



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

**“ECO-CICLACIÓN DE SISTEMAS
GERMACRANÓLICOS PROMOVIDOS POR
IRRADIACIÓN DE MICROONDAS EN AUSENCIA DE
SOLVENTE”**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADO EN QUÍMICA INDUSTRIAL
P R E S E N T A
RODRIGO VIAN CARRIÓN

Asesor: Dr. BENJAMÍN VELASCO BEJARANO

Coasesor: M. en C. JOEL OMAR MARTINEZ



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 26 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis:

Eco-ciclación de sistemas germacránolicos promovidos por irradiación
de microondas en ausencia de solvente.

que presenta El pasante: Rodrigo Vian Carrión
con número de cuenta: 097597964 para obtener el título de :
Licenciado en Química Industrial

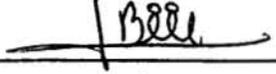
Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

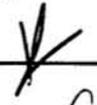
ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 4 de Junio de 2009

PRESIDENTE Dr. José Guillermo Penieres Carrillo 

VOCAL M.C. Brigida del Carmen Camacho Enríquez 

SECRETARIO Dr. Benjamín Velasco Bejarano 

PRIMER SUPLENTE Dra. María Inés Nicolás Vázquez 

SEGUNDO SUPLENTE Q. Susana García Rodríguez 

Se agradece el apoyo financiero al CONACyT mediante el proyecto SNI-08/89717.

El presente trabajo se realizó en el laboratorio L-122 de la Sección de Química Orgánica del Departamento de Ciencias Químicas de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán (UNAM) bajo la dirección del Dr. Benjamín Velasco Bejarano y el cDr. Joel Omar Martínez

Se agradece al Técnico Académico Draucin Jiménez Celi, del taller de soplado de vidrio, por el apoyo proporcionado en la elaboración de vidrio empleado durante la experimentación.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermanos ya que gracias a ellos he logrado esta meta que espere por mucho tiempo.

A mi madre Amada Correón que en donde quiera que este, espero y tenga satisfacción en esto.

A mi padre Luis Vian por ser mi apoyo y sostén.

A mis hermanos; Maricela, José Luis, David, Mario y Noelia, ya que sin ellos hubiera sido imposible llegar a esta meta.

También quiero agradecer muy especialmente al Dr. Benjamín Velasco Bejarano, por sus enseñanzas y consejos, por darme la oportunidad de poder trabajar con él y además por enseñarme el verdadero valor de la amistad.

Al cDr. Joel Omar Martínez, ya que este trabajo es tan de él como mío, por tantos años de amistad y además por ser pieza fundamental en la realización de esta tesis.

Quiero agradecer también al Dr. Rene Miranda, Dr. Guillermo Penieres, cDra. Martha Beatriz Vilchis, Dr. Gabriel Arrollo, Dra. Inés Nicolás, cDra. Olivia Noguez, M.C. Judith García, M.C. Laura Gómez, M.C. Francisco Bernardo Torres, gracias por sus consejos y por permitirme convivir con personas tan valiosas e importantes.

A mis sinodales; Dr José Guillermo Penieres Carrillo, M.C Brigida del Carmen Camacho Enriquez, Dr. Benjamín Velasco Bejarano, Dra. María Inés Nicolás Vázquez, M.C. Susana García Rodríguez, por el tiempo dedicado en la revisión y colaboración para el mejoramiento de ésta tesis.

A mis compañeros del L-122 a Cony, Guadalupe, Stephany, Rita, Blanca, Omar, Vanessa, Iván, Jazmín y Mónica, por brindarme su amistad y hacerme reír tanto.

Al QFB. Gustavo Rivera, cDr. Osnieski Martín, cDra. Noelia Ceballos, C.D. Felipe Martínez, y a la Arq. Claudia Cienfuegos, ya que sus triunfos y logros me han servido de inspiración.

A Maricela Domínguez por su apoyo, cariño y comprensión, y por compartir conmigo lo que ha sido hasta hoy la etapa más importante de mi vida.

A mis amigos y compañeros de la 1ª y 2ª generación de Química Industrial.

A la cDra. Marina Morales, gracias por alentarme y darme ánimos cuando más lo necesite.

A la C.D. Flor Becerril, por su apoyo, cariño y amistad.

A Rosalía Palido y Adrián Pecina su amista y compañerismo a lo largo de estos años.

A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, por permitirme ser la persona que ahora soy.

A todos mis amigos y compañeros de ésta Facultad.

*UNO ES DUEÑO DE LO QUE CALLA
Y ESCLAVO DE LO QUE HABLA.*

SIGMUND FREUD

*TODDO TIENE SU TIEMPO,
Y TODO LO QUE SE QUIERE DEBAJO
DEL CIELO TIENE SU HORA.*

ECLESIASTÉS 3:1

ÍNDICE

	Página
❖ RESUMEN	i
❖ JURADO ASIGNADO	iii
❖ AGRADECIMIENTOS	vi
❖ GLOSARIO	ix
❖ LISTA DE ESQUEMAS Y FIGURAS	xii
❖ LISTA DE ESPECTROS	xv
❖ LISTA DE TABLAS	xvii
❖ ANTECEDENTES	1
➤ Química Verde	2
▪ Microescala	4
▪ Tonsil Actisil FF (TAFF)	5
▪ Reacciones promovidas por TAFF	8
▪ Microondas	9
▪ Reacciones promovidas por microondas	12
➤ Generalidades de Productos Naturales	13
▪ Genero <i>Vernoneae</i>	14
▪ Lactonas sesquiterpénicas	15
▪ Germacranólidas	19
➤ Reacciones de ciclación en medio ácido	29

❖ HIPÓTESIS	30
❖ OBJETIVOS	32
➤ Generales	33
➤ Particulares	33
❖ METODOLOGÍA	34
➤ Aislamiento de las Glaucolidas E, A y D de <i>Vernonia salicifolia</i>	36
➤ Condiciones para optimizar la reacción de ciclación de la Glaucolida E	37
➤ Reacción de ciclación de la Glaucolida E empleando un Microondas focalizado	37
➤ Reacción de ciclación de la Glaucolida A empleando un Microondas focalizado	37
➤ Reacción de ciclación de la Glaucolida D empleando un Microondas focalizado	38
➤ Reacción de la Glaucolida E con NaBH ₄	38
➤ Reacción de ciclación de la 2 α ,13-diacetil-4 α ,5 β -epoxi-8-hidroxi-1(10),7(11)-germacradien-12,6 α -ólida, empleando un Microondas focalizado	38
➤ Reacción de Hidrogenación de la Glaucolida E	39
➤ Reacción de ciclación de la 2 α ,13-diacetil-4 α ,5 β -epoxi-8 α -carboxiisopropil-1(10),7(11)-germacradien-12,6 α -ólida, empleando un Microondas focalizado	39
❖ RESULTADOS Y DISCUSIÓN	40
❖ CONCLUSIONES	67
❖ ESPECTROS	70

❖ REFERENCIAS	87
❖ APENDICE	91

RESUMEN

❖ RESUMEN

Primeramente se presenta en este trabajo el aislamiento de las Glaucolidas A, D y E a partir del espécimen vegetal de *Vernonia salicifolia*; posteriormente, se muestra la metodología de obtención de dos de sus derivados de la Glaucolida E: la 2 α ,13-diacetil-4 α ,5 β -epoxi-8-hidroxi-1(10),7(11)-germacradien-12,6 α -ólida, al poner a reaccionar a la glaucolida E con NaBH₄, y la 2 α ,13-diacetil-4 α ,5 β -epoxi-8 α -carboxiisopropil-1(10),7(11)-germacradien-12,6 α -ólida, al colocar a la Glaucolida E bajo condiciones de una reacción de H₂ catalítica. Por último, en este trabajo de tesis se muestra la obtención de lactonas con esqueleto biciclo[6.2.0]decano a partir del tratamiento con irradiación de un microondas monomodal de la Glaucolida E y los dos derivados ya mencionados, soportados en TAFF y sin disolvente.

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: Dr. José Guillermo Penieres Carrillo.

VOCAL: M. C. Brígida del Carmen Camacho Enríquez.

SECRETARIO: Dr. Benjamín Velasco Bejarano.

PRIMER SUPLENTE: Dra. Maria Inés Nicolás Vázquez.

SEGUNDO SUPLENTE: Q. Susana García Rodrigues.

LISTA DE ESQUEMAS Y FIGURAS

- Esquema 1* Desoximación Oxidativa con los sistemas $\text{Ag}_2\text{CO}_3/\text{TAAF}$ y $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2/\text{TAAF}$.
- Esquema 2* Contribución a la síntesis de Hantzsch para piridinas.
- Esquema 3* Oxidación de Alcoholes Bencílicos y Alílicos.
- Esquema 4* Reacción de una guayanólida en microondas.
- Esquema 5* Ciclación del Citronelal en microondas soportado en grafito.
- Esquema 6* Obtención de sulfuros de perezona.
- Esquema 7* Ruta biogénica sugerida para los sesquiterpenos.
- Esquema 8* Ejemplos de tipos de esqueletos derivados de estructuras de lactonas sesquiterpénicas.
- Esquema 9* Lactonas sesquiterpénicas aisladas de *Calea urticifolia*.
- Esquema 10* Lactonas sesquiterpénicas aisladas de *Neurolaena macrocephala*.
- Esquema 11* Lactonas sesquiterpénicas aisladas de *Artemisia myriantha*.
- Esquema 12* Lactonas sesquiterpénicas aisladas de *Anvillea radiata*.
- Esquema 13* Ruta biogénica de Castunólidas en el genero *Chicory*.
- Esquema 14* Clasificación de las germacranólidas de acuerdo a sus anillos hidrocarbonados.
- Esquema 15* Conformación de (*E,E*)-germacranos.
- Esquema 16* Familia de sesquiterpenos derivados de (*E,E*)-farnesilo difosfato y mediante (*7R*)-germacrano y (*7R*)-hedicariol.
- Esquema 17* Ciclación ácida de un germacrano aislado de *Artemisa maritima gallica*.
- Esquema 18* Ciclación ácida de lanuginólida aislada de *Michelia lenuginosa*.
- Esquema 19* Ciclación ácida de la partenólida.
- Esquema 20* Ciclación ácida de la 11,13- hidropartenólida.
- Esquema 21* Ciclación ácida de la 4 α ,5 β -epoxiinunólida.
- Esquema 22* Ciclaciones en medio ácido de la Glaucólida E.
- Esquema 23* Ciclaciones en medio ácido de la Glaucólida D.
- Esquema 24* Reacción de ciclación de la Glaucólida E.
- Esquema 25* Reacción de ciclación de la Glaucólida A.
- Esquema 26* Reacción de ciclación de la Glaucólida D.

<i>Esquema 27</i>	Reacción de Glaucólida E con NaH_4 .
<i>Esquema 28</i>	Hidrogenación de la Glaucólida E.
<i>Esquema 29</i>	Reacción de ciclación de GOH.
<i>Esquema 30</i>	Reacción de ciclación de GEH.
<i>Figura 1</i>	Arreglo estructural en arcillas, ejemplificado mediante una montmorillonita.
<i>Figura 2</i>	Espectro electromagnético.
<i>Figura 3</i>	Hornos de microondas químico monomodal.
<i>Figura 4</i>	Hornos de microondas químico multimodales.
<i>Figura 5</i>	Estructuras del ácido mevalónico (a) y del isorpeno (b).
<i>Figura 6</i>	Germacranólidas obtenidas de <i>Vernonia salicifolia</i> .
<i>Figura 7</i>	Cromatograma de las Glaucólidas A, D y E.
<i>Figura 8</i>	Cromatoplaça de los tiempos de ciclación de la Glaucólida E.
<i>Figura 9</i>	Cromatograma y espectro de Masas de la Glaucólida E.
<i>Figura 10</i>	Cromatograma y espectro de Masas de la Glaucólida E ciclizada.
<i>Figura 11</i>	Propuesta de patrón de fragmentación de la Glaucólida E.
<i>Figura 12</i>	Estructuras de las lactonas sesquiterpénicas contempladas en este trabajo de tesis.
<i>Figura 13</i>	Cromatoplaça de ciclación de 5 a 6 .
<i>Figura 14</i>	Cromatograma y espectro de Masas de la Glaucólida E hidrogenada.
<i>Figura 15</i>	Cromatograma y espectro de Masas de la Glaucólida E hidrogenada ciclizada.
<i>Figura 16</i>	Propuesta de ciclación intramolecular de la Glaucólida E.

LISTA DE ESPECTROS

<i>Espectro 1</i>	EMIE de 3 , potencial de ionización 70 eV.
<i>Espectro 2</i>	FAB ⁺ de 3 , potencial de ionización 3 eV.
<i>Espectro 3</i>	EMIE de 4 , potencial de ionización 70 eV.
<i>Espectro 4</i>	FAB ⁺ de 4 , potencial de ionización 3 eV.
<i>Espectro 5</i>	EMIE de 5 , potencial de ionización 70 eV.
<i>Espectro 6</i>	FAB ⁺ de 5 , potencial de ionización 3 eV.
<i>Espectro 7</i>	FAB ⁺ de 6 , potencial de ionización 3 eV.
<i>Espectro 8</i>	EMIE de 8 , potencial de ionización 70 eV.
<i>Espectro 9</i>	RMN ¹ H de 3 Determinado a 200 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆ /TMS).
<i>Espectro 10</i>	RMN ¹ H de 4 Determinado a 200 MHz (CDCl ₃ /TMS).
<i>Espectro 11</i>	RMN ¹ H de 5 Determinado a 200 MHz (CDCl ₃ /TMS).
<i>Espectro 12</i>	RMN ¹ H de 6 Determinado a 200 MHz (CDCl ₃ /TMS) .
<i>Espectro 13</i>	RMN ¹ H de 7 Determinado a 200 MHz (CDCl ₃ /TMS).
<i>Espectro 14</i>	RMN ¹ H de 8 Determinado a 200 MHz (CDCl ₃ /TMS).
<i>Espectro 15</i>	RMN ¹³ C de 3 Determinado a 50 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆ /TMS).
<i>Espectro 16</i>	RMN ¹³ C de 3 Determinado a 50 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆ /TMS).

LISTA DE TABLAS

<i>Tabla #1</i>	Rotación óptica de 1 y 2 .
<i>Tabla #2</i>	Condiciones de reacción para la ciclación de la Glaucólida E.
<i>Tabla #3</i>	Condición óptima para la ciclación de la Glaucólida E.
<i>Tabla #4</i>	Datos de análisis elemental de 3 y 4 .
<i>Tabla #5</i>	Datos de rotación óptica y pf de 3 y 4 .
<i>Tabla #6</i>	Datos de IE y FAB ⁺ de 3 y 4 .
<i>Tabla #7</i>	Datos de Alta Resolución.
<i>Tabla #7</i>	Datos de RMN ¹ H determinados a 200 Mhz de los compuestos 3 y 4 .
<i>Tabla #9</i>	Datos de RMN ¹³ C determinados a 200 Mhz de los compuestos 3 y 4 .
<i>Tabla #10</i>	Datos de IE y FAB ⁺ de 5 y 7 .
<i>Tabla #11</i>	Derivados de la Glaucólida E.
<i>Tabla #12</i>	Datos de IE y FAB de 6 y 8 .
<i>Tabla #13</i>	Datos de RMN ¹ H determinados a 200 Mhz de los compuestos 5 y 7 .
<i>Tabla #14</i>	Productos de ciclación intramolecular de los derivados de la Glaucólida E.
<i>Tabla #15</i>	Datos de RMN ¹ H determinados a 200 Mhz de los compuestos 6 y 8 .

GLOSARIO

$[\alpha]_D$	Rotación óptica
δ	Desplazamiento químico
Å	Amstrong
(ar %)	Porcentaje de abundancia relativa
AcOEt	Acetato de Etilo
Alt	Altitud
atm	Atmósfera de presión
$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	Etearato de trifluoruro de boro
°C	Grado centígrado
d	Señal doble
Dp	Diámetro de poro
DD	Orientación abajo-debajo de los metilos C14 y C15
DU	Orientación abajo-arriba de los metilos C14 y C15
EMAR	Espectrometría de masas de alta resolución
EMIE	Espectrometría de masas de impacto electrónico
eV	Electrón Volts
EtO_2	Éter dietílico
FAB^+	Bombardeo con átomos rápidos
g	Gramos
GEC	2 α ,13-Diacetil-4 α ,5 β -hidroxi-8-metacriloil-10(14),7(11)-dien-4 β -metil-biciclo[6.2.0]-12, 6 α -decanólida
GEH	2 α ,13-Diacetil-4 α ,5 β -epoxi-8 α -carboxiisopropil-1(10),7(11)-germacradien-12, 4 β -metil-6 α -ólida
GEHC	2 α ,13-Diacetil-4 α ,5 β -epoxi-8 α -carboxiisopropil-1(10),7(11)-dien-4 β -metil-biciclo[6.2.0]-12,6 α -decanólida
GOH	2 α ,13-Diacetil-4 α ,5 β -epoxi-8-hidroxi-1(10),7(11)-germacradien-12,4 β -metil-6 α -ólida,
GEOHC	2 α ,13-Diacetil-4 α ,5 β -hidroxi-8 α -hidroxi-1(14),7(11)-dien-4 β -metil-biciclo[6.2.0]-12,6 α -decanólida
GHz	Gigahertz
GPS	Sistema de posicionamiento global (Global Positioning System)
hrs	Horas
Kg	Kilogramo
Km	Kilómetro
L.N.	Latitud Norte
L.O.	Latitud Oriente

m	Señal múltiple
<i>m</i>	Metro
mm	Milímetro
M ⁺	Ion molecular
mg	Miligramo
MHz	Megahertz
mL	Militro
min.	Minuto
M.O.	Microondas
msnm	Metros sobre el nivel del mar
<i>m/z</i>	Relación masa/carga
NaBH ₄	Borohidruro de sodio
N	Normalidad
p.f .	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
Pt/C	Catalizador de platino sobre carbono
R.f	Frente de retención
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
S	Área superficial específica
s	Señal simple
s/d	Sin disolvente
SL	Lactonas sequiterpénicas
t	Señal triple
TAFF	Tonsil Actisil FF
THF	Tetrahidrofurano
UD	Orientación arriba-abajo de los metilos C14 y C15
uma	Unidad de masa atómica
UU	Orientación arriba-arriba de los metilos C14 y C15
Vp	Volumen de poro
W	Watts

ANTECEDENTES

❖ ANTECEDENTES

➤ Química Verde

La Química Verde es el diseño de productos o procesos que reducen o eliminan el uso o la producción de sustancias peligrosas para el humano y el medio ambiente. Al ofrecer alternativas de mayor compatibilidad ambiental, comparadas con los productos o procesos disponibles actualmente cuya peligrosidad es mayor y que son usados tanto por el consumidor como en aplicaciones industriales, ésta promueve la prevención de la contaminación en el ámbito químico.

Una de las metas principales del programa de Química Verde es promover la investigación, el desarrollo y la puesta en práctica de tecnologías químicas innovadoras con buenos fundamentos, tanto científicos como económicos.

Las tecnologías de la Química Verde se constituyen del empleo de rutas sintéticas alternativas, uso de condiciones de reacción alternativas y diseño de sustancias químicas menos tóxicas que las disponibles actualmente o inherentemente más seguras respecto a su potencial de accidentes. [1]

Así, en 1998 Anastas y Warner [2] propusieron doce principios, los cuales tienen la finalidad de contribuir a valorar cuán verde puede ser un producto químico, una reacción o un proceso y a continuación se enlistan éstos. Particularmente se resaltan los que a nuestro criterio se están empleando en esta tesis.

- 1) Es mejor prevenir la generación de un residuo, que tratarlo o eliminarlo después de haberlo formado.
- 2) Los métodos de síntesis deben diseñarse de manera que se incorporen al máximo, al producto final, todos los materiales usados durante el proceso.

- 3) Los métodos de síntesis deberán realizarse para utilizar y generar sustancias que presentan poca o nula toxicidad, tanto para el hombre como para el medio ambiente.
- 4) Los productos químicos se diseñarán de manera que mantengan su eficacia y baja toxicidad.
- 5) Evitar el empleo de sustancias auxiliares por ejemplo; (disolventes, reactivos de separación, etc.), y en caso de ser empleadas que sean lo más inocuos posible.
- 6) Los requerimientos energéticos se catalogan por su impacto al medio ambiente y económico, reduciéndose todo lo posible. Se sugiere llevar a cabo los métodos de síntesis a temperatura y presión ambiente.**
- 7) La materia prima debe ser preferiblemente renovable en lugar de agotable, siempre que sea técnica y económicamente viable.**
- 8) Evitar la formación de derivados, por ejemplo: grupos de bloqueo, de protección-desprotección, formación de sales, modificación temporal de procesos físicos/químicos.
- 9) Considerar el empleo de catalizadores lo más selectivos posible y de preferencia de origen natural.**
- 10) Los productos químicos se diseñarán de tal manera que al finalizar su función no persistan en el medio ambiente y ser preferentemente productos degradables.
- 11) Las metodologías analíticas serán desarrolladas en el momento de la reacción para permitir su monitorización y control en tiempo real del proceso, previo a la formación de sustancias peligrosas.**
- 12) Es importante elegir las sustancias adecuadas para los procesos químicos y reducir el riesgo de accidentes químicos, incluyendo las emanaciones, explosiones e incendios.

Finalmente, es importante señalar que con la aplicación de los doce principios que integran a la Química Verde, se puede contribuir a la reducción de los productos contaminantes generados durante las reacciones químicas, así como reemplazar reactivos que dañan al medio ambiente, por ejemplo la sustitución de disolventes orgánicos por agua, su mínimo empleo o su completa eliminación de las reacciones químicas.

- **Microescala**

La demanda masiva en educación, la crisis económica y, en algunos casos, la reducción en los presupuestos destinados a la educación, han obligado a buscar alternativas para optimizar los recursos tanto renovables como no renovables con los que se cuenta, así como a sensibilizar a los estudiantes en estos aspectos de modo que, en el futuro se adquiriera un cambio cultural en el área y en la población.

Teniendo en consideración que los laboratorios de docencia o de investigación son el lugar idóneo para promover y fomentar estos cambios, se ha vuelto necesario y urgente, además del manejo y empleo de los principios básicos de la Química Verde, el uso de técnicas a microescala. Se define [3,4] como química a microescala aquella que sigue métodos ambientalmente seguros en los cuales se previene la contaminación y se realizan procesos químicos usando cantidades pequeñas de sustratos, reactivos y disolventes, sin comprometer la calidad y los estándares tanto de la educación como de la investigación.

Algunas de las ventajas más importantes, del uso de la microescala son las mencionadas a continuación:

1. Reducir los costos de cada experimento.
2. Mejorar la seguridad en el laboratorio, ya que se reduce la exposición a sustancias potencialmente tóxicas y, a los riesgos de explosión o incendio.

3. Reducir en forma significativa la cantidad de reactivos usados y consecuentemente los residuos generados.
4. Requerir un menor espacio de almacenamiento de reactivos y materiales y/o equipos y de residuos originados en las reacciones.
5. Mejorar la formación de los estudiantes, inculcándolos a ser más cuidadosos en el trabajo de laboratorio.

- **Tonsil Actisil FF (TAFF)**

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 aun después de múltiples 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 bentonitas, las cuales son arcillas de origen nacional que se encuentran en grandes cantidades, con un costo bajo y su utilidad es conocida en el ámbito industrial. Hace más de dos décadas se inició el interés en nuestro país en estudiar a este material como catalizador en reacciones orgánicas. [5]

Las arcillas se caracterizan por un minúsculo tamaño de partícula, por su composición mineral y químicas; 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, formando un conjunto que se hace plástico cuando se mezcla con

agua. Algunos son filosilicatos (de estructura laminar) formada por la unión de capas tetraédricas y octaédricas.

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: SiO₂, Al₂O₃, Fe₂O₃, FeO, MgO, CaO, K₂O, Na₂O, TiO₂, entre otros, y H₂O.

Bentonita es un 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 bentonita; ésta se aplica para todas aquellas arcillas que contienen más del 50 % de minerales del tipo de la montmorillonita, pudiendo estar presentes entre otros minerales, la ilita, la beidelita y la caolinita. Al respecto, 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. [5]

Tonsil Actisil FF (TAFF) es un material bentonítico, 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, feldspatos, algunos otros minerales; asimismo es una arcilla muy

accesible y de muy bajo costo económico, la cual tiene una red de hidroxialuminosilicato organizado por capas.

Anteriormente ya ha sido demostrado que la arcilla bentonítica mexicana (TAFF) tiene propiedades catalíticas ácidas en procesos de oxidación, esto se demostró en una oxidación inusual de esteres de Hantzsch con MnO_2 /Bentonita usando irradiación de microondas en ausencia de solvente. [6]

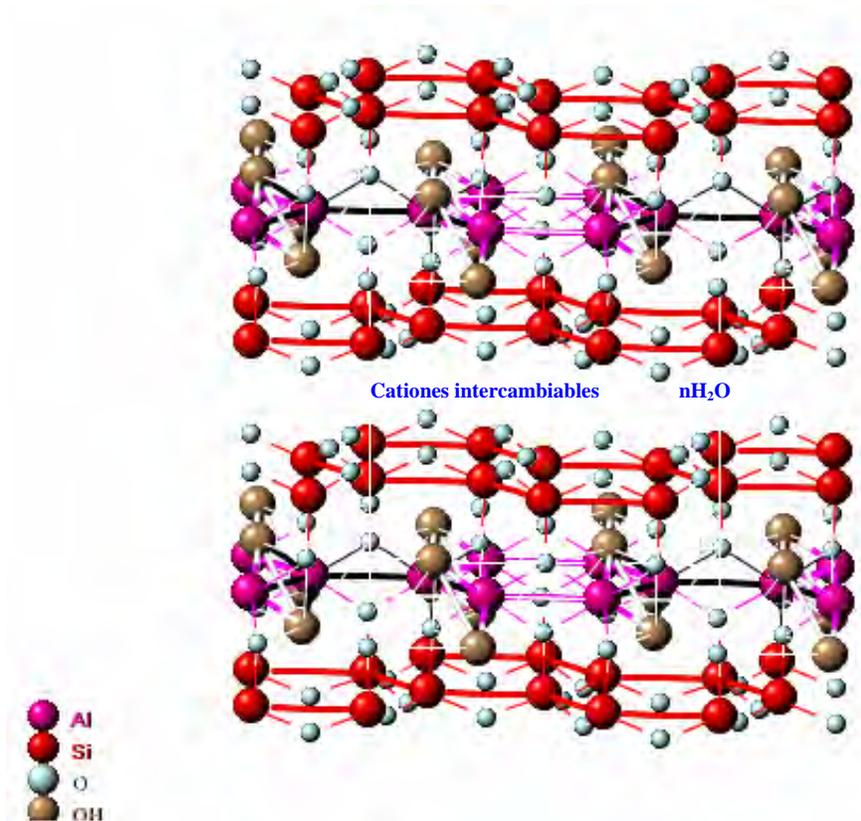


Figura 1. Arreglo estructural en arcillas, ejemplificado mediante una montmorillonita. [7]

El valor promedio del área superficial específica del TAFF es $S=1.98 \text{ m}^2/\text{g}$, el volumen de poro $V_p=0.032 \text{ cm}^3/\text{g}$ y el diámetro de poro $D_p=77.81 \text{ \AA}$.

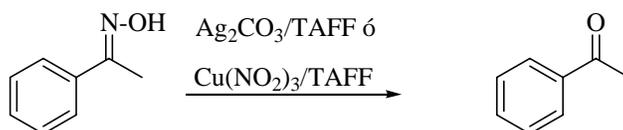
Al respecto, el TAFF presenta valores de área superficial específica y de diámetro de poro más grandes que la mayoría de las bentonitas conocidas. Este patrón superficial permite en primer lugar proponer al Tonsil en estudio como un catalizador-montmorillonítico con buen

potencial de superficie de contacto, y con una selectividad potencial para tener interacción con moléculas de hasta 77.81 Å de diámetro. [7]

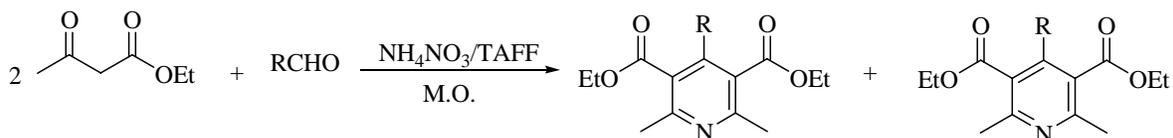
En cuanto a las condiciones térmicas de trabajo para eliminar el agua adsorbida o intercalada se requieren temperaturas de 81-110 °C, y para no tener una deshidratación estructural del catalizador se deberá evitar reacciones cuya temperatura sea del orden de los 850 °C o mayor. En cuanto a la acidez total, (Lewis y Brønsted-Löwry), está disminuye conforme se incrementa la temperatura del sistema de la reacción. [5,7]

▪ Reacciones promovidas por Tonsil Actisil FF (TAFF)

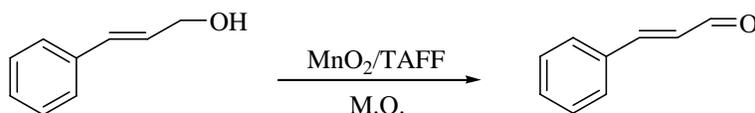
Como ya se mencionó, el TAFF ha sido utilizado en la promoción de diferentes reacciones químicas. A continuación se presentan algunos ejemplos:



Esquema 1. Desoximación Oxidativa con los sistemas $\text{Ag}_2\text{CO}_3/\text{TAFF}$ y $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2/\text{TAFF}$. [9]



Esquema 2. Contribución a la síntesis de Hantzsch para piridinas. [10]



Esquema 3. Oxidación de Alcoholes Bencílicos y Alílicos. [11]

▪ Microondas.

Las microondas son un tipo de radiación electromagnética que causa movimiento molecular por migración de iones y rotación de dipolos, su intervalo de frecuencia es del orden de 0.3-300 GHz, lo cual en términos de longitud de onda es de $1-10^{-2}$ m. Todos los hornos de microondas domésticos y todos los microondas para síntesis química operan en la frecuencia de 2450 MHz.

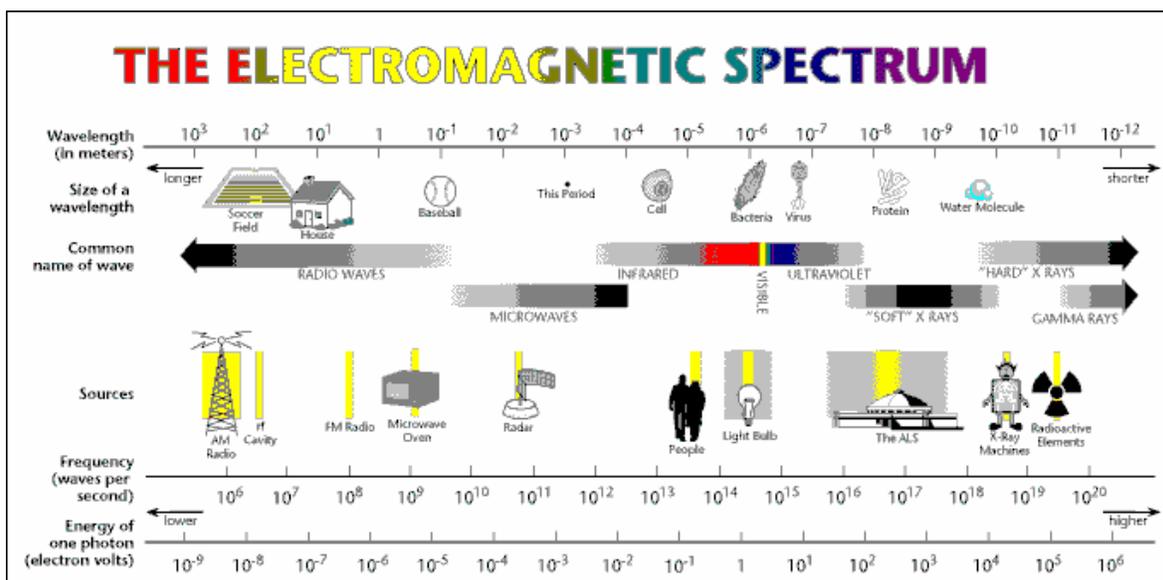


Figura 2. Espectro electromagnético.

La química de las microondas está basada en el eficiente calentamiento de los materiales por el efecto de “calentamiento dieléctrico de microondas”. Este fenómeno depende de la habilidad específica del material de absorber la energía de las microondas y convertirlas en calor. El componente eléctrico de un campo electromagnético causa calentamiento por medio de dos mecanismos; polarización dipolar y conducción iónica. [12-14]

- Polarización térmica dipolar. Las moléculas que poseen 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 y así el calor.

- Conducción iónica. Si una molécula es cambiada, entonces el componente del campo eléctrico de las microondas mueve los iones de un lado a través de la muestra. Este movimiento genera el calor.

Esta interacción entre microondas y moléculas polares provocan el giro de éstas haciendo rotar eficientemente al resto de moléculas polares que hay en los alimentos, además del agua. Sin embargo, no tienen ningún efecto sobre las moléculas apolares, como es el caso de los plásticos. Asimismo, tampoco se manifiesta el efecto en sustancias polares en las que sus partículas no tienen movilidad (*p. ej:* agua sólida, sal común, porcelana o vidrio). Desde el punto de vista de la transparencia a las microondas, el teflón y el poliestireno funcionan excelentemente cuando se usan como accesorios en un horno de microondas. Las reacciones que se llevan a cabo por el método de microondas son debidas al sobrecalentamiento que sufren las sustancias en tiempos cortos, generando altas presiones en el sistema de reacción. Este efecto se debe a que las microondas involucran directamente la absorción de energía en moléculas que presentan un dipolo bien definido. Lo anterior se demostró mediante un estudio en el que se irradiaron varios disolventes en las mismas condiciones de tiempo de irradiación y volumen. La irradiación con microondas es una fuente de energía química no convencional cuyo renombre y utilidad sintética en química orgánica han aumentado considerablemente en los últimos años. [15] 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 la reacción, aumentando así su producción. Las condiciones libres de disolvente son especialmente convenientes para la irradiación con microondas; así, pueden diseñarse síntesis ambientalmente benignas usando esta metodología, generándose las siguientes ventajas:

1. El uso de volúmenes grandes de disolvente se evita, reduciendo emisiones y la redestilación.

2. El trabajo se simplifica considerablemente porque en muchos casos el producto puro se obtiene directamente de la mezcla de reacción cruda por extracción, la destilación o simple sublimación.
3. Los soportes sólidos son reciclables y pueden utilizarse para sustituir ácidos y oxidantes minerales altamente contaminantes.
4. El inicio es facilitado por la ausencia de disolvente.
5. La seguridad se incrementa al reducir el riesgo de sobrepresión y de explosiones.

Es así, que el uso de microondas como fuente alterna de energía adquiere un carácter especialmente verde. [15]

La mayoría de las reacciones se realizan en envases de cristal abiertos (tubos de ensayo y matraces de bola), usando reactivos puros bajo condiciones libres de disolvente en un horno de microondas casero sin modificar o en un horno enfocado de microondas.

Anteriormente, muchas de las síntesis y reacciones químicas fueron realizadas usando un aparato de microondas domestico o casero, esto era muy inseguro, ya que los aparatos domésticos de microondas no están diseñados para las reacciones químicas, no se puede medir la temperatura, ni la presión y puede haber duda en ediciones de reproductibilidad. En la actualidad estos problemas se han superado. Hay dos clases principales de aparatos de microondas científicos usados para realizar reacciones químicas; los monomodales y multimodales. [16]

Los monomodales se han utilizado con gran éxito para reacciones de escala reducida, usando tubos de ensaye de cristal de aproximadamente 20 mL, también se emplean matraces de bola de hasta 125 mL. En las unidades monomodales la cavidad donde se introducen los reactores es pequeña puesto que se diseña para la longitud de solamente una onda. [16]



Figura 3. Hornos de microondas químico monomodal.

Los multimodales si tienen varias cavidades pequeñas y las microondas se mueven y se dispersan sobre las paredes del aparato, el movimiento de las microondas pueden ser reforzado o cancelado una con otra, y por ende las microondas no son uniformes dentro de la cavidad; estas pueden homogenizarse asegurándose que las dimensiones de la cavidad eviten los múltiplos de números enteros o empleando medios físicos para romper alguna onda constante que pueda formarse como consecuencia de viales colocados en las cavidades.[16]

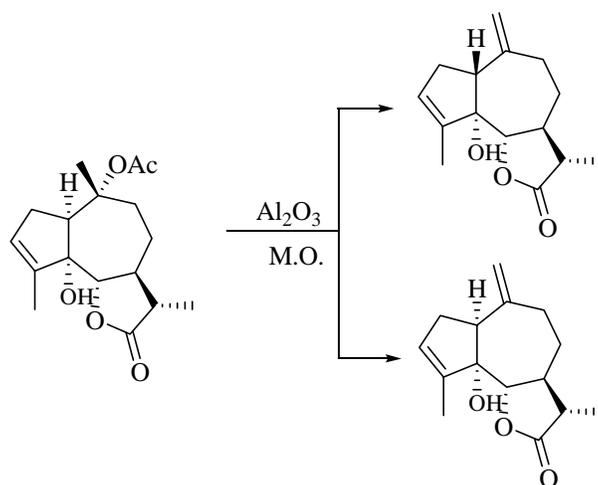


Figura 4. Hornos de microondas químico multimodales.

▪ Reacciones promovidas por microondas

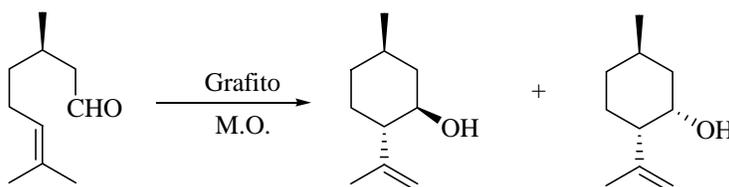
El uso de los hornos de microondas anteriormente ya se ha utilizado en algunas reacciones en la química de los productos naturales y a continuación se mencionan algunos ejemplos.

Al poner a reaccionar una guayanólida con microondas por 7 min. sin disolvente, soportada en alúmina neutra, ocurre una eliminación directa del grupo acetato, obteniéndose dos compuestos en una relación 1:1. [17]



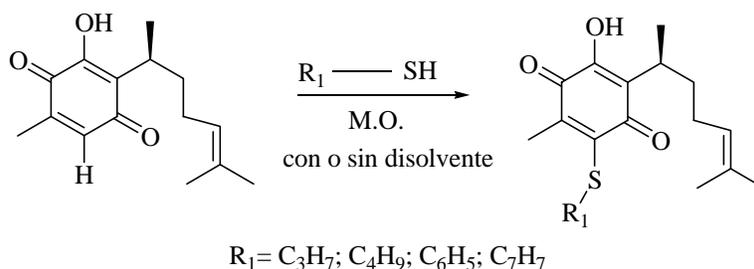
Esquema 4. Reacción de una guayanólida en microondas. [17]

Otra reacción realizada con microondas usando un producto natural en condiciones libres de disolvente y soportado en grafito, es la realizada con el (+)-citronelal ciclizado a (-)-isopulegol y a (+)-neoisopulegol. [18]



Esquema 5. Ciclación del Citronelal en microondas soportado en grafito. [18]

También dentro de nuestro grupo de trabajo se llevo a cabo la obtención de sulfuros de perezona, empleando como fuente de activación la irradiación de microondas. [19]



Esquema 6. Obtención de sulfuros de perezona. [19]

➤ Generalidades de Productos Naturales

Los productos de origen natural pueden ser renovables o no renovables, siendo los primeros todos aquellos que se obtienen del metabolismo de las plantas, los microorganismos y los organismos marinos. El estudio químico de los productos naturales renovables provenientes de un metabolismo primario general, ampliamente distribuido, que produce compuestos importantes como aminoácidos, carbohidratos, lípidos, glicéridos, ácidos nucleicos, son objeto de estudio en la bioquímica, mientras que el estudio de las sustancias provenientes de un metabolismo especializado que transforma los metabolitos primarios, es el correspondiente a lo que se ha llamado química de los metabolitos secundarios y es lo que hace referencia cuando se habla de química de los productos naturales. Por otro lado, la Fitoquímica, que estudia los productos del metabolismo especializado de las plantas, ha sido una de las áreas de mayor desarrollo de la química, dada su importancia en la solución de problemas de salud de la humanidad; esto se debe a que desde la antigüedad el hombre ha utilizado las plantas como medicinas en sus distintas formas de preparación tales como infusión, decocción, tinturas, jarabes, zumos, cataplasmas, vahos, etc. [8]. Las moléculas orgánicas que se emplearon en este trabajo de tesis son productos naturales y fueron obtenidas de una planta de la familia de las Compuestas (*Asteracea*), estos compuestos son conocidos de forma general como sesquiterpenos, particularmente como lactonas sesquiterpénicas.

Los sesquiterpenos son derivados de sustancias biogénicas de la segunda y tercera unidad del isopreno, dichos compuestos son metabolitos secundarios que contienen 15 átomos de

carbono, con lo cual la regla del isopreno aplica para la unión de tres unidades del sistema base. Al respecto, se sabe que el isopreno es una entidad hipotética en la naturaleza dado que no se ha encontrado en forma libre, dado lo anterior se ha propuesto que la unidad biogénica equivalente a la del isopreno es la del ácido (3R)-mevalónico (*Figura 5*).

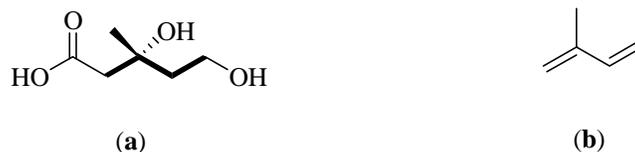
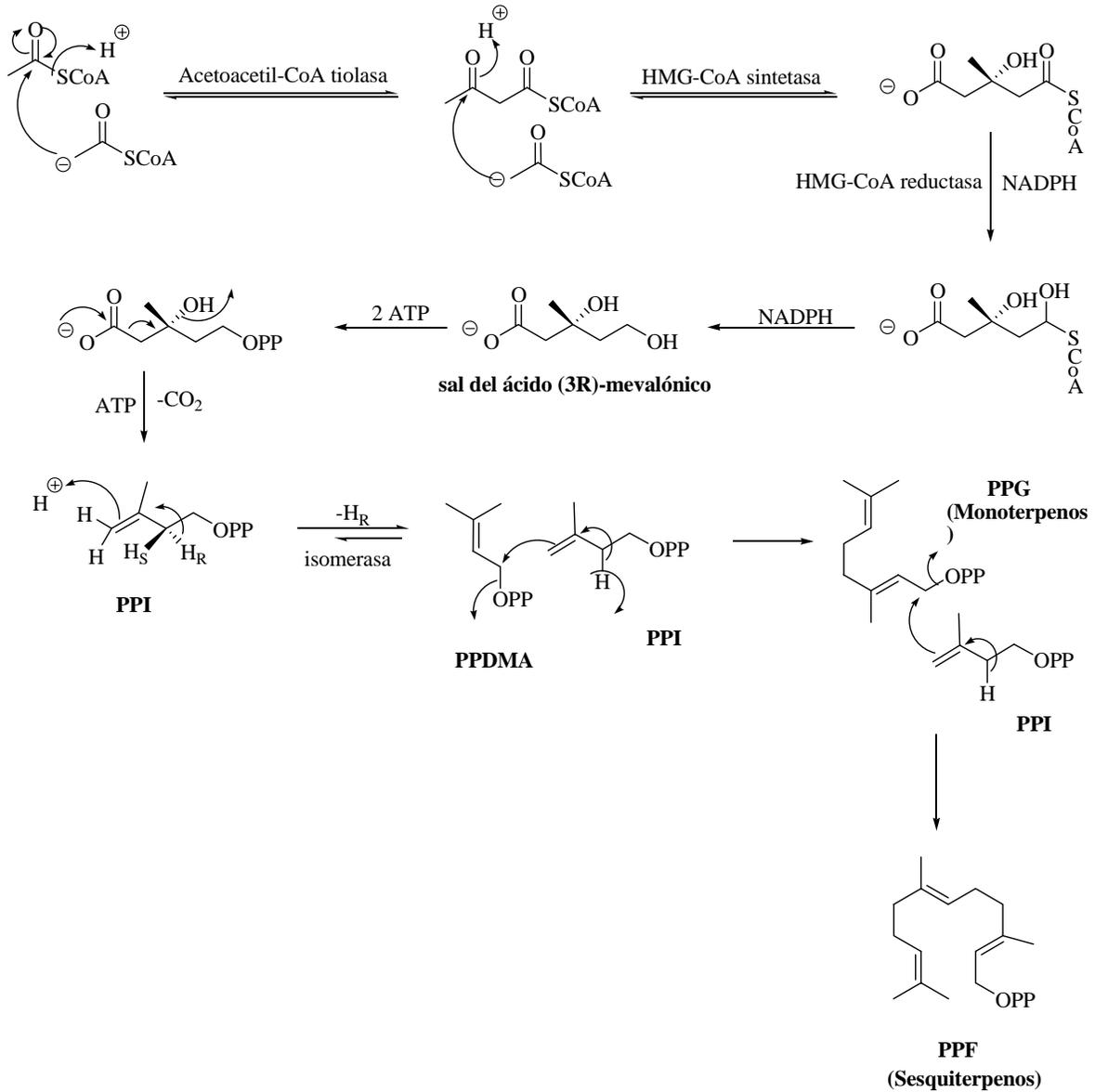


Figura 5. Estructuras del ácido mevalónico (a) y del isopreno (b).

Es decir, la biogénesis de las estructuras terpenoides se ha sugerido que procede por la vía del ácido mevalónico, en donde se condensan dos moléculas de acetil coenzima A (acetil CoA) en la que se involucra la enzima acetil CoA tiasa, resultando una estructura con cuatro átomos de carbono; posteriormente, esta estructura reacciona con una molécula más de acetil CoA, interviniendo la enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA sintetasa, con lo cual, hasta el momento se ha generado una molécula con seis átomos de carbono, que posteriormente, es reducida vía tioacetal dando origen a la sal del ácido (3R)-mevalónico, ((3R)-AMV). Cabe señalar que solamente que el estereoisómero R del ácido mevalónico es el implicado en la biogénesis de los terpenoides. El (3R)-AMV es fosforilado, descarboxilado y, finalmente deshidratado generando el pirofosfato de isopentenilo (PPI). Este compuesto se isomeriza por medio de la adición y eliminación de un protón del medio enzimático, generando el pirofosfato de dimetilalilo (PPDMA). Ambas moléculas coexisten en equilibrio en una relación 7:93 PPI:PPDMA y se conocen como isopreno activo. Al respecto de lo anterior, en el *Esquema 7* se presenta de forma esquemática la ruta biogénica sugerida para los sesquiterpenos.[20]



Esquema 7. Ruta biogénica sugerida para los sesquiterpenos.

▪ El Género *Vernoneae*

La *Asteracea* es una de las familias más grandes de angiospermas y comprende alrededor de 1300 géneros y 25,000 especies distribuidas en tres subfamilias y 17 tribus. Dentro de esta familia tenemos a la tribu *Vernoneae* que consta de cerca de 50 géneros y 1400 especies, es dominada por el género *Vernonia* que contiene cerca de 1000 especies y cuya distribución aproximada es: 16 especies en los Estados Unidos de América, por lo menos 300 en México y no más de 500 en África y Asia.

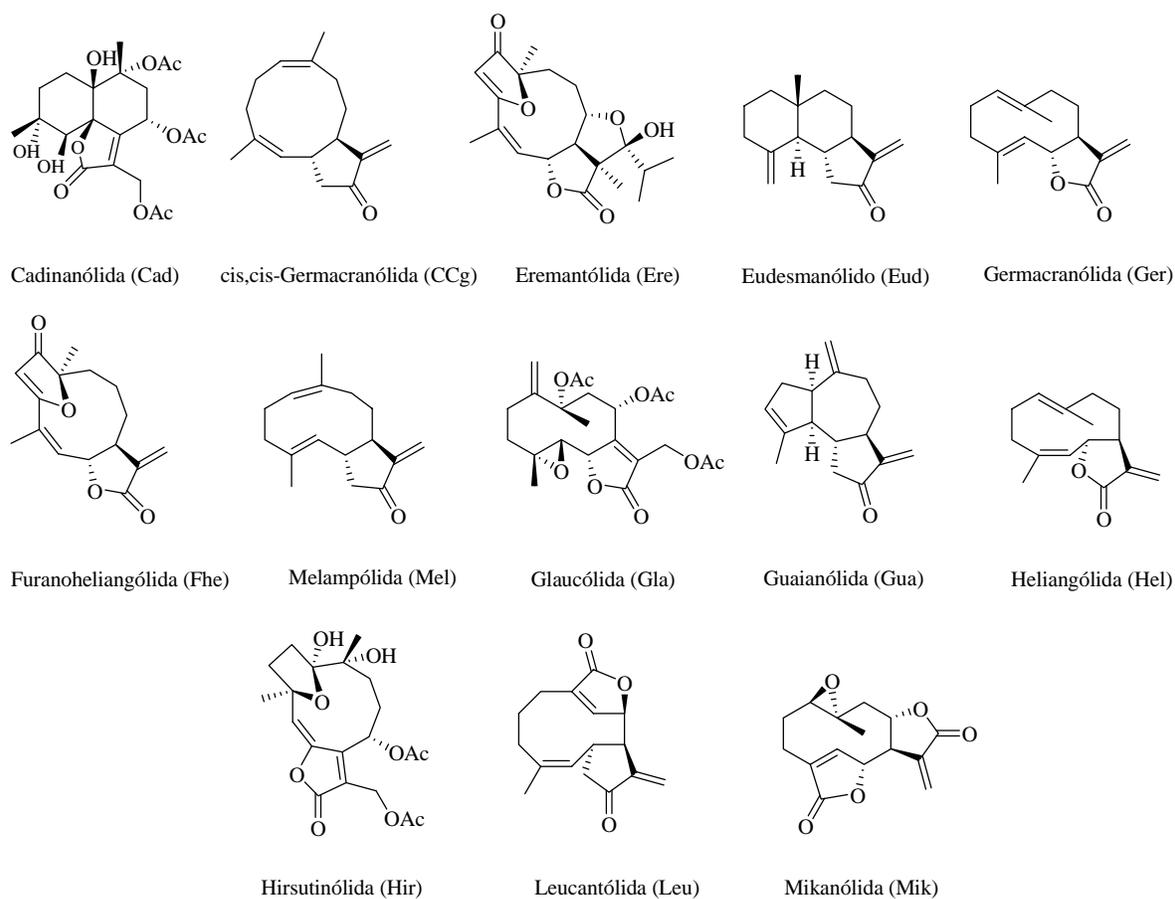
La capacidad del género *Vernonia* para producir una gran variedad de metabolitos secundarios se evidenció mediante los resultados de un amplio número de estudios fitoquímicos realizados. De esta manera, se ha postulado que las Glaucolidas e Hirsutinólidas son quimiomarcadores por excelencia de este género; pero en estudios recientes se ha demostrado que esta propuesta no es adecuada ni cierta. Básicamente las especies de *Asteracea* biosintetizan poliacetilenos, flavonoides y terpenoides, no obstante las lactonas sesquiterpénicas son la clase de metabolitos secundarios más estudiados, que se utilizan como marcadores taxonómicos. [21]

La investigación del género *Vernoniae* se ha realizado tanto en plantas de las tribus del nuevo mundo, como también en plantas del viejo mundo. En el nuevo mundo se encuentran especies examinadas de las cuales en algunas se reportan el aislamiento de metabolitos como son Glaucolidas, Germacranólidas, e Hirsutinólidas, en contraste con las especies del viejo mundo en donde se han aislado metabolitos como Eudesmanólidas, Guayanólidas y Elemanólidas. [22-26]

- **Lactonas sesquiterpénicas.(SL)**

Como ya se mencionó anteriormente las SL son los metabolitos secundarios más útiles en la clasificación de la familia de las compuestas. Las características comunes de este tipo de compuestos es que tienen una parte de esqueleto de 15 carbonos y otra de una γ -lactona, otros elementos pueden variar considerablemente de los esqueletos básicos de sus subgrupos. [27]

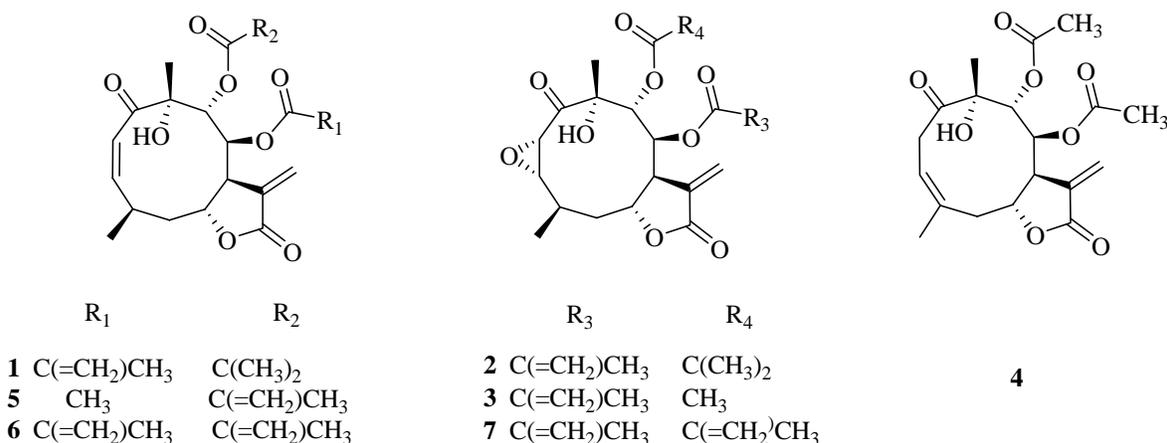
Existen más de 4000 estructuras de SL con alrededor de 30 diferentes tipos de esqueleto que, hasta la fecha, se han informado de varias tribus de *Asteracea*. Sin embargo estos compuestos solo se acumulan en algunas tribus, aunque algunos tipos especiales de esqueletos son exclusivos de determinadas tribus o subtribus. Debido a su quimiodiversidad las SL son la clase de productos naturales más adecuados para los estudios quimiosistemáticos dentro de su familia. [21,28-30]



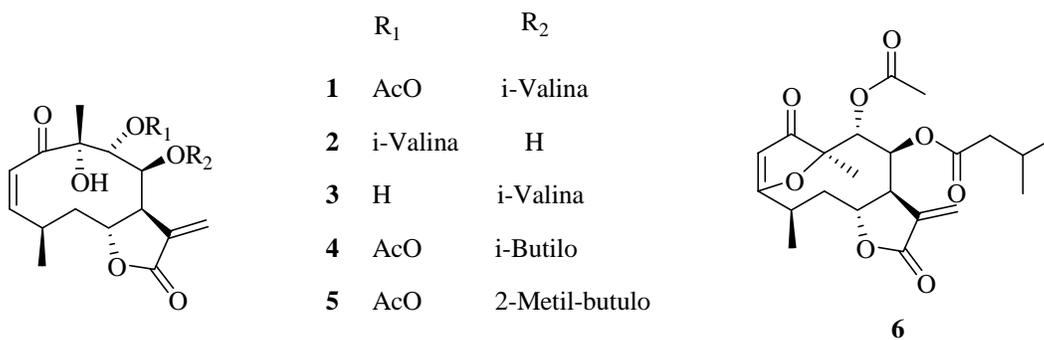
Esquema 8. Ejemplos de tipos de esqueletos derivados de estructuras de lactonas sesquiterpénicas. [21]

Algunas SL son compuestos activos de un gran número de plantas medicinales de la familia *Asteracea*. [26] Éstas son descritas como los compuestos activos de varias plantas usadas en la medicina tradicional y poseen una considerable actividad biológica y farmacológica, así como terapéuticas, además de estar siendo estudiadas por su actividad citostática, antihepatotóxica, alergénica, espasmolítica, antiinflamatoria, antifúngica, analgésica, anticancerígena, causan efectos en el sistema nervioso central y cardiovascular, entre otras, además de su interés en el campo de la industria alimenticia por su sabor amargo. [28-36]

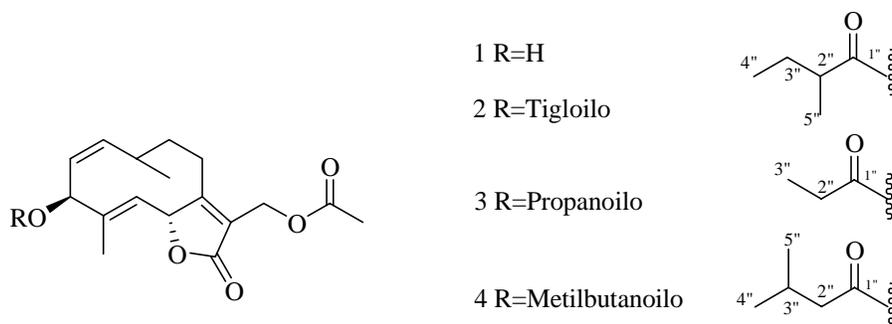
A las germacranólidas aisladas de *Calea urticifolia*, se les han encontrado propiedades citotóxicas, anticancerígenas, antibacteriales y antifúngicas, esta planta es usada en Republica del Salvador en la medicina tradicional como bactericida y para el tratamiento de la gastritis y úlceras. [37]

Esquema 9. Lactonas sesquiterpénicas aisladas de *Calea urticifolia*. [36]

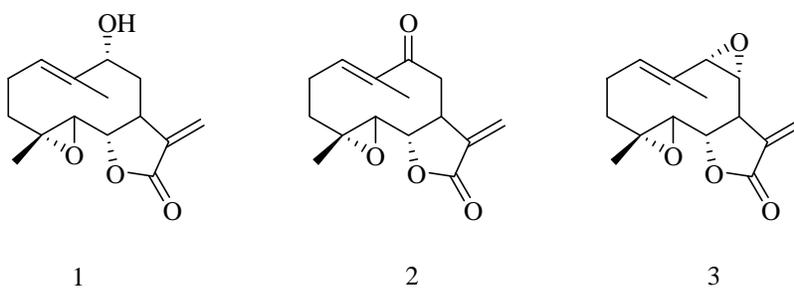
Neurolaena macrocephala es una planta de América central, la cual usan los nativos de la zona, como remedio contra la malaria; de esta planta ya se han aislado algunas SL. [38]

Esquema 10. SL aisladas de *Neurolaena macrocephala*. [38]

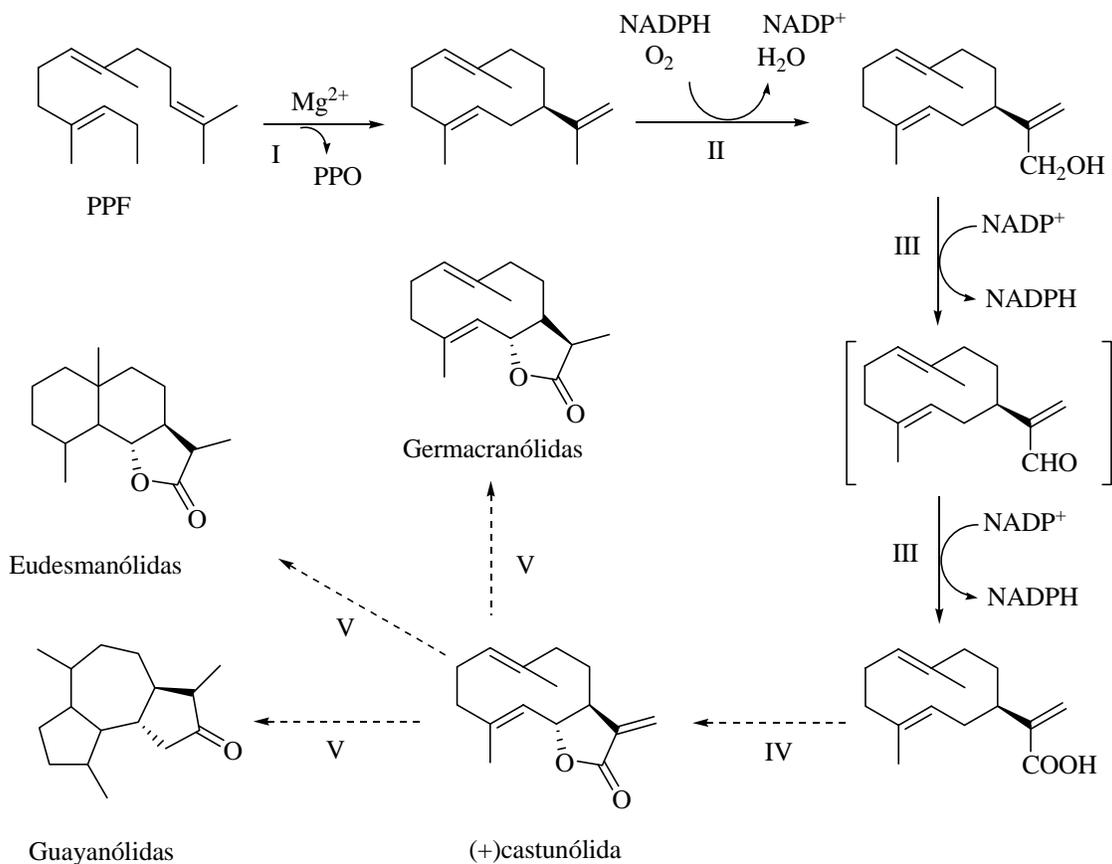
Artemisia myriantha es una planta usada en la medicina tradicional china para padecimientos inflamatorios; de esta planta se ha logrado aislar a la siguiente lactona sesquiterpénica. [39]

Esquema 11. SL aisladas de *Artemisia myriantha*. [39]

La *Anvillea radiata* es una planta aérea distribuida predominantemente en el norte de África, usada en la medicina tradicional en el tratamiento de la disentería gástrica y desordenes intestinales, además de haber sido reportada con actividad hipoglucémica. De las germacranólidas descritas en el esquema siguiente la 9α -hidroxipartenólida (1) se le realizaron pruebas, demostrando que posee actividad antibacteriana y citotóxica en células humanas cancerígenas. [40]

Esquema 12. LS aisladas de *Anvillea radiata*. [40]

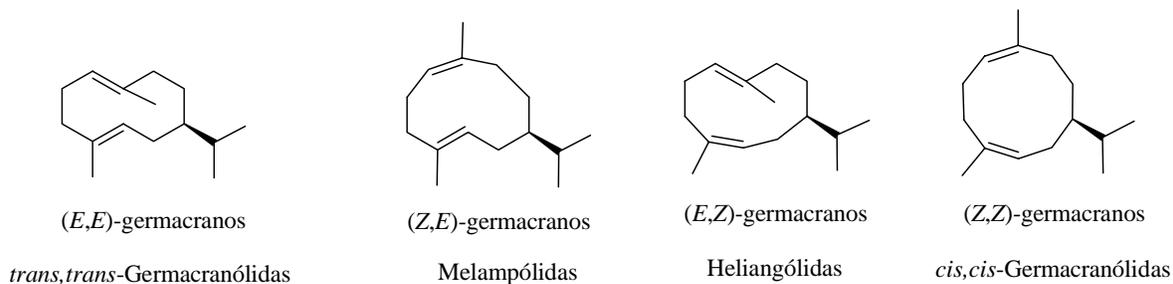
A continuación se muestra la ruta biogénica propuesta para (+)-castunólida presentes en el género *Chicory*. [41]



Esquema 13. Ruta biogénica de Castunólidas en el género *Chicory*. [41]

▪ Germacranólidas.

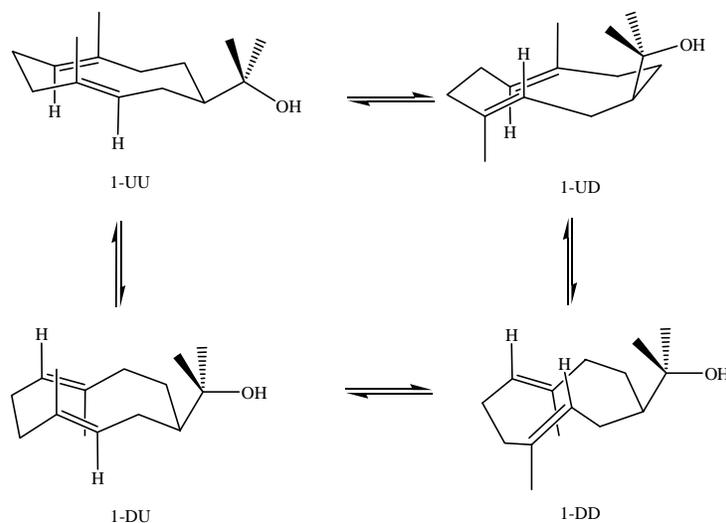
Las germacranólidas están consideradas como pertenecientes al primer nivel biogénico de SL las cuales se forman por ciclación del farnesol. Las germacranólidas se clasifican en cuatro diferentes tipos de anillos hidrocarbonados, así tenemos los siguientes: [42-45]



Esquema 14. Clasificación de las germacranólidas de acuerdo a sus anillos hidrocarbonados.

Las Germacranólidas han recibido mucha atención en la química orgánica moderna, debido a su estructura y conformación única que presenta en la naturaleza al ocupar un papel central en la biosíntesis de otros sesquiterpenos. Se sabe que la mayoría de los Germacranos poseen una característica flexible en su anillo (*E,E*)-ciclodeca-1(10),4-dieno, como la principal característica de su estructura, pero (*Z,E*) melanpolanos, (*E,E*) helangolianos, y (*Z,Z*) germacranos también se encuentran frecuentemente en la naturaleza. [45]

El funcionamiento conformacional de los germacranos en particular (*E,E*)-germacrano, ha sido muy estudiado por décadas. Estos estudios muestran que los anillos de 10 miembros de los germacranos pueden adoptar cuatro distintas conformaciones, donde pueden denotarse UU, UD, DU, y DD (U arriba y D abajo, esto se refiere a la orientación del C14 y C15 de los grupos metilo). Las conformaciones que tienen ambos carbonos es (UU y DD), esta cruzada y paralela en relación al doble enlace (UD y DU) y son interconvertibles por rotación de cada uno de los dobles enlaces directo del anillo y inversión del C7 y C8. En el esquema siguiente se indica para el hedicariol la conformación de los C7-C8 en el anillo de 10 miembros, el sustituyente en C7 esta alejado de los metilos C14-C15 por que tiende a ocupar una posición pseudoecuatorial. [45]

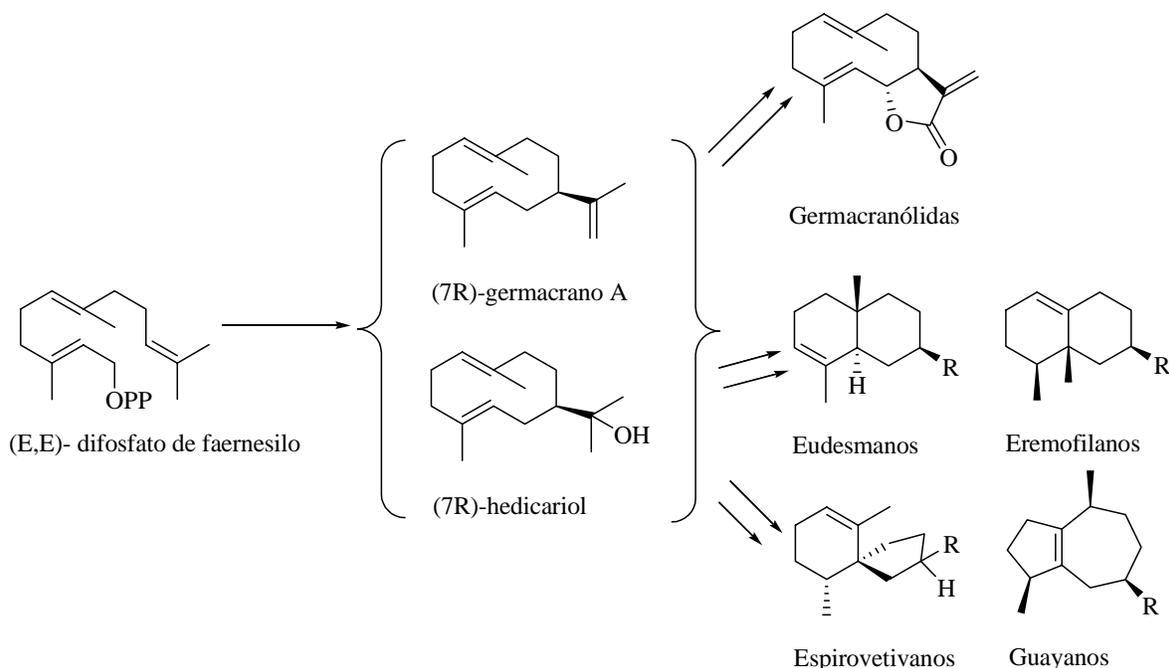


Esquema 15. Conformación de (*E,E*)-germacranos.

En las conformaciones indicadas en el esquema anterior, los dos dobles enlaces endocíclicos son aproximadamente perpendiculares al plano del anillo de 10 miembros saliendo del doble enlace la disponibilidad para la reacción. Para los (*E,E*)-germacranos, este aspecto estructural indica que este compuesto muestra una estructura plana. [43]

Muchos (*E,E*)-germacranos muestran dependencia a la temperatura, ya que en los espectros de RMN indican equilibrio conformacional en solución. El edicariol existe en tres diferentes conformaciones a temperatura ambiente, las reacciones de ciclación transanular del edicariol solamente proceden vía la conformación más estable (UU). Este tipo de estereoselectividad controlada en reacciones conformacionales puede a menudo predecir la conformación más estable en el compuesto. La mayoría de los procesos naturales que ocurren en (*E,E*)-germacranos investigados, existen en conformación (UU); en contraste, las conformaciones DU y UD son típicas para (*Z,E*)-germacranos y (*E,Z*)-germacranos. Los acontecimientos de estas diferentes conformaciones de germacranos juegan un papel importante en la biosíntesis de otros sesquiterpenos. [45]

Los Germacranos (*7R*)-germacrano A y (*7R*)-hedicariol, son estructuras caracterizadas por su sistema *trans,trans*-cicludeca-1(10),4(5)-dieno, y son importantes intermediarios en la biosíntesis de diferentes clases de sesquiterpenos incluyendo las Germacranólidas, Eudesmanos, Eromofilanos y Guayanos. [46]



Esquema 16. Familia de sesquiterpenos derivados de (*E,E*)-farnesilo difosfato mediante (*7R*)-germacrano y (*7R*) hedycariol. [46]

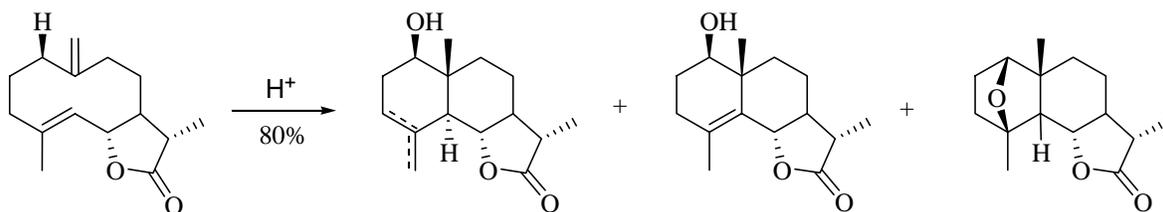
El (*7R*)-germacrano A es considerado como el precursor biogénico de costunólida en las flores del género *chicory* y es el miembro más simple de un gran grupo de germacranólidas encontradas en la naturaleza. Su importancia como producto natural se basa en que es el precursor de todas las germacranólidas derivadas de las lactonas.

En resumen, el (*7R*)-germacrano A obtenido de la ciclación del (*E,E*)-farnesilo difosfato ha sido considerado como un intermediario en la biosíntesis de costunólida. Las Germacranólidas también son una de las estructuras hidrocarbonadas básicas de los sesquiterpenos, y están consideradas como pertenecientes al primer nivel biogénico de las lactonas sesquiterpénicas, como ya se mencionó anteriormente, éstas se forman a través de la ciclización del (*E,E*)-difosfato de farnesilo, teniendo como intermediario biogénico al (*7R*)-germacrano A. [45]

▪ **Reacciones de ciclación en medio ácido.**

La reactividad y comportamiento conformacional de los germacranos y compuestos relacionados, han sido estudiados desde hace ya varios años, esto debido a su papel central en la biogénesis de otros sesquiterpenos, como son los eudesmanos, guyanos y elemanos. [17]

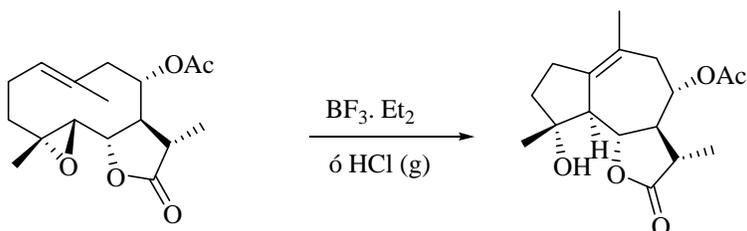
Al respecto se ha estudiado la ciclación en condiciones acidas de la *galliein*, un germacrano aislado de *Artemisia maritima gallica*, éste se trata con cloroformo saturado con cloruro de hidrógeno gaseoso, dando como resultado una eudesmanólida. [17]



Esquema 17. Ciclación ácida de un germacrano aislado de *Artemisia maritima gallica*. [17]

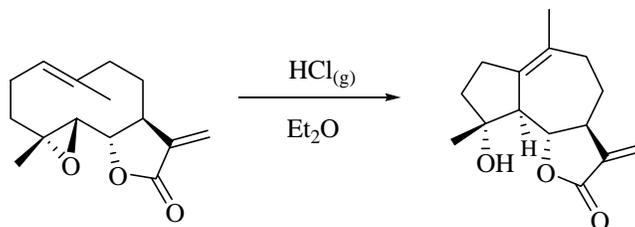
También se ha informado de la obtención de guayanólidas mediante reacciones de ciclación en medio ácido, a partir de germacranólidas con un oxirano en posiciones 4,5 y un doble enlace entre los carbonos 1 y 10. [42]

La lanuginólida, aislada de *Michelia lenuginosa*, que en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ó HCl produce una guayanólida con un 40% de rendimiento. [42]



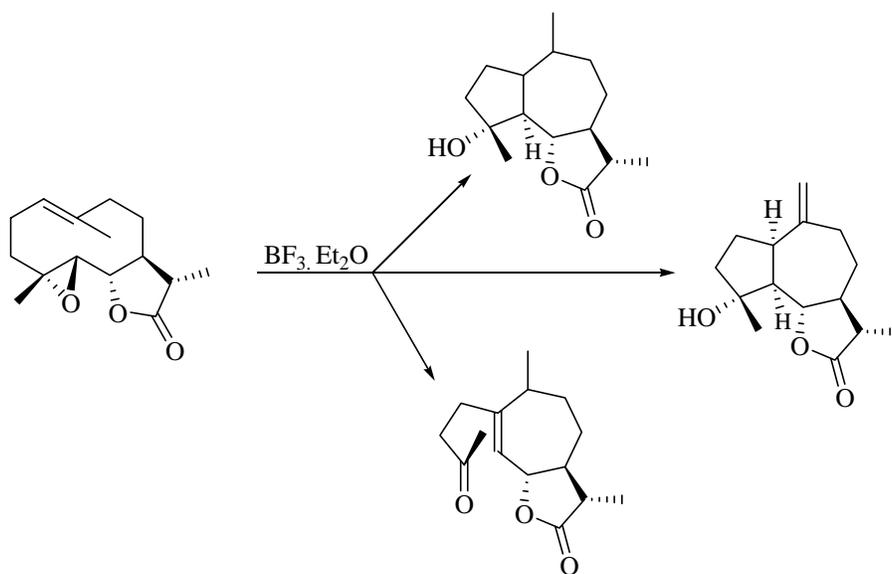
Esquema 18. Ciclación ácida de lanuginólida aislada de *Michelia lenuginosa*.

También, la partenólida en presencia de $\text{HCl}_{(g)}$ generó la guayanólida *michelliólida* con un rendimiento del 22.6%. [42]



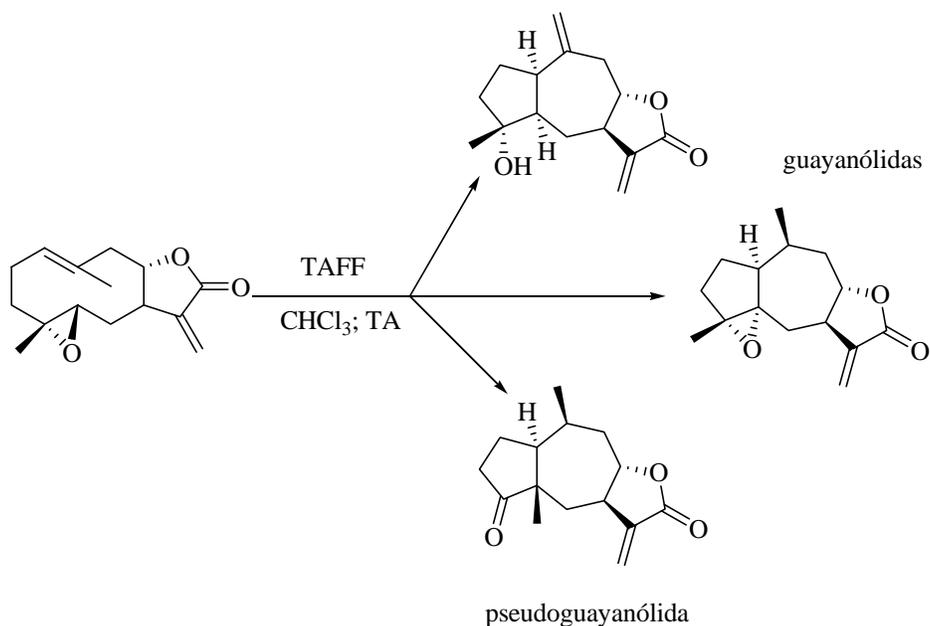
Esquema 19. Ciclación ácida de la partenólida.

La 11,13-dihidropartenólida al tratarse con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, produjo dos guayanólidas con un rendimiento de 47% y 3% además de una xantanólida con un 2% de rendimiento. [42]



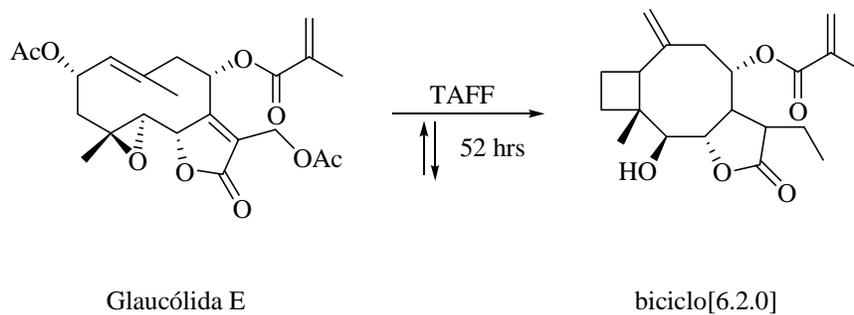
Esquema 20. Ciclación ácida de la 11,13- hidropartenólida.

La $4\alpha,5\beta$ -epoxiinunólida cuando se trató con TAFF, produjo dos guayanólidas y una pseudoguayanólida. [42]

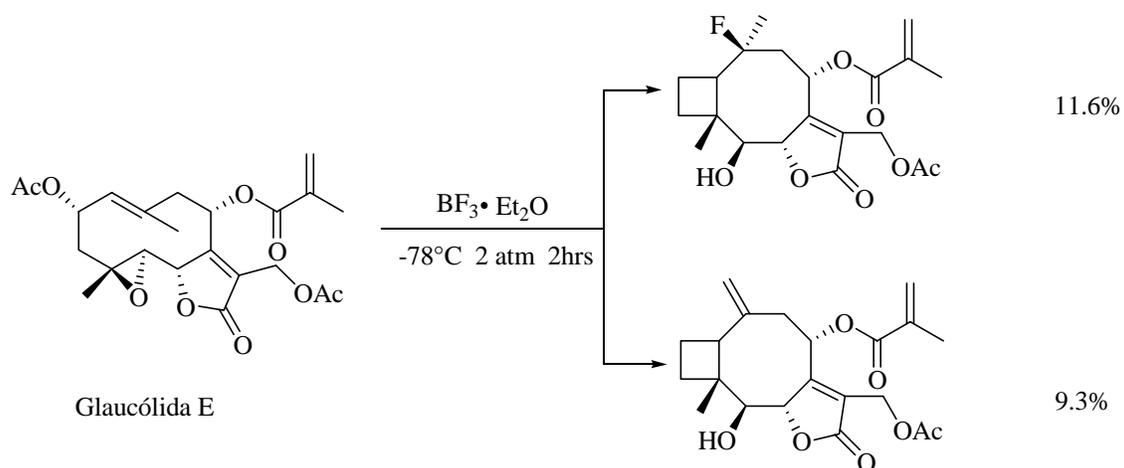


Esquema 21. Ciclación ácida de la 4 α ,5 β -epoxiinunólida.

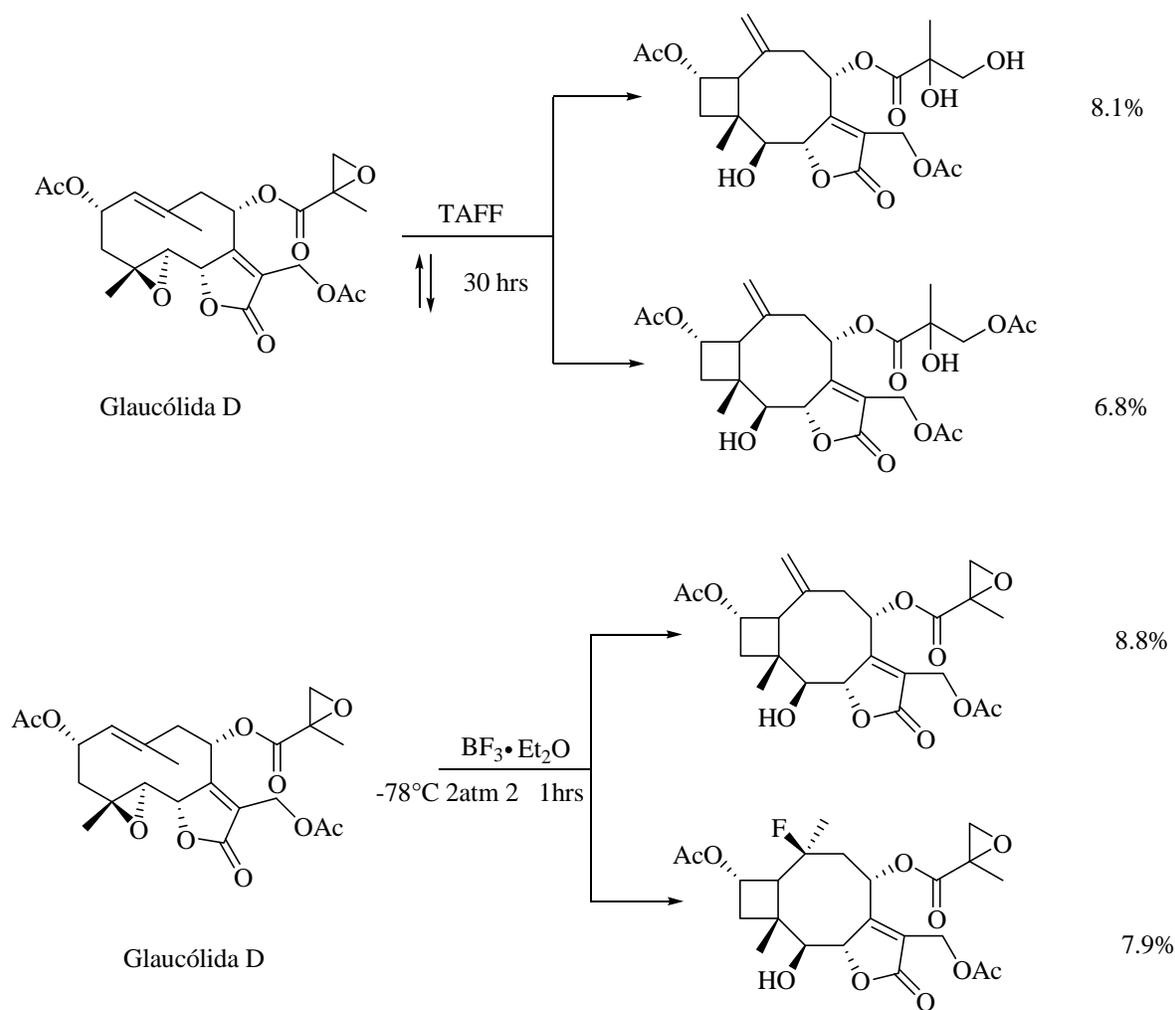
También se han realizado importantes estudios sobre la ciclación en medio ácido de las Glaucólidas E y D, aisladas de *Vernonia salicifolia*, usando reactivos con características de acidez de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ y Tonsil Actisil FF), obteniéndose una estructura general en todos los productos de un biciclo[6.2.0]decano, [42] bajo condiciones clásicas de reacción.



Esquema 22. Ciclaciones en medio ácido de la Glaucólida E.



Esquema 22. (Cont.) Ciclaciones en medio ácido de la Glaucolida E.



Esquema 23. Ciclaciones en medio ácido de la Glaucolida D.

Por lo anterior en este trabajo de tesis deseamos llevar a cabo una serie de reacciones de ciclación intramolecular de SL para generar los correspondientes productos, para lo cual se emplearon condiciones de reacción acordes con la química verde, esto es, el empleo de irradiación de microondas, ausencia de disolvente y uso de catalizadores de origen natural, además de desarrollar la metodología analítica para seguir las reacciones de transformación en tiempo real.

HIPÓTESIS

❖ HIPÓTESIS

Se sabe que los sistemas 4,5-epoxigermacrólicos bajo condiciones ácidas de reacción, generan estructuras de tipo Eudesmano y Guayano, en forma general. Por lo que, si se hace reaccionar a la Glaucólida E empleando al Tonsil Actisil FF como catalizador ácido y una fuente de irradiación de microondas, se podrán obtener los correspondientes sistemas bicíclicos.

OBJETIVOS

❖ OBJETIVOS

- **General**

Aislar y llevar a cabo la ciclación intramolecular de una serie de lactonas sesquiterpénicas, por medio de irradiación de microondas, empleando Tonsil Actisil FF como catalizador ácido, para obtener los correspondientes productos de ciclación.

- **Objetivos particulares**

- ✓ Llevar a cabo el aislamiento, así como la identificación de la Glaucólida A, D, y E, a partir del espécimen vegetal *Vernonia salicifolia*.
- ✓ Determinar las condiciones óptimas de temperatura y potencia necesarias, para promover la reacción de ciclación intramolecular de la Glaucólida E, empleando irradiación de microondas.
- ✓ Emplear NaBH_4 para reducir el éster de la posición 8 de la Glaucólida E y generar el correspondiente alcohol.
- ✓ Llevar a cabo la hidrogenación del doble enlace del grupo metacrilato de la posición 8 en la estructura de la Glaucólida E.
- ✓ Con los productos generados de la reacción de hidrogenación y reducción, llevar a cabo la ciclación intramolecular de los mismos, empleando Tonsil Actisil FF, como catalizador ácido, e irradiación de microondas.
- ✓ Caracterizar por métodos espectroscópicos comunes (RMN ^1H , EM: IE, FAB^+) los productos de ciclación generados.

METODOLOGÍA

❖ METODOLOGÍA

Los disolventes empleados son grado reactivo y recién destilados. El espécimen *Vernonia salicifolia* se recolectó en el Estado de Sinaloa, Municipio de Culiacán, carretera Culiacán a El Pozo a El Tomo, 4.5 Km. al norte de El Pozo, bosque tropical caducifolio, suelo tecuruquay gris-amarillento. Alt. 400 msnm., L. N. 24° 56' 55", L. O 107° 13' 36" GPS. Arbusto de 2-3 m de alto, capítulos blancos frecuentes.

Por otro, lado las reacciones de ciclación fueron hechas en un Microondas químico monomodal focalizado SEV MIC I. La reacción de la Glaucolida E con NaBH₄ fue realizada en un microondas monomodal CEM Discover System.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Jones y no están corregidos.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de hidrógeno ¹H y carbono ¹³C fueron determinados en un espectrómetro Varían Modelo Unity 200, a 200 MHz para ¹H y 50 MHz para ¹³C, en disolución de CDCl₃ deuterado, y DMSO *d*₆ usando tetrametilsilano como referencia interna.

Los espectros de masas obtenidos, (EM) por Impacto electrónico (IE), y bombardeo con átomos rápidos (FAB) así como de Alta resolución, fueron adquiridos en un espectrómetro de masa JEOL Modelo MJS-700.

La rotación óptica se determinó en un polarímetro Perkin Elmer Instruments Modelo 341, usando la Línea D del Na y CHCl₃ grado espectrofotométrico a temperatura ambiente.

Los cromatogramas fueron obtenidos en un Cromatografo de Gases acoplado E.M. marca Agilen empleando una columna Cromatográfica HP-5 MD. Largo 25 m. diámetro 0.20 mm 5% fenilmetilpolisiloxano y gas He como acarreador, a una temperatura del detector de 230 °C.

El análisis elemental se realizó en un equipo Analizador Multielemental Vario III Marca Elementar.

La separación cromatográfica en columna se llevó a cabo utilizando gel de sílice Merck 60 con tamaño de partícula 0.063 mm. (malla 230 Mesh ASTM) como fase estacionaria y como fase móvil se empleó una mezcla 70:30 de *n*-hexano:AcOEt. La pureza de los productos y el desarrollo de las reacciones se monitoreó utilizando cromatofolios de gel de sílice 60 F₂₅₄, usando como reveladores solución de sulfato cérico al 1% en ácido sulfúrico 2 N, luz ultravioleta, así como vapores de yodo.

➤ **Aislamiento de Glaucólida A, D y E de *Vernonia salicifolia*.**

1.5 Kg. de planta seca y molida se colocó en maceración con acetato de etilo, por una semana. El extracto orgánico se concentró a presión reducida en un rotavapor Marca Buchi Modelo B-490, se obtuvieron 80 g un sólido, del cual se tomaron 20 g para ser fraccionado en una columna empacada con gel de sílice y se eluyó con un sistema 70:30 (*n*-hexano:AcOEt).

Se inyectó una muestra en el cromatógrafo de gases empleando una rampa de calentamiento de 150 °C por 2 min. con un incremento de 10 °C hasta 250 °C y permaneció por 20 min. más, el split fue de relación 10:1. Las fracciones se monitorearon por medio de cromatografía en capa fina, empleando una fase móvil 50:50 (*n*-hexano:AcOEt) y se revelaron con sulfato cérico hasta que se detectó la presencia de un sólido que presentó punto de fusión de 142-145 °C. Su estructura se determinó por medio de los datos espectroscópicos de RMN ¹H y ¹³C, EM (IE, FAB⁺), AR, Rotación Óptica [α] análisis elemental y p.f., así como con la comparación con muestras auténticas, determinándose que se trataba de la Glaucólida E (5 g). De igual manera se aislaron las glaucólidas A y D en menor proporción, 230 mg y 150 mg respectivamente.

➤ **Condiciones para optimizar la reacción de ciclación de la Glaucólida E**

Se hizo una mezcla homogénea con 20 mg de Glaucólida E y 100 mg de TAFF, para colocarla a reaccionar en un microondas químico monomodal, se hicieron irradiaciones a 216, 312 y 504 W, con tiempos de 1 a 11 minutos y con un intervalo de temperatura de 100-300 °C. La cinética se siguió por cromatografía en capa fina empleando un sistema de elusión 50:50 (*n*-hexano:AcOEt) y se revelaron con sulfato cérico. Además, se inyectaron muestras en un cromatografo de gases acoplado E.M. marca Agilent technologies con una rampa de calentamiento 150 °C por 2 min., con un incremento de 10 °C/min. hasta 250 °C y permaneció constante por 20 min. más, el split fue de 10:1. Asimismo, se determinaron directamente los espectros de masas de los picos observados y se determinaron los tiempos de retención tanto de los sustratos como de los productos.

➤ **Reacción de ciclación de la Glaucólida E empleando un microondas focalizado (Monomodal)**

Se hizo una mezcla homogénea con 20 mg de Glaucólida E y 100 mg de TAFF; posteriormente, se puso a reaccionar en el horno de microondas químico, ajustándose a una potencia de 216 W, temperatura de 170 °C, a un tiempo de 3 minutos. Al término, a la mezcla se le adicionaron 10 mL de AcOEt y se filtró sobre una cama de celita para separar el TAFF y se lavó con AcOEt. La fase orgánica se fraccionó en una columna de cromatografía empacada con gel de sílice, la cual se eluyó con una mezcla 70:30 (*n*-hexano:AcOEt), al producto obtenido, se le determinó el punto de fusión y se caracterizó por RMN ¹H y ¹³C. EM (IE, FAB⁺), AR, Rotación Óptica [α] y análisis elemental.

➤ **Reacción de ciclación de la Glaucólida A empleando un Microondas focalizado (Monomodal)**

Se hizo una mezcla homogénea con 20 mg de Glaucólida A y 100 mg de TAFF; posteriormente, se puso a reaccionar en el horno de microondas químico, ajustándose a una

potencia de 216 W, temperatura de 170 °C, a un tiempo de 3 minutos. Esta reacción no procedió bajo estas condiciones.

➤ **Reacción de ciclación de la Glaucolida D empleando un microondas focalizado (Monomodal)**

Se hizo una mezcla homogénea con 20 mg de Glaucolida D y 100 mg de TAFF; posteriormente, se puso a reaccionar en el horno de microondas químico, ajustándose a una potencia de 200 W, temperatura de 170 °C, a un tiempo de 3 minutos. Esta reacción no procedió bajo estas condiciones.

➤ **Reacción de la Glaucolida E con NaBH₄**

Se pesaron 500 mg de la Glaucolida E y se disolvieron en 25 mL de tetrahidrofurano anhidro (THF); posteriormente, se adicionaron 55 mg de borohidruro de sodio (NaBH₄) y se colocaron a reaccionar en el microondas monomodal a una temperatura de 200 °C, potencia de 250 W, durante 5 minutos. Después se adicionaron 20 mL de agua a la mezcla, para ser extraída con diclorometano (3x10). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se fraccionó mediante una columna de cromatografía empacada con gel de sílice, la cual se eluyó con una mezcla 70:30 (*n*-hexano:AcOEt), al compuesto obtenido (270 mg), se le determinó el punto de fusión, para después ser caracterizado por RMN ¹H; EM (IE, FAB⁺), Rotación Óptica [α] y p.f.

➤ **Reacción de la ciclación de la 2 α ,13-diacetil-4 α ,5 β -epoxi-8-hidroxi-1(10),7(11)-germacradien-12,4 β -metil-6 α -ólida, empleando un microondas focalizado (Monomodal)**

Se hizo una mezcla homogénea con 20 mg de 2 α ,13-diacetil-4 α ,5 β -epoxi-8-hidroxi-1(10),7(11)-germacradien-12,4 β -meti-6 α -ólida, y 100 mg de TAFF; posteriormente se colocó a reaccionar en el microondas químico, ajustándose a potencia de 216 W,

temperatura de 170 °C, y un tiempo de 3 minutos. Transcurrido el tiempo, a la mezcla se le adicionaron 10 mL de AcOEt y se filtró sobre una cama de celita para separar el TAFF y se lavó con AcOEt. La fase orgánica se fracciona en una columna de cromatografía empacada con gel de sílice, la cual se eluyó con una mezcla 70:30 (*n*-hexano:AcOEt). Al producto obtenido se le determinó el punto de fusión para posteriormente caracterizarlo por RMN ^1H .

➤ **Reacción de Hidrogenación de la Glaucólida E**

Se disolvieron 700 mg de Glaucólida E en 50 mL de acetato de etilo anhidro, además de 103 mg de Pt/C. La mezcla se colocó en un hidrogenador por espacio de 12 hrs. a una presión de 2 atm. Al finalizar, la mezcla se filtró sobre una cama de celita y el compuesto obtenido (532mg) fue recristalizado con mezcla de disolventes (CH_2Cl_2 : *n*-hexano). Posteriormente se determinó el punto de fusión, y finalmente se caracterizó por RMN ^1H , EM (FAB⁺), AR y Rotación Óptica [α].

➤ **Reacción de la 2 α ,13-diacetil-4 α ,5 β -epoxi-8 α -carboxiisopropil-1(10),7(11)-germacradien-12,4 β -metil-6 α -ólida, empleando un microondas focalizado (Monomodal)**

Se hizo una mezcla homogénea con 20 mg del compuesto hidrogenado (2 α ,13-diacetil-4 α ,5 β -epoxi-8 α -carboxiisopropil-1(10),7(11)-germacradien-12,4 β -metil-6 α -ólida) y 100 mg de TAFF; posteriormente, se colocaron a reaccionar en el microondas químico, ajustándose a potencia de 216 W, la temperatura empleada fue de 170 °C, a un tiempo de 3 minutos. Al término del mismo, a la mezcla se le adicionaron 10 mL de AcOEt y se filtró sobre una cama de celita para separar el TAFF y se lavó exhaustivamente con AcOEt. La fase orgánica se concentró y se fracciona en una columna de cromatografía empacada con gel de sílice, la cual se eluyó con una mezcla 70:30 (*n*-hexano:AcOEt). Al producto obtenido se le determinó el punto de fusión, para posteriormente caracterizarlo por RMN ^1H , EM (IE), AR, Rotación Óptica [α].

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

❖ RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación se presentan de manera detallada los resultados obtenidos durante el desarrollo de este trabajo experimental. Del extracto de AcOEt de *Vernonia salicifolia* se obtuvieron 80 g de un sólido amorfo, del cual se tomó una fracción de 20 g y se aislaron 5 g de un compuesto blanco con p.f. 142-145 °C, que se identificó por su punto de fusión y por sus datos espectroscópicos de RMN ^1H y ^{13}C , EM (IE, FAB $^+$), AR, Rotación Óptica $[\alpha]$, y análisis elemental, así como por comparación con muestras auténticas, como la Glaucólida E (Figura 6, 3). Asimismo, se aislaron las Glaucólidas A y D (Figura 6, 1 y 2, respectivamente) en una proporción menor; en la Figura 7 se muestra el cromatograma obtenido del extracto de AcOEt, en donde se muestran los tiempos de retención de cada una de las Glaucólidas obtenidas.

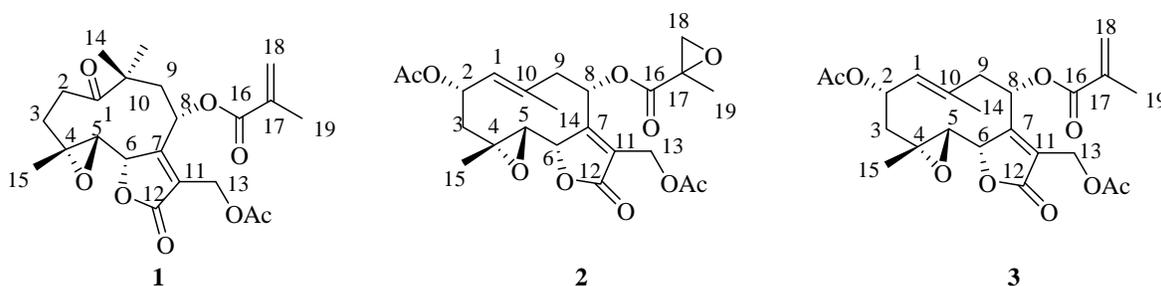


Figura 6. Germacranólidas obtenidas de *Vernonia salicifolia*.

Tabla #1 Rotación óptica de 1, 2 y 3.

Compuesto	Rotación óptica
1	$[\alpha]_{\text{D}}-19.11^{\text{a}}$
2	$[\alpha]_{\text{D}}-4.97^{\text{b}}$
3	$[\alpha]_{\text{D}}+7.25^{\text{c}}$

[†]A temperatura ambiente y una concentración de: a=0.2 mg/mL; b= 0.6 mg/mL c=1.0 mg/mL.

Ya identificadas las tres germacranólidas, particularmente con la Glaucólida E, se procedió a llevar a cabo una reacción de ciclación intramolecular, para la cual se realizó una serie de

reacciones promovidas por una fuente energética de microondas utilizando un equipo monomodal usando como catalizador ácido al Tonsil Actisil FF, y con esto determinar las condiciones óptimas para esta ciclación (*Esquema 24*). Los tiempos empleados fueron entre 1 y 11 min. determinándose que el mejor tiempo fue de tres minutos a una temperatura de 170 °C y una potencia de 216 W, *Tabla 2*. Cabe mencionar que las reacciones se siguieron por cromatografía en capa fina y éstas se revelaron con una disolución de sulfato cérico en H₂SO₄ 2N. Este tiempo se seleccionó debido que en la cromatografía de capa fina a tiempos más prolongados ya no se observaba mayor transformación y en algunos casos se presentó pirolisis de la materia prima.

Tabla #2 Condiciones de reacción para la ciclación de la Glaucólida E.

Tiempos (min.)	Temperatura (°C)	Potencia (W)
1-11	100	216
	170	312
	300	504

Tabla #3 Condición óptima para la ciclación de la Glaucólida E.

Tiempo (min.)	Temperatura (°C)	Potencia (W)
3	170	216

Instrument : Instrument
Sample : Mezcla de glaucólidas A, D y E
Misc : splitless 150°C-2min, 10°C/min, 250°C

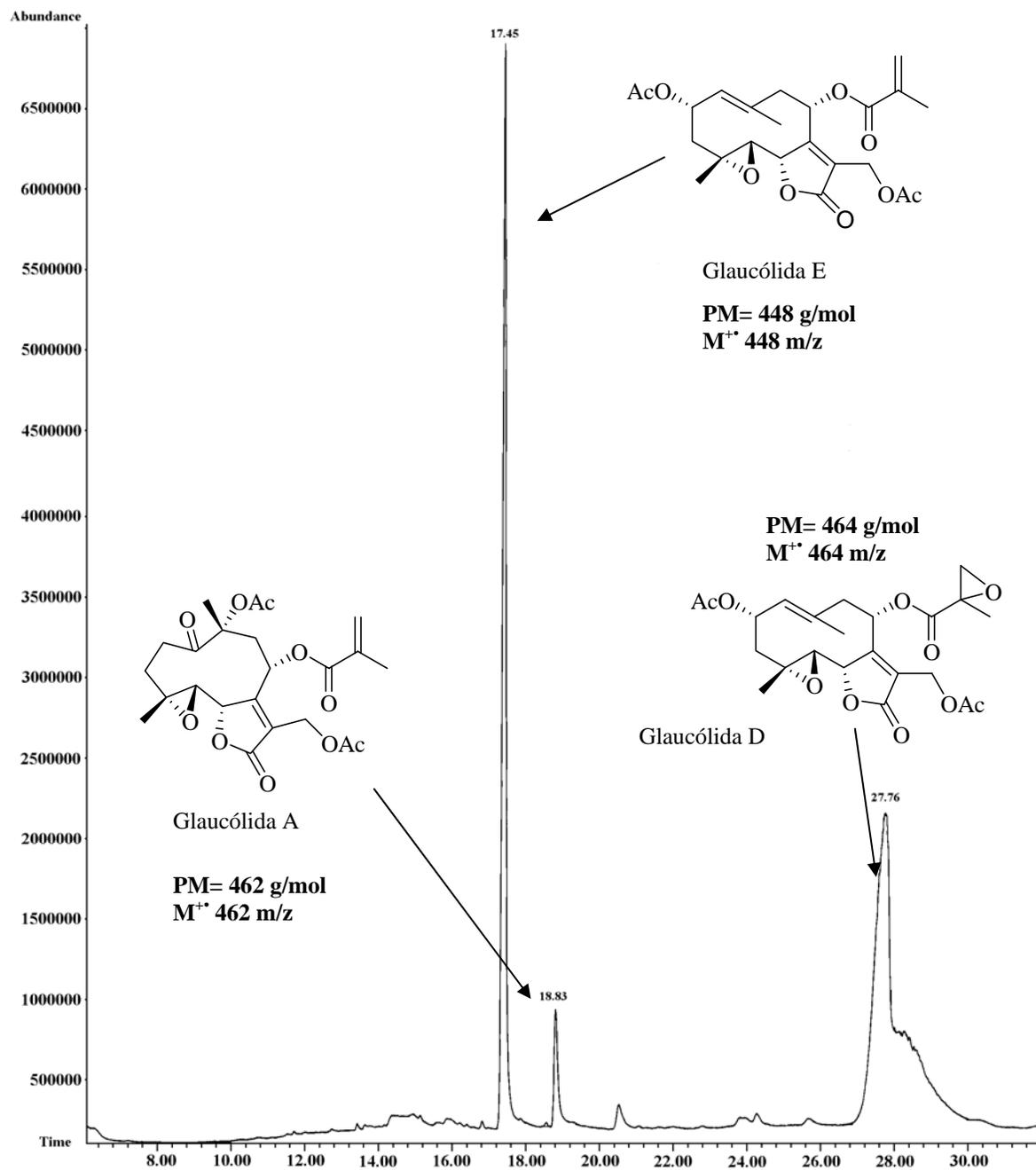
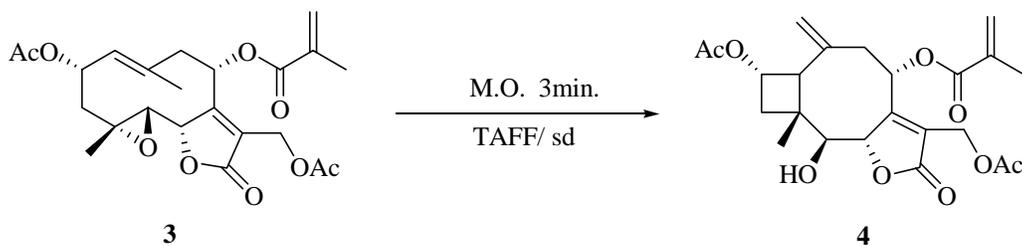


Figura 7. Cromatograma de las Glaucolidas A, D y E.

Al trabajarse en condiciones de microescala, y dada la cantidad usada de la Glaucólida E no se pudo determinar un rendimiento exacto en cada una de las condiciones de reacción empleadas, por lo que se procedió a cuantificar de manera cualitativa la transformación considerando como control a la molécula de ciclación previamente sintetizada (GEC), así como una muestra auténtica de la Glaucólida E (GE).



Esquema 24. Reacción de ciclación de la Glaucólida E.

En la *Figura 8* se muestra la cromatoplaque de los productos de ciclación a los diferentes tiempos de reacción expresados en minutos, encontrándose R.f=0.67 para la Glaucólida E y R.f=0.50 para el producto de ciclación en un sistema de elusión 50:50 *n*-hexano:AcOEt.

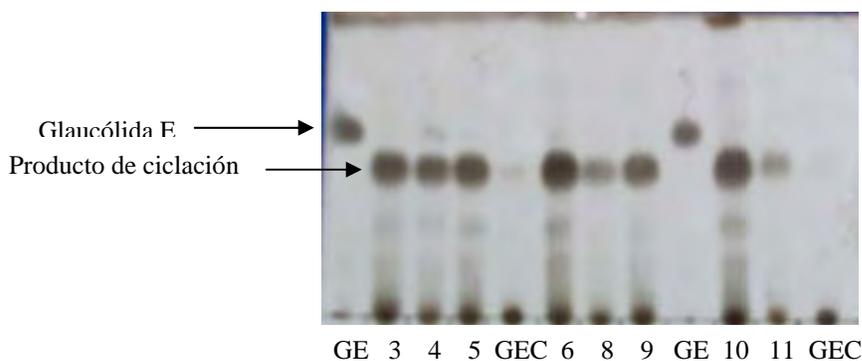


Figura 8. Cromatoplaque de los tiempos de ciclación de la Glaucólida E.

Para confirmar la presencia de ambas moléculas, la Glaucólida E y la Glaucólida E ciclizada, no solamente de manera visual se obtuvieron los cromatogramas de las mezclas de reacción y se compararon con los tiempos de retención obtenidos de muestras auténticas, adquiridas bajo las mismas condiciones cromatográficas que las muestras en estudio encontrándose que a 14.51 min. (split. 10.1 aparece la Glaucólida E. (*Figura 9*), además se

presenta el espectro de masas asociado al pico más abundante del cromatograma que corrobora la presencia de esta molécula.

En este sentido, se determinó la composición elemental sólo de la Glaucolida E y del correspondiente producto de ciclación observándose que hay un 61.32% de carbono, 6.46% de hidrógeno y un 32.11 % de oxígeno, para el caso de la Glaucolida E y un 58.52 % de carbono, 6.34 % de hidrógeno y 32.33 % de oxígeno para el producto de ciclación, estos datos se muestran en la *Tabla # 4*.

Tabla #4 Datos de Análisis elemental de **3** y **4**.

Compuesto	Elemento (% composición)		
	C	H	O
3	61.32	6.466	32.214
4	58.52	6.342	32.338

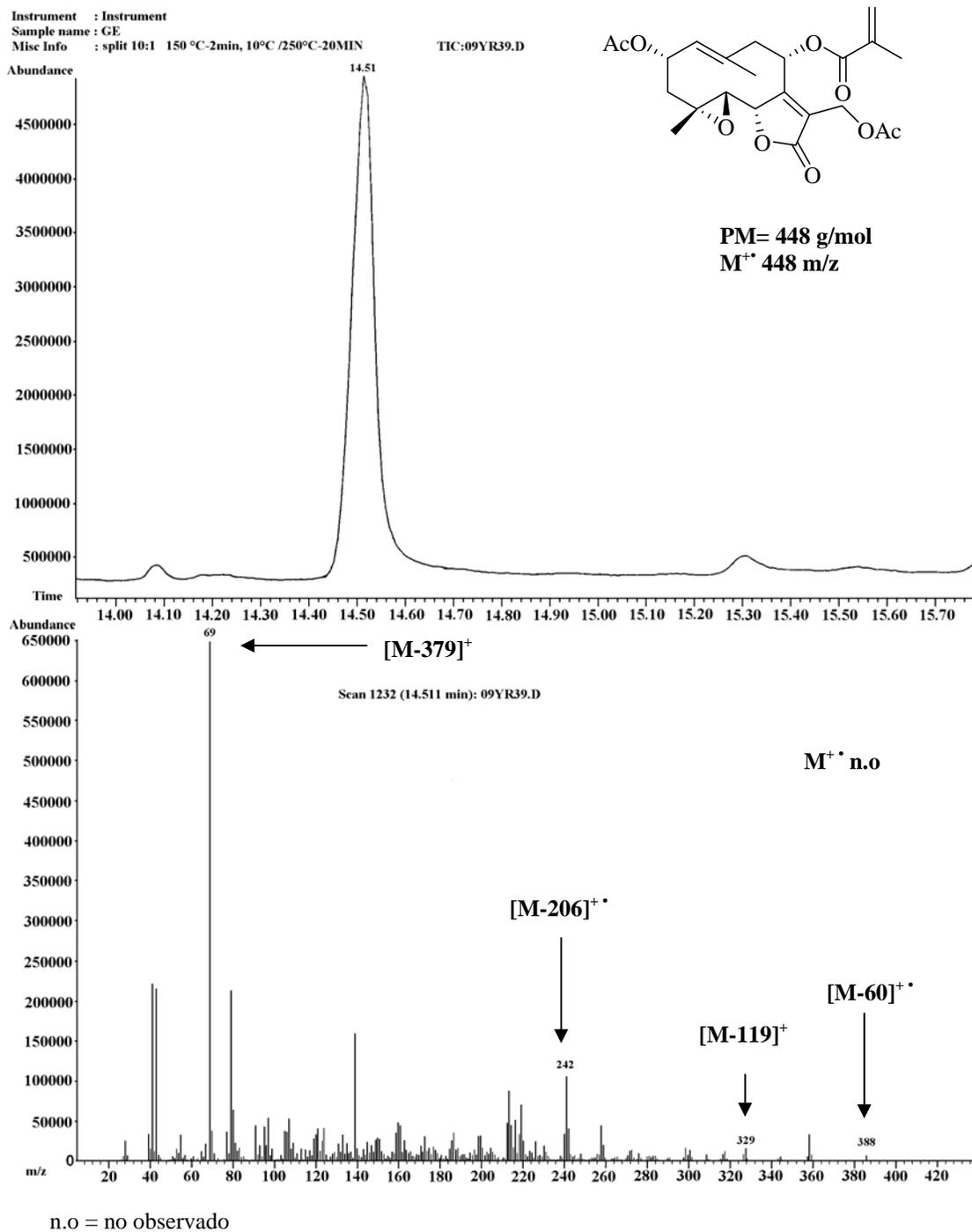


Figura 9. Cromatograma y espectro de Masas de la Glaucólida E.

Asimismo, a 13.29 min. (split 15.1) aparece el producto de ciclación intramolecular de la Glaucólida E (Figura 10), los datos se confirmaron obteniendo directamente el espectro de masas de baja resolución (Impacto electrónico 70 eV), con el cual cuenta el equipo.

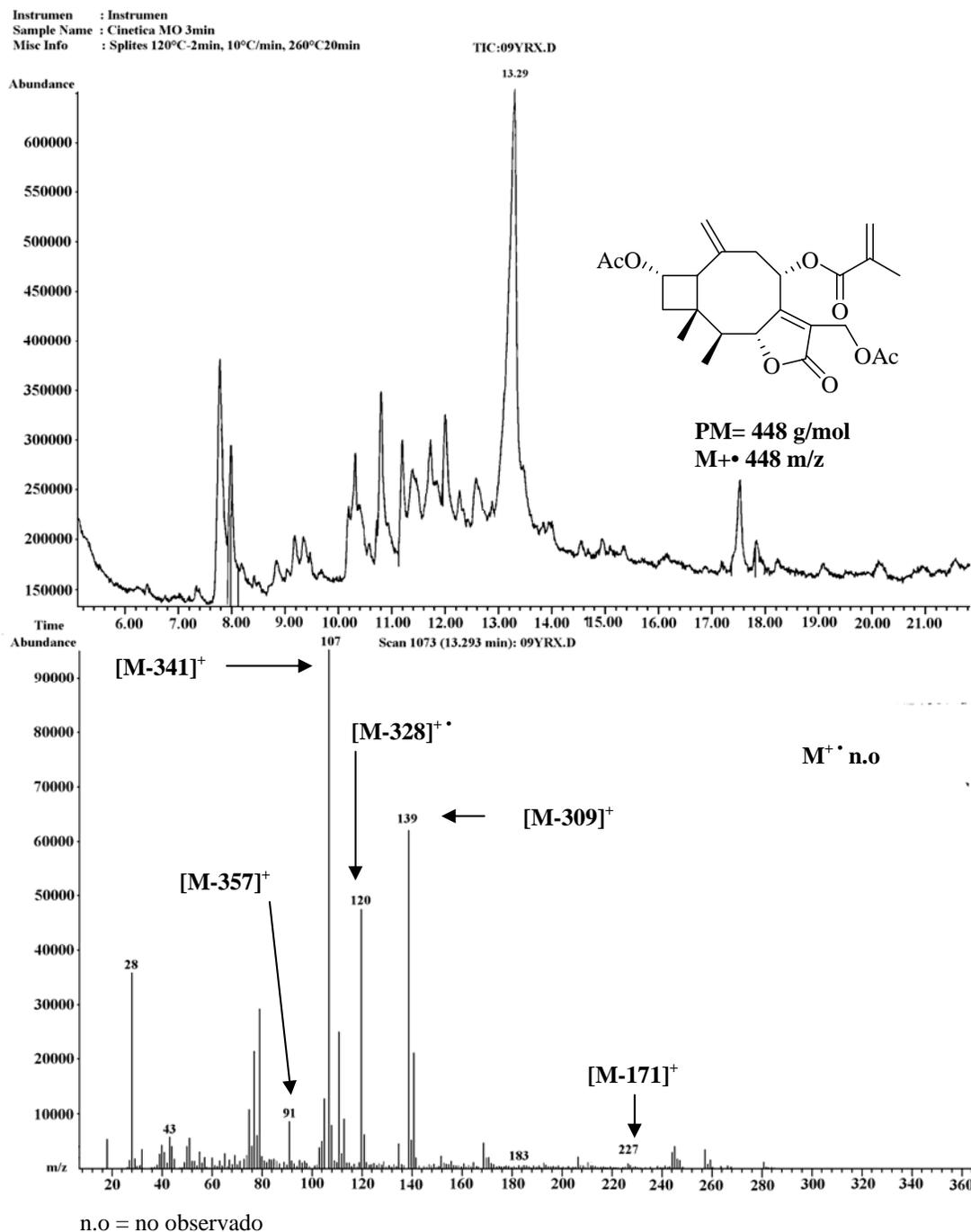
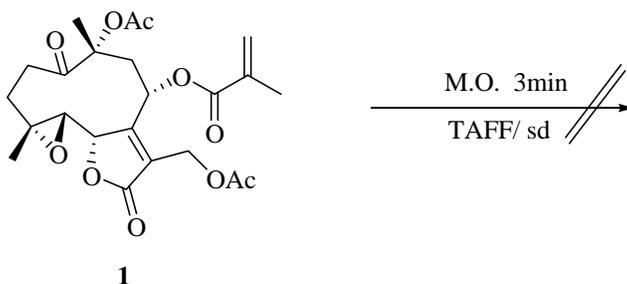


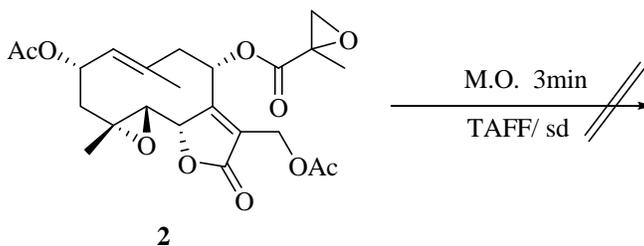
Figura 10. Cromatograma y espectro de Masas de la Glaucólida E ciclizada.

También se procedió a llevar a cabo la ciclación de las Glaucólidas A y D, pero éstas no se obtuvieron ya que al observar la cromatografía en capa fina se observaron productos de descomposición, concluyendo con esto que estas Glaucólidas no se pueden ciclar por medio de irradiación de microondas, bajo estas condiciones.



Esquema 25. Reacción de ciclación de la Glaucólida A.

Considerando que la reacción empieza con la interacción del oxígeno del epóxido con el TAFF y posteriormente se da un ataque del doble enlace C1-C10 hacia el epóxido, podemos observar como es que en la Glaucólida A no se cuenta con el doble enlace para que realiza el ataque al epóxido.



Esquema 26. Reacción de ciclación de la Glaucólida D.

Con respecto a la Glaucólida D, esta cuenta con los elementos necesarios (epóxido, doble enlace C1-C10, y TAFF) para llevar a cabo la transformación, pero esta posiblemente no se llevo a cabo, dado puede necesitar una potencia menor que no lleve a la pirolisis del reactivo.

En la *Tabla 5* se muestran los datos de Rotación Óptica y de p.f. de la Glaucólida E y de su correspondiente producto de ciclación.

Tabla #5 Datos de Rotación óptica y p.f de **3** y **4**.

Compuesto	p.f. (°C)	Rotación Óptica
3	Reportado: 145-146 Experimental: 142-145	$[\alpha]_D +7.25^a$
4	Reportado: * Experimental: 159-161	$[\alpha]_D +9.47^b$

[†]A temperatura ambiente y una concentración de: a=1.0 mg/mL; b= 0.25 mg/mL.

* no se ha reportado en la literatura.

Al respecto, en la *Tabla 6* se presentan para las moléculas (**3** y **4**), los datos de Espectrometría de Masas adquiridos por las técnicas de IE y FAB⁺.

Tabla #6 Datos de IE y FAB de **3** y **4**.

Compuesto	Técnica empleada	$[M]^+ m/z$ (ar %)	Pico base m/z (ar %) [*]	Otros fragmentos m/z (ar %) [*]
3	FAB ⁺	449(10)	69(100) [M-379] ⁺	389(8)[M-60] ⁺ ; 363(6)[M-85] ⁺ ; 243(30)[M-206] ⁺
3	IE	448(4)	69(100) [M-379] ⁺	388(8)[M-60] ⁺ ; 362(6)[M-85] ⁺ ; 242(15)[205] ⁺
4	FAB ⁺	n.o.	154(100) [M-294] ⁺	391(2)[M-57] ⁺ ; 243(8)[M-205] ⁺ 91(38)[M-357] ⁺
4	IE	449(3)	43(100) [M-405] ⁺	316(15)[M-123] ⁺ ; 242(35)[M-206] ⁺

n.o = no observado

En la *Tabla 7* se compilan los resultados de Alta Resolución obtenidos por IE, de los compuestos (**3-8**), en donde se observa la composición elemental los mismos.

Tabla # 7 Datos de Alta Resolución.

Compuesto	Composición elemental	Masa exacta calculada (uma)	Masa exacta experimental (uma)	Error [ppm]
3	C ₂₃ H ₂₈ O ₉	448.1733	449.1822	+2.4
4	C ₂₃ H ₂₉ O ₉	448.1733	449.1793	-4.2
5	C ₁₉ H ₂₄ O ₈	380.1471	-----	n.d
6	C ₁₉ H ₂₄ O ₈	380.1471	-----	n.d
7	C ₂₃ H ₃₁ O ₉	450.189	451.1957	-2.4
8	C ₂₄ H ₃₅ O ₈	450.189	451.2394	+9.6

n.d = no determinado

En la *Figura 11* se observa un posible patrón de fragmentación propuesto para la Glaucólida E, algunas pérdidas también se detectaron en los otros compuestos obtenidos.

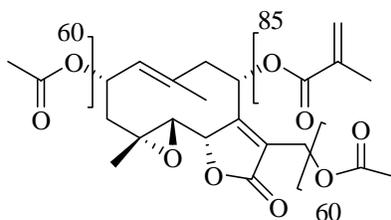


Figura 11. Propuesta de patrón de fragmentación de la Glaucólida E.

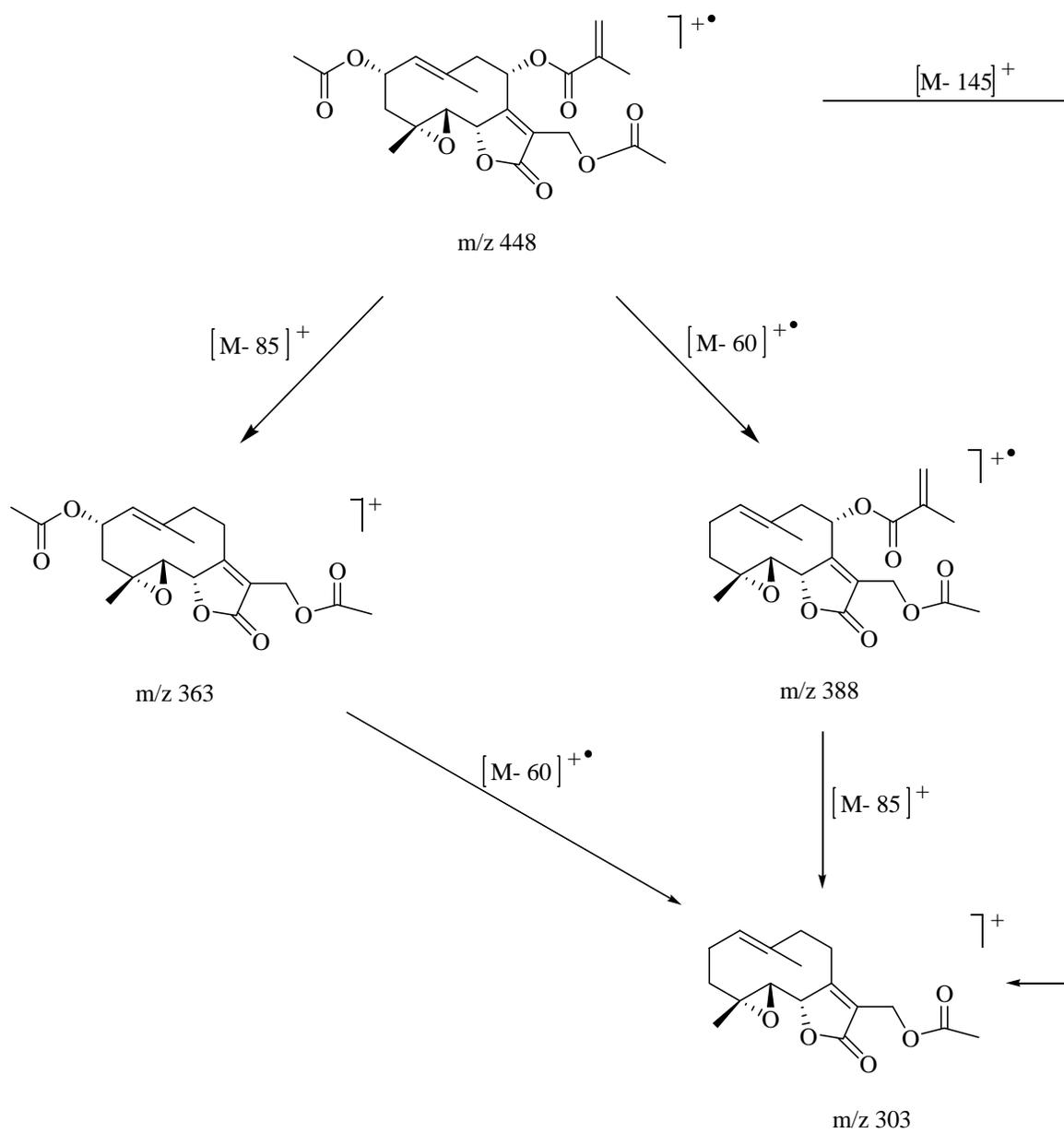


Figura 11. Cont. Propuesta de patrón de fragmentación de la Glaucólida E.

A continuación, en la *Figura 12*, se presentan las estructuras de los compuestos empleados en este trabajo (**3-8**).

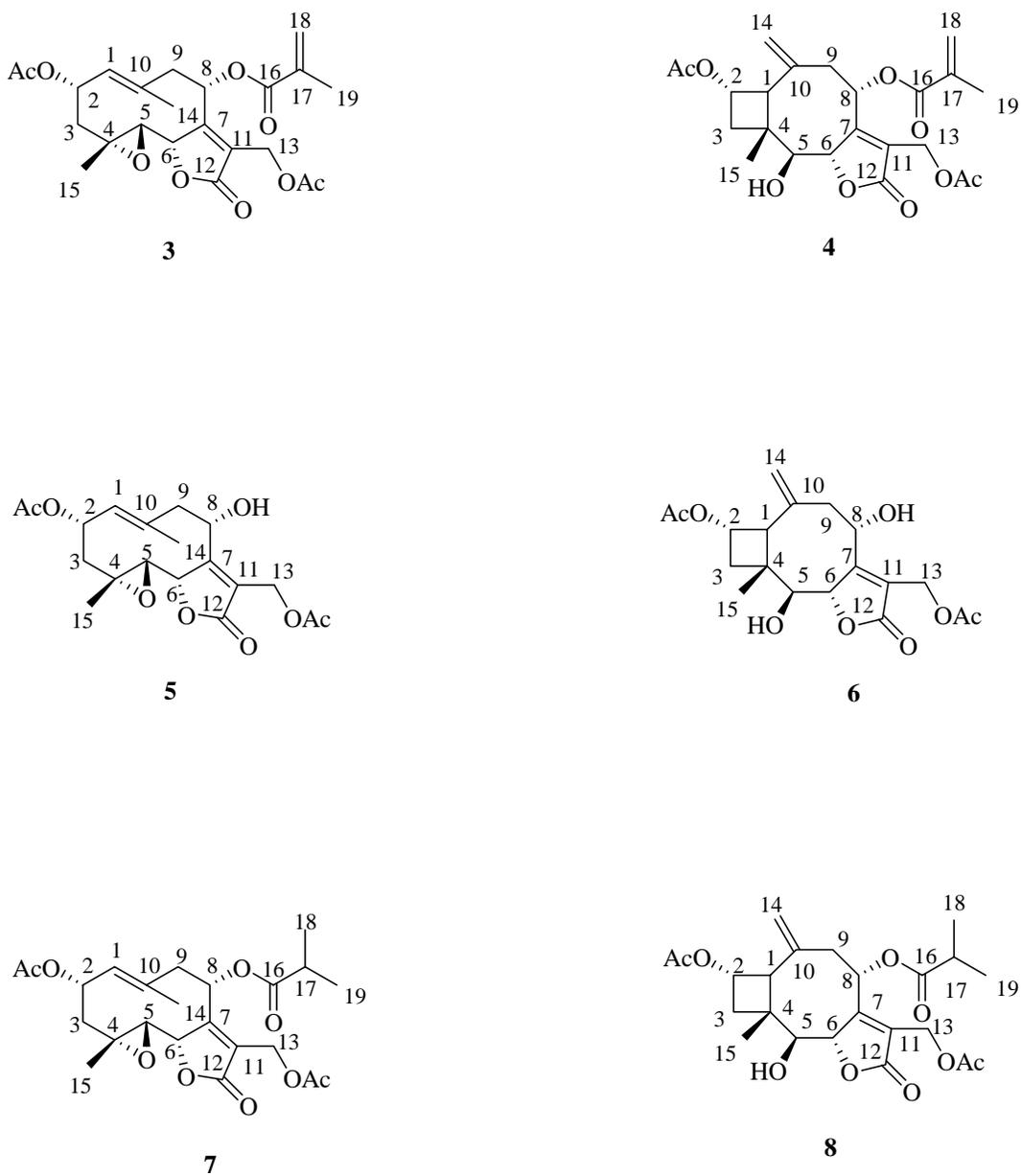
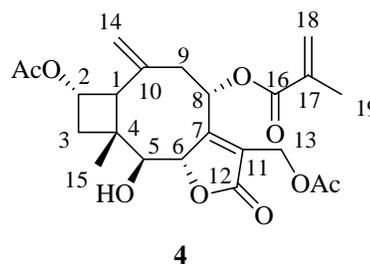
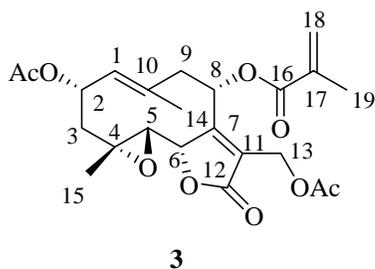


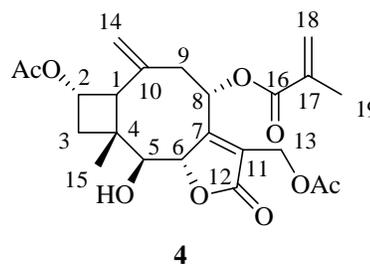
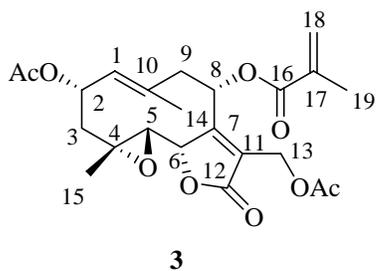
Figura 12. Estructuras de las lactonas sesquiterpénicas contempladas en este trabajo de tesis.

En las *Tablas 8 y 9* se presentan los valores de los desplazamientos químicos de los compuestos **3** y **4**, tanto de protón como de carbono para los correspondientes compuestos.

Tabla #8 Datos de RMN ¹H determinados a 200 Mhz de los compuestos 3 y 4.

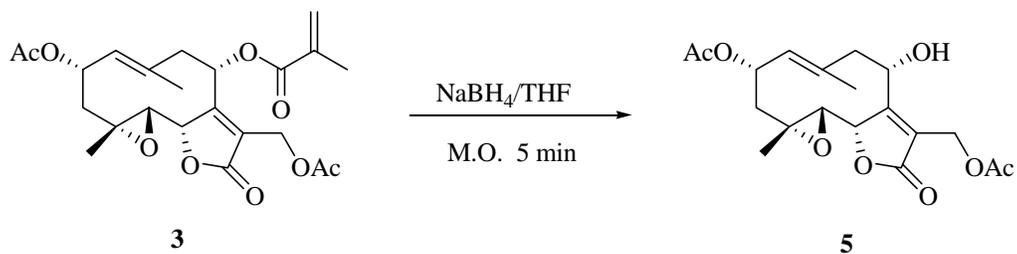
Hidrógeno	Compuesto	
	3	4
	δ (ppm)	
H-1	5.28(d,1H)	2.43(d,1H)
H-2	5.50(q,1H)	5.14(q,1H)
H-3a	2.72(d,2H)	2.20(d,2H)
H-3b	2.72(d,2H)	2.16(d,2H)
H-5	2.43(d,1H)	3.33(d,1H)
H-6	4.83(d,1H)	5.00(d,1H)
H-8	5.09(t,1H)	5.23(t,1H)
H-9	2.91(d,2H)	2.80(d,2H)
H-13a	5.05(d,2H)	4.83(s,2H)
H-13b	5.05(d,2H)	4.72(s,2H)
H-14a	1.96(s,3H)	n.o(s,3H)
H-14b	1.96(s,3H)	n.o(s,3H)
H-15	1.30(s,3H)	1.10(s,3H)
H-18	6.04(s,2H)	6.04(s,2H)
H-18	5.76(s,2H)	5.59(s,2H)
H-19	1.99(s,3H)	1.95(s,3H)

n.o = no observado

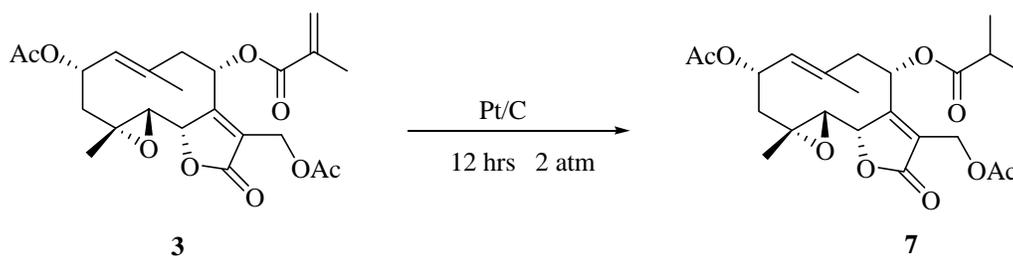
Tabla #9 Datos de RMN ^{13}C determinados a 200 Mhz de los compuestos 3 y 4.

Carbono	Compuesto	
	3	4
	δ (ppm)	
C-1	127.0	51.1
C-2	68.3	64.4
C-3	41.6	43.7
C-4	65.2	29.0
C-5	59.9	70.4
C-6	82.0	85.8
C-7	164.5	164.7
C-8	69.4	85.0
C-9	41.6	40.7
C-10	135.3	139.3
C-11	127.0	126.4
C-12	165.4	165.3
C-13	59.0	56.0
C-14	20.9	115.6
C-15	20.5	16.4
C-16	169.7	169.8
C-17	133.7	135.2
C-18	127.2	126.8
C-19	117.3	17.7

Por otro lado, también a partir de la Glaucolida E se generaron dos compuestos más que se emplearon en la experimentación siguiendo las metodologías anteriormente descritas en la parte experimental, los cuales se presentan a continuación.



Esquema 27. Reacción de Glaucolida E con NaBH_4 .



Esquema 28. Reacción de Hidrogenación de la Glaucolida E.

En las *Tablas 10 y 11* se recopilan algunos datos espectroscópicos y físicos de estas moléculas que permitieron su adecuada identificación.

Tabla # 10. Datos de IE y FAB de **5** y **7**.

Compuesto	Técnica empleada	[M] ⁺ m/z (ar %)	Pico base m/z (ar %) [*]	Otros fragmentos m/z (ar %) [*]
5	FAB ⁺	n.o	69(100) [M-311] ⁺	154(98)[M+2] ⁺ , 229(15) [M+151] ⁺ ; 333(23)[M+47] ⁺
5	EMIE	n.o	71(100) [M-309] ⁺	365(10)[M+15] ⁺ ; 317(25) [M+63] ⁺ ; 229(70) [M+151] ⁺
7	FAB ⁺	451(8)M ⁺	43(100)[M-407] ⁺	391(18)[M-59] ⁺ ; 363(14)[M-87] ⁺ 243(10)[208]
7	EMIE	n.d	n.d	n.d

n.o = no observado; n.d = no determinado.

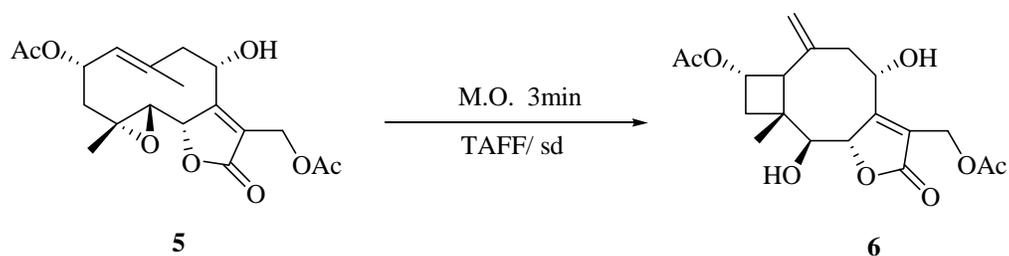
Tabla #11 Derivados de la Glaucólida E.

Compuesto	Punto de fusión °C	Rotación óptica [†]
5	Reportado: * Experimental. 156-158	^a [α] ^D -10.58
7	Reportado: 167-170 Experimental: 167-169	^b [α] ^D -24.3

[†] A temperatura ambiente y una concentración de: a=0.2 mg/mL. b= 0.2 mg/mL.

* No se ha reportado en la literatura.

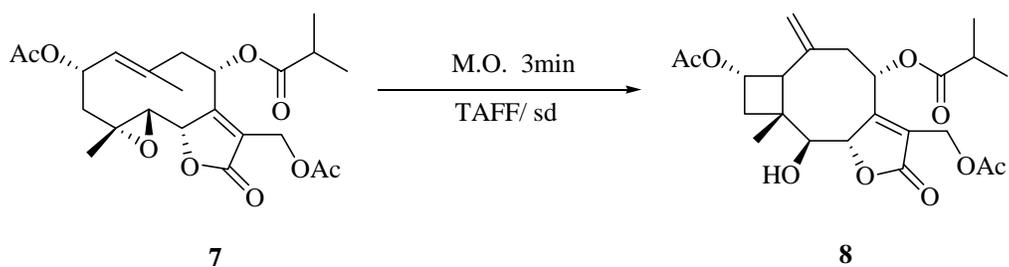
Finalmente, con los productos derivados de la Glaucólida E antes generados (**5** y **7**) se procedió llevar a cabo la ciclación intramolecular para generar **6**, (Figura 13) y **8**, usando como catalizador ácido al TAFF y promovidas por medio de un microondas monomodal, de acuerdo al siguiente esquema de trabajo.



Esquema 29. Reacción de ciclación de GOH.



Figura 13. Cromatopla de ciclación de 5 a 6.



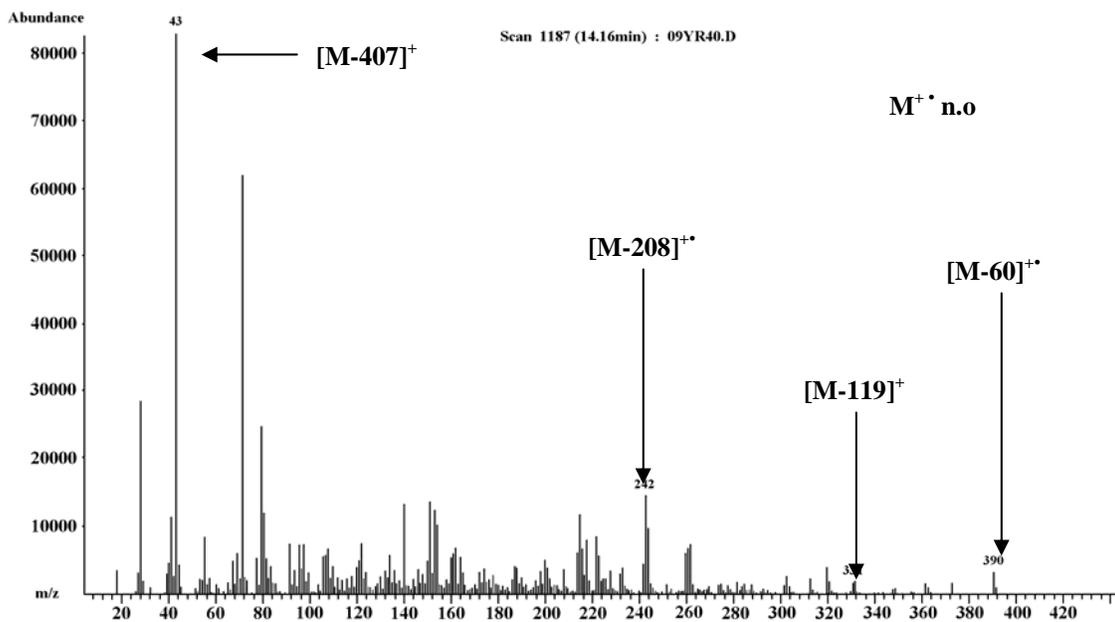
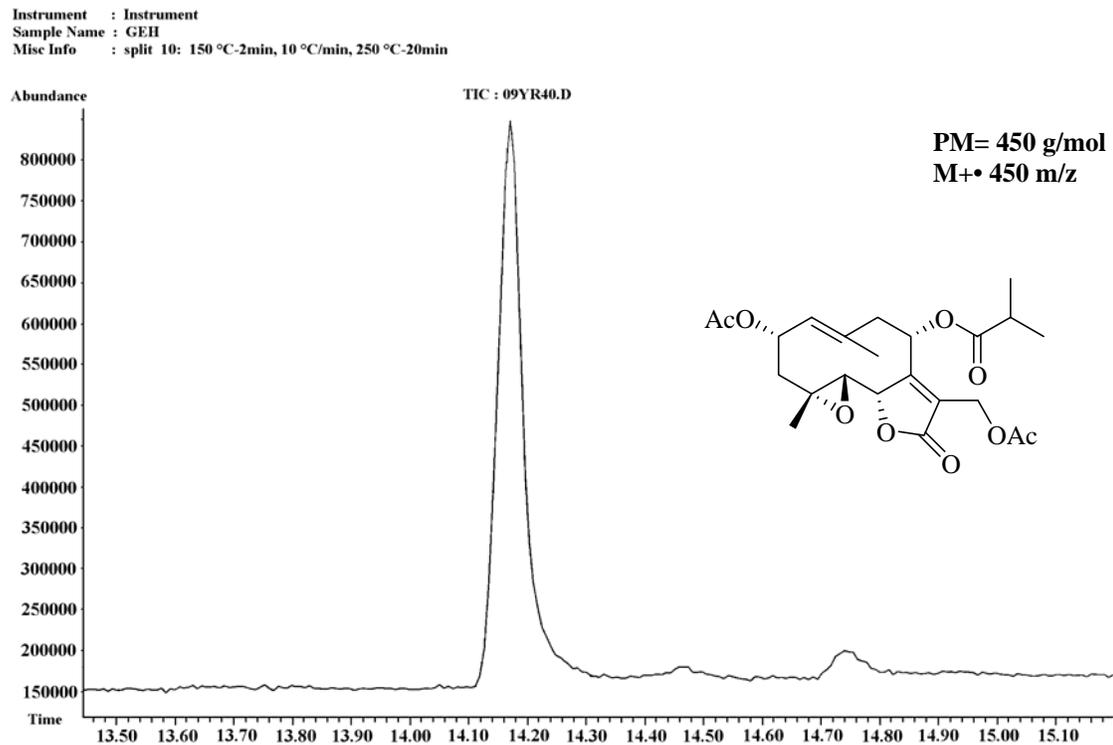
Esquema 30. Reacción de ciclación de GEH.

Tabla #12 Datos de IE y FAB de 6 y 8.

Compuesto	Técnica empleada	$[M]^{+}$ m/z (ar %)	Pico base m/z (ar %) [*]	Otros fragmentos m/z (ar %) [*]
6	FAB ⁺	n.d	n.d	n.d
6	IE	n.d	n.d	n.d
8	FAB ⁺	n.d	n.d	n.d
8	IE	450(8)M ⁺⁺	71(100)[M-379] ⁺	390(20)[M-60] ⁺⁺ ; 362(10)[M-88] ⁺⁺ ; 242(15)[M-208] ⁺⁺

n.d = no determinado.

A continuación se muestra el Cromatograma de la GEH con un tiempo de retención de 14.16. min.

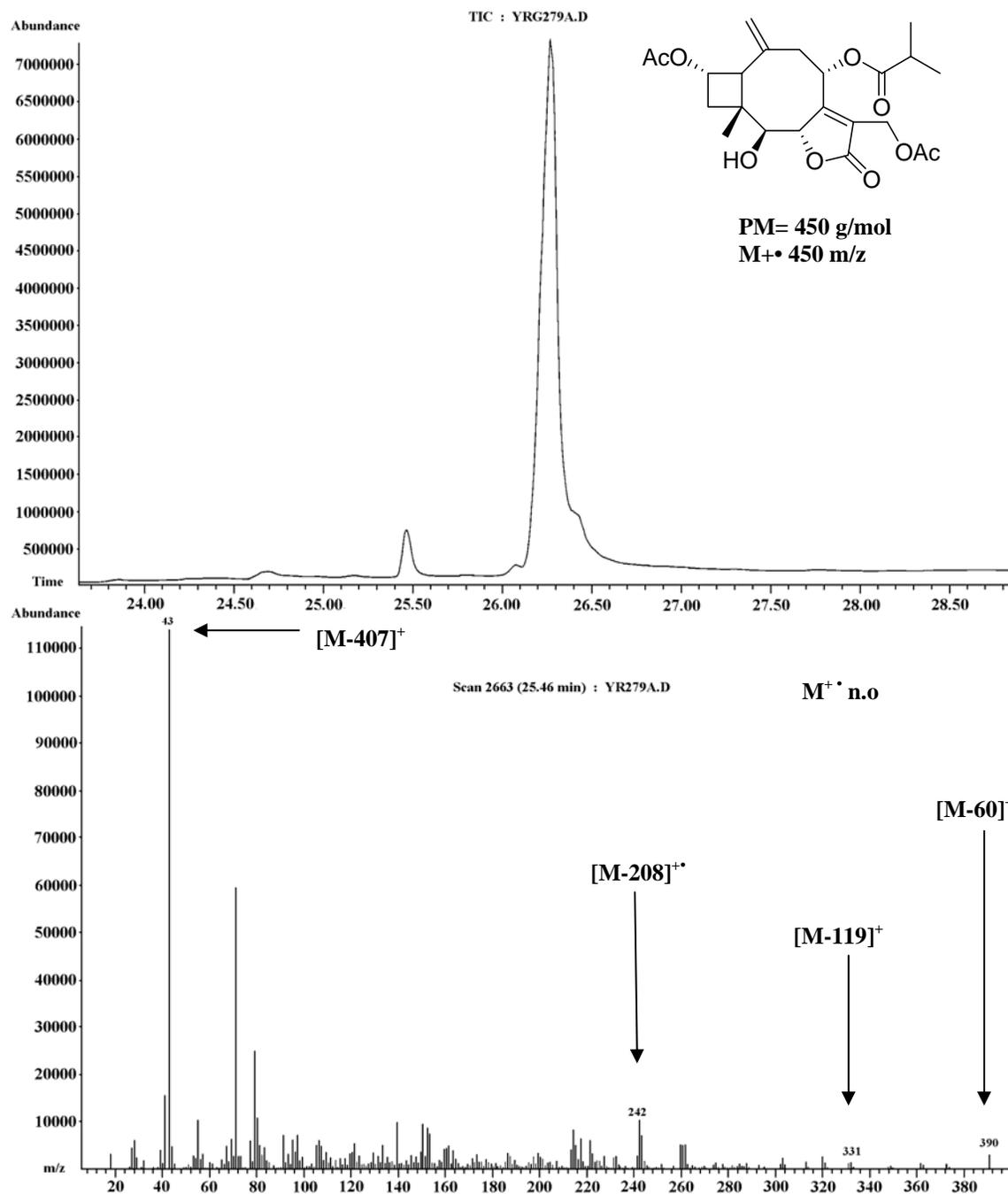


n.o = no observado

Figura 14. Cromatograma y espectro de Masas de la Glaucolida E hidrogenada.

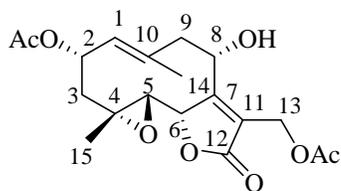
A continuación se muestra el Cromatograma del GEHC con un tiempo de retención de 25.46 min.

Instrument : Instrument
 Sample Name : GEHC
 Misc Info : split : 1 40 °C-2min, 10 °C/min, 260 °C-20min

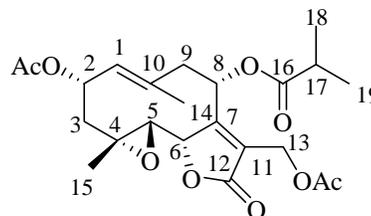


n.o = no observado

Figura 15. Cromatograma y espectro de Masas de la Glaucólida E hidrogenada ciclizada.

Tabla #13 Datos de RMN ^1H determinados a 200 Mhz de los compuestos 5 y 7.

5



7

Hidrógeno	Compuesto	
	5	7
	δ (ppm)	
1	5.46(d,1H)	5.16(d,1H)
2	5.64(q,1H)	5.58(q,1H)
3	2.55(d,2H)	2.60(d,2H)
5	2.48(d,1H)	2.56(d,1H)
6	4.31(d,1H)	4.78(d,1H)
8	4.25(t,1H)	5.04(t,1H)
9	2.65(d,2H)	2.89(d,2H)
13	5.18(s,2H)	4.91(s,2H)
14	2.04(s,3H)	2.03(s,3H)
15	1.98(s,3H)	1.37(s,3H)
17	-----	2.53(m,1H)
18	-----	2.12(d,3H)
19	-----	2.12(d,3H)

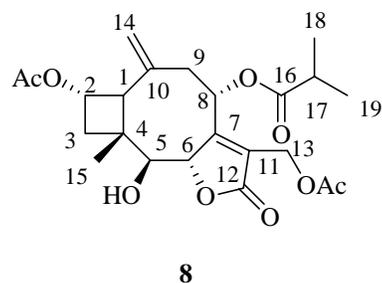
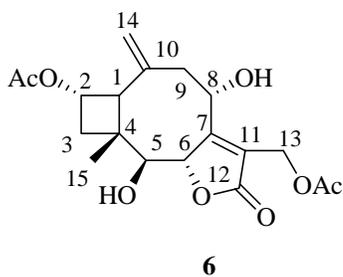
Es conveniente mencionar que este tipo de reacciones son novedosas dado que hasta donde es nuestro conocimiento ésta es la primera vez que se facilita la ciclación intramolecular de un compuesto de este tipo bajo condiciones energéticas semejantes.

En las *Tablas 14 y 15* se condensan los datos espectroscópicos de RMN ^1H , así como de rotación óptica de las moléculas **6** y **8**.

Tabla #14 Productos de ciclación intramolecular de los derivados de la Glaucólida E.

Compuesto	p.f. °C	Rotación óptica [†]
6	Experimental:	$a[\alpha]^D$ n.d
8	Experimental: 165-167	$b[\alpha]^D$ -35.84

[†]A temperatura ambiente y una concentración de: $b=0.7$; n.d = no determinado.

Tabla #15 Datos de RMN ^1H determinados a 200 Mhz de los compuestos **6** y **8**.

Hidrógeno	Compuesto	
	6	8
	δ (ppm)	
1	2.44(d,1H)	n.o(d,1H)
2	5.21(q,1H)	5.57(q,1H)
3	2.26(d,2H)	n.o
5	3.06(d,1H)	n.o
6	2.26(d,1H)	4.77(d,1H)
8	5.25(t,1H)	5.04(t,1H)
9	2.82(d,2H)	2.89(d,2H)
13	4.84(s,2H)	4.89(s,2H)
14-	n.o	5.17(s,3H)
15	1.96(s,3H)	1.37(s,3H)
17	-----	2.51(s,2H)
18	-----	2.03(s,3H)
19	-----	2.12(d,1H)

n.o = no observado.

Con respecto a la caracterización mediante RMN ^1H , se puede observar en el espectro de **3**, (*Espectro 9, Tabla #8*), la señal asignada para el H-1, (5.28 ppm), presenta un cambio significativo al llevarse a cabo la reacción de ciclación para obtener el compuesto bicíclico **4**, en donde la señal para H-1 se encuentra en 2.43 ppm (*Espectro 10, Tabla #8*); lo cual es debido a que el hidrógeno de H-1 en **3**, es de un doble enlace y en **4**, esta de forma saturada; de forma similar, para H-14, en el compuesto **3**, la señal del grupo metilo (1.96 ppm), en **4**, se observa como un hidrógeno de tipo metilénico (5.02 ppm), teniendo a las demás señales de hidrógeno, en ambos compuestos, sin cambios significativos.

Al comparar el compuesto **3** (*Tabla 8, Espectro 9*) con el compuesto **5**, (*Tabla 13, Espectro 11*) tenemos que los cambios solo se dan en el H-8 ya que éste está conectado a un OH, (4.25 ppm) y en **3**, H-8 está unido a un metacrilato, (5.09 ppm), además de que en **5** ya no se tienen los hidrógenos H-18 y H-19.

De igual forma al compararse los compuestos bicíclicos **4**, (*Tabla 8, Espectro 10*) y **6**, (*Tabla 15, Espectro 12*), tenemos que el H-8, esta ahora conectado a un OH (5.25 ppm), a diferencia de **4** que H-8, esta unido a un metacrilato (5.23 ppm) y de igual manera en **6**, ya no se cuenta con los hidrógenos H-18 y H-19.

En relación al compuesto **7**, (*Espectro 13, Tabla #13*) al efectuar la comparación con el compuesto **3**, (*Espectro 9, Tabla #8*), se presentan cambios significativos únicamente en H-17 y H-18 ya que es aquí donde se llevó a cabo la hidrogenación catalítica, de esta forma se observa que en **3**, se tiene una señal que va de 6.04 a 5.76 ppm que asignada para H-18 y para el compuesto **7**, esta señal desaparece, en su lugar aparece una señal doble a 2.12 ppm; con respecto a H-17 en **3**, no se presenta ningún hidrógeno, ya que se trata de un carbono cuaternario, que al ser comparado con **7**, este muestra una señal múltiple centrada en 2.53 ppm.

En cuanto a la comparación de los compuestos con estructura bicíclica **4** y **8**, se puede observar que para **8**, (*Espectro 14, Tabla #15*) se encuentra a campo alto, la señal asignada a H-18, en 2.03 ppm, señal que en **4**, (*Espectro 10, Tabla #8*) tiene un desplazamiento de

6.04 a 5.76 ppm, asimismo se observa en **8**, una señal múltiple centrada en 2.51 ppm asignada para H-17, la cual al ver el espectro de **4**, no se observa ya que no se tienen hidrógenos en esa posición.

Con respecto a los compuestos hidrogenados **7** y **8**, se puede ver que para el compuesto **7** (*Espectro 13, Tabla #13*), el hidrógeno, H-1 tiene un desplazamiento en 5.16 ppm, el cual para el compuesto **8**, (*Espectro 14, Tabla #15*) esta señal se encuentra desplazada hacia campo alto, señal que no es muy legible debido a que se encuentra enmascarada con la señal múltiple correspondiente a H-17; asimismo se observa en **7**, a los hidrógenos de un grupo metilo, etiquetado como H-14, con un desplazamiento en 2.03 ppm, el cual para el compuesto **8**, se encuentra localizado hacia campo bajo a 5.17 ppm.

En lo correspondiente a la caracterización mediante RMN ^{13}C , observamos para el compuesto **3**, (*Espectro 15, Tabla #9*) una señal a 127 ppm asignada para C-1, la cual sufre un cambio significativo, cuando se lleva a cabo la ciclación para obtener **4**, (*Espectro 16, Tabla #9*), apareciendo con un desplazamiento de 51.1 ppm, esto se debe a que en **3**, es carbono es insaturado y para **4**, pasa a la forma saturada; de manera similar el carbono etiquetado como C-14 a 20.9 ppm en **3**, sufre un desplazamiento hacia campo bajo para el compuesto **4**, a 115.6, debido a que pasa de un carbono de tipo metilo a un carbono de tipo insaturado; también en **3** se puede ver como la señal para C-4 en 65.2 ppm, el cual es base del epóxido y del grupo metilo, tiene un gran cambio en el desplazamiento con relación a **4**, 29.0 ppm, ya que ahora solo tiene como sustituyente al metilo.

Observando el tipo de productos generados mediante esta metodología se puede proponer que se lleva a cabo una ciclación intramolecular del sistema del germacrano. Asimismo se sugiere que el átomo de oxígeno del epóxido en las posiciones 4 y 5 se encuentra de alguna manera coordinado con la arcilla en los sitios ácidos de Lewis presentes en la misma, lo que aumenta la deficiencia electrónica en ambas posiciones. Ya se ha informado [42] que la densidad de carga es mayor en el átomo de carbono 4 a pesar de tener un metilo, esto por medio de cálculos teóricos, lo que explica la formación de este biciclo[6.2.0]decano y no el

sistema guayano que generalmente se forma al tratar una 4,5-epoxi-germacranolida en medios ácidos como: HCl, BF_3 , CH_3COOH .

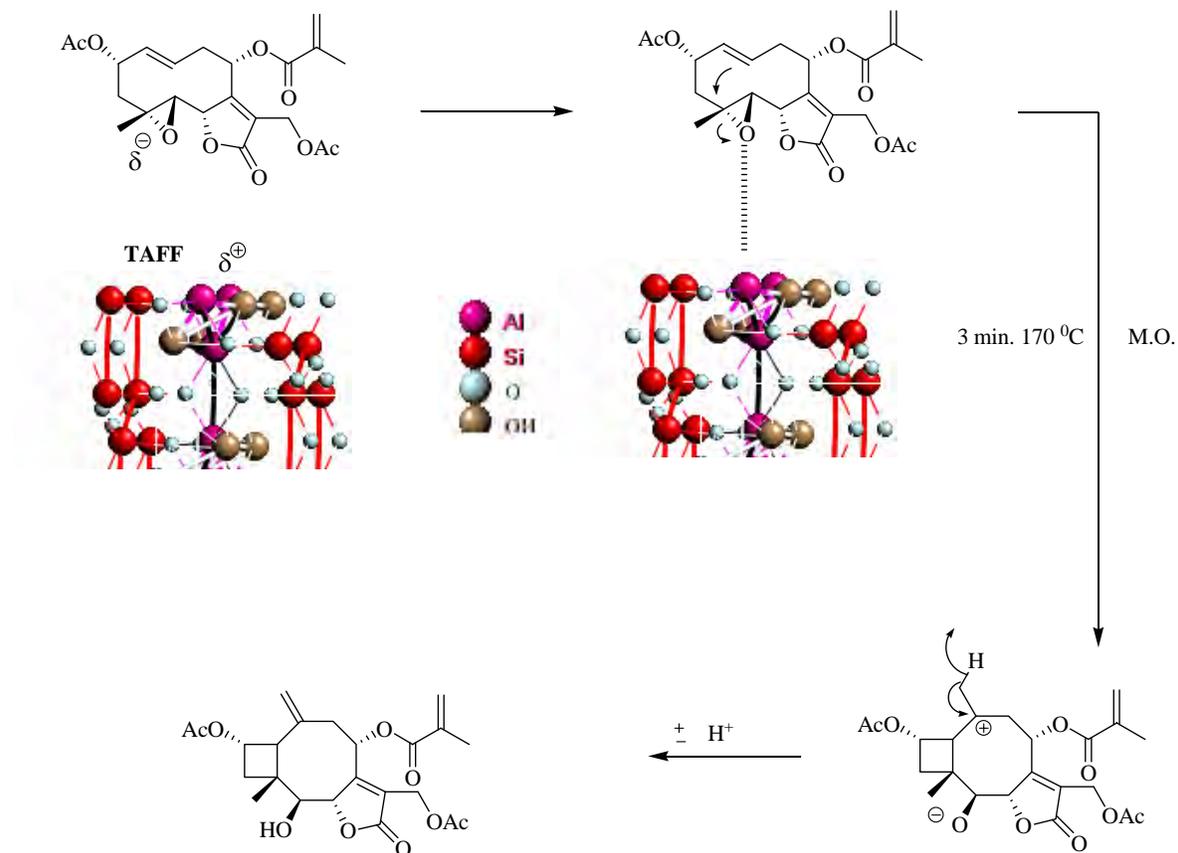


Figura 16. Propuesta de ciclación intramolecular de la Glaucólida E.

Por otro lado es importante mencionar que con esta metodología se reduce la cantidad de contaminantes al medio ambiente. En el caso de metodologías anteriormente descritas el $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ cataliza la reacción de estos mismos sustratos, pero hay que llevar a cabo un posterior proceso de purificación el cual involucra una extracción, neutralización, secado y evaporación de disolventes, con la consecuente generación de residuos no deseables. Asimismo, es importante rescatar que los rendimientos en metodologías anteriores [42] no son mayores al 12 % y en esta metodología usada en este trabajo los rendimientos son superiores, esto al observarse una mayor transformación en la cromatopla y de que sólo se requiere filtrar la mezcla para recuperar el compuesto generado

Con los resultado hasta aquí mostrados podemos decir que esta metodología permite llevar a cabo la ciclación intramolecular de lactonas sesquiterpénicas como las aquí mostradas bajo condiciones ecológicas de reacción con respecto a las publicadas anteriormente por otros autores.

CONCLUSIONES

❖ CONCLUSIONES

Como ya se mencionó en los antecedentes, la Química Verde procura el diseño de productos químicos y los procesos que reducen o eliminan el uso, así como la generación de sustancias peligrosas al medio ambiente. En este sentido, al revisar el trabajo experimental realizado se rescatan algunas ideas al respecto de los doce principios de la Química Verde, que se emplearon en esta tesis

- 1. Se usaron en menor cantidad de sustancias auxiliares (preferentemente ausencia de disolventes)**
- 2. Se disminuyó el impacto de las fuentes de energía**
- 3. Se usaron materias primas renovables**
- 4. Se emplearon catalizadores naturales**
- 5. Se analizaron los datos del proceso en tiempo real**

Cabe mencionar que para que un trabajo experimental sea considerado Verde debe cumplir con el mayor número de los doce principios, en base a esto podemos decir lo siguiente;

- La Glaucólida E fue extraída de una planta de la familia de las Compuestas; por lo tanto, es una materia prima renovable, con lo cual cumplimos con el punto siete.
- Al trabajar la Glaucólida E en ausencia de disolvente se cumple con el punto cinco, esto debido a que se emplea una menor cantidad de sustancias auxiliares.
- Al usar irradiación de microondas para las reacciones químicas realizadas, podemos decir que se cumple con el punto número seis, un ahorro de energía, y el empleo de energía diferente a la térmica.
- En cuanto al principio nueve que dice del uso de catalizadores de origen natural, también se cumplió, esto debido a que se empleo un catalizador mineral de origen

nacional conocido como Tonsil Actisil FF, el cual ha demostrado tener propiedades ácidas de tipo Lewis y Brönsted-Löwry y favorecer, junto con las microondas este tipo de ciclaciones.

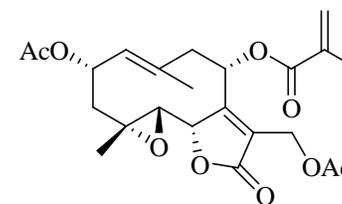
- Finalmente, el monitoreo de las reacciones mediante en tiempo real, empleando la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas, la que nos permitió ir verificando la presencia de los productos deseados, además de que se evitó la producción de sustancias no necesarias en la purificación de los mismos.

Perspectivas para mejorar este trabajo.

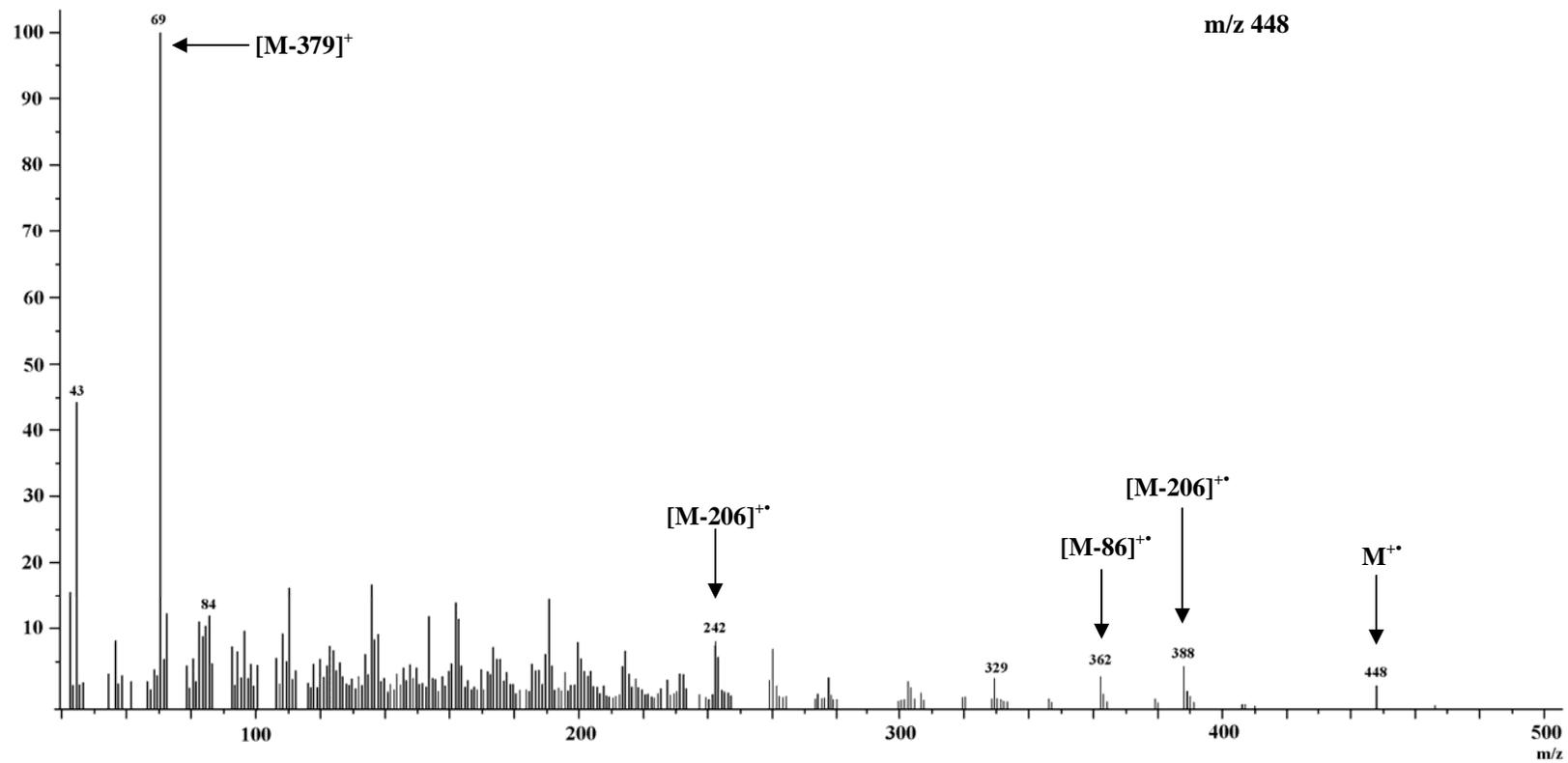
- Para poder mejorar el trabajo realizado en un principio se propone aumentar el número de derivados de lactonas sesquiterpénicas.
- Por otro lado, emplear otras fuentes de energía de activación alternas, por ejemplo: el uso de irradiación de infrarrojo, el empleo del ultrasonido, o la combinación de estas, y a temperatura ambiente, para seguir dentro del protocolo de la Química Verde.
- Considerar el empleo de mayor cantidad de reactivos, manteniendo las condiciones de microescala (250 mg cuando se trate de sólidos y 5 mL cuando se trate de líquidos), lo que puede ayudar a mejorar su cuantificación.
- Contemplar la ausencia o el uso de otros catalizadores de origen natural, a efecto de llevar a cabo un estudio comparativo.
- Finalmente, realizar este tipo de reacciones en hornos de microondas multimodales, con la finalidad de determinar si se puede obtener una mejor eficiencia en los productos.

ESPECTROS

Sample : Control GE
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type Normal Ion [MF-Linear]
RT : 1.28 min Scan# : (7.51)
BP : m/z 69.0000 Int. : 567.56
Output m/z range : 40.0000 to 505.6973

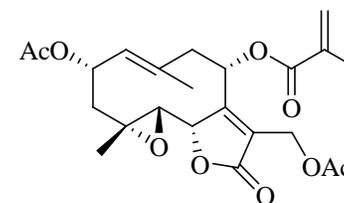


m/z 448



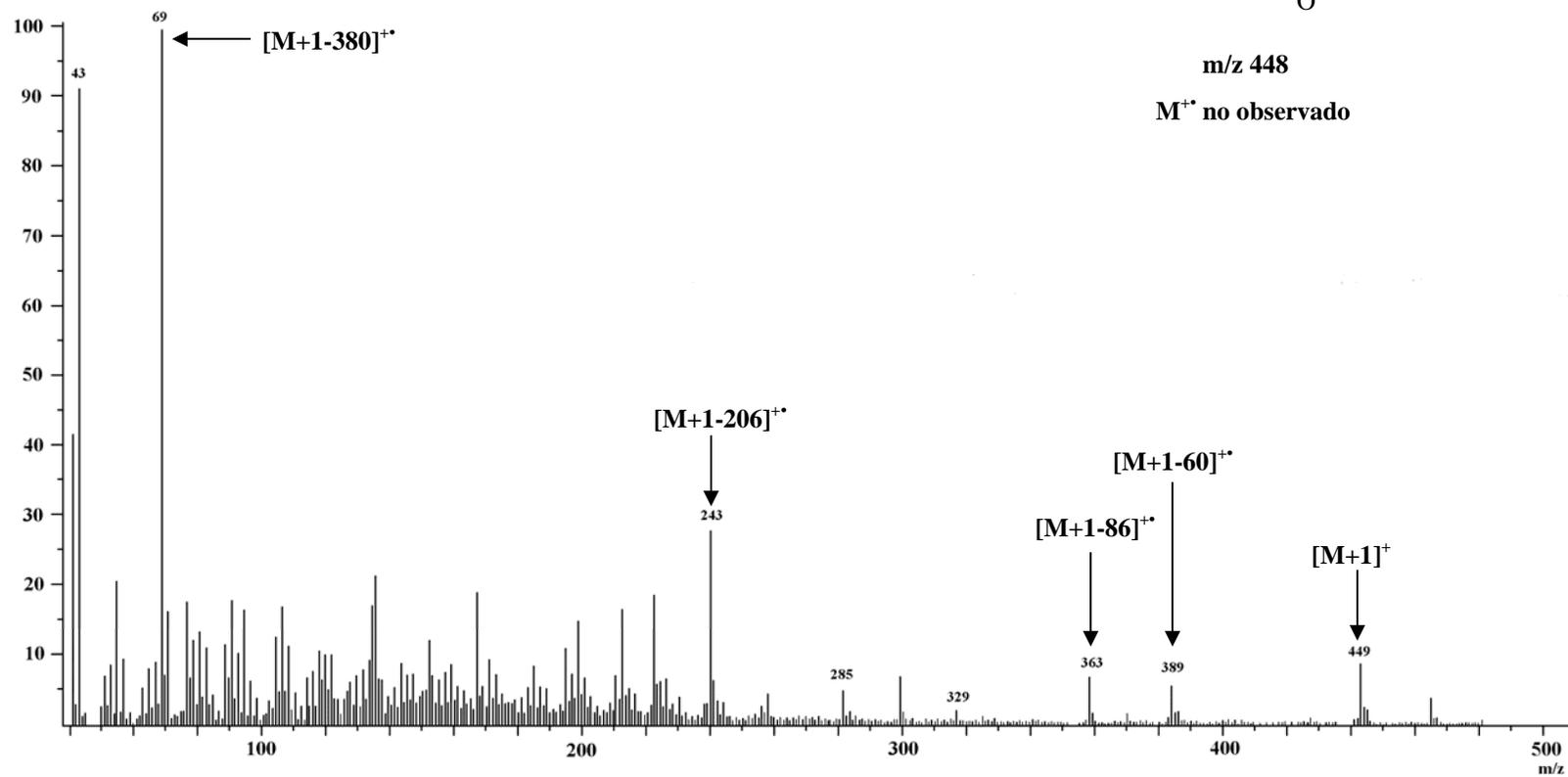
Espectro 1. EMIE de **3**, potencial de ionización 70 eV.

Sample : GE
Inlet : Direct Ion Mode : FAB+
Spectrum Type : Normal Ion [MFLinear]
RT : 0.00 min Scan# : (1.2)
BP : m/z 69.0000 Int. : 100.00
Output m/z range : 40.0000 to 510.2077



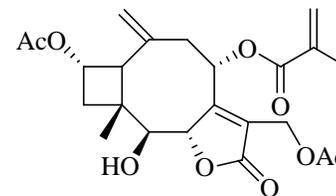
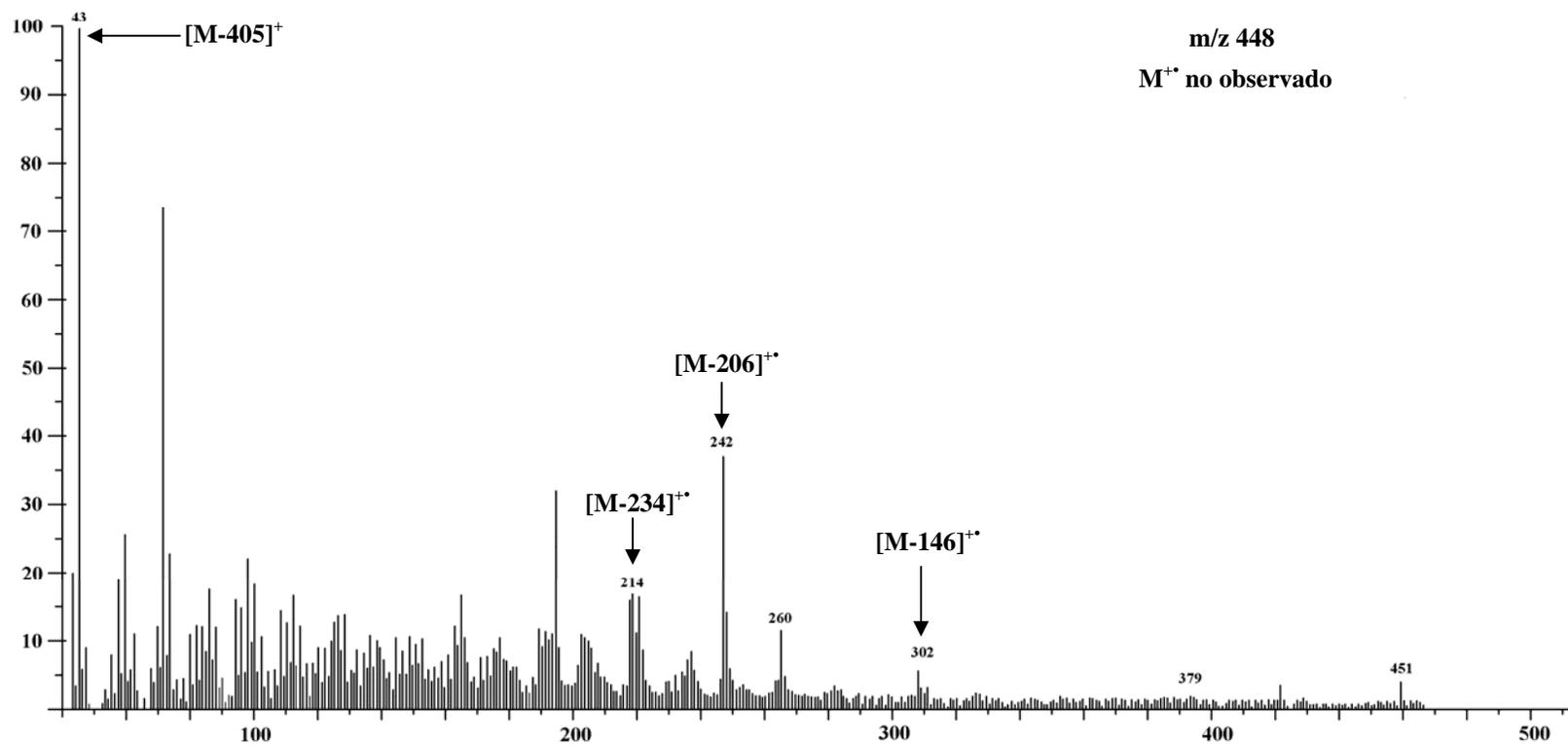
m/z 448

M⁺ no observado



Espectro 2. FAB⁺ de 3, potencial de ionización 3 eV.

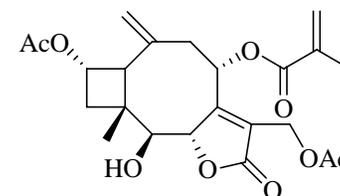
Sample : GEC
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 1.28 min Scan# : (7.16)
BP : m/z 43.0000 Int. : 238.49
Output m/z range : 40.0000 to 505.6973



m/z 448
M⁺⁺ no observado

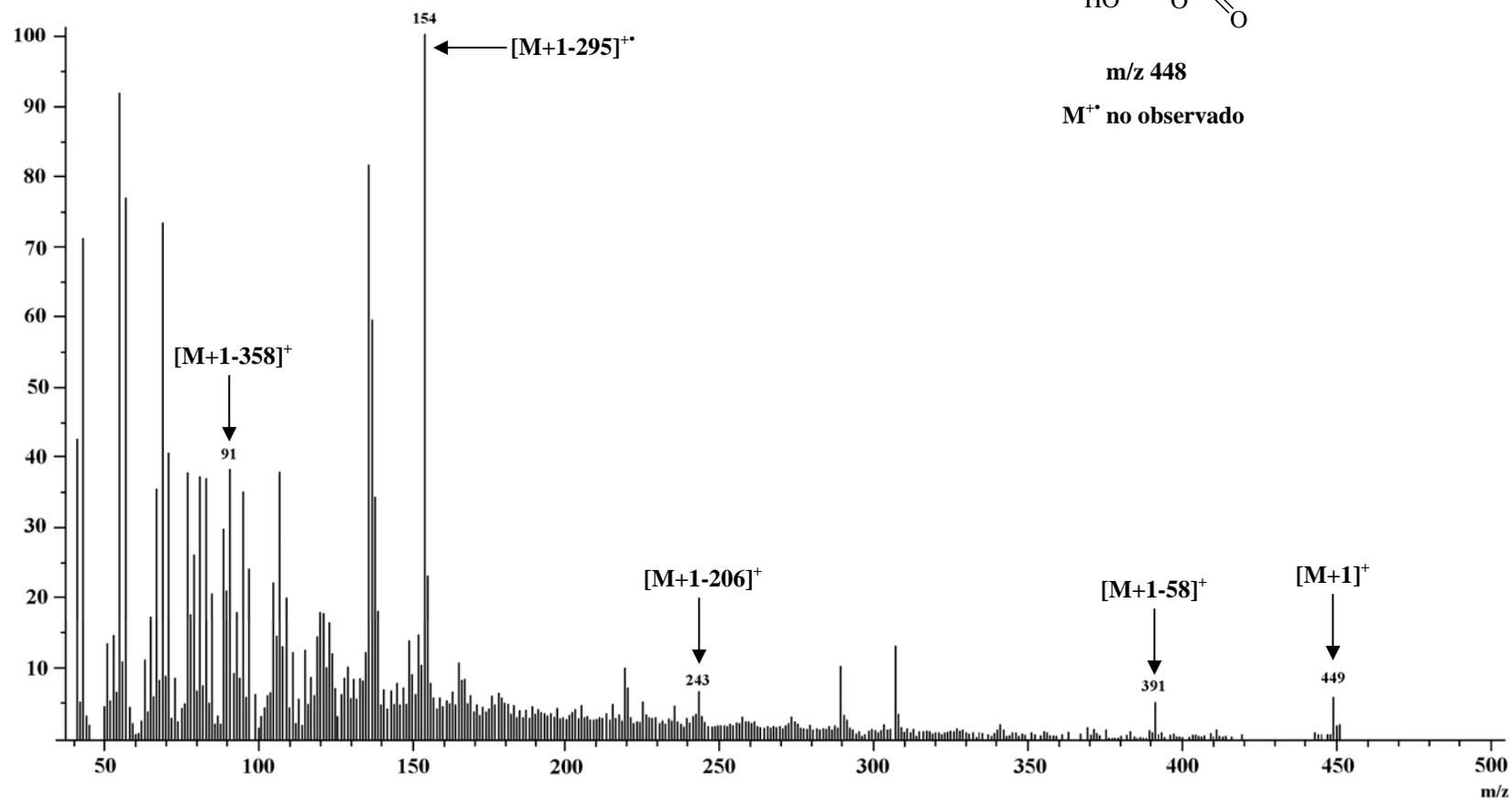
Espectro 3. EMIE de 4, potencial de ionización 70 eV.

Sample : GEC
Inlet : Direct Ion FAB+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 0.13 min Scan # (2.3)
BP : m/z 154.0000 Int : 23.44
Output m/z range : 40.0000 to 500.0000



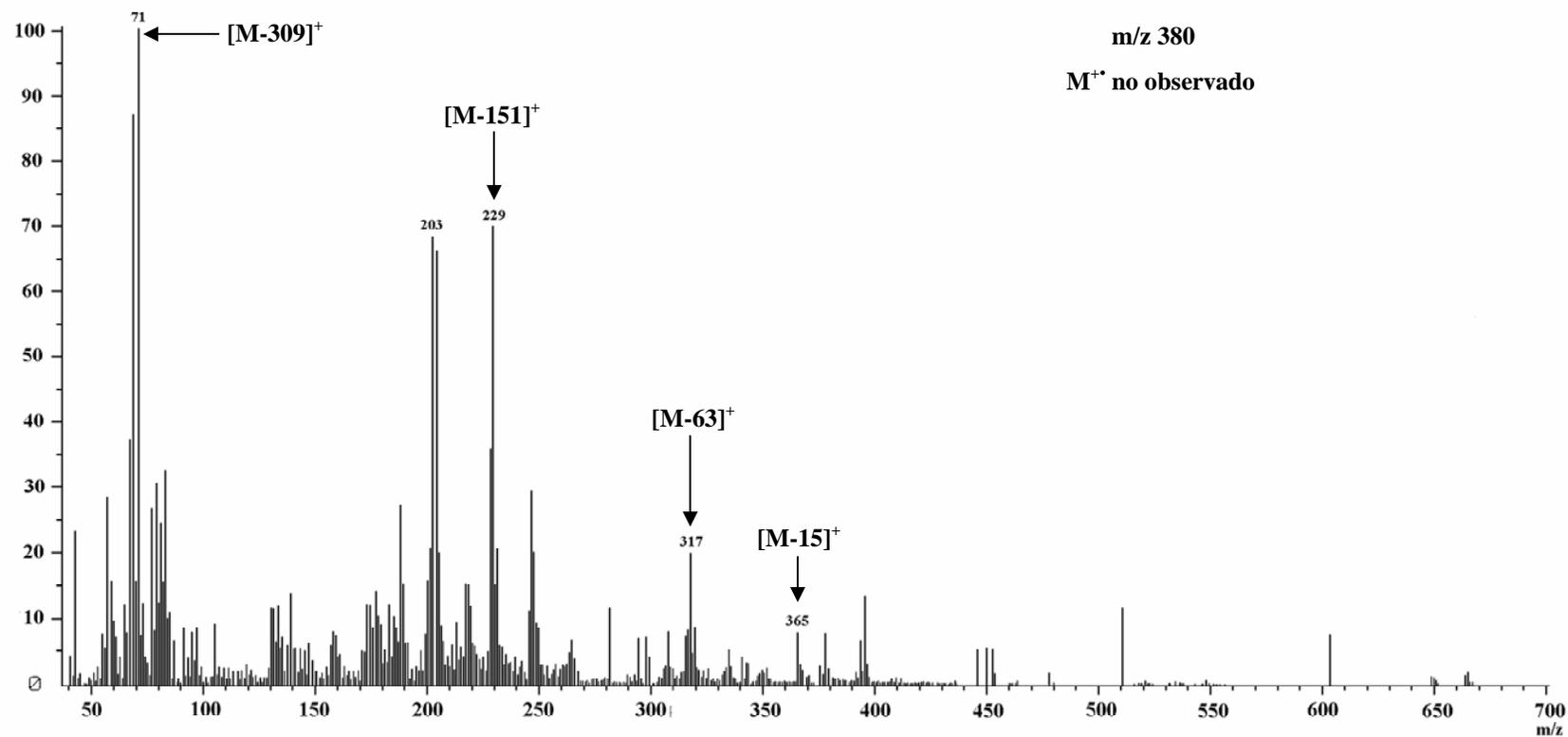
m/z 448

M⁺ no observado



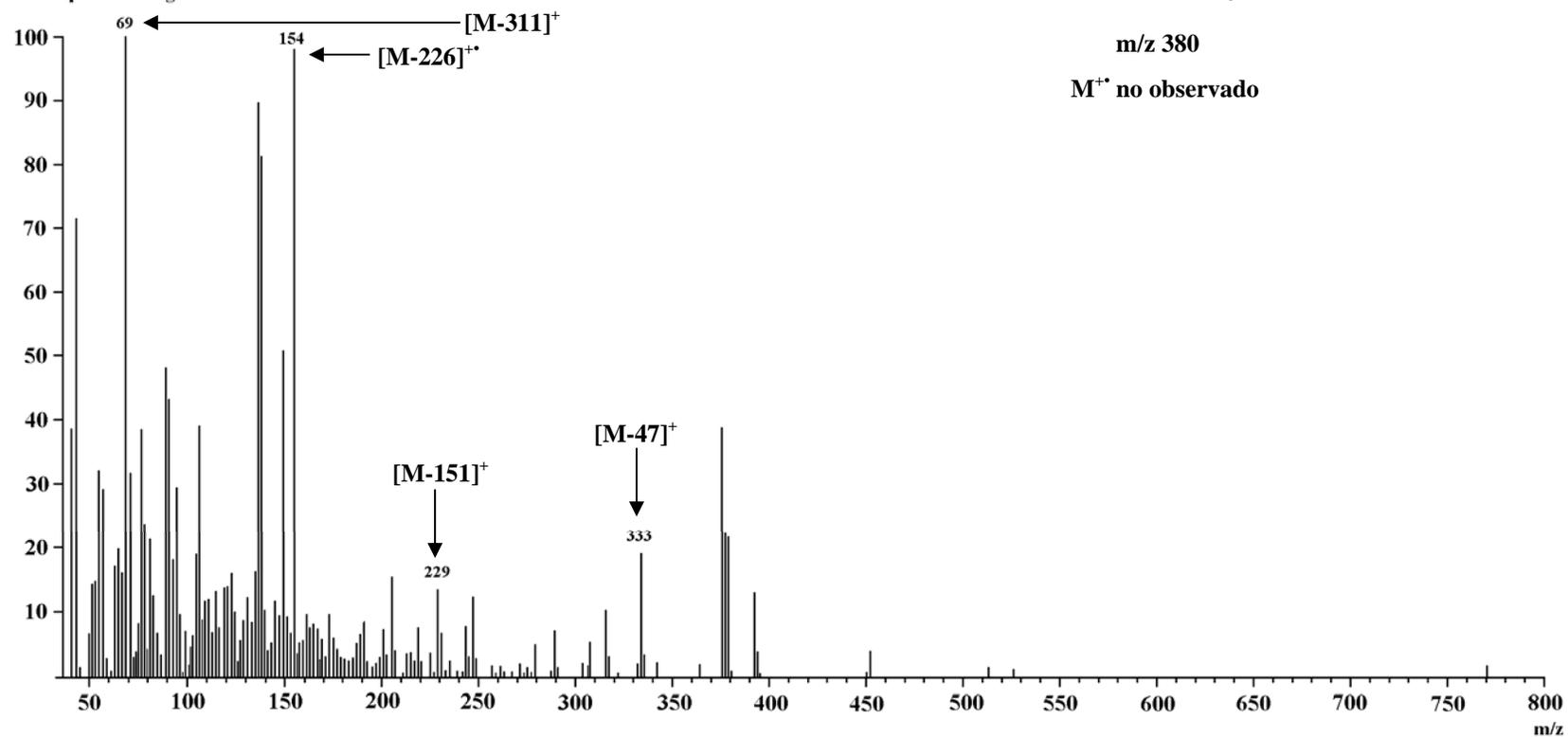
Espectro 4. FAB⁺ de **4**, potencial de ionización 3 eV.

Sample : GOH
Inlet : Direct Ion Mode EI+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 1.41 min Scan# : (10.14)
BP : m/z 71.0000 Int. : 76.98
Output m/z range : 40.0000 to 703.0267



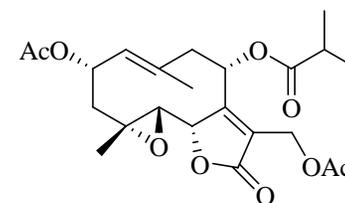
Espectro 5. EMIE de **5**, potencial de ionización 70 eV.

Sample Name : GOH
Inlet : Direct Ion Mode : FAB+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 0.000 min
BP : m/z 375.0000 Int : 7.79
Output m/z range : 40.0000 to 800.0000



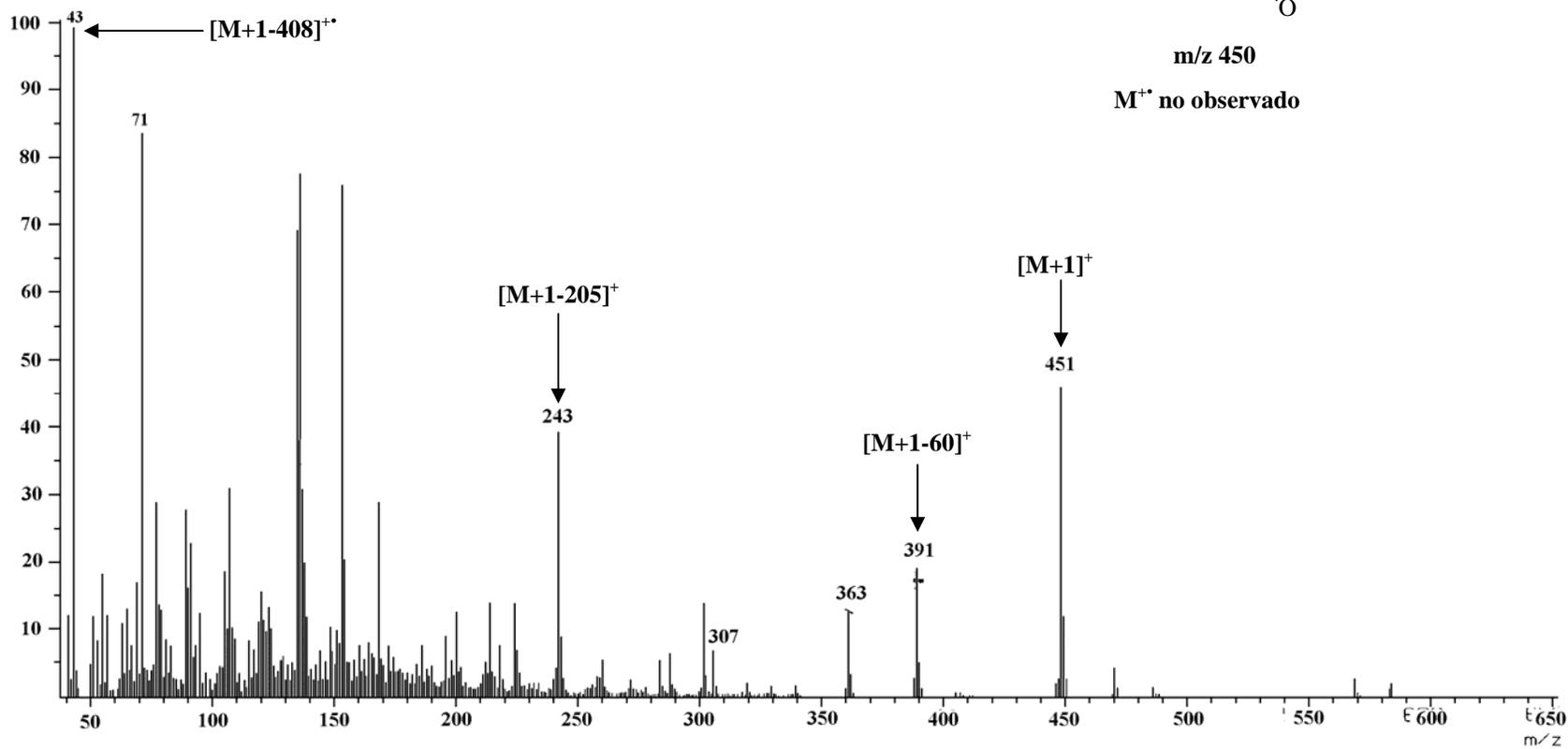
Espectro 6. FAB⁺ de 5, potencial de ionización 3 eV.

Sample : GEH
Inlet : Direct Ion Mode : FAB+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 0.26 min Scan# : (3.4)
BP : m/z 43.0000 Int. : 36.82
Output m/z range : 40.0000 to 656.7953



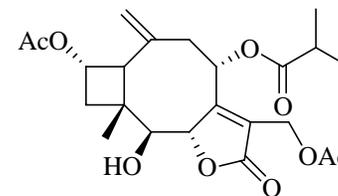
m/z 450

M⁺ no observado

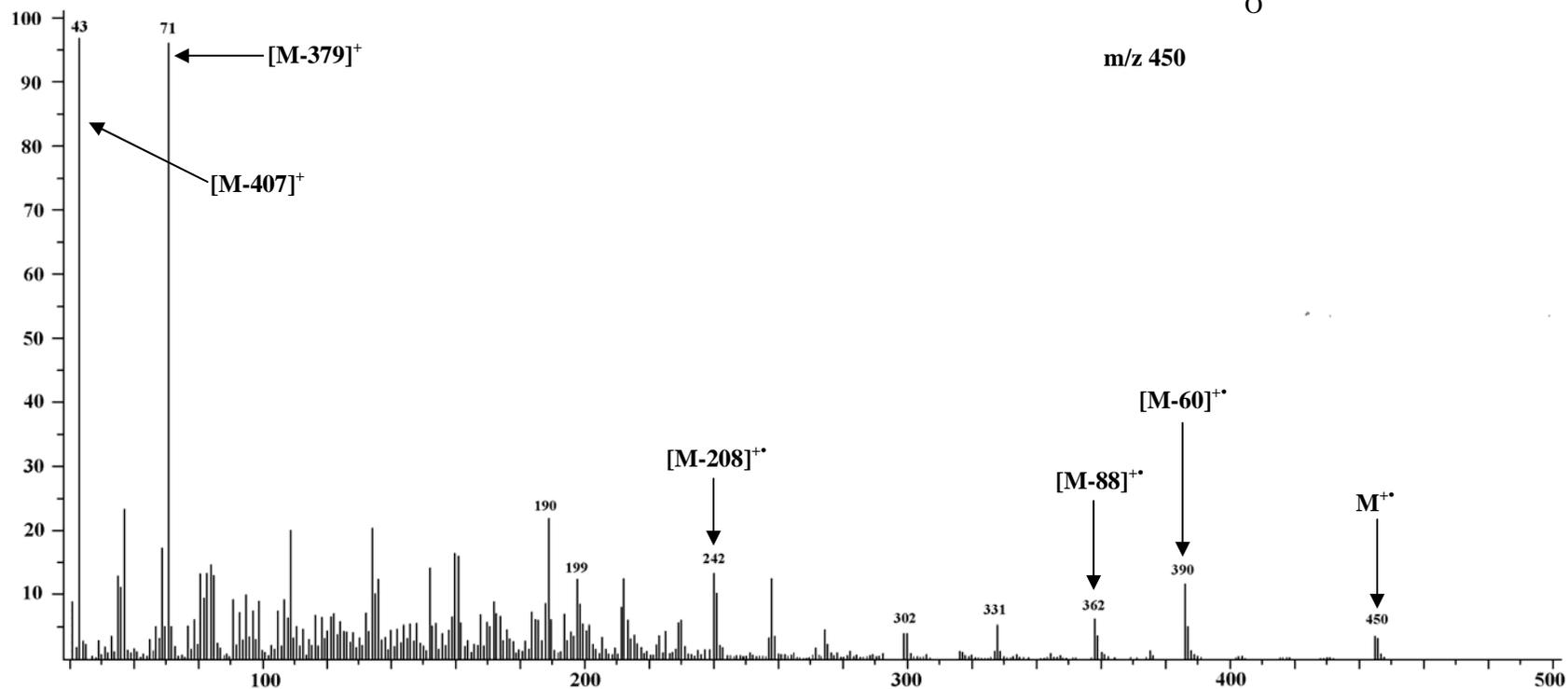


Espectro 7. FAB⁺ de **6**, potencial de ionización 3 eV.

Sample : GEHC
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 1.92 min Scan# : (5.28)
BP : m/z 71.0000 Int. : 263.67
Output : m/z range : 40.0000 to 502.3145

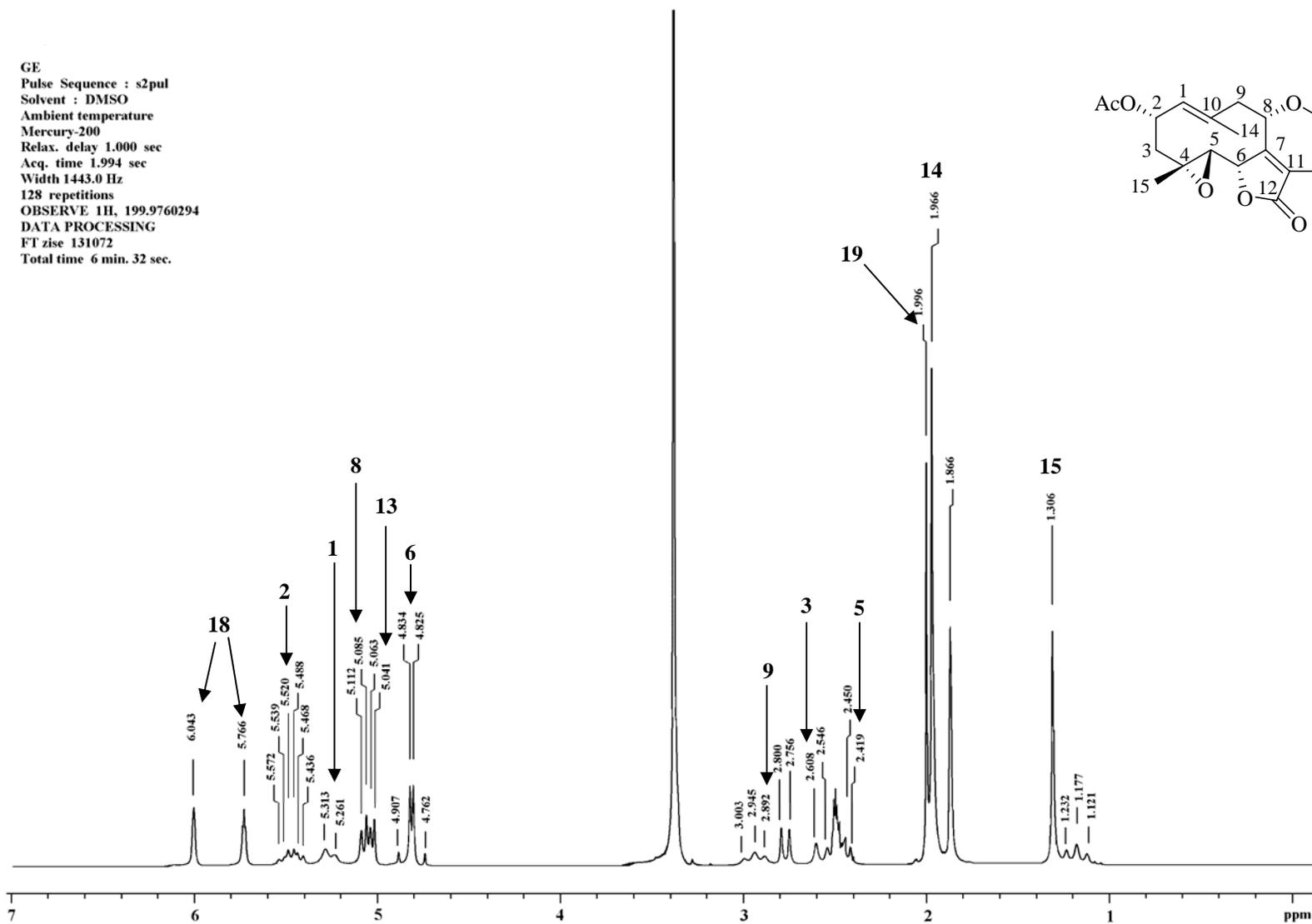


m/z 450

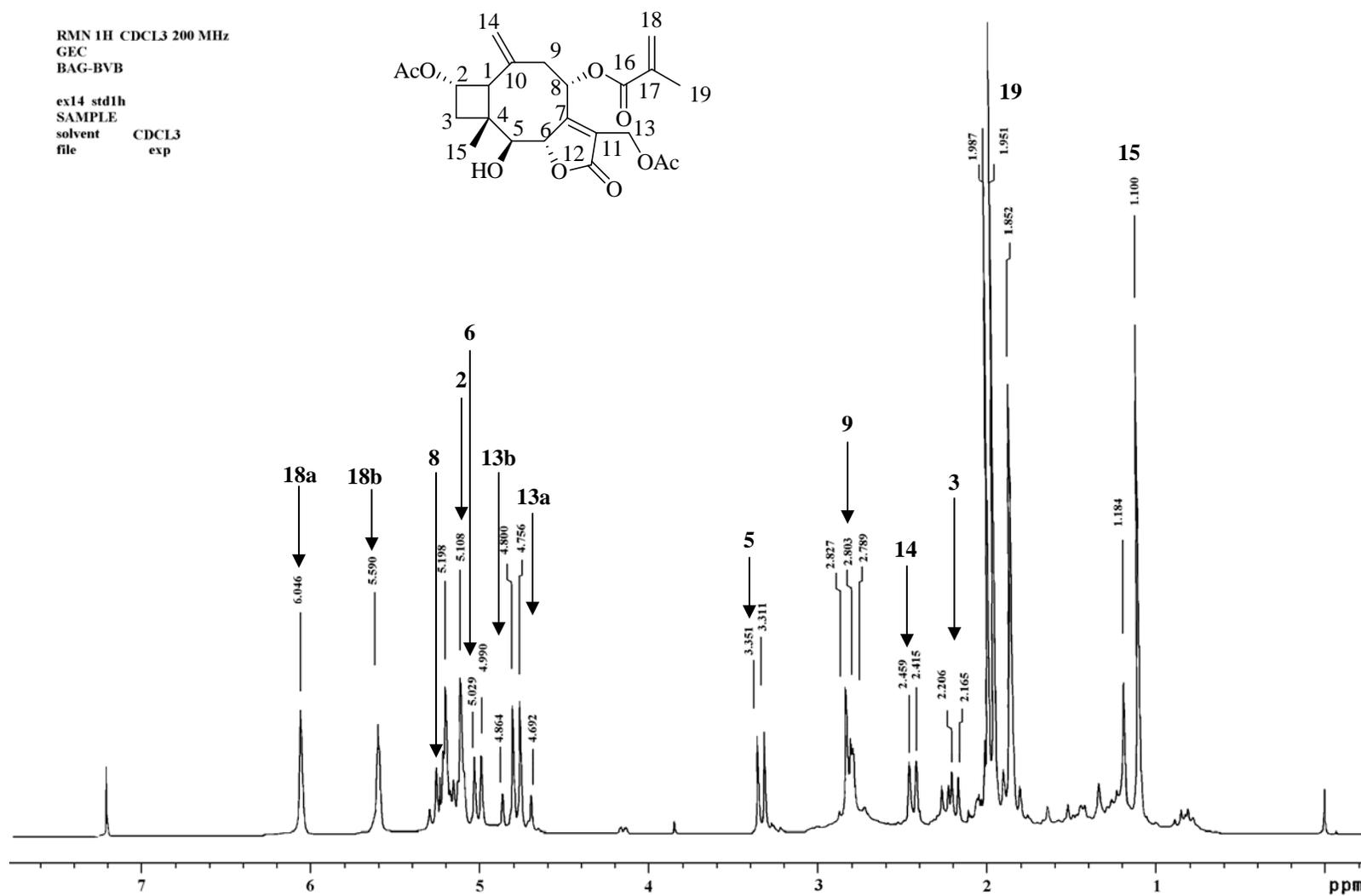


Espectro 8. EMIE de **8**, potencial de ionización 70 eV.

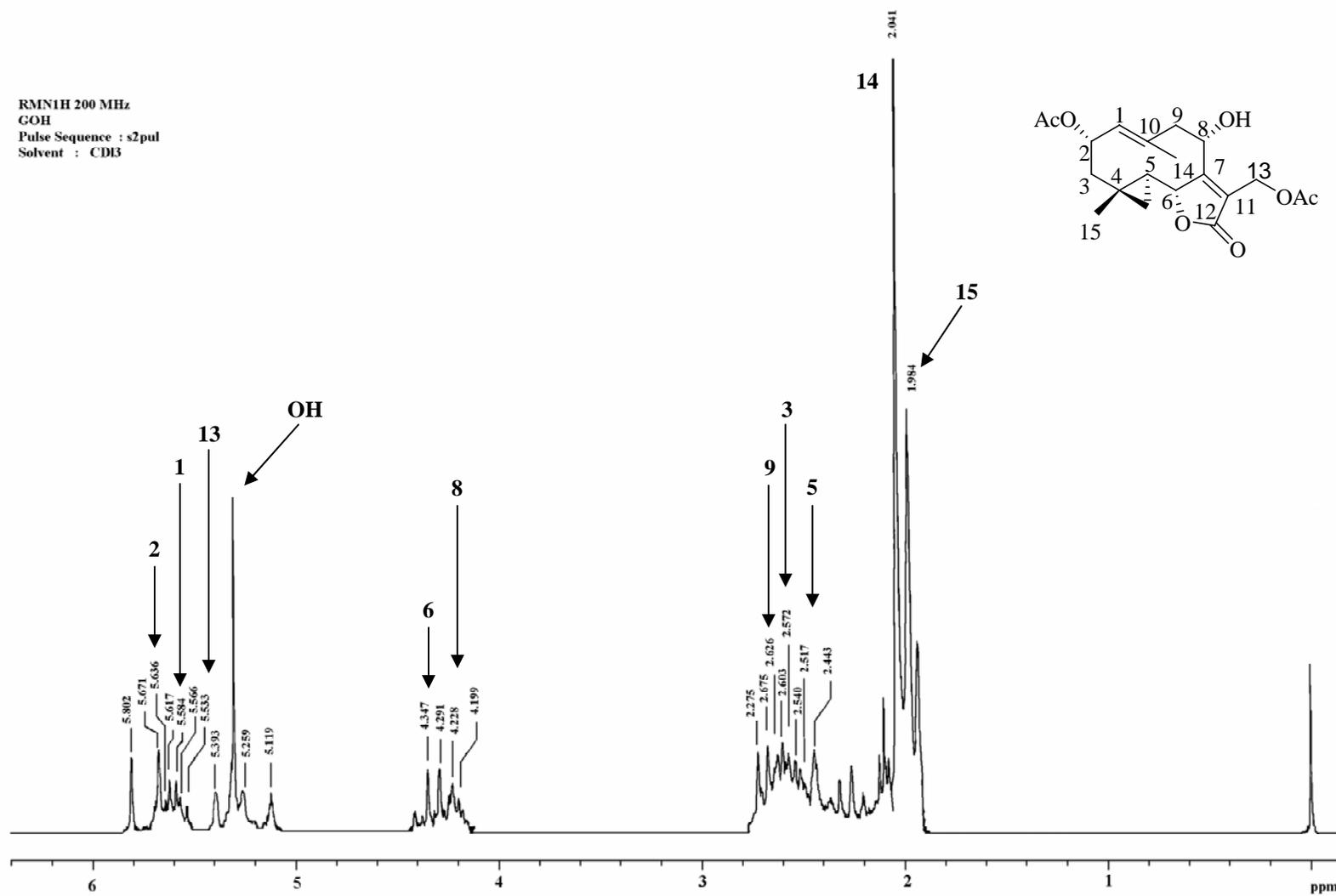
GE
 Pulse Sequence : s2pul
 Solvent : DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-200
 Relax. delay 1.000 sec
 Acq. time 1.994 sec
 Width 1443.0 Hz
 128 repetitions
 OBSERVE 1H, 199.9760294
 DATA PROCESSING
 FT zise 131072
 Total time 6 min. 32 sec.



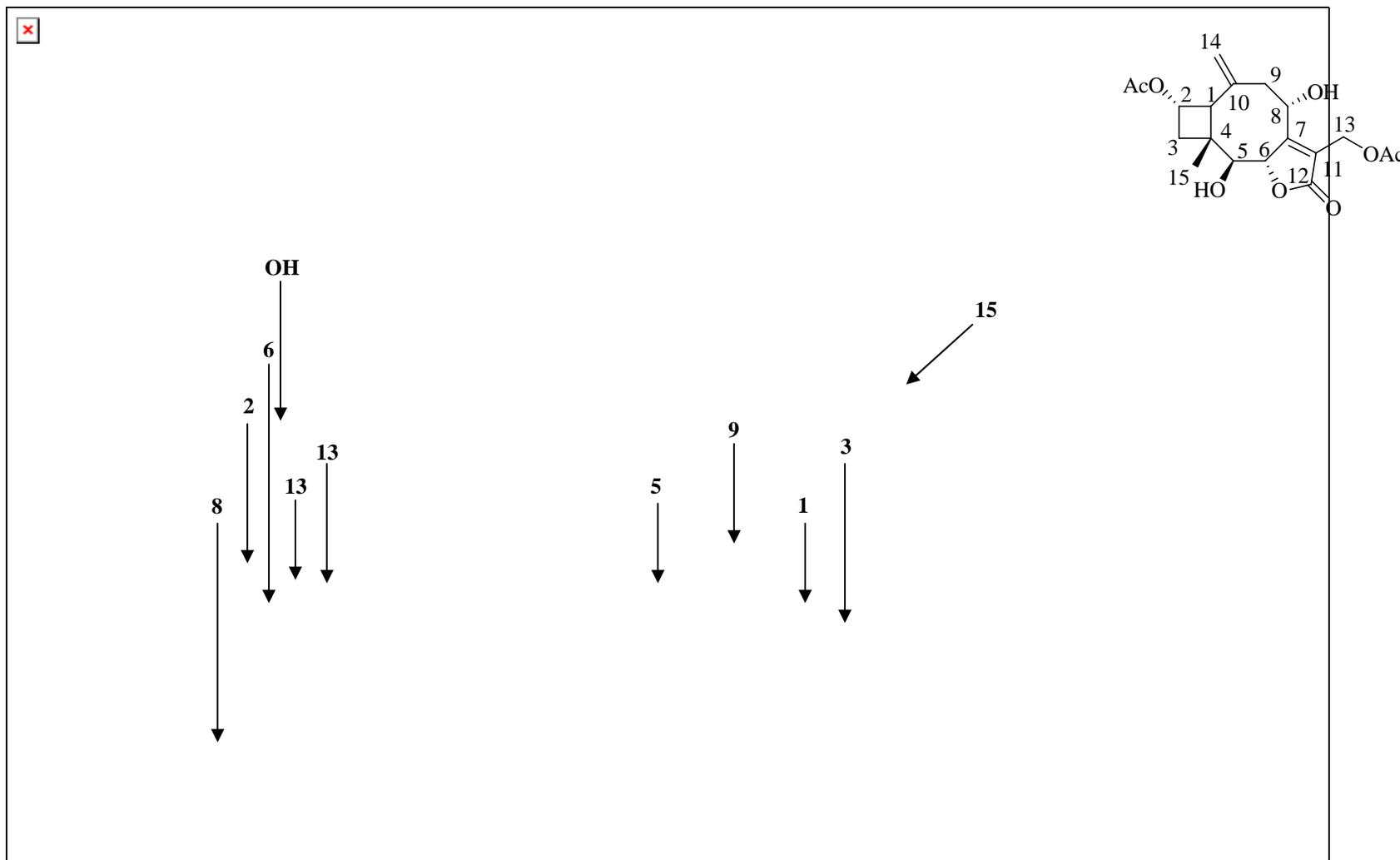
Espectro 9. RMN ^1H de **3** Determinado a 200 MHz (DMSO- d_6 /TMS).



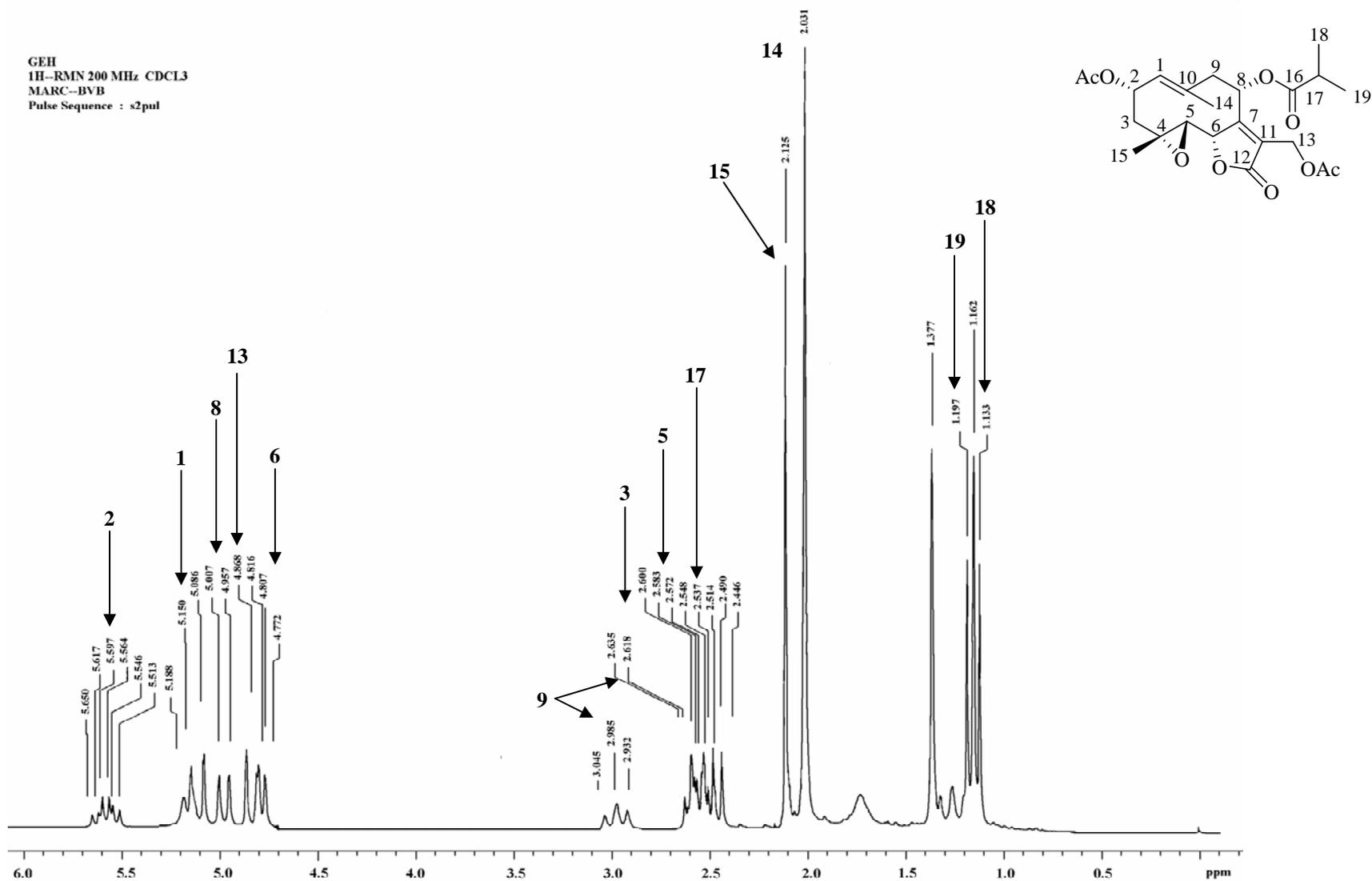
Espectro 10. RMN ^1H de **4** Determinado a 200 MHz (CDCl_3/TMS).



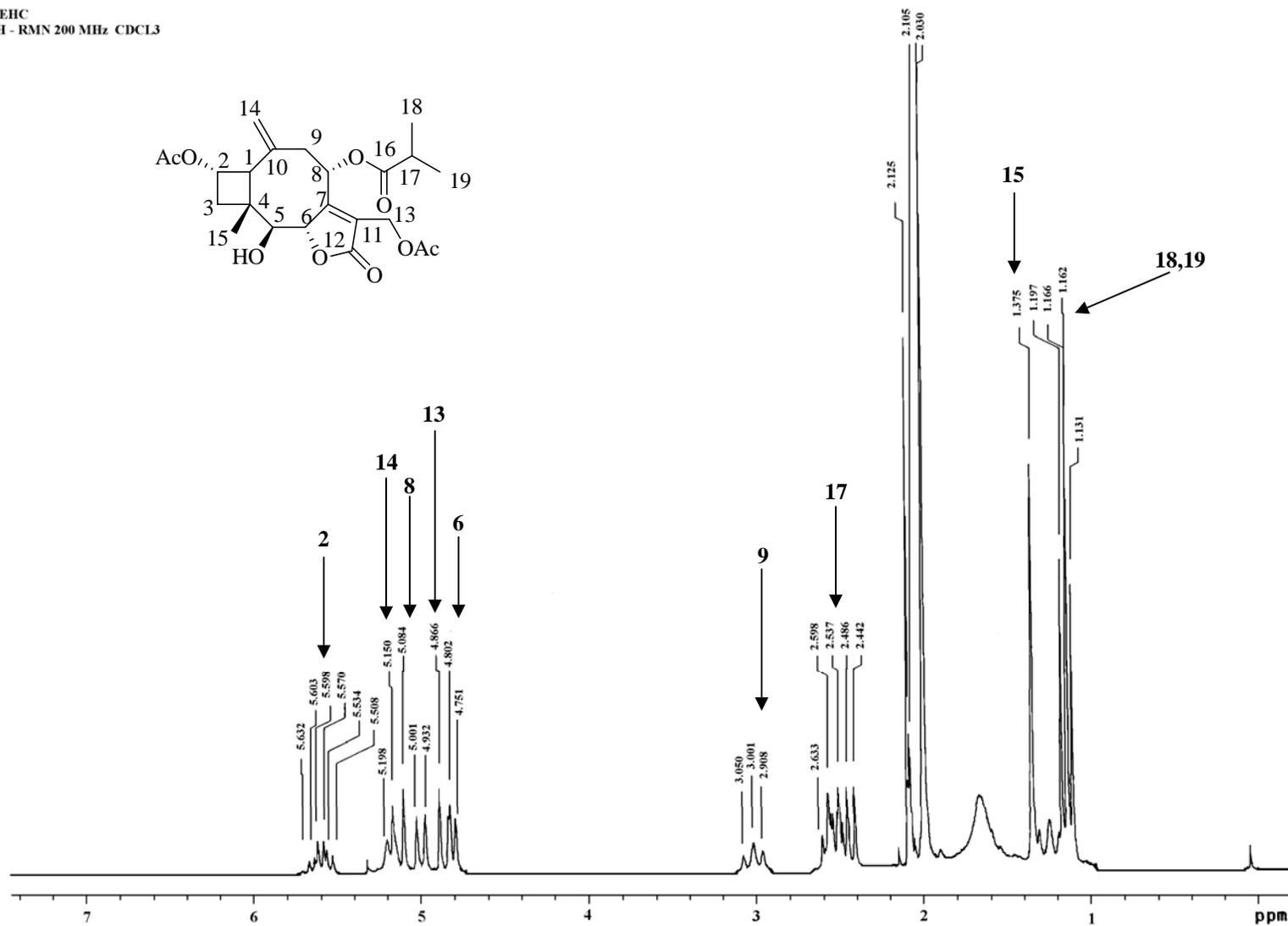
Espectro 11. RMN ¹H de **5** Determinado a 200 MHz (CDCl₃/TMS).



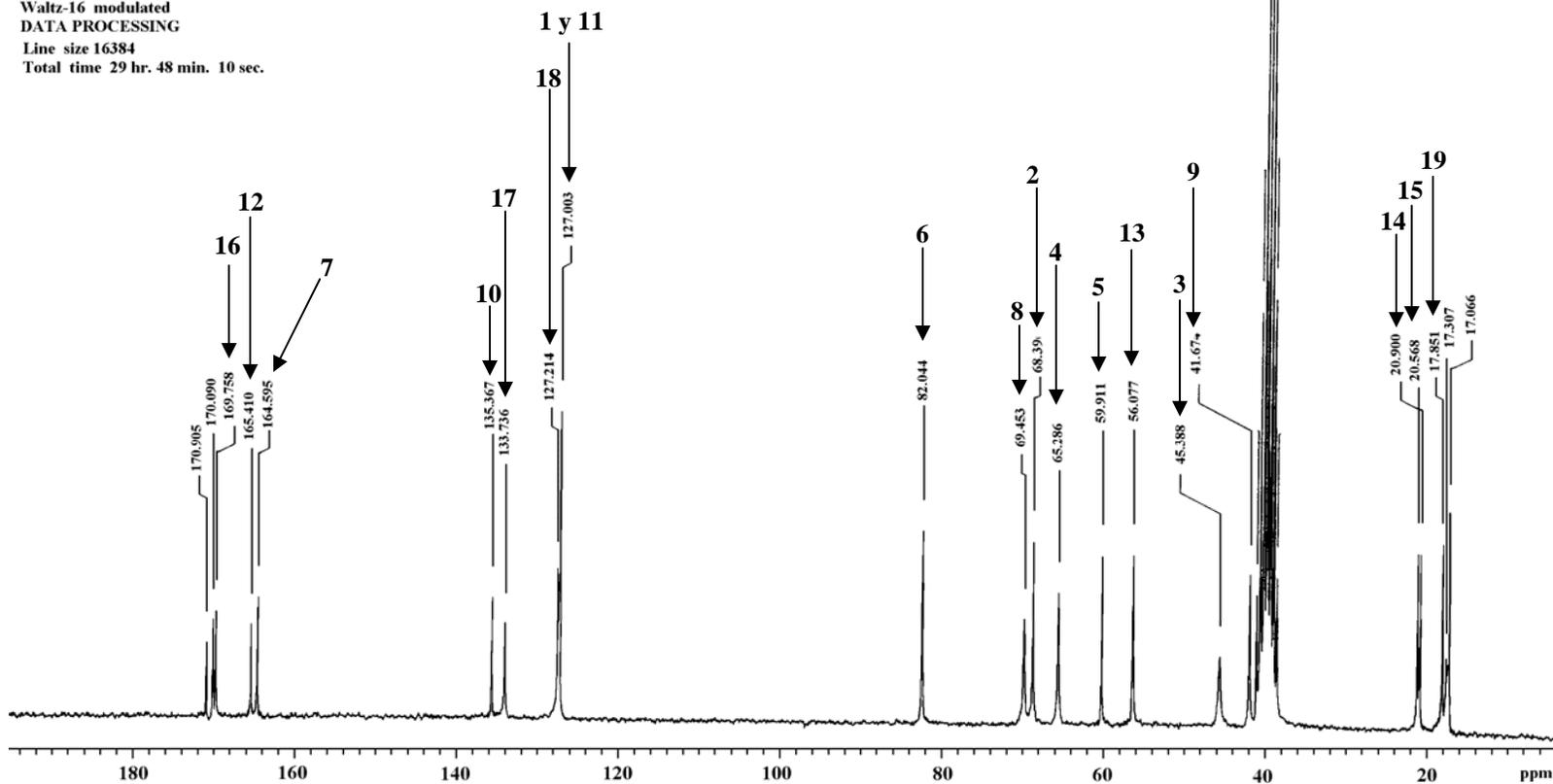
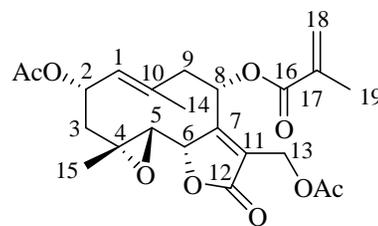
Espectro 12. RMN ^1H de **6** Determinado a 200MHz (CDCl_3/TMS).



Espectro 13. RMN ¹H de 7 Determinado a 200 MHz (CDCl₃/TMS).

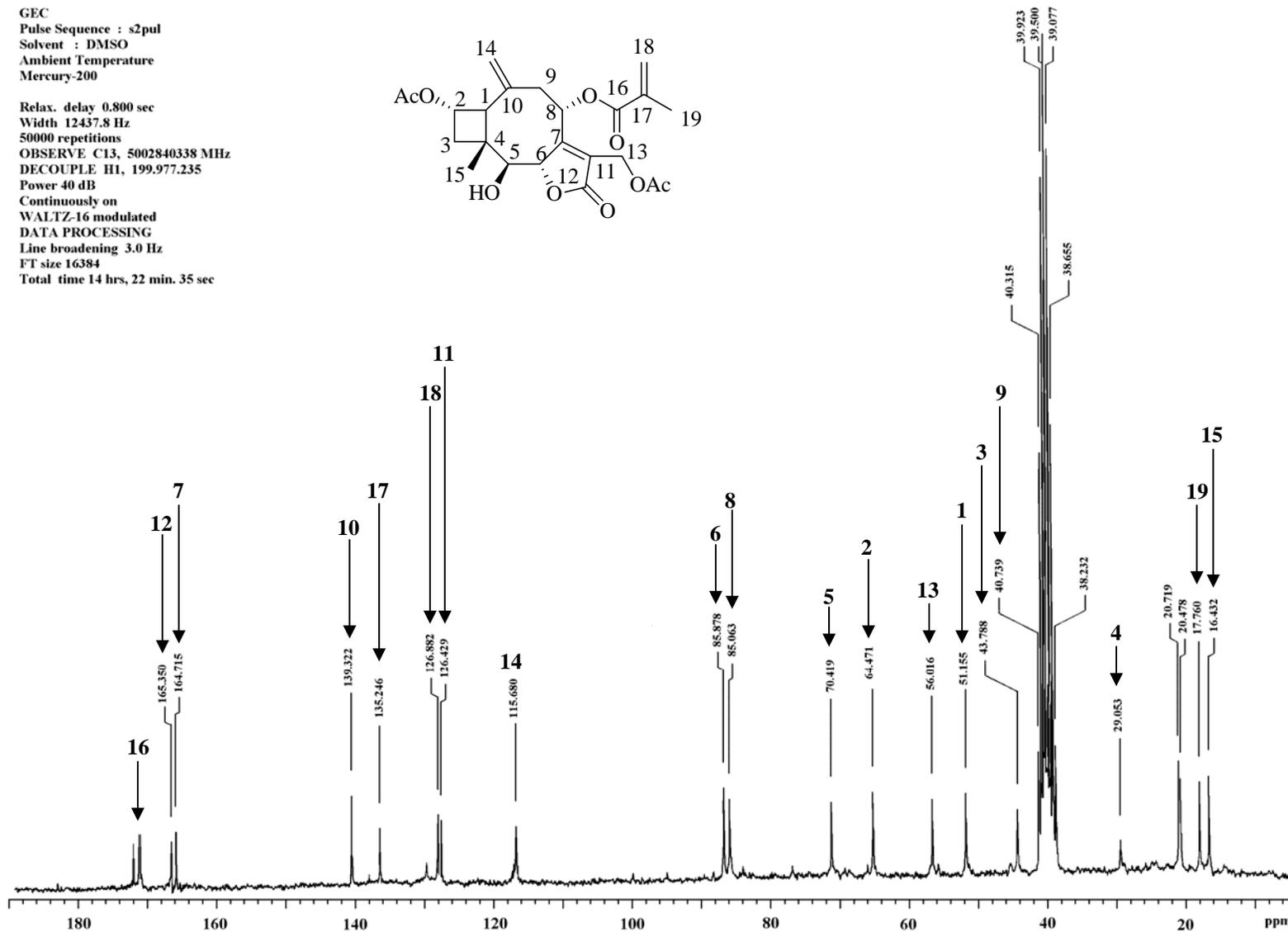
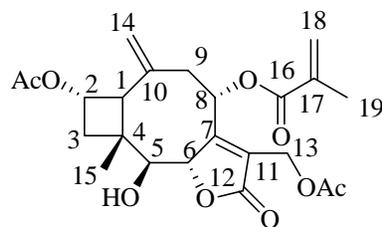
GEHC
1H - RMN 200 MHz CDCl₃Espectro 14. RMN ¹H de **8** Determinado a 200 MHz (CDCl₃/TMS).

GE
 Pulse Sequence : 2Spul
 Solvent : DMSO
 Ambient Temperature
 Mercury-200
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 50.5 degrees
 Acq. time 0.200 sec
 Width 12437.8 Hz
 69568 repetitions
 OBSERVE C13, 50.2840307 MHz
 DECOUPLE H1, 199.9770235 MHz
 Power 40 dB
 Continuously on
 Waltz-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line size 16384
 Total time 29 hr. 48 min. 10 sec.



Espectro 15. RMN ^{13}C de **3** Determinado a 50 MHz (DMSO- d_6 /TMS).

GEC
 Pulse Sequence : s2pul
 Solvent : DMSO
 Ambient Temperature
 Mercury-200
 Relax. delay 0.800 sec
 Width 12437.8 Hz
 50000 repetitions
 OBSERVE C13, 5002840338 MHz
 DECOUPLE H1, 199.977.235
 Power 40 dB
 Continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 3.0 Hz
 FT size 16384
 Total time 14 hrs, 22 min. 35 sec



Espectro 16. RMN ^{13}C de **4** Determinado a 50 MHz (DMSO- d_6 /TMS).

❖ REFERENCIAS

1. P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, (1998).
2. C. A. Rivero, *Manual de Prácticas de Química Orgánica en el contexto de la Química Verde y a Microescala*, Tesis de Licenciatura, FESC-CI. UNAM, (2005).
3. M. Singh, Z. Szafran, M. R. Pike, *Microscale Chemistry and Green Chemistry. Complementary Pedagogies*, *Chemistry Education*, **76**, 1684, (1999).
4. J. G. Ibañez, M. Hernández, C. Doria, A. Fragoso, *Environmental Chemistry Fundamentals*, New York, Springer, (2007).
5. R. Miranda, G. A. Arroyo, G. Penieres, F. Delgado, A. Cabrera, C. Álvarez, M. Salmón, *Heterocyclic Chemistry*, **9**, 195, (2003).
6. F. Delgado, C. Álvarez, O. García, G. Penieres, C. Márquez, *Synthetic Communications*, **21**, 2137, (1991).
7. G.A. Arroyo, *Obtención de nitratos metálicos soportados en una bentonita de origen nacional (TAFF). Su aplicación en la síntesis de disulfuros orgánicos con posible actividad biológica*, Tesis de Doctorado, FESC. UNAM. (2008).
8. R. Sanabria, R. Miranda, V. Lara, F. Delgado, *Synthetic Communications*, **24**, 2805, (1994).
9. R. Sanabria, P. Castañeda, R. Miranda, A. Tobón, F. Delgado, L. Velasco, *OPPI; Briefs*, **27**, 480, (1995).
10. R. Miranda, J. M. Aceves, C. Gutiérrez, R. Martínez, F. Delgado, A. Cabrera, M. Salmon, *Heterocyclic Communications*, **3**, 147, (1997).
11. A. Martínez, O. García, F. Delgado, C. Álvarez, R. Patiño, *Tetrahedron Letters*, **34**, 5293, (1993).
12. D. Stuerge, M. Delmotte, *Microwaves in Organic Synthesis* A. Loupy, Wiley-VCH, Weinheim, (2002.).
13. D. R. Baghurst, D. M. P. Mingos, *Chemistry Society Reviews*, **20**, 1, (1991).
14. C. Gabriel, S. Gabriel, E. H. Grant, B. S. Halstead, D. M. P. Mingos, *Chemistry Society Reviews*, **27**, 213, (1998).

15. L. A. Martínez, *Oxidación de alcoholes en estado sólido mediante los métodos de microondas y ultrasonido utilizando MnO₂ / Bentonita*, Tesis de Licenciatura, FESC-CI. UNAM, (1992).
16. N. E. Leadbeater, J. R. Schmink, *Tetrahedron*, **63**, 6794, (2007).
17. M. M. Alfonso, H. Mansilla, J. A. Palenzuela, A. Galindo, *Tetrahedron*, **52**, 11827, (1996).
18. B. Garrigues, R. Laurent, C. Laporte, A. Laporterie, J. Dubai, *Liebigs Annalen der Chemie*. 743, (1996).
19. J. Martínez, B. Velasco, F. Delgado, R. Pozas, H. Torres, J. G. Trujillo, G. A. Arroyo, R. Miranda, *Natural Product Communications*, **3**(9), 1465, (2008).
20. J. C. Martínez, *Scientia Et Technica*, **33**, (2007).
21. F. B. Da Costa, L. Terfloth, J. Gasteiger, *Phytochemistry*, **66**, 345, (2005).
22. R. Muñoz, *Contribución al Estudio Fitoquímico del Genero Vernoneae*, Tesis de Licenciatura, FESC-CI. UNAM, (2002).
23. H. M. Pineda, *Estudio Fitoquímico de la Vernonia mexicana*, Tesis de Licenciatura, FESC-CI. UNAM, (1995).
24. M. V. Martínez, *Implicaciones Quimiotaxonómicas de transformación de glaucólidas en hiesutinólidas y cadinólidas*, Tesis de Doctorado, CINVESTAV, (1992).
25. M. Martínez, S. Sepúlveda, M. A. Belmont, M. Rubio, *Journal of Natural Products*, **55**, 884, (1992).
26. J. Gersherzon, R. M. Pfei, Y. L. Liu, T. J. Mabry, B. L. Turner, *Phytochemistry*, **23**, 777, (1984).
27. V. M. Dirsch, H. Stuppner, E. P. Ellmerer-Müller, A. M. Vollmar, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **8**, 2747, (2000).
28. S. Caddick, *Tetrahedron*, **52**, 10403, (1995).
29. C. Strauss, R. Strauss, *Australian Journal Chemistry*, **52**, 83, (1999).
30. B. Fraga, *Natural Products Reports*, **15**, 73, (1998).
31. C. Koukoulitsa, G. D. Geromichalos, H. Skaltsa, *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, **759**, 215, (2006).

32. F. Barrero, J. E. Oltra, M. Álvarez, D. S. Raslan, D. A. Saude, M. Akssira, *Fitoterapia*, **71**, 60, (2000).
33. D. E. Wedge, J. C. G. Galindo, F. A. Macías, *Phytochemistry*, **53**, 747, (2000).
34. C. Bicchi, P. Rubiolo, *Journal of Chromatography A*, **727**, 211, (1996).
35. M. T. Scotti, M. B. Fernandes, M. J. P. Ferreira, V. P. Emeciano, *Biorganic & Medicinal Chemistry*, **15**, 292, (2007).
36. P. Pillay, R. Vlegaar, V. J. Maharaj, P. T. Smith, C. A. Lategan, F. Chouteau, K. Chibale, *Phytochemistry*, **68**, 1200, (2007).
37. M. Yamada, N. Matsuura, H. Suzuki, C. Kurosaka, N. Hasegawa, M. Ubukata, T. Tanaka, M. Inuma, *Phytochemistry*, **65**, 3107, (2004).
38. C. M. Passreiter, S. B. Stoeber, A. Ortega, E. Maldonado, R. A. Toscazo, *Phytochemistry*, **50**, 1153, (1999).
39. H.-F. Wong, G. D. Brown, *Phytochemistry*, **59**, 529, (2002).
40. B. El Hassany, F. El Hanbali, M. Akssira, F. Mellouki, A. Haidour, A. F. Barrero, *Fitoterapia*, **75**, 573, (2004).
41. J. Kraker, M. C. R. Frassen, M. C. F. Dalm, A. Groot, H. J. Bouwmeester, *Plant Physiology*, **125**, 1930, (2001).
42. B. Velasco, *Reacciones de ciclización in vitro, en medio ácido, de las glaucólidas D y E*, Tesis de Maestría, FESC-CI. UNAM, (2002).
43. F. A. Macias, R. F. Velasco, J. A. Álvarez, D. Castellano, J. C. G. Galindo, *Tetrahedron*, **60**, 8477, (2004).
44. D. S. Ramírez, *Actividad Biológica y Transposiciones de las Glaucólidas D y E*, Tesis de Licenciatura, Universidad Femenina de México
45. A. J. Minnard, J.B.P.A. Wijnberg, A. Groot, *Tetrahedron Report 484*, **55**, 2115, (1999).
46. J. A. Faraldos, S. Wu, J. Chappell, R. M. Coates, *Tetrahedron*, **63**, 7733, (2007).

APÉNDICE

❖ APÉNDICE

Ficha técnica de *Vernonia salicifolia*.

Universidad Autónoma de Sinaloa
ESCUELA SUPERIOR DE AGRICULTURA
Herbario “Gonzáles Ortega” (UAS)
Plantas de Sinaloa, México

Edo. de Sinaloa, Mpio. De Culiacán,
Carretera Culiacán a El Pozo a El Tomo,
a \pm 4.5 Km al N de El Pozo, bosque
tropical caducifolio, suelo tecuruquay
gris-amarillento. Alt. 400 msnm.,
L.N 24° 54'55'', L.O. 107° 13' 36'' GPS.
Arbusto de 2-3 m de alto, capítulos Blancos.
Frecuente 06 de Marzo de 1996
Cols.: Vega A. Rito No. 8789,
Gutiérrez G. Juan., Hernández V. Jorge A.

Det.:

Flora del Municipio de Culiacán, patrocinado por CONABIO

Este trabajo se presentó en el 43° Congreso Mexicano de Química y 27° Congreso Nacional de Educación Química de la Sociedad Química de México.



REFERENCIAS