



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

**FACULTAD DE QUIMICA**

*“Transformaciones semisintéticas de  
Productos Naturales:  
Kaurenos y Quinonas”*

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**P R E S E N T A:**

**PERLA LETICIA CRUZ MONDRAGÓN**



MÉXICO D. F.

2007



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

## **JURADO ASIGNADO**

**Presidente:** M. en C. José Manuel Méndez Stivalet

**Vocal:** Dr. Francisco Hernández Luis

**Secretario:** Dr. Raúl G. Enríquez Habib

**1er. Suplente:** Dra. Josefina Elizalde Torres

**2º. Suplente:** M. en C. José Fausto Rivero Cruz

Este trabajo se realizó en el laboratorio 1-5 del Instituto de Química, UNAM

Asesor: **Dr. Raúl Guillermo Enríquez Habib**      Supervisor Técnico: **Dra. Ma. Concepción Lozada García**

Sustentante:  
**Perla Leticia Cruz Mondragón**

## **AGRADECIMIENTOS**

Al **Instituto de Química**, por el apoyo recibido en la realización de ésta tesis

Al **Personal técnico de Instituto de Química**, por el apoyo brindado en las determinaciones espectroscópicas y espectrofotométricas.

Al **CONACyT** y la **Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA)**

por el apoyo económico recibido durante la realización de esta tesis.

Al **Dr. Benjamín Ortiz Mendoza**, al **Dr. Manuel Soriano García**

del Instituto de Química,

y al

**Prof. Williams Reynolds**

de la Universidad de Toronto, Canadá,

por su valiosa ayuda en la realización de ésta tesis.

A la **Dra. Ma. Concepción Lozada García**, por el apoyo brindado.

En particular agradezco al **Dr. Raúl G. Enríquez Habib**, por la dirección de ésta tesis.

## **DEDICATORIAS**

Para mis padres **GLORIA MONDRAGÓN** y **ANTONIO CRUZ**

Para mis hermanos **ROBERTO, GABRIELA, GERARDO** y **BLANCA**.

Para todos **MIS AMIGOS**, que siempre estuvieron conmigo...

**...ESTE TRABAJO TAMBIÉN ES PARA USTEDES**

*...Sí quieres triunfar en la vida, no solo mires la escalera  
comienza a subir escalón por escalón...*

## ÍNDICE GENERAL

	Página
<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>1</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>2</b>
<b>1. ANTECEDENTES</b>	
<b>1.1 METABOLITOS SECUNDARIOS.....</b>	<b>4</b>
<b>1.2 ORIGEN DE LOS METABOLITOS SECUNDARIOS.....</b>	<b>4</b>
<b>1.3 ANTECEDENTES DE <i>Montanoa tomentosa</i></b>	
1.3.1 GENERALIDADES DEL ZOAPATLE.....	5
1.3.2 ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	6
1.3.3 FARMACOLOGÍA DE ZOAPATLE.....	8
1.3.4 ANTECEDENTES DE ESTUDIO QUIMICO Y BIOLÓGICO.....	9
<b>1.4 REACCIONES DESCRITAS DE ÁCIDOS KAURÉNICOS (TRANSPOSICIÓN Y DERIVACIÓN)</b>	
1.4.1 TRANSPOSICIONES DE DERIVADOS DE ÁCIDO GRANDIFLORÉNICO....	10
1.4.2 REACCIONES CON METANOL.....	10
1.4.3 REACCIONES DE ESTERIFICACIÓN CON DIAZOMETANO.....	11
<b>1.5 ANTECEDENTES DE <i>Perezia cuernavacana</i></b>	
1.5.1 GENERALIDADES DE <i>Perezia</i> .....	12
1.5.2 ASPECTOS HISTÓRICOS DE PEREZONA.....	12
1.5.3 FARMACOLOGÍA DE PEREZONA.....	14
<b>1.6 REACCIONES DESCRITAS DE PEREZONA</b>	
1.6.1 REACCIONES DE QUINONAS Y PEREZONA.....	15
1.6.2 ADICIÓN DE AMINAS.....	16
1.6.3 ADICIÓN DE AMINOÁCIDOS.....	17
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>19</b>
<b>2.1 HIPÓTESIS GENERAL.....</b>	<b>20</b>
2.1.1 HIPÓTESIS SOBRE METABOLITOS DE <i>Montanoa tomentosa</i> .....	20
2.1.2 HIPÓTESIS SOBRE EL METABOLITO PEREZONA DE <i>Perezia cuernavacana</i> ....	20

<b>2.2 OBJETIVOS</b>	
2.2.1 OBJETIVOS GENERALES.....	21
2.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS SOBRE LA ESPECIE <i>Montanoa tomentosa</i> .....	21
2.2.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS SOBRE LA ESPECIE <i>Perezia cuernavacana</i> .....	21
<b>3. SECCIÓN EXPERIMENTAL.....</b>	<b>23</b>
<b>4. RESULTADOS</b>	
<b>4.1 EXTRACCIÓN Y PURIFICACIÓN DE KAURENOS</b>	
4.1.1 Extracción de Kaurenos para la obtención de <i>Ácido Grandiflorénico</i> [ácido 4( $\alpha$ )-kaura(11),16-dien-18-oico] <b>I</b> .....	25
4.1.2 Extracción de Kaurenos para la obtención de <i>Ácido Kaurenoico</i> [ácido 4( $\alpha$ )-kaura-16-en-18-oico] <b>II</b> y <i>Ácido Monoginoico</i> [Ácido 13-metil-(4 $\alpha$ )-norkaura-15-en-18-oico] <b>II</b> .....	25
<b>4.2 SÍNTESIS DE DERIVADOS DE KAURENOS</b>	
<b>4.2.1 REACCIÓN DE ÁCIDO GRANDIFLORÉNICO CON METANOL</b>	
4.2.1.1 <i>Aducto de Metanol de Ácido Grandiflorénico</i> [Ácido-(4 $\alpha$ )-kaura-9(11)-en-16 $\beta$ -metoxi-18-oico] <b>IV</b> .....	26
4.2.1.2 <i>Aducto transpuesto de metanol de Ácido Grandiflorénico</i> [Ácido-(4 $\alpha$ )-kaura-7(8)-en-16 $\beta$ -metoxi-18-oico] <b>IVa</b> .....	26
<b>4.2.2 REACCIÓN DE ÁCIDO KAURENOICO CON METANOL</b>	
4.2.2.1 <i>Aducto de Metanol de Ácido Kaurenoico</i> [Ácido-(4 $\alpha$ )-16 $\alpha$ -metoxi-kauren-18-oico] <b>V</b> .....	30
<b>4.2.3 REACCIÓN DE ÁCIDO GRANDIFLORÉNICO CON DIAZOMETANO</b>	
4.2.3.1 <i>Éster Metílico de Ácido Grandiflorénico</i> [(4 $\alpha$ )-kauren-9(11), 16-en-18-ato de metilo] <b>VI</b> .....	30
<b>4.2.4 REACCIÓN DE ÁCIDO MONOGINOICO CON DIAZOMETANO</b>	
4.2.4.1 <i>Éster Metílico de Ácido Monoginoico</i> [(4 $\alpha$ )-13-metil-norkauren-18-ato de metilo] <b>VII</b> .....	31
<b>4.2.5 REACCIÓN DE ADUCTO DE METANOL DE ÁCIDO KAURENOICO CON DIAZOMETANO</b>	

4.2.5.1 Éster Metílico de Aducto de Ácido Kaurenoico [(4 $\alpha$ )-16 $\beta$ -metoxi-kauren-18-ato de metilo] <b>VIII</b> .....	32
---	----

### 4.3. EXTRACCIÓN DE PEREZONA Y SÍNTESIS DE ISOPEREZONA

4.3.1 Extracción de Perezona [2-(1,5-dimetil-4-hexenil)-3-hidroxi-5-metil-1,4-benzoquinona] <b>IX</b> .....	33
4.3.2 Síntesis de Isoperezona [2-(1,5-dimetil-4-hexenil)-6-hidroxi-5-metil-1,4-benzoquinona] <b>X</b> .....	33

### 4.4 SÍNTESIS DE DERIVADOS DE PEREZONA

#### 4.4.1 REACCIÓN DE PEREZONA CON AMINODIFENILETANOL

4.4.1.1 <i>1S</i> , <i>2R</i> -Aminodifeniletanol Perezona [2- (1,5-dimetil-4-hexenil)-6-(( <i>1S,2R</i> )-2-amino-1,2-difeniletanol)-3-hidroxi-5-metil-1,4-benzoquinona] <b>XI</b> y <i>1R</i> , <i>2S</i> -Aminodifeniletanol Perezona [2-(1,5-dimetil-4-hexenil)-6-(( <i>1R,2S</i> )-2-amino-1,2-difeniletanol)-3-hidroxi-5-metil-1,4-benzoquinona] <b>XII</b> .....	34
---	----

#### 4.4.2 REACCIONES DE PEREZONA CON (*S*)- Y (*R*)- METILBENCILAMINA

4.4.2.1 <i>S</i> -Metilbencilaminoperezona [2-(1,5-dimetil-4-hexenil)-6-(( <i>S</i> )-feniletilamino)-3-hidroxi-5-metil-1,4-benzoquinona] <b>XIII</b> y <i>R</i> -Metilbencilaminoperezona [2-(1,5-dimetil-4-hexenil)-6-(( <i>R</i> )-feniletilamino)-3-hidroxi-5-metil-1,4-benzoquinona] <b>XX</b> .....	35
---	----

#### 4.4.3 REACCIÓN DE ISOPEREZONA CON ANILINA

4.4.3.1 Anilina Isoperezona [2-(1,5-dimetil-4-hexenil) -3-fenilamino-6-hidroxi-5-metil-1,4-benzoquinona] <b>XIV</b> .....	37
---	----

#### 4.4.4 REACCIÓN DE PEREZONA CON FENILGLICINA

4.4.4.1 [2-(1,5-dimetil-4-hexenil)-3,4-dihidroxi-5-metil-6-(3(fenil) -2H-benzo-[b][1,4]oxazin-2-ona)] <b>XV</b> y [2-(1,5-dimetil-4-hexenil)-4-hidroxi-5-metil-3-ona-6-(2(fenil)-benzo-[b][1,3]oxazin-2-ato de metilo)] <b>XVI</b> .....	38
--	----

#### 4.4.5 OPTIMIZACIÓN DE REACCIONES DE PEREZONA.....

41



<b>5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b>	
5.1 Derivados de Kaurenos.....	43
5.2 Derivados Perezónicos.....	48
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>51</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>53</b>
<b>ANEXO I.....</b>	<b>58</b>
a) Reacción de Anilina y Perezona	
b) Reacción de Glicina y Perezona	
<b>ANEXO II</b>	
a) Espectroscopía y espectrofotometría de derivados de ácidos kaurénicos.....	59
b) Espectroscopía y espectrofotometría de derivados de Perezona.....	61
<b>ANEXO III .....</b>	<b>68</b>
Espectros de RMN de nuevos derivados de kaurenos y Perezona	
ADUCTO DE METANOL DE ÁCIDO GRANDIFLORÉNICO <b>IV</b> .....	68
TRANSPOSICION DEL ADUCTO DE METANOL DE ÁCIDO GRANDIFLORÉNICO <b>IVa</b> ...	69
DISTINCIÓN ESPECTROSCÓPICA DE PEREZONA E ISOPEREZONA.....	70
COMPUESTO <b>XVI</b> (mezcla de diastereoisómeros de la reacción de fenilglicina perezona).....	71

## ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

	Página
Figura 1. Biosíntesis de metabolitos secundarios	4
Figura 2. Estructuras de kaurenos presentes en <i>Montanoa tomentosa</i>	5
Figura 3. Estructura de Isoperezona	13
Figura 4. Estructura de Perizinona	13
Figura 5. Estructura correcta de Perezona	14
Figura 6. Adición Markovnikov para la formación de <b>V</b>	43
Figura 7. ORTEP Representación del Ácido-(4 $\alpha$ )-16 $\alpha$ -metoxi-kaura-18-oico <b>V</b> , con la estereoquímica absoluta del nuevo centro quiral en C <sub>16</sub> y la interacción entre los grupos CH <sub>3</sub> y CH <sub>3</sub> O	44
Figura 8. Mecanismo de Reacción propuesto para la formación de <b>IVa</b>	44
Figura 9. Diagrama ORTEP del compuesto <b>IVa</b>	45
Figura 10. Estructura del Éster Metílico de Ácido Grandiflorénico ( <b>VI</b> ), obtenida por Rayos-X	46
Figura 11. Estructura del compuesto <b>VII</b> obtenida por Rayos-X	47
Figura 12. Estructura cristalina del compuesto <b>VIII</b>	48
Figura 13. Mecanismo de reacción de Perezona con Aminas	49
Figura 14. Mecanismo General de reacción de Perezona con Aminoácidos	50
Figura 15. Mecanismos de reacción de los compuestos <b>XV</b> y <b>XVI</b>	50
Tabla 1. REACCIONES OPTIMIZADAS DE PEREZONA	41

---

ABREVIATURAS

$[\alpha]_D^{20}$	rotación específica a 20°C
AB	sistema AB
AcOEt	acetato de etilo
°C	grados Celsius
CDCl <sub>3</sub>	cloroformo Deuteriado
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	diclorometano
δ	desplazamiento químico en partes por millón con referencia al TMS
d	señal doble
DMSO	dimetilsulfóxido
ED <sub>50</sub>	dosis efectiva 50
EM	espectro de masas
g	gramo
CCF	cromatografía en capa fina
h	hora
Hex	hexano
Hz	hertz
IE	impacto electrónico
IR	infrarrojo
KB	carcinoma epidermoide nasofaríngeo
λ	longitud de onda
m	señal múltiple
MeOH	metanol
mg	miligramo
min	minuto
mol	mole(s)
<i>m/z</i>	relación masa carga (en espectrometría de masas)
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	sulfato de sodio
p.f.	punto de fusión
pH	logaritmo de la concentración de [H <sub>3</sub> O <sup>+</sup> ]
pKa	logaritmo de la constante de acidez
Ph	fenilo
ppm	partes por millón
RMN <sup>1</sup> H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
RMN <sup>13</sup> C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono
ta	temperatura ambiente
s	señal simple
t	señal triple
UV	ultravioleta

**RESUMEN**

Las plantas son fuente de muy diversos grupos de metabolitos secundarios. El estudio de las rutas biosintéticas de metabolitos secundarios de plantas ha sido uno de los principales objetivos de la fitoquímica clásica. En las últimas décadas los fitofármacos han ido ganando terreno dentro del arsenal terapéutico mundial, fundamentalmente por su especificidad terapéutica, bajos costos y por utilizar tecnologías con bajos niveles de inversión.

Se ha comprobado que los productos naturales de plantas son una fuente rica de compuestos medicinales. Aunque muchos de los fármacos se obtienen por síntesis química, muchos esqueletos de las estructuras actuales en uso se basan en los productos naturales.<sup>1</sup>

La importancia de los productos naturales como fuente de agentes útiles en terapéutica se encuentra bien documentada y es objeto de una intensa investigación en el nivel mundial.

Existen numerosas familias vegetales en México que son reconocidas por su contenido de sustancias bioactivas y cuyo uso se encuentra ampliamente fundamentado. En particular, este trabajo de tesis se ha enfocado al estudio de dos familias estructurales que han sido estudiadas debido a sus importantes propiedades farmacológicas, v. gr. los kaurenos y las quinonas. Los primeros corresponden a la familia de kaurenos que se encuentran en la planta *Montanoa tomentosa* (zoapatle) y los segundos a la quinona natural conocida como Perezona, descubierta en México en 1852.

La tesis aborda el problema químico analítico de la separación de los kaurenos mencionados, dado que la conducta cromatográfica de los kaurenos contenidos en *M. tomentosa*, los hace de separación difícil. Este problema reviste el interés por disponer de sustancias puras que permitan ampliar el espectro de estudios farmacológicos que con frecuencia se ve impedido por carencia de las sustancias de interés en cantidades apropiadas. Igualmente, las propiedades químico-estructurales pueden ser mejor estudiadas al disponerse de cantidades suficientes de tales sustancias.

El segundo caso lo constituye el estudio de la benzoquinona sesquiterpénica natural conocida como Perezona (*Perezia cuernavacana*), la cual ha recibido gran atención desde su descubrimiento por el Dr. Leopoldo Río de la Loza en 1852. Ello se debe a sus propiedades

físicas y químicas, las cuales han atraído la atención de los químicos, desde su conocimiento como metabolito vegetal puro, y por ser el primero aislado en el continente americano.

Además de poseer actividad antiparasitaria y laxante, la Perezona es un buen ejemplo de estructura base a partir de la cual podrían sintetizarse algunos fármacos de importancia terapéutica para el tratamiento de enfermedades como el cáncer, ya que esta estructura posee un núcleo reactivo que ha sido explorado, dando como resultado una numerosa gama de derivados químicos, que demuestran así, su gran capacidad de ser transformada por métodos químicos, modificando a la vez, sus propiedades biológicas. Recientemente Enríquez y col., han obtenido derivados que han demostrado actividad importante en modelos de citotoxicidad, así como en su acción sobre el ADN.<sup>2</sup> Por tal razón, en este trabajo, se ha considerado importante llevar a cabo una ampliación y profundización en el estudio de algunas de las reacciones realizadas hasta ahora.

## 1. ANTECEDENTES

### 1.1 METABOLITOS SECUNDARIOS

Los metabolitos secundarios son a los que, la mayoría de las drogas vegetales deben su actividad terapéutica. Muchos de estos metabolitos son los responsables de olores y colores característicos de las plantas, mientras que otros comunican a la planta propiedades medicinales o tóxicas. Aunque diversos grupos biogénicos están caracterizados por determinadas estructuras, las propiedades químicas propiamente dichas de ciertos compuestos se determinan por la presencia de grupos funcionales.

### 1.2 ORIGEN DE LOS METABOLITOS SECUNDARIOS

Las rutas metabólicas básicas constituyen los orígenes del metabolismo secundario de las plantas, dando lugar a una amplia serie de compuestos (Figura 1). Su producción esta vinculada a los ciclos metabólicos fundamentales de los tejidos vivos.

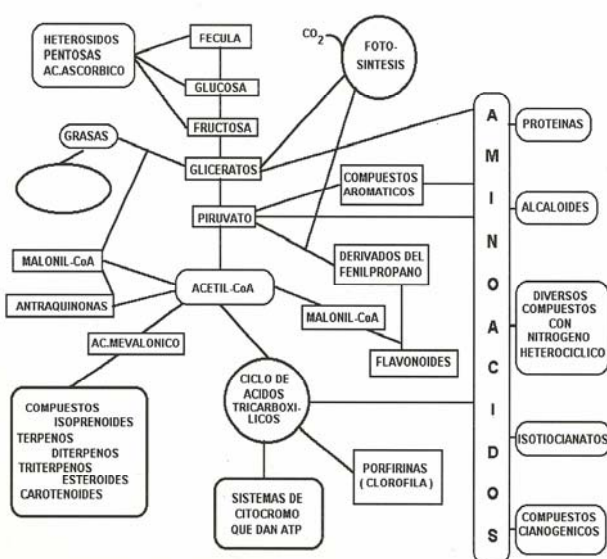


FIGURA 1. Biosíntesis de metabolitos secundarios

Los diterpenos son definidos por su biosíntesis originada a partir de un precursor de 20 carbonos, el geranylgeraniol, compuesto de 4 unidades de isopreno. Son usualmente sólidos cristalinos, más que líquidos. Los diterpenos pueden ser clasificados arbitrariamente, de acuerdo

al número de anillos en el sistema. Se aíslan de plantas como sólidos ópticamente activos, los cuales pueden existir en las configuraciones estereoquímicas opuestas.

Los diterpenos que poseen un esqueleto carbonado tetracíclico corresponden a los Atisaranos, Beyneranos y Kaurenos. Éstos últimos en los cuales estamos directamente interesados, particularmente en los kaurenos presentes en el Zoapatle (*Montanoa tomentosa*), el ácido Grandiflorénico, el ácido Kaurenico y el ácido Monoginoico, los cuales poseen un espectro muy amplio de actividades biológicas descritas en los últimos años.<sup>3,4,5</sup>

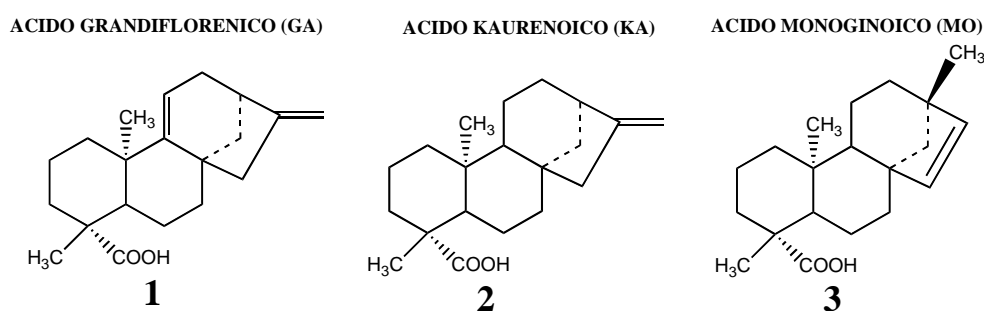


Figura 2. Estructuras de los kaurenos principales presentes en *Montanoa tomentosa*

### 1.3 ANTECEDENTES DE *Montanoa tomentosa*

#### 1.3.1 GENERALIDADES DEL ZOAPATLE

Es un arbusto muy ramoso de 1.5m y en ocasiones alcanza 3m de altura, las ramas jóvenes son pubescentes por el haz y tomentosas por el envés. Sus hojas son más anchas en la parte en la que se une al tallo y más angostas en la punta, más o menos triangulares, con base acorazonada, opuestas, pecioladas, enteras, aromáticas si se estrujan, poco partidas, ápice aguzado y bordes dentados o lobulados, tiene sus flores colocadas como un ramo en la parte terminal (las flores más pequeñas son de color amarillo y las más grandes de amarillentas a blancas), agrupados en densas panículas. Los frutos son aquenios comprimidos, negruzcos, sin vilano. Florece después de las lluvias.

Desde el punto de vista taxonómico es una planta compuesta perteneciente al género *Montanoa* que incluye más de 25 especies, y por lo menos 21 de las cuales se pueden encontrar en la República Mexicana. Aparentemente, un número indeterminado de especies y subespecies de *Montanoa* han sido usadas bajo el nombre de Zoapatle, una planta originaria de México, que

habita en clima semicálido y templado, crece en Tamaulipas, Zacatecas, San Luis Potosí, Guanajuato, el Valle de México, Veracruz y Oaxaca, entre los 1240 y hasta los 3900 m sobre el nivel del mar. Es un arbusto asociado a matorral xerófilo, pastizal inducido, bosques de encino, de pino, mixto de encino-pino y bosque de juníperos.<sup>5</sup>

El Zoapatle, nombre que deriva de la palabra náhuatl *cihuapatli* (*cihuatl*= mujer y *patli*= remedio), que significa “medicina o remedio para la mujer”, ha sido una planta de suma importancia en nuestro país, cuyos antecedentes de uso medicinal se remontan a los tiempos precortesianos. Desde entonces, se atribuyen a esta planta efectos fisiológicos relacionados con la contracción muscular que se produce durante el parto, y con la terminación temprana del embarazo. En los tiempos modernos, las propiedades farmacológicas que posee la infusión de esta planta le han merecido atención desde varios puntos de vista. Existe un número considerable de publicaciones<sup>6</sup> que han tenido el propósito de determinar la estructura química del principio abortifaciente, por el cual esta planta ha sido ancestralmente utilizada, así también, como conocer con precisión los efectos biológicos tanto de sus extractos, como de las sustancias puras obtenidas de ellos.

Numerosos estudios farmacológicos han validado el uso popular de esta planta y los estudios fitoquímicos han logrado identificar varias estructuras químicas, incluyendo tres derivados de ácidos kaurénicos: el ácido grandiflorénico [ácido 4( $\alpha$ )-kaura(11),16-dien-18-oico], el ácido kaurenoico [ácido 4( $\alpha$ )-kaura-16-en-18-oico] y el ácido monoginoico [ácido 13-metil-(4 $\alpha$ )-norkaura-15-en-18-oico]. Los derivados kaurénicos exhiben un amplio espectro de actividad biológica.<sup>7</sup>

### 1.3.2 ANTECEDENTES HISTÓRICOS

A la caída de Tenochtitlán, algunos de los jardines botánicos aztecas se salvaron de la destrucción gracias a la admiración que despertaron en los conquistadores. Si bien los españoles procuraron conservar los estudios botánicos en el llamado Nuevo Mundo, lucharon en cambio por abolir los mitos y las prácticas mágicas y religiosas asociadas a la herbolaria indígena por considerarlos “cosa de brujería”. Aunque gran parte de la tradición prehispánica escrita desapareció en las hogueras de la inquisición, algo llegó a conservarse gracias a las



compilaciones enciclopédicas, que sobre los usos y costumbres de estas tierras escribieron unos cuantos misioneros del siglo XVI. El resultado de ese esfuerzo constituye la principal fuente de información que hoy en día se tiene sobre la cultura prehispánica.

El Zoapatle es una de las tantas plantas cuyo uso medicinal se describe en varios de los documentos y crónicas de la época, tales como, en el Códice Badiano,<sup>8</sup> recetario náhuatl del siglo XVI, en el que se refiere así a una práctica de este tipo en la que se mezclan elementos medicinales y mágicos: “Cuando una mujer tiene dificultad para eliminar el feto o para parir, beba un medicamento hecho de corteza del árbol *cuauhaláhuac* (*Heliocarpus terebinthinaceus*) y de la hierba **cihuapahtli**, molidas en agua, con una piedra que se llama éztetl (variedad de cuarzo con vetas rojas) y la cola de un animalillo que se llama *tlacuatzin* (tlacuache). Quémense pelos y huesos de mono, hiel de liebre y cebollas desecadas al sol. Se agrega a todo esto sal, un fruto que llamamos *nochtli* (tuna) y *octli* (pulque).

Por otro lado, Fray Bernardino de Sahagún<sup>9</sup> hace una descripción de las propiedades que se le atribuían a esta planta: “Las hojas de esta mata son provechosas, cocidas con agua, bien hervidas; la mujer preñada que ya está para parir bebe esta agua para parir bien, sin pena, luego sale sangre y es señal de que ya quiere salir la criatura, bebe otra poca y con esto nace la criatura”.

El códice Florentino<sup>10</sup> (siglo XVI), la refiere para facilitar el parto y para las “cámaras” (diarreas) de sangre.

Años después, Francisco Hernández<sup>11</sup> describe a la planta como: “caliente y seca en tercer grado, administrada a las parturientas con muy buen resultado, para que den a la luz más fácilmente, así también aprovecha el pecho, mitigan la hinchazón del vientre, curan la hidropesía, provocan la orina y las reglas”

Años más tarde, en el siglo XIX, la Sociedad Mexicana de Historia Natural la reporta como oxitócica, antitumoral, diurética, emenagoga, galactógena, tóxica y para las enfermedades de la madre. Francisco Flores relata la mezcla de planta y raíz de *cihuapatli* en maceración o cocimiento para combatir las hemorragias. Además indica su uso para tumores del abdomen, para la disentería y como diurético. A finales de este siglo, el Instituto Médico Nacional la describe

como hemostático, uterino, oxitócico, digitálico, vasoconstrictor, para la bradicardia y la parestesia intestinal.

En el siglo XX, Alfonso Herrera refiere su uso para provocar las contracciones uterinas. Maximino Martínez<sup>12</sup> la reporta como antiespasmódica, para fibromiomas uterinos, como galactógena, hemostática uterina, oxitócica, para el síndrome ginecológico de Pozzi y uterotrópico.

### **1.3.3 FARMACOLOGÍA DEL ZOAPATLE**

Desde tiempo inmemorial, las parteras tradicionales han usado empíricamente las hojas de este arbusto para ayudar en el parto. En la actualidad es muy común su empleo en la terapéutica de malestares propios de la mujer, especialmente en varios estados del centro del país.

Los estudios realizados con animales indican que el extracto acuoso de la planta efectivamente aumenta la fuerza y la frecuencia de las contracciones uterinas. Al parecer no solo actúa sobre la matriz, sino que produce cambios en el nivel de progesterona, por lo que podría resultar en un buen anticonceptivo y emenagogo.

En la actualidad destaca su utilidad, ya sea por inducir, acelerar o facilitar el parto, aunque con frecuencia es usada como abortivo. Por lo general se ingiere el cocimiento de las hojas, ocasionalmente junto con la raíz o se prepara con canela (*Cinnamomum zeylanicum*) y chocolate, para beberlo en el momento en el que empiezan las contracciones o en caso de partos difíciles. Cuando se requiere abortar tradicionalmente se utiliza junto con raíz de maíz (*Zea mays*) y las hojas de manzano endulzado con piloncillo para facilitar la ingesta. Posterior al parto, con el objeto de limpiar la matriz y expulsar completamente la placenta, se prepara el té agregando las hojas o ramas de ruda (*Ruta sp.*), betónica y epazote (*Chenopodium sp.*), el cual se puede endulzar con chocolate o piloncillo, y se toma antes y después del parto.<sup>13</sup> Asimismo, la infusión de zoapatle se emplea para tratar trastornos menstruales, facilitando el flujo, normalizando el ciclo como estimulante emenagogo; se debe tomar en ayunas el cocimiento concentrado de las hojas durante tres días y como agua de uso en caso de menstruación atrasada. Para cólicos menstruales o “dolores entuertos”, la infusión se hace con las yemas foliares. Se le atribuyen otros usos

medicinales, como aumentar la secreción de la leche y en baños para después del parto, contra el reumatismo y la “flojera”.<sup>13</sup>

### 1.3.4 ANTECEDENTES DE ESTUDIO QUIMICO Y BIOLÓGICO

Altamirano<sup>14</sup> y Cota<sup>15</sup> realizaron el primer reporte de extracción y del ensayo biológico del Zoapatle. En estudios posteriores<sup>16, 17, 18</sup> se trató de corroborar los efectos terapéuticos atribuidos a esta planta sin lograr este propósito, debido principalmente al problema inherente que conlleva la dosificación de un extracto y la selección de un vehículo apropiado.

Años más tarde, continuaron los trabajos sobre el Zoapatle; Caballero y Walls<sup>19</sup> reportaron en 1970 el aislamiento de sustancias puras a partir de la extracción de la raíz; Calderón y col.<sup>20</sup> llevaron a cabo registros monográficos de los efectos de la infusión acuosa de Zoapatle sobre la actividad uterina del conejo, observando que el extracto acuoso de Zoapatle producía efectos de tipo oxiótico, aunque en estos estudios no se indica el estado hormonal de la hembra utilizada, ni las condiciones empleadas para realizar el bioensayo. A este respecto, Landgren,<sup>21</sup> Gallegos<sup>22</sup> y Bejar<sup>23</sup> consideraron el estado hormonal y la especie animal para la realización de los bioensayos con extractos acuosos y con compuestos puros aislados de esta planta. La preparación de los extractos acuosos empleados en los bioensayos mencionados fue realizada en la manera tradicional en que se prepara la infusión y los compuestos puros fueron ensayados disueltos en un disolvente orgánico.

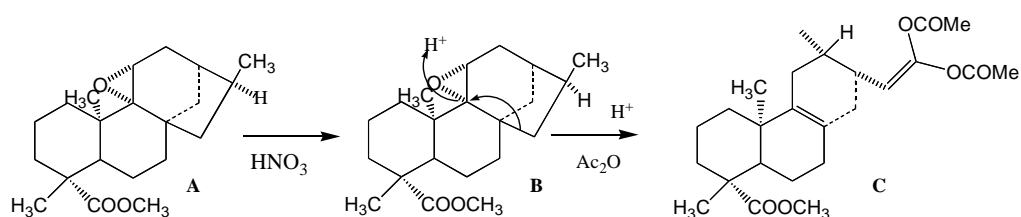
En lo referente al aislamiento de sustancias químicas específicas se han aislado más de 40 compuestos químicos de plantas pertenecientes al género *Montanoa*, habiendo pasado pocos de ellos por una evaluación farmacológica. Así, en 1979 se aislaron independientemente<sup>24,25</sup> zoapatanol y montanol de las hojas, posteriormente, se ensayó la actividad biológica de éstos compuestos en mujeres embarazadas con producto fetal muerto encontrándose que en algunos casos la administración oral de éstos compuestos producía la expulsión de los productos. A principio de la década de los ochentas fue reconocida la actividad uterotónica de un compuesto aislado de *Montanoa tomentosa* conocido como ácido grandiflorénico o kaurenodienoico<sup>26</sup> llevándose a cabo el biosensayo de esta sustancia sobre diversos tejidos en condiciones *in vivo* e *in vitro*.

Otro compuesto aislado del zoapatle es la lactona sesquiterpénica leucantanólido,<sup>27</sup> el cual fue ensayado sobre un modelo experimental animal, administrado por vía intraperitoneal el compuesto a cobayas embarazadas, se observó que en algunos casos hay expulsión del producto y en otros, reabsorción del mismo.

## 1.4 REACCIONES DESCRITAS DE ÁCIDOS KAURÉNICOS (TRANSPOSICIÓN Y DERIVACIÓN)

### 1.4.1 TRANSPOSICIONES DE DERIVADOS DE ÁCIDO GRANDIFLORÉNICO

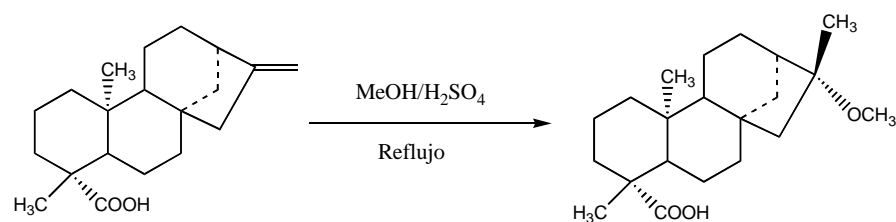
Nakano<sup>28, 29</sup> y col. describen varias transposiciones de derivados de ácido grandiflorénico, de particular importancia la que se observa al someter el epóxido del éster metílico del ácido grandiflorénico con HNO<sub>3</sub> (un ácido de Lewis). (Reacción 1). A pesar de haberse postulado el rearrreglo del enlace C<sub>15</sub> – C<sub>8</sub> para formar el nuevo enlace C<sub>15</sub> – C<sub>9</sub>, el producto transpuesto nunca fue aislado del medio complejo de reacción, el único producto aislado fue identificado como la estructura C.



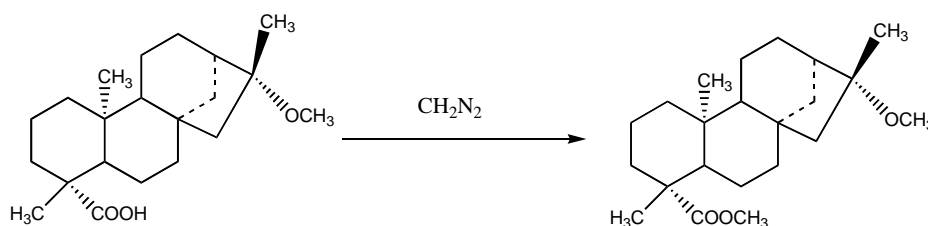
Reacción 1

### 1.4.2 REACCIONES CON METANOL

En la literatura existen estudios que reportan la formación de un aducto de metanol de los ácidos kaurénicos, en los que se reporta que el ácido Kaurenico reacciona con el MeOH en un medio catalizado con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, durante 18 h a ta (Reacción 2), posteriormente este producto se somete a una reacción con diazometano y se obtiene su éster metílico (Reacción 3).<sup>30, 31</sup>



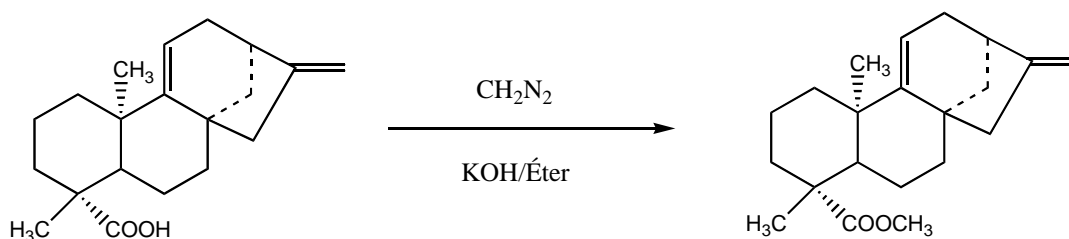
Reacción 2



Reacción 3

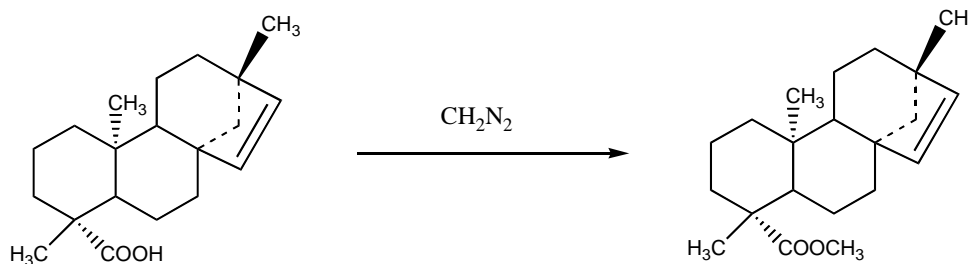
### 1.4.3 REACCIONES DE ESTERIFICACIÓN CON DIAZOMETANO

Autores como Piozzi,<sup>32</sup> Bohlmann<sup>33</sup> y Lewis,<sup>34</sup> describen que después de tratar el ácido Grandiflorénico con diazometano, se obtiene el éster metílico correspondiente, siendo éste un aceite viscoso incristalizable. (Reacción 4)



Reacción 4

Por otro lado, en la literatura Bohlmann y col.<sup>35</sup> describen la obtención de una goma incolora, después de hacer reaccionar el ácido Monoginoico con diazometano, mientras que Grande<sup>36</sup> y McChesney,<sup>37</sup> reportan en sus estudios un compuesto con p.f. de 84 y 70-73°C, respectivamente. (Reacción 5)



Reacción 5

## 1.5 ANTECEDENTES DE *Perezia cuernavacana*

### 1.5.1 GENERALIDADES DE *Perezia*

La especie *Perezia* hoy conocida como *Acourtia*, perteneciente a la familia de las Compuestas, está representada por plantas herbáceas perennes, de tallos por lo general simples, a veces ramificados en las partes superiores, hojas sésiles, oblongas o elípticas, hasta de 20cm de largo y 9cm de ancho, de forma acuminada a obtusas, con flores con corolas 11 a 16mm de largo, rosadas o moradas, prominentemente bilabiadas. A esta planta también se le conoce como hierba del zopilote, Espantavaqueros (Michoacán), Cola de Zorra (Guanajuato) y *Pipitzahoac*. Se encuentran confinadas en el continente americano desde el sureste de California hasta El Salvador y parte de la costa central de Texas, generalmente en tierras localizadas entre 2300 a 3050m de altitud, en matorrales, pastizales, bosques de *Quercus*, de *Pinus* y de *Juniperus*, en México las encontramos en los estados de Guanajuato, Hidalgo, Morelos, Puebla y Oaxaca.<sup>38</sup>

Las especies conocidas son: *Perezia adnata*, *Perezia dugesii*, *Perezia hebeclada*, *Perezia moschata*, *Perezia multiflora*, *Perezia nana*, *Perezia rigida*, *Perezia thurberi*, *Perezia wrightii*, y *Perezia cuernavacana*.<sup>38</sup>

### 1.5.2 ASPECTOS HISTÓRICOS DE PEREZONA

En 1852, el Dr. Leopoldo Río de la Loza fue el primero en aislar un compuesto al que por sus propiedades llamó ácido *Pipitzahoico*, en honor al nombre popular de la planta. Encontró el principio activo en la raíz, percatándose de él a simple vista en forma de “agujas cristalinas de color amarillo-rojizo, de cuatro caras terminadas en bisel y agrupadas concéntricamente”. Aislándolo por cuatro métodos: sublimación, precipitación, evaporación espontánea y descomposición de sus sales. Estudió sus propiedades físicas, químicas y algunas farmacológicas, atribuyéndole la acción de purgante drástico; también, contempló la posibilidad de su aplicación industrial como un material colorante para la lana, seda y algodón.<sup>39</sup>

El interés en ésta molécula se debe a que es el primer metabolito secundario aislado en forma pura en México, y su estructura constituyó desde entonces un reto químico, dadas las peculiaridades de ésta.

A partir de su descubrimiento y hasta 1913, la molécula ha sido estudiada en varios lugares del mundo, los resultados de todas estas investigaciones se pueden resumir de la siguiente manera: en 1855, los primeros resultados analíticos de la Perezona fueron publicados por Weld,<sup>40</sup> concluyendo que la fórmula de la Perezona era  $C_{30}H_{20}O_6$ . Años más tarde en 1884, Vigener<sup>41</sup> hace una amplia descripción de la sustancia, lo que llama la atención de Mylius,<sup>42</sup> Anschutz<sup>43</sup> y Leather,<sup>44</sup> quienes descubrieron la preparación de una serie de nuevos derivados de la molécula (1885 y 1886). En 1913 Fichter y sus colaboradores propusieron las primeras estructuras para la perezona, la isoperezona (Figura 3) y la perezinona (Figura 4). De todos los estudios anteriores se pudo decir que la Perezona (Figura 5) tiene la fórmula empírica  $C_{15}H_{20}O_3$ ; posee las propiedades de una quinona color naranja intenso por poseer un grupo fenólico en su estructura, se reduce fácilmente, se reoxida espontáneamente y produce aminoderivados.

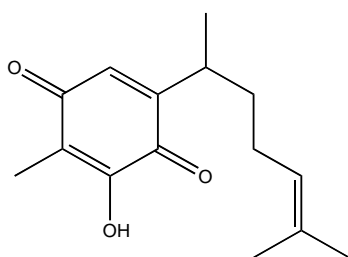


Figura 3. Estructura de Isoperezona

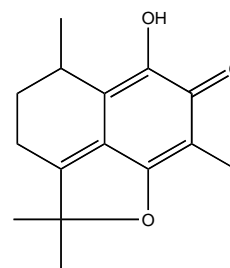


Figura 4. Estructura de Perizinona

En 1913, en Inglaterra Remfly, reexaminó la estructura de la perezona y reestableció la fórmula mínima correcta  $C_{15}H_{18}O_3$ . En 1935 Kögl y Boer, en Holanda, realizaron un estudio muy detallado, del cual propusieron una estructura “aceptable” para la perezona.

La asignación de la estructura definitiva para Perezona fue obtenida como una consecuencia de la elucidación estructural de  $\alpha$  y  $\beta$ -pipitzol por cuatro grupos independientes.

La estructura correcta de la perezona [2-(1,5-dimetil-4-hexenil)-3-hidroxi-5-metil-1,4-benzoquinona], se muestra en la figura 5.

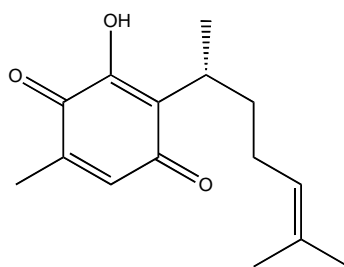


Figura 5. Estructura correcta de Perezona

En épocas recientes el ácido pipitzahoico (también llamado Perezona, ya que se comportaba como una quinona)<sup>45</sup> se ha sometido a estudios más finos y específicos, conociéndose en consecuencia aspectos más precisos de su química y acción farmacológica. Su estructura química fue elucidada a partir de su correspondiente espectro de resonancia magnética nuclear protónica y su evidencia definitiva por síntesis total.<sup>46</sup>

Estudios subsiguientes han demostrado que la Perezona se encuentra presente en varias especies del género *Pereziae*, junto a otros metabolitos que se logrado aislar. Tal es el caso de la Hidroxiperezona, el Isovalerato de Perezona, el  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  Perezol y los  $\alpha$  y  $\beta$  Pipitzoles.<sup>47,48,49,50,51,52,53,54</sup>

La Perezona (Figura 5) es un sólido amarillo, poco soluble en agua y aceite de maíz, fácilmente soluble en soluciones alcalinas, donde se comporta como anión, mostrando un color violeta. Su pka es de 7.0, su peso molecular es de 248.31g, su p. f. es 102-103°C, y absorbe en el ultravioleta en las longitudes de onda 206nm, 266nm y 412nm.

### 1.5.3. FARMACOLOGÍA DE PEREZONA

La perezona (ácido pipitzaico) es un compuesto abundante en la raíz del *Pipitzahoac*, nombre náhuatl que le dieron los mexicas a ésta planta utilizada tradicionalmente desde antes de la conquista, la cual se utilizaba para “curar vómitos y las enfermedades conocidas entonces como pituitosas, biliosas, entre otras, además de ser empleada como vulnerario contra las úlceras inveteradas”.<sup>55</sup>

Martínez<sup>12</sup> menciona que, machacando un trozo de raíz y macerándolo durante 8 ó 10 h en pulque tlachique, el colado provoca al ingerirse “mucho sudor y evacuaciones”, y que la orina presenta una coloración verdosa que persiste por varios días. La planta también se utiliza como



purgante en el caso de fiebre tifoidea (Tabardillo) y se asegura que posee actividad antipirética. De igual manera menciona el uso del *Pipitzahoac* como cicatrizante de heridas, tanto en el hombre como en los animales, aplicando un concentrado de la planta y en forma de fomento sobre la herida.<sup>12</sup>

Por otra parte, Altamirano<sup>56</sup> menciona, que se usa en los casos de constipación de hemorroides, mientras que, Hernández<sup>57</sup> indica que tomada en dosis de media onza posee propiedades eméticas, cura la tos y las llagas antiguas.

Las dosis capaces de producir efecto laxante dependen de la variedad de *Pereziae* y de esa manera es difícil establecerla. En el caso de *Perezia adnata*, algunos autores han sugerido utilizar de 3 a 5g de la raíz seca y pulverizada.<sup>38, 58, 59</sup>

En revisiones más recientes efectuadas en el IMEPLAN,<sup>60</sup> se encontró que en diferentes sectores de la población se le ha atribuido actividad antiespasmódica, antipalúdica, carminativa, cicatrizante y regenerativa, diurética, emética, eupéptica, expectoral y analgésica.

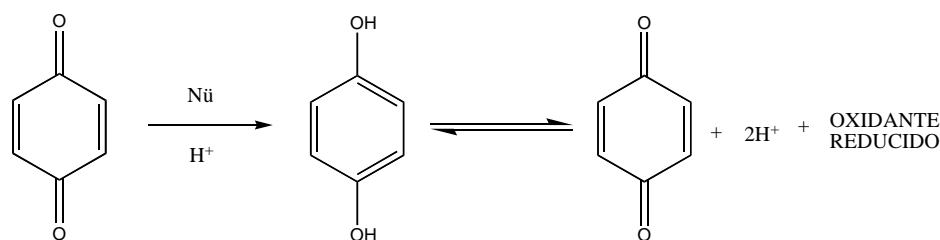
Actualmente se ha encontrado que la perezona presenta acción hipoglucemiante, laxante y antiparasitante,<sup>61</sup> además de incrementar la motilidad intestinal e inducir tanto la agregación plaquetaria, como la respuesta bifásica contráctil del músculo liso del intestino dependiente de la dosis de calcio libre, y poseer características como donadora y aceptora de electrones.<sup>38</sup> Asimismo, algunos de sus derivados provenientes de la reacción con algunos ésteres metílicos de varios aminoácidos, en particular el derivado de éster metílico de fenilglicina ha mostrado una importante actividad citotóxica ( $ED_{50} < 1\mu\text{g/ml}$ ) contra diversas líneas celulares cancerosas, tales como las de ovario, riñón, colon y nasofaríngeas.<sup>62</sup>

## 1.6 REACCIONES DESCRITAS DE QUINONAS Y PEREZONA

### 1.6.1 REACCIONES PEREZONA

La química de las quinonas ha sido objeto de numerosos estudios teóricos y aplicados. Mientras que la mayoría de los estudios conducen a quinonas como productos intermedios, existen muchos dirigidos a la comprensión de la reactividad de esta clase química estructural.

La gran mayoría de las reacciones de quinonas pueden ser caracterizadas como adiciones 1,4-reductivas del tipo Michael, generando inicialmente una hidroquinona, la cual es susceptible de oxidación por aire o por un oxidante, lo que regenera el sistema quinoideo (Reacción 6):

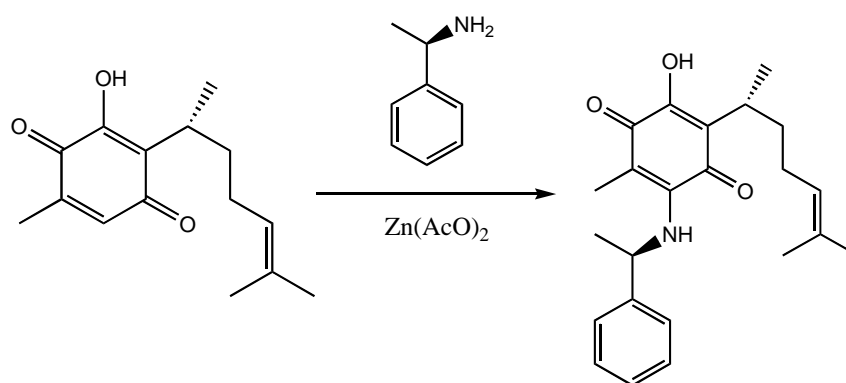


Reacción 6

### 1.6.2 ADICIÓN DE AMINAS

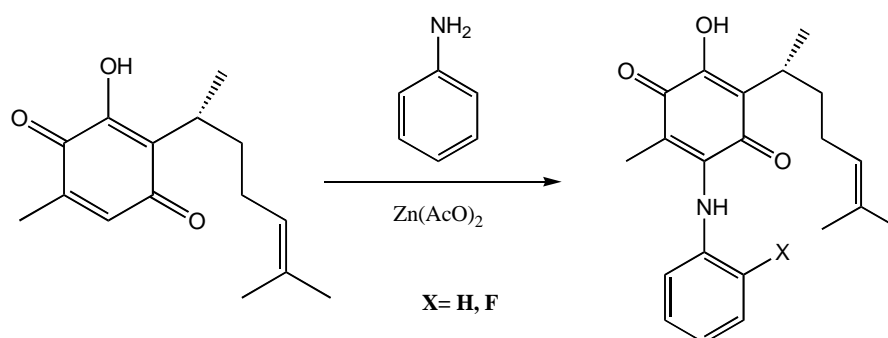
La cantidad de compuestos que contienen nitrógeno básico para reaccionar por adiciones tipo Michael con una variedad de quinonas está documentado ampliamente desde el siglo pasado y en el presente. Tal es el caso de Cooper y Haines, quienes demostraron que la actividad desinfectante de diversas quinonas, se debe a la reacción de éstas con aminoácidos, más que con proteínas.<sup>63</sup>

En trabajos recientes, Enríquez y col.<sup>64</sup> han obtenido diferentes derivados de Perezona con aminas. (Reacciones 7 y 8)



Reacción 7

La adición de anilinas y aminas a quinonas generalmente produce la hidroquinona sustituida oxidada.

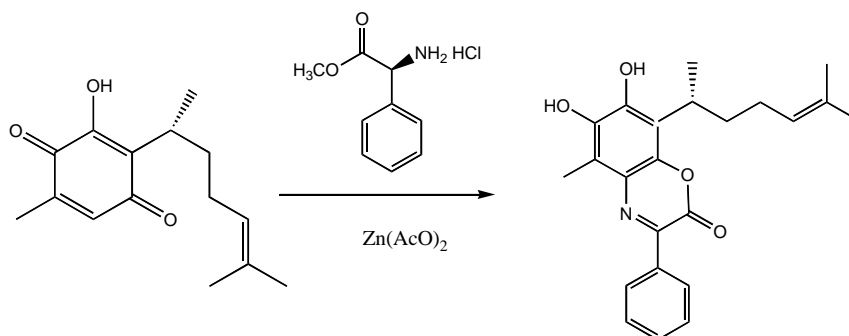


Reacción 8

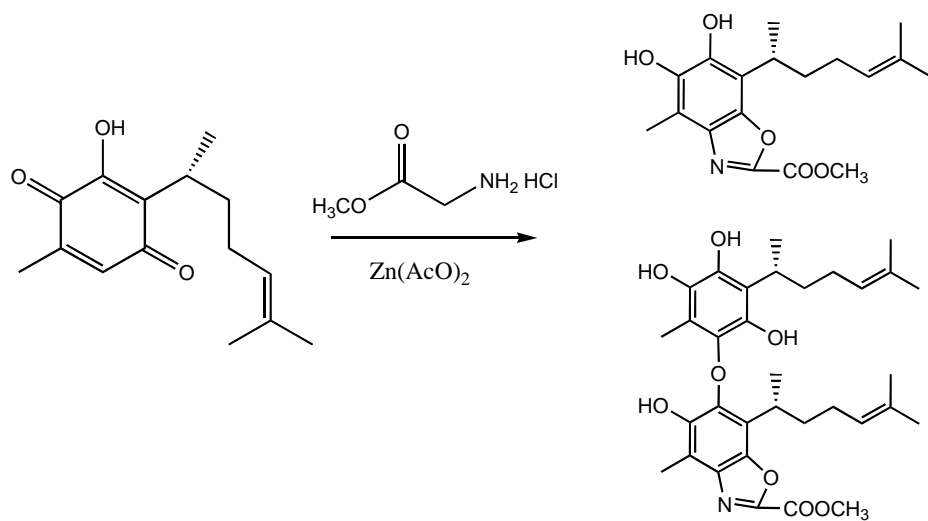
### 1.6.3 ADICIÓN DE AMINOÁCIDOS

En trabajos de síntesis posteriores a la Segunda Guerra Mundial, se exploraron las propiedades fisiológicas de las quinonas sustituidas con nitrógeno,<sup>65,66</sup> los cuales brindaron información tanto sintética, como mecánica.

Más recientemente, se ha comprobado que el uso de iones metálicos proporciona mejores resultados en la efectividad del proceso de oxidación, además de que el uso de metanol y acetato de zinc o de cobre como medio de reacción, incrementan el rendimiento de los productos (*ca.* 50-85%). Por ello, y principalmente por la actividad citotóxica que presentan, se consideró profundizar en el estudio de las reacciones hasta ahora realizadas, optimizando aquellas que han conducido a la obtención de derivados con una actividad citotóxica alta (concentraciones menores a  $2\mu\text{g/mL}$ ) sobre ciertas líneas celulares cancerosas.<sup>64</sup> (Reacciones 7, 8, 9 y 10).



Reacción 9



Reacción 10



### 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se eligieron como casos de estudio los kaurenos de *Montanoa tomentosa* y la quinona Perezona porque son metabolitos con actividad biológica reconocida, son relativamente abundantes y, en última instancia ejemplifican adecuadamente la importancia de llevar a cabo modificaciones estructurales sistemáticas sobre los productos naturales.

#### Derivados de Kaurenos

- A) Dada la importancia y actividad biológica de la familia de kaurenos, nos propusimos formar derivados de los mismos, para generar estructuras químicas novedosas.
- B) Se sabe que existe un problema muy grande de separación de los ácidos kaurénicos presentes en *Montanoa tomentosa*, debido a las pequeñas diferencias estructurales entre éstos, lo que hizo atractivo aplicar métodos simples de separación.
- C) La literatura referente a kaurenos contiene una diversidad de datos aparentemente contradictorios y algunas veces confusos sobre sus estructuras químicas o datos físicos, haciendo necesario establecer para los kaurenos estudiados, establecer las estructuras químicas de sus derivados con mínima o ninguna ambigüedad.
- D) La inconsistencia de datos físicos del éster metílico de ácido Grandiflorénico, hizo necesario establecer sin ambigüedad las propiedades espectroscópicas y físicas de los ésteres metílicos de los tres principales componentes.

Muchos de los kaurenos han sido reportados como sustancias activas de origen natural destacando los agentes anti-VIH,<sup>67</sup> anticancerígenos,<sup>68</sup> antihipertensivos,<sup>69</sup> antidiabéticos,<sup>70</sup> antibacterianos,<sup>71</sup> antihepatotóxicos,<sup>72</sup> uteroevacuantes<sup>7</sup> y edulcorantes.<sup>73</sup> Debido a esta diversidad en cuanto a su actividad biológica los estudios enfocados a éstos se han incrementado, aunque la gran mayoría se han enfocado en su elucidación estructural, así como en su evaluación como agentes terapéuticos.

### **Derivados de Perezona**

A) En vista de la necesidad de obtener nuevos agentes en la quimioterapia contra el cáncer y a través de un programa de tamizaje de extractos de plantas medicinales mexicanas con probable acción citotóxica, ha sido posible detectar compuestos que poseen importante actividad citotóxica. La benzoquinona natural Perezona, ha mostrado valores de citotoxicidad relevantes sobre la línea tumoral KB,<sup>67</sup> lo que estimuló el estudio de sus derivados semi-sintéticos, con la finalidad de obtener derivados con actividad citotóxica incrementada, sobre ésta y otras líneas celulares. En este estudio se eligieron aquellos derivados perezónicos que presentaron mayor actividad citotóxica sobre diferentes líneas celulares, de los cuales se pretende mejorar los rendimientos de las reacciones que los generan y estudiar más ampliamente su actividad citotóxica.

### 2.1 HIPÓTESIS GENERAL

El empleo de reacciones selectas para la derivación y modificación estructural de sustancias naturales es un enfoque que amplía el conocimiento químico-estructural y el potencial farmacológico de los productos naturales.

#### 2.1.1 HIPÓTESIS SOBRE METABOLITOS DE *Montanoa tomentosa*

1. La optimización de la separación de los ácidos Grandiflorénico, Kaurenoico y Monoginoico, permitirá el estudio independiente de sus propiedades químicas, las de sus derivados, y su reactividad frente al metanol en medio ácido y otros reactivos.

#### 2.1.2 HIPÓTESIS SOBRE EL METABOLITO PEREZONA DE *Perezia cuernavacana*

1. La reacción de Perezona con los nucleófilos quirales 1*S*, 2*R*, y 1*R*, 2*S*-Aminodifeniletanol y *S*-metilbencilamina, producirán los correspondientes diastereoisómeros.



### 2.2 OBJETIVOS

#### 2.2.1 OBJETIVOS GENERALES

1. Llevar a cabo reacciones de derivación química sobre metabolitos secundarios de importancia química y biológica.
2. Aplicar técnicas analíticas avanzadas del laboratorio químico, como apoyo en el estudio de transformación de las estructuras de Ácido Graniflorénico, Ácido Kaurenico, Ácido Monoginoico y Perezona.
3. Aplicar las técnicas analíticas de separación, i.e. cromatografía en capa fina y en columna, como medio de purificación previo al análisis espectroscópico y caracterizar los compuestos sintetizados por técnicas espectroscópicas y espectrofotométricas como: IR, UV, RMN<sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C, EM y RO, para el estudio de la elucidación estructural de la transformación química, tanto de las estructuras de los ácidos kaurénicos, como de Perezona.
4. A partir de la elucidación estructural de los derivados obtenidos, proponer una posible trayectoria mecanística que explique su formación

#### 2.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS SOBRE LA ESPECIE *Montanoa tomentosa*

- a) Buscar nuevos derivados de los ácidos kaurénicos presentes en *Montanoa tomentosa* con la finalidad de facilitar su separación, ya que las diferencias estructurales entre ellos son mínimas.
- b) Realizar modificaciones estructurales en los sitios de reacción (dobles enlaces en 9,11 y 16,17 y el grupo carbonilo), del Ácido Grandiflorénico, el Ácido Kaurenico y el Ácido Monoginoico presentes en *M. tomentosa*, en busca de nuevos derivados que ayuden en su separación cromatográfica, y que además contribuyan en el conocimiento de la química de estas moléculas.

#### 2.2.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS SOBRE LA ESPECIE *Perezia cuernavacana*

- a) Obtener y optimizar los rendimientos de las reacciones que generan aquellos derivados de Perezona que han mostrado la mayor actividad citotóxica.<sup>62,64</sup>
- b) Llevar a cabo reacciones de Perezona con nucleófilos de complejidad como el 1S, 2R-Aminodifeniletanol, 1R, 2S-Aminodifeniletanol y S-metilbencilamina, encaminadas al hallazgo de nuevos productos con actividad citotóxica de utilidad

terapéutica poniendo énfasis en posible actividad diferenciada debida a la quiralidad distinta de los productos.

### 3. SECCIÓN EXPERIMENTAL

Las materias primas naturales (Perezona, Kaurenos) fueron obtenidas en el laboratorio, a partir de extractos hexánicos de *Montanoa tomentosa* y *Perezia cuernavacana*.

Los reactivos químicos aminas, aminoácidos y ácidos inorgánicos, fueron obtenidos en diferentes compañías químicas (Aldrich y Sigma).

La purificación de los productos se llevo acabo por cromatografía en columna, utilizando Gel de Sílice de No. 60 con tamaño de particular de 0,063-0,2mm (malla 70/230).

Las cromatografías analíticas en capa delgada se realizaron empleando placas de gel de sílice Merck de No. 60, de 10x5cm y 0,25mm de espesor.

Para cromatografía en columna se usaron disolventes grado analítico bidestilados, y de grado HPLC para cristalizaciones.

Los nombres IUPAC de los compuestos fueron generados por el programa ChemDraw Ultra (Cambridge Soft Corp.) y para los compuestos heterocíclicos se siguieron las reglas de nomenclatura convencionales.

Los puntos de fusión de determinaron con un aparato Fisher-Jones y no fueron corregidos.

Los espectros de IR y ultravioleta se realizaron en un equipo Nicolet FT-55X o Perkin Elmer 283-B en soporte de KBr, disolución o en película, y un espectrofotómetro UV-VIS modelo UV160U Shimadzu empleando cloroformo como disolvente, respectivamente.

Las rotaciones ópticas fueron medidas en un polarímetro JASCO modelo DIP360, con una lámpara de sodio de 589nm. Las mediciones se realizaron a 20°C y la concentración de la muestra *C* se da en g/100 cm<sup>3</sup>. Las unidades para rotaciones específicas se dan en 10<sup>-1</sup> deg cm<sup>2</sup>g<sup>-1</sup>.

74

Los espectros de masas se obtuvieron por impacto electrónico utilizando un espectrómetro JEOL modelo JMS-AX505HA, empleando como técnica de ionización el impacto electrónico a 70eV, en el que la temperatura de la fuente fue de 230°C.

### 3. SECCIÓN EXPERIMENTAL

---

Los espectros de rutina de Resonancia Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  fueron obtenidos en equipos Varian Gemini de 200 MHz, Bruker Avance de 300 MHz y Varian Unity de 300 MHz y 500 MHz, utilizándose cloroformo deuterado como disolvente; los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están dados en ppm tomando como referencia interna al tetrametilsilano ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ ). Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz. La multiplicidad de las señales en RMN  $^1\text{H}$ , se indica con las siguientes abreviaturas: s=simple, d=doble, t= triplete, m=multiplete, AB=sistema AB.

Los análisis de difracción de rayos X se realizaron con un difractómetro automático Nicolet P3F, empleando radiación monocromática de cobre y cristal de grafito.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 EXTRACCIÓN Y PURIFICACIÓN DE KAURENOS

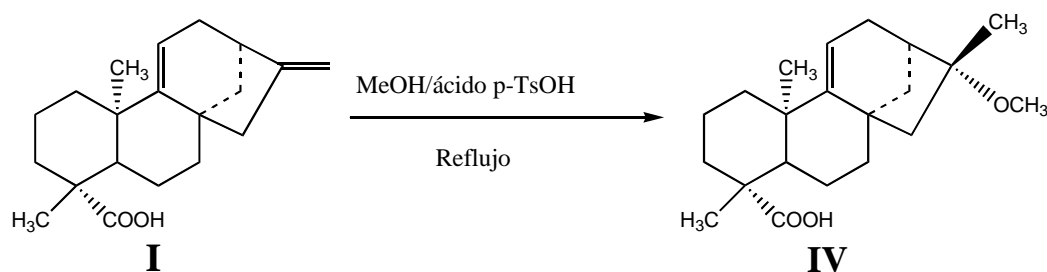
**4.1.1 Extracción de Kaurenos para la obtención de Ácido Grandiflorénico [ácido 4( $\alpha$ )-kaura(11),16-dien-18-oico] I.** Se dejaron reposar 3 kg de hoja seca y molida de *Montanoa tomentosa* (Zoapatle) en hexano, durante 3 h. El extracto obtenido fue tratado con acetona, para eliminar las grasas presentes y de esta manera hacer más eficiente la purificación de kaurenos. Posteriormente el extracto se purificó mediante una extracción en fase sólida, donde se utilizaron 30 g de sílice ultra fina (malla 230/400) activada con AgNO<sub>3</sub> (3%), y se eluyó con una mezcla de Hex/AcOEt (95:5). Se obtuvieron cristales transparentes que después de cristalizarlos de MeOH frío, presentaron un p. f. de 154-156 °C, los cuales fueron identificados como **I**, gracias a su RMN<sup>1</sup>H en la que pudieron observarse señales características de **I**, tales como, la señal ancha en 10.93 ppm (COOH), las señales de los H vinílicos en 5.25-5.22 (t, 1H), 4.91 (d, 1H) y 4.79 (s, 1H) ppm, siendo éstos dos últimos AB, además de las señales de los metilos en 1.02 (s, 3H) y 1.24 (s, 3H) ppm. El EM, mostró un ión molecular en m/z 300, congruente con la fórmula C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>.

**4.1.2 Extracción de Kaurenos para la obtención de Ácido Kaurenoico [ácido 4( $\alpha$ )-kaur-16-en-18-oico] II y Ácido Monoginoico [Ácido 13-metil-(4 $\alpha$ )-norkaur-15-en-18-oico] III.** Se dejaron reposar en una columna de extracción 2 Kg de raíz seca y molida de Zoapatle en hexano, durante dos días. Una vez obtenido el extracto se purificó eliminando los componentes más polares mediante cromatografía en columna, obteniéndose una mezcla de cristales transparentes, los cuales fueron identificados como **II** y **III** en mezcla, además de que gracias a la RMN<sup>1</sup>H se pudieron identificar, para el caso de **II** existen señales propias en 4.80 y 4.73 (d, 2H) ppm, que corresponden a los únicos hidrógenos vinílicos existentes en **II** y que además conforman un sistema AB, mientras que para **III**, se observan señales propias en 5.74-5.72 (d, 1H) y 5.46-5.41 (d, 1H) ppm que corresponden a los únicos hidrógenos vinílicos presentes en **III**.

## 4.2 SÍNTESIS DE DERIVADOS DE KAURENOS

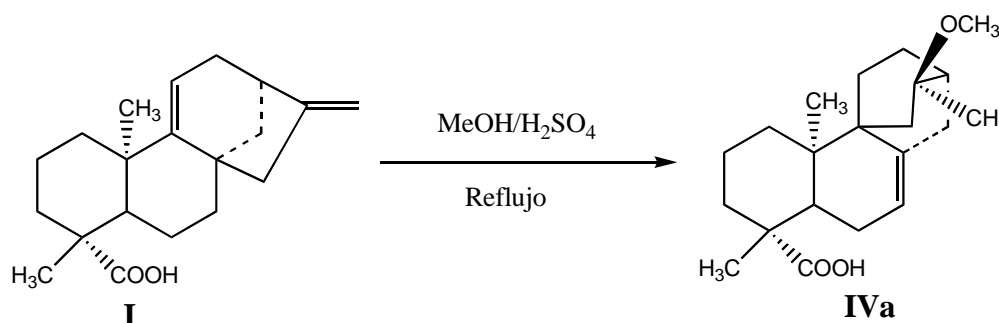
### 4.2.1 REACCIÓN DE ÁCIDO GRANDIFLORÉNICO CON METANOL

**4.2.1.1 Aducto de Metanol de Ácido Grandiflorénico [Ácido-(4 $\alpha$ )-kaura-9(11)-en-16 $\alpha$ -metoxi-18-oico] IVa.** Se colocaron 150 mg de **I** en un vial de reacción y se disolvieron en 3 mL de MeOH grado HPLC. Posteriormente se le agregó una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico, y se calentó la mezcla de reacción a 40 °C. La evolución de la reacción se siguió mediante CCF eluyendo con una mezcla de Hex/AcOEt (60:40). Cuando la CCF mostró que **I** había reaccionado (72 h) totalmente, se neutralizó la reacción agregando NaHCO<sub>3</sub>. Se eliminó el disolvente y se realizó una extracción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Agua. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El producto se purificó en columna con 10 g de sílice y se eluyó con una mezcla de Hex/AcOEt (90:10). Se obtuvieron 90 mg (60%) de **IVa**, que es un sólido blanco con p. f. de 130-135 °C. *Se ensayo con diferentes ácidos (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HCl, HClO<sub>4</sub>) para la obtención del aducto de metanol, aunque solo se maneja la que dio mejor resultado. Todos los datos espectroscópicos y espectrofotométricos de éste y los demás productos se encuentran en el **anexo II**.*



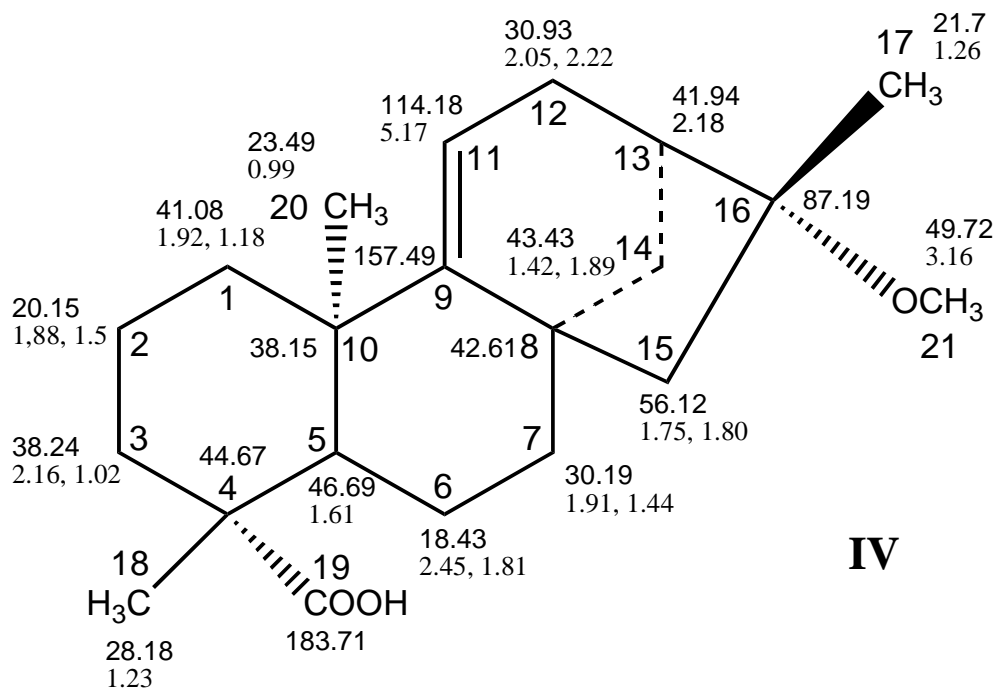
**4.2.1.2 Aducto de Metanol transpuesto de Ácido Grandiflorénico [Ácido-(4 $\alpha$ )-kaura-7(8)-en-16 $\alpha$ -metoxi-18-oico] IVb.** En un intento de obtener **IVa**, utilizando otro ácido se logró obtener un nuevo producto **IVb**, del cual se describe a continuación su obtención. Se colocaron 200 mg de **I** puro en un matraz bola y se disolvieron en 10 mL de MeOH grado HPLC y se le agregaron primeramente 2 gotas de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado, y al no observarse reacción se agregó mayor cantidad de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado, y se puso a reflujo. La evolución de la reacción se siguió mediante CCF eluyendo con una mezcla de Hex/AcOEt (60:40). Cuando la CCF mostró que **I** había reaccionado por completo (2 h), *por error* se eliminó el disolvente sin antes haber

neutralizado la reacción, por lo que de inmediato se redisolvió el producto en MeOH y se neutralizó agregando NaHCO<sub>3</sub>. Se realizó una extracción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Agua. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El producto se purificó en columna con 50g de sílice y se eluyó con una mezcla de Hex/AcOEt (90:10). Se obtuvo un sólido blanco **IVb**, cristalizado de MeOH, con p. f. de 228-230 °C, con un rendimiento total de 20%. Además pudo obtenerse un cristal adecuado para el análisis por Rayos-X. (Figura 9).



Tanto para **IVa** y **IVb**, el espectro de IR muestran una banda ancha alrededor de los 3000 cm<sup>-1</sup>, que corresponden a la presencia de un ácido carboxílico y que se confirma con la banda en 1711 cm<sup>-1</sup>(C=O), además de las bandas características de metilos, cercanas a los 2900 y los 1460 cm<sup>-1</sup>. Los EM presentan un ión molecular a m/z 332, cada uno con un patrón de fragmentación diferente, y que es congruente con la fórmula C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>. La RMN<sup>1</sup>H de **IVa** muestra una señal en 3.15 ppm que corresponde a un OCH<sub>3</sub>, además de la señal de un hidrógeno vinílico de 5.17-5.16 (t, 1H) ppm, y la señal de un nuevo metilo en 0.998 ppm. Para **IVb** el espectro de RMN<sup>1</sup>H, muestra señales semejantes a las de **IVa**, pero con algunas diferencias como la señal de 0.74 (s, 3H) ppm que corresponde al metilo que aparece después de la reacción, y la señal de 5.35-5.33 (m, 1H) ppm, que corresponde al único hidrógeno vinílico de **IVb**.

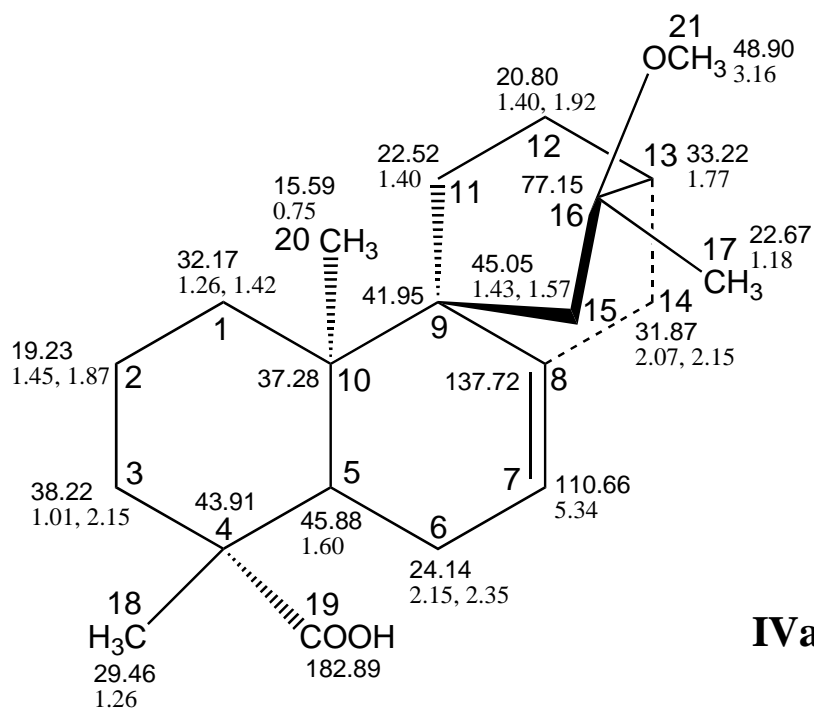
## ADUCTO DE METANOL DE ÁCIDO GRANDIFLORÉNICO



CARBONO	$\delta_C$	$\delta_H$	$\delta_H$
1	41,08	1,92	1,18
2	20,15	1,88	1,5
3	38,24	2,16	1,02
4	44,67	-	-
5	46,69	1,61	-
6	18,43	2,45	1,81
7	30,19	1,91	1,44
8	42,61	-	-
9	157,49	-	-
10	38,15	-	-
11	114,18	5,17	-
12	30,93	2,05	2,22
13	31,94	2,18	-
14	43,43	1,42	1,89
15	56,12	1,75	1,80
16	87,19	-	-
17	21,7	1,26	-
18	28,18	1,23	-
19	183,71	-	-
20	23,49	0,99	-
21	49,72	3,16	-



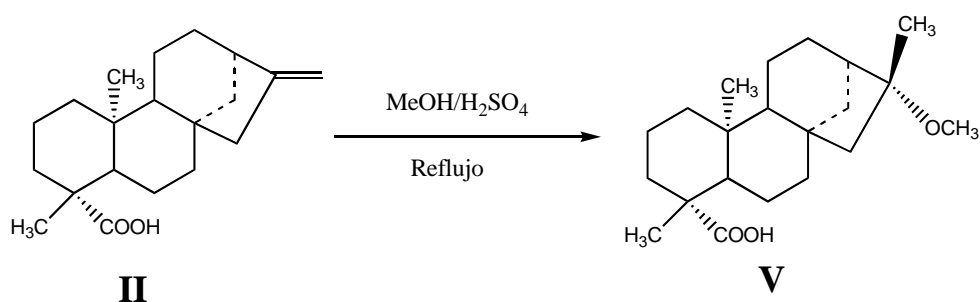
## ADUCTO TRANSPUESTO DE METANOL DE ÁCIDO GRANDIFLORÉNICO.



CARBONO	$\delta_C$	$\delta_H$	$\delta_H$
1	32,17	1,26	1,42
2	19,23	1,45	1,87
3	38,22	1,01	2,15
4	43,91	-	-
5	45,88	1,60	-
6	24,14	2,15	2,35
7	110,66	5,34	
8	137,72	-	-
9	41,95	-	-
10	38,28	-	-
11	22,52	1,40	-
12	20,80	1,40	1,92
13	33,22	1,77	-
14	31,87	2,07	2,15
15	45,05	1,43	1,57
16	77,15	-	-
17	22,67	1,18	
18	29,46	1,26	-
19	182,89	-	-
20	15,59	0,75	-
21	48,90	3,16	-

#### 4.2.2 REACCIÓN DE ÁCIDO KAURENOICO CON METANOL

**4.2.2.1 Aducto de Metanol de Ácido Kaurenico [Ácido-(4 $\alpha$ )-16 $\beta$ -metoxi-kaura-18-oico] V.** Se colocaron 1.719 g de mezcla de kaurenos **II** y **III** en un matraz bola y se disolvieron en 10 mL de MeOH, inmediatamente se agregaron 5 gotas de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado y al no observarse reacción se decidió calentar a reflujo. La evolución de la reacción se siguió mediante CCF eluyendo con una mezcla de Hex/AcOEt (60:40). Cuando la CCF mostró que la reacción había terminado (2.5 h) se neutralizó la reacción agregando NaHCO<sub>3</sub>, hasta que no hubiera desprendimiento de burbujas. Se evaporó el disolvente y se realizó una extracción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Agua, la fase orgánica se seco con NaSO<sub>4</sub> anhidro. El residuo se purificó en columna utilizando 200 g de sílice y se eluyó con una mezcla de Hex/AcOEt (85:15). Se obtuvieron dos productos cristalinos, que se cristalizaron de MeOH frío, por un lado 525 mg (31%) de **V** un sólido blanco con p.f. de 217-220 °C, y 1.071 g (62%) de ácido monoginoico (**III**) con p. f. de 179-181 °C. Se logró obtener un cristal y se analizó por Rayos-X (Figura 7).



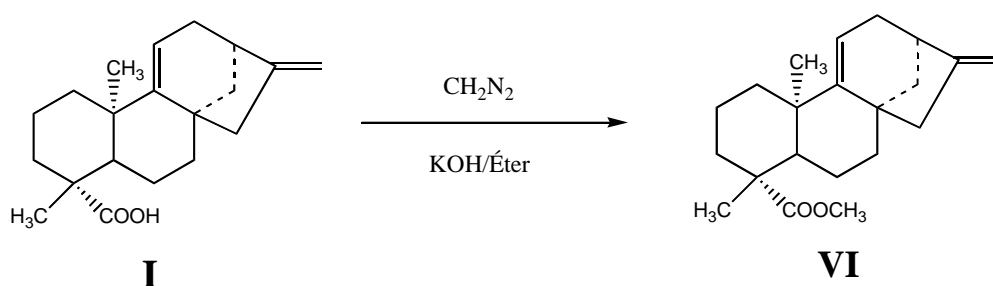
El compuesto **V**, presenta un ión molecular en  $m/z$  334, que coincide con la fórmula molecular C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>. En su espectro de IR, muestra una señal característica de un grupo éter (C-O) en 1232.23 cm<sup>-1</sup>. En su espectro de RMN<sup>1</sup>H desaparecen las señales vinílicas y en su lugar aparecen dos singuletes uno en 3.12 (s, 3H) ppm que corresponde a un OCH<sub>3</sub> y el otro en 1.27 (s, 3H) ppm.

#### 4.2.3 REACCIÓN DE ÁCIDO GRANDIFLORÉNICO CON DIAZOMETANO

##### 4.2.3.1 Éster Metílico de Ácido Grandiflorénico [(4 $\alpha$ )-kaura-9(11),16-en-18-ato de metilo] VI.

En un baño de hielo se disolvieron 200 mg de **I** puro en 5 mL de éter etílico, posteriormente y con agitación, se fue añadiendo poco a poco el diazometano (previamente preparado), hasta que

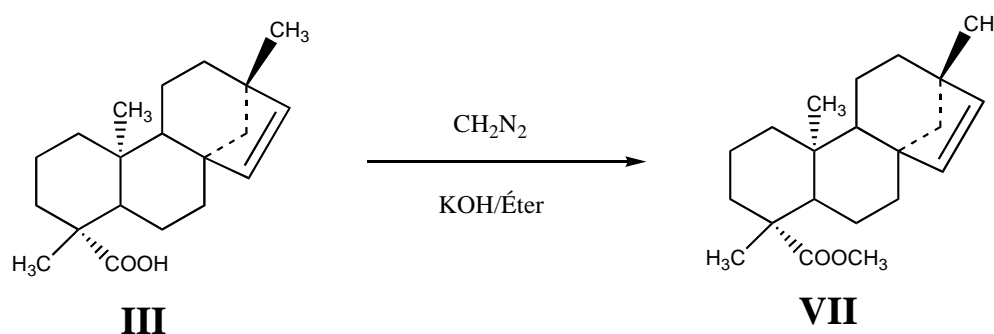
el medio de reacción permaneciera con una coloración amarillo-paja constante. Se dejó reaccionar durante 12 h. Terminada la reacción se dejó evaporar el disolvente. Posteriormente se cristalizó **VI**, de MeOH frío, y se obtuvo un sólido blanco (90%) con p. f. de 55-57 °C, además de que se logró obtener un cristal para ser analizado por Rayos-X (Figura 10).



#### 4.2.4 REACCIÓN DE ÁCIDO MONOGINOICO CON DIAZOMETANO

##### 4.2.4.1 Éster Metílico de Ácido Monoginoico [(4 $\alpha$ )-13-metil-norkauren-18-ato de metilo] **VII**.

Se siguió el mismo procedimiento que para la obtención de **VI**, pero usando **III** en lugar de **I**. Se obtuvieron 190 mg (95%) de **VII**, que es un sólido blanco con aspecto cristalino, con p. f. de 110-112 °C. También pudo obtenerse un cristal adecuado para analizarlo por Rayos-X (Figura 11).

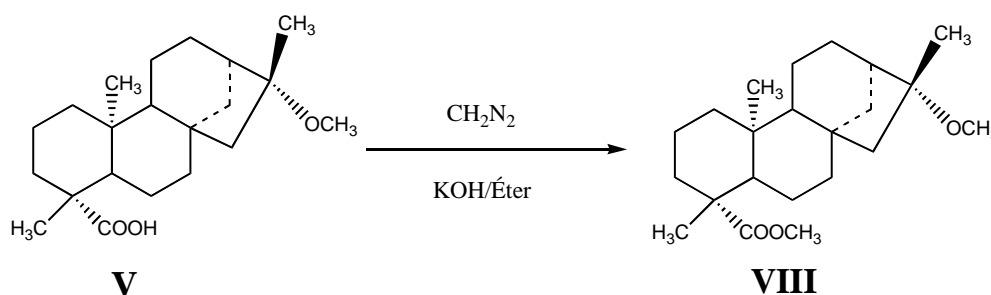


Tanto para **VI** y **VII**, en su espectro de IR desaparece la banda ancha alrededor de los 3000  $\text{cm}^{-1}$  propia de un grupo COOH. En cada uno de los EM los iones moleculares están en  $m/z$  314 y 316, los cuales confirman las fórmulas moleculares  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$  y  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_2$ , respectivamente. En

sus espectros de RMN<sup>1</sup>H muestran la desaparición de la señal ancha en 10.93 y 10.29 ppm (COOH), y una señal en 3.65 y 3.63 ppm que evidencian al grupo COOCH<sub>3</sub>.

#### 4.2.5 REACCIÓN DE ADUCTO DE METANOL DEL ÁCIDO KAURENOICO CON DIAZOMETANO

**4.2.5.1 Éster Metílico de Aducto del Ácido Kaurenico [(4 $\alpha$ )-16 $\beta$ -metoxi-kauren-18-ato de metilo] VIII.** Para la obtención de este compuesto se siguió el mismo procedimiento que para VI, pero usando como materia prima V. Se obtuvieron 170 mg de VIII (85%), que es un sólido blanco con p. f. de 111-114 °C, asimismo logró obtenerse un cristal apropiado, mediante evaporación en MeOH, el cual fue analizado por Rayos-X (Figura 12)



El espectro de RMN<sup>1</sup>H de VIII muestra señales en 3.64 y 3.12 ppm, correspondientes a los grupos COOCH<sub>3</sub> y OCH<sub>3</sub>, respectivamente. Por otra parte el espectro de IR muestra la presencia de la banda en 1239.24 cm<sup>-1</sup>, que corresponde al grupo éter (C-O), además de la ausencia de la banda ancha alrededor de los 3000 cm<sup>-1</sup> (O-H). Asimismo, el EM muestra un ión molecular a m/z 348, que corrobora la fórmula molecular C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub> de VIII.

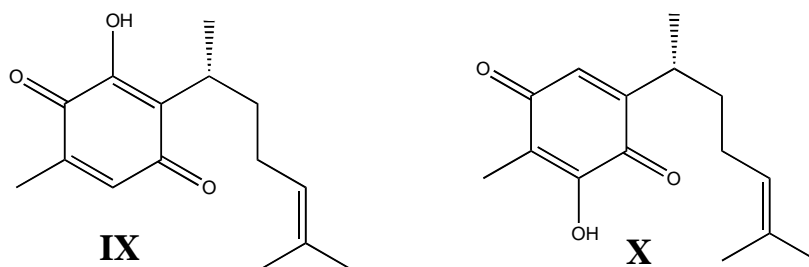
### 4.3 EXTRACCIÓN DE PEREZONA Y OBTENCIÓN DE ISOPEREZONA

#### 4.3.1 Extracción de Perezona [2-(1,5-dimetil-4-hexenil)-3-hidroxi-5-metil-1,4-benzoquinona]

**IX.** En un matraz Erlenmeyer se dejaron reposar 800 g de raíz seca y triturada de *Perezia cuernavacana* en hexano. Después de dos días se filtró el disolvente y se evaporó el hexano al vacío, obteniéndose un crudo cristalino, el cual se cristalizó de hexano frío, obteniéndose cristales de color amarillo-naranja, con p. f. 101-103°C.

#### 4.3.2 Isoperezona [2-(1,5-dimetil-4-hexenil)-6-hidroxi-5-metil-1,4-benzoquinona]

**X.** Se disolvió 1.0 g de **IX** (4.03mmol) en 60 mL de MeOH HPLC, después se agregaron 515 mg de 3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinetiol (1.1 eq), la solución se calentó a reflujo durante 12 h. Después se evaporó el disolvente, y el residuo fue tratado con hexano, se filtró y se evaporó el disolvente. El producto **X** fue cristalizado de hexano, obteniéndose un rendimiento del 49%. El producto **X** es un sólido amarillo con p. f. 107-109°C. *Todos los datos espectroscópicos y espectrofotométricos de éste y los demás productos se encuentran en el anexo II.*

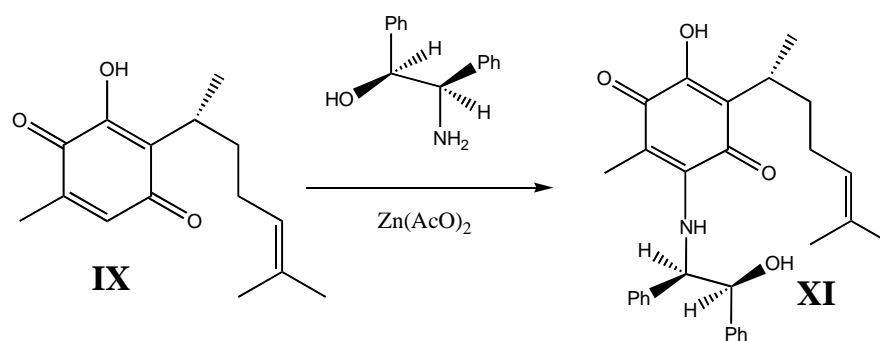


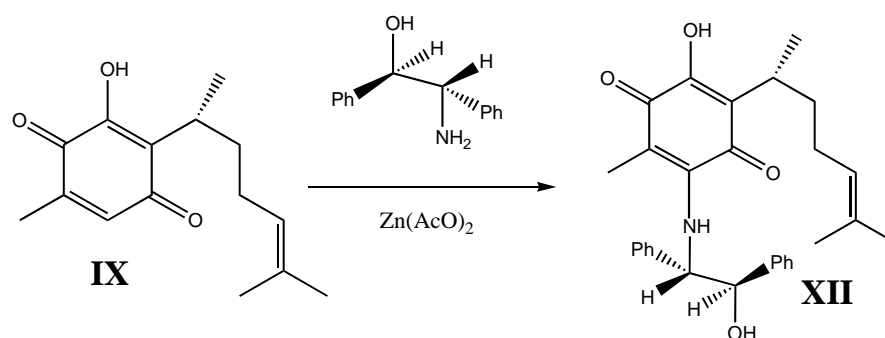
El espectro de IR de **IX** y **X**, muestra bandas características de carbono  $sp^3$  y  $sp^2$  en 2974.62, 2921.44 y 2853.15  $cm^{-1}$ , y las bandas del grupo carbonilo ( $\alpha,\beta$ -insaturado) en 1650.06 y 1610.57  $cm^{-1}$ , además de una banda ancha en 3302.75  $cm^{-1}$ , característica de un grupo O-H. El espectro de masas por impacto electrónico muestra el ión molecular a  $m/z$  248, congruente con la fórmula molecular  $C_{15}H_{20}O_3$ , correspondiente a las estructuras propuestas para **IX** y **X**. Todos los resultados obtenidos para **IX** y **X**, son semejantes a los reportados en la literatura.<sup>66,75</sup>

#### 4.4 SÍNTESIS DE DERIVADOS DE PEREZONA

##### 4.4.1 REACCIONES DE PEREZONA CON AMINODIFENILETANOL

4.4.1.1 *1S, 2R*-Aminodifeniletanol Perezona [2-(1,5-dimetil-4-hexenil)-6-((1*S*,2*R*)-2-amino-1,2-difeniletanol)-3-hidroxi-5-metil-1,4-benzoquinona] **XI** y *1R, 2S*-Aminodifeniletanol Perezona [2-(1,5-dimetil-4-hexenil)-6-((1*R*,2*S*)-2-amino-1,2-difeniletanol)-3-hidroxi-5-metil-1,4-benzoquinona] **XII**. Se agitaron a temperatura ambiente 184.7 mg (1mmol) de Zn(AcO)<sub>2</sub> en 15 mL de MeOH hasta la disolución completa, después se adicionaron 250 mg de **IX**, y se agitó durante 20 min. Para cada amina se disolvió 1mmol (215 mg) de *1S, 2R*-Aminodifeniletanol y *1R, 2S*-Aminodifeniletanol en 5 mL de metanol y se adicionaron por goteo al matraz de reacción (50 min). Cada una de las reacciones se sometió a reflujo durante 20 h. La evolución de las reacciones se siguió por CCF en sílice, eluyendo con una mezcla de Hex/AcOEt (75:25). Terminadas las reacciones, se evaporó el MeOH y se realizó una extracción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, las fases orgánicas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron. La mezcla de reacción para cada amina se purificó por cromatografía en columna utilizando 70g de sílice y se eluyó con una mezcla de Hex/AcOEt (75:25). Se obtuvieron 220 mg de **XI** (sólido resinoso rosa oscuro), y 235 mg de **XII** (sólido resinoso morado), con un 88 y 94% de rendimiento, respectivamente.



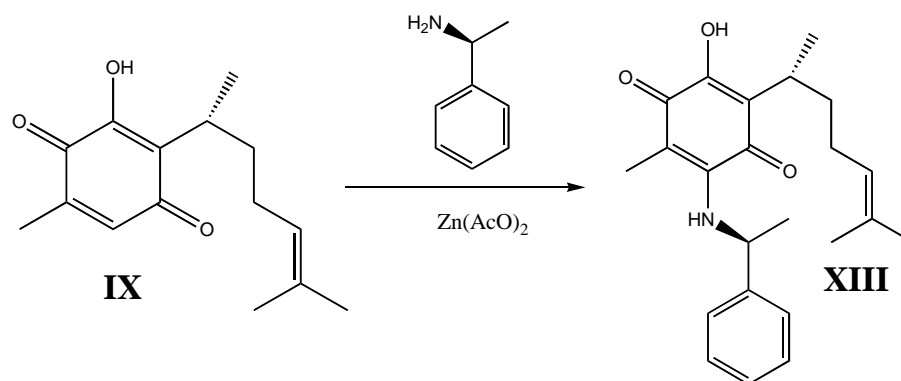


Los espectros de IR de **XI** y **XII**, muestran bandas características en 2962.56, 2921.28, 2874.79, 2855.04 $\text{cm}^{-1}$ , que corresponden a grupos de CH, CH<sub>2</sub> y CH<sub>3</sub>, también presentan bandas en 1642 $\text{cm}^{-1}$  propias del grupo  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturado, además de bandas alrededor de 3447 y 3296.57 $\text{cm}^{-1}$  (amina y un grupo hidroxilo). La RMN<sup>1</sup>H de **XI** muestra una señal doble de 5.20-5.17 (d, 2H) ppm, que corresponde a los H (sistema AB) del aminodifeniletanol, esta misma señal se observa para **XII** pero ligeramente desplazada a alto campo 5.21-5.18 (d, 2H) ppm. Para los dos compuestos también se puede ver en los espectros de RMN<sup>1</sup>H una señal múltiple de 5.11-5.07 (m, 1H) ppm, que pertenece al H de tipo vinílico de la estructura de Perezona, asimismo, se observan las señales de metilos en 1.86 (s, 3H), 1.65 (d, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.18-1.15 (d, 3H) ppm para **XI**, y 1.87 (s, 3H), 1.65 (d, 3H), 1.54 (s, 3H) y 1.19-1.16 (d, 3H) ppm para **XII**, destacando de éstas señales el desplazamiento del metilo que se encuentra en el sistema quinoideo, ligeramente a bajo campo con respecto a la señal que se observa en el espectro de Perezona para el mismo metilo. Otras señales observadas en los espectros de RMN<sup>1</sup>H de **XI** y **XII** se encuentran en 7.28-7.23 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H) ppm, respectivamente, las cuales corresponden a un grupo amino, de igual modo en ambos compuestos hay una señales múltiples en 7.06-7.03, 6.99-6.96 (m, 5H) y 7.07-7.03, 7.00, 6.97 (m, 5H) ppm, que corresponden a un grupo fenilo monosustituido. Los EM muestran los iones moleculares en  $m/z$  459, que son congruentes con la fórmula molecular C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>O<sub>4</sub>N, además de presentar un patrón de fragmentación similar.

#### 4.4.2 REACCIONES DE PEREZONA CON S Y R-METILBENCILAMINA

4.4.2.1 *S*-Metilbencilaminoperezona [2-(1,5-dimetil-4-hexenil)-6-((*S*)-feniletilamino)-3-hidroxi-5-metil-1,4-benzoquinona] **XIII** y *R*-Metilbencilaminoperezona [2-(1,5-dimetil-4-

**hexenil)-6-((*R*)-feniletilamino)-3-hidroxi-5-metil-1,4-benzoquinona] **XX**.** Para cada una de las reacciones se agitaron a temperatura ambiente 185 mg (1.0mmol) de  $Zn(AcO)_2$  en 15 mL de MeOH hasta la disolución completa; se agregaron 250 mg (1.0mmol) de Perezona y se continuó la agitación durante 20 min. Se disolvieron 0.15 mL (1.2mmol) de (*S*)-metilbencilamina en 3 mL de metanol y se adicionó por goteo al matraz de reacción (30 min). La evolución de la reacción se siguió por CCF en sílice, eluyendo con una mezcla de Hex/AcOEt (80:20); se observó un producto rojizo para la reacción con *S*-Metilbencilamina y un producto principal de color morado para la reacción con *R*-Metilbencilamina. Cuando la CCF en sílice mostró que la Perezona reaccionó totalmente (140 h), se evaporó el metanol y se realizó una extracción con  $CH_2Cl_2$ /Agua, las fases orgánicas se secaron con  $Na_2SO_4$  anhidro y se concentraron. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando 70 g de sílice y se eluyó con una mezcla de Hex/AcOEt (80:20). Se obtuvieron 218 mg de **XIII** y 213 mg de **XX** con un 85% de rendimiento. El producto resultante **XIII** es de color rojizo-morado con punto de fusión de 98-101°C, mientras que el producto **XX** es morado con p. f. de 68-69 °C.



Los espectros de IR de **XIII** y **XX**, muestran bandas parecidas a las observadas en el espectro de **I**, la diferencia esta en la presencia de una banda en  $1569.4-1500.86cm^{-1}$ , para **XIII**, y la banda existente en el espectro de **XX**, entre los  $1578.90-1509.67cm^{-1}$ , las cuales corresponden al enlace NH. Los EM muestran los iones moleculares en  $m/z$  367 que son congruentes con la fórmula molecular  $C_{23}H_{29}O_3$ .

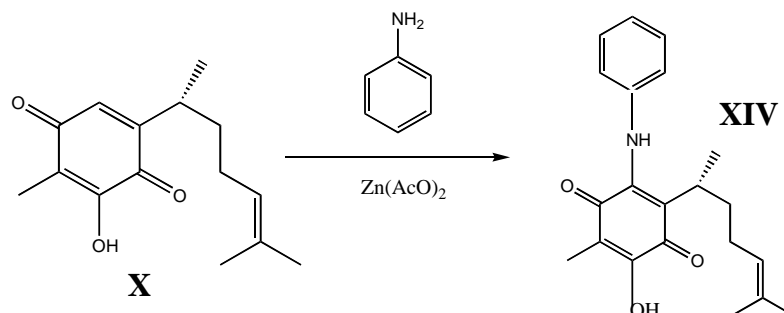
Los espectros de  $RMN^1H$  muestran señales de un grupo amino en 7.38-7.32 (m, 1H) ppm tanto para **XIII** y **XX**, además de multipletes en 7.29-7.19 (m, 5H) y 7.29-7.20 (m, 5H) ppm



respectivamente, que corresponden a un grupo fenilo. Asimismo, se observan en ambos espectros la aparición de una señal en 1.59 (s, 3H) ppm (**XIII**) y 1.58 (3H) ppm (**XX**), que son propias de un grupo metilo, además de las otras señales de metilos que corresponden a la estructura de Perezona, en 1.92 (s, 3H), 1.65 (d, 3H), **1.55 (m, 3H)**, 1.20-1.17 (d, 3H) ppm para **XIII**, y en 1.92 (s, 3H), 1.65 (d, 3H), **1.54 (d, 3H)** y 1.20-1.17 (d, 3H) ppm para **XX**. Cabe destacar que mientras para **XIII** la señal de 1.55 ppm es múltiple, para **XX** la misma señal corresponde a un doblete, debido a la cercanía del metilo *S* de la metilbencilamina, asimismo, se observa un ligero desplazamiento del metilo del sistema quinoideo, a bajo campo de 2.05 (en Perezona) ppm a 1.92 (en **XIII** y **XX**) ppm.

#### 4.4.3 REACCIÓN DE ISOPEREZONA CON ANILINA

**4.4.3.1 Anilina Isoperezona [2-(1,5-dimetil-4-hexenil)-3-fenilamino-6-hidroxi-5-metil-1,4-benzoquinona] XIV.** Se agitaron a temperatura ambiente 184.7 mg (1.0mmol) de  $Zn(AcO)_2$  en 15 mL de MeOH hasta la disolución completa, se agregaron 250 mg (1.0mmol) de Isoperezona y se continuó la agitación por 20 min. Por otro lado se disolvieron 1mmol (93.76 mg) de anilina en 5 mL de MeOH y se adicionó por goteo al matraz de reacción (60 min). La evolución de la reacción se siguió por CCF en sílice, eluyendo con una mezcla de Hex/AcOEt (75:25); se observó un producto principal de color violeta. Cuando la CCF en sílice mostró que la Perezona había reaccionado totalmente (60 h), se evaporó el MeOH y se realizó una extracción con  $CH_2Cl_2$ /Agua, la fase orgánica se secó con  $Na_2SO_4$  anhidro y se concentró. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando 70 g de sílice y se eluyó con una mezcla de Hex/AcOEt (75:25). Se obtuvo un sólido **XIV** de color violeta con p. f. de 55-57 °C y un rendimiento del 80% (200 mg).



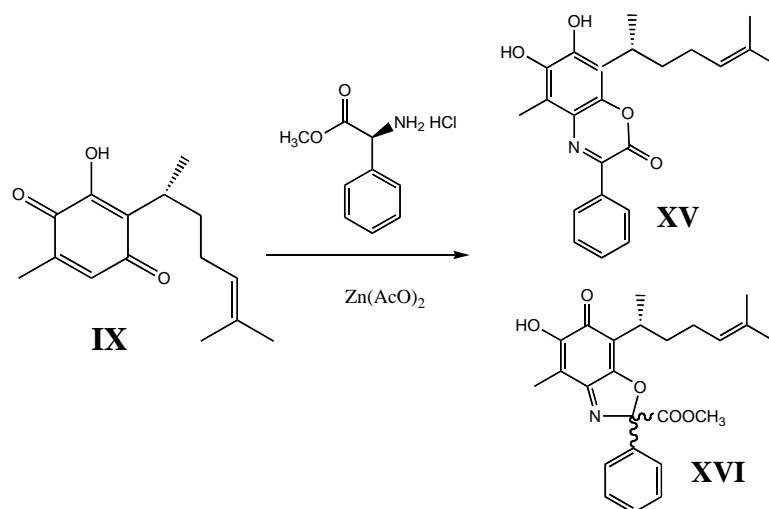
El espectro de IR de **XIV** muestra bandas en  $3291.07\text{ cm}^{-1}$ , grupos O-H y N-H,  $2962.11$ ,  $2924.52\text{ cm}^{-1}$  de C-H, CH<sub>2</sub> y CH<sub>3</sub>, además de una banda en  $1642.67$ , que corresponde al grupo  $\alpha,\beta$ -insaturado. El EM presenta un ión molecular a  $m/z$  339, que es congruente con la fórmula molecular C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>.

La RMN<sup>1</sup>H de **XIV** muestra una señal en 7.67 (s,1H) que corresponde a un grupo amino, también se observa una señal múltiple de 7.37-7.31 a 7.22-7.16 (m, 5H), que pertenece a un grupo fenilo, además se observan señales de metilos en 1.93 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.47 (s, 3H) y 1.07-1.05 (d, 3H) ppm, las cuales se encuentran ligeramente desplazadas a bajo campo, con respecto a las señales de Isoperezona, en especial la señal doble de 1.07-1.05 ppm; asimismo la señal de 4.85 (m, 1H) ppm, que corresponde al H vinílico de la parte alifática, y la señal de 2.28-2.17 (m, 1H) ppm, con respecto a las señales de Isoperezona (5.08-5.00 (m, 1H), 2.97-2.83 (m, 1H) se encuentran desplazadas a bajo campo, debido a la cercanía del grupo fenilo (proveniente de la anilina) al metilo de la parte alifática de Isoperezona.

### 4.4.4 REACCIÓN DE PEREZONA CON FENILGLICINA

**4.4.4.1** [2-(1,5-dimetil-4-hexenil)-3,4-dihidroxi-5-metil-6(-3(fenil)-2H-benzo-[b][1,4]oxazin-2-ona) **XV** y [2-(1,5-dimetil-4-hexenil)-4-hidroxi-5-metil-3-ona-6(-2(fenil)-benzo-[b][1,3]oxazin-2-ato de metilo) **XVI**. Se agitaron a temperatura ambiente 738 mg (4mmol) de Zn(AcO)<sub>2</sub> en 30 mL de MeOH hasta la disolución completa, se agregaron 812 mg (4mmol) de éster metílico de *S*-(L)-fenilglicina (como clorhidrato) y se continuó con la agitación por 20 min. Se disolvieron 1000 mg (4mmol) de Perezona en 20 mL de MeOH y se adicionó por goteo lento al matraz de reacción (90 min). La evolución de la reacción se siguió por CCF en sílice, eluyendo con una mezcla de Hex/AcOEt (75:25); se observaron dos productos principales uno de color naranja oscuro, y el otro de color azul-morado, el cual posteriormente desapareció formándose otro de color amarillo. Cuando la CCF en sílice mostró que la Perezona reaccionó totalmente (72 h), se evaporó el MeOH y se realizó una extracción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Agua; la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando 100 g de sílice y se eluyó con una mezcla de Hex-AcOEt (75:25). Se obtuvieron 821 mg de **XV** con un 82% de rendimiento, y 112 mg de **XVI**, el cual es

un aceite. El producto **XV** es un sólido de color amarillo con p. f. de 142-143°C.



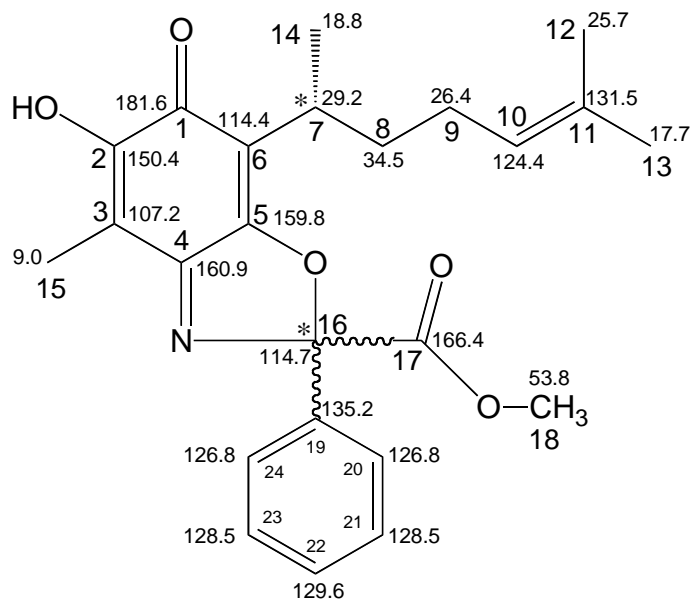
El espectro de IR de **XV**, muestra bandas características de grupos CH, CH<sub>2</sub> y CH<sub>3</sub> en 2964.82 y 2928.28 cm<sup>-1</sup>, y las bandas del grupo carbonilo del grupo éster (COO) en 1728.39 cm<sup>-1</sup>, además de una banda ancha en 3459.15cm<sup>-1</sup>, característica de un grupo hidroxilo, y una banda en 1615.57 cm<sup>-1</sup> correspondiente al enlace C=N. El EM muestra el ión molecular a m/z 379, que es congruente con la fórmula molecular C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>N, correspondiente a la estructura **XV**. Los resultados observados tanto en RMN<sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C corresponden a las reportadas en la literatura<sup>52</sup>.

El espectro de IR de **XVI** muestra las bandas características de la estructura base (Perezona), alrededor de los 2900-2859 cm<sup>-1</sup>, que corresponden a grupos CH, CH<sub>2</sub> y CH<sub>3</sub>, también presenta una banda característica de un grupo éster en 1756.90 cm<sup>-1</sup>, y una banda en 1073.82 cm<sup>-1</sup> propia de un grupo éter; además de las bandas en 3332.51 cm<sup>-1</sup> (característica de un grupo hidroxilo), y una banda en 1675.42 cm<sup>-1</sup> correspondiente al enlace C=N. El EM muestra el ión molecular a m/z 409, que es congruente con la fórmula molecular C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>, propuesta para la estructura **XVI**.

El espectro de RMN<sup>1</sup>H de **XVI** muestra una señal nueva en 3.77 (s, 3H) ppm que corresponden a un grupo de éster metílico, además de que la señal de 2.21 (d, 3H) ppm, esta desplazada a alto campo con respecto a la misma señal en Perezona (2.05 ppm), además de las señales que corresponden a los metilos en 1.65-1.60 (m, 3H), 1.50 (s, 3H) y 1.28-1.22 (m, 3H) ppm. También se observan señales múltiples de 7.72-7.68 y 7.43-7.41 (m, 5H) ppm que

#### 4. RESULTADOS

corresponden a un grupo fenilo, además de una señal simple en 7.62 ppm que es propia de un grupo amino.

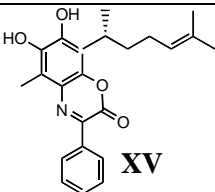
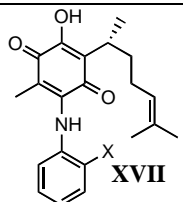
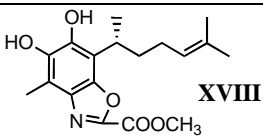
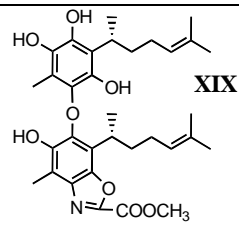
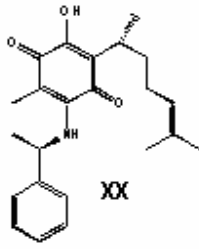


CARBONO	$\delta_C$	$\delta_H$	$\delta_H$
1	181	-	
2	150,4	-	
3	107,2	-	
4	160,9	-	
5	159,8	-	
6	114,4	-	
7	29,2	3,07	
8	34,5	1,86	
9	26,4	1,90	
10	124,4	5,08	
11	131,5	-	
12	25,7	1,64	
13	17,7	1,51	
14	18,8	1,23	
15	9,0	2,21	
16	114,7	-	
17	166,4	-	
18	53,8	3,78	-
19	135,2	-	
20	126,8	7,70	
21	128,5	7,43	
22	129,6	7,43	-
23	128,5	7,43	
24	126,8	7,70	

## 4.4.5 OPTIMIZACIÓN DE REACCIONES DE PEREZONA

Para los compuestos que han mostrado la mayor actividad citotóxica <sup>62</sup> **XV**, **XVII**, **XVIII**, **XIX** y **XX**, los resultados son los siguientes

Tabla 1. REACCIONES OPTIMIZADAS DE PEREZONA

COMPUESTO	t A	t R	RR	RO	OBSERVACIONES
 <b>XV</b>	90 min	72 h	75 %	82 %	Para su obtención se siguió el mismo procedimiento que para el compuesto <b>XVI</b> .
 <b>XVII</b> <b>X= H,F</b>	60 min	60 h	85 %	92-94 %	Para su obtención se siguió el mismo procedimiento que para el compuesto <b>XIV</b> . Anexo I
 <b>XVIII</b>	60 min	28 h	40 %	40 %	Se obtuvo como se indica en la literatura. <sup>52</sup> . Anexo I
 <b>XIX</b>	60 min	72 h	30 %	30 %	Se obtuvo como se indica en la literatura. <sup>52</sup> . Anexo I
 <b>XX</b>	30 min	140 h	80 %	85 %	Para su obtención se siguió el mismo procedimiento que para el compuesto <b>XIII</b> .

tA = tiempo de adición de reactivos tR= tiempo de reacción RR= Rendimiento reportado RO= Rendimiento optimizado

#### **4. RESULTADOS**

---

Los resultados obtenidos en IR, EM, RMN<sup>1</sup>H y RMN<sup>13</sup>C para **XV**, **XVII**, **XVIII**, **XIX** y **XX** corresponden a las reportadas en la literatura.<sup>66</sup> Además se pudieron reportar otras características como RO y UV. Dichos resultados pueden observarse en el **Anexo II**.

## 5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### 5.1 Derivados de Kaurenos

El trabajo experimental sobre *M. tomentosa* abordó el problema químico analítico de su separación, solucionándolo parcialmente mediante la obtención de nuevos derivados semisintéticos **IV**, **IVa**, **V**, **VI**, **VII** y **VIII**, obtenidos del tratamiento de la mezcla de Kaurenos con MeOH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y diazometano.

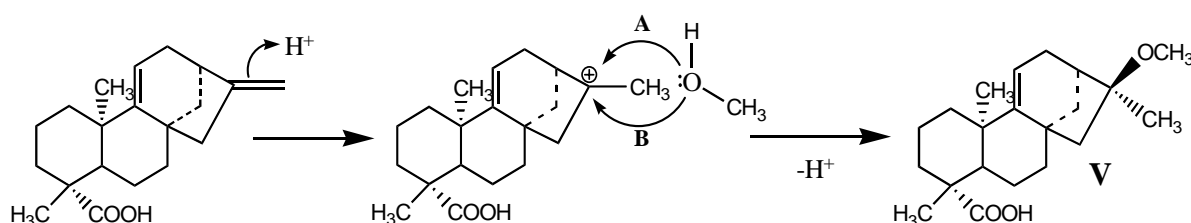
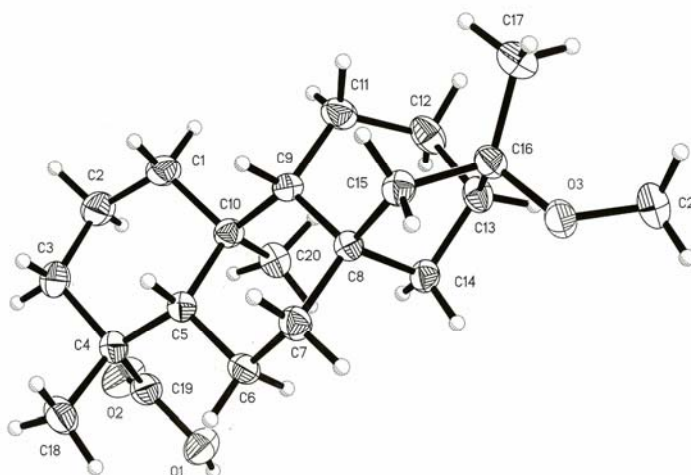


Figura 6. Adición Markovnikov para la formación de V.

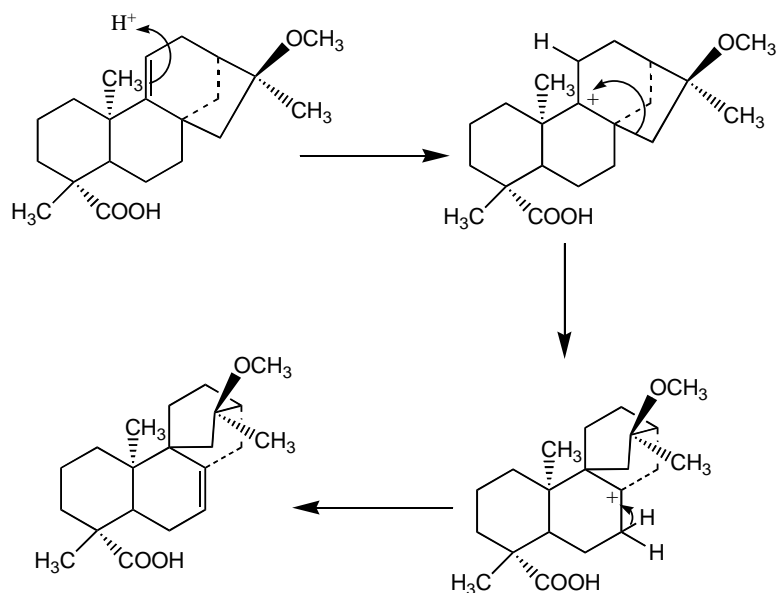
Los espectros de RMN <sup>1</sup>H de **IV**, **IVa**, **V** y **VIII**, muestran una señal ancha en alta frecuencia en 10.71, 10.91 y 10.93 ppm y confirman la presencia del grupo carboxilo independiente en cada compuesto (**IV-V**), además de señales del metilo angular en 0.99, 0.75, 1.28 y 1.27 ppm, respectivamente; el grupo metoxilo se observa en 3.15, 3.16, 3.13 y 3.12 ppm siguiendo el mismo orden. La formación de los productos **IV**, **IVa** y **V** se explica por una adición de tipo Markovnikov (Figura 6) del grupo metoxilo al carbocatión terciario de C<sub>16</sub> (por la cara α para dar **IV** y **IVa**, y por la cara β para dar **V**). El producto **VIII** es el derivado metilado de **V** y no implica cambios de configuración en C<sub>16</sub>. El carbocatión se genera por la protonación (tratamiento de **I** en solución metanólica con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en cantidad catalítica) de la olefina terminal C<sub>16</sub>- C<sub>17</sub>, dando lugar a un nuevo centro quiral en C<sub>16</sub>, el cual puede observarse en la figura 6, en el caso de **V**.

El compuesto **V**, se encuentra reportado en la literatura,<sup>76,77</sup> sin haberse descrito su estructura cristalina, describiéndose por primera vez en este trabajo de tesis mediante difracción de Rayos-X. (Figura 7).



**Figura 7. ORTEP Representación del Ácido-(4 $\alpha$ )-16 $\alpha$ -metoxi-kaura-18-oico V, la cual muestra la estereoquímica absoluta del nuevo centro quiral en C<sub>16</sub> y la interacción entre los grupos CH<sub>3</sub> y CH<sub>3</sub>O.**

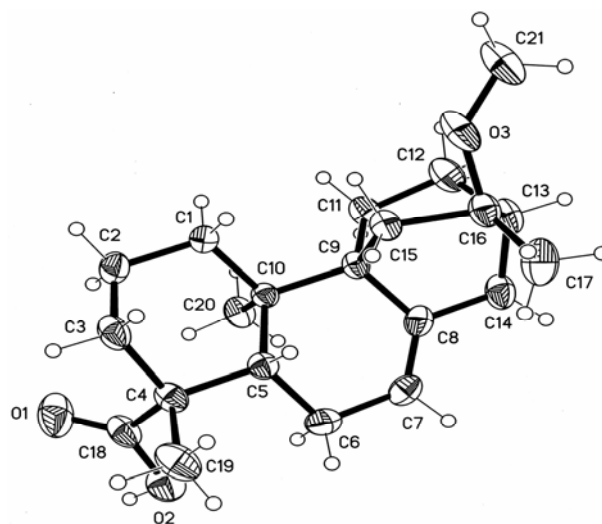
El producto de la transposición del aducto metanólico de ácido Grandiflorénico (**IV**) es un compuesto (**IVa**) que no se encuentra descrito en la literatura, y se propone su formación a través de una reorganización intramolecular de **IV** bajo tratamiento con mayor concentración de ácido. El posible mecanismo de reacción de **IVa** se propone en la Figura 8.



**Figura 8. Mecanismo de Reacción propuesto para la formación de IVa.**



La estructura propuesta para el compuesto **IVa**, es congruente con la fórmula molecular  $C_{21}H_{32}O_3$ , y el ión molecular observado en EM de  $m/z$  332. La estructura se confirma con las determinaciones cristalográficas obtenidas de Rayos-X (Figura 9).

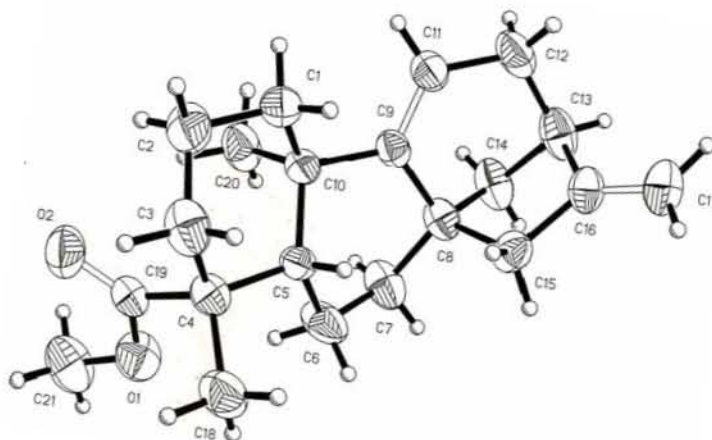


**Figura 9. Diagrama ORTEP del compuesto IVa**

El estudio de difracción de Rayos-X permitió asignar el grupo metoxilo de la estructura de **IVa** en orientación *trans* con respecto  $C_{14}$ , mientras que en el compuesto **V** el grupo metoxilo se encuentra *cis* con respecto al mismo carbono. Este hecho es sorprendente y muestra la diferente estereoselectividad de la reacción de adición de metanol a **I** y **II** que difieren solamente en la presencia del doble enlace  $C_9-C_{11}$ .

La esterificación de todos los grupos carboxilo se realizó con diazometano (generado con N-nitroso-metil urea).<sup>78</sup> La derivación alternativa con cloruro de tionilo y metanol, no fué exitosa. En la revisión bibliográfica realizada, pudo notarse que ninguno de los datos hasta ahora conocidos coinciden con los obtenidos en este trabajo. Autores como Piozzi,<sup>62</sup> Bohlmann<sup>63</sup> y Lewis<sup>64</sup>, comentan que después de tratar **I** con diazometano, se obtiene **VI** como un aceite viscoso incristalizable, mientras que en este trabajo el compuesto **VI** se obtuvo como un sólido blanco cristalino con punto de fusión de 55-57 °C. Más aún, se logró obtener su estructura cristalina mediante difracción de Rayos-X como prueba definitiva de estructura cuya representación ORTEP se muestra a continuación (Figura 10).<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot (ORTEP)

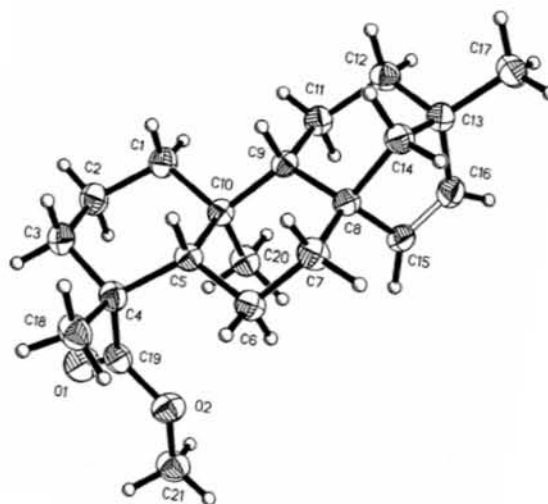


**Figura 10. Estructura del Éster Metílico del Ácido Grandiflorénico (VI), obtenida por Rayos-X**

El EM de **VI** muestra un ión molecular de  $m/z$  314, congruente con la fórmula molecular  $C_{21}H_{30}O_2$ . En el espectro de RMN  $^1H$ , desaparece la señal ancha en 10.71 ppm correspondiente al hidrógeno del grupo carboxilo, y en su lugar aparece una señal en 3.61 ppm, asignada al grupo metilo del éster ( $COOCH_3$ ).

La información más reciente disponible en la literatura muestra datos inconsistentes con respecto a **VII**. Así, Bohlmann y col.<sup>65</sup> consideran que el compuesto **VII** es una goma incolora, mientras que los autores Grande<sup>66</sup> y McChesney<sup>67</sup> lo consideran un compuesto con punto de fusión de 184 y 70-73 °C, respectivamente. Aún más, existen reportes previos de **VII**, como el de Herz y col.<sup>79</sup> quienes describen **VII** como un compuesto incoloro con punto de fusión de 69-70°C, y de Coates<sup>80</sup>, quien le asignó punto de fusión de 111-112.5 °C.

En el presente trabajo es posible asignar de manera inequívoca la estructura de **VII**, como compuesto cristalino de color blanco, con punto de fusión 110-112°C, que presenta en su espectro de RMN $^1H$  una señal característica de metilo en 3.63 ppm (proveniente de la esterificación del grupo carboxilo), y la ausencia de la señal ancha de 10.29 ppm ( $COOH$ ), además de las señales dobles en 5.71 y 5.45 ppm, que corresponden a H vinílicos entre el  $C_{15}$  y  $C_{16}$ . En EM se observa un ión molecular en  $m/z$  316, que corresponde a la fórmula mínima  $C_{21}H_{32}O_2$ . Este compuesto, también se obtuvo como un cristal adecuado para su estudio por difracción de Rayos-X (Figura 11).



**Figura 11. Estructura cristalina del compuesto VII obtenida por Rayos-X.**

El EM del derivado **VIII**, muestra un ión molecular de  $m/z$  348, que corresponde a la fórmula molecular  $C_{22}H_{36}O_3$ . El espectro de  $RMN^1H$  presenta una señal simple en 3.64 ppm, que corresponde al grupo éster, otra en 3.12 ppm característica del metoxilo, y la señal simple en 0.83 ppm del metilo en  $C_{17}$ , proveniente del ataque de metanol al doble enlace de **II** y se observa ligeramente desplazada a menor frecuencia. La estructura se confirmó por cristalografía de Rayos-X (Figura 12).

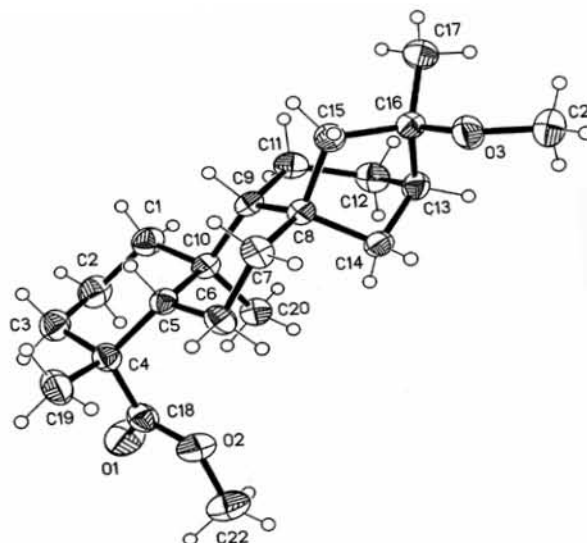


Figura 12. Estructura cristalina del compuesto VIII.

## 5.2. Derivados Perezónicos

La optimización de las condiciones de reacción aplicadas en este trabajo, mejoraron sustancialmente algunos rendimientos en la obtención de los derivados Anilina Perezona, Fluoroanilina Perezona, *R*-Metilbencilamino Perezona y principalmente de fenilglicina-Perezona, que es uno de los compuestos de mayor importancia, ya que presenta una actividad citotóxica ( $ED_{50} < 1 \mu\text{g/mL}$ ) considerable contra líneas celulares de diversas líneas celulares de cáncer, v. gr. de ovario, riñón, colon y nasofaríngeo.<sup>62</sup> Los rendimientos de 85% para cada uno de los compuestos anilínicos, 80 % para el derivado de *R*-Metilbencilamina y 75% para el derivado del éster metílico de *S*-Fenilglicina,<sup>64</sup> se lograron aumentar considerablemente hasta un 92-94 % en los compuestos **XVIIa** y **XVIIc**, 85 % en **XX** y 82 % para **XV**. Esto se logró haciendo una adición lenta de los reactivos al medio de reacción, yendo de 60 hasta 90 min. Además de llevar a cabo las reacciones ya conocidas, se realizaron cuatro nuevas reacciones, dos de ellas empleando como nucleófilos (1*R*, 2*S*) y (1*S*, 2*R*)-aminodifeniletanol y otra, *S*-Metilbencilamina; en la cuarta se utilizó Isoperezona y Anilina como nucleófilo, demostrando de nueva cuenta que las reacciones de Perezona frente a aminas monofuncionales genera simples productos de adición, como el caso de **XI**, **XII**, **XIII** y **XIV** que siguen el mecanismo que ya se ha propuesto anteriormente<sup>64</sup> (Figura 13).

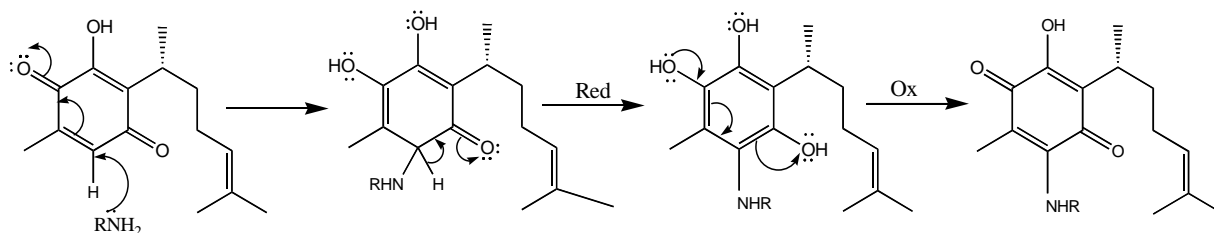


Figura 13. Mecanismo de reacción de Perezona con Aminas <sup>64</sup>

En los espectros de RMN<sup>1</sup>H de los compuestos **XI**, **XII** y **XIII**, es evidente la ausencia de la señal de 6.48 (m, 1H) ppm, que corresponde al único H del sistema quinoideo y se observa una señal múltiple en 6.97-7.31 ppm correspondiente a los hidrógenos aromáticos de **XI** y **XII**; y en 7.2-7.31 ppm en el caso **XIII**, correspondientes a los hidrógenos aromáticos. Además, en los espectros de IR, se observan bandas entre 1650 y 1640 cm<sup>-1</sup> correspondientes al sistema carbonílico  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturado. Todos los derivados **XI**, **XII** y **XIII** mostraron en su EM iones moleculares congruentes con las fórmulas mínimas C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>O<sub>4</sub>N y C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>O<sub>3</sub>, respectivamente.

Después de llevar a cabo un proceso minucioso de separación, se obtuvo el derivado **XVI** que resultó ser un compuesto secundario de la reacción de Perezona con Fenilglicina, no encontrándose descrito en la literatura. Forma parte de una publicación actualmente en preparación.

En el espectro de RMN<sup>1</sup>H de **XVI** se observa una señal en 3.77 (s, 3H) ppm, que corresponde a un grupo éster, una señal múltiple en 7.72-7.68 y 7.43-7.41 (m, 5H) ppm, que es propia del grupo aromático, además de las señales características de Perezona.<sup>64</sup> En el espectro de IR se observan bandas entre 1150 y 1070 cm<sup>-1</sup> que corresponden a la presencia de un grupo éter (C-O), y una banda en 1756.90 cm<sup>-1</sup> que confirma la presencia de un grupo éster, además de una banda en 1675.42 cm<sup>-1</sup> correspondiente al enlace C=N. El EM muestra el ión molecular de m/z 409, congruente con la fórmula molecular C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub> propuesta para la estructura **XVI**.

Se propone que el mecanismo para la formación de **XVI**, es el mismo que se ha reportado para la formación del glicinato de Perezona <sup>64</sup> (Figura 14).

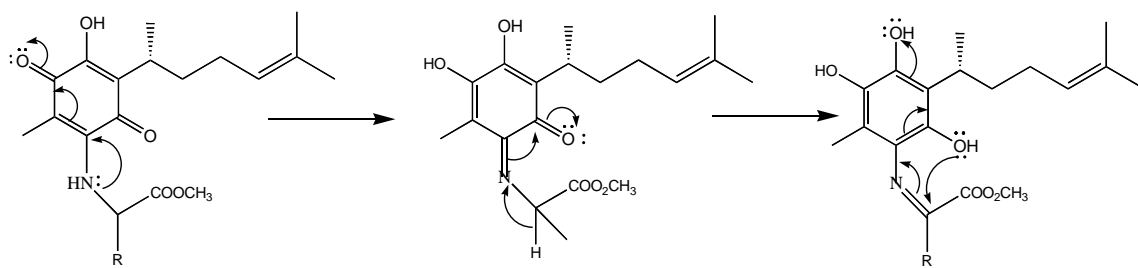


Figura 14. Mecanismo General de reacción de Perezona con Aminoácidos <sup>64</sup>

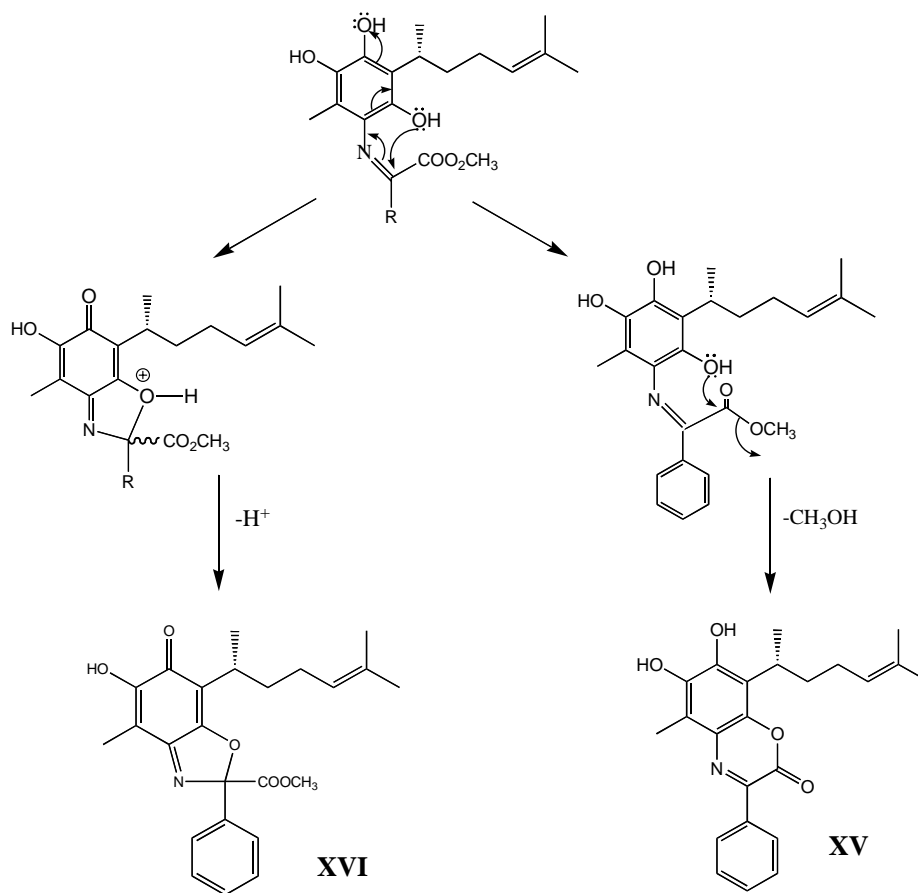


Figura 15. Mecanismo probable de reacción de los compuestos XV y XVI

### 6. CONCLUSIONES

1. Se llevaron a cabo exitosamente reacciones de modificación estructural de kaurenos de *Montanoa tomentosa* y de Perezona obtenida de *Perezia cuernavacana*.
2. Se logró separar ácido Grandiflorénico por cristalización fraccionada.
3. La separación de la mezcla de ácido Monoginoico y ácido Kaurenoico se logró mediante la reacción de derivación con metanol en medio ácido, que deja intacto al primero y produce un aducto de metanol con el último, el cual, siendo de mayor polaridad, facilita su separación.
4. Se logró obtener la estructura cristalina por Rayos-X del aducto de ácido Kaurenoico con metanol, misma que no ha sido descrita en la literatura.
5. Se llevó a cabo una reacción novedosa de adición de metanol al ácido Grandiflorénico obteniéndose el producto de adición a la posición 16 del doble enlace exocíclico, así como el producto transpuesto resultante del posterior tratamiento ácido del aducto. Ambos productos son novedosos y se describen por primera vez.
6. Se logró determinar adicionalmente, la estructura cristalina de los derivados de ácidos kaurénicos siguientes, que aunque ya conocidos, su estructura cristalina no se encuentra descrita en la literatura, v. gr.: éster metílico de ácido grandiflorénico; aducto metanólico de ácido kaurenoico; éster metílico del aducto metanólico de ácido kaurenoico y éster metílico de ácido monoginoico.
7. Se llevaron a cabo tres nuevas reacciones de Perezona e Isoperezona con nucleófilos variados y fueron caracterizados satisfactoriamente.
8. Se caracterizó un nuevo producto de la reacción de Perezona con (*R*)- fenilglicina o (*S*)-fenilglicina que evidencia el mecanismo de la reacción para producir un centro racémico en el nuevo azaciclo generado.
9. Se obtuvo y caracterizó por métodos espectroscópicos el derivado de Perezona con (*S*)-metilbencilamina. y caracterizó totalmente el derivado de Isoperezona con anilina, no descrito anteriormente.
10. Se logró aumentar el rendimiento de las reacciones para producir derivados de Perezona que condujeron a mejorar la disponibilidad de los productos detectados con mayor actividad citotóxica.

11. Se pudo establecer la estructura inequívoca de derivados de kaurenos que se encuentran descritos en la literatura de manera confusa e inclusive contradictoria.
12. Se obtuvieron datos experimentales que permitieron la elaboración de dos contribuciones científicas, actualmente en revisión.
13. Se confirma que las reacciones de transformación de la estructura molecular de productos naturales, son una forma de expandir su perspectiva de potencial terapéutico.



7. BIBLIOGRAFÍA

1. Budworth, P.; Khandurina, J. and Andras Guttman. *Cur. Med.l Chem.* **12**, 6 (2005).
2. Raúl G. Enríquez, Daniel Alonso-Cortés, M. Concepción Lozada, Elisa Vega Avila, J. Luis Montiel H., W. F. Reynolds, Ma. Luisa Villarreal. *Plant Med.*, **72**, 1011 (2006).
3. *A Handbook of Bioactive compounds from plants*. Editorial Taylor & Francis, EUA 1990.
4. Gustafson, R. *Tetra.*, **47**, 4547 (1991).
5. Ponce-Monter H. *J Ethno.*, **28**, 127(1988).
6. Estrada, A., Lozoya, X., Bejar, E., Enríquez, R. G., Girón, H., Ponce-Monter, H. and Gallegos, A. J. *Contra.*, **27** (3), 227 (1983).
7. Villarreal, M. L., Enríquez, R., Rojas, G., Quintero, R., Miranda, E., León, I. and Reynolds. *Biotech. Letters*, **23**, 1279 (2001).
8. De la Cruz, Martín: *Libellus de medicinalibus indorum herbis, edición facsimilar del manuscrito de la traducción al latín hecha por Juan Badiano en 1552*. IMSS, México 1964.
9. De Sahagún, Fray B. *Historia General de las Cosas de Nueva España* .Lib. **XI** Porrúa, México 1956.
10. Códice Florentino, Archivo General de la Nación, **VIII**, México.
11. Hernández, F. *Historia Natural de la Nueva España*, V **II**, UNAM, México 1960.
12. Martínez, M. *Las plantas medicinales de México*. 3ª. Edición, Ediciones Botas, México 1944, p. 258
13. *Atlas de las plantas de la Medicina Tradicional Mexicana*, T **III**, 1ª. Edición. Instituto Nacional Indigenista, 1994.
14. Altamirano, F. *An. Ins. Méd. Nac. Méx.*, **1**, 108 (1895).
15. Cota, F. *An. Ins. Méd. Nac. Méx.*, **2**, 43 (1987).
16. De Lille, J. V. and Ramírez E. *An. Ins. Méd. Nac. Méx.*, **4**(2), 95 (1933).
17. Derbez, J., Pardo, E. and Del Pozo, E.C. *Bol. Ins. Est. Méd. Biol.*, **56**, 127 (1945).
18. Senties, L. and Amayo, R. *Gac. Méd. Méx. XCIV*, **4**, 343 (1964).
19. Caballero, Y. and Walls, F. *Bol. Inst. Quím. UNAM*, **22**, 79 (1970).
20. Calderón, J., Ocampo, L. and Ferrer, J. *Vet. Méx.*, **8**, 78 (1977).
21. Landgren, B., Acedo, A., Hagenfeldt, K. and et. al. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **135** (4), 487 (1985).

## 7. BIBLIOGRAFÍA

22. Gallegos, A. *Contraception*. **31**(5), 487 (1985).
23. Bejar, E. El efecto de decocción de *Montanoa tomentosa* sp (zoapatle) y de su constituyente activo el ácido grandiflorénico sobre la contractilidad uterina. Tesis de Maestría en Biología Experimental UAMI, México 1985.
24. Mateos, J. L., Noriega, R., Huettemann, R. and Kanojia, R. M. US. Pat 3996132, 1979.
25. Levine, S., Adams, R., Chen, R., Cotter, L., Hirsch, A., Kane, V., Kanojia, R., Shaw, C., Watcher, M., Chin, E., Huettemann, R. and Androstowski, P.. *Am. Chem. Sci.*, **101** (12), 3404 (1979).
26. Piozzi, F., Marino, M. and Sprio, V. *Can. J. Chem.*, **50**, 109 (1972).
27. Oshima, Y., Wong, S., Konno, C., Cordell, G., Waller, D., Soejarto, D. and Fong, H. J. *Nat. Prod.* **49** (2), 313 (1986).
28. Nakano, T., Castaldi, A. and Martín, A. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I*, 1693 (1985).
29. Nakano, T., Maillo, M., Castaldi, A., Martín, A. and Usubillaga, A. *Pure & Appl. Chem.*, **66**, 2357 (1994).
30. Tanaka, O., Mihashi, S., Yanagisawa, I., Nikaido, T. and S. Shibata. *Tetrahedron*. **28**, 4523 (1972).
31. Boeck, P., Sá, M., de Souza, B., Cercena, R., Escalante, A., Zachino, S., Cechinel, V. and Yunes, R. *J. Braz. Chem. Soc.*, **16**, 1360 (2005).
32. Piozzi, F. *Can. J. Chem.*, **50**, 109 (1972)
33. Bohlmann, F. *Phytochem.*, **16**, 579 (1977).
34. Lewis, N. J. *J.C.S. Perkin I*. 1279 (1980).
35. Zdero, C., Bohlmann, F., King, R.M and H. Robinson. *Phytochem.*, **28** (2), 517 (1989).
36. Grande, M., Mancheño, B. and M. J. Sánchez. *Phytochem*, **30** (6), 1977 (1991).
37. McChesney, J., Clark, A. and E. R. Silveira. *Pharm. Res.*, **8** (10), 1243 (1991).
38. De la Peña, A., Enríquez, R. G., De la Peña, A., Izaguirre, R., Baños, G., Viveros, M. and Fernández J.M. *Phytom.*, **8**(6), 465 (2001).
39. Río de la Loza, L. *Discurso pronunciado por el Catedrático de Química Médica de la Escuela de Medicina, en el acto público del ramo, el día 23 de noviembre de 1852. En escritos de Leopoldo Río de la Loza. Recopilados por Juan Manuel Noriega.* Imprenta de Ignacio Escalante, México 1911, pp. 94-100.
40. Weld, M.C. *Ann.*, **95**, 188 (1855).

## 7. BIBLIOGRAFÍA

41. Vigener, *Sitz, ber. Niederrhein. Ges. Bonn*, **86** (1884); R. Anschütz, *Ibid.*, **145** (1884).
42. Kögl, F. and A. G. Boer, *Rec. Trav. Chim.*, **54**, 779 (1935).
43. Arigoni, D and O. Jeger, *Helv. Chim. Acta.*, **37**, 881 (1954).
44. Anschütz, R. and W. Leather, *Chem. Ber.*, **18**, 715 (1885); **237**, 90 (1887).
45. Martínez, M. *Plantas medicinales de México*. 4ª. Edición, Editorial Botas, México 1959, pp. 258-261.
46. Walls, F., Padilla, J., Joseph-Nathan, P., Salmón, M. y Romo, J. *La estructura de la Perezona*, *Boletín del Instituto de Química*, UNAM, México 1965, pp.3-11.
47. Joseph-Nathan, P., Mendoza, V. and García, E. *Tetrah.*, **33**, 1573 (1997).
48. Joseph-Nathan, P. *Rev. Mex. de Ciencias Farm.* **5**, 89 (1974).
49. Joseph-Nathan, P. *Rev. Soc. Quím. Méx.* **18**, 5 (1974).
50. Joseph-Nathan, P., Román, L.V., Hernández, J.D., Taira, Z. and Watson, W. H., *Tetrah.* **36**, 731 (1979).
51. Joseph-Nathan, P., González, M. P. and Rodríguez, V.M. *Phytom.*, **11**,1803 (1972).
52. Joseph-Nathan, P., González, M. P., García, E., Barrios, H. and Walls, F. *Tetrah.*, **30**, 3461 (1974).
53. Joseph-Nathan, P., González, M. P. and Reyes, J. *Tetrah.* **24**, 4007 (1968).
54. Joseph-Nathan, P., Abramo-Bruno, D. and Ortega, D. A. *Org. Magn. Resonance* **15**, 3,311 (1981).
55. Ramírez, J. *El Pipitzaoac*. Secretaría de Fomento Instituto Médico Nacional. Datos para la Materia médica Mexicana, 1ª. Parte, México 1894, pp. 63-68.
56. Altamirano, F. *Inst. Med. Na*, México 1909, pp. 59-60.
57. Hernández, F. *Obras completas. Historia Natural de Nueva España*. V **I**, T **II**, UNAM, México 1959, p. 198.
58. Lozoya, X. y Lozoya, M. *Flora Medicinal de México*. 1ª. Parte, Plantas Indígenas. IMSS, México 1982, pp. 60-79.
59. Nateras, B., Campos, A. E., García, J., Alcántara, G., García, E. y Mendoza, V. **Acute LD50 of active principles of *Acurtia sp* (*Perezia*). Drugs, toxins and pollutants in the modern world**. Joint meeting of Asociación Mexicana de Farmacología, Western Pharmacology Society. VII National Congress of Pharmacology, Puerto Vallarta, México1983, p. 88.
60. IMEPLAM. *Usos de las Plantas Medicinales de México*. Monografías Científicas II, México 1959, p. 198.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

61. Enríquez, R., Ortega, J. and Lozoya X. *J. of Ethnopharm.*, **2**, 389 (1980).
62. D. Alonso, M. Sc. *Efecto Citotóxico de Derivados de Perezona*. Tesis, UAEM, Cuernavaca, Morelos, 2003.
63. Cooper, E. A. and Hainess, R. B. *Biochem. J.* **23**, 4 (1929).
64. J. Enrique Alducin Suárez, Tesis *Estudio Analítico de la Reactividad de perezona. Nuevos Derivados Heterocíclicos de Azufre y nitrógeno y su caracterización por Resonancia Magnética Nuclear Bidimensional*, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. Enero de 1997.
65. Martynoff, M. and Tsatsas, G. *Bull. Soc. Chim. France*, **29**, 52 (1957)
66. Henrym, A. and Dehn, W. M, *J. Amer. Chem. Soc.*, **74**, 278 (1952).
67. Gustaron, K. R., Munro, N. H. G. and et. al. *Tetrah.* **47**, 4547 (1991).
68. Hui, Y. h., Chang, C. J. and Smith, D. L. *Pharm. Res.*, **7**, 376 (1990).
69. Ancona, S. D., Magon, M. and milanesi, C. *Fito.*, **60**, 509 (1992).
70. Lin, Q.X., Cao, H. X. and Xie, D. *Chem. Abstr.* **116**, 158682a (1992).
71. Velikova, V., Bankuva, I., Tsvetkova, I., Kijunglev, A. Marcucci, M. C. *Fito.*, **71**, 693 (2000).
72. Page, J., Balza, F., Nishida, T. and Neil, G. H. *Phytochem.*, **31**, 3437 (1992).
73. Okawa, E. G. *Chem. Abs.*, **116**, 254118p (1992).
74. Eliel, E. L., Wilen, S. H and L. N. Mander. *Stereochemistry of Organic Compounds*. A Wiley-Interscience Publication, New York, 1994, pp. 6-8.
75. Rodríguez-Hernández, A. Barrios, H. Collera, O. Enriquez, R.G. Ortiz, B. Sánchez-Obregón, R. Walls, F and Yuste F. *Nat. Prod. Let.* **4** (2), 133 (1994).
76. Tanaka, O., Mihashi, S., Yanagisawa, I., Nikaido, T. and S. Shibata. *Tetrah.*, **28**, 4523-4537 (1972).
77. Boeck, P., Sá, M., de Souza, B., Cercená, R., Escalante, A., Zachino, A., Cechinel, V. and Yunes, R. *J. Braz. Chem. Soc.* **16** (6B), 1360 (2005).
78. Piozzi, F. *Can. J. Chem.*, **50**, 109 (1972)
79. Herz, W., Pinder, A. K and R.N. Mirrington. *J. Org. Chem.* **31**, 2257 (1966).
80. Coates, R. M. and E. Bertram. *J. Org. Chem.* **36** (24), 3722 (1971).

## ANEXO I

## REACCIÓN DE PEREZONA CON ANILINA

*Anilina Perezona* [2-(1,5-dimetil-4-hexenil)-6-fenilamino-3-hidroxi-5-metil-1,4-benzoquinona]

**XVIIa.** Para cada reacción se agitaron a temperatura ambiente 184.7 mg (1.0mmol) de Zn(AcO)<sub>2</sub> en 15 mL de MeOH hasta la disolución completa, se agregaron 250 mg (1.0mmol) de Perezona y se continuó la agitación por 20 min. Para cada amina se disolvió 1mmol (93.76 mg de anilina y 111.87 mg de fluoroanilina) respectivamente en 5 mL de MeOH y se adicionó por goteo al matraz de reacción (60 min). La evolución de la reacción se siguió por CCF en sílice, eluyendo con una mezcla de Hex/AcOEt (75:25); se observó un producto principal de color verde azulado. Cuando la CCF en sílice mostró que la Perezona había reaccionado totalmente, se evaporó el metanol y se realizó una extracción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Agua, la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. La mezcla de reacción para cada amina se purificó por cromatografía en columna utilizando 70 g de sílice y se eluyó con una mezcla de Hex/AcOEt (75:25). Se obtuvieron 230 mg de **XVIIa**, con un 94% de rendimiento. El producto resultante **XVIIa** es de color morado. con p. f. de 133-135 °C.

## REACCIÓN DE PEREZONA CON F-ANILINA

*Fluoroanilina Perezona* [2-(1,5-dimetil-4-hexenil)-6-(2-(fluoro)-fenilamino)-3-hidroxi-5-metil-1,4-benzoquinona] **XVIIb.** Se siguió el mismo procedimiento que para la obtención de Anilina Perezona. Se obtuvieron 235 mg de **XVIIb** (92%), un sólido de color verde-azulado con p.f. de 124-125 °C.

## REACCIÓN DE PEREZONA CON GLICINA

*Glicinato de Perezona I Metil* [2-(1,5-dimetil-4-hexenil)-3,4-dihidroxi-5-metil-6(benzo [d][1,3]oxazol-2-ato)] **XVIII** y *Glicinato de Perezona II Metil* [2-(1,5-dimetil-4-hexenil)-4-hidroxi-3(-fenoxi(3-(1,5-dimetil-4-hexenil)-6metil-1,4,5-trihidroxi)) **XIX**. Se agitaron a temperatura ambiente 369 mg (2mmol) de Zn(AcO)<sub>2</sub> en 15 mL de MeOH hasta la disolución completa, se agregaron 253 mg (2mmol) de éster metílico de glicina (como clorhidrato) y se continuó la agitación por 15 minutos. Se disolvieron 500 mg (2mmol) de Perezona en 15 mL de metanol y se adicionó por goteo al matraz de reacción (60 min). La evolución de la reacción se siguió por CCF en sílice, eluyendo con una mezcla de Hex/AcOEt (50:50); el revelado con yodo muestra dos productos principales. Cuando la CCF en sílice mostró que la Perezona reaccionó totalmente, se evaporó el metanol y se realizó una extracción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Agua, la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando 100g de sílice y se eluyó con una mezcla de Hex/AcOEt (50:50). Se obtuvieron 266 mg de **XVIII** y 348 mg de **XIX** con un 40 y 30% de rendimiento respectivamente. El producto resultante **XVIII** es de color café claro, mientras que **XIX** es color café rojizo, sus p. f. de 119-121 y 80-81°C.

## ANEXO II

## a) Espectroscopía y espectrofotometría de derivados de ácidos kaurénicos

<b>IV</b>	<b><math>^1\text{H}</math> RMN (ppm)</b>	10.91 (s, 1H), 5.17-5.16 (t, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.47-1.41 (m, 22H), 1.23 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.75 (s, 3H).
	<b><math>^{13}\text{C}</math> RMN (ppm)</b>	183.74, 157.49, 114.18, 82.19, 56.12, 49.72, 46.69, 44.67, 43.43, 42.61, 41.74, 41.08, 38.24, 30.93, 30.19, 28.49, 28.18, 21.7, 20.15, 18.43, 15.83.
	<b>IR (<math>\text{cm}^{-1}</math>)</b>	3033.01 (C=C), 2933.58, 2870.91, 1463.64 (CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> , CH), 1718.47 (COO), 1265.90 (OCH <sub>3</sub> ).
	<b>EM (m/z, %Int)</b>	332 (16) M <sup>+</sup> , 317 (12), 300 (99), 285 (100), 272 (18), 255 (18), 239 (20) 211 (18), 131 (18), 118 (42), 91 (18).
	<b>UV-VIS (nm, abs)</b>	244 (0.993)
	<b><math>[\alpha]_D^{20}</math></b>	(+4.18, c $10 \times 10^{-2}$ , CHCl <sub>3</sub> )
<b>IVa</b>	<b><math>^1\text{H}</math> RMN (ppm)</b>	10.91 (s, 1H), 5.35-5.33 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.4-1.344 (m, 23H), 1.26 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.749 (s, 3H).
	<b><math>^{13}\text{C}</math> RMN (ppm)</b>	182.89, 137.72, 110.66, 77.26, 48.90, 45.88, 45.08, 43.91, 41.95, 38.22, 37.28, 33.22, 32.17, 31.87, 29.46, 24.14, 22.67, 22.52, 20.80, 19.23, 15.59.
	<b>IR (<math>\text{cm}^{-1}</math>)</b>	3033.00 (C=C), 2933.35, 2871.34, 1443.72 (CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> , CH), 1711.61 (COO), 1244.07 (OCH <sub>3</sub> ).
	<b>EM (m/z, %Int)</b>	332 (22) M <sup>+</sup> , 317 (42), 300 (100), 285 (42), 255 (23), 211 (28), 146 (51), 84 (40).
	<b>UV-VIS (nm, abs)</b>	249.5 (2.317)
	<b><math>[\alpha]_D^{20}</math></b>	+3.6 (c $1 \times 10^{-2}$ , CHCl <sub>3</sub> )
<b>V</b>	<b><math>^1\text{H}</math> RMN (ppm)</b>	10.93 (s, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.16-1.32 (m, 18H), 0.95 (s, 3H)
	<b><math>^{13}\text{C}</math> RMN (ppm)</b>	183.79, 84.04, 56.94, 56.02, 54.58, 49.11, 44.73, 43.70, 43.32, 42.03, 40.65, 39.70, 37.84, 37.12, 28.92, 26.64, 22.04, 19.03, 18.45, 18.23,

		15.49.
	<b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b>	3171.84 (COOH), 3022.18 (sobretono C=O), 2989.48, 2931.56, 2869.87, 2851.51, 1461.59 (CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> , CH), 1724.13 (COO), 1232.23 (OCH <sub>3</sub> )
	<b>EM (m/z, %Int)</b>	334 (8) M <sup>+</sup> , 319 (26), 302 (100), 287 (23), 262 (74), 247 (22), 212 (24), 147 (21), 121 (25).
	<b>UV-VIS (nm, abs)</b>	242.5 (0.43)
	<b>[α]<sub>D</sub><sup>20</sup></b>	-7.15 (c 4x10 <sup>-2</sup> , CHCl <sub>3</sub> )
<b>VI</b>	<b><sup>1</sup>H RMN (ppm)</b>	5.24-5.22 (t, 1H), 4.9-4.7 (d, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.77-2.76 (m, 1H), 2.62-2.59 (m, 1H), 2.47-2.39 (m, 2H), 2.2-2.12 (m, 2H), 2.0-1.78 (m, 5H), 1.6-1.58, 1.51-1.43 (m, 5H), 1.26-1.20 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).
	<b><sup>13</sup>C RMN (ppm)</b>	177.95, 158.55, 156.02, 114.86, 105.43, 51.23, 50.32, 46.63, 44.96, 44.87, 42.27, 41.26, 40.82, 38.65, 38.43, 37.92, 29.74, 28.16, 23.47, 20.24, 18.60.
	<b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b>	3066.35, 3032.13 (-C=CH <sub>2</sub> , -C=CH), 2936.16, 2873.72, 1462.69 (CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> , CH), 1717.73 (COO).
	<b>EM (m/z, %Int)</b>	314 (42) M <sup>+</sup> , 299 (86), 255 (29), 239 (100).
	<b>UV-VIS (nm, abs)</b>	241 (0.352)
	<b>[α]<sub>D</sub><sup>20</sup></b>	+4.5 (c 2x10 <sup>-2</sup> , CHCl <sub>3</sub> )
<b>VII</b>	<b><sup>1</sup>H RMN (ppm)</b>	5.72-5.71 (d, 1H), 5.45-5.44 (d, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.17-2.13 (m, 1H), 1.85-0.84 (m, 16H), 1.17 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.56 (s, 3H).
	<b><sup>13</sup>C RMN (ppm)</b>	178.09, 136.48, 134.74, 61.01, 57.06, 52.23, 51.11, 49.11, 43.88, 43.61, 39.56, 38.15, 37.70, 37.61, 33.08, 28.95, 24.86, 21.61, 20.40, 19.27, 13.50.
	<b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b>	3049.36, 3023.56 (C=CH), 2953.07, 2866.61, 2847.94, 1446.15 (CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> , CH), 1721.48 (COO)
	<b>EM (m/z, %Int)</b>	316 (54) M <sup>+</sup> , 301 (7), 257 (16), 195 (37), 135 (50), 91 (78), 79 (100),

		41 (90).
	UV-VIS (nm, abs)	241 (0.486)
	$[\alpha]_D^{20}$	-0.025 (c $4 \times 10^{-2}$ , $\text{CHCl}_3$ )
<b>VIII</b>	$^1\text{H}$ RMN (ppm)	3.64 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.18-2.14 (m, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.89-1.31 (m, 14H), 1.27 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.03-0.95 (m, 3H), 0.83 (s, 3H).
	$^{13}\text{C}$ RMN (ppm)	178.05, 83.89, 56.97, 56.02, 54.63, 51.07, 49.11, 44.71, 43.79, 43.31, 42.09, 40.73, 39.47, 38.12, 37.12, 28.70, 26.64, 22, 11, 19.11, 18.42, 18.21, 15.31.
	IR ( $\text{cm}^{-1}$ )	2987.20, 2948.20, 2850.99, 1468.77, 1440.58 ( $\text{CH}_3$ , $\text{CH}_2$ , $\text{CH}$ ), 1717.50 (COO), 1239.24 ( $\text{OCH}_3$ ).
	EM (m/z, %Int)	348 (8) $\text{M}^+$ , 333 (19), 316 (100), 301 (14), 276 (58), 257 (26), 217 (24), 121 (32).
	UV-VIS (nm, abs)	241.5 (0.228)
	$[\alpha]_D^{20}$	-7.8 (c $3.5 \times 10^{-2}$ , $\text{CHCl}_3$ )

### b) Espectroscopía y espectrofotometría de derivados de Perezona

<b>IX</b>	$^1\text{H}$ RMN (ppm)	6.95 ( $\text{a}^{\text{D}}$ , 1H), 6.47 (m, 1H), 5.011-5.03 (m, 1H), 3.12-2.08 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.95-1.74 (m, 4H), 1.65 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.19 (d, 3H)
	$^{13}\text{C}$ RMN (ppm)	187.33, 184.32, 150.94, 140.53, 135.89, 131.42, 124.62, 124.47, 34.12, 29.36, 26.69, 25.67, 18.23, 17.60, 14.65
	IR ( $\text{cm}^{-1}$ )	3302.75 (O-H), 2974.62, 2921.44, 2853.15 ( $\text{CH}$ , $\text{CH}_3$ , $\text{CH}_2$ ), 1650.06, 1610.57 (C=O $\alpha, \beta$ -insaturado), 1388.25, 1367.96 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1323.1
	EM (m/z, %Int)	248 (9) $\text{M}^+$ , 233 (2), 219 (1), 205 (3), 191 (7), 191 (7), 180 (5), 166 (100)
	UV-VIS (nm, abs)	408 (0.862), 245 (2.495), 718 (0.000), 317 (0.238)
	$[\alpha]^{25^\circ\text{c}}$	+0.1 (c $2 \times 10^{-2}$ , $\text{CHCl}_3$ )



<b>X</b>	<b><sup>1</sup>H RMN (ppm)</b>	6.95 (a <sup>D</sup> ,1H), 6.44 (d,1H), 5.0-5.07 (m,1H), 2.97-2.84 (m,1H), 1.94 (s,5H), 1.65 (s,3H), 1.54 (s,3H), 1.13 (d,3H)
	<b><sup>13</sup>C RMN (ppm)</b>	188.08, 183.24, 151.40, 149.67, 133.17, 132.26, 123.85, 116.73,77.45, 77.02, 76.60, 35.73, 32.84, 31.62, 25.82, 25.62, 19.41, 17.69, 7.81, 0.005
	<b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b>	3302.75 (O-H), 2974.62, 2921.44,2853.15 (CH, CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> ), 1650.06, 1610.57 (C=O α,β-insaturado), 1388.25, 1367.96 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1323.1
	<b>EM (m/z, %Int)</b>	248 (23), 233 (5), 220 (7), 205 (5), 191 (8), 177 (5), 167 (100), 138 (78)
	<b>UV-VIS (nm, abs)</b>	395 (0.154), 268.5 (2.287), 347.5 (0.130).
	<b>[α]<sub>D</sub><sup>20</sup></b>	+3 (c 1x10 <sup>-2</sup> , CHCl <sub>3</sub> )
<b>XI</b>	<b><sup>1</sup>H RMN (ppm)</b>	7.28-7.23 (m, 7H), 7.06-6.96 (m, 4H), 5.24-5.17 (m, 1H), 5.11-5.06 (m, 2H), 3.04-2.91(m, 1H), 1.89-1.70 (m, 4H), 1.65 (d, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (d, 3H), 1.15 (d, 3H).
	<b><sup>13</sup>C RMN (ppm)</b>	183.19, 180.48, 153.72, 145.49, 139.05, 138.14, 131.25, 128.41, 128.38, 128.06, 127.46, 126.44, 124.63, 118.22, 103.17, 77.42, 77.32, 77.00, 76.56, 63.40, 34.20, 29.68, 29.42, 26.68, 25.66, 18.29, 17.62, 9.93.
	<b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b>	3447.25 (N-H), 3296.57 (O-H), 3063.56, 3031.15 (C=O, -C=C-) 2962.56, 2921.28, 2874.79, 2855.04 (C-H, CH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> ), 1642.43 (C=O), 1577.19, 1505.52 (-NH-), 1374.57 (CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).
	<b>EM (m/z, %Int)</b>	459 (4) M <sup>+</sup> , 352 (100), 334 (16), 296 (8), 270 (29), 180 (20), 91 (25)
	<b>UV-VIS (nm, abs)</b>	526 (0.298), 315 (2.42), 244 (1.34), 407 (0.055), 268 (0.599).
	<b>[α]<sub>D</sub><sup>20</sup></b>	* No fue posible determinar
<b>XII</b>	<b><sup>1</sup>H RMN (ppm)</b>	7.32-7.24 (m, 7H), 7.09-6.95(m, 4H), 5.24-5.17 (m, 1H), 5.12-5.05(m, 2H), 3.05-2.91(m, 1H), 1.89-1.70 (m, 4H), 1.65 (d, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.19 (d, 3H), 1.16 (d, 3H).
	<b><sup>13</sup>C RMN (ppm)</b>	183.19, 180.47, 153.73, 145.48, 139.01, 138.10, 131.26, 128.40, 128.37, 128.05, 127.45, 126.42, 124.59, 118.21, 103.10, 77.5, 77.22, 77.05, 76.85, 63.37, 34.06, 29.66, 29.34, 26.61, 25.65, 18.31, 17.62, 9.93.

	<b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b>	3447.65 (N-H), 3296.96 (O-H), 3063.76, 3031.20 (C=O, -C=C-) 2962.45, 2922.37, 2856.42 (C-H, CH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> ), 1641.32 (C=O α, β-insaturado), 1579.26, 1505.52 (-NH-), 1375.20 (CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).
	<b>EM (m/z, %Int)</b>	459 (6) M <sup>+</sup> , 352 (100), 334 (12), 268 (30), 180 (27), 91 (15)
	<b>UV-VIS (nm, abs)</b>	526 (0.281), 315 (2.410), 244 (1.394), 413 (0.070), 267 (0.748)
	<b>[α]<sub>D</sub><sup>20</sup></b>	* No fue posible determinar
<b>XIII</b>	<b><sup>1</sup>H RMN (ppm)</b>	8.20 (a <sup>D</sup> , 1H), 7.39-7.18 (m, 7H), 6.69 (a <sup>D</sup> , 1H), 5.2-5.05 (m, 2H), 3.08-2.92 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.89-1.70 (m, 4H), 1.65 (d, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.55 (d, 3H), 1.2 (d, 3H).
	<b><sup>13</sup>C RMN (ppm)</b>	183.17, 180.35, 154.03, 145.22, 144.11, 131.26, 129.03, 127.57, 125.20, 124.62, 118.06, 102.23, 53.61, 34.24, 29.69, 29.46, 26.68, 25.67, 25.24, 18.33, 17.62, 9.75.
	<b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b>	3287.09 (N-H), 3251.68 (O-H), 3063.52, 3032.64 (C=O, -C=C-) 2967.09, 2919.08, 2850.53 (C-H, CH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> ), 1635.42, 1608.95 (C=O), 1569.4, 1500.86 (-NH-), 1376.38 (-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).
	<b>EM (m/z, %Int)</b>	367 (61) M <sup>+</sup> , 262 (88), 248 (29), 220 (14), 206 (16), 180 (77), 166 (25), 105 (100).
	<b>UV-VIS (nm, abs)</b>	526 (0.094), 314 (0.927), 243 (0.63), 749 (0.00), 420 (0.025), 268 (0.277)
	<b>[α]<sub>D</sub><sup>20</sup></b>	* No fue posible determinar
<b>XIV</b>	<b><sup>1</sup>H RMN (ppm)</b>	7.67 (a <sup>D</sup> , 1H), 7.38-7.3 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.10-7.07 (d, 2H), 4.87-4.82 (m, 1H), 2.28-2.14 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.78-1.63 (m, 4H), 1.60 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.07 (d, 2H).
	<b><sup>13</sup>C RMN (ppm)</b>	184.69, 181.11, 153.80, 143.40, 140.50, 131.21, 129.14, 125.76, 124.40, 123.58, 115.57, 110.72, 34.55, 31.63, 29.70, 26.38, 25.69, 17.60, 17.12, 7.83
	<b>IR (cm-1)</b>	3291.07 (O-H, N-H), 2962.11, 2924.52 (C-H, CH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> ), 1642.67 (C=O), 1576.66, 1505.23 (C=N, C=C), 1393.81, 1367.78 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).

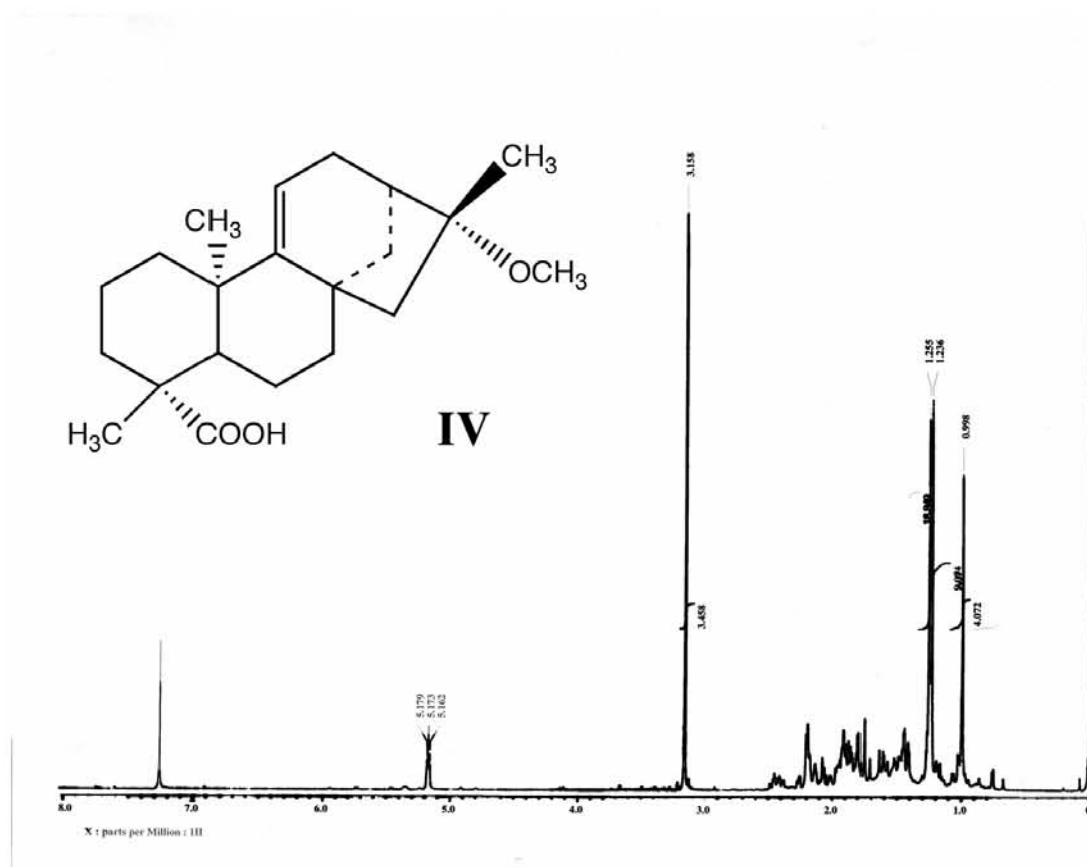
	<b>EM (m/z, %Int)</b>	339 (100) M <sup>+</sup> , 297 (12), 270 (11), 257 (46), 242 (39).
	<b>UV-VIS (nm, abs)</b>	540 (0.326), 321 (1.378), 290 (1.445), 266 (1.597), 432 (0.078), 307 (1.285), 280 (1.418)
	$[\alpha]_D^{20}$	* No fue posible determinar
<b>XV</b>	<b><sup>1</sup>H RMN (ppm)</b>	8.42-8.34 (m, 2H), 7.52-7.46 (m, 3H), 6.06 (a <sup>D</sup> , 1H), 5.16-5.10 (m, 1H), 5.06 (a <sup>D</sup> , 2H), 3.56-3.41 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.13-1.72 (m, 4H) 1.65 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.49-1.4 (t, 6H)
	<b><sup>13</sup>C RMN (ppm)</b>	152.85, 146.22, 144.98, 141.44, 139.05, 134.94, 132.05, 130.49, 129.04, 128.27, 124.63, 124.51, 119.75, 116.68, 34.67, 29.53, 26.63, 25.69, 19.11, 17.63, 9.68
	<b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b>	3459.15(O-H), 3068.22 (C=O sobretono) 2964.82, 2928.28 (CH,CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> ), 1728.39 (C=O éster), 1615.57 (N=C), 1446.16, 1275.67 (N=C-O-C)
	<b>EM (m/z, %Int)</b>	379 (77) M <sup>+</sup> , 351 (19), 296 (13), 268 (100), 241 (17), 220 (66), 192 (64).
	<b>UV-VIS (nm, abs)</b>	393 (1.34), 244 (0.771), 296 (0.16)
	$[\alpha]_D^{20}$	-1.9 (c 1x10 <sup>-2</sup> , CHCl <sub>3</sub> )
<b>XVI</b>	<b><sup>1</sup>H RMN (ppm)</b>	8.02-8.08 (m, ?H), 7.68-7.68 (m, 3H), 7.46-7.4 (m, 3H), 5.11-5.49 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.14-3.01 (m, 1H), 2.21 (d, 3H), 2.0-1.8 (m, 3H), 1.7-1.4 (m, 8H), 1.3-1.2 (m, 4H)
	<b><sup>13</sup>C RMN (ppm)</b>	181.60, 166.38, 160.95, 159.81, 159.76, 150.74, 135.24, 131.47, 131.43, 129.62, 128.49, 126.80, 124.40, 124.22, 114.72, 114.75, 114.39, 107.18, 34.50, 34.44, 29.68, 29.25, 29.18, 26.38, 26.34, 25.62, 18.81, 18.70, 17.60, 17.53, 8.95
	<b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b>	3332.51(O-H), 3064.41-3029.09 (C=O sobretono), 2961.68, 2929.32, 2874.09, 2859.06, (CH,CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> ), 1756.90 (C=O éster), 1675.42 (N=C), 1622.12 (C=C), 1376.38, 1336.98 (C=O), 1270.76, 1251.26 (C=C-O-R), 1116.38, 1103.05, 1073.82 (R-O-R).
	<b>EM (m/z, %Int)</b>	409 (12) M <sup>+</sup> , 350 (38), 268 (12), 248 (61), 219 (16), 193 (19), 167 (47), 105 (100).
	<b>UV-VIS (nm, abs)</b>	308 (1.594), 243 (0.305), 250 (0.293)

	$[\alpha]_D^{20}$	* No fue posible determinar
<b>XVIIa</b>	<b><math>^1\text{H}</math> RMN (ppm)</b>	7.83 (a <sup>D</sup> ,1H), 7.30-7.38 (t, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.22-7.7.14 (t, 1H), 7.08-7.00 (d, 2H), 5.14-5.06 (m,1H), 3.13-2.98 (m,1H), 2.13 (s,3H)1.98-1.76 (m, 4H), 1.66 (s,3H), 1.56 (s,3H), 1.52 (s,3H), 1.27-1.20 (d,3H))
	<b><math>^{13}\text{C}</math> RMN (ppm)</b>	183.58, 181.84, 153.73, 143.08, 138.77, 131.37, 128.83, 125.41, 124.59, 123.84, 118.88, 106.69, 98.25, 34.18, 29.68, 29.39 (no esta en la ref), 26.69, 25.69, 18.38, 17.65, 12.08.
	<b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b>	3316.9 (O-H, N-H), 2966.9, 2930.7 (C-H), 1643.3, 1606.6 (C=O) 1586.3, 1505.5 (C=C), 1401 (-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 12998, 1093.
	<b>EM (m/z, %Int)</b>	339 (100) M <sup>+</sup> , 310 (5), 296 (10), 282 (12), 257 (65), 230 (20), 180 (8).
	<b>UV-VIS (nm, abs)</b>	539 (0.203), 327 (0.777), 259 (1.255), 439 (0.059), 309 (0.705).
	$[\alpha]_D^{20}$	* No fue posible determinar
<b>XVIIb</b>	<b><math>^1\text{H}</math> RMN (ppm)</b>	8.1-7.90 (a <sup>D</sup> ,1H), 7.7 (a <sup>D</sup> ,1H), 7.4-7.3 (m, 2H), 7.23-7.15 (m,1H), 7.12-7.95 (m, 2H), 4.89-4.81 (m,1H), 2.3-2.15 (m, 1H), 3.06 (m, 1H) , 1.95-1.9 (s,3H), 1.62-1.57 (s,3H), 1.5-1.46 (s,3H), 1.4-1.2 (s, 3H), 1.1-1.05 (d, 3H).
	<b><math>^{13}\text{C}</math> RMN (ppm)</b>	184.68, 181.18, 156.30, 153.85, 143.47, 131.15, 129.15, 127.11, 126.66, 125.77, 124.46, 123.66, 119.26, 115.82, 110.78, 34.62, 31.61, 29.69, 26.45, 25.64, 18.37, 17.57, 17.15, 11.16, 7.77.
	<b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b>	3305.35 (N-H), 3261.06 (O-H), 2961.88, 2919.19, 2850.83 (C-H, CH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> ), 1638.41 (C=O), 1581.13, 1503.85 (C-NH-C).
	<b>EM (m/z, %Int)</b>	357 (100), 328 (3), 314 (8), 300 (6), 275 (62), 248 (11).
	<b>UV-VIS (nm, abs)</b>	527 (0.380), 320 (1.589), 254 (2.097), 426 (0.112), 301 (1.353)
	$[\alpha]_D^{20}$	* No fue posible determinar
<b>XVIII</b>	<b><math>^1\text{H}</math> RMN (ppm)</b>	5.79 (a <sup>D</sup> , 1H), 5.16-5.09 (t, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.38-3.24(m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.07-1.96 (m, 4H), 1.67 (d, 3H), 1.45 (d, 3H), 1.38 (d, 2H)

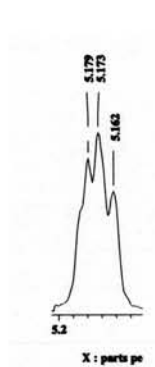
	<b><sup>13</sup>C RMN (ppm)</b>	156.94, 151.10, 144.62, 143.25, 140.61, 133.62, 132.52, 124.55, 114.13, 113.23, 53.31, 35.38, 30.50, 26.30, 25.67, 19.65, 17.61, 10.08
	<b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b>	3436.48 (OH), 2963.53, 2930.24, 2876.32 (CH, CH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> ), 1742.13 (C=O éster), 1635.66 (N=C), 1540.93 (C=C), 1376.81(C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1269.90 (R-O-R).
	<b>EM (m/z, %Int)</b>	333 (42) M <sup>+</sup> , 277 (5), 265 (21), 250 (100).
	<b>UV-VIS (nm, abs)</b>	323 (1.512), 248 (0.501), 264 (0.347)
	<b>[α]<sub>D</sub><sup>20</sup></b>	-4.75 (c 2x10 <sup>-2</sup> , CHCl <sub>3</sub> )
<b>XIX</b>	<b><sup>1</sup>H RMN (ppm)</b>	6.68 (a <sup>D</sup> , 1H), 5.62 (a <sup>D</sup> , 1H), 5.07 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.88 (m, 4H), 1.64 (s, 6H), 1.52 C, 1.43 (s, 3H), 1.35 (d, 3H), 1.25 (d, 3H)
	<b><sup>13</sup>C RMN (ppm)</b>	158.67, 154.64, 147.62, 143.40, 142.51, 140.56, 140.11, 139.81, 133, 41, 132, 32, 131.50, 125.10, 124, 64, 124. 58, 124.14, 114.18, 112, 92, 111.86, 55.60, 35.62, 34, 55, 31.24, 30.41, 29.69, 26.62, 26.31, 25.65, 19.70, 18.20, 17.59, 13.31, 10.11
	<b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b>	3435.31 (O-H), 2964.10, 2927.66, 2859.39 (C-H, CH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> ), 1756.90 (COO), 1618.91 (C=N), 1565.95 (C=C), 1377.55 (C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1252.44 (R-O-R), 1084.97, 1058.87 (C=C-O-R)
	<b>EM (m/z, %Int)</b>	581 (50) M <sup>+</sup> , 531 (18), 523 (26), 505 (43), 499 (100), 462 (28), 441 (46), 370 (12), 356 (26).
	<b>UV-VIS (nm, abs)</b>	305.5 (2.396), 246 (1.842), 263.5 (1.63)
	<b>[α]<sub>D</sub><sup>20</sup></b>	-5.5 (c 1x10 <sup>-2</sup> , CHCl <sub>3</sub> )
<b>XX</b>	<b><sup>1</sup>H RMN (ppm)</b>	8.23 (a <sup>D</sup> , 1H), 7.39-7.19 (m, 5H), 6.69 (a <sup>D</sup> , 1H), 5.2-5.05 (m, 2H), 3.07-2.93 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.95-1.70 (m, 4H), 1.65 (d, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.55 (d, 3H), 1.2 (d, 3H).
	<b><sup>13</sup>C RMN (ppm)</b>	183.17, 180.35, 154.03, 145.22, 144.11, 131.26, 129.03, 127.57, 125.20, 124.62, 118.06, 102.23, 53.61, 34.24, 29.69, 29.46, 26.68, 25.67, 25.24, 18.33, 17.62, 9.75.
	<b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b>	3303.63 (N-H, O-H), 3029.14 (C=O, -C=C-), 2964.57, 2918.55, 2873.52, 2856.04 (C-H, CH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> ), 1642.06 (C=O) , 1578.90, 1509.67 (-NH-), 1375.62 (-CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).

<b>EM (m/z, %Int)</b>	367 (42) M <sup>+</sup> , 262 (90), 248 (8), 220 (12), 207 (11), 180 (84), 166 (16), 105 (100).
<b>UV-VIS (nm, abs)</b>	527 (0.281), 314 (2.45), 244 (1.331), 762 (0.001), 413 (0.049), 268 (0.523)
<b><math>[\alpha]_D^{20}</math></b>	* No fue posible determinar

ANEXO III  
ADUCTO DE METANOL DE ÁCIDO GRANDIFLORÉNICO IV



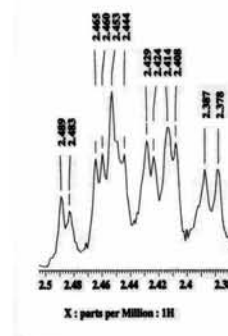
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  en 500 MHz del Aducto de Metanol de Ácido Grandiflorénico.



a) Expansión de la señal del hidrógeno vinílico (triple).

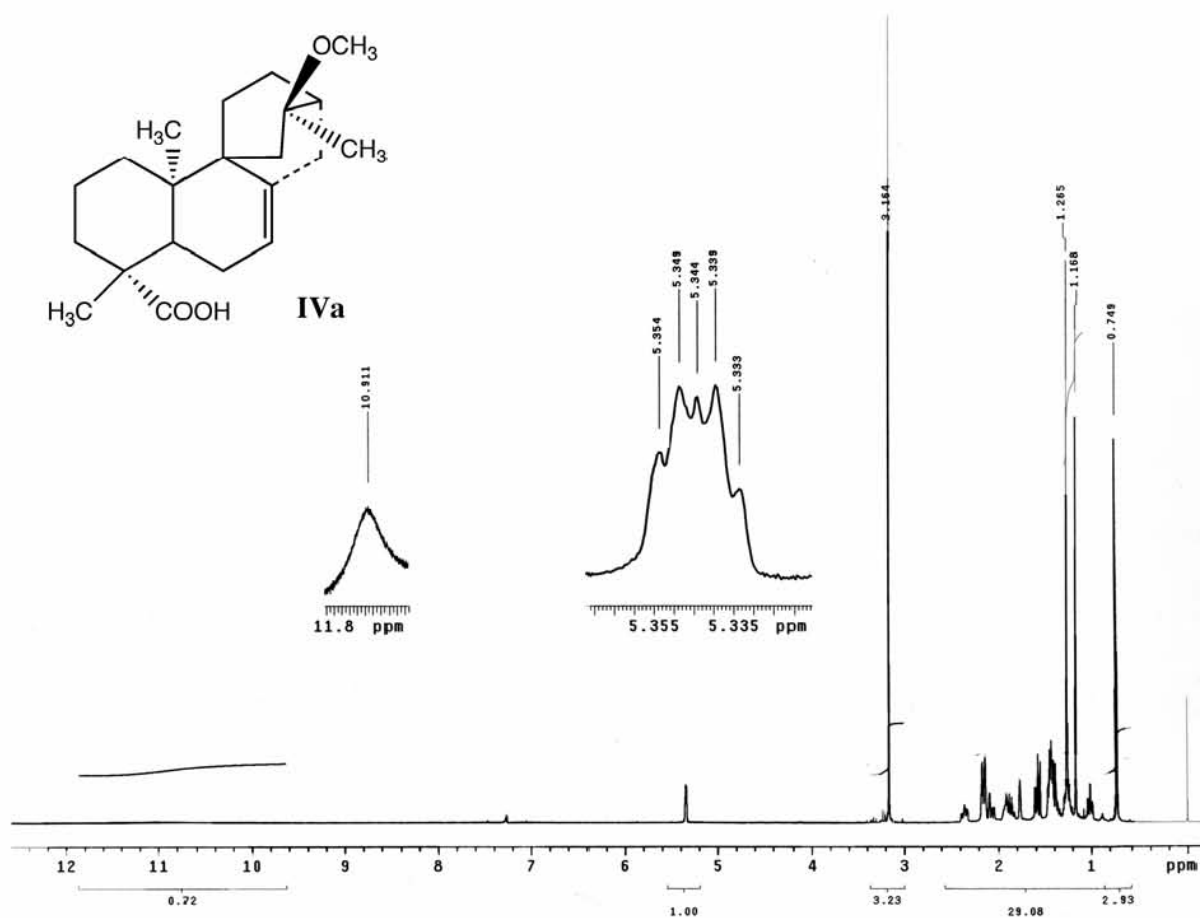


b) Expansión de las señales de metilos. La señal de la derecha corresponde a el metilo proveniente de la adición de MeOH.



c) Señal del hidrógeno  $6\alpha$  que muestra el mayor desplazamiento por la proximidad del carboxilo.

**TRANSPOSICION DEL ADUCTO DE METANOL DE ÁCIDO  
GRANDIFLORÉNICO IVa**

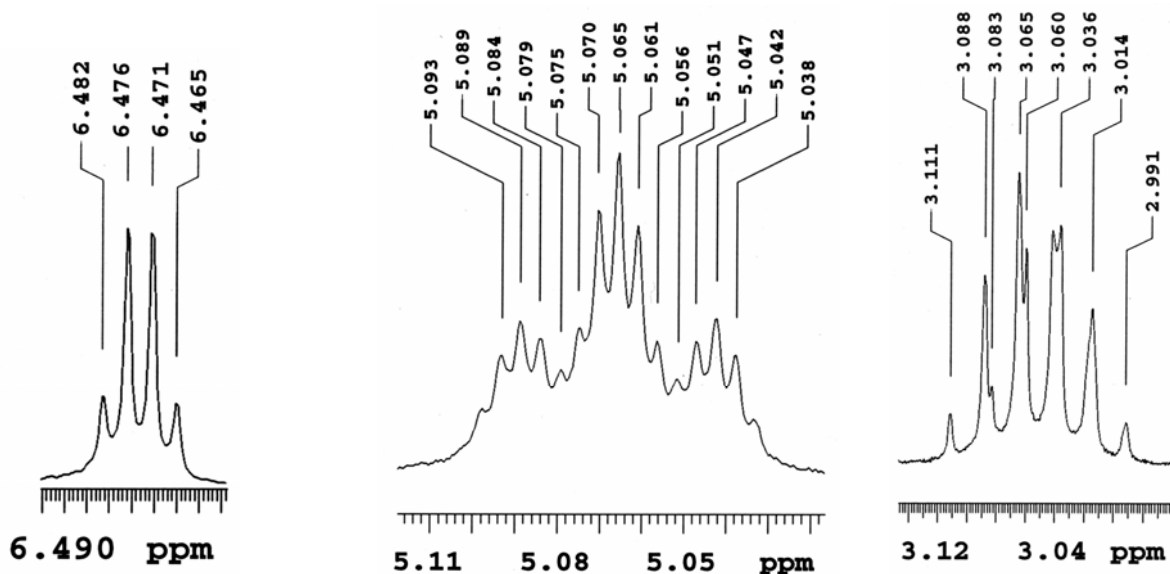


Espectro de RMN de <sup>1</sup>H en 500 MHz del Aducto de Metanol Transpuesto de Ácido Grandiflorénico.



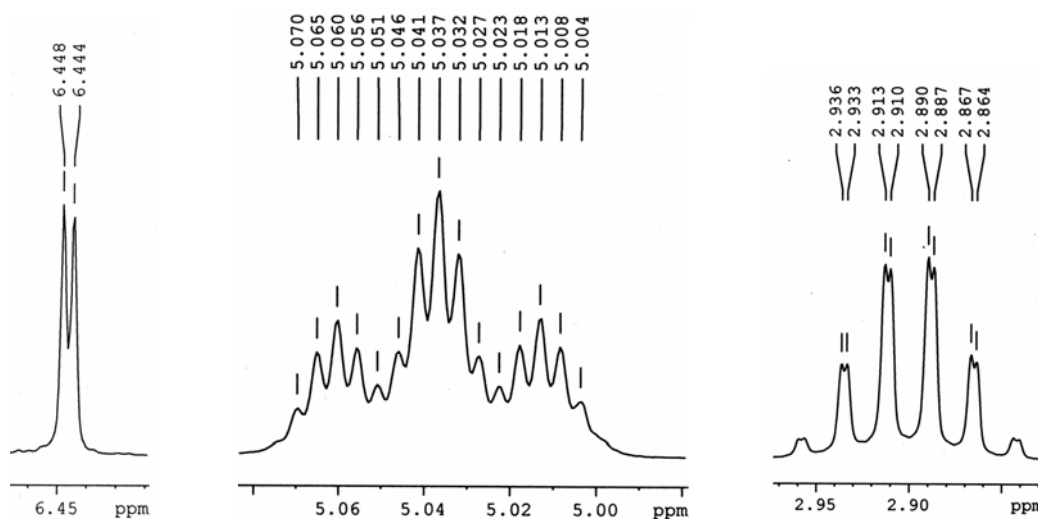
## DISTINCIÓN ESPECTROSCÓPICA DE PEREZONA E ISOPEREZONA

### a) Perezona



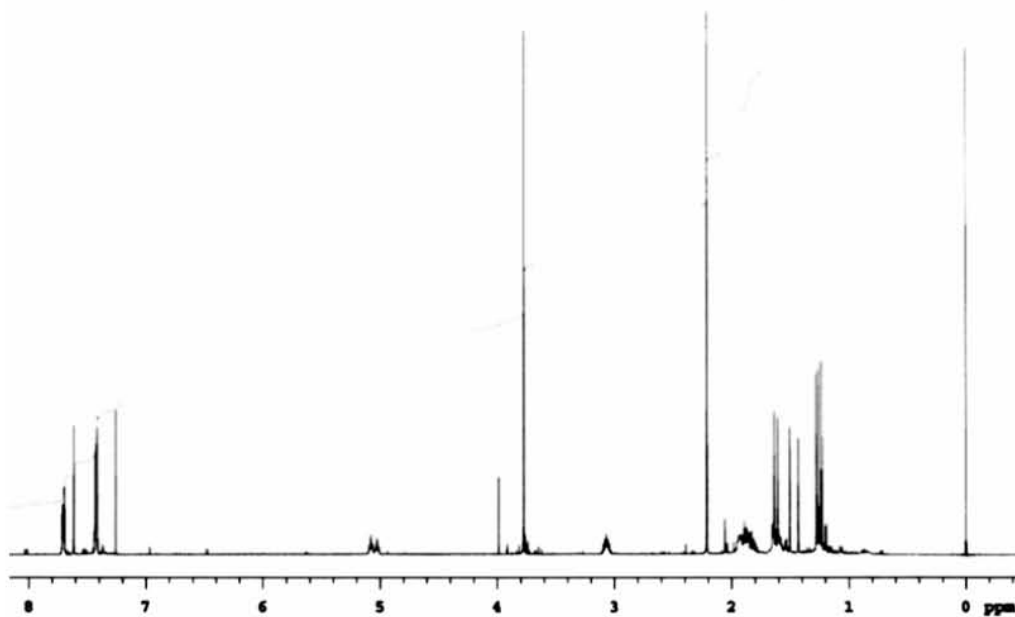
Expansión de las señales de los hidrógenos de Perezona correspondientes a: el sistema quinoideo, el hidrógeno vinílico de la cadena lateral y el hidrógeno alílico base del metilo secundario. Espectro en 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  y ta. La  $J=1.8$  Hz corresponde al acoplamiento entre el hidrógeno del sistema quinoideo y el grupo metilo sobre el anillo.

### b) Isoperezona

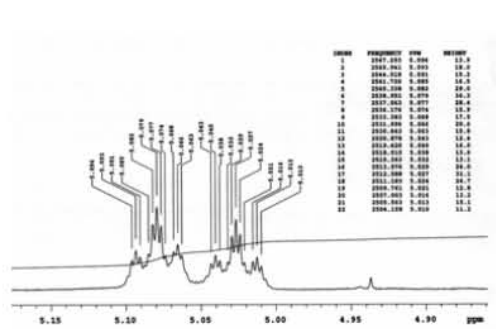


Expansión de las señales de los hidrógenos de Isoperezona correspondientes a: hidrógeno del anillo quinoideo, hidrógeno vinílico e hidrógeno alílico de la base del metilo secundario. 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ta. El acoplamiento observado de  $J=1.2$  Hz ocurre entre el hidrógeno del sistema quinoideo y el hidrógeno alílico.

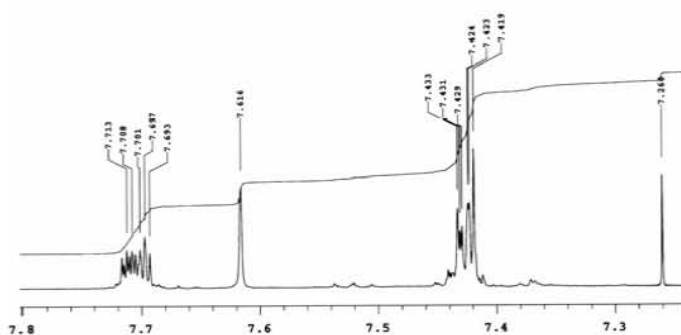
**COMPUESTO XVI (mezcla de diastereoisómeros de la reacción de fenilglicina perezona)**



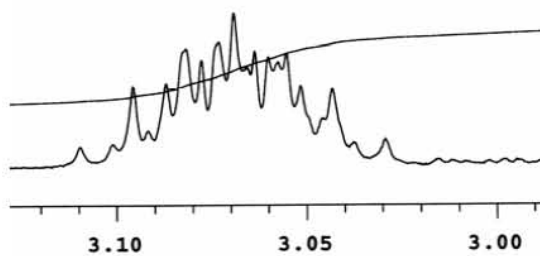
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del subproducto de reacción del éster metílico de fenilglicina y Perezona.



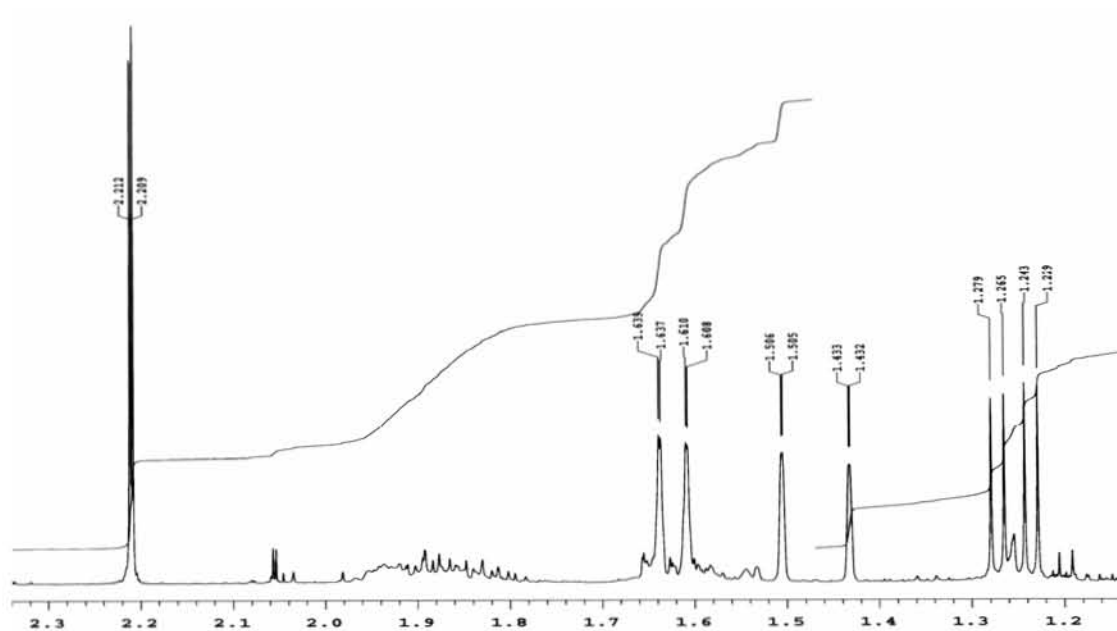
a) Expansión de la región vinílica de la cadena lateral que muestra dos hidrógenos diastereoméricos vinílicos en proporción 1:1.



b) Expansión de la región aromática.



c) Señal del hidrógeno base del metilo alifático cuya complejidad no permite la distinción entre los diastereoisómeros.



Espectro de la región de baja frecuencia que muestra diferencias entre ambos diastereoisómeros. Las señales de los grupos metilo vinílicos en 1.63 y 1.506 corresponden a uno de los diastereoisómeros y las señales en 1.610 y 1.433 al otro.