



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**ESTUDIO EN DISOLUCIÓN DE INTERACCIONES INTRAMOLECULARES
DÉBILES Y SU EFECTO EN LA CONFORMACIÓN**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTORA EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. ELIZABETH REYES LÓPEZ

TUTOR: Dr. GABRIEL EDUARDO CUEVAS GONZALEZ-BRAVO.
INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM.

COMITÉ TUTOR:

Dr. GUILLERMO DELGADO LAMAS (INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM)
Dr. JULIO CESAR AGUILAR CORDERO (FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM)

CIUDAD DE MÉXICO, JUNIO DE 2017.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO.

Presidente: Dr. Leovigildo Quijano
Vocal: Dr. Luis Gerardo Zepeda Vallejo
Vocal: Dr. Eduardo Guillermo Delgado Lamas
Vocal: Dr. Rogelio Gregorio Pereda Miranda
Secretario: Dr. René Miranda Ruvalcaba

Este proyecto de investigación se realizó en el laboratorio 1-1 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Gabriel Eduardo Cuevas González-Bravo con recursos de los proyectos 165614 y 284923 del CONACyT; IN-209416 de DGAPA-UNAM y LANCAD-UNAM-DGTIC-094 de la Dirección General de cómputo y de tecnologías de información y comunicación (DGTIC).

Asesor: Dr. Gabriel Eduardo Cuevas Gonzales-Bravo: _____.

Sustentante: M. en C. Elizabeth Reyes López: _____.

AGRADECIMIENTOS.

- ⊕ A la UNAM y al Instituto de Química, por toda la infraestructura brindada.
- ⊕ Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), por la beca otorgada para mis estudios de doctorado. Numero de becario 216106.
- ⊕ Al posgrado en Ciencias Químicas por la oportunidad y apoyos que me brindo, para realizar mis estudios de posgrado.
- ⊕ Al Dr. Gabriel Cuevas por su confianza, apoyo y enseñanzas brindadas.
- ⊕ A la Dra. Beatriz Quiroz y a la Dra. Nuria Esturau, por su apoyo técnico en la obtención de los experimentos de resonancia Magnética Nuclear.
- ⊕ Al Dr. Jesús Jiménez Barbero y al Dr. Anklin Clemens por la realización adicional de los experimentos NOE en sus instalaciones y por todas sus aportaciones a este proyecto.
- ⊕ A mi familia, por todo su apoyo, confianza y amor; gracias por confiar siempre en mí, este trabajo también es de ustedes.

Los resultados obtenidos de este trabajo fueron presentados en los siguientes congresos y simposios.

- 8ª Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica (**2012**).
- QuimiUNAM **2013**.
- Conferencia en el Simposio Interno del Instituto de Química (**2014**).
- XI Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, modalidad cartel (marzo **2015**).

Así mismo, los resultados fueron publicados en el artículo:

The folded conformation of perezone revisited. Long range nOe interaction in small molecules: Interpretable Small Signals or Useless Large Artifacts?

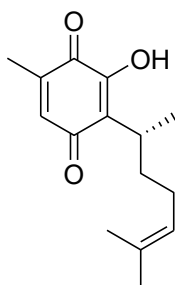
Elizabeth Reyes-López, Beatriz Quiroz-García, Pablo Carpio-Martínez, Jesús Jiménez-Barbero, Fernando Cortés-Guzmán, Nuria Esturau-Escofet, and Gabriel Cuevas*

Revista: *Journal of the Mexican Chemical Society*

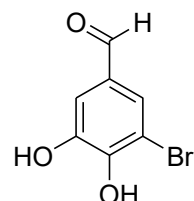
ÍNDICE GENERAL

Capítulo	Pág.
1. Introducción	9
2. Objetivos	11
3. Marco teórico.	
3.1. Importancia del estudio de las quinonas	12
3.2. Voltamperometría cíclica	17
3.3. El efecto nuclear de Overhauser	19
3.4. El NOE transversal (ROE)	23
3.5. Relajación y sistemas multiespín	24
3.6. Los experimentos NOE en 1D	25
3.7. Difusión molecular. Experimentos DOSY	27
3.8. Interacciones no covalentes π/π	29
4. Resultados y análisis de resultados.	
4.1. Síntesis de quinonas	31
4.2. Estudios de RMN (NOE Y ROE)	37
4.3. Estudios teóricos de perezona y [12,13]-dihidro perezona	51
4.5. Experimentos DOSY	57
4.6. Corrección empleando la aproximación PANIC	60
4.7. Generalización de NOE's a larga distancia en quinonas	63
4.8. Voltamperometrías cíclicas	67
5. Conclusiones	72
6. Metodologías experimentales	73
7. Referencias	78
8. Anexo	81

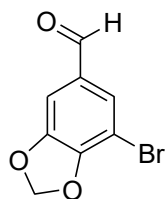
ÍNDICE DE COMPUESTOS.



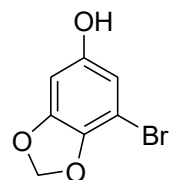
(R)-2-(1',5'-dimetil-4'-hexenil)-3-hidroxi-5-metil-1,4-benzoquinona. (Perezona) (1)



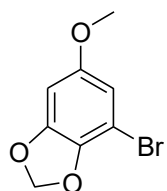
5-bromo-3,4-dihidroxi-benzaldehído (2).



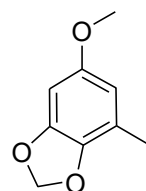
5-bromo-3,4-(metilendioxi) benzaldehído (3)



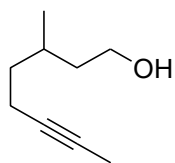
5-bromo-3,4-(metilendioxi) fenol (4)



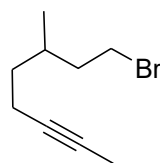
5-bromo-3,4-(metilendioxi) anisol (5)



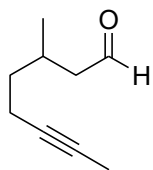
5-metil-3,4-(metilendioxi) anisol (6)



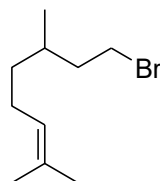
3-metiloct-6-in-1-ol (7).



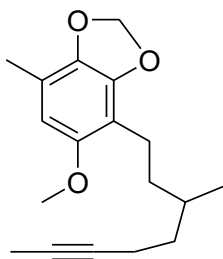
1-bromo-3-metiloct-6-ino (8).



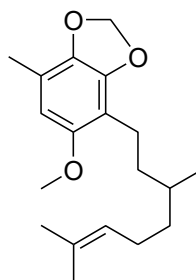
3-metiloct-6-in-1-al (9).



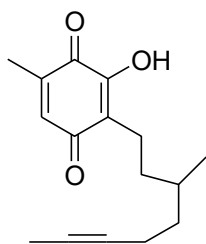
1-bromo-3,7-dimetiloct-6-eno (10).



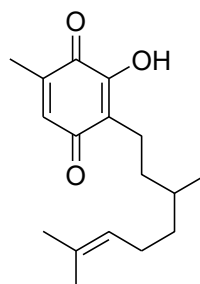
2-(3'- metil-6'-octinil)-5-metil-3,4-metilendioxi anisol (**12**).



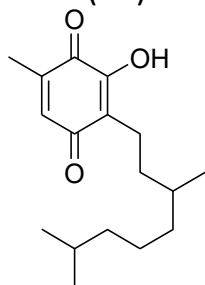
2-(3', 7'- dimetil-6'-octenil)-5-metil-3,4-metilendioxi anisol (**13**).



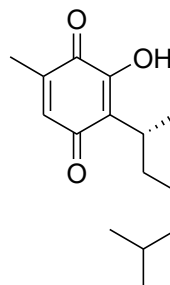
2- (3'-metil-6'-octinil)-3-hidroxi-5-metil-1,4-benzoquinona (**14**).



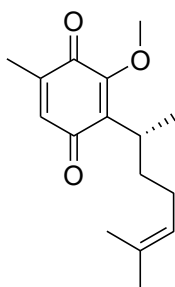
2-(3',7'-dimetil-6'-octenil)-3-hidroxi-5-metil-1,4-benzoquinona (**15**).



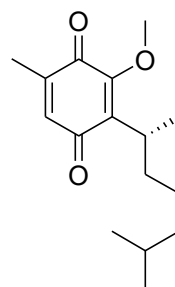
2-(3',7'-dimetil octenil)-3-hidroxi-5-metil-1,4-benzoquinona (**16**).



(R)-2(1',5'-dimetil hexil)3-hidroxi-5-metil-1,4-benzoquinona.
Perezona hidrogenada (**17**)



(R)-2-(1',5'-dimetil-4'-hexenil)-3-metoxi-5-metil-1,4-benzoquinona.
O-Me-perezona (**18**)



(R)-2-(1',5'-dimetil-4'-hexil)-3-metoxi-5-metil-1,4-benzoquinona.
O-Me-perezona hidrogenada (**19**).

1. INTRODUCCIÓN.

Un grupo de productos naturales conocidos como quinonas, desempeñan un papel importante en los procesos de transferencia de electrones que son fundamentales para la vida, tales como la respiración mitocondrial y la fotosíntesis. Es por ello que el estudio de sus propiedades estructurales es de gran importancia.

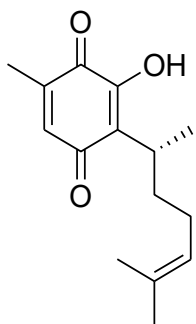
Es conocido que una modificación de los sustituyentes en el anillo de quinona, impacta en su capacidad aceptora de electrones y, por consiguiente, en su capacidad para mediar los procesos biológicos. Estudios recientes con la perezona (una quinona sesquiterpénica de origen natural), demostraron que la existencia de una interacción intramolecular débil del tipo π/π , entre la cadena lateral terpénica y el anillo de quinona, controla la conformación y modula la transferencia de electrones de esta quinona cuando participa en los procesos biológicos y corroboraron que la flexibilidad de la cadena no es el único factor involucrado como se había pensado.

Asimismo, las interacciones $\pi-\pi$ también se encuentran en cristales de moléculas orgánicas y semiconductores, así que el conocimiento y la evaluación de las interacciones π/π permitirá una mejor comprensión de ciertos procesos conformacionales y de reactividad molecular.

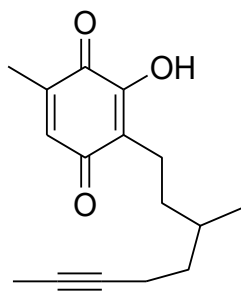
En vista de lo anterior y debido a que en la literatura se describen una gran cantidad de sistemas que muestran interacciones intermoleculares débiles del tipo π/π y muy pocos sistemas de interacciones intramoleculares, surge el interés de estudiar la interacción π/π en un sistema análogo al de la perezona, con las siguientes modificaciones en su cadena lateral (Figura 1):

1. Aumento en el número de átomos de carbono en la cadena lateral, para permitir la manipulación la tensión angular.
2. Cambio del grupo funcional terminal, que permitió modificar la intensidad de la interacción.

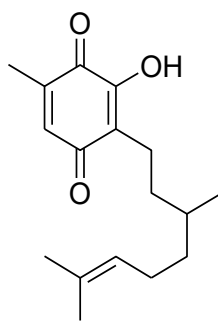
Con estas intenciones se propusieron las siguientes moléculas como objeto de estudio:



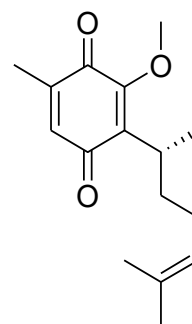
Perezona (1)



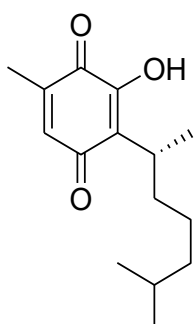
14



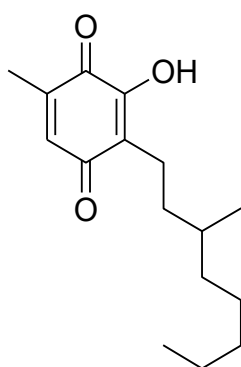
15



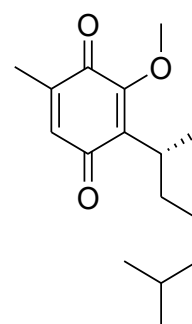
18



17



16



19

Con la finalidad de determinar el tipo de interacciones presentes en disolución para las quinonas de interés, se empleó el experimento de resonancia magnética nuclear NOE, como medio para establecer propiedades conformacionales de estas moléculas. El efecto Nuclear de Overhauser (NOE) es una consecuencia de la relajación cruzada, la cual implica la transferencia de polarización de un espín nuclear a otro, ya sea intra o intermolecular. Por esta razón, se ha ocupado esta técnica para determinar la conformación, la configuración y la estereoquímica molecular de productos naturales. También, con la finalidad de evaluar la intensidad de la interacción, se emplearon las técnicas de voltamperometría cíclica y experimentos de difusión molecular por resonancia magnética nuclear (DOSY).

2. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

Estudio en disolución de las interacciones intramoleculares débiles π/π en *para*-quinonas, que contengan grupos insaturados en posiciones remotas.

OBJETIVOS PARTICULARES.

- 1) Conocer las propiedades electrónicas de quinonas con cadenas laterales alifáticas que contengan en posiciones remotas insaturaciones, las cuales permitan realizar el estudio de posibles interacciones débiles del tipo π/π (mediante experimentos de NOE y DOSY).
- 2) Conocer las propiedades electroquímicas de las quinonas sintetizadas, comparando los voltamperogramas cíclicos de los sistemas saturados con los insaturados, con la finalidad de establecer el efecto del doble enlace en las propiedades electroquímicas de la quinona.
- 3) Establecer la correlación entre los resultados obtenidos experimentalmente con los obtenidos mediante cálculos teóricos.
- 4) Contrastar las metodologías teóricas para racionalizar resultados experimentales.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. Importancia del estudio de las quinonas. Perezona y su aplicación al estudio conformacional.

Las quinonas son dicetonas cíclicas α , β – insaturadas de 6 miembros que pueden existir en sus formas *orto* y *para*. Una de las características más notables de las quinonas es su color; por regla general, la mayoría de las *para*-quinonas son amarillas, mientras que las *orto*-quinonas son anaranjadas o rojas.

Se les encuentra ampliamente distribuidas en la naturaleza, ya sea como constituyentes de una gran variedad de organismos vivos, formando parte de las cadenas transportadoras de electrones involucradas en la respiración celular y la fotosíntesis.^{1,2} Además, las quinonas forman parte de una clase de metabolitos tóxicos generados por la oxidación de fenoles y moléculas relacionadas. Muchas quinonas se encuentran en la naturaleza en su forma reducida como hidroquinonas y se ha encontrado que están asociadas con una amplia variedad de actividades biológicas como: herbicida,³ antifúngica,⁴ molusquicida,⁵ antibacteriana,⁶ y antitumoral,⁷ principalmente.

Es conocido que una modificación en el patrón de sustitución del anillo de la quinona, impacta en su capacidad de aceptar electrones y, por consiguiente, en su capacidad de mediar los procesos biológicos.⁸ Existen varias quinonas de procedencia natural, con cadenas alifáticas como sustituyentes, las cuales a su vez tienen dobles enlaces en posiciones remotas; ejemplos de estos compuestos incluyen a la perezona y a las ubiquinonas.

Yu y colaboradores⁹ estudiaron el efecto de la cadena lateral en la capacidad de transferencia de electrones de la ubiquinona y algunos de sus derivados (Figura 1). Sus resultados describen que la capacidad de aceptar electrones es máxima cuando la cadena tiene por lo menos seis átomos de carbono y que dicha capacidad decrece con el aumento de insaturaciones. Estos autores describieron que la flexibilidad de la cadena es importante para la transferencia de electrones; sin embargo, no es claro si la longitud de la cadena y su flexibilidad son los únicos factores involucrados en la actividad redox de estas moléculas.

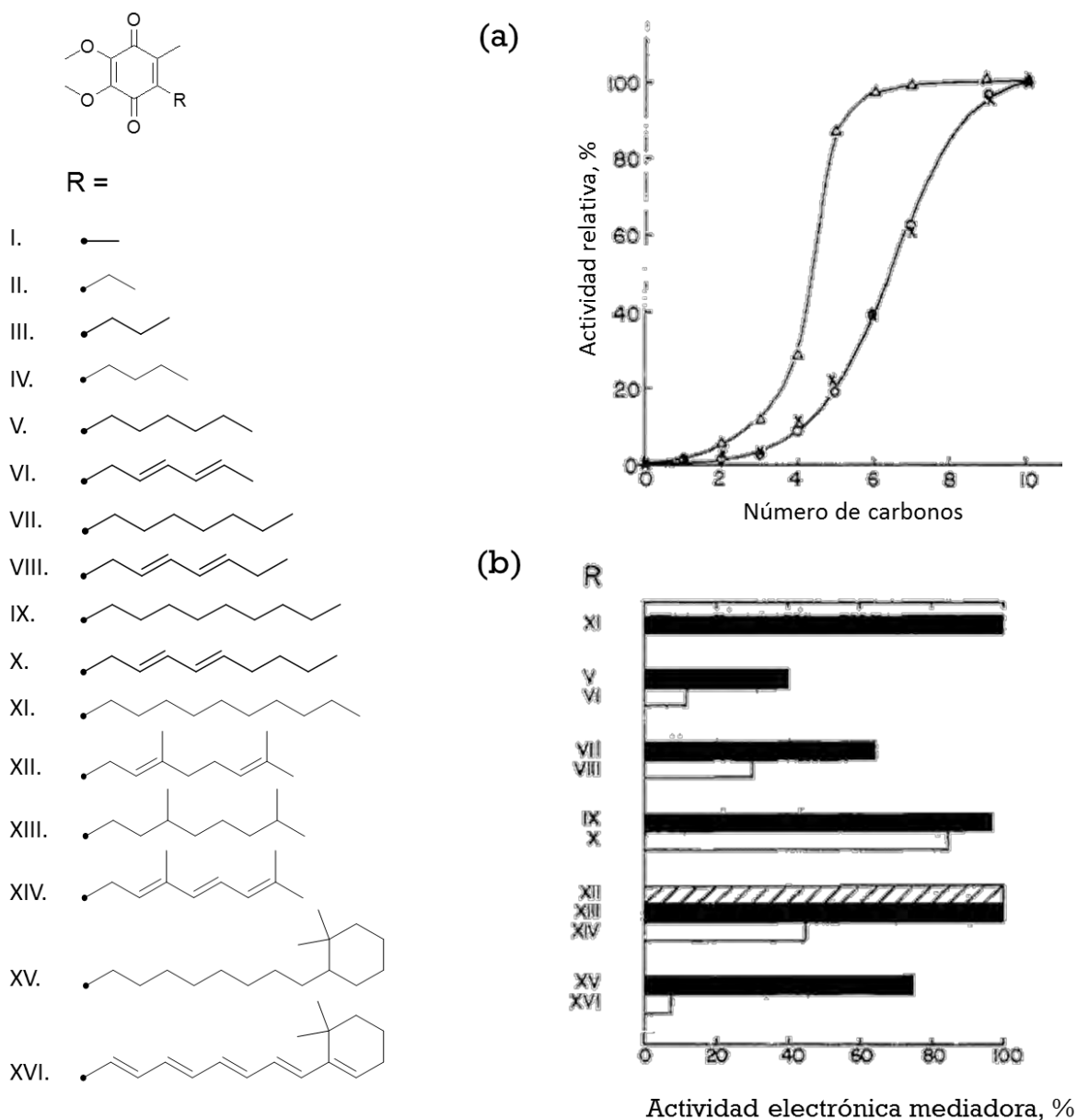


Figura 1. Estudio del efecto de la variación en la cadena lateral de algunos derivados de la ubiquinona. (a) Gráfico de la relación entre el número de carbonos de la cadena lateral y el impacto en su actividad biológica y (b) Comparación de la capacidad redox de los derivados de ubiquinona saturados e insaturados en sus cadenas laterales (Adaptado de Yu et al.⁹).

En el 2007, Roura-Pérez y colaboradores¹⁰ publicaron los resultados de sus estudios sobre el efecto de la cadena lateral en las propiedades redox y en la preferencia conformacional de la perezona (Figura 2), la cual es una quinona sesquiterpénica de origen natural aislada por primera vez en 1852 por el Dr. Leopoldo Rio de la Loza de las raíces de *Perezia cuernavacana*, una planta usada tradicionalmente en México como agente antiparasitario.¹¹

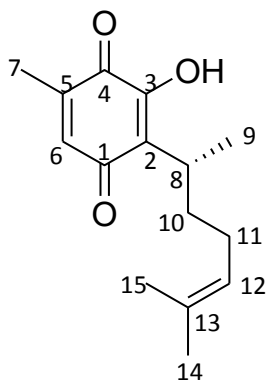


Figura 2. Estructura de la perezona (1).

Sus estudios concluyeron que no solamente era importante la flexibilidad de la cadena en las propiedades redox de la molécula como se había propuesto; también demostraron mediante cálculos teóricos, resonancia magnética nuclear y voltamperometría cíclica (Figura 3) que la interacción π - π entre la quinona y el grupo isopropilideno era realmente el origen de las propiedades electroquímicas, reactivas y conformacionales de la perezona.¹⁰

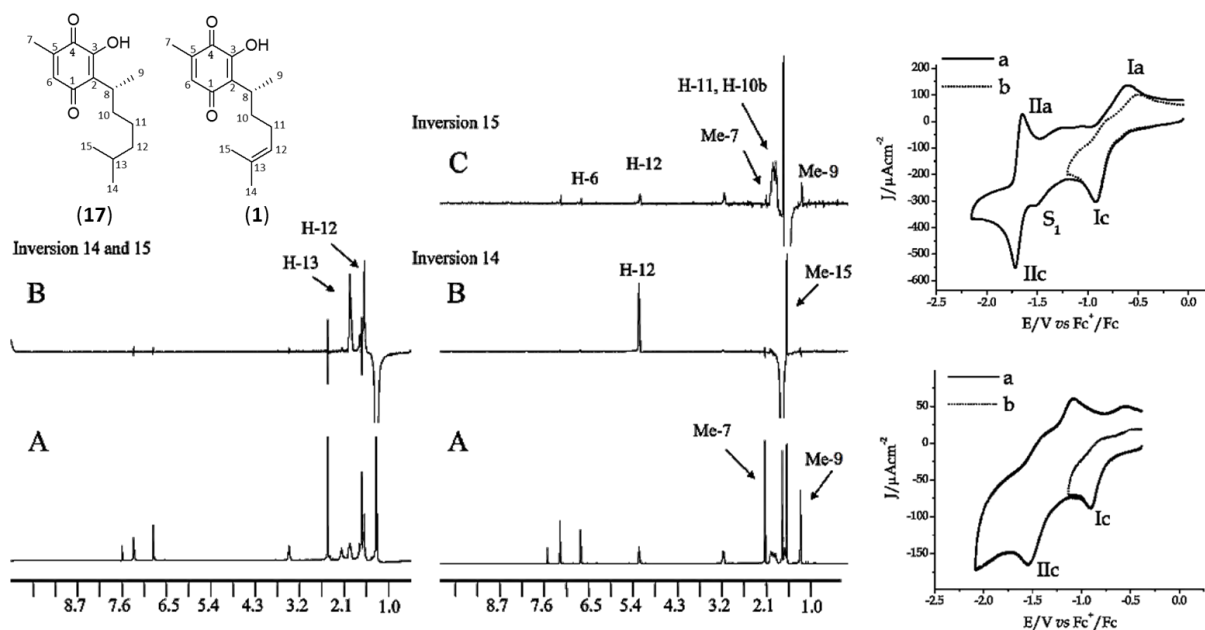


Figura 3. Primeros estudios conformacionales de perezona, uso de NOE y voltamperometría cíclica (Adaptado de Roura et al.¹⁰).

Posteriormente, Burgueño-Tapia, et al,¹² reportaron estudios conformacionales de la perezona mediante dicroísmo circular vibracional (DCV), comparando los espectros experimentales con los calculados a un nivel de teoría DFT//B3LYP/DGDZVP para los conformeros extendidos de la perezona únicamente, y concluyeron con base en la similitud de los mismos, que la perezona adopta preferentemente una conformación extendida sobre una plegada y que no existen pruebas contundentes para proponer que una interacción débil del tipo π - π modula la conformación; siendo esto contrario a lo publicado por Roura-Pérez, et al (Figura 4).¹⁰

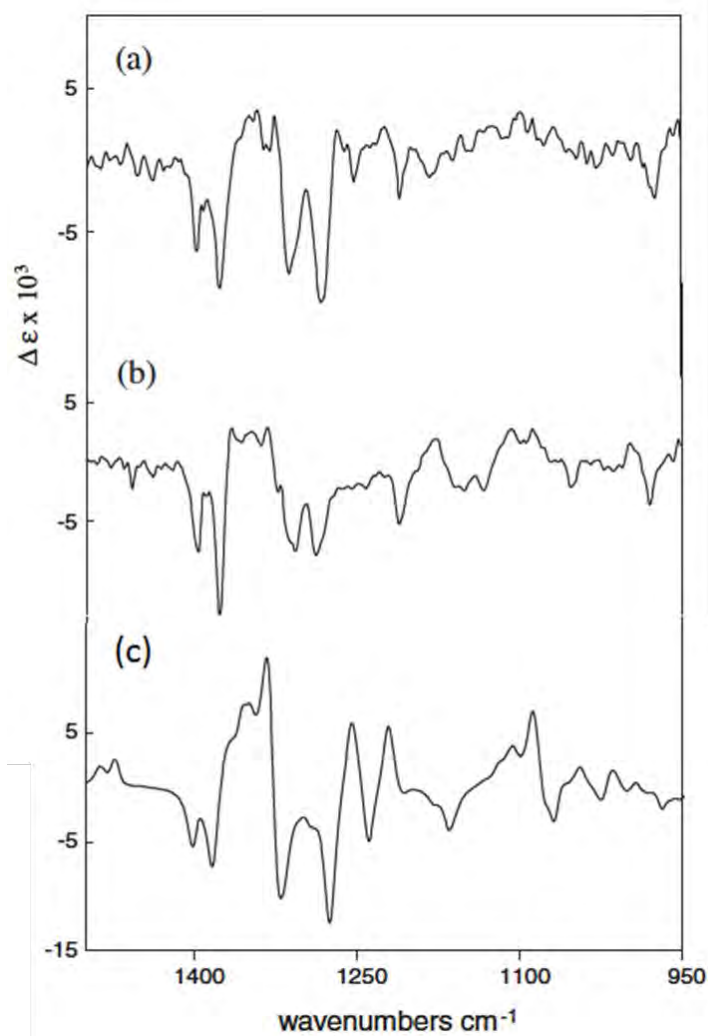


Figura 4. Comparación del espectro de DCV experimental de la perezona (a) con el experimental de la perezona hidrogenada (b) y el simulado por DFT (c) (Adaptado de Burgueño et al.¹²).

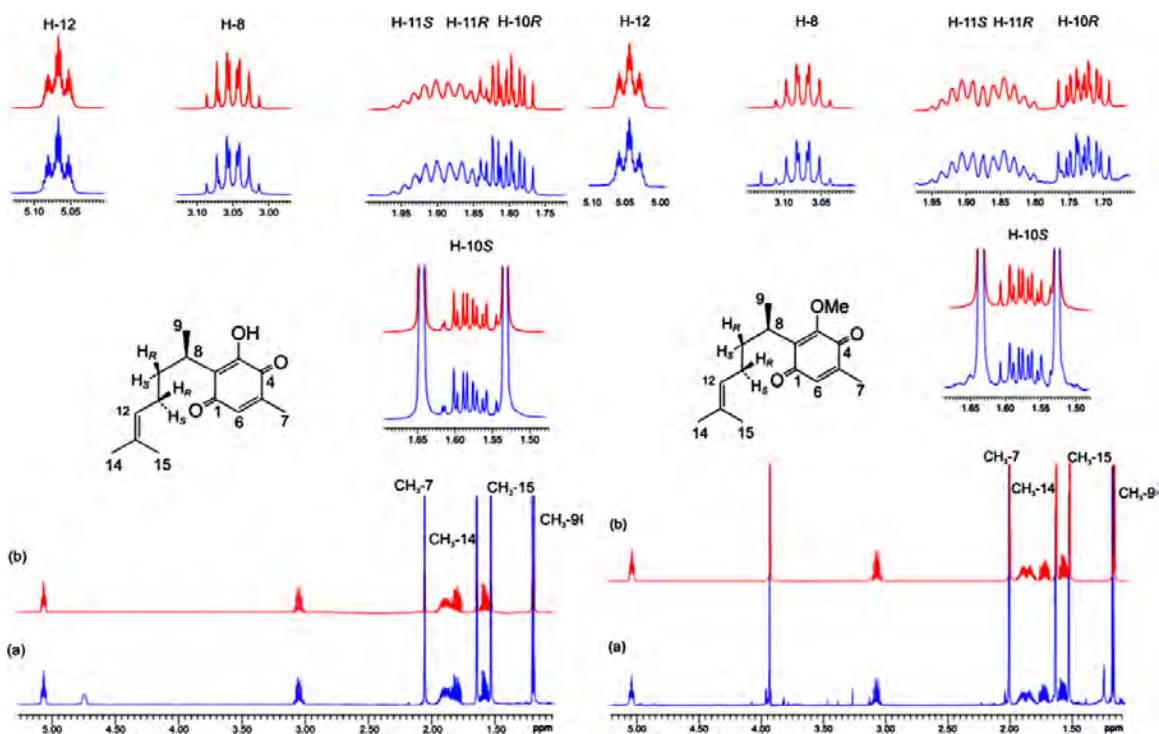


Figura 5. Comparación de los espectros de RMN ^1H para perezona y O-Me-perezona mediante el software de análisis espectral iterativo PERCH (Adaptado de Zepeda et al.¹³).

Posteriormente, Zepeda y colaboradores, realizaron la simulación de los espectros de RMN ^1H de la perezona y análogos, considerando conformeros extendidos únicamente, utilizando el software de análisis iterativo PERCH.¹³ Una evaluación de las constantes de acoplamiento y los desplazamientos químicos de los espectros simulados y experimentales (Figura 5) parece demostrar que los conformeros plegados no son relevantes en el equilibrio conformacional, estableciendo que la conformación de la perezona es extendida. Debido a lo anterior surge el interés por el estudio conformacional de estas moléculas.

3.2. Voltamperometría cíclica.

Esta técnica se basa en aplicar un barrido de potencial al electrodo de trabajo tanto en el sentido directo como en el inverso, es decir, realizando lo que se denomina barrido triangular de potencial (Figura 6). El potencial se varía linealmente desde E_0 hasta E_f , luego el sentido de barrido se invierte y vuelve a su valor original E_0 . Dependiendo del tipo de estudio, la dirección del barrido puede ser iniciado en cualquier sentido (anódico o catódico). En este tipo de perturbación, la pendiente de la variación de potencial $E_0 - E_f$ se conoce como “velocidad de barrido” y, entonces, permite repetir el ciclo las veces que sea necesario. Esta técnica resulta de gran importancia en el campo de la electroquímica, especialmente para estudios de procesos redox, mecanismos de reacción, propiedades electrocatalíticas, estudio de intermediarios de reacción, etc.

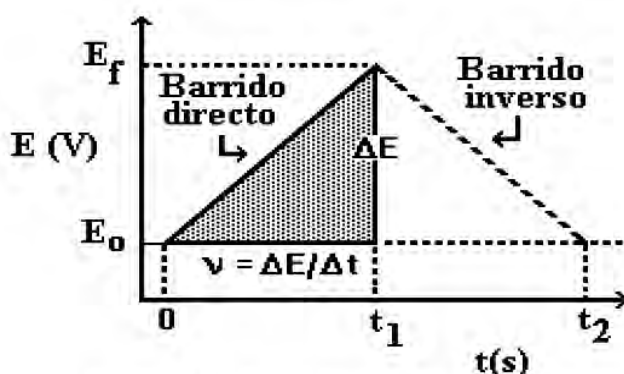


Figura 6. Variación de potencial en forma triangular

Para analizar que sucede con la corriente que circula por el sistema a medida que se modifica el potencial del electrodo, es necesario emplear un sistema de tres electrodos, uno de trabajo, uno de referencia y uno auxiliar. Debido a que se desea analizar la variación de la corriente con el tiempo, y dado que el potencial cambia continuamente en función de este, resulta más ilustrativo analizar cómo es la respuesta en un gráfico corriente-potencial. En la figura 7, el proceso de reducción se inicia en 0 y si una especie gana un electrón, se observa el pico de potencial catódico (E_{pc}), después el potencial se cambia y ahora se explora el otro sentido del potencial, generándose la oxidación de la especie en estudio y provocando la producción del pico de potencial anódico (E_{pa}).

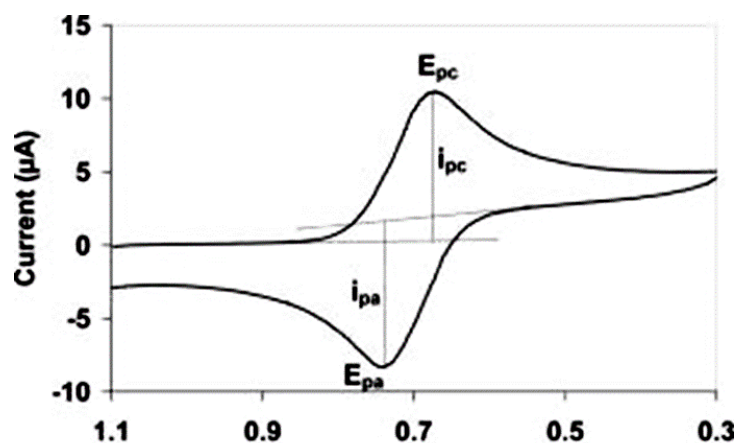


Figura 7. Voltamperograma de un único electrón de oxidación – reducción.

Esta técnica permite el estudio de:

- Número de electrones transferidos en una reacción
- Potenciales formales
- Constantes de rapidez
- Mecanismos de reacción
- Coeficientes de difusión
- Estudio de intermediarios de reacción.

Los estudios voltamperométricos en quinonas, se han dirigido principalmente a sus productos de reducción, en especial el anión radical ($Q^{\cdot-}$) y el dianión (Q^{2-}) que también se conocen como semiquinona y dianión hidroquinona respectivamente (Figura 8). Para el caso de las quinonas que no contienen hidrógenos ácidos en su estructura, en medios apróticos su proceso de electroreducción se lleva a cabo en dos pasos consecutivos monoelectrónicos de transferencia de electrones, en estas condiciones tanto el anión radical como el dianión radical son estables y pueden ser detectados en el barrido inverso de los experimentos.¹⁴

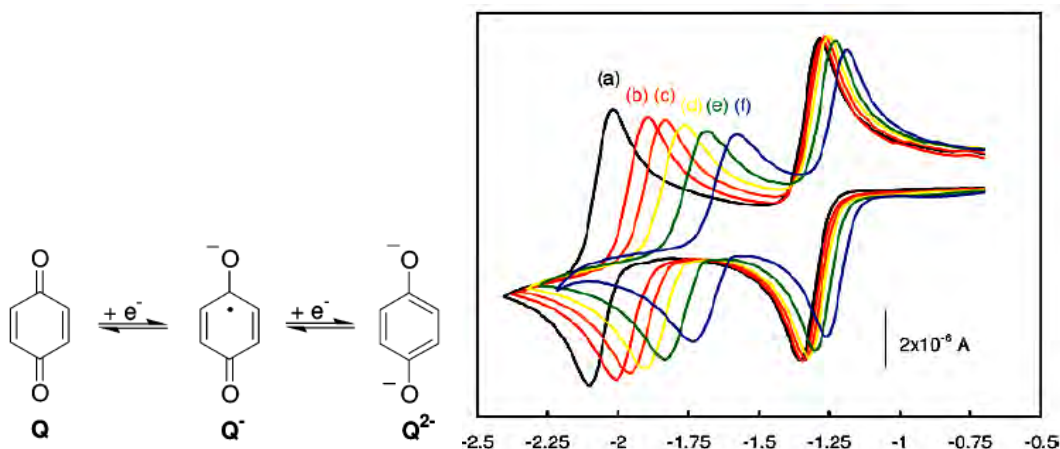


Figura 8. Proceso redox de quinonas y voltamperogramas observados.

Se ha observado que en medios de reacción que contienen quinonas con capacidad donadora débil de hidrógeno, se producen las especies $Q^{\cdot-}$ y Q^{2-} para formar complejos de asociación (Figura 9). Se ha demostrado que estos fenómenos son particularmente importantes cuando se forman simultáneamente dos o más puentes de hidrógeno entre la quinona y las especies que tienen propiedades ácidas débiles, como es el caso de las quinonas de estudio en esta tesis.

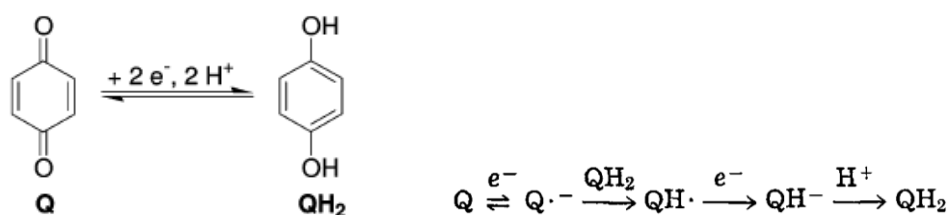


Figura 9. Especies iniciales y finales del proceso redox de quinonas con átomos de hidrógeno ligeramente ácidos.

3.3. El efecto nuclear de Overhauser.

Cuando uno de dos espines, denominados I y S, sufre el efecto del dipolo magnético del otro, tiene lugar un fenómeno de interacción dipolo-dipolo denominado relajación cruzada (cross-relaxation), por el que se transfieren magnetización a través del espacio. Por tanto, la intensidad de la señal del espín I debe cambiar cuando se perturba el estado de equilibrio del espín vecino. La perturbación puede realizarse mediante saturación (S originalmente se refería al espín saturado) o inversión con pulsos de radio frecuencia. El cambio de intensidad que nace de esta interacción dipolar se

denomina efecto nuclear Overhauser, (Nuclear Overhauser Effect, NOE). El cambio de intensidad del espín I está gobernado por tres probabilidades de transición, de cero, uno y doble cuanto, denominadas W_{0IS} , W_{1I} y W_{2IS} , respectivamente.¹⁵ Éstas describen los mecanismos de relajación cruzada en un sistema ideal de dos espines. Con estas probabilidades de transición, el cambio de intensidad en el espín I con el tiempo está definido por la ecuación de Solomon:

$$\frac{dI_z}{dt} = -(I_z - I_z^0)(W_{0IS} + 2W_{1I} + W_{2IS}) - (S_z - S_z^0)(W_{2IS} - W_{0IS})$$

En esta ecuación, S_z e I_z son los componentes longitudinales de la magnetización de los espines S y I (S_z^0 e I_z^0 a tiempo cero). La ecuación de Solomon es estrictamente aplicable sólo para un sistema ideal de espines; es decir, para un par de espines aislados, sin acoplamiento escalar y que se encuentren en una molécula rígida y que gire de modo isotrópico. Dependiendo de la velocidad de giro, la presencia mayoritaria de transiciones de cero cuanto (movimientos lentos) o de doble cuanto (movimientos rápidos) causan que los efectos NOE sean negativos o positivos, respectivamente.¹⁶

Para comprender mejor lo anterior, hay que suponer un sistema de dos núcleos $I = \frac{1}{2}$ no acoplados escalarmente, cuya única fuente de relajación apreciable es la dipolar. Si se asume que estos dipolos están suficientemente próximos para que su interacción dipolo-dipolo sea apreciable, la existencia de un segundo núcleo introduce nuevos estados. En este sistema de espín aparecen dos transiciones que implican el cambio simultáneo de los dos espines, que no tienen analogía en un sistema de un espín. Estas dos transiciones $W_2 \alpha\alpha \Leftrightarrow \beta\beta$ (doble cuanto) y $W_0 \alpha\beta \Leftrightarrow \beta\alpha$ (cero cuanto) son las responsables de que el cambio de poblaciones de un espín S afecte la intensidad de otro I (Figura 10).¹⁷

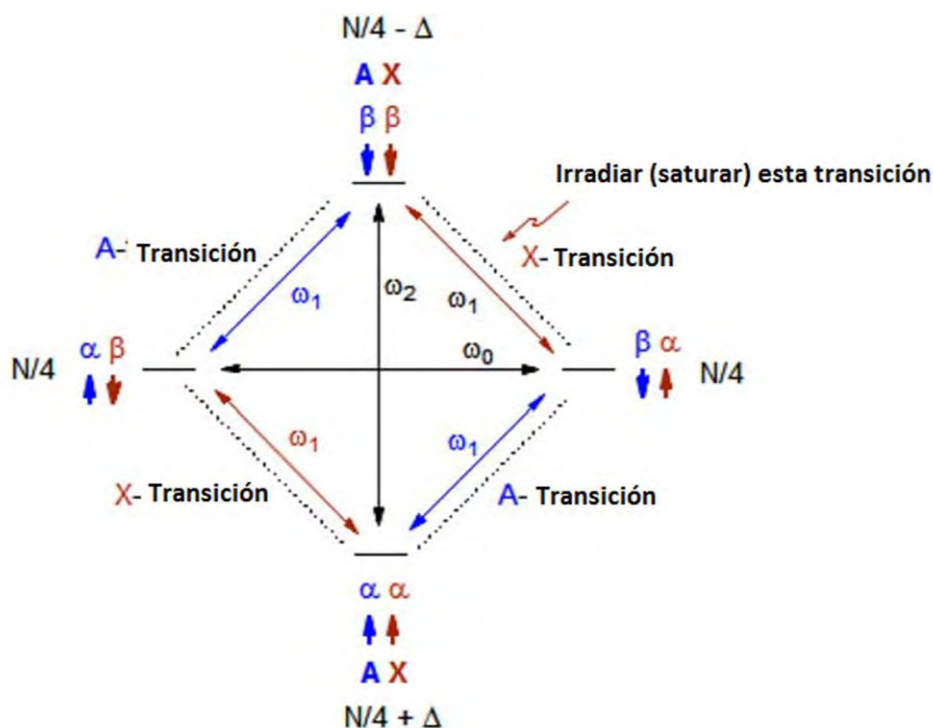


Figura 10. Representación Esquemática del NOE generado por inversión de un espín S en un sistema de dos espines IS.

El término $W_{2IS} - W_{0IS}$ describe la velocidad de transiciones dipolo-dipolo que darán lugar a un efecto NOE y se denomina constante de velocidad de relajación cruzada σ_{IS} . El término $(W_{0IS} + 2W_{1I} + W_{2IS})$ es la constante de velocidad de la relajación longitudinal dipolar del espín I, ρ_{IS} y define la parte del mecanismo de relajación responsable de restablecer el estado de equilibrio del espín I. A partir de las probabilidades de transición, es posible observar que, para tiempos de correlación cortos, en moléculas pequeñas, la probabilidad W_{2IS} domina en la constante de velocidad de relajación cruzada y conduce a NOEs positivos, mientras que, para moléculas grandes, la transición W_{0IS} es dominante y lleva a NOEs negativos. Por supuesto, en la realidad, no existen sistemas de espín ideales y la relajación dipolar entre los espines I y S no es el único mecanismo por el que tiene lugar la relajación. En estos casos reales, puede demostrarse que el NOE es inversamente proporcional a la inversa de la sexta potencia de la distancia entre los núcleos correspondientes, por lo que los NOE's entre átomos distantes son necesariamente pequeños.

Dado un NOE entre una pareja de núcleos dada (por ejemplo, C y D), que están separados por una distancia conocida, es posible determinar la distancia entre otros dos núcleos (A y B), usando la relación mostrada en la ecuación siguiente:

$$\frac{\text{NOE}_{AB}}{\text{NOE}_{CD}} = \frac{r_{AB}^{-6}}{r_{CD}^{-6}}$$

El uso de este protocolo se conoce como aproximación de dos espines aislados, ya que asume que el efecto del entorno de los núcleos es despreciable en la magnitud del NOE observado, lo que no es cierto. Este tipo de dependencia del NOE del inverso de la sexta potencia de la distancia interprotónica provoca que exista un límite finito de la distancia máxima a la que pueden estar dos núcleos de hidrógeno para que se genere un NOE detectable experimentalmente. Esta distancia máxima también depende del tamaño de la molécula. Por ejemplo, en biomacromoléculas la distancia puede llegar a 5 ó 6 Å, mientras que en moléculas de tamaño mediano (por ejemplo, oligosacáridos o péptidos) es difícil que se encuentren NOE's entre protones que se encuentren a más de 4 Å de distancia. En todos los casos, la interpretación de NOE's en términos de distancias está agravado por la presencia de movimientos internos y, muy especialmente, en moléculas flexibles. En cualquier caso, la mejor aproximación para el tratamiento cuantitativo de los datos consiste en obtener la constante de velocidad de relajación cruzada a partir de la construcción de la curva de crecimiento del NOE a distintos tiempos de mezcla. La pendiente de la curva a tiempos de mezcla cortos es directamente proporcional a σ_{IS} .

Desde un punto de vista práctico, lo mejor es normalizar las intensidades de los NOE's obtenidos con respecto a la intensidad del pico diagonal (o pico invertido en un experimento monodimensional selectivo) a tiempo de mezcla cero.

3.4. El NOE transversal (ROE).

Cuando la magnetización de los espines está confinada en el plano xy del sistema de coordenadas, que rota con la velocidad del movimiento de precesión de los núcleos (llamado el sistema de coordenadas giratorio, *rotating frame* en inglés), mediante la aplicación de un pulso largo y de potencia intermedia (pulso de confinamiento, spin-lock), la relajación dipolar conduce al denominado efecto Overhauser nuclear en el sistema rotatorio, ROE (Rotating frame Overhauser Enhancement).¹⁸

El experimento tiene la ventaja fundamental de que el ROE es siempre positivo (Figura 11), independientemente del tamaño de la molécula y de la frecuencia del espectrómetro. Por tanto, se usa normalmente para detectar interacciones dipolares entre protones que pertenecen a moléculas de tamaño intermedio, para las que los NOEs son muy pequeños.

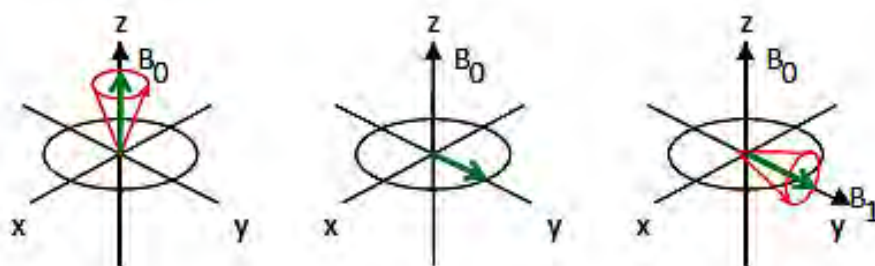


Figura 11. Confinamiento de espines

A continuación, se muestra una tabla comparativa para el uso de los experimentos NOESY y ROESY.¹⁹

PARÁMETRO	ROESY	NOESY
Transferencia de magnetización.	Transversal	Longitudinal
Crecimiento	+0.38 (moléculas pequeñas) a +0.68 (macromoléculas)	+0.38 (pequeñas) a -1.0 (macromoléculas)
Rapidez del crecimiento cruzado	Rápido	Muy lento (moléculas pequeñas) rápido (moléculas grandes)
Moléculas pequeñas (PM < 500)	Mejor elección (crecimiento rápido)	Posible, pero crecimiento lento
Moléculas medianas (500 < PM < 3000)	Mejor opción	No adecuado
Moléculas grandes (PM > 3000)	No adecuado (relajación T ₂ rápida)	Adecuado, Buenos NOE's
Difusión de espín	Posible, pero limitado	Alta probabilidad, especialmente macromol.
Artefactos	TOCSY	COSY

3.5. Relajación y sistemas multiespín: efectos indirectos

Las moléculas orgánicas suelen tener más de dos núcleos de ^1H entre los que puede detectarse un NOE y, por tanto, muestran un comportamiento más complejo que el que puede predecirse a partir de un modelo ideal de dos espines. Las intensidades de los NOE's en sistemas de muchos espines se describen más adecuadamente mediante ecuaciones que emplean matrices. En experimentos transitorios, las intensidades de los NOE's varían en función del tiempo de mezcla del experimento, t_m .

El fenómeno de difusión de espín se define como la transmisión del efecto NOE entre protones distantes que, a su vez, están próximos a uno o varios protones intermedios. La perturbación del estado de equilibrio de un espín X por inversión de S produce una perturbación en el estado de equilibrio de un tercer espín, I, si está próximo a X (Figura 12). Este fenómeno es muy eficiente en macromoléculas y conduce a la transmisión de NOE's a distancias relativamente alejadas del espín perturbado inicialmente. Puede demostrarse que, para macromoléculas, tanto los picos de cruce NOE directos, como los que provienen de difusión de espín tienen el mismo signo (negativo, igual que los picos diagonales). En cambio, en moléculas pequeñas, los picos de NOE que provienen de difusión de espín cambian de signo alternadamente. Es decir, el pico de cruce en un tercer espín que proviene de difusión es negativo, al contrario que el directo (positivo, en moléculas pequeñas). Por tanto, los efectos indirectos (efecto de tres spines) pueden diferenciarse de los directos en moléculas pequeñas (o en todas las moléculas empleando ROESY o sus modificaciones como T-ROESY u off resonance ROESY).

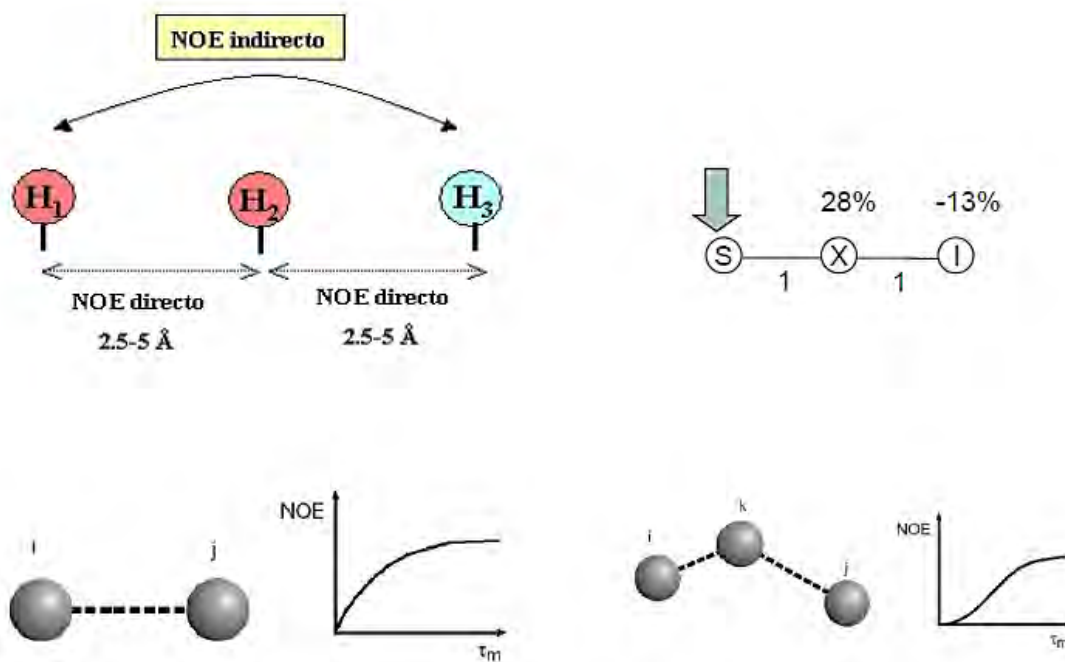


Figura 12. Representación esquemática del fenómeno de difusión de espín en un sistema de tres espines

3.6. Los experimentos NOE en 1D.

Para que la relajación cruzada entre dos o más espines tenga lugar, es necesario que el estado de equilibrio de al menos uno de ellos sea perturbado mediante saturación o inversión. Durante muchos años, los NOE's se obtuvieron mediante su medida en estado estacionario, a través del registro de experimentos 1D en los que se saturaba durante varios segundos una resonancia dada del espectro (on-resonance) y se restaba de otro experimento, realizado en las mismas condiciones, en el que la saturación tenía lugar en una zona del espectro sin señales de resonancia (off-resonance). Estos experimentos se han empleado con frecuencia, aunque tienen la limitación de que la saturación sea incompleta o no sea totalmente selectiva, dependiendo de la complejidad del espectro.

Hoy es frecuente el empleo de experimentos transitorios, en los que el espín escogido se invierte mediante un pulso selectivo de radiofrecuencia y se sigue el crecimiento del NOE generado en los espines próximos durante el denominado tiempo de mezcla, t_m . Los experimentos 1D pueden derivarse sencillamente de cualquier secuencia bidimensional, eliminando el período

de evolución y combinando los primeros pulsos de la secuencia. Está demostrado que los pulsos gaussianos de 270° se comportan mejor que los gaussianos o semi-gaussianos de 90° , en este tipo de experimentos (Figura 13). Sin embargo, la mejor selección de una resonancia dada se consigue mediante la utilización de la secuencia de doble eco de espín, con gradientes de pulso (DPFGSE, double pulsed-field-gradient spin-echo), seguida de un pulso de 90° para enviar la magnetización deseada al eje longitudinal, y del período de crecimiento de NOE durante el tiempo de mezcla.

Con el módulo DPFGE, se excita selectivamente una resonancia, mientras que el resto de las señales se desfasa mediante el empleo de los gradientes de pulso, antes del comienzo del tiempo de mezcla y, por tanto, no contribuye al espectro final. Mediante este protocolo, los artefactos se reducen enormemente, por lo que es el método de elección para moléculas de tamaño pequeño o intermedio, reportándose NOE's relevantes con intensidades del 0.03% (Figura 14).^{20, 21}

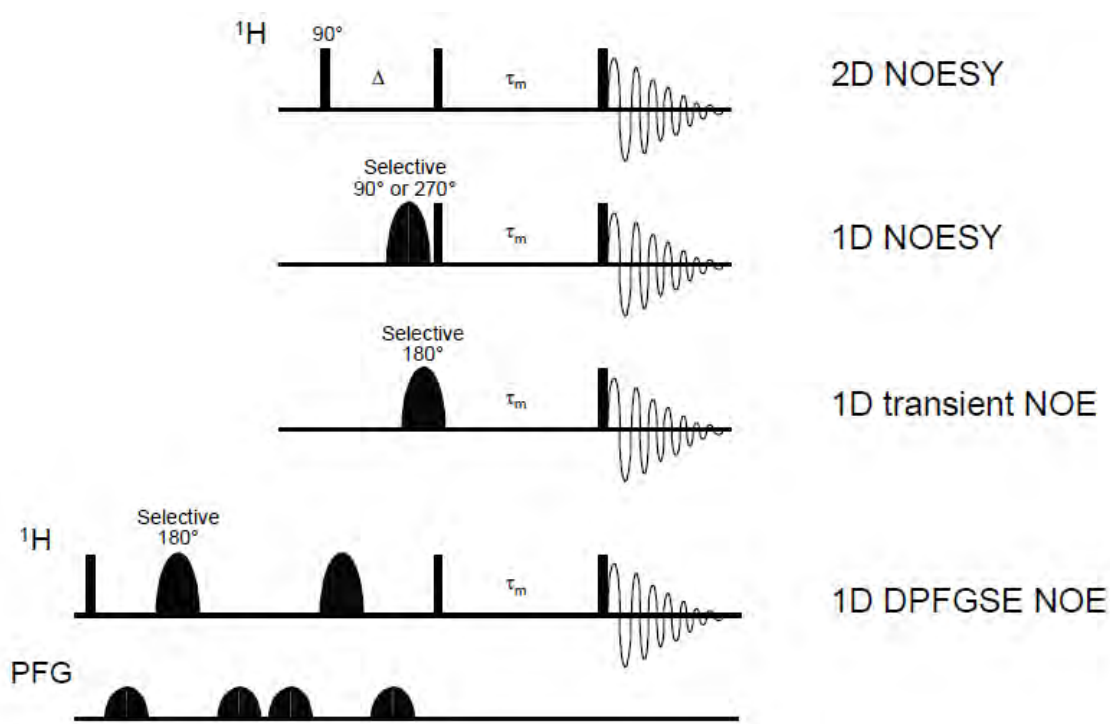


Figura 13. Representación esquemática de distintas secuencias de pulsos básicas para generar NOE.

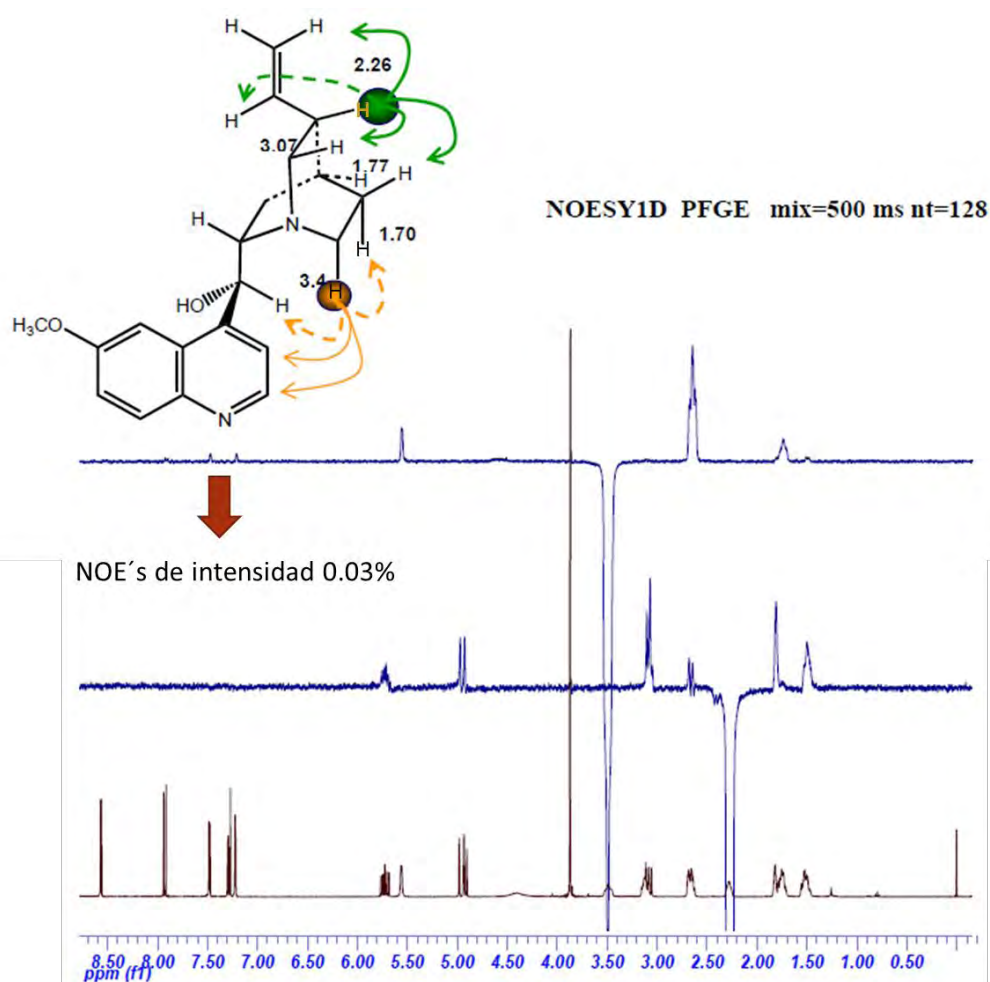


Figura 14. Ejemplo del uso de secuencias de pulsos con el módulo DPGSE para el alcaloide indolterpénico quinidina (Adaptado de Stott et al.²⁰).

3.7. Difusión molecular. Experimentos DOSY

El término difusión molecular ocupado para los fines de estudio en esta tesis, es aquel que se refiere a la movilidad de las moléculas debida a su movimiento Browniano en solución, el cual ocurre en ausencia de cualquier fuerza externa, ya sea en forma de gradientes de concentración o de campos eléctricos. En esta difusión molecular, la traslación de las moléculas se debe solamente a su energía cinética, las cuales, al moverse colisionan entre sí y cambian la dirección del movimiento. A lo largo de un tiempo, el movimiento de una molécula sigue un camino aleatorio que resulta en una propiedad conocida como coeficiente de difusión D .²²

El coeficiente de difusión describe la distancia que una molécula recorre en un medio específico durante un intervalo de tiempo. Por ello, el coeficiente de difusión es específico para cada molécula, en un disolvente y temperatura dados, y sus unidades son m²/seg. Es decir, su valor representa la facilidad con que cada molécula se mueve en un disolvente determinado y dependerá de tres factores: a) tamaño y forma del soluto, b) temperatura y c) viscosidad del medio o disolvente. El aumento de tamaño del soluto o de la viscosidad del disolvente dificultará la difusión, mientras que el aumento de la temperatura la acelera. A igual masa molecular, los solutos esféricos difunden con más facilidad que los solutos extendidos, principalmente debido a la fricción entre las superficies de contacto.

Considerando la relación existente entre la energía cinética de una molécula y la fricción, el valor del coeficiente de difusión (D) se puede obtener a partir de la ecuación de Stokes-Einstein.

$$D = \frac{k_B T}{f} = \frac{k_B T}{6\pi\eta r}$$

Donde k_B es la constante de Boltzman ($1.38066 \times 10^{-23} \text{ kg m}^2 \text{ K}^{-1} \text{ s}^{-2}$), T la temperatura y η la viscosidad de la solución ($\text{N s m}^{-2} = \text{kg s}^{-1} \text{ m}^{-1}$). Esta ecuación se desarrolló originalmente para partículas esféricas coloidales, donde el movimiento Browniano se encuentra perfectamente definido. Sin embargo, también es una aproximación para partículas no esféricas.

El uso de la ecuación de Stokes-Einstein para predecir la difusión puede mejorarse reemplazando el radio r de la molécula, por su radio efectivo o radio hidrodinámico r_h . El valor de r_h se puede utilizar para compensar factores como las irregularidades propias de las moléculas no esféricas y las esferas de solvatación.

El r_h de un compuesto se puede estimar con facilidad empleando RMN si se considera que la viscosidad del medio es aproximadamente igual a la del disolvente deuterado puro. También, se puede estimar el r_h de un compuesto mediante la comparación o uso de un compuesto de referencia en la misma disolución, el cual sea de r_h conocido. Los compuestos más utilizados como referencias son el dioxano y el tetrametilsilano.

En este trabajo, se hace uso del método DOSY (Diffusion Ordered Spectroscopy) para la obtención de los valores del coeficiente de difusión. Este método es el más utilizado y se representan los resultados en un formato pseudo 2D con el espectro de protón convencional en el eje x y el valor del coeficiente de difusión D en el eje y (Figura 15).²³

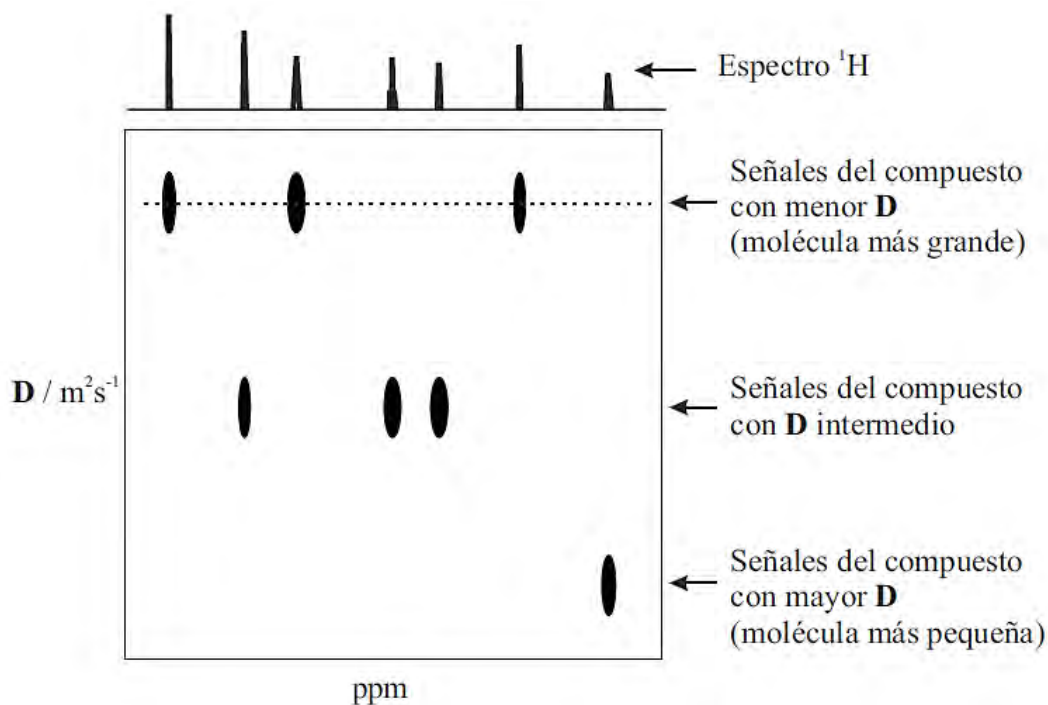


Figura 15. Representación de un espectro DOSY de una mezcla de tres componentes a distintas velocidades de difusión.

3.8. Interacciones no covalentes π/π .

Cuando se involucran grupos orgánicos insaturados en una interacción no covalente, se usa el término general de interacción π - π .²⁴ Las interacciones π - π son de vital importancia para entender los sistemas químicos y bioquímicos, ya que las estructuras del ADN, ARN y proteínas se estabilizan por medio de este tipo de interacciones y se estima que aproximadamente un 60% de la parte aromática de una proteína participa en este tipo de interacción. También, las interacciones π - π , se encuentran en cristales de moléculas orgánicas, semiconductores y sitios de reconocimiento molecular (Figura 16).²⁵

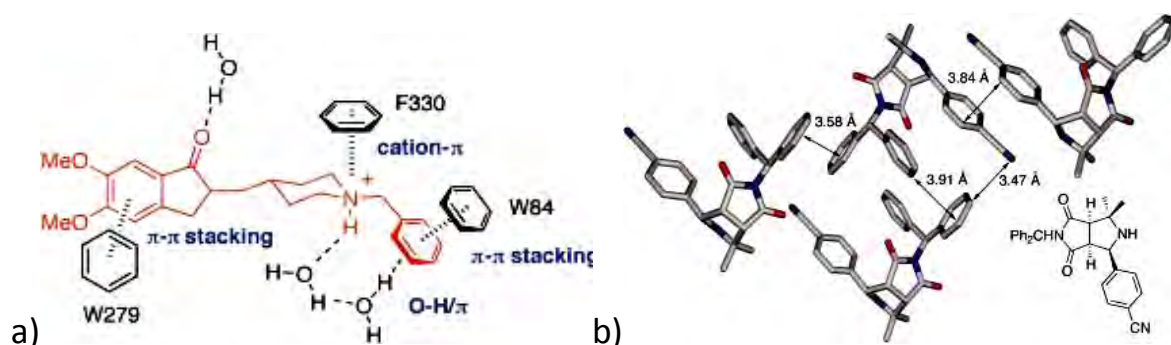


Figura 16) Algunos ejemplos de interacciones π/π : a) sitio de reconocimiento de la droga E2020 anti-Alzheimer en el sitio activo; b) interacciones CH/ π y π/π que operan en el empaquetamiento cristalino del inhibidor de trombina.

Mediante el uso de cálculos teóricos se ha determinado qué el factor dominante de esta interacción es la componente de dispersión y una posterior separación de esta componente lleva a la conclusión de que la correlación no local entre los electrones π , a distancias cortas, es la responsable del efecto PSE (π - π Stacking effect).²⁶

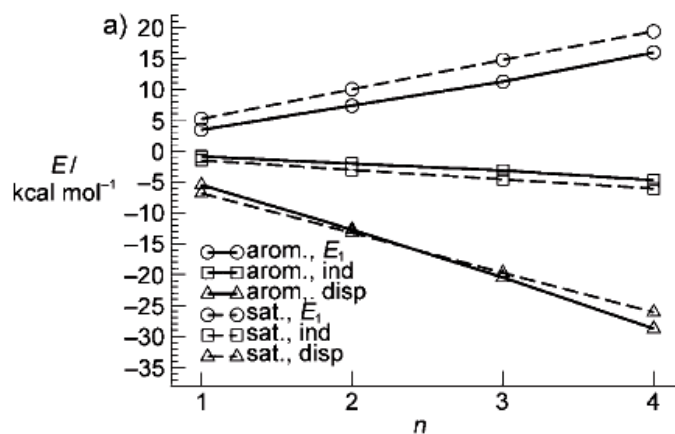
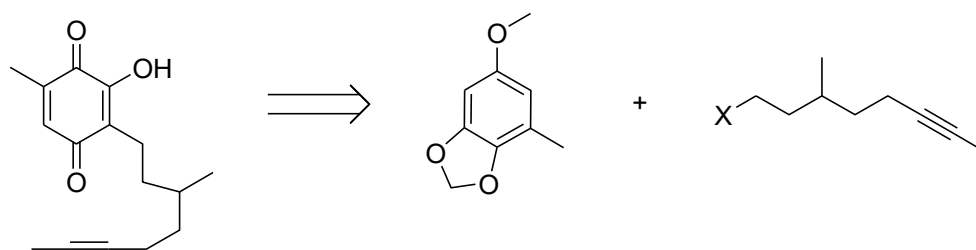


Figura 17. Contribuciones para las energías de interacción de policiclos aromáticos.

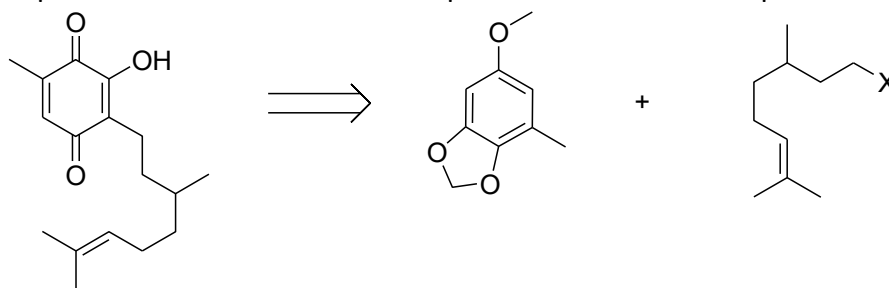
4. RESULTADOS Y ANÁLISIS.

4.1. Síntesis de quinonas.

Con la finalidad de obtener las moléculas de interés **14** y **15**, la retro síntesis permitió dividir las en dos partes; la primera fue la construcción del precursor del anillo de quinona, el cual como se ha mencionado, es idéntico para ambos sistemas y la segunda es la preparación de la cadena lateral (Esquemas 1 y 2):

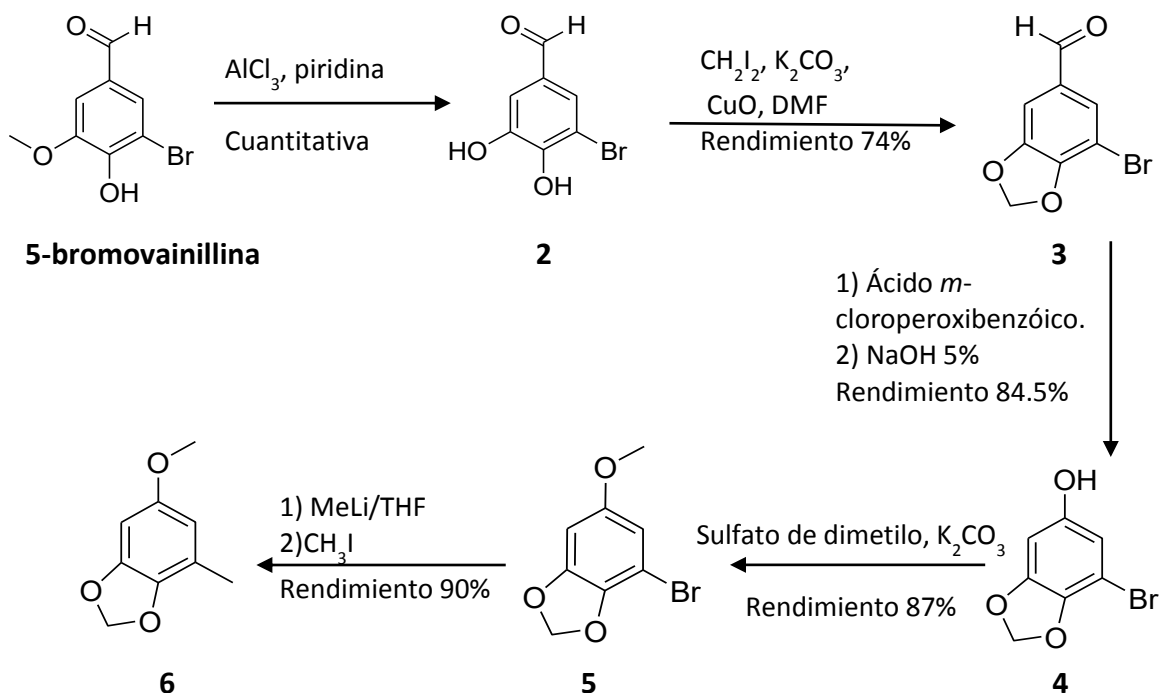


Esquema 1. Análisis retrosintético para la obtención de la quinona **14**.



Esquema 2. Análisis retrosintético para la obtención de la quinona **15**.

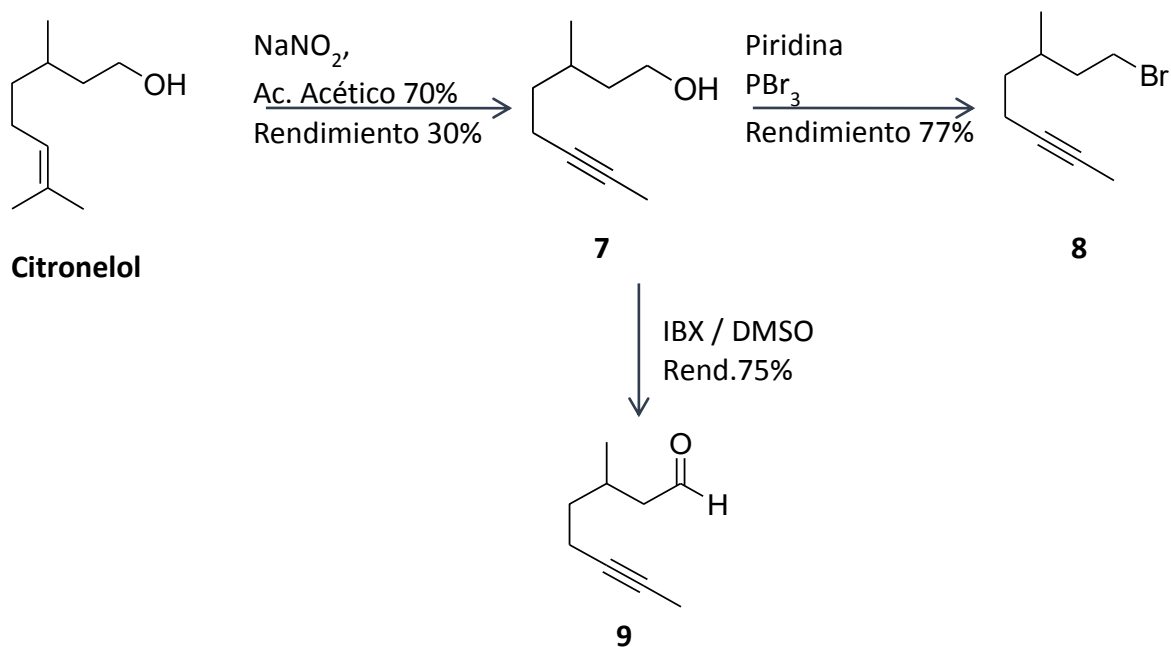
La síntesis del precursor de anillo de quinona (Esquema 3) se inició a partir de la desmetilación de la 5-bromo vainillina bajo las condiciones descritas por Lange²⁷ llevando a la obtención del catecol **2**. Posteriormente, con la finalidad de proteger los dos grupos hidroxilo y obtener el piperonal **3**, el compuesto **2** se trató con diyodometano y carbonato de potasio, utilizando como catalizador CuO.²⁸



Esquema 3. S\u00edntesis total del precursor del anillo de quinona.

Una posterior oxidaci\u00f3n de Baeyer–Villiger de **3**, llev\u00f3 a la obtenci\u00f3n del compuesto **4** en forma de cristales color caf\u00e9 claro en un rendimiento del 84.5%. La metilaci\u00f3n de **4**, con sulfato de dimetilo y carbonato de potasio en acetona anhidra permiti\u00f3 obtener el bromo anisol **5**, en un rendimiento del 87%. N\u00f3tese que este anisol ya contiene los ox\u00edgenos en posici\u00f3n 1,4 necesarios para obtener las quinonas de inter\u00e9s, as\u00ed que, solamente resta el intercambio del bromo por un metilo, por lo que se utiliz\u00f3 una soluci\u00f3n de metillitio 1.6 M en \u00e9ter et\u00edlico anhidro bajo atm\u00f3sfera de arg\u00f3n, con la finalidad de formar el carban\u00edon de litio en la posici\u00f3n 5 del anillo arom\u00e1tico, y as\u00ed un posterior tratamiento con yodo metano, llev\u00f3 a la obtenci\u00f3n satisfactoria del compuesto **6**, 5-metil-3,4-(metilendioxi)anisol, con un rendimiento del 90%.²⁹

Por otra parte, se trabaj\u00f3 en la s\u00edntesis de las cadenas laterales para cada sistema; primero se describir\u00e1 la obtenci\u00f3n de la cadena para el precursor **14** (Esquema 4).

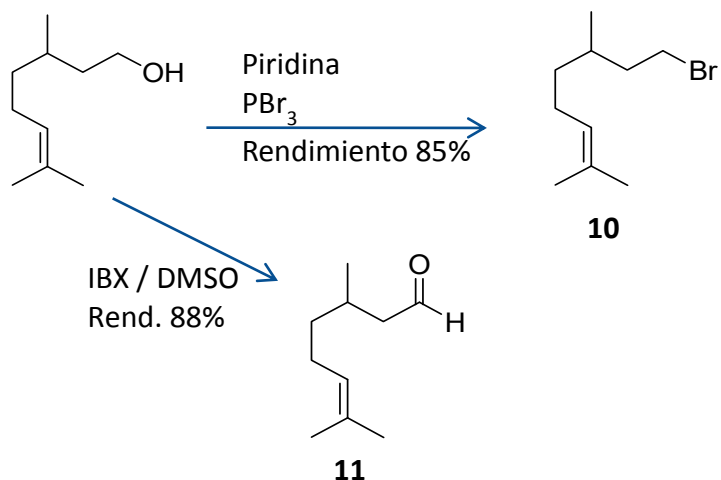


Esquema 4. Síntesis de la cadena alifática acetilénica

A partir del β -citronelol se siguió la metodología descrita por Kraft³⁰ y Gao³¹ para eliminar un metilo del grupo isopropenilo y transformarlo al alquino **7**. Es importante mencionar que esta reacción fue estudiada con anterioridad por Corey y su mecanismo ya ha sido propuesto.³²

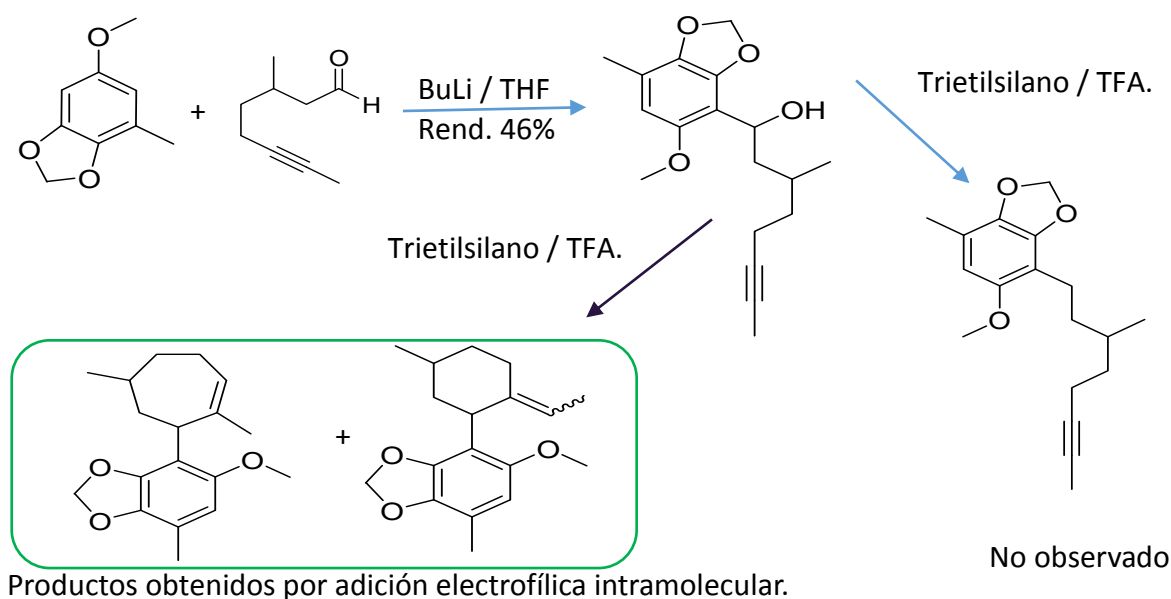
Una vez purificado el alquino **7**, fue necesario cambiar el grupo oxhidrilo por un grupo que pueda ser sustituido o atacado nucleofílicamente por el metil anisol **6**. Primero, se obtuvo el bromuro **8** a partir de la sustitución con tribromuro de fósforo y piridina.³³ Por otra parte también se oxidó suavemente al alcohol con ácido-2-yodoxibenzóico (IBX) en dimetilsulfóxido³⁴ obteniendo el aldehído **9**.

De forma similar se sintetizaron las cadenas laterales para la quinona **15**, a partir del β -citronelol (Esquema 5), obteniendo al bromuro **10** y aldehído **11**.



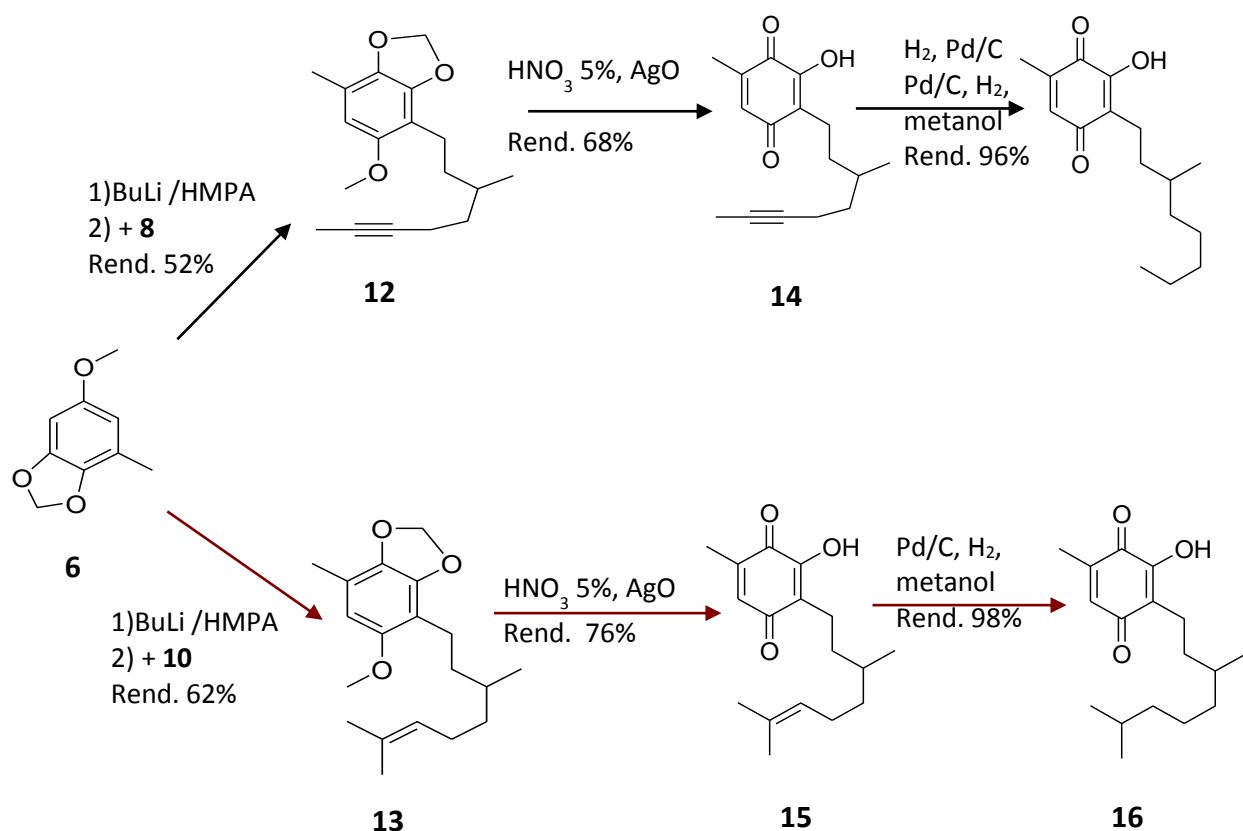
Esquema 5. Síntesis de las cadenas precursoras del análogo **15**.

Una vez obtenidos todos los precursores necesarios se iniciaron los acoplamientos de los mismos (anisol **6** con aldehídos de ambas cadenas). Era de esperarse la obtención de los alcoholes derivados de la adición al grupo carbonilo. Así, se planteó deshidroxilar los mismos con ácido trifluoroacético (TFA) y trietilsilano como agente reductor (Esquema 6)³⁵. Sin embargo, para ambos casos no se observó la formación del producto esperado. El análisis detallado de RMN ¹H y ¹³C indicó que se llevó a cabo una reacción intramolecular entre el alquino o alqueno de la cadena alifática y el carbono que sostenía al hidroxilo que se protona con el TFA para eliminarse como agua. En el esquema 6, se muestra lo anterior pero sólo para el caso de la ciclación observada en la cadena acetilénica.



Esquema 6. Productos obtenidos de la deshidroxilación de alcoholes secundarios con un grupo acetileno en posición remota.

Este problema se resolvió con el acoplamiento directo entre el anisol **6** y las cadenas bromadas, lo cual inicialmente utilizando butillitio y tetrahidrofurano no se lograba debido a que el anión aromático formado estaba fuertemente coordinado con el átomo de litio y no permitía que se llevara a cabo la reacción de sustitución correspondiente. Lo anterior se resolvió ocupando hexametilfosforamida (HMPA) como agente solvatante del catión litio y liberando el anión aromático para la reacción deseada (Esquema 7).³⁶

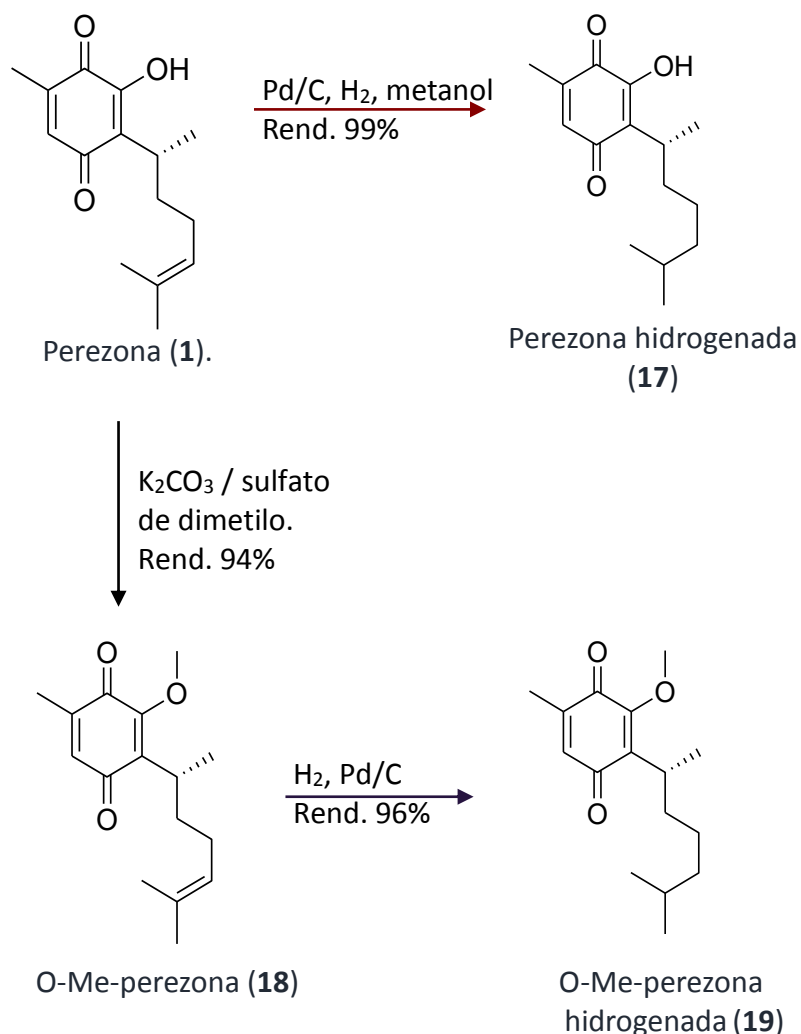


Esquema 7. Reacciones de acoplamiento, oxidación y reducción de las quinonas de interés.

Una vez logrados los acoplamientos se obtuvieron los compuestos **12** y **13**, los cuales se oxidaron con óxido de plata (II) y ácido nítrico²⁹ para obtener las quinonas necesarias para los estudios en disolución (quinona **14** y quinona **15**). Estos compuestos fueron hidrogenados catalíticamente para obtener compuestos útiles para los estudios electroquímicos.

Por otra parte, se realizó la extracción de la perezona (**1**) a partir de raíces secas de *Perezia sp.* para su purificación y posterior reducción, ya que esta quinona como se mencionó en la introducción de esta tesis, es el sistema modelo que generó el interés por el estudio de las quinonas en disolución.

También, debido a que la perezona contiene un grupo hidroxilo que forma un puente de hidrógeno con el grupo carbonilo en posición alfa que afecta su reactividad y conformación en disolución, se realizó la metilación de la misma. En el Esquema 8 se muestra el procedimiento sintético utilizado:



Esquema 8. Reacciones de reducción y metilación de perezona y O-Me-perezona.

De esta forma se obtuvieron las moléculas necesarias (**1** y **14-19**). A continuación, se describirán los estudios realizados empleando resonancia magnética nuclear (NOE's y DOSY's). Posteriormente, se discutirán los resultados obtenidos en los estudios de voltamperometría cíclica.

4.2. ESTUDIOS DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR. EFECTO NUCLEAR DE OVERHAUSER (NOE y ROE).

Con la perezona (1) se realizaron los primeros experimentos NOE. Para ello, se ocupó una secuencia de pulsos 1D DPGSE-NOE (double-pulsed field gradient sequence NOE), la cual es una secuencia comercial y es considerada la más usada porque presenta una excelente supresión de artefactos debido al uso de gradientes de pulso, lo cual, permite evaluar y detectar NOE's del orden de 0.02%.^{37a-c} Nuestro principal reto es medir una cantidad pequeña con rigurosidad y dejarla libre de argumentos como es el caso de un artefacto.

Los experimentos se realizaron en muestras desoxigenadas de perezona disueltas en cloroformo deuterado en un equipo Varian de 500 MHz a 25°C. Es importante mencionar que se ocupó un tiempo de mezcla de 800 ms por dos motivos: 1) Se ha observado, en general, que para estudios de NOE, los experimentos se realizan con tiempos de mezcla en el rango de 500-800 ms bajo condiciones normales³⁸ y 2) Nathan y colaboradores^{39,40} reportaron este tiempo de mezcla como ideal para la perezona y mencionan que no observaron la presencia de confórmers plegados en disolución, ya que no observaron NOE's, así que se decidió corroborarlo.

En la Figura 18 se ilustran los resultados obtenidos, en los cuales es posible observar que cuando se irradian los hidrógenos del grupo metilo C-7, se genera un NOE's con H6 (1.01%) el cual es de esperarse ya que es su vecino en el núcleo de quinona; pero también se generan NOE's con H-14 y H-15 (0.02%), los cuales se encuentran a larga distancia y solo un confórmer plegado en disolución los explicaría. También se irradiaron los hidrógenos en H-15 (B, Figura 18) y el efecto resultó similar, es decir, se observaron los NOE's triviales con sus vecinos, pero también se generaron señales con H-6 y H-7 de la quinona.

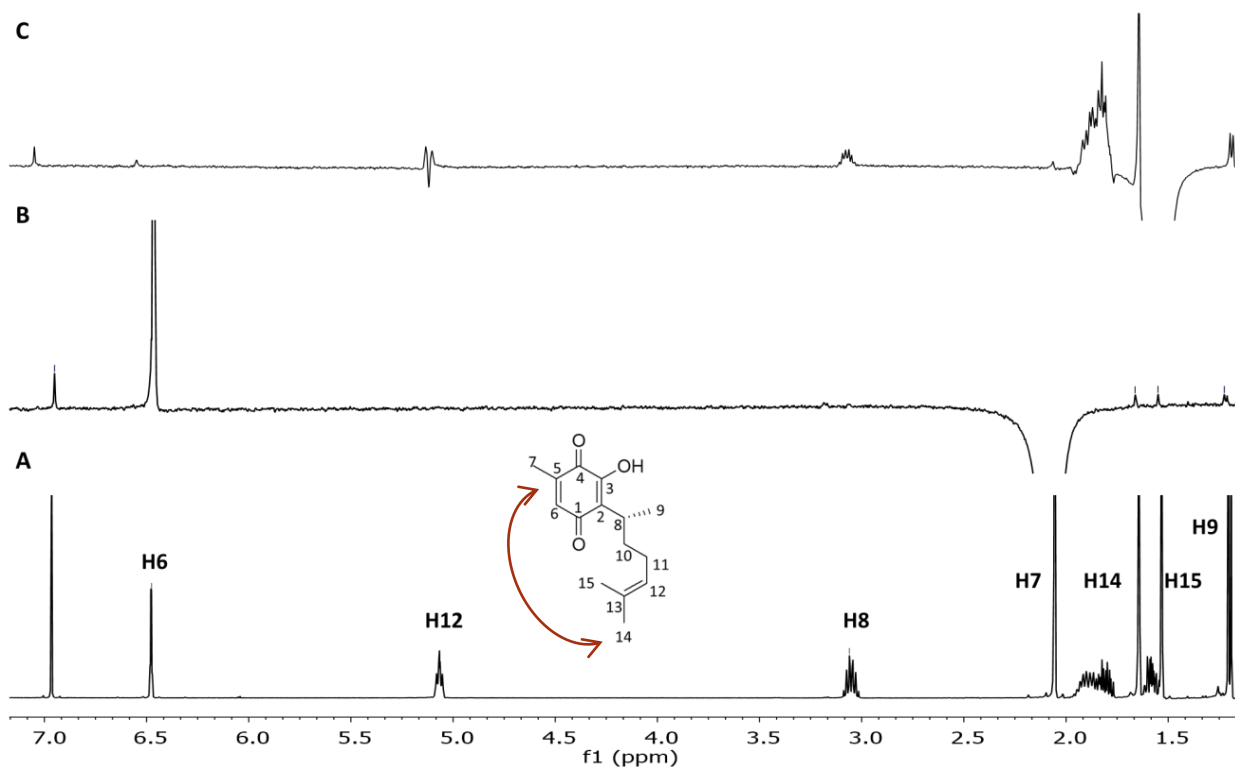


Figura 18. (A) Espectro de RMN ^1H de perezona pura en CDCl_3 ; Espectros 1D-NOESY, irradiación de H-7 (B) y H-15 (C).

Debido a que los NOE's observados fueron pequeños, surgieron varios cuestionamientos con respecto a los mismos, siendo el principal el que son artefactos. Por tanto, es importante generalizar el hecho de que existen estos confórmeros en disolución; así que, se decidió registrar la obtención de NOE's de la perezona en otros disolventes. En la Figura 19, se muestran los NOE's obtenidos en acetonitrilo, el cual también es un disolvente de interés, ya que es el ocupado en los estudios voltamperométricos y es posible observar que nuevamente, cuando se irradian a H-7 y H-6 del anillo de quinona, se vuelven a generar señales con H-14 y H-15 de la cadena; de esta forma se vuelven a corroborar la posible existencia de los confórmeros plegados en disolución.

Algo que llamó la atención en estos resultados, es la observación de NOE's a larga distancia en H-8 y H-9 cuando se invirtió H-7, los cuales no pueden tener su origen en ningún plegamiento, ya que se encuentran a distancias mayores a 5\AA ; posteriormente se retomará la discusión para esta observación.

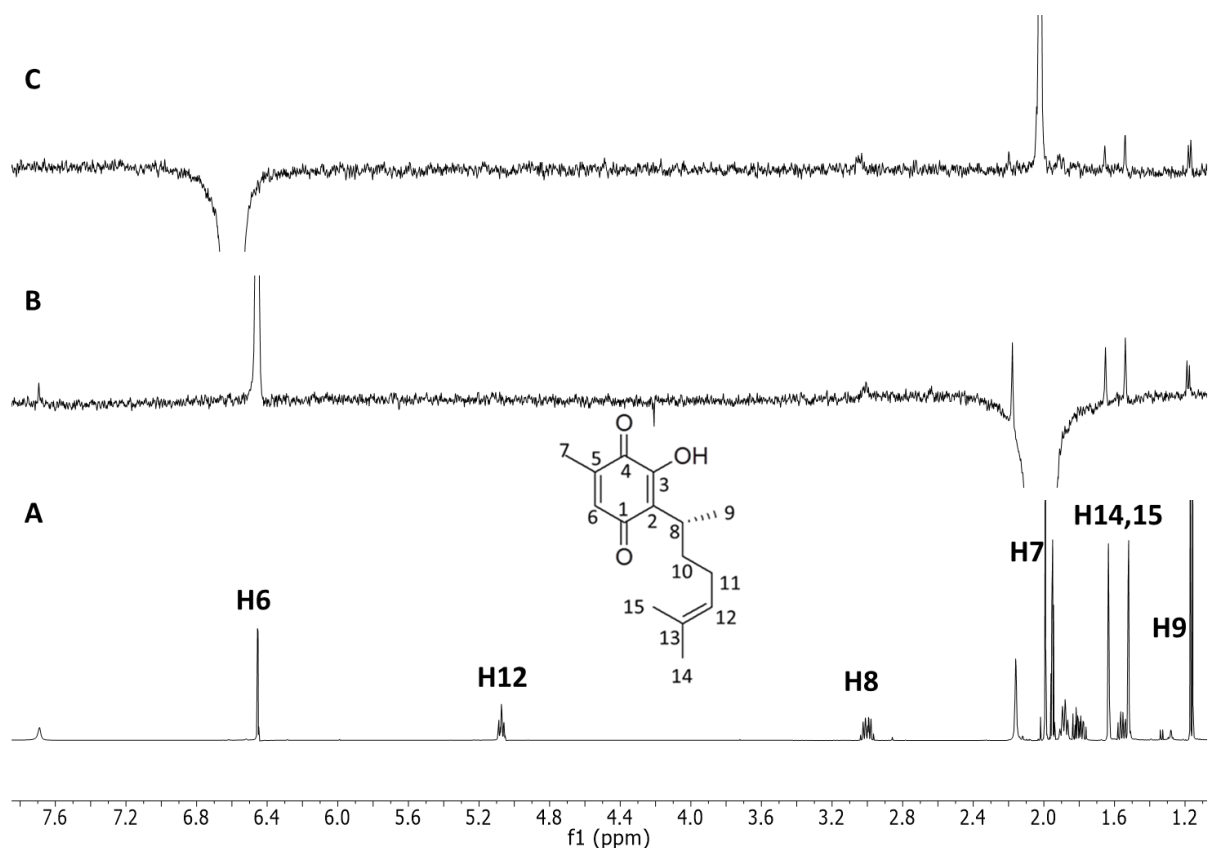


Figura 19. (A) Espectro de RMN ^1H perezona pura en acetonitrilo deuterado; Espectros 1D-NOESY de (B) irradiación de H-7 y (C) irradiación de H-6.

Como se mencionó en el marco teórico, también existe el experimento ROE, el cual es más recomendado para moléculas pequeñas y sus señales siempre son positivas cuando existe una magnetización entre protones. Así que, se ocupó la secuencia de pulsos recomendada por Furrer y colaboradores (SPFGSE-GROESY)⁴¹ pues se considera es una secuencia de pulsos diseñada para eliminar artefactos no deseados en los estudios conformacionales.⁴²

Primero se determinó el tiempo de mezcla ideal para la molécula en estudio (perezona) mediante una curva de crecimiento de ROE, irradiando a H-6 y midiendo el crecimiento de H-7 (Figura 20), que corresponde a un NOE intenso con solo 1.01% de la señal de referencia.

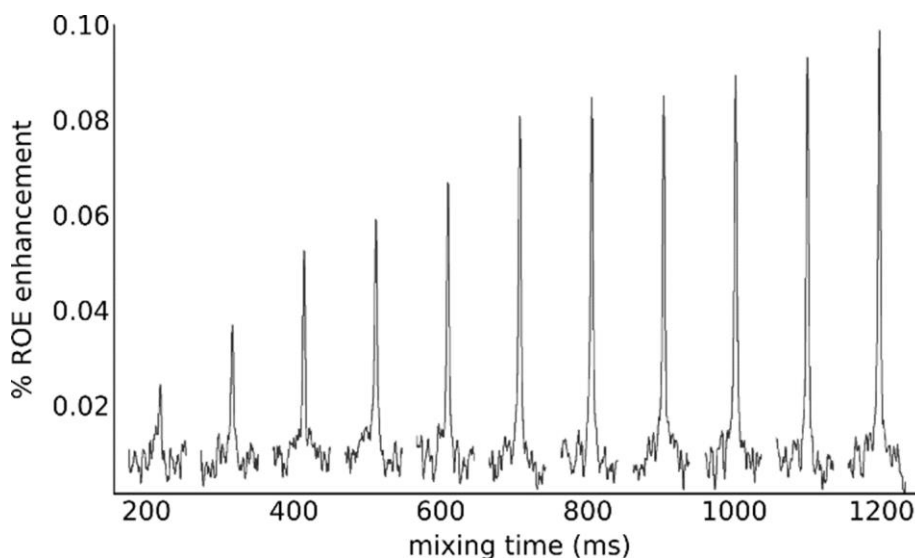


Figura 20. Curva de crecimiento de ROE para la perezona en dimetilsulfoxido- d_6 y 25°C , en un equipo de 400 MHz.

Como se puede observar, el tiempo de mezcla ideal resultó ser de 1200 ms para el experimento ROE, así que con el mismo se obtuvieron los espectros ROESY-1D correspondientes (Figura 21).

Gratamente se vuelve a observar que cuando se irradia a H-6 (B, Figura 21), se generan los ROE's triviales con H-7 y H-8 para este caso, pero también se observan con H-14, H-15 y H-12, los cuales nuevamente se explican por la presencia de un plegamiento del tipo π/π entre el anillo de quinona y el alqueno de la cadena lateral. También, se muestra la irradiación de H-7 de la quinona y claramente se ven los ROE's generados con H-14 y H-15 y los ya mencionados con H-8 y H-9.

Debido a que los tiempos de mezcla determinados en el experimento ROESY-1D resultaron ser muy largos, es decir, salen del rango reportado para la mayoría de las moléculas pequeñas, se decidió determinarlo nuevamente, pero ahora en el experimento NOESY-1D.

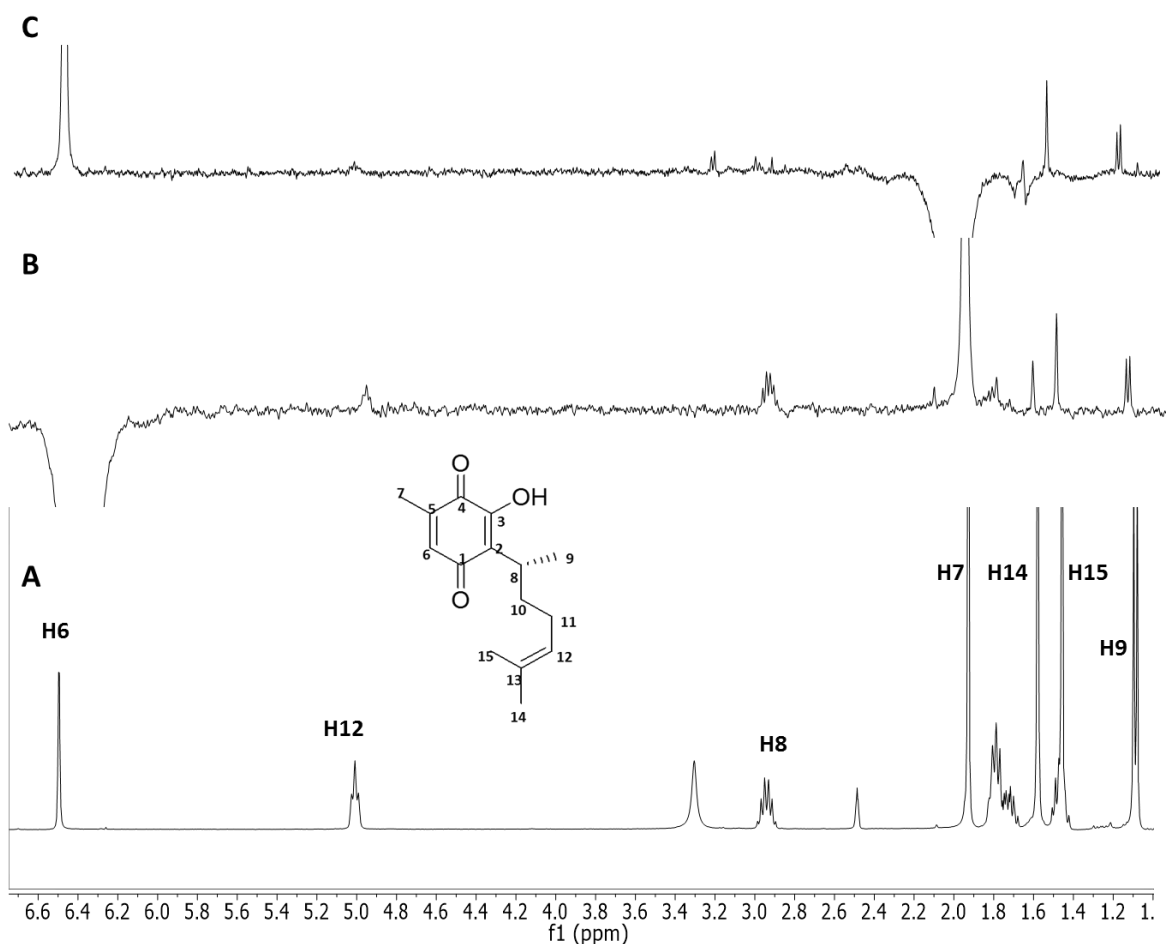


Figura 21. Experimentos ROESY-1D para perezona en DMSO- d_6 a 25°C en un equipo de 400 MHz. (A) Espectro de RMN ^1H , (B) Irradiación de H-6 y (C) Irradiación de H-7.

Sorprendentemente, al realizar la curva del crecimiento del NOE entre H-6 y H-7, se observó que hasta 1600 ms se comenzó a mantener constante la magnetización, así que con este nuevo tiempo de mezcla se volvieron a realizar los experimentos con la secuencia DPGSE-NOE (Figura 22).

Posteriormente, se realizaron los experimentos NOESY-1D en un equipo de 700 MHz, tanto con una secuencia comercial 1D DPGSE-NOE y también con una secuencia especial proporcionada por Bruker (1D selnogp5.cga)⁴³ útil para eliminar artefactos, la cual también es una secuencia con gradientes de pulso del tipo NOESY-1D. Los experimentos se realizaron a 20°C y a -30°C con la finalidad de estudiar la dinámica de la molécula a distintas temperaturas (Figura 23). Es importante mencionar que las concentraciones de las muestras en los experimentos realizados fueron de 0.02M, 0.06M y 0.08M y que para todas estas concentraciones se realizaron los mismos experimentos, obteniendo siempre los mismos resultados.

También se ilustra en la Figura 24 la curva de crecimiento del NOE para la secuencia selnogp5.cga, en donde se vuelve a corroborar que, para la quinona de estudio, el tiempo de mezcla ideal resulta ser nuevamente alto (1800ms), pero ideal para nuestra quinona.

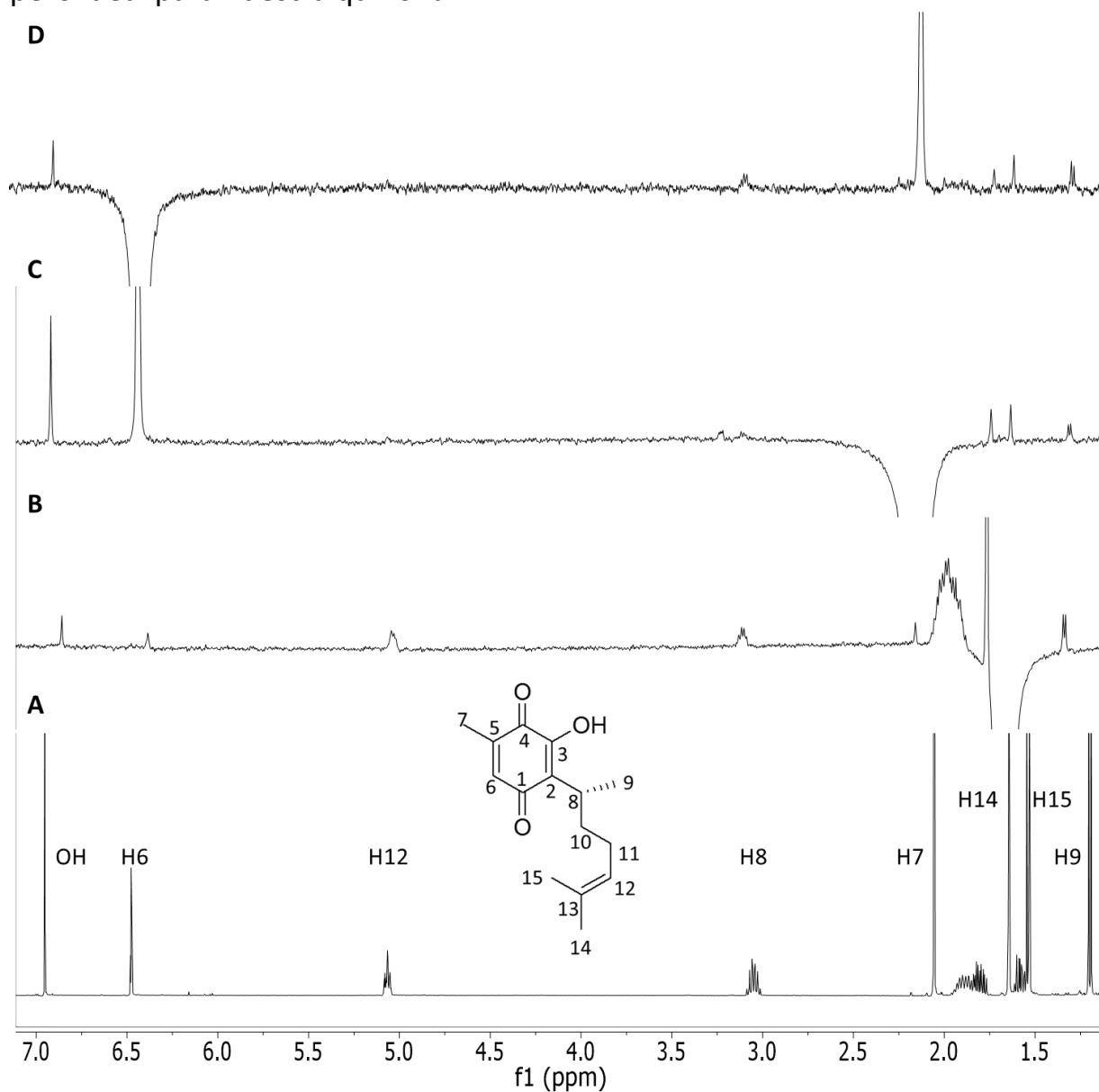


Figura 22. (A) Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) para la perezona; 1D DPGSE-NOE utilizando un tiempo de mezcla de 1600 ms e invirtiendo H-15 (B), H-7 (C) y H-6 (D), respectivamente.

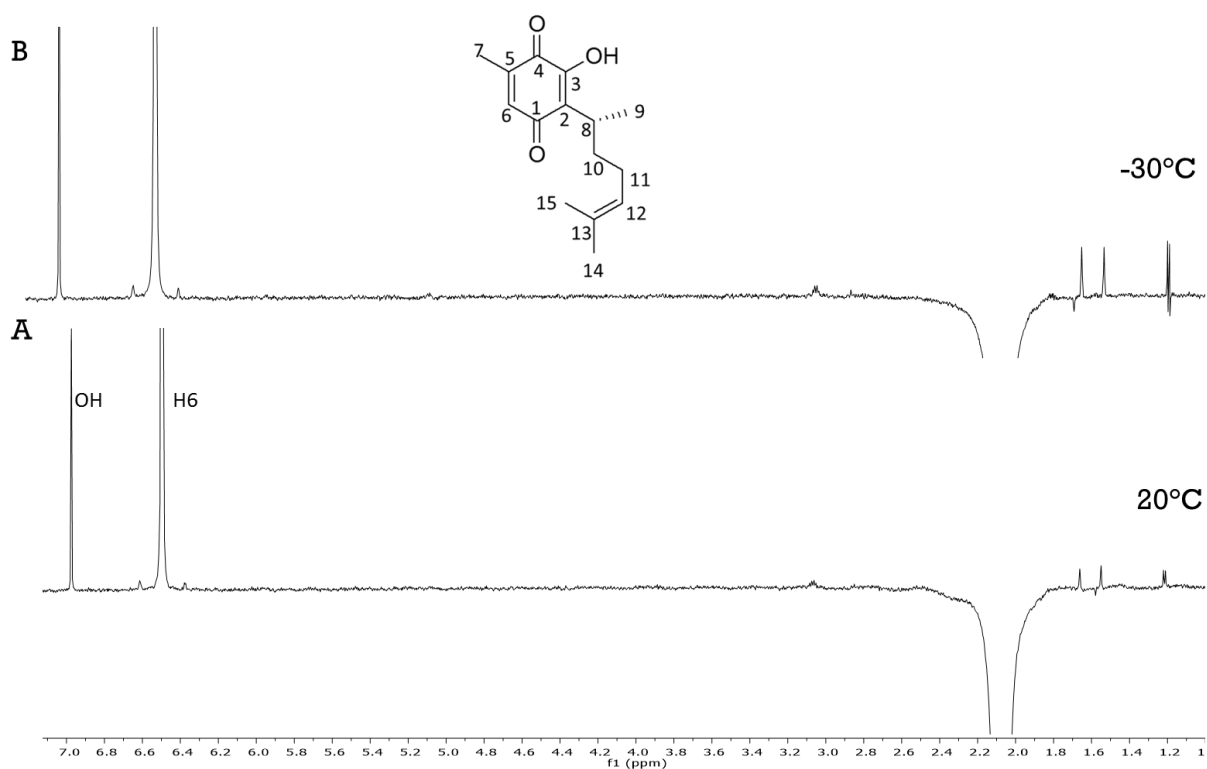


Figura 23. Experimentos 1D selnpgp5.cga de perezona en CDCl₃ a (A) 20°C y (B) -30°C, irradiando H-7

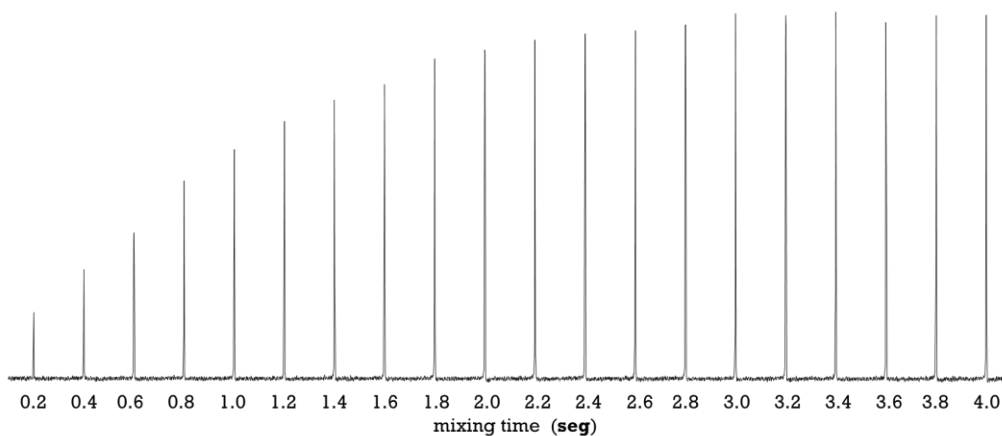


Figura 24. Curva de crecimiento de NOE para perezona a 20°C y a 700 MHz.

La dinámica de la molécula a baja temperatura (Figura 23) mostró los mismos resultados que a temperatura ambiente, es decir, el comportamiento conformacional de la perezona es muy similar. Lo anterior fue necesario para poder generalizar lo observado en la perezona, y a la vez poder asegurar que los resultados en las otras moléculas sean aceptables.

A continuación, se muestran los resultados obtenidos para la (R)-2-(1',5'-dimetil hexil)-3-hidroxi-5-metil-1,4-benzoquinona o perezona hidrogenada (**17**) utilizando la secuencia de pulsos 1D DPGSE-NOE, en un equipo de 500 MHz (Figura 25).

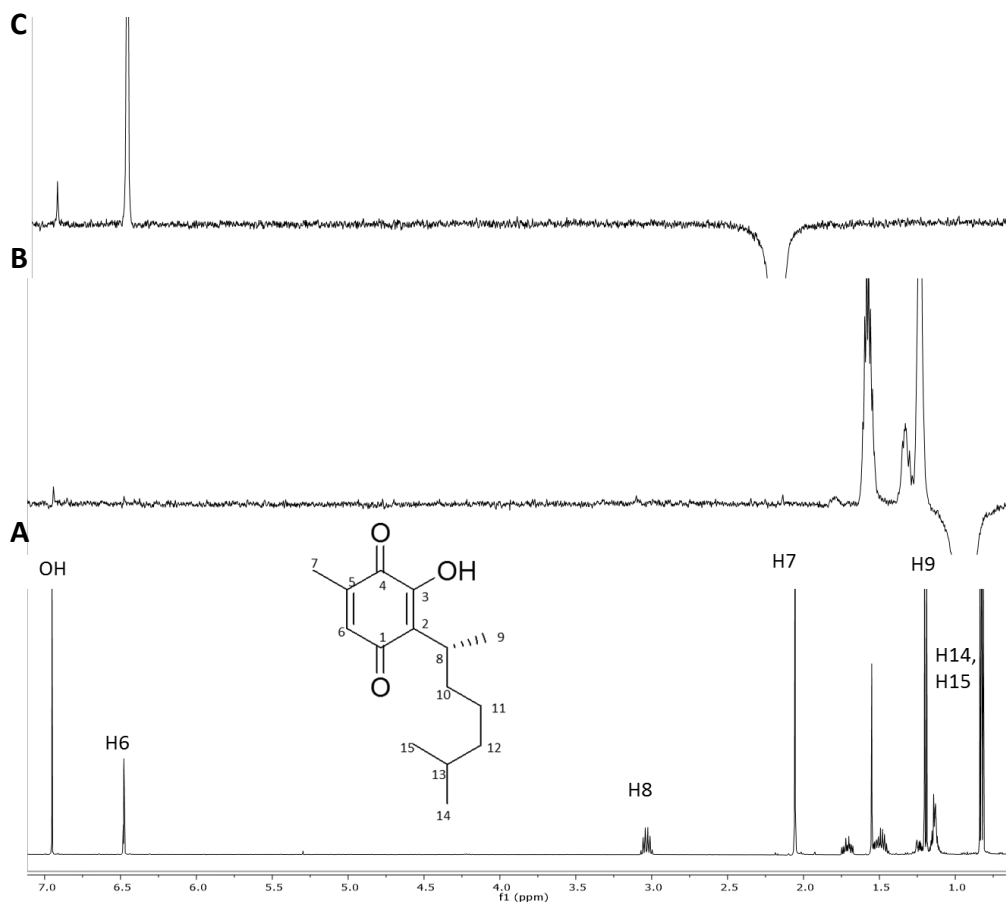


Figura 25. NOESY-1D para la perezona hidrogenada en CDCl_3 , utilizando una secuencia de pulsos 1D DPGSE-NOE; (B) irradiación de H-14, H-15 y (C) irradiación de H-7.

Claramente se observa que cuando se irradia la señal de los grupos metilo de la cadena H-14 y H-15 (señales centradas en 0.8 ppm), a diferencia de la perezona, estos solamente generan NOE's con sus vecinos en la cadena lateral y no se observan NOE's con el anillo de la quinona lo cual hace pensar que no existe un plegamiento debido a una interacción débil entre el anillo de quinona y la cadena lateral. De igual forma, se corrobora el resultado anterior cuando se irradia H-7 de la quinona (señal en 2 ppm), observándose solamente un NOE con su vecino H-6.

Debido a lo anterior, para poder generalizar la interacción débil en disolución en los demás sistemas sintetizados, se realizaron diversos experimentos NOE. En las Figuras 26-30 se ilustran los resultados de los estudios de resonancia realizados en las quinonas de interés.

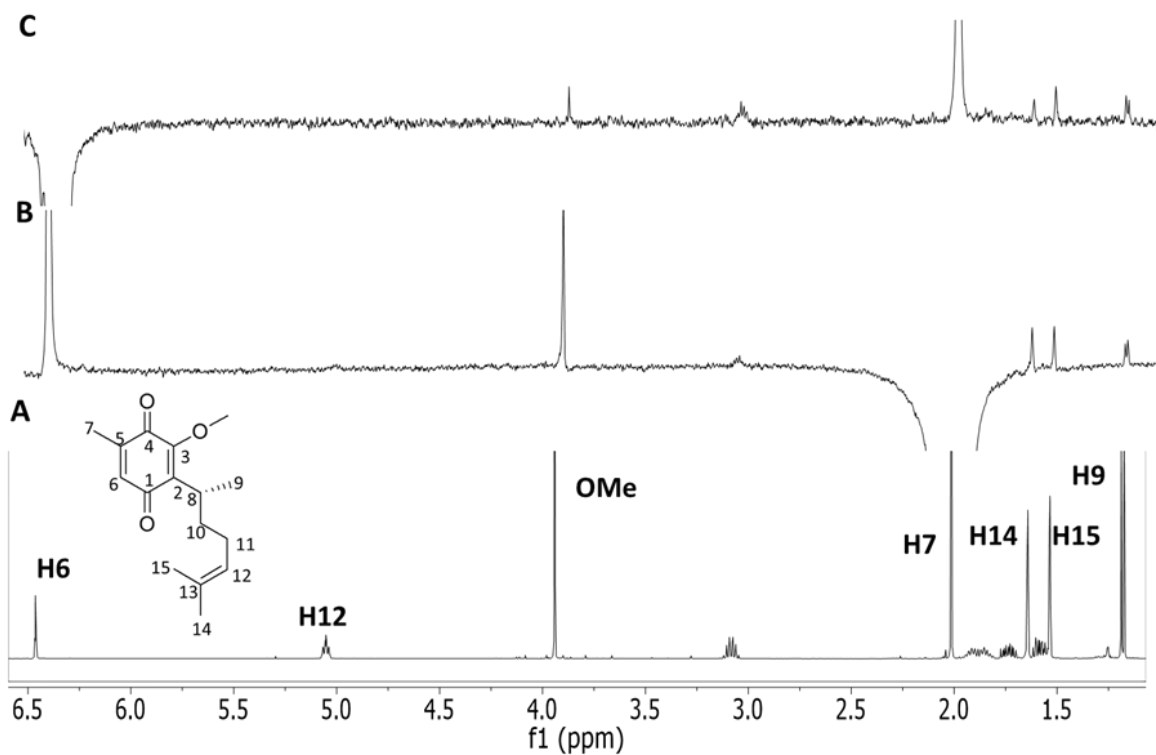


Figura 26. 500 MHz 1D-DFPGSE-NOE para O-Me-perezona en CDCl_3 . (A) espectro de RMN ^1H a 25°C; (B) irradiación de H-7 y (C) irradiación de H-6.

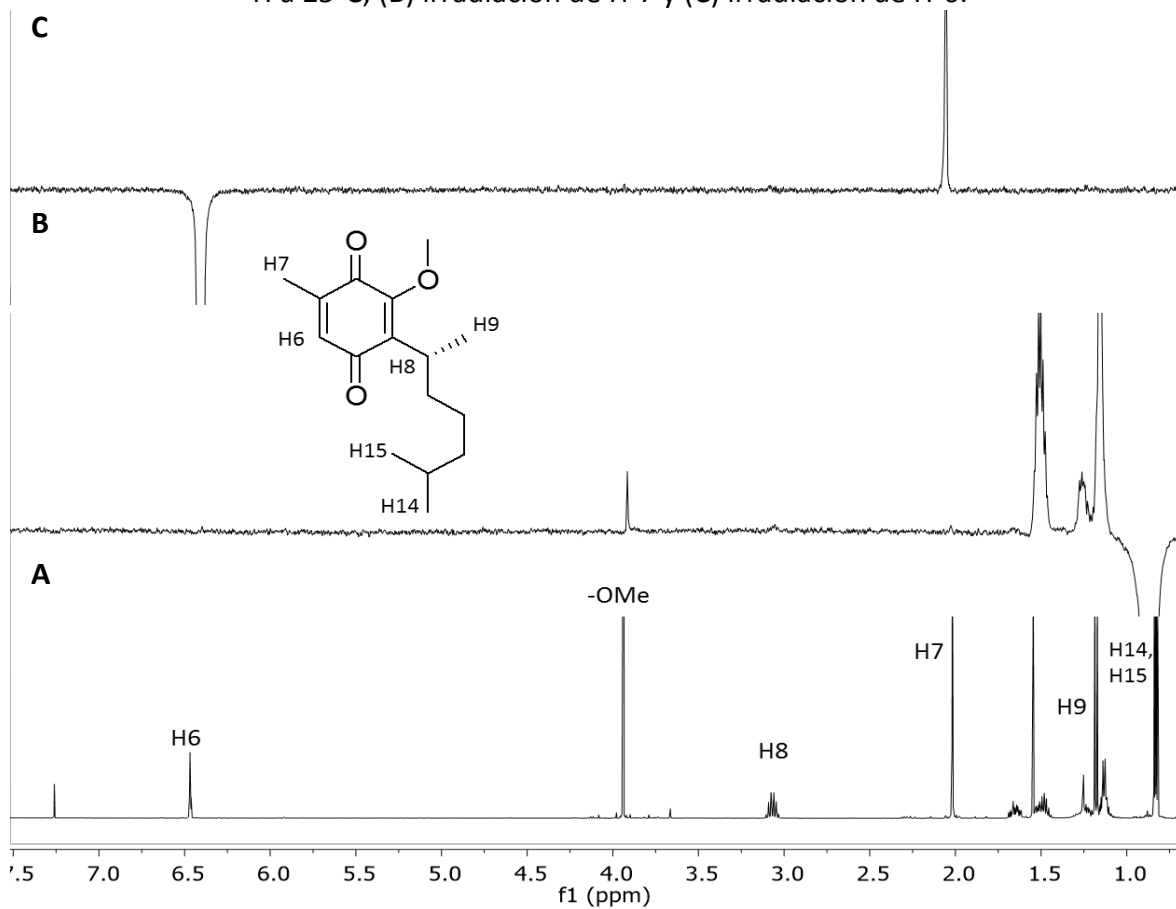


Figura 27. 500 MHz 1D-DFPGSE-NOE para O-Me-perezona hidrogenada en CDCl_3 . (A) espectro de RMN ^1H a 25°C; (B) irradiación de H-14, H-15; (C) irradiación de H-6.

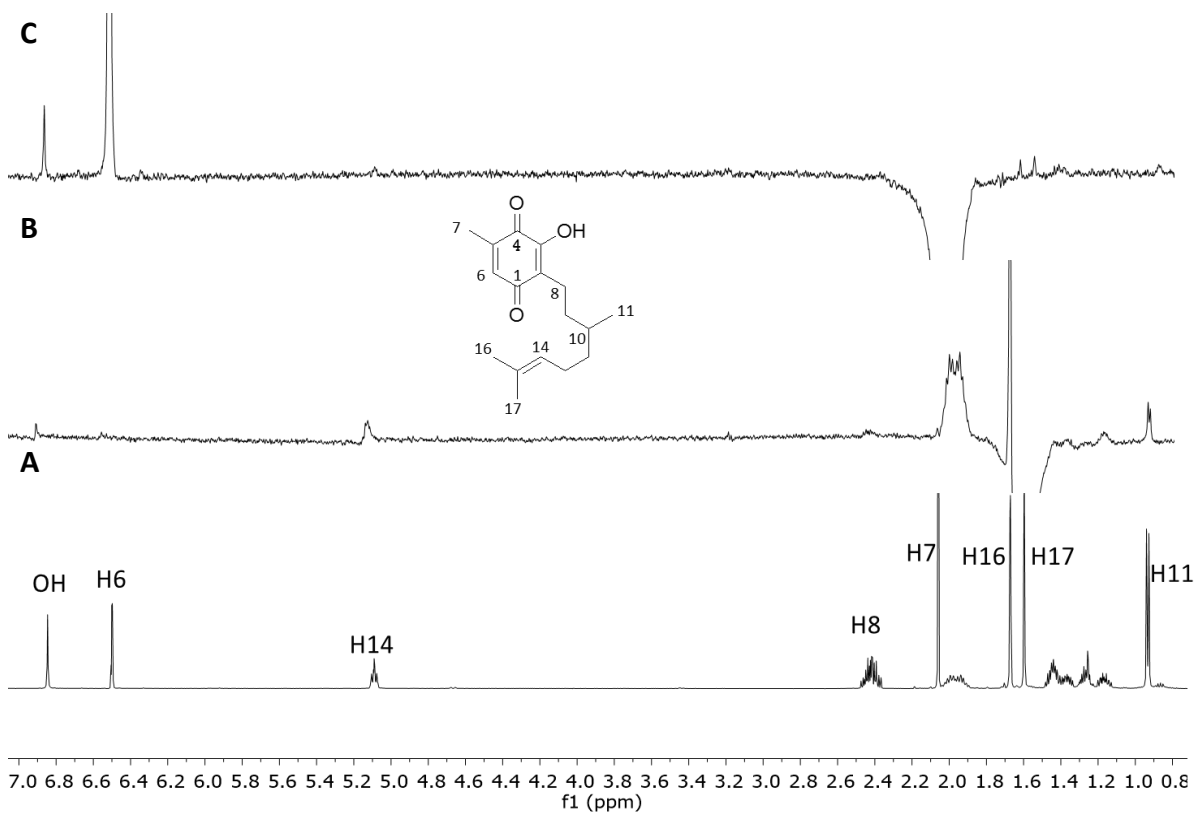


Figura 28. 500 MHz 1D DPGSE-NOE para la quinona **15** en CDCl₃. (A) espectro de RMN ¹H a 25°C; (B) irradiación de H-17; (C) irradiación de H-7.

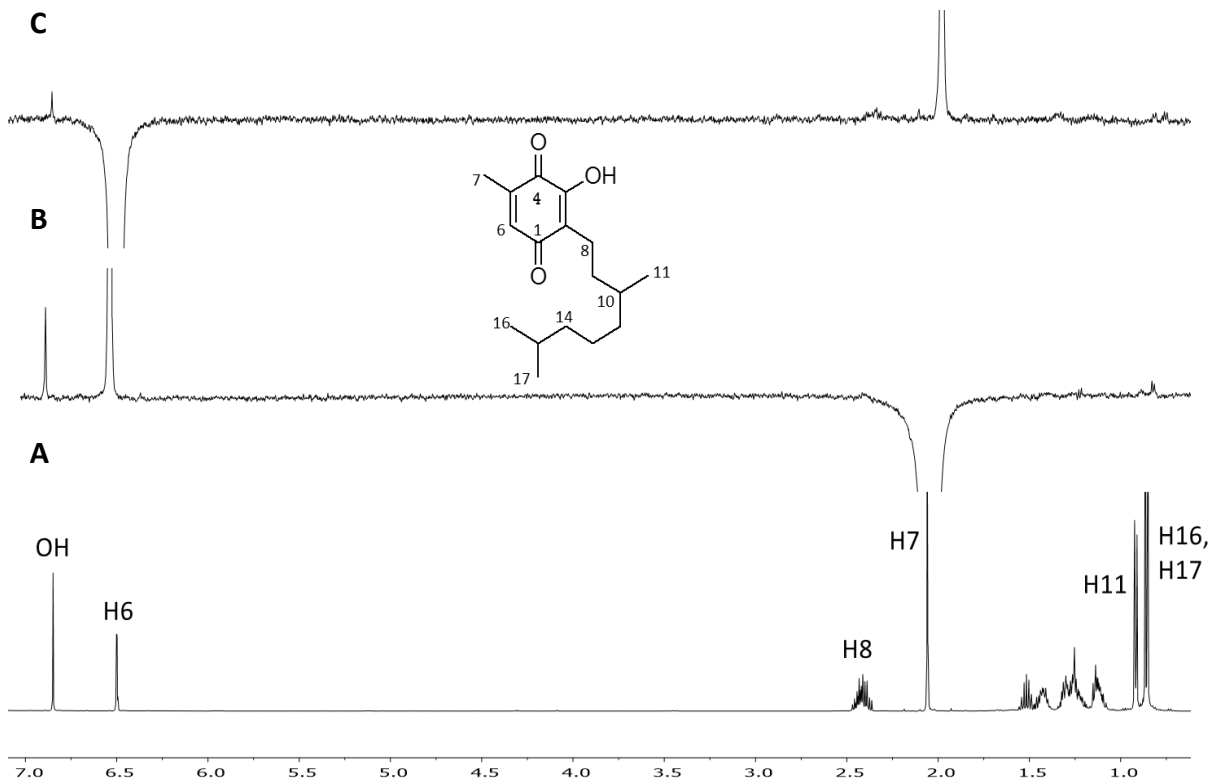


Figura 29. 500 MHz 1D DPGSE-NOE para la quinona **16** en CDCl₃. (A) espectro de RMN ¹H a 25°C; (B) irradiación de H-7; (C) irradiación de H-6.

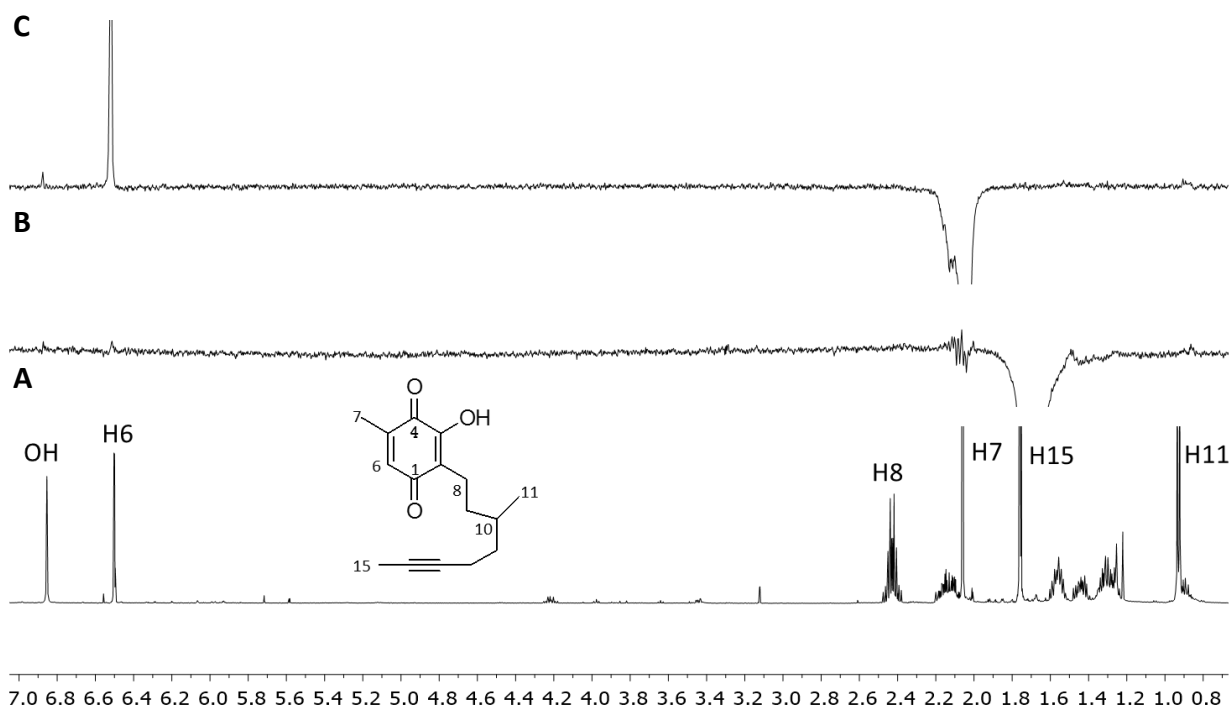
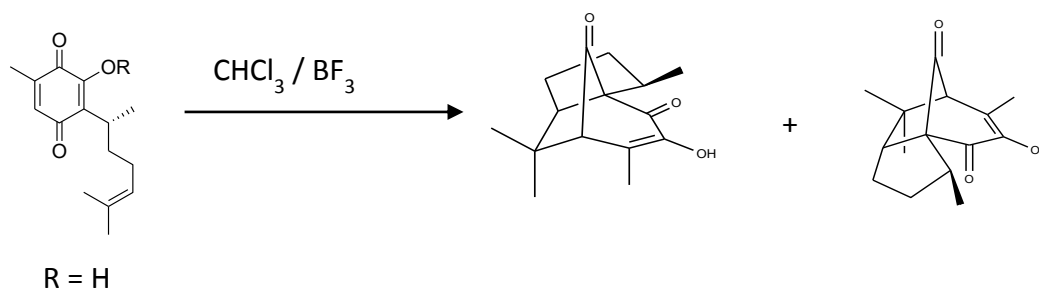


Figura 30. 500 MHz 1D DPGSE-NOE para la quinona análoga **14** en CDCl₃. (A) espectro de RMN ¹H a 25°C; (B) irradiación de H-15; (C) irradiación de H-7.

Realizando un análisis de los resultados anteriores, es posible distinguir claramente que para las quinonas que contienen en su cadena lateral insaturaciones, como es el caso de: perezona, OMe-perezona y quinona **15**; ya sea irradiando a H7 (metilo del anillo de quinona) o a cualquiera de los metilos del isopropileno de la cadena lateral, se generan los NOE's triviales; es decir, que se encuentran a distancias menores de 5Å al núcleo invertido. También se observan los NOE's a larga distancia entre anillo de quinona y cadena lateral, los cuales, como ya se había mencionado en el estudio de la perezona, se explican debido a la interacción débil π/π siendo el anillo de quinona el sistema π deficiente en electrones y el alqueno de la cadena lateral el sistema π rico en electrones.

Desafortunadamente para la quinona **14**, de la cual se esperaban obtener NOE's mayores, ya que el alquino es mucho más rico en electrones que el alqueno, estos no se observaron. Pero se puede argumentar que es debido a la poca movilidad que presenta la cadena lateral.

De los resultados anteriores, se concluye que para la OMe-perezona, la perezona y la quinona **15**, la detección de NOE's a larga distancia es resultado de la existencia de confórmeros plegados en disolución. De esta forma se puede explicar el origen de los pipitzoles α y β , productos de la cicloadición térmica de la perezona y también mediante catálisis con ácidos de Lewis (Esquema 9).^{44a}



Esquema 9. Ciclo adiciones [4+2] de la perezona y OMe-perezona.

Por cierto, la interacción débil antes descrita no se observa en las quinonas que fueron hidrogenadas en la cadena lateral, lo cual hace pensar que los confórmeros plegados no son abundantes o no existen en estas moléculas, ya que se ha perdido el sistema de electrones π del alqueno.

Para corroborar lo anterior, también se determinaron los NOE's para los sistemas hidrogenados con la secuencia de pulsos antes mencionada (1D selnogp5.cga) en un equipo de 700 MHz, ya que solo hasta el momento con ayuda de esta secuencia, se ha corroborado la presencia de los confórmeros plegados para los sistemas insaturados (Figuras 31 y 32).

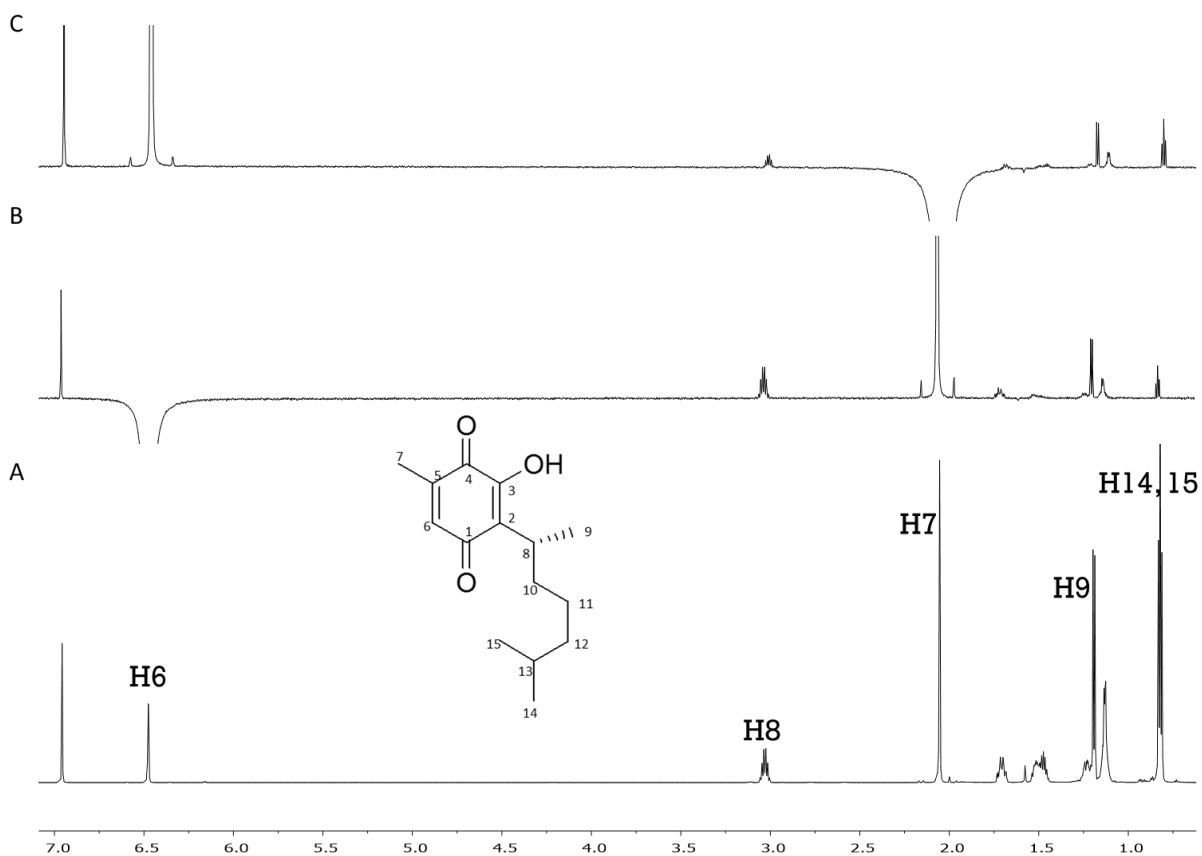


Figura 31. Obtención de NOE's con la secuencia 1D selnogp5.cga para perezona hidrogenada, en un equipo de 700 MHz: (A) ^1H RMN; irradiación de: (B) H-6 y (C) H-7.

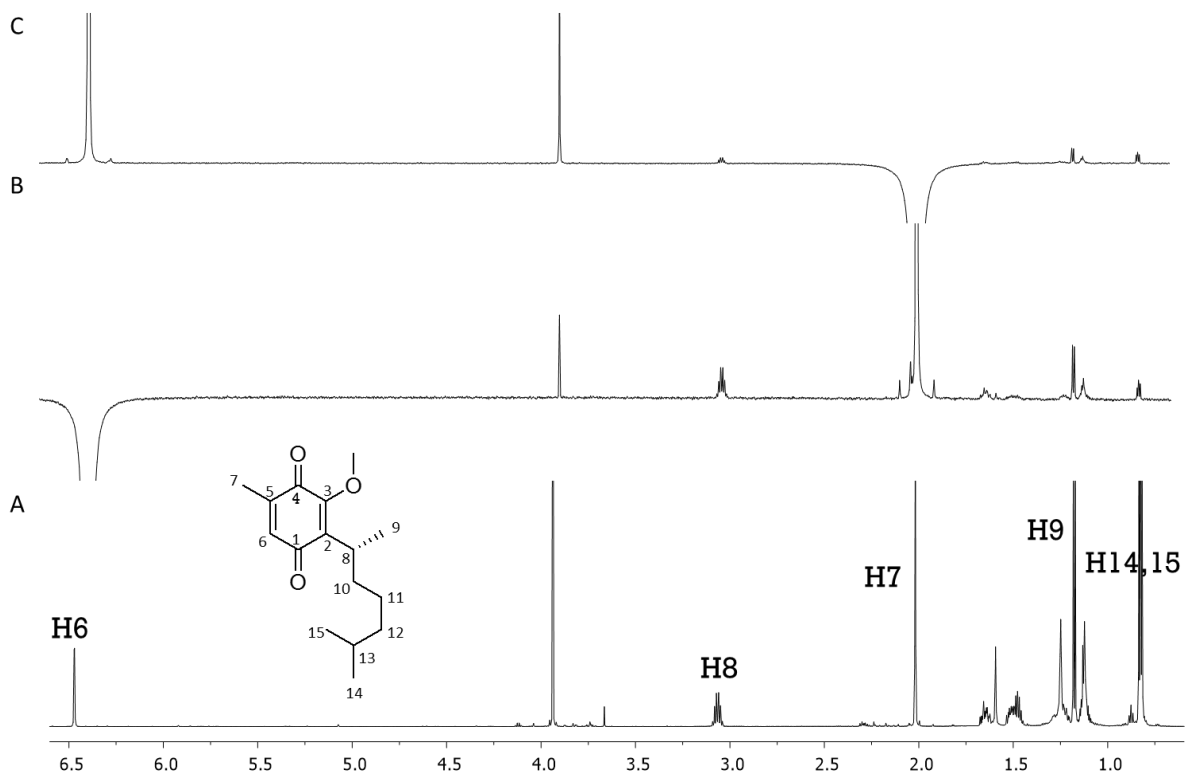


Figura 32. Obtención de NOE's con la secuencia 1D selnogp5.cga para O-Me-perezona hidrogenada, en un equipo de 700 MHz. (A) ^1H RMN; irradiación de: (B) H-6 y (C) H-7.

Una vez obtenidos los experimentos, se puede observar que a diferencia de la secuencia comercial para observar el efecto nuclear de Overhauser (1D DPGSE-NOE), la secuencia proporcionada por Bruker (1D selnpgp5.cga) sí detecta NOE's para las moléculas hidrogenadas, muy pequeños, pero se observan en un porcentaje del 0.01%. Esto contrasta con los observados en las moléculas insaturadas de 0.03%, lo cual indica que la cadena lateral tiene alta movilidad y no hay que excluir el hecho de que en cierto momento también se pliegue ligeramente hacia la quinona mediante una interacción del tipo CH – π .

De lo anterior surgió el interés por estudiar los posibles conformeros de la perezona en disolución, mediante cálculos teóricos, para apoyar lo observado experimentalmente.

4.3. ESTUDIO CONFORMACIONAL DE LA PEREZONA Y PEREZONA HIDROGENADA.

Se consideraron las geometrías mostradas en la Figura 33 para la perezona, las cuales fueron optimizadas a un nivel de teoría M06-2X/6-31++G (d, p) utilizando el modelo continuo de solvatación (SMD), modelando acetonitrilo como disolvente.

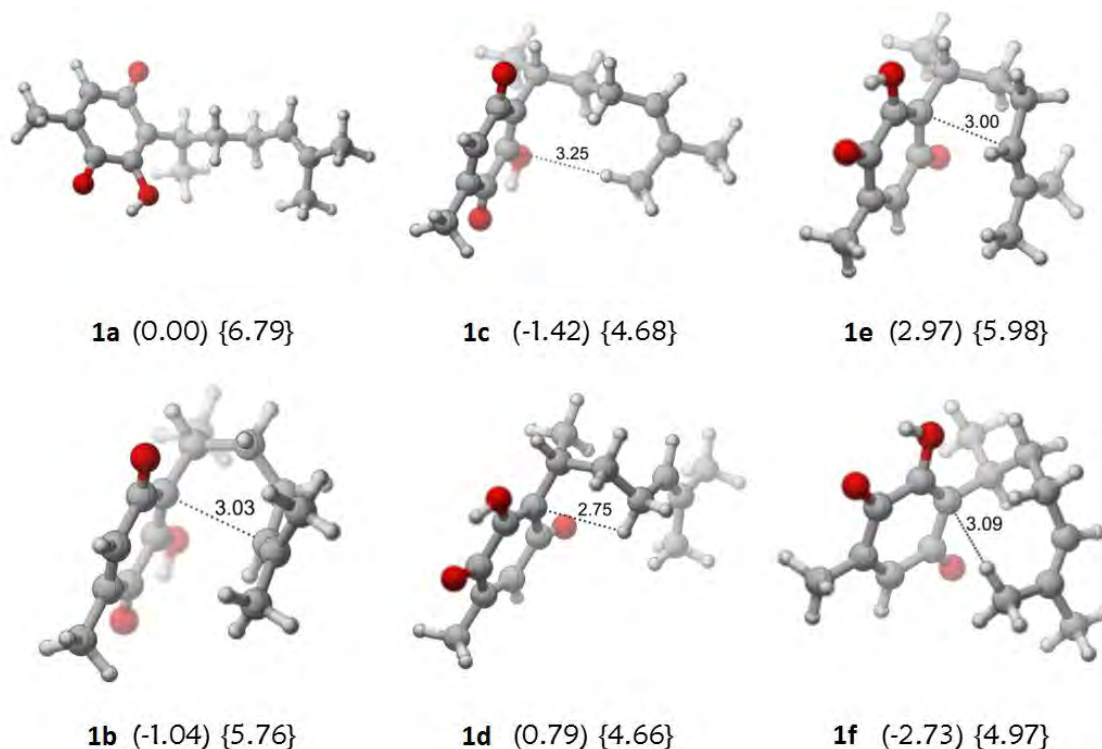


Figura 33. Confórmeros de perezona (**1**) calculados a un nivel de teoría M06-2X/6-31++G (d, p); las energías relativas se muestran en paréntesis (Kcal/mol) y los radios hidrodinámicos (Å) en llaves.

De los 6 confórmeros calculados es posible notar que los más estables son **1b**, **1c** y **1f**; encontrándose estos en una conformación plegada entre el anillo de quinona y la cadena lateral. Los confórmeros que se encuentran en forma extendida (**1a**, **1d** y **1e**) resultaron ser más energéticos, de esta forma también con ayuda de cálculos teóricos podemos explicar que interacciones del tipo π/π y CH/ π estabilizan a la perezona, en las condiciones de solvatación que simula el cálculo.

En la Figura también se indican las distancias relativas de interés entre el anillo de quinona y la cadena lateral cuando se encuentran en una conformación plegada. Siendo que este valor se promedia en 3Å, la cual es una distancia aceptable para detectar NOE's, soportando así, lo observado experimentalmente.

Para evaluar la preferencia conformacional de la perezona hidrogenada (**17**), a los conformeros de la perezona solamente se les hidrogenó en la cadena lateral y se calcularon nuevamente sus energías. La perezona hidrogenada generó los valores indicados en la Figura 34. Resultaron ser más estables los conformeros plegados en los cuales se presenta una interacción débil del tipo CH/ π (conformeros **1b-H₂** y **1c-H₂**).

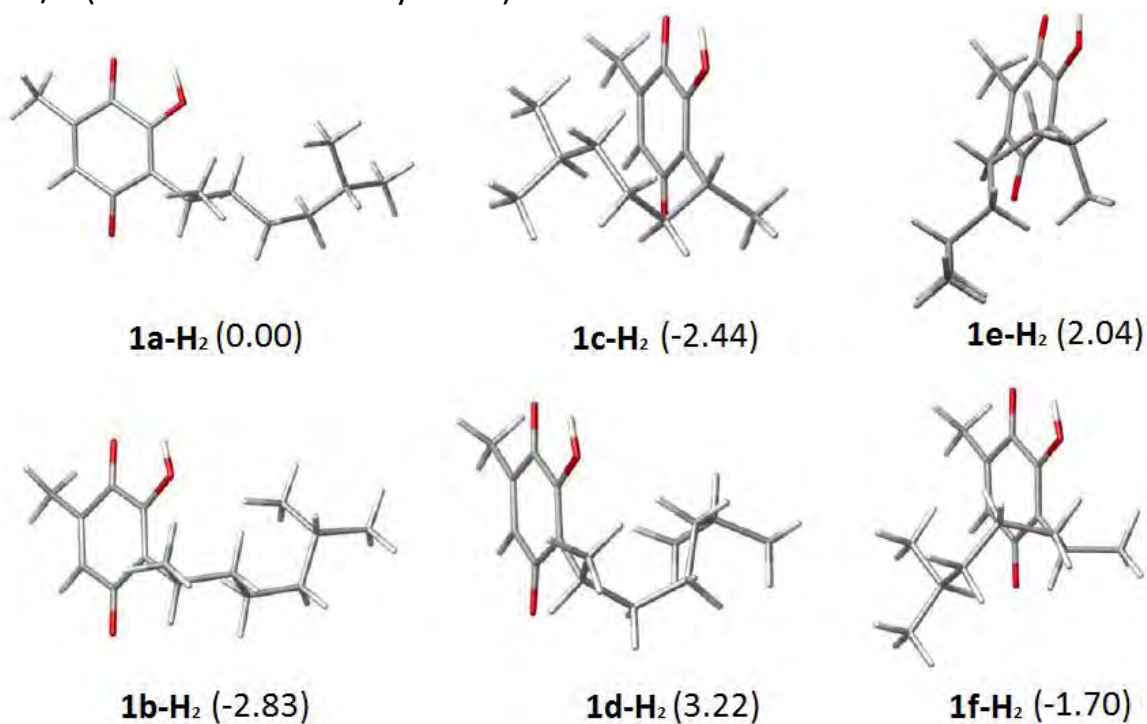


Figura 34. Conformeros de perezona hidrogenada calculados a un nivel de teoría M06-2X/6-31++G (d, p); las energías relativas se muestran en paréntesis (Kcal/mol).

De lo anterior, resultan entonces varias consideraciones:

- 1) El hecho de que se observen NOE's en la perezona hidrogenada solo con una secuencia de pulsos y no con ambas, puede ser debido al hecho de que la segunda secuencia ocupada (1D selnogp5.cga) resulta ser mucho más sensible a las magnetizaciones generadas en disolución.
- 2) No olvidar que en disolución las quinonas en estudio presentan una alta dinámica molecular producto de la flexibilidad de la cadena lateral, y el hecho de solo calcular unos pocos posibles conformeros no significa que sólo se les encuentre. Los cálculos teóricos permitieron comprender el significado de los pequeños NOE's en los sistemas hidrogenados, los cuales con ayuda de las integraciones experimentales resultan ser menos abundantes; lo anterior puede deberse al hecho de que una interacción CH/ π se ha descrito es más débil (3-9 Kcal/mol)

que una del tipo π/π (5-50 Kcal /mol).⁴⁵ También se debe tomar en cuenta que por hibridación un sistema sp^2 tiene menor movilidad que un sistema sp^3 y seguramente en los sistemas hidrogenados se encontrarán un número mayor de conformeros en disolución.

También se puede generar una nueva pregunta: ¿Cómo asegurar que lo observado experimentalmente, no sea debido a una interacción intermolecular entre quinonas?

Para evitar observar NOE's debidos a dímeros en disolución es recomendable mantener siempre concentraciones bajas en las muestras a estudiar, lo que siempre se consideró en este trabajo. Aunque ya sea había mencionado con anterioridad, los estudios realizados fueron repetidos a distintas concentraciones siendo las más diluidas 0.02 M y las más concentradas 0.08 M. En todos los casos se observaron los mismos resultados.

Sin embargo, lo anterior no resuelve el problema, ya que en el arreglo cristalino de perezona, los anillos de las quinonas se disponen uno frente al otro, a través de la interacción constructiva del puente de hidrógeno bifurcado con el carbonilo intramolecular y el carbonilo de la segunda quinona. Por el otro lado, los isopropilidenos se enfrentan mutuamente desfasados, lo que permite que el hidrógeno de un metilo se ubique apuntando hacia el doble enlace de la otra molécula, lo que estabiliza el arreglo con una interacción CH/ π (Figura 35).^{44b}

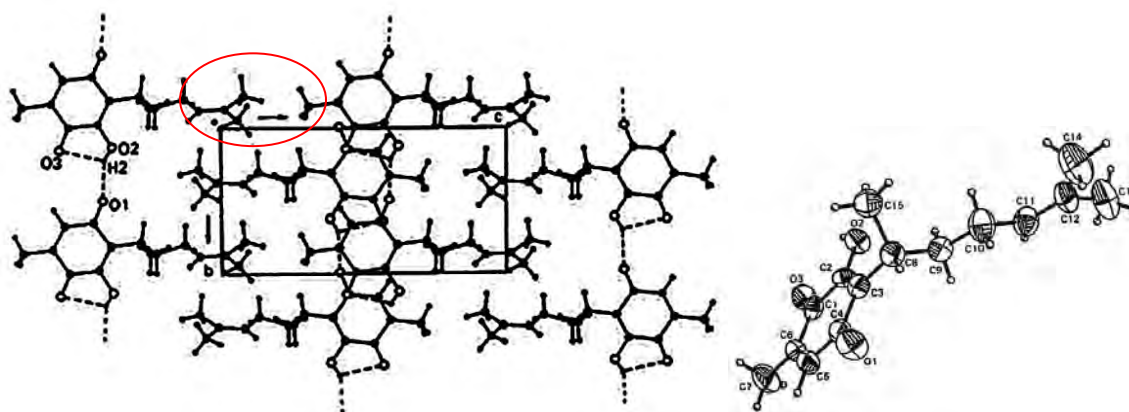


Figura 35. Estructura de rayos X obtenida para la perezona, celda unitaria y mono cristal.

También se realizaron los cálculos de distintos dímeros de la perezona (Figura 36), para ayudar a establecer los arreglos diméricos más estables en fase gaseosa, ya que puede ser distinta la conformación en el empaquetamiento cristalino y la conformación en fase gaseosa.

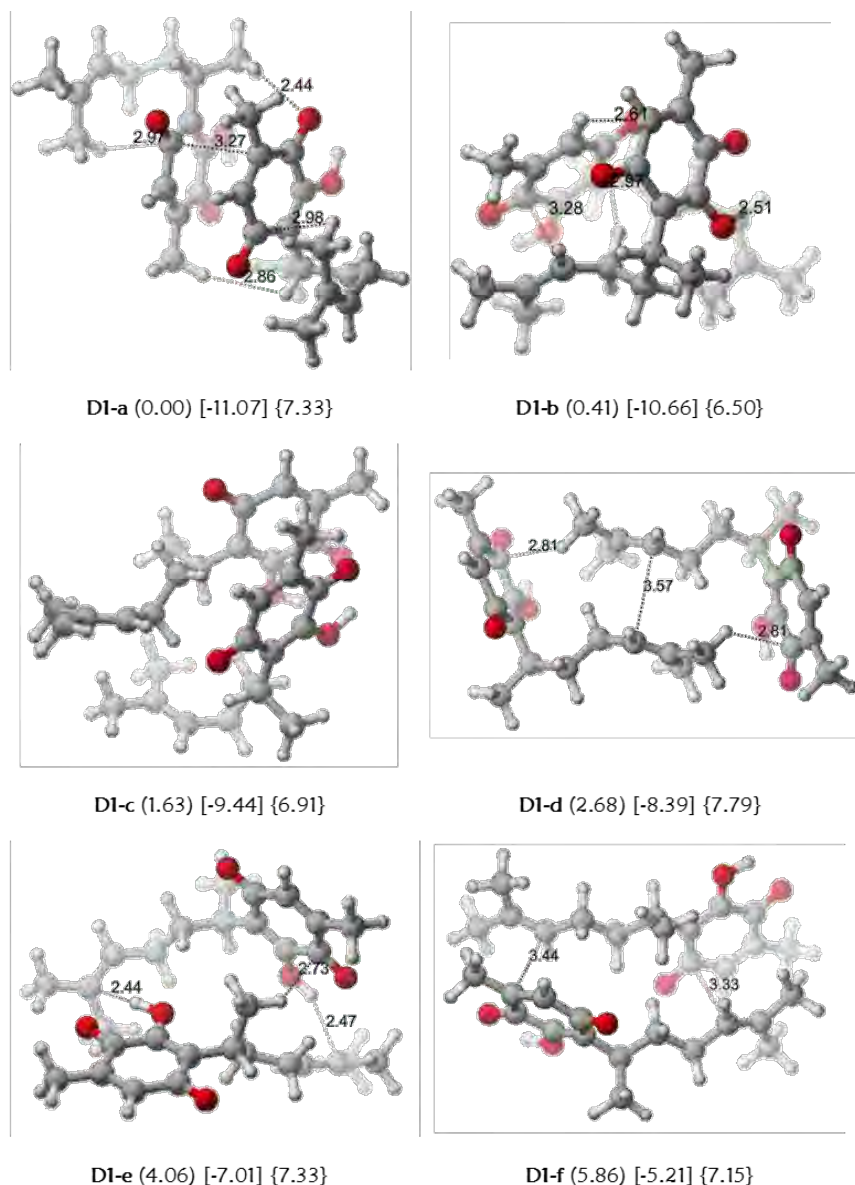


Figura 36. Algunos arreglos diméricos de la perezona calculados a un nivel de teoría M06-2X/6-31++G (d, p); las energías relativas se presentan en paréntesis, las energías de interacción en corchetes (kcal/mol) y en llaves los radios hidrodinámicos (Å).

El primer experimento diseñado para establecer la presencia de dímeros en disolución, fue la determinación de NOE's en tolueno deuterado. Con los mismos parámetros empleados para la obtención de NOE's en cloroformo, acetonitrilo y dimetilsulfoxido, se obtuvieron en tolueno. Este experimento permite disociar la posible formación de dímeros de quinonas en disolución. De ser cierto lo planteado, también se deben romper las interacciones intramoleculares entre el anillo de quinona y la cadena lateral, ya que el tolueno es un sistema mucho más rico en electrones que el doble enlace de la cadena lateral.

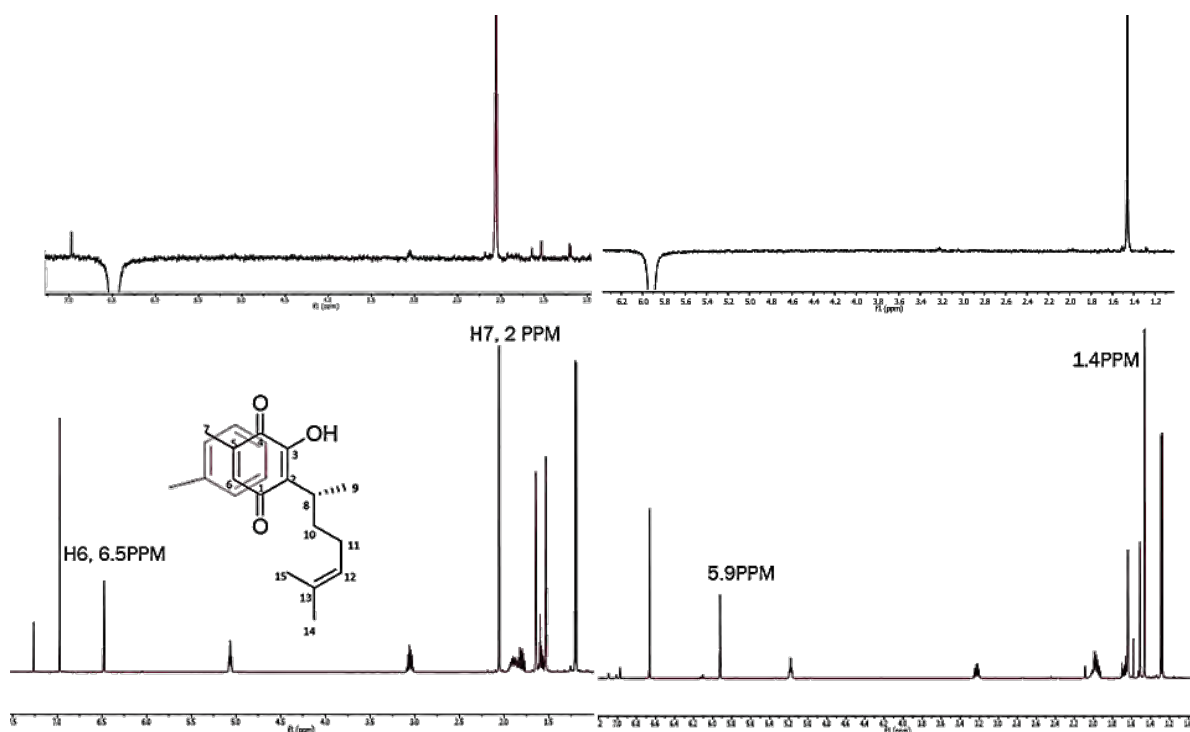


Figura 37. Comparación de experimentos de ^1H RMN y 1D-NOESY para la perezona en cloroformo y tolueno a 500 MHz.

Tabla1. Desplazamientos químicos de los átomos de hidrogeno de la perezona obtenidos a 500 MHz en cloroformo y tolueno.

Protón	Cloroformo- d $\delta(\text{ppm})$	Tolueno- d_8 $\delta(\text{ppm})$
H7	2.05	1.46
H6	6.48	5.93
H14	1.64	1.64
H15	1.56	1.51
H8	3.06	3.22
H9	1.19	1.28
H12	5.06	5.18
OH	6.9	6.66

En la Figura 37 y Tabla 1 se presentan los resultados obtenidos de los experimentos NOE determinados en tolueno y se hace una comparación con los obtenidos en cloroformo. Se observa claramente que sólo los protones H-7 y H-6 del anillo de la quinona cambian su desplazamiento, es decir, se protegen en un valor de 0.5 ppm lo cual significa que el anillo de tolueno se asocia frente al anillo de quinona, y los protones H-8 y H-9 se desprotegen ligeramente por 0.2 y 0.1 ppm respectivamente, por colocarse en el área lateral de desprotección del fenilo. Si las interacciones observadas fuesen debidas a una interacción intermolecular entre una cadena lateral y un anillo de quinona, como se observa en la zona marcada de los rayos X, el hecho de que el anillo de tolueno se asocie frente al de quinona no afectaría y aun así se observarían los NOE's; sin embargo, cuando se invierte H-6 de la quinona en tolueno claramente se observa la desaparición de NOE's con los metilos de la cadena y esta inversión solo magnetiza a su vecino H-7; los cual corrobora que la interacción observada en otros disolventes es del tipo intramolecular.

Con la finalidad de corroborar que el dímero quinona-tolueno propuesto en disolución es posible, se obtuvieron los rayos X de un análogo formado entre hidroquinona – timoquinona, los cuales se muestran en la Figura 38. Se observa que en el empaquetamiento cristalino se intercalan cara a cara una molécula de hidroquinona con una de timoquinona generando un sistema organizado gracias a interacciones π - π .

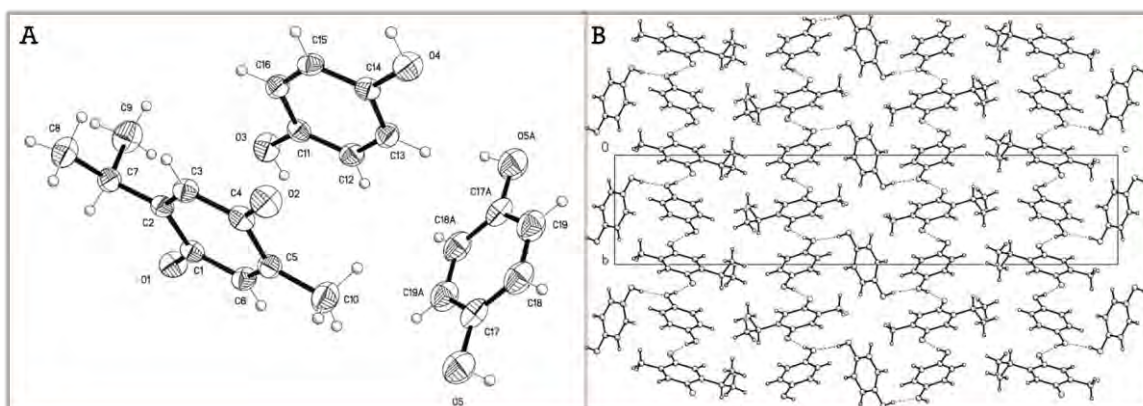


Figura 38. Rayos X del complejo timoquinona-hidroquinona (A) celda unitaria, (B) monocristal.

Posteriormente, para soportar lo anterior, se realizaron experimentos de difusión molecular (DOSY) con la finalidad de determinar los radios hidrodinámicos en disolución, para compararlos con los valores teóricos de los radios hidrodinámicos de dímeros y confórmeros plegados.

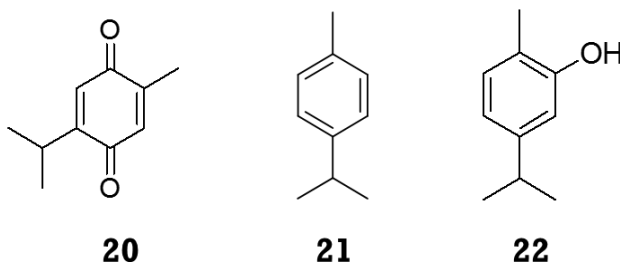
Se sabe que el coeficiente de difusión se puede obtener a partir de la ecuación de Stokes-Einstein, la cual considera que la relación existente entre la energía cinética de las moléculas en forma de esferas y la fricción del medio.

$$D = k_B T / 6\pi\eta r_H$$

De los experimentos DOSY se logran obtener estos valores del coeficiente de difusión, ya que si en el mismo experimento se ocupa otra molécula de radio hidrodinámico conocido, que no interaccione con el medio, entonces su radio hidrodinámico no se verá afectado y será independiente de la viscosidad de la disolución. Si se dividen los términos de los coeficientes de difusión de estas dos moléculas del medio, se puede decir entonces que la molécula que no se afecta en su radio hidrodinámico funge como referencia, entonces la ecuación original quedaría de la siguiente forma:⁴⁶

$$D'/D'_{ref} = r_{Href} / r'_H$$

Con estos antecedentes, se obtuvieron los valores de los coeficientes de difusión para la perezona (**1**), O-Me-perezona (**18**), timoquinona (**20**), *p*-cimeno (**21**), carvacrol (**22**) y el compuesto acoplado (**13**) en dos disolventes DMSO-*d*₆ y ciclohexano-*d*₁₂. Es importante mencionar que los compuestos **20**, **21** y **22** (Esquema 9) fueron adquiridos en Sigma-Aldrich.



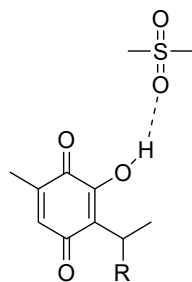
Esquema 9. Estructuras de la timoquinona, *p*-cimeno y carvacrol.

Tabla 2. Determinación de coeficientes de difusión y radios hidrodinámicos, determinados en DMSO y ciclohexano para distintos compuestos de interés a 20°C.

Compuesto	D_{DMSO} ($10^{10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$)	$D_{\text{ciclohexano}}$ ($10^{10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$)	D/D _{TMS} Coeficiente		Radio hidrodinámico		
					Experimental		Teórico
			DMSO- d_6	C_6d_{12}	DMSO- d_6	C_6d_{12}	
Perezona	2.75	7.29	0.437	0.571	5.67	4.34	6.5-7.8
OMe-Perezona	3.15	7.06	0.501	0.550	4.95	4.50	
Timoquinona	4.39	10.1	0.717	0.767	3.52	3.23	4.25
<i>p</i> -Cimeno	5.12	11.6	0.811	0.870	3.06	2.85	4.25
Carvacrol	3.51	10.05	0.566	0.757	4.38	3.27	
Compuesto acoplado 13	2.78	6.15	0.454	0.488	5.46	5.16	
TMS	6.28	12.7	1	1	2.48	2.48 ⁴⁶	2.48

De la Tabla 2 se puede observar que para una misma molécula el cambio de disolvente afecta su coeficiente de difusión, lo cual era de esperarse ya que se sabe que este valor se ve afectado por: a) el tamaño y la forma del soluto; b) la viscosidad del solvente; c) la temperatura (difusividad térmica) y d) la naturaleza de la partícula que se difunde y del solvente donde difunde.

Por lo tanto, se debe analizar primeramente el valor D'/D'_{ref} y compararlo para las distintas moléculas, ya que valores pequeños del mismo indican una menor difusión de la molécula; corroborando así que la difusión sí se ve afectada por la naturaleza del solvente donde difunde la molécula en cuestión. Es decir, todas las moléculas presentan una menor difusión en un disolvente polar (DMSO) que en uno apolar (ciclohexano), y que las moléculas que más intensamente experimentan este efecto son aquellas que presentan en su estructura el grupo -OH (perezona y timoquinona), el cual se asocia mediante un puente de hidrógeno con el disolvente como se ilustra en el esquema 10 y en la Tabla 3.



Esquema 10. Representación de la asociación observada de las quinonas en disolventes polares.

Lo anterior, afecta directamente el radio hidrodinámico así que, para omitir este efecto se presenta el cálculo en un disolvente apolar, el cual no se asocia con las quinonas y anillos aromáticos de interés.

Tabla 3. Determinación del coeficiente de difusión de la perezona en distintos disolventes, ocupando como referencia al TMS.

Disolvente	D_{perezona}	D_{TMS}	$D'_{\text{per}}/D'_{\text{TMS}}$
Cloroformo - d	8.54E-10	1.57E-09	0.54
Acetonitrilo - d_3	1.32E-09	2.52E-09	0.52
Dimetil sulfóxido - d_6	1.97E-10	4.53E-10	0.43
Tolueno - d_8	8.75E-10	1.66E-09	0.53

Al considerar los valores de radios hidrodinámicos calculados en el ciclohexano, es posible observar que la perezona tiene un radio de 4.34 Å y que la sustitución de -OH por un -O-Me (O-Me-perezona) lo hace crecer a 4.5 Å. Comparando estos dos radios experimentales con los calculados teóricamente para la perezona en su forma plegada (4.97 Å) y en su forma extendida (6.79 Å), claramente se concluye que el valor determinado es más cercano al del monómero de perezona en su forma plegada y que también se descarta la formación de un dímero ya que el valor teórico obtenido para el dímero más estable es de 7.33 Å, valor muy alejado del obtenido en disolución.

Las moléculas timoquinona, *p*-cimeno y el compuesto acoplado **13** (ver esquema 7), presentan radios hidrodinámicos de valores de 3.23, 2.85 y 5.16 Å respectivamente, los cuales ayudan a comprender mejor el fenómeno, ya que la timoquinona presenta exactamente el mismo anillo de quinona que la perezona, y el hecho de no tener la cadena lateral disminuye su radio en 1.1

unidades y también, a la vez, ayuda a corroborar la ausencia de dímeros en anillos de quinonas pequeños, ya que el valor teórico para la timoquinona monomérica es de 4.25 Å, teóricamente el mismo para el *p*-cimeno, el cual en un anillo aromático que sirve como referencia del anillo incapaz de formar dímeros estables en disolución.

Para concluir este análisis, abordamos el compuesto aromático **13**, que, por el hecho de ser rico en electrones, es incapaz de sufrir plegamiento alguno de la cadena lateral y de tal manera que sirve como referencia del esqueleto extendido con cadena lateral, el valor de su radio hidrodinámico es mayor que el de la perezona, lo cual corrobora su forma extendida y, a la vez, es menor a la de cualquier dímero corroborando así que también se encuentra como monómero.

Debido a que las quinonas bajo estudio presentaron altos tiempos de mezcla en los experimentos NOE, fue necesario corroborar que los mismos no fuesen debidos a la pérdida de intensidad de la señal invertida o que sean debidos a la relajación cruzada, así que se realizaron los ajustes de las curvas de crecimiento del NOE mediante la corrección por el método PANIC (Peak Amplitude Normalization for Improved Cross-Relaxation).

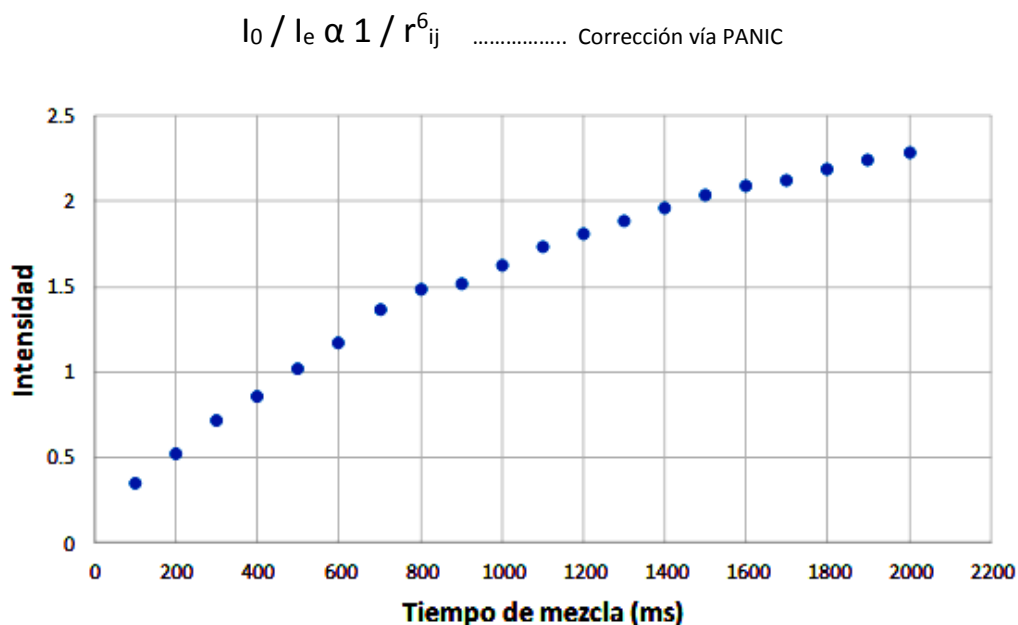


Figura 39. Curva de crecimiento de NOE para perezona, ocupando la secuencia de pulsos selnpg5.cga a 20°C.

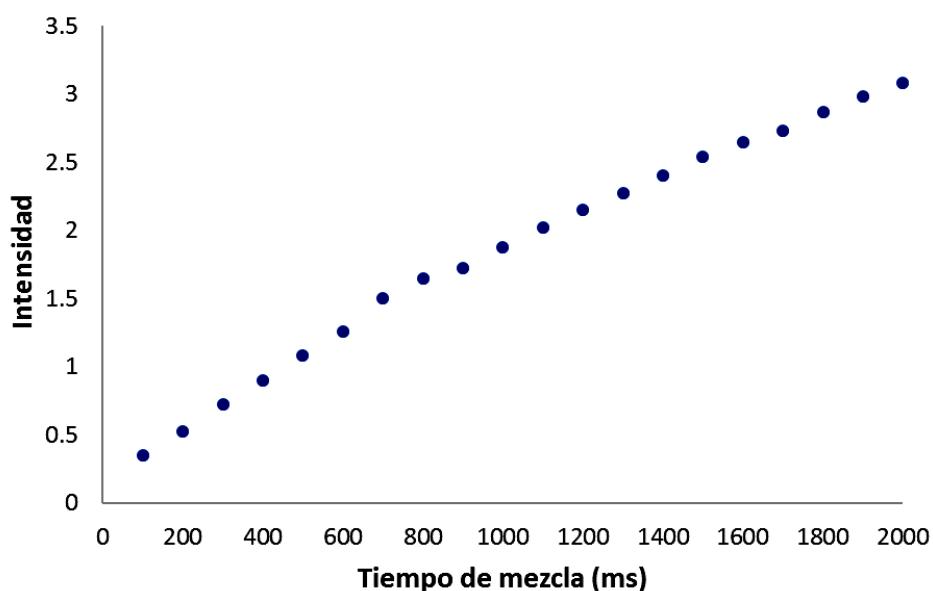


Figura 40. Curva de crecimiento de NOE obtenida por la corrección vía PANIC.

Con los datos anteriores se corroboró que la magnetización de la señal invertida (I_0) no genera intensidades erróneas en la intensidad observada (I_e), ya que no se observa una pérdida de la linealidad en la intensidad observada, de tal forma que los tiempos de mezcla ocupados para los experimentos NOE son adecuados (Figuras 39 y 40).

Posteriormente, se realizaron curvas de crecimiento de NOE para cada protón magnetizado debido a la inversión de H-7, ya que como se mencionó en los antecedentes, tiempos altos de mezcla pueden generar difusión de espín, y eso se observaría en las curvas de crecimiento de NOE como un primer decaimiento de la señal y posteriormente la intensidad de la misma vuelve a crecer (Tabla 4).

Lo que se puede notar en los datos obtenidos es que nuevamente se corrobora que para el NOE trivial y más cercano (H7 – H6), presenta tiempos de mezcla muy altos; sin embargo, los NOE's generados para los confórmeros plegados (H-7/H-14 y H-7/H-15) presentan un NOE máximo en 250 ms y se mantienen constantes hasta un tiempo de mezcla de 1000 ms. A tiempos de mezcla mayores se observa un decaimiento de los NOE's debidos a los confórmeros plegados, sin un posterior crecimiento de la señal, lo cual confirma que los NOE's obtenidos a tiempos de mezcla mayores a 1000 ms no generan difusión del espín.

Tabla 4. Datos obtenidos para la curva de crecimiento de NOE en la perezona, invirtiendo H-7 (I_o) y los observados (I_e) para los protones H-6, H-14, H-15, H-9 y H-8.

Tiempo de mezcla (ms)	% NOE H6	% NOE H14	% NOE H15	% NOE H9	% NOE H8
100	0.1	0.04	0.03	0.03	0.04
150	0.15	0.04	0.04	0.05	0.08
200	0.21	0.06	0.06	0.07	0.13
250	0.23	0.06	0.06	0.06	0.11
300	0.26	0.05	0.05	0.05	0.11
350	0.29	0.05	0.05	0.05	0.1
400	0.32	0.05	0.05	0.05	0.1
450	0.35	0.05	0.05	0.06	0.1
500	0.37	0.05	0.05	0.05	0.1
550	0.4	0.05	0.05	0.05	0.1
600	0.42	0.05	0.05	0.06	0.1
650	0.45	0.05	0.05	0.05	0.09
700	0.48	0.05	0.05	0.05	0.09
750	0.51	0.05	0.05	0.05	0.09
800	0.53	0.05	0.05	0.05	0.09
850	0.55	0.05	0.05	0.05	0.1
900	0.56	0.05	0.05	0.05	0.09
950	0.58	0.05	0.05	0.05	0.09
1000	0.6	0.04	0.04	0.04	0.08
1100	0.64	0.05	0.05	0.05	0.08
1200	0.67	0.04	0.04	0.04	0.08
1300	0.7	0.04	0.04	0.04	0.07
1400	0.73	0.04	0.04	0.04	0.07
1500	0.75	0.04	0.04	0.04	0.07
1600	0.78	0.04	0.04	0.04	0.07
1700	0.8	0.04	0.04	0.03	0.06
1800	0.82	0.04	0.04	0.03	0.06
1900	0.84	0.03	0.04	0.03	0.06
2000	0.86	0.03	0.03	0.03	0.05

Debido a lo anterior, con la finalidad de corroborar los resultados analizados en esta tesis, se realizaron los experimentos 1D NOESY para la perezona (Figura 41) y O-Me-perezona, pero ahora con un tiempo de mezcla de 400 ms, observándose los mismos NOE's que en tiempos de 800 ms y de 1600 ms. Es decir, no se puede decir que las señales observadas son artefactos originados en la "modulación de desacoplamiento (decoupling modulation)", ya que son constantes para todos los tiempos de mezcla, para cualquier disolvente, a cualquier temperatura y en diferentes equipos.

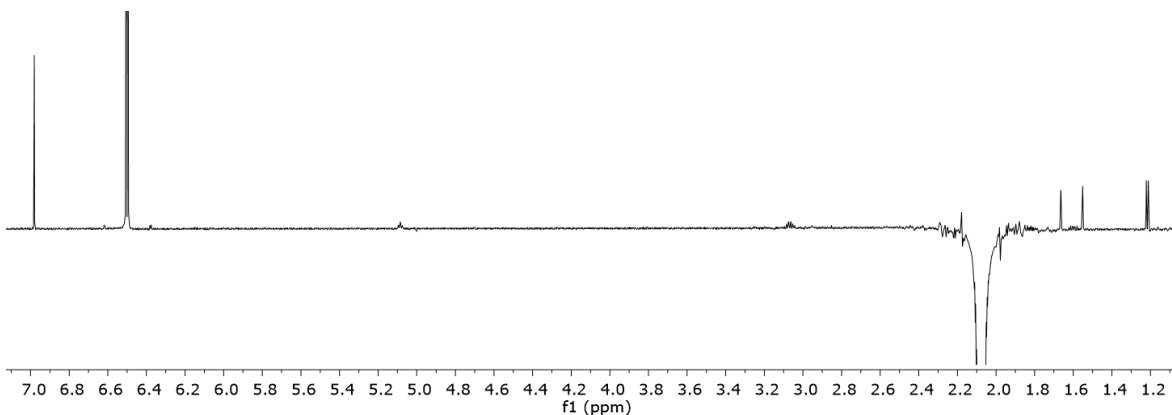


Figura 41. Obtención de NOE's con la secuencia 1D - NOESY selnogr5.cga para perezona, a 700 MHz y un $t_{mix} = 400$ ms.

4.6. Generalización de la observación de NOE's a larga distancia, dentro del anillo de quinona.

Un resultado de interés fue la observación de NOE's a larga distancia, cuando se irradiaba al grupo metilo H-7 del anillo de quinona con el metino H-8 y metilo H-9 de la cadena lateral en posición *para*; así que, se decidió ocupar a la molécula de timoquinona nuevamente como moléculas modelo del anillo de quinona.

Se realizaron los experimentos 1D NOESY en cloroformo a 25°C y un tiempo de mezcla de 1400ms. Para la timoquinona se irradiaron a H-1, H-2 y H-5 (Figura 43), de los cuales se puede observar que la inversión selectiva de cualquiera de los protones genera los NOE's triviales con sus vecinos y nuevamente se vuelve a observar el efecto a larga distancia, si fuera efecto de un NOE indirecto, las señales generadas tendrían que ser negativas y no es el caso. Sin embargo, es de interés el estudio de este fenómeno, ya que los cálculos teóricos muestran distancias entre H-7/H-8 y H-7/H-9 de 6.6-6.7 Å, respectivamente (Figura 42).

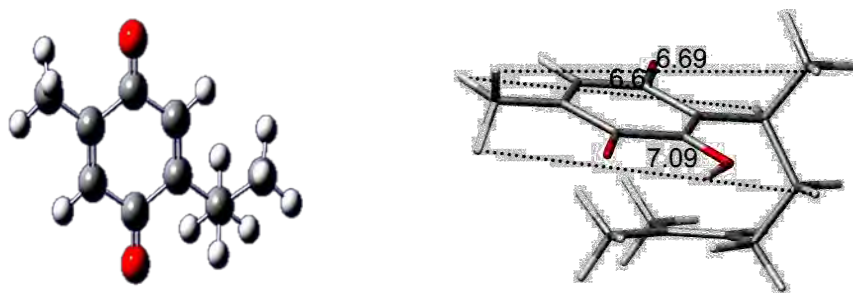


Figura 42. Estructuras de la timoquinona y perezona, como anillos de quinonas equivalentes.

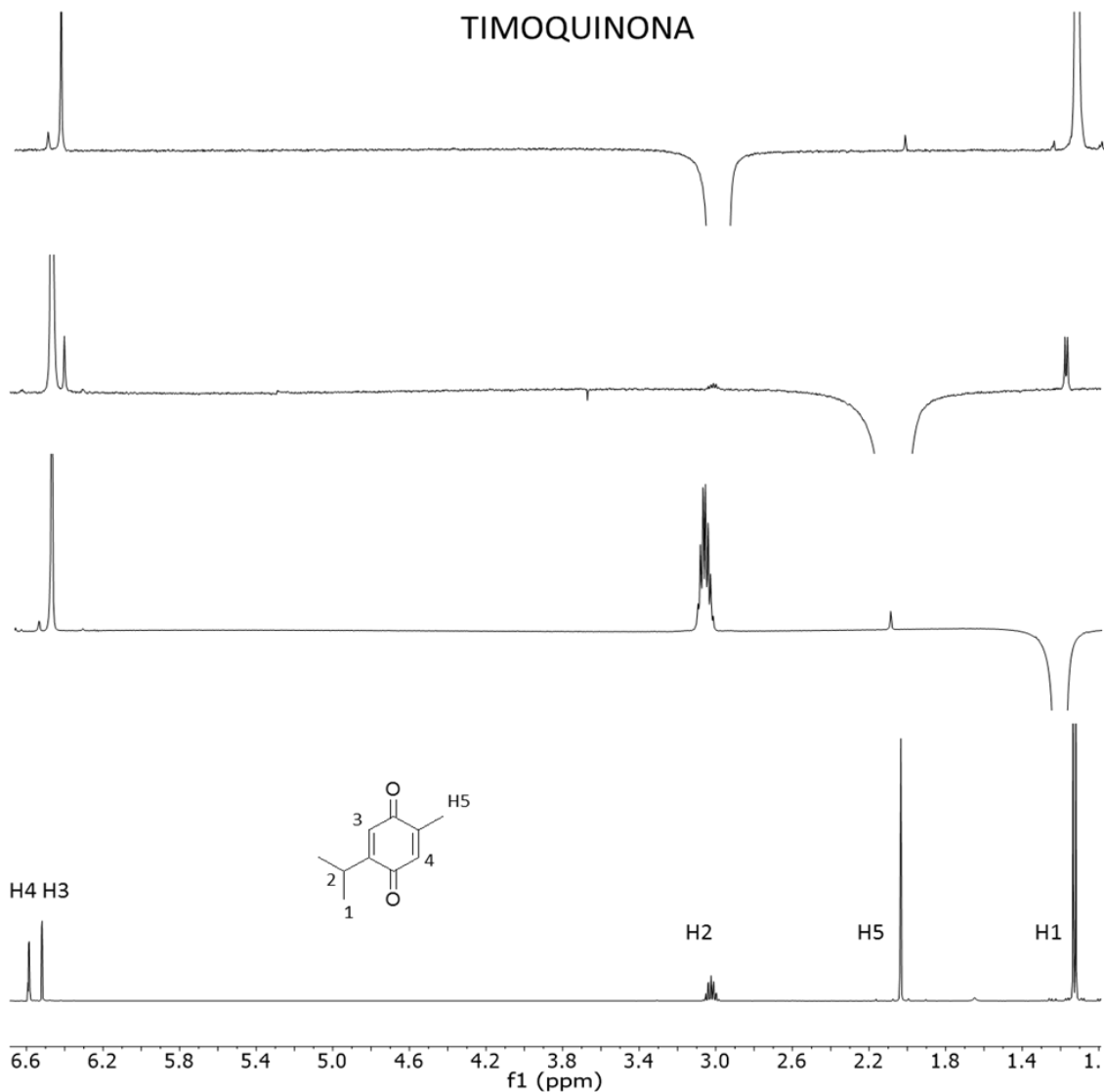


Figura 43. 500 MHz 1D DPGSE-NOE de la timoquinona utilizando un tiempo de mezcla de 1400 ms.

Con la finalidad de determinar si el efecto observado a larga distancia es general o sólo se observaba en los anillos de quinona, se realizaron los experimentos con anillos aromáticos con sustituyentes alquilo en posición *para*. En el caso del *p*-cimeno, satisfactoriamente, y como era de esperarse, la irradiación de H-1, H-2 o H-5 solo genera NOE's triviales con los metinos del anillo aromático y no se observa el fenómeno a larga distancia (Figura 44). Así que este tipo de NOE se debe a la quinona y parece característico de este grupo funcional. Este resultado pone en relieve la importancia del momento dipolar introducido por los grupos carbonilo.

p-CIMENO

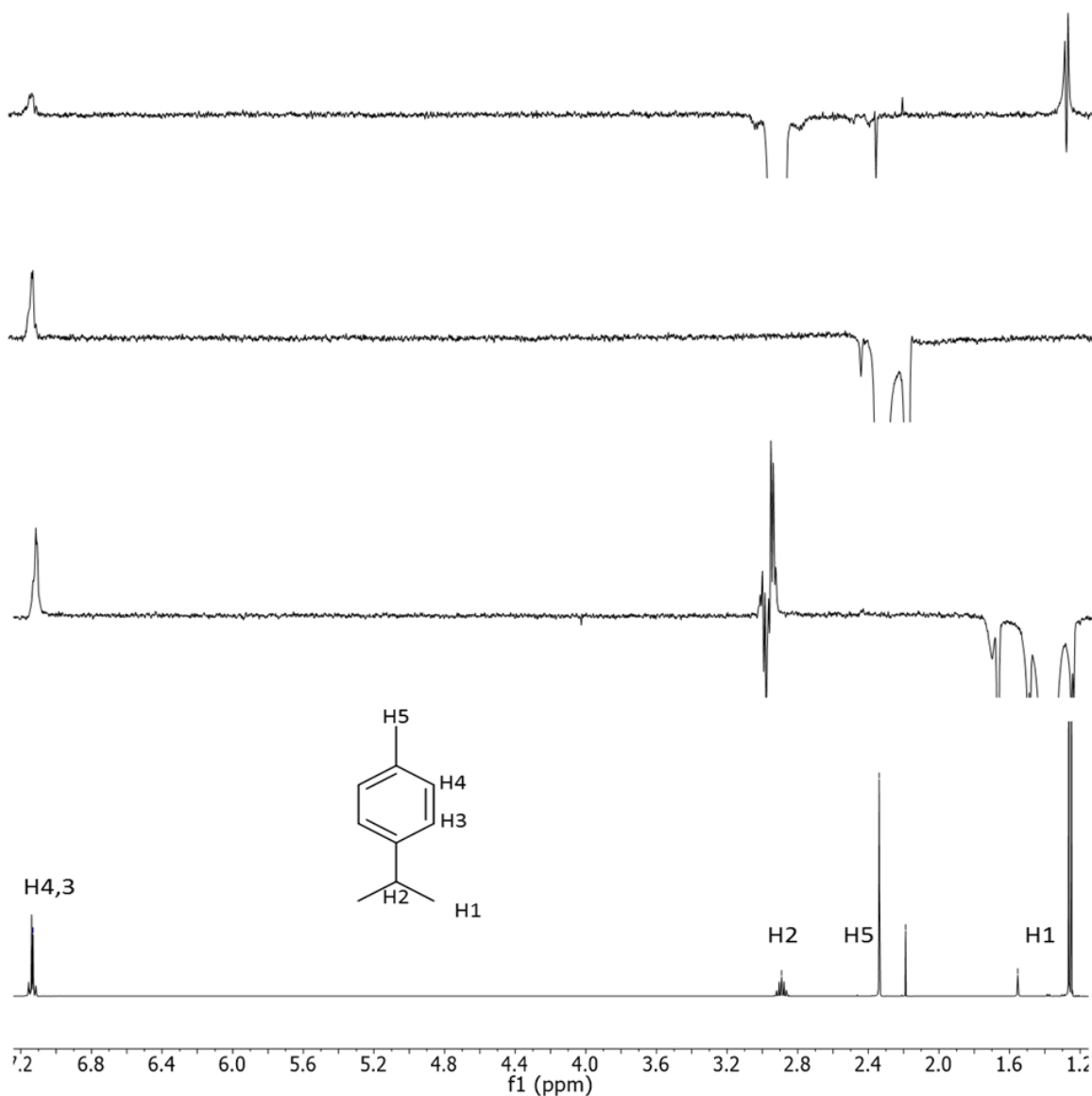


Figura 44. 1D DPGSE-NOE del *p*-cimeno, utilizando un tiempo de mezcla de 1400 ms a 500 MHz.

Con la finalidad de acumular pruebas para esta generalización, fue proporcionada una muestra de icetexona (**23**), aislada en nuestro grupo de investigación, la cual es una quinona de origen natural, que contiene un patrón de sustitución similar a las quinonas estudiadas.

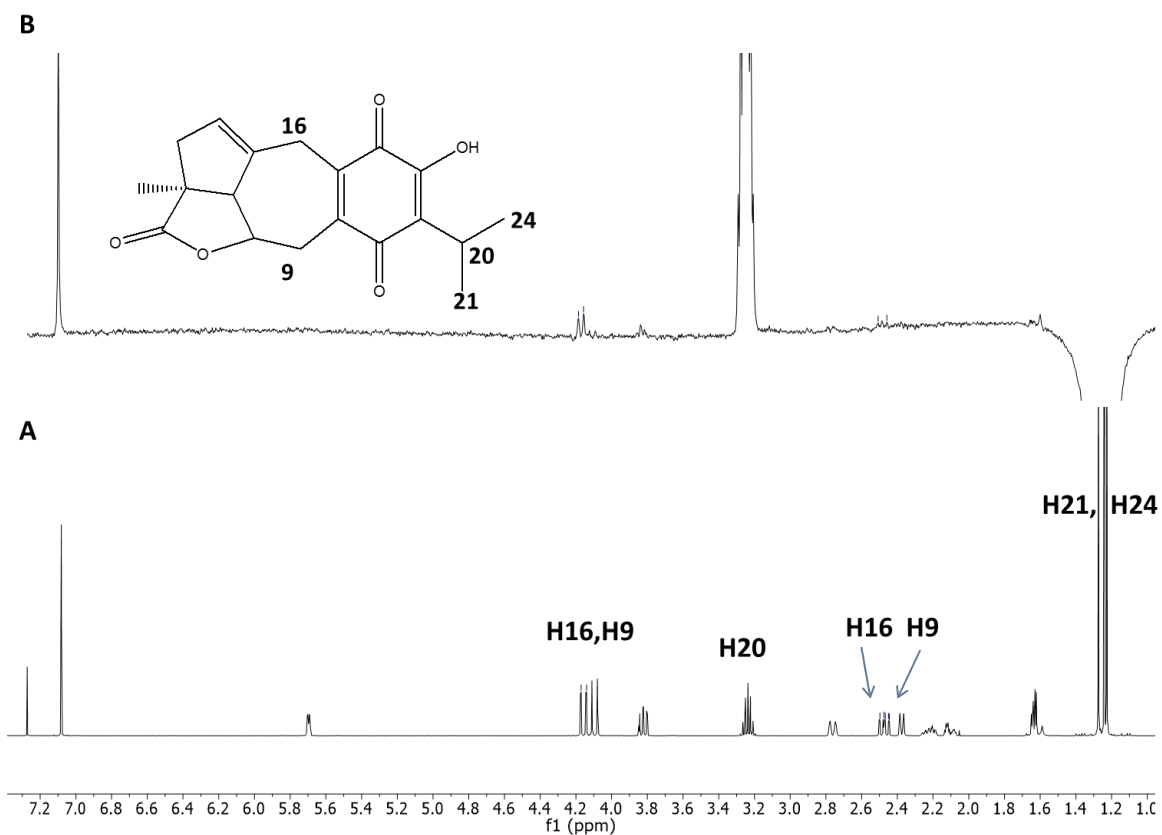


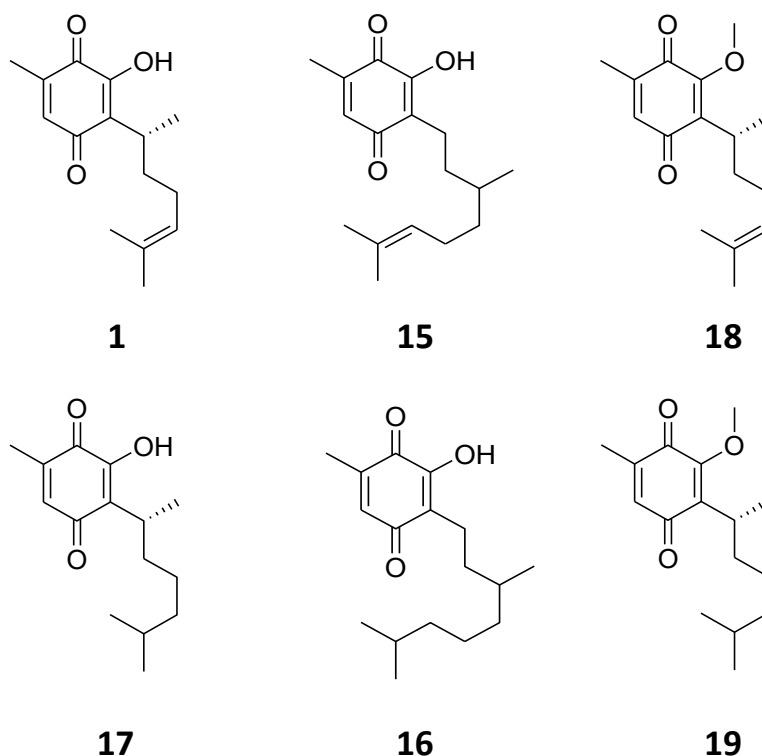
Figura 45. A) Espectro a 500 MHz de RMN ¹H de icetexona (**25**) a 25°C en CDCl₃; B) 1D DPGSE-NOE irradiando a H-21 y H-24, $t_{\text{mix}} = 800$ ms a 25°C.

La obtención del NOE irradiando a los metilos H-21 y H-24 con un tiempo de mezcla de 800 ms a 25°C, genera los NOE's triviales con el grupo OH y con H-20, así mismo, se generan nuevamente NOE's a larga distancia con H16.

4.7. Experimentos de voltamperometría cíclica.

Se ha encontrado que numerosas quinonas de origen natural. Entre ellas la perezona, participan en una gran variedad de procesos metabólicos de interés biológico y por ello se les ocupa ampliamente como anticancerígenos, herbicidas, antibacterianos y vitaminas. Debido a lo anterior, el estudio de sus propiedades estructurales ha resultado de gran interés.^{47, 48}

De las quinonas sintetizadas, se realizaron los estudios electroquímicos para las siguientes:



Esquema 11. Moléculas estudiadas por voltamperometría cíclica.

Las condiciones de trabajo fueron las mismas para todas las quinonas, siendo éstas las siguientes: a) electrolito hexafluorofosfato de tetrabutil amonio (Bu_4PF_6) [0.1M]; b) disolvente acetonitrilo; c) electrodo de referencia Ag/AgNO_3 [0.01M]; d) contra electrodo de platino; e) electrodo de trabajo de carbono; f) concentración de quinona [2×10^{-3} M].

Para las quinonas que contienen un grupo hidroxilo como sustituyente en el anillo de quinona, se obtuvieron voltamperogramas cíclicos como el mostrado en la Figura 46, el cual corresponde a la comparación del proceso redox obtenido para la perezona y perezona hidrogenada.

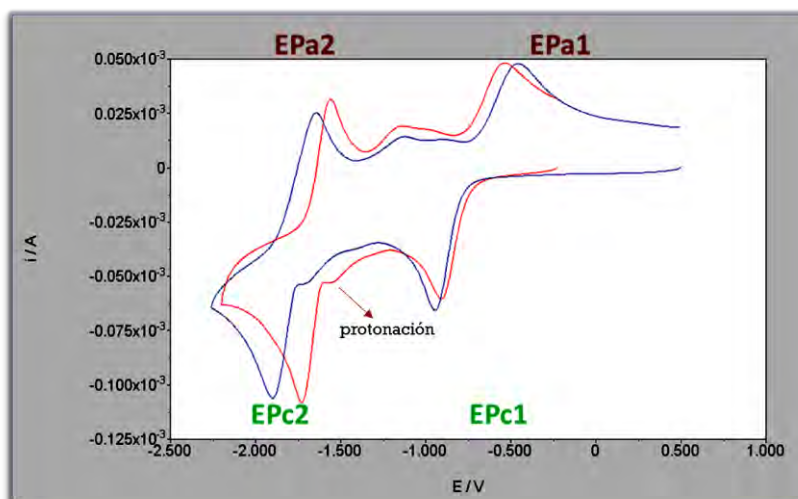


Figura 46. Voltamperogramas cíclicos obtenidos para la perezona (línea azul) y perezona – H₂ (línea roja).

Los potenciales catódicos y anódicos están marcados de color verde y rojo, respectivamente, en los cuales la quinona acepta en cada pico de reducción un electrón y, posteriormente, al invertir el ciclo los pierde. A la vez se observa una pequeña inflexión o semipico antes del segundo potencial anódico que presentan quinonas ligeramente ácidas, ya que sufren reacciones de interprotonación.^{47,48}

Lo anterior se corrobora el estudiar las quinonas metoxiladas, ya que éstas ya no presentan el protón del grupo hidroxilo, y sólo se observan los potenciales redox debidos a la ganancia y pérdida de electrones (Figura 47).

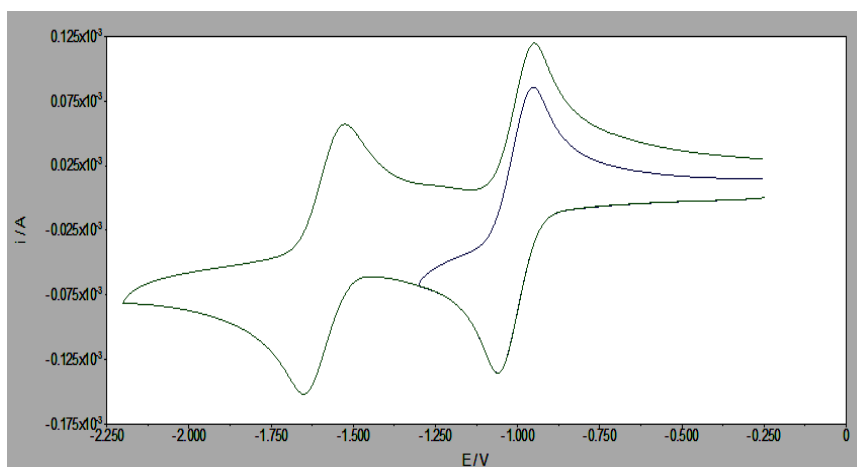


Figura 47. Voltamperograma cíclico obtenido para OMe-perezona.

Lo descrito anteriormente se explica satisfactoriamente en el siguiente esquema cuadrado de nueve miembros para quinonas (Figura 48), donde se marca en color verde el proceso seguido para las quinonas ligeramente ácidas y en color rojo el proceso seguido para quinonas neutras.⁴⁹

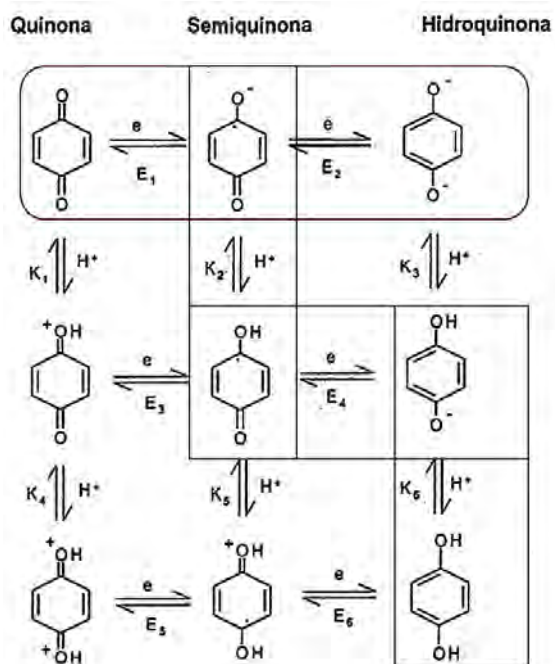


Figura 48. Esquema cuadrado de procesos redox en quinonas.

Para cada quinona, se realizaron los barridos de potencial a distintas velocidades (0.1V/s, 0.2V/s, 0.3V/s, 0.5V/s, 2V/s, 3V/s, 5V/s y 10V/s) para asegurar que la reactividad de la molécula no se vea modificada (ver anexo); posteriormente, se ocuparon los datos obtenidos en la velocidad de barrido de 0.1V y fueron referenciados con respecto al ferroceno obteniéndose los valores mostrados en la Tabla 5. La finalidad de estos experimentos fue en primera instancia, la comparación de las distintas quinonas por pares, es decir, se mantiene constante el anillo de quinona y sólo se realiza el cambio de la cadena lateral, siendo una hidrogenada y otra insaturada, los cuales en teoría deberían mostrar los mismos valores de potenciales de reducción y oxidación, ya que el anillo de quinona es el responsable del proceso redox estudiado, sin embargo, no es así.

Tabla 5. Valores de potenciales anódicos (E_{pa}), catódicos (E_{pc}) y delta de picos (ΔE), para el primer y segundo pico de reducción.

Molécula.	E_{pc1}	E_{pa1}	ΔE_{P1}	E_{pc2}	E_{pa2}	ΔE_{P2}
Perezona (1)	-0.879	-0.47	0.409	-1.828	-1.639	0.189
Perezona hidrogenada (17)	-0.856	-0.538	0.318	-1.683	-1.558	0.125
O-Me-perezona (18)	-0.978	-0.893	0.085	-1.572	-1.450	0.122
O-Me-perezona-hidrogenada (19)	-0.959	-0.874	0.085	-1.551	-1.455	0.096
Quinona 15	-0.721	-0.517	0.204	-1.537	-1.449	0.088
Quinona 16	-0.715	-0.51	0.205	-1.53	-1.437	0.093

Para el caso del par (**1**) / (**17**), se observa que el primer potencial de reducción (E_{pc1}) para la perezona es ligeramente más negativo, que para la hidrogenada; es decir, le cuesta más trabajo reducirse a la quinona cuando su cadena lateral presenta insaturación, lo cual se explica debido a su conformación plegada (interacción π/π), y confirmada gracias a los NOE's observados, ya que la cadena lateral al momento de interactuar con el anillo de quinona, le cede mayor densidad electrónica, estabilizando mejor al anillo de quinona, lo que dificulta el aceptar un primer electrón para iniciar el proceso redox. Es decir, a mayor densidad electrónica en el anillo más trabajo para aceptar un electrón. La misma tendencia se observa para los pares de OMe-perezonas y quinonas **15** y **16**.

Posteriormente, también se pueden analizar los valores de los deltas de picos de potencial para cada par de quinonas ($\Delta EP = E_{pc2} - E_{pa2}$), la obtención de estos valores ayuda a ver qué quinona se reduce y oxida más rápidamente, a un valor mayor de esta diferencia de picos significa que el sistema es más lento en reducirse y oxidarse simultáneamente. Claramente se nota que para el par perezona / perezona- H_2 , el sistema insaturado es más lento que el hidrogenado, apoyando la tendencia de los primeros potenciales de reducción; sin embargo, para los otros dos pares de quinonas se obtienen valores idénticos o casi idénticos de deltas de picos, lo cual indica que la cinética redox de estos pares de quinonas es más rápido que para el par de la perezona, y a la vez que la densidad electrónica presente en el anillo de quinona es muy similar en cada par. Esto muestra la importancia del puente de hidrógeno para polarizar el anillo de la quinona y la importancia de la

conformación requerida para aproximar el doble enlace (un anillo de 5 átomos de carbono, contra uno de 7).

Con los valores del primer pico de reducción es posible notar que para la perezona y la quinona **15**, también se tienen valores diferentes de potenciales redox, siendo la quinona **15** más deficiente en electrones ya que acepta más fácilmente el electrón. Esto se relaciona directamente con una interacción π/π presente pero menos eficiente, de tal manera que al aumentar en dos carbonos más a la cadena lateral, se genera una mayor dinámica en la misma y disminuye la proporción de conformeros plegados en disolución.

También, como era de esperarse, cuando el anillo de quinona sufre un cambio en su sustituyente directo, como es el caso de la metilación, el grupo metoxilo cede una mayor densidad de electrones a la quinona, generado por la pérdida de la polarización en el átomo de hidrógeno debida a la autoprotónación y le cuesta más trabajo aceptar un electrón y por ello sus potenciales redox son más negativos.

Adicionalmente, se obtuvieron los espectros de UV-Vis de la perezona en hexano a distintas adiciones de isopreno. Nuestros resultados no mostraron señales debidas a algún complejo de transferencia de carga, incluso en ausencia de disolvente, lo que permite establecer que el plegamiento es debido a una interacción débil del tipo π/π , ya que no existe formación de cargas (ver anexo).

5. CONCLUSIONES.

- 1) Se corroboró la existencia de NOE's intramoleculares en disolución para todos los sistemas de estudio, en especial para la perezona en distintos disolventes; a su vez, también se trabajó con una secuencia ROESY adecuada para corroborar los resultados obtenidos. Con lo anterior, se concluye que los mínimos correspondientes a los confórmeros plegados de la perezona se encuentran poblados.
- 2) Mediante experimentos de difusión se logró determinar que la interacción observada en disolución es intramolecular, ya que solamente cabe una molécula de quinona en el radio hidrodinámico.
- 3) Con ayuda de la voltamperometría cíclica, se determinó que las moléculas con cadenas laterales insaturadas presentan procesos redox más lentos, debido a la interacción π/π .
- 4) Con ayuda de los cálculos teóricos, se soportan los resultados experimentales obtenidos, es decir, en disolución los confórmeros más estables son los que presentan interacción débil π/π . Así mismo, se determinó que los sistemas hidrogenados presentan una interacción débil del tipo CH- π ; ayudando al entendimiento de los NOE's observados para estos sistemas.
- 5) Se propone un estudio más profundo de quinonas que contengan en posiciones 1,4 sustituyentes alquilo, ya que se puede concluir que el NOE metilo-metino observado a larga distancia es claro y también entre los metilos del isopropilo y el metilo quinónico.

6. METODOLOGÍAS EXPERIMENTALES.

La síntesis y caracterización de los compuestos **2 – 7** se detallan en la tesis de maestría.²⁴

- *Síntesis de 1-bromo-3-metiloct-6-ino (8).*

Se disolvieron 3.78 g (0.027 mol) de 3-metiloct-6-in-1-ol (**7**) en 8 mL de éter etílico anhidro en un matraz de dos bocas de 50 mL a los cuales, posteriormente, se adicionaron 2.2 mL (27.5 mmol) de piridina y se agitó a temperatura ambiente por 20 min. Pasado ese tiempo se añadieron lentamente 0.94 mL (10 mmol) de PBr₃ y se elevó la temperatura manteniéndose a reflujo por 3 horas.

Después de transcurrido el tiempo de reacción, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se le agregaron 5 g de hielo y se extrajo con éter etílico (x3). La fase etérea se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó con cloruro de calcio y se eliminó el disolvente a vacío, obteniendo un líquido oleoso que se purificó en columna de sílica gel, utilizando como eluyente hexano. Rendimiento 77%

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS) δ ppm: 0.89 (d, ³J = 6.6 Hz, 3H, 3-Me), 1.25 – 1.39 (m, 2H, H2), 1.47 – 1.74 (m, 1H, H3), 1.77 (t, J = 2.4Hz, 3H, H8), 1.84 – 2.05 (m, 2H, H4), 2.10 – 2.2 (m, 2H, H5), 3.36 – 3.49 (m, 2H, H1).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.4 (C-8), 16.2 (C-5), 18.4 (C-9), 30.9 (C-3), 31.7 (C-1), 35.6 (C-2), 39.6 (C-4), 75.6 (C-7), 78.8 (C-6). IR cm⁻¹, (película): 2961, 2960, 2870, 1738, 1438.

- *Síntesis de 3-metiloct-6-in-1-ol (9).*

A una solución de 1.12 g (8 mmol) de 3-metiloct-6-in-1-ol (**7**) disuelta en 20 mL de DMSO, se le añadieron 5.96 g (21.2 mmol) de IBX. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 2 horas y terminado el tiempo de reacción se adicionaron 60 mL de agua destilada fría. Se filtró y extrajo la fase acuosa con éter etílico (x3). Se evaporó el disolvente y el crudo fue purificado mediante cromatografía en columna de SiO₂, utilizando como eluyente una mezcla hexano/acetato de etilo (90:10). Rendimiento 75%.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS) δ ppm: 0.97 (d, J = 6.0 Hz, 3H, 3-Me), 1.37-1.54 (m, 2H, H4), 1.77 (t, J = 2.4Hz, 3H, H8), 2.13-2.28 (m, 4H, H2 Y H5), 2.38-2.45 (m, 1H, H3), 9.76 (s, 1H, COH).

- *Síntesis de 1-bromo-3,7-dimetiloct-6-eno (10).*

Se siguió el mismo procedimiento descrito para la obtención de 1-bromo-3-metiloct-6-ino (**8**). Empleando citronelol como materia prima. Rendimiento 85%.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25°C, TMS): δ 0.89 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, 3-Me); 1.12-1.27 (m, 2H, H4); 1.30-1.40 (m, 1H, H3); 1.60 (s, 3H, H8); 1.68 (s, 3H, H9); 1.81-1.90 (m, 2H, H2); 1.93-2.05 (m, 2H, H5); 3.35-3.49 (m, 2H, H1); 5.05-5.11 (m, 1H, H6).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 17.6(C-8); 18.8 (C-10); 25.3 (C-9); 25.6 (C-5); 31.3 (C-3); 32 (C-1); 36.5 (C-4); 40.0 (C-2); 124.4 (C-6); 131.4 (C-7).

EMIE (70ev) m/z : 220, 181, 155, 83, 69, 55, 41. IR cm^{-1} , (pastilla): 2965, 2924, 1454, 1378.

- *Síntesis de 2-(3'-metil-6'-octinil)-5-metil-3,4-metilendioxi anisol (12).*

Se disolvieron en un matraz de 3 bocas, el cual se adaptó bajo atmósfera de argón 0.664 g (4 mmol) de 5-metil-3,4-(metilendioxi) anisol (**6**) en 10 mL de THF anhidro. Se añadieron gota a gota 3.75 mL (4.5 mmol) de butillitio 1.6 M en hexano manteniendo la mezcla de reacción a 0°C por 10 min y posteriormente 2 horas a temperatura ambiente. Se volvió a descender la temperatura a 0°C y se añadieron 0.78 mL de HMPA (4.5 mmol), seguido de la adición de 0.87 g (4.3 mmol) de 1-bromo-3-metiloct-6-ino (**8**).

Se agitó la mezcla de reacción por 60 minutos y posteriormente se adicionaron 20 mL de una solución saturada de cloruro de amonio, se extrajo con diclorometano (x2). El producto de la reacción y se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente; obteniendo un líquido oleoso, ligeramente amarillo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel (fase móvil: hexano/acetato de etilo, 95:5); rendimiento 52%.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 25°C, TMS) δ ppm: 0.91 (t, $^3J = 6\text{Hz}$, 3H, 3'-Me); 1.32 (m, 2H, H4'); 1.6, 1.8 (m, 2H, H2'); 1.76 (t, $J = 3\text{Hz}$, 3H, H8'); 1.7 (m, 1H, H3'); 2.18 (s, 3H, H5); 2.58 (t, $J = 9\text{Hz}$, 2H, H1'); 3.43 (m, 2H, H5'); 3,74 (s, 3H, OCH_3O); 6.10 (s, 1H, H6).

- *Síntesis de 2-(3', 7'- dimetil-6'-octenil)-5-metil-3,4-metilendioxi anisol (13).*

Se siguió el mismo procedimiento descrito para la obtención de **12**, obteniéndose un rendimiento del 62%.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS) δ ppm: 0.93 (d, ³J = 10Hz, 3H, H3'-Me), 1.18 (m, 2H, H4'), 1.39 (m, 3H, H2',H3'), 1.6 (s, 3H, H9'), 1.68 (s, 3H, H8'), 1.98 (m, 2H, H5'), 2.19 (s, 3H, 5-Me), 2.53 (m, 2H, H1'), 3.74 (s, 3H, OMe), 5.11 (t, J = 15Hz, 1H, H6'), 5.87 (s, 2H, OCH₂O), 6.11 (s, 1H, H6).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm: 14.79 (C7), 17.58 (C9'), 19.49 (C3'-Me), 22.26 (C8'), 25.5 (C1'), 25.7 (C5'), 32.48 (C3'), 36.14 (C2'), 36.82 (C4'), 56.28 (-OMe), 100.49 (OCH₂O), 104.68 (C6), 112.03 (C2), 114.95 (C5), 125.14 (C6'), 130.85 (C7'), 139.37 (C4), 145.81 (C3), 153.0 (C1). IR (cm⁻¹) 1211, 1427, 1460, 1492, 1656, 2868, 2924, 2956. EMIE (70ev) m/z: 304, 219, 179, 166. EMARESÍ: Calculado 305.21167 / encontrado 305.21075, [M+H]⁺ congruente para C₁₉H₂₉O₃

- *Síntesis de 2- (3-metil-6-octinil)-3-hidroxi-7-metil-1,4-benzoquinona (14).*

A una solución de 0.304 g (1 mmol) de **12** en 10 mL de THF, se le añadieron 0.495 g (4 mmol) de AgO en 0.85 mL (7 mmol) de ácido nítrico. La mezcla de reacción se agitó por 10 min a temperatura ambiente y posteriormente se le añadieron 10 mL de agua y se extrajo con diclorometano (3 x10mL).

La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y evaporó a sequedad. El producto fue purificado por cromatografía en placa preparativa, con una mezcla de eluyentes 90:10 (hexano/acetato de etilo). Rendimiento 68%.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS) δ ppm: 0.92 (d, J = 10Hz, 3H H11); 1.32 (m, 2H, H12); 1.44 (m, 1H, H10); 1.56 (m, 2H, H9); 1.76 (t, J = 5Hz, H16); 2.13 (m, 2H, H13); 2.43 (m, 2H, H8); 2.06 (s, 3H, H7); 6.5 (q, 1H, H6); 6.85 (s, 1H, OH).

- *Síntesis de 2-(3,7-dimetil-6-octenil)-3-hidroxi-5-metil-1,4-benzoquinona (15).*

Se siguió el mismo procedimiento para la obtención de **14**. Siendo el rendimiento de la reacción 76%.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS) δ ppm: 0.93 (d, *J* = 5Hz, 3H, H11); 1.16. 1.37 (m, 2H, H12); 1.27, 1.42 (m, 2H, H9); 1.4 (m, 1H, H10); 1.6 (s, 3H, H17); 1.67 (s, 3H, H16); 1.95 (m, 2H, H13); 2.42 (m, 2H, H8); 2.06 (s, 3H, H7); 5.09 (t, *J* = 5Hz, 1H, H14); 6.5 (q, *J* = 1.5Hz, 1H, H6); 6.85 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 25°C, TMS) δ ppm: 15.0 (C7); 17.9 (C16); 19.8 (C17); 20.0 (C8); 25.3 (C15); 25.9 (C12); 32.2 (C10); 35.0 (C11); 36.7 (C9); 121.3 (C13); 125.1 (C2); 130.8 (C6); 134.0 (C14); 142.0 (C5); 153.6 (C3); 184.1 (C4); 188.0 (C1).

- *Síntesis de 2-(3,7-dimetil octanil)-3-hidroxi-5-metil-1,4-benzoquinona (16).*

Se disolvieron 1.1 g de **16** (o 4 mmol de la quinona a reducir) en 15 mL de metanol y se agitaron en un matraz de bola que contenía 0.2 g de Pd/C 10 % W. Se cerró bien el matraz de reacción y se suministró gas hidrógeno, purgando rápidamente al inicio del suministro. Se dejó reaccionar con agitación fuerte durante 3-4 horas o hasta la desaparición del color amarillo de la solución.

Se filtró el paladio sobre carbono terminada la reacción y se adicionaron 10mL de agua destilada al filtrado, posteriormente se extrajo (3x10ml) con diclorometano el producto de la reacción y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna de SiO₂, utilizando como fase móvil una mezcla hexano/acetato de etilo 90:10.

Rendimiento 98%

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS) δ ppm: 0.86 (d, *J* = 6.5Hz, 6H, H16 y H17); 0.92 (d, *J* = 6.5Hz, 3H, H11); 1.14 (m, 2H, H14); 1.26 (m, 5H, H9, H13 y H10); 1.42 (m, 2H, H12); 1.50 (m, 1H, H15); 2.06 (d, *J* = 1.5Hz, 3H, H7); 2.40 (m, 2H, H8); 6.5 (q, *J* = 1.5Hz, 1H, H6); 6.85 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 25°C, TMS) δ ppm: 14.7 (C7); 19.4 (C17); 20.6 (C15,16); 24.6 (C8); 27.9 (C12); 29.6 (C14); 32.9 (C10); 35.2 (C11); 36.8 (C9); 39.3 (C13); 121.9 (C2); 135.4 (C6); 140.9 (C5); 150 (C3); 184 (C4); 187.4 (C1).

- *Síntesis de perezona hidrogenada (17) y O-Me-perezona hidrogenada (19).*

Se realizó la misma metodología descrita para obtener a **16**. Obteniendo un rendimiento para perezona hidrogenada (**17**) del 99%

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , 25°C , TMS) δ ppm: 0.82 (2d, $J = 5\text{Hz}$, 6H, H14, H15); 1.15 (m, 3H, H11, H12); 1.20 (d, $J = 7\text{Hz}$, 3H, H9); 1.23 (m, 1H, H10); 1.48 (m, 2H, H10, H12); 1.7 (m, 1H, H13); 2.06 (s, 3H, H7); 3.03 (m, 1H, H8); 6.47 (q, 1H, H6); 6.96 (s, 1H, OH).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 25°C , TMS) δ ppm: 14.6 (C7); 18.1 (C9); 22.6 (C14, 15); 25.8 (C11); 27.8 (C13); 29.5 (C8); 34.3 (C10); 38.9 (C12); 124.8 (C2); 135.8 (C6); 140.5 (C5); 150.9 (C3); 184.3 (C4); 187.4 (C1).

El rendimiento para OMe-perezona hidrogenada (**19**) fue de 96%

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , 25°C , TMS) δ ppm: 0.83 (2d, $J = 5\text{Hz}$, 6H, H14, H15); 1.13 (m, 3H, H11, H12); 1.17 (d, $J = 7\text{Hz}$, 3H, H9); 1.23 (m, 1H, H10); 1.48 (m, 2H, H10, H12); 1.65 (m, 1H, H13); 2.06 (s, 3H, H7); 3.06 (m, 1H, H8); 3.94 (s, 3H, OMe). 6.47 (q, 1H, H6);

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 25°C , TMS) δ ppm: 15.1 (C7); 18.9 (C9); 22.6 (C14, 15); 26 (C11); 27.8 (C13); 30 (C8); 34.9 (C10); 38.9 (C12); 60.8 (OMe); 133.7 (C2); 137 (C6); 143.3 (C5); 156.4 (C3); 184.2 (C4); 188.2 (C1).

- *Síntesis de 2-(1,5-dimetil-4-hexenil)-3-metoxi-5-metil-1,4-benzoquinona (18). (OMe-perezona).*

A una solución de 19 g (0.023 mol) de perezona en 70 ml de acetona, se añadieron 5.35 g (0.115 mol) de carbonato de potasio y 1.84 ml (0.05 mol) de sulfato de dimetilo. La reacción se agitó por 3 horas y posteriormente se añadieron 20 mL de agua y se extrajo el producto con diclorometano. La fase orgánica se enjuago con agua y salmuera respectivamente, finalmente se evaporó el disolvente a sequedad y se purifico el residuo orgánico por columna (SiO_2 , 90:10 hex-AcOEt) rendimiento (94%). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , 25°C , TMS) δ ppm: 1.16 (d, $^3J = 7.2\text{Hz}$, 3H, H9), 1.53 (s, 3H, H15), 1.57, 1.73 (m, 2H, H10), 1.64 (s, 3H, H14), 1.8 (m, 2H, H11), 2.0 (d, $^3J = 1.5\text{Hz}$, 3H, H7), 3.09 (m, 1H, H8), 3.94 (s, 3H, OMe), 5.06 (m, 1H, H12), 6.5 (q, 1H, H5).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm: 188 (C4), 184.2 (C1), 156.3 (C2), 143.3 (C6), 136.8 (C3), 133.7 (C5), 131.5 (C13), 124.4 (C12), 60.8 (OMe), 34.7 (C10), 29.7 (C8), 26.7 (C11), 25.6 (C14), 18.9 (C9), 17.6 (C15), 15.1 (C7). EMEI (70ev) m/z : 262, 247, 219, 181, 166, 69. IR cm^{-1} (película): 2963, 2930, 2858, 1654, 1599. EMARESI: calculado 263.16472 / encontrado 263.16510, $[\text{M}+\text{H}]^+$ congruente para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_3$

7. REFERENCIAS.

- [1] Crane, F. L. *Annu. Rev. Biochem.* **1977**, *46*, 439.
- [2] (a) Bentley, R.; Campbell, I. Patai, S. M. *In The Chemistry of Quinoid Compounds*. Ed.; John Wiley & Sons. London, **1974**; pp 683-736. (b) Nohl, H.; Jordan, W.; Youngman, R. J. *Free Radical Biol. Med.* **1986**, *2*, 211.
- [3] Shell Internationale Research Maatschappij B. V., *British Patent 1314881*, **1973**.
- [4] Clark, N. G. *Pesticide Sci.* **1985**, *16*, 23.
- [5] Lopez, J. N. C. Johnson, A. W.; Grove, J. F.; Bulhoes, M. S. *Cienc. Cult.* **1977**, *29*, 1145.
- [6] Silver, R. F. Holmes, H. L. *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 1859.
- [7] Hodnett, E. M.; Wongwiechintana, C.; Dunn, W. J.; Marrs, P. J. *Med. Chem.* **1983**, *26*, 570.
- [8] Aguilar-Martínez, J. A.; Cuevas, G.; Jiménez-Estrada, M.; González, I.; Lotina-Hennsen, B.; Macías-Ruvalcaba, N. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3684.
- [9] Yu, C.; Lianquan, G.; Lin, Y.; Yu, L. *Biochemistry.* **1985**, *24*, 3897.
- [10] Roura, P.G.; Quiroz B.; Aguilar, M.M.; Jiménez, B.J.; Frontana, C.; Solano, A.; Cuevas, G. *J.Org.Chem.* **2007**, *72*, 1883-1894.
- [11] Río de la Loza, L., 1852. Discurso pronunciado por el catedrático de química médica de la Escuela de Medicina (November 23, 1852).
- [12] Burgueño-Tapia, E.; Cerda-García-Rojas, Joseph-Nathan, P. *Phytochemistry.* **2012**, *74*, 190-195.
- [13] Zepeda, L.G.; Burgueño-Tapia, E.; Pérez-Hernández, N.; Cuevas, G.; Joseph-Nathan, P. *Magn. Reson. Chem.* **2013**, *51*, 245-250.
- [14] Quan, M.; Sanchez D.; Wasylikiw, M. F.; Smith D. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12847-12856.
- [15] (a) D. Neuhaus and M. Williamson. *The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis*, Wiley-VCH, New York, **2000**. (b) Vögeli, B., **2014**. The nuclear Overhauser effect from a quantitative perspective. *Progress in nuclear magnetic resonance spectroscopy*, *78*, pp.1-46.
- [16] J. Jiménez-Barbero, T. Peters. *NMR of Glycoconjugates*, Wiley VCH, Weinheim, **2002**.
- [17] <http://germn.org/documentacion/doc.../33-leccion-11-efecto-overhauser-nuclear>.
- [18] A. Bax, D. G. Davis, *J. Magn. Reson.* **1985**, *63*, 207-213.

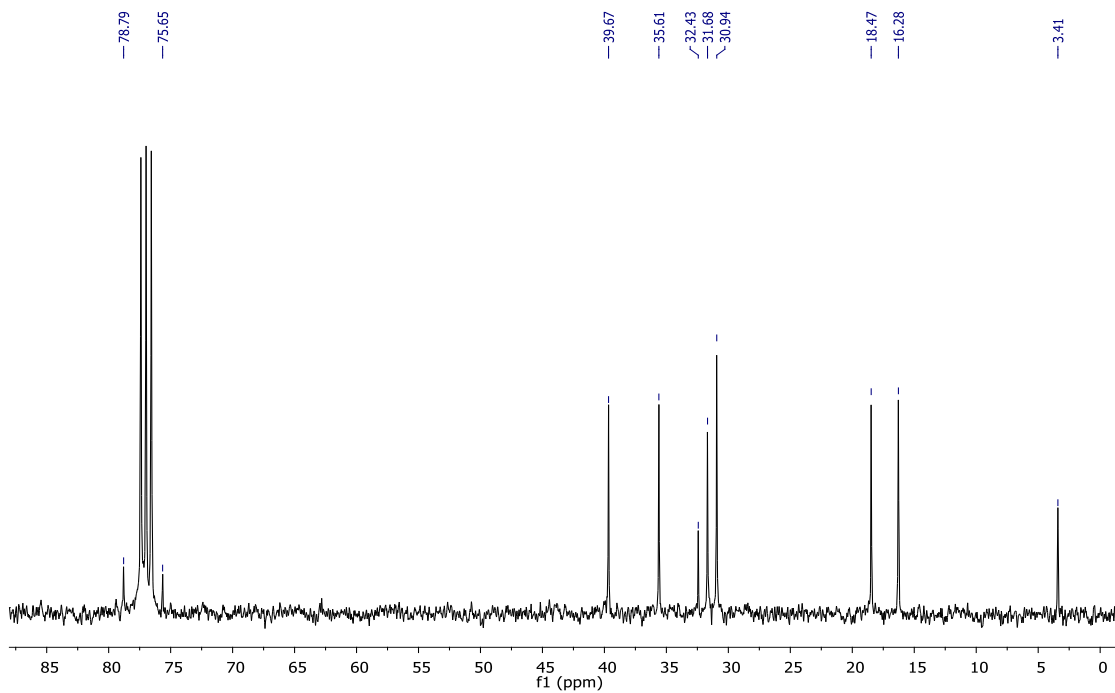
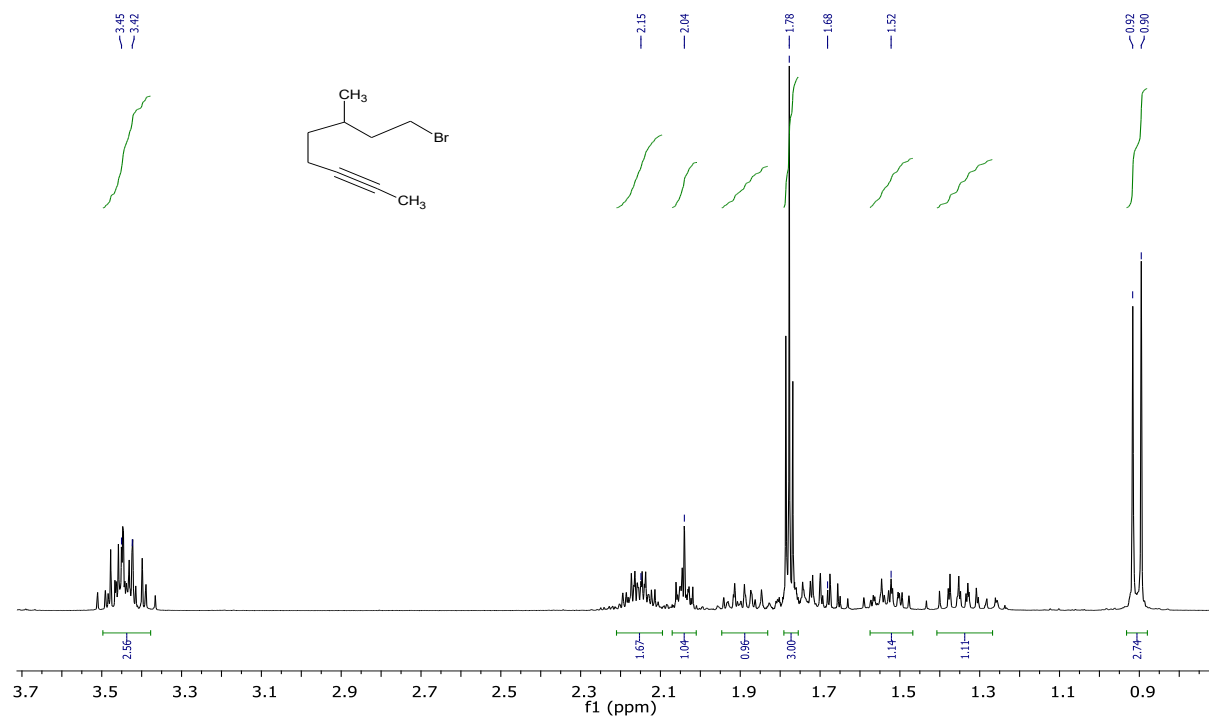
- [19] Jeannerat, D.; Furrer, J. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*. **2012**, *15*, 15-35.
- [20] Stott, K.; Keeler, J.; Van, Q.N.; Shaka, A.J. *J. Mag. Reson.* **1997**, *125*, 302-324.
- [21] Adell, P.; Parella, T.; Sánchez-Ferrando, F.; Virgil, A. *J. Mag. Reson. Series B*. **1995**, *105*, 77-80.
- [22] Esturao, E. N. (**2011**). *Medidas de coeficiente de difusión por RMN. Metodología, aspectos experimentales y fundamentos* (Tesis de doctorado). Universidad Autónoma de Barcelona.
- [23] Johnson, C. S. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*. **1999**, *34*, 203-256.
- [24] Reyes, E. (**2010**). *Síntesis de precursores para la preparación de acetileno-quinonas, modelos útiles para el estudio de la interacción no covalente del tipo π/π* (Tesis de maestría). UNAM.
- [25] Castellano, R. K.; Diederich, F.; Meyer, E. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1210 – 1250.
- [26] Grimme, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3430-3434.
- [27] Lange, R.G. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2037.
- [28] Tomita, M.; Aoyagi, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, *16*, 523-526.
- [29] Sanchez, I.; Mendoza, S; Calderon, M; Larraza, M.I; Flores, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5077-5079.
- [30] Kraft, P.; Berthold, C. *Synthesis*. **2008**, *4*, 543–550.
- [31] Gao, P.; Xu, P.; Zhai, H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2592–2593.
- [32] Corey, E. J.; Seibel, W. L.; Kappos, J. C.; *Tetrahedron Letters*. **1987**, *28*, 4921–4924.
- [33] Newman M.S. and Wotiz J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*(4), 1292-1297.
- [34] D.B. Dess, and J.C. Martin. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4156-4158.
- [35] Curran, D. P.; Liu H.; Josien H.; Ko, S-Bo. *Tetrahedron*. **1996**, *52*, 11385-11404.
- [36] Grieco, P. A.; Walker, J. K. *Tetrahedron*. **1997**, *53*(26), 8975-8996.
- [37] a) Hu, H.; Krishnamurthy K. *J. Magn. Reson.* **2006**, *182*, 173-177. b) Klika, K.D.; Cheriyaundath, S.; Raghavan, R.; Megaha, K.B.; Banerji, A.; Owen, R.W. ;Madassery, J. *Tet. Lett.* **2014**, *55*, 6550-6553. c) Chakraborty, T.K.; Roy, S.; Kumar, K.; Kunwar, A.C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3065-3070.
- [38] Klika, K.D.; Cheriyaundath, S.; Raghavan, R.; Megha, K.B.; Banerji, A.; Owen, R.W.; Madassery, J. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6550-6553.
- [39] Burgueño-Tapia, E.; Cerda-García-Rojas, Joseph-Nathan, P. *Phytochemistry*. **2012**, *74*, 190-195.

- [40] Zepeda, L.G.; Burgueño-Tapia, E.; Pérez-Hernandez, N.; Cuevas, G.; Joseph-Nathan, P. *Magn. Reson. Chem.* **2013**, *51*, 245-250.
- [41] Jeannerat, D.; Furrer, J. *Com. Chem. High Throughput Scree.* **2012**, *15*, 15-35.
- [42] Adell, P.; Parella, T.; Sánchez-Ferrando, F.; Virgil, A. *J. Mag. Reson. Series B.* **1995**, *105*, 77-80.
- [43] Stott, K.; Stonehouse, J.; Keeler, J.; Hwang, T-L.; Shaka, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (14), 4199–4200.
- [44] a) Sanchez, I.H.; Basurto, F. Joseph-Nathan, P. *Journal of Natural Products.* **1984**, *47* (2), 382-383.
b) Soriano-García, M., et al. Structure of 2-(1, 5-dimethyl-4-hexenyl)-3-hydroxy-5-methyl-1, 4-benzoquinone (perezzone), a sesquiterpene. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications* **42.3** (1986): 327-329.
- [45] Hunter, C. A.; Sanders, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525-5534.
- [46] Cabrita, E. J., Berger, S. *Magn. Reson. Chem.* **2001**, *39*, 5142-5148.
- [47] Eggins, B. R.; Chamberst, J. Q. *J. Electrochem. Soc.* **1970**, *117* (2), 186-192.
- [48] Parker, V. *Chemical Communications.* **1969**, 716-717.
- [49] Quan, M.; Sanchez D.; Wasylkiw, M. F.; Smith, D. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (42), 12847-12856.

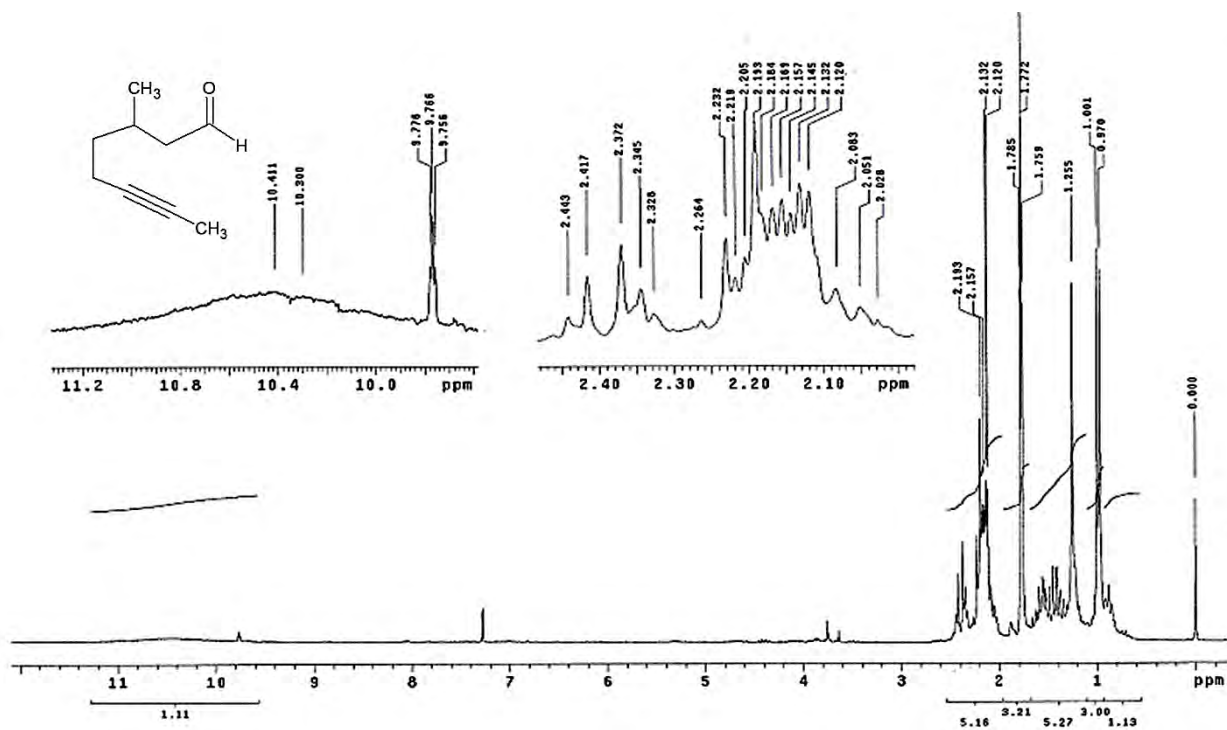
8. Anexo.

Espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{13}C , DEPT y EM.

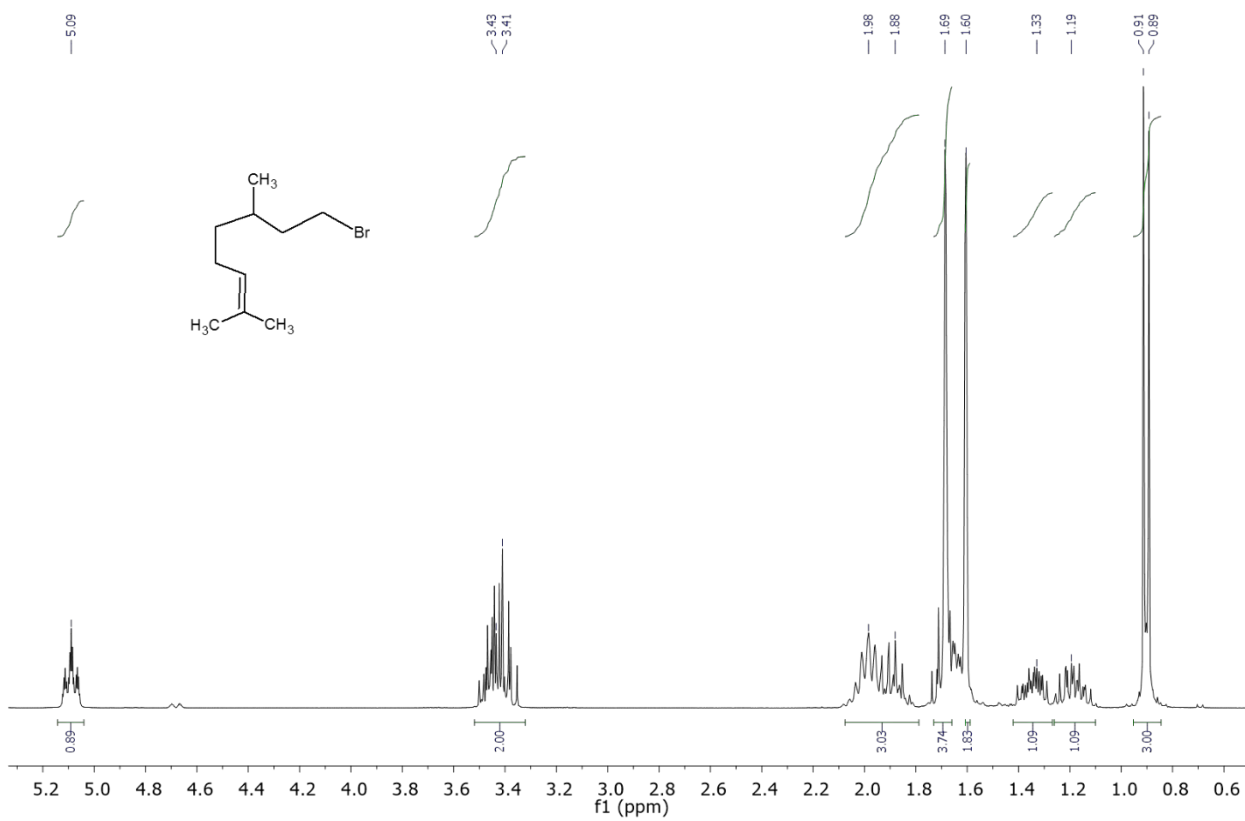
1-Bromo-3-metiloct-6-ino (**8**).

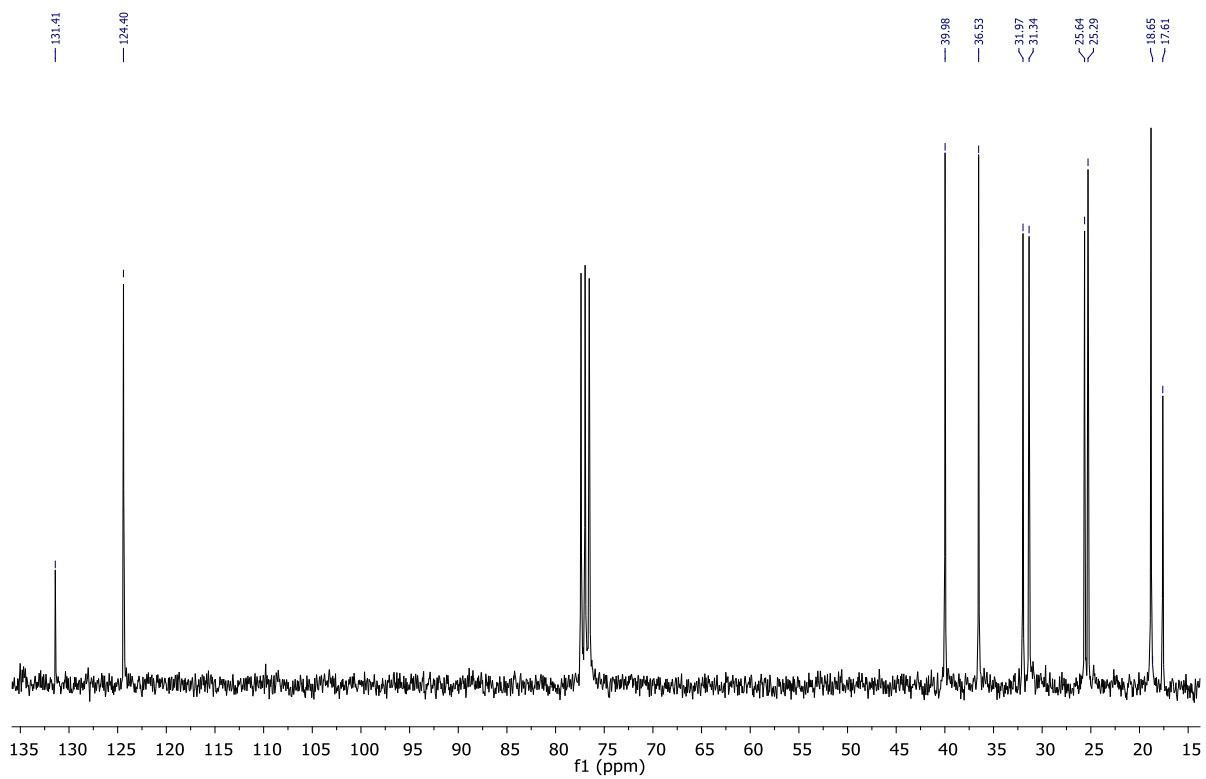


3-Metiloct-6-in-1-al (9).

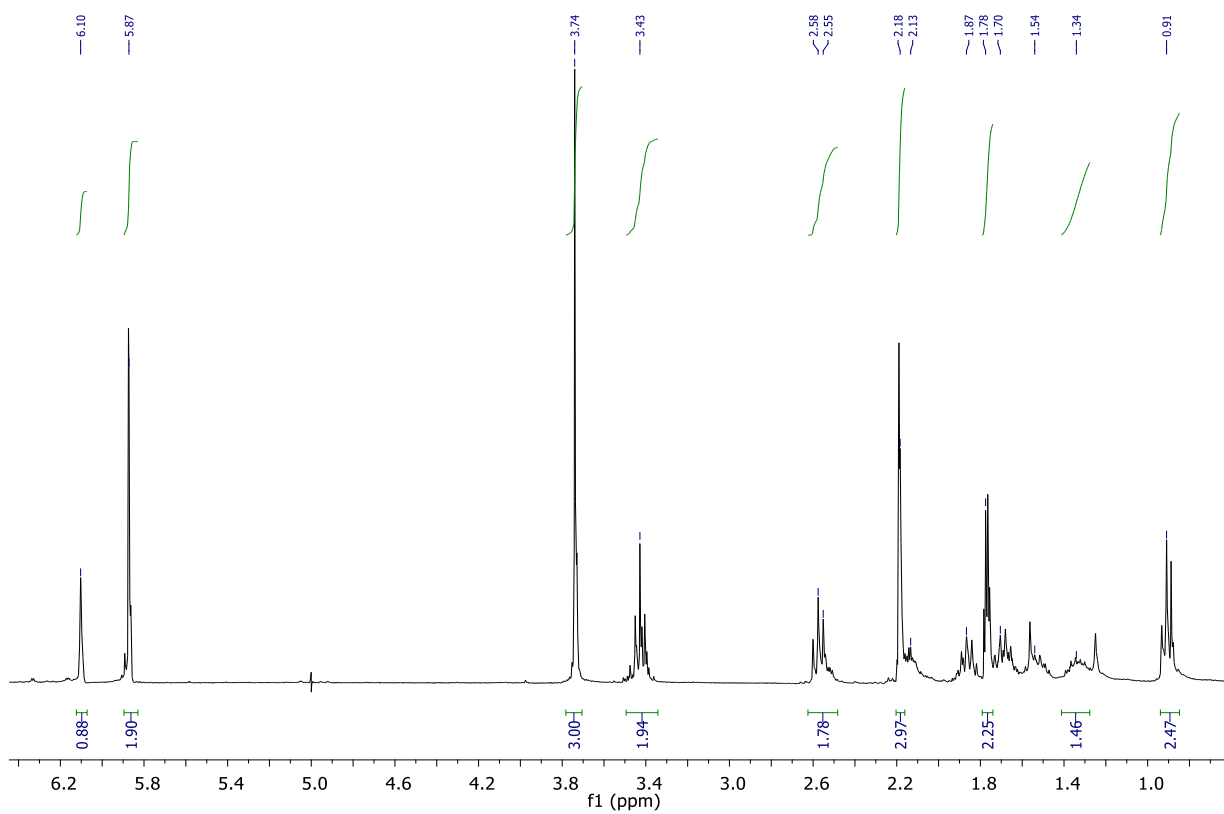


1-Bromo-3,7-dimetiloct-6-eno (10).

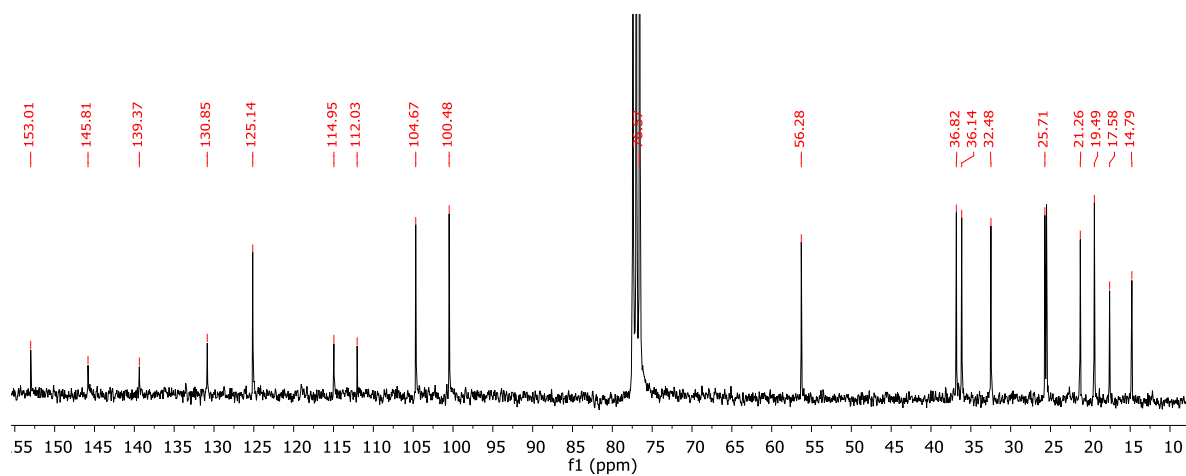
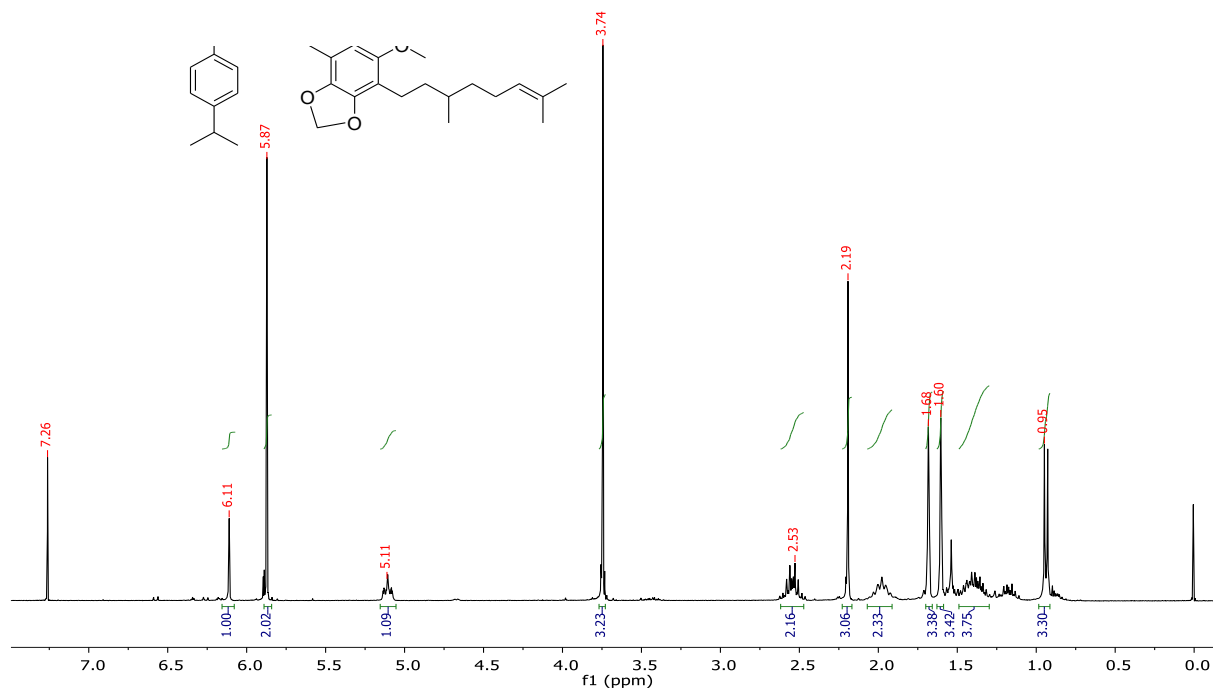


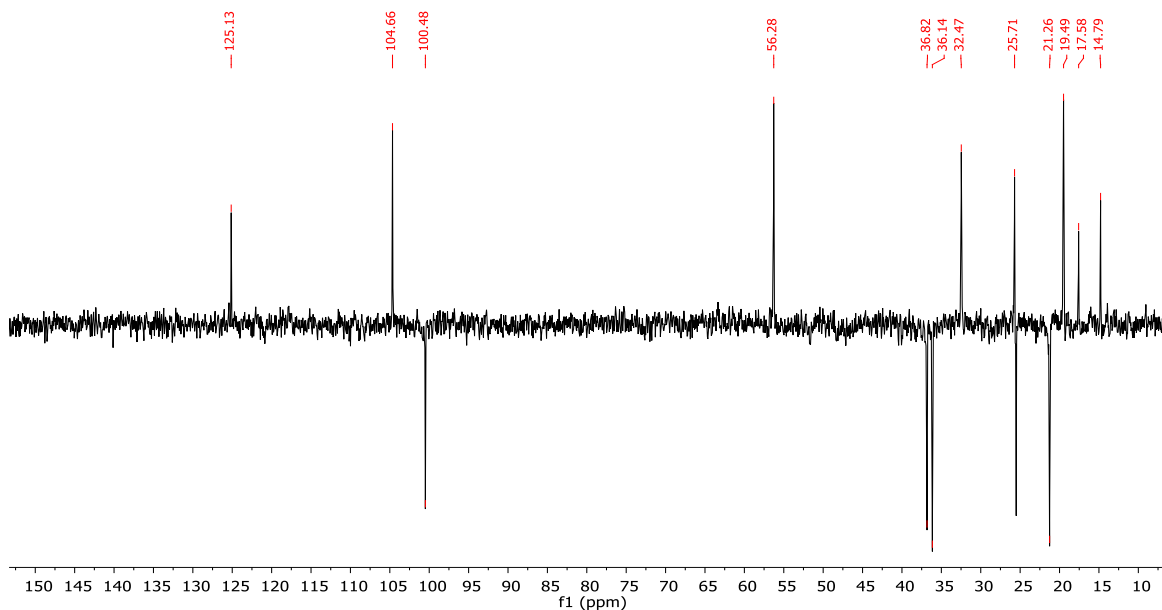


2-(3'- Metil-6'-octinil)-5-metil-3,4-metilendioxi anisol (**12**).



2-(3', 7'- Dimetil-6'-octenil)-5-metil-3,4-metilendioxi anisol (**13**).





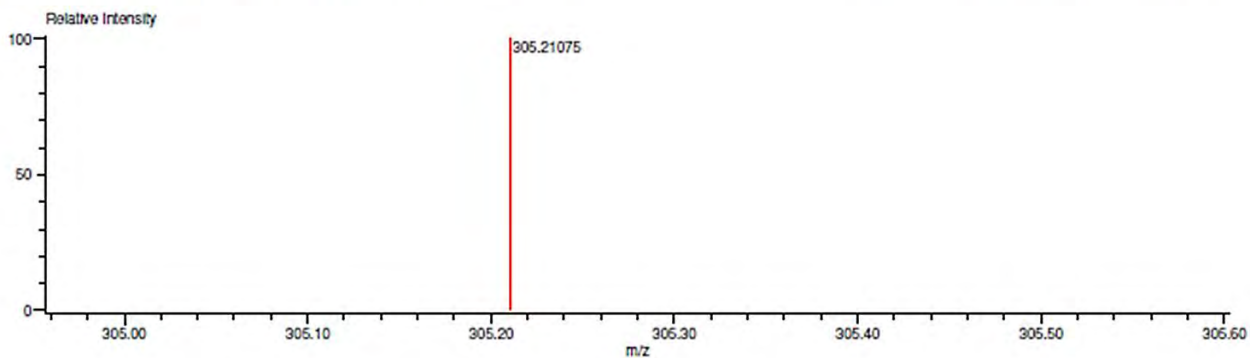
Data: 237 acopladoisoprop
 Sample Name: Dr Cuevas Gabriel
 Description:
 Ionization Mode: ESI+
 History: Determine m/z [Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[5.0%];Correct Base[5.0%];Average[MS[1] 0.7...

Acquired: 1/22/2015 6:12:53 PM
 Operator: AccuTOF
 Mass Calibration data: Cal_Peg_600
 Created: 1/27/2015 3:54:38 PM
 Created by: AccuTOF

Charge number: 1
 Element: ¹²C:0 .. 50, ¹H:0 .. 120, ¹⁴N:0 .. 2, ¹⁶O:0 .. 6

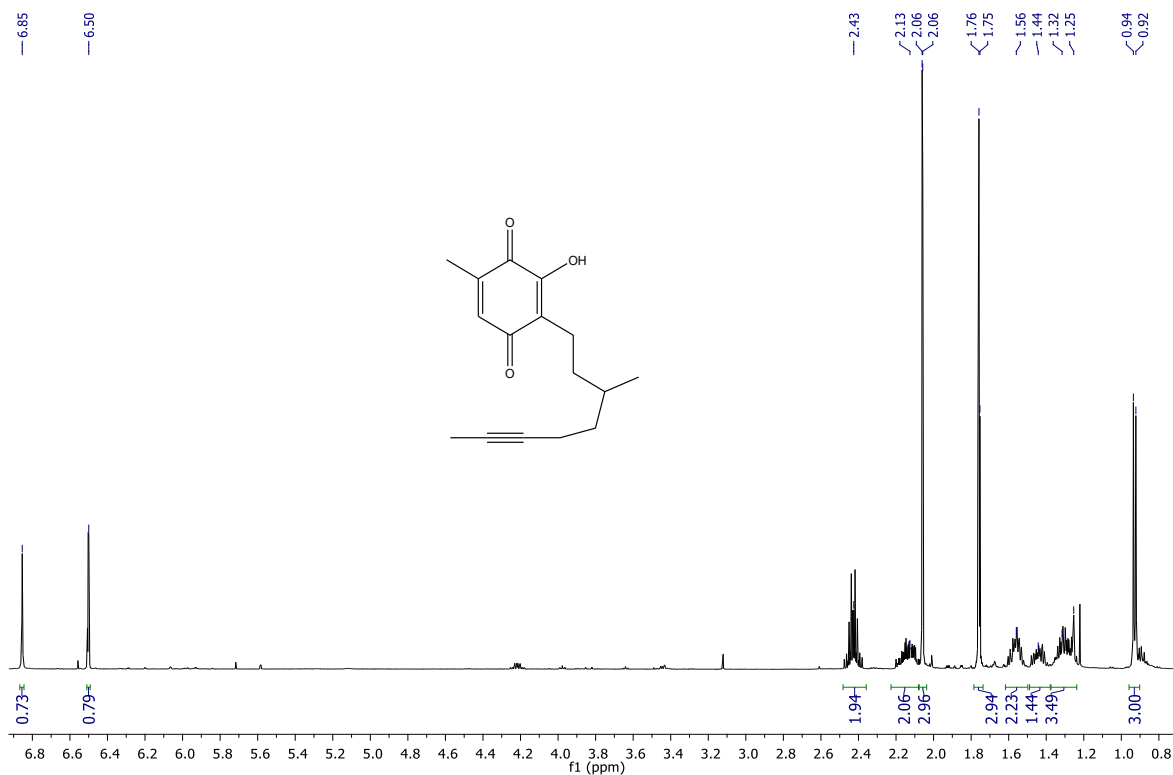
Tolerance: 2.00 (mmu)

Unsaturation Number: 0.0 .. 18.0 (Fraction: Both)

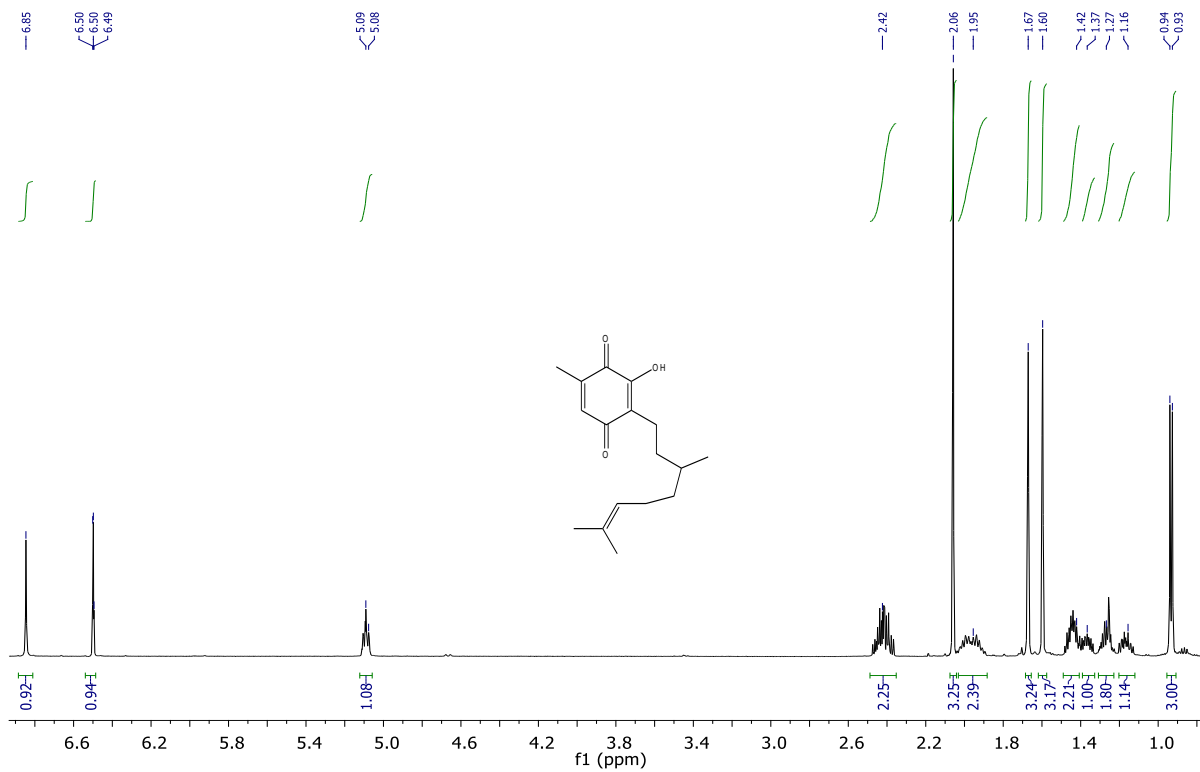


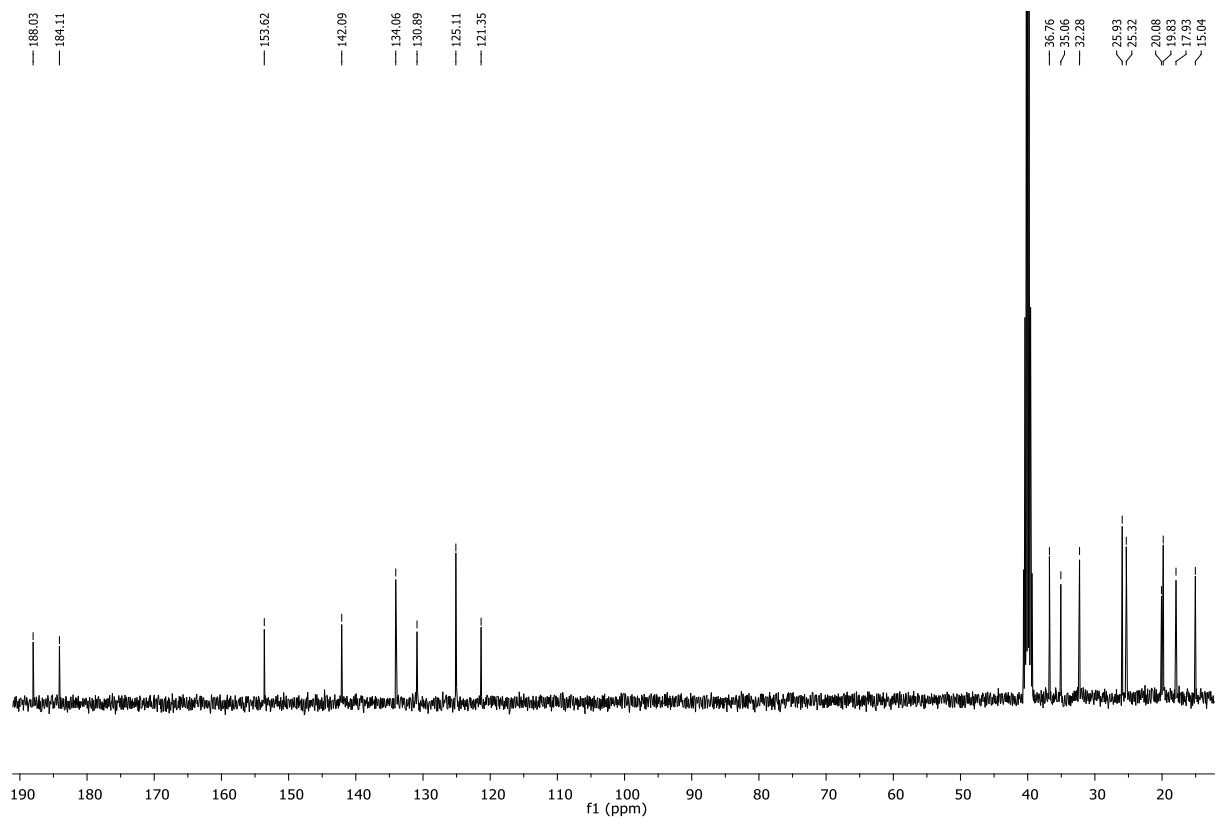
Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Possible Formula	Unsaturation Number
305.21075	58927.55	305.21167	-0.91	¹² C ₁₉ ¹ H ₂₉ ¹⁶ O ₃	5.5

2-(3'-Metil-6'-octinil)-3-hidroxi-7-metil-1,4-benzoquinona (**14**).

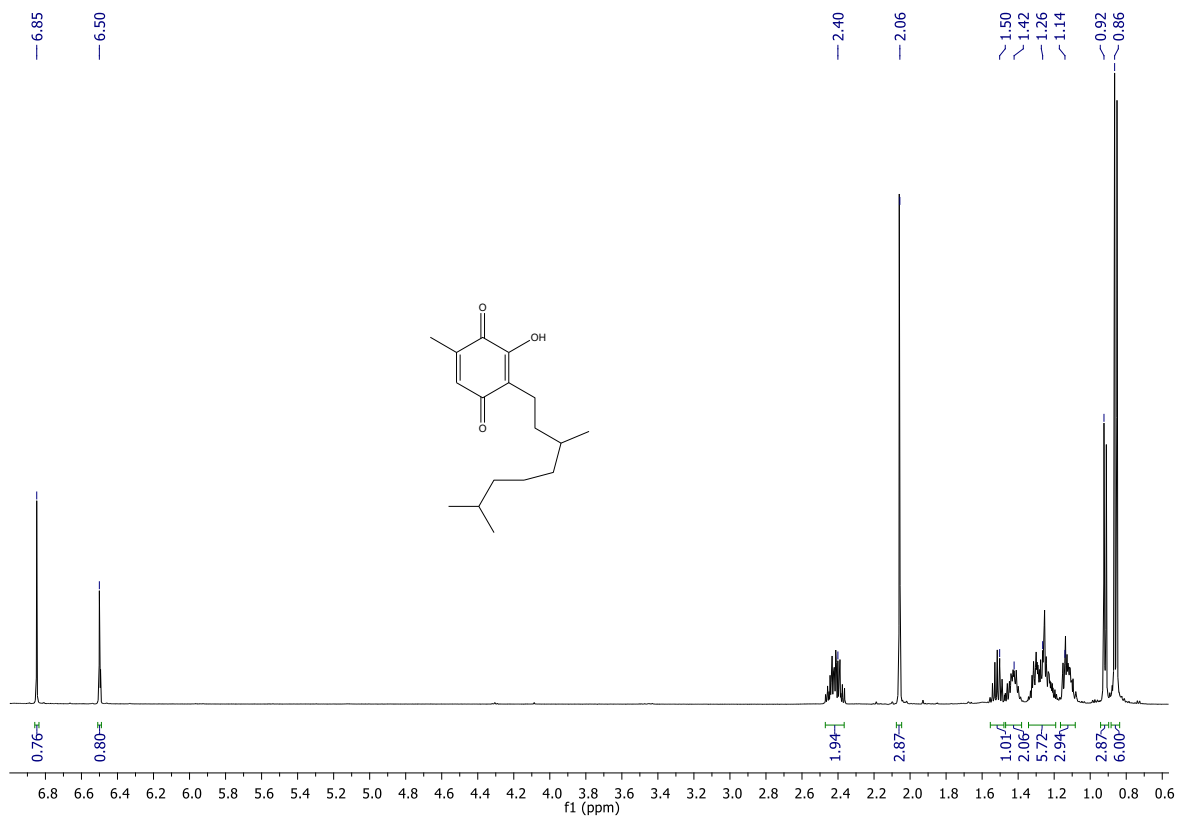


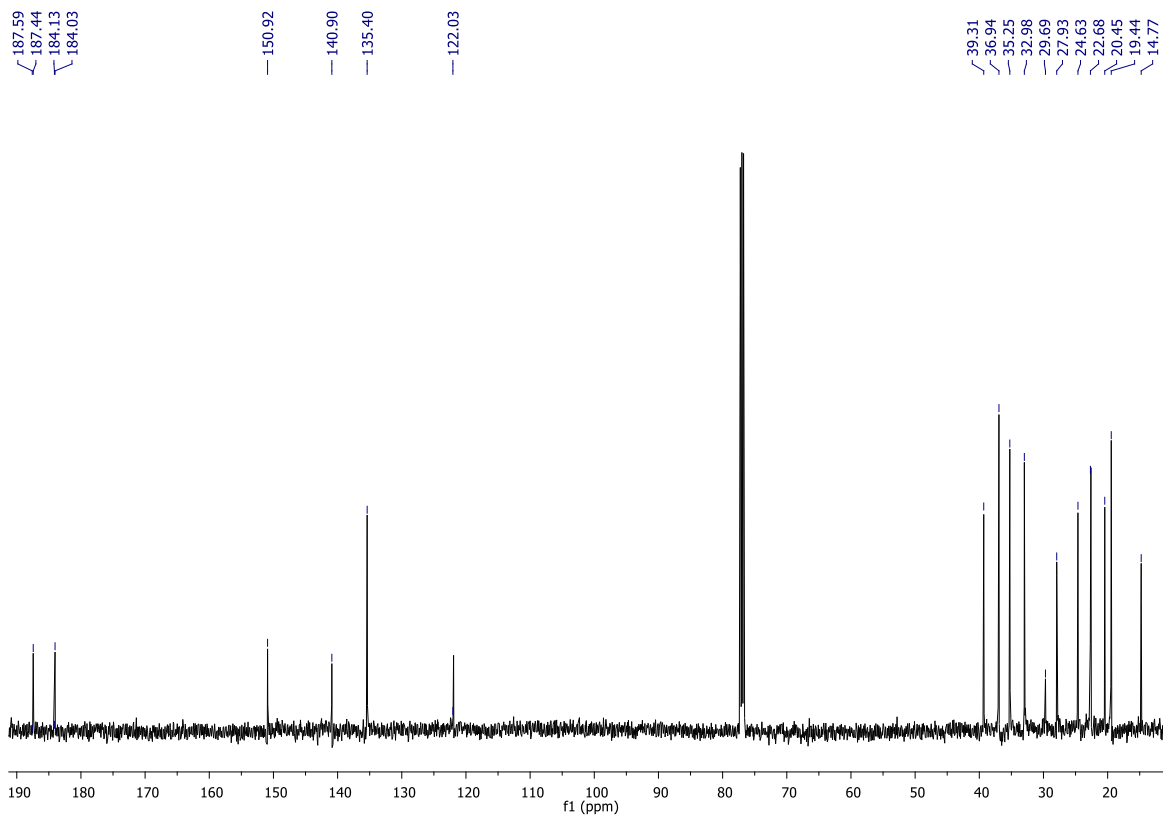
2-(3',7'-Dimetil-6-octenil)-3-hidroxi-5-metil-1,4-benzoquinona (**15**).



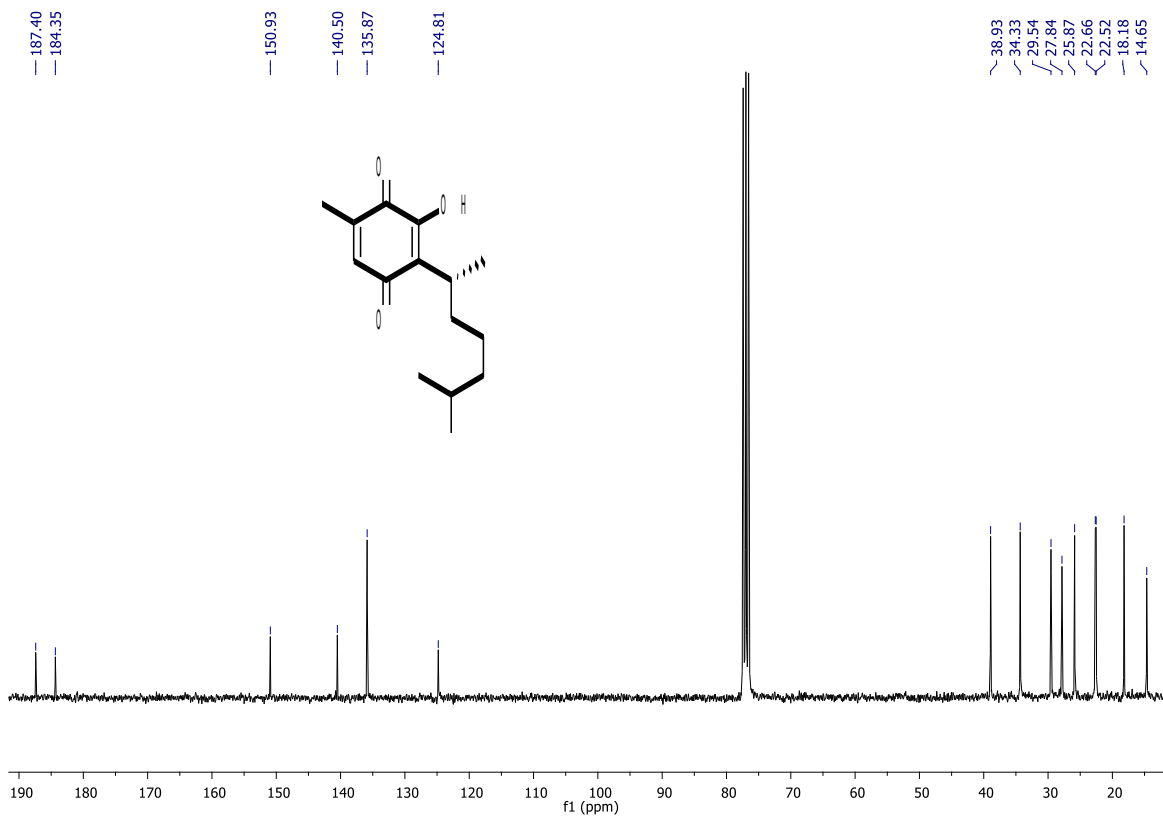


Síntesis de 2-(3',7'-dimetil octanil)-3-hidroxi-5-metil-1,4-benzoquinona (**16**).

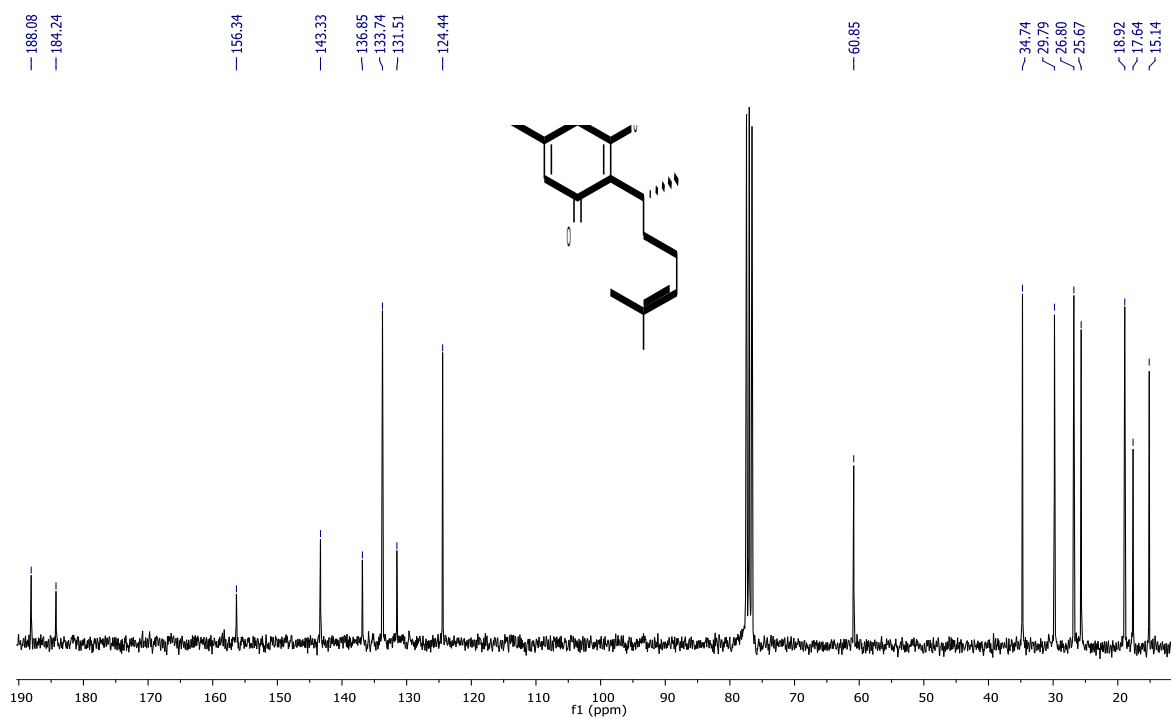




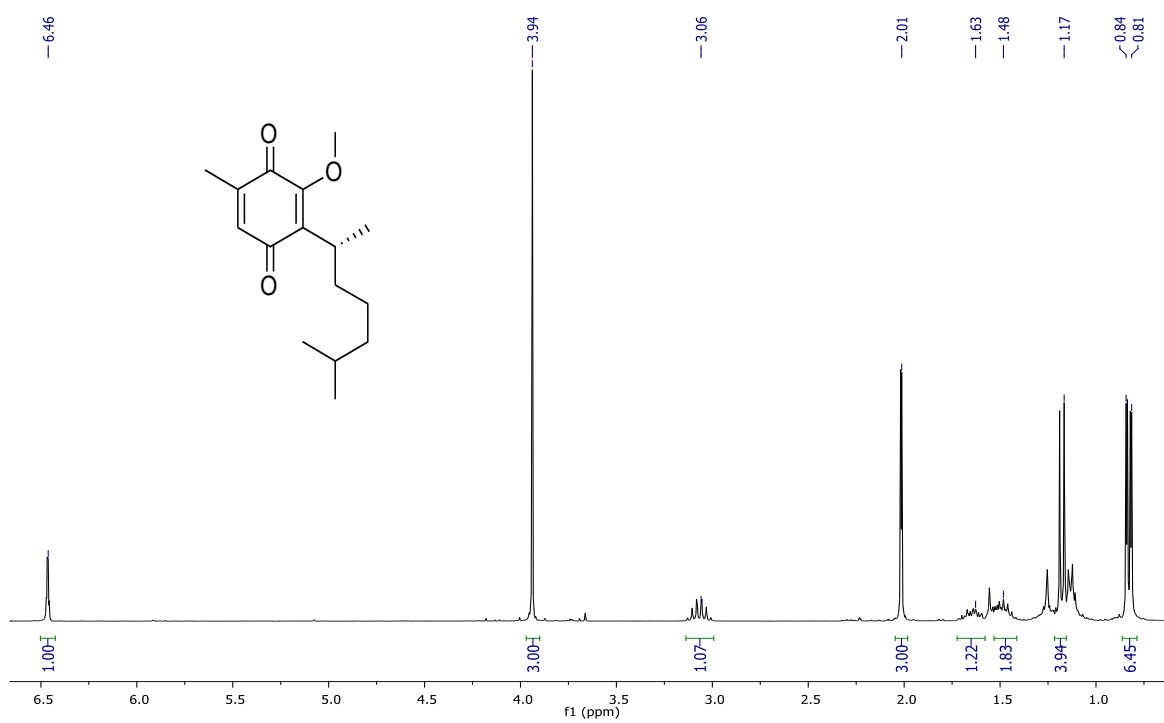
Perezona hidrogenada (17).

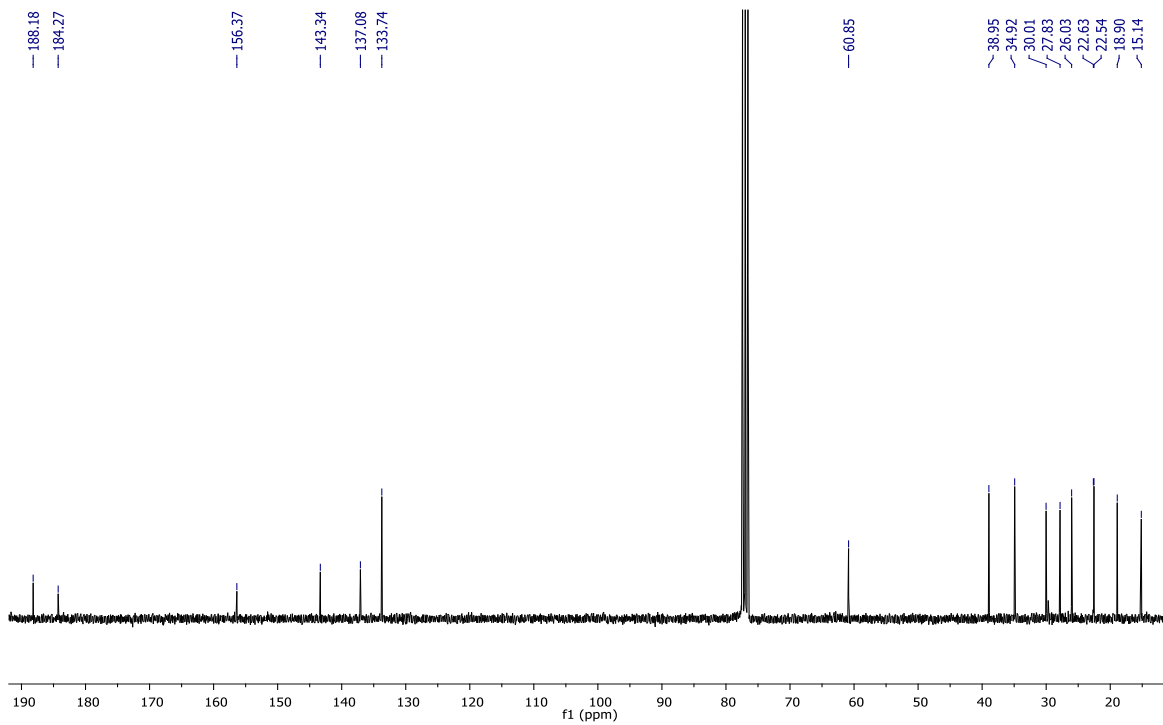


O-Me-perezona (18).



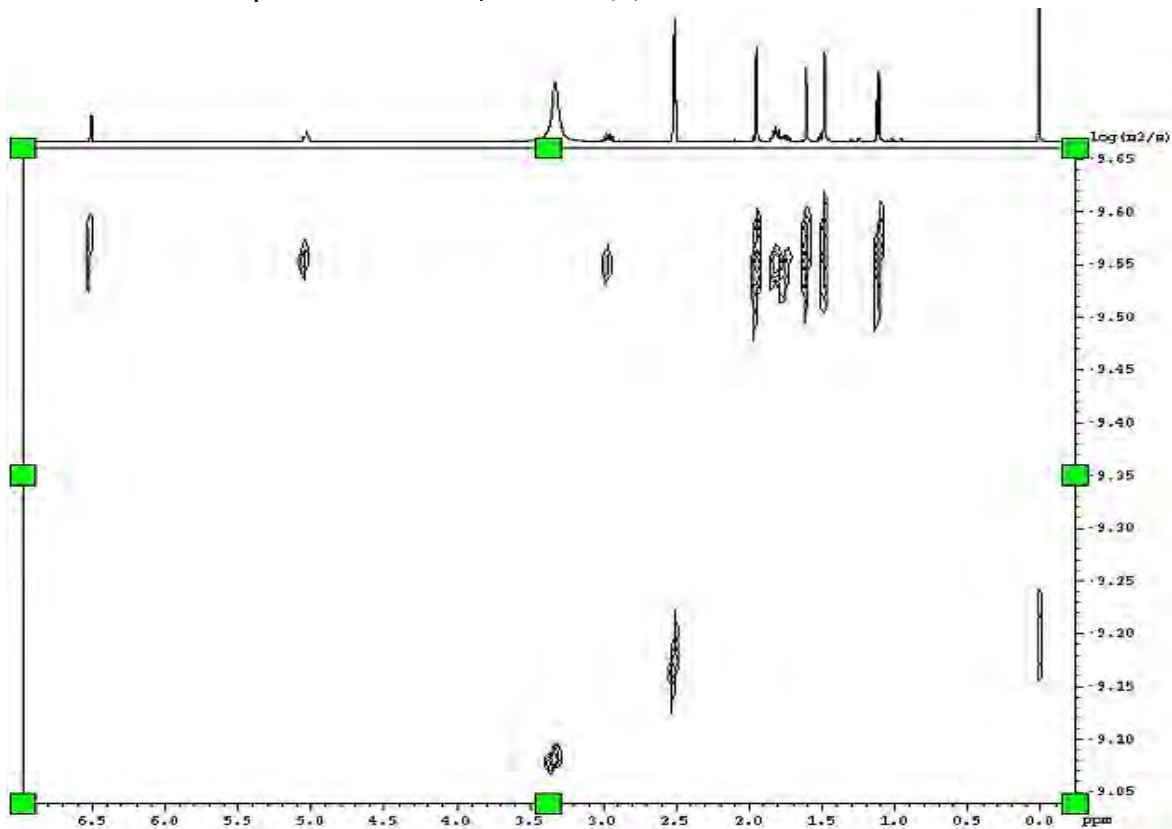
OMe-perezona hidrogenada (19).



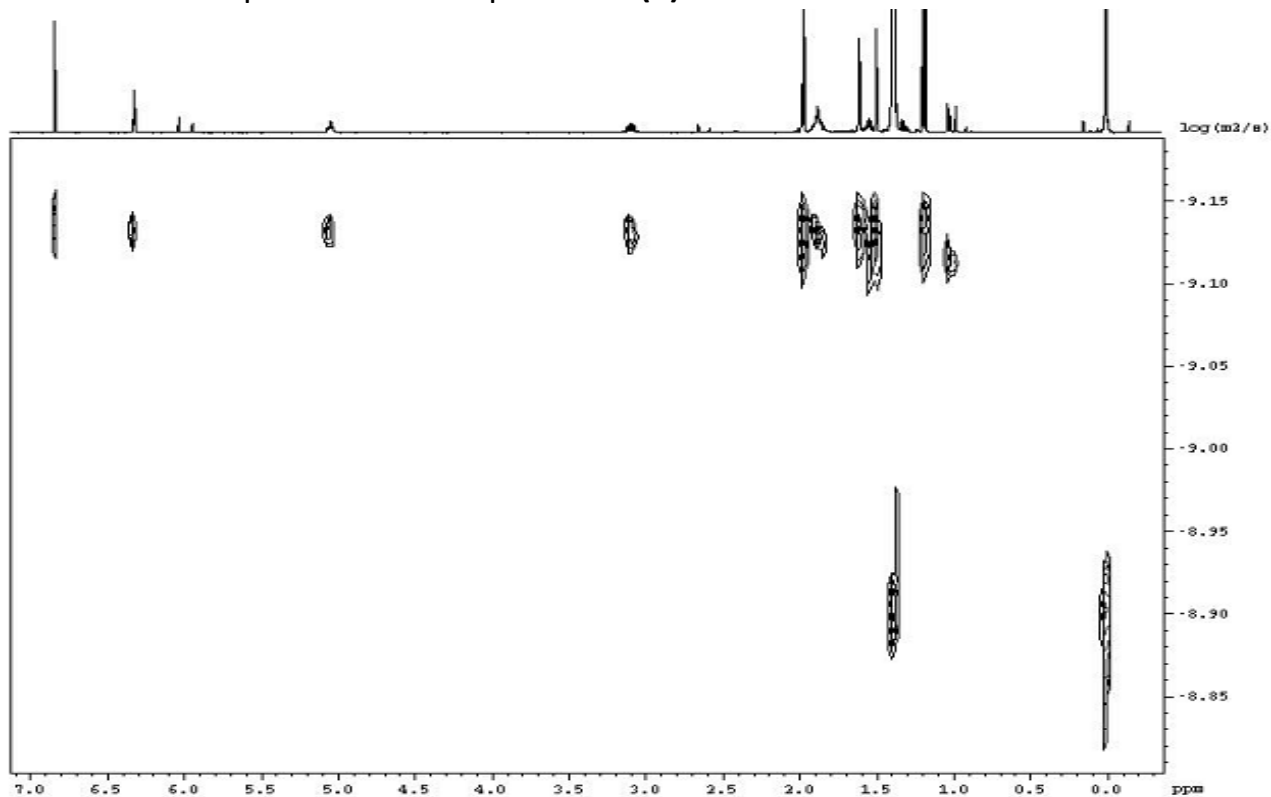


Espectros DOSY

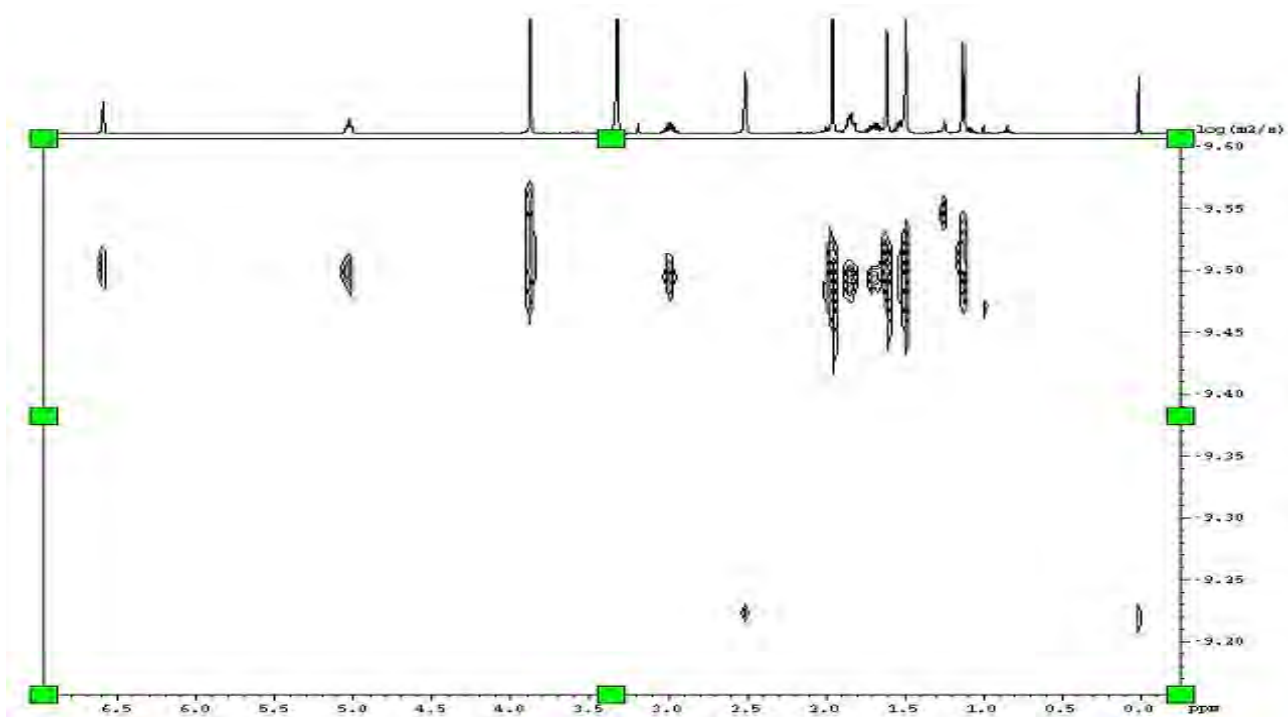
- Espectro DOSY de perezona (**1**) en DMSO - d_6 .



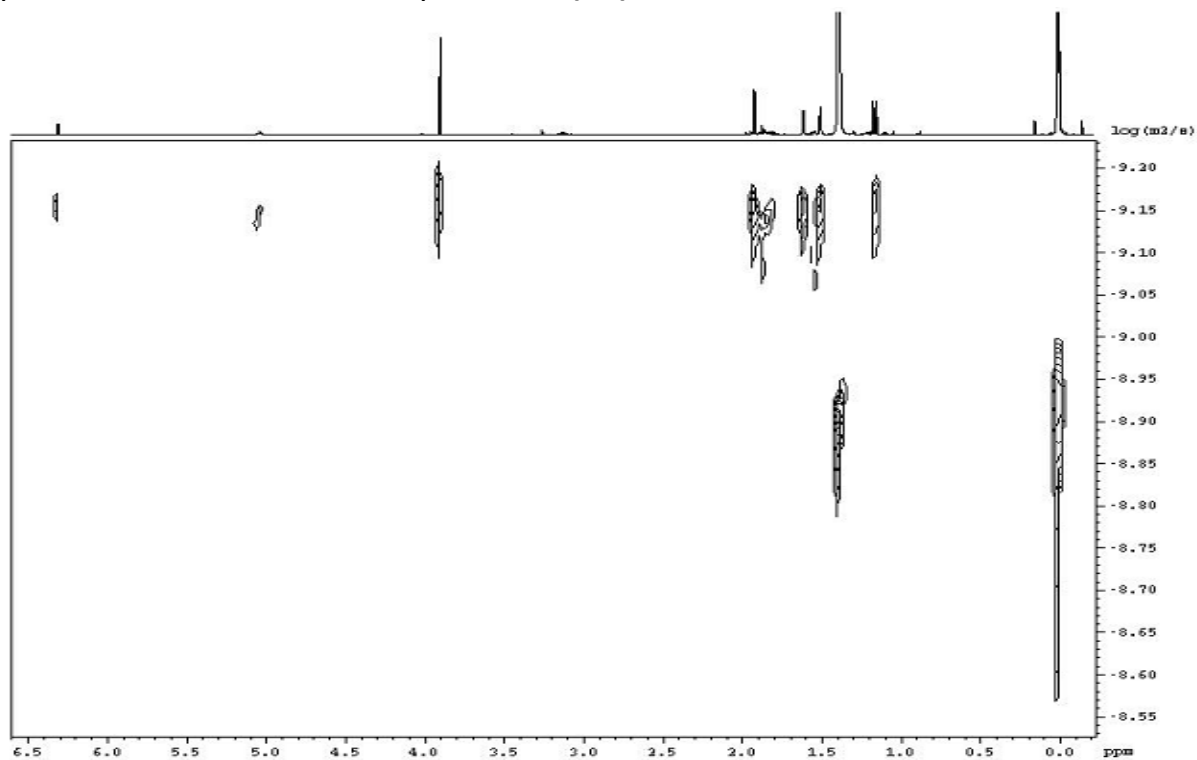
- Espectro DOSY de perezona (**1**) en ciclohexeno - d_{12} .



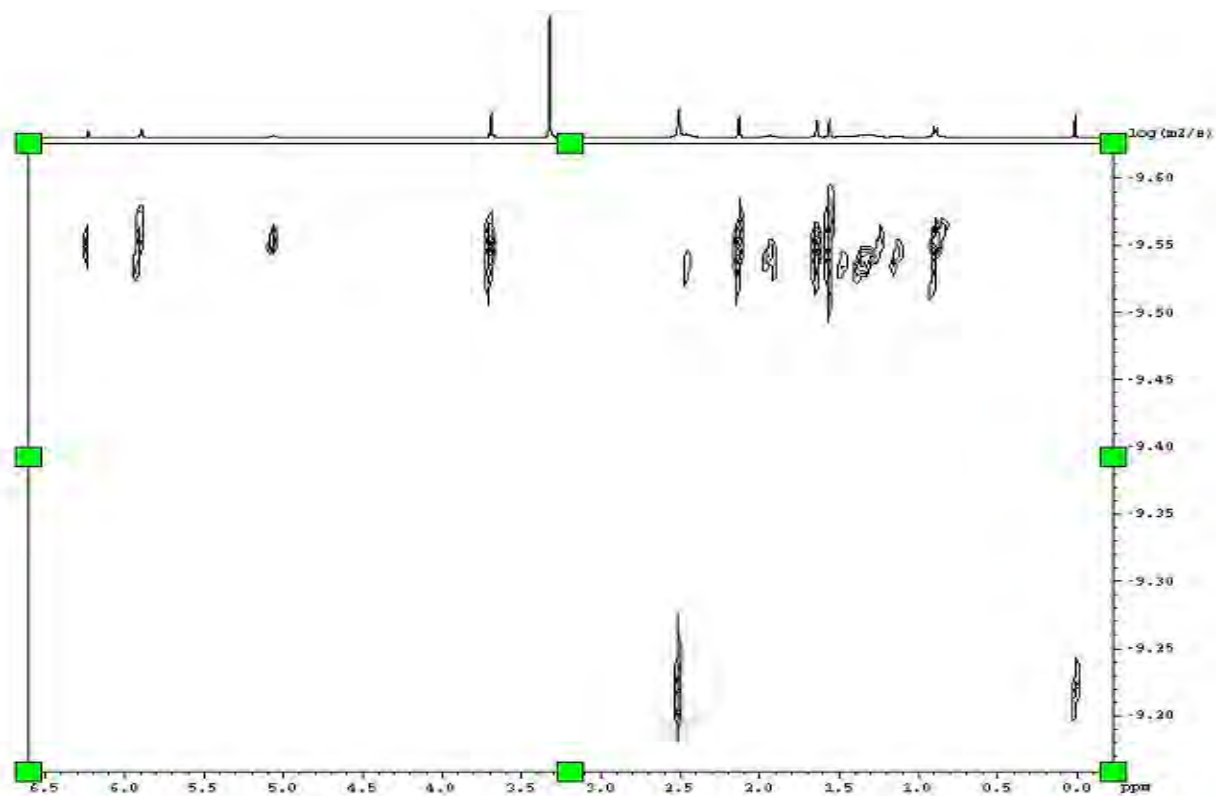
Espectro DOSY de O-Metil perezona (**18**) en DMSO - d_6 .



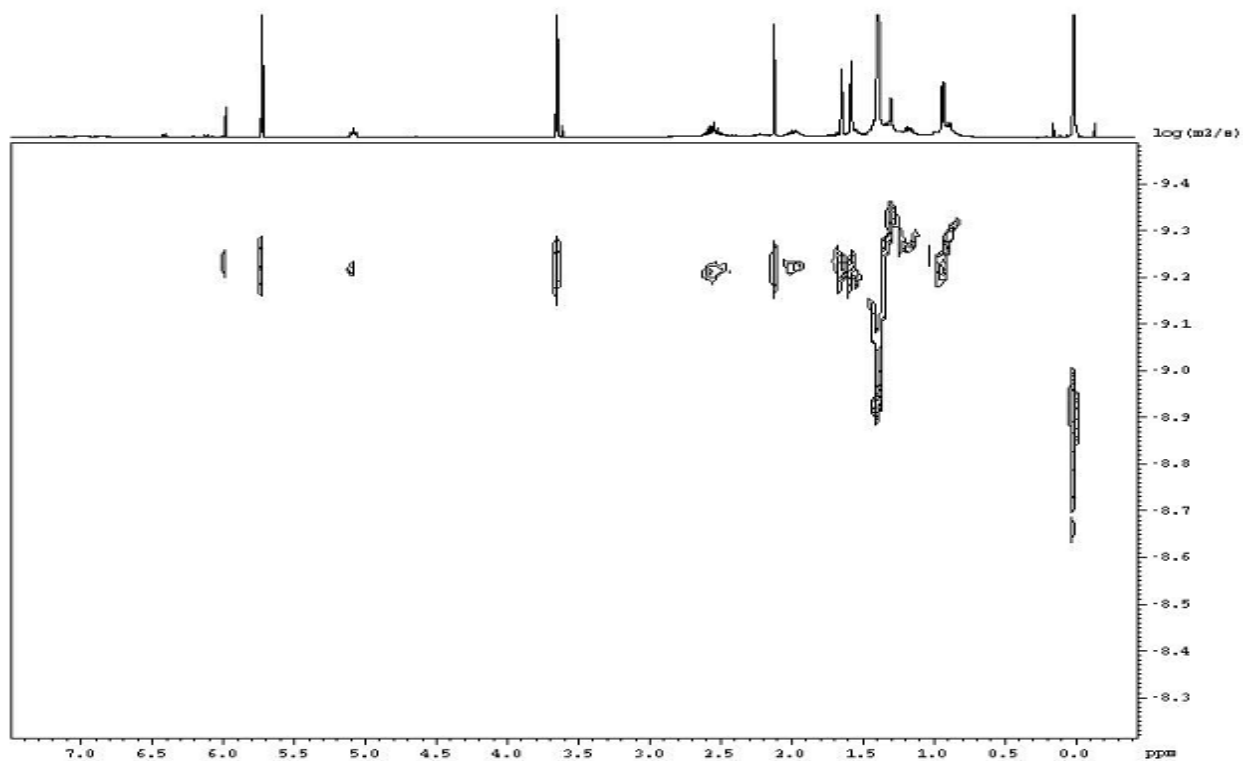
Experimento DOSY de OMetil perezona (**18**) en ciclohexano - d_{12} .



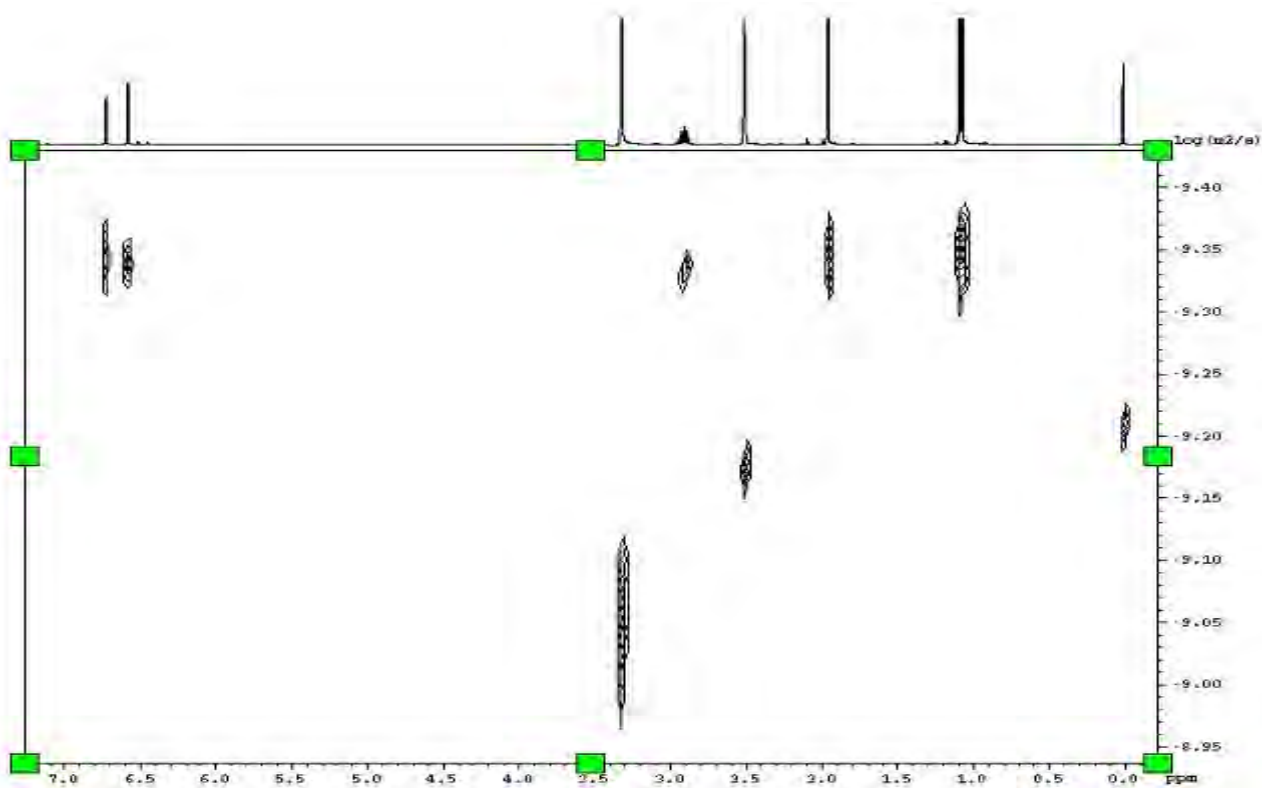
Espectro DOSY del acoplado **(13)** en DMSO - d_6 .



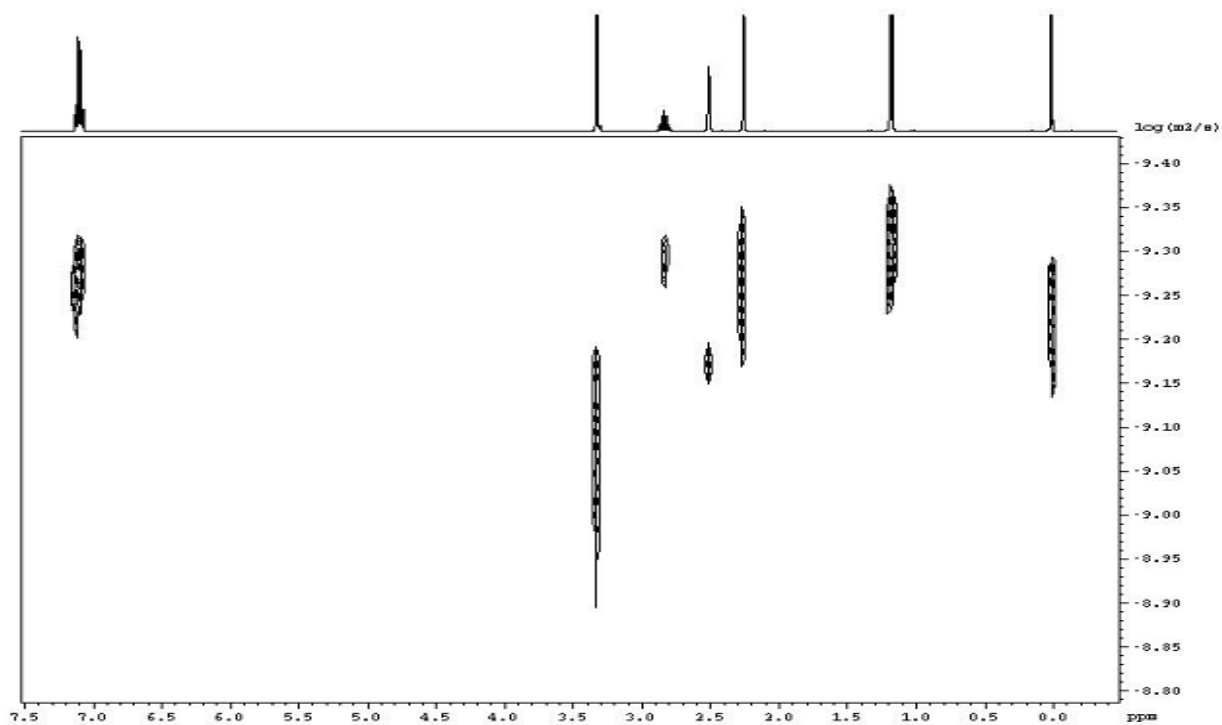
Espectro DOSY del compuesto acoplado **(13)** en ciclohexano - d_{12} .



Espectro DOSY de la timoquinona (**20**) en DMSO - d_6 .



Espectro DOSY de *p*-cimeno (**21**) en DMSO - d_6 .



Coordenadas cartesianas de los confórmers de perezona (1) a nivel de teoría M06-2X/6-31G++ (d, p).

Confórmero 1-a.

<i>Atomic number</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
6	-3.7851490	-1.9923850	0.4012770
6	-2.3756370	-2.0104750	-0.0595720
6	-1.9768310	-0.9889450	-0.8466110
6	-2.8740900	0.1534010	-1.2152720
6	-4.2746620	0.1719540	-0.7237180
6	-4.6767730	-0.8557240	0.0361960
1	-5.6894520	-0.9131760	0.4274150
8	-2.4132370	1.0389550	-1.9189540
8	-4.2451400	-2.9012600	1.0816120
8	-0.7422130	-0.9078210	-1.3644530
1	-0.6859260	-0.0847050	-1.8857610
6	-5.1247570	1.3350910	-1.1201360
1	-4.6817880	2.2713800	-0.7660510
1	-5.1966700	1.4029290	-2.2102460
1	-6.1273700	1.2338590	-0.7011930
6	-1.4975180	-3.1768850	0.3253540
1	-2.0564480	-3.7438340	1.0778930
6	-0.1711820	-2.7321890	0.9573090
1	0.3128910	-3.5762980	1.4565560
1	0.5180950	-2.3364880	0.2058270
1	-0.3389140	-1.9549350	1.7098100
6	-1.2909100	-4.1020920	-0.8889320
1	-2.2745700	-4.3861530	-1.2860860
1	-0.7719860	-3.5487200	-1.6830290
6	-0.4986380	-5.3755900	-0.5620240
1	-0.9665370	-5.8672140	0.3015020
1	0.5196110	-5.1119350	-0.2615140
6	-0.4849690	-6.3299670	-1.7265530
1	-1.3908420	-6.9263760	-1.8531160
6	0.4889700	-6.4858370	-2.6364300
6	0.3484670	-7.4696940	-3.7691600
1	0.4166440	-6.9583960	-4.7373510
1	1.1612040	-8.2064330	-3.7446490
1	-0.6041500	-8.0047950	-3.7255800
6	1.7868400	-5.7212760	-2.6360690
1	1.8451040	-4.9692410	-1.8468070
1	2.6349950	-6.4079360	-2.5222320
1	1.9216750	-5.2137690	-3.5989690

Confórmero 1-b.

	<i>Atomic number</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
6	-3.1622150	0.1653970	-0.1589370	
6	-2.4866050	-0.0775050	-1.4568030	
6	-1.9646490	0.9983390	-2.0843600	
6	-2.0192760	2.3823970	-1.5119180	
6	-2.6823610	2.6064650	-0.2030130	
6	-3.2157480	1.5410040	0.4104260	
1	-3.7210590	1.6301650	1.3689160	
8	-1.5113580	3.2886180	-2.1547580	
8	-3.6902880	-0.7468080	0.4652880	
8	-1.3560420	0.9226130	-3.2775830	
1	-1.0621150	1.8197740	-3.5238300	
6	-2.7073020	4.0041650	0.3249560	
1	-1.6885880	4.3798350	0.4644090	
1	-3.2040370	4.6735100	-0.3845360	
1	-3.2348850	4.0400990	1.2795990	
6	-2.4533170	-1.4803930	-2.0194770	
1	-2.8934610	-2.1294750	-1.2547640	
6	-1.0215670	-1.9632290	-2.2825450	
1	-1.0371550	-3.0159510	-2.5825230	
1	-0.5459530	-1.3875880	-3.0813460	
1	-0.4054780	-1.8761470	-1.3818660	
6	-3.3251820	-1.5895540	-3.2819520	
1	-2.9481700	-0.8978740	-4.0460190	
1	-3.2211740	-2.6034680	-3.6895830	
6	-4.8094760	-1.2984530	-3.0192100	
1	-4.9035000	-0.3170600	-2.5374730	
1	-5.1947230	-2.0344950	-2.3037650	
6	-5.6344040	-1.3426860	-4.2807470	
1	-6.1378880	-2.2846600	-4.5022640	
6	-5.7592590	-0.3430640	-5.1668870	
6	-6.5803450	-0.4941020	-6.4200280	
1	-7.3873380	0.2487580	-6.4460410	
1	-5.9635420	-0.3194240	-7.3103310	
1	-7.0243920	-1.4905540	-6.4968530	
6	-5.0940560	0.9996650	-5.0095500	
1	-4.5274140	1.0917000	-4.0795210	
1	-4.4049950	1.1792750	-5.8444810	
1	-5.8410710	1.8025800	-5.0406900	

Confórmero 1-c.

	<i>Atomic number</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
6	-3.1680430	-0.0001820	-0.0493920	
6	-2.5833870	-0.1509750	-1.4040300	
6	-2.3470830	0.9793120	-2.1013300	
6	-2.5998310	2.3455700	-1.5486870	
6	-3.1351660	2.4865490	-0.1715210	
6	-3.3800370	1.3625810	0.5163960	
1	-3.7755610	1.3894820	1.5291220	

8	-2.3373890	3.3101260	-2.2527480
8	-3.5011300	-0.9697340	0.6206280
8	-1.8231140	0.9731690	-3.3393790
1	-1.7336070	1.8989050	-3.6325130
6	-3.3527750	3.8727680	0.3430800
1	-2.4126610	4.4336900	0.3446190
1	-4.0521160	4.4161350	-0.3003400
1	-3.7514240	3.8422540	1.3586570
6	-2.2711910	-1.5211160	-1.9572080
1	-1.7794330	-1.3601260	-2.9232420
6	-3.5547210	-2.3237610	-2.2136130
1	-3.3085320	-3.2816990	-2.6837170
1	-4.0838470	-2.5245870	-1.2779440
1	-4.2289420	-1.7805690	-2.8836660
6	-1.2918670	-2.3139750	-1.0744650
1	-1.7757900	-2.5552330	-0.1222220
1	-1.0968130	-3.2639480	-1.5879730
6	0.0541960	-1.6134390	-0.8156380
1	0.4755170	-1.2952720	-1.7771260
1	0.7481950	-2.3591940	-0.4075790
6	-0.0086750	-0.4205480	0.1147850
1	0.1336580	0.5628590	-0.3344090
6	-0.2432540	-0.4699500	1.4350430
6	-0.3262610	0.7789530	2.2727730
1	-1.2970550	0.8374550	2.7826560
1	0.4396490	0.7703260	3.0586220
1	-0.1962810	1.6842800	1.6720560
6	-0.4861990	-1.7505310	2.1881880
1	-0.1787640	-2.6375040	1.6287380
1	0.0518030	-1.7402710	3.1433600
1	-1.5544150	-1.8520450	2.4224790

Confórmero 1-d.

	<i>Atomic number</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
6	-2.6123000	0.2022380	-0.0872150	
6	-2.1575230	-0.1157650	-1.4657020	
6	-1.8437250	0.9305450	-2.2579460	
6	-1.9484330	2.3536850	-1.7961330	
6	-2.4423170	2.6556530	-0.4297900	
6	-2.7603180	1.6161710	0.3532510	
1	-3.1329370	1.7545830	1.3653460	
8	-1.6451920	3.2338320	-2.5884040	
8	-2.8787480	-0.6884970	0.7105610	
8	-1.4744360	0.8159270	-3.5441460	
1	-1.3047710	1.7151240	-3.8829620	
6	-2.5639600	4.0947630	-0.0460230	
1	-1.5955890	4.5981850	-0.1287920	
1	-3.2551940	4.6111830	-0.7203460	
1	-2.9298510	4.1868250	0.9780060	
6	-2.1903820	-1.5746920	-1.8562380	
1	-1.8348860	-2.1188370	-0.9731190	
6	-1.2806650	-1.9627690	-3.0250720	
1	-1.2169070	-3.0547290	-3.0707090	

1	-1.6575130	-1.6023240	-3.9845370
1	-0.2687220	-1.5681790	-2.8928880
6	-3.6458110	-2.0479080	-2.0826460
1	-3.5940790	-3.0898670	-2.4231680
1	-4.1710690	-2.0527140	-1.1215630
6	-4.4671510	-1.2266080	-3.0953060
1	-5.3229490	-1.8395850	-3.4044230
1	-3.8719190	-1.0579990	-4.0000050
6	-4.9666170	0.1049010	-2.5747000
1	-4.5011210	1.0007500	-2.9871410
6	-5.9203590	0.2822780	-1.6475760
6	-6.3120080	1.6586640	-1.1756410
1	-7.3736650	1.8519780	-1.3744660
1	-6.1735080	1.7496940	-0.0904000
1	-5.7206060	2.4390430	-1.6644920
6	-6.6653380	-0.8481230	-0.9861280
1	-6.4938980	-1.8123040	-1.4706400
1	-6.3716170	-0.9396220	0.0678780
1	-7.7431560	-0.6457050	-0.9944810

Confórmero 1-e.

<i>Atomic number</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
6	-3.7643270	-2.1334190	-1.0185360
6	-2.5391060	-2.0345330	-0.1924410
6	-2.2795120	-0.8273710	0.3569810
6	-3.1274580	0.3866830	0.1304700
6	-4.3225710	0.2841910	-0.7411090
6	-4.5915660	-0.9161570	-1.2722260
1	-5.4538810	-1.0737900	-1.9158250
8	-2.7953600	1.4275830	0.6773170
8	-4.1408180	-3.1932420	-1.5020570
8	-1.2220130	-0.6182310	1.1552630
1	-1.2242500	0.3203370	1.4212740
6	-5.1319540	1.5229400	-0.9509570
1	-5.5005140	1.9061470	0.0058220
1	-4.5185980	2.3101420	-1.4008980
1	-5.9819210	1.3152770	-1.6033810
6	-1.6272480	-3.2111290	0.0958940
1	-0.6457000	-2.7629330	0.2918110
6	-1.4308400	-4.1820700	-1.0740750
1	-0.6166750	-4.8718310	-0.8257630
1	-2.3266780	-4.7631680	-1.2882250
1	-1.1456490	-3.6415590	-1.9833550
6	-2.0264160	-3.9052980	1.4169940
1	-1.2702470	-4.6709300	1.6381490
1	-1.9554900	-3.1556250	2.2140290
6	-3.4217480	-4.5427570	1.4732530
1	-4.1695450	-3.8360490	1.0977450
1	-3.6601000	-4.7023040	2.5347320
6	-3.5260120	-5.8676070	0.7623650
1	-2.6285800	-6.4894610	0.8152780
6	-4.5864220	-6.3753510	0.1179540

6	-4.5314990	-7.7421140	-0.5156370
1	-5.3027040	-8.3997430	-0.0949400
1	-4.7285400	-7.6768240	-1.5933750
1	-3.5571970	-8.2182190	-0.3718370
6	-5.9058120	-5.6692030	-0.0446960
1	-5.8987710	-4.6507680	0.3471120
1	-6.1847110	-5.6273640	-1.1046250
1	-6.6998490	-6.2279770	0.4674270

Confórmero 1-f.

<i>Atomic number</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
6	-3.0686460	0.2453980	-0.0871740
6	-2.4550920	-0.0230990	-1.4107550
6	-2.1259990	1.0505570	-2.1586190
6	-2.2977070	2.4610850	-1.6840830
6	-2.8888310	2.7147040	-0.3465900
6	-3.2374980	1.6488790	0.3868630
1	-3.6775550	1.7570260	1.3753340
8	-1.9397350	3.3629770	-2.4265610
8	-3.4567160	-0.6652880	0.6338070
8	-1.5983640	0.9438440	-3.3875450
1	-1.4284470	1.8444620	-3.7226690
6	-3.0453590	4.1398790	0.0754910
1	-2.0724470	4.6410870	0.1022420
1	-3.6697630	4.6849730	-0.6395710
1	-3.5027950	4.1967190	1.0647130
6	-2.2977370	-1.4559080	-1.8620460
6	-0.9013880	-1.7866880	-2.4172940
1	-0.8464090	-2.8789710	-2.5147620
1	-0.7905670	-1.3709850	-3.4239670
6	0.2598750	-1.2989050	-1.5392830
1	0.2801990	-0.2045170	-1.5297150
1	1.1976990	-1.6251020	-2.0082650
6	0.1895450	-1.8543730	-0.1437860
1	0.1998620	-2.9461130	-0.0890110
6	0.0917120	-1.1866350	1.0160290
6	0.0165820	-1.9227600	2.3293370
1	0.8481170	-1.6342950	2.9846190
1	-0.9073490	-1.6673000	2.8635770
1	0.0464690	-3.0069410	2.1899710
6	0.0518130	0.3129890	1.1539450
1	0.0403740	0.8401390	0.1973160
1	-0.8374680	0.6138270	1.7229010
1	0.9199510	0.6630150	1.7269610
6	-3.3887480	-1.8204010	-2.8782070
1	-4.3875310	-1.6710100	-2.4557120
1	-3.3006900	-1.2061920	-3.7809750
1	-3.2961230	-2.8720140	-3.1705120
1	-2.4541390	-2.0671970	-0.9673310

Coordenadas cartesianas de los dímeros de perozona (1) al nivel de teoría M06-2X/6-31G++ (d, p).

Dímero D1-a.

<i>Atomic number</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
6	-4.2668550	-1.4137030	-0.9927730
6	-2.8464610	-1.8221590	-1.0524520
6	-1.9671090	-0.9421020	-1.5753800
6	-2.3557770	0.4442520	-1.9864860
6	-3.7799540	0.8536110	-1.8997420
6	-4.6582590	-0.0435840	-1.4334300
1	-5.7165320	0.1877570	-1.3423790
8	-1.4742750	1.1963170	-2.3715330
8	-5.1343010	-2.1758590	-0.5898020
8	-0.6736780	-1.2328480	-1.7543770
1	-0.2118160	-0.4025260	-1.9740330
6	-4.1046910	2.2524090	-2.3090930
1	-3.5389580	2.9567440	-1.6914050
1	-3.8162820	2.4278830	-3.3498630
1	-5.1714910	2.4499850	-2.1940180
6	-2.4255110	-3.2014340	-0.6094850
1	-1.3290100	-3.1840370	-0.5646810
6	-2.8352120	-4.2545830	-1.6475670
1	-2.5460610	-5.2567840	-1.3130910
1	-3.9198280	-4.2429510	-1.7914060
1	-2.3539610	-4.0668940	-2.6121240
6	-2.9310120	-3.5788410	0.7978650
1	-3.0846620	-2.6792410	1.4066650
1	-3.9090410	-4.0652380	0.7201750
6	-1.9387170	-4.5086020	1.5071430
1	-1.0016220	-3.9530710	1.6705100
1	-1.6917230	-5.3412620	0.8406290
6	-2.4514190	-5.0107510	2.8260120
1	-2.5524920	-4.2459810	3.5980520
6	-2.8115590	-6.2628640	3.1383290
6	-3.3244070	-6.6035660	4.5133570
1	-4.3398800	-7.0146570	4.4583650
1	-2.7006570	-7.3755750	4.9804150
1	-3.3408070	-5.7299520	5.1700600
6	-2.7526340	-7.4377640	2.1975640
1	-2.4320720	-7.1725440	1.1885570
1	-2.0692550	-8.2037950	2.5841300
1	-3.7393280	-7.9109330	2.1241160
6	-1.4507290	-1.2328690	2.9678190
6	-0.4459290	-0.7567840	1.9850250
6	-0.8125090	0.2628870	1.1807530
6	-2.1635930	0.9063710	1.2539800
6	-3.1805340	0.3778700	2.1921720
6	-2.8141230	-0.6289040	2.9957490
1	-3.4999790	-1.0616020	3.7196540
8	-2.3794870	1.8642500	0.5259520
8	-1.1869100	-2.1172150	3.7704240

8	-0.0011760	0.8145170	0.2644250
1	-0.4809120	1.5669240	-0.1339690
6	-4.5259250	1.0271870	2.1724090
1	-4.4374000	2.0964060	2.3875820
1	-4.9772780	0.9363390	1.1785630
1	-5.1861360	0.5660710	2.9082660
6	0.9328010	-1.3721100	2.0210190
1	0.8485870	-2.2482710	2.6731640
6	1.9223820	-0.3909190	2.6647060
1	2.9193680	-0.8348770	2.7415740
1	1.9982500	0.5233270	2.0670240
1	1.5995300	-0.1159570	3.6733320
6	1.4152830	-1.8568910	0.6436840
1	0.5817230	-2.3365230	0.1186920
1	1.7137480	-0.9951980	0.0361190
6	2.5742640	-2.8640690	0.7308610
1	3.4261840	-2.4078980	1.2474700
1	2.9158300	-3.0829240	-0.2867460
6	2.1853340	-4.1390070	1.4383130
1	2.4338370	-4.2062010	2.4977520
6	1.5330230	-5.1729640	0.8899730
6	1.1647360	-6.3870360	1.7005670
1	0.0772010	-6.5369090	1.7059630
1	1.6034460	-7.2940920	1.2666550
1	1.5031930	-6.3005640	2.7364400
6	1.1113880	-5.2290740	-0.5546280
1	1.3497960	-4.3188230	-1.1091420
1	1.5920730	-6.0759930	-1.0600240
1	0.0293860	-5.3985320	-0.6284460

Dímero D1-b.

	<i>Atomic number</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
	6	-5.5500930	0.5144950	1.4843270
	6	-4.7277460	1.1954170	0.4579300
	6	-4.8284370	2.5387260	0.3746010
	6	-5.7119580	3.3462000	1.2768420
	6	-6.4754420	2.6557270	2.3473700
	6	-6.3549660	1.3255100	2.4404630
	1	-6.8883450	0.7563190	3.1978250
	8	-5.7497440	4.5541090	1.1142030
	8	-5.5972780	-0.7061120	1.5621280
	8	-4.1347880	3.2594160	-0.5153190
	1	-4.4513830	4.1837870	-0.4834360
	6	-7.3308810	3.5093950	3.2233360
	1	-6.7390260	4.3025570	3.6892350
	1	-8.1043580	3.9877440	2.6153620
	1	-7.8056200	2.9102360	4.0020290
	6	-3.8368400	0.3657290	-0.4366140
	1	-4.0655760	-0.6798440	-0.2078210
	6	-2.3584050	0.6117890	-0.1087600
	1	-1.7214200	-0.0198040	-0.7362610

1	-2.0918830	1.6568770	-0.2951130
1	-2.1406790	0.3819820	0.9382880
6	-4.0978900	0.6152890	-1.9328380
1	-3.7374720	1.6154700	-2.1871150
1	-3.4921420	-0.1004600	-2.5031000
6	-5.5661310	0.4831080	-2.3613910
1	-5.6761600	0.8751010	-3.3771850
1	-6.1869400	1.1215490	-1.7123180
6	-6.0517720	-0.9363660	-2.2857410
1	-5.9103910	-1.4277060	-1.3202460
6	-6.5952910	-1.6647970	-3.2710440
6	-6.9842490	-3.1021290	-3.0560650
1	-8.0757530	-3.2067700	-3.1068040
1	-6.5656890	-3.7391480	-3.8446590
1	-6.6406410	-3.4808790	-2.0895920
6	-6.9049520	-1.1542250	-4.6525830
1	-6.8165530	-0.0710980	-4.7523460
1	-6.2434700	-1.6216330	-5.3924160
1	-7.9277780	-1.4420700	-4.9259760
6	-8.7424030	2.1173070	-0.5655460
6	-9.0006680	2.3218110	-2.0124450
6	-9.1085210	1.2092630	-2.7730570
6	-9.1889260	-0.1697500	-2.1802640
6	-8.8830990	-0.3600350	-0.7411100
6	-8.6671180	0.7395130	-0.0078190
1	-8.4755200	0.6813180	1.0597170
8	-9.5686310	-1.0769680	-2.9030080
8	-8.6108470	3.0643070	0.2005510
8	-9.2786790	1.2330120	-4.1005790
1	-9.4465410	0.3144010	-4.3856740
6	-8.8913670	-1.7552530	-0.2093950
1	-9.8752650	-2.2126560	-0.3536310
1	-8.1654570	-2.3716030	-0.7473590
1	-8.6467130	-1.7602510	0.8540430
6	-9.1782980	3.7440960	-2.5027820
1	-9.4945390	4.3059860	-1.6160100
6	-10.2748310	3.8923720	-3.5633830
1	-10.5206630	4.9523650	-3.6793590
1	-9.9537620	3.5101020	-4.5342750
1	-11.1870400	3.3619500	-3.2741180
6	-7.8725870	4.4001330	-2.9855940
1	-7.4819190	3.8575410	-3.8578100
1	-8.1235480	5.4114340	-3.3309770
6	-6.7928960	4.4923620	-1.8996770
1	-6.3800560	3.4901990	-1.7211350
1	-7.2640510	4.7970590	-0.9609470
6	-5.7009380	5.4775740	-2.2321990
1	-5.8428390	6.4867890	-1.8434310
6	-4.6152630	5.2537700	-2.9857490
6	-3.6132280	6.3419700	-3.2642810
1	-2.6166810	6.0496330	-2.9119480
1	-3.5234630	6.5201720	-4.3427120
1	-3.8893240	7.2823940	-2.7803630
6	-4.3092830	3.9312980	-3.6319700
1	-5.0206040	3.1510430	-3.3520190

1	-4.3263370	4.0344130	-4.7241480
1	-3.3012550	3.5957290	-3.3620990

Dímero D1-d.

<i>Atomic number</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
6	-2.0679170	-3.6532740	-1.5518840
6	-2.4886950	-2.3081490	-1.0958040
6	-3.4798850	-1.7075650	-1.7859210
6	-4.1656830	-2.3476210	-2.9543950
6	-3.6981490	-3.6710530	-3.4349920
6	-2.7062600	-4.2605910	-2.7555860
1	-2.3178430	-5.2341230	-3.0430240
8	-5.0920850	-1.7468630	-3.4743550
8	-1.2030940	-4.2906460	-0.9666820
8	-3.9595730	-0.4955980	-1.4710050
1	-4.6796850	-0.2995550	-2.1004630
6	-4.3905480	-4.2446500	-4.6283540
1	-5.4572650	-4.3766910	-4.4215470
1	-4.3104650	-3.5645160	-5.4817580
1	-3.9577260	-5.2094880	-4.8965610
6	-1.8382650	-1.6657330	0.1085700
1	-2.2920450	-0.6734640	0.2119450
6	-0.3295680	-1.4749670	-0.0872730
1	0.0869570	-0.9172990	0.7573670
1	0.1806470	-2.4385140	-0.1497750
1	-0.1186190	-0.9118530	-1.0014430
6	-2.1389360	-2.4423900	1.4032010
1	-1.6932010	-3.4413480	1.3370880
1	-1.6447390	-1.9240470	2.2343200
6	-3.6380760	-2.5591810	1.7007810
1	-4.1276950	-3.0478150	0.8465690
1	-4.0756510	-1.5570880	1.7740300
6	-3.9201460	-3.3729470	2.9314670
1	-3.6487270	-4.4277820	2.8509410
6	-4.4531800	-2.9647750	4.0905710
6	-4.7205130	-3.9405250	5.2062420
1	-4.2856080	-3.5926330	6.1514630
1	-5.8030050	-4.0341360	5.3704210
1	-4.3257070	-4.9357850	4.9853860
6	-4.8831940	-1.5553900	4.3956300
1	-4.6771490	-0.8524290	3.5867680
1	-5.9591530	-1.5243420	4.6066120
1	-4.3769590	-1.1940180	5.2991520
6	-8.8670590	-4.5836420	5.9452970
6	-8.9013690	-3.1989610	5.4204860
6	-8.1652320	-2.2768430	6.0742020
6	-7.3110310	-2.6045090	7.2611890
6	-7.3328700	-3.9813120	7.8136440
6	-8.0781870	-4.8915340	7.1738090
1	-8.1344660	-5.9229150	7.5115410
8	-6.6215290	-1.7146500	7.7324120

8	-9.4697020	-5.4959010	5.3963810
8	-8.1020940	-0.9910050	5.6989310
1	-7.4847030	-0.5449770	6.3097520
6	-6.4984660	-4.2406810	9.0252270
1	-5.4468990	-4.0218240	8.8151080
1	-6.8041570	-3.5873690	9.8480990
1	-6.5905270	-5.2810030	9.3402960
6	-9.7053530	-2.8626460	4.1849430
1	-9.5927880	-1.7837800	4.0283640
6	-11.1985080	-3.1570640	4.3712100
1	-11.7557500	-2.8186280	3.4921630
1	-11.3732360	-4.2274840	4.4995600
1	-11.5963470	-2.6343930	5.2462630
6	-9.1481040	-3.5666520	2.9343740
1	-9.2532630	-4.6511610	3.0524770
1	-9.7649910	-3.2751400	2.0751460
6	-7.6841760	-3.2133390	2.6481330
1	-7.0845230	-3.4682710	3.5330730
1	-7.5887130	-2.1297290	2.5141640
6	-7.1254540	-3.9629080	1.4723440
1	-7.0208750	-5.0391410	1.6254060
6	-6.7502260	-3.4743700	0.2828590
6	-6.1565700	-4.3715890	-0.7706790
1	-6.6867710	-4.2669150	-1.7255430
1	-5.1107980	-4.0908830	-0.9575850
1	-6.1761370	-5.4234210	-0.4733740
6	-6.8250630	-2.0261340	-0.1185160
1	-7.3012090	-1.3912980	0.6306470
1	-5.8191620	-1.6313280	-0.3083550
1	-7.3829770	-1.9238540	-1.0572500

Dímero D1-e.

	<i>Atomic number</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
	6	-1.3112050	-3.3626280	0.3432660
	6	-0.2103660	-3.4747990	-0.6355770
	6	0.4896810	-2.3577590	-0.9259090
	6	0.1801880	-1.0302430	-0.3071080
	6	-0.9296850	-0.9271480	0.6759430
	6	-1.6154780	-2.0408730	0.9630370
	1	-2.4370120	-2.0396030	1.6747890
	8	0.8632110	-0.0690180	-0.6229960
	8	-1.9804150	-4.3345050	0.6676840
	8	1.5044200	-2.3490530	-1.7971680
	1	1.9561520	-1.4822950	-1.7571380
	6	-1.1778510	0.4208680	1.2709860
	1	-0.2818800	0.7783300	1.7887290
	1	-1.4059920	1.1487850	0.4865070
	1	-2.0073980	0.3834020	1.9784720
	6	0.1305360	-4.8121780	-1.2427070
	1	1.0308350	-4.6471870	-1.8452930
	6	-0.9767440	-5.3113300	-2.1791820
	1	-0.7017280	-6.2808750	-2.6073090

1	-1.9153240	-5.4307760	-1.6314210
1	-1.1418950	-4.6121250	-3.0042930
6	0.4864160	-5.8657920	-0.1715750
1	0.8425180	-5.3734450	0.7402110
1	-0.4115130	-6.4305640	0.1032100
6	1.5752410	-6.8181450	-0.6775070
1	2.4841020	-6.2416090	-0.8800890
1	1.2504470	-7.2350490	-1.6427220
6	1.8474000	-7.9525760	0.2701690
1	0.9546170	-8.4666700	0.6326210
6	3.0332620	-8.4282890	0.6808250
6	3.1136460	-9.6340210	1.5795870
1	3.6229860	-10.4578480	1.0647530
1	3.6962880	-9.4068960	2.4779890
1	2.1224290	-9.9804880	1.8836040
6	4.3739050	-7.8680170	0.2834570
1	4.3091770	-6.9798910	-0.3469330
1	4.9520010	-7.6153020	1.1804750
1	4.9507880	-8.6274280	-0.2578320
6	4.4730170	-3.3296270	4.5429590
6	3.8450740	-3.6129810	3.2292760
6	3.6174320	-4.9051950	2.9166890
6	3.9857110	-6.0312180	3.8336560
6	4.6557830	-5.7376270	5.1250020
6	4.8739580	-4.4540890	5.4339470
1	5.3523970	-4.1621460	6.3651130
8	3.7119670	-7.1686120	3.4876130
8	4.6669650	-2.1840610	4.9234290
8	3.0289790	-5.2886090	1.7760990
1	2.9045340	-6.2606760	1.7917500
6	5.0196380	-6.9080400	5.9801740
1	4.1259900	-7.4848290	6.2371510
1	5.6915420	-7.5817750	5.4397590
1	5.5072460	-6.5763250	6.8979540
6	3.4259260	-2.4352980	2.3829100
1	3.9343830	-1.5679160	2.8187350
6	1.9136140	-2.2038240	2.5187070
1	1.6188170	-1.2826450	2.0049160
1	1.3550290	-3.0394730	2.0804060
1	1.6225840	-2.1046720	3.5688600
6	3.8485810	-2.5275420	0.9058400
1	4.8141980	-3.0410790	0.8204310
1	3.1217400	-3.1324780	0.3486070
6	3.9656690	-1.1358240	0.2748170
1	4.7812940	-0.5954200	0.7758850
1	3.0540370	-0.5616630	0.4780540
6	4.2115950	-1.1873530	-1.2128140
1	4.5632300	-2.1435430	-1.6048750
6	4.0358520	-0.1846330	-2.0858280
6	4.2917700	-0.3747680	-3.5573900
1	3.3809790	-0.1771410	-4.1356970
1	5.0492030	0.3318710	-3.9172370
1	4.6300750	-1.3894040	-3.7830010
6	3.5900060	1.1977870	-1.6918380
1	3.3555800	1.2816070	-0.6295780

1	4.3771540	1.9239700	-1.9294270
1	2.7025760	1.4933350	-2.2622710

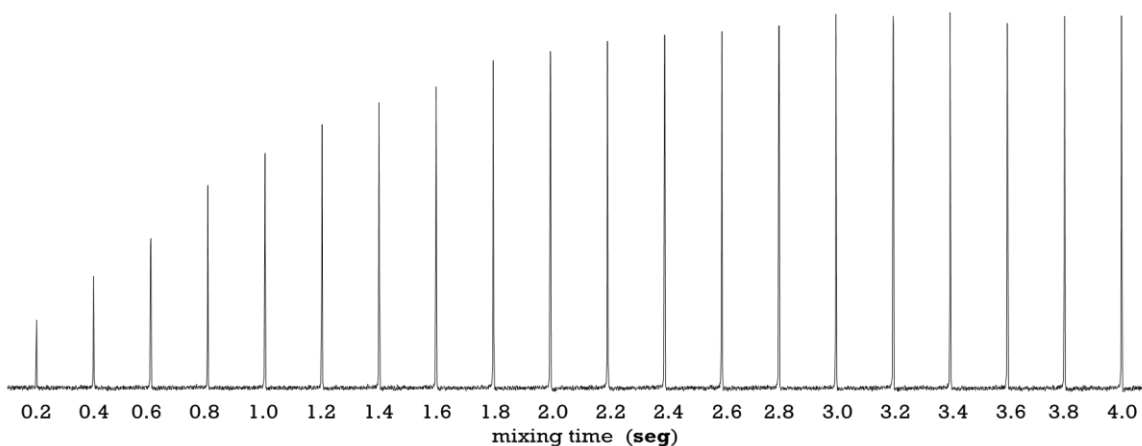
Dímero D1-f.

	<i>Atomic number</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
	6	-1.5048940	0.8789160	0.3874010
	6	-1.5485660	-0.4995340	0.9321820
	6	-2.3601210	-1.3772530	0.3038380
	6	-3.1178220	-1.0441980	-0.9463700
	6	-3.0448280	0.3274460	-1.4991760
	6	-2.2797560	1.2125500	-0.8455060
	1	-2.1747320	2.2379200	-1.1920270
	8	-3.7503370	-1.9421510	-1.4804200
	8	-0.8467930	1.7622820	0.9177980
	8	-2.5020900	-2.6488790	0.6977460
	1	-3.1039240	-3.0809640	0.0614550
	6	-3.8190910	0.6168320	-2.7442230
	1	-3.5938030	-0.1254720	-3.5153620
	1	-4.8951280	0.5736430	-2.5463190
	1	-3.5788040	1.6132170	-3.1183890
	6	-0.6833720	-0.8577430	2.1191650
	6	0.2749030	-2.0302810	1.8296510
	1	0.9738850	-2.0889330	2.6738840
	1	-0.2913040	-2.9677150	1.8217940
	6	1.0686490	-1.9119440	0.5225830
	1	0.3854940	-1.9904390	-0.3286580
	1	1.7439100	-2.7754580	0.4586710
	6	1.8732600	-0.6447540	0.4598000
	1	2.5690300	-0.5052330	1.2907100
	6	1.8190160	0.3250530	-0.4614490
	6	2.6824660	1.5536850	-0.3491500
	1	3.2815390	1.6954870	-1.2570520
	1	2.0580950	2.4495130	-0.2426710
	1	3.3596540	1.5019100	0.5072990
	6	0.9299970	0.3114000	-1.6763970
	1	0.1798600	-0.4821050	-1.6552920
	1	0.4101400	1.2721850	-1.7720750
	1	1.5288470	0.1910310	-2.5879220
	6	-1.5188340	-1.1736690	3.3654710
	1	-2.1396580	-0.3269150	3.6660440
	1	-2.1779760	-2.0281720	3.1823160
	1	-0.8583810	-1.4276210	4.2013900
	1	-0.0789100	0.0326640	2.3224050
	6	-5.4254570	1.9420750	0.0604620
	6	-6.1408750	0.7001740	0.4420100
	6	-5.7596180	0.1080300	1.5942740
	6	-4.7359420	0.6947240	2.5198690
	6	-4.0429980	1.9472920	2.1406980
	6	-4.3888030	2.5101810	0.9746270
	1	-3.9279940	3.4326660	0.6290750
	8	-4.5340910	0.1190980	3.5778660

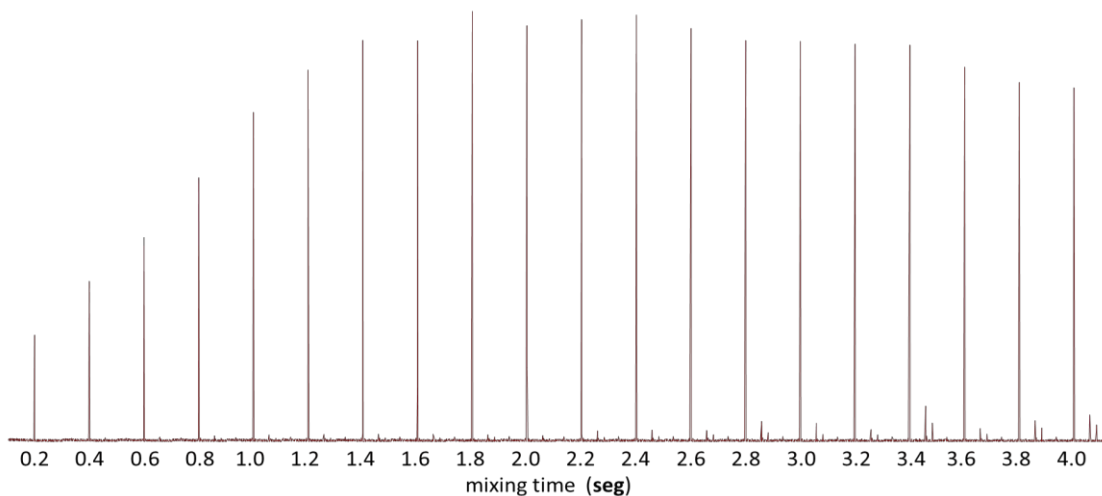
8	-5.6588460	2.5266480	-0.9875830
8	-6.3156700	-1.0209580	2.0509220
1	-5.9001940	-1.2188760	2.9122430
6	-3.0209150	2.4878400	3.0876690
1	-3.4422040	2.5820930	4.0927060
1	-2.1606120	1.8131680	3.1494750
1	-2.6676400	3.4633540	2.7498400
6	-7.2618700	0.1853920	-0.4333180
6	-8.6008940	0.0767530	0.3231360
1	-9.3745290	-0.1467760	-0.4227910
1	-8.5647350	-0.7769870	1.0082190
6	-9.0017880	1.3364710	1.1012530
1	-8.3075210	1.4924560	1.9324480
1	-9.9883130	1.1594070	1.5497890
6	-9.0649480	2.5450730	0.2113720
1	-9.7240070	2.4377340	-0.6537710
6	-8.3981470	3.6990750	0.3325540
6	-8.5512530	4.7933770	-0.6903840
1	-8.8507760	5.7363290	-0.2168640
1	-7.5924670	4.9810590	-1.1894730
1	-9.2918780	4.5383200	-1.4527720
6	-7.4514090	4.0361690	1.4528060
1	-7.2065780	3.1811050	2.0867770
1	-6.5162580	4.4385130	1.0453640
1	-7.8780760	4.8205130	2.0904440
6	-6.9223930	-1.1636830	-1.0771960
1	-6.0309690	-1.1049930	-1.7054190
1	-6.7453550	-1.9255020	-0.3115380
1	-7.7586080	-1.4977030	-1.7006130
1	-7.3832580	0.9309320	-1.2263840

Curvas de crecimiento de NOE.

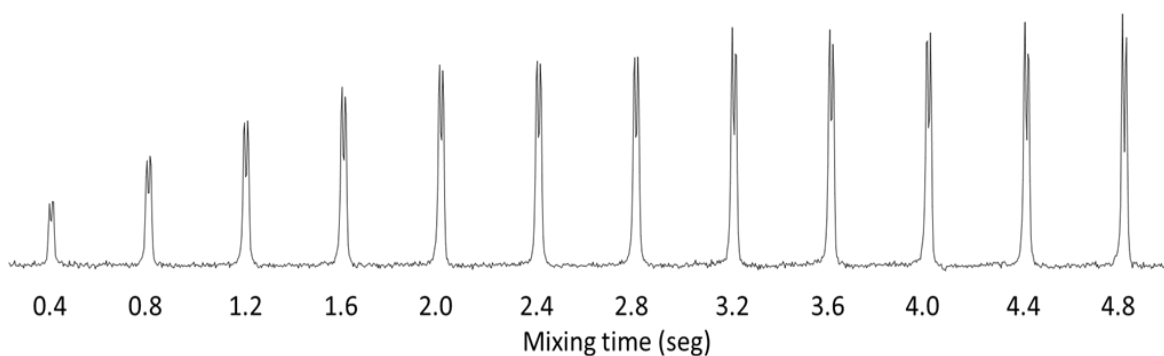
Curva de crecimiento de NOE, para la perezona a 20°C y 700 MHz, ocupando la secuencia de pulsos Selnogp5.cga, invirtiendo H-6 y graficando el crecimiento de H-7.



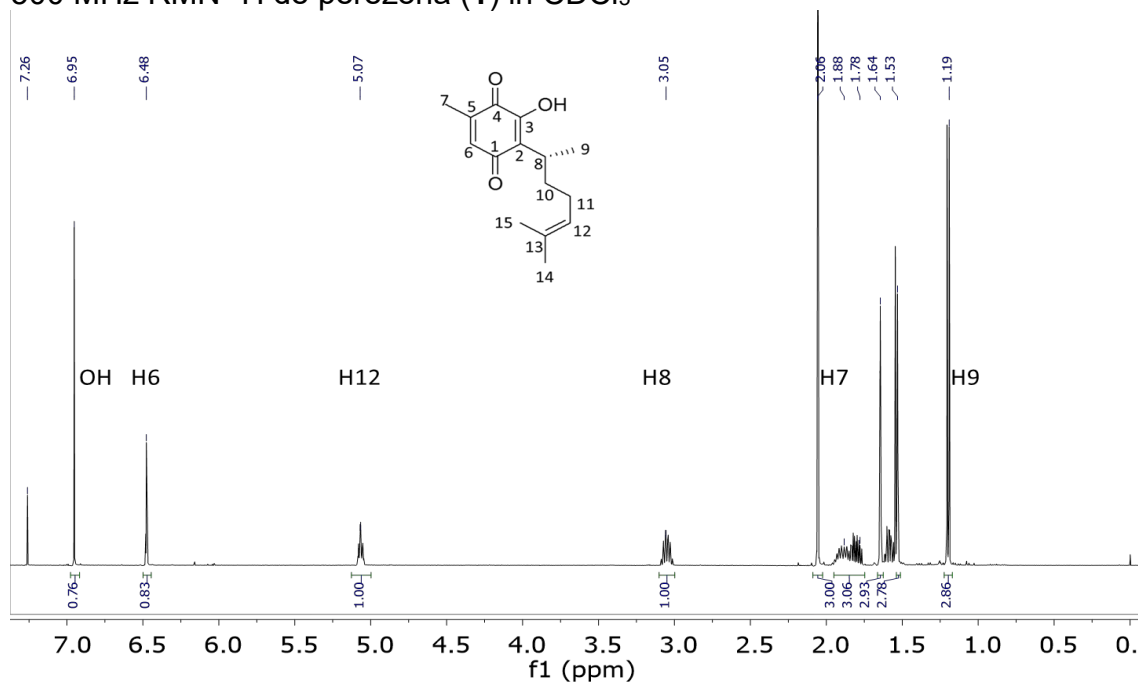
Curva de crecimiento de NOE para perezona hidrogenada a 20°C y 700 MHz. Inversión de H-6 y se muestra el crecimiento de H-7. Secuencia de pulsos Selnogp5.cga



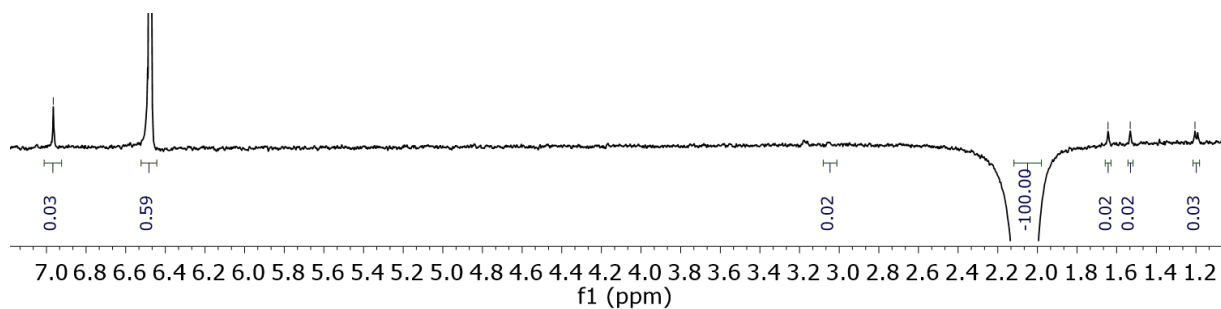
Curva de crecimiento de NOE para O-Me-perezona a 700 MHz y 20°C. inversión de H-6 y crecimiento de H-7.



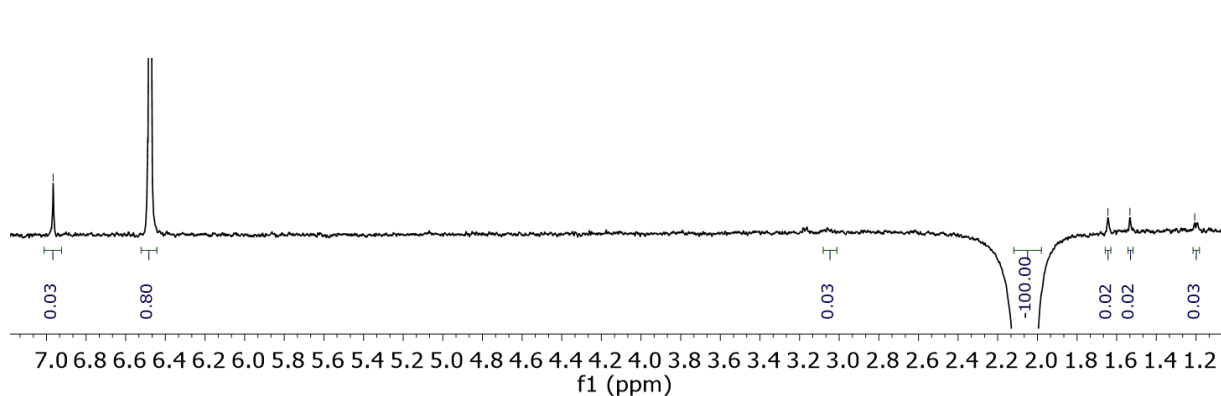
500 MHz RMN ^1H de perezona (**1**) in CDCl_3



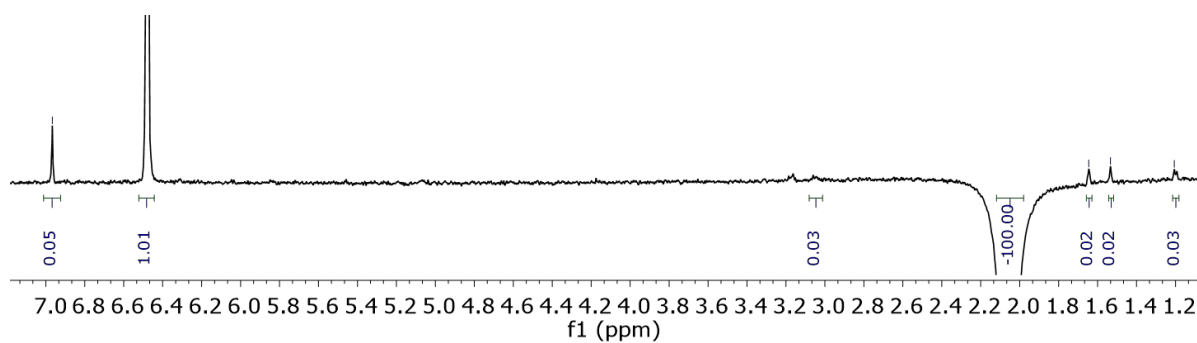
500 MHz 1D-DPGSE-NOE de perezona; $t_{\text{mix}} = 400$ ms; inversión de H-7 en CDCl_3



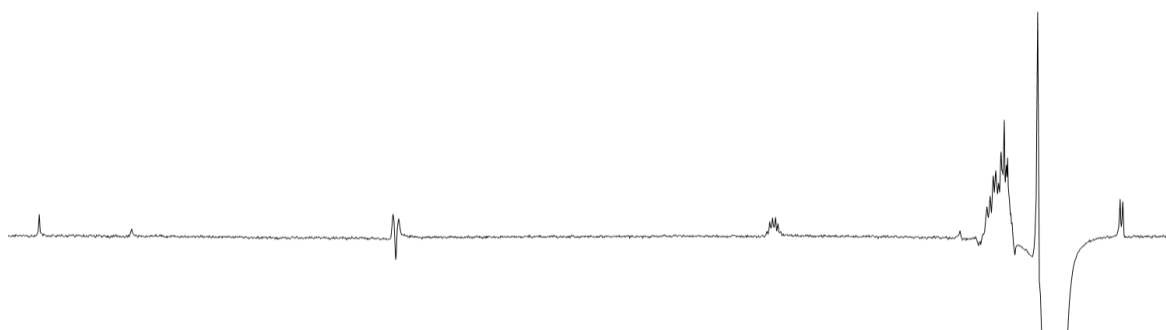
500 MHz 1D-DPGSE-NOE de perezona; $t_{\text{mix}} = 600$ ms; inversión de H-7 en CDCl_3



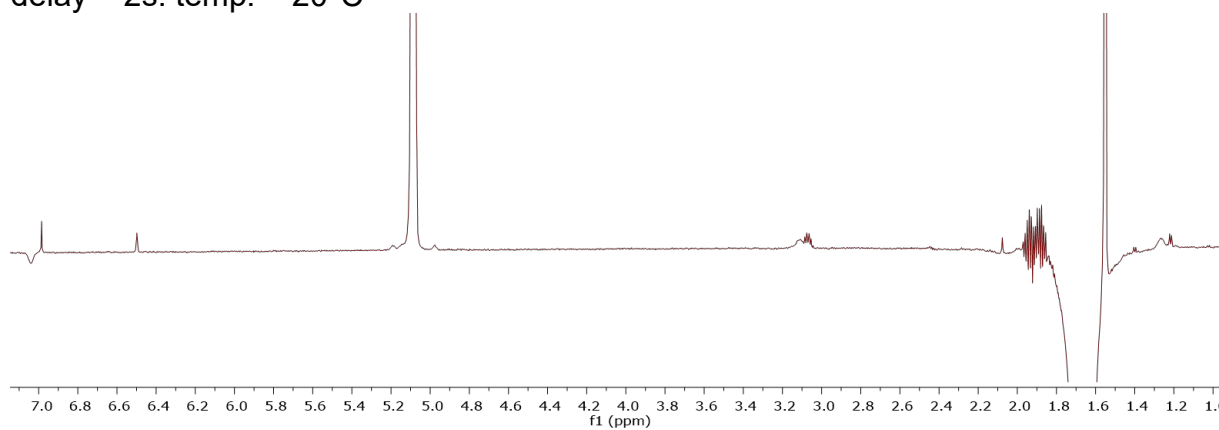
500 MHz 1D-DPFGSE-NOE de perezona; $t_{\text{mix}} = 800$ ms; inversión de H-7 en CDCl_3



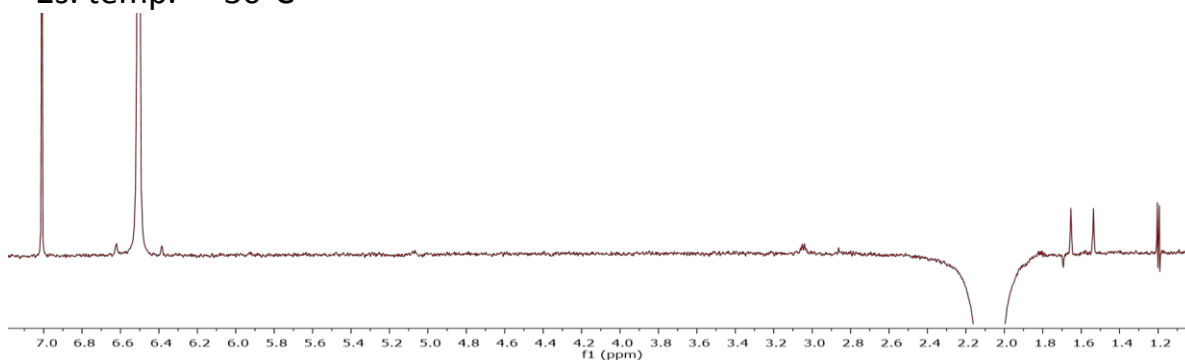
500 MHz 1D-DPFGSE-NOE de perezona; $t_{\text{mix}} = 800$ ms; inversión de H-15 en CDCl_3



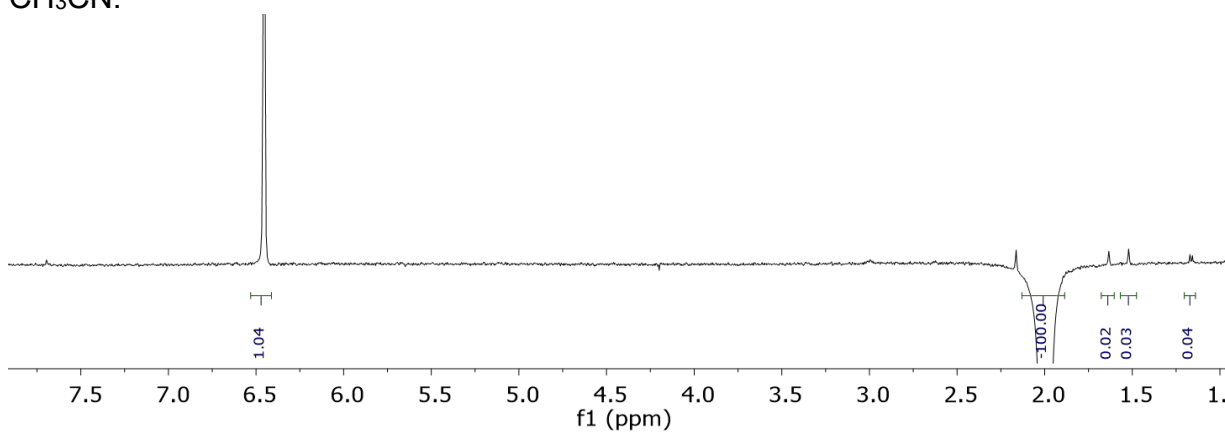
700 MHz Selnogp5.cga de perezona (**1**) en CDCl_3 , inversión de H-7. $t_{\text{mix}} = 800$ ms; delay = 2s. temp. = 20°C



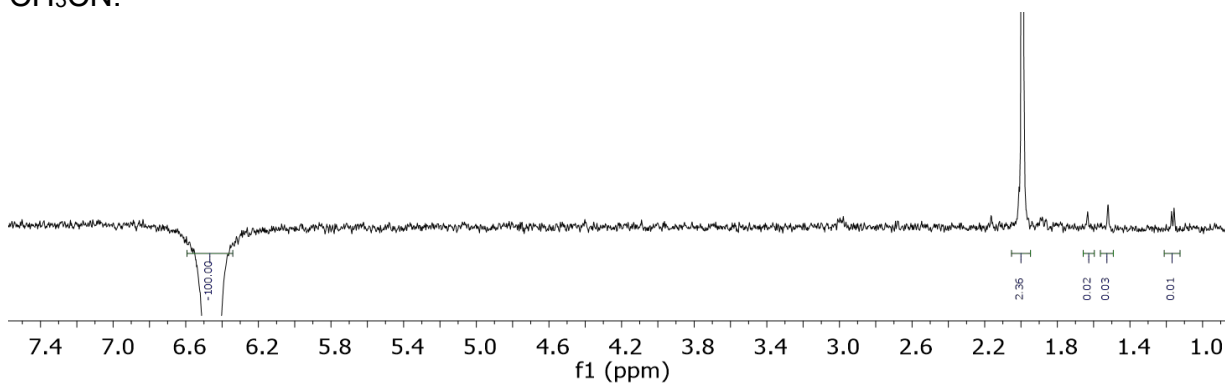
700 MHz selnogr5.cga de perezona (**1**), inversión de H-7. $t_{\text{mix}} = 800$ ms; delay = 2s. temp. = -30°C



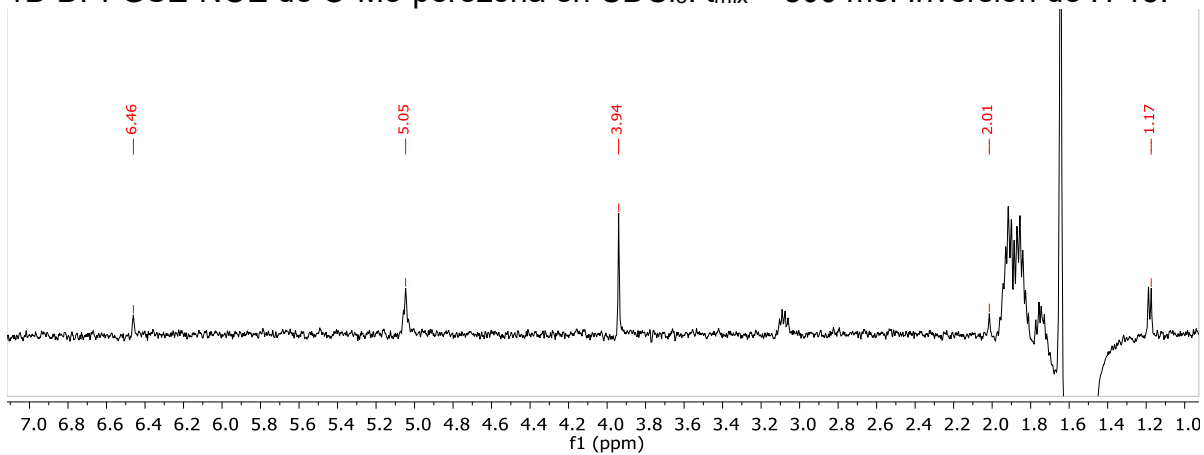
500 MHz 1D-DPFGSE-NOE de perezona; $t_{\text{mix}} = 800$ ms; inversión de H-7 en CH_3CN .



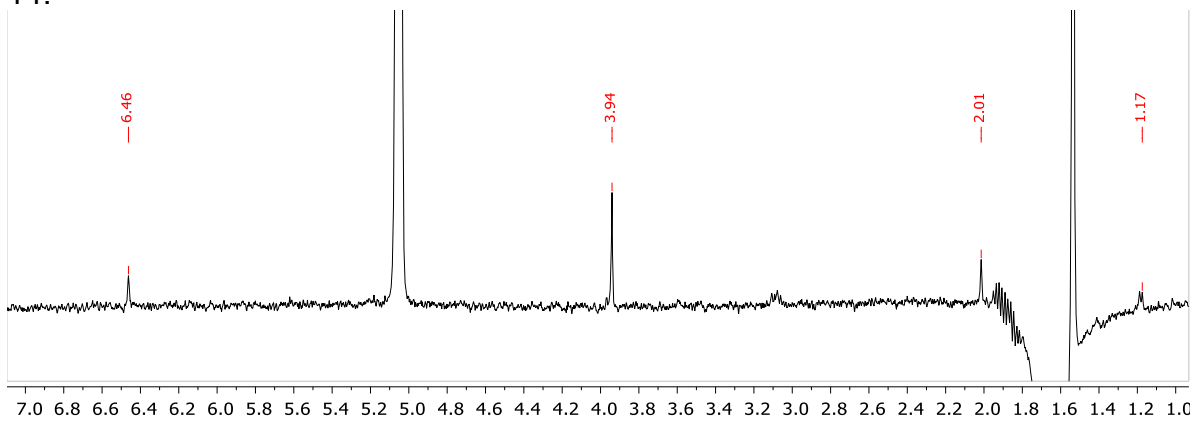
500 MHz 1D-DPFGSE-NOE de perezona; $t_{\text{mix}} = 800$ ms; inversión de H6 en CH_3CN .



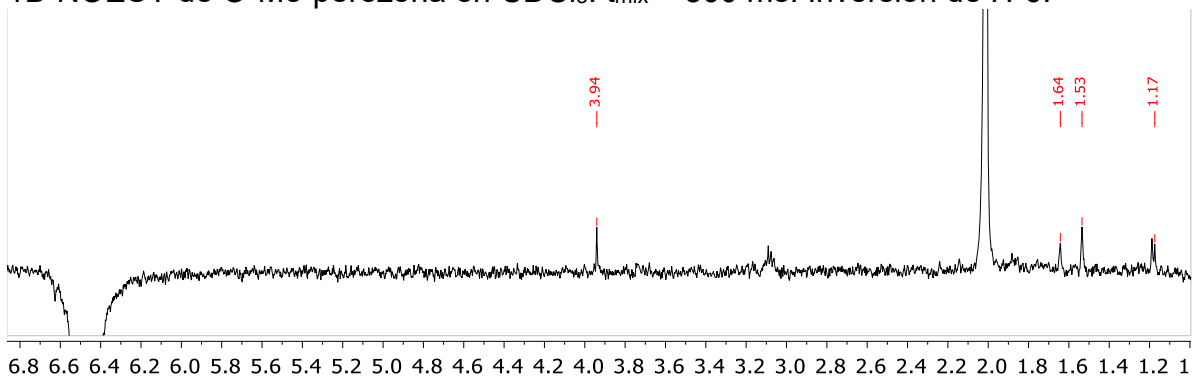
1D DPGSE-NOE de O-Me-perezona en CDCl₃. t_{mix} = 800 ms. Inversión de H-15.



1D DPGSE-NOE de O-Me-perezona (**3**) en CDCl₃. t_{mix}=800 ms. Inversion de H-14.

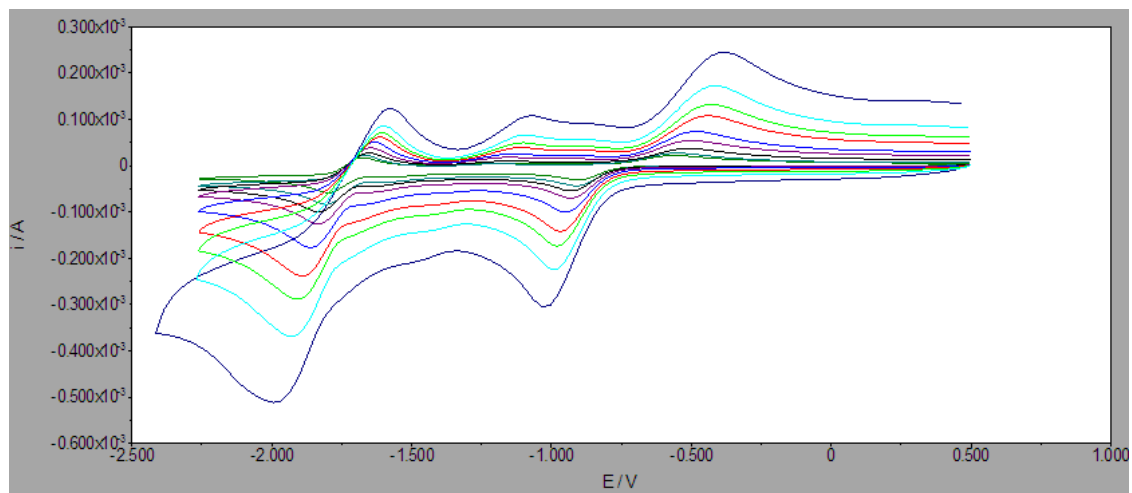
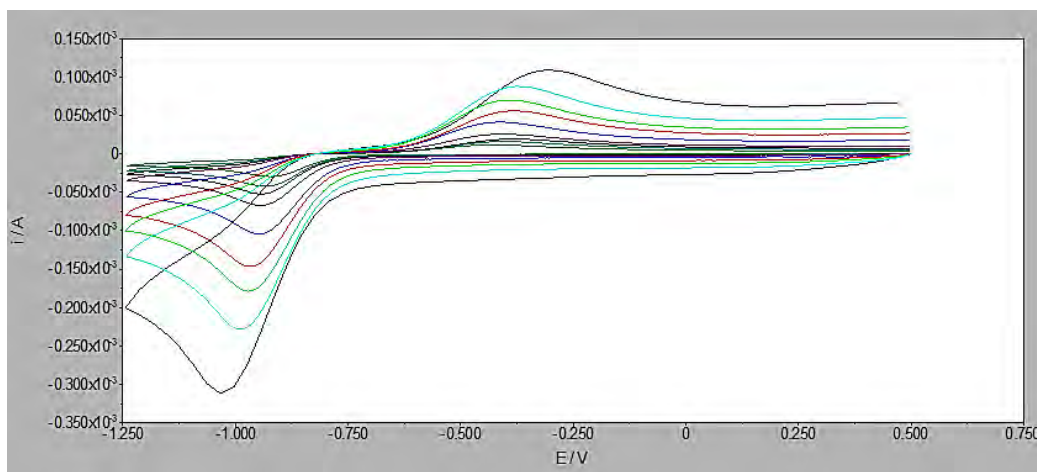
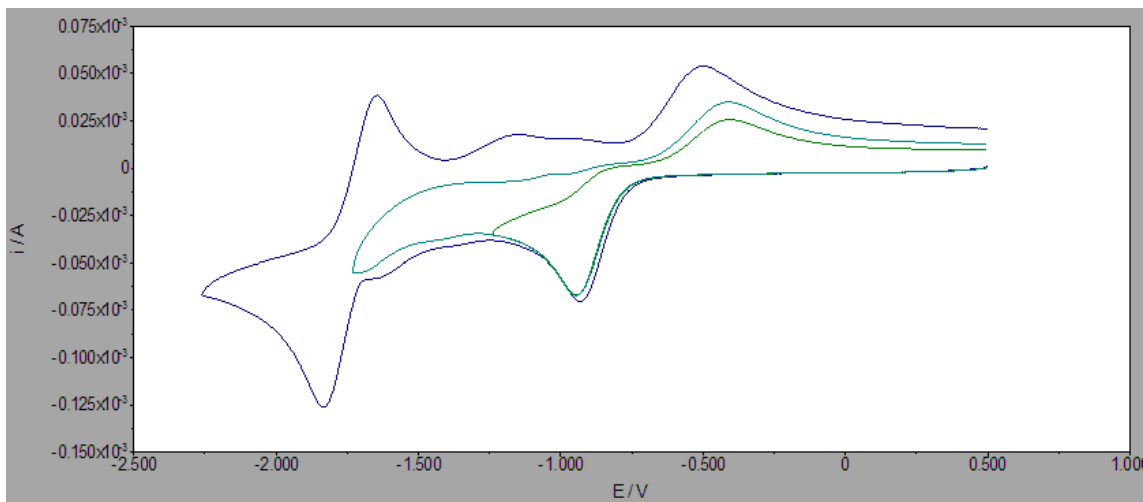


1D NOESY de O-Me-perezona en CDCl₃. t_{mix} = 800 ms. Inversión de H-6.

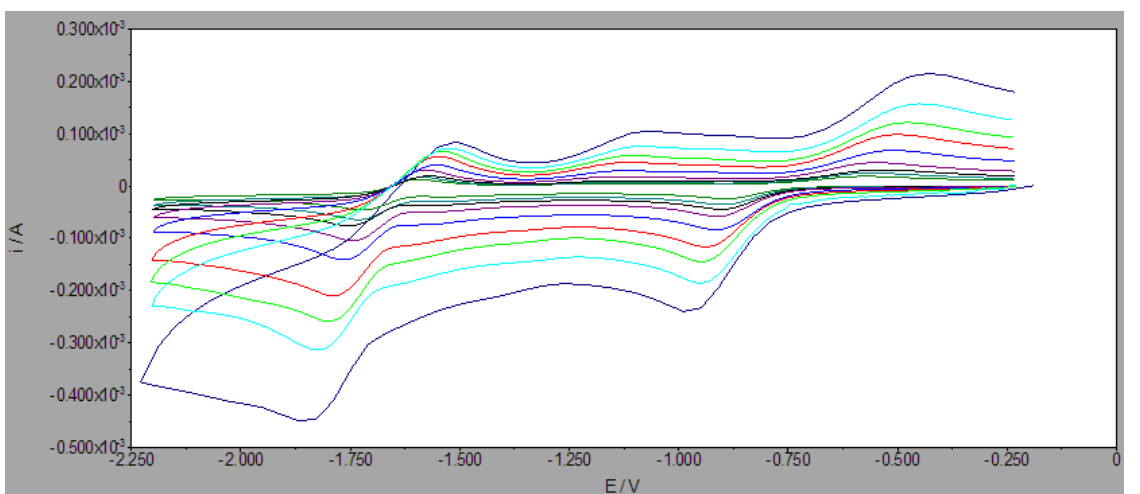
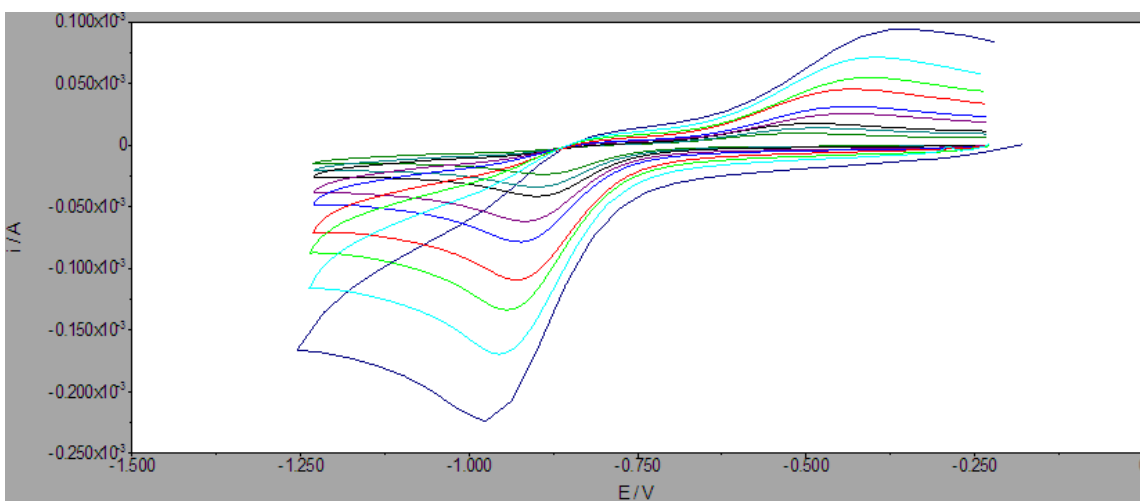
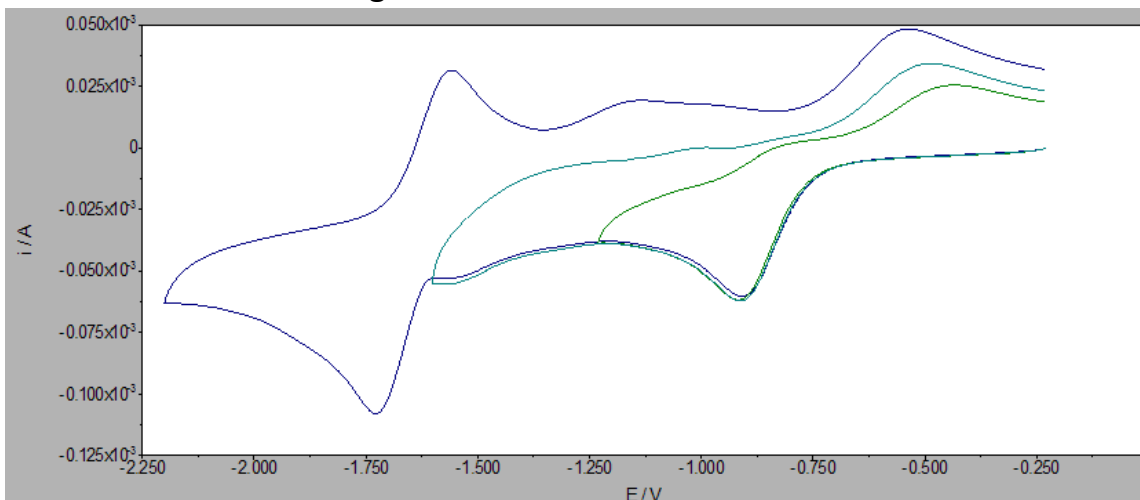


VOLTAMPEROMETRIA CÍCLICAS.

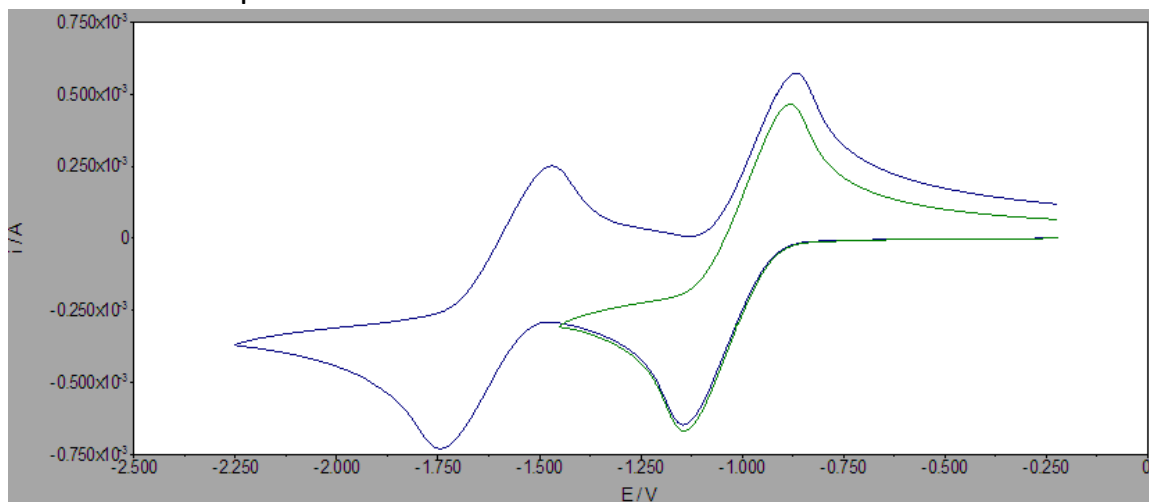
⊕ Perezona.



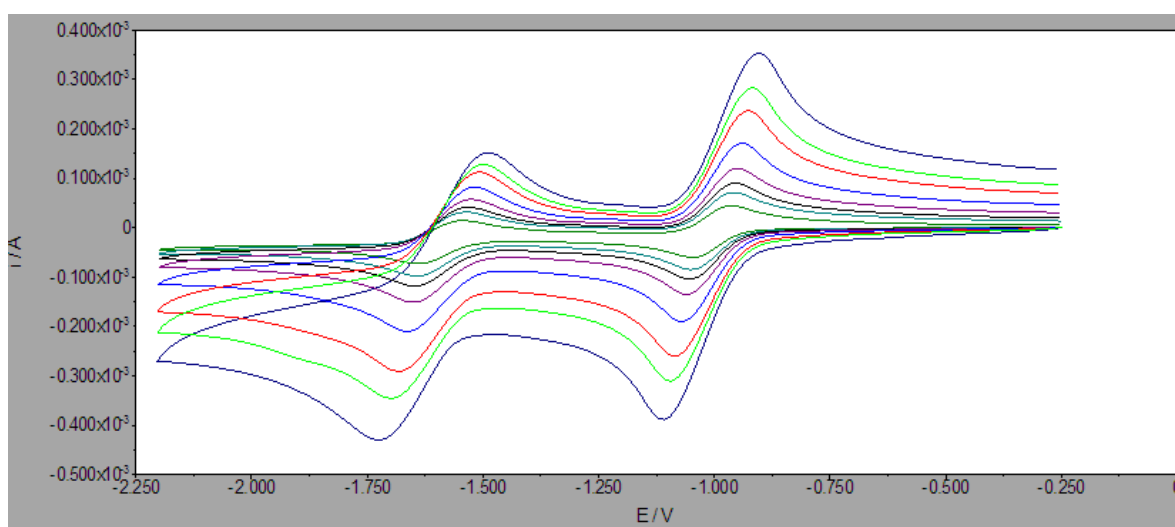
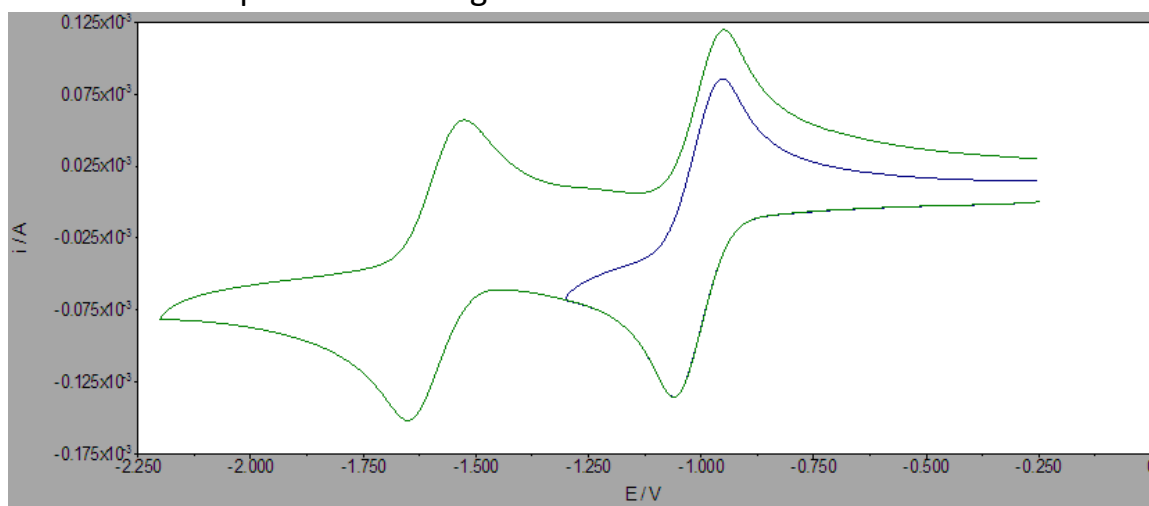
⊕ Perezona hidrogenada.



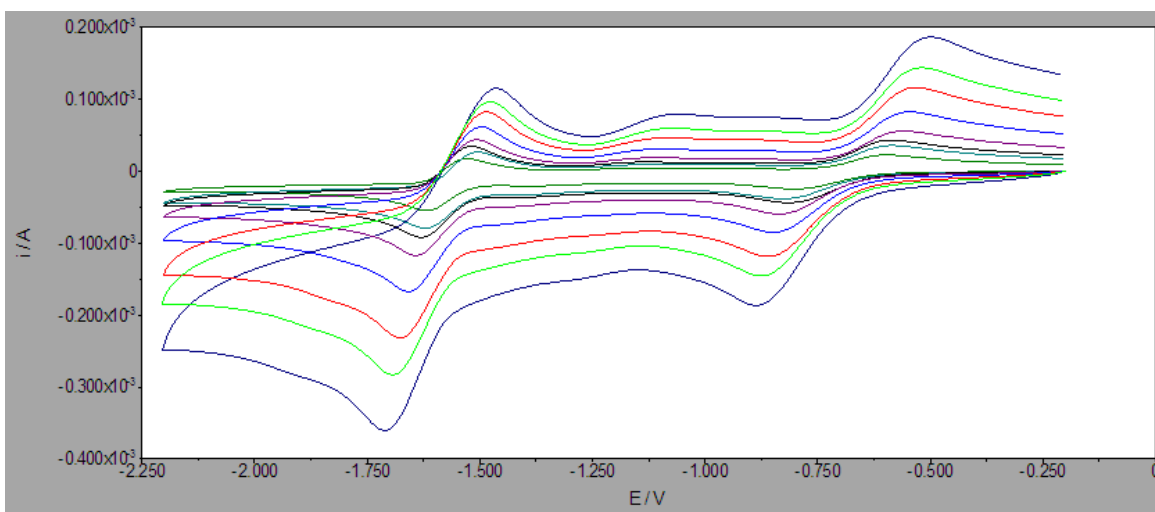
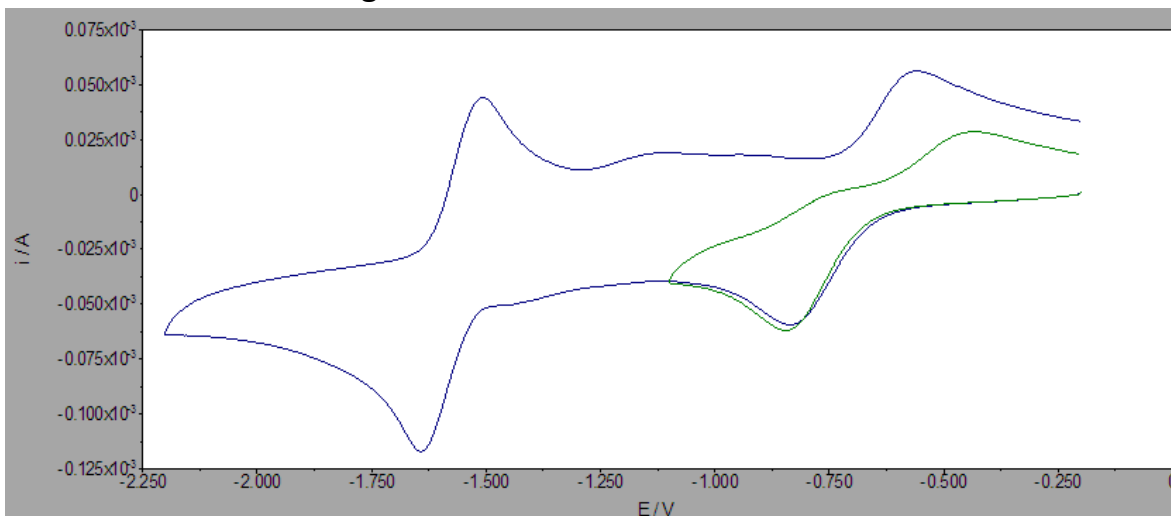
⊕ O-Me-perezona.



⊕ O-Me-perezona hidrogenada.



⊕ Quinona análoga 15.



Datos del cristal y estructura de rayos refinada del complejo timoquinona – hidroquinona.

Identification code	282CGG14 (Solved by: Rubén A. Toscano)	
Project Title	TIMOHIDRONA	
Empirical formula (Sum)	C ₁₉ H ₂₁ O ₅	
Formula weight (Sum)	329.36	
Temperature	298(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 2 ₁ /c	
Unit cell dimensions	a = 5.9874(10) Å	α = 90°
	b = 7.7366(13) Å	β = 92.188(4)°
	c = 35.595(6) Å	γ = 90°

Volume	1647.6(5) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.328 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.096 mm ⁻¹
F(000)	700
Crystal size / colour / shape	0.430 x 0.314 x 0.090 mm / red / plate
Theta range for data collection	1.145 to 27.326°
Index ranges	-7 ≤ h ≤ 7, -9 ≤ k ≤ 9, -45 ≤ l ≤ 31
Reflections collected	10677
Independent reflections	3691 [R(int) = 0.0325]
Completeness to theta = 25.242°	100.0 %
Measurement device	Bruker Smart Apex CCD diffractometer 01-670-01
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9922 and 0.9636
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3691 / 0 / 230
Goodness-of-fit on F ²	1.033
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0438, wR2 = 0.1032
R indices (all data)	R1 = 0.0657, wR2 = 0.1161
Extinction coefficient	0.0103(14)
Largest diff. peak and hole	0.263 and -0.159 e.Å ⁻³

Table 2. Atomic coordinates (x 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å²x 10³) for **TIMOHIDRONA**. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	-706(2)	6700(1)	3443(1)	40(1)
O(2)	6474(2)	3143(2)	3886(1)	42(1)
C(1)	968(2)	5874(2)	3544(1)	29(1)
C(2)	2679(2)	5412(2)	3267(1)	28(1)
C(3)	4458(2)	4514(2)	3392(1)	30(1)
C(4)	4819(2)	3984(2)	3785(1)	30(1)
C(5)	3143(2)	4490(2)	4061(1)	31(1)
C(6)	1344(2)	5364(2)	3936(1)	32(1)
C(7)	2229(2)	5964(2)	2864(1)	34(1)

C(8)	4333(3)	6140(2)	2642(1)	49(1)
C(9)	613(3)	4723(3)	2663(1)	53(1)
C(10)	3602(3)	4022(2)	4463(1)	46(1)
O(3)	-498(2)	1996(2)	3375(1)	44(1)
O(4)	6265(2)	-2176(2)	3952(1)	38(1)
C(11)	1160(2)	969(2)	3527(1)	30(1)
C(12)	1207(2)	425(2)	3898(1)	33(1)
C(13)	2917(2)	-623(2)	4036(1)	33(1)
C(14)	4620(2)	-1113(2)	3805(1)	28(1)
C(15)	4597(2)	-549(2)	3437(1)	31(1)
C(16)	2873(2)	485(2)	3298(1)	32(1)
O(5)	1853(2)	2894(2)	5343(1)	61(1)
C(17)	959(3)	1428(3)	5176(1)	45(1)
C(18)	1848(3)	-192(3)	5236(1)	49(1)
C(19)	890(3)	-1622(3)	5062(1)	50(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for **TIMOHIDRONA**.

O(1)-C(1)	1.2298(16)	C(10)-H(10C)	0.9600
O(2)-C(4)	1.2277(16)	O(3)-C(11)	1.3674(17)
C(1)-C(6)	1.462(2)	O(3)-H(3A)	0.91(2)
C(1)-C(2)	1.492(2)	O(4)-C(14)	1.3723(17)
C(2)-C(3)	1.3342(19)	O(4)-H(4)	0.90(2)
C(2)-C(7)	1.508(2)	C(11)-C(12)	1.383(2)
C(3)-C(4)	1.466(2)	C(11)-C(16)	1.387(2)
C(3)-H(3)	0.9300	C(12)-C(13)	1.382(2)
C(4)-C(5)	1.485(2)	C(12)-H(12)	0.9300
C(5)-C(6)	1.333(2)	C(13)-C(14)	1.387(2)
C(5)-C(10)	1.490(2)	C(13)-H(13)	0.9300
C(6)-H(6)	0.9300	C(14)-C(15)	1.380(2)
C(7)-C(8)	1.519(2)	C(15)-C(16)	1.382(2)
C(7)-C(9)	1.523(2)	C(15)-H(15)	0.9300
C(7)-H(7)	0.9800	C(16)-H(16)	0.9300
C(8)-H(8A)	0.9600	O(5)-C(17)	1.379(2)
C(8)-H(8B)	0.9600	O(5)-H(5)	0.88(3)
C(8)-H(8C)	0.9600	C(17)-C(18)	1.375(3)
C(9)-H(9A)	0.9600	C(17)-C(19)#1	1.376(2)
C(9)-H(9B)	0.9600	C(18)-C(19)	1.383(3)
C(9)-H(9C)	0.9600	C(18)-H(18)	0.9300
C(10)-H(10A)	0.9600	C(19)-C(17)#1	1.376(2)
C(10)-H(10B)	0.9600	C(19)-H(19)	0.9300
O(1)-C(1)-C(6)	120.85(13)	O(2)-C(4)-C(5)	120.20(14)
O(1)-C(1)-C(2)	120.29(13)	C(3)-C(4)-C(5)	118.71(12)
C(6)-C(1)-C(2)	118.84(12)	C(6)-C(5)-C(4)	118.03(13)
C(3)-C(2)-C(1)	117.66(13)	C(6)-C(5)-C(10)	124.10(14)
C(3)-C(2)-C(7)	125.12(13)	C(4)-C(5)-C(10)	117.85(13)
C(1)-C(2)-C(7)	117.20(12)	C(5)-C(6)-C(1)	123.32(13)
C(2)-C(3)-C(4)	123.40(13)	C(5)-C(6)-H(6)	118.3
C(2)-C(3)-H(3)	118.3	C(1)-C(6)-H(6)	118.3
C(4)-C(3)-H(3)	118.3	C(2)-C(7)-C(8)	113.51(13)
O(2)-C(4)-C(3)	121.09(13)	C(2)-C(7)-C(9)	110.80(13)

C(8)-C(7)-C(9)	109.60(14)	C(12)-C(11)-C(16)	119.35(13)
C(2)-C(7)-H(7)	107.6	C(13)-C(12)-C(11)	120.40(13)
C(8)-C(7)-H(7)	107.6	C(13)-C(12)-H(12)	119.8
C(9)-C(7)-H(7)	107.6	C(11)-C(12)-H(12)	119.8
C(7)-C(8)-H(8A)	109.5	C(12)-C(13)-C(14)	120.01(14)
C(7)-C(8)-H(8B)	109.5	C(12)-C(13)-H(13)	120.0
H(8A)-C(8)-H(8B)	109.5	C(14)-C(13)-H(13)	120.0
C(7)-C(8)-H(8C)	109.5	O(4)-C(14)-C(15)	122.22(13)
H(8A)-C(8)-H(8C)	109.5	O(4)-C(14)-C(13)	118.02(13)
H(8B)-C(8)-H(8C)	109.5	C(15)-C(14)-C(13)	119.75(13)
C(7)-C(9)-H(9A)	109.5	C(14)-C(15)-C(16)	120.12(13)
C(7)-C(9)-H(9B)	109.5	C(14)-C(15)-H(15)	119.9
H(9A)-C(9)-H(9B)	109.5	C(16)-C(15)-H(15)	119.9
C(7)-C(9)-H(9C)	109.5	C(15)-C(16)-C(11)	120.35(14)
H(9A)-C(9)-H(9C)	109.5	C(15)-C(16)-H(16)	119.8
H(9B)-C(9)-H(9C)	109.5	C(11)-C(16)-H(16)	119.8
C(5)-C(10)-H(10A)	109.5	C(17)-O(5)-H(5)	107.4(17)
C(5)-C(10)-H(10B)	109.5	C(18)-C(17)-C(19)#1	119.53(18)
H(10A)-C(10)-H(10B)	109.5	C(18)-C(17)-O(5)	122.80(16)
C(5)-C(10)-H(10C)	109.5	C(19)#1-C(17)-O(5)	117.67(18)
H(10A)-C(10)-H(10C)	109.5	C(17)-C(18)-C(19)	120.52(16)
H(10B)-C(10)-H(10C)	109.5	C(17)-C(18)-H(18)	119.7
C(11)-O(3)-H(3A)	108.6(13)	C(19)-C(18)-H(18)	119.7
C(14)-O(4)-H(4)	111.6(12)	C(17)#1-C(19)-C(18)	119.94(18)
O(3)-C(11)-C(12)	122.90(13)	C(17)#1-C(19)-H(19)	120.0
O(3)-C(11)-C(16)	117.74(13)	C(18)-C(19)-H(19)	120.0

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms: #1 -x,-y,-z+1

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **TIMOHIDRONA**. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
O(1)	29(1)	45(1)	45(1)	-1(1)	0(1)	15(1)
O(2)	32(1)	47(1)	47(1)	4(1)	-3(1)	14(1)
C(1)	23(1)	26(1)	38(1)	-3(1)	1(1)	3(1)
C(2)	25(1)	25(1)	33(1)	-2(1)	2(1)	1(1)
C(3)	24(1)	32(1)	34(1)	-2(1)	4(1)	4(1)
C(4)	23(1)	27(1)	38(1)	-1(1)	-2(1)	2(1)
C(5)	32(1)	29(1)	32(1)	-1(1)	2(1)	0(1)
C(6)	28(1)	35(1)	33(1)	-2(1)	7(1)	4(1)
C(7)	37(1)	31(1)	33(1)	3(1)	1(1)	6(1)
C(8)	55(1)	53(1)	39(1)	4(1)	11(1)	-5(1)
C(9)	48(1)	68(1)	42(1)	2(1)	-12(1)	-4(1)
C(10)	51(1)	52(1)	35(1)	5(1)	1(1)	5(1)
O(3)	33(1)	50(1)	47(1)	9(1)	4(1)	14(1)
O(4)	31(1)	47(1)	38(1)	0(1)	-2(1)	13(1)
C(11)	27(1)	26(1)	37(1)	0(1)	1(1)	3(1)
C(12)	30(1)	34(1)	36(1)	-2(1)	11(1)	3(1)
C(13)	34(1)	35(1)	29(1)	1(1)	4(1)	2(1)
C(14)	25(1)	28(1)	32(1)	-3(1)	-1(1)	2(1)
C(15)	27(1)	33(1)	34(1)	-6(1)	7(1)	2(1)
C(16)	33(1)	34(1)	29(1)	0(1)	3(1)	2(1)
O(5)	71(1)	66(1)	46(1)	0(1)	-13(1)	-3(1)
C(17)	44(1)	62(1)	28(1)	2(1)	4(1)	-1(1)
C(18)	41(1)	69(1)	36(1)	3(1)	-5(1)	7(1)
C(19)	49(1)	60(1)	41(1)	4(1)	-3(1)	10(1)

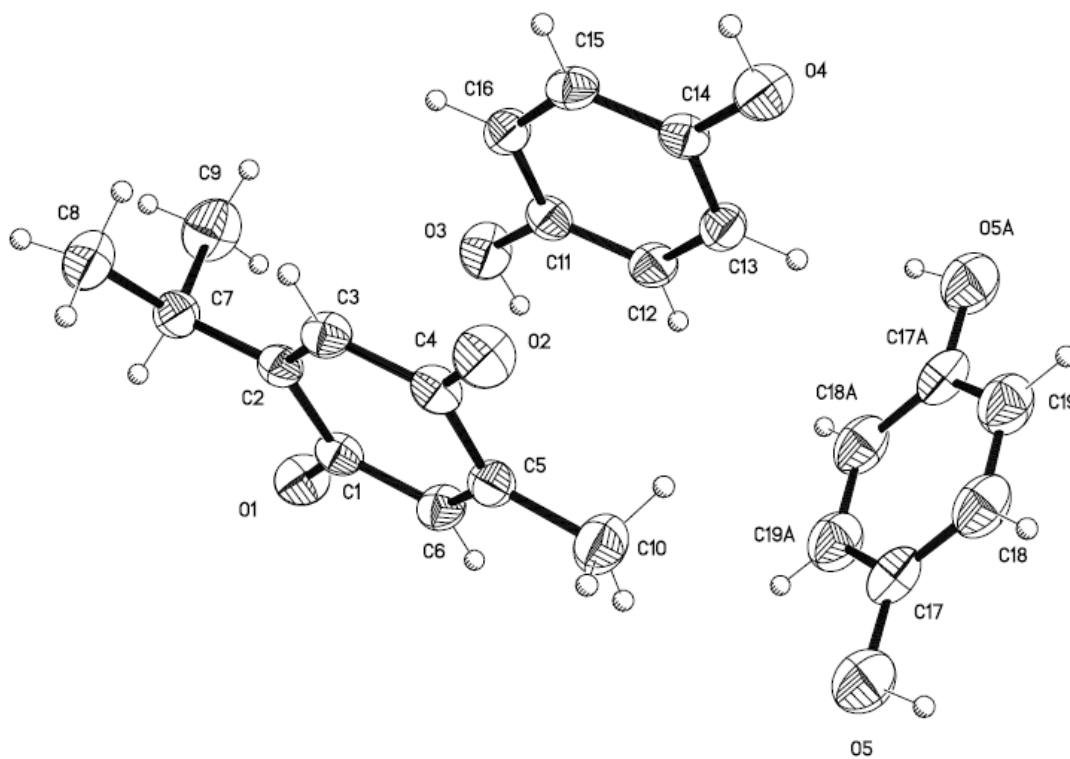
Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^{-3}$) for **TIMOHIDRONA**.

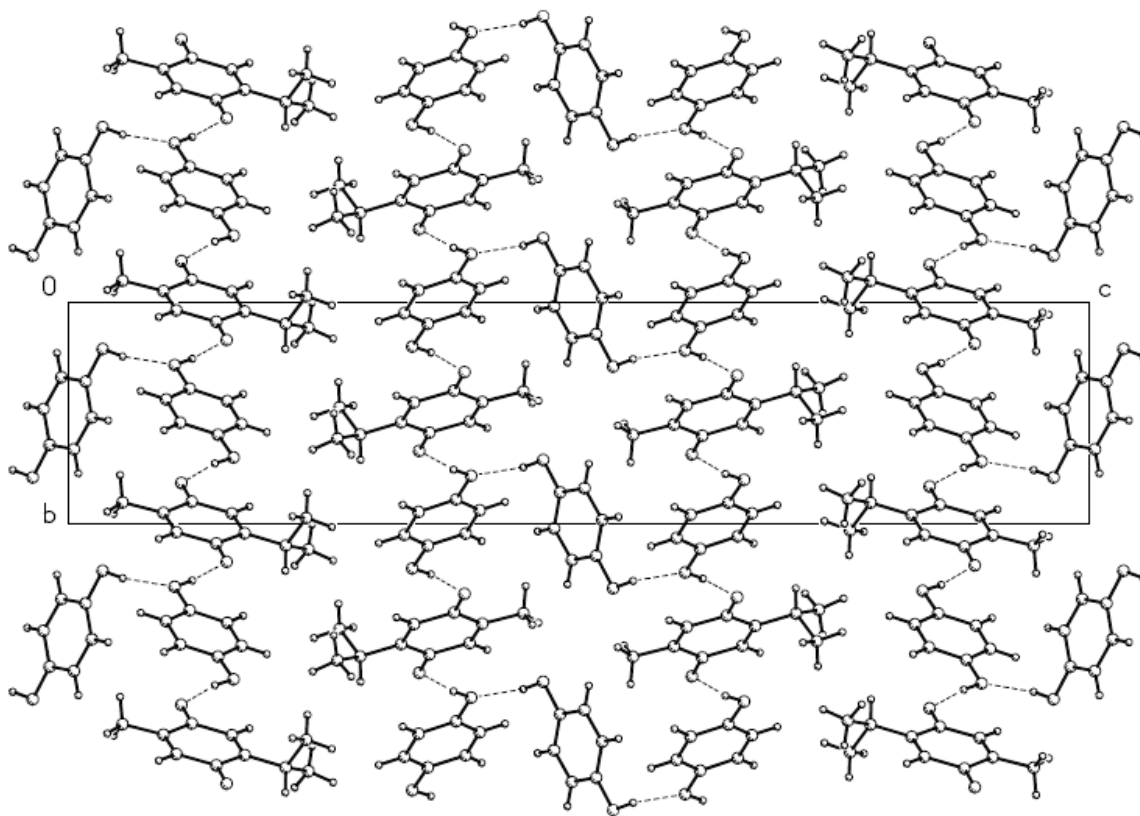
	x	y	z	U(eq)
H(3)	5525	4207	3220	36
H(6)	275	5663	4108	38
H(7)	1510	7101	2869	41
H(8A)	3960	6642	2401	73
H(8B)	4982	5019	2608	73
H(8C)	5384	6870	2776	73
H(9A)	284	5133	2413	79
H(9B)	-743	4657	2798	79
H(9C)	1281	3597	2652	79
H(10A)	2414	4443	4612	69
H(10B)	4989	4534	4550	69
H(10C)	3700	2788	4486	69
H(3A)	-1470(30)	2260(30)	3558(6)	65
H(4)	7260(30)	-2460(30)	3779(5)	58
H(12)	81	766	4055	39
H(13)	2927	-999	4284	39
H(15)	5744	-866	3282	37
H(16)	2862	858	3050	38
H(5)	2700(40)	2560(30)	5537(7)	92
H(18)	3103	-327	5396	58
H(19)	1495	-2715	5105	61

Table 6. Hydrogen bonds for **TIMOHIDRONA** [\AA and $^\circ$].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	$\angle(\text{DHA})$
C(6)-H(6)...O(5)#1	0.93	2.62	3.528(2)	163.8
O(3)-H(3A)...O(2)#2	0.91(2)	1.86(2)	2.7635(17)	170.4(19)
O(4)-H(4)...O(1)#3	0.90(2)	1.86(2)	2.7532(16)	173.3(19)
O(5)-H(5)...O(4)#4	0.88(3)	1.92(3)	2.7687(17)	161(2)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms: #1 $-x, -y+1, -z+1$ #2 $x-1, y, z$
 #3 $x+1, y-1, z$ #4 $-x+1, -y, -z+1$

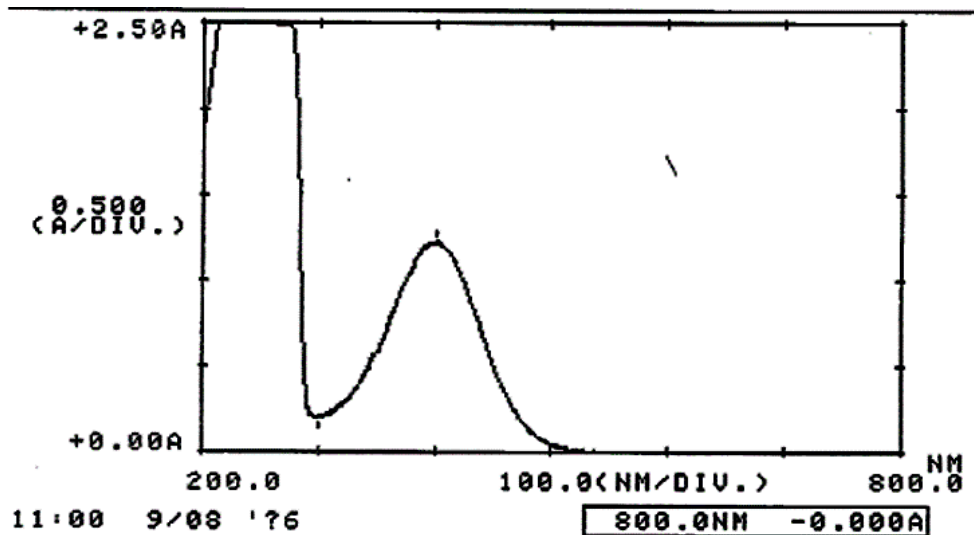




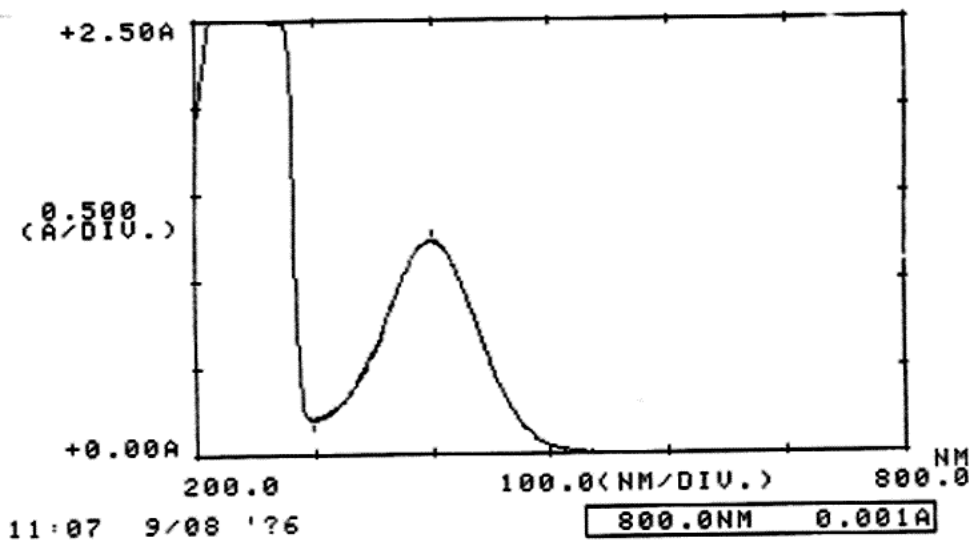
Experimentos UV-Visible.

A una solución de perezona 3×10^{-5} M en hexano, se adicionaron distintos volúmenes de isopreno puro, hasta una proporción 1:1 quinona/alqueno. Posteriormente a isopreno puro se le adicionaron distintos volúmenes de la solución de perezona en hexano, obteniendo resultados similares en ambos casos.

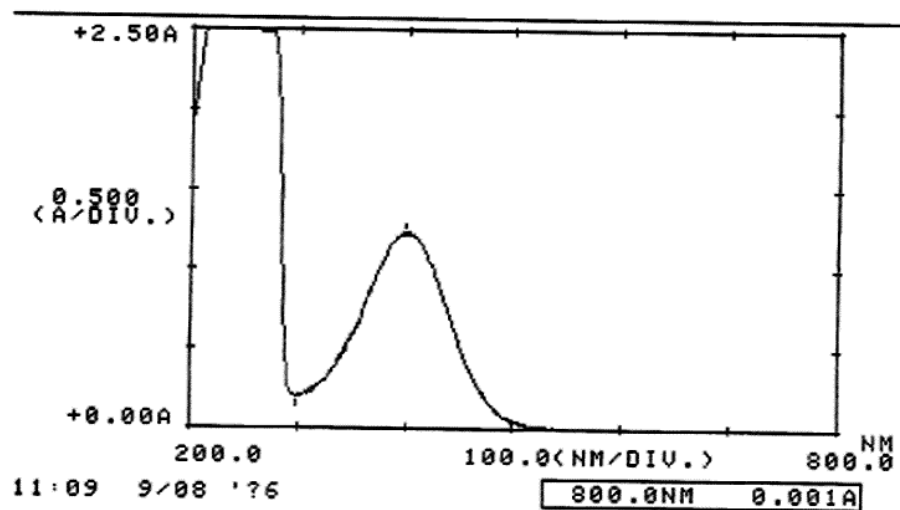
1. Perezona en hexano.



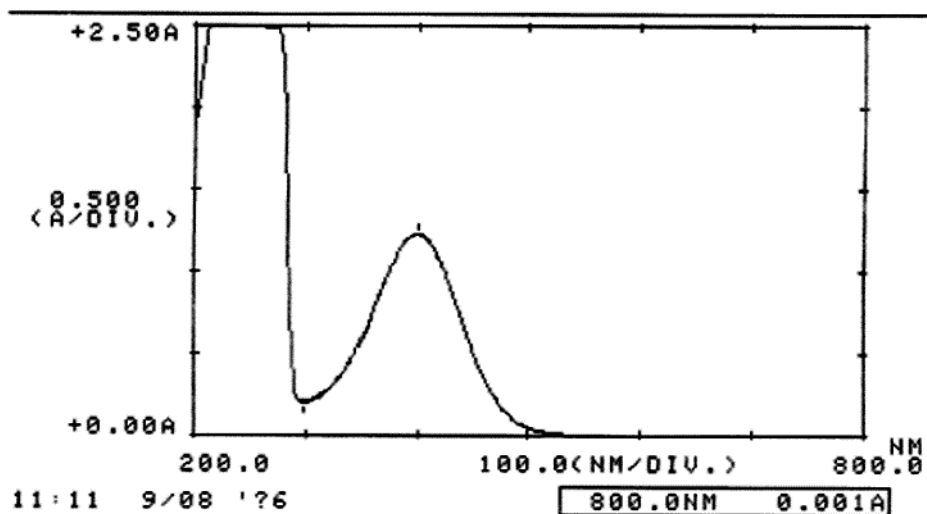
2. Perezona en hexano + 0.1 mL de isopreno



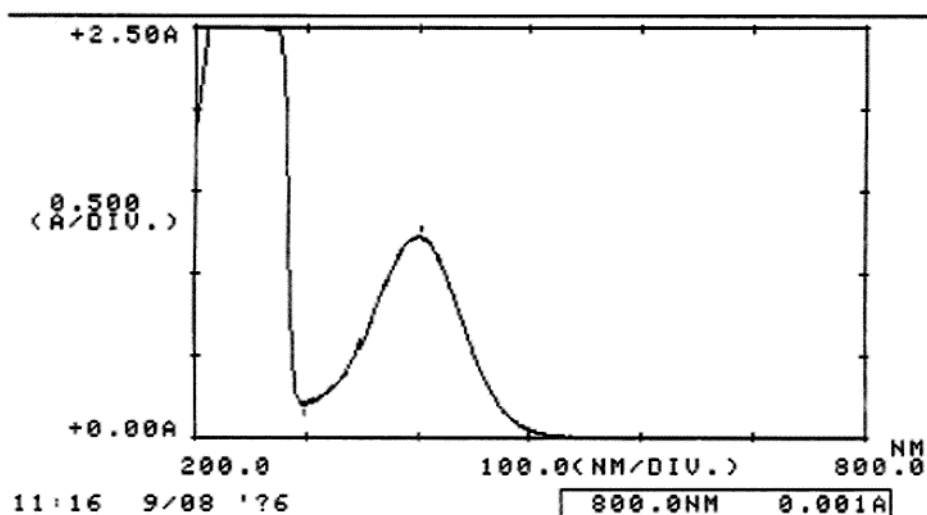
3. Perezona en hexano + 0.4 mL de isopreno.



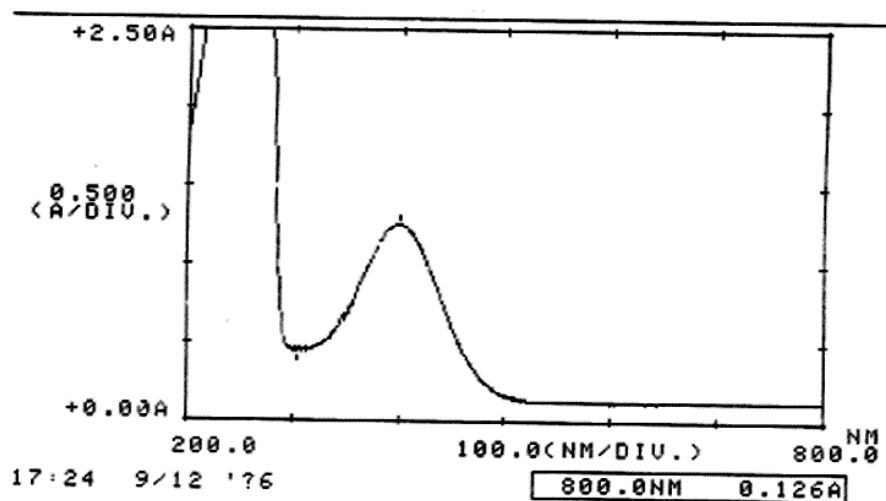
4. Perezona en hexano + 0.8 mL de isopreno.



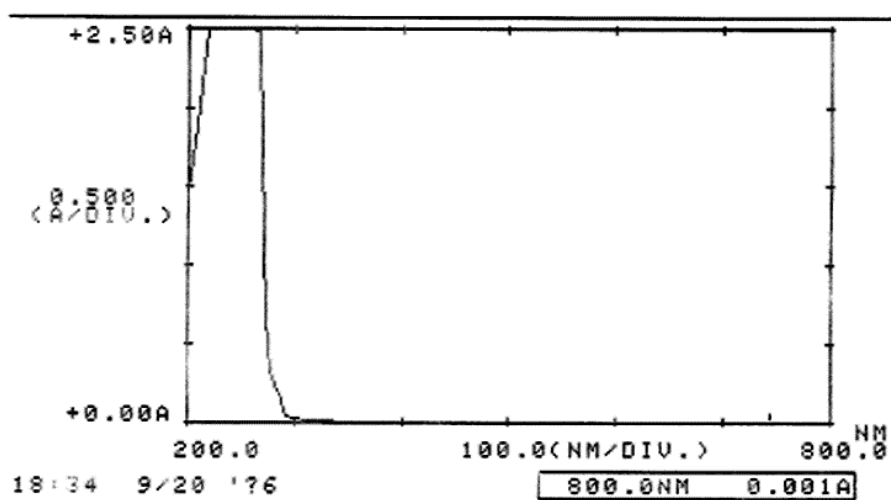
5. Perezona en hexano + 1 mL de isopreno.



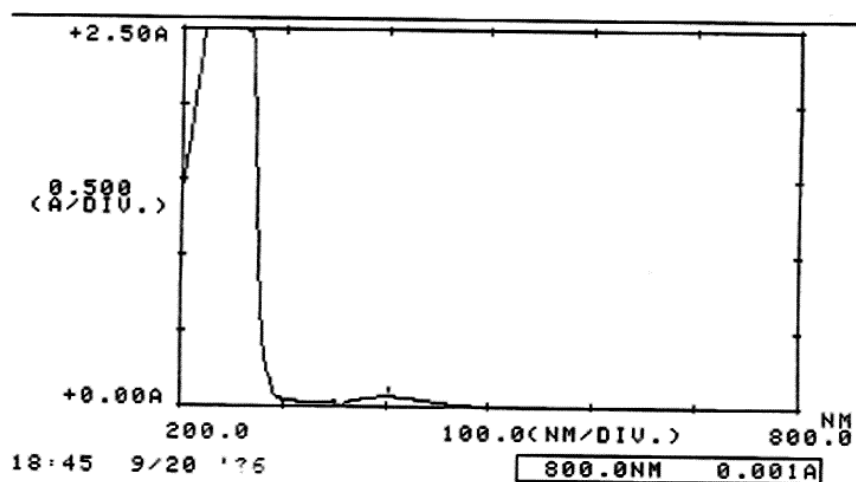
6. Perezona saturada de isopreno.



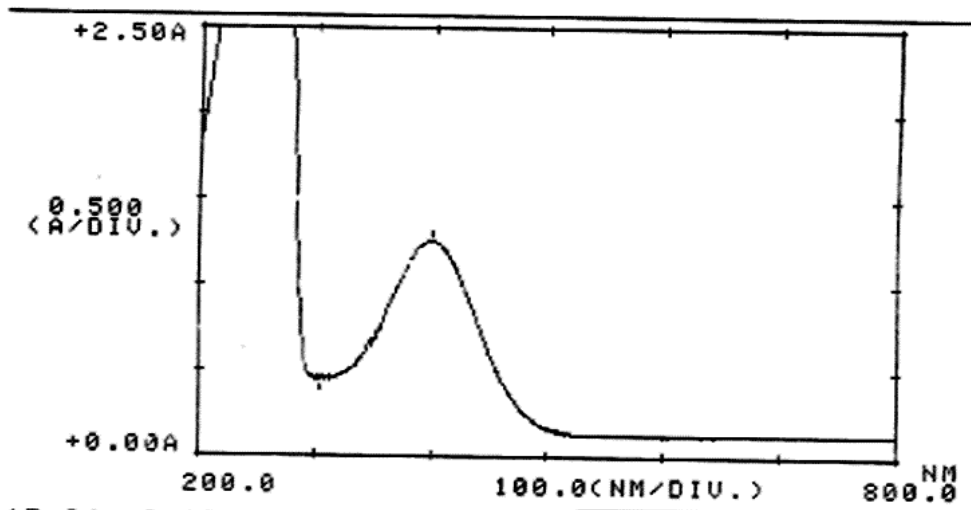
7. Isopreno en hexano.



8. Isopreno + 100 µL de perezona en hexano



9. Isopreno + 300 μ L de perezona en hexano



The folded conformation of perezone revisited. Long range nOe interaction in small molecules: Interpretable Small Signals or Useless Large Artifacts?

Elizabeth Reyes-López,¹ Beatriz Quiroz-García,¹ Pablo Carpio-Martínez,¹ Jesús Jiménez-Barbero,^{2,3} Fernando Cortés-Guzmán,¹ Nuria Esturau-Escofet,¹ and Gabriel Cuevas*¹

1. Departamento de Fisicoquímica, Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, C.P. 04510, Coyoacan, México City, México.

2. Infectious Disease Program, CIC bioGUNE, Parque Tecnológico de Bizkaia, Building 801A, 48160 Derio, Spain.

3. IKERBASQUE, Basque Foundation for Science, 48011 Bilbao, Spain.

* Corresponding author: e-mail: gecgb@unam.mx; phone number: +52 55 5622 4770/46608.

Abstract. The nuclear Overhauser effect (nOe) is a consequence of the cross-relaxation and it involves the transfer of nuclear spin polarization from one population to another intra or inter-molecularly. It is generally accepted that a proton-proton distance between 4 and 5 Å is the upper limit for the occurrence of measurable nOe's in small molecules. However, we herein show how detectable nOe's may, in fact, take place between alkyl groups of quinones with substitutions at 1-4 relative positions, showing distances longer than 6 Å. Although the signals of interest are very small, of the order of 1% of a normal nOe, so a priori are considered artifacts originated by decoupling modulation, they maintain, properties that make them interesting and give them coherence as interpretable signals. If the signals of interest are not artifacts these observations represent an important breakthrough with impact on the standard protocols that are commonly used for determination of molecular structure and conformation.

Keywords: NOE, conformational analysis, π/π interactions, hydrodynamic radii, NMR spectroscopy.

Resumen: El efecto Nuclear de Overhauser (nOe) es una consecuencia de la relajación cruzada, la cual implica la transferencia de polarización de un spin nuclear a otro, ya sea intra o intermolecularmente. Generalmente se acepta que el límite para su detección en moléculas pequeñas es aquella en la que los protones interactuantes se encuentran a una distancia entre 4 y 5 Å. Sin embargo, aquí mostramos, como estos nOe's pueden existir entre grupos alquilo en posiciones 1-4 de quinonas sustituidas, a distancias mayores a 6Å. Si bien, las señales de interés son muy pequeñas, del orden del 1% de un nOe normal, por lo que a priori se les considera artefactos, originadas en "modulación de desacoplamiento" estas mantienen, extrañamente, propiedades que las hacen interesantes y les dan coherencia como señales interpretables. De no ser artefactos, estas observaciones representan un avance importante con impacto a los protocolos estándar comúnmente empleados para la determinación de la estructura y conformación molecular.

Palabras clave: nOe, análisis conformacional, interacciones π/π , radio hidrodinámico, espectroscopía de RMN.

Introduction.

The nuclear Overhauser effect (nOe) has long been used to determine molecular conformation, configuration and stereochemistry [1,2]. It is well known that intermolecular distances can be estimated from the cross relaxation rates between two spins, since this is proportional to the inverse of the sixth power of the internuclear distance (r^{-6}) [3]. Cross-relaxation, which also depends on molecular motion, can be obtained by the build-up curve of the nOe as a function of mixing time. The related formalisms, as well as the corresponding methods have been described [1,3,4,5].

Due to the r^{-6} and motional dependence, the nOe quickly decreases with the distance for small molecules and it is generally accepted that a distance between 4 to 5 Å is the limit for the effect to be detected [1,2]. At very short correlation times the maximum achievable nOe enhancement is small in magnitude, because the dipole dipole relaxation mechanism is weak. Under normal conditions for nOe mixing time employed varies between 500-800ms and for ROE between 300-500ms, and long-range nOe, beyond 5 Å are not observable. Nevertheless, some cases have been described and some of these weak nOes were observed and used for structural purposes [6]. Since these signals can be quite relevant from the structural and conformational standpoint, it is important to rigorously establish their nature.

For large molecules, the motional dependence permits the detection of nOes at a longer distance [7]. Indeed, for the determination of the structure of proteins in solution, distance restrictions based on nOe intensities are a key step to perform the molecular optimization [8,9,10]. Similar approaches may be adapted for small and medium size molecules. Since this protocol is based on the correlation of known distances with their corresponding nOe intensities, it is extremely important to establish and document abnormal cases, such as that presented herein.

An artifact is a signal that does not have any physicochemical sense. It is a factor that affects the correct interpretation of a result. In NMR, an artifact is a senseless signal that

can be originated by several factors such as the manipulation of a sample, the uncertainty of a determination, and the manipulation or transformation of the spectra. It can also be originated by electronical issues with the instruments used to make the determination. Artifacts are characterized by their variability and inconsistent reproducibility. Depending on the sample, artifacts can be intensified or disappear in different regions of the spectrum or show multiplicities that cannot be interpreted.

From the chemical perspective, the presence of double bonds in remote position in quinones has a remarkable influence in their structure and reactivity properties. For instance, in perezone [11], the first natural product isolated and described in America by Leopoldo Rio de la Loza in 1852 [12], (**1a**, Figure 1) the double bond in remote position influences the formation of α - and β -pipitzol, (**2a** and **2b**, Figure 2). Calculations at the MP2/6-31G(d,p) and MP2/6-31++G(d,p)//MP2/6-31G(d,p) levels determined that folded conformers (**1b** and **1c**) are minima in the potential energy surface (PES) and that the inclusion of electronic correlation is fundamental to correctly represent this system. In fact, when using HF and B3LYP theoretical methods, unable to include large distance interaction terms, the folded conformers (**1b** and **1c**) turned out to be less stable than the extended ones (such as **1a** or **1d**). The existence of conformers depends on the level of theory.

Figure 1 here

Figure 2 here

The presence of folded structures has been commonly used as argument to describe relevant properties of similar quinones, such as the series of ubiquinones Q1-Q10 [13]. This study addresses perezone and some of its derivatives in order to determine if the observed signals can have analytical relevance or not; and, if relevant, further advance the understanding of their origin.

Results and Discussion.

Initially, the double-pulsed field gradient nOe pulse sequence (DPFGSE-NOE) was used since this is the most widely used selective nOe experiment [14]. For this case, samples

were analyzed in a 500 MHz spectrometer at 25°C in a chloroform solution, using 800ms as the mixing time value and D1 = 1s (Figure 3). These are the parameters included in the commercial software and are designed to observe the signals of interest under the conditions normally used for this type of analysis. When the signal for methyl H7 attached to the quinone was irradiated (B, Figure 3) a normal H6 nOe effect (1.01 %) is observed along with the weak signals of methyls H14 (0.02%) and H15 (0.02%), of the isopropylene group. These signals are easily distinguished (ratio signal:noise = 4). This warrants the presence of the folded conformer. The observation of signals H8 (0.02%) and H9 (0.03%), located at a distance of more than 6 Å is also relevant. However, questions arise since the irradiated area is broad and includes the signals of H10 and H11, thus, the latter can be considered normal nOes. It is pertinent to note that the nOes measured in this work are relative to the signal that is irradiated. The magnitude of this reference signal is enormous. In this context, the signal corresponding to the vicinal nOe is 1%, which is small. However, the signal-to-noise ratio of the smallest signals presented in this work is at least 2 and reaches up to 5.

Figure 3 here

Interestingly, the irradiation on the methyl group H15 resonance (C, Figure 3) allowed the observation of nOes on H6 and H7 (0.02%), as well as a trivial nOe at its neighbor H14 (1.01%) and H12 (0.06%). Additional nOes were observed at H8, H9, and with the OH moiety. These effects may be easily explained by the torsion of the alkyl chain. The intense nOes with diastereotopic protons H10 and H11 are also trivial.

It is important to point out that the coupling constants experienced by each of the protons involved are observed in the nOe difference spectrum. These constants are measurable from the spectra. For example, for hydrogen H9 in the normal spectrum a value of $^3J_{H-H} = 7.0$ Hz is obtained, and in the nOe spectrum it is of 7.0 Hz.

Due to the flatness and rigidity of the quinone ring, the atoms that produce these small nOes are far in space; outside the generally accepted limits for nOe observation.

Considering the molecular geometries determined at M06-2X/6-31++G(d,p) level of theory (Figure 4), the closest interatomic distances vary with the relative orientation of the alkyl chain and oscillate between 6.6 and 6.7 Å for the protons of methyl C7 and the proton of methine C8, and between 5.7 and 6.9 for the protons joined to methyl C7-methyl C9. The

relative stability of the folded conformers is remarkable as determined at the MP2/6-31(d,p) level [11].

For the OH/H6 and OH/H7 nOes, the distances between the protons involved are between 4.6 and 4.7 Å, when the OH forms a hydrogen bond with the carbonyl group, at the upper limit for nOe observation. The detection of several “non-typical” nOes for proton pairs well beyond these distances requires further investigation.

Figure 4 here

Figure 5 shows the obtained nOes using a different pulse sequence (selnognp5.cga) at 20°C in an instrument of 700 MHz [15], the concentration was decreased to 0.02M to preclude the presence (if any) of significant dimer formation. Even at this low concentration, clear nOes between remote protons were observed, similar to those observed at the higher concentration (0.08M). For instance, when the position H7 was irradiated, weak nOe's with H14 and H15 (0.1 and 0.09%), associated with the presence of folded conformers were measured. Besides trivial contacts, additional nOes were observed at H6 (0.84%) and the OH group (0.14%). Interestingly, these small signals do not change with the shift in concentration and are maintained with different samples. There are no changes with neither the chemical shift nor the multiplicity and there is no change when different instruments with different frequencies are used. Thus, it is considered that these signals do not seem to be artifacts.

Figure 5 here

A summary of the results for O-methylperezone (**3**) is shown on Figure 6. The presence of folded conformers in the conformational equilibrium was also conclusively revealed from the observed nOes. Interestingly, the absence of the OH group should decrease the polarization of the quinone's carbonyl group and thus, its ability to accept charge from the olefin in the folded conformers [16].

Figure 6 here

For instance, when H7 is irradiated (B, Figure 6) weak nOes with H14 and H15 methyl groups were observed. When H6 was irradiated, (C, Figure 6), nOes were detected at H14 and H15, further confirming the presence of folded conformers. Even more, nOes at H8, H9 and the methyl group were also evident.

Additional experiments were performed in different solvents of different nature, DMSO-d₆ and acetonitrile-d₃. Therefore, regardless the solvent's polarity and viscosity, the folded conformers participate in the conformational equilibrium. Interestingly, nOe's for distant protons, at distances longer than 6 Å, are clearly observed (Figure 7).

Figure 7 here

Intra or inter-molecular nOe.

A plausible explanation could be the presence of intermolecular nOes through the formation of dimer structures. Several putative arrangements (Figure 8) were considered that produce different interaction energies. The most stable arrangement combines double bond-quinone and quinone-quinone interactions; while the least stable exclusively incorporates double bond-quinone interactions. The hydrodynamic radius of the dimers varied between 6.5 and 7.8 Å. The putative existence of a perezone dimer in solution (Table 1) could account for the existence of the observed nOe.

Figure 8 here

Table 1 here

From inspection of Table 1, there is a reasonable agreement between the predicted intermolecular distances for the putative dimers and the magnitude of the observed nOe. The possibility of dimer formation was further explored by measuring the diffusion coefficient of the species. DOSY experiments have been extremely useful to verify the formation of ligand-receptor or molecule/molecule complexes, since the diffusion coefficients of the involved species are altered as consequence of the formation of the complex [17]. TMS was employed as internal reference, with a hydrodynamic radii (HR) of 2.48 Å. (Table 2).

Table 2 here

At the M06-2X/6-31++G(d,p) level of theory, TMS displays a hydrodynamic radius of 2.48 Å [18] in full agreement with Berger's value [17] Then, the effective hydrodynamic radius of the different molecules under study was estimated. The values of the diffusion coefficient in DMSO-d₆ were, in all cases, lower than those determined in cyclohexane-d₁₂, indicating a higher level of solvent-solute interactions (hydrogen bonds) in the first solvent. (Table 2).

The experimental HR of *p*-cymene (**5**, Figure 9) in cyclohexane is 2.85 Å, while in DMSO is 3.06 Å ($\Delta\text{HR} = 0.21$ Å). The theoretical calculation predicts a larger size in the vapor phase, of 4.25 Å, possibly originated from the effect of the condensed phase. Herein, the space generated by the HR is fully filled by a single solute molecule. This value can be considered as reference for the case of a solvated isolated molecule. In thymoquinone (**4**, Figure 9), a similar pattern was observed. In DMSO, the association is larger than in cyclohexane (HR values are 3.45 and 3.23, respectively, with $\Delta\text{HR} = 0.22$ Å in the second). The value of HR is similar to that theoretically calculated for compound 5. These numbers suggest that this molecule is not associated, but individually solvated.

Figure 9 here

Compound **6** (Figure 9), similar to *p*-cymene (**5**), is unable to self-associate with another molecule or to produce folded arrangements because of double bond-aromatic interactions. Therefore, it is expected that the extended conformation should be dominant. In fact, the difference between the HR as a function of solvent ($\Delta\text{HR} = 0.30$ Å) is larger than in the previous cases. The calculated HR value only allows including a single molecule in the associated space.

For perezone (**1**), the difference between the HR value in both solvents is largely increased ($\Delta\text{HR} = 1.33$ Å). This is a proof of hydrogen bond formation in DMSO. In this solvent, HR is 5.67 Å, larger than the value for **6**, the reference for extended conformers. On the other hand, the value of HR of **1** in cyclohexane is 4.34 Å, smaller than the value of **6**. This fact suggests that folded conformers significantly participate in the conformational equilibrium. The HR calculated for some perezone conformers (**1**) are shown in Figure 4, ranging from 6.8 Å to 4.7 Å for the extended and folded conformers. These numbers strongly suggest that only a single molecule occupies the available space associated by the HR.

Finally, for O-Methylperezone (**3**), the HR in DMSO is lower than that measured for **1**, as expected by the lack of solvent association through hydrogen bond. Again, a single molecule fits to the experimental HR.

The DOSY results preclude the presence of a noticeable amount of dimer entities. The experimental HRs are in very good agreement with the existence of a major presence of one single molecule of solute, associated or not to the solvent, depending on its chemical

nature. Therefore, the observed nOes mainly arise from intramolecular interactions and take place at proton-proton distances even above 7 Å.

Conclusions.

Real small nOe's or artifacts? In this case the relevant sources for artifacts are, spin diffusion, subtraction artifacts and accidental irradiation of close signals. According to the results here presented, these factors are not relevant for our observations. nOe's between hydrogen atoms located at distances longer than 6 Å have been observed for a variety of small molecules with a common quinone-like framework. The nOe signals under study do not suffer changes when the concentration is modified and are maintained using different samples. Also, the signals do not change with neither the chemical shift nor the multiplicity and are not affected by the use of different instruments at different frequencies and temperatures. The change of solvents and mixing times do not alter the small nOe observed, although some changes in intensities were observed.

Although there was a distinct possibility that the observed nOes could be originated by the formation of dimers, the presence of association in large extent was discarded by dilution experiments and by using DOSY experiments.

From the structural perspective, our results confirm the existence of folded conformers for perezone in contrast with previous reports using NMR data and vibrational circular dichroism [19,20].

The information presented in this study is relevant for structural analysis, although care should be taken when directly interpreting the observed nOes for certain types of molecules without a quantitative analysis. This is an important finding with impact on the determination of conformation for molecules of this size and warrants further study on other systems.

Although the signals of interest are very small, of the order of 1% of a normal nOe, so a priori are considered artifacts originated by decoupling modulation, they maintain properties that make them interesting and give them coherence as interpretable signals.

Experimental Section.

NOESY 1D experiments were done using a recycle delay of 1s, acquisition time 2s and the number of transients 2048 for concentrated samples and 6144 for diluted samples. Most of the NOESY 1D experiments were performed at 298 K on a VNMRS 500 MHz spectrometer equipped with ID-PFG 5mm probe with z-gradient accessory. Selective 1D NOE spectra were recorded using the DPGSE technique using the Varian standard pulse sequence NOESY 1D included in the manufacturer's software. A standard Gaussian shaped pulse was used for the excitation pulse. The operating software automatically calculated the length and power of the pulse based on the peak integration area of the signal that was irradiated. For dilute solutions (5mg of perezone dissolved in 0.75 ml of solvent) the number of transients was about 6144 and for concentrated samples (25mg of perezone dissolved in 0.75 ml of solvent) was about 2048.

The selnogp5.cga experiments were performed at 293 K on a Bruker Avance IIIHD 700MHz spectrometer equipped with a BBI 5mm probe with z-gradient accessory. Selective 1D nOe spectra were recording using the Bruker standart pulse sequence selnogp5.cga provided by manufacturer's software. Experiments were done using a recycle delay of 2s, acquisition time 4s and the number of transients 3072 for degassed samples 0.02M.

Synthetic procedures.

Perezone (**1**) (2-(1,5-dimethyl-4-hexenyl)-3-hydroxy-5-methyl-1,4-benzoquinone) was isolated as is described [11] obtaining golden-yellow leaflets, mp 104-106 °C.

Synthesis of 2-(1,5-dimethyl-4-hexenyl)-3-methoxy-5-methyl-1,4-benzoquinone (**3**).

To a solution of 1.9g (0.023mol) of perezone in 70ml of acetone was added 5.35g (0.115mol) of potassium carbonate and 1.84ml (0.05mol) of dimethyl sulfate. The reaction was stirred for 3 h followed by addition of water and extracted with CH₂Cl₂. The organic phase was washed with water and brine and evaporated under vacuum. The residue was purified by chromatography (SiO₂, 90:10 hex-AcOEt) afforded a yellow oil (yield 96%). ¹H NMR (500MHz, CDCl₃, 25°C, TMS) δ 1.16 (d, ³J=7.2Hz, 3H, H₉), 1.53 (3H, s, H₁₅), 1.57, 1.73 (2H, m, H₁₀), 1.64 (3H, s, H₁₄), 1.8 (2H, m, H₁₁), 2.0 (3H, d, ³J=1.5Hz, H₇), 3.09 (1H, m, H₈), 3.94 (3H, s, OMe), 5.06 (1H, m, H₁₂), 6.5 (1H, q, H₅). ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz) δ

188 (C4), 184.2 (C1), 156.3 (C2), 143.3 (C6), 136.8 (C3), 133.7 (C5), 131.5 (C13), 124.4 (C12), 60.8 (OMe), 34.7 (C10), 29.7 (C8), 26.7 (C11), 25.6 (C14), 18.9 (C9), 17.6 (C15), 15.1 (C7). MS (EI) m/z 262, 247, 219, 181, 166, 69. IR (cm^{-1}) 2963, 2930, 2858, 1654, 1599. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; 263.16472, found 263.16510.

Synthesis of 2-(3',7'-dimethyl-6'-octenyl)-5-methyl-3,4-methylenedioxy anisole (6).

n-butyllithium (3.75 ml of 1.6M solution in hexane) was added to a cold (0°C) solution of 5-methyl -3,4-(methylenedioxy) anisole (0.35g, 2.14mmol) in dry THF (10ml) [21]. The reaction mixture was stirred at 0°C for 10min and then at room temperature for 4 h. the mixture was cooled again to 0°C and 1-bromo-3,7-dimethyl-6-octene (0.5g, 2.3mmol) was added dropwise [22]. The reaction was quenched with NH_4Cl and extracted with CH_2Cl_2 (x3). The organic phase was washed with water and brine and evaporated under vacuum. The residue was purified by chromatography (SiO_2 , 90:10 hex-AcOEt) afforded a yellow oil (yield 54%). ^1H NMR (500MHz, CDCl_3 , 25°C , TMS) δ 0.93 (3H, d, $^3J = 10\text{Hz}$, H_4'), 1.18 (2H, m, H_5'), 1.18 (2H, m, H_5'), 1.39 (3H, m, H_2',H_3'), 1.6 (3H, s, H_{10}'), 1.68 (3H, s, H_9'), 1.98 (2H, m, H_6'), 2.19 (3H, s, H_7), 2.53 (2H, m, H_1'), 3.74 (3H, s, OMe), 5.11 (1H, t, $^3J = 15\text{Hz}$, H_7'), 5.87 (2H, s, OCH_2O), 6.11 (1H, s, H_6). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125MHz) δ 14.79 (C7), 17.58 (C_{10}'), 19.49 (C_4'), 22.26 (C_9'), 25.5 (C_1'), 25.7 (C_6'), 32.48 (C_3'), 36.14 (C_2'), 36.82 (C_5'), 56.28 (OMe), 100.49 (OCH_2O), 104.68 (C6), 112.03 (C2), 114.95 (C5), 125.14 (C_7'), 130.85 (C_8'), 139.37 (C4), 145.81 (C3), 153.0 (C1). IR (cm^{-1}) 1211, 1427, 1460, 1492, 1656, 2868, 2924, 2956. EM (E.I) m/z 304, 219, 179, 166. HRMS (ESI) Calcd For $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 305.21167, found 305.21075.

Acknowledgements

The authors are grateful to Luis Velasco, Javier Pérez-Flores, Alfredo Toscano, María del Rocío Patiño Maya for technical assistance, to Prof. Anklin Clemens (Bruker BioSpin Corp.) by the reproduction of some NMR confirmative experiments, to Dirección de Cómputo y de Tecnologías de Información y Comunicación de la Universidad Nacional Autónoma de México, via Grant SC14-1-I-70, to Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) for financial support via Grant 165614, and to Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA) via Grant No. IN-209416. E R-L is grateful to CONACYT-Mexico for the scholarship granted.

References.

1. Neuhaus D, Williamson M P. *The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis*. New York: John Wiley & Sons, Inc.; **2000**.
2. Poveda, A.; Vicent, C.; Penadés, S.; Jimenez-Barbero, J. *Carbohydr. Res.* **1997**, *301*, 5-10.
3. Stott, K.; Keeler, J.; Van, Q.N.; Shaka, A.J. *J. Mag. Reson.* **1997**, *125*, 302-324.
4. Butts C P, Jones C R, Towers E C, Flynn J L, Appleby L, Barron N J. *Org Biomol Chem.* **2011**;9, 177–184. doi: 10.1039/C0OB00479K.
5. Jones, C.R.; Butts, C.P.; Harvey, J.N Beilstein *J Org Chem.* **2011**; 7: 145–150.
6. Klika, K.D.; Cheriyaundath, S.; Raghavan, R.; Megha, K.B.; Banerji, A.; Owen, R.W.; Madassery, J. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6550-6553.
7. Kiharudin, L.M.; Bonvin, A.M.; Kaptein, R.; Boelens, R. *J. Magn. Reson.* **2003**, *163*, 228-235
8. Cavanagh J., Fairbrother J., Palmer A., Skelton N., Rance M. *Protein NMR Spectroscopy* 2nd edition. **2006**. Academic Press.
9. Rule, G.S. *Fundamentals of Protein NMR Spectroscopy*, **2005**. Springer. New York.
10. a. Cuevas, G.; Martinez-Mayorga, K.; Fernández-Alonso, M. C.; Perrin C.L.; Jiménez-Barbero, J.; Juaristi, E.; López-Mora, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2630-2633. b. Cuevas, G.; Juaristi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13088-13096. c. Martínez-Mayorga, K.; Juaristi, E.; Cuevas, G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* 7266-7276.
11. Roura-Perez, G.; Quiróz, B.; Aguilar-Martinez; M.; Frontana, C.; Solano, A.; González, I.; Bautista-Martínez, J.A.; Jimenez-Barbero, J.; Cuevas G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1883-1894.
12. Río de la Loza, L., 1852. Discurso pronunciado por el catedrático de química médica de la Escuela de Medicina (November 23, **1852**). In: Noriega, J.M. (Compiler), *Escritos de Leopoldo Río de la Loza*, Imprenta de Ignacio Escalante, México, 1911, pp. 94–100. Joseph-Nathan, P. *Rev. Soc. Quim. Méx.* **1974**, *18*, 226-241. Collera, O.; Aizpuru, R.; García, F.; Cuevas, G. *Rev. Soc. Quim. Méx.*, **1994**, *38*, 35-40. Ramirez-

- Gualito, K.; Alonso-Rios, R.; Quiroz-García, B.; Rojas-Aguilar, A.; Diaz, D.; Jiménez-Barbero, J.; Cuevas, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18129-18138.
13. Di Bernardo, S.; Fato, R.; Casadio, R.; Fariselli, P.; Lenaz, G. *FEBS Lett.* **1998**, *426*, 77-80.
14. Hu, H.; Krishnamurthy K. *J. Magn. Reson.* **2006**, *182*, 173-177.
15. The selnognp5.cga is a pulse sequence for Bruker equipment and is written according to this publication: Stott, K.; Stonehouse, J.; Keeler, J.; Hwang, T-L.; Shaka, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (14), 4199-4200.
16. Aguilar-Martínez, M.; Bautista-Martínez, J. A.; Macías-Ruvalcaba, N.; González, I.; Tovar, E.; Marín del Alizal, T.; Collera, O.; Cuevas, G. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 8349-8363.
17. Cabrita, E.J.; Berger, S. *Magn. Reson. Chem.* **2001**, *39*, S142-S148.
18. Marenich, V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D.G. *J. Phys. Chem. B*, **2009**, *113* 6378-96.
19. Zepeda, L.G.; Burgueño-Tapia, E.; Pérez-Hernandez, N.; Cuevas, G.; Joseph-Nathan, P. *Magn. Reson. Chem.* **2013**, *51*, 245-250.
20. Burgueño-Tapia, E.; Cerda-García-Rojas, Joseph-Nathan, P. *Phytochemistry* **2012**, *74*, 190-195.
21. Sánchez, I. H.; Mendoza, S.; Calderón, M.; Larranza, M.; Flores, H, J. *Org. Chem.* **1985**, *50*, 5077-5079.
22. Newman, M.; Wotiz, J, J. *Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*(4), 1292-1297. Compound was prepared from β -citronellol.

Captions

Figure 1. Some conformers of perezone (**1**).

Figure 2. α (**2a**) and β –pipitzol (**2b**).

Figure 3. (A) 500MHz ^1H spectrum of perezone (**1**) in CDCl_3 ; (B-C) 1D-DPGSE-NOE spectra using a mixing time of 800ms, nt = 4096, D1 = 1s (B) selective inversion of H7, (C) selective inversion of H15.

Figure 4. Some conformers of Perezone (**1**) at the M06-2X/6-31++G(d,p) level. The relative stabilities are presented in parentheses (kcal/mol) and the hydrodynamic radii in brackets (\AA).

Figure 5. (A) Conventional 700-MHz ^1H spectrum of Perezone (**1**) in CDCl_3 ; (B-C) 1D selnognp5.cga spectra using a nOe mixing time of 800ms, selective inversion of: (B) H7, (C) H14.

Figure 6. (A) Conventional 500-MHz ^1H spectrum of O-methylperezone (**3**) in CDCl_3 ; (B-C) 1D DPGSE-NOE spectra using a nOe mixing time of 800 ms, selective inversion of (B) H7 and (C) H6.

Figure 7. (A) Conventional 500-MHz ^1H spectrum of perezone (**1**) in acetonitrile- d_3 ; (B-C) 1D DPGSE-NOE spectra using a nOe mixing time of 800 ms, selective inversion of (B) H7 and (C) H6.

Figure 8. Some dimeric arrangements of perezone (**1**). The relative stabilities are presented in parentheses, interaction energies in brackets (kcal/mol) and the hydrodynamic radii in braces (\AA), calculated at M06-2X/6-31++G(d,p) level of theory.

Table 1. Relevant inter-atomic distances (\AA) for the two dimeric arrangements D1-b and D1-f of interacting Perezone molecules (Figure 8) at M06-2X/6-31++G(d,p) level of theory. The relevant intra and inter molecule and ensemble average $\langle r^6 \rangle$ proton-proton distances were estimated from the integration of the observed nOe's (measured in selective nOe experiments with mixing times of 600, 800 and 1000 ms) using the ISPA approximation.

Table 2. Diffusion coefficient of perezone (**1**), O-methylperezone (**3**), thymoquinone (**4**), p-cymene (**5**) and a synthetic intermediate of perezone (**6**) determined by DOSY. Calculations were done at M06-2X/6-31++G(d,p) level of theory using continuum salvation model (SMD) with acetonitrile as a solvent.

Figure 9. Structures of thymoquinone (**4**), p-cymene (**5**) and coupled product (**6**).

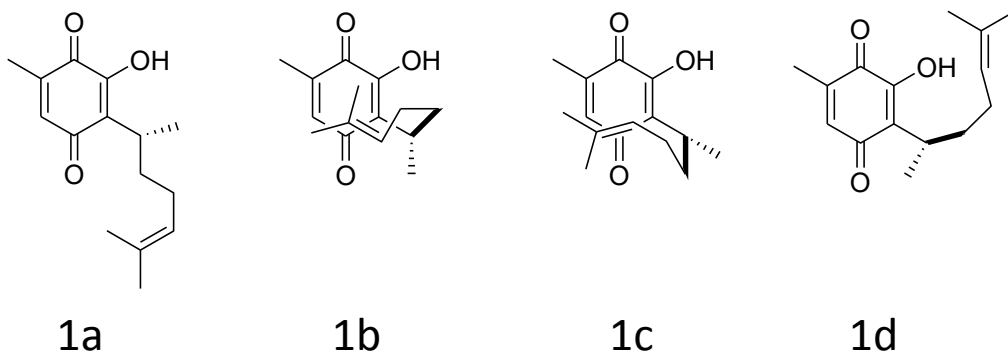


Figure 1. Some conformers of perezone (1).

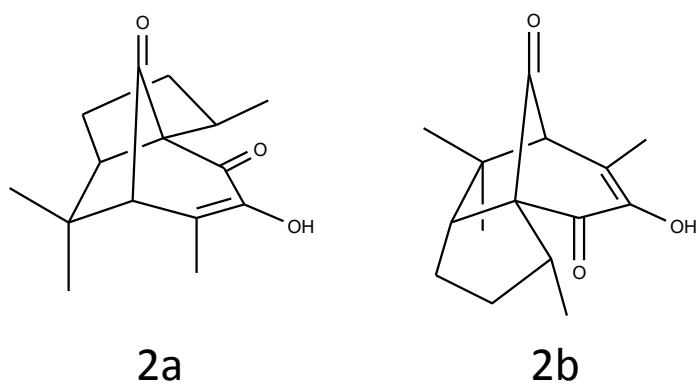


Figure 2. α (2a) and β -pipsitol (2b).

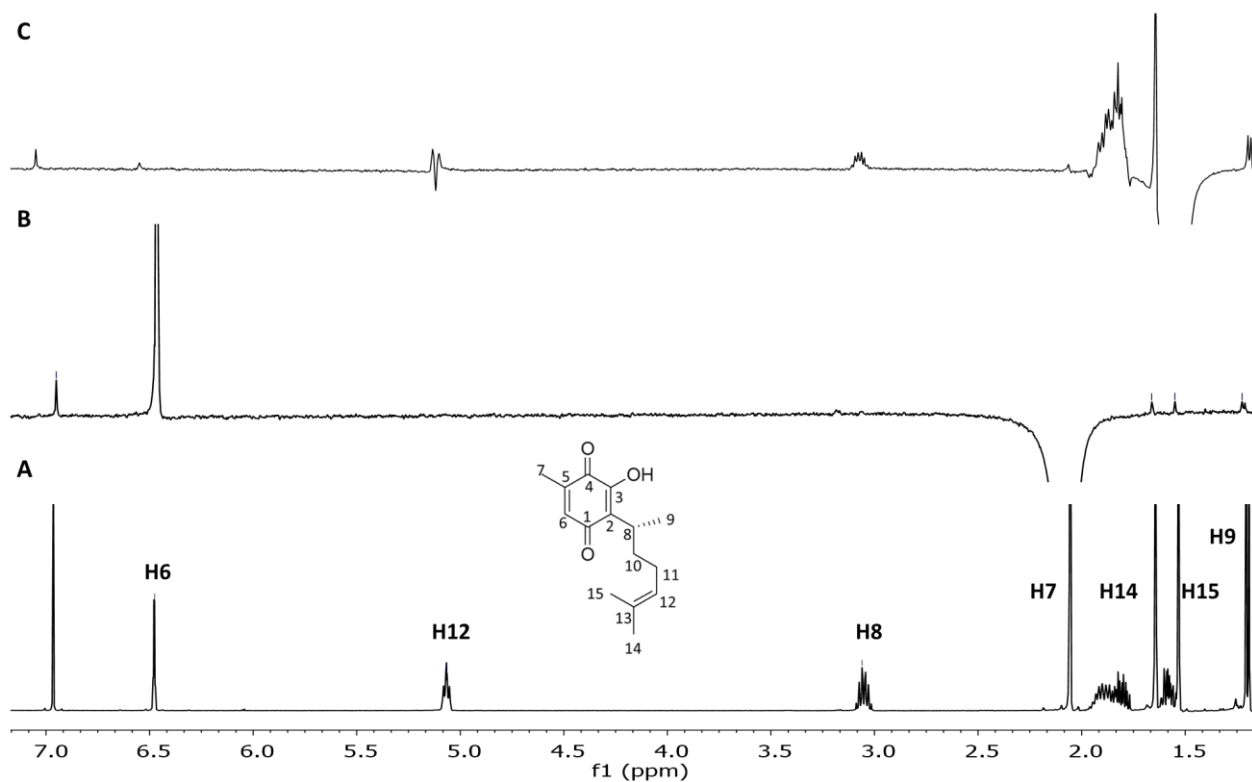


Figure 3. (A) 500MHz ^1H spectrum of perezone (**1**) in CDCl_3 ; (B-C) 1D-DPGSE-NOE spectra using a mixing time of 800ms, nt = 4096, D1 = 1s (B) selective inversion of H7, (C) selective inversion of H15.

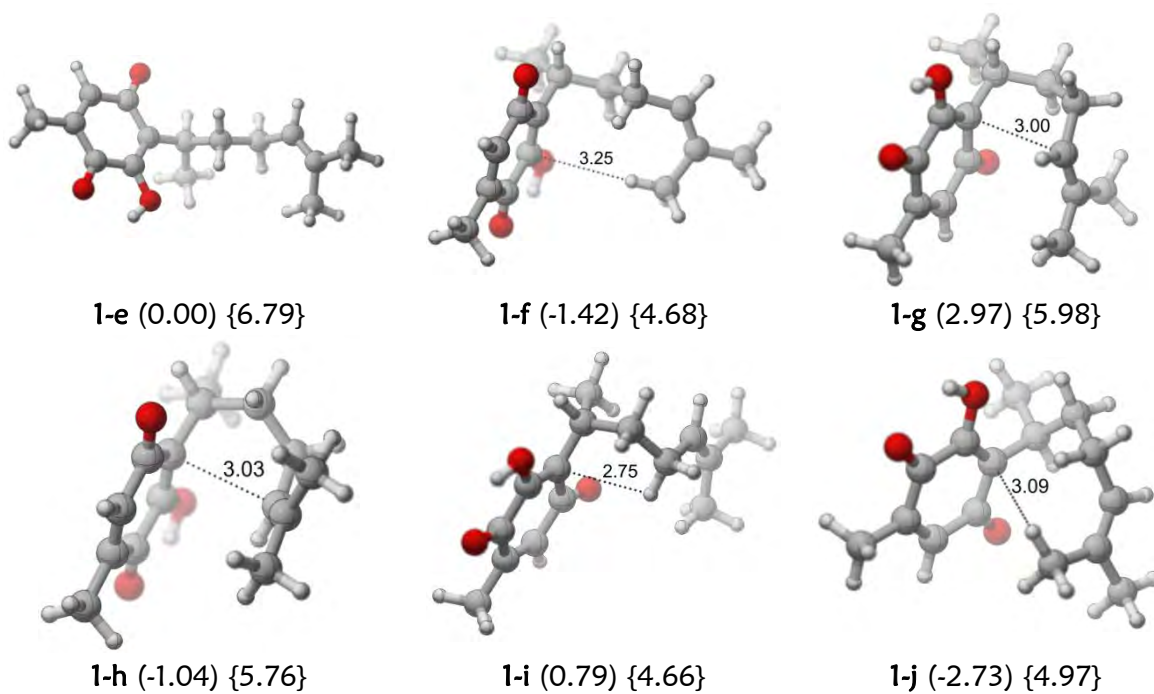


Figure 4. Some conformers of Perezone (**1**) at the M06-2X/6-31++G(d,p) level. The relative stabilities are presented in parentheses (kcal/mol) and the hydrodynamic radii in brackets (Å).

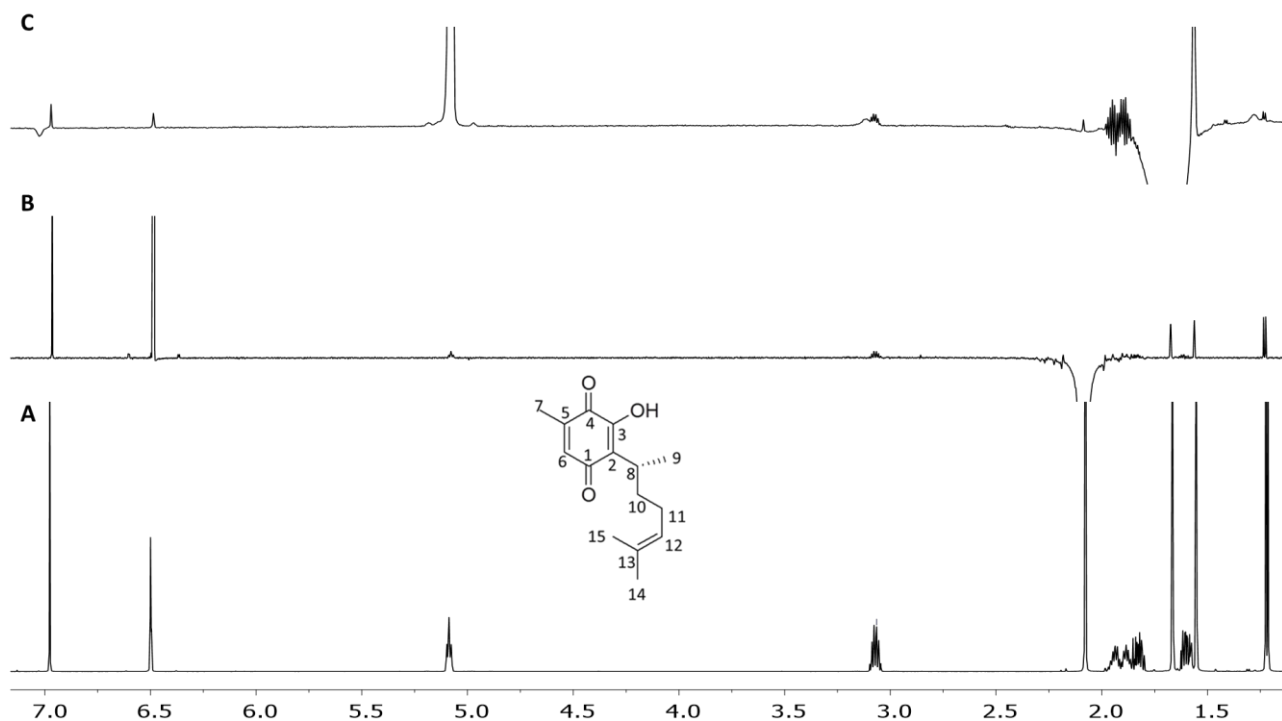


Figure 5. (A) Conventional 700-MHz ^1H spectrum of Perezone (**1**) in CDCl_3 ; (B-C) 1D selnogr5.cga spectra using a nOe mixing time of 800ms, selective inversion of: (B) H7, (C) H14.

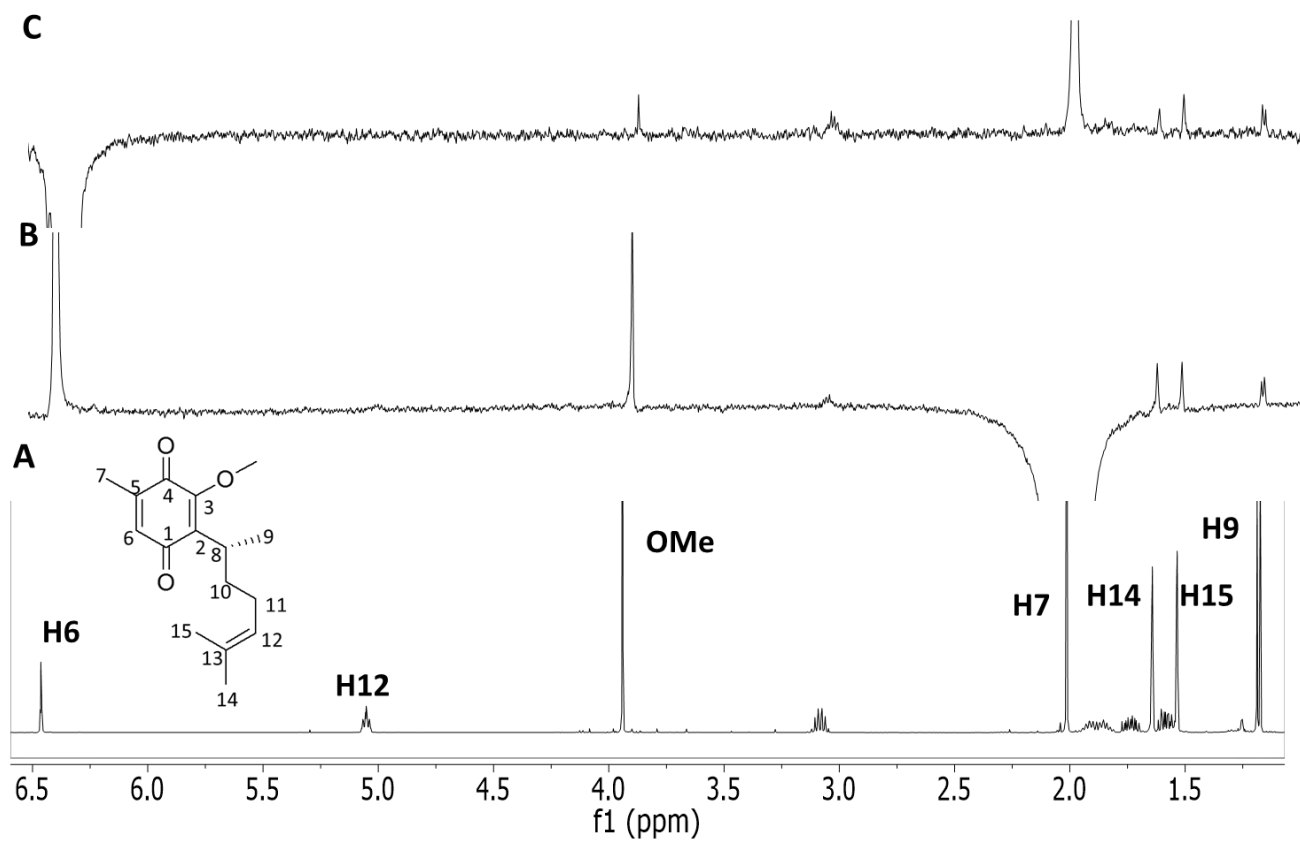


Figure 6. (A) Conventional 500-MHz ^1H spectrum of O-methylperezone (**3**) in CDCl_3 ; (B-C) 1D DPGSE-NOE spectra using a $n\text{Oe}$ mixing time of 800 ms, selective inversion of (B) H7 and (C) H6.

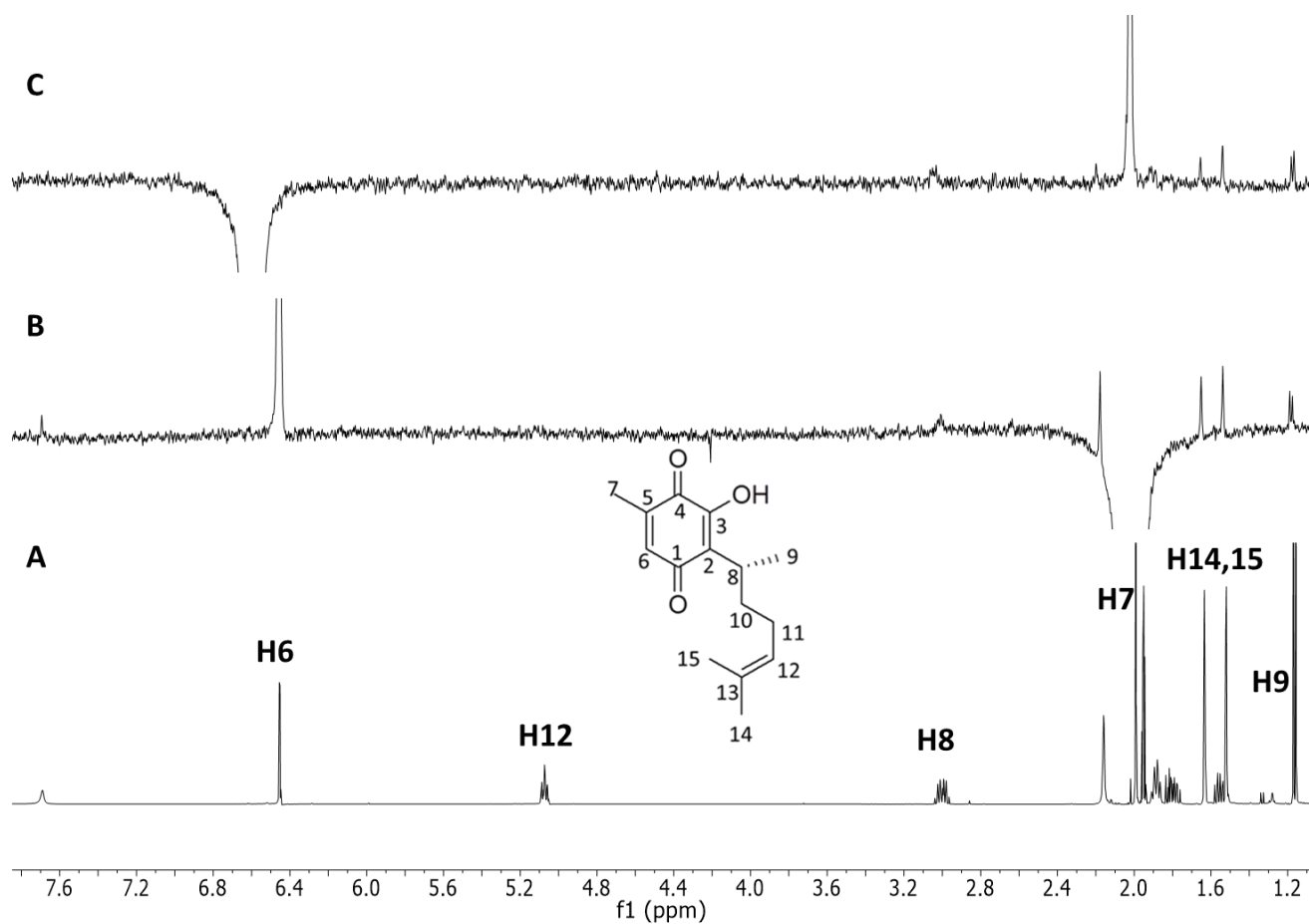
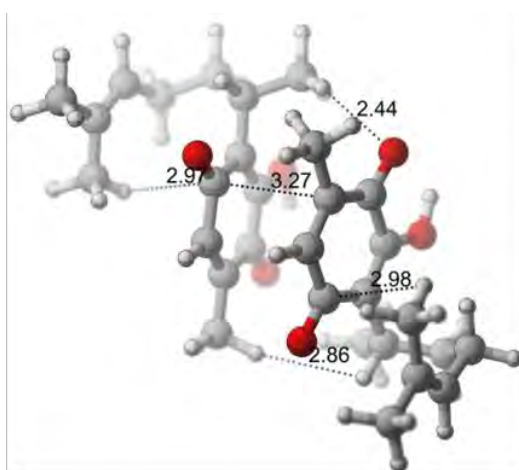
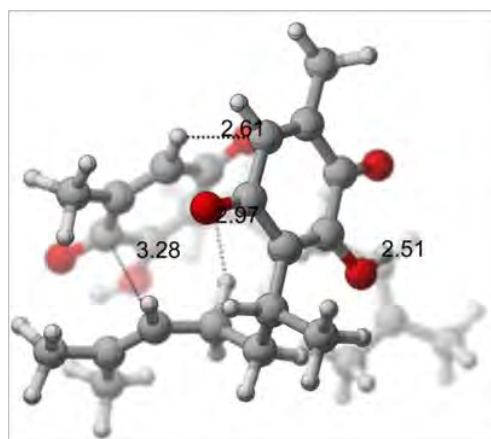


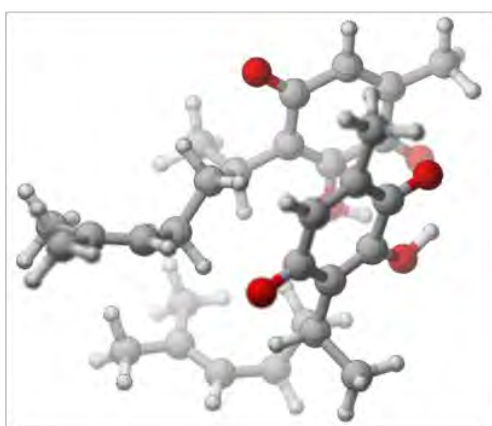
Figure 7. (A) Conventional 500-MHz ^1H spectrum of perezone (**1**) in acetonitrile- d_3 ; (B-C) 1D DPGSE-NOE spectra using a nOe mixing time of 800 ms, selective inversion of (B) H7 and (C) H6.



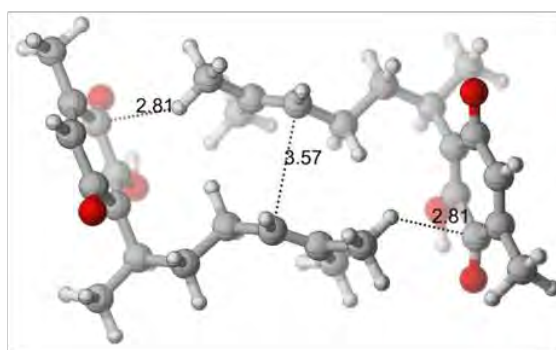
D1-a (0.00) [-11.07] {7.33}



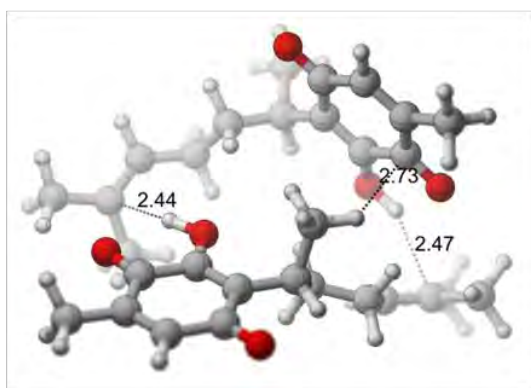
D1-b (0.41) [-10.66] {6.50}



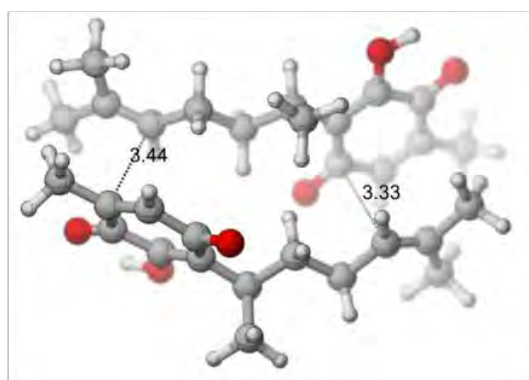
D1-c (1.63) [-9.44] {6.91}



D1-d (2.68) [-8.39] {7.79}



D1-e (4.06) [-7.01] {7.33}



D1-f (5.86) [-5.21] {7.15}

Figure 8. Some dimeric arrangements of perezone (**1**). The relative stabilities are presented in parentheses, interaction energies in brackets (kcal/mol) and the hydrodynamic radii in braces (Å), calculated at M06-2X/6-31++G(d,p) level of theory.

Table 1. Relevant inter-atomic distances (Å) for the two dimeric arrangements D1-b and D1-f of interacting Perezone molecules (Figure 8) at M06-2X/6-31++G(d,p) level of theory. The relevant intra and inter molecule and ensemble average $\langle r^6 \rangle$ proton-proton distances were estimated from the integration of the observed nOe's (measured in selective nOe experiments with mixing times of 600, 800 and 1000 ms) using the ISPA approximation.

Atom Pair	Calculated distance for each dimer (Å)		Observed nOe Intensity	Experimental Distance (Å)
	Dimer D1-b	Dimer D1-f		
H6 H12'	4.0856	5.0919	Weak	3.9
H6 H8'	4.7861	6.3139	Medium	3.4
H6 H14'	5.5325	4.1688	Weak	3.9
H6 H15'	6.0908	5.5681	Medium weak	3.6
H6 H9'	6.3431	4.4160	Medium weak	3.6
H7 H14'	2.3146	2.3378	Medium weak	3.6
H7 H15'	4.2874	2.2401	Medium	3.5
H12 H8	4.2594	4.5599	Strong	2.9
H12 H9	5.2542	4.6847	Weak	4.0

Table 2. Diffusion coefficient of perezone (**1**), O-methylperezone (**3**), thymoquinone (**4**), p-cymene (**5**) and a synthetic intermediate of perezone (**6**) determined by DOSY. Calculations were done at M06-2X/6-31++G(d,p) level of theory using continuum salvation model (SMD) with acetonitrile as a solvent.

Compound	D_{DMSO} ($10^{10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$)	$D_{\text{cyclohexane}}$ ($10^{10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$)	D/D_{TMS} Coefficient		Hydrodynamic radii		
					Experimental		Theoretical
			DMSO- d_6	C_6d_{12}	DMSO- d_6	C_6d_{12}	
Perezone (1)	2.75	7.29	0.437	0.571	5.67	4.34	6.5-7.8
OMe-Perezone (3)	3.15	7.06	0.501	0.550	4.95	4.50	
Thymoquinone (4)	4.39	10.1	0.717	0.767	3.45	3.23	4.25
p-cymene (5)	5.12	11.6	0.811	0.870	3.06	2.85	4.25
Coupled product (6)	2.78	6.15	0.454	0.488	5.46	5.16	
TMS	6.28	12.7	1	1	2.48	2.48	2.48

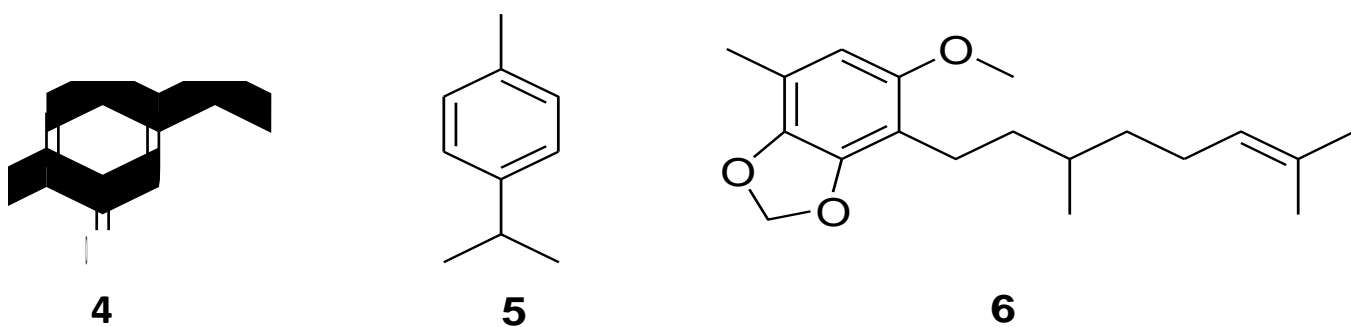


Figure 9. Structures of thymoquinone (4), p-cymene (5) and coupled product (6).