

00573



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

2

“FORMACION DE FOTOCICLODIMEROS DE Z-
LIGUSTILIDA POR MEDIO DE REACCIONES
FOTOQUIMICAS”

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS
(Q U I M I C A O R G A N I C A)
P R E S E N T A :
Q. RICARDO FIGUEROA GONZALEZ

20535 E

MEXICO, D. F.

2001





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

*Esta tesis fue desarrollada en el Instituto de Química de
la Universidad Nacional Autónoma de México*

Sustentante:
Ricardo Figueroa González

Asesor:
Dr. E. Guillermo Delgado Lamas

Agosto, 2001

Jurado Asignado

Presidente: Dra. Martha Eugenia Albores Velasco

Vocal: Dr. Manuel Jiménez Estrada

Secretario: Dr. Carlos Rius Alonso

Primer Suplente: Dr. José Federico del Río Portilla

Segundo Suplente: M. en C. Baldomero Esquivel Rodríguez

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Guillermo Delgado por todo el apoyo, paciencia y dirección durante el presente trabajo de investigación. Además por la minuciosa corrección del manuscrito y por el interés que demuestra en la superación de todos sus alumnos.

A todos los miembros del jurado por la revisión del manuscrito.

Al personal técnico del Instituto de Química por todos los análisis de RMN, IR, UV y Rayos X realizados para el presente trabajo.

Al personal de las bibliotecas de la Facultad e Instituto de Química por todo el apoyo bibliográfico.

Al Taller de Vidrio por la asistencia técnica.

A todos los maestros del Posgrado y Facultad de Química.

A todos los colegas del Laboratorio 1.

A la empresa SIGNA y al Dr. J. M. Lazcano por el apoyo brindado para la conclusión y la impresión de este manuscrito.

A la Dirección General del Estudios de Posgrado (UNAM) por la beca otorgada.

A la UNAM, a la Facultad e Instituto de Química.

A Dios.

DEDICATORIA

A mi familia: Víctor[†], Alicia, Gloria, Aurora Maura, María del Socorro, Víctor Manuel, Gregorio, Alejandro V., Omar, Edgar, Gabriela, Alejandro F. y Adrián. También a todos mis tíos y primos.

A Lety.

A todos los colegas que de alguna u otra forma han colaborado para la conclusión de este trabajo. Además, a todos mis maestros, amigos y compañeros de la licenciatura, el posgrado, scouts y de SIGNA.

I.- Contenido

1.0 Introducción	1
2.0 Antecedentes	3
2.1 Antecedentes teóricos	5
2.1.1 <i>Mecanismo de reacción de las reacciones fotoquímicas</i>	5
2.1.2 <i>Consideraciones de modos alternativos de reacción en una reacción fotoquímica</i>	6
2.1.3 <i>Análisis de las posibilidades de reacción con Z-ligustílida como substrato en condiciones fotoquímicas</i>	8
3.0 Justificación y Objetivos	29
3.1 Objetivo general	29
3.2 Objetivos particulares	29
4.0 Análisis y Discusión de Resultados	30
4.1 Elucidación estructural de la Exo-Z,Z'-(3a.7'a, 7a.7'a)-Diligustílida (compuesto 1)	30
4.2 Elucidación estructural de la Endo-Z,Z'-(3a.7'a, 7a.7'a)-Diligustílida (compuesto 2)	43
4.3 Elucidación estructural de la Endo-Z,Z'-(3.8', 8.3')-Diligustílida (compuesto 3)	50
4.4 Elucidación estructural de la Toquinólida B (+4,5-dehidro-toquinólida B) (compuesto 4)	63
4.5 Elucidación estructural de los ciclodímeros (L1-1, L2-1, L1-2 y L2-2) (compuesto 5)	67
4.6 Elucidación estructural de la Riligustílida (compuesto 6)	76
4.7 Elucidación estructural del compuesto 7	84
4.8 Elucidación estructural del compuesto 8	88
4.9 Elucidación estructural del compuesto 9	97

4.10 Datos estereoquímicos y estados de transición de los ciclodímeros [2+2] aislados.	102
4.10.1 Compuestos 1 y 2	103
4.10.2 Compuesto 3	103
4.10.3 Compuestos 5 y 7	104
4.10.4 Compuesto 6	105
4.11 Cálculo de Rendimientos	107
5.0 Conclusiones	110
6.0 Parte Experimental	112
6.1 Materiales y Equipos	112
6.2 Extracción y aislamiento de la materia prima	112
6.3 Obtención del crudo de reacción. Reacción fotoquímica	115
6.4 Aislamiento de los constituyentes mayoritarios	116
7.0 Referencias y Bibliografía	124

II.- Abreviaturas

So	Estado Basal Singulete
To	Estado Basal Triplete
ISC	Intersystem Cross. Intercambio inter-sistemas
Tn	Estado Excitado Triplete
Sn	Estado Excitado Singulete
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono trece
dt	doblete tripleteado
J	Constante de Acoplamiento
Hz	Hertz
ppm	partes por millón
t	triplete
sext	sextuplete
EM	Espectrometría de Masas
[M ⁺]	Ion molecular
m/z	Unidad de masa entre carga
λ	Longitud de onda
UV	Espectroscopía de Ultravioleta
nm	Nanómetro
IR	Infrarrojo
ccf	Cromatografía en Capa Fina
hv	Indica tratamiento con irradiación
COSY	Correlation Spectroscopy
	Experimento de Correlación entre hidrógeno-hidrógeno.
HETCOR	Heteronuclear Correlation
	Experimento de Correlación Heteronuclear
	(carbono-hidrógeno).
DEPT	Distortion Enhanced Polarization Transfer
	Experimento de distorsión para mejorar la transferencia de
	polarización.
ddd	doble de doble de doble
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
	Experimento que utiliza el Efecto Nuclear de Overhauser.
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Correlation
	Experimento de Correlación Cuántica Múltiple
ccv	Cromatografía en Columna a Vacío
cca	Cromatografía en Columna Abierta

III.- Índice de Espectros

Espectro 4.1.1 Espectros de RMN de ^1H del compuesto 1 (CDCl_3 , 300 MHz, parte superior) y Z-ligustílida (CDCl_3 , 500 MHz, parte inferior) en el cual se indica la asignación de los protones que contiene esta molécula.	31
Espectro 4.1.2 Espectros de RMN de ^{13}C del compuesto 1 (CDCl_3 , 75 MHz, parte superior) y Z-ligustílida (CDCl_3 , 125 MHz, parte inferior), en la cual se indica la asignación de las señales observadas.	32
Espectro 4.1.3 Experimento COSY del compuesto 1 en el cual se puede observar la interacción entre los hidrógenos vecinos.	37
Espectro 4.1.4 Experimentos HETCOR (parte superior) y DEPT (parte inferior) del compuesto 1.	38
Espectro 4.1.5 Experimento NOESY del compuesto 1. Observar que algunas de las interacciones a través del espacio son predecibles en función de la estructura propuesta.	39
Espectro 4.1.6 Experimento NOESY del compuesto 1. Se pueden observar las interacciones que tiene un carácter concluyente.	40
Espectro 4.2.1 Espectros de RMN de ^1H del compuesto 2 (CDCl_3 , 500 MHz, espectro superior) y Z-ligustílida (CDCl_3 , 500 MHz, espectro inferior). Nótese que para el espectro de Z-ligustílida ya se indica la asignación de las señales (ver el esquema 4.1.1, pag. 30).	43
Espectro 4.2.2 Espectros de RMN ^{13}C del compuesto 2 (CDCl_3 , 125 MHz, espectro superior) y de Z-ligustílida (CDCl_3 , 125 MHz, espectro inferior). En el espectro inferior, se indica la asignación de cada una de las señales (ver el esquema 4.1.2, pag. 33).	44
Espectro 4.2.3 Experimento COSY del compuesto 2 en el cual se puede observar la interacción entre los hidrógenos vecinos.	46
Espectro 4.2.4 Experimentos HMQC (parte inferior) y DEPT (parte superior) del compuesto 2 en los cuales se puede observar por un lado, la correlación de los carbonos con los hidrógenos de la estructura y por otro el tipo de hibridación de los carbonos de la molécula.	47
Espectro 4.2.5 Experimento NOESY del compuesto 2. Obsérvese que algunas de las interacciones a través del espacio son predecibles en función de la estructura propuesta.	48
Espectro 4.3.1 Espectros de RMN de ^1H del compuesto 3 (CDCl_3 , 300 MHz, parte superior) y Z-ligustílida (CDCl_3 , 500 MHz, parte inferior).	51

Espectro 4.3.2 Espectros de RMN de ^{13}C del compuesto 3 (CDCl_3 , 75 MHz, parte superior) y Z-ligustílida (CDCl_3 , 125 MHz, parte inferior).	52
Espectro 4.3.3 Experimento COSY del compuesto 3.	54
Espectro 4.3.4 Experimentos HETCOR (parte superior) y DEPT (parte inferior) del compuesto 3.	55
Espectro 4.3.5. Espectro del experimento NOESY del compuesto 3.	56
Espectro 4.4.1 Espectro de RMN de ^1H del compuesto 4 (CDCl_3 , 300 MHz, toquinólida B) obtenido en la presente investigación. En la parte inferior se muestra un espectro de toquinólida B que se usa como referencia (CDCl_3 , 500 MHz).	64
Espectro 4.5.1 Espectro de RMN ^1H del compuesto 5 (CDCl_3 , 300 MHz).	67
Espectro 4.5.2 Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 5. (300 MHz, CDCl_3 , parte superior). Además se ilustra el experimento DEPT (parte inferior).	68
Espectro 4.5.3 Experimento COSY para el compuesto 5, en el cual se indican las interacciones entre los hidrógenos intramoleculares.	73
Espectro 4.6.1 Espectros de RMN de ^1H del compuesto 6 (CDCl_3 , 300 MHz, parte superior) y Z-ligustílida (CDCl_3 , 500 MHz, parte inferior).	76
Espectro 4.6.2 Espectros de RMN ^{13}C del compuesto 6 (CDCl_3 , 75 MHz, parte superior) y Z-ligustílida (CDCl_3 , 125 MHz, parte inferior).	77
Espectro 4.6.3 Experimento COSY de la riligustílida (<i>endo</i> -ciclodímero C1-1).	81
Espectro 4.7.1 Espectro de RMN de ^1H del compuesto 7.	84
Espectro 4.7.2 Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 7.	85
Espectro 4.8.1 Comparación entre los espectros de RMN de ^1H del compuesto 8, (CDCl_3 , 300 MHz, parte superior) y Z-ligustílida (CDCl_3 , 500 MHz, parte inferior) en el cual se indica la asignación de los protones que contiene esta molécula.	88
Espectros 4.8.2 Comparación de los espectros de RMN de ^{13}C del compuesto 8 (CDCl_3 , 75 MHz, parte superior) y Z-ligustílida (CDCl_3 , 125 MHz, parte inferior). en la cual se indica la asignación de las señales observadas.	89
Espectro 4.8.3 Espectro de UV y de EM del compuesto 8.	92
Espectro 4.8.4 Experimento COSY del compuesto 8.	93
Espectro 4.8.5 Experimento HETCOR del compuesto 8.	94

Espectro 4.8.6 Experimento DEPT del compuesto 8. En este se observan los tres metilos adicionales que tiene este compuesto.	95
Espectro 4.9.1 Comparación entre los espectros de RMN de ^1H del compuesto B (CDCl_3 , 300 MHz, parte superior) y Z-ligustílida (CDCl_3 , 500 MHz, parte inferior) en el cual se indica la asignación de los protones que contiene esta molécula.	97
Espectros 4.9.2 Comparación de los espectros de RMN de ^{13}C del compuesto 9 (CDCl_3 , 75 MHz, parte superior) y Z-ligustílida (CDCl_3 , 125 MHz, parte inferior), en la cual se indica la asignación de las señales.	98
Espectro 4.9.3 Experimento DEPT del compuesto 9.	99
Espectro 4.9.3 Espectros de UV y de EM del compuesto 9. Nótese la similitud de estos con los mostrados para el compuesto 8.	100

IV.- Índice de Esquemas.

Esquema 1.1 Reacción de cicloadición [2+2] de la carvona, en la que se usa luz solar como fuente de fotoinducción.	1
Esquema 1.2 Reacción de cicloadición [2+2], en la que involucra dos alquenos con sustituyentes distintos y en la que se genera un anillo de ciclobutano con 4 centros estereogénicos. En el esquema solo se muestra uno de los posibles 16 estereoisómeros (2^4).	1
Esquema 1.3 Ejemplos de reacciones de fotocicloadición [2+2] con diversos heteroátomos con un sistema π tales como oxígeno, nitrógeno y azufre.	2
Esquema 2.1 Estructura de la Z-ligustílida (1).	3
Esquema 2.2 Ejemplos de ciclodímeros de Z-ligustílida que han sido aislados y caracterizados a partir de material vegetal. En la parte superior se muestran los que provienen de una reacción de Diels-Alder [4+2], (estructuras 2-6). En la parte inferior (estructuras 7-9) se muestran tres los ciclodímeros con un anillo de ciclobutano que provienen de una reacción del tipo [2+2].	3
Esquema 2.3 Obtención de diligustílida y toquinólida B a partir de Z-ligustílida mediante tratamiento térmico.	4
Esquema 2.4 Diversas hipótesis con las que se muestran las vías de formación de un anillo de ciclobutano en una reacción de fotocicloadición [2+2].	5
Esquema 2.5 Reacciones colaterales que puede efectuar un cicloaducto.	6
Esquema 2.6 Ejemplos de reacciones adicionales a diversos sustratos sometidos a condiciones fotoquímicas. Estas se pueden denominar como: a) Isomerización E, Z; b) Isomerización posicional; c) fotodeconjugación; d) reacciones de adición; e) ruptura alfa; f) ruptura beta; g) reacciones de abstracción de hidrógeno; h) reacciones de epimerización; i) reacciones de transposición; j) reacciones de fragmentación; k) reacciones de transposición di- π -metano y l) reacciones electrocíclicas.	7
Esquema 2.7 Unidades monoméricas de Z-ligustílida con las cuales se realiza el análisis de las posibles combinaciones de ciclodímeros. Del lado izquierdo se muestra la primera unidad (numerada normalmente) y del lado derecho, la segunda unidad (numerada con primas).	8
Esquema 4.1.1 Asignación todos de los hidrógenos que constituyen Z-ligustílida.	30
Esquema 4.1.2 Asignación estructural de los carbonos de Z-ligustílida.	33
Esquema 4.1.3. Fragmentos que constituyen la estructura del compuesto 1, deducidos mediante los datos de RMN de ^1H y ^{13}C .	34

- Esquema 4.1.4. Propuesta de reacción de cicloadición [2+2] entre dos moléculas de Z-ligustilida irradiadas con una longitud de onda de 254 nm (90%), en la que están involucrados 2 enlaces sp^2 en posición C3a(C7a). (Nota: La molécula *endo*-ciclodímero E1-1 solo se usa como modelo para mostrar la reacción. R=n-propilo). 35
- Esquema 4.1.5. Cuatro posibles estereoisómeros que involucran al enlace C3a(C7a) de dos moléculas de Z-ligustilida. Es interesante notar que todos pueden presentar imagen especular excepto en *endo*-ciclodímero E1-1, el cual es un compuesto *meso*. 35
- Esquema 4.1.6 Estructura parcial del ciclodímero 1 en donde se detallan las interacciones probables entre los hidrógenos de cada una de las posiciones que son observadas en el experimento COSY. 36
- Esquema 4.1.7 Estructura de la *Exo*-Z,Z'-(3a.7'a,7a.3'a)-Diligustilida, [10]. 41
- Esquema 4.1.8 Estructura de rayos X de la *Exo*-Z, Z'-(3a.7'a,7a.3'a)-Diligustilida, [10]. 42
- Esquema 4.2.3 Estructura propuesta para el compuesto 2 (*Endo*-Z,Z-(3a.3'a,7a.7'a)-Diligustilida, [11]). 49
- Esquema 4.2.4 Estructura de Rayos X de la *Endo*-Z,Z-(3a.3'a,7a.7'a)-Diligustilida. 50
- Esquema 4.3.1 Fragmentos estructurales que constituyen al compuesto 3, (lado izquierdo) y la fórmula parcial (lado derecho). 53
- Esquema 4.3.2 Cuatro posibles estereoisómeros que involucran a dos enlaces C3(C8) de dos moléculas de Z-ligustilida. A1-2, A2-1 y A2-2 pueden existir como pares enantioméricos. A1-1 es un compuesto *meso*. 54
- Esquema 4.3.3 Interacciones hidrógeno-hidrógeno observadas en los ciclodímeros A1-1, A1-2, A2-1 y A2-2. De acuerdo con su representación espacial solo en dos de estas puede observarse la interacción transanular opuesta H4-H8' (ciclodímeros A1-1 y A2-1). 57
- Esquema 4.3.4 Interacciones hidrógeno-hidrógeno posibles pero no observadas en los ciclodímeros A1-1, A1-2, A2-1 y A-2. 59
- Esquema 4.3.5 Estructuras de la angelicólida, lactona ciclodimérica constituida por dos unidades monoméricas de E-ligustilida. En el lado derecho se muestra una perspectiva de la estructura espacial de este ciclodímero y la interacción transanular opuesta entre los hidrógenos H4-H8'. 60
- Esquema 4.3.6 Conectividad de los ciclodímeros naturales y el *endo*-ciclodímero A2-1. En la parte de abajo de cada estructura simplificada se detalla el par de dobles enlaces precursores de las conectividades de cada una de los carbonos del anillo. Obsérvese que solo pueden existir dos tipos de conectividad [C3(C3'),C8(C8') y C3(C8'),C3(C8')].

Nótese que en cada estructura parcial hay una línea punteada que divide las dos unidades monoméricas de <i>E</i> -ligustílida (en el caso del angelicólida).	61
Esquema 4.3.7 Estructura propuesta para el compuesto 3, <i>Endo-Z,Z</i> -(3.8',8.3')-Diligustílida, [12].	62
Esquema 4.4.1 Estructura de la toquinólida B (5), ciclodímero del tipo [4+2] aislado en la presente investigación.	63
Esquema 4.4.2 Formación del ciclodímero [4+2] a partir de dos moléculas de <i>Z</i> -ligustílida (parte superior, ruta 1). También se detalla la formación de este ciclodímero a partir de una molécula de <i>Z</i> -ligustílida y <i>Z</i> -butilidenftálida (parte inferior, ruta 2), la cual es una alternativa menos probable.	65
Esquema 4.5.1 Cuatro posibles estereoisómeros que involucran a los enlaces C3'a(C7'a) y C3(C8) de dos moléculas de <i>Z</i> -ligustílida. Todos ellos son pares enantioméricos.	70
Esquema 4.5.2. Aromatización espontánea de <i>Z</i> -ligustílida generando <i>Z</i> -butilidenftálida.	70
Esquema 4.5.3 Posible ruta de formación del compuesto 5 a partir de dos moléculas de <i>Z</i> -ligustílida. Se puede observar que hay dos intermediarios cíclicos. Además se propone que ocurre la deshidrogenación de una de las estructuras monoméricas después de que ha ocurrido la reacción de cicloadición. Se toma como estructura modelo al <i>endo</i> -ciclodímero L1-1.	71
Esquema 4.5.4 Ruta sintética alterna que explica la formación del compuesto 5 a partir de una molécula de <i>Z</i> -ligustílida que genera <i>in situ</i> a la <i>Z</i> -butilidenftálida. Se toma como estructura modelo al <i>endo</i> -ciclodímero L1-1.	72
Esquema 4.5.5 Representaciones tridimensionales de las estructuras de los ciclodímeros L1-1, L1-2, L2-1 y L2-2. En cada una se muestran las interacciones posibles que pueden ser observadas en el experimento NOESY.	74
Esquema 4.6.1 Fragmentos que constituyen la estructura del compuesto 6. Los fragmentos del lado izquierdo (a) se presentan dos veces en esta molécula, y por otro lado, los fragmentos de la derecha (b) solo se presentan una sola vez.	78
Esquema 4.6.2. Reacción fotoquímica ejemplificada por dos moléculas de <i>Z</i> -ligustílida en la que se forma el compuesto 6 la cual involucra a un enlace C3(C8) y un enlace C6(C7), R= n-Pr. La estructura del <i>endo</i> -ciclodímero C1-1 se usa solo como ejemplo.	79
Esquema 4.6.3 Cuatro posibles estereoisómeros que involucran a los enlaces C6(C7) y C3(C8) de dos moléculas de <i>Z</i> -ligustílida. Todos ellos son pares enantioméricos. La estructura del <i>endo</i> -ciclodímero C1-1 es la que corresponde a la riligustílida.	80

Esquema 4.6.4 Estructura del compuesto 6, <i>Endo-Z,Z'</i> -(3.6',8.7')-Diligustílida [7] (riligustílida).	83
Esquema 4.7.1 Fragmentos que constituyen la molécula del compuesto 7 deducidos a partir de RMN de ^1H y ^{13}C .	86
Esquema 4.8.1 Posibles isómeros del hexeno que reaccionan con un monómero de la <i>Z</i> -ligustílida. Solo se muestra uno de los posibles estereoisómeros.	91
Esquema 4.8.2 Interacciones hidrógeno-hidrógeno de los tres isómeros del hexeno. Estas interacciones pueden ser de carácter concluyente para decidir la estructura correspondiente al compuesto 8.	91
Esquema 4.8.3. Interacciones observadas para un monómero de <i>Z</i> -ligustílida. Estas son predecibles con facilidad en el experimento COSY.	94
Esquema 4.8.4 Pares estereoisoméricos posibles del aducto de <i>Z</i> -ligustílida y <i>Z</i> -3-metil-2-penteno.	96
Esquema 4.8.5 Pares estereoisoméricos posibles del aducto de <i>Z</i> -ligustílida y <i>E</i> -3-metil-2-penteno.	97
Esquema 4.9.1 Reacción entre la <i>Z</i> -ligustílida y el 2,3-dimetil-2-buteno.	101
Esquema 4.10.1 Ejemplo del descriptor <i>exo-endo</i> - utilizado para la descripción de los distintos pares enantioméricos. En el caso (a) si los anillos de lactona están arriba de un plano horizontal imaginario, entonces se le llama <i>endo</i> - y por otro lado, en el caso (b) los anillos de lactona están en direcciones contrarias es decir, uno esta por arriba del plano y el otro por abajo, entonces se aplica el parámetro <i>exo</i> -.	102
Esquema 4.10.2 Orbitales que reaccionan en el estado de transición y la formación de un anillo de ciclobutano como producto.	103

V.- Índice de Tablas

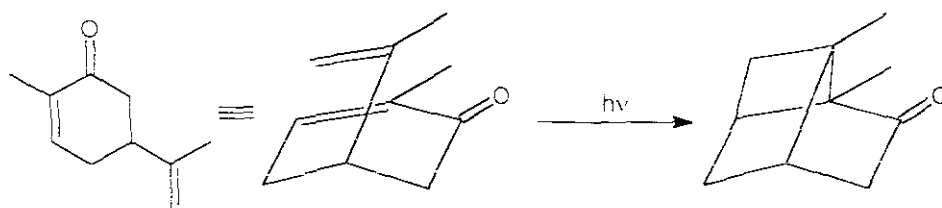
Tabla 2.1 Posibilidades de reacción de los dobles enlaces (carbono-carbono, C=C) de la Z-ligustílica, mediante condiciones fotoquímicas de reacción.	9
Tabla 2.2 Compuestos máximos generados a partir de los tres dobles enlaces vinílicos.	9
Tabla 2.3 Posibilidades de reacción del doble enlace carbonílico (C=O) con cada uno de las dobles ligaduras carbono-carbono y con sí mismo.	10
Tabla 2.4 Compuestos máximos generados a partir de la condensación del grupo carbonilo (C=O) con respecto a las tres dobles ligaduras (C=C) y con sí mismo.	10
Tabla 2.5 Compuestos ciclodiméricos generados que contienen un dieno homoanular que pueda generar un compuesto aromático.	11
Tabla 2.6 Compuestos ciclodiméricos con carácter aromático que pueden generarse.	11
Tabla 2.7 Estructuras de los ciclodímeros de los grupos A1 y A2.	12
Tabla 2.8 Estructura de los ciclodímeros de los grupos B1 y B2.	13
Tabla 2.9 Estructura de los ciclodímeros de los grupos C1 y C2.	14
Tabla 2.10 Estructura de los ciclodímeros de los grupos D1 y D2.	15
Tabla 2.11 Estructura de los ciclodímeros de los grupos E1 y E2	16
Tabla 2.12 Estructura de los ciclodímeros de los grupos F1 y F2.	16
Tabla 2.12 Estructura de los ciclodímeros de los grupos F1 y F2 (continuación).	17
Tabla 2.13 Estructura de los ciclodímeros de los grupos G1 y G2	18
Tabla 2.14 Estructura de los ciclodímeros de los grupos H1 y H2.	19
Tabla 2.15 Estructura de los ciclodímeros de los grupos I1 y I2.	20
Tabla 2.16 Estructura de los ciclodímeros de los grupos J1 y J2.	21
Tabla 2.17. Estructura de los ciclodímeros de los grupos K1 y K2	22
Tabla 2.18 Estructura de los ciclodímeros de los grupos L1 y L2.	23
Tabla 2.19 Estructura de los ciclodímeros de los grupos M1 y M2	24

Tabla 2.20 Estructura de los ciclodímeros de los grupos N1 y N2	25
Tabla 2.21 Estructura de los ciclodímeros de los grupos Ñ1 y Ñ2	26
Tabla 2.22 Estructura de los ciclodímeros de los grupos O1 y O2	27
Tabla 2.23 Estructura de los ciclodímeros de los grupos P1 y P2	28
Tabla 4.1.1 Comparación del tipo de hibridación del carbono de las señales observadas en el espectro de RMN de ^{13}C entre el compuesto 1 y la Z-ligustílica.	33
Tabla 4.1.3 Interacciones entre los hidrógenos de dos moléculas de Z-ligustílica a través del espacio observadas en el experimento NOESY.	39
Tabla 4.1.5 Comparación de señales de RMN de ^1H y de ^{13}C entre el <i>exo</i> -ciclodímero E2-2 y Z-ligustílica.	41
Tabla 4.2.1 Comparación de las señales de RMN de ^{13}C entre el compuesto 2, <i>exo</i> -Z,Z'-(3a.3'a, 7a.7'a)-Diligustílica el <i>exo</i> -ciclodímero E2-2 y Z-ligustílica.	45
Tabla 4.4.2 Interacciones Hidrógeno-Hidrógeno (H-H) observadas en el experimento COSY para el compuesto 2.	46
Tabla 4.2.3 Interacciones entre los hidrógenos de dos moléculas de Z-ligustílica a través del espacio observadas en el experimento NOESY.	48
Tabla 4.2.4 Comparación de señales de RMN de ^1H y de ^{13}C entre el <i>endo</i> -ciclodímero E2-1 y Z-ligustílica.	49
Tabla 4.3.1 Comparación de las señales de RMN de ^{13}C entre el compuesto 3 y Z-ligustílica.	53
Tabla 4.3.2 Interacciones observadas en el experimento NOESY del compuesto 3.	56
Tabla 4.3.3 Análisis de las interacciones espaciales entre hidrógenos de los ciclodímeros A1-1, A1-2, A2-1 y A2-2.	58
Tabla 4.3.4 Señales de RMN de ^1H y de ^{13}C entre el <i>endo</i> -ciclodímero A2-1 y la angelicólida.	62
Tabla 4.4.1 Señales de RMN de ^1H del compuesto 4 comparadas con las informadas en la literatura. Además se detallan algunas señales de la toquinólida B aromática.	66
Tabla 4.5.1 Comparación de las señales de RMN de ^{13}C entre el compuesto 5 y Z-ligustílica.	69
Tabla 4.5.2 Interacciones entre los hidrógenos de la molécula del compuesto 5.	73
Tabla 4.5.3 Señales de RMN de ^1H y de ^{13}C del compuesto 5 ^a .	75

Tabla 4.6.1 Comparación de las señales de RMN de ^{13}C entre el compuesto 6 y Z-ligustilida.	78
Tabla 4.6.2 Interacciones entre los hidrógenos de la molécula de riligustilida.	81
Tabla 4.6.3 Señales de RMN de ^1H y de ^{13}C del compuesto 6 y la riligustilida.	82
Tabla 4.7.1 Comparación de las señales de RMN de ^1H entre el compuesto 7 y Z-ligustilida.	85
Tabla 4.7.2 Datos espectroscópicos de RMN de ^1H y ^{13}C para el compuesto 7.	87
Tabla 4.8.1 Comparación del tipo de hibridación del carbono de las señales observadas en el espectro de RMN de ^{13}C entre el compuesto 8 y Z-ligustilida.	90
Tabla 4.8.2. Interacciones hidrógeno-hidrógeno de cada uno de los isómeros del hexeno.	92
Tabla 4.10.1 Datos estereoquímicos de los ciclodímeros que involucran dos enlaces olefínicos C3a(C7a) y C3'a(C7'a) de dos monómeros de Z-ligustilida, (R=n-propilo).	103
Tabla 4.10.2 Datos estereoquímicos de los ciclodímeros que involucran dos enlaces olefínicos C3(C8)-C3'(C8') de dos monómeros de Z-ligustilida, (R=n-propilo).	104
Tabla 4.10.3 Datos estereoquímicos de los ciclodímeros que involucran dos enlaces olefínicos C3(C8) y C3'a(C7'a) de un monómero de Z-ligustilida y uno de Z-butilidéntilida, (R=n-propilo).	104
Tabla 4.10.4 Datos estereoquímicos de los ciclodímeros que involucran dos enlaces olefínicos C3(C8) y C3'a(C7'a) de dos monómeros de Z-ligustilida, (R=n-propilo).	105
Tabla 4.10.5 Datos estereoquímicos de los ciclodímeros que involucran dos enlaces olefínicos C3(C8)-C6'(C8') de dos monómeros de Z-ligustilida, (R=n-propilo).	106
Tabla 4.11.1 Peso de las fracciones de la cromatografía en columna del crudo de reacción.	107
Tabla 4.11.2 Rendimientos y origen de los ciclodímeros obtenidos en la reacción de acetona.	108
Tabla 4.11.3 Rendimiento de la reacción con hexano en condiciones diluidas.	109
Tabla 4.11.4 Comparación de los ciclodímeros obtenidos en distintas condiciones de reacción.	109

1.0 Introducción

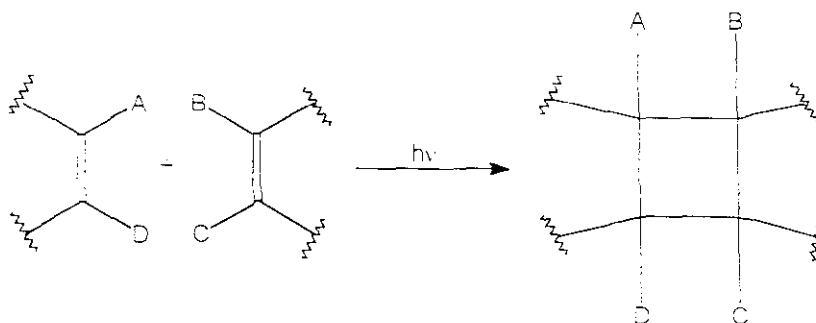
La comprensión de los fenómenos involucrados en las reacciones químicas, es decir, la transformación de cierto tipo de reactivos (compuestos) a productos es interesante, ya que permite generar conocimiento y nuevas expectativas dentro de cualquier disciplina involucrada directamente o indirectamente con ellos. Las reacciones en las que interviene la luz como factor de inducción fueron estudiadas desde principios del siglo XIX, con las limitaciones inherentes al análisis estructural en aquel tiempo. Se atribuye al grupo italiano dirigido por Ciamician¹ a inicios del siglo XX, el descubrimiento de una reacción de fotociclización [2+2] en la cual se usó la luz solar como fuente de luz para inducir la transformación de varios compuestos orgánicos, como por ejemplo la carvona (Esquema 1.1). Alrededor de 1950, Büchi y colaboradores informaron la exposición de la carvona a la luz solar, y en este caso caracterizaron concluyentemente la estructura del cicloaducto [2+2], la fotocarvona. A lo largo de estos descubrimientos, las reacciones de ciclización fotoinducidas de otros sistemas π fueron descubriéndose incluyendo la fotodimerización de derivados del estilbeno y la pirona.



Esquema 1.1 Reacción de cicloadición [2+2] de la carvona, en la que se usa luz solar como fuente de fotoinducción.

En contraste con los tiempos recientes, el estudio de reacciones fotoquímicas y su uso en el campo de la química ha crecido de forma importante.

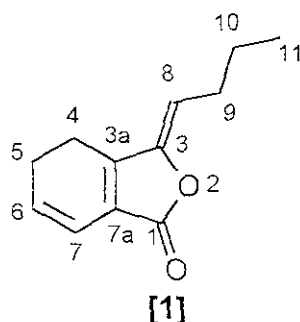
Puede afirmarse que la reacción de ciclización fotoinducida del tipo [2+2] representa un nivel estratégico importante para la síntesis orgánica ya que, esto deriva de los elementos de convergencia y control estereoquímico (*situ-*, *regio-* y *estéreo-*diferenciación), los cuales están involucrados en la ruta sintética, permitiendo la formación de un anillo de ciclobutano con cuatro centros estereogénicos (Esquema 1.2). Desde su descubrimiento a principios de siglo pasado, esta reacción ha sido empleada con frecuencia y de manera efectiva en la síntesis de moléculas complejas.



Esquema 1.2 Reacción de cicloadición [2+2], en la que involucra dos alquenos con sustituyentes distintos y en la que se genera un anillo de ciclobutano con 4 centros estereogénicos. En el esquema solo se muestra uno de los posibles 16 estereoisómeros (2^4).

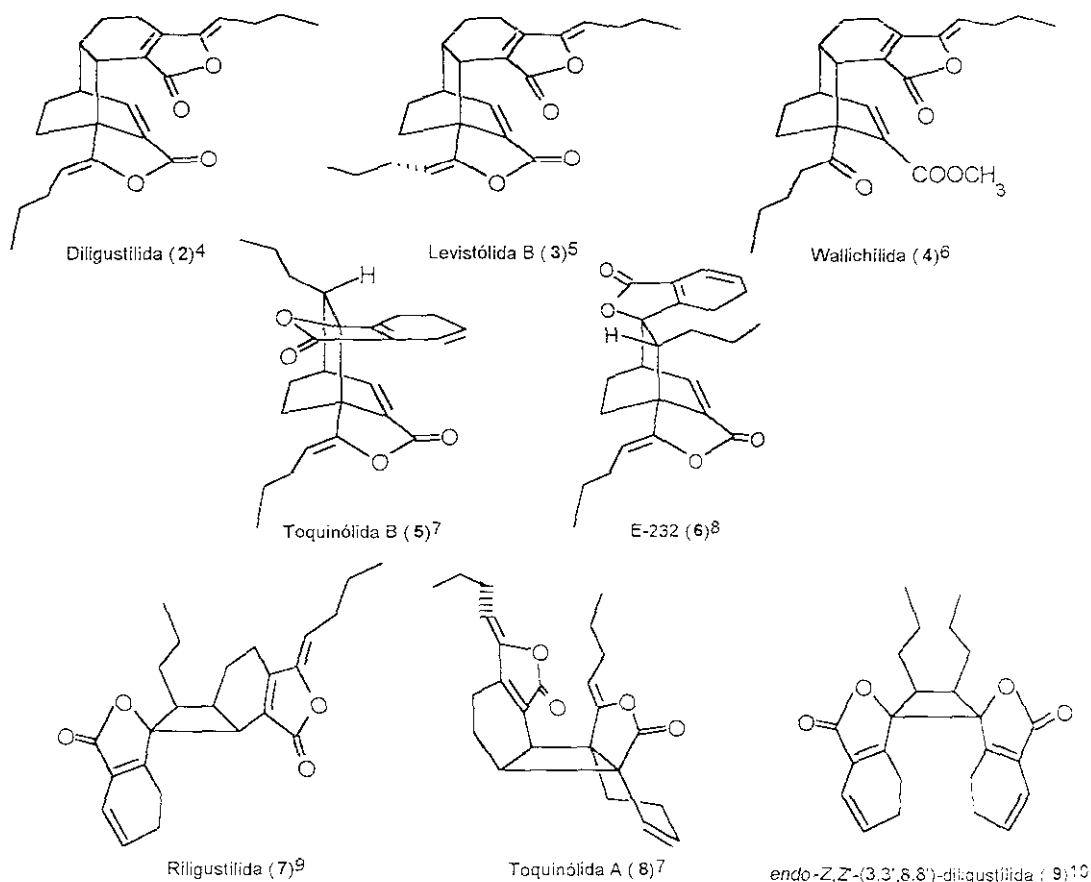
2.0 Antecedentes

En los últimos años, nuestro grupo de trabajo ha realizado diversas investigaciones enfocadas a conocer la química de algunos derivados naturales de la ftálica monomérica, Z-ligustílica (1)^{2a-e} que es un metabolito secundario de varias especies vegetales de la familia de las Umbellíferas principalmente.^{3a-d}



Esquema 2.1 Estructura de la Z-ligustílica (1).

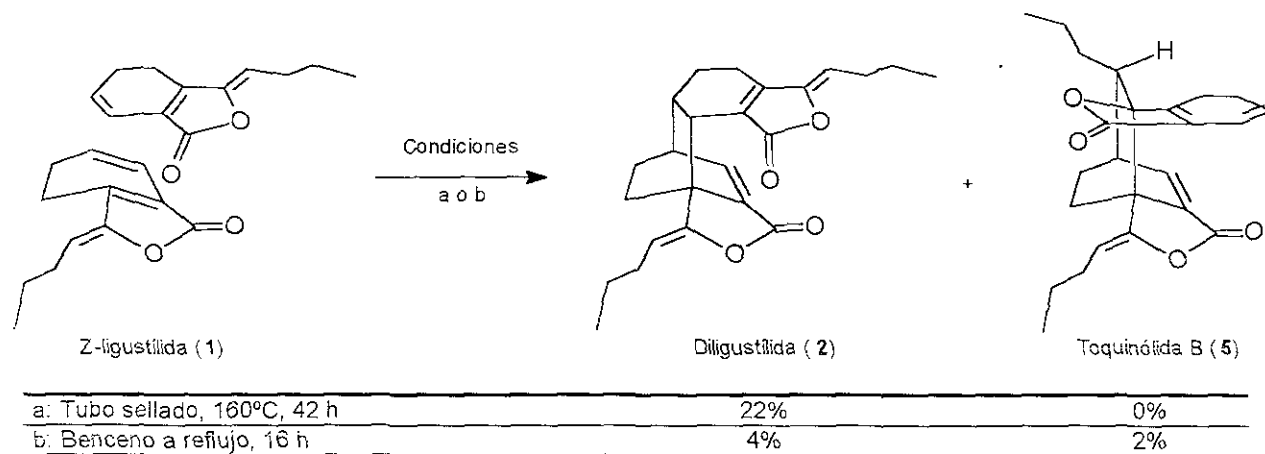
Entre las diversas sustancias naturales que han podido ser aisladas e identificadas a partir del material vegetal, se identifica un grupo que puede denominarse genéricamente como ciclodímeros y se pueden dividir en dos subgrupos.



Esquema 2.2 Ejemplos de ciclodímeros de Z-ligustílica que han sido aislados y caracterizados a partir de material vegetal. En la parte superior se muestran los que provienen de una reacción de Diels-Alder [4+2], (estructuras 2-6). En la parte inferior (estructuras 7-9) se muestran tres los ciclodímeros con un anillo de ciclobutano que provienen de una reacción del tipo [2+2].

El primero, concierne a los ciclodímeros que han sido biosintetizados por medio de una reacción de cicloadición de Diels-Alder, es decir, una reacción de cicloadición [4+2] y, por otro lado, el segundo grupo, constituido por algunos ciclodímeros en los que en su formación involucra una reacción de cicloadición [2+2], generando un anillo de ciclobutano. En el esquema 2.2, se muestran algunos ejemplos ambos tipos de ciclodímeros.

Algunos ciclodímeros como la diligustílida (**2**) y la toquinólida B (**5**) han sido obtenidos mediante síntesis por relevo a partir de *Z*-ligustílida.¹¹



Esquema 2.3 Obtención de diligustílida y toquinólida B a partir de *Z*-ligustílida mediante tratamiento térmico.

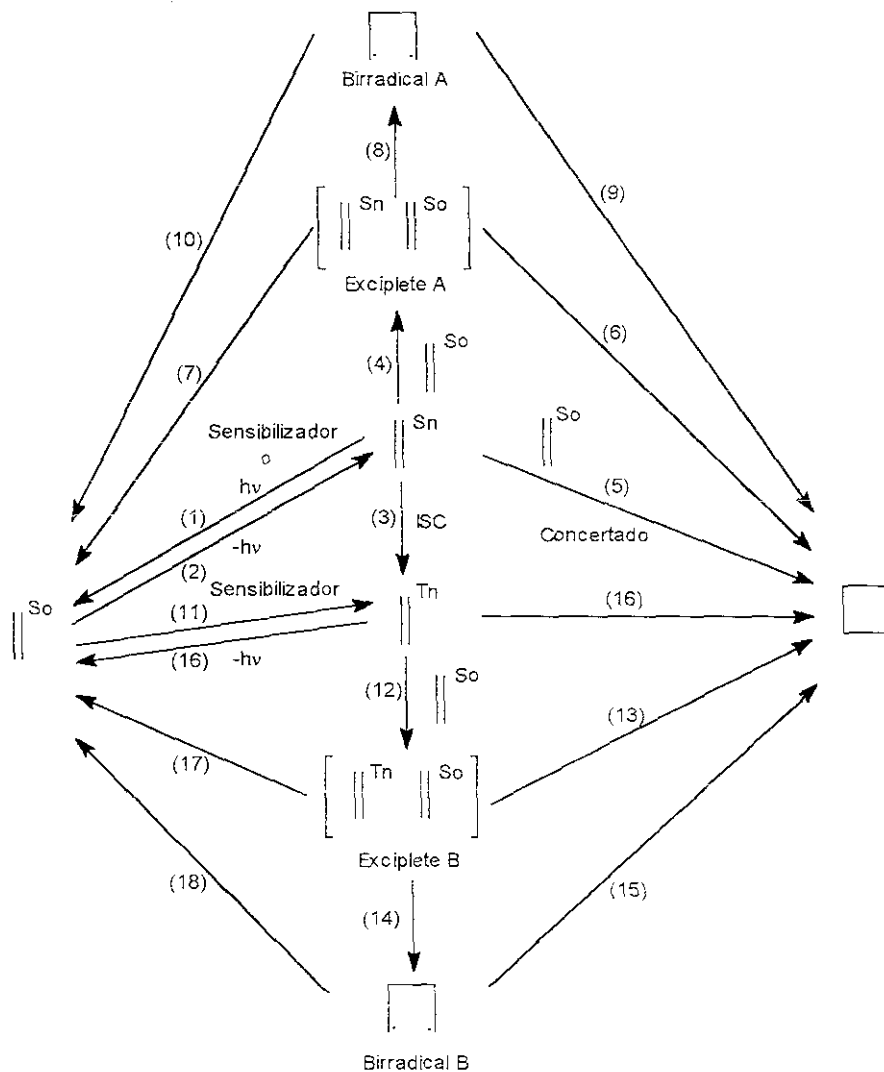
Por otro lado, en la literatura no se ha informado aún algún tipo de estudios tendientes a la síntesis de los ciclodímeros naturales [2+2] tales como toquinólida A (**8**), riligustílida (**7**) o *Endo-Z,Z'*-(3.3',8.8')-diligustílida (**9**).

El presente trabajo está enfocado a la obtención mediante técnicas fotoquímicas de algunos de este tipo de derivados de acuerdo con las características y fundamentos que se describen a continuación.

2.1 Antecedentes teóricos

2.1.1 Mecanismo de reacción de las reacciones fotoquímicas

El estudio del mecanismo de fotocicloación [2+2], esta aún sometido a investigación, sin embargo, a partir de diversos estudios se puede definir varias rutas, las cuales se muestran en el esquema 2.4.¹²



Esquema 2.4 Diversas hipótesis con las que se muestran las vías de formación de un anillo de ciclobutano en una reacción de fotocicloación [2+2].

Como se muestra en este esquema, la excitación directa de un alqueno (1) generalmente produce un estado excitado singulete el cual puede regresar al estado basal singulete (2), o mediante el intercambio intersistemas (intersystem cross, ISC) cambiar a un estado excitado triplete (3), o reaccionar con un alqueno en su estado basal singulete para producir un exciplete A (4) o un cicloaducto vía una ruta concertada (5). El exciplete A puede proceder a producto (6), o a un alqueno en su estado basal (7), o a un birradical A (8), que puede proceder a producto (9) o a un alqueno en su estado basal (10).

Cuando el estado excitado triplete está en mayor proporción pasa a una excitación directa vía un ISC a partir del estado excitado singulete (3), o pasa a través de una sensibilización a partir de un alqueno en su estado basal (11). El estado excitado triplete puede reaccionar con un alqueno en su estado basal y generar un exciplete B (12), la cicloadición es posible vía un dicho exciplete B (13), o vía un birradical B (15), derivado de este exciplete B (14) o directamente de la interacción entre un triplete, y/o un alqueno en estado basal (16). Es interesante comentar que el estado excitado triplete, el exciplete B y el birradical B pueden regresar a un alqueno en su estado basal (16, 17 y 18 respectivamente).

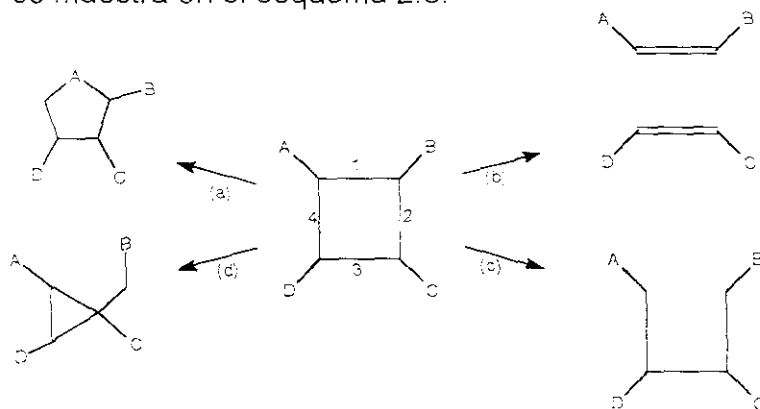
Observando el esquema y la explicación del párrafo anterior, es posible comentar que el mecanismo para una cicloadición dada está en función del sustrato específico y de las condiciones de reacción usadas. Lo anterior se explica partiendo del análisis de que la mayoría de las reacciones de cicloadición intermoleculares proceden vía un estado excitado triplete, lo cual puede deberse a tres factores:

- (1) A que el estado excitado singulete tiene una vida media relativamente corta con respecto al estado triplete;
- (2) Para muchos sistemas, el intercambio intersistemas (ISC) a un estado triplete es rápido y eficiente; y
- (3) La sensibilización que puede ser utilizada para poblar el estado triplete directamente.

Adicionalmente, es necesario identificar los modos alternativos de reacción tanto del sustrato, como del disolvente e incluso de los productos de reacción; los cuales deben ser usados considerando tanto su empleo como su mecanismo.

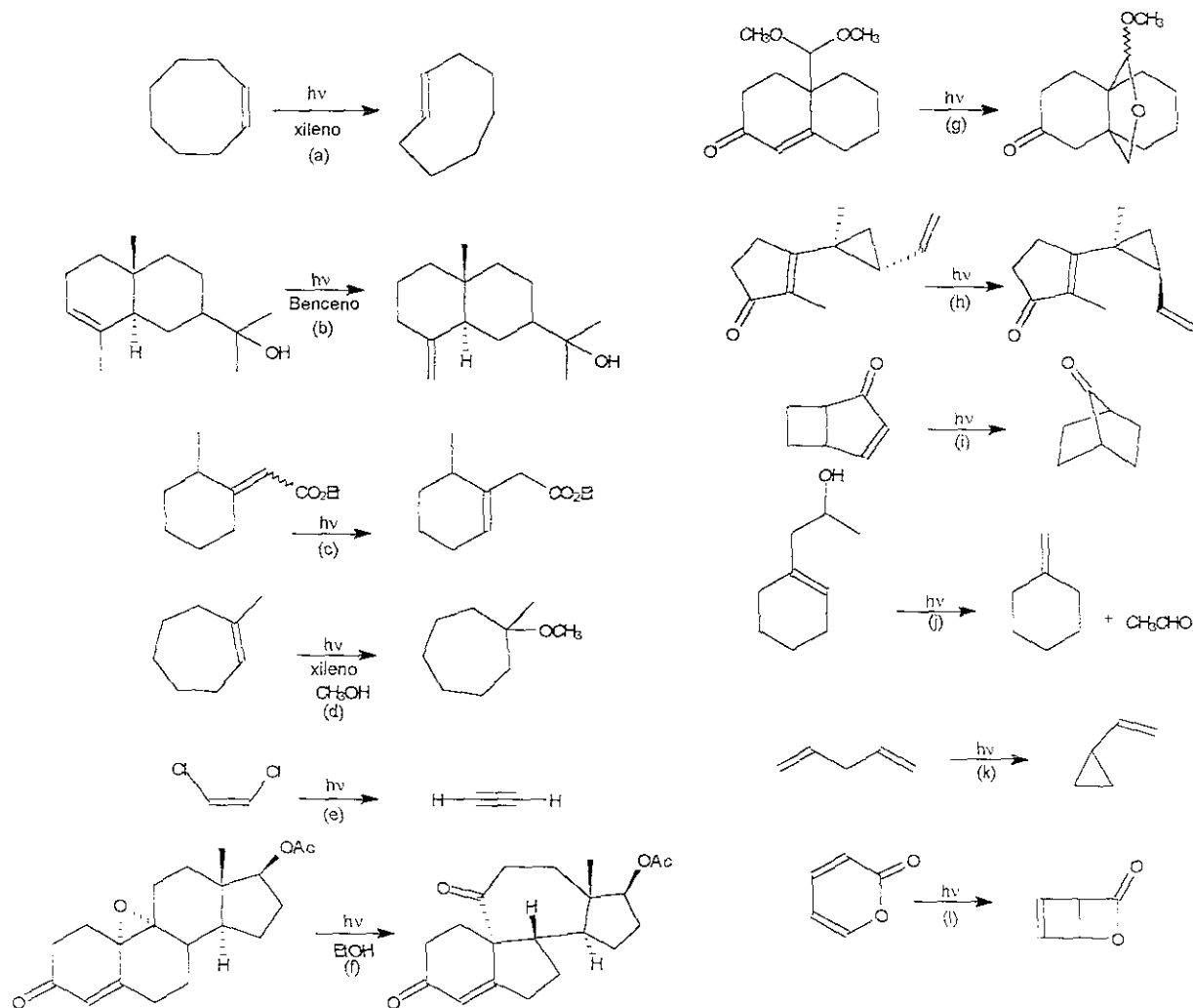
2.1.2 Consideraciones de modos alternativos de reacción presentes en una reacción fotoquímica.

Las aplicaciones de la fotocicloadición [2+2], se pueden extender significativamente más allá de la síntesis de derivados de anillos de ciclobutano, ya que el fotoaducto puede sufrir diversas reacciones tales como la expansión de un anillo (a), una contracción del anillo (b), la ruptura de un enlace (c) o la ruptura de dos enlaces (d). Esto se muestra en el esquema 2.5.



Esquema 2.5 Reacciones colaterales que puede efectuar un cicloaducto.

También es pertinente mencionar aquellas reacciones que pueden frecuentemente complicar o evitar la reacción de fotocicloaddición, tal como se muestra en el esquema 2.6, estas reacciones son numerosas y la mayoría de estas reacciones son potencialmente competidoras con respecto al producto deseado por lo que deben ser evitadas. En general, el control sobre estos procesos debe efectuarse realizando cambios en las condiciones de reacción, una excitación selectiva y presumiblemente una modificación en el sustrato.

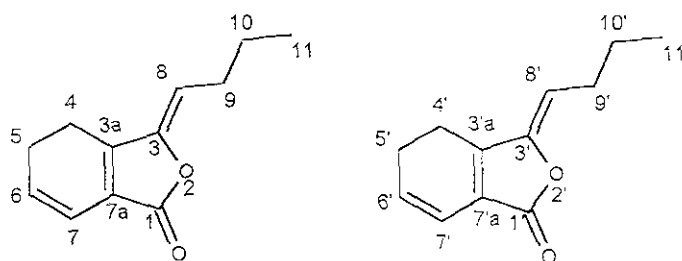


Esquema 2.6 Ejemplos de reacciones adicionales a diversos sustratos sometidos a condiciones fotoquímicas. Estas se pueden denominar como: a) isomerización *E, Z*; b) isomerización posicional; c) fotodeconjugación; d) reacciones de adición; e) ruptura α ; f) ruptura β ; g) reacciones de abstracción de hidrógeno; h) reacciones de epimerización; i) reacciones de transposición; j) reacciones de fragmentación; k) reacciones de transposición $\text{di-}\pi\text{-metano}$ y l) reacciones electrocíclicas.

2.1.3 Análisis de las posibilidades de reacción con Z-ligustílida como sustrato en condiciones fotoquímicas.

La lactona Z-ligustílida (1), posee en su estructura tres dobles ligaduras del tipo di, tri y tetra substituidas. Puede inferirse que este tipo de ligaduras al ser sometidas a condiciones fotoquímicas generan varios ciclodímeros los cuales pueden tener una amplia diversidad estructural de acuerdo a la *situ-*, *regio-* y *estéreo-* diferenciación posible. A continuación se analizará esta diversidad estructural en detalle, ya que permitirá explicar la formación de cada uno de los posibles compuestos, así como la reactividad de cada una de las dobles ligaduras, y presumiblemente permitirá explicar la formación de algunos ciclodímeros naturales.

La tabla 2.1 proporciona la información correspondiente a las posibilidades de formación de ciclodímeros de forma general. Para la generación de las estructuras posibles, se fija (establece) un doble enlace (de la primera unidad de Z-ligustílida) numerada normalmente, y a partir de este se identifican las combinaciones (posibilidades de reacción) con los otros enlaces de una segunda unidad de Z-ligustílida (numerada con primas). Estas combinaciones deben incluir la *situ-*diferenciación (preferencia funcional), la *regio-*diferenciación (preferencia funcional) y la *estereo-*diferenciación (preferencia espacial).



Esquema 2.7 Unidades monoméricas de Z-ligustílida con las cuales se realiza el análisis de las posibles combinaciones de ciclodímeros. Del lado izquierdo se muestra la primera unidad (numerada normalmente) y del lado derecho, la segunda unidad (numerada con primas).

Tabla 2.1 Posibilidades de reacción de los dobles enlaces (carbono-carbono, C=C) de la Z-ligustilida, mediante condiciones fotoquímicas de reacción.

Doble enlace	situ-selección	regio-selección	estéreo-selección	Grupo	
C3(C8)	C3'(C8')	C3(C3') , C8(C8')	endo	A1	
		C3(C8') , C8(C3')	exo	A1	
	C3'a(C7'a)	C3(C3'a) , C8(C7'a)	endo	A2	
			exo	A2	
		C3(C7'a) , C8(C3'a)	endo	B1	
			exo	B1	
C3a(C7a)	C6'(C7')	C3(C6') , C8(C7')	endo	B2	
		exo	B2		
		C3(C7') , C8(C6')	endo	C1	
			exo	C1	
	C6'(C7')	C3a(C6') , C7a(C7')	endo	C2	
			exo	C2	
		C3a(C7') , C7a(C6')	endo	D1	
			exo	D1	
	C6(C7)	C3a(C3'a) , C7a(C7'a)	endo	D2	
			exo	D2	
		C3'a(C7'a)	C3a(C7'a) , C7a(C3'a)	endo	E1
				exo	E1
C6(C6') , C7(C7')			endo	E2	
			exo	E2	
C6'(C7')	C6(C7') , C7(C6')	endo	F1		
		exo	F1		
	endo	F2			
exo	F2				

En la tabla anterior, podemos observar que por cada par de dobles enlaces se van a generar como número máximo 8 compuestos, de los cuales la mayoría son pares enantioméricos, como se muestra en la tabla 2.2.

Tabla 2.2 Compuestos máximos generados a partir de los tres dobles enlaces vinílicos.

Dobles enlaces involucrados		Compuestos máximos generados
Primer doble enlace	Segundo doble enlace	
C3(C8)	C3'(C8')	7
C3(C8)	C3'a(C7'a)	8
C3(C8)	C6'(C7')	8
C3a(C7a)	C3'a(C7'a)	7
C3a(C7a)	C6'(C7')	8
C6(C7)	C6'(C7')	7
Total: 45 Fotociclodímeros diferentes		

Cabe hacer notar que la reacción de la olefina de una unidad que se adiciona con la olefina que es el análogo estructural de la segunda unidad puede generar un compuesto *meso*, por ello se resta un isómero menos con respecto a dobles enlaces que reaccionan los cuales son distintos.

Adicionalmente, no se puede descartar la posible reactividad del grupo carbonilo con cualquiera de los otros dobles enlaces y incluso consigo mismo, por lo que se abre aun más la diversidad de compuestos que pueden ser generados. En la tabla 2.3 se detallan este tipo de ciclodímeros.

Tabla 2.3 Posibilidades de reacción del doble enlace carbonílico (C=O) con cada uno de las dobles ligaduras carbono-carbono y con sí mismo.

Doble enlace	situ-selección	regio-selección	estéreo-selección	Grupo
C1(O1)	C3'(C8')	C1(C3') , O1(C8')	endo	G1
		C1(C8') , O1(C3')	exo	G1
	C3'a(C7'a)	C1(C8') , O1(C3')	endo	G2
			exo	G2
		C1(C3'a) , O1(C7'a)	endo	H1
			exo	H1
		C1(C7'a) , O1(C7'a)	endo	H2
			exo	H2
	C6'(C7')	C1(C6') , O1(C7')	endo	I1
			exo	I1
		C1(C7') , O1(C6')	endo	I2
			exo	I2
	C1'(O1')	C1(C1') , O1(O1')	endo	J1
			exo	J1
C1(O1') , O1(C1')		endo	J2	
		exo	J2	

En la tabla siguiente podemos observar los compuestos generados.

Tabla 2.4 Compuestos máximos generados a partir de la condensación del grupo carbonilo (C=O) con respecto a las tres dobles ligaduras (C=C) y con sí mismo.

Dobles enlaces involucrados		Compuestos máximos generados
Primer Doble Enlace	Segundo Doble enlace	
C1(O1)	C3'(C8')	8
C1(O1)	C3'a(C7'a)	8
C1(O1)	C6'(C7')	8
C1(O1)	C1'(O1')	7
Total: 31 Fotociclodímeros diferentes		

Como en el caso anterior, se restringe la isomería del doble enlaces C3(C8) a la configuración Z. Otro aspecto importante es el que se presenta cuando los ciclodímeros formados tienen la propiedad convertirse a un compuesto aromático, de acuerdo con la reactividad que presenta Z-ligustílida, lo cual abre aun mas las posibilidades de aislar compuestos ciclodiméricos. En la tabla 2.5, se indican los grupos que pueden generar esta clase de ciclodímeros con carácter aromático.

Tabla 2.5 Compuestos ciclodiméricos generados que contienen un dieno homoanular que pueda generar un compuesto aromático.

Doble enlace	situ-selección	regio-selección	estéreo-selección	Grupo		
C3(C8)	C3'(C8')	C3(C3') , C8(C8')	endo	K1		
			exo	K1		
	C3'a(C7'a)	C3(C8') , C8(C3')		endo	K2	
				exo	K2	
		C3(C3'a) , C8(C7'a)		endo	L1	
				exo	L1	
		C3(C7'a) , C8(C3'a)		endo	L2	
				exo	L2	
	C1(O1)	C6'(C7')	C3(C'6) , C8(C'7)	endo	M1	
				exo	M1	
		C1'(O1')	C3(C'7) , C8(C'6)		endo	M2
					exo	M2
C3(C'1) , C8(O'1)				endo	N1	
				exo	N1	
C3'a(C7'a)		C3(O'1) , C8(C'1)		endo	N2	
				exo	N2	
		C1(C3'a) , O1(C7'a)		endo	Ñ1	
				exo	Ñ1	
		C6'(C7')	C1(C3'a) , O1(C7'a)		endo	Ñ2
					exo	Ñ2
C1(C6') , O1(C7')			endo	O1		
			exo	O1		
C1'(O1')	C1(C7') , O1(C6')			endo	O2	
				exo	O2	
	C1(C1') , O1(O1')		endo	P1		
			exo	P1		
	C1(O1')	C1(O1') , O1(C1')		endo	P2	
				exo	P2	

De acuerdo con lo anterior en la tabla siguiente se detallan el número máximo de compuestos que pueden obtenerse.

Tabla 2.6 Compuestos ciclodiméricos con carácter aromático que pueden generarse.

Dobles enlaces involucrados		Compuesto máximos generados
Primer Doble Enlace	Segundo Doble enlace	
C3(C8)	C3'(C8')	7
C3(C8)	C3'a(C7'a)	8
C3(C8)	C6'(C7')	8
C3(C8)	C1'(O1')	8
C1(O1)	C1'(O1')	7
Total: 38 Fotociclodímeros diferentes		

Finalmente, con ciertas restricciones se pueden generar, 114 compuestos ciclodiméricos distintos.

Como se observa las posibilidades en cuanto a la obtención de compuestos ciclodiméricos, considerando condiciones de reacción fotoquímicas son diversas.

A continuación, se detallan las estructuras de cada uno de los grupos para poder observar las estructuras correspondientes de estos ciclodímeros de una forma particular y detallada.

Tabla 2.7 Estructuras de los ciclodímeros de los grupos A1 y A2.

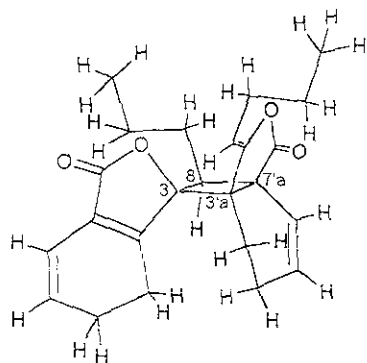
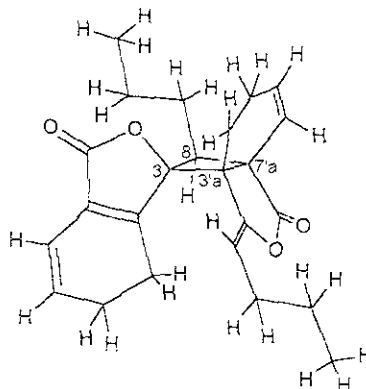
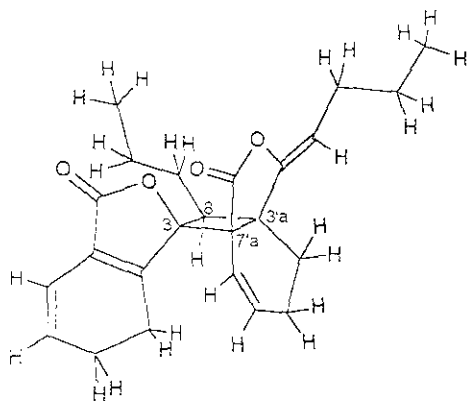
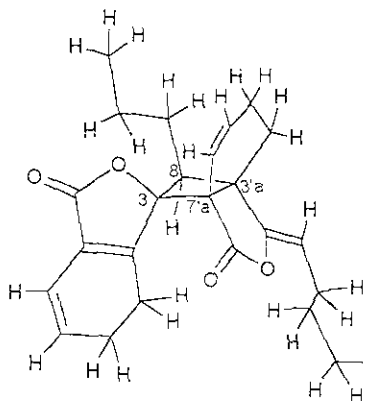
endo-ciclodímero A1-1*exo*-ciclodímero A1-2*endo*-ciclodímero A2-1*exo*-ciclodímero A2-2

Tabla 2.8 Estructura de los ciclodímeros de los grupos B1 y B2.

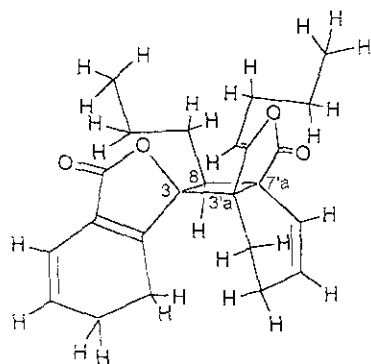
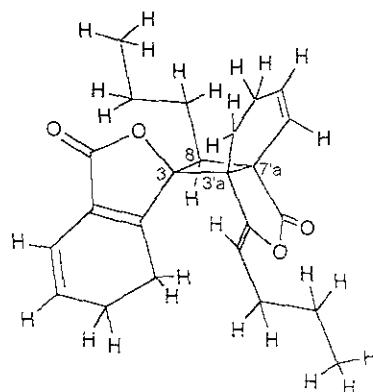
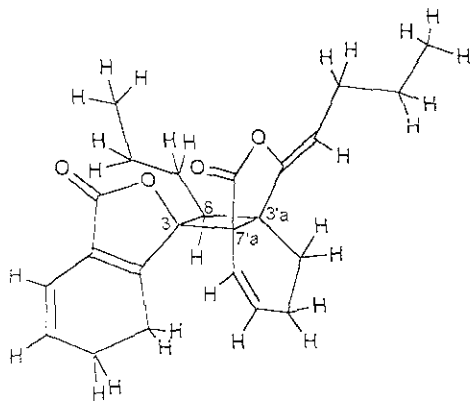
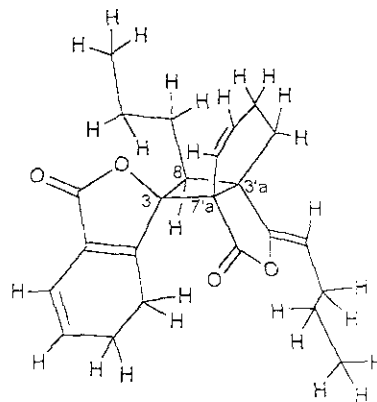
endo-ciclodímero B1-1*exo*-ciclodímero B1-2*endo*-ciclodímero B2-1*exo*-ciclodímero B2-2

Tabla 2.9 Estructura de los ciclodímeros de los grupos C1 y C2.

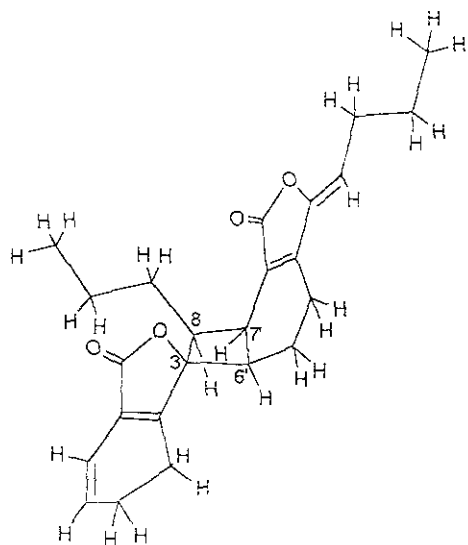
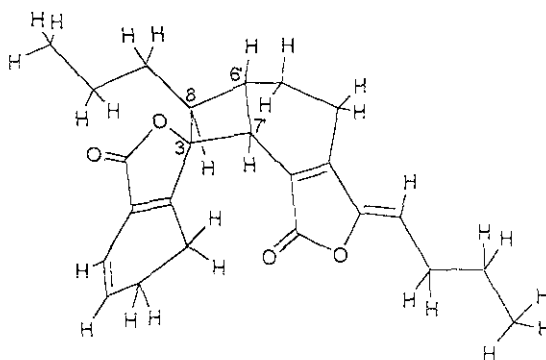
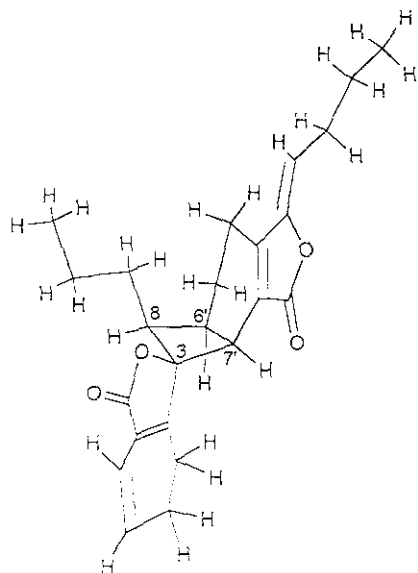
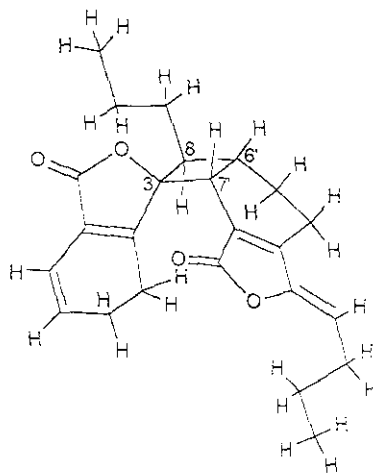
endo-ciclodímero C1-1*exo*-ciclodímero C1-2*endo*-ciclodímero C2-1*exo*-ciclodímero C2-2

Tabla 2.10 Estructura de los ciclodímeros de los grupos D1 y D2.

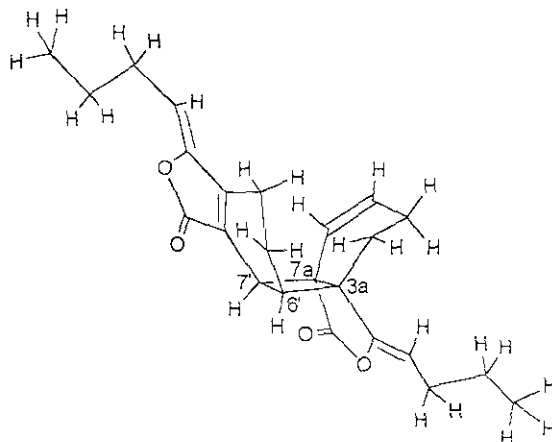
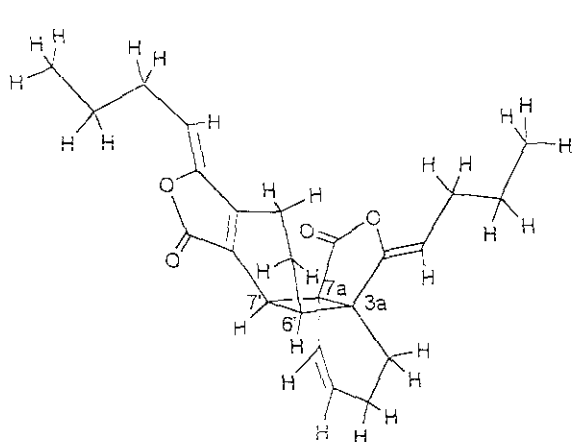
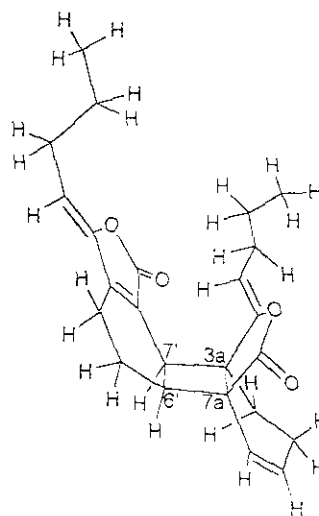
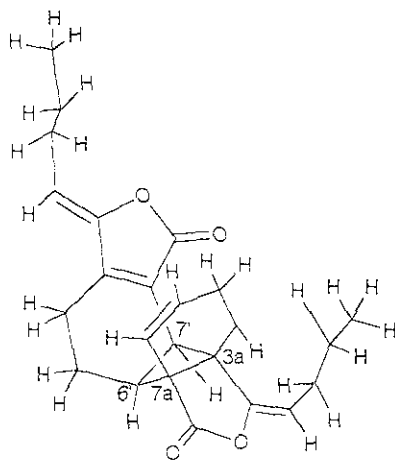
endo-ciclodímero D1-1*exo*-ciclodímero D1-2*endo*-ciclodímero D2-1*exo*-ciclodímero D2-2

Tabla 2.11 Estructura de los ciclodímeros de los grupos E1 y E2

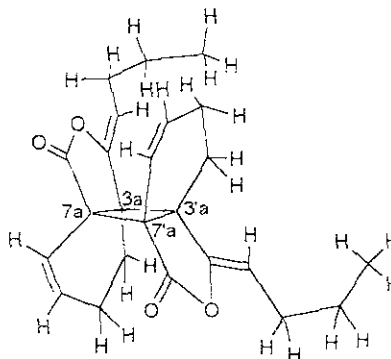
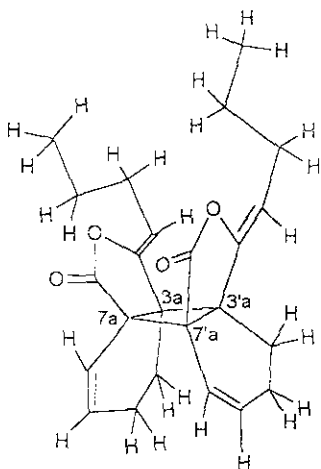
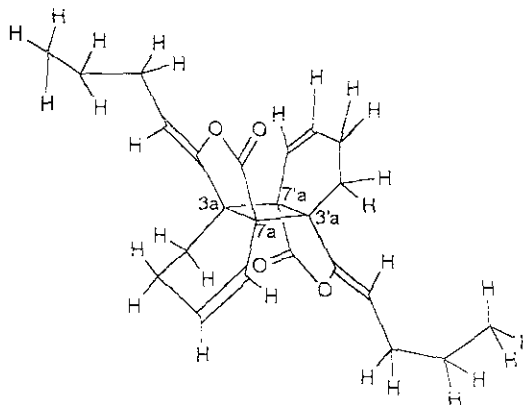
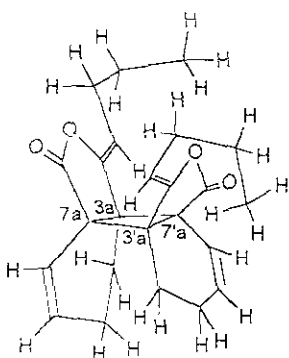
endo-ciclodímero E1-1*exo*-ciclodímero E1-2*endo*-ciclodímero E2-1*exo*-ciclodímero E2-2

Tabla 2.12 Estructura de los ciclodímeros de los grupos F1 y F2.

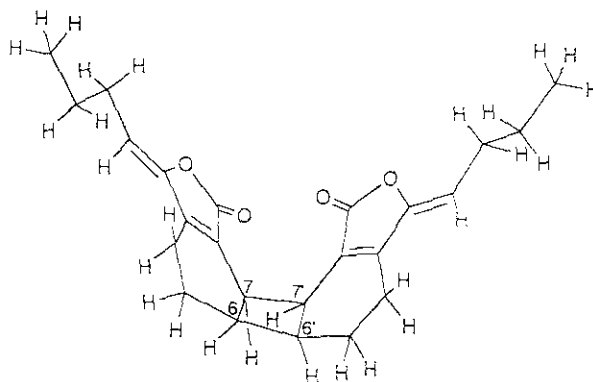
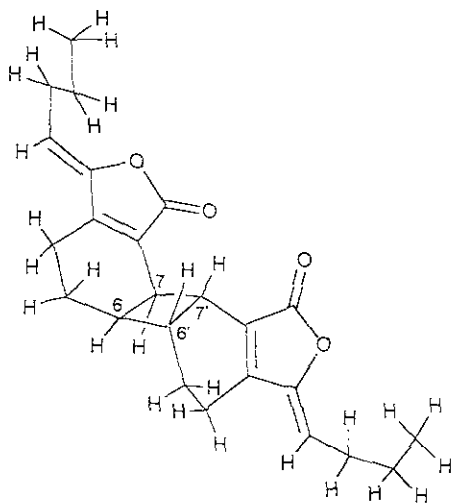
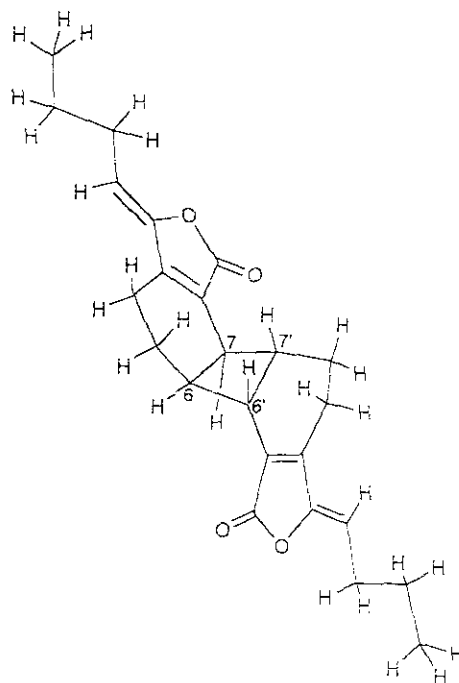
endo-ciclodímero F1-1

Tabla 2.12 Estructura de los ciclodímeros de los grupos F1 y F2 (continuación).

exo-ciclodímero F1-2



exo-ciclodímero F2-2



endo-ciclodímero F2-1

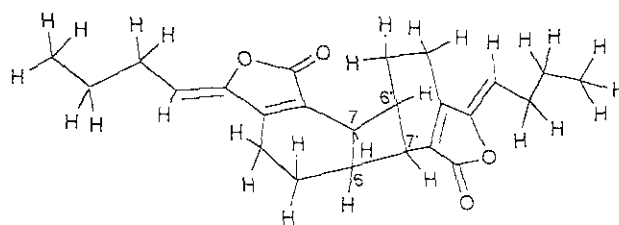


Tabla 2.13 Estructura de los ciclódimeros de los grupos G1 y G2

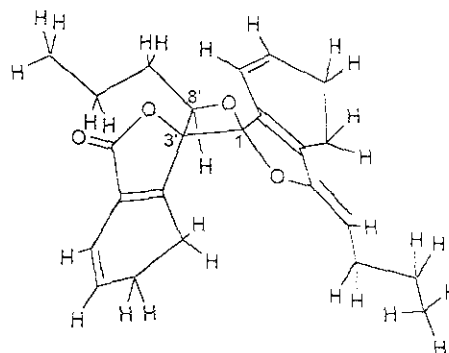
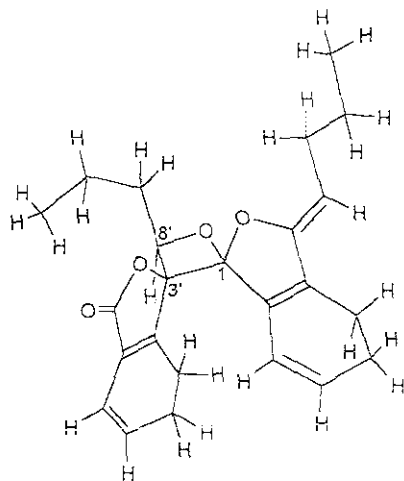
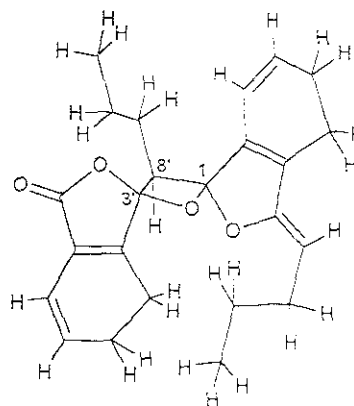
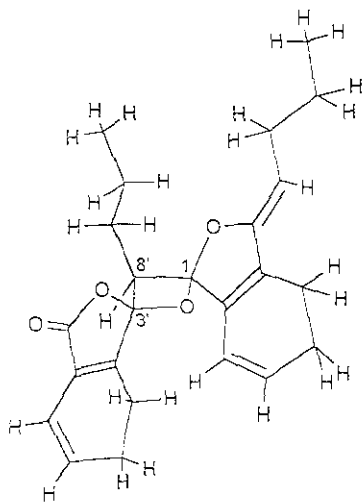
endo-ciclódímero G1-1*exo*-ciclódímero G1-2*endo* ciclódímero G2-1*exo*-ciclódímero G2-2

Tabla 2.14 Estructura de los ciclodímeros de los grupos H1 y H2.

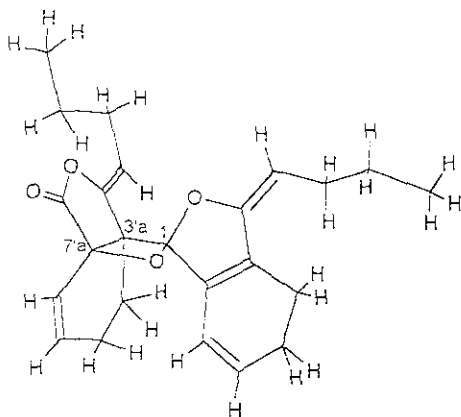
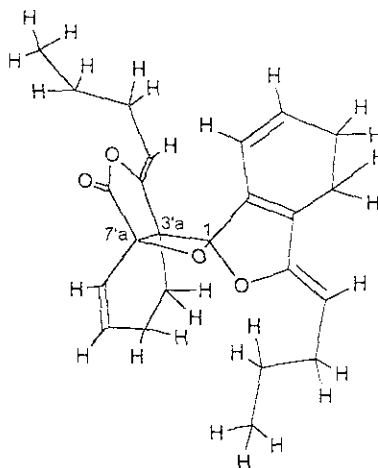
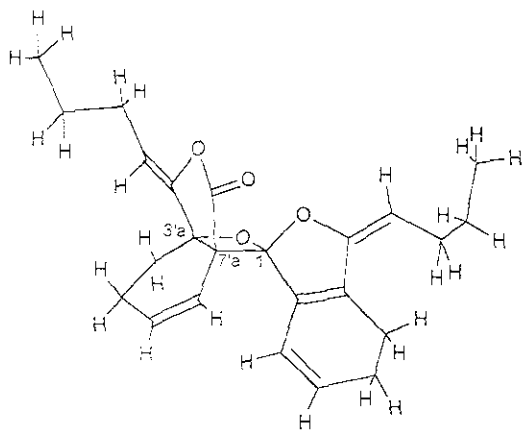
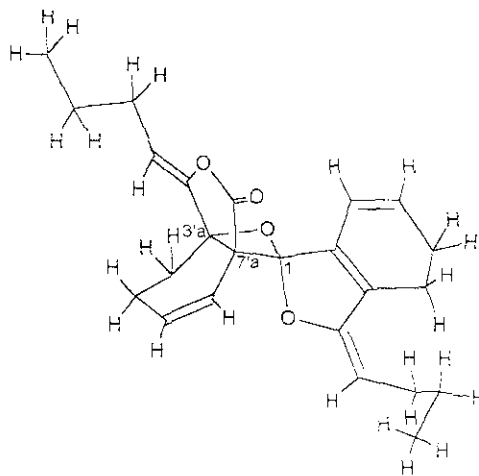
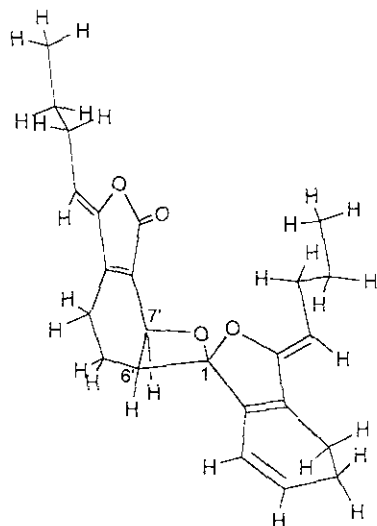
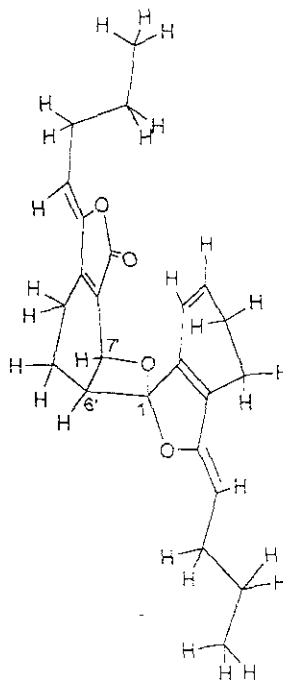
endo-ciclodímero H1-1*exo*-ciclodímero H1-2*exo*-ciclodímero H2-1*endo*-ciclodímero H2-2

Tabla 2.15 Estructura de los ciclodímeros de los grupos I1 y I2.

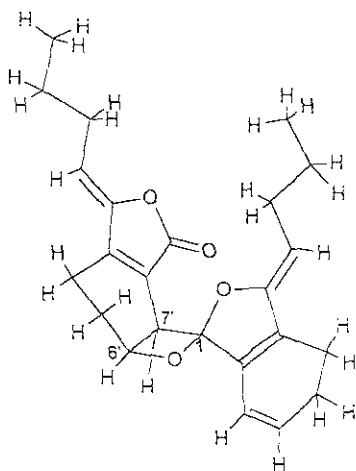
endo-ciclodímero I1-1



exo-ciclodímero I1-2



endo-ciclodímero I2-1



exo-ciclodímero I2-2

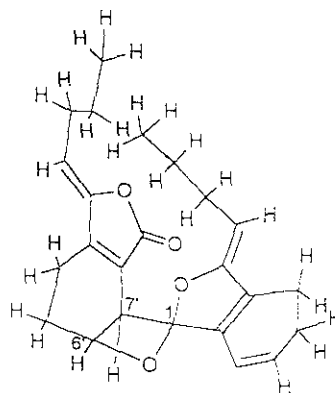


Tabla 2.16 Estructura de los ciclodímeros de los grupos J1 y J2.

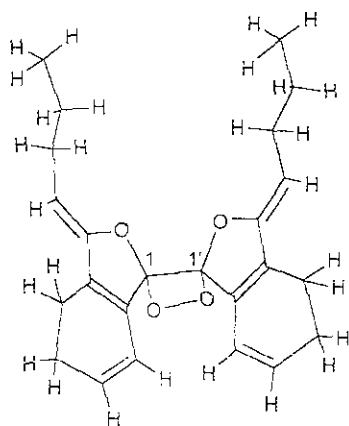
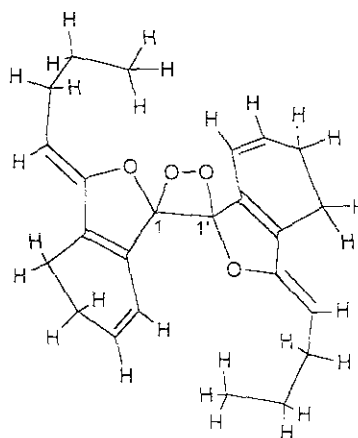
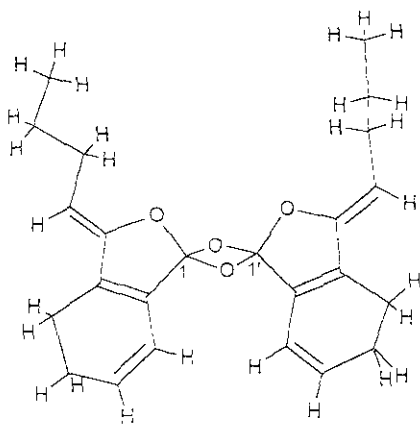
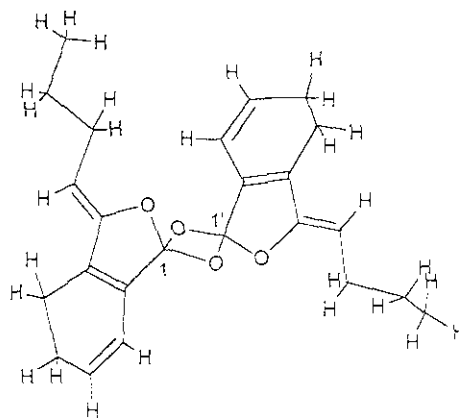
endo-ciclodímero J1-1*exo*-ciclodímero J1-2*endo*-ciclodímero J2-1*exo*-ciclodímero J2-2

Tabla 2.17. Estructura de los ciclodímeros de los grupos K1 y K2

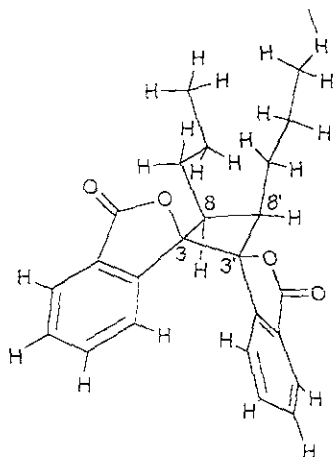
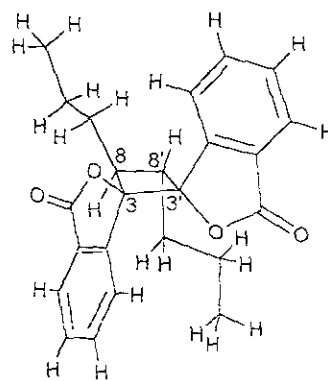
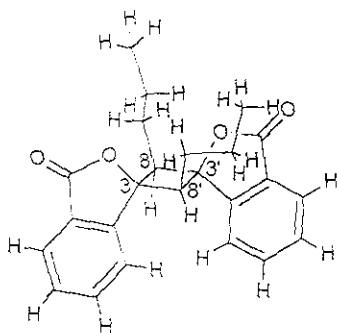
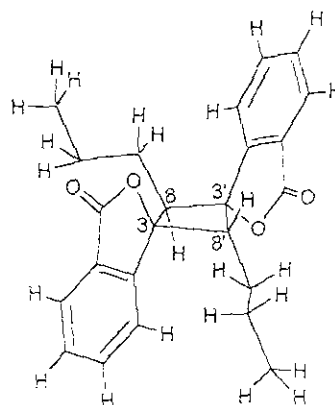
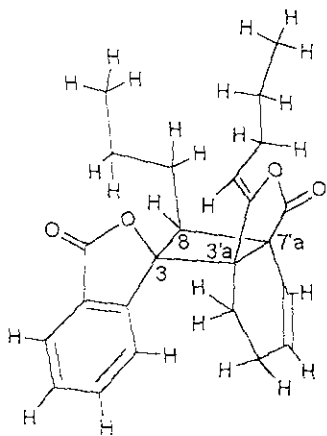
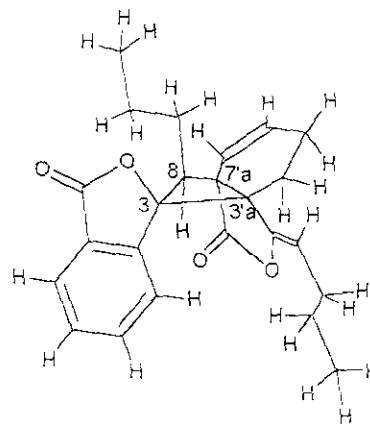
endo-ciclodímero K1-1*exo*-ciclodímero K1-2*endo*-ciclodímero K2-1*exo*-ciclodímero K2-2

Tabla 2.18 Estructura de los ciclodímeros de los grupos L1 y L2.

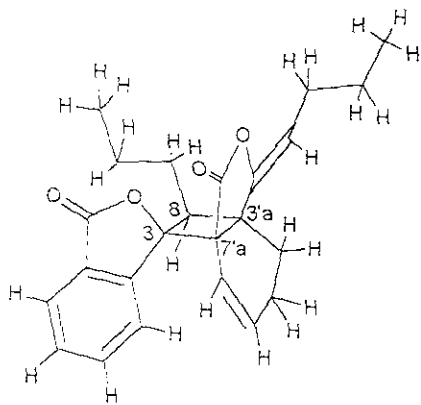
endo-ciclodímero L1-1



exo-ciclodímero L1-2



endo-ciclodímero L2-1



exo-ciclodímero L2-2

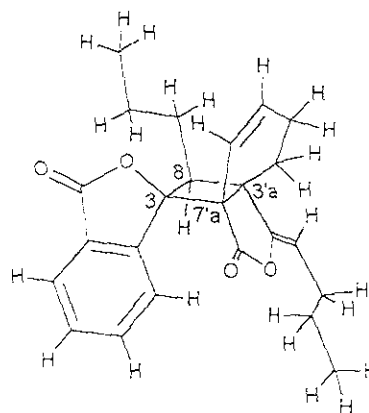
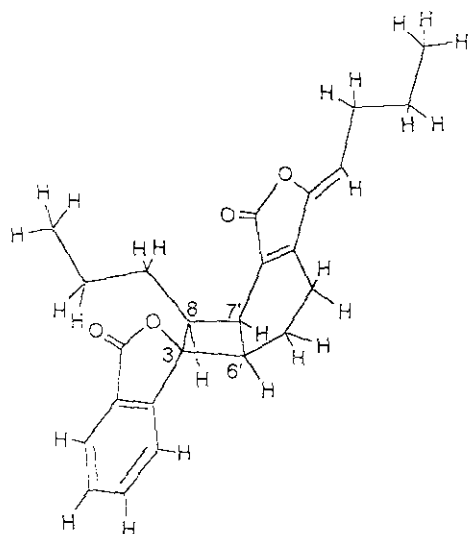
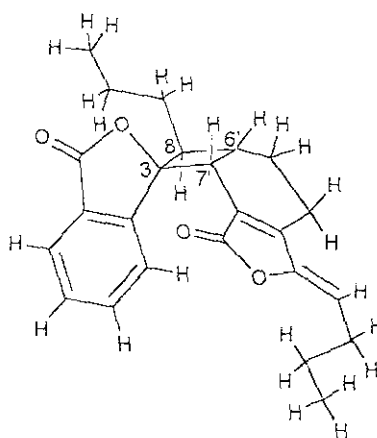


Tabla 2.19 Estructura de los ciclodímeros de los grupos M1 y M2

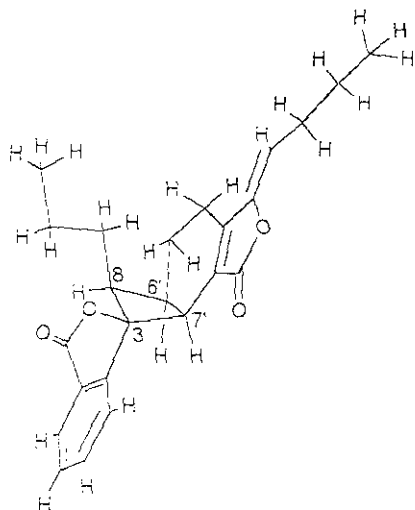
endo-ciclodímero M1-1



exo-ciclodímero M1-2



endo-ciclodímero M2-1



exo-ciclodímero M2-2

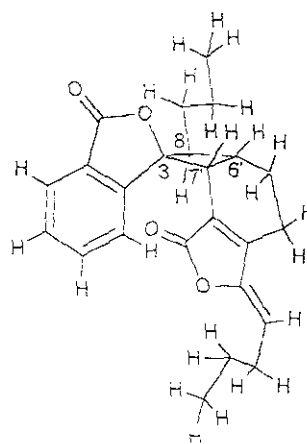


Tabla 2.20 Estructura de los ciclodímeros de los grupos N1 y N2

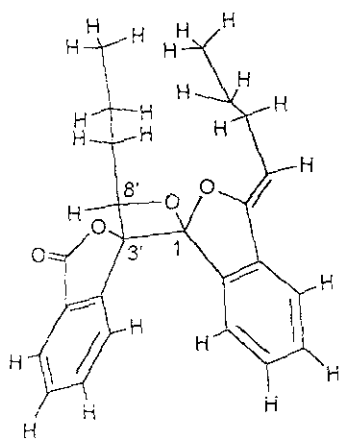
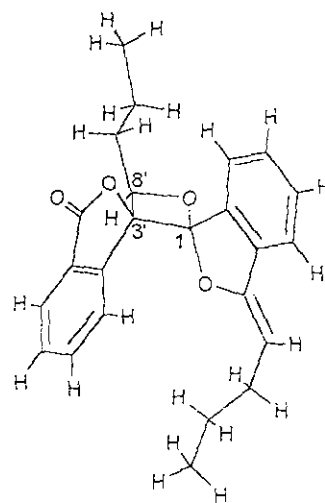
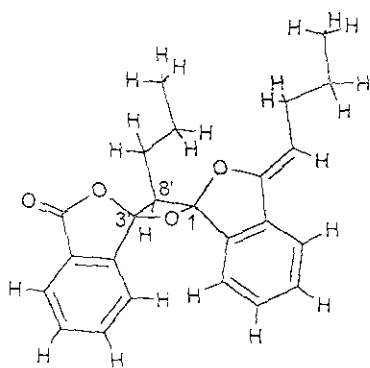
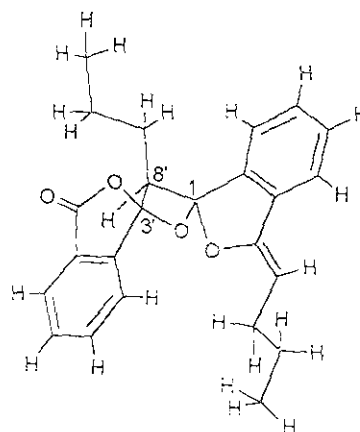
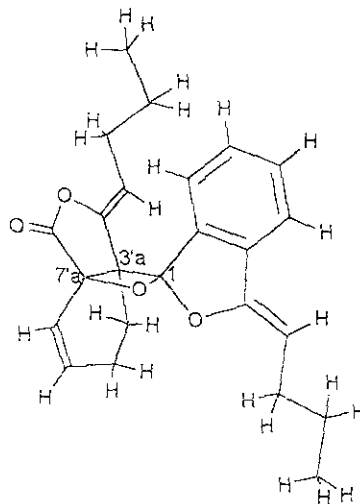
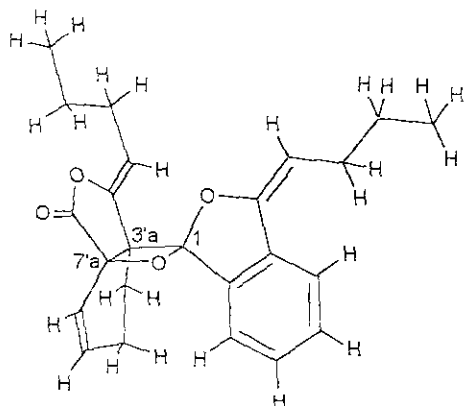
endo-ciclodímero N1-1*exo*-ciclodímero N1-2*endo*-ciclodímero N2-1*exo*-ciclodímero N2-2

Tabla 2.21 Estructura de los ciclodímeros de los grupos Ñ1 y Ñ2

endo-ciclodímero N1-1

exo-ciclodímero N1-2



endo-ciclodímero N2-1

exo-ciclodímero N2-2

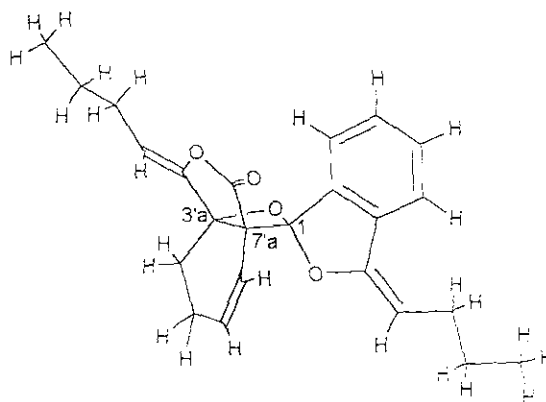
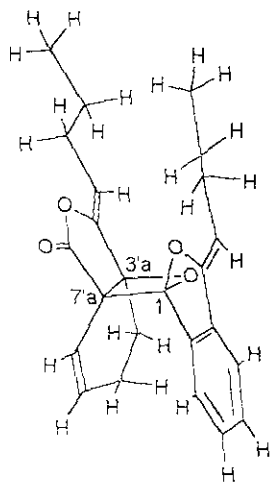


Tabla 2.22 Estructura de los ciclodímeros de los grupos O1 y O2

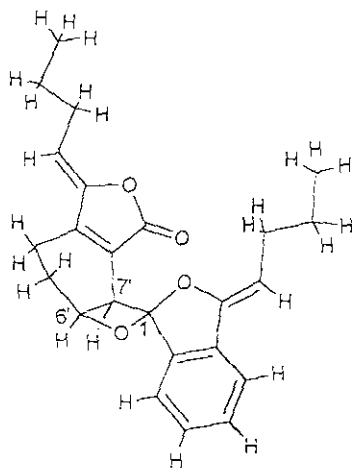
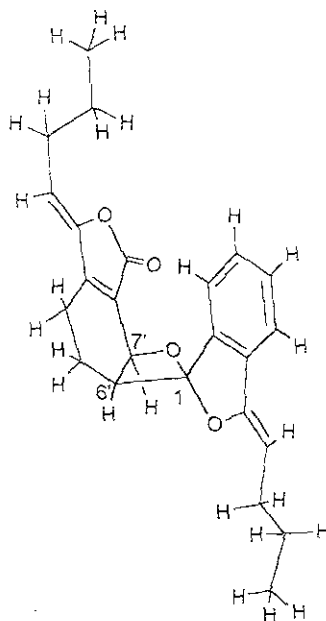
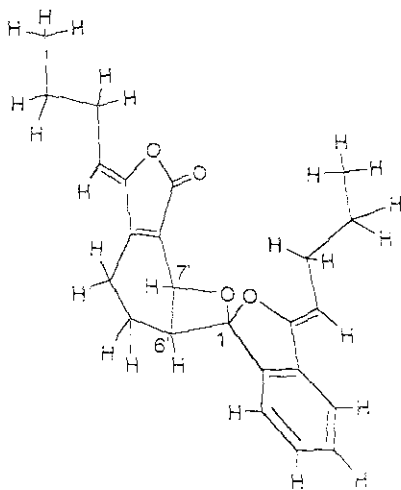
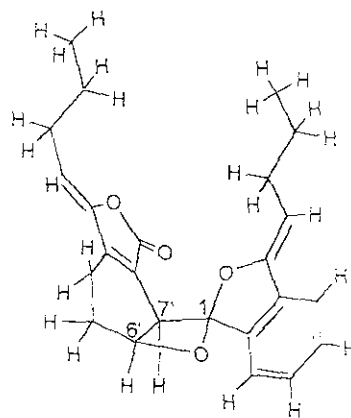
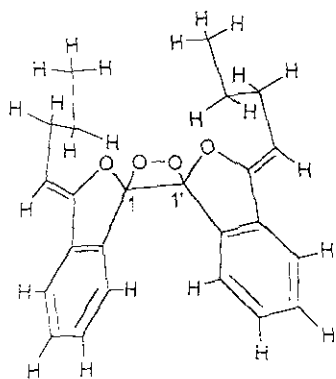
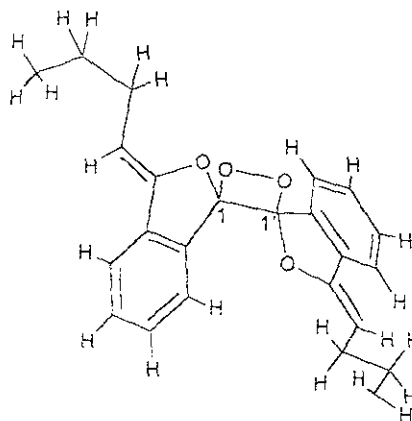
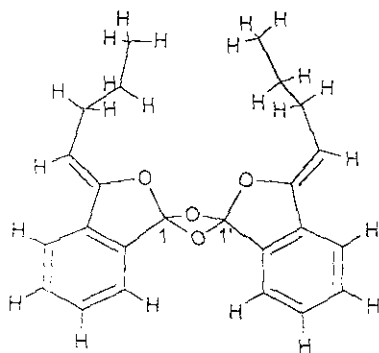
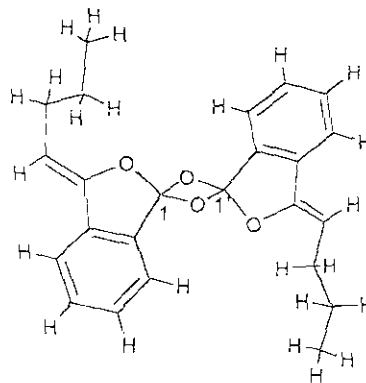
endo-ciclodímero O1-1*exo*-ciclodímero O1-2*endo*-ciclodímero O2-1*exo*-ciclodímero O2-2

Tabla 2.23 Estructura de los ciclodímeros de los grupos P1 y P2

endo-ciclodímero P1-1*exo*-ciclodímero P1-2*endo*-ciclodímero P2-1*exo*-ciclodímero P2-2

3.0 Justificación y objetivos

Este proyecto pretende contribuir al conocimiento de la reactividad química de Z-ligustilida. Paralelamente, se plantea la obtención de algunas ftálicas diméricas, sean conocidas o aisladas a partir del material vegetal, o algunas aún no informadas; por medio de reacciones fotoquímicas del tipo [2+2], generando derivados del ciclobutano.

3.1. Objetivo general

Se plantea la exploración de la reactividad química de Z-ligustilida [1] en condiciones fotolíticas.

3.2 Objetivos particulares

1. Obtener mediante síntesis por relevo usando reacciones fotoquímicas ciertas ftálicas ciclodiméricas a través de la formación de anillos de ciclobutano.
2. Generar resultados que permitan el establecimiento de la reactividad de los grupos funcionales presentes en estas moléculas en cuanto a su *situ-*, *regio-* y *estéreo-*diferenciación.
3. Aislar, purificar y caracterizar mediante técnicas convencionales los fotociclodímeros obtenidos de estas reacciones.

4.0 Análisis y discusión de Resultados

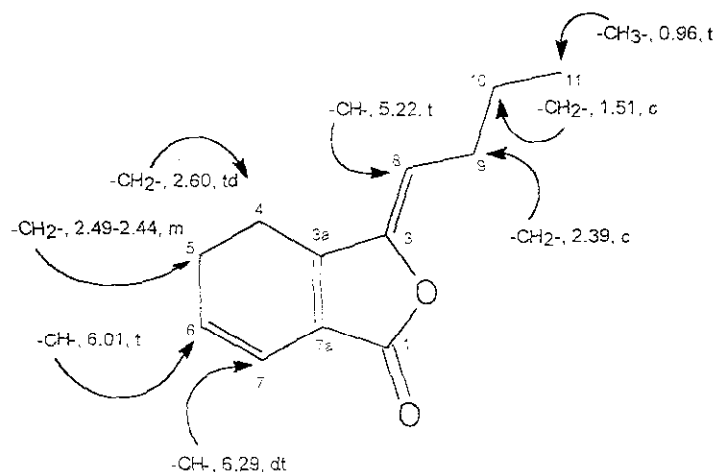
En la presente discusión, se detalla la asignación estructural de los compuestos mayoritarios aislados de acuerdo con el orden de aparición a partir de las fracciones de la columna cromatográfica del crudo de reacción. La obtención, su purificación y su aislamiento de cada una de ellas se describirá en la parte experimental.

La reacción de fotólisis de *Z*-ligustilida [1] en acetona por 3.5 h a 254 nm proporcionó una mezcla de productos la cual fue analizada mediante procesos cromatográficos.

4.1 Elucidación estructural de la *Exo-Z,Z'*-(3a,7'a,7a,3'a)-Diligustilida (compuesto 1).

Este compuesto fue aislado de las primeras fracciones del crudo de reacción y es ligeramente menos polar que la materia prima. Su espectro de RMN de hidrógeno (Espectro 4.1.1) es semejante al de la materia prima (*Z*-ligustilida) y presenta las siguientes señales, las cuales se mencionan de bajo a alto campo, en δ 6.12, una señal amplia y múltiple que integra para un hidrógeno, otra en δ 5.82 con una multiplicidad doblete tripleteado (dt, $J=1.8, 1.8$ y 9.9 Hz) que integra para un hidrógeno.

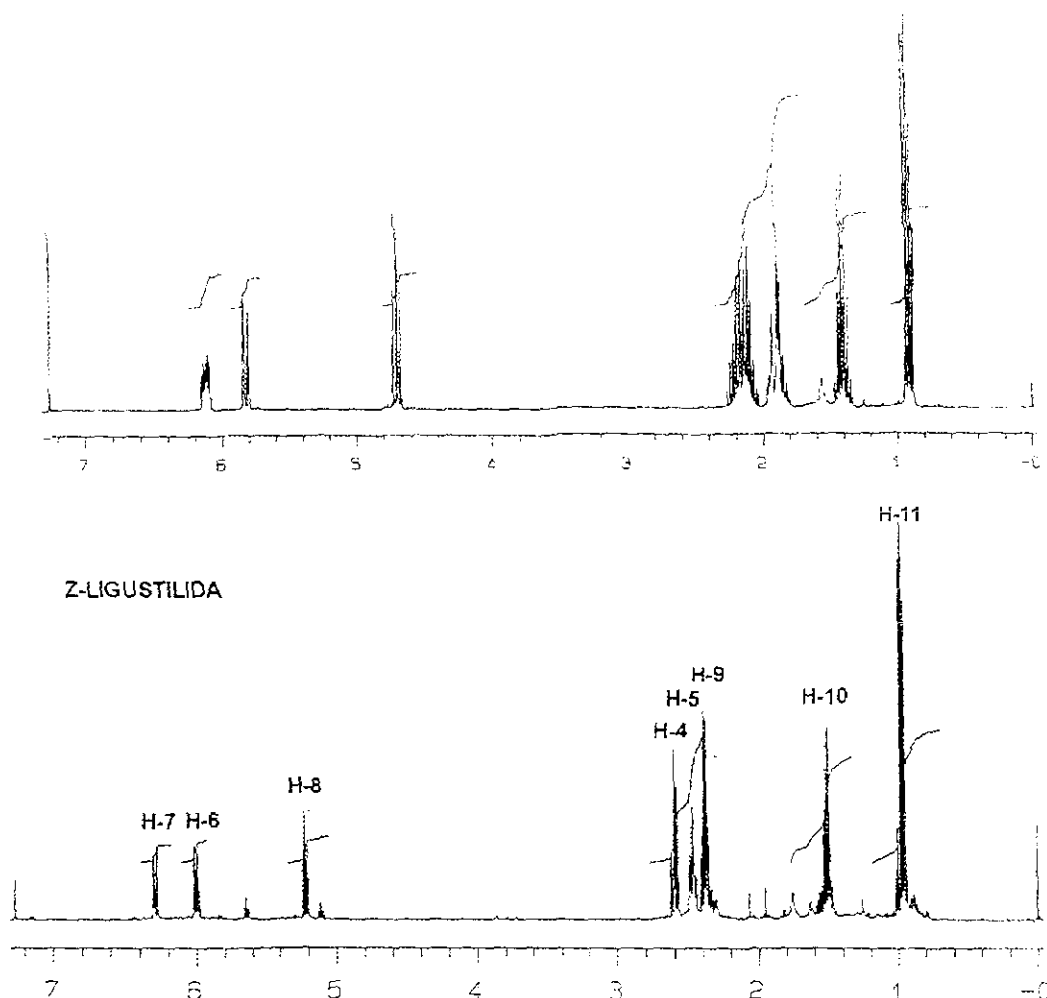
A campo mas alto, se observa otra señal en δ 4.70 con una multiplicidad de triplete (t, $J=7.5$ Hz) que integra para un hidrógeno. Por último, en la zona de hidrógenos de metilos y metilenos se observan cuatro señales la primera en δ 2.13, señal amplia y múltiple que integra para cuatro hidrógenos, la siguiente en δ 1.88 igualmente señal múltiple que integra para dos hidrógenos, la tercera en δ 1.40 con multiplicidad de sextuplete (sext, $J=7.5$ Hz) que integra para dos hidrógenos y finalmente una señal triplete (t, $J=7.5$ Hz) en δ 0.90, cuya integración da para tres hidrógenos, que correspondería a un metilo.



Esquema 4.1.1 Asignación todos de los hidrógenos que constituyen *Z*-ligustilida.

Dada cierta similitud observada entre los espectros de la materia prima y el compuesto 1, en el esquema 4.1.1 se muestra la estructura de *Z*-ligustilida. la materia

prima, así como la asignación de cada una de los hidrógenos que la constituyen, esto con objeto de comparar las señales y realizar una asignación preliminar que permita la elucidación estructural para el compuesto.

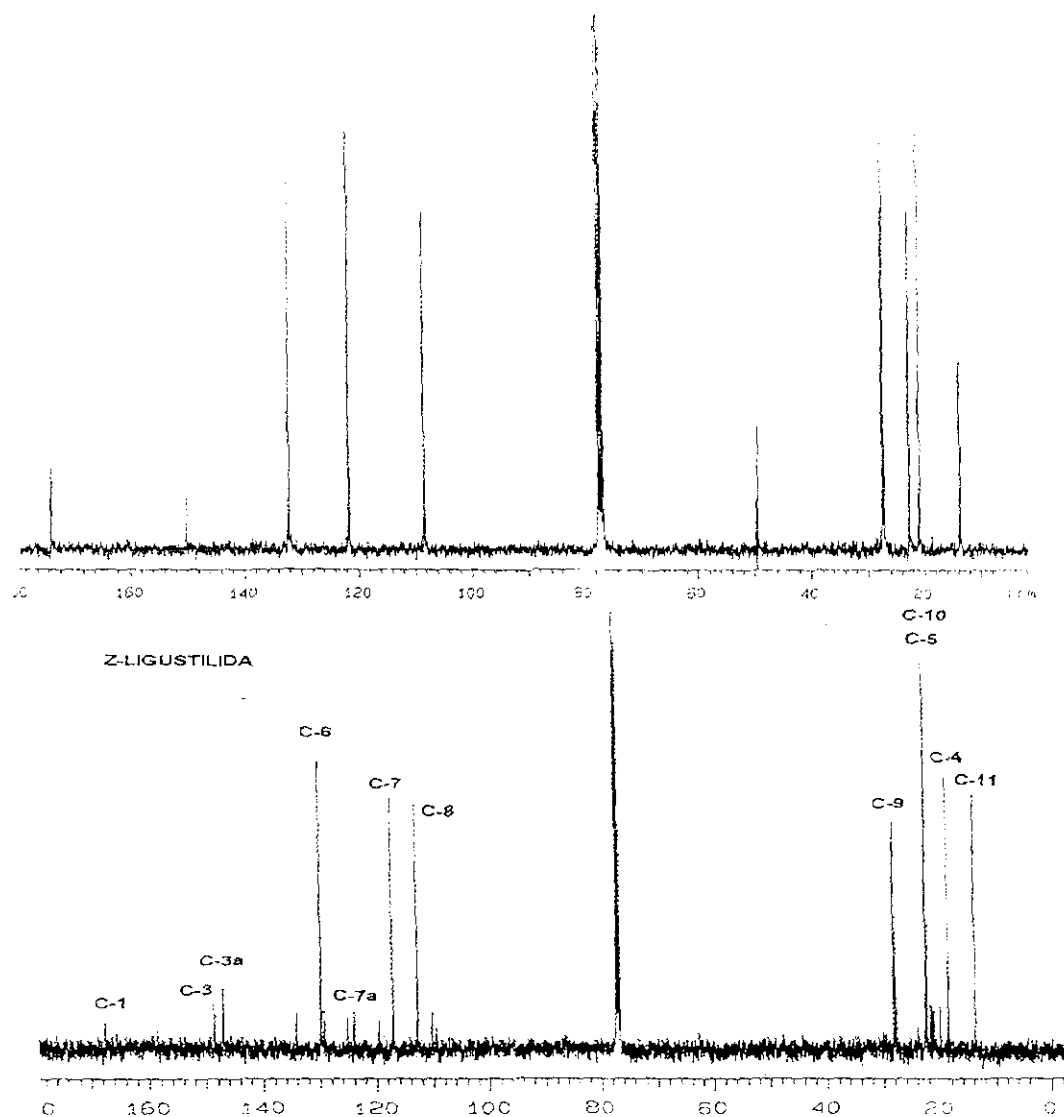


Espectro 4.1.1 Espectros de RMN de ¹H del compuesto 1 (CDCl₃, 300 MHz, parte superior) y Z-ligustilida (CDCl₃, 500 MHz, parte inferior) en el cual se indica la asignación de los protones que contiene esta molécula.

Adicionalmente, en el espectro de RMN de carbono trece (Espectro 4.1.2) se observan doce señales descritas de campo bajo a alto campo, las cuales son las siguientes: en zona de carbonos carbonílicos, una señal en δ 173.66, con multiplicidad de singulete; otra en δ 150.22, singulete también, que puede ser asignada a un carbono con hibridación sp^2 de un doble enlace sin hidrógenos geminales; a campo mas bajo se observan tres señales todas con multiplicidad de doblete δ 132.23, 121.68 y 108.37 que pertenecen a carbonos con hibridación sp^2 con un hidrógeno geminal, otras dos señales más con multiplicidad de singulete en δ 49.65 y 49.41, que pueden corresponder a dos carbonos del tipo sp^3 sin hidrógenos vecinos, además, otras cuatro señales en δ 27.39, 27.08, 22.65 y 20.87 todas triplete que pueden corresponder a carbonos sp^3 con dos hidrógenos geminales los cuales que pueden ser cíclicos o de cadena abierta y por último una señal en δ 13.61 con una multiplicidad de cuarteto que

corresponde a un metilo. En el espectro 4.1.2 puede observarse la comparación de este espectro con respecto al de la materia prima.

Como se ha mencionado anteriormente, los espectros de ^1H y de ^{13}C de este compuesto, presentan cierta similitud con respecto a los de la materia prima, Z-ligustílida, (véase comparaciones en las figuras 4.1.1 y 4.1.2).



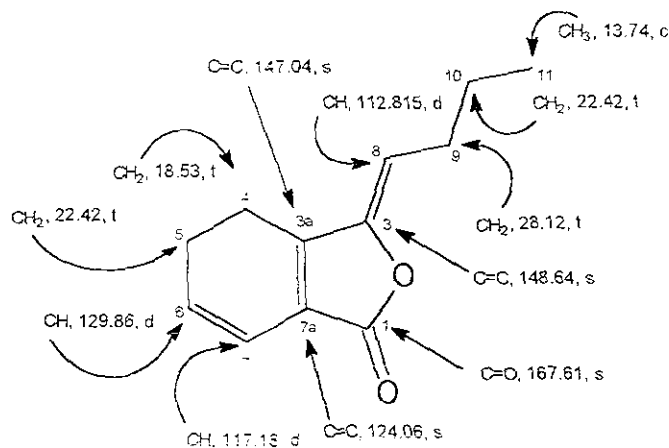
Espectro 4.1.2 Espectros de RMN de ^{13}C del compuesto 1 (CDCl_3 , 75 MHz, parte superior) y Z-ligustílida (CDCl_3 , 125 MHz, parte inferior), en la cual se indica la asignación de las señales observadas.

Al comparar los espectros de Z-ligustílida con el compuesto 1, se pueden observar dos diferencias notables, la primera se observa en el espectro de ^1H , y es la señal en δ 4.7 que tentativamente correspondería a un hidrógeno vinílico en posición C8 (con respecto a Z-ligustílida) que esta desplazado a campo alto, debido a un efecto de protección; en tanto la segunda se observa en el espectro de ^{13}C en el que no se observan las señales correspondientes a los carbonos que forman el doble enlace

C3a(C7a) (δ 147.04 y δ 124.06 respectivamente) y por otro lado se observan 2 señales de tipo sp^3 totalmente insaturadas en δ 49.658 y δ 49.412.

Además, no se observa una semejanza de los desplazamientos químicos con los de algunos ciclodímeros naturales aislados hasta este momento (ver antecedentes, pagina 3).

Con la finalidad de comparar las señales tanto de RMN de ^{13}C , en el esquema 4.1.2 se muestra la asignación (desplazamiento químico, δ) de cada uno carbonos que constituyen Z-ligustilida.



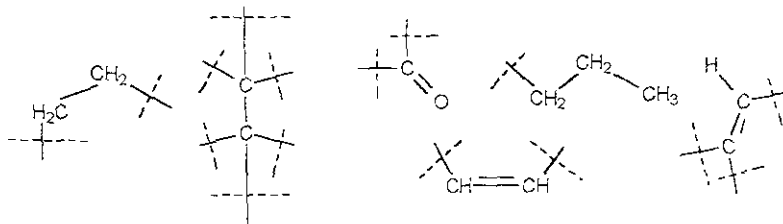
Esquema 4.1.2 Asignación estructural de los carbonos de Z-ligustilida.

La tabla 4.1.1 muestra comparativamente el tipo de hibridación de los carbonos entre el compuesto 1 y la Z-ligustilida.

Tabla 4.1.1 Comparación del tipo de hibridación del carbono de las señales observadas en el espectro de RMN de ^{13}C entre el compuesto 1 y la Z-ligustilida.

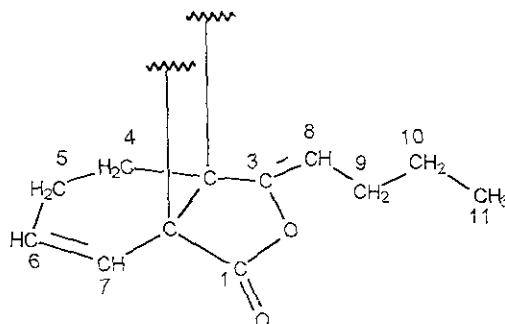
Tipo de Carbono	-CH ₃ <i>sp</i> ³	-CH ₂ <i>sp</i> ³	-CH <i>sp</i> ²	-C- <i>sp</i> ³	-C=C- <i>sp</i> ²	-C=O <i>sp</i> ²
Compuesto 1						
Número de hidrógenos	3	8	3	0	0	0
Número de carbonos	1	4	3	2	1	1
Total de hidrógenos				14		
Total de carbonos				12		
Z-ligustilida						
Número de hidrógenos	3	8	3	0	0	0
Número de carbonos	1	4	3	0	3	1
Total de hidrógenos				14		
Total de carbonos				12		

De acuerdo con la tabla anterior, se esperaría que este compuesto estuviera constituido por los fragmentos mostrados en el esquema 4.1.3.



Esquema 4.1.3. Fragmentos que constituyen la estructura del compuesto 1, deducidos mediante los datos de RMN de ^1H y ^{13}C .

Con los fragmentos mostrados en el esquema 4.1.3 es posible deducir la estructura siguiente:

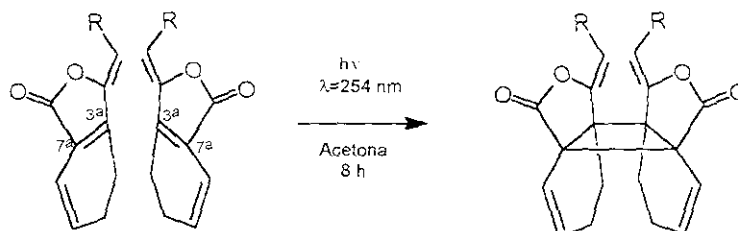


En esta parte de la discusión, es importante la información proporcionada por otras espectroscopías. Por ejemplo, la espectrometría de masas (EM), indica un ión molecular ($[M^+]$) m/z 380 de donde se infiere que se trata de un compuesto de naturaleza dimérica, formado por dos moléculas de Z-ligustilida involucradas (peso molecular 190). Además se observa un ión en m/z 190 y el patrón de fragmentación característico de Z-ligustilida, además, se observa una sola λ máxima en el espectro de ultravioleta (UV) en 205 nm, esto indica que no hay grupos cromóforos conjugados en la estructura de este compuesto y por ultimo, en el espectro de infrarrojo (IR) se observan las bandas de absorción (ν) en 2961, 2934, 2874, 1780, 1699, 1102, 1043 y 1028 cm^{-1} que corresponden a grupos de carbonilo de lactona, grupos de alquenos y grupos de alcanos, ya sean de metilos y/o metilenos.

De acuerdo a la anterior discusión, pueden hacerse las siguientes aseveraciones:

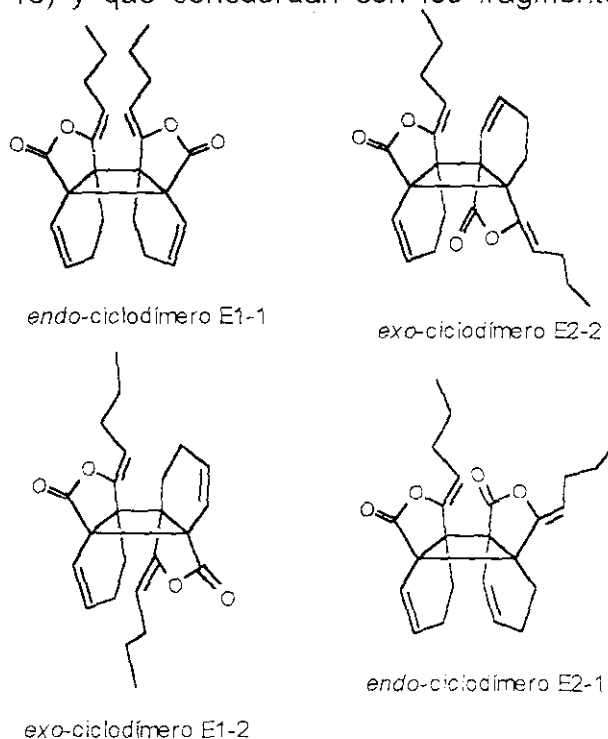
- Este compuesto es un dímero que está formado por dos moléculas de Z-ligustilida.
- Tiene una estructura magnéticamente simétrica en la cual las señales de los hidrógenos y carbonos de cada una de las unidades monoméricas que la constituyen tienen el mismo comportamiento magnético.
- De acuerdo con las condiciones de reacción y a las características de la materia prima, se establece comentar que ha ocurrido una reacción [2+2], que en consecuencia se forma un anillo de ciclobutano que involucra exclusivamente a la doble ligadura que une el anillo de lactona y el anillo del ciclohexeno (posición C3a(C7a) con respecto a Z-ligustilida, ver esquema 4.1.4) generando un ciclodímero con ciertas propiedades particulares de simetría.

- d) De acuerdo con lo anterior y considerando la *situ-*, *regio-* y *estéreo-* diferenciación se pueden generar como número máximo cuatro pares de ciclodímeros isoméricos (la mayoría de ellos pares enantioméricos) en los cuales se ha restringido la isomería geométrica del doble enlace C3(C8) a la configuración *Z*.
- e) De acuerdo con el punto anterior, y considerando las condiciones de reacción, no se puede descartar una posible isomerización del doble enlace C3(C8) a la configuración *E*, aunque se considera que la población del isómero *Z* es mucho mayor con respecto al *E* que pudiera ser generado al momento de efectuarse la reacción.



Esquema 4.1.4. Propuesta de reacción de cicloadición [2+2] entre dos moléculas de *Z*-ligustilida irradiadas con una longitud de onda de 254 nm (90%), en la que están involucrados 2 enlaces sp^2 en posición C3a(C7a). (Nota: La molécula *endo*-ciclodímero E1-1 solo se usa como modelo para mostrar la reacción, R=*n*-propilo).

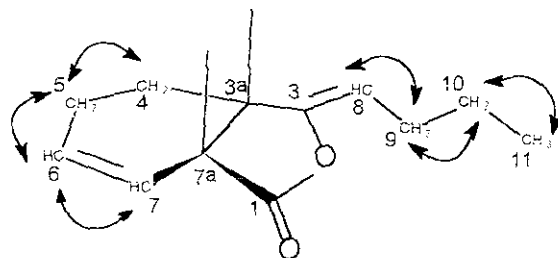
De acuerdo con las aseveraciones anteriormente mencionadas, en el esquema 4.1.5 se detallan estos cuatro pares de compuestos (aseveración d) que genéricamente se han nombrado ciclodímeros E1-1, E1-2, E2-1 y E2-2 (de acuerdo con la tabla 2.11, pag. 16) y que concuerdan con los fragmentos detallados en el esquema 4.1.3.



Esquema 4.1.5. Cuatro posibles estereoisómeros que involucran al enlace C3a(C7a) de dos moléculas de *Z*-ligustilida. Es interesante notar que todos pueden presentar imagen especular excepto en *endo*-ciclodímero E1-1, el cual es un compuesto *meso*.

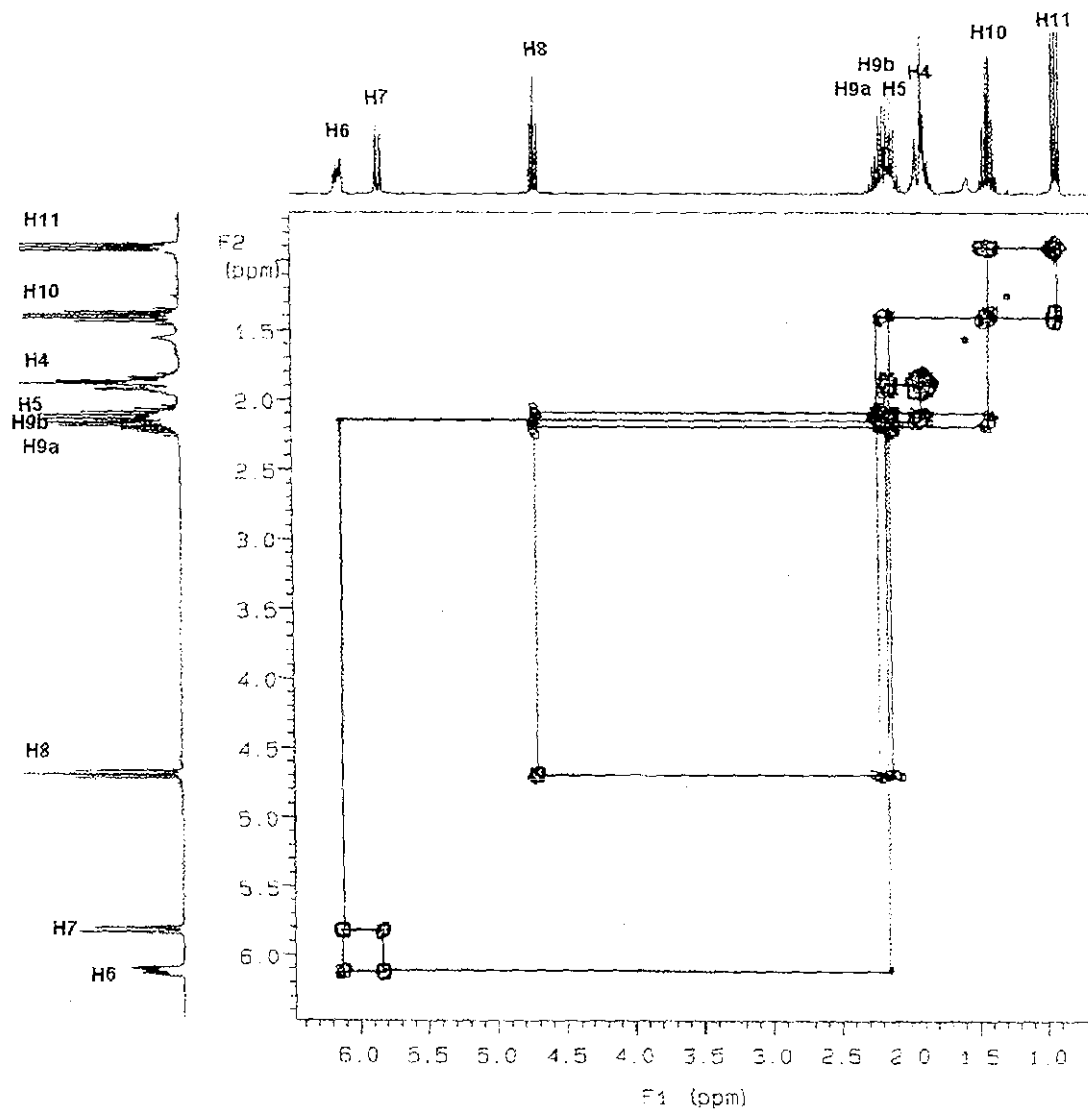
Es importante aclarar que el descriptor *exo-*, y *endo-* se refiere a la posición del anillo de lactona, esto es, si ambos anillos están del mismo lado entonces se considera *endo-* y de modo contrario se considera como *exo-*, y es una nomenclatura convencional.

Para la asignación de cada una de las señales y la selección de la estructura correspondiente al compuesto 1, se realizaron experimentos de RMN. Con el experimento COSY se logró asignar los hidrógenos vecinos de cada uno de los hidrógenos de la molécula considerando las interacciones entre los hidrógenos vecinos de acuerdo a la estructura parcial mostrada en el esquema 4.1.6. Debido a que la molécula de *Z*-ligustílida es pequeña se pueden identificar las señales de los hidrógenos de las posiciones H6, H7 y H8, con lo que se puede deducir las restantes. Las interacciones observadas se muestran en el esquema 4.1.6.



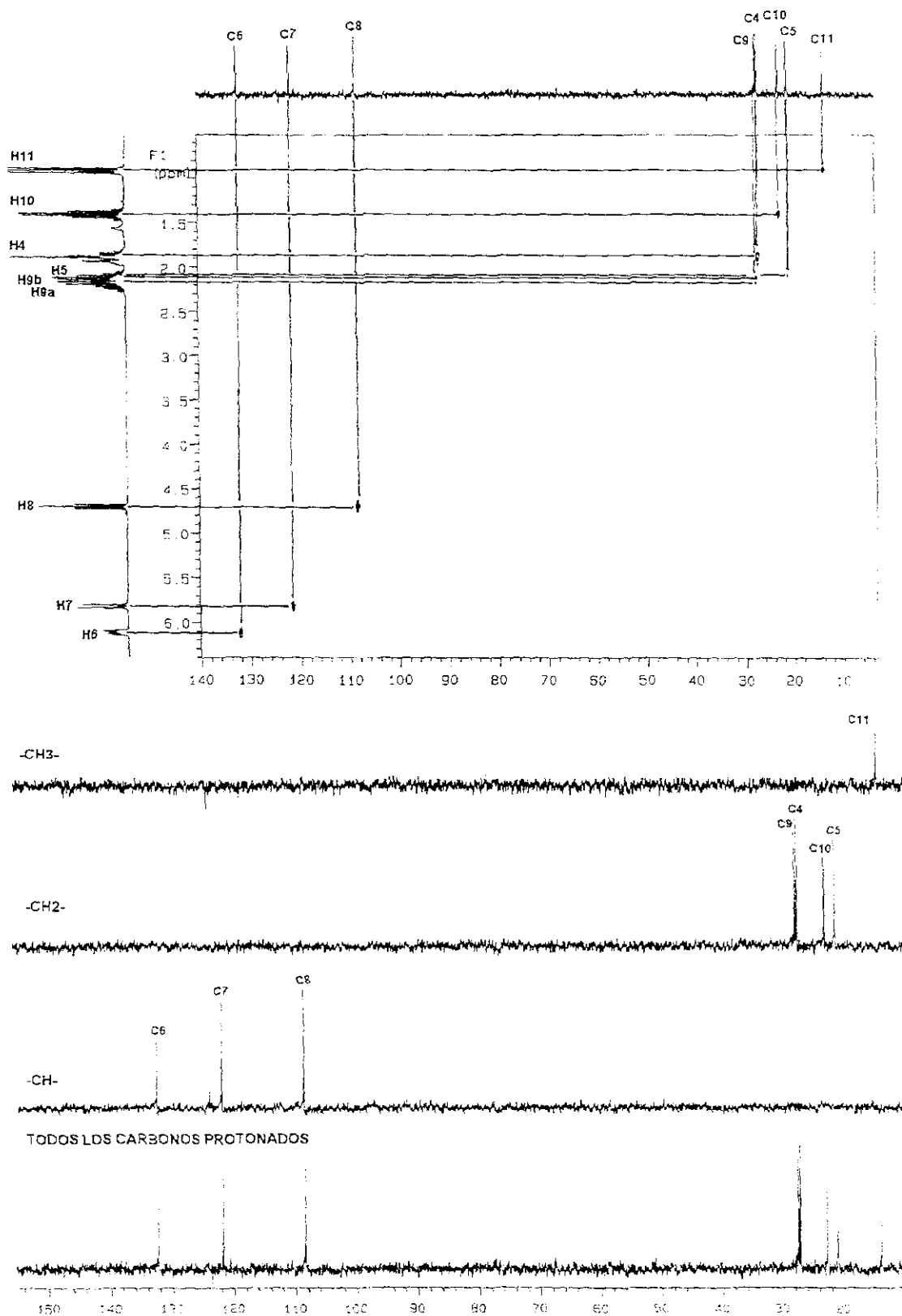
Esquema 4.1.6 Estructura parcial del ciclodímero 1 en donde se detallan las interacciones probables entre los hidrógenos de cada una de las posiciones que son observadas en el experimento COSY.

Adicionalmente en la tabla 4.1.2 se detallan las interacciones observadas experimentalmente para el compuesto 1 las cuales concuerdan con las mostradas en el esquema 4. Cabe mencionar que hay ciertas posiciones de la molécula en la que los hidrógenos son magnéticamente no equivalentes.



Espectro 4.1.3 Experimento COSY del compuesto 1 en el cual se puede observar la interacción entre los hidrógenos vecinos.

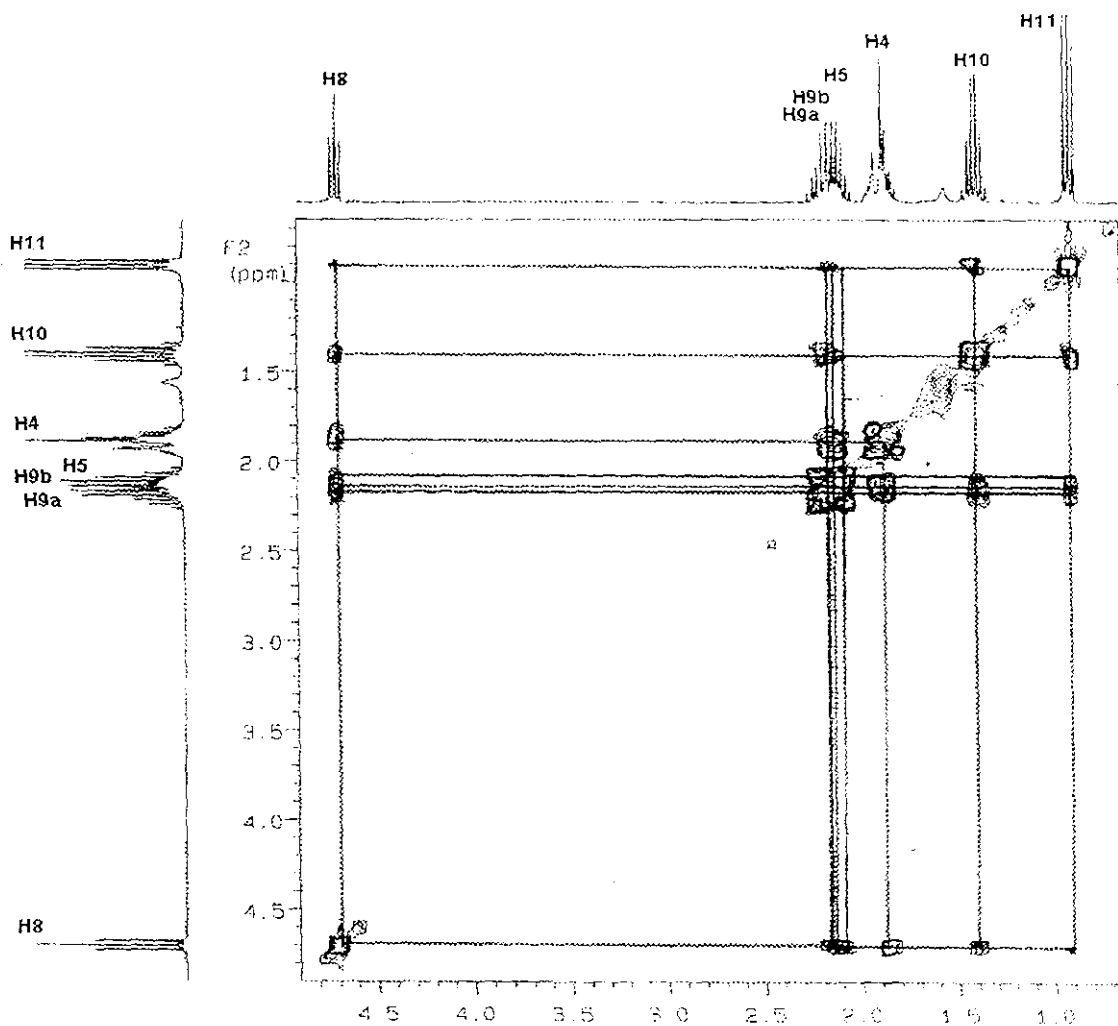
Otros experimentos adicionales son el HETCOR y el DEPT, con los cuales se pueden corroborar los tipos de carbonos y comprobar las asignaciones hechas a cada uno de los carbonos que tienen hidrógenos. Un dato adicional que aporta el experimento HETCOR es diferenciar algunos hidrógenos que a pesar de que se encuentran en el mismo carbono presentan un comportamiento magnético distinto. En la figura 4.1.4 se muestran estos dos experimentos.



Espectro 4.1.4 Experimentos HETCOR (parte superior) y DEPT (parte inferior) del compuesto 1.

De acuerdo a la discusión descrita, mediante las técnicas espectroscópicas mencionadas ahora, no es posible discernir entre las estructuras mostradas en el

esquema 4.1.5. En el experimento de RMN ^1H NOESY (ver espectros 4.1.5 y 4.1.6), se pueden observar algunas interacciones entre los hidrógenos a través del espacio.



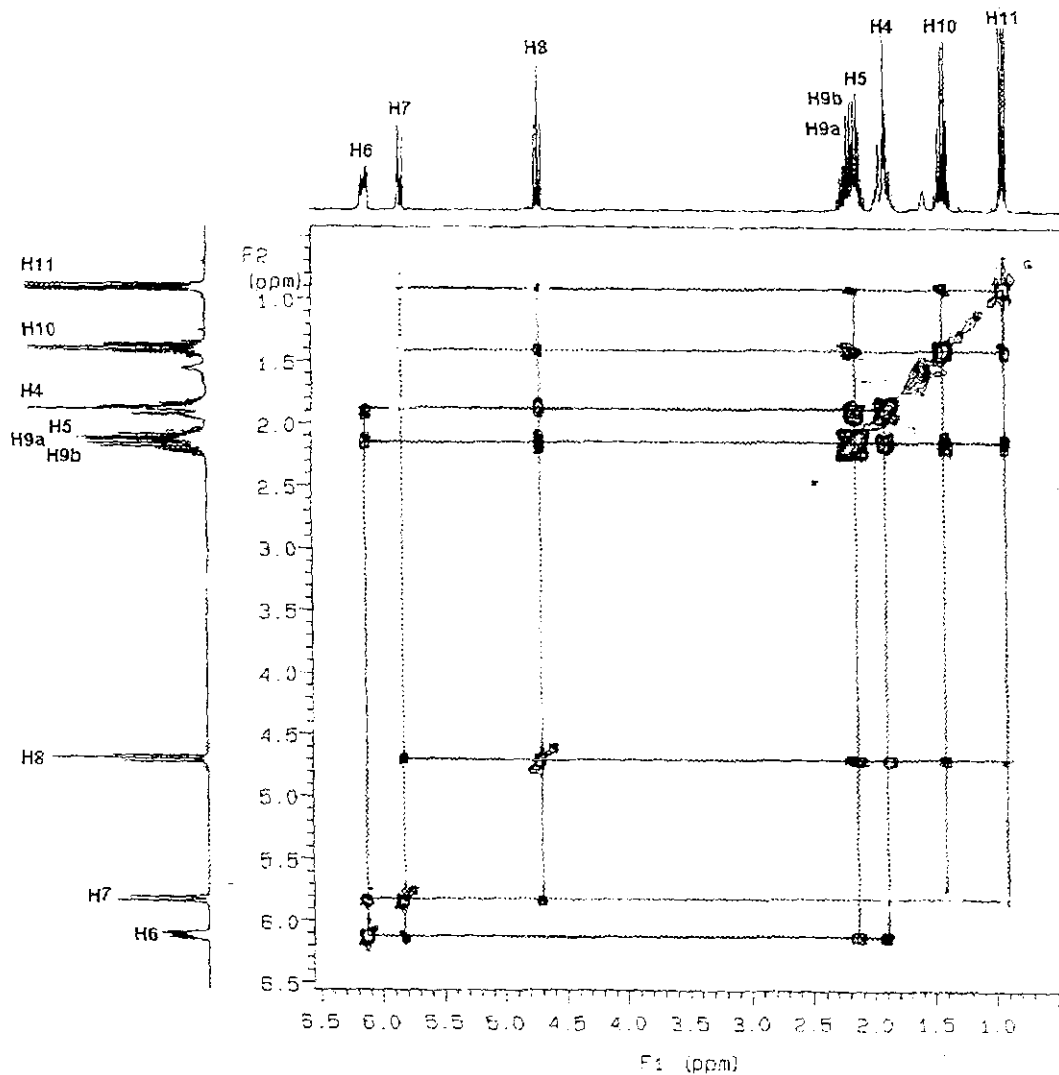
Espectro 4.1.5 Experimento NOESY del compuesto 1. Observar que algunas de las interacciones a través del espacio son predecibles en función de la estructura propuesta.

Es pertinente mencionar que de todas las interacciones a través del espacio observadas para este ciclodímero, pueden descartarse algunas de ellas que se presentan en el experimento COSY. Así, solo se consideran un total de 12 interacciones y de estas solo 3 de ellas tienen un carácter concluyente (ver espectro 4.1.6), es decir, son muy importantes para discriminar la estructura correcta de las 4 posibles. Estas interacciones se muestran en la tabla 4.1.3.

Tabla 4.1.3 Interacciones entre los hidrógenos de dos moléculas de Z-ligustilida a través del espacio observadas en el experimento NOESY.

<i>Interacciones observadas</i>		
H4-H7' (*)	H4-H9b	H8-H10
H4-H8	H7-H8' (*)	H9a-H11
H4-H9a	H7-H10' (*)	H9b-H11

(*) Interacciones que tienen un carácter concluyente



Espectro 4.1.6 Experimento NOESY del compuesto 1. Se pueden observar las interacciones que tiene un carácter concluyente.

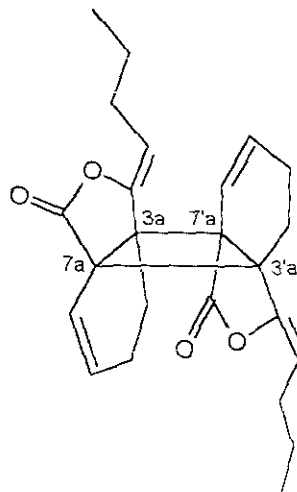
Por tanto, la estructura correspondiente al compuesto 1 es el *exo*-ciclodímero E2-2. En la siguiente tabla se muestran todas las señales de RMN de hidrógeno y de carbono para este ciclodímero y se hace una comparación con las señales de la materia prima.

Tabla 4.1.5 Comparación de señales de RMN de ^1H y de ^{13}C entre el *exo*-ciclodímero E2-2 y *Z*-ligustilida.

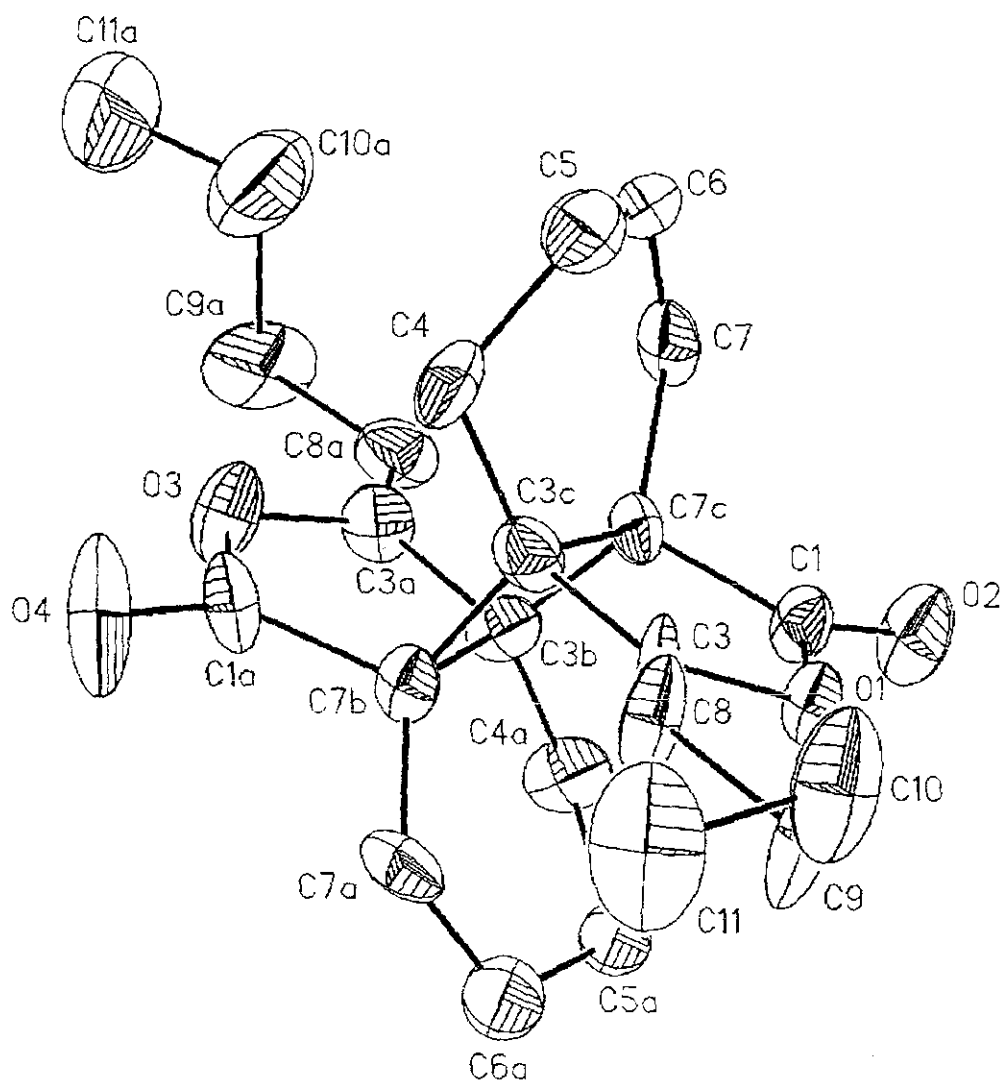
Posición	<i>exo</i> -ciclodímero E2-2 ^a		<i>Z</i> -ligustilida ^b	
	RMN ^1H	RMN ^{13}C	RMN ^1H	RMN ^{13}C
1	-	173.66, s	-	167.61, s
3	-	150.22, s	-	148.64, s
3a	-	49.65, s	-	147.04, s
4	1.88, m	27.08, t	2.60, td (1.0, 10.0)	18.53, t
5	2.13, m	20.87, t	2.49-2.44, m	22.42, t
6	6.12, m	132.23, d	6.01, dt (4.5, 4.5, 10.0)	129.86, d
7	5.82, dt (1.8, 1.8, 9.9)	121.68, d	6.29, dt (4.5, 4.5, 9.5)	117.18, d
7a	-	49.412, s	-	124.06, s
8	4.70, t (7.5)	108.37, d	5.22, t (8.0)	112.81, d
9a	2.21, quintuplete (7.5)	27.39, t	2.39, c (7.5)	28.12, t
9b	2.09, quintuplete (7.5)	27.39, t	2.39, c (7.5)	28.12, t
10	1.40, sextuplete (7.5)	22.65, t	1.51, c (7.5)	22.42, t
11	0.90, t (7.5)	13.61, c	0.96, t (7.5)	13.74, c

a. Datos obtenidos de la presente investigación. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, Espectro 4.1.1, parte superior); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, Espectro 4.1.2, parte superior).

b. Datos obtenidos de la referencia 2b. RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, Espectro 4.1.1, parte inferior); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz, Espectro 4.1.2, parte inferior).

Esquema 4.1.7 Estructura de la *Exo-Z,Z'*-(3a,7'a,7a,3'a)-Diligustilida, [10].

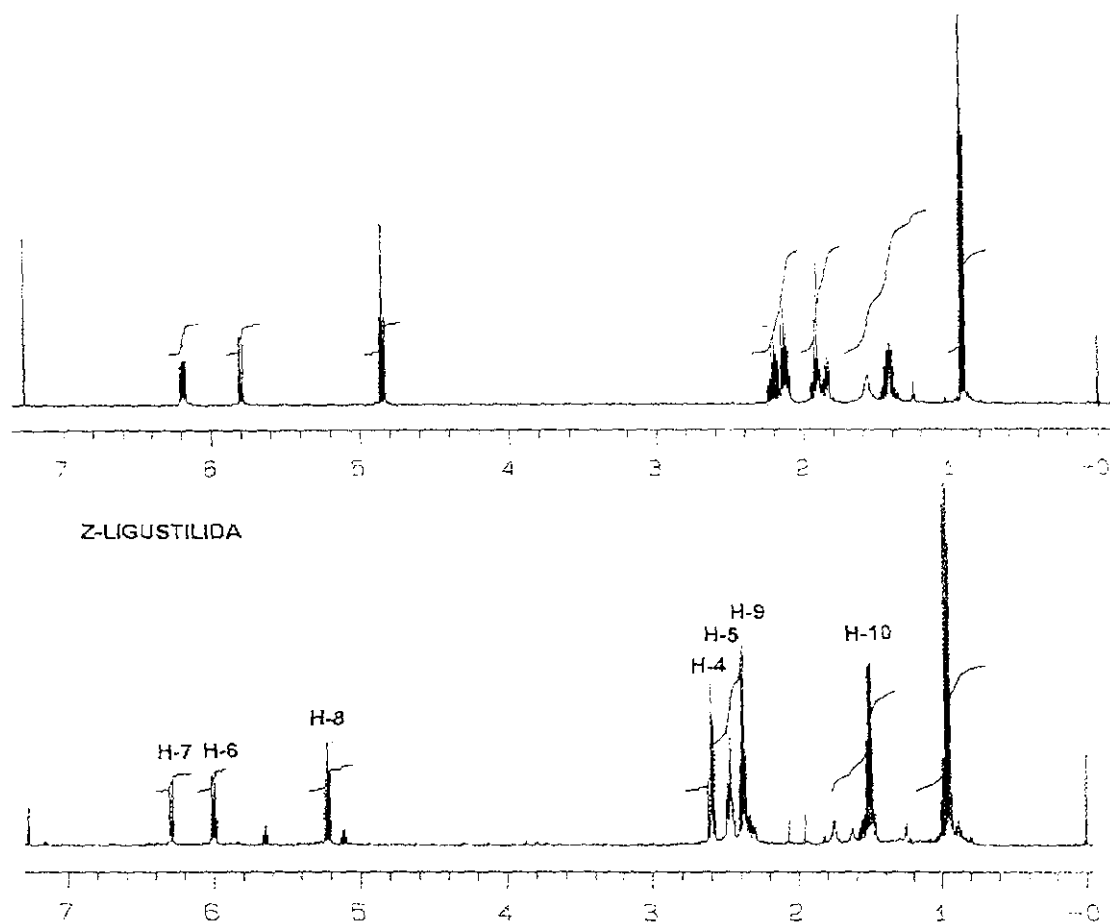
El análisis preliminar por rayos X del compuesto 1 se muestra en el esquema 4.1.9 y confirma la estructura propuesta espectroscópicamente. Debido a las características físicas del sólido obtenido, no fue posible la obtención de un análisis cristalográfico definitivo e inambiguo, por lo que es necesario ensayar diferentes procedimientos de cristalización de la muestra.



Esquema 4.1.8 Estructura de rayos X de la Exo-Z, Z'-(3a.7'a,7a.3'a)-Diligustilida, [10].

4.2 Elucidación estructural de la Endo-Z,Z'-(3a.3'a, 7a.7'a)-Diligustílida (compuesto 2).

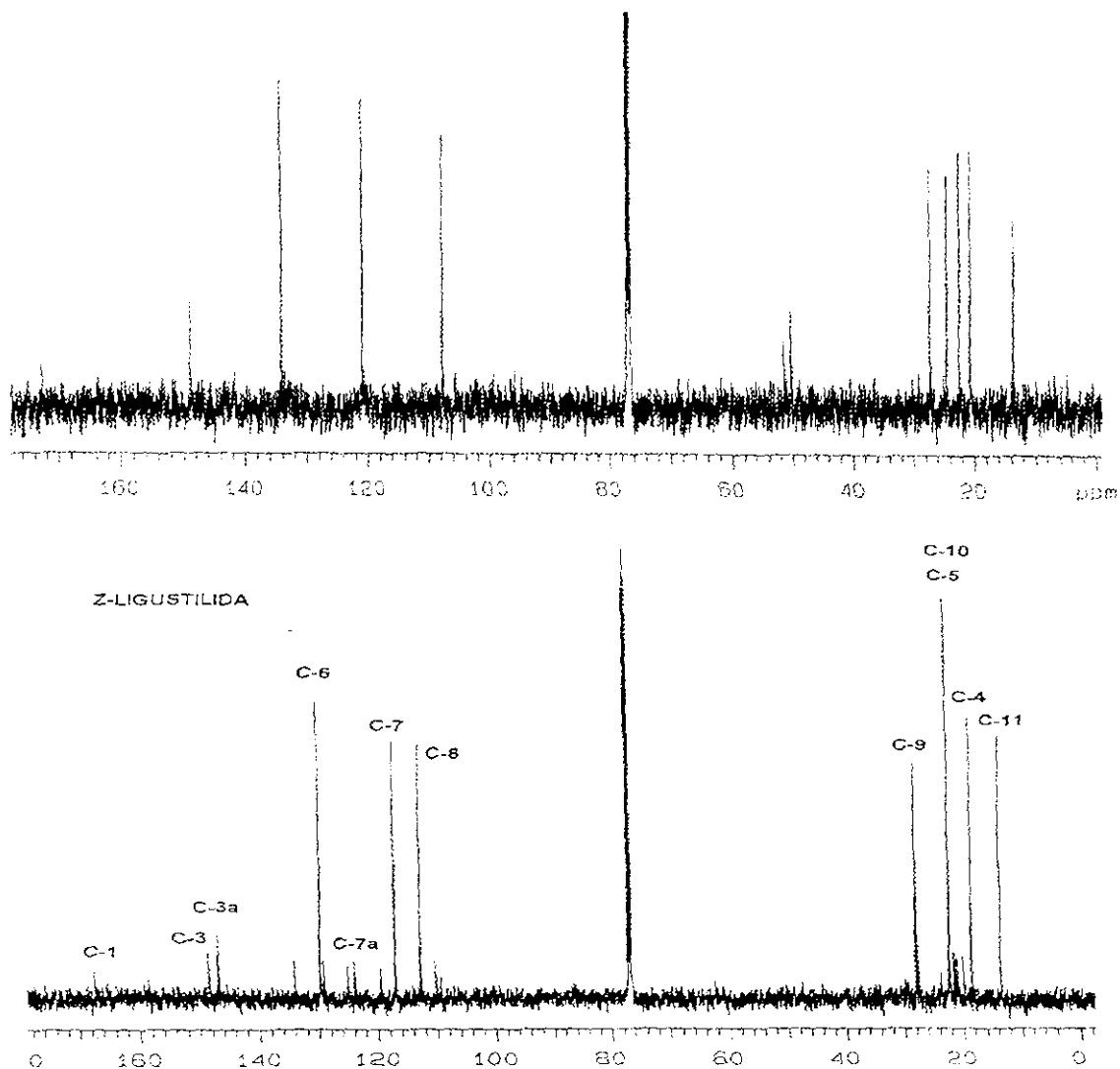
Es interesante hacer notar que el espectro de RMN de hidrógeno es similar tanto al presentado por la materia prima como a la *Exo-Z,Z'*-(3a.7'a,7a.3'a)-Diligustílida, [10], variando el desplazamiento químico de las señales, por lo que puede deducirse que puedan ser estereoisómeros. El compuesto 2 presenta una mayor polaridad con respecto a la materia prima y presenta en el espectro de RMN de hidrógeno (Espectro 4.2.1), las siguientes señales: en δ 6.19 un ddd ($J=10.0, 6.5, 2.2$ Hz) que integra para un hidrógeno, otra señal en δ 5.80 con la misma multiplicidad (ddd, $J=10.0, 1.5, 0.75$ Hz) que integra para un hidrógeno; a campo bajo una señal triplete en δ 4.85 ($J=7.5$ Hz), que integra para un hidrógeno (es posible que señal esté dentro de un campo de protección ya que se presenta a campo alto). Otras señales aparecen en 2.25-2.17, 2.16, 1.95, 1.95-1.80 y 1.44-1.41 ppm las cuales en conjunto integran para 8 hidrógenos. Por último, una señal triplete (t, $J=7.5$ Hz) en δ 0.91 que corresponde a un metilo.



Espectro 4.2.1 Espectros de RMN de ¹H del compuesto 2 (CDCl₃, 500 MHz, espectro superior) y Z-ligustilida (CDCl₃, 500 MHz, espectro inferior). Nótese que para el espectro de Z-ligustilida ya se indica la asignación de las señales (ver el esquema 4.1.1, pag. 30).

En el espectro de RMN de ¹³C (espectro 4.2.2) se logra observar 12 señales que se detallan a continuación: un singulete en δ 172.71 que corresponde a un carbono carbonílico, otra señal en forma de singulete en δ 148.83 que tiene una

hibridación sp^2 , tres señales dobletes del tipo sp^2 en δ 134.13, 120.80 y 107.76, dos señales singuletes en δ 51.63 y 50.39 de tipo sp^3 . Además se observan cuatro señales del tipo sp^3 con multiplicidad de triplete en δ 27.38, 24.48, 22.50 y 20.68 que corresponden a metilenos. Por último, una señal con multiplicidad de cuarteto en δ 13.68 que corresponde a un carbono sp^3 de un metilo. Ambos espectros de RMN (1H y ^{13}C), son semejantes a los de la materia prima, Z-ligustilida (véanse los espectros en las figuras 4.2.1 y 4.2.2.).



Espectro 4.2.2 Espectros de RMN ^{13}C del compuesto 2 ($CDCl_3$, 125 MHz, espectro superior) y de Z-ligustilida ($CDCl_3$, 125 MHz, espectro inferior). En el espectro inferior, se indica la asignación de cada una de las señales (ver el esquema 4.1.2, pag. 33).

Cabe hacer notar que se pueden observar tres diferencias principales, que son las siguientes: (1) en el espectro de 1H , la señal en 4.85 ppm que tentativamente correspondería a un hidrógeno vinílico está desplazado a campo alto, debido a un efecto protección, (2) en tanto que en el espectro de ^{13}C no se observan las señales correspondientes a los carbonos que forman el doble enlace C3a(C7a) (δ 147.04 y

124.06 respectivamente) y (3) se observan 2 señales de tipo sp^3 totalmente insaturadas en δ 51.63 y 50.38.

Con base en los datos de los espectros anteriores, es posible hacer una comparación entre el compuesto 2, la *exo-Z,Z*-(3a.3'a,7a.7'a)-Diligustilida (**10**) y *Z*-ligustilida, la cual se muestra en la tabla 4.2.1.

Tabla 4.2.1 Comparación de las señales de RMN de ^{13}C entre el compuesto 2, *exo-Z,Z*-(3a.3'a, 7a.7'a)-Diligustilida el *exo*-ciclodímero E2-2 y *Z*-ligustilida.

Tipo de Carbono	-CH ₃ <i>sp</i> ³	-CH ₂ <i>sp</i> ³	-CH <i>sp</i> ²	-C- <i>sp</i> ³	-C=C- <i>sp</i> ²	-C=O <i>sp</i> ²
Compuesto 2						
Número de hidrógenos	3	8	3	0	0	0
Número de carbonos	1	4	3	2	1	1
<i>Total de hidrógenos</i>				14		
<i>Total de carbonos</i>				12		
<i>Exo-Z,Z</i>-(3a.3'a, 7a.7'a)-Diligustilida 10						
Número de hidrógenos	3	8	3	0	0	0
Número de carbonos	1	4	3	2	1	1
<i>Total de hidrógenos</i>				14		
<i>Total de carbonos</i>				12		
<i>Z</i>-ligustilida 1						
Número de hidrógenos	3	8	3	0	0	0
Número de carbonos	1	4	3	0	3	1
<i>Total de hidrógenos</i>				14		
<i>Total de carbonos</i>				12		

De acuerdo con la tabla anterior, podemos proponer una serie de fragmentos que generarían una estructura mostrada en el esquema 4.1.3, página 35.

De manera análoga a la discusión del ciclodímero **10**, se pueden adicionar: un ion molecular de 380 m/z, que apoya la posibilidad de que hayan reaccionado dos unidades del monómero *Z*-ligustilida (PM 190, [M+190]), una λ más en UV en 206 nm, y su espectro de IR que presenta las bandas en 2961, 2935, 2871, 1786 y 1702, 1164, 1100, 1040 y 1016 cm^{-1} correspondientes a grupo carbonilo de lactona, a un doble enlace y grupos metilos y metilenos.

Recapitulando los datos observados pueden hacerse las aseveraciones a)-d) análogas al ciclodímero **10**.

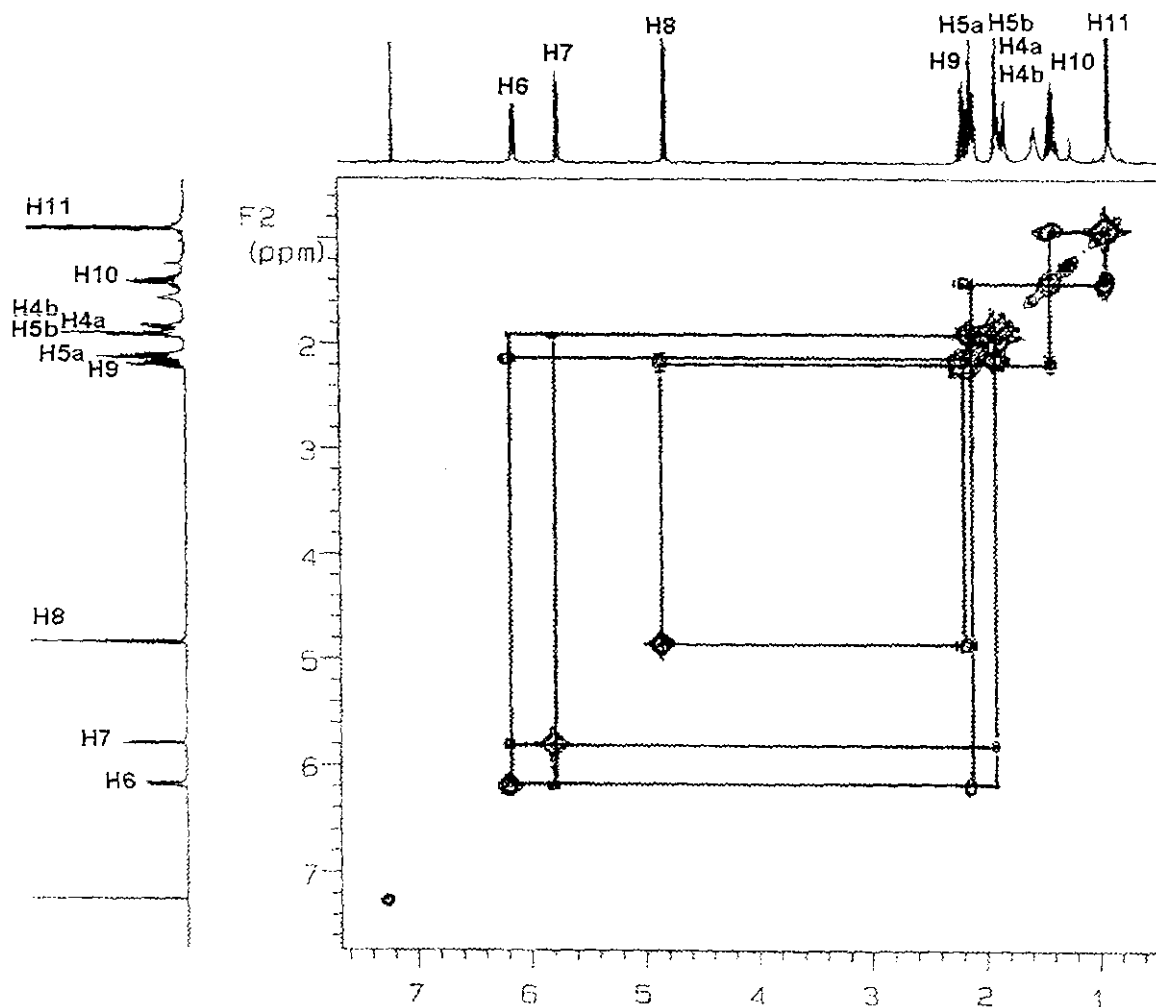
El esquema 4.1.5, anteriormente descrito (pag. 36), se establecen los posibles estereoisómeros que puede ser el compuesto 2, descartando al par enantiomérico representado por el *exo*-ciclodímero E2-2, (**10**). Considerando lo anterior, para la asignación de cada una de las señales y la selección estructural, se realizaron algunos experimentos de RMN. Con el experimento COSY (espectro 4.2.3) se asignan los hidrógenos vecinos de la molécula. En la tabla 4.1.6 se muestran las interacciones observadas para este compuesto.

Tabla 4.4.2 Interacciones Hidrógeno-Hidrógeno (H-H) observadas en el experimento COSY para el compuesto 2.

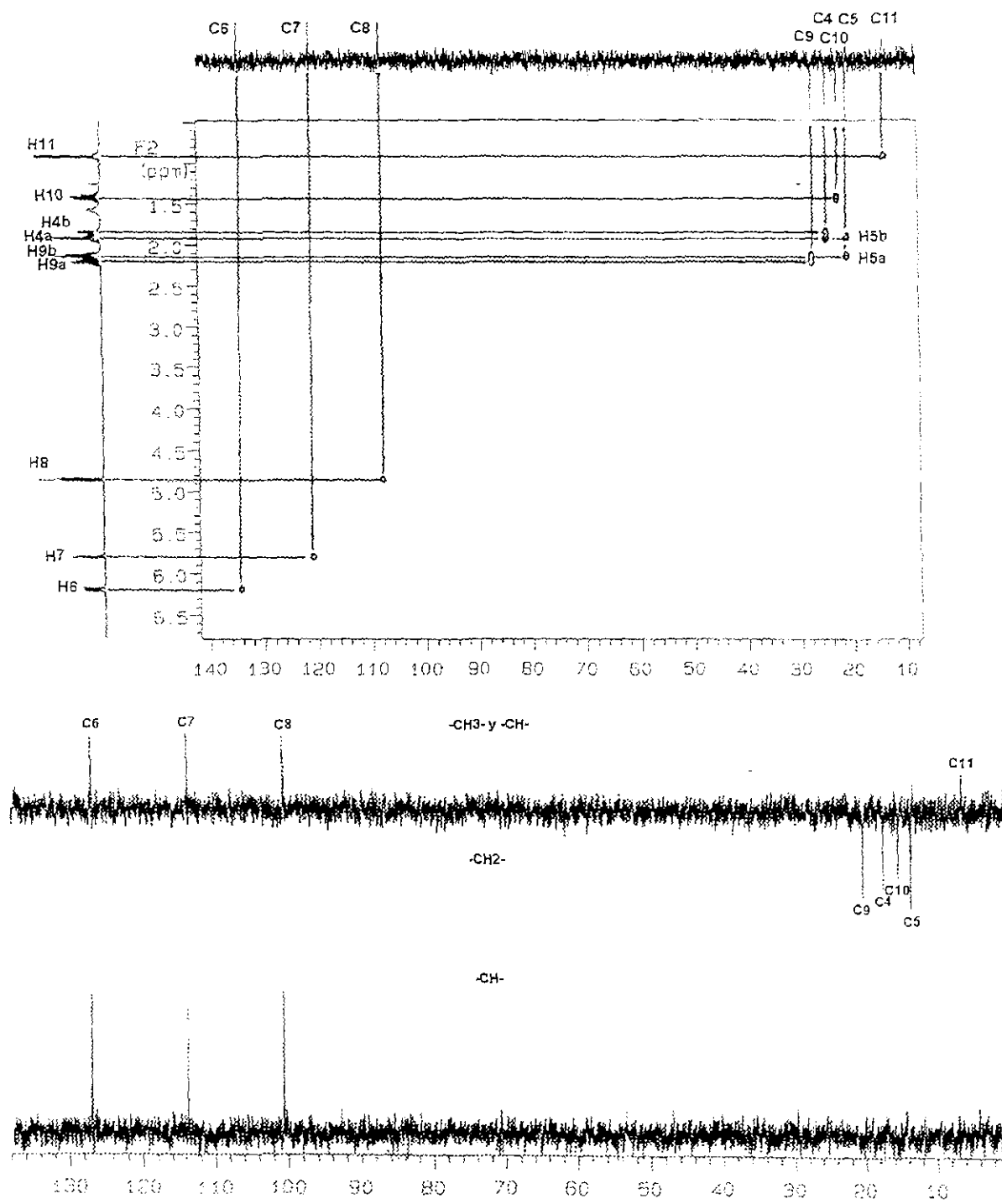
Interacciones Hidrógeno-Hidrógeno			
H4-H5a	H5b-H6	H6-H7	H8-H9
H4-H7	H9-H10	H5-H7	H10-H11

Adicionalmente, la asignación de los carbonos fue realizada mediante los experimentos HMQC y DEPT, como se muestra en el espectro 4.2.4.

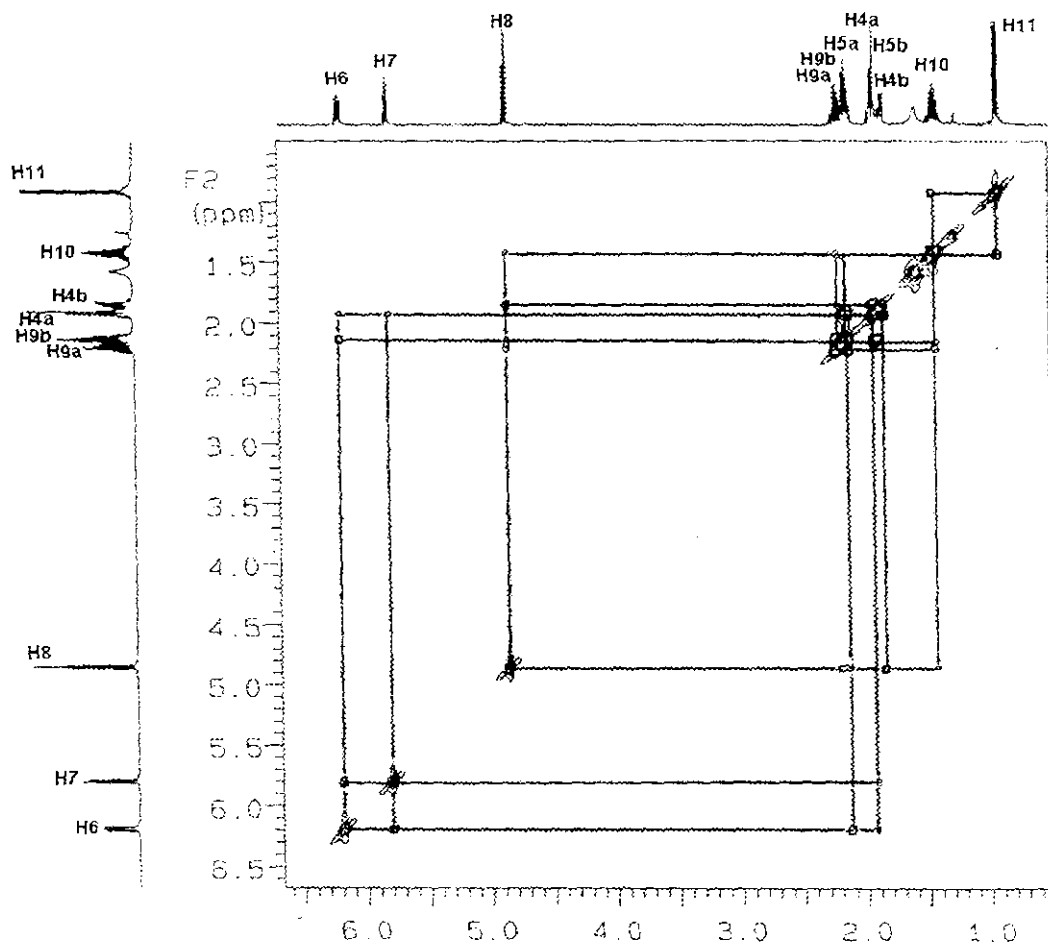
El experimento NOESY (espectro 4.2.5), permite discriminar concluyentemente entre las posibilidades estereoquímicas, ya que la interacción observada entre H-5 (de una unidad de Z-ligustílida) con H-7' (de la segunda unidad) solo es posible en el isómero E2-1 (*endo-Z,Z'*-(3a.7'a, 7a.3'a)-Diligustílida (**11**)).



Espectro 4.2.3 Experimento COSY del compuesto 2 en el cual se puede observar la interacción entre los hidrógenos vecinos.



Espectro 4.2.4 Experimentos HMQC (parte inferior) y DEPT (parte superior) del compuesto 2 en los cuales se puede observar por un lado, la correlación de los carbonos con los hidrógenos de la estructura y por otro el tipo de hibridación de los carbonos de la molécula.



Espectro 4.2.5 Experimento NOESY del compuesto 2. Obsérvese que algunas de las interacciones a través del espacio son predecibles en función de la estructura propuesta.

Tabla 4.2.3 Interacciones entre los hidrógenos de dos moléculas de *Z*-ligustilida a través del espacio observadas en el experimento NOESY.

<i>Interacciones observadas</i>		
H4-H8	H5-H7 (*)	H8-H10

(*) Interacción que tiene un carácter concluyente

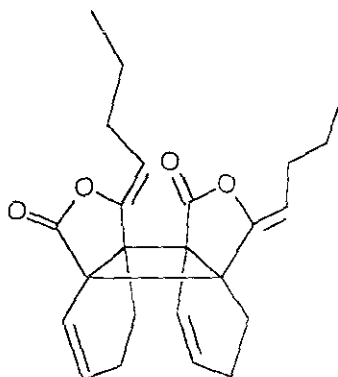
En la tabla 4.2.4 se indica una comparación de señales obtenidas de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C entre *Z*-ligustilida y el *endo*-ciclodímero E2-1.

Tabla 4.2.4 Comparación de señales de RMN de ^1H y de ^{13}C entre el *endo*-ciclodímero E2-1 y Z-ligustilida.

Posición	<i>endo</i> -ciclodímero E2-1 ^a		Z-ligustilida ^b	
	RMN ^1H	RMN ^{13}C	RMN ^1H	RMN ^{13}C
1	-	172.71, s, C=O	-	167.61, s, C=O
3	-	148.83, s, C=C	-	148.64, s, C=C
3a	-	51.63, s, C	-	147.04, s, C=C
4a	1.851, m	20.68, t, CH ₂	2.60, td (1.0, 10.0)	18.53, t, CH ₂
4b	1.913, m	20.68, t, CH ₂	2.60, td (1.0, 10.0)	18.53, t, CH ₂
5a	1.913, m	24.48, t, CH ₂	2.49-2.44, m	22.42, t, CH ₂
5b	2.127, m	24.48, t, CH ₂	2.49-2.44, m	22.42, t, CH ₂
6	6.2, ddd (2.2, 6.5, 10.0)	134.13, d, CH	6.01, dt (10.0, 4.5)	129.86, d, CH
7	5.8, ddd (0.75, 1.5, 10.1)	120.79, d, CH	6.29, dt (9.5, 4.5)	117.18, d, CH
7a	-	50.38, s, C	-	124.06, s, C=C
8	4.85, t (7.5)	107.76, d, CH	5.22, t (8.0)	112.81, d, CH
9a	2.127, ddd (7.5)	27.38, t, CH ₂	2.39, c (7.5)	28.12, t, CH ₂
9b	2.211, ddd (7.5)	27.38, t, CH ₂	2.39, c (7.5)	28.12, t, CH ₂
10a	1.4245, qd (7.5)	22.50, t, CH ₂	1.51, c (7.5)	22.42, t, CH ₂
10b	1.4215, qd (7.5)	22.50, t, CH ₂	1.51, c (7.5)	22.42, t, CH ₂
11	0.96, t (7.5)	13.68, c, CH ₃	0.96, t (7.5)	13.74, c, CH ₃

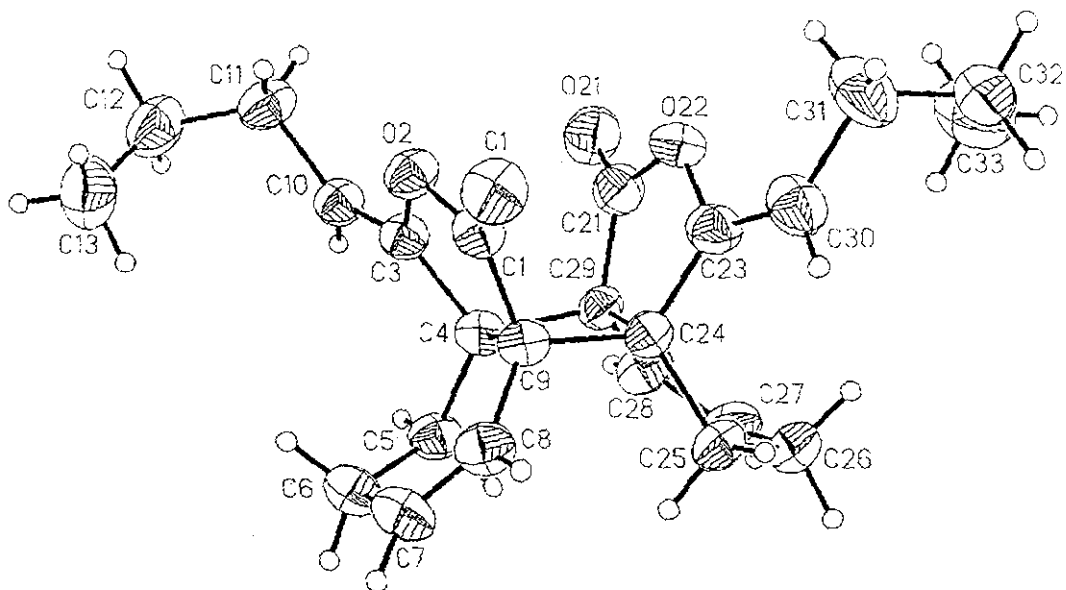
a. Datos obtenidos de la presente investigación. RMN ^1H (CDCl₃, 300 MHz, espectro 4.2.1, parte superior); RMN ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz, espectro 4.2.2, parte superior).

b. Datos obtenidos de la referencia 2b. RMN ^1H (CDCl₃, 500 MHz); RMN ^{13}C (CDCl₃, 125 MHz).



Esquema 4.2.3 Estructura propuesta para el compuesto 2 (*Endo*-Z,Z-(3a,3'a,7a,7'a)-Diligustilida, [11]).

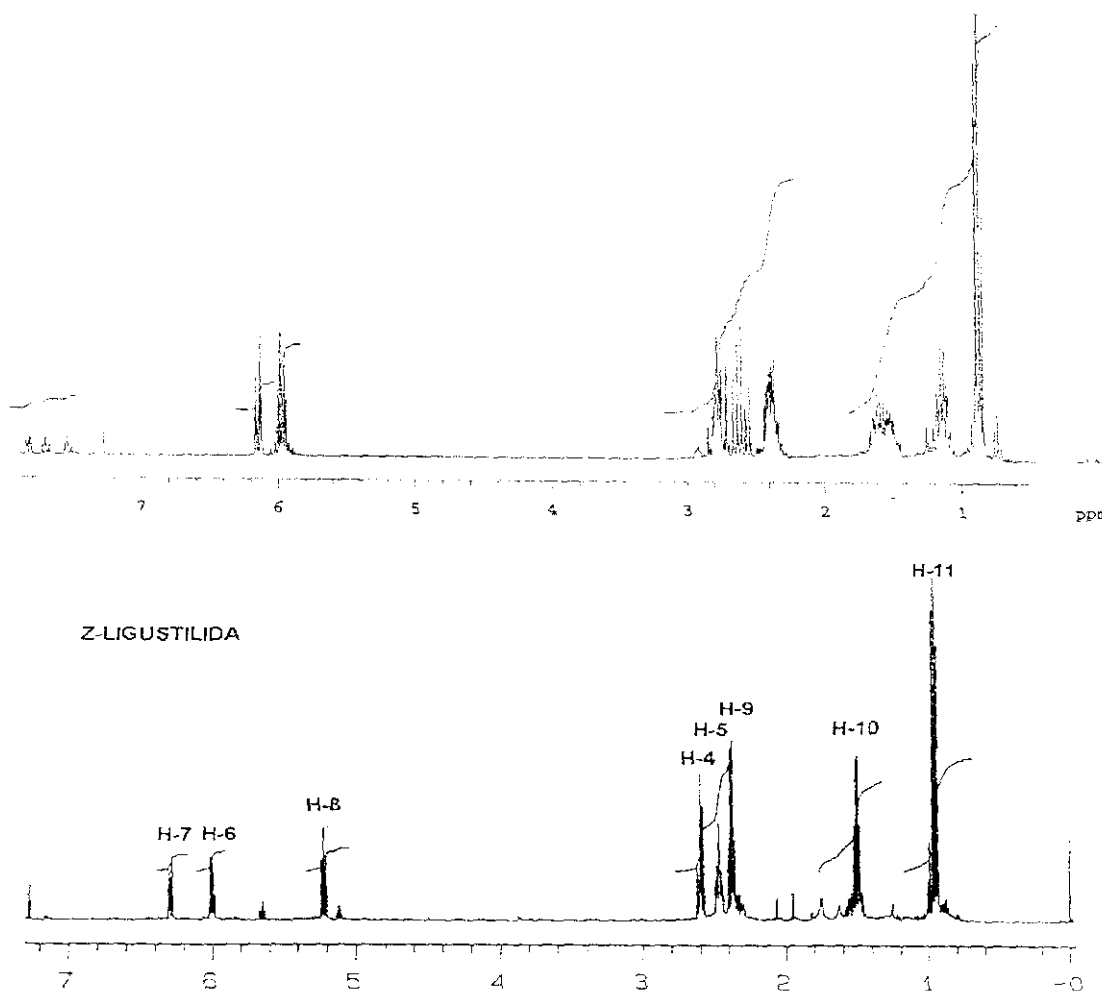
El análisis cristalográfico de rayos X de *endo*-Z,Z-(3a,3'a,7a,7'a)-Diligustilida **11** fue realizado preliminarmente (debido a las características inapropiadas para este análisis del sólido obtenido) y confirma la estructura deducida por métodos espectroscópicos.



Esquema 4.2.4 Estructura de Rayos X de la *Endo-Z,Z*-(3a,3'a,7a,7'a)-Diligustilida (11).

4.3 Elucidación estructural de la Endo-Z,Z'-(3.8',8.3')-Diligustílida (compuesto 3)

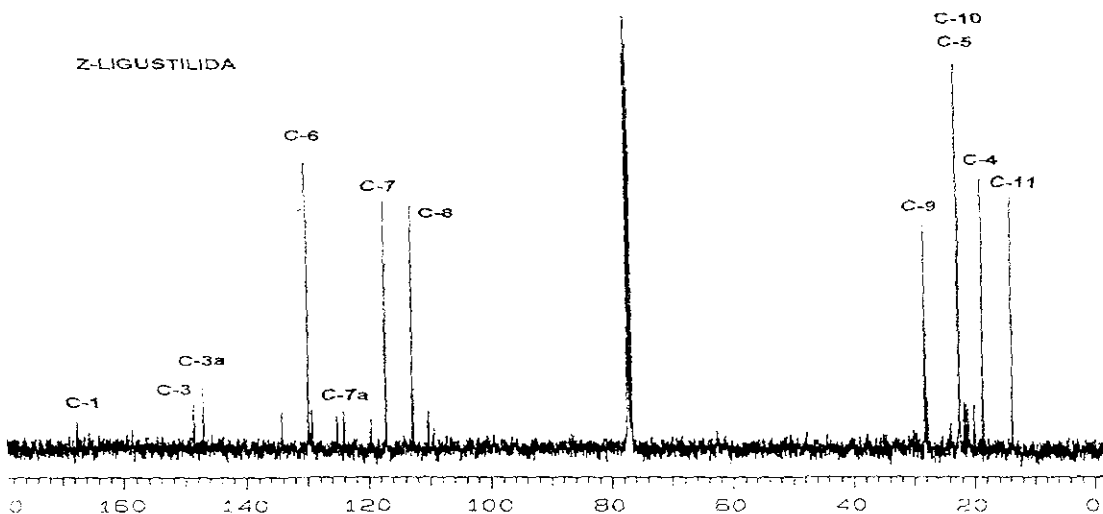
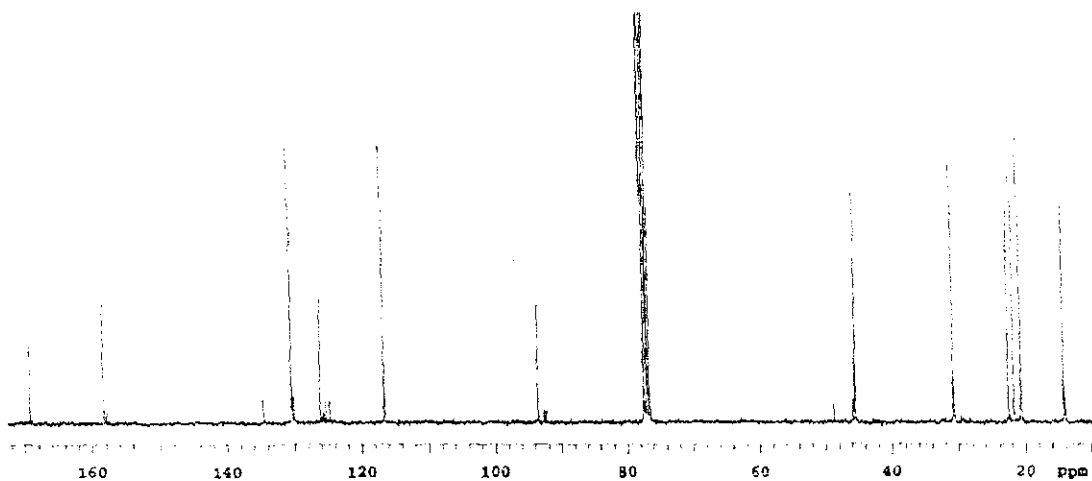
Este compuesto muestra una polaridad mayor a la materia prima en ccf y se observan las siguientes señales en el espectro de RMN de ^1H (espectro 4.3.1): en δ 6.14 una señal como un ddd ($J=9.9, 1.95, 1.95$ Hz) que integra para un hidrógeno, otra en δ 5.96 con una multiplicidad ddd ($J=9.9, 4.27, 4.27$ Hz) e integra para un hidrógeno. A campo mas alto se observa una señal múltiple entre δ 2.82-2.75 que integra para un hidrógeno, y otras señales amplias entre 2.66-2.54, 2.43-2.32, 1.67-1.47 y 1.18-1.07 ppm, todas ellas integran para dos hidrógenos cada una, y finalmente una señal triplete en δ 0.86 ($J=7.5$ Hz) que integra para tres hidrógenos del metilo C-11.



Espectro 4.3.1 Espectros de RMN de ^1H del compuesto 3 (CDCl_3 , 300 MHz, parte superior) y Z-ligustílida (CDCl_3 , 500 MHz, parte inferior).

En el espectro de RMN de ^{13}C (espectro 4.3.2) se observan doce señales, las cuales son las siguientes: un señal singulete en δ 169.28 que corresponde a un carbono de grupo carbonilo de éster conjugado, otra señal singulete en δ 158.33, correspondiente a un carbono sp^2 , a campo mas bajo se observan tres señales doblete en δ 130.38, δ 126.10 y en δ 116.56 de carbono sp^2 , además, en δ 93.50 aparece una

señal singulete que corresponde a un carbono con hibridación sp^3 , que posiblemente esté vecino a un átomo electronegativo, otra señal doblete en δ 45.49 correspondiente a un metino sp^3 , y cuatro señales tripletes en δ 30.67, δ 22.49, δ 21.69 y δ 20.57 que corresponden a cuatro metilenos y finalmente un cuarteto en 14.06 ppm correspondiente a un metilo.



Espectro 4.3.2 Espectros de RMN de ^{13}C del compuesto 3 ($CDCl_3$, 75 MHz, parte superior) y Z-ligustilida ($CDCl_3$, 125 MHz, parte inferior).

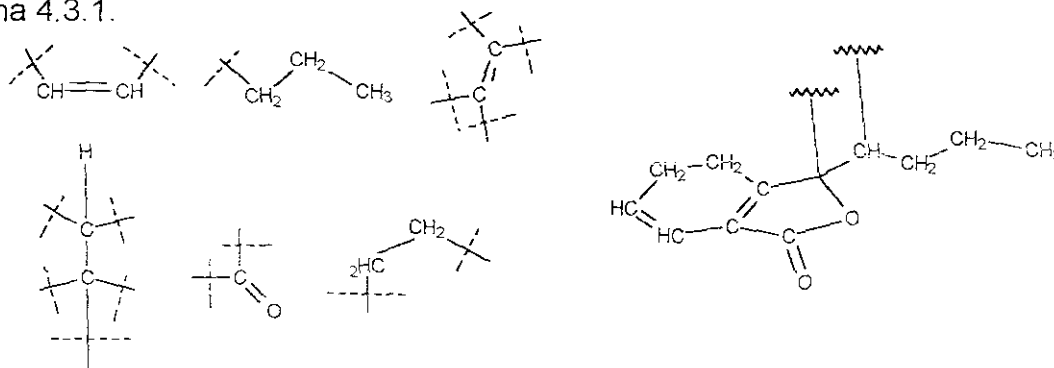
De acuerdo con lo observado en los espectros anteriores, podemos observar dos diferencias importantes, la primera de ellas es que en el espectro de hidrógeno no se observa la señal característica entre δ 5.2-4.5 asignada al hidrógeno de la posición 8 con respecto a Z-ligustilida, en tanto que en el espectro de carbono no se observan las señales correspondientes a los carbonos que forman el doble enlace C3(C8) (δ 148.64 y δ 112.815 respectivamente) y por otro lado, se observan dos señales del tipo sp^3 , una con un hidrógeno vecino (δ 45.49) y la otra totalmente insaturada en δ 93.508. Esta señal tiene como característica importante que está desplazada a campo bajo, por lo que puede estar influida por un grupo electroattractor. De acuerdo las señales observadas, puede indicarse que el doble enlace reaccionante es el de la posición C3(C8), con respecto a Z-ligustilida. En la tabla 4.3.1 se muestra una comparación

entre las señales mostradas por el compuesto 3 y Z-ligustílica con respecto al número de carbonos y al tipo de hibridación observada

Tabla 4.3.1 Comparación de las señales de RMN de ^{13}C entre el compuesto 3 y Z-ligustílica.

Tipo de Carbono	$-\text{CH}_3$ sp^3	$-\text{CH}_2$ sp^3	$-\text{CH}$ sp^3	$-\text{C}-$ sp^3	$-\text{CH}-$ sp^2	$-\text{C}=\text{C}-$ sp^2	$-\text{C}=\text{O}$ sp^2	
Compuesto 3								
Número de hidrógenos	3	8	1	0	2	0	0	
Número de carbonos	1	4	1	1	2	2	1	
Total de hidrógenos								14
Total de carbonos								12
Z-ligustílica 1								
Número de hidrógenos	3	8	3	0	0	0	0	
Número de carbonos	1	4	3	0	3	3	1	
Total de hidrógenos								14
Total de carbonos								12

De acuerdo con la tabla anterior y con los datos del RMN ^1H , pueden deducirse los fragmentos que constituyen la estructura del compuesto 3 y que se muestran en el esquema 4.3.1.



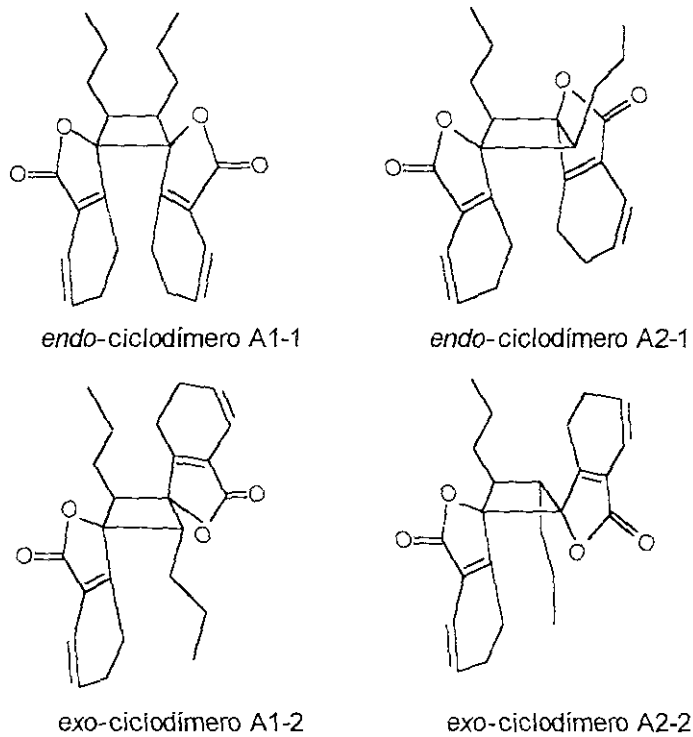
Esquema 4.3.1 Fragmentos estructurales que constituyen al compuesto 3, (lado izquierdo) y la fórmula parcial (lado derecho).

Como datos adicionales tenemos que el espectro de EM de este compuesto indica un ion molecular de 380 m/z, y un patrón de fragmentación característico de Z-ligustílica, observándose como pico base un valor de 148 m/z y un pico en 191 m/z (93.5 %, $[\text{M}^+-189]$), además, el espectro de IR indica bandas de absorción en 2962, 2934, 1776, 1645, 1278, 1063, 1014 y 959 cm^{-1} , correspondientes a grupos de metilos y metilenos, de doble enlace y de carbonilo de lactona. Por último, en el espectro de UV se observan dos λ máximas de absorción en λ 205.5 nm ($\epsilon=30210.0$) y en 288.5 nm ($\epsilon=8550.7$).

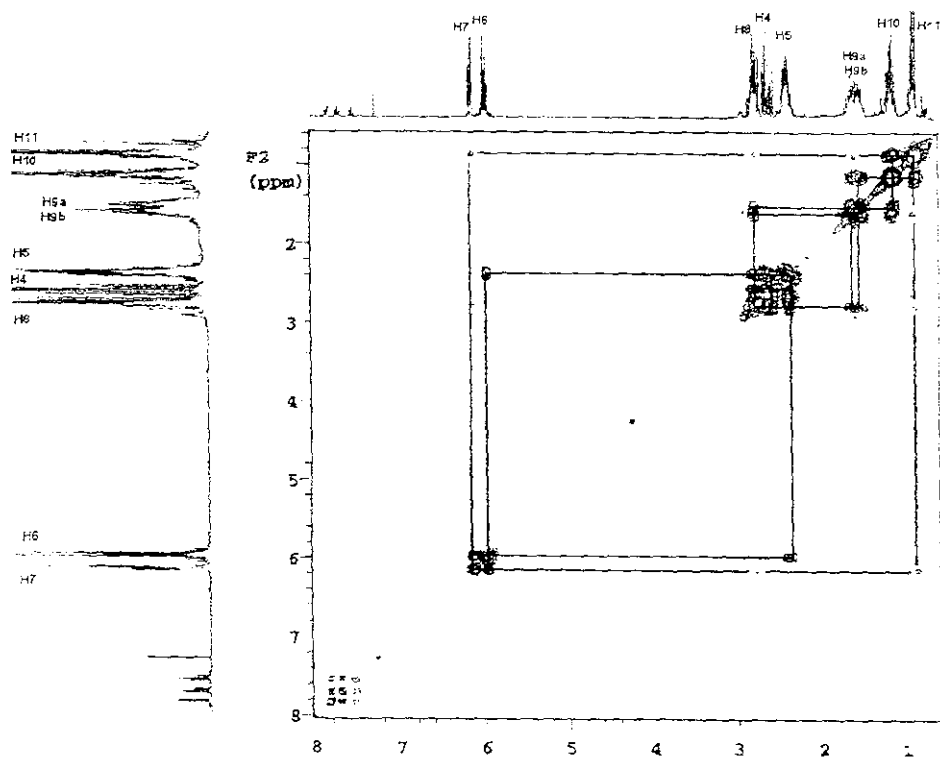
A partir de lo anteriormente descrito, se puede deducir:

- Este compuesto es un dímero que está formado por dos unidades de Z-ligustílica.
- Los carbonos y los hidrógenos de la estructura química son magnéticamente equivalentes.
- La doble ligadura que reacciona es la C3(C8) de dos unidades de Z-ligustílica.

De acuerdo con los incisos anteriores en el siguiente esquema se ilustran las posibles estructuras de esta sustancia que genéricamente se han nombrado ciclodímeros A1-1, A1-2, A2-1 y A2-2.

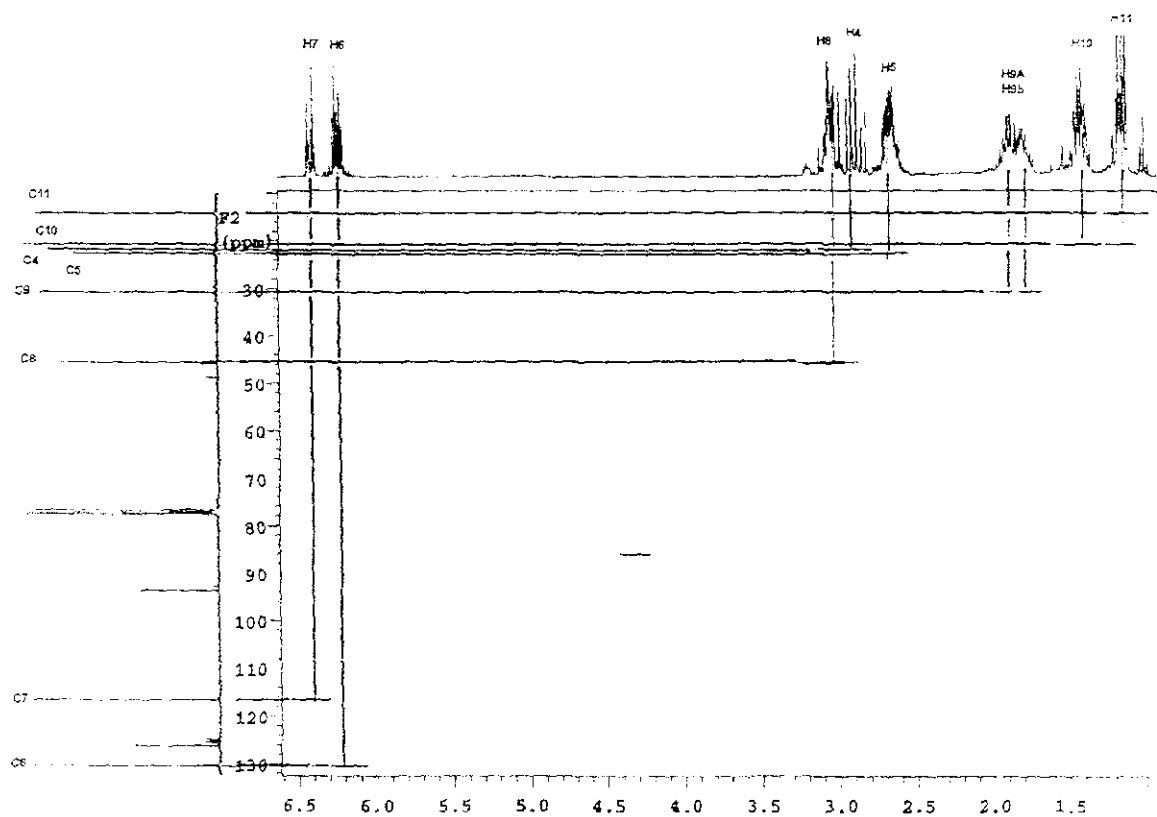


Esquema 4.3.2 Cuatro posibles estereoisómeros que involucran a dos enlaces C3(C8) de dos moléculas de *Z*-ligustilida. A1-2, A2-1 y A2-2 pueden existir como pares enantioméricos. A1-1 es un compuesto *meso*.



Espectro 4.3.3 Experimento COSY del compuesto 3.

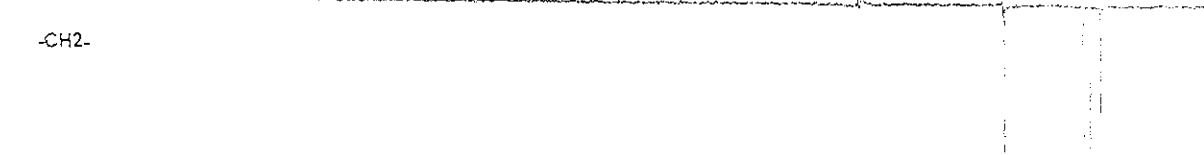
El análisis de las interacciones presentes en la modalidad HOMO-COSY del espectro de resonancia (espectro 4.3.3) permitió la asignación secuencial de los hidrógenos vecinales H-4, H-5, H-6, H-7 y H-8, H-9, H-10 y H-11.



CH₃-y -CH-



-CH₂-



-CH- SOLAMENTE



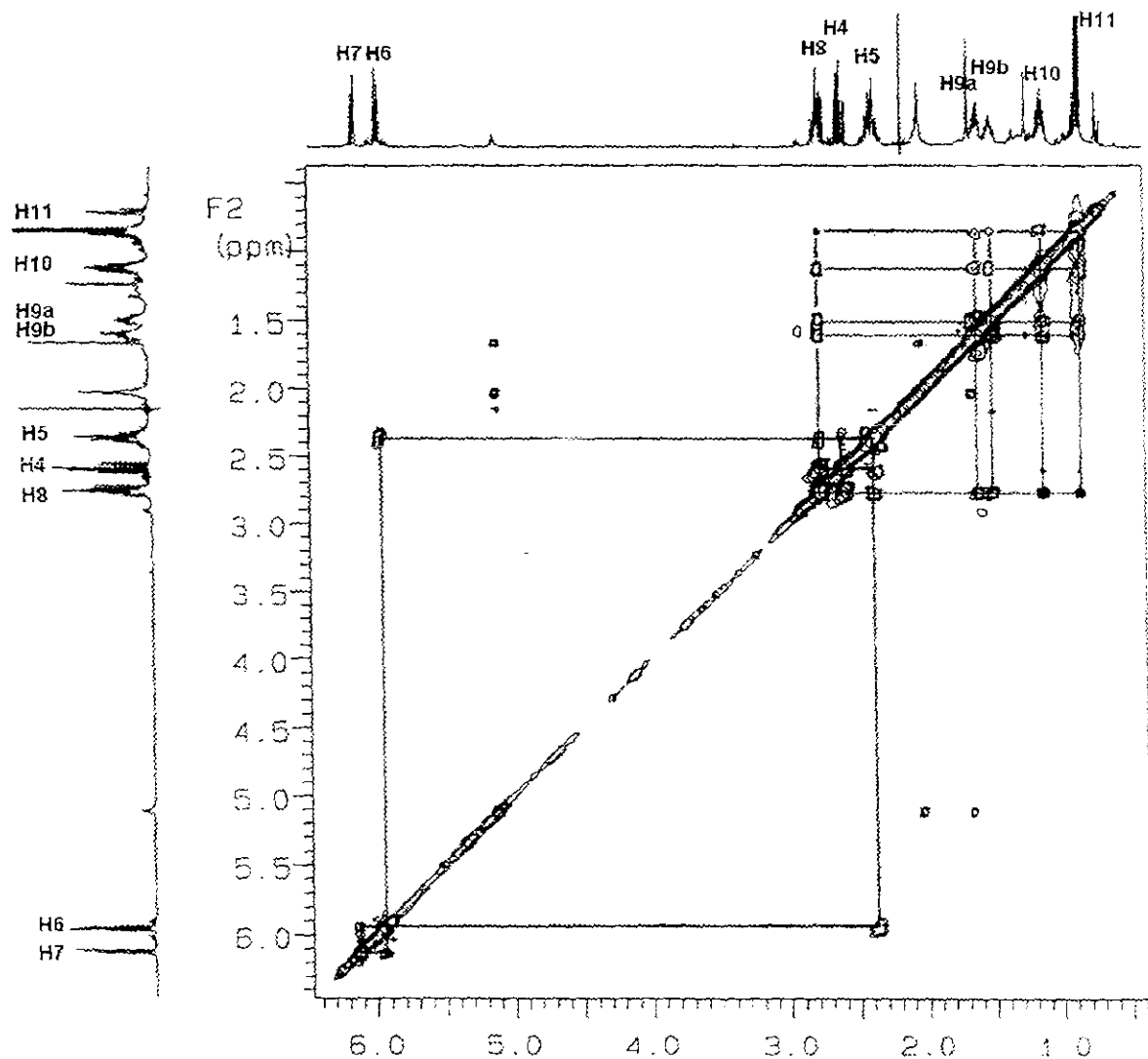
130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 ppm

Espectro 4.3.4 Experimentos HETCOR (parte superior) y DEPT (parte inferior) del compuesto 3.

El análisis de las modalidades HETCOR y DEPT de resonancia magnética nuclear (espectros 4.3.4) permitió la asignación de cada carbono.

Por otro lado, para poder realizar una asignación estructural utilizamos el experimento NOESY, en el cual se observa una interacción entre los hidrógenos H4a y H8' (espectro 4.3.5).

En la tabla 4.3.2 se muestran todas las interacciones observadas en este experimento.



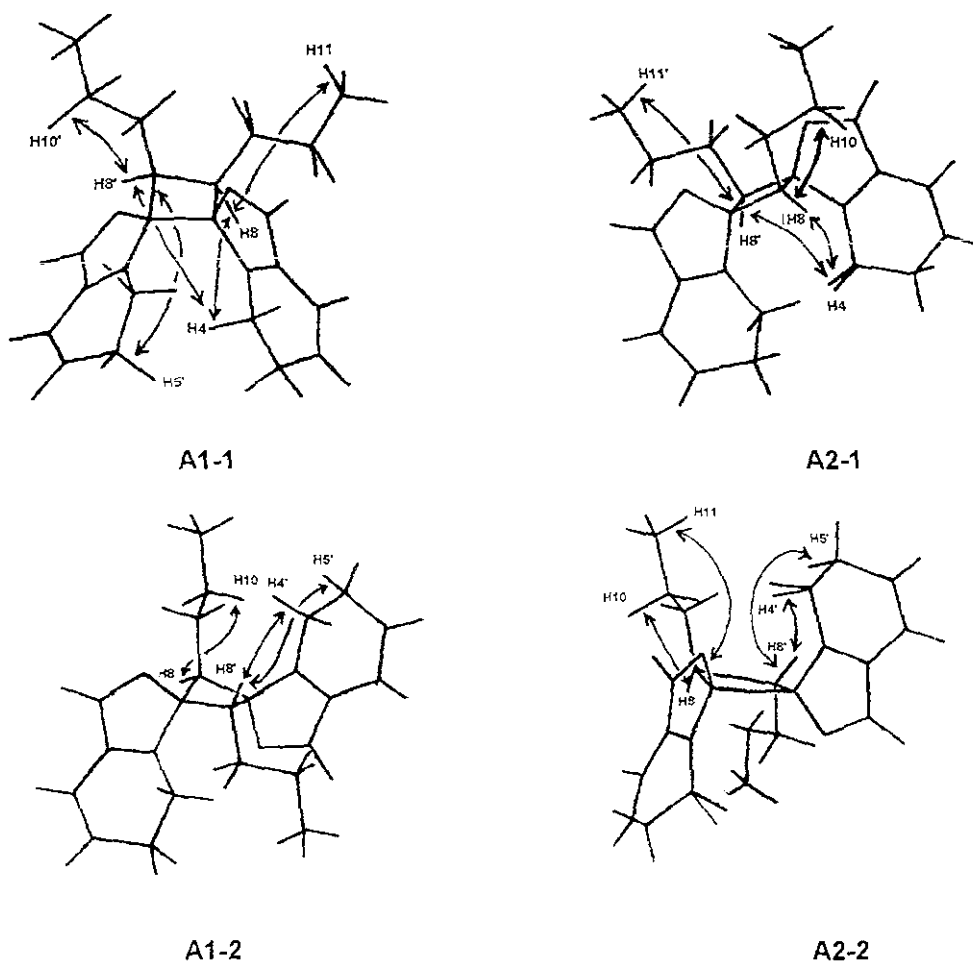
Espectro 4.3.5. Espectro del experimento NOESY del compuesto 3.

Tabla 4.3.2 Interacciones observadas en el experimento NOESY del compuesto 3.

<i>Interacciones observadas</i>		
H4-H5	H6-H7	H9-H10
H4-H8	H8-H9a	H9-H11
H5-H6	H8-H10	H10-H11
H5-H8	H8-H11	

Las interacciones mostradas en la tabla 4.3.2 pueden ser presentadas por todos los ciclodímeros, por lo que la selección estructural no es inambigua, sin embargo, es necesario hacer un análisis de algunas interacciones espaciales que pueden ocurrir y compararlas con las interacciones observadas, así es posible seleccionar una estructura. En la tabla 4.3.3 se realiza esta comparación.

Las interacciones observadas en el experimento NOESY pueden producirse por dos razones; la primera de ellas es que sea una interacción espacial entre hidrógenos de la misma unidad de *Z*-ligustilida, es decir, una interacción *interna*, y la segunda, es que esta interacción tenga un carácter *transanular*, es decir que ocurra entre dos hidrógenos que pertenezcan a bloques monoméricos distintos. A su vez, este tipo de interacción puede subdividirse en *adyacente* y *opuesta*. Una perspectiva de las representaciones tridimensionales de estos ciclodímeros en las que se detallan todas las interacciones hidrógeno-hidrógeno observadas se muestra en el esquema 4.3.3.

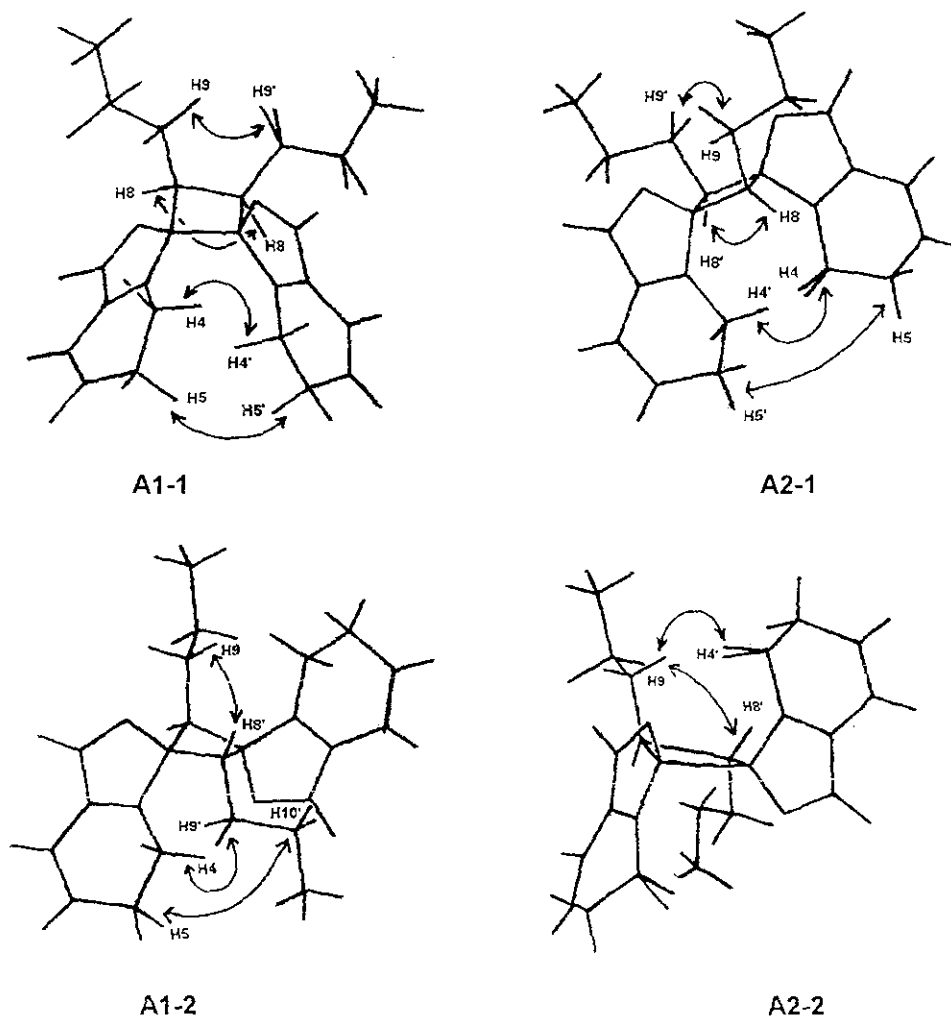


Esquema 4.3.3 Interacciones hidrógeno-hidrógeno observadas en los ciclodímeros A1-1, A1-2, A2-1 y A2-2. De acuerdo con su representación espacial solo en dos de estas puede observarse la interacción *transanular* opuesta H4-H8' (ciclodímeros A1-1 y A2-1).

Tabla 4.3.3 Análisis de las interacciones espaciales entre hidrógenos de los ciclodímeros A1-1, A1-2, A2-1 y A2-2.

Ciclodímero	Interacciones hidrógeno-hidrógeno		Observaciones
	Posibles	Posibles	
	Observadas	no observadas	
A1-1	H8-H4 (i) H8-H5 (i) H8-H10 (i) H8-H11 (i) H8'-H4 (ta-op)	H4-H4' (ta-ad) H5-H5' (ta-ad) H8-H8' (ta-ad) H9-H9' (ta-ad)	No hay libre giro de las cadenas alquílicas ya que se impiden estéricamente, también hay impedimento estérico entre los metilenos del anillo. Hay una diferencia entre las interacciones internas y transanulares ya que estas últimas están ligeramente más lejanas. Esta estructura no puede corresponder de acuerdo con lo anteriormente mencionado. Las interacciones posibles no observadas no pueden ser observadas ya que aunque los hidrógenos estén en bloques monoméricos distintos son magnéticamente equivalentes.
A2-1	H8-H4 (i) H8-H5 (i) H8-H10 (i) H8-H11 (i) H8'-H4 (ta-op)	H4-H4' (ta-ad) H5-H5' (ta-ad) H8-H8' (ta-ad) H9-H9' (ta-ad)	Las cadenas alquílicas al estar en el mismo plano pero de forma opuesta tienen poco impedimento estérico, además, los metilenos del anillo tienen un impedimento estérico débil ya que también están opuestos, esta estructura es la más estable de todas. La interacción transanular H8'-H4 y la interna H8-H4 están a la misma distancia por lo que ambas pueden presentarse. Esta es la estructura correcta.
A1-2	H8-H4 (i) H8-H5 (i) H8-H10 (i) H8-H11 (i)	H4'-H10 (ta-ad) H5-H10 (ta-ad) H8'-H9 (ta-op)	No hay libertad de giro de las cadenas alquílicas por estar ambas adyacentes y se impiden estéricamente. Las interacciones entre ambas y los metilenos del anillo están presentes, sin embargo, son débiles. Esta estructura puede ser estable sin embargo no corresponde ya que la interacción entre H4'-H9 puede producirse y no se observa. La interacción H8'-H9 transanular es muy fuerte pero no se observa, además la interacción H4'-H10 puede ser producida aunque débil no se observa en el espectro; por lo que esta estructura queda descartada.
A2-2	H8-H4 (i) H8-H5 (i) H8-H10 (i) H8-H11 (i)	H4'-H9 (ta-ad) H8'-H9 (ta-ad)	La interacción entre las cadenas es débil así como la de los metilenos de los anillos, además el impedimento estérico es menor con respecto a las estructuras A1-1 y A1-2. La interacción H4'-H9 es probable y no se observa, por lo que esta estructura se descarta aunque es estable estéricamente hablando.

Nota: Cuando se refiere a interacciones internas (i) que son exclusivamente adyacentes, H4-H8 es equivalente a H4'-H8', no ocurre lo mismo con la interacción transanular ya que esta puede ser adyacente (ta-ad) u opuesta (ta-op).

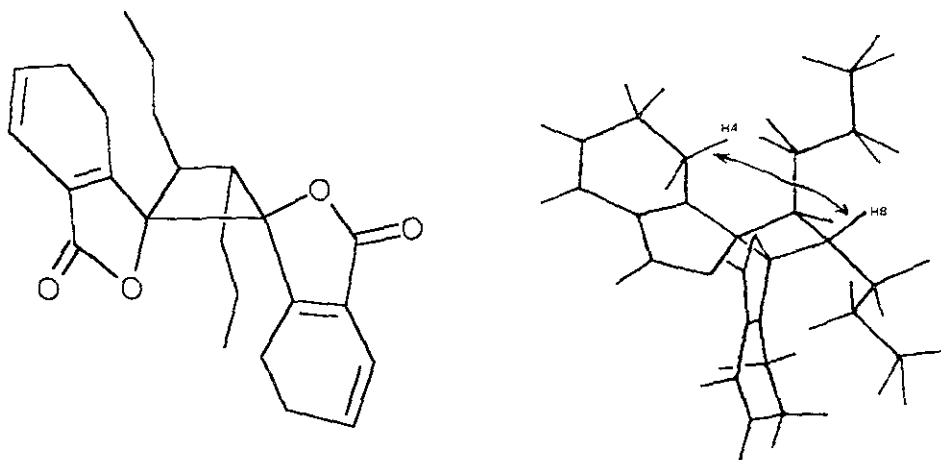


Esquema 4.3.4 Interacciones hidrógeno-hidrógeno posibles pero no observadas en los ciclodímeros A1-1, A1-2, A2-1 y A-2.

De acuerdo con el análisis comparativo de la tabla 4.3.4, se deduce que la estructura del compuesto **3** corresponde al *endo*-ciclodímero A2-1, (*Endo-Z,Z'*-(3.8',8.3')-Diligustílida (**12**)).

Por otro lado, de los diversos dímeros de *Z*-ligustílida informados en la literatura, se ha descrito el aislamiento a partir del material vegetal (*Angelica glauca*), al angelicólido¹² (Esquema 4.3.5), un ciclodímero isomérico al *endo*-ciclodímero A2-1, el cual está constituido por dos bloques monoméricos de *E*-ligustílida.

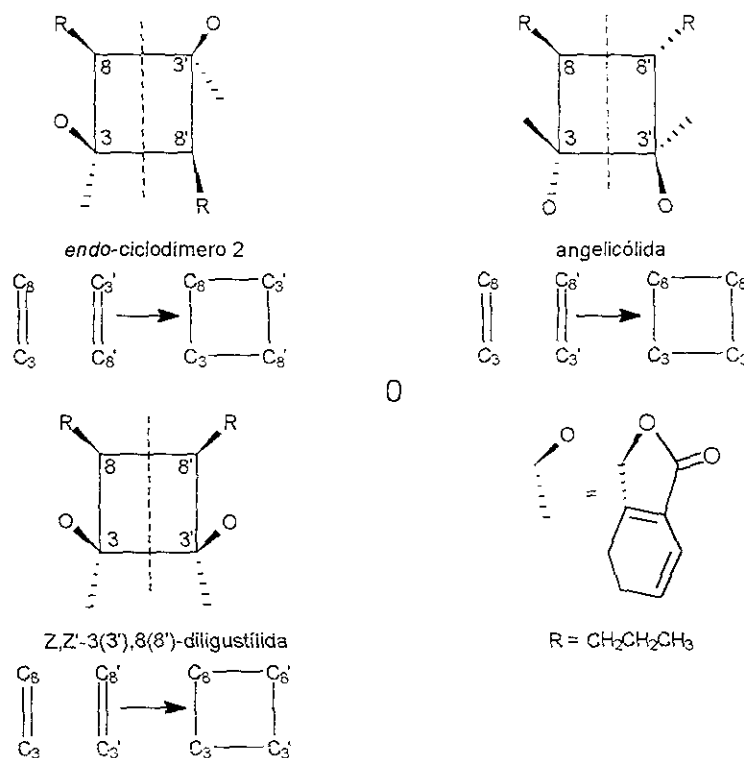
En la literatura¹³ se menciona la utilidad de la interacción transanular como un criterio para discernir a una estructura de los posibles estereoisómeros, tal interacción es la H4(H8') la cual es opuesta (es decir, ocurre entre protones de dos unidades monoméricas distintas), esta interacción se muestra en el esquema 4.3.5.



Esquema 4.3.5 Estructuras de la angelicolida, lactona ciclodimérica constituida por dos unidades monoméricas de *E*-ligustilida. En el lado derecho se muestra una perspectiva de la estructura espacial de este ciclodímero y la interacción transanular opuesta entre los hidrógenos H4-H8'.

Adicionalmente, se ha descrito también otro estereoisómero del compuesto 3, la *Z,Z*-(3.3',8.8')-Diligustilida, como producto natural aislado de *Angelica sinensis*¹³, (en la referencia citada, no se describe la información espectroscópica).

En esta parte de la discusión, es interesante comentar que, la conectividad entre los enlaces carbono-carbono (C-C) de los ciclodímeros naturales es distinta a la del *endo*-ciclodímero A2-1, (ciclodímero sintético), esta conectividad se muestra en el esquema 4.3.6.



Esquema 4.3.6 Conectividad de los ciclodímeros naturales y el *endo*-ciclodímero A2-1. En la parte de abajo de cada estructura simplificada se detalla el par de dobles enlaces precursores de las conectividades de cada una de los carbonos del anillo. Obsérvese que solo pueden existir dos tipos de conectividad [C3(C3'), C8(C8') y C3(C8'), C3(C8')]. Nótese que en cada estructura parcial hay una línea punteada que divide las dos unidades monoméricas de *E*-ligustilida (en el caso del angelicólida).

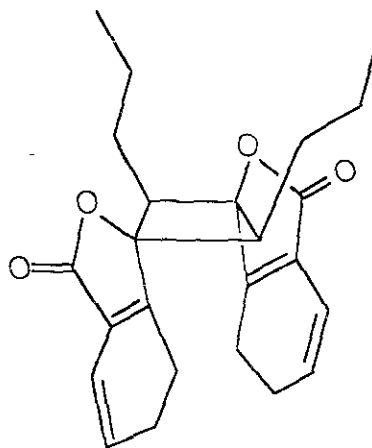
Finalmente, en la tabla 4.3.4 se describen todos los desplazamientos químicos del *endo*-ciclodímero A2-1, y se hace una comparación con la angelicólida, en el que se pueden observar la semejanza en casi todas las señales.

Tabla 4.3.4 Señales de RMN de ^1H y de ^{13}C entre el *endo*-ciclodímero A2-1 y la angelicólida.

Posición	<i>endo</i> -ciclodímero A2-1 ^a		Angelicólida ^b	
	RMN ^1H	RMN ^{13}C	RMN ^1H	RMN ^{13}C
1	-	169.281, s, C=O	-	169.3, s, C=O
3	-	93.508, s, C=C	-	92.2, s, C=C
3a	-	158.33, s, C	-	157.2, s, C
4a	2.66-2.54	21.69, t, CH ₂	2.71, ddd (4.2, 4.2, 9.5)	23.6, t, CH ₂
4b	2.66-2.54	21.69, t, CH ₂	3.02, ddd (4.2, 4.2, 9.5)	23.6, t, CH ₂
5a	2.43-2.32	22.49, t, CH ₂	2.42, ddddd (2.0)	22.3, t, CH ₂
5b	2.43-2.32	22.49, t, CH ₂	2.55, ddddd (2.0)	22.3, t, CH ₂
6	5.96, ddd (9.9, 4.27, 4.27)	130.38, d, CH	6.05, dt (9.5, 4.2)	130.2, d, CH
7	6.14, ddd (9.9, 1.95, 1.95)	116.56, d, CH	6.20, dt (9.5, 4.2)	116.9, d, CH
7a	-	126.10, s, C	-	126.5, s, C
8	2.81-2.74, m	45.49, d, CH	2.51, m	44.6, d, CH
9	1.67-1.47, m	30.67, t, CH ₂	1.56, m	32.7, t, CH ₂
10	1.18-1.07, m	20.57, t, CH ₂	1.27, m	21.0, t, CH ₂
11	0.865, t (7.5)	14.06, c, CH ₃	0.89, t (7.5)	14.9, c, CH ₃

a. Datos obtenidos de la presente investigación. RMN ^1H (CDCl₃, 300 MHz, espectro 4.3.1, parte superior); RMN ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz, espectro 4.3.2, parte superior).

b. Datos obtenidos de la referencia 13. RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz), RMN ^{13}C (CDCl₃, 25 MHz).

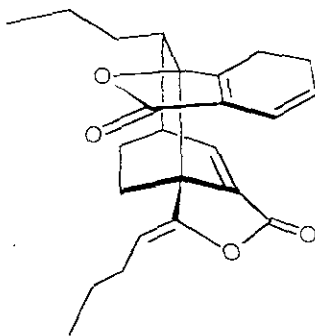


Esquema 4.3.7 Estructura propuesta para el compuesto 3, *Endo-Z,Z'*-(3.8',8.3')-Diligustilida, [12].

4.4 Elucidación estructural de la Toquinólida B (+ 4,5-dehidro-toquinólida B) (compuesto 4)

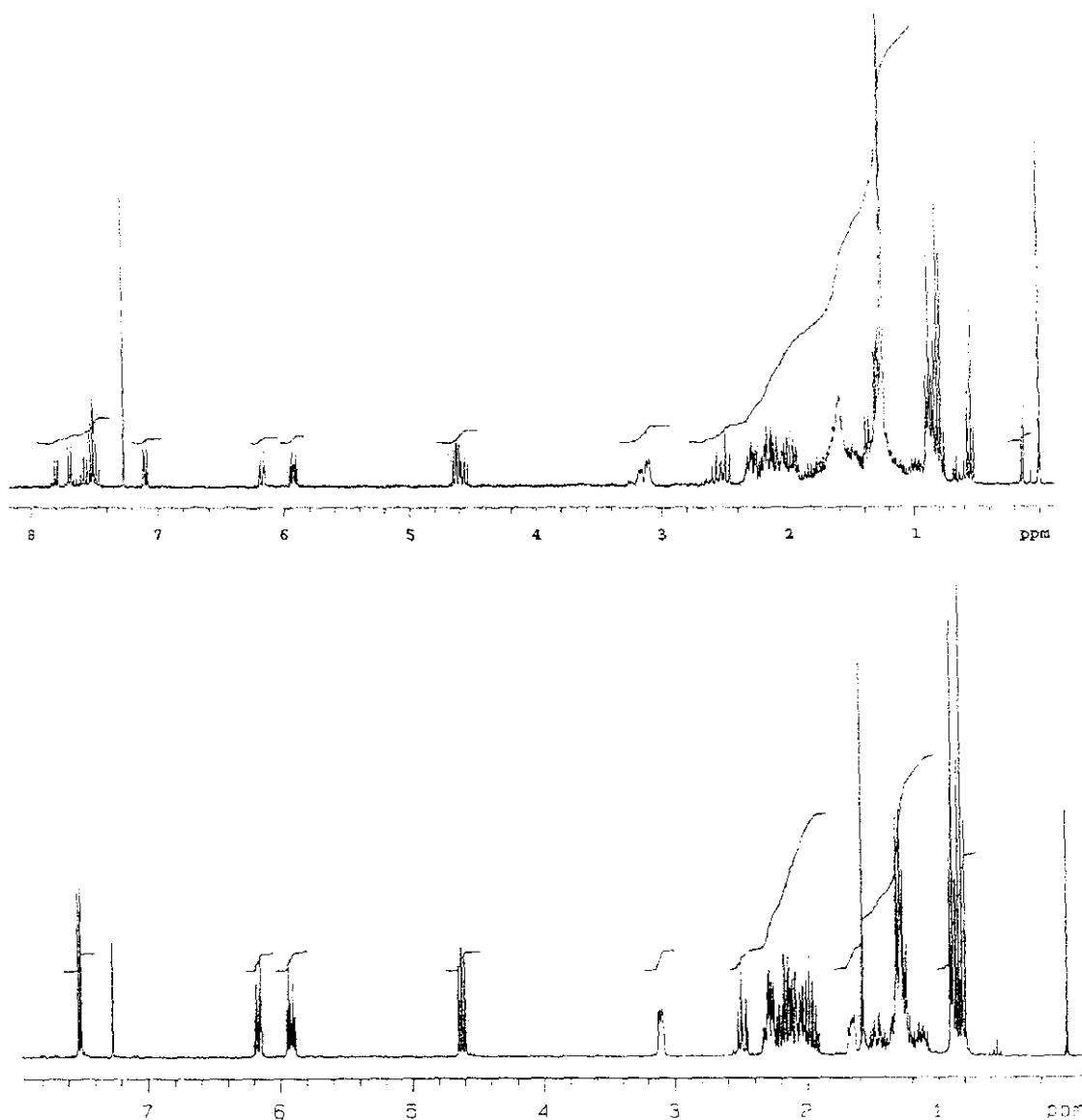
En el espectro de RMN ^1H (espectro 4.4.1) para este compuesto se pueden observar cinco señales en la zona de hidrógenos vinílicos y aromáticos, las cuales tienen un δ en 7.80 con multiplicidad de doblete ($J=7.8$, Hz), en δ 7.69 otra señal con multiplicidad de doblete ($J=6.6$ Hz), una tercera señal triplete en δ 7.60 ($J=7.5$, 0.9 Hz), una cuarta señal con multiplicidad de triplete dobleteado en δ 7.50 ($J=6.9$, 0.9 Hz) y una señal desplazada a campo alto con multiplicidad de doblete en δ 7.10 ($J=7.8$ Hz). Todas las señales anteriores integran para un hidrógeno. En la zona de protones vinílicos tenemos dos señales, la primera en δ 6.17 con multiplicidad de doblete tripleteado ($J=9.6$, 2.4, 1H) y la segunda en δ 5.92 con multiplicidad de doblete tripleteado ($J=9.9$, 3.9, 1H). A campo mas bajo se observan dos señales doble de doble, la primera de ellas de mayor intensidad en δ 4.62 ($J=6.9$, 6.9, 1H) y la segunda en δ 4.56 ($J=6.9$, 6.9, 1H). Adicionalmente, se observan dos señales amplias y semejantes en δ 3.17 y 3.11 que integran para un hidrógeno cada una. En la zona de hidrógenos de metilenos se observan dos señales triplete en δ 2.57 y δ 2.50 con una J de 9.3 Hz, en las que ambas integran para un hidrógeno. Entre δ 2.33 y δ 1.92 se observan varias señales todas amplias que integran para 16 hidrógenos. Por último se pueden apreciar cuatro tripletes que corresponden a 4 metilos, aunque no todos tienen la misma intensidad de señal, estos tienen un δ en 0.89 ($J=6.9$ Hz, 3H, señal intensa), en δ 0.87 ($J=7.2$ Hz, 3H, señal con intensidad media), en δ 0.79 ($J=7.5$ Hz, 3H, señal intensa) y por último en δ 0.55 ($J=7.5$ Hz, 3H intensidad media).

Observando las señales de este compuesto, sorpresivamente se encuentra una identidad con el ciclodímero toquinólida B, un dímero aislado a partir de material vegetal que tiene la estructura mostrada en el esquema 4.4.1 y el cual ha sido aislado y caracterizado ampliamente por nuestro grupo de trabajo.



Esquema 4.4.1 Estructura de la toquinólida B (5), ciclodímero del tipo [4+2] aislado en la presente investigación.

La química de este compuesto ha sido estudiada en los últimos años.²⁹ Como se puede observar, este dímero es generado en el material vegetal por medio de una reacción de Diels-Alder y cuya obtención por métodos fotoquímicos no es frecuente.

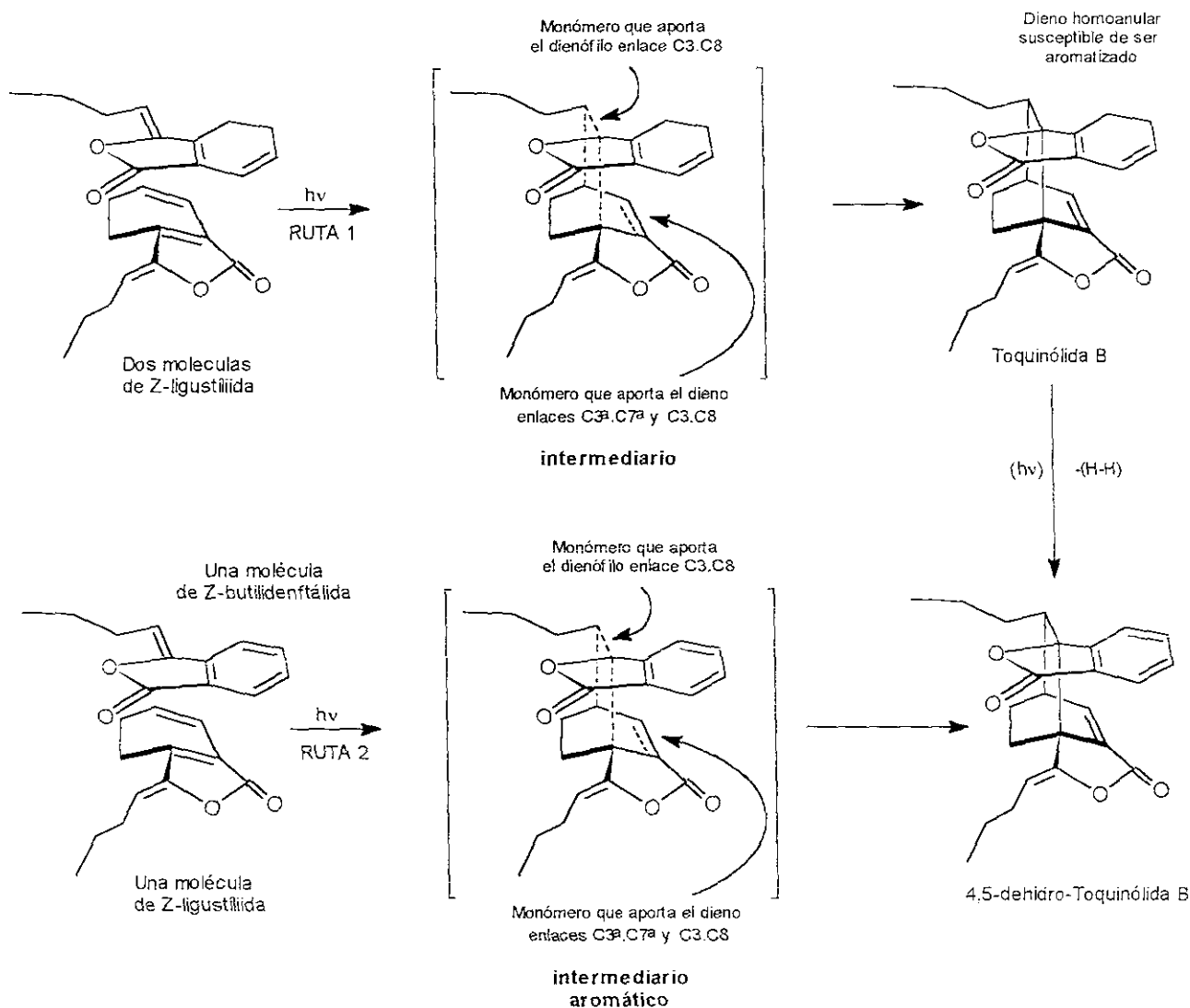


Espectro 4.4.1 Espectro de RMN de ^1H del compuesto 4 (CDCl_3 , 300 MHz, toquinólida B) obtenido en la presente investigación. En la parte inferior se muestra un espectro de toquinólida B que se usa como referencia (CDCl_3 , 500 MHz).

Como componente adicional a toquinólida B, se encuentra el derivado aromatzado (4,5-dehidrotoquinólida B), como es usual en varios compuestos ciclodiméricos anteriormente descritos, así como para la Z-ligustílida. En el esquema siguiente se puede apreciar la formación de este ciclodímero y el compuesto aromatzado.

Es interesante notar que este compuesto no necesariamente tiene que generarse a partir de dos moléculas de Z-ligustílida, sino que puede formarse a partir de una molécula de Z-ligustílida y otra de Z-butílidénftálica. Debido a que las señales en el espectro de RMN protónica son más intensas para el ciclodímero sin aromatzar, se concluye que inicialmente este ciclodímero se formó por dos moléculas de Z-ligustílida inicialmente, aunque si bien no se descarta lo comentado inicialmente (es

interesante comentar que esta posibilidad puede ser viable ya que se observa experimentalmente la formación de Z-butilidenftálida en el seno de la reacción).



Esquema 4.4.2 Formación del ciclodímero [4+2] a partir de dos moléculas de Z-ligustílida (parte superior, ruta 1). También se detalla la formación de este ciclodímero a partir de una molécula de Z-ligustílida y Z-butilidenftálida (parte inferior, ruta 2), la cual es una alternativa menos probable.

Finalmente, se presenta una tabla comparativa entre las señales del compuesto 4 con respecto a las de toquinólida B informadas en la literatura y las obtenidas en nuestro grupo de trabajo en investigaciones anteriores.

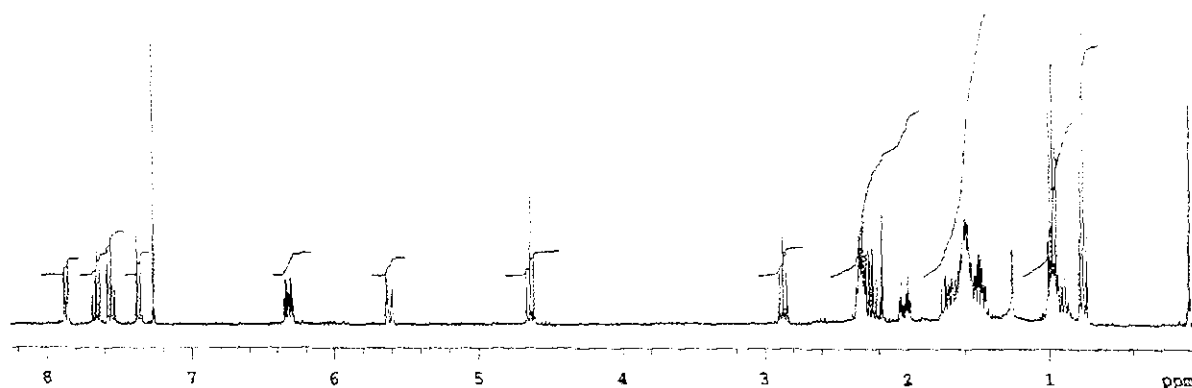
Tabla 4.4.1 Señales de RMN de ^1H del compuesto 4 comparadas con las informadas en la literatura. Además se detallan algunas señales de la toquinólida B aromática.

Posición	RMN ^1H			
	Toquinólida B ^a	4,5-dehidro Toquinólida B ^a	Toquinólida B ^b	Toquinólida B ^c
4a	2.1-1.9, m	7.479, td (6.6, 0.9)*	2.1-1.9, m	2.1-1.9, m
4b	1.4-1.2, m		1.4-1.2, m	2.1-1.9, m
5	2.4-2.1, m	7.576, td (7.5, 0.9)*	2.4-2.1, m	2.4-2.1, m
6	5.919, dt (9.9, 3.9)	7.096, d (7.8)*	5.92, dt (9.6, 4.0)	5.92, dt (9.3, 3.9)
7	6.1695, dt (9.6, 2.4)	7.799, d (7.8)*	6.17, dt (9.6, 1.8)	6.17, dt (9.6, 1.8)
8	1.69, m*	1.69, m*	1.69, m	1.69, m
9	1.4-1.2, m*	1.4-1.2, m*	1.4-1.2, m	1.4-1.2, m
10	1.4-1.2, m*	1.4-1.2, m*	1.4-1.2, m	1.4-1.2, m
11	0.814, t (7.5)	0.548, t (7.5)	0.82, t (7.0)	0.81, t (7.2)
4a'	2.495, t (9.3)	2.567, t (9.3)	2.50, dd (9.5, 8.5)	2.50, dd (9.5, 8.5)
4b'	1.4-1.2, m*	2.1-1.9, m*	1.4-1.2, m	2.1-1.9, m
5a'	2.4-2.1, m*	2.4-2.1, m*	2.4-2.1, m	2.4-2.1, m
5b'	1.4-1.2, m*	1.4-1.2, m*	1.4-1.2, m	1.4-1.2, m
6'	3.109, m	3.165, m	3.12, ddd (6.6, 4.4, 1.7)	3.11, m
7'	7.514, td (6.9)	7.69, d (6.6)*	7.53, d (6.6)	7.52, d (6.0)
8'	4.624, dd (8.7, 6.9)	4.561, dd, (8.7, 6.9)	4.62, dd (6.9, 6.9)	4.65, dd (8.7, 6.6)
9'	2.1-1.9, m*	2.1-1.9, m*	2.1-1.9, m	2.1-1.9, m*
10'	1.4-1.2, m	1.4-1.2, m	1.4-1.2, m	1.4-1.2, m
11'	0.885, t (6.9)	0.874, t (7.2)	0.88, t (7.0)	0.88, t (7.2)

- a. Datos obtenidos en la presente investigación RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, Espectro 4.4.1, parte superior).
- b. Datos obtenidos en la referencia 2d. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz).
- c. Datos obtenidos de la referencia 2c. RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz).

4.5 Elucidación estructural de los ciclodímeros (L1-1, L2-1, L1-2 y L2-2) (compuesto 5)

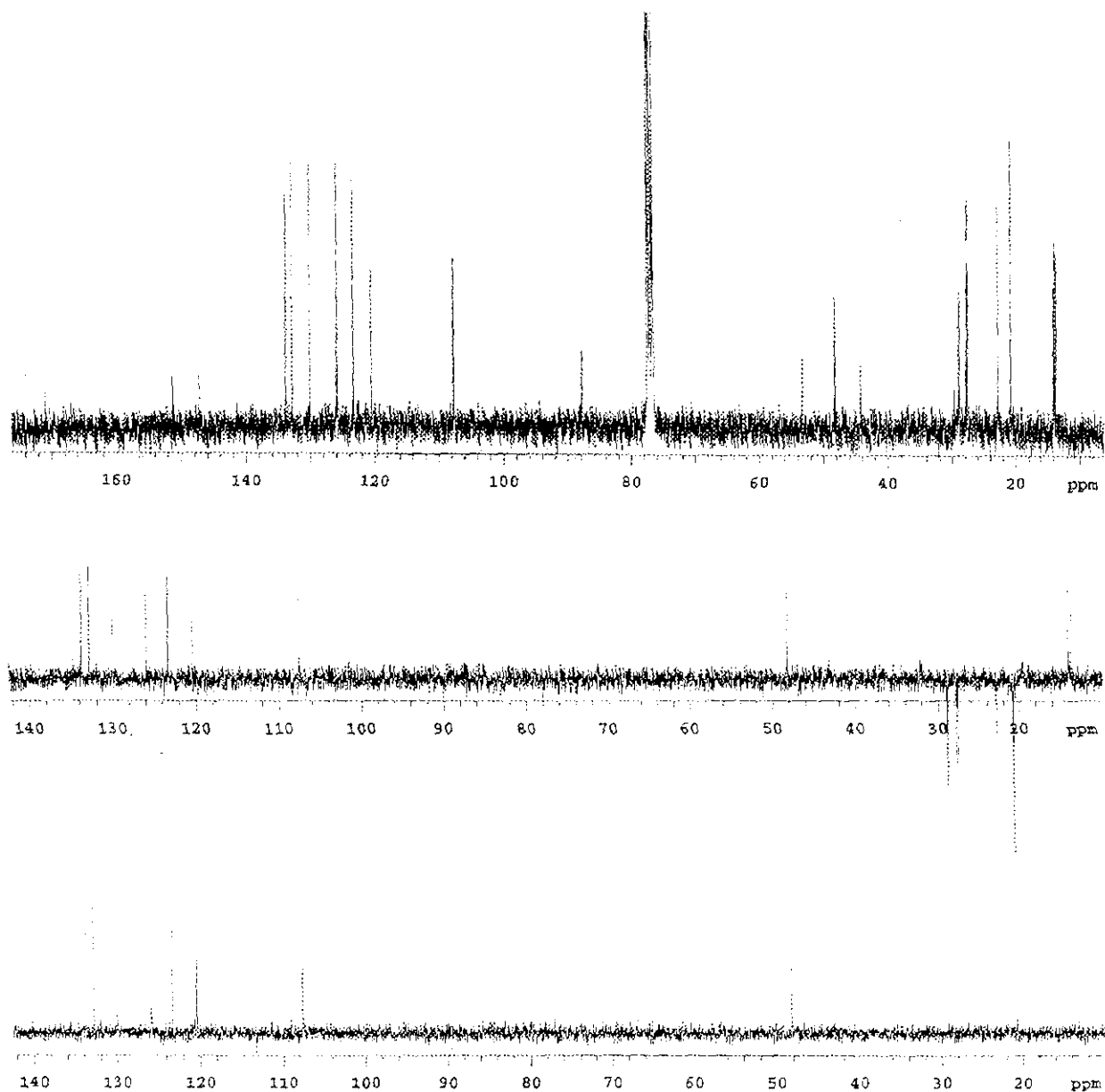
Este compuesto presenta las siguientes señales en el espectro de RMN ^1H (espectro 4.5.1): cuatro señales entre 8.0-7.0 ppm, las cuales son un doblete tripleteado (dt) en δ 7.86 ($J=7.5, 0.9$ Hz); otra en δ 7.65 con multiplicidad doble de doble de doble (ddd) ($J=7.5, 7.5, 1.2$ Hz), la siguiente con multiplicidad de ddd en δ 7.55 ($J=7.5, 7.5, 0.9$ Hz) y la última con multiplicidad de doblete ($J=7.5$ Hz) en δ 7.61, todas ellas integran para un protón. Además, se observan otras señales a campo alto, en δ 6.32 una señal ddd ($J=9.9, 4.35, 4.35$ Hz), otra en δ 5.61 con multiplicidad de ddd ($J=10.2, 1.95, 1.95$ Hz), y dos señales tripletes en δ 4.64 y 2.87 con una constante de acoplamiento de 7.5 Hz, cada una de estas señales integran para un hidrógeno. Finalmente en δ entre 2.40-2.16 una señal múltiple que integra para tres hidrógenos, otra señal en δ 2.01 que integra para un protón con multiplicidad de doblete tripleteado ($J=13.5, 4.35$ Hz), otra señal con multiplicidad de dt en δ 1.71 ($J=14.5, 7.8, 7.8$ Hz) que integra para dos hidrógenos, en δ 1.59 una señal amplia que integra para dos hidrógenos, otra señal mas con multiplicidad de cuarteto dobleteado en δ 1.48 ($J=14.7, 7.5, 3.3$) que integra para dos protones. Finalmente se observan dos señales con multiplicidad de triplete en δ 0.97 y 0.75 ($J=7.5$ Hz) que integran para tres hidrógenos cada una. Cabe indicar que en la penúltima señal se observa una señal múltiple que integra para dos hidrógenos, correspondiente a un metileno.



Espectro 4.5.1 Espectro de RMN ^1H del compuesto 5 (CDCl_3 , 300 MHz).

En el espectro de RMN de ^{13}C para este compuesto (espectro 4.5.2, parte superior), presenta las siguientes señales: en δ 170.96 una señal singulete correspondiente a un carbono sp^2 carbonílico, en δ 151.30 y 147.24 dos señales singuletes, además se observan ocho señales en la zona de carbonos sp^2 vinílicos y aromáticos desplazadas en δ 133.80, 132.77, 130.00, 125.87, 125.70, 123.28, 120.48 y 107.63, todas ellas señales dobletes y solo una señal singulete en δ 125.70. Se observa otra señal desplazada a campo alto en δ 87.80. También se observan tres señales características de metino sp^3 , dos de ellas señales singuletes en δ 53.20 y 44.19, una señal doblete en δ 48.14, y además cinco señales tripletes

correspondientes a metilenos en δ 28.82, 27.70, 27.53, 22.77 y 20.71. Finalmente, dos señales cuarteto en δ 13.96 y δ 13.66 correspondientes a dos metilos.



Espectro 4.5.2 Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 5. (300 MHz, CDCl_3 , parte superior). Además se ilustra el experimento DEPT (parte inferior).

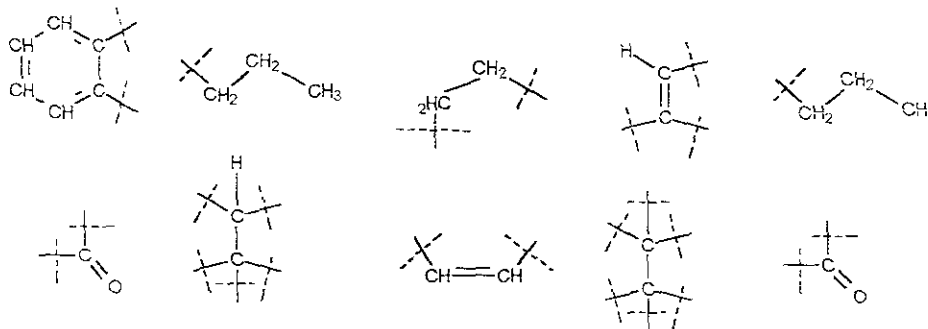
Cabe mencionar que de acuerdo con el número de señales observadas tanto en el espectro de hidrógeno y el de carbono, se esperaría observar 24 señales en carbono, solo se observan 22, por lo que restarían dos señales, una de ellas en la zona de los carbonilos debido a que no aparece por su tiempo de relajación y a una ineficiente relación señal/ruido o a que estos carbonilos tengan el mismo δ como en el caso de la señal en δ 20.71 que por el tamaño de la señal integra para dos carbonos. Con lo anterior ya se tendrían las 24 señales para este compuesto. Otros datos son los siguientes en el espectro de IR se observan las siguientes bandas de absorción 2961, 2933, 1788, 1700, 1599, 1466, 1287, 1269, 1121, 1076, 1040 y 962 cm^{-1} . Por otro lado

en el espectro de EM se observa un ión molecular de 378 m/z y un [M+2] de 380 m/z, lo que indica la naturaleza dimérica de este compuesto. Por último, en la espectroscopía de UV se observan cuatro λ máximas de absorción en 205.2 (11857), 226.0 (4070), 285.0 (870) y 277.8 (895) nm.

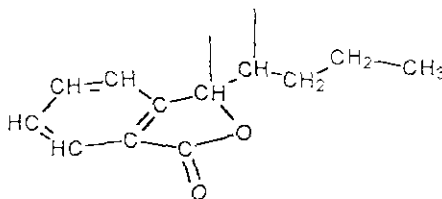
La comparación de las señales de este compuesto con los de Z-ligustilida (Tabla 4.5.1) permite deducir los fragmentos estructurales ilustrados a continuación.

Tabla 4.5.1 Comparación de las señales de RMN de ^{13}C entre el compuesto 5 y Z-ligustilida.

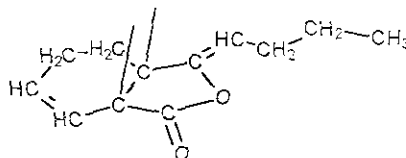
Tipo de Carbono	-CH ₃ sp ³	-CH ₂ sp ³	-CH sp ³	-C- sp ³	-CH- sp ²	-C=C- sp ²	-C=O sp ²
Compuesto 5							
Número de hidrógenos	6	12	5	0	3	0	0
Número de carbonos	2	6	5	3	3	2	2
Total de hidrógenos				26			
Total de carbonos				24			
Z-ligustilida							
Número de hidrógenos	6	16	6	0	0	0	0
Número de carbonos	2	8	6	0	6	6	2
Total de hidrógenos				28			
Total de carbonos				24			



Como podemos observar, la estructura tiene una naturaleza aromática, por lo que se deduce el siguiente fragmento estructural:



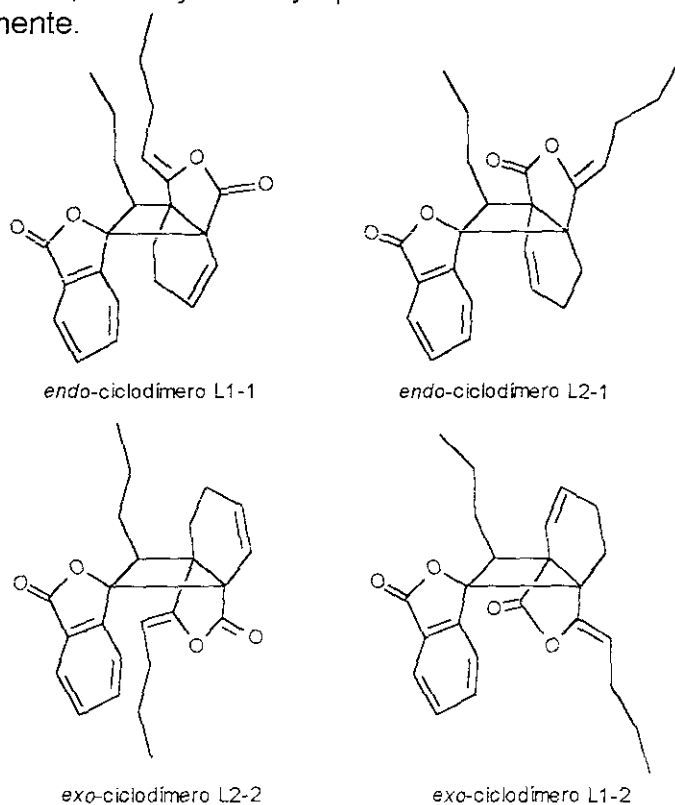
Adicionalmente, de acuerdo con los datos, la otra parte de la molécula necesariamente, está constituida por dos dobles enlaces distintos, uno en la posición C6(C7) y otro en la posición C3(C8), por lo que se establece el fragmento mostrado a continuación:



De lo anterior, es posible establecer:

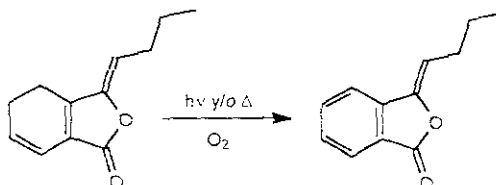
- Este compuesto es un dímero formado por dos monómeros distintos, uno de ellos correspondiente a una molécula de Z-ligustílida y el otro un monómero de Z-butilidenftálida.
- La estructura es asimétrica de acuerdo al número de señales observadas en el espectro de RMN de ^{13}C y al ión molecular $[\text{M}^+]$ 378.
- Han reaccionado dos enlaces olefínicos uno de ellos corresponde al de la posición C3(C8) de la unidad del Z-butilidenftálida y el otro en la posición C3a(C7a) de la unidad de Z-ligustílida.
- De acuerdo con lo anterior y considerando la *situ-*, *regio-* y *estéreo-* diferenciación se pueden generar como número máximo cuatro pares de ciclodímeros isoméricos todos pares enantioméricos (en los cuales se ha restringido la isomería geométrica del doble enlace C3(C8) a la configuración Z).

De acuerdo con las aseveraciones mencionadas, en el esquema 4.5.1 se muestran estos cuatro pares de compuestos que genéricamente se han nombrado ciclodímeros L1-1, L1-2, L2-1 y L2-2 y que están de acuerdo con los fragmentos deducidos anteriormente.

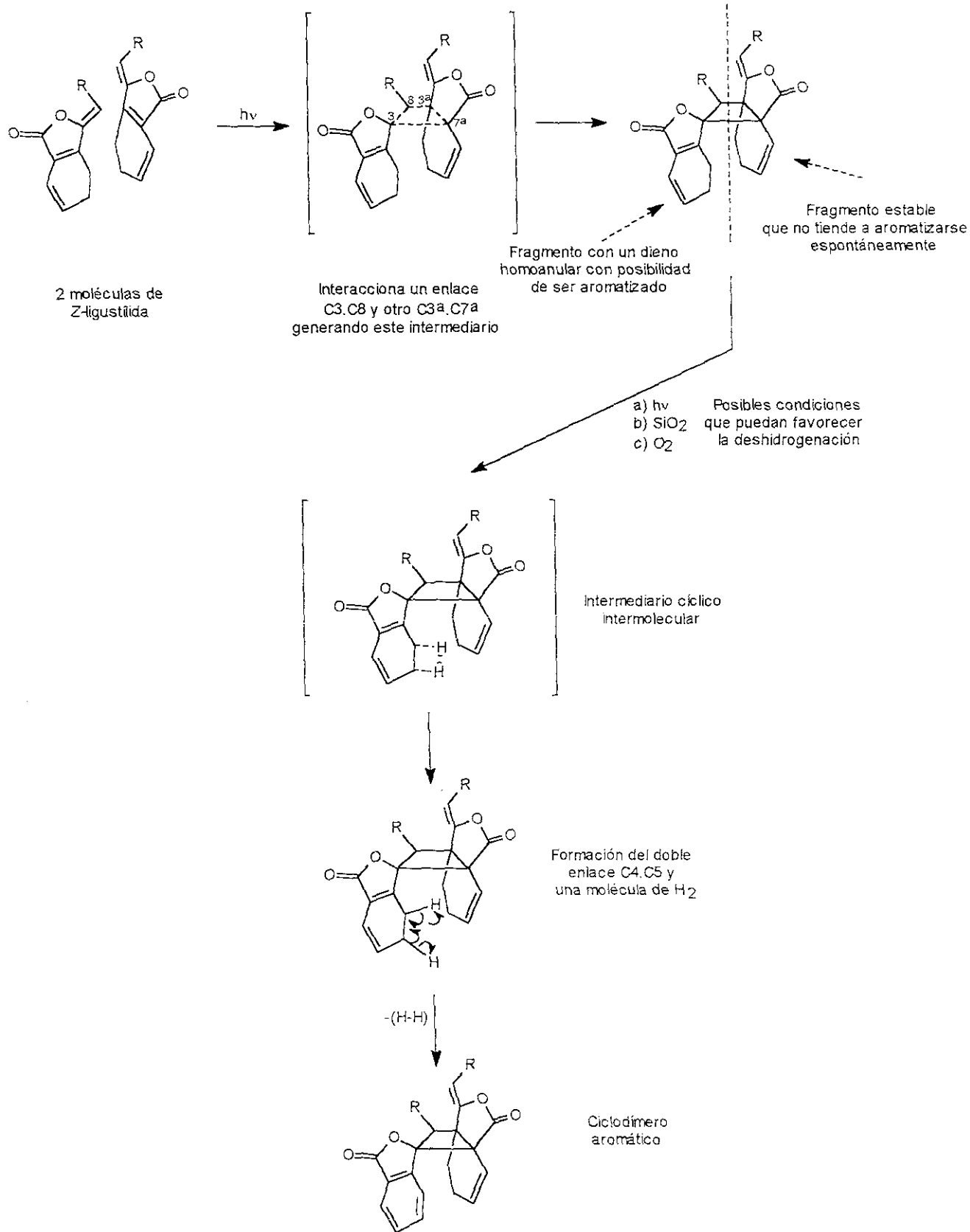


Esquema 4.5.1 Cuatro posibles estereoisómeros que involucran a los enlaces C3'a(C7'a) y C3(C8) de dos moléculas de Z-ligustílida. Todos ellos son pares enantioméricos.

Es importante hacer notar que Z-ligustílida [1] se transforma eficientemente a Z-butilidenftálida [13] bajo diversas condiciones, de acuerdo a resultados previos.

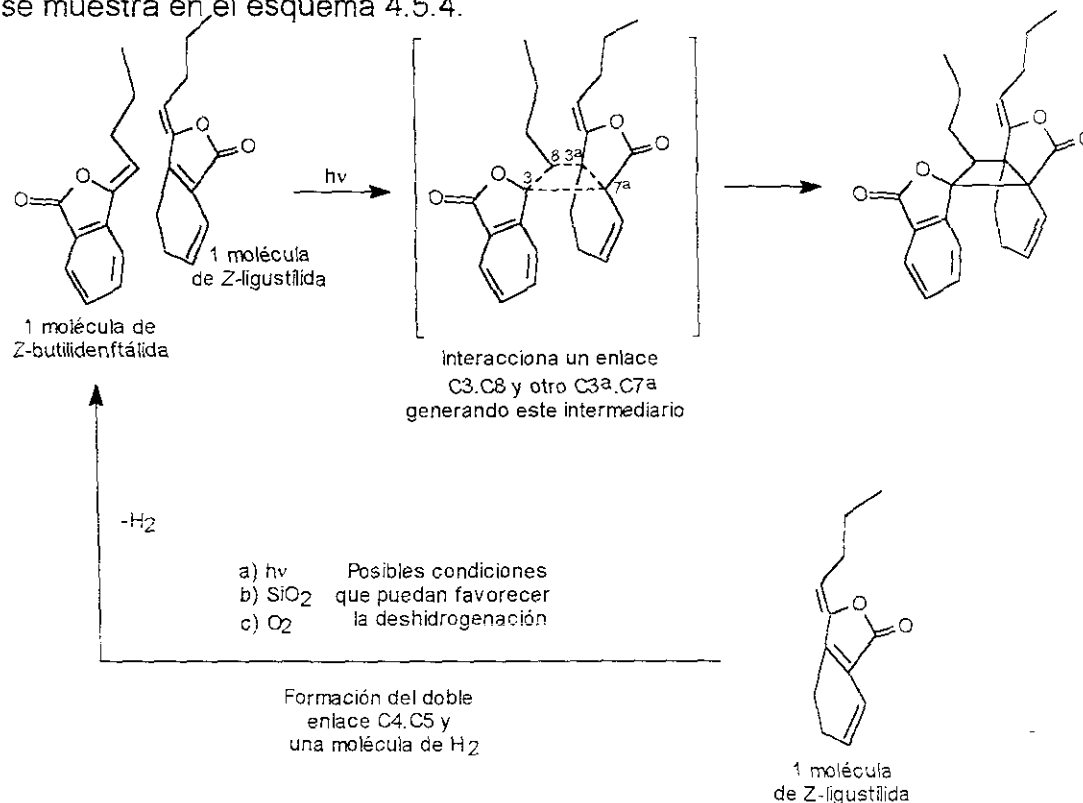


Esquema 4.5.2. Aromatización espontánea de Z-ligustílida generando Z-butilidenftálida.



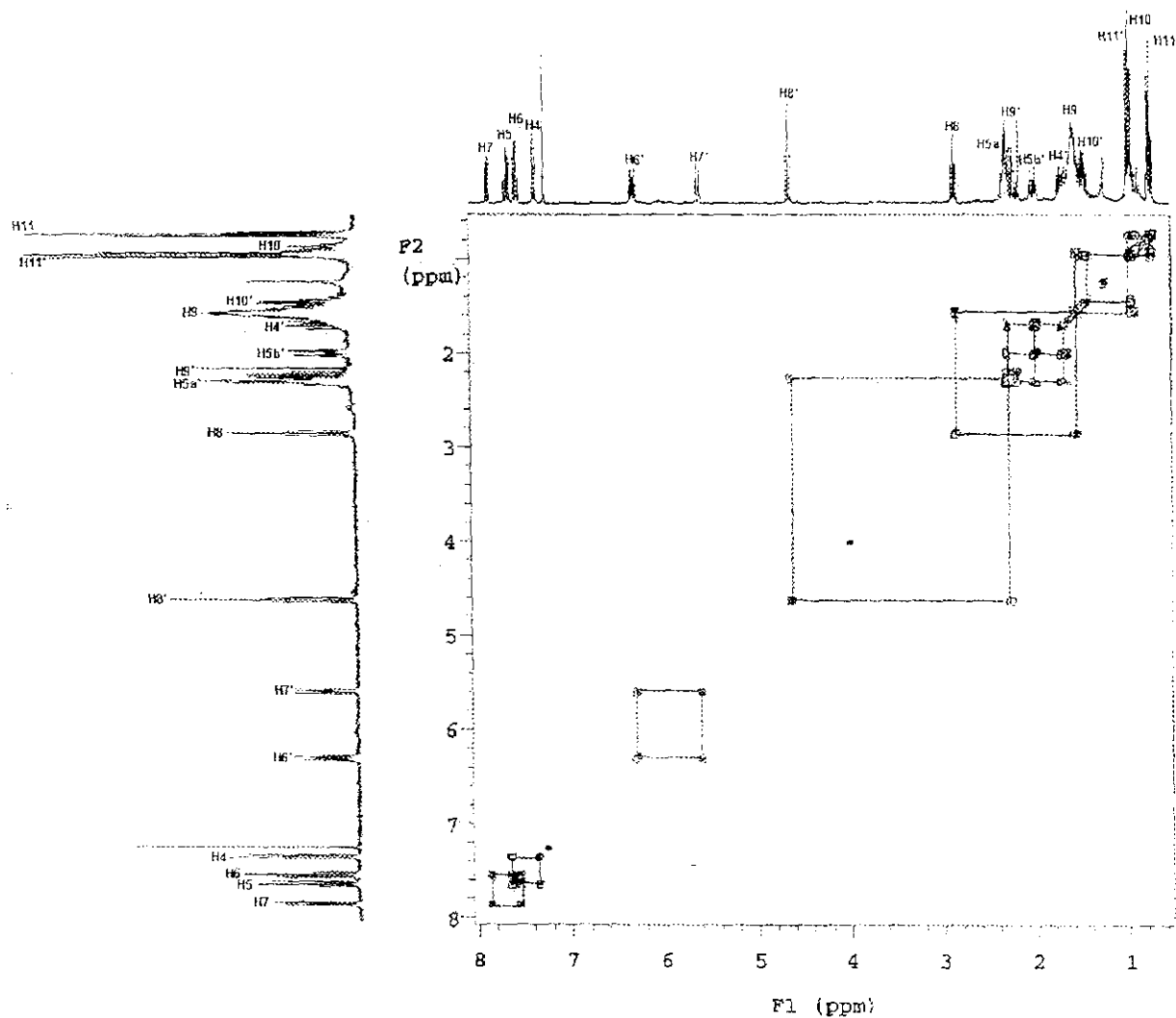
Esquema 4.5.3 Posible ruta de formación del compuesto 5 a partir de dos moléculas de Z-ligustilida. Se puede observar que hay dos intermediarios cíclicos. Además se propone que ocurre la deshidrogenación de una de las estructuras monoméricas después de que ha ocurrido la reacción de cicloadición. Se toma como estructura modelo al *endo*-ciclodimero L1-1.

De acuerdo con lo anterior, para la formación del compuesto 5 pueden proponerse dos rutas: (1) partiendo de dos unidades monoméricas de Z-ligustilida en la que solo una de ellas sea susceptible de ser aromatizada (unidad donde reacciona el enlace C(3)-C(8), lado izquierdo, ver esquema 4.5.3) y (2) reacciona una molécula de Z-ligustilida (lado derecho) y otra de Z-butilidenftálida (lado izquierdo). Esta última ruta se muestra en el esquema 4.5.4.



Esquema 4.5.4 Ruta sintética alterna que explica la formación del compuesto 5 a partir de una molécula de Z-ligustilida que genera *in situ* a la Z-butilidenftálida. Se toma como estructura modelo al *endo*-ciclodímero L1-1.

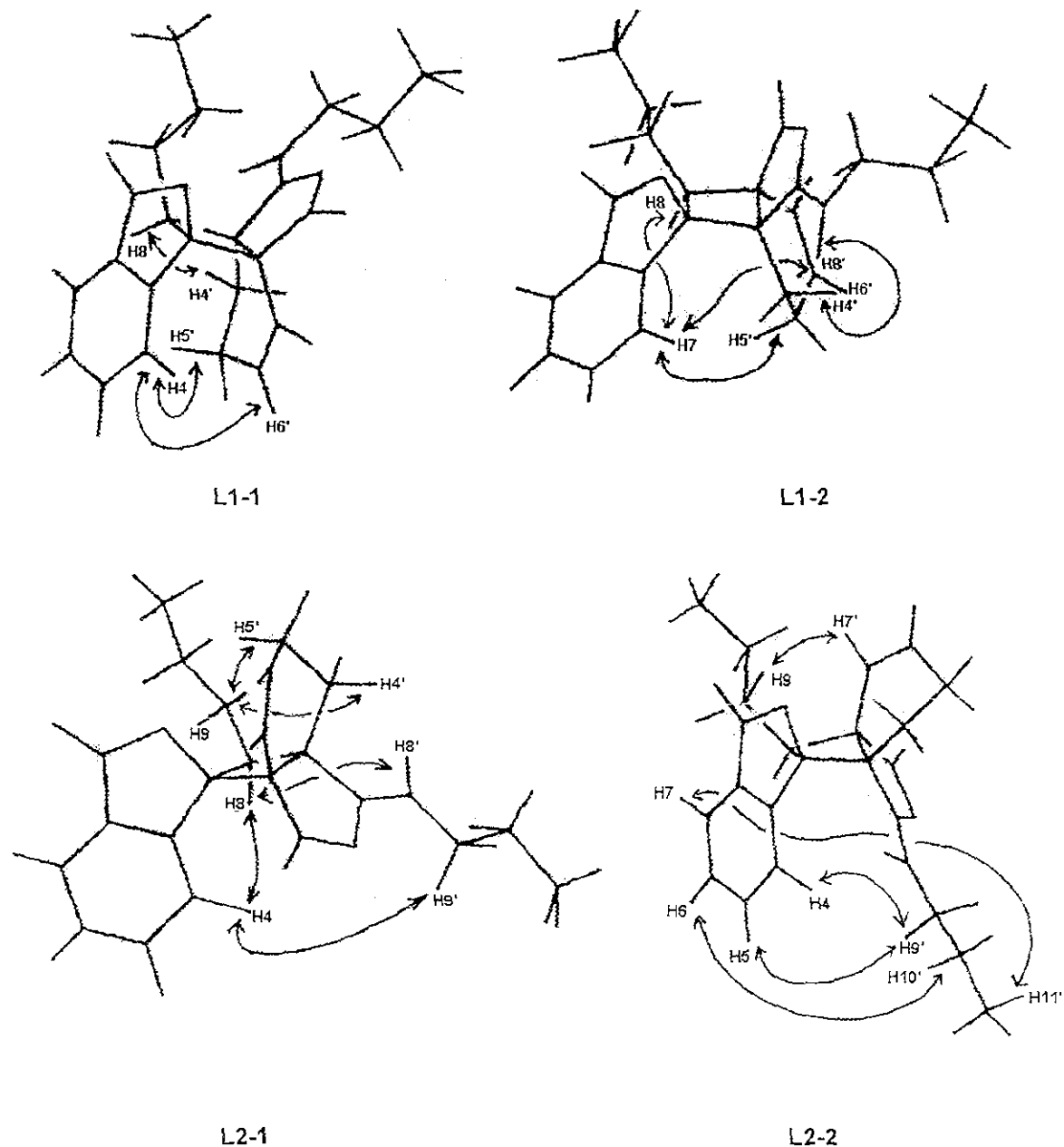
Entre la información espectroscópica adicional, se tiene al experimento COSY, (espectro 4.5.3), con el cual se puede efectuar la asignación de los hidrógenos que constituyen a este compuesto. La asignación estructural resulta directa ya que solo basta con identificar a los hidrógenos de las posiciones H6', H7' y H8', que corresponden a los hidrógenos vinílicos y a los hidrógenos H8 y H9 hidrógenos que están sobre un carbono del tipo sp³. El primer grupo de hidrógenos corresponde a uno de los bloques monoméricos de la estructura (Z-butilidenftálida), en tanto que el otro corresponde al bloque de Z-ligustilida. Todas las interacciones hidrógeno-hidrógeno observadas se muestran en la tabla 4.5.2, excepto la interacción H5'-H6' la cual teóricamente debe ser observada en el experimento, sin embargo no se aprecia experimentalmente. Cabe comentar que para poder realizar la asignación estructural de este compuesto, es necesario la obtener el experimento NOESY que en este caso particular no se determinó.



Espectro 4.5.3 Experimento COSY para el compuesto 5, en el cual se indican las interacciones entre los hidrógenos intramoleculares.

Tabla 4.5.2 Interacciones entre los hidrógenos de la molécula del compuesto 5.

<i>Interacciones observadas</i>			
H4-H5	H5-H6	H6-H7	H8-H9
H9-H10	H10-H11	H4'-H5'a	H4'-H5'b
H6'-H7'	H8'-H9'	H9'-H10'	H10'-H11'



Esquema 4.5.5 Representaciones tridimensionales de las estructuras de los ciclodímeros L1-1, L1-2, L2-1 y L2-2. En cada una se muestran las interacciones posibles que pueden ser observadas en el experimento NOESY.

El discernimiento entre las estructuras posibles para el compuesto **5** se podrá realizar mediante el análisis del experimento NOESY (en el esquema 4.5.5 se muestran las interacciones probables entre los hidrógenos que constituyen cada una de las estructuras basándose en su representación tridimensional), o bien, mediante la realización del análisis cristalográfico. Esto se realizará en otro trabajo.

Finalmente, en la tabla 4.5.3 se muestra la información espectroscópica de RMN para este compuesto **5**.

Tabla 4.5.3 Señales de RMN de ¹H y de ¹³C del compuesto 5^a.

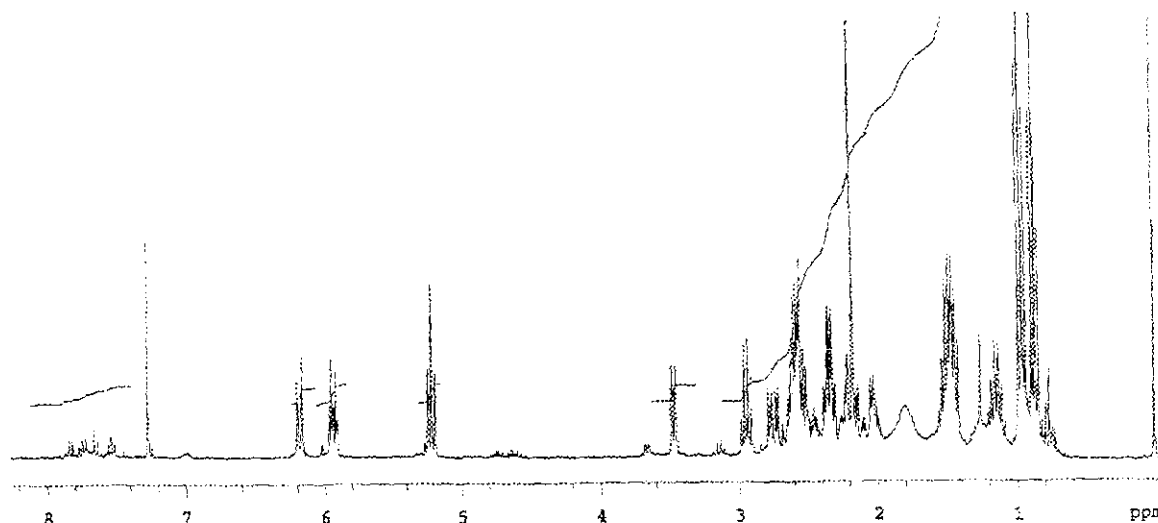
Posición	Compuesto 5	
	RMN ¹ H	RMN ¹³ C
1	-	170.953, s, C=O
3	-	87.802, s, C*
3a	-	147.20, s, C=C
4	7.360, d (7.5)	120.484, d, CH (Ar)
5	7.653, ddd (7.5, 7.5, 1.2)	133.804, d, CH (Ar)
6	7.551, ddd (7.5, 7.5, 0.9)	130.770, d, CH (Ar)
7	7.862, dt (7.5, 0.9)	125.695, d, CH (Ar)
7a	-	125.870, s, C=C
8	2.866, t (7.5)	48.139, d, CH*
9	1.604-1.542, m	27.592, t, CH ₂
10	1.48, sd (7.5, 2.7)	20.764, t, CH ₂
11	0.753, t (7.5)	13.959, c, CH ₃
1'	-	170.953, s, C=O
3'	-	151.302, s, C=C
3a'	-	53.198, s, C*
4'	1.705, dt (7.8, 7.8, 14.7)	20.764, t, CH ₂ *
5a'	2.38-2.28, m	27.592, t, CH ₂ *
5b'	2.012, dt (13.5, 4.35, 4.35)	27.592, t, CH ₂ *
6'	6.315, ddd (9.9, 4.35, 4.35)	123.279, d, CH (v)
7'	5.61, ddd (10.2, 1.95, 1.95)	132.770, d, CH (v)
7a'	-	44.187, s, C*
8'	4.637, t (7.5)	48.263, d, CH*
9'	2.27, ddd (7.5, 7.5, 7.5)	28.902, t, CH ₂
10'	1.0-0.8, m	22.817, t, CH ₂
11'	0.971, t (7.5)	13.659, c, CH ₃

a. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, espectro 4.5.1); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, espectro 4.5.2).

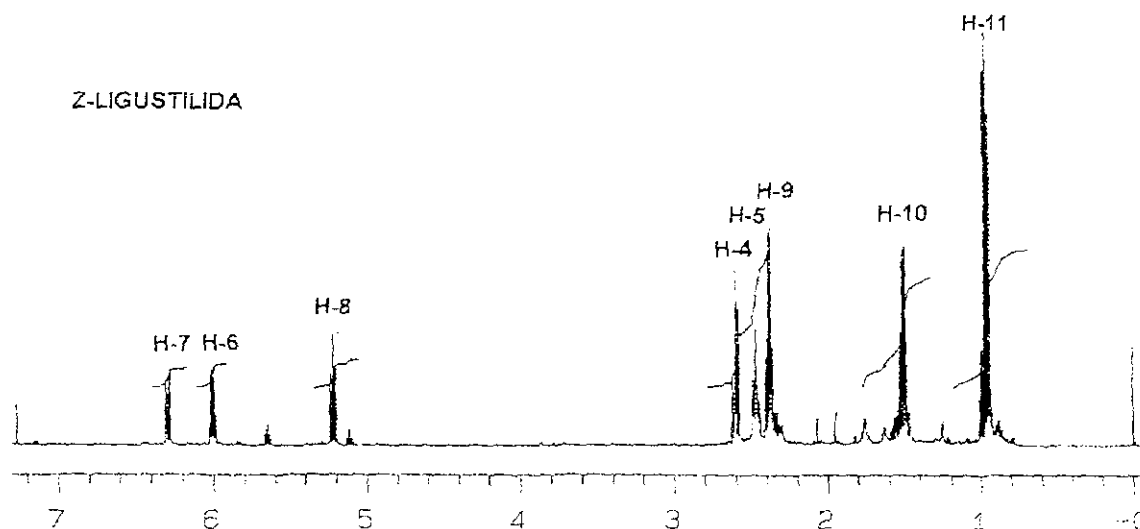
(* = Carbono sp³, (Ar) = Carbono sp² aromático y (v) = Carbono sp² vinílico. Las asignaciones para algunos carbonos sp² insaturados y sp³ de metileno requieren experimento HETCOR para ser corroborados. La asignación es solo una propuesta, con base en la información obtenida hasta este momento.

4.6 Elucidación estructural de la Riligustilida (compuesto 6)

Este compuesto presenta las siguientes señales en el espectro de RMN de hidrógeno: en δ 6.16 con multiplicidad de dt ($J=1.8, 9.6$ Hz); en δ 5.93 con una multiplicidad dt ($J=3.82, 9.6$ Hz); una señal triplete en δ 5.21 ($J=7.8$ Hz), a campo alto una señal doblete en δ 3.47 ($J=7.2$ Hz); un cuarteto en δ 2.94 ($J=7.8$ Hz), en δ 2.78-2.71 señal múltiple que al igual que todas las anteriormente mencionadas, integra para un hidrógeno. En δ 2.62-2.49 hay una señal múltiple que integra para tres hidrógenos, en δ 2.34 una señal ddd ($J=3.0, 3.0, 7.8$ Hz) que integra para un hidrógeno, otra señal múltiple en δ 2.17 que integra para 2 hidrógenos, y otras dos señales mas en δ 1.48 y δ 1.14 con multiplicidad de sextuplete ($J=7.5$ Hz) ambas, solo que la primera integra para cuatro hidrógenos y la segunda integra para tres hidrógenos.



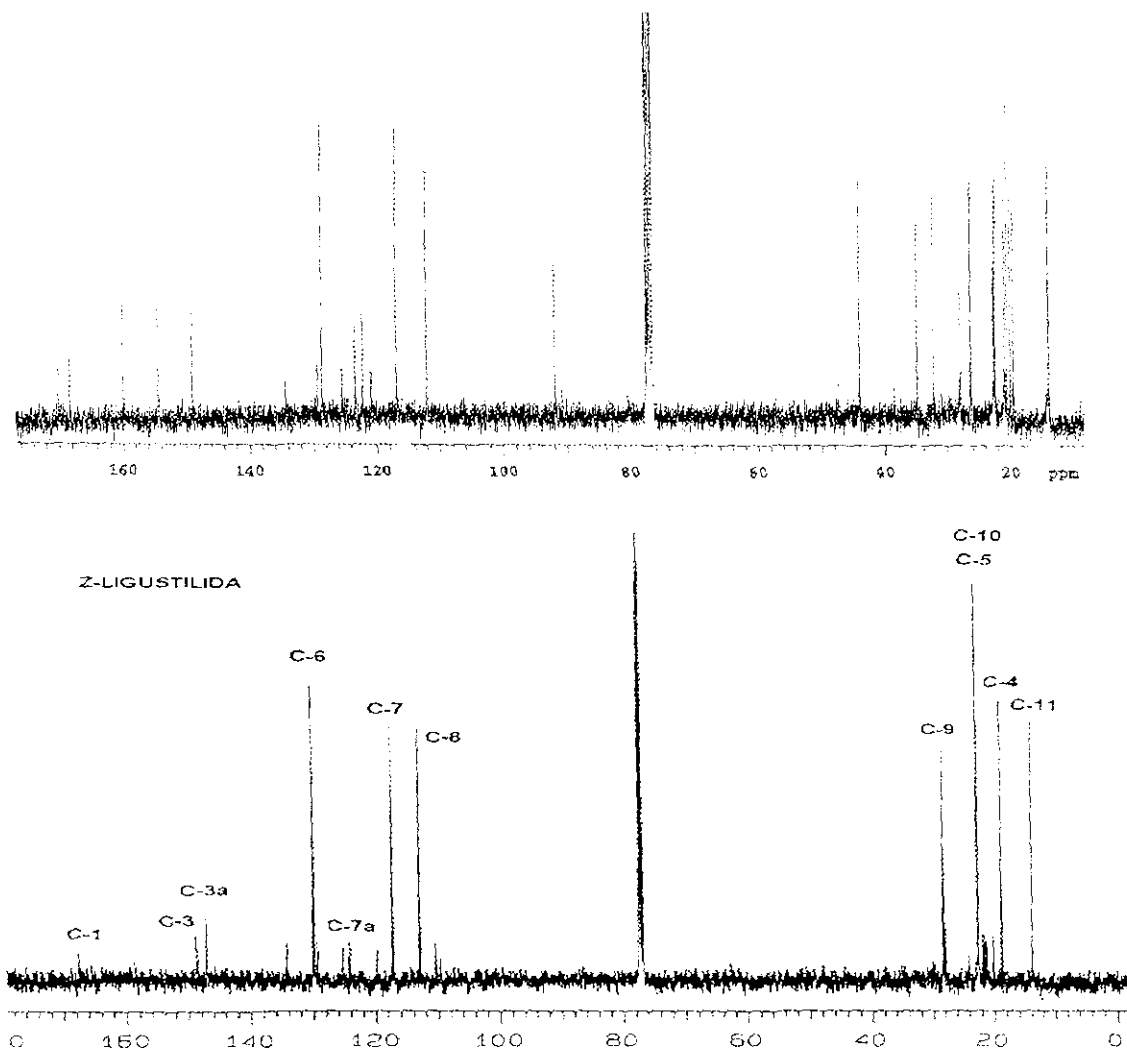
Z-LIGUSTILIDA



Espectro 4.6.1 Espectros de RMN de ^1H del compuesto 6 (CDCl_3 , 300 MHz, parte superior) y Z-ligustilida (CDCl_3 , 500 MHz, parte inferior).

Finalmente, dos señales mas con multiplicidad de triplete ($t, J=7.5$ Hz) en δ 0.95 y en δ 0.86 integrando para tres hidrógenos cada una. El espectro 4.6.1 muestra el espectro de RMN de ^1H de este compuesto.

En cuanto al espectro de RMN de ^{13}C se observan 24 señales las cuales son las siguientes: en δ 170.27 y en δ 168.49, señales singuletes que pueden corresponder a dos carbonos sp^2 de grupo carbonilo, en δ 160.12, 154.61 y 149.15 señales singuletes de carbono con hibridación sp^2 sin hidrógenos vecinos, en δ 128.72, 116.96 y 112.11 se observa una señal doblete que puede corresponder a carbono sp^2 con un hidrógeno vecino, otras señales en δ 123.29 y en δ 122.29 que corresponden a carbono sp^2 sin hidrógenos vecinos, un singulete en δ 91.95 que indica un carbono sp^3 sin hidrógenos vecinos desplazado a campo bajo, en δ 43.94, 34.85 y 32.27 se observa un doblete de carbono sp^3 , con un hidrógeno vecino, y otras señales en δ 27.89, 26.18, 22.49, 22.32, 20.91, 20.61, 20.01 con una multiplicidad de triplete y que corresponden a carbonos de metilenos.

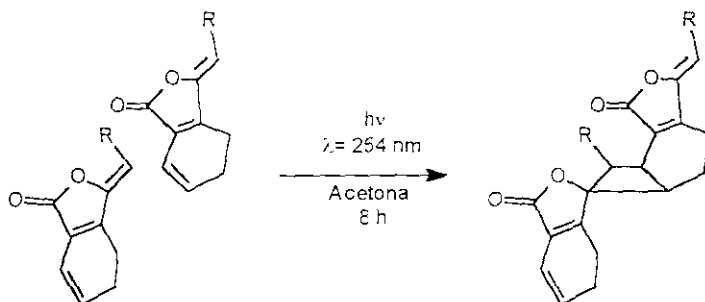


Espectro 4.6.2 Espectros de RMN ^{13}C del compuesto 6 (CDCl_3 , 75 MHz, parte superior) y Z-ligustilida (CDCl_3 , 125 MHz, parte inferior)

Finalmente hay dos cuartetos en δ 14.01 y 13.79 que son dos metilos. El espectro de RMN de ^{13}C de este compuesto se muestra en el espectro 4.6.2.

Observando las señales de estos espectros (los cuales se comparan con el de la materia prima), podemos comentar que se presenta tanto el doble de hidrógenos

- b) La estructura no presenta una simetría (como la mostrada por algunos de los compuestos discutidos anteriormente).
- c) De acuerdo con el tipo de señales observadas en los espectros de RMN y particularmente el de ^{13}C , se observa que las dobles ligaduras involucradas son una de carácter endocíclico, es decir la el doble enlace C6(C7) y otra de carácter exocíclica, la doble ligadura C3(C8), debido a que solo se observa una señal de cada uno de estos enlaces, (ver esquema 4.6.2).
- d) Con respecto a la *situ-*, *regio-*, y *estéreo-* diferenciación se puede generar cuatro pares de enantiómeros, considerando que la isomería geométrica de los dos dobles enlaces en posición C3(C8) permanezca sin cambio.

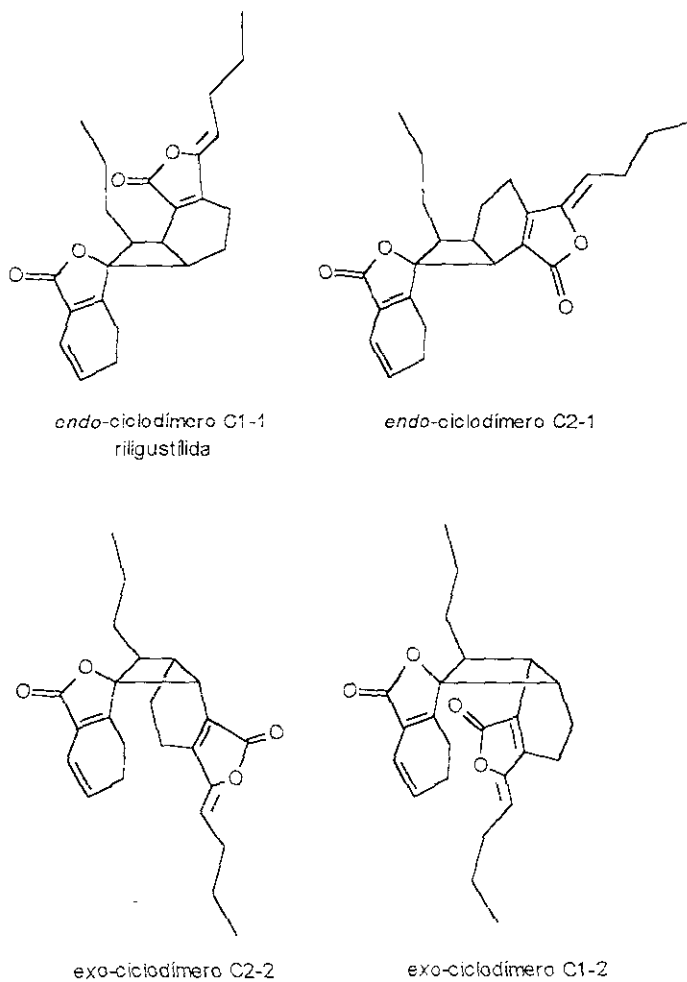


Esquema 4.6.2. Reacción fotoquímica ejemplificada por dos moléculas de Z-ligustilida en la que se forma el compuesto 6 la cual involucra a un enlace C3(C8) y un enlace C6(C7), R= n-Pr. La estructura del *endo*-ciclodímero C1-1 se usa solo como ejemplo.

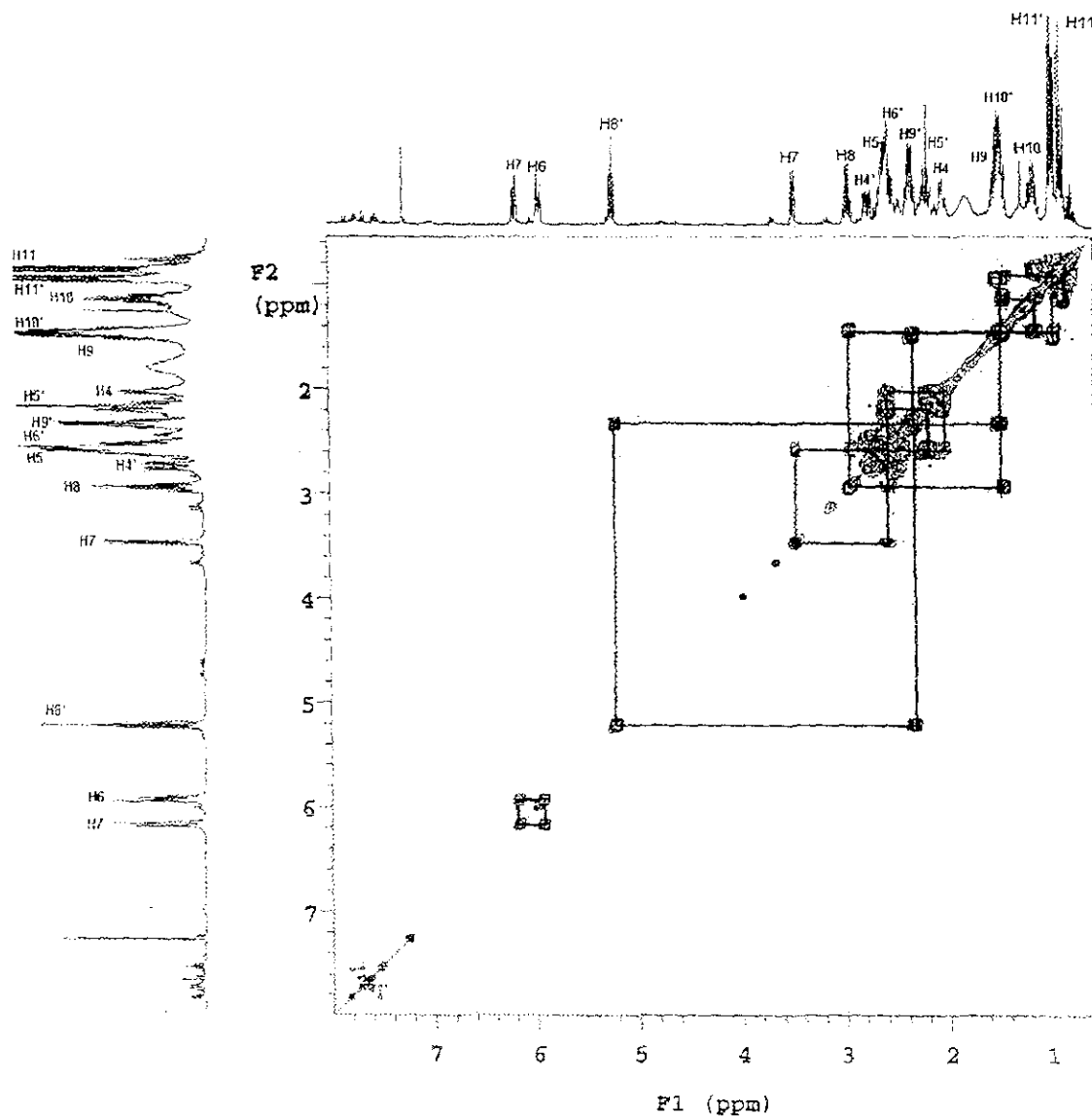
Con respecto al inciso d, en el siguiente esquema se ilustran los ciclodímeros que se pueden formar con los enlaces C6(C7) y C3(C8) de dos moléculas de Z-ligustilida.

Es interesante comentar que, de acuerdo con lo informado en la literatura acerca de los ftálicos ciclodiméricos del tipo [2+2] que han sido aislados y caracterizado se encuentra la riligustilida^{9, 14} dicho compuesto, presenta las mismas señales tanto en resonancia protónica como de carbono trece con las del compuesto 6, por lo que, de esta manera se concluye que la estructura de este compuesto es la representada por *endo*-ciclodímero C1-1 (ver esquema 4.6.3). Cabe mencionar que la riligustilida ha sido aislada por nuestro grupo en anteriores investigaciones. Adicionalmente, algunas interacciones que corroboran la estructura propuesta son mostradas en el experimento COSY de este compuesto, que se muestra en el espectro 4.6.2. Todas las interacciones observadas en este experimento se muestran en la tabla 4.6.2. la mayoría de tales interacciones son internas, excepto la interacción H6'-H8 que es transanular (ya que involucra a los dos bloques de Z-ligustilida). Aunque si bien este tipo de interacción deber ser observada como una interacción espacial en el experimento NOESY (no obtenido en esta investigación).

ESTA TESIS PERTENECE
 A LA BIBLIOTECA



Esquema 4.6.3 Cuatro posibles estereoisómeros que involucran a los enlaces C6(C7) y C3(C8) de dos moléculas de Z-ligustilida. Todos ellos son pares enantioméricos. La estructura del *endo*-ciclodímero C1-1 es la que corresponde a la riligustilida.



Espectro 4.6.3 Experimento COSY de la riligustilida (*endo*-ciclodímero C1-1).

Tabla 4.6.2 Interacciones entre los hidrógenos de la molécula de riligustilida.

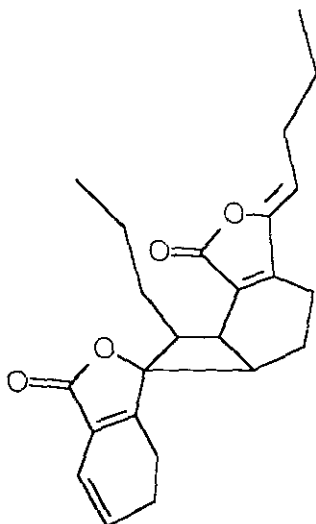
<i>Interacciones observadas</i>			
H4-H5	H5-H6	H6-H7	H8-H9
H9-H10	H10-H11	H4'-H5'	H5'-H6'
H6'-H7'	H6'-H8	H8'-H9'	H9'-H10'
H10'-H11'			

Finalmente, en la tabla 4.6.3 se muestra una comparación de las señales del compuesto obtenido con los informados en la literatura.

Tabla 4.6.3 Señales de RMN de ¹H y de ¹³C del compuesto 6 y la riligustilida.

Posición	<i>endo</i> -ciclodímero C1-1 ^a		Riligustilida ^b		Riligustilida ^c	
	RMN ¹ H	RMN ¹³ C	RMN ¹ H	RMN ¹³ C	RMN ¹ H	RMN ¹³ C
1	-	170.270, s, C=O	-	168.63, s, C=O	-	170.3, s, C=O
3	-	91.951, s, C=C	-	91.99, s, C=C	-	92.0, s, C=C
3a	-	160.124, s, C	-	160.33, s, C	-	160.1, s, C
4	2.0-2.06, m	20.968, t CH ₂	2.15, t(11.0)	19.96, t CH ₂	2.47-2.70, m	21.0, t, CH ₂
5	2.627-2.491, m	20.501, t, CH ₂	2.62-2.55, m	20.86, t, CH ₂	2.47-2.70, m	20.7, t, CH ₂
6	5.93, dt (9.6, 3.82)	128.723, d, CH	5.93, dt (9.4, 4.0)	128.81, d, CH	5.93, dt (9.5,4.0)	128.7, d, CH
7	6.1685, dt (9.6, 1.8)	116.961, d, CH	6.17, dd (9.4, 2.0)	116.92, d, CH	6.17, dt (9.5, 1.5)	117.0, d, CH
7a	-	122.289, s, C	-	123.41, s, C	-	122.5, s, C
8	2.939, c(7.8)	32.352, d, CH	2.95, dd (7.7, 7.7)	32.23, d, CH	2.94, dt (8.0, 8.0)	32.3, d, CH
9	2.174, m	20.501, t, CH ₂	1.49, c(7.0)	26.16, t, CH ₂	1.44, m (8.0, 8.0)	20.0, t, CH ₂
10	1.482, sext (7.5)	22.365, t, CH ₂	1.45, c(7.0)	22.30, t, CH ₂	1.14, m (8.0, 7.5)	22.6, t, CH ₂
11	0.859, t(7.5)	14.97, c, CH ₃	0.86, t(7.0)	14.05, c, CH ₃	0.86, t(7.5)	14.1, c, CH ₃
1'	-	168.494, s, C=O	-	170.47, s, C=O	-	168.5, s, C=O
3'	-	149.147, s, C	-	149.20, s, C	-	149.2, s, C
3a'	-	154.607, s, C	-	154.75, s, C	-	154.6, s, C
4'	2.782-2.708, m	19.585, t CH ₂	1.13, m	19.50, t, CH ₂	2.47-2.70, m	19.6, t, CH ₂
5a'	2.24-2.12, m	26.238, t, CH ₂	2.15, dd (11.0, 10.8)	20.56, t, CH ₂	2.02, m	26.2, t, CH ₂
5b'	2.1745, m	26.238, t, CH ₂	2.15, dd (11.0, 10.8)	20.56, t, CH ₂	2.16, sa dd (12.0,12.0,3.0)	26.2, t, CH ₂
6'	2.627-2.491, m	34.943, d, CH	2.62-2.55, m	43.90, d, CH	2.47-2.70, m	35.0, d, CH
7'	3.466, d(7.2)	43.998, d, CH	3.47, d(7.8)	34.81, d, CH	3.46, sa d (7.5)	44.0, d, CH
7a'	-	123.468, s, C	-	122.3, s, C	-	122.3, s, C
8'	5.21, t(7.8)	112.113, d, CH	5.22, t(7.9)	112.24, d, CH	5.21, t(8.0)	112.2, d, CH
9'	2.335, ddd (3.0, 3.0, 7.8)	27.955, t, CH ₂	2.33, dd (14.3, 7.6)	27.87, t, CH ₂	2.33, m (8.0, 7.5)	28.0, t, CH ₂
10'	1.482, sext (7.5)	22.555, t, CH ₂	1.45, c(7.0)	22.45, t, CH ₂	1.50, m(7.5, 7.5)	22.4, t, CH ₂
11'	0.953, t(7.5)	13.820, c, CH ₃	0.95, t(7.0)	13.77, c, CH ₃	0.95, t(7.5)	13.9, c, CH ₃

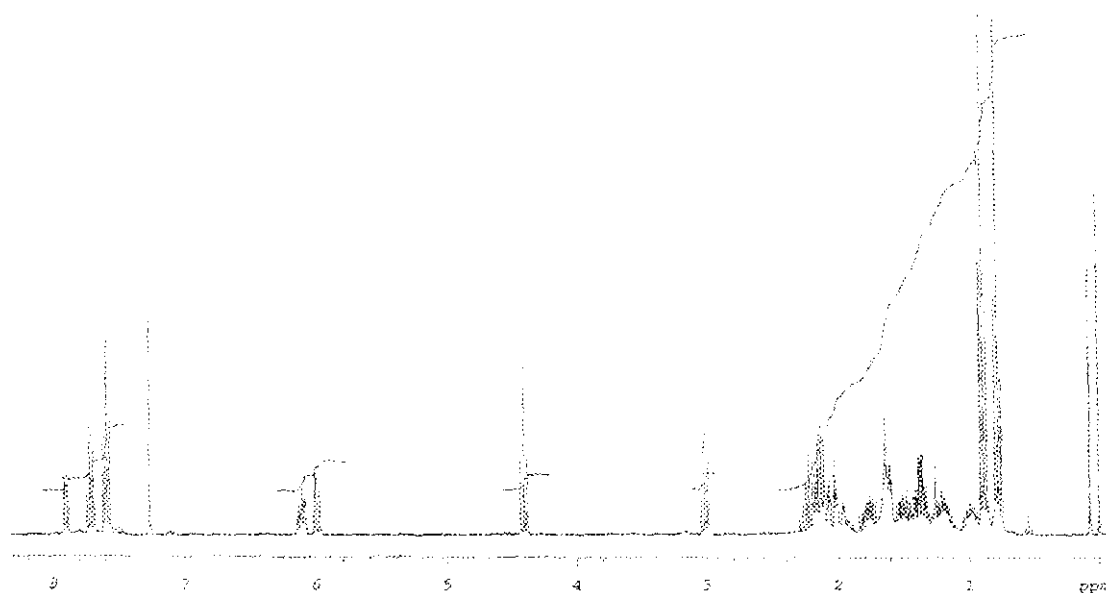
- a. Datos obtenidos de la presente investigación. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, espectro 4.6.1, parte superior); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, 4.6.2, parte superior).
- b. Datos obtenidos de la referencia 2c. RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz), RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz).
- c. Datos obtenidos de la referencia 14. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz), RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz).



Esquema 4.6.4 Estructura del compuesto 6, *Endo-Z,Z'*-(3,6',8,7')-Diligustilida [7] (riligustilida).

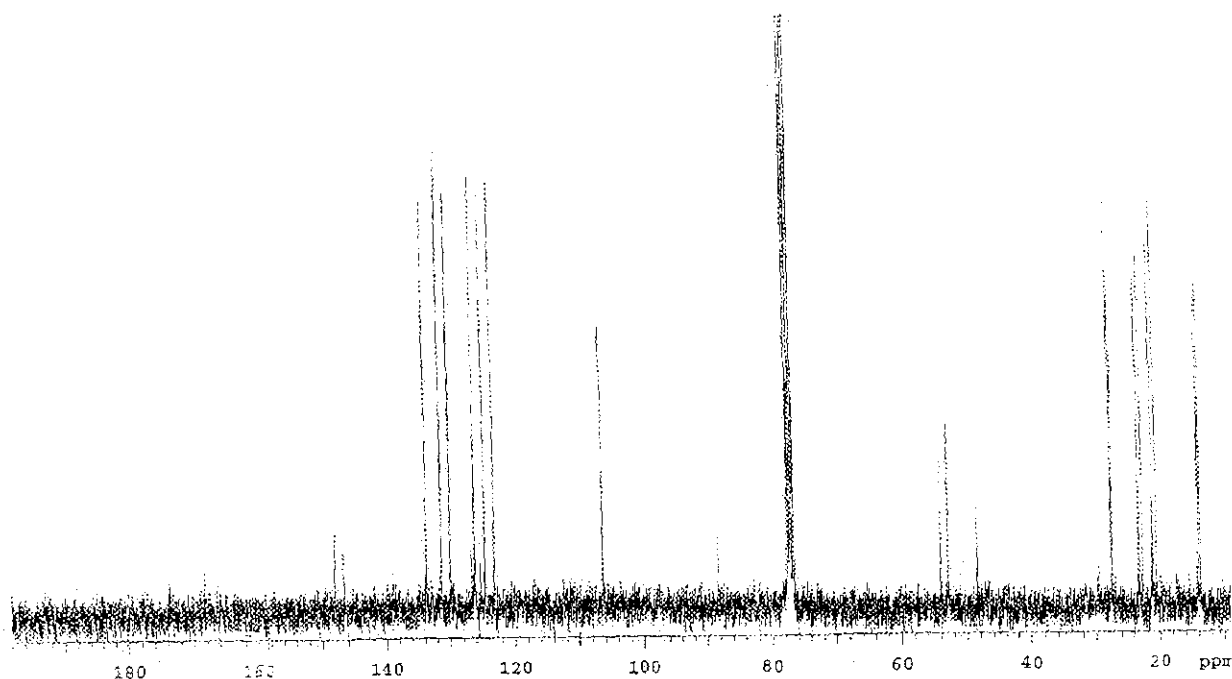
4.7 Elucidación estructural del compuesto 7.

Este compuesto presenta las siguientes señales en el espectro de RMN ^1H (espectro 4.7.1), cuatro señales en δ 8.00-7.40, las cuales son: un doblete (d) en 7.90 ($J=7.2$, 1H); otra en δ 7.71 con multiplicidad triplete dobleteado (td) ($J=7.5$, 1.3, 1H), la siguiente con igual multiplicidad, td en δ 7.60 ($J=7.5$, 1.3, 1H) y la última con multiplicidad de doblete ($J=7.5$, 1H) en δ 7.58. Además, se observan otras señales a campo alto, en δ 6.12 una señal ddd ($J=9.9$, 2.1, 1H), otra en δ 6.00 con multiplicidad de dd ($J=9.9$, 2.1, 1H), y dos señales tripletes en δ 4.41 y en δ 3.02 con una constante de acoplamiento de 7.5 Hz que integran para un hidrógeno cada señal. Finalmente diversas señales en δ 2.30-2.01, las cuales son: dos señales sextupletes en δ 2.23 y 2.13 ($J=7.5$, 1H), seis señales con multiplicidad de dd en δ 2.07 ($J=3.9$, 2.5, 1H), en δ 2.01 ($J=4.8$, 2.1, 1H), en δ 1.81 ($J=10.2$, 5.4, 1H), en δ 1.78 ($J=11.4$, 6.0, 1H), en δ 1.53 ($J=7.8$, 5.4, 1H) y en δ 1.49 ($J=7.8$, 5.4, 1H). Adicionalmente se pueden observar cuatro señales sextuplete en δ 1.19 ($J=5.1$, 1H), en δ 1.03 ($J=5.1$, 1H), en δ 1.00 ($J=5.7$, 1H) y en δ 0.98 ($J=7.5$, 1H). Finalmente dos señales triplete en δ 0.88 y en δ 0.78 ($J=7.5$, 3H ambas).

Espectro 4.7.1 Espectro de RMN de ^1H del compuesto 7.

Por otro lado, en el espectro de RMN de ^{13}C (espectro 4.7.2), se observan las siguientes señales: en campo bajo dos señales singuletes correspondientes a carbono de carbonilo en δ 192.97 y en δ 170.96, 148.00 y 146.63 dos señales singuletes del tipo sp^2 , además se observan siete señales en la zona de carbonos sp^2 vinílicos y aromáticos las cuales aparecen en δ 133.76, 131.37, 129.96, 126.13, 124.62, 123.15 y 106.33, todas ellas señales dobletes y solo una señal singulete en δ 126.85, otra señal desplazada a campo alto en δ 87.80. También se observan 3 señales características de metino sp^3 , dos de ellas señales singuletes en δ 54.00 y en δ 48.38, una señal doblete en δ 52.82, y además 5 señales tripletes correspondientes a metilenos cíclicos y de cadena abierta (carbonos sp^3) en δ 27.46, 27.24, 23.12, 22.56, 20.98 y 20.40.

Finalmente, dos señales cuarteto en δ 13.89 y en δ 13.61 correspondientes a dos metilos



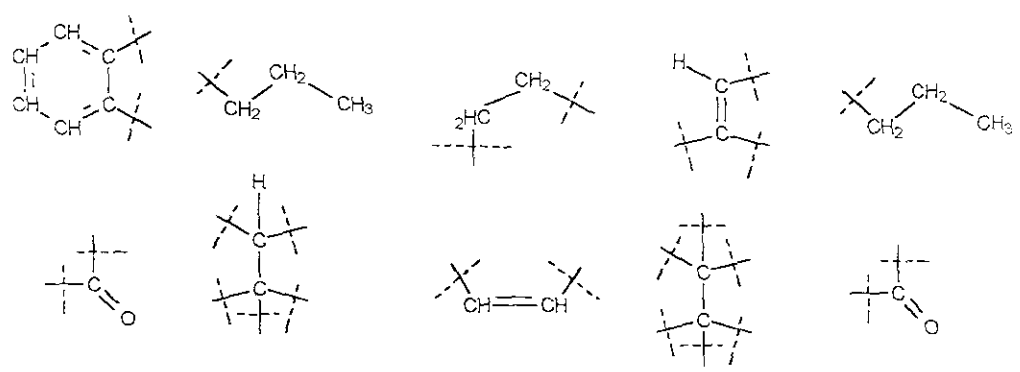
Espectro 4.7.2 Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 7.

Observando las señales de este compuesto podemos encontrar una similitud con el compuesto 5, con respecto a las señales presentan y que solo se diferencian por el desplazamiento químico. Cabe mencionar que para este compuesto no se obtienen los datos de otras espectroscopías ya que la cantidad aislada fue poca y descompone. Si bien no contamos con esos datos, podemos establecer una hipótesis con respecto a los datos experimentales de RMN, por lo que, si partimos de que posiblemente es un isómero del compuesto 5, podemos hacer una comparación de señales con respecto a dos monómeros de *Z*-ligustilida. La cual se muestra en la tabla 4.7.1.

Tabla 4.7.1 Comparación de las señales de RMN de ^1H entre el compuesto 7 y *Z*-ligustilida.

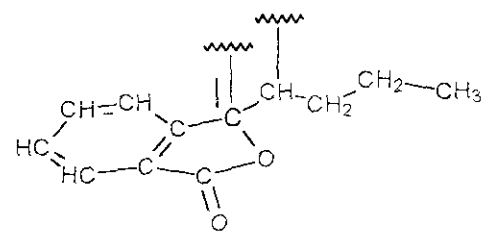
Tipo de Carbono	-CH ₃ sp ³	-CH ₂ sp ³	-CH sp ³	-C- sp ³	-CH- sp ²	-C=C- sp ²	-C=O sp ²
Compuesto 7							
Número de hidrógenos	6	12	5	0	3	0	0
Número de carbonos	2	6	5	3	3	2	2
<i>Total de hidrógenos</i>				26			
<i>Total de carbonos</i>				24			
<i>Z</i>-ligustilida							
Número de hidrógenos	6	16	6	0	0	0	0
Número de carbonos	2	8	6	0	6	6	2
<i>Total de hidrógenos</i>				28			
<i>Total de carbonos</i>				24			

De esta comparación podemos deducir ciertos fragmentos que puede contener la estructura de este compuesto (esquema 4.7.1)

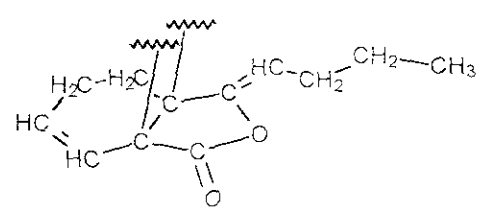


Esquema 4.7.1 Fragmentos que constituyen la molécula del compuesto 7 deducidos a partir de RMN de ¹H y ¹³C.

Como podemos observar, podemos notar que la estructura tiene una naturaleza aromática, por lo que uno de los fragmentos estructurales es el siguiente:



Adicionalmente, la otra parte de la molécula tiene que cumplir que tenga un enlace del tipo C6(C7) y un enlace C3(C8) por lo que el fragmento restante es:



De la descripción anterior, puede deducirse las aseveraciones a)-d) del compuesto 5 analizado con anterioridad.

Es pertinente comentar que la estructura de este compuesto queda circunscrita a las estructuras mostradas en el esquema 4.5.1 y que mediante la obtención del experimento NOESY o la cristalografía de rayos X podrá elegirse la estructura correcta (lo anterior no se trata en esta investigación).

En la tabla 4.7.2 se condensa la información espectroscópica obtenida para este compuesto.

Tabla 4.7.2 Datos espectroscópicos de RMN de ^1H y ^{13}C para el compuesto 7.

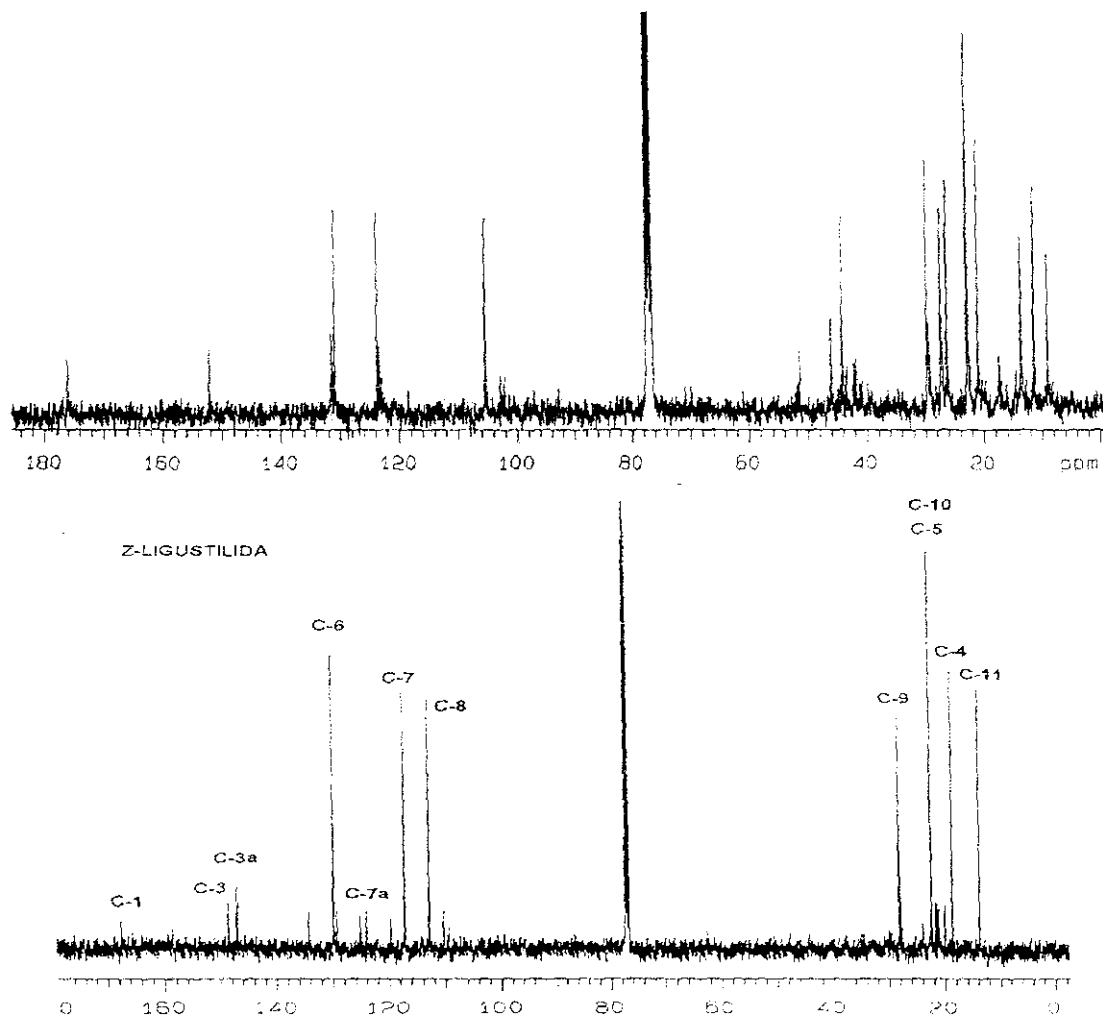
Posición	Compuesto 7	
	RMN $^1\text{H}^a$	RMN $^{13}\text{C}^a$
1	-	192.966, s, C=O
3	-	88.282, s, C=C
3a	-	147.997, s, C=C
4	7.576, d (7.5)*	124.618, d, CH (Ar)
5	7.712, td (7.5, 1.3)*	133.760, d, CH (Ar)
6	7.604, td (7.5, 1.3)*	129.961, d, CH (Ar)
7	7.903, d (7.5)*	126.132, d, CH (Ar)
7a	-	123.148, s, C=C, (Ar)
8	3.017, t (7.5)	52.820, d, CH (v)
9a	1.526, dd (7.8, 5.4)*	27.242, t, CH ₂
9b	1.493, dd (7.8, 5.4)*	27.242, t, CH ₂
10a	0.995, sext (7.5)*	22.555, t, CH ₂
10b	0.979, sext (7.5)*	22.555, t, CH ₂
11	0.775, t (7.5)	13.893, c, CH ₃
1'	-	168.247, s, C=O
3'	-	146.62, s, C=C
3a'	-	53.909, s, C
4'a	1.809, dd, (10.2, 5.4)*	27.461, t, CH ₂
4'b	1.782, dd (11.4, 6.0)*	27.461, t, CH ₂
5'a	2.067, dd (3.9, 2.55)*	23.122, t, CH ₂
5'b	2.014, dd (4.8, 2.1)*	23.122, t, CH ₂
6'	6.114, ddd (9.9, 2.1, 2.1)	131.373, d, CH (v)
7'	5.99, dd (9.9, 2.1)	123.148, d, CH (v)
7a'	-	48.380, s, C
8'	4.406, t (7.5)	106.334, d, CH
9'a	2.227, q (7.5)*	20.982, t, CH ₂
9'b	2.125, q (7.5)*	20.982, t, CH ₂
10'a	1.193, s (7.5)*	20.400, t, CH ₂
10'b	1.025, s (7.5)*	20.982, t, CH ₂ *
11'	0.884, t (7.5)	13.602, c, CH ₃

a. RMN ^1H (CDCl₃, 300 MHz, Fig. 22); RMN ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz, Fig. 23).

(*) = Carbono con hibridación sp^3 , (Ar) = Carbono con hibridación sp^2 aromático y (v) = Carbono con hibridación sp^2 del tipo vinílico. Las asignaciones para algunos carbonos sp^2 insaturados y sp^3 de metileno requieren experimento HETCOR para ser corroborados. La asignación es solo una propuesta, en base con la información obtenida hasta este momento.

hidrógenos cada una en δ 0.95, 0.93, 0.88 y 0.90, todas ellas atribuibles a hidrógenos de metilos.

En cuanto al espectro de RMN de ^{13}C (espectro 4.8.2) se observa que la muestra no está completamente pura ya que se observan señales adicionales. Esto debido a que la purificación por métodos convencionales no es muy eficiente; sin embargo, pueden identificarse las señales más intensas. Estas son (de campo bajo a alto campo) las siguientes: en δ 176.16 una señal singulete que corresponde a un carbono de carbonilo, en δ 152.30 otra señal singulete de carbono sp^2 , tres señales dobletes en δ 131.01, 123.75 y 105.45, todas ellas de carbonos de dobles ligaduras vinílicas.



Espectros 4.8.2 Comparación de los espectros de RMN de ^{13}C del compuesto 8 (CDCl_3 , 75 MHz, parte superior) y Z-ligustilida (CDCl_3 , 125 MHz, parte inferior), en la cual se indica la asignación de las señales observadas.

A campo mas alto, tres señales singuletes en δ 51.44, 46.09 y 44.37 correspondientes a carbonos insaturados del tipo sp^3 , una señal doblete atribuible a un carbono del tipo sp^3 con un hidrógeno; cinco señales más todas triplete correspondientes a carbonos de metileno en δ 29.76, 27.36, 26.38, 22.90 y 21.09.

Finalmente podemos observar cuatro señales todas con multiplicidad de cuarteto en δ 22.90, 13.71, 11.43 y 9.12 correspondientes a metilos.

De los anteriores datos podemos mencionar que en efecto, este compuesto tiene en su estructura una unidad monomérica de Z-ligustílida ya que se observan señales características de todos los protones vinílicos (posiciones 6,7 y 8), por otro lado, en el espectro de ^{13}C se puede observar la mayoría de las señales que presenta la molécula de la Z-ligustílida; sin embargo, se aprecia que dos señales de estas que se presentan en la zona de los carbonos sp^2 insaturados no se observan, estas corresponderían a las posiciones C3a y C7a. Además, se pueden notar algunas señales adicionales, estas son tres metilos, un metileno, un metino y tres señales de carbono sp^3 sin hidrógenos vecinos. Esto se puede observar en la tabla 4.8.1.

Tabla 4.8.1 Comparación del tipo de hibridación del carbono de las señales observadas en el espectro de RMN de ^{13}C entre el compuesto 8 y Z-ligustílida.

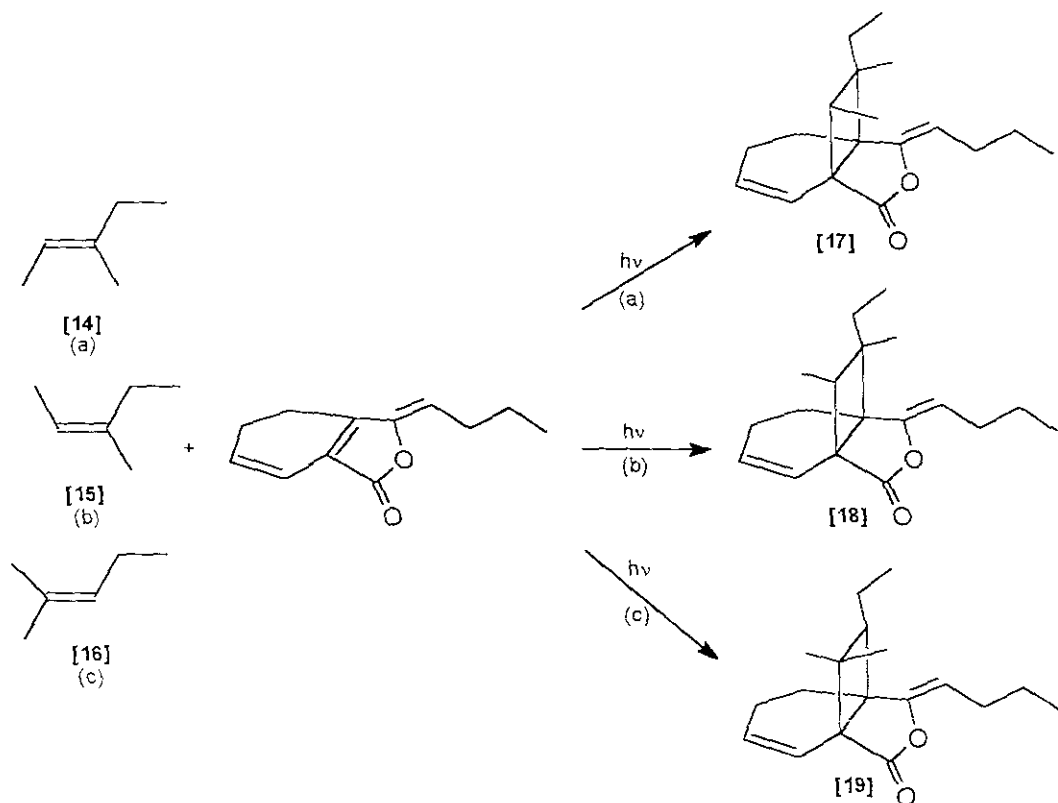
Tipo de Carbono	-CH ₃ sp ³	-CH ₂ sp ³	-CH sp ³	-CH sp ²	-C sp ³	-C=C- sp ²	-C=O sp ²
Compuesto 8							
Número de hidrógenos	12	10	1	3	0	0	0
Número de carbonos	4	5	1	3	3	1	1
Total de hidrógenos				26			
Total de carbonos				18			
Una unidad monomérica de Z-ligustílida							
Número de hidrógenos	3	8	0	3	0	0	0
Número de carbonos	1	4	0	3	0	3	1
Total de hidrógenos				14			
Total de carbonos				12			

De este análisis se establece que en la estructura del compuesto 8 se tiene una molécula de Z-ligustílida que reacciona con una molécula de seis carbonos, y que esta constituida por tres metilos, un metileno y un doble enlace (algún un isómero del hexeno), el cual esta reaccionando con el enlace C3a(C7a) de la Z-ligustílida generando un anillo de ciclobutano. Un dato importante es el mostrado en el espectro de EM (espectro 4.8.3, parte inferior), que indica un ión molecular de 274 unidades de m/z, si a este valor el ión molecular de la Z-ligustílida, se obtiene una diferencia de 84 unidades de m/z, este valor corresponde a una cadena de un hidrocarburo de seis carbonos con un grado de insaturación, por lo que este fragmento de la molécula correspondería a un isómero del hexeno. Este isómero tendría la siguiente composición:

Tipo de Carbono	-CH ₃ sp ³	-CH ₂ sp ³	-CH sp ³	-CH sp ²	-C sp ³	-C=C- sp ²	-C=O sp ²
Una unidad monomérica isomérica de hexeno							
Número de hidrógenos	9	2	1	0	0	0	0
Número de carbonos	3	1	1	0	1	0	0
Total de hidrógenos				12			
Total de carbonos				6			

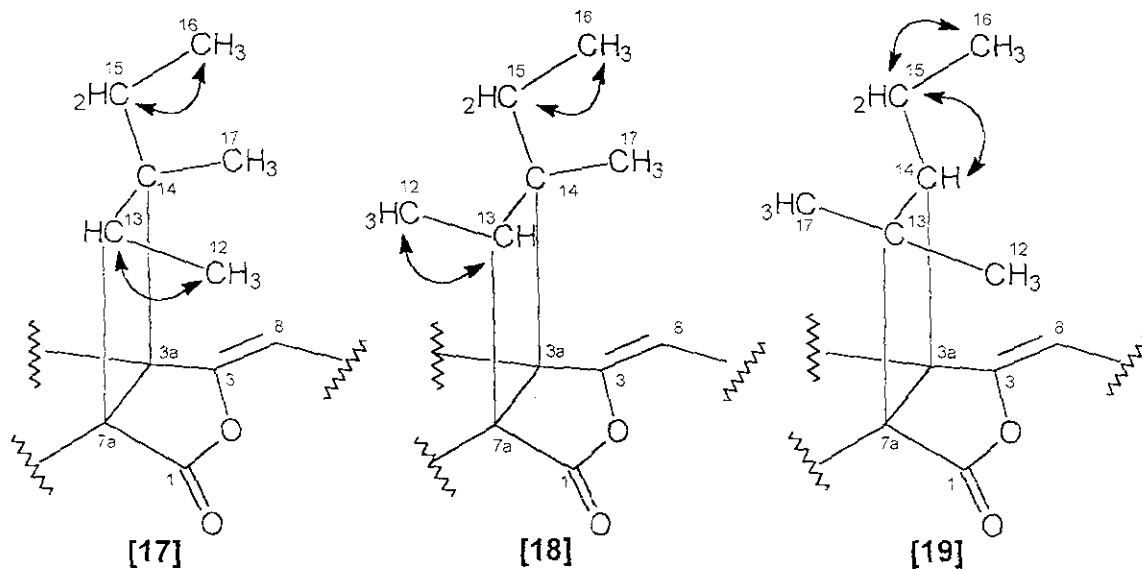
Hay tres compuestos isoméricos del hexeno que pueden tener la composición que se describe en la tabla anterior los cuales son: el Z-3-metil-2-penteno, el E-3-metil-2-penteno y el 2-metil-2-penteno.

De acuerdo con las condiciones de reacción, los posibles compuestos generados se describen en el esquema 4.8.1.



Esquema 4.8.1 Posibles isómeros del hexeno que reaccionan con un monómero de la Z-ligustilida. Solo se muestra uno de los posibles estereoisómeros.

Para determinar cual de estos tres isómeros es el que reaccionó con la Z-ligustilida podemos auxiliarnos con el experimento COSY, en el cual hay interacciones que son importantes. Estas se muestran en el esquema 4.8.2.

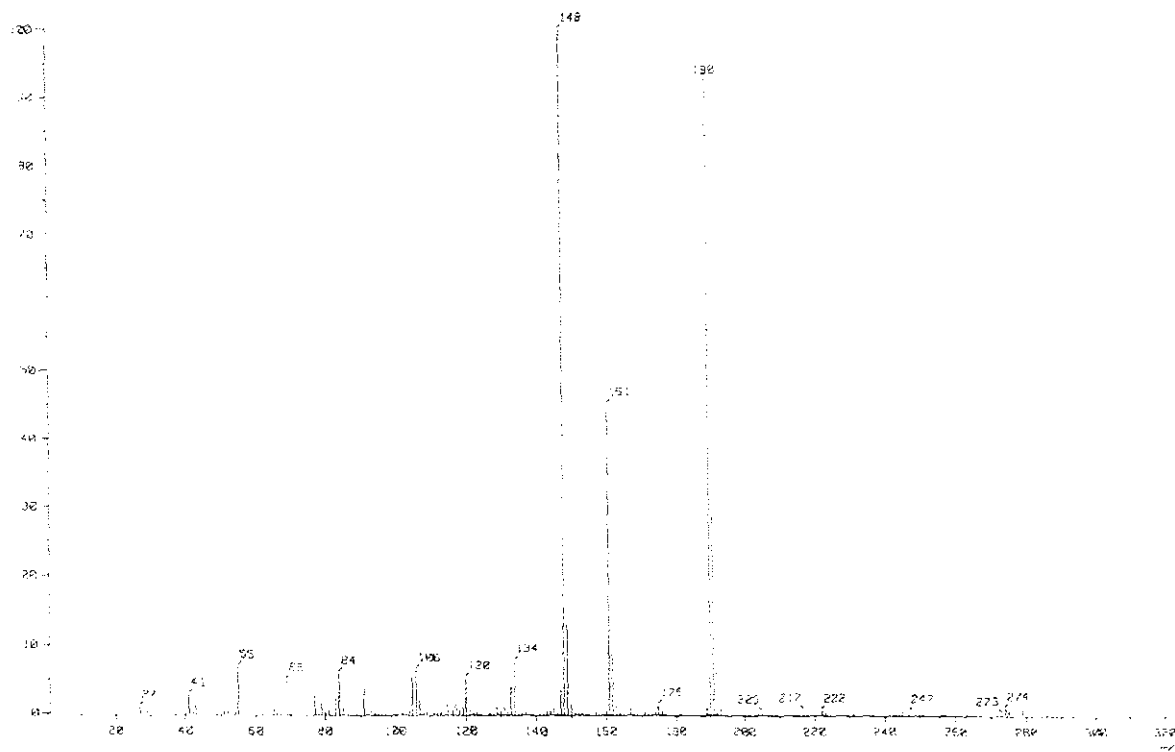
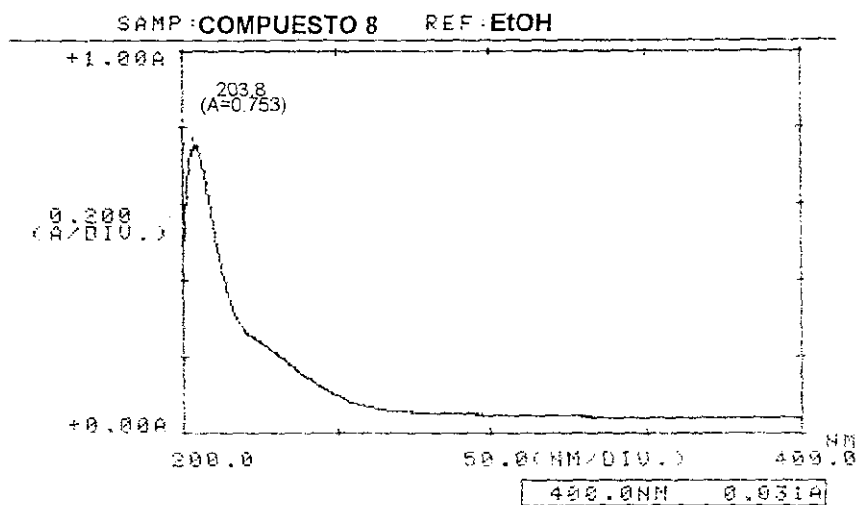


Esquema 4.8.2 Interacciones hidrógeno-hidrógeno de los tres isómeros del hexeno. Estas interacciones pueden ser de carácter concluyente para decidir la estructura correspondiente al compuesto 8.

Estas interacciones se describen comparativamente en la tabla 4.8.2.

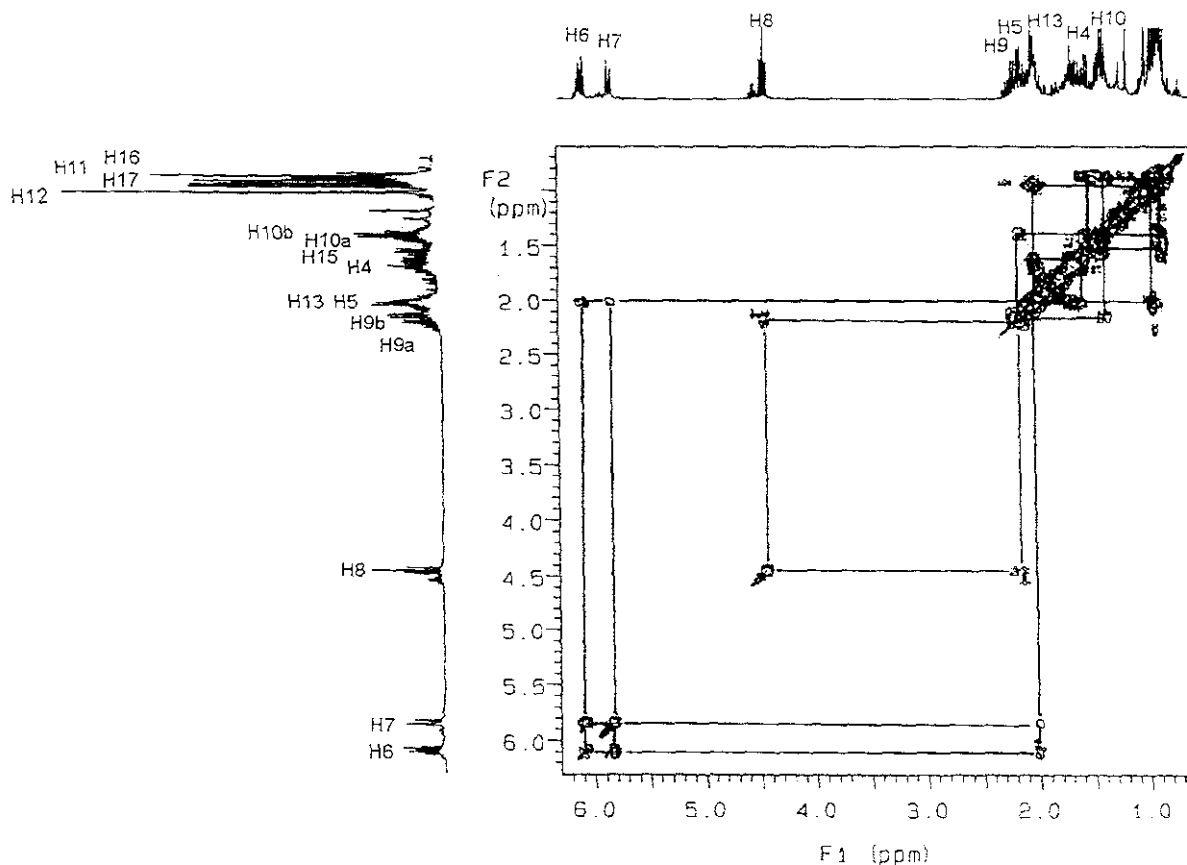
Tabla 4.8.2. Interacciones hidrógeno-hidrógeno de cada uno de los isómeros del hexeno.

Estructuras parciales que contienen a los isómeros del hexeno		
17	18	19
H12-H13	H12-H13	H14-H15
H15-H16	H15-H16	H15-H16



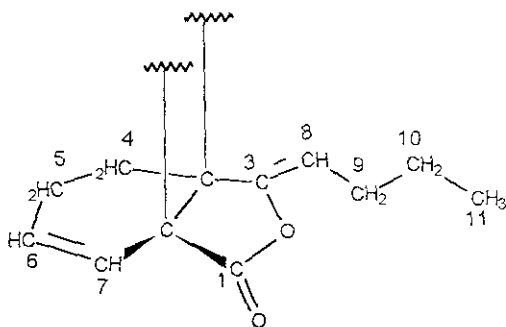
Espectro 4.8.3 Espectro de UV y de EM del compuesto 8.

Concretamente con la ayuda del experimento COSY y HETCOR podemos realizar la asignación de los hidrógenos que pueden ser atribuidos a la parte monomérica de la Z-ligustílica (esquema 4.8.2) y de por exclusión podemos tratar de observar las interacciones que corresponden a la parte del alqueno que ha reaccionado. Dichos experimentos se muestran a continuación.

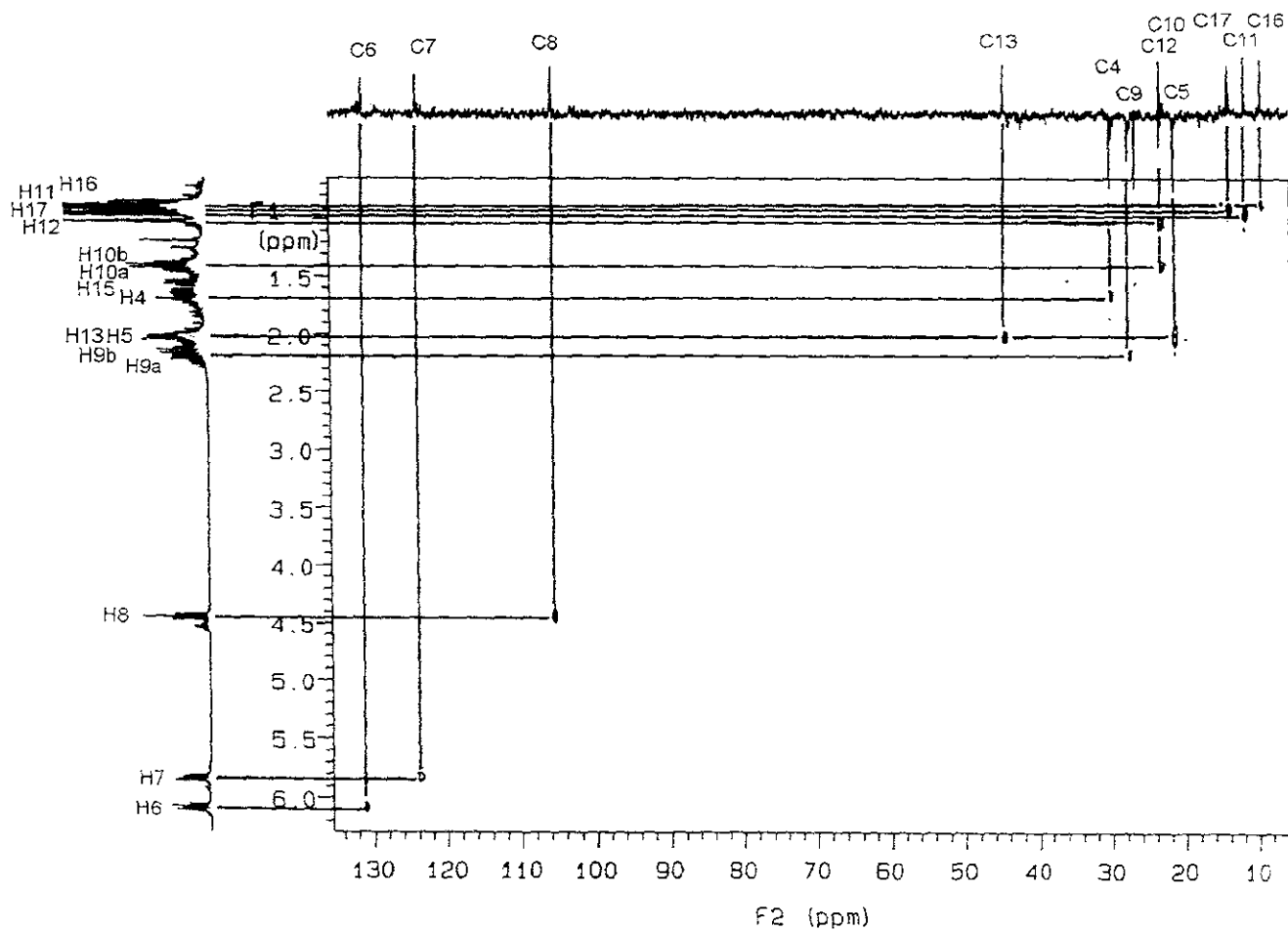


Espectro 4.8.4 Experimento COSY del compuesto 8.

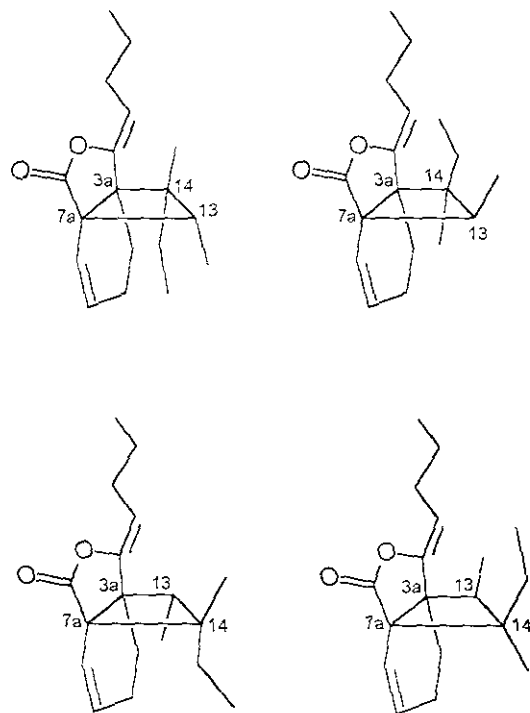
Experimentalmente, las interacciones observadas en el experimento COSY son: una interacción entre un metileno y un metilo ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$; H15 y H16) y otra entre de un protón de metileno y un metilo (CH-CH_3 ; H-13 y H12). De esta forma, podemos concluir que se descarta el grupo de estereoisómeros representados por la estructura **19**. Para determinar la estructura final de este compuesto, tendríamos que obtener el experimento NOESY, que debido a la cantidad de muestra este no se realizó. Sin embargo, podemos comentar que este compuesto puede ser uno de ocho pares enantioméricos, es decir, cuatro pares que pueden ser generados con el Z-3-metil-2-penteno y otros cuatro pares que pueden ser generados con el E-3-metil-2-penteno. Estos pares se muestran en los esquemas 4.8.4 y 4.8.5, respectivamente.



Esquema 4.8.3. Interacciones observadas para un monómero de Z-ligustilida. Estas son predecibles con facilidad en el experimento COSY.



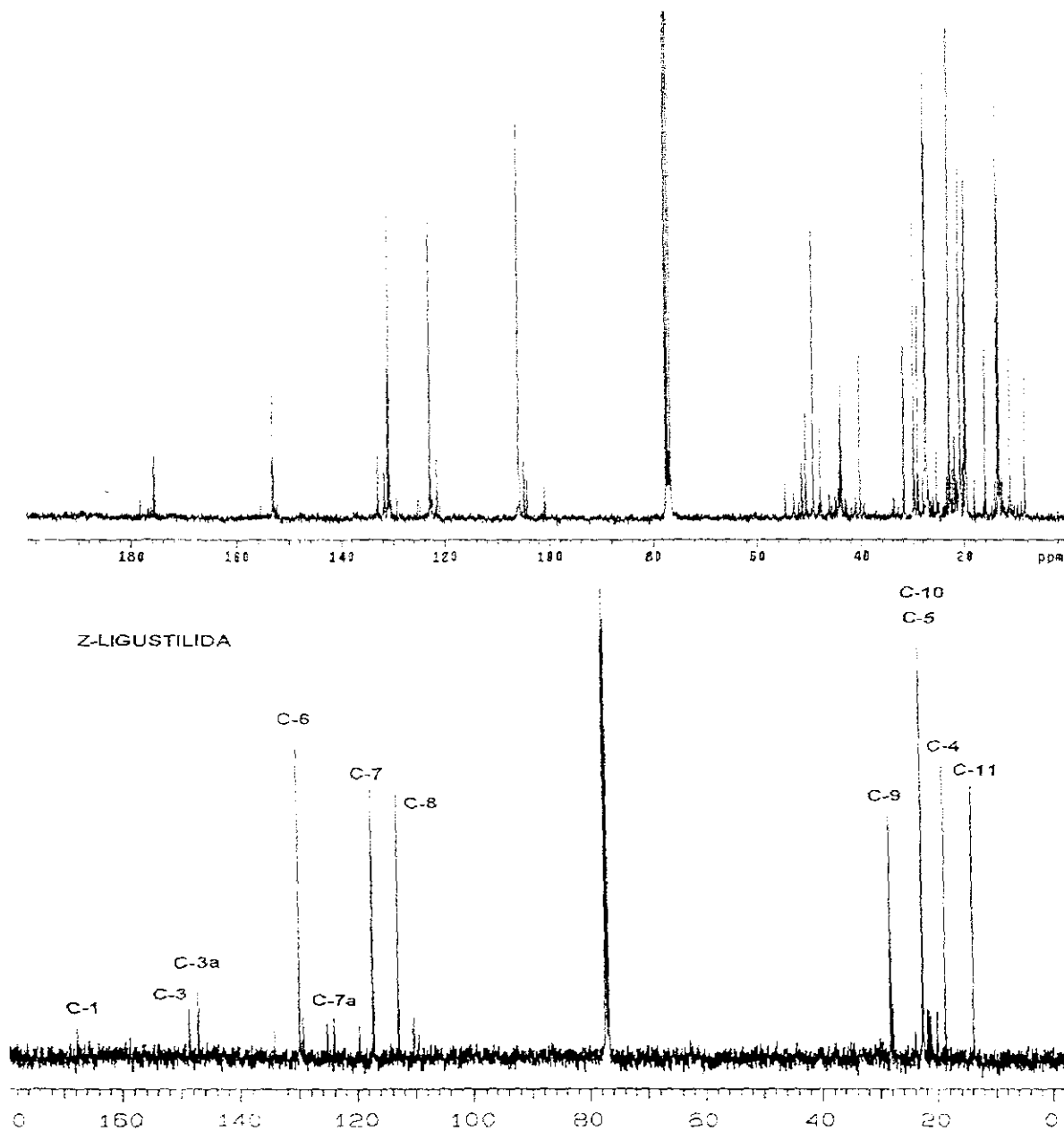
Espectro 4.8.5 Experimento HETCOR del compuesto 8.



Esquema 4.8.5 Pares estereoisoméricos posibles del aducto de *Z*-ligustilida y *E*-3-metil-2-penteno.

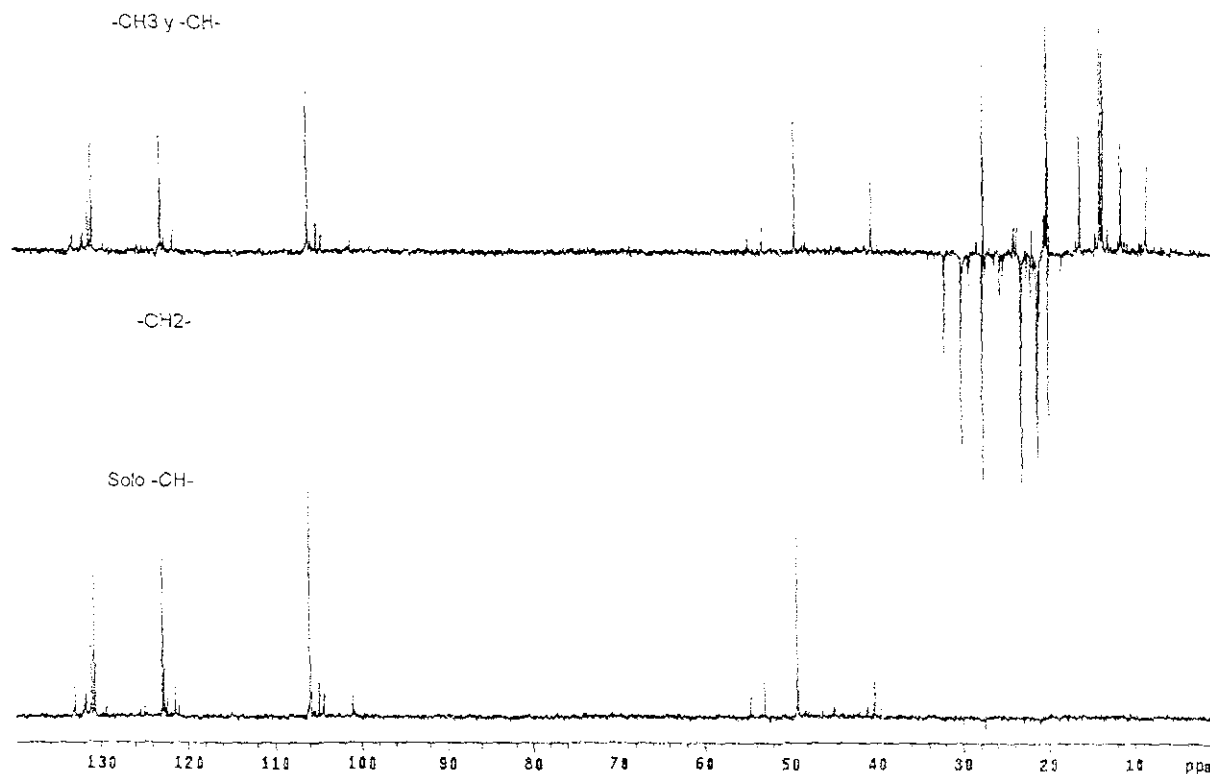
Finalmente se puede apreciar 5 señales triplete en δ 0.93, 0.90, 0.88, 0.85 y 0.77, las cuatro primeras integran para tres hidrógenos y la última integra para 1 hidrógeno.

De lo anterior podemos observar que se trata de una mezcla de compuestos posiblemente dos de carácter mayoritario, esto debido a la dificultad para purificar por métodos convencionales este compuesto. Esto se puede comprobar cuando se observa el espectro de RMN de ^{13}C (espectro 4.9.2), en el cual se observan muchas señales, principalmente en la zona de metilenos saturados e insaturados con hibridación sp^2 .



Espectros 4.9.2 Comparación de los espectros de RMN de ^{13}C del compuesto 9 (CDCl_3 , 75 MHz, parte superior) y Z-ligustilida (CDCl_3 , 125 MHz, parte inferior), en la cual se indica la asignación de las señales.

De lo anterior podemos observar que se trata de una mezcla de compuestos posiblemente dos de carácter mayoritario, esto debido a la dificultad para purificar por métodos convencionales este compuesto. Esto se puede comprobar cuando se observa el espectro de RMN de ^{13}C , en el cual se observan muchas señales, principalmente en la zona de metilenos saturados e insaturados con hibridación sp^2 .

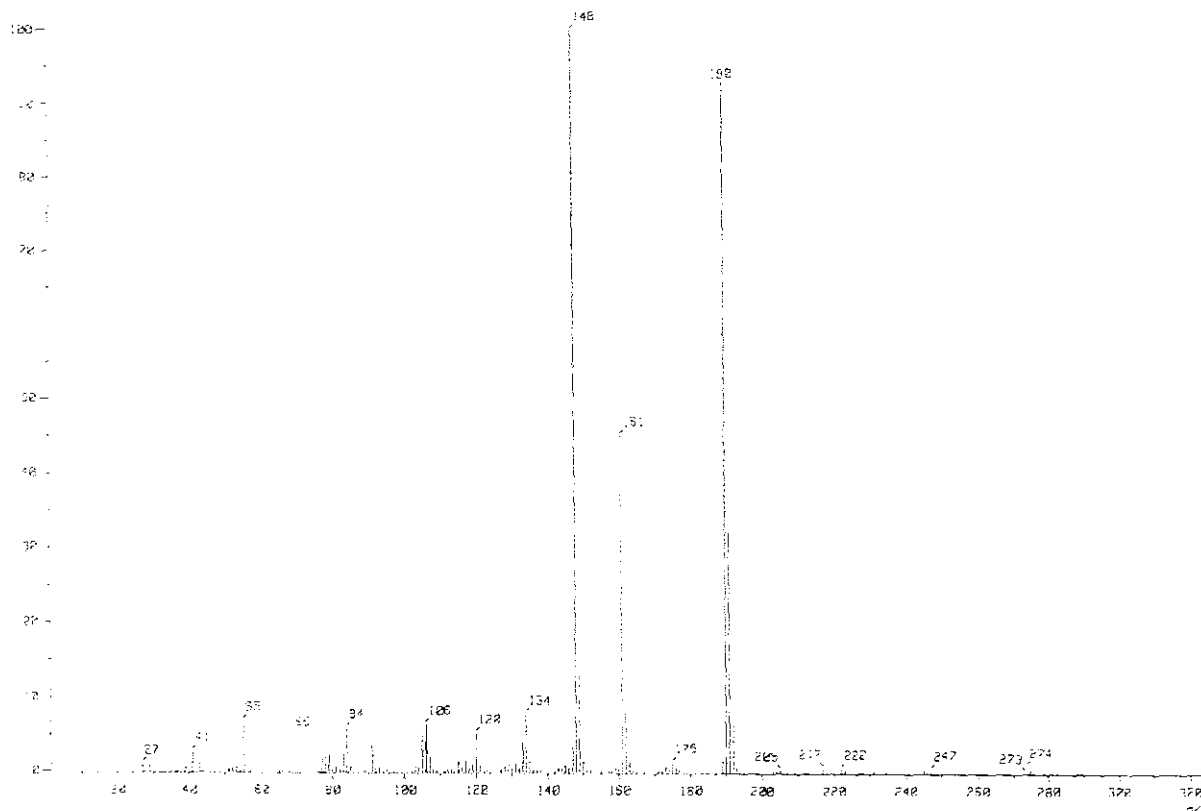
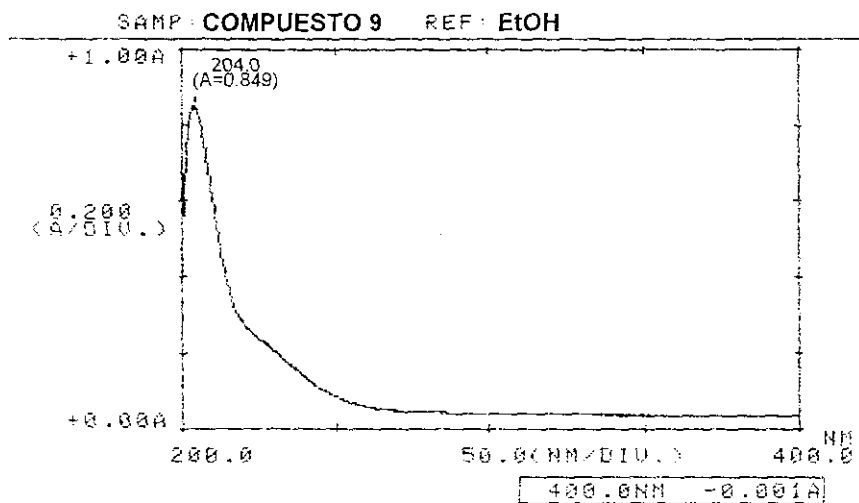


Espectro 4.9.3 Experimento DEPT del compuesto 9.

Sin embargo, al observar el experimento DEPT (espectro 4.9.3) de este compuesto se reduce a ciertas señales características de la Z-ligustílida, aunque cabe comentar que dos señales características no se observan, estas son las asignadas a los carbonos del doble enlace 3a(7a) y se observan señales a campo bajo (56-40 ppm) de carbonos sin hidrógenos vecinos y con hibridación sp^3 , los cuales se pudieron haber generado. Adicionalmente, en el espectro de EM se observa un ión molecular de 274 unidades de m/z y el espectro de UV presenta una banda en 204.0 nm (espectro 4.9.4). esto indica que el compuesto 9 es semejante al compuesto 8, por lo que se confirma que el doble enlace en posición 3a(7a) de Z-ligustílida y un isómero del hexeno pueden estar involucrados.

A pesar de que se trata de una mezcla es posible establecer que se trata de dos estereoisómeros del compuesto 8, el cual puede ser alguno de los esquemas presentados con anterioridad, (paginas 94 y 95). También pudiera comentarse que de acuerdo a la cantidad de metilos que se logran observar, es posible esperar que pueda ser otro isómero de hexeno adicional a los mostrados en los esquemas 4.8.4 y 4.8.5. Este isómero puede ser el 2,3-dimetil-2-buteno. Este isómero solamente de acuerdo

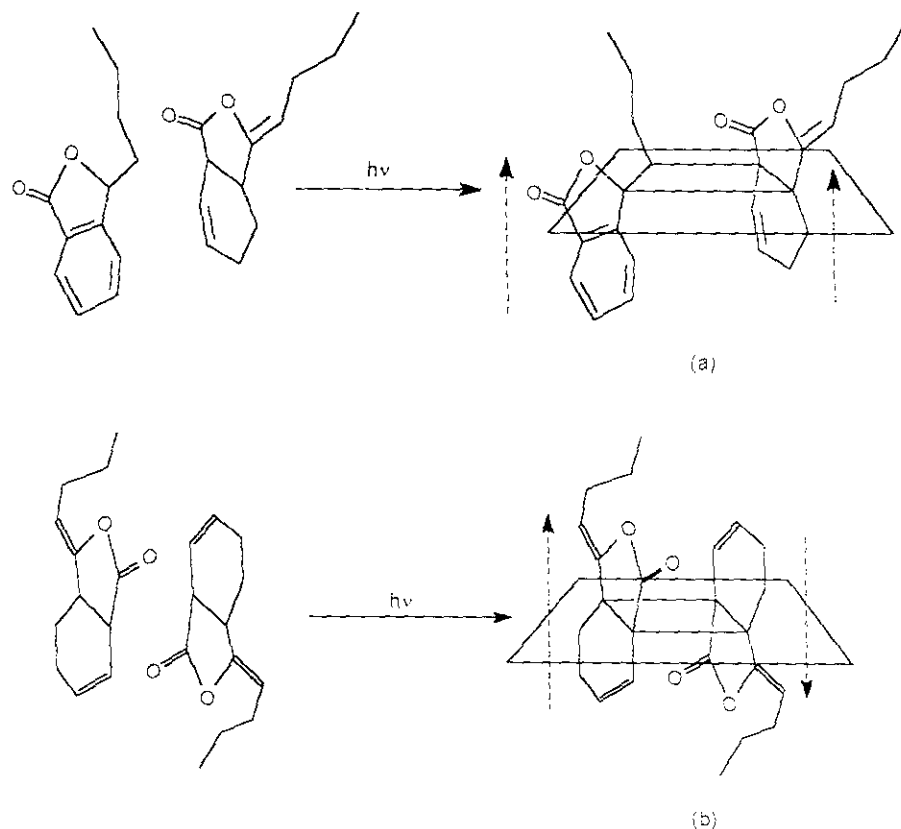
con su estructura simétrica puede generar solo un posible par enantiomérico, el cual se muestra en el esquema 4.9.1.



Espectro 4.9.3 Espectros de UV y de EM del compuesto 9. Nótese la similitud de estos con los mostrados para el compuesto 8.

4.10 Datos estereoquímicos y estados de transición de los ciclodímeros [2+2] aislados

En esta parte de la discusión es interesante comentar los parámetros estereoquímicos involucrados en las reacciones de cicloadición [2+2]. Para los dobles enlaces involucrados se pueden aplicar los descriptores (*re* y *si*), esta nomenclatura es semejante a la usada para los carbonos sp^3 cuando se define al descriptor *R* o *S*. Otro parámetro es el del estado de transición *exo*- y *endo*- que se refieren a la estereoselección del anillo de lactona, si ambas lactonas están orientadas hacia el mismo lado a lo largo de un plano horizontal (ver esquema 4.10.1) se considera como *endo*, si es del modo contrario, es decir, si los anillos de la lactona no están del mismo lado se considera como *exo*. Por otro lado, cuando un par de dobles enlaces interactúan se generan ciertas conectividades carbono-carbono (C-C), estas dependen del tipo de doble enlace que reacciona [C3(C8), C3a(C7a) y C6(C7)], y de la regio selección. Además, cuando los sustituyentes de estos dobles enlaces son distintos se pueden generar hasta 4 centros estereogénicos, de los cuales podemos obtener, hasta 16 compuestos distintos (estos centros quirales pueden ser nombrados de acuerdo con el descriptor *R* y *S*).



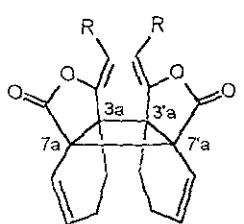
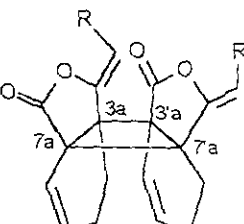
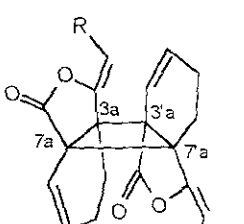
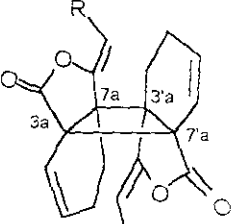
Esquema 4.10.1 Ejemplo del descriptor *exo-endo*- utilizado para la descripción de los distintos pares enantioméricos. En el caso (a) si los anillos de lactona están arriba de un plano horizontal imaginario, entonces se le llama *endo*- y por otro lado, en el caso (b) los anillos de lactona están en direcciones contrarias es decir, uno esta por arriba del plano y el otro por abajo, entonces se aplica el parámetro *exo*-.

Lo anteriormente descrito se muestra en las tablas que describen a cada uno de los ciclodímeros aislados.

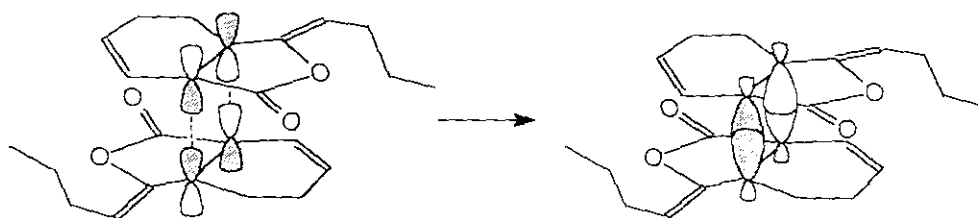
4.10.1 Compuestos 1 y 2

Para estos compuestos, en los que 2 dobles enlaces iguales C3a(C7a) están involucrados en la reacción, podemos obtener como máximo siete compuestos (3 pares enantioméricos mas un compuesto *meso*). En la tabla 4.10.1 podemos observar los parámetros que los describen.

Tabla 4.10.1 Datos estereoquímicos de los ciclodímeros que involucran dos enlaces olefínicos C3a(C7a) y C3'a(C7'a) de dos monómeros de Z-ligustilida, (R=n-propilo).

Ciclodímero	E1-1	E2-1	E2-2	E1-2
				
Dobles enlaces	C3a(C7a)-C3'a(C7'a)	C3a(C7a)-C7'a(C3'a)	C3a(C7a)-C7'a(C3'a)	3a(C7a)-3a(C7'a)
Descriptor estereoquímico	<i>si, si-re, re</i>	<i>si, si-si, si</i>	<i>si, si-re, re</i>	<i>si, si-re, re</i>
Estado de transición	<i>endo</i>	<i>endo</i>	<i>exo</i>	<i>exo</i>
Enlaces formados	C7a(C7'a)-C3a(C-3'a)	C7a(C3'a)-C3a-(C7'a)	C3a(C7'a)-C7a(3'a)	3a(C3'a)-C7a(C7'a)
Descriptor estereoquímico	S,S-S,S	-, -, -	-, -, -	S,S-S,S
Elemento de simetría	<i>meso</i>	C ₂	<i>i, σ</i>	C ₂

En el esquema 4.10.2 se muestran los orbitales que reaccionan en el estado de transición.



Esquema 4.10.2 Orbitales que reaccionan en el estado de transición y la formación de un anillo de ciclobutano como producto.

4.10.2 Compuesto 3

En este compuesto reaccionan dos dobles enlaces de las posiciones C3(C8). Este compuesto fue el que aisló en forma más abundante, posiblemente, la reactividad de este doble enlace sea mucho mayor con respecto a las dos restantes debido a su disponibilidad espacial, es decir, como una doble ligadura de carácter exocíclico posee

menor impedimento estérico comparado con el de las doble ligaduras C3a(C7a) y C6(C7). En la tabla 4.10.2 se muestran los parámetros para este ciclodímero.

Tabla 4.10.2 Datos estereoquímicos de los ciclodímeros que involucran dos enlaces olefínicos C3(C8)-C3'(C8') de dos monómeros de Z-ligustilida, (R=n-propilo).

Ciclodímero	A1-1	A2-1	A1-2	A2-2
Dobles enlaces Descriptor estereoquímico	C3(C8)-C3'(C8') <i>si, re-re, si</i>	C3(C8)-C8'(C3') <i>si, re-re, si</i>	C3(C8)-C8'(C3') <i>si, re-re, si</i>	C3(C8)-C3'(C8') <i>si, re-si, re</i>
Estado de Transición	<i>endo</i>	<i>endo</i>	<i>exo</i>	<i>exo</i>
Enlaces Formados	C3(C3')-C8(C8')	C3(C8')-C8(C3')	C3(8')-C8(C3')	C3(C3')-C8(C8')
Descriptor estereoquímico	<i>R, S S, R</i>	<i>-, -</i>	<i>-, -</i>	<i>R, R S, S</i>
Elemento de simetría	<i>meso</i>	σ	<i>i</i>	C_2

4.10.3 Compuestos 5 y 7

Los datos estereoquímicos de este grupo de compuestos se muestra en la tabla 4.10.3. Es interesante notar que los mismos parámetros definen tanto a las estructuras que contiene al anillo aromático como los que no lo tienen, estos se muestran en la tabla 4.10.4.

Tabla 4.10.3 Datos estereoquímicos de los ciclodímeros que involucran dos enlaces olefínicos C3(C8) y C3'a(C7'a) de un monómero de Z-ligustilida y uno de Z-butilidenftálida, (R=n-propilo).

Ciclodímero	L2-1	L1-1	L2-2	L1-2
Dobles enlaces Descriptor estereoquímico	C3(C8)-C3'a(C7'a) <i>si, re-re, si</i>	C3(C8)-C7'a(C3'a) <i>si, re-si, si</i>	C3(C8)-C7'a(C3'a) <i>si, re-re, re</i>	C3(C8)-C3'a(C7'a) <i>si, re-re, re</i>
Estado de transición	<i>endo</i>	<i>endo</i>	<i>exo</i>	<i>exo</i>
Enlaces formados	C7'a(C7'a)-C3a(C3'a)	C7'a(C3'a)-C3a(C7'a)	C3a(C7'a)-C7a(C3'a)	C3a(C3'a)-C7a(C7'a)
Descriptor estereoquímico	<i>S, R-S, R</i>	<i>S, R S, R</i>	<i>S, R S, S</i>	<i>S, S-S R</i>
Elemento de simetría	<i>N/A</i>	<i>N/A</i>	<i>N/A</i>	<i>N/A</i>

Tabla 4.10.4 Datos estereoquímicos de los ciclodímeros que involucran dos enlaces olefinicos C3(C8) y C3'a(C7'a) de dos monómeros de Z-ligustilida, (R=n-propilo).

Ciclodímero	B2-1	B1-1	B2-2	B1-2
Dobles enlaces	C3(C8)-C3'a(C7'a)	C3(C8)-C7'a(C3'a)	C3(C8)-C7'a(C3'a)	C3(C8)-C3'a(C7'a)
Descriptor estereoquímico	<i>si, re-re, si</i>	<i>si, re-si, si</i>	<i>si, re-re, re</i>	<i>si, re-re, re</i>
Estado de transición	endo	endo	exo	exo
Enlaces formados	C7a(C7'a)-C3a(C3'a)	C7a(C3'a)-C3a(C7'a)	C3a(C7'a)-C7a(C3'a)	C3a(C3'a)-C7a(C7'a)
Descriptor estereoquímico	<i>S, R, S, R</i>	<i>S, R, S, R</i>	<i>S, R, S, S</i>	<i>S, S, S, R</i>
Elemento de simetría	N/A	N/A	N/A	N/A

Adicionalmente, es interesante notar que para ciclodímeros no simétricos, los parámetros de elementos de simetría no tienen aplicación.

4.10.4 Compuesto 6

Este compuesto se identificó como la riligustilida (ciclodímero C1-1) en este dímero interaccionan dos enlaces distintos uno C3(C8) y otro C6(C7). Al parecer este compuesto junto con el compuesto 3 son los favorecidos en cuanto a su formación, sin embargo, son lábiles frente a factores externos ya que tienden a aromatizarse espontáneamente. En la tabla 4.10.5 se muestran los descriptores y parámetros estereoquímicos.

Tabla 4.10.5 Datos estereoquímicos de los ciclodímeros que involucran dos enlaces olefinicos C3(C8)-C6'(C7') de dos monómeros de Z-ligustilida, (R=n-propilo).

Ciclodímero	C1-1	C2-1	C2-2	C1-2
Dobles enlaces	C3(C8)-C6'(C7')	C3(C8)-C6'(C7')	C3(C8)-C6'(C7')	C3(C8)-C6'(C7')
Descriptor estereoquímico	<i>si, re-re, re</i>	<i>si, re-si, si</i>	<i>si, re-re, re</i>	<i>si, re-re, re</i>
Estado de transición	<i>endo</i>	<i>endo</i>	<i>exo</i>	<i>exo</i>
Enlaces formados	C3(C6')-C8(C7')	C3(C7')-C8(C6')	C3(C7')-C8(C6')	C3(C6')-C8(C7')
Descriptor estereoquímico	<i>S, R-S, R</i>	<i>S, S S, R</i>	<i>S, R S, S</i>	<i>S, S-S, S</i>
Elemento de simetría	<i>N/A</i>	<i>N/A</i>	<i>N/A</i>	<i>N/A</i>

4.11 Cálculo de Rendimientos

Para calcular el rendimiento de cada uno de los productos es necesario analizar a detalle la separación del crudo de reacción a partir de la cromatografía en columna y considerar los factores de pureza de la materia prima.

El crudo de reacción de acetona cuyo peso fue de 2514.5 mg se obtuvo a partir de 16 lotes de 155mg/15mL c/u. (Materia prima empleada: 2480 mg).

Considerando una pureza de la Z-ligustilida de 86% entonces obtenemos la cantidad de Z-ligustilida al 100%

$$2480 \text{ mg} * 86/100 = 2132.8 \text{ mg de Z-ligustilida al } 100 \%$$

Del valor anterior obtenemos la cantidad de moles:

$$2132.8 \text{ mg} / 190.24 \text{ mmol/mg} = 11.21 \text{ mmoles}$$

Por otro lado, los grupos de fracciones de la columna y su peso se detallan en la tabla siguiente:

Tabla 4.11.1 Peso de las fracciones de la cromatografía en columna del crudo de reacción.

Fracciones	Peso [mg]
1-4	5.25
5-8	371.15
9-12	134.6
13-14	340.3
15-29	717.5
30-47	580.4
Lavado Acetónico	420.29
<i>Cantidad Total:</i>	<i>2569.49</i>

En la tabla siguiente se detallan todos los compuestos aislados, a partir de que grupo de fracciones, la cantidad obtenida, la cantidad de mol y el rendimiento, para el cálculo de este último hay que considerar que la relación molar es 2:1 (es decir que por cada mol de ciclodímero se requieren dos mol de Z-ligustilida).

Tabla 4.11.2 Rendimientos y origen de los ciclodímeros obtenidos en la reacción de acetona.

Compuesto	Fracción	Peso obtenido [mg], (mmol)	Rendimiento Molar %
compuesto 1 exo-ciclodímero E2-2, Exo-Z,Z'-(3a.7'a,7a.3'a)-Diligustilida [10]	5-8	29.75 (0.078)	1.516
compuesto 2 endo-ciclodímero E2-1, Endo-Z,Z'-(3a.3'a,7a.7'a)-Diligustilida [11]	9-12	42.9 (0.113)	2.196
compuesto 3 endo-ciclodímero A2-1 Endo-Z,Z'-(3.8',8.3')-Diligustilida [12]	13-14	143.3 (0.377)	3.666
compuesto 4 Z,Z'-(3a.3',6.8')-Diligustilida [5] Toquinólida B	15-29	11.2 (0.029)	0.564
Compuesto 5	15-29	11.82 (0.031)	0.602
Compuesto 6	15-29	28.22 (0.074)	1.438
Endo-ciclodímero C1-1 Endo-Z,Z'-(3.6',8.7')-Diligustilida [7] Riligustilida	15-29	4.6 (0.012)	0.233
compuesto 7	15-29	4.6 (0.012)	0.233

Como se puede observar, la cantidad pura de cada ciclodímero obtenida es reducida debido diversos factores tales como:

- a) Un largo proceso de purificación en el que se pierde una cantidad importante de producto.
- b) La labilidad de las moléculas frente al aire.
- c) La formación de compuestos polares que pueden ser producto de cicloadición o derivados oxigenados (como el *trans*-6,7-ligustidiol).
- d) Una conversión incompleta de la materia prima.
- e) La reacción del medio de reacción (disolvente) con la materia prima.

Por otro lado, las fracciones 5-8 se observa materia prima sin reaccionar (205.1 mg), entonces obtenemos la conversión de la reacción, esto es:

$$205.1 \text{ mg} * (86/100) = 176.39 \text{ mg de Z-ligustilida al 100\%}$$

esta cantidad al convertirse en mol y restando a los moles iniciales queda:

$$176.39 \text{ mg} / (190.24 \text{ mg/mol}) = 0.927 \text{ mol}$$

Por tanto la conversión molar porcentual es de:

$$[(11.21 \text{ mol} - 0.927 \text{ mol}) / 11.21 \text{ mol}] * 100 = 91.73 \%$$

Finalmente, la cantidad que de Z-ligustilida que reacciona es de 10.283 mmoles.

Un caso particular del inciso e mencionado arriba es una de las reacciones con hexano, obteniéndose dos productos mayoritarios, aquí las condiciones de reacción son diluidas por lo que al tener menos población del monómero y al tener un exceso de disolvente, la materia prima reacciona con este mas eficientemente. En este experimento se usaron 20.3 mg de materia prima (17.45 al 100%, 0.0917 mmol)

generando dos productos que fueron purificados, el compuesto 8 (1.7 mg, 0.006 mmol) y el compuesto 9 (3.7 mg, 0.013 mmol). Los rendimientos se muestran en la tabla siguiente.

Tabla 4.11.3 Rendimiento de la reacción con hexano en condiciones diluidas.

Compuesto	Rendimiento Molar
8	6.540
9	14.176

Como se observa estos rendimientos son mas altos que los obtenidos con acetona, sin embargo son pobres desde el punto de vista práctico.

Una reacción con hexano semejante en cantidad a la de acetona mencionada previamente, genera prácticamente todos los ciclodímeros. En la tabla siguiente se puede observar una comparación de condiciones y los productos que se obtienen.

Tabla 4.11.4 Comparación de los ciclodímeros obtenidos en distintas condiciones de reacción

	Compuesto obtenido								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Reacción en hexano diluida ($9.17 \times 10^{-3} M$)	No	No	No	No	No	No	No	Si	Si
Reacción en acetona concentrada ($4.6 \times 10^{-2} M$)	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No
Reacción en hexano concentrada ($4.6 \times 10^{-2} M$)	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si

De la tabla anterior, parecería que la reacción en hexano seria la adecuada para obtener todos los compuestos aislados, sin embargo, la operatividad de la reacción y el tiempo son desfavorables. Un dato interesante es que la reacción de hexano concentrada la cantidad de los compuestos 8 y 9 es baja.

5.0 Conclusiones

Se efectuaron diversos experimentos sometiendo a la Z-ligustílida en condiciones de reacción fotoquímicas. Se utilizaron dos disolventes: hexano y acetona.

Operacionalmente, el hexano es un medio de reacción adecuado para la materia prima, es decir, la Z-ligustílida, sin embargo, al efectuarse la reacción el medio tiende a ser turbio debido a la insolubilidad de los productos, lo que evita que la emisión de luz sea la apropiada y baje la efectividad en la conversión de la materia prima.

Si bien el tiempo de reacción es corto (8 horas) al mantenerse por mas tiempo pudieran ocurrir una serie de reacciones colaterales que tiendan a formar trimeros o ciclodímeros con carácter aromático.

Por el contrario la acetona permite la disolución de los productos mas eficientemente y el tiempo de reacción es mas corto (3-3.5 horas). Si bien en soluciones diluidas la reacción tiene una conversión total, desde el punto de vista práctico no es posible esta técnica debido a la capacidad del reactor y a la cantidad de muestra requerida para realizar un estudio.

También se observó que en hexano, debido a la naturaleza de su obtención, frecuentemente este hidrocarburo presenta impurezas insaturadas que son capaces de efectuar la reacción con la Z-ligustílida. Lo anterior permitió observar el comportamiento de las dobles ligaduras carbono-carbono que están presentes en la Z-ligustílida.

Por otro lado, es posible mediante síntesis por relevo, la obtención de ciertos ciclodímeros naturales, tales como la riligustílida (**5**) y la *Endo-Z,Z*-(3.8',8.3')-Diligustílida (**12**) por medio de condiciones fotoquímicas. Con respecto a la toquinólida A se logró observar un compuesto similar, sin embargo, no se logró determinar con certeza si por este medio es posible su obtención.

Se obtuvieron experimentalmente otro tipo de ftálicas diméricas novedosas las cuales fueron las siguientes: *Exo-Z,Z*-(3a.7'a.7a.3'a)-Diligustílida (**10**), *Endo-Z,Z*-(3a.7'a.7a.3'a)-Diligustílida (**11**) y dos isómeros formados con un enlace C3(C8) y otro C7a(C3a), (compuestos **5** y **7**).

Adicionalmente, se lograron aislar 10 sustancias adicionales que no pudieron ser totalmente caracterizados debido a la cantidad de muestra.

En cuanto a la *situ-*, *regio-* y *estéreo-* diferenciación se puede notar que en cuanto a la reactividad química el doble enlace C3(C8) tiende a formar el producto de mayor rendimiento, y posiblemente, es la doble ligadura más susceptible de reaccionar frente substratos de gran tamaño (tal como otra unidad Z-ligustílida) aunque la doble ligadura en posición C3a(C7a) también es muy reactiva.

Se observa una mayor reactividad frente a substratos de menor tamaño, sin embargo, los substratos generados son estables al no haber posibilidad de una posible

aromatización. En cuanto al rendimiento, puede comentarse que son bajos. Por otro lado, la ligadura en posición C6(C7) parece ser la menos reactiva, no obstante, también reacciona.

La gran mayoría de los compuestos aislados, presentan cierta labilidad frente a oxígeno y son poco estables en condiciones normales, aún si son guardados con nitrógeno.

El ciclodímero natural [4+2] toquinólida B, se obtuvo de la mezcla de reacción y dada la poca frecuencia de la obtención de aductos [4+2] bajo condiciones fotoquímicas el resultado es inesperado.

Operacionalmente, el aislamiento y purificación de este tipo de fotoproductos por métodos convencionales son laboriosos; y por otro lado, la determinación estructural de estos es prácticamente imposible si no se utilizan los diversos experimentos de Resonancia Magnética Nuclear, siendo de vital importancia el experimento NOESY.

Podemos comentar que la molécula de Z-ligustilida tiene un comportamiento poco predecible debido a la cantidad de dobles enlaces que la constituyen, sin embargo, hay cierta selección estructural.

6.0 Parte Experimental

6.1 Materiales y Equipos

El análisis en cromatografía en capa fina se efectuó en cromatofolios Macherey-Nagel Duren, tipo Alugram SilG/UV.

Se emplearon como reveladores una lámpara de rayos UV Spectroline, modelo EX-20 (λ de 254 nm y 365 nm), y una solución de sulfato cérico amoniacal $((\text{NH}_4)_4\text{Ce}(\text{SO}_4)_4)$ al 1% en ácido sulfúrico [2N].

Para el empacado de las columnas se empleó sílice gel (SiO_2), Merck, 60 GF (para placa) y sílice (SiO_2) grado 70-230.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C , se obtuvieron en un espectrómetro Varian, modelo Unity 300 a 300 MHz y un espectrómetro analítico Varian, modelo Unity plus 500 a 500 MHz, usando como disolvente CDCl_3 y CD_3COCD_3 (según sea el caso) y en ambos equipos se utilizó tetrametilsilano (TMS) como estándar interno.

Los espectros de UV se obtuvieron en un espectrómetro Shimadzu, modelo UV 160U.

Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrometro Perkin-Elmer, Modelo 283-B.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fischer-Johns.

Los espectros de Espectroscopía de Masas se obtuvieron en un espectrómetro JEOL, modelo JMS-Ax505 HA, a 70 eV y una corriente de ionización de 100 $\mu\text{Amperes}$.

Las reacciones fotoquímicas se realizaron en un micro reactor fotoquímico de cuarzo (Figura 6.1.0), con dedo de enfriamiento de cuarzo y una lámpara de mercurio de baja presión, cátodo frío (115V, con fuente de poder de 60 Hz), proveedor: Aldrich Chemical.

6.2 Extracción y aislamiento de la materia prima.

Las raíces secas y molidas de *Ligusticum porteri* (10 Kg) se maceraron consecutivamente con acetona y metanol (3 veces con cada disolvente).

1.06 Kg de residuo acetónico fue adsorbido con 762.4 g de SiO_2 grado 70-230, posteriormente fue dividido en dos partes iguales. Cada una de éstas fue fraccionada simultáneamente mediante cromatografía en columna a vacío (ccv) empleando 806.1 g de SiO_2 para placa como soporte en cada una de ellas. La elución de las columnas se inició con hexano, aumentando gradualmente la polaridad con acetato de etilo hasta

una proporción 1:1, el volumen de cada fracción fue de 1.6 litros y se recolectaron 89 fracciones. Adicionalmente se realizó un lavado de la columna con acetona.

El Z-ligustilido [1] materia prima y metabolito secundario empleado en las derivatizaciones químicas, fue monitoreado por ccf (cromatografía en capa fina) y se identificó en las primeras 11 fracciones debido la fluorescencia morada que presenta en lámpara de UV ($\lambda=254$ nm). Dichas fracciones fueron reunidas exceptuando la primera de ellas.

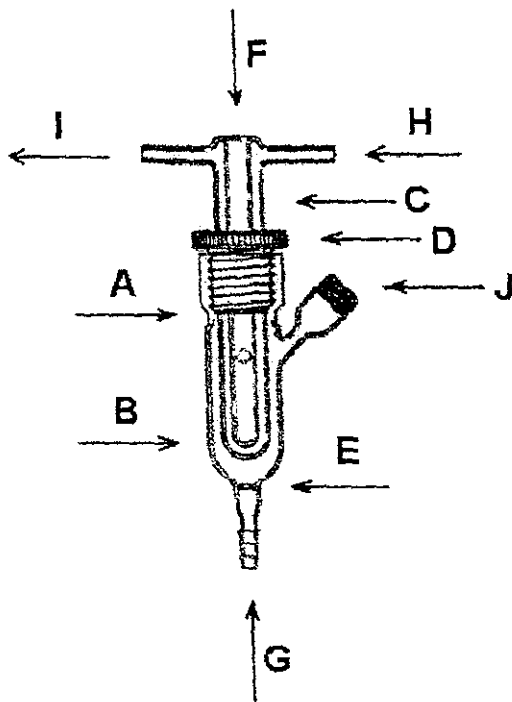


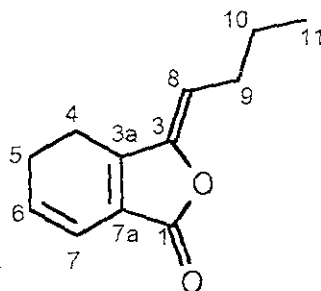
Figura 6.1.0 Reactor fotoquímico usado en la presente investigación el cual esta constituido por las siguientes partes: A) Reactor de cuarzo; B) Anillo de neopreno (empaques); C) Pared de inmersión de cuarzo; D) Junta de plástico; E) Disco de vidrio poroso ($4-8 \mu\text{m}$); F) Hueco para introducir la lámpara de Hg; G) Entrada de flujo de nitrógeno para remover oxígeno; H) Entrada de agua fría; I) Salida de agua fría y J) Salida de flujo de nitrógeno.

Para llevar a cabo cada una de las reacciones fue necesario purificar la materia prima ya que el análisis por medio de cromatografía en capa fina (ccf) indica que en las fracciones 2-9 de la cromatografía en columna inicial lo contienen, además de que dicho compuesto se encuentra mezclado con otros compuestos menos polares, identificándose entre éstos al compuesto que es producto de la deshidrogenación espontánea de **1** que es la Z-butildenftálida [13].

La purificación de la materia prima se llevó a cabo mediante la técnica de cromatografía en columna a vacío utilizando SiO_2 grado tlc como soporte y efectuando la elución con hexano.

El análisis posterior del espectro de RMN ^1H de una muestra purificada estableció que **1** se encontraba con una pureza del 86%, correspondiendo el 14% restante a **13**. Esta mezcla fue la que sometió a las diversas condiciones de reacción para la obtención de los derivados. El rendimiento estimado de Z-ligustilido [**1**], a partir del material vegetal fue de 2.573 %. Los datos espectroscópicos para estos compuestos se describen a continuación.

Datos físicos y espectroscópicos de la Z-ligustilida [**1**]



1

Aceite amarillo oscuro, olor penetrante. Descompone a un compuesto de mayor polaridad. Sensible a luz y aire.

R_f = 0.34 (Hex/AcOEt 9:1).

PM. 190.24 g/mol. (Calc.). C₁₂H₁₄O₂

AE (T): C (75.789%), H (7.368%) y O (16.842%).

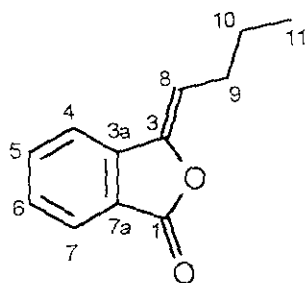
IR (CHCl₃)_v_{max} [cm⁻¹]: 2963, 2935, 2874, 1756, 1668, 1462, 1274, 1056, 1015, 968.

UV (MeOH) λ_{max} nm (ε): 205.5 (11150.5), 272 (7887.9), 321.0 (6582.8).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl₃, espectro 4.1.1). Se indica desplazamiento químico δ (integración, multiplicidad, constantes de acoplamiento, *J* y asignación): 6.29 (1H, td, 4.5, 9.5 Hz, H-7), 6.01 (1H, dt, 4.5, 10 Hz, H-6), 5.22 (1H, t, 8.0, Hz, H-8), 2.60 (1H, td, 1.0, 10.0 Hz, H-4), 2.49-2.44 (2H, m, H-5), 2.39 (2H, cuadruplete, 7.5 Hz, H-9), 1.51 (2H, cuadruplete, 7.5 Hz, H-10), 0.96 (3H, t, 7.5 Hz, H-11).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl₃, espectro 4.1.2). Se indica desplazamiento químico δ (multiplicidad, tipo de carbono y asignación): 167.61 (s, C=O, C-1), 148.64 (s, C=C, C-3), 147.04 (s, C=C, C-3a), 129.86 (d, CH(v), C-6), 117.18 (d, CH(v), C-7), 124.06, (s, C=C, C-7a), 112.81 (d, CH(v), C-8), 28.12 (t, CH₂, C-9), 22.42 (t, CH₂, C-5), 22.42 (t, CH₂, C-10), 18.53 (t, CH₂, C-4), 13.74 (c, CH₃, C-11).

EM (IE, 70 eV). Se indica el valor de *m/z* y el porcentaje (%): 191 [M⁺+1], 190 [M⁺], 162 (16.5), 161 (100), 148 (96.4), 134 (16.5), 133 (15.8), 120 (11.5), 106 (32.4), 105 (30.9), 78 (16.2), 77 (16.2), 55 (36.7).



13

Aceite translúcido, ligeramente amarillo, olor penetrante. Estable.

Rf= 0.34 (Hex/AcOEt 9:1).

PM. 188.22 g/mol. (Calc.). C₁₂H₁₂O₂.

AE (T): C (76.57%), H (6.42%), O (17.01%).

IR (CHCl₃)_vmax [cm⁻¹]: 2965, 2934, 2873, 1776, 1687, 1614, 1475, 1342, 1275, 1074, 1002, 986.

UV (MeOH) λ_{max} nm (ε): 311.5 (7868.9), 260.5 (23037.1), 235.5 (23500), 210.5 (20580.3).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 7.89 (1H, ddd, 1.0, 1.0, 7.0 Hz, H-7), 7.67 (1H, ddd, 1.0, 1.0, 7.0 Hz, H-5), 7.64 (1H, ddd, 1.0, 1.0, 7.0 Hz, H-4), 7.51 (1H, ddd, 1.0, 6.5, 8.0 Hz, H-6), 5.64 (1H, t, 8.0 Hz, H-8), 2.46 (2H, cuadruplete, 8.0 Hz, H-9), 1.56 (2H, sextuplete, 7.5 Hz, H-10), 0.99 (3H, t, 7.5, H-11).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): 167.22 (s, C=O, C-1), 145.8 (s, C=C, C-3a), 139.62 (s, C=C, C-3), 134.19 (d, CH(Ar), C-5), 129.32 (d, CH(Ar), C-6), 125.27 (d, CH(Ar), C-7), 124.51 (s, C=C, C-7a), 119.62 (d, CH(Ar), C-4), 109.43 (d, CH(v), C-8), 27.77 (t, CH₂, C-9), 22.51 (t, CH₂, C-10), 13.77 (c, CH₃, C-11).

EM (IE, 70 eV). 189 [M⁺+1] (29.7), 188 [M⁺] (35.2), 158 (17.2), 159 (100), 146 (42.2), 136 (89.8), 131 (22.7), 103 (15.6), 93 (61.7), 92 (32.0), 77 (16.4).

6.3 Obtención del crudo de reacción. Reacción fotoquímica

En un reactor fotoquímico provisto de agua de enfriamiento y flujo lento de nitrógeno se colocaron 15 mL de disolvente (acetona o hexano), y se quitó el oxígeno durante una hora. Se adicionan 155 mg de materia prima (recién purificada) con pipeta Pasteur, se deja burbujeando por 10 minutos. El reactor se forra con papel aluminio y se cubre exteriormente con una caja cubierta de papel negro en su interior y se enciende la lámpara de UV. La reacción se mantiene por 3 h, si el disolvente es acetona y 8 h si es hexano.

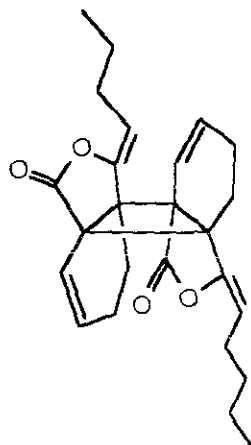
Siguiendo el procedimiento anterior se obtienen 16 lotes de crudo de reacción (2514.5 mg en total).

6.4 Aislamiento de los constituyentes mayoritarios.

El crudo de fotólisis de acetona (2.5145 g) se purificó mediante CCV utilizando 50 g de SiO₂ (grado tlc) los cuales fueron empacados en una columna de vidrio de 23 mm de diámetro interno. La elución se inicia con hexano realizando gradiente con AcOEt hasta un 50 %, posteriormente se lavó con acetona. En total se obtienen 47 fracciones (250 mL de volumen c/u), estas fueron reunidas de acuerdo a su composición al ser analizadas por CCF.

Las fracciones 5-8 (371.15 mg) de la columna inicial fueron purificadas mediante otra CCV (45 g SiO₂ grado tlc, Φ_{int} =65 mm, Hex/AcOEt 99:1) obteniendo un total de 41 fracciones, de las cuales, las fracciones 5-10 fueron reunidas, se evaporó el disolvente y al cabo de un día se observan sólidos cristalinos los cuales fueron filtrados y lavados en un embudo Büchner con vacío débil con hexano frío (2x5 mL). Se obtienen 29.75 mg. Estos cristales fueron identificados como la *Exo-Z,Z'*-(3a.7'a,7a.3'a)-Diligustílida, compuesto 1. A continuación se muestra su información espectroscópica.

Datos físicos y espectroscópicos de la *Exo-Z,Z'*-(3a.7'a,7a.3'a)-Diligustílida [10].



10

Sólido cristalino blanco.

R_f = 0.72 (Hex-AcOEt 96:4, X3).

pf= 89-91 °C.

PM. 380.48 g/mol. (Calc.). C₂₄H₂₈O₄

AE (T): C (75.789%), H (7.368%), O (16.842%).

IR (CHCl₃)_{v_{max}} [cm⁻¹]: 2961, 2934, 2874, 1780, 1699, 1450, 1348, 1333, 1102, 1043, 1028.0, 1005, 883.

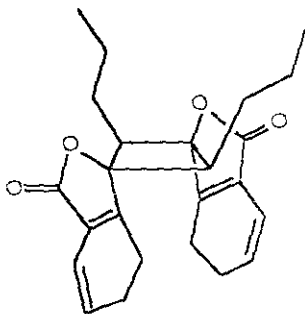
UV (MeOH) λ_{max} nm (ϵ): 205 (30210).

MN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , espectro 4.2.1 parte superior): 6.2 (1H, ddd, 10.0, 6.5, 2.2, -6), 5.8 (1H, ddd, 0.75, 1.5, 10.1, H-7); 4.85 (1H, t, 7.5, H-8); 2.211 (1H, ddd, 7.5, H-3a), 2.127 (1H, m, H-5b); 2.127 (1H, ddd, 7.5, H-9b); 1.913 (2H, m, H-4b, H-5a); 1.851 (1H, m, H-4a); 1.4245 (2H, quintuplete dobleteado, 7.5, 2H); 0.96 (3H, t, 7.5, H-11).
 MN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , espectro 4.2.2 parte superior): 172.71 (s, C=O, C-1); 148.8 (s, C=C, C-3); 134.13 (d, CH, C-6); 120.79 (d, CH, C-7); 107.76 (d, CH, C-8); 51.63 (s, C, C-3a); 50.38 (s, C, C-7a); 27.38 (t, CH_2 , C-9); 24.48 (t, CH_2 , C-5); 22.50 (t, CH_2 , C-10); 20.68 (t, CH_2 , C-4); 13.68 (c, CH_3 , C-11).

EM (IE, 70 eV). 380 [M^+] (0.7), 351 (0.4), 256 (2.2), 192 (9.7), 191 (70.1), 190 (100), 161 (38.9), 149 (10.1), 148 (79.1), 134 (8.6), 133 (6.5), 120 (5.7), 116 (5.0), 104 (10.1), 105 (13.0), 91 (6.0), 18 (7.2), 77 (6.8), 55 (20.1), 41 (5.8), 39 (2.2).

Las fracciones 13-14 (340.3 mg) de la columna inicial fueron reunidas y posteriormente purificadas mediante otra CCA (10 g SiO_2 grado 230-400, $\Phi_{\text{int}}=18$ mm, Hex/AcOEt 98.2) obteniendo un total de 27 fracciones de 25 mL c/u. De las cuales las fracciones 20-27 fueron reunidas y concentradas a vacío. El aceite obtenido se induce cristalización obteniendo unos cristales fueron lavados en un embudo Büchner con vacío débil con hexano frío (2x30 mL). Se obtienen 143.3 mg. Estos cristales fueron identificados como la *Endo-Z,Z'*-(3.8',8.3')-Diligustilida, compuesto 3. A continuación se muestra su información espectroscópica.

Datos físicos y espectroscópicos de la *Endo-Z,Z'*-(3.8',8.3')-Diligustilida [12]



12

Sólido cristalino blanco.

pf= 124-125 °C

Rf = 0.30 (Hex-AcOEt 96:4, X4).

PM. 380.48 g/mol. (Calc.). $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_4$

AE (T): C (75.789%), H (7.368%), O (16.842%)

AE (E): C (72.41%), H (7.25%), O (20.34%)

IR (CHCl_3) ν_{max} [cm^{-1}]: 2962, 2934, 1776, 1645, 1277, 1063, 1014 y 959.

UV (MeOH) λ_{max} nm (ϵ): 205.5 (23713.8) y 288.5 (8550.7).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , espectro 4.3.1 parte superior): 6.14 (1H, ddd, 9.9, 1.95, 1.95, H-7); 5.96 (1H, ddd, 9.9, 4.27, 4.27, H-6); 2.81-2.74 (1H, m, H-8); 2.66-2.54 (2H, m, H-4); 2.43-2.32 (2H, m, H-5); 1.67-1.47 (2H, m, H-9); 1.18-1.07 (2H, m, H-10); 0.87 (3H, t, 7.5, H-11).

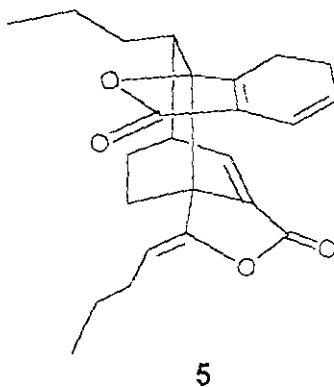
^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , espectro 4.3.2 parte superior): 169.281 (s, C=O, C-1); 138.33 (s, C, C-3a); 130.38 (d, CH, C-6); 116.56 (d, CH, C-7); 126.10 (s, C, C-7a); 115.508 (s, C=C, C-3); 45.49 (d, CH, C-8); 30.67 (t, CH_2 , C-9); 22.49 (t, CH_2 , C-5); 21.69 (t, CH_2 , C-4); 20.57 (t, CH_2 , C-10); 14.06 (c, CH_3 , C-11).

M (IE, 70 eV). 381 [$\text{M}^+ + 1$] (1.4), 380 [M^+] (4.3), 379 [$\text{M}^+ - 1$] (1.4), 378 (1.8), 294 (0.7), 284 (2.9), 245 (1.1), 210 (1.4), 192 (12.9), 191 (95.0), 190 (35.0), 189 (25.7), 188 (42.9), 162 (13.7), 161 (45.7), 159 (40.0), 149 (11.4), 148 (100), 146 (17.6), 135 (7.9), 120 (5.7), 106 (10.0), 105 (13.6), 103 (5.7), 78 (7.1), 77 (7.9), 55 (10.0).

A partir de las fracciones 15-29 (717.5 mg) de la cromatografía en columna inicial, las cuales fueron sometidas a una purificación por CCA (30 g SiO_2 grado 230-400, $\Phi_{\text{int}}=17$ mm, Hex/AcOEt 9:1), obteniendo un total de 21 fracciones (125 mL c/u). Siguiendo un criterio de CCF se reúnen las fracciones 6-9 (152.0 mg) y se realiza una purificación en CCP (3 placas 20x20, SiO_2 tlc, 2 mm espesor, Hex/AcOEt 8:2, eluída en 10 ocasiones). Se separan 12 compuestos, los cuales fueron extraídos con acetona (3 x 100 mL) y concentrados a vacío.

El compuesto 2 (11.2 mg) de estos últimos, de acuerdo al análisis de RMN fue identificado como la mezcla entre la toquinólida B y su derivado aromático. Adicionalmente se comparó el primero con una muestra original. Los datos espectroscópicos se describen abajo.

Datos físicos y espectroscópicos de la toquinólida B [5]



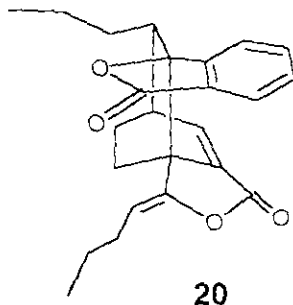
Sólido blanco.

$R_f = 0.5$ (Hex/AcOEt 8:2).

PM. 380.48 g/mol. (Calc.). $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_4$

AE (T): C (75.789%), H (7.368%), O (16.842%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , espectro 4.4.1): 7.51, (1H, td, 6.9, H-7'); 6.17 (1H, dt, 9.6, 2.4: H-7); 5.92 (1H, dt, 9.9, 3.9; H-6); 4.62 (1H, dd, 8.7, 6.9; H-8'); 3.11 (1H, m, H-6'); 2.50 (1H, t, 9.3, H-4'a); 2.40-2.10 (1H, m, H-5'a, 2H, m, H-5); 2.10-1.90 (1H, m, H-4a, 2H, m, H-9'); 1.69 (1H, m, H-8); 1.40-1.20 (1H, m, H-4b; 4H, m, H-9, H-10; 2H, m, H-4'b, H-5'b; 2H, m, H-10'), 0.89 (3H, t, 6.9, H-11'); 0.81 (3H, t, 7.5, H-11).



Sólido cristalino.

R_f = 0.5 (Hex/AcOEt 8:2).

PM. 378.442 g/mol. (Calc.). C₂₄H₂₆O₄

AE (T): C (76.17%), H (6.92%), O (16.91%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, espectro 4.4.1): 7.80 (1H, d, 7.8, H-7); 7.69 (1H, d, 6.6, H-7'); 7.58 (1H, td, 7.5, 0.9; H-5); 7.48 (1H, td, 6.6, 0.9; H-4); 7.10 (1H, d, 7.8, H-6); 4.56 (1H, dd, 8.7, 6.9, H-8'); 3.17 (1H, m, H-6'); 2.57 (1H, t, 9.3, H-4'a); 2.40-2.10 (1H, m, H-5'a); 2.10-1.90 (4H, m, H-4'b, H-9'); 1.69 (1H, m, H-8); 1.40-1.20 (7H, m, H-9, H-10, H-5'b, H-10'); 0.87 (3H, t, 7.2, H-11'), 0.55 (3H, t, 7.5, H-11).

El compuesto 4 (44.6 mg) de estos últimos fue purificado por CCPA (1 placa 20x15 cm, SiO₂ tlc, 0.5 mm de espesor, Hex/AcOEt 7:3, eluída en 5 ocasiones). Se separaron 3 compuestos, los cuales fueron extraídos con acetona (3 x 100 mL) y concentrados a vacío.

El primero de ellos (3.4 mg) de acuerdo con la información espectroscópica fue identificado como un isómero de los grupos L1 y L2 (compuesto 4), esta información se describe a continuación:

Aceite amarillo claro. Descompone a compuestos de mayor polaridad.

R_f = 0.57 (DCM/Hex 7:3, X3).

PM. 378.442 g/mol. (Calc.). C₂₄H₂₆O₄

AE (T): C (76.17%), H (6.92%), O (16.91%).

IR (CHCl₃)_vmax [cm⁻¹]: 2961, 2933, 2874, 1788, 1700, 1599, 1466, 1287, 1269, 1121, 1076, 1040 y 962.

UV (MeOH) λ_{max} nm (ε): 205.2 (11857.4), 226.0 (4070.1), 285.0 (869.5) y 277.8 (894.7).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, espectro 4.5.1): 7.82 (1H, dt, 7.5, 0.9, H-7); 7.65 (1H, ddd, 7.5, 7.5, 1.2, H-5); 7.55 (1H, ddd, 7.5, 7.5, 0.9, H-6); 7.36 (1H, d, 7.5, H-4); 6.32 (1H, ddd, 9.9, 4.35, 4.35, H-6'); 5.61 (1H, ddd, 10.2, 1.95, 1.95; H-7'); 4.64 (1H, t, 7.5, H-8'); 2.87 (1H, t, 7.5, H-8); 2.38-2.28 (2H, m, H-5'a); 2.27 (2H, ddd, 7.5, H-9'); 2.01 (1H, dt, 13.5, 4.35, 4.35; H-5b'); 1.71 (2H, dt, 14.7, 7.8, 7.8, H-4'); 1.60-1.54 (2H, m, H-9); 1.48

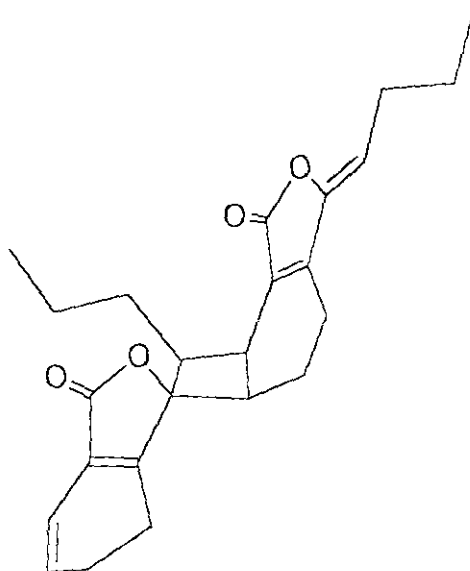
H, sd, 7.5, 2.7, H-10); 1.00-0.80 (2H, m, H-10'); 0.91, (3H, t, 7.5, H-11), 0.85, (3H, t, 7.5, H-11).

MN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , espectro 4.5.2): 170.95 (s, C=O, C-1, C-1'); 151.30 (s, C=C, C-3'); 147.20 (s, C=C, C-3a); 133.80 (d, CH (Ar), C-5); 132.77 (d, CH (v), C-7'); 130.77 (d, CH (Ar), C-6); 125.87 (s, C=C, C-7a); 125.70 (d, CH (Ar), C-7); 123.28 (d, CH (v), C-6'); 120.48, (d, CH (Ar), C-4); 87.80 (s, C, C-3); 53.20 (s, C, C-3'a); 48.26 (d, CH, C-3'); 48.14 (d, CH, C-8); 44.19 (s, C, C-7'a); 28.90 (t, CH_2 , C-9'); 27.59 (t, CH_2 , C-9, C-9'); 22.82 (t, CH_2 , C-10'); 20.76 (t, CH_2 , C-10, C-4'); 13.96 (c, CH_3 , C-11); 13.96 (c, CH_3 , C-11).

EM (IE, 70 eV). 378 [M^+] (0.7), 368 (0.7), 349 (0.7), 296 (0.7), 268 (0.7), 251 (1.1), 223 (1.1), 192 (3.9), 191 (28.2), 190 (100), 189 (14.1), 188 (10.6), 161 (35.6), 159 (29.6), 149 (7.7), 148 (72.5), 146 (10.6), 135 (7.0), 134 (5.3), 131 (6.3), 106 (7.7), 105 (10.2), 103 (6.7), 78 (5.3), 77 (7.4), 55 (11.6), 28 (3.5).

El tercer compuesto (21.2 mg) de acuerdo con la información espectroscópica fue identificado como la riligustilida, (*Endo-Z,Z'*-(3.6',8.7')-Diligustilida).

Datos físicos y espectroscópicos de la *Endo-Z,Z'*-(3.6',8.7')-Diligustilida [7]



7

Sólido cristalino.

R_f = 0.47 (DCM/Hex 7:3).

PM. 380.48 g/mol. (Calc.). $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_4$

AE (T): C (75.789%), H (7.368%), O (16.842%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , espectro 4.6.1 parte superior): 6.17 (1H, dt, 9.6, 1.8, H-7), 5.93 (1H, dt, 9.6, 3.82, H-6); 5.21 (t, 7.8, H-8'); 3.47 (1H, d, 7.2, H-7'); 2.94 (1H, c, 7.8, H-8); 2.78-2.71 (1H, m, H-4'); 2.63-2.49 (3H, m, H-5, H-6'); 2.34 (2H, ddd, 7.8, 3.0, 3.0, H-9'); 2.24-2.12 (1H, m, H-5'a); 2.17 (1H, m, H-5'b); 2.17 (2H, m, H-9); 2.00-2.06 (2H,

H-4); 1.48 (4H, sextuplete, 7.5, H-10, H-10'); 0.95 (3H, t, 7.5, H-11); 0.88 (3H, t, 7.5, H-11').

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , espectro 4.6.2): 170.27 (s, C=O, C-1); 168.49 (s, C=O, C-1); 160.12 (s, C, C-3a); 154.61 (s, C, C-3'a); 149.15 (s, C, C-3'); 128.72 (d, CH, C-6); 22.29 (s, C, C-7a); 123.47 (s, C, C-7'a); 116.96 (d, CH, C-7); 112.11 (d, CH, C-8'); 1.95 (s, C=C, C-3); 44.00 (d, CH, C-7'); 34.94 (d, CH, C-6'); 32.35 (d, CH, C-8); 27.96 (s, CH_2 , C-9'); 26.24 (t, CH_2 , C-5'); 22.56 (t, CH_2 , C-10'); 22.37 (t, CH_2 , C-10); 20.97 (t, H_2 , C-4); 20.50 (t, CH_2 , C-5, C-9); 19.59 (t, CH_2 , C-4'); 14.97 (c, CH_3 , C-11); 13.82 (c, H_3 , C-11').

El compuesto 5 (6.3 mg, rendimiento estimado 0.48%) de estos últimos fue purificado por CCPA (1 placa 10x10 cm, SiO_2 tlc, 0.5 mm de espesor, DCM/Hex 7:3, eluida en 2 ocasiones). Se separan un compuesto el cual fue extraído con acetona (3 x 100 mL) y concentrados a vacío. Se obtienen 4.6 mg. De acuerdo con sus características espectroscópicas este compuesto fue identificado como alguno de los isómeros de los grupos L1 y L2. Los datos espectroscópicos para este compuesto se describe adelante.

Aceite amarillo claro. Descompone a compuestos más polares

Rf = 0.49 (Hex/AcOEt 8:2, X2).

PM. 378.442 g/mol. (Calc.). $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_4$

AE (T): C (76.17%), H (6.92%), O (16.91%).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , espectro 4.7.1): 7.90 (1H, d, 7.5, H-7); 7.71 (1H, td, 7.5, 1.3, H-5); 7.60 (1H, td, 7.5, 1.3, H*-6); 7.58 (1H, d, 7.5, H-4); 6.11 (1H, ddd, 9.9, 2.1, 2.1, H-6'); 5.99 (1H, dd, 9.9, 2.1, H-7'); 4.41 (t, 7.5, H-8'); 3.017 (1H, t, 7.5, H-8); 2.23 (1H, q, 7.5, H-9'a); 2.13 (1H, q, 7.5, H-9'b); 2.07 (1H, dd, 3.9, 2.55, H-5'a); 2.01 (1H, dd, 4.8, 2.1, H-5'b); 1.81 (1H, dd, 10.2, 5.4, H-4'a); 1.78 (1H, dd, 11.4, 6.0, H-4'b); 1.53 (1H, dd, 7.8, 5.4, H-9a); 1.49 (1H, dd, 7.8, 5.4, H-9b); 1.19 (1H, s, 7.5, H-10'a); 1.03 (1H, s, 7.5, H-10'b); 1.00 (1H, sextuplete, 7.5, H-10a); 0.98 (1H, sextuplete, 7.5, H-10b); 0.78 (3H, t, 7.5, H-11); 0.88 (3H, t, 7.5, H-11').

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , espectro 4.7.2): 192.97 (s, C=O, C-1); 168.25 (s, C=O, C-1'); 148.00 (s, C=C, C-3a), 146.62 (s, C=C, C-3'); 133.76 (d, CH (Ar), C-5); 131.37 (d, CH (v), C-6'); 129.96 (d, CH (Ar), C-6); 126.13 (d, CH (Ar), C-7); 123.15 (d, CH (v), C-7'); 123.15 (s, C=C, (Ar), C-7a); 124.62 (d, CH (Ar), C-4); 106.33 (d, CH, C-8'); 88.28 (s, C=C, C-3); 53.91 (s, C, C-3'a); 52.82 (d, CH (v), C-8); 48.38 (s, C, C-7'a); 27.46 (t, CH_2 , C-4'); 27.24 (t, CH_2 , C-9); 23.12 (t, CH_2 , C-5'); 22.56 (t, CH_2 , C-10); 20.98 (t, CH_2 , C-9', C-10'); 13.89 (c, CH_3 , C-11); 13.60 (c, CH_3 , C-11').

Cabe comentar que prácticamente los ciclodímeros aislados estaban contenidos en ambos crudos de reacción; tanto de hexano como de acetona, excepto dos compuestos de menor polaridad que Z-ligustilida que resultaron estar en el crudo de hexano únicamente. su aislamiento se describen abajo.

En el reactor fotoquímico provisto de 10 mL de hexano se reacciona una muestra de Z-ligustilida (75% pureza), después de 2.5 horas de reacción se observa una mezcla de compuestos en los que se puede identificar dos compuestos de menor complejidad que la materia prima, además se observa que la materia prima se consume parcialmente. El crudo de reacción es separado por CCA utilizando 10 g de SiO₂ 70-230, una mezcla de Hex/AcOEt 98:2. Se colectaron 8 fracciones. La fracción 1 (6.3 mg) se aplicó a dos CCPA de 10x10 cm y se eluyó por 5 ocasiones con la mezcla de Hex:AcOEt 99:1. Se logran separar dos compuestos a los cuales se les extrajo con acetona y se concentraron a vacío (5x50 mL). Estos fueron identificados como los compuestos 8 (1.7 mg) y 9 (3.7 mg) que resultan ser dos isómeros de la interacción entre la Z-ligustilida y ciertos isómeros del hexeno (ver discusión de resultados compuesto 8 y 9 y parte 4.11 Cálculo de rendimientos).

7.0 Referencias y Bibliografía.

1. Coyle, J.D (Ed) *Photochemistry in Organic Synthesis*. The Royal Society of Chemistry. **1986**, 57, 163-164. Referencia original Ciamician, G. and Silber, P. *Chem. Ber.* **1908**, 41, 1908.
2. a) Hernández, Vázquez Liliana. *Reactividad Química de Toquinólida B, una ftálica dimérica aislada de Ligusticum porteri*. Tesis de Maestría. Universidad Nacional Autónoma de México, **1999**. b) Figueroa, González Ricardo. *Derivatización Química del Z-ligustilido, Un metabolito bioactivo de Ligusticum porteri para su Evaluación Biológica*. Tesis de Licenciatura, Universidad Nacional Autónoma de México **1997**. c) Ríos, G. Yolanda. *Aproximaciones Sintéticas y Correlaciones Químicas de Cicloaductos Naturales Diméricos del Z-ligustilido*. Tesis Doctoral. Universidad Nacional Autónoma de México. **1996**. d) Hernández, Vázquez Liliana. *Aislamiento y Caracterización de los Constituyentes Químicos del extracto Metanólico de la Raíz de Ligusticum porteri*. Tesis de Licenciatura, Universidad Nacional Autónoma de México, **1996**. e) Reza-Garduño Treviño, R. G. *Ftálicos de la Familia Umbelliferae*. Tesis de Maestría, Universidad Nacional Autónoma de México, **1991**.
3. a) Mitsunashi, H., and Nomura, M.; Studies on the Constituents of Umbelliferae Plants. XII. Biogenesis of 3-Butylphthalide. *Chem Pharm. Bull.* **1966**, 14, 777-778. b) Bye, R. A.; Medicinal Plants of the Sierra Madre: Comparative Study of Tarahumara and Mexican Market Plants. *Economic Botany.* **1986**, 40, 103-124. c) Delgado, G., Reza-Garduño, R. G., Ríos, M. Y., and Del Río, F.; Phthalides and Monoterpenes of the Hexane Extract of the Roots of *Ligusticum porteri*. *Planta Med.* **1992**, 58, 570-571. d) Gijbels, M. J. M., Scheffer, J. J. C., and Svendsen A. B.; Phthalides in the Essential Oil from Roots of *Levisticum officinale*. *Planta Med.* **1982**, 44, 207-211.
4. Kaouadji, M.; Reutenauer, H.; Chulia, A. J. et Marsura. A.; (Z,Z') Diligustilide. Nouveau Dimere Isole de *Ligusticum wallichii* Franch. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4677-4678.
5. Cichy, M.; Wray, V. and Höfle, G.; Neue Inhaltsstoffe von *Levisticum officinale* Koch (Liebstöckel). *Liebigs Ann. Chem.*, **1984**, 397-400.
6. Pushan, W.; Xuanliang, G.; Yixiong, W.; Fukuyama, Y.; Miura, Y. and Sugawara, M.; Phthalides from the Rhizome of *Ligusticum wallichii*. *Phytochemistry* **1984**, 23, 2033-2038.
7. Tsuchida, T.; Kobayashi, M.; Kaneko, K. and Mitsunashi, H. Studies on the Constituents of Umbelliferae Plants. XVI. Isolation and Structures of Three New Ligustilide Derivatives from *Angelica acutiloba*. *Chem. Pharm. Bull* **1987**, 35, 4460-4464.
8. Hon, P.-M.; Lee, C.-M.; Tai, F. C.; Chui, K.-Y. and Wong, H. N. C.; A Ligustilide dimer from *Angelica sinensis*. *Phytochemistry* **1990**, 29, 1189-1191.

9. Delgado, G. Reza-Graduño, R.G., Toscano, R.A., Bye, R. and Linares, E.; Secondary Metabolites from the roots of *Ligusticum porteri* (Umbelliferae). X-Ray Structure of Z-6.6'-7.3'a-Diligustilide. *Heterocycles*, **1988**, 27, 1305-1310.
10. Long-Ze, L.; Xian-Guo, H.; Li-Zhin L.; King, W. and Elliot J. Liquid Chromatographic-electrospray mass spectrometric study of phtalides of *Angelica sinensis* and chemical changes of Z-ligustilide. *J. Chromat. A* **1998**, 810, 71-79.
11. Ogawa, Y.; Mori, Y.; Maruno, M. and Wakamatsu, T. Diels-Alder Reaction of Ligustilide giving Levistolide A and Tokinolide B. *Heterocycles*, **1997**, 47, 1869-1873.
Ríos, M.Y.; Delgado, G. and Toscano, R. Chemical Reactivity Phtalides. Relay Synthesis of Diligustilide, Rel-(3'R)-3'.8'-Dihydrodiligustilide and Wallichilide. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 3355-3366.
12. Referencia 1, pp. 166.
13. Banerjee, S. K., Gupta, B. D., Sheldrick, W. S., and Höfle, G.; Angeolide, a Novel Lactone from *Angelica glauca*. *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 699-707.
14. a) Referencia 9, b) Kaouadji, M.; De Pachtère, F.; Pouget, C. and Chulia, A. J. Three Additional Phthalide Derivatives, an Epoxymonomer and two Dimers, from *Ligusticum Wallichii* Rhizomes. *J. Nat. Prod.* **1986**, 49, 872-877.