



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**REACCIONES DE OXIDACIÓN CON
CuO(II)/SiO₂ EN PRODUCTOS NATURALES,
APLICANDO CRITERIOS DE QUÍMICA VERDE.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA**

P R E S E N T A :

VICTORIA JACQUELINE VERGARA GUERRA



MÉXICO D.F. 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: CONSUELO GARCÍA MANRIQUE**

VOCAL: **Profesor: JOSÉ MANUEL MÉNDEZ STIVALET**

SECRETARIO: **Profesor: ANA ADELA SÁNCHEZ MENDOZA**

1er. SUPLENTE: **Profesor: MARÍA DEL CONSUELO SOCORRO SANDOVAL GARCÍA**

2° SUPLENTE: **Profesor: GUILLERMINA YAZMIN ARELLANO SALAZAR**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

FACULTAD DE QUÍMICA LABORATORIO 2-D EDIFICIO A

LABORATORIO 2-9 DEL INSTITUTO DE QUÍMICA

UNAM

ASESOR DEL TEMA

Q.F.B. Ana Adela Sánchez Mendoza

SUSTENTANTE

Victoria Jacqueline Vergara Guerra



ÍNDICE

1. Marco Teórico.	1
1.1. Química Verde.	1
1.1.1. Principios de la Química Verde.	3
1.1.2. ¿Qué tan Verde es un Experimento?.	8
1.2. Reacciones de Oxidación.	9
1.2.1. Alcoholes. Métodos Convencionales de Oxidación.	10
1.3. Reactividad del CuO(II) en SiO ₂ .	12
1.3.1. Elaboración de CuO(II)/SiO ₂ por el Método de Impregnación.	14
1.3.2. Polarografía Diferencial de Impulsos.	15
1.3.2.1. Método de la Adición Estándar.	16
1.4. Productos Naturales.	17
1.4.1. Terpenos.	17
1.4.1.1. Triterpenos. Ácido Ursólico [ácido (3β)-hidroxi-12-ursen-28-oico].	18
1.4.2. Esteroides.	19
1.4.2.1. Esteroles. Colesterol [5-colesten-3β-ol].	20
2. Objetivos.	21
2.1. Objetivo General.	21
2.2. Objetivos Particulares.	21
3. Hipótesis.	21
4. Metodología Experimental.	22
4.1. Cuantificación de CuO(II) en SiO ₂ .	22
4.2. Oxidación con Ácido Crómico.	23
4.3. Oxidación con PDC.	23
4.4. Oxidación con CuO(II)/SiO ₂ y Calentamiento Convencional.	24



4.5. Oxidación con CuO(II)/SiO ₂ y Microondas.	24
5. Resultados y Análisis.	25
5.1. Cuantificación de CuO(II) en SiO ₂ .	25
5.2. Optimización de Reacción Empleando CuO(II)/SiO ₂ por Calentamiento.	27
5.3. Optimización de Reacción Empleando CuO(II)/SiO ₂ por Microondas.	29
5.4. Oxidaciones de Triterpenos. Ácido Ursólico.	29
5.4.1. Ácido Crómico.	31
5.4.2. PDC.	32
5.4.3. CuO(II)/SiO ₂ .	32
5.5. Oxidaciones de Esteroles. Colesterol.	35
5.5.1. Ácido Crómico.	35
5.5.2. PDC.	36
5.5.3. CuO(II)/SiO ₂ .	37
5.6. Regeneración de CuO(II)/SiO ₂ .	41
5.7. Calificación de los métodos.	41
6. Conclusiones.	51
7. Referencias.	53
8. Anexos.	55

1. Marco teórico.

1.1. Química Verde.

Actualmente, la magnitud de las sustancias químicas identificadas es de alrededor de 12 millones, de las cuales, se encuentran en el comercio mundial poco más de 100 000; de éstas menos de 3 000 se producen en volúmenes superiores a 1 tonelada anual en más de un país y representan alrededor de 90 % del total que se comercializa, 600 prohibidas o restringidas y 15 sujetas a controles internacionales de exportación. ^[1]

Todos estos productos químicos, cumplen con un ciclo de vida el cual permite evaluar sus atributos ambientales y considera cinco etapas: pre-manufactura, manufactura, envío del producto, uso y fin de su vida útil. La liberación al ambiente de estas sustancias, así como la exposición de seres humanos y organismos vivos a ellas, puede ocurrir en cualquiera de estas fases.

Por otro lado, el manejo adecuado de las sustancias químicas debe estar basado en la determinación de su peligrosidad en relación a sus efectos por exposición, la evaluación de riesgos ambientales y sanitarios que implican su liberación ya sea súbita, continua o intermitente, el manejo de riesgos para prevenirlos o reducirlos y la comunicación de los mismos. ^[2]

La publicación en 1962 del libro “Primavera silenciosa” de Rachel Carson, provocó una gran controversia sobre el uso de los pesticidas químicos al exponer públicamente los peligros asociados a su uso. La obra demostró como éstos en realidad causaban más daño que las plagas que se buscaba erradicar, y no tantos beneficios como se creía.

Antes de esta publicación, durante la revolución industrial, se tenía la visión de que los recursos naturales eran infinitos y todo tipo de residuos de los procesos químicos eran liberados directamente al aire, agua y suelo, pues se creía que la capacidad del planeta para absorber los desechos provenientes de las transformaciones provocadas por los seres humanos, era ilimitada. Por lo que las industrias se limitaban a tomar, producir y desechar. ^[3,4]

Después de “Primavera silenciosa”, el mundo supo que el problema de los productos químicos liberados al ambiente no era únicamente debido a su toxicidad, sino también

a su capacidad para persistir en los organismos por medio de la acumulación en los tejidos grasos (bioacumulación), hasta llegar a niveles intolerables. Por lo que no sólo contribuyó al establecimiento de legislaciones ambientales, sino que ayudó a comprender que los humanos no están separados de la naturaleza. [3]

Hoy en día, el reto para la ciencia y los profesionales que la practican, se basa en el desarrollo de nuevos productos, procesos y servicios que cumplan con los requerimientos sociales, económicos y ambientales. Para lograrlo, se requiere reducir el consumo de materiales y energía en los procesos, minimizar la emisión de sustancias químicas peligrosas al ambiente, maximizar el uso de recursos renovables y extender la durabilidad y el reciclaje de los productos.

Así mismo, el costo de manufactura de un producto, debe considerar el precio de las materias primas así como el del tratamiento y disposición de los residuos, tomando en cuenta que entre más peligroso es un residuo, más caro es su manejo adecuado (Figura 1). Por estas razones, es necesario prevenir estos gastos desde el diseño mismo de los procesos, especialmente a nivel industrial. [1]

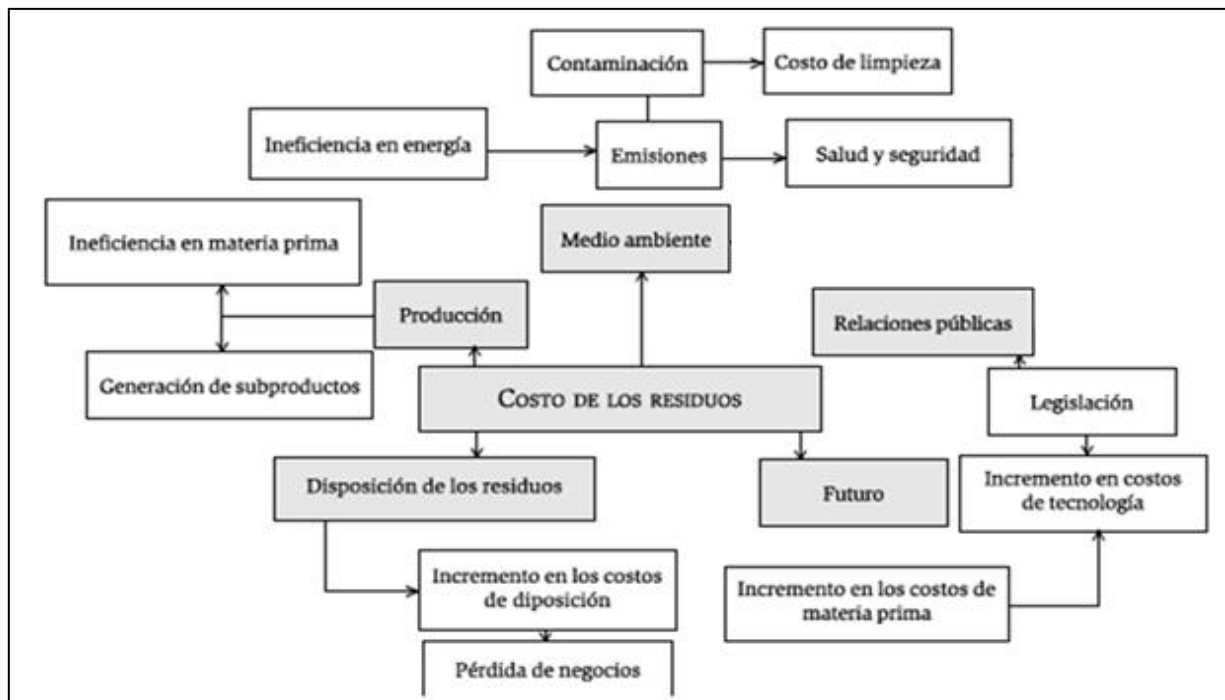


Figura 1. Costos que representa la generación de residuos. [1]



Esto es, se busca conseguir un *desarrollo sostenible* a través de procesos amigables con el ambiente y económicamente redituables. Entendiendo por “desarrollo sostenible” el desarrollo que satisface las necesidades de la generación presente sin comprometer la capacidad de las generaciones futuras, para satisfacer sus propias necesidades, término definido por primera vez por La Comisión Mundial para el Ambiente y Desarrollo de las Naciones Unidas en 1987. ^[1]

Es así que surge, como resultado de una compleja problemática medioambiental, una nueva filosofía de trabajo denominada “Química Verde” o “Química Sostenible” la cual supone no solo ir más allá de un correcto tratamiento de residuos potencialmente contaminantes y que su objetivo primordial sea prevenir, minimizar o de ser posible eliminar por completo la contaminación desde su origen en vez de remediarla (principio de precaución), tanto a escala industrial como en los laboratorios de investigación.

Este nuevo enfoque dentro de la química, es capaz de ofrecer alternativas de solución al deterioro ambiental al visualizar, observar, estudiar e interpretar cada problema desde todas sus diferentes perspectivas a fin de conocerlos íntegramente y no de forma parcial.

Por lo que es primordial la utilización de procesos limpios en la elaboración de productos químicos, evitando el uso indiscriminado de materias primas no renovables, materiales tóxicos o contaminantes, diseñando productos y procesos químicos que no atenten contra la salud o el ambiente y reciclando los desechos generados para así minimizar los impactos sobre el medio ambiente y los seres humanos, sin sacrificar por ello el avance científico y tecnológico. ^[3]

La Agencia de Protección Ambiental (*Environmental Protection Agency, EPA*) define la Química Verde como "El diseño de los productos químicos que reducen o eliminan el uso de sustancias peligrosas". ^[5]

1.1.1. Principios de la Química Verde.

Los planteamientos de la Química Verde se regulan por un protocolo que consta de 12 principios, que a continuación se explican brevemente. ^[1,2]



1. Prevención.

Es preferible evitar la producción de un residuo que tratar de limpiarlo una vez formado. Se considera como residuo la generación de sustancias que no tengan valor e incluso la pérdida de recursos energéticos. Existen soluciones innovadoras dentro de este enfoque que son aplicables principalmente a las industrias y consisten en reutilizar los residuos generados como materia prima en otro proceso evitando así su desperdicio.

2. Economía atómica.

También llamada “eficiencia atómica”, hace referencia al desarrollo de reacciones o metodologías con las que se logre incorporar al máximo cada uno de los reactivos empleados en el producto final. La economía atómica puede ser cuantificada al hacer la relación entre el peso molecular del producto de interés y los pesos moleculares de los reactivos usados, de forma que idealmente se espera que sea máxima. Con este principio también se consigue minimizar la formación de subproductos.

3. Síntesis de productos o intermediarios de reacción con baja o nula toxicidad.

Indica que los métodos de síntesis deberán ser diseñados para utilizar y generar sustancias que presenten poca o ninguna toxicidad, tanto para el ser humano como para el medio ambiente. Lo anterior es importante ya que para numerosas síntesis orgánicas, es necesario crear intermediarios inexistentes en la naturaleza que resultan dañinos. Por ejemplo, en las reacciones de acoplamiento tradicional donde es necesario crear un intermediario halogenado.

4. Diseño de sustancias químicas más seguras.

Quiere decir que el desarrollo de sustancias se realizará de modo que los materiales involucrados mantengan su eficiencia, a la vez que reduzcan su toxicidad. Éste es uno de los principios más desafiantes ya que sólo puede lograrse al comprender íntegramente las propiedades de la molécula y su posible impacto a la salud y el medio ambiente para así poder modificarla de tal modo que sea inofensiva.

5. Reducir el uso de sustancias auxiliares.

Evitar, siempre que sea posible, el uso de sustancias auxiliares tales como disolventes, reactivos para llevar a cabo separaciones, etc. y en caso de utilizarse, deberán ser lo más inocuos posible. Algunas opciones verdes, son el usar agua como disolvente o mezclas agua-etanol.

Éste, es tal vez uno de los principios más desafiantes y activos dentro de la química verde ya que la gran mayoría de las reacciones tanto en investigación como a nivel industrial, requieren del uso de disolventes, los cuales representan la mayor cantidad de los residuos producidos.

Los disolventes suelen tener propiedades corrosivas, inflamables y/o tóxicas. Lo que representa un incremento en el riesgo de explosiones o accidentes, además de que debido a su volatilidad, contribuyen a la contaminación del agua, aire y suelo.

La recuperación y reutilización de estas sustancias auxiliares es una alternativa, pero generalmente es asociada a un indeseable gasto energético adicional. Es por esta razón, que idealmente, se prefiere realizar cualquier transformación química libre de éstos.

En la actualidad, se ha encontrado que muchas reacciones ocurren eficientemente en estado sólido (o libres de disolventes), siendo en muchos casos más eficientes y más selectivas que en disolución. Este tipo de reacciones libres de disolventes, se llevan a cabo mediante tratamientos térmicos. Además presentan ventajas como: reducción de la contaminación, bajos costos, simplicidad en procesos y manipulación.

6. Disminuir el consumo energético.

Dado que los requerimientos energéticos en un proceso químico se catalogan por su impacto económico y al medio ambiente, se intenta llevar a cabo los métodos de síntesis a temperatura y presión ambiental. El diseño de reacciones que requieran el mínimo de energía o que utilicen energías alternativas no contaminantes, es lo más deseable.

Actualmente, debido al agotamiento de fuentes de energía derivadas de combustibles fósiles y a la creciente demanda energética, ha surgido una necesidad por crear procesos de mayor eficiencia en el uso de energía, ya que como se mencionó anteriormente, el desperdicio de recursos energéticos son considerados un residuo.

7. Uso de materias primas renovables.

Siempre que sea viable, las materias primas han de ser preferiblemente renovables en vez de agotables. Debido a que la mayoría de las sustancias usadas en diversos procesos se derivan de recursos no renovables (como carbón, petróleo o gas natural), es de gran importancia el uso de materias primas renovables.

En los últimos 10 años, se han tenido avances significativos en este rubro. Por ejemplo, en la producción de biodiesel a partir de aceites vegetales y algas o la elaboración de bioetanol y butanol a partir de azúcares y de lignocelulosa.

8. Reducir derivados.

Esto es, evitar la formación de derivados innecesarios tales como grupos de bloqueo, protección/desprotección, modificación temporal, etc. ya que su empleo requiere reactivos adicionales y genera residuos. Un método basado en interacciones moleculares en vez de uniones covalentes para así usar menos energía y los reactivos en las síntesis, evitando la formación de intermediarios reactivos al sustituirlos por materias primas con un mecanismo de reacción directo, sería lo más deseable.

9. Uso de catalizadores.

Emplear catalizadores que sean lo más selectivos y reutilizables posible, en lugar de usar reactivos en cantidades estequiométricas, con el fin de ahorrar recursos energéticos, materia prima y disminuir los residuos.

Un catalizador es considerado una sustancia usada en las reacciones químicas, que se encuentra en contacto físico con los reactivos con el fin de inducir o reducir la energía de activación para acelerar la reacción sin consumirse (lo que los diferencia de un reactivo). Por estas razones, algunas veces son utilizados en pequeñas cantidades y son usados una gran cantidad de veces, es decir que no generan residuos.



Los catalizadores pueden ser homogéneos, heterogéneos, organocatalizadores o enzimas y llegar así a permitir que las reacciones se lleven a cabo de modo distinto a los convencionales.

10. Generar productos biodegradables.

Los productos químicos se diseñarán de modo que al finalizar su función no persistan en el medio ambiente o que se transformen en productos de degradación inocuos. Debido a la gran necesidad y demanda de productos, existen continuos problemas de contaminación ambiental, por lo que su diseño no es una tarea sencilla.

La biodegradación, hidrólisis y fotólisis, pueden ser diseñadas en la síntesis de los productos químicos. De igual modo, es esencial conocer la persistencia, bioacumulación y toxicología de las sustancias para diseñar características químicas que promuevan su degradación. Muchos de los compuestos persistentes, son moléculas cloradas. Los halógenos tales como el cloro son electroattractores, por lo tanto las estructuras ricas en electrones inhiben los sistemas de enzimas de los microorganismos.

11. Desarrollar metodologías analíticas para la monitorización en tiempo real.

Las metodologías deben ser diseñadas de manera que puedan ser monitoreadas en tiempo real y de forma continua mientras se está llevando a cabo el proceso, para así poder actuar de inmediato sobre éste y evitar resultados no deseados. Con lo anterior es posible prevenir o controlar la formación de sustancias peligrosas sin generar residuos.

12. Minimizar el riesgo de accidentes químicos.

Las materias primas deben ser seleccionadas de forma que se minimice o anule el riesgo de accidentes tales como explosiones e incendios. La prevención de accidentes, comienza con la identificación y evaluación de los riesgos. Todos los tipos de peligro como por ejemplo toxicidad, inflamabilidad, riesgos de explosión y otros peligros globales, deben ser considerados en el diseño de productos químicos, con el fin de evitar accidentes como el de Bhopal, India ocurrido el 3 de diciembre de 1984.

El incidente se originó al producirse una fuga de isocianato de metilo en una fábrica de pesticidas, que al entrar en contacto con la atmósfera, el compuesto liberado comenzó a descomponerse en gases altamente tóxicos, especialmente en ácido cianhídrico, formando una nube que, al ser más densos que la atmósfera, recorrió a nivel del suelo toda la ciudad, afectando a más de 600 mil personas. [3, 6, 7]

1.1.2. ¿Qué tan Verde es un Experimento?.

A fin de contribuir a la búsqueda de la sostenibilidad y tomando en consideración los 12 principios de la Química Verde, las diversas áreas en las que ésta se aplica y la necesidad de implementarla tanto a nivel industrial como en investigación, se propone la evaluación de los procedimientos de trabajo al calificar su acercamiento a esta nueva filosofía de trabajo.

El análisis se efectúa en relación al cumplimiento de los principios de la química verde, por lo que es de suma importancia conocer a fondo sus postulados. La herramienta metodológica que se propone es mixta: cualitativa, mediante un código de color y semicuantitativa, a través del uso de una escala numérica tipo Likert que va de totalmente café (1) a totalmente verde (10). La evaluación incluye ambos criterios para así indicar el grado de acercamiento al protocolo de la Química Verde. Puede observarse en la *Figura 2*.










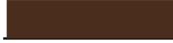
	(10)	Totalmente verde
	(9)	Gran acercamiento verde
	(8)	Muy buen acercamiento verde
	(7)	Buen acercamiento verde
	(6)	Ligero acercamiento verde
	(5)	Transición café a verde
	(4)	Ligeramente café
	(3)	Medianamente café
	(2)	Muy café
	(1)	Totalmente café

Figura 2. Código de colores, escala Likert y evaluación propuestas. [7]

La propuesta de calificación se hace con base en un diagrama de flujo de la metodología a evaluar, donde es colocada cada etapa experimental identificada con una letra minúscula en orden alfabético, un cuadro conteniendo el número del principio

de la Química Verde que se considera y la evaluación mediante el código numérico y de colores.

Se mostrará en una tabla cada uno de los pasos experimentales en el diagrama de flujo, la evaluación y justificación de cada uno. Una vez determinadas las evaluaciones para cada parte del proceso, se determina el promedio y se le asigna una evaluación general a la metodología. [7]

1.2. Reacciones de Oxidación.

En química inorgánica, donde son comunes los enlaces iónicos, una oxidación se refiere a la pérdida de uno o más electrones por parte de un átomo. Sin embargo, en química orgánica, donde son más frecuentes los enlaces covalentes polares, una *oxidación es una reacción que origina una pérdida de densidad electrónica en el carbono*. El proceso inverso es reducción. [8]

Esta pérdida puede deberse a la formación de enlaces entre el carbono y un átomo más electronegativo (por lo general, oxígeno, nitrógeno o un halógeno) o por ruptura de enlaces entre el carbono y un átomo menos electronegativo (por lo general, hidrógeno). Con frecuencia, una oxidación añade oxígeno o sustituye un átomo de hidrógeno por otro más electronegativo.

En la *Figura 3* aparece una lista de compuestos por grado de oxidación creciente. Los alcanos están en el nivel *mínimo de oxidación*, porque tienen la cantidad máxima de enlaces C-H, y el CO₂ ocupa el *nivel máximo* porque tiene la cantidad máxima de enlaces C-O. Toda reacción que convierte un compuesto de un nivel menor en otro de nivel mayor es una oxidación.

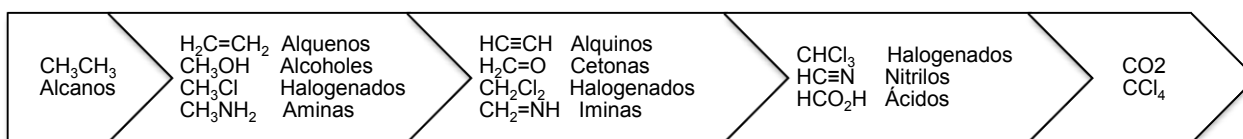


Figura 3. Compuestos ordenados por su grado de oxidación creciente de izquierda a derecha. [8]

1.2.1. Alcoholes. Métodos Convencionales de Oxidación.

Debido a que dentro de la extensa gama de sustancias oxidables, los alcoholes son el principal objeto de estudio en este trabajo, sólo se hará énfasis en su reactividad y transformaciones químicas de éstos.

Los alcoholes son compuestos orgánicos que tienen como grupo funcional un hidroxilo (-OH), el cual es muy polar. El oxígeno, al ser un elemento electroatractor, tiende a distorsionar las nubes de densidad electrónica y formar uniones llamadas puentes de hidrógeno. Este tipo de interacciones intermoleculares de tipo dipolo-dipolo, son particularmente fuertes, aunque más débiles que un enlace covalente normal C-H. [9]

La fuerza de estas interacciones se debe a que los enlaces O-H están fuertemente polarizados, dejando el átomo de hidrógeno con una carga positiva parcial. Este hidrógeno electrofílico tiene una afinidad por los electrones no enlazantes de los átomos de oxígeno vecinos, formando interacciones intermoleculares (Figura 4).

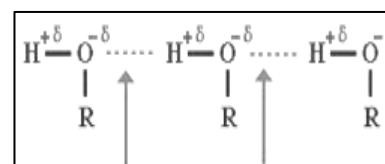


Figura 4. Puentes de hidrógeno, interacciones intermoleculares fuertes en los alcoholes. [9]

Una de las reacciones más valiosas de los alcoholes es su oxidación para dar compuestos carbonílicos. Los alcoholes primarios dan aldehídos o ácidos carboxílicos; los alcoholes secundarios producen cetonas y los alcoholes terciarios, usando los reactivos comunes de oxidación, no son susceptibles de reaccionar (Figura 5).

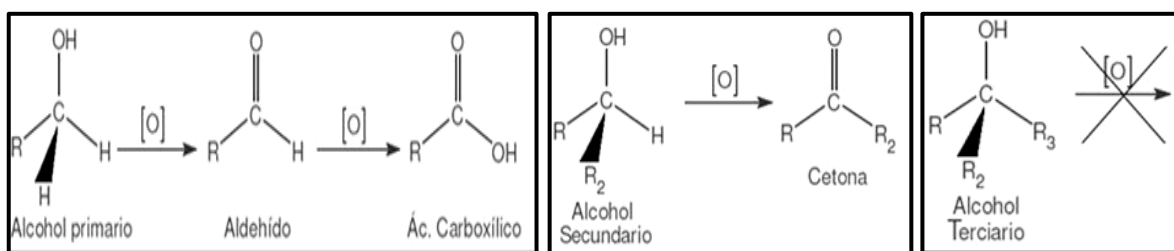


Figura 5. Productos de oxidación de alcoholes primarios, secundarios y terciarios. [8]

La oxidación de un alcohol se puede llevar a cabo con un gran número de reactivos, entre los que se incluyen los siguientes: CrO_3 o $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, KIO_4 , KMnO_4 , O_3 , H_2O_2 , HNO_3 e incluso NaOCl . La elección de un reactivo dependerá de factores como costo, conveniencia, rendimiento y sensibilidad del alcohol.

El método que quizá sea más barato para oxidar alcoholes es la deshidrogenación. Esta reacción industrial se produce a alta temperatura, utilizando cobre u óxido de cobre como catalizador. El hidrógeno que se desprende se puede vender o utilizarlo para reducciones en la propia planta industrial. La principal limitación de la deshidrogenación es la poca estabilidad que tienen los compuestos orgánicos a temperaturas de 300°C.

- El ácido crómico o reactivo de Jones, suele ser el mejor reactivo a nivel laboratorio para las oxidaciones de alcoholes secundarios a cetonas o de alcoholes primarios a ácidos carboxílicos. Se prepara disolviendo dicromato de sodio ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$) en una mezcla de ácido sulfúrico y agua. Probablemente la especie activa de la mezcla es el ácido crómico H_2CrO_4 o el ión hidrogenocromato HCrO_4^- . Si se añade óxido de cromo (VI) CrO_3 a ácido sulfúrico diluido se consigue el mismo resultado (*Figura 6*).

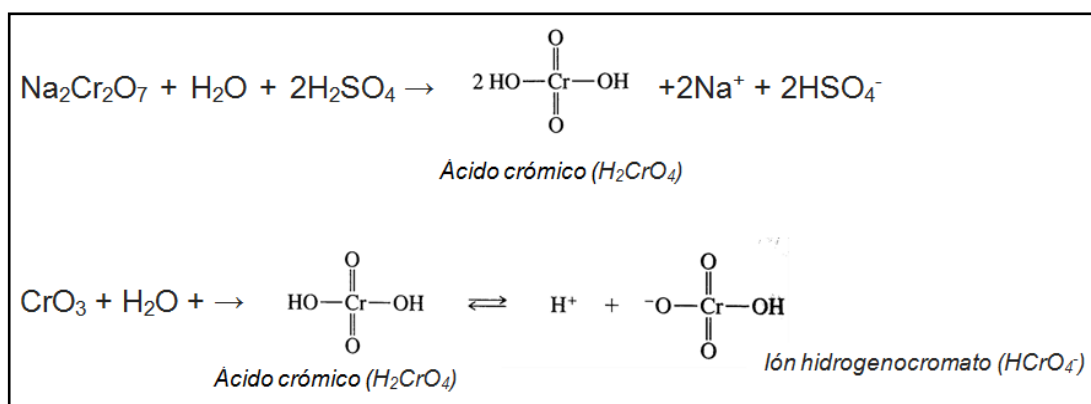


Figura 6. Reacción de formación de la especie activa en las oxidaciones con cromo. [9]

El mecanismo de la oxidación como primer paso es la reacción entre el alcohol y el reactivo de cromo (VI) para formar un cromato intermediario, que tiene como característica un enlace O-Cr. Posteriormente ocurre una eliminación bimolecular (E_2) para generar un doble enlace carbono-oxígeno por eliminación del cromo como grupo saliente y produciendo así el compuesto carbonílico. Las especies de cromo (VI) color naranja reaccionan para dar lugar a la forma reducida estable de cromo (III) de color verde azulado (*Figura 7*).

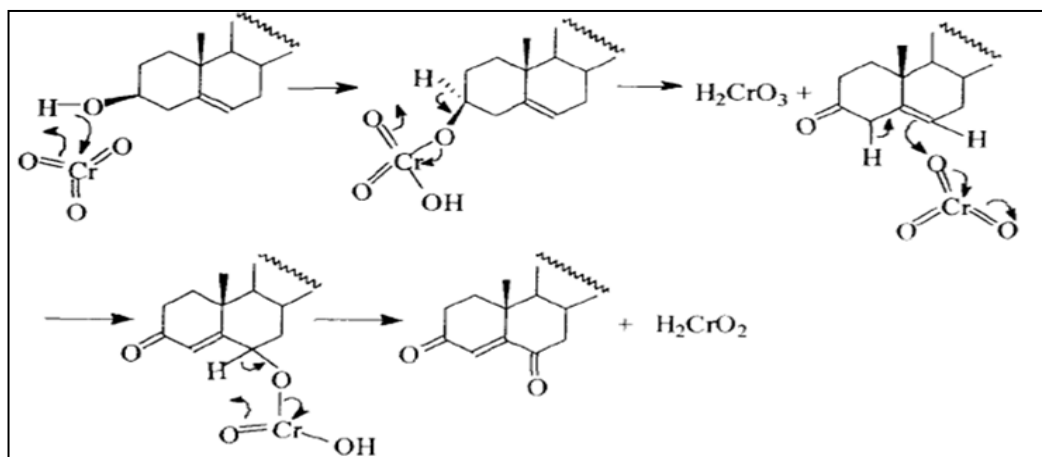


Figura 7. Mecanismo de reacción de la oxidación con ácido crómico en un estero, por ejemplo el colesterol. [10]

El *clorocromato de piridinio* $C_5H_6N^+CrO_3^-Cl^-$ (o PCC por sus siglas en inglés) desarrollado por Corey en 1975 y el *dicromato de piridinio* $C_5H_5N^+ \cdot H_2Cr_2O_7^-$ (o PDC por sus siglas en inglés), son reactivos oxidantes normalmente utilizados para la conversión de un alcohol primario a un aldehído. También pueden servir como reactivo suave para oxidar alcoholes secundarios a cetonas. Ambos utilizan CH_2Cl_2 como disolvente. Su composición se muestra en la *Figura 8*.

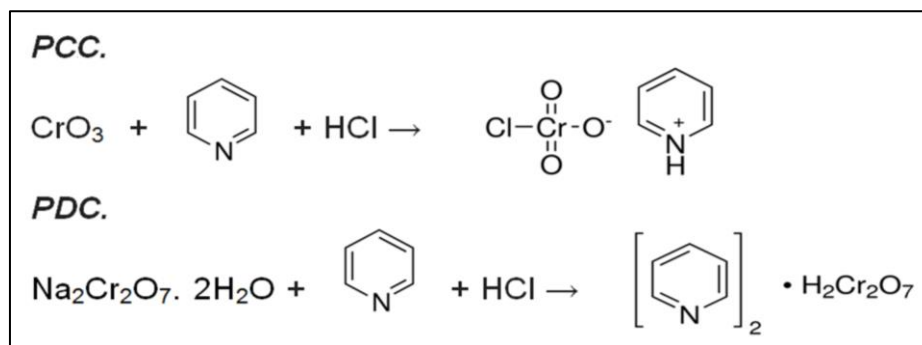


Figura 8. Preparación de clorocromato de piridinio y dicromato de piridinio. [8,9]

Su mecanismo de reacción es similar al antes mencionado en la *Figura 7*.

1.3. Reactividad del $CuO(II)$ en SiO_2 .

El $CuO(II)$, también llamado óxido cúprico es el óxido de cobre con mayor número de oxidación. Presenta propiedades básicas, por lo que tiene solubilidad en ácidos minerales como el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico o el ácido nítrico para dar las correspondientes sales de cobre (II).

Como mineral se conoce como *tenorita*, donde el átomo de cobre se encuentra coordinado a cuatro átomos de oxígeno en una geometría cuadrada plana. Posee un tamaño de partícula muy reducido, por lo que, dependiendo del fin para el que sea usado, puede soportarse en partículas de mayor tamaño como el SiO_2 .

Es de gran importancia estudiar el método de preparación y la naturaleza de la interacción entre el material de soporte o matriz (SiO_2) y la especie activa (CuO II) para poder tener una mejor comprensión del material, su reactividad y posible aplicación.

El óxido de cobre soportado en sílica, puede presentar una distribución de especies o cristalinidad diferente, según sea el método de preparación. Entre las técnicas más comunes se encuentran el método por *sol-gel* y el método por *quimisorción-hidrólisis o impregnación*.^[12, 13]

En la técnica de *sol-gel*, se consigue que los iones metálicos como el Cu^{2+} sean químicamente homogéneos dentro de la matriz de sílica. Aunque con este método se logra la estabilización de las especies de cobre y se lleva a cabo una mejor dispersión, no es ampliamente utilizado debido a que es posible obtener sistemas polifásicos, que contengan fases amorfas y cristales segregados. Esto puede suceder cuando los iones introducidos no forman parte en la estructura del gel, migrando hacia la superficie del mismo y precipitando durante su deshidratación.^[14]

Por otro lado, mediante la técnica de *impregnación*, se obtienen predominantemente cúmulos o *clusters* del óxido de cobre en la sílica altamente dispersos debidos al tratamiento de calcinación (*Figura 9*). Estos cúmulos, pueden ser fácilmente reducidos a Cu^0 de modo que favorecen las reacciones de oxidación como por ejemplo las deshidrogenaciones y en reacciones de adición. Si se realizan soportes con altos contenidos de especie activa (mayor al 10 %), presenta desventajas como la aglomeración no homogénea de óxido de cobre en el soporte, obteniendo como resultado un mayor tamaño en las partículas.^[13,14]

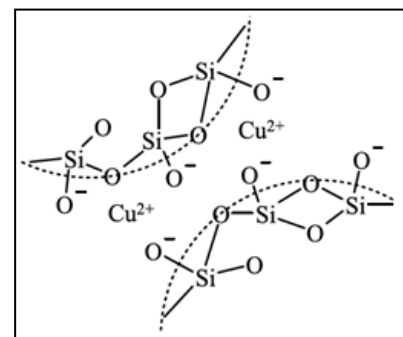


Figura 9. Interacción entre las partículas de cobre y la sílica gel.

La elaboración del soporte de CuO(II)/SiO_2 , también ha demostrado poseer sitios ácidos, lo que le confiere un moderado carácter como ácido de Lewis (una sustancia capaz de aceptar un par de electrones) a pesar de que el cobre es un metal de transición tardía y sus óxidos no tienen estas propiedades. ^[15]

Lo anterior es atribuido principalmente a la dispersión de la especie activa en la matriz de sílica y a su vez deriva del método de preparación. Los sitios ácidos pueden ser modificados por otros factores como el tamaño de partícula, la porosidad y su cristalinidad. ^[14,15]

Se ha publicado que, aunque el soporte de óxido de cobre tiene tendencias a coordinar sustratos y productos, su carácter ácido no es tan alto como para promover reacciones consecutivas que provoquen la degradación del producto. ^[15]

1.3.1. Elaboración de CuO(II)/SiO_2 por el Método de Impregnación.

Este método permite obtener disperso el CuO sobre un soporte de sílica gel malla 35-70 (tamaño de partícula 0.2-0.5 nm) a partir de una disolución de $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$, que es preparada mediante la adición de NH_4OH hasta $\text{pH}=9$ en $[\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}]$ previamente disuelto en la mínima cantidad de agua destilada. Lo anterior con el fin de polarizar la superficie de la sílica por efectos de pH y así permitir la adsorción del metal.

La mezcla se mantiene durante 20 minutos bajo agitación constante y en un baño de hielo a 0°C . En ocasiones debido al pH y si no se usa una solución buffer adecuada, llega a precipitar $\text{Cu}(\text{OH})_2$ el cual se deberá filtrar y pesar para la posterior cuantificación de CuO(II) en el soporte. Para evitar lo anterior, se recomienda el uso de una solución amortiguadora de amonio/amoniaco.

A continuación, se añade la sílica gel a la disolución de $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$, se deja en agitación constante durante 30 minutos y se filtra. Las aguas madres de igual modo se colectan para poder cuantificar por diferencia de concentraciones, la cantidad de CuO(II) en la sílica.

Posteriormente se diluye lentamente con el fin de permitir la hidrólisis del complejo de cobre, el cual presenta un color azul celeste. El sólido se separa por filtración a vacío y se lava con agua.

Se deshidrata en una estufa de calentamiento a 120°C y enseguida, se somete a un tratamiento de calcinación en una mufla a 450°C durante 6 horas en presencia de oxígeno del aire (*Figura 10*). El contenido de CuO(II) soportado en la sílica es del 8 % en peso y el color del producto es verde oscuro. ^[11,15]

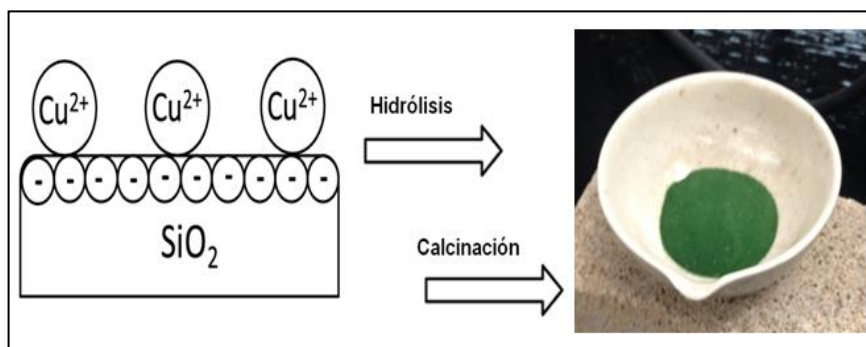


Figura 10. Elaboración de CuO(II) depositado en sílica gel por el método de impregnación.

1.3.2. Polarografía Diferencial de Impulsos.

La voltamperometría es un conjunto de técnicas electroanalíticas que dependen de las medidas de corriente (I) en función del potencial aplicado (E). Su análisis consiste en una celda electroquímica con tres electrodos sumergidos en una disolución que contiene el analito y también un exceso de un electrolito no reactivo llamado *electrolito soporte* (que tiene como fin reducir al mínimo la migración de la especie de interés sin que interfiera este fenómeno en el análisis).

El potencial se mide con respecto al electrodo de referencia (normalmente un electrodo de Calomel saturado o de Ag/AgCl) y la corriente se mide entre el electrodo de trabajo (cuyo potencial varía linealmente con el tiempo, el cual debe ser altamente polarizable) y el electrodo auxiliar (que normalmente es una espiral de alambre de platino).

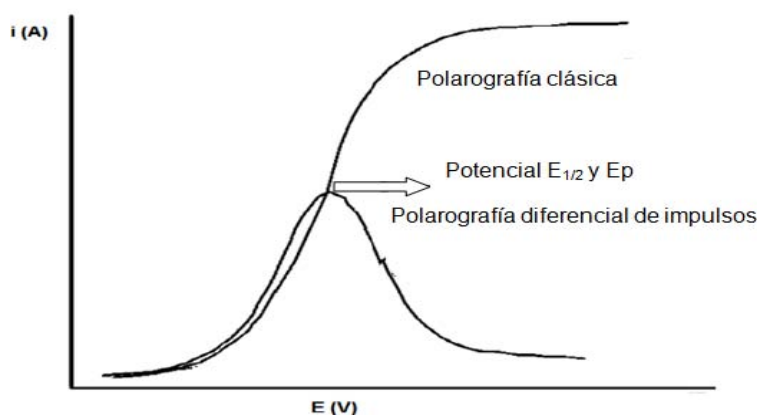
La *polarografía* es un caso específico de voltamperometría donde el electrodo de trabajo es un electrodo de gota de mercurio (*EGM*). Debido a que muchos cationes metálicos se reducen sobre un *EGM* y forman una amalgama metálica, se prefiere esta técnica para su análisis.

La *polarografía diferencial de impulsos* es una variación de la polarografía clásica, la cual utiliza pequeños impulsos de voltaje con una magnitud de 5–100 mV. La duración del impulso es aprox. 60 μ s y termina con el desprendimiento de la gota de mercurio

del electrodo. Se mide la corriente antes de aplicar el impulso, y otra vez al final de cada impulso. El polarógrafo resta la primera corriente de la segunda, y representa esta diferencia frente al potencial aplicado.

Las curvas de intensidad de corriente en función de potencial obtenidas con un electrodo de gota de mercurio se denominan *polarogramas* (Figura 11). El polarograma por polarografía diferencial de impulsos está constituido por picos, en lugar de ondas. El *potencial de pico* E_p , coincide aproximadamente con el *potencial de media onda* $E_{1/2}$ que es el potencial al cual la intensidad es la mitad de la corriente límite correspondiente a su electrólisis total y es proporcional a la concentración de la especie. [16,17]

Figura 11.
Comparación de
polarogramas por
polarografía clásica y
por polarografía
diferencial de
impulsos.



1.3.2.1. Método de la Adición Estándar.

La mayoría de los métodos analíticos instrumentales se basan en detección/medición de una propiedad química de una sustancia. Un cambio de estas propiedades puede ser relacionado con un cambio de concentración del analito de interés.

Para asegurar que la respuesta del equipo sea proporcional al cambio de concentración, se realiza una curva de calibración. Existen varios métodos para obtener la concentración de una muestra problema dependiendo del analito de interés. En este caso, el método más adecuado es el *método de la adición estándar*.

Este método implica la medición de un *blanco* el cual tiene todos los componentes de la muestra original excepto el analito, con esto se pretende corregir la señal leída y asegurar que las lecturas corresponden únicamente al analito.

Consiste en la adición de diferentes volúmenes de una disolución patrón a varias alícuotas de la muestra del mismo tamaño. Después, cada disolución se diluye a un volumen fijo antes de efectuar la medida. Hay que tener en cuenta que cuando la cantidad de la muestra es limitada, las disoluciones estándar se pueden llevar a cabo por adiciones sucesivas de volúmenes del patrón a un único volumen del problema exactamente medido. Las medidas se van haciendo en la muestra original y después de cada adición del patrón en la muestra.

Los datos obtenidos se representan para obtener una gráfica o curva patrón que a menudo se obtienen de carácter lineal en un amplio intervalo. Con ayuda de la ecuación que describe la recta, al extrapolarla a cero, es posible determinar la concentración del analito de manera cuantitativa. ^[17]

1.4. Productos Naturales.

Un producto natural es una sustancia generada por cualquier organismo vivo. Generalmente el término hace referencia a los metabolitos secundarios, cuya función se sabe que en algunos casos pueden actuar como un mecanismo de defensa ante diversos factores externos. Son aislados de plantas, hongos, animales e incluso bacterias. Algunos productos naturales poseen actividad biológica importante, por lo que se han utilizado como fármacos o han sido tomados como modelo para realizar modificaciones estructurales específicas y generar nuevos medicamentos.

1.4.1. Terpenos.

Los terpenos han sido valorados desde hace cientos de años por su presencia en aceites esenciales y su comercialización como fragancias. A pesar de su diversidad, los terpenos tienen una característica en general que permite clasificarlos fácilmente.

Esta generalidad, los define y es conocida como la *regla de isopreno*, postulada por Otto Wallach en 1887. Describe que todos los terpenoides están estructurados a partir de unidades fundamentales de isopreno (cinco átomos de carbono). ^[18]

Por tanto, son un grupo único de productos naturales a base de C e H que poseen una estructura que hipotéticamente puede derivarse del isopreno, lo que da lugar a estructuras divisibles por unidades de isopentano (Figura 12). Su clasificación según el número de unidades de cinco átomos de carbono que contienen, es la siguiente: ^[18]

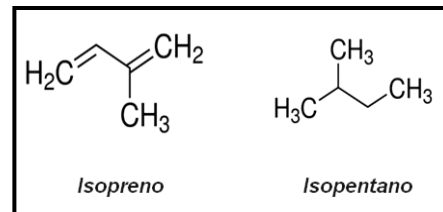


Figura 12. Estructuras de isopreno e isopentano.

✓ Hemiterpenos: C ₅	1 unidad de isopreno
✓ Monoterpenos: C ₁₀	2 unidades de isopreno
✓ Sesquiterpenos: C ₁₅	3 unidades de isopreno
✓ Diterpenos: C ₂₀	4 unidades de isopreno
✓ Sesterterpenos: C ₂₅ (poco frecuentes)	5 unidades de isopreno
✓ Triterpenos: C ₃₀	6 unidades de isopreno
✓ Carotenoides: C ₄₀	8 unidades de isopreno

1.4.1.1. Triterpenos. Ácido Ursólico [ácido (3β)-hidroxi-12-ursen-28-oico].

Los triterpenos poseen una estructura pentacíclica de C₃₀. Biosintéticamente, son derivados del escualeno (Figura 13.) y se distribuyen ampliamente entre las resinas vegetales, corcho y cutina. Frecuentemente son sólidos blancos y de altos puntos de fusión. Existen varios grupos de triterpenos, incluyendo a los triterpenos comunes, esteroides, saponinas, esterolinas y glucósidos cardiacos. ^[18]

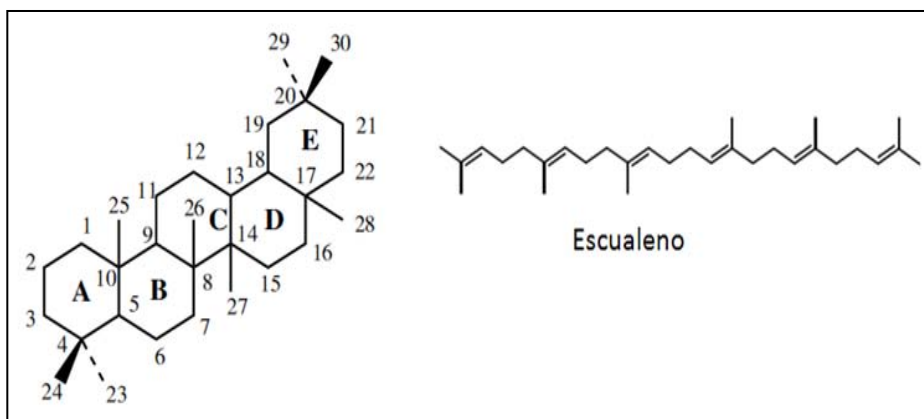


Figura 13. Estructura pentacíclica de los triterpenos y su precursor biológico el Escualeno.

Sólo una pequeña fracción de los triterpenos comunes está ampliamente distribuida en las plantas. Estos incluyen el ácido ursólico y su isómero el ácido oleanólico (*Figura 14.*), que son frecuentemente encontrados en las capas cerosas en las hojas y como cubierta protectora sobre algunas frutas.

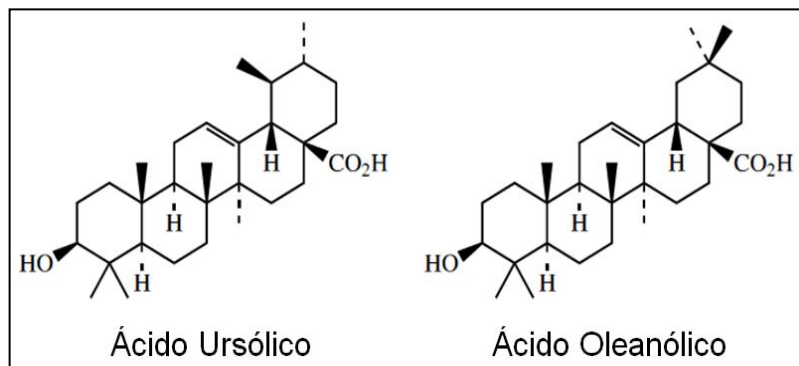


Figura 14. Estructura del ácido ursólico y su isómero el ácido oleanólico.

Se ha encontrado que el ácido ursólico y algunos de sus derivados poseen varios efectos biológicos como antiinflamatorio, antidiabético, antiulceroso, anticancerígeno y antimicrobiano. Recientemente se ha descubierto que puede servir para bajar de peso y fortalecer los músculos. ^[18,19]

1.4.2. Esteroides.

Los esteroides tienen gran importancia como hormonas, coenzimas y provitaminas. Son estructuras tetracíclicas compuestas de C_{27} a C_{29} , presentan un elevado punto de fusión e importante actividad biológica (*Figura 15*).

Se consideran triterpenoides que contienen un esqueleto de lanosterol (C_{30}) el cual es convertido por los seres vivos en colesterol

(C_{27}) mediante un proceso que promueve la pérdida de tres grupos metilo en los carbonos 4 y 14 así como la reducción del doble enlace de la cadena lateral y la generación de una doble ligadura entre la posición 5 y 6 en vez de la encontrada en las posiciones 8 y 9 (*Figura 16*). ^[18,19]

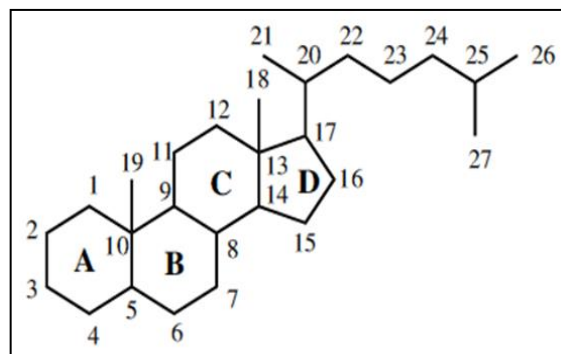


Figura 15. Estructura esteroidal de 27 carbonos.

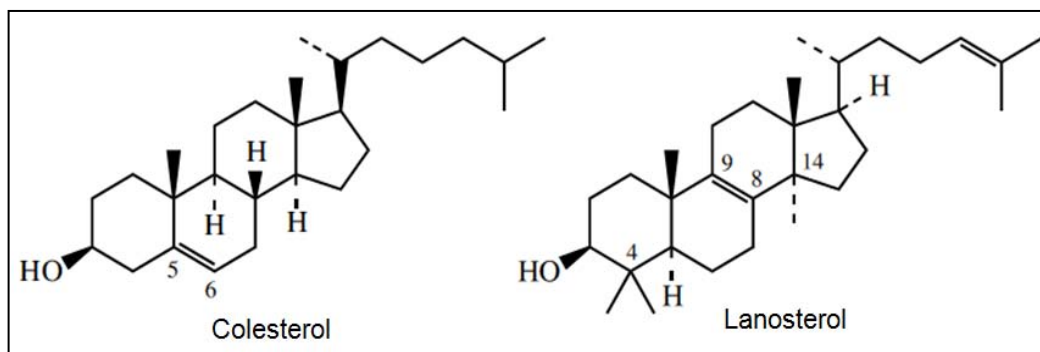


Figura 16. Estructuras del Colesterol y Lanosterol.

Cuando existen modificaciones esencialmente de la cadena lateral por algún otro grupo funcional, ayuda a crear una amplia gama de productos naturales biológicamente importantes, por ejemplo: esteroides, saponinas esteroidales, glucósidos, ácidos biliares, corticosteroides y hormonas. Debido a la gran actividad biológica que se les ha encontrado, muchos esteroides naturales, semi-sintéticos y sintéticos se emplean rutinariamente en la medicina. ^[19]

1.4.2.1. Esteroides. Colesterol [5-colesten-3 β -ol].

Los *esteroides*, son esteroides clasificados así debido a que están hidroxilados en la posición 3. El esteroide más común y abundante en la naturaleza, es el colesterol (*Figura 17*). Descubierta por M. E. Chevreul en 1815, siendo el primer esteroide aislado. ^[18]

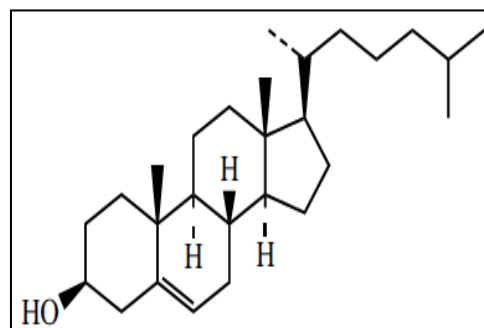


Figura 17. Colesterol.

Es producido principalmente por el reino animal y es poco usual encontrarle en fuentes vegetales. En los vertebrados se sintetiza principalmente en el hígado. ^[19]

En organismos animales, es un componente estructural esencial de las membranas celulares ya que mantiene su fluidez y la permeabilidad adecuadas. También sirve como precursor en la biosíntesis de hormonas esteroidales, ácidos biliares, lipoproteínas y vitamina D. ^[19] Así mismo es asociado con enfermedades cardiovasculares, hipercolesterolemia y cálculos biliares. Por tanto el colesterol se considera una molécula lipídica.

2. Objetivos.

2.1. Objetivo General.

Desarrollar un nuevo procedimiento para realizar oxidaciones en productos naturales tales como ácido ursólico (triterpenos) y colesterol (esteroles) utilizando CuO(II)/SiO_2 , empleando los criterios de Química Verde.

2.2. Objetivos Particulares.

- Sintetizar el CuO(II)/SiO_2 así como cuantificar la cantidad de CuO(II) que contiene a través de la polarografía diferencial de impulsos.
- Crear un sistema de referencia de los productos de oxidación del ácido ursólico y colesterol utilizando reactivos convencionales tales como ácido crómico y PDC.
- Optimizar las condiciones de reacción usando CuO(II)/SiO_2 como agente oxidante para cada producto natural.
- Caracterizar los productos obtenidos por medio de técnicas espectroscópicas (^{13}C RMN, ^1H RMN, IR), espectrométricas (EM) y de acuerdo a sus propiedades físicas como punto de fusión.
- Regenerar el CuO(II)/SiO_2 .
- Realizar la calificación de los métodos convencionales y el propuesto con CuO(II)/SiO_2 respecto a los criterios de Química Verde.

3. Hipótesis.

Al utilizar CuO(II)/SiO_2 como oxidante, sin emplear disolventes, se permitirá obtener un procedimiento más amigable con el medio ambiente y que asimismo presentará ventajas como: bajos costos, mayor eficiencia, simplicidad en el proceso y reducción de la contaminación, minimizando así también los riesgos a la salud y el impacto ambiental. Además, este agente oxidante podrá ser regenerado.

4. Metodología Experimental.

4.1. Cuantificación de CuO(II) en SiO₂.

El CuO(II) al tener un tamaño de partícula muy pequeño, provoca que su separación de la mezcla de reacción por filtración sea difícil, incluso apoyándose de la celita como filtroayuda. Por este motivo, es que se elaboró un soporte CuO(II)/SiO₂.

De acuerdo al procedimiento descrito en la sección 1.3.1., el CuO(II) se depositó en un soporte de sílica gel por el método de impregnación (Figura 18).

La cuantificación de cobre se realizó con base en el precipitado de [Cu(OH)₂] obtenido al preparar la disolución de [Cu(NH₃)₄]²⁺ y con las aguas madres de este mismo complejo de cobre.

Con relación al precipitado de [Cu(OH)₂], su cuantificación se llevó a cabo pesando el total del sólido filtrado perfectamente seco, para así poder calcular la cantidad en mol de este metal.

En cuanto a las aguas madres color azul rey correspondientes al complejo [Cu(NH₃)₄]²⁺, se empleó la polarografía de pulsos como técnica de análisis cuantitativo para determinar la concentración de Cu²⁺ sin adsorberse en la sílica y de este modo, calcular por diferencia la cantidad depositada. El método para determinar la concentración del metal fue el de adiciones estándar. (Ver sección 1.3.2. y 1.3.2.1.)

Se obtuvo un volumen total 200 mL de las aguas madres y la alícuota tomada para el análisis de Cu²⁺ fue de 50 µL (50x10⁻⁶ L). Se ocuparon 10 mL de HNO₃ 0.3 M / KNO₃ 0.1 M como electrolito soporte. También se usó una disolución patrón de Cu²⁺

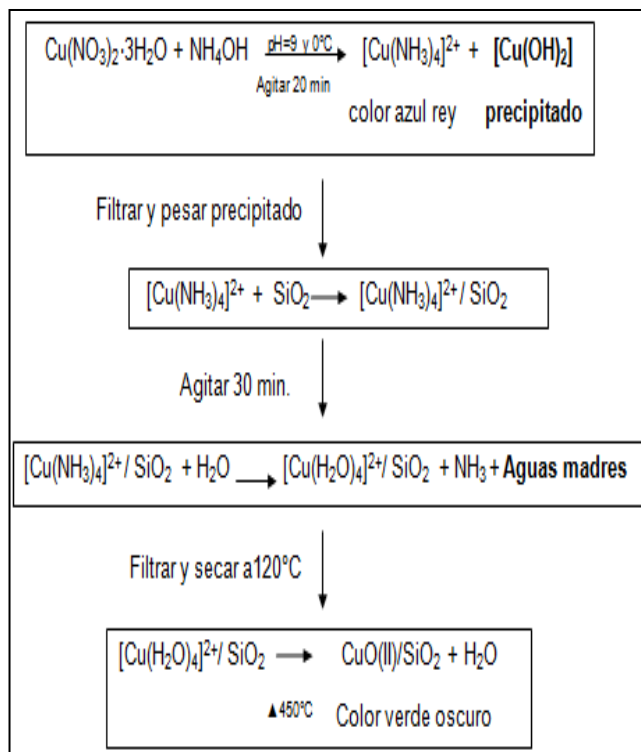


Figura 18. Esquema general de la metodología seguida para preparar CuO(II)/SiO₂ por impregnación.

previamente valorada (0.0201 M) de la cual el volumen de las adiciones fue de 30 μL (30×10^{-6} L) por cada lectura de corriente.

Como electrodo de trabajo se usó el electrodo de gota de mercurio, como electrodo de referencia el de Ag/AgCl y como electrodo auxiliar el de Pt.

4.2. Oxidación con Ácido Crómico.

Se disolvió 1 g de anhídrido crómico en 1 mL de ácido sulfúrico concentrado y se diluyó con 3 mL de agua. Esta disolución presentó un color anaranjado.

En un vaso de precipitados se pesó la cantidad determinada de ácido ursólico o colesterol a oxidar. Se disolvió en la menor cantidad posible de acetona previamente destilada. Una vez disuelto y bajo agitación, se añadió gota a gota lentamente el ácido crómico hasta observar la formación de un precipitado verde o azul correspondiente a las sales de Cr^{3+} . El tiempo de reacción es variado por lo que se recomienda monitorear la reacción mediante cromatografía en capa fina.

Una vez concluida la reacción, se realizaron por lo menos tres extracciones a la mezcla de reacción con acetato de etilo (fase orgánica) y una solución saturada de bicarbonato de sodio (fase acuosa) para neutralizar los posibles restos del ácido. Posteriormente se lavó con agua. Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se realizó una cromatografía en capa fina utilizando como eluyente una mezcla hexano/acetato de etilo 8:2.

Debido a que se obtuvieron varios productos, se purificaron mediante cromatografía en columna y se caracterizaron por medio de IR, ^{13}C RMN, ^1H RMN y punto de fusión.

4.3. Oxidación con PDC.

En un matraz Erlenmeyer fueron pesadas cantidades estequiométricas 1:1 de dicromato de piridinio y ácido ursólico o colesterol respectivamente. Fue añadido el suficiente CH_2Cl_2 para disolver al producto natural de la mezcla de reacción, se mantuvieron bajo agitación fuerte y constante a temperatura ambiente. El seguimiento de las reacciones se realizó mediante cromatografía en capa fina usando como

eluyente una mezcla hexano/acetato de etilo 8:2. Con base en los resultados, se determinó como adecuado un tiempo de reacción de 45 minutos. Es importante no exceder en el tiempo de reacción, especialmente en el caso del colesterol ya que el producto deseado continuará oxidándose. (Figura 7).

Una vez concluida la reacción, se filtró para separar los restos de Cr^{3+} a través de una columna de cromatografía con sílica gel y suficiente CH_2Cl_2 . Posteriormente se concentró a presión reducida el disolvente, se determinó su punto de fusión y se caracterizó por medio de IR, ^{13}C RMN y ^1H RMN.

4.4. Oxidación con CuO(II)/SiO_2 y Calentamiento Convencional.

Se pesó en un matraz bola el ácido ursólico o colesterol a oxidar en proporción 1 a 1.1 equivalentes de CuO(II) presentes en el soporte CuO(II)/SiO_2 previamente cuantificado.

El matraz fue colocado en una canastilla de calentamiento a la temperatura de fusión del producto natural, la cual se encontraba regulada por un reóstato. Se mantuvo bajo agitación fuerte y homogénea durante 15 minutos. El seguimiento de reacción se realizó por medio de cromatografía en capa fina usando como eluyente una mezcla hexano/acetato de etilo 8:2.

Concluido el tiempo, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se extrajeron los productos con acetato de etilo. Posteriormente se filtró a vacío. La fase líquida se concentró a vacío y mediante cromatografía en columna se separaron los productos de reacción, que con ayuda de cromatografía en capa fina y de las referencias antes obtenidas de las oxidaciones convencionales (ácido crómico y PDC) los cuales fueron comparados.

Se determinó el punto de fusión del producto y se caracterizó por medio de IR, ^{13}C RMN y ^1H RMN. Los restos de CuO(II)/SiO_2 usados, fueron recuperados para reactivarlos en una mufla a 450°C y reutilizarlos.

4.5. Oxidación con CuO(II)/SiO_2 y Microondas.

Se llevó a cabo del mismo modo que el descrito anteriormente, con excepción que en lugar de calentar con una canastilla, la energía fue aplicada en forma de microondas a

una potencia de 300 W en un sistema cerrado, con un tiempo de 5 minutos a 150°C para el colesterol y 3 minutos a 250°C para el ácido ursólico.

5. Resultados y Análisis.

5.1. Cuantificación de CuO(II) en SiO₂.

Los resultados obtenidos de la polarografía realizada a los 200 mL de las aguas madres correspondientes al complejo $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ provenientes de la elaboración de CuO(II)/SiO₂ por impregnación, se muestran en el *Gráfico 1*. en donde se usó el método de adiciones estándar.

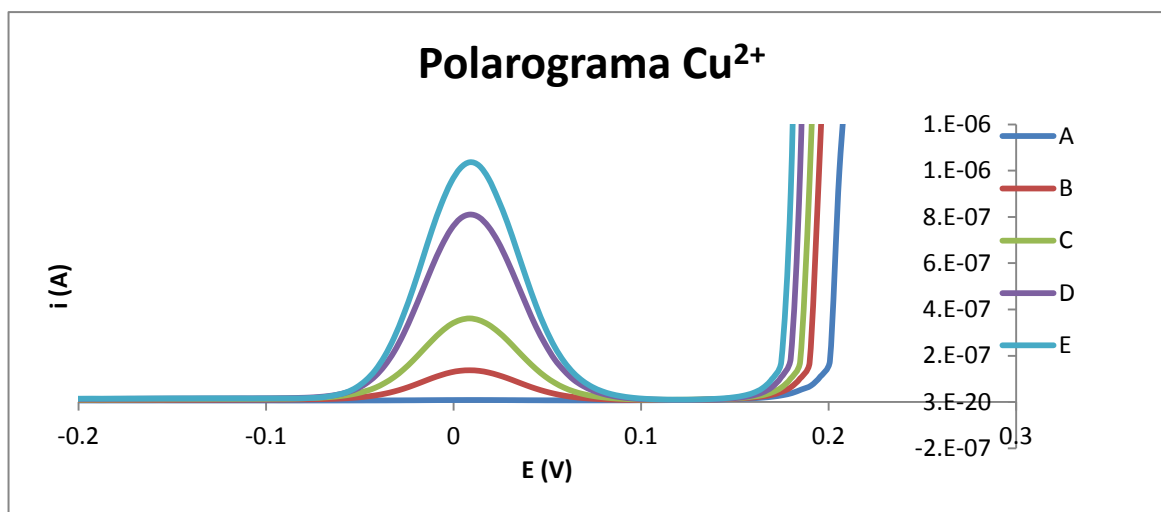


Gráfico 1. Polarograma $i(A)$ vs $E(V)$ de la muestra de $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ presente en las aguas madres procedentes de la elaboración de CuO(II)/SiO₂ por impregnación. Método de adiciones estándar.

A: 10 mL de electrolito soporte HNO₃ 0.3 M KNO₃ 0.1 M.

B: Electrolito soporte + 50 μL muestra de aguas madres.

C: 50 μL muestra de aguas madres + 30 μL Cu²⁺ 0.0201 M.

D: 50 μL muestra de aguas madres + 90 μL Cu²⁺ 0.0201 M.

E: 50 μL muestra de aguas madres + 120 μL Cu²⁺ 0.0201 M.

Del *Gráfico 1.*, fueron tomados los valores experimentales de corriente en el máximo de las curvas, los cuales fueron corregidos debido a la presencia del electrolito soporte y cualquier otro factor que influyera en el análisis como por ejemplo, las diluciones (*Tabla 1*).

C estándar (M)	<i>i</i> (nA) a 8.54 mV	<i>i</i> corregida (nA) a 8.54 mV	Adiciones de estándar Cu (mL)	C estándar Cu (M)	V aguas madre (mL)
0	137	128.24	0	0.0201	0.05
5.98214E-05	361	352.24	0.03	V Electrolito. (mL)	<i>i</i> residual (nA)
0.000119288	583	574.24	0.06	10	8.76
0.000178402	810	801.24	0.09		
0.000237168	1040	1031.24	0.12		
0.000295588	1250	1241.24	0.15		

Tabla 1. Datos experimentales y corregidos para determinar la cantidad de cobre.

Con los valores de *i* (nA) corregidos y de concentración, es posible construir un gráfico de tendencia lineal que relacione ambas variables y que por medio de su ecuación que la describe, al igualarla a cero, poder conocer la concentración real de Cu²⁺ en disolución. Lo anterior proporciona un resultado de $6.730 \times 10^{-3} \text{M}$, equivalente a 1.346×10^{-3} mol de Cu²⁺ (Gráfico 2).

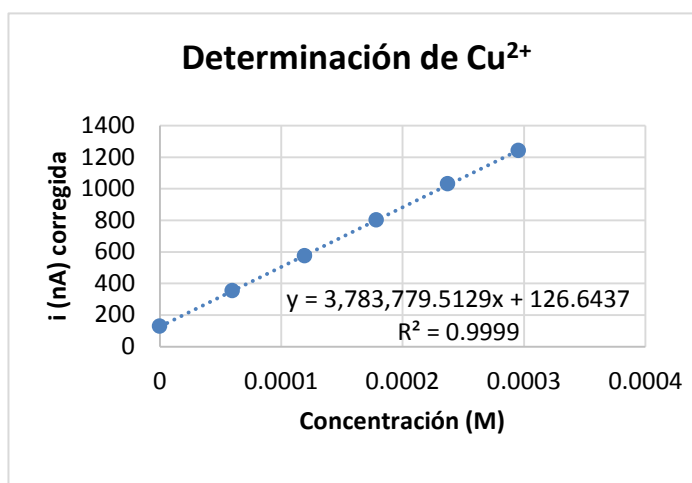


Gráfico 2. Valores experimentales de corriente y concentraciones corregidas y graficados, tomados de Tabla 1.

El peso total del precipitado de [Cu(OH)₂] que fue recuperado en la preparación del soporte de cobre, una vez completamente seco fue: 0.7358 g (7.542×10^{-2} mol de Cu²⁺). Por otra parte, los cálculos para la elaboración del soporte, se realizaron de modo tal que el porcentaje teórico de Cu²⁺ en la sílica diera un total de 19.37 %.

Al sumar el resultado en mol de ambas determinaciones de las especies de Cu²⁺, se obtiene un total de 8.888×10^{-3} mol de Cu²⁺ correspondiente al 11.17 % de Cu²⁺ recuperado, es decir, que quedó sin soportar. De este modo, fue posible cuantificar por diferencia, el porcentaje real de Cu²⁺, que por estequiometría es igual al porcentaje de CuO(II) presente en sílica.

El resultado final mostró un total de **8.2 %** de CuO(II) en SiO₂.

5.2. Optimización de Reacción Empleando CuO(II)/SiO_2 por Calentamiento.

- Ácido ursólico

Debido a que el punto de fusión del ácido ursólico es de 284°C , se tomó esa temperatura para realizar la reacción y de este modo al fundirse la materia prima, la reacción se favorecería sin necesidad de emplear algún disolvente auxiliar. Se montó el sistema de reacción de acuerdo al descrito en la sección 4.4 y se monitoreo el avance de reacción a través de cromatografía en capa fina, tomando una muestra de la reacción cada cinco minutos para así poder determinar el tiempo adecuado (Figura 19).

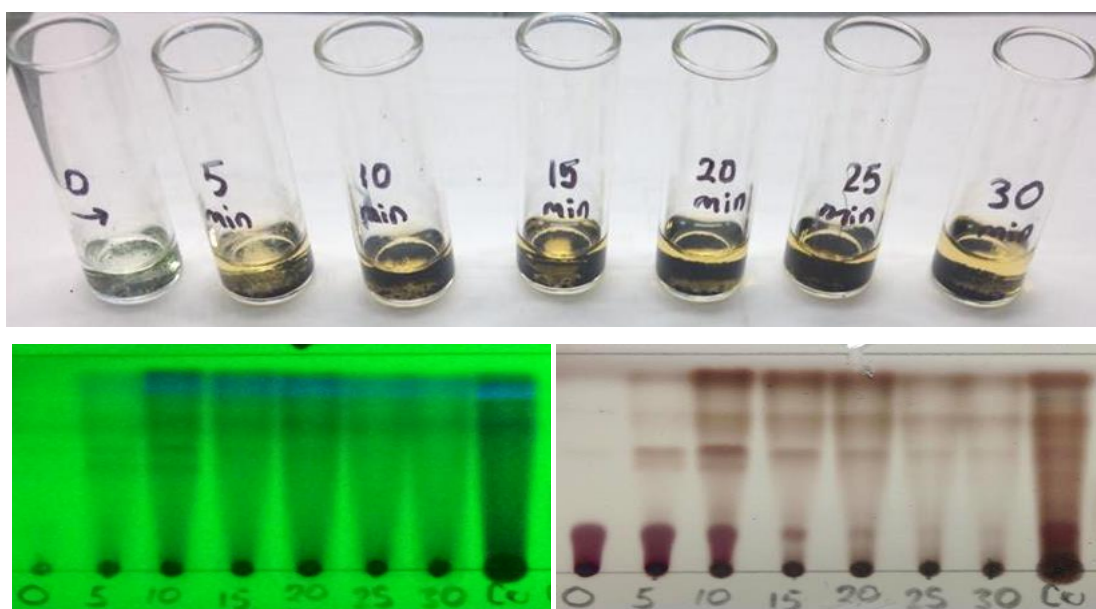


Figura 19. Muestras colectadas en viales de la oxidación con CuO(II)/SiO_2 y ácido ursólico cada cinco minutos, extraídas con acetato de etilo y su seguimiento por cromatografía en capa fina eluida en un sistema hexano/acetato de etilo 8:2, vista en luz UV y revelada con sulfato cérico amoniacal.

A pesar de que no reaccionó toda la materia prima (la cual se observa al tiempo cero), se optó por elegir 10 minutos de reacción, ya que a este tiempo se encuentra la aparición mayoritaria de productos menos polares que la materia prima (parte media de la placa) y que podrían pertenecer a la oxidación.

Por otra parte, fue notorio que el CuO(II)/SiO_2 cambia de color verde oscuro a negro en el lapso de tiempo fijado para detener la reacción, además de que el crudo de reacción que se obtiene es altamente colorido y en placa muestra un predominio de productos considerablemente menos polares que el ácido ursólico (parte superior de la placa).

- Colesterol

Al igual que con el ácido ursólico, se usó el mismo criterio y se tomó el punto de fusión del colesterol (148°C) para realizar la reacción y favorecerla del mismo modo. El sistema de reacción fue montado de acuerdo al descrito en la sección 4.4 y se monitoreo el avance de reacción por cromatografía en capa fina, tomando una muestra de reacción cada cinco minutos y determinar el tiempo óptimo (Figura 20).

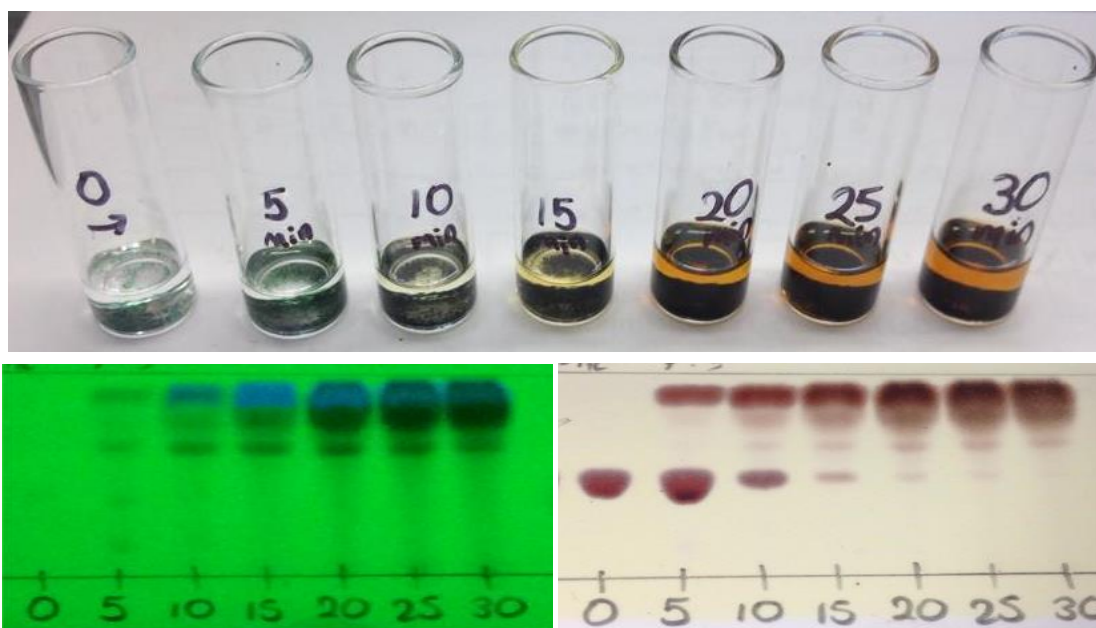


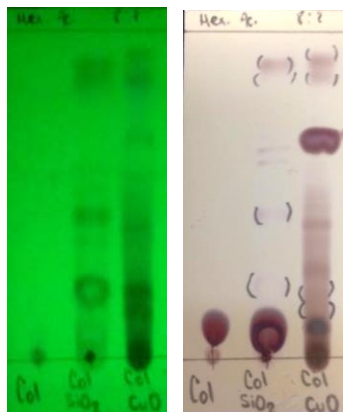
Figura 20. Muestras colectadas en viales de la oxidación con CuO(II)/SiO_2 y colesterol cada cinco minutos, extraídas con acetato de etilo y su seguimiento por cromatografía en capa fina eluida en un sistema hexano/acetato de etilo 7:3, vista en luz UV y revelada con sulfato cérico amoniacal.

Para este caso, también se seleccionó un tiempo de 10 minutos de reacción, ya que es en este momento cuando se encuentra la aparición mayoritaria de productos de reacción menos polares que la materia prima (parte superior de la placa) que posiblemente correspondieran a la oxidación. Por otro lado, a ese tiempo una gran parte de la materia prima (la cual se observa al tiempo cero) ya ha reaccionado.

También es notorio, que el comportamiento de la reacción es similar al del ácido ursólico ya que nuevamente existe un cambio de coloración del CuO(II)/SiO_2 de verde oscuro a negro y el crudo de reacción que se obtiene es altamente colorido.

Igualmente, cabe destacar que para esta reacción, es particularmente notable la aparición de un producto mayoritario de menor polaridad que el colesterol (parte superior de la placa), lo que indica que existe selectividad.

Adicionalmente, se hizo una prueba a manera de blanco usando colesterol y sílica gel



pura (sin el soporte de cobre) y en las mismas condiciones de reacción. Lo anterior con el fin de descartar la posibilidad de que la sílica y sus sitios ácidos influyeran de manera apreciable en los productos que se obtienen. Los resultados permiten observar que la materia prima se mantiene sin reaccionar y que las impurezas que aporta la sílica son mínimas (Figura 21).

Figura 21. Cromatografía en capa fina de la reacción blanco. De izquierda a derecha se muestra la referencia de colesterol, la reacción de colesterol con sílica gel y la reacción entre colesterol con el soporte CuO(II)/SiO_2 . Eluida en un sistema hexano/acetato de etilo 7:3, vista en luz UV y revelada con sulfato cérico amoniacal.

5.3. Optimización de Reacción Empleando CuO(II)/SiO_2 por Microondas.

Se realizó un análisis por tiempos de 1 a 5 minutos a una potencia de 300 W a la misma temperatura a la que se realizó la reacción por calentamiento convencional para cada producto natural y los resultados mostraron que la reacción procedió del mismo modo que si fuera por calentamiento convencional.

Lo anterior es una ventaja ya que la reacción permite emplear una fuente de energía más limpia y que logra mejorar el tiempo de reacción, además, presenta una mayor selectividad y mayores rendimientos en comparación de las reacciones realizadas por calentamiento convencional, aunque cabe mencionar que dicha selectividad al igual que en el caso del colesterol, fue hacia productos menos polares que la materia prima.

5.4. Oxidaciones de Triterpenos. Ácido Ursólico.

El reactivo usado en representación de los triterpenos fue una mezcla de ácido ursólico y su isómero el ácido oleanólico, la cual fue aislada de la *Salvia Candicans*. Debido al gran parecido entre ellos, no fue posible separar la mezcla por lo que así se trabajó.

La caracterización se llevó a cabo mediante ^{13}C RMN. También les fue realizado el estudio de ^1H RMN, pero debido a que se trata de una mezcla y la mayoría de los H están en la zona de grupos alifáticos, no es posible asignar todas las señales obtenidas, por lo que solo se mencionan las señales más características (protones vinílicos, H geminal al grupo hidroxilo, etc).

Ácido Ursólico (Figura 22).

p.f. (247-249) $^{\circ}\text{C}$, ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 178.2 (C-28), 138.1 (C-13), 124.5 (C-12), 76.8 (C-3), 54.7 (C-5), 52.3 (C-18), 46.9 (C-9), 46.8 (C-17), 41.6 (C-14), 39.1 (C-8), 38.4 (C-19), 38.4 (C-20), 38.3 (C-4), 38.2 (C-22), 36.5 (C-10), 36.3 (C-1), 32.7 (C-7), 30.1 (C-21), 28.2 (C-23), 27.5 (C-15), 26.9 (C-2), 23.8 (C-16), 23.2 (C-27), 22.8 (C-11), 21.0 (C-30), 17.9 (C-6), 16.9 (C-26), 16.8 (C-25), 16.0 (C-29), 15.1 (C-24). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.13 (d, $J=11.3$, 1H, CH-18), 1.04 (s, 3H, CH₃-27), 0.91 (d, $J=6.0$, 3H, CH₃-29), 0.87 (s, 3H, CH₃-26), 0.81 (d, $J=6.4$, 3H, CH₃-30), 0.75 (s, 4H, CH₃-24 y CH₂-1), 0.68 (d, $J=11.4$, 1H, CH-5). D₂O: 11.93 (s, 1H, -CO₂H) y 4.25 (s, 1H, -OH).

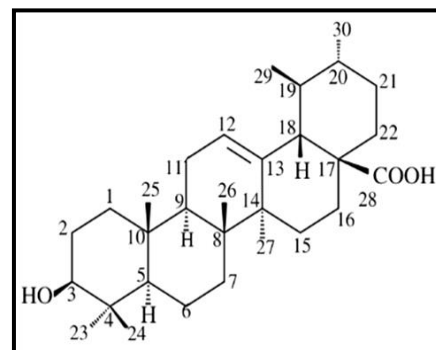


Figura 22. Ácido ursólico.

Ácido 3 β -hidroxiurs-12-en-18,28-oico.

- Ácido Oleanólico (Figura 23).

p.f. (247-249) $^{\circ}\text{C}$, ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 178.6 (C-28), 143.8 (C-13), 121.4 (C-12), 59.7 (C-5), 45.7 (C-17), 45.4 (C-19), 41.3 (C-18), 40.8 (C-8), 38.0 (C-1), 33.3 (C-21), 32.7 (C-7), 32.4 (C-29), 32.0 (C-22), 30.3 (C-20), 27.2 (C-2), 25.5 (C-27), 23.3 (C-30), 22.6 (C-16), 15.0 (C-24), 14.0 (C-25).

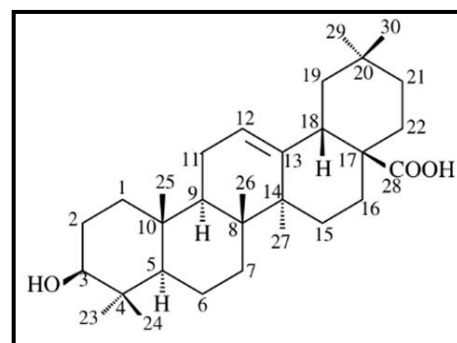


Figura 23. Ácido oleanólico.

Ácido 3 β -hidroxiolean-12-en-18,28-oico.

5.4.1. Ácido Crómico.

Se utilizó el procedimiento descrito en la sección 4.2. logrando así aislar mayoritariamente un solo producto derivado del ácido ursólico y otro en menor proporción correspondiente al ácido oleanólico. Se purificó mediante cromatografía en columna y se caracterizó mediante su punto de fusión (p.f.), ^{13}C RMN y ^1H RMN. A continuación se muestran los datos espectroscópicos y las estructuras de los productos obtenidos.

- Ácido ursólico oxidado (Figura 24).

p.f. $>250^\circ\text{C}$, ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 217.8 (C-3), 183.8 (C-28), 138.2 (C-13), 125.8 (C-12), 55.5 (C-5), 52.8 (C-18), 48.2 (C-17), 47.6 (C-9), 46.9 (C-14), 42.3 (C-8), 39.7 (C-20), 39.5 (C-19), 39.2 (C-4), 38.9 (C-1), 36.9 (C-10, C-22), 34.3 (C-7), 30.8 (C-21), 28.2 (C-23), 26.8 (C-15), 24.2 (C-16), 23.7 (C-11), 23.6 (C-27), 21.6 (C-24), 21.3 (C-30), 19.7 (C-2), 17.2 (C-6), 17.1 (C-29, C-26), 15.4 (C-25). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.25 (m, 1H, CH-12), 2.51 (m, 1H, CH-3), 2.33 (m, 1H, CH-15), 2.18 (d, $J=12$, 1H, CH-18), 1.05 (s, 3H, CH_3 -24), 1.02 (s, 3H, CH_3 -26), 0.95 (s, 1H, CH-20), 0.93 (d, $J=6.3$, 3H, CH_3 -30), 0.84 (d, $J=6.6$, 1H, CH-5), 0.82 (s, 3H, CH_3 -25).

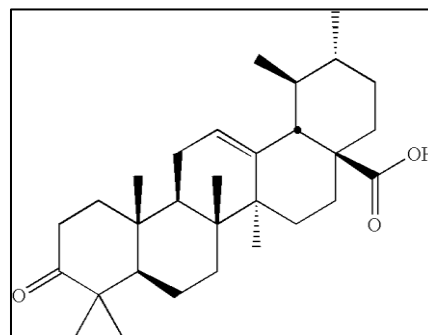


Figura 24. Ácido ursólico oxidado.

Ácido 3-oxo-urs-12-en-28-oico.

- Ácido oleanólico oxidado (Figura 25).

p.f. (247-249) $^\circ\text{C}$, ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 217.8 (C-3), 183.9 (C-28), 143.8 (C-13), 122.5 (C-12), 60.5, 50.7, 47.1, 46.8, 46.0, 43.7, 41.9, 41.2, 33.9, 33.2, 32.4, 27.9, 27.7, 26.6, 25.9, 25.8, 23.1, 15.2, 14.9, 14.4, 14.1.

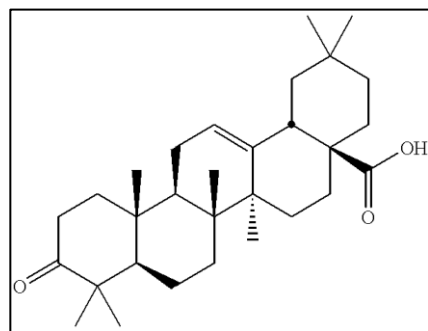


Figura 25. Ácido oleanólico oxidado.

Ácido 3-oxo-olean-12-en-28-oico.

5.4.2. PDC.

Se empleó el procedimiento mencionado en la sección 4.3 y se determinó que los productos de reacción obtenidos usando PDC como oxidante, eran los mismos que al emplear ácido crómico, los cuales se encuentran descritos en la sección anterior.

5.4.3. CuO(II)/SiO₂.

Se utilizaron los procedimientos descritos en las secciones 4.4. y 4.5 en los que se usó calentamiento convencional y microondas para la oxidación del ácido ursólico y oleanólico. Se obtuvo en ambos casos el mismo comportamiento y los mismos productos de reacción al variar la fuente de energía aplicada en la oxidación con CuO(II)/SiO₂, que fueron corroborados a través de cromatografía en capa fina como se observa en la *Figura 26*.

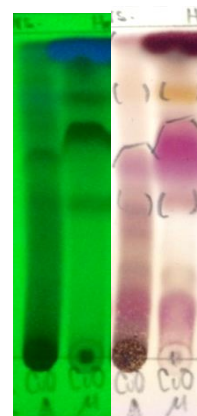
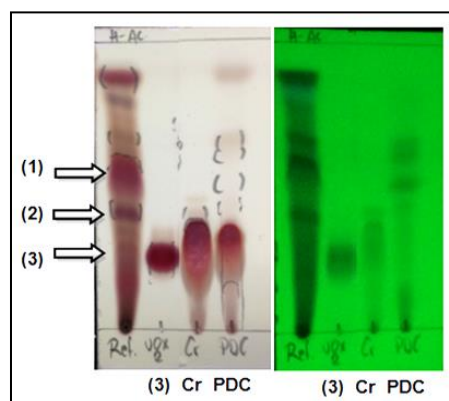


Figura 26. Cromatografía en capa fina donde se muestra de izquierda a derecha los productos de reacción al usar calentamiento convencional y al irradiar con microondas. La señal que se observa más polar que revela en color rosa, es el ácido ursólico sin reaccionar. Eluida en una mezcla de hexano/acetato de etilo 8:2, vistas en luz UV y revelada con sulfato cérico amoniacal.

Debido a que se trabajó con una mezcla de isómeros (ácido ursólico y ácido oleanólico) no se determinó el punto de fusión de los productos de reacción, ya que estarían abatidos. La separación de estos compuestos de forma pura fue difícil, a pesar de lo anterior, se logró identificar tres productos con sus respectivos isómeros (*Figura 27*).

Al comparar los desplazamientos en placa de los compuestos aislados respecto al sistema de referencia constituido por las oxidaciones con PDC y ácido crómico, se determinó que los productos de reacción con CuO(II)/SiO₂ son totalmente distintos (*Figura 27*).

Figura 27. Cromatografía en capa fina donde se muestra los tres productos identificados de la reacción con CuO(II)/SiO₂. De izquierda a derecha se encuentra la referencia del crudo de reacción con CuO(II)/SiO₂, el tercer compuesto aislado, la reacción de oxidación con ácido crómico y por último con PDC. Eluida en una mezcla de hexano/acetato de etilo 8:2, vista en luz UV y revelada con sulfato cérico amoniacal.



Por otro lado, a través de realizar un análisis por tiempos empleando microondas para la oxidación del ácido ursólico y oleanólico con CuO(II)/SiO_2 de esta reacción (Figura 28.), fue posible notar que: a una temperatura de 250°C , si se deja la reacción irradiada por microondas durante un minuto, el producto etiquetado como **(2)**, es mayoritario respecto al **(a)** y al repetir la reacción a un tiempo de 5 minutos, se observa que el compuesto **(a)** incrementa su proporción mientras que la de **(2)** disminuye. El mismo comportamiento fue observado a 295°C y con 1 y 3 minutos de reacción.

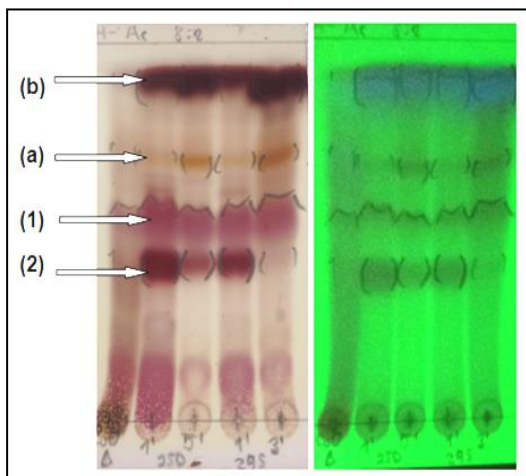


Figura 28. Cromatografía en capa fina donde se muestra el análisis por tiempos al realizar la reacción con CuO(II)/SiO_2 irradiada por microondas. De izquierda a derecha se encuentra la referencia de la reacción con CuO(II)/SiO_2 por calentamiento, la reacción a 250°C por un minuto por microondas, la reacción a 250°C por cinco minutos con por microondas, la reacción a 295°C por un minuto por microondas y la reacción a 295°C por tres minutos por microondas. Eluida en una mezcla de hexano/acetato de etilo 8:2, vista en luz UV y revelada con sulfato cérico amoniacal.

Por lo tanto, dependiendo del compuesto de interés, puede modularse el tiempo de reacción empleando microondas, con la ventaja de que son cortos. Los productos **(1)** y **(2)** fueron aislados aunque no con la suficiente pureza para elucidar una estructura exacta, sin embargo se encontró que en ambos casos se tiene un sistema de dobles ligaduras conjugadas, con la diferencia de que **(2)** no posee un grupo carbonilo, mientras que **(1)** si lo tiene. (Figura 29).

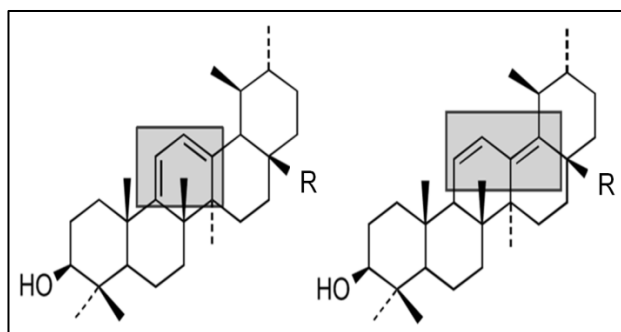


Figura 29. Posibles estructuras. (1) $\text{R} = \text{COOH}$ y (2) $\text{R} = \text{H}$

Se han publicado la obtención de estructuras análogas a éstas usando como oxidante tetrafenil porfirinas de dioxorutenio (VI).^[23] Al comparar ambas rutas sintéticas, es claro que al usar CuO(II)/SiO_2 y microondas como fuente de energía, además de que los tiempos de reacción son mucho menores, es posible recuperar al oxidante para su

posterior reactivación y reutilización. Además de que el impacto ambiental generado con el rutenio, se está reduciendo al mínimo al sustituirlo por CuO(II)/SiO₂.

Respecto al producto **(3)** aislado (*Figura 27.*), se logró aislar lo suficientemente puro para su caracterización y elucidación estructural, la cual se realizó por medio de ¹³C RMN y ¹H RMN.

A continuación se describen los resultados de estos análisis espectroscópicos correspondientes a este tercer compuesto aislado (*Figura 29 y 30.*) de la reacción con CuO(II)/SiO₂ identificado como un (3,17)-β-diol derivado del ácido ursólico^[20]. Ver espectros en anexo sección 8.

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 137.9 (C-13), 127.8 (C-12), 79.0 (C-3), 72.1 (C-17), 60.6 (C-18), 55.2 (C-5), 47.6 (C-9), 41.9 (C-14), 41.5 (C-20), 40.4 (C-22), 39.8 (C-8), 39.3 (C-19), 38.8 (C-1), 38.6 (C-4), 36.9 (C-10), 33.0 (C-7), 32.3 (C-21), 28.4 (C-16), 28.1 (C-23), 27.2 (C-2), 26.0 (C-15), 23.6 (C-11), 23.0 (C-27), 20.7 (C-25), 18.3 (C-6), 17.3 (C-28), 17.1 (C-26), 15.6 (C-24), 15.5 (C-29). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.30 (t, J=3.65, 1H, CH-12), 3.22 (dd, J=4.57 y 10.74, 1H, CH-3), 1.95 (dd, J=3.82 y 11.11, 2H, CH₂-11), 1.72 (dt, J=3.91 y 6.32, 2H, CH₂-22), 0.94 (d, J=5.58, 3H, CH₃-29), 0.82 (d, J=6.44, 3H, CH₃-28), 0.74 (d, J=11.70, 1H, CH-5).

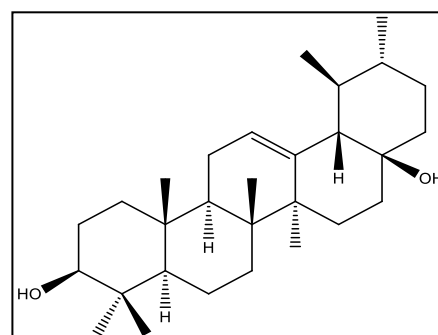


Figura 30. Diol derivado del ácido ursólico.

Así mismo, también fueron identificadas algunas señales que indican la presencia de esta estructura para su isómero derivado de ácido oleanólico.

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 143.2 (C-13), 124.4 (C-12), 58.7 (C-18), 48.7 (C-9), 40.2 (C-22), 39.6 (C-8), 39.1 (C-19), 38.4 (C-1), 37.0 (C-10), 36.8 (C-4), 32.7 (C-7), 30.9 (C-21), 29.7 (C-16), 28.2 (C-23), 27.3 (C-2), 25.5 (C-15), 24.0 (C-11), 17.1 (C-26), 15.3 (C-29).

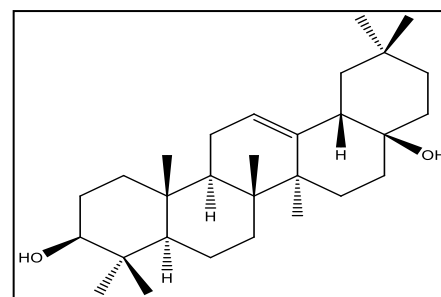


Figura 31. Diol derivado del ácido oleanólico.
3,17-β-dihidroiolean-12-eno.

5.5. Oxidaciones de Esteroles. Colesterol.

El reactivo usado en representación de los esteroides fue el colesterol, el cual se adquirió de manera comercial de marca Aldrich y de pureza ≥ 98 %. Se caracterizó mediante su punto de fusión (**p.f.**), **IR**, ^{13}C RMN, ^1H RMN y **EM**.

- Colesterol (*Figura 32*).

p.f. (147-148) $^{\circ}\text{C}$, **IR** (Sol/ CHCl_3): 3690.26, 2939.24, 2868.94, 1466.87, 1438.04, 1379.95, 1043.04, 1021.81, 956.20, 841.43. ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 140.9 (C-5), 121.8 (C-6), 71.9 (C-3), 56.9 (C-14), 56.4 (C-17), 50.3 (C-9), 42.5 (C-4, C-13), 39.9 (C-12), 39.7 (C-24), 37.4 (C-1), 36.7 (C-10), 36.4 (C-22), 35.9 (C-20), 32.1 (C-7, C-8), 31.8 (C-2), 28.4 (C-16), 28.2 (C-25), 24.5 (C-15), 24.0 (C-23), 22.9 (C-26), 22.7 (C-27), 21.3 (C-11), 19.5 (C-18), 18.9 (C-21), 12.0 (C-19). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.34 (d, $J=5.2$, 1H, CH-6), 3.49 (m, 1H, CH-3), 2.25 (m, 2H, CH_2 -4), 1.00 (s, 3H, CH_3 -19), 0.91 (d, $J=6.5$, 3H, CH_3 -21), 0.87 (d, $J=1.3$, 3H, CH_3 -26), 0.85 (d, $J=1.2$, 3H, CH_3 -27), 0.67 (s, 3H, CH_3 -18). **EM** m/z (FAB $^+$): 369.

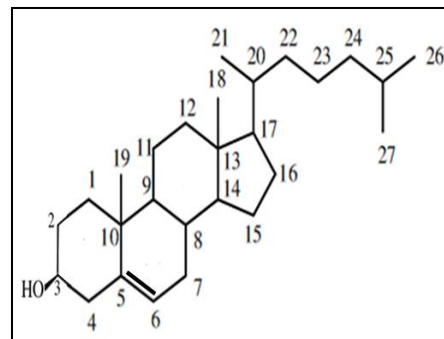


Figura 32. Colesterol.

5-cholesten-3 β -ol.

5.5.1. Ácido Crómico.

Se utilizó el procedimiento en la *sección 4.2*. y de este modo se logró aislar mayoritariamente *colest-4-en-3,6-diona*. Esto se debe a que el agente oxidante es muy fuerte y reacciona con gran velocidad, por lo que una vez oxidado el grupo hidroxilo del colesterol, se obtiene una mezcla de isómeros (3 y 4, *Figura 33*), del cual solo uno de ellos se continúa oxidando hasta obtener el producto dicarbonílico (2, *Figura 33*).^[10] El mecanismo de reacción se encuentra en la *Figura 7, sección 1.2.1*. Se purificó mediante cromatografía en columna y se caracterizó mediante su punto de fusión (**p.f.**), ^{13}C RMN y ^1H RMN.

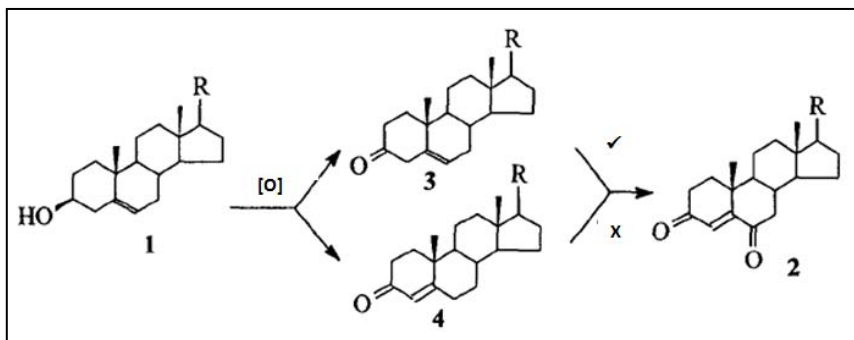


Figura 33. Ruta de oxidación del colesterol.

- (1) Colesterol.
- (2) Colest-4-en-3,6-diona.
- (3) Colest-5-en-3-ona.
- (4) Colest-4-en-3-ona

A continuación se muestran los datos espectroscópicos y la estructura del producto mayoritario obtenido.

- Colesterol Oxidado (Figura 34).

p.f. (114-116)°C, ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 202.5 (C-6), 199.7 (C-3), 161.2 (C-5), 125.6 (C-4), 56.7 (C-14), 56.0 (C-17), 51.1 (C-8), 46.9 (C-7), 42.7 (C-13), 39.9 (C-12), 39.6 (C-24), 39.3 (C-10), 36.2 (C-22), 35.8 (C-20), 35.7 (C-9), 34.4 (C-1), 34.1 (C-2), 28.2 (C-16, C-25), 24.1 (C-15), 23.9 (C-23), 22.9 (C-27), 22.7 (C-26), 21.0 (C-11), 18.8 (C-21), 17.7 (C-19), 12.0 (C-18). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.17 (s, 1H, CH-4), 1.16 (s, 3H, CH_3 -19), 0.91 (d, $J=1.5$, 3H, CH_3 -27), 0.85 (d, $J=1.5$, 3H, CH_3 -26), 0.71 (s, 3H, CH-18).

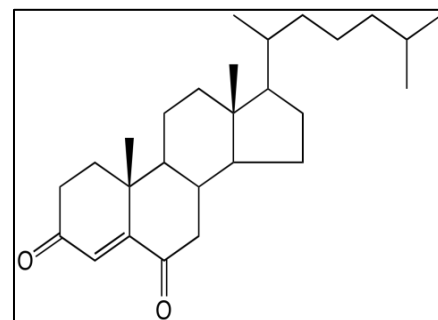


Figura 34. Colesterol Oxidado.
Colest-4-en-3,6-diona.

5.5.2. PDC.

Usando el procedimiento de la sección 4.3. se encontró que al usar un agente oxidante menos fuerte que el ácido crómico, el producto mayoritario que inicialmente se forma es el *colest-5-en-3-ona*, pero conforme transcurre el tiempo de reacción, también se forman el *colest-4-en-3-ona* en menor proporción y *colest-4-en-3,6-diona*.

Se purificó mediante cromatografía en columna y se caracterizó mediante su punto de fusión (**p.f.**), ^{13}C RMN y ^1H RMN. A continuación se muestran los datos espectroscópicos y la estructura del producto obtenido.

- Colesterol Oxidado (*Figura 35*).

p.f. (118-121)°C, ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 210.3 (C-3), 138.8 (C-5), 123.0 (C-6), 56.8 (C-14), 56.3 (C-17), 49.3 (C-9), 48.5 (C-4), 42.6 (C-13), 39.9 (C-12), 39.7 (C-24), 37.8 (C-10), 37.0 (C-2), 36.3 (C-22), 35.9 (C-20), 32.1 (C-1), 31.9 (C-7, C-8), 28.4 (C-25), 28.2 (C-15), 24.4 (C-16), 23.9 (C-23), 22.9 (C-26), 22.7 (C-27), 21.5 (C-11), 19.3 (C-21), 18.9 (C-19), 12.1 (C-18). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.33 (m, 1H, CH-6), 1.17 (s, 3H, CH_3 -19), 0.91 (d, $J=1.5$, 3H, CH_3 -26), 0.85 (d, $J=1.5$, 3H, CH_3 -27), 0.70 (s, 3H, CH_3 -18).

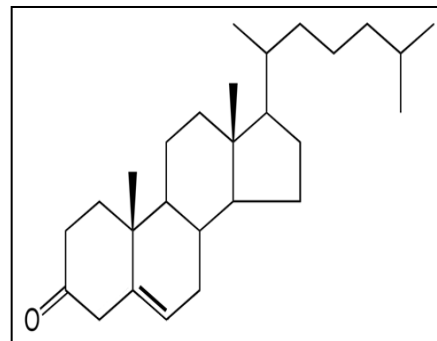


Figura 35. Colesterol Oxidado.

Colest-5-en-3-ona.

5.5.3. $\text{CuO(II)}/\text{SiO}_2$.

Se utilizaron los procedimientos descritos en las *secciones 4.4.* y *4.5* en los que se usó calentamiento convencional y microondas para la oxidación de colesterol. Se obtuvo en ambos casos el mismo comportamiento y los mismos productos de reacción al variar la fuente de energía aplicada en la oxidación con $\text{CuO(II)}/\text{SiO}_2$, que fueron corroborados a través de cromatografía en capa fina como se observa en la *Figura 36*.

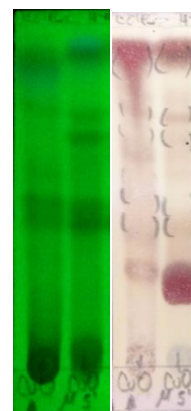


Figura 36. Cromatografía en capa fina donde se muestra de izquierda a derecha los productos de reacción al usar calentamiento convencional y al irradiar con microondas. La señal que se observa más polar que revela en color café, es el colesterol sin reaccionar. Eluida en una mezcla de hexano/acetato de etilo 8:2, vista en luz UV y revelada con sulfato cérico amoniacal.

Como resultado, fue obtenido y aislado mayoritariamente un producto de características poco polares, no observable bajo luz UV y que revela del mismo color que el colesterol como puede observarse en la *Figura 36*. De igual modo su cristalización fue en forma de agujas muy finas color blanco (al igual que la materia prima).

Al comparar los desplazamientos en placa respecto al sistema de referencia constituido por las oxidaciones con PDC y ácido crómico, se determinó que si bien si es obtenido

el *colest-4-en-3,6-diona*, el producto mayoritario de oxidación con CuO(II)/SiO_2 no es el esperado (*Figura 37*).

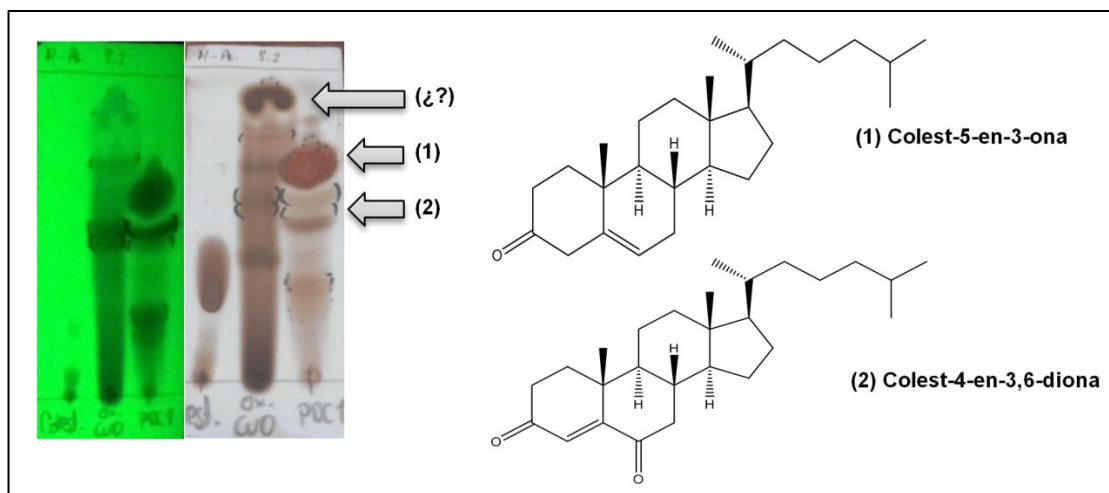


Figura 37. Cromatografía en capa fina donde se muestra de izquierda a derecha la materia prima (colesterol), los productos de reacción al usar CuO(II)/SiO_2 y los productos de reacción al usar PDC en el que también se encuentra el obtenido con ácido crómico. Eluida en una mezcla de hexano/acetato de etilo 8:2, vista en luz UV y revelada con sulfato cérico amoniacal.

Los análisis espectroscópicos del producto de oxidación con CuO(II)/SiO_2 se muestran a continuación. *Ver espectros en anexo sección 8.*

p.f. (194-195) $^{\circ}\text{C}$, **IR** (Sol/ CHCl_3): 3690.26, 2938.79, 2868.33, 1602.78, 1467.37, 1378.42, 1337.94, 1191.66, 1079.05, 958.41, 841.66. **^{13}C RMN** (75 MHz, CDCl_3) δ : 141.5 (C-5), 121.5 (C-6), 76.6 (C-3), 56.9 (C-14), 56.4 (C-17), 50.5 (C-9), 42.5 (C-4), 40.3 (C-13), 40.0 (C-12), 39.7 (C-24), 37.6 (C-1), 37.1 (C-10), 36.4 (C-22), 35.9 (C-20), 32.1 (C-7, C-8), 29.6 (C-2), 28.4 (C-16), 25.2 (C-25), 24.5 (C-15), 24.0 (C-23), 22.9 (C-26), 22.7 (C-27), 21.3 (C-11), 19.6 (C-18), 18.9 (C-21), 12.0 (C-19). **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.33 (d, $J=5.2$, 1H, CH-6), 3.28 (tt, $J=10.9$, 4.5, 1H, CH-3), 2.26 (m, 2H, CH_2 -4), 0.99 (s, 3H, CH_3 -19), 0.91 (d, $J=6.5$, 3H, CH_3 -21), 0.88 (d, $J=1.3$, 3H, CH_3 -26), 0.85 (d, $J=1.2$, 3H, CH_3 -27), 0.67 (s, 3H, CH_3 -18).

Debido a la ausencia en el espectro de ^{13}C RMN de un grupo carbonilo y a la presencia de una base oxigenada de un alcohol, se pensó la posibilidad de tener como producto la isomerización de la doble ligadura o un epímero (*Figura 38*).

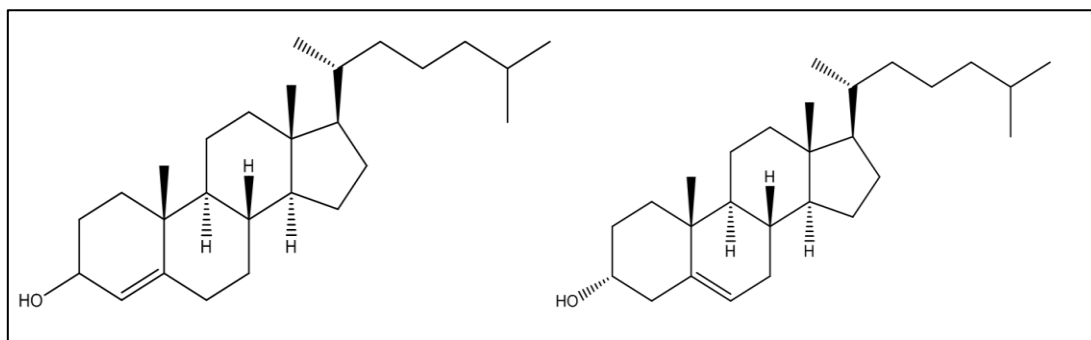


Figura 38. Colest-4-en-3 β -ol y epicolesterol. Isómeros de colesterol.

Con esa suposición, se intentó llevar a cabo una acetilación del grupo hidroxilo y nuevamente la oxidación con PDC, pero ambas reacciones resultaron sin éxito. Además de que con esa premisa no era posible explicar tal diferencia en sus propiedades físicas (p.f y polaridad), estas estructuras fueron descartadas.

Por último, se realizó una espectrometría de masas, la cual mostró un ión molecular m/z : 754. Por lo que al ser casi el doble de lo esperado, se propuso que la identidad de este compuesto desconocido es el éter simétrico del colesterol (Figura 39.):

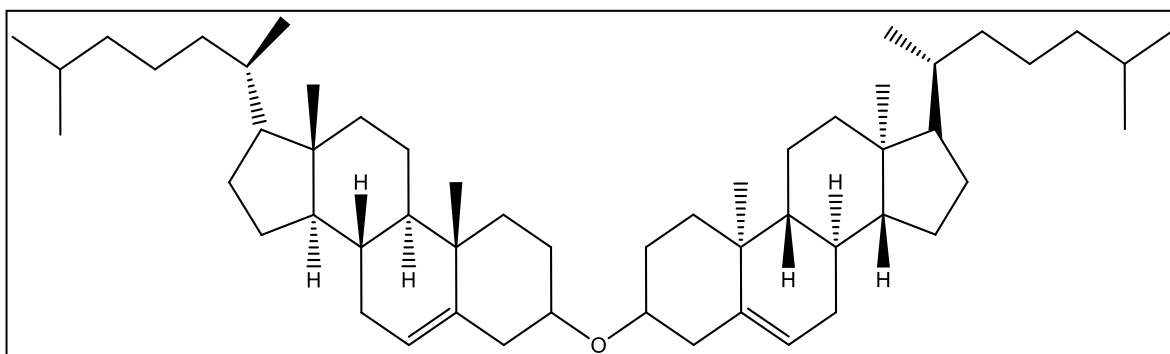


Figura 39. Eter simétrico de colesterol. Dicolesteril éter.

Esta estructura, justifica satisfactoriamente las diferencias tan marcadas entre el colesterol y el producto de reacción (como punto de fusión y polaridad) y similitudes (señales en los espectros de ^{13}C RMN y ^1H RMN), el hecho de que no procediera la reacción de acetilación ni su oxidación con PDC.

Al indagar más en la literatura sobre este compuesto, fue posible confirmar su identidad así como la propuesta de una posible ruta de formación para este producto que fue obtenido a través de una oxidación electroquímica (Figura 40).^[22]

Esta reacción es bastante sorprendente ya que los alcoholes secundarios suelen oxidarse a las correspondientes cetonas. La razón más probable para tal curso inusual de reacción es la presencia del doble enlace entre el C₅ y C₆.

Como puede observarse en la *Figura 40*, la formación de este producto involucra como primer paso la abstracción de un electrón del átomo de oxígeno del colesterol para así formar un catión-radical.

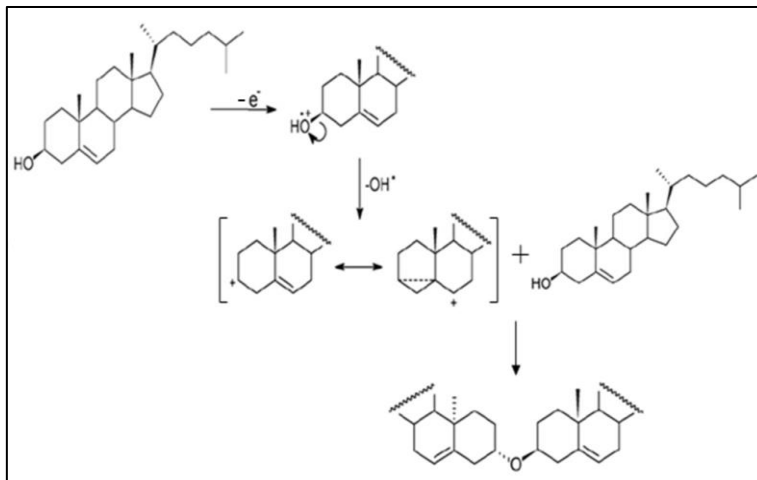


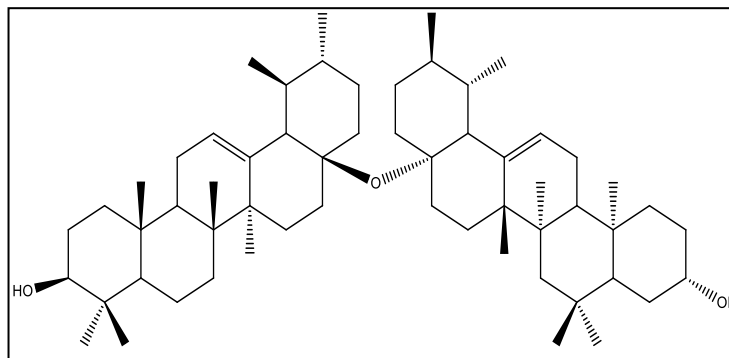
Figura 40. Mecanismo de reacción probable para la obtención de dicolesteril éter propuesta [22].

A continuación existe una ruptura heterolítica del enlace simple C-O asistido por los electrones π del doble enlace,

originando un carbocatión no clásico. Por último el átomo de oxígeno de una segunda molécula de colesterol actúa como nucleófilo sobre la carga positiva para así formar el éter simétrico.

Retomando el caso del ácido ursólico, se hace una analogía con el éter simétrico del colesterol y por sus mismas características de polaridad y por el doble enlace cercano al grupo hidroxilo que se encontró en el *(3,17)- β -diol* derivado del ácido ursólico, se propone que de igual manera se forma un éter simétrico (*Figura 41.*), cuyo factor de retención puede ser observado en la *Figura 28*. etiquetado como producto **(b)**, el cual aún se encuentra en estudio.

Figura 41. éter simétrico propuesto derivado del (3,17)- β -diol del ácido ursólico.



Molecular Weight: 839.37

5.6. Regeneración de CuO(II)/SiO₂.

Como ya se mencionó anteriormente, una vez usado el CuO(II)/SiO₂ pasa de un color verde oscuro a un color negro, que en algunos ensayos con microondas, fue posible observar destellos de color rojo correspondientes al desprendimiento de CuO(I) de la sílica gel. Es por esto que dicho cambio de color puede explicarse por el cambio en el estado de oxidación del cobre al pasar de una especie oxidada (Cu²⁺) a una reducida (Cu⁺) como resultado de una reacción redox.

Por lo anterior, como método de regeneración del CuO(II)/SiO₂, se optó por someter la muestra a un tratamiento térmico en una mufla a 450°C durante 4.5 horas en presencia del oxígeno del aire, con el fin de recuperar el CuO(II) y eliminar cualquier resto de materia orgánica adherido al soporte.

Como resultado, no apareció un cambio físico ya que la coloración del material continuó siendo negro (Figura 42). Se realizó una segunda prueba a manera de reutilizarlo como oxidante con los productos naturales, fue favorable encontrar que la reacción procedía y con el mismo comportamiento antes observado.



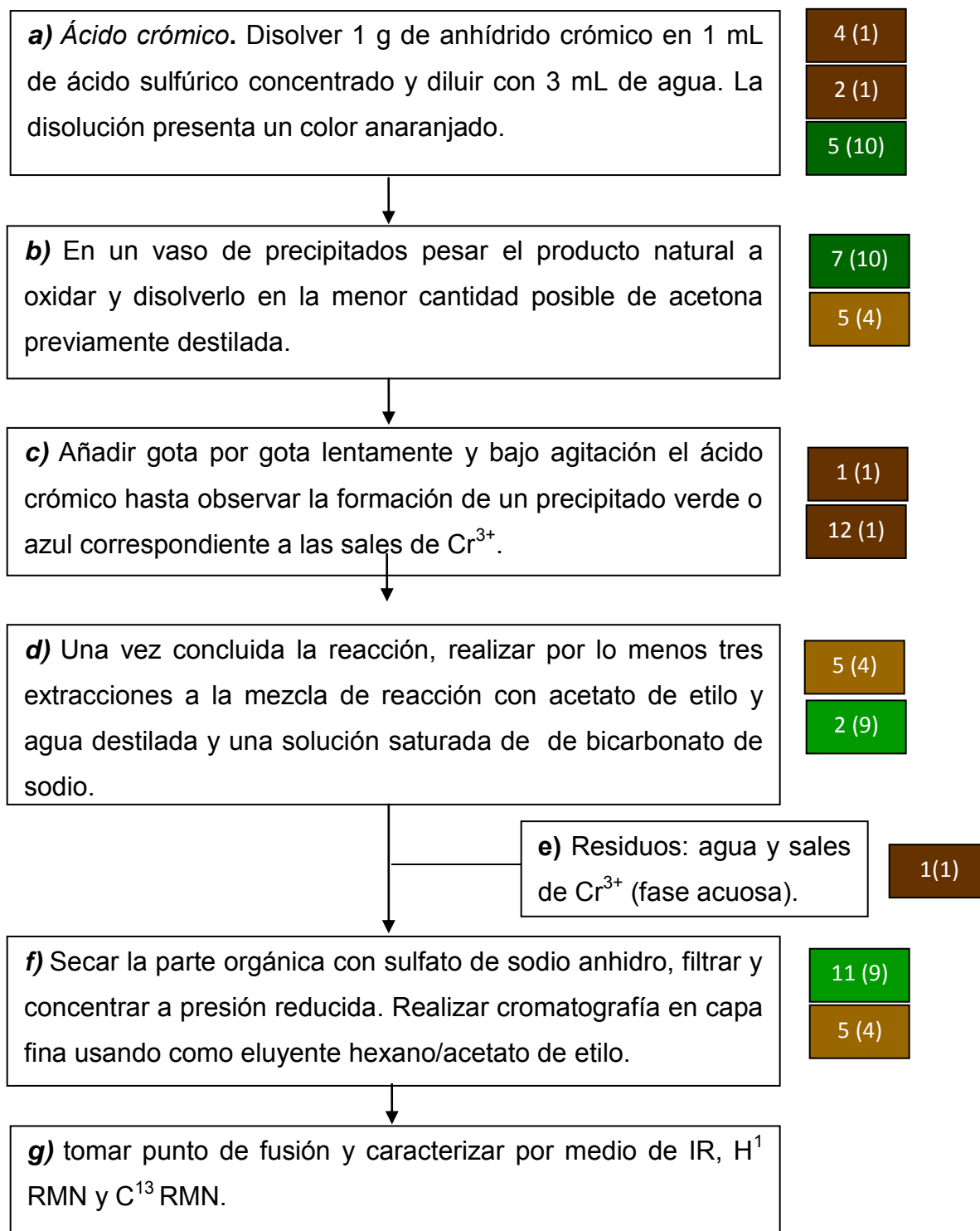
Figura 42. CuO(II)/SiO₂ regenerado.

La desventaja encontrada fue que se obtuvo una notoria pérdida de actividad ya que en las condiciones de reacción determinadas para cada oxidación, se obtuvieron rendimientos inferiores. Por lo tanto se debía usar una mayor cantidad del soporte o un mayor tiempo de reacción para igualar resultados.

Una posible explicación a estos resultados es que además del cambio de oxidación en el CuO(II)/SiO₂, también exista un cambio en el arreglo cristalino y por tanto en la forma en que el cobre interactúa con la sílica de tal modo que le confiera una mayor estabilidad y por lo tanto lo haga menos reactivo.

5.7. Calificación de los métodos de oxidación.

- Oxidación con Ácido Crómico.

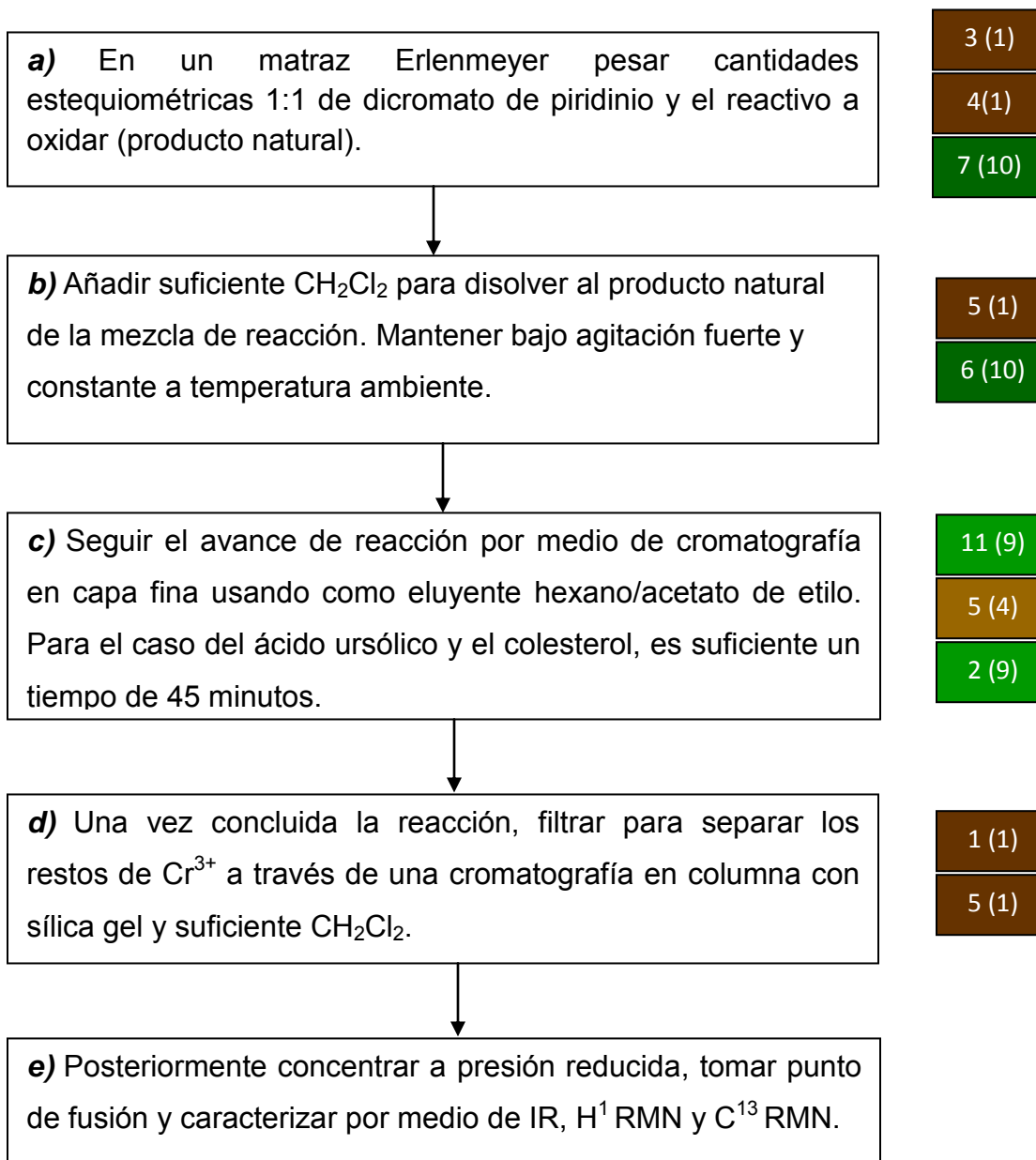


La calificación del proceso en general es **5** de lo que se puede considerar como una transición de verde a café.

Paso del proceso	Justificación de calificaciones
a)	En la preparación del ácido crómico, dado que se trabaja con sustancias altamente contaminantes como especies de cromo y peligrosas como ácido sulfúrico concentrado, recibe una calificación baja respecto a los principios 3 y 4. Al usar agua como disolvente, se le asigna una calificación totalmente verde en el principio 5.
b)	Dado que se ocupan productos naturales como materia prima, se consideran como renovables y recibe una calificación totalmente verde en el principio 7. El disolvente empleado no es el preferible por lo que en el principio 5 recibe una calificación ligeramente café.
c)	Se genera un residuo sumamente contaminante de cromo, lo que es totalmente café respecto a los principios 1 y 12.
d)	La reacción presenta una gran economía atómica por lo que en el principio 2 tiene calificación alta. Aunque bien se utiliza agua entre los disolventes, no es el único. Por lo que en el principio 5 se tiene una calificación ligeramente café.
e)	Se recuperan en la fase acuosa más residuos de cromo por lo que es totalmente café respecto al primer principio.
f)	El seguimiento de la reacción se lleva a cabo por cromatografía en capa fina, lo cual representa un gran acercamiento verde respecto al principio 11. La mezcla de disolventes para eluir la placa de cromatografía es ligeramente café en el principio 5 por el uso de hexano.
g)	No se considera dentro de la calificación.

Tabla 2. Análisis de calificaciones por cada parte del proceso. Oxidación con ácido crómico.

- Oxidación con PDC.

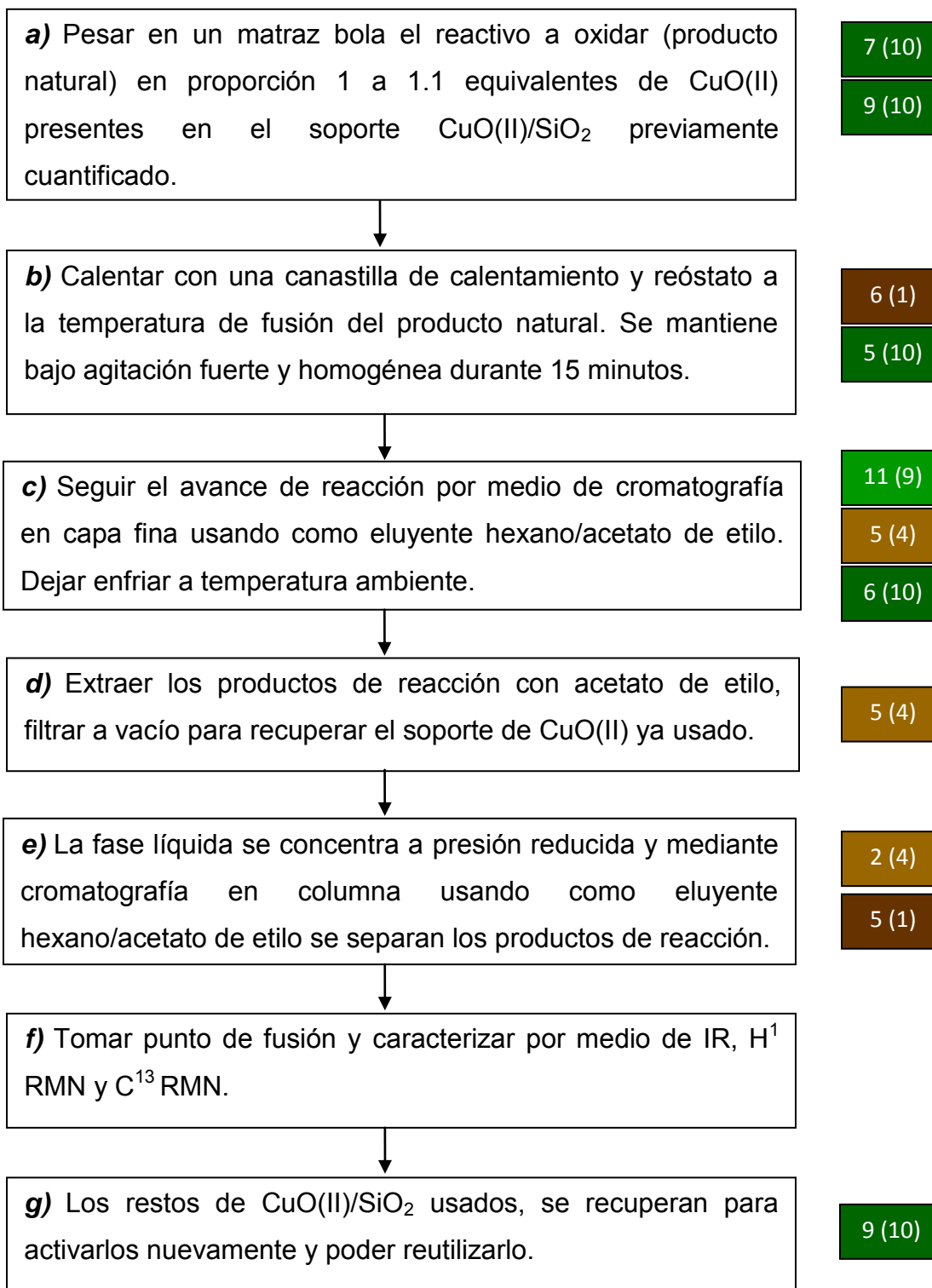


La calificación del proceso en general es 5 de lo que se puede considerar como una transición de verde a café.

Paso del proceso	Justificación de calificaciones
a)	Al trabajar con un oxidante altamente contaminante y tóxico como el dicromato de piridinio, recibe una calificación baja respecto a los principios 3 y 4. Dado que se ocupan productos naturales como materia prima, se consideran como renovables y recibe una calificación totalmente verde en el principio 7.
b)	El disolvente empleado es considerado totalmente café, por lo que en el principio 5 se le asigna una calificación baja. Al trabajar a temperatura ambiente, en el principio 6 se le da una evaluación totalmente verde.
c)	La reacción presenta una gran economía atómica por lo que en el principio 2 tiene calificación alta. El seguimiento de la reacción se lleva a cabo por cromatografía en capa fina lo cual representa un gran acercamiento verde respecto al principio 11. La mezcla de disolventes para eluir la placa de cromatografía es ligeramente café en el principio 5 por el uso de hexano.
d)	Se recuperan por filtración los residuos de cromo, por lo que es totalmente café respecto al primer principio. Al emplear aún más cantidad de CH_2Cl_2 como disolvente, se asigna una calificación totalmente café al principio 5.
e)	No se considera dentro de la calificación.

Tabla 3. Análisis del calificaciones por cada parte del proceso. Oxidación con PDC.

- Oxidación con CuO(II)/SiO₂ por Calentamiento.

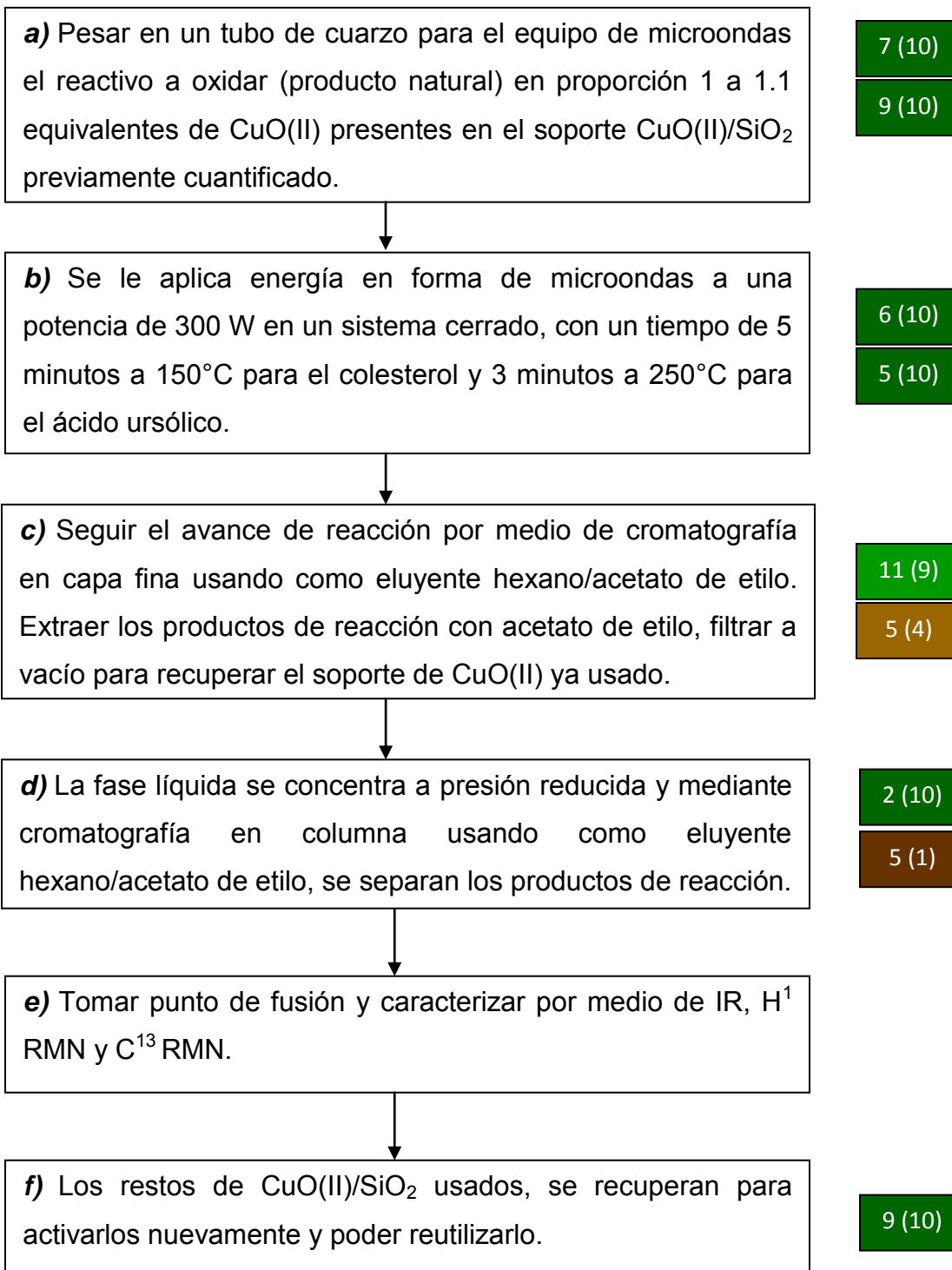


La calificación del proceso en general es de **7** lo que se puede considerar como un buen acercamiento verde.

Paso del proceso	Justificación de calificaciones
a)	Debido a que se ocupan productos naturales como materia prima, se consideran como renovables y recibe una calificación totalmente verde en el principio 7, ya que el agente oxidante es selectivo y recuperable, también obtiene una calificación totalmente verde en el principio 9.
b)	El calentamiento es realizado ocupando una canastilla, se calificó con un valor muy bajo ya que la energía emitida no es totalmente utilizada por la reacción. Ya que no se emplean disolventes, recibe una calificación de 10 en relación al principio 5.
c)	El seguimiento de la reacción se lleva a cabo por cromatografía en capa fina lo cual representa un gran acercamiento verde respecto al principio 11. La mezcla de disolventes para eluir la placa de cromatografía es ligeramente café en el principio 5 por el uso de hexano. El enfriamiento se realiza a temperatura ambiente por lo que este paso es adecuado evaluarlo como totalmente verde.
d)	El acetato de etilo no es considerado como un disolvente ideal en la química verde por lo que se califica respecto al principio 5 como ligeramente café.
e)	La economía atómica de la reacción no es muy alta por lo que se evalúa como ligeramente café en cuanto al principio 2. Por los disolventes usados y la cantidad que se utiliza para su purificación, se le asigna una calificación totalmente café.
f)	No se considera dentro de la calificación.
g)	Ya que el agente oxidante puede recuperarse y es posible su reutilización, se le asigna una calificación totalmente verde respecto al principio 9.

Tabla 4. Análisis de las calificaciones por cada parte del proceso. Oxidación con CuO(II)/SiO_2 por calentamiento.

- Oxidación con CuO(II)/SiO₂ por Microondas.



La calificación del proceso en general es de **8** lo que se puede considerar como un muy buen acercamiento verde.

Paso del proceso	Justificación de calificaciones
a)	Debido a que se ocupan productos naturales como materia prima, se consideran como renovables y recibe una calificación totalmente verde en el principio 7 y ya que el agente oxidante es selectivo y recuperable, también obtiene una calificación totalmente verde en el principio 9.
b)	La reacción procede gracias a la irradiación de microondas, se calificó con un valor totalmente verde debido a que la energía es completamente utilizada por la reacción. Ya que no se emplean disolventes, recibe una calificación de 10 en relación al principio 5. Los tiempos de reacción son notoriamente mejorados.
c)	El seguimiento de la reacción se lleva a cabo por cromatografía en placa fina lo cual representa un gran acercamiento verde respecto al principio 11. La mezcla de disolventes para eluir la placa de cromatografía es ligeramente café, además el acetato de etilo no es considerado como un disolvente ideal en la química verde por lo que se califica respecto al principio 5 como ligeramente café.
d)	Propicia una mayor selectividad en las reacciones por lo que se evalúa como totalmente verde en cuanto al principio 2. Por los disolventes usados y la cantidad que se utiliza para su purificación, se le asigna una calificación totalmente café.
e)	No se considera dentro de la calificación.
f)	Ya que el agente oxidante puede recuperarse y es posible su reutilización, se le asigna una calificación totalmente verde respecto al principio 9.

Tabla 5. Análisis de calificaciones por cada parte del proceso. Oxidación con CuO(II)/SiO_2 por microondas.



Al comparar las evaluaciones obtenidas de todos los métodos de oxidación, las técnicas menos amigables con el medio ambiente (con calificación de 5) son las convencionales que utilizan cromo. Sin embargo presentan altos rendimientos y gran economía atómica.

Por otro lado, las reacciones realizadas con CuO(II)/SiO_2 logran un mayor acercamiento verde. Este método, presenta ventajas ya que permite emplear diferentes fuentes de energía para proceder, ya sea por calentamiento o irradiado con microondas. Es posible distinguir una mayor selectividad de productos diferentes a los de oxidación correspondientes con reactivos de cromo.

6. Conclusiones

Las reacciones de oxidación con CuO(II) son difíciles de trabajar ya que su recuperación mediante una filtración es poco viable debido al tamaño tan pequeño de partícula, aún con celita como filtroayuda.

Se logró preparar el soporte de CuO(II)/SiO₂ así como su cuantificación, esta última es importante para llevar un control confiable en los cálculos estequiométricos de las reacciones. Dicho soporte también facilita su manipulación ya que puede separarse fácilmente del medio de reacción, por filtración.

La oxidación de colesterol con CuO(II)/SiO₂ genera productos de oxidación con alta selectividad hacia la formación de un éter simétrico. Para el caso de la mezcla de ácido ursólico y oleanólico también se obtiene preferentemente un producto menos polar, que aún se encuentra en estudio.

Es necesario un sistema de referencia de los productos de oxidación empleando métodos convencionales, ya que sirve para comparar los resultados obtenidos con el nuevo método desarrollado y determinar si los productos eran iguales a los de oxidación con reactivos de cromo.

Las reacciones de oxidación de ácido ursólico y colesterol con CuO(II)/SiO₂ proceden sin ayuda de disolventes a través de calentamiento convencional y por irradiación con microondas de manera cuantitativa y reproducible.

Las reacciones de los productos naturales con CuO(II)/SiO₂ como oxidante y microondas, además de llevarse a cabo en tiempos de reacción cortos, también permitieron observar en el caso de la mezcla de ácido ursólico y oleanólico la formación de un producto a costa de otro y la posibilidad de modular el tiempo de reacción para obtener mayoritariamente el que se desee para su estudio.

Como aportación novedosa se tiene que el uso de CuO(II)/SiO₂ permitió obtener derivados del ácido ursólico con un sistema de dobles ligaduras conjugadas análogo a los obtenidos con tetrafenil porfirinas de dioxorutenio (VI). Al comparar estas dos rutas sintéticas, el soporte de CuO(II) resulta ser más barato, sencillo de trabajar, amigable con el medio ambiente y además reutilizable.



Se optimizaron las condiciones de reacción usando CuO(II)/SiO_2 para cada producto natural. También se consiguió su caracterización por medio de técnicas espectroscópicas (^{13}C RMN, ^1H RMN, IR) y de acuerdo a sus propiedades físicas como punto de fusión.

Se realizó la calificación de cada método según su acercamiento que tienen con respecto a la Química Verde, logrando una notable mejora con la reacción propuesta y en especial al usar radiación de microondas como fuente de energía.

Se diseñó una nueva metodología de reacciones de oxidación que al ser comparada con oxidantes como el ácido crómico y PDC, tiene un mayor acercamiento “verde”. Además se logró minimizar los riesgos de accidentes y toxicidades en el laboratorio.

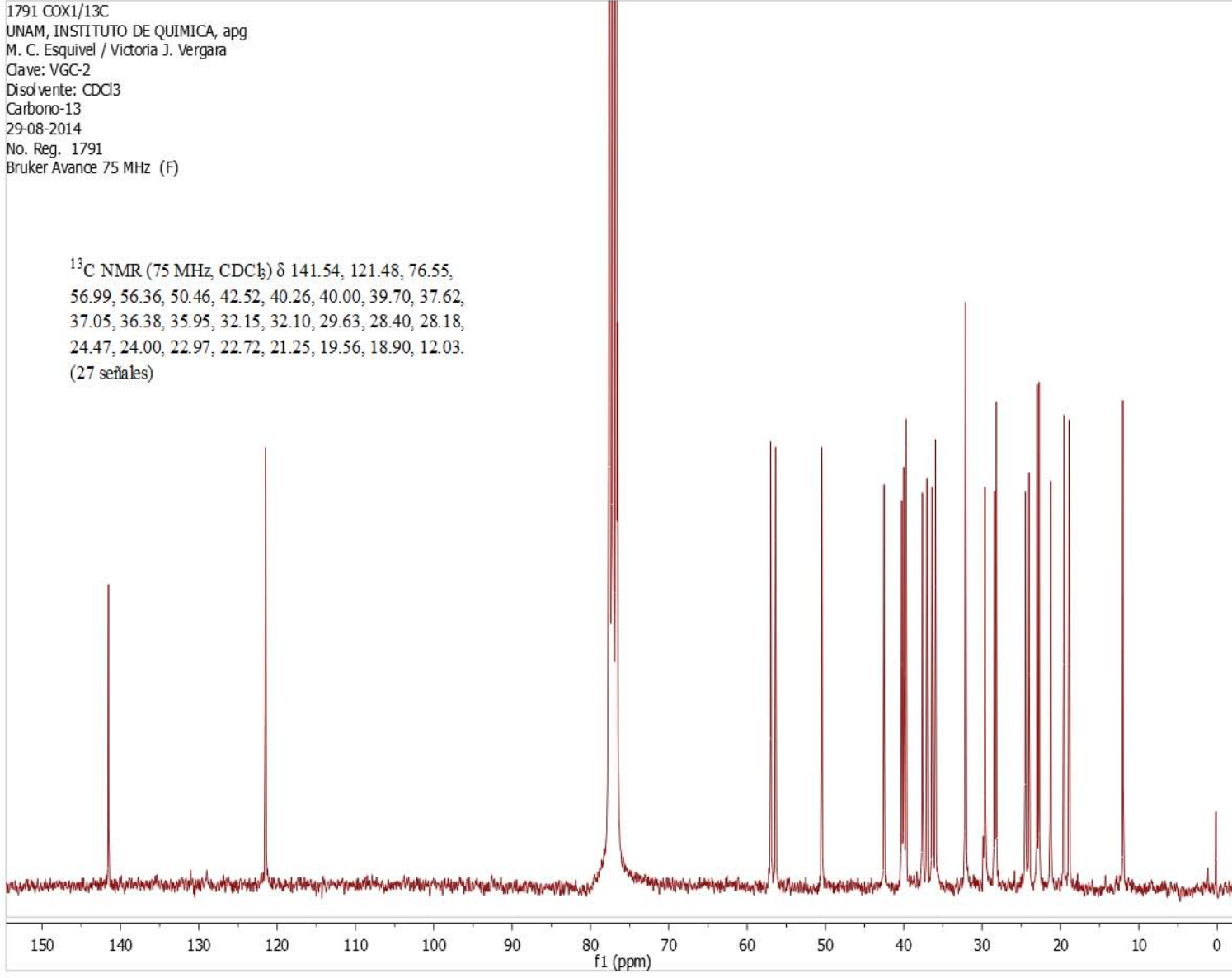
Una vez usado el CuO(II)/SiO_2 , fue posible regenerarlo mediante el tratamiento térmico a 450°C en presencia de aire el cual puede ser reutilizado, aunque con una disminución en su actividad.

7. Referencias

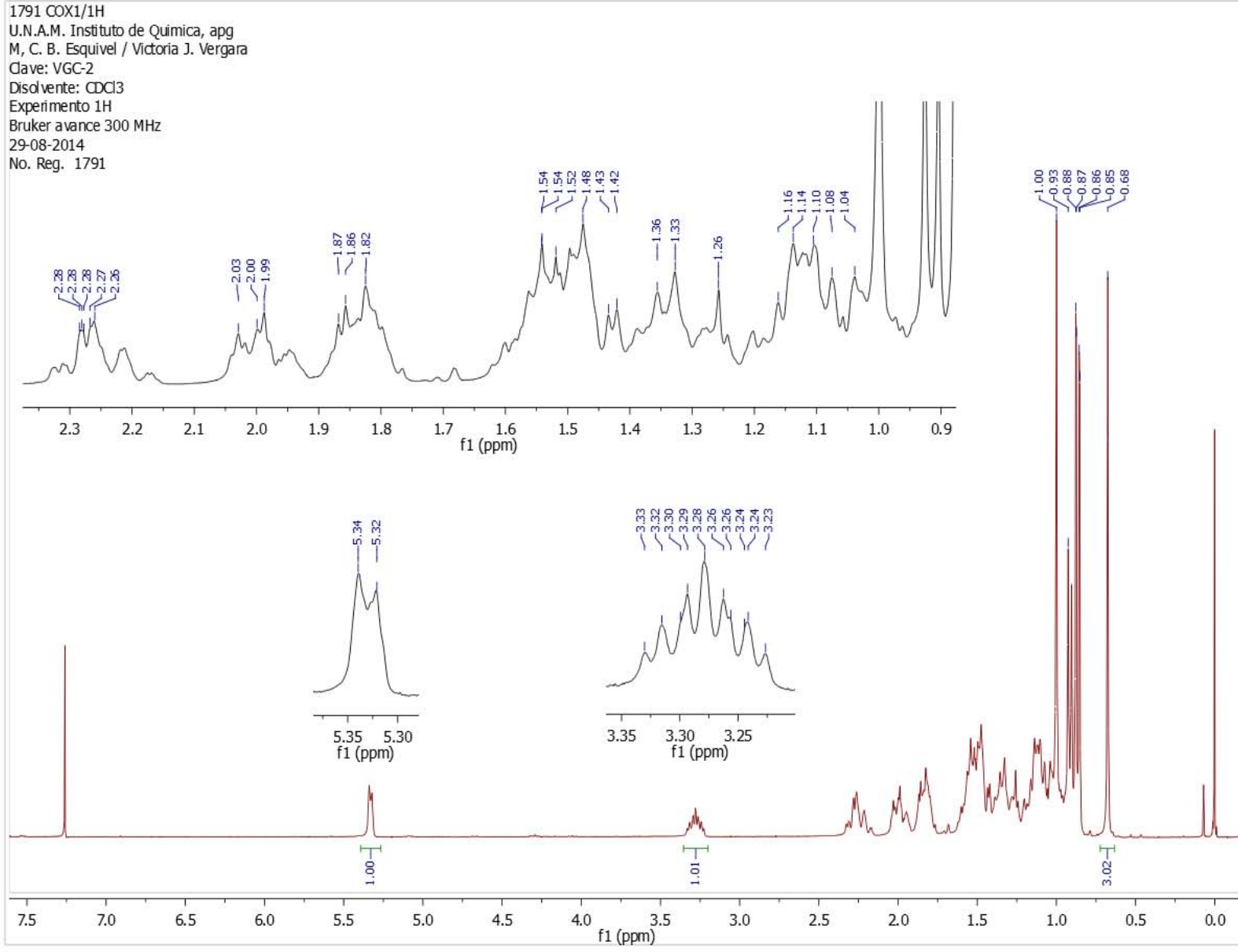
- [1] Meléndez Pizarro, Carmen, Camacho Dávila Alejandro A., *Química verde, la química del nuevo milenio*, revista *Synthesis*, (45), enero-marzo, 2008.
- [2] Anastas, P. T.; Warner J.C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, 1998.
- [3] Reyes-Sánchez, L.B. *Aporte de la química verde a la construcción de una ciencia socialmente responsable*; *Educación química*, 23(2), 222-229, 2012.
- [4] McDonough, W. 1998. *The next industrial revolution. The Atlantic Monthly* 282(4): 82-92.
- [5] www.epa.gov/greenchemistry (consultada por última vez 30 octubre, 2014).
- [6] <http://www.acs.org/content/acs/en/greenchemistry/what-is-green-chemistry/principles/12-principles-of-green-chemistry.html> (consultada por última vez 11 noviembre, 2014)
- [7] Morales Galicia, M. L. et al. *¿Qué tan verde es un experimento?*, *Educación química*, 22(3), 240-248, 2011.
- [8] John, McMurry. *Química orgánica. Thomson Learning*. 6ª Edición 2004. Pág. 332-334.
- [9] L.G. Wade, Jr. *Química Orgánica Vol. I-II. Pearson*. 7ª Edición, 2011. Pág. 62, 70 y 447-451.
- [10] Sheng-Hui Li and Tong-Shuang Li. *Steroidal 5-en-3-ones, intermediates of the transformation of steroidal 5-en-3 β -ols to steroidal 4-en-3,6-diones oxidized by pyridinium dichromate and pyridinium chlorochromate. Elsevier Steroids*. vol. 63, 76-79, 1998.
- [11] Jorge Medina-Valtierra, et al. *Oxidación de ciclohexano sobre películas de CuO depositado químicamente en fibra de vidrio. Revista Mexicana de Ingeniería Química Vol. 2 (2003) 21-28*.
- [12] T. Punniyamurthy , Laxmidhar Rout. Recent advances in copper-catalyzed oxidation of organic compounds. *Coordination Chemistry Reviews* 252 (2008) 134–154.

- [13] Suzy A. Selim. Ham Dy A. *The effect of impregnation conditions on the surface structure of silica supported CuO catalysts. Thermochemica Acta., Vol. 45 (1981) 349-360.*
- [14] Zhenlü Wang, Qingsheng Liu. *Surface structure and catalytic behavior of silica-supported copper catalysts prepared by impregnation and sol-gel methods. Applied Catalysis A: General 239 (2003) 87-94*
- [15] Federica Zaccheria, Nasrin I. Shaikh. *New Concepts in Solid Acid Catalysis: Some Opportunities Offered by Dispersed Copper Oxide. Top Catal. (2014) 57:1085-1093*
- [16] Harris D., *Análisis químico cuntitativo. Reverté. 2ª edición, 1999, Págs. 461-464.*
- [17] Skoog. Holler. Neiman. *Principios de análisis instrumental. Mc. Graw Hill. 5ª Edición 2001. Págs. 16-19 y 691-729.*
- [18] Leland J. Cseke et al. *Natural products from plants. Taylor & Francis Group. 2ª Edición 2006. Págs. 10-12 y 17-18.*
- [19] Paul M. Dewick. *Medicinal Natural Products A Biosynthetic Approach. Wiley. 3ª Edición 2009. Págs. 241,243, 247, 248 y 251.*
- [20] S. Benyahia, et. al. *Cladocalol, a pentacyclic 28-nor-triterpene from Eucalyptus cladocalyx with cytotoxic activity. Phytochemistry., Vol. 66 (2005) 627-632.*
- [21] J. Sidana, et. al. *Terpenoidal constituents of Eucalyptus loxophleba ssp. Lissophloia. Pharmaceutical Bology. 50(7): 823.827.*
- [22] J. Kowalski, et. al. *Unusual electrochemical oxidation of cholesterol. Steroids Vol. 73 (2008) 543-548.*
- [23] Katsunori Tanaka. *Auxiliary-directed oxidation of ursolic acid by 'Ru'-porphyrins: chemical modulation of cytotoxicity against tumor cell lines. Tetrahedron Letters 53 (2012) 1756-1759.*

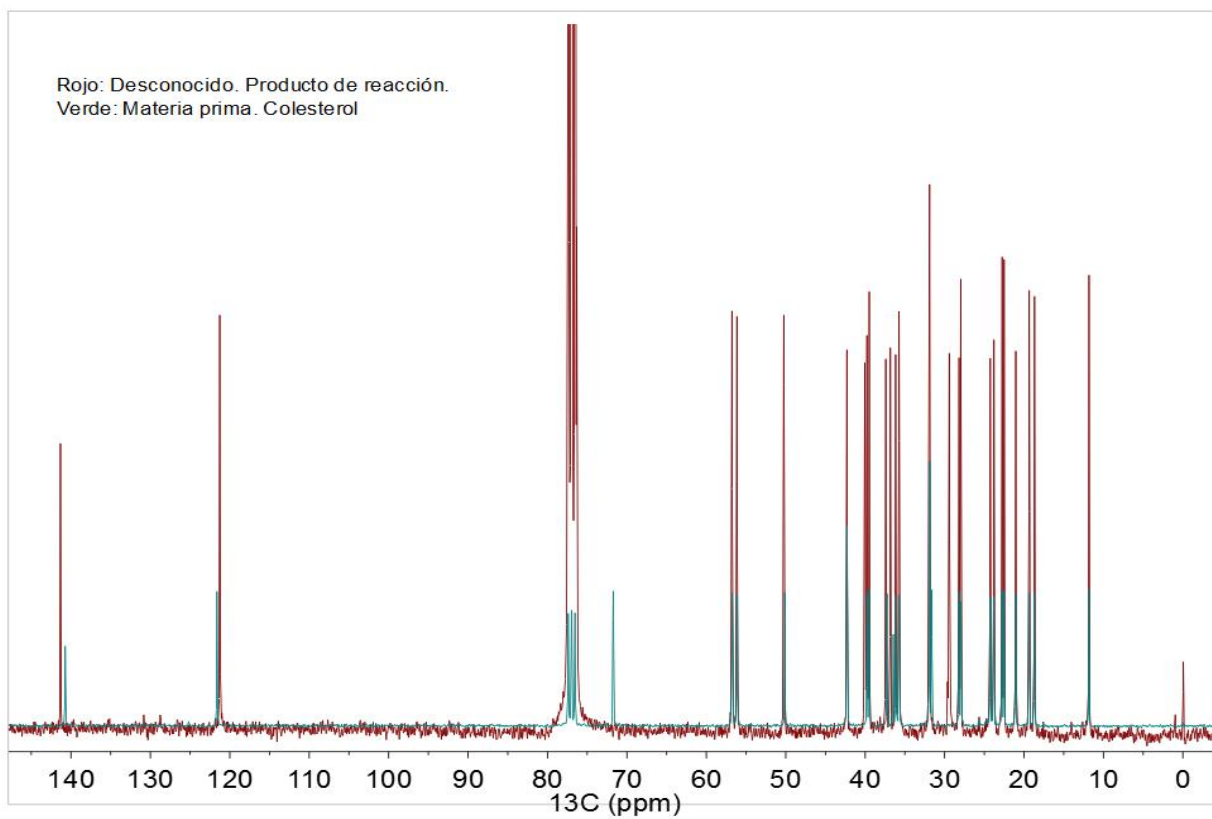
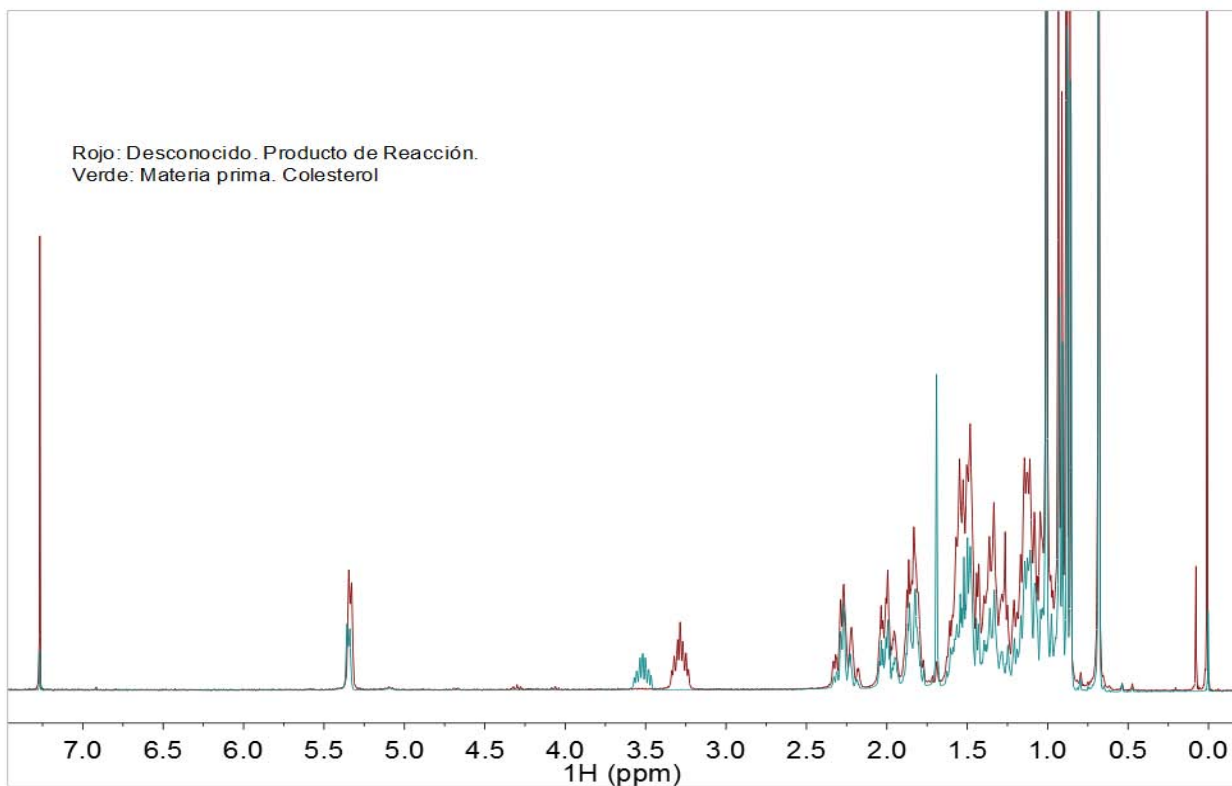
8. Anexos.



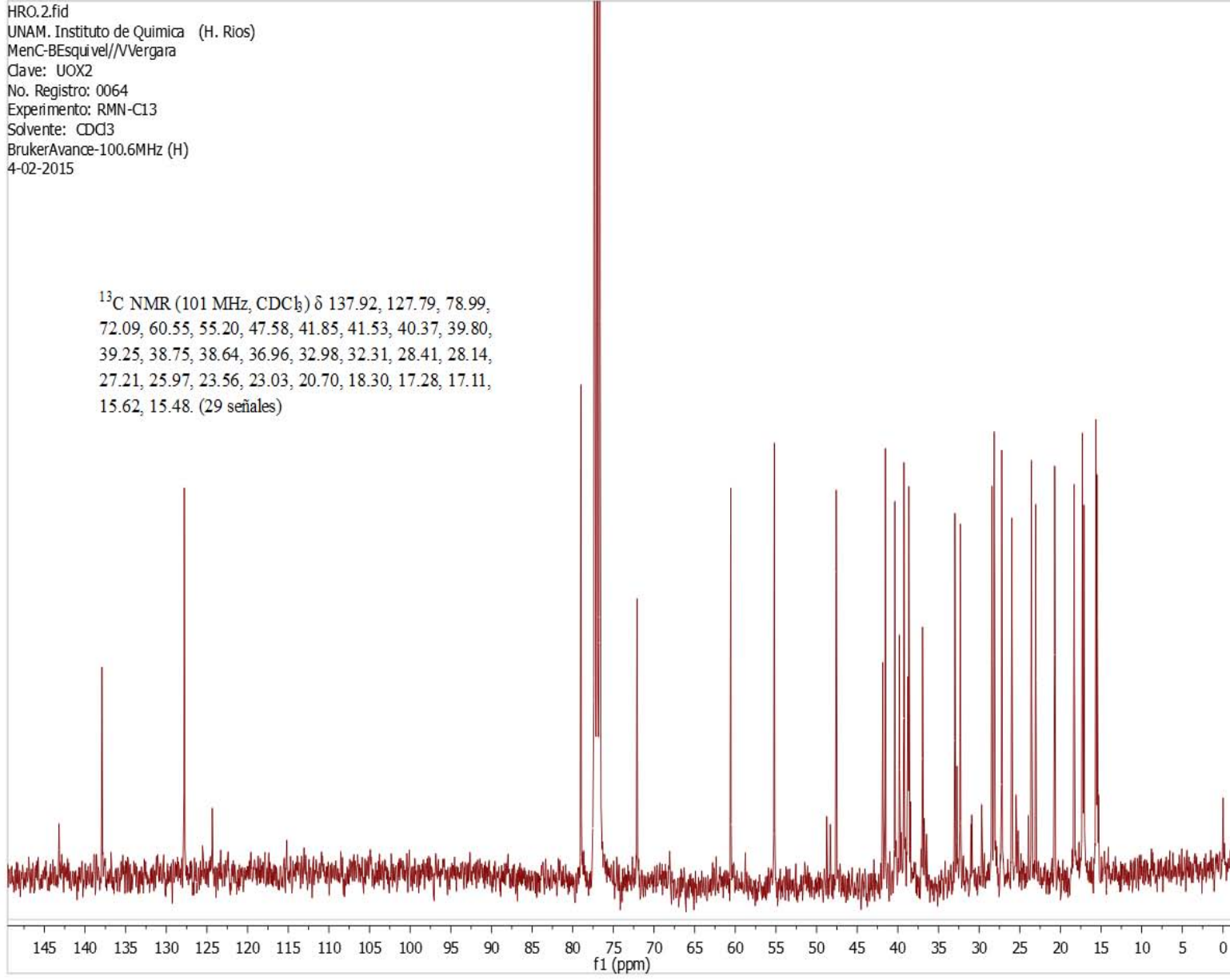
Espectro de ¹³C RMN correspondiente al éter simétrico del colesterol, producto de oxidación con CuO(II)/SiO₂.



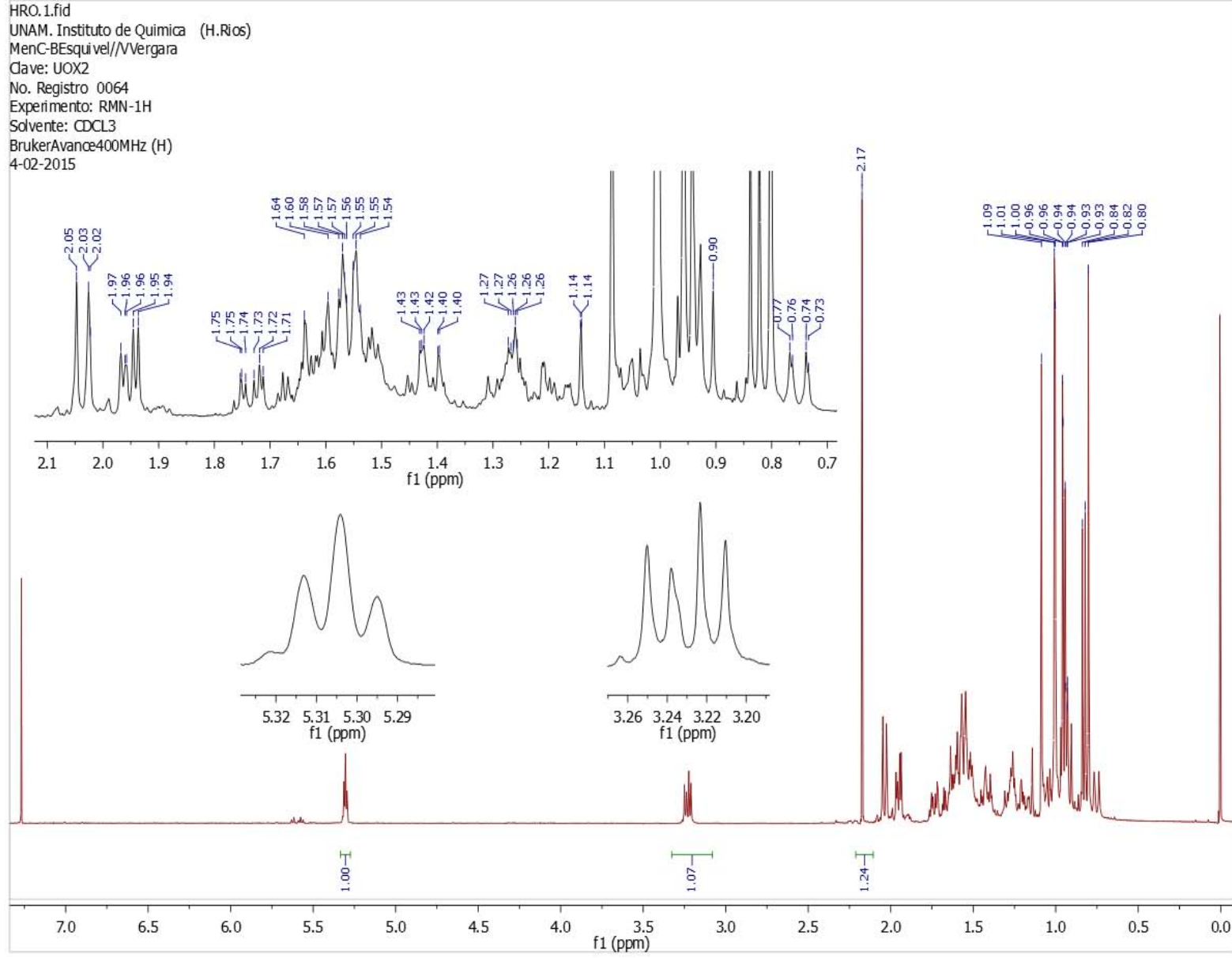
Espectros de ¹H RMN correspondiente al éter simétrico del colesterol, producto de oxidación con CuO(II)/SiO₂



Espectros superpuestos de ^1H RMN y ^{13}C RMN correspondientes al colesterol y al éter simétrico del colesterol producto de oxidación con CuO(II)/SiO_2 .



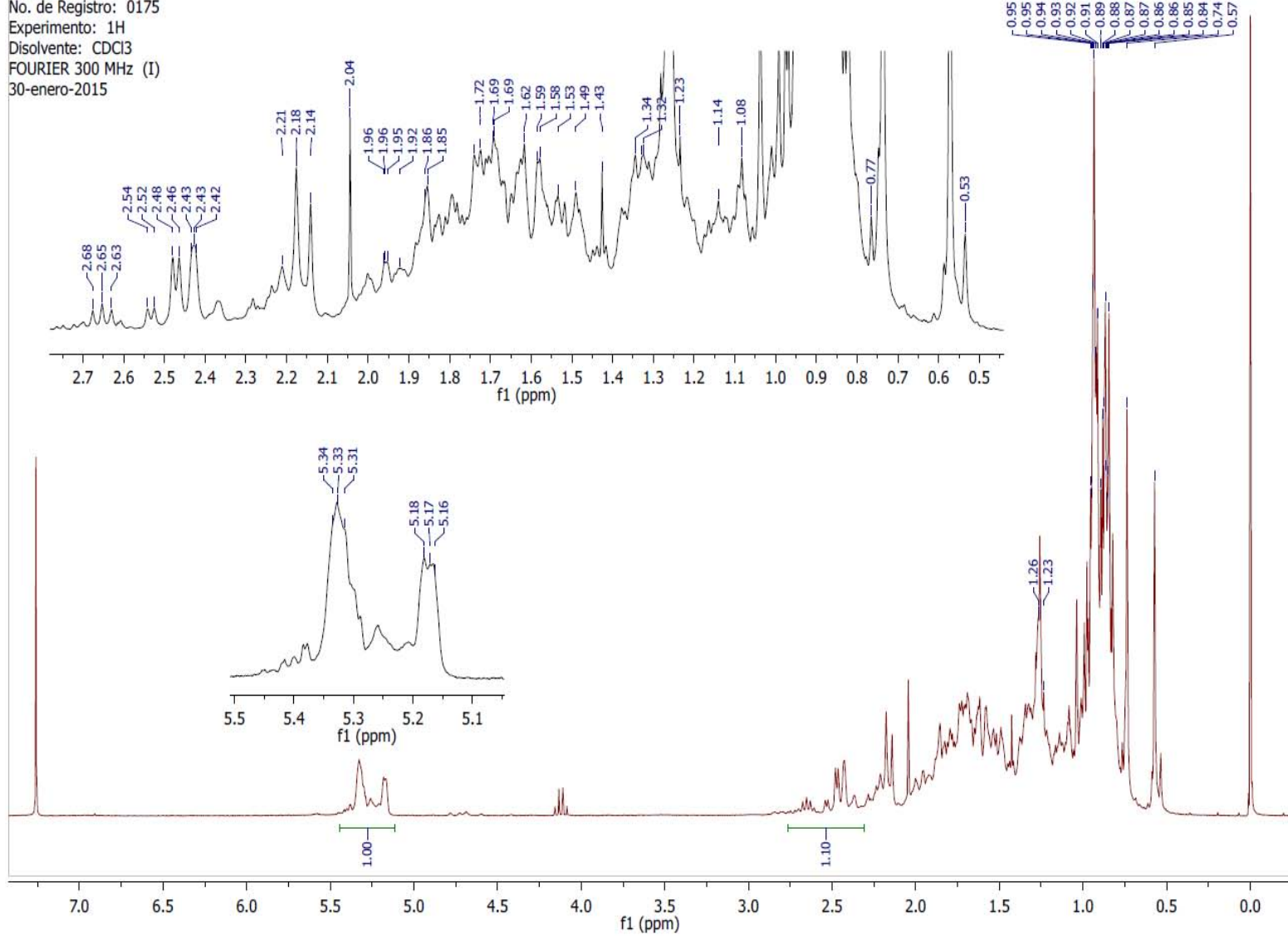
Espectro de ¹³C RMN correspondiente al (3,17)-β-diol derivado del ácido ursólico, producto de oxidación con CuO(II)/SiO₂.



Espectros de ^1H RMN correspondiente al (3,17)- β -diol derivado del ácido ursólico, producto de oxidación con CuO(II)/SiO_2 .



0175 UOX3/1H
Instituto de Química UNAM (BQG)
M. en C. B. Esquivel / V. J. Vergara
Clave: UOX3
No. de Registro: 0175
Experimento: 1H
Disolvente: CDCl₃
FOURIER 300 MHz (I)
30-enero-2015

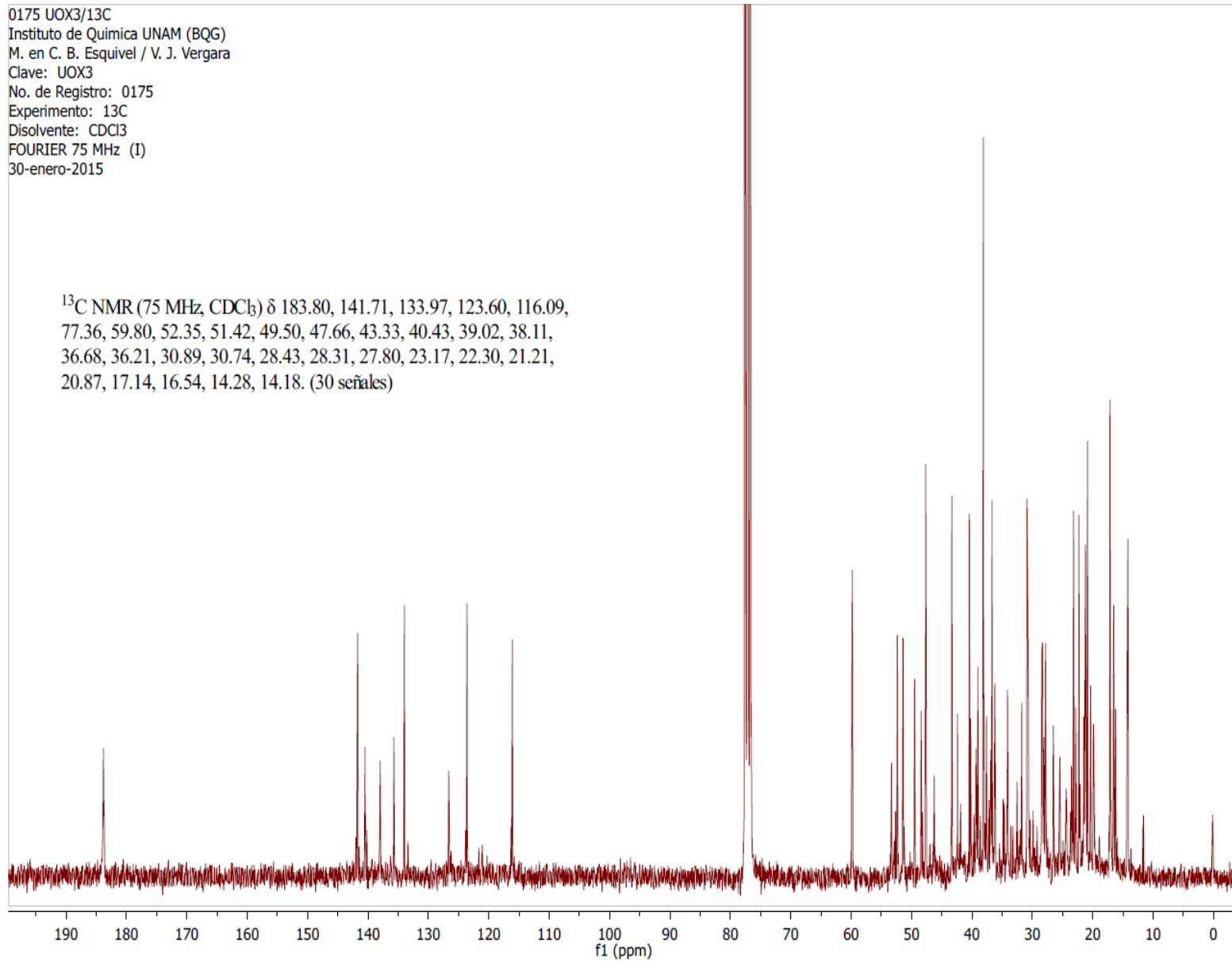


Espectros de ¹H RMN correspondiente al compuesto (1) aislado con dobles ligaduras conjugadas, derivado del ácido ursólico, producto de oxidación con CuO(II)/SiO₂.

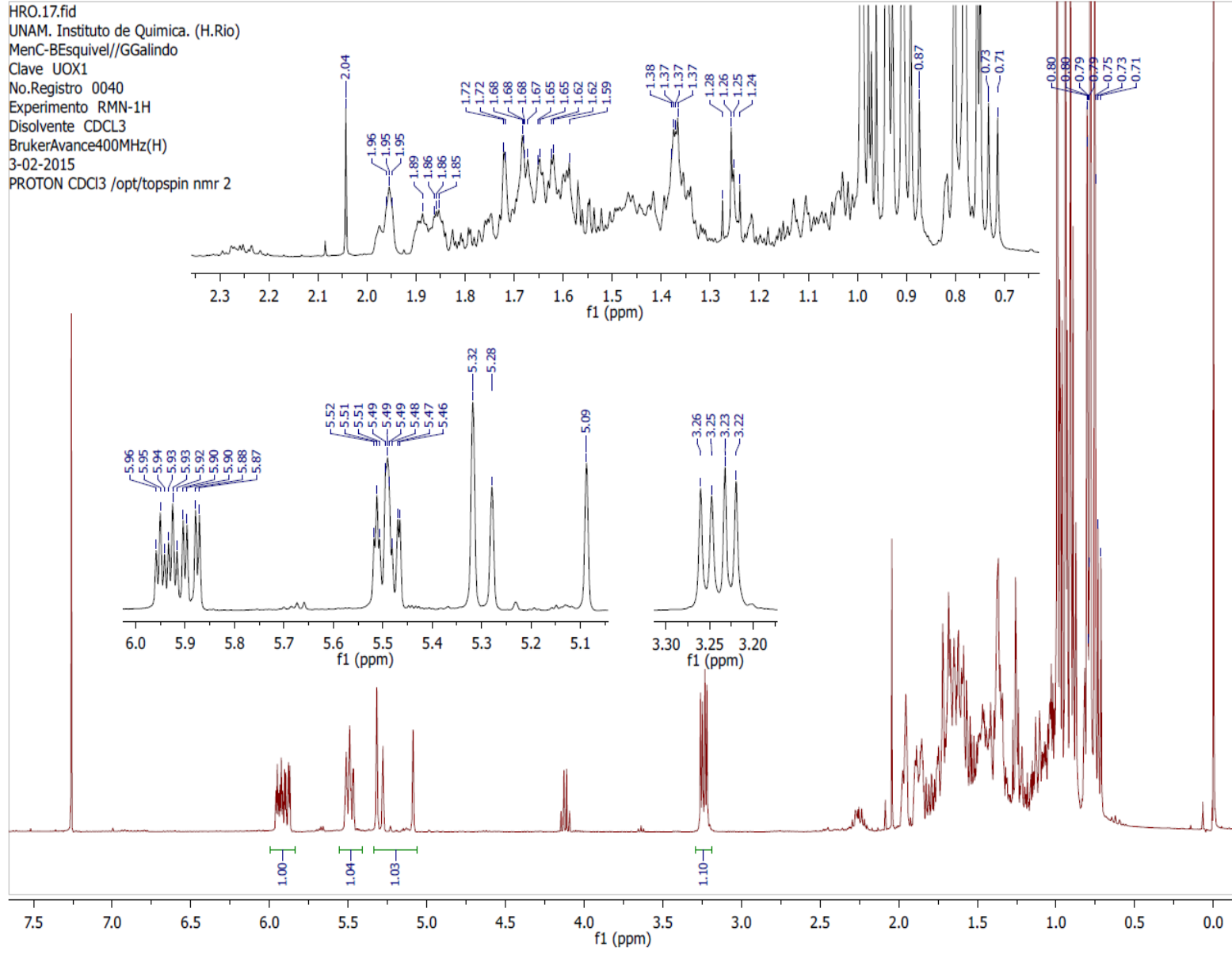


0175 UOX3/13C
Instituto de Química UNAM (BQG)
M. en C. B. Esquivel / V. J. Vergara
Clave: UOX3
No. de Registro: 0175
Experimento: 13C
Disolvente: CDCl₃
FOURIER 75 MHz (I)
30-enero-2015

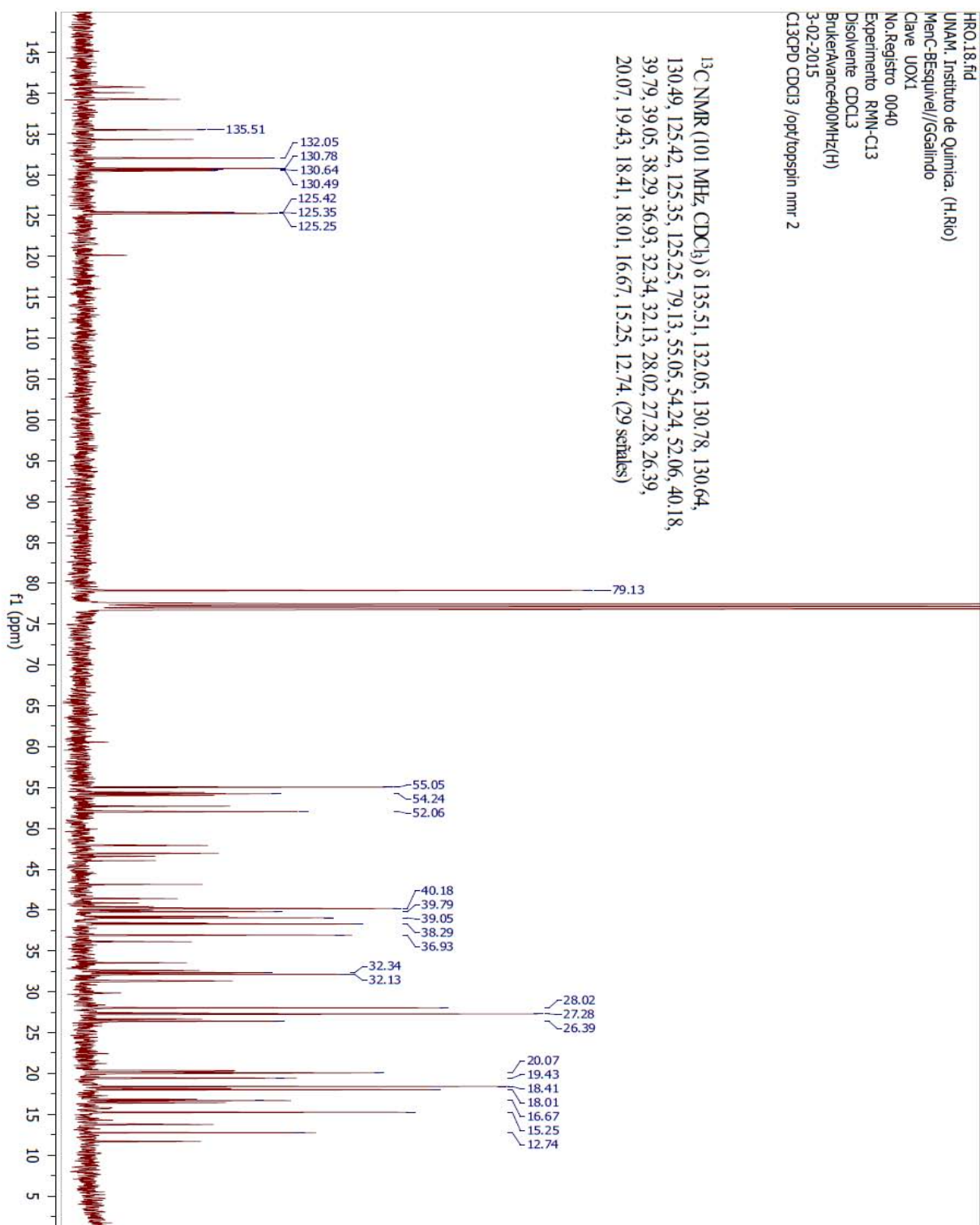
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 183.80, 141.71, 133.97, 123.60, 116.09,
77.36, 59.80, 52.35, 51.42, 49.50, 47.66, 43.33, 40.43, 39.02, 38.11,
36.68, 36.21, 30.89, 30.74, 28.43, 28.31, 27.80, 23.17, 22.30, 21.21,
20.87, 17.14, 16.54, 14.28, 14.18. (30 señales)



Espectros de ¹³C RMN correspondiente al compuesto (1) aislado con dobles ligaduras conjugadas, derivado del ácido ursólico, producto de oxidación con CuO(II)/SiO₂.



Espectros de ^1H RMN correspondiente al compuesto **(2)** aislado con dobles ligaduras conjugadas, derivado del ácido ursólico, producto de oxidación con CuO(II)/SiO_2



Espectros de ^{13}C RMN correspondiente al *compuesto (2)* aislado con dobles ligaduras conjugadas, derivado del ácido ursólico, producto de oxidación con CuO(II)/SiO_2 .