

00523  
36



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

FACULTAD DE QUÍMICA

ELECTROOXIDACION DE LA  
HISPANOLONA

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA

PRESENTA:

ELIZABETH NIETO MENDOZA



MEXICO, D. F.



EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUÍMICA

2003.

A



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**Jurado asignado:**

Presidente **JOSE MANUEL MENDEZ STIVALET**  
Vocal **MARTHA AGUILAR MARTINEZ**  
Secretario **BERNARDO ANTONIO FRONTANA URIBE**  
1er sup. **JOSE FEDERICO DEL RIO PORTILLA**  
2do sup. **AGUSTIN PALMA DE LA CRUZ**

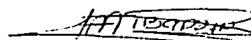
**Sitio donde se desarrolló el tema**

**LABORATORIO DE ELECTROQUÍMICA Y ELECTROSÍNTESIS, INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM.**

**Asesor**

  
**Dr. Bernardo Antonio Frontana Uribe**

**Sustentante**

  
**Elizabeth Nieto Mendoza**

**B**

## *AGRADECIMIENTOS*

### *A MIS PADRES :*

*✠ ING. JORGE NIETO LUGO*

*Por su sabiduría y entrega para enseñarme a ser libre y feliz y por darme su fuerza, aun sin su presencia*

*LIC. MARÍA DEL REFUGIO MENDOZA RAMÍREZ*

*Por su esfuerzo en mi educación y su corazón constante.*

*A MI HERMANA: L.A. GEMA NIETO MENDOZA*

*Por cuidarme y estar siempre conmigo*

*A MI ASESOR: DR. BERNARDO A. FRONTANA URIBE*

*Por su contribución en la realización de este trabajo, su apoyo, amistad y dedicación esmerada.*

*MI TÍA: DRA. ESPERANZA MENDOZA RAMÍREZ*

*Por sus consejos y ayuda desinteresada*

*A MIS AMIGOS: Dante Castillo, Alejandro Rojano y Alejandro Núñez*  
*Por su amistad y compañía durante la carrera.*

*AL ING. GIBRAN GRANADOS PAREDES*

*Por la grandeza de sus acciones y por hacer mi vida más feliz*

*Y a todos aquellos que de alguna manera han contribuido GRACIAS*

*La diferencia del  
mañana estriba en el  
esfuerzo de hoy*

*Pon tus ojos en el cielo,  
tus pies en la tierra  
y tus manos en el trabajo.*

**Los resultados presentados en esta tesis se obtuvieron con experimentos realizados entre octubre del 2001 y junio del 2002 en el laboratorio de Electroquímica y Electro síntesis del Instituto de Química, bajo la dirección del Dr. Bernardo A. Frontana Uribe.**

**Este trabajo se presentó en:**

**XXIX SIMPOSIO INTERNO, INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM, MÉXICO D. F.  
18-20 de marzo de 2002.**

**II SIMPOSIO INTERINSTITUCIONAL DE ELECTROQUÍMICA MOLECULAR,  
UAM-IZT., MÉXICO D. F.  
15-16 de abril de 2002.**

**XXV CONGRESO LATINOAMERICANO DE QUIMICA, CANCÚN, QUINTANA  
ROO, MÉXICO.  
22-26 de septiembre de 2002.**

## ÍNDICE

Índice	I
Resumen	III
I. Introducción	1
II. Objetivos	5
III. Antecedentes	7
III.1 Electroquímica	8
III.2 Mediciones electroanalíticas	9
III.2.1 Técnicas voltamperométricas	11
III.3 Electrólisis a corriente controlada	13
III.4 Influencia de la temperatura en una reacción proquiral	14
III.5 Terpenos	16
III.6 La Hispanolona	19
III.7 Reactividad de los furanos	23
III.8 Espectroscopía	25
IV. Parte experimental	28
IV.1 Instrumentación	29
IV.2 Reactivos	31
IV.3 Procedimiento general de la electrólisis a corriente controlada	31

---

<b>IV.4 Estudio electroanalítico</b>	<b>33</b>
<b>IV.5 Preparación de compuestos</b>	<b>33</b>
<b>V. Resultados y discusión</b>	<b>36</b>
<b>V.1 Electrooxidación del furano</b>	<b>37</b>
<b>V.2 Electrooxidación de la hispanolona</b>	<b>40</b>
<b>VI. Conclusiones</b>	<b>60</b>
<b>VII. Anexos</b>	<b>62</b>
<b>III. Referencias</b>	<b>65</b>
<b>IX. Espectros</b>	<b>68</b>

**RESUMEN.**

**Electrooxidación de la Hispanolona.**

En este trabajo se presentan las condiciones experimentales para realizar la electrooxidación de furanos. Esta metodología se aplica en la obtención de nuevos compuestos biciclooctálicos a partir de un producto natural, la Hispanolona, con el fin de modificar sus propiedades biológicas.

A fin de favorecer la formación de alguno de los cuatro diastereoisómeros obtenidos, se llevó a cabo la electrooxidación a diferentes temperaturas. Se observó que a temperatura ambiente es posible obtener dos diastereoisómeros de los 4 posibles, en una proporción considerablemente más alta (92.55%).

Un modelado computacional nos permitió proponer la estructura de los dos isómeros más favorecidos.

**I. INTRODUCCIÓN**

## I. INTRODUCCIÓN

El uso de los métodos electroquímicos en síntesis orgánica es una alternativa poco explorada que podría complementar los resultados obtenidos por vías tradicionales de síntesis, ya que ofrece varias ventajas como son:<sup>1</sup>

- La cinética de la reacción electroquímica depende del potencial al que ésta se realice y el control de este potencial es equivalente a controlar la temperatura en una reacción normal.
- La electroquímica es selectiva, ya que en moléculas que tienen diferentes grupos electroattractivos es posible seleccionar un potencial de reacción en el cual solo se afecte a uno de ellos y así preparar compuestos difíciles de obtener de otra manera.
- Dado que la solución no contiene algún oxidante, o reductor químico, la reacción es más limpia y evita la contaminación de los productos con agentes químicos que posiblemente sean dañinos o contaminantes, por lo que es una metodología ecológica que puede sustituir agentes redox tóxicos y peligrosos.
- El costo de inversión es relativamente alto pero a largo plazo se paga, ya que se podrían evitar agentes redox de alto costo como  $\text{OsO}_4$  o el  $\text{RuO}_4$ .
- El empleo de técnicas electroquímicas además de llevar a cabo la electrotransformación, permite estudiar el mecanismo por el cual se está llevando a cabo la reducción y oxidación.
- La electrólisis genera especies químicas muy reactivas como iones, radicales neutros o cargados, carbaniones o carbocationes que pueden ser aprovechados como intermediarios en una síntesis orgánica.
- Con las reacciones electroquímicas la preocupación por disolver el agente redox no existe ya que simplemente se debe disolver una sal (orgánica o inorgánica) que genere la conducción eléctrica y el producto a transformar.

En la comercialización de un proceso electrolítico para la producción de compuestos químicos orgánicos, las mayores consideraciones económicas son: 1)

que sean reacciones selectivas, 2) la inversión necesaria para el sistema de electrólisis y 3) por la utilidad que tenga el proceso electrofítico.<sup>2</sup>

En este trabajo se llevó a cabo la electrooxidación de la hispanolona (1, figura 1), diterpeno con esqueleto de labdano que se obtiene en abundancia de la planta *Ballota hispánica*<sup>3</sup>, con una estereoquímica bien determinada.

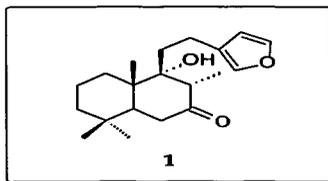
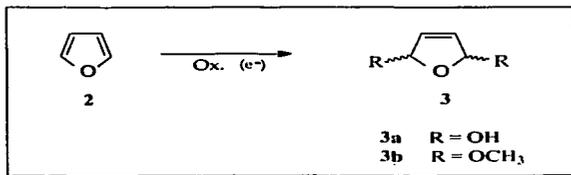


Figura 1: La hispanolona.

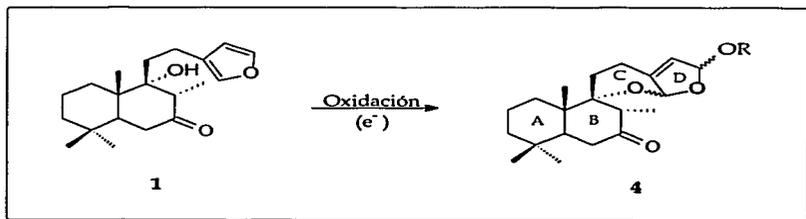
La búsqueda de condiciones de reacción apropiadas, requiere un análisis electroquímico preliminar del comportamiento del sistema y las materias primas, por lo que se realizó un estudio previo con furano (2). El anillo de furano es susceptible de oxidarse química y electroquímicamente en las posiciones 2 y 5 generando dos hemiacetales (3a) si la oxidación es en agua o bien cetales (3b) si es en metanol (esquema 1).



Esquema 1: Electrooxidación del furano.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

Una vez determinadas las condiciones de electrooxidación del furano se empleó la misma metodología para la obtención de compuestos bicicloetálicos a partir de la hispanolona (1). Esta molécula posee en su estructura un furano y un alcohol en posición adecuada para que este último se una al furano en condiciones oxidativas, generando así una nueva estructura (4, esquema 2).



Esquema 2: Electrooxidación de la hispanolona.

El interés por generar nuevos compuestos a partir de productos naturales radica en la modificación de sus propiedades biológicas, que pueden resultar útiles en diversos campos.<sup>4</sup> Además, la estereoquímica de la mayor parte de la molécula no se modifica.

En la última etapa del trabajo se realizaron diversos experimentos modificando la temperatura de reacción con el fin de favorecer la formación de alguno de los isómeros obtenidos.

Un estudio teórico permitió proponer cuáles de los posibles diastereoisómeros son los más factibles de generarse por el método electroquímico.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**II. OBJETIVOS**

## II. OBJETIVOS

- ❖ Llevar a cabo la electrooxidación del furano para encontrar las mejores condiciones experimentales de electrooxidación en la celda empleada.
  
- ❖ Llevar a cabo la electrooxidación de la hispanolona, bajo las mejores condiciones experimentales encontradas para el furano.
  
- ❖ Caracterizar por RMN y otras técnicas espectroscópicas los nuevos productos generados por la oxidación de la hispanolona.
  
- ❖ Llevar a cabo la electrooxidación de la hispanolona a diferentes temperaturas, con el fin de favorecer la formación de alguno de los productos obtenidos.

**III. ANTECEDENTES**

### III. ANTECEDENTES

#### III.1 Electroquímica.

Una de las formas de energía de mayor importancia práctica para el mundo es la energía eléctrica. El área química, que trata de la interconversión de la energía eléctrica en energía química y viceversa es la electroquímica. En un sentido más amplio la electroquímica es el estudio de los fenómenos y las reacciones químicas que son ocasionados por la acción de la corriente ó el voltaje eléctrico. Dado que estas reacciones químicas implican intercambio de electrones de una sustancia a otra, su acción puede entenderse en términos de reacciones rédox (reducción – oxidación).

Existen dos tipos de celdas en las que se llevan a cabo los procesos electroquímicos. Una celda galvánica utiliza la energía liberada en una reacción espontánea para generar electricidad. Una celda electrolítica, por el contrario, utiliza la energía eléctrica para provocar una reacción química no espontánea; este proceso se llama electrólisis.<sup>5</sup>

La electrólisis se describe como un proceso que se lleva a cabo en un mínimo de tres etapas: <sup>6</sup>

- a) Transferencia de masa (el movimiento de iones o moléculas reactivas del seno de la solución a la superficie del electrodo).
- b) Intercambio de electrones de la superficie del electrodo a la especie electroactiva.
- c) Salida del producto de la superficie del electrodo al seno de la solución.

### III.2 Mediciones electroanalíticas.

Las técnicas electroanalíticas relacionan una respuesta de corriente o potencial eléctrico, con el tipo de perturbación que da origen al experimento y con diversos parámetros de la reacción bajo estudio (por ejemplo concentración, cinética, termodinámica, etc.).

Existen diversos tipos de experimentos electroquímicos para obtener la señal de respuesta. Entre ellos están: 7

Potenciométricos	El objetivo de un experimento potenciométrico es la medición de la diferencia de potencial, $E_{celda}$ , entre dos electrodos cuando no fluye corriente alguna. Es interesante considerar cómo esta diferencia se puede descomponer en los voltajes que constituyen cada parte de la celda.
Galvanostáticos - Galvanodinámicos	Cuando se aplica al proceso una intensidad de corriente dada, registrando los cambios en potencial.
Potenciostáticos - Potenciodinámicos	Cuando al sistema se le aplica un potencial externo conocido, la señal analítica es la intensidad de corriente resultante. Dentro de esta clase se encuentran las técnicas voltamperométricas

A los últimos dos métodos se les denomina métodos electrolíticos, ya que se tiene que aplicar energía (controlando el potencial ó la intensidad de corriente) para que tenga lugar el proceso redox, lo que provoca un consumo de la especie electroactiva, en la interfase del electrodo.

*Celdas electroquímicas:*

Una celda electroquímica es el montaje experimental donde se realiza la reacción electroquímica, la más sencilla consiste en dos electrodos metálicos introducidos en una disolución electrolítica, o en dos electrolitos diferentes en contacto iónico por ejemplo, por medio de un puente salino. Los experimentos electroquímicos se pueden realizar también utilizando una celda de tres electrodos (figura 2), estos últimos denominados electrodo de trabajo, contraelectrodo y electrodo de referencia. Los electrodos están conectados de tal manera que el electrodo de referencia no deja pasar una cantidad apreciable de corriente.<sup>7a</sup>

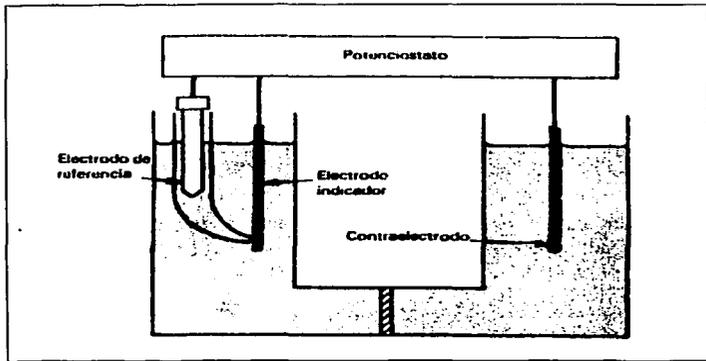


Figura 2: Potencióstato y celda electroquímica con un arreglo de tres electrodos.

- 1) **Electrodo de trabajo:** El electrodo indicador o de trabajo, es donde ocurre el proceso electroquímico de interés, puede ser el ánodo o el cátodo, dependiendo del valor de potencial aplicado. Debido a la invariancia en potencial del electrodo de referencia, cualquier cambio en el potencial de la celda se deberá a la contribución de este electrodo. Tenemos distintos tipos,

en función del material: Hg, sólidos (Au, Pt, Ag, pasta de carbono, grafito, carbono vitrificado) y en función del tamaño: macroelectrodos, microelectrodos y ultramicroelectrodos.

- 2) **Electrodo de referencia:** Para obtener mediciones electroanalíticas válidas debe emplearse un electrodo con un potencial constante y que no sufra cambios entre uno y otro experimento, este electrodo es el de referencia. El valor del potencial proporcionado por el equipo está en función del valor del potencial de referencia. Un buen electrodo de referencia deberá ser estable con respecto al tiempo y temperatura, además de que su potencial no debe experimentar fuertes cambios cuando eventualmente una pequeña corriente eléctrica pase por el electrodo. Pueden ser acuosos (Ag/AgCl, KCl (3M), Calomel) y no acuosos (Ag/AgNO<sub>3</sub> 0.01M, TBAP 0.1M, acetonitrilo (ACN)).
- 3) **Electrodo auxiliar (contraelectrodo):** El electrodo que cierra el circuito eléctrico de la celda se conoce normalmente como el electrodo auxiliar, de polaridad opuesta al electrodo de trabajo. Puede ser de Pt, carbono vitrificado, acero inoxidable ó grafito.

Dentro de las variables más importantes de la disolución que pueden afectar el comportamiento de una celda electroquímica están: la concentración de las especies electroactivas, el pH y el disolvente.

### **III.2.1 Técnicas voltamperométricas.**

Históricamente la voltamperometría se desarrolló a partir de la polarografía, descubierta por Heyrovsky en 1922, en donde el electrodo de trabajo era un electrodo goteante de mercurio. La polarografía fue utilizada ampliamente con

finas analíticas hasta los años 60, cayendo en desuso debido a su inexactitud para determinar sustancias cuya concentración fuera menor a  $10^{-5}$  M. El resurgimiento de las técnicas voltamperométricas a partir de los años 70's y sobre todo en los 80's, se debe fundamentalmente al desarrollo de amplificadores de señal y a la incorporación de instrumentación electrónica más fina y moderna, con lo cual se pueden determinar concentraciones del analito en el rango de  $10^{-12}$  M.<sup>8</sup>

El potenciostato (figura 2), donde se pueden realizar las diferentes técnicas voltamperométricas, controla automáticamente el voltaje real de la celda y lo mantiene al valor deseado mediante el ajuste de la corriente. La información se obtiene convenientemente en forma de una gráfica de la corriente en función del voltaje o del tiempo.

En voltamperometría, el electrodo de trabajo empleado es sólido ó de Hg, y se usa inmóvil o con gota suspendida en el caso del Hg, con lo que se evita la contribución a la corriente debida a la convección. Para evitar una posible contribución a la corriente por la presencia de fenómenos de migración se usa un electrólito fuerte suficientemente concentrado. El transporte de masa de la especie electroactiva estará entonces únicamente controlado por la difusión.<sup>9</sup>

La intensidad medida es el resultado de aplicar sobre los electrodos de la celda un potencial dado (ecuación 1)<sup>10</sup>.

$$E_{imp} = E_0 + v(t) \quad \text{①}$$

Donde  $v$  representa la velocidad de barrido de potencial en volts/s.

Las distintas técnicas voltamperométricas que se utilizan, se diferencian por la forma de aplicar el potencial al electrodo de trabajo, la más usual es la voltamperometría cíclica (figura 3).<sup>11</sup>

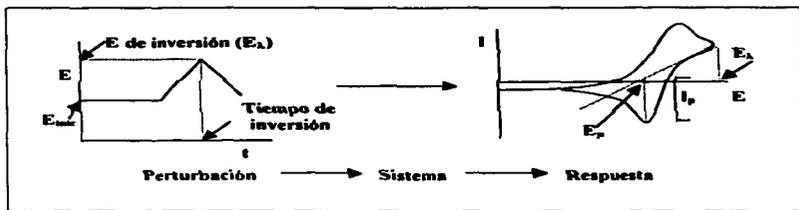


Figura 3: Programa de perturbación empleado en voltamperometría cíclica y respuesta tipo.

### III.3 Electrólisis a corriente controlada.

En el método de electrólisis a corriente controlada, la corriente se mantiene constante durante el transcurso de la reacción, la cantidad total de carga eléctrica que circula (en faradios por mol) es fácilmente calculada por la siguiente ecuación:

$$\text{Cantidad de electricidad (F/mol)} = 602 \times hA / 96500 \times m \quad \textcircled{2}$$

Donde h es el tiempo en horas, A es la corriente en amperes y m es la cantidad de sustancia en moles.

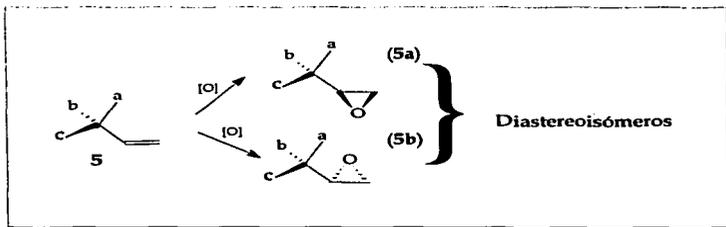
La correlación entre la cantidad de electricidad consumida y el producto de la reacción puede ser convenientemente seguida por este método. El potencial del electrodo, sin embargo, no se mantiene constante en este método y por lo tanto no siempre es posible llevar a cabo este tipo de reacción selectivamente.<sup>12</sup>

En este método, a medida que progresa la electrólisis en una reducción por ejemplo, aumenta la relación [Red]/[Ox], con lo que el potencial del cátodo se va haciendo más negativo. Este descenso de potencial puede dar lugar a la iniciación de otra reacción catódica (con frecuencia, reducción de iones hidrógeno).<sup>13</sup> Un

ejemplo de este método es la deposición de metales cuyos potenciales de reducción son más positivos que el del hidrógeno.

### III.4 Influencia de la temperatura en una reacción proquiral.<sup>14</sup>

Cuando se hace reaccionar una molécula con un centro quiral y uno proquiral, como un doble enlace, si no hay una inducción quiral se generan diastereoisómeros. Un ejemplo de ello es la epoxidación del doble enlace proquiral (5) con un agente epoxidante que se muestra en el esquema 3. Como el alqueno puede ser atacado por las dos caras produciendo diastereoisómeros en diferente proporción, se dice que tiene diastereocaras. Este tipo de reacciones pueden proceder diastereoselectivamente, debido a que los estados de transición para los epóxidos resultantes no son necesariamente iguales como es el caso de los enantiómeros.



Esquema 3

Los estados de transición de los diastereoisómeros se pueden representar en un diagrama del perfil energético (figura 4), que es la representación gráfica de los cambios de energía libre que acompañan al progreso de la reacción (coordenada de reacción).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

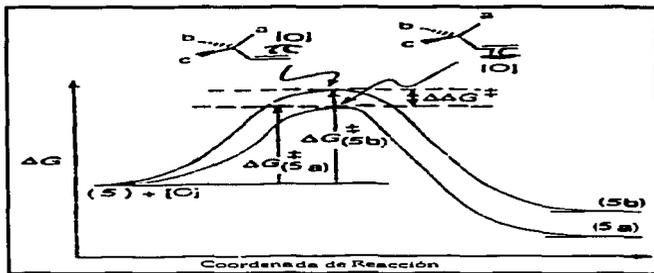


Figura 4: Diagrama del perfil energético para los epóxidos 5a y 5b.

En una reacción controlada cinéticamente el valor de la constante de formación de los epóxidos 5a y 5b están relacionados con la energía de activación  $\Delta G^\ddagger(5a)$  y  $\Delta G^\ddagger(5b)$  de acuerdo con la ecuación 4.

$$\Delta G^\ddagger = RT \ln K \quad \text{③}$$

$$\Delta \Delta G^\ddagger = \Delta G^\ddagger(5b) - \Delta G^\ddagger(5a) = RT \ln K_1/K_2 \quad \text{④}$$

Donde  $K_1$  y  $K_2$  son los valores de las constantes de formación en los estados de transición para los complejos de 5a y 5b respectivamente. Si por ejemplo, la relación entre estas constantes, en un baño a una temperatura de 300 K, es  $K_1/K_2 = 100$ , sustituyendo los valores de  $R = 8.314$ ,  $T = 300$  y  $K_1/K_2 = 100$ , en la ecuación 4 resulta:

$$\begin{aligned} \Delta \Delta G^\ddagger &= 8.314 \times 300 \times 2.303 \log_{10} 100 \\ &= 11.5 \text{ KJ/mol o } 2.74 \text{ kcal/mol.} \end{aligned}$$

Como se puede ver en la relación de las constantes de formación, el epóxido 5a se forma 100 veces más rápido que 5b. Para propósitos prácticos la proporción 100:1

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

del epóxido **5a** con respecto al **5b** es tan buena como en una reacción completamente diastereoselectiva, aunque el  $\Delta\Delta G^\ddagger = 11.5$  KJ/mol es una cantidad pequeña de energía, no obstante, corresponde a  $\approx 10\%$  del total de la energía de epoxidación. Lo importante es destacar que la reacción puede ser diastereoselectiva modificando la temperatura.

Como se ilustra en la figura 4, a temperaturas altas la energía del sistema es suficiente para que los reactantes superen cualquiera de las barreras principales para los diastereoisómeros **5a** y **5b**, pero si se disminuye la temperatura, sólo uno podría superar la barrera, el diastereoisómero **5a**. Si la reacción esta controlada cinéticamente, el grado de diastereoselectividad se incrementa coníorme la temperatura disminuye.

### III.5 Terpenos.

Los componentes olorosos de las plantas, que pueden separarse de otros materiales de las plantas por destilación con vapor de agua, se llaman aceites esenciales. Muchos aceites esenciales, tales como los de las flores, se usan en perfumes. La mayor parte de los aceites esenciales son mezclas de terpenos, una clase de productos naturales que se encuentran en las plantas y los animales.

Todos los terpenos se construyen por uniones cabeza a cola de unidades de isopreno (2 metil-1,3 buteno, la cabeza es el extremo más próximo a la ramificación del metilo, figura 5).

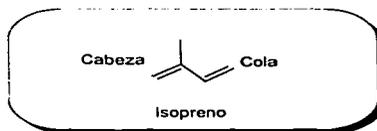


Figura 5

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

Los terpenoides contienen 2, 3 o más unidades de isopreno, sus moléculas pueden ser de cadena abierta o cíclica. Pueden contener dobles enlaces, grupos oxhidrilo, grupos carbonilo u otros grupos funcionales.<sup>15</sup>

Los terpenos se clasifican de acuerdo al número de unidades de isopreno en su estructura, como: hemiterpenos  $C_5$ , monoterpenos  $C_{10}$ , sesquiterpenos  $C_{15}$ , diterpenos  $C_{20}$ , triterpenos  $C_{30}$ , tetraterpenos  $C_{40}$ , etc.

De los diterpenos encontrados hasta el momento, cerca de un 50%, pertenece a los siguientes esqueletos (figura 6):

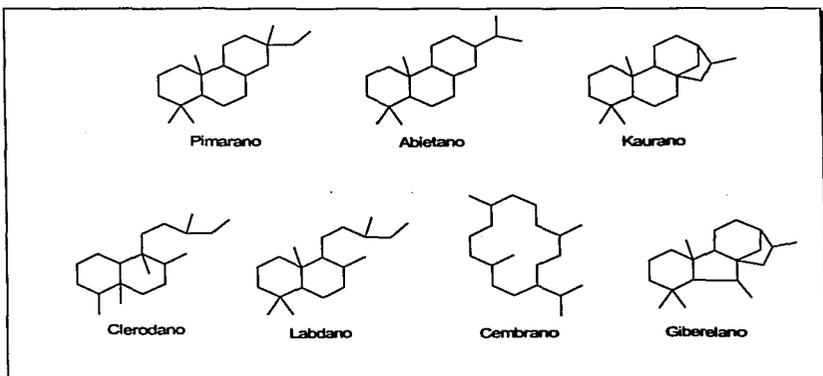


Figura 6: Esqueletos diterpénicos.

El sistema de numeración más comúnmente aceptado para un esqueleto de labdano (esqueleto de la hispanolona) es el siguiente:<sup>16</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

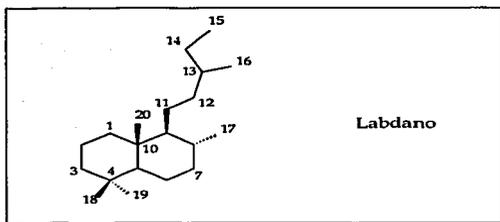


Figura 7: Numeración del esqueleto de labdano.

Hasta hace relativamente poco tiempo, la búsqueda de sustancias farmacéuticamente útiles se llevó a cabo sobre bases empíricas, esto es, de acuerdo al conocimiento en medicina tradicional. Por ejemplo en la familia de las Labiadas (*Labiatae*), que es una de las más importantes de la flora nacional, se han utilizado desde tiempos precolombinos plantas medicinales como el Toronjil (*Agastache mexicana*) para los nervios, dolor del corazón y del estómago; la Hierbabuena (*Mentha arvensis*) para la bilis, cólicos, sofocamientos, parásitos; el Chabacal (*Salvia lavanduloides*) para la tos seca y bronquitis; el Mirto (*Salvia microphylla*) para los nervios, cólicos y diarrea.<sup>17</sup>

En los últimos años se ha realizado en México una búsqueda sistemática en el género salvia (*Labiatae*); esta búsqueda ha dado una buena cantidad de nuevas sustancias activas con rasgos estructurales particulares que pueden ser responsables de las propiedades observadas.<sup>18</sup>

FALLA DE ORIGEN

Por ejemplo el más potente antialimentario con esqueleto de clerodano probado contra *Spodoptera littoralis* es el Jodrellin B (figura 8). Este compuesto fue aislado de *Scutellaria woronowii* y *S. Galericulata*.<sup>19</sup>

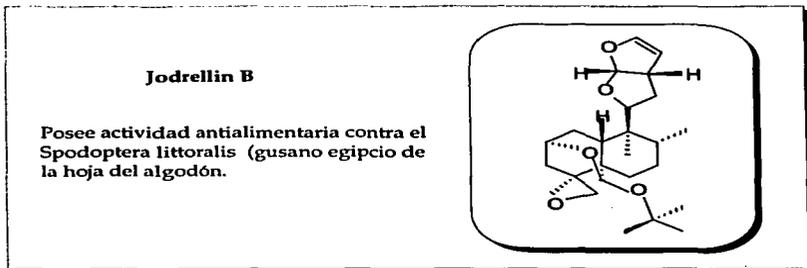


Figura 8: Jodrellin B.

Por su gran complejidad los compuestos activos naturales se están intentando sintetizar a partir de derivados más simples que se encuentran también en la naturaleza (hemisíntesis).

### III.6 La Hispanolona.

La Hispanolona (1, figura 1) es el componente diterpénico mayoritario de la Labiada *Ballota hispanica*, fue aislado por primera vez en 1978, tiene esqueleto de labdano y es un compuesto cristalino blanco. **Error! Bookmark not defined.**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

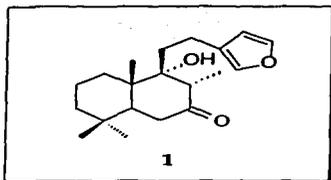


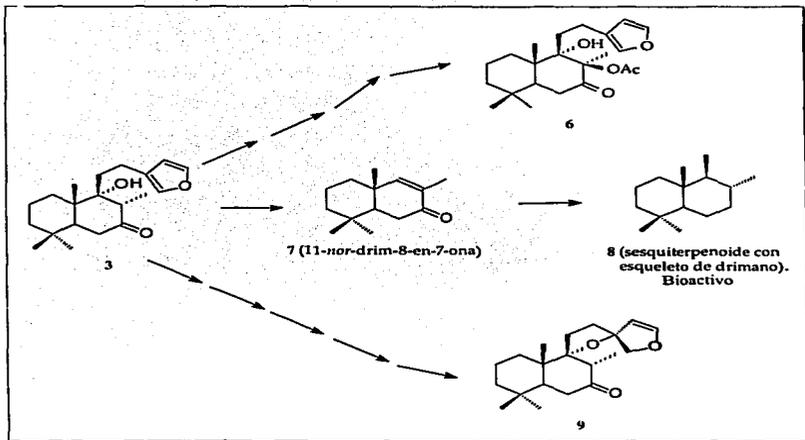
Figura 1: La hispanolona.

La Labiada *Ballota hispanica* es una planta extraordinariamente difundida en la mitad sur de la península Ibérica. Dada la abundancia de la especie y la riqueza de ésta en el diterpenoide hispanolona, se han realizado diversos estudios sobre la reactividad de este diterpenoide, con miras a utilizarlo como material de partida en hemisíntesis. En particular se han sintetizado diversos diterpenoides furolabdánicos como la galeopsina (6, esquema 4).<sup>20</sup>

Existen publicaciones de numerosas síntesis totales para muchos de los sesquiterpenoides drimánicos conocidos, pero si se parte de una materia prima tan abundante como la hispanolona, nos conduce a derivados drimánicos enantioméricamente puros mediante secuencias de degradación y transformación simples. Por ejemplo se ha descrito un procedimiento donde, partiendo de hispanolona, permite llegar con rendimientos aceptables a compuestos de esqueleto drimánico (7, esquema 4) que poseen funcionalidades adecuadas para continuar su transformación hacia sustancias de interés biológico (8, esquema 4). Este tipo de compuestos han probado tener propiedades biológicas sobre plagas agrícolas.<sup>21</sup>

También a partir de la hispanolona se ha sintetizado la prehispanolona<sup>22</sup> (9, esquema 4), de la cual se hablará posteriormente.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Esquema 4: Compuestos obtenidos a partir de la hispanolona.

*Leonurus heterophyllus* es bien conocida en China como una hierba medicinal (YiMuCaO), utilizada para el tratamiento de problemas ginecológicos incluyendo menstruación irregular, amenorrea, y hemorragias posparto, también como edema crónico y nefritis aguda. De esta planta se han aislado la hispanolona, la galeopsina y más recientemente la prehispanolona (9).<sup>23</sup> Los diterpenos preleoheterina y leoheterina también se aislaron de esta planta pero provenientes de otra provincia China (Guandong). A estos compuestos se les realizó un estudio sobre su actividad anticoagulante dando los siguientes resultados:<sup>24</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Tabla 1. Estudio de la conexión estructura-actividad.

Estructura	Nombre	Respuesta a una prueba como receptor antagonista PAF
	Hispanolona	Inactiva
	Prehispanolona	Activa <sup>1</sup>
	Leoheterina	Inactiva
	Preleoheterina	Activa

PAF: Factor activador de plaqueta. <sup>1</sup>La prehispanolona muestra algunos efectos sobre la proliferación de linfocitos.<sup>25</sup>

De este estudio se observa que la actividad biológica de las moléculas está relacionada con la presencia del anillo de dihidrofurano y un anillo espirano oxigenado entre éste y los anillos B y D, ya que éstas son las únicas diferencias entre una molécula activa y una inactiva. Por lo tanto el obtener moléculas con anillos de este tipo resultan importantes para un estudio de bioactividad.

### III.7 Reactividad de los furanos.

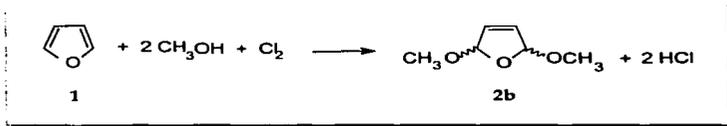
Como se mencionó en la introducción, los furanos son heterociclos susceptibles de oxidarse en las posiciones 2 y 5 generando dos hemiacetales si la oxidación es en agua o cetales si es en metanol (Ver esquema 1, pag. 3).

La oxidación de los furanos en metanol se puede realizar por métodos químicos o electroquímicos, a continuación se describen ambos métodos.

#### *Método químico para la metoxilación del furano.*

Cuando el furano se trata con una solución metanólica de bromo o cloro se adicionan dos grupos metoxi dando 2,5-dimetoxi-2,5-dihidrofurano (**2b**) y se forman dos moles de haluro de hidrógeno. Como el compuesto **2b** es sensible a los ácidos, la reacción se lleva a cabo en la presencia de carbonato de sodio (con un rendimiento de 48%)<sup>26</sup> o acetato de potasio (con un rendimiento de 65%)<sup>27</sup>.

Se ha encontrado que el producto **2b** preparado por este método está frecuentemente contaminado con algunas impurezas que contienen halógenos, los cuales pueden causar la formación de haluros de hidrógeno, factor que tiene una gran influencia en la estabilidad del producto.

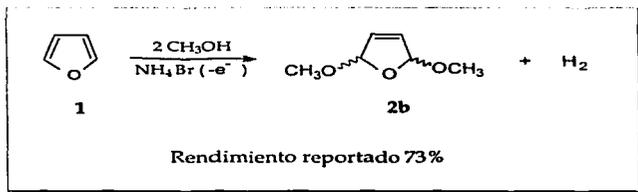


Esquema 5: Método químico para la metoxilación de furanos

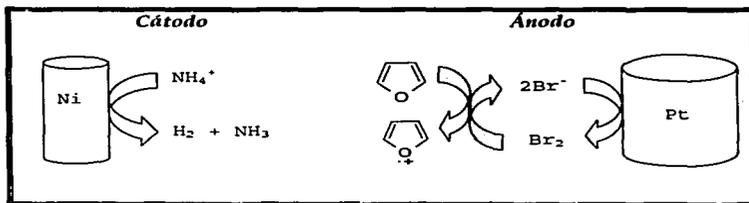
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Método electroquímico para la metoxilación del furano.<sup>28</sup>

Se desarrolló un método de metoxilación el cual además de que los productos de reacción están libres de halógenos es simple y barato. El furano se mezcla con una solución metanólica de bromuro de amonio y la mezcla se electroliza. En el cátodo se forma hidrógeno y amoniaco, en el ánodo se forma bromo. El bromo reacciona inmediatamente con el furano y metanol para dar 2,5-dimetoxi-2,5-dihidrofurano y bromuro de amonio (esquema 6 y 7).



Esquema 6: Método electroquímico para la metoxilación de furanos



Esquema 7: Reacciones de óxido reducción presentes en los electrodos durante la electrooxidación de furanos

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

La hispanolona posee en su estructura un furano y un alcohol en la posición adecuada para que se unan en condiciones oxidativas, generando una nueva estructura biciclooctálica (4, esquema 2, pag. 4). Esta estructura posee un anillo oxigenado de seis miembros entre los anillos B y D y un dihidrofurano en D, por lo que como se mencionó en la sección anterior es un producto interesante y con posibilidades de ser activo en las pruebas biológicas descritas previamente.

### III.8 Espectroscopía.

*La Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .*

Es una técnica analítica que nos permite obtener información valiosa acerca de las moléculas, por ejemplo podemos saber cuantos núcleos de H ó C un tipo existen, en una molécula, cuales son y en donde están sus núcleos vecinos. Esta información permite evidenciar la presencia de los grupos funcionales o el arreglo atómico de las moléculas denominado esqueleto. En consecuencia, los investigadores de química orgánica han adoptado como herramienta principal la espectroscopía de RMN para identificar y caracterizar a las moléculas.

En la espectroscopía de resonancia magnética nuclear, la absorción característica de energía por núcleos que giran dentro de un potente campo magnético, después de irradiarlos con una señal de radiofrecuencia perpendicular, permite identificar los diferentes tipos de núcleos de un átomo en las moléculas. La absorción ocurre cuando estos núcleos participan en transiciones desde un estado alineado al campo aplicado hasta otro estado diferente. La cantidad de energía requerida para producir la realineación de un núcleo particular depende de factores como: intensidad del campo, configuración electrónica que rodea a ese núcleo particular, anisotropía, tipo de molécula e interacciones moleculares.

### *Efecto Nuclear Overhauser*

El efecto nuclear Overhauser (NOE, de nuclear Overhauser effect) implica la saturación de una señal en el espectro y la observación de los cambios en las intensidades de las demás señales. No depende de que los núcleos se encuentren acoplados por sus espines. En los experimentos de RMN el efecto resulta del mecanismo de relajación dipolo-dipolo. El efecto nuclear Overhauser es uno de corto alcance y es inversamente proporcional a  $r^6$ , en donde  $r$  corresponde a la distancia internuclear. Tal efecto ayuda a determinar los grupos que se encuentran cercanos en el espacio. En los experimentos de  $^1\text{H} - ^1\text{H}$ , el efecto NOE no es observable en núcleos que se hallen a más de 3.5 Å (distancia C-C  $\text{sp}^3 = 1.53 \text{ \AA}$ ).

### *Espectros bidimensionales*

En los últimos años, se han desarrollado secuencias de pulsos que permiten presentar el espectro en función de dos parámetros de frecuencia independientes (espectros bidimensionales). Dentro de estos experimentos podemos mencionar a FLOCK: cuando los desplazamientos químicos de  $^{13}\text{C}$  se grafican contra los acoplamientos espín-espín a varias ligaduras  $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ ; NOESY: núcleos afectados por el efecto NOE al saturar el espectro con radiofrecuencia; HETCOR: desplazamientos químicos correlacionados con las constantes de acoplamiento a una ligadura  $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ , o una ligadura  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  (COSY). La presentación bidimensional de la información de RMN muy a menudo simplifica la interpretación de espectros complejos. Se han propuesto y utilizado muchas secuencias de pulsos, aunque las bases teóricas siguen en estudio.<sup>29</sup>

El experimento DEPT permite diferenciar entre las señales de  $^{13}\text{C}$  que corresponden a metilos, metilenos, metinos y carbonos cuaternarios (que no aparecen), dado que la intensidad de sus señales es función del valor de ángulo del pulso de polarización, como se observa en la figura 9. Como se puede observar un espectro adquirido con un pulso de  $90^\circ$  permite diferenciar entre metilos y metinos, y un pulso de  $137^\circ$  entre metilenos y estos dos últimos.

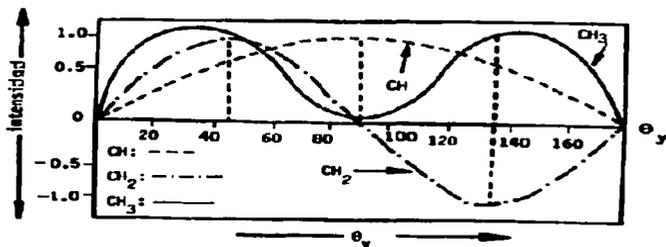


Figura 9: Diagrama de la intensidad de la señal con respecto al ángulo del pulso de polarización, para un espectro DEPT.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**IV. PARTE EXPERIMENTAL**

## I. PARTE EXPERIMENTAL

### IV.1 Instrumentación

- ⇒ En el estudio de voltamperometría cíclica se utilizó un Potenciostato/Galvanostato EG & G PAR modelo 273, y los siguientes electrodos:  $E_r = \text{Pt}$  (área =  $3 \times 10^{-1} \text{ cm}^2$ ),  $E_{\text{aux.}} = \text{Grafito}$ ,  $E_{\text{ref.}} = \text{Calomel}$ .
- ⇒ La electrólisis a corriente controlada se realizó en un Potenciostato/Galvanostato VIMAR modelo PG-3EV (figura 9), usando la celda y los electrodos descritos posteriormente (en el procedimiento general de la electrólisis).
- ⇒ La temperatura se controló empleando mezclas frigoríficas de acetnitrilo+CO<sub>2</sub> (s) (-45°C), tetracloroetano+CO<sub>2</sub> (s) (-22°C) y agua (0°, 40° y 60°C).
- ⇒ Para la cromatografía en capa fina se emplearon cromatofolios de aluminio ALUGRAM SIL 20x20 cm recubiertos con silica gel 60F<sub>254</sub> (Macherey-Nagel).
- ⇒ La purificación de los productos se realizó en un equipo de destilación al vacío y por cromatografía en columna flash empleando silica gel 60 con tamaño de partícula 0.04-0.063 mm de diámetro (malla 230-400 ASTM). La recristalización se llevo a cabo por par de disolventes hexano/AcOEt.
- ⇒ Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johnes y no están corregidos.

- ⇒ Los espectros de infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro Nicolet Magna-IR 750 empleando la técnica de película, solución en  $\text{CHCl}_3$  o en pastilla de KBr, dependiendo de la muestra analizada.
- ⇒ Los espectros de masas de baja resolución, para el producto obtenido a temperatura ambiente, se determinaron en un espectrómetro JEOL JMS-AX 505 a 70 eV por el método de impacto electrónico. Los espectros de masas de alta resolución se obtuvieron en un espectrómetro JEOL JMS-SX 102A modelo JSX-LEM-IQUI por el método FAB<sup>+</sup>.
- ⇒ Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para el producto obtenido a temperatura ambiente, así como el HETCOR y COSY se adquirieron en un equipo Varian Unity 300. Los experimentos de NOESY se corrieron a 300 y 500 MHz, estos últimos en un equipo Varian Unity Plus 500. Como referencia interna se empleó el tetrametilsilano (TMS) y como disolvente acetona deuterada ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ), debido a que los productos fueron inestables en  $\text{CDCl}_3$ .
- ⇒ La cromatografía de gases se realizó en un equipo Agilent serie G 890 GC System, modelo CG-LCR-IQUI en una columna de 30 metros / 0.32 mm de diámetro al 5% de fenilmetilsilicon. Temperatura de inyección 290°, temperatura del detector de ionización de flama 280°, temperatura del horno empezando en 150° (1 minuto) y aumentando 10°/minuto hasta 280° (10 minutos).
- ⇒ La cromatografía de líquidos se llevó a cabo en un equipo Waters Delta Prep. 4000, modelo CL-LCR-IQUI con una columna ROCK (2) C 18 a una  $\lambda$  UV 287 nm al 65% de acetonitrilo en agua con un flujo de 2.5 mL/min.

Los espectros de ultravioleta (UV) se obtuvieron en un espectrofotómetro UV-VIS Shimadzy U160, usando como disolvente metanol.

#### **IV.2 Reactivos**

Los reactivos empleados fueron bromuro de amonio (99+ Aldrich), metanol seco (ver anexo 1) ó destilado y furano (99+ Aldrich). La hispanolona fue proporcionada amablemente por el M. en C. Jorge Cárdenas Pérez del laboratorio 2-8 del Instituto de Química-UNAM.

#### **IV.3 Procedimiento general de la electrólisis a corriente controlada.**

Basados en el procedimiento de metoxilación del furano previamente descrito en los antecedentes, se desarrolló la siguiente metodología.

Las electrólisis fueron realizadas en una celda de vidrio tipo batch con un motor eléctrico para la agitación, modelos K0028 y 377/16 de la marca EG&G PAR (figura 10). Se emplearon dos electrodos concéntricos, una malla cilíndrica de platino como electrodo de trabajo (área = 15 cm<sup>2</sup> ver anexo 2) y como contra electrodo una placa cilíndrica de níquel (con un radio menor, como se observa en la figura 11). Esta celda se encuentra dentro de un Dewar para los baños a temperaturas menores a 0°C ó dentro de un baño de agua para temperaturas más elevadas.

Se adicionaron en la celda 30 mL de la solución de bromuro de amonio (0.15 M) en metanol (seco o destilado). La solución se desoxigenó con N<sub>2</sub> durante 10 minutos y se agitó mecánicamente pues el níquel es ferromagnético y no permitió la agitación magnética (figura 11). Posteriormente se realizó la electrólisis a corriente controlada durante el tiempo necesario para que pase la cantidad de electricidad requerida (rendimiento faradaico al 100%).

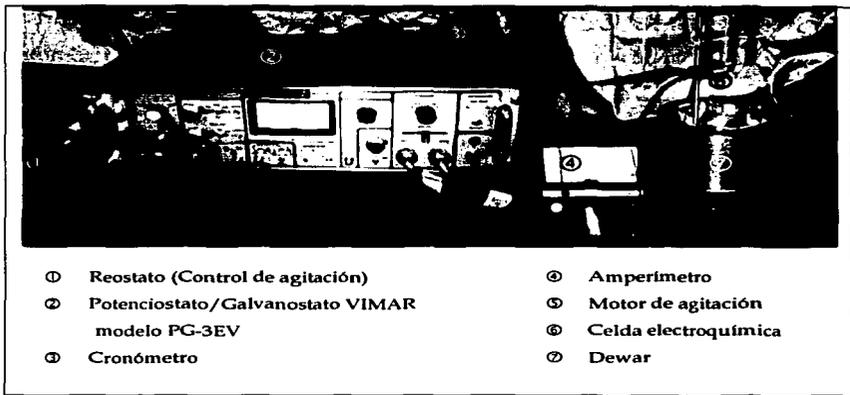


Figura 10: Equipo empleado para realizar las electrólisis a corriente controlada.

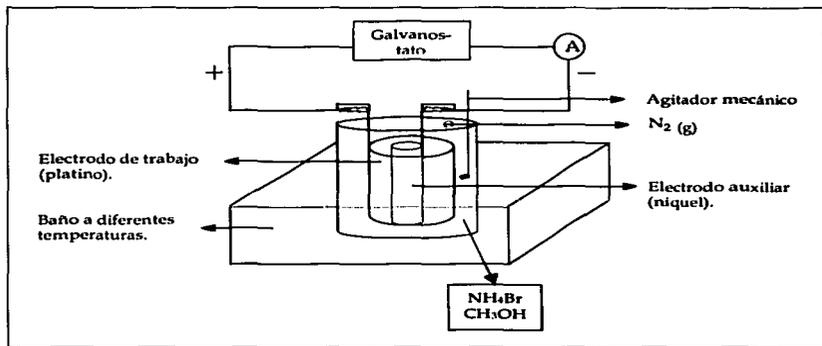


Figura 11: Celda empleada para realizar las electrólisis a corriente controlada.

Una vez concluida la electrólisis se tomo una cromatografía en capa fina donde se constató la desaparición de la materia prima. El metanol se evaporó en el rotavapor y las sales se filtraron lavando con acetona. Las aguas del lavado se concentraron en rotavapor y los productos fueron separados por columna flash y purificados por recristalización. Finalmente se enviaron a las diferentes técnicas espectroscópicas como: IR, RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , E. M., las cuales nos permitieron conocer la estructura de los productos obtenidos.

#### IV.4 Estudio electroanalítico .

Se hizo una voltamperometría cíclica del medio para lo cual en una celda electroanalítica se adicionaron 5mL de la solución de bromuro de amonio (0.15 M) en metanol seco, se burbujeó con  $\text{N}_2$  durante 10 minutos y se mantuvo en una atmósfera de nitrógeno. Se registró el voltamperograma. A la solución anterior se le adicionan cantidades conocidas de furano, registrando el voltamperograma entre cada adición.

#### IV.5 Preparación de compuestos.

**Electrólisis del furano (1):** Siguiendo el procedimiento general de la electrólisis a una temperatura de  $-22^\circ\text{C}$  y usando metanol anhidro, se adicionaron a la celda 1.5 mL de furano (1.406 g,  $2.07 \times 10^{-2}$  moles) y se hicieron pasar diferentes valores de densidad de corriente (ver tabla 2).

Posteriormente al producto de reacción se le agregó una solución de metóxido de sodio (0.1g de Na en 2mL de  $\text{MeOH}_{\text{anhidro}}$ ) y se destiló a un vacío controlado para eliminar el metanol (la eliminación en el rotavapor provocó la descomposición del producto). El producto sintetizado se purificó mediante destilación al alto vacío, obteniéndose el compuesto **2b** y otro subproducto negro viscoso.

**2,5-Dimetoxi - 2,5-dihidrofurano (Mezcla de isómeros *cis* y *trans*) (2b):** Líquido amarillo transparente, con punto de ebullición al alto vacío 35-36°C. IR (Espectro 1) (película)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 2935, 2833, 1446, 1373, 1195, 1127, 1091, 1026.  $^1\text{H}$  RMN (Espectro 2) ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, J=Hz: 3.40, 3.42 para los isómeros *cis* y *trans* (6H, s, H-5 y H-6), 5.6, 5.9 para los isómeros *cis* y *trans* (2H, s, H-2 y H3), 6.07 para los isómeros *cis* y *trans* (6H, s, H-1 y H-4).  $^{13}\text{C}$  RMN (Espectro 3) ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 131.65, 131.15, 108.44, 107.00, 54.12, 52.91.

\* Se muestran también los espectros reportados en la literatura, los cuales se usaron para comparar. IR (Espectro 4),  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN (Espectro 5).

**Hispanolona (3) :** Cristales blancos, con punto de fusión de 125-128 °C. IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3602, 2935, 1705, 1502, 1463, 1388, 1159, 1024, 873.  $^1\text{H}$  RMN (Espectro 6) y  $^{13}\text{C}$  RMN corresponden al descrito en la literatura.

**Electrólisis de la hispanolona (3):** Siguiendo el procedimiento general de la electrólisis, se adicionaron a la celda 100 mg de 3 y se hicieron pasar 10 mA/cm<sup>2</sup> a diferentes temperaturas (ver tabla 3). El producto se separó y purificó en una columna cromatográfica (flash) utilizando como eluyente mezclas de hexano/AcOEt. (90:10 para las primeras 17 fracciones y 80:20 para las siguientes 20). El producto obtenido después de la recristalización por par de disolventes (hexano/AcOEt) presentó en resonancia magnética nuclear, una mezcla de diastereoisómeros en diferentes porcentajes dependiendo de la temperatura de reacción (ver tabla 4).

**Diastereoisómeros 16R, 15R (4a) y 16R, 15S (4b):** Cristales blancos, con punto de fusión de 124-126 °C. IR (KBr/Pastilla)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 2987, 2939, 2835, 1694, 1371, 1286, 1248, 1194, 1165, 1102, 1030, 846.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  ppm, J=Hz: 5.68 (1H, s ancho, H-14), 5.47 (1H, s, H-15), 5.41 (1H, s, H-16), 3.276 (3H, s, H-21), 3.271 (3H, s, H-21) (H-21 metoxilos de R y S), 2.79 (1H, m, H-8), 2.1-2.3 (2H, m, H-12), 2.22 (1H,

dd, J=14, 3, H-6 $\alpha$ ec), 2.33 (1H, t, J=14, H-6 $\beta$ ax), 2.09 (1H, dd, J=14, 3, H-5), 1.9 (2H, m, H-11), 1.68 (1H, tm, J=12.5, H-2 $\beta$ ax), 1.64 (1H, tm, J=13, H-1 $\alpha$ ax), 1.55 (1H, dm, J=10, H-1 $\beta$ ec), 1.50 (1H, dm, J=10, H-2 $\alpha$ ec), 1.41 (1H, dm, J=12.5, H-3 $\beta$ ax), 1.22 (3H, s, H-20), 1.16 (1H, tm, J=13, H-3 $\alpha$ ax), 1.01 (3H, dd, J=6.75, 0.75, H-17), 0.90 (3H, s, H-19), 0.83 (3H, s, H-18).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  ppm: 210.59, 146.40, 124.41, 108.38, 107.52, 81.84, 53.73, 53.45, 51.05, 46.65, 44.16, 42.28, 39.64, 34.01, 33.52, 32.93 y 32.69 (intercambiables con los otros isómeros), 32.69, 24.07, 21.6, 19.31, 16.78, 8.51. E. M. impacto electrónico m/z (abundancia relativa): M $^+$  348 (4.4%), 317 (8.8%), 316 (5.6%), 236 (14.4%), 221 (11.3%), 192 (5.6%), 164 (18.1%), 153 (8.1%), 137 (5.3%), 123 (18.9%), 109 (23.8%), 91 (100%), 83 (21.6%), 58 (32.5%), 43 (65.3%), 41 (19.1%), 29 (7.3%), 15 (4.4%). E.M. FAB $^+$  m/z, observado: 349.2368, estimado: 349.2379 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_4$ ), con un error de -3.1 ppm. Correspondiente a una fórmula mínima  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4$ , cuyo peso molecular es de 348 g/mol.

**Diastereoisómeros 16S, 15R (4c) y 16S, 15S (4d):** Cristales blancos, con punto de fusión de 124-126 °C. IR (Espectro 7) (KBr/Pastilla)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 2987, 2939, 2835, 1694, 1371, 1286, 1248, 1194, 1165, 1102, 1030, 846.  $^1\text{H}$  RMN (Espectro 8, 9) ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  ppm, J=Hz: 5.73 (1H, m, H-15), 5.68 (1H, s, H-16), 5.68 (1H, s gordo, H-14), 3.245 (3H, s, H-21), 3.242 (3H, s, H-21) (H-21 metoxilos de R y S), 2.79 (1H, m, H-8), 2.1-2.3 (2H, m, H-12), 2.22 (1H, dd, J=14, 3, H-6 $\alpha$ ec), 2.33 (1H, t, J=14, H-6 $\beta$ ax), 2.09 (1H, dd, J=14, 3, H-5), 1.9 (2H, m, H-11), 1.68 (1H, tm, J=12.5, H-2 $\beta$ ax), 1.64 (1H, tm, J=13, H-1 $\alpha$ ax), 1.55 (1H, dm, J=10, H-1 $\beta$ ec), 1.50 (1H, dm, J=10, H-2 $\alpha$ ec), 1.41 (1H, dm, J=12.5, H-3 $\beta$ ax), 1.22 (3H, s, H-20), 1.16 (1H, tm, J=13, H-3 $\alpha$ ax), 1.01 (3H, dd, J=6.75, 0.75, H-17), 0.90 (3H, s, H-19), 0.83 (3H, s, H-18).  $^{13}\text{C}$  RMN (Espectro 10, 11, 12, 13, 14) ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  ppm: 210.59, 146.83, 124.72, 109.58, 109.00, 81.72, 53.36, 53.20, 51.05, 46.65, 44.16, 42.28, 39.64, 34.01, 33.52, 32.93 y 32.69 (intercambiables con los otros isómeros), 32.69, 23.92, 21.68, 19.31, 16.78, 8.51.

**V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

## V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### V.1 Electrooxidación del furano.

En la figura 12 se observa el dominio de electroactividad del medio (bromuro de amonio en metanol seco al 0.15 M). Localizándose la barrera anódica en 0.7 V. y la barrera catódica en - 0.7 V. Al agregar el furano al medio de reacción no se modificó el voltamperograma.

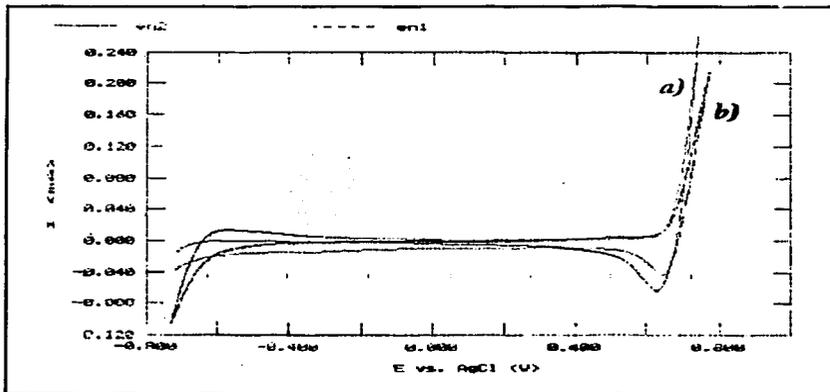
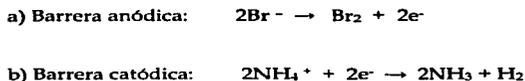


Figura 12: a) Voltamperometría cíclica del bromuro de amonio en metanol seco (0.15 M) con  $E_T = \text{Pt}$ ,  $E_{\text{aux.}} = \text{Grafito}$ ,  $E_{\text{ref.}} = \text{Calomel}$ , b) Voltamperometría cíclica del bromuro de amonio en metanol seco (0.15 M) con furano  $E_T = \text{Pt}$ ,  $E_{\text{aux.}} = \text{Grafito}$ ,  $E_{\text{ref.}} = \text{Calomel}$ .  $V = 100 \text{ mV/s}$ .

Las barreras de electroactividad están dadas por las reacciones mostradas en el siguiente esquema.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Esquema 8: Reacciones de óxido-reducción presentes en las barreras.

El hecho de que furano no modifique las barreras de electroactividad del medio, indica que éste se oxida a un potencial mayor que el  $\text{Br}^-$ , y por lo tanto el bromo generado es quien oxida al furano como está descrito en la literatura<sup>1</sup> (esquema 7, pag. 22).

Siguiendo el procedimiento general de la electrólisis se llevó a cabo la electrooxidación del furano como se muestra en el siguiente esquema.



Esquema 9: Electrooxidación del furano.  $E_T = \text{Pt}$ ,  $E_{\text{aux}} = \text{Ni}$ ,  $\text{MeOH}_{\text{anhidro}} + \text{NH}_4\text{Br}$  0.15 M,  $T = -22^\circ\text{C}$ , atm de  $\text{N}_2$  y con agitación mecánica

El valor del pH no cambia gracias a que el amoníaco generado en el cátodo toma al protón que libera el metanol al adicionarse al furano, lo que mantiene la concentración de bromuro de amonio constante en el medio de reacción.

Una vez purificado el producto se hizo el análisis de los espectros. En el espectro de infrarrojo se observan las bandas de vibración C-H de los metilos en 2935, 1446 y 1373  $\text{cm}^{-1}$ ; y la banda de vibración C-H del metoxilo en 2833  $\text{cm}^{-1}$ . Las señales de vibración C-O de los cetales aparecen en 1195, 1127, 1091 y 1026  $\text{cm}^{-1}$ .

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

En el espectro de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  se observaron para los protones del metoxilo dos señales como singuletes en 3.4 ppm debidas a los isómeros cis y trans del producto; por lo mismo en el proton cetálico también se observan dos señales una en 5.6 ppm y otra en 5.9 ppm; debido a que el protón vinílico está más alejado del centro estereogénico, la separación entre las dos señales es menor y se observan en 6.07 ppm. Todas las señales descritas anteriormente corresponden bien a los espectros descritos en la literatura<sup>30,31</sup> para el 2,5- dimetoxi- 2,5 dihidrofurano (2b).

La electrooxidación del furano se realizó varias veces modificando la densidad de corriente. Lo anterior con el fin de determinar la densidad de corriente más apropiada para obtener mejores rendimientos, observando los siguientes resultados.

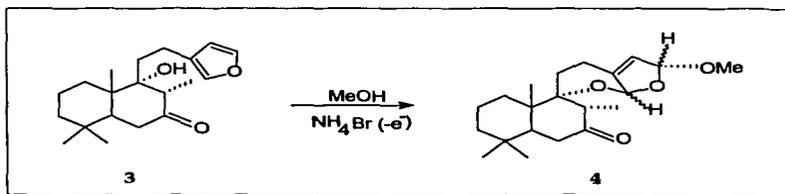
Tabla 2. Resultados de la electrooxidación del furano en la celda empleada, modificando la densidad de corriente.

<i>Furano (g)</i>	<i><math>\rho I</math> (mA/cm<sup>2</sup>)</i>	<i>Tiempo</i>	<i>Rendimiento (%)</i>
1.4057	10	7 h. 30 min.	44.61
1.4057	20	3 h. 50 min.	29.74
1.4057	40	2 h. 0 min.	22.30

De acuerdo con los resultados obtenidos la reacción esperada se favoreció a una densidad de corriente baja 10 mA/cm<sup>2</sup>, y por lo tanto la electrooxidación de la hispanolona se realizó posteriormente a ese valor.

V.2 Electrooxidación de la hispanolona.

Siguiendo el procedimiento general de la electrólisis, se llevó a cabo la electrooxidación de la hispanolona a una densidad de corriente de 10 mA/cm<sup>2</sup>. Después de la electrólisis se tomó una placa cromatográfica, donde se pudo observar que se había consumido toda la hispanolona (rendimiento faradaico del 100%) dando un solo producto (4, esquema 10).



Esquema 10: Electrooxidación de la hispanolona. E<sub>T</sub>=Pt, E<sub>aux</sub>=Ni, MeOH + NH<sub>4</sub>Br 0.15 M, a diferentes temperaturas, atm de N<sub>2</sub> y agitación mecánica

Una vez purificado el producto electrogenerado se hizo el análisis espectroscópico. En el espectro de masas se confirmó que se obtuvo un producto con masa correspondiente al ión molecular en 348 g/mol, el cual es consistente con la fórmula molecular C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>, que en su primera fragmentación hay una pérdida de masa de 31 UMA correspondientes a la pérdida del metoxilo.

En el espectro de infrarrojo se observan las bandas de vibración C-H de los metilos y metilenos en 2987 y 2939 cm<sup>-1</sup>, además se observa la banda en 1371 cm<sup>-1</sup> correspondiente a un metilo vecino a un carbonilo<sup>32</sup>; la banda en 2835 cm<sup>-1</sup> corresponde a la vibración C-H del metoxilo. La cetona dio una señal en 1694 cm<sup>-1</sup>,

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

las bandas de poca intensidad en 1194, 1248 y 1286  $\text{cm}^{-1}$  muestran que se trata de una cetona alifática.

Las señales de vibración C-O de los cetales aparecen en 1194, 1102 y 1030  $\text{cm}^{-1}$  y la doble ligadura mostró bandas en 1165 y 846  $\text{cm}^{-1}$ .

En espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protón, se observó un doblete que integra para tres protones en la zona de metilo (1.01 ppm) asignado a los protones del carbón 17, debido a que éste es el único metilo que tiene un protón a tres enlaces para acoplarse con él y desdoblar la señal (figura 13).

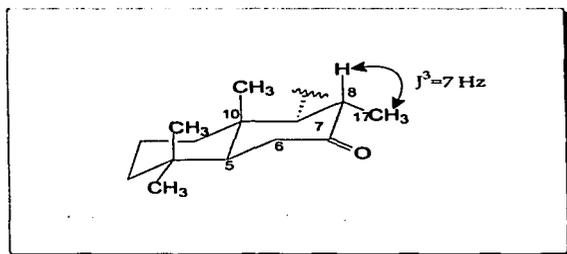


Figura 13: Acoplamiento protón-protón en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN.

Se observó al carbón 17 en 8.5 ppm de acuerdo con el espectro HETCOR, en el espectro DEPT se corroboró que esta señal corresponde a un metilo.

Gracias al acoplamiento observado con el metilo 17, en el experimento COSY, el H-8 se identificó como un multiplete en 2.79 ppm. A esta señal le correspondió el carbón en 51.0 ppm y en el DEPT se observó como doblete.

En 210.5 ppm se identifica la señal del carbonilo de cetona que se acopla en FLOCK con los protones de C-17 (figura 14) y con otros dos protones que se proponen como los protones del carbón 5 y 6, debido a que son los protones que le quedan a 3 y 2 enlaces respectivamente.

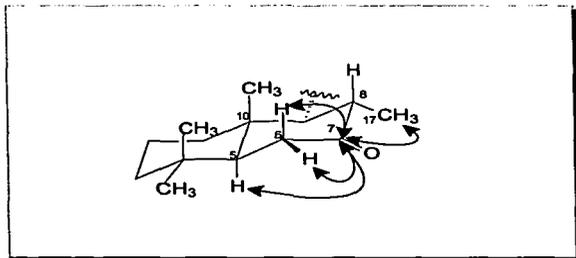


Figura 14: Acoplamiento carbón-protón en espectros de dos dimensiones FLOCK.

La señal del H-5 es un doble de dobles en 2.09 ppm, esta señal correlaciona con los protones de un metilo en NOESY, estos deben ser los del carbón 18 (figura 15); en el NOESY se ve que los protones del carbón 6 tienen diferentes acoplamientos y por lo tanto se puede identificar a cada uno. El protón 6  $\alpha$ -ecuatorial se observó en 2.22 ppm como un doble de dobles y correlaciona en NOESY con los protones del mismo metilo con el que correlacionó H-5 que debe ser CH<sub>3</sub>-18. El protón 6  $\beta$ -axial dio un triplete en 2.33 ppm y correlacionó en NOESY con los protones de un metilo que debe ser el metilo 19.

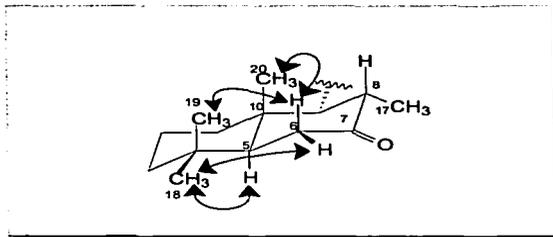


Figura 15: Acoplamiento espacial protón-protón en espectros de dos dimensiones NOESY.

Los metilos de 18 y 19 por estar sobre el mismo carbón tienen ambiente magnético parecido y por lo tanto sus desplazamientos también lo son ( $\delta$  0.83 y 0.90 ppm respectivamente). El metilo restante por asignar, el de C-20, se observa a  $\delta$  1.22 ppm.

Al identificar los protones 5, 6, 18, 19 y 20 se pueden determinar sus señales en  $^{13}\text{C}$  mediante el HETCOR y el DEPT donde se corrobora que el C-5 corresponde a un metino, el C-6 corresponde a un metileno y los carbonos 18, 19 y 20 son metilos.

El C-5 se acopla en FLOCK con una señal en el espectro de protón localizada a 1.41 ppm, que podría ser de H-1 ó H-3. Para diferenciar entre ellos se observa el espectro NOESY donde se ve que esta señal se acopla con los protones de los carbonos 18 y 19 y por lo tanto deben ser los protones del carbón 3 con quien se acopla C-5 (figura 16).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

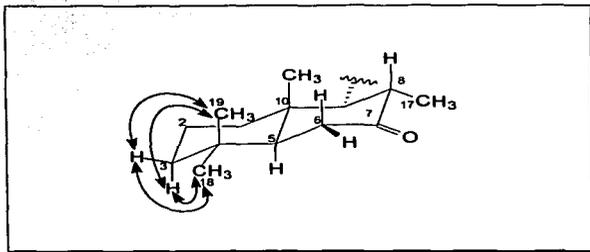


Figura 16: Acoplamiento espacial próton-carbón en espectros de dos dimensiones FLOCK.

El C-3 ( $\delta$  42.2 ppm) determinado a partir de la información anterior y del HETCOR se acopla a un enlace de distancia con dos señales de protones, por lo tanto los dos protones del metileno 3 son diferentes. El próton 3  $\alpha$ -axial dio un triplete de multipletes en 1.16 ppm y correlacionó en NOESY con los protones del metilo 18 (figura 17), el próton 3  $\beta$ -ecuatorial se observó en 1.41 ppm como un doblete de multipletes y correlaciona en NOESY con los protones del metilo 18 y 19 ya que le quedan a la misma distancia (figura 17).

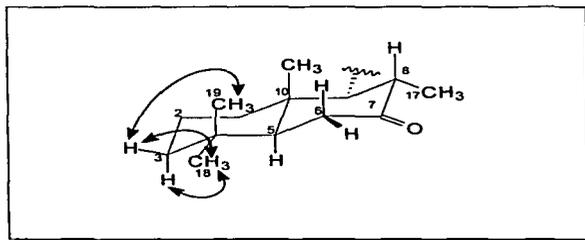


Figura 17: Acoplamiento espacial próton-próton en espectros de dos dimensiones NOESY.

El H-5 en NOESY correlacionó con una señal en 1.6 ppm que debe ser uno de los protones del carbón 1, ya que es el único cerca de él al que pudiera acoplarse; al buscar a que carbón correspondía en HETCOR esta señal, se encontró que está acoplada a un enlace de distancia con dos carbonos y por lo tanto en esa señal no sólo están los protones del carbón 1, sino también los del carbón 2. El carbón 1 ( $\delta$  32.6) correlacionó con dos protones, el protón 1  $\alpha$ -axial observado como un triplete de multipletes en 1.64 ppm y que en NOESY correlacionó con los protones 5 y 3  $\alpha$ -axial (figura 18). El protón 1  $\beta$ -ecuatorial, se observó en 1.55 ppm como un doblete de multipletes que correlacionó débilmente en NOESY con los protones del metilo 20. El C-2 ( $\delta$  19.3) correlacionó con dos protones en HETCOR. El protón 2  $\alpha$ -ecuatorial se observó como un doblete de multipletes en 1.50 ppm, que en NOESY correlaciona con los protones del carbón 3. El protón 2  $\beta$ - axial se observó en 1.68 ppm como un triplete de multipletes que correlaciona en NOESY con los protones de los carbonos 19 y 20 (figura 18).

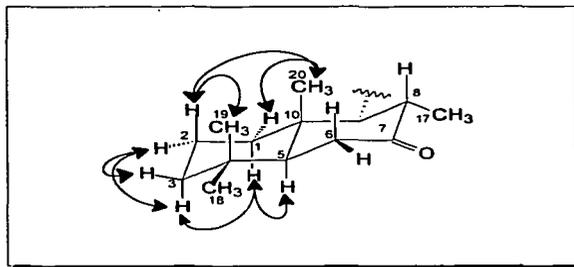


Figura 18: Acoplamiento espacial protón-protón en espectros de dos dimensiones NOESY.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

El protón 1  $\beta$ -ecuatorial mostró correlación en NOESY con un multiplete en 1.91 ppm que por la cercanía debe corresponder a los protones del carbón 11. Al buscar con que carbón se acoplan estos protones en el HETCOR se ven dos señales de carbón muy cercanas en 32.6 y 32.9 ppm, lo que hace pensar en la presencia de dos isómeros. En el COSY se ve la correlación de los protones de 11 con los protones del metileno 12 quienes se observan como un multiplete entre 2.1 y 2.3 ppm, y que en HETCOR corresponden a dos señales con desplazamiento químico en  $^{13}\text{C}$  muy similar, (señal grande en 24.0 y otra pequeña en 23.9 ppm). Esta diferencia en el tamaño de las señales indica que los isómeros se encuentran en diferente abundancia.

El único singulete en  $^{13}\text{C}$  arriba de 120 ppm debe ser el del carbón cuaternario 13 pues tiene hibridación  $\text{sp}^2$ . En el DEPT se observa un singulete pequeño en 81.7 y otro grande en 81.8 ppm que corresponden al carbón cuaternario 9 de los diferentes isómeros, que por estar cerca de un heteroátomo tiene el mayor desplazamiento de los carbonos cuaternarios, que están a alto campo.

Hay otros dos carbonos cuaternarios, una señal en 44.1 ppm correspondiente al carbón 10, identificado mediante su correlación en FLOCK con los protones de 20.

La señal en 34.0 ppm es del carbón 4 pues correlaciona en FLOCK con los protones del carbono 18 y 19 (figura 19).

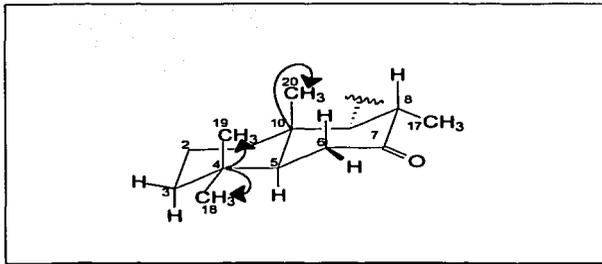


Figura 19: Acoplamiento espacial protón- carbono en espectros de dos dimensiones FLOCK.

En la zona de  $^{13}\text{C}$  correspondiente a metoxilos (50 ppm), se encontraron cuatro señales para metoxilo, dos chicas en 53.20 y 53.36 ppm y dos grandes en 53.45 y 53.73 ppm de donde se dedujo que teníamos cuatro isómeros. En HETCOR se encontraron los cuatro protones de los metoxilos, quienes también después de una ampliación se observaron como señales singuletes, las señales chicas en 3.242 y 3.245 ppm, y las señales grandes en 3.271 y 3.276 ppm.

En COSY se ve un acoplamiento entre los protones del metoxilo con una señal situada en 5.47 ppm, que debe corresponder al protón cetálico del carbón 15 de un par de isómeros (figura 20). Esta última señal a su vez se acopla en COSY con la señal de los protones de 16 (figura 20), quienes por su desplazamiento químico ( $\delta$  5.41 ppm) deben ser también de naturaleza cetálica ( $\delta$   $^{13}\text{C}$  108.38).

Arriba de 120 ppm en HETCOR se observan dos señales ( $\delta$  124.41 ppm señal grande,  $\delta$  124.72 ppm señal chica) para los isómeros de C-14 (dobletes en DEPT), sus protones se observaron en 5.68 ppm como un singulete ancho, el cual en HETCOR muestra acoplamiento con otro carbono, indicando dos protones de

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

diferente carbón en esta señal, uno de estos carbonos es C-14 y el otro es un carbón cetálico de  $\delta$  109.58 ppm que presentó el mismo tipo de acoplamiento y señal que los anteriormente descritos para C-16, por lo que esta señal se asigna al C-16 del otro par de isómeros. El H-16 para este par de isómeros acopla en COSY con la señal chica H-15 ( $\delta$  5.73) cuyo carbón está en 109 ppm, y con H-12 (figura-20). El carbono 16 está a un mayor desplazamiento que 15 como se observa en las señales del otro par de isómeros.

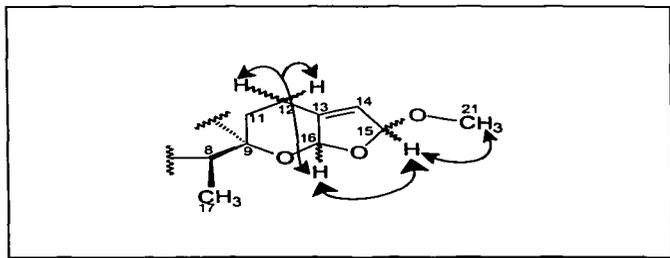


Figura 20: Acoplamiento protón-protón en espectros de dos dimensiones COSY.

Del análisis de la información anterior se puede concluir que se logró la transformación deseada generando un compuesto tetracíclico con el anillo de dihidrofurano presente en la molécula, sin embargo también se concluye que hay cuatro diastereoisómeros, claramente observables en  $^{13}\text{C}$ . En  $^1\text{H}$  solo se distinguen dos pares de ellos. Dado que los centros diastereoisoméricos se encuentran en los anillos C y D las señales que estos generan como son las de 11, 12, 15, 16 y las señales de los metoxilos, se ven dobleteadas ó bien como señales anchas.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

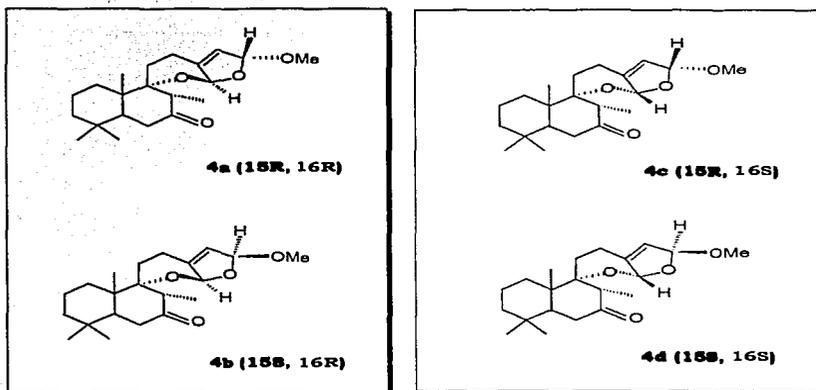


Figura 21: Los cuatro diastereoisómeros obtenidos.

Cada par de señales para H-15 y H-16 se acoplan en NOESY con un metoxilo (figura 22), se sabe que para que se pueda observar esta señal debe de estar cerca del metoxilo, por lo que debe de estar en el mismo plano del hidrógeno-16. Esto se cumple en los diastereoisómeros **4a** y **4d**.

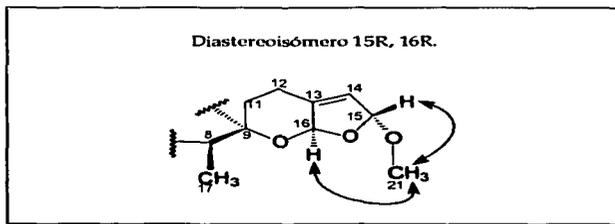


Figura 22: Acoplamiento protón-protón en espectros de dos dimensiones NOESY. La misma señal se debe obtener para el diastereoisómero 15S, 16S.

Además se ve una señal fuerte, en NOESY, de los protones de 15 con los de 16 para las señales grandes y un acoplamiento pequeño para las señales chicas, lo cual indica que dentro de cada señal también hay un diastereoisómero donde 15 y 16 están en el mismo plano (figura 23). En el mismo espectro se observa una señal fuerte entre 16 y un protón de 11. En NOESY este último protón no presenta interacción 1,3-diaxial con el protón de C-12 por lo que la configuración en este anillo debe ser bote.

El cambio más grande de ambiente energético en la molécula (ver modelado molecular), se debe al cambio de configuración en el carbón 16 de S a R. Debido a esto, en cada señal de H-15 y H-16 se observa un par de diastereoisómeros donde un par contiene las configuraciones 15R, 16R y 15S, 16R; el otro par contiene a 15R, 16S y a 15S, 16S. Es decir los dos diastereoisómeros con la misma configuración en 16 se observan en la misma señal de protón, lo que está de acuerdo con las observaciones de NOESY antes descritas para cada par de señales 15 y 16. Sin embargo, las señales observables en los espectros no se pudieron asignar a cada uno de los pares de isómeros, ya que ambos presentaron las mismas señales. Por lo tanto, se recurrió al modelado molecular para conocer la energía de los isómeros generados y proponer una configuración para cada una de las señales observadas en los espectros.

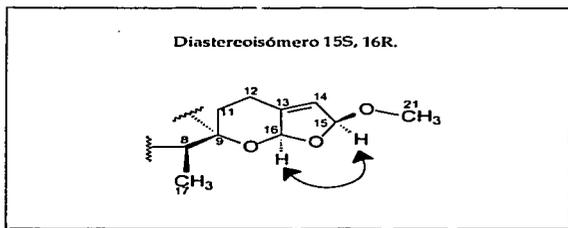


Figura 23: Acoplamiento protón-protón en espectros de dos dimensiones NOESY. La misma señal se debe observar para el diastereoisómero 15R, 16S.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

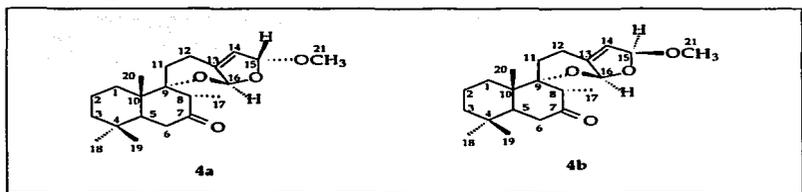


Figura 24: Diastereoisómeros 4a, 4b obtenidos en la electrooxidación de la hispanolona.

Tabla 3. Datos del espectro de RMN para los diastereoisómeros 4a y 4b (500 MHz para  $^1\text{H}$  RMN y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$  RMN,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

Posición 4a, 4b	$\delta$ C	$\delta$ H (J/Hz)	COSY (H $\rightarrow$ H)	FLOCK (H $\rightarrow$ C)	NOESY (H $\rightarrow$ H)
1 $\alpha$ ax	32.6 t	1.65, <i>tm</i> (13)	H-1 $\beta$ ec, 3 $\alpha$ ax.		H-1 $\beta$ ec, 2 $\alpha$ ec, 3 $\alpha$ ax, 5 $\alpha$ ax
1 $\beta$ ec	-	1.55, <i>dm</i> (10)	H-1 $\alpha$ ax		H-1 $\alpha$ ax, 11, 20
2 $\beta$ ax	19.3 t	1.68, <i>tm</i> (12.5)	H-2 $\alpha$ ec*		H-1 $\beta$ ec, 2 $\alpha$ ec, 3 $\beta$ ec, 19, 20
2 $\alpha$ ec	-	1.50, <i>dm</i> (10)	H-2 $\beta$ ax*, 3 $\alpha$ ax		H-1 $\alpha$ ax, 2 $\beta$ ax, 3 $\alpha$ ax, 3 $\beta$ ec
3 $\alpha$ ax	42.2 t	1.16, <i>tm</i> (13)	H-1 $\alpha$ ax, 2 $\alpha$ ec, 3 $\beta$ ec, 18, 19	C-1, 5	H-1 $\alpha$ ax, 2 $\alpha$ ec, 3 $\beta$ ec, 5 $\alpha$ ax, 18
3 $\beta$ ec	-	1.41, <i>dm</i> (12.5)	H-3 $\alpha$ ax	C-1, 5*	H-2 $\beta$ ax, 2 $\alpha$ ec, 3 $\alpha$ ax, 18, 19
4	34.0 s	-			
5	46.6 d	2.09, <i>dd</i> (14, 3)	H-6 $\beta$ ax, 6 $\alpha$ ec	C-7	H-1 $\alpha$ ax, 3 $\alpha$ ax, 6 $\alpha$ ec, 18
6 $\beta$ ax	39.6 t	2.33, t (14)	H-5, 6 $\alpha$ ec	C-5, 7, 10	H-6 $\alpha$ ec, 19, 20
6 $\alpha$ ec	-	2.22, <i>dd</i> (14, 3)	H-5, 6 $\beta$ ax	C-5, 7, 10	H-5 $\alpha$ ax, 6 $\beta$ ax, 18
7	210.5 s	-			
8	51.0 d	2.79, <i>m</i>	H-17, 20*	C-17	H-6 $\beta$ ax, 11, 12, 17, 20
9	81.84 s	-			
10	44.1 s	-			
11	32.69 t*	1.91, <i>m</i>	H-12		H-1 $\beta$ ec, 8, 12, 16*, 17, 20
12	24.07 t	2.1-2.3, <i>m</i>	H-11, 14	C-13	H-8, 11, 14, 17, 20
13	146.40 s	-			
14	124.41 d	5.68, ancho	H-12	C-15, 16	H-15, 16*
15	107.52 d	5.47, <i>s</i>	H-16		H-16, 21
16	108.38 d	5.41, <i>s</i>	H-15		H-11*, 14*, 15, 21
17	8.51 <i>q</i>	1.01, <i>dd</i> (7, 1)	H-8	C-7, 8	H-8, 11, 12
18	33.52 <i>q</i>	0.83, <i>s</i>	H-3 $\alpha$ ax	C-3, 4, 5, 19	H-3 $\alpha$ ax, 3 $\beta$ ec, 5 $\alpha$ ax, 6 $\alpha$ ec, 19
19	21.68 <i>q</i>	0.90, <i>s</i>	H-3 $\alpha$ ax	C-3, 4, 5, 18	H-2 $\beta$ ax, 3 $\beta$ ec, 6 $\beta$ ax, 18, 20
20	16.78 <i>q</i>	1.22, <i>s</i>	H-8*	C-1, 5, 9, 10	H-1 $\beta$ ec, 2 $\beta$ ax, 6 $\beta$ ax, 8, 11, 12, 19
21	53.45 <i>q</i>	3.271, <i>s</i>		C-15, 16	H-15, 16
	53.73 <i>q</i>	3.276, <i>s</i>			

\*No se pueden distinguir cual de las dos señal pertenece a los diastereoisómeros 4a y 4b. \*Señal sobrepuesta

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

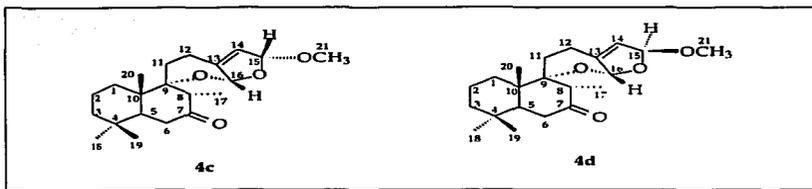


Figura 25: Diastereoisómeros 4c, 4d obtenidos en la electrooxidación de la hispanolona.

Tabla 4. Datos del espectro de RMN para los diastereoisómeros 4c y 4d (500 MHz para  $^1\text{H}$  RMN y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$  RMN,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)

Posición	4a, 4b	$\delta$ C	$\delta$ H (J/Hz)	COSY (H $\rightarrow$ C)	FLOCK (H $\rightarrow$ C)	NOESY (H $\rightarrow$ H)
1 $\alpha$ ax		32.6 t	1.65, <i>tm</i> (13)	H-1 $\beta$ ec, 3 $\alpha$ ax.		H-1 $\beta$ ec, 2 $\alpha$ ec, 3 $\alpha$ ax, 5 $\alpha$ ax
1 $\beta$ ec		-	1.55, <i>dm</i> (10)	H-1 $\alpha$ ax		H-1 $\alpha$ ax, 11, 20
2 $\beta$ ax		19.3 t	1.68, <i>tm</i> (12.5)	H-2 $\alpha$ ec*		H-1 $\beta$ ec, 2 $\alpha$ ec, 3 $\beta$ ec, 19, 20
2 $\alpha$ ec		-	1.50, <i>dm</i> (10)	H-2 $\beta$ ax*, 3 $\alpha$ ax		H-1 $\alpha$ ax, 2 $\beta$ ax, 3 $\alpha$ ax, 3 $\beta$ ec
3 $\alpha$ ax		42.2 t	1.16, <i>tm</i> (13)	H-1 $\alpha$ ax, 2 $\alpha$ ec, 3 $\beta$ ec, 18, 19	C-1, 5	H-1 $\alpha$ ax, 2 $\alpha$ ec, 3 $\beta$ ec, 5 $\alpha$ ax, 18
3 $\beta$ ec		-	1.41, <i>dm</i> (12.5)	H-3 $\alpha$ ax	C-1, 5*	H-2 $\beta$ ax, 2 $\alpha$ ec, 3 $\alpha$ ax, 18, 19
4		34.0 s	-			
5		46.6 d	2.09, <i>dd</i> (14, 3)	H-6 $\beta$ ax, 6 $\alpha$ ec	C-7	H-1 $\alpha$ ax, 3 $\alpha$ ax, 6 $\alpha$ ec, 18
6 $\beta$ ax		39.6 t	2.33, <i>t</i> (14)	H-5, 6 $\alpha$ ec	C-5, 7, 10	H-6 $\alpha$ ec, 19, 20
6 $\alpha$ ec		-	2.22, <i>dd</i> (14, 3)	H-5, 6 $\beta$ ax	C-5, 7, 10	H-5 $\alpha$ ax, 6 $\beta$ ax, 18
7		210.5 s	-			
8		51.0 d	2.79, <i>m</i>	H-17, 20*	C-17	H-6 $\beta$ ax, 11, 12, 17, 20
9		81.72 s	-			
10		44.1 s	-			
11		32.69 t*	1.91, <i>m</i>	H-12		H-1 $\beta$ ec, 8, 12, 16, 17, 20
		32.93 t*	-			
12		23.92 t	2.1-2.3, <i>m</i>	H-11, 14	C-13	H-8, 11, 14, 17, 20
13		146.83 s	-			
14		124.72 d	5.68, <i>ancho</i>	H-12	C-15, 16	H-15, 16*
15		109.00 d	5.73, <i>m</i>	H-16		H-16, 21
16		109.58 d	5.68, <i>s</i>	H-15		H-11, 14*, 15, 21
17		8.51 <i>q</i>	1.01, <i>dd</i> (7, 1)	H-8	C-7, 8	H-8, 11, 12
18		33.52 <i>q</i>	0.83, <i>s</i>	H-3 $\alpha$ ax	C-3, 4, 5, 19	H-3 $\alpha$ ax, 3 $\beta$ ec, 5 $\alpha$ ax, 6 $\alpha$ ec, 19
19		21.68 <i>q</i>	0.90, <i>s</i>	H-3 $\alpha$ ax	C-3, 4, 5, 18	H-2 $\beta$ ax, 3 $\beta$ ec, 6 $\beta$ ax, 18, 20
20		16.78 <i>q</i>	1.22, <i>s</i>	H-8*	C-1, 5, 9, 10	H-1 $\beta$ ec, 2 $\beta$ ax, 6 $\beta$ ax, 8, 11, 12, 19
21		53.20 <i>q</i>	3.242, <i>s</i>		C-15, 16	H-15, 16
		53.36 <i>q</i>	3.245, <i>s</i>			

\* No se pueden distinguir cual de las dos señal pertenece a los diastereoisómeros 4c y 4d. \*Señal sobrepuesta

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

*Cromatografía de gases y líquidos.*

Para poder determinar la posibilidad de una separación de los diastereoisómeros electrogenerados, se realizaron sendas cromatografías analíticas de gases y líquidos. Para esta última previamente se determinó el  $\lambda_{\max}$  de absorbancia en un espectro de ultravioleta (metanol). Se obtuvieron tres  $\lambda_{\max}$  a 204, 287 y 348 nm, con una absorbancia de 0.652, 0.210 y 0.185 respectivamente. Debido al limitado intervalo de longitudes de onda que maneja el detector UV del cromatógrafo de líquidos, no se alcanzó el  $\lambda_{\max}$  a 204 nm y se empleó el  $\lambda_{\max}$  de 287 nm. El cromatograma mostró tres de los cuatro diastereoisómeros a tiempos de retención (*tr*) de 0.517 min, 0.683 min y 1.617 min (figura 24). Debido a la poca separación entre los picos que aparecen a *tr*=0.517 y 0.683 min, y a que no se definen hasta la base, no sería posible separarlos empleando una columna preparativa bajo las condiciones que se utilizaron. Sin embargo los productos de los picos en *tr*=0.517 y 0.683 min si se pueden separar de los que se encuentran en el *tr*=1.617 min. Debido a la naturaleza química de los compuestos proponemos que un par de diastereoisómeros se encuentran en *tr*=0.517 y 0.683 mientras que el otro par está dentro del pico a *tr*=1.617, por lo que se podrían separar por pares. Esto concordaría con las observaciones realizadas en los espectros de RMN, donde las señales corresponden a pares de diastereoisómeros con la misma configuración en C-16.

La cromatografía de gases muestra una mejor separación que en la técnica de líquidos, debido a que tiene un mayor número de platos teóricos ( $10^6$  contra  $1.6 \times 10^2$  aproximadamente). Esto se refleja en una mayor diferencia en los tiempos de retención entre los picos. Sin embargo sólo se observan claramente dos picos a *tr*=13.336 min y 14.839 min (figura 26) correspondientes a los dos pares de diastereoisómeros observados en RMN. De estos análisis podemos concluir que los

diastereoisómeros electrogenerados solo se pueden separar y analizar por pares con la misma configuración en C-16.

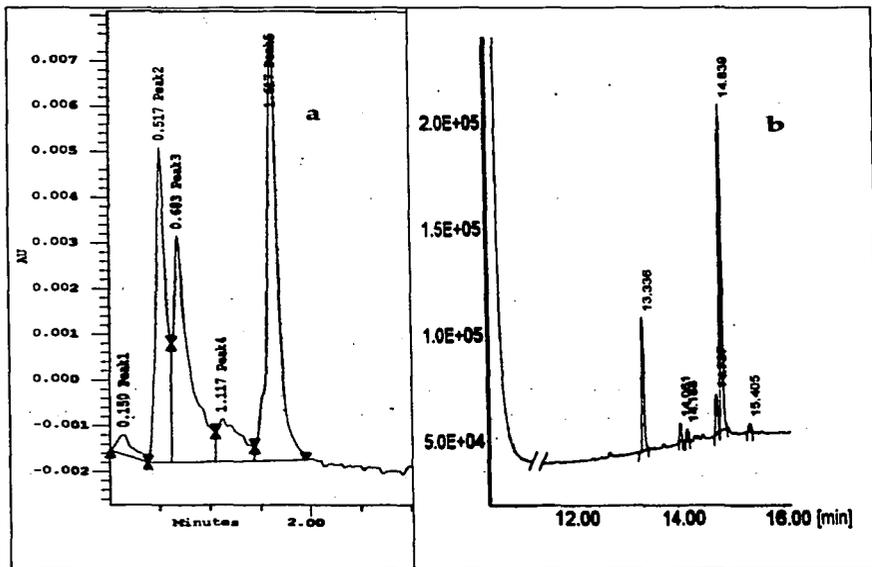


Figura 26: Espectros de cromatografía. a) de líquidos; b) de gases.

*Modelado molecular de los diastereoisómeros.*

Para llevar a cabo este modelado molecular se utilizó el Programa Gaussian 98 usando el método semiempírico AM1 (en colaboración con el Dr. Juan Antonio Cogordán IQ-UNAM).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Los resultados del modelado se ilustran en la siguiente tabla:

**Tabla 5. Resultados del modelado molecular para los productos de la electrooxidación de la hispanolona (una menor energía implica mayor estabilidad del producto).**

Diastereoisómero	Conformación del anillo C	Energía (Kcal)
<b>4a</b> (15R, 16R)	Bote	- 169.3205
<b>4b</b> (15S, 16R)	Bote	- 169.8342
<b>4c</b> (15R, 16S)	Bote	- 169.2801
<b>4d-1</b> (15S, 16S)	Bote	- 168.7505
<b>4d-2</b> (15S, 16S)	Silla	- 168.8910

Como se mencionó en el análisis de RMN, los diastereoisómeros deben encontrarse en pares y cada par debe contener la misma configuración para el C-16. Para saber cual de los pares es el más estable, se comparó el cambio en energía de los C-15S al cambiar la configuración del C-16 y lo mismo para los diastereoisómeros del C-15R.

De esta comparación observamos que el diastereoisómero 15S, 16R (**4b**) es más estable que 15S, 16S (**4d-2**<sup>1</sup>) por 943.2 cal. Comparando el otro par de diastereoisómeros **4a** y **4c** el diastereoisómero **4a** (15R, 16R) es más estable por 40.4 cal. Por lo tanto los diastereoisómeros más estables son los que tienen la configuración en el C-16R (15R, 16R (**4a**) y 15S, 16R (**4b**)).

<sup>1</sup> Se utilizó esta conformación debido a que es la más estable entre las dos. Los cálculos del modelado molecular se hacen al vacío y no toma en cuenta interacciones con el solvente, que pueden explicar porque en RMN no se observa la conformación de silla.

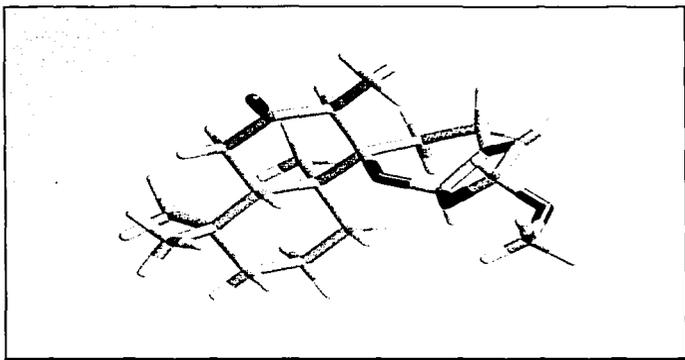


Figura 27: Modelo molecular del diastereoisómero 4a (15R, 16R)

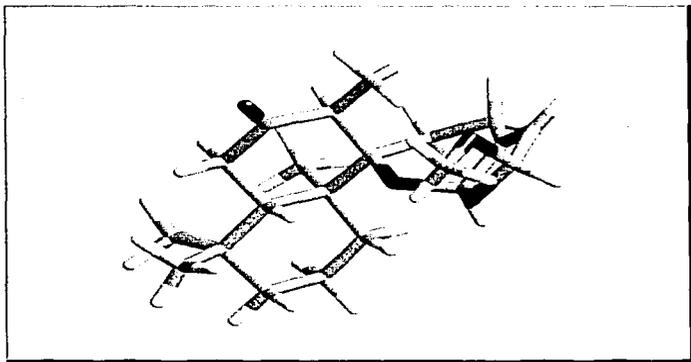


Figura 28: Modelo molecular del diastereoisómero 4b (15S, 16R)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

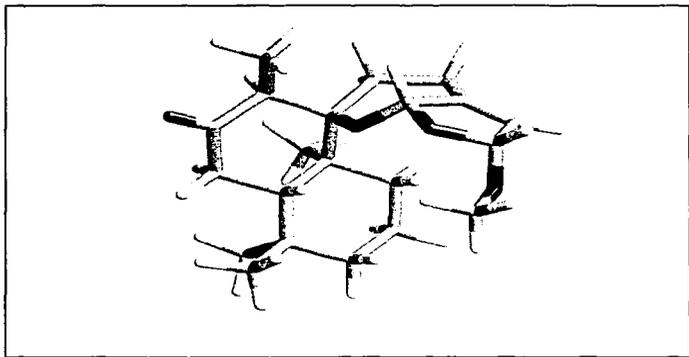
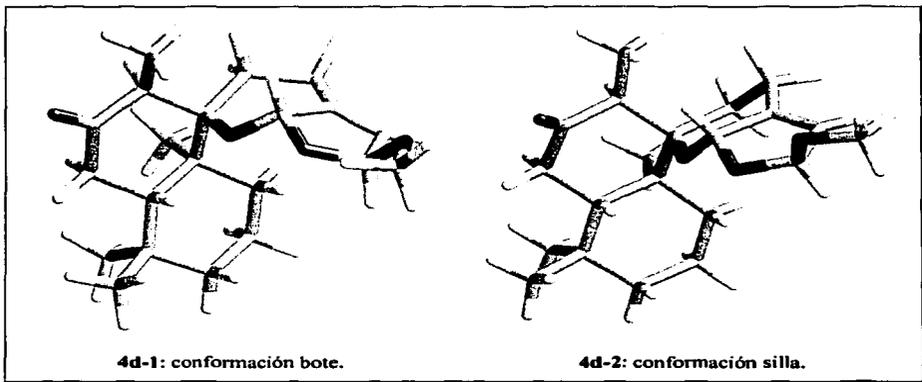


Figura 29: Modelo molecular del diastereoisómero 4c (15R, 16S)



4d-1: conformación bote.

4d-2: conformación silla.

Figura 30: Modelo molecular del diastereoisómero 4d (15S, 16S)

FALLA DE ORIGEN

Se puede observar que la mayor parte de las estructuras modeladas reflejan la evidencia experimental de que la conformación preferida en el anillo C es bote y solo en un diastereoisómero tiene mayor estabilidad (por 140.5 cal) la conformación de silla. Sin embargo la diferencia en energías no es la suficiente para ser definitiva y un efecto del disolvente podría explicar por que no se observa esta conformación.

*Efecto de la temperatura de reacción en la diastereoreactividad de la reacción*

Para analizar el efecto de la temperatura en la diastereoselectividad de la reacción, realizamos la electrooxidación de la hispanolona a diferentes temperaturas, obteniendo los siguientes resultados:

**Tabla 6.** Resultados de la electrooxidación de la hispanolona en la celda empleada. Tiempo de reacción 6 min. 45 s.,  $i_p = 10 \text{ mA/cm}^2$ , Hispanolona = 100 mg.

Disolvente.	Temperatura (°C).	Rendimiento <sup>1</sup>	Diastereoisómeros	
		(%)	4c y 4d <sup>2</sup> (%)	4a y 4b <sup>2</sup> (%)
MeOH <sub>dest.</sub>	-45	85.9	17.74	82.26
MeOH <sub>anh.</sub>	-22	*No determinado	52.37	47.63
MeOH <sub>dest.</sub>	-22	42.04	44.15	55.85
MeOH <sub>dest.</sub>	0	61.41	15.73	84.27
MeOH <sub>dest.</sub>	Ambiente (20)	57.66	7.45	92.55
MeOH <sub>dest.</sub>	40	45.7	36.36	63.64
MeOH <sub>dest.</sub>	60	53.9	26.82	73.17

<sup>1</sup>Determinado después de la cromatografía flash. <sup>2</sup>Determinado por la integración de los metoxilos en espectros de RMN<sup>1</sup>H.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

De estos resultados a diferentes temperaturas podemos observar que uno de los pares siempre es el mayoritario (metoxilo  $\delta = 3.271$  y  $3.276$  ppm), mientras que el otro par sufre variaciones muy fuertes en la intensidad de la señal del metoxilo ( $\delta = 3.242$  y  $3.245$  ppm). El par de diastereoisómeros mayoritario, debido a la estabilidad que presenta siempre estará favorecido sin importar la variación de la temperatura y por lo tanto se le asigna como el par más estable, que de acuerdo con el modelado molecular es el par de 15R, 16R (**4a**) y 15S, 16R (**4b**).

**VI. CONCLUSIONES**

### CONCLUSIONES.

- Se llevó a cabo la metoxilación del furano obteniendo los mejores rendimientos a densidades de corriente bajas en la celda que se empleó en nuestro laboratorio.
- Se realizó la electrooxidación de la hispanolona obteniendo cuatro diastereoisómeros, sin embargo en <sup>1</sup>H-RMN sólo se observaron dos grupos de señales que corresponden a dos pares de diastereoisómeros.
- Experimentalmente se favorecieron los diastereoisómeros más estables, que de acuerdo con el modelado molecular fueron 15R, 16R y 15S, 16R.
- La electrooxidación de la hispanolona se realizó a diferentes temperaturas, donde se observó que al cambiar la temperatura de reacción se modificaba la proporción de los diastereoisómeros.
- A temperatura ambiente se observó la mejor diastereoselectividad (92:7), lo anterior implica que la reacción no está controlada cinéticamente sino termodinámicamente y la disminución de la temperatura no ayuda a la diastereoselectividad de la reacción.
- Esta reacción es selectiva dependiendo de la temperatura y es fácil de realizar por la vía electroquímica sin perder la estereoquímica del resto de la molécula. Es importante destacar que la reacción comienza con un producto natural abundante que tiene una estereoquímica dada que no se ve alterada por el método electroquímico.

**VII. ANEXOS**

**ANEXO 1***Técnica empleada para el secado del metanol*

Las impurezas mas comunes en los alcoholes son aldehídos o cetonas y agua.

Los aldehídos y cetonas pueden ser removidas por adición de pequeñas cantidades de sodio metálico y a reflujo por dos horas seguido de una destilación.

El agua puede ser removida de igual manera, pero es preferible el uso de magnesio metálico en lugar de sodio porque de esta forma es más insoluble el hidróxido, por lo tanto cambiando el equilibrio mas completamente del metal al metálico hidróxido.

El magnesio debe ser activado con yodo y el agua contenida debe ser baja, de lo contrario el magnesio será desactivado.

Secado del metanol (500mL): 50 mL de metanol destilado se colocan en un matraz bola de 500 mL y se adicionan de Mg (2.5g) y I<sub>2</sub> (250mg) manteniéndolo en agitación durante dos horas. Una vez transcurridas dos horas, se adicionan 450mL de metanol destilado y se agita mínimo 3 horas. Finalmente se destila el metanol ya seco (p.eb. 59°C).<sup>33</sup>

**ANEXO 2***Técnica para calcular el área del electrodo de trabajo (Pt)*

Para calcular el área del electrodo de trabajo que es una malla muy fina de platino (figura 11, pag 32) se midió el radio del cilindro y la altura del mismo, de donde:

$$h = 2 \text{ cm}$$

$$r = 1.8 \text{ cm}$$

$$\text{área de un cilindro (sin tapas) } (A) = 2 \pi r h$$

Por lo tanto el área del cilindro es igual a:

$$A = 22.6195 \text{ cm}^2$$

Posteriormente se calculó el área aproximada de los agujeros, para lo cual se observaron estos con un cuenta hilos y se obtuvo la siguiente información:

Por cada  $\text{mm}^2$  se tienen 400 celdas unitarias (figura 31), y por lo tanto en un área de  $22.6195 \text{ cm}^2$  hay aproximadamente 904 778.7 celdas unitarias.

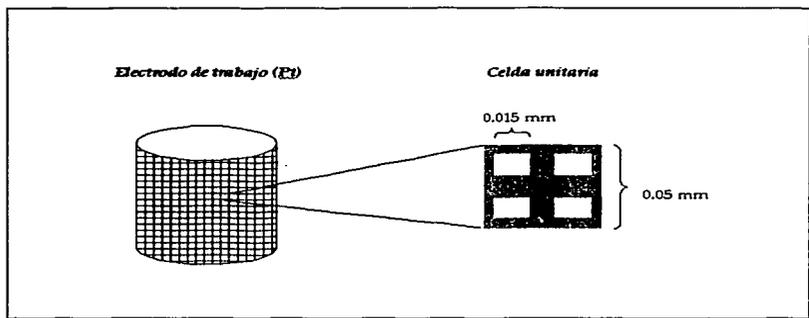


Figura 31: Electrodo de trabajo y la celda unitaria de su maya .

De acuerdo con la figura 31 se calculó el área metálica en el electrodo de trabajo:

$$\begin{aligned} \text{Área de la celda unitaria sin restarle el área de los agujeros} &= (0.05\text{mm})(0.05\text{mm}) \\ &= 0.0025 \text{ mm}^2 \quad (a) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Área de los agujeros en una celda unitaria} &= 4 (0.015\text{mm})(0.015\text{mm}) \\ &= 0.0009 \text{ mm}^2 \quad (b) \end{aligned}$$

$$\text{Área metálica en una celda unitaria} = (a) - (b) = 0.0025 - 0.0009 = 0.0016 \text{ mm}^2$$

Finalmente como el área metálica del electrodo de trabajo es igual al área metálica de una celda unitaria por el número de celdas que hay el electrodo, por lo tanto:

$$\begin{aligned} \text{Área metálica del electrodo de trabajo} &= 0.0016 \text{ mm}^2 \times 904\,778.7 \text{ celdas unitarias} = \\ &= 1447.646 \text{ mm}^2 = 14.477 \text{ cm}^2 \end{aligned}$$

Por lo tanto el área efectiva del electrodo fue de  $15 \text{ cm}^2$  aproximadamente.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

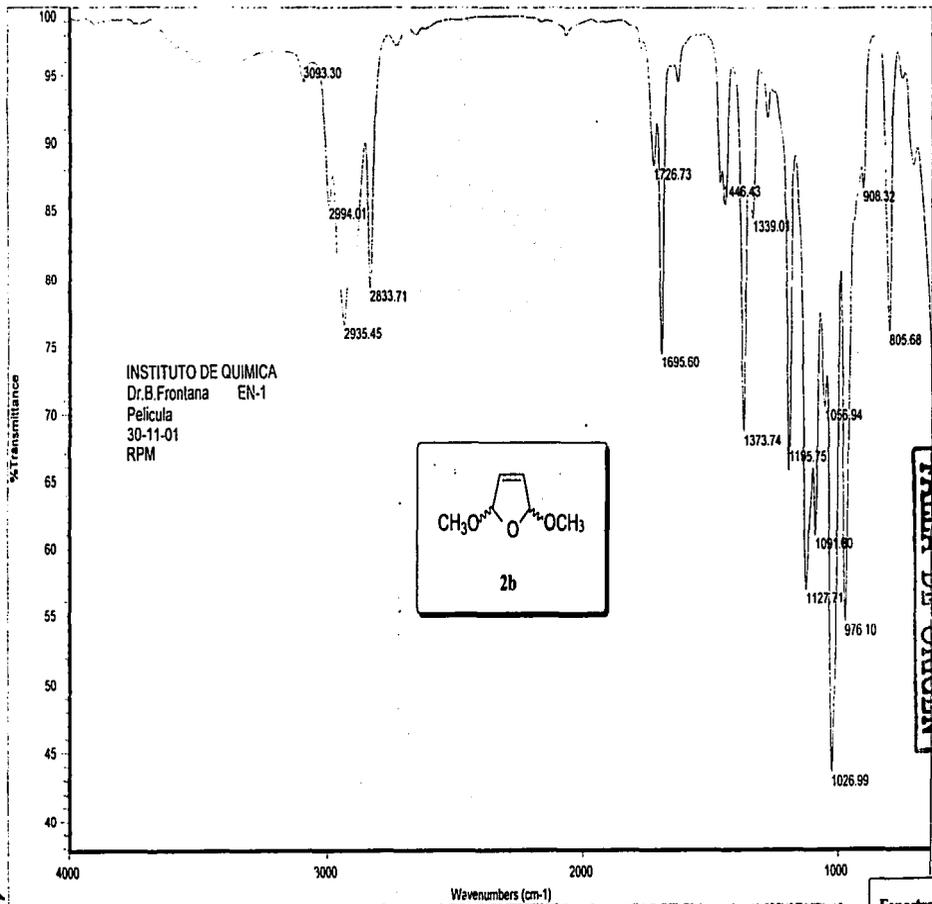
**VIII. REFERENCIAS**

## REFERENCIAS

- 1 Tallec A., *Electrochimie Organique*, Ed. Masson France, (1985).
- 2 Lund H., Baizer M.M., *Organic electrochemistry*, 3ª ed, Edit. Marcel Dekker Inc., New York, (1991), p. 1314-1315; a) 720.
- 3 Savana G., Piozzi F., *Heterocycles*, 9 (1978) 257; a) 257-261.
- 4 W. S. Cheung, H. N. C. Wong, *Tetrahedron*, 55 (1999), 11001
- 5 Chang Raymond, *Química*, Editorial Mc. Graw-Hill, E.U., (1992), 777-780.
- 6 Strobel Howard A., *Instrumentación química*, Editorial Limusa, México, (1982), 552.
- 7 Vassos Basil H.; Galen W. Ewing, *Electroquímica analítica*, Editorial Limusa, México, (1987), p. 27. a) p. 16-25.
- 8 [http://teleline.terra.es/personal/acarva/electroanalitica\\_.htm](http://teleline.terra.es/personal/acarva/electroanalitica_.htm)
- 9 José M. Pingarrón Carrazón, Pedro Sánchez Batanero, "Química electroanalítica. Fundamentos y aplicaciones", Editorial Síntesis, España, (1999), p. 25-27
- 10 Allen J. Bard, Larry R. Faulkner, "Electrochemical methods. Fundamentals and applications", 2ª Edición, Editorial John Wiley & Sons, Inc., E.U., (2001), p. 21
- 11 Carlos Eduardo Frontana Vazquez, "Estudio electroquímico de metilconacytona y sus derivados metilados a pH impuesto en acetonitrilo", Tesis, (2001), F.Q., U.N.A.M., p. 20-21.
- 12 Tatsuya Shono, *Electroorganic Synthesis*, Editorial Academic Press Inc., U.E., (1991), p. 11.
- 13 Gilbert H. Ayres, *Análisis Químico Cuantitativo*, 2ª Edición, Editorial Harla, E.U., (1970), 513-515,557
- 14 Robert S. Atkinson, *Stereoselective Synthesis*, Editorial John Wiley & Sons, U.E., (1997), p. 12-15.
- 15 Fessenden, R. J.; Fessenden, J. S., *Química orgánica*, 2ª Edición; Editorial Iberoamericana, E.U., (1982), 905-913.
- 16 McCrindle, R., y K. H. Overton, *The chemistry of cyclic diterpenoids in: advances in organic chemistry. Methods and Results*, Vol. 5, New. York: Interscience (1965), p. 47

- 17 Abigail Aguilar, *Herbario medicinal del IMSS*, México, Editado por el IMSS, (1994).
- 18 Rodríguez-Hahn L., Esquivel B., Cárdenas J., In. J.T. Arnason Ed., *Phytochemistry of Medicinal Plants*, Plenum Press, New York, (1995); Rodríguez B., Mg de la Torre, Domínguez G., Perales A., Simmonds M., Blaney W., *Tetrahedron*, 50/47 (1994) 13553-66.
- 19 J. Anderson, M. Cole, L. Fellows, S. Ley, R. Sheppard, M. Simmonds; *Tetrahedron Letters*, 30/35 (1989) 4737-40.
- 20 García-Alvarez, Pérez-Sirvent, L., M. C.; Rodríguez, B.; Bruno, M.; Savona, G.; *An. Quim., Ser. C*, 77, (1981), 316-319.
- 21 Marco, J. L. ; Rodríguez, B. *An. Quim., Ser. C*, 79, (1983), 56-61
- 22 Wang, E. S.; Luo, B. S.; Mak, T. C. W.; Choy, Y. M.; Wong, H. N. C. *Tetrahedron Lett.*, 35, (1994) 7401-7404.
- 23 Chang H. M. y But P. P. H. *Pharmacol Appl. Clin. Materia Med.* 2, (1987), 989.
- 24 Hon, P. M.; Wang, E. S.; Lam, S. K. M.; Choy, Y. M.; Lee, C. M.; Wong, H. N. C. *Phytochemistry* 33, (1993) 639-641.
- 25 Xu, H. M. Lee, C. M., Hon, P. M. y Chang, H. M. *Acta Pharmac. Sin.* (inpress) (1993).
- 26 Jones, D. G., e Imperial Chemical Industries Ltd. Brit., patente 595041; C. A. 42 (1948) 2992.
- 27 Clauson-Kaas, N., Limborg, F., y Fakstorp, J., *Acta Chem. Scand.* 2 (1948) 109.
- 28 Clauson-Kass N., Limborg F., Glens K., *Acta Chem. Scand.*, 6 (1952) 531-534
- 29 Hobart H. Willard, Lynne L. Merrit, Jr., John A. Dean, Frank A. Settle, Jr., *Métodos Instrumentales de Análisis*, 7<sup>ma</sup> Edición; Grupo Editorial Iberoamericana, E.U., (1991), 413-454.
- 30 Charles J. Pouchert, *The Aldrich Library of FT-IR Spectra Vapor Phase*, Volumen 3, Aldrich Chemical Company, Inc., U.E., (1989), p. 317 D.
- 31 Charles J. Pouchert, Jacalynn Behnke, *The Aldrich Library of <sup>13</sup>C and <sup>1</sup>H FT NMR Spectra*, Volumen 1, Aldrich Chemical Company, Inc., U.E., (1993), p. 389 B.
- 32 Nakanishi koji, *Infrared absorption spectroscopy -practical-*, Holden-Day, Inc., U.E., (1962), Tabla 1 Alcanos p. 20-24.
- 33 Perrin, Douglas Dalzell. *Purification of laboratory chemicals*, Oxford, (1988), p. 391

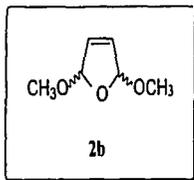
**IX. ESPECTROS**



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

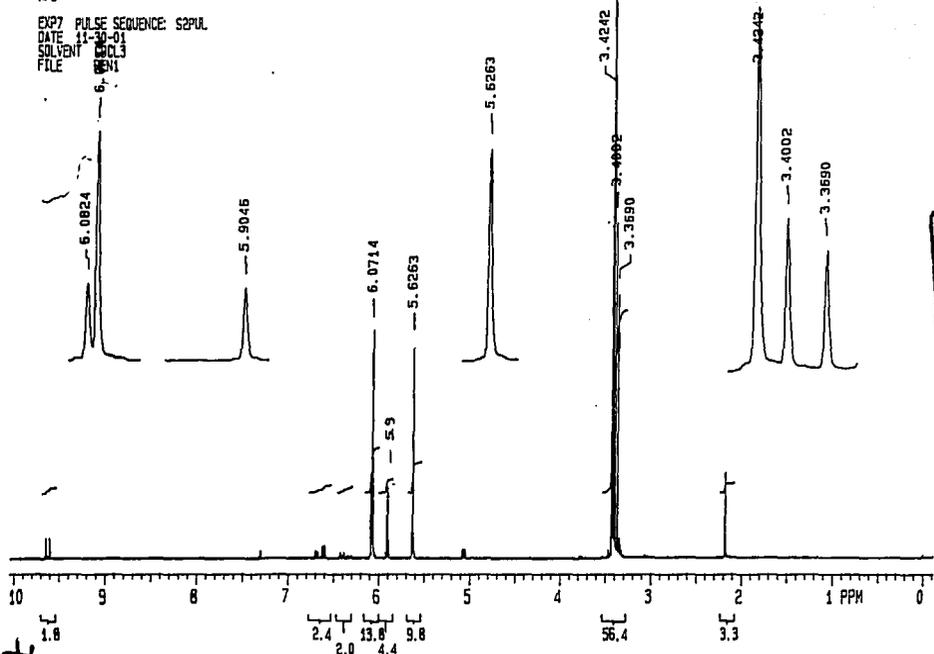
Espectro 1

69



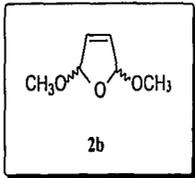
DR. BERNARDO FRONTANA  
ELIZABETH MENDOZA  
13-7 200MHZ  
APG

EXP7 PULSE SEQUENCE: S2PUL  
DATE 11-30-01  
SOLVENT CDCl3  
FILE BEN1



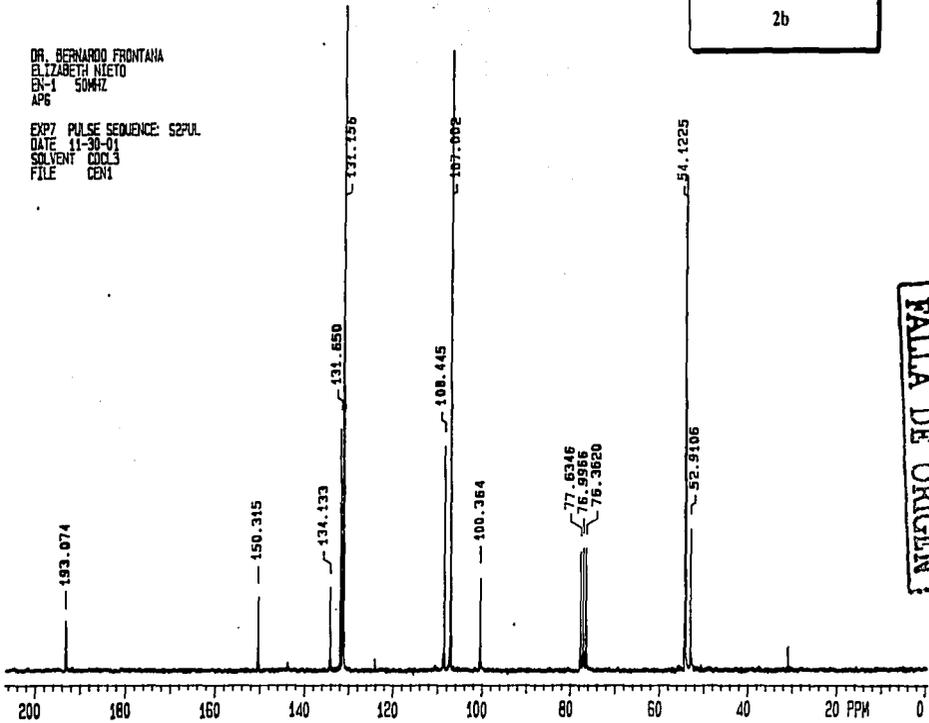
**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**Espectro 2**



DR. BERNARDO FRONZANA  
 ELIZABETH NIETO  
 EN-1 50MHz  
 APS

EXP7 PULSE SEQUENCE: S2PUL  
 DATE 11-30-01  
 SOLVENT CDCl3  
 FILE DEN1



TESIS COM  
 FALTA DE ORIGEN

Espectro 3

17

# TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Espectro 4

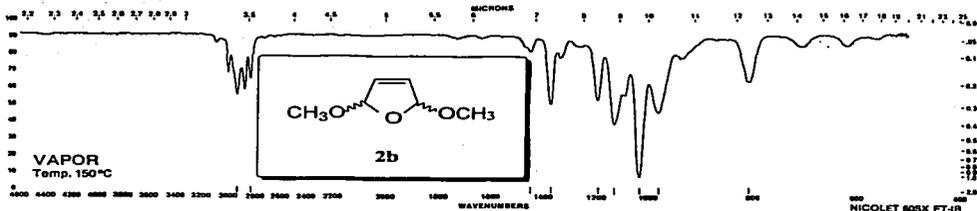
D13410-4 CAS [332-77-4]  
2,5-Dimethoxy-2,5-dihydrofuran

FW 130.14  
bp 160-162°C  
d 1.073

Fp 117°F  
n<sub>D</sub> 1.4339

FT-IR I, 1,240C  
IR III, 141C  
NMR II, 1,203A

12940.2	1374.0	1036.5
2841.7	1198.1	982.3
1452.6	1135.7	810.4



Espectro 5

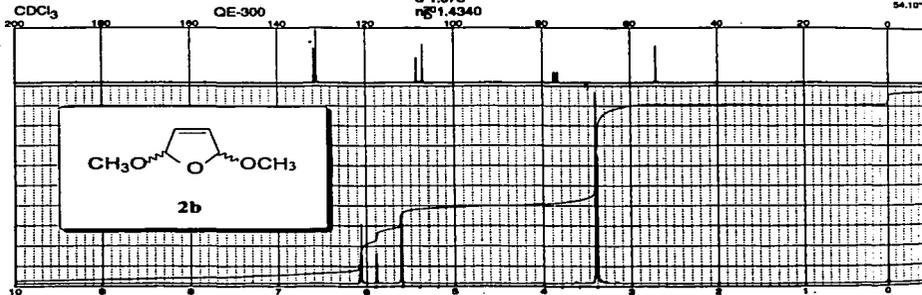
Aldrich D13,410-4 CAS [332-77-4]  
2,5-Dimethoxy-2,5-dihydrofuran, 99%,  
mixture of *cis* and *trans*

C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>  
FW 130.14  
bp 161°C  
d 1.073  
n<sub>D</sub> 1.4340

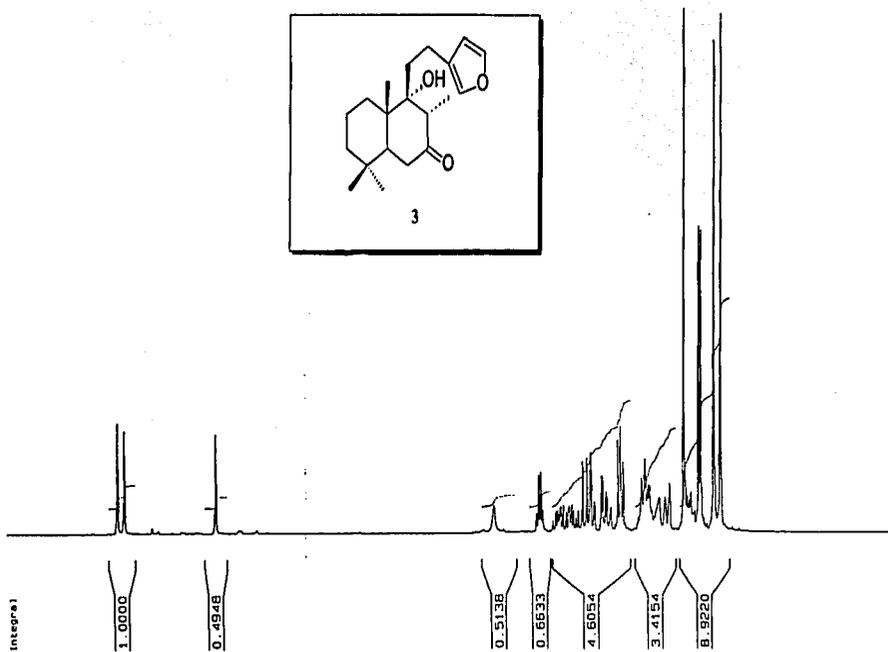
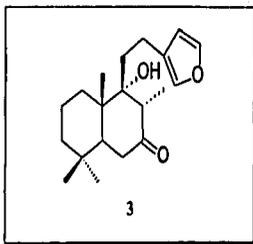
Fp 117°F

60 MHz: 1,203A  
FT-IR: 1,240C  
VP-FT-IR: 3,317D

131.73*
131.24*
108.56*
107.11*
84.17*
54.10*



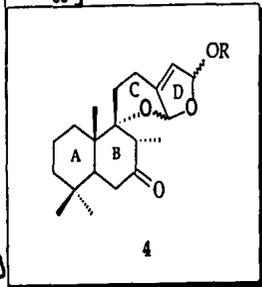
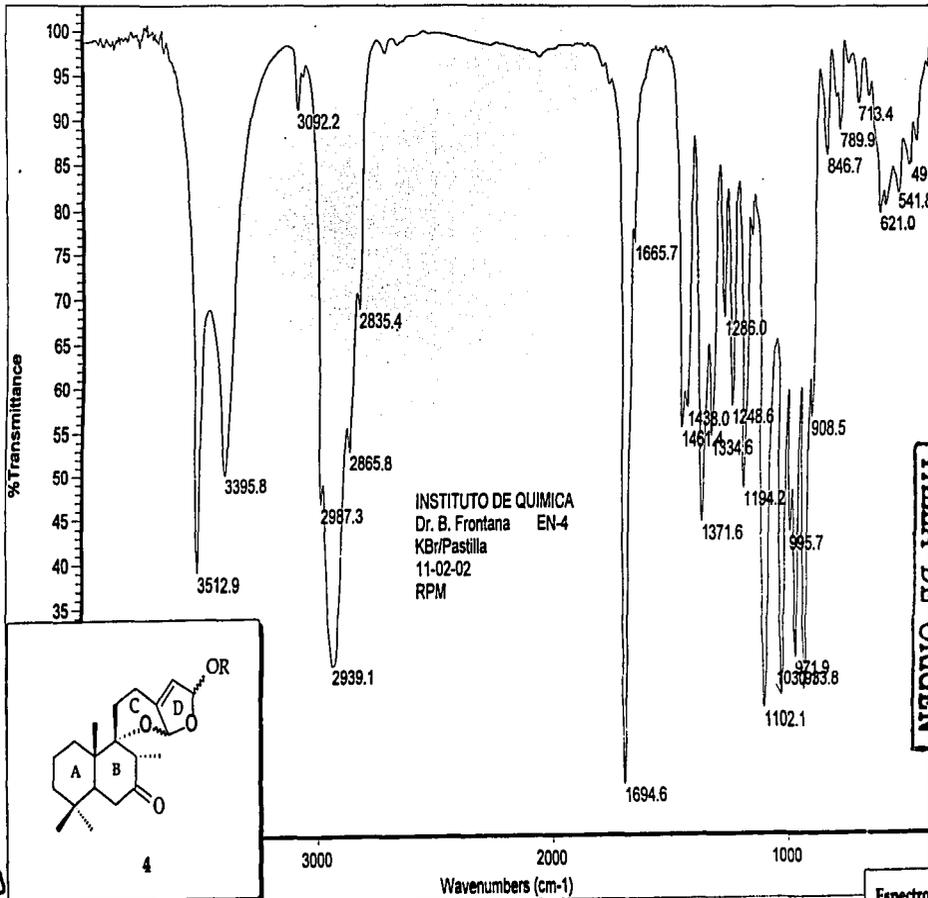
U.N.A.M. Instituto de Química ICH  
Dr. B. Frantona EN-11  
300 MHz  
disolvente: acetone-d6



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Espectro 6

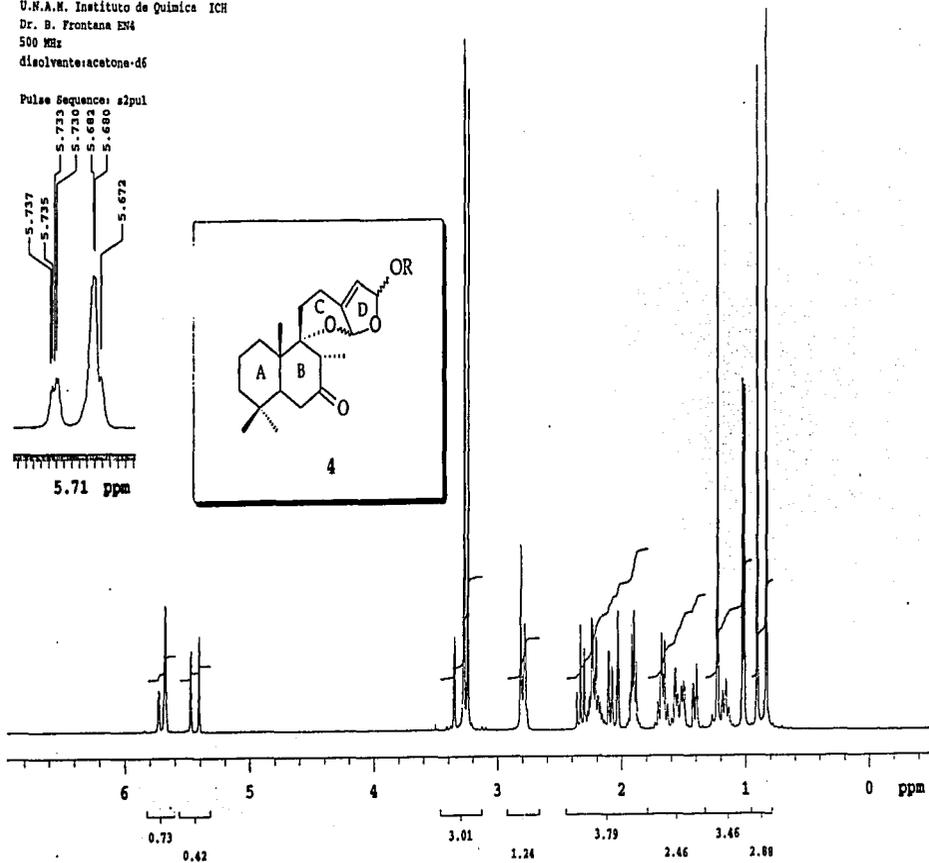
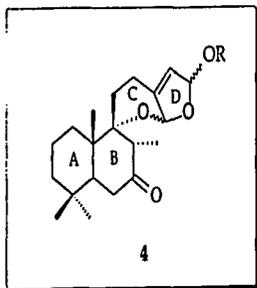
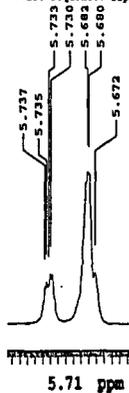


TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Espectro 7

U.N.A.M. Instituto de Química ICH  
Dr. B. Frontana EN4  
500 MHz  
disolvente: acetone-d6

Pulse Sequence: s2pul

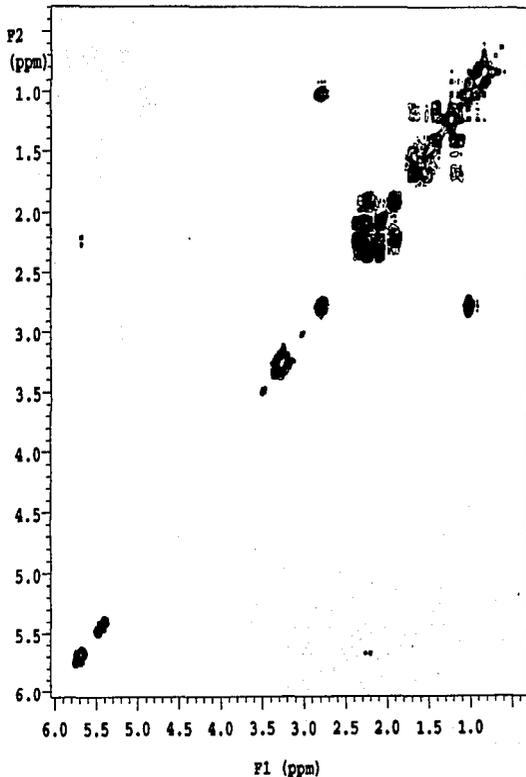
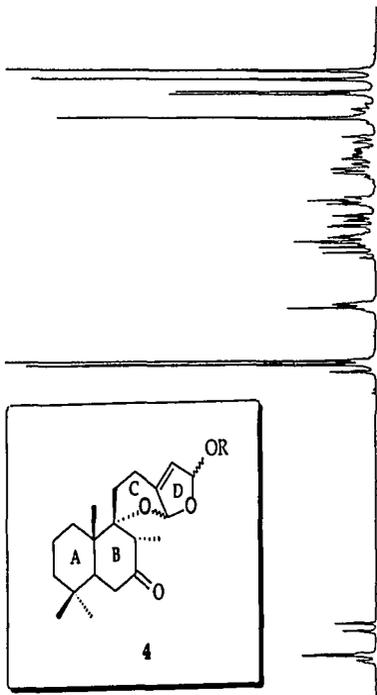


57

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Espectro 8

U.N.A.M. Instituto de química ICH  
Dr. B. Frontana EM-4  
300 MHz  
disolvente: acetone-d6  
cosy

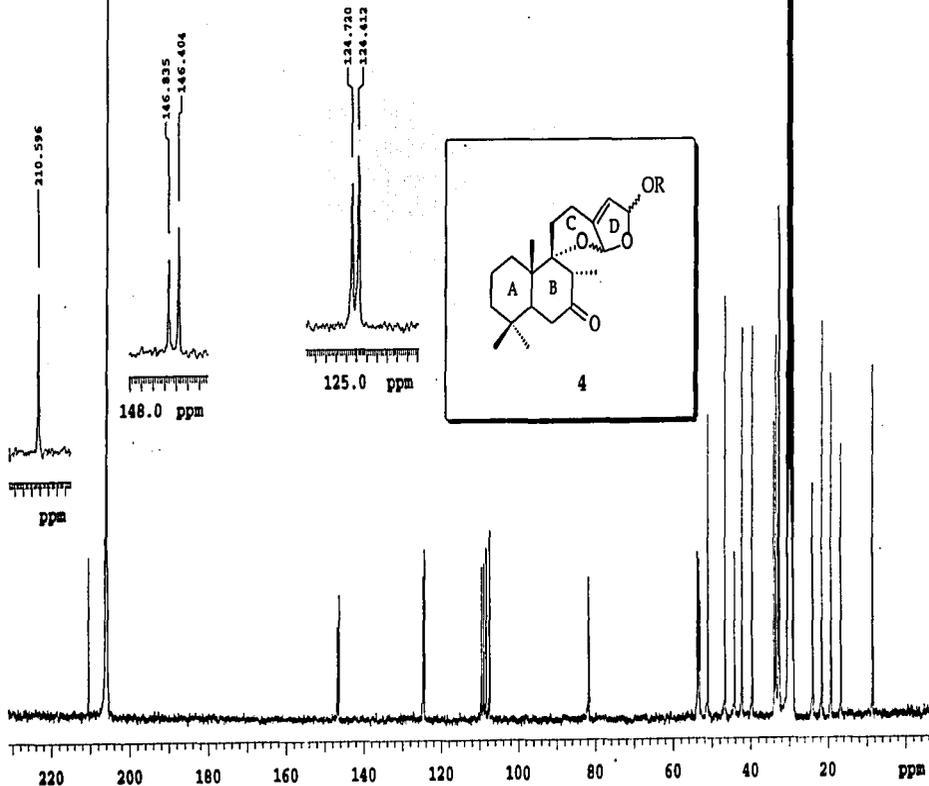


97

TESIS CON  
FOLIO DE ORIGEN

Espectro 9

U.N.A.M. Instituto de Química ICH  
dr. B. Frontana EN-4  
75 MHz  
disolvente: acetone-d6

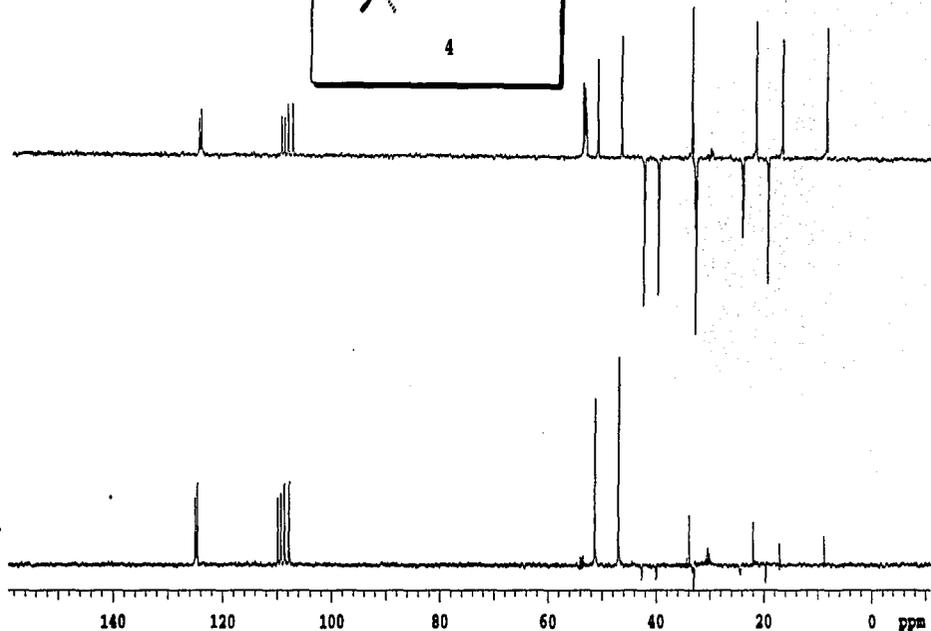
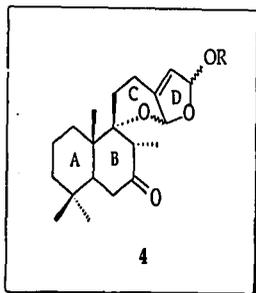


77

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Espectro 10

U.N.A.M. Instituto de Química ICH  
Dr. B. Frontana EN-4  
75 MHz  
disolvente: acetone-d<sub>6</sub>



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Espectro 11

87

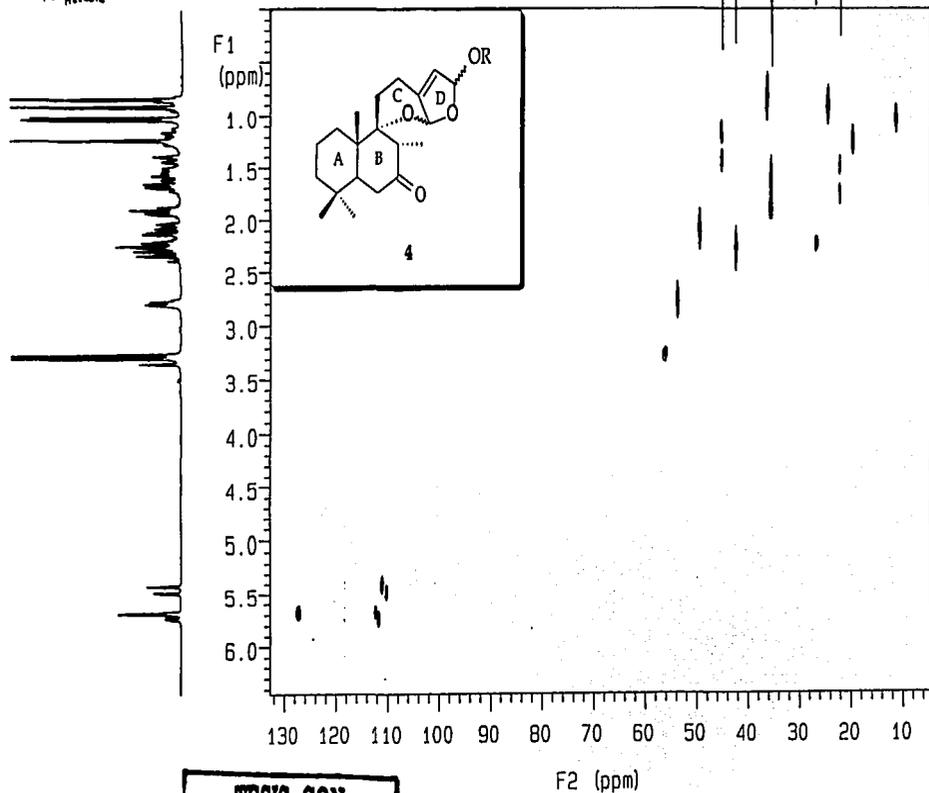
U.N.A.M. Instituto de Química ICH

Dr. B. Frontana EN-4

300 MHz

disolvente: acetone-d6

Hitcom

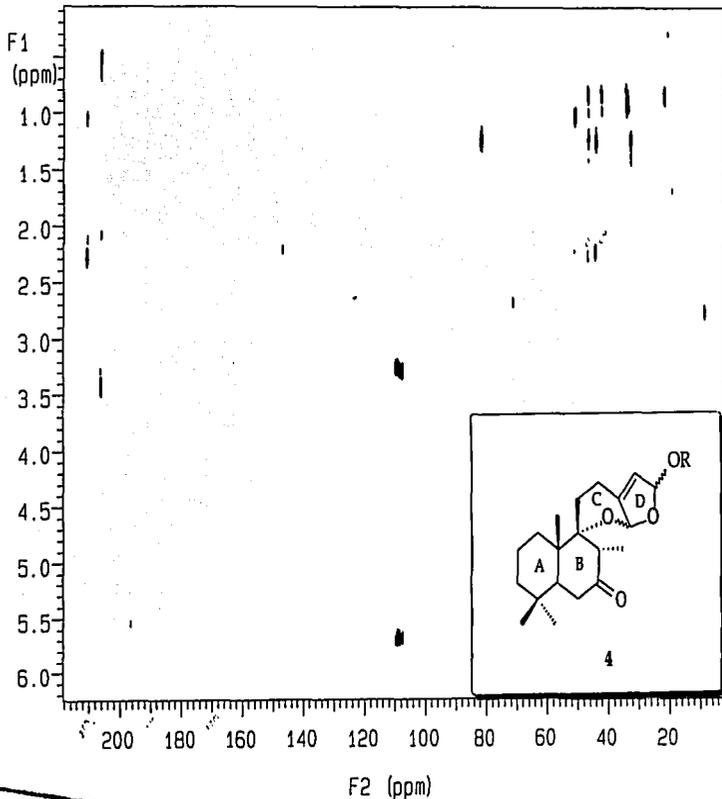
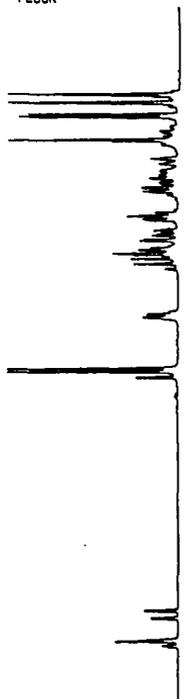


bt

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Espectro 12

U.N.A.M. Instituto de Química ICH  
Dr. B. Frontana EN4 2a. muestra  
75 MHz  
disolvente: acetone-d6  
FLOCK



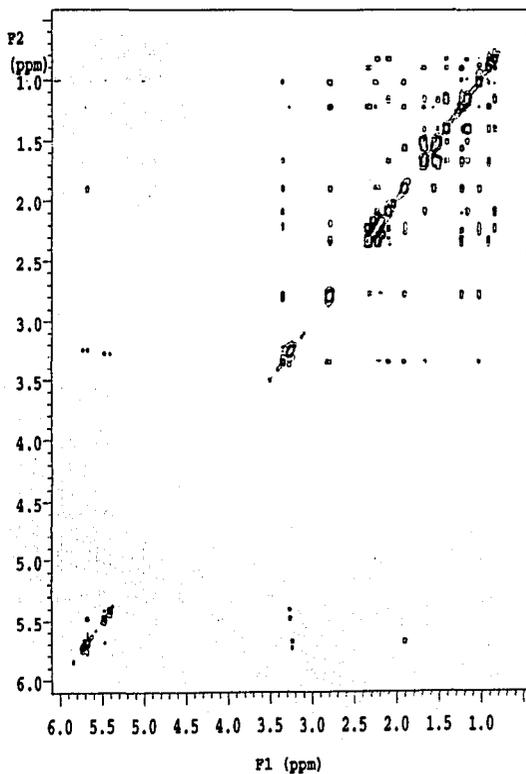
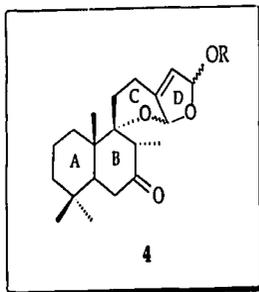
8

TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN

Espectro 13

U.N.A.M. Instituto de Química ICH  
Dr. B. Frontana EM  
500 MHz  
disolvente: acetone-d6  
noesy

Pulse Sequence: noesy



100

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Espectro 14