

00573

2

28



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

ESTUDIO ELECTROQUIMICO DE ABIETANOS
QUINOIDEOS; ELECTROALQUILACION
PREPARATIVA.

FALLA DE ORIGEN

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS
(QUIMICA ORGANICA)
P R E S E N T A
Q. BERNARDO ANTONIO FRONTANA URIBE



México, D. F.

1995



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 está 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.

JURADO ASIGNADO

Presidente: Dra. Rocío Pozas Horcasitas.

Primer Vocal: Dr. Miguel Saloma Terrazas.

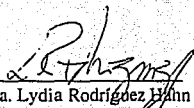
Secretario: Dra. Martha Aguilar Martínez.


Primer Suplente: Dr. Manuel Salmón Salazar.


Segundo Suplente: Dr. Roberto Martínez.

Lugar donde se desarrolló el tema:

Instituto de Química UNAM.


Dra. Lydia Rodríguez Hahn
Asesor


M.C. Alejandro Baeza Reyes.
Asesor Técnico


Q. Bernardo Antonio Frontana Uribe.
Sustentante

Esta tesis se llevó a cabo bajo la dirección de la Dra. Lydia Rodríguez Hahn y el M.C. Alejandro Baeza Reyes en el laboratorio 2-8 del Instituto de Química de la UNAM, a quienes reitero mi agradecimiento por su atinada dirección y comentarios, así como por el tiempo y apoyo que me brindaron siempre.

Agradezco a la DGAPA de la UNAM por el apoyo a este trabajo dentro del proyecto (PAPIID): IN205092 "Electroquímica de diterpenos abietánicos (de raíces de *Salvia coulteri*); rutas alternas de transformación", así como por la beca otorgada para la realización de los estudios de maestría y tesis de que gozé.

Agradezco a los miembros del jurado el haber evaluado este trabajo lo más pronto posible, así como los atinados comentarios hechos sobre el mismo.

Agradezco también el trabajo del personal encargado de realizar los experimentos de espectroscopia:

- Imelda Velazquez..... Espectros de IR y UV
- Rubén Gavifío..... Espectros de RMN
- Luis Velazco..... Espectros de Masas
- Fco. Javier Pérez..... Espectros de Masas

Dedico este trabajo:

- A mis padres Bernardo y Emma:

Quienes son un ejemplo en mi vida, este logro es suyo. Gracias

- A mis hermanos (Alberto, Armando Emma y Sarita)

No es fácil, pero ¡Ustedes pueden!

- A Yeli

Siempre una fuente inagotable de amor, gracias por estos seis años de tu apoyo y cariño.

- A los compañeros del laboratorio 2-8 y del Instituto de Química.

- A los Químicos 89 (Xochitl, Monse, Claudia, Paty, Estrella, Hugo, Rubén, Julio, Lalo, Ernesto) quienes espero siempre estemos en contacto.

- A la Universidad Nacional Autónoma de México para seguir engrandeciendo su nombre.

CONTENIDO

INTRODUCCION	1
OBJETIVOS	4
ANTECEDENTES	6
Descripción del problema	7
Fundamentos de electroquímica	15
RESULTADOS Y DISCUSION	23
Parte I Experimentos electroanalíticos.....	24
Parte II Electroalquilaciones preparativas	42
CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS	63
PARTE EXPERIMENTAL	66
BIBLIOGRAFIA	80
ANEXO I Simbolos y abreviaciones	84
ESPECTROS	85

INTRODUCCION

La protección de un grupo funcional es necesaria cuando éste puede reaccionar en las condiciones a las que se va a someter otro grupo funcional de un compuesto y no se desea que ocurra tal reacción. Si este es el caso, la protección del grupo funcional debe de cumplir con la mayor parte de los puntos siguientes:

- Fácil de realizar.
- Reaccionar selectivamente.
- Tener un alto rendimiento.
- Permitir una fácil separación y de preferencia por cristalización del producto.
- Generar un producto estable en las condiciones propuestas.
- Tener una ruta de desprotección de las mismas características.

Uno de los grupos funcionales que no es tan fácil de proteger es el sistema de quinona. Este sistema se puede comportar como una cetona α,β no saturada, como un carbonilo o como una insaturación, por lo que en las condiciones de reacción de una ruta de síntesis, cualquiera de estos tres sistemas puede reaccionar. La mejor forma de proteger el sistema quinonoide ante las múltiples condiciones de reacción a que se puede someter durante una síntesis, es generar el anillo aromático por reducción y proteger los fenoles obtenidos como los éteres correspondientes. Sin embargo, la reversibilidad de óxido-reducción de este sistema, provoca que no todas las quinonas sean fáciles de proteger por estos métodos.

El empleo de rutas alternas de síntesis, como es el caso de la electroquímica, abre nuevos horizontes en la síntesis orgánica. Entre las aplicaciones que tiene la electroquímica orgánica está la transformación electroquímica de grupos funcionales. En nuestro caso, el uso de la electroquímica en los sistemas quinonoideos es ampliamente conocido², lo que permitió investigar nuevas posibilidades de protección de este grupo funcional, ya que la transformación del sistema quinona a la hidroquinona es un proceso muy eficiente por esta vía.

La electroquímica no puede ser considerada una técnica de reciente aparición, de hecho electrosíntesis interesantes han sido descritas por Davy, Faraday y Kolbe desde hace más de un siglo³. Sin embargo en los últimos años la búsqueda de nuevas técnicas ecológicas, que reemplacen a las metodologías químicas comunes y contaminantes, que involucren muchas veces agentes químicos tóxicos o peligrosos, ha hecho que haya un florecimiento en la investigación y desarrollo de la electrosíntesis⁴.

Toda síntesis electroquímica debe ser precedida de un estudio electroanalítico que sirva de base para proponer los parámetros experimentales que se aplicarán en la síntesis. Así, una vez conocidas las características del sistema electroquímico, se puede planear una electrosíntesis a nivel preparativo con mayores perspectivas de éxito.

En este estudio se ha buscado una ruta alterna de protección del sistema quinona mediante la utilización de técnicas electroquímicas, donde la reactividad de los intermediarios generados por esta vía, es aprovechada para provocar una reacción química acoplada con un electrófilo. Se aplicaron los resultados obtenidos al campo de los productos naturales, área donde aparecen con frecuencia productos que contienen el sistema quinona en su molécula y muchas veces es indispensable su protección química.

Se han intentado diversas metodologías químicas para llevar a efecto esta protección o transformación, sin embargo la reactividad de los sistemas involucrados provoca que el rendimiento de estas técnicas no sea satisfactorio. He ahí la importancia de encontrar otra ruta que eficientemente permita proteger el sistema quinoideo presente en las moléculas de interés.

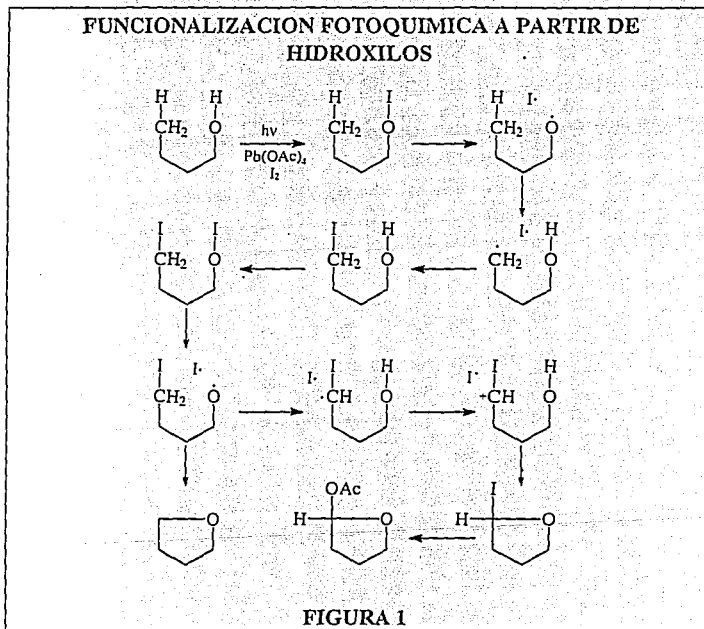
OBJETIVOS

- Sintetizar los derivados di y trimetilados de la 7 α -O-metil-Conacytona.
- Estudiar el comportamiento electroquímico por voltamperometría cíclica de cada uno de los derivados metilados de la Conacytona.
- Estudiar el comportamiento electroquímico de diversos agentes alquilantes.
- Con los resultados anteriores, proponer las condiciones para efectuar la protección del sistema quinoideo de productos naturales, mediante una reacción de electroalquilación reductiva preparativa.
- Estudiar la electroalquilación reductiva preparativa de quinonas para que, tomando en cuenta la capacidad de óxido-reducción que presenta el grupo quinona y la posibilidad de generar por medios electroquímicos especies reactivas en el seno de la solución gracias a la disposición de un medio anhidro y libre de oxígeno, se pueda realizar una reacción química acoplada de adición de electrófilo, para sintetizar por esta vía los correspondientes éteres fenólicos de las hidroquinonas generadas.
- Aislar, purificar y caracterizar espectroscópicamente los productos generados de la electroalquilación preparativa de las quinonas a estudiar.

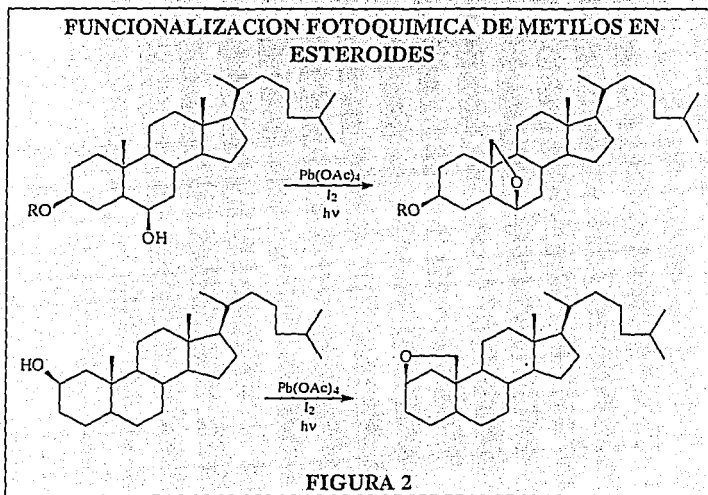
ANTECEDENTES

Descripción del problema.

Quizá una de las reacciones más interesantes e importantes que se pueden realizar con los hidroxilos, es la funcionalización fotoquímica vía la formación de los hipioditos⁴. Con esta reacción es posible funcionalizar metilos, metilenos, metinos que no reaccionan por otros medios, lo que permite nuevas rutas dentro de la síntesis orgánica. La ruptura homolítica del enlace I-O formado a partir del hidroxilo con tetracetato de plomo, yodo y luz, en disolventes no polares como ciclohexano, genera un radical libre que es capaz de abstraer un hidrógeno de otra posición de la molécula (Figura 1).



Uno de los campos donde se ha encontrado gran aplicación a esta reacción es en los esteroides y los productos naturales, donde la disposición 1,3 diaxial entre el grupo hidroxilo y metilo, permite obtener compuestos de una alta regioselectividad con buen rendimiento⁶ (Figura 2).



La presencia de grupos funcionales lábiles en la molécula a las condiciones de la reacción (luz UV y condiciones oxidantes), limita la eficiencia de esta funcionalización o provoca la aparición de subproductos. Un ejemplo de estos grupos funcionales lábiles, son las quinonas. El sistema quinoideo presenta importantes absorciones en el UV atribuibles a transiciones de los electrones $n \rightarrow \pi$ y $\pi \rightarrow \pi^*$, las cuales provocan su activación generando productos de adición intramolecular⁷ (Figura 3).

REACCIONES FOTOQUÍMICAS DE QUINONAS

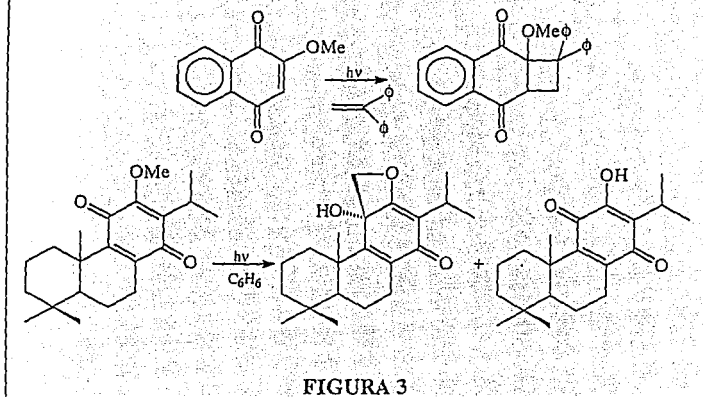
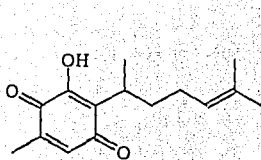


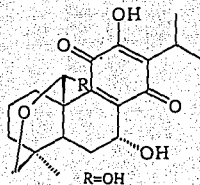
FIGURA 3

La presencia de un grupo funcional quinoideo en la reacción de funcionalización fotoquímica puede provocar la activación de este grupo funcional, lo que daría lugar a productos no deseados y un bajo rendimiento del producto a sintetizar. Este grupo funcional se encuentra presente frecuentemente en terpenos naturales como la perezona⁸ I, conacytona⁹ II, anastomosina⁹ III, royleanona IV y derivados¹⁰ etc., donde la presencia de un sistema *orto*-hidroxi-1,4-quinona en la molécula, es característica común (Figura 4). Es por esto que antes de intentar cualquier transformación fotoquímica en ellos, se debe de proteger el sistema *orto*-hidroxi-1,4-quinona presente en los productos.

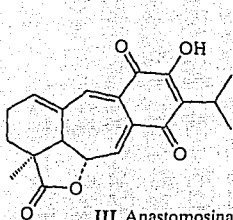
PRODUCTOS NATURALES CON SISTEMA *ORTO*-HIDROXI-
1,4-QUINONA



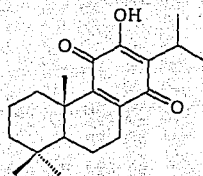
I Perezona



II Conacytona



III Anastomosina



IV Royleanona

FIGURA 4

7 α -hidroxi-19-acetoxi-Royleanona

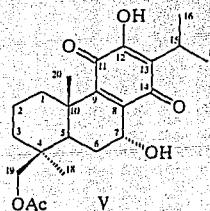


FIGURA 5

Un caso interesante es la 7 α -hidroxi-19-acetoxi-Royleanona V (Figura 5), producto natural aislado de partes aéreas de *Salvia recurva*¹¹. La posibilidad de generar un grupo hidroxilo por la hidrólisis del acetato presente en el carbono 19 y la posterior reacción de funcionalización fotoquímica, puede producir la funcionalización del metilo 20 o del metileno 6; productos que pueden ser correlacionados con otros productos naturales ya aislados⁹. Sin embargo este producto presenta un sistema *orto*-hidroxi-1,4-quinona en el anillo C, grupo funcional fácilmente activable fotoquímicamente y que reaccionaría también en la reacción.

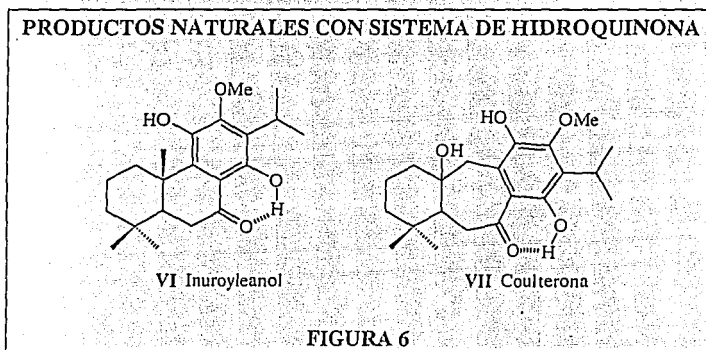
Una alternativa lógica para evitar la activación del sistema quinoideo es la reducción del anillo C y la protección de los alcoholes fenólicos generados y de aquellos presentes en la molécula, que no deseemos que reaccionen en la oxidación fotoquímica.

Esta idea se ha abordado de distintas maneras. La reducción acetilante¹² (Zn/AcO₂), genera el correspondiente sistema hidroquinona protegido por grupos acetato. La reacción da buen rendimiento pero los acetatos fenólicos han demostrado ser muy susceptibles a la hidrólisis, aún en medios ligeramente básicos, generando las hidroquinonas que espontáneamente en el trabajo de la reacción, se oxidan a la quinona correspondiente¹¹, razón por la cual queda limitada la capacidad de este grupo protector en las quinonas.

Otra posibilidad de proteger a la quinona es la formación de los éteres fenólicos, productos que son mucho más resistentes a diversas condiciones de reacción, vía la reducción del sistema quinoideo y posterior protección de los alcoholes fenólicos generados con adición de un agente alquilante en medio básico¹³. La metodología usual consiste en la reducción catalítica de la quinona (H₂/Pd C) o (Zn/AcOH) y la adición de K₂CO₃, sulfato de dimetilo (Me₂SO₄) o iodometano (MeI), después de la separación del catalizador. Esta reacción tiene el inconveniente de dar bajos rendimientos aún en tiempos de reacción largos y la aparición de subproductos^{9,10,11,14}. Este rendimiento se presume que es resultado de la inestabilidad del sistema hidroquinona dada la facilidad de su oxidación a la quinona en este tipo de productos naturales^{10,11}.

En el caso particular de la 7 α -hidroxi-19-acetoxi-Royleanona V ambos tratamientos para obtener la hidroquinona protegida y el alcohol libre en el C-19 resultaron infructuosos¹¹.

La metilación o acetilación del hidroxilo del C-12 de diterpenos quinoideos con esqueleto de abietano o icetexano, no estabiliza las hidroquinonas generadas; lo mismo sucede si existe hidroxilo, metoxilo o acetato en el C-7^{9,10,11}. Sin embargo se han logrado aislar productos naturales con carbonilo en la posición 7, el cual estabiliza fuertemente el sistema hidroquinona en el anillo C, gracias a la formación de un enlace puente de hidrógeno entre el hidroxilo y el carbonilo formando un anillo de 6 miembros¹⁵ (Figura 6).



Tomando en cuenta la capacidad de óxido-reducción que presenta el grupo quinona y la posibilidad de generar y mantener por medios electroquímicos especies reactivas en el seno de la solución por la disposición de un medio anhidro y libre de oxígeno, se ha intentado una reacción de electroalquilación reductora¹⁶, aprovechando una reacción química acoplada de adición de un electrófilo para obtener los correspondientes éteres fenólicos de la quinona reducida (Figura 7). En este estudio se trabajó con la antraquinona como quinona a reducir y con bromuro de etilo como fuente del electrófilo empleando como cátodo un electrodo de poza de mercurio y como ánodo un electrodo de platino, separado por una membrana de vidrio poroso. Los resultados obtenidos en este trabajo no son relevantes, pues solo obtienen bajos rendimientos del 9,10-dietoxi-antraceno que varían de un 6 a un 20 %.

DIAGRAMA CUADRADO PARA EL SISTEMA QUINONA
HIDROQUINONA EN PRESENCIA DE UN ELECTROFILO

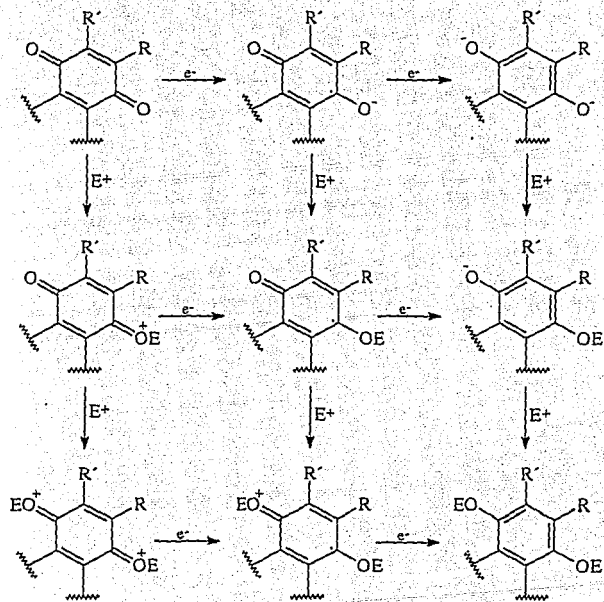
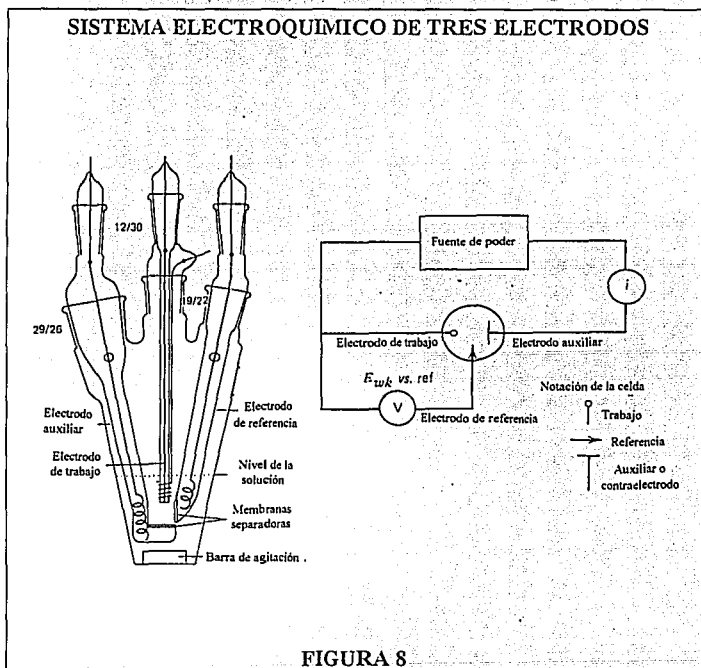


FIGURA 7

La aplicación de este tipo de técnicas electroquímicas, en el estudio de productos naturales quinoideos, fueron empleadas en el estudio electroquímico de la perezona¹⁷ I. En ese trabajo se buscó obtener la correspondiente hidroquinona de este producto natural. El medio electrolítico empleado (Acetonitrilo/Perclorato de tetraetilamonio 0.1 M) no es lo suficientemente ácido para generar la correspondiente hidroquinona¹⁶, por lo tanto se empleó un donador de protones, el ácido benzoico. La hidroquinona generada está sometida al mismo tipo de equilibrio redox quinona-hidroquinona que se observa en otros productos naturales^{10,11,14}, provocado por la presencia de oxígeno durante el trabajo de la reacción y separación de los productos de reacción electroquímica. El intento por obtener el producto reducido de la perezona resultó negativo, pero los autores¹⁷ proporcionan varios argumentos para demostrar que la reducción preparativa si se llevó a cabo.

FUNDAMENTOS DE ELECTROQUIMICA.

La electroquímica estudia los fenómenos de transferencia de electrones que ocurren en las interfases electrodo-electrolito de una celda electroquímica (Figura 8).



Las reacciones electroquímicas se caracterizan por¹⁸:

- a) Son reacciones en sistemas heterogéneos: estas ocurren en una interfase electrodo-electrolito, donde este último puede ser acuoso, no acuoso, gaseoso, sistemas membranales o sales fundidas.

- b) Son reacciones fuera del equilibrio: dependen del tiempo, ya que la concentración de las especies que participan en la reacción electroquímica cambia con el tiempo en las cercanías de la interfase.
- c) Son unidireccionales: por haber perturbado el equilibrio con la imposición de un potencial eléctrico, se está favoreciendo la reacción electroquímica en una sola dirección.
- d) Son compartimentalizadas: ya que en toda celda electroquímica si en un electrodo se está llevando a cabo una reducción, en el otro debe estar ocurriendo una oxidación, por lo que se deben de separar los electrodos para evitar que interfieran los productos que se generan en un electrodo con los que se producen en el otro.

En el estudio de las reacciones redox el tipo de perturbación más usado, es el provocado por la imposición de un potencial eléctrico sobre un electrodo con una fuente externa (Potenciostato). La consecuencia de esta perturbación es una reacción electroquímica la cual genera una corriente de electrólisis, debida al flujo de electrones que se establece al llevar a cabo la reacción. En general, esta corriente se ve afectada por tres eventos característicos del sistema en estudio: la velocidad de transferencia de electrones entre un electrodo y la especie a electrolizar, la velocidad de transferencia de masa de la especie a electrolizar y la velocidad de la reacción química acoplada a la transferencia de electrones.

La velocidad de transferencia de electrones es una propiedad particular del sistema a estudiar y nos permite clasificar los sistemas en reversibles o nerstianos, cuasi-reversibles y lentos.

Las formas de transporte de masa al electrodo son por migración iónica, por difusión y por convección. En la práctica se busca mantener constante el aporte a la corriente proporcionado por los procesos de migración y convección. En el primer caso se logra empleando sales iónicas inertes como soporte del electrolito a utilizarse, y en el segundo caso manteniendo un régimen convectivo constante. De esta manera únicamente la corriente de difusión es la que se registra como variable dentro del proceso de transferencia de masa.

La transferencia de electrones y la transferencia de masa son procesos inherentes a la reacción electroquímica. La existencia de reacciones químicas acopladas no siempre acompaña a la reacción electroquímica. Estas reacciones pueden ocurrir entre una especie

química y la especie a electrolizar o bien entre una especie química y el producto de la reacción electroquímica. Esta variable es un aporte sustancial al valor de la corriente eléctrica que se detecta en el circuito eléctrico. La existencia de estas reacciones químicas acopladas permite aprovechar esta metodología para la electrosíntesis de otras moléculas, haciendo reaccionar los intermediarios de la electrosíntesis, muchos de ellos de una gran reactividad, con otros productos presentes en el seno de la reacción.

Si se trabaja con microelectrodos, con electrolitos soporte y con separaciones físicas adecuadas y dentro de un régimen convectivo laminar constante o en difusión pura, las variables que se presentan dentro del sistema son:

$$\Delta E_{\text{medido}} = E_i - E_{\text{Ref.}} \quad (\text{Perturbación: variable independiente})$$

$$I_{\text{medida}} = I_{\text{difusión}} + I_{\text{reacc. quim. acoplada}} \quad (\text{Respuesta: variable dependiente})$$

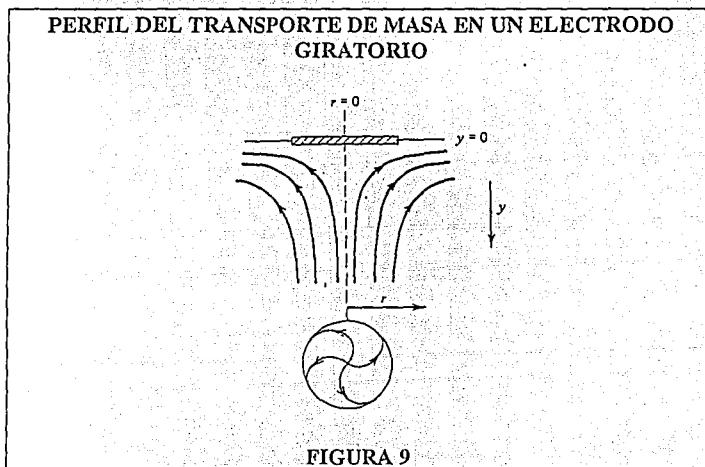
Las técnicas electroquímicas basadas en las variables anteriores se conocen como voltamperométricas. En este estudio electroquímico se emplearon las siguientes técnicas voltamperométricas.

Voltamperometría con electrodos giratorios¹⁹.

Gracias a que el giro constante de un electrodo plano, genera una convección laminar de la solución hacia él (Figura 9), esta técnica es utilizada para proporcionar un transporte de masa constante que no dependa del tiempo. El uso de microelectrodos permite obtener información voltamperométrica reproducible. La ventaja del empleo de microelectrodos sólidos giratorios, estriba en el hecho de la gran gama de materiales con que éstos pueden ser fabricados (Au, Pt, C, etc.) lo que proporciona un control sobre el dominio de electroactividad en que se puede trabajar. Pueden usarse como complemento de la polarografía, ya que esta última no puede utilizar valores altos de potencial anódico. Su principal desventaja es la limpieza del electrodo, ya que fácilmente pueden pasivarse por distintos procesos como son: adsorción de especies en el electrodo, ataque químico y/o electroquímico del electrodo, etc. La ecuación que determina el valor de la corriente límite en este tipo de electrodos se conoce como ecuación de Levich:

$$I_l = 0.620nFAD^{2/3}\omega^{1/2}\nu^{-1/6}Co$$

Con esta técnica es posible obtener el valor del coeficiente de difusión (D) del producto en estudio, gracias a la dependencia que existe de la velocidad angular del giro del electrodo (ω) y el valor de la corriente límite (I_l). Este dato es de gran valor ya que se encuentra relacionado con otras ecuaciones electroquímicas, lo que permite ampliar la información electroanalítica disponible.

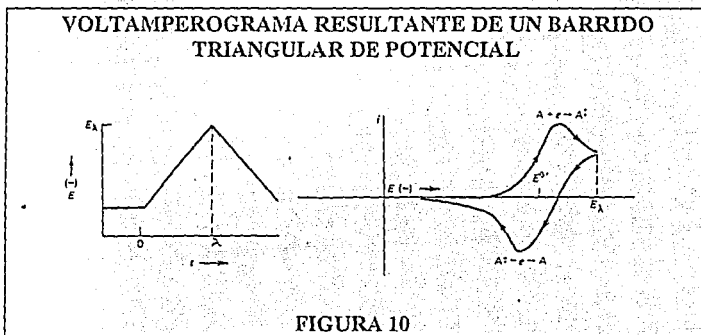


Voltamperometría de barrido triangular o cíclica.

Esta técnica se caracteriza por aplicar un barrido de potencial hasta un valor determinado e inmediatamente invertir la dirección del barrido hasta el potencial de inicio, empleando una función triangular en el generador de señales, todo a una velocidad constante. Este tipo de barridos se puede efectuar por un ciclo o por multiciclos. Esta técnica se lleva a cabo en régimen de difusión pura. Mientras el potencial aplicado aumenta, el electrodo forma la doble capa eléctrica. En el momento en que el potencial alcanza las cercanías del potencial estándar de óxido-reducción de la molécula en estudio, comienza la reacción electroquímica y se registra un aumento en la corriente que fluye por el circuito.

Conforme el potencial sigue creciendo, la concentración de la molécula a electrolizar disminuye en las cercanías del electrodo, lo que provoca su difusión desde el seno de la solución al electrodo, lo que permite que la corriente siga aumentando. Una vez que se ha pasado el potencial estándar de óxido-reducción, la concentración de la molécula en las cercanías del electrodo tiende a cero y el transporte de masa por difusión alcanza su máxima velocidad. Dado que el transporte de masa por difusión tiene un límite y no puede difundir al electrodo más que lo que esté en las cercanías de este, la corriente comienza a disminuir ya que no hay más especie que electrolizar, lo que genera un pico como señal de la reacción electroquímica.

Cuando el potencial regresa y al no haber agitación, las especies generadas en el electrodo quedan en las cercanías del electrodo y pueden ser una vez más electrolizadas (sistemas reversibles) con lo que tenemos un pico de igual magnitud al de inicio si no hay reacciones químicas acopladas. Esta serie de eventos son los responsables del perfil de las curvas observadas en un experimento de voltamperometría cíclica (Figura 10).



Esta técnica es un método de diagnóstico que permite analizar la electroactividad y las reacciones químicas acopladas de las moléculas en estudio. Además es posible proponer los medios de reacción adecuados para llevar a cabo una electrólisis a gran escala, así mismo esta técnica proporciona información relevante sobre el posible mecanismo de la reacción electroquímica, pero es necesario ampliar esta información con otras técnicas electroquímicas que permitan obtener información concluyente.

Coulombimetría a potencial controlado:

Esta técnica se emplea frecuentemente en las electrosíntesis preparativas a gran escala, ya que se puede calcular la cantidad de electricidad necesaria para llevar a cabo una electrólisis exahustiva, manteniendo el potencial del electrodo constante respecto al electrodo de referencia empleado. Por lo tanto se necesita de potencióstatos con una gran salida de corriente y con la capacidad de mantener durante un largo período un potencial eléctrico. Mediante la aplicación de las leyes de Faraday ($Q=nFVCo$), se puede conocer el número de electrones involucrados en la electrólisis si la reacción ocurre con un 100% de eficiencia de corriente.

Es necesario para alcanzar un 99 % de materia prima electrolizada, imponer un potencial de $118/n$ mV superior al potencial estándar de óxido reducción¹⁹. Dentro de esta técnica y en todas las técnicas de electrólisis a gran escala existen factores críticos que influyen en el rendimiento de las electrólisis³, entre ellos destacan, el material de los electrodos, la geometría de la celda, membranas de separación y resistencia de la celda. Es por esto, que el diseño de una celda para electrólisis a gran escala debe de ser el adecuado para las condiciones en que se van a utilizar.

El paso de la electroanalítica a la electrosíntesis preparativa, muchas veces no es tan fácil como se podría pensar en un principio, ya que el comportamiento de las especies en un macroelectrodo puede variar²⁰ con respecto a lo observado en un microelectrodo. El obtener el potencial de óxido-reducción al cual se debe de llevar la electrosíntesis, es prioritario ya que este puede sufrir cambios importantes al cambiar el tamaño del electrodo. Por ello es conveniente llevar a cabo un estudio electroanalítico previo a la electrosíntesis preparativa y así tener un buen control del potencial al cual se llevará a cabo la electrorreducción. Este estudio electroanalítico puede ayudar a comprender además la distribución de productos que se observan en una electrosíntesis preparativa²¹, ya que es posible observar las especies que se generan en el electrodo y determinar si estas sufren alguna reacción, si son estables etc.

Las ventajas que ofrece la electroquímica como método de síntesis son²²:

- La cinética de la reacción electroquímica depende del potencial al que se realice y el control de éste potencial es equivalente a controlar la temperatura en una reacción normal.

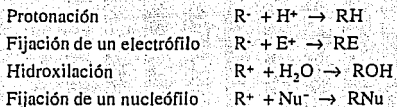
- La electroquímica es selectiva, ya que en moléculas que tienen diferentes grupos electroactivos es posible seleccionar un potencial de reacción en el cual solo se afecte a uno de ellos y así preparar compuestos difíciles de obtener de otra manera.
- Dado que el seno de la reacción no contiene algún oxidante o reductor químico, la reacción es más limpia y evita la contaminación de los productos con agentes químicos que posiblemente sean dañinos o contaminantes, por lo que es una metodología ecológica ya que se pueden sustituir agentes redox tóxicos y peligrosos.
- El costo de inversión es relativamente alto pero a largo plazo se paga solo ya que se podrían evitar agentes redox de alto costo como el OsO_4 o el RuO_4 .
- El empleo de técnicas electroquímicas, además llevar a cabo una electrotransformación, permite estudiar el mecanismo por el cual se está llevando a cabo la reducción u oxidación, lo que permite mejorar las técnicas propuestas.
- La electrólisis genera especies químicas muy reactivas como iones, radicales neutros o cargados, carbaniones o carbocationes, que pueden ser aprovechados como reactivos en una síntesis orgánica.
- Con las reacciones químicas la preocupación por disolver al agente redox no existe ya que simplemente se debe de disolver una sal orgánica que genere la conducción eléctrica y el producto a transformar, lo que permite el empleo de una mayor variedad de disolventes.
- Como la reacción electroquímica se lleva a cabo en una superficie metálica, puede conducir a una estereoselectividad diferente e interesante a la que se obtiene en fase heterogénea.

Sin embargo esta técnica de síntesis también tiene sus inconvenientes entre los que destacan:

- La electroquímica es una técnica heterogénea por lo que el rendimiento y la velocidad de la reacción está limitado por la difusión de las moléculas al electrodo, por lo que un diseño adecuado de la celda electroquímica es indispensable para obtener buenos resultados.
- El dominio del potencial accesible es de aproximadamente $\pm 3 \text{ V}$ vs el electrodo standard de calomel, el cual corresponde a una barrera energética de 90 Kcal, dando como resultado que moléculas con potenciales redox superiores a ese valor no sean detectables.
- La reactividad de los grupos generados implica la competencia de las reacciones químicas acopladas a la reacción electroquímica de interés. Esto genera diversos

subproductos si la reacción no está bien planeada y sustentada con un estudio electroanalítico previo.

Dentro de las reacciones químicas acopladas podemos mencionar:



- El material necesario es en primera instancia costoso; celdas, electrodos y membranas provocan el encarecimiento de esta técnica.
- La solución electrolítica debe presentar alta conducción eléctrica, por lo que el disolvente debe de ser capaz de solvatar iones; es por ello que la mayor parte de las reacciones se realizan en disolventes polares.

La electrosíntesis orgánica permite realizar toda una gama de reacciones entre las que destacan:

- Reacciones de transformación de grupo funcional
- Reacciones de adición
- Reacciones de sustitución
- Reacciones de acoplamiento
- Reacciones de ruptura
- Reacciones de polimerización
- Reacciones por electrólisis indirecta

Gracias a esta variedad de reacciones y a las características de las reacciones electroquímicas, el campo de aplicación de la electrosíntesis orgánica ha crecido en los últimos años y se perfila como una de las áreas de desarrollo tecnológico más importantes de la química actual.

RESULTADOS Y DISCUSION

Parte I

EXPERIMENTOS DE DIAGNOSTICO ELECTROANALÍTICO

Con la finalidad de diseñar los experimentos de electroalquilación de las quinonas se efectuaron estos estudios de sondeo del comportamiento electroquímico de quinonas asequibles. Con los resultados aportados por los experimentos electroanalíticos, se propone una metodología de trabajo a escala preparativa.

La voltamperometría cíclica de la 1,4-benzoquinona VIII y la 1,4-naftoquinona IX, usando un electrodo de mercurio en un medio consistente en perclorato de tetrabutilamonio (TBAP) 0.1 M en acetonitrilo, muestra el comportamiento electroquímico típico de las quinonas en este medio aprótico³¹. En ausencia de protones en el medio, la reducción se ve caracterizada por dos reducciones sucesivas de un electrón vía un mecanismo EE (Figura 11).

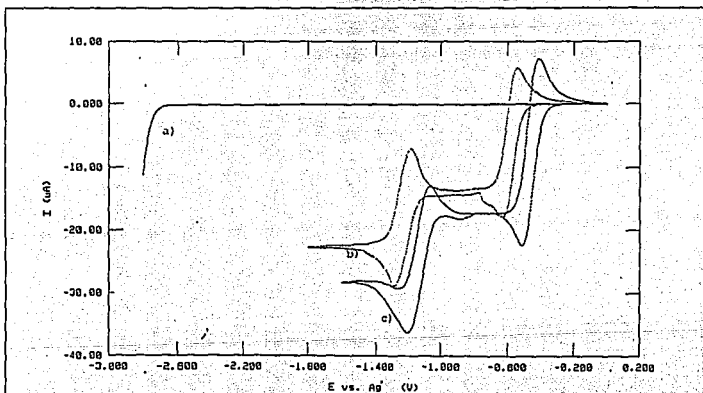


FIGURA 11: a) DOMINIO CATODICO DEL MEDIO (CH₃CN/TBAP 0.1M), HMDE, VEL: 50 mV/s. b) VOLTAMPEROMETRÍA CICLICA DE LA 1,4-NAFTOQUINONA 9.6x10⁻³ M, MISMAS CONDICIONES Y MEDIO. c) VOLTAMPEROMETRÍA CICLICA DE LA 1,4-BENZOQUINONA 9.6x10⁻³ M, MISMAS CONDICIONES Y MEDIO.

Ya que I_{pa}/I_{pc} (cociente de la corriente de pico anódico y pico catódico) es aproximadamente igual a la unidad, se puede proponer que estas quinonas se reducen sucesivamente por un mecanismo ErEr (Figura 12)

REDUCCION DE QUINONAS EN MEDIOS APROTICOS

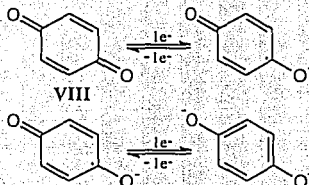


FIGURA 12

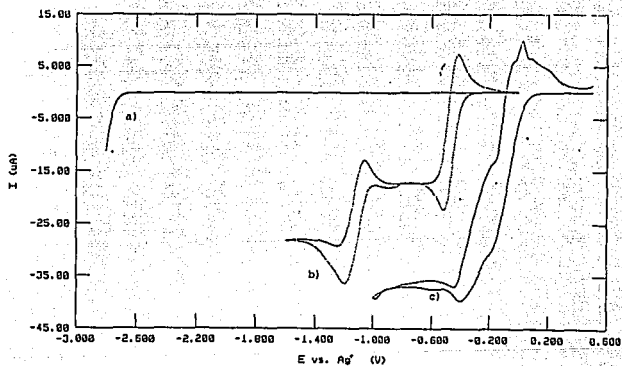
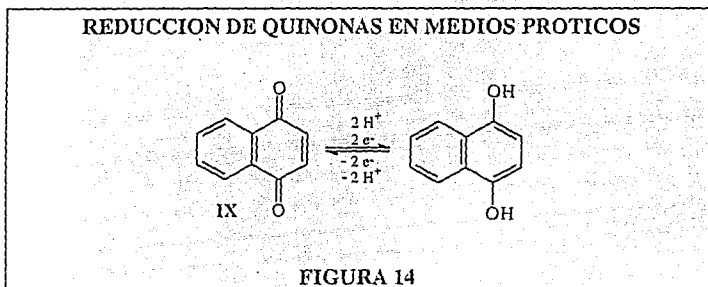


FIGURA 13: a) DOMINIO CATODICO DEL MEDIO ($\text{CH}_3\text{CNTBPAP}$ 0.1 M), HMDE, VEL: 50 mV/s. b) VOLTAMPEROMETRIA CICLICA DE LA 1,4-BENZOQUINONA 9.6×10^{-3} M, MISMAS CONDICIONES Y MEDIO. c) VOLTAMPEROMETRIA CICLICA DE LA 1,4-BENZOQUINONA 9.6×10^{-3} M CON ACIDO BENZOICO 9.6×10^{-2} M, MISMAS CONDICIONES Y MEDIO.

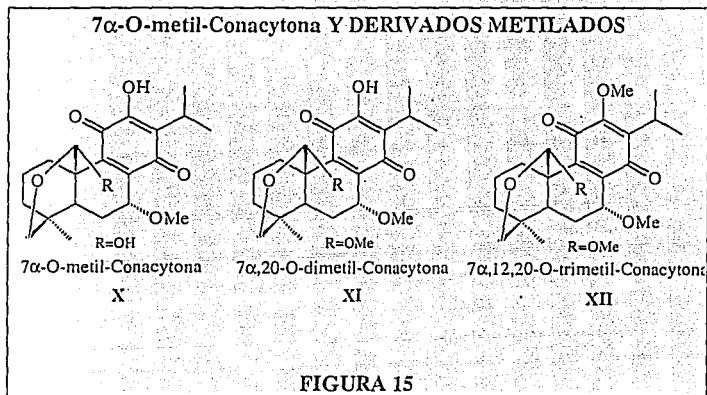
En presencia de un donador de protones como el ácido benzóico, se observa que la electroreducción de quinonas se lleva a cabo en un solo paso en el cual, la corriente del pico de reducción que se obtiene, es el doble del valor que se observa para cada uno de los pasos sucesivos en ausencia del donador de protones (Figura 13). El radical anión producto de la primera reducción, debido a su fuerte carácter básico, reacciona con el protón ácido. La especie protonada generada, se reduce a potenciales más positivos que la quinona por lo que se desestabiliza este anfolito y la reacción de reducción se lleva a cabo en una sola etapa global de dos electrones por un mecanismo ECE a un potencial menos negativo (Figura 14).



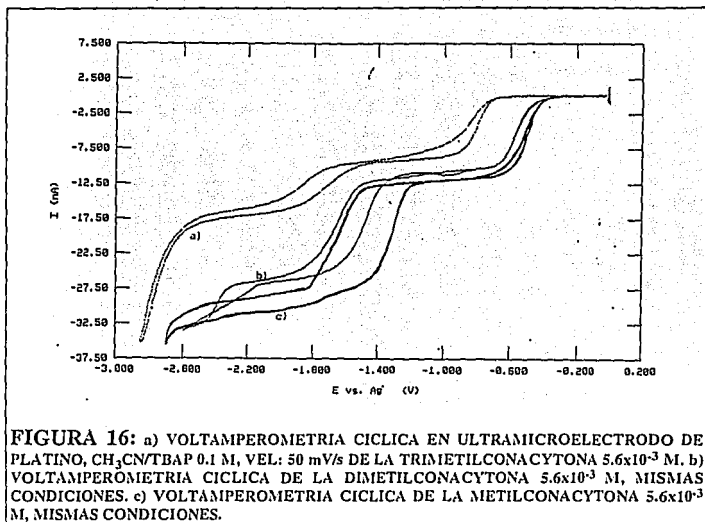
Este experimento muestra la importancia que tienen las reacciones ácido-base durante la reducción de quinonas, ya que la presencia de fuertes donadores de protones en el medio (agua), disminuye la posibilidad de generar el dianión, producto de la reducción en medios apróticos de la quinona. Si no existe la posibilidad de generar eficientemente el dianión de la hidroquinona, la reacción propuesta de reducción de la quinona en presencia de un electrófilo (Figura 7) se llevará a cabo con dificultad, reflejándose en un bajo rendimiento de la reacción de protección del producto de reducción de la quinona con un agente alquilante.

Si bien donadores de protones como el ácido benzóico, desestabilizan el radical anión producto de la primera reducción, la presencia de algún grupo funcional con protones ácidos en la molécula a electroizar, también pueden interferir durante el proceso de la reducción de la quinona mediante una reacción de autoprotonación²⁴. Un ejemplo de estos grupos funcionales son los hidroxilos.

El estudio de la 7 α -O-metil-Conacytona X y sus derivados dimetilado (7 α ,20-O-dimetil-Conacytona) XI y trimetilado (7 α ,12,20-O-trimetil-Conacytona) XII (Figura 15), permitió analizar la influencia que tienen los grupos hidroxilo durante la reducción de la quinona presente en este tipo de productos naturales.



La voltamperometría cíclica de estos productos con un ultramicroelectrodo de platino (Figura 16), empleando el mismo electrolito soporte y disolvente de los experimentos anteriores, permite observar que el radical anión generado como producto de la primera transferencia de electrón a la quinona, se estabiliza lo suficiente en este medio como para observar la reducción en dos etapas, probablemente por un mecanismo EE, lo que permite obtener el dianión de la hidroquinona correspondiente. Sin embargo se observa que la ruta de retorno en los voltamperogramas, esta afectada por una ligera *histeresis*, es decir el potencial de oxidación no corresponde al potencial de reducción, como sucede en los sistemas ErEr. Este hecho sugiere una reacción química acoplada, probablemente de autoprotonación, ya que el grado de *histeresis* es muy fuerte en el compuesto monometilado X, disminuye en el dimetilado XI y no se observa en el trimetilado XII, lo que concuerda con la cantidad de hidroxilos que están presentes en las moléculas.



Además existe una marcada diferencia en los potenciales de media onda de reducción entre los tres derivados metilados, sobre todo en la segunda etapa de la reducción. Este hecho confirma la relación que existe entre la estabilidad del radical anión generado y la posibilidad de su estabilización por un hidroxilo en una posición adyacente a él²⁵. El potencial de media onda para el compuesto trimetilado XII es en promedio 50 mV más negativo (1.71 V vs Ag^0) que el potencial del derivado dimetilado XI y monometilado X (1.67 V y 1.64 V vs Ag^0 respectivamente). Esta diferencia muestra el efecto estabilizante de un hidroxilo en posición *orto* a la 1,4-quinona, el cual mediante una interacción intramolecular de puente de hidrógeno, estabiliza el radical anión generado, provocando que el potencial eléctrico necesario para llevar a cabo una segunda reducción sea menor (Figura 17). Es por esto que el derivado trimetilado XII que posee metilado el enol, muestra un potencial de media onda de reducción más negativo que los derivados X y XI que no tienen metilado este enol.

**EFFECTO DEL PUENTE DE HIDROGENO INTRAMOLECULAR
EN LA REDUCCION DE LA 1,4-BENZOQUINONA**

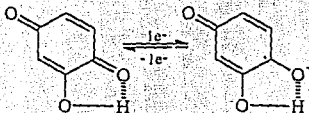


FIGURA 17

Ya que por la propia naturaleza de los electrodos sólidos, se presentan reacciones parásitas de adsorción difíciles de evidenciar y de controlar, es preferible emplear electrodos de superficies de renovación constante y de gran reproducibilidad como el electrodo de gota suspendida de mercurio (HMDE). La voltamperometría cíclica en un electrodo de gota suspendida de mercurio de los derivados monometilado X y dimetilado XI presentan en general el mismo comportamiento (Figura 18).

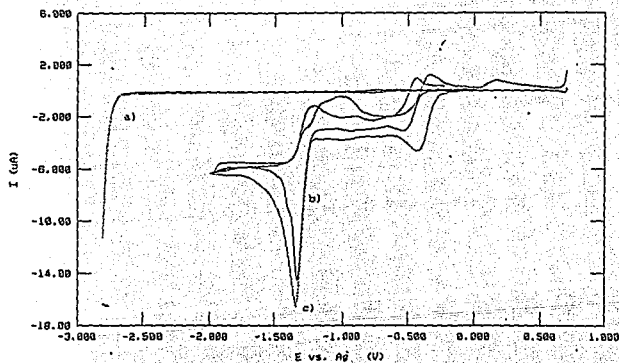
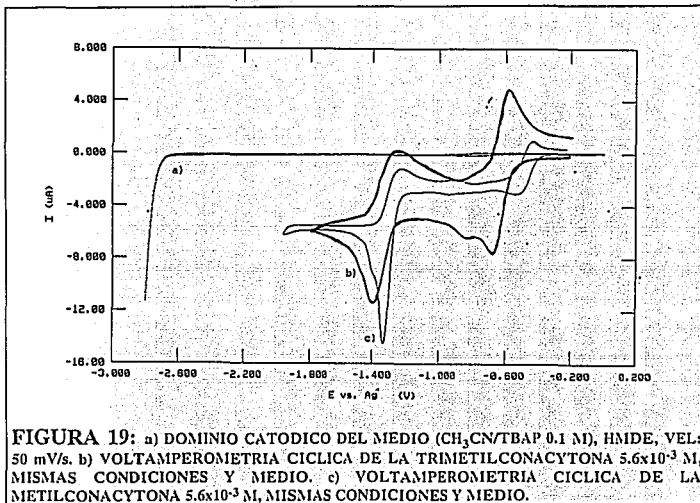


FIGURA 18: a) DOMINIO CATODICO DEL MEDIO ($\text{CH}_3\text{CN/TBAP}$ 0.1 M), HMDE, VEL: 50 mV/s. b) VOLTAMPEROMETRIA CICLICA DE LA DIMETILCONACYTONA 5.6×10^{-3} M, MISMAS CONDICIONES Y MEDIO. c) VOLTAMPEROMETRIA CICLICA DE LA METILCONACYTONA 5.6×10^{-3} M, MISMAS CONDICIONES Y MEDIO.

Ambos productos se reducen en dos etapas, sin embargo la corriente del segundo pico de reducción es mayor que la del primero. Esta situación sugiere que el radical anión generado en la primera etapa de reducción, participa posteriormente en una reacción química acoplada por un mecanismo ECE. Lo anterior se corrobora al observar el voltamperograma de regreso, ya que la corriente asociada a los picos de la oxidación de las reducciones aparecen muy disminuidos y a potenciales más anódicos, ya que el dianión generado no está disponible en la misma proporción en la que se generó por haber participado en la reacción química y el producto de la reacción química acoplada requiere de un sobrevoltaje más grande para oxidarse por lo que la señal de la oxidación se desplaza a potenciales anódicos.

Se confirma que la reacción química acoplada que se presenta es la autoprototonación del radical anión generado en la primera etapa de reducción ya que la comparación de los voltamperogramas de los derivados monometilado X, con el trimetilado XII (Figura 19) muestra el cambio de mecanismo de reducción de uno del tipo ECE a uno del tipo ErEr donde no se presenta ninguna reacción parásita de protonación, hecho que pone de manifiesto la mayor acidez de los protones enólicos en este tipo de sustratos.

Sin embargo la reacción química acoplada de autoprototonación no desestabiliza al radical anión generado en la primera etapa de reducción hasta el grado de provocar una reducción global como ocurre con la benzoquinona en presencia del ácido benzoico (Figura 14), por lo que es posible generar el dianión de la hidroquinona correspondiente.



La estabilidad del radical anión en los tres derivados se demuestra con la obtención de las gráficas $i_{pc}/v^{1/2}$ vs v (Figura 20) ya que el hecho de que esta función se vuelva independiente de la velocidad de barrido de potencial, demuestra que el radical anión es lo suficientemente estable y no es afectado significativamente por la reacción de autoprotonación, lo que permite que se siga reduciendo hasta generar el dianión correspondiente. Con los resultados anteriores podemos decir que el medio de reacción compuesto por TBAP 0.1 M en acetonitrilo empleando como electrodo de trabajo un electrodo de mercurio es un medio adecuado para generar los aniones de la quinona y someterlos a reacción con un electrófilo.

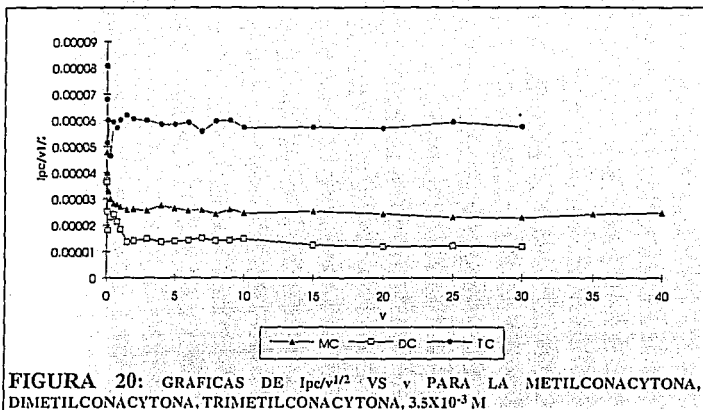
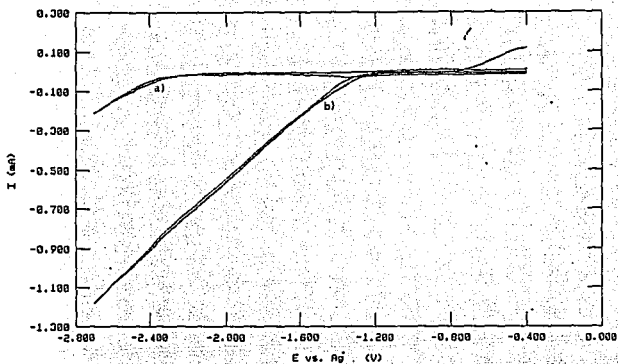
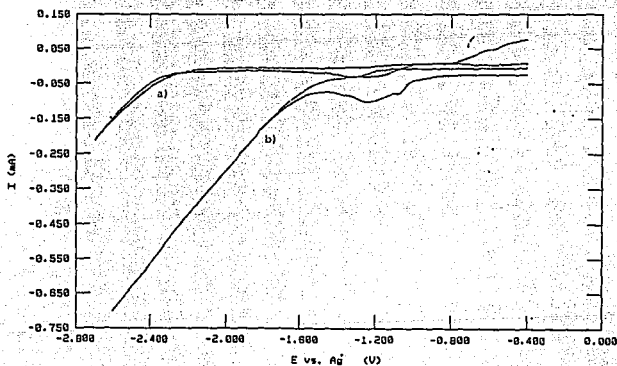


FIGURA 20: GRAFICAS DE $i_{pc}/v^{1/2}$ VS v PARA LA METILCONACYTONA, DIMETILCONACYTONA, TRIMETILCONACYTONA, $3.5 \times 10^{-3} M$

Con la finalidad de elegir el agente alquilante donador del electrófilo adecuado para realizar la metilación preparativa por vía electroquímica, se trazaron los voltamperogramas cíclicos de yoduro de metilo (CH_3I), bromuro de etilo (C_2H_5Br), trifluorometansulfonato de metilo ($F_3CSO_3CH_3$) y sulfato de dimetilo ($CH_3SO_3CH_3$) en TBAP 0.1 M en acetonitrilo utilizando un electrodo de platino (Figura 21) y de mercurio (Figura 22).

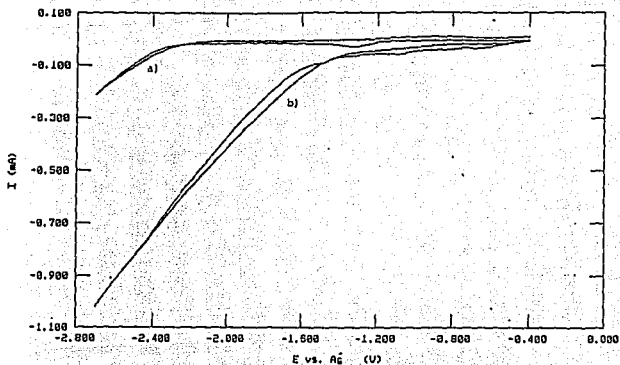


a) DOMINIO CATODICO DEL MEDIO ($\text{CH}_3\text{CN/TBAP}$ 0.1 M), ULTRAMICROELECTRODO DE PLATINO, VEL: 50 mV/s. b) VOLTAMPEROMETRIA CICLICA DEL IODURO DE METILO 3.2×10^{-4} M, MISMAS CONDICIONES Y MEDIO.

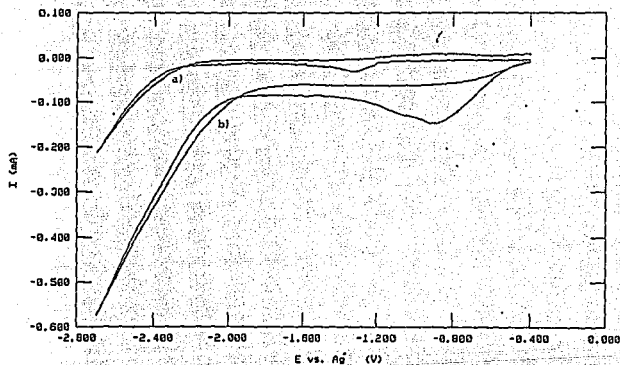


a) DOMINIO CATODICO DEL MEDIO ($\text{CH}_3\text{CN/TBAP}$ 0.1 M), ULTRAMICROELECTRODO DE PLATINO, VEL: 50 mV/s. b) VOLTAMPEROMETRIA CICLICA DEL BROMURO DE ETILO 2.6×10^{-4} M, MISMAS CONDICIONES Y MEDIO.

FIGURA 21

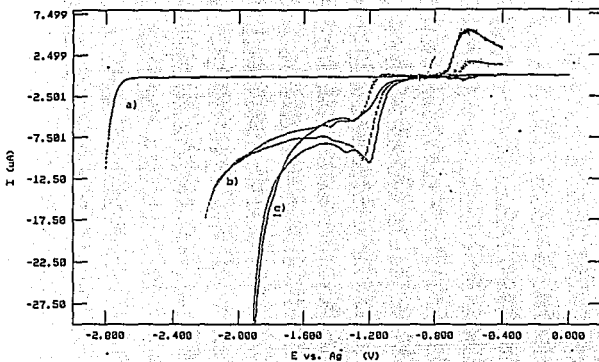


a) DOMINIO CATODICO DEL MEDIO ($\text{CH}_3\text{CN/TBAP } 0.1 \text{ M}$), ULTRAMICROELECTRODO DE PLATINO, VEL: 50 mV/s . b) VOLTAMPEROMETRIA CICLICA DEL TRIFLUOROMETANSULFONATO DE METILO $2 \times 10^{-4} \text{ M}$, MISMAS CONDICIONES Y MEDIO

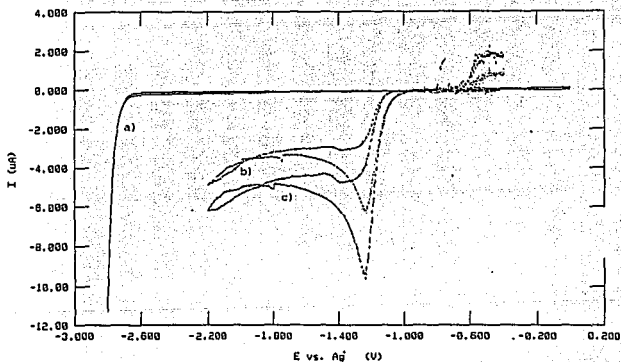


a) DOMINIO CATODICO DEL MEDIO ($\text{CH}_3\text{CN/TBAP } 0.1 \text{ M}$), ULTRAMICROELECTRODO DE PLATINO, VEL: 50 mV/s . b) VOLTAMPEROMETRIA CICLICA DEL SULFATO DE DIMETILO $2 \times 10^{-4} \text{ M}$, MISMAS CONDICIONES Y MEDIO.

FIGURA 21

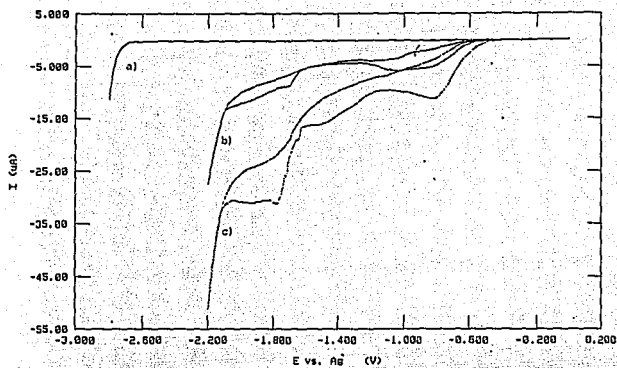


a) DOMINIO CATODICO DEL MEDIO ($\text{CH}_3\text{CN/TBAP}$ 0.1 M), HMDE, VEL: 50 mV/s. b) VOLTAMPEROMETRIA CICLICA DEL IODURO DE METILO 1.6×10^{-4} M, MISMAS CONDICIONES Y MEDIO. c) VOLTAMPEROMETRIA CICLICA DEL IODURO DE METILO 3.2×10^{-4} M, MISMAS CONDICIONES Y MEDIO.

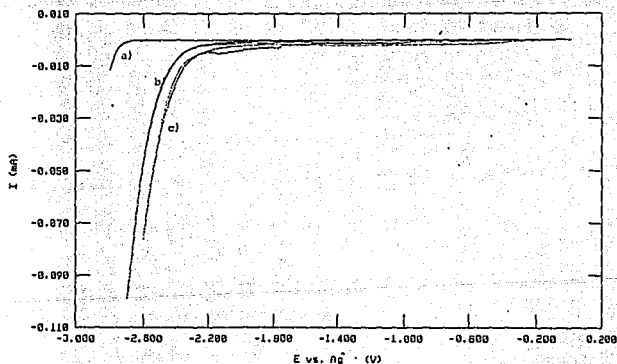


a) DOMINIO CATODICO DEL MEDIO ($\text{CH}_3\text{CN/TBAP}$ 0.1 M), HMDE, VEL: 50 mV/s. b) VOLTAMPEROMETRIA CICLICA DEL BROMURO DE ETILO 1×10^{-4} M, MISMAS CONDICIONES Y MEDIO. c) VOLTAMPEROMETRIA CICLICA DEL BROMURO DE ETILO 2×10^{-4} M, MISMAS CONDICIONES Y MEDIO.

FIGURA 22



a) DOMINIO CATODICO DEL MEDIO ($\text{CH}_3\text{CN/TBAP}$ 0.1 M), HMDE, VEL: 50 mV/s. b) VOLTAMPEROMETRIA CICLICA DEL TFMSM 1×10^{-4} M, MISMAS CONDICIONES Y MEDIO. c) VOLTAMPEROMETRIA CICLICA DEL TFMSM 2×10^{-4} M, MISMAS CONDICIONES Y MEDIO.



a) DOMINIO CATODICO DEL MEDIO ($\text{CH}_3\text{CN/TBAP}$ 0.1 M), HMDE, VEL: 50 mV/s. b) VOLTAMPEROMETRIA CICLICA DEL SULFATO DE DIMETILO 1×10^{-4} M, MISMAS CONDICIONES Y MEDIO. c) VOLTAMPEROMETRIA CICLICA DEL SULFATO DE DIMETILO 2×10^{-4} M, MISMAS CONDICIONES Y MEDIO.

FIGURA 22

Se observa que todos los agentes metilantes son electroactivos en platino y por el desplazamiento de la barrera catódica a potenciales más positivos y la forma casi recta de las señales se puede pensar en una fuerte adsorción de los productos sobre el electrodo. Estos resultados demuestran que no se pueden emplear estos compuestos en una macroelectrólisis con electrodo de platino, ya que pasarían el electrodo y se descompondrían durante la electroreducción, ya que presentan reacción electroquímica dentro del intervalo de potencial de reducción de quinonas²² (0 a -2 V vs Ag^o).

La voltamperometría cíclica en mercurio muestra que todos los agentes alquilantes presentan electroactividad dentro del rango de potencial de reducción de quinonas, con excepción del sulfato de dimetilo (CH₃SO₄CH₃). En efecto este último aún en concentraciones elevadas (2x10⁻⁴ M), únicamente presenta un ligero desplazamiento de la barrera catódica probablemente por trazas de ácido sulfúrico presente en el reactivo, ya que el sulfato de dimetilo se hidroliza con la humedad del ambiente²⁶. No se observa adsorción de los productos sobre el electrodo de mercurio, lo que permite establecer la ventaja de la utilización de este electrodo en lugar del de platino en una macroelectrólisis.

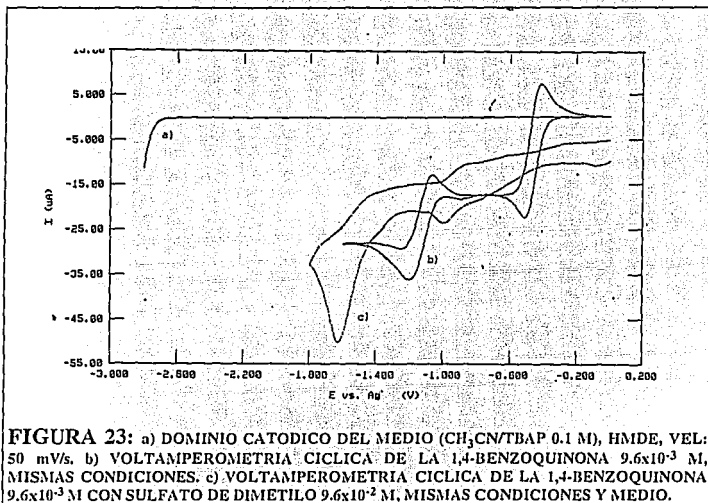
Con base en los resultados anteriores, se propone un medio de reacción para las reacciones de electroalquilación preparativa consistente en TBAP 0.1 M en acetonitrilo, empleando como electrodo de trabajo el electrodo de mercurio y como agente alquilante el sulfato de dimetilo.

Para evidenciar si la reacción de electroalquilación se lleva a cabo, se realizaron previamente a la reacción de macroelectrólisis, los voltamperogramas cíclicos de quinonas en las condiciones mencionadas previamente. En la figura 23 se muestran los voltamperogramas cíclicos de la 1,4-benzoquinona VIII en ausencia y en presencia de sulfato de dimetilo.

Se observa que en presencia de sulfato de dimetilo, la primera etapa de reducción en la que se genera el radical anión, se desplaza hacia potenciales más negativos, poniendo de manifiesto una reacción química acoplada a la reacción de reducción. La disminución del valor de la corriente del pico asociado a este proceso, además corrobora que la reacción química está favorecida. El segundo pico de reducción también se ve desplazado hacia potenciales más negativos lo que apoya el hecho de tener una reacción

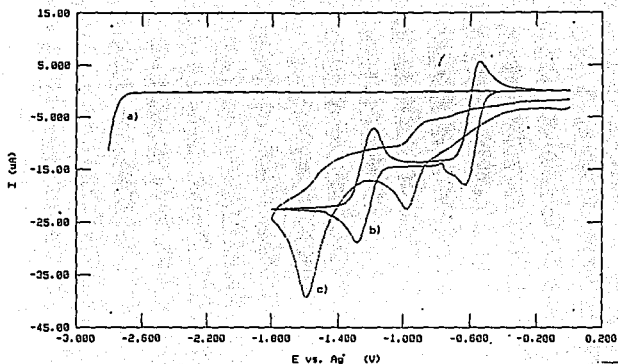
química acoplada de metilación a la reacción electroquímica, ya que el producto de esta reacción química se reducirá con más dificultad con respecto a la quinona sola.

La ausencia de las señales de oxidación de las etapas de reducción durante el barrido hacia potenciales positivos, apoyan la reacción irreversible del dianión o el radical anión generados por electrólisis con el agente metilante, ya que, no es posible detectar estos productos de la reducción.

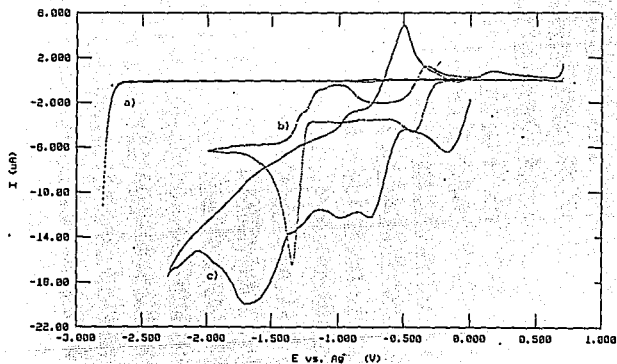


El que la reacción sea irreversible es de gran importancia, ya que como se mencionó en los antecedentes, durante la obtención de los productos de reducción química de quinonas naturales, se presenta la reoxidación de la hidroquinona a la quinona por la presencia de oxígeno. Si el dianión de la hidroquinona está reaccionando de una manera irreversible con el sulfato de dimetilo, éste no se podrá oxidar nuevamente y se logrará la protección *in situ* del producto de reducción de la quinona con los éteres metílicos correspondientes. Los resultados de las voltamperometrías cíclicas de la 1,4-naftoquinona IX, 7 α -O-metil-Conacytona X en presencia y ausencia de sulfato de dimetilo (Figura 24) permiten verificar y concluir que en las condiciones propuestas, los

aniones generados en la electroreducción de las quinonas se metilan por una reacción química irreversible lo que permite obtener los éteres metílicos correspondientes de la quinona reducida.



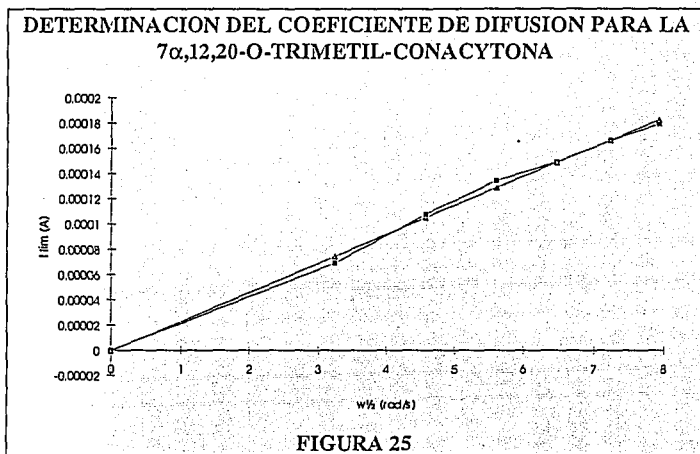
a) DOMINIO CATODICO DEL MEDIO ($\text{CH}_3\text{CN/TBAP}$ 0.1 M), HMDE, VEL: 50 mV/s. b) VOLTAMPEROMETRIA CICLICA DE LA 1,4-NAFTOQUINONA 9.6×10^{-3} M, MISMAS CONDICIONES. c) VOLTAMPEROMETRIA CICLICA DE LA 1,4-NAFTOQUINONA 9.6×10^{-3} M CON SULFATO DE DIMETILO 9.6×10^{-2} M, MISMAS CONDICIONES Y MEDIO.



a) DOMINIO CATODICO DEL MEDIO ($\text{CH}_3\text{CN/TBAP}$ 0.1 M), HMDE, VEL: 50 mV/s. b) VOLTAMPEROMETRIA CICLICA DE LA METILCONACYTONA 5.6×10^{-3} M, MISMAS CONDICIONES. c) VOLTAMPEROMETRIA CICLICA DE LA METILCONACYTONA 5.6×10^{-3} M CON SULFATO DE DIMETILO 9.6×10^{-2} M, MISMAS CONDICIONES Y MEDIO.

FIGURA 24

Para la determinación del coeficiente de difusión de un diterpeno quinoideo, se seleccionó el derivado trimetilado (7 α ,12,20-O-trimetil-Conacytona) XII, ya que como se demostró la reducción electroquímica de este producto está exenta de reacciones químicas acopladas (Figura 19). La determinación se llevó a cabo mediante la voltamperometría en electrodo giratorio de platino, a través de la gráfica de corriente límite de difusión contra el cuadrado de la velocidad angular del giro del electrodo (Figura 25).



La gráfica obtenida sigue la tendencia esperada para la ecuación de Levich, es decir, una línea recta y de ordenada en el origen. Mediante el ajuste de la recta con una regresión lineal de mínimos cuadrados, se obtuvo el valor de la pendiente de la recta, que junto con el valor de la viscosidad cinemática de la solución¹⁷ ($\nu = 4.848 \times 10^{-3}$ cm²/s), permitieron determinar el coeficiente de difusión para este producto:

$$D = 1.55 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$$

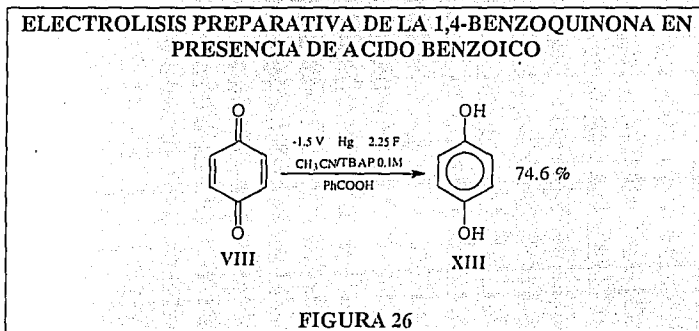
$$r^2 = 0.998$$

Este valor comparado con el de la benzoquinona (2×10^{-5} cm²/s) y la perezona (1.73×10^{-5} cm²/s), es menor ya que por ser el derivado trimetilado XII más grande, la velocidad de difusión en la solución de este producto es menor.

Parte II

ELECTROALQUILACIONES PREPARATIVAS

Como experimento de control para verificar el buen funcionamiento de la celda de electrólisis, se llevó a cabo antes de las electroalquilaciones, una reacción electroquímica conocida², la electrorreducción sobre electrodo de mercurio en acetonitrilo/TBAP 0.1 M de la 1,4-benzoquinona VIII en presencia de un agente donador de protones: el ácido benzoico (Figura 26).



De esta reacción se aisló un producto blanco cristalino (p.f. 170-172), el cual fue identificado por medio de la comparación con un estándar, como la 1,4-dihidrobenzoquinona XIII con un rendimiento del 74.6%.

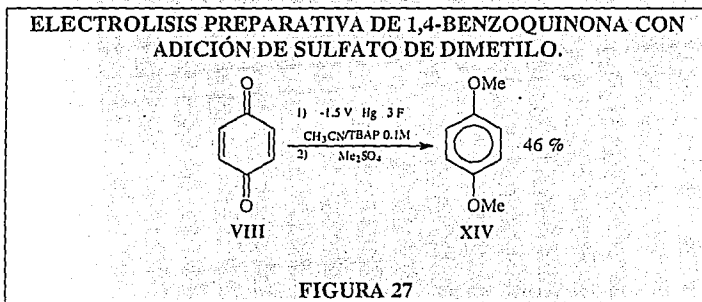
Empleando las condiciones propuestas en el estudio de diagnóstico electroanalítico previo, se procedió a intentar las reacciones de electroalquilación preparativa en quinonas acequibles, con miras a la obtención de los derivados con el sistema quinóideo reducido y protegido.

La electrólisis preparativa a potencial impuesto (-1.5 V vs Ag°) de la 1,4-benzoquinona VIII con electrodo de mercurio en acetonitrilo/TBAP 0.1 M, con posterior adición de sulfato de dimetilo, permitió obtener un producto blanco cristalino (p.f. 56-58 °C), el cual muestra en el espectro de masas el ión molecular a m/z 138, que corresponde para una fórmula condensada $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2$. Este peso molecular representa un aumento de

masa de 30 unidades respecto al peso de la 1,4-benzoquinona, lo cual concuerda con la adición de dos metilos a la materia prima. El espectro de IR (Espectro 12) muestra la pérdida de la señal correspondiente a la 1,4 quinona, la presencia de hidrógenos en un anillo aromático (3022 cm^{-1}), anillo aromático (1593 cm^{-1}) y éter ($1107, 1044\text{ cm}^{-1}$).

El espectro de RMN ^1H (Espectro 13) muestra únicamente dos señales, una a δ 6.83 que integra para 4 hidrógenos y se asigna a los protones de un anillo aromático 1,4 sustituido. La segunda señal a δ de 3.76 que integra para 6 hidrógenos y se asigna a dos grupos metoxi unidos a un anillo aromático. La señales en el espectro de RMN ^{13}C (Espectro 14) a δ 153.7, 114.5 y 55.9, corroboran la formación del 1,4-dimetoxi benceno XIV, con un rendimiento del 46%.

En esta reacción se metiló en un solo paso el dianión de la 1,4-hidrobenzoquinona que se genera por la electroreducción y que persiste en solución una vez terminada la electrólisis, mediante la adición posterior del agente alquilante, obteniendo así el producto de reducción de la quinona protegido con los éteres (Figura 27).



La solución toma una coloración rojo intenso durante la electrólisis, este color puede ser atribuido a la presencia de iones fenóxido en la solución. La reacción de fenoles con bases fuertes y en presencia de iones, genera una coloración roja intensa característica de los iones fenóxido²⁷. Esta prueba sirve como identificación de este grupo funcional. Al adicionar el sulfato de dimetilo, la solución pierde la coloración rojiza y sólo conserva una tonalidad rosada, lo cual se puede atribuir a la metilación de los fenóxidos generados electroquímicamente.

Como ha sido descrito¹⁶, la adición posterior de un agente alquilante en una reacción de este tipo, produce rendimientos menores del producto protegido en comparación con reacciones donde el reactivo alquilante siempre está presente durante el transcurso de la electroreducción. Por esta razón, se cambió el procedimiento experimental y se colocó el agente alquilante desde un inicio en la celda de electrólisis.

La electrólisis preparativa a potencial impuesto (-1.5 V vs Ag) de la 1,4-benzoquinona VIII en presencia de sulfato de dimetilo, permitió la metilación *in-situ* del dianión de la hidrobenzoquinona, mejorando el rendimiento del producto reducido y protegido XIV (1,4-dimetoxi benceno), elevándolo hasta un 88 %.

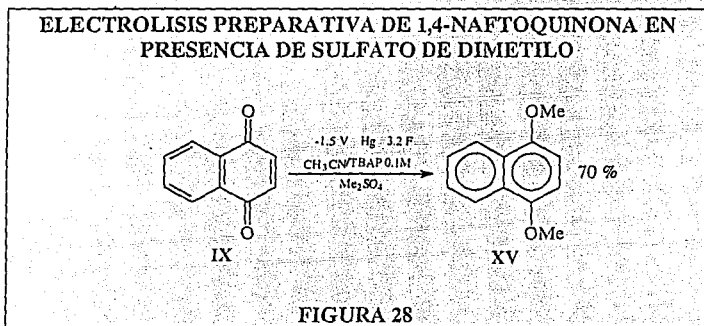
De esta manera se demuestra que la mejor manera de trabajar es llevar a cabo la electroreducción en presencia del agente alquilante. Esta reacción tardó mucho tiempo en tomar el color rojo, y éste nunca llegó a ser tan intenso como cuando se llevó a cabo la electrólisis en ausencia de sulfato de dimetilo, ya que la presencia de este evita que exista una concentración elevada de iones fenóxido en la solución, ya que al formarse inmediatamente reaccionan con el agente metilante formando los éteres metílicos correspondientes.

Como un segundo experimento para corroborar los resultados obtenidos con la 1,4-benzoquinona VIII, se utilizó una quinona más voluminosa. Se realizó la alquilación electroreductiva a potencial impuesto (-1.5 V vs Ag) de la 1,4-naftoquinona IX con electrodo de mercurio en acetonitrilo/TBAP 0.1 M, en presencia de sulfato de dimetilo. De la mezcla de reacción se logró aislar un producto blanco cristalino (p.f 82-84 °C), el cual muestra en su espectro de masas el ión molecular a m/z 188, que corresponde para una fórmula condensada $C_{12}H_{12}O_2$. Este peso molecular representa un aumento de masa de 30 unidades respecto al peso de la 1,4-naftoquinona original, lo cual concuerda con la adición de dos grupos metilo a la materia prima. El espectro de IR (Espectro 15) muestra la pérdida de la señal correspondiente a la 1,4 quinona, la presencia de hidrógenos en un anillo aromático (3076 cm^{-1}), anillo aromático (1595 cm^{-1}) y éter ($1102, 1024\text{ cm}^{-1}$).

El espectro de RMN ^1H (Espectro 16) muestra un sistema AA'-BB' naftalénico a δ 8.2 y 7.5, donde cada señal integra para 2 protones. Un singulete a δ 6.67 que integra para dos hidrógenos, asignado a protones *orto* a oxígeno en un sistema aromático. Una señal en 3.93 ppm que integra para 6 hidrógenos se asigna a dos grupos metoxi unidos a un anillo aromático.

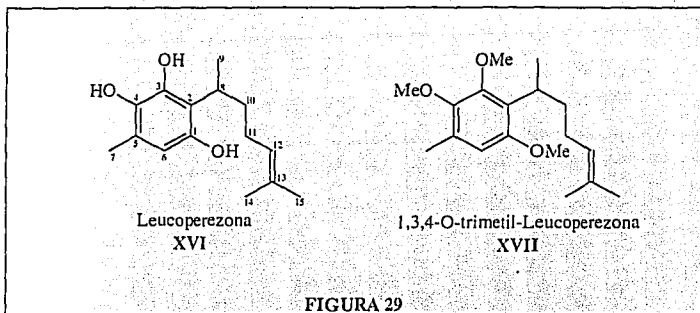
La señales en el espectro de RMN ^{13}C (Espectro 17) a δ 149.5, 126.3, 125.8, 121.7, 103.1, 55.7, corroboran la formación del 1,4-dimetoxi naftaleno XV, con un rendimiento del 70 %.

La 1,4-naftoquinona IX fue reducida electroquímicamente y alquilada *in situ*, obteniendo el producto reducido y protegido XV en una sola reacción (Figura 28). Estos resultados confirman la posibilidad de proteger con esta metodología electroquímica, el dianión generado en la electroreducción de la quinona mediante la formación de los éteres metílicos correspondientes con un buen rendimiento.



Los resultados obtenidos con la 1,4-benzoquinona VIII y la 1,4-naftoquinona IX, permitieron proponer una metodología adecuada para llevar a cabo las electroalquilaciones reductivas. La siguiente fase de este estudio consiste en aplicar los resultados obtenidos al campo de los productos naturales.

Una quinona natural asequible y abundante es la perezona I. Este sesquiterpeno quinonoideo presenta un equilibrio redox quinona-hidroquinona, que dificulta la obtención del producto reducido¹⁷ XVI conocido como leucoperezona. Para poder aislar el producto reducido es necesario estabilizar el sistema 1,4-hidroquinona presente, mediante la formación de un derivado protegido que no permita la reoxidación al sistema 1,4-quinona inicial. La eterificación del dianión generado en la electroreducción de este producto, presenta fuertes posibilidades de éxito para obtener el producto reducido y protegido XVII (Figura 29).

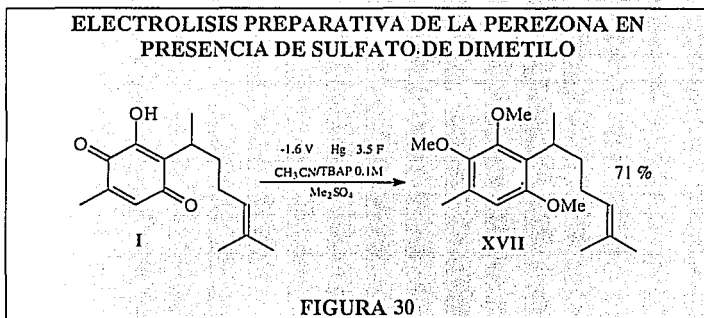


El comportamiento de la reacción de electroalquilación reductiva a potencial impuesto (-1.6 V vs Ag) de la perezona I, con electrodo de mercurio en acetonitrilo/TBAP. 0.1 M, en presencia de sulfato de dimetilo, fue muy similar al observado en los dos experimentos anteriores de electroalquilación. Se aisló un producto no cristalino, incoloro, el cual muestra en el espectro de masas el ión molecular a m/z 292, que corresponde para una fórmula condensada $C_{18}H_{28}O_3$. Este peso molecular representa un aumento de masa de 44 unidades respecto al peso de la perezona, lo cual concuerda con la metilación del enol original y la adición de dos grupos metilo a la molécula. El espectro de IR (Espectro 18) muestra la pérdida de la señal correspondiente a la 1,4 quinona y al fenol, se observa la presencia de hidrógeno en un anillo aromático (3066 cm^{-1}), doble ligadura trisustituida (1670 cm^{-1}), anillo aromático (1603 cm^{-1}) y éter ($1112, 1031\text{ cm}^{-1}$).

El espectro de RMN ^1H (Espectro 19) muestra a δ 6.4 un cuarteto de $J=1.6\text{ Hz}$ que integra para un hidrógeno, perteneciente al H-6. El acoplamiento que se observa es un acoplamiento benílico con los protones del metilo-7, que se observa como un doblete de $J=1.6\text{ Hz}$ y que integra para tres protones a δ 2.23. Esta señal se encuentra desplazada 0.17 ppm a campo bajo por la presencia del anillo aromático formado. Se observa una señal de hidrógeno vinílico (H-12) en forma de triplete ancho a δ 5.1 $J=6.8, 1.4\text{ Hz}$ el cual presenta acoplamiento a tres ligaduras con los hidrógenos del metileno 11 y acoplamiento alílico con los metilos terminales 14 y 15 que muestran su señal como dobletes de $J= 1.4$

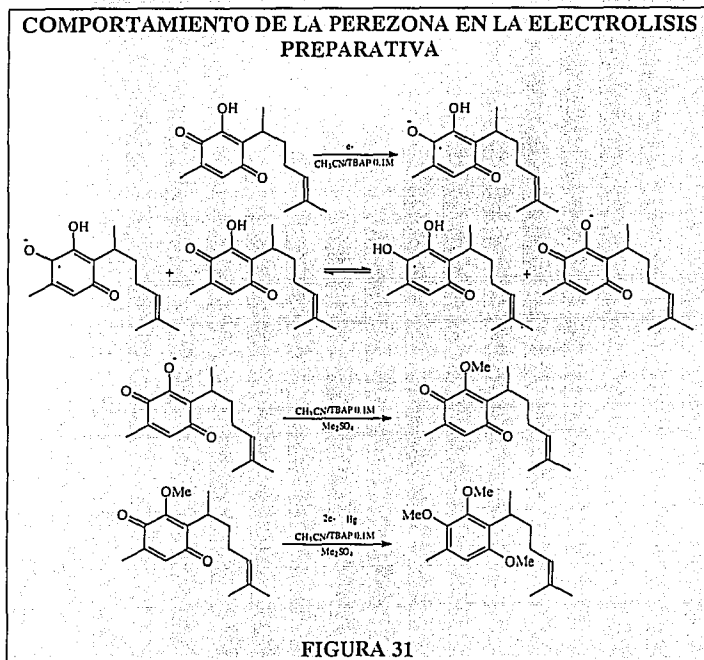
Hz a δ 1.65 y 1.53 ppm. La presencia del protón vinílico confirma que la cadena lateral no sufrió cambio durante la electrólisis.

Se observa la aparición de tres singuletes cuyo desplazamiento químico (3.81, 3.75, 3.73) e integración (3H c/u), corresponden a tres grupos metoxi aromático, los cuales no se encuentran en el espectro del producto original (Espectro 11). La señal en forma de sexteto de $J=7$ Hz presente en 3.3 ppm se asigna al H-8. Esta señal se desplaza 0.3 ppm a campo bajo, lo que muestra que ahora se encuentra unido a un anillo bencenoide. El doblete con $J=7$ Hz en 1.25 ppm se asignó al metilo-9. Las señales espectroscópicas en RMN ^{13}C (Espectro 20) donde se observan ocho carbonos sp^2 (δ 154.4, 152.0, 145.6, 130.8, 128.9, 126.9, 125.2, 108.5) y tres carbonos unidos a oxígeno (δ 60.6, 60.0, 55.7), corroboran la formación de la 1,3,4,-O-trimetil-Leucoperezona XVII con un rendimiento del 71 %. La electroalquilación reductiva de la perezona I, no sólo metiló el dianión generado por la electroreducción, sino también formó el éter en el enol original (Figura 30).



Esta metilación en el enol de la perezona I, es debida a que las *orto*-hidroxi-1,4-quinonas sustituidas, presentan durante su electroreducción preparativa en medio aprótico, un comportamiento ácido-base¹⁷, lo que provoca la autoprotonación de los productos reducidos. El protón del enol es lo suficientemente ácido para ser abstraído por los aniones que se generan en la electroreducción (Figura 31). Esta reacción ácido-base provoca la presencia de un anión directamente sobre el oxígeno del enol original, el cual

puede fácilmente reaccionar con el sulfato de dimetilo presente en la solución, generando el éter metílico correspondiente.



La eterificación del enol presenta la ventaja de que al final de la reacción se ha protegido también el enol presente en la perezona. Esta característica observada en el sistema *orto*-hidroxi-1,4-quinona, permite en una sola reacción y con un buen rendimiento, proteger los tres fenoles que estarían presentes en la leucoperezona XVI. La importancia de este detalle de la electroalquilación reductiva es evidente, si retomamos el ejemplo descrito en los antecedentes de este trabajo, donde se muestra la necesidad de proteger la *orto*-hidroxi-1,4-quinona que posee la 7 α -hidroxi-19-acetoxi-royleanona V, antes de someter este producto a las condiciones de la funcionalización fotoquímica.

La otra ventaja que ofrece este método es que no reduce dobles ligaduras aisladas como la que se encuentra en la perezona, lo que permite tener a mano un método selectivo de reducción de quinonas en presencia de alquenos.

Con la finalidad de observar los resultados de la electroalquilación reductiva en un producto natural de mayor complejidad con otros grupos funcionales presentes y que también contiene el sistema *orto*-hidroxi-1,4-quinona, se llevó a cabo la electrólisis a potencial controlado (-1.6 V vs Ag) del diterpeno abetánico 7 α -O-metil-Conacytona X, con electrodo de mercurio en acetonitrilo/TBAP 0.1 M, en presencia de sulfato de dimetilo.

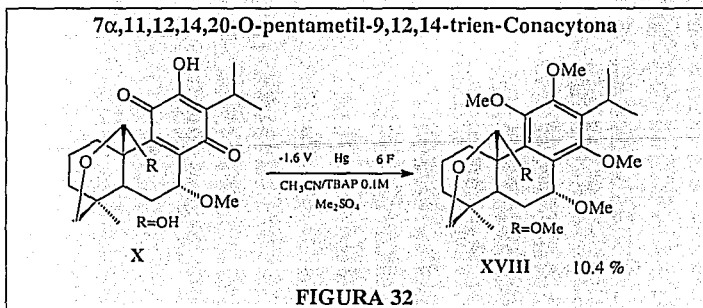
El comportamiento de la reacción electroquímica fue muy similar al observado en los experimentos anteriores de electroalquilación, pero se obtuvo la formación de varios productos. Mediante cromatografías relámpago sucesivas y cromatografía en placa fina preparativa se aisló un producto cristalino blanco (p.f. 163-165°C), el cual muestra en el espectro de masas el ión molecular a m/z 434, que corresponde para una fórmula condensada C₂₅H₃₈O₆. Este peso molecular representa un aumento de masa de 58 unidades respecto al peso de la 7 α -O-metil-Conacytona X. El espectro de IR (Espectro 21) muestra la pérdida de la señal correspondiente a la 1,4 quinona y a los hidroxilos presentes en la materia prima. Se observa la presencia de un anillo aromático (1602 cm⁻¹), y de éteres (1113, 1073, 1041 cm⁻¹).

Comparando el espectro de RMN ¹H de la materia prima (Espectro 2) con el de este producto (Espectro 22), se observa la pérdida de la señal del protón del enol (H-12). Un singulete a 5.11 ppm que integra para un hidrógeno, cuyo desplazamiento químico corresponde al protón hemiacetálico (H-20). Esta señal se simplificó en este producto de un doblete de J=2.6 Hz a un singulete, lo que evidencia la pérdida del protón del grupo hidroxilo en el C-20. En 4.55 ppm se observa un triplete J=2.6 Hz que se asigna al H-7, que se encuentra desplazado 0.1 ppm a campo bajo. En la zona de metoxilos aromáticos se observa aparición de tres nuevos singuletes (δ 3.82, 3.77, 3.72) que integran para 3 hidrógenos c/u. Se conserva la señal del metoxilo original unido al C-7 (δ 3.45) y aparece a campo alto en 3.15 ppm una señal de metoxilo, asignado a un metoxilo en C-20, lo que explica la pérdida del acoplamiento de H-20. El sistema AB de los hidrógenos 19 sólo se observa parcialmente (δ 3.32 1H, dd J=11, 1.4), lo mismo que el heptuplete del H-15 al isopropilo (δ 3.35, 1H, J=7), debido a la sobreposición de señales. La señal del H-15 al

igual que la del H-7, se encuentran desplazadas a campo bajo aproximadamente 0.2 ppm debido a la presencia de un sistema aromático en el anillo C. También se observan a campo alto dos señales (δ 1.32, 1.34) que integran para 3 hidrógenos c/u, características^{15b} (dos dobles $J=7$ Hz) para los protones de los metilos (16 y 17) del isopropilo. Estas señales también se encuentran afectadas por la presencia del anillo aromático en el anillo C, ya que se encuentran desplazadas 0.15 ppm respecto a su posición la materia prima. El metilo 18 (s, 3H) aparece a un desplazamiento químico de 0.81 ppm.

La espectroscopia de RMN permite observar que el esqueleto de la 7α -O-metil-Conacytona X, no fue alterado durante la electrólisis y que este producto presenta el sistema *orto*-hidroxi-1,4-hidroquinona del anillo C, protegido con los éteres metílicos en los C-11, C-12 y C-14. Este resultado se puede explicar de la misma manera que se explicó en el caso de la pezozona.

La metilación del hidroxilo hemiacetalico en el C-20, puede explicarse por la capacidad de donar el protón que posee el grupo hidroxilo en presencia de bases fuertes como en nuestro caso, los aniones generados por via electroquímica. La propuesta anterior se ve corroborada por los estudios electroanalíticos realizados a la 7α -O-metil-Conacytona X y derivados metilados XI XII, donde se observa claramente la influencia que tiene la presencia de hidroxilos en la molécula en el perfil de las gráficas I/E durante la electroreducción de la quinona (Figura 19). La electroalquilación reductiva de la 7α -O-metil-Conacytona X produjo (Figura 32) el producto pentametilado XVIII denominado 7α ,11,12,14,20-O-pentametil-9,12,14-trien-Conacytona con un rendimiento del 10.4 %.

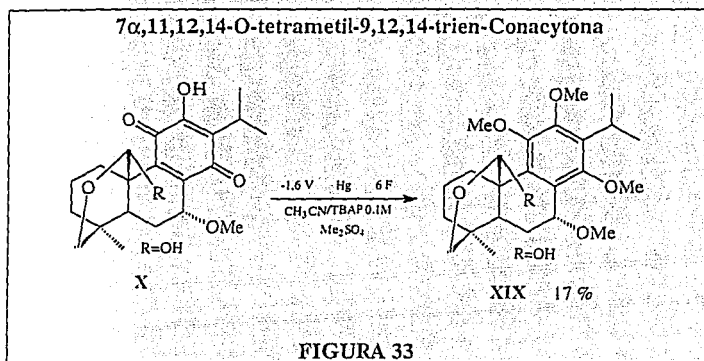


De la misma reacción, también se aisló un producto de mayor polaridad, blanco cristalino (p.f. 185-187 °C), el cual muestra en el espectro de masas el ión molecular a m/z de 420, que corresponde para una fórmula condensada $C_{24}H_{36}O_6$. Este peso molecular representa un aumento de masa de 44 unidades respecto al peso de la 7 α -O-metil-Conacytona X, lo cual concuerda con la metilación del enol original y la adición de dos metilos a la molécula. El espectro de IR (Espectro 23) muestra la pérdida de la señal correspondiente a la 1,4 quinona pero la presencia de uno de los hidroxilos presentes en la materia prima. Se observa la presencia de un anillo aromático (1602 cm^{-1}), y de éteres (1114, 1050 cm^{-1}).

Al comparar el espectro de RMN 1H de la materia prima (Espectro 2) con el de este producto (Espectro 24), se observa la pérdida de la señal del protón del enol (H-12). Un singulete a 5.63 ppm que integra para un hidrógeno, cuyo desplazamiento químico corresponde al protón hemiacetalico en el C-20. En 4.56 ppm se observa un triplete $J=2.6$ Hz que se asigna al H-7, que se encuentra desplazado 0.1 ppm a campo bajo. En la zona de metoxilos aromáticos se observa la aparición de tres nuevos singuletes (δ 3.78, 3.76, 3.74) que integran para 3 hidrogenos c/u. Se conserva la señal del metoxilo original unido al C-7 (δ 3.41). El sistema AB de los hidrógenos 19 solo se observa parcialmente (δ 3.9, 1H, $J=11$, 2.4 δ 3.35, 1H, $J=11$, 1.4), lo mismo que el heptuplete del H-15 del isopropilo, debido a la sobreposición de señales. La señal del H-15 al igual que la del H-7, se encuentran desplazadas a campo bajo aproximadamente 0.2 ppm debido a la presencia de un sistema aromático en el anillo C. También se observan dos señales a campo alto (δ 1.33, 1.30) que integran para 3 hidrógenos c/u, características^{15b} (dos dobles $J=7$ Hz) para los protones de los metilos (16 y 17) del isopropilo. Estas señales también se encuentran afectadas por la presencia del anillo aromático en el anillo C, ya que se encuentran desplazadas 0.15 ppm de su posición en la materia prima. El metilo 18 (s, 3H) aparece a un desplazamiento químico de 0.81 ppm.

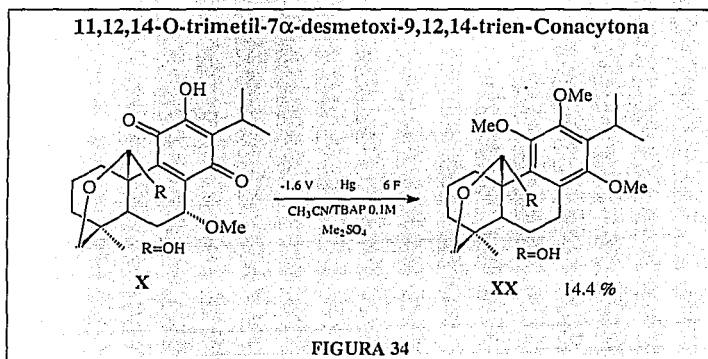
La espectroscopia de RMN permite observar que en este producto, el esqueleto de la 7 α -O-metil-Conacytona X tampoco se alteró durante la electrólisis y que presenta el sistema *ortho*-hidroxi-1,4-hidroquinona del anillo C, protegido con los éteres metílicos en los C-11, C-12 y C-14. La diferencia con el producto anterior consiste en que este no tiene metilado el hidroxilo del C-20. La RMN ^{13}C (Espectro 25) permite corroborar la presencia de siete carbonos unidos a oxígeno (δ 96.7, 72.8, 66.6, 62.9, 59.8, 59.5, 55.8), que concuerdan con un producto reducido y tetrametilado XIX.

La electroalquilación reductiva de la 7 α -O-metil-Conacytona X produjo (Figura 33) el producto tetrametilado XIX denominado 7 α -,11,12,14-O-tetrametil-9,12,14-trien-Conacytona con un rendimiento del 17 %.



De la misma reacción se obtuvo también un producto blanco cristalino. Este producto presenta las siguientes señales en ¹H RMN (Espectro 26). La pérdida de la señal del protón del enol (H-12). Un hidrógeno, cuyo desplazamiento químico (5.55 ppm) corresponde al protón hemiacetalico del H-20. Se pierde la señal del H-7 original, lo cual significa la pérdida del oxígeno presente en el C-7. En la zona de metoxilos aromáticos se observa la aparición de tres singuletes (δ 3.87, 3.76, 3.62) que integran para 3 hidrógenos c/u. La señal del metoxilo original desaparece. Se observa parte del sistema AB de los protones 19 (δ 3.98 J=14, 1.5). El hidrógeno 15 se observa claramente como un heptuplete J=7 Hz a un desplazamiento químico de 3.42 ppm, el cual está desplazado a campo 0.2 ppm por la presencia del anillo aromático en el anillo C. También se observan a campo alto dos señales (δ 1.32, 1.31) que integran para 3 hidrógenos c/u, características^{15b} (dos dobletes J=7 Hz) para los protones de los metilos (16 y 17) del isopropilo, que también se encuentran afectados por el anillo aromático presente en el anillo C. El metilo 18 (s, 3H) se observa desplazado a campo bajo en un desplazamiento químico de 1.26 ppm.

Este producto posee el sistema *ortho*-hidroxi-1,4-hidroquinona del anillo C, protegido con los éteres metílicos en el C-11, C-12 y C-14, además se observa la pérdida por hidrogenólisis del metoxilo original del C-7. No se observa la metilación del hidroxilo en el C-20. Con estos datos espectroscópicos se propone la siguiente estructura (Figura 34) para este producto XX denominado *11,12,14-O-trimetil-7 α -desmetoxi-9,12,14-trien-Conacytona*, el cual se obtuvo con un rendimiento del 14.4 %.



Este producto introdujo la incógnita de como se comportan sustratos con hidroxilo o metoxilo en C-7, respecto a la hidrogenólisis ya que como se ha descrito¹¹, la reducción catalítica (H_2 , Pd/C) produce un 100% de hidrogenólisis en estos productos y por vía electroquímica la eliminación de éteres bencilicos es también factible³.

La reacción de electroalquilación reductiva de la 7 α -O-metil-Conacytona X, generó un 38.8 % de rendimiento total de productos reducidos y protegidos. Este porcentaje es más alto que lo que usualmente se logra obtener por vía química en la reducción de quinonas de origen natural^{9,10,11,14}.

Con la finalidad de evitar la formación de tantos productos como resultado de la electrólisis, se modificaron las condiciones experimentales en las cuales se llevó a cabo la reacción.

Se decidió cambiar la manera de colocar en la celda electroquímica la 7 α -O-metil-Conacytona X. La electroalquilación reductiva de este producto, se efectuó a potencial controlado (-1.6 V vs Ag) con electrodo de mercurio en acetonitrilo/TBAP 0.1 M, en presencia de sulfato de dimetilo. Una vez cerrado el circuito eléctrico, se adicionó el diterpeno abietánico gota a gota con un dosificador, disuelto en la solución del electrolito soporte ya burbujeada con nitrógeno, a la solución contenida en la celda de electrólisis que ya contenía al sulfato de dimetilo. La finalidad de este cambio en la metodología fue, que cuando se redujera la materia prima, el dianión generado reaccionaría inmediatamente con el agente metilante, de una manera más controlada que cuando se coloca desde un inicio la totalidad de la materia prima en la celda de reacción.

La reacción electroquímica nunca tomó una coloración rojiza, siempre conservó una tonalidad rosada-rojo claro. Después de la reacción se tomó una cromatoplaça en la cual se observó que solo había un solo producto de menor polaridad que la materia prima.

Mediante cromatografía relámpago se aisló un producto blanco no cristalino, el cual muestra en el espectro de masas el ión molecular a m/z 388, que corresponde para una fórmula condensada $C_{23}H_{32}O_3$. El espectro de IR (Espectro 27) muestra la pérdida de la señal correspondiente a la 1,4 quinona y a los hidroxilos presentes en la materia prima. Se observa la presencia de un anillo aromático (1599 cm^{-1}) y de éteres ($1117, 1103, 1041, 1050\text{ cm}^{-1}$).

En el espectro de RMN ^1H de este producto (Espectro 28), se observa la pérdida de la señal del protón del enol (H-12). En 5.23 ppm un doble de dobles ($J=5, 1.1$) que integra para un hidrógeno. Estas constantes de acoplamiento solo son asignables al H-7, que sufre un desplazamiento a campo bajo de 0.8 ppm. Los valores de la constante de acoplamiento que posee este hidrógeno, no son los que se habían venido observando para este protón en productos similares, lo que permite pensar en un cambio en la conformación del anillo B. La señal a δ 4.83, integra para un hidrógeno y presenta un acoplamiento a larga distancia de $J=1.6$ Hz. Esta señal se asigna al protón hemiacetálico del H-20 y el acoplamiento a larga distancia se lleva a cabo con el H-5. Este protón se encuentra 0.77 ppm desplazado a campo alto con respecto a lo que originalmente se observa en la materia prima. En 4.05 y 3.39 ppm se observa el sistema AB perteneciente a los protones de C-19. En la zona de metoxilos aromáticos se observa aparición de tres singuletes (δ 3.85, 3.75, 3.72) que integran para 3 hidrógenos *c/u*. Desaparece la señal del metoxilo original (δ 3.45) y tampoco se observa la metilación del hidroxilo del C-20. El

heptuplete del H-15 ($J=7$ Hz) del isopropilo se observa a δ 3.4 y está desplazado a campo bajo 0.2 ppm debido a la presencia de un sistema aromático en el anillo C. También se observan dos señales a campo alto (δ 1.34, 1.35) que integran para 3 hidrógenos *c/u*, características^{sb} (dos dobletes $J=7$ Hz) para los protones de los metilos (16 y 17) del isopropilo. Estas señales también se encuentran afectadas por la presencia del anillo aromático en el anillo C, ya que se encuentran desplazadas 0.15 ppm de su posición en la materia prima. El metilo 18 (s, 3H) aparece a un desplazamiento químico de 0.78 ppm.

Por el análisis de los datos antes descritos se puede concluir que el sistema *orto*-hidroxi-1,4-hidroquinona del anillo C se encuentra protegido con los éteres metílicos en los C-11, C-12 y C-14, generando el sistema trimetoxilado en el anillo C, pero los cambios tan importantes que se observan en los desplazamientos químicos del H-7, H-20 y los H's-19, así como el cambio de los valores de las constantes de acoplamiento del H-7, sugieren que el esqueleto original presenta un cambio de conformación. La inexistencia de señales de hidroxilo en el IR, la pérdida de la señal del metoxilo del C-7, pero no del desplazamiento químico del H-7, el cual además se encuentra fuertemente desplazado a campo bajo y la ausencia de la señal del metoxilo sobre el C-20 pero la existencia de oxígeno sobre este carbono dado el desplazamiento químico del H-20, hacen pensar en la posibilidad de tener un éter cíclico entre el oxígeno del hidroxilo del C-20 y el C-7. Esta propuesta explica el cambio de conformación en anillo B del diterpeno, que se evidencia en los cambios de la constante de acoplamiento del H-7, ya que este anillo, presenta una conformación de bote (Figura 35).

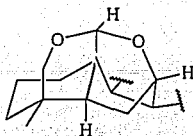
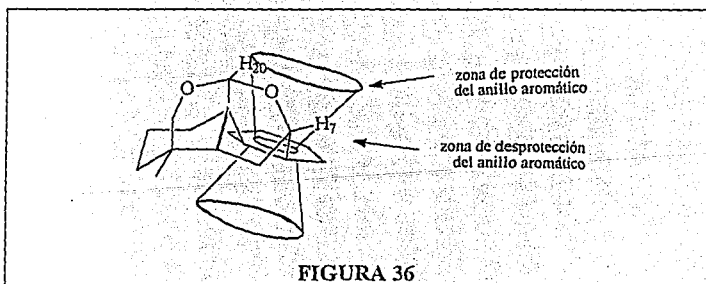


FIGURA 35

Este cambio de conformación provoca que los carbonos C-7 y C-20 se encuentren sujetos a una mayor tensión y compresión en esta molécula, que en productos metilados en el C-20 y sin este ciclo de oxígeno con el C-7. Este hecho se corrobora en el espectro de ^{13}C RMN (Espectro 29), donde se observa un desplazamiento a campo alto de 4 ppm del C-7 y de 5 ppm para el C-20 los que indican que estos carbonos se encuentran sujetos a una fuerte compresión y tensión en esta molécula²⁸.

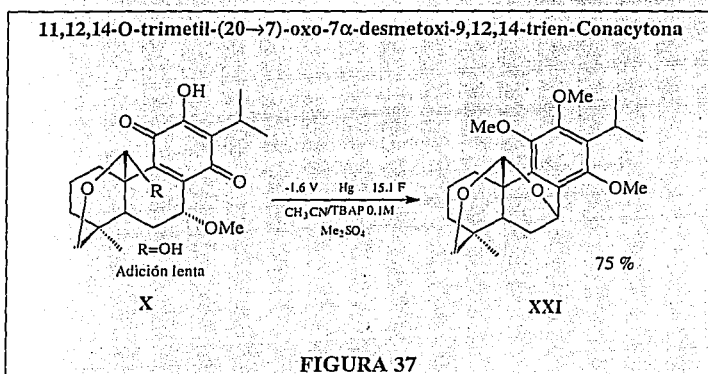
Las seis señales de carbono sp^3 unido a oxígeno que se observan en el espectro de ^{13}C RMN, (δ 98, 65.6, 64.7, 62.9, 60.3) con sólo cinco oxígenos, corroboran la propuesta de dos sistemas cíclicos con los oxígenos.

El análisis del modelo Dreiding permite observar la factibilidad de la estructura anterior. En esta, el H-7 se encuentra en la zona de desprotección del anillo aromático generado (Figura 36), además se encuentra exactamente sobre el plano del metoxilo del C-14, lo que puede ayudar a la desprotección de este protón por una interacción con el oxígeno. Estos factores explican el corrimiento a campo bajo de 0.8 ppm de esta señal. En el mismo modelo se observa que H-20 se encuentra por arriba del anillo aromático en una posición casi perpendicular al anillo (Figura 36). Esta disposición del H-20 provoca que se encuentre dentro de la zona de protección del anillo aromático, lo que explica el desplazamiento de 0.77 ppm a campo alto de este hidrógeno. El desplazamiento de los protones 19 a campo bajo puede explicarse por el cambio de conformación y la tensión a la que está sujeto el oxígeno que forma el nuevo ciclo en este producto.



Han sido descritos²⁹ algunos productos naturales con sistemas de éteres cíclicos entre el C-20 y el C-7, pero no son muy frecuentes.

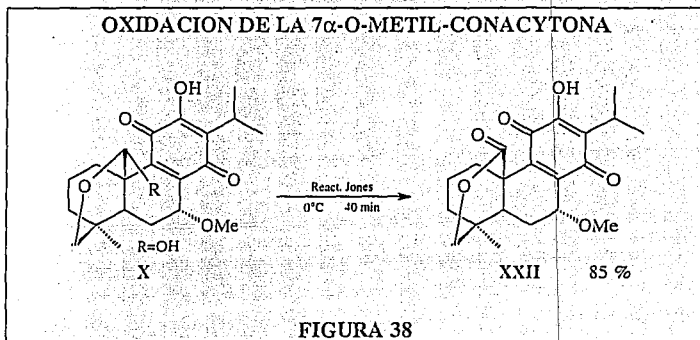
La electroalquilación reductiva en presencia de sulfato de dimetilo con adición lenta de 7 α -O-metil-Conacytona X, (Figura 37), permitió aislar el producto XXI denominado 11,12,14-O-trimetil-(20 \rightarrow 7)-oxo-7 α -desmetoxi-9,12,14-trien-Conacytona con un 75% de rendimiento. Este producto posee el sistema *orto*-hidroxi-1,4-hidroquinona del anillo C, protegido con los éteres metílicos en el C-11, C-12 y C-14.



La disposición tan especial que presenta el hidroxilo-20 en la 7 α -O-metil-Conacytona X, que está dirigido hacia el centro del anillo B, no permite determinar claramente si la pérdida del metoxilo del C-7 se produce por una sustitución del tipo S_N2 por parte del anión formado a partir del hidroxilo del C-20, o bien, por una activación electroquímica del metoxilo, ya que por ser un éter bencílico, se puede romper el enlace C-OR durante el transcurso de la electroreducción³⁰.

Para esclarecer esta duda, se llevó a cabo la oxidación de la 7 α -O-metil-Conacytona X con el reactivo de Jones (Figura 38). El producto obtenido XXII, presenta ahora la lactona correspondiente en el anillo A. Este producto se sometió a

electroalquilación reductiva, esperando que si la pérdida del metoxilo del C-7 es provocada por una sustitución del tipo SN_2 por parte del hidroxilo del C-20, el producto de la reacción debería conservar el metoxilo. Si por el contrario, la pérdida del metoxilo es debida a una activación del enlace benéfico C-OR por medios electroquímicos, el producto de la reacción podría perder el metoxilo.



De la electroalquilación reductiva a potencial constante (-1.6 V vs Ag) con electrodo de mercurio en acetonitrilo/TBAP 0.1 M, en presencia de sulfato de dimetilo y adición lenta del producto oxidado XXII, se logró aislar por cromatografía relámpago, el producto mayoritario de la reacción. Este producto es un aceite y muestra en el espectro de masas el ión molecular a m/z 386, que corresponde para una fórmula condensada $C_{23}H_{30}O_5$. El espectro de IR (Espectro 33) muestra la pérdida de las señales del sistema *orto*-hidroxi-1,4-quinona. Se observa la presencia del carbonilo de la lactona (1724 cm^{-1}), del anillo aromático (1602 cm^{-1}), y de éteres ($1143, 1105, 1041\text{ cm}^{-1}$).

En el espectro de RMN ^1H de este producto (Espectro 34), se observa la desaparición de la señal del protón del enol (H-12). En 6.84 y 6.03 ppm se observa la aparición de un sistema AB donde cada señal integra para un protón. Este sistema se asignó a una doble ligadura entre el C-6 y el C-7. En 4.35 y 4.15 ppm se observa la parte del sistema AB perteneciente a los protones del C-19 los cuales se desplazaron a campo bajo 0.4 ppm por la presencia del carbonilo en el C-20. En la zona de metoxilos aromáticos se observa la aparición de tres singuletes (δ 3.87, 3.85, 3.66) que integran para 3 hidrógenos c/u. Se pierde la señal del metoxilo unido al C-7 (δ 3.45). El heptuplete del H-15 ($J=7$ Hz) del isopropilo se observa a δ 3.39, el cual se encuentra desplazado 0.2 ppm a campo bajo por la presencia de un anillo aromático en el anillo C. En un desplazamiento químico de 1.32 ppm se observa un doblete ($J=7$ Hz) que integra para seis protones que se asigna a los protones de los metilos (16 y 17) del isopropilo, que se encuentran también desplazados 0.15 ppm a campo bajo, afectados por la presencia del anillo aromático en el anillo C. El metilo 18 (s, 3H) aparece a un desplazamiento químico de 1.09 ppm, desplazado a campo bajo 0.3 ppm. La presencia de la doble ligadura entre C-6 y C-7 explica el desplazamiento a campo bajo de los protones del metilo 18.

La electroalquilación reductiva en las condiciones mencionadas del producto XXII, permitió obtener el sistema *orto*-hidroxi-1,4-hidroquinona del anillo C, protegido con los éteres metílicos en C-11, C-12 y C-14, generando el producto XXIII denominado *11,12,14-O-metil-7 α -desmetoxi-20-oxo-6,9,12,14-tetraen-Conacytona* con un 48.5% de rendimiento. Este producto posee el sistema aromático trimetoxilado y una doble ligadura entre los C-6 y C-7 generada por la pérdida del metoxilo de C-7. Se propone el siguiente mecanismo (Figura 39) para la síntesis del producto XXIII.

11,12,14-O-metil-7 α -desmetoxi-20-oxo-6,9,12,14-tetraen-Conacytona

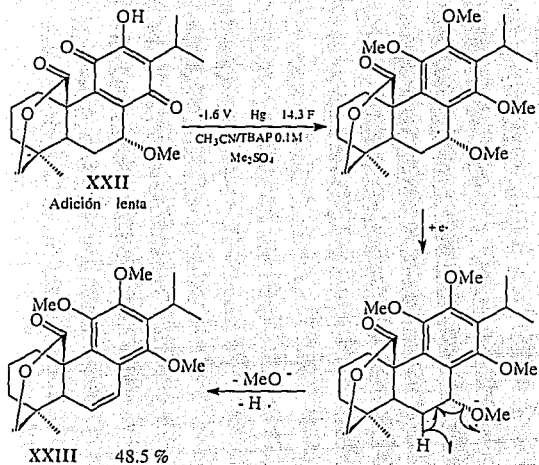


FIGURA 39

El aislamiento de este producto como producto principal, indica que existe una activación y ruptura electroquímica del enlace bencilico C-OR, lo que provoca una ruptura tipo hidrogenólisis electroquímica en productos con sustituyente hidroxilo o derivado oxigenado en C-7. Esta característica de la reacción de electroalquilación reductiva en estas condiciones de trabajo, no presenta ventaja sobre la reacción química ya que como se mencionó, ambas producen los derivados de la hidrogenólisis en mayor proporción.

Con base en los resultados anteriores y analizando los productos y rendimientos obtenidos en las reacciones de electroalquilación reductiva de la 7 α -O-metil-Conacytona X y del derivado oxidado XXII, se pueden obtener datos importantes sobre la reacción de hidrogenólisis que presentan este tipo de productos.

El hecho de que se forme el producto de hidrogenólisis XX, cuando se lleva a cabo la electrólisis de "golpe" (se adiciona a la celda electroquímica toda la quinona antes de llevar a cabo la electrólisis), demuestra que esta reacción es intermolecular y necesita de una fuente de hidrógeno, que por la gran cantidad de materia prima presente, puede ser otra molécula de 7 α -O-metil-Conacytona X (Figura 40). Por el contrario cuando se lleva a cabo la electrólisis con la adición lenta de la quinona, ésta reacciona intramolecularmente para estabilizar el radical. Debido a que no hay una fuente de hidrógeno disponible por la baja concentración de moléculas donadoras de hidrógeno en el medio, el radical reacciona ya sea formando el éter cíclico XXI si está disponible el hidroxilo de C-20 (Figura 40) o bien, formando el producto con la doble ligadura XXIII cuando no está disponible el hidroxilo de C-20 (Figura 39).

MECANISMO PROPUESTO PARA LA PERDIDA DEL METOXILO DE C-7 Y LA FORMACIÓN DE LOS PRODUCTOS AISLADOS DE LA ELECTROLISIS DE LA 7 α -O-METIL-CONACYTONA

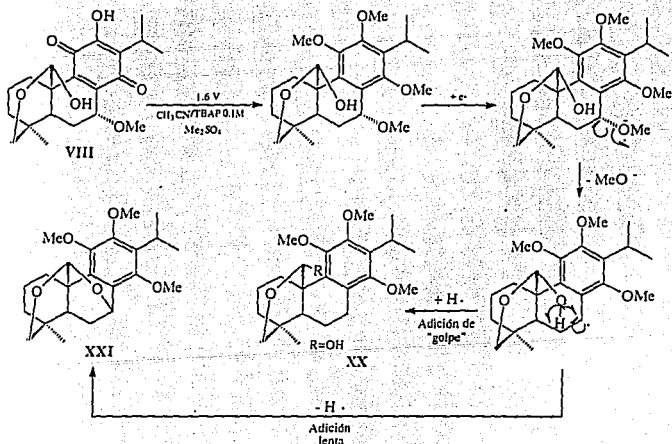


FIGURA 40

Se ha propuesto³⁰ que este tipo de hidrogenólisis se lleva a cabo después de que se ha formado el sistema aromático, ya que de esta manera se forma un éter bencílico el cual es susceptible a esta reacción. Por lo tanto, se puede proponer que en el caso de la 7 α -O-metil-Conacytona X, primero se reduce y se metila la hidroxiquinona formando el sistema aromático trimetoxilado mediante el mecanismo propuesto para la perezona (Figura 31), y posteriormente se lleva a cabo la hidrogenólisis. De esta manera se puede explicar que en el caso de la reacción donde se llevó a cabo la electrólisis de "golpe", donde se pasaron únicamente 250 C (6F) en 1 hr, se obtuvieron 2 productos sin hidrogenólisis y uno con hidrogenólisis. Por el contrario, en las electrólisis con dosificación de la 7 α -O-metil-Conacytona X y el derivado oxidado XXII, por el tiempo de la dosificación se tuvieron que hacer pasar 630 C (15.1 F) en 4 hrs y 600 C (14.3) en 4 hrs respectivamente, se aislaron como productos mayoritarios los productos donde se llevó a cabo una hidrogenólisis en la molécula.

**CONCLUSIONES
Y
PERSPECTIVAS**

- Se logró la síntesis de los derivados dimetilado y trimetilado de la 7 α -O-metil-Conacytona.
- El estudio del comportamiento electroquímico de los tres derivados de la Conacytona, demostró que los protones ácidos de una molécula influyen en el mecanismo de reducción de las quinonas mediante una reacción química acoplada de autoprototonación, pasando de un mecanismo del tipo ECE en productos con hidroxilos, a uno del tipo EE donde no existen este tipo de grupo funcional.
- Esta influencia no impide obtener el dianión de la hidroquinona que se genera por la electroreducción de la quinona, lo que permite llevar a cabo una reacción de adición de un electrófilo sobre este dianión aún en productos que contienen hidroxilos enólicos en él, pero puede ser un factor para que no se obtengan mejores rendimientos.
- Se determinó que un medio de reacción adecuado para llevar a cabo la protección del sistema quinona mediante una reacción de electroalquilación preparativa, consiste en TBAP 0.1 M en acetonitrilo como electrolito soporte, un electrodo de mercurio como electrodo de trabajo y como agente alquilante, sulfato de dimetilo.
- En las condiciones anteriores se pueden obtener las quinonas reducidas y protegidas como los éteres metílicos de la hidroquinona correspondiente, con rendimientos que van desde un 39 % a un 88 %. Estos rendimientos son en particular para los productos naturales estudiados, muy superiores a los que usualmente se obtienen por la vía química normal.
- Productos con el sistema *orto*-hidroxi-1,4-quinona, presentan la metilación del enol correspondiente, obteniéndose los productos trimetilados en un solo paso.

- Esta metodología permite reducir a la quinona selectivamente en presencia de otros grupos funcionales como alquenos, lactonas y éteres cíclicos. Sin embargo, se observa una activación de los éteres bencílicos obteniendo los productos de hidrogenólisis electroquímica.
- Si la propuesta del mecanismo de la reducción electroquímica es cierta (Figura 40), puede existir una ventaja sobre la reducción catalítica (H_2 Pd/C) desde el punto de vista de la hidrogenólisis, ya que un mejor control del tiempo de electroreducción y la cantidad de electricidad que pasa por la celda, puede dar lugar a productos donde se reduzca y proteja selectivamente el sistema *orto*-hidroxi-1,4-quinona, minimizando la cantidad de producto hidrogenolizado electroquímicamente, lo cual es muy difícil de controlar en una reducción química.

**PARTE
EXPERIMENTAL**

MEDIOS DE REACCIÓN Y REACTIVOS:

Como medio de reacción para los estudios electroquímicos, se empleó un medio consistente en perclorato de tetrabutilamonio (TBAP) 0.1 M como electrolito soporte en acetonitrilo. El acetonitrilo empleado como disolvente fue Aldrich grado anhidro con una cantidad de agua menor al 0.0005 % y envasado en una botella Sure/Seal, por lo que todas las manipulaciones de este disolvente se hicieron con cánulas o jeringas previamente secadas en la estufa y un flujo de argón de alta pureza. Como electrolito soporte se utilizó el perclorato de tetrabutilamonio (TBAP) Fluka grado electroquímico. El nitrógeno empleado para saturar las soluciones y eliminar el oxígeno fue Linde de grado ultra alta pureza; este se hizo pasar por una trampa de humedad consistente en malla molecular de 4 Å y posteriormente se burbujeó a la entrada de las celdas en acetonitrilo anhidro. El mercurio empleado como electrodo fue mercurio para análisis y polarografía Merck.

El sulfato de dimetilo empleado en las electroalquilaciones fue Aldrich de pureza 99.9 % por lo que se utilizó sin más purificación, lo mismo que para el trifluorometansulfonato de metilo, el bromuro de etilo y el iodometano. El ácido benzóico empleado fue Merck grado reactivo analítico y se empleó sin mayor purificación.

DIAGNOSTICO ELECTROANALITICO:

Para los estudios electroanalíticos, se empleó un potenciostato-galvanostato EG&G PAR modelo 273A acoplado a una computadora mediante una interfase GPIIB. Los estudios electroanalíticos de los productos fueron realizados mediante la técnica de voltamperometría cíclica o de barrido triangular a temperatura ambiente, con un medio de TBAP (perclorato de tetrabutilamonio) 0.1 M como electrolito soporte en acetonitrilo. El medio de reacción fue saturado con nitrógeno con un burbujeo durante 25 minutos. Se usó una celda de 5 ml para electroanálisis de tres electrodos, un electrodo de gota pendiente de mercurio EG&G PAR modelo 303A como electrodo de trabajo, como electrodo de referencia un alambre de plata y un alambre de platino como contraelectrodo o electrodo auxiliar.

Las condiciones empleadas en el electrodo fueron tamaño de gota "small", modalidad del electrodo "HMDE" (Hanging Mercury Drop Electrode). El barrido se

realizó a diferentes velocidades y con la siguiente secuencia de programación en los experimentos: E_i (Potencial de inicio) -0.2 V, E_1 (Potencial de retorno 1) -2.0 V, E_2 (Potencial de retorno 2) Pass, E_f (Potencial final) -0.2 V. Cada uno de los experimentos se repitió por triplicado y los resultados descritos son el promedio de los tres experimentos.

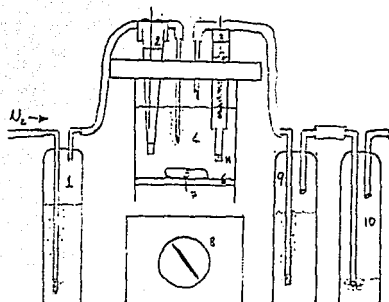
Para la determinación de la constante de difusión de la $7\alpha,12,20$ -O-trimetil Conacytona XII se empleó un electrodo giratorio marca Tacussell modelo ED1101T con un disco de platino de 2 mm de diámetro. La superficie del electrodo fue pulida con alúmina de 0.05μ y enjuagada con agua desionizada. A continuación se lavó con una solución de HNO_3 al 5% y se enjuagó varias veces con agua desionizada. Por último la superficie se lavó con acetona. La velocidad de barrido del potencial fue de 5 mv/s en un rango de velocidad de rotación de 100 a 1500 rpm, determinado por la viscosidad del medio y el radio del electrodo¹⁷. Este rango de velocidades es donde se cumple la condición hidrodinámica de tener un régimen de difusión convectivo laminar a $25^\circ C$ (Temperatura ambiente aprox.). El barrido del potencial se efectuó de 0 a -2.0 V vs Ag.

ELECTROLISIS PREPARATIVAS:

Para las electrólisis a potencial impuesto se empleó un potencióstato-galvanostato EG&G PAR modelo 273A acoplado a una computadora mediante una interfase GPIIB. Las electroreducciones se llevaron a cabo en una celda EG&G PAR modelo 377A a temperatura ambiente. Esta celda, permite la separación del ánodo y el cátodo con una membrana de Vycor (Figura 41). Como electrodo de trabajo se utilizó un electrodo de mercurio de 12.6 cm² de superficie.

En todos los experimentos se utilizó como electrodo de referencia un alambre de plata y como contraelectrodo un electrodo de gran superficie de platino. En todas las ocasiones, las celdas de trabajo fueron previamente purgadas con una corriente de nitrógeno, después de lo cual se inyectó la solución del electrolito soporte, manteniendo una atmósfera inerte durante el transcurso de todos los experimentos con una corriente constante de nitrógeno. A la salida de la celda, los gases arrastrados se hicieron burbujear en una trampa de anilina en metanol/agua para evitar posibles intoxicaciones con los agentes alquilantes.

CELDA DE ELECTROLISIS PREPARATIVA



- 1) Burbujeador con acetoniitrilo
- 2) Electrodo de referencia de plata
- 3) Contraelectrodo de platino
- 4) Celda de electrolisis
- 5) Barra magnética
- 6) Electrodo de mercurio
- 7) Contacto eléctrico
- 8) Agitador magnético
- 9) Burbujeador/trampa con metanol-anilina
- 10) Burbujeador con nujol
- 11) Membrana de vicor

FIGURA 41

El curso de las reacciones, las separaciones de los productos de electroreducción y la pureza de los productos se monitorearon con cromatofolios para cromatografía en capa fina de sílica gel marca Macherey-Nagel Alugram Sil G/UV₂₅₄ con un espesor de capa de 0.2 mm. El revelado de estas placas, se realizó con luz ultravioleta y una solución de sulfato cérico al 1% disuelto en H₂SO₄ 2N. Las cromatografías relámpago y recromatografías sucesivas, se desarrollaron en sílica gel Macherey-Nagel para cromatografía en columna de malla 230-400 en columnas de vidrio de 1.5 o 1 cm. de diámetro. Las cromatografías en capa fina preparativas se realizaron en las correspondientes placas marca Macherey-Nagel Sil-25.

Para los estudios de espectroscopia de Infrarrojo (IR), se empleó un equipo Nicolet Magna-IR 750; para los estudios de espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN ^1H) y Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13 (RMN ^{13}C) se utilizaron equipos Varian gemini 200 y UNITY-300. Los desplazamientos químicos descritos, están referidos al TMS en los espectros de RMN ^1H y a la línea central del CDCl_3 en 77 ppm para los espectros de RMN ^{13}C . Para la espectrometría de masas (EM) se empleó un equipo Jeol JMS AX505HA. Los puntos de fusión se determinaron en un equipo Fisher-Johns y no están corregidos.

7 α -O-METIL-CONACYTONA X:

La 7 α -O-metil-Conacytona X fue aislada previamente en gran cantidad de *Salvia candicans*³¹ y *Salvia anastomosans*⁸. Se recristalizó de acetato de etilo-hexano hasta punto de fusión constante (210-213 °C): IR (CHCl_3) $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3595, 3393, 1639, 1150, 1110; RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm; J Hz: 7.1 (s, 1H, int D_2O , -OH fenólico), 5.6 (d, 1H, J=2.6, H-20), 4.43 (dd, 1H, J=3.2, 2.2, H-7), 3.86 (dd, 1H, J=11, 2.4, H-19), 3.34 (dd, 1H, J=11, 1.4, H-19), 3.45 (s, 3H -OMe), 3.2 (hept., 1H, J= 7, H-15), 1.25, 1.22 (d, 3H, J=7, Me-16 y Me-17), 0.825 (s, 3H, Me-18); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm: 186.1, 183.9, 150.8, 142.8, 142.5, 124.62, 94.65, 69.7, 65.6, 56.92, 41.7, 39.8, 39.8, 34.4, 32.1, 23.9, 23.1, 22.4, 20.89, 19.6, 19.5; EM impacto electrónico m/z (abundancia relativa): M^+ 376 (1.2), 344 (100), 299 (33), 298 (91.7), 229 (31.7), 230 (35.7).

7 α ,20-O-DIMETIL-CONACYTONA XI:

La 7 α -O-metil-Conacytona X (100 mg.) en metanol (10 ml) y en presencia de ácido *para*-toluensulfónico (5 mg), se agitó magnéticamente por 12 hrs a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente en un rotavapor y el producto crudo se separó por cromatografía relámpago de sílica gel, aislando un aceite amarillo (XI, 91 mg, 86 %): IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3394, 1636, 1150, 1108; RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm J Hz: 7.05 (s, 1H, int D_2O , -OH fenólico), 5.05 (s, 1H, H-20), 4.37 (dd, 1H, J=5.5, 3, H-7), 3.63 (dd, 1H, J=11.1, 2.4, H-19), 3.43 (s, 3H -OMe), 3.3 (dd, 1H, J=11.1, 1.3, H-19), 3.2 (hept. 1H, J= 7, H-15),

3.12 (s, 3H -OMe), 1.25, 1.23 (d, 3H, J=7, Me-16 y Me-17), 0.78 (s 3H Me-18); RMN¹³C (CDCl₃) δ ppm: 186.5, 184.1, 150.1, 142.9, 130.0, 125.1, 102.1, 69.9, 66.2, 57.6, 55.2, 41.8, 40.5, 40.1, 35.3, 32.5, 24.5, 23.7, 22.9, 21.6, 20.1, 20.2; EM impacto electrónico m/z (abundancia relativa): M⁺ 390 (1.3), 359 (2.1), 330 (1.8), 315 (1.1), 298 (100), 283 (27), 255 (25), 241 (8), 227 (12), 187 (9), 129 (7), 83 (7).

7α,12,20-O-TRIMETIL-CONACYTONA XII:

La 7α,20-O-dimetil-Conacytona XI (100 mg) disuelta en éter etílico (10 ml), se trató con una solución de diazometano en éter. La adición de la solución de diazometano se detuvo cuando se consumió la totalidad de la materia prima. La solución se trabajó al día siguiente, separando el producto crudo con una columna relámpago de sílica gel, de la cual se obtiene un aceite amarillo (XII, 83 mg, 80.1 %): IR ν_{max}^{CHCl₃} cm⁻¹: 1660, 1144, 1108, 1057; RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm J Hz: 5.1 (s, 1H, H-20), 4.39 (dd, 1H, J=3.2, 2.4, H-7), 3.85 (s, 3H -OMe), 3.65 (dd, 1H, J=11, 2.8, H-19), 3.45 (s 3H -OMe), 3.32 (dd, 1H, J=11, 1.6, H-19), 3.2 (hept, 1H, J= 7, H-15), 3.17 (s, 3H -OMe), 1.24, 1.20 (d, 3H, J=7, Me-16 y Me-17), 0.79 (s 3H Me-18); RMN¹³C (CDCl₃) δ ppm: 187.2, 184.5, 156.3, 145.6, 140.8, 136.8, 102.0, 69.8, 66.0, 60.5, 57.5, 55.1, 42.2, 40.2, 39.9, 34.7, 32.3, 24.6, 23.8, 22.5, 21.2, 20.6, 20.3; EM impacto electrónico m/z (abundancia relativa): M⁺ 404 (14), 389 (1.5), 373 (8), 344 (7), 327 (11), 312 (100), 297 (68), 283 (18), 269 (33), 253 (13), 241 (14).

1,4-BENZOQUINONA VIII:

La 1,4-benzoquinona VIII empleada en los experimentos de electrólisis preparativa, fue previamente recristalizada de éter etílico caliente y posteriormente sublimada al vacío, obteniendo un producto cristalino de color amarillo (pf. 112-114 °C). El producto purificado fue comparado por cromatografía de placa fina con una muestra auténtica y el espectro de RMN ¹H se comparó con el descrito en la literatura³².

1,4-NAFTOQUINONA IX:

La 1,4-naftoquinona IX utilizada en los experimentos de electrólisis preparativa fue previamente recristalizada de éter etílico caliente y posteriormente sublimada al vacío, obteniendo cristales de color amarillo (pf. 121-123 °C). El producto purificado se comparó por cromatografía de placa fina con una muestra auténtica y el espectro de RMN ¹H se comparó con el descrito en la literatura¹².

PEREZONA I:

La muestra de perezona I fue proporcionada por el Dr. Federico García Jiménez quien la aisló previamente de extractos hexánicos de raíces de *Perezia cuernavacana*⁸. La muestra se purificó por una cromatografía relámpago y posteriormente se recristalizó de acetato de etilo-hexano hasta punto de fusión constante (102-104 °C). Es un producto cristalino amarillo brillante que presenta las siguientes características espectroscópicas: IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CNCN}}$ cm⁻¹: 3411, 3059, 1639; RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm J Hz: 7.02 (s, 1H int.D₂O, -OH fenólico), 6.48 (c, 1H, J=1.6), 5.06 (th, 1H, J=6.8, 1.4) 3.05 (s, 1H, J=7) 2.06 (d, 3H, J=1.6), 1.64 (d, 3H, J=1.4), 1.53 (d, 3H, J=1.4), 1.2 (d, 3H, J=7); RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm: 187.2, 183.7, 153.1, 140.9, 134.2, 130.3, 124.5, 123.5, 33.9, 28.7, 25.5, 26.4, 18.3, 17.4, 14.5; EM impacto electrónico m/z (abundancia relativa): M⁺ 248 (11.5), 234 (0.4), 219 (2), 191 (10), 186 (12), 176 (100), 151 (3).

ELECTROLISIS PREPARATIVA DE 1,4-BENZOQUINONA EN PRESENCIA DE ACIDO BENZOICO:

En la celda de electrólisis preparativa (Figura 41) se disolvió la 1,4-benzoquinona VIII purificada (50 mg, 4.63x10⁻⁴ moles) y el ácido benzoico (150 mg, 1.22x10⁻³ moles) en la solución del electrolito soporte (50 ml). Se burbujeó la solución con nitrógeno durante 40 minutos. La reacción electroquímica se llevó a cabo en las siguientes condiciones: potencial impuesto E= -1.5 V vs Ag, cantidad de carga suministrada Q=100C (2.25 F). Al iniciar la electrólisis la solución tomó un color rojizo el cual

coincidió con un gran paso de corriente por el sistema. Al finalizar la reacción, la solución solo presentó una tenue tonalidad rosada. Después de la electrólisis a potencial impuesto, se eliminó el disolvente de la reacción en el rotavapor. El residuo se disolvió en agua salada y se separó el producto orgánico mediante extracciones con éter etílico. La fracción orgánica se cromatografió en una columna relámpago de sílica gel, de donde se obtuvo un producto blanco cristalino de pf. 170-172 °C (XIII, 38 mg, 74.6 %), que fue identificado como la 1,4-benzohidroquinona XIII por comparación con un estándar en cromatografía en placa fina y punto de fusión, así como con el espectro de RMN ¹H descrito en la literatura³¹.

ELECTROLISIS PREPARATIVA DE 1,4-BENZOQUINONA CON POSTERIOR ADICION DE SULFATO DE DIMETILO:

En la celda de electrólisis preparativa (Figura 41) se disolvió la 1,4-benzoquinona VIII purificada (100 mg, 9.26x10⁻⁴ moles) en la solución del electrolito soporte (50 ml). Se burbujeó la solución con nitrógeno durante 40 minutos. La reacción electroquímica se llevó a cabo en las siguientes condiciones: potencial impuesto E= -1.5 V vs Ag^o, cantidad de carga suministrada Q= 270 C (3 F). La solución tomó al inicio de la electrólisis un color rojizo el cual se eliminó casi por completo al adicionar el sulfato de dimetilo (0.5 ml, 5.27x10⁻³ moles) después de la electroreducción al potencial impuesto. La solución se dejó en la celda en agitación por 2 hrs. Una vez transcurrido ese tiempo, se adicionaron 10 ml de una solución acuosa de KOH al 10% a la celda de electrólisis para eliminar el exceso de sulfato de dimetilo dejándose en agitación por 1 hr. Posteriormente se eliminó el disolvente de la reacción en el rotavapor. El residuo se disolvió en agua salada y se separó el producto orgánico mediante extracciones con éter etílico. La fracción orgánica se lavó, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró por evaporación del disolvente. El producto crudo se cromatografió en una columna relámpago de sílica gel, de donde se obtuvo un producto blanco cristalino de pf. 56-58 °C (XIV, 59 mg, 46.17 %), de menor polaridad que la materia prima: IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3022, 2930, 1593, 1514, 1246, 1181, 1107, 1044; RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 6.83 (s, 4H, H's-aromáticos), 3.76 (s, 6H, 2 - OMe); RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm: 153.7, 114.5, 55.9; EM impacto electrónico m/z (abundancia relativa): M⁺ 138 (55), 119 (7), 105 (7), 91 (8), 82 (6), 71 (9), 58 (47), 43 (100).

ELECTROLISIS PREPARATIVA DE 1,4-BENZOQUINONA EN PRESENCIA DE SULFATO DE DIMETILO:

En la celda de electrólisis preparativa (Figura 41) se disolvió la 1,4-benzoquinona VIII purificada (100 mg, 9.26×10^{-4} moles) en la solución del electrolito soporte (50 ml). Después de 40 minutos de burbujeo de la solución con nitrógeno y antes de cerrar el circuito eléctrico, se adicionó a la celda el sulfato de dimetilo (0.5 ml, 5.27×10^{-3} moles). La reacción electroquímica se llevó a cabo en las siguientes condiciones: potencial impuesto $E = -1.5$ V vs Ag° , cantidad de carga suministrada $Q = 270$ C (3 F). La solución tomó un color rosado durante la electrorreducción. Una vez transcurrido el tiempo de electrólisis, se adicionaron 10 ml de una solución acuosa de KOH al 10% a la celda para eliminar el exceso de sulfato de dimetilo dejándose en agitación por 1 hr. Posteriormente se eliminó el disolvente de la reacción en el rotavapor. El residuo se disolvió en agua salada y se separó el producto orgánico mediante extracciones con cloruro de metileno, lo que permitió recuperar el producto electrolizado y el TBAP utilizado en la reacción. La fracción orgánica se lavó, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró por evaporación del disolvente. El producto crudo se cromatógrafió en una columna relámpago de sílica gel, de donde se obtuvo un producto blanco cristalino de pf. 56-58 °C (XIV, 112 mg, 88 %), de menor polaridad que la materia prima, que se identificó espectroscópicamente como el 1,4-dimetoxi-benceno XIV obtenido de la reacción anterior.

ELECTROLISIS PREPARATIVA DE 1,4-NAFTOQUINONA EN PRESENCIA DE SULFATO DE DIMETILO:

En la celda de electrólisis preparativa (Figura 41) se disolvió la 1,4-naftoquinona IX purificada (150 mg, 9.49×10^{-4} moles) en la solución del electrolito soporte (50 ml). Después de 40 minutos de burbujeo de la solución con nitrógeno y antes de cerrar el circuito eléctrico, se adicionó a la celda el sulfato de dimetilo (0.6 ml, 6.32×10^{-3} moles). La reacción electroquímica se llevó a cabo en las siguientes condiciones: potencial impuesto $E = -1.5$ V vs Ag° , cantidad de carga suministrada $Q = 290$ C (3.2 F). La solución tomó un color rosado durante la electrorreducción. Una vez transcurrido el tiempo de electrólisis, se adicionaron 10 ml de una solución acuosa de KOH al 10% a la celda para eliminar el exceso de sulfato de dimetilo dejándose en agitación por 1 hr.

Posteriormente se eliminó el disolvente de la reacción en el rotavapor. El residuo se disolvió en agua salada y se separó el producto orgánico mediante extracciones con cloruro de metileno, lo que permitió recuperar el producto electrolizado y el TBAP utilizado en la reacción. La fracción orgánica se lavó, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró por evaporación del disolvente. El producto crudo se cromatografió en una columna relámpago de sílica gel, de donde se obtuvo un producto blanco cristalino de pf. 82-84 °C (XV, 124 mg, 70 %), de menor polaridad que la materia prima: IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3076, 2939, 1595, 1464, 1388, 1272, 1158, 1102, 1024; RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm J Hz: 8.2 (dd, 2H, J=6.5, 3.3, H's-aromáticos), 7.5 (dd, 4H, J= 6.5, 3.3, H's-aromáticos), 6.71 (s, 2H, H's-aromáticos), 3.93 (s, 6H, 2 -OMe); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm: 149.5, 126.3, 125.8, 121.7, 103.1, 55.7; EM impacto electrónico m/z (abundancia relativa): M⁺ 188 (98), 173 (100), 157 (5), 145 (43), 130 (21), 115 (18), 102 (17), 91 (15), 76 (13).

ELECTROLISIS PREPARATIVA DE PEREZONA EN PRESENCIA DE SULFATO DE DIMETILO:

En la celda de electrólisis preparativa (Figura 41) se disolvió la perezona I recristalizada (100 mg, 4×10^{-4} moles) en la solución del electrolito soporte (50 ml). Después de 40 minutos de burbujeo de la solución con nitrógeno y antes de cerrar el circuito eléctrico, se adicionó a la celda el sulfato de dimetilo (0.3 ml, 3.1×10^{-3} moles). La reacción electroquímica se llevó a cabo en las siguientes condiciones: potencial impuesto E= -1.6 V vs Ag^o, cantidad de carga suministrada Q= 150 C (3.5 F). La solución tomó un color rosado durante la electrorreducción. Una vez transcurrido el tiempo de electrólisis, se adicionaron 10 ml de una solución acuosa de KOH al 10% a la celda para eliminar el exceso de sulfato de dimetilo dejándose en agitación por 1 hr. Posteriormente se eliminó el disolvente de la reacción en el rotavapor. El residuo se disolvió en agua salada y se separó el producto orgánico mediante extracciones con cloruro de metileno, lo que permitió recuperar el producto electrolizado y el TBAP utilizado en la reacción. La fase orgánica se lavó, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró por evaporación del disolvente. El producto crudo se cromatografió en una columna relámpago de sílica gel, de donde se obtuvo un aceite incoloro (XVII, 82 mg, 71 %) de polaridad menor que la materia prima: IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3066, 2932, 1603, 1670, 1465, 1404, 1351, 1112, 1071, 1031; RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm J Hz: 6.4 (d, 1H, J=1.6), 5.1 (t-hep, 1H, J=6.8, 1.4) 3.8 (s,

3H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.3 (hex, 1H, J=7), 2.2 (d, 3H, J=1.6), 1.65 (d, 3H, J=1.4), 1.53 (d, 3H, J=1.4), 1.25 (d, 3H, J=7); RMN¹³C (CDCl₃) δ ppm: 154.4, 152.0, 145.6, 130.8, 128.9, 126.9, 125.2, 108.5, 60.6, 60.0, 55.7, 35.5, 30.3, 27.1, 25.7, 19.6, 17.5, 15.9; EM impacto electrónico m/z (abundancia relativa): M⁺ 292 (47), 277 (1), 246 (2), 223 (5), 209 (86), 194 (51), 182 (100), 167 (28), 151 (21), 147 (11), 135 (13), 105 (11), 91 (22).

ELECTROLISIS PREPARATIVA DE 7α-O-METIL-CONACYTONA EN PRESENCIA DE SULFATO DE DIMETILO:

En la celda de electrólisis preparativa (Figura 41) se disolvió la 7α-O-metil-Conacytona X recristalizada (100 mg, 2.65x10⁻⁴ moles) en la solución del electrolito soporte (50 ml). Después de 40 minutos de burbujeo de la solución con nitrógeno y antes de cerrar el circuito eléctrico, se adicionó a la celda el sulfato de dimetilo (0.3 ml, 3.1x10⁻³ moles). La reacción electroquímica se llevó a cabo en las siguientes condiciones: potencial impuesto E= -1.6 V vs Ag^o, cantidad de carga suministrada Q= 250 C (6 F). La solución tomó un color rosa-morado durante la electroreducción. Una vez transcurrido el tiempo de electrólisis, se adicionaron 10 ml de una solución acuosa de KOH al 10% a la celda para eliminar el exceso de sulfato de dimetilo dejándose en agitación por 1 hr. Posteriormente se eliminó el disolvente de la reacción en el rotavapor. El residuo se disolvió en agua salada y se separó el producto orgánico mediante extracciones con cloruro de metileno, lo que permitió recuperar el producto electrolizado y el TBAP utilizado en la reacción. La fase orgánica se lavó, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró por evaporación del disolvente. El producto crudo se cromatografió en una columna relámpago de sílica gel y por cromatografía en placa fina preparativa de sílica gel, se separaron una serie de productos reducidos y metilados de diversas polaridades:

* Se aisló un producto blanco cristalino de pf. 163-165 °C (XVIII, 12 mg, 10.4 %): IR ν_{max}^{CHCl₃} cm⁻¹: 2932, 1602, 1455, 1410, 1113, 1073, 1041; RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm J Hz: 5.11 (s, 1H, H-20), 4.55 (dd, 1H, J=2.6, 2.6, H-7), 3.82 (s, 3H, -OMe), 3.77 (s, 3H, -OMe), 3.72 (s, 3H, -OMe), 3.45 (s, 3H -OMe), 3.32 (dd, 1H, J=11, 1.4, H-19), 3.15 (s, 3H, -OMe), 1.32, 1.34 (d, 3H, J=7, Me-16 y Me-17), 0.81 (s, 3H, Me-18); EM impacto

electrónico m/z (abundancia relativa): M⁺ 434 (27), 419 (1), 402 (22), 390 (11), 374 (29), 370 (16), 359 (5), 347 (48), 342 (100), 327 (27), 306 (46).

Se aisló un producto blanco y cristalino de pf. 185-187 °C (XIX, 19 mg, 17 %): IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3389, 2945, 1454, 1410, 1114, 1050; RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm J Hz: 5.63 (s, 1H, H-20), 4.56 (dd, 1H, J=2.6, 2.6, H-7), 3.78 (s, 3H, Ph-OMe), 3.76 (s, 3H, Ph-OMe), 3.74 (s, 3H, Ph-OMe), 3.41 (s, 3H -OMe), 3.35 (dd, 1H, J=11, 1.4, H-19), 1.33, 1.30 (d, 3H, J=7, Me-16 y Me-17), 0.81 (s, 3H, Me-18); RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm: 96.7, 72.8, 66.6, 62.9, 59.8, 59.5, 55.8, 40.6, 40.3, 35.8, 26.3, 24.3, 22.4, 22.3, 22.07, 22.0.; EM impacto electrónico m/z (abundancia relativa): M⁺ 420 (51), 402 (42), 388 (100), 373 (28), 362 (24), 342 (27), 327 (24), 311 (28), 299 (27).

Se aisló un producto blanco y cristalino (XX, 15 mg, 14.4 %): RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm J Hz: 5.55 (s, 1H, H-20), 3.98 (dd, 1H, J=14, 1.5, H-19), 3.87 (s, 3H Ph-OMe), 3.76 (s, 3H Ph-OMe), 3.62 (s, 3H Ph-OMe), 3.42 (hept., 1H, J= 7, H-15), 1.32, 1.31 (d, 3H, J=7, Me-16 y Me-17), 1.26 (s, 3H, Me-18).

ELECTROLISIS PREPARATIVA CON ADICION LENTA DE LA 7α -O-METIL-CONACYTONA EN PRESENCIA DE SULFATO DE DIMETILO:

En la celda de electrólisis preparativa (Figura 41) con la solución de electrolito soporte (50 ml), después de 40 minutos de burbujeo de la solución con nitrógeno y antes de cerrar el circuito eléctrico, se adicionó a la celda el sulfato de dimetilo (0.3 ml, 3.1x10⁻³ moles). Empleando un dosificador para jeringa, se adicionó en 3 hrs a la celda la 7α-O-metil-Conacytona X recristalizada (50 mg, 1.325x10⁻⁴ moles), disuelta en el mismo electrolito soporte (5 ml) burbujeado con nitrógeno. La reacción electroquímica se llevó a cabo en las siguientes condiciones: potencial impuesto E= -1.6 V vs Ag⁰, cantidad de carga suministrada al terminar la adición de la materia prima Q= 630 C (15.1 F). La solución tomó un color rosa-morado durante la electrorreducción. Una vez transcurrido el tiempo de electrólisis, se adicionaron 10 ml de una solución acuosa de NaHCO₃ al 10% a la celda, para eliminar el exceso de sulfato de dimetilo dejándose en agitación por 1 hr.

En la solución precipitó parte del NaHCO_3 adicionado. Posteriormente se eliminó el disolvente de la reacción en el rotavapor. El residuo se disolvió en agua salada y se separó el producto orgánico mediante extracciones con cloruro de metileno, lo que permitió recuperar el producto electrolizado y el TBAP utilizado en la reacción. La fracción orgánica se lavó, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró por evaporación del disolvente. El producto crudo se cromatografió en una columna relámpago de sílica gel de la cual se aisló un aceite incoloro (XXI, 39 mg 75.6 %) de menor polaridad que la materia prima: IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 2935, 1599, 1457, 1337, 1117, 1103, 1045, 1050; RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm J Hz: 5.23 (dd, 1H, J=5, 1.1, H-7), 4.83 (d, 1H, J=1.6, H-20), 4.05 (dd, 1H, J=12, 3.2, H-19), 3.85 (s, 3H, Ph-OMe), 3.75 (s, 3H, Ph-OMe), 3.72 (s, 3H, Ph-OMe), 3.4 (hept., 1H, J= 7, H-15), 3.39 (dd, 1H, J=12, 1.1, H-19), 1.34, 1.35 (d, 3H, J=7, Me-16 y Me-17), 0.78 (s, 3H, Me-18); RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm: 130.9, 133.7, 98.6, 65.6, 64.7, 62.9, 60.7, 60.3, 40.2, 37.3, 33.4, 30.2, 29.6, 25.7, 24.1, 22.1, 21.3; EM impacto electrónico m/z (abundancia relativa): M^+ 388 (100), 373 (11), 357 (3), 342 (15), 329 (16), 312 (7), 301 (9), 286 (10), 273 (11).

OXIDACION DE 7 α -O-METIL-CONACYTONA VIII:

La 7 α -O-metil-Conacytona X (130 mg) en acetona (10 ml) se agitó magnéticamente en un baño de hielo a 0°C. La oxidación se efectuó con el reactivo de Jones, adicionandolo gota a gota sin dejar que la solución perdiera el color rojizo característico del reactivo. La adición del reactivo de Jones se detuvo sin poder terminar con la materia prima, ya que se observó por cromatografía en capa fina la formación de subproductos después de 40 minutos de reacción. El exceso del reactivo de Jones se eliminó mediante la adición de alcohol isopropílico (5 ml) hasta que hubo precipitado la totalidad del reactivo de Jones y la solución alcanzó una tonalidad verdosa.

El producto de la reacción se disolvió en agua salada y se extrajo con acetato de etilo. La fracción orgánica se lavó, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró por evaporación del disolvente. El producto crudo se cromatografió en una columna relámpago de sílica gel, obteniendo un producto amarillo cristalino de pf. 177-179 °C (XXII, 110 mg, 85 %), cuyas señales espectroscópicas corroboraron la oxidación de la materia prima: IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3382, 1723, 1656, 1153, 1084; RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm J Hz: 7.3 (s, 1H, int D_2O , -OH fenólico), 4.41 (s, 1H, H-7), 4.21 (s, 2H, H's-19), 3.44 (s,

3H -OMe), 3.18 (hept., 1H, J= 7, H-15), 2.3 (d, 1H, J=16 H-1), 2.01 (d, 1H, J=16, H-1), 1.21, 1.18 (d, 3H, J=7, Me-16 y Me-17), 0.98 (s, 3H, Me-18); RMN¹³C (CDCl₃) δ ppm: 185.6, 183.1, 171.2, 151.1, 143.1, 138.3, 124.6, 77.9, 68.7, 57.9, 48.9, 41.7, 40.6, 33.4, 32.5, 24.8, 24.3, 23.0, 21.0, 19.7, 19.6; E.M. impacto electrónico m/z (abundancia relativa): M⁺ 374 (100), 359 (32), 346 (65), 342 (85), 331 (76), 314 (53), 296 (34).

ELECTROLISIS PREPARATIVA CON ADICION LENTA DE LA 7α -O-METIL-20-OXO-CONACYTONA EN PRESENCIA DE SULFATO DE DIMETILO:

En la celda de electrólisis preparativa (Figura 41) con la solución del electrolito soporte (50 ml), después de 40 minutos de burbujeo de la solución con nitrógeno y antes del contacto eléctrico, se adicionó a la celda el sulfato de dimetilo (0.3 ml, 3.1×10^{-3} moles). Empleando un dosificador para jeringa, se adicionó en 3 hrs a la celda la 7α-O-metil-20-oxo-Conacytona XXII recristalizada (50 mg, 1.33×10^{-4} moles), disuelta en el mismo electrolito soporte (5 ml) burbujeados con nitrógeno. La reacción electroquímica se llevó a cabo en las siguientes condiciones: potencial impuesto E= -1.6 V vs Ag^o, cantidad de carga suministrada al terminar la adición de la materia prima Q= 600 C (14.3 F). La solución tomó un color rosa-morado durante la electrorreducción. Una vez transcurrido el tiempo de electrólisis, se adicionaron 10 ml de una solución acuosa de NaHCO₃ al 10% a la celda, para eliminar el exceso de sulfato de dimetilo dejándose en agitación por 1 hr. En la solución precipitó parte del NaHCO₃ adicionado. Posteriormente se eliminó el disolvente de la reacción en el rotavapor. El residuo se disolvió en agua salada y se separó el producto orgánico mediante extracciones con cloruro de metileno, lo que permitió recuperar el producto electrolizado y el TBAP utilizado en la reacción. La fase orgánica se lavó, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró por evaporación del disolvente. El producto crudo se cromatografió en una columna relámpago de sílica gel y por cromatografía en placa fina preparativa de sílica gel. Se aisló aceite incoloro (XXIII, 25 mg, 48.5 %) de menor polaridad que la materia prima: IR ν_{max}^{CHCl₃} cm⁻¹: 2933, 1724, 1602, 1338, 1143, 1041; RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm J Hz: 6.84 (dd, 1H, J=10, 3, H-7), 6.03 (dd, 1H, J=10, 1.8 H-6), 4.35 (dd, 1H, J=11.7, 2.4, H-19), 4.15 (dd, 1H, J=11.7, 2, H-19), 3.87 (s, 3H, Ph-OMe), 3.85 (s, 3H, Ph-OMe), 3.66 (s, 3H, Ph-OMe), 3.39 (hept., 1H, J= 7, H-15), 2.45 (dd, 1H, J=3, 1.8 H-5), 1.32 (d, 6H, J=7, Me-16 y Me-17), 1.09 (s, 3H, Me-18); EM impacto electrónico m/z (abundancia relativa): M⁺ 386 (100), 371 (7), 358 (21), 343 (9), 327 (8), 315 (7), 299 (8), 285 (6), 271 (5).

BIBLIOGRAFIA

- (1) Greene T. W. Protective groups in organic synthesis
Ed. John Wiley & Sons USA 1981.
- (2) Bard A. J. Encyclopedia of electrochemistry
Ed. John Wiley & Sons USA 1980.
- (3) Baizer M., Lund H. Organic electrochemistry
Ed Dekker USA 1991
- (4) Genders J. D., Pletcher D., Weinberg N. L. Electrosynthesis from laboratory to pilot, to production, Ed. Electrosynthesis Co. USA 1990.
- (5) Heusler K., Kalvoda J. "Intramolecular free radical reactions", (1964), *Angewandte chemie Int. Ed.* 3, 8, 525-596.
- (6) Barton D. H., Akhtar M. "Reactions at position 19 in steroid nucleus", (1964), *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 1528-1536.
- (7) Patai S., Rapoport Z. The chemistry of the quinonoid compounds
Vol. 2, Part 2, Ed. John Wiley & Sons USA 1988. . .
- (8) Walls F., Salmón M., Padilla J., Joseph-Nathan P. "La estructura de la perezona", (1965), *Bol. inst. quim. univ. nat. autón. Méx.* XVII, 3-15.
- (9) Sánchez C., Cárdenas J., Rodríguez-Hahn L. "Abietane diterpenoids from *Salvia anastomosans*", (1989), *Phytochemistry*, 28, 6, 1681-1684.
- (10) Edwards O. E., Feniak G., Los M. "Diterpenoids quinones of *Inula royleana D.C.*" (1962), *Can. J. Chem.*, 40, 1540-1546.
- (11) Gaviño Ramírez R. L. Estudio fitoquímico de *Salvia recurva*
Tesis de maestría, Facultad de Química UNAM, México, 1994.
- (12) Fieser L., Fieser M. Reagents for organic synthesis
Vol 1, pp 1202, Ed. John Wiley & Sons USA 1967.
- (13) Organic Synthesis Coll. Vol. IV pp 836 Ed. John Wiley & Sons USA 1963.
- (14) Miyase T., Rüedi P., Eugster C. H. "Diterpenoide Drüsenfarbstoffe aus Labiaten" (1977), *Helv. Chim. Acta*, 60, 8, 2789-2803

- (15) a) Wenkert E., McChesney J. D., Watts D. J. (1970) *J. Org. Chem.*, 35, 2422.
 b) Frontana B., Cárdenas J., Rodríguez-Hahn L. "Diterpenoids from *Salvia couleri*", (1994), *Phytochemistry*, 36, 3, 739-741.
- (16) Wawzonek S., Berkey R., Blaha W., Runner E. "Polarographic studies in acetonitrile", (1956), *J. Electrochem. Soc.*, 103, 8, 456-459.
- (17) Gonzales Bravo F. J. Estudio voltamperométrico y cronoamperométrico de la electroreducción de perezona en acetonitrilo
 Tesis de Maestría, CINVESTAV I.P.N., México, 1993.
- (18) Baeza J. A. Manual de trabajos prácticos de métodos electrométricos
 Ed. Facultad de Química UNAM, México, 1989.
- (19) Bard A. J., Faulkner L. R. Electrochemical methods. Fundamentals & Applications
 Ed. John Wiley & Sons USA 1980.
- (20) Manousek O., Volke J., Hlavaty J. "Organic electrosynthesis on a laboratory scale", (1980), *Electrochimica Acta*, 25, 515-519.
- (21) Little D.R., Weinberg N.L. Electroorganic synthesis: Festschrift for Manuel Baizer.
 Ed. Dekker USA 1992
 Evans D., Rühl J. "Are mechanistic studies relevant to electroorganic synthesis..."
- (22) Tallec A. Electrochimie organique
 Ed. Masson France 1985.
- (23) Simpson T.C., Durand Jr. R. "Reactivity of carbon dioxide with quinones", (1990), *Electrochimica Acta*, 35, 9, pp 1399.
- (24) Amatore C., Capobianco G. "Kinetics and mechanism of self-protonation reactions in organic electrochemical processes", (1985), *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 1815.
- (25) a) Edwards T.G., Grinter R. "Polarography studies of some quinones and their hidroxil derivatives", (1968), *Trans. Faraday Soc* 64, 1070.
 b) Jones R., Spostwood T. "Polarography of anthraquinone derivatives in DMF: effect of hydrogen bonding", (1962), *Austral. J. Chem.*, 15, 492.
- (26) The Merck Index: an encyclopedia of chemicals and drugs
 10^a ed., USA 1986.

- (27) Feilg F. Pruebas a la gota en el análisis orgánico
Ed. El manual moderno, México, 1978
- (28) Brieskorn C. H., Fuchs A. "The structure of carnosol". (1964), *J. Organic. Chem.*,
29, 2293.
- (29) Levy G.C., Nelson C. Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance for organic chemists
Ed. John Wiley & Sons USA 1972
- (30) a) Gopalakrishna M.R., "Electrochemical studies of antitumor antibiotics"
(1978), *J. Electrochem. Soc.*, 125, 534
b) Coleman J. P., Naser-ud-din, Gilde H. "Electroorganic reactions. Part I The
cathodic cleavage...", (1973), *J. Chem. Soc. Perkin II*, 1903
- (31) Cárdenas J. Rodríguez-Hahn L. "Abietane and Icetexane diterpenoids from *Salvia
candicans*", (1995), *Phytochemistry*, 38, 1, 199
- (32) Pouchert C.J. The aldrich library of NMR spectra
2^a ed., Ed. Aldrich, USA, 1983

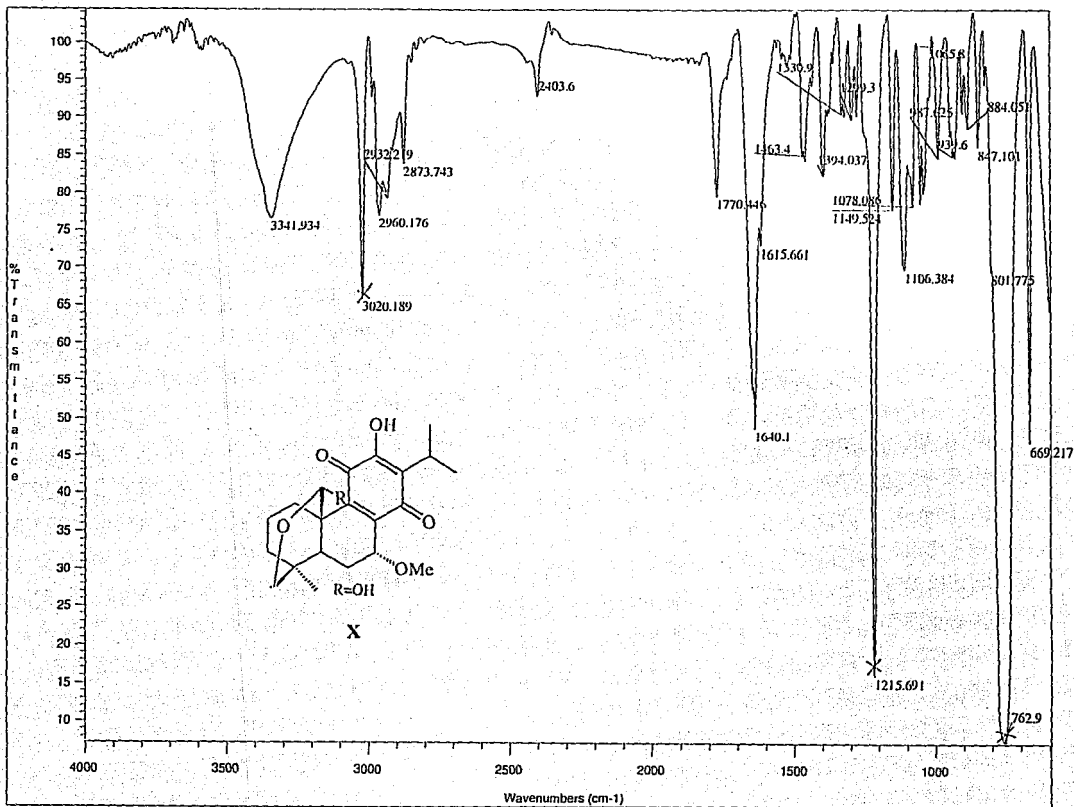
ANEXO I

Simbolos y Nomenclatura:

Simbolo Significado

A	Ampers, Unidad de corriente electrica
A	Area del electrodo (cm^2)
C	Coulombs, Unidad de carga eléctrica
C_0	Concentración Molar (mol/l)
D	Coefficiente de difusión (cm^2/seg)
E	Potencial eléctrico (Volts)
E_p	Potencial de pico (V)
E_{pa}	Potencial de pico anódico (V)
E_{pc}	Potencial de pico catódico (V)
E_i	Potencial impuesto por el equipo (V)
E_{ref}	Potencial del electrodo de referencia (V)
ΔE_{medido}	Diferencia de potencial detectado externamente (V)
F	Constante de Faraday, carga de una mol de e^- (C)
I	Corriente eléctrica (A)
I_p	Corriente de pico (A)
I_{pa}	Corriente de pico anódico (A)
I_{pc}	Corriente de pico catódico (A)
I_{medida}	Corriente detectada externamente (A)
$I_{difusión}$	Corriente por transporte por difusión de especies (A)
$I_{reacc. quim.}$	Corriente por una reacción química acoplada (A)
I_l	Corriente límite en electrodos giratorios (A)
Kcal	Kilocalorias
n	Número de electrones que intervienen en la reacción
ν	Viscosidad cinemática del disolvente (cm^2/seg)
Q	Carga eléctrica (C)
R	Constante de los gases ($\text{J mol}^{-1} \text{K}^{-1}$)
T	Temperatura (K)
V	Voltios, Unidad de potencial eléctrico
v	Velocidad de barrido de potencial (V/seg)
V	Volumen (l)
ω	Velocidad angular (Rad/seg)
TBAP	Perclorato de tetrabutilamonio
TFMSM	Trifluorometansulfonato de metilo

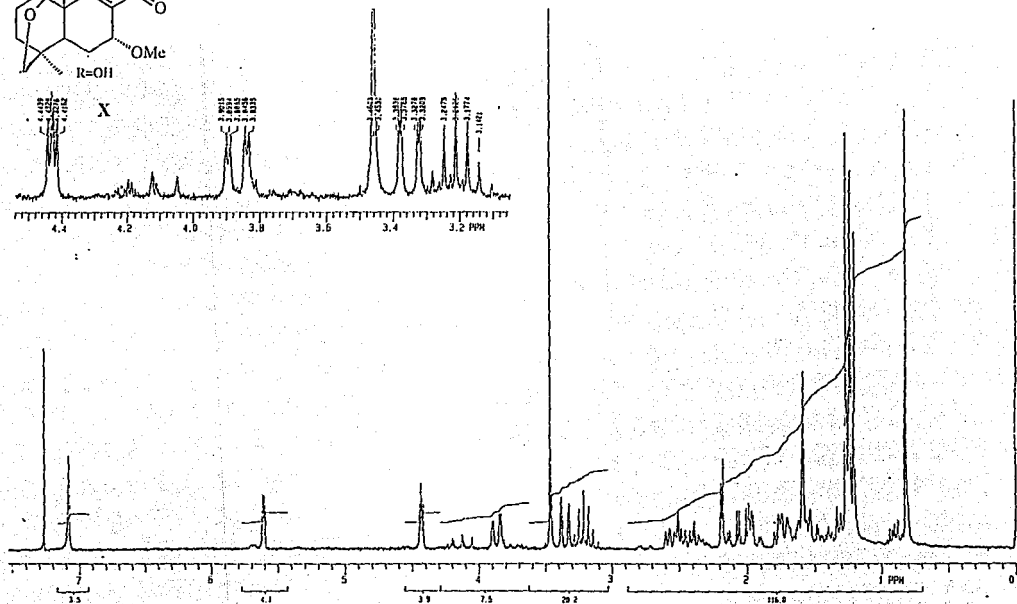
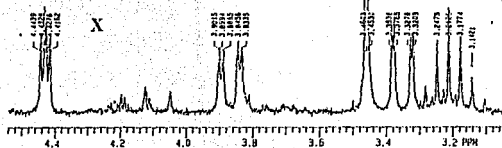
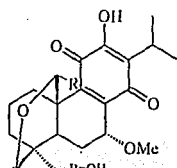
ESPECTROS



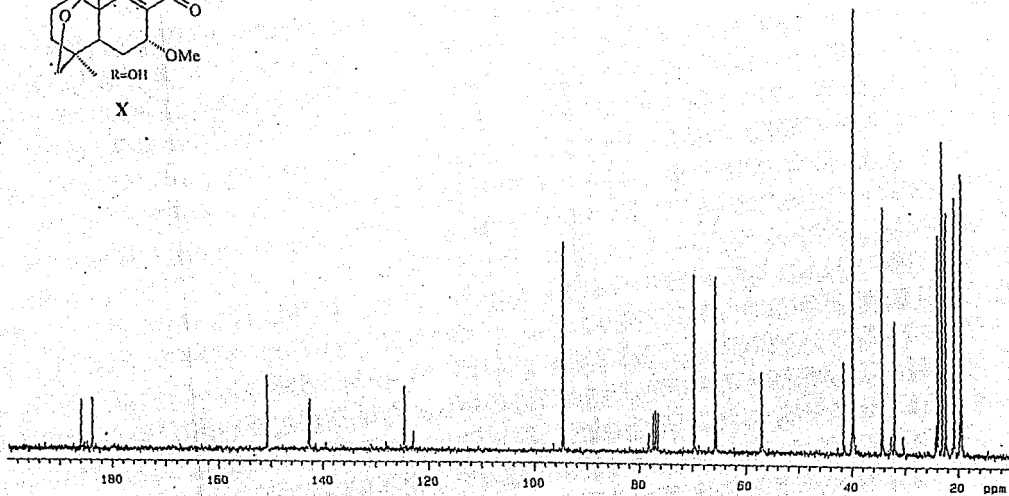
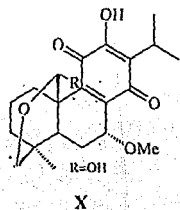
ESPECTRO # 1

HOJAS

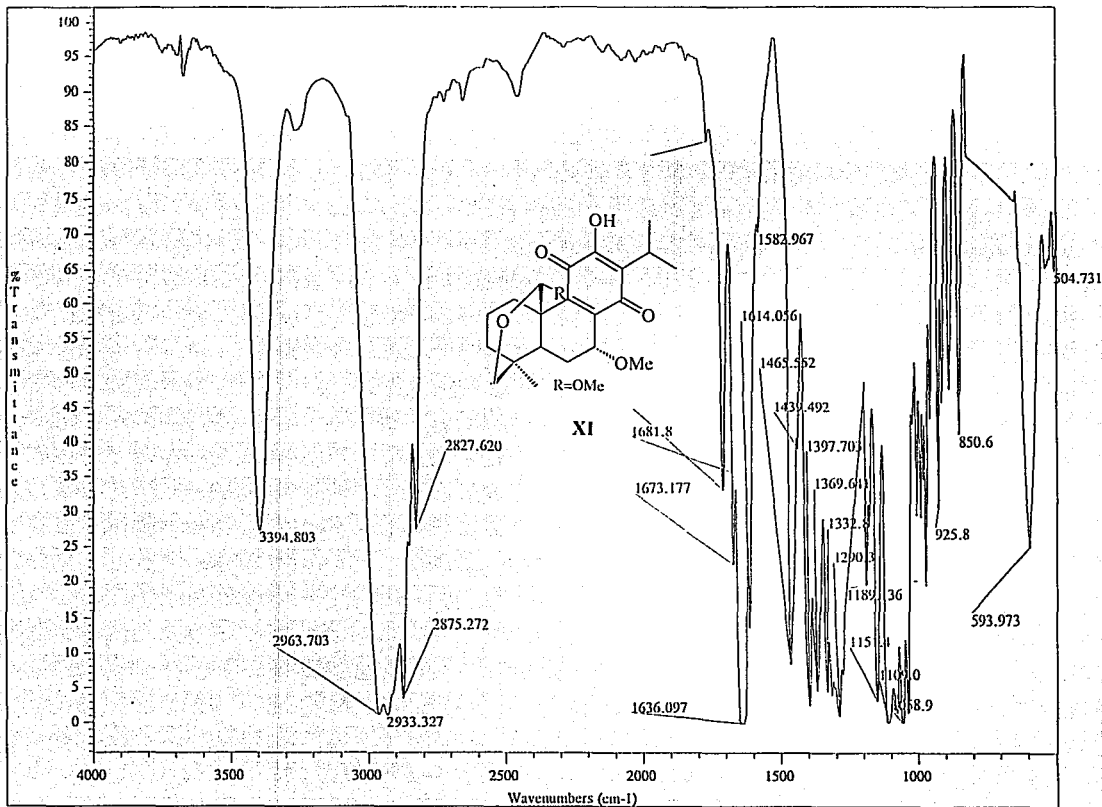
sin paginacion



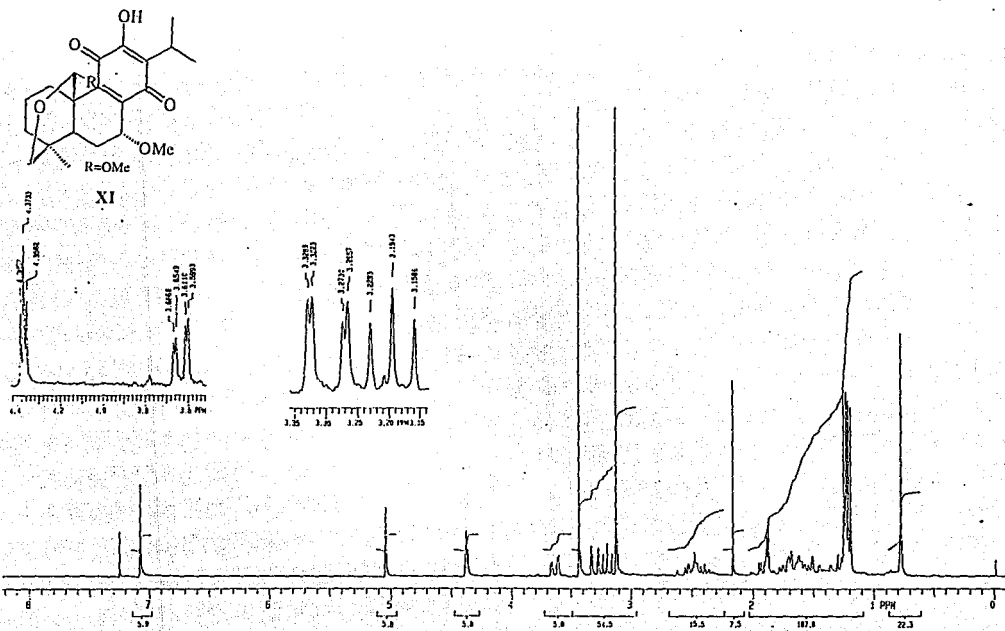
ESPECTRO # 2



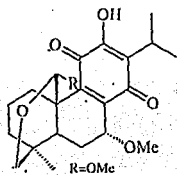
ESPECTRO #3



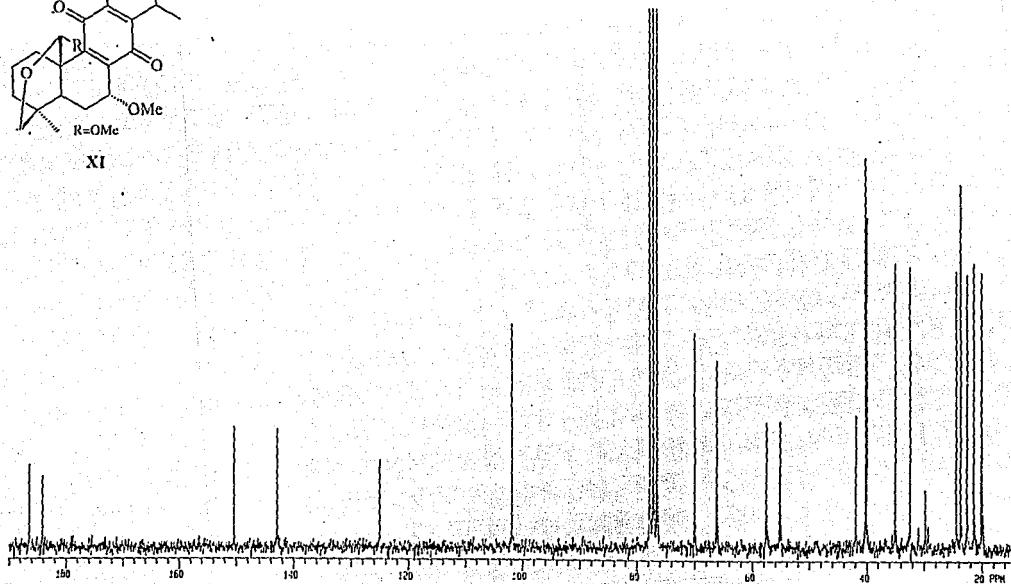
ESPECTRO # 4



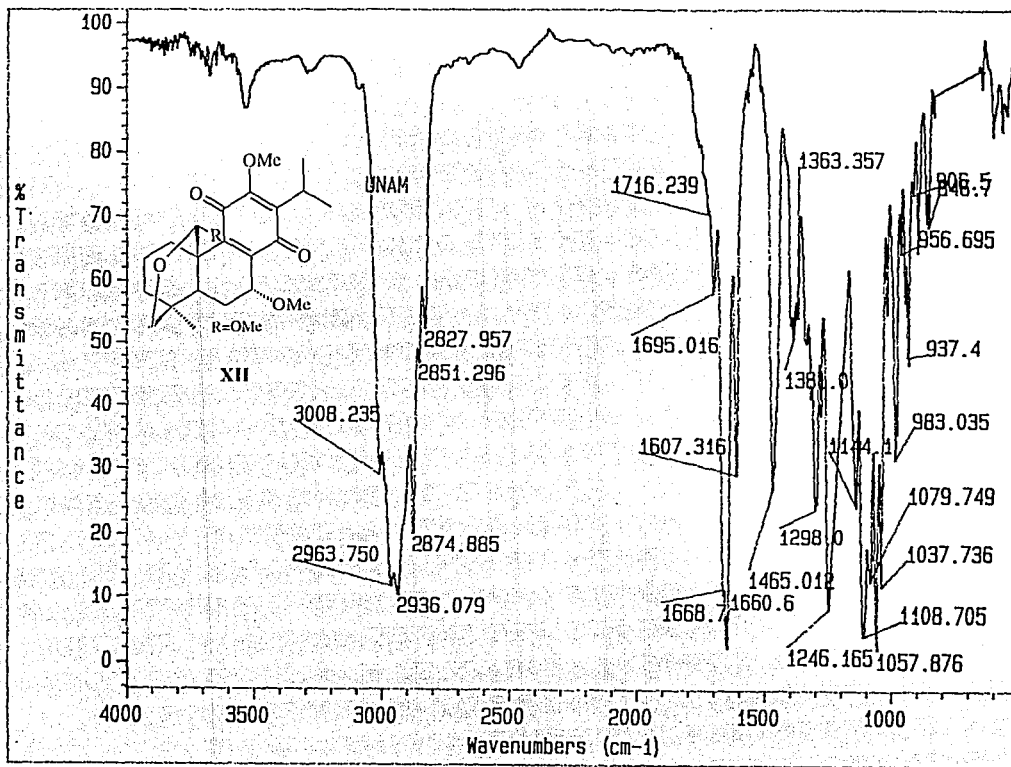
ESPECTRO # 5



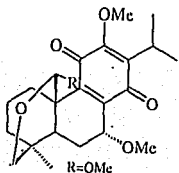
XI



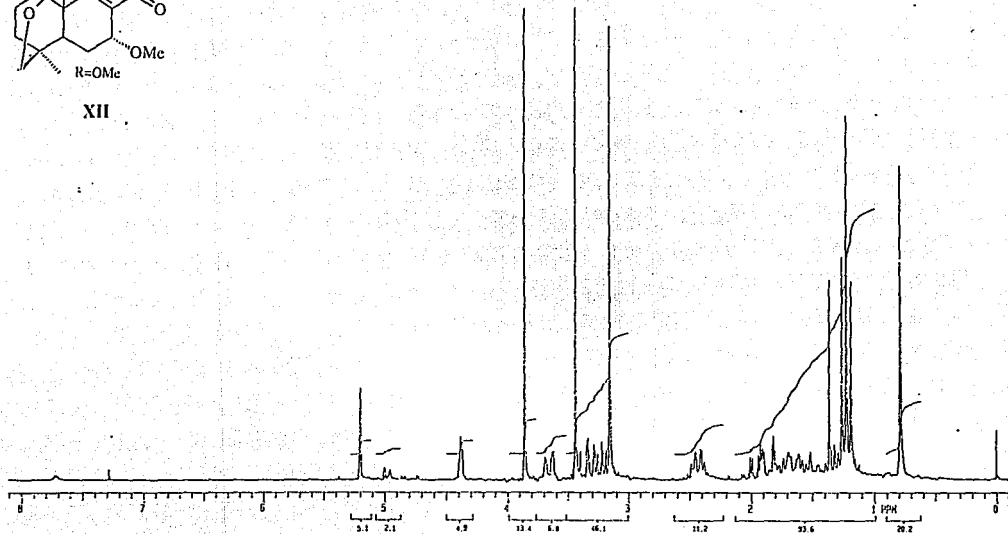
ESPECTRO # 6



ESPECTRO # 7



XII

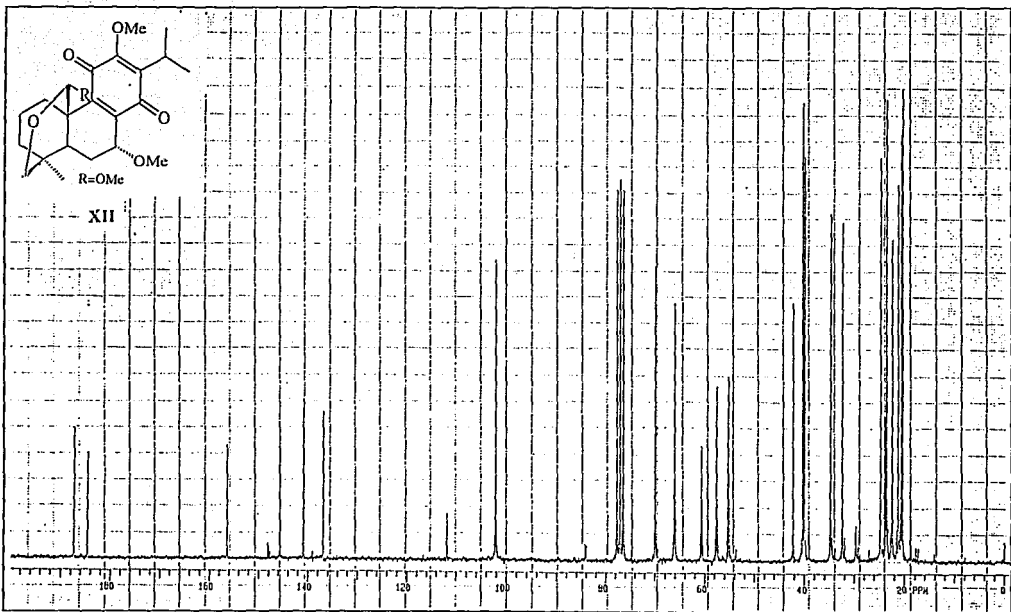


ESPECTRO # 8

AMERICAN

INSTRUMENTS

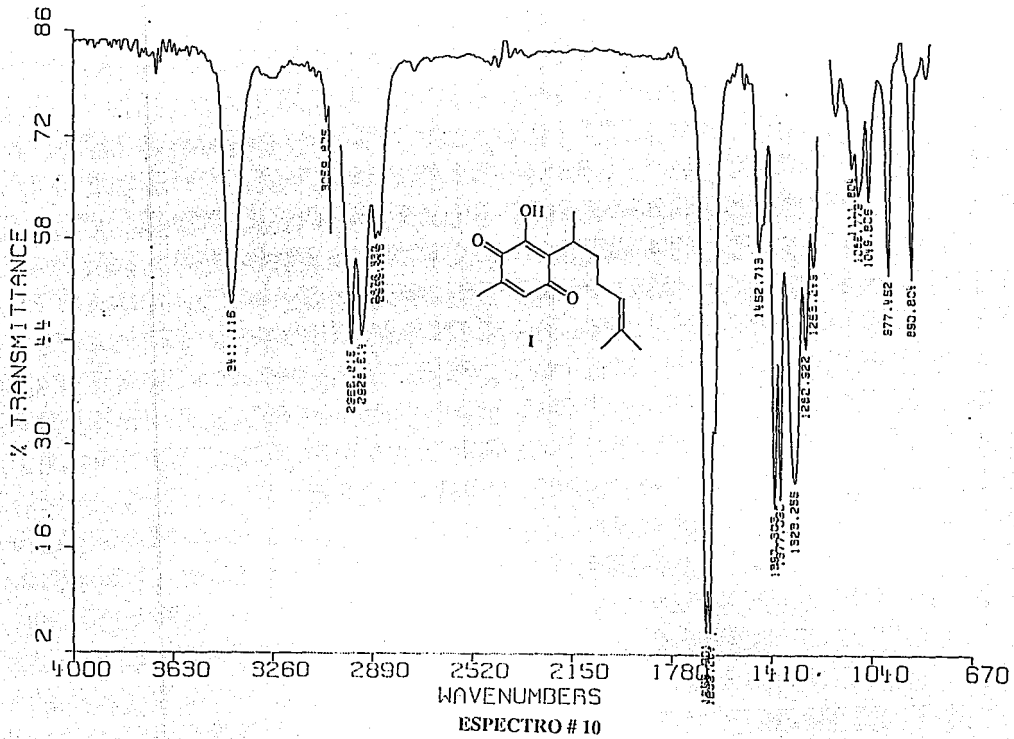
MODEL 100

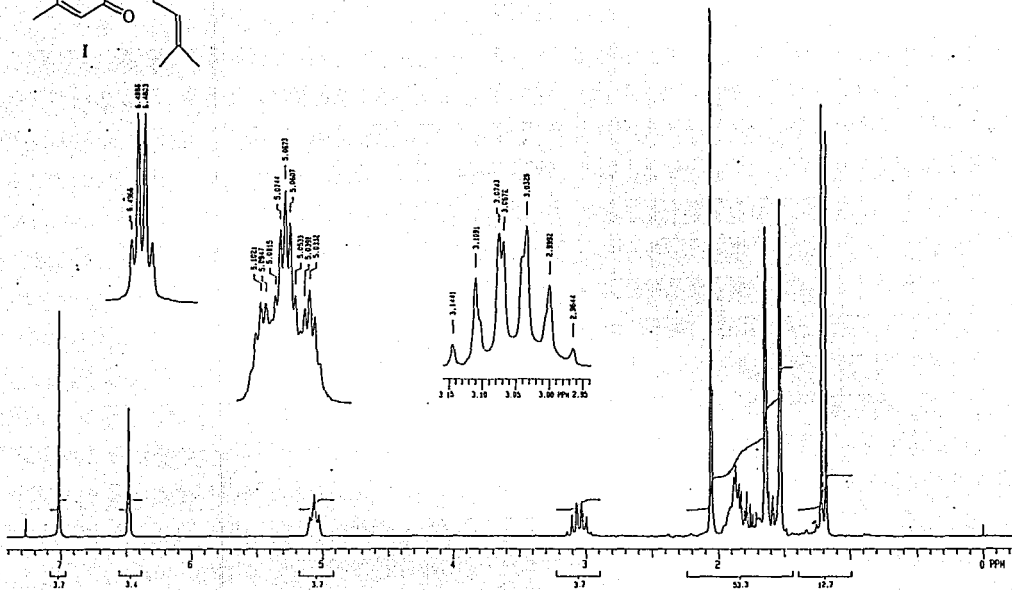
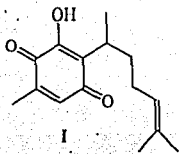


EXPERIMENT	EXPERIMENT	EXPERIMENT	EXPERIMENT
Sample Name _____	Sample Name _____	Sample Name _____	Sample Name _____
Concn _____ %	Concn _____ %	Concn _____ %	Concn _____ %
Solvent _____	Solvent _____	Solvent _____	Solvent _____
Temp _____ °C	Temp _____ °C	Temp _____ °C	Temp _____ °C
Frequency _____ MHz	Frequency _____ MHz	Frequency _____ MHz	Frequency _____ MHz
Integration _____	Integration _____	Integration _____	Integration _____
Reference _____	Reference _____	Reference _____	Reference _____

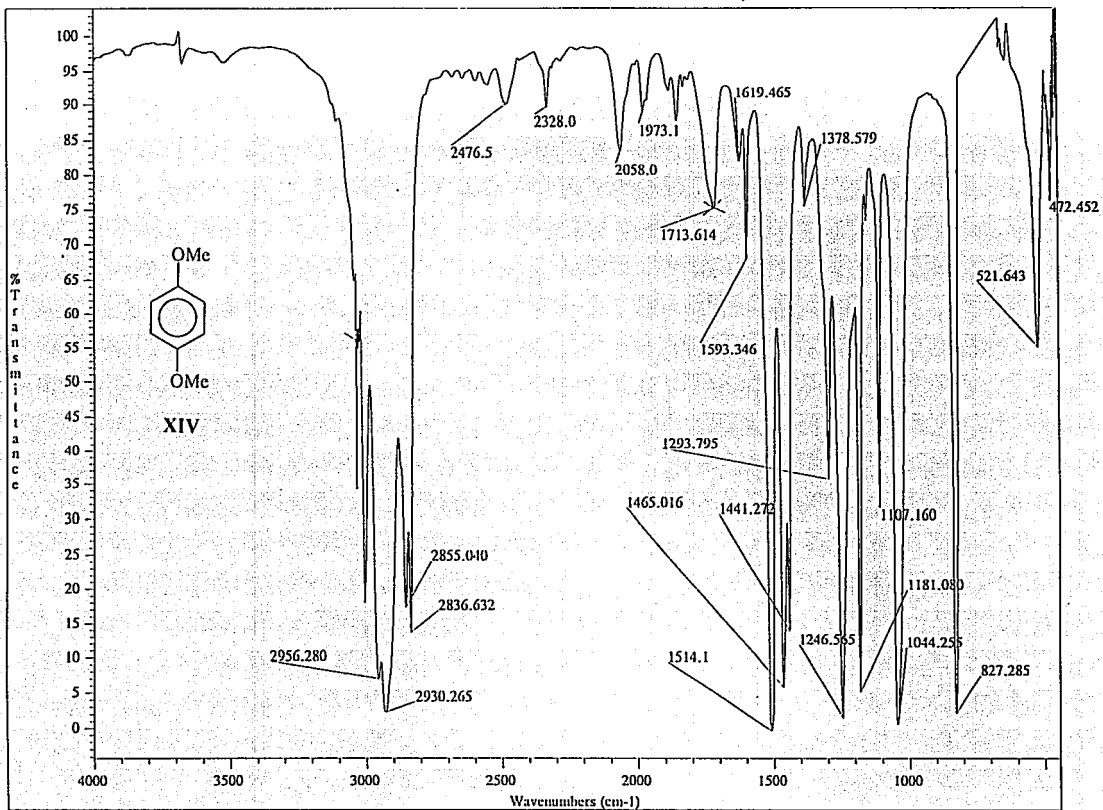
ESPECTRO # 9



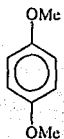




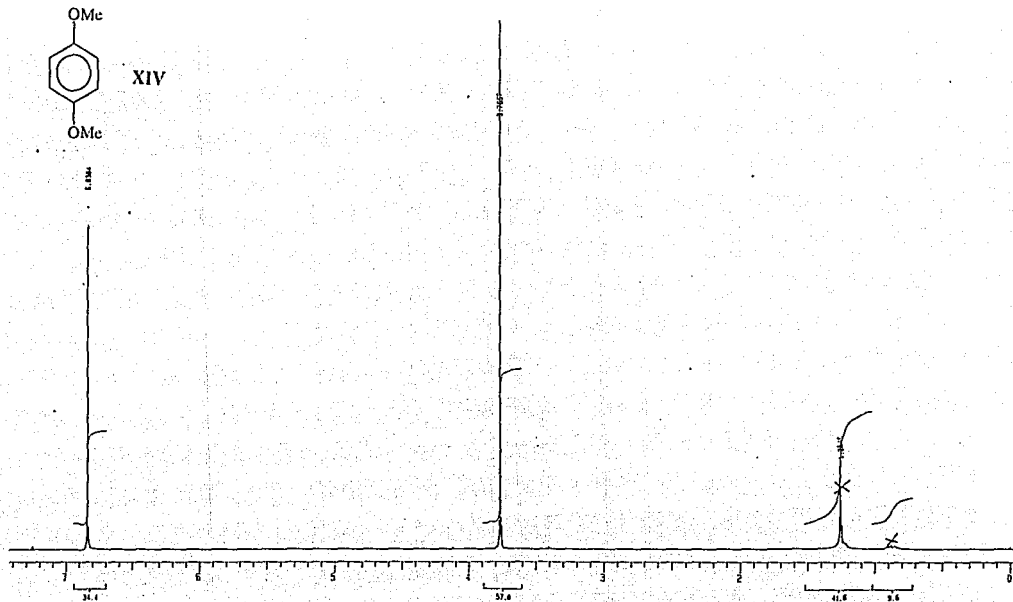
ESPECTRO # 11



ESPECTRO # 12



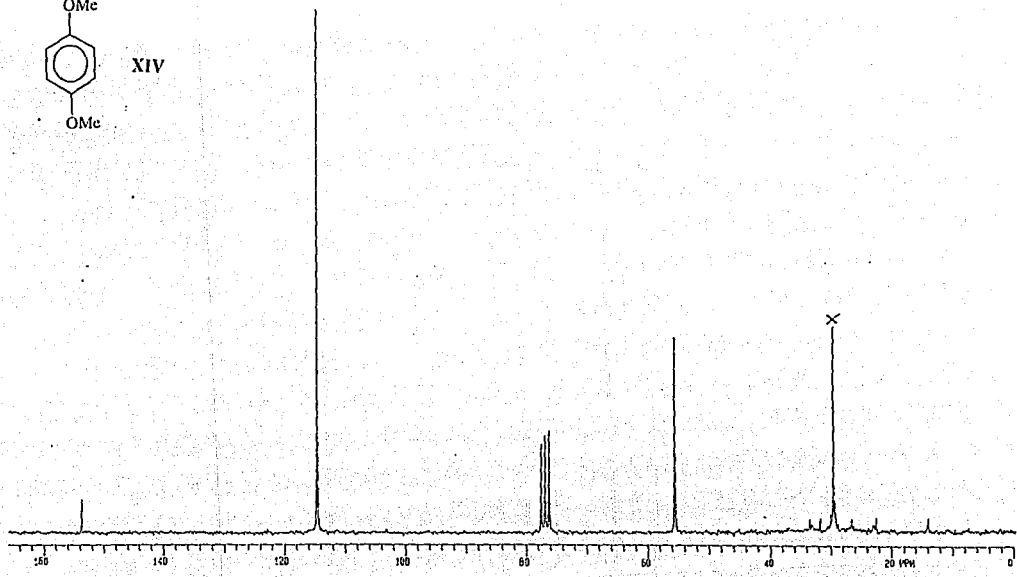
XIV



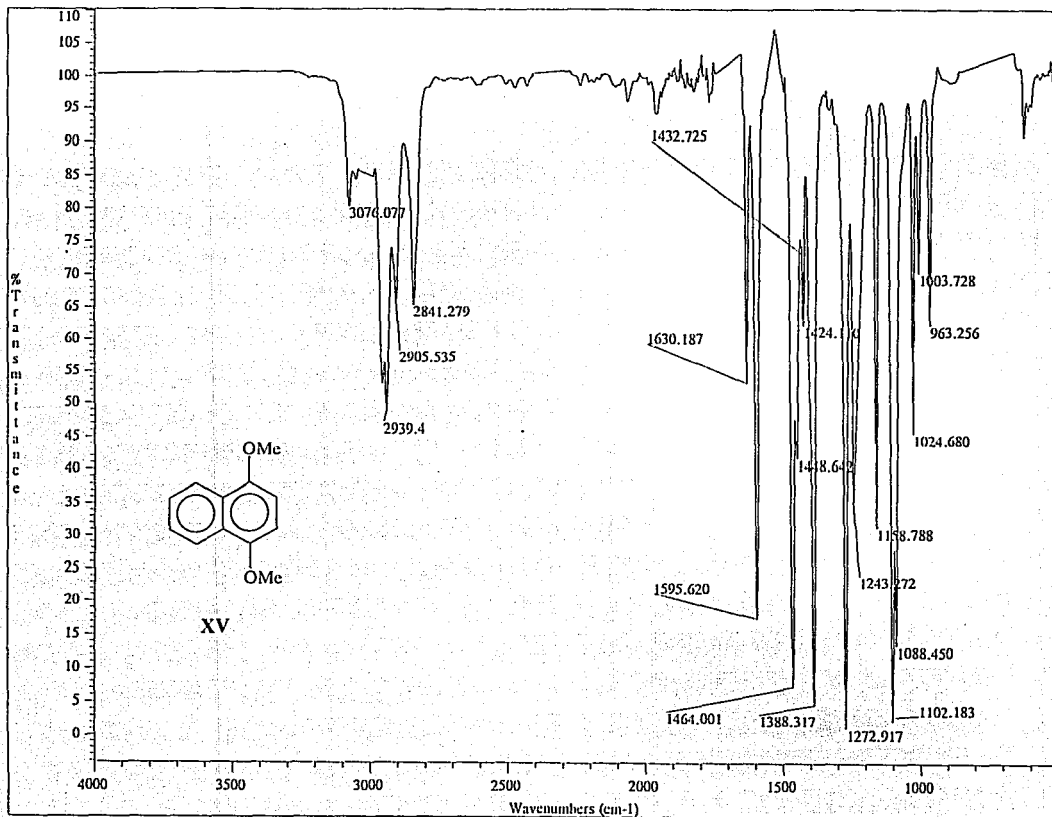
ESPECTRO # 13



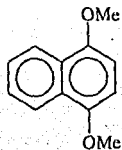
XIV



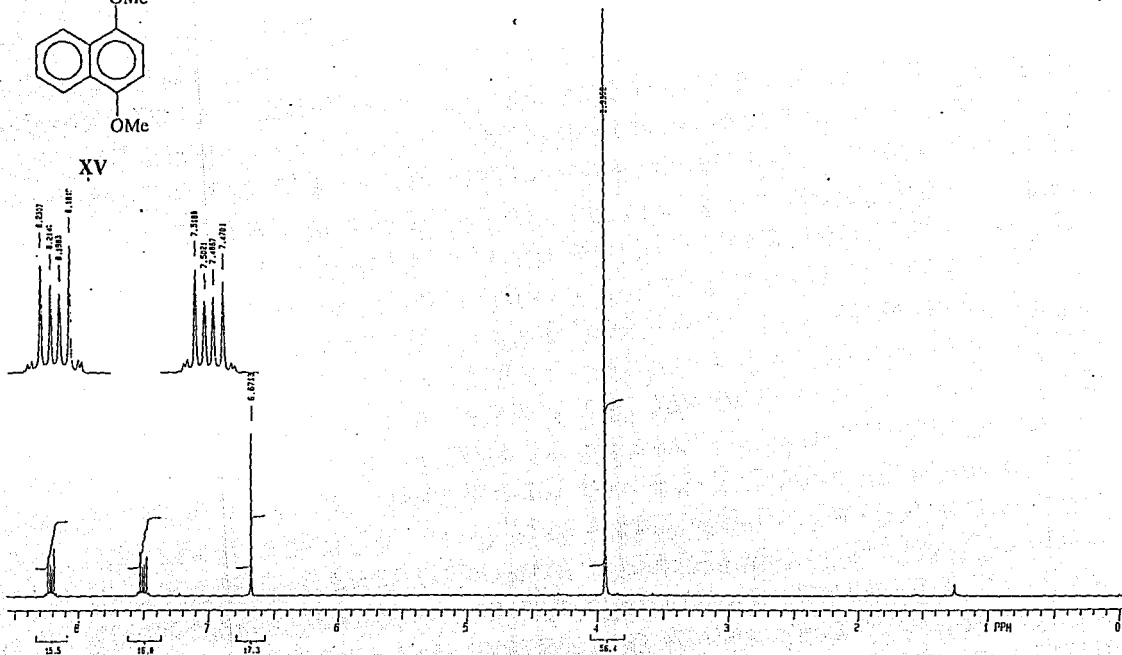
ESPECTRO # 14



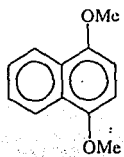
ESPECTRO # 15



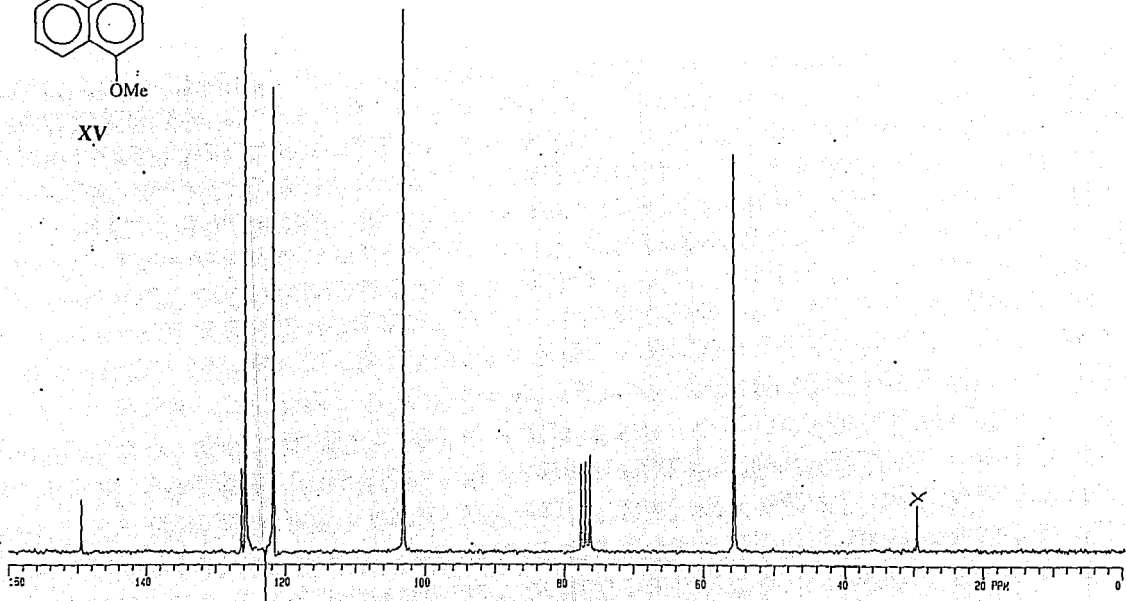
XV



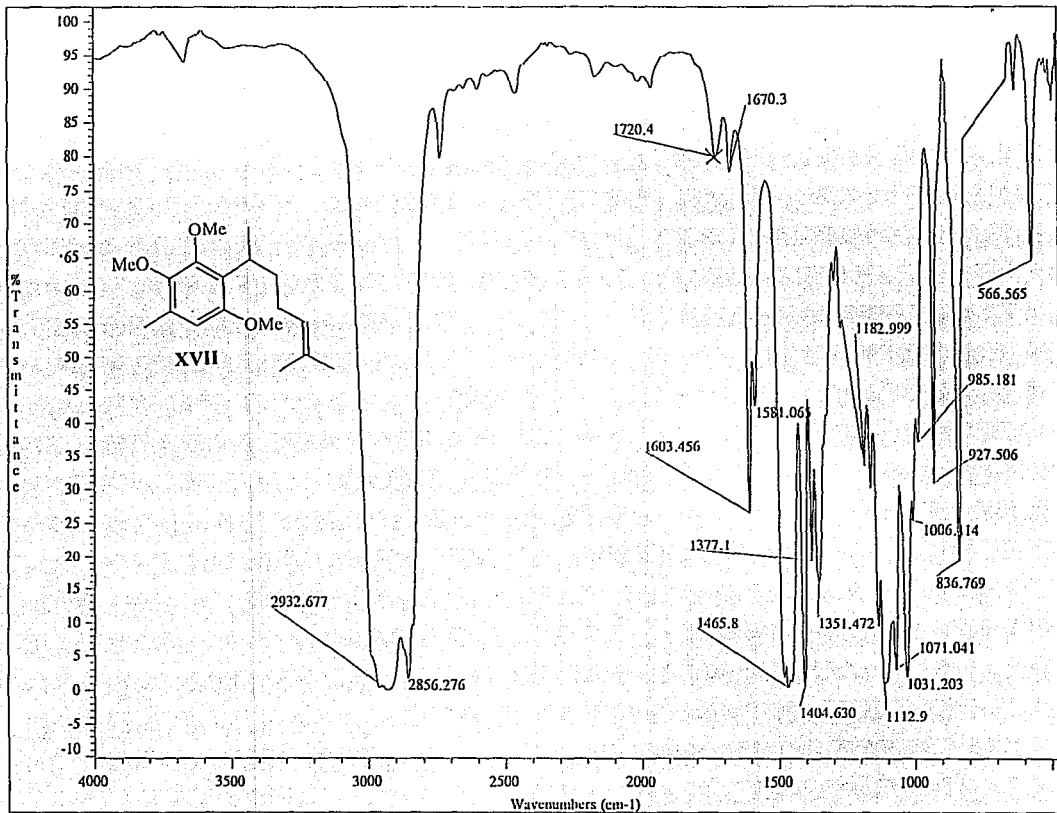
ESPECTRO # 16



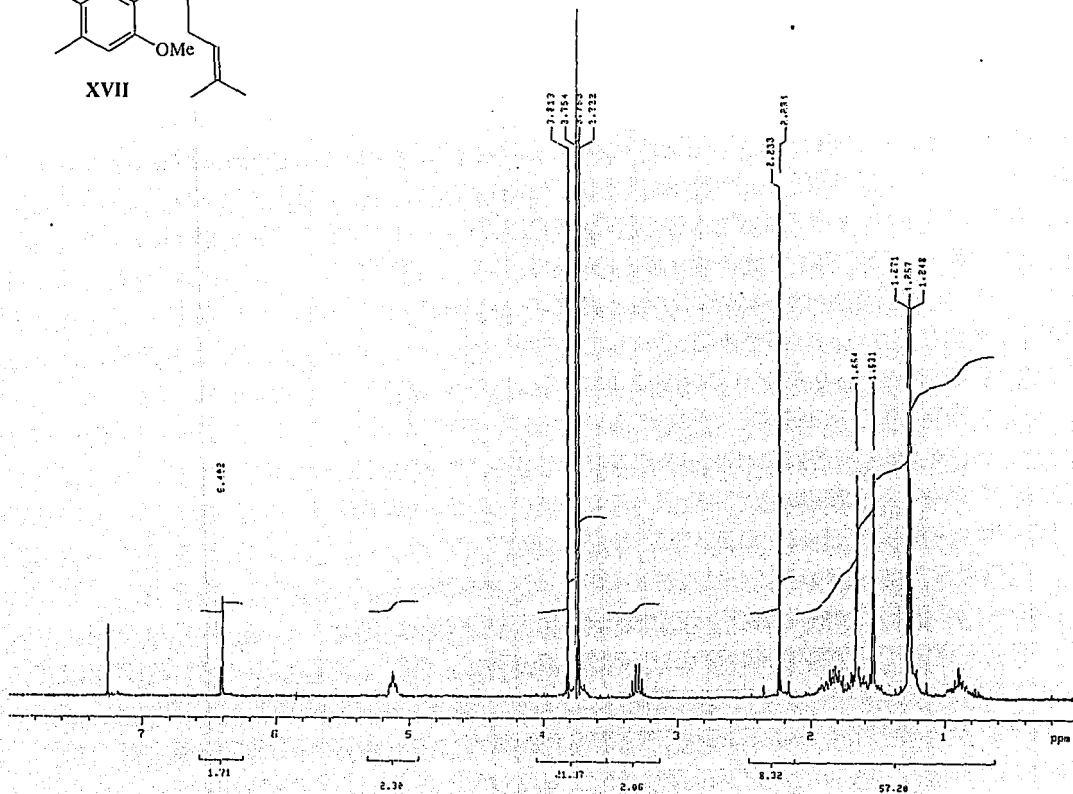
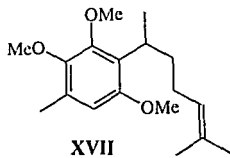
XV



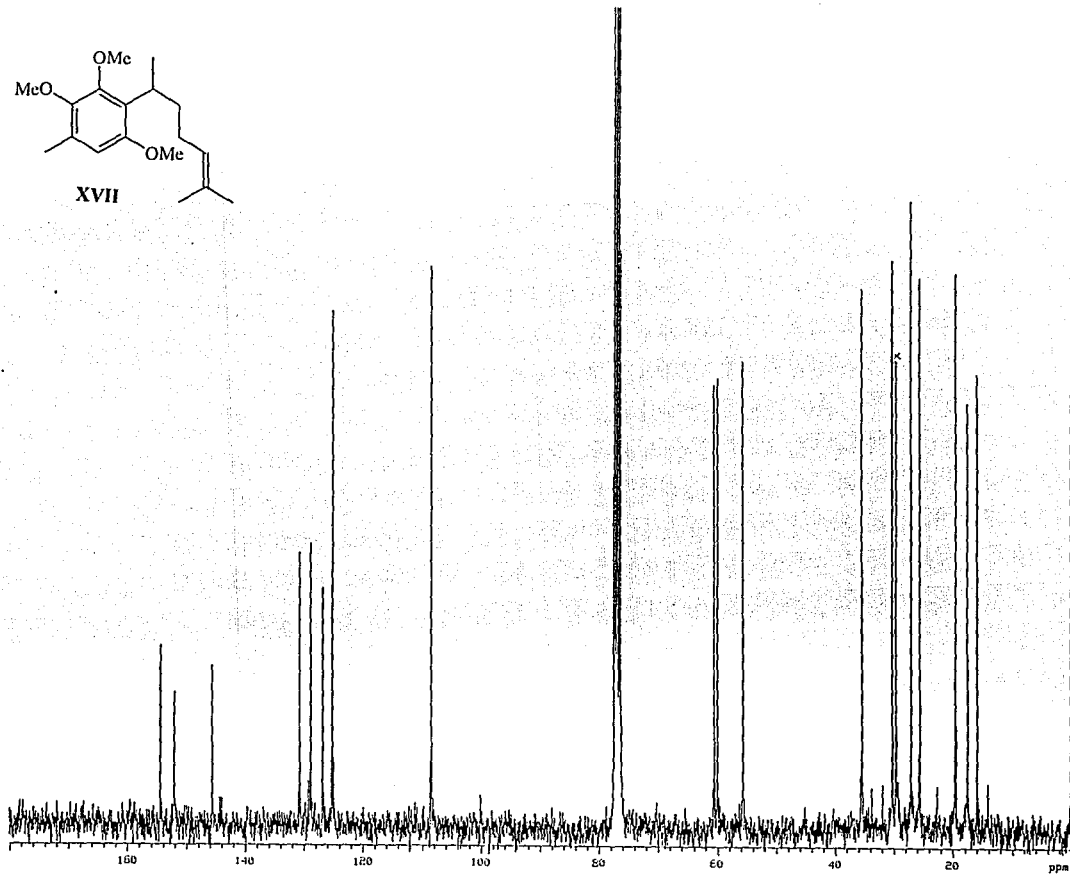
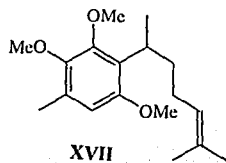
ESPECTRO # 17



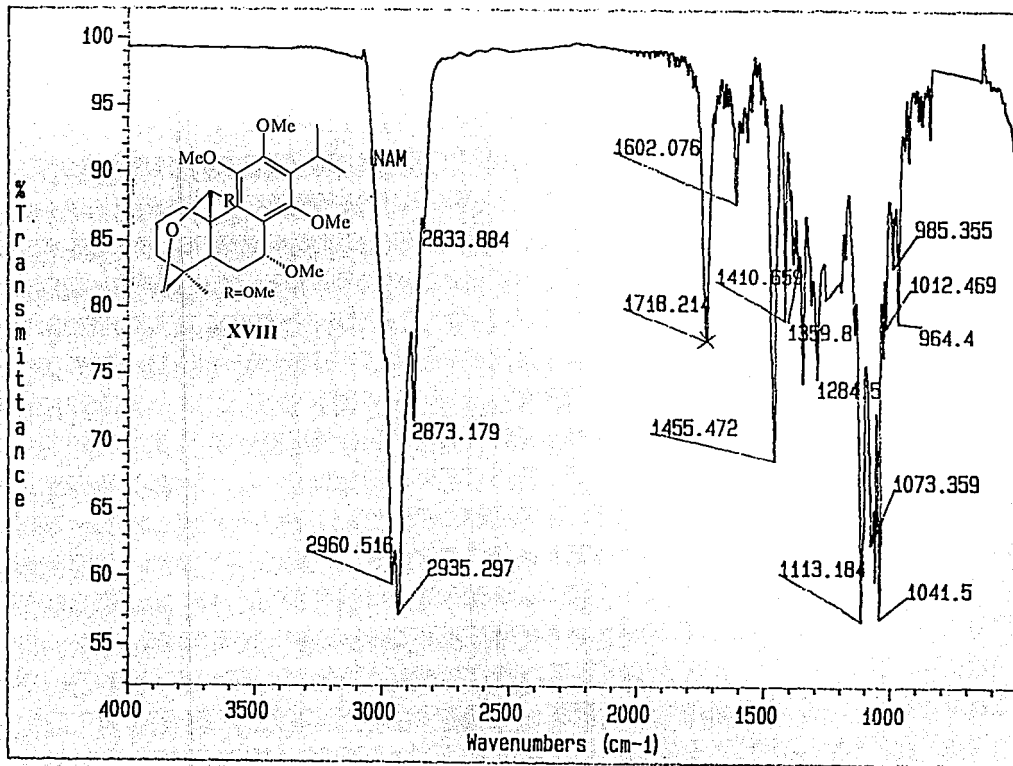
ESPECTRO # 18



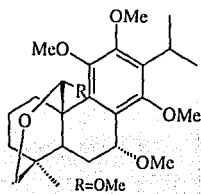
ESPECTRO # 19



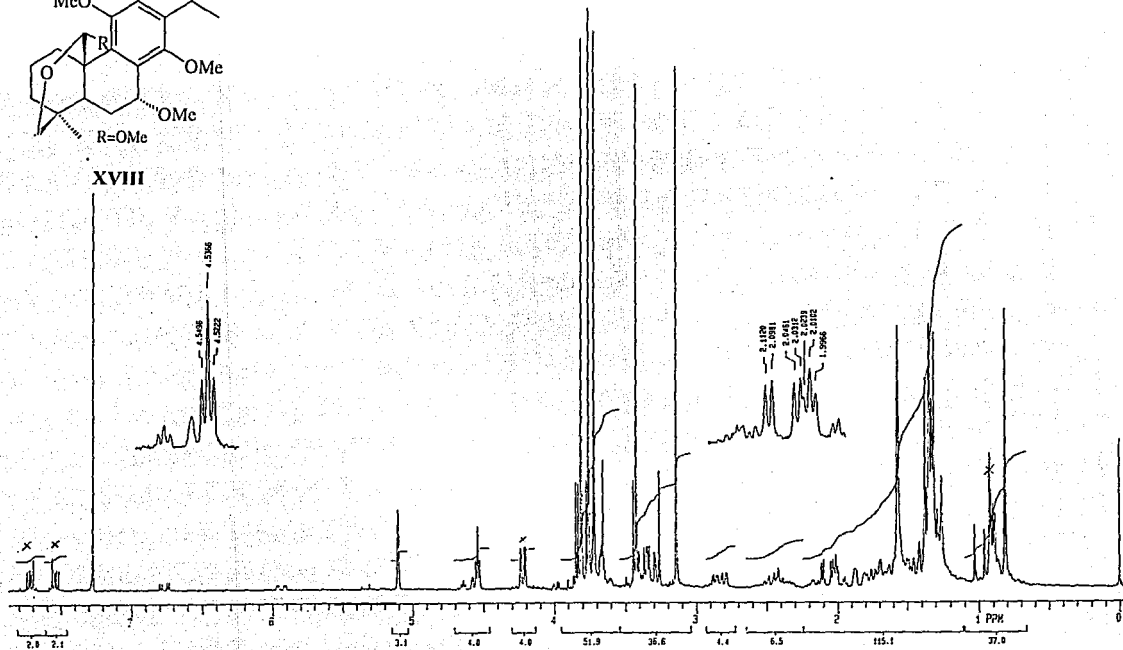
ESPECTRO # 20



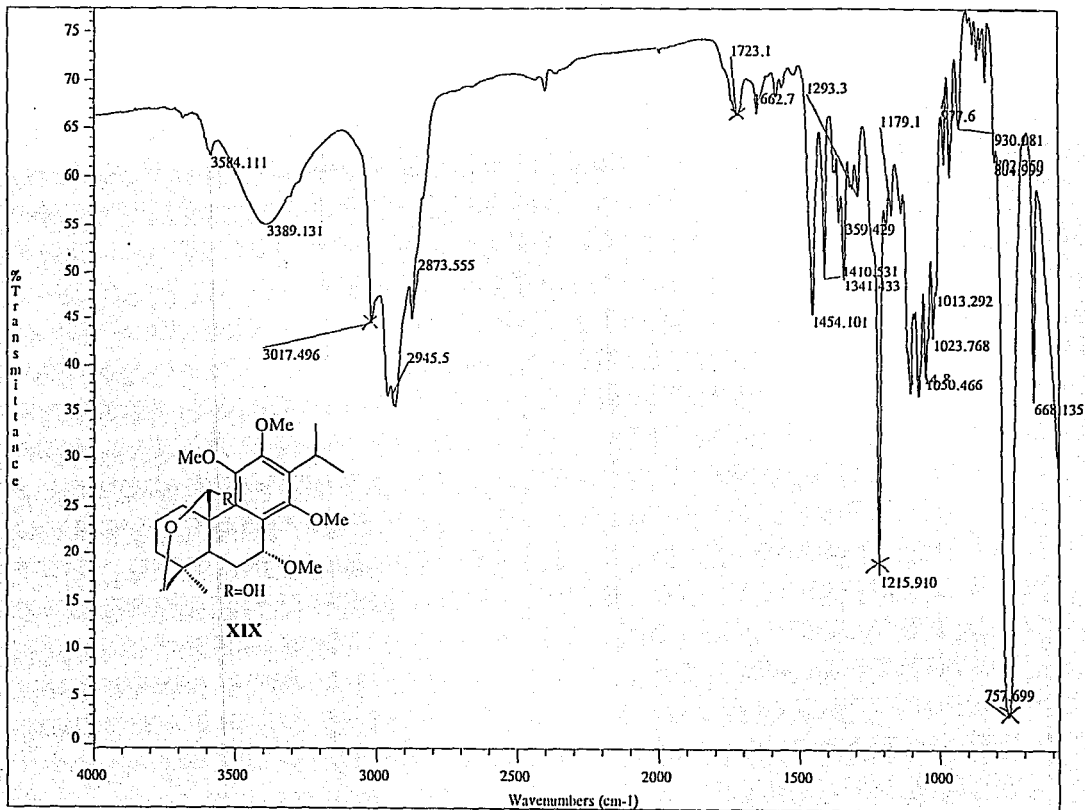
ESPECTRO # 21



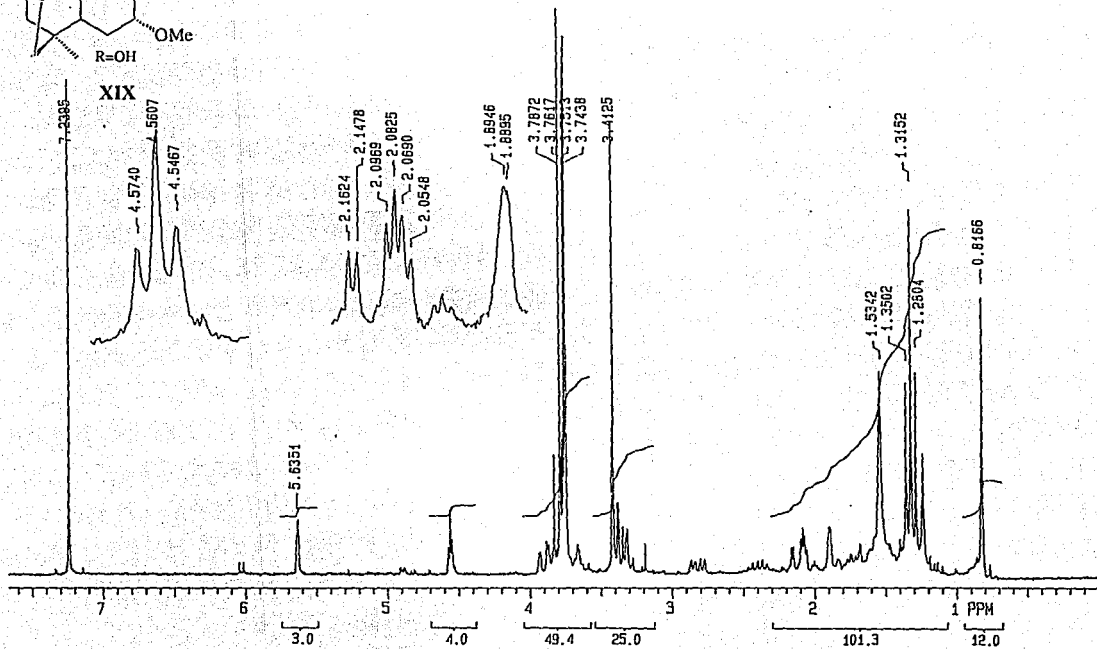
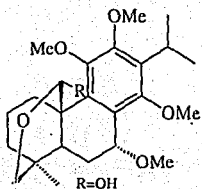
XVIII



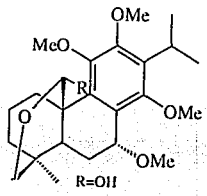
ESPECTRO # 22



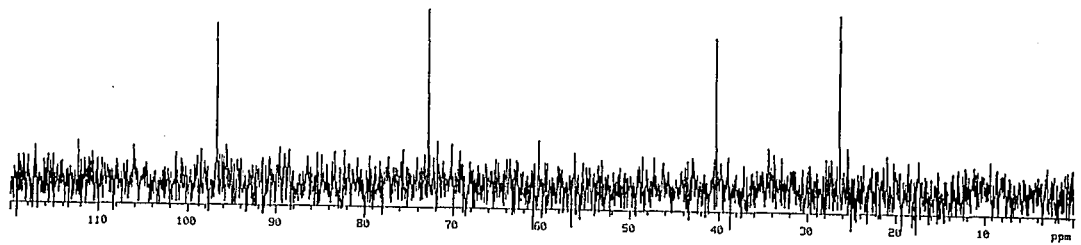
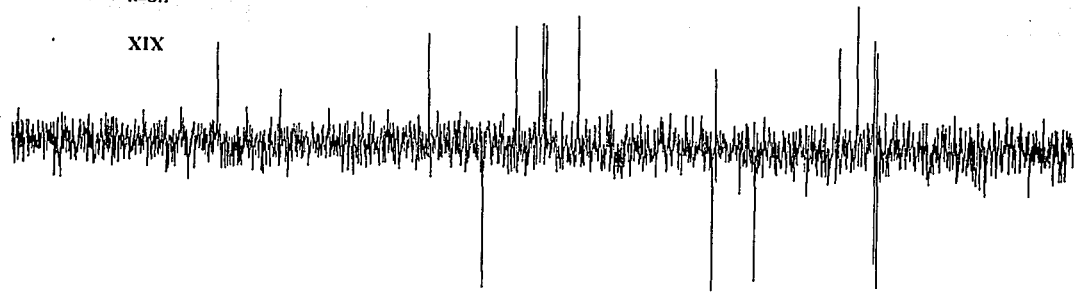
ESPECTRO # 23



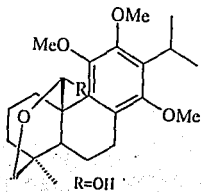
ESPECTRO # 24



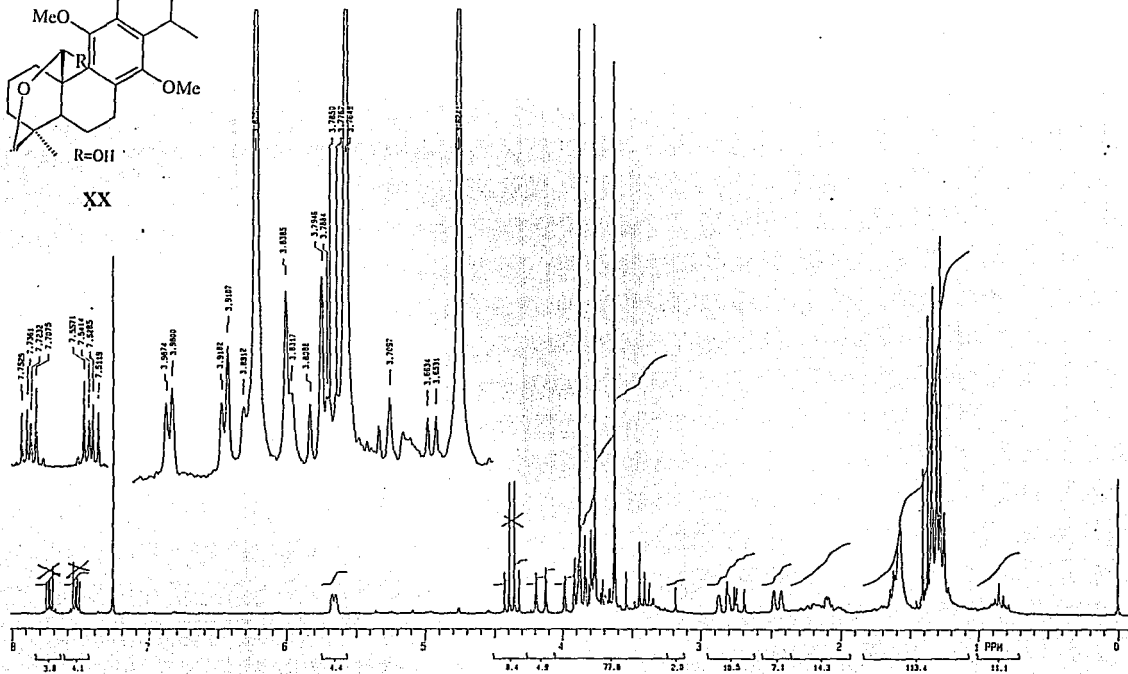
XIX



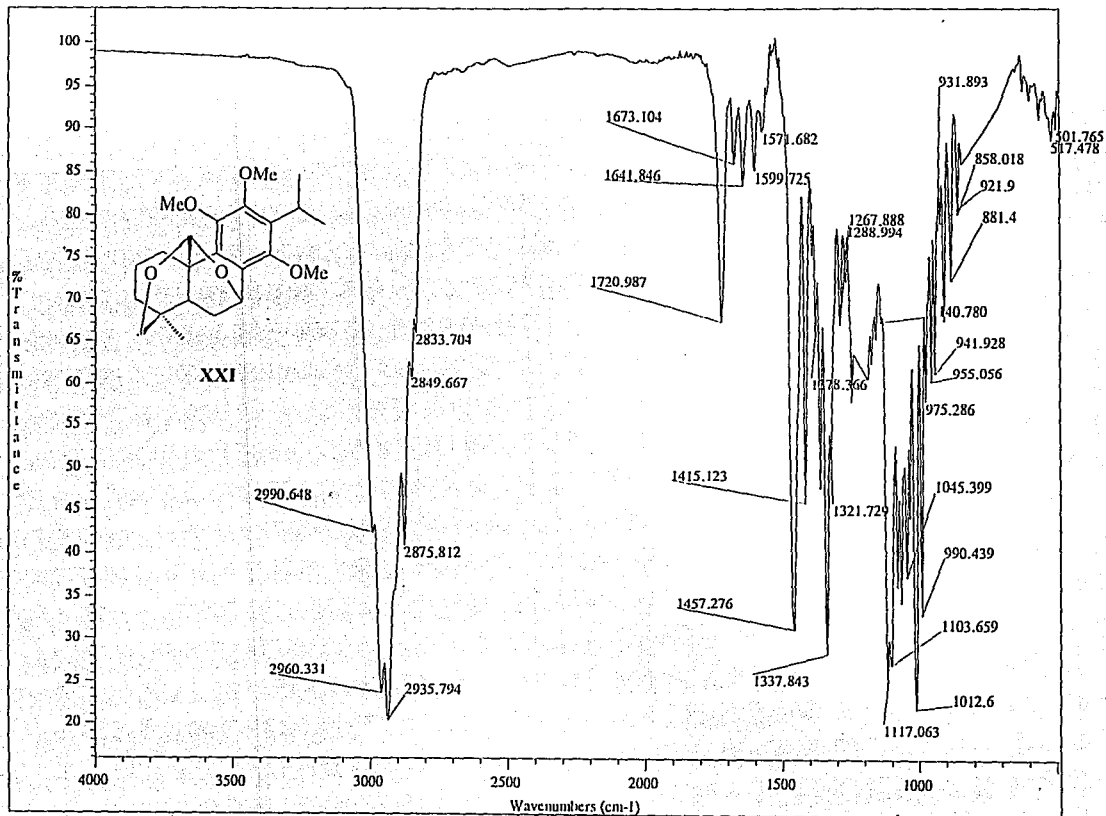
ESPECTRO # 25



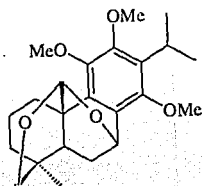
XX



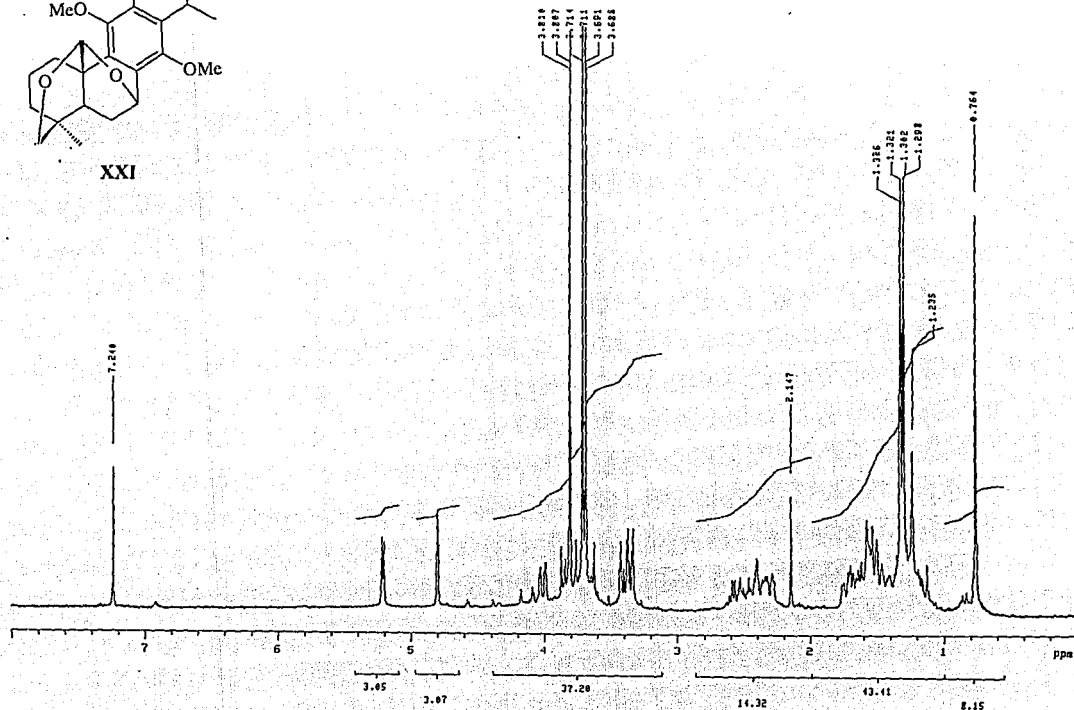
ESPECTRO # 26



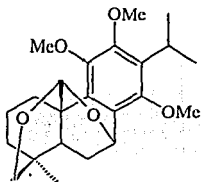
ESPECTRO # 27



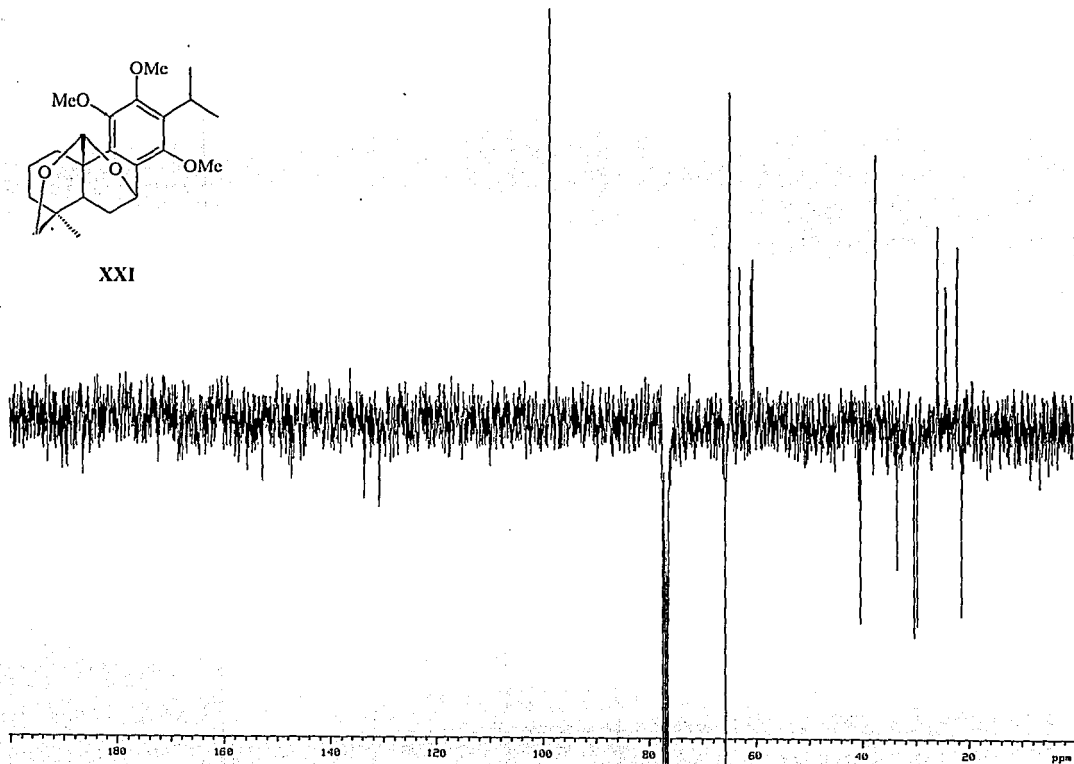
XXI



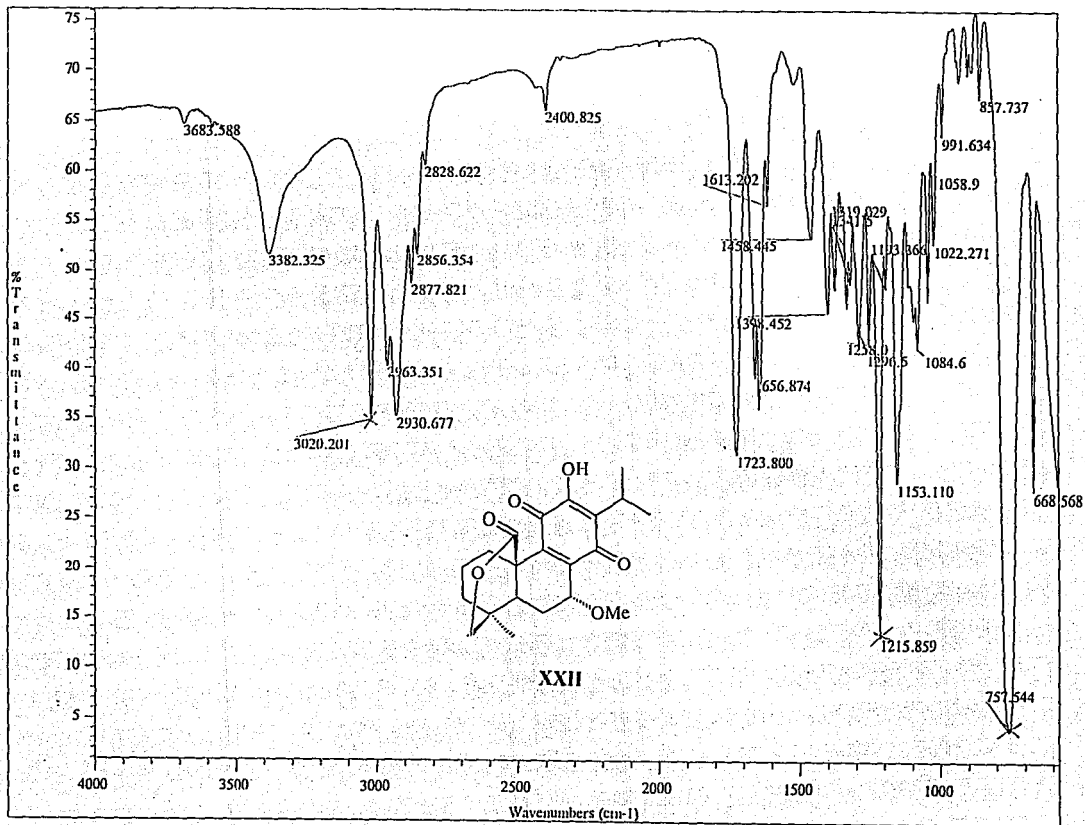
ESPECTRO # 28



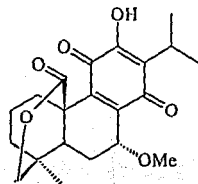
XXI



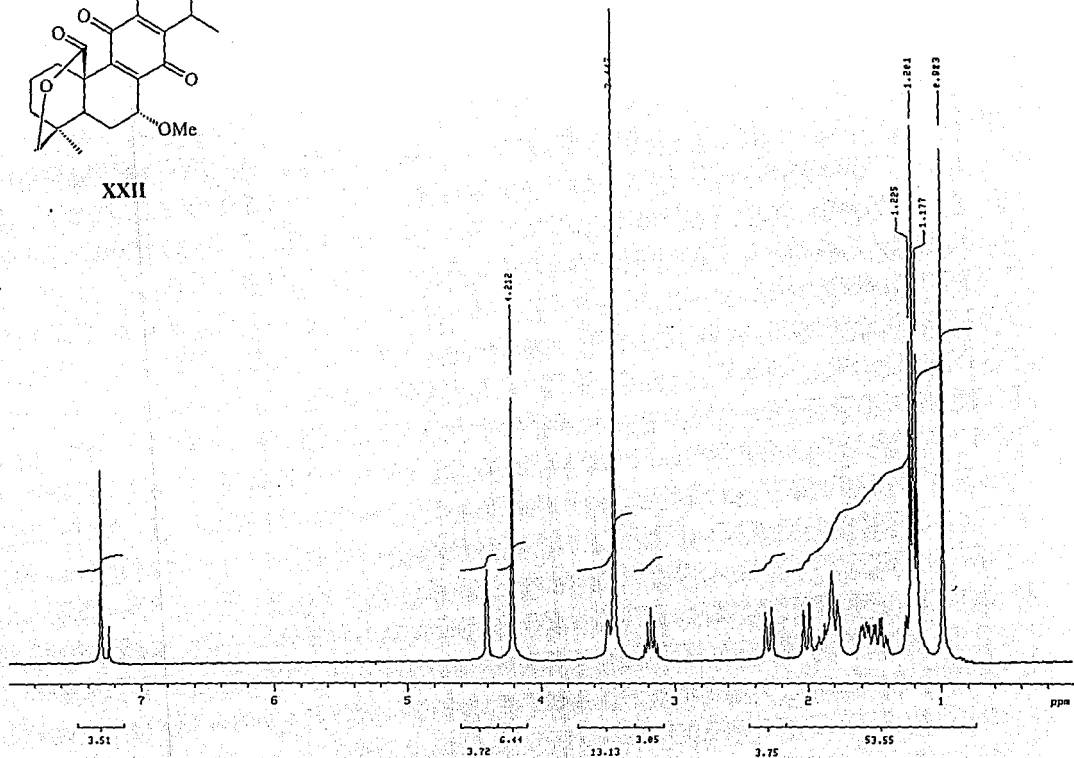
ESPECTRO # 29



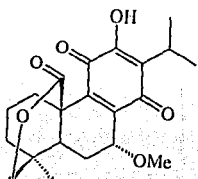
ESPECTRO # 30



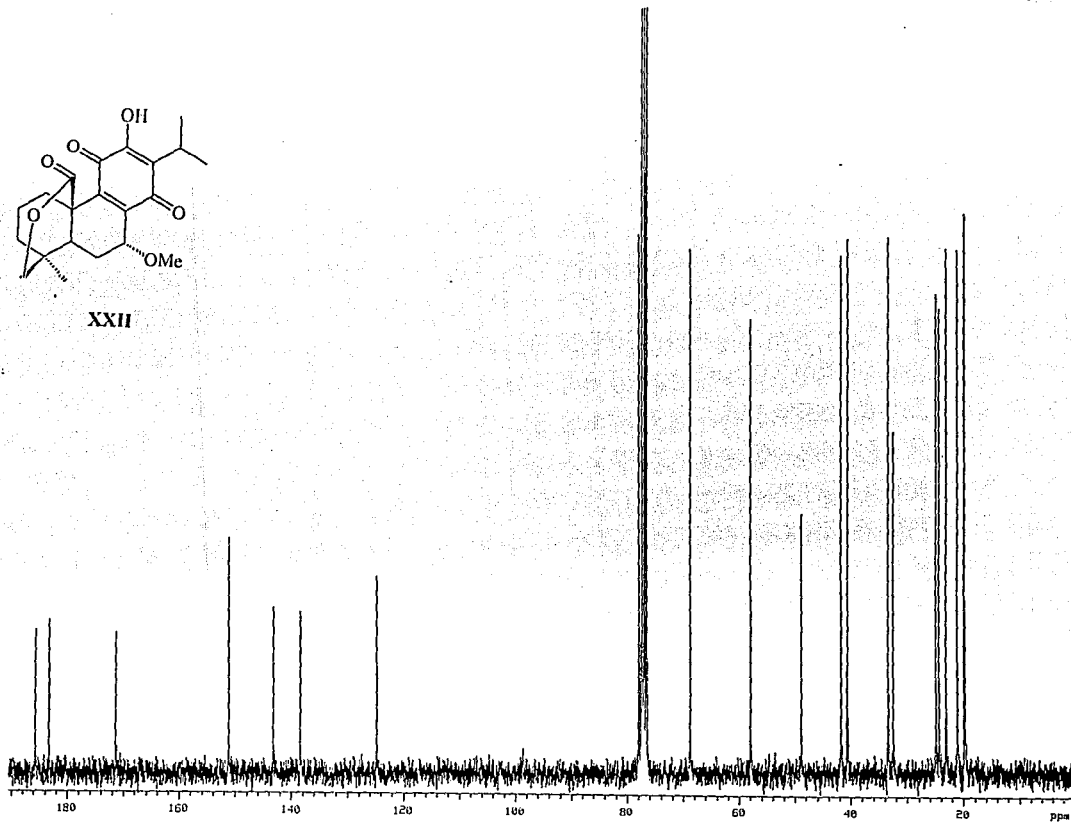
XXII



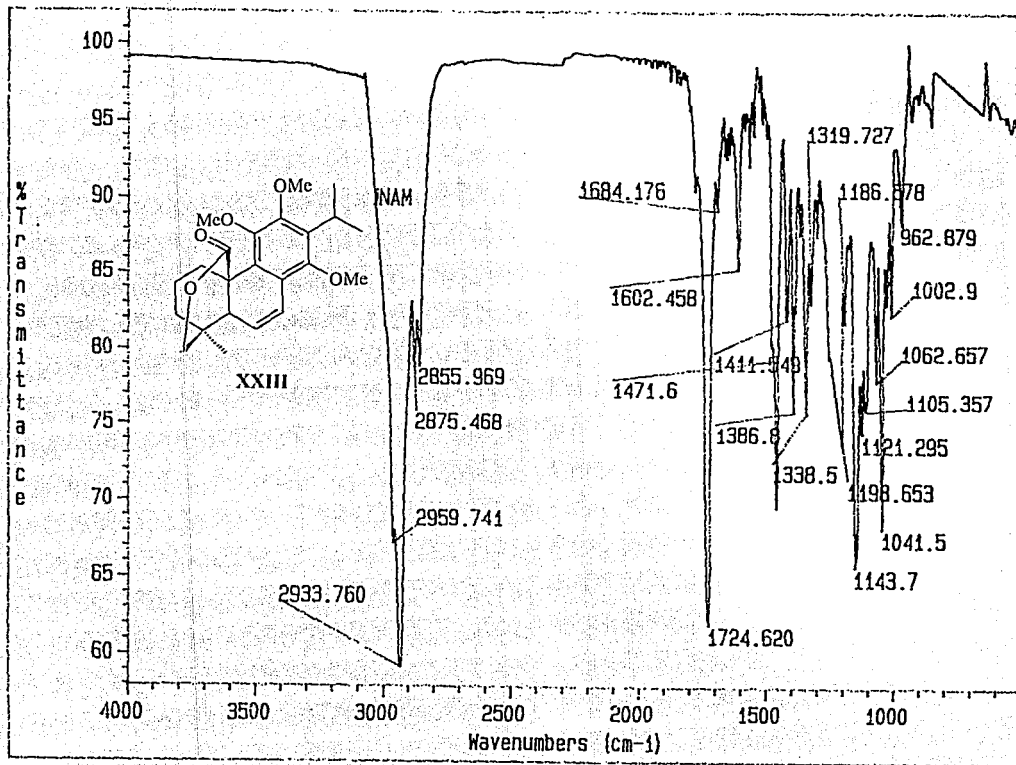
ESPECTRO # 31



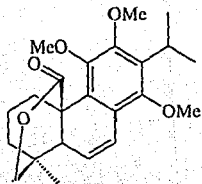
XXII



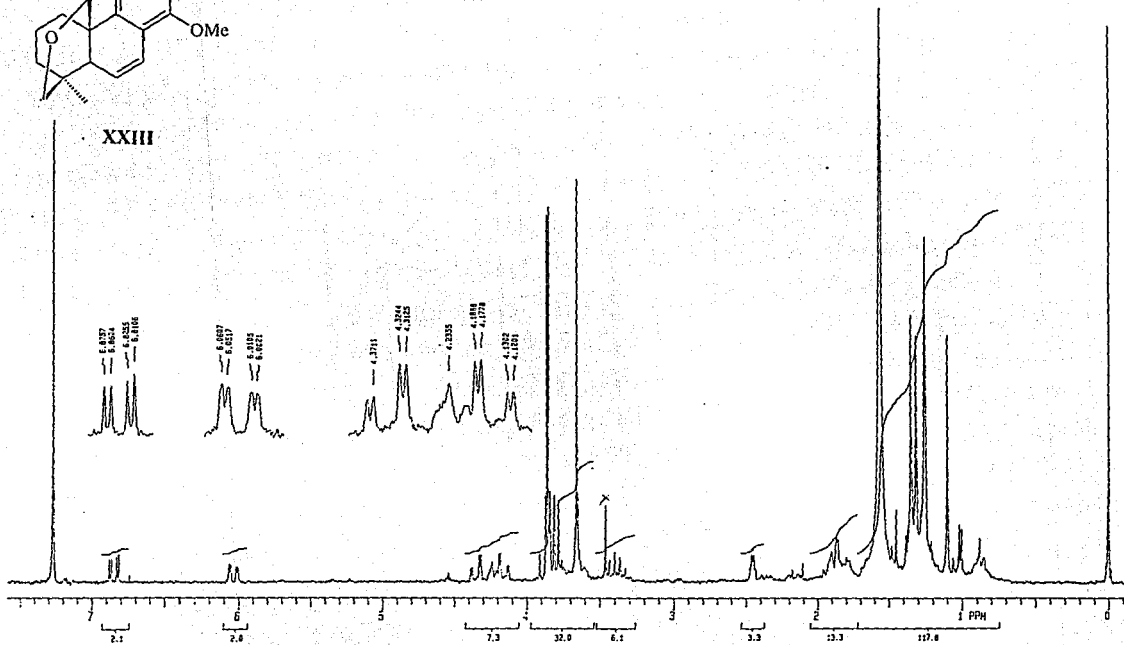
ESPECTRO # 32



ESPECTRO # 33



XXIII



ESPECTRO # 34