



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

ACERCAMIENTO VERDE PARA LA OBTENCIÓN DE OXIRANOS DE LA
HIDROXIPEREZONA Y SU ÉSTER ANGÉLICO Y DE LA APERTURA DE LOS
MISMOS

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. PABLO IVÁN MENDOZA SÁNCHEZ

DR. RENÉ MIRANDA RUVALCABA
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, JULIO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

ACERCAMIENTO VERDE PARA LA OBTENCIÓN DE OXIRANOS DE LA
HIDROXIPEREZONA Y SU ÉSTER ANGÉLICO Y DE LA APERTURA DE LOS
MISMOS

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. PABLO IVÁN MENDOZA SÁNCHEZ

DR. RENÉ MIRANDA RUVALCABA
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN



Cuautitlán Izcalli, México, Julio de 2019

El presente trabajo se llevó a cabo en el laboratorio L-122 de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la UNAM, bajo la asesoría del Dr. René Miranda Ruvalcaba

AGRADECIMIENTOS

A la UNAM, mi alma máter

A la FES Cuautitlán, mi segundo hogar

Al Doctor René Miranda Ruvalcaba, por su guía y asesoría

A los integrantes del Jurado por sus atentas recomendaciones y correcciones

Al CONACYT, por apoyarme con mi beca de maestría, número de becario 628682

A todos mis amigos y colegas del L-122

A mi familia, por el apoyo siempre recibido ¡LO LOGRAMOS!

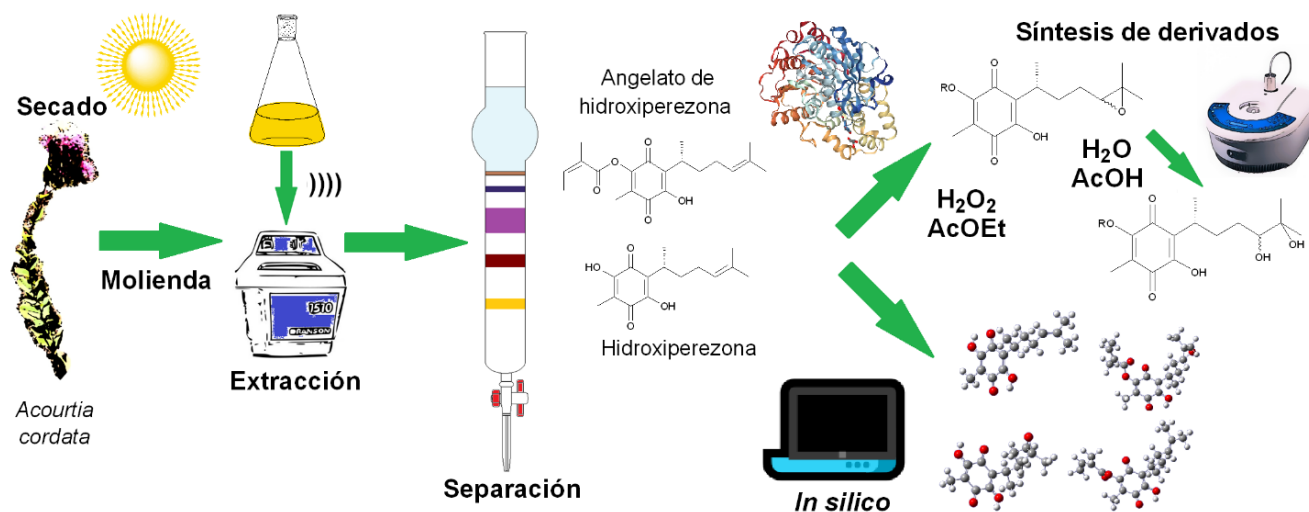
A Yazmín, mi princesa: por estar siempre conmigo y acompañarme también en esta etapa de mi vida. Gracias infinitas por siempre creer en mí. TE AMO.

ÍNDICE

| | Pág. |
|---|------|
| SINOPSIS | 1 |
| Resumen gráfico | 1 |
| Introducción | 1 |
| ANTECEDENTES | 2 |
| Química Verde | 2 |
| Perezona y análogos | 4 |
| Oxiranos | 5 |
| Apertura nucleofílica de oxiranos | 7 |
| Química computacional | 9 |
| FILOSOFÍA DE TRABAJO | 10 |
| Hipótesis | 10 |
| Objetivos | 10 |
| Objetivo general | 10 |
| Objetivos particulares | 11 |
| EXPERIMENTAL: MATERIALES Y MÉTODOS | 11 |
| Extracción de hidroxiperezona y su angelato | 11 |
| Obtención de oxiranos de hidroxiperezona y su angelato | 12 |
| Obtención de dioles por apertura de los oxiranos de hidroxiperezona y su angelato | 12 |
| Identificación y caracterización espectroscópica de productos | 13 |
| Optimización <i>in silico</i> de estructuras | 14 |
| RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 14 |
| Extracción de hidroxiperezona y su angelato | 14 |
| Obtención de oxiranos de hidroxiperezona y su angelato | 16 |
| Obtención de dioles por apertura de los oxiranos de hidroxiperezona y su angelato | 18 |
| Optimización <i>in silico</i> de estructuras | 19 |
| CONCLUSIONES | 22 |
| PROSPECTIVAS | 23 |

SINOPSIS

Resumen Gráfico



Introducción

Las raíces de las plantas del género *Acourtia* han sido utilizadas, desde la época prehispánica, en la medicina tradicional indígena cuyo uso se encuentra documentado en el *Códice De La Cruz-Badiano*, tratado de medicina mexicana elaborado por el médico tlatelolca Martín De La Cruz, por propuesta del también médico Juan Badiano, en 1552. En este Códice se identifican los especímenes del género *Acourtia* con nombres en náhuatl: *coapatli* o *pipitzáhuac*¹; al respecto, es apropiado resaltar que se les atribuyen propiedades laxantes, antiinflamatorias y expectorantes. Como consecuencia de lo antes mencionado, a mediados del siglo XIX, las raíces de estas plantas fueron objeto de interés del Dr. Leopoldo Río de la Loza, quien en 1852 logró aislar de ellas a la perezona, una quinona sesquitérpica, la cual está considerada como el primer metabolito secundario aislado en el Nuevo Mundo.²

No obstante, la considerable cantidad de estudios de los cuales ha sido objeto la perezona tanto en México como en el extranjero, algunos metabolitos secundarios también presentes en las raíces de las *Acourtia*, han pasado relativamente desapercibidos, como es el caso de la hidroxiperezona y su éster derivado del ácido angélico, ambos con actividad biológica

¹ De la Cruz, M.; Badiano, J. "Libellus de Medicinalibus Indorum Herbis." Colegio de Santa Cruz de Tlatelolco, 1552.

² Joseph-Nathan, P. *Rev. Soc. Quím. Méx.*, 1974, 18, 226-241.

conveniente de destacar. En consecuencia, en una pertinente adecuación de lo mencionado anteriormente y de acuerdo con la principal línea de trabajo de nuestro grupo (modificaciones químicas por medio de acercamientos verdes de moléculas de interés biológico y sus respectivos estudios *in silico*)^{3,4,5} resalta el objetivo principal del presente trabajo: extraer hidroxiperezona y su angelato de las raíces de *Acourtia cordata*, mediante el uso de ondas mecánicas de ultrasonido, la obtención enzimática de sus respectivos oxiranos y posteriormente sus dioles mediante su apertura asistida por irradiación con microondas y el estudio *in silico* de sus estructuras.

ANTECEDENTES

Química Verde

Las metodologías comúnmente utilizadas en la síntesis orgánica, tanto para la producción de moléculas conocidas, así como para el desarrollo de nuevas sustancias, con fines muy diversos, conllevan a generar una cantidad enorme de residuos potencialmente riesgosos para el ser humano y el medioambiente. Como consecuencia de considerar los daños al entorno, así como con el fin de optimizar la gestión de recursos utilizados en la industria química, surgió la Química Verde, concepto acuñado en el inicio del año de 1990, en parte, por Paul Anastas,⁶ representante en ese tiempo del Área Industrial de la EPA-USA (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos de América, por sus siglas en inglés), quien posteriormente estructuró en conjunto con John Warner, el **Protocolo de la Química Verde** en 1998, **Los Doce Principios de La Química Verde**, que se centra en el diseño de productos y procesos que reduzcan o eliminen el uso y generación de residuos nocivos para el medioambiente y que se presenta de manera resumida a continuación:

³ Escobedo-González, R. G.; Bahena, L.; Arias-Téllez, J. L.; Hinojosa-Torres, J.; Miranda-Ruvalcaba, R.; Aceves-Hernández, J. M. *J. Mol. Struct.* **2015**, 1097(5), 98-105.

⁴ Escobedo-González, R.; Vargas-Requena, C.; Moyers-Montoya, E.; Aceves-Hernández, J.; Nicolás-Vázquez, M. I.; Miranda-Ruvalcaba, R. *Molecules*. **2017**;22(7), 1060-1082

⁵ Fragoso-Medina, A. J.; Escobedo-González, R. G.; Nicolás-Vázquez, M. I.; Arroyo-Razo, G. A.; Noguez-Córdova, M. O.; Miranda-Ruvalcaba, R. *Molecules* **2017**, 22(10), 1744-1768

⁶ Anastas, P. T.; Warner, J. C.; *Green Chemistry: Theory and Practice*. New York, Estados Unidos. Oxford University Press, **1998**.

- 1. Prevención:** es mejor prevenir residuos que tratarlos o limpiarlos luego de ser generados.
- 2. Economía atómica:** los métodos sintéticos deben tratar de maximizar la incorporación de todos los átomos iniciales en el producto final.
- 3. Síntesis químicas menos peligrosas:** los métodos sintéticos deben evitar utilizar o generar sustancias tóxicas para los seres humanos o el medioambiente.
- 4. Diseño de sustancias más seguras:** los productos químicos deben ser diseñados para lograr las funciones deseadas y que sean lo menos tóxicos posibles.
- 5. Disolventes y sustancias auxiliares más seguros:** las sustancias auxiliares deben ser evitadas lo más posible, y en caso de ser utilizadas, deben ser lo menos peligrosas posible.
- 6. Diseño para la eficiencia energética:** Los requerimientos de energía deben ser minimizados, y los procesos deben de llevarse a cabo en condiciones de temperatura y presión ambiental cuando esto sea posible.
- 7. Uso de materias primas renovables:** cuando sea práctico, se prefieren materias primas renovables sobre las no renovables.
- 8. Reducir derivados:** la generación innecesaria de derivados —como el uso de grupos protectores— debe ser minimizada o evitada si es posible; tales pasos requieren reactivos adicionales y pueden generar residuos adicionales.
- 9. Catálisis:** se prefieren los reactivos catalíticos que puedan ser utilizados en pequeñas cantidades sobre los reactivos estequiométricos.
- 10. Diseño para degradación:** los productos químicos deben ser diseñados de tal forma que no contaminen el medioambiente, y descomponerse en productos inocuos cuando hayan cumplido con su función.
- 11. Análisis en tiempo real para prevenir la contaminación:** desarrollar metodologías analíticas para monitorear y controlar sustancias peligrosas antes de que éstas se formen.
- 12. Química más segura para la prevención de accidentes:** cuando sea posible, las sustancias en un proceso deben ser elegidas para minimizar el riesgo de explosiones, incendios y fugas accidentales.

Perezona y análogos

La perezona (I), la hidroxiperezona (II), el éster angélico de perezona (III) y el éster monoangélico de hidroxiperezona (IV), han sido aislados de las raíces de diversas especies de vegetales del género *Acourtia* (antes *Perezia*), existentes en el Valle de México.⁷ En un contexto contemporáneo, a los compuestos extraídos de este género vegetal se les atribuyen propiedades como citotoxicidad en células cancerosas en leucemia,⁸ antideterrente y citotóxico,⁹ antiplaquetario,¹⁰ relajante vascular¹¹ y de músculo liso,¹² principalmente.

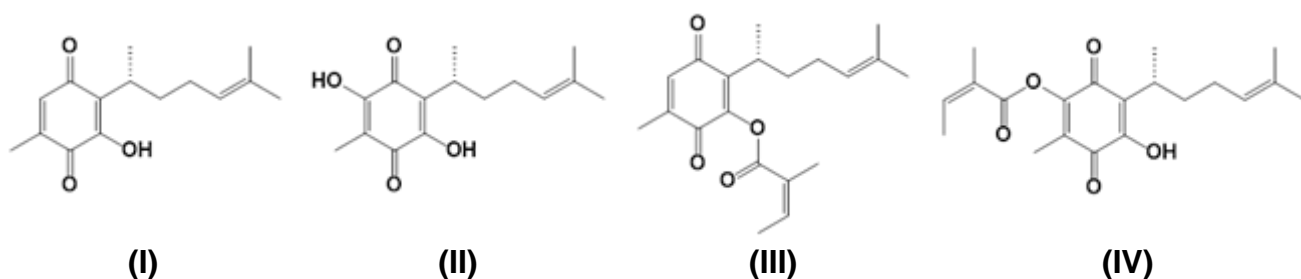


Figura 1: Perezona y análogos

Se han logrado obtener una gran variedad de derivados de la perezona, mediante una serie de reacciones diversas para formar compuestos híbridos de base quinónica. Tal es el caso de los compuestos a partir de perezona y sus análogos derivados de indolilquinonas,¹³ sulfuros,¹⁴ aminoderivados,¹⁵ los cuales han mostrado tener actividad biológica interesante, por lo que se esperaría que nuevos derivados también posean propiedades de interés.

⁷ Bacigalupi, R. *Contr. Gray Herb.* **1931**, 97, 1-81.

⁸ Sánchez-Torres, L.; Torres-Martínez, J.; Godínez-Victoria, M.; Omar, J.; Velasco-Bejarano, B. *Phytomedicine* **2010**;17(8-9):614-20.

⁹ Burgueño-Tapia, E.; Castillo, L.; González-Coloma, A.; Joseph-Nathan, P. *J. Chem. Ecol.* **2008**;34(6):766-71.

¹⁰ De La Peña, A.; Izaguirre, R.; Baños, G.; Viveros, M.; Enríquez, R.; Fernández, J. *Phytomedicine* **2001**;8(6):465-8.

¹¹ García, X.; Cano, L.; Herrera, L.; Magaña, N.; Alcántara, G.; Gijón, E. *Proc. West Pharmacol. Soc.* **1992**; 35:93-6.

¹² García, X.; Alcántara-Sarabia, G.; Cartas-Heredia, L.; Gijón, E. *Gen Pharmacol.* **1995**;26(8):1741-5.

¹³ Escobedo-González, R. G.; Pérez-Martínez, H.; Nicolás-Vázquez, M. I.; Martínez, J.; Gómez, G.; Nava-Serrano, J.; Carranza-Téllez, V.; Vargas-Requena, C. L.; Miranda-Ruvalcaba, R. *J. Chem.*, **2016**

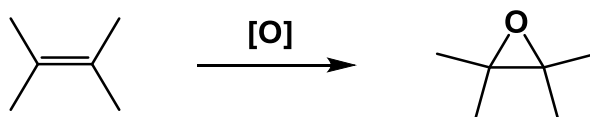
¹⁴ Martínez, J.; Velasco-Bejarano, B.; Delgado, F.; Pozas, R.; Torres-Domínguez, H. M.; Trujillo-Ferrara, J. G.; Arroyo, G. A.; Miranda, R. *Nat. Prod. Commun.* **2008**;3(9):1465-1468.

¹⁵ Concepción Lozada, M.; Soria-Arteche, O.; Ramírez Apan, M. T.; Nieto-Camacho, A.; Enríquez, R.; Izquierdo, T.; Jiménez-Corona, A. *Bioorg Med Chem.* **2012**;20(17):5077-84.

Oxiranos

Los oxiranos o epóxidos son moléculas de amplio interés, debido a su utilidad como bloques sintéticos y, por ende, como precursores en la síntesis de una considerable diversidad de productos. Su carácter versátil se debe a su reactividad elevada, la cual tiene su origen en la alta tensión anular que éstos contienen, lo que a su vez causa la apertura fácil de estos heterociclos de tres miembros.¹⁶ En la mayoría de los casos, se toma ventaja de la reactividad de los oxiranos con nucleófilos para introducir variadas funcionalidades tales como dioles vecinales, β -hidroxiéteres, β -hidroxiésteres, halohidrinas, cianohidrinas, entre muchas otras, inclusive son capaces de llevar a cabo polimerizaciones.¹⁷

La producción de oxiranos se da principalmente por la oxidación de olefinas (**Esquema 1**), habiendo una gama amplia de opciones conocidas, por ejemplo: las reacciones de Prileschajew,¹⁸ Jacobsen-Katsuki,¹⁹ Shi,²⁰ y Sharpless²¹.



Esquema 1: Oxidación de olefinas

Si bien Prileschajew propuso el uso de peróxidos para la oxidación de olefinas, los peroxiácidos se comenzaron a utilizar para el mismo fin por Swern,²² dado que los rendimientos obtenidos en el trabajo de Prileschajew eran bajos y la reacción era lenta y el uso de peroxiácidos mejoraba ambos aspectos. Sin embargo, los peroxiácidos generalmente son inestables a condiciones de alta temperatura o de impacto, por lo cual son inseguros en su manejo, y cuando se requiere su uso tanto en el ámbito de laboratorio como en el industrial, se prefiere prepararlos *in situ*.²³

¹⁶ Smith, J. G. *Synthesis*, **1984**(8): 629-656.

¹⁷ Siemel, G.; Rieth, R.; Rowbottom, K. T. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, vol. 13, **2000**, 140-141

¹⁸ Prileschajew, N. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, 42 (4): 4811-4815.

¹⁹ (a) Jacobsen, E. N.; Zhang, W.; Muci, A. R.; Ecker, J. R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7063-7064. (b) Irie, R.; Noda, K.; Ito, Y.; Matsumoto, N.; Katsuki, T. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1991**, 7, 481-494.

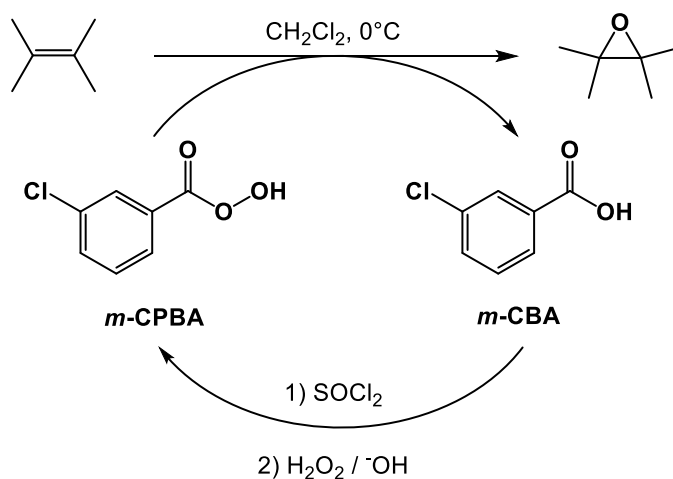
²⁰ Tu, Y.; Wang, Z.-X.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9806-9807

²¹ Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974-5976.

²² Findlay, T.W.; Swern, D.; Scanlan, J.T. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**; 67:412-414.

²³ Klenk, H.; Götz, P. H.; Siegmeier, R.; Mayr, W. *Ullman's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, **2000**, Vol. 26: Organic Peroxy Compounds, p. 332.

Uno de los peroxiácidos más utilizados en la actualidad es el ácido *m*-cloroperoxibenzoico (*m*-CPBA),²⁴ el cual presenta ventajas experimentales que son de destacar: **1)** es un sólido cuando la mayoría de los peroxiácidos orgánicos son líquidos; **2)** es relativamente estable a condiciones de alta temperatura; y **3)** el disolvente utilizado es generalmente diclorometano y el *m*-CPBA es muy soluble en éste, mientras que el residuo de ácido *m*-clorobenzoico (*m*-CBA) es insoluble, lo que permite su recuperación y eventual reutilización (**Esquema 2**), lo cual a su vez da como resultado reacciones relativamente limpias.²⁵



Esquema 2: Reacción de oxidación de olefinas con *m*-CPBA y su reutilización

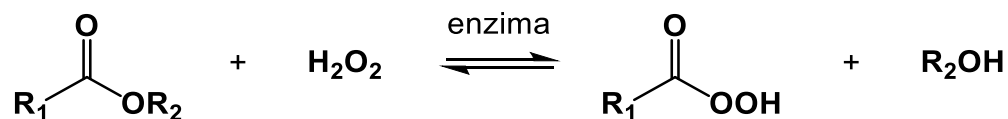
Sin embargo, también se presentan desventajas en la utilización de este reactivo, dado que: **1)** su residuo principal es el *m*-CPBA, el cual es tóxico; **2)** las condiciones de reacción involucran el uso de disolventes altamente tóxicos como el diclorometano; **3)** la ruta de producción del *m*-CPBA generalmente involucra al correspondiente cloruro de acilo y al peróxido de hidrógeno en medio básico, así como también requiere el empleo de SOCl_2 y otras sustancias tóxicas; por lo cual, se vuelve importante el empleo de alternativas eco-amigables para la producción de oxiranos.

Debido a lo mencionado anteriormente, se han propuesto metodologías con acercamiento verde para la obtención de peroxiácidos, como la perhidrólisis de ácidos carboxílicos en presencia de enzimas, la cual fue utilizada en primera instancia para oxidar ácidos grados

²⁴ Rao, A.S.; Paknikar, S.K.; Kirtane, J.G. *Tetrahedron*, **1983**, 2, 2323-2424.

²⁵ Rao, A. S.; Mohan, H. R.; Charette, A. *m*-Chloroperbenzoic Acid. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, **2005**, p. 1-6.

insaturados.^{26, 27} Las enzimas empleadas son esterasas, es decir, que en condiciones fisiológicas acuosas hidrolizan ésteres en sus ácidos carboxílicos y alcoholes correspondientes, pero en presencia de peróxido de hidrógeno en lugar de agua, se producen los respectivos alcoholes y peroxiácidos (**Esquema 3**).



Esquema 3: Perhidrólisis de ésteres

La producción-enzimática de peroxiácidos *in situ* es ventajosa, ya que se evita su adición directa y las reacciones entonces se llevan a cabo en condiciones mucho más suaves, a temperatura y presión ambiente. Asimismo, es conveniente resaltar que las reacciones de oxidación con peroxiácidos, producto de perhidrólisis de ésteres, se pueden llevar en medio anhidro, puesto que el éster funge como disolvente y reactivo a la vez.

Apertura nucleofílica de oxiranos

Como ha sido mencionado con anterioridad, los oxiranos son moléculas muy reactivas debido a la tensión anular que presentan, ocasionada por la distorsión de la geometría de los carbonos y el oxígeno que lo constituyen, los cuales presentan hibridación sp^3 , lo cual se muestra en la **Figura 2** para el óxido de etileno, utilizado en este caso como molécula modelo.²⁸ Así mismo, poseen un carácter electrófilo acentuado debido a la polarización de los enlaces C-O por efecto inductivo, por lo que su facilidad de apertura es muy útil para introducir nuevas funcionalidades. Dicha apertura se realiza ordinariamente mediante la participación de un agente nucleófilo, el cual comúnmente contiene átomos reactivos como oxígeno, nitrógeno, azufre o equivalentes de hidruro.

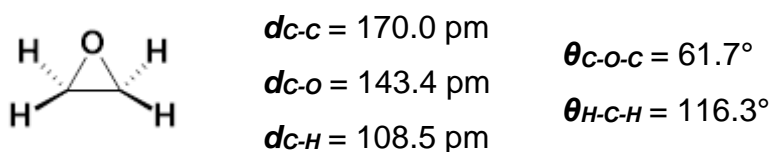


Figura 2: Distancias y ángulos de enlace del óxido de etileno

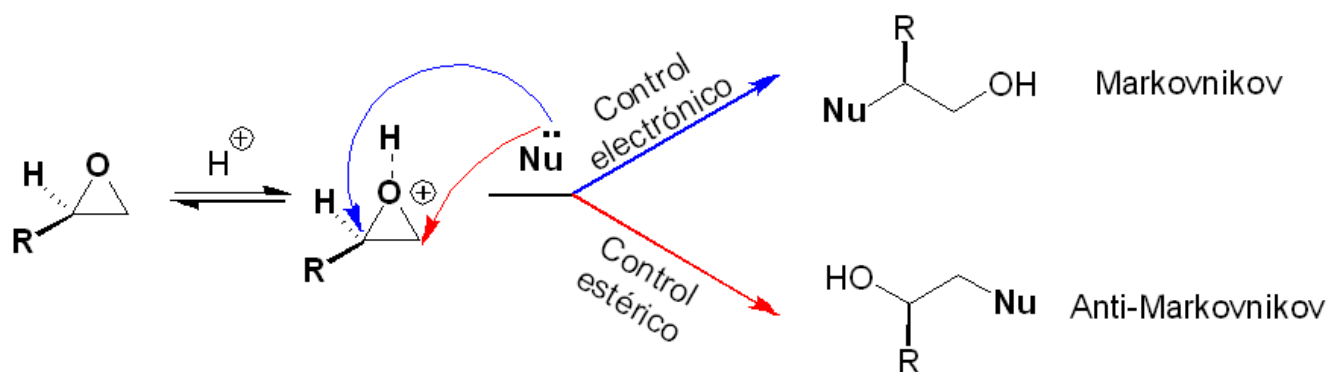
²⁶ Björkling, F.; Godtfredsen, S. E.; Kirk, O. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1990**, 19, 1301.

²⁷ Björkling, F.; Frykman, H.; Godtfredsen, S. E.; Kirk, O. *Tetrahedron*, **1992**, 48, 4587.

²⁸ Dake, G. *Oxiranes and Oxirenes: Monocyclic. Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, 1, **2008**, 173–233

Los oxiranos generalmente son concebidos como moléculas lábiles, las cuales generan una variedad de productos obtenidos de su apertura, los cuales dependerán del nucleófilo al cual hayan sido expuestos, generándose así dioles vecinales si se expuso al agua o a la humedad ambiental, β -hidroxiéteres en presencia de algún alcohol o bien, β -hidroxiésteres si se produjo solvólisis en ácidos carboxílicos.²⁹

Cabe señalar que esta apertura puede ser catalizada por ácido o base, variando el mecanismo de reacción según el medio, así en medio básico generalmente se da vía S_N2 mediante un ataque nucleofílico en el átomo de carbono menos sustituido, por lo que los factores estéricos predominan; mientras que en la apertura por catálisis ácida, la protonación del átomo de oxígeno del oxirano debilita los enlaces C-O y facilita la escisión de alguno de dichos enlaces, lo que permite que nucleófilos más débiles puedan formar un nuevo enlace con el átomo de carbono involucrado, predominando los efectos electrónicos. Adicionalmente en catálisis ácida, si el estado de transición presenta un alto debilitamiento de los enlaces C-O, el ataque nucleofílico será en el átomo de carbono más sustituido, es decir en donde se presente un carbocatión más estable (tendencia S_N1), mientras que si se da un debilitamiento sustancial de los enlaces C-O, entonces el ataque nucleofílico se dará en el átomo menos sustituido (tendencia S_N2).³⁰ Como se muestra en el **Esquema 4**, esto lleva a una regioselectividad de los productos de la apertura de oxiranos en medio ácido.



Esquema 4: Estereoselectividad en la apertura de oxiranos en medio ácido³¹

²⁹ Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry: Part B: Reactions and Synthesis, 5th Edition*. New York, Estados Unidos, Springer, **2007**. p. 1104.

³⁰ Parker, R. E.; Isaacs, N. S. *Chem. Rev.*, **1959**, 59(4), 737-799.

³¹ Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry: Part A: Structure and Mechanisms, 5th Edition*. New York, Estados Unidos, Springer, **2007**. p. 511.

En el presente trabajo se trata lo relacionado a la obtención de dioles vecinales producto de la apertura nucleofílica de oxiranos por parte del agua como nucleófilo, catalizada por ácidos y asistida por irradiación con microondas como energía de activación alterna; en la literatura se conocen varios ejemplos similares, con la diferencia que utilizan ácidos de Lewis, con nucleófilos como azidas para producir aminoalcoholes vecinales,³² butiléteres³³ o β -hidroxisulfuros³⁴.

Química computacional

Aunque no hay una definición formal de química computacional, se la puede definir, de manera muy general, como la disciplina que comprende todos aquellos aspectos de la investigación en química que se benefician de la aplicación de las computadoras.³⁵ Es de resaltar el hecho que la química computacional descansa sobre la base de los postulados de la mecánica cuántica, que a su vez basa sus postulados y afirmaciones en la química teórica y los estudios físicos de la materia a nivel subatómico, por lo que, se pueden correlacionar los datos obtenidos experimentalmente con los obtenidos a nivel computacional, haciendo que frecuentemente éstos sean complementarios.

Este carácter complementario ha suscitado que cada vez sean más necesarios los datos computacionales y que inclusive haya recientemente revistas especializadas en el ámbito de la química orgánica, los materiales o bien, estudios farmacológicos que requieran datos computacionales, adicionales a los experimentales y que sirvan asimismo para respaldar a estos.³⁶ Por ejemplo, en el desarrollo de fármacos o en el estudio de la toxicología de diversas sustancias utilizadas en la industria, se ha requerido de la química computacional para la predicción de propiedades fisicoquímicas y farmacológicas, esto para efectuar un análisis de riesgos y poder también realizar la multitud de procesos químicos existentes de una manera más eficiente.

³² Bhaumik, K.; Mali, U. W.; & Akamanchi, K. G. *Synth. Commun.*, **2003**, 33(9), 1603–1610.

³³ García-Vidal, J. A.; Durán-Valle, C. J.; Ferrera-Escudero, S. *Surface Science*, **2006**, 252(17), 6064–6066.

³⁴ Gao, P.; Xu, P.-F.; Zhai, H. *Tetrahedron Letters* **2008**, 49(46), 6536–6538.

³⁵ Cuevas, G.; *Ciencia*, **2005**, 56, 2, 33-42.

³⁶ Jensen, F.; *Introduction to Computational Chemistry*. **2017**, p. 1. Wiley, Chichester, GB.

Los cálculos computacionales tienen el potencial de pronosticar propiedades varias como la reactividad y/o estabilidad de entidades químicas y sus estructuras o bien, anticipar la viabilidad de un proceso químico. Gracias a ello es posible actualmente prescindir de algunas etapas de experimentación en las que se puedan producir residuos o generar riesgos inherentes al experimento, por lo que la química computacional ha sido una herramienta útil que tiene el potencial de dirigir las investigaciones de carácter químico hacia una sostenibilidad, es decir, tiene la capacidad de incidir en la química verde.³⁷

FILOSOFÍA DE TRABAJO

Hipótesis

La perezona y su análogo, la hidroxiperezona, son productos naturales que poseen importante actividad antitumoral ya conocida, por lo que la síntesis de nuevos derivados de éstas, más específicamente sus oxiranos y los dioles producto de la apertura de estos mismos, posiblemente generará moléculas con interés biológico, y que así mismo, puedan ser la base para la obtención de potenciales tratamientos contra el cáncer.

Objetivos

Objetivo general

- Extraer hidroxiperezona y su monoangelato de las raíces de la especie vegetal *Acourtia cordata*, para posteriormente obtener sus respectivos oxiranos y los correspondientes dioles mediante la apertura de estos últimos, aplicando, el **Protocolo de la Química Verde (12 principios de la Química Verde)**, así mismo realizar estudios computacionales de dichas moléculas.

³⁷ Stevens, J.; *Physical Sciences Reviews*, **2017**, 2, 7, 1-8.

Objetivos particulares

- Incidir adecuadamente en el **Protocolo de la Química Verde**
- Extraer hidroxiperezona y su angelato de las raíces de *Acourtia cordata*, empleando ultrasonido como fuente de energía alterna al tratamiento térmico convencional-mantilla de calentamiento.
- Obtener los oxiranos tanto de hidroxiperezona como de su angelato, utilizando como agente oxidante un peroxiácido generado *in situ* mediante la perhidrólisis de un éster, utilizando una lipasa.
- Obtener los dioles correspondientes de la apertura de los oxiranos previamente producidos, mediante la utilización de irradiación con microondas como energía de activación alterna al procedimiento clásico.
- Aislar, purificar y caracterizar los compuestos nuevos obtenidos mediante espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear.
- Obtener las estructuras energéticamente optimizadas tanto de la hidroxiperezona como de su angelato y los derivados sintetizados mediante un análisis conformacional *in silico* de estructuras obtenidas computacionalmente mediante con un método *ab initio*.

EXPERIMENTAL: MATERIALES Y MÉTODOS

Extracción de hidroxiperezona y su angelato

La hidroxiperezona y su angelato se obtuvieron de las raíces de la planta *Acourtia cordata*, recolectada en el mes de febrero de 2017 en el Parque Estatal Sierra de Guadalupe, municipio de Ecatepec de Morelos, Estado de México, coordenadas: N 19.6100, O 99.1036. La especie vegetal fue plenamente identificada por el Dr. Juan Nava Serrano de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional. Las raíces secas se trituraron y las extracciones se realizaron colocando en un matraz de balón de 500 mL, 50 g de raíz con 250 mL de *n*-hexano grado reactivo (Química Meyer®, México). Esta mezcla se irradió en un baño de ultrasonido a 42 ($\pm 6\%$) KHz (Branson® 1510) por 1 hora a 50°C. Se filtró el extracto y se redujo el volumen de disolvente hasta sequedad.

Posteriormente, el extracto se sometió a cromatografía en columna con gel de sílice (Merck® Kieselgel 60, tamaño de partícula 0.063 mm) utilizando como eluyente primero una mezcla de *n*-hexano/acetato de etilo 95/5 hasta llegar a una relación 80/20. Al respecto, se separaron como componentes principales al angelato de hidroxiperezona (aceite rojo), angelato de perezona (aceite amarillo), hidroxiperezona (sólido naranja cristalino) y a la perezona (sólido amarillo cristalino).



Figura 3: *Acourtia cordata* en su entorno natural

Obtención de oxiranos de hidroxiperezona y su angelato

En un matraz Erlenmeyer se colocaron 0.5 mmoles de la quinona correspondiente y se adicionaron 2 equivalentes (1 mmol, 94 mg) de hidroperóxido de urea (UHP), así mismo se adicionaron 10 mg de Nonozym-435® (lipasa B de *Candida antarctica* soportada en resina acrílica), se agregaron 5 ml de acetato de etilo anhidro y se colocó un agitador magnético, quedándose así la mezcla en reacción con agitación a temperatura ambiente.

Se siguieron las reacciones por cromatografía en capa fina, utilizando como eluyente mezclas de *n*-hexano y acetato de etilo: 70/30 para la reacción de epoxidación de hidroxiperezona y 80/20 para la reacción correspondiente del angelato de hidroxiperezona. Una vez que se dejó de observar materia prima, se filtró cuidadosamente la mezcla de reacción y se lavó ésta con salmuera tres veces, secando la fase orgánica con Na₂SO₄ anhidro. Acto seguido, se evaporó el disolvente a presión reducida hasta sequedad. Se purificaron los compuestos mediante cromatografía en capa preparativa en gel de sílice (Macherey-Nagel Kieselgel® G/UV254), con los mismos eluyentes indicados para el seguimiento de las reacciones.

Obtención de dioles por apertura de los oxiranos de hidroxiperezona y su angelato

En un matraz de bola de 100 mL se colocaron 0.25 mmoles del oxirano correspondiente y se agregaron 10 ml de agua destilada más 1 mL de ácido acético glacial; se colocó un agitador magnético y se colocó el matraz con la mezcla de reacción en un reactor de microondas (CEM® Discover), irradiando a una potencia de 150 W por 10 minutos, alcanzando una temperatura de sobrecalentamiento de 105 °C. Se verificó por cromatografía en capa fina (*n*-hexano/acetato de etilo, 60/40 para la reacción del producto de hidroxiperezona y 70/30 para la del angelato de hidroxiperezona).

Posteriormente, el producto se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera tres veces, secando la fase orgánica con Na₂SO₄, finalmente se evaporó el disolvente a sequedad. Acto seguido, se purificaron los compuestos mediante cromatografía en capa preparativa en gel de sílice (Macherey-Nagel Kieselgel® G/UV254), empleando los mismos sistemas de elución indicados para el seguimiento de las reacciones.

Identificación y caracterización espectroscópica de productos

Los puntos de fusión (°C) fueron determinados en un aparato Fisher Jones, número de serie 810N0220, y no están corregidos. Los espectros de masas fueron obtenidos en un equipo de cromatografía de líquidos de alto desempeño modelo 1260 Infinity II, acoplado a un espectrómetro de masas con ionización por medio de electrospray, con sector analítico de tiempo de vuelo modelo 6230 TOF LC/MS; ambos de marca Agilent Technologies® y localizados en el Laboratorio Nacional en Salud de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala, de la Universidad Nacional Autónoma de México. Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C fueron obtenidos en un espectrómetro Varian Mercury® 300 (¹H 300.08 MHz, ¹³C 75.46 MHz) en CDCl₃ a temperatura ambiente con tetrametilsilano (TMS) como referencia interna, los desplazamientos químicos (δ) están dados en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz.

Optimización *in silico* de estructuras

Se dibujaron las estructuras de cada compuesto en GaussView 5.0® y se optimizaron utilizando Gaussian09®, con el apoyo computacional de la supercomputadora Miztli, cuyo acceso fue facilitado por la Dirección General de Tecnologías de la Información y Cómputo (DGTIC) de la UNAM. Se utilizó el nivel de teoría híbrido B3LYP y con un conjunto base 6-311++g(d,p) con optimización de frecuencia. Así, se determinaron y seleccionaron los conformeros de menor energía.

RESULTADOS Y DISCUSION

Extracción de hidroxiperezona y su angelato

De las raíces de *Acourtia cordata* (500 g), se hicieron extractos con *n*-hexano empleando como método de activación ultrasonido; al respecto del extracto obtenido, después de un apropiado proceso cromatográfico se separaron: hidroxiperezona (6 g, 1.2%) y su correspondiente éster angélico (15 g, 3%), así como perezona (3.5 g, 0.7%) y su respectivo éster angélico (4.5 g, 0.9%); los porcentajes informados son con respecto a la masa seca del material vegetal.

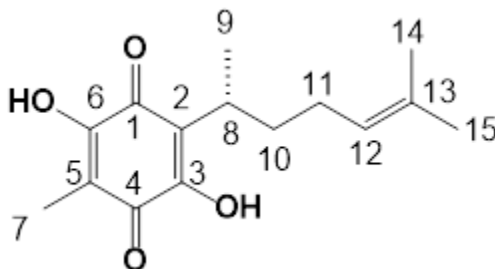


Figura 4: Regio-asignaciones de la hidroxiperezona

II; Hidroxiperezona; ((*R*)-2-(1,5-dimetil-4-hexenil)-3,6-dihidroxi-5-metil-*p*-benzoquinona).– Sólido rojo cobrizo, $R_f = 0.33$ (*n*-Hex/AcOEt 80/20), $pf = 149 \pm 1^\circ\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.20 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-9), 1.53 (s, 3H, H-15), 1.58 (m, 1H, H-10S), 1.65 (s, 3H, H-14), 1.79 (m, 1H, H-10R), 1.88 (m, 2H, H-11), 1.94 (s, 3H, H-7), 3.03 (m, 1H, H-8), 5.06 (ddd, $J = 7.1, 5.9, 1.2$ Hz, 1H, H-12), 7.72 (s, 2H, OH); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 7.4 (C-9), 17.6 (C-14), 18.3 (C-7), 25.7 (C-15), 26.6 (C-11), 29.2 (C-8), 34.1 (C-10), 111.2 (C-5), 119.2 (C-2), 124.4 (C-12), 131.6 (C-13), 169.0 (C-1, C-3, C-4, C-6). ESI-HRMS: masa exacta para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 265.1434, valor preciso correspondiente: 265.1469, error: 13.20 ppm, insaturaciones: 6.

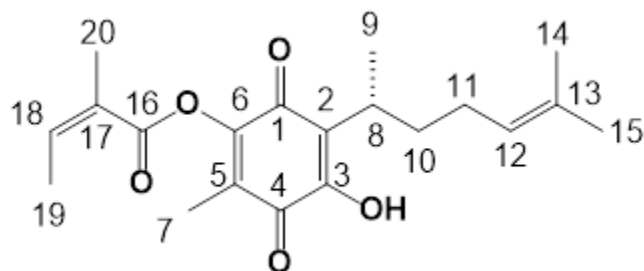


Figura 5: Regio-asignaciones del angelato de Hidroxiperezona

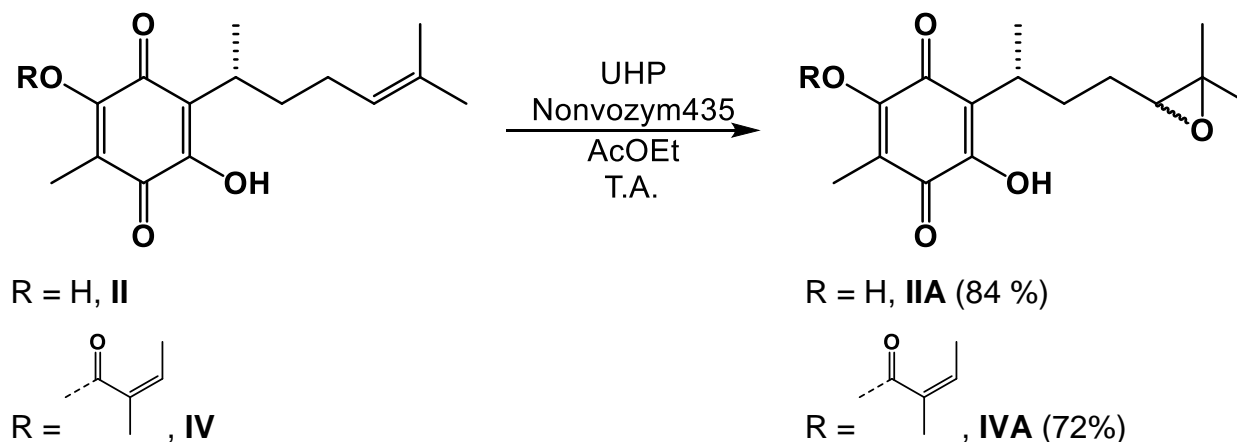
Se sospechó inicialmente que el producto era un éster desconocido de alguna quinona reportada en las especies del género *Acourtia*,³⁸ y según las características mostradas por este producto, se decidió realizar una hidrólisis básica. Se obtuvo un sólido rojo cobrizo que fue plenamente identificado como hidroxiperezona, mientras que la confirmación del residuo de ácido carboxílico se logró mediante técnicas espectroscópicas.

IV; Angelato de hidroxiperezona; ((R)-2-(1,5-dimetil-4-hexenil)-3-hidroxi-5-metil-6-(Z)-2-metilbut-2-enoiloxi)-p-benzoquinona).— Aceite rojo, $R_f = 0.45$ (*n*-Hex/AcOEt 80/20). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-9), 1.53 (s, 3H, H-15), 1.57 (m, 2H, H-10), 1.64 (s, 3H, H-14), 1.76 (m, 2H, H-11), dos señales traslapadas en: 1.90 (m, 3H, H-19) y 1.94 (s, 3H, H-7), 2.04 (m, 3H, H-20), 3.04 (m, 1H, H-8), 5.02 (ddd, $J = 7.0$, 5.9, 1.3 Hz, 1H, H-12), 6.02 (ddt, $J = 7.2$, 1.5, 1.3 Hz, 1H, H-18), 7.14 (s, 1H, OH); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 8.0 (C-9), 16.0 (C-19), 17.7 (C-14), 18.3 (C-7), 20.4 (C-20), 25.8 (C-15), 26.7 (C-11), 29.6 (C-8), 34.1 (C-10), 115.3 (C-5), 1117.8 (C-2), 126.0 (C-17), 124.5 (C-12), 132.2 (C-13), 142.8 (C-18), 164.8 (C-3), 170.0 (C-16), 180.0 (C-6), 180.5 (C-1), 184.0 (C-4). ESI-HRMS: masa exacta para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_5$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 347.1853, valor preciso correspondiente: 347.1890, error: 10.65 ppm, insaturaciones: 8.

El acercamiento verde en la extracción es mediano, puesto que un punto muy en contra de esto es que el disolvente utilizado para la extracción fue el *n*-hexano, el cual se considera como no verde debido a que es inflamable, medianamente tóxico y no es renovable ya que proviene de la destilación del petróleo. Contrasta con este hecho que la extracción se realizó con ondas mecánicas de ultrasonido como energía de activación, lo cual incide directamente en el **principio número 6 del Protocolo de la Química Verde**, al haber un ahorro en tiempo y energía.

³⁸ Joseph-Nathan, P.; González, M. P.; Rodríguez, V. M. *Phytochemistry*, **1972**, 11(5), 1803-1808

Obtención de oxiranos de hidroxiperezona y su angelato



IIA; 12,13-Epóxido de hidroxiperezona; (2-((1R)-1,6-Dimetil-(2RS)-2,3-epoxi-hexanil)-3,6-dihidroxi-5-metil-p-benzoquinona).- Sólido naranja amorfo, $R_f = 0.25$ (*n*-Hex/AcOEt 70/30), $pf = 128 \pm 1^\circ\text{C}$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (d, $J = 9.8$ Hz, 3H, H-9), 1.25 (s, 3H, H-15), 1.30 (s, 3H, H-14), 1.50 (m, 2H, H-10), 1.73 (m, 2H, H-11), 1.94 (s, 3H, H-7), 2.71 (s, 1H, H-12), 3.08 (m, 1H, H-8), 7.81 (s, 2H, OH); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 15.0 (C-9), 17.9 (C-14), 18.7 (C-7), 26.0 (C-15), 26.7 (C-11), 28.9 (C-8), 34.2 (C-10), 58.0 (C-13), 66.0 (C-12), 123.8 (C-5), 125.0 (C-2), 141.8 (C-3), 153.7 (C-6), 184.4 (C-1), 188.1 (C-4). ESI-HRMS: masa exacta para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_5$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 281.1384, valor preciso correspondiente: 281.1399, error: 5.33 ppm, insaturaciones: 6.

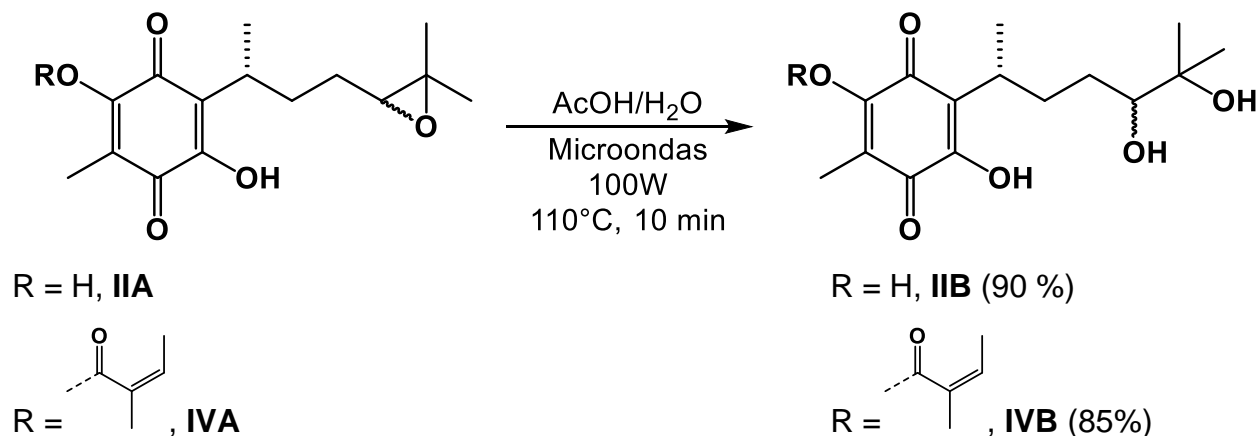
IVA; 12,13-Epóxido del angelato de hidroxiperezona; (2-((1R)-1,6-Dimetil-(2RS)-2,3-epoxi-hexanil)-3-hidroxi-5-metil-6-((Z)-2-metilbut-2-enoiloxi)-p-benzoquinona).- Aceite rojo, $R_f = 0.52$ (*n*-Hex/AcOEt 80/20). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-9), 1.53 (s, 3H, H-15), 1.57 (m, 2H, H-10), 1.64 (s, 3H, H-14), 1.76 (m, 2H, H-11), 1.91 (m, 3H, H-19) y 1.99 (s, 3H, H-7), 2.04 (m, 3H, H-20), 2.69 (s, 1H, H-12), 3.04 (m, 1H, H-8), 6.02 (ddt, $J = 7.2, 1.5, 1.3$ Hz, 1H, H-18), 7.14 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14.4 (C-9), 16.0 (C-19), 17.6 (C-14), 18.6 (C-7), 20.4 (C-20), 22.4 (C-15), 26.4 (C-11), 26.4 (C-8), 34.1 (C-10), 57.1 (C-13), 64.8 (C-12), 124.0 (C-5), 124.3 (C-2), 126.8 (C-17), 142.6 (C-18), 165.8 (C-3), 170.2 (C-16), 178.2 (C-6), 180.5 (C-1), 183.9 (C-4). ESI-HRMS, masa exacta para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_6$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 363.1802, valor preciso correspondiente: 363.1815, error: 3.58 ppm, insaturaciones: 8

Como se puede observar, los oxiranos son obtenidos como mezcla diastereomérica. Esto ocurre debido a que el agente oxidante (ácido peroxiacético) no es quiral, esto es, la reacción no es estereoselectiva. Sin embargo, la metodología realizada representa un buen prospecto de acercamiento verde, puesto que el medio de reacción, el acetato de etilo, es considerado un disolvente relativamente amigable con el ambiente,³⁹ además de que las condiciones de reacción son muy suaves, pues se trabajó a temperatura y presión ambiente y adicionalmente, se utilizó un catalizador (Novozym 435®). Cabe señalar que los residuos producidos en este caso, son agua, ácido acético y urea, todos inocuos. En el caso de esta reacción, situándola dentro del **Protocolo de la Química Verde**, se logró incidir en los principios:

- **1:** Se previnieron residuos nocivos
- **3:** Se logró una síntesis segura al evitar el uso de condiciones drásticas de reacción y de reactivos metálicos, los cuales son potencialmente nocivos
- **5:** El acetato de etilo como disolvente es considerado verde,³⁹ así mismo el agente oxidante (complejo urea-peróxido) representa un riesgo nulo en su almacenaje y manipulación
- **6:** La reacción se llevó a cabo en condiciones de temperatura y presión ambiente
- **7:** El uso de una fuente natural para el sustrato de las reacciones, así como de una enzima como catalizador
- **8:** No se utilizaron grupos protectores, puesto que la reacción es regioselectiva y se da exclusivamente en la insaturación de la cadena lateral y no en la quinona
- **9:** El uso de catálisis enzimática
- **10:** Los residuos son biodegradables
- **12:** El proceso globalmente hablando es seguro y se evitaron riesgos

³⁹ Capello, C.; Fischer, U.; Hungerbühler, K. *Green Chem.*, **2007**, 9, 927-934.

Obtención de dioles por apertura de los oxiranos de hidroxiperezona y su angelato



IIB; 2-(1R, 4RS)-4,5-Dihidroxi-1,5-dimetilhexil)-3,6-dihidroxi-5-metil-p-benzoquinona).

Aceite naranja, $R_f = 0.33$ (*n*-Hex/AcOEt 70/30). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-9), 1.25 (s, 3H, H-15), 1.35 (s, 3H, H-14), 1.55 (m, 2H, H-10), 1.75 (m, 2H, H-11), 1.96 (s, 3H, H-7), 2.74 (s, 1H, H-12), 3.07 (m, 1H, H-8), 7.83 (s, 2H, OH); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 7.6 (C-9), 18.3 (C-14), 19.0 (C-7), 24.7 (C-15), 28.0 (C-11), 30.0 (C-8), 31.2 (C-10), 58.9 (C-13), 65.0 (C-12), 114.6 (C-5), 119.9 (C-2), 169.0 (C-1, C-3, C-4, C-6). ESI-HRMS: masa exacta para $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_6$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 299.1489, valor preciso correspondiente: 299.1466, error: 7.69 ppm, insaturaciones: 5

IVB; 2-(1R,4RS)-4,5-Dihidroxi-1,5-dimetilhexil)-3-hidroxi-5-metil-6-((Z)-2-metilbut-2-enoiloxi)-p-benzoquinona).

Aceite rojo, $R_f = 0.31$ (*n*-Hex/AcOEt 80/20). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-9), 1.55 (s, 3H, H-15), 1.59 (m, 2H, H-10), 1.63 (s, 3H, H-14), 1.79 (m, 2H, H-11), 1.91 (m, 3H, H-19), 1.96 (s, 3H, H-7), 2.08 (m, 3H, H-20), 2.76 (s, 1H, H-12), 3.06 (m, 1H, H-8), 6.01 (ddt, $J = 7.1, 1.4, 1.3$ Hz, 1H, H-18), 7.15 (s, 1H, OH); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 15.3 (C-9), 16.0 (C-19), 17.9 (C-14), 18.6 (C-7), 20.9 (C-20), 22.0 (C-15), 26.1 (C-11), 26.7 (C-8), 34.9 (C-10), 59.2 (C-13), 65.0 (C-12), 124.2 (C-5), 125.0 (C-2), 125.7 (C-17), 141.5 (C-18), 165.5 (C-3), 171.3 (C-16), 176.9 (C-6), 181.3 (C-1), 184.6 (C-4). ESI-HRMS: masa exacta para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_6$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 363.1802, valor preciso correspondiente: 363.1815, error: 3.58 ppm, insaturaciones: 7

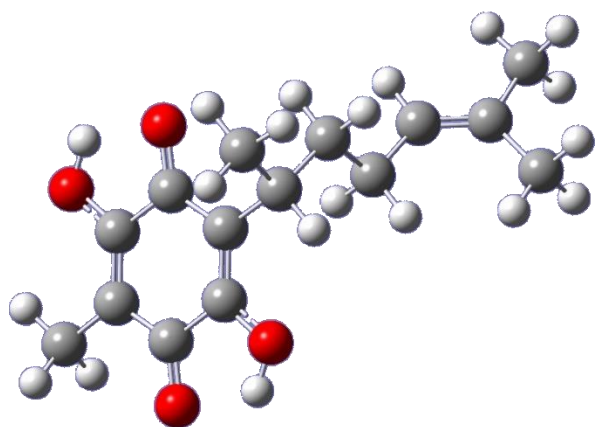
Es de destacar que, en la obtención de los dioles, producto de la apertura de los oxiranos de la etapa anterior, el proceso en general conlleva un excelente acercamiento verde. Se enumeran a continuación los principios del **Protocolo de la Química Verde**, en los que se logró incidir:

- **1:** Se previnieron residuos nocivos
- **2:** La incorporación de un átomo y dos de hidrógeno al producto final implican la adición de una molécula de agua por cada molécula de sustrato, por lo que la economía atómica es alta, tomando en cuenta que el ácido acético utilizado se encuentra en cantidades catalíticas
- **3:** Se logró una síntesis segura al evitar el uso de condiciones drásticas de reacción y de reactivos peligrosos al utilizar irradiación de microondas como fuente de energía de activación y agua acidulada como medio de reacción
- **5:** El agua es un disolvente seguro
- **6:** La reacción se llevó a cabo mediante el empleo de microondas como energía de activación, acortando el tiempo de reacción, lo que hace que haya un menor consumo energético
- **9:** El uso de ácido acético como catalizador, el cual es biodegradable
- **10:** Los residuos en general son biodegradables
- **12:** El proceso globalmente hablando es seguro y se evitaron riesgos

Optimización *in silico* de estructuras

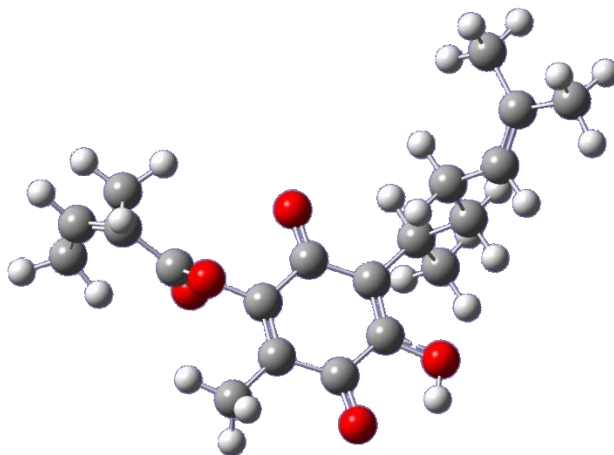
Después de un análisis conformacional de cada uno de los sistemas químicos de este trabajo, se determinaron las estructuras optimizadas de los productos naturales (**II** y **IV**), así como de sus respectivos derivados (**IIA-B** y **IVA-B**). Cabe destacar que se trabajaron también los diasterómeros, de los epóxidos de hidroxiperezona y de su angelato, así como los diasterómeros correspondientes de los dioles productos de la apertura, puesto que los productos se obtuvieron como mezcla diasteromérica.

Serie-Hidroxiperezona

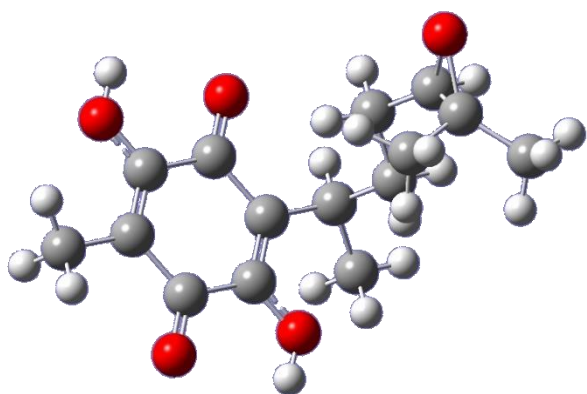


II

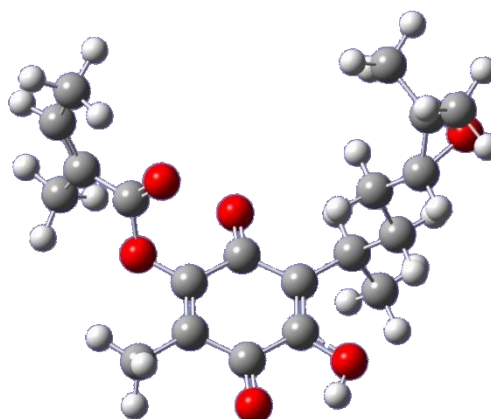
Serie-Angelato de hidroxiperezona



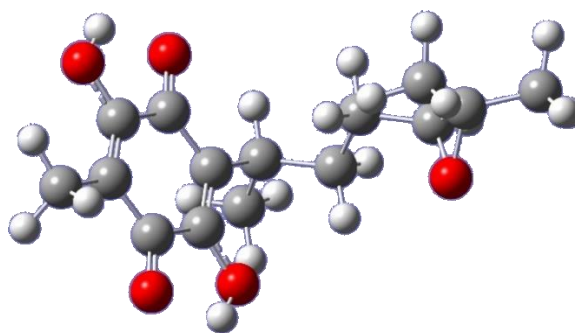
IV



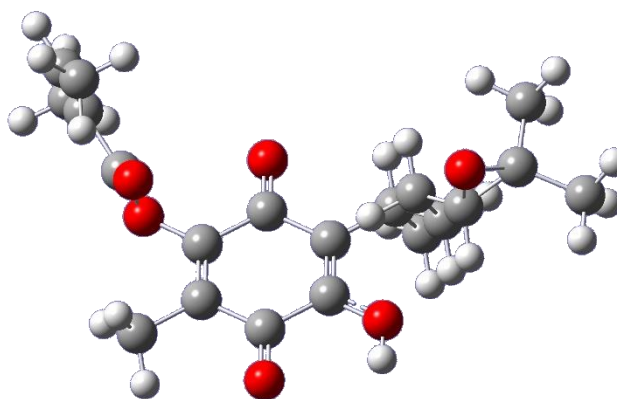
IIA (R,R)



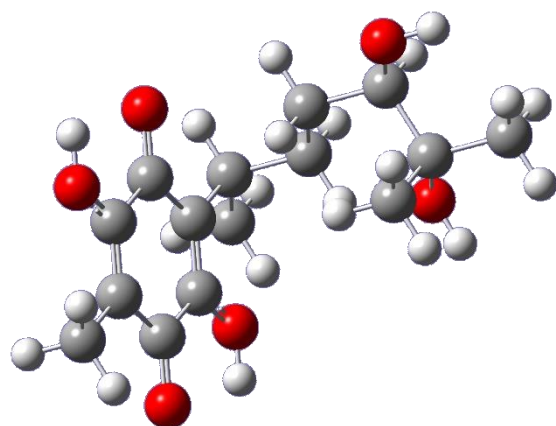
IVA (R,R)



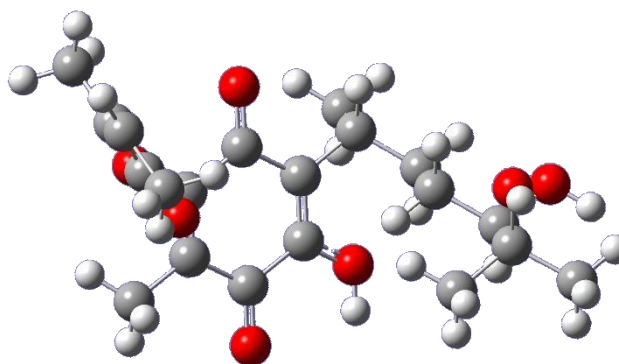
IIA (R,S)



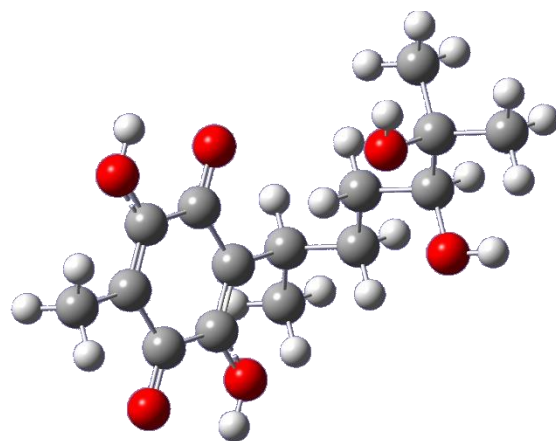
IVA (R,S)



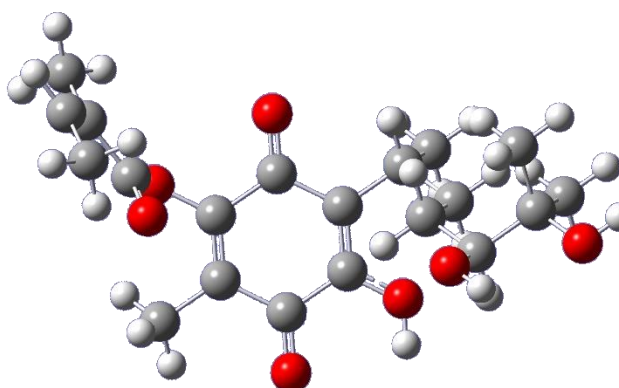
IIB (R,R)



IVB (R,R)



IIB (R,S)



IVB (R,S)

Las estructuras químicas de este trabajo, fueron optimizadas al mismo nivel de teoría, con la finalidad de compararlas con algunas moléculas análogas. La justificación principal de este trabajo reside en la actividad anti Poli ADP ribosa polimerasa (PARP1) que exhiben tanto la perezona,⁴⁰ la hidroxiperezona y el angelato de esta última, la cual se esperaría que esté e mayor o menor grado, presente en nuevos derivados de éstas.

El haber analizado la actividad anti PARP1 a nivel teórico (docking), es de suma importancia ya que estos compuestos podrían presentar una alternativa en las terapias antitumorales. Esto implica que la replicación celular neoplásica se ve frenada o ralentizada al inducir apoptosis en células afectadas, eliminando así potencialmente una diversidad de tumores y su propagación o metástasis, dado más esperanza de vida a los pacientes que sufren diversos tipos de cáncer.

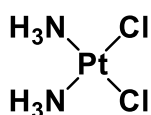
⁴⁰ Hernández-Rodríguez M.; Mendoza Sánchez, P. I.; Macías Pérez, M. E.; Rosales Cruz, E.; Mera Jiménez, E.; Nicolás Vázquez, M. I.; Miranda Ruvalcaba, R. *Arch. Biochem. and Biophys.*, **2019**, en imprenta, disponible en línea desde el 4 de mayo de 2019.

CONCLUSIONES

En el presente trabajo de investigación se lograron cumplir los objetivos del mismo, al extraer hidroxiperezona (**II**) y su angelato (**IV**) de las raíces de *Acourtia cordata* mediante el empleo de ondas mecánicas de ultrasonido como energía de activación, lo cual representa una alternativa a los métodos clásicos de extracción que utilizan energía térmica. A su vez, fue posible la epoxidación de la insaturación en la posición 12 de **II** y **IV** para producir oxiranos, oxidación que se realizó por medio de la reacción de Prileschajew utilizando un peroxiácido, producto de la perhidrólisis del acetato de etilo mediada por una lipasa como Novozym 435® en presencia de peróxido de hidrógeno y urea, que se llevó a cabo en condiciones de temperatura y presión ambientales, lo cual resulta ventajoso si se compara con las metodologías tradicionales. También, cabe señalar que la apertura de estos oxiranos se logró utilizando a las microondas como fuente de activación alterna y con catálisis ácida, utilizando como disolvente al agua. Por otra parte, en la parte computacional, las estructuras optimizadas de las moléculas trabajadas funcionarán como modelos para posteriores trabajos, puesto que estas también pueden servir como punto de partida para obtener compuestos nuevos con posible actividad biológica de interés, los cuales se estudiarán tanto experimentalmente como a nivel computacional. En todas estas metodologías utilizadas se lograron una serie de acercamientos verdes, por lo que esta propuesta de trabajo se puede incluir dentro del ámbito de la **Química Verde**, como una vía a la sostenibilidad.

PROSPECTIVAS

Si bien el objetivo principal se define como la obtención de oxiranos de la hidroxiperezona y su angelato, mediante la epoxidación de la cadena lateral y la posterior apertura nucleofílica de dicho oxirano, se pretende a futuro explotar una parte de la amplia gama de productos que serán obtenidos a partir de dichos dioles. Algunos ejemplos pueden ser formar complejos metálicos de estos dioles con iones metálicos de interés biológico como por ejemplo platino, para obtener productos análogos al cisplatino (mostrado a continuación) para el tratamiento de diversos cánceres.⁴¹



Estos análogos han logrado minimizar los efectos secundarios del cisplatino, y dentro de esta familia se localizan compuestos que son complejos de carboxilatos, aminas y alcoholes, que inducen la isomería *cis* de estos complejos, y dado que los compuestos derivados de la hidroxiperezona y su angelato obtenidos en el presente trabajo son dioles vecinales, la isomería *cis* estaría presente en los complejos de platino propuestos a obtenerse. Hay una buena posibilidad de que los complejos derivados de quinonas sesquiterpénicas puedan potenciar los efectos del cisplatino, como ya se ha demostrado por ejemplo con la curcumina, otro producto natural.⁴²

⁴¹ Oun, R.; Moussa, Y.E.; Wheate, N.J.; *Dalton Transactions*. **2018**,47 (19): 6645–6653.

⁴² Sun, C. Y.; Zhang, Q. Y.; Zheng, G. J.; Feng, B.; *Biomedicine & Pharmacotherapy*. **2019**, 110, 518-527.