



*UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO*

*FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN*

**“ESTUDIO DE LA OXIDACIÓN DEL DOBLE ENLACE
C12-C13 DE PEREZONA E ISOPEREZONA”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADA EN QUÍMICA INDUSTRIAL

P R E S E N T A

LINDA ELIZABETH HINOJOSA GARCÍA

Asesor: Dr. René Miranda Ruvalcaba.

Cuautitlán Izcalli, Estado de México

2012



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.



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

U.N.A.M.
ASUNTO: VOTO APROBATORIO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILLÁN

**DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO
DIRECTORA DE LA FES CUAUTILLÁN
PRESENTE**



ATN: L.A. ARACELI HERRERA SIBÉNÁNDEZ
Jefa del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautillán

Con base en el Art. 28 del Reglamento de Exámenes Profesionales nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis:

“Estudio de la oxidación del doble enlace C12-C13 de perezona e isoperezona”

Que presenta la pasante: **Linda Elizabeth Hinojosa García**

Con número de cuenta: **40608020-0** para obtener el Título de: **Licenciada en Química Industrial**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE

“POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU”

Cuautillán Izcalli, Méx. a 22 de febrero de 2012.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. René Miranda Ruvalcaba	
VOCAL	Dr. José Guillermo Penieres Carrillo	
SECRETARIO	Q. María del Rocío Ramírez Salgado	
1er SUPLENTE	Q. Georgina Franco Martínez	
2do SUPLENTE	Dra. Guillermina Rivera Martínez	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 120).
HHA/pm

*El presente trabajo se llevó a cabo bajo la dirección del **Dr. René Miranda Ruvalcaba** y supervisión del **cDr. Joel Omar Martínez**, en el Laboratorio de Estudios sobre Química Verde **L-122** de la Sección de Química Orgánica del Departamento de Ciencias Químicas de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán*

DEDICATORIA

A mi padre

Porque siempre confiaste en mi y nunca dudaste que lo lograría, por el apoyo incondicional en mis decisiones, por todo el sacrificio que hiciste para que yo pudiera llegar a esta etapa de mi vida, por ser el mejor padre que pude tener, porque donde quiera que estés este logro es tan mío como tuyo. Te amo Papá.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece a la **Secretaría de Educación Pública** por el apoyo brindado para la realización de esta tesis mediante el Programa Becas para la Educación Superior 2011.

Se agradece al Proyecto **UNAM-DGAPA-PAPIIT IN228010-3** por el apoyo brindado para la realización de esta tesis dentro de la Cátedra “Obtención de ésteres mixtos (Biginelli-Hantzsch-Meldrum-Ácido Borónico) mediante el contexto de la Química Verde.

A Dios por estar conmigo en cada paso que doy, e iluminar mi mente para permitir culminar esta tesis.

A mi madre

Gracias por tu paciencia, por enseñarme el camino de la vida, gracias por tus consejos, por el amor que me has dado, por tu apoyo incondicional en mi vida y por tus cuidados en el tiempo que hemos vivido juntas. Gracias mamá por estar al pendiente durante toda esta etapa, Te amo.

A mi hermana

Gracias **Nelly** por apoyarme en esta etapa de mi vida, por tu paciencia, gracias por preocuparte y hacerte cargo de mí, eres como mi segunda mamá, gracias por todos los consejos. Te amo hermana.

A Enrique

Por estar conmigo, aceptarme como soy y comprenderme, por alentarme a seguir adelante y no dejarme caer, gracias por hacerme sonreír en los momentos difíciles, gracias por todo tu apoyo. Te amo.

A mis amigos

A todos los amigos que tuve el gusto de conocer a lo largo de mi vida y con los que compartí momentos inolvidables, pero especialmente a **Martha** por estar conmigo en las buenas y en las malas, por apoyarme y no dejarme sola, muchas gracias amiga.

*Al **cDr. Joel Omar Martínez**, porque sin tu apoyo esta tesis no se hubiera llevado a cabo, por haber compartido tus conocimientos y por haber contribuido a mi formación como estudiante.*

*Al **Dr. René**, por su apoyo brindado en la elaboración de esta tesis y por los conocimientos brindados.*

*A los miembros del jurado **Dr. René Miranda, Dr. José Guillermo Penieres Carrillo, Q. María del Rocío Ramírez Salgado, Q. Georgina Franco Martínez y Dra. Guillermina Rivera Martínez**, por las sugerencias y contribuciones que resultaron de gran utilidad en este trabajo.*

*Se agradece al **Dr. Francisco Javier Pérez Flores** y al **M en C Vladimir Carranza Téllez**, por su ayuda en la adquisición de los espectros de EMIE y AR.*

*Se agradece al **Dr. Armando Cabrera Ortiz**, por su ayuda en la adquisición de los espectros de RMN.*

*A todos en el laboratorio L-122, **Cony, Dr. Gabriel, Dra. Inés, Dra. Olivia, Carlos, Edith, Rebe**, por hacerme la estancia más amena, en especial al **M. en C. Bernardo** por abrirme las puertas de la sección y por su apoyo.*

*Se agradece al **Técnico Académico Draucin Jimenéz Celi** del taller de soplado de vidrio, por el apoyo proporcionado en la adquisición y reparación del material de vidrio empleado durante la experimentación.*

ÍNDICE

ÍNDICE

Abreviaturas y acrónimos	III
Lista de figuras, esquemas y fórmulas	VI
Lista de tablas	IX
Lista de espectros	XI
Introducción	1
Antecedentes	9
∩ Estudio de los productos naturales	10
∩ Perezona	12
∩ Farmacología	15
∩ Química Verde	20
Principios de la Química Verde	18
Tonsil Actisil FF (TAFF)	22
∩ Biocatálisis	27
∩ Condiciones no convencionales para llevar a cabo la activación de una reacción	30
Infrarrojo	31
Microondas	32
Hipótesis	35
Objetivos	37
∩ General	38
∩ Particulares	38
Metodología y Reactivos	39
∩ Reactivos	40
∩ Equipo	40
∩ Metodología	41
Resultados y Discusión	47
∩ Caracterización espectroscópica	59
∩ Química Verde	76
∩ Evaluación del acercamiento del proceso a la Química Verde	82
Conclusiones	90
Perspectivas a futuro	93
Referencias	95
Apéndices	101

ABREVIATURAS,

ACRÓNIMOS

Y

FÓRMULAS

AcOEt	Acetato de etilo
<i>m</i> -AMCPB	Ácido <i>meta</i> cloro perbenzoico
FDA	Administración de Fármacos y Medicamentos (Food and Drugs Administration)
EPA	Agencia de Protección Ambiental (Environmental Protection Agency)
Å	Angstroms
S	Área superficial específica
NaN ₃	Azida de sodio
col.	Colaboradores
<i>ccf</i>	Cromatografía en capa fina
Dp	Diámetro de poro
SiO ₂	Dióxido de silicio
eV	Electrón vattios (Electrón volts)
EMAR	Espectrometría de masas de alta resolución
EMIE	Espectrometría de masas por impacto electrónico
BF ₃ •Et ₂ O	Eterato de trifluoruro de boro
GHz	Gigahertcios (<i>Gigahertz</i>)
°C	Grados Centígrados (Celsius)
g	Gramos
Hz	Hertcios (<i>Hertz</i>)
CH ₄ N ₂ O•H ₂ O ₂	Hidroperóxido de urea
hr	Horas
IR	Infrarrojo
TRI	Inventario de Tóxicos Liberados (Toxics Release Inventory)
M ⁺	Ion molecular
K	Kelvin
Novozym 435	Lipasa B <i>Cándida antártica</i>
L	Litro
λ	Longitud de onda
MHz	Megahertcios (Megahertz)
MeOH abs	Metanol absoluto
NaIO ₄	Metaperyodato de sodio
m	Metros
M.O	Microondas
mmol	Milimol
min	Minutos

OPPT	Oficina de Prevención de Contaminación y Tóxicos (Office of Prevention of Pollution and Toxic)
Al ₂ O ₃	Óxido de aluminio
FeO	Óxido de hierro (II)
F ₂ O ₃	Óxido de hierro (III)
MgO	Óxido de magnesio
MnO ₂	Óxido de manganeso (IV)
K ₂ O	Óxido de potasio
Na ₂ O	Óxido de sodio
TiO ₂	Óxido de titanio (IV)
ppm	Partes por millón
KMnO ₄	Permanganato de potasio
PDC	Piruvato descarboxilasa
pH	Potencial de hidrógeno
m/z	Relación masa/carga
RMN	Resonancia magnética nuclear
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de protón
ta	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
OsO ₄	Tetróxido de osmio
TAFF	Tonsil Actisil FF
BF ₃	Trifluoruro de boro
Us	Ultrasonido
IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (International Union of Pure and Applied Chemistry)
Vp	Volumen de poro

LISTA DE
FIGURAS Y
ESQUEMAS

Figura 1.	Fármacos aprobados por la FDA (1981-2006)	2
Figura 2.	Importancia de la Farmacognosia	11
Figura 3.	Clasificación de los fármacos	11
Figura 4.	Propiedades curativas de la perezona	12
Figura 5.	Arritmia cardíaca	16
Figura 6a.	Escarabajo de papa	16
Figura 6b.	Áfido	16
Figura 7.	La Química Verde en la síntesis orgánica	17
Figura 8.	Arreglo básico de las montmorillonitas	23
Figura 9.	Estructura tridimensional de la enzima Novozym 435	28
Figura 10.	Zonas de infrarrojo en el espectro electromagnético.	31
Figura 11.	Espectro electromagnético	32
Figura 12.	Mecanismo de calentamiento de una sustancia en contacto con la radiación por microondas	33
Figura 13.	Fórmula para determinar el factor de riesgo.	78
Figura 14.	Código de color y escala para efectuar el análisis y evaluación del acercamiento verde	83
Figura 15.	Pictogramas de seguridad	83
Figura 16.	Diagrama de flujo para la obtención de 8 y 9	84
Figura 17	Diagrama de flujo para la obtención de 10	85
Figura 18.	Diagrama de flujo para la obtención de 13 y 14	86
Figura 19.	Diagrama de flujo para la obtención de 16 y 17	87
Figura 20.	Diagrama de flujo para la obtención de 18 y 19	88
Figura 21.	Alta resolución del ion molecular del producto 8	108
Figura 22.	Alta resolución del ion molecular del producto 13	115
Figura 23.	Alta resolución del ion molecular del producto 16	120
Figura 24.	Alta resolución del ion molecular del producto 18	125
Figura 25.	Alta resolución del ion molecular del producto 9	134
Figura 26.	Alta resolución del ion molecular del producto 14	139
Figura 27	Alta resolución del ion molecular del producto 17	144
Figura 28.	Alta resolución del ion molecular del producto 19	149
Esquema 1.	Obtención de los dímeros O_3-C_6 de perezona e O_6-C_3 de isoperezona	6
Esquema 2.	Obtención del producto 10	6
Esquema 3.	Obtención del epóxido de perezona e isoperezona	7

Esquema 4.	Obtención de los cetales de perezona e isoperezona en presencia de acetona	7
Esquema 5.	Obtención de los dioles mono-acetilados de perezona e isoperezona en presencia de AcOEt	7
Esquema 6.	Determinación de la configuración del centro asimétrico de la perezona	13
Esquema 7.	Síntesis total de la perezona	14
Esquema 8.	Obtención de pipitzoles	15
Esquema 9.	Apertura 3,4-epoxisesquiterpenos	25
Esquema 10.	Formación de guaianólida inuviscolida	26
Esquema 11.	Interacción solvolítica para la producción de dioles mediante TAFF	26
Esquema 12.	Productos de transesterificación a partir de <i>Calea nelsonii</i> (Compositae)	27
Esquema 13.	Progesterona a 11-hidroxiprogesterona	29
Esquema 14.	Obtención de efedrina	30
Esquema 15.	Ruta sintética de los derivados glucopiranosidos del ibuprofeno; (a) metil α -D-glucopiranosido, (b) ibuprofeno, (c) S-enantiómero, (d) R-enantiómero	30
Esquema 16.	Obtención de isoperezona por medio de irradiación de microondas	41
Esquema 17.	Condiciones de reacción para la obtención del dímero O ₃ -C ₆ perezona	48
Esquema 18.	Propuesta para la obtención del dímero O ₃ -C ₆	49
Esquema 19.	Propuesta para la obtención del dímero O ₆ -C ₃	50
Esquema 20.	Condiciones de reacción para la obtención del aducto de adición-oxidación de perezona (10)	51
Esquema 21.	Esquema para la obtención de 10	52
Esquema 22.	Condiciones de reacción para la obtención de 13 y 14	53
Esquema 23.	Mecanismo de reacción para la formación del ácido peroxicarboxílico	54
Esquema 24.	Mecanismo de reacción para la epoxidación de 4 y 5	55
Esquema 25.	Mecanismo de reacción propuesto para la obtención de 16 y 17	56
Esquema 26.	Mecanismo de reacción propuesto para la obtención de 18 y 19	57

LISTA
DE
TABLAS

Tabla 1.	Resultados de los derivados de perezona e isoperezona	8
Tabla 2.	Leyes en pro del medio ambiente	18
Tabla 3.	Características de la catálisis con enzimas en Química Verde	28
Tabla 4.	Nomenclatura de los compuestos sintetizados	58
Tabla 5.	RMN ^1H para perezona y sus derivados	60
Tabla 6.	RMN ^1H para isoperezona y sus derivados	63
Tabla 7.	RMN ^{13}C para perezona y sus derivados	66
Tabla 8.	RMN ^{13}C para isoperezona y sus derivados	69
Tabla 9.	EMIE para derivados de perezona	72
Tabla 10.	EMIE para derivados de isoperezona	75
Tabla 11.	Economía atómica y rendimiento general para los derivados obtenidos	77

LISTA
DE
ESPECTROS

Espectro 1.	EMIE de 4 , potencial de ionización 70 eV	103
Espectro 2.	RMN ^1H (CDCl_3) de 4 , determinado a 300 MHz	104
Espectro 3.	RMN ^{13}C (CDCl_3) de 4 , determinado a 75 MHz	105
Espectro 4.	EMIE de 8 , potencial de ionización 70 eV	107
Espectro 5.	RMN ^1H (acetona- d_6) de 8 , determinado a 300 MHz	109
Espectro 6.	RMN ^{13}C (acetona- d_6) de 8 , determinado a 75 MHz	110
Espectro 7.	EMIE de 10 , potencial de ionización 70 eV	112
Espectro 8.	EMIE de 13 , potencial de ionización 70 eV	114
Espectro 9.	RMN ^1H (CDCl_3) de 13 , determinado a 200 MHz	116
Espectro 10.	RMN ^{13}C (CDCl_3) de 13 , determinado a 50 MHz	117
Espectro 11.	EMIE de 16 , potencial de ionización 70 eV	119
Espectro 12.	RMN ^1H (acetona- d_6) de 16 , determinado a 300 MHz	121
Espectro 13.	RMN ^{13}C (acetona- d_6) de 16 , determinado a 75 MHz	122
Espectro 14.	EMIE de 18 , potencial de ionización 70 eV	124
Espectro 15.	RMN ^1H (CDCl_3) de 18 , determinado a 300 MHz	126
Espectro 16.	RMN ^{13}C (CDCl_3) de 18 , determinado a 300 MHz	127
Espectro 17.	EMIE de 5 , potencial de ionización 70 eV	129
Espectro 18.	RMN ^1H (CDCl_3) de 5 , determinado a 300 MHz	130
Espectro 19.	RMN ^1H (CDCl_3) de 5 , determinado a 75 MHz	131
Espectro 20.	EMIE de 9 potencial de ionización 70 eV	133
Espectro 21.	RMN ^1H (acetona- d_6) de 9 , determinado a 300 MHz	135
Espectro 22.	RMN ^{13}C (acetona- d_6) de 9 , determinado a 300 MHz	136
Espectro 23.	EMIE de 14 , potencial de ionización 70 eV	138
Espectro 24.	RMN ^1H (CDCl_3) de 14 , determinado a 200 MHz	140
Espectro 25.	RMN ^{13}C (CDCl_3) de 14 , determinado a 50 MHz	141
Espectro 26.	EMIE de 17 , potencial de ionización 70 eV	143
Espectro 27.	RMN ^1H (acetona- d_6) de 17 , determinado a 300 MHz	145
Espectro 28.	RMN ^{13}C (acetona- d_6) de 17 , determinado a 75 MHz	146
Espectro 29.	EMIE de 19 , potencial de ionización 70 eV	148
Espectro 30.	RMN ^1H (CDCl_3) de 19 , determinado a 300 MHz	150
Espectro 31.	RMN ^{13}C (CDCl_3) de 19 , determinado a 300 MHz	151

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN.

Los productos naturales poseen gran diversidad tanto en su estructura como en sus funciones, por lo que son fuente de inspiración para la Química, Biología y la Medicina. Los medicamentos desarrollados a partir de productos naturales están muy difundidos en la medicina moderna, especialmente en las áreas de inmunoterapia, como anti-infecciosos y la quimioterapia contra el cáncer.¹

En un análisis hecho por Newman y Cragg², se describe que de 1184 fármacos aprobados por la FDA (Food and Drugs Administration) durante el periodo de 1981 a 2006, Figura 1, el 14% corresponde a compuestos de origen biológico (**B**), el 5% a productos naturales (**N**), el 23% a productos naturales modificados (**ND**), el 30% a productos de origen sintético (**S**), el 10% a compuestos sintéticos que son miméticos de los productos naturales (**S/NM**), el 4% a productos de origen sintético tomando como modelo un producto natural (**S***), el 10% corresponde a compuestos de origen sintético tomando como modelo un farmacóforo de origen natural que es mimético de los productos naturales (**S*/NM**) y finalmente el 4% son vacunas (**V**).

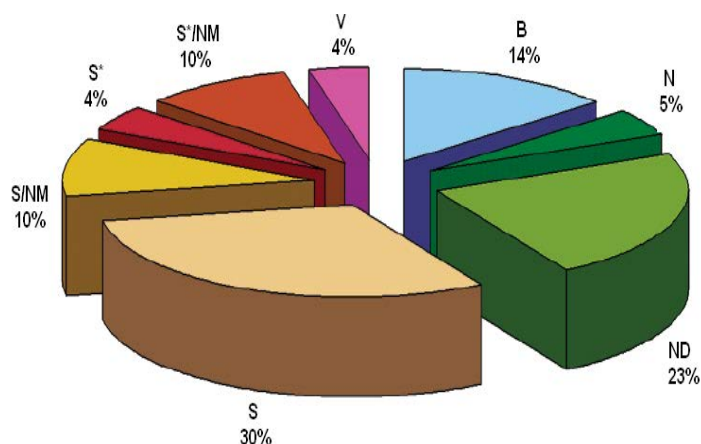


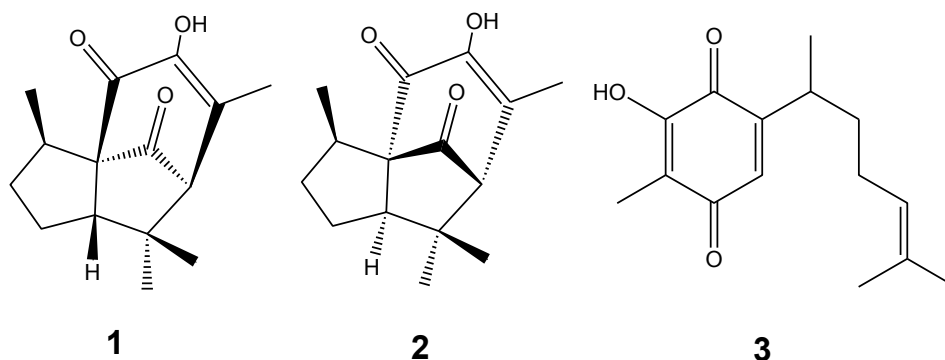
Figura 1. Fármacos aprobados por la FDA (1981-2006)²

Por consiguiente, los productos naturales han sido la inspiración de muchos de los ingredientes activos de las medicinas: alrededor del 80% de los productos médicos hasta la fecha provienen directamente de la naturaleza o se han creado

basándose en un producto natural, lo que confirma la importancia de los productos naturales para el desarrollo de diferentes fármacos.³

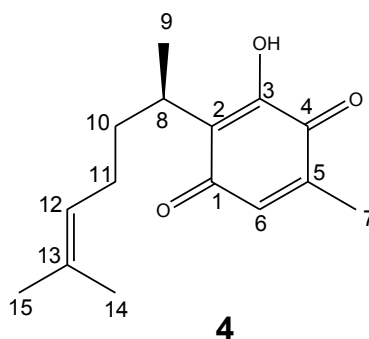
Entre la gran diversidad de metabolitos secundarios o “productos naturales”, la perezona es una quinona sesquitérpica bastante abundante en la “raíz de pipitzáhuac”; ésta es la primer molécula aislada de una planta, en el Nuevo Mundo, lo cual fue realizado por el mexicano Leopoldo Río de la Loza,⁴ dada a conocer en 1852. A partir de este descubrimiento se desencadenó un cúmulo amplio y diverso de estudios que continúan hasta la fecha.

Por ejemplo, en 1884, Viginer^{5,6} realizó una descripción detallada de la perezona, la cual despertó el interés de los investigadores Mylius,^{7,8} Anschütz⁹ y Leather^{10,11} para la preparación de nuevos derivados y con ello proponer la fórmula molecular $C_{15}H_{20}O_3$. Años más tarde, en 1913, Remfry¹² retomó los estudios hechos a la perezona y confirmó la fórmula $C_{15}H_{20}O_3$ establecida con anterioridad. Además, encontró que al calentar perezona a 210 °C, obtenía un compuesto que contenía un grupo hidroxilo al que llamo pipitzol (**1**, **2**).

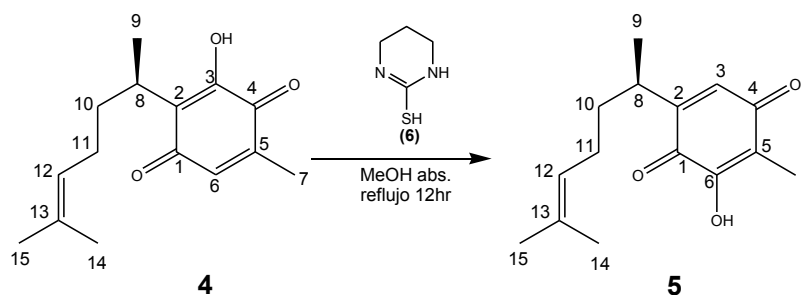


En 1935 Kögl y Boer,¹³ propusieron una estructura aceptable (**3**) para la perezona con base a los resultados obtenidos con anterioridad, en donde proponen que el grupo hidroxilo y el grupo metilo en el anillo de la quinona se encuentran en posiciones vecinas.

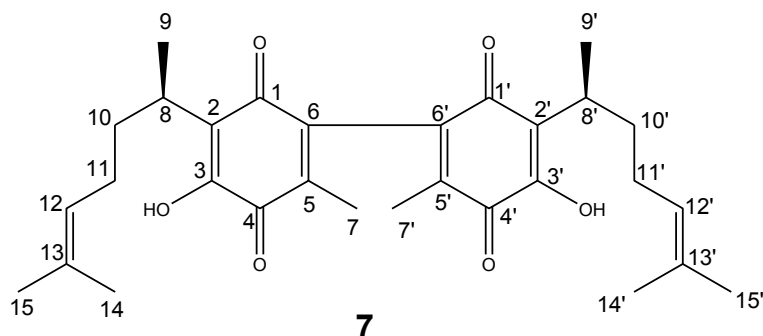
Sin embargo, fue hasta la aplicación de la Resonancia magnética nuclear (RMN), en 1965,¹⁴ cuando se confirmó la estructura inequívoca de esta molécula (**4**). En ese mismo año F. Walls y col.¹⁵ realizaron la síntesis total de perezona, estableciendo así la estructura correcta, con el grupo hidroxilo en C-3 y el grupo metilo en C-5.



Una de las reacciones más importantes, de la perezona, se llevó a cabo en 1994, la cual corresponde a la reacción de transposición de perezona a isoperezona (**5**), por tratamiento con 3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidintiol (**6**) en metanol absoluto, a reflujo.¹⁶



También, es adecuado mencionar, dado los resultados en el trabajo aquí realizado, que en el año de 1981, Nathan y col.¹⁷ llevaron a cabo la obtención de pipitroles típicos de perezona, , además se reporta como subproducto al dímero de la perezona, el cual se encuentra unido por las posiciones C-6 y C-6'(**7**).

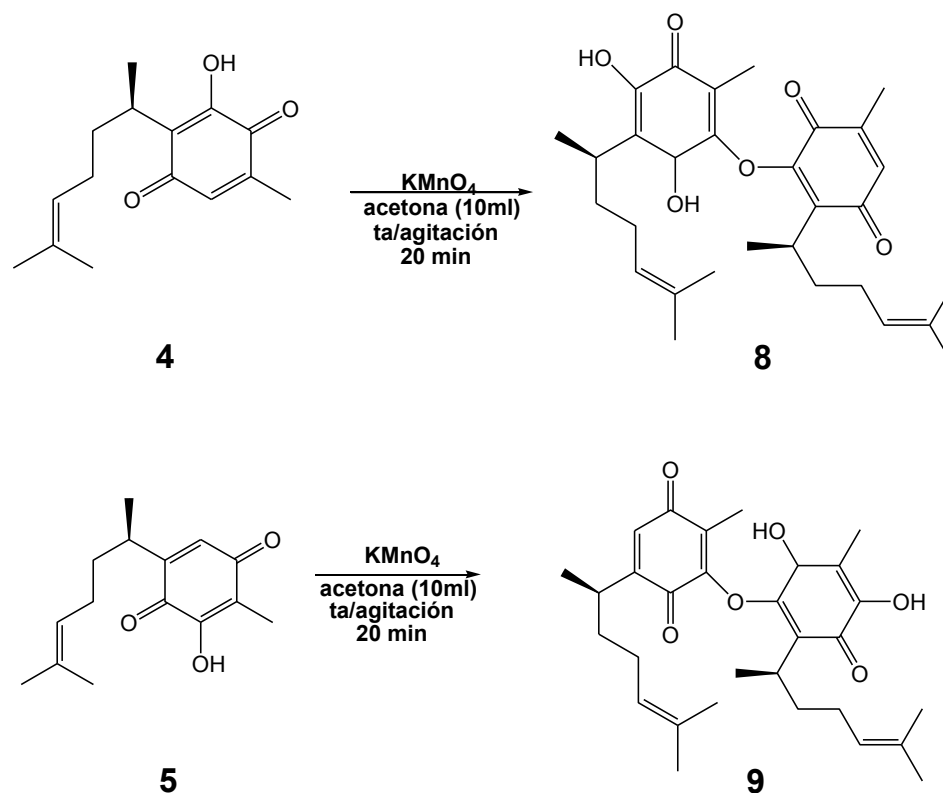


Es importante, tener conocimiento que dentro del mundo de la química, existen innumerables reacciones, las cuales se llevan a cabo empleando procedimientos poco ecológicos y, por consiguiente, perjudiciales al medio ambiente.¹⁸

Como consecuencia de este último comentario, ha surgido un nuevo enfoque que tiene como objetivo prevenir o minimizar el daño al ambiente, éste se conoce como *Química Verde o Sostenible*, es decir, el uso de **la Química para prevenir la contaminación** a través del diseño de productos y procesos que sean ambientalmente benignos.

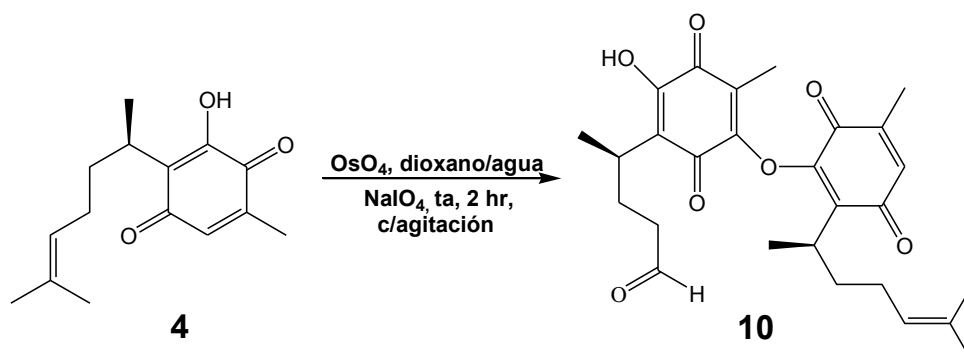
Teniendo como antecedente todo lo mencionado con anterioridad, surgió el interés de llevar a cabo la generación de moléculas relacionadas con la perezona mediante el protocolo de la Química Verde.

Así, en este trabajo, se describe una serie de reacciones de perezona o isoperezona con KMnO_4 , Esquema 1, lo cual da como resultado los compuestos **8** y **9**, respectivamente.



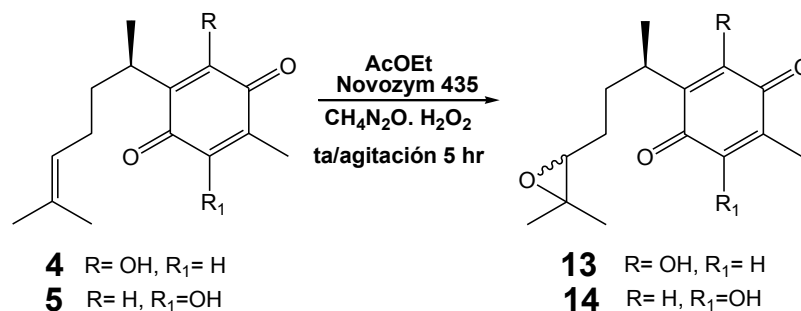
Esquema 1. Obtención de los dímeros $\text{O}_3\text{-C}_6$ de perezona e $\text{O}_6\text{-C}_3$ de isoperezona.

Por otro lado, se llevó a cabo la oxidación de perezona con OsO_4 , Esquema 2, lo cual dio como resultado el producto **10**.



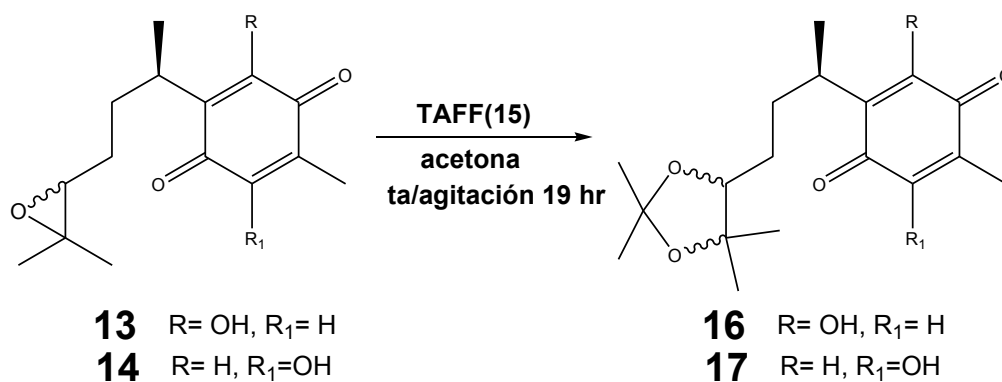
Esquema 2. Obtención del producto **10**

También se llevó a cabo la obtención de los epóxidos de perezona (**13**) e isoperezona (**14**), mediante una biocatálisis en disolución, de acetato de etilo, con hidroperóxido de urea (**12**) mediante la enzima Novozym 435 (**11**) y así generar *in situ*, el agente oxidante, el ácido peroxicarboxílico, Esquema 3.

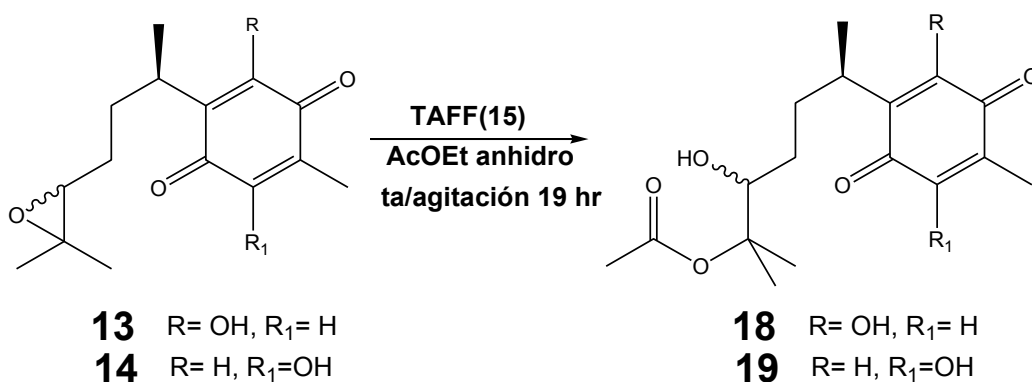


Esquema 3. Obtención del epóxido de perezona e isoperezona.

Además, se realizó la obtención de los acetales de perezona (**16**) e isoperezona (**17**), utilizando Tonsil Actisil FF (**TAFF**) como catalizador, acetona como disolvente, Esquema 4, y la obtención de los dioles mono-acetilados de perezona (**18**) e isoperezona (**19**) utilizando Tonsil Actisil FF (**TAFF**) como catalizador, AcOEt como disolvente, Esquema 5.



Esquema 4. Obtención de los acetales de perezona e isoperezona en presencia de acetona.



Esquema 5. Obtención de los dioles mono-acetilados de perezona e isoperezona en presencia de AcOEt.

Los rendimientos obtenidos así como los puntos de fusión se presentan en la Tabla 1, al respecto de los productos estos fueron caracterizados empleando métodos espectroscópicos comunes, Resonancia magnética nuclear (RMN) ^1H y ^{13}C , así como Espectrometría de masas de impacto electrónico (EMIE) y de alta resolución (EMAR); es apropiado indicar que el producto **10** solo fue caracterizado por EMIE.

Tabla 1. Resultados de los derivados de perezona e isoperezona.

Compuesto	Estado físico	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)
8	Aceite rojo	-	6.4
9	Aceite rojo	-	6.4
10	Aceite café	-	5
13	Sólido amorfo amarillo	78-80	93.93
14	Sólido amorfo amarillo	84-86	56.36
16	Sólido amorfo amarillo	74-75	20.49
17	Sólido amorfo amarillo	102-103	77.43
18	Aceite rojo	-	34.65
19	Sólido amorfo amarillo	110-112	28.01

Finalmente, es apropiado mencionar que este trabajo presenta, mediante un análisis de acercamiento verde, una evaluación de **6** lo que lo ubica con un “ligero acercamiento verde”, lo que hace de este proceso una buena alternativa para la producción de los compuestos obtenidos.

ANTECEDENTES

⌘ ANTECEDENTES.

⌘ Estudio de los productos naturales.

El ser humano desde su origen ha procurado su bienestar y una gran parte lo ha encontrado en la naturaleza. El estudio científico y el uso adecuado de las sustancias de origen natural con fines terapéuticos ha sido tan antiguo como la astronomía, la física y la medicina. Actualmente, el estudio sistemático de los fármacos naturales es abordado por la farmacognosia.

La palabra farmacognosia etimológicamente significa “conocimiento de los fármacos” y procede del griego *pharmakon* (remedio) y *gnosis* (conocimiento). Fue utilizada por primera vez por Seydler en 1815, en su obra *Analecta Pharmacognostica*, definiéndola como la ciencia que estudia el conocimiento completo de los fármacos medicinales.¹⁹

La farmacognosia estudia los principios activos de origen natural que pueden poseer un potencial terapéutico o aplicación en la industria. Por lo tanto, es de gran importancia en el desarrollo de la industria farmacéutica y con repercusión en las ciencias médicas. Además, los estudios derivados de esta ciencia también tienen relevancia en el progreso de la industria alimenticia, cosmética y textil, entre otras, Figura 2.²⁰

Al respecto, la química de los productos naturales se considera como la disciplina que se encuentra en el corazón de la farmacognosia moderna; dentro de ésta, los avances en química orgánica han añadido una nueva dimensión a la descripción y control de calidad de los medicamentos. Asimismo, se ha encargado del descubrimiento y la introducción de nuevos agentes químicos terapéuticos del mundo natural.²¹

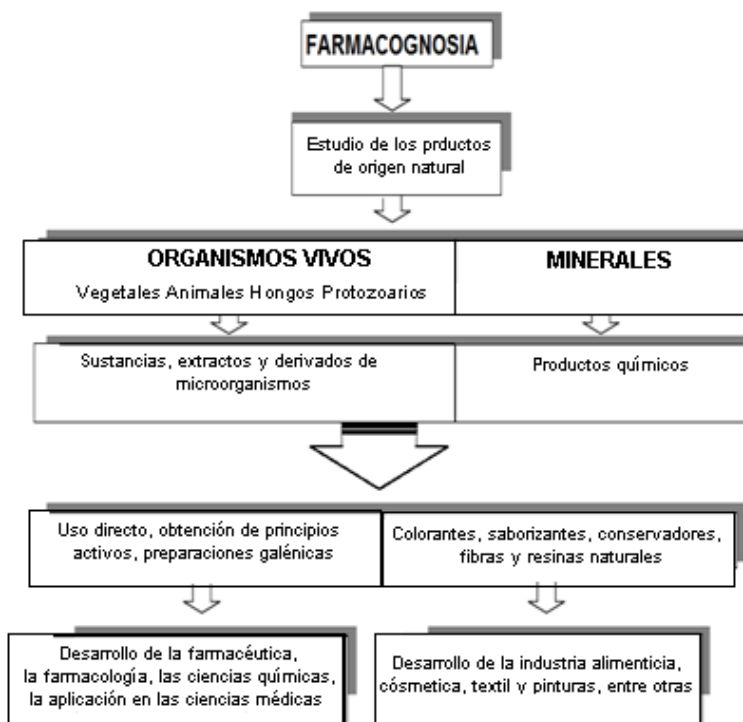


Figura 2. Importancia de la Farmacognosia ²⁰

Recientemente, en una investigación realizada por Bade y col.²² en 2010, los fármacos por su origen se pueden clasificar en cuatro clases, Figura 3, donde 58% son de origen sintético, 29% son derivados naturales, 10% productos naturales y 3% posiblemente sintético (se describe de esta manera, debido a que no se encuentra información sobre su origen y a que sus estructuras son relativamente simples), motivo por el cual en los últimos años, existe un creciente interés en el estudio de los recursos naturales para la medicina y la salud.

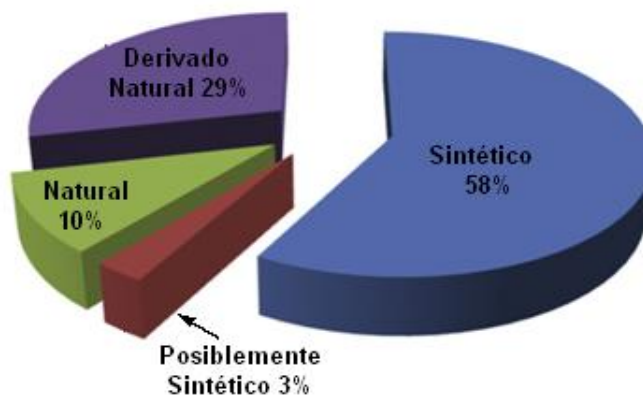


Figura 3. Clasificación de los fármacos²²

Al hablar de los productos naturales se piensa, generalmente, en que son los ingredientes activos de los medicamentos; actualmente, inspiran el diseño y síntesis de análogos que pueden tener propiedades mejoradas, lo cual se puede lograr mediante la aplicación de técnicas desarrolladas para la química combinatoria o por medio de una gran variedad de combinaciones genéticas que involucran combinaciones naturales de enzimas biosintéticas.³

3 Perezona

La perezona (4), llamada también ácido pipitzaoico, es un sesquiterpeno abundante en la “raíz del pipitzáhuac”, también se encuentra en las raíces de las especies del género *Perezia*: *P. adnata*,^{4,23,15} *P. alamani*,²⁴ *P. coerulescens* Wedd,^{25,26} *P. cuernavacana*,^{15,27} *P. heblecada*^{24,28} y *P. runcinata*,²⁹ entre otras. El primer informe acerca de este compuesto fue realizado por el Dr. Leopoldo Río de la Loza, quien señaló su aislamiento en 1852. Este compuesto posee propiedades laxantes y antiparasitarias, entre otras, Figura 4, además de su empleo como colorante de las fibras de lana, seda y algodón³⁰. Por este hallazgo, Río de la Loza fue premiado, en 1856, con la medalla de primera clase por la Sociedad Universal Protectora de las Artes Industriales de Londres.³¹

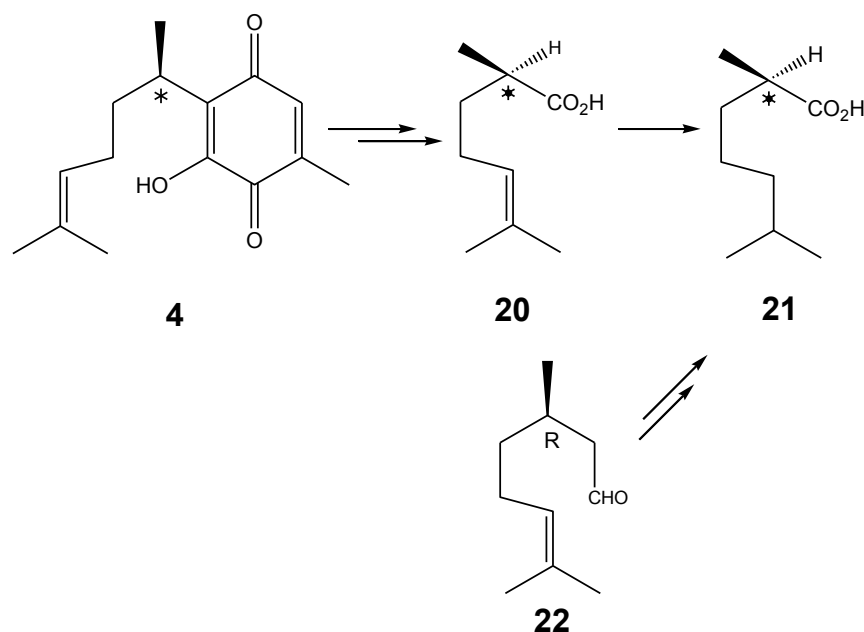


Figura 4. Propiedades curativas de la perezona[§]

[§] Nopaltzin. Revista: Los agachados, Septiembre 1977.

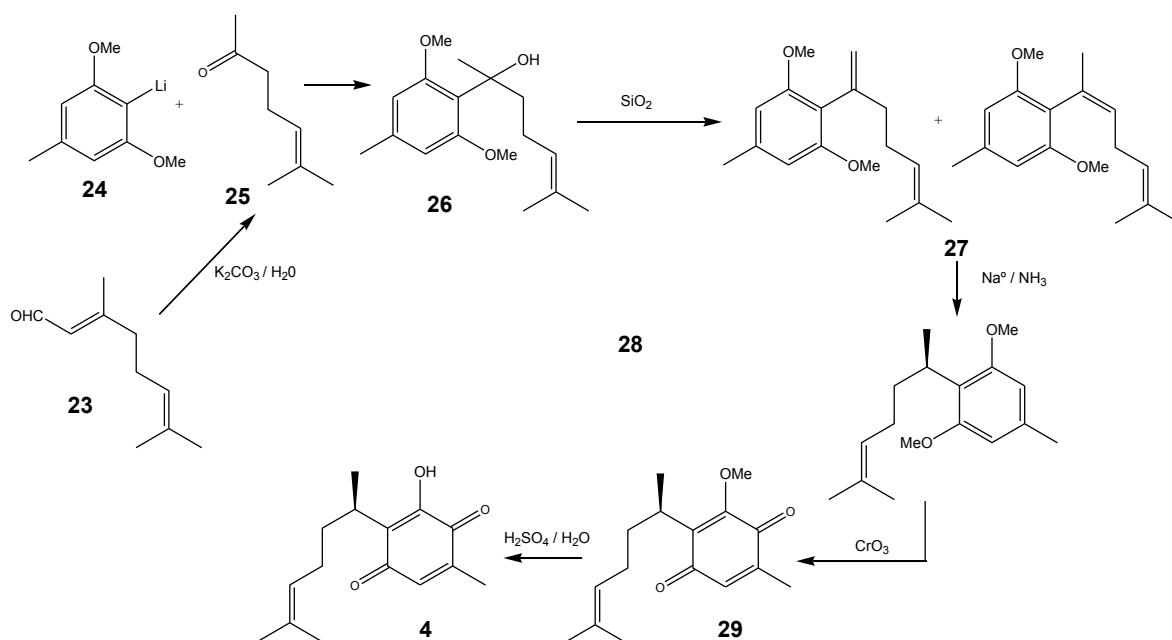
Desde el descubrimiento de la perezona hasta 1913, la molécula ha sido objeto de numerosos estudios,^{5-10,12,32,33} principalmente con el objetivo de establecer, en forma correcta, su estructura.

En 1954 Arigoni y Jeger,³⁴ determinaron la configuración absoluta del centro asimétrico de **4** como *R*, vía el ácido **20**, mediante correlación química del ácido 2,6-dimetilheptanoico (**21**), obtenido de la perezona y el ácido obtenido por oxidación del (+)-citronelal (**22**), ya que el producto **21** originado de ambas rutas tiene la misma rotación levógira, Esquema 6.



Esquema 6. Determinación de la configuración del centro asimétrico de la perezona

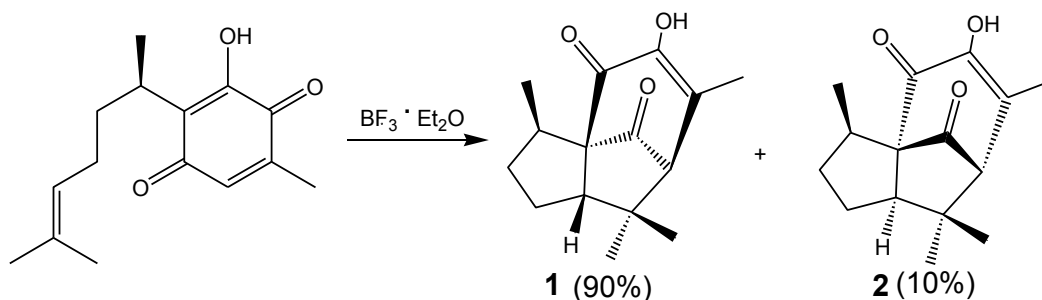
La conectividad correcta para la perezona se determinó en el año 1965,¹⁴ con el uso de la resonancia magnética nuclear (RMN). En ese mismo año F. Walls³⁵ y col. realizaron la síntesis total, Esquema 7, mediante lo cual se confirmó su estructura, en donde la señal de los hidrógenos del grupo metilo en 2.05 ppm está acoplada (*d*, $J=1.8$ Hz) con el protón de la quinona en 6.45 ppm (*q*, $J=1.8$ Hz).



Esquema 7. Síntesis total de la perezona

El tratamiento del citral (**23**) con carbonato de potasio en medio acuoso, produjo la 6-metil-5-hepten-2-ona (**25**), que al reaccionar con el derivado organolitado del 3,5-dimetoxitolueno (**24**), produce el alcohol bencílico correspondiente (**26**). Así, la deshidratación en sílice, formó una mezcla de olefinas (**27**). La hidrogenación del doble enlace de esta mezcla, se realizó por tratamiento con sodio metálico en amoníaco líquido, obteniéndose el compuesto (**28**), que tiene la cadena lateral completa de la perezona. La oxidación con trióxido de cromo originó la metoxiperezona (**29**) y ésta con ácido sulfúrico diluido produjo perezona.

El doble enlace presente en la cadena alifática es de particular interés ya que interviene de diversas maneras en reacciones de anillación; por ejemplo, en los estudios de reacción de ciclización, catalizada por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, condujo a la primera transformación estereoselectiva de formación de pipitroles, donde se favorece la formación del isómero α (**1**) en una relación 9:1, bajo condiciones apropiadas de temperatura y concentración de reactivo,¹⁷ Esquema 8.



Esquema 8. Obtención de pipitzoles.

Cuando esta reacción es desarrollada en presencia de 0.1 equiv of BF_3 , se obtiene 29% de pipitzoles y 30% de diperezona. Cabe resaltar, que a la fecha, después de una profunda revisión en la literatura, este es el único reporte en donde se hace alusión a la obtención de este tipo de compuestos; asimismo, **es importante indicar que a la fecha en la literatura no existe información alguna sobre la obtención del dímero de la isoperezona.**

3 Farmacología.

Con relación a la actividad farmacológica de la perezona, se han llevado algunos estudios, por ejemplo, Carabez y Sandoval en 1988, reportan que la perezona puede disminuir o incrementar el transporte de electrones a través de la mitocondria, función que es dependiente de la temperatura.³⁶

En 1995, el grupo de investigación de García X.,³⁷ determinó que la perezona es capaz de reducir el tono basal del musculo liso. Asimismo, puede bloquear la actividad contráctil inducida por acetilcolina y los iones K^+ y Ba^{2+} , lo que depende de la dosis administrada.

En el año de 1997, Alarcón y colaboradores, al llevar a cabo un extracto de *Acourtia thurberi* (Asteraceae), aislaron perezona a la cual posteriormente le determinaron su acción antihiper glucémica mediante ensayos que se llevaron a cabo en ratones y conejos hiper glucémicos.³⁸ Téllez y col., en 1999,³⁹ demostraron

que la perezona puede disminuir la incidencia de una arritmia cardíaca, Figura 5, además de controlar la presión sanguínea.



Figura 5. Arritmia cardíaca *

En la última década, en el año 2001, se dio a conocer por De la Peña y colaboradores, el efecto de agregación plaquetaria que posee la perezona, efecto que no presenta ninguno de sus análogos: isoperezona, isoaminoperezona o aminoperezona. De acuerdo a los autores, posiblemente el efecto se debe al impedimento estérico ubicado en la posición C3 o C6, respectivamente de dichas moléculas.⁴⁰

A su vez, en el año 2008,⁴¹ se determinó que tanto la perezona como la isoperezona poseen propiedades anti-alimentarias y tóxicas contra insectos, por ejemplo contra el escarabajo de papa *Leptinotarsa decemlineata*, Figura 6a, además de que son fuertemente inhibidores del áfido *Myzus persicae*, Figura 6b.



Figura 6a. Escarabajo de papa[♠]



Figura 6b. Áfido[⊙]

De manera reciente, en el año 2010, el grupo de Sánchez-Torres determinó el efecto citotóxico de la perezona y la isoperezona en la línea celular humana K562 (leucemia mieloide crónica); al respecto, es adecuado resaltar que la perezona posee un mayor efecto citotóxico que la isoperezona.⁴²

* <http://www.zonamedica.com.ar/enfermedades/explorar/24/Arritmia-cardiaca>. Consultado el 29 de Marzo 2012.

♠ <http://www.asturnatura.com/especie/leptinotarsa-decemlineata.html>. Consultado el 29 de Marzo 2012

⊙ http://www.agrosiembra.com/plaga=AFIDO_VERDE_DEL_AJONJOLI_AFIDO_AMARILLO_DEL_AGODON-9. Consultado e 29 de marzo, 2012

3 Química Verde

A pesar del gran éxito y a la importancia de la Química en nuestra sociedad, su imagen pública se encuentra deteriorada, lo que es posible explicar debido al incremento de emisiones al ambiente y al miedo que se tiene a que la química pueda influenciar negativamente en el equilibrio ecológico. Pero no es menos cierto que también participa activamente en la búsqueda de soluciones para los problemas ambientales.

Según el código de conducta de la American Chemical Society.

"Los químicos tienen como responsabilidad profesional servir al interés público, al bienestar y al avance del conocimiento científico, preocuparse de la salud y el bienestar de sus compañeros, consumidores y la comunidad, comprender y anticiparse a las consecuencias medioambientales de su trabajo, evitar la polución y de proteger el medioambiente".⁴³

En los últimos años ha surgido un enfoque en el campo de la Química, particularmente, en química orgánica, Figura 7, cuyo objetivo consiste en prevenir o minimizar la contaminación desde su origen, tanto a escala industrial como en los laboratorios de investigación y de carácter docente, lo cual corresponde a la filosofía de la Química Verde.⁴⁴



Figura 7. La Química Verde en la síntesis orgánica

A partir de los años 60's, se ha implementado una serie de leyes, relacionadas con la protección del medio ambiente, lo que ha despertado un gran interés por el tema, Tabla 2.⁴⁵

Tabla 2. Leyes en pro del medio ambiente.

Año	Decreto	Observaciones
1970	Ley del aire limpio	Relacionada con la regulación y la emisión de contaminantes a la atmósfera.
1972	Ley del agua limpia	Establece programas de subvenciones para la construcción de plantas de tratamiento de aguas residuales; regula y aplica la ley del vertido de contaminantes sobre las aguas en los Estados Unidos.
	Ley federal de insecticidas, fungicidas y rodenticidas	Regula la distribución, venta y uso de estos plaguicidas, los cuales deben estar registrados (bajo licencia) por la EPA.
	Ley sobre el vertido en océanos	Restringe la evacuación intencionada de materiales sobre los océanos.
1976	Ley sobre control de sustancias tóxicas	Obliga al análisis, regulación y protección de los productos químicos fabricados e importados para los Estados Unidos.
	Ley de la conservación de los recursos y su recuperación	Regula los residuos sólidos y peligrosos desde su protección hasta su eliminación.
	Ley de la investigación y desarrollo sobre el medio ambiente	Autoriza los programas de investigación de la EPA.
1980	Ley sobre la respuesta, compensación y responsabilidad general del medio ambiente (superfondo)	Provee los reglamentos federales para la limpieza de lugares abandonados con residuos peligrosos, vertido accidental y otras descargas de contaminantes al medio ambiente, y medidas de prevención.
	Ley sobre el plan de emergencia y actuación de la comunidad	Obliga a las industrias a informar de la emisión de contaminantes y anima a las comunidades locales para planificar un programa de emergencia en caso de emisión química.

Continuación Tabla 2.

Año	Decreto	Observaciones
1987	Protocolo de Montreal	Busca la protección de la capa de ozono, mediante la reducción de contaminantes a la atmósfera.
1990	Ley de la prevención de la contaminación	Busca la manera de prevenir la contaminación obligando a que las empresas reduzcan la generación de contaminantes mediante cambios, económicamente efectivos en su producción, operación y uso de materia prima.
1992	Agenda 21	Trata de apoyar iniciativas que construyan un modelo de desarrollo sostenible para el siglo XXI. En donde los países suscritos se comprometen a aplicar políticas ambientales, económicas y sociales en el ámbito local. En la que deberán participar tanto ciudadanos, como empresas y organizaciones sociales.
1993	Acuerdo de Cooperación Ambiental de América del Norte	Alienta la protección y el mejoramiento del medio ambiente en territorio de las Partes, para el bienestar de las generaciones presentes y futuras, mediante el desarrollo sostenible a partir de la cooperación y el apoyo mutuo en políticas ambientales y económicas.
1997	Protocolo de Kioto	Compromete a los países industrializados a reducir, entre los años 2008 y 2012, en un 5.2 % la cantidad de emisiones de gases de efecto invernadero hacia la atmósfera.
2008	Ley para el desarrollo e investigación de Química Verde 2008	Establece promover y coordinar la investigación federal de la Química Verde, el desarrollo, la educación y las actividades de transferencia de tecnología.

Después de haberse aprobado la Ley de Prevención de la Contaminación y Sustancias Tóxicas de la EPA (OPPT), se empezó a explorar la idea de desarrollar productos y procesos químicos nuevos o mejorar los existentes para reducir el peligro para la salud humana y el medio ambiente. Así, en 1991, la OPPT puso en marcha el programa modelo de subvenciones a la investigación “Rutas sintéticas para la prevención de la contaminación”. Este programa proporcionó por primera vez ayuda para proyectos de investigación que incluyeron la prevención de la contaminación en la síntesis de sustancias químicas. Así, nació el concepto de Química Verde o Sostenible*, que se rige por doce principios propuestos por

* **Sostenible:** se refiere al aspecto *endoestructural* del sistema que trate, lo que ha de permanecer firmemente establecido, asentado, fijo, inalterable, inamovible. **Sustentable:** será lo *supra-* o *superestructural* de ese mismo sistema, lo que requiere que se le esté alimentando, proporcionándole los medios de sobrevivencia y de persistencia, a fin de que pueda extender su acción, no solo en su ámbito (espacio) sino también en el tiempo.

Anastas y Warner en 1998; con éstos se hace adecuado el analizar procesos químicos y establecer qué tan verde puede ser una reacción química o un proceso industrial para la generación de un producto.⁴⁶

♣ **Principios de la Química Verde.**

1. **Prevención:** es mejor prevenir la generación de un residuo, que tratarlo o eliminarlo después de haberlo generado.
2. **Economía atómica:** los métodos de síntesis deberán diseñarse de tal manera que se incorporen al máximo en el producto final, todos los sustratos usados durante el proceso.
3. **Síntesis químicas menos peligrosas:** los métodos de síntesis deberán ser diseñados para utilizar y generar sustancias que presenten baja o nula toxicidad, tanto para el ser humano como para el ambiente.
4. **Diseño de químicos seguros:** los productos químicos se diseñaran de manera que mantengan su eficacia y baja toxicidad.
5. **Uso de disolventes seguros o auxiliares:** evitar el empleo de sustancias auxiliares como disolventes, reactivos de separación, etc., y en caso de que se empleen deberán ser lo más inocuos posible.
6. **Diseño de la eficiencia energética:** los requerimientos energéticos en un proceso químico se catalogan por su impacto económico y al medio ambiente, por lo tanto se sugiere llevar a cabo los métodos de síntesis a temperatura y presión ambiente.

7. **Uso de materia prima renovable:** la materia prima debe ser preferiblemente renovable en lugar de agotable, siempre que sea técnica y económicamente viable.
8. **Reducir derivados:** evitar el uso de grupos de bloqueo, de protección-desprotección o la modificación temporal de los procesos físicos/ químicos, su empleo requiere reactivos adicionales y generan residuos.
9. **Catálisis:** considerar el empleo de catalizadores. Lo más selectivo posible, de preferencia de origen natural.
10. **Diseñar sustancias biodegradables:** los productos deberán ser diseñados de tal manera que al final de su vida útil no persistan en el ambiente.
11. **Análisis en tiempo real para prevenir la contaminación:** las metodologías analíticas necesarias serán desarrolladas en el momento del proceso, lo que permitirá su seguimiento y control en tiempo real del proceso, previo a la formación de sustancias peligrosas.
12. **Químicos seguros para prevenir accidentes:** las sustancias y la forma de una sustancia usada en un proceso químico deberá ser elegida para reducir el riesgo de accidentes químicos incluyendo las emanaciones, explosiones e incendios.

La Química Verde tiene como objetivo el diseño de productos y procesos químicos que reduzcan o eliminen el uso de productos químicos peligrosos no solo para el ser humano sino para todo ambiente, al ofrecer alternativas de mayor compatibilidad ambiental, en comparación con los productos o procesos disponibles actualmente, es decir, el uso de la química para **prevenir** la contaminación a través del empleo de rutas que reduzcan la generación de

subproductos, con la consiguiente maximización del aprovechamiento de las materias primas.⁴⁷

A pesar de ser una recomendación de actitud relativamente nueva, la Química Verde ha tenido un desarrollo notable, sobre todo en los años recientes. Así, los químicos y en particular los químicos orgánicos, se han dado a la tarea de generar y de emplear métodos no convencionales para llevar a cabo transformaciones químicas, como los materiales sólidos para soporte de diversos reactivos y, aún más, como medios y/o catalizadores de reacción en fase sólida, sobresaliendo aquellos de origen natural, como las zeolitas y las arcillas, para las cuales se ha demostrado el nulo impacto que tienen en el medio ambiente.

♣ **Tonsil Actisil FF (TAFF).**

En el Protocolo de la Química Verde se confinan doce principios. Uno de ellos, el número nueve, propone considerar el empleo de catalizadores lo más selectivos posible y de preferencia de origen natural.

Gran parte de los compuestos químicos descritos en la actualidad, son generados mediante procesos catalíticos. El uso de catalizadores generalmente resulta ventajoso, en cuanto a que éstos suelen favorecer tanto la selectividad de un proceso como incrementar la rapidez de una reacción. Sin duda alguna, otra de las razones importantes para recurrir al uso de catalizadores es que sus sitios activos suelen conservarse aún después de varios usos. Es adecuado mencionar que el conjunto de características antes indicadas, es consistente con el actual concepto de un catalizador. En vinculación con lo mencionado anteriormente, desde hace algunos años se han venido usando con buenos resultados diversos aluminosilicatos como catalizadores o soportes de reactivos inorgánicos en una amplia gama de reacciones orgánicas. Tal es el caso de las arcillas bentoníticas, que se encuentran en grandes cantidades en la naturaleza, con un costo bajo y su utilidad es conocida en el ámbito industrial; en este contexto, hace más de dos

décadas se inició el interés en nuestro país en estudiar a materiales de este tipo como catalizadores y/o soportes para realizar diversas reacciones orgánicas.⁴⁸

Las arcillas se caracterizan por un minúsculo tamaño de partícula, por su composición mineral y química; así como por la extensa variación en sus propiedades físicas y térmicas. Son rocas sedimentarias de aspecto dendrítico. Al respecto, las arcillas se consideran como una mezcla de materiales minerales que tienen la composición química de un aluminosilicato, que por lo general está mezclado con una cantidad definida de arena, cuarzo y otros minerales. Algunos son filosilicatos (de estructura laminar) formada por la unión de capas tetraédricas y octaédricas, caso particular de las montmorillonitas, Figura 8.⁴⁹

Generalmente las arcillas se presentan en forma de rocas o polvos blancos, a veces ligeramente coloreados de rojo, rosa o amarillo, con propiedades tixotrópicas y una considerable plasticidad al contacto con el agua; adicionalmente, presentan propiedades fisicoquímicas interesantes como la capacidad de intercambio iónico, la adsorción y el endurecimiento cuando son secadas y calcinadas. La composición química de estos materiales se suele expresar en términos de óxidos: SiO_2 , Al_2O_3 , Fe_2O_3 , FeO , MgO , CaO , K_2O , Na_2O , TiO_2 , entre otros, y H_2O .

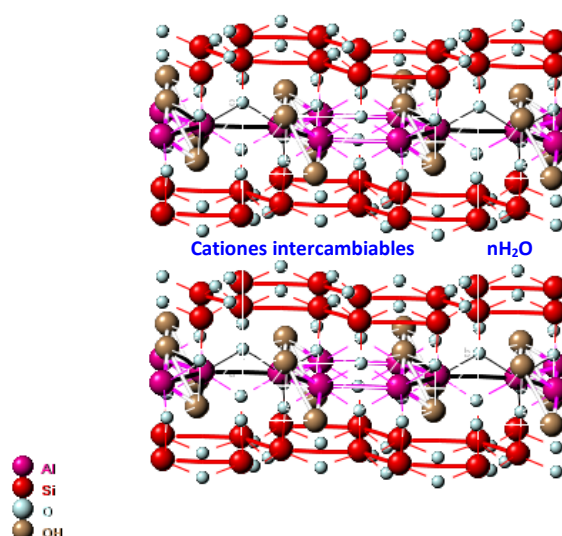


Figura 8. Arreglo básico de las montmorillonitas.⁴⁹

Dentro de las arcillas, se puede encontrar las bentonitas, término petrográfico empleado para denominar yacimientos terrosos no consolidados, que se componen principalmente de minerales del grupo de las esméctitas-montmorilloníticas; dichos materiales son producto de la meteorización de cenizas o tobas volcánicas. En 1968, se estableció la definición que actualmente es aceptada para una bentonita; ésta se aplica para todas aquellas arcillas que contienen más del 50 % de minerales del tipo de la montmorillonita, Figura 8, pudiendo estar presentes la illita, la beidelita y la caolinita entre otros muchos minerales. El descubrimiento de este tipo de suelos se hizo en abril de 1905 en las proximidades de Moosburg, Alta Baviera, Alemania; por la misma época se localizaron las tierras de Fuller o de Benton en EUA, de donde toman el nombre. La explotación de las bentonitas brutas se realiza en instalaciones mineras a cielo abierto y parcialmente en minas subterráneas, para así poder extraer las capas de arcilla situadas a mayor profundidad. Los principales yacimientos de arcilla bentonítica se encuentran localizados en regiones áridas. Al respecto cabe señalar que México cuenta con yacimientos ricos en este tipo de arcillas, localizados principalmente en los estados de Tlaxcala, Durango y Puebla.⁴⁸

El **Tonsil Actisil FF (TAFF)** es un material bentonítico comercial de origen nacional, cuyas propiedades están obviamente gobernadas predominantemente por las esmécticas. Los minerales del grupo de la montmorillonita son su principal constituyente; por lo general, el resto es una mezcla de cristobalita, cuarzo, feldespatos y algunos otros minerales; además, es una arcilla muy accesible y de muy bajo costo económico.

El valor promedio del área superficial específica del TAFF es $S=198 \text{ m}^2/\text{g}$, el volumen de poro $V_p=0.32 \text{ cm}^3/\text{g}$ y el diámetro de poro $D_p=77.8 \text{ \AA}$.⁴⁹

El TAFF presenta valores de área superficial específica y de diámetro de poro más grandes que la mayoría de las bentonitas conocidas. Este patrón superficial

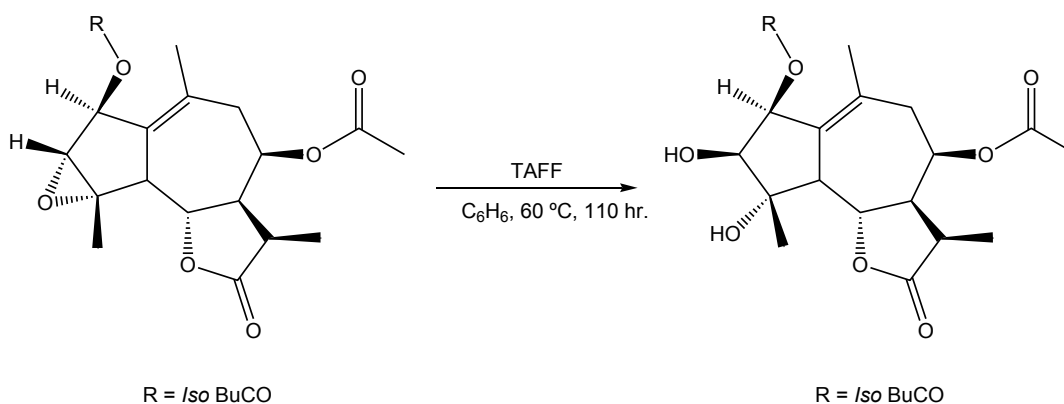
permite, en primer lugar, proponer al Tonsil en estudio, como un catalizador-montmorillonítico con buen potencial de superficie de contacto, y con una selectividad potencial para tener interacción con moléculas de hasta 77.8 Å de diámetro.⁵⁰

En cuanto a las condiciones térmicas de trabajo para eliminar el agua adsorbida o intercalada se requieren temperaturas de 81-110 °C y para no tener una deshidratación estructural del catalizador, se deberá evitar reacciones cuya temperatura sea del orden de los 850 °C o mayor. En cuanto a la acidez total, (Lewis y Brönsted-Löwry), ésta disminuye conforme se incrementa la temperatura del sistema de la reacción.^{48, 50}

♣ Reacciones promovidas por Tonsil Actisil FF (TAFF)

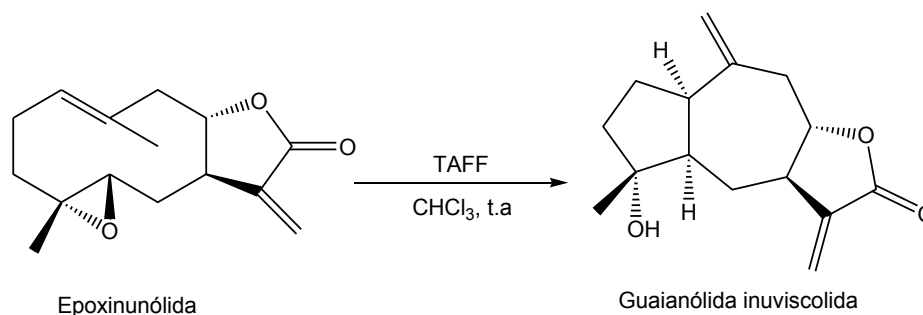
El Tonsil Actisil FF ha sido empleada como catalizador ácido tanto de Brönsted-Löwry como de Lewis. En este sentido al conocer el comportamiento de esta arcilla fue posible desarrollar una catálisis heterogénea eficiente para realizar diversas reacciones orgánicas; algunas novedosas, con alta selectividad y buenos rendimientos en condiciones suaves. A continuación se presentan algunos ejemplos:

La apertura de epóxidos de sesquiterpenos, empleando benceno como disolvente y utilizando TAFF para generar los dioles vecinales *trans*, con rendimientos moderados, Esquema 9.⁵¹



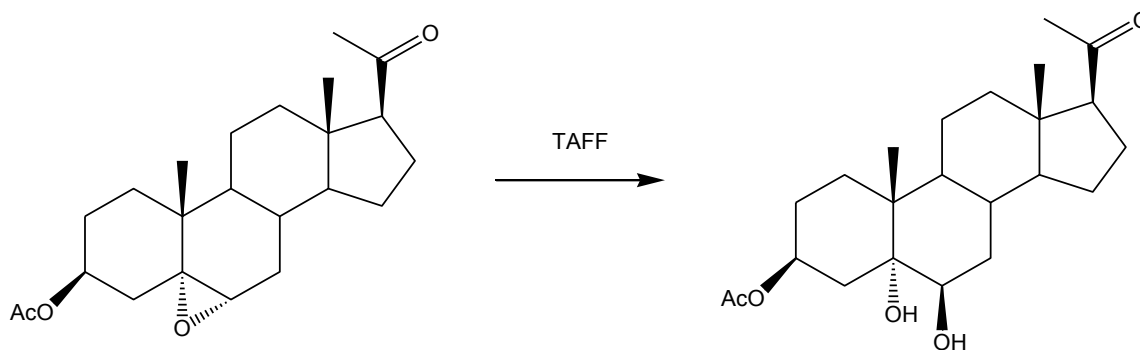
Esquema 9. Apertura de 3,4-epoxisesquiterpenos

La transformación en un solo paso de la 4 α ,5 β -epoxinunólida a la guaianólida inuviscolida, utilizando TAFF como catalizador en presencia de cloroformo, Esquema 10.⁵²



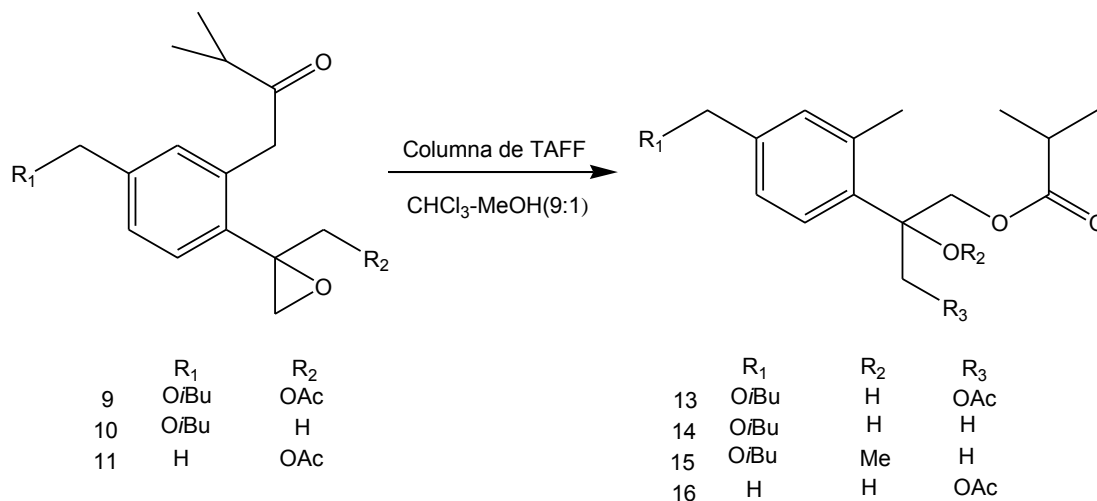
Esquema 10. Formación de la guaianólida inuviscolida

Por otra parte se encontró que el TAFF en presencia de un disolvente seco, induce la apertura de epóxidos que se encuentran en moléculas esteroidales a *trans*-1,2-diol, con rendimientos de 61 a 81% Esquema 11.⁵³



Esquema 11. Interacción solvolítica para la producción de dioles mediante TAFF

Finalmente, en una investigación sobre productos naturales en específico de la especie *Calea nelsonii* (Compositae), se llevó a cabo la generación de cuatro productos de transesterificación al emplear una columna de TAFF, Esquema 12.⁵⁴



Esquema 12. Productos de transesterificación a partir de *Calea nelsonii* (Compositae)

3 Biocatálisis.

En la última década, las biotransformaciones han recibido un interés creciente y actualmente se han constituido en una de las áreas más promisorias de investigación científica, debido a su posible aplicación en la obtención de materias primas y productos útiles en diferentes procesos industriales y en sectores tan trascendentes como el farmacéutico, el químico, el de los alimentos y el agrícola; de ahí que en el mundo se destinen altas inversiones para su desarrollo.⁵⁵

Dentro de la filosofía de la Química Verde resalta la biocatálisis, la cual conlleva un menor impacto ambiental debido a que este tipo de reacciones se puede realizar empleando disolventes menos agresivos al medio ambiente, como puede ser el medio acuoso, obteniéndose, en la mayoría de los casos, un solo producto además de que se disminuye el número de pasos para su síntesis. Es importante mencionar que debido a la alta especificidad de las enzimas para llevar a cabo transformaciones químicas, no se hacen necesarios posteriores procesos de purificación, con lo que contribuye ampliamente a la no generación de residuos dañinos al medio ambiente.⁵⁶

Las enzimas son proteínas muy complejas, generalmente están compuestas entre 100 y 400 aminoácidos, así, sus propiedades catalíticas dependen de la secuencia de éstos y, asimismo, determinan su estructura tridimensional, Figura 9.⁵⁷

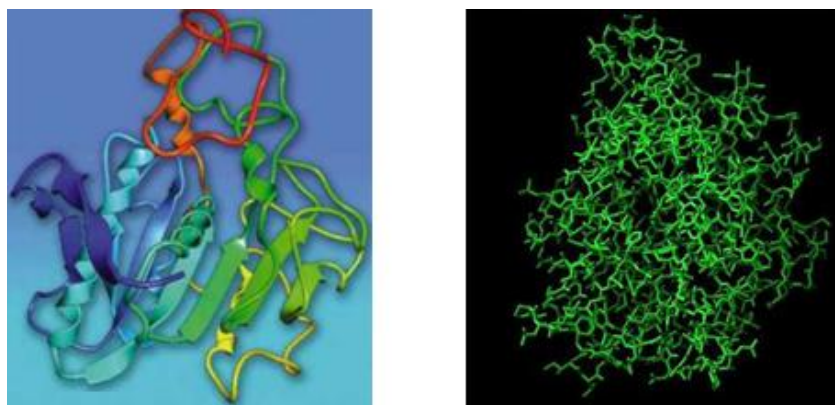


Figura 9. Estructura tridimensional de la enzima Novozym 435.⁵⁷

Dado que las enzimas están compuestas por aminoácidos, pueden actuar como catalizadores ácidos o básicos, esto debido a los grupos que poseen, tales como: -COOH, -NH₂ y -CONH₂. Esta actividad, se ve incrementada considerablemente al coordinarse con iones metálicos como Mg²⁺, Fe²⁺, Fe³⁺, Ca²⁺ y Zn²⁺. Además unas características muy importantes de estos catalizadores, con relación a la Química Verde se presentan en la Tabla 3.⁵⁷

Tabla 3. Características de la catálisis con enzimas en Química Verde.

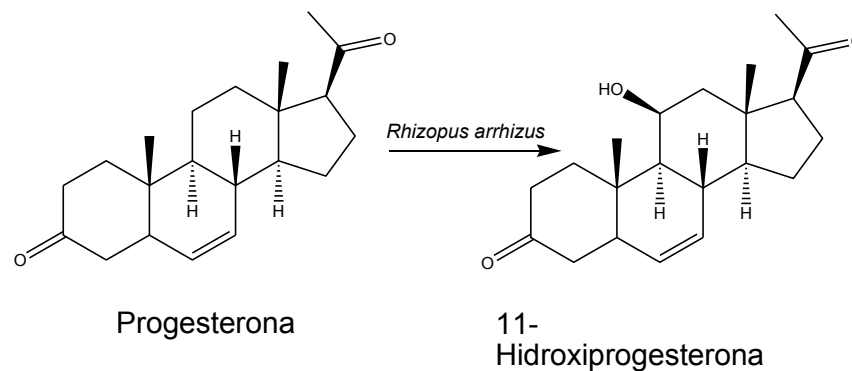
Propiedades	Relevancia en la Química Verde
Reacciones rápidas debido a la orientación correcta del catalizador	Obtención de altos rendimientos en un menor tiempo
Alta estereoespecificidad	Posibilidad de síntesis asimétrica
Alto grado de la especificidad del sustrato debido a la flexibilidad limitada del sitio activo	Alto grado de selectividad
Soluble en agua	Posibilidad de desarrollar reacciones en fase acuosa
Se encuentran en la naturaleza	Catalizadores poco riesgosos y no tóxicos
Operan bajo condiciones fisiológicas del cuerpo humano	Reacciones energéticamente eficientes, en condiciones moderadas de pH, temperatura, etc.
Posibilidad de reacciones en tándem	Posibilidad de llevar síntesis en un solo paso (one-pot)

Además, es apropiado resaltar que las enzimas se clasifican en seis tipos funcionales de acuerdo a la reacción que catalizan:

- *Oxoreductasas*: incluye enzimas como deshidrogenasas, oxidasas y peroxidasas que catalizan transformaciones de oxidación de alcoholes a carbonilos y la deshidrogenación de alcanos a alquenos funcionalizados.
- *Hidrolasas*: como las enzimas digestivas, amilasas y lactasas que catalizan la hidrólisis de glicósidos, ésteres, anhídridos y amidas.
- *Transferasas*: que incluye transmetilasas y transaminasas que transfieren grupos (por ejemplo acilos) de una molécula a otra.
- *Isomerasas*: que catalizan reacciones de isomerización *cis-trans* o transformaciones más complejas como la conversión de D-glucosa a D-fructuosa.
- *Liasas*: que catalizan la remoción de grupos, por ejemplo una descarboxilación.
- *Ligasas*: que llevan a cabo las reacciones de formación de enlaces, tipificadas por las reacciones de condensación.

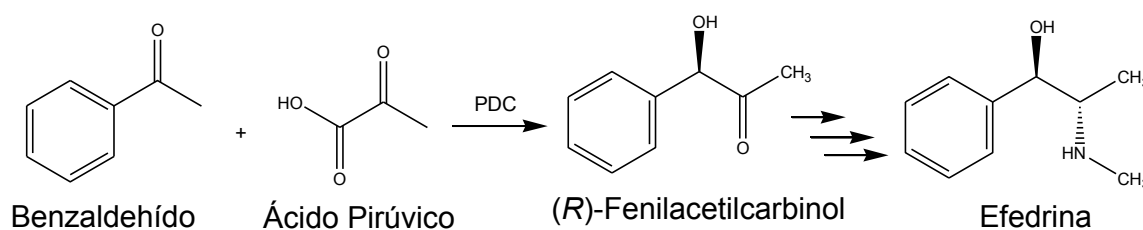
En la literatura química se halla reportado un sinnúmero de reacciones, en donde se hace empleo de enzimas, por ejemplo:

En 1952 el grupo de investigación de Peterson,⁵⁸ realizaron un método microbiológico para la oxidación de los esteroides en el carbono 11 utilizando hongos del género *Rhizopus*, los rendimientos fueron altos y la oxigenación se realizó en un solo paso.



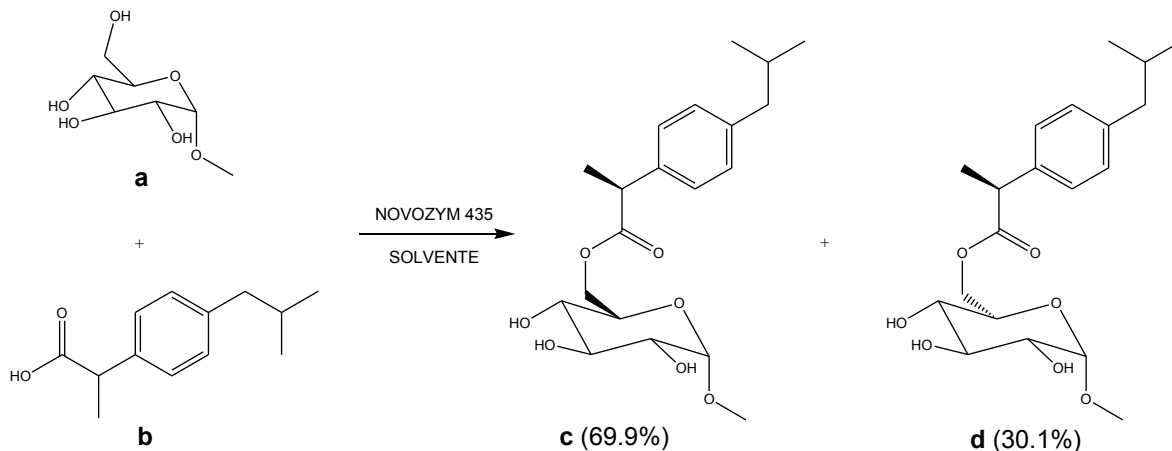
Esquema 13. Progesterona a 11-Hidroxi progesterona

Breuer y col. reportan la síntesis de (*R*)-fenilacetilcarbinol, intermediario en la obtención de efedrina, a partir de benzaldehído empleando PDC como catalizador.



Esquema 14. Obtención de efedrina

En el año 2006 Zhao y colaboradores,⁵⁹ obtuvieron los derivados del ibuprofeno utilizando Novozym 435 como catalizador.



Esquema 15. Ruta sintética de los derivados glucopiranosidos del ibuprofeno; (a) metil α -D-glucopiranosido, (b) ibuprofeno, (c) *S*-enantiómero, (d) *R*-enantiómero.

3 Condiciones no convencionales para llevar a cabo la activación de una reacción.

En la actualidad se han desarrollado tecnologías para optimizar el uso de energía en los procesos químicos, como la utilización de ultrasonido, la irradiación de infrarrojo y de microondas en la aceleración de reacciones químicas. Así, se han desarrollado nuevos métodos de síntesis amigables con el medio ambiente y el ser humano, lo que ha permitido la reducción en el consumo de disolventes, con el propósito de minimizar tanto el empleo de materiales tóxicos, como la formación de productos secundarios de reacción; además se ha buscado su empleo mínimo⁶⁰ y, de ser posible, su omisión.

3 Infrarrojo

La irradiación infrarroja, irradiación térmica o irradiación IR es una emisión que se localiza en el espectro electromagnético entre la radiación visible y la energía de microondas. Es una radiación electromagnética por lo que no necesita de un medio físico para su transmisión. Tradicionalmente, el intervalo de infrarrojo se divide en tres zonas, Figura 10.

- Infrarrojo lejano $\lambda=3 \times 10^{-3}$ a 3×10^{-5} m
- Infrarrojo medio $\lambda=3 \times 10^{-5}$ a 3×10^{-6} m
- Infrarrojo cercano $\lambda=3 \times 10^{-6}$ a 7.8×10^{-7} m

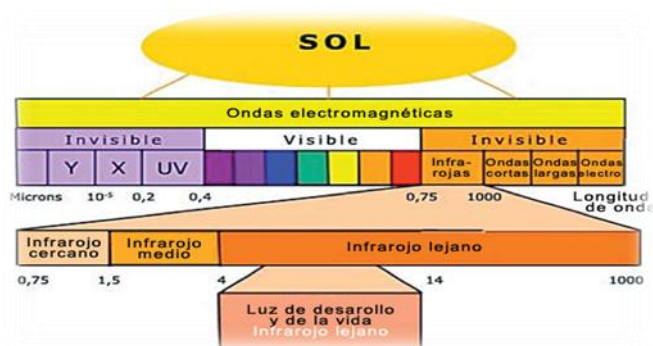


Figura 10. Zonas del infrarrojo en el espectro electromagnético^Ψ

^Ψ <http://www.han-asiabiotech.com/ES/VIRSIL.html>, Consultado 29 de Marzo 2012

Son diversos los usos que se le dan al infrarrojo, donde uno de los principales es la elucidación estructural, aunque también se emplea con fines cuantitativos. En Medicina se logró el diagnóstico de condiciones patógenas y se utiliza en terapias que requieren la aplicación de calor en algunas zonas del cuerpo.⁶¹

Es importante hacer de conocimiento que nuestro grupo de trabajo contribuyó con el tema “Irradiación infrarroja: una alternativa para la activación de reacciones y su contribución a la Química verde” en el volumen 20 de la revista *Educación Química* (2009), el cual fue dedicado en su totalidad a la Química Verde, y en ella pueden revisarse sus planteamientos y un amplio panorama de sus diversas aplicaciones.⁶¹ Asimismo, es adecuado comentar que en el año 2011 se publicó en el volumen 12 de la revista *International Journal of Molecular Sciences* un trabajo que abarca el estudio sobre las diferentes zonas del infrarrojo para activar reacciones orgánicas en ausencia de disolventes.⁶²

3 Microondas

Las microondas son un tipo de irradiación electromagnética no ionizante, que causa movimiento molecular por migración de iones y rotación de dipolos; su intervalo de frecuencia es del orden de 300 a 30 GHz, lo cual, en términos de longitud de onda, corresponde a un intervalo de 1 cm a 1 m, Figura 11.

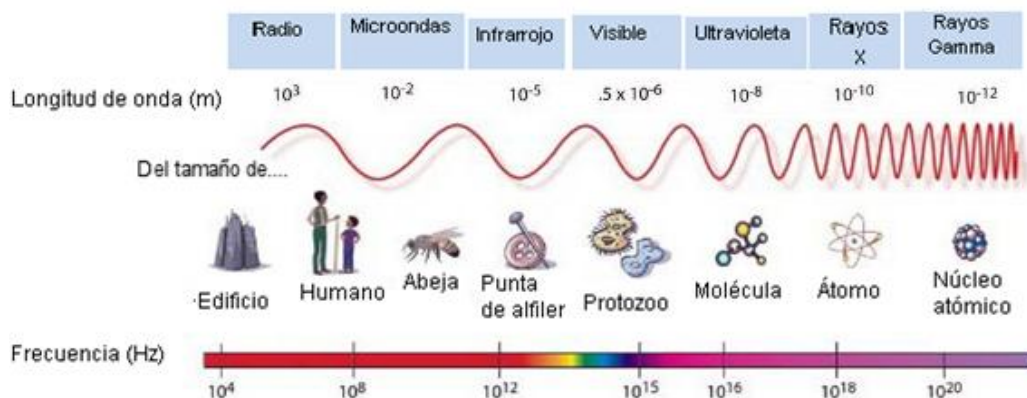


Figura 11. Espectro electromagnético[‡]

[‡] <http://www.scienceinschool.org/2009/issue13/light/spanish>. Consultado 29 de Marzo 2012

En los últimos años su utilidad en síntesis orgánica ha aumentado considerablemente. El rápido calentamiento inducido por tal radiación evita condiciones ásperas y la descomposición clásica de los reactivos, conduciendo a la formación de productos bajo condiciones suaves de reacción, aumentando así su rendimiento.

Al incidir sobre un cuerpo la irradiación de tipo microondas, se ve afectada la rotación de las moléculas de la sustancia que lo forma, mientras que su estructura molecular se mantiene inalterable. La energía de microondas consiste en un campo magnético y uno eléctrico, aunque solamente el campo eléctrico transfiere energía en forma de calor a la sustancia con la que dicha radiación entra en contacto. Mientras que un proceso convencional, por ejemplo empleando un baño de aceite, el calentamiento es dirigido a través de la sustancia pasando primeramente a través de las paredes del recipiente para finalmente llegar al disolvente y los reactivos, en el caso de la radiación de microondas el acoplamiento con las moléculas se lleva a cabo directamente en el interior del medio, que puede ser un alimento, una disolución acuosa o por extensión un determinado medio de reacción, Figura 12.

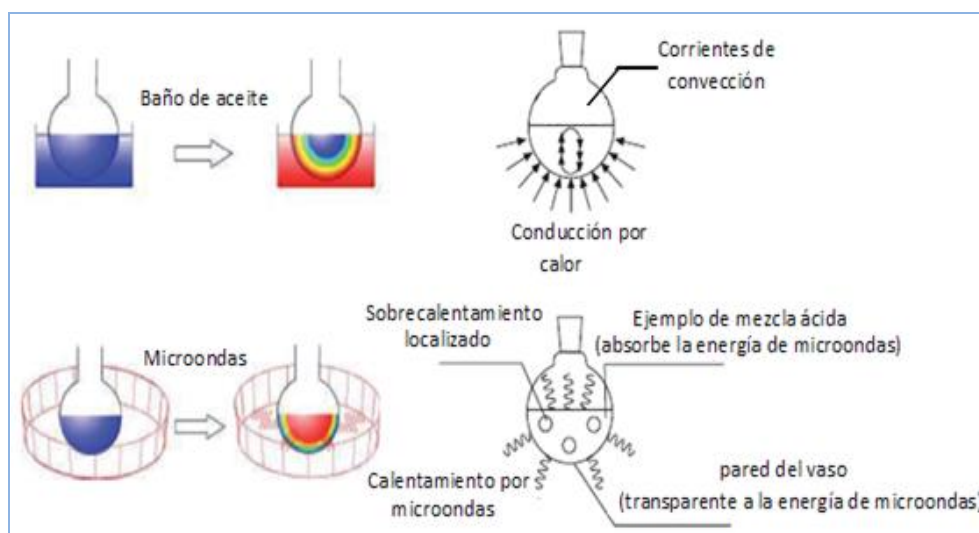


Figura 12. Mecanismo de calentamiento de una sustancia en contacto con la radiación por microondas.⁴⁶

Dado que el proceso no es dependiente de la conductividad térmica del recipiente del material, el resultado es un sobrecalentamiento localizado en forma instantánea. Los dos mecanismos de transferencia de energía de la radiación de microondas, para conseguir el calentamiento de la muestra, son la rotación dipolar y la conducción iónica.

- ◆ Rotación dipolar: las moléculas que poseen un momento dipolar intentan alinearse en el campo eléctrico del microondas. Las moléculas tienen tiempo para alinearse, pero no para seguir la oscilación de dicho campo. Esta reorientación incesante produce la fricción entre ellos y así el calor.
- ◆ Conducción iónica: se da cuando hay especies iónicas libres o iones libres presentes en la disolución. Los iones positivos son atraídos por la carga negativa del campo y los iones negativos al contrario. Durante su movimiento, estos iones se colisionan con moléculas vecinas, les transmiten energía cinética, aumentan su movimiento y generan calor.

La irradiación de microondas no afecta a la energía de activación, pero proporciona la suficiente energía (casi de forma instantánea) para superar esta barrera y completar la reacción más rápidamente y con un mayor rendimiento respecto a los métodos convencionales.⁴⁶

Es de interés particular hacer mención que en el año 2009, salió publicado el libro *Aplicaciones de microondas en Química y Biología* compilado por Eusebio Juaristi Cosío y editado por el Colegio Nacional. Cabe resaltar que nuestro grupo de trabajo contribuyó con el capítulo 3 intitulado “Microondas: el mechero Bunsen del siglo XXI: un acercamiento al protocolo de la Química verde”.⁴⁵

HIPÓTESIS

⌘ HIPÓTESIS

En la actualidad es indispensable actuar en beneficio del ambiente, mediante el diseño de diversos procesos, para ello es necesario desarrollar e implementar estrategias sintéticas que sean amigables con éste. Al respecto, el empleo de fuentes alternas de energía para activar reacciones, con relación a la térmica, se ha hecho más evidente, de esta forma, se ha informado que la perezona se transforma en isoperezona al reaccionar con el 3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidintiol mediante el empleo de irradiación de microondas; asimismo, se conoce que tanto la perezona como la isoperezona poseen actividad anticancerígena importante y, por otro lado, el doble enlace ubicado entre los carbonos 12 y 13 de éstos, es muy reactivo hacia las reacciones de oxidación. Por lo que resulta entonces interesante, el llevar a cabo un estudio sobre su reactividad mediante el protocolo de la Química Verde, es decir, hacer uso de disolventes amigables con el ambiente, el empleo de catalizadores de origen natural y realizar las reacciones a temperatura y presión ambiente. En consecuencia, si se generan diversas moléculas oxidadas bajo esta filosofía, se dará seguimiento de uno o varios principios de la Química Verde.

OBJETIVOS

☞ OBJETIVOS.

☞ GENERAL

Llevar a cabo un estudio de la oxidación del doble enlace en C12 y C13 de perezona e isoperezona empleando una serie de oxidantes apropiados, recurriendo a la vez a condiciones relacionadas con el protocolo de Química Verde, para de esta manera contribuir tanto al estudio de la reactividad de estas dos moléculas isoméricas, así como al acervo de la Química Verde.

☞ OBJETIVOS PARTICULARES.

Extraer perezona a partir de *Perezia cuernavacana*, con alto grado de pureza.

Obtener isoperezona a partir de la reacción de perezona con 3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidintiol, bajo el protocolo de química verde, mediante el uso de irradiación de microondas como fuente de activación.

Determinar las condiciones óptimas de reacción: temperatura y tiempo, para llevar a cabo la oxidación de perezona e isoperezona con permanganato de potasio y tetróxido de osmio.

Obtener los epóxidos correspondientes de perezona e isoperezona utilizando como biocatalizador Novozym 435.

Generar, a partir de los epóxidos obtenidos, los dioles de perezona e isoperezona utilizando como catalizador TAFF.

Caracterizar espectroscópicamente los compuestos obtenidos (RMN ^{13}C y ^1H , EMIE y EMAR)

Evaluar, de acuerdo a lo reportado en la literatura, cuál es el acercamiento verde que presenta este proceso, con base a los doce principios de la Química Verde.

METODOLOGÍA
Y
REACTIVOS

⌘ METODOLOGÍA Y REACTIVOS

⌘ Reactivos.

Los reactivos: 3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidintiol (**6**), permanganato de potasio(**8**), tetróxido de osmio, metaperyodato de sodio, Novozym 435(**11**) e hidroperóxido de urea al 97% (**12**), fueron adquiridos de la compañía Sigma-Aldrich; éstos se emplearon sin tratamiento previo. El catalizador Tonsil Actisil FF (**15**) fue adquirido de la empresa Süd-Chemie, el cual se mantiene alrededor de 80-110 °C para su uso. El metanol anhidro, la acetona anhidra y el AcOEt anhidro se obtuvieron de acuerdo al método informado en la literatura.⁶³ Los disolventes, *n*-hexano y AcOEt son grado reactivo, siendo utilizados sin tratamiento previo alguno. Las cromatografías en capa fina (*ccf*) se efectuaron empleando aluminofolios con gel de sílice 60 F₂₅₄ usando como fase móvil el sistema *n*-hexano-AcOEt (90-10) y (70-30); el revelado de éstas se llevó a cabo por diferentes métodos: luz ultravioleta, con una lámpara UVP (modelo ENF-240C) y con vapores de yodo. La purificación de los productos finales se llevó a cabo mediante la técnica de cromatografía en placa preparativa, empleando como soporte sólido gel de sílice y como fase móvil el sistema *n*-hexano-AcOEt (90:10), (80:20) o (85:15).

⌘ Equipos.

Los espectros de RMN ¹H y ¹³C fueron registrados en un espectrómetro Varian Unity 300 (modelo Mercury-300BB) y en un Bruker 300 (modelo Advance-300), en disolución de acetona-*d*₆ o CDCl₃. Los espectros de masas se obtuvieron utilizando un espectrómetro de masas MStation MJS-700 JEOL, con potencial de ionización de 70 eV tanto para IE como para los datos de alta resolución. Los puntos de fusión, se determinaron en un aparato Fisher-Johns y están sin corregir. Para la reacción con microondas se utilizó un horno convencional, marca SHARP (modelo MW 1040 WA), de 2450 MHz, a una potencia de 900 W.

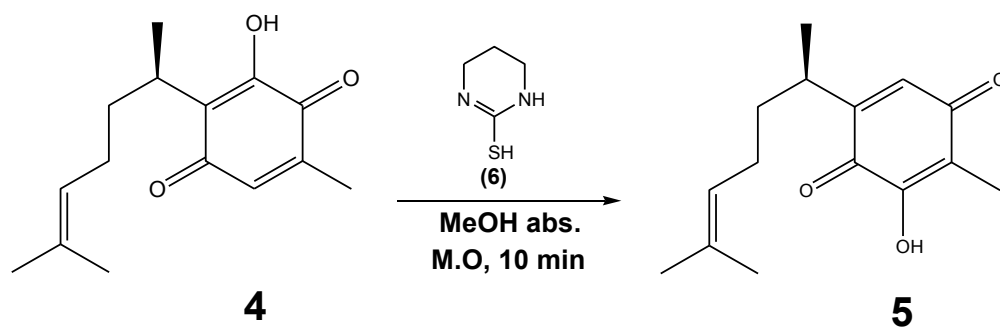
3 Metodología.

Obtención de perezona.

La raíz seca y molida del espécimen vegetal, *Perezia cuernavacana* (2 Kg), se colocó en un matraz de fondo redondo de 5 L y se le agregaron 3.5 L de *n*-hexano; posteriormente la mezcla se reflujo por un tiempo de 3 hr. A continuación se filtró la mezcla y la fase orgánica se concentró a presión reducida, obteniéndose 220 g de un polvo anaranjado el cual con tres recristalizaciones subsecuentes con *n*-hexano proporcionó 210 g de un producto puro, identificado como perezona mediante comparación con una muestra auténtica, el punto de fusión de la perezona fue de 102-103 °C. A su vez, los datos espectroscópicos de esta molécula (RMN ¹H, ¹³C), se compararon con los informados en la literatura y se muestran en forma resumida en las Tablas 5 y 7; asimismo, los datos de espectrometría de masas de impacto electrónico (EMIE) se presentan en la Tabla 9.

Obtención de isoperezona.

Se colocó en un contenedor de vidrio 1.613 mmol (400 mg) de (4) y 1.893 mmol (220 mg) de (6) en 6 mL de MeOH abs., La mezcla se sometió a irradiación de microondas por 10 min, Esquema 16.



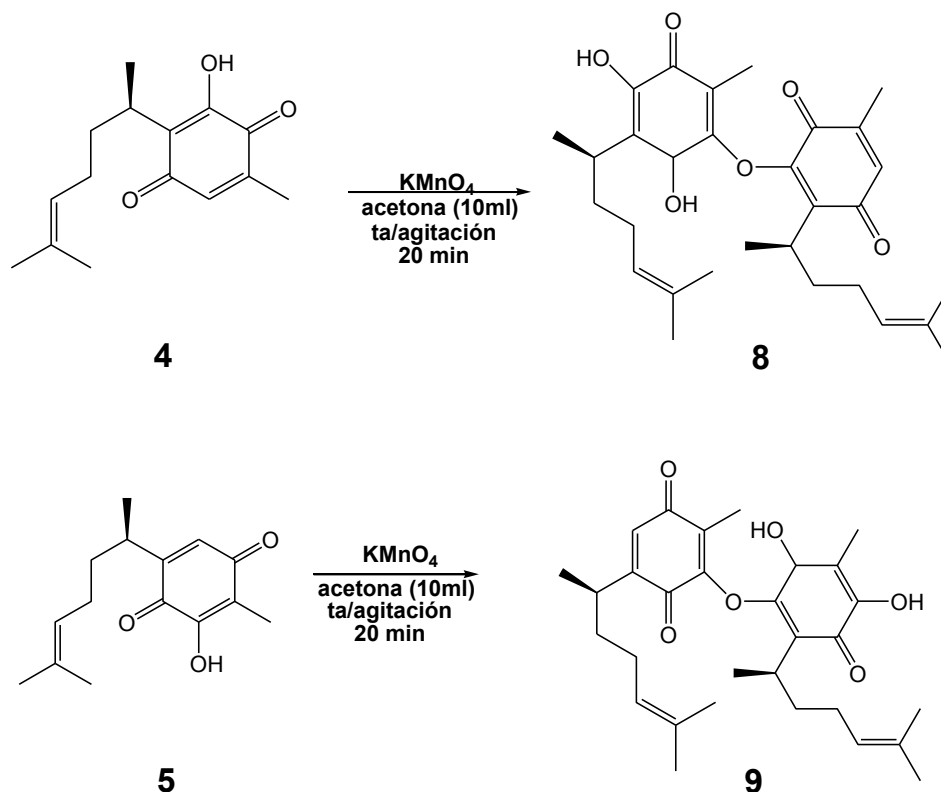
Esquema 16. Obtención de isoperezona por medio de irradiación de microondas.

El avance de la reacción se siguió por medio de *ccf*, la fase móvil fue *n*-hexano/AcOEt (90/10). Transcurrido el tiempo de reacción, se evaporó parcialmente el disolvente a presión reducida, posteriormente, el residuo

resultante fue macerado en frío con 100 mL de *n*-hexano, agitándose éste por 30 min. El sólido fue filtrado y el producto recristalizado en dos ocasiones de *n*-hexano. Se obtuvieron cristales amarillos y un rendimiento del 50%, con un punto de fusión de 105-107 °C. Los correspondientes datos espectroscópicos (RMN ^1H y ^{13}C) se compararon con los informados en la literatura y se encuentran recopilados en las Tablas 6 y 8. Los datos de espectrometría de masas de impacto electrónico (EMIE) se muestran en la Tabla 10.

Obtención del dímero de perezona e isoperezona.

- a) Se colocó en un matraz Erlenmeyer, 1.008 mmol (250 mg) de perezona (**4**) ó 1.008 mmol (250 mg) de isoperezona, 1.012 mmol (160 mg) de permanganato de potasio, en presencia de 10 mL de acetona, la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente y agitación por un tiempo de 20 min, Esquema 1.

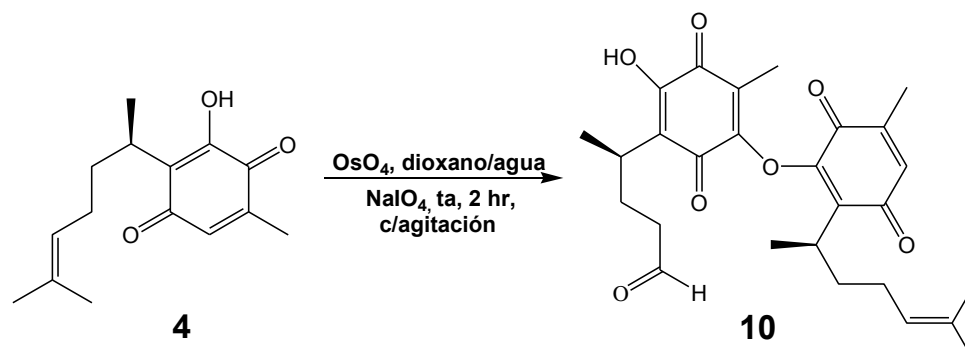


Esquema 1. Obtención de los dímeros $\text{O}_3\text{-C}_6$ de perezona e $\text{O}_6\text{-C}_3$ de isoperezona.

El seguimiento de la reacción se efectuó mediante *ccf*, empleando como eluyente una mezcla de disolventes *n*-hexano/AcOEt (90/10). Una vez concluido el tiempo de reacción, se evaporó parcialmente el disolvente a presión reducida para posteriormente llevar a cabo la purificación del producto obtenido mediante la técnica de cromatografía en placa preparativa, empleando como soporte gel de sílice y como fase móvil el sistema de elución *n*-hexano/AcOEt (90/10).

Finalmente se determinó su caracterización mediante el empleo de técnicas espectroscópicas comunes (**RMN**: ^1H y ^{13}C , **EM**: IE y AR)

- b) Se colocó en un matraz Erlenmeyer, una mezcla de 5 mL de H_2O , 8 mL de dioxano, 1.008 mmol (250 mg) de perezona (**4**) y 0.098 mmol (24.9 mg) de OsO_4 , se agitó la reacción durante 5 min hasta observar una coloración oscura (café). Posteriormente se adicionaron 2.017 mmol (431.5 mg) de NaIO_4 , en pequeñas porciones durante un periodo de 30 min, se mantuvo la temperatura en un intervalo de 24-26°C. Una vez adicionado todo el NaIO_4 , se agitó la mezcla de reacción por 1.5 hr más, Esquema 2



Esquema 2. Obtención del producto **10**

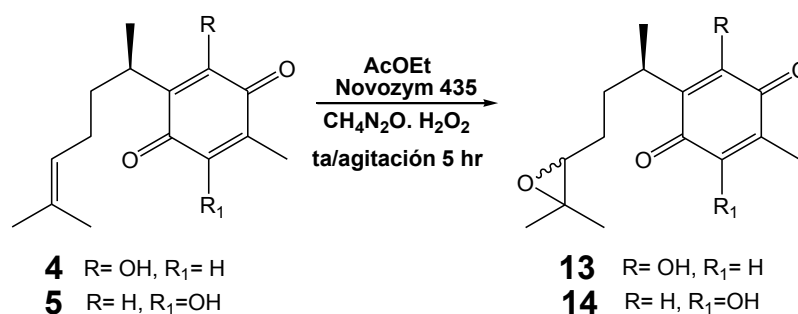
El progreso de la reacción se efectuó mediante *ccf*, empleando como eluyente una mezcla de disolventes *n*-hexano/AcOEt (90/10). Una vez concluido el tiempo de reacción, se evaporó parcialmente el disolvente a presión reducida para posteriormente llevar a cabo la purificación del producto obtenido, mediante la

técnica de cromatografía en placa preparativa, empleando como soporte gel de sílice y como fase móvil el sistema de elución *n*-hexano/AcOEt (80/20).

Por último, la estructura se confirmó mediante la técnica de EMIE.

Obtención del epóxido de perezona e isoperezona.

Se colocaron en un matraz Erlenmeyer, 1.008 mmol (250 mg) de perezona o 1.008 mmol (250 mg) de **5**, AcOEt anhidro (5 mL), 4.99 mmol de hidroperóxido de urea al 97% (470 mg), Novozym 435 (30 mg), la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente y agitación por un tiempo de 5 hr, Esquema 3.



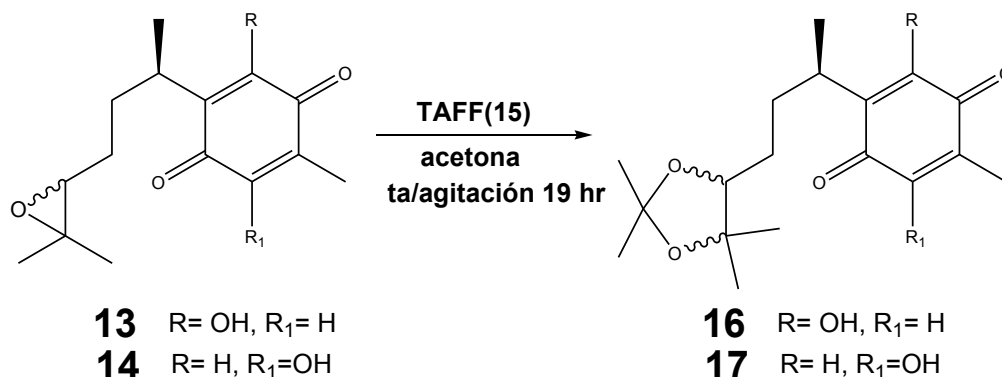
Esquema 3. Obtención del epóxido de perezona e isoperezona

El avance de la reacción se siguió por medio de *ccf*, empleando como eluyente una mezcla de disolventes *n*-hexano/AcOEt (90/10). Una vez concluido el tiempo de reacción se lavó con AcOEt para posteriormente evaporar parcialmente el disolvente a presión reducida y llevar a cabo la purificación del producto obtenido, mediante la técnica de cromatografía en placa preparativa, empleando como soporte gel de sílice y como fase móvil el sistema de elución *n*-hexano/AcOEt (85/15).

Las caracterizaciones correspondientes a **13** y **14** se determinaron mediante el empleo de técnicas espectroscópicas comunes (**RMN**: ¹H y ¹³C, **EM**: IE y AR).

Obtención del acetal de perezona e isoperezona.

Se colocó en un matraz redondo, 1.008 mmol (250 mg) de epóxido de perezona ó 1.008 mmol (250 mg) de **14**, acetona anhidra (4 mL) y 1250 mg de TAFF la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente y agitación por un tiempo de 19 hr., Esquema 4.

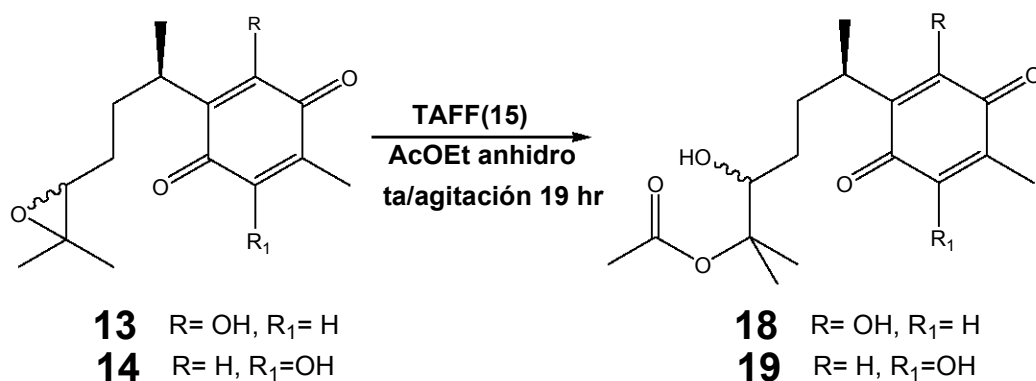


Esquema 4. Obtención de los acetales de perezona e isoperezona en presencia de acetona

El seguimiento de la reacción se efectuó por medio de *ccf*, empleando como eluyente una mezcla de disolventes *n*-hexano/AcOEt (70/30). Una vez concluido el tiempo de reacción se lavó con AcOEt anhidro para posteriormente evaporar parcialmente el disolvente a presión reducida y llevar a cabo la purificación del producto obtenido mediante la técnica de cromatografía en placa preparativa, empleando como soporte gel de sílice y como fase móvil el sistema de elución *n*-hexano/AcOEt (85/15). Por último, se determinaron las estructuras de los compuestos: **16** y **17** mediante el empleo de técnicas espectroscópicas comunes (RMN: ¹H y ¹³C, EM: IE y AR).

Obtención del diol mono-acetilado de perezona e isoperezona.

Se colocó en un matraz redondo, 1.008 mmol (250 mg) de epóxido de perezona ó 1.008 mmol (250 mg) de **14**, AcOEt anhidro (4 mL) y 1250 mg de TAFF la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente y agitación por un tiempo de 19 hr., Esquema 5.



Esquema 5. Obtención de los dioles mono- acetilados de perezona e isoperezona en presencia de AcOEt

El seguimiento de la reacción se efectuó por medio de *ccf*, empleando como eluyente una mezcla de disolventes *n*-hexano/AcOEt (70/30). Una vez concluido el tiempo de reacción se lavó con AcOEt anhidro para posteriormente evaporar parcialmente el disolvente a presión reducida y llevar a cabo la purificación del producto obtenido mediante la técnica de cromatografía en placa preparativa, empleando como soporte gel de sílice y como fase móvil el sistema de elución *n*-hexano/AcOEt (85/15). Por último, se determinaron las estructuras de los compuestos **18** y **19** mediante el empleo de técnicas espectroscópicas comunes (RMN: ¹H y ¹³C, EM: IE y AR).

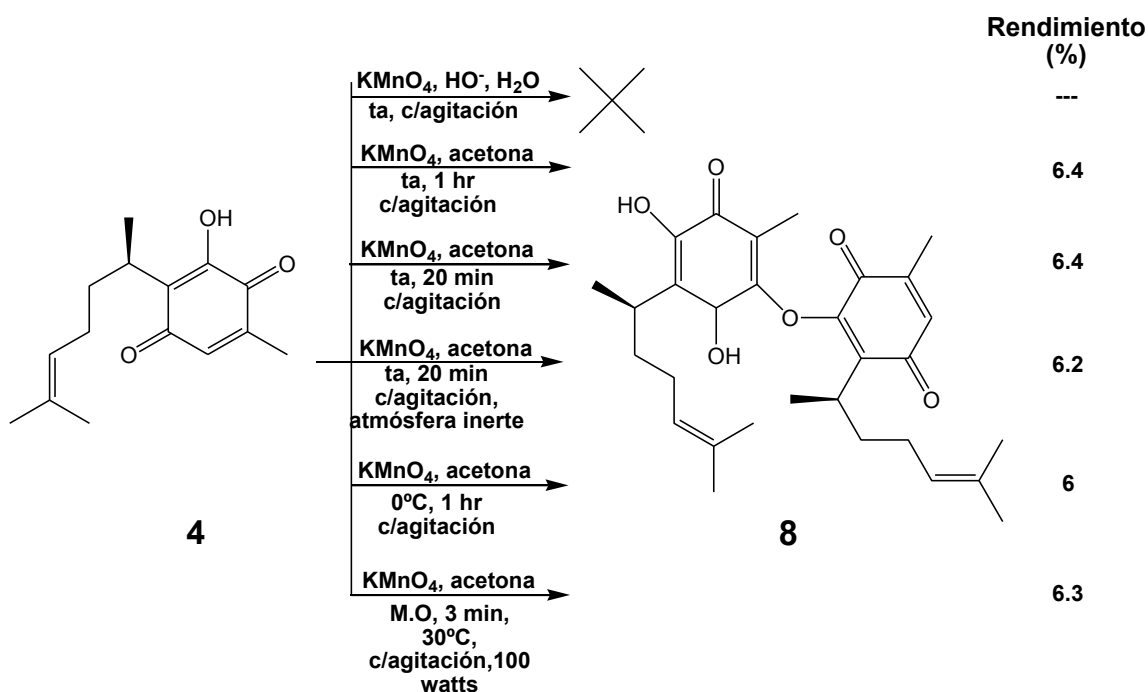
RESULTADOS

Y

DISCUSIÓN

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Teniendo presente que uno de los objetivos de este trabajo, es estudiar las opciones de oxidación del doble enlace entre los carbonos 12 y 13 de la perezona, fué que éste se inicio mediante el empleo de KMnO_4 , bajo diferentes condiciones de reacción, como se muestra en el Esquema 17. Al respecto, en lo general se produjo la molécula **8**, la cual es nueva y se manifiesta como un aceite de color rojo y con un rendimiento del 6.4%; ésta, es soluble en acetona, cloroformo y acetato de etilo. Cabe resaltar que se recuperó la parte correspondiente a la materia prima **4**.

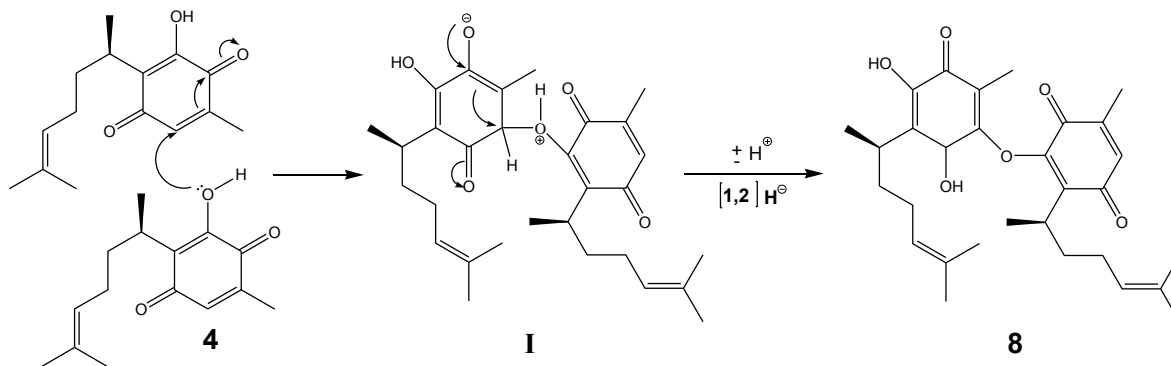


Esquema 17. Condiciones de reacción para la obtención del dímero $\text{O}_3\text{-C}_6$ de perezona

Es importante resaltar que de acuerdo al Esquema 17, son varias opciones por las cuales se pudo obtener **8**, como único compuesto y que de acuerdo a una revisión exhaustiva en la literatura no se encuentra descrito, para lo antes mencionado las mejores condiciones de reacción fueron: un tiempo de 20 min a temperatura ambiente y con agitación, debido a que en este tiempo corto de reacción, en complemento a las condiciones mas suaves, se alcanza el mayor rendimiento.

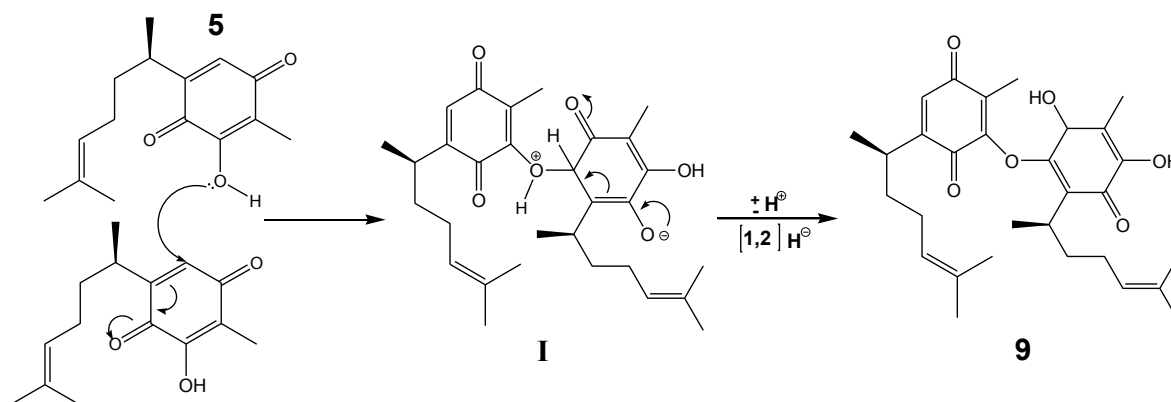
Asimismo es conveniente comentar que no se requiere del uso de microondas y del empleo de atmósfera inerte.

Si se emplea permanganato de potasio diluido se puede oxidar el doble enlace, obteniéndose un glicol, por otro lado, si dicho oxidante se emplea concentrado es factible generar el respectivo aldehído. Como se observa en los resultados de este trabajo la reactividad de **4** frente al KMnO_4 , bajo las condiciones de reacción empleadas, no fué posible obtener ninguno de los dos productos anteriormente mencionados; en su lugar, la reacción procedió mediante una adición tipo Michael y una subsecuente oxidación, tal como se propone en el Esquema 18.



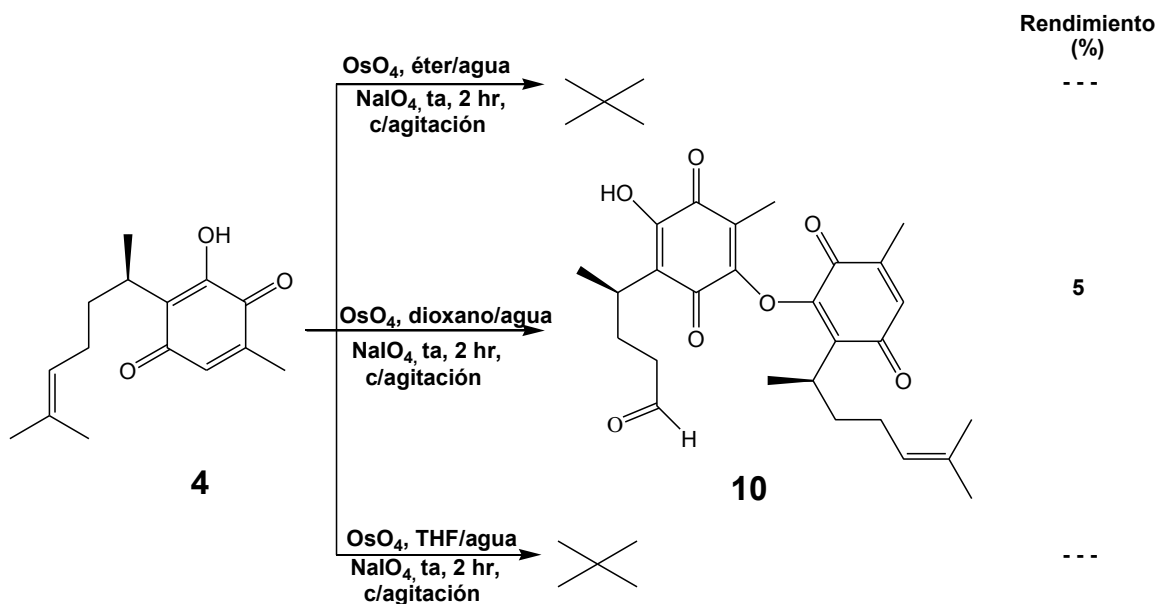
Esquema 18. Propuesta para la obtención del dímero $\text{O}_3\text{-C}_6$

De manera análoga, se hizo reaccionar a la isoperezona, para determinar si se podría generar el diol o el aldehído respectivo; de manera similar a lo sucedido con **4** se obtiene el correspondiente dímero **9** que se presenta como un aceite de color rojo y tiene un rendimiento del 6.4%, es soluble en acetona, cloroformo y acetato de etilo. La propuesta de obtención del producto **9**, se indica mediante el Esquema 19.



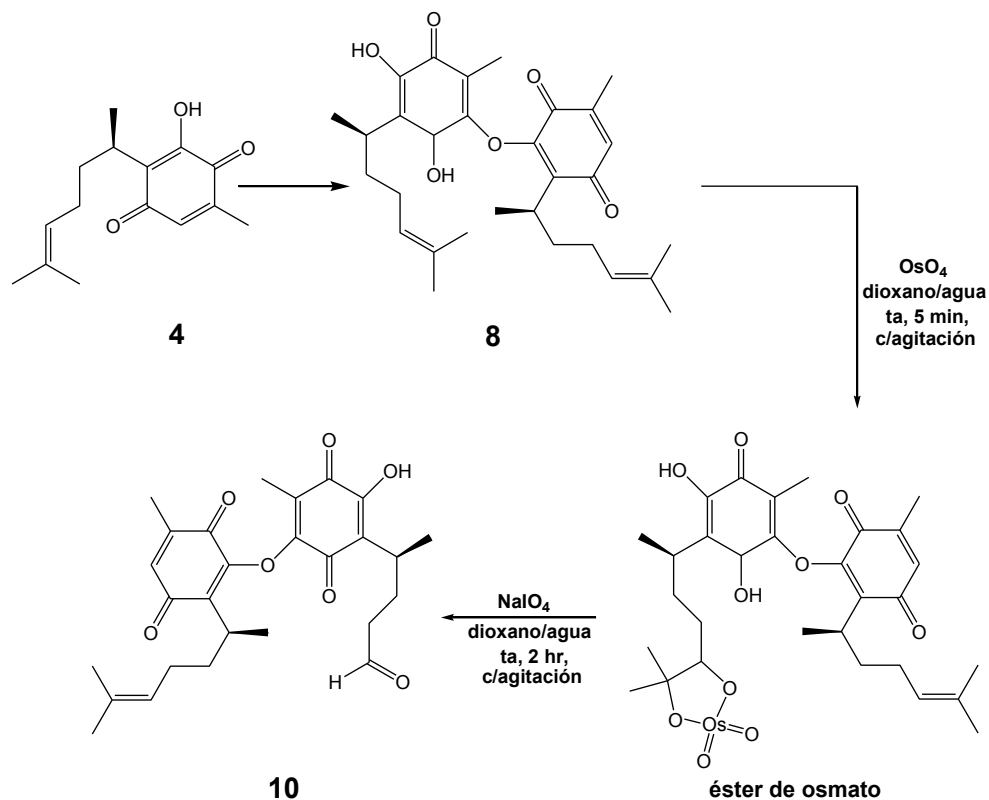
Esquema 19. Propuesta para la formación del dímero O₆-C₃

Por otro lado, se llevó a cabo la reacción de oxidación de **4** con OsO₄, bajo las condiciones de reacción mostradas en el Esquema 20, dando lugar al compuesto **10**, el cual se presenta como un aceite de color café y tiene un rendimiento del 5%, el cual es soluble en acetona, cloroformo y acetato de etilo.



Esquema 20. Condiciones de reacción para la obtención del aducto de adición-oxidación de perezona (**10**).

De forma similar a lo sucedido con las reacciones anteriores se presenta una adición tipo Michael, además, y de manera interesante, es posible observar que en un fragmento alquenílico se genera el aldehído en la posición C12, esto último de acuerdo a lo descrito en la literatura por Pappo y colaboradores,⁶⁴ Esquema 21.

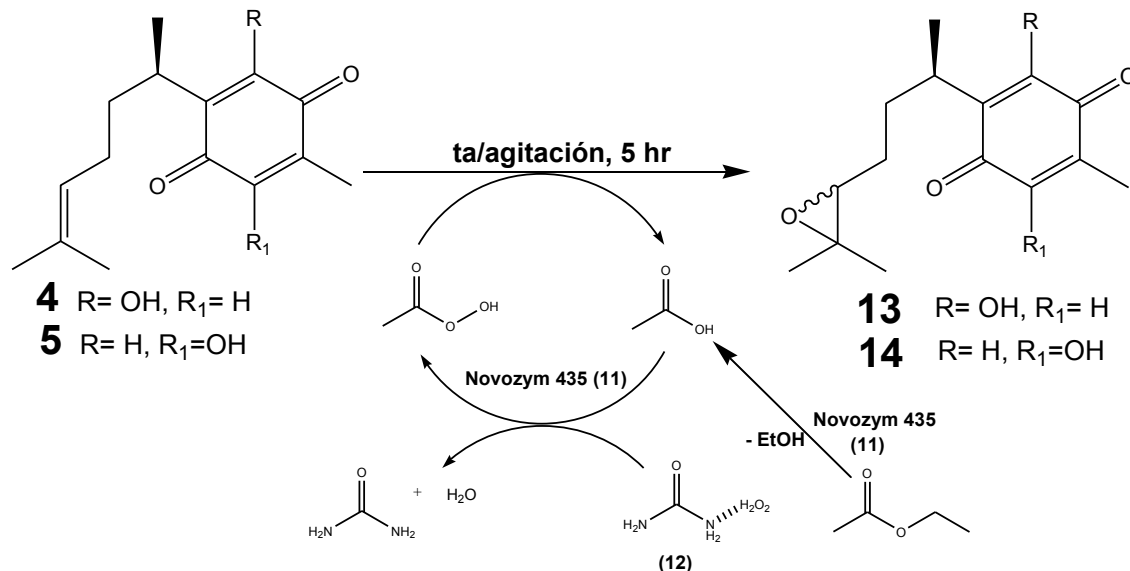


Esquema 21. Esquema para la obtención de **10**.

La oxidación del doble enlace en C12 y C13 no se lleva a cabo al emplear oxidantes fuertes, ya que como se observó en los esquemas anteriores, éstos dan lugar a los productos **8**, **9** y **10**, los que se obtienen con muy bajos rendimientos, además, aquí es importante resaltar que el doble enlace presenta impedimento estérico sobre el C13 lo que ocasiona una disminución para llevar a cabo la adición *syn* de los agentes oxidantes y llevar a cabo la generación del intermediario éster de permanganato o de osmato, respectivamente. En relación a los agentes empleados, éstos son en extremo tóxicos; por ello, como alternativa y recurriendo a la filosofía de la Química Verde se planteó llevar a cabo la oxidación

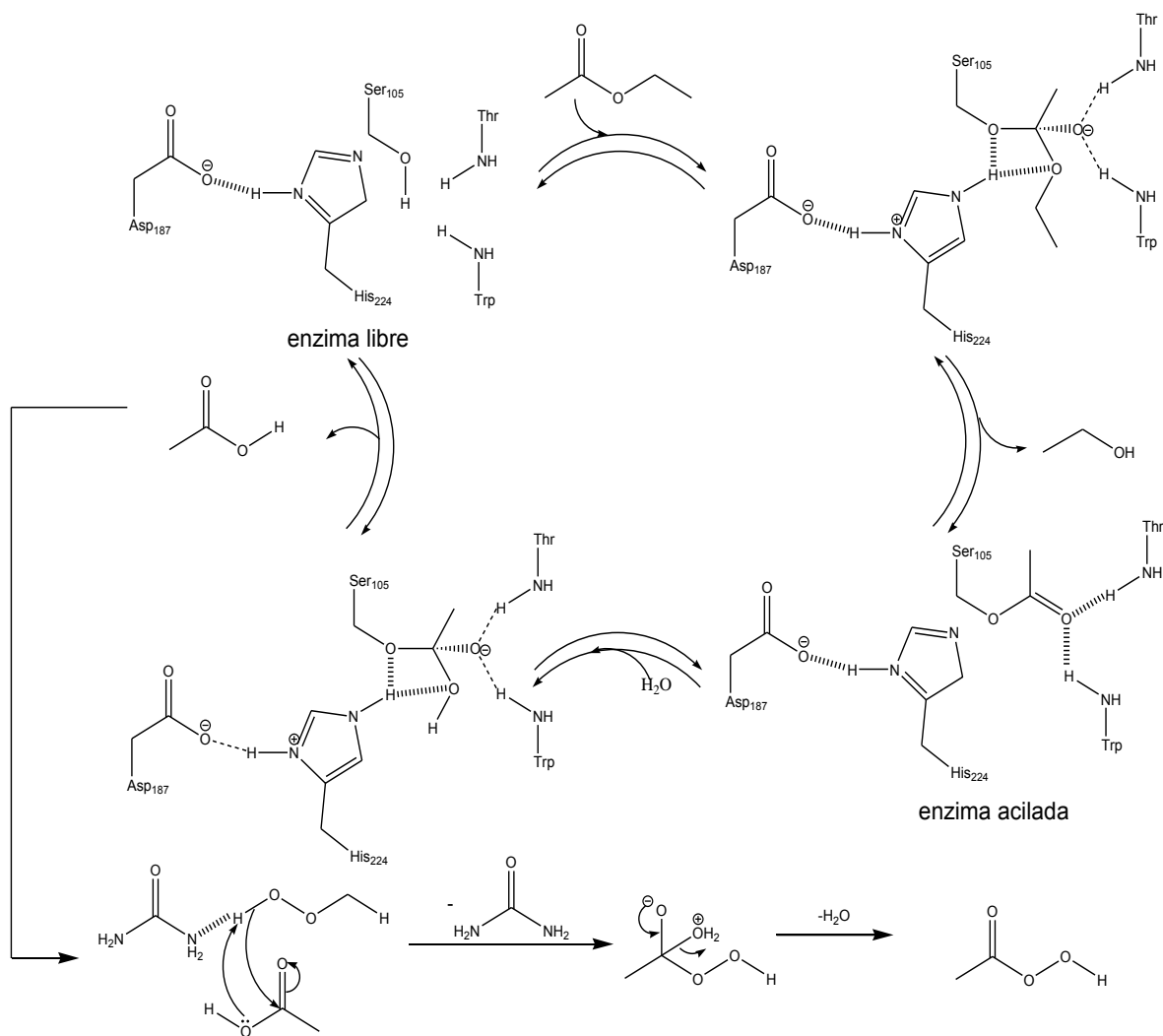
del doble enlace ubicado en C12 y C13 mediante el empleo de diferentes reacciones más amigables con el medio ambiente.

Así, en primera instancia, se procedió a obtener el epóxido de **4** y de **5** mediante una reacción de biocatálisis, utilizando como catalizador a la lipasa B *Candida antártica* (Novozym 435), Esquema 22. Al respecto se generó el compuesto **13**, el cual se presenta como un sólido amorfo de color amarillo con un punto de fusión de 78 - 80 °C y un rendimiento del 93.93 %; a su vez, para el producto **14** se tiene un sólido de color amarillo amorfo con un punto de fusión de 84-86 °C y un rendimiento de 56.36 %.



Esquema 22. Condiciones de reacción para la obtención de **13** y **14**

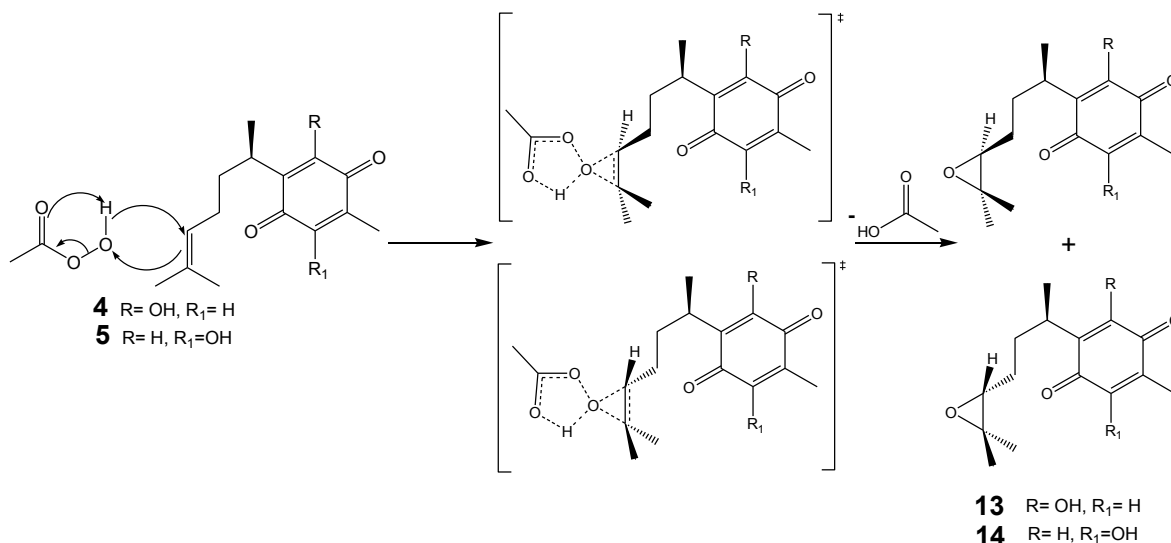
La enzima Novozym 435 es la lipasa inmovilizada más popular empleada en la peroxidación debido a su estabilidad en disolventes orgánicos y su habilidad para peroxidar varios ácidos carboxílicos o ésteres. Su centro activo está formado por una triada catalítica de los aminoácidos: serina, histidina y asparagina. El mecanismo de reacción representado en el Esquema 23, nos muestra que la lipasa promueve la perhidrólisis del acetato de etilo en presencia de hidropéroxido de urea para generar ácido peroxicarboxílico *in situ*.



Esquema 23. Mecanismo de reacción propuesto para la formación del ácido peroxicarboxílico.

Una vez que se ha generado el ácido peroxicarboxílico, éste reacciona con el doble enlace de la perezona o isoperezona para formar **13** y **14**, de manera respectiva, esto se puede apreciar mediante el mecanismo planteado en el Esquema 24, en el cual se observa una adición *syn* del oxígeno del ácido peroxicarboxílico al doble enlace, este hecho se basa en que la epoxidación de alquenos aislados por peroxiácidos, reacción de Prilezhaev;⁶⁵ esta implica un proceso concertado en donde generalmente se obtienen mezclas racémicas. La reacción toma lugar en el átomo de oxígeno terminal del peroxiácido, en donde el

HOMO π de la olefina se acerca al LUMO σ^* del enlace O-O en un ángulo de 180° generando un estado de transición conocido como mariposa (*vide supra*).

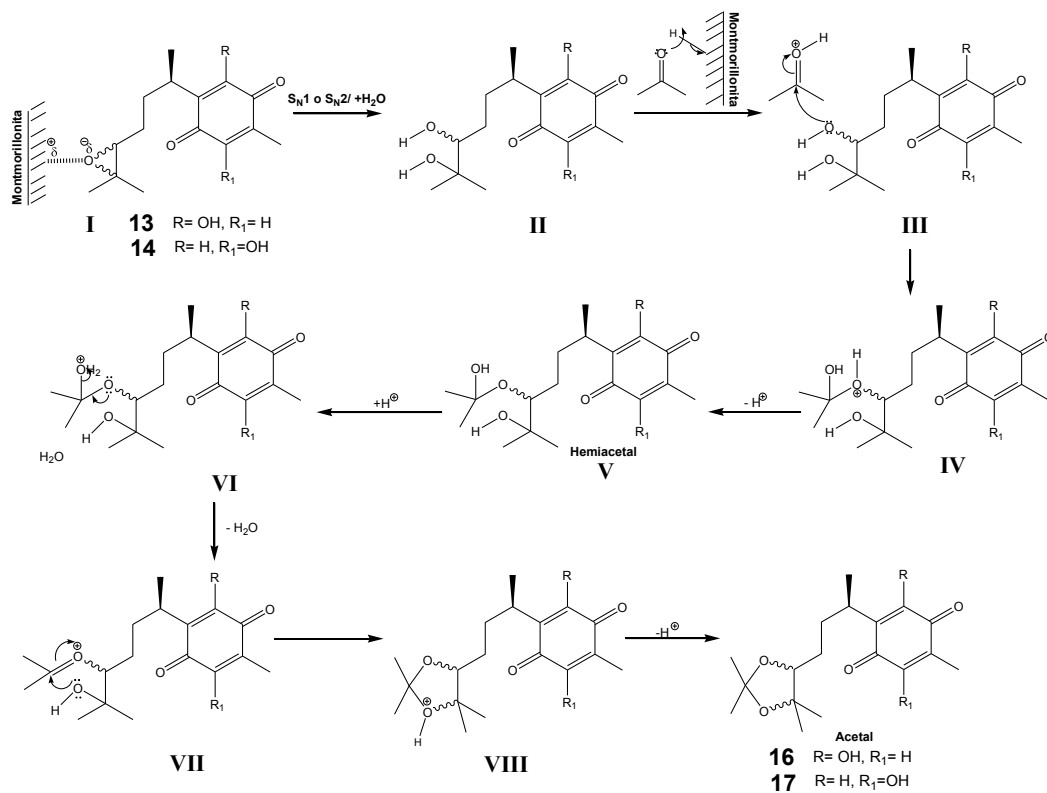


Esquema 24. Mecanismo de reacción para la epoxidación de **4** y **5**

Por otro lado, una vez generados los epóxidos correspondientes, éstos se hicieron reaccionar catalíticamente con una arcilla bentonítica, TAFF, usando como disolvente acetona, la mínima cantidad, generando los O,O-acetales correspondientes; **16** se obtuvo como un sólido amorfo de color amarillo con un punto de fusión de $74-75^\circ\text{C}$ y un rendimiento del 20.19%, y **17** se presenta como un sólido de color amarillo amorfo con un punto de fusión de $102-103^\circ\text{C}$ y un rendimiento de 77.43%.

El mecanismo de reacción propuesto nos muestra que los sitios ácidos de Lewis del catalizador, sugieren que el átomo de epóxido (base), interacciona con los sitios ácidos tanto de Lewis como Brønsted-Lowry presentes en la montmorillonita I, en este caso se cuenta con un epóxido sustituido asimétricamente por lo que la apertura de éste es difícil de predecir, por lo que por un lado se propone se lleve una reacción del tipo $\text{S}_{\text{N}}1$ vía el carbocatión más estable (terciario) o, por otro lado, se lleve una reacción tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ mediante un ataque directo hacia el epóxido por el lado menos impedido; así, las moléculas remanentes de agua de la

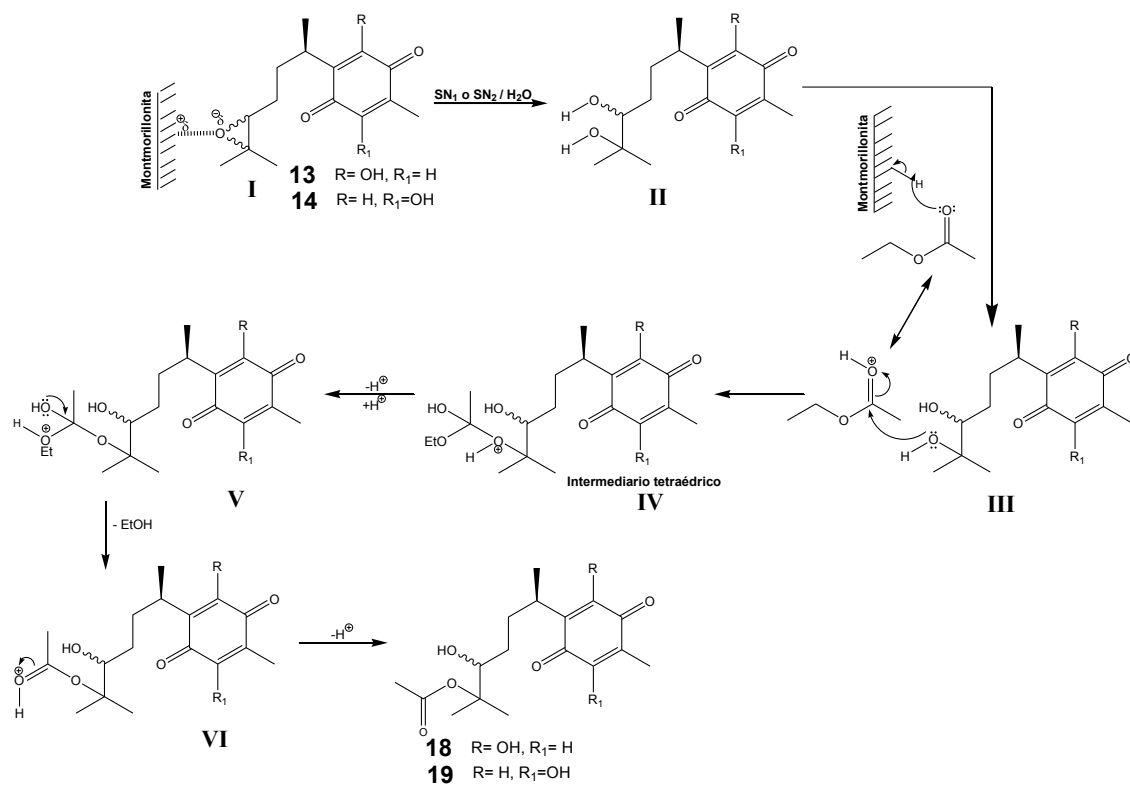
montmorillonitas atacan para formar el diol **II**; de manera inmediata, el disolvente, acetona, toma un protón de la arcilla, y el oxígeno de un grupo hidroxilo ataca al carbono de la cetona **III**, para dar origen al intermediario **IV**, el cual pierde un protón generando el intermediario **V**. Posteriormente, se protona el grupo hidroxilo de hemiacetal; para dar lugar al grupo saliente H_2O , el cual es eliminado dado que el par de electrones del oxígeno se deslocalizan hacia el carbono formando así el intermediario **VII**, después el par de electrones del oxígeno del otro grupo hidroxilo atacan al carbono del carbonilo en donde se deslocaliza el par de electrones π hacia el oxígeno estabilizándolo y cerrando el anillo **VIII**, finalmente se da la pérdida de un protón llevando a cabo la formación del *O,O*-acetal **16** ó **17**, Esquema 25.



Esquema 25. Mecanismo de reacción propuesto para la obtención de **16** y **17**

Por otro lado, para evitar la formación del acetal y generar el diol correspondiente, se llevó a cabo la reacción de apertura del epóxido empleando TAFF, como catalizador y como disolvente se empleó acetato de etilo anhidro, en mínima cantidad. Aquí es adecuado mencionar que el proceso de obtención del diol ocurre

de la misma forma como se desarrolló en la reacción anterior; sin embargo, es importante resaltar que, en esta ocasión solo un grupo hidroxilo se encuentra libre y el otro presentó una reacción de transesterificación con el AcOEt, lo cual es posible explicar mediante la actividad que presenta la arcilla bentonítica como ácido de Brønsted-Lowry favoreciendo un proceso de SN_2^T (sustitución nucleofílica con intermediario tetraédrico)⁶⁶; en donde el oxígeno del grupo carbonilo del AcOEt, sustrae un protón del TAFF, el par de electrones del grupo hidroxilo en posición 13 ataca al carbono del grupo carbonilo protonado, formando el intermediario tetraédrico **IV**, en donde se encuentra un oxígeno con carga positiva, el cual se estabiliza por la pérdida de un protón, seguido de la eliminación de etanol **V**, formando un grupo carbonilo protonado, que al estar en resonancia se genera un carbocation terciario y por la pérdida de un protón se obtiene el diol mono-acetilado, **18** que se presenta en forma de aceite de color rojo y un rendimiento del 34.65 % y **19**, el cual se presenta como un sólido de color amarillo amorfo con un punto de fusión de 110-112 °C y un rendimiento de 28.01%, Esquema 26.



Esquema 26. Mecanismo de reacción propuesto para la obtención de **18** y **19**

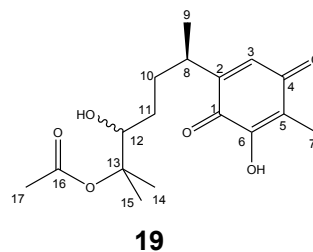
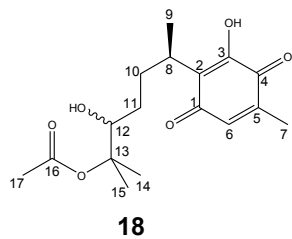
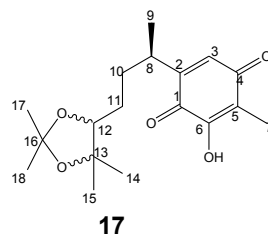
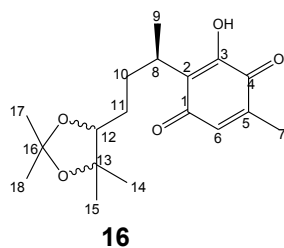
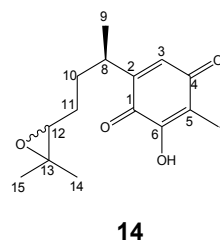
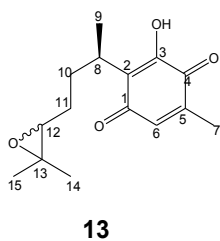
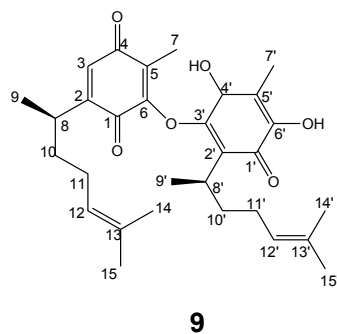
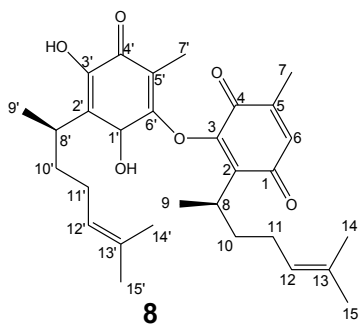
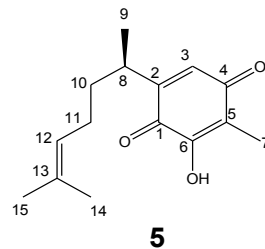
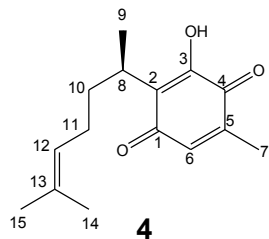
Con respecto a la nomenclatura de los compuesto obtenidos, ésta se muestra aquí con base a las reglas dictadas por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada, UIPAC (*International Union of Purea and Applied Chemistry*), de esta forma se presenta de manera inequívoca el nombre de cada compuesto obtenido.

Tabla 4. Nomenclatura de los compuestos sintetizados

Compuesto	Sistematizada
8	3-(4,6-dihidroxi-2-metil-5-((<i>R</i>)-1,5-dimetil-4-hexenil)-1-oxociclohexa-2,5-dieniloxi)-5-metil-2-((<i>R</i>)-1,5-dimetil-4-hexenil)ciclohexa-2,5-dien-1,4-diona
9	3-(4,6-dihidroxi-5-metil-2-((<i>R</i>)-1,5-dimetil-4-hexenil)-1-oxociclohexa-2,5-dieniloxi)-2-metil-5-((<i>R</i>)-1,5-dimetil-4-hexenil)ciclohexa-2,5-dien-1,4-diona
10	(<i>R</i>)-4-(2-hidroxi-6-metil-5-(6-metil-3-(1,5-dimetil-4-hexenil)-1,4-dioxociclohexa-2,5-dieniloxi)-1,4-dioxociclohexa-2,5-dienil)pentanal
13	2-((<i>R</i>)-1,5-dimetil-4,5-epoxihexil)-3-hidroxi-5-metilciclohexa-2,5-dien-1,4-diona
14	5-((<i>R</i>)-1,5-dimetil-4,5-epoxihexil)-3-hidroxi-2-metilciclohexa-2,5-dien-1,4-diona
16	3-hidroxi-5-metil-2-((<i>R</i>)-1-metil-3-(2,2,5,5-tetrametil-1,3-dioxaciclopent-4-il)propil)ciclohexa-2,5-dien-1,4-diona
17	3-hidroxi-2-metil-5-((<i>R</i>)-1-metil-3-(2,2,5,5-tetrametil-2,4-dioxaciclopent-4-il)propil)ciclohexa-2,5-dien-1,4-diona
18	Acetato de 1,1-dimetil-2-hidroxi-(5 <i>R</i>)-(3-hidroxi-5-metil-1,4-dioxociclohexa-2,5-dien-2-il)hexilo
19	Acetato de 1,1-dimetil-2-hidroxi-(5 <i>R</i>)-(6-hidroxi-5-metil-1,4-dioxociclohexa-2,5-dien-2-il)hexilo

3 Caracterización Espectroscópica.

A continuación se presentan las estructuras de perezona (**4**) e isoperezona (**5**) así como de los correspondientes derivados.



RMN ¹H: A continuación, en la Tabla 5, se presentan los resultados de la perezona y sus diferentes derivados; también, en la Tabla 6 se muestran los resultados generados para la isoperezona y sus derivados.

Tabla 5. RMN ¹H para perezona y sus derivados.

H	4	8	13	16	18
	δ(ppm)				
6	6.49	6.96	6.50	6.47	6.48
7	2.06	2.24	2.06	2.10	2.18
8	3.06	2.89	3.08	3.09	3.05
9	1.20	1.01	1.11	0.96	1.20
10, 11	1.92-1.78	1.99-1.78	1.98-1.41	1.49-1.32	1.98-1.34
12	5.07	5.01	3.35	3.64	4.75
14	1.64	1.62	1.24	1.22	2.10
15	1.53	1.49	1.21	1.21	2.06
17	-	-	-	1.27	1.15
18	-	-	-	1.26	-
1'	-	5.03	-	-	-
7'	-	2.24	-	-	-
8'	-	2.89	-	-	-
9'	-	1.11	-	-	-
10'-11'	-	1.99-1.78	-	-	-
12'	-	5.16	-	-	-
14'	-	1.67	-	-	-
15'	-	1.59	-	-	-
OH-3	7.08	-	1.98	3.17	7.20
OH-3'	-	7.72	-	-	-
OH-1'	-	6.96	-	-	-
OH-12	-	-	-	-	4.83

En el **Espectro 2** de perizona en campo bajo a 7.08 ppm se observa el hidrógeno del grupo hidroxilo ubicado en la posición **3**, a su vez se puede apreciar una señal sencilla para **H6** ubicada en 6.49 ppm, para **H12** se tiene una señal triple centrada en 5.07 ppm, además se tiene una señal múltiple centrada en 3.06 ppm correspondiente a **H8**, en campo alto se observan tres señales sencillas en 2.06, 1.64, 1.53 ppm para **H7**, **H14**, **H15**, de manera respectiva, una señal doble centrada en 1.20 ppm para **H9** y por último una señal múltiple asignada a **H10-H11** ubicada en un intervalo de 1.92-1.78 ppm.

En el **Espectro 5** para **8** se observa que la señal del hidrógeno del grupo hidroxilo ubicado en la posición **3** desaparece, pero aparecen las señales para el hidrógeno del grupo hidroxilo ubicado en la posición **3'** a 7.72 ppm, la señal etiquetada como **OH-1'** se encuentra enmascarada en la señal de **H6** y tiene un desplazamiento químico de 6.96 ppm y se presenta como una señal sencilla; asimismo, se aprecian dos señales triples centradas en 5.16 y 5.01 ppm las que son asignadas a **H12'** y **H12**, respectivamente, es apropiado indicar que la señal correspondiente a **H1'** se observa como una señal doble centrada en 5.03 ppm, posiblemente por la interacción con el hidrógeno del grupo hidroxilo en esa posición, para **H8** y **H8'** se observa una señal múltiple centrada en 2.89 ppm, además se aprecia una señal sencilla asignada a **H7** y **H7'** ubicada en 2.24 ppm, se presenta una señal múltiple entre 1.99-1.78 ppm correspondiente a **H10-H11** y **H10'-H11'**, además se aprecian cuatro señales sencillas en 1.67, 1.59, 1.62 y 1.49 ppm para **H14'**, **H15'**, **H14** y **H15**, de forma respectiva. Por último se observan dos señales dobles para **H9'** y **H9** centradas en 1.11 y 1.01 ppm, de manera respectiva.

Con relación al compuesto **13**, **Espectro 9**, se aprecia que la señal de **H6** en el anillo quinónico, así como **H7**, y las señales de la cadena alifática **H8**, **H9** y **H10-H11** presentan cambios ligeros en relación a los de la perizona, la señal de **H12** se desplaza a 3.35 ppm y se presenta como una señal múltiple por acoplamiento con los hidrógenos **H11**, en lo que respecta a las señales de **H14** y **H15** se observan como señales sencillas en 1.24 y 1.21 ppm, respectivamente,

finalmente, el hidrógeno del grupo hidroxilo, ubicado en la posición **3**, tiene un desplazamiento químico de 1.98 ppm, señal que se encuentra enmascarada por la señal múltiple de **H10-H11** localizada a 1.98-1.41 ppm.

De manera análoga para el compuesto **16**, **Espectro 12**, se observa una señal simple a 6.47 ppm que corresponde a **H6**, una señal múltiple centrada en 3.64 ppm asignada para **H12**, además se tiene una señal sencilla a 3.17 ppm para el hidrógeno del grupo hidroxilo ubicado en la posición **3**, también se presenta una señal múltiple centrada en 3.09 ppm para **H8**, una señal sencilla para **H7** ubicada en 2.10 ppm, a campo alto se aprecia en 1.49-1.32 ppm una señal múltiple asignada para **H10-H11** señales que presentan un menor desplazamiento con relación a la perzona debido al efecto de protección que ejercen los oxígenos sobre ellos; asimismo, es posible observar un par de señales sencillas etiquetadas como **H17** y **H18** en 1.27 y 1.26 ppm, de forma respectiva y también se aprecian otro par de señales sencillas a 1.22 y 1.21 ppm asignadas para **H14** y **H15**, respectivamente, finalmente, la señal de **H9** se ubica en 0.96 ppm y se presenta como una señal sencilla.

Con respecto al producto **18**, **Espectro 15**, se observa a campo bajo una señal ancha a 7.20 ppm que corresponde al hidrógeno del grupo hidroxilo ubicado en la posición **3**, además de una señal simple con un desplazamiento químico en 6.48 ppm que es asignada a **H6**, también se aprecia una señal doble a 4.83 ppm que corresponde al hidrógeno del grupo hidroxilo ubicado en la posición **12**, esto por interacción con el protón de **H12**, al respecto, se presenta una señal doble centrada en 4.75 ppm para **H12**, hidrógeno que interacciona con el protón del grupo OH, a campo alto se encuentra una señal múltiple centrada en 3.05 ppm etiquetada como **H8**, también se observan tres señales con un desplazamiento químico de 2.18, 2.10 y 2.06 ppm que corresponden a **H7**, **H14** y **H15**, respectivamente, también se puede observar en un desplazamiento de 1.98-1.34 ppm una señal múltiple asignada para **H10-H11**, así como una señal doble

centrada a 1.20 ppm asignada para **H9** y finalmente, una señal simple etiquetada como **H17** a 1.15 ppm.

Tabla 6. RMN ¹H para isoperezona y sus derivados

H	5	9	14	17	19
	δ(ppm)				
3	6.45	6.67	6.46	6.46	6.43
7	1.94	n.o	1.93	1.84	2.12
8	2.90	2.83	2.92	2.94	3.62
9	1.14	1.12	1.14	1.00	1.13
10-11	1.64-1.49	1.78-1.39	1.73-1.36	1.71-1.44	1.70-1.35
12	5.04	5.09	3.40	3.66	4.78
14	1.66	1.29	1.19	1.17	1.94
15	1.55	1.29	1.16	1.16	1.94
17	-	-	-	1.30	1.17
18	-	-	-	1.24	-
4'	-	5.09	-	-	-
7'	-	n.o	-	-	-
8'	-	2.83	-	-	-
9'	-	1.18	-	-	-
10'-11'	-	1.78-1.39	-	-	-
12'	-	5.09	-	-	-
14'-15'	-	1.29	-	-	-
OH-6	7.09	-	3.37	n.o	7.02
OH-4'	-	6.40	-	-	-
OH-6'	-	6.82	-	-	-
OH-12	-	-	-	-	4.81

n.o= no observada

En el **Espectro 18** correspondiente a la isoperezona se observa a campo bajo en 7.09 ppm el hidrógeno del grupo hidroxilo ubicado en la posición **6**, una señal simple a 6.45 ppm etiquetada como **H3**, la señal asignada a **H12** se observa como una señal múltiple centrada en 5.04 ppm; asimismo, se observa una señal múltiple centrada en 2.90 ppm correspondiente a **H8**, a campo alto se observan tres señales sencillas en 1.94, 1.66, 1.55 ppm para **H7**, **H14** y **H15**, de manera respectiva, y por último, se aprecia una señal doble centrada con un desplazamiento químico de 1.14 ppm para **H9**.

Con respecto al dímero de isoperezona, **Espectro 21**, se observa que la señal del hidrógeno del grupo hidroxilo ubicado en la posición **6** desaparece y en su lugar aparecen las señales para los hidrógenos de los grupos hidroxilo ubicados en la posición **6'** a 6.82 ppm y en la posición **4'** a 6.40 ppm la cual se presenta como una señal doble, además a 6.67 ppm se observan una señal sencilla asignada a **H3**; asimismo, se aprecia otra señal del mismo tipo etiquetada como **H12** y **H12'** en 5.09 ppm, es apropiado mencionar que en ésta señal se encuentra enmascarada **H4'**, se tiene una señal múltiple centrada en 2.83 ppm asignada a **H8** y **H8'**, se aprecia en 1.78-1.39 ppm la señal múltiple correspondiente a **H10-H11** y **H10'-H11'**, así como una señal sencilla para **H14'**, **H15'**, **H14** y **H15** ubicada en 1.29 ppm, por último se observan dos señales dobles centradas para **H9** y **H9'** en 1.12 y 1.18 ppm, respectivamente, finalmente aquí es importante mencionar que las señales correspondientes a **H7** y **H7'** no se observan debido a que se encuentran enmascaradas por el disolvente acetona.

Con respecto al compuesto **14**, **Espectro 24**, se aprecia que la señal **H3** perteneciente al anillo de la quinona, así como las correspondientes a **H7**, **H8**, **H9** presentan cambios ligeros en comparación con los obtenidos por la isoperezona, la señal de **H12** se presenta como una señal múltiple a 3.40 ppm y se presenta como una señal múltiple por acoplamiento con los hidrógenos **H11**, además el hidrógeno del grupo hidroxilo que se encuentra en la posición **6** presenta un

desplazamiento químico de 3.37 ppm, también se observa una señal múltiple centrada en 1.73-1.36 ppm la que es asignada a los hidrógenos **H10-H11** con relación a las señales etiquetadas como **H14** y **H15** que tienen un desplazamiento de 1.19 y 1.16 ppm, de forma respectiva.

Para el derivado **17**, **Espectro 27**, se tiene en 6.46 ppm una señal simple asignada a **H3** muy similar al de la isoperezona, para **H12** en 3.66 ppm se presenta una señal múltiple; asimismo, en 2.94 ppm se tiene una señal múltiple centrada para **H8**, la señal etiquetada como **H7** se ubica a 1.84 ppm, con relación a los hidrógenos **H10-H11** se aprecia un multiplete de 1.71-1.44 ppm, también, se observan en 1.30, 1.24, 1.17 y 1.16 ppm cuatro señales sencillas asignadas a **H17**, **H18**, **H14** y **H15**, respectivamente y, finalmente a 1.00 ppm se observa la señal correspondiente a **H9**.

Con relación al producto **19**, **Espectro 30**, se aprecia a campo bajo una señal ancha ubicada a 7.02 ppm asignada para el grupo hidroxilo ubicado en la posición 6, además de una señal simple para **H3** en 6.43 ppm, también se presentan dos señales dobles centradas, una a 4.81 ppm que corresponde al hidrógeno del grupo hidroxilo ubicado en la posición 12 y, la otra en 4.78 ppm que es asignada a **H12**, esto por interacción del hidrógeno del OH con el protón de **H12** y viceversa, a campo alto se observa una señal múltiple centrada a 3.62 ppm para **H8**, además de dos señales con desplazamientos químicos de 2.12 ppm para **H7** y 1.94 ppm para **H14** y **H15**, también se observa una señal múltiple que corresponde a **H10-H11** con un desplazamiento químico de 1.70-1.35 ppm, asimismo, se puede apreciar una señal sencilla asignada a **H17** ubicada en 1.17 ppm y por último, una señal doble centrada en 1.13 ppm etiquetada como **H9**.

RMN ¹³C: A continuación se presentan los resultados obtenidos de la perezona y sus diferentes derivados, Tabla 7, así como los generados para la isoperezona y sus derivados, Tabla 8.

Tabla 7. RMN ^{13}C para perezona y sus derivados.

C	4	8	13	16	18
	$\delta(\text{ppm})$				
1	187.3	180.7	183.7	188.1	187.3
2	124.2	119.8	122.1	124.1	123.9
3	151.0	149.9	151.2	153.8	151.2
4	184.2	177.7	182.2	185.2	184.2
5	140.5	139.6	140.8	141.9	140.7
6	135.6	132.7	135.8	135.8	135.7
7	14.6	12.3	14.7	14.7	14.7
8	29.1	39.1	29.5	30.5	29.1
9	18.1	16.3	18.0	23.2	18.2
10	33.9	40.1	31.3	31.9	30.4
11	26.5	27.4	26.4	28.5	27.9
12	124.4	125.0	61.5	84.1	79.7
13	131.2	131.5	49.0	80.5	72.3
14	25.5	25.8	23.2	27.2	26.5
15	17.5	14.5	18.4	26.5	24.9
16	-	-	-	106.7	171.2
17	-	-	-	28.8	21.0
18	-	-	-	28.8	-
1'	-	71.7	-	-	-
2'	-	119.8	-	-	-
3'	-	137.3	-	-	-
4'	-	177.7	-	-	-
5'	-	139.6	-	-	-
6'	-	164.7	-	-	-
7'	-	12.3	-	-	-
8'	-	33.1	-	-	-
9'	-	16.3	-	-	-
10'	-	34.9	-	-	-
11'	-	27.3	-	-	-
12'	-	125.0	-	-	-
13'	-	132.1	-	-	-
14'	-	25.8	-	-	-
15'	-	14.5	-	-	-

En el **Espectro 3** de la perezona se pueden observar dos señales correspondientes a los grupos carbonilos asignadas como **C1** y **C4** a 187.3 y 184.2 ppm, de manera respectiva, además se presentan un grupo de señales

pertenecientes a carbonos con hibridación sp^2 pertenecientes a los carbonos **C3**, **C5**, **C6**, **C13**, **C2** y **C12**, con desplazamientos químicos en 151.0, 140.5, 135.6, 131.2, 124.2 y 124.4 ppm, respectivamente, a campo alto se observan un grupo de señales: de tipo metileno que corresponden a **C10** y **C11** a 33.9 y 26.5 ppm, una señal de tipo metino asignada a **C8** con un desplazamiento químico de 29.1 ppm y por último cuatro señales de tipo metilo a 25.5, 18.1, 17.5 y 14.6 ppm que corresponden a los carbonos **C14**, **C9**, **C15** y **C7**, de forma respectiva.

Con relación a la molécula **8**, **Espectro 6**, se aprecian a campo bajo las señales correspondientes a los grupos carbonilo a 180.7 y 177.7 ppm asignados para **C1** y **C4-C4'**, también se presenta un grupo de señales asignadas a los carbonos **C3**, **C5-C5'**, **C3'**, **C6**, **C13'**, **C13**, **C12-C12'** y **C2-C2'** a 149.9, 139.6, 137.3, 132.7, 132.1, 131.5, 125.0 y 119.8 ppm, respectivamente, se observa a 71.7 ppm una señal de tipo metino para **C1'**, por otro lado a campo alto se observa un conjunto de señales de 3 tipos diferentes: de tipo metileno que corresponden a los carbonos **C10**, **C10'**, **C11** y **C11'** a 40.1, 34.9, 27.4 y 27.3 ppm de manera respectiva, señales de carbono de tipo metino ubicadas a 39.1y 33.1 ppm, que corresponden a los carbonos **C8** y **C8'**, respectivamente y por último carbonos de tipo metilo para los carbonos **C14-C14'**, **C15-C15'**, **C9-C9'**, y **C7-C7'** con un desplazamiento químico de 25.8, 14.5, 16.3, y 12.3 ppm.

Con respecto al compuesto **13**, **Espectro 10**, se observan los carbonos correspondientes a los grupos carbonilo **C1** y **C4** a campo bajo en 183.7 y 182.2 ppm, respectivamente, los carbonos que pertenecen al anillo quinónico (**C3**, **C5**, **C6** y **C2**) presentan desplazamientos químicos a 151.2, 140.8, 135.8 y 122.1 ppm, de manera respectiva, muy similares a los de la perezona, a campo bajo se puede observar que el desplazamiento químico de los carbonos **C12** a 61.5 ppm y **C13** a 49.0 ppm cambian significativamente con respecto a los de la perezona ya que éstos pasan de una hibridación sp^2 a sp^3 , se observan dos señales tipo metileno a 31.3 y 26.4 ppm que corresponden a **C10** y **C11**, de forma respectiva, además una señal de tipo metino con un desplazamiento químico de 29.5 ppm asignada a **C8** y

4 señales de tipo metilo para **C14**, **C15**, **C9** y **C7** a 23.2, 18.4, 18.0 y 14.7 ppm, de manera respectiva.

Para el compuesto **16**, **Espectro 13**, se observa a campo bajo las señales correspondientes a los grupos carbonilo a 188.1 y 185.2 ppm correspondientes a **C1** y **C4**, seguido de las señales que se encuentran en el anillo quinónico (**C3**, **C5**, **C6** y **C2**) con un desplazamiento químico de 153.8, 141.9, 135.8 y 124.1 ppm, respectivamente, además se aprecia a 106.7 una señal asignada a **C16**, también se puede observar que el desplazamiento de los carbonos **C12** y **C13** es a 84.1 y 80.5 ppm, de manera respectiva, debido a que se encuentran unidos a un átomo de oxígeno, se aprecia un par de señales tipo metileno **C10** y **C11** a 31.9 y 28.5 ppm, de forma respectiva; asimismo, se aprecia una señal tipo metino para **C8** en 30.5 ppm, con relación a las señales para los carbonos etiquetados como **C17** y **C18** es apropiado mencionar que éstos no se observan debido a que se encuentran enmascaradas por el disolvente; por último, se aprecian cuatro señales tipo metilo a 27.2, 26.5, 23.2 y 14.7 ppm asignadas para **C14**, **C15**, **C9** y **C7**, respectivamente.

En lo que respecta al producto **18**, **Espectro 16**, se pueden apreciar tres señales tipo carbonilo con desplazamientos químicos de 187.3, 184.2 y 171.2 ppm que corresponden a **C1**, **C4** y **C16** respectivamente, este último perteneciente al grupo carbonilo del éster, además se observan las señales **C3**, **C5**, **C6** y **C2** que pertenecen al anillo de la quinona con desplazamientos químicos de 151.2, 140.7, 135.7 y 123.9 ppm, de manera respectiva, también es posible observar una señal sencilla tipo metino a 79.7 ppm asignada para **C12**; asimismo, se observa una señal sencilla etiquetada como **C13** en 72.3 ppm, a campo alto, se observan dos señales tipo metileno en 30.4 y 27.9 ppm asignadas a **C10** y **C11**, de manera respectiva, una señal tipo metino para **C8** ubicada en 29.1 ppm, así como, cinco señales tipo metilo que se encuentran a 26.5, 24.9, 21.0, 18.2 y 14.7 ppm asignadas para **C14**, **C15**, **C17**, **C9** y **C7**, de forma respectiva.

Tabla 8. RMN ^{13}C para isoperezona y sus derivados.

^{13}C	5	9	14	17	19
	$\delta(\text{ppm})$				
1	188.2	197.5	188.2	188.4	188.0
2	149.6	125.9	149.5	150.1	149.0
3	133.0	138.3	133.1	133.3	133.2
4	183.2	193.0	183.3	184.1	183.1
5	116.7	136.8	116.9	116.8	116.9
6	151.4	156.2	151.6	154.1	151.4
7	7.9	17.7	7.8	7.8	7.8
8	31.4	34.4	31.2	32.5	31.6
9	19.4	23.3	18.7	23.2	18.7
10	35.7	35.6	31.7	33.6	32.0
11	25.8	33.2	23.1	27.4	27.1
12	123.8	132.4	56.4	83.9	79.2
13	132.3	136.2	49.0	80.5	72.3
14	25.7	25.8	26.4	26.4	26.5
15	17.7	18.8	19.6	19.7	25.2
16	-	-	-	106.8	171.1
17	-	-	-	28.9	21.0
18	-	-	-	27.1	-
1'	-	197.5	-	-	-
2'	-	125.9	-	-	-
3'	-	157.2	-	-	-
4'	-	65.2	-	-	-
5'	-	136.8	-	-	-
6'	-	156.1	-	-	-
7'	-	17.7	-	-	-
8'	-	34.0	-	-	-
9'	-	23.3	-	-	-
10'	-	35.5	-	-	-
11'	-	32.6	-	-	-
12'	-	132.4	-	-	-
13'	-	136.2	-	-	-
14'	-	25.8	-	-	-
15'	-	18.8	-	-	-

En el **Espectro 19** de la isoperezona se pueden observar dos señales correspondientes a los grupos carbonilos asignadas como **C1** y **C4** a 188.2 y

183.2 ppm, de manera respectiva, además se presentan un grupo de señales pertenecientes a carbonos con hibridación sp^2 pertenecientes a los carbonos **C6**, **C2**, **C3**, **C13**, **C12** y **C5**, con desplazamientos químicos en 151.4, 149.6, 133.0, 132.3, 123.8 y 116.7 ppm, respectivamente; además, a campo alto se observan un grupo de señales de tipo metileno que corresponden a **C10** y **C11** ubicadas en 35.7 y 25.8 ppm, así como una señal de tipo metino asignada a **C8** con un desplazamiento químico de 31.4 ppm y por último cuatro señales de tipo metilo a 25.7, 19.4, 17.7 y 7.9 ppm, que corresponden a los carbonos **C14**, **C9**, **C15** y **C7** de forma respectiva.

Con relación al dímero de isoperezona, **Espectro 22**, se aprecian a campo bajo las señales que asignadas a los grupos carbonilo en 197.5 y 193.0 ppm correspondientes a **C1-C1'** y **C4**, de manera respectiva, se aprecian tres señales con hibridación sp^2 asignadas a los carbonos **C3'**, **C6** y **C6'** a 157.2, 156.2 y 156.1, respectivamente, también se observa un conjunto de señales asignadas a los carbonos **C3**, **C5-C5'**, **C13-C13'**, **C12-C12'** y **C2-C2'** que pertenecen a carbonos con hibridación sp^2 a 138.3, 136.8, 136.2, 132.4 y 125.9 ppm, de forma respectiva, se aprecia a 65.2 ppm una señal tipo metino asignada a **C4'**, por otra parte, se observan los carbonos **C10**, **C10'**, **C11** y **C11'** ubicados a campo alto se observan con un desplazamiento de 35.6, 35.5, 33.2 y 32.6 ppm, de manera respectiva, asimismo, se aprecian dos carbonos de tipo metino a 34.4, 34.0 ppm asignados a los carbonos **C8** y **C8'**, finalmente, los carbonos **C14-C14'**, **C9-C9'**, **C7-C7'** y **C15-C15'**, de tipo metileno, se ubican a 25.8, 23.3, 17.7 y 18.8 ppm, respectivamente.

Con respecto al compuesto **14**, **Espectro 25**, se aprecian los carbonos correspondientes a los grupos carbonilo **C1** y **C4** con un desplazamiento químico de 188.2 y 183.3 ppm, de forma respectiva, los demás carbonos pertenecientes al anillo quinónico (**C2**, **C3**, **C5** y **C6**) no presentan cambios significativos con relación a los de la isoperezona, a campo bajo en 56.4 y 49.0 ppm se pueden observar a los carbonos **C12** y **C13**, los cuales poseen un desplazamiento significativo con respecto a los de la isoperezona ya que estructuralmente el doble

enlace de la isoperezona paso a formar un epóxido, en relación a los carbonos **C7** (7.8 ppm), **C8** (31.2 ppm), **C9** (18.7 ppm), **C14** (26.4 ppm) y **C15** (19.6 ppm), presentan cambios ligeros en su desplazamiento químico en relación a la isoperezona.

De manera análoga, para el compuesto **17**, **Espectro 28**, se aprecian las señales correspondientes a los grupos carbonilo en 188.4 y 184.1 ppm asignadas para **C1** y **C4**, de manera respectiva, además las señales del anillo quinónico (**C2** (150.1 ppm), **C3** (133.3 ppm), **C5** (116.8 ppm) y **C6** (154.1 ppm)) presentan un cambio ligero en comparación a la isoperezona; también se presenta **C16** a 106.8 ppm; asimismo, se observa el desplazamiento químico de los carbonos **C12** y **C13** a 83.9 y 80.5, ppm debido al efecto que ejercen los átomos de oxígeno del acetal; además, **C10** y **C11**, carbonos de tipo metileno, presentan un desplazamiento químico de 33.6 ppm y 27.4 ppm, respectivamente, también, a campo alto, se aprecia **C8**, carbono tipo metino, a 32.5 ppm, así como la aparición seis señales de tipo metilo, a 28.9, 27.1, 26.4, 23.2, 19.7 y 7.8 ppm, asignadas a los carbonos que corresponde a **C17**, **C18**, **C14**, **C9**, **C15**, y **C7**, de forma respectiva.

En lo que corresponde al producto **19**, **Espectro 31**, se observan tres señales tipo carbonilo asignadas para **C1** en 188.0 ppm, **C4** a 183.1 ppm y **C16** en 171.1 ppm, este último perteneciente al grupo carbonilo del éster; asimismo, se pueden apreciar cuatro señales sencillas etiquetadas como **C6**, **C2**, **C3** y **C5** que pertenecen al anillo de la quinona con desplazamientos químicos de 151.4, 149.0, 133.2 y 116.9 ppm, de manera respectiva, por otro lado, se observa una señal sencilla tipo metino a 79.2 ppm que corresponde a **C12**, también se observa una señal sencilla asignada a **C13** en 72.3 ppm, a campo alto se aprecian dos señales tipo metileno que corresponden a **C10** y **C11** ubicadas a 32.0 ppm y 27.1 ppm, respectivamente, se presenta una señal tipo metino para **C8** en 31.6 ppm y, por último, se aprecian cinco señales tipo metilo que muestran un desplazamiento químico de 26.5, 25.2, 21.0, 18.7 y 7.8 ppm asignadas para **C14**, **C15**, **C17**, **C9** y **C7**, de manera respectiva.

EMIE: A continuación, en la Tabla 9, se confinan los datos colectados para la perezona y sus derivados y en la Tabla 10 se muestran los resultados generados para la isoperezona y sus derivados.

Tabla 9. EMIE para derivados de perezona.

Compuesto	M ⁺	m/z (ar %) [*]	
		Pico base	Otros fragmentos
4	248(3)	166(100)[M-82] ⁺ *	249(8)[M+H] ⁺ , 231(7)[M-17] ⁺
8	496(26)	69(100)[M-427] ⁺	494(10)[M-2] ⁺ *, 398(23)[M-96] ⁺ *, 316(26)[M-178] ⁺ *, 301(32)[M-193] ⁺ , 273(31)[M-221] ⁺ , 233(20)[M-263] ⁺ , 205(14)[M-291] ⁺ , 167(18)[M-329] ⁺
10	468(2)	247(100)[M-221] ⁺	293(36)[M-175] ⁺ , 265(36)[M-203] ⁺ , 222(16)[M-246] ⁺ *, 205(34)[M-263] ⁺ , 167(83)[M-301] ⁺ , 69(34)[M-399] ⁺
13	264(12)	167(100)[M-97] ⁺	206(80)[M-58] ⁺ *, 191(57)[M-19] ⁺ , 177(58)[M-180] ⁺ , 166(35)[M-98] ⁺ *
16	322 n.o	307(100)[M-15] ⁺	265(70)[M-57] ⁺ , 247(58)[M-75] ⁺ , 206(75)[M-116] ⁺ *, 177(66)[M-145] ⁺ , 167(58)[M-155] ⁺
18	324(1)	224(100) [M-100] ⁺ *	309(2)[M-15] ⁺ , 296(4)[M-28] ⁺ *, 278(8) [M-46] ⁺ *, 264(7) [M-60] ⁺ *

[*]= Asignaciones, n.o= no observado

La caracterización para la perezona, **Espectro 1**, en acuerdo con la literatura⁶⁷ presenta los fragmentos de relación m/z 248(3)M⁺, también se aprecia el ion m/z 249(8)[M+H]⁺, así como el pico m/z 231(7)[M-17]⁺ generado por la pérdida del grupo OH y finalmente el pico base de relación m/z 166(100)[M-82]⁺* propuesto para la pérdida del fragmento C₆H₁₀ de la cadena alquenólica con transposición de un hidrógeno.

Con relación al dímero de la perezona (**8**), **Espectro 4**, se puede observar el M⁺ 496(26) el cual se explica de acuerdo a la propuesta en el **Esquema 18**, el cual se corroboró mediante sus datos de alta resolución (ver apéndice, pág.108): calculado 496.2819, experimental 496.2825 para C₃₀H₄₀O₆; también se tiene el

pico de relación m/z 494(10)[M-2]⁺ en donde se tienen dos anillos de quinona originados por la pérdida de dos hidrógenos del ion molecular. Aquí es apropiado comentar que a partir del ion anterior, se aprecian los iones siguientes, primeramente, mediante la eliminación del fragmento C₇H₁₂ de una de las cadenas laterales y con la transposición de dos hidrógenos se aprecia el pico m/z 398(23)[M-96]⁺; asimismo, en el fragmento m/z 316(26)[M-178]⁺ se observa la pérdida de la parte correspondiente a C₆H₁₁ de la otra cadena alquénlica con transposición de un hidrógeno, así como el ion de relación m/z 301(32)[M-193]⁺ que corresponde a la pérdida de los fragmentos C₇H₁₂ y C₇H₁₃ de las cadenas alquénlicas con transposición de uno y dos hidrógenos, respectivamente, y por último, se tienen los dos anillos de quinona y en uno de ellos se observa la transposición de un hidrógeno, esto para el pico 273(31)[M-221]⁺. Es adecuado mencionar que también se observan los fragmentos de relación m/z 233(20)[M-263]⁺, 205(14)[M-291]⁺, 167(18)[M-329]⁺ y el 69(100)[M-427]⁺ (pico base) todos ellos pertenecientes a la perezona los cuales están de acuerdo a lo reportado en la literatura.⁶⁸

Para el compuesto **10**, **Espectro 7**, dado que no se cuenta con los datos de alta resolución se propone para el ion molecular la relación m/z 468(2), el cual se puede explicar mediante el **Esquema 21**, además se observa el pico relación m/z 293(35)[M-175]⁺ para el cual se propone la pérdida de CO de un anillo de quinona, del metilo en posición 9, de los dos metilos en posición 14 y 15 de la cadena alquénlica, además de la pérdida del hidroxilo del otro anillo de quinona y el fragmento C₅H₉O; es apropiado mencionar que el fragmento con relación m/z 265(35)[M-203]⁺ se sugiere, a partir del ion anterior, se origine por la pérdida de CO del anillo quinónico y también se aprecia el pico de relación m/z 222(16)[M-246]⁺, el cual se propone sea la formación del aldehído de perezona, por último se observan los picos de relación m/z 247(100)[M-221]⁺ que corresponde al pico base, 205(33)[M-263]⁺, 167(82)[M-301]⁺, 69(32)[M-399]⁺ todos ellos pertenecientes a la perezona los cuales están de acuerdo a lo reportado en la literatura.⁶⁸

Respecto a la molécula **13**, **Espectro 8**, se presenta el pico relación m/z 264(12) M^{+} el cual se confirmó por sus datos de alta resolución (ver apéndice, pág. 115): calculado 264.1356, experimental 264.1362 para $C_{15}H_{20}O_4$, también es posible apreciar el ion m/z 206(80) $[M-58]^{+}$ que se propone a la pérdida de CO del anillo de quinona, del metilo en posición 9 con transposición de un hidrógeno y la pérdida del oxígeno del epóxido y finalmente se hace necesario mencionar que los fragmentos restantes de relación m/z 191(57) $[M-19]^{+}$, 177(58) $[M-87]^{+}$, el pico base de relación m/z 167(100) $[M-97]^{+}$ y por último 166(35) $[M-98]^{+}$ pertenecen a la perezona los cuales están de acuerdo a lo reportado en la literatura.⁶⁸

Para el producto **16**, **Espectro 11**, no se observa el fragmento correspondiente al ion molecular; sin embargo, considerando que un espectro de masas es una representación de la abundancia de un ión frente a la relación m/z que este ión posea, el espectro de masas contiene las señales másicas correspondientes no solo al ion molecular sino también las relativas a los iones procedentes de la fragmentación del ion molecular, lo cual es indicativo de que la molécula en cuestión está presente. De esta forma es posible observar el fragmento m/z 307(100) $[M-15]^{+}$ que corresponde al pico base y se propone sea la pérdida de CH_3 a partir del grupo carbonilo protegido, el cual se corroboró por sus datos de alta resolución (ver apéndice, pág. 120): calculado 307.1540, experimental 307.1545 para $C_{17}H_{23}O_5$, también se tiene el pico m/z 265(70) $[M-57]^{+}$ propuesto, a partir del ion molecular, por la pérdida de acetona con transposición de un hidrógeno, por último los fragmentos de relación m/z 247(58) $[M-75]^{+}$, 206(75) $[M-116]^{+}$, 177(66) $[M-145]^{+}$, 167(58) $[M-155]^{+}$ corresponden a la perezona los cuales están de acuerdo a lo reportado en la literatura.⁶⁸

Finalmente para el compuesto **18**, **Espectro 14**, se presenta el pico relación m/z 324(1) M^{+} el cual se confirmó por sus datos de alta resolución (ver apéndice, pág. 125): calculado 324.1567, experimental 324.1537 para $C_{17}H_{24}O_6$, también es posible apreciar el ion m/z 309(2) $[M-15]^{+}$ que se propone para la pérdida del metilo en posición 15, se observa el fragmento m/z 296(4) $[M-28]^{+}$ que se sugiere para la pérdida de CO del anillo de quinona, asimismo, se aprecia el pico m/z 278(8) $[M-$

46]⁺ el cual se sugiere sea por eliminación de los metilos en posición 14 y 15 con transposición de un hidrógeno además del grupo hidroxilo en posición 12, el ion m/z 264(7)[M-28]^{+•} que se propone forme el epóxido y finalmente el pico base m/z 224(100)[M-100]^{+•} que se sugiere provenga de la pérdida de CO del anillo de quinona, del grupo éster y del grupo metilo de la posición 9 con transposición de dos hidrógenos.

Tabla 10. EMIE para derivados de isoperezona.

Compuesto	M ^{+•}	m/z (ar %) [*]	
		Pico base	Otros fragmentos
5	248(49)	249(100)[M+H] ⁺	231(39)[M-17] ⁺ , 166(26)[M-82] ^{+•}
9	496(42)	167(100)[M-329] ^{+•}	494(19)[M-2] ^{+•} , 304(32)[M-190] ^{+•} , 302(9)[M-192] ^{+•} , 248(39)[M-248] ^{+•} , 166(63)[M-330] ^{+•} , 138(50)[M-358] ^{+•} , 69(48)[M-427] ⁺
14	264(20)	167(100)[M-97] ⁺	247(19)[M-17] ⁺ , 193(17)[M-71] ⁺ , 138(8)[M-126] ^{+•}
17	322 n.o	307(100)[M-15] ⁺	265(41)[M-57] ⁺ , 247(61)[M-57] ⁺ , 206(32)[M-116] ^{+•} , 191(24)[M-131] ⁺ , 167(27)[M-155] ⁺
19	324(1)	224(100)[M-100] ^{+•}	306(26)[M-18] ^{+•} , 264(30)[M-60] ^{+•} , 236(5)[M-28] ^{+•}

[*]= Asignaciones, n.o= no observado

La caracterización para la isoperezona, **Espectro 15**, en acuerdo con la literatura⁶⁷ se presentan los fragmentos de relación m/z 248(49)M^{+•}, el ion m/z 249(100)[M+H]⁺ (pico base), el fragmento m/z 231(39)[M-17]⁺ generado por la pérdida del grupo OH y por último el ion m/z 166(26)[M-82]^{+•} sugerido para la pérdida de lo que comprende a la cadena alquenílica (C₆H₁₀) con transposición de un hidrógeno.

Respecto a la molécula **9**, **Espectro 20**, se puede observar el M^{+•} de relación m/z 496(42), el cual se puede explicar mediante la propuesta de formación en el **Esquema 19**, el cual se confirmó mediante sus datos de alta resolución (ver apéndice, pág. 134): calculado 496.2819, experimental 496.2825 para C₃₀H₄₀O₆; además, se aprecia el ion m/z 494(19)[M-2]^{+•} en donde se tienen dos anillos de quinona originados por la pérdida de dos hidrógenos del ion molecular; también es apropiado comentar que a partir del ion anterior, se observa el fragmento m/z

304(32)[M-190]⁺, en el cual se presenta la eliminación de los fragmentos: C₇H₁₂ con transposición de dos hidrógenos y C₇H₁₄ de las cadenas alquénlicas y transformación de un anillo de quinona a hidroxiquinona; asimismo, se tiene el pico m/z 302(9)[M-192]⁺, que también se propone provenga del fragmento 494, en donde se aprecia la pérdida de las cadenas laterales con transposición de dos hidrógenos, de manera respectiva. Por último, es adecuado mencionar que también se observan los iones de relación m/z 248(39)[M-248]⁺, 167(99)[M-329]⁺ que corresponde al pico base, 166(63)[M-330]⁺, 138(50)[M-358]⁺ y el 69(48)[M-427]⁺, todos ellos pertenecientes a la isoperezona los cuales están reportados en la literatura.⁶⁸

Respecto a la molécula **14**, **Espectro 23**, se presenta el M⁺ de relación m/z 264(20) el cual se corroboró mediante sus datos de alta resolución (ver apéndice, pág. 139): calculado 264.1356, experimental 264.1362 para C₁₅H₂₀O₄, además se observa el ion 247(19)[M-17]⁺ que corresponde a la pérdida del grupo OH; asimismo, se tiene la relación m/z 193(17)[M-71]⁺ que corresponde a la pérdida del fragmento C₄H₇ de la cadena lateral; finalmente, los iones de relación m/z 167(99)[M-97]⁺ y 138(8)[M-126]⁺, pertenecen a la isoperezona los cuales están de acuerdo a lo reportado en la literatura.⁶⁸

Para el compuesto **17**, **Espectro 26**, no se observa el fragmento correspondiente al ion molecular, pero como se mencionó anteriormente un espectro no solo consta de éste; de esta forma es posible observar el pico base m/z 307(99)[M-15]⁺ que corresponde a la pérdida de CH₃ a partir del grupo carbonilo protegido, el cual se confirmó por sus datos de alta resolución (ver apéndice, pág. 144): calculado 307.1540, experimental 307.1545 para C₁₇H₂₃O₅, también es posible apreciar el ion m/z 265(41)[M-57]⁺ propuesto para la pérdida de acetona con transposición de un hidrógeno y por último, los fragmentos de relación m/z 247(61)[M-75]⁺, 206(32)[M-116]⁺, 191(24)[M-145]⁺ y 167(27)[M-155]⁺ pertenecen a la isoperezona y están de acuerdo a lo reportado en la literatura.⁶⁸

Finalmente, para el compuesto **19**, **Espectro 29**, se presenta el ion molecular de relación m/z 324(1) el cual se confirmó por sus datos de alta resolución (ver apéndice, pág. 149): calculado 324.1567, experimental 324.1537 para C₁₇H₂₄O₆, también, es posible apreciar el ion m/z 306(26)[M-18]⁺ el cual se plantea sea por la pérdida de una molécula de agua, además, es posible observar el ion m/z 264(30)[M-60]⁺ que se sugiere sea por la generación del epóxido, asimismo, se aprecia a partir del ion anterior, el pico m/z 236(5)[M-28]⁺ propuesto para la pérdida de CO del anillo de quinona y, por último, se tiene el pico base de relación m/z 224(100)[M-100]⁺ que se plantea sea por la pérdida de CO del anillo de quinona, del grupo éster y del metilo en posición 9 con transposición de dos hidrógenos.

3 Química Verde

Teniendo en cuenta que la experimentación se llevó a cabo en base al protocolo de la Química Verde, a continuación se muestran los resultados obtenidos referentes a los siguientes principios:

Principio 2. Economía atómica: los métodos de síntesis deberán diseñarse de tal manera que se incorporen al máximo, en el producto final, todos los sustratos usados durante el proceso. La economía atómica para los compuestos sintetizados se muestra en la Tabla 10 y se determinó en base a la siguiente ecuación:

$$\%Economía\ atómica = 100 \times \frac{\text{masa molecular del producto deseado}}{\text{masa molecular de todos los reactivos}}$$

Tabla 11. Economía atómica y rendimiento general para los derivados obtenidos.

Compuesto	Economía Atómica (%)	Rendimiento (%)
8	75.84	6.4
10	48.54	5
13	77.17	93.93
16	83.85	20.49
18	95.83	34.65
9	75.84	6.4
14	77.17	56.36
17	83.85	77.43
19	95.83	28.01

La economía atómica plantea que una transformación química debe ser diseñada para maximizar la incorporación en el producto final de los átomos usados en los reactivos, con lo que disminuye la generación de residuos; de esta forma, al emplear catalizadores como el TAFF y el biocatalizador Novozym 435, éstos llevan a cabo reacciones más selectivas con lo que se disminuye la formación de residuos, a la par de que se incrementan los rendimientos como se puede observar en la Tabla 10.

Es importante mencionar que los catalizadores pueden ser reutilizados; en el caso de los epóxidos, se genera como residuo urea, agua y ácido acético, el agua es considerada el disolvente verde por excelencia y tanto la urea como el ácido acético, no son considerados de acuerdo a la lista TRI (Toxics Release Inventory) de la EPA⁶⁹ como contaminantes emitidos al ambiente, además, es conveniente resaltar que la materia prima (perezona o isoperezona) para la producción de los dímeros es en parte recuperada y que los reactivos empleados para generar estos dímeros generan residuos dañinos tanto para el ser humano como para el ambiente.

Principio 3. Síntesis químicas menos peligrosas: los métodos de síntesis deberán ser diseñados para utilizar y generar sustancias que presenten baja o nula toxicidad, tanto para el ser humano como para el ambiente, como se muestra en la ecuación de la Figura 13, esto, debido a que el desarrollo de la industria química ha traído como consecuencia la acumulación de residuos y productos de desecho que afectan al ser humano y deterioran el ambiente.⁷⁰

$$\text{Riesgo} = f [\text{Peligro, Exposición}]$$

Figura 13. Fórmula para determinar el factor riesgo.

Con relación a la perezona, dado que es un producto natural, ésta no se considera como un contaminante, asimismo, a la fecha no hay reporte alguno referente a su toxicidad, por lo cual se considera como un sustrato seguro para los humanos.

Al llevar a cabo los diferentes procesos se emplea como disolvente acetato de etilo y acetona, los cuales de acuerdo con la lista TRI de la EPA⁶⁹ no son considerados como contaminantes emitidos al ambiente, además de que se emplean en cantidades pequeñas.

Con relación al empleo de catalizadores naturales, estos no son tóxicos, además de que se pueden reutilizar y, en el caso de la lipasa, ésta es biodegradable y del TAFF es una arcilla que se puede reincorporar a su medio.

Dado que la obtención de las moléculas se llevó a cabo a temperatura ambiente, se tiene un sistema de reacción simplificado (un matraz con agitación), lo que generalmente se traduce como un menor empleo de material mecánico, por lo tanto se reduce el riesgo de accidentes y asimismo se minimiza el potencial de peligro, ya que al no emplear calentamiento no se corre el riesgo de flamabilidad de los disolventes usados.⁷¹

Finalmente, con respecto al OsO₄ y al dioxano empleados para generar el compuesto **10**, de acuerdo con la lista TRI de la EPA son considerados como

contaminantes emitidos al ambiente. Asimismo, es apropiado mencionar que los reactivos utilizados (KMnO_4 y OsO_4) son tóxicos tanto para el ser humano como para el ambiente.⁶⁹

Principio 5. Uso de disolventes seguros o auxiliares: evitar el empleo de sustancias auxiliares como disolventes, reactivos de separación, etc., y en caso de que se empleen deberán ser lo más inocuos posible. Es por esto que para llevar a cabo las reacciones propuestas se empleó la mínima cantidad de acetona y de acetato de etilo como disolventes, los cuales de acuerdo a la lista TRI (Toxics Release Inventory) de la EPA no son considerados como contaminantes emitidos al ambiente.⁶⁹ Es importante resaltar que estos dos disolventes son sumamente solubles en agua, lo que reduce el riesgo a la salud así como el impacto ambiental.

Principio 6. Diseño de la eficiencia energética: los requerimientos energéticos en un proceso químico se catalogan por su impacto económico y al medio ambiente, por lo tanto se sugiere llevar a cabo los métodos de síntesis a temperatura y presión ambiente. En este punto cabe resaltar que las reacciones propuestas para la obtención de los derivados de la perezona e isoperezona se llevaron a temperatura y presión ambiente, aquí es adecuado resaltar que al emplear un catalizador la energía de activación utilizada disminuye drásticamente por lo que la energía térmica que se necesita para llevar a cabo la transformación de los productos es mínima, de esta forma el impacto ambiental así como el económico, se ven minimizados proporcionando un perfil sostenible muy bueno.⁷²

Principio 7. Uso de materia prima renovable: la materia prima debe ser preferiblemente renovable en lugar de agotable, siempre que sea técnica y económicamente viable. En base a lo citado anteriormente la materia prima empleada, fue la raíz de pipitzáhuac, comúnmente conocida como perezona; es adecuado mencionar que el desarrollo de fuentes alternativas para los materiales de partida representa un método significativo para la reducción de los impactos

ambientales de los procesos químicos, así al usar fuentes renovables, en particular la materia que se deriva de las plantas, ha proporcionado resultados satisfactorios dado que, como característica principal, la generación de desechos se reduce así como los costos, haciendo de lado la dependencia, en gran medida, de fuentes no renovables como el petróleo o el carbón y de esta forma diseñar y reemplazar compuestos existentes que puedan representar riesgos tanto para la salud como para el ambiente.^{57,72}

Principio 9. Catálisis: considerar el empleo de catalizadores. Lo más selectivo posible, de preferencia de origen natural. En este punto como ya se ha mencionado anteriormente se utilizó una arcilla natural (TAFF) para la obtención de los acetales y los dioles mono-acetilados y por otro lado se empleó un biocatalizador (Novozym 435) para la obtención de los epóxidos; dado que reducen los requerimientos energéticos de un proceso se consideran inherentemente verdes; al respecto, se lleva a cabo una catálisis heterogénea en donde el sustrato puede interactuar con el catalizador, ya sea en su superficie o de forma más efectiva, internamente, dentro de los poros del sólido, si bien es cierto que no se obtiene un alta selectividad del producto, su separación es más fácil y proporciona un mayor tiempo de vida (*turnover number*, reciclado), lo que es importante desde el punto de vista económico y ambiental, la cantidad de catalizador empleada es pequeña y, asimismo, los desechos generados se minimizan, lo que facilita el progreso de la reacción. Con relación a los biocatalizadores, ofrecen la posibilidad de llevar a cabo transformaciones más difíciles, empleando condiciones de reacción más suaves y, como característica principal, se pueden producir materiales enantiómericamente puros.⁵⁷

Principio 11. Análisis en tiempo real para prevenir la contaminación: las metodologías analíticas necesarias serán desarrolladas en el momento del proceso, lo que permitirá su seguimiento y control en tiempo real del proceso, previo a la formación de sustancias peligrosas. Con base a lo citado, el avance de la reacción se llevó a cabo mediante cromatografía en capa fina, la cual es una

técnica de identificación que fue de gran utilidad para poder observar de manera detallada el progreso de la reacción así como la cantidad de subproductos formados.⁷²

Principio 12. Químicos seguros para prevenir accidentes: las sustancias y la forma de una sustancia usada en un proceso químico deberá ser elegida para reducir el riesgo de accidentes químicos incluyendo las emanaciones, explosiones e incendios. De acuerdo a la lista TRI de la EPA⁶⁸ la acetona y el acetato de etilo, a pesar de ser disolventes flamables, son considerados verdes en función de su baja toxicidad, por lo que no son considerados como materiales tóxicos al ser emitidos al medio ambiente, además de que la cantidad empleada es moderada. Con respecto, a la perezona no se considera como tóxica, ya que no se han encontrado datos referentes a su toxicidad, por lo que al ser un producto natural se considera como reactivo verde; además, al emplear el hidroperóxido de urea, éste se descompone en urea y agua, moléculas residuos verdes, lo que sustituye el empleo de agentes oxidantes más agresivos como lo es el AMCPB y proporciona mejores rendimientos que el peróxido de hidrógeno; con relación al catalizador y al biocatalizador empleados, estos son catalogados como verdes dado que estos son de origen natural y biodegradables.

Es importante resaltar que en relación a las oxidaciones con permanganato de potasio y el tetróxido de osmio no son efectivos para llevar a cabo dicho proceso con el doble enlace de la cadena alquénica tanto de la perezona como de su isómero, motivo por el cual no son una buena elección.

3 Evaluación del Acercamiento del Proceso a la Química Verde

En muchos trabajos de investigación publicados se manifiesta que son verdes; sin embargo, hasta ahora pocos son en los que se cuestiona qué tanta es su incidencia en los planteamientos de la Química Verde, o en los cuales se proponga cómo evaluar ésta.

En la literatura científica se encuentran diversos planteamientos al respecto, los que se centran fundamentalmente en la evaluación de los principios de economía atómica y eficiencia energética, entre ellos Trost⁷³ sin embargo, hay otros autores con algunas diferencias en cuanto planteamientos, perspectivas y tipo de parámetros a evaluar.

Por ello, con la finalidad de contribuir a un cambio educativo que acerque a la química a la búsqueda cotidiana de la sostenibilidad, se ha desarrollado una propuesta para analizar de forma crítica, y bajo el protocolo de la Química Verde, desarrollos experimentales, tanto de publicaciones en revistas indizadas, como de prácticas experimentales, ejercicios o proyectos educativos, con objeto de establecer criterios para determinar qué tan verde es un experimento o proceso. El análisis se efectúa en relación al cumplimiento de los principios de la Química Verde.

La herramienta metodológica que se propone es mixta: cualitativa, mediante un código de color y semicuantitativa, a través del uso de una escala numérica tipo Likert[♦] que va de totalmente café (1) a totalmente verde (10), y que de manera ponderal indica cuál es el grado de acercamiento al protocolo de la Química Verde, Figura 14.⁷⁴

[♦]Es una escala ordinal que permite ordenar datos en categorías, con objeto de medir una respuesta referente a niveles diferentes de conocimientos, habilidades y/o experiencias.











	(10)	Totalmente verde
	(9)	Gran acercamiento verde
	(8)	Muy buen acercamiento verde
	(7)	Buen acercamiento verde
	(6)	Ligero acercamiento verde
	(5)	Transición café a verde
	(4)	Ligeramente café
	(3)	Medianamente café
	(2)	Muy café
	(1)	Totalmente café

Figura 14. Código de color y escala para efectuar el análisis y evaluación del acercamiento verde.⁷⁴

La herramienta fundamental para llevar a cabo la evaluación del acercamiento del proceso a la Química Verde, es el llevar a cabo la elaboración de un diagrama de flujo del método experimental propuesto, en el cual se incluyen pictogramas de los reactivos, Figura 15; se muestra, además, qué principio de la Química Verde se está evaluando y qué tan verde o café es su aplicación o incidencia mediante la escala tipo Likert y el código de color, Figura 14.⁷⁴


		
Veneno	Inflamable	Corrosivo
		
Xn Nocivo	Xr Irritante	Daña al ambiente

Figura 15. Pictogramas de seguridad.⁷⁴

Una vez realizado el diagrama de flujo, se lleva a cabo la evaluación del mismo, la cual se determina mediante la sumatoria de todas las evaluaciones realizadas,

que se divide entre el total de eventos analizados, obteniéndose de esta forma la evaluación correspondiente para este proceso.

A continuación se muestran los diagramas de flujo para los compuestos obtenidos.

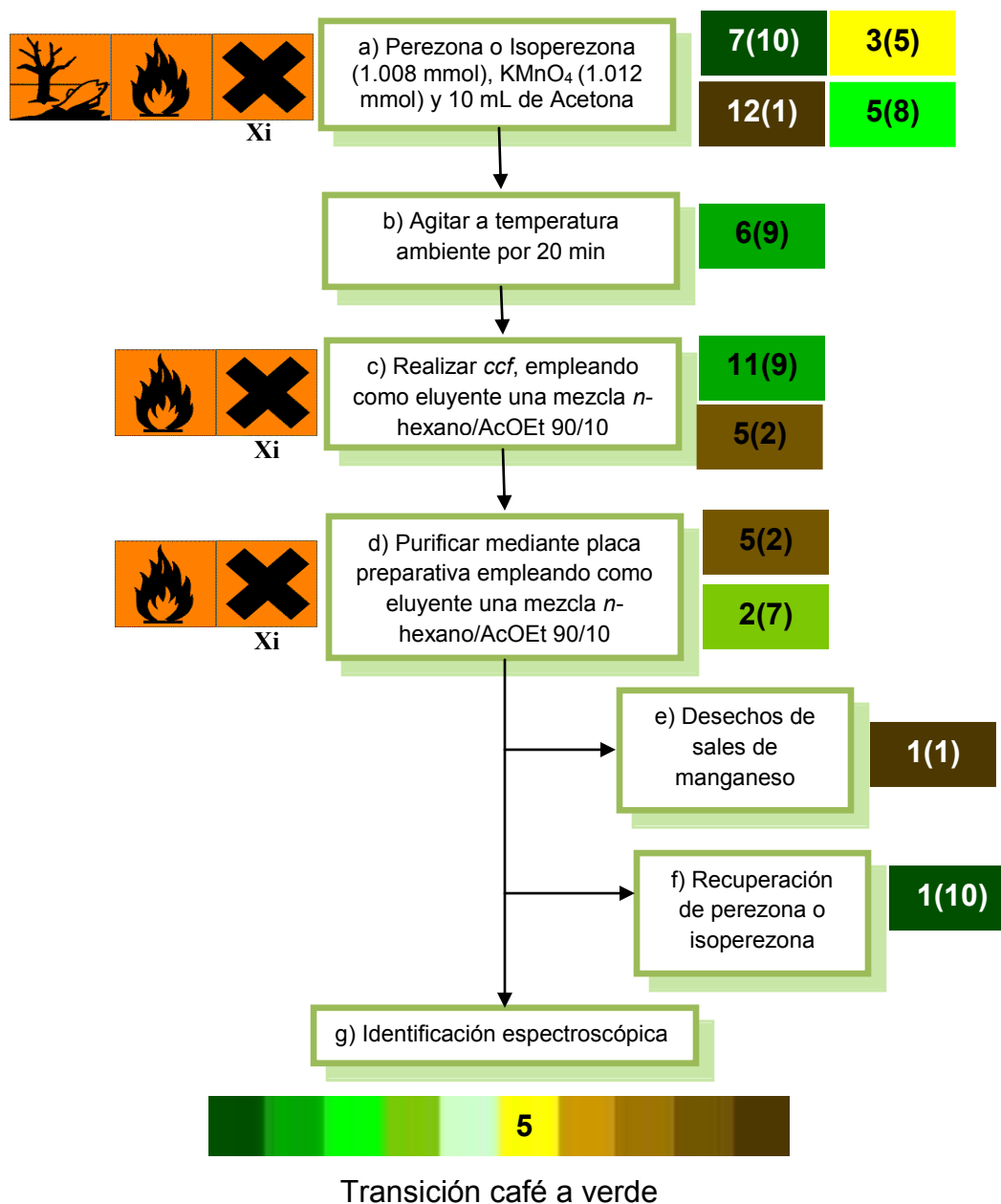


Figura 16. Diagrama de flujo para la obtención de 8 y 9

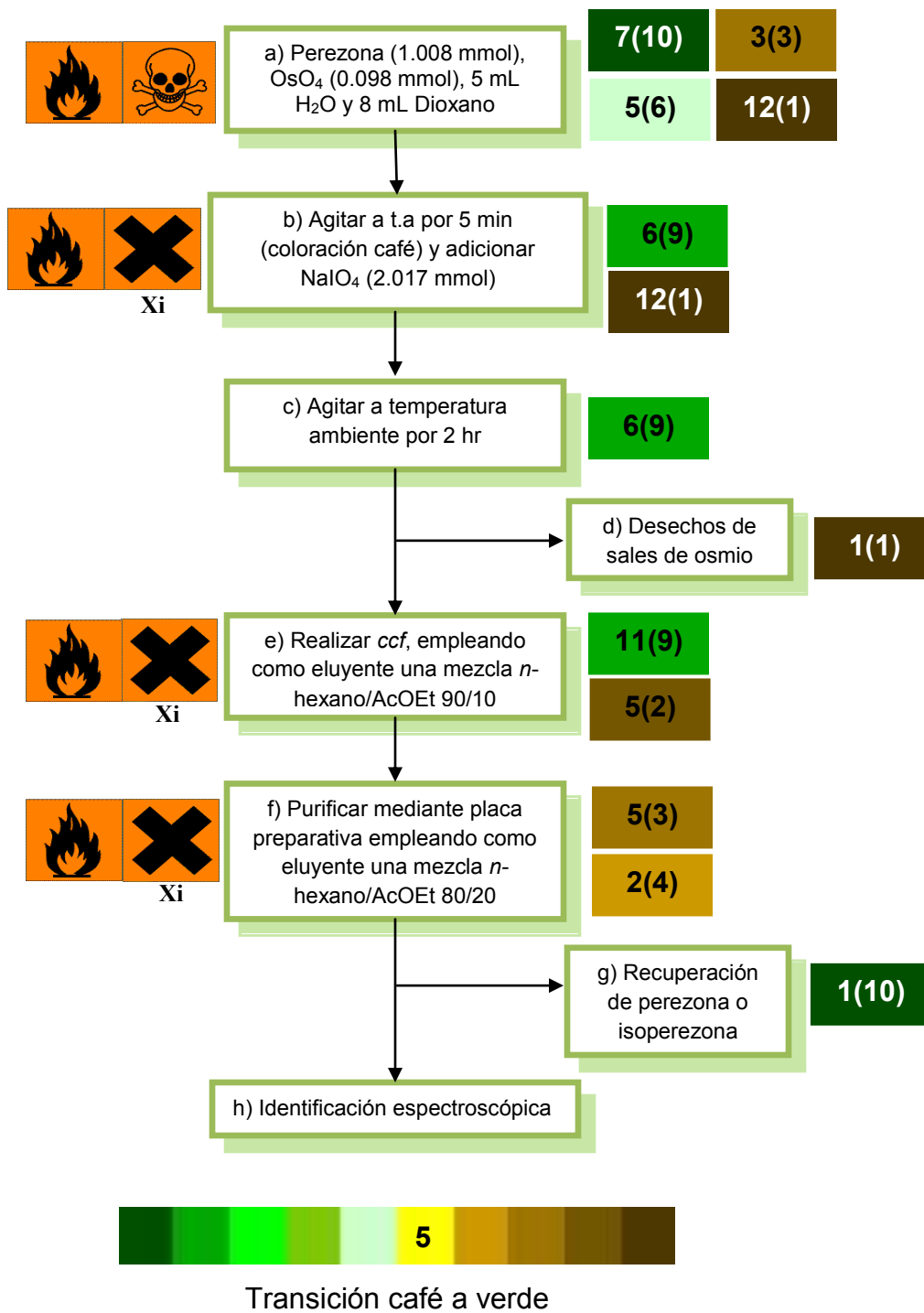


Figura 17. Diagrama de flujo para la obtención de 10

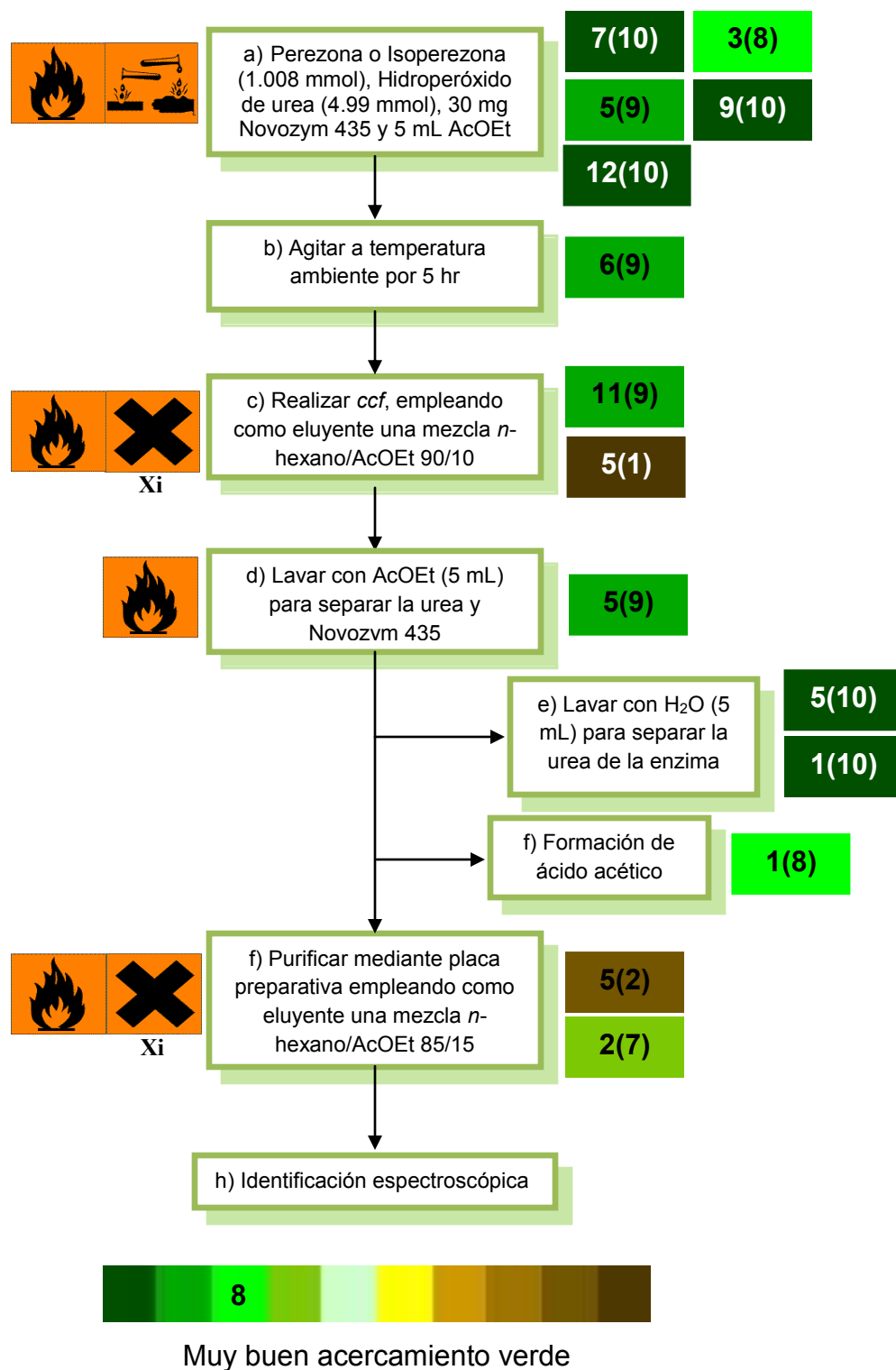


Figura 18. Diagrama de flujo para la obtención de 13 y 14

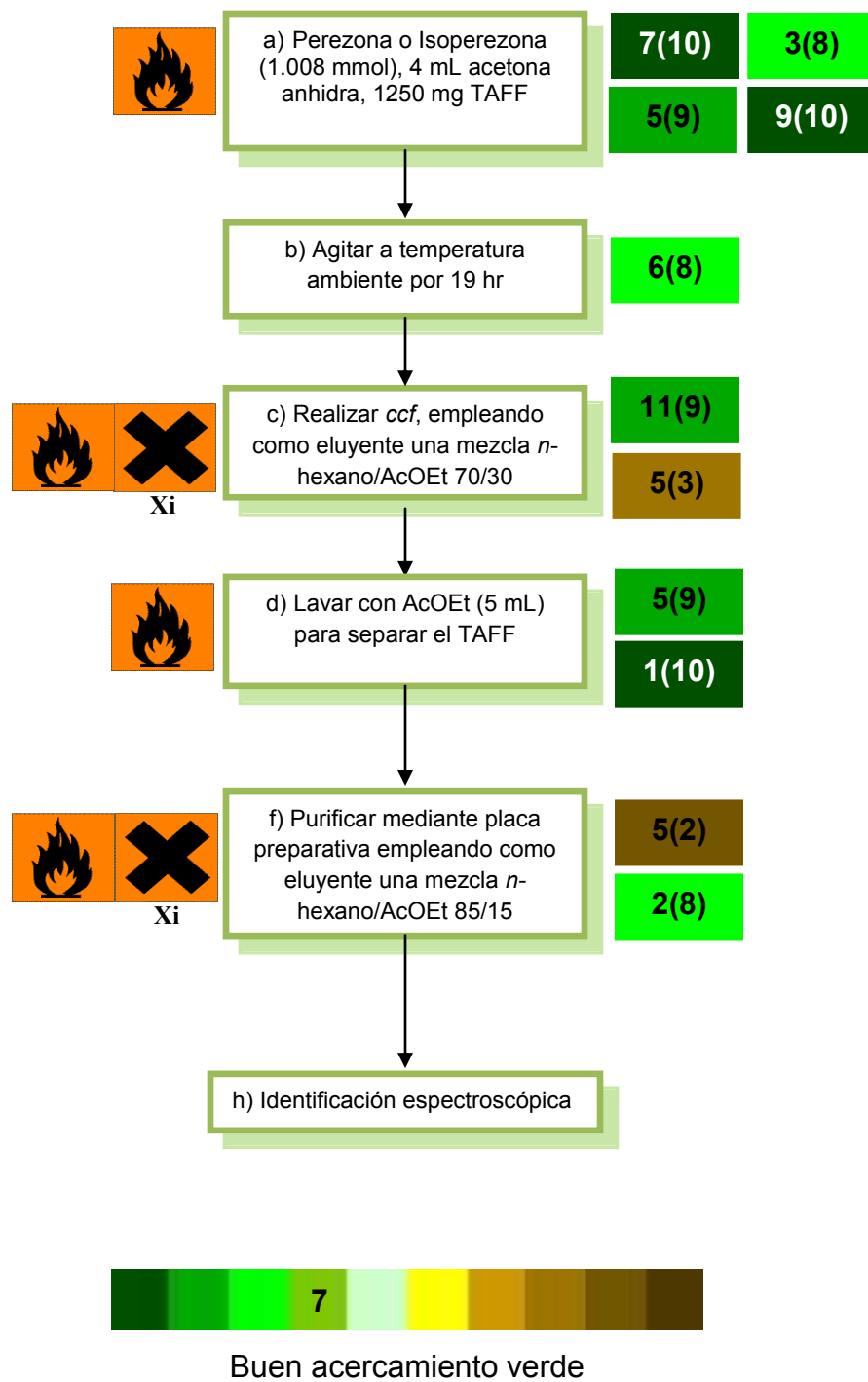


Figura 19. Diagrama de flujo para la obtención de 16 y 17

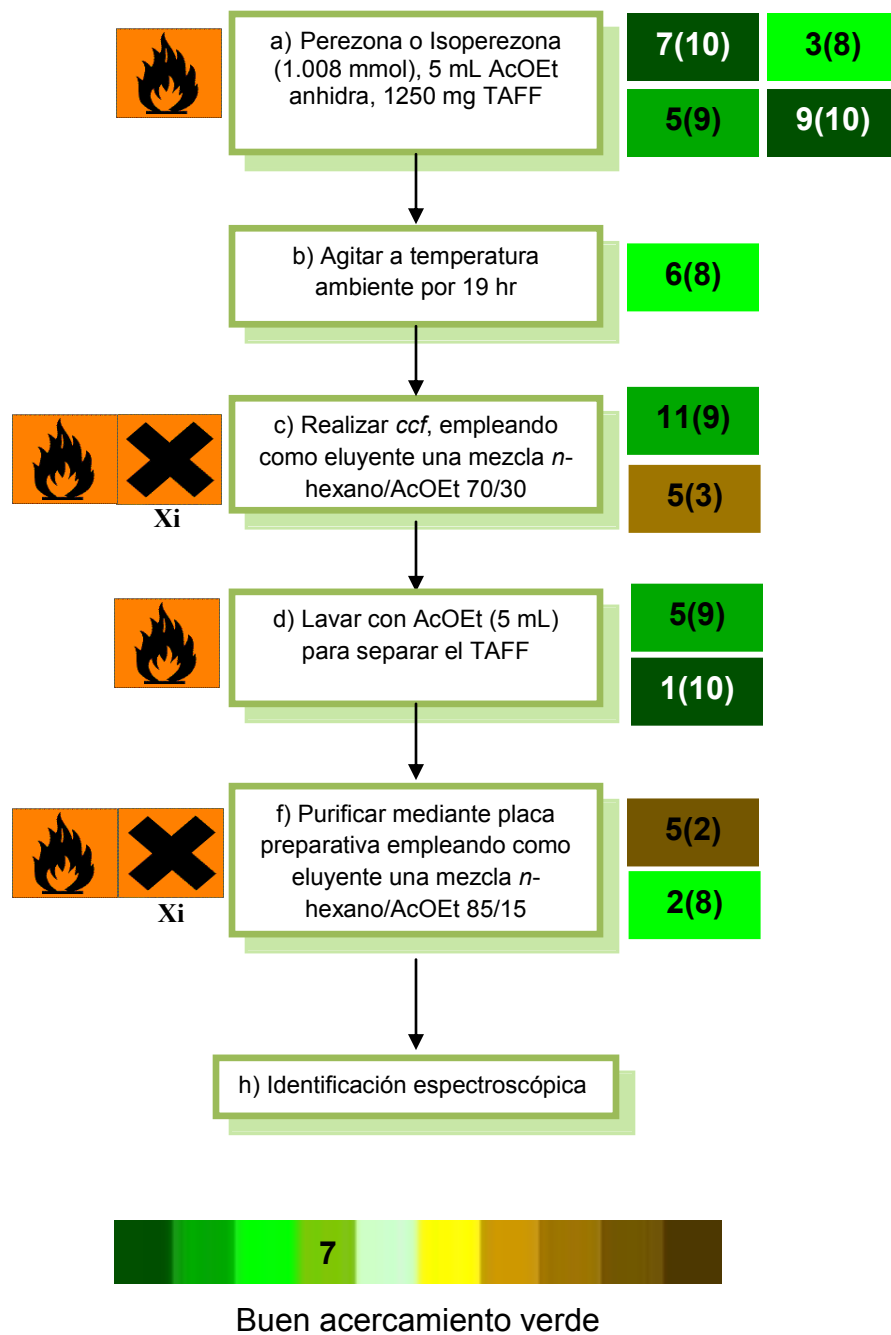


Figura 20. Diagrama de flujo para la obtención de **18** y **19**

De esta forma la evaluación total del proyecto corresponde, mediante la sumatoria de las evaluaciones individuales, a un valor de **6** el cual se describe como un **ligero acercamiento verde**.

CONCLUSIONES

En primera instancia es conveniente resaltar que tanto la hipótesis, como los objetivos originalmente propuestos, para esta tesis, fueron cubiertos.

La perezona extraída de la planta *Perezia cuernavacana*, se obtuvo con un grado de pureza alto, como lo demuestran sus datos espectroscópicos y de pf, misma que es catalogada como una materia prima renovable.

Se llevó a cabo la reacción de perezona con el 3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidintiol, para generar la isoperezona, bajo la filosofía de la Química Verde, de acuerdo a lo informado en la literatura.

Se generaron 8 moléculas nuevas, las cuales fueron caracterizadas con los datos correspondientes de **RMN**: ^1H , ^{13}C y **EM**: IE y AR; 4 son derivados de la perezona y 4 pertenecen a derivados de isoperezona.

Dado que la reacción con KMnO_4 y OsO_4 no llevan acabo la oxidación en el doble enlace C12 y C13 de la perezona e isoperezona, no deben considerarse factibles para este proceso; por lo tanto no es posible determinar las condiciones de reacción para ese estudio en específico.

Al generar los dímeros correspondientes, fue posible determinar las condiciones óptimas para generarlos, de acuerdo a lo descrito en los Esquemas 15 y 17, las cuales constan de un tiempo de 20 min a temperatura ambiente con agitación y 10 mL de acetona como disolvente.

Se logró determinar las condiciones óptimas de reacción para la obtención de los epóxidos de perezona e isoperezona utilizando como biocatalizador Novozym 435,

las cuales constan de un tiempo de 5 hr a temperatura ambiente con agitación, la mínima cantidad de disolvente (5 mL AcOEt).

En la búsqueda de la producción de los dioles, se determinaron las condiciones de reacción para la obtención de los acetales y dioles mono-acetilados a partir de los epóxidos generados previamente, utilizando TAFF como catalizador con un tiempo de 19 hr, temperatura ambiente con agitación y la mínima cantidad de disolvente (4 mL Acetona y 5 mL AcOEt, respectivamente) lo que proporciona un seguimiento al protocolo de la Química Verde.

Dado que el desarrollo experimental se llevó a cabo dentro del contexto de la Química Verde, en este sentido se hace adecuado resaltar los siguientes principios abarcados:

Principio 2. Economía atómica

Principio 3. Síntesis químicas menos peligrosas

Principio 5. Uso de disolventes seguros o auxiliares

Principio 6. Diseño de la eficiencia energética

Principio 7. Uso de materia prima renovable

Principio 9. Catálisis

Principio 11. Análisis en tiempo real para prevenir la contaminación

Principio 12. Químicos seguros para prevenir accidentes

La aplicación de estos principios permitió conocer cuál es el acercamiento verde, que presenta nuestra metodología, en acuerdo a lo presentado por Morales y col.,⁷⁴ ubicándonos en la evaluación total de proyecto con un ligero acercamiento verde, lo que hace de este proceso una buena alternativa para la producción de los compuestos objetivo.

PERSPECTIVAS A FUTURO

Llevar a cabo un cernimiento farmacológico para detectar posible actividad anticancerígena de las moléculas obtenidas.

Evaluar otro tipo de disolventes, hexano o benceno, para la generación de los dioles de perizona e isoperezona, utilizando como catalizador TAFF, con la premisa de que se incida en el protocolo de la Química Verde.

Como alternativa al contexto de la Química Verde, considerar el empleo del citocromo P₄₅₀ como catalizador, para llevar a cabo la apertura del epóxido y generar los dioles objetivo.

Llevar a cabo la formación de moléculas híbridas a partir de los dioles correspondientes, así como de los dímeros generados, lo que puede resultar en la generación de derivados con interesantes propiedades farmacológicas tanto antihipertensivas como anticancerígenas.

Desarrollar una estrategia compactada (del termino inglés Telescoped, *J. Org. Chem.* **71**, (2006), 1703) para obtener los dioles o los aldehídos correspondientes, ya que esto implicaría un impacto directo al no contemplar un proceso de purificación y aislamiento de los intermediarios, lo que reduciría el empleo de disolventes y lo convertiría en un proceso ambientalmente más amigable.

REFERENCIAS

☞ REFERENCIAS.

1. Nicolau K. C.; Chen Jason S.; Dalby S. M. *Bioorg. Med. Chem.* **17**, (2009), 2290.
2. Newman D. J.; Cragg G. M. *J. Nat. Prod.* **70**, (2007), 461.
3. Harvey A. L. *Curr. Opi. Chem. Biol.* **11**, (2007), 480.
4. Río de la Loza L. Discurso pronunciado por el catedrático de Química de la Escuela de Medicina (23 de Noviembre de 1852), en J. M. Noriega (compilador), *Escritos de Leopoldo Río de la Loza*, Imprenta Escalante, México, (1911).
5. Vigener H. A. *Ges. Bonn.* **86**, (1884).
6. Anschütz. R. *Allgemeine sitzung, Sitz. Ber. Niederrhein. Ges. Bonn.* (1884), 145.
7. Mylius F. *Chem. Ber.* **18**, (1885), 480.
8. Mylius F. *Chem. Ber.* **18**, (1885), 936.
9. Anschütz. R. *Chem. Ber.* **18**, (1885), 709.
10. Anschütz. R.; Leather J. W. *Chem. Ver.* **18**, (1885), 715.
11. Anschütz. R.; Leather J. W. *Ueber die pipitzahoinsäure, Ann.* **237**, (1887), 90.
12. Remfry F. G. P. *J. Chem. Soc.* **103**, (1913), 1076.
13. Kögl F.; Boer G. *Rec. Trav. Chim.* **54**, (1935), 779.
14. a) Wagner E. R.; Moss R. D.; Brooker R. M.; Heeschen J. P.; Potts W. J.; Dilling M. L. *Tetrahedron Lett.* **47**, (1965), 4233. b) Archer D. A.; Thomson R. H. *Chem. Commun.* **15**, (1965), 354. c) Bates R. B.; Paknicar S. K.; Thalacker V. P. *Chem. Ind.* (1965), 1793.
15. Walls F.; Salmón M.; Padilla J.; Joseph-Nathan P.; Romo J. *Bol. Inst. Quím. UNAM* **17**, (1965), 133.
16. Rodríguez-Hernández A.; Barrios H.; Collera O.; Enríquez R. G.; Ortiz B.; Sánchez-Obregón R.; Walls F.; Yuste F.; Reynolds W. F.; Yu M. *Nat. Prod. Lett.* **4**, (1994), 19.

-
17. Sánchez I. H.; Yáñez R.; Enríquez R.; Joseph-Nathan P. *J. Org. Chem.* **46**, (1981), 2818.
 18. Abarca Dillanes, V. C. Tesis: *Obtención de tres ésteres de Biginelli, derivados de los regio isómeros del ácido formilfenilborónico, empleando irradiación de microondas*, FES-Cuautitlán, UNAM, (2011)
 19. Del Villar del Fresno Á. M. *Farmacognosia General*, Ed. Síntesis, Madrid, (1999).
 20. Cortez-Gallardo V.; Macedo- Ceja J. P.; Hernández- Arroyo M.; Arteaga- Aureoles G.; Espinosa- Galván D.; Rodríguez- Landa J. F. *Rev. Biomed.* **15**, (2004), 123.
 21. Betz M. J.; Brown N. P.; Roman C. M. *Fitoterapia* **82**, (2011), 44.
 22. Bade R.; Chan Ho-F.; Reynisson J. *Eur. J. Med. Chem.* **45**, (2010), 5646.
 23. Walls F.; Padilla J.; Joseph-Nathan P.; Giraldo F.; Romo J. *Tetrahedron Lett.* (1965), 1577.
 24. García T.; Domínguez E.; Romo J. *Bol. Inst. Quim. UNAM* **17**, (1965), 16.
 25. Angeles L. R.; Lock de Ugaz O.; Salkeld Salazar C.; Joseph-Nathan P. *Phytochemistry* **23**, (1984), 2095.
 26. Lock de Ugaz O.; Salkeld Salazar C. *Bol. Soc. Quim. del Perú* **48**, (1982), 139.
 27. Walls F.; Salmón M.; Padilla J.; Joseph-Nathan P.; Giraldo F.; Escobar M.; Romo J. *Tetrahedron* **22**, (1966), 2387.
 28. Joseph-Nathan P.; González M. P.; Rodríguez V. M. *Phytochemistry* **22**, (1972), 1802.
 29. Joseph-Nathan P.; García G. E.; Mesoza V. *Phytochemistry* **16**, (1977), 1.
 30. Rubio M.; Ramírez G. G.; García Jiménez F.; Salcedo R.; Belmont M.A. *J. Mol. Struct.* **397**, (1977), 239.
 31. Gibada Oviedo S. *Pigmentos Naturales Quinónicos*, Fondo Editorial, Lima, (1998).
 32. Conell Sanders J. Mc. *Proc. Chem Soc.* **22**, (1906), 134.
 33. Fichter Fr.; Jetzer M.; Leepin R. *Liebigs Ann. Chem.* **395**, (1913), 1.
 34. Arigoni D.; Jeger O. *Helv. Chim. Acta.* **37**, (1954), 881.
-

-
35. Walls F.; Salmón M.; Padilla J.; Joseph-Nathan P.; Romo J. *Bol. Inst. Quím. UNAM* **17**, (1965), 19.
36. Carabez T. A.; Sandoval Z. F.; *Archives of Biochemistry and Biophysics* **260**, (1988), 293.
37. García X.; Alcántara-Sarabia G.; Cartas-Heredia L.; Gijon E. *Gen. Pharmac.* **26**, (1995), 1741.
38. Alarcón-Aguilar F.J.; Roman-Ramos R.; Jiménez-Estrada M.; Reyes-Chilpa R.; González-Paredes B.; Flores-Saenz J. L. *J. Ethnopharmacol.*, **55**, (1997), 171.
39. Téllez J. F.; Carvajal K.; Cruz D.; Carabez A.; Chávez E. *Life Sci.* **65**, (1999), 1615.
40. De la Peña A.; Izaguirre R.; Baños G.; Viveros M.; Enriquez R. G.; Fernández- G. J. M.; *Phytomedicine* **8**, (2001), 465.
41. Burgueño-Tapia E.; Castillo L.; González-Coloma A.; Joseph-Nathan P. *J. Chem. Ecol.* **34**, (2008), 766.
42. Sánchez- Torres L. E; Torres-Martínez J. A.; Godínez-Victoria M.; Martínez J. O.; Velasco-Bejarano B. *Phytomedicine* **17**, (2010), 614.
43. Kirchof M.; Ryan M. A. *Química Verde: Experimentos de Laboratorio para un curso Universitario de Química*, ACS, Green Chemistry Institute, (2003).
44. Kirchoff M.; Ryan M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **5**, (2003), 1031.
45. Juaristi E. *Aplicaciones de microondas en Química y Biología*, El Colegio Nacional, México, (2009)
46. Romero Vega, K. S. Tesis: *Obtención de tres ésteres de Hantzsch derivados de los ácidos formilfenilborónicos, empleando irradiación de microondas*, FES-Cuautitlán, UNAM, (2010)
47. Gunningham N.; Sinclair, D. A Final Report: *Barriers And Motivators To The Adoption Of Clear Production Practices*, Environment Australia, Australian for Environmental Law, The Australian National University, Canberra, (1997).
-

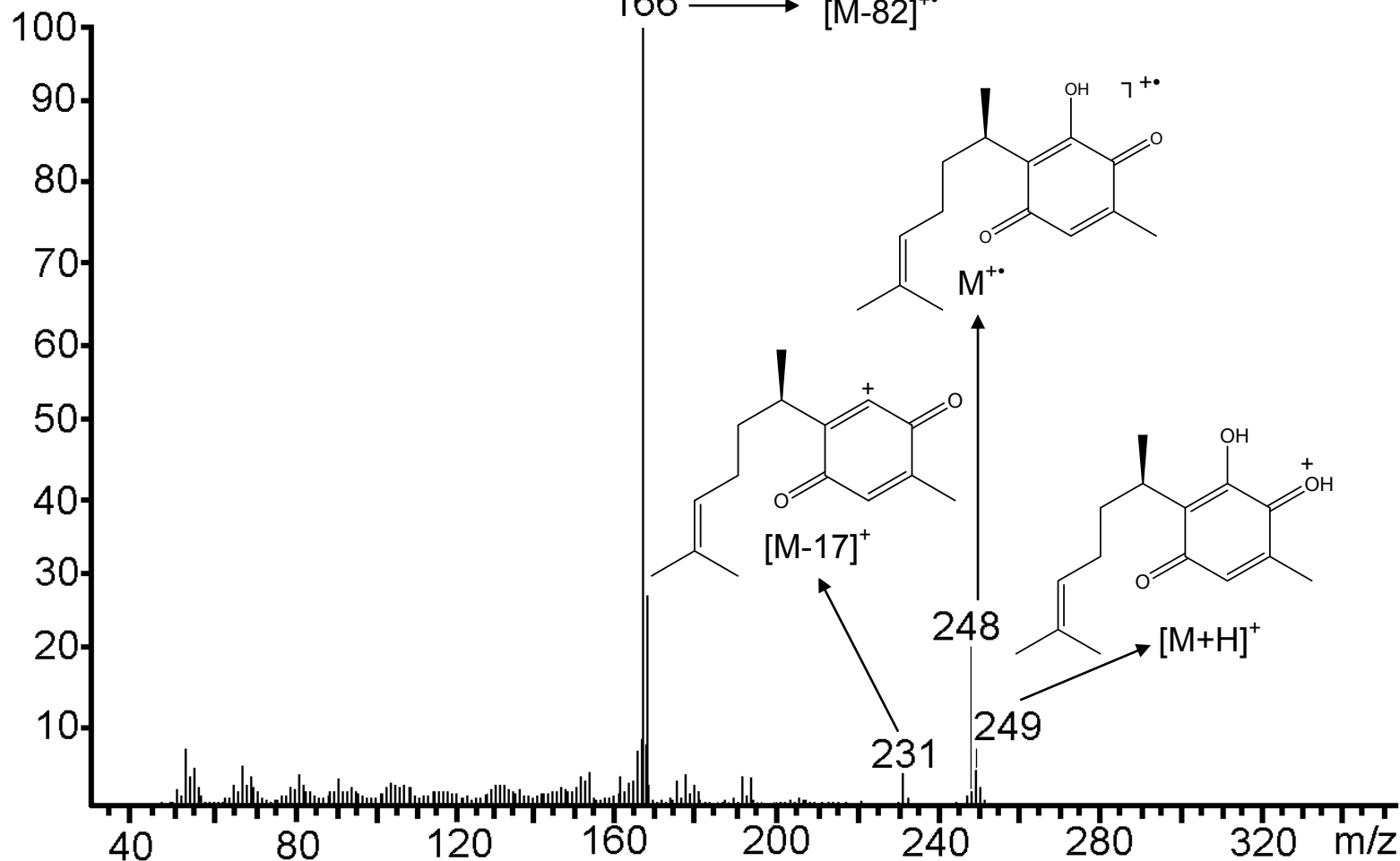
-
48. Miranda Ruvalcaba R.; Arroyo Razo G. A.; Penieres Carillo F.; Delgado Reyes F.; Cabrera Ortiz A.; Álvarez Toledano C.; Salomón Salazar M.; *Research Trends, In Heterocyclic Chemistry* **9**, (2003), 195.
49. Miranda R.; Ríos H.; Delgado F.; Castro M.; Cogordán A.; Salmón M. *Applied Catalysis A: General* **244**, (2003), 217.
50. Arroyo G. A. Tesis de Doctorado: *Obtención de nitratos metálicos soportados en una bentonita de origen nacional (TAFF). Su aplicación en la síntesis de disulfuros orgánicos con posible actividad biológica*, FESC. UNAM. (2008).
51. Salmón M.; Penieres G.; Miranda R.; Álvarez C. *J. Heterocyclic Chem.* **18**, (1981), 1475.
52. Ortega A.; Maldonado E. *Heterocycles* **29**, (1989), 635.
53. Cabrera A.; Rosas N.; Márquez C.; Salmón M.; Ángeles E.; Miranda R.; Lozano R. *Gazz. Chim Ital.* **121**, (1991), 127.
54. Maldonado E. C.; Márquez L.; Ortega A. *Phytochemistry* **31**, (1992), 2527.
55. Velasco B. R.; Montenegro L. D.; Vélez S. J. F.; García P. C. M.; Durango R. D. L. *Rev. Soc. Quím. Perú* **75**, (2009), 75.
56. Miranda Ruvalcaba R. (coordinador). *Química Verde Experimental*, UNAM Cuautitlán, México, (2011).
57. Lancaster M. *Green Chemistry: An Introductory Text*, Royal Society of Chemistry, UK, (2002).
58. Peterson D. H.; Murray H. C.; Eppstein S. H.; Reineke L. M.; Weintraub A.; Meister P.D.; Leigh H. M. *Et al. J. Am. Chem. Soc.* **74**, (1952), 5933.
59. Zhao X.; Wei D.; Song Q.; Zhang M. *Prep. Biochem. Biotech.* **37**, (2007), 27.
60. Tanaka, K.; Toda F. *Chem. Rev.* **100**, (2000), 1025.
61. Miranda R.; Noguez O.; Velasco B.; Arroyo G.; Penieres G.; Martínez J.; Delgado F. *Educ. Quim.* **20**, (2009), 421.
62. Noguez M. O.; Flores C. I.; Velasco B.; Arroyo G. A.; Pérez F.J.; Carranza V.; Miranda R. *Int. J. Mol.Sci.* **12**, (2011), 8575.
63. Casey M. *Advanced Practical Organic Chemistry*, Chapman and Hall, New York, (1990).
-

-
64. Pappo R.; Allen D. S.; Lemieux R. U.; Johnson W. S. *J. Org. Chem.* **21**, (1956), 478.
65. Kürti L.; Czakó B.; *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press, USA, (2005).
66. March J. *Advance Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, (1992).
67. Martínez J.; Velasco-Bejarano B.; Delgado F.; Pozas R.; Torres Domínguez H. M.; Trujillo Ferrara J. G.; Arroyo G. A.; Miranda R. *Nat. Prod. Commun.* **3**, (2008), 1465.
68. Cortés E.; Ortiz B.; Sánchez-Obregón R.; Walls F.; Yuste F. *Rapid Commun. Mass Spectrum.* **11**, (1997), 904.
69. <http://www.epa.gov/tri/trichemicals/index.htm>. Consultado 11 de Abril 2012
70. a) Anastas P.T.; Lauren B.; Barlett M. M.; Kirchhoff M.; Tracy C. *Catalysis Today.* **55**. (2000), 11. b) Anastas P. T.; Lauren B.; Barlett M. M.; Kirchhoff M. *Accounts of Chemical Research* **35**, (2002), 686.
71. Doxsee, M.; Hutchison, E. *Green Organic Chemistry Strategies, Tools, and Laboratory Experiments*, Thomson Brooks/Cole, USA, (2004).
72. Anastas P. T.; Warner J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, (1998).
73. Trost B. M. *Acc. Chem. Res.* **35**, (2002), 695.
74. Morales M. L.; Martínez J.; Reyes-Sánchez L.; Martín O.; Arroyo G.; Obaya A.; Miranda R. *Educ. Quím.* **22**, (2011), 240.

APÉNDICES

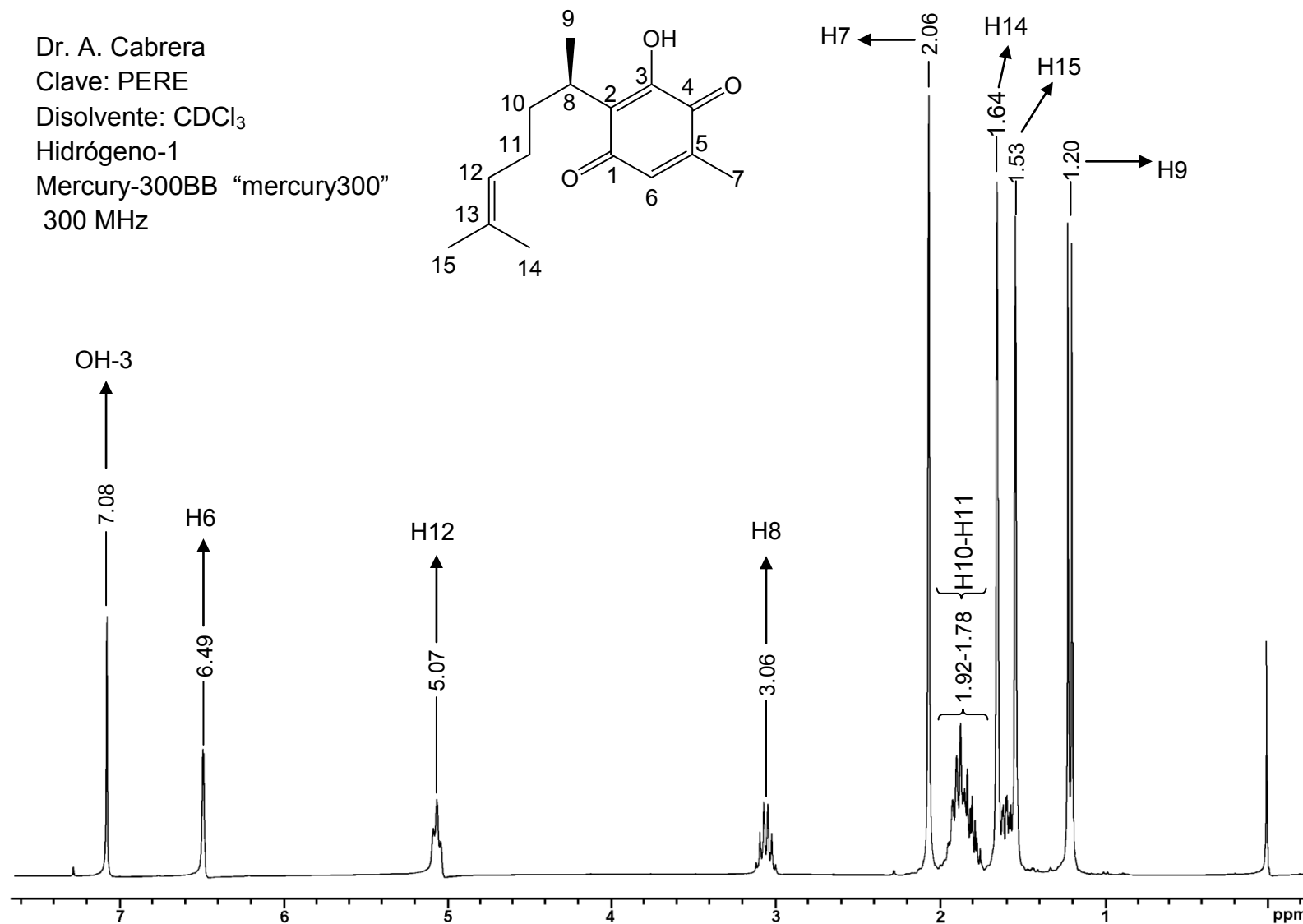
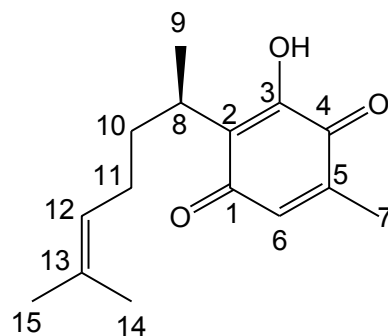
ESPECTROS DE PEREZONA

Spectrum Plote Sample: PERE Note: Vladimir
 Comment: PM 248 Retention: 9.18 RIC: 7724214
 Masses: 44-340 Scan: 551 Seg:1 Group:0
 #Pks:217 BP: m/z 166.0000 Int: 2155676
 100.00%= 2155676



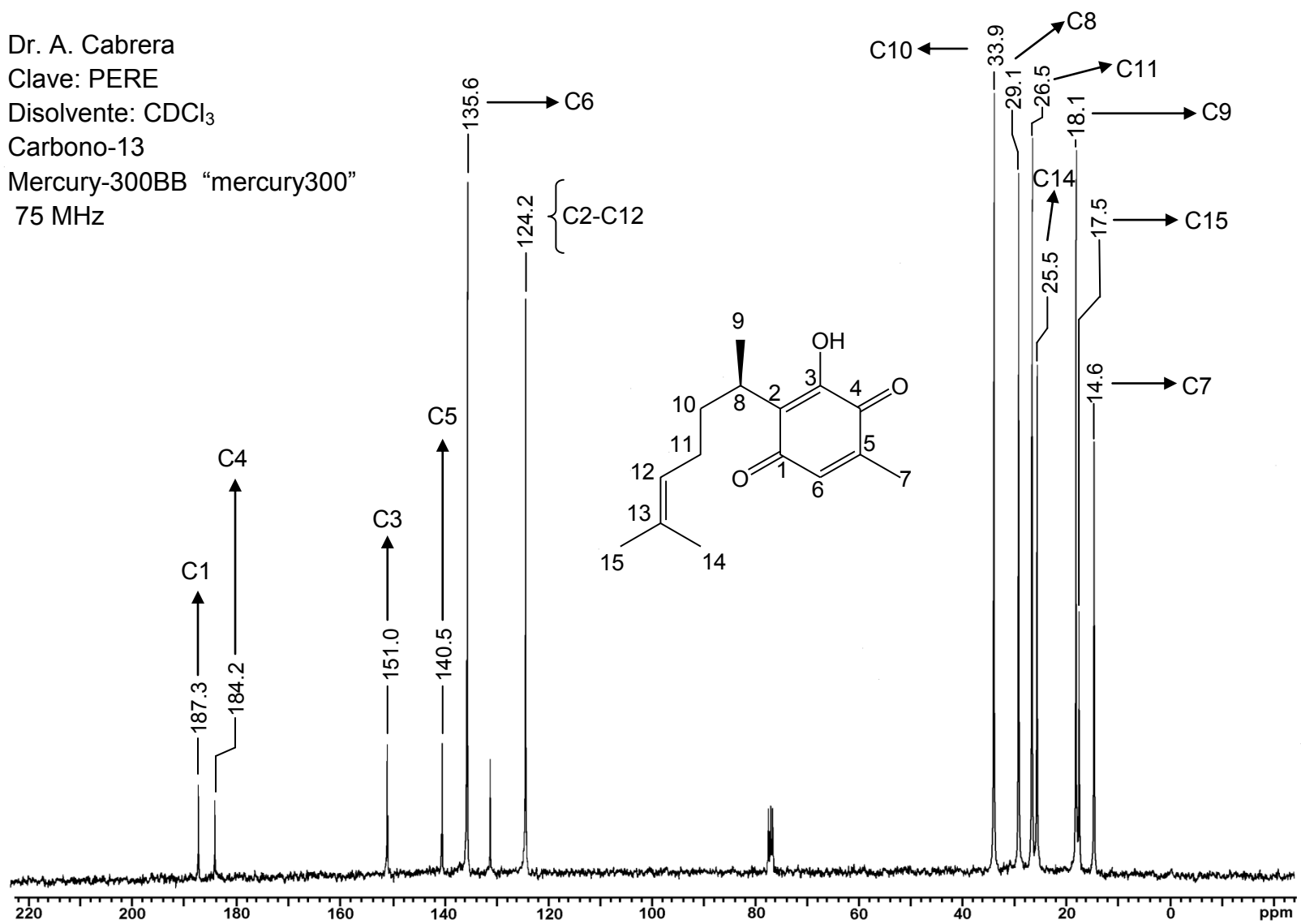
Espectro 1. EMIE de 4, potencial de ionización 70 eV

Dr. A. Cabrera
Clave: PERE
Disolvente: CDCl_3
Hidrógeno-1
Mercury-300BB "mercury300"
300 MHz



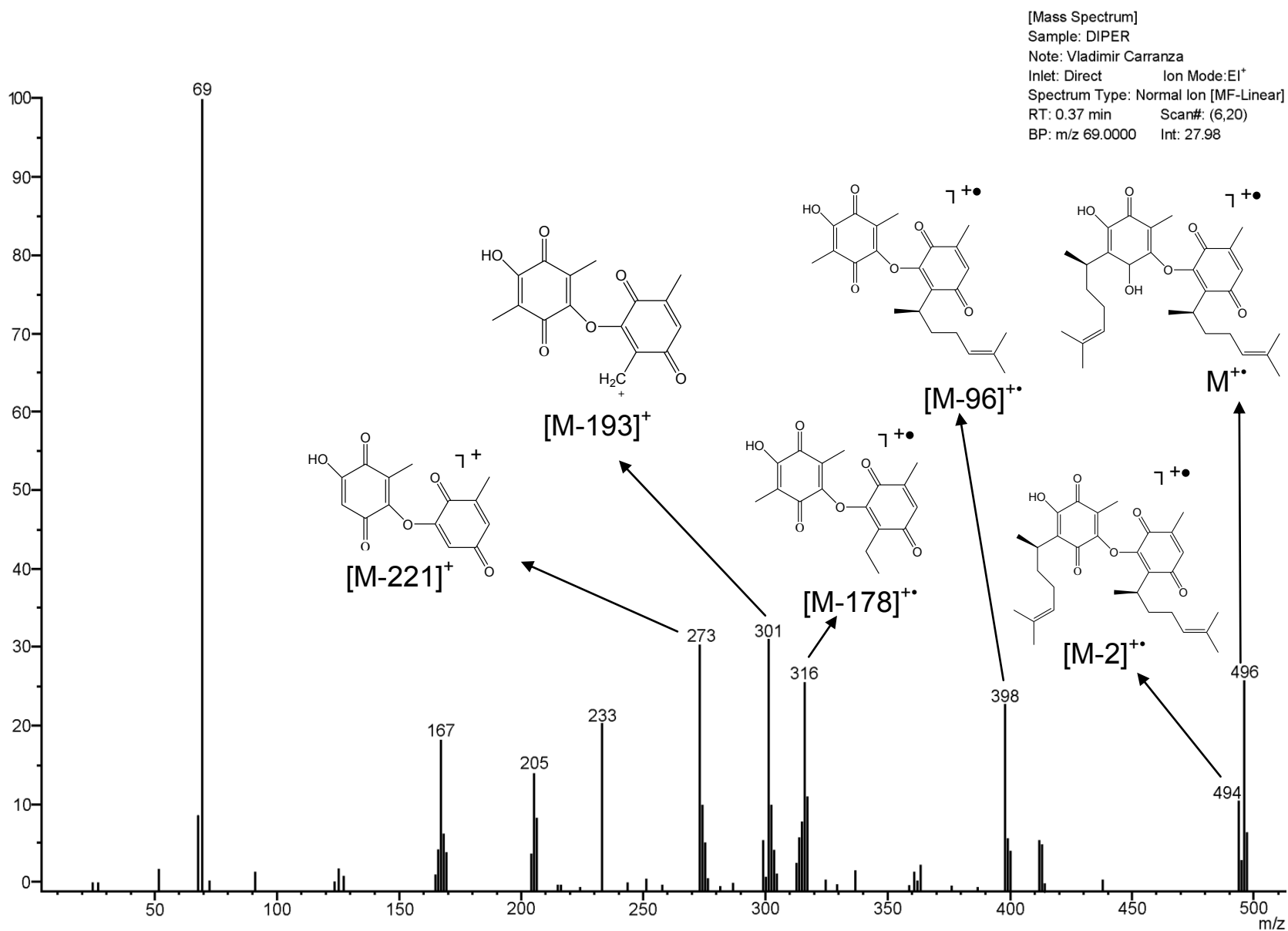
Espectro 2. RMN ^1H (CDCl_3) de **4**, determinado a 300 MHz

Dr. A. Cabrera
Clave: PERE
Disolvente: CDCl_3
Carbono-13
Mercury-300BB "mercury300"
75 MHz



Espectro 3. RMN ^{13}C (CDCl_3) de 4, determinado a 75 MHz

ESPECTROS DEL DÍMERO O₃-C₆ DE PEREZONA



Espectro 4. EMIE de 8, potencial de ionización 70 eV

[Elemental Composition]

Data: M.C. Vladimir Carranza

Sample: BUAP

Note: DIPER

Inlet: Direct

Ion Mode: EI+

RT: 6.88 min

Scan#: 39

Elements: C 32/0, H 48/0, O 8/0

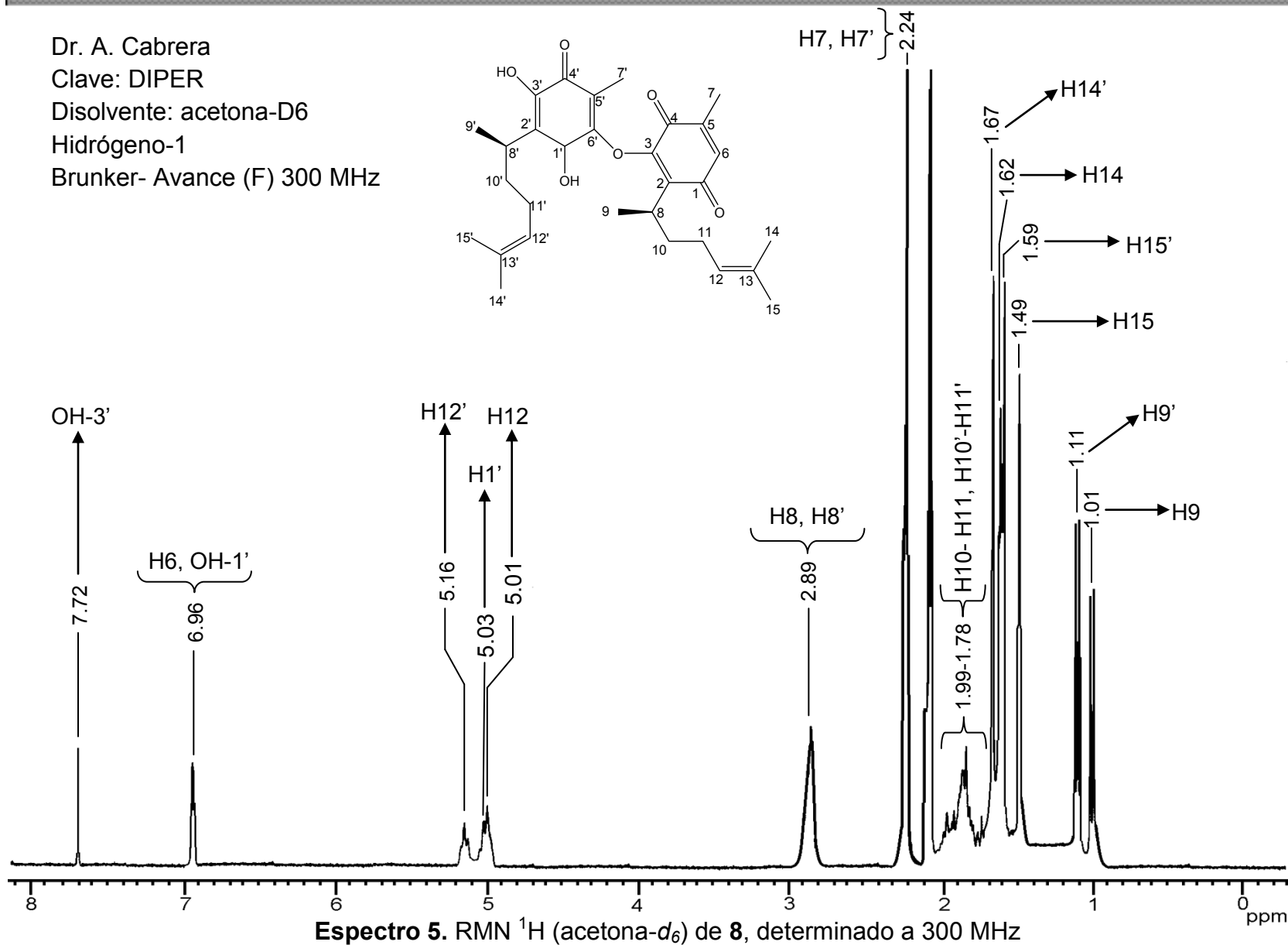
Mass Tolerance: 1000ppm, 10mmu if $m/z > 10$

Unsaturation (U.S.): -0.5 - 18.0

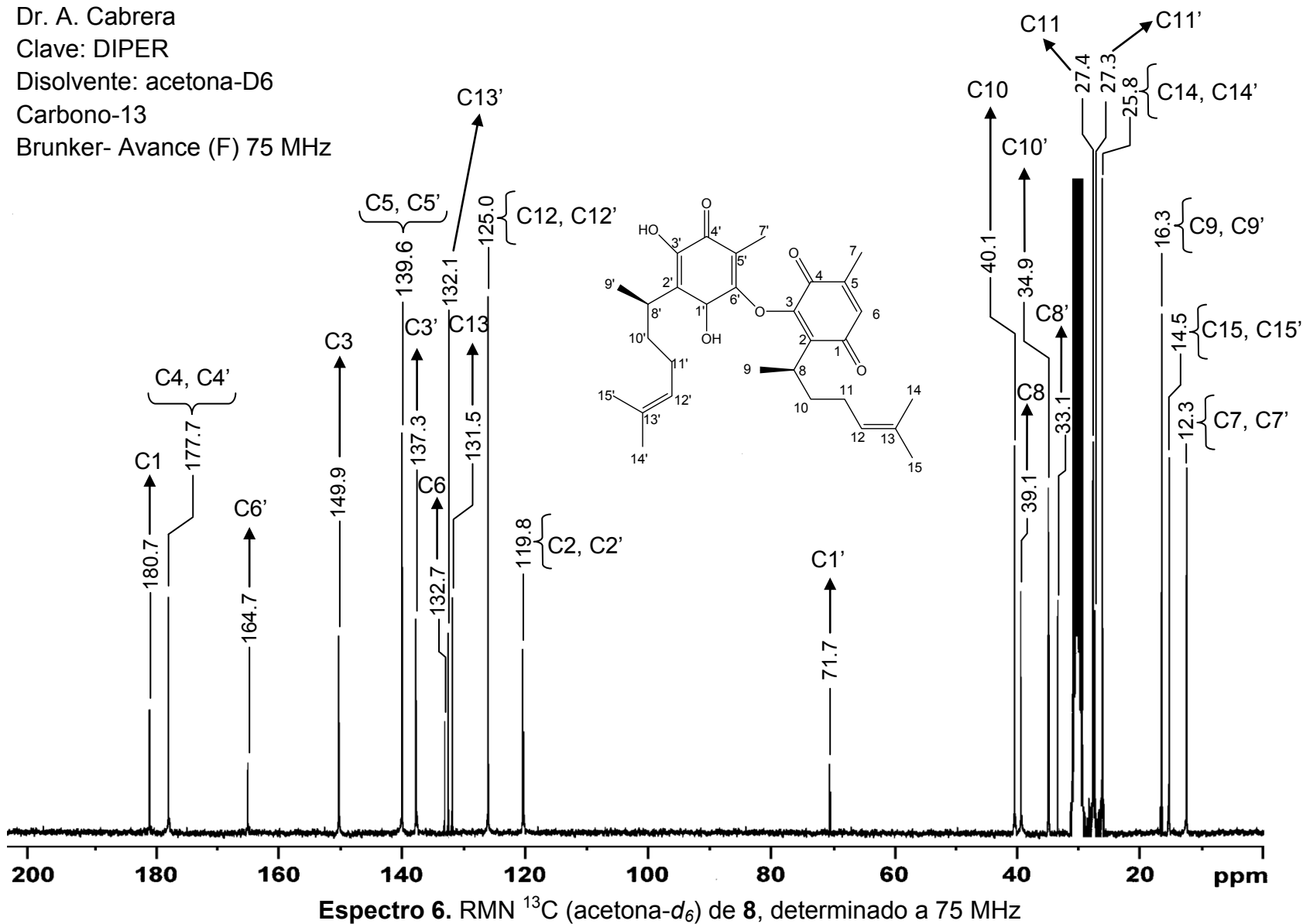
Observed m/z	Int%				
496.2810	59.9				
Estimated m/z	Err [ppm / mmu]	U.S.	C	H	O
496.2825	-2.9 / -1.5	11.0	30	40	6

Figura 21. Alta resolución del ion molecular del producto 8

Dr. A. Cabrera
Clave: DIPER
Disolvente: acetona-D6
Hidrógeno-1
Bruker- Avance (F) 300 MHz

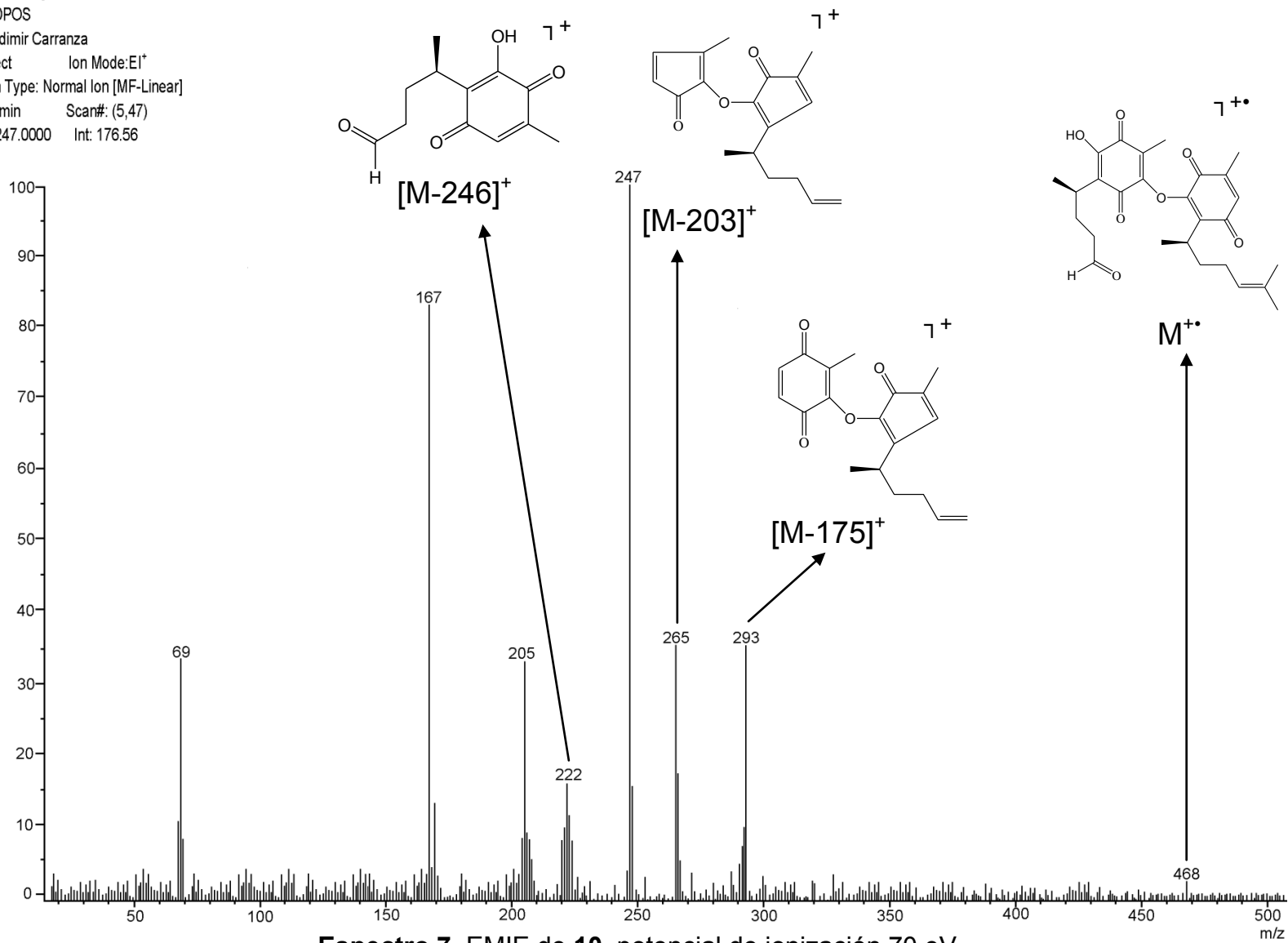


Dr. A. Cabrera
 Clave: DIPER
 Disolvente: acetona-D6
 Carbono-13
 Brunker- Avance (F) 75 MHz



ESPECTRO DEL ADUCTO DE ADICIÓN- OXIDACIÓN DE PEREZONA

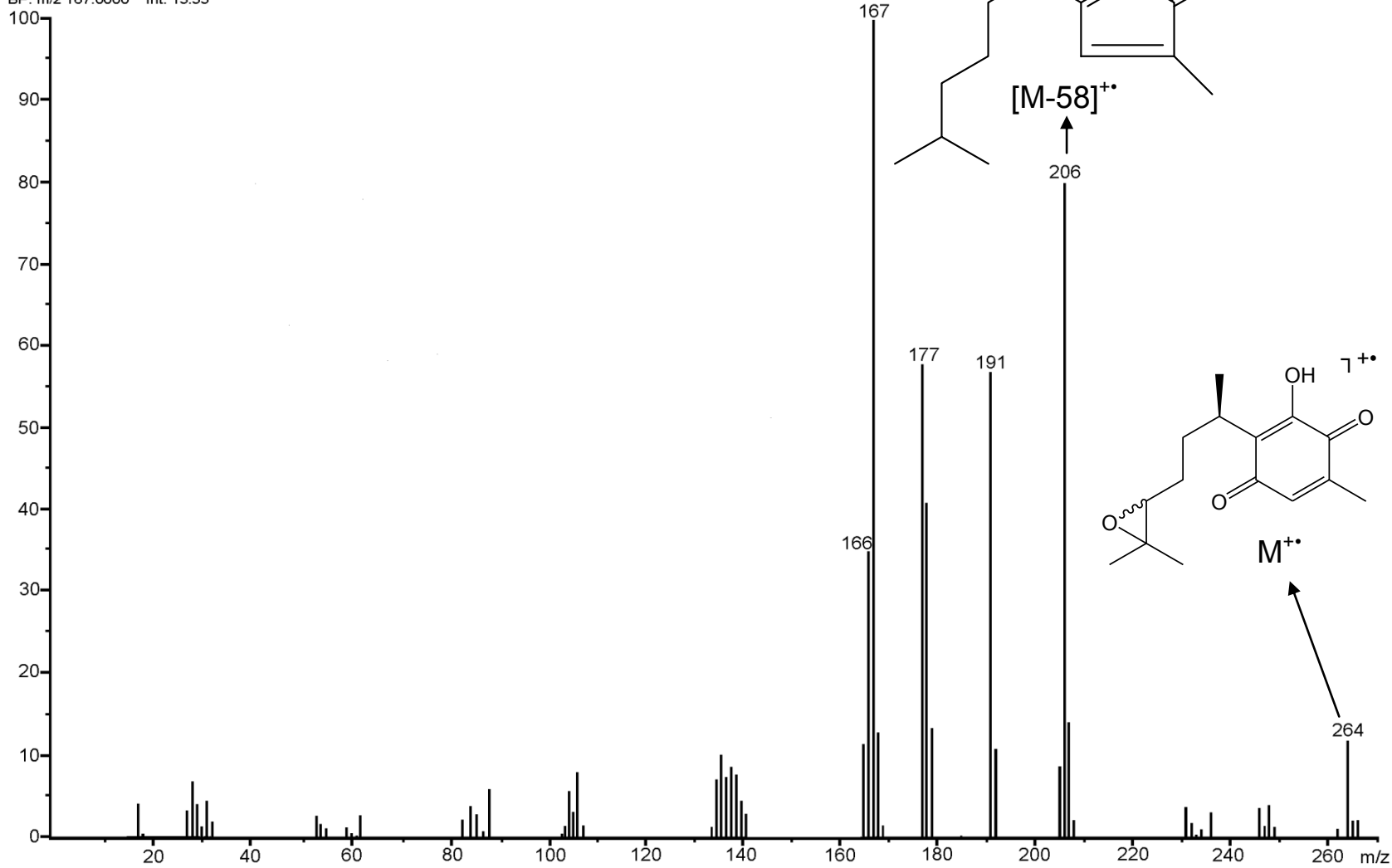
[Mass Spectrum]
 Sample: DPOS
 Note: Vladimir Carranza
 Inlet: Direct Ion Mode: EI⁺
 Spectrum Type: Normal Ion [MF-Linear]
 RT: 0.76 min Scan#: (5,47)
 BP: m/z 247.0000 Int: 176.56



Espectro 7. EMIE de 10, potencial de ionización 70 eV

ESPECTROS DEL EPÓXIDO DE PEREZONA

[Mass Spectrum]
Sample: EPOP
Note: Vladimir Carranza
Inlet: Direct Ion Mode: EI⁺
Spectrum Type: Normal Ion [MF-Linear]
RT: 1.29 min Scan#: (26,29)
BP: m/z 167.0000 Int: 13.55



Espectro 8. EMIE de 13, potencial de ionización 70 eV

[Elemental Composition]

Data: M.C. Vladimir Carranza

Sample: BUAP 163

Note: EPOP

Inlet: Direct

Ion Mode: EI+

RT: 1.73 min

Scan#: 45

Elements: C 17/0, H 24/0, O 4/0

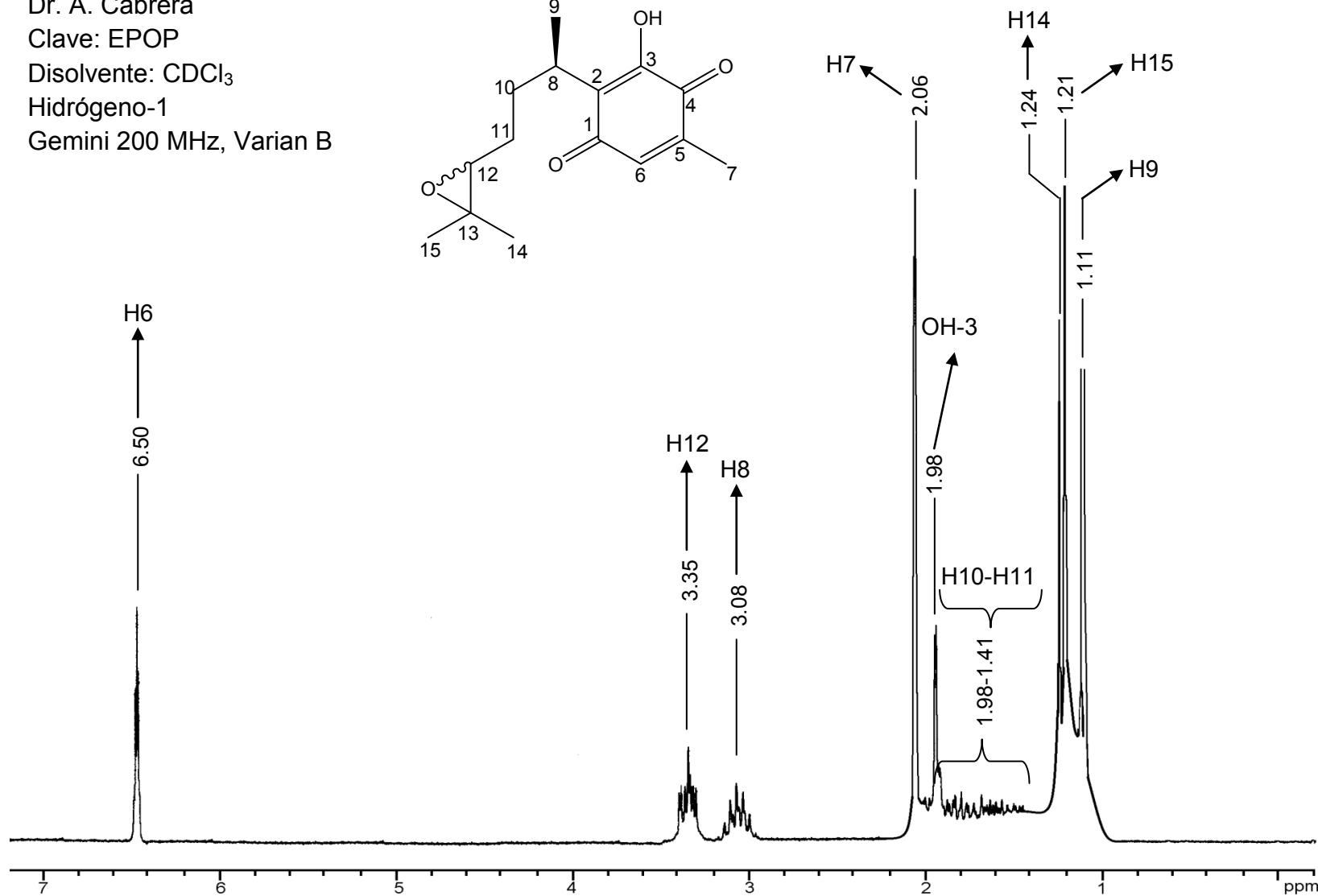
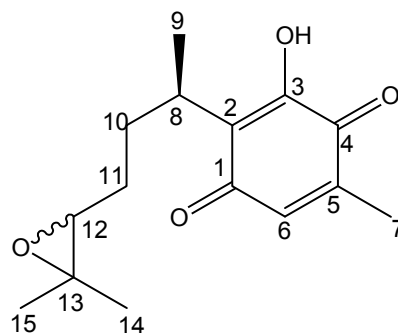
Mass Tolerance: 1000ppm, 10mmu if m/z > 10

Unsaturation (U.S.): -0.5 - 10.0

Observed m/z	Int%				
264.1355	6.8				
Estimated m/z	Err[ppm / mmu]	U.S.	C	H	O
264.1362	-2.9 / -1.5	6.0	15	20	4

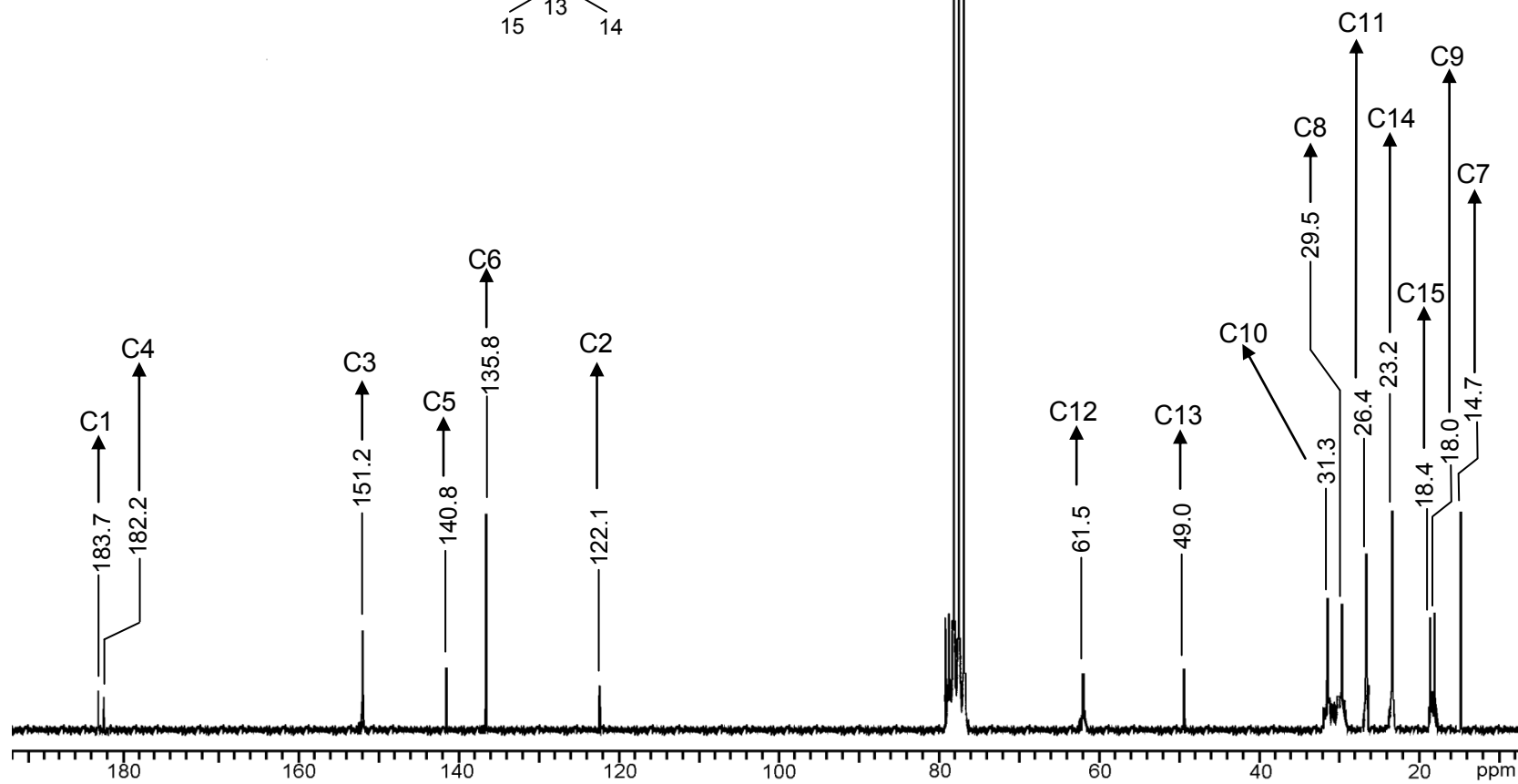
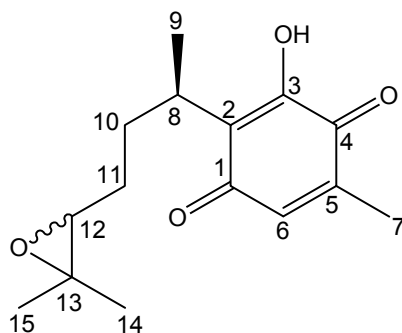
Figura 22. Alta resolución del ion molecular del producto 13

Dr. A. Cabrera
 Clave: EPOP
 Disolvente: CDCl_3
 Hidrógeno-1
 Gemini 200 MHz, Varian B



Espectro 9. RMN ^1H (CDCl_3) de **13**, determinado a 200 MHz

Dr. A. Cabrera
Clave: EPOP
Disolvente: CDCl_3
Carbono-13
Gemini 50 MHz, Varian B



Espectro 10. RMN ^{13}C (CDCl_3) de 13, determinado a 50 MHz

ESPECTROS DEL ACETAL DE PEREZONA

[Mass Spectrum]

Sample: DIOP

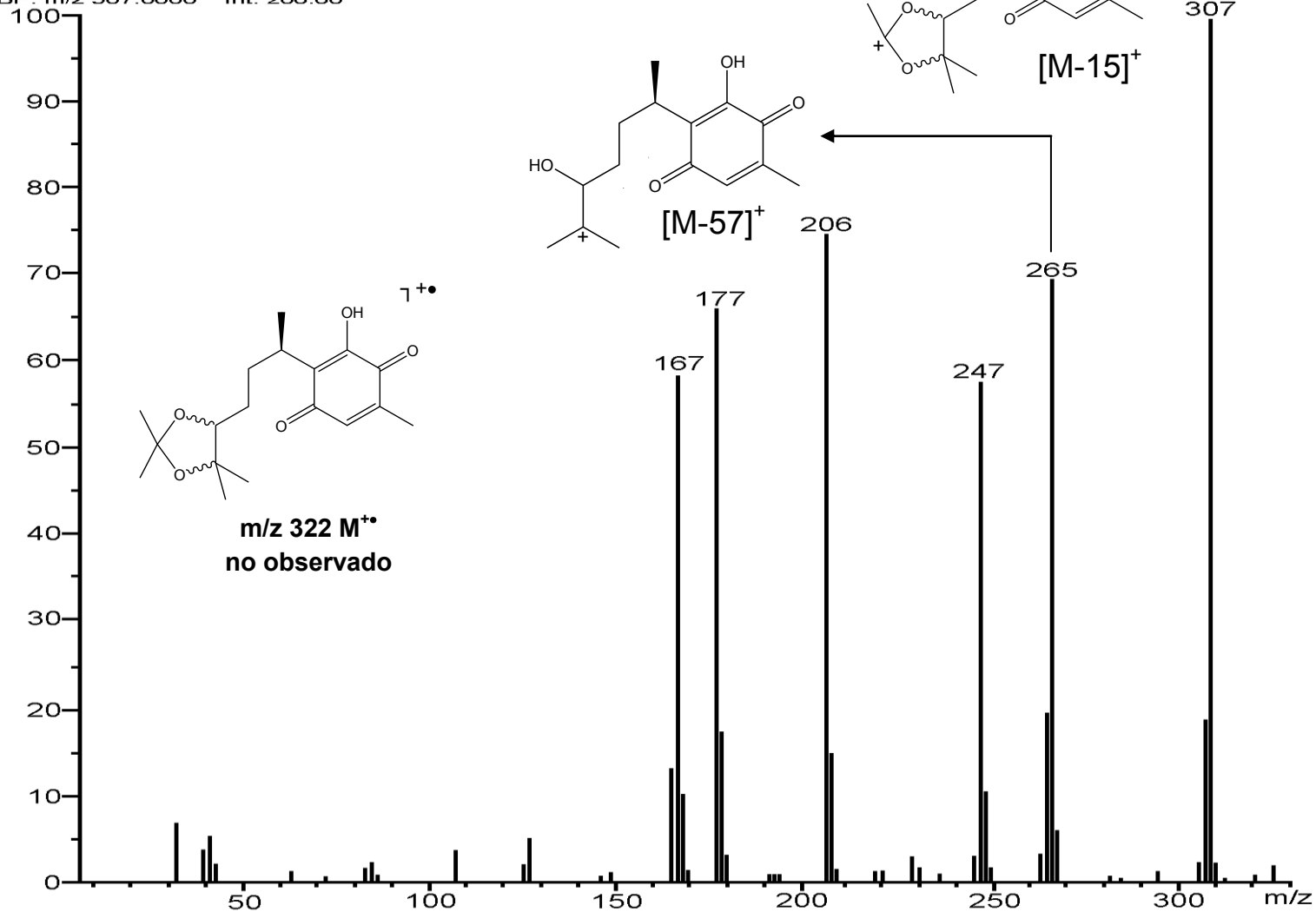
Note: Vladimir Carranza

Inlet: Direct Ion Mode: EI⁺

Spectrum Type: Normal Ion [MF-Linear]

RT: 0.75 min Scan#: (7,30)

BP: m/z 307.0000 Int: 206.60



Espectro 11. EMIE de 16, potencial de ionización 70 eV

[Elemental Composition]

Data: M.C. Vladimir Carranza

Sample: BUAP-197

Note: DIOP

Inlet: Direct

Ion Mode: EI+

RT: 7.11 min

Scan#: 42,47

Elements: C 19/0, H 27/0, O 5/0

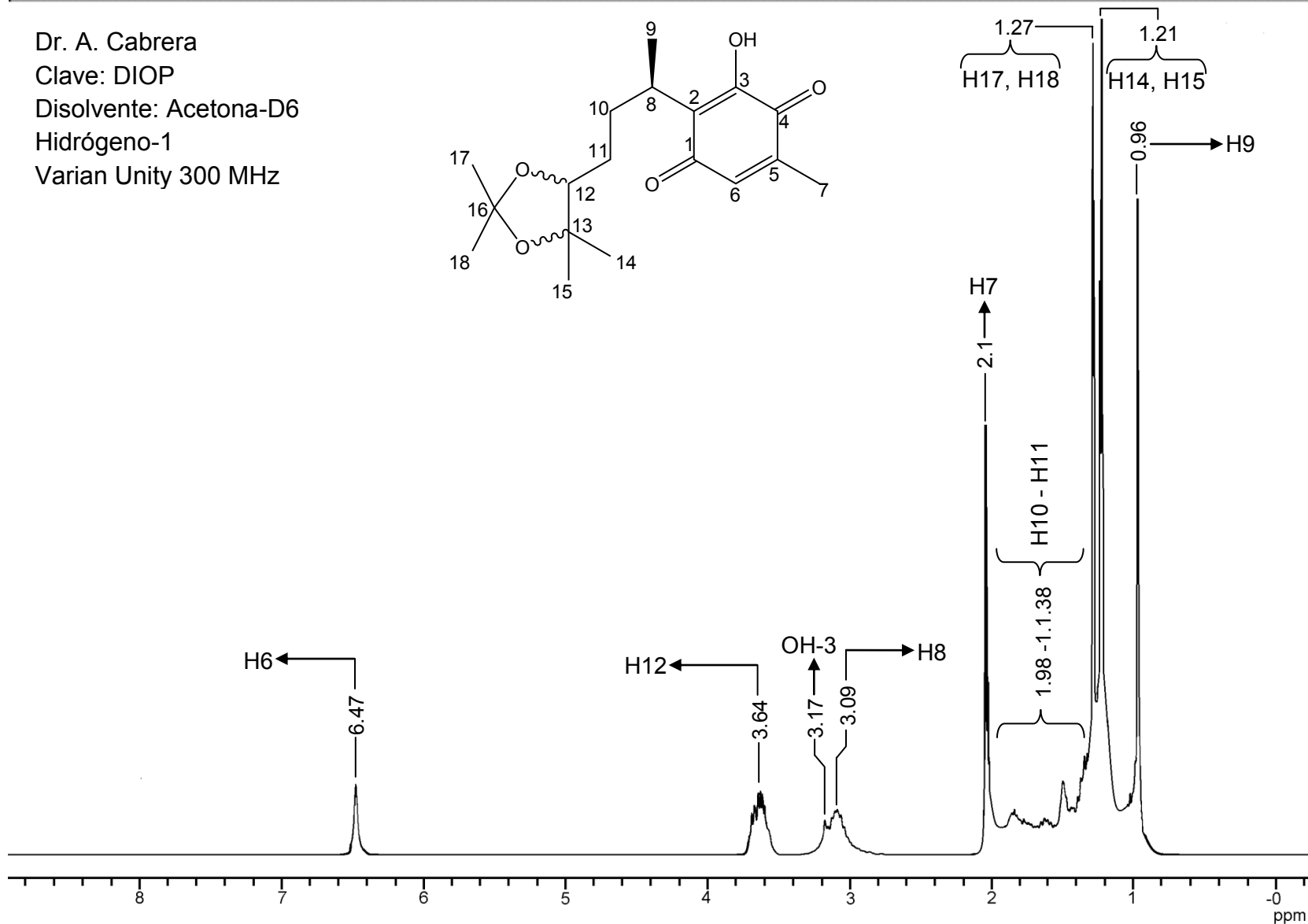
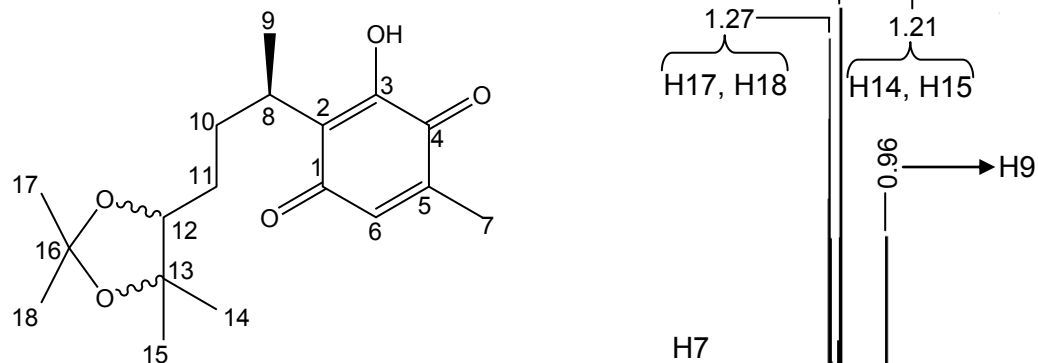
Mass Tolerance: 1000ppm, 10mmu if m/z > 10

Unsaturation (U.S.): -0.5 - 20.0

Observed m/z	Int%				
307.1539	100.0				
Estimated m/z	Err [ppm / mmu]	U.S.	C	H	O
307.1545	-2.0 / -0.6	6.5	17	23	5

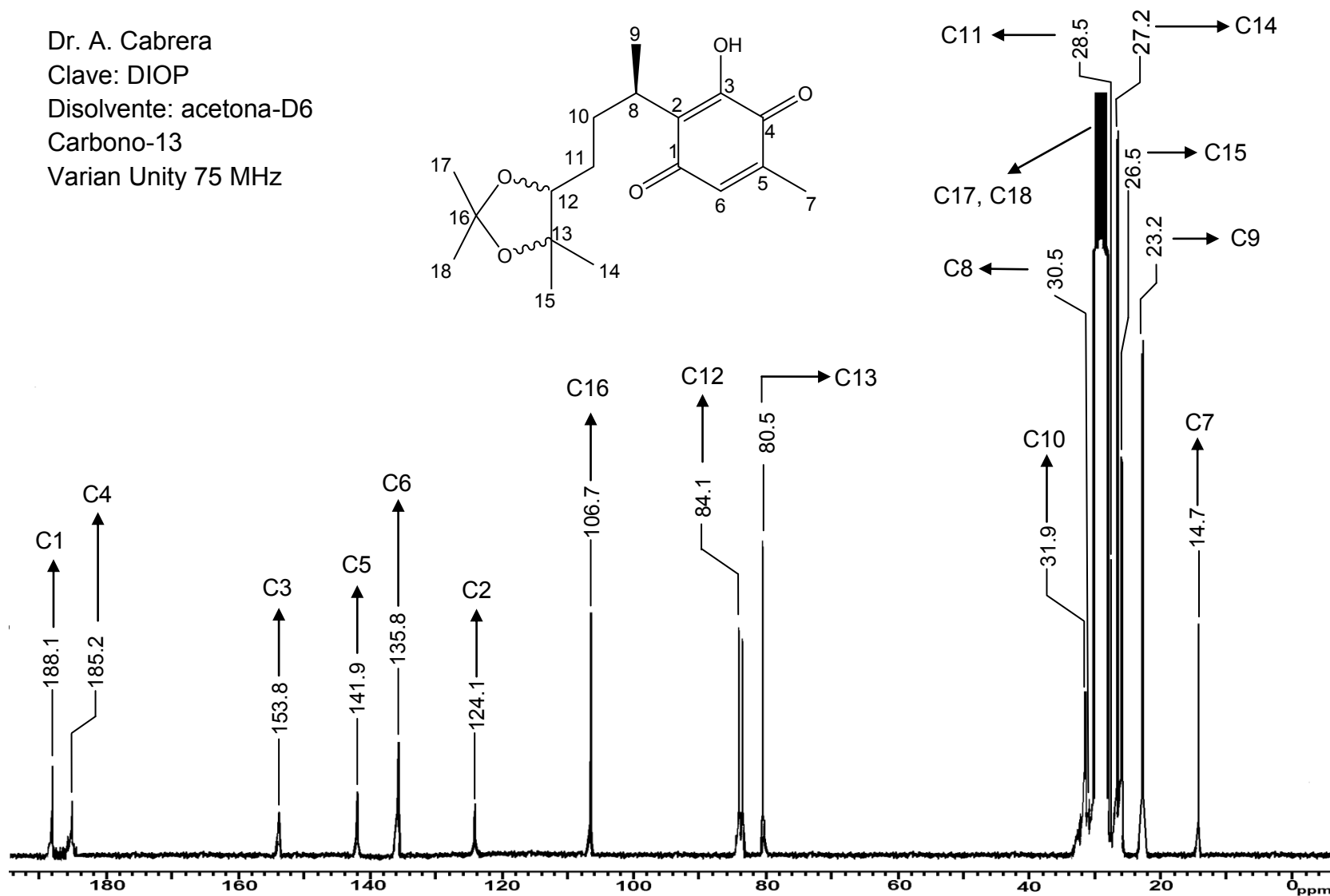
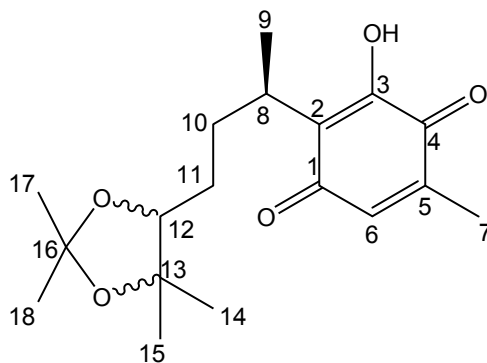
Figura 23. Alta resolución del ion molecular del producto 16

Dr. A. Cabrera
Clave: DIOP
Disolvente: Acetona-D6
Hidrógeno-1
Varian Unity 300 MHz



Espectro 12. RMN ^1H (acetona- d_6) de **16**, determinado a 300 MHz

Dr. A. Cabrera
Clave: DIOP
Disolvente: acetona-D6
Carbono-13
Varian Unity 75 MHz



Espectro 13. RMN ^{13}C (acetona- d_6) de 16, determinado a 75 MHz

ESPECTROS DEL DIOL MONO-
ACETILADO DE PEREZONA

[Mass Spectrum]

Sample: DPAC

Note: Vladimir Carranza

Inlet: Direct

Ion Mode: EI⁺

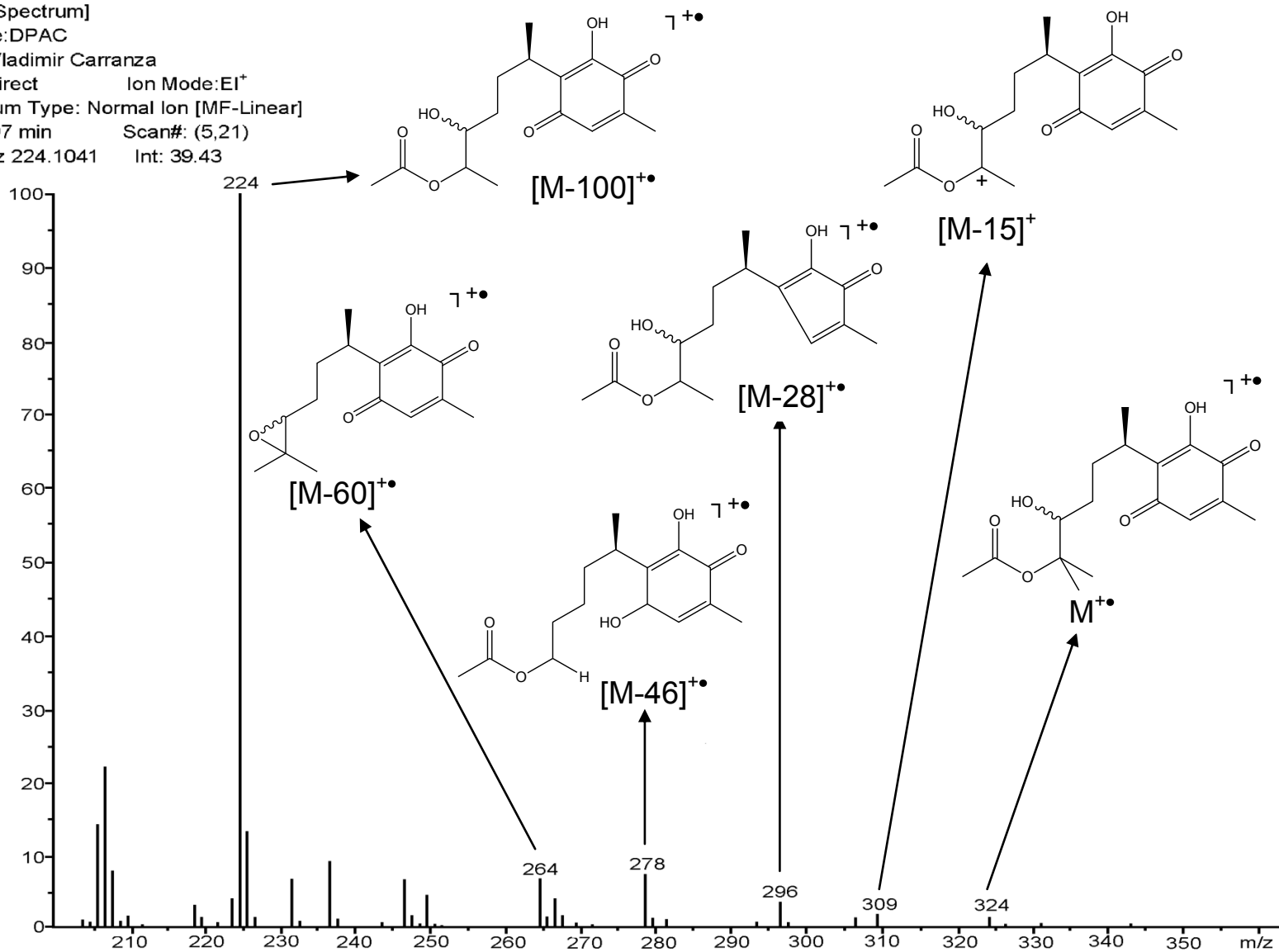
Spectrum Type: Normal Ion [MF-Linear]

RT: 1.97 min

Scan#: (5,21)

BP: m/z 224.1041

Int: 39.43



Spectro 14. EMIE de 18, potencial de ionización 70 eV

[Elemental Composition]

Data: M.C. Vladimir Carranza

Sample: BUAP-207

Note: DPAC

Inlet: Direct

Ion Mode: EI+

RT: 2.37 min

Scan#: 8,23

Elements: C 23/0, H 35/0, O 6/0

Mass Tolerance: 1000ppm, 6mmu if m/z > 6

Unsaturation (U.S.): -0.5 - 20.0

Observed m/z Int%

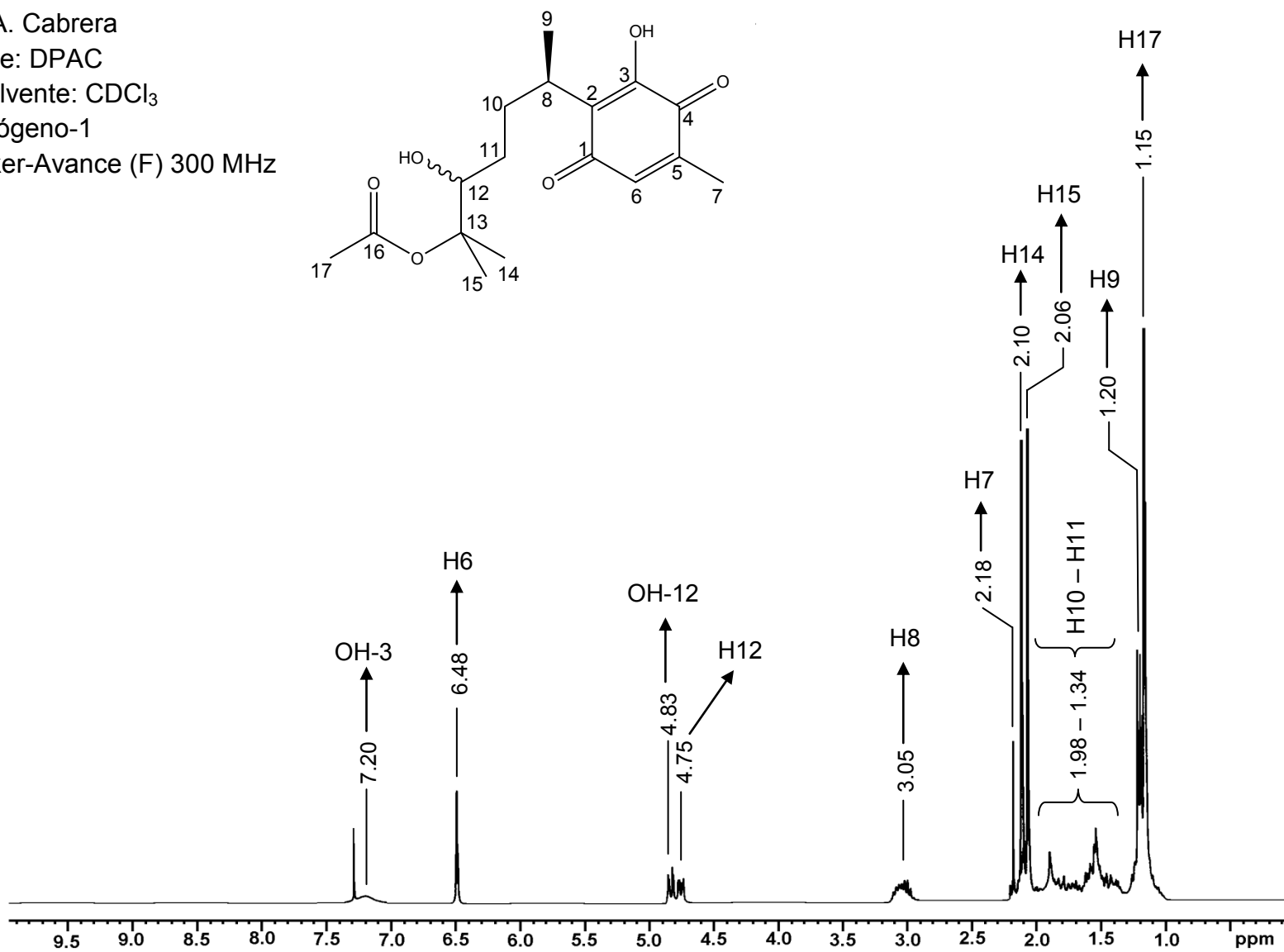
324.1601 1.4

Estimated m/z Err [ppm / mmu] U.S. C H O

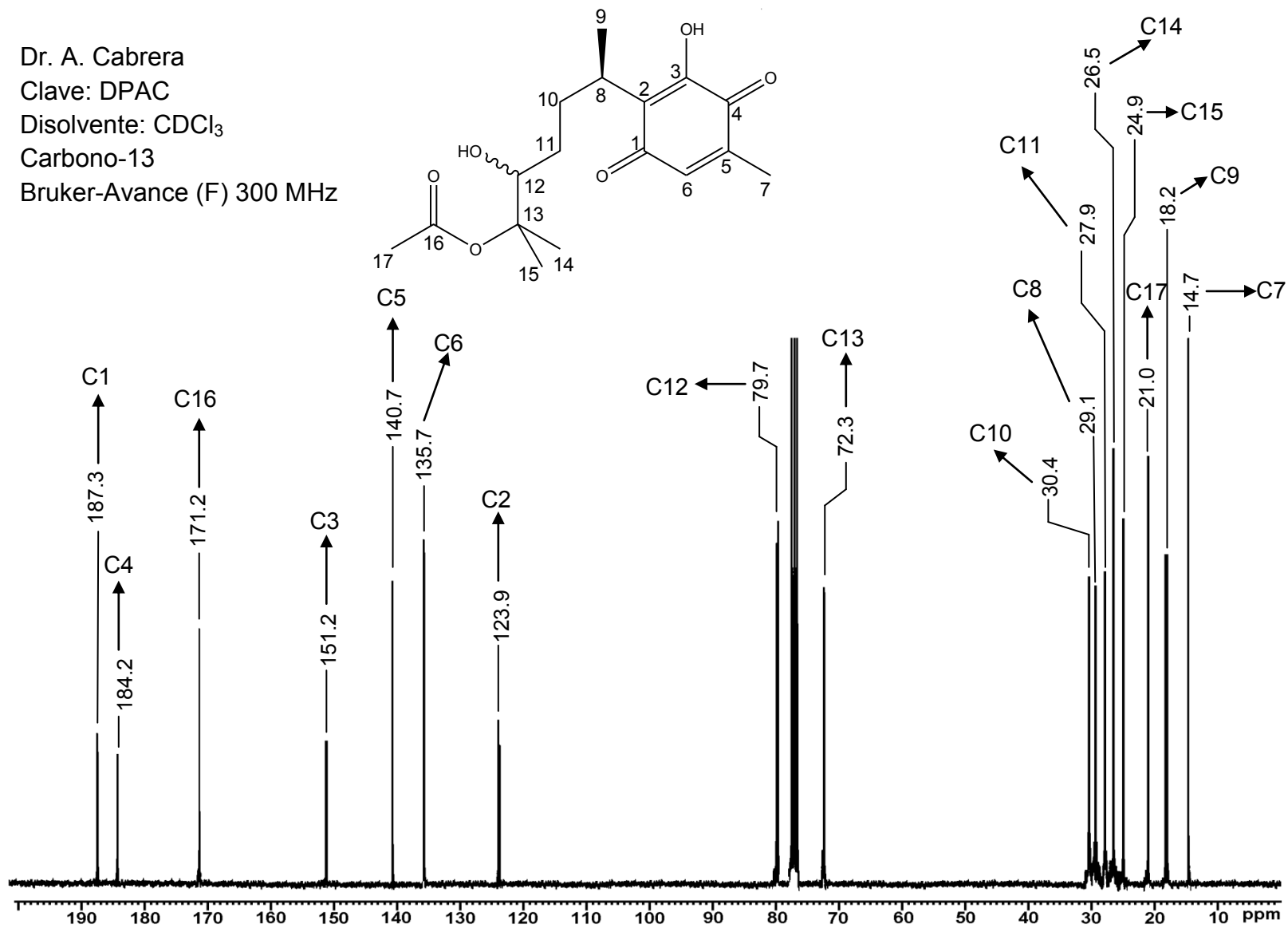
324.1573 +8.8 / +2.8 6.0 17 24 6

Figura 24. Alta resolución del ion molecular del producto 18

Dr. A. Cabrera
Clave: DPAC
Disolvente: CDCl_3
Hidrógeno-1
Bruker-Avance (F) 300 MHz



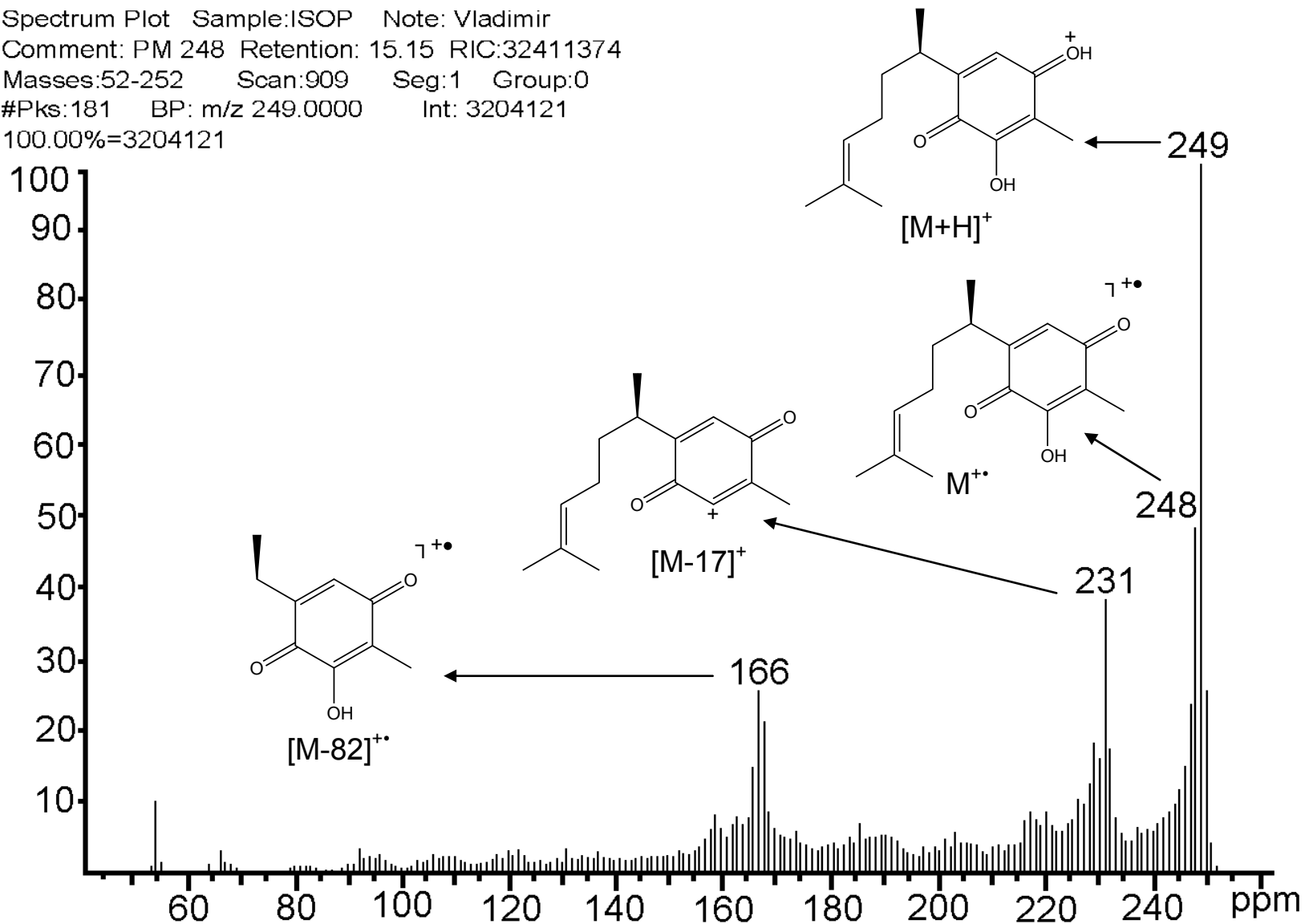
Dr. A. Cabrera
Clave: DPAC
Disolvente: CDCl_3
Carbono-13
Bruker-Avance (F) 300 MHz



Espectro 16. RMN ^{13}C (CDCl_3) de **18**, determinado a 300 MHz

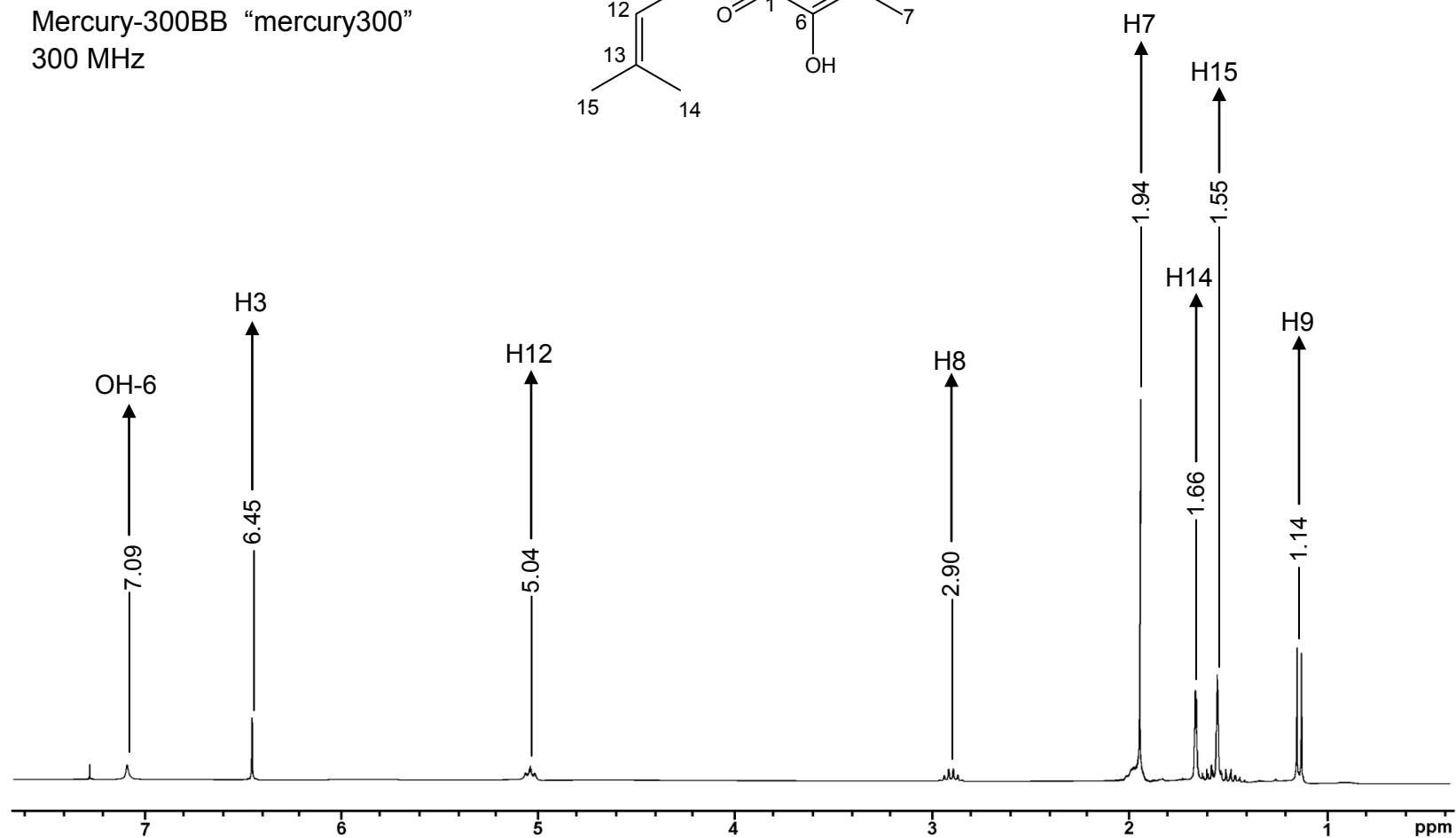
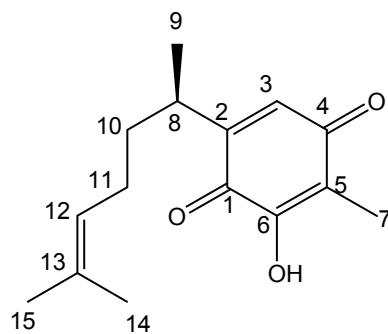
ESPECTROS DE ISOPEREZONA

Spectrum Plot Sample: ISOP Note: Vladimir
Comment: PM 248 Retention: 15.15 RIC: 32411374
Masses: 52-252 Scan: 909 Seg: 1 Group: 0
#Pks: 181 BP: m/z 249.0000 Int: 3204121
100.00%=3204121



Espectro 17. EMIE de 5, potencial de ionización 70 eV

Dr. A. Cabrera
Clave: ISOP
Disolvente: CDCl_3
Hidrógeno-1
Mercury-300BB "mercury300"
300 MHz



Espectro 18. RMN ^1H (CDCl_3) de **5**, determinado a 300 MHz

Dr. A. Cabrera

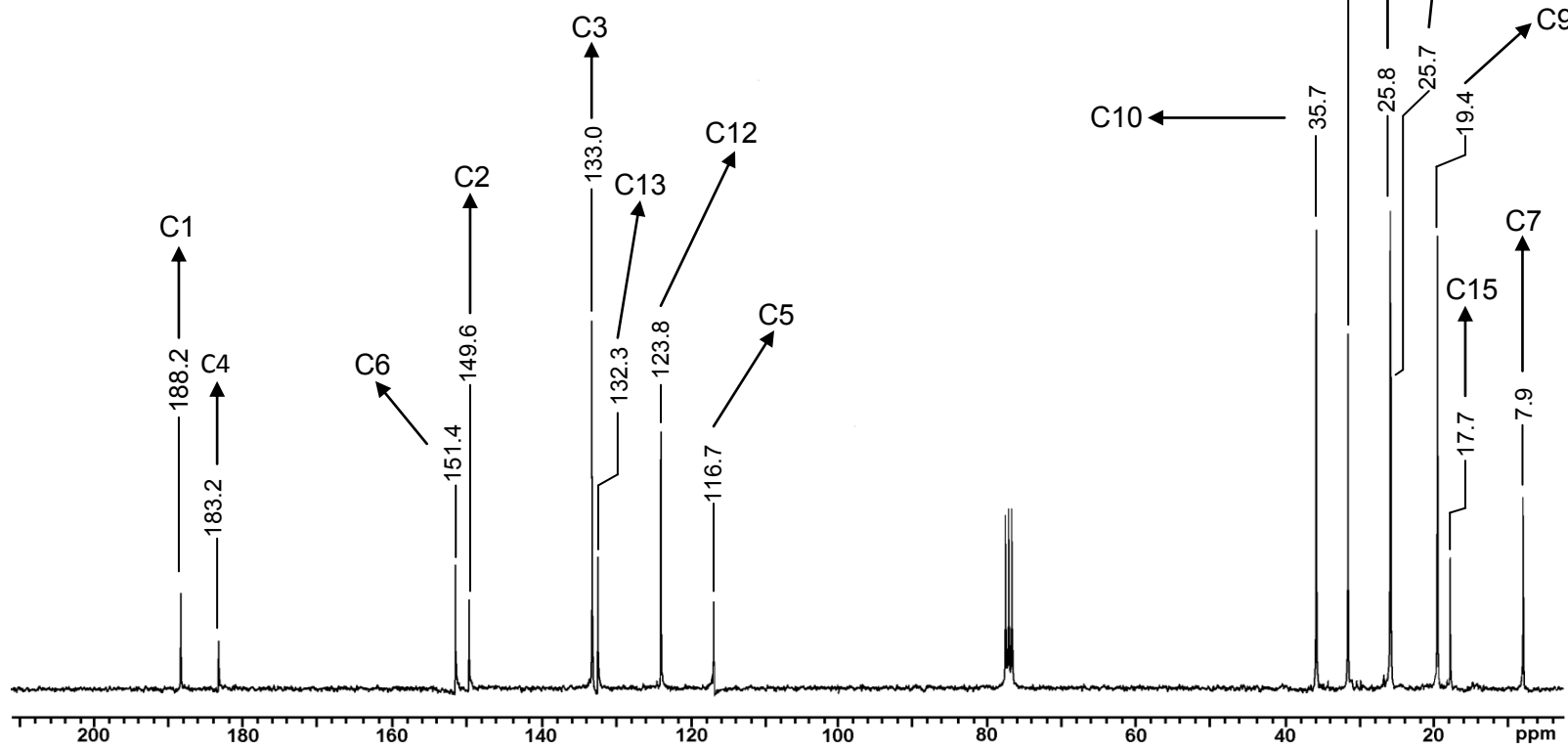
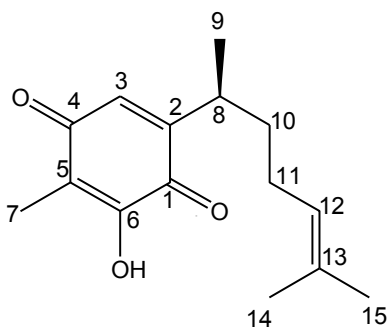
Clave: DIISO

Disolvente: CDCl₃

Carbono-13

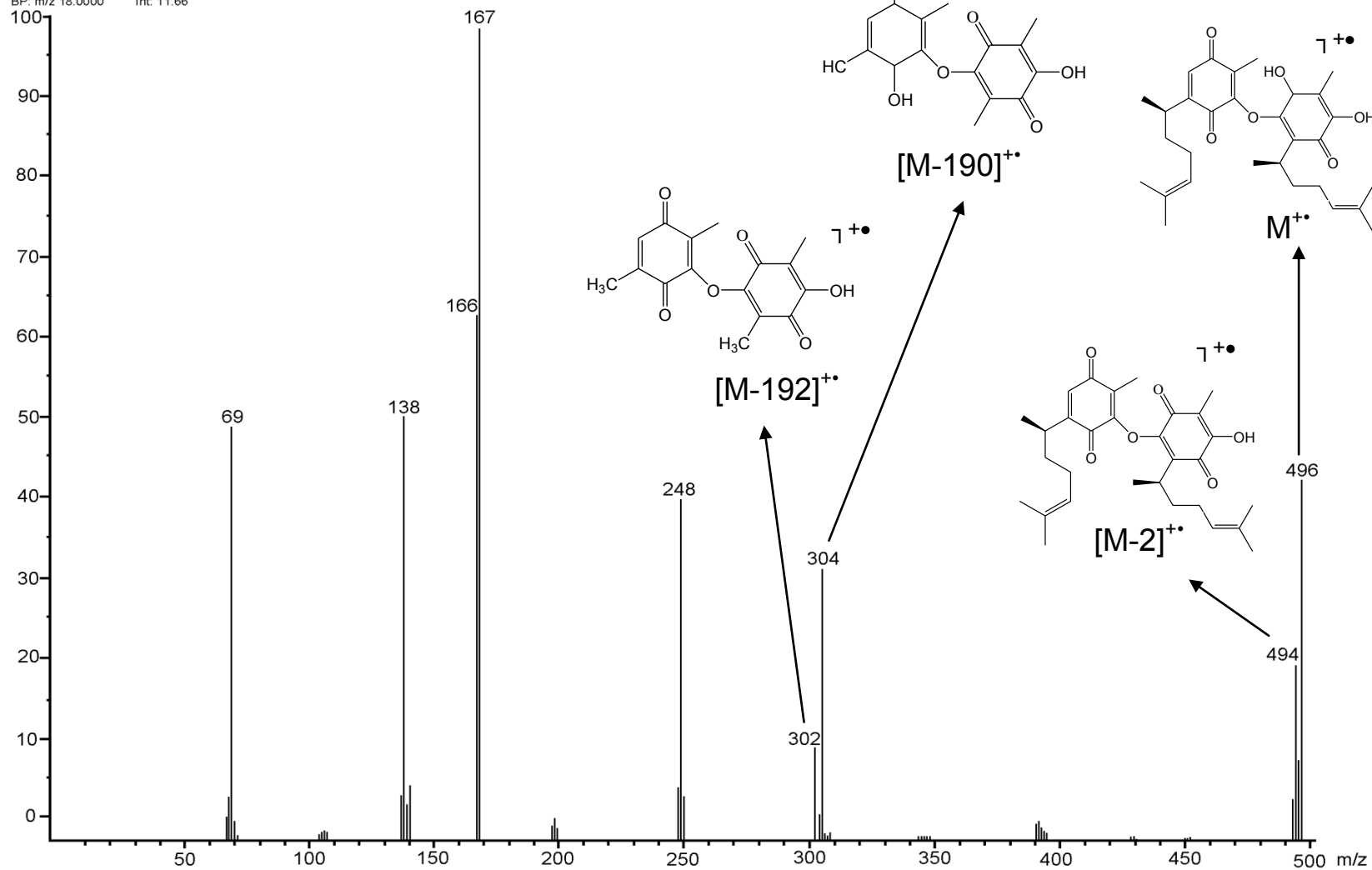
Mercury-300BB "mercury300"

75 MHz

Espectro 19. RMN ¹³H (CDCl₃) de 5, determinado a 75 MHz

ESPECTROS DEL DÍMERO O_6-C_3 DE ISOPEREZONA

[Mass Spectrum]
 Sample: DIISO
 Note: Vladimir Carranza
 Inlet: Direct
 Spectrum Type: Normal Ion [MF-Linear]
 RT: 1.09 min Scan#: (22,25)
 BP: m/z 18.0000 Int: 11.66



Espectro 20. EMIE de 9, potencial de ionización 70 eV

[Elemental Composition]

Data: M.C. Vladimir Carranza

Sample: BUAP 189

Note: DIISO

Inlet: Direct

Ion Mode: EI+

RT: 5.62 min

Scan#: 22

Elements: C 32/0, H 42/0, O 6/0

Mass Tolerance: 1000ppm, 10mmu if $m/z > 10$

Unsaturation (U.S.): -0.5 - 20.0

Observed m/z Int%

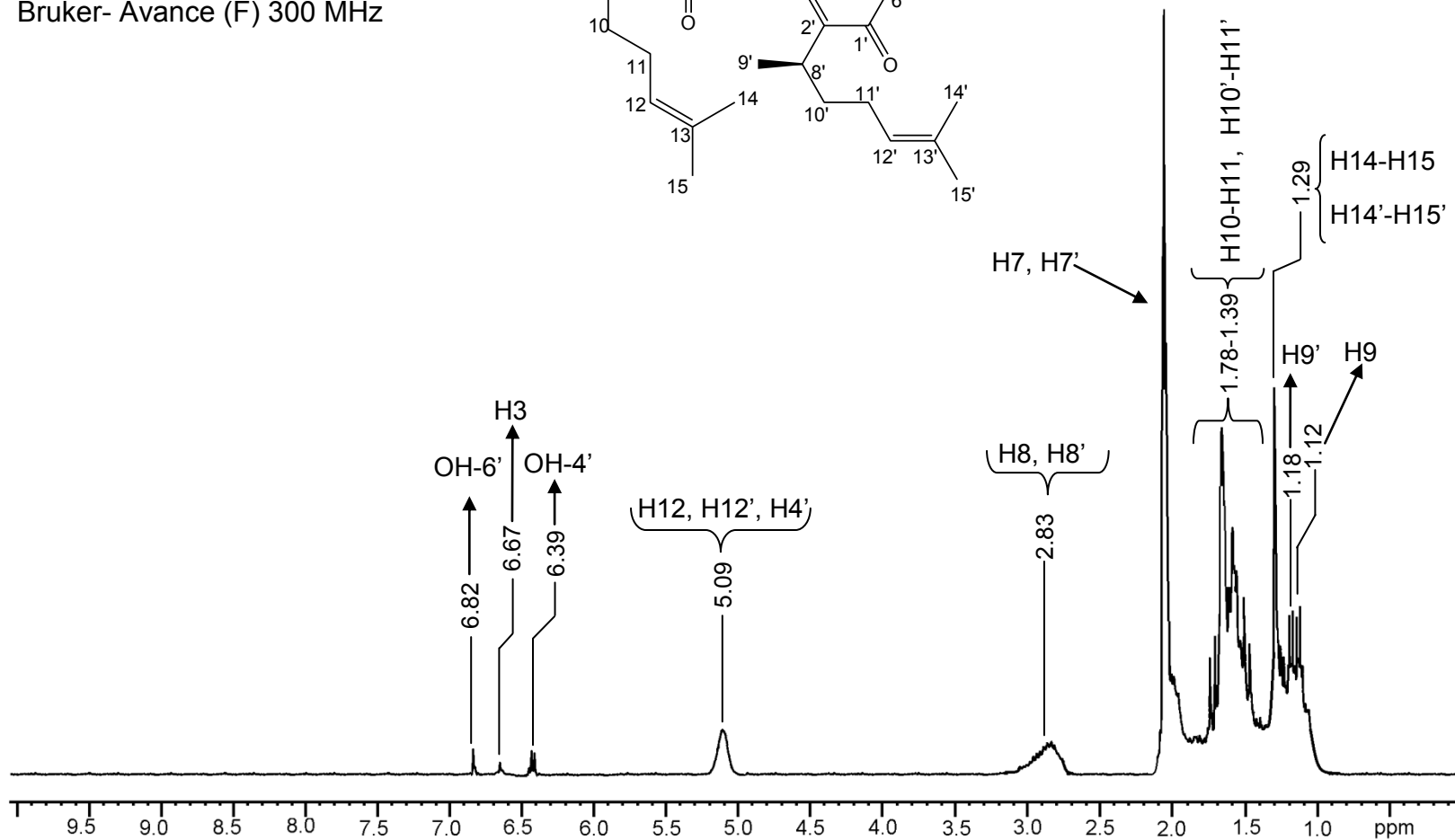
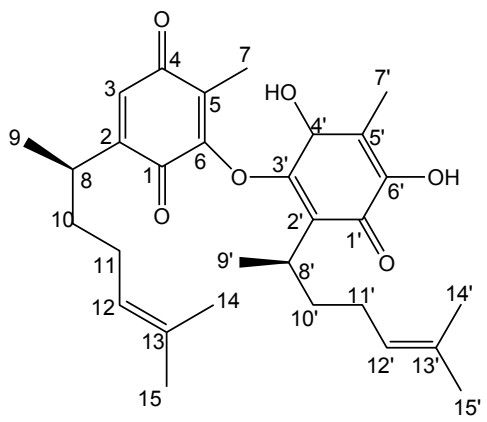
496.2805 8.8

Estimated m/z Err [ppm / mmu] U.S. C H O

496.2825 -4.0 / -2.0 11.0 30 40 6

Figura 25. Alta resolución del ion molecular del producto 9

Dr. A. Cabrera
 Clave: DIISO
 Hidrógeno-1
 Disolvente: acetona-D6
 Bruker- Avance (F) 300 MHz



Espectro 21. RMN ¹H (acetona-d₆) de **9**, determinado a 300 MHz

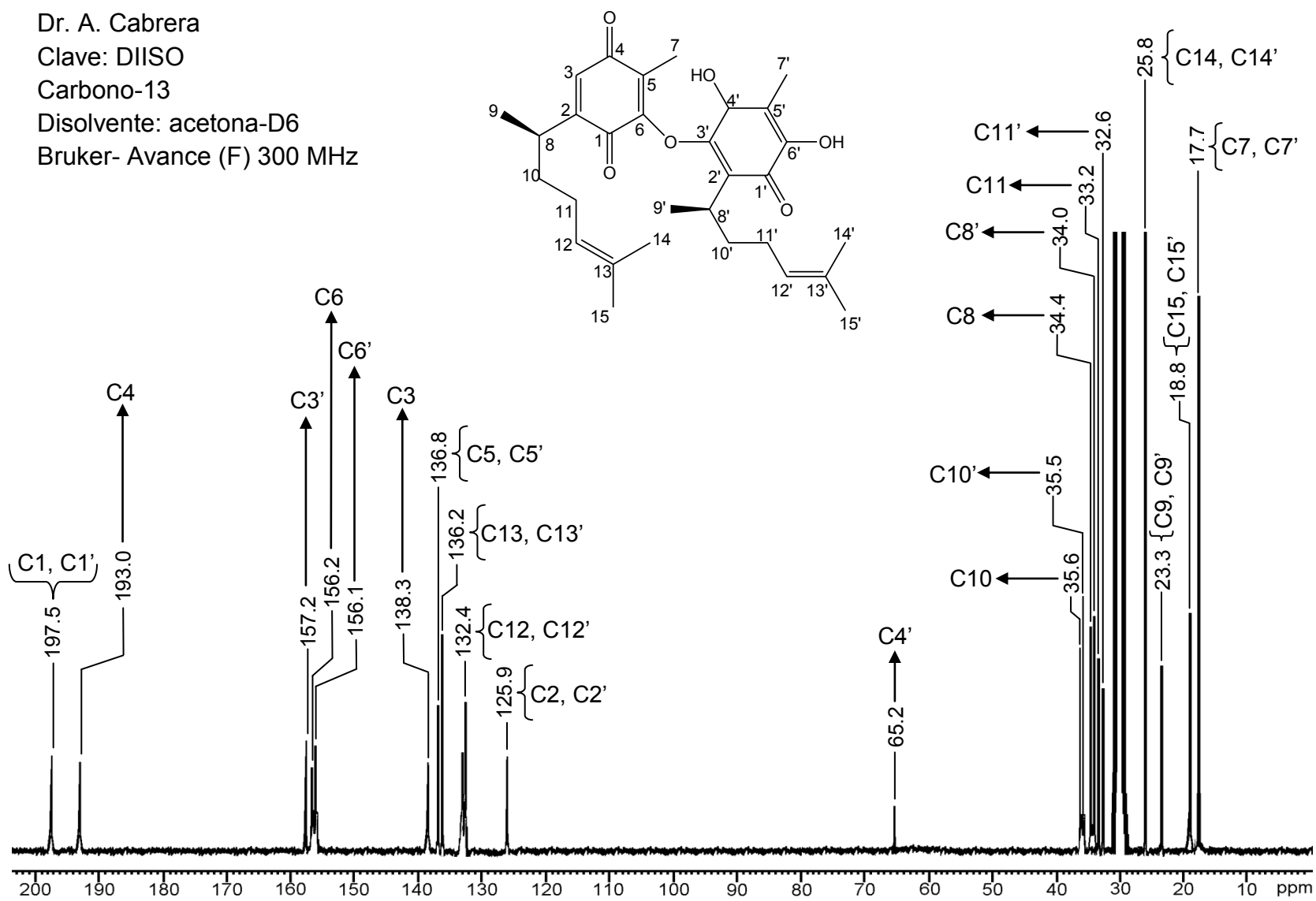
Dr. A. Cabrera

Clave: DIISO

Carbono-13

Disolvente: acetona-D6

Bruker- Avance (F) 300 MHz

Espectro 22. RMN ^{13}C (acetona- d_6) de 9, determinado a 300 MHz

ESPECTROS DEL EPÓXIDO DE ISOPEREZONA

[Mass Spectrum]

Sample: EPOI

Note: Vladimir Carranza

Inlet: Direct

Ion Mode: EI⁺

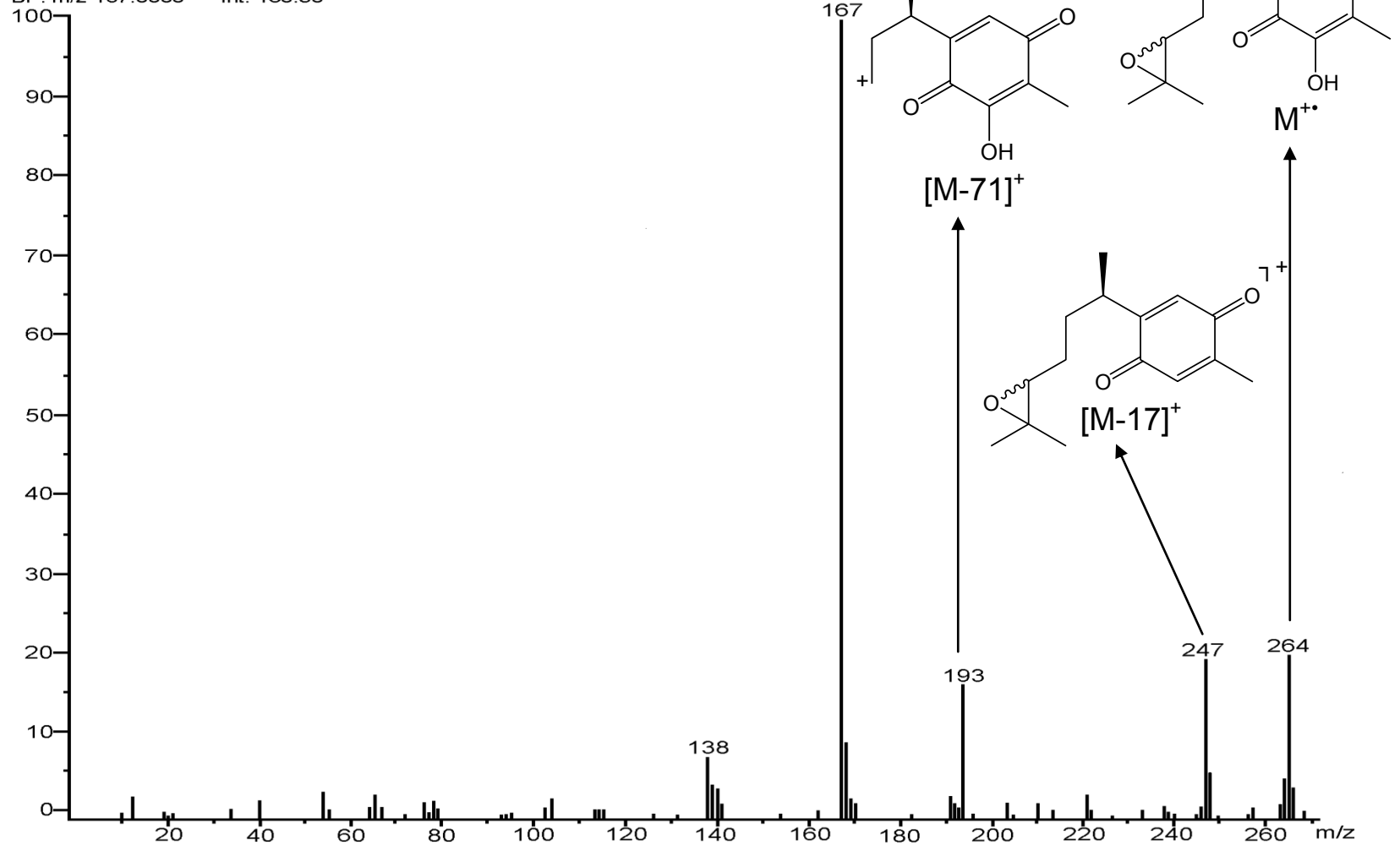
Spectrum Type: Normal Ion [MF-Linear]

RT: 0.82 min

Scan#: (21,35)

BP: m/z 167.0000

Int: 180.50



Espectro 23. EMIE de 14, potencial de ionización 70 eV

[Elemental Composition]

Data: M.C. Vladimir Carranza

Sample: BUAP 164

Note: EPOI

Inlet: Direct

Ion Mode: EI+

RT: 6.62 min

Scan#: 47

Elements: C 17/0, H 24/0, O 4/0

Mass Tolerance: 1000ppm, 10mmu if m/z > 10

Unsaturation (U.S.): -0.5 - 10.0

Observed m/z Int%

264.1371 15.0

Estimated m/z Err [ppm / mmu] U.S. C H O

264.1362 +3.7 / +1.0 6.0 15 20 4

Figura 26. Alta resolución del ion molecular del producto 14

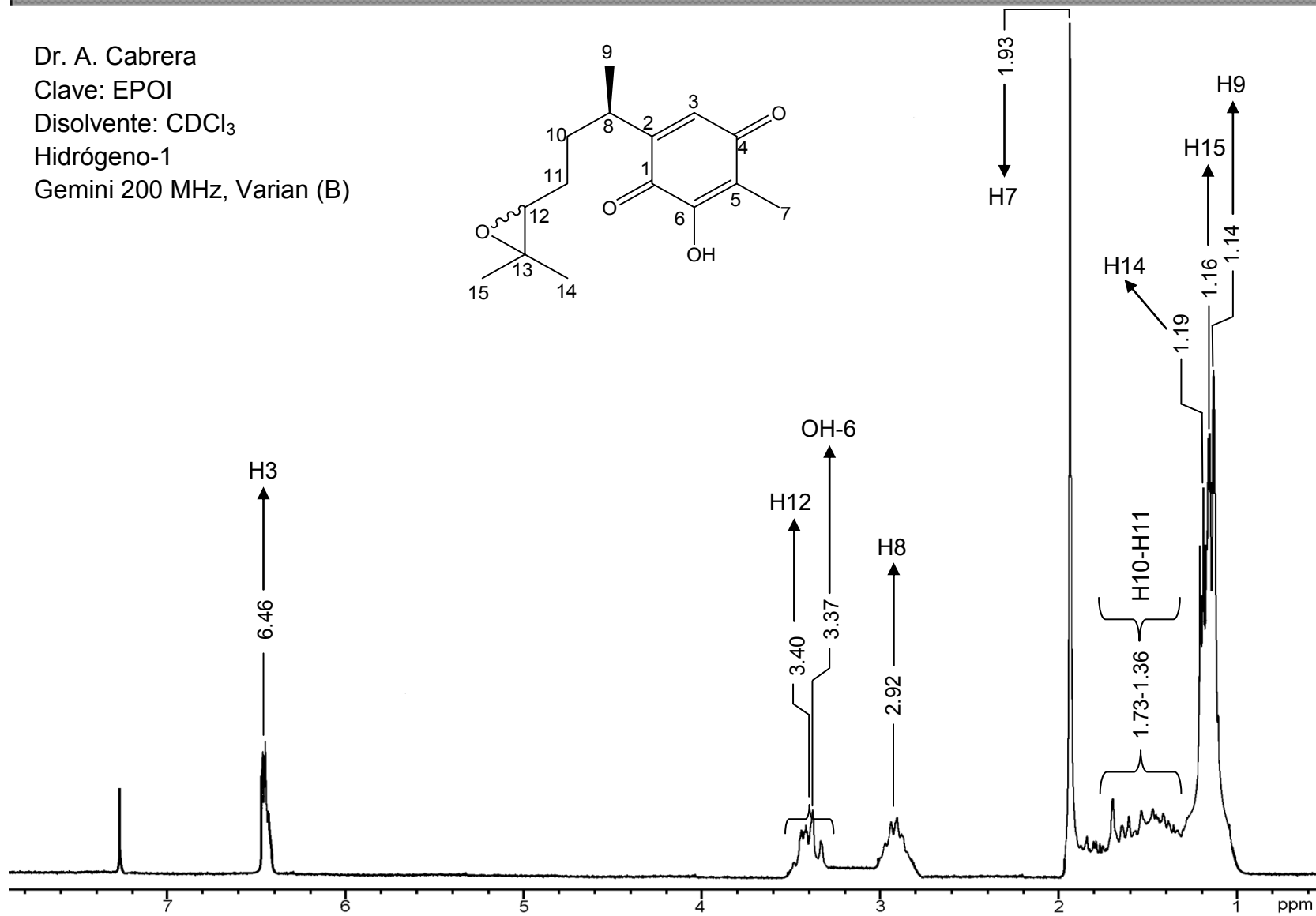
Dr. A. Cabrera

Clave: EPOI

Disolvente: CDCl_3

Hidrógeno-1

Gemini 200 MHz, Varian (B)

Espectro 24. RMN ^1H (CDCl_3) de **14**, determinado a 200 MHz

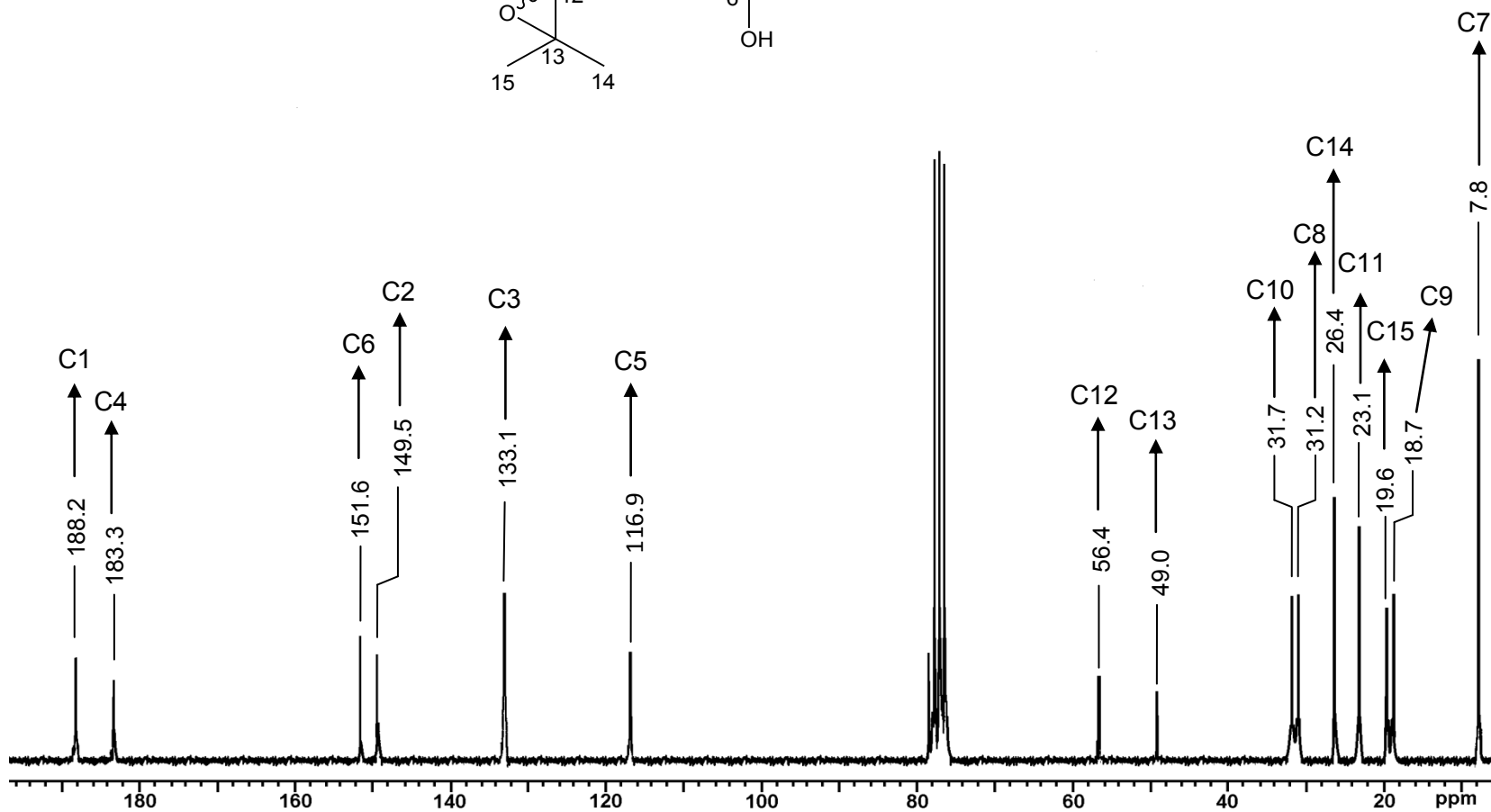
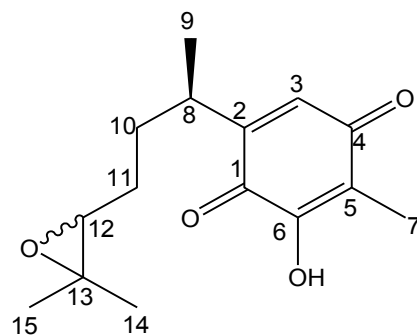
Dr. A. Cabrera

Clave: EPOI

Disolvente: CDCl_3

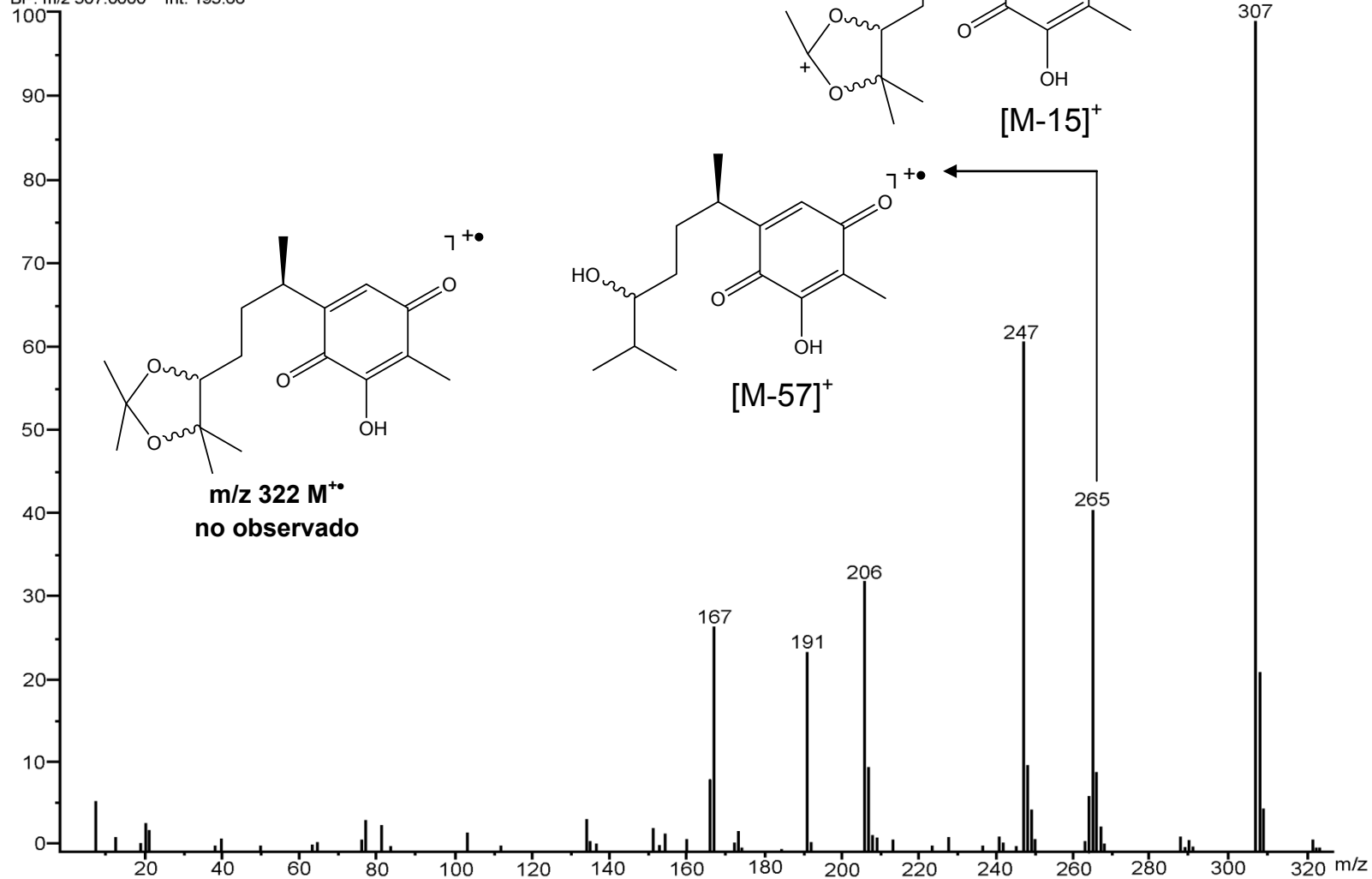
Carbono-13

Gemini 50 MHz, Varian (B)

Espectro 25. RMN ^{13}C (CDCl_3) de 14, determinado a 50 MHz

ESPECTROS DEL ACETAL DE ISOPEREZONA

[Mass Spectrum]
 Sample: DIOI
 Note: Vladimir Carranza
 Inlet: Direct Ion Mode: EI*
 Spectrum Type: Normal Ion [MF-Linear]
 RT: 0.97 min Scan#: (15.31)
 BP: m/z 307.0000 Int: 193.66



Espectro 26. EMIE 17, potencial de ionización 70 eV

[Elemental Composition]

Data: M.C. Vladimir Carranza

Sample: BUAP-202

Note: DIOI

Inlet: Direct

Ion Mode: EI+

RT: 3.11 min

Scan#: 20

Elements: C 19/0, H 27/0, O 5/0

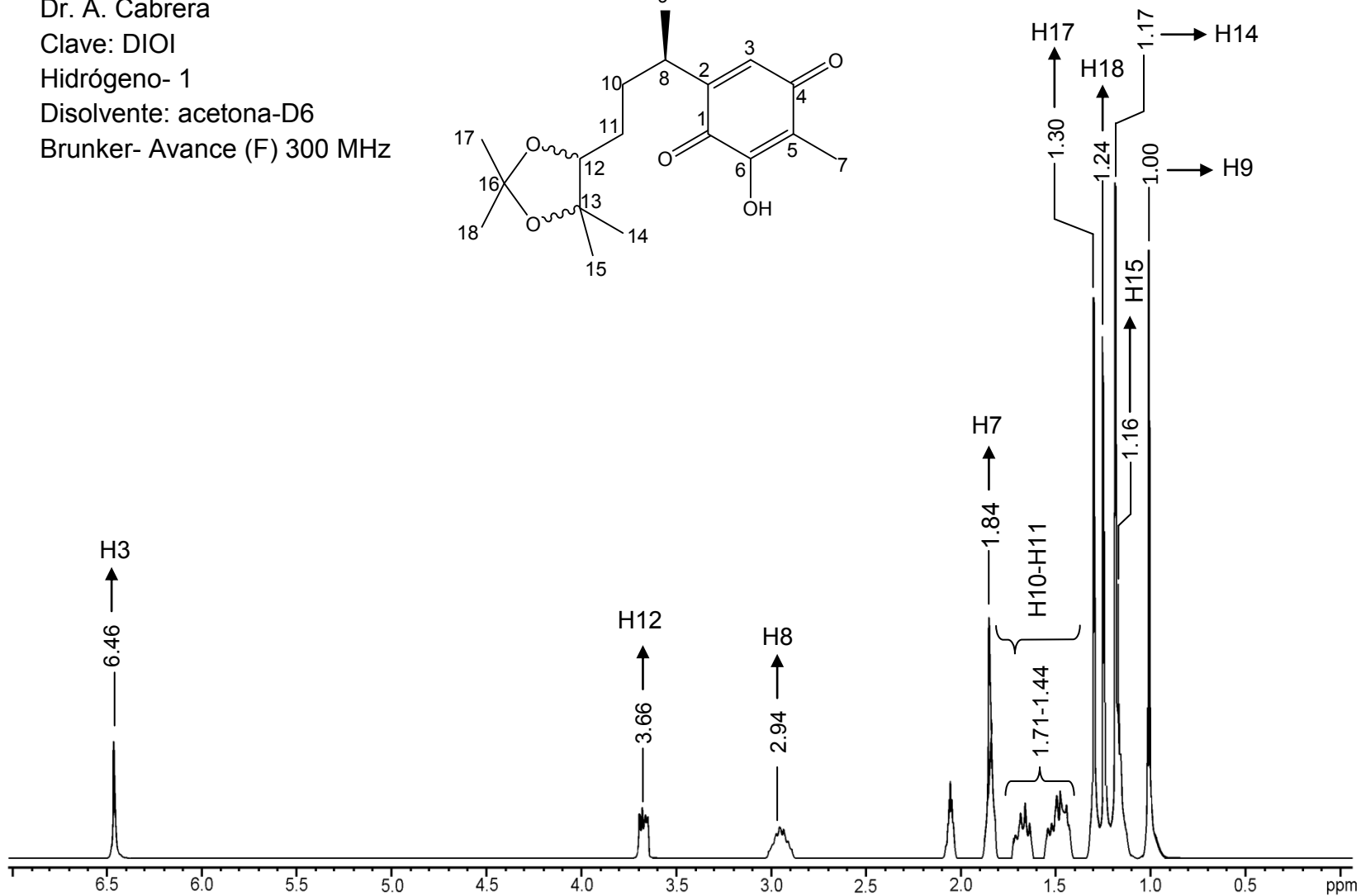
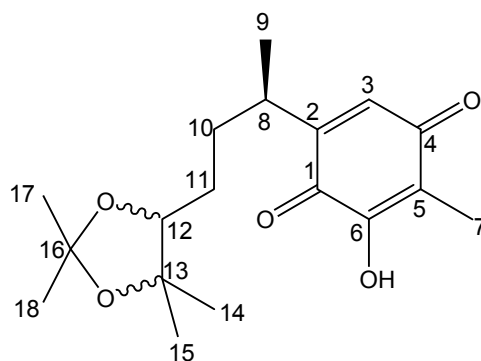
Mass Tolerance: 1000ppm, 10mmu if m/z > 10

Unsaturation (U.S.): -0.5 - 20.0

Observed m/z	Int%				
307.1545	100.0				
Estimated m/z	Err [ppm / mmu]	U.S.	C	H	O
307.1545	-2.0 / -0.1	6.5	17	23	5

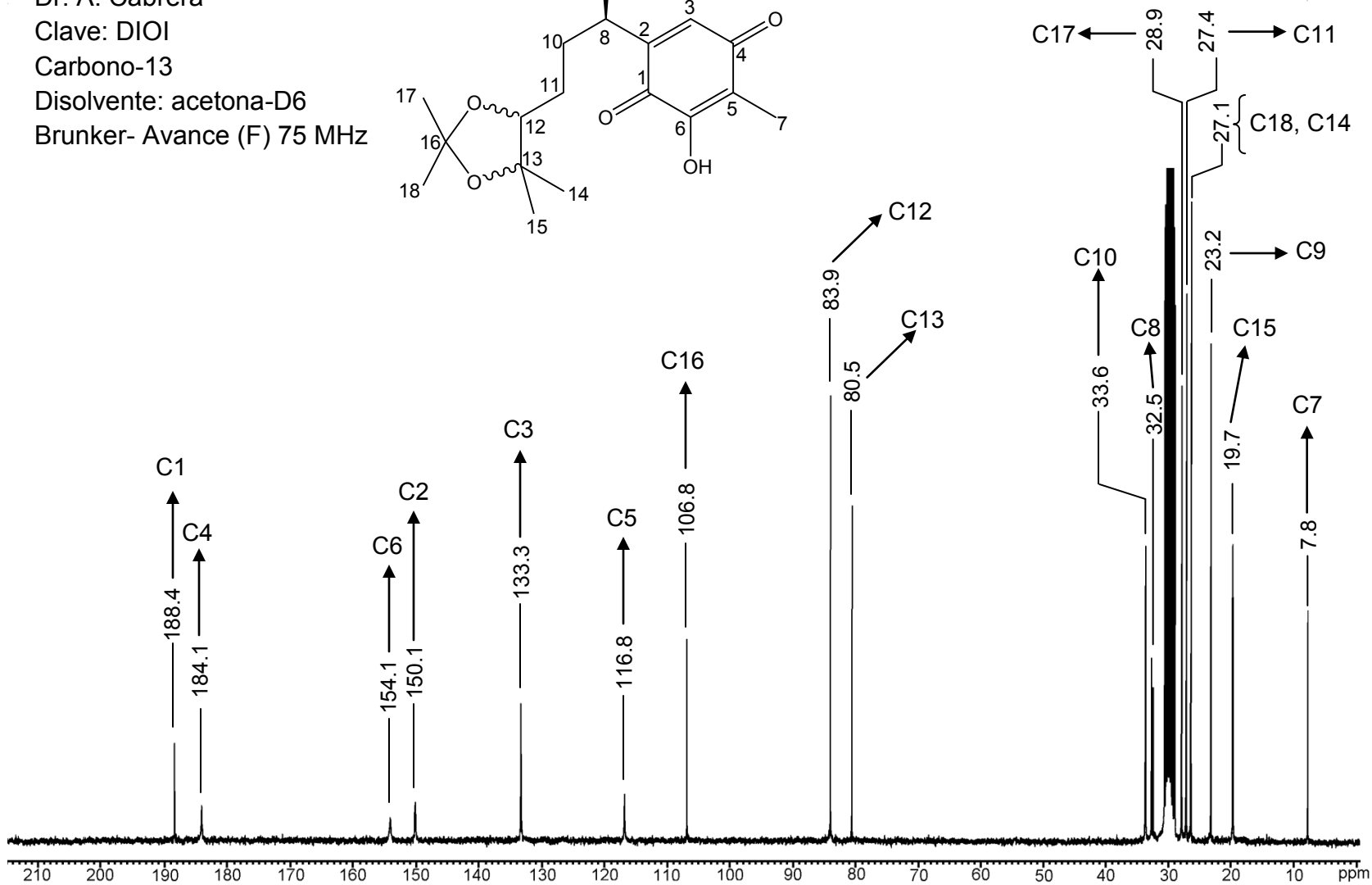
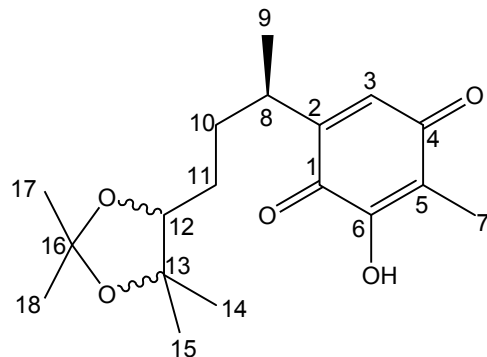
Figura 27. Alta resolución del ion molecular del producto 17

Dr. A. Cabrera
Clave: DIOI
Hidrógeno- 1
Disolvente: acetona-D6
Bruker- Avance (F) 300 MHz



Espectro 27. RMN ^1H (acetona- d_6) de **17**, determinado a 300 MHz

Dr. A. Cabrera
Clave: DIOI
Carbono-13
Disolvente: acetona-D6
Bruker- Avance (F) 75 MHz



Espectro 28. RMN ^{13}C (acetona- d_6) de 17, determinado a 75 MHz

ESPECTROS DEL DIOL MONO- ACETILADO DE ISOPEREZONA

[Mass Spectrum]

Sample: DIAC

Note: Vladimir Carranza

Inlet: Direct

Ion Mode: EI⁺

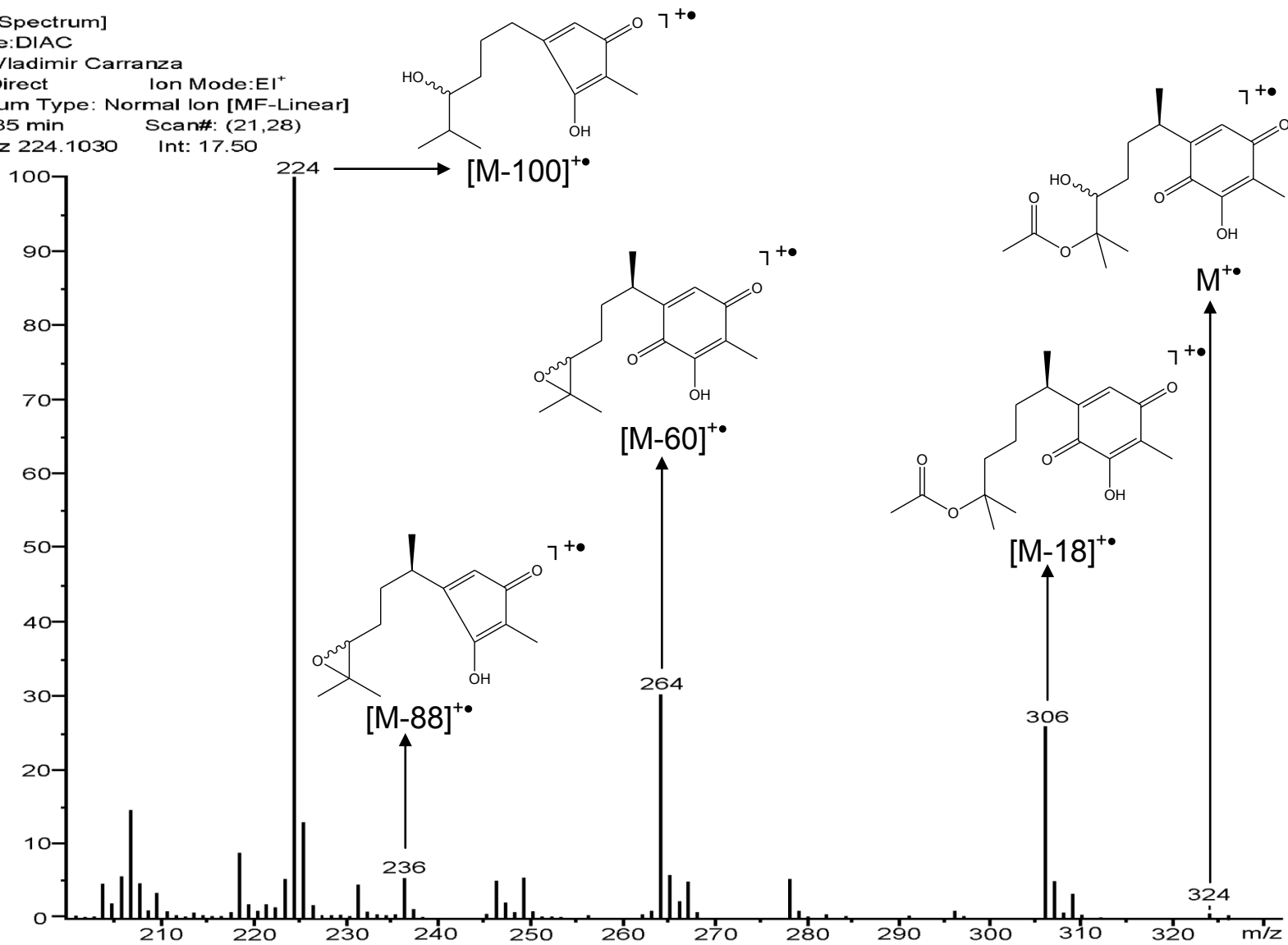
Spectrum Type: Normal Ion [MF-Linear]

RT: 3.85 min

Scan#: (21,28)

BP: m/z 224.1030

Int: 17.50



Espectro 29. EMIE 19, potencial de ionización 70 eV

[Elemental Composition]

Data: M.C. Vladimir Carranza

Sample: BUAP-210

Note: DIAC

Inlet: Direct

Ion Mode: EI+

RT: 2.37 min

Scan#: 8,23

Elements: C 23/0, H 35/0, O 6/0

Mass Tolerance: 1000ppm, 6mmu if m/z > 6

Unsaturation (U.S.): -0.5 - 20.0

Observed m/z	Int%				
324.1601	1.4				
Estimated m/z	Err [ppm / mmu]	U.S.	C	H	O
324.1573	+6.3 / +1.8	6.0	17	24	6

Figura 28. Alta resolución del ion molecular del producto 19

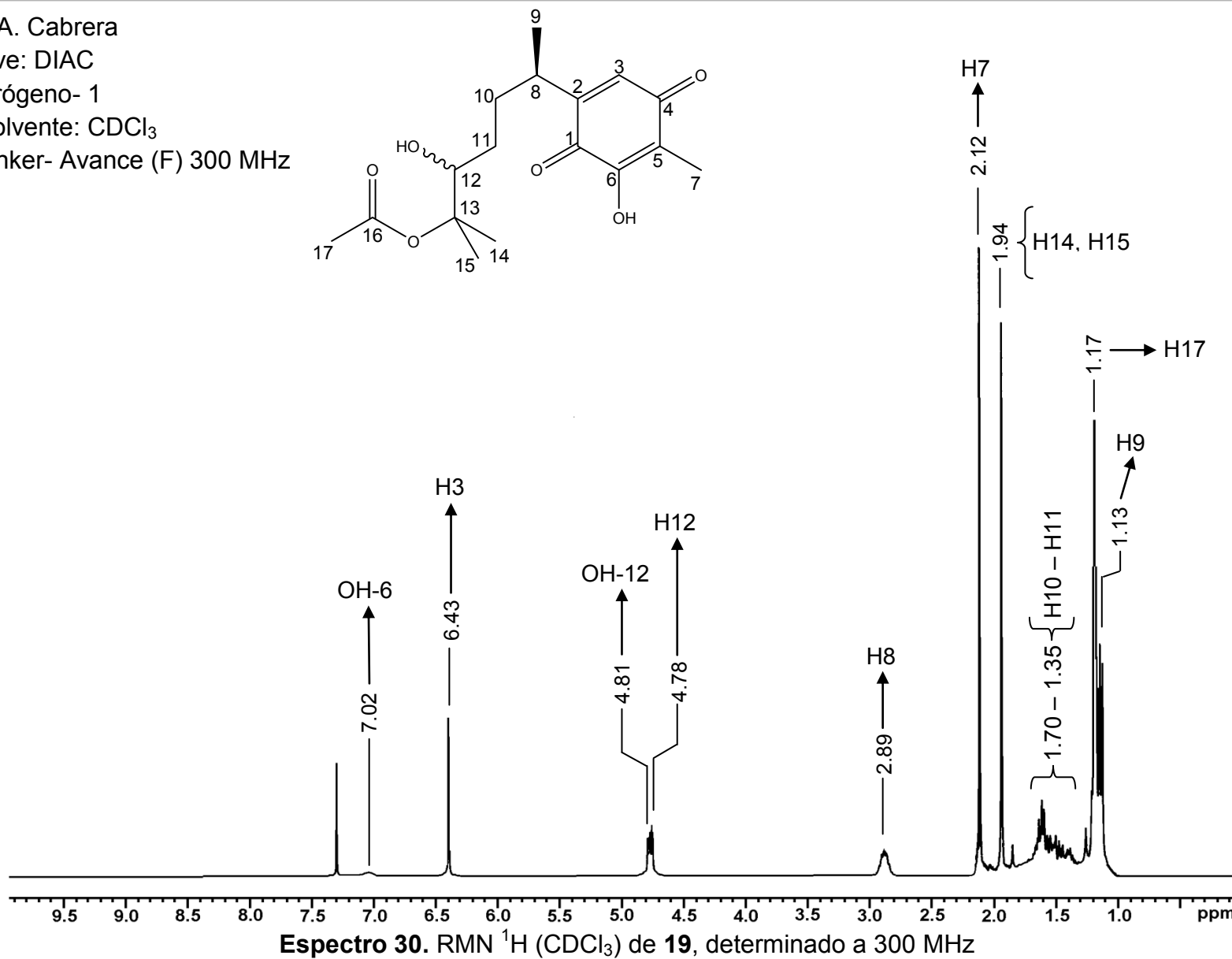
Dr. A. Cabrera

Clave: DIAC

Hidrógeno- 1

Disolvente: CDCl_3

Bruker- Avance (F) 300 MHz



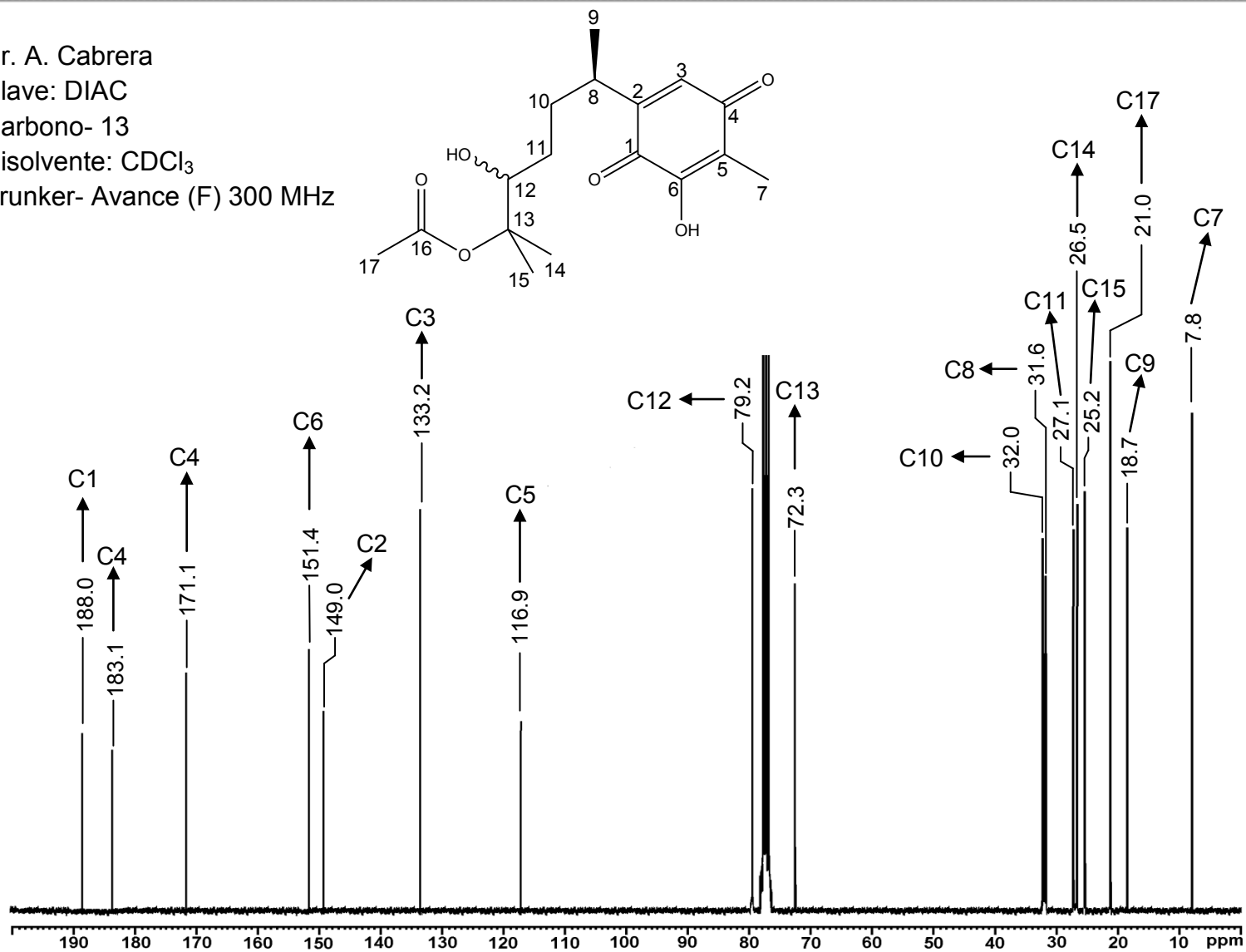
Dr. A. Cabrera

Clave: DIAC

Carbono- 13

Disolvente: CDCl₃

Bruker- Avance (F) 300 MHz

Espectro 31. RMN ¹³C (CDCl₃) de 19, determinado a 300 MHz