
ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	3
1.1. ANTECEDENTES.....	3
1.2. JUSTIFICACIÓN.....	19
1.3. HIPÓTESIS.....	20
1.4. OBJETIVO GENERAL.....	20
1.5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	20
1.6. ESTRATEGIA EXPERIMENTAL.....	21
CAPÍTULO II. OBTENCIÓN DE δ -TOCOTRIENOL.....	23
2.1. INTRODUCCIÓN.....	23
2.2. MATERIALES Y MÉTODOS.....	24
2.2.1. Prospección y monitoreo de compuestos presentes con actividad antioxidante.....	24
2.2.2. Análisis por resonancia magnética nuclear.....	25
2.2.3. Obtención de extracto BOD.....	25
2.2.4. Fraccionamiento primario general.....	25
2.2.5. Fraccionamiento secundario A.....	25
2.2.6. Fraccionamiento secundario B.....	25
2.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	26
2.4. CONCLUSIONES.....	28

CAPÍTULO III. TRANSFORMACIONES FOTOQUÍMICAS DE HÍBRIDOS CHALCONA-VITAMINA E.....	29
3.1. INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO.....	29
3.2. PHOTOCHEMICAL TRANSFORMATIONS OF CHALCONE-VITAMIN E HYBRIDS.....	29
3.2.1. Abstract.....	29
3.2.2. Resumen.....	29
3.2.3. Introduction.....	30
3.2.4 Experimental.....	31
3.2.5. Results and discussion.....	34
3.2.6. Conclusions.....	40
3.2.7. Acknowledgements.....	40
3.3. SUPPORTING INFORMATION.....	41
CAPÍTULO IV. SÍNTESIS DE ANÁLOGOS TIPO CHALCONA PRENILADA.....	57
4.1. INTRODUCCIÓN.....	57
4.2. MATERIALES Y MÉTODOS.....	59
4.2.1. Síntesis de O-(N,N-dietilcarbamoil)-δ-tocoferol (13)	59
4.2.2. Síntesis de 5-bromo-δ-tocoferol (17)	60
4.2.3. Síntesis de 5-formil-δ-tocoferol (20)	60
4.2.4. Síntesis de 5-(1-hidroxietil)-δ-tocoferol (21)	61
4.2.5. Síntesis del tosilato de 5-formil-δ-tocoferol (22)	61

4.2.6. Síntesis del tosilato de 5-(1-hidroxietil)- δ -tocoferol (23)	62
4.2.7. Síntesis de 5-acetil-6-O-tosil-(+)- δ -tocoferol (24).....	63
4.2.8. Síntesis de la 6'-O-tosil- δ -tocoferol-3,4,5-trimetoxi- <i>retro</i> -chalcona (3).....	64
4.2.9. Síntesis de la δ -tocoferol-3,4,5-trimetoxi- <i>retro</i> -chalcona (4)	64
4.2.10. Síntesis de la 6'-O-tosil- δ -tocoferol-3,4,5-trimetoxi-chalcona (1)	65
4.2.11. Síntesis de la δ -tocoferol-3,4,5-trimetoxi-chalcona (2)	66
4.2.12. Análisis por resonancia magnética nuclear.....	67
4.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	67
4.4. CONCLUSIONES.....	77
CAPÍTULO V. SÍNTESIS DE OTROS ESQUELETOS TIPO FLAVONOIDE	
PRENILADOS.....	79
5.1. INTRODUCCIÓN.....	79
5.1.1. Flavonoides.....	79
5.1.2. Isoflavonoides y Neoflavonoides.....	84
5.2. MATERIALES Y MÉTODOS.....	85
5.2.1. Síntesis de δ -tocoferol-3-fluoro-4-metoxi-flavanona (50)	85
5.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	86
5.4. CONCLUSIONES.....	94

CAPÍTULO VI. MODIFICACIONES EN LA CADENA LATERAL.....	97
6.1. INTRODUCCIÓN.....	97
6.2. MATERIALES Y MÉTODOS.....	102
6.2.1. Epoxidación de δ -tocotrienol a temperatura ambiente.....	102
6.2.2. Epoxidación de δ -tocotrienol a 0 °C.....	102
6.2.3. Análisis por resonancia magnética nuclear.....	103
6.2.4. Análisis por Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia.....	103
6.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	103
6.4. CONCLUSIONES.....	108
CAPÍTULO VII. EXPLORACIÓN DEL POTENCIAL PARA LA INHIBICIÓN DE 5-LIPOXIGENASA DE LOS DERIVADOS DE VITAMINA E POR ACOPLAMIENTO MOLECULAR.....	111
7.1.INTRODUCCIÓN.....	111
7.2. MATERIALES Y MÉTODOS.....	114
7.2.1. Preparación de ligandos y proteína.....	114
7.2.2. Parámetros para el acoplamiento molecular.....	114
7.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	115
7.4. CONCLUSIONES.....	119
CAPÍTULO VIII. CONCLUSIONES GENERALES Y PERSPECTIVAS.....	121
8.1. CONCLUSIONES GENERALES.....	121
8.2. PERSPECTIVAS.....	123

BIBLIOGRAFÍA.....	125
ANEXOS.....	143

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1.1. Rutas de formación de mediadores inflamatorios eicosanoides, A: ruta de 5-LOX, B: ruta de COX.

Figura 1.2. Antiinflamatorios (antagonistas de sitios de unión de leucotrienos) aprobados para el tratamiento del asma.

Figura 1.3. Estructura de la enzima 5-LOX; a) El monómero presenta un dominio terminal (amarillo) y un dominio catalítico (rosa); b) ampliación del hierro no-hemo coordinado en el dominio catalítico.

Figura 1.4. Ciclo catalítico del hierro no-hemo presente en la enzima 5-LOX.

Figura 1.5. Ejemplos de inhibidores de 5-LOX tipo redox.

Figura 1.6. Ejemplos de inhibidores de 5-LOX ligantes de hierro.

Figura 1.7. Ejemplos de inhibidores de 5-LOX no redox.

Figura 1.8. Inhibidores 5-LOX con mecanismos de acción no descritos.

Figura 1.9. Productos naturales inhibidores de 5-LOX.

Tabla 1.1. Inhibidores de 5-LOX y su estado en pruebas clínicas.

Figura 1.10. Estructuras polifenólicas con actividad inhibidora de 5-LOX.

Figura 1.11. Vitamina E, tocoferoles y tocotrienoles.

Tabla 1.2. Actividad inhibitoria de los vitameros de vitamina E sobre 5-LOX, (CI_{50} en μM) (Pein, *et al.*, 2018).

Figura 1.12. Análogos carbamato de tocotrienoles con actividad antiproliferativa.

Figura 1.13. Análogos éter de tocotrienoles con actividad antiproliferativa.

Figura 1.14. Análogos tipo éster de tocotrienoles con actividad antiproliferativa.

Figura 1.15. Análogos de δ -tocotrienol que presentan anillo de benzoxazina fusionado con actividad antiproliferativa.

Figura 1.16. Análogos de γ -tocotrienol polietilenglicolados con mayor biodisponibilidad.

Figura 1.17. Estructura de tocoflexol.

Figura 1.18. Tocotrienoles o-formilados.

Figura 1.19. Híbrido fenazina- δ -tocotrienol.

Figura 1.20. Estrategia experimental para la obtención del material de partida.

Figura 1.21. Modificaciones propuestas para realizar sobre el material de partida.

Figura 2.1. Diagrama de obtención de d-tocotrienol a partir de semillas de *B. orellana*, empleando dos fraccionamientos secundarios diferentes.

Figure 3.1. Structures of synthesized chalcone and retrochalcone-vitamin E hybrids: (*E*)-6'-*O*-tosyl-3,4,5-trimethoxy- δ -tocopherol-chalcone (**1**), (*E*)-3,4,5-trimethoxy- δ -tocopherol-chalcone (**2**), (*E*)-6'-*O*-tosyl-3,4,5-trimethoxy- δ -tocopherol-retrochalcone (**3**) and (*E*)-3,4,5-trimethoxy- δ -tocopherol-retrochalcone (**4**).

Figure 3.2. Chalcone and retrochalcone-vitamin E hybrids **1-4** and their photoisomerization products. (*Z*)-6'-*O*-tosyl-3,4,5-trimethoxy- δ -tocopherol-chalcone (**5**), 3,4,5-trimethoxy- δ -tocopherol-flavanone (**6**), (*Z*)-6'-*O*-tosyl-3,4,5-trimethoxy- δ -tocopherol-retrochalcone (**7**), 3,4,5-trimethoxy- δ -tocopherol-3-deoxyanthocyanidin (**8**), (*Z*)-3,4,5-trimethoxy- δ -tocopherol-retrochalcone (**9**) and 3,4,5-trimethoxy- δ -tocopherol-3-deoxyanthocyanidin hemiketal (**10**).

Figure 3.3. Theoretical energy diagrams of the photoisomerization of the two pairs of *E* chalcone/retrochalcone hybrids. A) tosyloxy-chalcone (**1**), B) hydroxy-chalcone (**2**), C) tosyloxy-retrochalcone (**3**), D) hydroxy-retrochalcone (**4**). Singlet state ; triplet state ; suggested path for *E-Z* isomerization .

Figure 3.4. ^1H -NMR spectrum (400 MHz, acetone- d_6) of **1** after sunlight irradiation ($t = 20$ min): *E* (*s-trans*) isomer , *Z* (*s-cis*) isomer .

Figure 3.5. Formation of photoisomerization products during light irradiation of *E*-retrochalcone **3** in acetone- d_6 (A); and in deuterated chloroform (B): *E*-retrochalcone **3** , *Z*-retrochalcone **7** , 3-deoxyanthocyanidin **8** , cyclobutane core dimer .

Figure 3.1S. Stacked ^1H -NMR spectra (400 MHz, acetone- d_6) from time-course study monitoring sunlight irradiation of 6'-*O*-tosyl-3,4,5-trimethoxy- δ -tocopherol-chalcone (**1**). a) $t=0$ min, b) $t=60$ min darkness, c) $t=5$ min sunlight, d) $t=10$ min sunlight, e) $t=15$ min sunlight, f) $t=20$ min sunlight.

Figure 3.2S. Stacked ^1H -NMR spectra (400 MHz, CDCl_3) from time-course study monitoring sunlight

irradiation of 6'-O-tosyl-3,4,5-trimethoxy- δ -tocopherol-chalcone (**1**). a) t=0 min, b) t=60 min darkness, c) t=5 min sunlight, d) t=10 min sunlight, e) t=15 min sunlight, f) t=20 min sunlight.

Figure 3.3S. Stacked ^1H -NMR spectra (400 MHz, acetone- d_6) from time-course study monitoring sunlight irradiation of 3,4,5-trimethoxy- δ -tocopherol-chalcone (**2**). a) t=0 min, b) t=60 min darkness, c) t=5 min sunlight, d) t=10 min sunlight, e) t=60 min sunlight.

Figure 3.4S. Stacked ^1H -NMR spectra (400 MHz, CDCl_3) from time-course study monitoring sunlight irradiation of 3,4,5-trimethoxy- δ -tocopherol-chalcone (**2**). a) t=0 min, b) t=60 min darkness, c) t=5 min sunlight, d) t=10 min sunlight, e) t=60 min sunlight.

Figure 3.5S. Stacked ^1H -NMR spectra (400 MHz, acetone- d_6) from time-course study monitoring sunlight irradiation of 6'-O-tosyl-3,4,5-trimethoxy- δ -tocopherol-*retro*chalcone (**3**). a) t=0 min, b) t=60 min darkness, c) t=5 min sunlight, d) t=10 min sunlight, e) t=15 min sunlight, f) t=20 min sunlight, g) t=25 min sunlight, h) t=30 min sunlight, i) t=60 min sunlight.

Figure 3.6S. Stacked ^1H -NMR spectra (400 MHz, CDCl_3) from time-course study monitoring sunlight irradiation of 6'-O-tosyl-3,4,5-trimethoxy- δ -tocopherol-*retro*chalcone (**3**). a) t=0 min, b) t=60 min darkness, c) t=5 min sunlight, d) t=10 min sunlight, e) t=15 min sunlight, f) t=20 min sunlight, g) t=25 min sunlight, h) t=30 min sunlight, i) t=60 min sunlight.

Figure 3.7S. Stacked ^1H -NMR spectra (400 MHz, acetone- d_6) from time-course study monitoring sunlight irradiation of 3,4,5-trimethoxy- δ -tocopherol-*retro*chalcone (**4**). a) t=0 min, b) t=60 min darkness, c) t=5 min sunlight, d) t=10 min sunlight, e) t=15 min sunlight.

Figure 3.8S. Stacked ^1H -NMR spectra (400 MHz, CDCl_3) from time-course study monitoring sunlight irradiation of 3,4,5-trimethoxy- δ -tocopherol-*retro*chalcone (**4**). a) t=0 min, b) t=60 min darkness, c) t=5 min sunlight, d) t=10 min sunlight, e) t=15 min sunlight.

Figure 3.9S. Photoisomerization process monitoring for *E*-chalcone **1**: A) in deuterated chloroform, B) in acetone- d_6 ; *E*-chalcone , *Z*-chalcone **5** .

Figure 3.10S. Characteristic ^1H -NMR signals (chemical shifts in δ ; coupling constants in Hz) of photoisomerization products **7** and **8**.

Figure 3.11S. Stacked UV-vis spectra from time-course study monitoring sunlight irradiation of 6'-O-tosyl-3,4,5-trimethoxy- δ -tocopherol-*retro*chalcone (**3**). a) In chloroform, b) In acetone.

Figure 3.12S. Schematic illustration for the distribution of 3-deoxyanthocyanidin (**8**) in reverse micelle-like aggregates, encapsulating moisture. The number of monomers shown in the aggregate are for visualization purposes only.

Figure 3.13S. Stacked ^1H -NMR spectra (400 MHz, CDCl_3) showing changes in chemical shift values of key proton signals of 3-deoxyanthocyanidin **8** (evidence of aggregation process during time-course study).

Figure 3.14S. Proposed reaction pathways for the conversion of 6'-*O*-tosyl-3,4,5-trimethoxy- δ -tocopherol-retrochalcone (**3**) to 3-deoxyanthocyanidin (**8**).

Figure 3.15S. ^1H -NMR spectrum (400 MHz, acetone- d_6) of 6'-*O*-tosyl-3,4,5-trimethoxy- δ -tocopherol-chalcone (**1**).

Figure 3.16S. ^{13}C -NMR spectrum (100 MHz, acetone- d_6) of 6'-*O*-tosyl-3,4,5-trimethoxy- δ -tocopherol-chalcone (**1**).

Figure 3.17S. ^1H -NMR spectrum (400 MHz, acetone- d_6) of 3,4,5-trimethoxy- δ -tocopherol-chalcone (**2**).

Figure 3.18S. ^{13}C -NMR spectrum (100 MHz, acetone- d_6) of 3,4,5-trimethoxy- δ -tocopherol-chalcone (**2**).

Figure 3.19S. ^1H -NMR spectrum (400 MHz, CDCl_3) of 6'-*O*-tosyl-3,4,5-trimethoxy- δ -tocopherol-retrochalcone (**3**).

Figure 3.20S. ^{13}C -NMR spectrum (100 MHz, CDCl_3) of 6'-*O*-tosyl-3,4,5-trimethoxy- δ -tocopherol-retrochalcone (**3**).

Figure 3.21S. ^1H -NMR spectrum (400 MHz, CDCl_3) of 3,4,5-trimethoxy- δ -tocopherol-retrochalcone (**4**).

Figure 3.22S. ^{13}C -NMR spectrum (100 MHz, CDCl_3) of 3,4,5-trimethoxy- δ -tocopherol-retrochalcone (**4**).

Figura 4.1. Estructura general y numeración del esqueleto de chalcona.

Figura 4.2. Algunas de las estrategias utilizadas para la síntesis de chalconas.

Figura 4.3. Metodologías más comunes para la síntesis de acetofenonas.

Figura 4.4. Ruta sintética para la obtención de 2'-hidroxiacetofenonas, a partir de *N,N*-dietilcarbamato.

Figura 4.6. Espectros apilados de RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de la carbamoilación de δ -tocoferol. A) crudo de reacción con K_2CO_3 . B) *O*-(*N,N*-dietilcarbamoil)- δ -tocoferol (**13**) obtenido utilizando NaH.

Figura 4.7. Pruebas realizadas para el rearrreglo por *orto*-metalación.

Figura 4.8. Metalación inducida por intercambio con halógeno.

Figura 4.9. Racionalización de la regioselectividad de la formilación de vitamina E por el efecto SIBL en el núcleo cromanol.

Figura 4.10. Comparación de espectros de RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) del producto de adición de metil litio sobre 5-formil- δ -tocoferol (**21**), a) crudo de reacción, b) diastereoisómero A, c) diastereoisómero B.

Figura 4.11. Estrategia de obtención de derivados tipo chalcona y *retro*-chalcona.

Figura 4.12. Ruta sintética establecida para la obtención de chalconas preniladas con esqueleto de tipo cromanol.

Figura 4.13. Chalconas y retrochalconas híbridos de δ -tocoferol (**11**) y δ -tocotrienol (**12**), sintetizadas aplicando el camino sintético desarrollado que incluye condensación de Claisen-Schmidt como se muestra en la figura 4.12.

Figura 4.14. Espectros de RMN-¹H apilados de (CDCl₃, 400 MHz) de las muestras de purificación de la trimetoxiretrochalcona (**3**), a) muestra inicial, b) fracción A, c) fracción C.

Figura 4.15. Ampliación de espectros de RMN-¹H apilados de (CDCl₃, 400 MHz) de las muestras de purificación de la trimetoxiretrochalcona (**3**), a) muestra inicial, b) fracción A, c) fracción B.

Figura 4.16. Isómeros geométricos del esqueleto chalcona.

Figura 4.17. Chalconas de *Glycyrrhiza glabra* estables ante la irradiación con luz solar.

Figura 4.18. Equilibrios para la formación del catión flavilio a partir del esqueleto chalcona.

Figura 4.19. Dímeros de chalcona con núcleo de ciclobutano, productos de fotocicloaddición.

Figura 5.1. Esqueleto 2-fenil-benzopirano.

Figura 5.2. a) esqueleto de flavona, b) esqueleto de flavanona.

Figura 5.3. Flavonoides aislados de las partes aéreas de *Cyperus rotundus* por Ibrahim, *et al.* (2018).

Figura 5.4. Flavonoides mildona (a) y mildbenona (b).

Figura 5.5. Piranoflavanonas aisladas de *Paulownia tomentosa* (Hanáková, *et al.*, 2017).

Figura 5.6. Flavonoides prenilados aislados de *Paulownia tomentosa* (Hanáková, et al, 2017).

Figura 5.7. Ciclación oxidativa de chalconas utilizada por Sashidhara, et al. (2012).

Figura 5.8. Ciclación de difenildionas utilizada por Romanelli, et al. (2010).

Figura 5.9. Anillación de halofenoles utilizada por Yang, et al. (2010).

Figura 5.10. Olefinación utilizada por Das y Gosh (2011).

Figura 5.11. Arilación sobre C-2 utilizada por Kim, et al. (2012).

Figura 5.12. Esqueleto base de: a) isoflavonoides (3-fenil-benzopirano), b) neoflavonoides (4-fenil-benzopirano).

Figura 5.13. 3-aril-cumarinas preniladas aisladas de fuentes naturales.

Figura 5.14. Ciclación en medio básico de la chalcona **41**.

Figura 5.15. Comparación de espectros de RMN-¹H (An-d₆, 400 MHz) de las muestras obtenidas en la síntesis de la flavanona (**50**), a) crudo de reacción, b) fracción A, c) fracción B.

Figura 5.16. Ampliación de espectros de RMN-¹H (An-d₆, 400 MHz) de las muestras obtenidas en la síntesis de la flavanona (**50**), a) crudo de reacción, b) fracción A, c) fracción B.

Figura 4.17. Productos formados durante la oxidación por DDQ de la flavanona **50**.

Figura 5.18. Espectros de RMN-¹H en (An-d₆, 400 MHz) de las muestras obtenidas en la reacción con DDQ de la δ -tocoferol-3-fluoro-4-metoxi-flavanona (**50**), a) crudo de reacción, b) fracción A, c) fracción D.

Figura 5.19. Estrategia utilizada por Zheng y cols. (2003) para la obtención de flavonas a partir de ω -cloro-acetofenonas.

Figura 5.20. Comparación de espectros de derivados de δ -tocoferol. a) derivado tipo flavona (**58**) y b) derivado tipo aurona (**60**).

Figura 5.21. Ataques que puede sufrir el derivado epóxido de chalcona, dando lugar a una aurona o una flavona.

Figura 5.22. Condensación del derivado tipo 2-bromo-2'-hidroxiacetofenona de δ -tocoferol bajo distintas condiciones de reacción conduce a la obtención del híbrido tipo aurona de δ -tocoferol.

Figura 5.23. Condensación de Knoevenagel para obtener el derivado tipo 3-acetil-cumarina de δ -tocoferol.

Figura 5.24. Condensación tipo Knoevenagel para obtener el derivado tipo 3-aril-cumarina de δ -tocoferol (65).

Figura 6.1. Tococromanoles con cadenas mono y biinsaturadas encontrados en fuentes vegetales.

Figura 6.2. Algunos tococromanoles naturales funcionalizados en la cadena lateral

Figura 6.3. Algunos meroterpenoides cíclicos derivados de tococromanoles.

Figura 6.4. Dominios propuestos por Birringer y colaboradores, que influyen la actividad antiinflamatoria de los derivados de tococromanoles.

Figura 6.5. Monoepóxido de δ -tocotrienol aislado de *S. tortile*, por Kato y colaboradores.

Figura 6.6. Derivados de epotilonas sintetizados por Altmann y col.

Figura 6.7. Paullonas sintetizadas por Xie

Figura 6.8. Epoxidación a temperatura ambiente. a) Monitoreo δT_3 vs reacción (ciclohexano/AcOEt 7:3), b) Análisis de fracciones aisladas por cromatografía en columna (en rectángulos se marcan dos distintas fracciones que pertenecen al grupo de biepóxidos).

Figura 6.9. a) Apilado de cromatogramas, MeOH: 100%. b) Cromatograma de la mejor separación obtenida con mezclas MeOH/H₂O, MeOH: 90%, H₂O: 10%.

Figura 6.10. a) Apilado de cromatogramas, ACN: 100%. b) Cromatograma con separación mejorada con mezclas H₂O/ACN, (ACN:70%, H₂O: 30%).

Figura 6.11. a) Cromatograma de la mejor separación obtenida con mezclas H₂O/ACN. Gradiente ACN: 20% - 40 min, 60% - 60 min, 70% - 90 min, 70% - 130 min, 100% - 145 min. b) Ampliación del cromatograma entre 110 y 124 min.

Figura 6.12. Cromatogramas de las separaciones de la mezcla de epóxidos obtenidos utilizando la columna PFP. a) ACN: 100%, b) ACN: 50%, H₂O: 50%, c) ACN: 40%, H₂O: 60%.

Figura 6.13. Propuesta probada para la obtención de productos de ruptura con funcionalización de aldehído.

Figura 7.1. Estructuras base de derivados utilizados para acoplamiento molecular sobre 5-LOX.

Figura 7.2. Sitio de unión alostérico situado entre los dominios catalítico (rojo) y tipo C2 (superior, azul) de 5-LOX.

Figura 7.3. Modelo lineal de la actividad inhibitoria vs score.

Tabla 7.1. Tabla resumen del modelo lineal de la actividad inhibitoria vs score.

Figura 7.4 Comparación de concentracion inhibitoria experimental contra calculada para el conjunto de entrenamiento.

Figura 7.5. Comparación del error asociado a las concentraciones experimentales contra la diferencia absoluta de las concentraciones absolutas ($CI_{exp} - CI_{calc}$) del conjunto de entrenamiento.

Figura 7.6. Comparación del error asociado a las concentraciones experimentales contra la diferencia absoluta de las concentraciones absolutas ($CI_{exp} - CI_{calc}$) del conjunto de prueba.

Figura 7.7. Concentraciones inhibitorias medias calculadas para los análogos propuestos, con resultado menor a 600 nM.

Figura 7.8. Superposición de poses de los analógos con menores concentraciones inhibitorias.

Figura A1.1. Espectro de RMN- 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) del O-acetil- δ -tocoferol (**18**).

Figura A1.2. Espectro de RMN- 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) de 5-formil- δ -tocoferol (**20**).

Figura A1.3. Espectro de RMN- 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) del tosilato de 5-formil- δ -tocoferol (**22**).

Figura A1.4. Espectro de RMN- 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) del tosilato de 5-(1-hidroxietil)- δ -tocoferol (**23**).

Figura A1.5 Espectro de RMN- 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) del tosilato de 5-acetil- δ -tocoferol (**24**).

Figura A1.6. Espectro de RMN- 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) de la 6'-O-tosil- δ -tocoferol-3,4,5-trimetoxi-*retro*-chalcona (**3**).

Figura A1.7. Espectro de RMN- 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) la 6'-O-tosil- δ -tocoferol-3,4,5-trimetoxi-chalcona (**1**).

Figura A1.8. Espectro de RMN- 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) de la δ -tocoferol-3,4,5-trimetoxi-*retro*-chalcona (**4**).

Figura A1.9. Espectro de RMN- 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) de la δ -tocoferol-3,4,5-trimetoxi-chalcona (**2**).

Figura A1.10. Espectro de RMN- 1H ($An-d_6$, 400 MHz) de la 6'-O-tosil- δ -tocoferol-3-fluoro-4-metoxi-*retro*-chalcona (**31**).

Figura A1.11. Espectro de RMN-¹H (An-d₆, 400 MHz) de la 6'-O-tosil-δ-tocoferol-3-fluoro-4-metoxi-chalcona (**41**).

Figura A1.12. Espectro de RMN-¹H (An-d₆, 400 MHz) de la 6'-O-tosil-δ-tocoferol-4-fluoro-chalcona (**39**).

Figura A1.13. Espectro de RMN-¹H (An-d₆, 400 MHz) de la 6'-O-tosil-δ-tocotrienol-3, 4, 5-trimetoxi-chalcona (**1**).

Figura A1.14. Espectro de RMN-¹H (An-d₆, 400 MHz) de la 6'-O-tosil-δ-tocotrienol-3-fluoro-4-metoxi-chalcona (**45**).

Figura A1.15. Espectro de RMN-¹H (An-d₆, 400 MHz) de la 6'-O-tosil-δ-tocotrienol-4-fluoro-chalcona (**43**).

Figura A1.16. Espectro de RMN-¹H (An-d₆, 400 MHz) de la δ-tocoferol-3-fluoro-4-metoxi-flavanona (**50**).

Figura A1.17. Espectro de RMN-¹H en (CDCl₃, 400 MHz) del compuesto obtenido por medio de la condensación del derivado ω-bromoacetofenona con benzaldehído en medio básico, derivado tipo aurona (**60**).

Figura A1.18. Espectro de RMN-¹H en (CDCl₃, 400 MHz) del epóxido de chalcona (**61**) sintetizado por condensación de Darzens.

Figura A1.19. Espectro de RMN-¹H en (CDCl₃, 400 MHz) del producto secundario (**62**) de la condensación de 2-bromo-2'-hidroxiacetofenona con benzaldehído

Figura A1.20. Espectro de RMN-¹H del derivado 3-acetilcumarina-tocoferol (**63**)

Figura A1.21. Espectro de RMN-¹H del producto (**64**) del tratamiento de 5-formil-tocoferol con piperidina.

Figura A1.22. Espectro de RMN-1H de la 3-fenilcumarina (**65**) obtenida por condensación utilizando DCC.

Figura A1.23. Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) de la mezcla de epóxidos.

Figura A1.24. Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) del monoepóxido 1.

Figura A1.25. Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) del monoepóxido 2.

Figura A1.26. Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) del biepóxido 1.

Figura A1.27. Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) del biepóxido 2.

Figura A1.28. Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) de la mezcla de monoepóxidos de δ -tocotrienol.

Figura A1.29. Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) de la mezcla de glicoles de δ -tocotrienol.

Figura A1.30. Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) del derivado de escisión de δ -tocotrienol de mayor longitud (**67**).

Figura A1.31. Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) del derivado de escisión de δ -tocotrienol de longitud media (**68**).

Figura A1.32. Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) del derivado de escisión de δ -tocotrienol de menor longitud (**69**).

Tabla A2.1. Cuadro resumen del modelo lineal.

Figura A2.1. Curva de regresión lineal.

Figura A2.2. Gráfico de residuales vs valores ajustados para el modelo lineal.

Figura A2.3. Gráfico Q-Q del modelo de regresión lineal.

Figura A3.1 Interacciones del ácido garcinoico (δ -AG) con 5-LOX.

Figura A3.2. Interacciones del compuesto SHOEdGA (**125S**) con 5-LOX

Figura A3.3. Interacciones del compuesto 3F4MeOdT3Chalc (**48**) con 5-LOX

Figura A3.4. Interacciones del compuesto 4CIdT3Aurona (**116**) con 5-LOX

Figura A3.5 Interacciones del compuesto 4FdT3Aurona (**115**) con 5-LOX

Figura A3.6. Interacciones del compuesto dT3Aurona (**60**) con 5-LOX

Figura A3.7. Interacciones de compuestos con menor concentración inhibitoria calculada con residuos en el sitio de unión alostérico de 5-LOX (escala de distancia en angstroms).

Tabla A4.1. Conjunto de entrenamiento para modelo por acoplamiento molecular.

Tabla A4.2. Conjunto de prueba para modelo por acoplamiento molecular.

Figura A4.1. Estructuras base de compuestos utilizados para predicción de actividad por medio de acoplamiento molecular

Figura A4.2. Cuadros con asignación de claves de acuerdo con la estructura base y sustitución de los compuestos utilizados para el acoplamiento molecular

RESUMEN

La inflamación es una respuesta fisiológica benéfica para la reparación de tejidos, sin embargo, cuando se produce de forma no controlada, puede llevar a la degeneración del tejido, así como el desarrollo de enfermedades como aterosclerosis, hepatitis crónica, colitis, fibrosis pulmonar, psoriasis y artritis reumatoide, ya que este proceso descontrolado ha sido considerado como su mecanismo patogénico básico. Con base en la evidencia acumulada se ha establecido la correlación entre la biosíntesis de leucotrienos, un tipo de mediadores inflamatorios de naturaleza lipídica, y algunas de estas enfermedades, convirtiendo a la dioxigenasa 5-lipoxigenasa, una enzima clave en la biosíntesis de leucotrienos, en una diana biológica de gran interés

Actualmente, el único inhibidor de la enzima 5-lipoxigenasa en el mercado es el fármaco zileuton, cuyo uso es limitado por presentar hepatotoxicidad y un perfil farmacocinético pobre, requiriendo múltiples dosis diarias. Lo anterior enfatiza la necesidad de buscar y desarrollar nuevos, y más eficientes, inhibidores de 5-lipoxigenasa para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la inflamación.

En el presente trabajo se empleó δ -tocotrienol, un componente del complejo conocido como vitamina E que ha demostrado la capacidad de inhibir la enzima 5-lipoxigenasa y disminuir la producción de leucotrienos, como material de partida para el desarrollo de nuevas entidades químicas por medio de la funcionalización de la cadena lateral, así como la hibridación con estructuras de productos naturales de distintas clases con actividad antiinflamatoria. Los compuestos obtenidos por procesos semisintéticos incluyeron derivados de tocotrienol epoxidados en la cadena lateral y derivados con cadenas laterales de distintas longitudes. Mientras que los nuevos híbridos obtenidos poseen estructuras de tipo chalcona, retrochalcona, 3-fenilcumarina, flavanona, flavona y aurona preniladas. Asimismo, se reporta la susceptibilidad de los derivados de tipo chalcona y retrochalcona prenilados a sufrir diversas transformaciones como consecuencia de su exposición a la luz, y la influencia de factores como la sustitución y disolventes utilizados en los procesos y productos generados.

En cuanto al potencial antiinflamatorio de los derivados por medio de la inhibición de la enzima 5-lipoxigenasa, se realizó la exploración por modelamiento de las interacciones proteína-ligando con base en acoplamiento molecular, llevando a la selección de candidatos para futuros estudios.

ABSTRACT

Inflammation is a benefic physiologic response for tissue repair; however, uncontrolled inflammatory reactions could lead to tissue degeneration, also development of diseases such as atherosclerosis, chronic hepatitis, colitis, pulmonary fibrosis, psoriasis, and rheumathoid arthritis, since this type of processes have been considered as their basic pathogenic mechanism. Based on the available data, correlation between leukotriene production and some of previously mentioned diseases has been stablised, thus 5-lipoxygenase, a key enzyme for biosynthesis of this class of mediators, becoming an important biological target.

Currently, zileuton represents the only 5-lipoxygenase inhibitor in the market; however, clinical application is limited because of its hepatotoxicity and poor pharmacokinetic profile, which requires multiple doses per day. These facts emphasize the need for searching and developing new, and more efficient, 5-lipoxygenase inhibitors for the treatment of inflammation-related diseases.

In the present work δ -tocotrienol, a member of vitamin E capable of inhibit 5-lipoxygenase and decrease leukotriene production, was employed as starting material for the synthesis of new chemical compounds via side chain functionalization, and hybridization with scaffolds of different natural product classes with anti-inflammatory activity. Compounds obtained by semisynthetic processes included tocotrienol derivatives with truncated or oxirane moiety inserted into side chain. Novel hybrids mixing natural product scaffolds yielded prenylated chalcone, retrochalcone, 3-phenylcoumarin, flavanone, flavone, and aurone type deriatives. In addition, susceptibility of prenylated chalcone and retrochalcone derivatives to suffer light-driven phototransformations was investigated, and the influence of solvent and substitution on these processes and their outcome are discussed.

For exploration of anti-inflammatory potential, 5-lipoxygenase inhibition was assessed based on molecular docking results of derivatives, this analysis allowed the selection of candidates for further studies.
