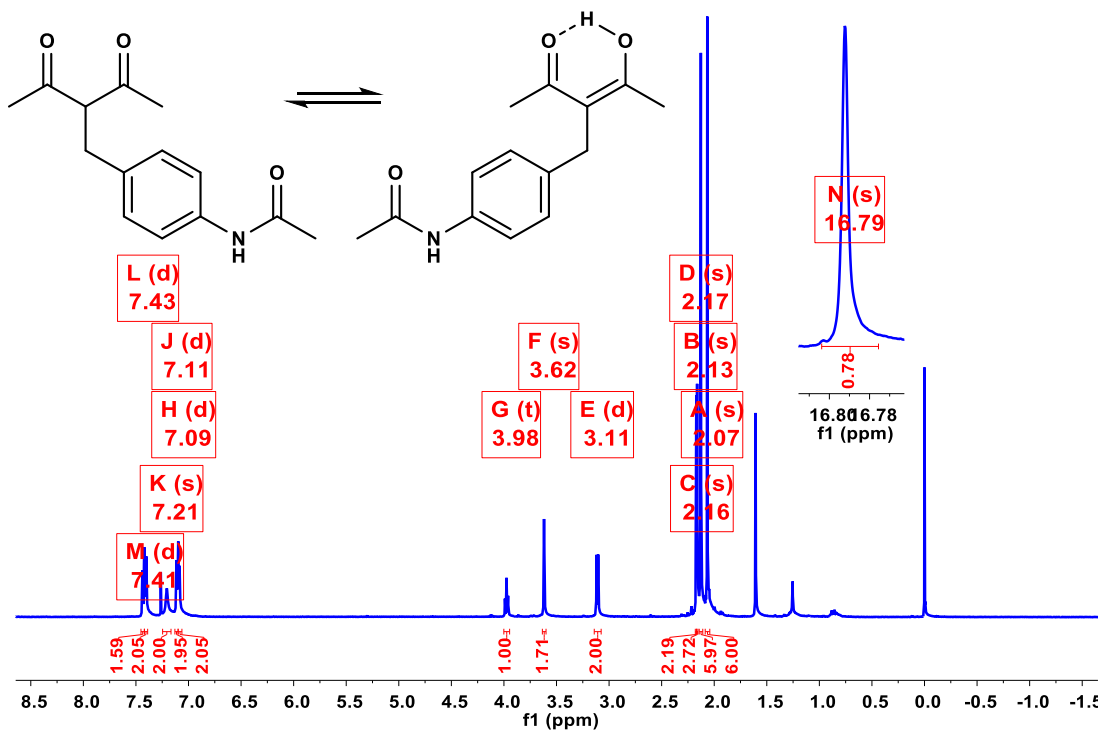
08/06/2019

Espectro 36. Espectroscopía Infrarroja del compuesto 5.

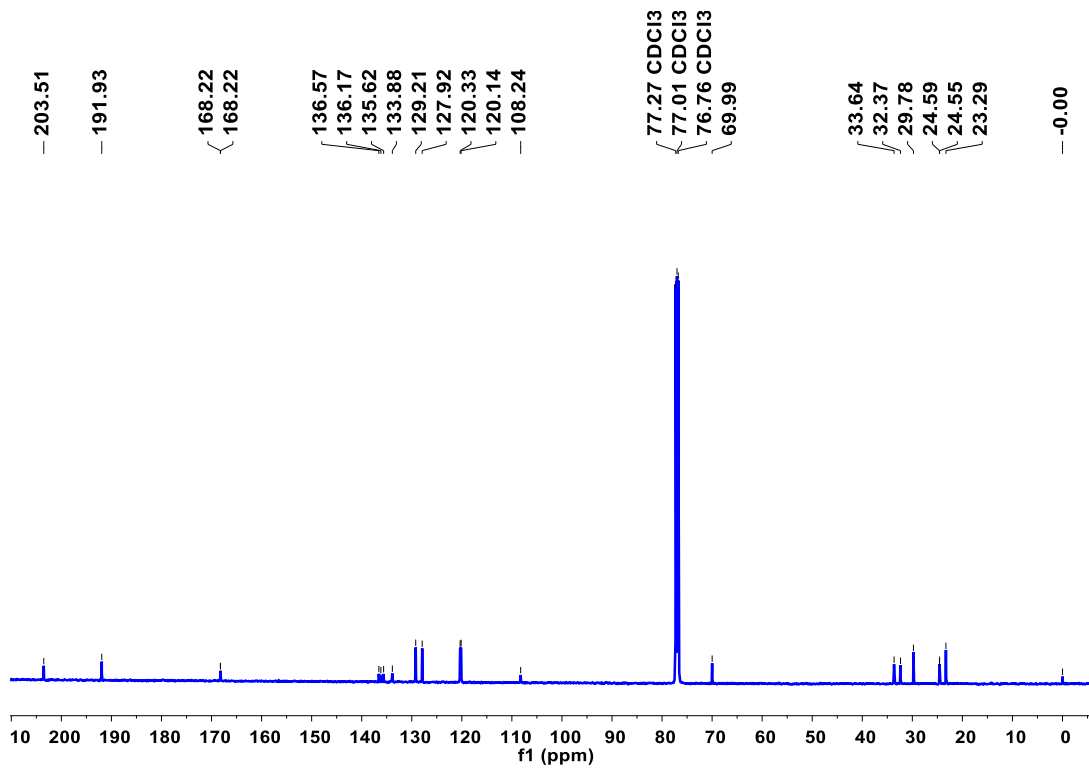
[Mass Spectrum]
 Date : Dr Enriquez Raul-061 Date : 07-Jun-2019 09:03
 Instrument : MStation
 Sample : 1033 1801REDpNO2F2
 Note : Operadores Carmen Garcia Javier Perez
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
 RT : 0.70 min Scan# : (24,28) Temp : 3276.7 deg.C
 BP : m/z 192 Int. : 1600.00 (1677215)
 Output m/z range : 10 to 432 Out Level : 0.00 %



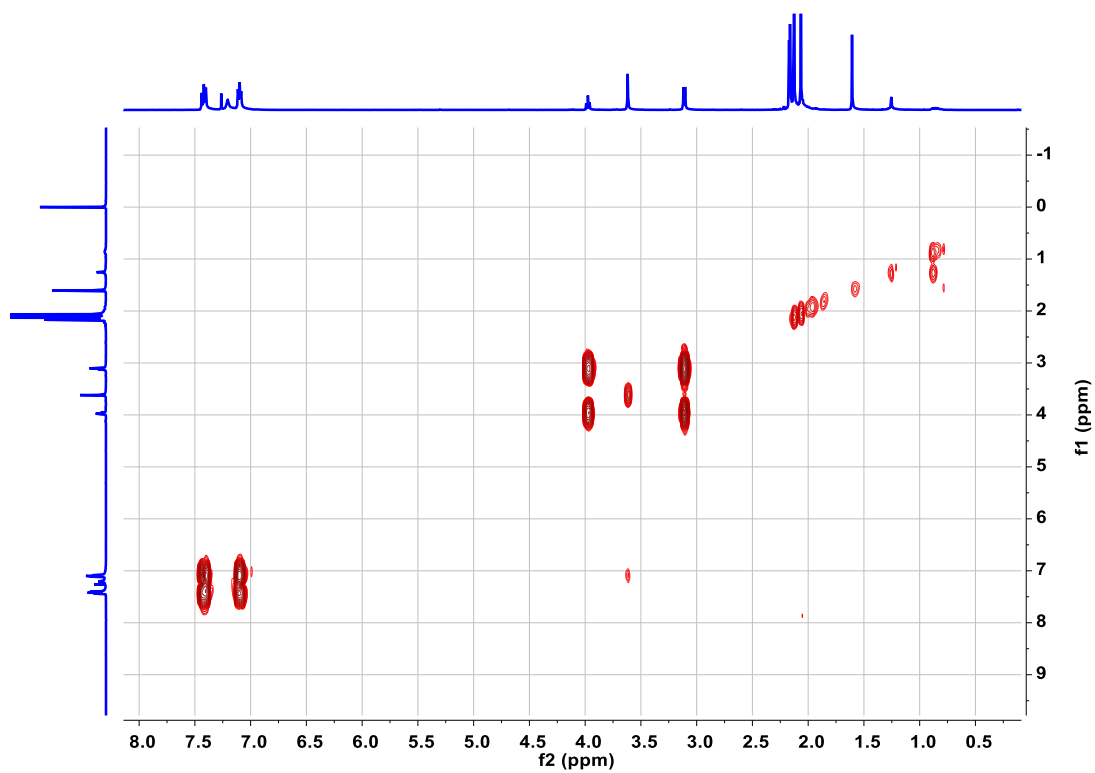
Espectro 37. Espectrometría de Masas (Impacto Electrónico) del compuesto 5.



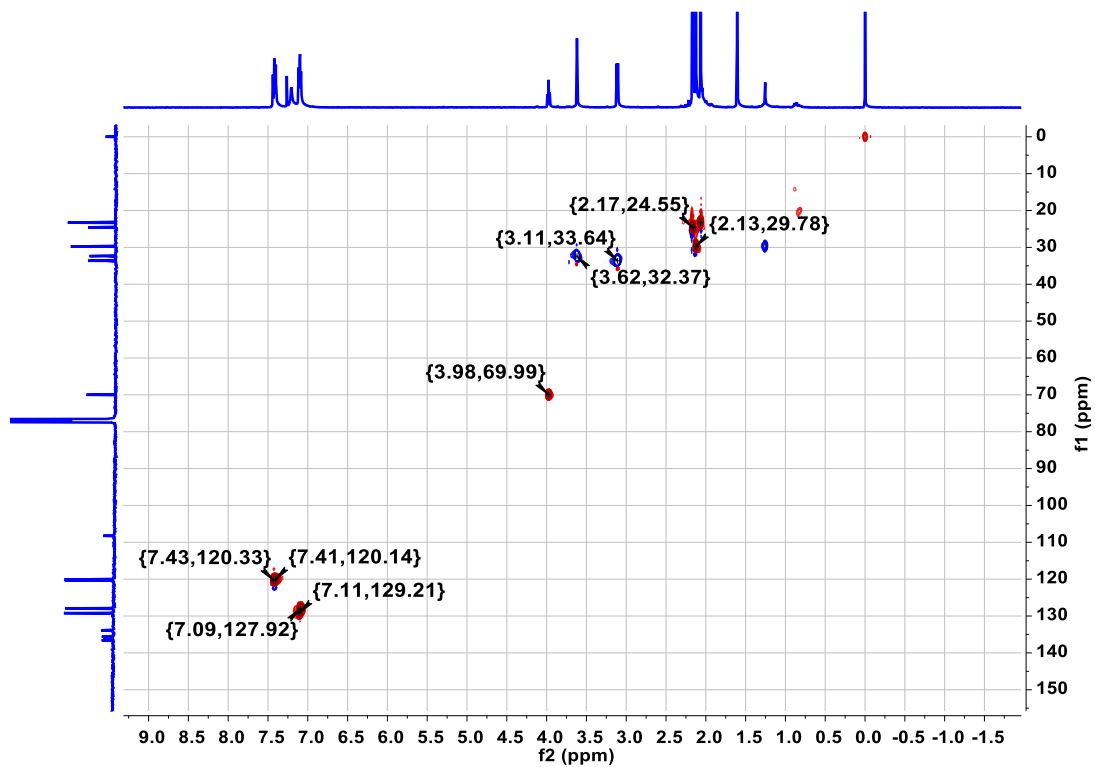
Espectro 38. RMN de ¹H del compuesto 7.



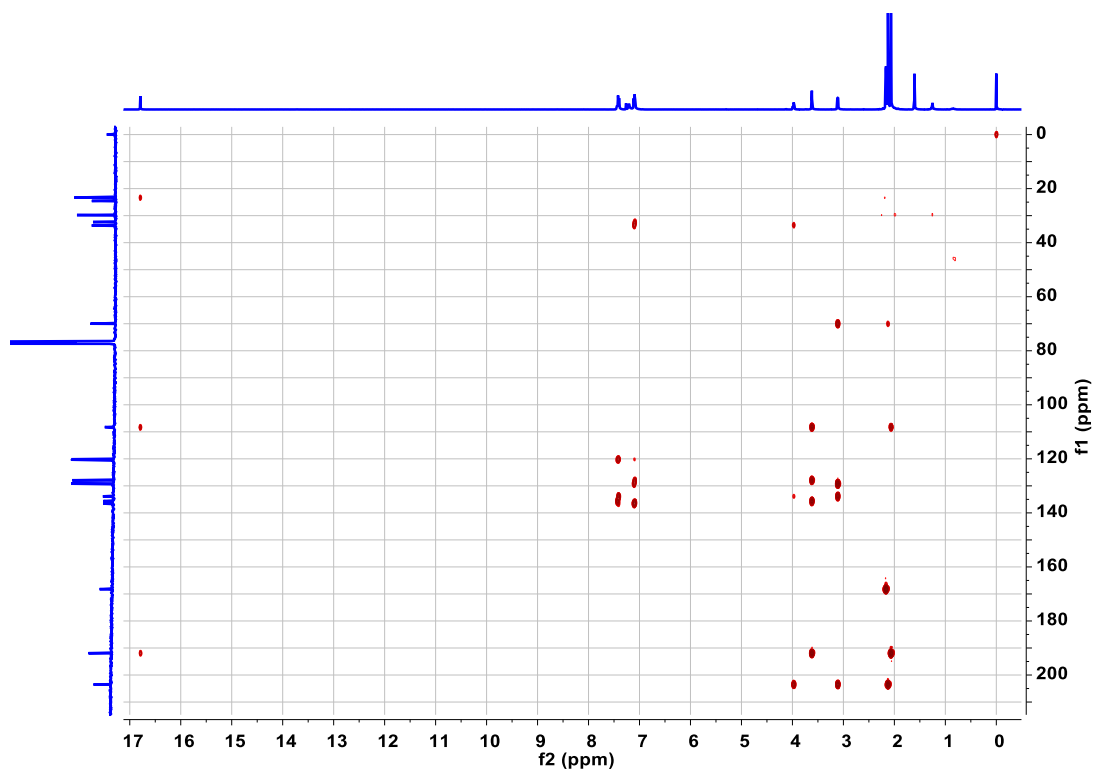
Espectro 39. RMN de ^{13}C del compuesto 7.



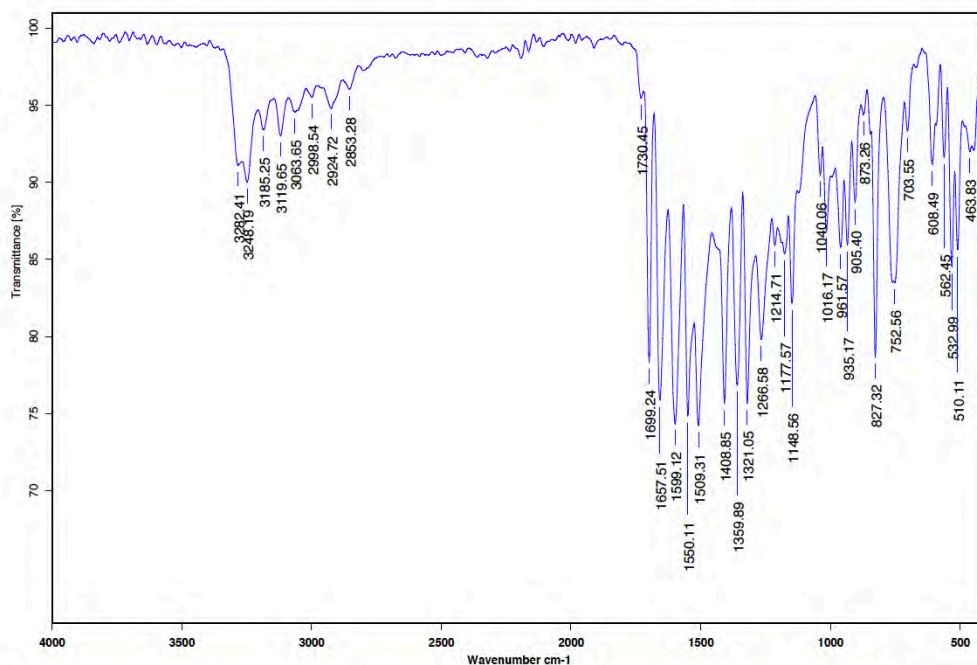
Espectro 40. RMN en 2D: COSY del compuesto 7.



Espectro 41. RMN en 2D: HSQC del compuesto 7.



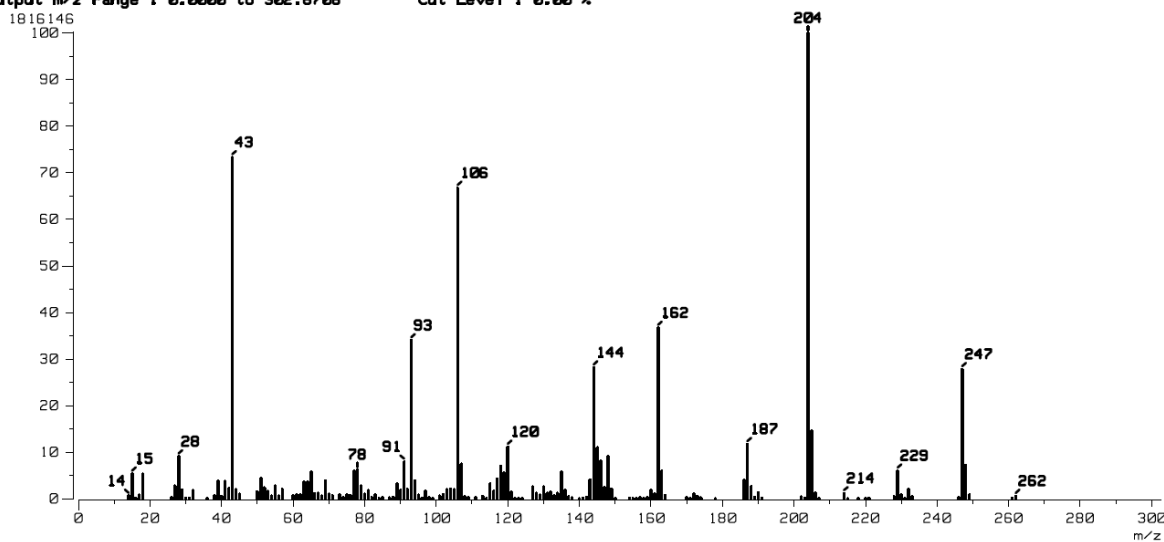
Espectro 42. RMN en 2D: HMBC del compuesto 7.



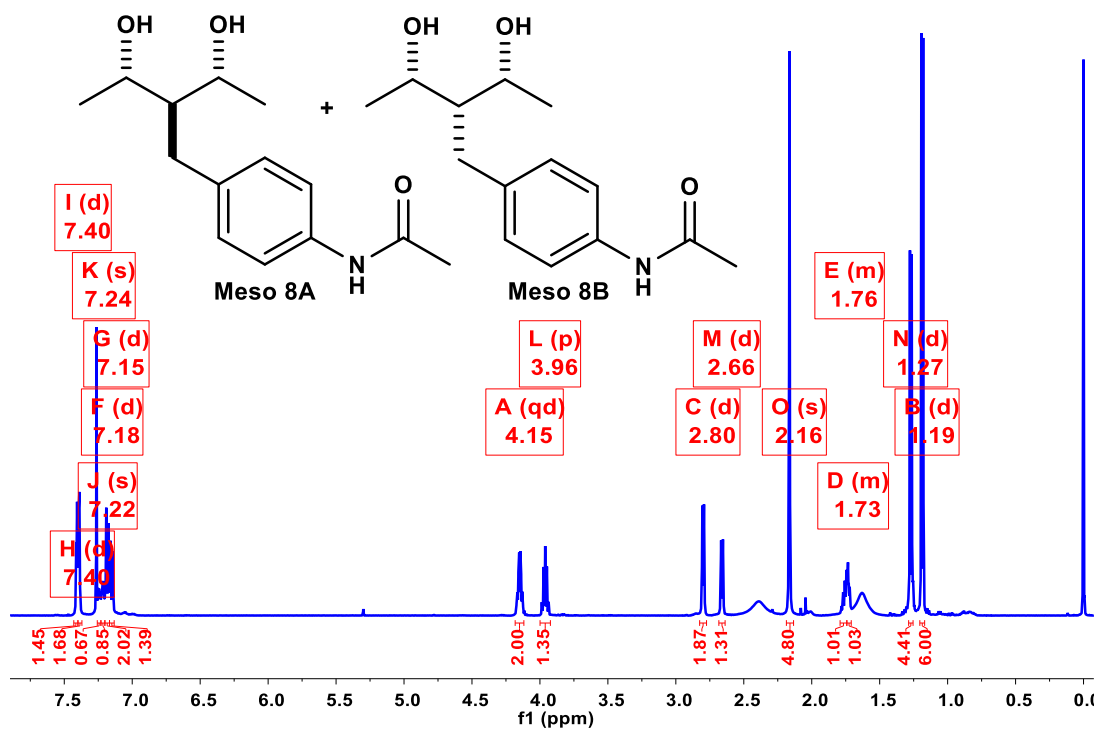
C:\Infrarrojo\AIR-LEP-IQUI-007_19\DrRenriquez\541.0 Dr.R.Enriquez 2703AcetiladoBN KBr/Pastilla R 10/04/2019

Espectro 43. Espectroscopia Infrarroja del compuesto 7.

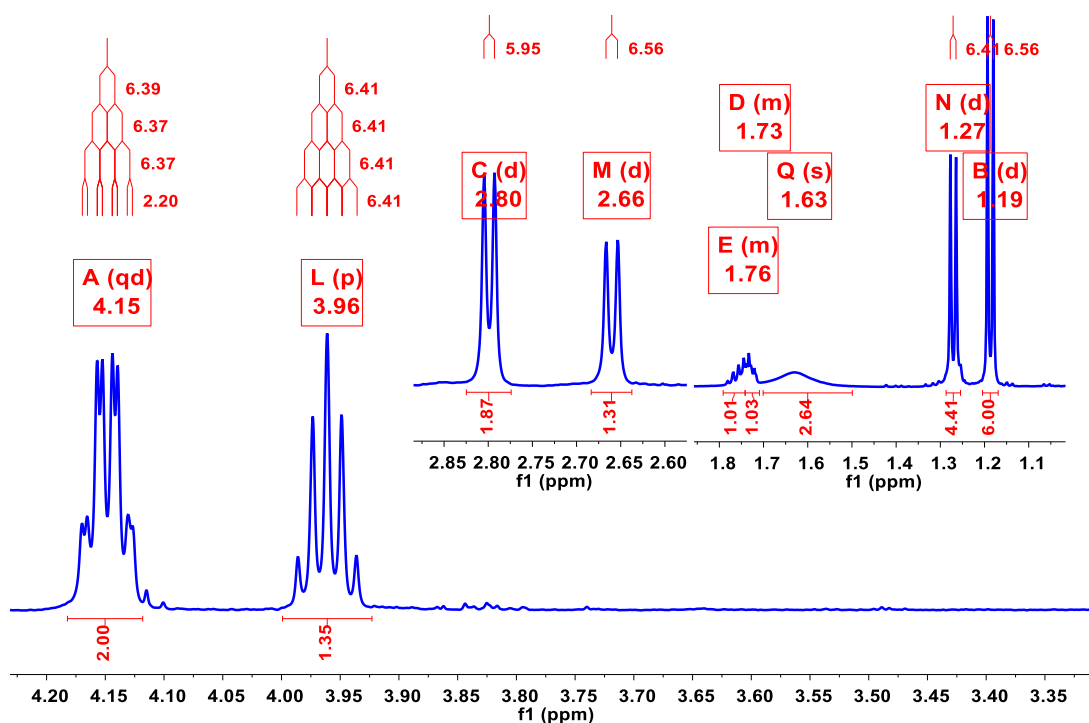
[Mass Spectrum]
Data : Dr-Enriquez-Raul-007 Date : 09-Apr-2019 11:48
Sample: 726 2703AcetiladoBN Jeol SX102A
Note : Operadores Carmen Garcia Javier Perez
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 0.38 min Scan# : (11,14)
BP : m/z 204.0000 Int. : 172.70
Output m/z range : 0.0000 to 302.6706 Cut Level : 0.00 %



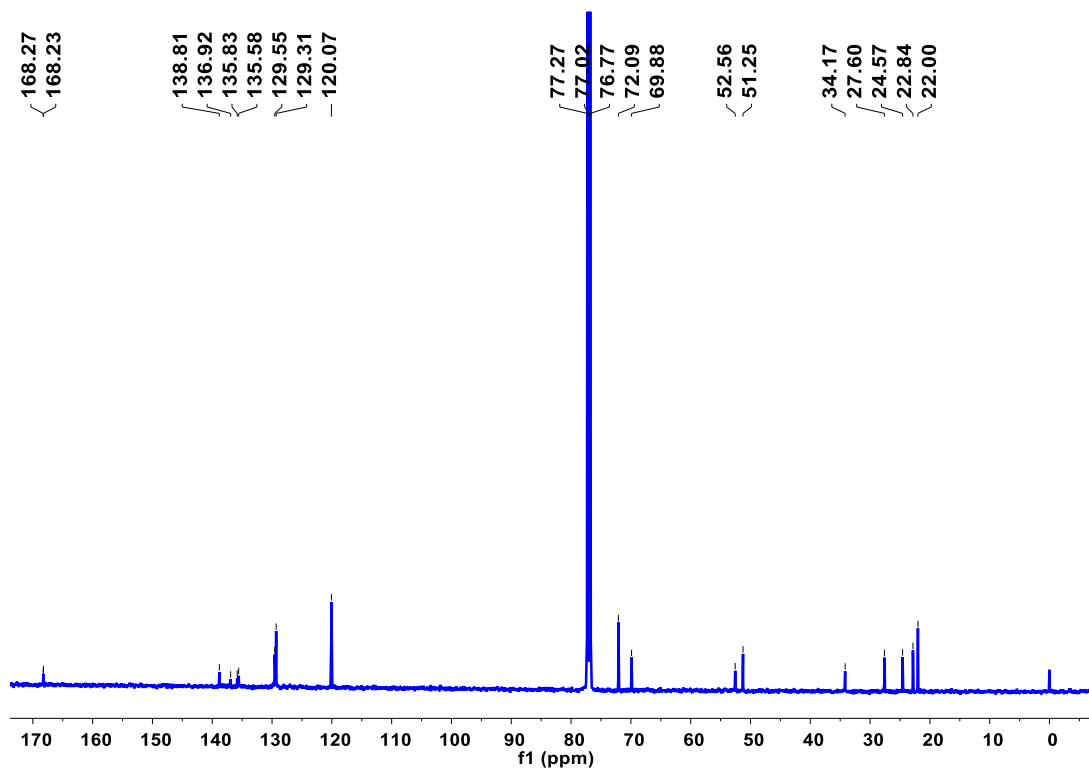
Espectro 44. Espectrometría de Masas (Impacto Electrónico) del compuesto 7.



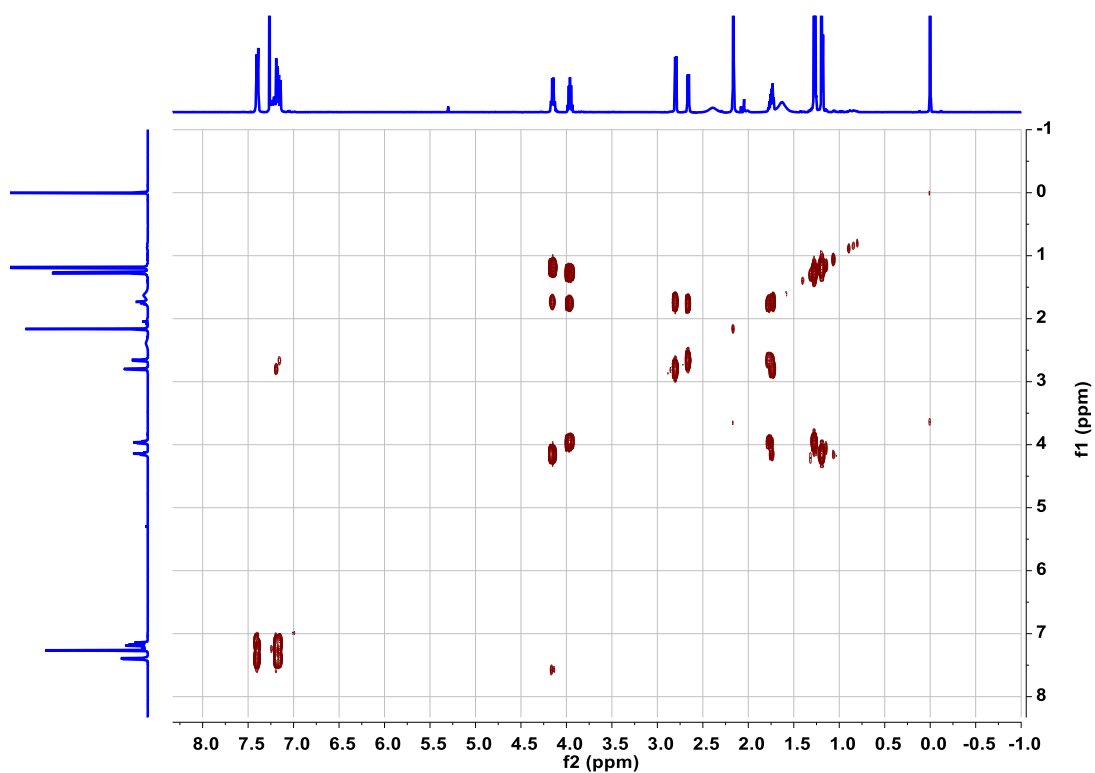
Spectro 45. RMN de ^1H de los compuestos **8A** y **8B**.



Spectro 46. RMN de ^1H : expansión de la región alifática y bencílica de los compuestos **8A** y **8B**.



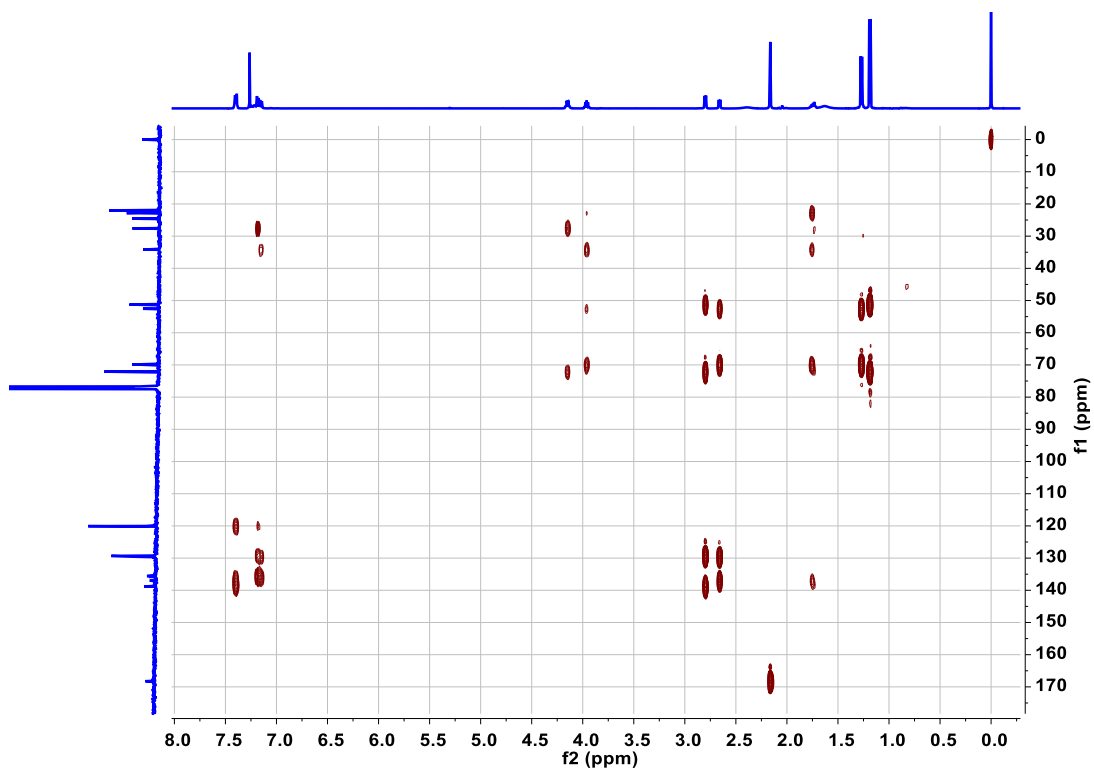
Espectro 47. RMN de ^{13}C de los compuestos **8A** y **8B**.



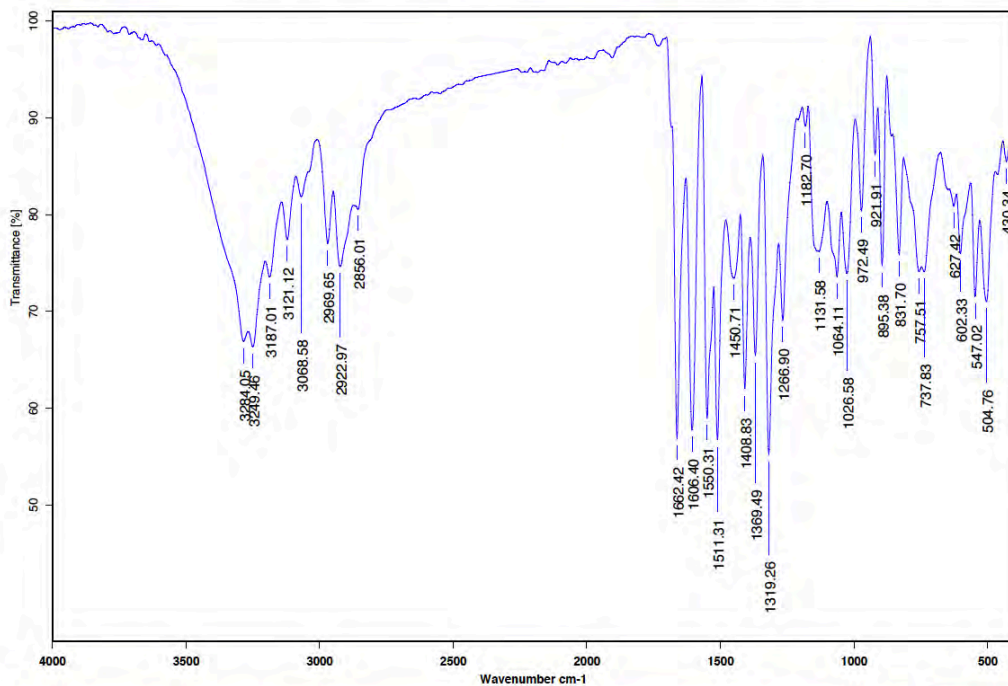
Espectro 48. RMN en 2D: COSY de los compuestos **8A** y **8B**.



Espectro 49. RMN en 2D: HSQC de los compuestos **8A** y **8B**.



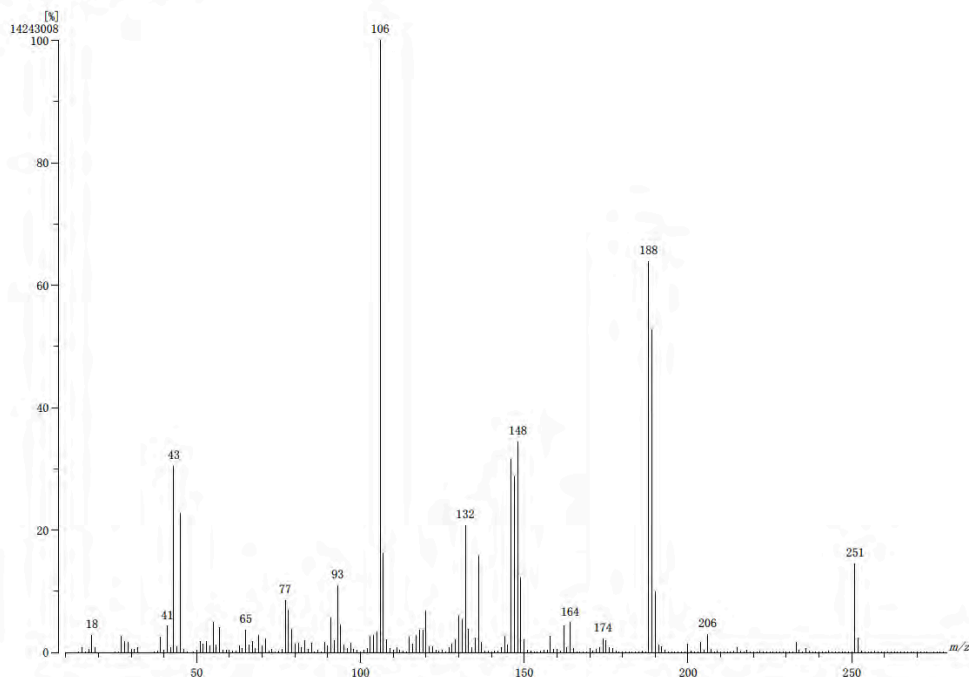
Espectro 50. RMN en 2D: HMBC de los compuestos **8A** y **8B**.



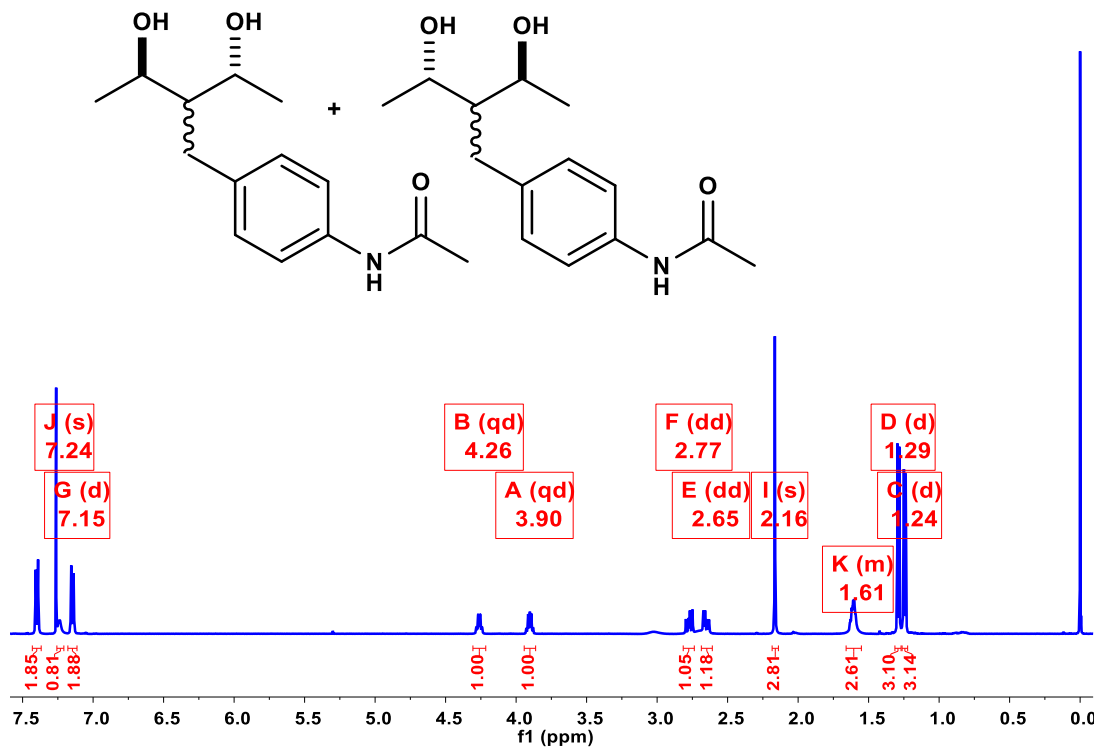
C:\Infrarrojo\AIR-LEP-IQUI-007_19\DrREnriquez\862.0 Dr.R.Enriquez Redacetilado F1 KBr/Pastilla RF 08/06/2019

Espectro 51. Espectroscopia Infrarroja de los compuestos **8A** y **8B**.

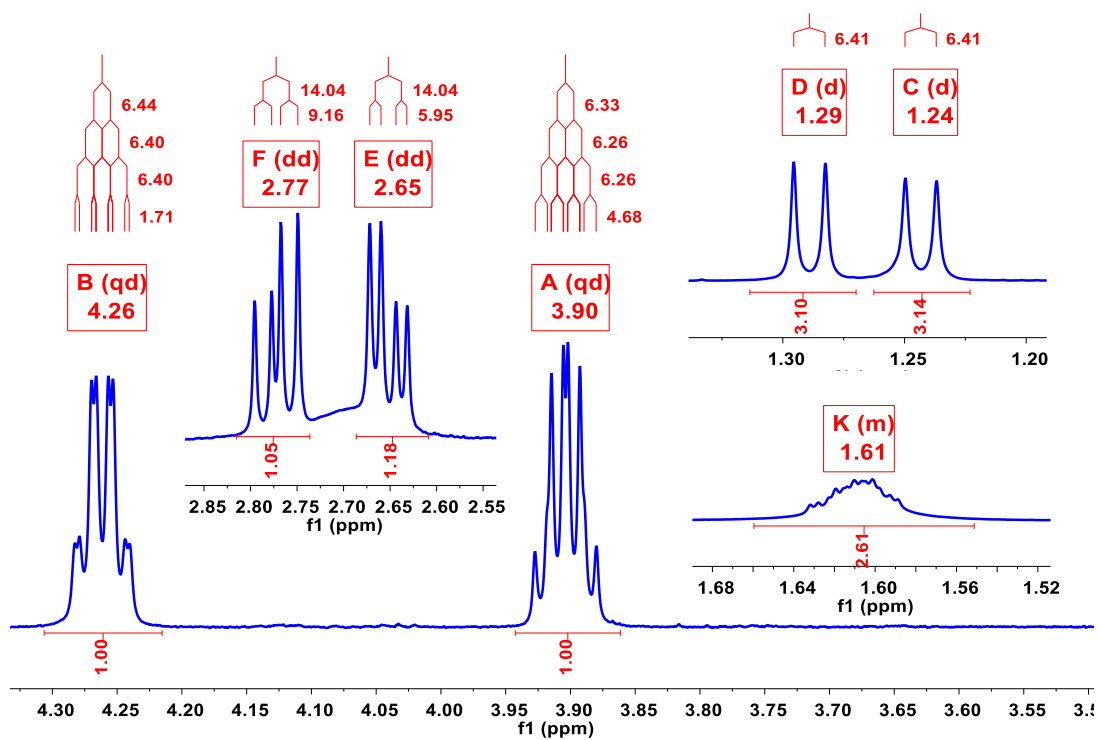
[Mass Spectrum]
Data : Dr Enriquez Raul-062 Date : 07-Jun-2019 09:08
Instrument : MStation
Sample : 1034 REDAcetiladoF1
Note : Operadores Carmen Garcia Javier Perez
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 0.70 min Scan# : (24.27) Temp : 3276.7 deg.C
ESP : m/z 106 Int. : 1368.32 (14243008)
Output m/z range : 10 to 278 Cut Level : 0.00 %



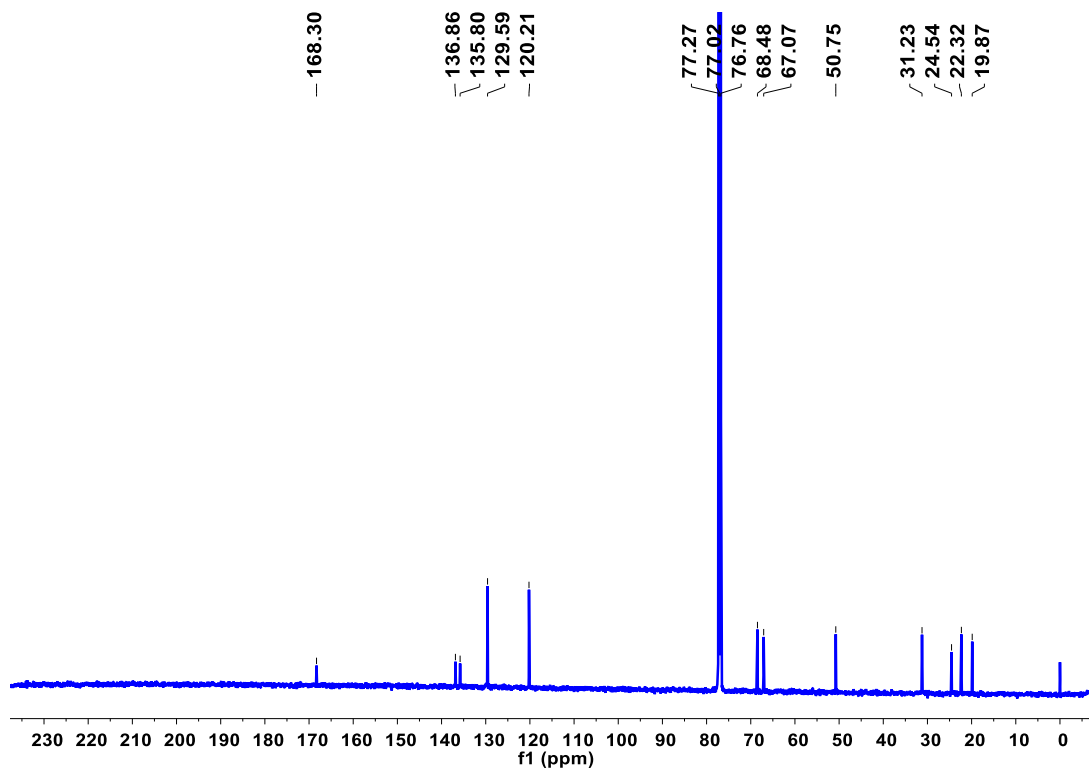
Espectro 52. Espectrometría de masas de los compuestos **8A** y **8B**.



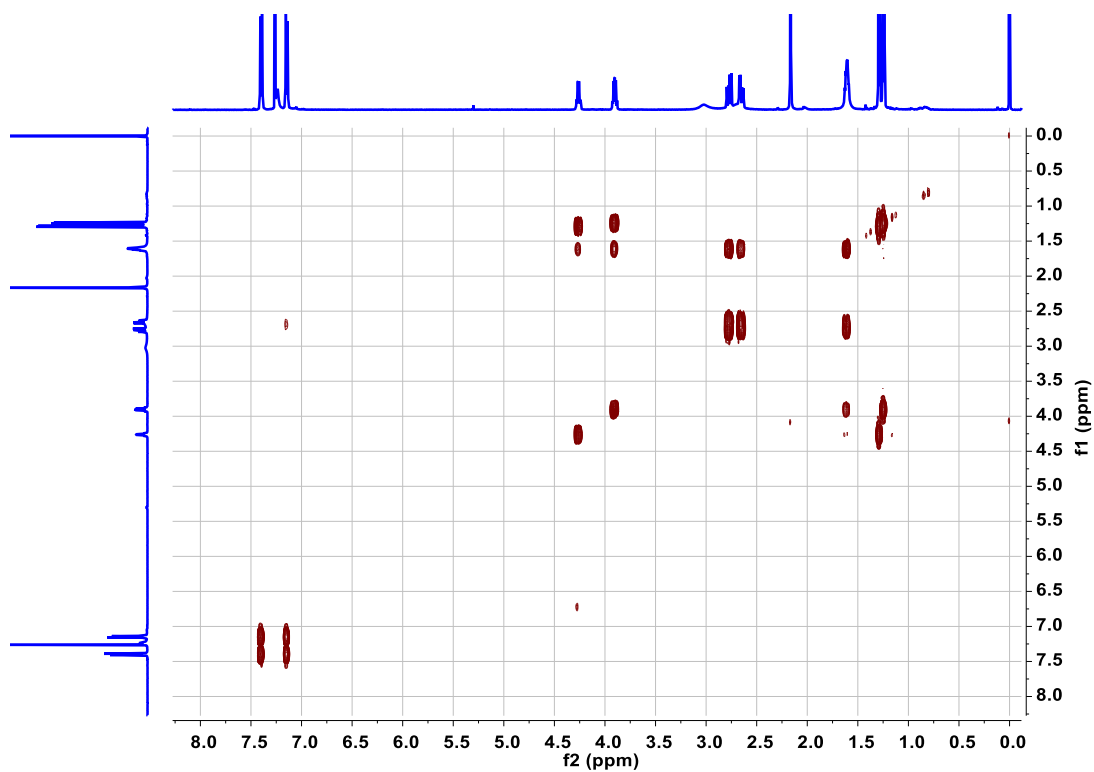
Espectro 53. RMN de ^1H del compuesto **9**.



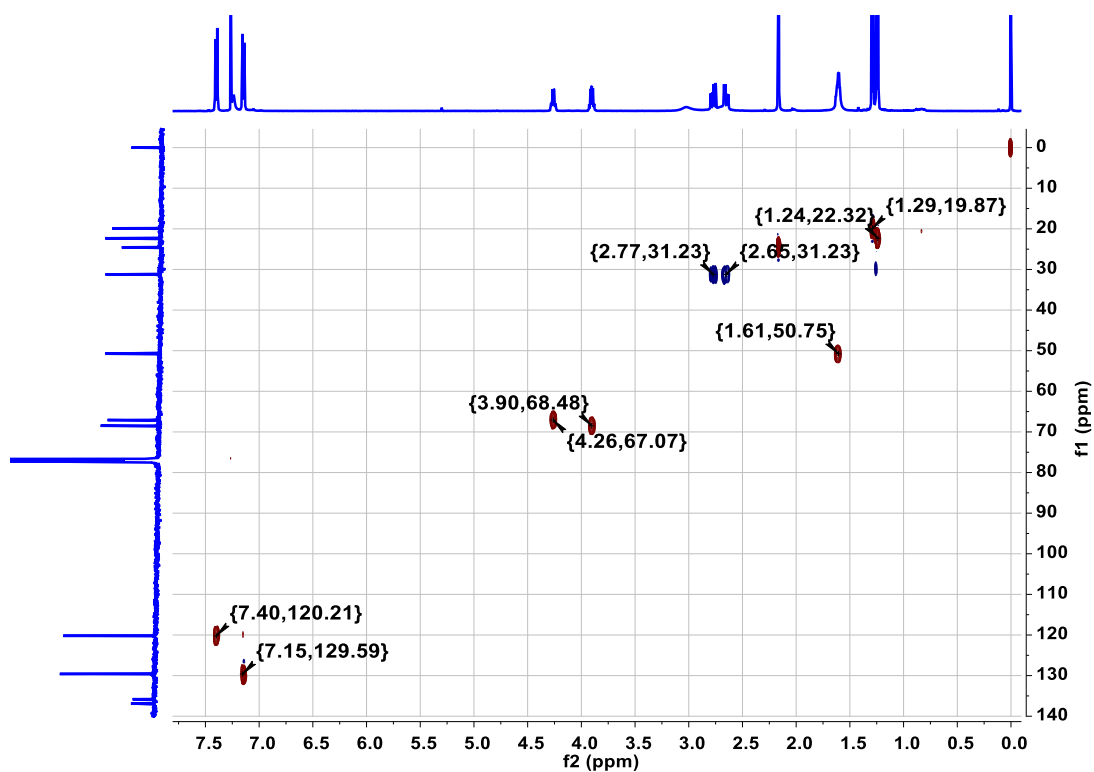
Espectro 54. RMN de ^1H : ampliación de la zona alifática y bencénica del compuesto **9**.



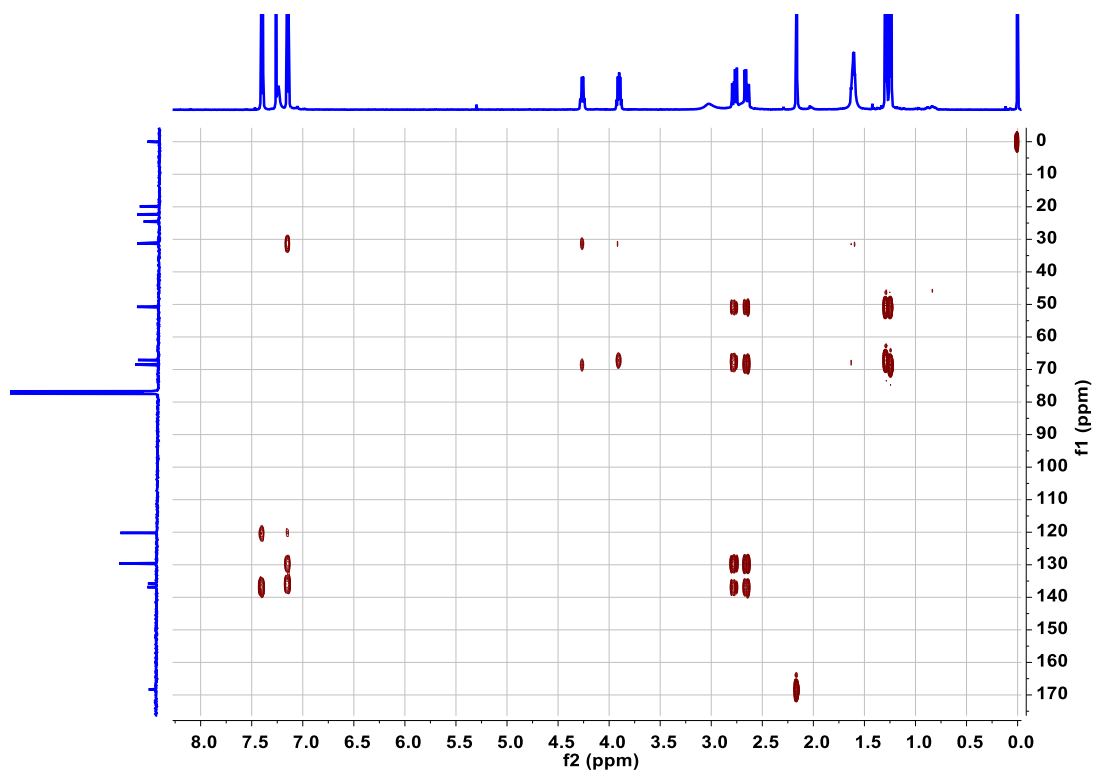
Espectro 55. RMN de ^{13}C del compuesto **9**.



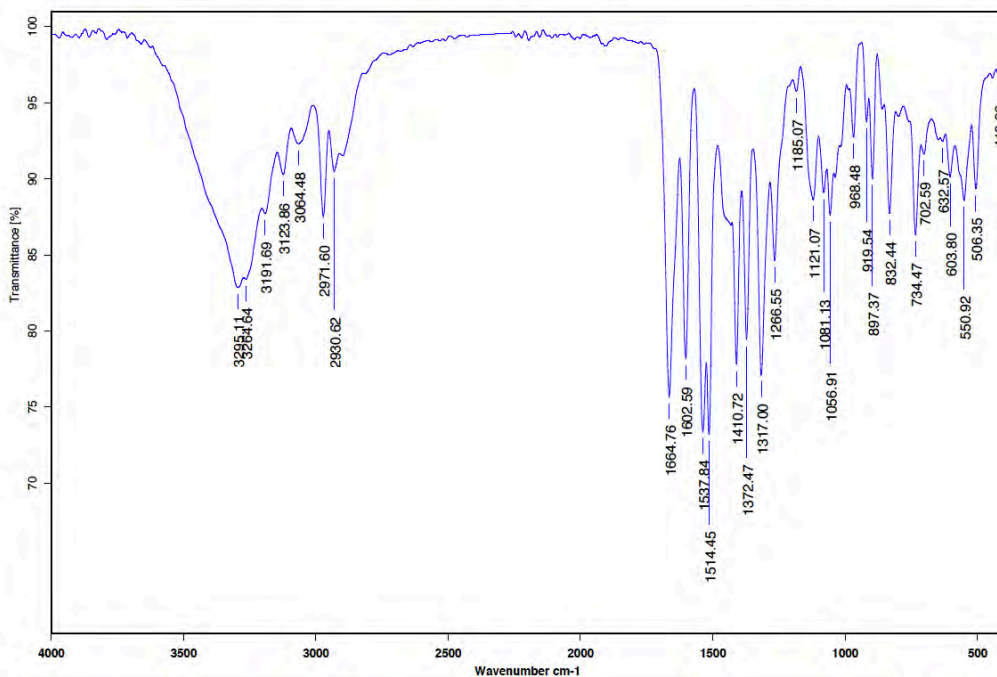
Espectro 56. RMN en 2D: COSY del compuesto **9**.



Espectro 57. RMN en 2D: HSQC del compuesto **9**.



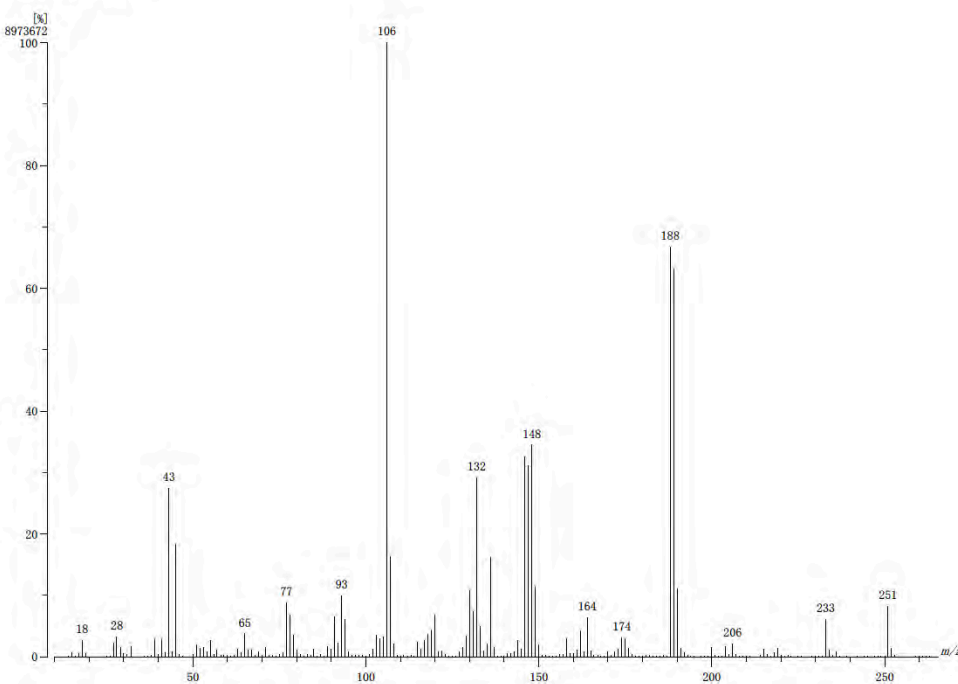
Espectro 58. RMN en 2D: HMBC del compuesto **9**.



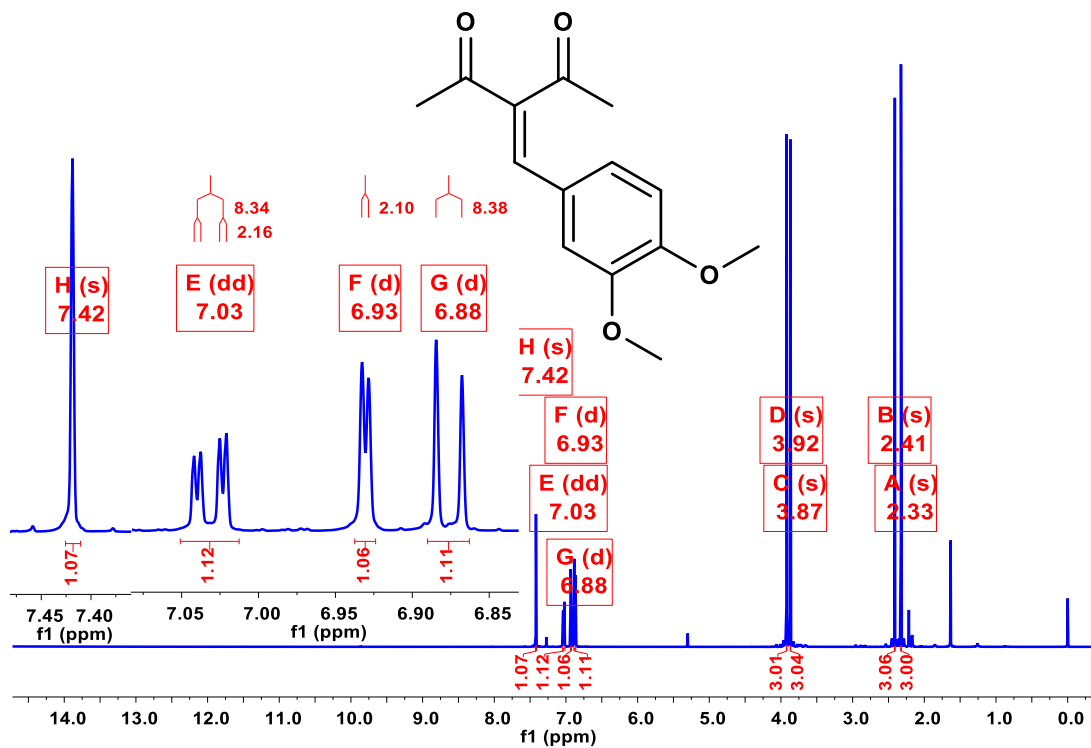
C:\Infrarrojo\IIR-LEP-IQUI-007_19\DrREnriquez\872.0 Dr.R.Enriquez RED Acetilado F2 Pelicula RPM 08/06/2019

Espectro 59. Espectroscopia Infrarroja del compuesto 9.

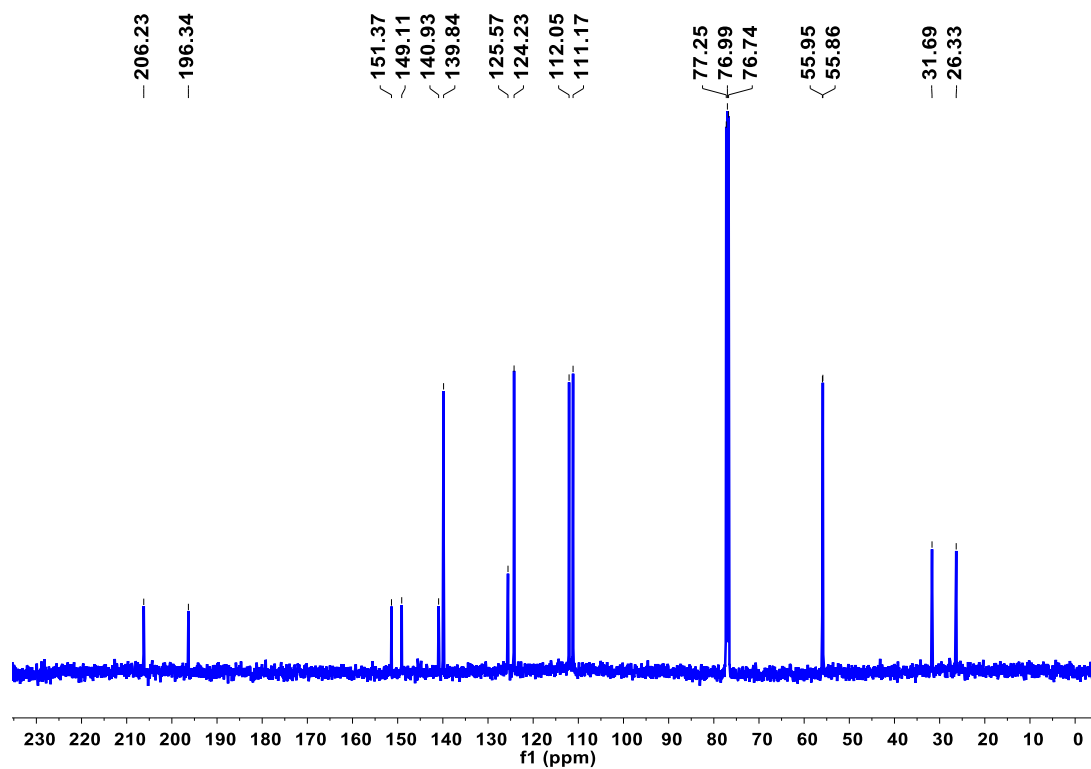
[Mass Spectrum]
Data : Dr Enriquez Raul-064 Date : 07-Jun-2019 09:18
Instrument : MStation
Sample : 1036 REDAcetiladoF2
Note : Operadores Carmen Garcia Javier Perez
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 0.98 min Scan# : (33,40) Temp : 3276.7 deg.C
BP : m/z 106 Int. : 855.80 (8973672)
Output m/z range : 10 to 265 Cut Level : 0.00 %



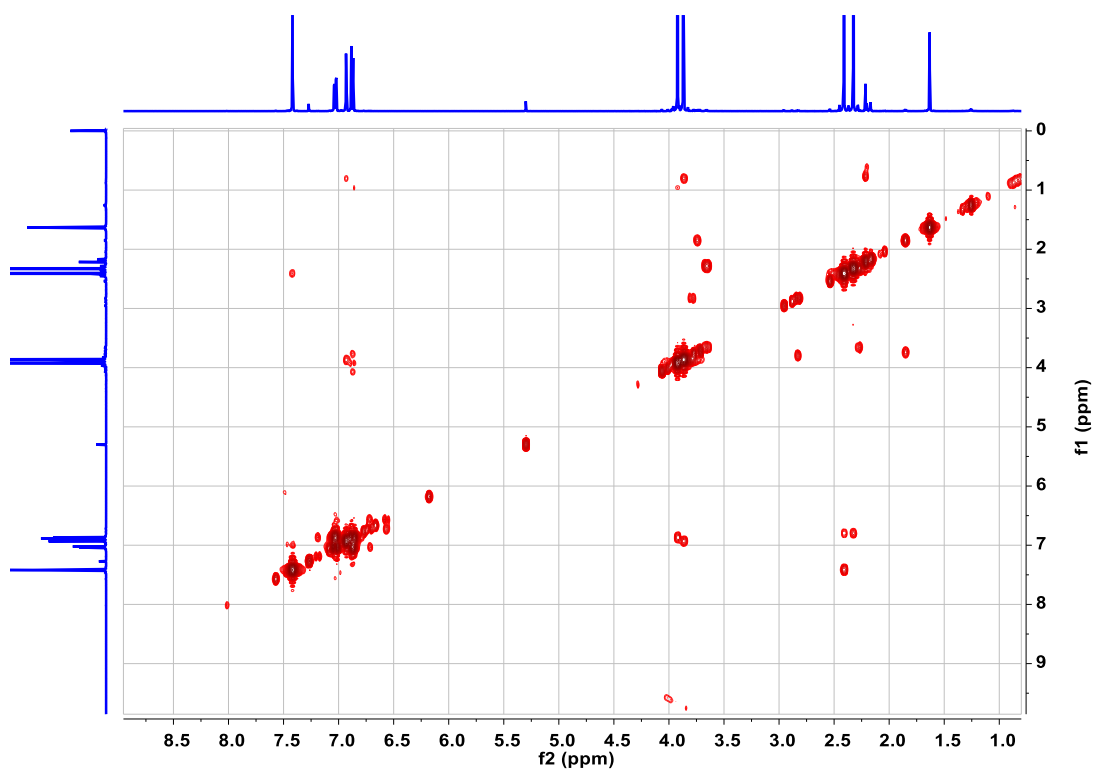
Espectro 60. Espectrometría de masas del compuesto 9.



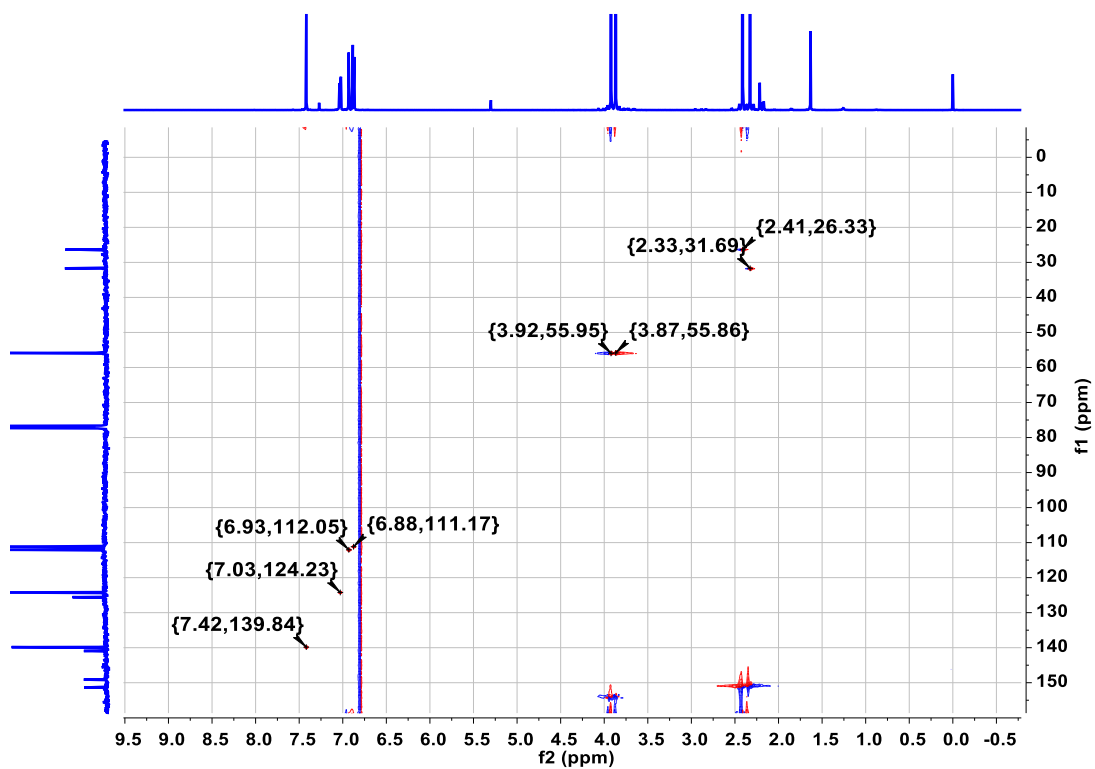
Espectro 61. RMN de ^1H del compuesto 10.



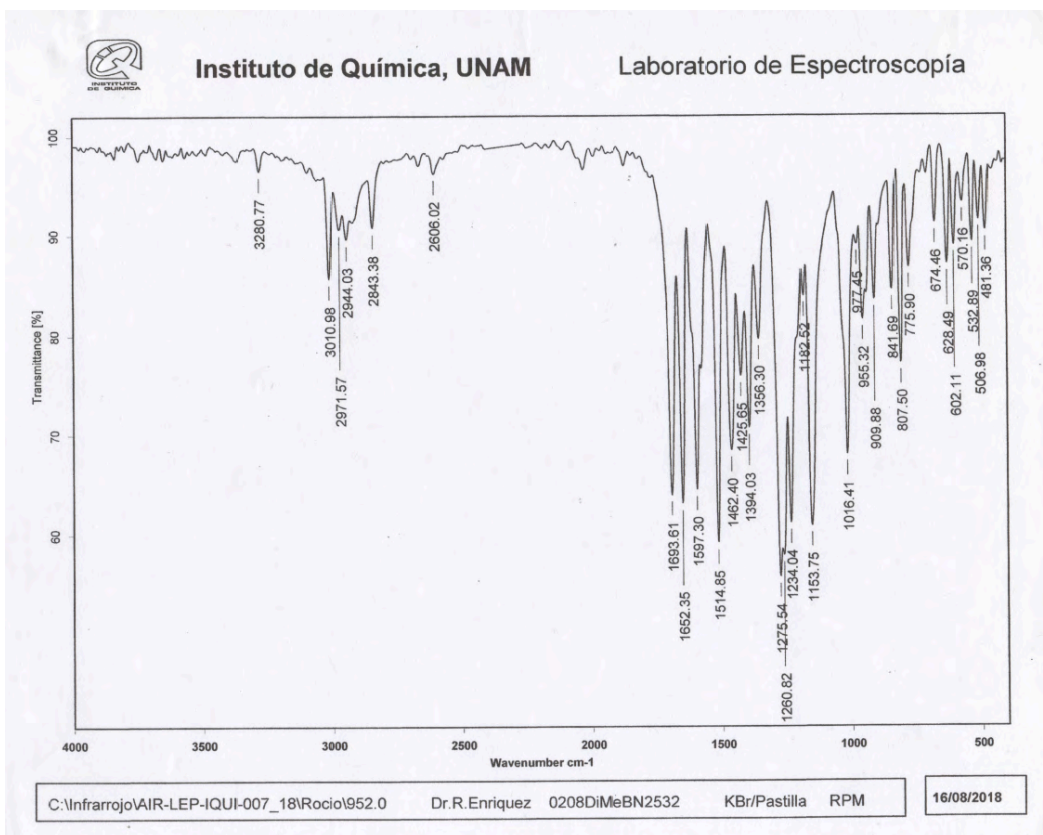
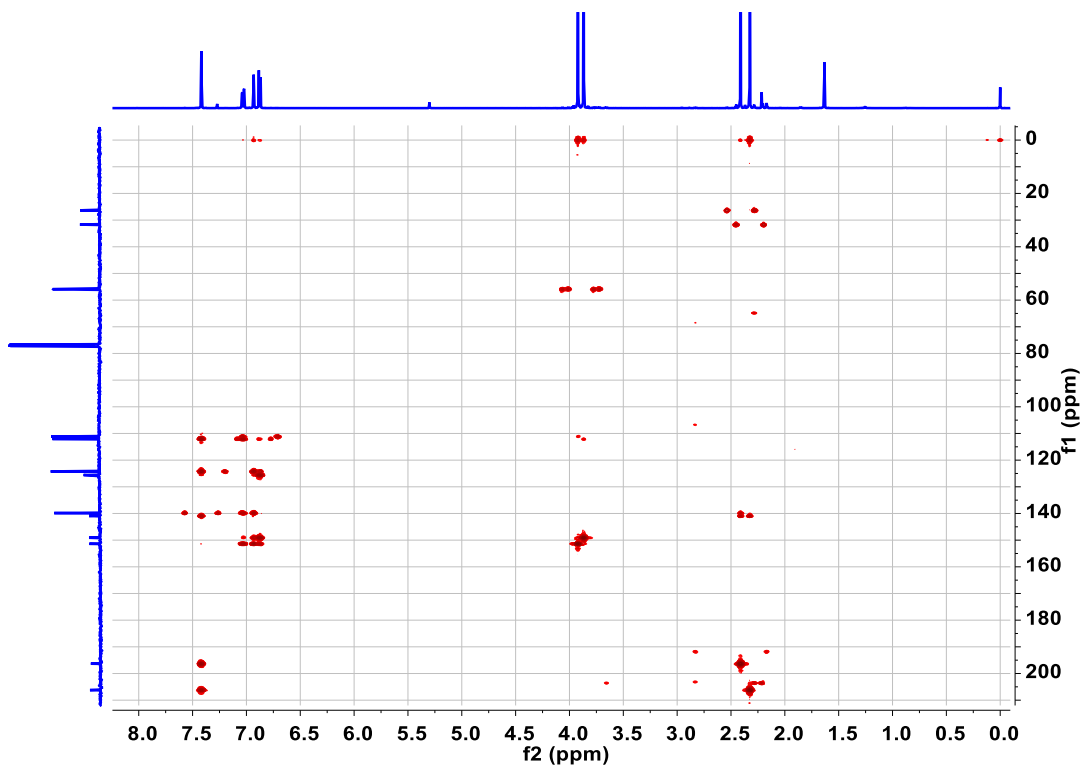
Espectro 62. RMN de ^{13}C del compuesto 10.



Espectro 63. RMN en 2D: COSY del compuesto **10**.

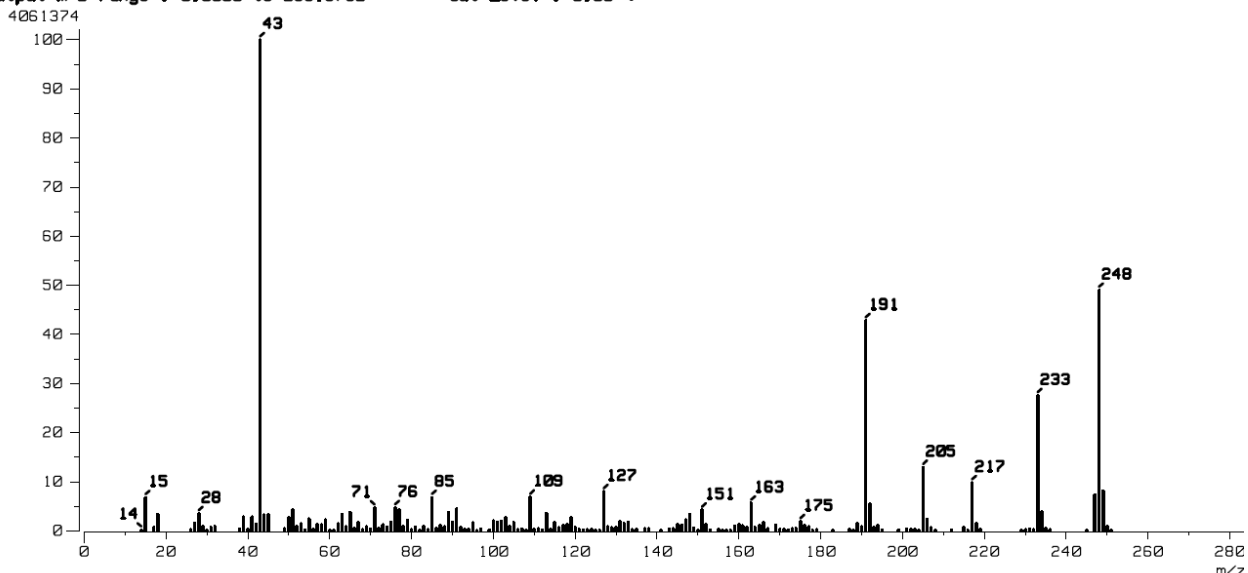


Espectro 64. RMN en 2D: HSQC de compuesto **10**.

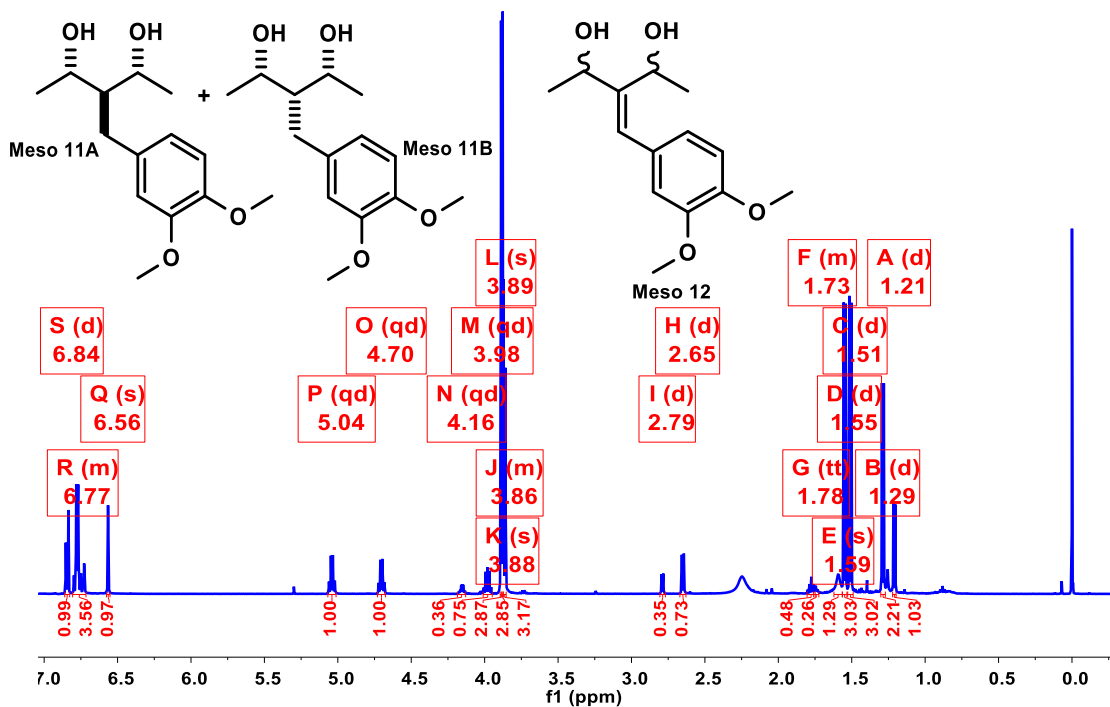


Espectro 66. Espectroscopia Infrarroja del compuesto 10.

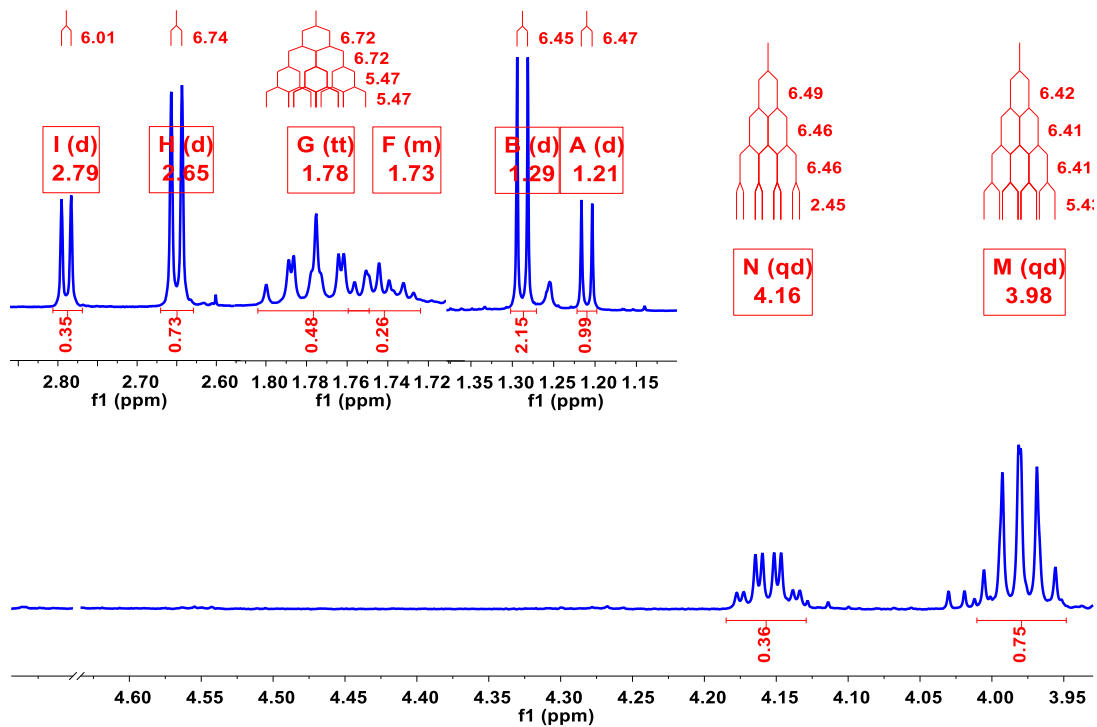
[Mass Spectrum]
 Data : Dr-Enriquez-Raul-113 Date : 14-Aug-2018 12:18
 Sample: 1583 0288D1MeBN2532 Jco1SX102A
 Note : Operadores Carmen Garcia Javier Perez
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
 RT : 0.34 min Scan# : (11,12)
 SP : m/z 43.0000 Int. : 379.61
 Output m/z range : 0.0000 to 283.8732 Cut Level : 0.00 %



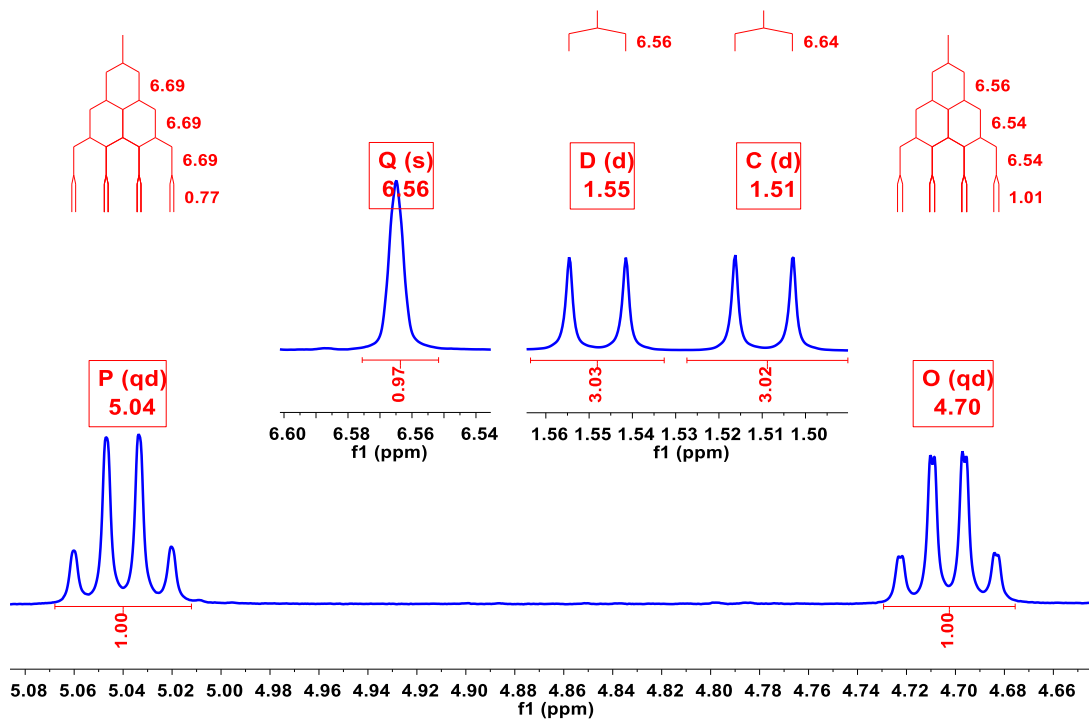
Espectro 67. Espectrometría de Masas (Impacto Electrónico) del compuesto **10**.



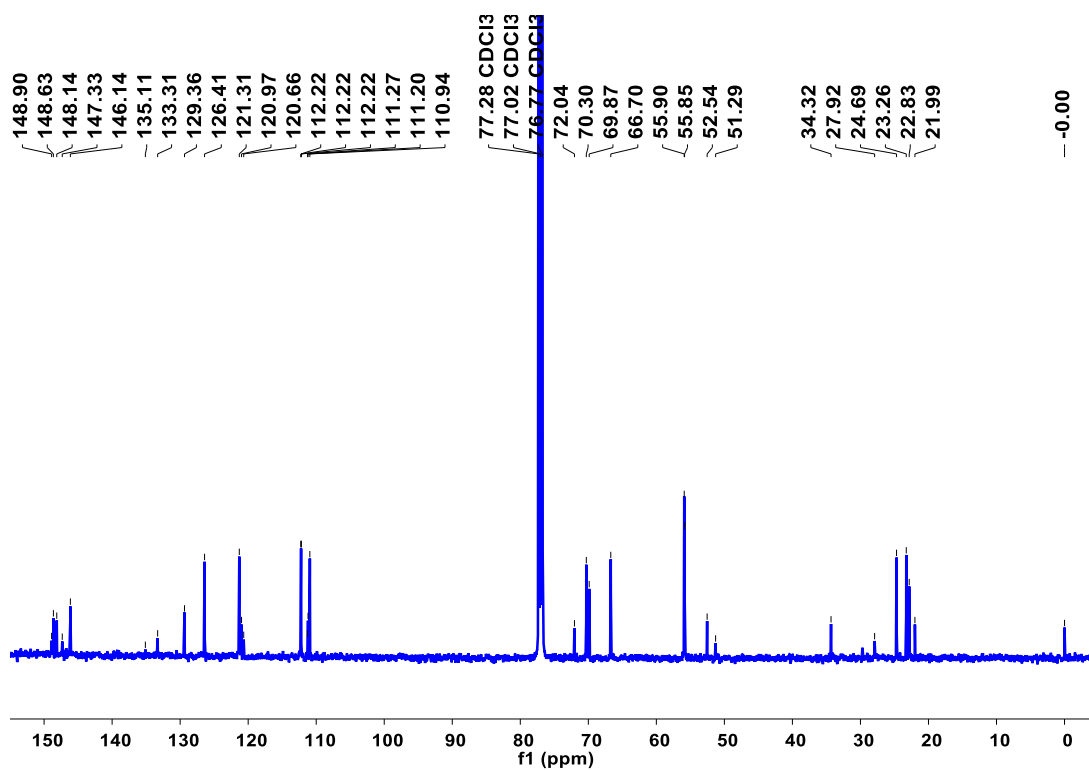
Espectro 68. RMN de ¹H de los compuestos **11A**, **11B** y **12**.



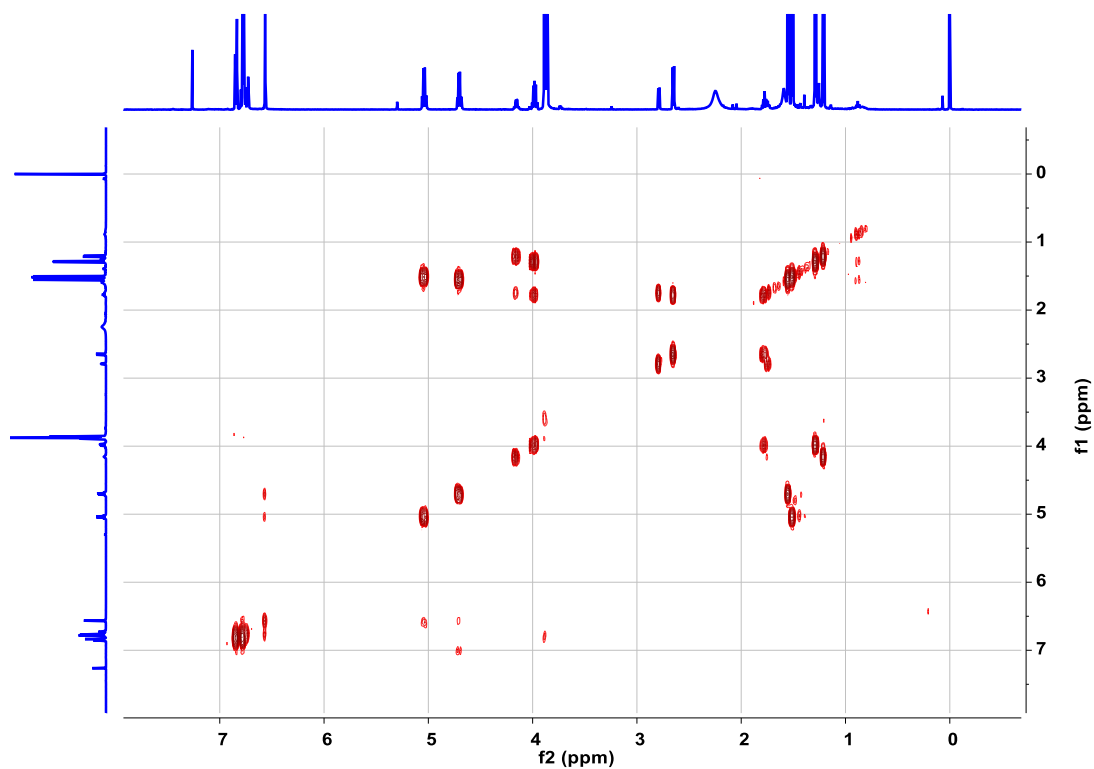
Espectro 69. RMN de ^1H : señales características de los compuestos **11A** y **11B**.



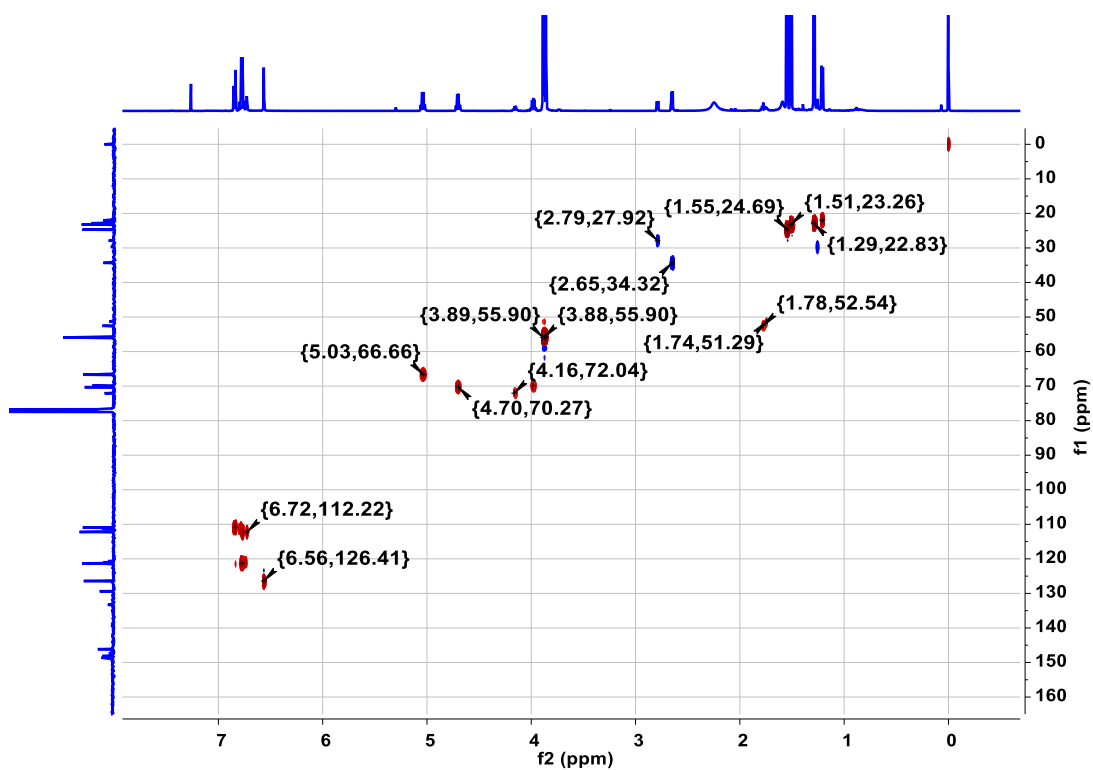
Espectro 70. RMN de ^1H : señales características del compuesto **12**.



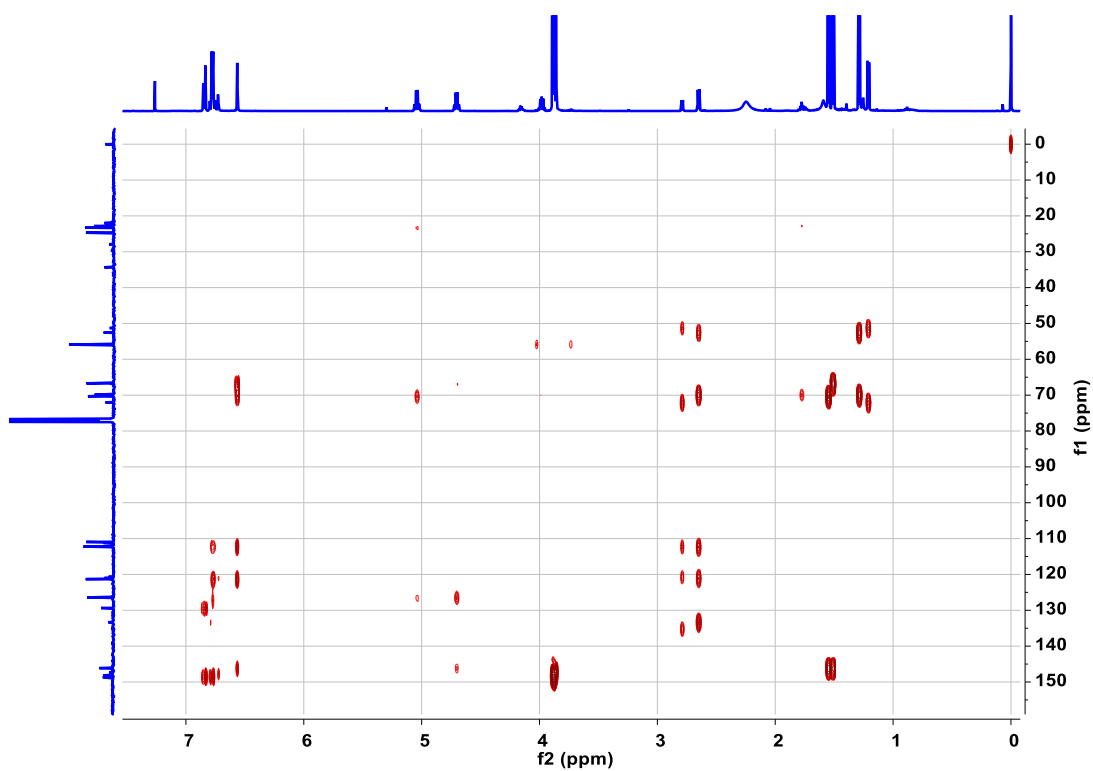
Espectro 71. RMN de ^{13}C de los compuestos **11A**, **11B** y **12**.



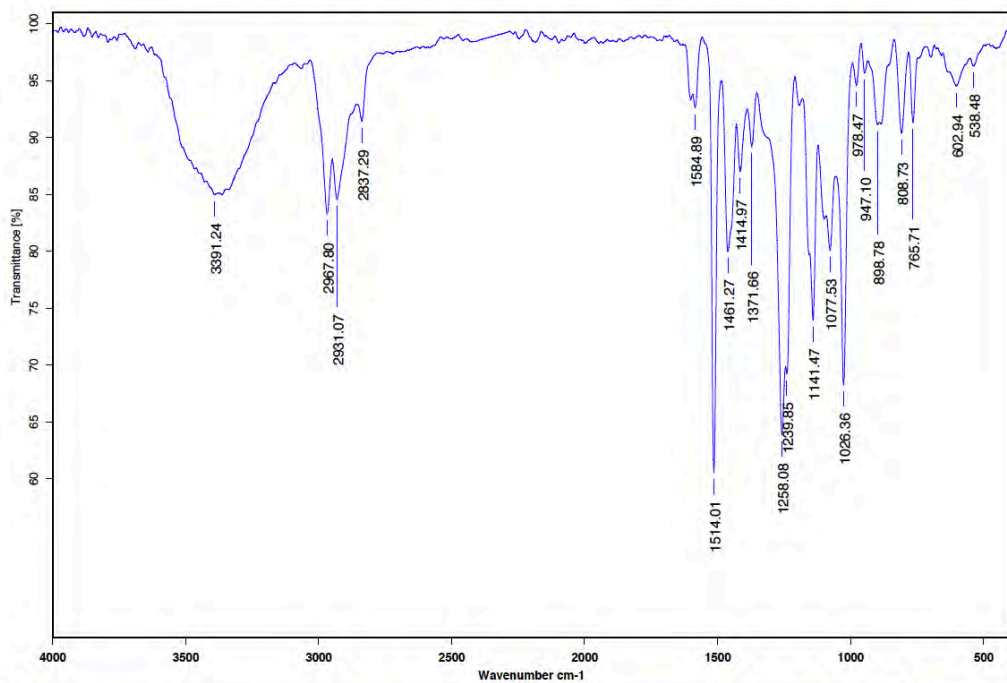
Espectro 72. RMN en 2D: COSY de los compuestos **11A**, **11B** y **12**.



Espectro 73. RMN en 2D: HSQC de los compuestos **11A**, **11B** y **12**.



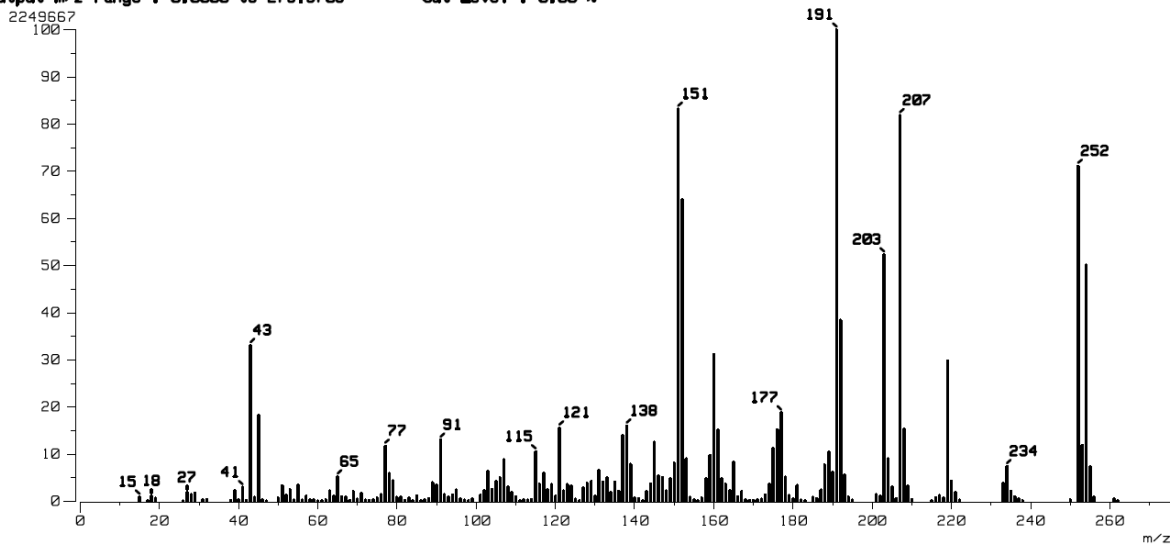
Espectro 74. RMN en 2D: HMBC de los compuestos **11A**, **11B** y **12**.



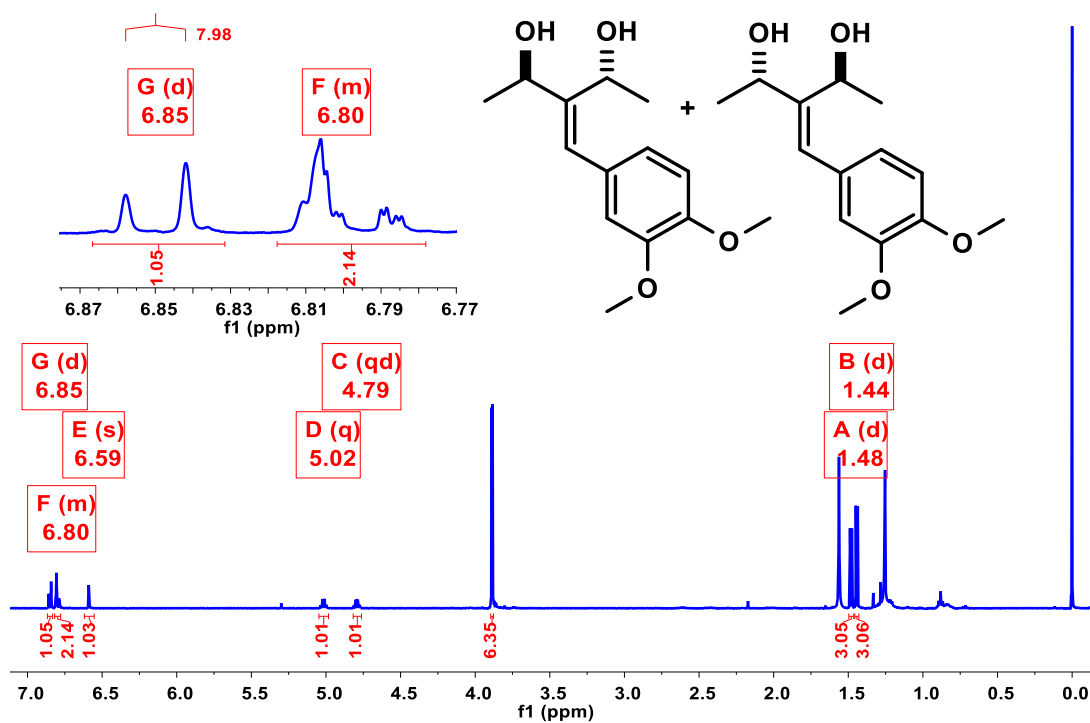
C:\INFRARROJO\AIR-LEP-IQUI-007_19\DrEnriquez\073.0 Dr.R.Enriquez 261118REDF2629 KBr/Pastilla 25/01/2019

Espectro 75. Espectroscopia Infrarroja de los compuestos 11A, 11B y 12.

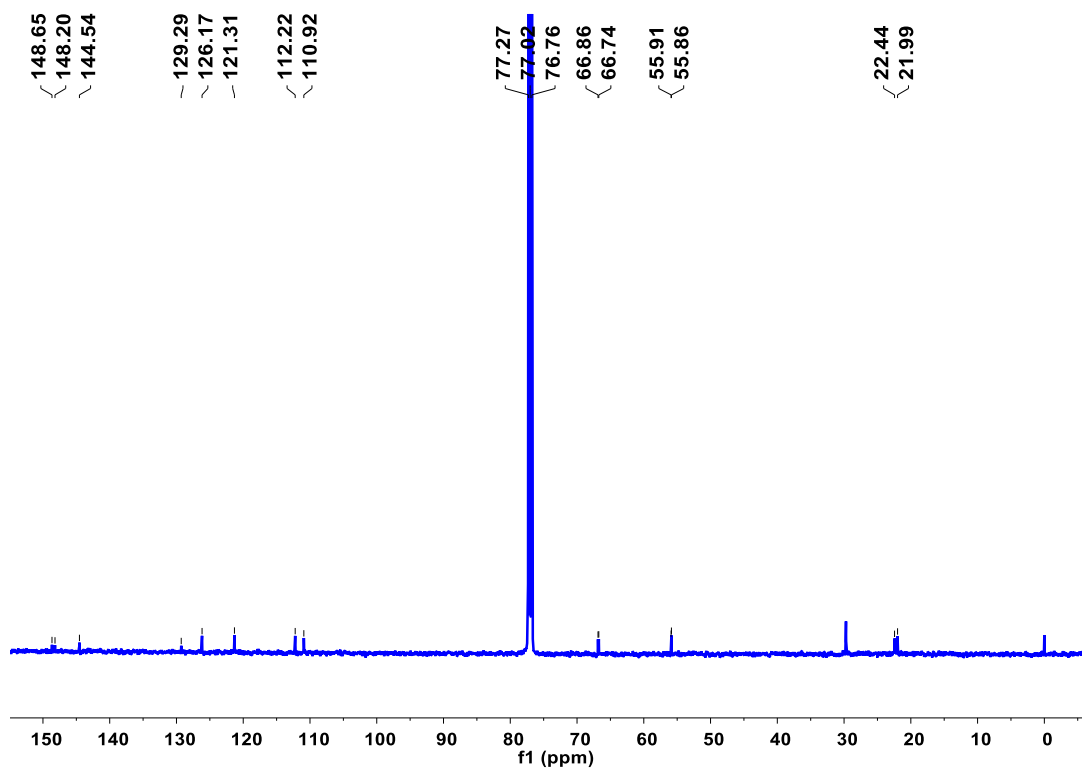
[Mass Spectrum]
Data : Dr-Enriquez-Raul-019 Date : 24-Jan-2019 18:39
Sample: 52 1001RED2629 Jeol SX102R
Note : Operadores Carmen Garcia Javier Perez
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 0.68 min Scan# : (19,23)
BP : m/z 191.0000 Int. : 214.55
Output m/z range : 0.0000 to 275.3709 Cut Level : 0.00 %



Espectro 76. Espectrometría de Masas (Impacto Electrónico) de los compuestos 11A, 11B y 12.



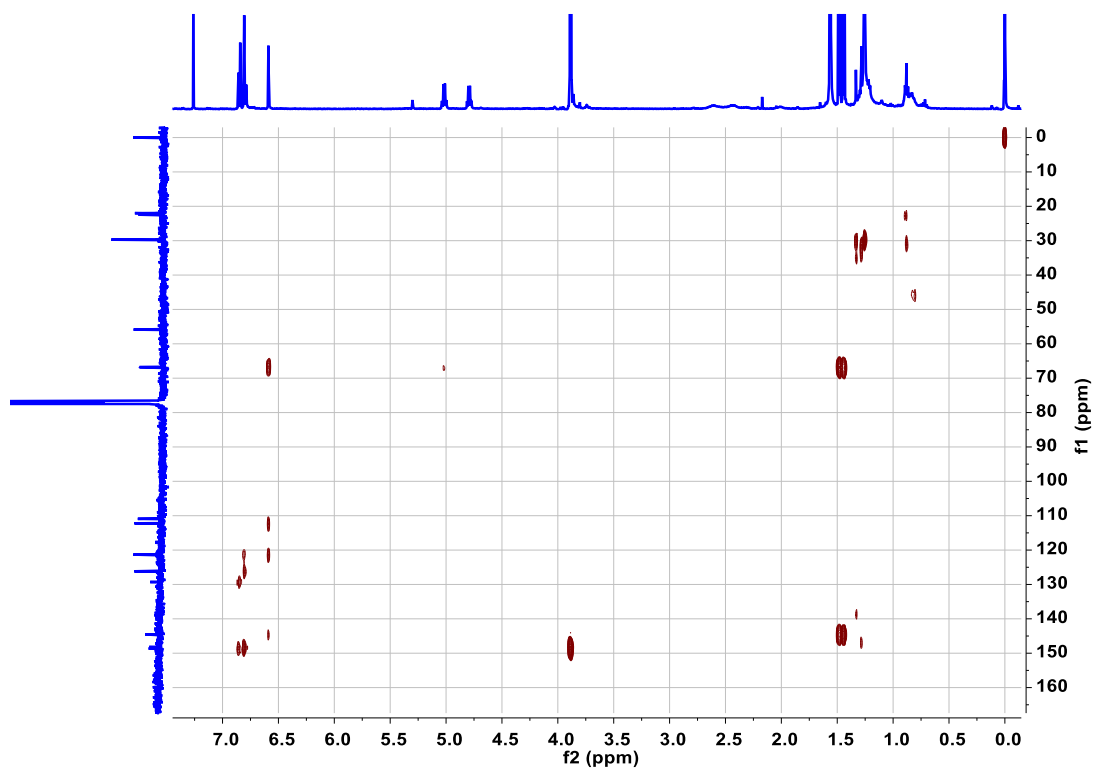
Espectro 77. RMN de ^1H del compuesto 13.



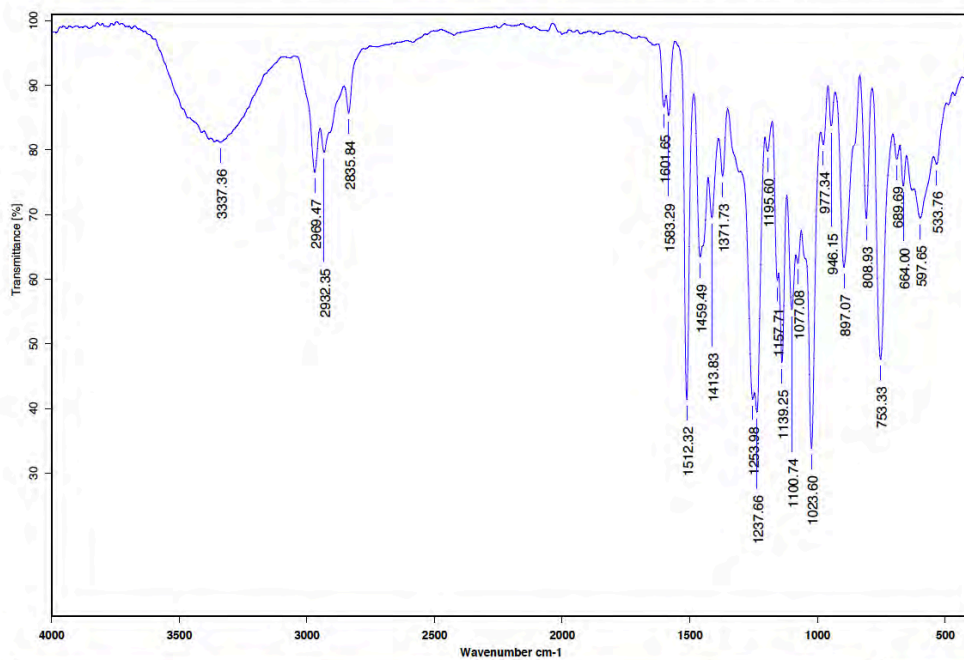
Espectro 78. RMN de ^{13}C del compuesto 13.



Espectro 79. RMN en 2D: HSQC del compuesto 13.



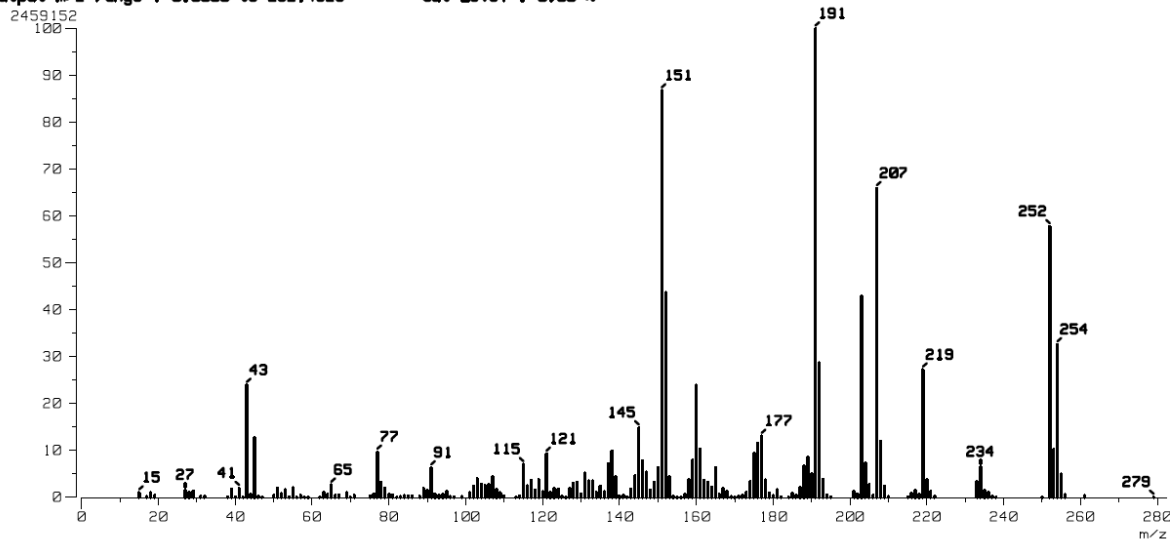
Espectro 80. RMN en 2D: HMBC del compuesto 13.



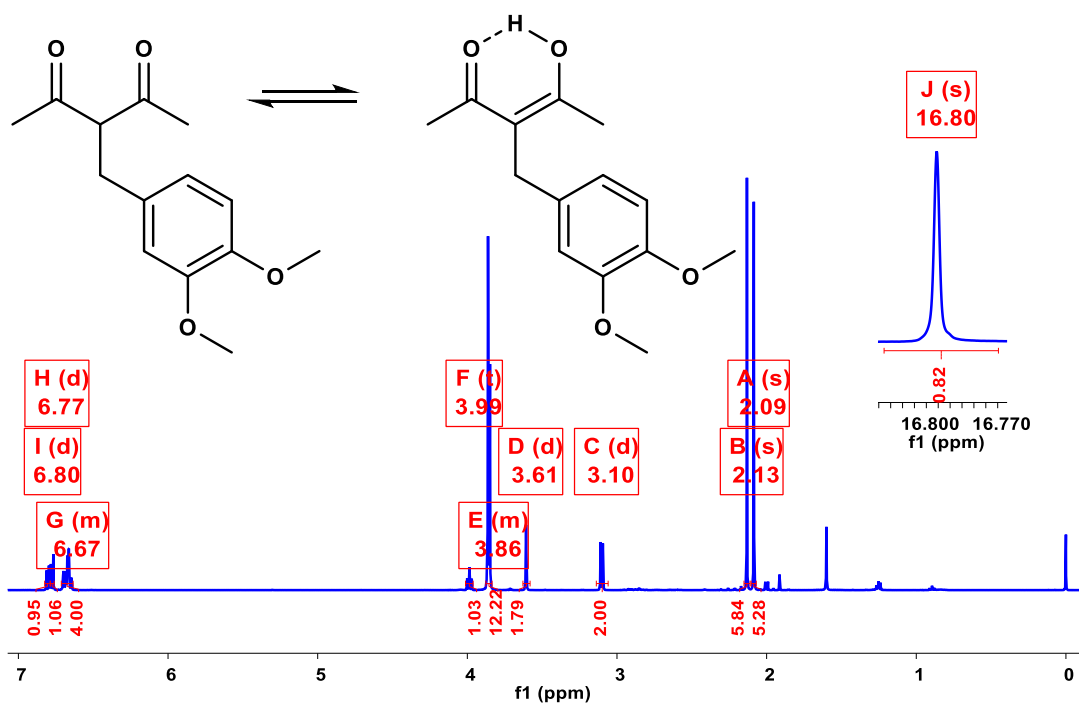
C:\INFRARROJO\AIR-LEP-IQUI-007_19\DrEnriquez\072.0 Dr.R.Enriquez 1101RED1516 Pelicula RF 25/01/2019

Espectro 81. Espectroscopia Infrarroja del compuesto 13.

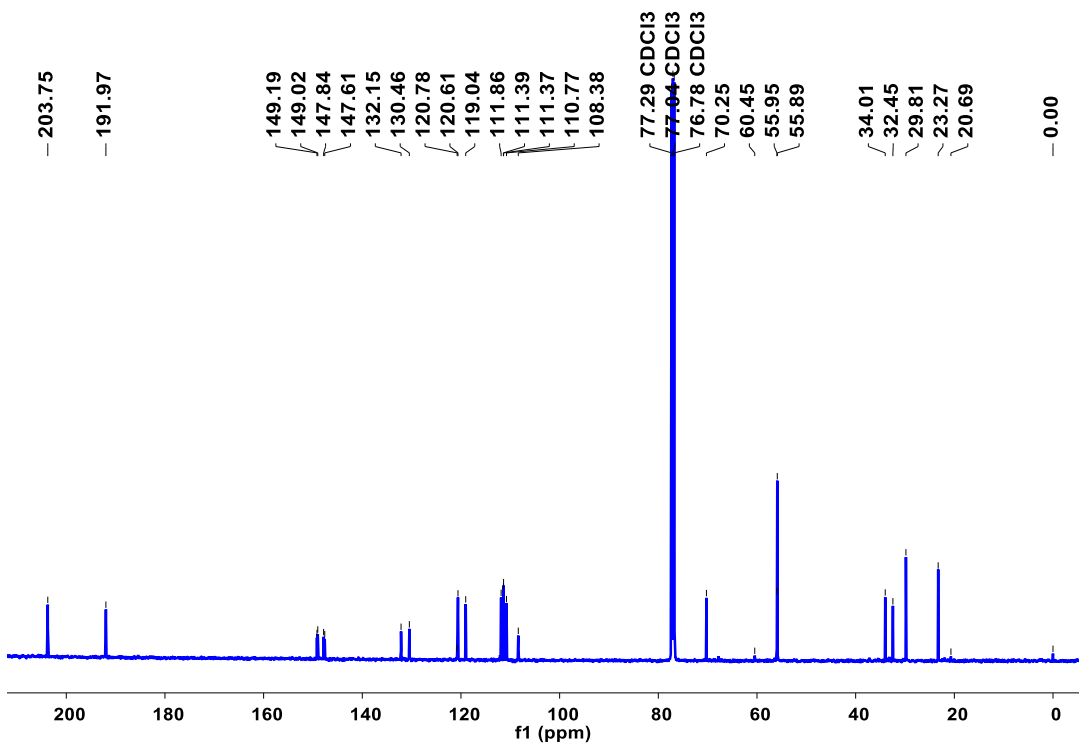
[Mass Spectrum]
Data : Dr-Enriquez-Raul-018 Date : 24-Jan-2019 18:36
Sampler 51 1001RED1516 Jeol SX102R
Note : Operadores Carmen Garcia Javier Perez
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 0.54 min Scan# : (15,20)
BP : m/z 191.0000 Int. : 234.52
Output m/z range : 0.0000 to 282.4926 Cut Level : 0.00 %



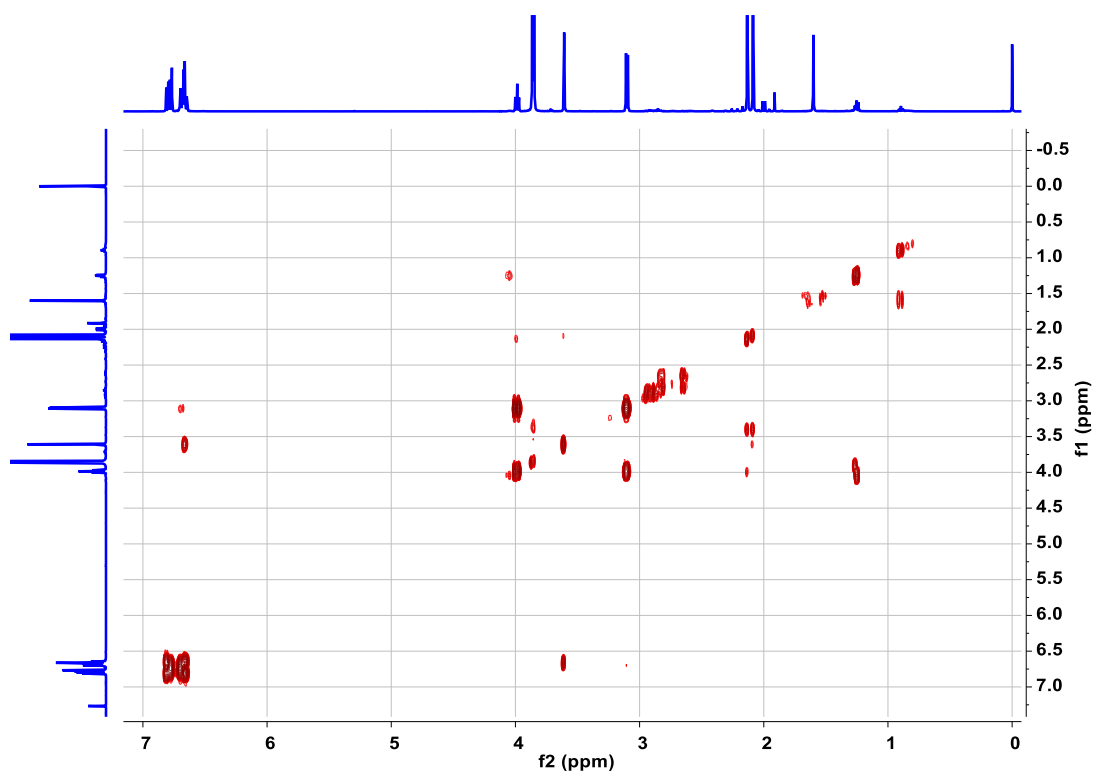
Espectro 82. Espectrometría de Masas (Impacto Electrónico) del compuesto 13.



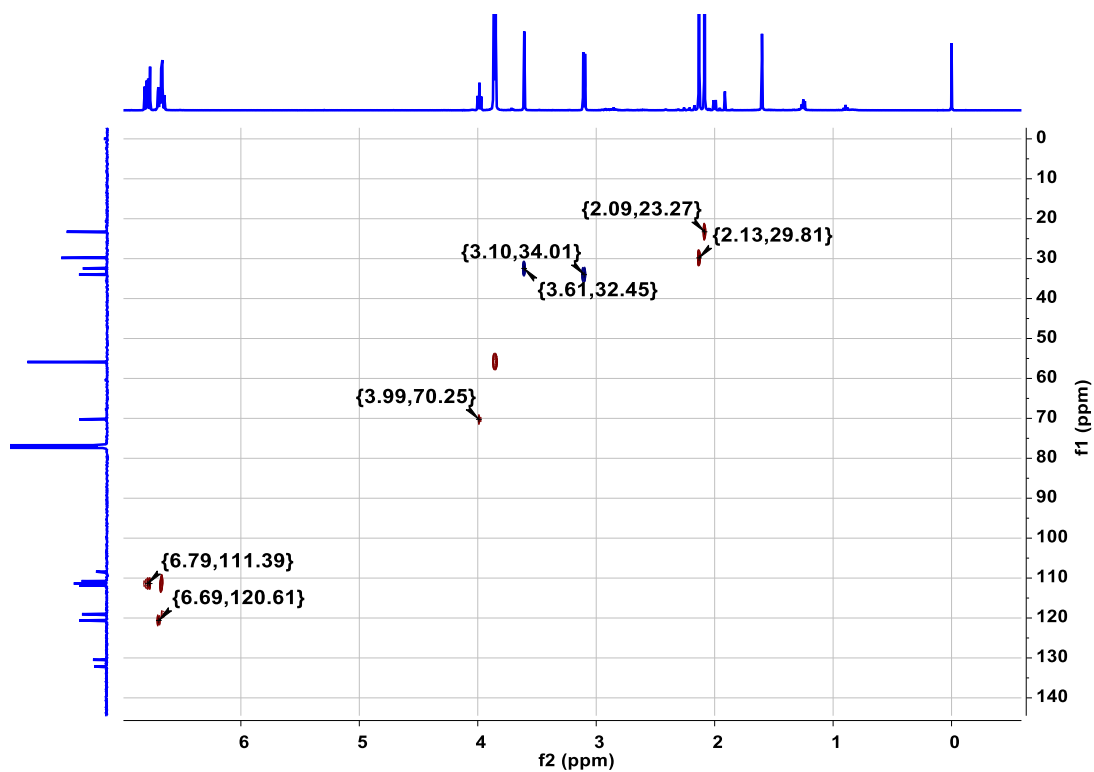
Espectro 83. RMN de ^1H del compuesto 14.



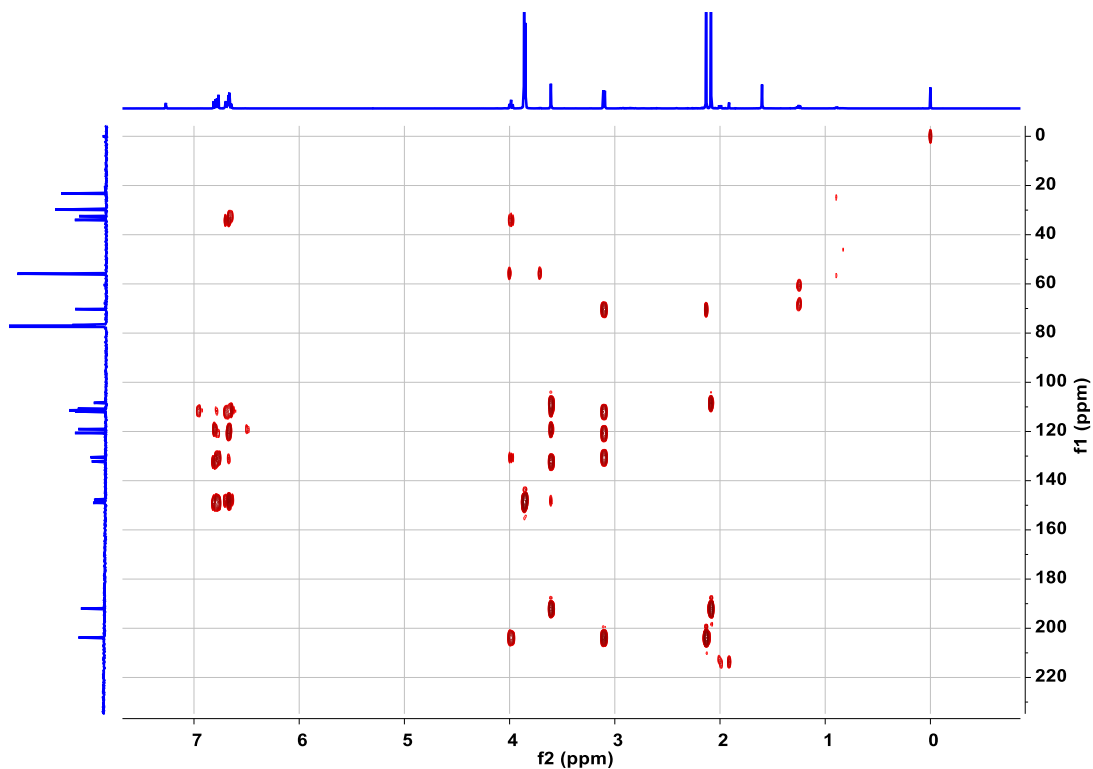
Espectro 84. RMN de ^{13}C del compuesto 14.



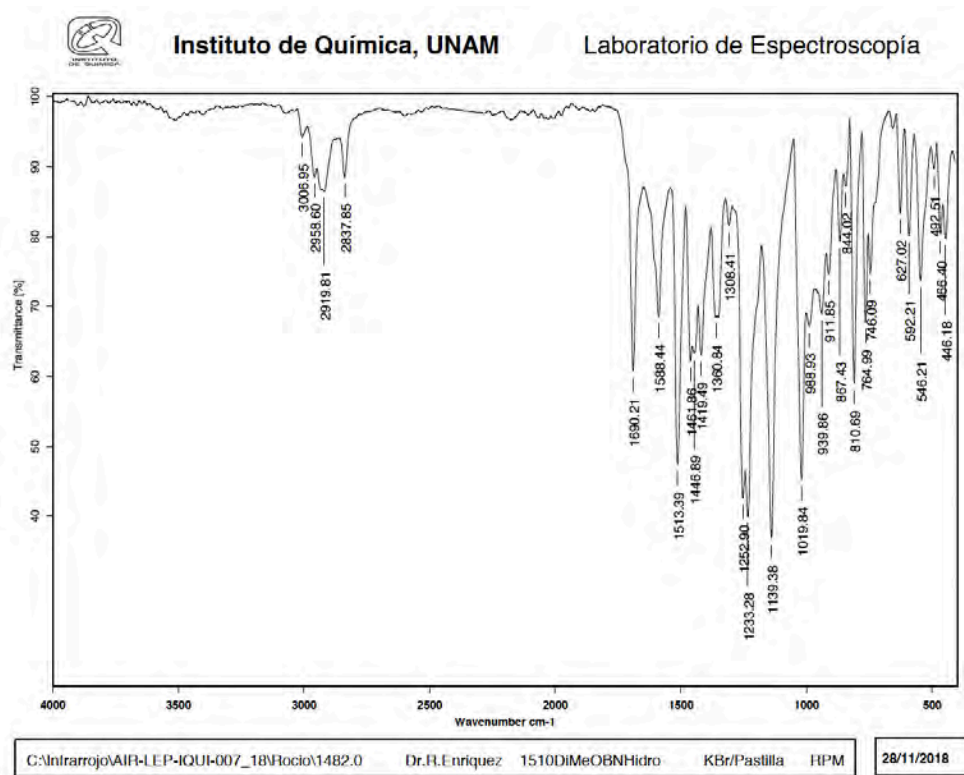
Espectro 85. RMN en 2D: COSY del compuesto **14**.



Espectro 86. RMN en 2D: HSQC del compuesto **14**.

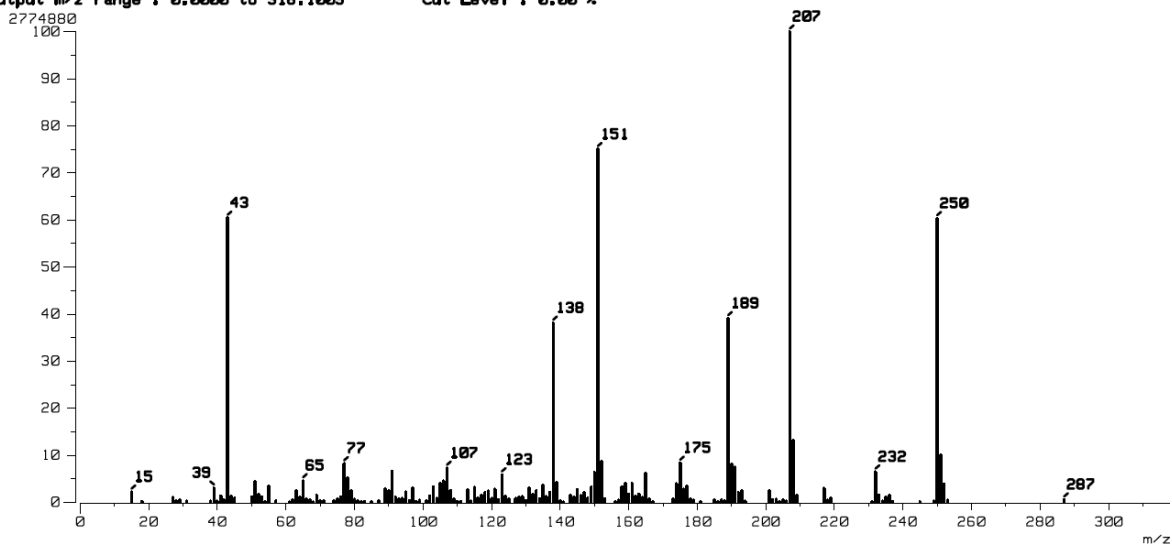


Espectro 87. RMN en 2D: HMBC del compuesto 14.

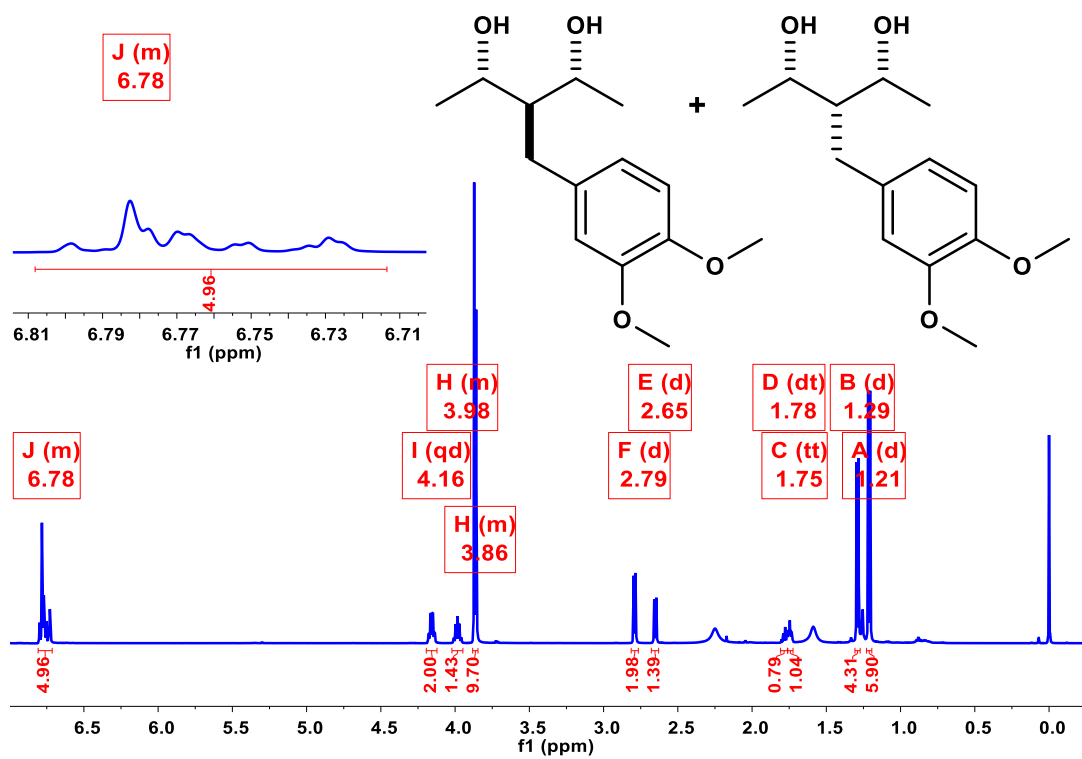


Espectro 88. Espectroscopia Infrarroja del compuesto 14.

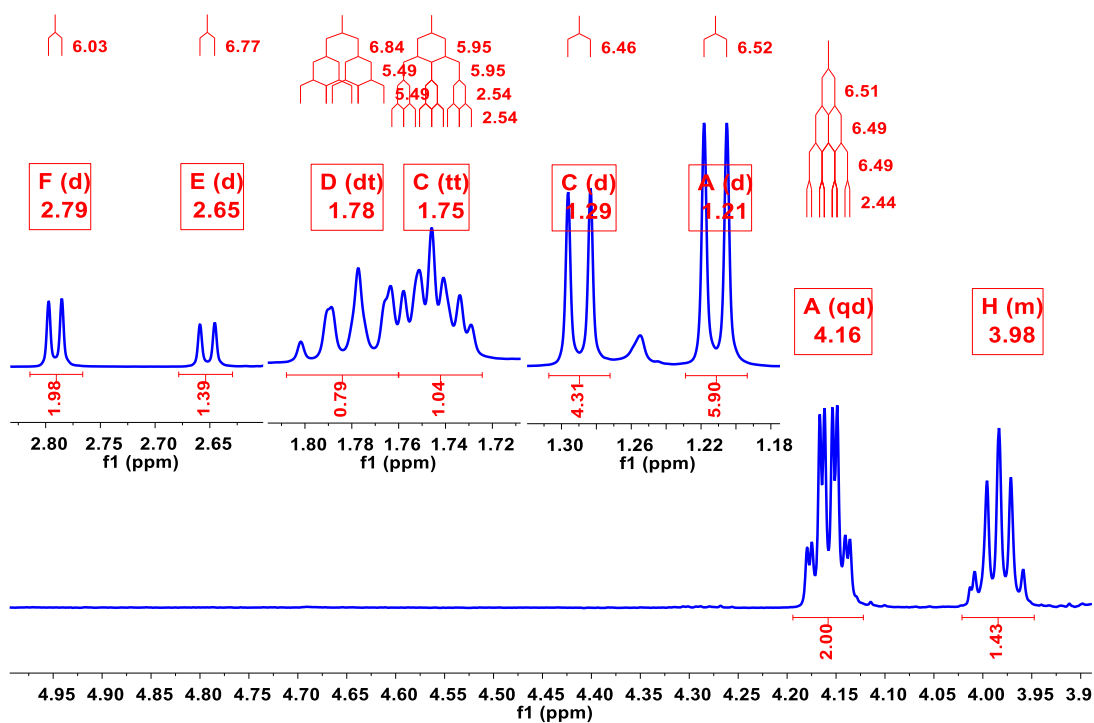
[Mass Spectrum]
 Data : Dr-Enriquez-Raul-089 Date : 10-Dec-2018 17:28
 Sample: 2554 151001MeOBNNID Jeol SX102R
 Note : Operadores Carmen Garcia Javier Perez
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
 RT : 0.34 min Scan# : (10,12)
 BP : m/z 207.0000 Int. : 254.63
 Output m/z range : 0.0000 to 318.1009 Cut Level : 0.00 %



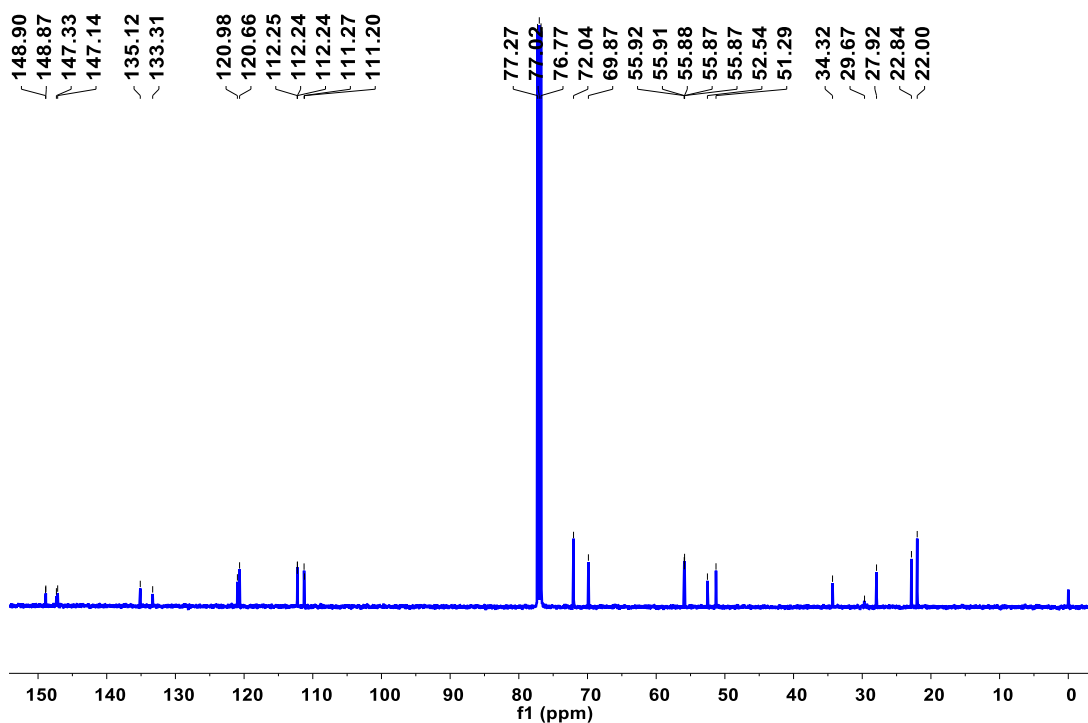
Espectro 89. Espectrometría de Masas (Impacto Electrónico) del compuesto 14.



Espectro 90. RMN de ¹H de los compuestos 11A y 11B.



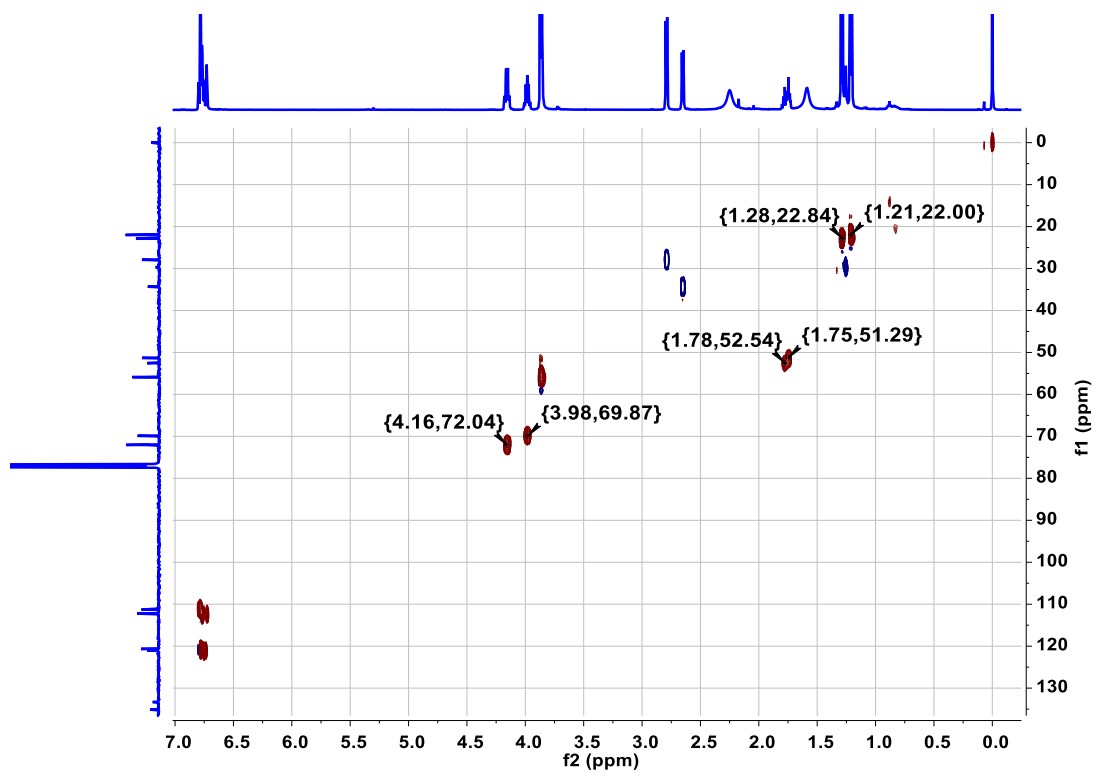
Espectro 91. RMN de ^1H , expansión de la región alifática y bencílica de los compuestos **11A** y **11B**.



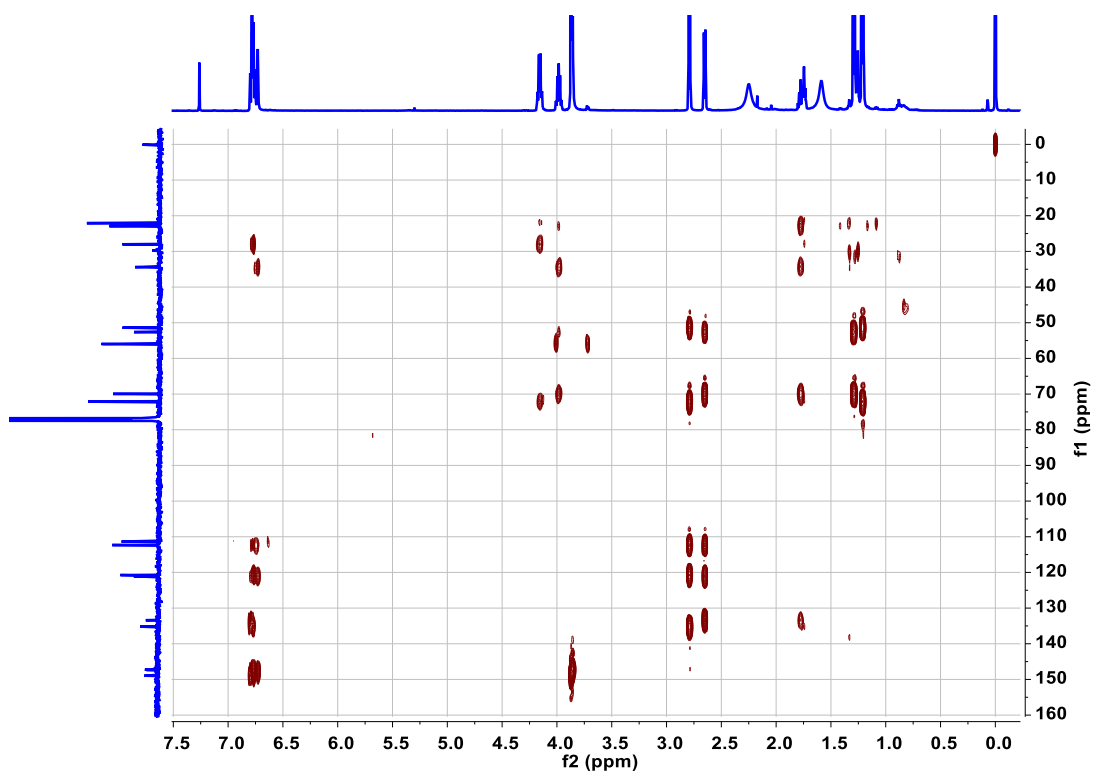
Espectro 92. RMN de ^{13}C de los compuestos **11A** y **11B**.



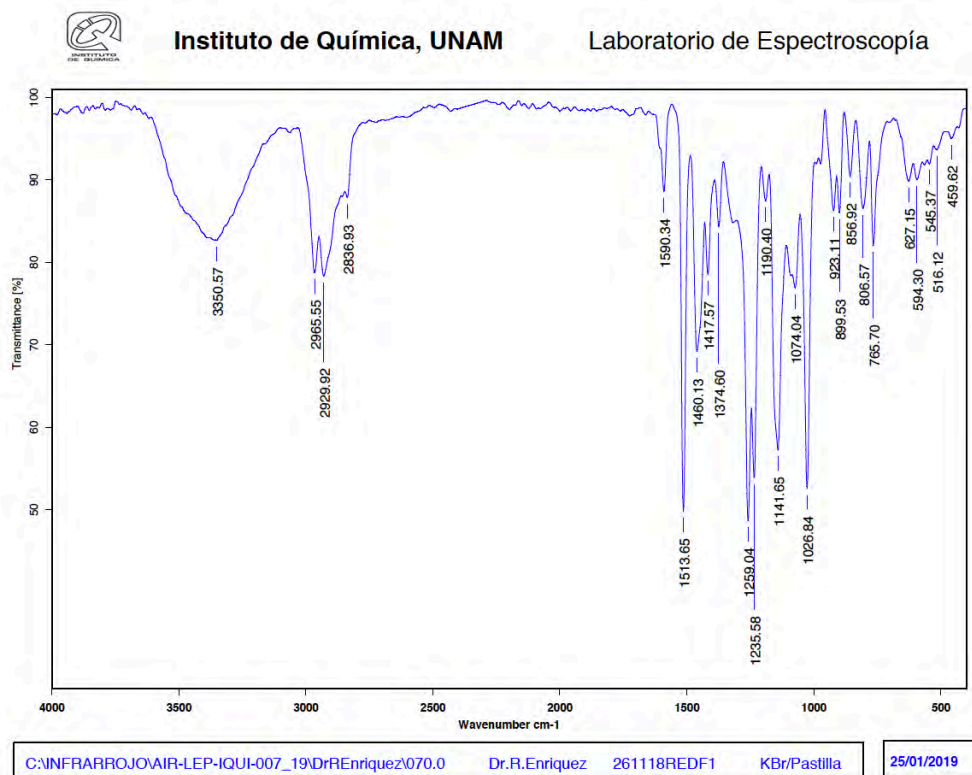
Espectro 93. RMN en 2D: COSY de los compuestos 11A y 11B.



Espectro 94. RMN en 2D: HSQC de los compuestos 11A y 11B.

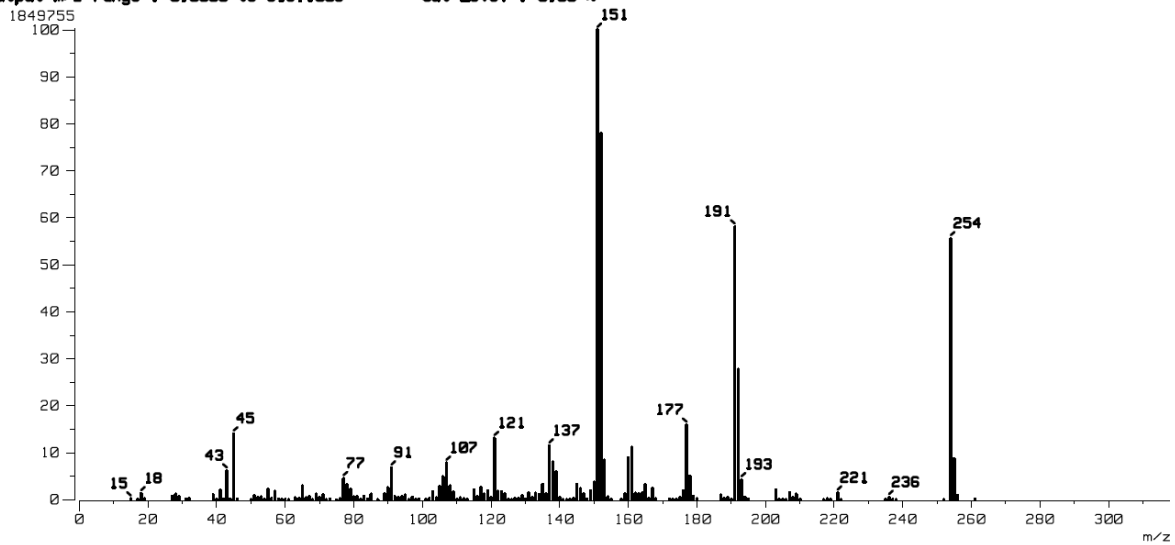


Espectro 95. RMN en 2D: HMBC de los compuestos **11A** y **11B**.

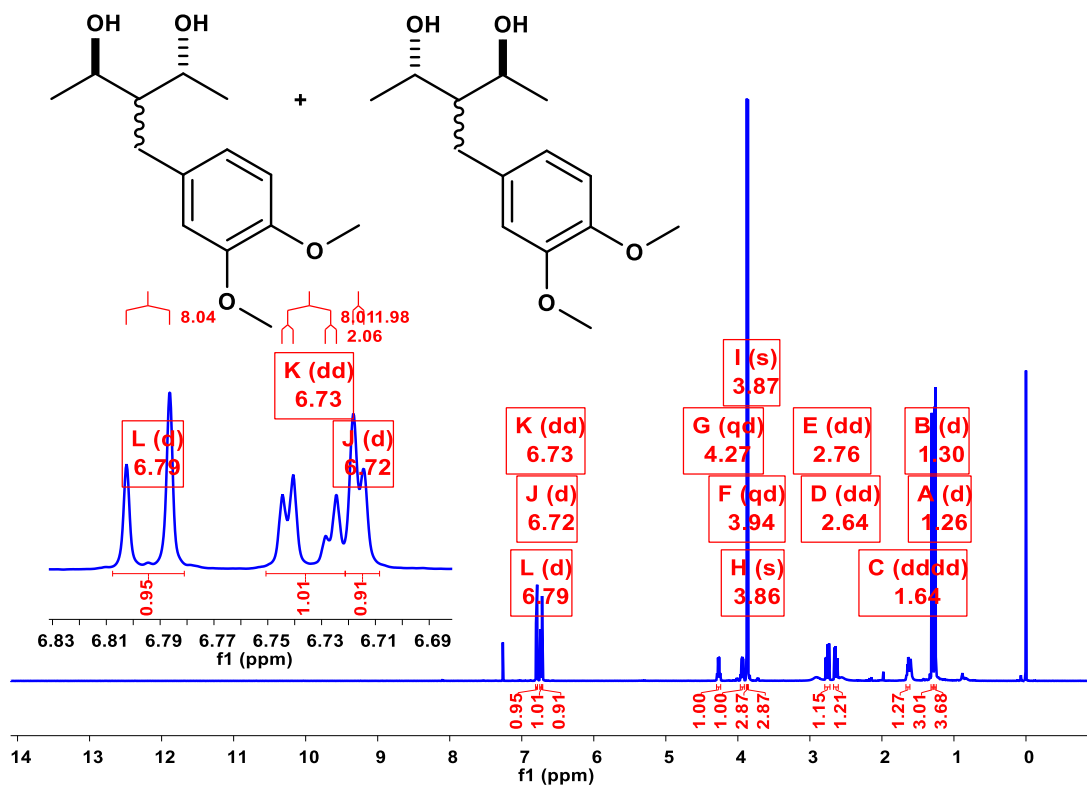


Espectro 96. Espectroscopia Infrarroja de los compuestos **11A** y **11B**.

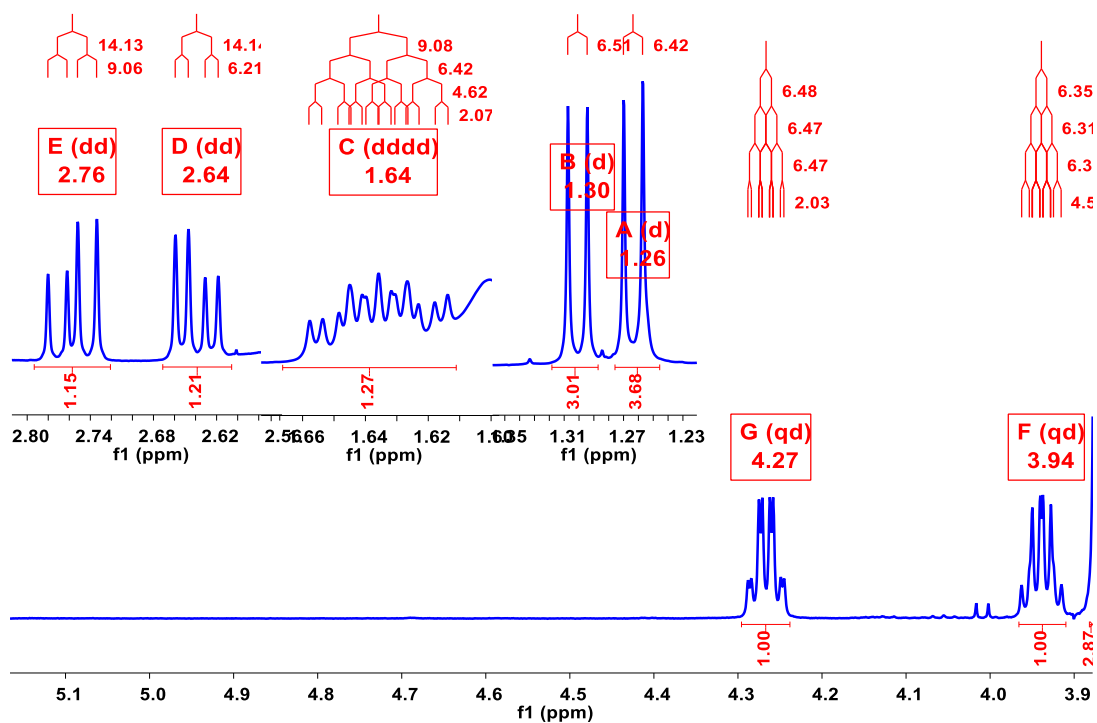
[Mass Spectrum]
 Data : Dr-Enriquez-Raul-016 Date : 24-Jan-2019 18:29
 Sample: 49 261118REF1 Jeol SX102A
 Note : Operadores Carmen Garcia Javier Perez
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
 RT : 0.68 min Scan# : (18,25)
 AP : m/z 151.0000 Int. : 175.90
 Output m/z range : 0.0000 to 318.1009 Cut Level : 0.00 %



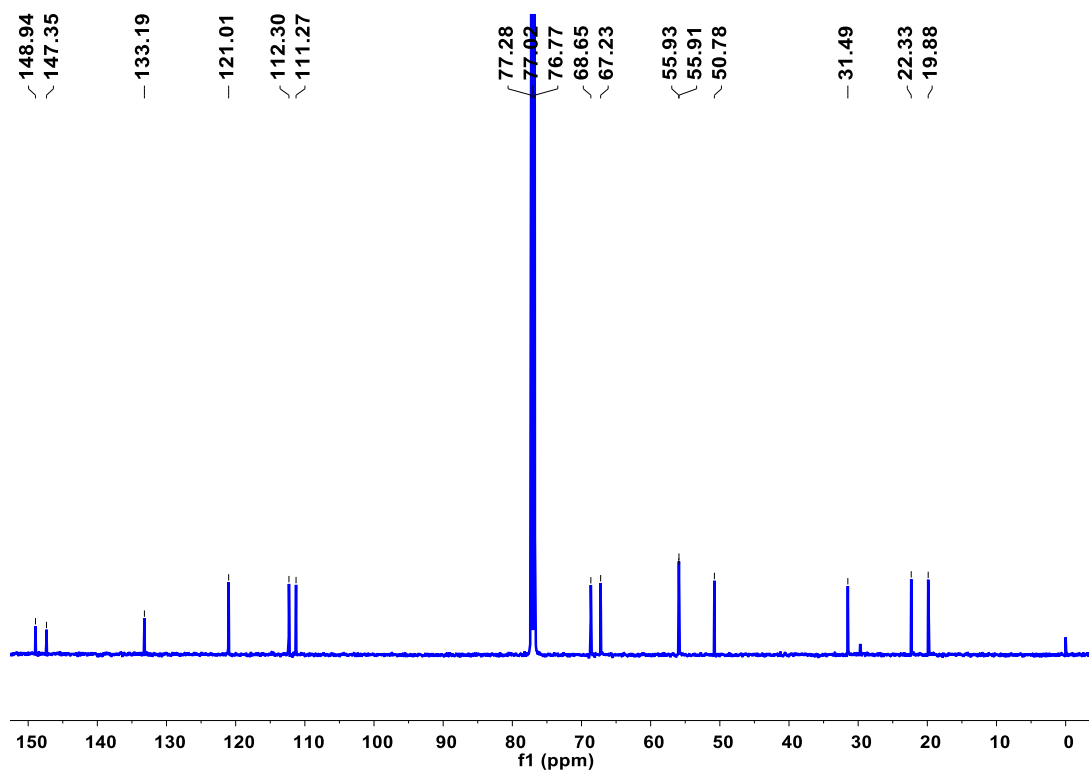
Espectro 97. Espectrometría de Masas (Impacto Electrónico) de los compuestos 11A y 11B.



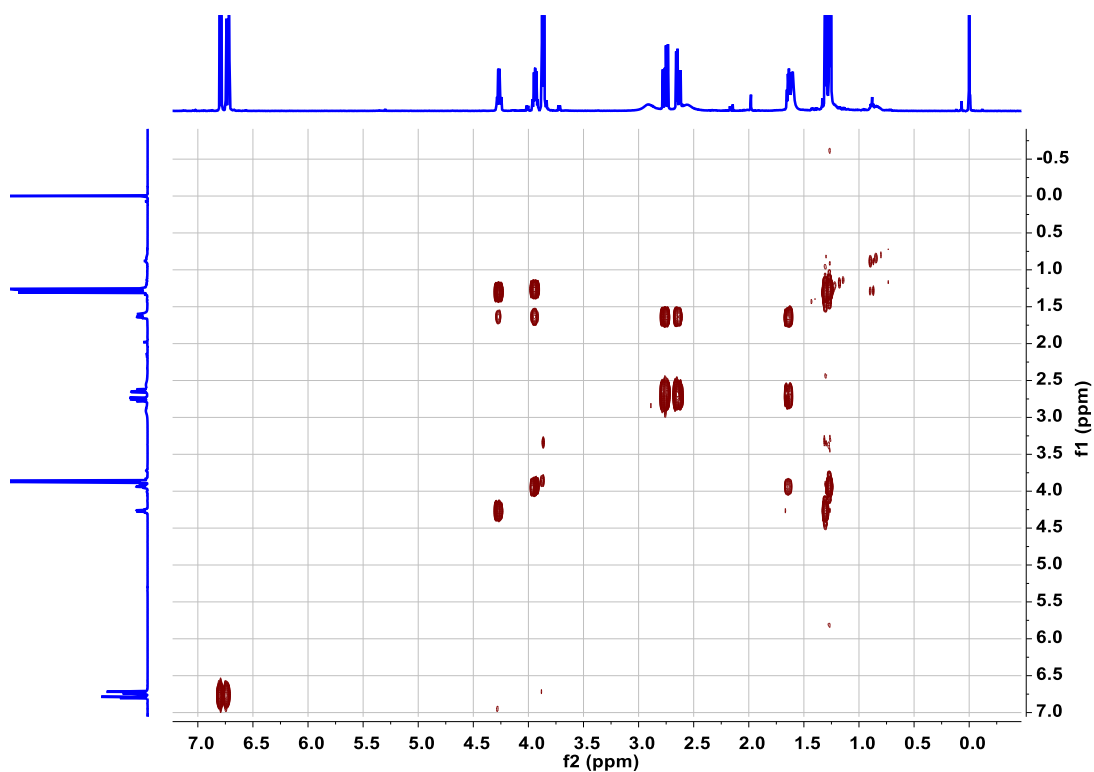
Espectro 98. RMN de ¹H del compuesto 15.



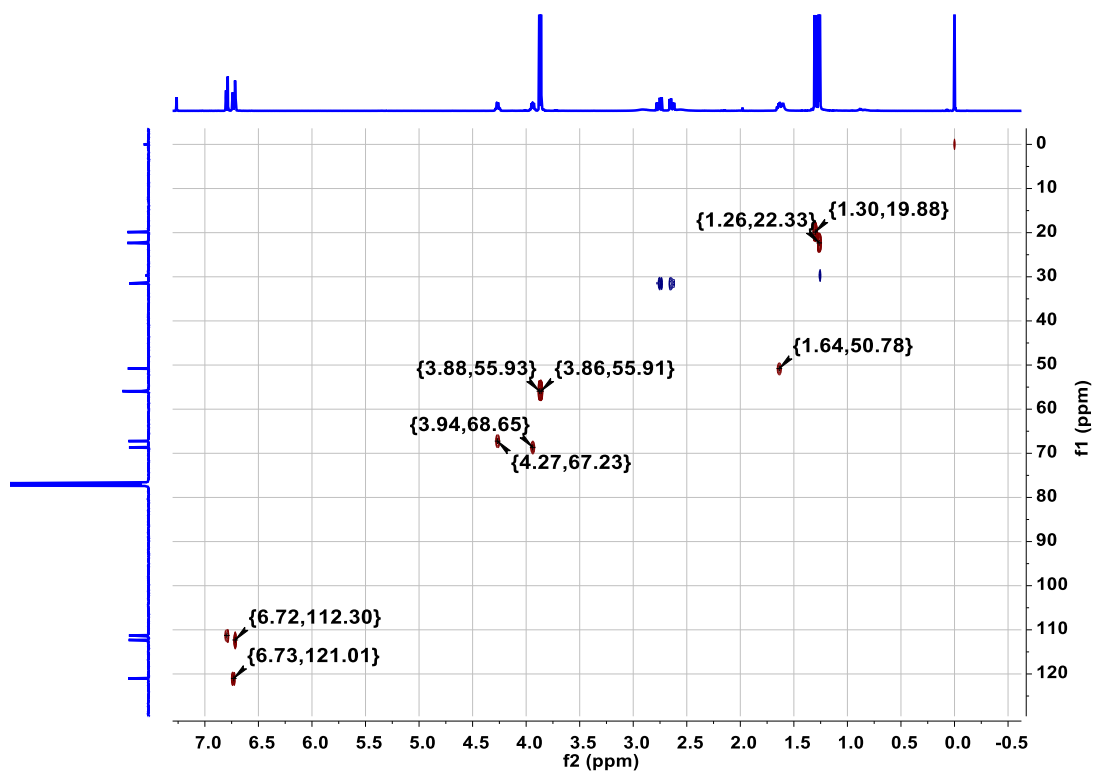
Espectro 99. RMN de ^1H , expansión de la región alifática y bencílica del compuesto **15**.



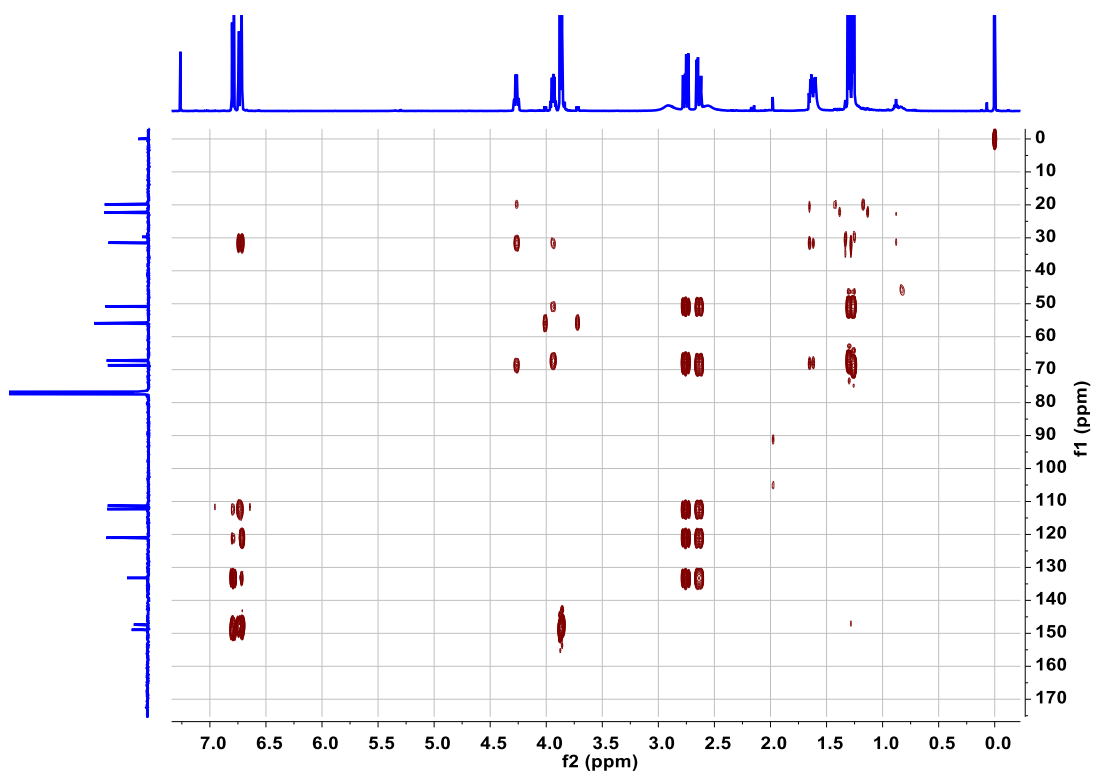
Espectro 100. RMN de ^{13}C del compuesto **15**.



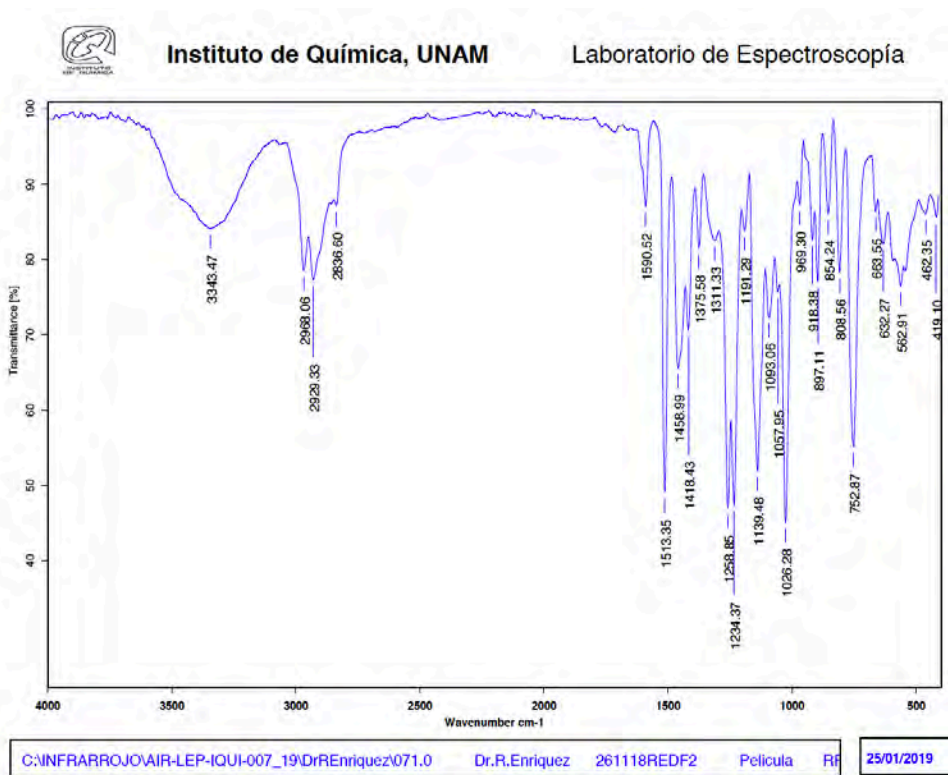
Espectro 101. RMN en 2D: COSY del compuesto **15**.



Espectro 102. RMN en 2D: HSQC del compuesto **15**.

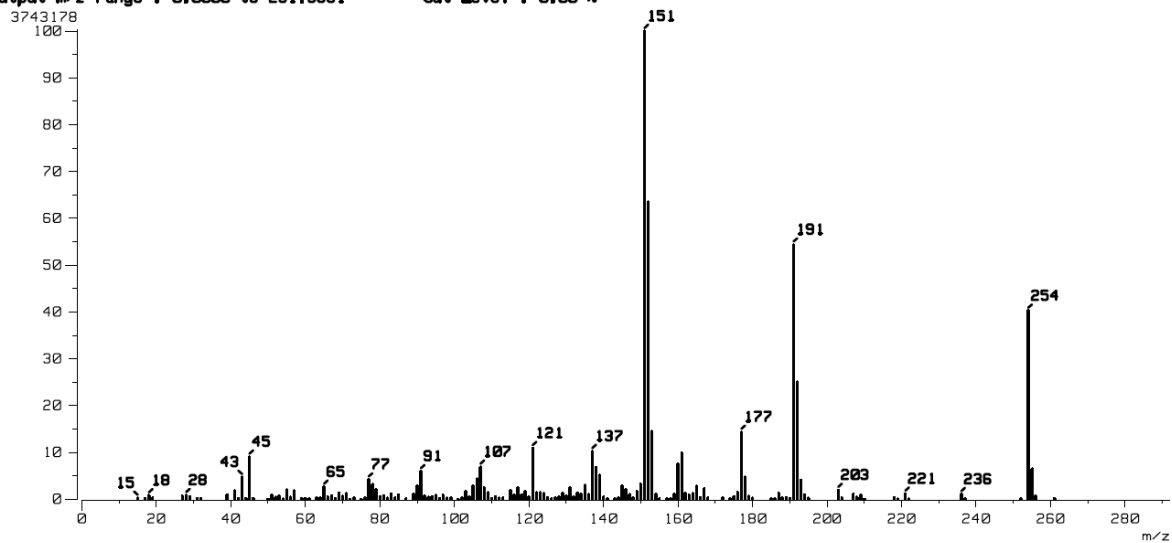


Espectro 103. RMN en 2D: HMBC del compuesto **15**.

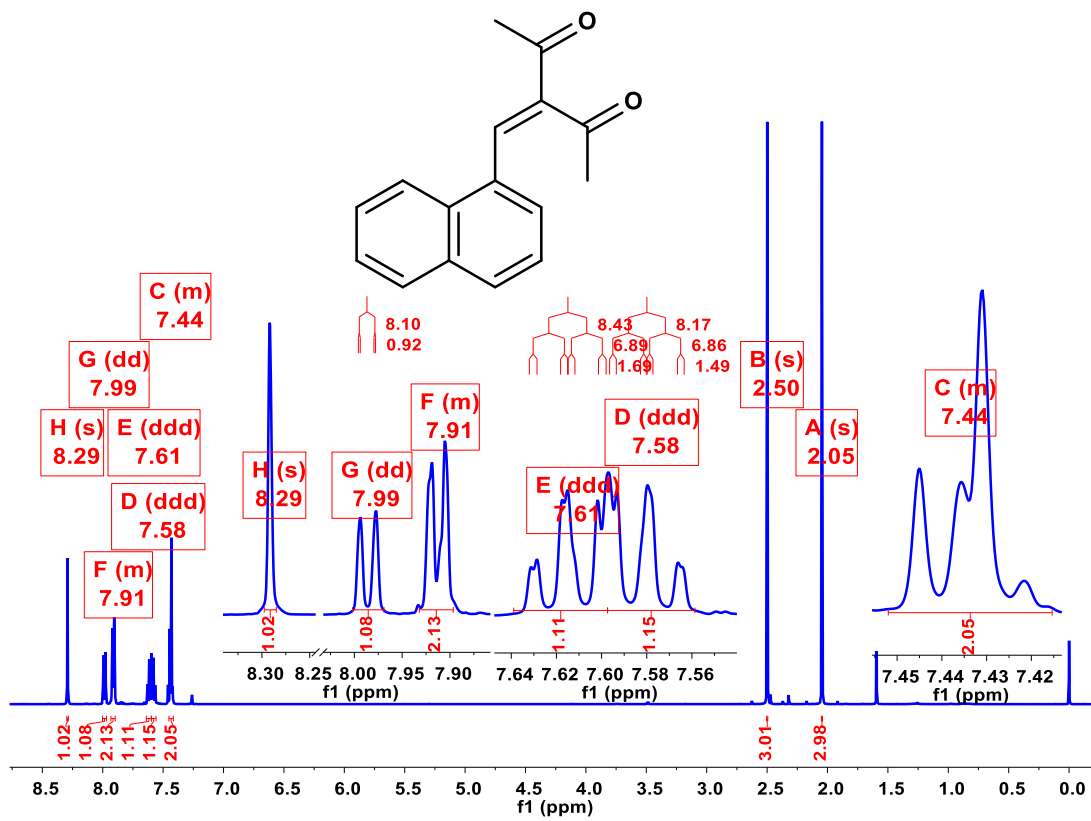


Espectro 104. Espectroscopia Infrarroja del compuesto **15**.

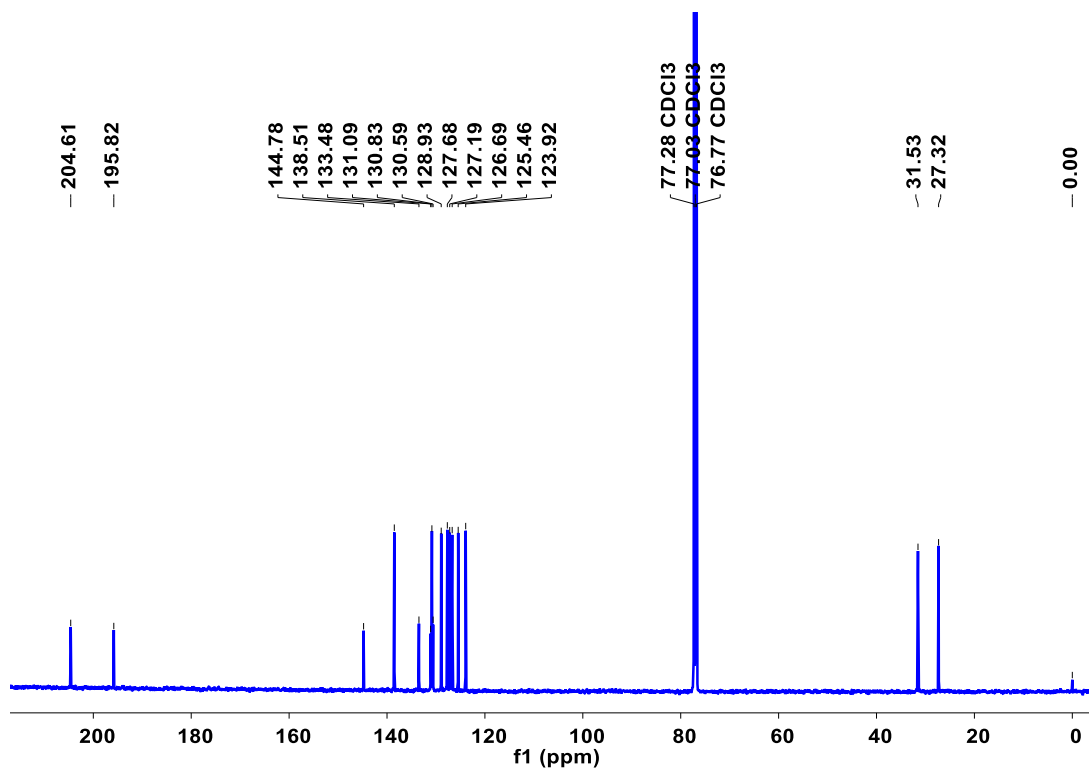
[Mass Spectrum]
 Data : Dr-Enriquez-Raul-017 Date : 24-Jan-2019 18:33
 Sample: 50 261118REDF2 Jeol SX102A
 Note : Operadores Carmen Garcia Javier Perez
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
 RT : 0.54 min Scan# : (15,19)
 BP : m/z 151.0000 Int. : 355.95
 Output m/z range : 0.0000 to 291.9881 Cut Level : 0.00 %



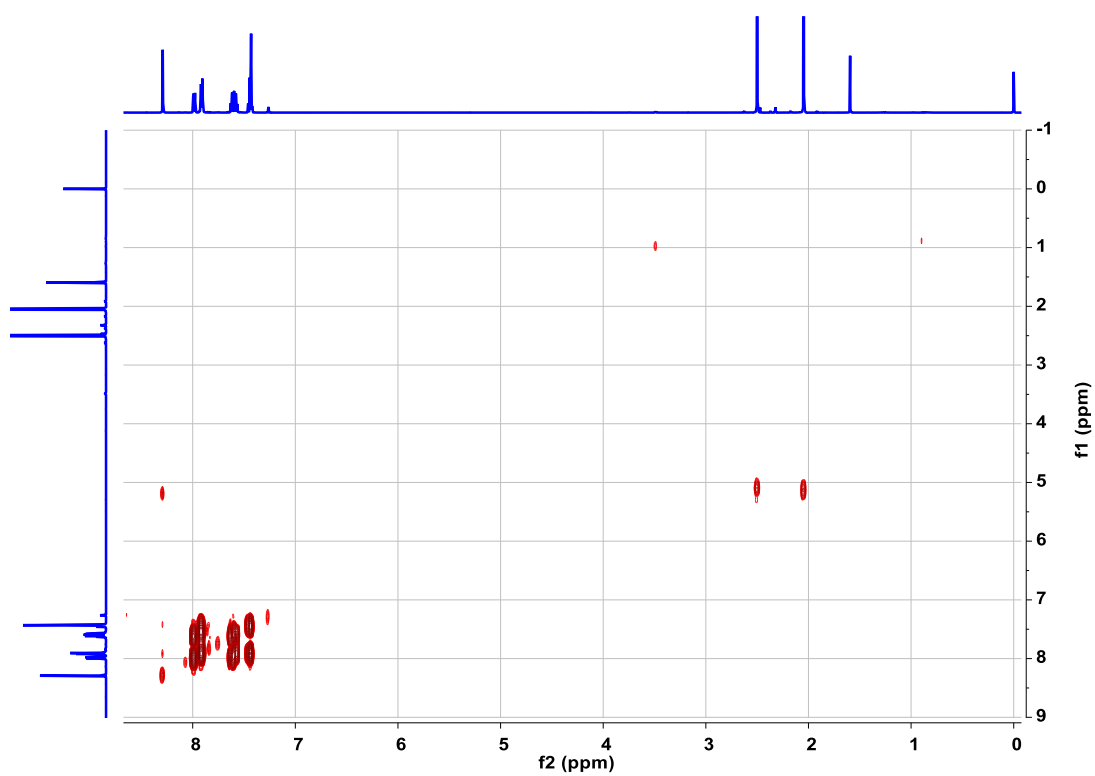
Espectro 105. Espectrometría de Masas (Impacto Electrónico) del compuesto 15.



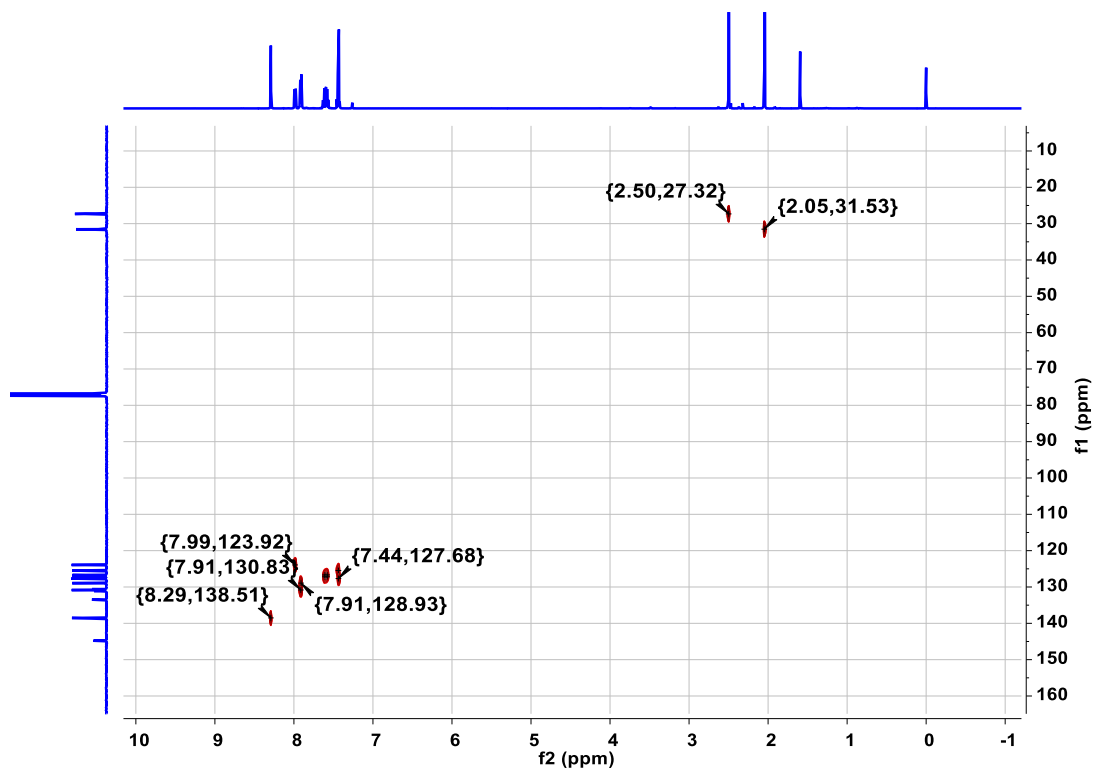
Espectro 106. RMN de ¹H del compuesto 16.



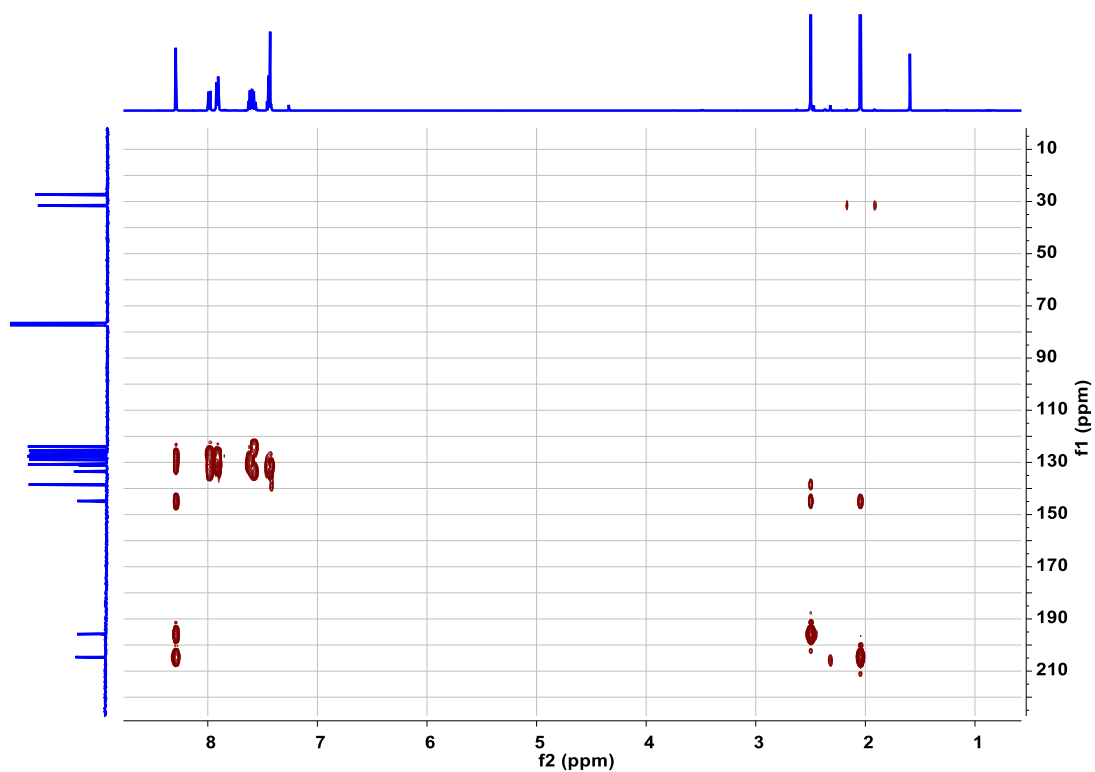
Espectro 107. RMN de ^{13}C del compuesto 16.



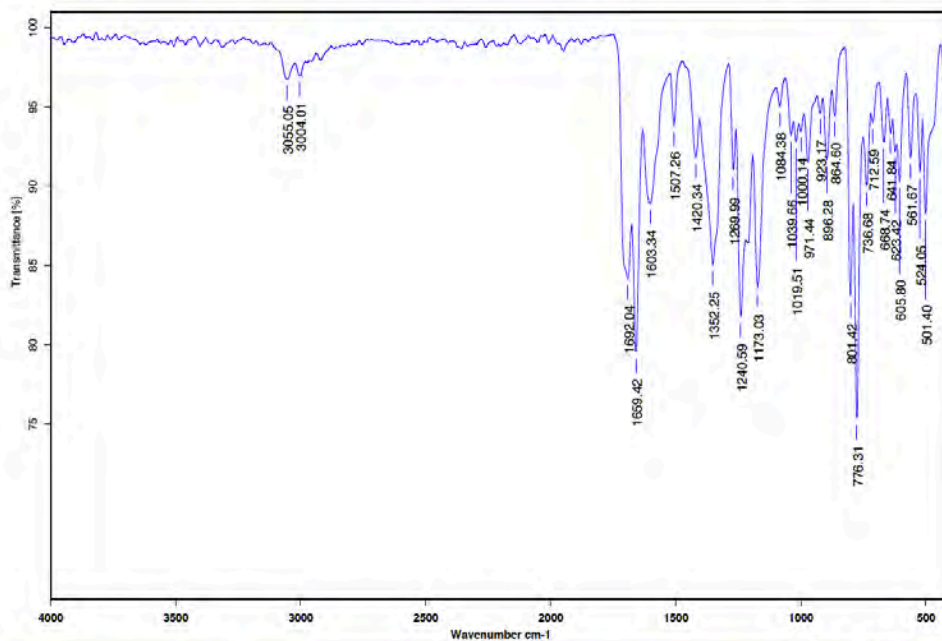
Espectro 108. RMN en 2D: COSY del compuesto 16.



Espectro 109. RMN en 2D: HSQC del compuesto **16**.



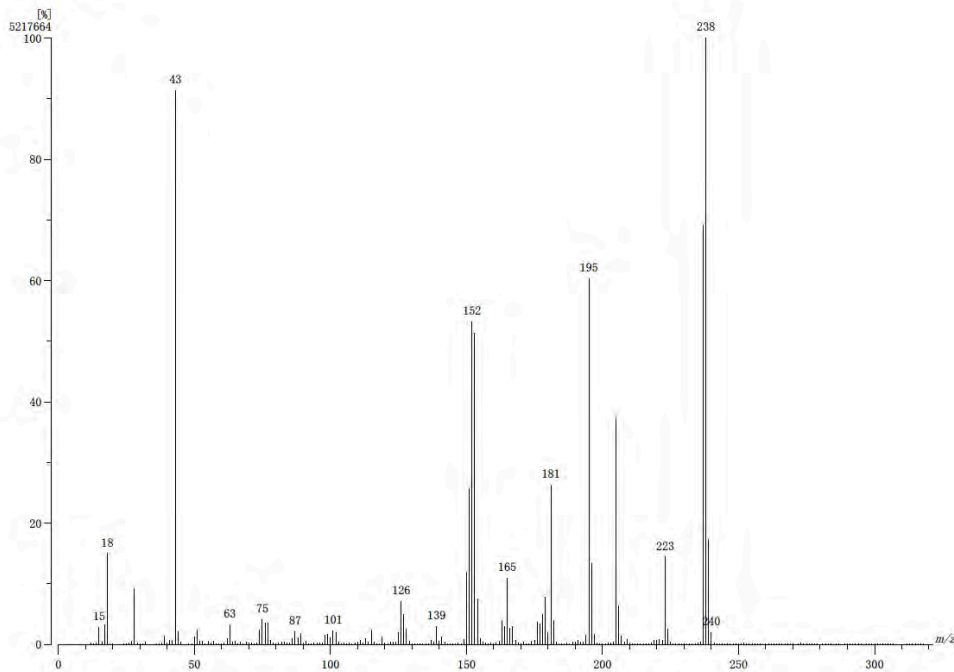
Espectro 110. RMN en 2D: HMBC del compuesto **16**.



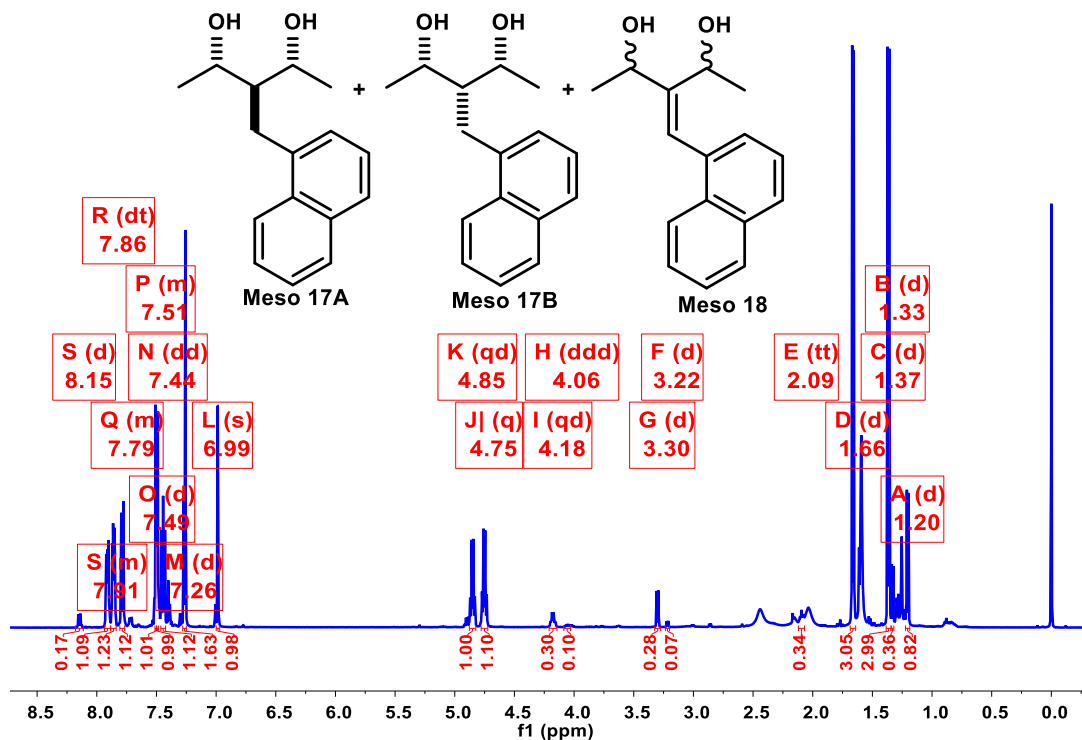
C:\Infrarojo\AIR-LEP-IQUI-007_19\DrREnriquez\369.0 Dr.R.Enriquez 2610BN1Nafta Pelicula RPM 20/03/2019

Espectro 111. Espectroscopia Infrarroja del compuesto 16.

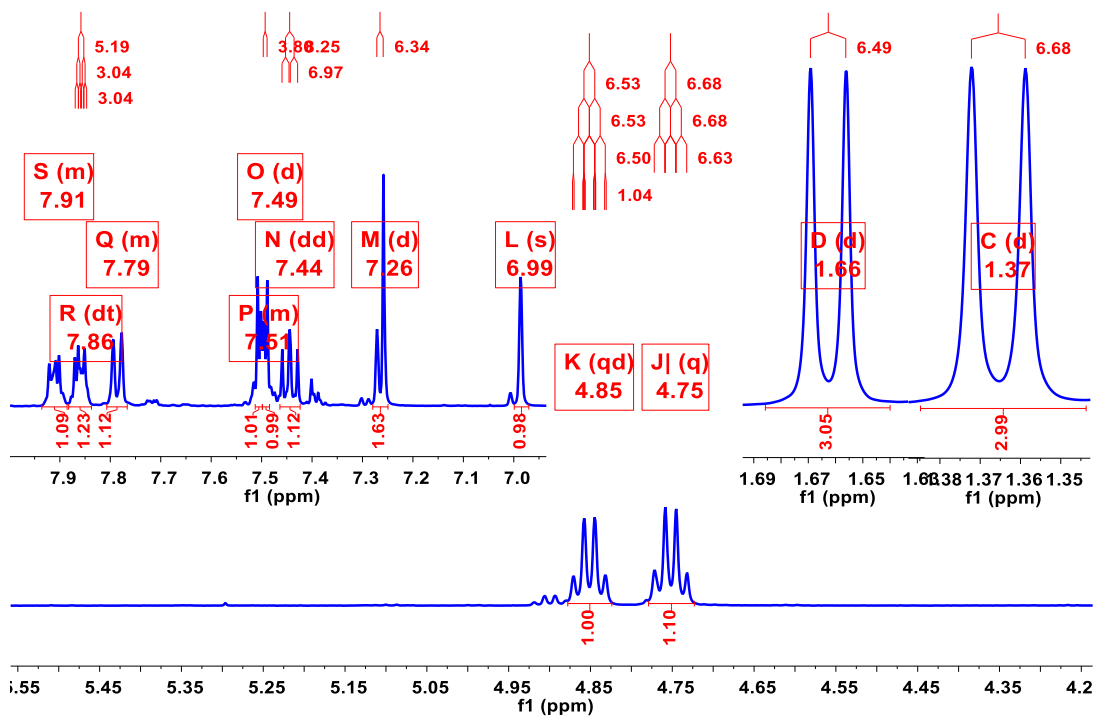
[Mass Spectrum]
Data : Dr-Enriquez-Rau092 Date : 22-Mar-2019 13:27
Instrument : MStation
Sample : 566 2610BNNAFTALDEHIDO
Note : Operador: Carmen Garcia-Javier Perez
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 0.58 min Scan#: (18.20) Temp : 3276.7 deg.C
BP : m/z 238 Int. : 497.80 (5217664)
Output m/z range : 0 to 321 Cut Level : 0.00 %



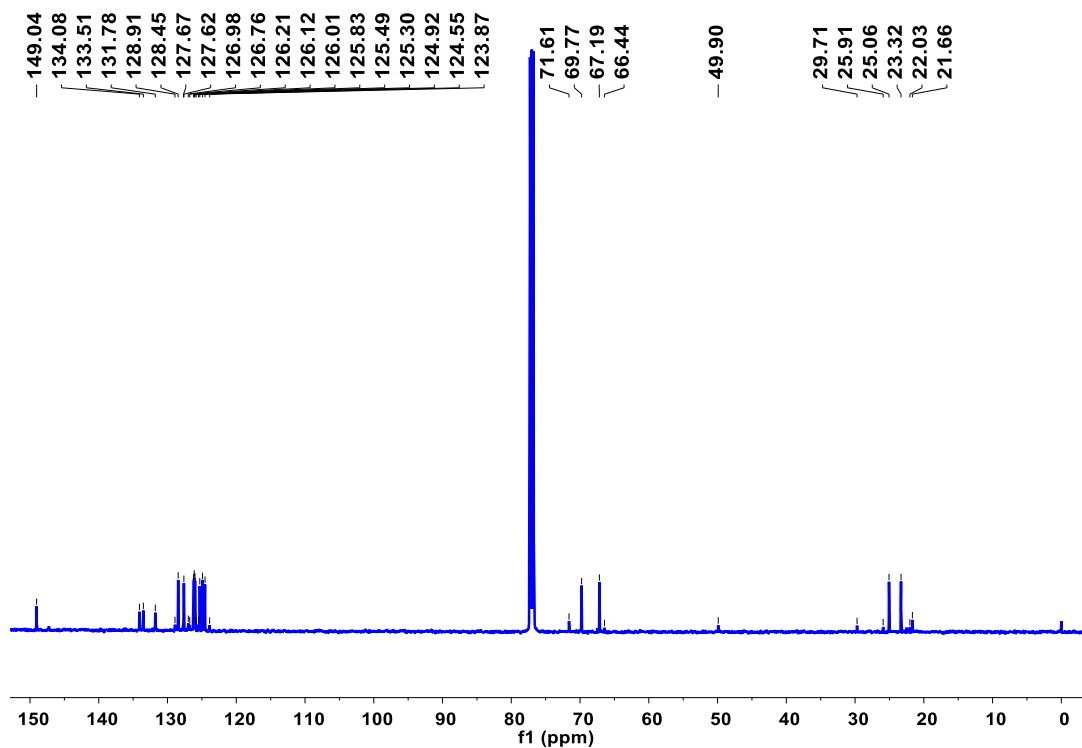
Espectro 112. Espectrometría de Masas (Impacto Electrónico) del compuesto 16.



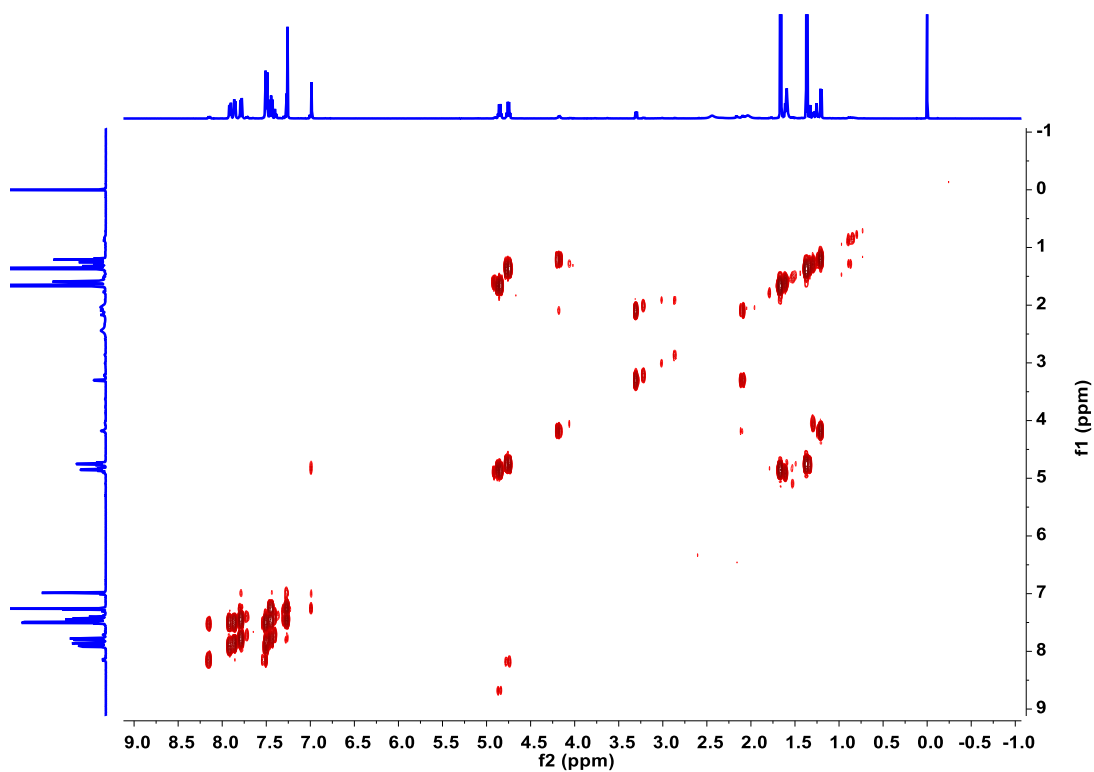
Espectro 113. RMN de ^1H de los compuestos 17A, 17B y 18.



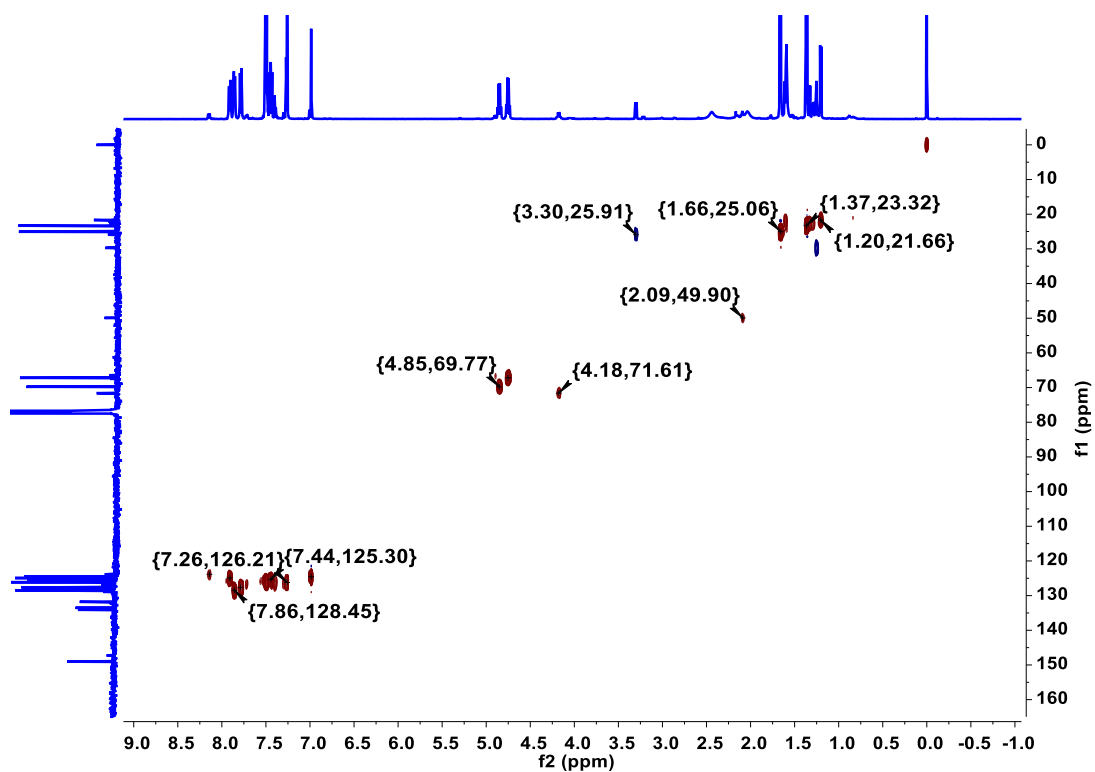
Espectro 114. RMN de ^1H señales características del compuesto 18.



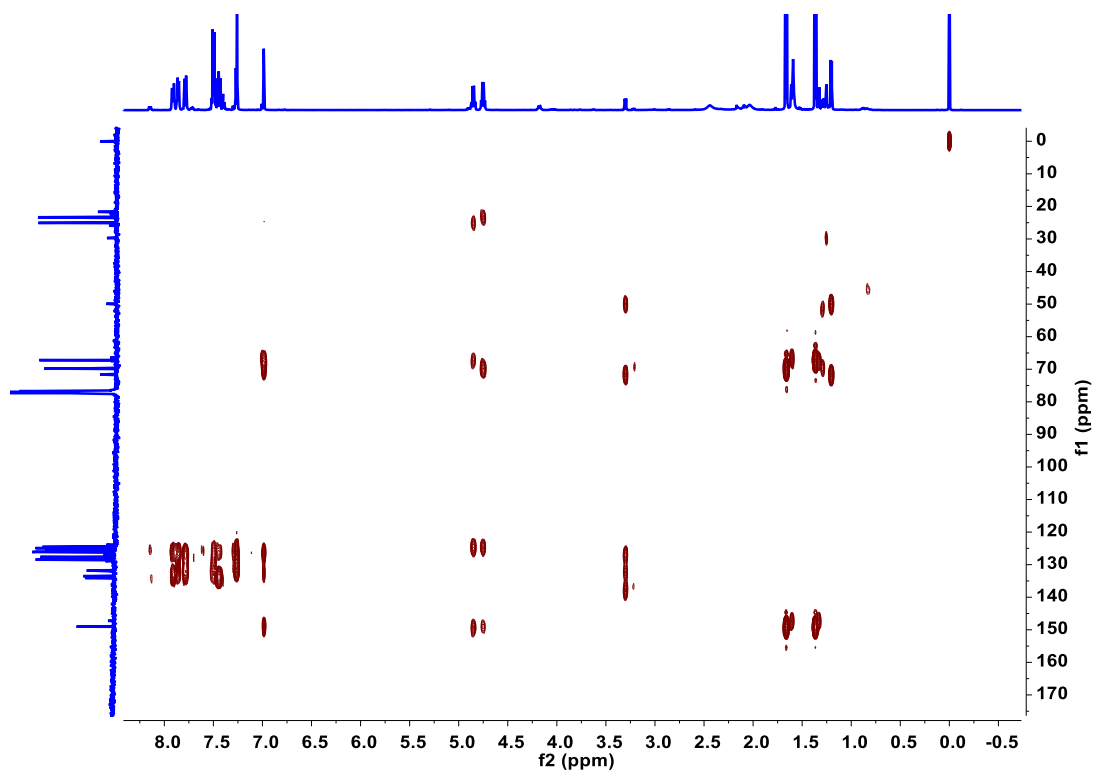
Espectro 115. RMN de ^{13}C de los compuestos **17A**, **17B** y **18**.



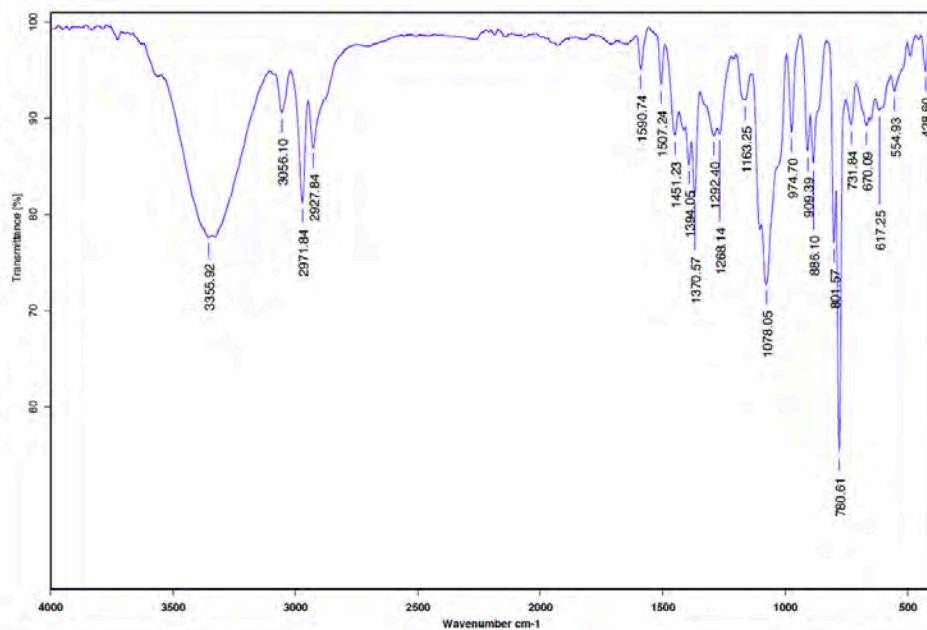
Espectro 116. RMN en 2D: COSY de los compuestos **17A**, **17B** y **18**.



Espectro 117. RMN en 2D: HSQC de los compuestos **17A**, **17B** y **18**.



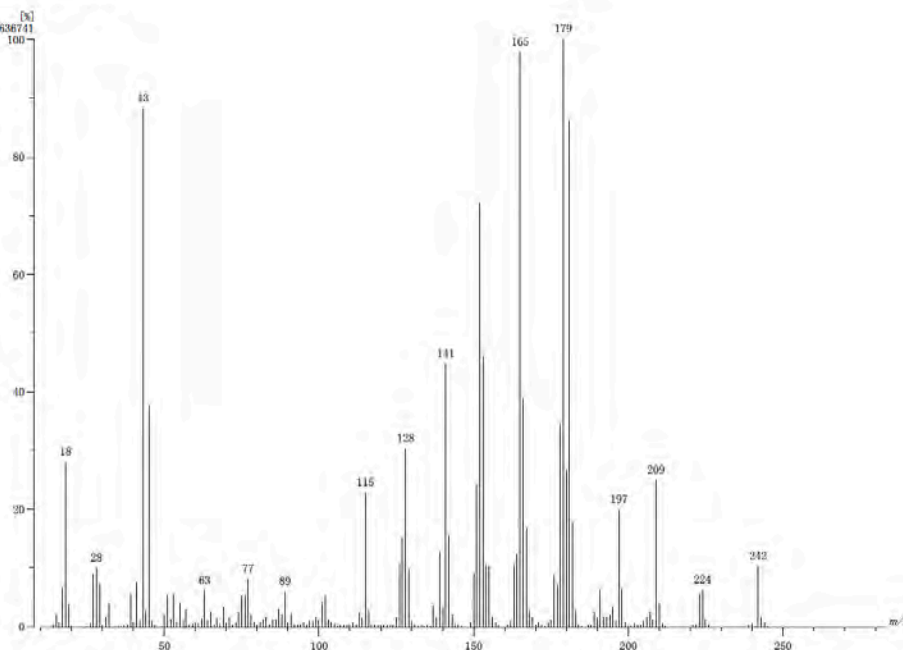
Espectro 118. RMN en 2D: HMBC de los compuestos **17A**, **17B** y **18**.



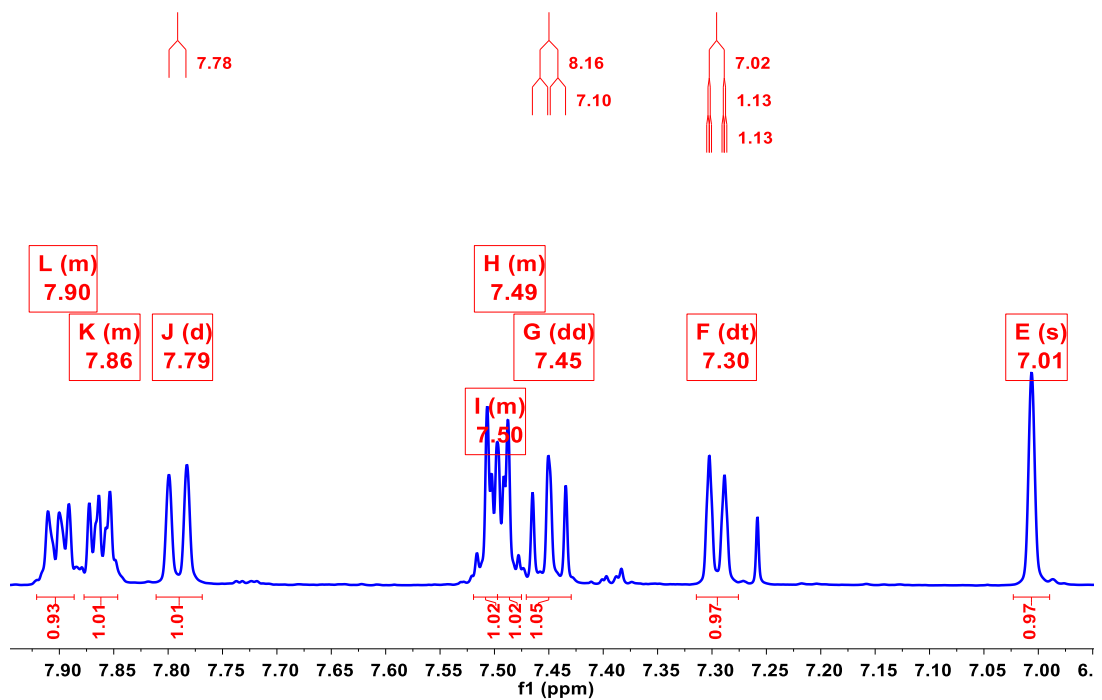
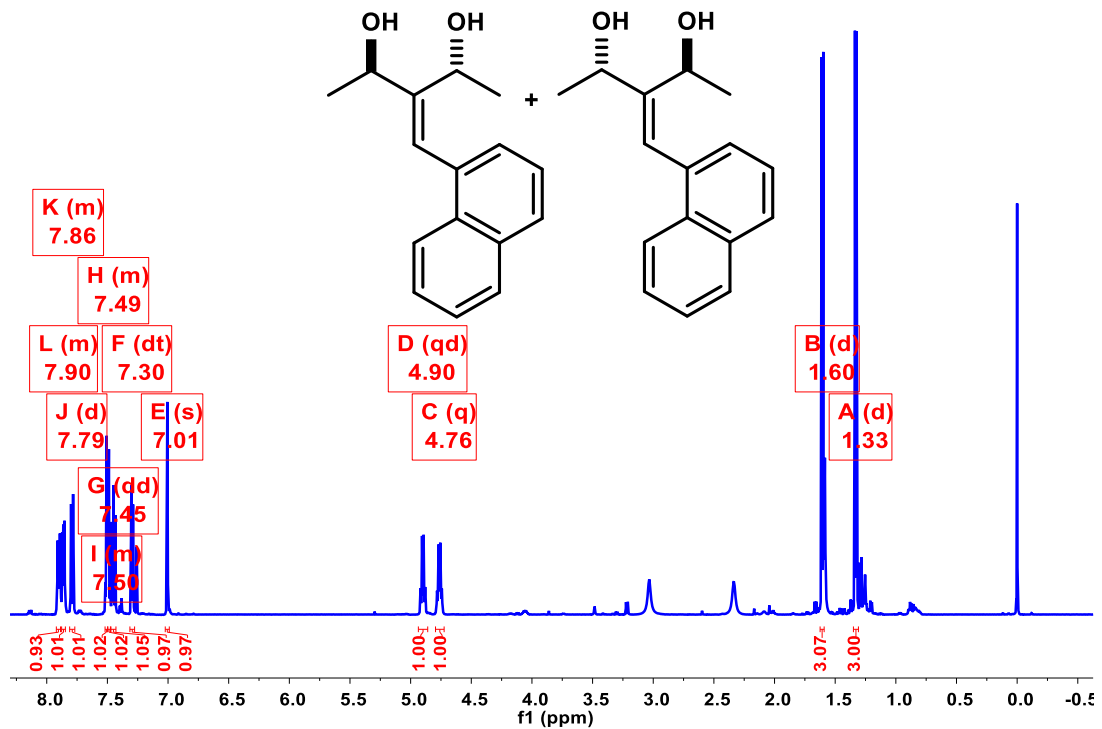
C:\Infrarojo\AIR-LEP-IQUI-007_19\DrREnriquez\871.0 Dr.R.Enriquez 2102RedBNNAP F10 Pelicula Rf 07/06/2019

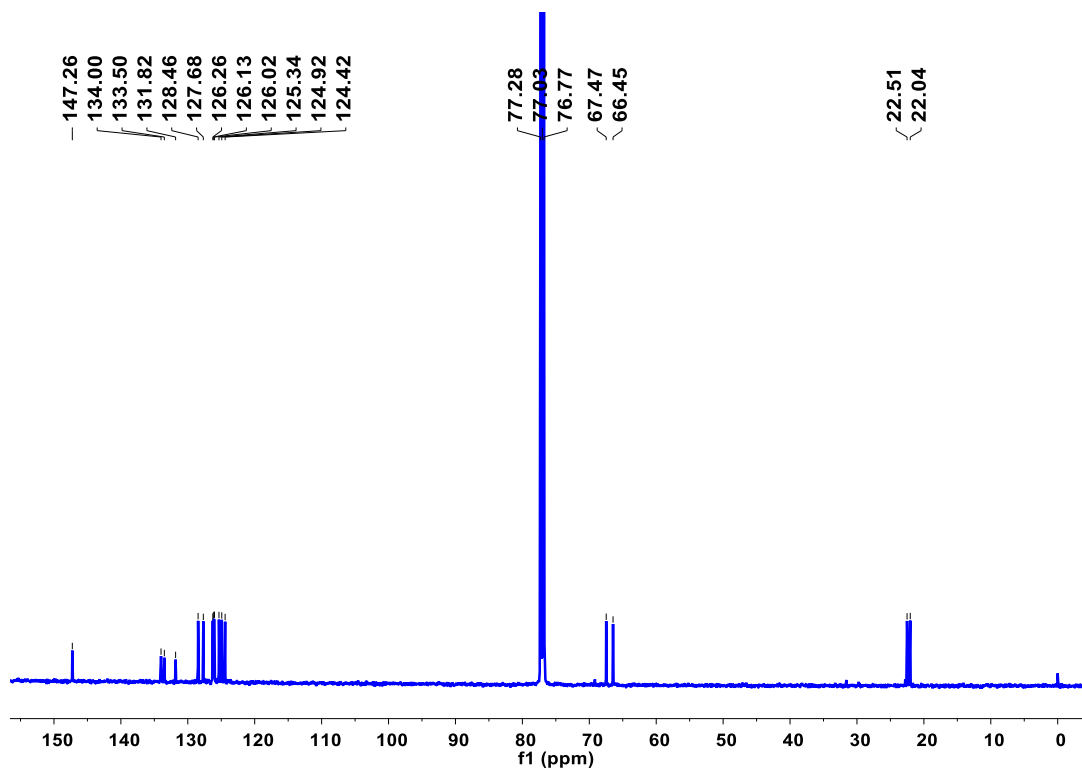
Espectro 119. Espectroscopia Infrarroja de los compuestos **17A**, **17B** y **18**.

[Mass Spectrum]
Data : Dr Enriquez Real-059 Date : 06-Jun-2019 16:13
Instrument : MSStation
Sample : 1014 2102REDVNAFF10
Note : Operadores Dermen Garcia Javier Perez
Inlet : Direct Ion Mode : ESI-
Spectrum Type : Normal Ion [MS-Linear]
RT : 0.40 min Scan# : (14.16) Temp : 3276.7 deg.C
BP : m/z 179 Int. : 156.09 (1636741)
Output m/z range : 10 to 293 Out Level : 0.00 %

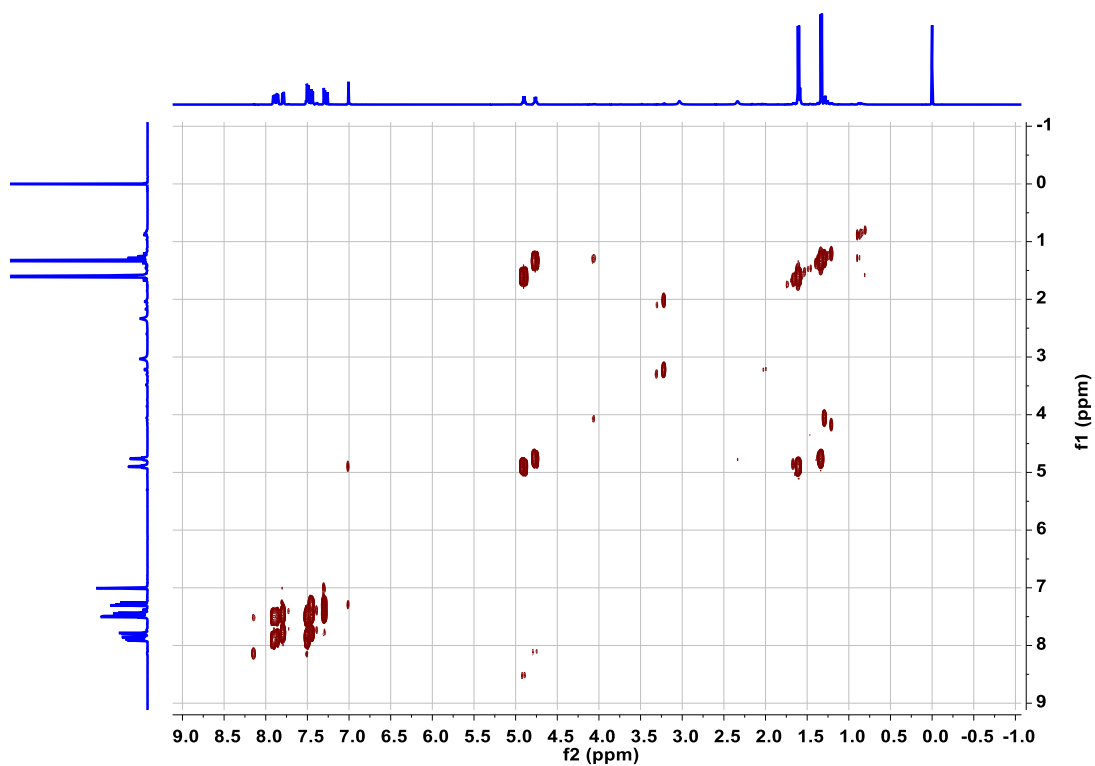


Espectro 120. Espectrometría de Masas (Impacto Electrónico) de la mezcla de dioles, compuestos **17A**, **17B** y **18**.

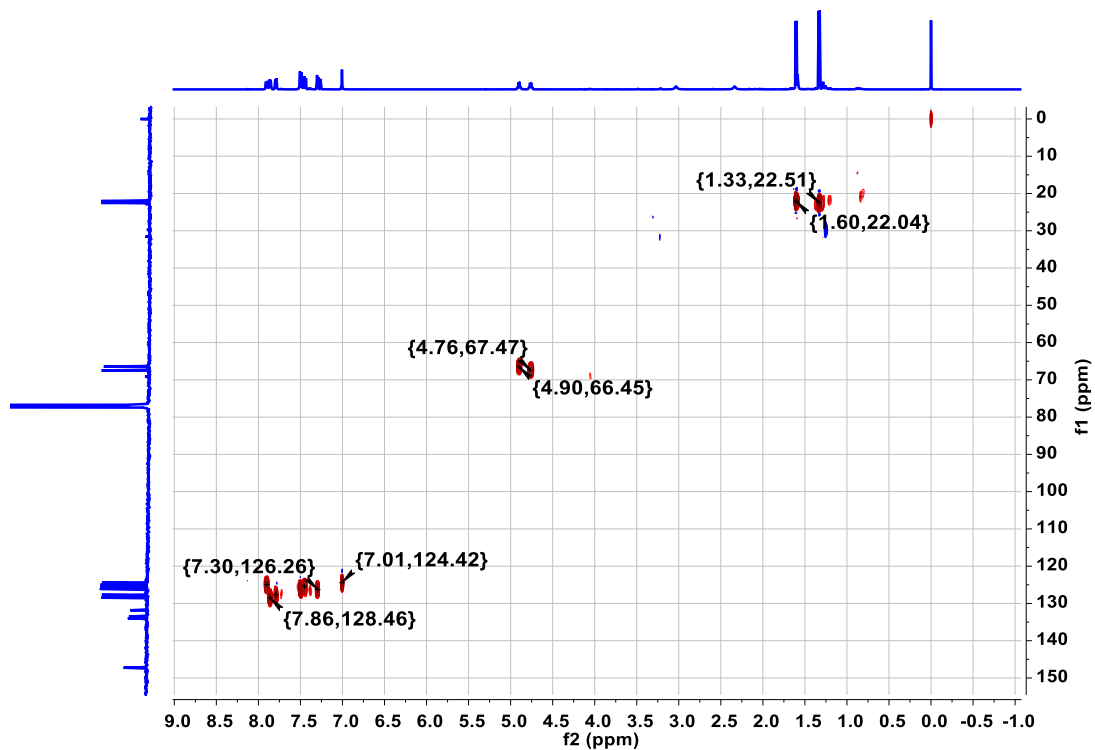




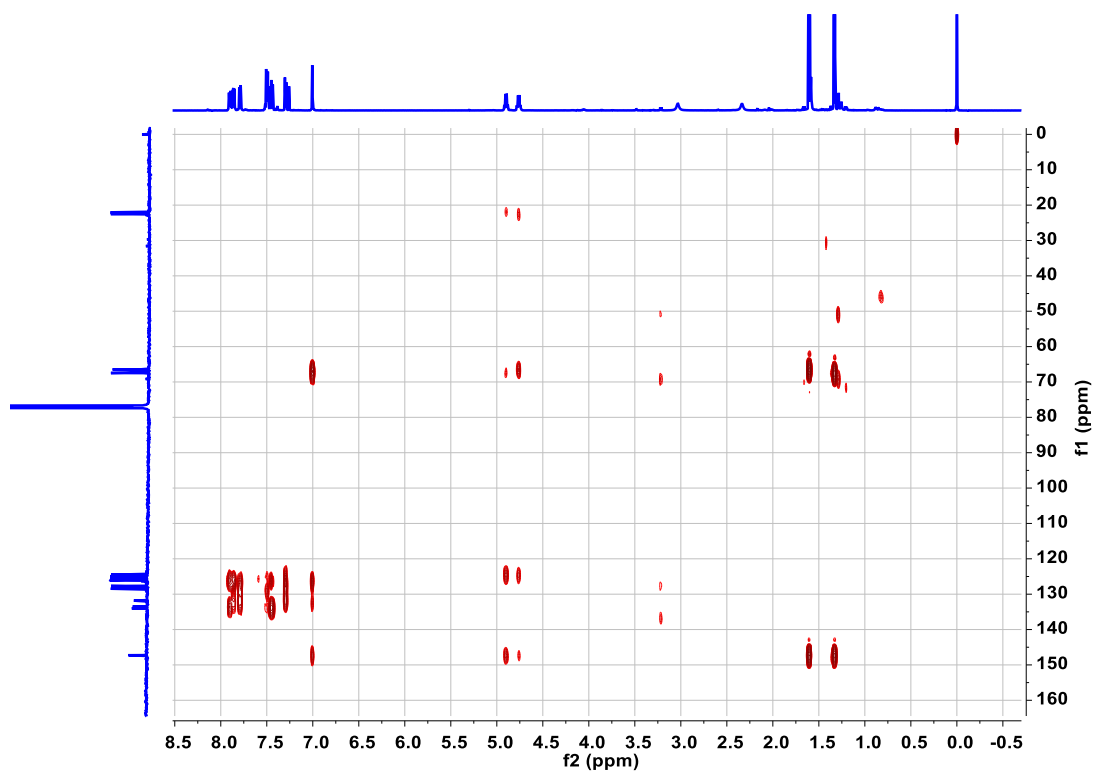
Espectro 123. RMN de ^{13}C del compuesto **19**.



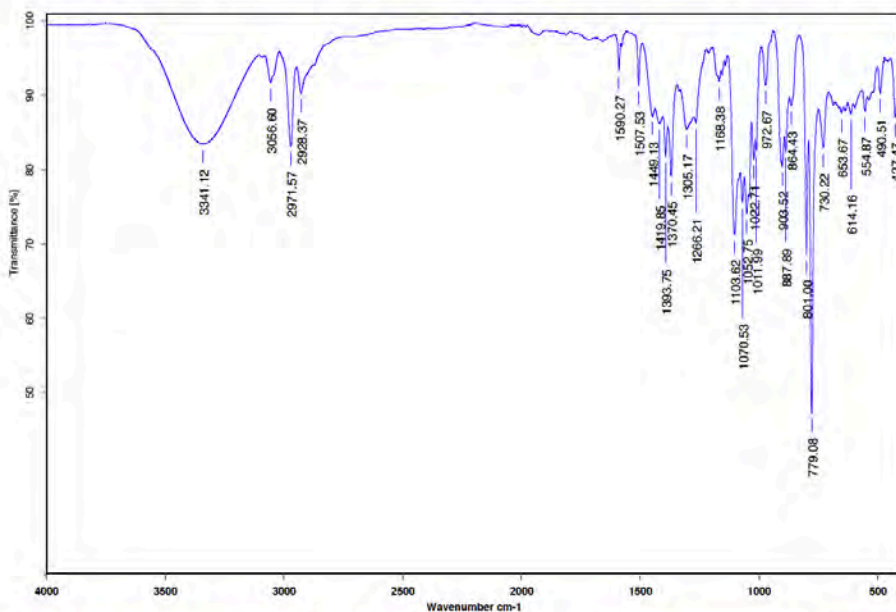
Espectro 124. RMN en 2D: COSY del compuesto **19**.



Espectro 125. RMN en 2D: HSQC del compuesto **19**.



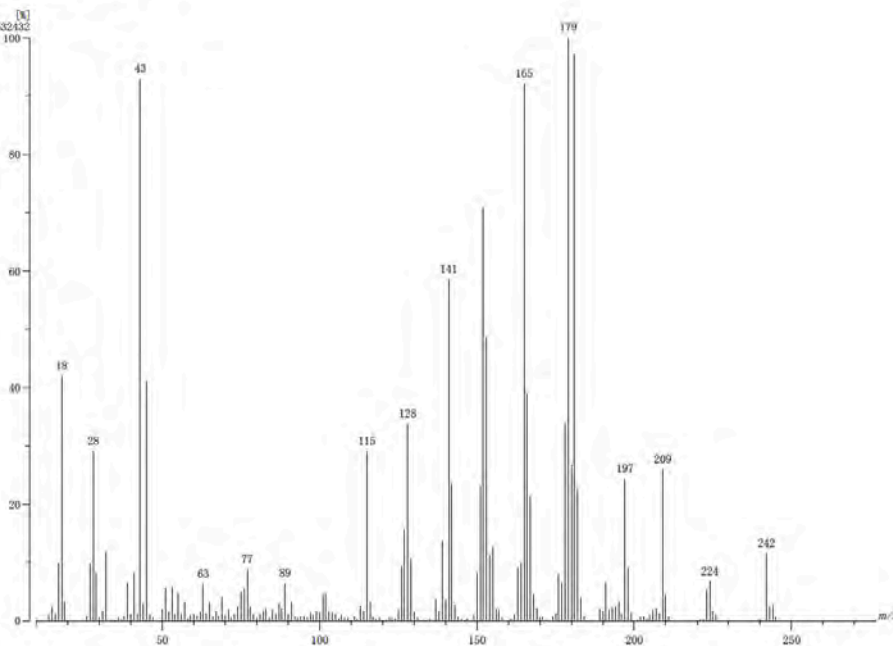
Espectro 126. RMN en 2D: HMBC del compuesto **19**.



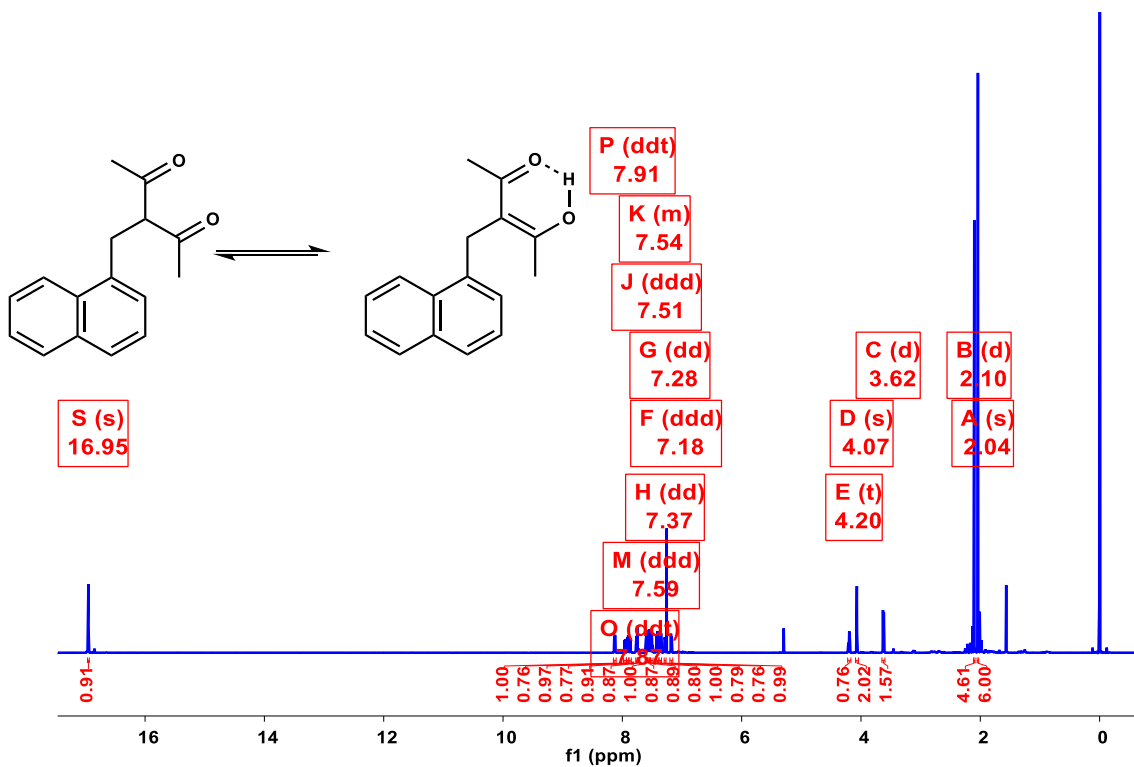
E:\LEP-IQUI-IR2-2019\DrR.Enriquez\870.SPA Dr.R.Enriquez 2102RedBnNAF F2-5 Pelcula RPM No.870 18/10/2019

Espectro 127. Espectroscopia Infrarroja del compuesto 19.

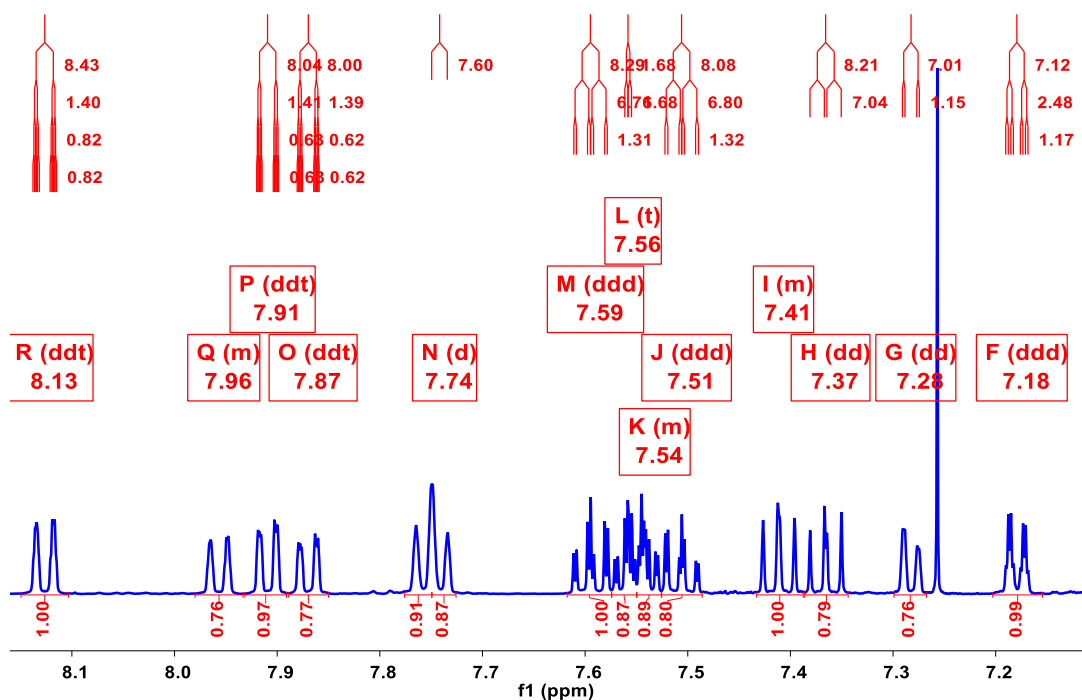
[Mass Spectrum]
Data : Dr Enriquez Real-058 Date : 09-Jun-2019 18:10
Instrument : MSStation
Sample : 1013 2102REDVNAFF2-5
Note : Operadores German Garcia Javier Perez
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linear)
RT : 0.46 min Scan# : (16,18) Temp : 3276.7 deg C
BP : m/z 179 Int : 60.31 (532432)
Output m/z range : 10 to 277 Cut Level : 0.00 %



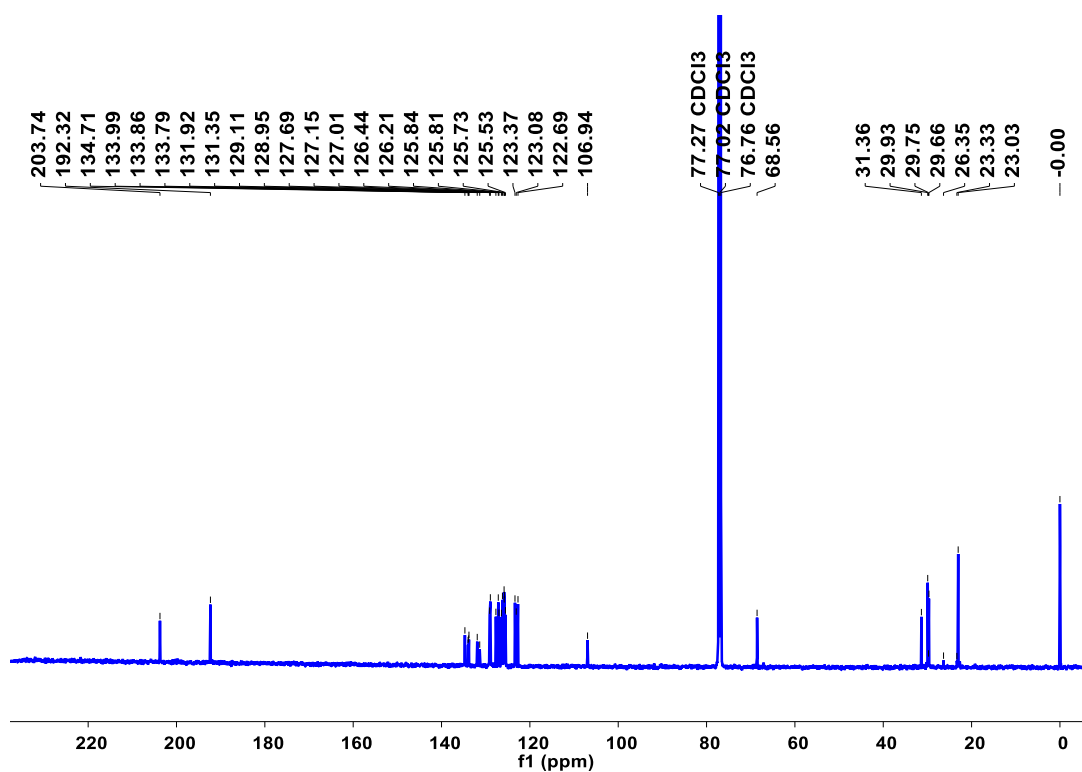
Espectro 128. Espectrometría de Masas (Impacto Electrónico) del compuesto 19.



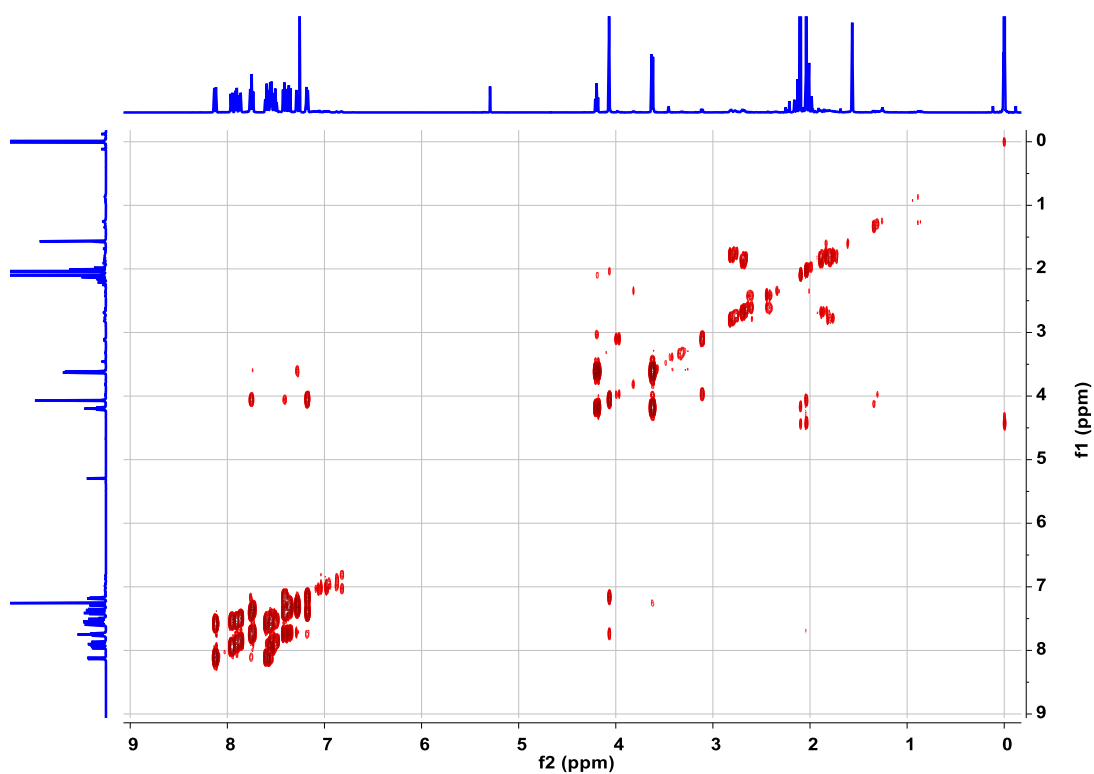
Espectro 129. RMN de ^1H del compuesto 20.



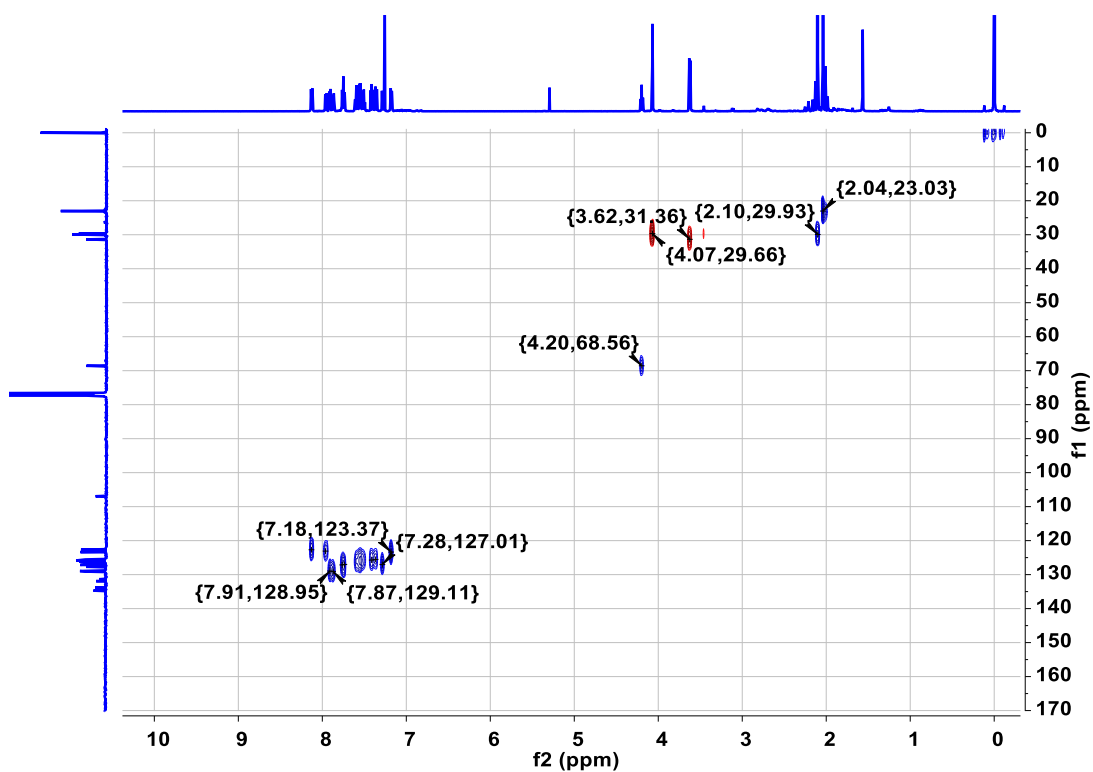
Espectro 130. RMN de ^1H : expansión de la región aromática del compuesto 20.



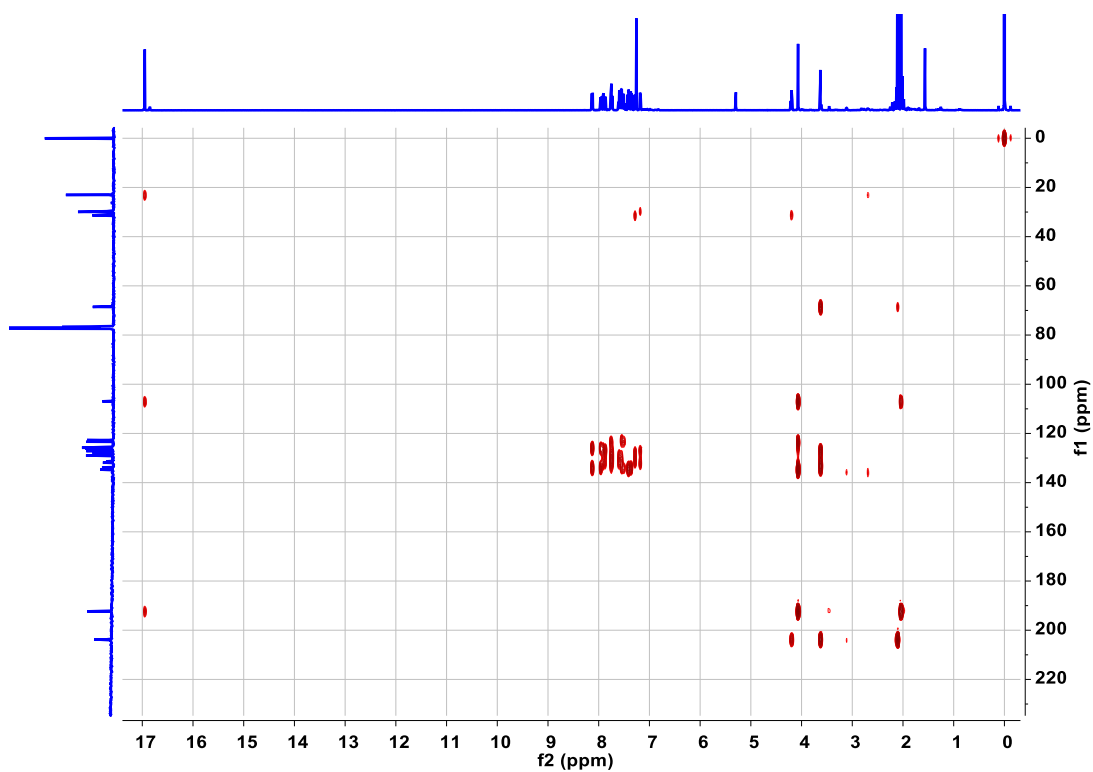
Espectro 131. RMN de ^{13}C del compuesto **20**.



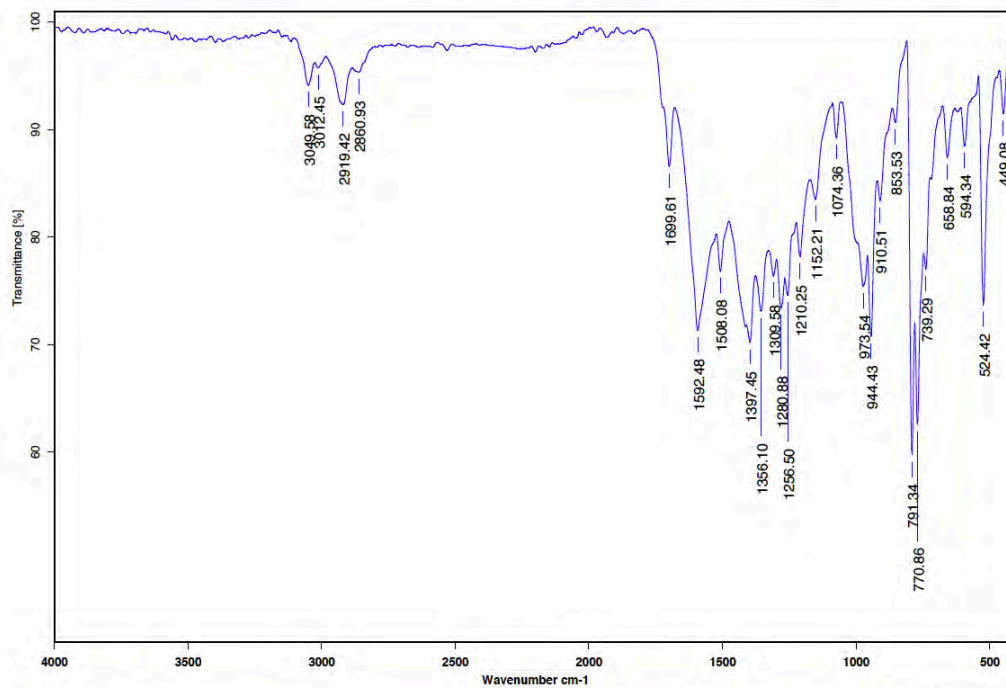
Espectro 132. RMN en 2D: COSY del compuesto **20**.



Espectro 133. RMN en 2D: HSQC del compuesto **20**.



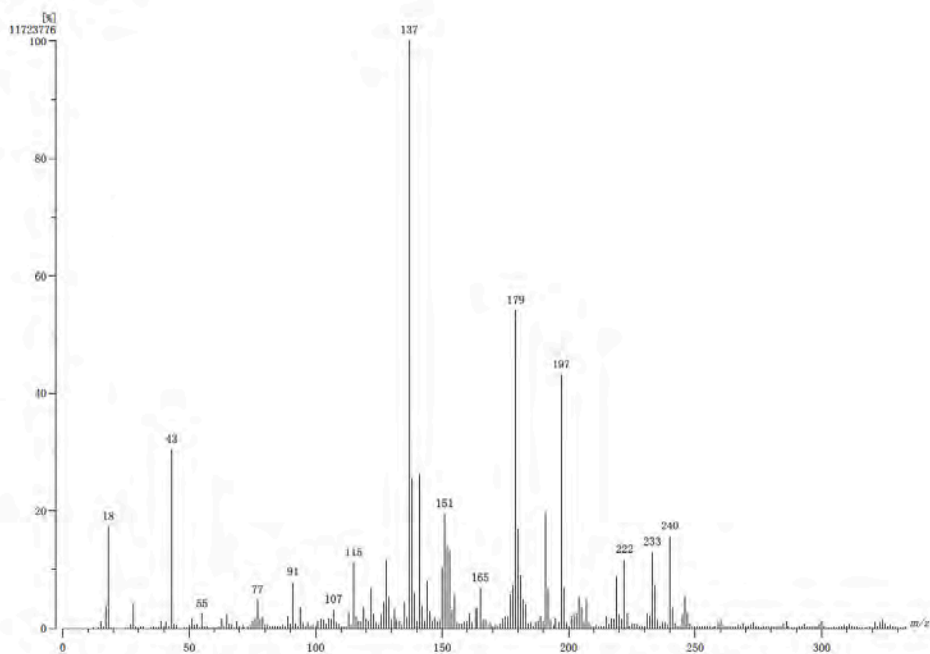
Espectro 134. RMN en 2D: HMBC del compuesto **20**.



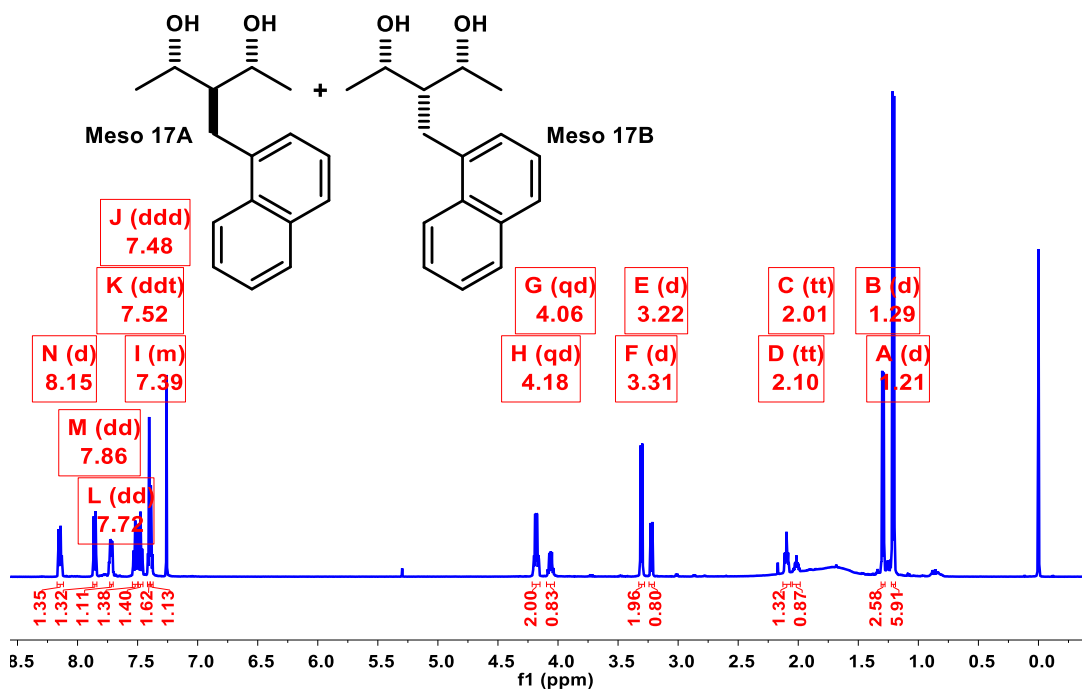
C:\Infrarrojo\AIR-LEP-IQUI-007_19\DrREnriquez\370.0 Dr.R.Enriquez 2502BN1NaftaH2 Pastilla RPM 21/03/2019

Espectro 135. Espectroscopia Infrarroja del compuesto 20.

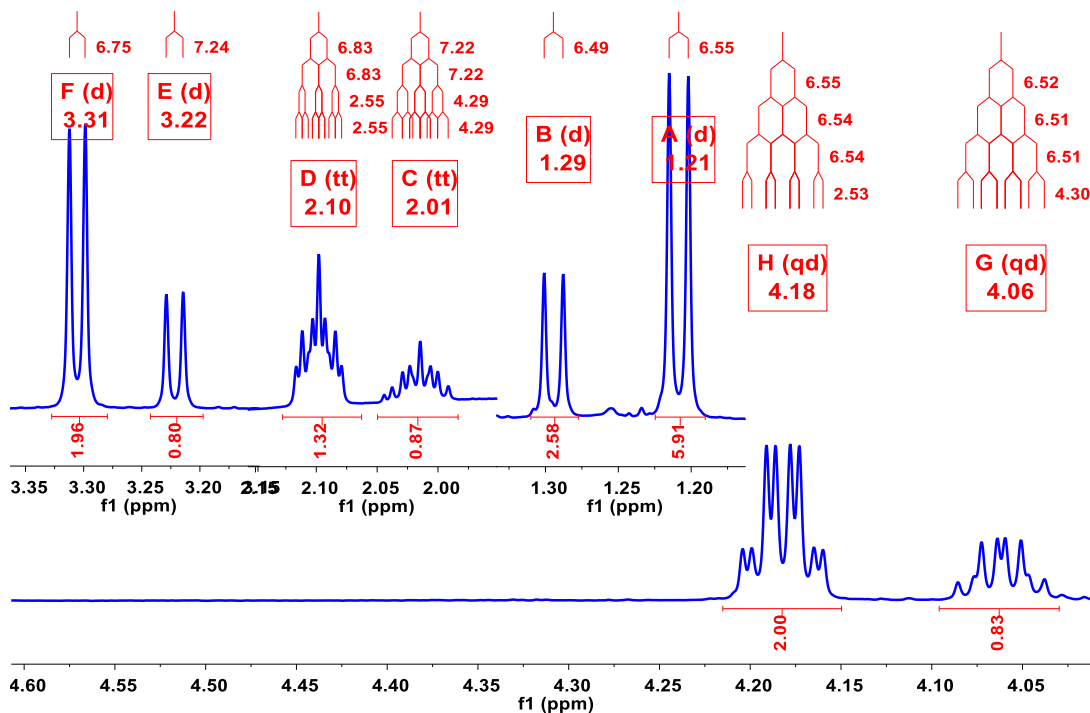
[Mass Spectrum]
Data : Dr-Enriquez-Rau094 Date : 22-Mar-2019 13:36
Instrument : MStation
Sample : 509 2502BN1NAFTA42
Note : Operator: Carmen Garcia-Javier Perez
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 0.24 min Scan#: (8.8) Temp : 3276.7 deg.C
BP : m/z 137 Int. : 1118.07 (1172376)
Output m/z range : 0 to 334 Out Level : 0.00 %



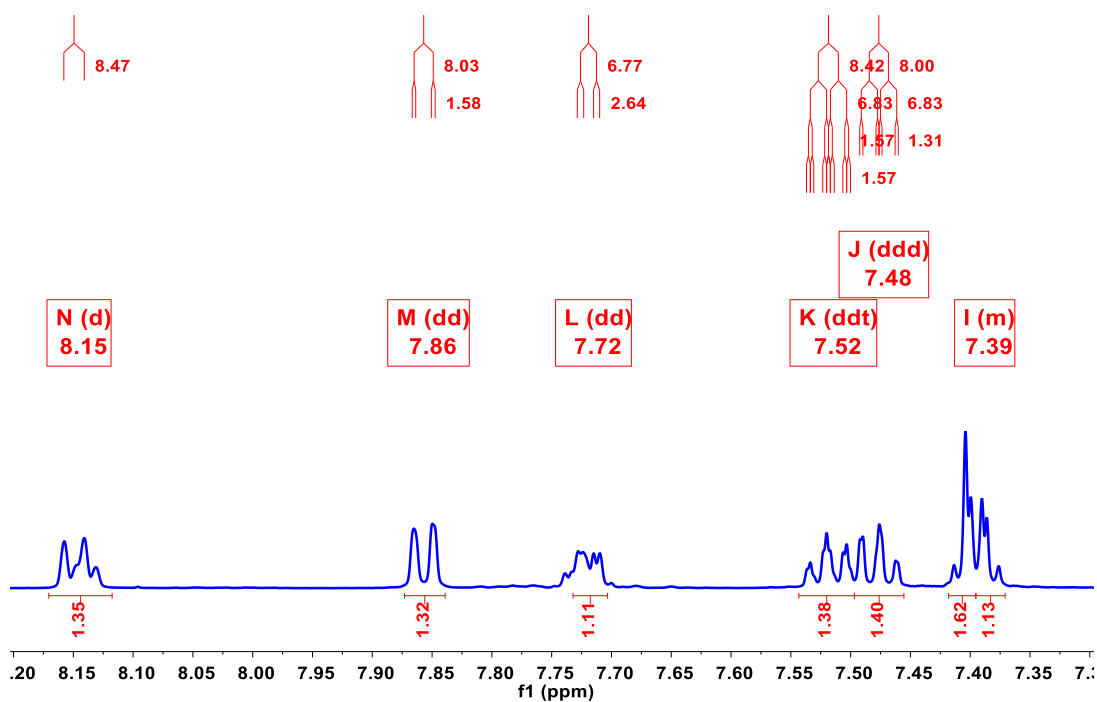
Espectro 136. Espectrometría de Masas Impacto Electrónico del compuesto 20.



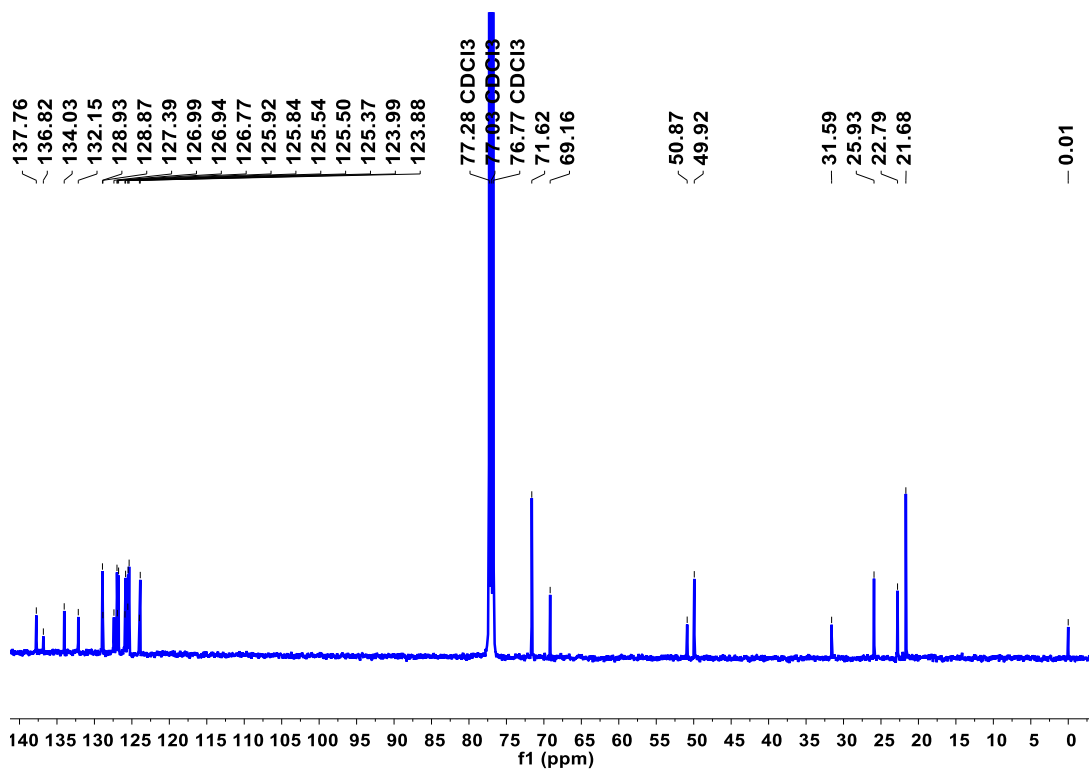
Espectro 137. RMN de ^1H de los compuestos 17A y 17B.



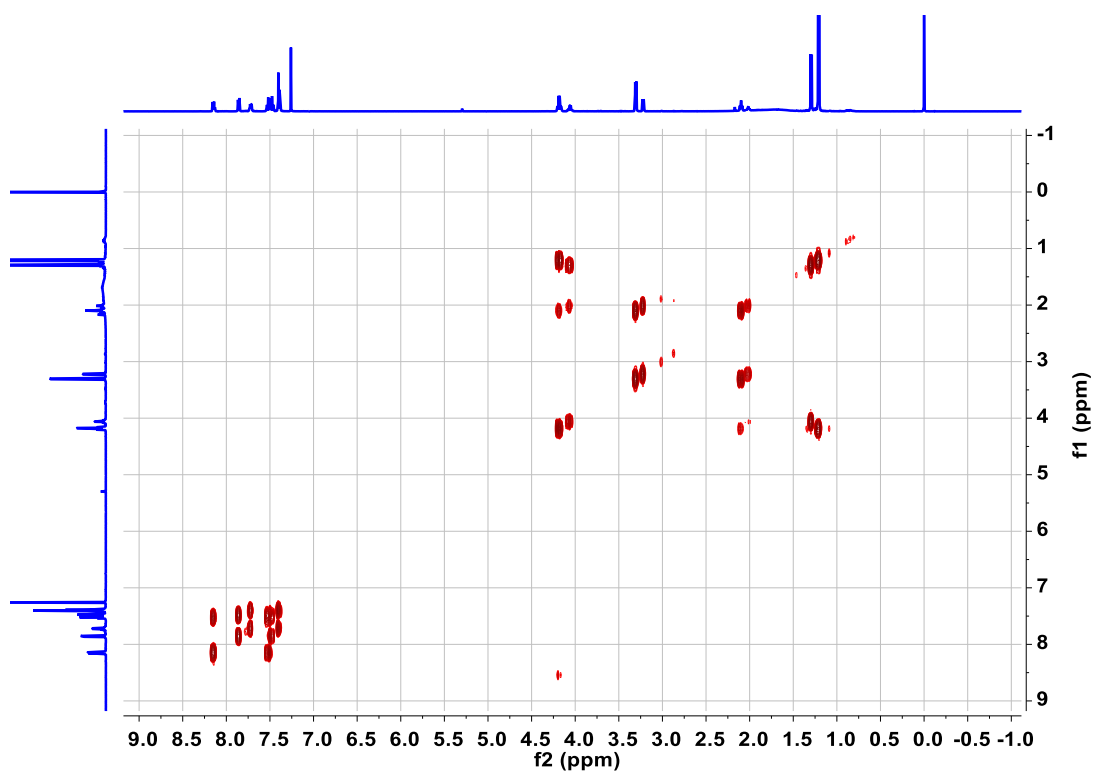
Espectro 138. RMN de ^1H : expansión región alifática y bencílica de los compuestos 17A y 17B.



Espectro 139. RMN de ^1H : expansión región aromática de los compuestos **17A** y **17B**.



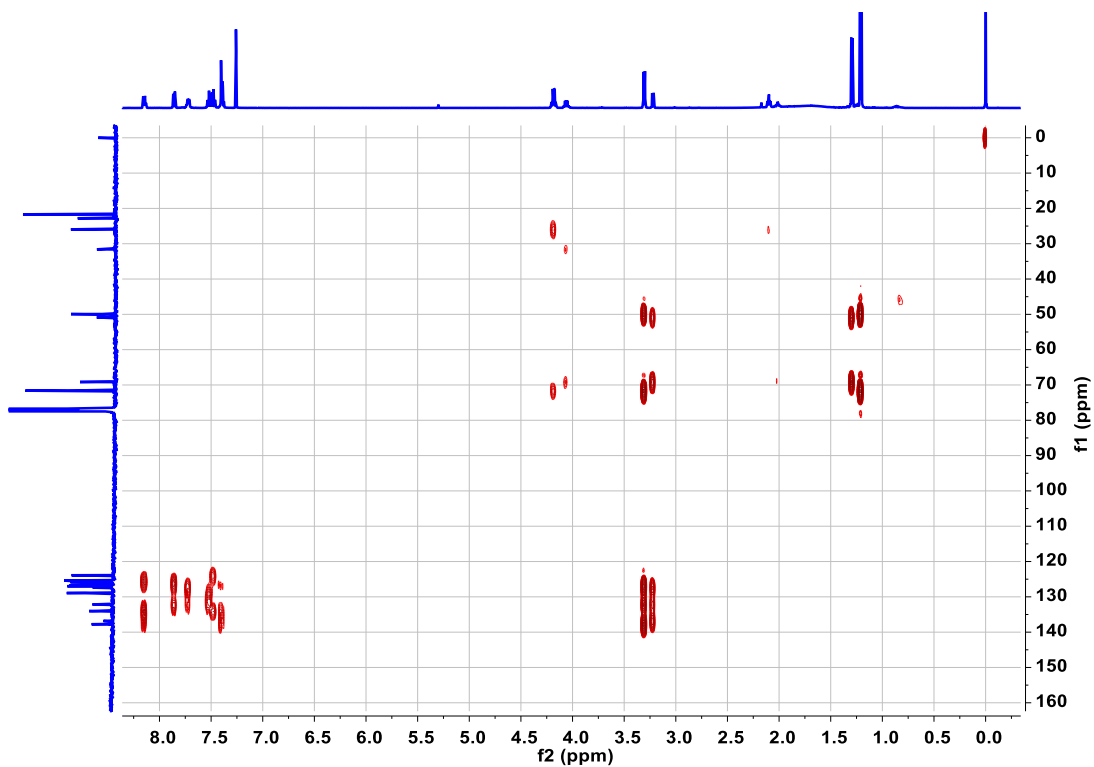
Espectro 140. RMN de ^{13}C de los compuestos **17A** y **17B**.



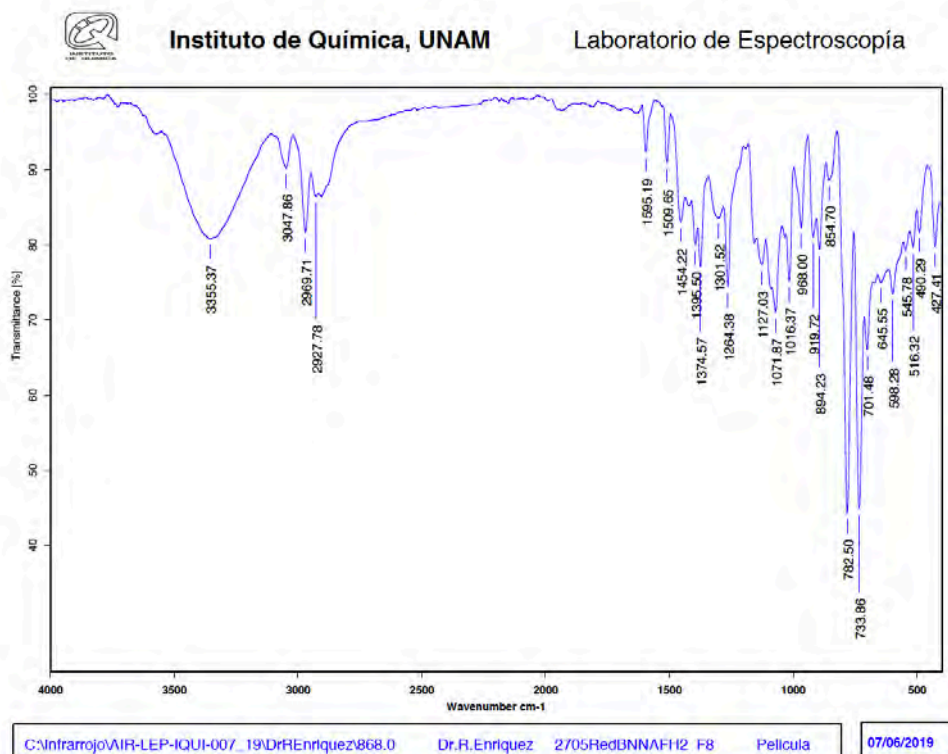
Espectro 141. RMN en 2D: COSY de los compuestos 17A y 17B.



Espectro 142. RMN en 2D: HSQC de los compuestos 17A y 17B.

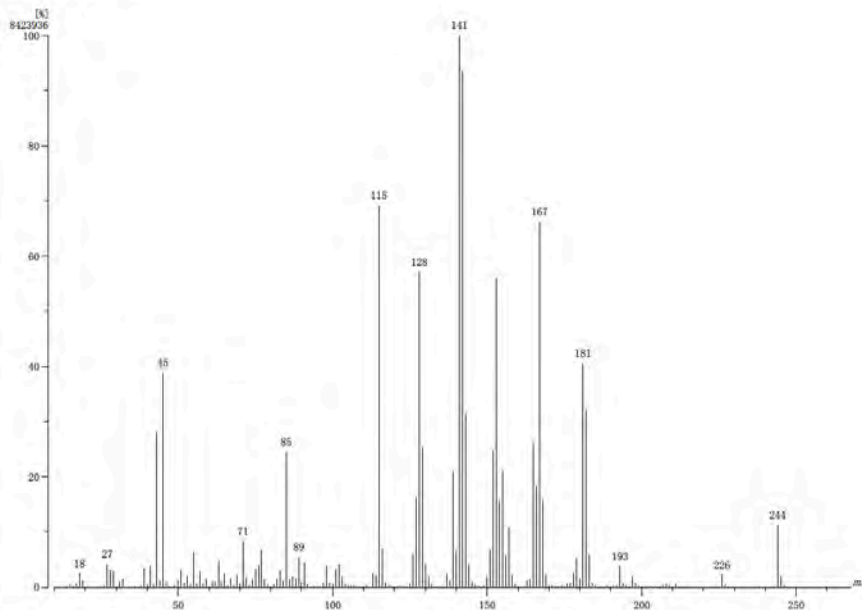


Espectro 143. RMN en 2D: HMBC de los compuestos **17A** y **17B**.

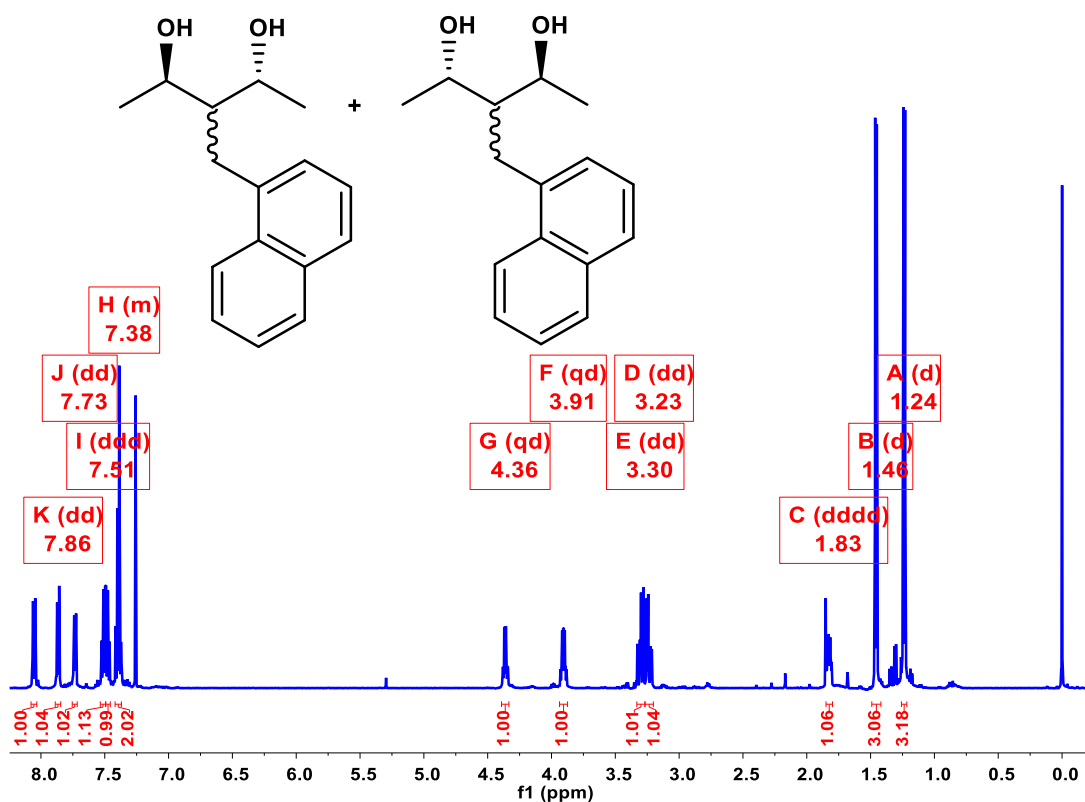


Espectro 144. Espectroscopia Infrarroja de los compuestos **17A** y **17B**.

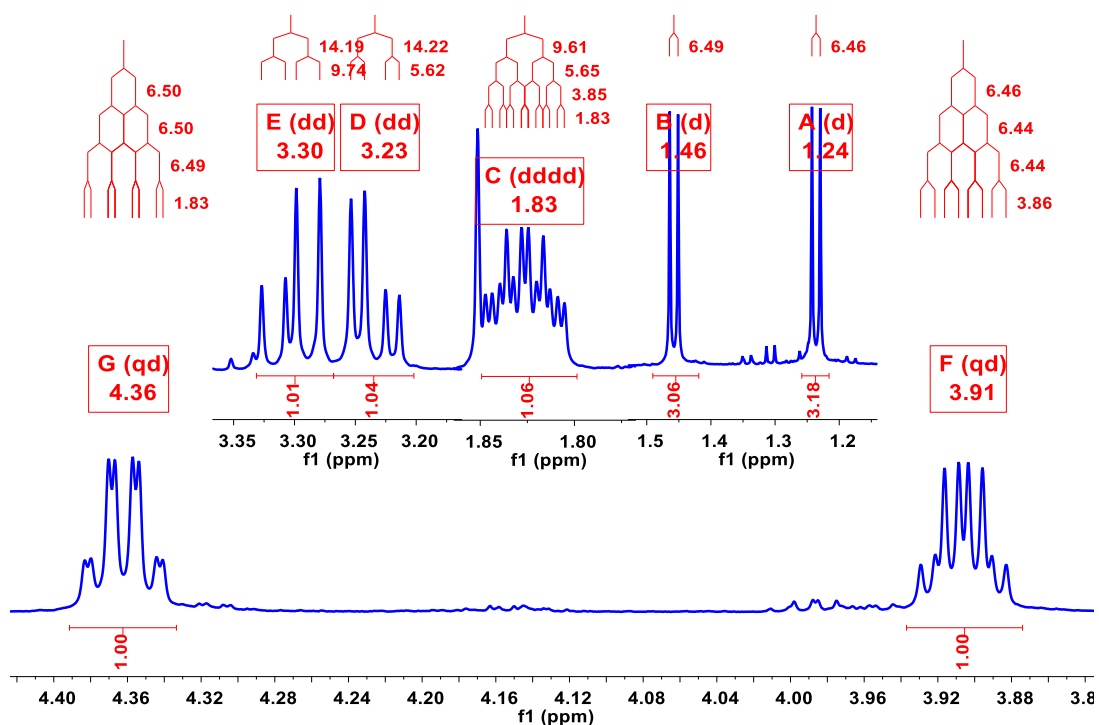
[Mass Spectrum]
 Data : Dr Enriquez Rauil-055 Date : 06-Jun-2019 17:48
 Instrument : MSDStation
 Sample : 1010 2705REDNNAFH2F9
 Note : Operadores Carman Garcia Javier Pirez
 Inlet : Direct Ion Mode : ESI-
 ScanType : Normal Ion (MF-Linear)
 RT : 0.61 min Scan# : (21,23) Temp : 3276.7 deg.C
 BP : m/z 141 Int. : 80337 (842398)
 Output m/z range : 10 to 298 Out Level : 0.00 %



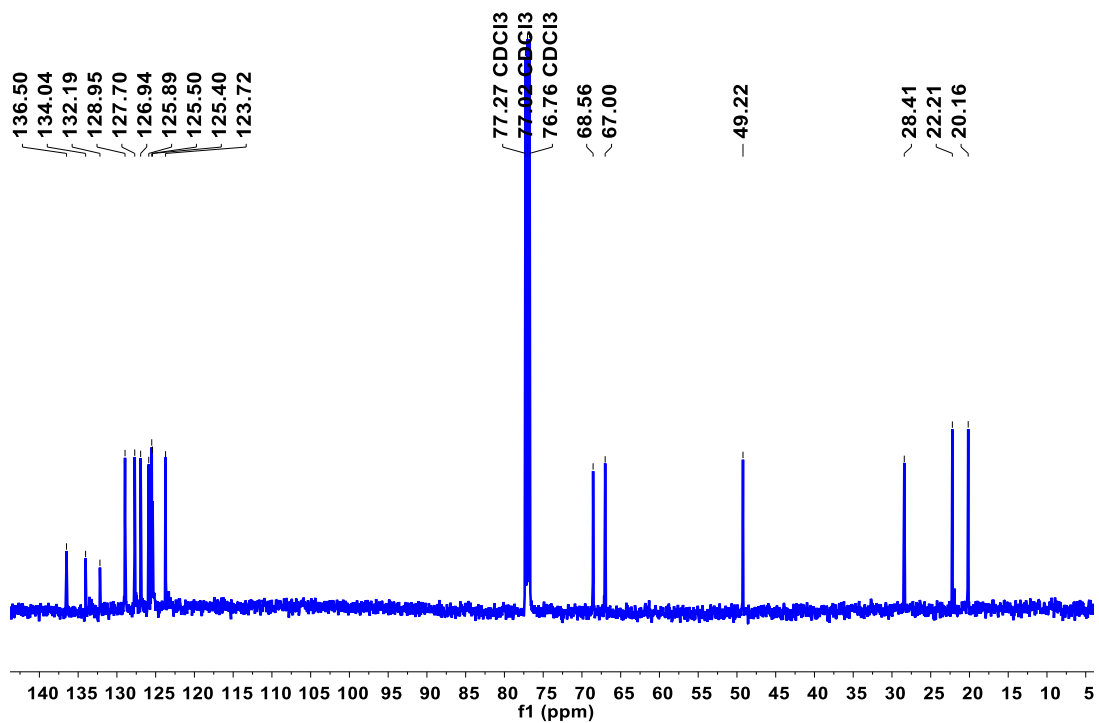
Espectro 145. Espectrometría de Masas (Impacto Electrónico) de los compuestos **17A** y **17B**.



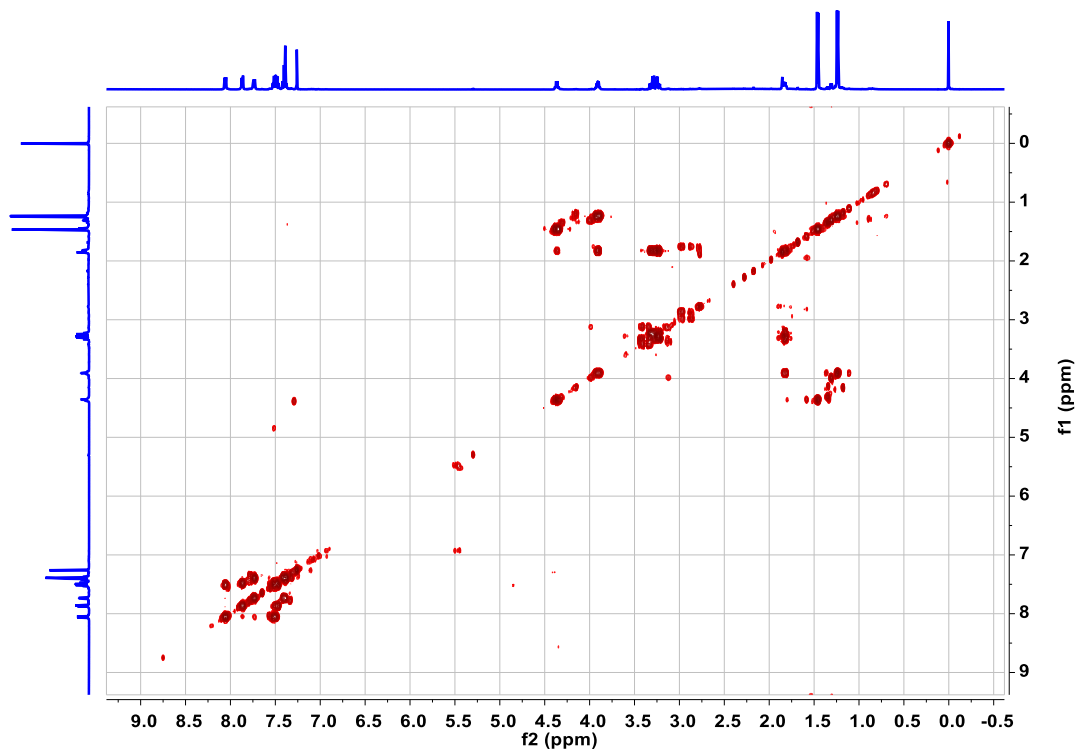
Espectro 146. RMN de ^1H del compuesto **21**.



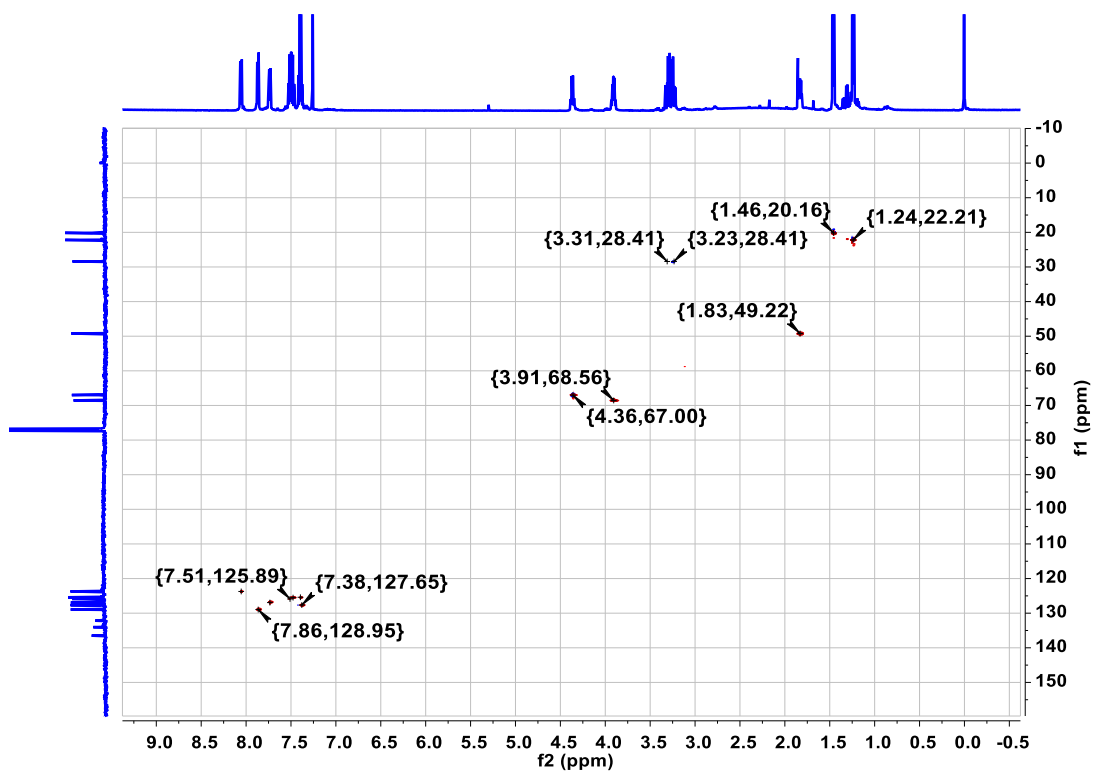
Espectro 147. RMN de ^1H : expansión región alifática y bencílica del compuesto **21**.



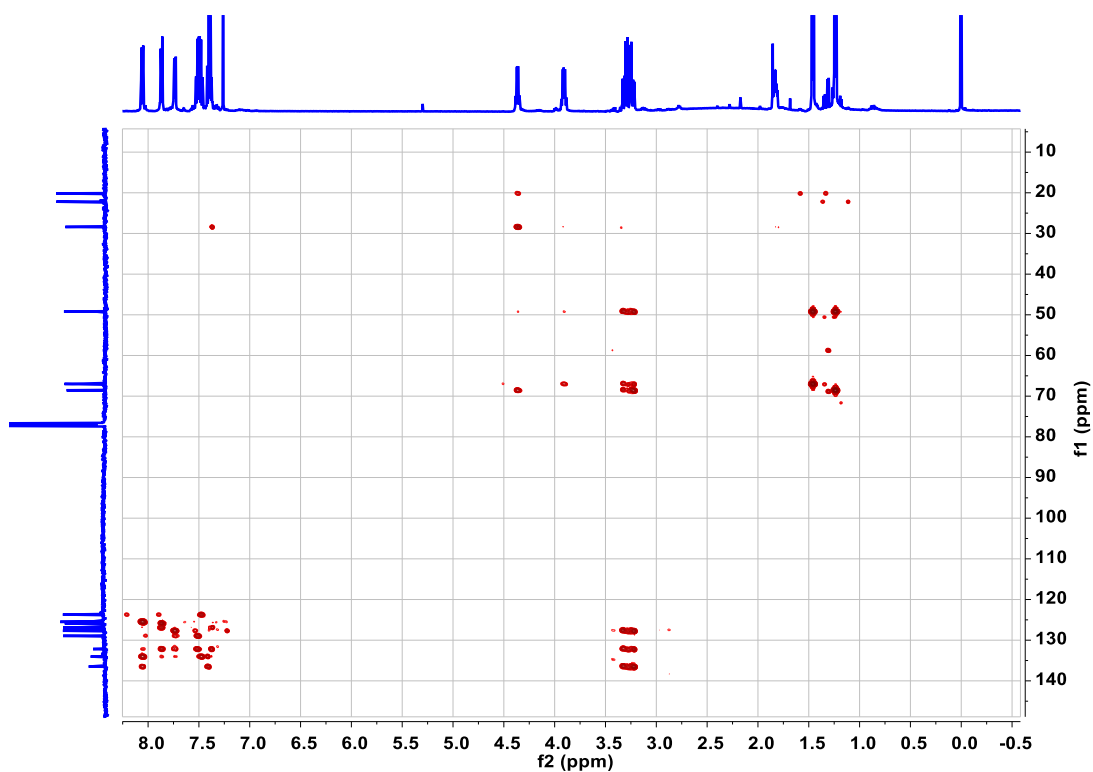
Espectro 148. RMN de ^{13}C del compuesto **21**.



Espectro 149. RMN en 2D: COSY del compuesto **21**.



Espectro 150. RMN en 2D: HSQC del compuesto **21**.

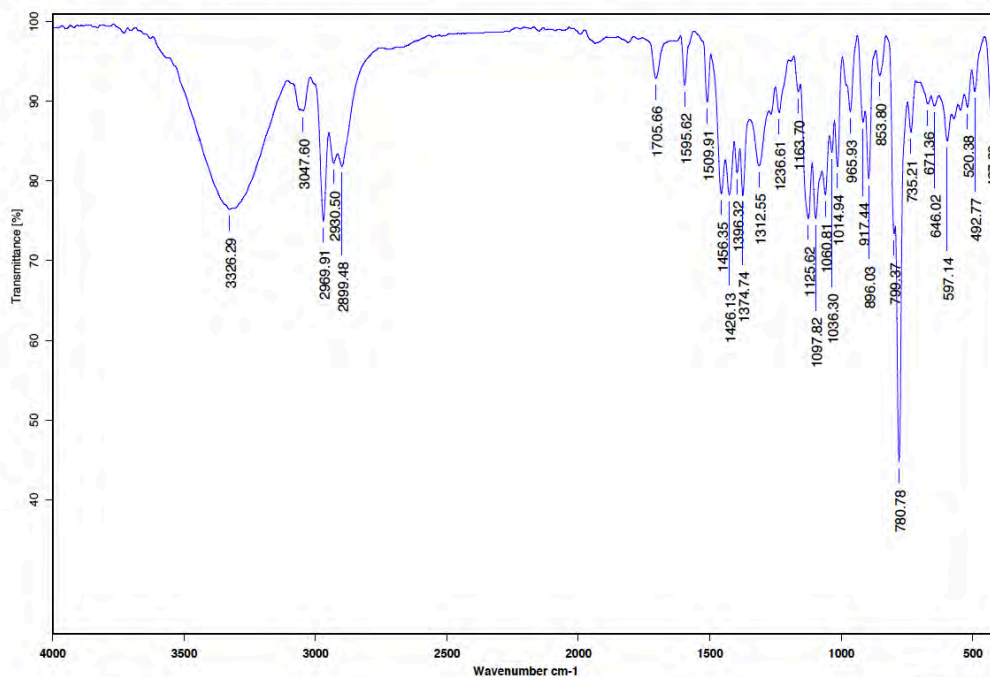


Espectro 151. RMN en 2D: HMBC del compuesto 21.



Instituto de Química, UNAM

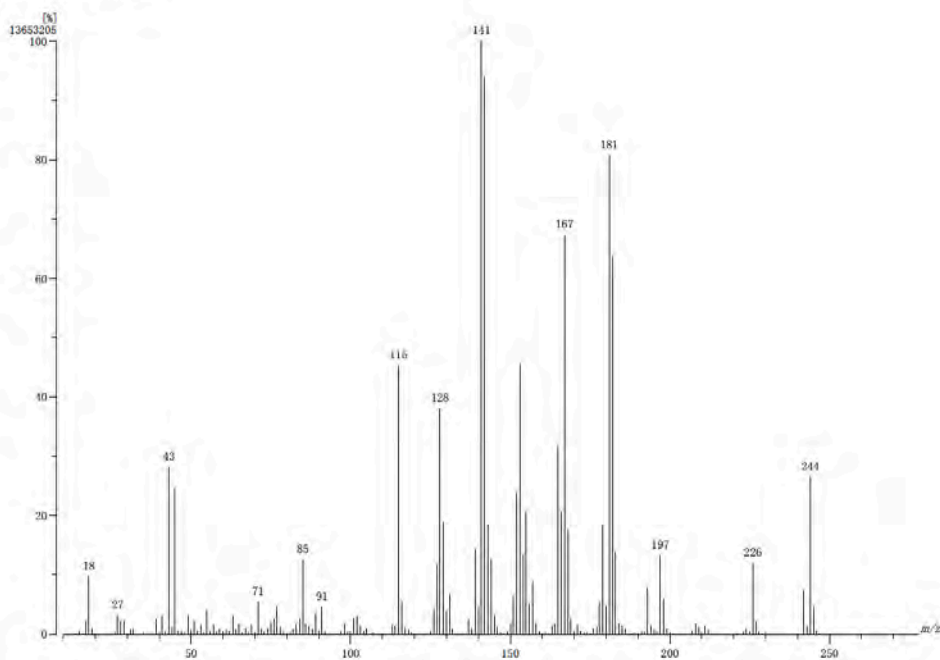
Laboratorio de Espectroscopía



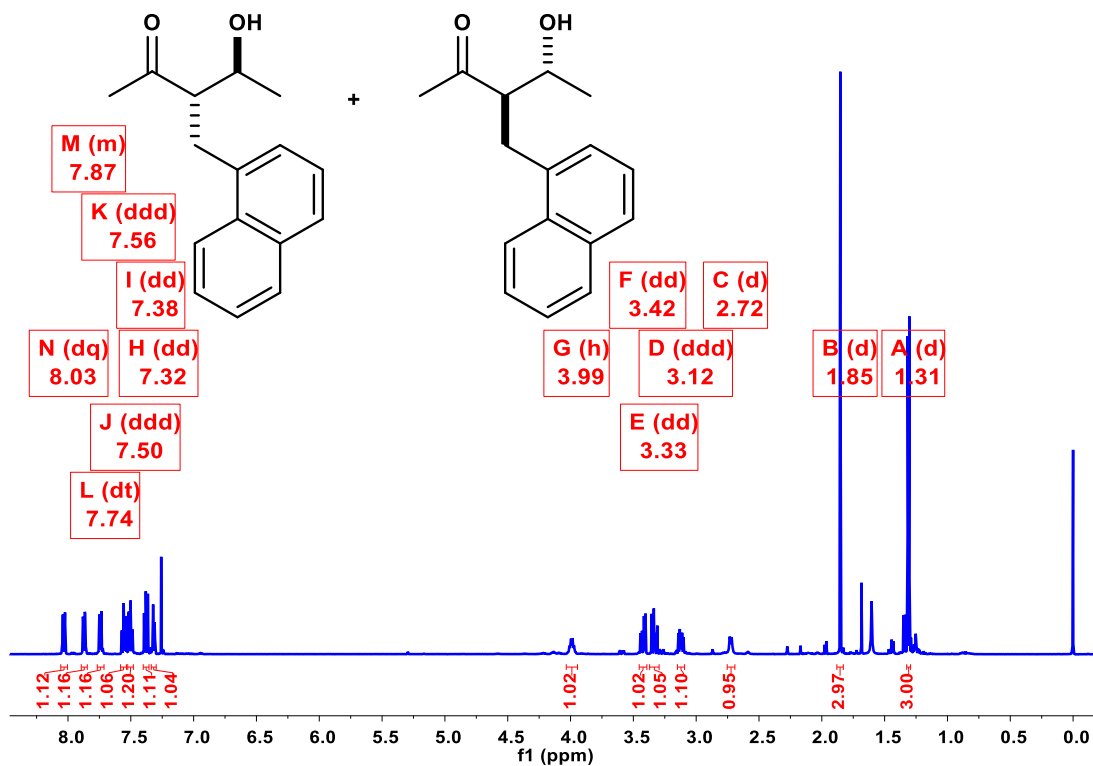
C:\Infrarrojo\AIR-LEP-IQUI-007_19\DrRenriquez\867.0 Dr.R.Enriquez 2705RedBNNFAH2 F4 Pelicula 07/06/2019

Espectro 152. Espectroscopia Infrarroja del compuesto 21.

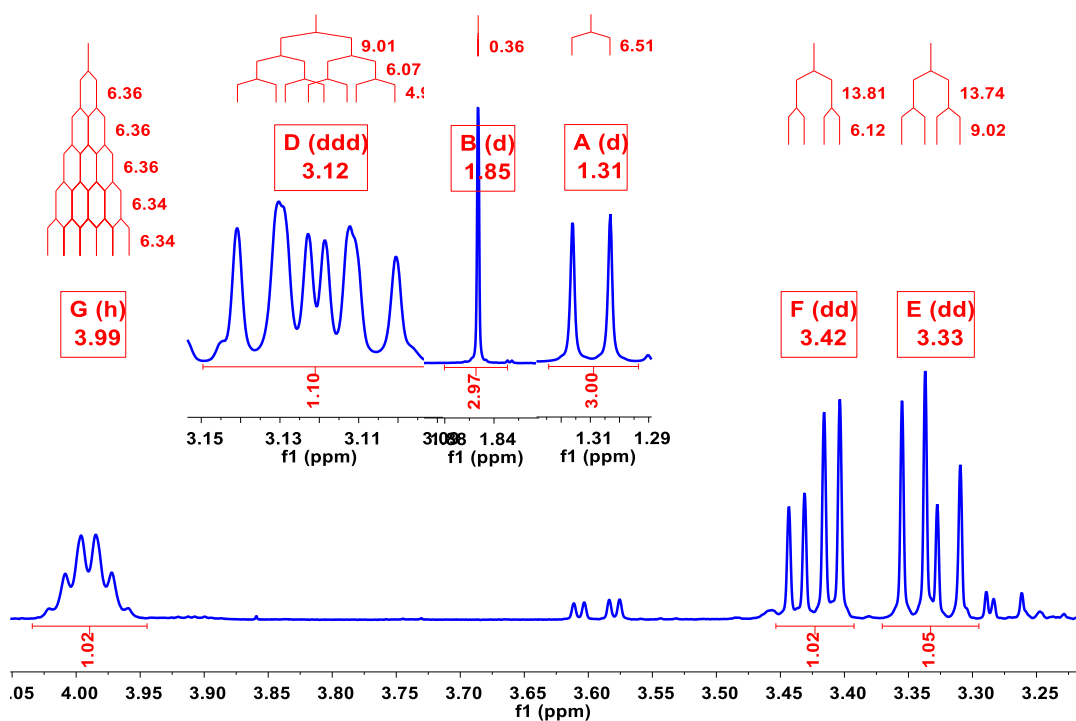
[Mass Spectrum]
 Date : D:\Enriquez Raul-054 Date : 06-Jun-2016 17:41
 Instrument : MSStation
 Sample : 1009 OSREDBNNAFH2F4
 Note : Operadora Carmen Garcia Javier Perez.
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
 RT : 0.43 min Scan# : (15,17) Temp : 2276.7 deg.C
 BP : m/z 141 Int. : 1302.07 (13653205)
 Output m/z range : 10 to 276 Cut Level : 0.00 %



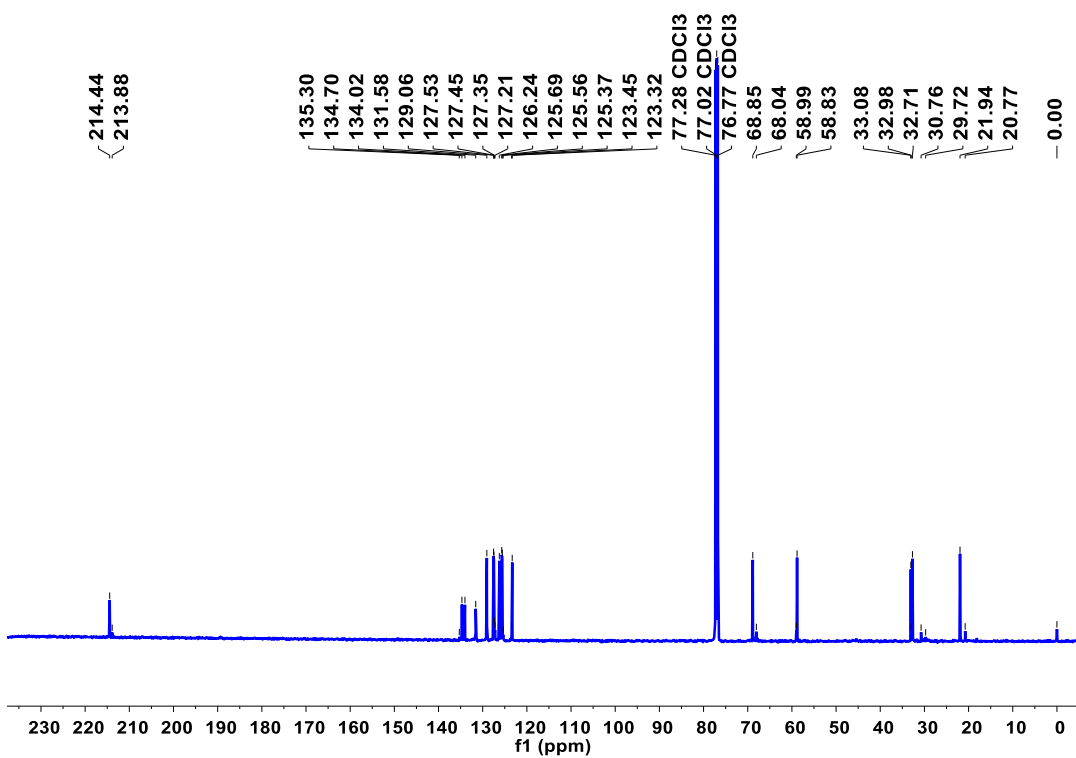
Espectro 153. Espectrometría de Masas (Impacto Electrónico) del compuesto 21.



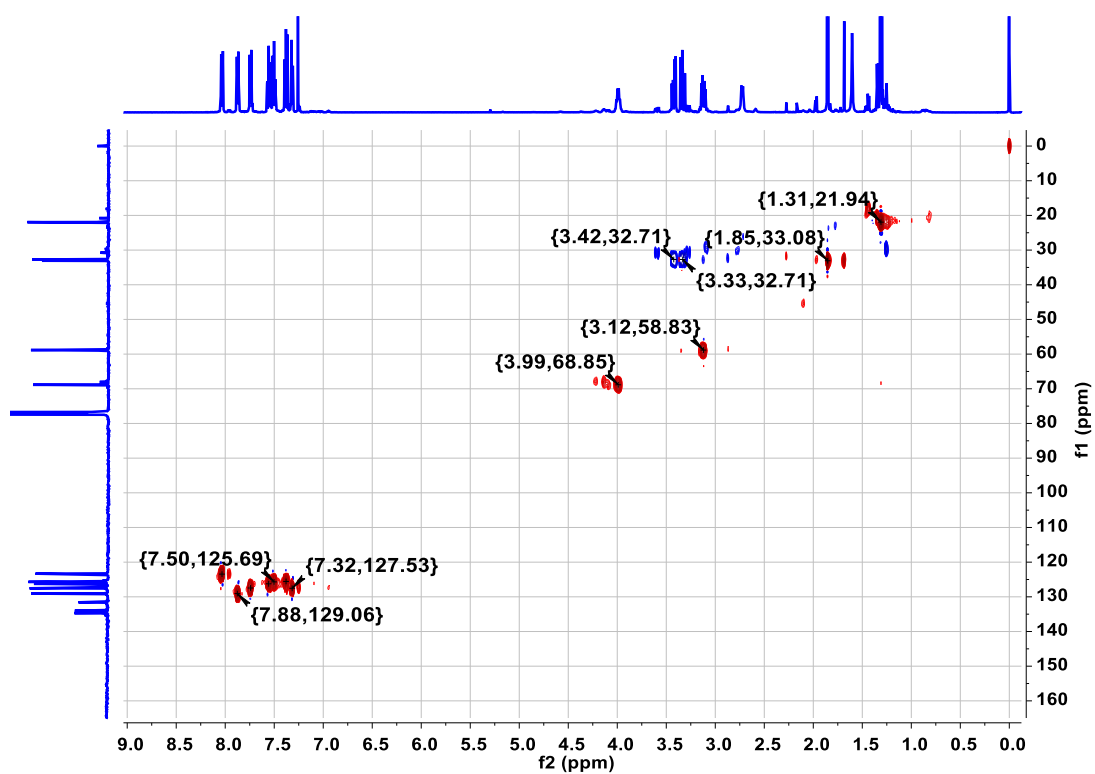
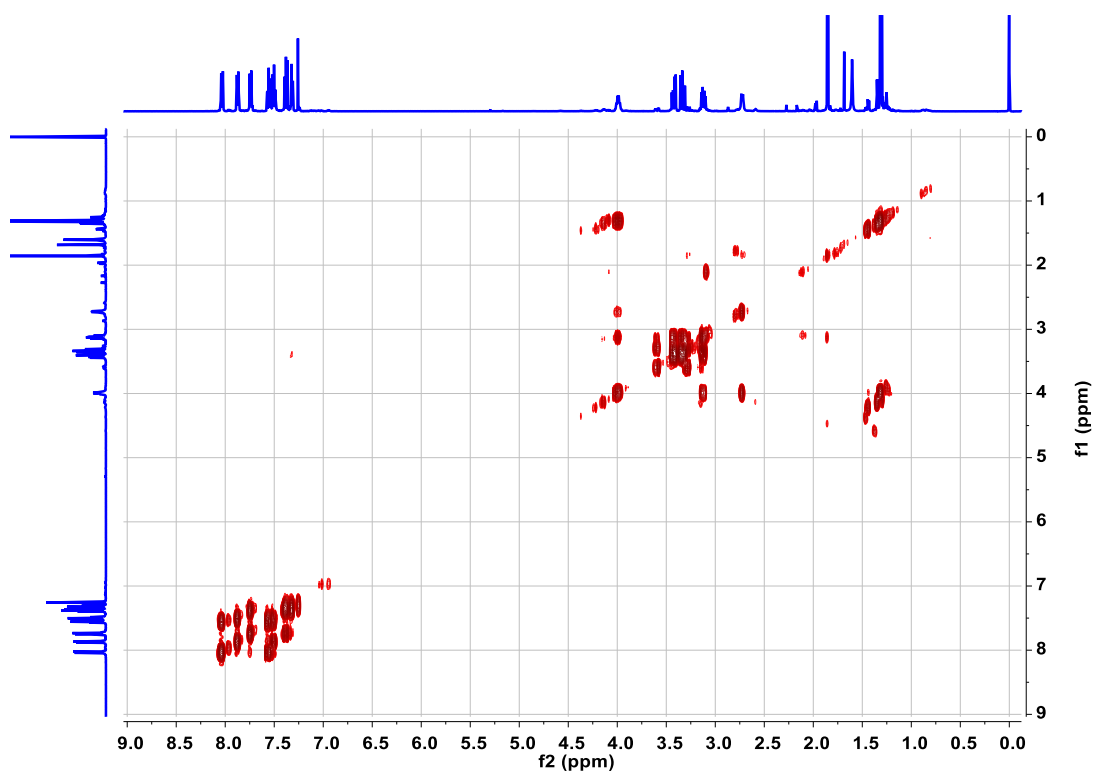
Espectro 154. RMN de ^1H del compuesto 22.

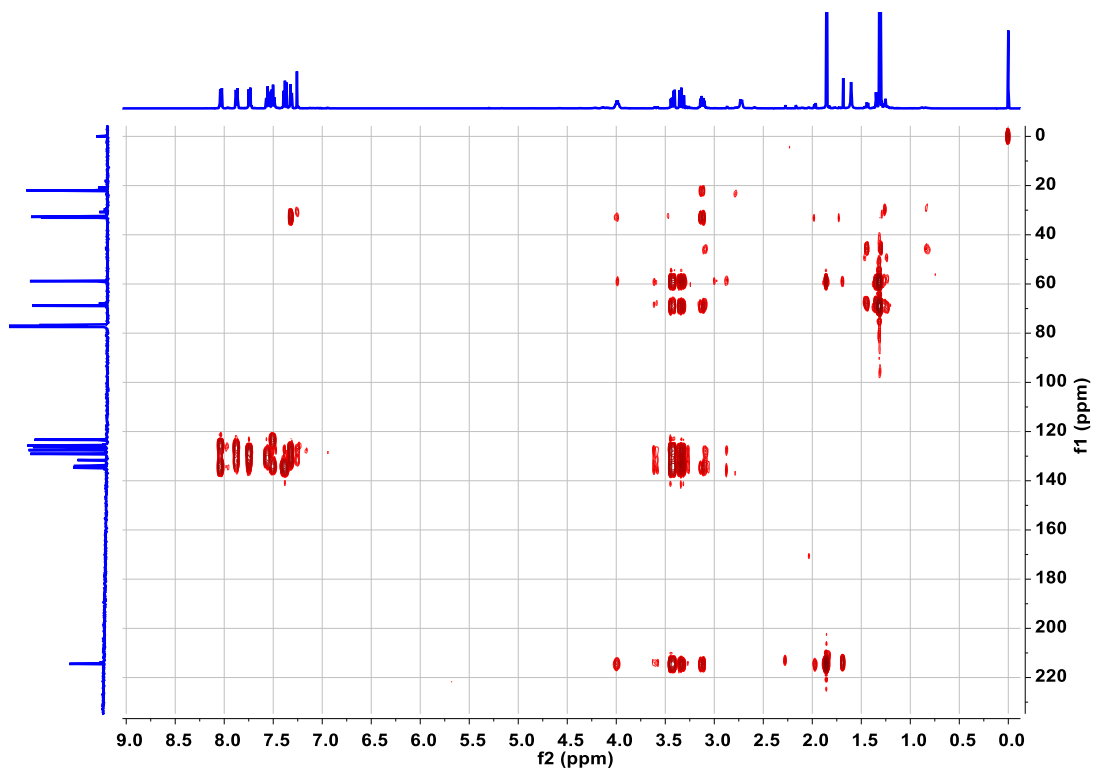


Espectro 155. RMN de ^1H : expansión de la región alifática y bencílica del compuesto **22**.



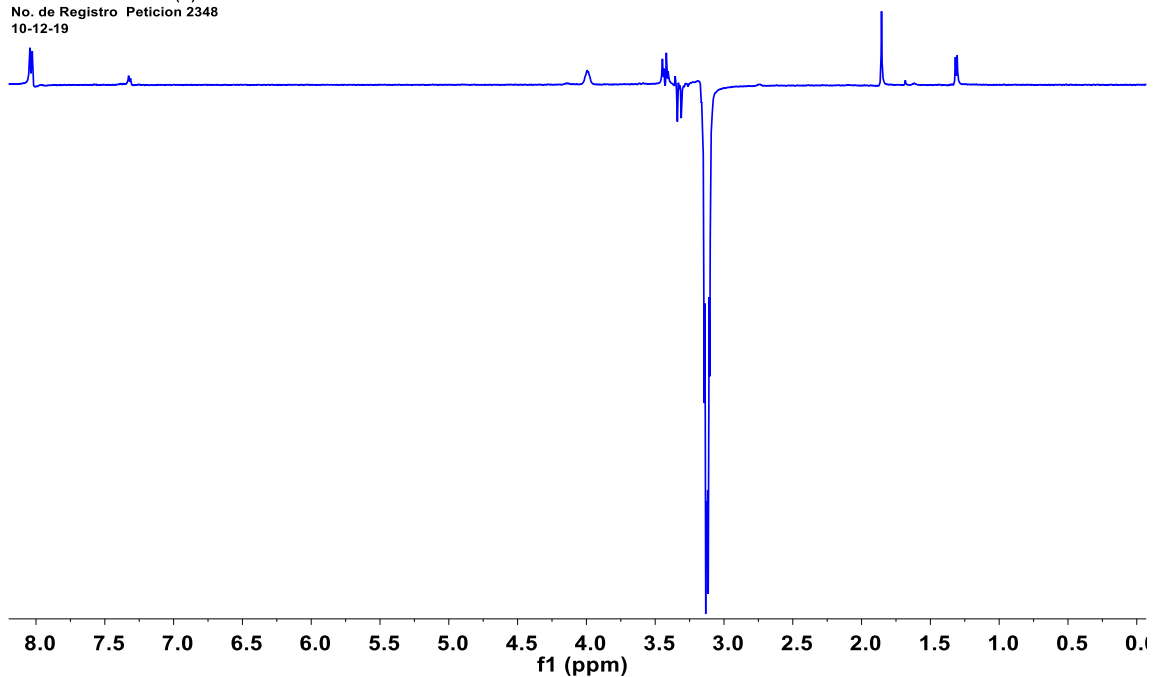
Espectro 156. RMN de ^{13}C del compuesto **22**.





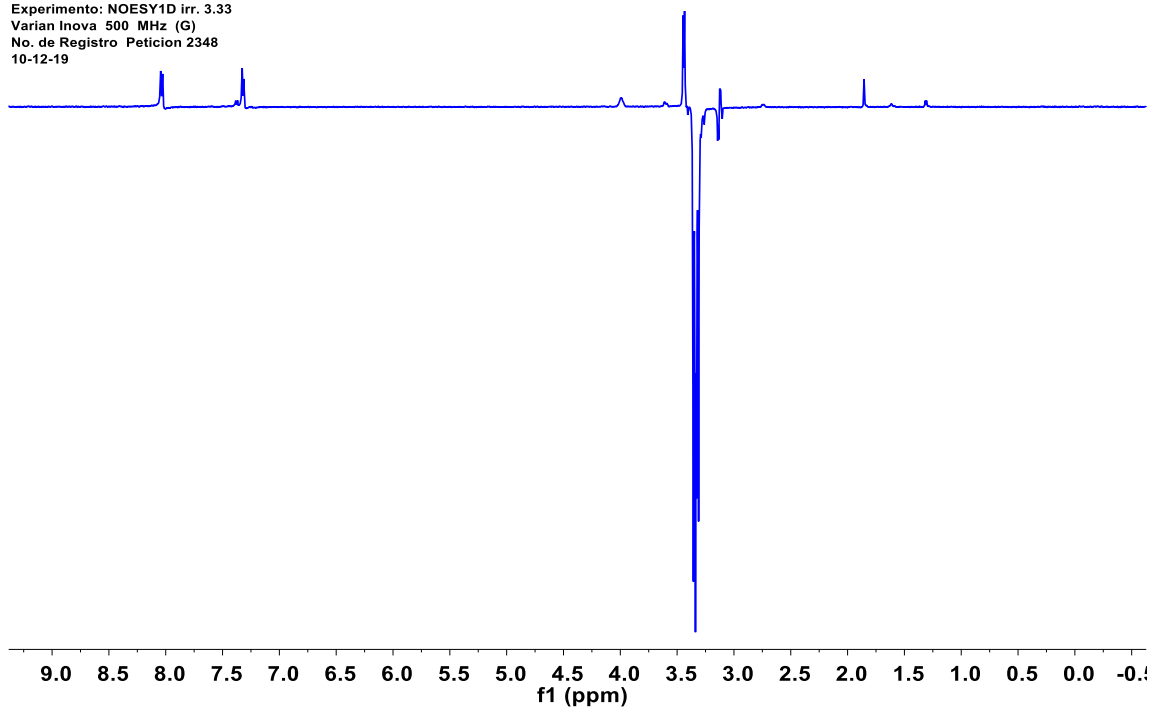
Espectro 159. RMN en 2D: HSQC del compuesto **22**.

NOESY1D_irr3.12
 UNAM Instituto de Química ICH
 Dr. R.Enriquez/Dylan
 Clave: DiolNaphRac
 Disolvente: CDCl3
 Experimento: NOESY1D irr. 3.12
 Varian Inova 500 MHz (G)
 No. de Registro Peticion 2348
 10-12-19



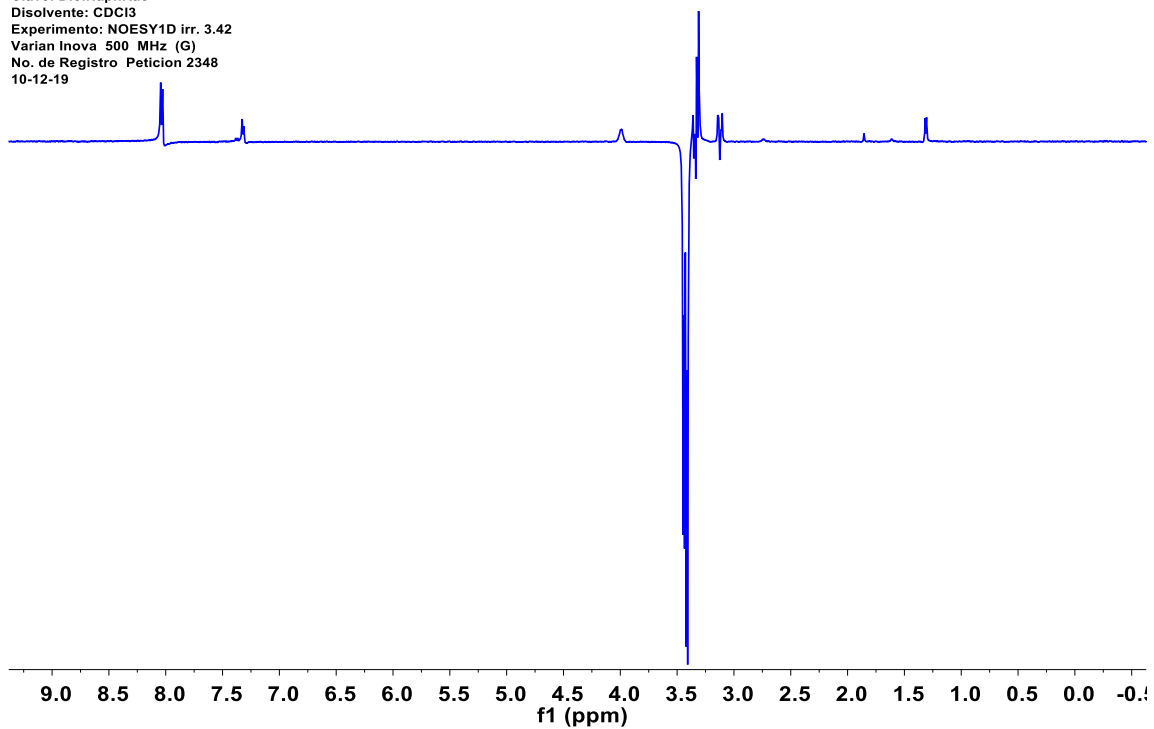
Espectro 160. RMN en 1D: NOE Diferencial (Irradiación en 3.12 ppm) del compuesto **22**.

NOESY1D_irr3.33
UNAM Instituto de Química ICH
Dr. R.Enriquez/Dylan
Clave: DiolNaphRac
Disolvente: CDCl3
Experimento: NOESY1D irr. 3.33
Varian Inova 500 MHz (G)
No. de Registro Peticion 2348
10-12-19



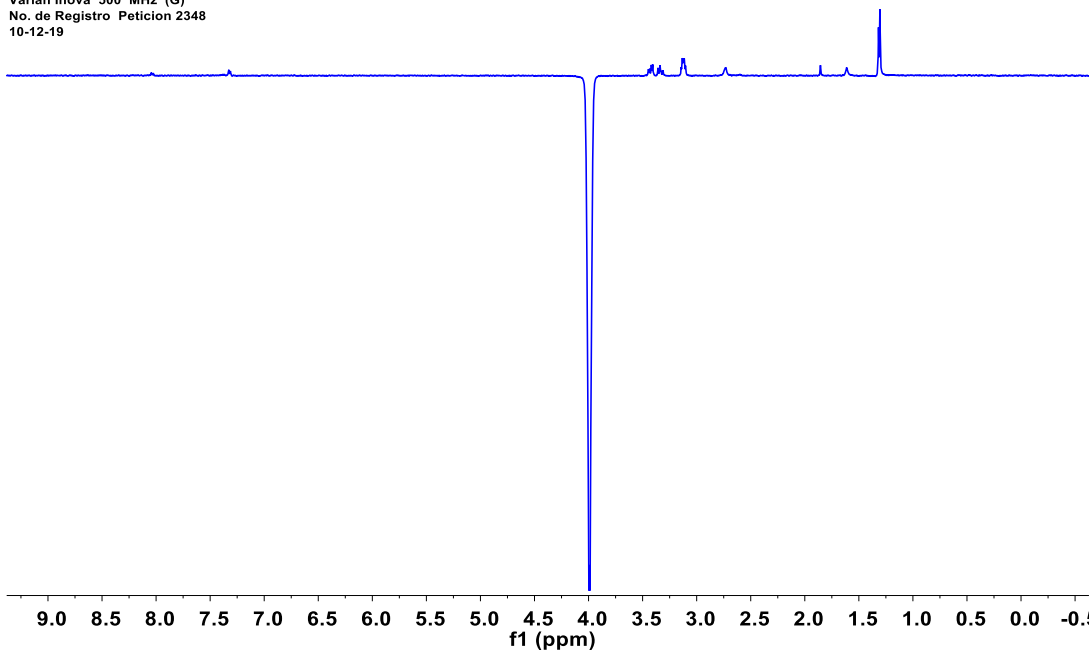
Espectro 161. RMN en 1D: NOE Diferencial (Irradiación en 3.33 ppm) del compuesto **22**.

NOESY1D_irr3.42
UNAM Instituto de Química ICH
Dr. R.Enriquez/Dylan
Clave: DiolNaphRac
Disolvente: CDCl3
Experimento: NOESY1D irr. 3.42
Varian Inova 500 MHz (G)
No. de Registro Peticion 2348
10-12-19



Espectro 162. RMN en 1D: NOE Diferencial (Irradiación en 3.42 ppm) del compuesto **22**.

NOESY1D_irr3.99
 UNAM Instituto de Química ICH
 Dr. R.Enriquez/Dylan
 Clave: DiolNaphRac
 Disolvente: CDCI3
 Experimento: NOESY1D irr. 3.99
 Varian Inova 500 MHz (G)
 No. de Registro Peticion 2348
 10-12-19

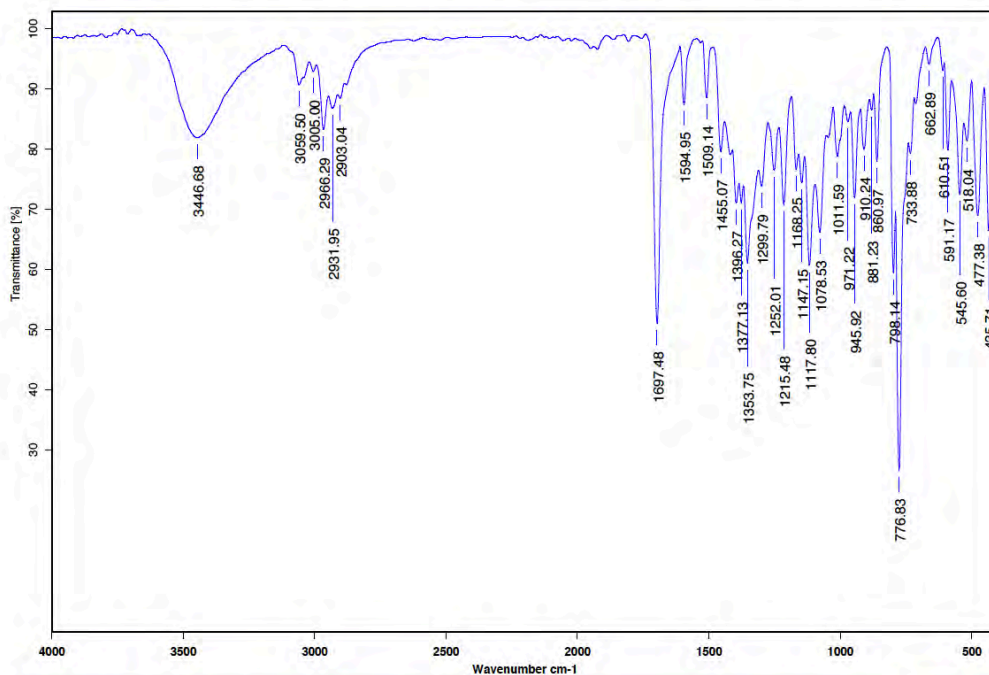


Espectro 163. RMN en 1D: NOE Diferencial (Irradiación en 3.99 ppm) del compuesto **22**.



Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopía



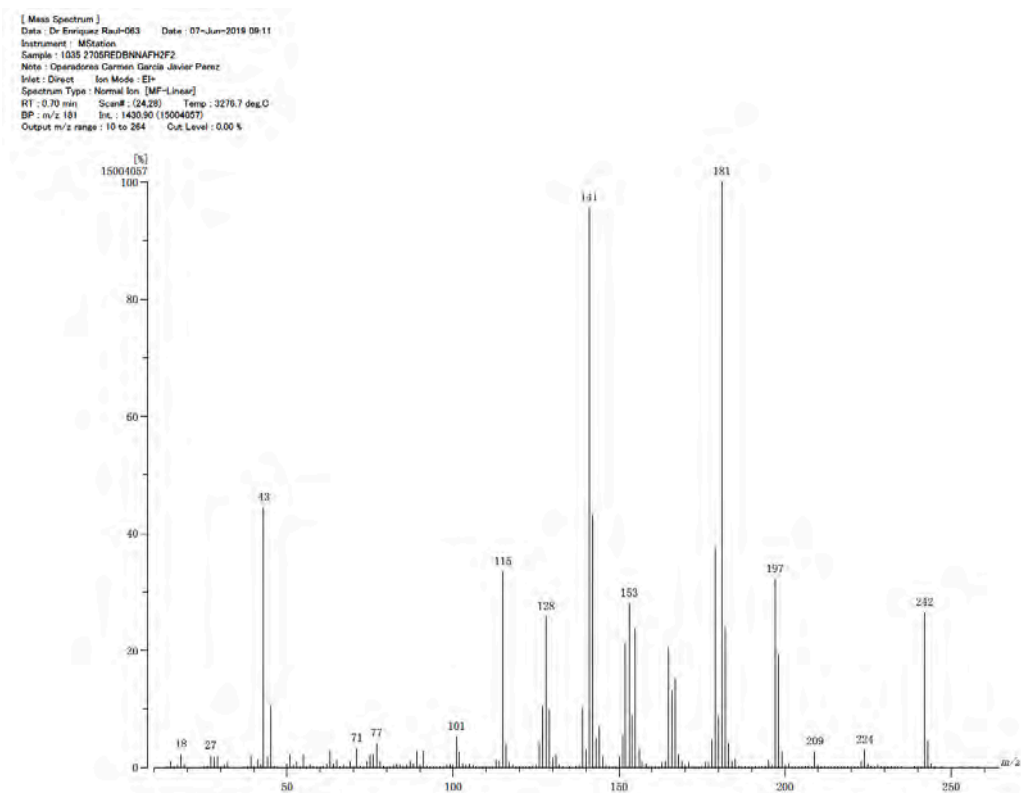
C:\Infrarrojo\AIR-LEP-IQUI-007_19\DrREnriquez\066.0

Dr.R.Enriquez 2705RedBNAFH2 F2

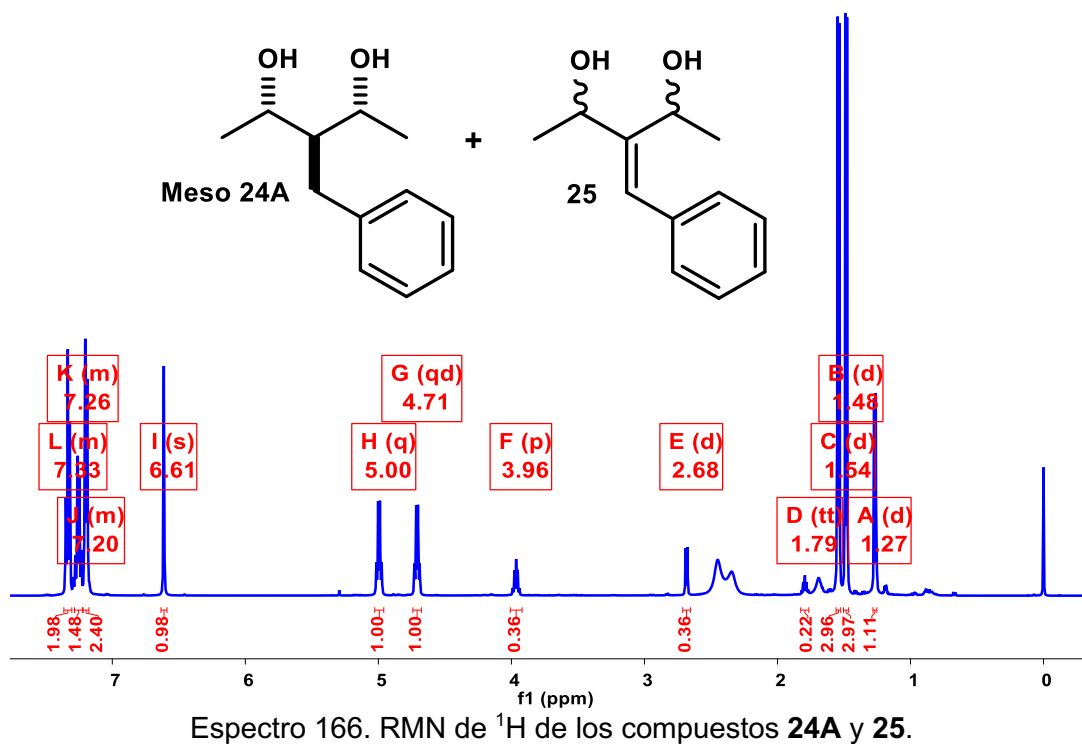
KBr/Pastilla

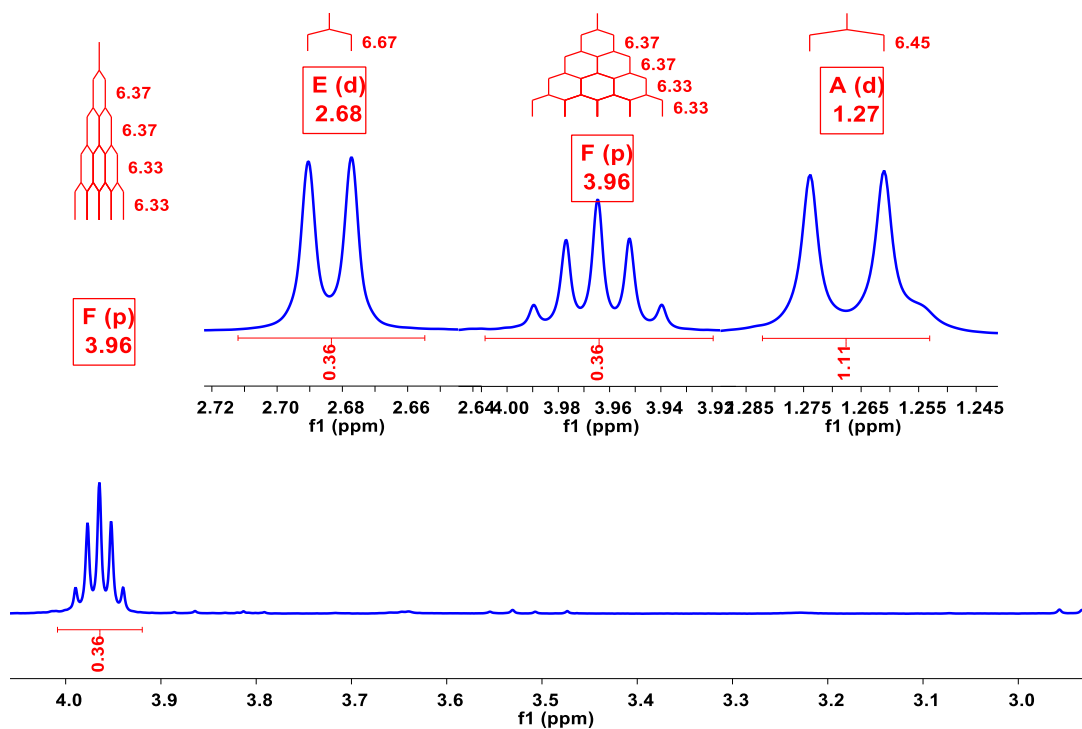
08/06/2019

Espectro 164. Espectroscopia Infrarroja del compuesto **22**.

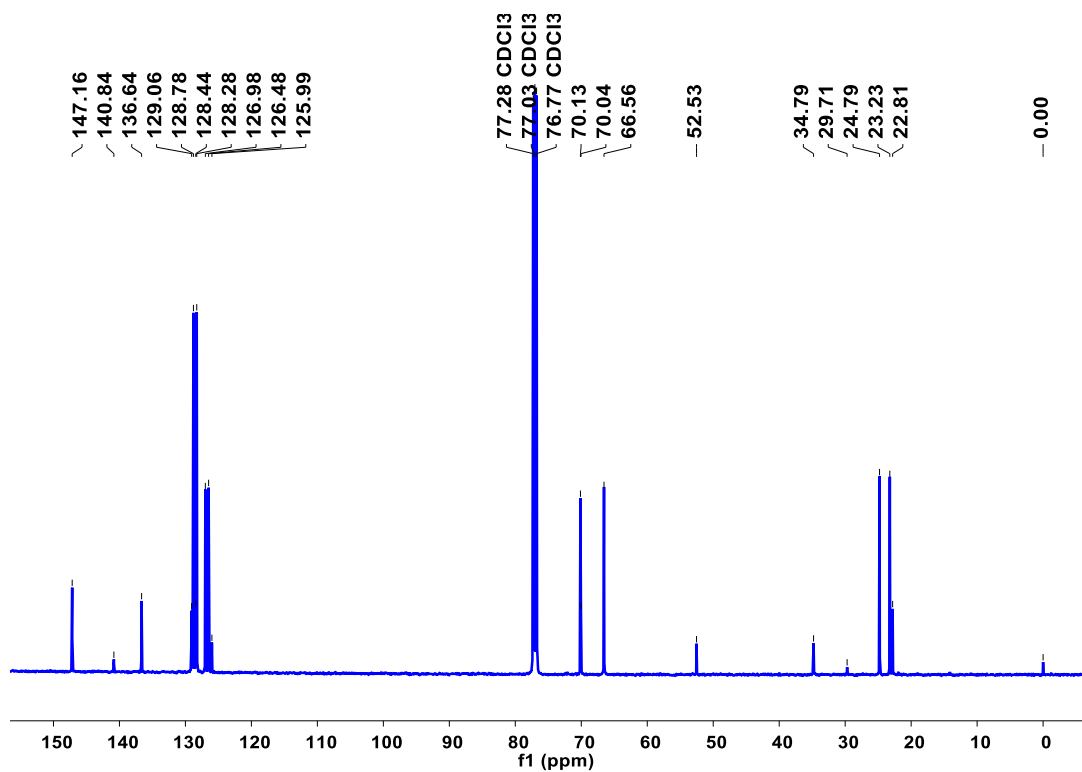


Espectro 165. Espectrometría de Masas (Impacto Electrónico) del compuesto **22**.

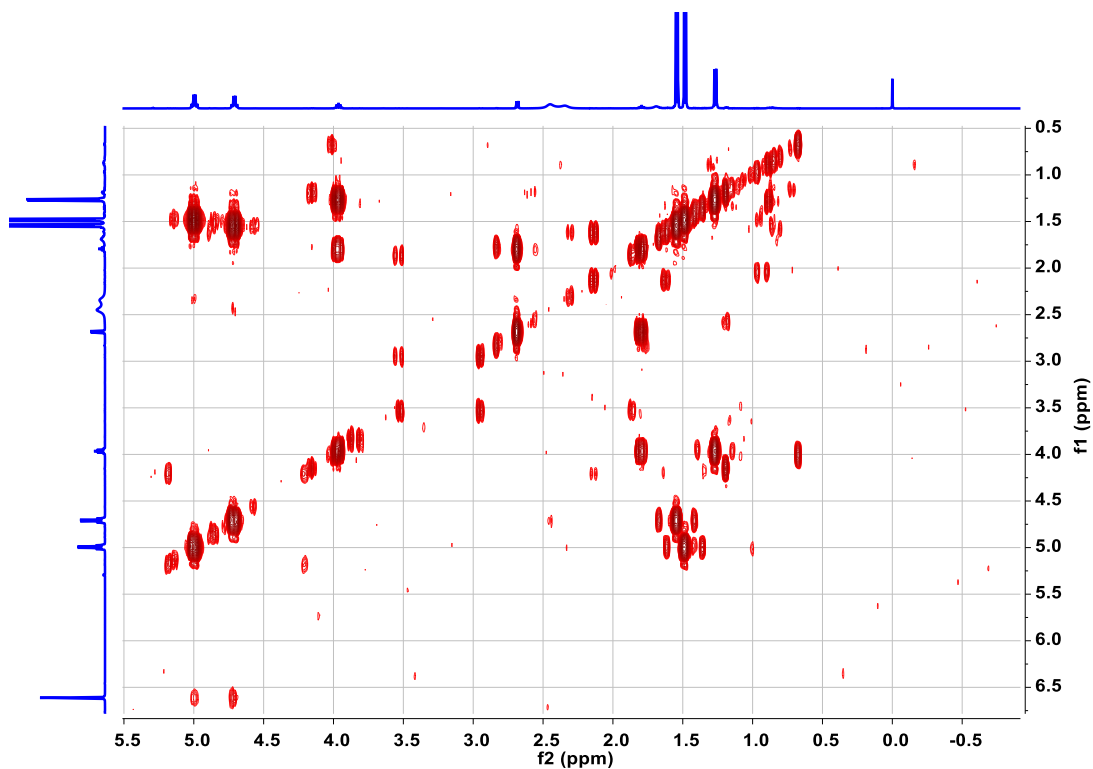




Espectro 167. RMN de ^1H : señales características del compuesto **24A**.



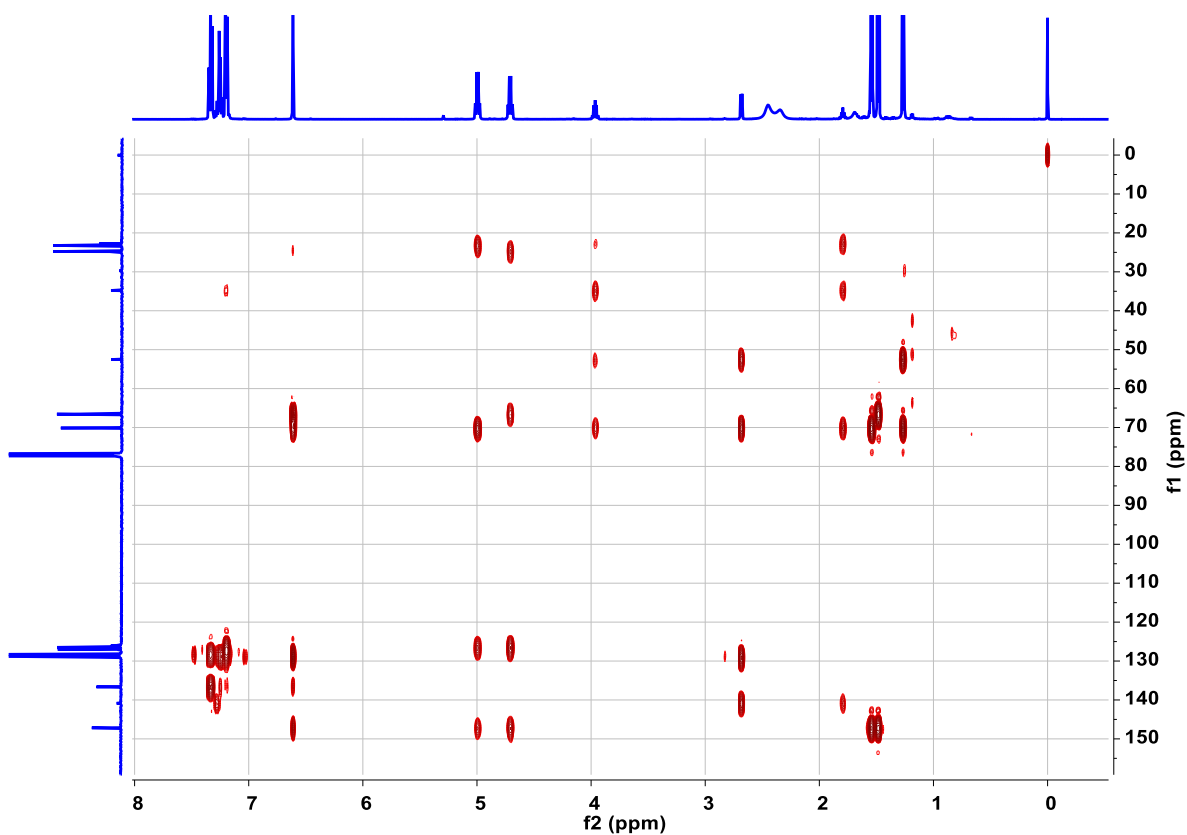
Espectro 168. RMN de ^{13}C de los compuestos **24A** y **25**.



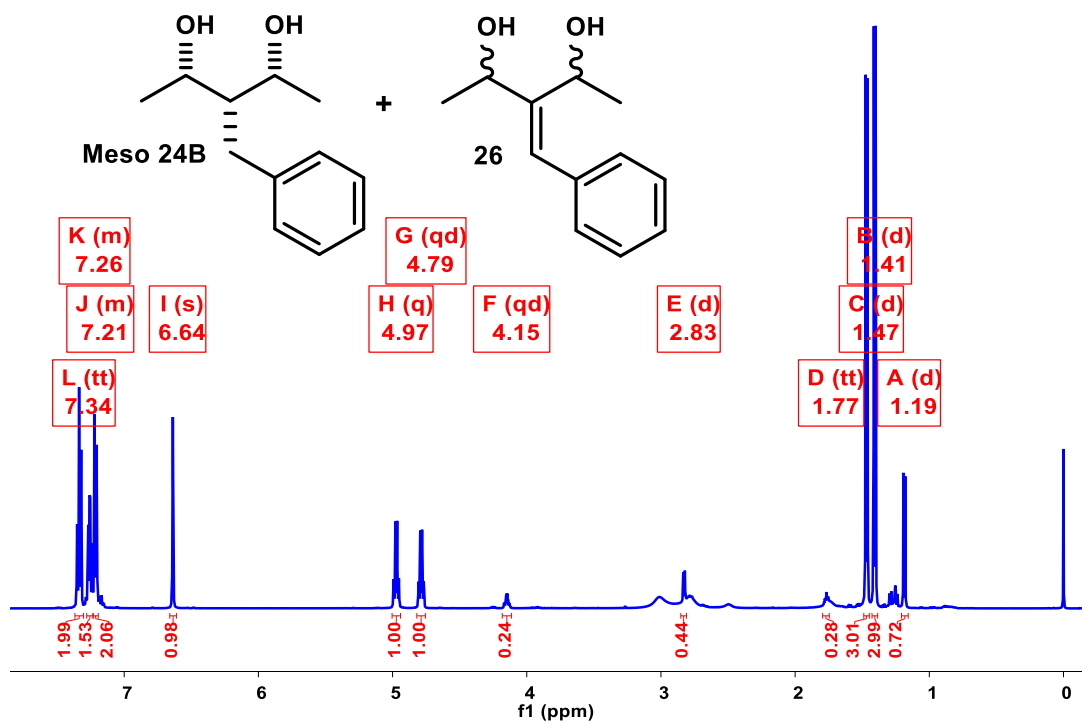
Espectro 169. RMN en 2D: COSY de los compuestos **24A** y **25**.



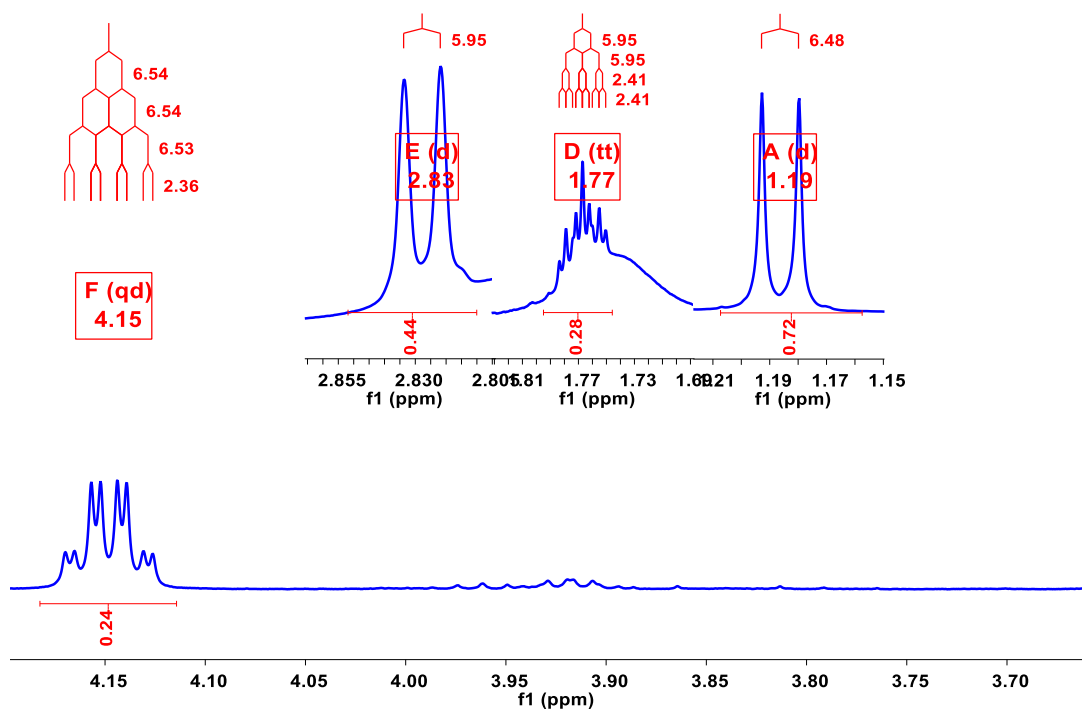
Espectro 170. RMN en 2D: HSQC de los compuestos **24A** y **25**.



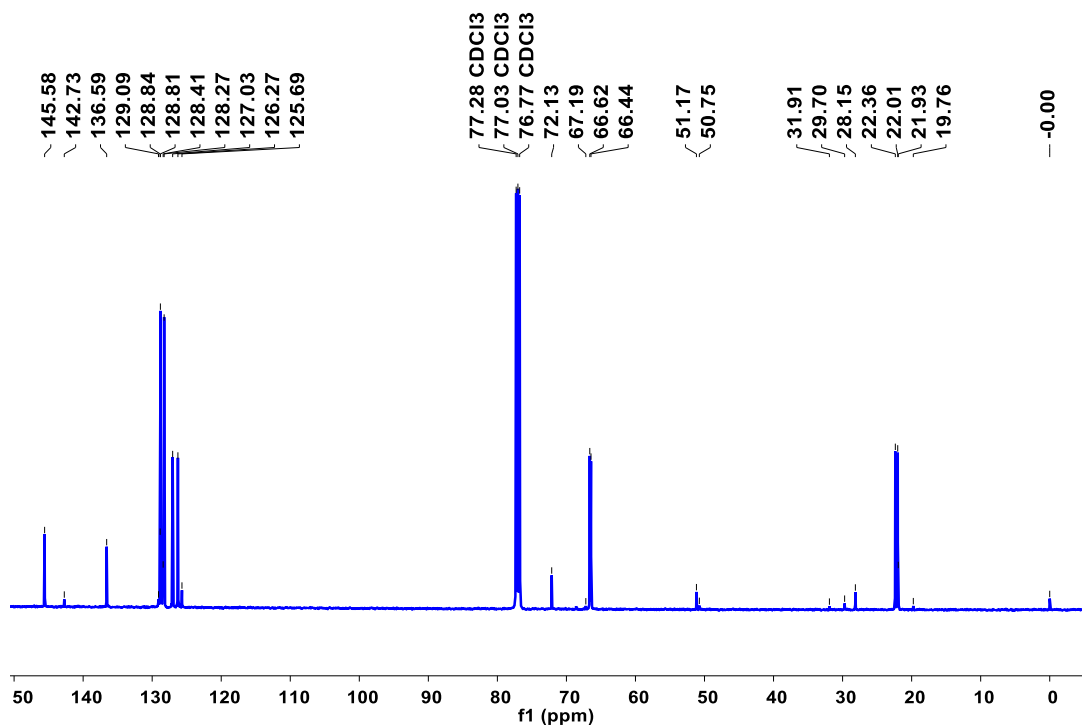
Espectro 171. RMN en 2D: HMBC de los compuestos **24A** y **25**.



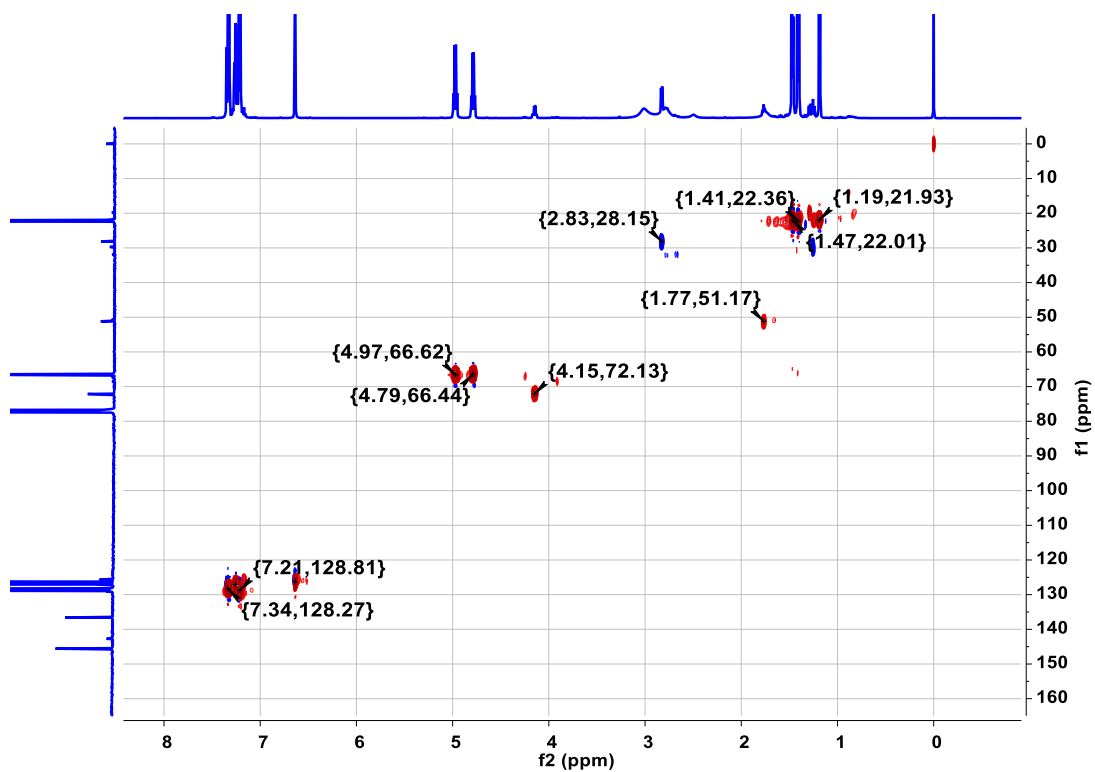
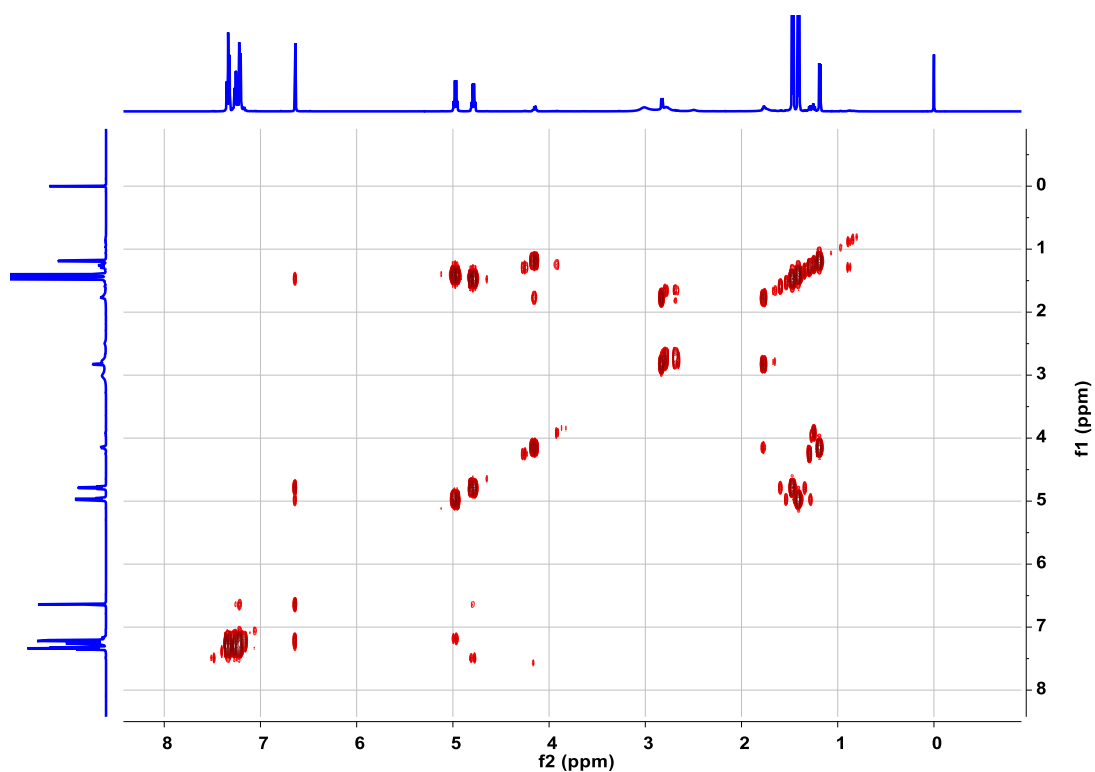
Espectro 172. RMN de ^1H de los compuestos **24B** y **26**.

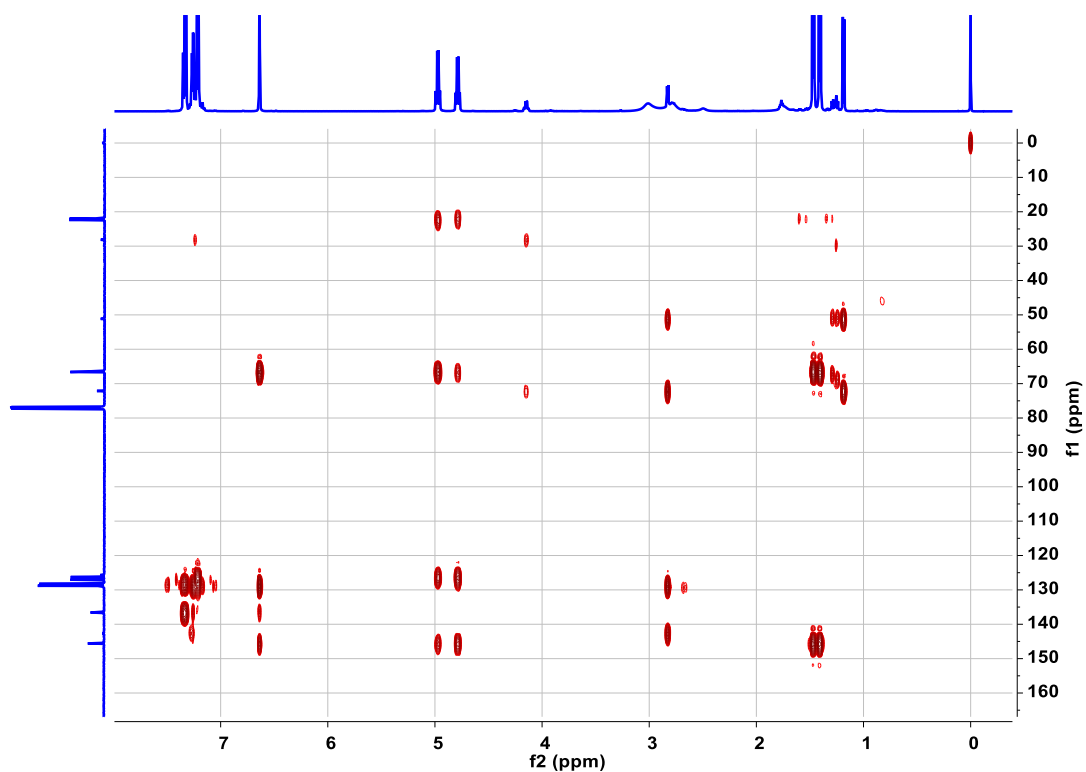


Espectro 173. RMN de ^1H : señales características del compuestos **24B**.

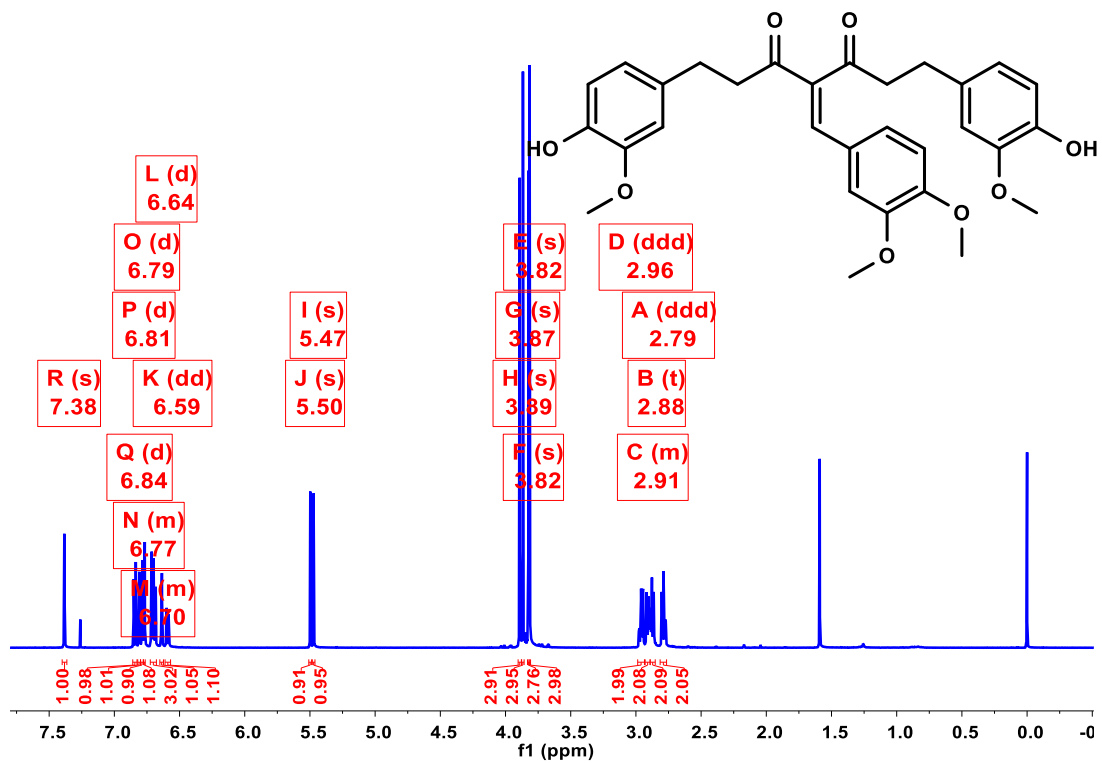


Espectro 174. RMN de ^{13}C de los compuestos **24B** y **26**.

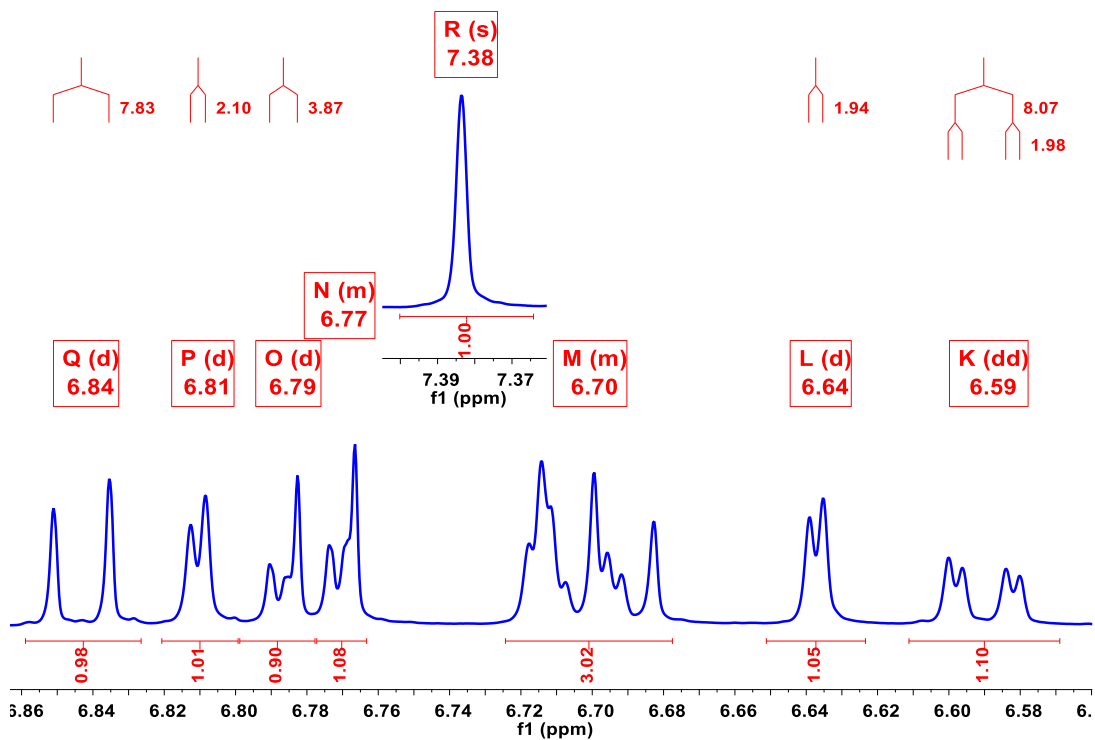




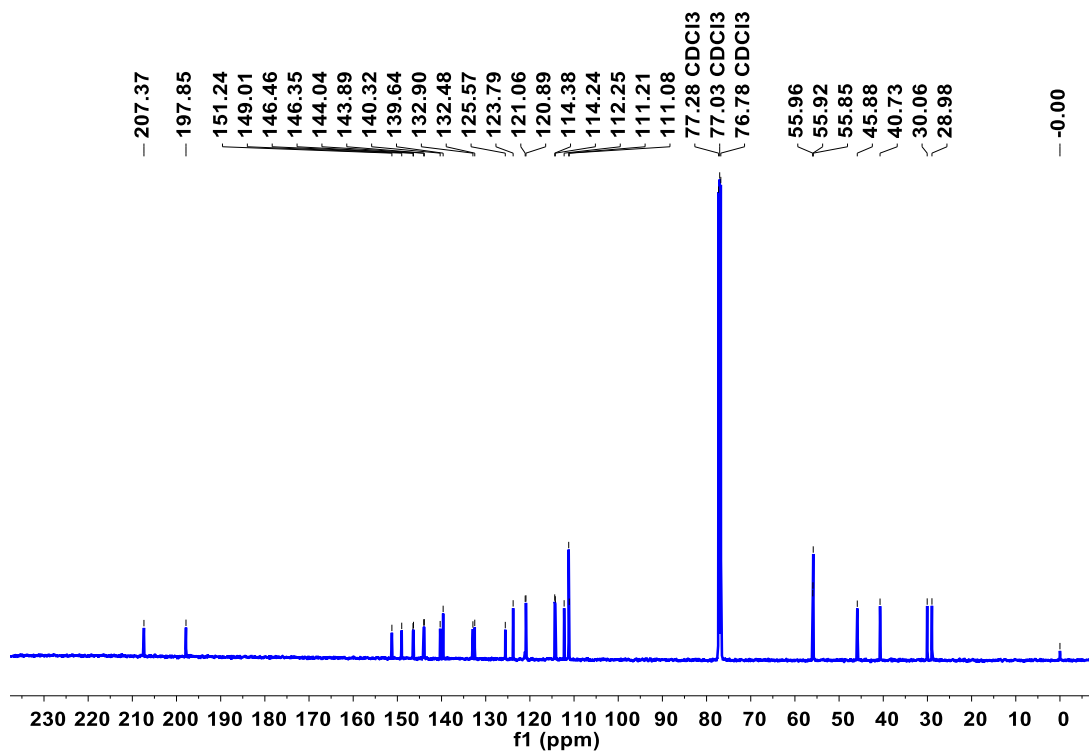
Espectro 177. RMN en 2D: HMBC de los compuestos **24B** y **26**.



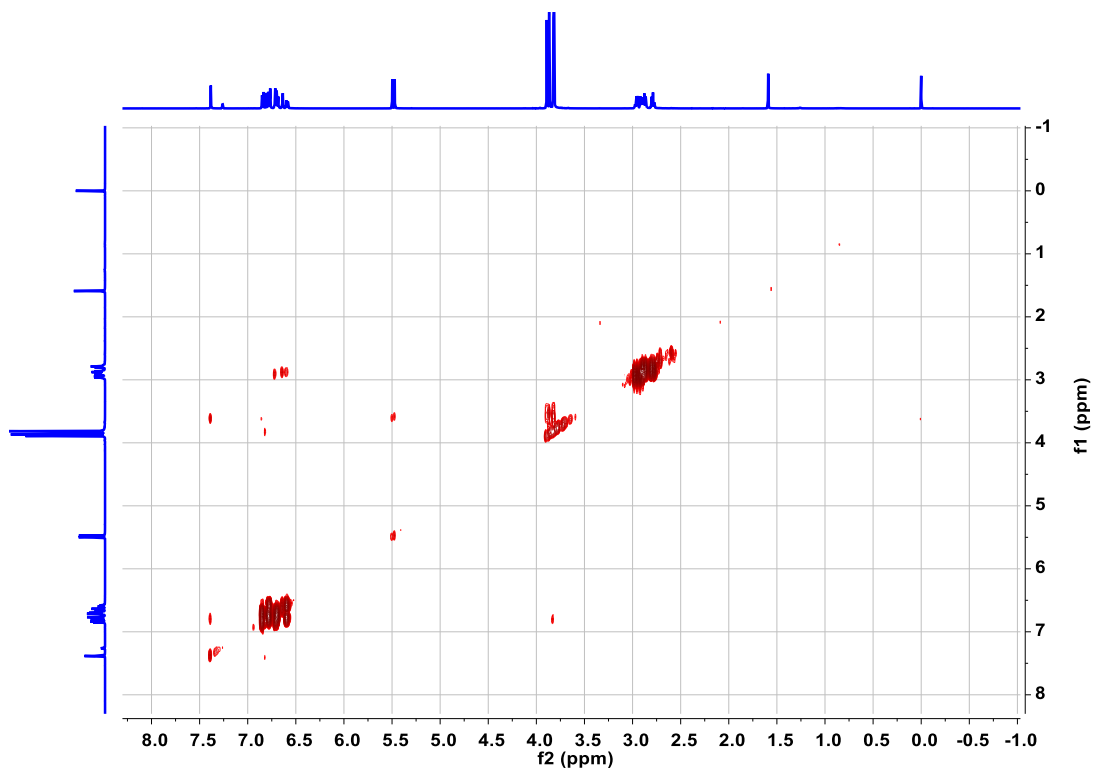
Espectro 178. RMN de ^1H del compuesto **28**.



Espectro 179. RMN de ^1H : expansión región aromática y vinílica del compuesto **28**.



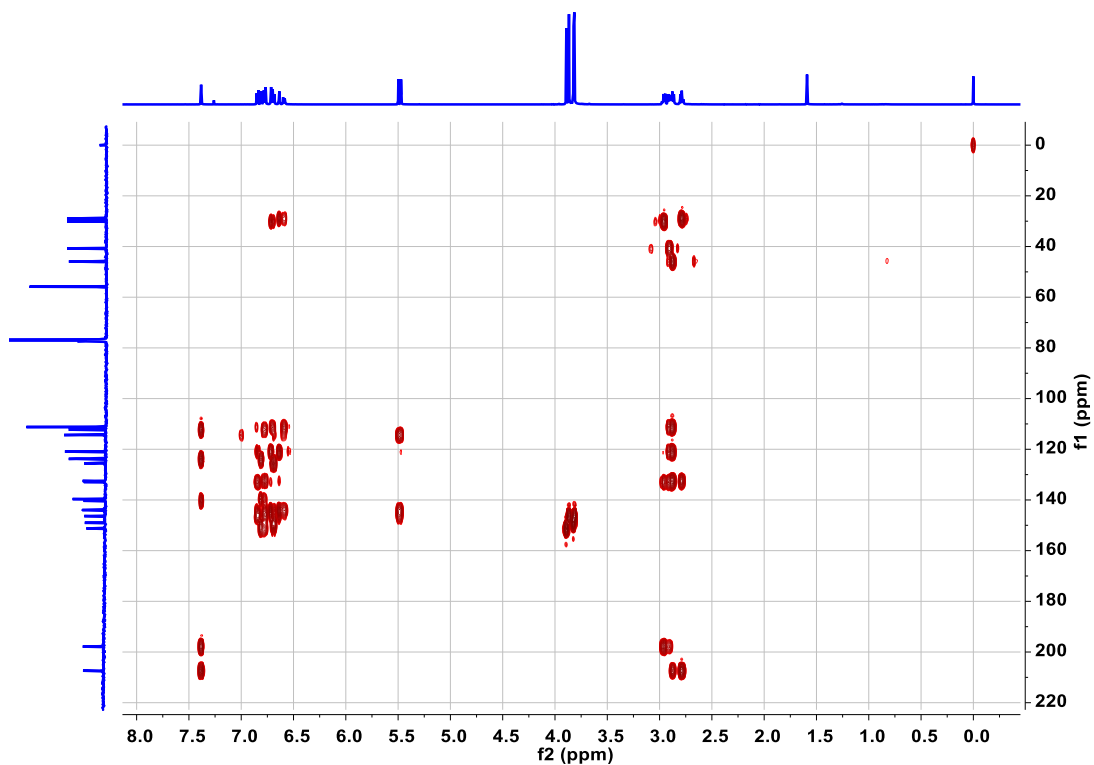
Espectro 180. RMN de ^{13}C del compuesto **28**.



Espectro 181. RMN en 2D: COSY del compuesto **28**.



Espectro 182. RMN en 2D: HSQC del compuesto **28**.

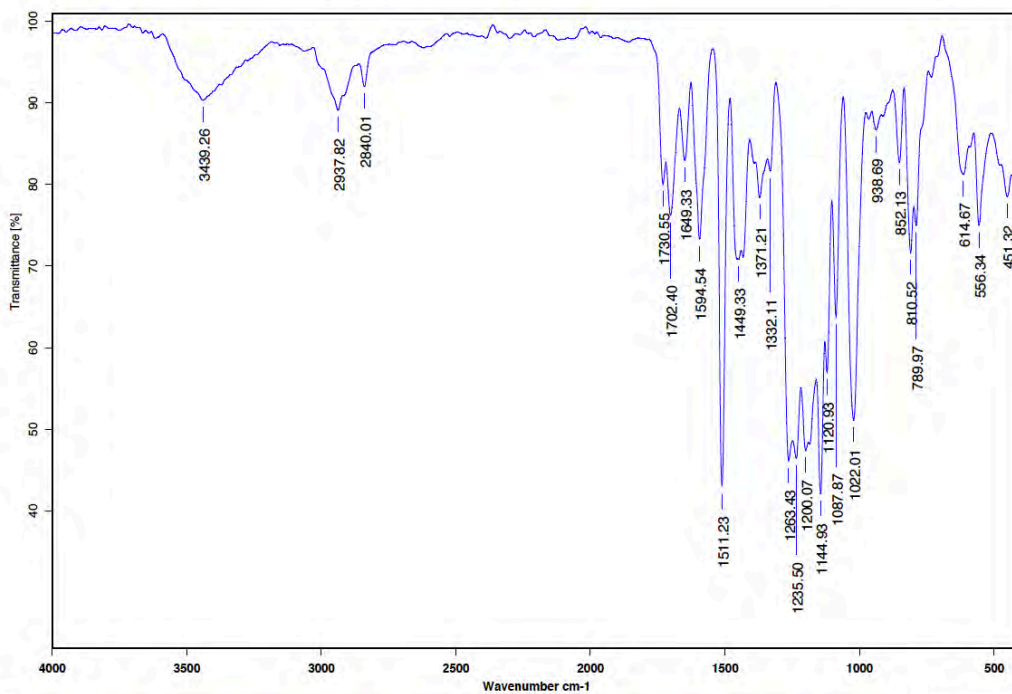


Espectro 183. RMN en 2D: HMBC del compuesto **28**.



Instituto de Química, UNAM

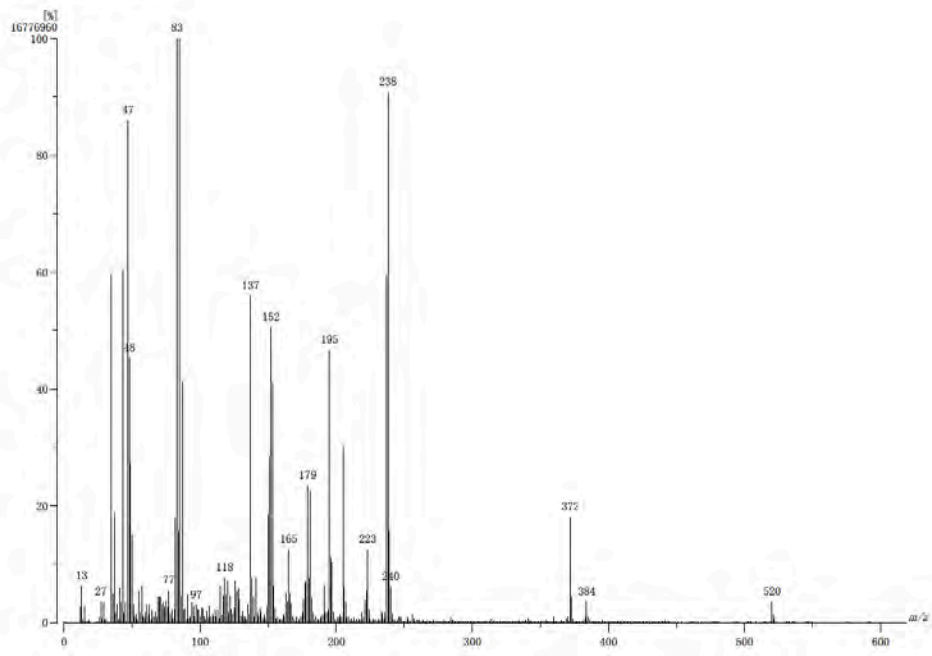
Laboratorio de Espectroscopía



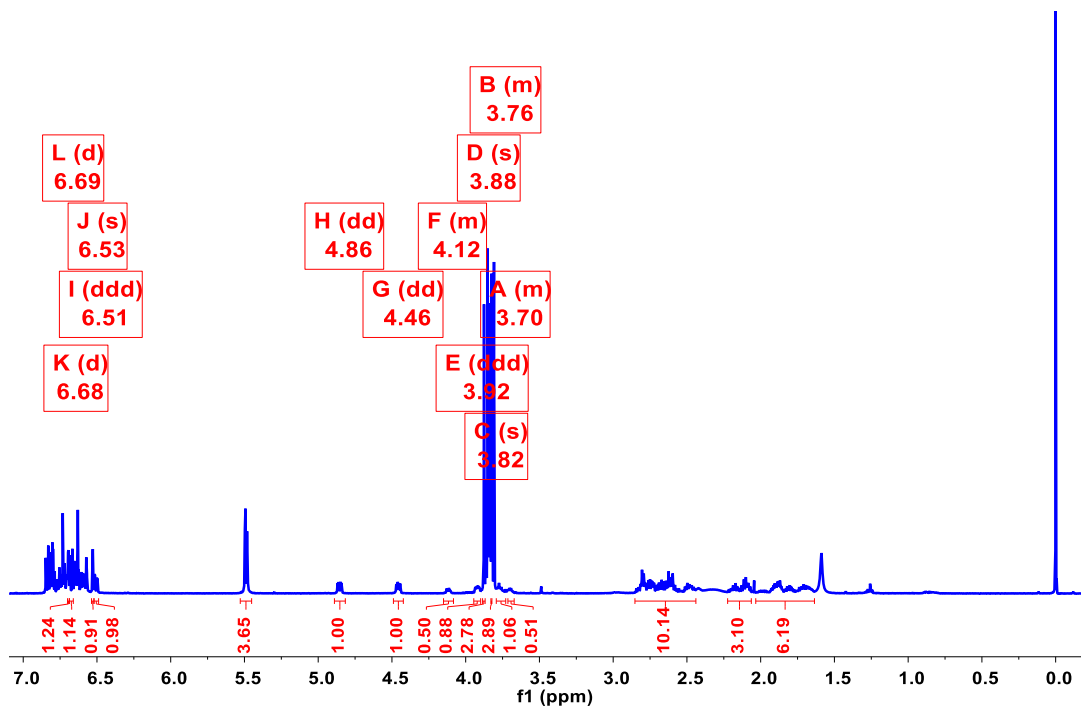
C:\Infrarojo\AIR-LEP-IQUI-007_19\DrREnriquez\435.0 Dr.R.Enriquez 06038BNCuroCuH2-DiMeO KBr/Past 22/03/2019

Espectro 184. Espectroscopia Infrarroja del compuesto **28**.

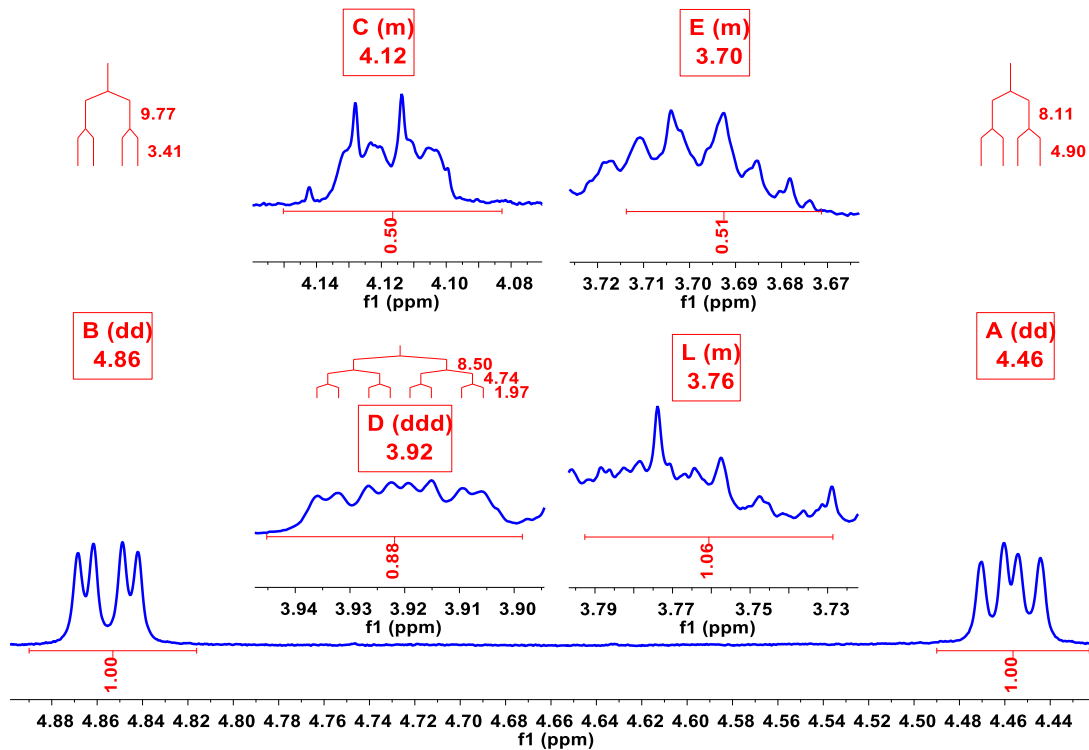
[Mass Spectrum]
 Data : Dr-Erriquez-Rau099 Date : 22-Mar-2019 12:31
 Instrument : MSStation
 Sample : 370 0903BHCu-CuH2-OMeO
 Note : Operator: Carmen Garcia-Javier Perez
 Inlet : Direct Ion Mode : ESI
 Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
 RT : 0.71 min Scan# : 22 Temp : 3276.7 deg.C
 BP : m/z 83 Int : 159936 (16776960)
 Output m/z range : 0 to 619 Cut Level : 0.00 %



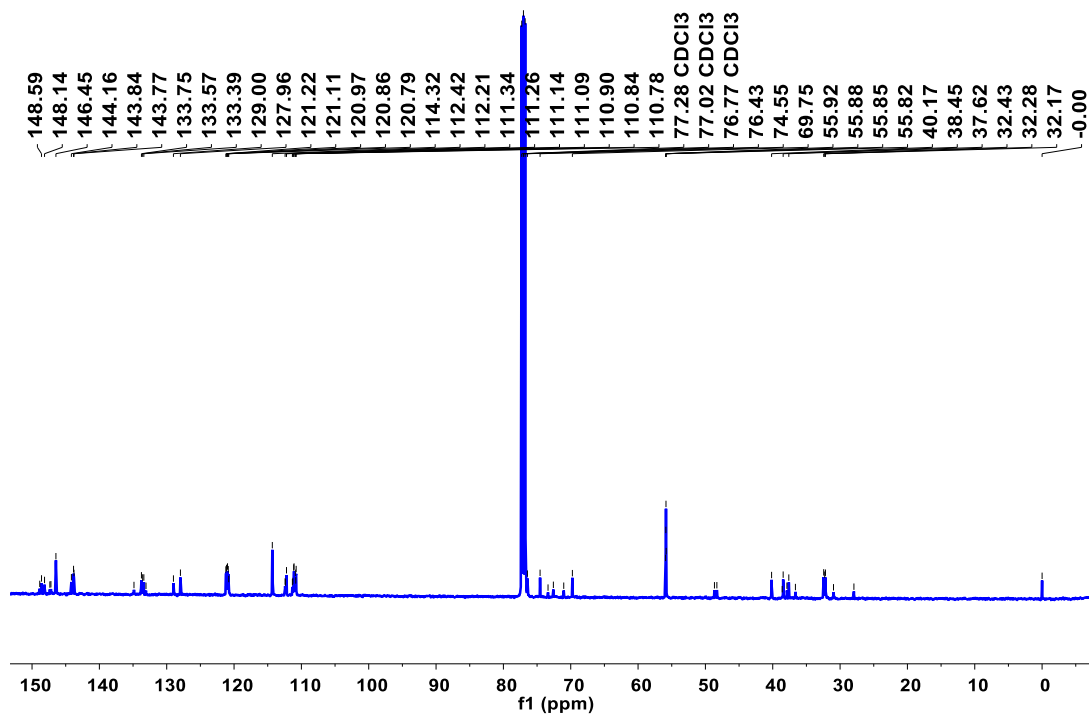
Espectro 185. Espectrometría de Masas (Impacto Electrónico) del compuesto **28**.



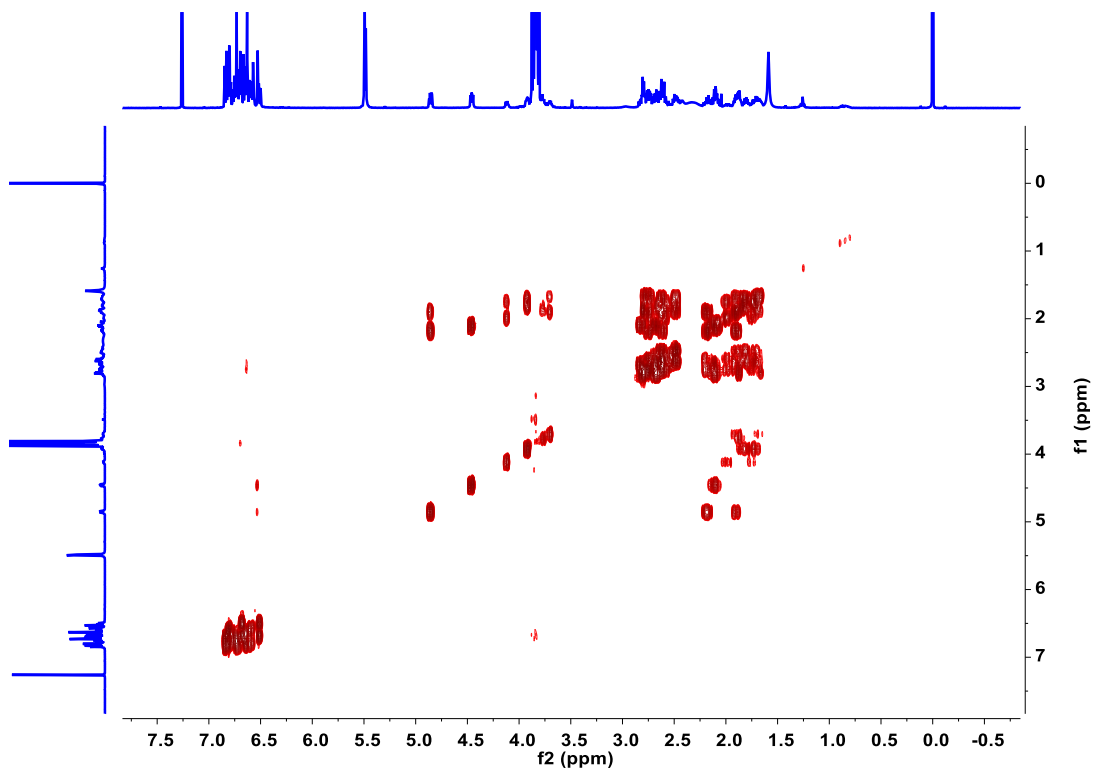
Espectro 186. RMN de ^1H de los compuestos **29**, **32A**, **32B** y **33**.



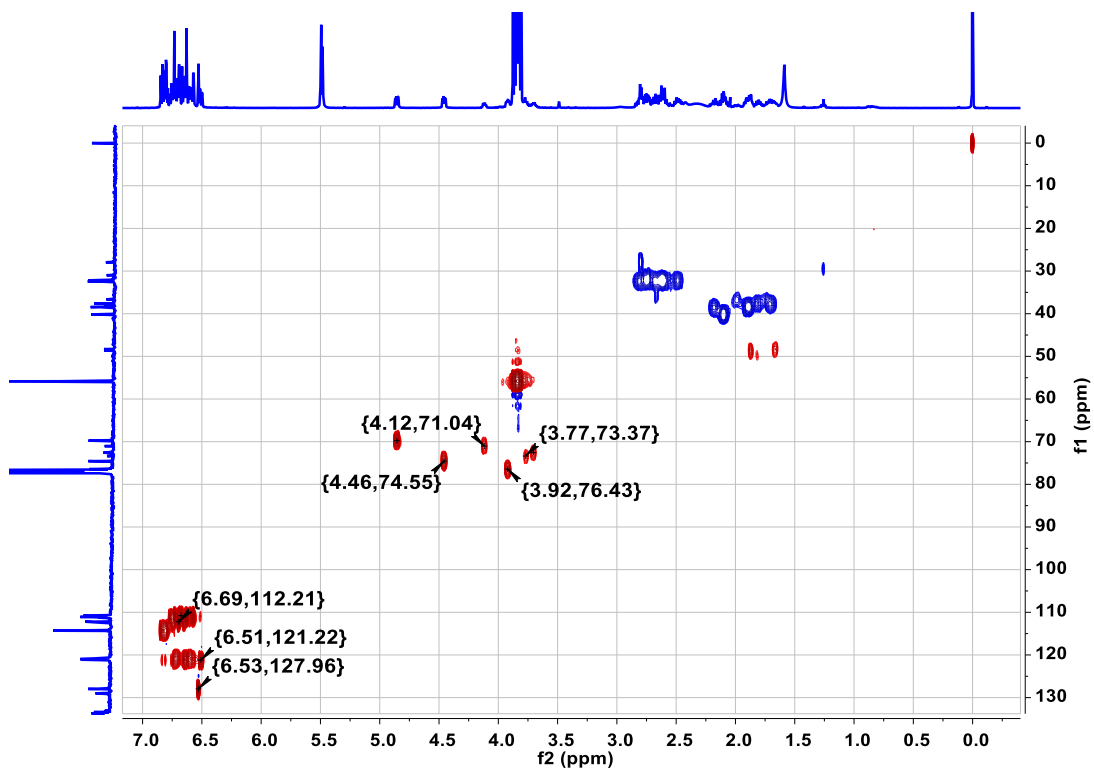
Espectro 187. RMN de ^1H : hidrógenos base de los compuestos **29**, **32A**, **32B** y **33**.



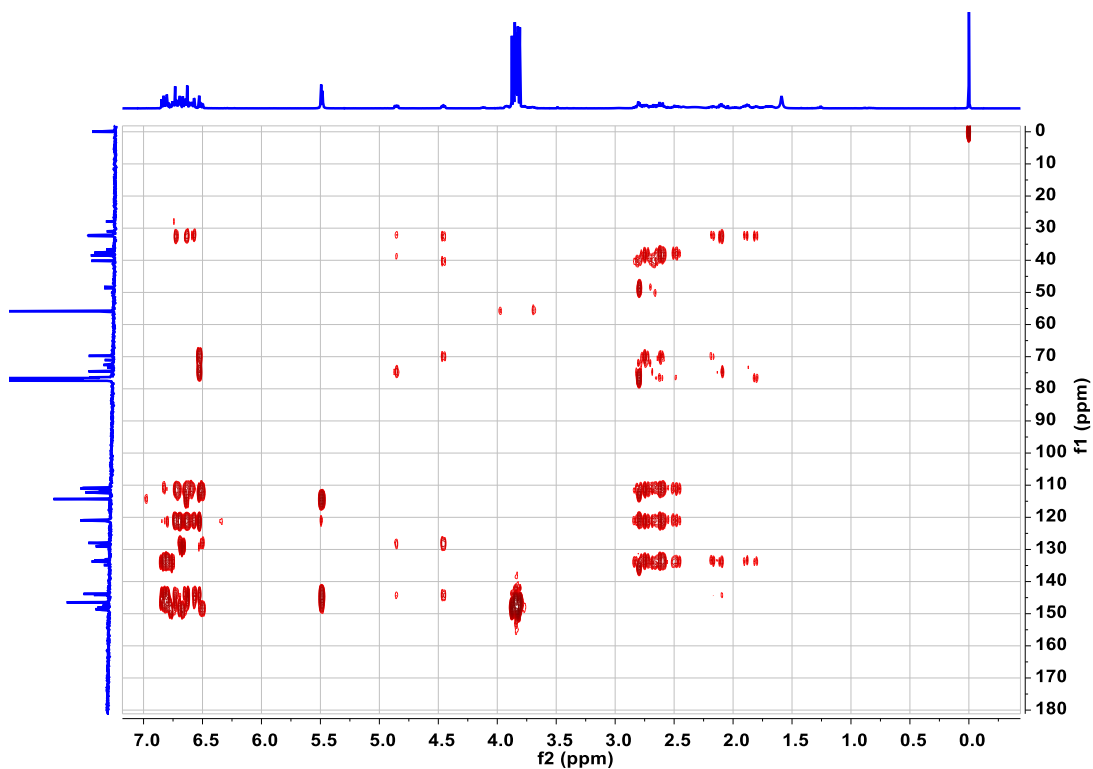
Espectro 188. RMN de ^{13}C de los compuestos **29**, **32A**, **32B** y **33**.



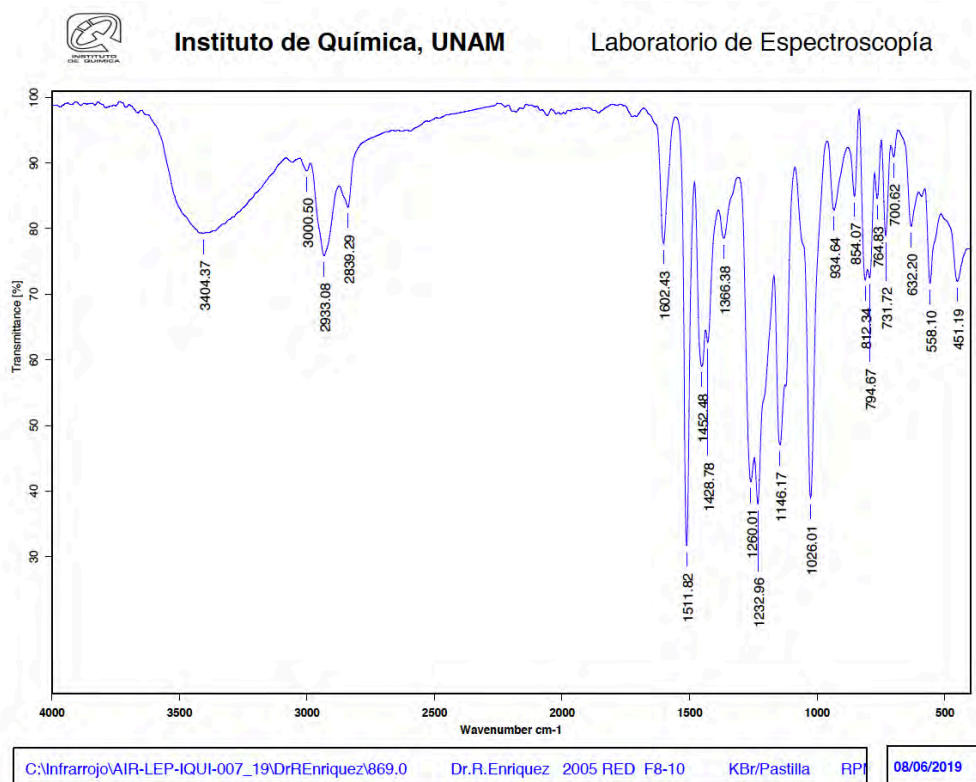
Espectro 189. RMN en 2D: COSY de los compuestos **29**, **32A**, **32B** y **33**.



Espectro 190. RMN en 2D: HSQC de los compuestos **29**, **32A**, **32B** y **33**.



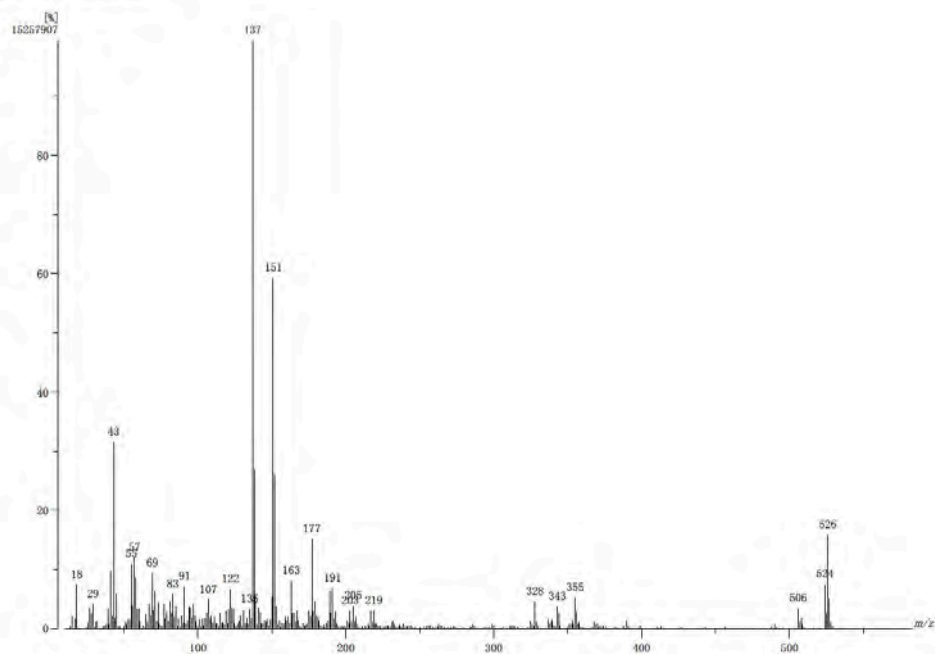
Espectro 191. RMN en 2D: HMBC de los compuestos **29**, **32A**, **32B** y **33**.



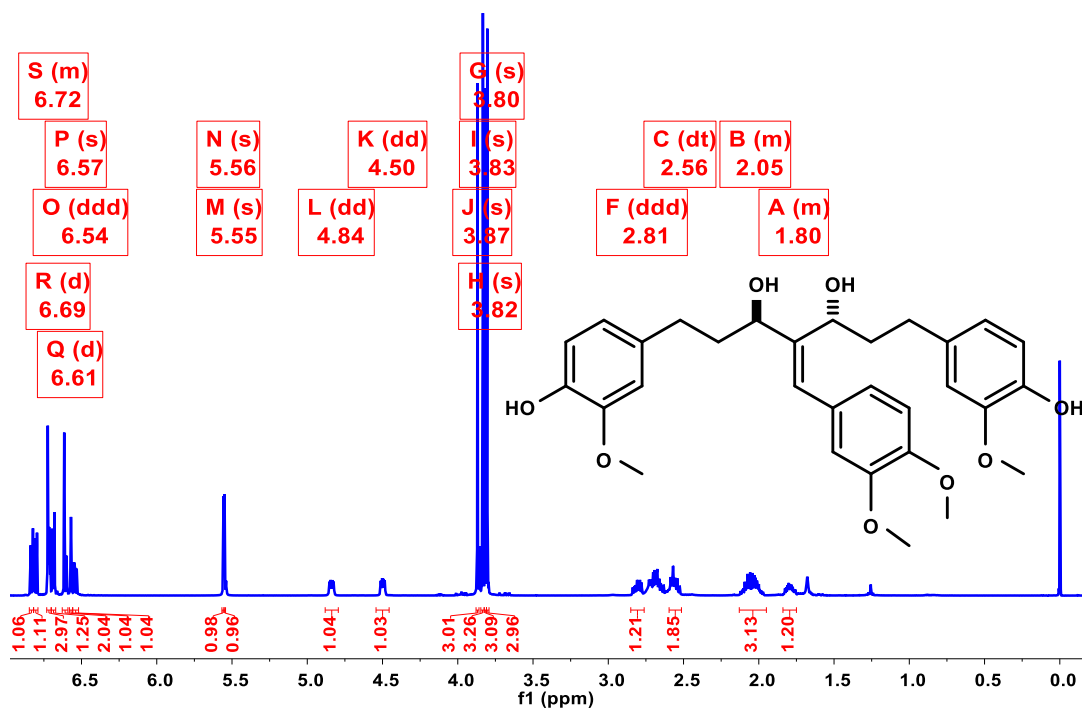
C:\Infrarojo\AIR-LEP-IQUI-007_19\DrEnriquez\869.0 Dr.R.Enriquez 2005 RED F8-10 KBr/Pastilla RP 08/06/2019

Espectro 192. Espectroscopia Infrarroja de los compuestos **29**, **32A**, **32B** y **33**.

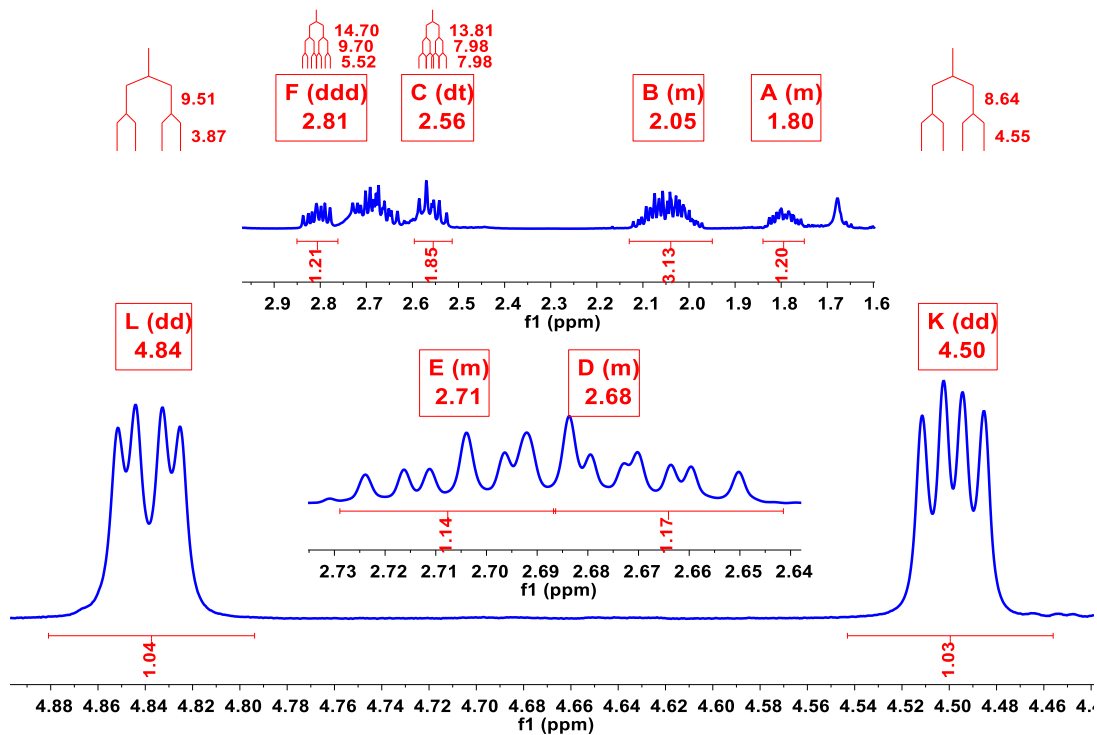
[Mass Spectrum]
 Data : Dr Enriquez Raul-056 Date : 06-Jun-2019 17:54
 Instrument : MSStation
 Sample : 1011 2309REDFB-10
 Note : Operadores Carmen Garcia Javier Perez
 Inlet : Direct Ion Mode : ESI
 Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
 RT : 9.89 min Scan# : (29,32) Temp : 3276.7 des.C
 BP : m/z 137 Int. : 1464.04 (15351551)
 Output m/z range : 10 to 583 Cut Level : 0.00 %



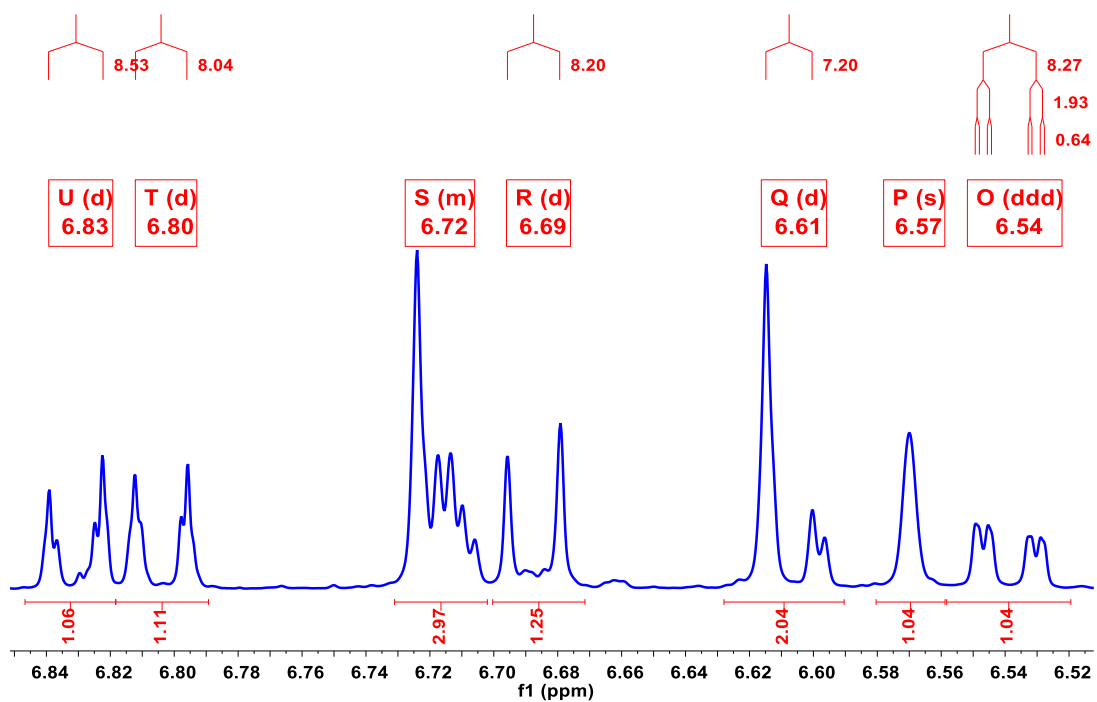
Espectro 193. Espectrometría de masas (Impacto Electrónico) de los compuestos 29, 32A, 32B y 33.



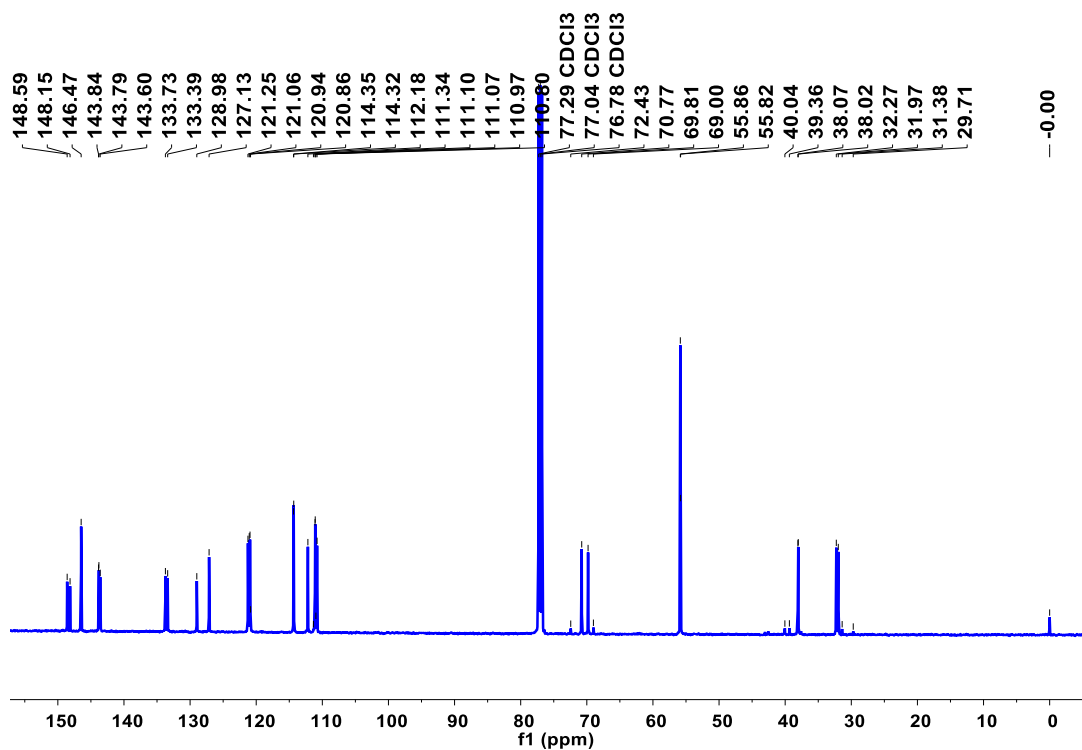
Espectro 194. RMN de ¹H del compuesto 30.



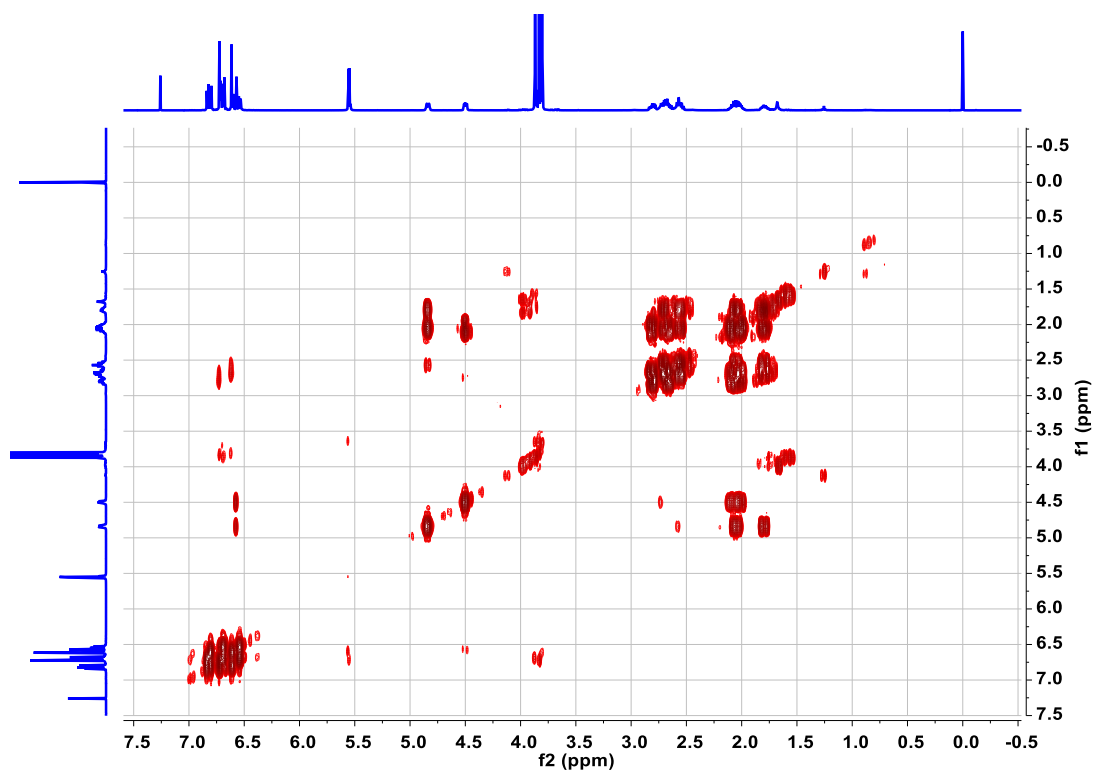
Espectro 195. RMN de ^1H : expansión de la región alifática del compuesto **30**.



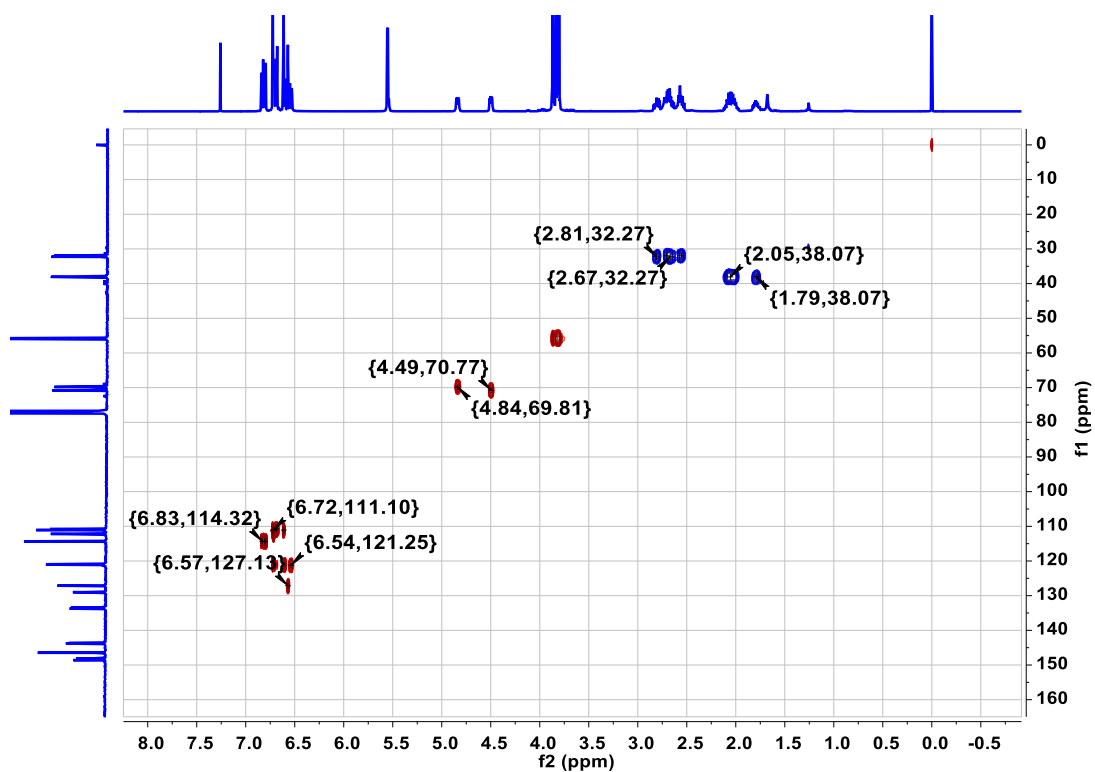
Espectro 196. RMN de ^1H : expansión de la región aromática del compuesto **30**.



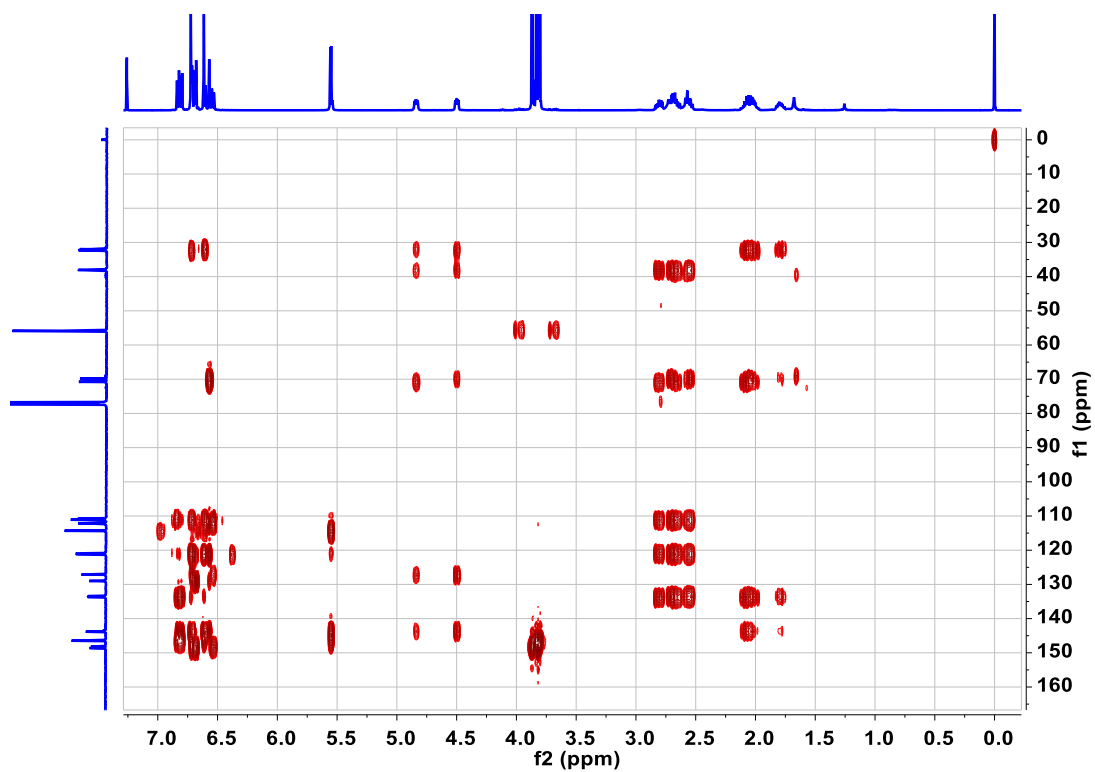
Espectro 197. RMN de ^{13}C del compuesto **30**.



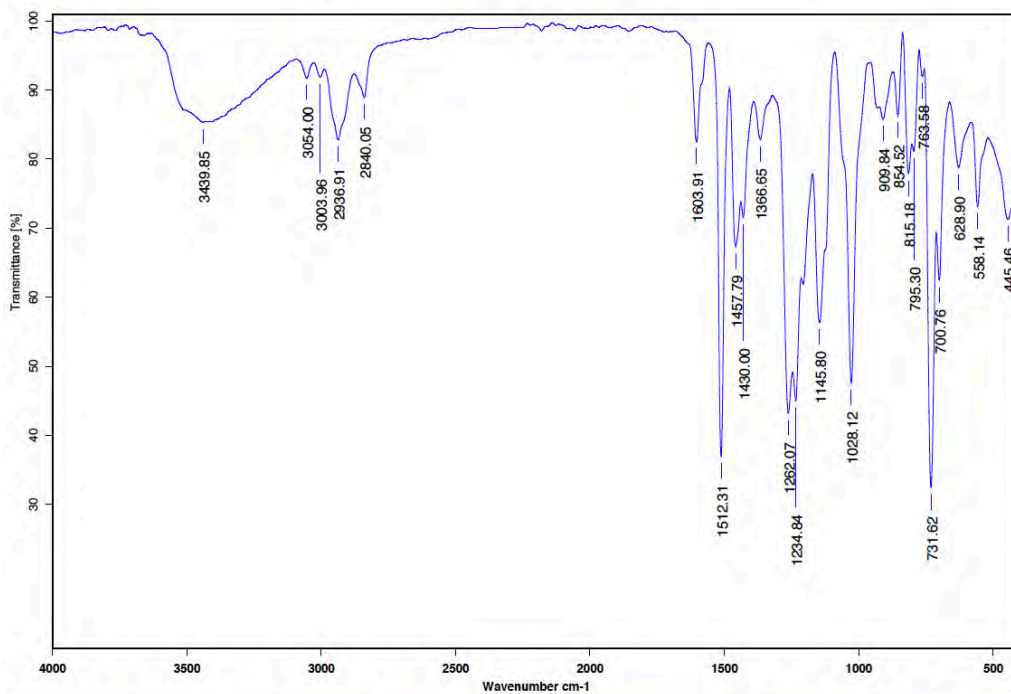
Espectro 198. RMN en 2D: COSY del compuesto **30**.



Espectro 199. RMN en 2D: HSQC del compuesto **30**.



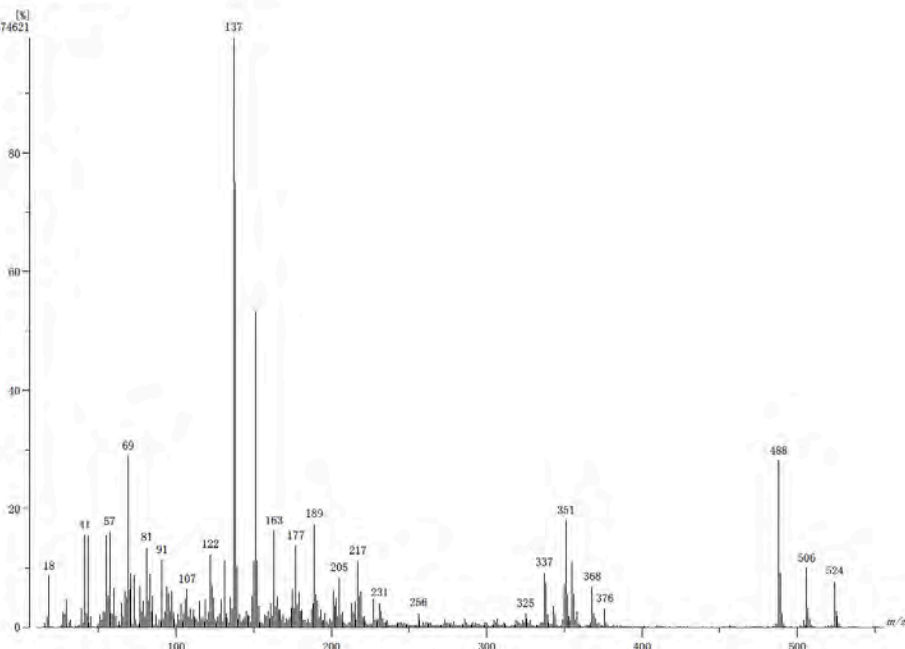
Espectro 200. RMN en 2D: HMBC del compuesto **30**.



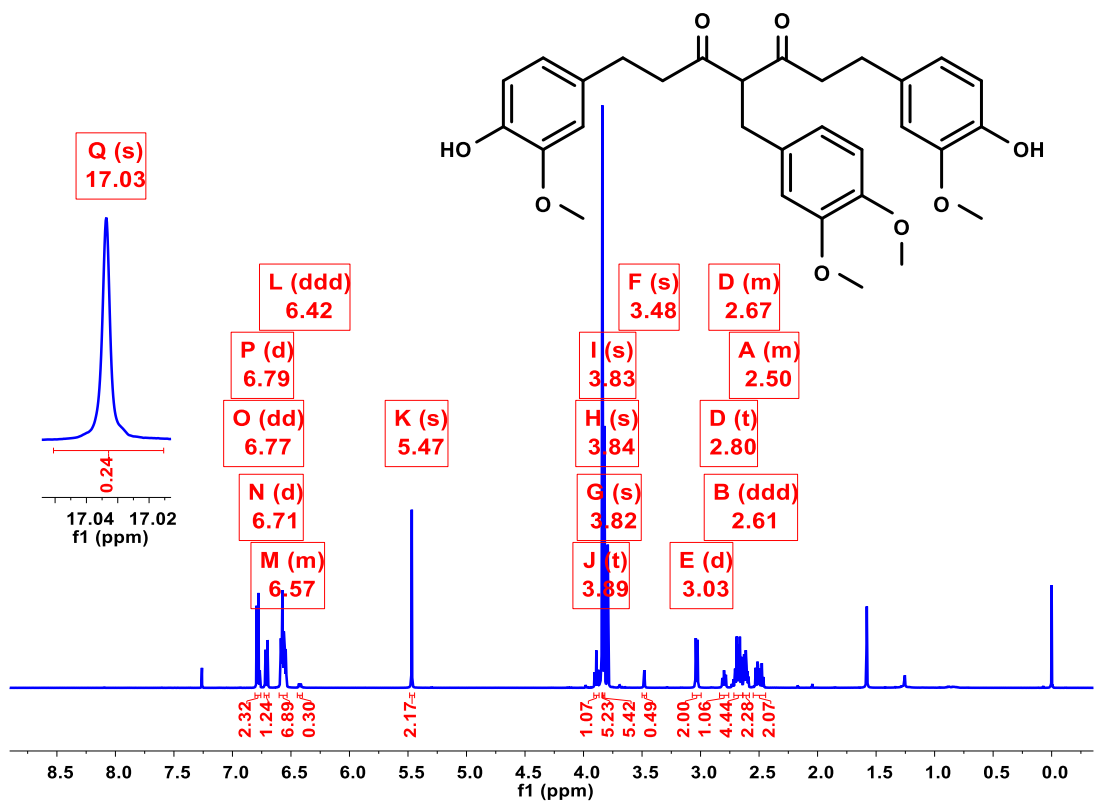
C:\Infrarrojo\AIR-LEP-IQUI-007_19\DrEnriquez\885.0 Dr.R.Enriquez 2005RED F19-23 KBr/Pastilla R 08/06/2019

Espectro 201. Espectroscopia Infrarroja del compuesto 30.

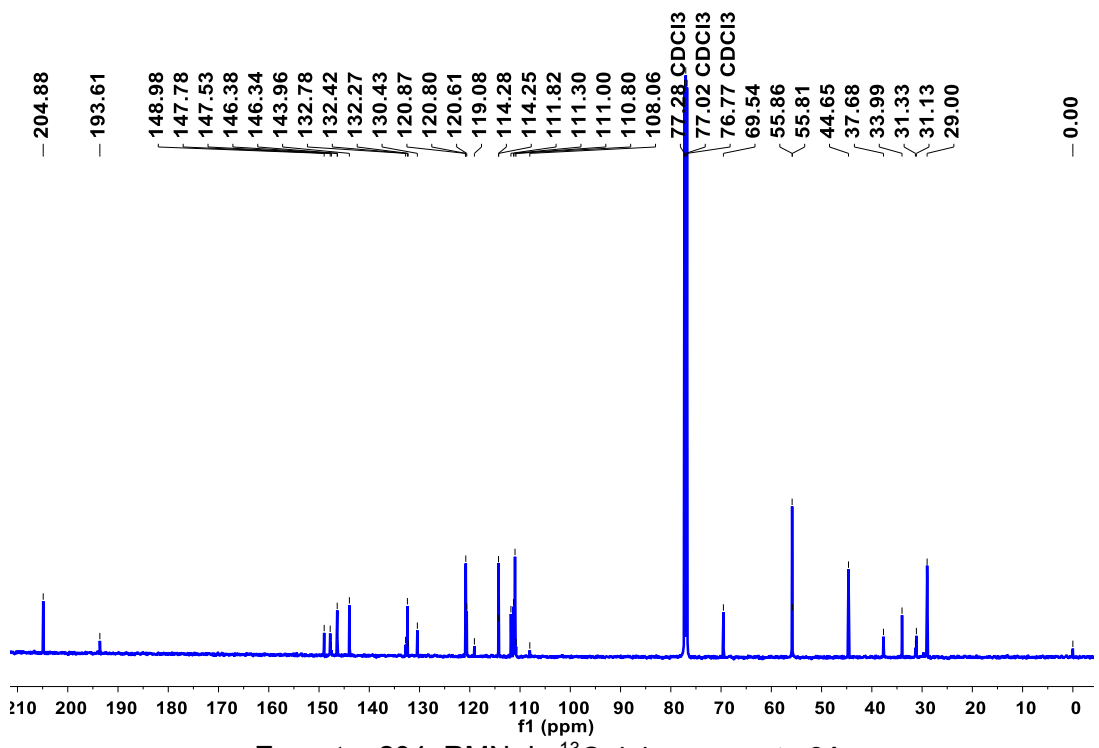
[Mass Spectrum]
Data : Dr Enriquez Raul-057 Date : 06-Jun-2019 18:02
Instrument : MSStation
Sample : 1012 2005REDP14-23
Nota : Operadores Germain Garcia Javier Perez
Inlet : Direct Ion Mode : E+
Spectrum Type : Normal Ion (MF-Linea)
RT : 1.77 min Scan# : (50,70) Temp : 3276.7 deg.C
BP : m/z 137 Int : 1096.95 (10778860)
Output m/z range : 10 to 598 Out Level : 0.00 %



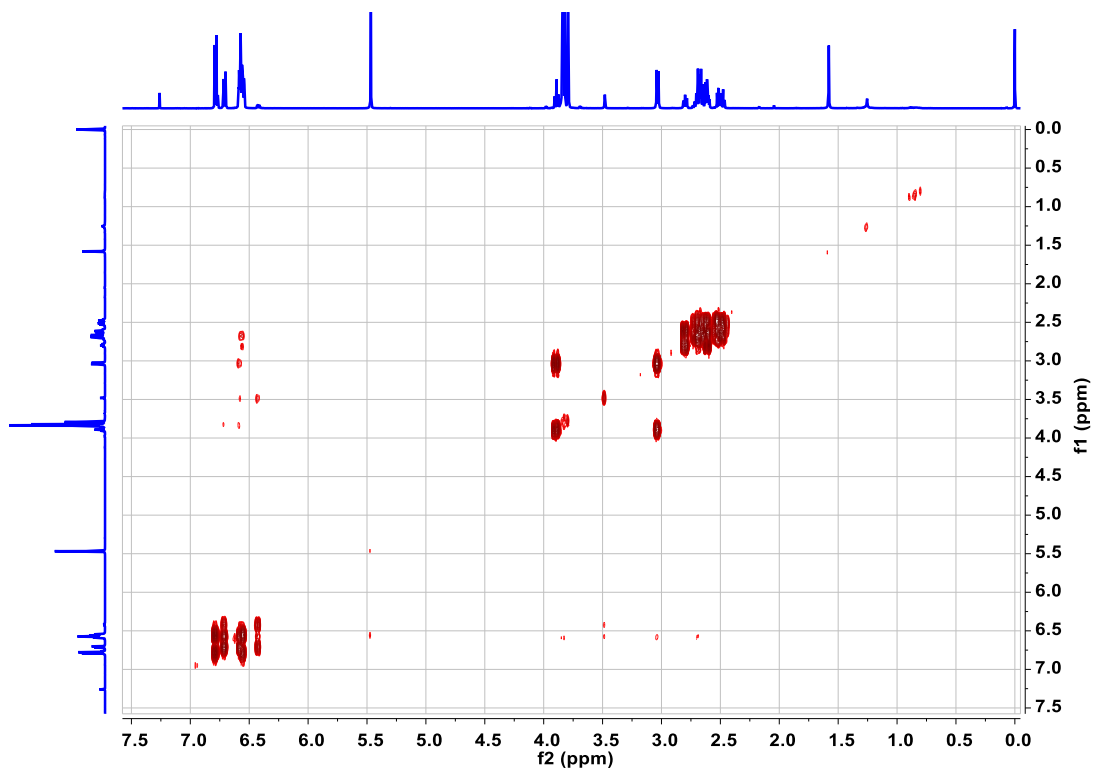
Espectro 202. Espectrometría de Masas (Impacto Electrónico) del compuesto 30.



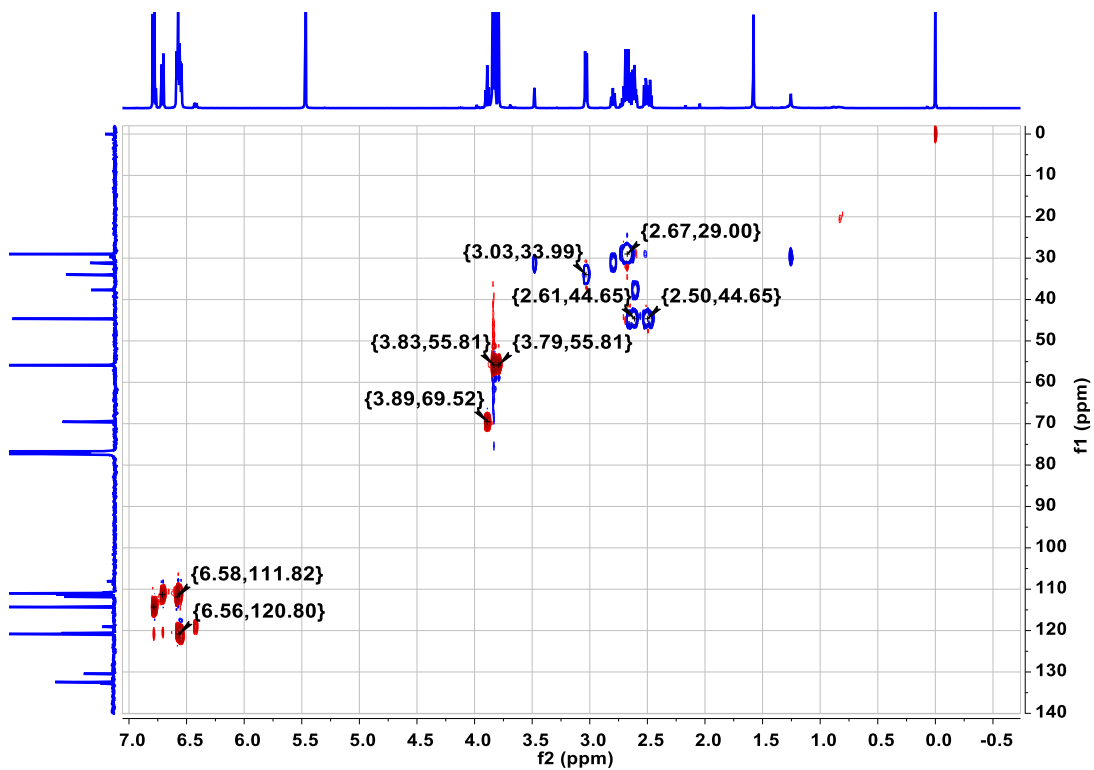
Espectro 203. RMN de ¹H del compuesto 31.



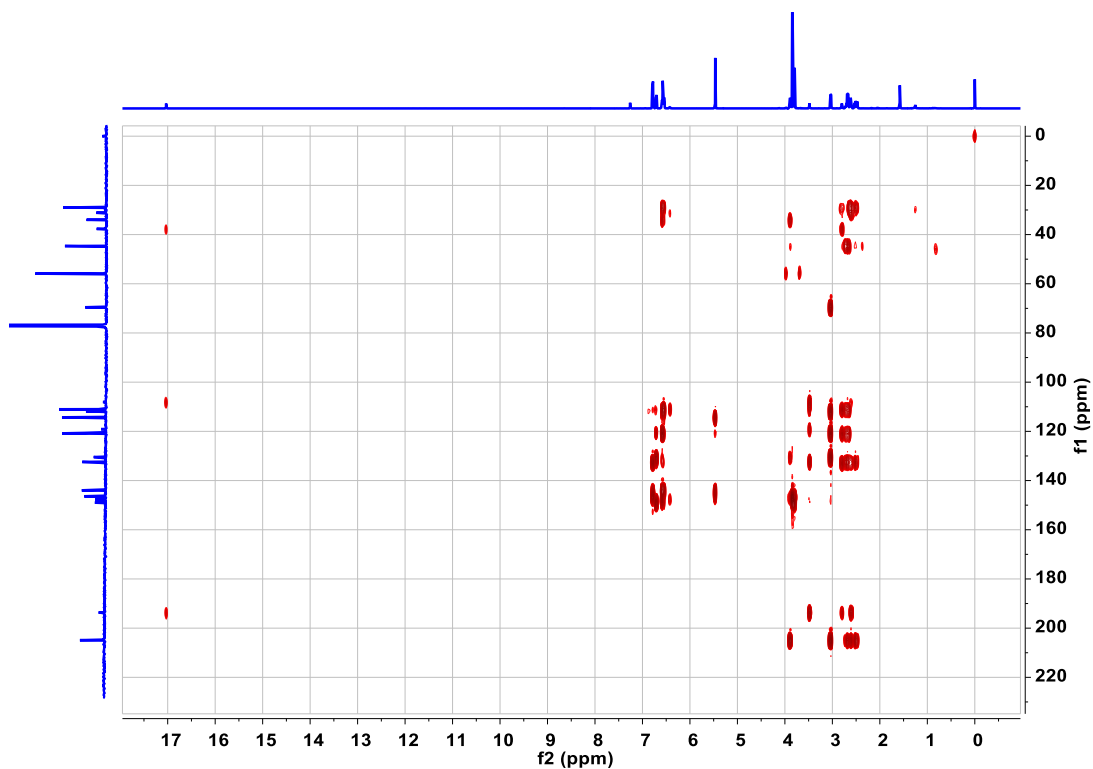
Espectro 204. RMN de ¹³C del compuesto 31.



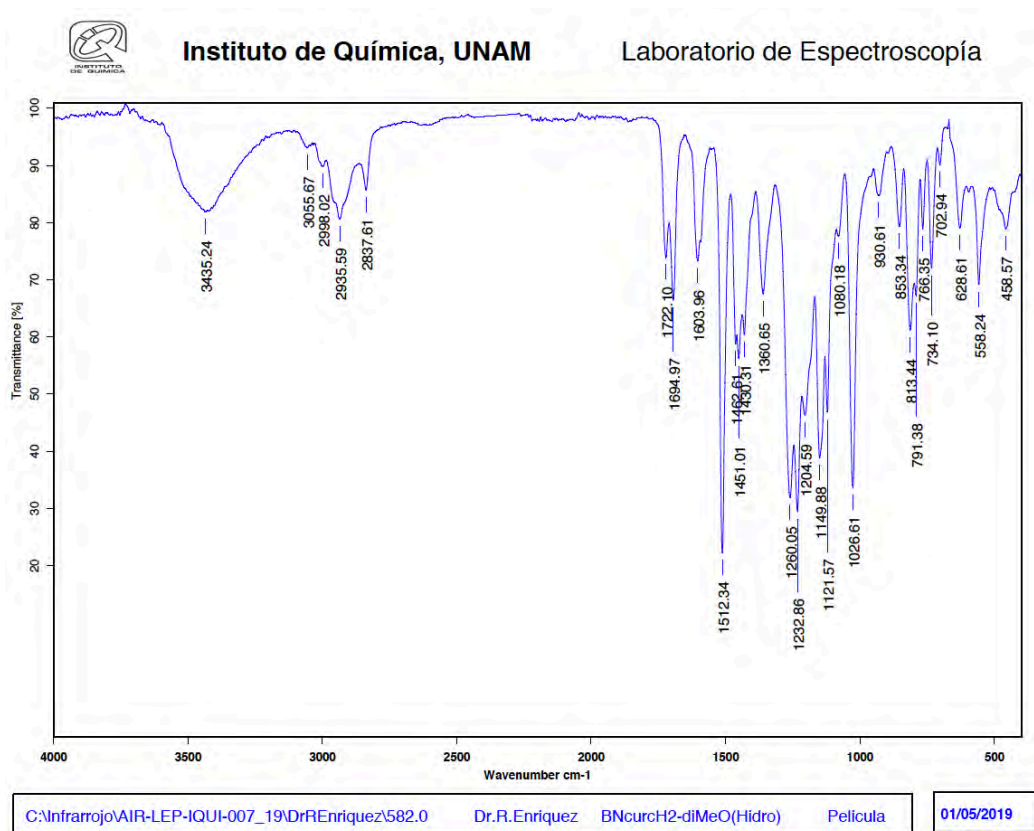
Espectro 205. RMN en 2D: COSY del compuesto **31**.



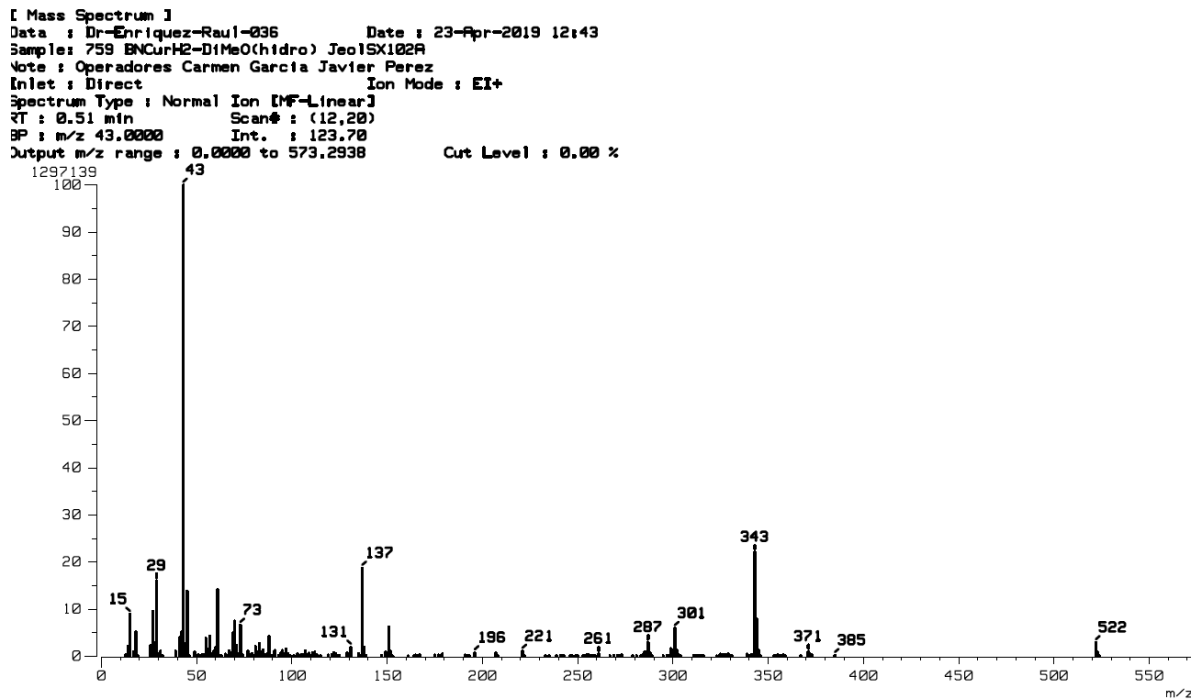
Espectro 206. RMN en 2D: HSQC del compuesto **31**.



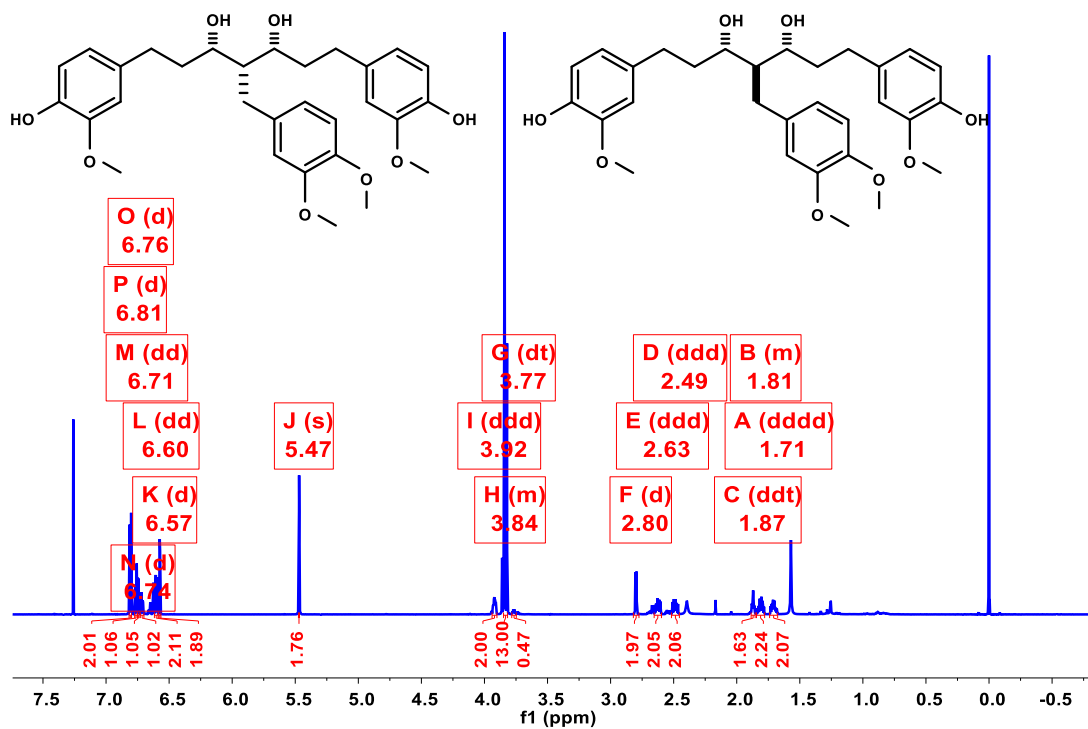
Espectro 207. RMN en 2D: HMBC del compuesto 31.



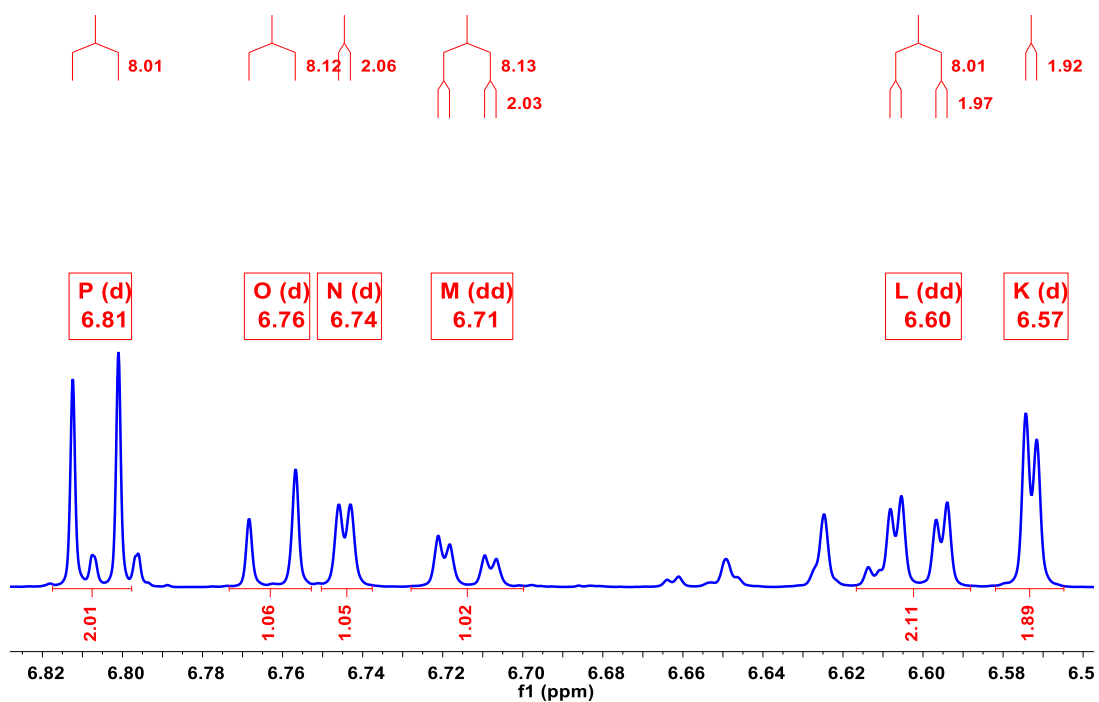
Espectro 208. Espectroscopia Infrarroja del compuesto 31.



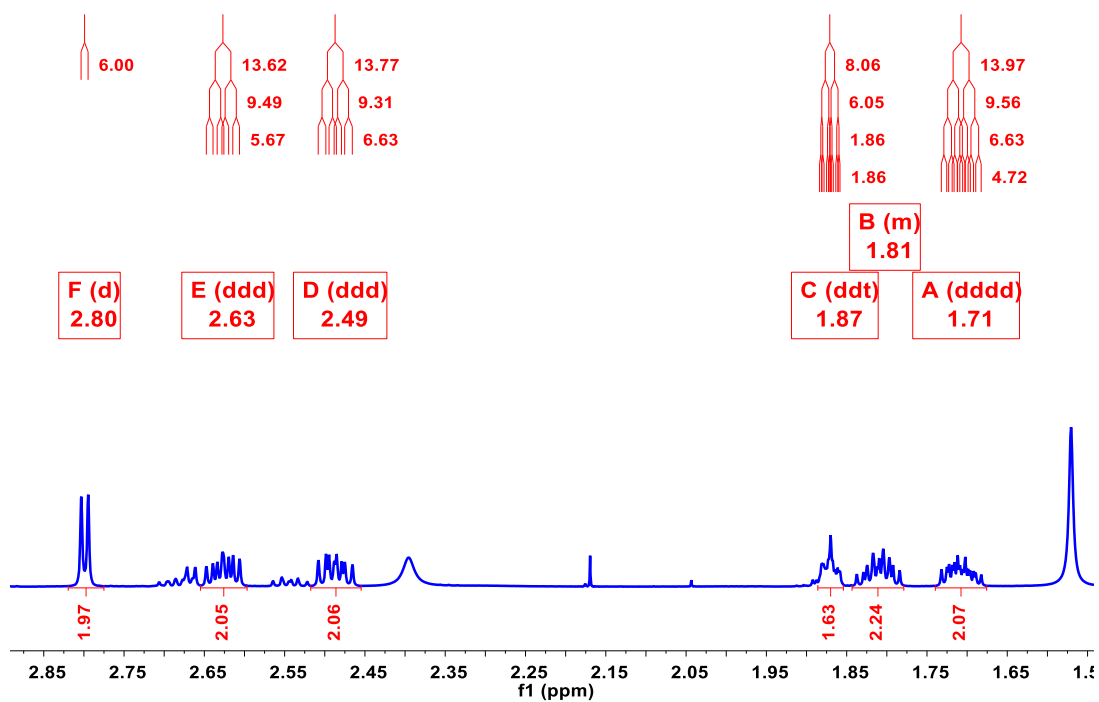
Espectro 209. Espectrometría de Masas (Impacto Electrónico) del compuesto 31.



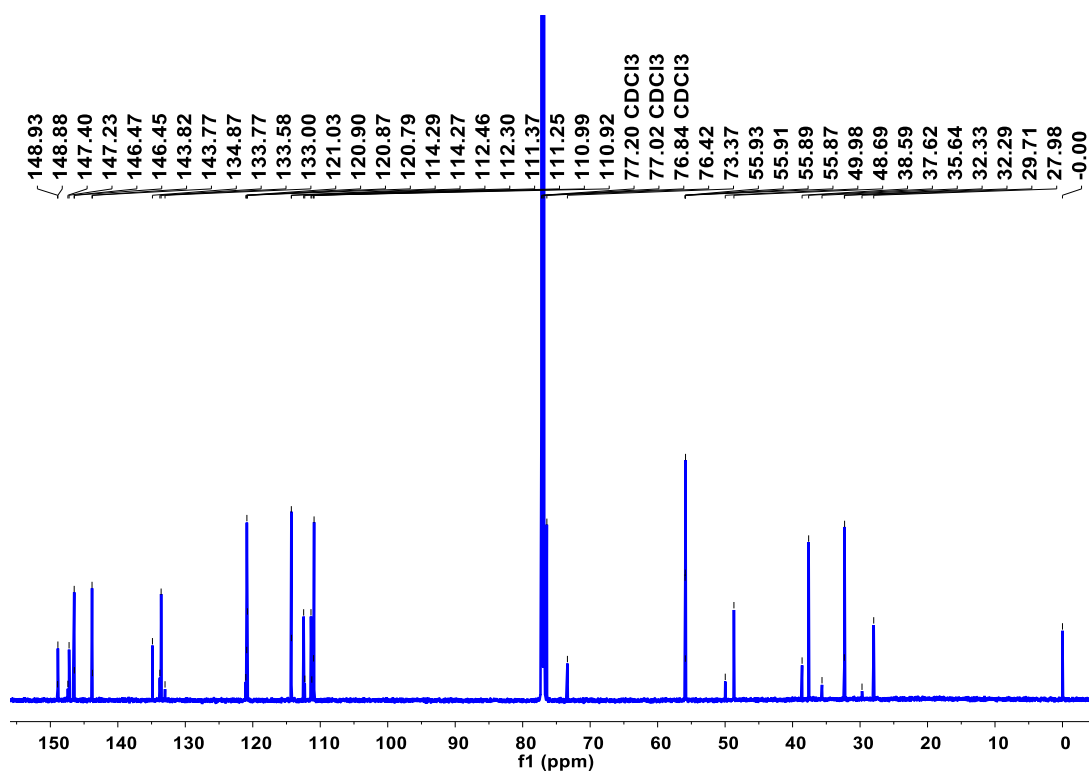
Espectro 210. RMN de ¹H de los compuestos 32A y 32B.



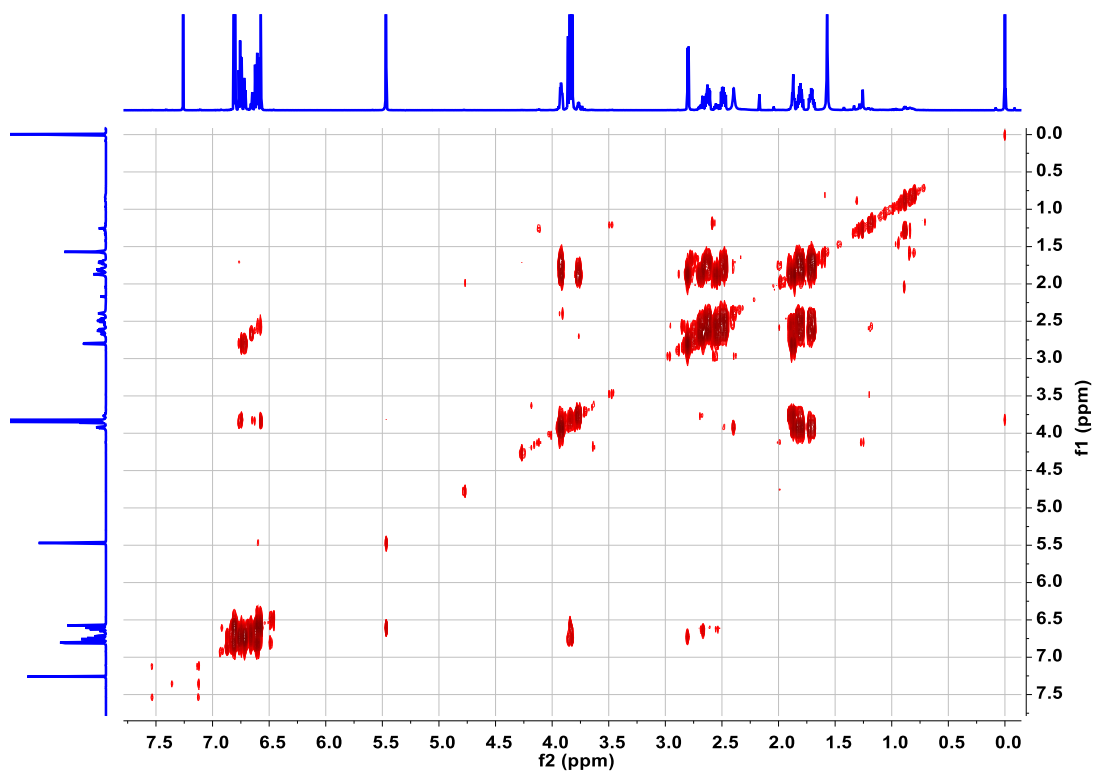
Espectro 211. RMN de ^1H : región aromática de los compuestos **32A** y **32B**.



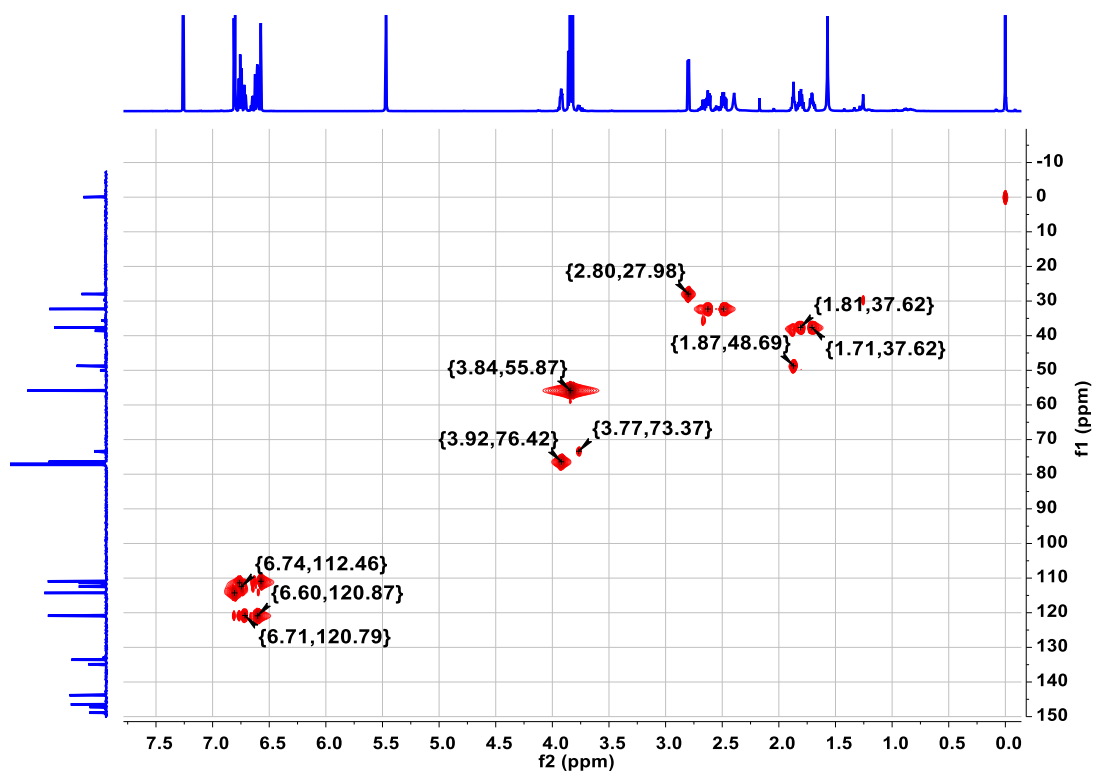
Espectro 212. RMN de ^1H : región alifática y bencílica de los compuestos **32A** y **32B**.



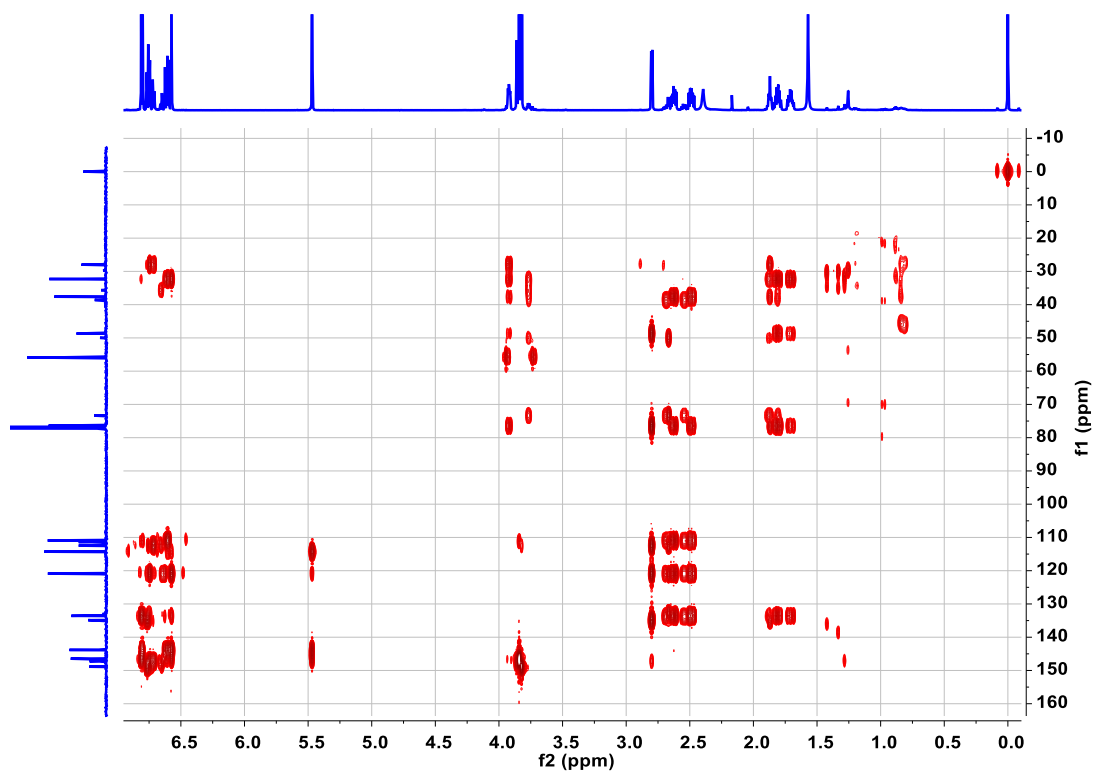
Espectro 213. RMN de ^{13}C de los compuestos **32A** y **32B**.



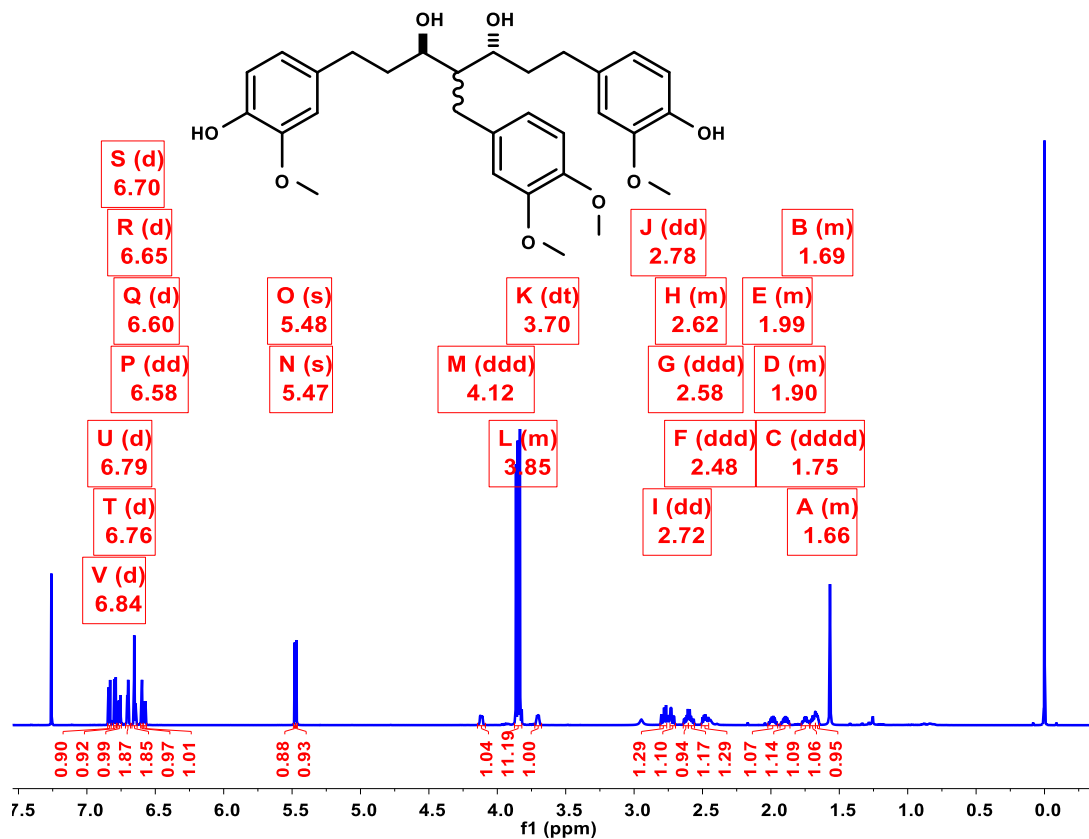
Espectro 214. RMN en 2D: COSY de los compuestos **32A** y **32B**.



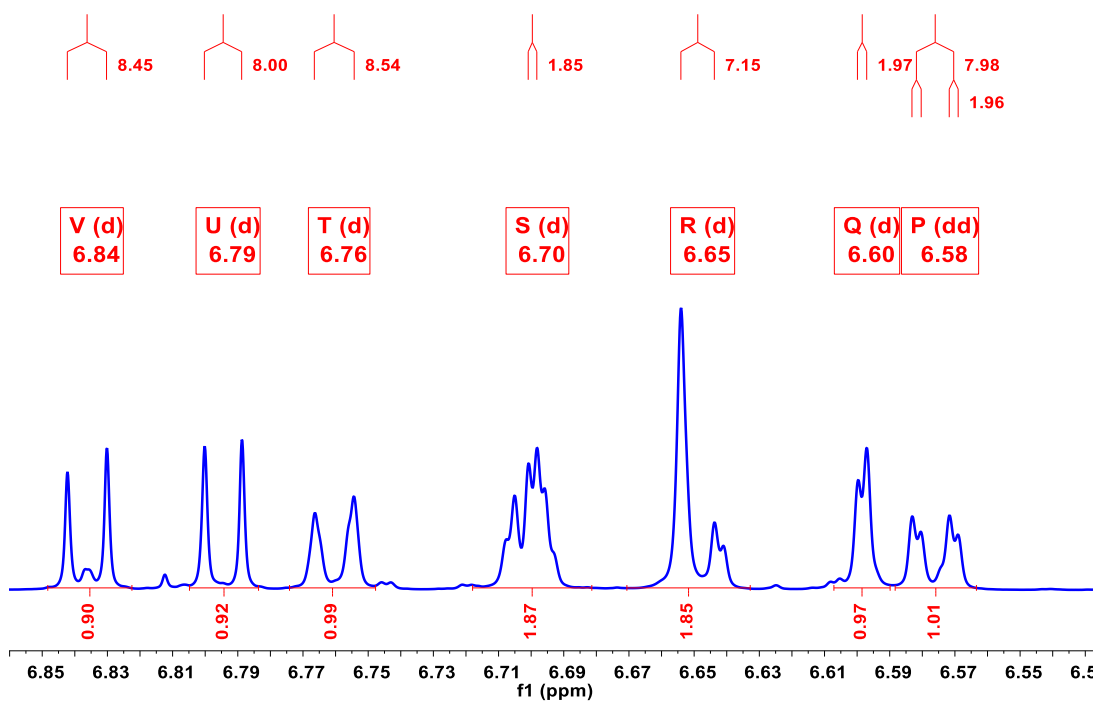
Espectro 215. RMN en 2D: HSQC de los compuestos **32A** y **32B**.



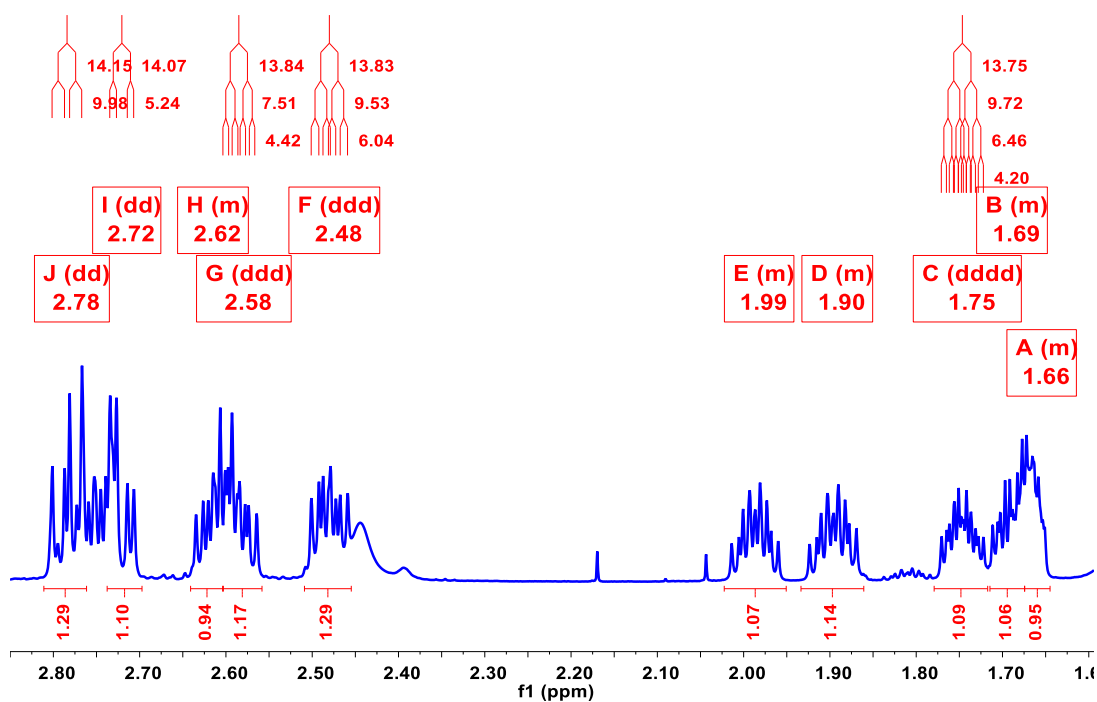
Espectro 216. RMN en 2D: HMBC de los compuestos **32A** y **32B**.



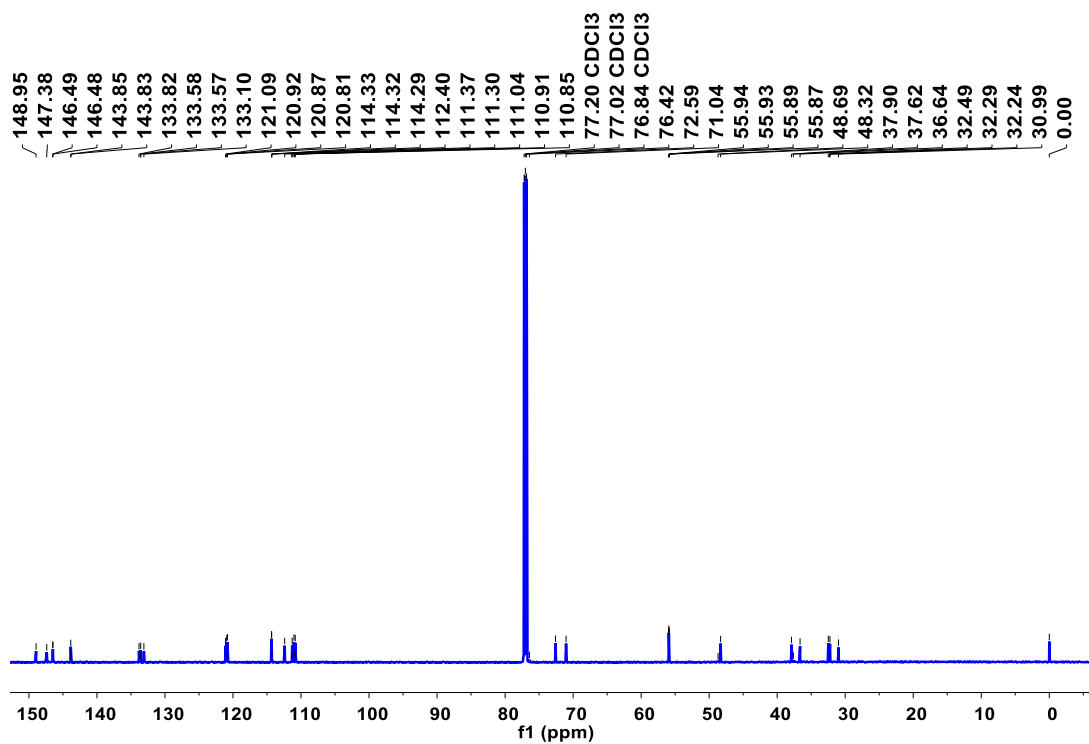
Espectro 217. RMN de ^1H del compuesto 33.



Espectro 218. RMN de ^1H : expansión de la región aromática del compuesto 33.



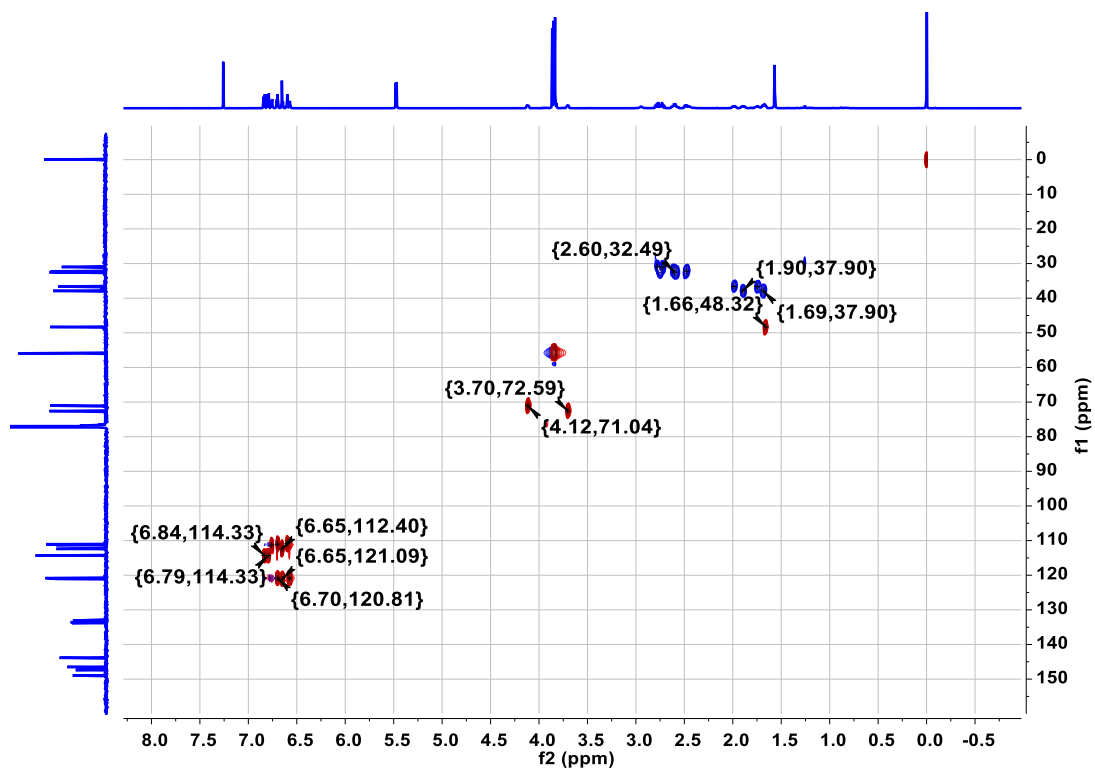
Espectro 219. RMN de ^1H : expansión de la alifática y bencílica del compuesto **33**.



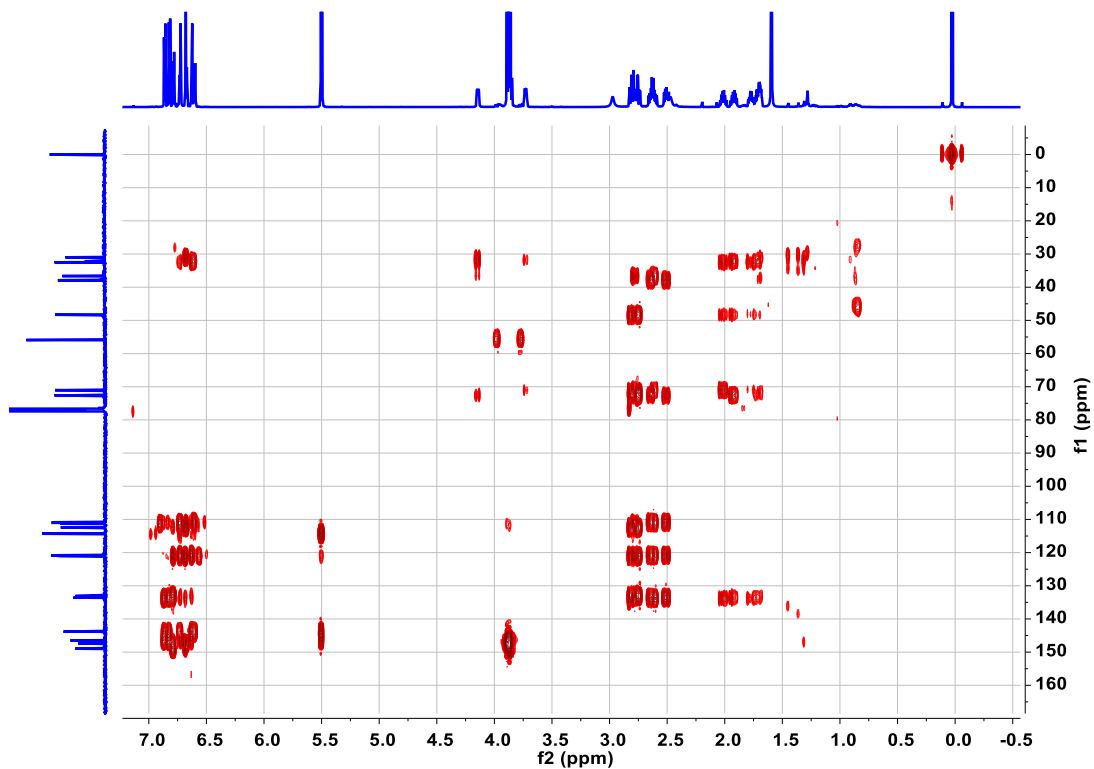
Espectro 220. RMN de ^{13}C del compuesto **33**.



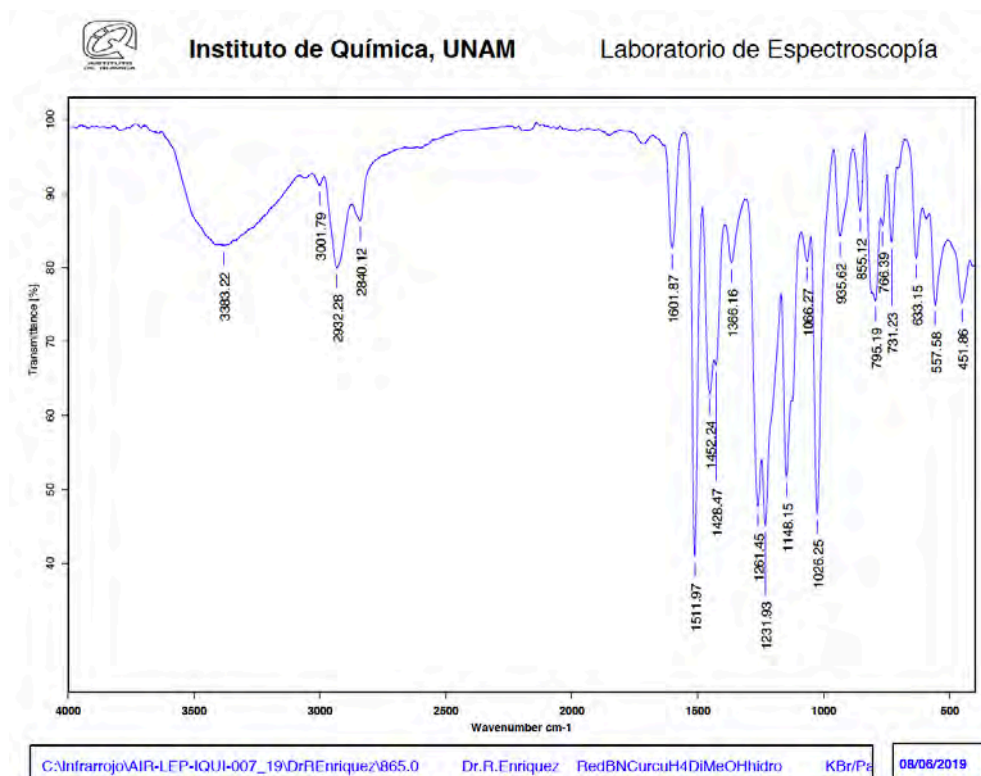
Espectro 221. RMN EN 2D: COSY del compuesto 33.



Espectro 222. RMN EN 2D: HSQC del compuesto 33.

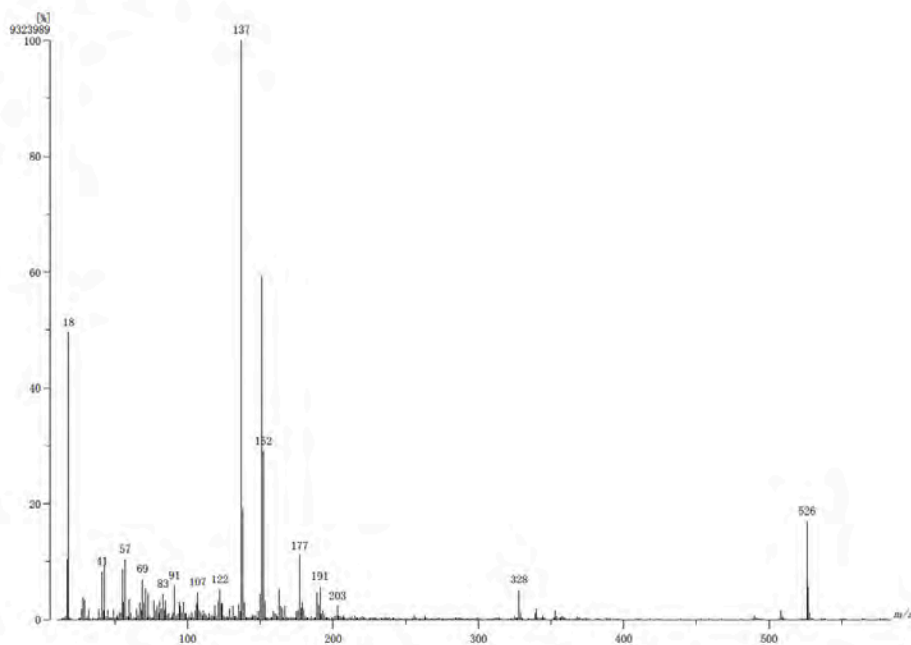


Espectro 223. RMN en 2D: HMBC del compuesto **33**.



Espectro 224. Espectroscopia Infrarroja de los compuestos **32A**, **32B** y **33**.

[Mass Spectrum]
Data : Dr. Enriquez Rauf-053 Date : 06-Jun-2019 17:31
Instrument : MSStation
Sample : 1006 REDBNGuCuH4DMuCHERO
Note : Operadoras Carmen Garcia Javier Perez
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 1.16 min Scan# : (29.47) Temp : 2276.7 deg.C
BP : m/z 127 Int. : 889.21 (9223989)
Output m/z range : 10 to 584 Out Level : 0.00 %



Espectro 225. Espectrometría de Masas (Impacto Electrónico) de los compuestos **32A**, **32B** y **33**.

Biological Chemistry & 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^{*[a]}

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 *P*₂, 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 TTTTT and TTTGT 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,5S)-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*)/(((4S,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.^[1–3] Structurally, curcumin and curcuminoids are heptanoids characterized by a β-diketone chemical functionality.^[4,5] This chemical function plays an important role in the therapeutic effect associated to this molecule, being also a reactive motif in curcuminoids. The β-diketone function is also present in various natural products and may serve as building block for the synthesis of numerous compounds.^[6] For example, the attack over a β-diketone with a mild and chemoselective reducing agent such as sodium borohydride (NaBH₄), affords a diastereomeric pair of the corresponding diols.^[7] 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.

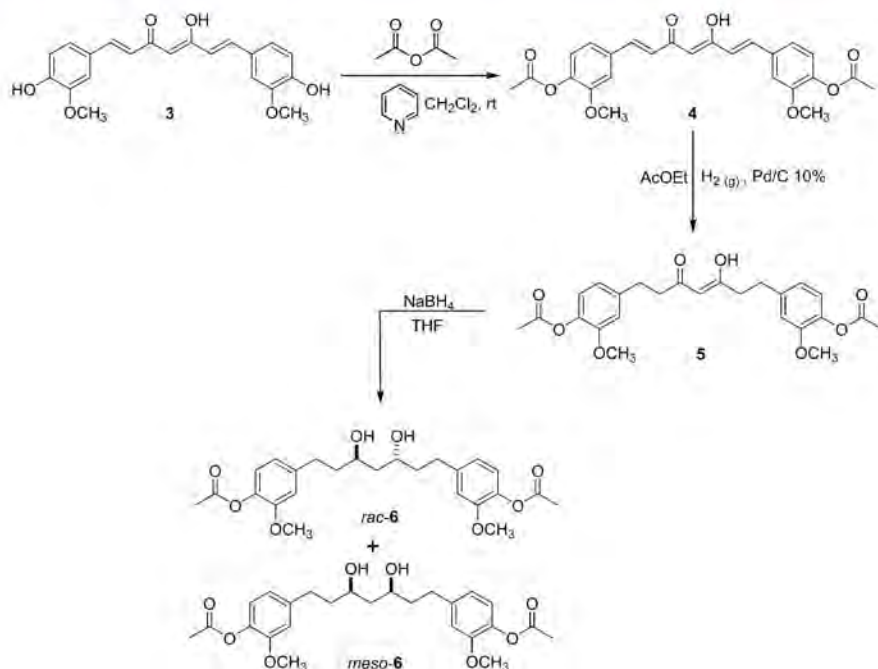
The importance of separately handling such stereoisomers can be illustrated with the enantiomeric pair (R)-propranolol and (S)-propranolol, that exert rather different pharmacological effects *v.g.* contraceptive and antidepressant respectively. Furthermore, an additional bonus for the present study 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.^[8,9] 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.^[10–12]

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**, DACH₄) (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,5S)-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: enriquezhabilb@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.gr.* 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

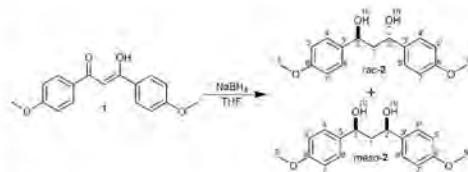
In this work, it was possible to selectively obtain pure racemic tetrahydrogenated diacetylcurcumin 1,3-diol (*rac*-6) by fractionated crystallization. After reduction of the β -diketone function the resulting diastereomeric proportion was assessed (Scheme 1).

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 NaBH₄ 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 ABX₂ (*meso*-2) and A₂X₂ (*rac*-2) spin systems in the 1D ¹H NMR spectra, respectively (Scheme 2).

The pure stereoisomer *rac*-2 was obtained after fractionated crystallization in dichloromethane (CH₂Cl₂) and ethyl ether (Et₂O) allowing for a suitable single crystal (Figure 1) which was characterized by X-ray diffraction.

Stereoisomer *rac*-2 has a two-fold rotation axis (C₂) where homotopic methylene protons render an A₂ group and the methine protons, an X₂ group. This symmetry leads to the expected trace for an A₂X₂ system consisting of two triplets at δ H 2.13 and 4.90 ppm with couplings of $J = 5.9$ Hz.^{18,13}

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

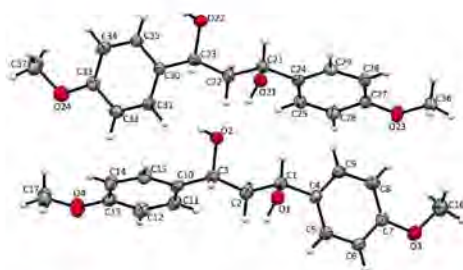


Figure 1. ORTEP with displacement ellipsoids at 50% probability level of *rac-2*.

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 ABX₂ system. The protons of the AB part at δ H_A 1.89 and δ 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 X₂ part at δ 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 β -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.^[10,14] 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 CH₂Cl₂/Et₂O 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-

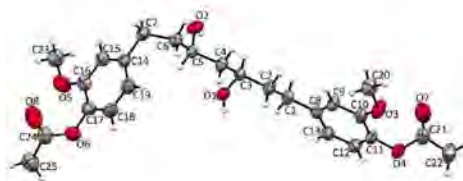


Figure 2. ORTEP with displacement ellipsoids at 50% probability level of *rac-6*.

ound *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 C₂ symmetry axis through C1 rendering protons H-1 a A₂ system, being coupled to the two homotopic methine protons H2 and H2' (M₂ system) forming a A₂M₂XY system.

However, while the A₂ system is observed as a triplet at δ H 1.66 (2H, t, $J=5.6$ Hz, H-1), besides M₂ system is coupled to A₂ it is coupled to their corresponding neighboring diastereotopic protons (H3 and H3'), conforming a XY system) giving rise to a ddt signal at δ H 3.98 (2H, $J=8.1, 6.2, 5.6$ Hz, H-2, H-2').

The diastereotopic protons H-3 (δ 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 M₂ 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 (δ H 2.77 (2H, ddd, $J=13.7, 10.0, 5.6$ Hz)) and (δ 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 M₂ 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 δ 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 δ 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 NaBH₄ 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, *rac-6* and *meso-6*.

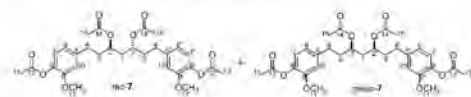


Figure 4. Diastereomers of AcMDDH, *rac-7* and *meso-7*.

separated using CH_2Cl_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 CH_2Cl_2 introduced two additional acetyl groups to the molecule. At the $^1\text{H NMR}$ a new single signal resonating at δH (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.*^(10,11) 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, SOMDDH₄, *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.⁽¹⁵⁾

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 SOMDDH₄ 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

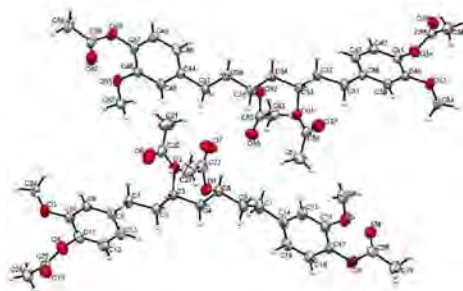


Figure 5. ORTEP with displacement ellipsoids at 50% probability level of *rac-7*.

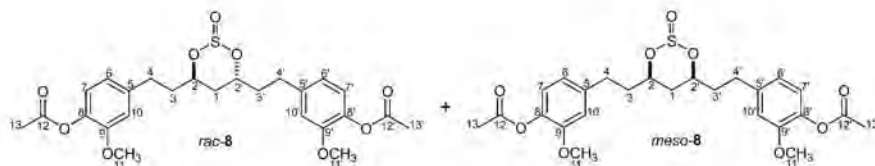


Figure 6. Diastereomers of SOMDDH₄, *rac-8* and *meso-8*.

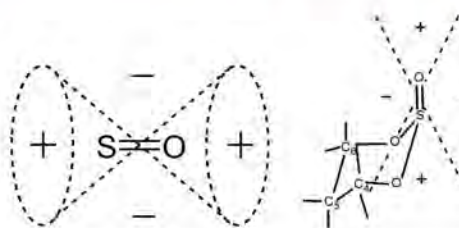


Figure 7. The anisotropic region of bond S=O and its effect on 1,3-propylene sulphite.

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 δH 4.94 with a dddd multiplicity while its corresponding diol *meso-6* was found at δH 3.90. The AB system from enantiotopic protons at C1 in *meso-8* have chemical shifts at δH 1.65 (dt, $J=13.9, 2.2$ Hz, 1H) and δH 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 δH 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.⁽¹⁶⁾ 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 δH 4.91 and H-2' at δH 4.23 and their carbon signals at 66.66 and 74.05 respectively.⁽¹⁶⁾

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 A₂ system to an AB system,

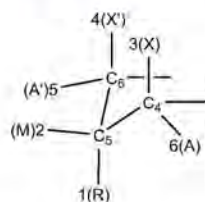


Figure 8. Representation of the spin system in the trimethylene sulphite made by Green *et al.*

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}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 δ (ppm) ^1H NMR at 2.87 (ddd, 1H), 2.78 (ddd, 1H) and 2.69 ppm (multiplied, 2H), while in ^{13}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 1180–1200 cm^{-1} indicate the CA (chair form with axial S=O) conformation, at 1230–1245 cm^{-1} indicate the CE (chair form with equatorial S=O) conformation, or at 1210–1220 cm^{-1} indicate the TBT (any other twisted boat form) conformation.^[17,18] Compound *rac*-8 shows two stretch bands at 1217 and 1198 cm^{-1} , suggesting a twisted 6-member sulfite cycle with an axial S=O group. In compound *meso*-8, the stretch band at 1193 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 (2.721–2.795 Å) 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.^[19] Topologically, the structure comprises a planar motif in the 1,6-

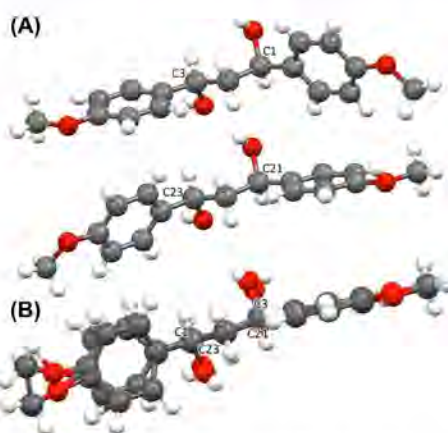


Figure 9. (A) Independent molecules of *rac*-2 and (B) overlay of two independent molecules.

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 (Fig 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).^[20] 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 ^1H NMR spectrum in a ca. 70:30 ratio (Figure S20).

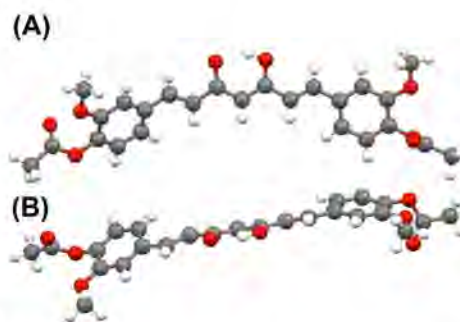


Figure 10. (A) Molecular structure of 4 and (B) conformation with C_1 point symmetry.

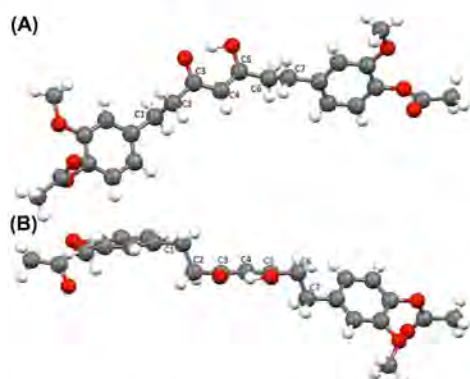


Figure 11. (A) Molecular structure of 5 and (B) near "Z" overall conformation.

The crystal structure of *rac-6* reveals the R,R (and S,S) stereochemistry of the heptan-1,3-diol showing a TTTTGT 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 $R_2^2(8)$ 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.^[21]

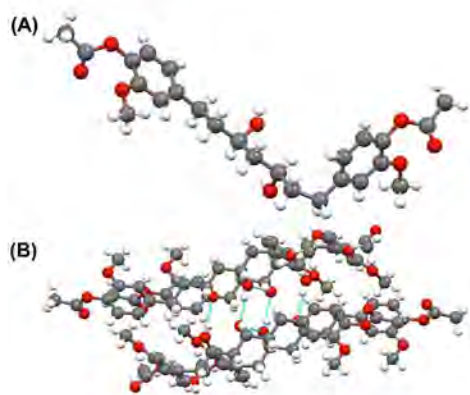


Figure 12. (A) Molecular structure of *rac-6* and (B) $R_2^2(8)$ pattern of *rac-6*.

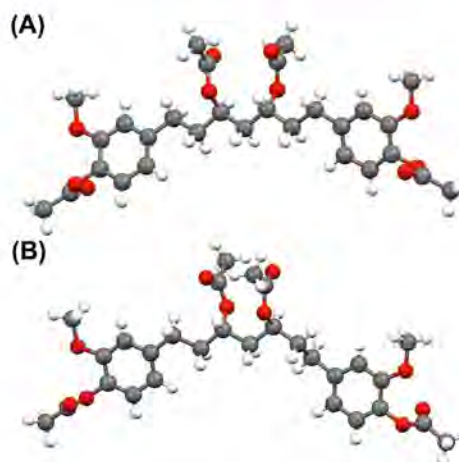


Figure 13. (A) TTTTTT and (B) TTTTGT conformers of *rac-7*.

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 μM respectively while the activity of compounds *rac-8* and *meso-8* become significant at 1 μM (Table S2 in supplementary data). The IC_{50} of *rac-7* and *meso-7* showed significant differences ($p \leq 0.05$) at 14.65 ± 0.77 and 18.06 ± 0.92 μM respectively; similarly, the IC_{50} of *rac-8* and *meso-8* were 5.72 ± 0.06 and 4.88 ± 0.29 μM , respectively, with significant differences ($p \leq 0.05$) as seen in Figure 14. These

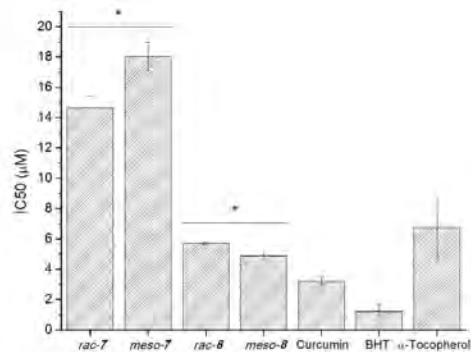


Figure 14. IC_{50} values (μM) for compounds *rac-7*, *meso-7*, *rac-8* and *meso-8*.

results reveal that the antioxidant activity is dependent from the stereochemical constraints.^[22] 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 IC₅₀ values from 0.63 to 15.30 μM.^[23] Acetylated stereoisomers (*rac*-7 and *meso*-7) were less active ($p \leq 0.05$) than butylated hydroxytoluene (BHT, IC₅₀ = 1.2 ± 0.44 μM) and α-tocopherol (IC₅₀ = 6.78 ± 2.16 μM). Surprisingly, the IC₅₀ values of stereoisomers *rac*-8 and *meso*-8, are significantly lower in comparison with the IC₅₀ 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).^[23,26]

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.g.* 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 TTTTT and TTTGT) 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 (¹H and ¹³C), FT-IR, mass spectrometry, crystal data for compounds *rac*-2, 4, 5, *rac*-6 and *rac*-7 and inhibition of lipid peroxidation IC₅₀ 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 Maria del Rocio 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. Plus, S. Gopi, S. Gopi, *J. Tradit. Complement. Med.* **2017**, *7*, 205–233.
- [5] G. Sreeraj, J. Jacob, R. George, S. Tr, *Journa Nutr. Food Sci.* **2016**, *6*, 2–5
- [6] A. V. Kef'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. Ikano, 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. Usuguch, 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. Ikano, 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. Enriquez, C. E. Lobato, B. Ortíz, 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. Paivão, 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. Enriquez, T. O. Ramírez-Apará, 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. Castellán, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9092–9099.

Submitted: August 15, 2019

Accepted: November 26, 2019